

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6804442号
(P6804442)

(45) 発行日 令和2年12月23日 (2020. 12. 23)

(24) 登録日 令和2年12月4日 (2020. 12. 4)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 K 7/54 (2006. 01)
A 6 1 K 38/12 (2006. 01)
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)
A 6 1 P 37/04 (2006. 01)
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

C O 7 K 7/54 Z N A
 A 6 1 K 38/12
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 37/04
 A 6 1 P 35/00

請求項の数 44 (全 588 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-525949 (P2017-525949)
 (86) (22) 出願日 平成27年11月12日 (2015. 11. 12)
 (65) 公表番号 特表2017-538682 (P2017-538682A)
 (43) 公表日 平成29年12月28日 (2017. 12. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/060265
 (87) 国際公開番号 W02016/077518
 (87) 国際公開日 平成28年5月19日 (2016. 5. 19)
 審査請求日 平成30年10月2日 (2018. 10. 2)
 (31) 優先権主張番号 62/079, 944
 (32) 優先日 平成26年11月14日 (2014. 11. 14)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/111, 388
 (32) 優先日 平成27年2月3日 (2015. 2. 3)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
 B C O M P A N Y
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ
 ー州 プリンストン、ルート206アンド
 ・プロビンス・ライン・ロード
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

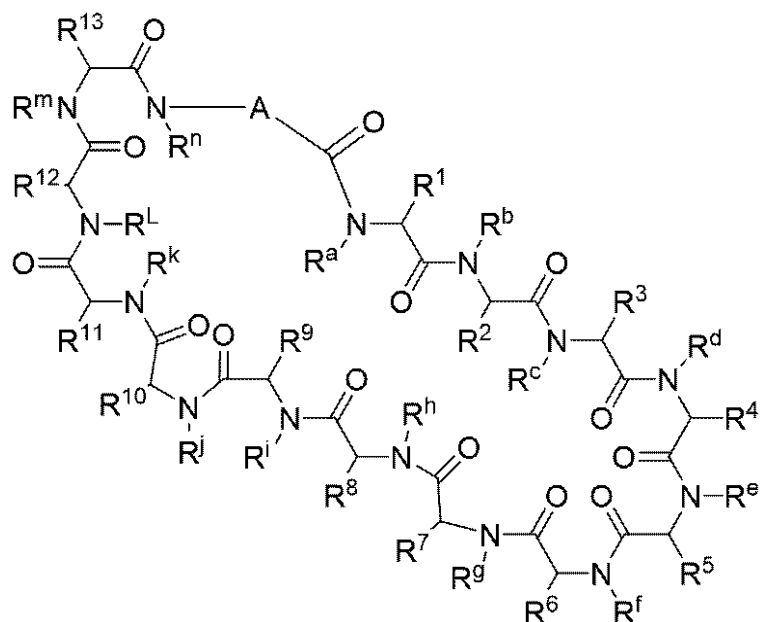
(54) 【発明の名称】 免疫修飾因子として有用な大環状ペプチド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

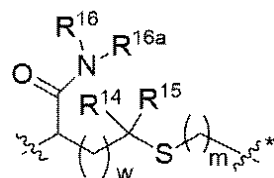
【化 1】



10

[式中、Aは、

【化 2】



であり、

【化 3】



30

は、カルボニル基との結合点を表し、

【化 4】



は、窒素原子との結合点を表し；

mは、1であり；

wは、0であり；

R¹⁴ および R¹⁵ は、水素であり；R^{16a} は、水素であり；R¹⁶ は、—CH₂ C (O) NHCH (R¹⁷) C (O) NH₂、—CH₂ C (O) NHCH (R¹⁷) C (O) NHCH (R^{17a}) C (O) NH₂、

および

—CH₂ C (O) NHCH (R¹⁷) CO₂Hから選択され；

ここで：

Xは、

—(CH₂)₂ CH (CO₂H) NHC (O) (CH₂)_p；—(CH₂ CH₂ O)_q、および—(CH₂ CH₂ O)_q CH₂ CH₂ NHC (O) CH₂ CH₂ CH (CO₂H) NH

50

$C(O) \text{---} (CH_2)_p$

から選択され；

q は 3、4、5、6、7、8、9、10 または 11 であり；

p は 14、15 または 16 であり；

各 R^{17a} は、水素および $-CH_2CO_2H$ から独立して選択され、

各 R^{17} は、 $-(CH_2)_z$ トリアゾリル- $X-R^{35}$ であり、 z は 1 であり、 R^{35} は、 $-CO_2H$ および CH_3 から選択され；

R^c 、 R^f 、 R^h 、 R^i 、 R^m および R^n は、水素であり；

R^a 、 R^e および R^j は、水素であり；

R^b 、 R^k および R^l は、メチルであり；

R^1 は、フェニル C_1-C_3 アルキルであって、当該フェニル部分が適宜ヒドロキシ、ハロまたはメトキシで置換されていてもよく；

R^2 は、 C_1-C_7 アルキルであり；

R^3 は、アミド C_1-C_3 アルキルまたはカルボキシ C_1-C_3 アルキルであり；

R^4 および R^d は、これらが結合する原子と一緒に、ピロリジン環を形成し；

R^5 は、イミダゾリル C_1-C_3 アルキル、アミノ C_1-C_3 アルキルおよびアミノブチルから選択され；

R^6 は、アミド C_1-C_3 アルキル、アミノ C_1-C_3 アルキル、アミノブチルおよび C_1-C_7 アルキルから選択され；

R^7 および R^g は、これらが結合する原子と一緒に、適宜ヒドロキシで置換されていてもよいピロリジン環を形成し；

R^8 および R^{10} は、適宜カルボキシ C_1-C_3 アルキルで置換されていてもよいインドリル C_1-C_3 アルキルであり；

R^9 は、ヒドロキシ C_1-C_3 アルキルまたはアミノ C_1-C_3 アルキルであり；

R^{11} は、 C_1-C_7 アルキルであり；

R^{12} は、 C_1-C_7 アルキルであり；

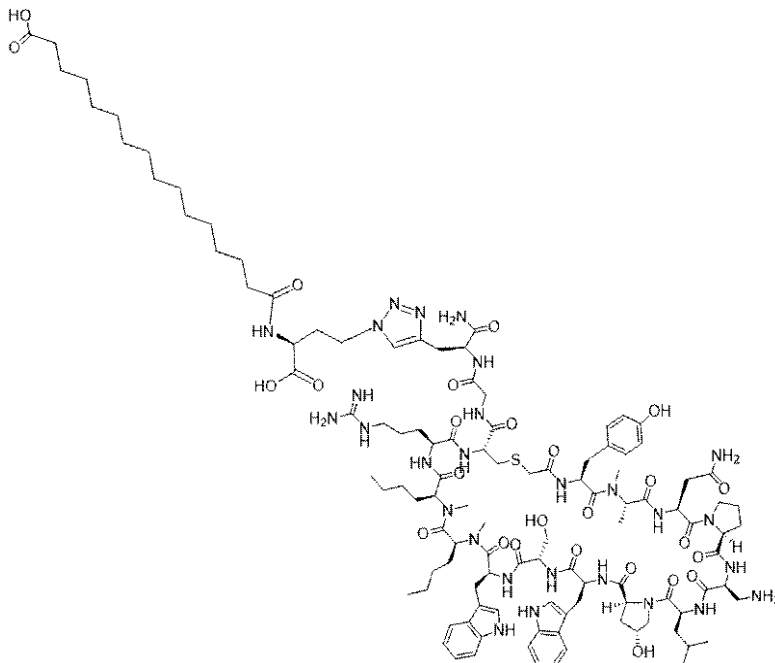
R^{13} は、 C_1-C_7 アルキル、カルボキシ C_1-C_3 アルキルおよび $-(CH_2)_3NHCH(NH)NH_2$ から選択される]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

式：

【化 5】

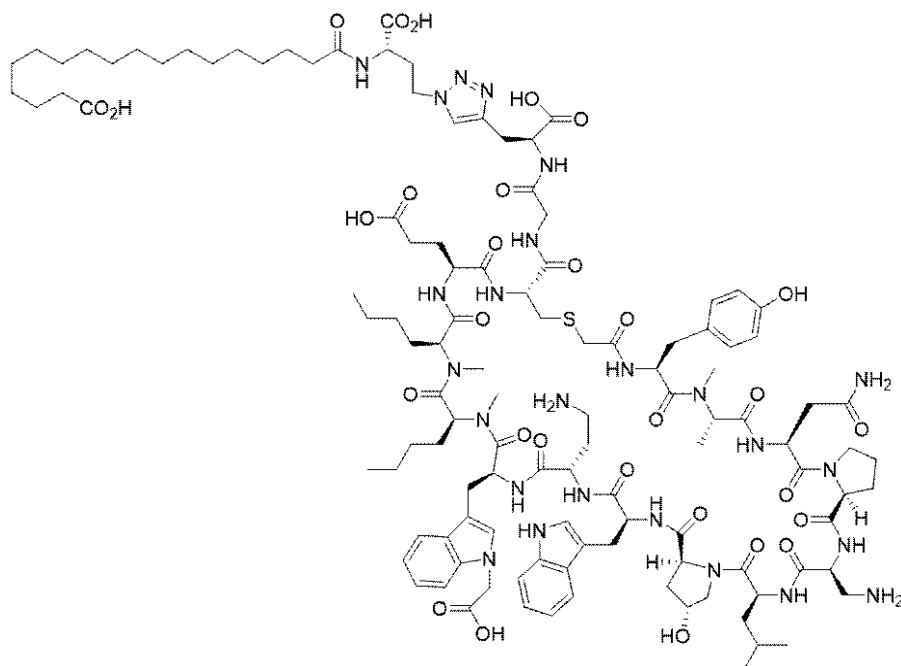


で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

式：

【化 6】



10

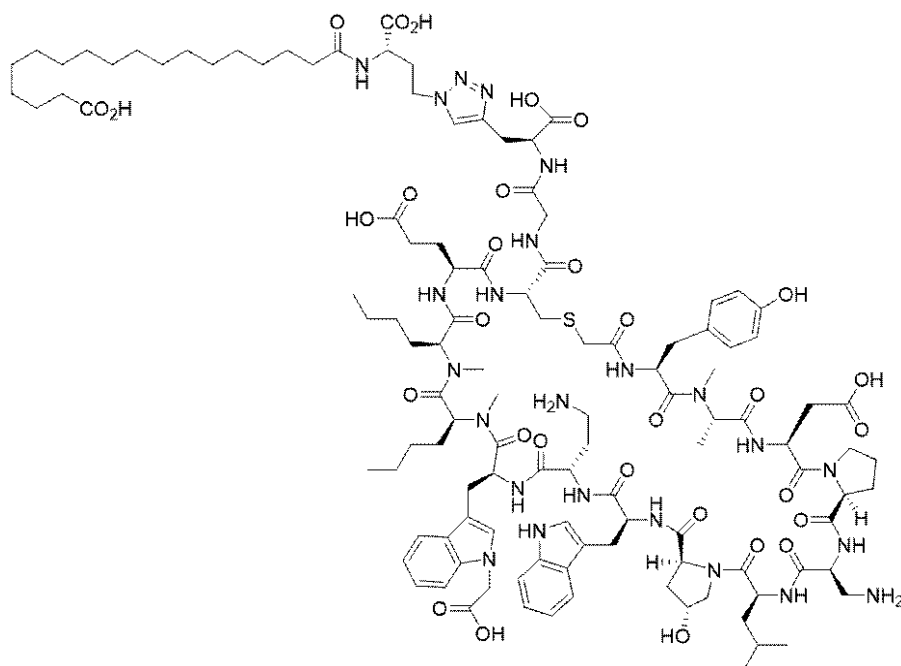
20

で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

式：

【化 7】



30

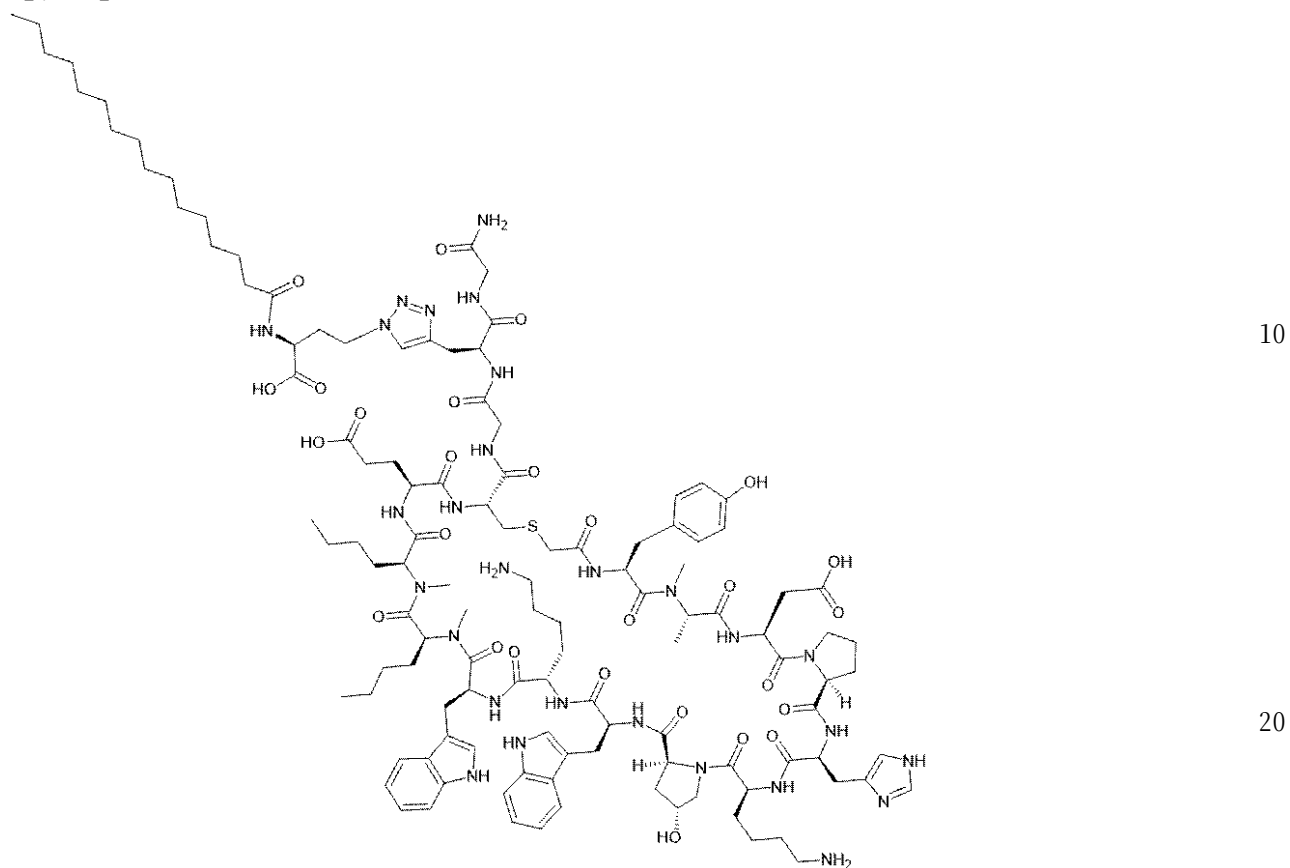
40

で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

式：

【化 8】

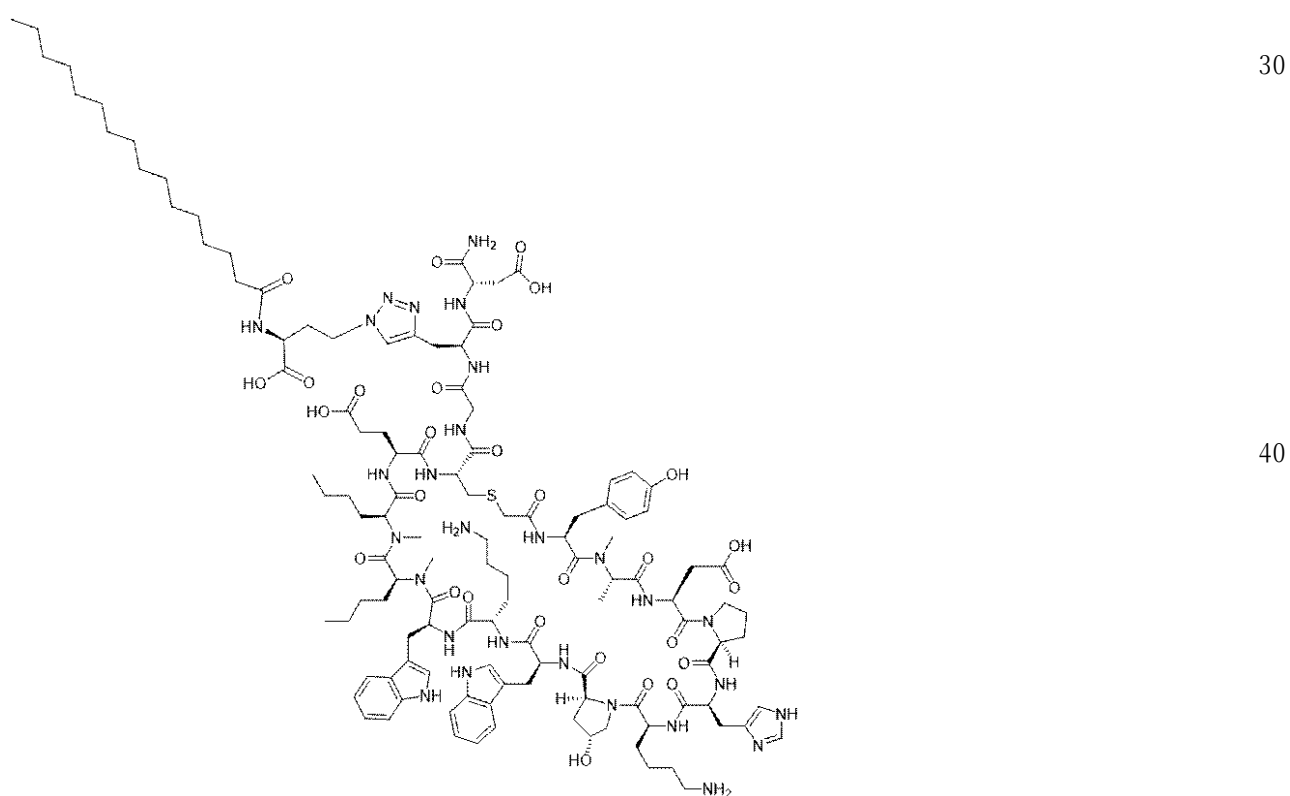


で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

式：

【化 9】

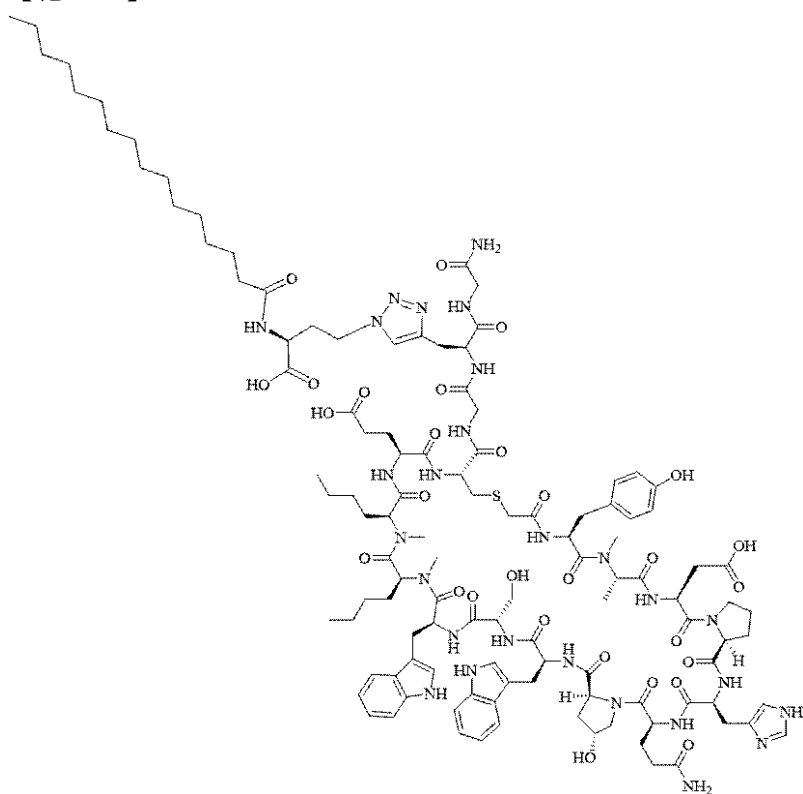


で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

式：

【化 10】



10

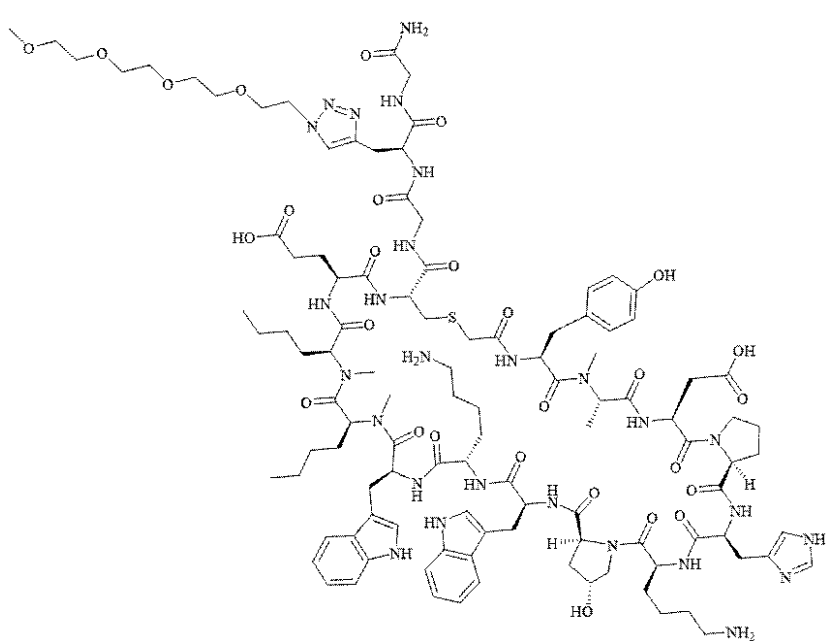
20

で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

式：

【化 11】



30

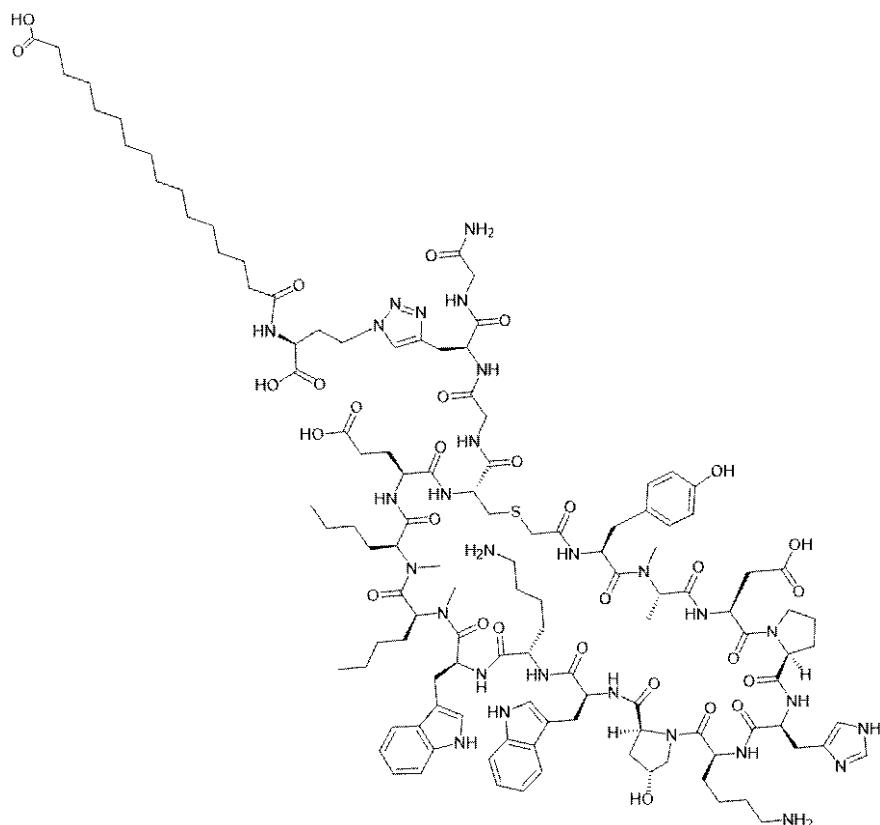
40

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

式：

【化 1 2】

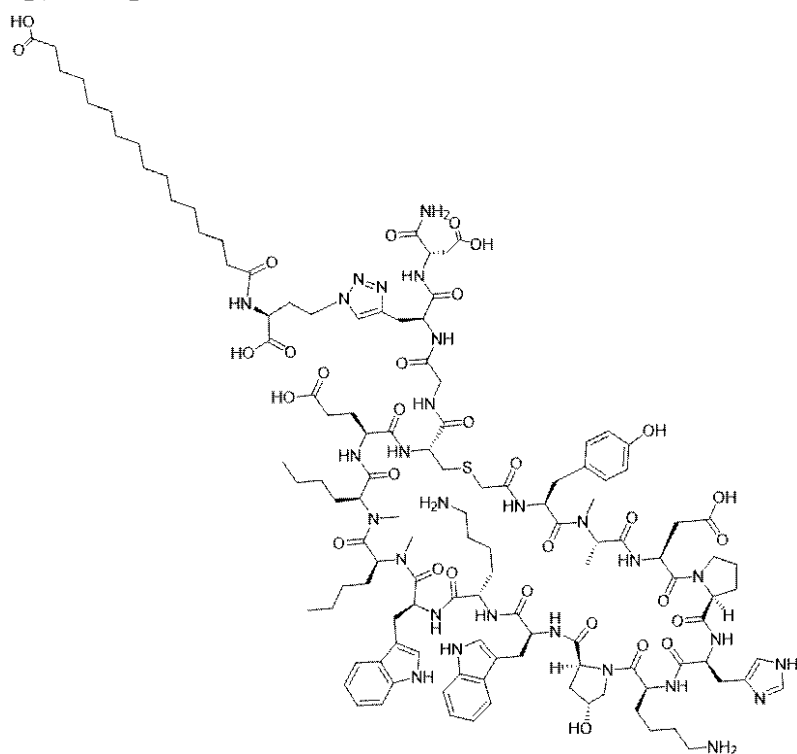


で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 0】

式：

【化 1 3】

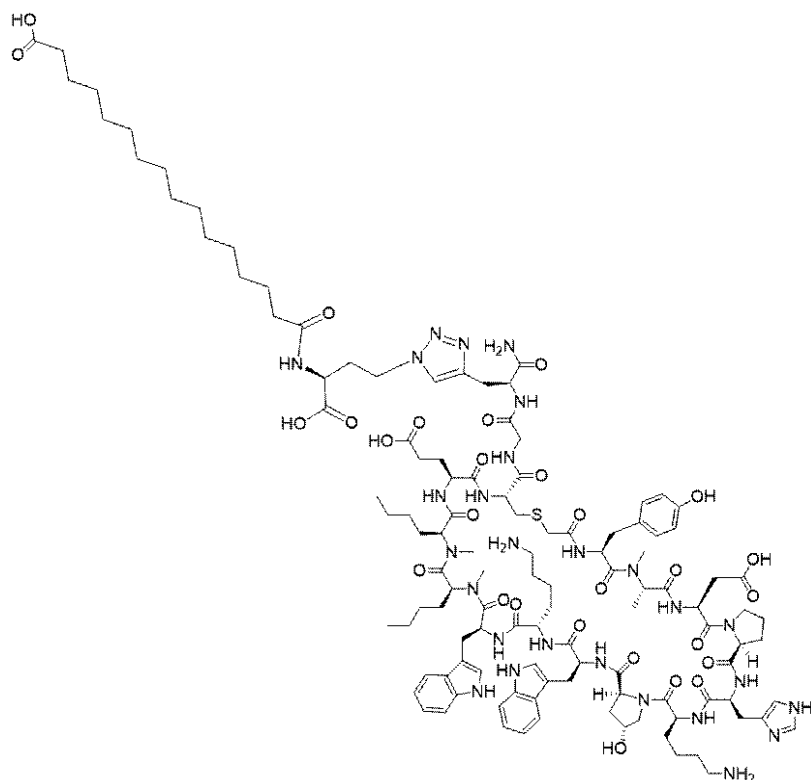


で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 1】

式：

【化 1 4】



10

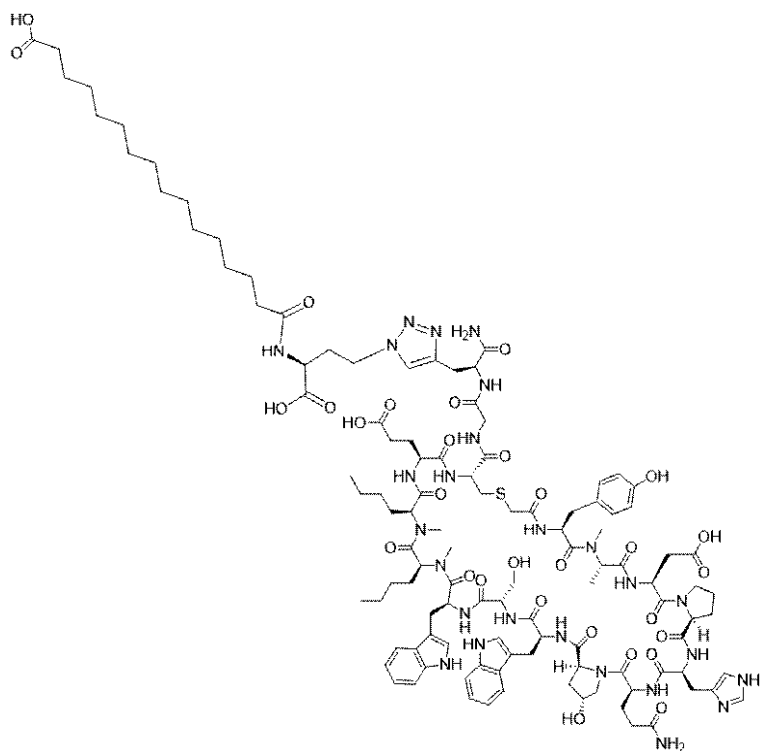
20

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 2】

式：

【化 1 5】



30

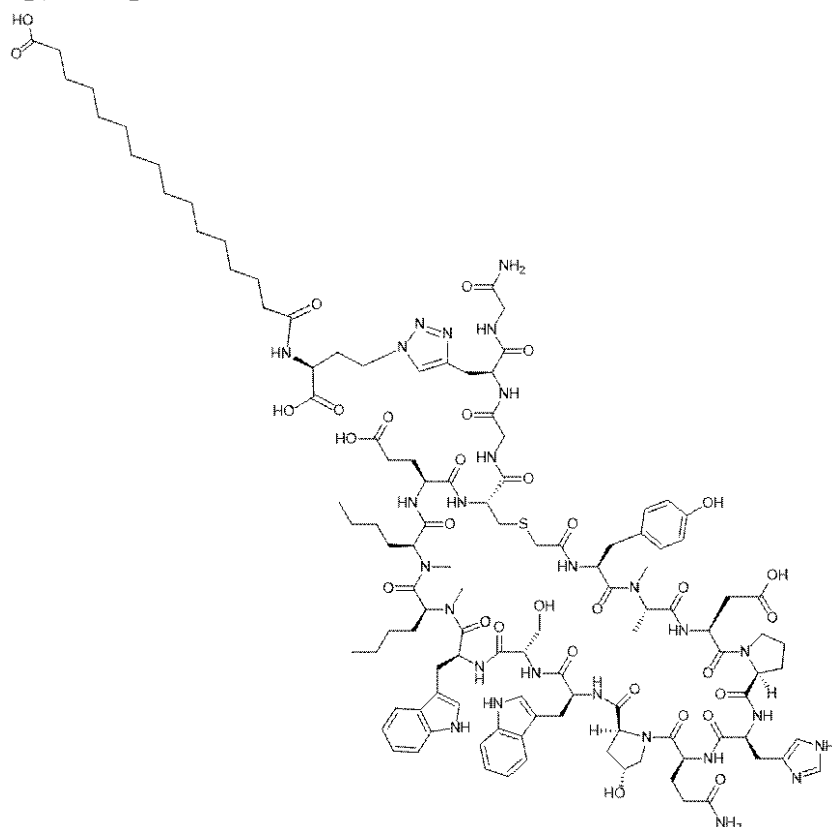
40

で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 3】

式：

【化 1 6】



10

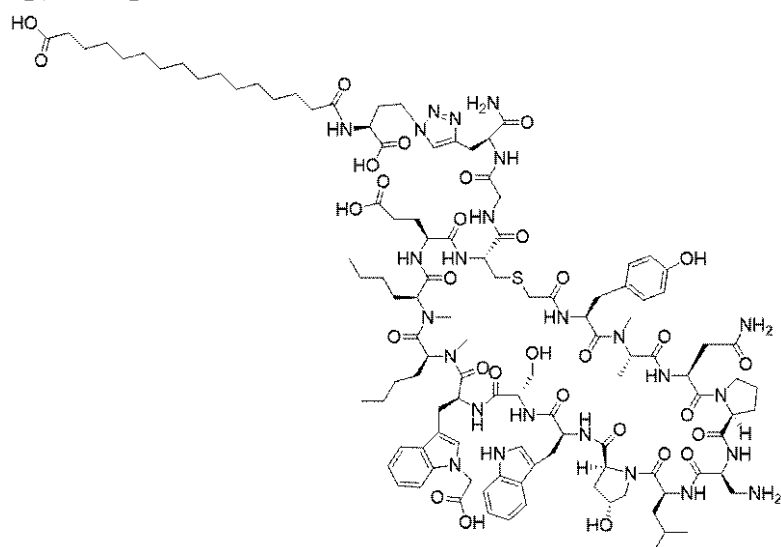
20

で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 4】

式：

【化 1 7】



30

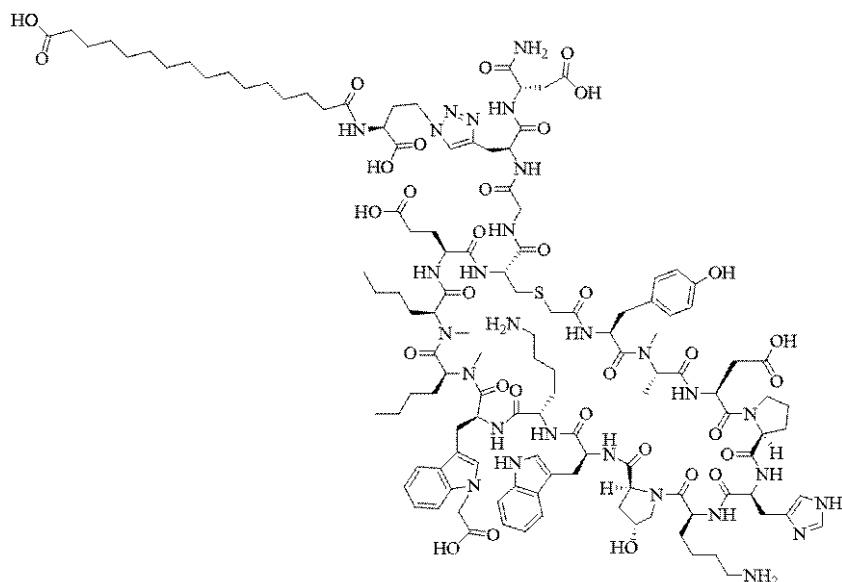
40

で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 5】

式：

【化 1 8】



10

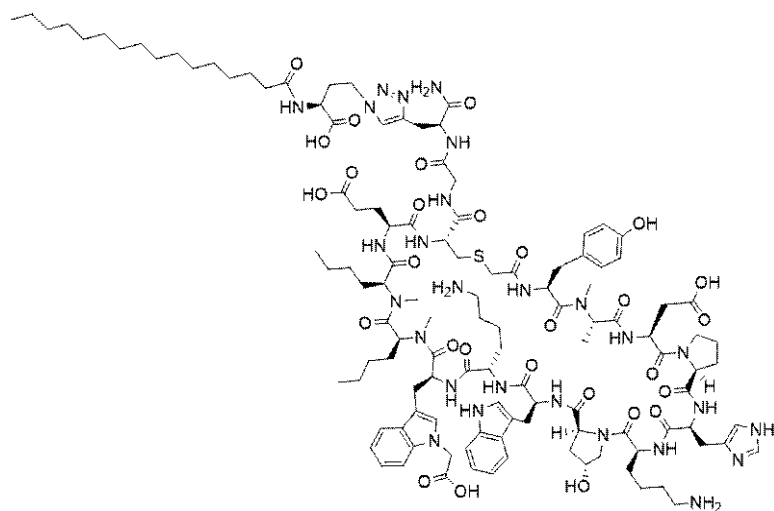
で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 6】

式：

【化 1 9】

20



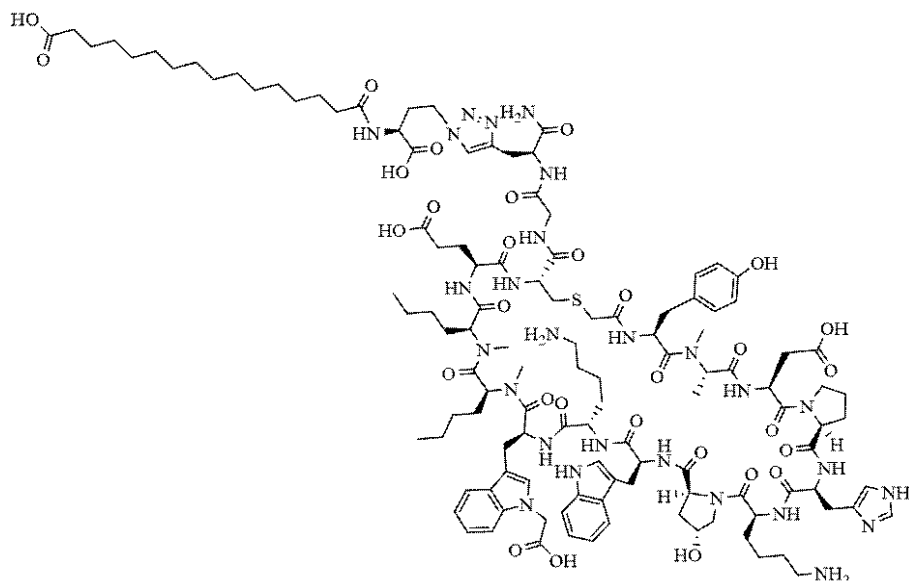
30

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 7】

式：

【化 2 0】



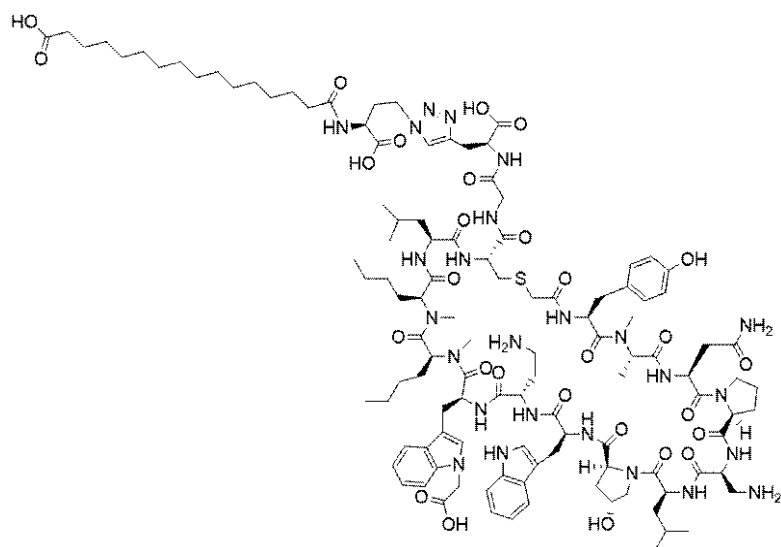
10

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 8】

式：

【化 2 1】



20

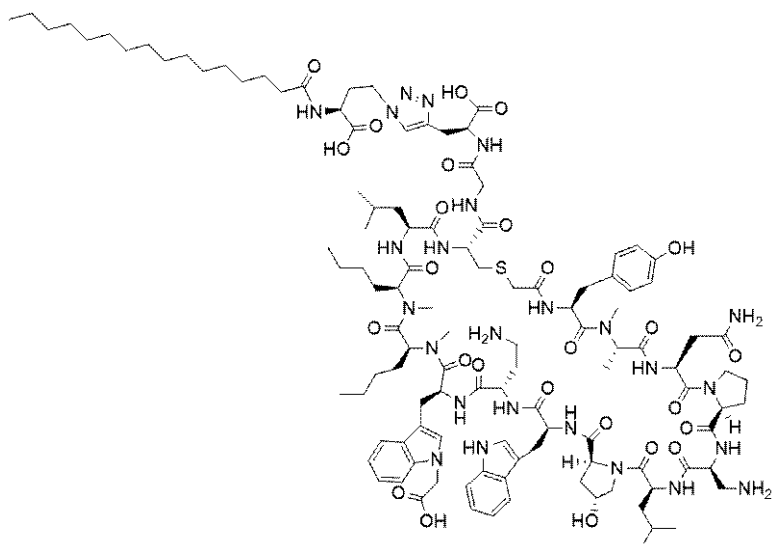
30

で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 9】

式：

【化 2 2】



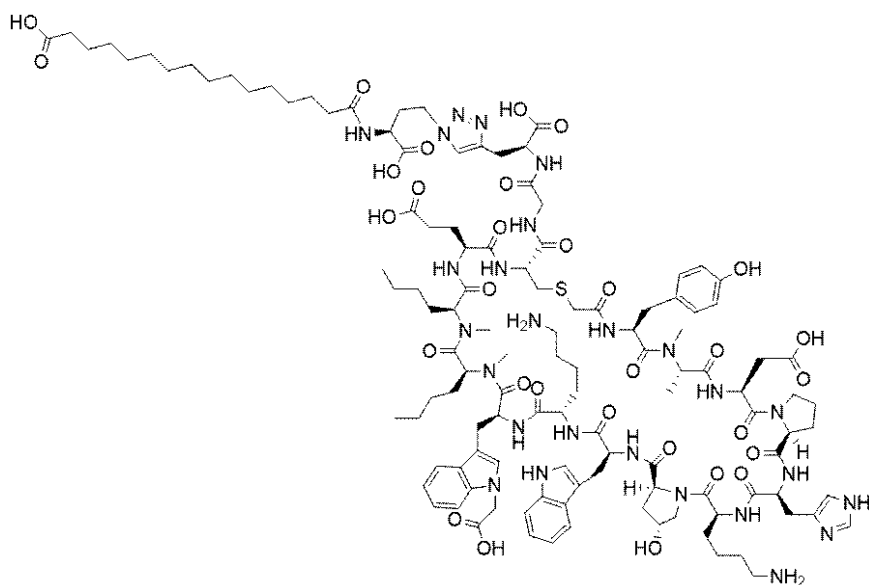
10

で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2 0】

式：

【化 2 3】



20

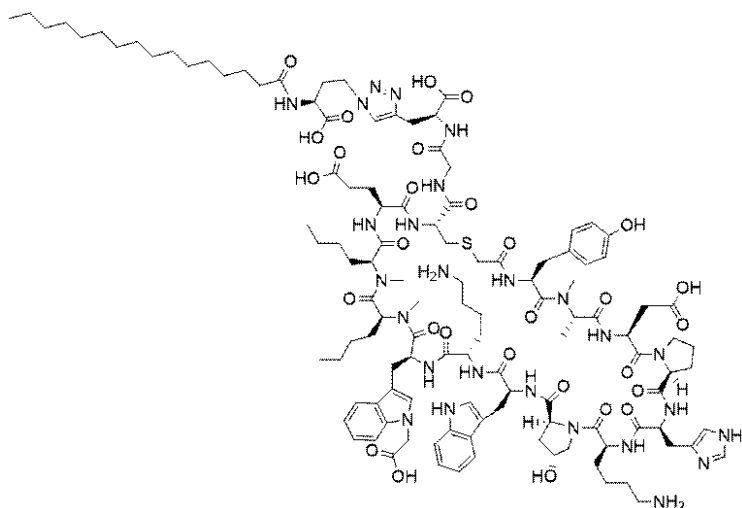
30

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2 1】

式：

【化 2 4】



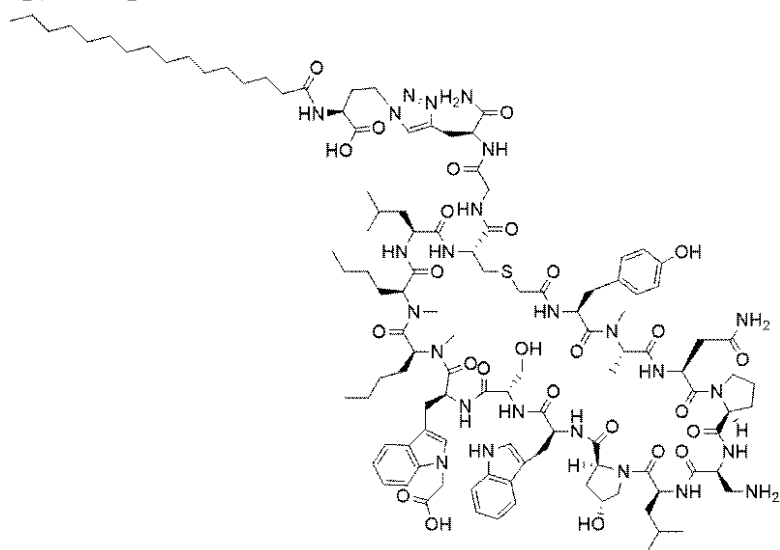
10

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2 2】

式：

【化 2 5】



20

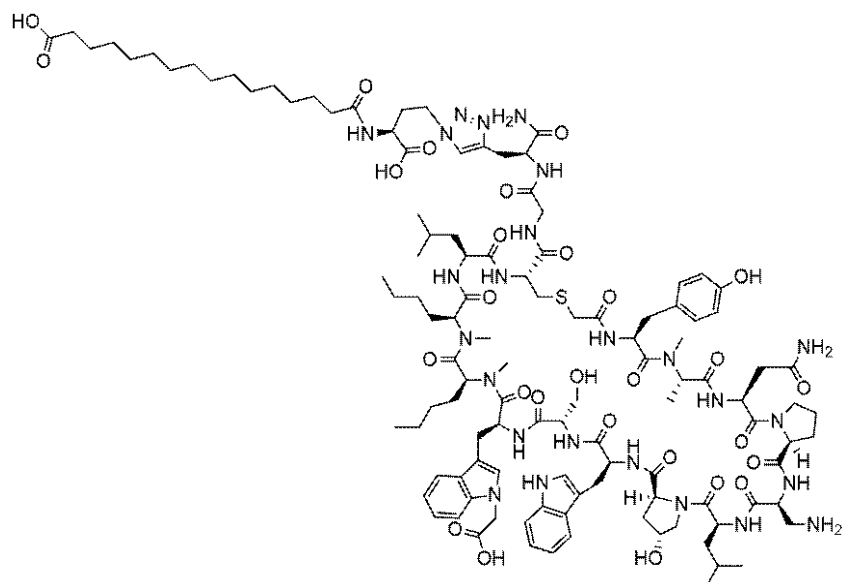
30

で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2 3】

式：

【化 2 6】



10

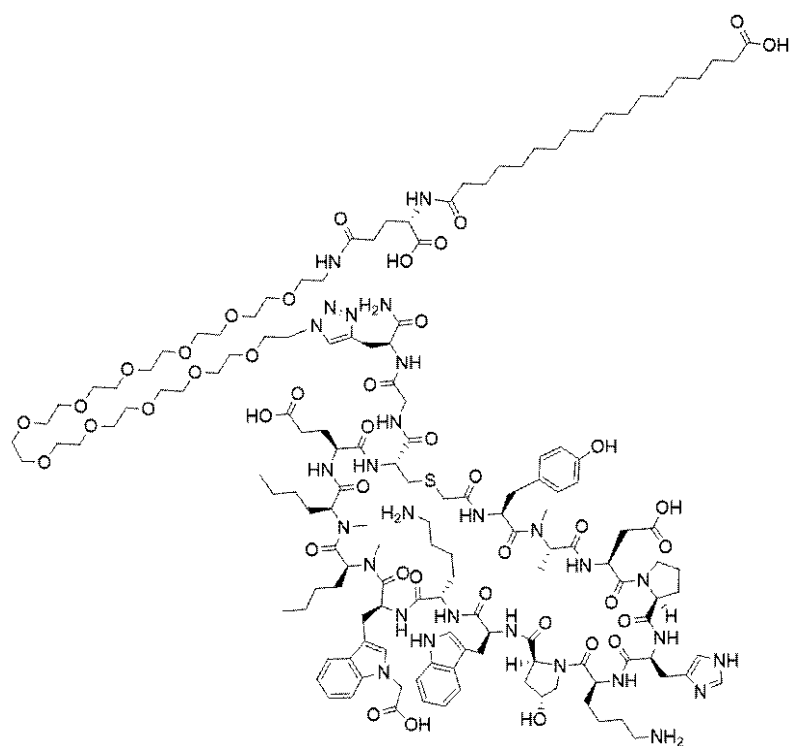
で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2 4】

式：

【化 2 7】

20



30

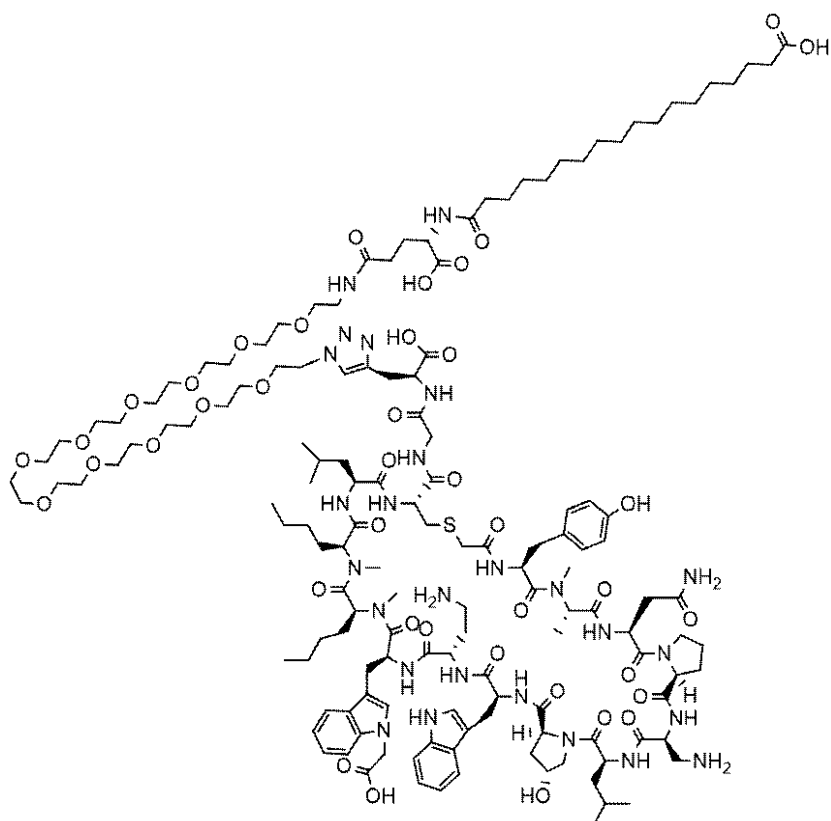
で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2 5】

式：

40

【化 2 8】



10

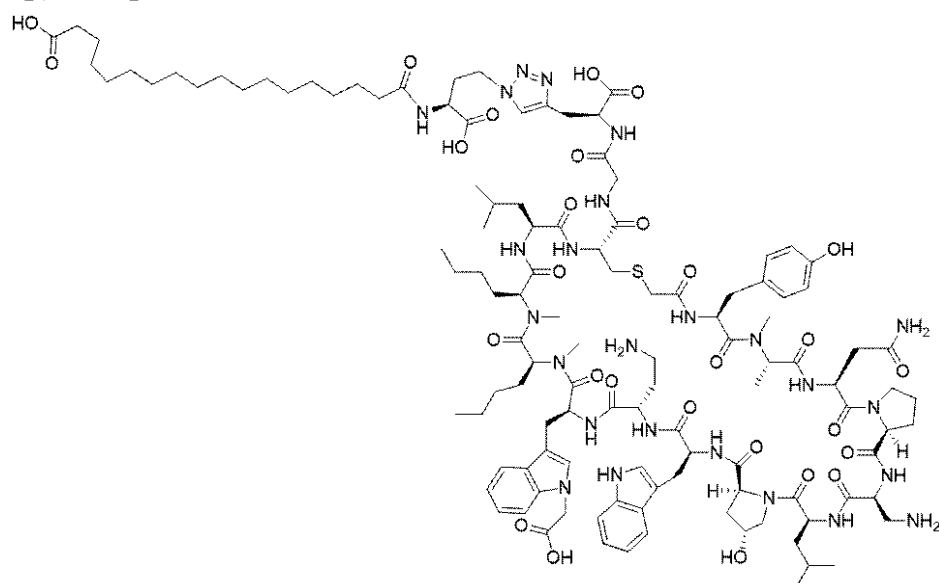
20

で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2 6】

式：

【化 2 9】



30

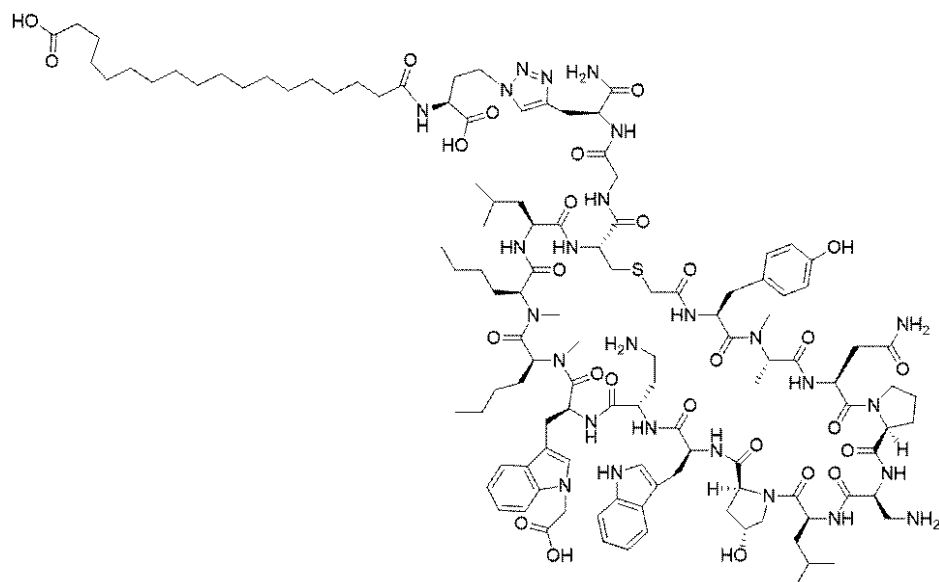
40

で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2 7】

式：

【化 3 0】



10

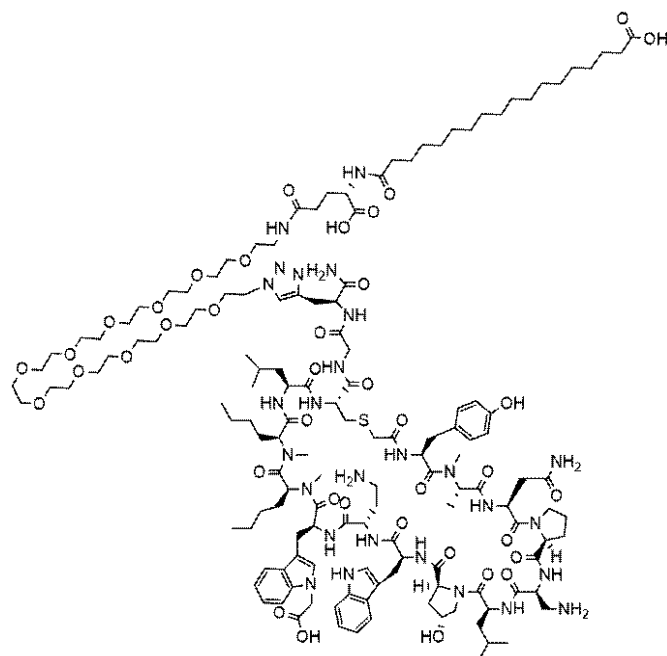
で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2 8】

式：

【化 3 1】

20



30

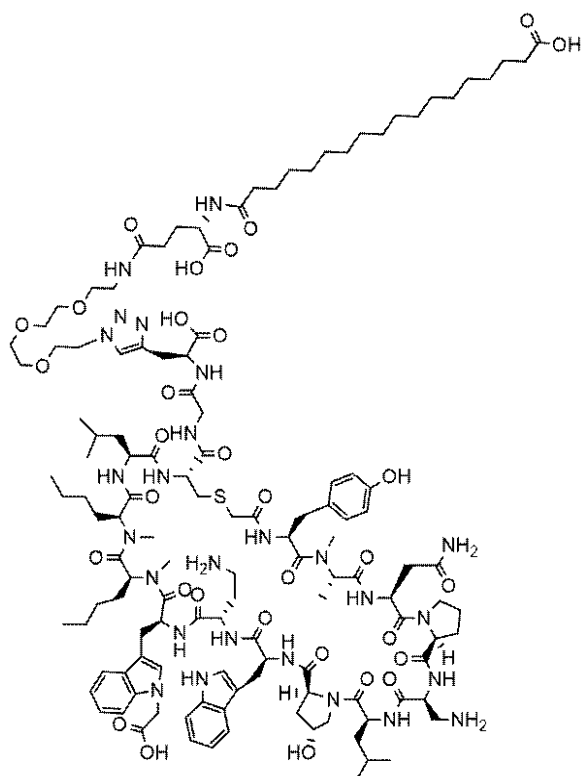
で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2 9】

式：

40

【化 3 2】



10

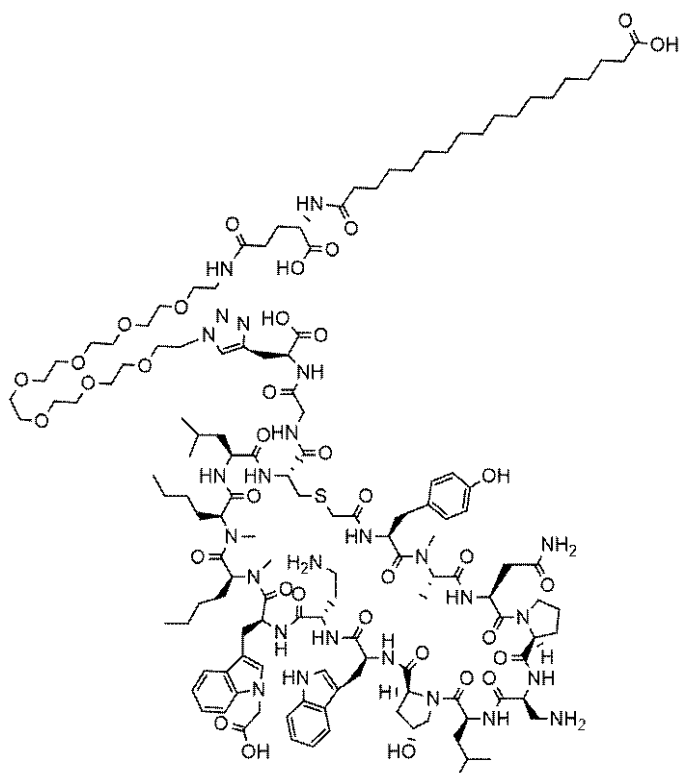
20

で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 3 0】

式：

【化 3 3】



30

40

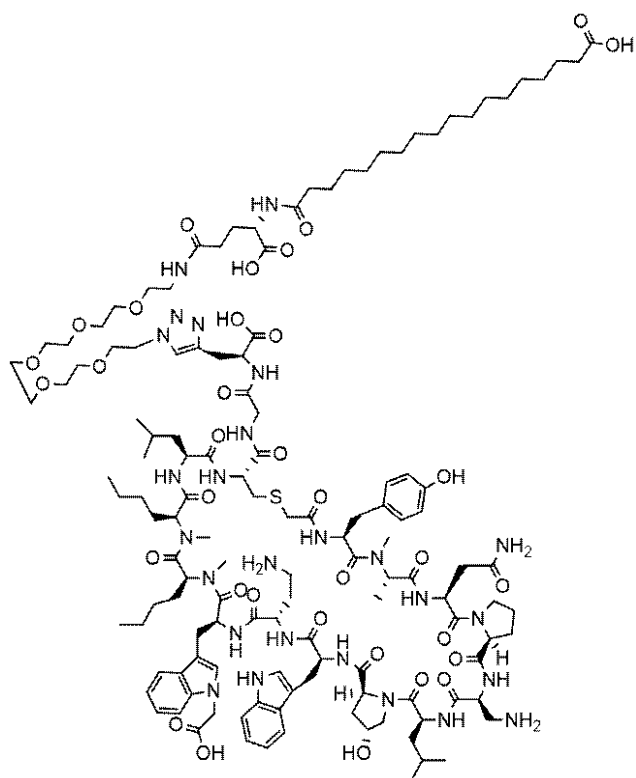
で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 3 1】

式：

50

【化 3 4】



10

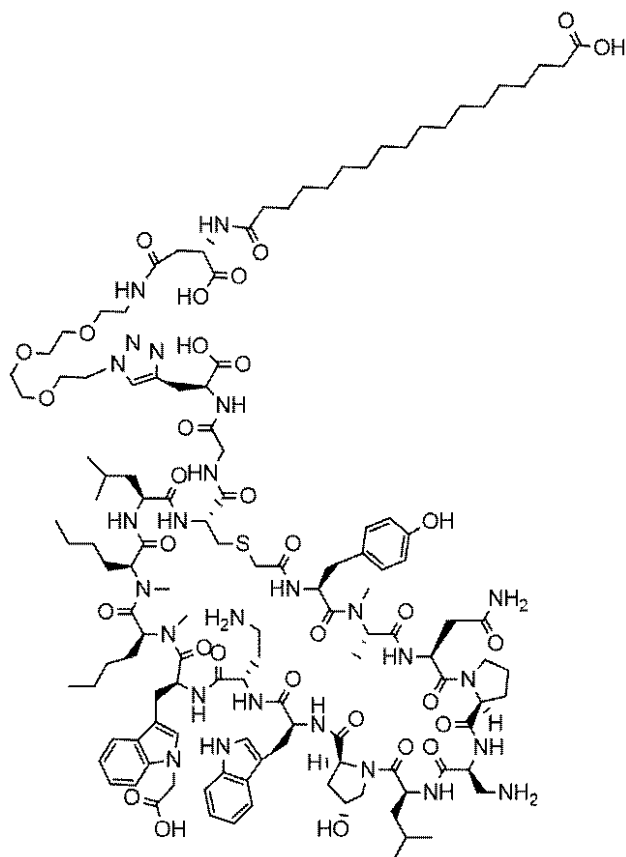
20

で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 3 2】

式：

【化 3 5】



30

40

で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

50

【請求項 33】

請求項 1～32 のいずれか記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、免疫応答を増強、刺激および／または増加させるための薬剤。

【請求項 34】

別の薬剤の投与前、後または同時に投与することを更に特徴とする、請求項 33 記載の薬剤。

【請求項 35】

別の薬剤が、殺菌剤、抗ウイルス剤、細胞毒性剤および／または免疫応答修飾剤である、請求項 34 記載の薬剤。

【請求項 36】

別の薬剤が、HDAC 阻害剤である、請求項 34 記載の薬剤。

【請求項 37】

別の薬剤が、TLR7 および／または TLR8 アゴニストである、請求項 34 記載の薬剤。

【請求項 38】

請求項 1～32 のいずれか記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、癌細胞の成長、増殖または転移を阻害するための薬剤。

【請求項 39】

癌が黒色腫、腎細胞癌、扁平非小細胞性肺癌(NSCLC)、非扁平NSCLC、結腸直腸癌、去勢抵抗性前立腺癌、卵巣癌、胃癌、肝細胞癌、膵臓癌、頭頸部の扁平上皮細胞癌、食道、消化管および乳房の癌ならびに造血器腫瘍から選択される、請求項 38 記載の薬剤。

【請求項 40】

請求項 1～32 のいずれか記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、感染性疾患の治療剤。

【請求項 41】

感染性疾患がウイルスを原因とする、請求項 40 記載の治療剤。

【請求項 42】

ウイルスが HIV、A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、ヘルペスウイルスおよびインフルエンザから選択される、請求項 41 記載の治療剤。

【請求項 43】

請求項 1～32 のいずれか記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、敗血症性ショックの治療剤。

【請求項 44】

請求項 1～32 のいずれか記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、PD-L1 と PD-1 および／または CD80 の相互作用を遮断するための薬剤。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

(関連出願に対する相互参照)

本出願は、2015 年 8 月 13 日に提出した米国仮出願番号第 62/204,689 号、2015 年 2 月 3 日に提出した US SN 第 62/111,388 号に対する優先権を主張するものであって、その全てを参照により本明細書に組み込むものである。

【0002】

本発明は、PD-1/PD-L1 および CD80/PD-L1 タンパク質/タンパク質相互作用を阻害し、それゆえに、癌および感染症を含む種々の疾患の改善に有用である、新規大環状ペプチドを提供する。

【背景技術】**【0003】**

タンパク質プログラム細胞死 1 (PD-1) は、CD28、CTLA-4、ICOS およ

10

20

30

40

50

びBTLAも含む受容体のCD28ファミリーの阻害性メンバーである。PD-1は活性化B細胞、T細胞および骨髄球性細胞上に発現される(Agata et al., supra; Okazaki et al., Curr. Opin. Immunol., 14: 779-782(2002); Bennett et al., J. Immunol., 170: 711-718(2003))。

【0004】

PD-1タンパク質は、Ig遺伝子スーパーファミリーの一部である55kDa I型膜貫通型タンパク質である(Agata et al., Int. Immunol., 8: 765-772(1996))。PD-1は、膜近位免疫受容体チロシン阻害モチーフ(ITIM)および膜遠位チロシンベーススイッチモチーフ(ITSM)(Thomas, M.L., J. Exp. Med., 181: 1953-1956(1995); Vivier, E. et al., Immunol. Today, 18: 286-291(1997))を含む。PD-1は、CTLA-4と構造は類似するが、CD80-CD86(B7-2)結合に重要なMYPYモチーフを欠く。PD-1に対する2個のリガンドであるPD-L1(B7-H1)およびPD-L2(b7-DC)が同定されている。PD-1を発現するT細胞の活性化は、PD-L1またはPD-L2を発現する細胞との相互作用により下方制御されることが示されている(Freeman et al., J. Exp. Med., 192: 1027-1034(2000); Latchman et al., Nat. Immunol., 2: 261-268(2001); Carter et al., Eur. J. Immunol., 32: 634-643(2002))。PD-L1およびPD-L2のいずれも、PD-1に結合するB7タンパク質ファミリーメンバーであるが、他のCD28ファミリーメンバーとは結合しない。PD-L1リガンドは多様なヒトの癌で豊富である(Dong et al., Nat. Med., 8: 787-789(2002))。PD-1とPD-L1の相互作用は、腫瘍浸潤性リンパ球の減少、T細胞受容体仲介増殖の減少および癌細胞による免疫回避の減少をもたらす(Dong et al., J. Mol. Med., 81: 281-287(2003); Blank et al., Cancer Immunol. Immunother., 54: 307-314(2005); Konishi et al., Clin. Cancer Res., 10: 5094-5100(2004))。免疫抑制は、PD-1とPD-L1の局所相互作用の阻害により逆転でき、PD-1とPD-L2の相互作用が同様に遮断されたとき、この効果は相加的である(Iwai et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99: 12293-12297(2002); Brown et al., J. Immunol., 170: 1257-1266(2003))。

【0005】

PD-L1はCD80と相互作用することも示されている(Butte, M.J. et al., Immunity, 27: 111-122(2007))。発現する免疫細胞上でのPD-L1/CD80相互作用は、阻害的であることが示されている。この相互作用の遮断は、この阻害相互作用を抑止することが示されている(Paterson, A.M. et al., J. Immunol., 187: 1097-1105(2011); Yang, J. et al., J. Immunol., Aug 1; 187(3): 1113-9(2011))。

【0006】

PD-1発現T細胞が、そのリガンドを発現する細胞と接触したとき、増殖、サイトカイン分泌および細胞毒性を含む抗原性刺激に対する応答における機能活性が低下する。PD-L1/PD-L2またはPD-L1/PD-L2相互作用は、感染または腫瘍の回復期または自己耐容性の発達期の免疫応答を下方制御する(Keir, M.E. et al., Annu. Rev. Immunol., 26: Epub(2008))。腫瘍疾患または慢性感染の期間に起こるような慢性抗原刺激は、高レベルのPD-1を発現し、慢性抗原に対する活性に関して機能障害性のT細胞を生じる(Kim et al., Curr. Opin. Imm.(2010)を参照されたい)。これは、“T細胞消耗”と呼ばれる。B細胞もPD-L1/PD-L2リガンド抑制および“消耗”を示す。

【0007】

PD-L1に対する抗体を使用したPD-L1/PD-L1ライゲーションの遮断は、多くの系におけるT細胞活性化を回復させ、増強させることが示されている。進行型の癌を有する患者は、PD-L1に対するモノクローナル抗体での処置により利益を得る(Brahmer et al., New Engl. J. Med.(2012))。腫瘍および慢性感染の前臨床的動物モデルは、モノクローナル抗体によるPD-L1/PD-L1経路の遮断により、免疫応答を増強し、腫瘍拒絶または感染の制御をもたらすことを示している。PD-L1/PD-L1の遮断による抗腫瘍免疫治療は、多くの組織学的に異なる腫瘍に対する治療的免疫応答を増強することができる(Dong, H. et al., “B7-H1 pathway and its role in the evasion of

tumor immunity”, J. Mol. Med., 81(5):281-287(2003); Dong, H. et al., “Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion”, Nat. Med., 8(8):793-800(2002))。

【0008】

PD-1 / PD-L1 相互作用の妨害は、慢性感染を有する系におけるT細胞活性を増強できる。PD-L1の遮断は、慢性リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染マウスにおけるウイルスクリアランスの改善および免疫回復をもたらす(Barber, D.L. et al., “Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection”, Nature, 439(7077):682-687(2006))。HIV-1に感染したヒト化マウスは、ウイルス血症に対する保護の増強およびCD4+T細胞のウイルス枯渇を示す(Palmer et al., J. Immunol. (2013))。PD-L1に対するモノクローナル抗体によるPD-1 / PD-L1の遮断は、HIV患者(Day, Nature(2006); Petrovas, J. Exp. Med.(2006); Trautman, Nature Med.(2006); D'Souza, J. Immunol.(2007); Zhang, Blood(2007); Kaufmann, Nature Imm.(2007); Kasu, J. Immunol.(2010); Porichis, Blood(2011))、HCV患者(Golden-Mason, J. Virol.(2007); Jeung, J. Leuk. Biol.(2007); Urbani, J. Hepatol.(2008); Nakamoto, PLoS Path.(2009); Nakamoto, Gastroenterology(2008))およびHBV患者(Boni, J. Virol.(2007); Fisticaro, Gastro.(2010); Fisticaro et al., Gastroenterology(2012); Boni et al., Gastro.(2012); Penna et al., J. Hep.(2012); Raziorrough, Hepatology(2009); Liang, World J. Gastro.(2010); Zhang, Gastro.(2008))からのT細胞に対するインビトロ抗原特異的機能性を回復できる。

【0009】

PD-L1 / CD80 相互作用の遮断は、免疫を刺激することも示されている(Yang, J. et al., J. Immunol., Aug 1; 187(3):1113-9(2011))。PD-L1 / CD80 相互作用の遮断により生じる免疫刺激は、さらなるPD-1 / PD-L1 またはPD-1 / PD-L2 相互作用の遮断との組み合わせにより増強することが示されている。

【0010】

免疫細胞表現型の変更は、敗血症性ショックにおける重要な因子であるとの仮説がある(Hotchkiss et al., Nat. Rev. Immunol.(2013))。これらは、PD-1 およびPD-L1 のレベル増加を含む(Guignant, et al., Crit. Care(2011))。PD-1 およびPD-L1 レベルが上昇した敗血症性ショック患者からの細胞は、T細胞アポトーシスのレベル増加を示す。PD-L1 に対する抗体は免疫細胞アポトーシスのレベルを低減できる(Zhang et al., Crit. Care(2011))。さらに、PD-1 の発現欠失マウスは、野生型マウスよりも敗血症性ショック症状に対して抵抗性である(Yang, J. et al., J. Immunol., Aug 1; 187(3):1113-1119(2011))。抗体を使用したPD-L1 の相互作用の遮断が、不適切な免疫応答を抑制できること、および疾患徴候を回復できることが研究により示されている。

【0011】

慢性抗原に対して増強した免疫学的応答に加えて、PD-1 / PD-L1 経路の遮断は、慢性感染の状況における治療的ワクチン接種を含むワクチン接種に対する応答の増強も示す(Ha, S.J. et al., “Enhancing therapeutic vaccination by blocking PD-1-mediated inhibitory signals during chronic infection”, J. Exp. Med., 205(3):543-555(2008); Finnefrock, A.C. et al., “PD-1 blockade in rhesus macaques: impact on chronic infection and prophylactic vaccination”, J. Immunol., 182(2):980-987(2009); Song, M.-Y. et al., “Enhancement of vaccine-induced primary and memory CD8 + t-cell responses by soluble PD-1”, J. Immunother., 34(3):297-306(2011))。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本明細書に記載する分子は、生化学的実験系および細胞実験系の両系において、PD-L1 とPD-1 の相互作用を遮断する能力を示す。これらの結果は、治療用ワクチンを含む、癌または慢性感染における免疫を増強するための治療的投与の可能性と一致する。

【0013】

本明細書に記載する大環状ペプチドは、PD-L1とPD-1との相互作用およびCD80との相互作用を阻害できる。これらの化合物は、高度に効果的なPD-L1への結合、PD-L1とPD-1またはCD80のいずれかとの相互作用の遮断を示し、強化されたT細胞機能的活性の促進が可能であり、それゆえ、これらは非経腸製剤、経口製剤、肺製剤、経鼻製剤、バツカル製剤および徐放製剤の候補となる。

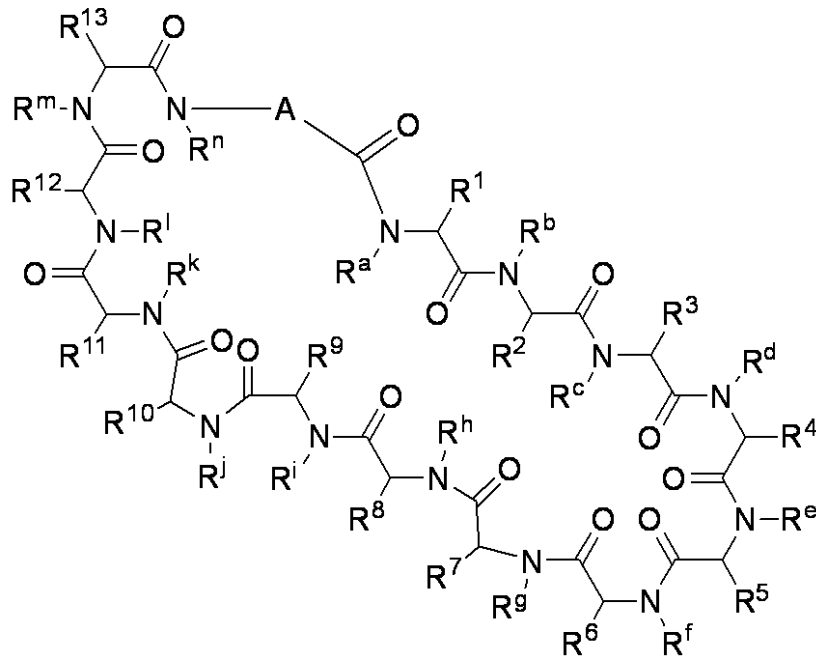
【課題を解決するための手段】

【0014】

第一実施形態において、本開示は、式(I)：

【化1】

10



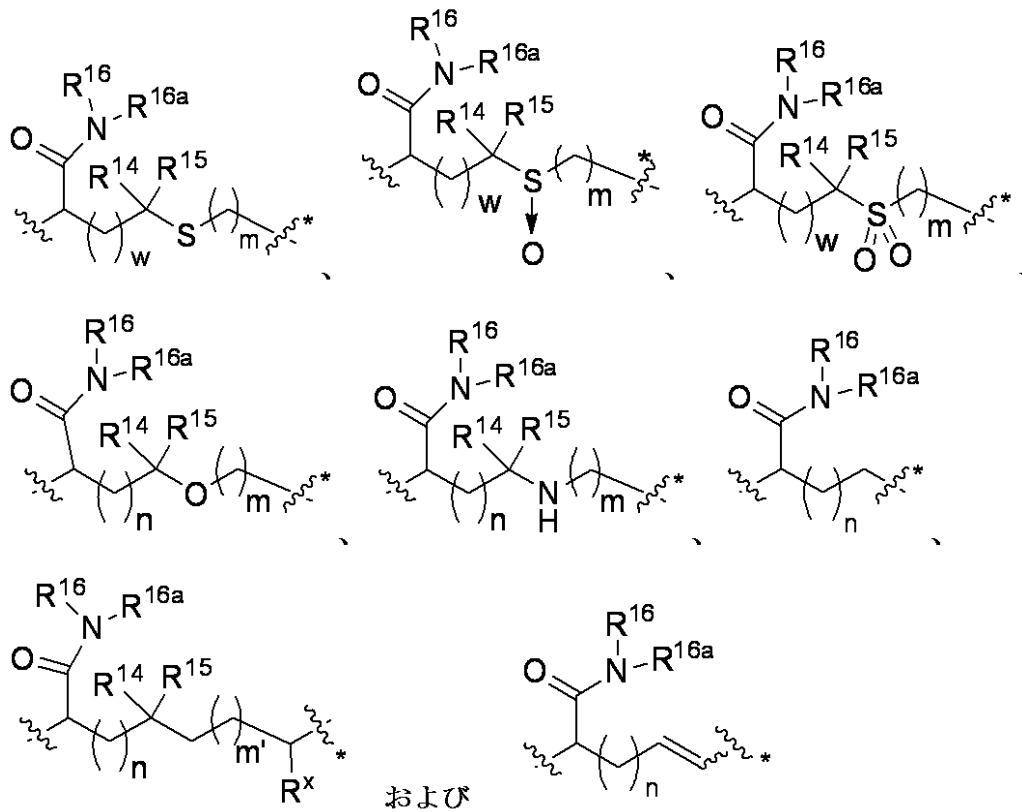
20

(I)

30

[式中、Aは、

【化 2】



10

20

から選択され、

【化 3】



は、カルボニル基との結合点を表し、

【化 4】



は、窒素原子との結合点を表し；

 n は、0 または 1 であり； m は、1 または 2 であり； m' は、1 または 2 であり； w は、0、1 または 2 であり； R^x は、水素、アミノ、ヒドロキシおよびメチルから選択され； R^{14} および R^{15} は、独立して、水素およびメチルから選択され； R^{16a} は、水素および $C_1 - C_6$ アルキルから選択され； R^{16} は、 $-(C(R^{17a})_2)_2 - X - R^{30}$ 、 $-(C(R^{17a})_2 C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2 - X' - R^{31}$ 、 $-(C(R^{17a})_2 [C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2]_w - X - R^{31}$ 、 $-(C(R^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_n$ 、 $-H$ ；および $-(C(R^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_m$ 、 $-C(R^{17a})(R^{17})-CO_2H$ か

ら選択され；

ここで；

 w' は、2 または 3 であり； n' は、1～6 であり；

30

40

50

m' は、0～5であり；

X は、1～172個の原子の鎖であり、該原子は、炭素および酸素から選択され、ここで該鎖は、その中に組み込まれる $-NH C(O)NH-$ および $-C(O)NH-$ から選択される1、2、3または4つの基を含有し得る；かつ該鎖は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2 C(O)NH_2$ および $-(CH_2)CO_2H$ から独立して選択される1～6つの基で所望により置換されていてもよい；

X' は、1～172個の原子の鎖であり、該原子は、炭素および酸素から選択され、ここで該鎖は、その中に組み込まれる $-NH C(O)NH-$ および $-C(O)NH-$ から選択される1、2、3または4つの基を含有し得る；かつ該鎖は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ および $-CH_2 CO_2H$ から独立して選択される1～6つの基で所望により置換されていてもよい、但し、 X' は、非置換PEG以外のものである；

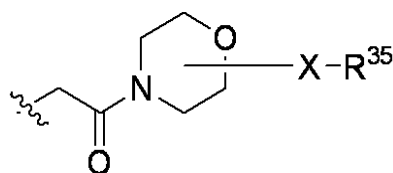
R^{30} は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NR^w R^x$ および $-CH_3$ から選択され、 R^w および R^x は、水素および C_1-C_6 アルキルから独立して選択される、但し、 X が全て炭素である場合、 R^{30} は $-CH_3$ 以外の基である；

R^{31} は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NR^w R^x$ 、 $-CH_3$ 、アレクサー5-SDPおよびビオチンである；

各 R^{17a} は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CO_2H$ および $-(CH_2)_2CO_2H$ から独立して選択され、

各 R^{17} は、水素、 $-CH_3$ 、 $(CH_2)_z N_3$ 、 $-(CH_2)_z NH_2$ 、 $-X-R^{31}$ 、 $-(CH_2)_z CO_2H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $CH_2 C \equiv CH$ および $-(CH_2)_z$ -トリアゾリル- $X-R^{35}$ から独立して選択され、ここで z は1～6であり、 R^{35} は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NR^w R^x$ 、 CH_3 、ビオチン、 -2 -フルオロピリジン、 $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)O$ -ビタミンE、 $-C(O)O$ -ビタミンEおよび

【化5】



から選択される；

但し、少なくとも1つの R^{17} は、水素、 $-CH_3$ または $-CH_2OH$ 以外である；

R^c 、 R^f 、 R^h 、 R^i 、 R^m および R^n は、水素であり；

R^a 、 R^e 、 R^j および R^k は、各々水素およびメチルから独立して選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、独立して、天然のアミノ酸側鎖および非天然のアミノ酸側鎖から独立して選択されるか、あるいは下に記述したような対応する隣接するR基と共に環を形成し；

R^e および R^k は、各々、対応する隣接R基およびそれらが結合している原子と一緒に、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成しており；ここで各環は、アミノ、シアノ、メチル、ハロおよびヒドロキシから独立して選択される1～4つの基で所望により置換されていてもよい；

R^b は、メチルであるか、あるいは R^b および R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成しており；ここで各環は、アミノ、シアノ、メチル、ハロおよびヒドロキシから独立して選択される1～4つの基で所望により置換されていてもよい；

R^d は、水素またはメチルであるか、あるいは R^d および R^4 は、それらが結合している原子と一緒に、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成することができ；ここで各環は、アミノ、シアノ、メチル、ハロ、ヒドロキシおよびフェニルから独立して選択される1～

4つの基で所望により置換されていてもよく；

R^8 は、水素またはメチルであるか、あるいは R^8 および R^7 は、それらが結合している原子と一緒にあって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成することができ；ここで各環は、アミノ、所望によりハロ基で置換されていてもよいベンジル、ベンジルオキシ、シアノ、シクロヘキシル、メチル、ハロ、ヒドロキシ、所望によりメトキシ基で置換されていてもよいイソキノリニルオキシ、所望によりハロ基で置換されていてもよいキノリニルオキシおよびテトラゾリルから独立して選択される1～4つの基で所望により置換されていてもよく；および、ここで前記ピロリジンおよびピペリジン環は、所望により、シクロヘキシル、フェニルまたはインドール基と縮合していてもよい；および

10

R^1 は、メチルであるか、あるいは R^1 および R^{12} は、それらが結合している原子と一緒にあって、アゼチジンおよびピロリジンから選択される環を形成しており、ここで各環は、アミノ、シアノ、メチル、ハロおよびヒドロキシから独立して選択される1～4つの基で所望により置換されていてもよい]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供するものである。

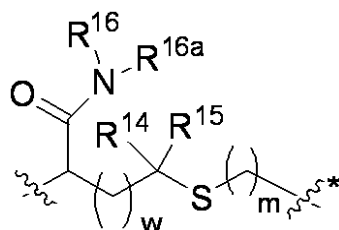
【0015】

第一実施形態の第一局面において、本開示は、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供するものであり、

式中、Aは、

【化6】

20



である。

【0016】

第一実施形態の第二局面において：

30

m および w は、1であり；

R^{14} 、 R^{15} および R^{16a} は、各々水素である。

【0017】

第一実施形態の第三局面において：

R^{16} は、 $-(C(R^{17a}))_2-X-R^{30}$ である。

【0018】

第一実施形態の第四局面において：

各 R^{17a} は、水素であり；

Xは、8～46個の原子の鎖であり、該原子は、炭素および酸素から選択され、ここで該鎖は、その中に組み込まれる1、2または3つの $C(O)NH$ 基を含有していてもよく；かつ該鎖は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ および $-CH_2CO_2H$ から独立して選択される1または2つの基により所望により置換されていてもよく；および

40

R^{30} は、 $-CH_3$ 、 $-CO_2H$ および $-C(O)NH_2$ から選択される；

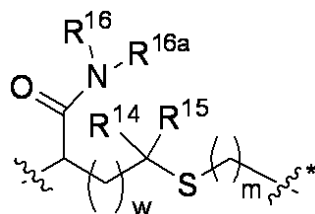
但し、Xが全て炭素である場合、 R^{30} は $-CH_3$ 以外の基である。

【0019】

第一実施形態の第五局面において、本開示は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供するものであり：

Aは、

【化 7】



であり；

mおよびwは、1であり；

R^{14} 、 R^{15} および R^{16a} は、各々水素であり；および

R^{16} は、 $-C(R^{17a})_2C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2-X'-R^{31}$ である

10

。

【0020】

第一実施形態の第六局面において；

各 R^{17a} は、水素、 $-CO_2H$ および $-CH_2CO_2H$ から選択され；

X' は、8～48個の原子の鎖であり、該原子は、炭素および酸素から選択され、ここで該鎖は、その中に組み込まれる1、2または3つの $C(O)NH$ 基を含有しており；かつ該鎖は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ および $-CH_2CO_2H$ から独立して選択される1または2つの基により所望により置換されていてもよく；

但し X' は、非置換PEG以外のものである；ならびに

R^{30} は、 $-CH_3$ 、 $-CO_2H$ および $-C(O)NH_2$ から選択される。

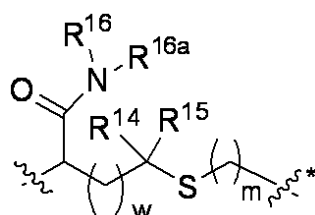
20

【0021】

第一実施形態の第七局面において、本開示は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供するものであり；

Aは、

【化 8】



であり；

mおよびwは、1であり；

R^{14} 、 R^{15} および R^{16a} は、各々水素であり；

R^{16} は、 $-C(R^{17a})_2[C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2]_w-X-R^{31}$ である。

30

【0022】

第一実施形態の第八局面において；

各 R^{17a} は、水素、 $-CO_2H$ および $-CH_2CO_2H$ から選択される；

Xは、8～48個の原子の鎖であり、該原子は、炭素および酸素から選択され、ここで該鎖は、その中に組み込まれる1、2または3つの $C(O)NH$ 基を含有し得る；かつ該鎖は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ および $-CH_2CO_2H$ から独立して選択される1または2つの基により所望により置換されていてもよく；および

R^{31} は、 $-CH_3$ 、 $-CO_2H$ および $-C(O)NH_2$ から選択される。

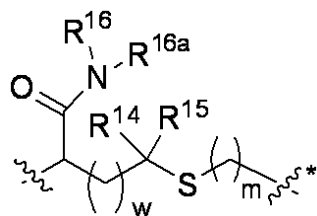
40

【0023】

第一実施形態の第九局面において、本開示は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供するものである；

Aは

【化 9】



であり；

mおよびwは、1であり；

R¹⁴、R¹⁵およびR^{16a}は、各々水素であり；および

R¹⁶は、 $-(C(R^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_n$ 、 $-H$ である。

10

【0024】

第一実施形態の第十局面において：

各R^{17a}は、水素であり；および

各R¹⁷は、水素、 $-CH_3$ 、 $(CH_2)_zN_3$ 、 $-(CH_2)_zNH_2$ 、 $-X-R^{31}$ 、 $-(CH_2)_zCO_2H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $CH_2C\equiv CH$ および $-(CH_2)_z$ -トリアゾリル- $X-R^{35}$ から選択され；但し、少なくとも1つのR¹⁷は、水素、 $-CH_3$ または $-CH_2OH$ 以外である；

zは1～4である；

R³¹は、 $-CH_3$ 、 $-CO_2H$ および $-C(O)NH_2$ から選択される；

20

Xは、7～155個の原子の鎖であり、該原子は、炭素および酸素から選択され、ここで該鎖は、その中に組み込まれる1、2または3つのC(O)NH基を含有し得る；かつ該鎖は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ および $-CH_2CO_2H$ から独立して選択される1または2つの基により所望により置換されていてもよく；および

R³⁵は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NR^wR^x$ 、 CH_3 、ビオチン、 -2 -フルオロピリジン、 $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)O$ -ビタミンEおよび $-C(O)O$ -ビタミンEから選択される。

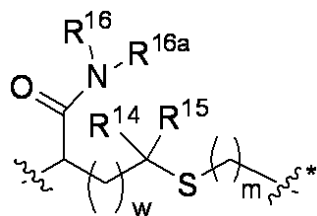
【0025】

第一実施形態の第十一局面において、本開示は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供しており；

30

Aは、

【化 10】



であり；

mおよびwは、1であり；

40

R¹⁴、R¹⁵およびR^{16a}は、各々水素であり；および

R¹⁶は、 $-(C(R^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_m$ 、 $-C(R^{17a})(R^{17})-CO_2H$ である。

【0026】

第一実施形態の第十二局面において：

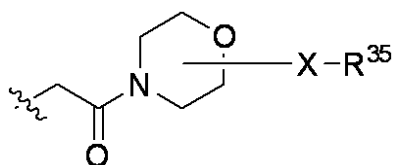
m'は1～3であり；

各R^{17a}は、水素であり；

各R¹⁷は、水素、 $-CH_3$ 、 $(CH_2)_zN_3$ 、 $-(CH_2)_zNH_2$ 、 $-X-R^{31}$ 、 $-(CH_2)_zCO_2H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $CH_2C\equiv CH$ 、 $-(CH_2)_z$ -トリアゾリル- $X-R^{35}$ および $-C(O)O$ -ビタミンEならびに

50

【化 1 1】



から選択される；

但し、少なくとも 1 つの R^{1-7} は、水素、 $-CH_3$ または $-CH_2OH$ 以外である；

z は 1～4 である；

R^{3-1} は、 $-CH_3$ 、 $-CO_2H$ および $-C(O)NH_2$ から選択される；

10

X は、20 個～60 個の原子の鎖であり、該原子は、炭素および酸素から選択され、ここで該鎖は、その中に組み込まれる 1、2 または 3 つの $C(O)NH$ 基を含有し得る；かつ該鎖は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ および $-CH_2CO_2H$ から独立して選択される 1 または 2 つの基により所望により置換されていてもよい；および R^{3-5} は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NR^wR^x$ 、 CH_3 、ビオチン、2-フルオロピリジン、 $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)O$ -ビタミン E および $-C(O)O$ -ビタミン E から選択される。

【0027】

第一実施形態の十三局面において、本開示は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供するものであり、ここで R^1 は、フェニル C_1-C_3 アルキルであり、該フェニル部分は、所望により、ヒドロキシル、ハロまたはメトキシで置換されていてもよく； R^2 は、 C_1-C_7 アルキルであるか、あるいは R^2 および R^b は、それらが結合している原子と一緒にあって、ピペリジン環を形成しており； R^3 は、 $NR^xR^y(C_1-C_7$ アルキル)、 NR^uR^v カルボニル C_1-C_3 アルキルまたはカルボキシ C_1-C_3 アルキルであり； R^4 および R^d は、それらが結合している原子と一緒にあって、ピロリジン環を形成しており； R^5 は、ヒドロキシ C_1-C_3 アルキル、イミダゾリル C_1-C_3 アルキルまたは $NR^xR^y(C_1-C_7$ アルキル)であり； R^6 は、カルボキシ C_1-C_3 アルキル、 NR^uR^v カルボニル C_1-C_3 アルキル、 $NR^xR^y(C_1-C_7$ アルキル)または C_1-C_7 アルキルであり； R^7 および R^g は、それらが結合している原子と一緒にあって、ヒドロキシ基により所望により置換されていてもよいピロリジン環を形成しており； R^8 および R^{10} は、カルボキシ C_1-C_3 アルキルにより所望により置換されていてもよいベンゾチエニルまたはインドリル C_1-C_3 アルキルであり； R^9 は、ヒドロキシ C_1-C_3 アルキル、アミノ C_1-C_3 アルキルまたは C_1-C_7 アルキルであり； R^{11} は、 C_1-C_3 アルコキシ C_1-C_3 アルキルまたは C_1-C_7 アルキルであり； R^{12} は、 C_1-C_7 アルキルまたはヒドロキシ C_1-C_3 アルキルであり；および R^{13} は、 C_1-C_7 アルキル、カルボキシ C_1-C_3 アルキルまたは $-(CH_2)_3NH C(NH)NH_2$ である。

20

30

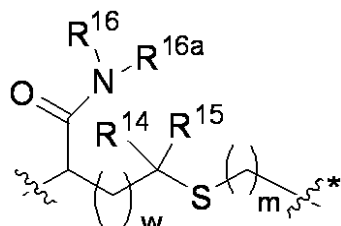
【0028】

第一実施形態の第十四局面において、本開示は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供しており；

40

A は、

【化 1 2】



であり；

50

mおよびwは、1であり；

R^{14} 、 R^{15} および R^{16a} は、各々水素であり；

R^d は、メチルであるか、あるいは R^d および R^4 は、それらが結合している原子と一緒に、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成しており；ここで各環は、アミノ、シアノ、メチル、ハロ、ヒドロキシおよびフェニルから独立して選択される1または2つの基により所望により置換されているてもよい；

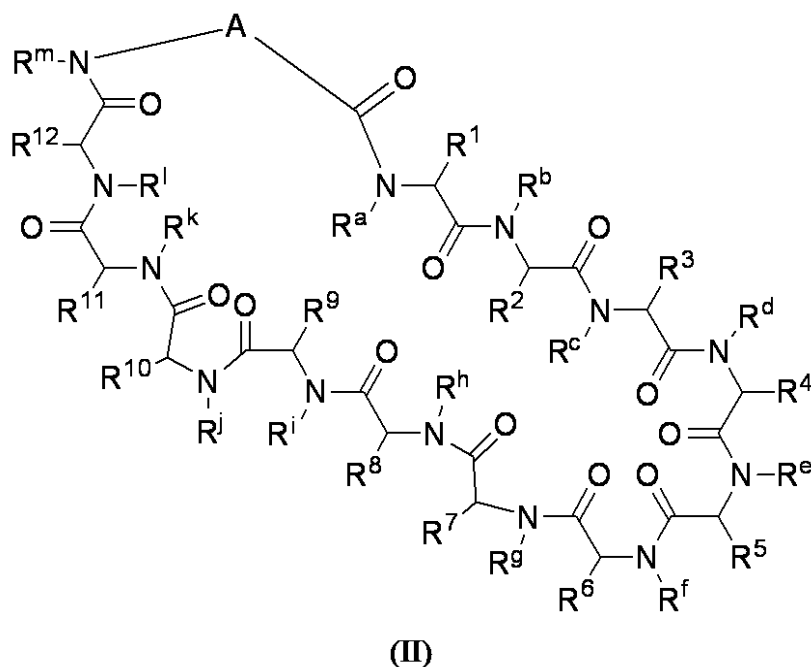
R^g は、メチルであるか、または R^g および R^7 は、それらが結合している原子と一緒に、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成しており；ここで各環は、アミノ、所望によりハロ基で置換されているてもよいベンジル、ベンジルオキシ、シアノ、シクロヘキシル、メチル、ハロ、ヒドロキシ、所望によりメトキシ基で置換されているてもよいイソキノリニルオキシ、所望によりハロ基で置換されているてもよいキノリニルオキシおよびテトラゾリルから独立して選択される1または2つの基により所望により置換されているてもよい；ならびに、前記ピロリジンおよびピペリジン環は、所望により、シクロヘキシル、フェニルまたはインドール基と縮合されているてもよい；および

R^k は、メチルであるか、または R^k および R^{11} は、それらが結合している原子と一緒に、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成しており；ここで各環は、アミノ、シアノ、メチル、ハロおよびヒドロキシから独立して選択される1または2つの基により所望により置換されているてもよい。

【0029】

第二実施形態において、本開示は、式(I I)：

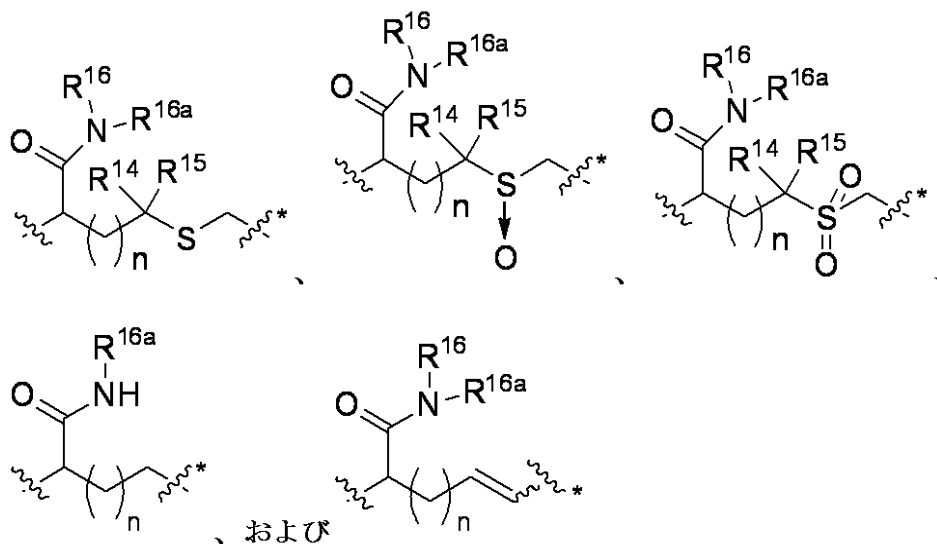
【化13】



[式中、

Aは、

【化 1 4】



10

から選択され；

n は、0 または 1 であり；

R¹⁴ および R¹⁵ は、独立して、水素およびメチルから選択され；R^{16a} は、水素および C₁ - C₆ アルキルから選択され；

20

R¹⁶ は、- (C(R^{17a}))₂ - X - R³⁰、- C(R^{17a})₂ C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})₂ - X' - R³¹、- C(R^{17a})₂ [C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})₂]_w - X - R³¹、- (C(R^{17a})(R¹⁷)C(O)NR^{16a})_n、- H；および- (C(R^{17a})(R¹⁷)C(O)NR^{16a})_m、- C(R^{17a})(R¹⁷) - CO₂H から

ら選択され；

ここで w' は、2 または 3 であり；

n' は 1 ~ 6 であり；

m' は 1 ~ 5 であり；

30

X は、1 ~ 172 個の原子の鎖であり、該原子は、炭素および酸素から選択され、ここで該鎖は、その中に組み込まれる -NHC(O)NH- および -C(O)NH から選択される 1、2、3 または 4 つの基を含有していてもよく；かつ該鎖は、-CO₂H、-C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH₂ および -CH₂CO₂H から独立して選択される 1 ~ 6 つの基で所望により置換されていてもよく；

X' は、1 ~ 172 個の原子の鎖であり、該原子は、炭素および酸素から選択され、ここで該鎖は、その中に組み込まれる -NHC(O)NH- および -C(O)NH から選択される 1、2、3 または 4 つの基を含有していてもよく；かつ該鎖は、-CO₂H、-C(O)NH₂ および -CH₂CO₂H から独立して選択される 1 ~ 6 つの基で所望により置換されていてもよい、但し X' は、非置換 PEG 以外のものである；

40

R³⁰ は、-CO₂H、-C(O)NR^wR^x および -CH₃ から選択され、R^w および R^x は、独立して、水素および C₁ - C₆ アルキルから独立して選択される、但し、X が全て炭素である場合、R³⁰ は -CH₃ 以外の基である；

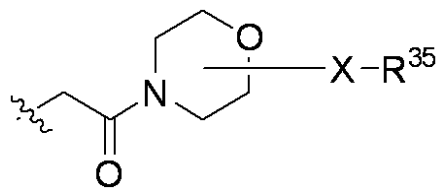
R³¹ は、-CO₂H、-C(O)NR^wR^x、-CH₃、アレクサー 5 - SDP および ビオチンである；

各 R^{17a} は、水素、C₁ - C₆ アルキル、-CH₂OH、-CH₂CO₂H および -(CH₂)₂CO₂H から独立して選択され；

各 R¹⁷ は、水素、-CH₃、(CH₂)_zN₃、-(CH₂)_zNH₂、-X-R³¹、-(CH₂)_zCO₂H、-CH₂OH、CH₂C≡CH および -(CH₂)_z-トリアゾリル-X-R³⁵ から独立して選択され、ここで z は 1 ~ 6 であり、R³⁵ は、-CO₂H

50

、 $-C(O)NR^wR^x$ 、 CH_3 、ビオチン、 -2 -フルオロピリジン、 $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)O$ -ビタミンEおよび $-C(O)O$ -ビタミンEおよび
【化15】



から選択される；

但し、少なくとも1つの R^{17} は、水素、 $-CH_3$ または $-CH_2OH$ 以外である；

R^a 、 R^f 、 R^j 、 R^k 、 R^l および R^m は、水素であり；

R^b および R^c は、メチルであり；

R^g は、水素およびメチルから選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、独立して、天然のアミノ酸側鎖および非天然のアミノ酸側鎖から独立して選択されるか、または下に記述したような対応する隣接R基と共に環を形成する；

R^d は、水素およびメチルから選択されるか、あるいは R^d および R^4 は、それらが結合している原子と一緒に、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成しており；ここで、各環は、アミノ、シアノ、メチル、ハロ、ハロメチルおよびヒドロキシから独立して選択される1～4つの基で所望により置換されていてもよい；

R^e は、水素およびメチルから選択されるか、あるいは R^e および R^5 は、それらが結合している原子と一緒に、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成しており；ここで、各環は、アミノ、シアノ、メチル、ハロ、ハロメチルおよびヒドロキシから独立して選択される1～4つの基で所望により置換されていてもよい；

R^h は、水素およびメチルから選択されるか、あるいは R^h および R^8 は、それらが結合している原子と一緒に、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成しており；ここで各環は、アミノ、シアノ、メチル、ハロ、ハロメチルおよびヒドロキシから独立して選択される1～4つの基で所望により置換されていてもよい；および

R^i は、水素およびメチルから選択されるか、あるいは R^i および R^9 は、それらが結合している原子と一緒に、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成しており；ここで、各環は、アミノ、シアノ、メチル、ハロ、ハロメチルおよびヒドロキシから独立して選択される1～4つの基で所望により置換されていてもよい]

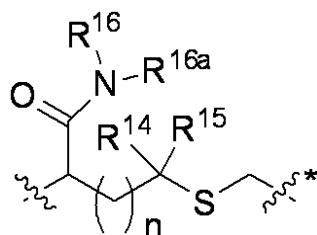
の化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0030】

第二実施形態の第一局面において、本開示は、式(I I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供するものであり；

Aは

【化16】



であり；

n は、1 であり；
 R^{16} は、 $-(CR^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_m$ 、 $-C(R^{17a})(R^{17})-CO_2H$ であり；
 各 R^{16a} は、水素であり；
 m' は、2、3 または 4 であり；
 各 R^{17a} は、水素であり；
 各 R^{17} は、水素、 $-(CH_2)_zNH_2$ 、 $-X-R^{31}$ および $-CH_2C\equiv CH$ から独立して選択され；
 z は 4 であり；
 X は、26～155 個の原子の鎖であり、該原子は、炭素および酸素から選択され、ここで該鎖は、その中に埋め込まれる 1、2 または 3 つの $C(O)NH$ 基を含有し得る；かつ該鎖は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ および $-CH_2CO_2H$ から独立して選択される 1 または 2 つの基で所望により置換されていてもよい；および
 R^{31} は、 $-CH_3$ 、アレクサー 5-SDP および ビオチン である。

【0031】

第三実施形態において、本開示は、それが必要な患者において免疫応答を、増強、刺激および／または増加する方法を提供するものであり、前記方法は、治療上有効な量の式(I)の化合物またはその治療上許容し得る塩を対象に投与することを特徴とする。第三実施形態の第一局面において、この方法は、別の剤を、式(I)の化合物あるいはその治療上許容し得る塩を投与する前、後または同時に投与することをさらに特徴とする。第二局面において、別の薬剤は、殺菌剤、抗ウイルス剤、細胞毒性剤および／または免疫応答修飾剤である。

【0032】

第四実施形態において、本開示は、その必要がある対象において、癌細胞の成長、細胞増殖または転移を阻害する方法を提供するものであり、前記方法は、治療上有効量の式(I)の化合物あるいはその治療上許容し得る塩を対象に投与することを特徴とする。第四実施形態の第一局面において、該癌は、メラノーマ、腎臓細胞癌、扁平上皮非小細胞癌(NSCLC)、非扁平上皮NSCLC、結腸直腸癌、性腺摘除耐性前立腺癌、卵巣癌、胃癌、肝細胞癌、膵臓癌、頭頸部の扁平上皮癌、食道、胃腸管および乳房の癌および造血器腫瘍から選択される。

【0033】

第五実施形態において、本開示は、その必要のある患者における感染症を治療する方法を提供するものであって、前記方法は、治療上有効な量の式(I)の化合物またはその治療上許容し得る塩を対象に投与することを特徴とする。第五実施形態の第一局面において、感染症が、ウイルスを原因とする。

【0034】

第二局面において、ウイルスは、HIV、肝炎A、肝炎B、肝炎C、ヘルペスウイルスおよびインフルエンザから選択される。

【0035】

第六実施形態において、本開示は、その必要がある対象における敗血症ショックの治療方法を提供するものであり、前記方法は、治療上有効量の式(I)の化合物またはその治療上許容し得る塩を投与することを特徴とする。

【0036】

第七実施形態において、本開示は、その必要がある対象における免疫応答を増強、刺激および／または増加する方法を提供するものであって、前記方法は、治療上有効量の式(II)の化合物またはその治療的に許容し得る塩を対象に投与することを特徴とする。第一局面の第七実施形態において、前記方法は、別の薬剤を投与する前、後または同時に、式(II)の化合物またはその治療上許容し得る塩を投与することを更に特徴とする。第二局面において、別の薬剤は、殺菌剤、抗ウイルス剤、細胞毒剤および／または免疫応答修飾剤である。第三局面において、別の薬剤は、HDAC阻害剤である。第四実施形態にお

10

20

30

40

50

いて、別の薬剤は、TLR7および／またはTLR8アゴニストである。

【0037】

第八実施形態において、本開示は、その必要がある対象における癌細胞の成長、細胞増殖または転移を阻害する方法を提供するものであって、前記方法は、治療上有効量の式(I I)の化合物またはその治療上有効な塩を、対象に投与することの特徴とする。第八実施形態の第一局面において、癌は、メラノーマ、腎臓細胞癌、扁平上皮非小細胞肺癌(NSCLC)、非扁平上皮NSCLC、結腸直腸癌、性腺摘除耐性前立腺癌、卵巣癌、胃癌、肝細胞癌、膵臓癌、頭頸部の扁平上皮癌、食道、胃腸管および乳房の癌および造血器腫瘍から選択される。

【0038】

第九実施形態において、本開示は、その必要がある対象における感染症の治療方法を提供するものであって、前記方法は、治療上有効量の式(I I)の化合物またはその治療上有効な塩を対象に投与することの特徴とする。第九実施形態の第一局面において、前記感染症は、ウイルスが原因である。第二局面において、ウイルスは、HIV、肝炎A、肝炎B、肝炎C、ヘルペスウイルスおよびインフルエンザから選択される。

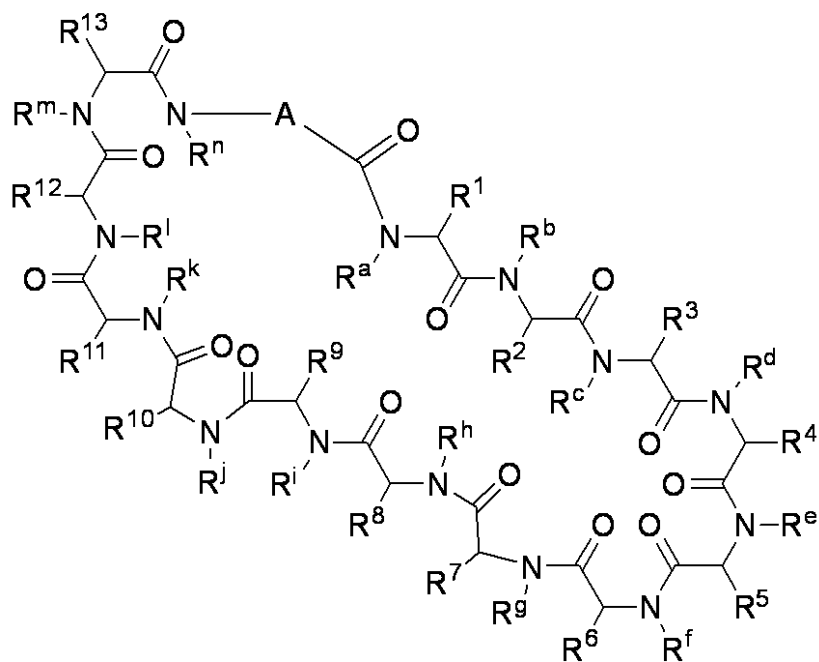
【0039】

第10実施形態において、本開示は、その必要がある対象における敗血症ショックの治療方法を提供するものであって、前記方法は、治療上有効量の式(I I)の化合物またはその治療上有効な塩を、対象に投与することの特徴とする。

【0040】

別の実施形態において、本開示は、式(I I I)：

【化17】



(III)

[式中、
Aは、

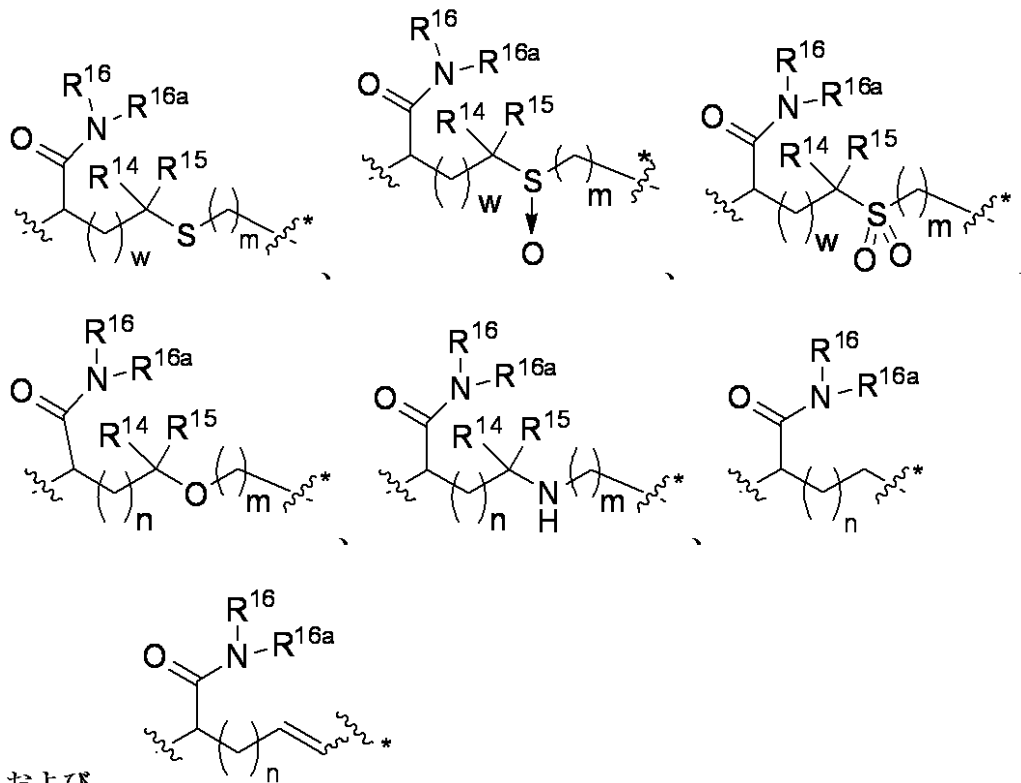
10

20

30

40

【化 1 8】



から選択される；

ここで、

【化 1 9】



は、カルボニル基との結合点を表し、

【化 2 0】



は、窒素原子との結合点を表し；

n は、0 または 1 であり；

m は、1 または 2 であり；

w は、0、1 または 2 であり；

R¹⁴ および R¹⁵ は、独立して、水素およびメチルから選択され；

R^{16a} は、水素および C₁ - C₆ アルキルから選択され；

R¹⁶ は、

-(C(R^{17a})₂)₂-X-R³⁰、

-C(R^{17a})₂C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})₂-X', -R³¹、

-C(R^{17a})₂[C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})₂]_w, -X-R³¹、

-(C(R^{17a})(R¹⁷)C(O)NR^{16a})_n, -H；および

-(C(R^{17a})(R¹⁷)C(O)NR^{16a})_m, -C(R^{17a})(R¹⁷)-CO₂H か

ら選択され；

w' は、2 または 3 であり；

n' は、1 ~ 6 であり；(2, 3)

m' は、0 ~ 5 であり；(1, 2, 3)

X は、1 ~ 172 個の原子の鎖であり、該原子は、炭素および酸素から選択される、こ

10

20

30

40

50

ここで該鎖は、その中に組み込まれる —NH C(O)NH— および —C(O)NH— から選択される 1、2、3 または 4 つの基を含有しており；かつ該鎖は、 $\text{—CO}_2\text{H}$ 、 —C(O)NH_2 、 $\text{—CH}_2\text{C(O)NH}_2$ および $\text{—CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ から独立して選択される 1～6 つの基で所望により置換されていてもよい；

X' は 1～172 個の原子の鎖であり、該原子は、炭素および酸素から選択される、ここで該鎖は、その中に組み込まれる —NH C(O)NH— および —C(O)NH— から選択される 1、2、3 または 4 つの基を含有しており；かつ該鎖は、 $\text{—CO}_2\text{H}$ 、 —C(O)NH_2 および $\text{—CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ から独立して選択される 1～6 つの基で所望により置換されていてもよい、但し、 X' は、非置換 PEG 以外のものである；

R^{30} は、 $\text{—CO}_2\text{H}$ 、 $\text{—C(O)NR}^w R^x$ および —CH_3 から選択され、ここで R^w および R^x は、独立して、水素および $C_1\text{—}C_6$ アルキルから独立して選択される、但し、 X が全て炭素である場合、 R^{30} は —CH_3 以外である；

R^{31} は、 $\text{—CO}_2\text{H}$ 、 $\text{—C(O)NR}^w R^x$ 、 —CH_3 、アレクサー 5-SDP および ビオチンである；

各 R^{17a} は、水素、 $C_1\text{—}C_6$ アルキル、 $\text{—CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{—CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{—(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ から独立して選択され；

各 R^{17} は、水素、 —CH_3 、 $(\text{CH}_2)_z N_3$ 、 $\text{—(CH}_2)_z \text{NH}_2$ 、 —X—R^{31} 、 $\text{—(CH}_2)_z \text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{—CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ および $\text{—(CH}_2)_z\text{—}$ トリアゾリル —X—R^{35} から独立して選択され、 z は 1～6 であり、 R^{35} は、 $\text{—CO}_2\text{H}$ 、 $\text{—C(O)NR}^w R^x$ 、 CH_3 、ビオチン、 —2—フルオロピリジン 、 $\text{—C(O)—(CH}_2)_2\text{—C(O)O—}$ ビタミン E および —C(O)O— ビタミン E から選択される；但し、少なくとも 1 つの R^{17} は、水素、 —CH_3 または $\text{—CH}_2\text{OH}$ 以外である；

R^c 、 R^f 、 R^h 、 R^i 、 R^m および R^n は、水素であり；

R^a 、 R^e 、 R^j および R^k は、各々水素およびメチルから独立して選択される；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、独立して、天然のアミノ酸側鎖および非天然のアミノ酸側鎖から独立して選択されるか、または下記に記述したような対応する隣接 R 基と共に環を形成する；

R^e および R^k は、各々、対応する隣接 R 基およびそれらが結合している原子と一緒になって環を形成しており、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン および テトラヒドロチアゾール から選択される；ここで各環は、アミノ、シアノ、メチル、ハロおよびヒドロキシから独立して選択される所望により 1～4 つの基で置換されていてもよい；

R^b は、メチルであるか、 R^b および R^2 は、それらが結合している原子と一緒になって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン および テトラヒドロチアゾール から選択される環を形成しており；ここで各環は、アミノ、シアノ、メチル、ハロおよびヒドロキシから独立して選択される所望により 1～4 つの基で置換されていてもよい；

R^d は、水素またはメチルであるか、あるいは R^d および R^4 は、それらが結合している原子と一緒になって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン および テトラヒドロチアゾール から選択される環を形成することができ；各環は、アミノ、シアノ、メチル、ハロ、ヒドロキシおよびフェニルから独立して選択される 1～4 つの基により所望により置換されていてもよい；

R^g は、水素またはメチルであるか、あるいは R^g および R^7 は、それらが結合している原子と一緒になって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン および テトラヒドロチアゾール から選択される環を形成することができ；ここで各環は、アミノ、所望によりハロ基で置換されていてもよいベンジル、ベンジルオキシ、シアノ、シクロヘキシル、メチル、ハロ、ヒドロキシ、所望によりメトキシ基で置換されていてもよいイソキノリニルオキシ、所望によりハロ基で置換されていてもよいキノリニルオキシ、および テトラゾリル から独立して選択される所望により 1～4 つの基で置換されていてもよく；および、前記ピロリジンおよびピペリジン環は、所望により、シクロヘキシル、

10

20

30

40

50

フェニルまたはインドール基と縮合していてもよい；および

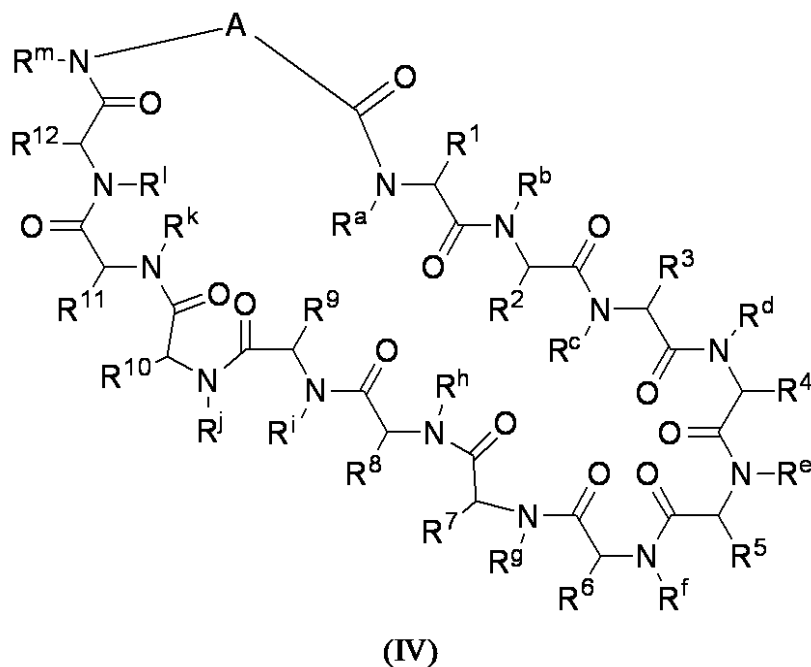
R^1 は、メチルであるか、あるいは R^1 および $R^{1'}$ は、それらが結合している原子と一緒に、アゼチジンおよびピロリジンから選択される環を形成しており、ここで各環は、アミノ、シアノ、メチル、ハロおよびヒドロキシから独立して選択される 1～4 つの基で所望により置換されていてもよい]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0041】

別の実施形態において、本開示は、式(IV)：

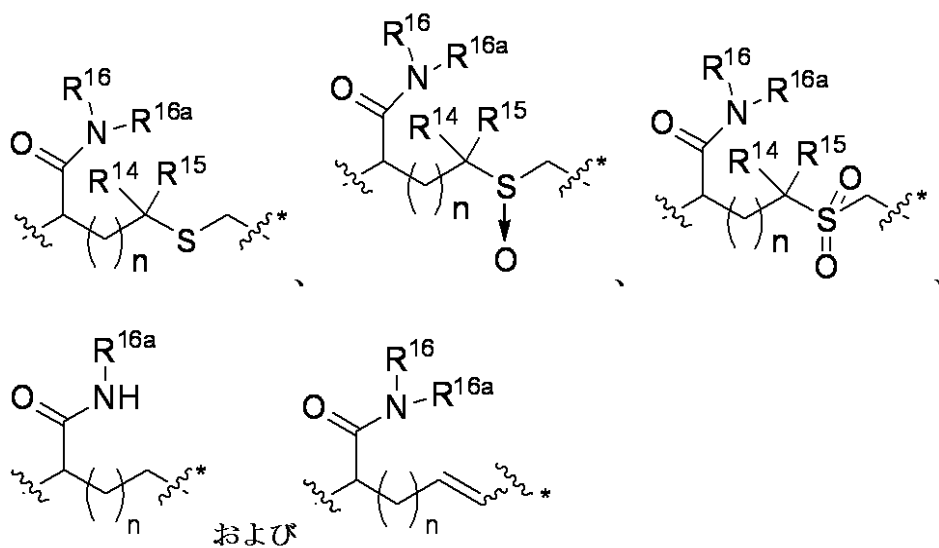
【化21】



[式中、

A は、

【化22】



から選択され；

n は、0 または 1 であり；

R^{14} および R^{15} は、水素およびメチルから独立して選択され；

R^{16a} は、水素および $C_1 - C_6$ アルキルから選択され；

R^{16} は、

$-(C(R^{17a})_2)_2-X-R^{30}$ 、
 $-C(R^{17a})_2C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2-X'-R^{31}$ 、
 $-C(R^{17a})_2[C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2]_w-X-R^{31}$ 、
 $-(C(R^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_n-H$ ；および
 $-(C(R^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_m-C(R^{17a})(R^{17})-CO_2H$

から選択され；

ここで；

w' は、2 または 3 であり；

n' は、1 ～ 6 であり；

m' は、1 ～ 5 であり；

X は、1 ～ 172 個の原子の鎖であり、前記原子は、炭素および酸素から選択され、前記鎖は、その中に組み込まれる $-NHC(O)NH-$ および $-C(O)NH$ から選択される 1、2、3 または 4 つの基を含有していてもよく；前記鎖は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ および $-CH_2CO_2H$ から独立して選択される 1 ～ 6 つの基により所望により置換されていてもよい；

X' は、1 ～ 172 個の原子の鎖であり、前記原子は、炭素および酸素から選択され、前記鎖は、その中に組み込まれる $-NHC(O)NH-$ および $-C(O)NH$ から選択される 1、2、3 または 4 つの基を含有していてもよく；前記鎖は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CH_2CO_2H$ から独立して選択される 1 ～ 6 つの基により所望により置換されていてもよい、但し X' は、非置換 PEG 以外のものである；

R^{30} は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NR^wR^x$ および $-CH_3$ から選択され、 R^w および R^x は、独立して、水素および C_1-C_6 アルキルから独立して選択される、但し、 X が全て炭素である場合、 R^{30} は $-CH_3$ 以外のものである；

R^{31} は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NR^wR^x$ 、 $-CH_3$ 、アレクサー 5-SDP および ビオチンであり；

各 R^{17a} は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2CO_2H$ から独立して選択され、

各 R^{17} は、水素、 $-CH_3$ 、 $(CH_2)_zN_3$ 、 $-(CH_2)_zNH_2$ 、 $-X-R^{31}$ 、 $-(CH_2)_zCO_2H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $CH_2C\equiv CH$ および $-(CH_2)_z$ -トリアゾール- $X-R^{35}$ から独立して選択され、ここで z は 1 ～ 6 であり、 R^{35} は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NR^wR^x$ 、 CH_3 、ビオチン、2-フルオロピリジン、 $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)O$ -ビタミン E および $-C(O)O$ -ビタミン E から選択される；但し、少なくとも 1 つの R^{17} は、水素、 $-CH_3$ または $-CH_2OH$ 以外である；

R^a 、 R^f 、 R^j 、 R^k 、 R^l および R^m は、水素であり；

R^b および R^c は、メチルであり；

R^g は、水素およびメチルから選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、独立して、天然のアミノ酸側鎖および非天然のアミノ酸側鎖から独立して選択されるか、あるいは、下記に記述したような対応する隣接 R 基と共に環を形成する；

R^d は、水素およびメチルから選択されるか、あるいは R^d および R^4 は、それらが結合している原子と一緒に、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成しており；ここで、各環は、アミノ、シアノ、メチル、ハロ、ハロメチルおよびヒドロキシから独立して選択される 1 ～ 4 つの基で所望により置換されていてもよい；

R^e は、水素およびメチルから選択されるか、あるいは R^e および R^5 は、それらが結合している原子と一緒に、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成しており；ここで、各環は、アミノ、シアノ、メチル、ハロ、ハロメチルおよびヒドロキシから独立して選択される 1 ～ 4 つの基で所望により置換されていてもよい；

R^h は、水素およびメチルから選択されるか、あるいは R^h および R^8 は、それらが結

10

20

30

40

50

合している原子と一緒にあって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成しており；ここで各環は、アミノ、シアノ、メチル、ハロ、ハロメチルおよびヒドロキシから独立して選択される1～4つの基で所望により置換されていてもよく；および

R^i は、水素およびメチルから選択されるか、あるいは R^i および R^9 は、それらが合している原子と一緒にあって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択された環を形成している；ここで各環は、アミノ、シアノ、メチル、ハロ、ハロメチルおよびヒドロキシから独立して選択される1～4つの基で所望により置換されていてもよい]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

10

【0042】

式(I)および(II)の化合物において、式中のR側鎖は、メチルで置換されている環の一部であって、前記メチル基は、大環状親構造の一部である炭素を含めた環内の置換可能なあらゆる炭素原子上に存在していてもよいと理解される。

【0043】

以下の基は、各R位置で存在することが好ましい。アミノ酸は、D-またはL-立体化学であってもよく、本開示のあらゆる部分に述べたように置換されていてもよい。

【0044】

式(I)の化合物において、好ましい R^1 側鎖は、次の通りである：フェニルアラニン、チロシン、3-チエン-2-イル、4-メチルフェニルアラニン、4-クロロフェニルアラニン、3-メトキシフェニルアラニン、イソトリプトファン、3-メチルフェニルアラニン、1-ナフチルアラニン、3,4-ジフルオロフェニルアラニン、4-フルオロフェニルアラニン、3,4-ジメトキシフェニルアラニン、3,4-ジクロロフェニルアラニン、4-ジフルオロメチルフェニルアラニン、2-メチルフェニルアラニン、2-ナフチルアラニン、トリプトファン、4-ピリジニル、4-ブロモフェニルアラニン、3-ピリジニル、4-トリフルオロメチルフェニルアラニン、4-カルボキシフェニルアラニン、4-メトキシフェニルアラニン、ビフェニルアラニンおよび3-クロロフェニルアラニン；および2,4-ジアミノブタンである。

20

【0045】

式(I)の化合物において、式中の R^2 は環の一部ではない、好ましい R^2 側鎖は次の通りである：アラニン、セリンおよびグリシン。

30

【0046】

式(I)の化合物において、好ましい R^3 側鎖は次の通りである：アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、セリン、オルニチン、リシン、ヒスチジン、スレオニン、ロイシン、アラニン、2,3-ジアミノプロパンおよび2,4-ジアミノブタン。

【0047】

式(I)の化合物において、式中の R^4 は環の一部ではない、好ましい R^4 側鎖は次の通りである：バリン、アラニン、イソロイシンおよびグリシン。

【0048】

式(I)の化合物において、好ましい R^5 側鎖は次の通りである：アミノメタン、ヒスチジン、アスパラギン、2,3-ジアミノプロパン、セリン、グリシン、2,4-ジアミノブタン、スレオニン、アラニン、リシン、アスパラギン酸、アラニンおよび3-チアゾリルアラニン。

40

【0049】

式(I)の化合物において、好ましい R^6 側鎖は次の通りである：ロイシン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、セリン、リシン、3-シクロヘキサン、スレオニン、オルニチン、2,4-ジアミノブタン、アラニン、アルギニンおよびオルニチン(COCH_3)。

【0050】

式(I)の化合物において、式中の R^7 は環の一部ではない、好ましい R^7 側鎖は次の通

50

りである：グリシン、2,4-ジアミノブタン、セリン、リシン、アルギニン、オルニチン、ヒスチジン、アスパラギン、グルタミン、アラニンおよび2,4-ジアミノブタン(C(O)シクロブタン)。

【0051】

式(I)の化合物において、好ましいR⁸側鎖は、トリプトファンおよび1,2-ベンゾイソチアゾリニルアラニンである。

【0052】

式(I)の化合物において、好ましいR⁹側鎖は次の通りである：セリン、ヒスチジン、リシン、オルニチン、2,4-ジブチルアミン、スレオニン、リシン、グリシン、グルタミン酸、バリン、2,3-ジアミノプロパン、アルギニン、アスパラギン酸およびチロシン。

10

【0053】

式(I)の化合物において、好ましいR¹⁰側鎖は次の通りである：所望により置換されていてもよいトリプトファン、ベンゾイソチアゾリルアラニン、1-ナフチル(naphthyl)アラニン、メチオニン。

【0054】

式(I)の化合物において、好ましいR¹¹側鎖は次の通りである：ノルロイシン、ロイシン、アスパラギン、フェニルアラニン、メチオニン、エトキシメタン、アラニン、トリプトファン、イソロイシン、フェニルプロパン、グルタミン酸、ヘキサンおよびヘプタン。

20

【0055】

式(I)の化合物において、式中のR¹²は、環の一部ではない、好ましいR¹²側鎖は次の通りである：ノルロイシン、アラニン、エトキシメタン、メチオニン、セリン、フェニルアラニン、メトキシエタン、ロイシン、トリプトファン、イソロイシン、グルタミン酸、ヘキサン、ヘプタンおよびグリシン。

【0056】

式(I)の化合物において、好ましいR¹³側鎖は次の通りである：アルギニン、オルニチン、アラニン、2,4-ジアミノブタン、2,3-ジアミノプロパン、ロイシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、リシン、スレオニン、シクロプロピルメタン、グリシン、バリン、イソロイシン、ヒスチジンおよび2-アミノブタンである。

30

【発明を実施するための形態】

【0057】

本開示に従い、我々は、PD-L1と特異的に結合して、PD-L1とPD-1との、およびPD-L1とCD80との相互作用を阻害できるペプチドを発見した。これらの大環状ペプチドは、インビトロ免疫調節効力を示し、癌および感染症を含む種々の疾患の治療のための治療剤候補となる。

【0058】

用語“特異的結合”または“特異的な結合”は、タンパク質と、化合物またはリガンドのような結合分子の間の相互作用をいう。相互作用は、結合分子により認識されるタンパク質の特定の構造(すなわち、酵素結合部位、抗原決定基またはエピトープ)の存在に依存する。例えば、化合物がタンパク質結合部位“A”に特異的結合を示すならば、結合部位Aを含むタンパク質およびタンパク質結合部位Aに特異的結合する標識ペプチドを含む反応中の化合物の存在は、標識ペプチドがタンパク質に結合する量を減少させる。対照的に、化合物のタンパク質への非特異的結合は、標識ペプチドのタンパク質からの濃度依存的置換をもたらさない。

40

【0059】

本発明は、本化合物に存在する原子の全ての同位体を含むことを意図する。同位体は、同じ原子番号を有するが、質量数が異なる原子を含む。一般的な例として、限定する意図はなく、水素の同位体は重水素およびトリチウムを含む。炭素の同位体は¹³Cおよび¹⁴Cを含む。同位体標識した本発明の化合物は、一般に当業者に知られる慣用の技術によ

50

るか、または本明細書に記載するものに順ずる方法により、他に用いた非標識反応材に代えて、適当な同位体標識した反応材を用いることにより製造できる。このような化合物は、例えば標準的および生物学的活性を測定するための試薬として、多様な用途の可能性を有し得る。安定な同位体の場合、このような化合物は、生物学的、薬理学的または薬物動態特性を好ましく修飾する可能性を有し得る。

【0060】

本明細書に記載する主題の他の面は、リガンド結合アッセイの開発のための、またはインビボ吸着、代謝、分布、受容体結合または占有または化合物処分のモニタリングのための、放射性標識リガンドとして開示したペプチドの使用である。例えば、本明細書に記載する大環状ペプチドを、放射性同位体 ^{125}I を使用して製造してよく、得られた放射性標識ペプチドを結合アッセイの開発または代謝試験に使用してよい。別の目的および同じ目的で、本明細書に記載する大環状ペプチドを、当業者に知られる方法を使用した触媒的トリチウム標識により放射性標識形態に変換し得る。

【0061】

本発明の大環状ペプチドは、当業者に知られる方法を使用した放射性トレーサーの付加により PET 造影剤としても使用できる。

【0062】

好ましいペプチドは、本明細書において提供する大環状ペプチドの少なくとも 1 個を含み、これらのペプチドは医薬組成物および組み合わせに包含され得る。

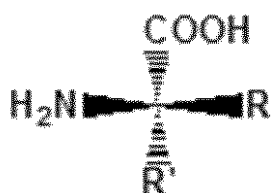
【0063】

本明細書において提供される定義は、限定しないが、他に具体的な状況で限定がない限り、本明細書を通してその用語が使用されている限り、適用される。

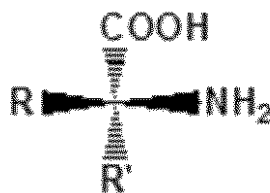
【0064】

アミノ酸およびペプチド化学分野の当業者は、アミノ酸が、次の一般構造により表される化合物が含まれることを認識している。

【化23】



L- または S- α -アミノ酸
(R=H ならば)



D- または R- α -アミノ酸
(R=H ならば)

(式中、R および R' は本明細書に記載するとおりである)。

【0065】

別段の記載が無ければ、単独で、または他の基の一部として、本明細書で使用する用語“アミノ酸”は、“ α ”炭素と呼ばれる同じ炭素に結合したアミノ基およびカルボキシル基を含むが、これらに限定されず、式中、R および / または R' は、水素を含めた天然または非天然側鎖であり得る。“ α ”炭素における絶対“S”配置は、一般に“L”または“天然”配置と呼ばれる。“R”および“R'”(主要)置換基が水素であるとき、アミノ酸はグリシンであり、キラルではない。

【0066】

本明細書で使用する用語“天然のアミノ酸側鎖”および“天然型アミノ酸側鎖”は、通常 S 配置(すなわち、L-アミノ酸)である天然型アミノ酸(すなわち、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリン)のいずれかの側鎖をいう。

【0067】

本明細書で使用する用語“非天然のアミノ酸側鎖”および“非天然型アミノ酸側鎖”は、通常R配置(すなわち、D-アミノ酸)の天然型アミノ酸のいずれかの側鎖または次のものから選択されるRまたはS配置(すなわち、それぞれD-またはL-アミノ酸)の天然型アミノ酸側鎖以外の基を意味する：

C₂-C₇アルケニル、C₁-C₃アルコキシC₁-C₃アルキル、C₁-C₆アルコキシカルボニルC₁-C₃アルキル、C₁-C₇アルキル、C₁-C₃アルキルスルファニルC₁-C₃アルキル、アミドC₁-C₃アルキル、アミノC₁-C₃アルキル、アザインドリルC₁-C₃アルキル、ベンゾチアゾリルC₁-C₃アルキル、ベンゾチエニルC₁-C₃アルキル、ベンジルオキシC₁-C₃アルキル、カルボキシC₁-C₃アルキル、C₃-C₁₄シクロアルキルC₁-C₃アルキル、ジフェニルメチル、フラニルC₁-C₃アルキル、イミダゾリルC₁-C₃アルキル、ナフチルC₁-C₃アルキル、ピリジニルC₁-C₃アルキル、チアゾリルC₁-C₃アルキル、チエニルC₁-C₃アルキル；

10

ビフェニルC₁-C₃アルキル：前記ビフェニルは、メチル基で所望により置換されていてもよい；

ヘテロサイクリル：これは、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄アルキル、C₁-C₃アルキルスルホニルアミノ、アミド、アミノ、アミノC₁-C₃アルキル、アミノスルホニル、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロC₁-C₃アルキル、ヒドロキシ、-NC(NH₂)₂、ニトロおよび-OP(O)(OH)₂から独立して選択される1、2、3、4または5つの基で所望により置換されていてもよい；

20

インドリルC₁-C₃アルキル：前記インドリル部分は、C₁-C₃アルキル、カルボキシC₁-C₃アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびフェニルから選択される1つの基で所望により置換されていてもよい、ここで前記フェニルは、C₁-C₃アルコキシ、C₁-C₃アルキルおよびハロから独立して選択される1、2または3つの基により所望により更に置換されていてもよく；

NR^xR^y(C₁-C₇アルキル)：ここでR^xおよびR^yは、水素、C₂-C₄アルケニルオキシカルボニル、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃アルキルカルボニル、C₃-C₁₄シクロアルキルカルボニル、フラニルカルボニルおよびフェニルカルボニルから独立して選択される。アルキルリンカーが1以上の炭素を含有する場合、追加のNR^xR^y基は、鎖上に存在し得る；

30

NR^uR^vカルボニルC₁-C₃アルキル：R^uおよびR^vは、水素、C₁-C₃アルキルおよびトリフェニルメチルから独立して選択される；

フェニル：C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄アルキル、C₁-C₃アルキルスルホニルアミノ、アミド、アミノ、アミノC₁-C₃アルキル、アミノスルホニル、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロC₁-C₃アルキル、ヒドロキシ、-NC(NH₂)₂、ニトロおよび-OP(O)(OH)₂から独立して選択される1、2、3、4または5つの基で所望により置換されていてもよく；

フェニルC₁-C₃アルキル：前記フェニル部分は、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄アルキル、C₁-C₃アルキルスルホニルアミノ、アミド、アミノ、アミノC₁-C₃アルキル、アミノスルホニル、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロC₁-C₃アルキル、ヒドロキシ、-NC(NH₂)₂、ニトロおよび-OP(O)(OH)₂から独立して選択される1、2、3、4または5つの基で所望により置換されていてもよい；および

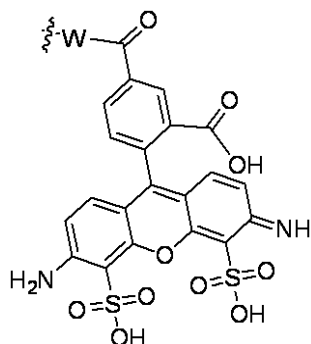
40

フェノキシC₁-C₃アルキル：前記フェニルは、C₁-C₃アルキル基で所望により置換されていてもよい。

【0068】

本明細書に使用されたように、用語“アレクサー5-SDP”は、

【化 2 4】



(式中、WはOまたはNHである)
である。

10

【0069】

本明細書で使用する用語“ C_2-C_4 アルケニル”は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む、2～4個の炭素原子の直鎖または分枝鎖の基をいう。

【0070】

本明細書で使用する用語“ C_2-C_7 アルケニル”は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む、2～7個の炭素原子の直鎖または分枝鎖の基をいう。

【0071】

本明細書で使用する用語“ C_2-C_4 アルケニルオキシ”は、酸素原子を介して親分子部分に結合する、 C_2-C_4 アルケニル基をいう。

20

【0072】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_3 アルコキシ”は、酸素原子を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_3 アルキル基をいう。

【0073】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_4 アルコキシ”は、酸素原子を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_4 アルキル基をいう。

【0074】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_6 アルコキシ”は、酸素原子を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_6 アルキル基をいう。

30

【0075】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_3 アルコキシ C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_3 アルコキシ基をいう。

【0076】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_6 アルコキシカルボニル”は、カルボニル基を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_6 アルコキシ基をいう。

【0077】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_6 アルコキシカルボニル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基をいう。

40

【0078】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_3 アルキル”は、1～3個の炭素原子を含む、直鎖または分枝鎖飽和炭化水素から得られる基をいう。

【0079】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_4 アルキル”は、1～4個の炭素原子を含む、直鎖または分枝鎖飽和炭化水素から得られる基をいう。

【0080】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_6 アルキル”は、1～6個の炭素原子を含む、直鎖または分枝鎖飽和炭化水素から得られる基をいう。

【0081】

50

本明細書で使用する用語“ C_1-C_3 アルキルカルボニル”は、カルボニル基を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_3 アルキル基をいう。

【0082】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_3 アルキルスルファニル”は、硫黄原子を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_3 アルキル基をいう。

【0083】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_3 アルキルスルファニル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_3 アルキルスルファニル基をいう。

【0084】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_3 アルキルスルホニル”は、スルホニル基を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_3 アルキル基をいう。

【0085】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_3 アルキルスルホニルアミノ”は、アミノ基を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_3 アルキルスルホニル基をいう。

【0086】

本明細書で使用する用語“アミド”は、 $-C(O)NH_2$ をいう。

【0087】

本明細書で使用する用語“アミド C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、アミド基をいう。

本明細書で使用する用語“アミノ”は、 $-NH_2$ をいう。

【0088】

本明細書で使用する用語“アミノ C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、アミノ基をいう。

【0089】

本明細書で使用する用語“アミノスルホニル”は、スルホニル基を介して親分子部分に結合する、アミノ基をいう。

【0090】

本明細書で使用する用語“アザインドリル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、アザインドリル基をいう。アザインドリル基は、該基の任意の置換可能な原子を介してアルキル部分に結合できる。

【0091】

本明細書で使用する用語“ベンゾチアゾリル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、ベンゾチアゾリル基をいう。ベンゾチアゾリル基は、該基の任意の置換可能な原子を介してアルキル部分に結合できる。

【0092】

本明細書で使用する用語“ベンゾチエニル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、ベンゾチエニル基をいう。ベンゾチエニル基は、該基の任意の置換可能な原子を介してアルキル部分に結合できる。

【0093】

本明細書で使用する用語“ベンジルオキシ”は、酸素原子を介して親分子部分に結合する、ベンジル基をいう。

【0094】

本明細書で使用する用語“ベンジルオキシ C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、ベンジルオキシ基をいう。

【0095】

本明細書で使用する用語“ビオチン”は、

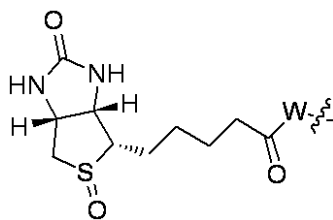
10

20

30

40

【化 25】



(式中、Wは、OまたはNHである)

をいう。

【0096】

本明細書で使用する用語“ビフェニル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、ビフェニル基をいう。ビフェニル基は、前記基の置換可能なあらゆる原子を介してアルキル部分に結合できる。

【0097】

本明細書で使用する用語“カルボニル”は、 $-C(O)-$ をいう。

本明細書で使用する用語“カルボキシ”は、 $-CO_2H$ をいう。

【0098】

本明細書で使用する用語“カルボキシ C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、カルボキシ基をいう。

本明細書で使用する用語“シアノ”は、 $-CN$ をいう。

【0099】

本明細書で使用する用語“ C_3-C_{14} シクロアルキル”は、3～14個の炭素原子および0個のヘテロ原子を有する飽和単環式、二環式または三環式の炭化水素環系をさす。二環式および三環式環は、縮合環、スピロ環または架橋環であってもよい。シクロアルキル基の代表的な例には、シクロプロピル、シクロペンチル、ビスシクロ[3.1.1]ヘプチルおよびアダマンチルが含まれるが、これに限定するものではない。

【0100】

本明細書で使用する用語“ C_3-C_{14} シクロアルキル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合された C_3-C_{14} シクロアルキル基をいう。

【0101】

本明細書で使用する用語“ C_3-C_{14} シクロアルキルカルボニル”は、カルボニル基を介して親分子部分に結合された C_3-C_{14} シクロアルキル基をいう。

【0102】

本明細書で使用する用語“フラニル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、フラニル基をいう。フラニル基は、前記基の置換可能なあらゆる原子を介してアルキル部分に結合できる。

【0103】

本明細書で使用する用語“フラニルカルボニル”は、カルボニル基を介して親分子部分に結合する、フラニル基をいう。

【0104】

本明細書で使用する用語“ハロ”および“ハロゲン”は、F、Cl、BrまたはIをいう。

【0105】

本明細書で使用する用語“ハロ C_1-C_3 アルキル”は、1個、2個または3個のハロゲン原子で置換された C_1-C_3 アルキル基をいう。

【0106】

本明細書で使用する用語“ハロメチル”は、1個、2個または3個のハロゲン原子で置換されたメチル基をいう。

【0107】

本明細書で使用する用語“複素環”は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1、2または3つのヘテロ原子を含有する5、6または7員環をいう。5員環は、0～2つの二重結合を有しており、かつ6員および7員環が、0～3つの二重結合を有する。用語“複素環”は、二環式基も包含するものであって、前記複素環式環は、4～6員芳香族性または非芳香族炭素環式環または別の単環式複素環式基と縮合される。本開示の複素環基は、その基内の炭素原子を介して親分子部分に結合している。複素環基の例示には、ベンゾチエニル、フリル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、ピロロピリジニル、ピロリル、チアゾリル、チエニルおよびチオモルホリニルが挙げられるが、これに限定するものではない。

10

【0108】

本明細書で使用する用語“ヒドロキシ”は、 —OH をいう。

【0109】

本明細書で使用する用語“イミダゾリル $\text{C}_1\text{—C}_3$ アルキル”は、 $\text{C}_1\text{—C}_3$ アルキル基を介して親分子部分に結合する、イミダゾリル基をいう。イミダゾリル基は、前記基の置換可能なあらゆる原子を介してアルキル部分に結合できる。

【0110】

本明細書で使用する用語“インドリル $\text{C}_1\text{—C}_3$ アルキル”は、 $\text{C}_1\text{—C}_3$ アルキル基を介して親分子部分に結合する、インドリル基をいう。インドリル基は、前記基の置換可能なあらゆる原子を介してアルキル部分に結合できる。

20

【0111】

本明細書で使用する用語“ナフチル $\text{C}_1\text{—C}_3$ アルキル”は、 $\text{C}_1\text{—C}_3$ アルキル基を介して親分子部分に結合する、ナフチル基をいう。ナフチル基は、前記基の置換可能なあらゆる原子を介してアルキル部分に結合できる。

【0112】

本明細書で使用する用語“ニトロ”は、 —NO_2 をいう。

【0113】

本明細書で使用する用語“ NR^xR^y ”は、2つの基 R^a および R^b を指し、これは窒素原子を介して親分子部分に結合されている。 R^a および R^b は、水素、 $\text{C}_2\text{—C}_4$ アルケニルオキシカルボニル、 $\text{C}_1\text{—C}_3$ アルキルカルボニル、 $\text{C}_3\text{—C}_{14}$ シクロアルキルカルボニル、フラニルカルボニルおよびフェニルカルボニルから独立して選択される。

30

【0114】

本明細書で使用する用語“ $\text{NR}^x\text{R}^y(\text{C}_1\text{—C}_3)$ アルキル”は、 $\text{C}_1\text{—C}_3$ アルキル基を介して親分子部分に結合する NR^xR^y 基をいう。

【0115】

本明細書で使用する用語“ NR^uR^v ”は、2つの基である R^u および R^v を指し、これは窒素原子を介して親分子部分と結合されている。 R^u および R^v は、水素、 $\text{C}_1\text{—C}_3$ アルキルおよびトリフェニルメチルから独立して選択される。

【0116】

本明細書で使用する用語“ NR^uR^v カルボニル”は、カルボニル基を介して親分子部分に結合している NR^uR^v 基をいう。

40

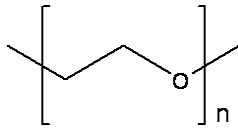
【0117】

本明細書で使用する用語“ NR^uR^v カルボニル $\text{C}_1\text{—C}_3$ アルキル”は、 $\text{C}_1\text{—C}_3$ アルキル基を介して親分子部分に結合している NR^uR^v カルボニル基をいう。

【0118】

本明細書で使用する用語“PEG”は、ポリエチレングリコールをいい、式：

【化 2 6】



(式中、 n は1～57である)

に示されるエチレンオキシドのポリマーをいう。PEG基は酸素原子または炭素原子を介して親分子部分に結合されてもよいことは理解されるであろう。

【0119】

本明細書で使用する用語“フェノキシ”は、酸素原子を介して親分子部分に結合する、フェニル基をいう。 10

【0120】

本明細書で使用する用語“フェノキシ C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、フェノキシ基をいう。

【0121】

本明細書で使用する用語“フェニル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、フェニル基をいう。

【0122】

本明細書で使用する用語“フェニルカルボニル”は、カルボニル基を介して親分子部分に結合する、フェニル基をいう。 20

【0123】

本明細書で使用する用語“ピリジニル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、ピリジニル基をいう。ピリジニル基は、前記基のあらゆる置換可能な原子を介してアルキル部分に結合できる。

【0124】

本明細書で使用する用語“スルファニル”は、 $-S-$ をいう。

【0125】

本明細書で使用する用語“スルホニル”は、 $-SO_2-$ をいう。

【0126】

本明細書で使用する用語“チアゾリル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合しているチアゾリル基をいう。チアゾリル基は、前記基内の置換可能なあらゆる原子を介して、アルキル部分に結合できる。 30

【0127】

本明細書で使用する用語“チエニル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、チエニル基をいう。チエニル基は、前記内の置換可能なあらゆる原子を介してアルキル部分に結合できる。

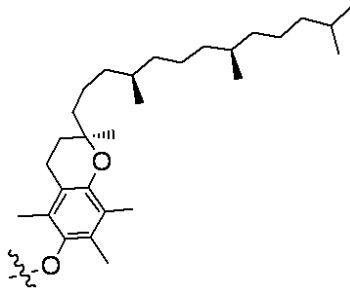
【0128】

用語“処置”は、(i)疾患、障害および／または症状の素因があるが、まだそれを有していると診断されていない患者における該疾患、障害または症状の発症を予防すること；(ii)疾患、障害または症状を阻止する、すなわち、その発症を停止させること；および(i 40
ii)疾患、障害または症状を軽減すること、すなわち、疾患、障害および／または症状および／または疾患、障害および／または症状を伴う症候を回復させることを含む。

【0129】

本明細書で使用する用語“ビタミンE”は、

【化 27】



をいう。

10

【0130】

大環状ペプチドのPD-L1への結合は、例えば、均一時間分解蛍光測定(HTRF)、表面プラズモン共鳴法(SPR)、等温滴定熱量測定(ITC)、核磁気共鳴スペクトロスコピー(NMR)などの方法により測定できる。さらに、大環状ペプチドの細胞表面上に発現するPD-L1への結合は、本明細書に記載するとおり細胞結合アッセイで測定できる。

【0131】

本明細書に記載する治療剤の投与は、治療有効量の治療剤の投与を含むが、これに限定されない。本明細書で使用する用語“治療有効量”とは、本明細書に記載するPD-1/PD-L1結合阻害剤の組成物の投与により処置可能な状態の処置または予防のための治療剤の量をいうが、これに限定されない。この量は、検出可能な治療的または予防的または寛解性効果を示すのに十分な量である。効果は、例として、限定しないが、本明細書に挙げた症状の処置または予防を含み得る。対象に対する厳密な有効量は、対象の体格および健康症状、処置すべき状態の性質および程度、処置医の推奨および投与のために選択した治療剤または治療剤の組み合わせによる。それゆえに、正確な有効量を前もって特定するのは有用ではない。

20

【0132】

別の局面において、本発明は、本発明の大環状ペプチドを使用する対象における腫瘍細胞の増殖を阻止する方法にも関する。本明細書に示されるとおり、本発明の大環状ペプチドは、PD-L1と結合して、PD-L1とPD-1の相互作用を妨害し、PD-L1とPD-1との相互作用を阻止することが知られる抗PD-1モノクローナル抗体との結合と競合し、CMV特異的T細胞IFN γ 分泌を増強させて、HIV特異的T細胞IFN γ 分泌を増強することができる。その結果、本発明の大環状ペプチドは、免疫応答の修飾、癌または感染性疾患のような疾患の処置、保護的自己免疫応答の刺激または抗原特異的免疫応答の刺激(例えば、PD-L1遮断ペプチドと目的の抗原の共投与による)に有用である。

30

【0133】

本発明がより容易に理解され得るために、ある用語を最初に定義する。さらなる定義は、詳細な記載をとおして示される。

【0134】

用語“プログラム死リガンド1”、“プログラム細胞死リガンド1”、“タンパク質PD-L1”、“PD-L1”、“PDL1”、“PDCDL1”、“hPD-L1”、“hPD-LI”、“CD274”および“B7-H1”は、相互交換可能的に使用し、PD-L1と少なくとも1個の共通するエピトープを有する異型、アイソフォーム、ヒトPD-L1の種ホモログおよびアナログを含む。完全PD-L1配列は、GENBANK(登録商標)Accession No. NP_054862に見ることができる。

40

【0135】

用語“プログラム死1”、“プログラム細胞死1”、“タンパク質PD-1”、“PD-1”、“PD1”、“PDCD1”、“hPD-1”および“hPD-I”は、相互交換可能に使用し、PD-1と少なくとも1個の共通するエピトープを有する異型、アイソフォーム、ヒトPD-1の種ホモログおよびアナログを含む。完全PD-1配列はGENBAN

50

K(登録商標)Accession No. U64863に見ることができる。

【0136】

用語“細胞毒性Tリンパ球関連抗原-4”、“CTLA-4”、“CTLA4”、“CTLA-4抗原”および“CD152”(例えば、Murata, Am. J. Pathol., 155:453-460(1999)参照)は、相互交換可能なように使用され、CTLA-4と少なくとも1個の共通するエピトープを有する異型、アイソフォーム、ヒトCTLA-4の種ホモログおよびアナログを含む(例えば、Balzano, Int. J. Cancer Suppl., 7:28-32(1992)参照)。完全CTLA-4核酸配列はGENBANK(登録商標)Accession No. L15006に見ることができる。

【0137】

用語“免疫応答”は、例えば、侵入した病原体、病原体に感染した細胞または組織、癌細胞、あるいは自己免疫的または病理学的炎症の場合には、正常なヒト細胞または組織の選択的損傷、破壊または体内からの除去をもたらす、リンパ球、抗原提示細胞、食細胞、顆粒球および上記細胞または肝臓で産生される可溶性巨大分子(例えば、大環状ペプチド、サイトカインおよび補体)の作用をいう。

【0138】

本明細書で使用する“有害事象”(AE)は、医学的処置の使用と関係する、あらゆる好ましくないおよび一般に意図されない、さらに望ましくない、徴候(検査所見の異常を含む)、症状または疾患である。例えば、有害事象は、処置に応答した免疫系の活性化または免疫系細胞(例えば、T細胞)の増大と関係し得る。医学的処置は、一つ以上のAEと関係することがあり、各AEの重症度は同一または異なり得る。“有害事象を変える”ことができる方法なる言及は、異なる処置レジメンの使用と関係する、1つ以上のAEの発生率および/または重症度を減少する処置レジメンを意味する。

【0139】

本明細書で使用する“過増殖性疾患”は、細胞増殖が正常レベルを超えて増加した状態をいう。例えば、過増殖性疾患または障害は、悪性疾患(例えば、食道癌、結腸癌、胆道癌)および非悪性疾患(例えば、アテローム性動脈硬化症、良性過形成および良性前立腺肥大)を含む。

【0140】

本明細書で使用する“約”または“を本質的に含む”なる用語は、当業者により測定される特定の値に対する許容される誤差範囲内を意味し、いかにして値を測定または決定したかに幾分依存する、すなわち、測定系の限度に依存する。例えば、“約”または“を本質的に含む”は、当分野の経験に従い、1以内または1を超える標準偏差を意味し得る。あるいは、“約”または“を本質的に含む”は、20%までの範囲を意味し得る。さらに、特に生物学的系または過程に関して、本用語は1桁までの振幅または5倍までの値を意味し得る。特定の値を本明細書および特許請求の範囲に記載するとき、別段の記載が無ければ、その特定の値についての許容される誤差範囲内であるとして、“約”または“を本質的に含む”の意味を考慮すべきである。

【0141】

本明細書に記載する、あらゆる濃度範囲、パーセンテージ範囲、比率範囲または整数範囲は、別段の記載が無ければ、列挙した範囲内のあらゆる整数の値と、適当な場合には、その分数(例えば整数の1/10および1/100)を含むと理解すべきである。

【0142】

競合アッセイ

本発明はまた少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%および少なくとも約100%まで、参照抗PD-L1抗体(MDX-1105)の結合と競合できる大環状ペプチドに関する。このような大環状ペプチドは、PD-L1と特異的に結合する限り、変異体、保存的置換、機能的置換および欠失形態を含み、1個以上の本明細書に開示する大環状ペプチドと構造相同性であり得る。例えば、大環状

ペプチドがPD-L1の参照抗PD-L1抗体と同じ領域に実質的に結合するならば、大環状ペプチドは、抗PD-L1モノクローナル抗体が結合するPD-L1エピトープと少なくとも重複するPD-L1のエピトープと結合するはずである。重複領域は、アミノ酸残基から数百アミノ酸残基の範囲であり得る。そうであれば、大環状ペプチドは、抗PD-L1モノクローナル抗体のPD-L1への結合と競合および／または遮断し、それにより抗PD-L1モノクローナル抗体のPD-L1への結合を、競合アッセイにおいて好ましくは少なくとも約50%減少させるはずである。

【0143】

競合アッセイのための参照抗体として使用し得る抗PD-L1抗体は当分野で知られる。例えば、次の代表的抗PD-L1抗体を使用し得る：MDX-1105 (BMS)； L01X-C (Serono)、L1X3 (Serono)、MSB-0010718C (Serono)およびPD-L1 Probody (CytomX)および共用WO 2007/005874に開示のPD-L1抗体。

10

【0144】

競合アッセイのための参照抗体として使用し得る抗PD-1抗体は当分野で知られる。例えば、次の代表的抗PD-1抗体を使用し得る：ニボルマブ(BMS)； 各々共用米国特許番号8,008,449 (BMS)に開示する17D8、2D3、4H1、4A11、7D3および5F4、MK-3475 (Merck、米国特許番号8,168,757に開示)および米国特許番号7,488,802に開示の抗体。

20

【0145】

医薬組成物

別の局面において、本発明は、本発明の1個または大環状ペプチドを組み合わせて含み、医薬的に許容される担体と共に製剤された組成物、例えば、医薬組成物を提供する。このような組成物は、本発明の1個または複数の(2以上の異なる)大環状ペプチドまたは免疫コンジュゲートまたは二重特異性分子を含み得る。例えば、本発明の医薬組成物は、標的抗原上の異なるエピトープに結合するか、または相補的活性を有する、大環状ペプチド(または免疫コンジュゲートまたは二重特異性物質)の組み合わせを含み得る。

【0146】

本発明の医薬組成物は、治療と組み合わせて、すなわち、他剤と組み合わせても投与し得る。例えば、組み合わせ治療は、少なくとも1種の他の抗炎症剤または免疫抑制剤と組み合わせた大環状ペプチドを含み得る。組み合わせ治療で利用できる治療剤の例は、本発明の大環状ペプチドの使用についての章にさらに詳述する。

30

【0147】

本明細書で使用する“医薬的に許容される担体”は、生理学的に適合性である任意かつ全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗細菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤などを含む。好ましくは、担体は、静脈内、筋肉内、皮下、非経腸、脊髄または上皮投与に適する(例えば、注射または点滴による)。投与経路によって、活性化化合物、すなわち、大環状ペプチド、免疫コンジュゲートまたは二重特異性分子を、化合物を不活性化し得る酸および他の自然条件の作用から化合物を保護するための物質でコーティングし得る。

【0148】

本発明の医薬化合物は、1個以上の医薬的に許容される塩を含み得る。“医薬的に許容される塩”または“治療上許容される塩”は、親化合物の所望の生物学的活性を保持し、望まない中毒学的効果に関与しない塩をいう(例えば、Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19(1977)参照)。このような塩の例は、酸付加塩および塩基付加塩を含む。酸付加塩は、非毒性無機酸、例えば塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸など、ならびに非毒性有機酸、例えば脂肪族モノおよびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸など由来のものを含む。塩基付加塩は、アルカリ土類金属、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなど、ならびに非毒性有機アミン、例えばN,N'-ジベンジルエチレンジアミン、N-メチルグルカミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールア

40

50

ミン、エチレンジアミン、プロカインなど由来のものを含む。

【0149】

本発明の医薬組成物は、医薬的に許容される抗酸化剤も含み得る。医薬的に許容される抗酸化剤の例は、(1)水可溶性抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど；(2)油可溶性抗酸化剤、例えばパルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、アルファートコフェロールなど；および(3)金属キレート剤、例えばクエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸などを含む。

【0150】

本発明の医薬組成物で用い得る適切な水性および非水性担体の例は、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど)およびこれらの適当な混合物、植物油、例えばオリーブ油および注射可能有機エステル、例えばオレイン酸エチルを含む。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティング物質の使用により、分散の場合には、必要な粒子径の維持および界面活性剤の使用により維持できる。

【0151】

これらの組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤のようなアジュバントを含み得る。微生物の存在の予防は、上記滅菌工程および種々の抗細菌および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などの導入の両者により確実にし得る。等張剤、例えば糖、塩化ナトリウムなどを組成物に導入することも望ましい。さらに、注射可能医薬形態の長期吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンのような吸収を遅延させる薬剤を入れることにより達成し得る。

【0152】

医薬的に許容される担体は、無菌水溶液または分散および無菌注射可能溶液または分散の即時調製のための無菌粉末を含む。薬学的に活性物質のためのかかる媒体および薬剤の使用は、当分野では知られている。何らかの慣用の媒体または薬剤が、活性化化合物と不適合でない限り、本発明の医薬組成物におけるその使用が意図される。補足の活性化化合物も組成物に包含させ得る。

【0153】

治療的組成物は、典型的に無菌であり、製造および保存条件下で安定でなければならない。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、リポソームまたは抗薬物濃度に適する他の整然とした構造として製剤できる。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールなど)およびこれらの適当な混合物を含む溶媒または分散媒体であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティング物質の使用により、分散剤の場合には必要な粒子径の維持により、および界面活性剤の使用により維持できる。多くの場合、等張剤、例えば、糖、ポリアルコール、例えばマンニトール、ソルビトールまたは塩化ナトリウムを組成物に添加するのが好ましい。注射可能組成物の長期吸収は、モノステアリン酸塩およびゼラチンのような吸収を遅延させる薬剤を導入することにより達成し得る。

【0154】

無菌注射可能溶液は、必要量の活性化化合物を、上に列挙した成分の1個または組み合わせを有する適当な溶媒に取り込み、必要に応じて、その後殺菌微量濾過することにより製造できる。一般に、分散剤は、活性化化合物を、基本的な分散媒体および上に列挙したもののからの必要な他の成分を含む無菌媒体に取り込むことにより製造できる。無菌注射可能溶液の調製用の無菌粉末の場合、好ましい製造方法は、活性成分と先に無菌濾過した溶液からのさらなる所望の成分の粉末を産生する、真空乾燥およびフリーズドライ(凍結乾燥)である。

【0155】

一投与量形態を製造するために担体物質と組み合わせ得る活性成分の量は、処置対象

10

20

30

40

50

よび特定の投与方法による。一投与量形態を製造するために担体物質と組み合わせ得る活性成分の量は、一般に治療的效果を生じる組成物の量である。一般に、100パーセントの内で、この量は、医薬的に許容される担体と組み合わせて、活性成分が約0.01パーセント～約99パーセントの範囲であり、好ましくは約0.1パーセント～約70パーセント、最も好ましくは約1パーセント～約30パーセントの活性成分である。

【0156】

投与レジメンは、最適な所望の応答(例えば、治療的応答)をもたらすよう調節する。例えば、単回ボラスを投与するか、数回分割量を経時的に投与するか、または投与量を治療的状況の緊急事態に適応するよう、比例的に減少または増加してもよい。投与の容易性および投与量の均一性のために、投与量単位で非経腸組成物を製剤することが特に有利である。ここで使用する投与量単位形態は、処置対象への単位投与に適する物理的に分離した単位をいい、各単位は、必要な医薬担体と共に、所望の治療的效果を生じるよう計算された所定量の活性化合物を含む。本発明の投与量単位形態の明細は、(a)活性化合物の固有の特徴および達成すべき特定の治療的效果、および(b)個々の感受性の処置のためのこのような活性化合物の配合の分野に内在性の限度により指示され、直接依存する。

10

【0157】

大環状ペプチドの投与のために、投与量は、宿主体重あたり約0.0001～100mg/kg、より一般的には0.01～5mg/kgの範囲である。例えば、投与量は0.3mg/kg体重、1mg/kg体重、3mg/kg体重、5mg/kg体重または10mg/kg体重であるか、または1～10mg/kgの範囲である。処置レジメンの例は、1日1回、1日2回、週に2回、週に3回、毎週、2週毎、3週毎、4週毎、月1回、3ヶ月に1回または3～6ヶ月毎に1回の投与を必要とする。本発明の大環状ペプチドのための好ましい投与レジメンは、静脈内投与による1mg/kg体重または3mg/kg体重を含み、大環状ペプチドは、次の投与スケジュールのいずれか一つを使用して投与される：(i)4週毎を6回投与、その後3ヶ月毎；(ii)3週毎；(iii)3mg/kg体重を1回、その後3週間毎に1mg/kg体重。

20

【0158】

ある方法において、異なる結合特異性を有する2個以上の大環状ペプチドを同時に投与し、この場合投与する化合物の投与量は記載した範囲内に入る。化合物は、通常複数の機会に投与する。一回投与の間隔は、例えば、毎週、毎月、3ヶ月毎または毎年であり得る。間隔は、患者における標的抗原に対する大環状ペプチドの血中濃度の測定により示されたとおり、不規則でもあり得る。ある方法において、投与量を調節して、約1～1000μg/ml、ある方法において約25～300μg/mlの血漿抗体濃度を達成する。

30

【0159】

あるいは、大環状ペプチドを、投与頻度の減少が求められる場合には徐放製剤として投与できる。投与量および投与頻度は、処置が予防的であるか治療的であるかにより変わり得る。予防的適用において、長期間にわたり、比較的低投与量を、比較的頻度の少ない間隔で投与する。患者が死ぬまで処置を受けることがある。治療的適用において、相対的に短い間隔での相対的に高投与量が、疾患の進行が減少するか、または終わるまで、好ましくは患者が疾患症状の部分的または完全改善を示すまで、必要な場合がある。その後、患者に予防レジメンで投与し得る。

40

【0160】

本発明の医薬組成物における活性成分の実際の投与量は、患者に対して毒性ではなく、特定の患者、組成物および投与方法について所望の治療的応答を達成するのに有効である活性成分を得るために変更され得る。選択した投与量は、用いる特定の発明の組成物またはそのエステル、塩またはアミドの活性、投与経路、投与の時間、用いる特定の化合物の排出率、処置期間、用いる特定の組成物と組み合わせて使用する他の薬物、化合物および/または物質、処置する患者の年齢、性別、体重、状態、一般的健康状態および先の病歴および医学分野で周知の同等な因子を含む、多様な薬物動態因子による。

【0161】

本発明の大環状ペプチドの“治療有効量”は、好ましくは疾患症状の重症度低下、無疾

50

患症状期間の頻度および期間の延長または疾患苦痛による機能障害または身体障害の予防をもたらす。例えば、腫瘍の処置のために、“治療有効量”は、好ましくは細胞増殖または腫瘍増殖を、非処置対象に対して少なくとも約20%、より好ましくは少なくとも約40%、さらに好ましくは少なくとも約60%、なお好ましくは少なくとも約80%阻害する。化合物が腫瘍増殖および／またはHIVを阻害する能力は、ヒト腫瘍における有効性またはウイルス有効性の予測である動物モデル系で評価できる。あるいは、組成物のこの特性を、当業者に知られるインビトロ阻止アッセイにより、化合物の阻止能力を試験することにより評価できる。治療用化合物の治療有効量は、対象における腫瘍サイズの縮小、ウイルス負荷の低下、その他諸症状の改善をもたらす。当業者は、対象の体格、対象の症状の重症度および選択した特定の組成物または投与経路のような因子により、このような量を決定できる。

10

【0162】

他の面において、本発明は、本明細書に記載する大環状ペプチドおよび別の免疫修飾剤を含む、医薬キット・オブ・パーツを提供する。キットは、過増殖性疾患(例えば、本明細書に記載する癌)および／または抗ウイルス疾患の処置における使用のための指示書もさらに含み得る。

【0163】

本発明の組成物は、当分野で知られる多様な方法の一つ以上を使用して、一つ以上の経路により投与できる。当業者には認識されたとおり、投与経路および／または方法は所望の結果により変わる。本発明の大環状ペプチドのための好ましい投与経路は、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、皮下、脊髄または他の非経腸投与経路、例えば注射または点滴を含む。本明細書で使用する用語“非経腸投与”は、経腸および局所投与以外の、通常注射による投与方法を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、関節内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、クモ膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および点滴を含むが、これらに限定されない。

20

【0164】

あるいは、本発明の大環状ペプチドは、非経腸経路より、例えば局所に、上皮または粘膜投与経路により、例えば、鼻腔内、経口、膣、直腸、舌下または局所的に投与できる。

【0165】

活性化合物は、インプラント、経皮パッチおよびマイクロカプセル化送達系を含む、制御放出製剤のような、急速な放出から化合物を保護する担体と製剤できる。エチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸のような生分解性、生体適合性ポリマーを使用できる。このような製剤を製造するための多くの方法が、特許となっており、または一般に当業者に知られている。例えば、Robinson, J.R., ed., Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., New York(1978)を参照のこと。

30

【0166】

治療的組成物を、当分野で知られる医療機器で投与し得る。例えば、好ましい態様において、本発明の治療的組成物を、無針皮下注射器、例えば、米国特許番号5,399,163、5,383,851、5,312,335、5,064,413、4,941,880、4,790,824または4,596,556に開示されているデバイスで投与できる。本発明に有用な周知のインプラントおよびモジュールは、制御された速度で薬剤を分配するためのインプラント可能微量注入ポンプを開示する米国特許番号4,487,603；皮膚を介する薬物の投与のための治療的デバイスを開示する米国特許番号4,486,194；正確な注入速度で薬剤を送達するための薬剤注入ポンプを開示する米国特許番号4,447,233；連続薬物送達のための可変流速インプラント可能注入装置を開示する米国特許番号4,447,224；複数のチャンバー部分を有する浸透性薬物送達系を開示する米国特許番号4,439,196；および浸透性薬物送達系を開示する米国特許番号4,475,196を含む。これらの特許は、引用により本明細書に包含させる。多くの他のこのようなインプラント、送達系およびモジュールは当業者に知られる。

40

50

【0167】

ある態様において、本発明の大環状ペプチドは、インビボでの適切な分布を確実にするために製剤できる。例えば、血液脳関門(BBB)は、多くの高度に親水性の化合物を排除する。本発明の治療的化合物が、BBBを通過することを確実にするために(望むならば)、例えば、リポソームに製剤できる。リポソームの製造方法に関しては、例えば、米国特許番号4,522,811、5,374,548および5,399,331を参照のこと。リポソームは、特異的細胞または臓器へ選択的に輸送される1個以上の部分を含むことができ、それにより標的化薬物送達を増強する(例えば、Ranade, V.V., J. Clin. Pharmacol., 29:685(1989)参照)。標的化部分の例は、葉酸またはビオチン(例えば、Low et al.の米国特許番号5,416,016参照);マンノシド(Umezawa et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 153:1038(1988));大環状ペプチド(Bloeman, P.G. et al., FEBS Lett., 357:140(1995); Owais, M. et al., Antimicrob. Agents Chemother., 39:180(1995));界面活性剤タンパク質A受容体(Briscoe et al., Am. J. Physiol., 1233:134(1995));p120(Schreier et al., J. Biol. Chem., 269:9090(1994))を含み、Keinanen, K. et al., FEBS Lett., 346:123(1994); Killian, J.J. et al., Immunomethods 4:273(1994)も参照のこと。

10

【0168】

本発明の使用および方法

本発明の大環状ペプチド、組成物および方法は、例えば、PD-L1検出またはPD-L1遮断による免疫応答を含む、多くのインビトロおよびインビボ有用性を有する。例えば、これらの分子を、培養細胞に、インビトロまたはエクスビボで、またはヒト対象に、例えば、インビボで投与し、多様な状況での免疫を増強する。したがって、一つの面において、本発明は、本発明の大環状ペプチドを、対象における免疫応答が修飾されるように対象に投与することを特徴とする、対象における免疫応答を修飾する方法を提供する。好ましくは、応答は、増強、刺激または上方制御される。他の点において、大環状ペプチドは、抗カニクイザル、抗マウスおよび/または抗マーモット結合および治療活性を有し得る。

20

【0169】

本明細書で使用する用語“対象”は、ヒトおよび非ヒト動物を含むことを意図する。非ヒト動物は、全ての脊椎動物、例えば、哺乳動物および非哺乳動物、例えば非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ニワトリ、マーモット、両生類および爬虫類を含むが、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウシおよびウマのような哺乳動物が好ましい。好ましい対象は、免疫応答の増強が必要であるヒト患者を含む。本方法は特にT細胞仲介免疫応答の増強により処置できる障害を有するヒト患者の処置に特に適する。具体的態様において、本方法は、特にインビボでの癌細胞の処置に適する。免疫の抗原特異的増強を達成するために、大環状ペプチドを目的の抗原と共に投与できる。PD-L1に対する大環状ペプチドを他の薬剤と共に投与するとき、2剤をいずれの順序で投与しても、同時に投与してもよい。

30

【0170】

本発明は、さらに、サンプルおよび対照サンプルと、ヒト、マーモット、カニクイザルおよび/またはマウスPD-L1に特異的に結合する参照大環状ペプチドを、大環状ペプチドと、ヒト、マーモット、カニクイザルおよび/またはマウスPD-L1の複合体を形成させる条件下で接触させることを含む、サンプルにおけるヒト、マーモット、カニクイザルおよび/またはマウスPD-L1抗原の存在を検出するか、あるいはヒト、マーモット、カニクイザルおよび/またはマウスPD-L1抗原の量を測定する方法を提供する。複合体の形成を、その後測定するが、ここで対照サンプルと比較して異なるサンプルの複合体形成は、サンプルにおけるヒト、マーモット、カニクイザルおよび/またはマウスPD-L1抗原の指標である。

40

【0171】

本発明の大環状ペプチドのCD28、ICOSおよびCTLA-4と比較したPD-L

50

1 への特異的結合を考慮して、本発明の大環状ペプチドは、細胞表面上の P D - L 1 発現の特異的検出に使用でき、さらに免疫親和性精製による P D - L 1 の精製に使用できる。

【0172】

癌

大環状ペプチドによる P D - 1 の遮断は、患者における癌細胞に対する免疫応答を増強できる。P D - 1 に対するリガンドである P D - L 1 は、正常なヒトの細胞では発現されないが、多様なヒトの癌において多く存在する(Dong et al., Nat. Med., 8:787-789(2002))。P D - 1 と P D - L 1 の相互作用は、腫瘍浸潤性リンパ球減少、T 細胞受容体仲介増殖減少および癌細胞の免疫回避をもたらす(Dong et al., J. Mol. Med., 81:281-287(2003); Blank et al., Cancer Immunol. Immunother., 54:307-314(2005); Konishi et al., Clin. Cancer Res., 10:5094-5100(2004))。免疫抑制は、P D - 1 と P D - L 1 の局所相互作用の阻害により逆転され得て、P D - 1 と P D - L 2 の相互作用が同様に遮断されたとき、この効果は相加的である(Iwai et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 99:12293-12297(2002); Brown et al., J. Immunol., 170:1257-1266(2003))。先の研究では、T 細胞増殖が、P D - 1 の P D - L 1 への相互作用の阻害により回復できることが示されているが、P D - 1 / P D - L 1 相互作用の遮断によるインビボ癌腫瘍増殖に対する直接の効果についての報告はない。一つの面において、本発明は、癌性腫瘍の増殖が阻害されるように大環状ペプチドを使用するインビボでの対象の処置に関する。大環状ペプチドを、癌性腫瘍増殖阻害のために単独で使用してもよい。あるいは、大環状ペプチドを、下に記載するとおり、他の免疫原性剤、標準的癌処置または他の大環状ペプチドと組み合わせて使用してもよい。

10

20

【0173】

したがって、一つの態様において、本発明は、対象に治療上有効量の大環状ペプチドを投与することを特徴とする、対象における腫瘍細胞増殖の阻害方法を提供する。

【0174】

本発明の大環状ペプチドを使用して癌の増殖を阻害し得る好ましい癌は、典型的に免疫治療に応答性の癌を含む。処置のための好ましい癌の非限定的例は、黒色腫(例えば、転移悪性黒色腫)、腎細胞癌(例えば、明細胞癌)、前立腺癌(例えば、ホルモン難治性前立腺癌および去勢抵抗性前立腺癌)、乳癌、結腸直腸癌および肺癌(例えば、扁平上皮および非扁平上皮非小細胞性肺癌)を含む。さらに、本発明は、本発明の大環状ペプチドを使用して増殖を阻害し得る難治性または反復性悪性腫瘍を含む。

30

【0175】

本発明の方法を使用して処置し得る他の癌の例は、骨の癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部の癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、結腸癌、直腸癌、肛門部の癌、胃/胃体癌、精巣癌、子宮癌、卵管の癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣の癌、外陰の癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道の癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道癌、陰茎癌、慢性または急性白血病、例えば急性骨髄球性白血病、慢性骨髄球性白血病、急性リンパ球性白血病および慢性リンパ球性白血病、小児の固形腫瘍、リンパ性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または輸尿管の癌、腎盂癌、中枢神経系(CNS)の新生物、一次CNSリンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄軸椎腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、T 細胞リンパ腫、アスベストにより誘発される疾患を含めた環境誘発性の癌および該癌の組み合わせを含む。本発明は、転移癌、特に P D - L 1 を発現する転移癌の処置にも有用である(Iwai et al., Int. Immunol., 17:133-144(2005))。

40

【0176】

所望により、P D - L 1 に対する大環状ペプチドを、免疫原性剤、例えば、癌細胞、精製腫瘍抗原(組み換えタンパク質、ペプチドおよび炭水化物分子を含む)、細胞および免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクトした細胞と組み合わせて投与し得る(He et al., J. Immunol., 173:4919-4928(2004))。使用できる腫瘍ワクチンの非限定的例は、黒色腫抗原のペプチド、例えば g p 1 0 0、M A G E 抗原、T r p - 2、M

50

A R T 1 および／またはチロシナーゼのペプチドまたはサイトカイン G M - C S F を発現するようにトランスフェクトした腫瘍細胞(さらに下に開示)を含む。

【0177】

ヒトにおいて、黒色腫のような幾つかの腫瘍は、免疫原性であることが示されている。P D - L 1 の遮断により T 細胞活性化の閾値を上げることにより、宿主における腫瘍応答が期待できると仮説が立てられる。

【0178】

P D - L 1 の遮断は、ワクチン接種プロトコルと組み合わせたとき、最も有効である可能性がある。腫瘍に対するワクチン接種のための多くの実験的戦略が考案されている(Rosenberg, S., Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62 (2000); Logothetis, C., ASCO Educational Book Spring: 300-302(2000); Khayat, D., ASCO Educational Book Spring: 414-428(2000); Foon, K., ASCO Educational Book Spring: 730-738(2000); see also Restifo, N. et al., Cancer Vaccines, Chapter 61, pp. 3023-3043, in DeVita, V. et al., eds., Cancer: Principles and Practice of Oncology, Fifth Edition(1997)参照)。これらの戦略の一つにおいて、ワクチンを、自己または同種腫瘍細胞を使用して製造する。これらの細胞性ワクチンは、腫瘍細胞が G M - C S F を発現するように形質導入されたとき、最も有効であることが示されている。G M - C S F は、腫瘍ワクチン接種のための抗原提示の強力なアクティベーターであることが示されている(Dranoff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 3539-3543(1993))。

【0179】

種々の腫瘍における遺伝子発現および大規模遺伝子発現パターンの研究により、いわゆる腫瘍特異的抗原の定義が導かれている(Rosenberg, S.A., Immunity, 10: 281-287(1999))。多くの場合、これらの腫瘍特異的抗原は、腫瘍および腫瘍が生じた細胞に発現される分化抗原、例えばメラニン形成細胞抗原 g p 1 0 0、M A G E 抗原および T r p - 2 である。更に重要なことに、これらの抗原の多くは、宿主に見られる腫瘍特異的 T 細胞の標的であり得ることが示されている。P D - L 1 遮断を、これらのタンパク質に対する免疫応答を発生させるために、腫瘍において発現されている組み換えタンパク質および／またはペプチドのコレクションと共に使用し得る。これらのタンパク質は、通常自己抗原として免疫系により監視され、それゆえに、それらに耐容性である。腫瘍抗原は、染色体のテロメアの合成に必要であるタンパク質テロメラーゼも含んでもよく、これはヒトの癌では 8 5 % を超えて発現されており、体性組織ではわずかな限られた数である(Kim, N. et al., Science, 266: 2011-2013(1994))(これらの体性組織は、種々の手段により免疫攻撃から保護され得る)。腫瘍抗原は、タンパク質の配列を変異させるか、または 2 個の非関連配列の融合タンパク質を創製する(すなわち、フィラデルフィア染色体における b c r - a b l)、体性変異のために癌細胞で発現される“新抗原”であるか、あるいは B 細胞腫瘍由来のイディオタイプであってもよい。

【0180】

他の腫瘍ワクチンは、ヒトパピローマウイルス(H P V)、肝炎ウイルス(H B V および H C V) およびカポジヘルペス肉腫ウイルス(K H S V) のようなヒトの癌と関係するウイルスからのタンパク質を含み得る。P D - L 1 遮断と共に使用し得る腫瘍特異的抗原の他の形態は、腫瘍組織それ自体から単離した精製熱ショックタンパク質(H S P) である。これらの熱ショックタンパク質は、腫瘍細胞からのタンパク質フラグメントを含み、これらの H S P は腫瘍免疫の誘発のための抗原提示細胞の送達に高度に効率的である(Suot, R. et al., Science, 269: 1585-1588(1995); Tamura, Y. et al., Science, 278: 117-120(1997))。

【0181】

樹状細胞(D C) は、主要抗原特異的応答に使用できる強力な抗原提示細胞である。D C は、エクスピボで産生でき、種々のタンパク質およびペプチド抗原ならびに腫瘍細胞抽出物を積載できる(Nestle, F. et al., Nat. Med., 4: 328-332(1998))。D C は、これらの腫瘍抗原を同様に発現するために遺伝的手段によっても形質導入され得る。D C は、免

10

20

30

40

50

疫化を目的として、腫瘍細胞と直接融合されてもいる(Kugler, A. et al., Nat. Med., 6 : 332-336(2000))。ワクチン接種の方法として、DC免疫化は、より強力な抗腫瘍応答を活性化するために、PD-L1遮断と効果的に組み合わせ得る。

【0182】

PD-L1遮断は、標準的癌処置とも組み合わせてもよい。PD-L1遮断は、化学療法レジメと効果的に組み合わせ得る。これらの場合、投与する化学療法剤の量を減らすことが可能であり得る(Mokyr, M. et al., Cancer Res., 58 : 5301-5304(1998))。このような組み合わせの例は、黒色腫の処置のためにダカルバジンと組み合わせた大環状ペプチドである。このような組み合わせの他の例は、黒色腫の処置のためにインターロイキン-2(IL-2)と組み合わせた大環状ペプチドである。PD-L1遮断および化学療法を組み合わせて使用する背景にある科学的原理は、殆どの化学療法化合物の細胞毒性活性の結果である細胞死が、抗原提示経路における腫瘍抗原のレベルを増加させるためである。細胞死によるPD-L1遮断と相乗作用し得る他の組み合わせ治療には、放射線、手術およびホルモン欠乏がある。これらのプロトコルのいずれも、宿主における腫瘍抗原の供給源を創製する。血管形成阻害剤は、PD-L1遮断と組み合わせてもよい。血管形成の阻害により、宿主抗原提示経路中に腫瘍抗原を供給し得る腫瘍細胞死をもたらす。

【0183】

PD-L1遮断大環状ペプチドは、FcアルファまたはFcガンマ受容体発現エフェクター細胞を腫瘍細胞への標的とする二重特異性大環状ペプチドと組み合わせても使用できる(例えば、米国特許番号5,922,845および5,837,243を参照)。二重特異性大環状ペプチドを使用して、2つの別々の抗原を標的とし得る。例えば、抗Fc受容体/抗腫瘍抗原(例えば、Her-2/neu)二重特異性大環状ペプチドは、マクロファージを腫瘍の部位に標的化させるのに使用されている。このターゲティングは、腫瘍特異的応答をさらに効果的に活性化し得る。これらの応答のT細胞アームは、PD-L1遮断物質の使用により増強される。あるいは、抗原を、腫瘍抗原および樹状細胞特異的細胞表面マーカーに結合する二重特異性大環状ペプチドの使用により、DCに直接送達させ得る。

【0184】

腫瘍は、多種多様な機構により宿主免疫監視を逃れる。これらの機構の多くは、腫瘍により発現され、かつ免疫抑制性であるタンパク質の不活性化により克服され得る。これらは、特にTGF- β (Kehrl, J. et al., J. Exp. Med., 163 : 1037-1050(1986))、IL-10(Howard, M. et al., Immunology Today, 13 : 198-200(1992))および Fas リガンド(Hahne, M. et al., Science, 274 : 1363-1365(1996))を含む。これらの各々に対する大環状ペプチドを、抗PD-L1と組み合わせ使用して、免疫抑制性因子の効果を抑制して、宿主による腫瘍免疫応答を促進できる。

【0185】

宿主免疫応答性を活性化するために使用し得る他の大環状ペプチドを、抗PD-L1と組み合わせ使用できる。これらは、DC機能および抗原提示を活性化する樹状細胞の表面上の分子を含む。抗CD40大環状ペプチドは、T細胞ヘルパー活性を効果的に代理でき(Ridge, J. et al., Nature, 393 : 474-478(1998))、PD-1抗体と組み合わせ使用できる(Ito, N. et al., Immunobiology, 201(5) : 527-540(2000))。CTLA-4(例えば、米国特許番号5,811,097)、OX-40(Weinberg, A. et al., Immunol., 164 : 2160-2169(2000))、4-1BB(Melero, I. et al., Nat. Med., 3 : 682-685(1997))およびICOS(Hutloff, A. et al., Nature, 397 : 262-266(1999))のようなT細胞同時刺激分子に対する大環状ペプチドの活性化は、T細胞活性化のレベル増加のためにも提供され得る。

【0186】

骨髄移植は、造血起源の多様な腫瘍の処置のために現在使用されている。移植片対宿主病は、この処置の結果ではあるが、治療的利点を、移植片対腫瘍応答から得ることができる。PD-L1遮断は、ドナー生着腫瘍特異的T細胞の効果を増加させるために使用できる。

【0187】

抗原特異的T細胞のエキスピボ活性化および増大ならびに抗原特異的T細胞を腫瘍に向けさせるためのレシピエントへのこれらの細胞の養子移植が関与するいくつかの実験的治療プロトコルがある(Greenberg, R. et al., Science, 285:546-551(1999))。これらの方法は、CMVのような感染因子に対するT細胞応答の活性化にも使用し得る。大環状ペプチド存在下のエキスピボ活性化は、養子移入されたT細胞の頻度および活性を高めることが期待され得る。

【0188】

感染症

本発明の他の方法は、特定の毒素または病原体に曝されている患者の処置に使用される。したがって、本発明の他の面は、対象の感染性疾患が処置されるように、対象に本発明の大環状ペプチドを投与することを特徴とする、対象における感染性疾患の処置方法を提供する。

10

【0189】

上記した腫瘍への適用と同様にして、PD-L1遮断を、病原体、毒素および自己抗原に対する免疫応答を刺激するために、単独でまたはアジュバントとして、ワクチンと組み合わせて使用できる。この治療手段が特に有用であり得る病原体の例には、現在有効なワクチンがない病原体または慣用のワクチンが完全に効果的とはいえない病原体が挙げられる。これらは、HIV、肝炎(A型、B型およびC型)、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア属、マラリア(Butler, N.S. et al., Nature Immunology, 13:188-195(2012); Hafalla, J.C.R., et al., PLOS Pathogens(February 2, 2012))、リーシュマニア、黄色ブドウ球菌、緑膿菌を含むが、これらに限定されない。PD-L1遮断は、感染中に変化した抗原を提示する、HIVのような因子による確立された感染に対して特に有効である。これらの新規エピトープは、抗ヒトPD-L1投与の投与時に外来物として認識され、それゆえPD-L1を介する負のシグナルにより削がれない強いT細胞応答を誘発する。

20

【0190】

本発明の方法により処置可能な感染の原因となる病原性ウイルスのいくつかの例は、HIV、肝炎(A、BまたはC)、ヘルペスウイルス(例えば、VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-1 I およびCMV、エプスタイン・バーウイルス)、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、フラビルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、呼吸器多核体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、HTLVウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、JCウイルスおよびアルボウイルス脳炎ウイルスを含む。

30

【0191】

本発明の方法により処置可能な感染の原因となる病原性細菌のいくつかの例は、クラミジア属、リケッチア性細菌、マイコバクテリア、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌および淋菌、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シュードモナス、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、桿菌、コレラ、テタヌス、ボツリヌス、炭疽、ペスト、レプトスピラ症およびライム病細菌を含む。

40

【0192】

本発明の方法により処置可能な感染の原因となる病原性真菌の例は、カンジダ属(アルビカンズ、クルゼイ、グラブラタ、トロピカリシスなど)、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ、アスペルギルス属(フミガーツス、ニガーなど)、ケカビ目(無コール属、アブシディア属、クモノスカビ属)、スポロトリックス・シェンキイ、ブラストミセス・デルマチチジス、南アメリカ分芽菌、コクシジオイデス・イミチスおよびヒストプラズマ・カプスラーツムを含む。

【0193】

本発明の方法により処置可能な感染の原因となる病原性寄生虫の例は、赤痢アメーバ、大腸バランチジウム、フォーラーネグレリア、アカントアメーバ属、ランブル鞭毛虫、ク

50

リプトスポリジウム属、ニューモシスチス・カリニ、三日熱マラリア原虫、ネズミバベシア、ブルセイトリパノソーマ、クルーズトリパノソーマ、ドノバンリーシュマニア、トキソプラズマ原虫およびブラジル鉤虫を含む。

【0194】

上記方法の全てにおいて、PD-L1遮断を、腫瘍抗原の強化された提示のために提供されるサイトカイン処置(例えば、インターフェロン、VEGF活性またはVEGF-受容体を標的とする薬剤、GM-CSF、G-CSF、IL-2)または二重特異性抗体治療のような他の形態の免疫治療と組み合わせ得る(例えば、Holliger, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448(1993);Poljak, Structure, 2:1121-1123(1994)参照)。

【0195】

自己免疫性反応

大環状ペプチドは自己免疫応答を誘発および増幅する。実際、腫瘍細胞およびペプチドワクチンを使用した抗腫瘍応答の誘発は、多くの抗腫瘍応答が抗自己反応性を含むことを明らかにする(van Elsas et al., supraにおける抗CTLA-4+GM-CSF修飾B16黒色腫で観察される色素脱失;Trep-2ワクチン接種マウスにおける色素脱失(Overwijk, W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96:2982-2987(1999));TRAMP腫瘍細胞ワクチンにより誘発される自己免疫性前立腺炎(Hurwitz, A., supra(2000))、ヒト臨床試験において見られる黒色腫ペプチド抗原ワクチン接種および白斑症(Rosenberg, S. A. et al., J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol., 19(1):81-84(1996))。

【0196】

それゆえに、疾患処置のために、種々の自己タンパク質を、これらの自己タンパク質に対する免疫応答を効果的に生じさせるためのワクチン接種プロトコルを考案するために、抗PD-L1遮断と組み合わせて使用することを考慮することが可能である。例えば、アルツハイマー病は、脳内のアミロイド沈着物へのAβペプチドの不適切な蓄積が原因であり、アミロイドに対する抗体応答が、これらのアミロイド沈着物を排除できる(Schenk et al., Nature, 400:173-177(1999))。

【0197】

他の自己タンパク質は、アレルギーおよび喘息の処置のためのIgEおよびリウマチ性関節炎のためのTNFアルファのような標的としても使用し得る。最後に、種々のホルモンに対する抗体応答は、本明細書に開示する大環状分子の使用により誘発され得る。生殖性ホルモンの抗体応答中和を避妊のために使用し得る。ホルモンおよび特定の腫瘍の増殖に必要である他の可溶性因子に対する抗体応答の中和は、可能性のあるワクチン接種標的としても考慮し得る。

【0198】

抗PD-L1大環状分子の使用について上記したものと類似する方法を、アルツハイマー病におけるAβを含むアミロイド沈着物、TNFアルファおよびIgEのようなサイトカインのような他の自己抗原の不適切な沈着を有する患者の治療的自己免疫応答誘発のために使用できる。

【0199】

ワクチン

大環状ペプチドを、抗PD-1大環状分子と目的の抗原(例えば、ワクチン)の共投与により抗原特異的免疫応答を刺激するために使用し得る。従って、他の面において、本発明は、対象における抗原に対する免疫応答を増強する方法であって、対象に(i)抗原;および(ii)対象における抗原に対する免疫応答が増強されるような抗PD-1大環状分子を投与することを特徴とする、方法が提供される。抗原は、例えば、腫瘍抗原、ウイルス抗原、細菌抗原または病原体からの抗原であり得る。このような抗原の非限定的例は、上記の腫瘍抗原(または腫瘍ワクチン)または上記のウイルス、細菌または他の病原体からの抗原を含む。

【0200】

インビボおよびインビトロで本発明の組成物(例えば、大環状ペプチド、多特異性およ

10

20

30

40

50

び二重特異性分子およびイムノコンジュゲート)を投与するための適切な経路は、当分野で周知であり、当業者が選択できる。例えば、組成物は注射(例えば、静脈内または皮下)により投与できる。使用する分子の適切な投与量は、対象の年齢および体重および組成物の濃度および／または製剤に依拠する。

【0201】

先に記載するとおり本発明の大環状ペプチドを1種以上の他の治療剤、例えば、細胞毒性剤、放射性毒性薬物または免疫抑制剤と共投与し得る。ペプチドを薬剤に連結でき(免疫複合体として)または別々に薬剤から投与できる。後者(別々の投与)の場合、ペプチドを他の既知治療、例えば、抗癌治療、例えば、放射線の前に、後にまたは同時に投与してもよく、または共投与してよい。このような治療剤は、とりわけ、抗新生物剤、例えばドキシソルピシン(アドリアマイシン)、シスプラチンブレオマイシンスルフェート、カルムスチン、クロラムブシル、ダカルバジンおよびシクロホスファミドヒドロキシ尿素を含み、これらは、それら自体、患者に毒性であるか、または準毒性である濃度でしか有効ではない。シスプラチンは、4週毎に100mg/投与で静脈内投与し、アドリアマイシンは21日毎に60～75mg/ml投与量で静脈内投与する。本発明の大環状ペプチドと化学療法剤の共投与は、ヒト腫瘍細胞に対する細胞毒性効果を生じる異なる作用機序で働く2種の抗癌剤を提供する。このような共投与は、ペプチドに対して非反応性とし得る薬剤に対する耐性の発生または腫瘍細胞の抗原性の変化による問題を解決し得る。

【0202】

また本発明の範囲内に包含されるのは、本発明の組成物(例えば、大環状ペプチド、二重特異性または多特異性分子または免疫コンジュゲート)および使用のための指示書を含むキットである。キットは、さらに少なくとも1種のさらなる薬または1以上のさらなる本発明の大環状ペプチド(例えば、大環状分子と異なるPD-L1抗原におけるエピトープと結合する相補的活性を有するヒト抗体)を含み得る。キットは、キットの中身の意図される使用を示すラベルを一般的には含む。ラベルなる用語は、キット上にまたはキットと共に提供されるか、または他の方法でキットに付属するあらゆる書面または記録媒体を含む。

【0203】

組み合わせ治療

本発明の大環状ペプチドと他のPD-L1アンタゴニストおよび／または別の免疫修飾剤の組み合わせは、過増殖性疾患に対する免疫応答の増強に有用である。例えば、これらの分子を、インビトロまたはエキスピボで培養中の細胞またはヒト対象に、例えばインビボで投与して、多様な状況における免疫を増強する。したがって、一つの面において、本発明は、本発明の大環状ペプチドを、対象における免疫応答が修飾されるように対象に投与することを特徴とする、対象における免疫応答を修飾する方法を提供する。好ましくは、応答は、増強、刺激または上方制御される。他の態様において、本発明は、対象に本発明の大環状ペプチドおよび別の免疫修飾剤の治療以下の投与量を投与することを特徴とする、免疫刺激性治療剤での過増殖性疾患の処置と関係する有害事象を変える方法を提供する。

【0204】

大環状ペプチドによるPD-L1の遮断は、患者における癌細胞に対する免疫応答を増強できる。本発明の大環状ペプチドを使用して増殖を阻害し得る癌は、典型的に免疫治療に応答性の癌を含む。本発明の組み合わせ治療での処置のための癌の代表例は、黒色腫(例えば、転移悪性黒色腫)、腎臓癌、前立腺癌、乳癌、結腸癌および肺癌を含む。本発明の方法で処置し得る他の癌の例は、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、急性骨髄球性白血病、慢性骨髄球性白血病、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ性白血病を含む慢性または急性白血病、小児固形腫瘍、リンパ性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または輸尿管癌、腎盂

癌、中枢神経系(CNS)新生物、一次CNSリンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄軸椎腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、T細胞リンパ腫、アスベストにより誘発される疾患を含む環境誘発性の癌およびこれらの癌の組み合わせを含む。本発明は転移癌の処置にも有用である。

【0205】

ある態様において、本明細書に開示する大環状ペプチドの少なくとも1個を含む治療剤の組み合わせを、医薬的に許容される担体中の単一組成物として同時に、または各薬剤を連続的に投与する別々の組成物として一緒に投与し得る。例えば、第二の免疫修飾剤および本発明の大環状ペプチドを、第二の免疫修飾剤を最初に投与し、大環状ペプチドを2番目に投与するか、または大環状ペプチドを最初に投与し、第二の免疫修飾剤を2番目に投与するように、逐次的に投与できる。さらに、1投与量を超える組み合わせ治療を逐次的に投与するならば、逐次投与の順番は各投与時に逆転しても同じ順番でもよく、逐次投与を同時投与またはその任意の組み合わせと組み合わせてもよい。例えば、第二の免疫修飾剤および大環状ペプチドの最初の投与は同時であってよく、2回目の投与は第二の免疫修飾剤が最初で大環状ペプチドが2番目の逐次であってよく、3回目の投与は大環状ペプチドが最初で第二の免疫修飾剤が2回目などであってよい。他の代表的投与スキームは、大環状ペプチドが最初で第二の免疫修飾剤が2番目である最初の投与を含んでよく、その後の投与は同時であってよい。

10

【0206】

所望により、大環状ペプチドと第二の免疫修飾剤の組み合わせを、さらに免疫原性剤、例えば、癌細胞、精製腫瘍抗原(組み換えタンパク質、ペプチドおよび炭水化物分子を含む)、細胞および免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクトした細胞と組み合わせ投与し得る(He et al., J. Immunol., 173:4919-4928(2004))。使用できる腫瘍ワクチンの非限定的例は、黒色腫抗原のペプチド、例えばgp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1および/またはチロシナーゼのペプチドまたはサイトカインGM-CSFを発現するようにトランスフェクトした腫瘍細胞(さらに下に開示)を含む。

20

【0207】

組み合わせたPD-L1大環状ペプチドと第二の免疫修飾剤は、さらにワクチン接種プロトコルと組み合わせ得る。腫瘍に対するワクチン接種のための多くの実験的戦略が考案されている(Rosenberg, S., Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring:60-62(2000); Logothetis, C., ASCO Educational Book Spring:300-302(2000); Khayat, D., ASCO Educational Book Spring:414-428(2000); Foon, K., ASCO Educational Book Spring:730-738(2000); see also Restifo et al., Cancer Vaccines, Chapter 61, pp. 3023-3043 in DeVita et al., eds., Cancer: Principles and Practice of Oncology, Fifth Edition(1997)参照)。これらの戦略の一つにおいて、ワクチンを、自己または同種腫瘍細胞を使用して製造する。これらの細胞性ワクチンは、腫瘍細胞がGM-CSFを発現するように形質導入された時に、最も有効であることが示されている。GM-CSFは、腫瘍ワクチン接種のための抗原提示の強力なアクティベーターであることが示されている(Dranoff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:3539-3543(1993))。

30

40

【0208】

種々の腫瘍における遺伝子発現および大規模遺伝子発現パターンの研究により、いわゆる腫瘍特異的抗原の定義が導かれている(Rosenberg, Immunity, 10:281-287(1999))。多くの場合、これらの腫瘍特異的抗原は、腫瘍および腫瘍が生じた細胞に発現される分化抗原、例えばメラニン形成細胞抗原gp100、MAGE抗原およびTrp-2である。より重要なことに、これらの抗原の多くは、宿主に見られる腫瘍特異的T細胞の標的であり得ることが示されている。ある態様において、本明細書に記載する抗体組成物を使用する組み合わせたPD-L1大環状ペプチドと第二の免疫修飾剤を、これらのタンパク質に対する免疫応答を誘起させるために、腫瘍において発現されている組み換えタンパク質お

50

よび／またはペプチドのコレクションと共に使用し得る。これらのタンパク質は、通常自己抗原として免疫系により監視されているため、それらに耐容性である。腫瘍抗原は、染色体のテロメアの合成に必要とされるタンパク質テロメラーゼも含んでよく、これは85%を超えるヒトの癌で発現され、体性組織ではわずかな限られた数である(Kim et al., Science, 266:2011-2013(1994))(これらの体性組織は、種々の手段により免疫攻撃から保護され得る)。腫瘍抗原は、タンパク質配列を変異させるか、または2個の非関連配列の融合タンパク質を創製する(すなわち、フィラデルフィア染色体におけるbcr-abl)体性変異のために癌細胞で発現される“新抗原”であるか、あるいはB細胞腫瘍由来のイディオタイプであってもよい。

【0209】

10

他の腫瘍ワクチンは、ヒトパピローマウイルス(HPV)、肝炎ウイルス(HBVおよびHCV)およびカポジヘルペス肉腫ウイルス(KHSV)のようなヒトの癌と関係するウイルスからのタンパク質を含み得る。PD-L1大環状ペプチド遮断と組み合わせて使用し得る腫瘍特異的抗原の他の形態は、腫瘍組織それ自体から単離した精製熱ショックタンパク質(HSP)である。これらの熱ショックタンパク質は、腫瘍細胞由来のタンパク質フラグメントを含んでおり、これらのHSPは、腫瘍免疫を賦活させるために抗原提示細胞への送達効率が高い(Suot et al., Science, 269:1585-1588(1995); Tamura et al., Science, 278:117-120(1997))。

【0210】

20

樹状細胞(DC)は、主要抗原特異的応答に使用できる強力な抗原提示細胞である。DCはエクスピドで産生でき、種々のタンパク質およびペプチド抗原ならびに腫瘍細胞抽出物を積載できる(Nestle et al., Nat. Med., 4:328-332(1998))。DCは、これらの腫瘍抗原を同様に発現するために遺伝的手段によっても形質導入され得る。またDCは、免疫化の目的で腫瘍細胞と直接融合されている(Kugler et al., Nat. Med., 6:332-336(2000))。ワクチン接種の方法として、DC免疫化は、強力な抗腫瘍応答を活性化するために、組み合わせた抗PD-L1大環状ペプチドと第二の免疫修飾剤とを効果的に組み合わせ得る。

【0211】

30

抗PD-L1大環状ペプチドと別の免疫修飾剤の組み合わせは、さらに標準的な癌の治療とも組み合わせ得る。例えば、組み合わせ大環状ペプチドおよび第二の免疫修飾剤は、化学療法レジメンと効果的に組み合わせ得る。これらの場合、大環状ペプチドおよび第二の免疫修飾剤の組み合わせで見られるとおり、本発明の組み合わせと共に投与する他の化学療法剤の量を減らすことが可能であり得る(Mokyr et al., Cancer Res., 58:5301-5304(1998))。このような組み合わせの例は、黒色腫の処置のためにダカルバジンとさらに組み合わせた大環状ペプチドと第二の免疫修飾剤の組み合わせである。他の例は、黒色腫の処置のためにインターロイキン-2(IL-2)とさらに組み合わせた大環状ペプチドと第二の免疫修飾剤の組み合わせである。PD-L1大環状ペプチドおよび別の免疫調節剤と化学療法の組み合わせ使用の背景にある科学的原理は、殆どの化学療法化合物の細胞毒性活性の結果である細胞死が、抗原提示経路における腫瘍抗原のレベルの増加をもたらすことが理由である。細胞死により抗PD-L1大環状ペプチドと別の免疫修飾剤との組み合わせが、相乗作用をもたらし得る別の組み合わせ治療は、放射線、手術およびホルモン欠乏である。これらのプロトコルのいずれも、宿主における腫瘍抗原の供給源を創製する。血管形成阻害剤は、組み合わせたPD-L1と第二の免疫修飾剤と組み合わされてもよい。血管形成阻害は、宿主抗原提示経路中に腫瘍抗原を供給し得る腫瘍細胞死を生じる。

40

【0212】

PD-L1と別の免疫修飾剤の組み合わせは、FcアルファまたはFcガンマ受容体発現エフェクター細胞を腫瘍細胞への標的とする二重特異性大環状ペプチドと組み合わせても使用できる(例えば、米国特許番号5,922,845および5,837,243参照)。二重特異性大環状ペプチドを使用して、2つの別々の抗原を標的とし得る。例えば、抗Fc受容体／抗腫瘍抗原(例えば、Her-2/neu)二重特異性大環状ペプチドは、マクロ

50

ファージを腫瘍の部位に標的化させるのに使用されている。このターゲティングは、腫瘍特異的応答をさらに効果的に活性化し得る。これらの応答のT細胞アームは、組み合わせたPD-1と第二の免疫修飾剤の使用により増強される。あるいは、抗原を、腫瘍抗原および樹状細胞特異的細胞表面マーカーに結合する二重特異性大環状ペプチドの使用により、DCに直接送達させ得る。

【0213】

他の例において、大環状ペプチドと第二の免疫修飾剤の組み合わせを、抗新生物大環状財、例えばリツキサン(登録商標)(リツキシマブ)、ハーセプチン(登録商標)(トラスツマブ)、ベキサール(登録商標)(トシツモマブ)、ゼヴァリン(登録商標)(イブリツモマブ)、キャンパス(登録商標)(アレムツズマブ)、リンホシド(Lymphocide)(エブラツズマブ)、アバスタチン(登録商標)(ベバシズマブ)およびタルセバ(登録商標)(エルロチニブ)などと組み合わせ得る。例として、理論に縛られることを望まないが、抗癌抗体または毒素とコンジュゲートした抗癌抗体を用いる処置は、癌細胞死(例えば、腫瘍細胞)を起こし得て、これは、第二の免疫修飾剤または大環状ペプチドが介在する免疫応答を増強する。例示的態様において、過増殖性疾患(例えば、癌性腫瘍)の処置は、大環状ペプチドおよび第二の免疫修飾剤と同時または逐次的またはその任意の組み合わせにて組み合わせた抗癌抗体を含み、宿主による抗腫瘍免疫応答を増強し得る。

10

【0214】

腫瘍は、多種多様な機構により宿主免疫監視を逃れる。これらの機構の多くは、腫瘍により発現され、免疫抑制性であるタンパク質の不活性化により克服され得る。これらは、特にTGF- β (Kehrl, J. et al., J. Exp. Med., 163:1037-1050(1986))、IL-10(Howard, M. et al., Immunology Today, 13:198-200(1992))および Fas リガンド(Hahne, M. et al., Science, 274:1363-1365(1996))を含む。別の例において、これらの各々に対する抗体を、大環状ペプチドおよび別の免疫修飾剤とさらに組み合わせて、免疫抑制性剤の効果を抑制して、宿主による腫瘍免疫応答を促進することができる。

20

【0215】

宿主免疫応答性を活性化するために使用し得る他の薬剤を、本発明の大環状ペプチドとさらに組み合わせて使用できる。これらは、DC機能および抗原提示を活性化する樹状細胞の表面上の分子を含む。抗CD40大環状ペプチドは、T細胞ヘルパー活性を効果的に代理でき(Ridge, J. et al., Nature, 393:474-478(1998))、本発明の大環状ペプチドと併せて、単独で、または抗CTLA-4と組み合わせて使用できる(Ito, N. et al., Immunobiology, 201(5):527-540(2000))。OX-40(Weinberg, A. et al., Immunol., 164:2160-2169(2000))、4-1BB(Melero, I. et al., Nat. Med., 3:682-685(1997))およびICOS(Hutloff, A. et al., Nature, 397:262-266(1999))のようなT細胞同時刺激分子に対する大環状ペプチドの活性化は、T細胞活性化のレベル増加のために提供され得る。

30

【0216】

骨髄移植は、造血起源の多様な腫瘍の処置のために現在使用されている。移植片対宿主病は、この処置の結果ではあるが、治療的利点を、移植片対腫瘍応答から得ることができる。本発明の大環状ペプチドは、単独でまたは免疫修飾剤と組み合わせて、ドナー生着腫瘍特異的T細胞の効果を増加させるために使用できる。

40

【0217】

抗原特異的T細胞を腫瘍に向けさせるために、抗原特異的T細胞のエキスビボ活性化および増大ならびにこれらの細胞のレシピエントへの養子移植が関与するいくつかの実験的処置プロトコルがある(Greenberg, R. et al., Science, 285:546-551(1999))。これらの方法は、CMVのような感染因子に対するT細胞応答の活性化にも使用し得る。本発明の大環状ペプチド単独または別の免疫調節剤との組み合わせの存在下でのエキスビボ活性化は、養子移入されたT細胞の頻度および活性を高めることが期待され得る。

【0218】

ある態様において、本発明は、対象に本発明の大環状ペプチドを別の免疫調節剤の治療

50

以下の投与量と組み合わせて投与することを特徴とする、免疫刺激剤での過増殖性疾患の処置と関係する有害事象を変更する方法を提供する。例えば、本発明の方法は、患者に非吸収性ステロイドを投与することにより、免疫刺激性の治療抗体誘発性大腸炎または下痢の発生率を減少させる方法を提供する。免疫刺激性の治療抗体を受けているあらゆる患者が、このような処置により誘発される大腸炎または下痢のリスクがあるため、この全患者集団が、本発明の方法に従う治療に適する。ステロイド類は炎症性腸疾患(IBD)の処置およびIBDの悪化予防に投与されているが、IBDと診断されていない患者におけるIBDの予防(発生率の減少)には使用されていない。非吸収性ステロイド類でさえ、ステロイド類が関与する相当な副作用により、予防的使用が阻まれてきた。

【0219】

さらなる態様において、本発明の大環状ペプチドは、単独または別の免疫調節剤と組み合わせて、非吸収性ステロイドのいずれかの使用とさらに組み合わせ得る。本明細書において使用する“非吸収性ステロイド”は、肝臓での代謝後のステロイドのバイオアベイラビリティが低い(すなわち、約20%未満)相当な初回通過代謝を示すグルココルチコイドである。本発明の一つの態様において、非吸収性ステロイドはブデソニドである。ブデソニドは局所作用性グルココルチコステロイドであり、経口投与後、主に肝臓により相当代謝される。エントコート(登録商標)EC(Astra-Zeneca)は、回腸および結腸全体への薬物送達を最適化するように開発されたブデソニドのpHおよび時間依存型経口製剤である。エントコート(登録商標)ECは、回腸および/または上行結腸が関与する軽度から中程度のクローン病の処置について米国で承認されている。クローン病処置のためのエントコート(登録商標)ECの通常の経口投与量は6~9mg/日である。エントコート(登録商標)ECは吸収される前に腸で吸収され、腸粘膜に保持される。腸粘膜標的組織を通過したら、エントコート(登録商標)ECは、肝臓のチトクロムP450系で、無視できるグルココルチコイド活性を有する代謝物にまで殆ど代謝される。それゆえに、バイオアベイラビリティは低い(約10%)。ブデソニドの低いバイオアベイラビリティは、初回通過代謝の程度が低い他のグルココルチコイドと比較して治療指数が改善されている。ブデソニドは、その結果全身作用性コルチコステロイドよりも少ない視床下部-下垂体抑制を含み、副作用が少ない。しかしながら、エントコート(登録商標)ECの慢性投与は、副腎皮質ホルモン過剰症および副腎抑制のような全身性グルココルチコイド効果を生じ得る。Physicians' Desk Reference Supplement, 58th Edition, 608-610(2004)を参照されたい。

【0220】

さらなる態様において、組み合わせたPD-L1と別の免疫調節剤と非吸収性ステロイドの組み合わせを、さらにサリチレートと組み合わせ得る。サリチレートは、5-ASA剤、例えばスルファサラジン(アザルフィジン(登録商標), Pharmacia & Upjohn); オルサラジン(DIPENTUM(登録商標), Pharmacia & Upjohn); バルサラジド(COLAZAL(登録商標), Salix Pharmaceuticals, Inc.); およびメサラミン(アサコール(登録商標), Procter & Gamble Pharmaceuticals; ペンタサ(登録商標), Shire US; CANASA(登録商標), Axcan Scandipharm, Inc.; ROWASA(登録商標), Solvay)を含む。

【0221】

投与量および製剤

適切な式Iのペプチドまたはより具体的に本明細書に記載する大環状ペプチドを、化合物の単独および/または許容される担体との混合物で医薬製剤の形態で糖尿病および他の関連疾患の処置のために患者に投与できる。糖尿病処置の当業者は、このような処置を必要とするヒトを含む哺乳動物への化合物の投与量および投与経路を容易に決定できる。投与経路は、経口、口腔内、直腸、経皮、バツカル、鼻腔内、肺、皮下、筋肉内、皮内、舌下、結腸内、眼内、静脈内または腸管投与を含むが、これらに限定されない。化合物を、認可された調剤行為に基づき、投与経路に従って製剤する(Fingl et al., in The Pharmacological Basis of Therapeutics, Chapter 1, p.1(1975); Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA(1990))。

【0222】

本明細書に記載する医薬的に許容されるペプチド組成物を、錠剤、カプセル剤(この各々は徐放性または持効性製剤を含む)、丸剤、粉末剤、顆粒剤、エリキシル剤、インサイチュゲル剤、マイクロスフェア剤、結晶複合体、リポソーム剤、マイクロエマルジョン剤、チンキ剤、懸濁液剤、シロップ剤、エアロゾルスプレー剤およびエマルジョン剤のような多種の投与形態で投与できる。本明細書に記載する組成物は、経口、静脈内(ボラスまたは点滴)、腹腔内、皮下、経皮または筋肉内形態でも投与でき、全て医薬分野で当業者に周知の投与形態を使用する。組成物は単独で投与してよいが、一般に選択した投与経路および標準的薬務に基づき選択した医薬担体と共に投与する。

【0223】

本明細書に記載する組成物の投与レジメンは、当然、特定の薬剤の薬力学的特徴およびその投与方法および投与経路；受け手の種、年齢、性別、健康状態、医学的状态および体重；症状の性質および程度；同時処置の種類；処置頻度；投与経路、患者の腎臓および肝臓機能および望む効果により変わる。医師または獣医師は、疾患状態の予防、対抗または進行停止に必要な薬物の有効量を決定し、処方できる。

【0224】

一般的な指標として、活性成分の1日経口投与量は、目的とする効果のために使用するとき、1日あたり約0.001~1000mg/kg体重、好ましくは約0.01~100mg/kg体重、最も好ましくは約0.6~20mg/kg/日の範囲である。静脈内で、活性成分の1日投与量は、目的とする効果のために使用するとき、一定速度の点滴の間で0.001ng~100.0ng/分/Kg体重の範囲である。このような定速静脈内点滴は、好ましくは0.01ng~50ng/分/Kg体重で、最も好ましくは0.01ng~10.0mg/分/Kg体重で投与できる。本明細書に記載する組成物を、1日に単回にて投与してよく、または総1日投与量を1日に2回、3回または4回に分けて投与してよい。本明細書に記載する組成物は、所望により日/週/月の期間にわたり薬物の徐放が可能なデポー製剤でも投与できる。

【0225】

本明細書に記載する組成物は、適切な鼻腔内媒体を使用する局所使用で鼻腔内形態または経皮皮膚パッチを使用して経皮経路で投与できる。経皮送達系の形で投与するとき、この投与量の投与は、当然、投与レジメンの期間中、間欠性ではなくむしろ連続的である。

【0226】

組成物は、典型的に、経口錠剤、カプセル、エリキシル、噴射剤を用いてまたは用いずに製造したエアロゾルスプレーおよびシロップである意図する投与形態を参酌し、慣用の薬務に一致して適切に選択した適切な医薬希釈剤、添加物または担体(ここでは集合的に医薬担体と呼ぶ)との混合物で、投与する。

【0227】

例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与において、活性薬物成分を、経口の、非毒性の医薬的に許容される不活性担体、例えば、これらに限定されないがラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトールおよびソルビトールと組み合わせることができる；液体経口での経口投与のためには、経口薬物成分を、エタノール、グリセロールおよび水のような、あらゆる経口の非毒性、医薬的に許容される不活性担体と組み合わせることができる。さらに、所望の場合または必要な場合には、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤を混合物に組み込んでもよい。適切な結合剤は、例えばデンプン、ゼラチン、グルコースまたはペクターラクトースなどの天然糖、トウモロコシ甘味剤、アカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムのような天然および合成ガム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコールおよび蠟を含むが、これらに限定されない。これらの投与形態で使用される滑沢剤は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよび塩化ナトリウムを含む。崩壊剤は、デンプン、メチルセルロース、寒天、ペントナイトおよびキサンタンゴムを含むが、これらに限定されない。

【0228】

本明細書に記載する組成物は、混合ミセルまたはリポソーム送達系、例えば小分子単層リポソーム、大分子単層リポソームおよび多層リポソームの形でも投与できる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンのような様々なリン脂質から製造できる。浸透エンハンサーを、薬物吸収を増強するために添加してよい。

【0229】

プロドラッグが、医薬組成物の多くの所望の品質を高めることが知られているため(すなわち、溶解度、バイオアベイラビリティ、製造など)、本明細書に記載する化合物をプロドラッグ形態で送達されてもよい。それゆえに、本明細書に記載する主題は、本願請求項の化合物のプロドラッグ、その送達方法およびそれを含む組成物を包含することを意図する。

10

【0230】

本明細書に記載する組成物は、標的化可能薬物担体として可溶性ポリマーとも結合されてもよい。このようなポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノールまたはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを含み得る。さらに、本明細書に記載する組成物を、薬物の制御放出を達成するために有用な生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸のコポリマー、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアシレートおよびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーと組み合わせてもよい。

20

【0231】

投与に適する投与形態(医薬組成物)は、投与量単位あたり約0.01mg~約500mgの活性成分を含む。これらの医薬組成物において、活性成分は、通常、組成物の総重量に基づき約0.5~95重量%の量で存在し得る。

【0232】

ゼラチンカプセルは、活性成分および粉末担体、例えばラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸を含み得る。類似の希釈剤を使用して圧縮錠剤を製造できる。錠剤およびカプセルのいずれも、長期間にわたる薬剤の連続的放出を提供するために徐放製品として製造できる。圧縮錠剤を、何らかの不快な味をマスクして、大気から錠剤を保護するために糖コーティングまたはフィルムコーティングまたは消化管での選択的崩壊のために腸溶性コーティングしてもよい。

30

【0233】

経口投与用の液体投与形態は、患者による許容性を高めるために着色剤および風味剤を含み得る。

【0234】

一般に、水、適切な油、食塩水、水性デキストロース(グルコース)および関連糖溶液およびプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールのようなグリコールが、非経腸溶液のための適切な担体である。非経腸投与のための溶液は、好ましくは活性成分の水可溶性塩、適切な安定化剤および必要であれば、緩衝物質を含む。重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸のような抗酸化剤は、単独でまたは組み合わせで、適切な安定化剤となる。また、クエン酸およびその塩およびナトリウムEDTAも使用される。さらに、非経腸溶液は、塩化ベンザルコニウム、メチルーまたはプロピルーパラベンおよびクロブタノールのような防腐剤を含み得る。

40

【0235】

適切な医薬担体は、この分野の標準的参考書であるRemington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Edition, Mack Publishing Company(1995)に記載されている。

【0236】

本明細書に記載する化合物の投与のための代表的な有用な医薬投与形態は、次のとおり

50

説明できる。

【0237】

カプセル

多数の単位カプセルを、100mgの粉末活性成分、150mgのラクトース、50mgのセルロースおよび6mgのステアリン酸マグネシウムを、標準的な2ピースの硬ゼラチンカプセルに注入することにより製造できる。

【0238】

軟ゼラチンカプセル

ダイズ油、綿実油またはオリーブ油のような消化可能油中の活性成分の混合物を製造し、ゼラチンに陽圧式排出ポンプにより注入して、100mgの活性成分を含む軟ゼラチンカプセルを製造する。カプセルは、洗浄および乾燥されるべきである。

【0239】

錠剤

錠剤を、投与量単位が、例えば100mgの活性成分、0.2mgのコロイド状二酸化ケイ素、5mgのステアリン酸マグネシウム、275mgの微結晶セルロース、11mgのデンプンおよび98.8mgのラクトースであるように、慣用の方法で製し得る。嗜好性を高めるため、または吸収を遅延するために適当なコーティングを施してよい。

【0240】

注射剤

本明細書に記載するペプチド組成物の注射可能製剤は、規制機関により承認されているような添加物の使用を必要としても、または必要としない可能性がある。これらの添加物は、溶媒および共溶媒、可溶化、乳化または濃化剤、キレート剤、抗酸化剤および還元剤、抗微生物防腐剤、緩衝液およびpH調節剤、充填剤、保護剤および張性調節剤および特殊な添加物を含むが、これらに限定されない。注射可能製剤は、無菌、無発熱物質、溶液の場合、無粒状物質でなければならない。

【0241】

注射による投与に適する非経腸組成物は、例えば、1.5重量%の活性成分を、医薬的に許容される緩衝液(共溶媒または他の添加物を含んでも、含まなくてもよい)と攪拌することにより製造し得る。溶液は、塩化ナトリウムを用いて等張化し、滅菌されなければならない。

【0242】

本明細書、特に下記の代表的な実施例に使用した略語は、当業者には周知である。使用された幾つかの略語は、次の通りである：ヒドロキシベンゾトリアゾールとしてHOBt；1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールとしてHOAt；N,N'-ジイソプロピルカルボジイミドとしてDIC；O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩としてHBTU；ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩としてBOP；(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩としてPyBOP；トリイソプロピルシランとしてTISまたはTIPS；ジメチルスルホキシドとしてDMSO；アセトニトリルとしてMeCNまたはACN；ジクロロメタンとしてDCM；分としてmin；N-メチルピロリジノンとしてNMP；時間としてh；室温または保持時間としてRT(文脈に依存する)；酢酸エチルとしてEtOAc；9-フルオレニルメチルオキシカルボニルとしてFMOC；アセテートとしてOAc；メタノールとしてMeOH；トリフルオロ酢酸としてTFA；エチルとしてEt；4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンとしてDMAPI；1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドとしてEDCI；エタノールとしてEtOH；ジエチルアミンとしてDEA；ジシクロヘキシルカルボジイミドとしてDCC；N,N-ジメチルホルムアミドとしてDMF；酢酸エチルとしてEtOAc；ジイソプロピルエチルアミンとしてDIEA；およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩としてHATU。

【0243】

懸濁液

水性懸濁液を、例えば、各々 5 mL が 100 mg の微粉化活性成分、20 mg のナトリウムカルボキシメチルセルロース、5 mg の安息香酸ナトリウム、1.0 g のソルビトール溶液、U.S.P. および 0.025 mL のバニリンまたは別の味の良い風味剤を含む、経口および／または経腸投与用として製造できる。

【0244】

生分解性微粒子

注射による投与に適する徐放性非経腸組成物は、例えば、適切な生分解性ポリマーを溶媒に溶解し、活性剤をポリマー溶液に添加して導入し、溶媒をマトリクスから除去し、それによりマトリクス中に活性剤が分散したポリマーのマトリクスを形成させることにより製造され得る。

10

【0245】

ペプチド合成

基 $-C(O)NH-$ は、別段の記載が無ければ、2つの配向可能ないずれか(例えば、 $-C(O)NH-$ または $-NH-C(O)-$) において、リンカー X および X' 内に配置され得ることが理解されよう。

【0246】

本明細書の記述は、化学結合の法則および原理に即して解釈されるべきである。本開示に含まれる化合物は、医薬剤として使用するために適切で安定なものであると理解されるべきである。例えば、式(I)の化合物中で、X は 1 ~ 172 個の原子の鎖であって、ここで前記原子は炭素および酸素から選択され、かつ前記鎖は、その中に組み込まれる $-NH-C(O)NH-$ および $-C(O)NH-$ から選択される 1、2、3 または 4 つの基を含有していてもよい；ここで前記鎖は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ および $-(CH_2)CO_2$ から独立して選択される 1 ~ 6 つの基で所望により置換されていてもよく、これには、安定な分子であるとは考えられないような複数のヘテロ原子が互いに連結された化合物(即ち、 $-O-O-$ または $O-NH-C(O)NH-$) が含まれないことは理解されるべきである。別の例においては、X は、安定であるとは考えられないような 2 つのヘテロ原子が 1 つの炭素に拠ってのみ分離される化合物を含まない。当業者は、化学結合および安定性についての一般原理に基づいて、化合物が安定であるもの、および安定でないものを知っている。

20

30

【0247】

本発明の大環状ペプチドの化学合成は、段階的固相合成、配座的に支援される再ライゲーションを経るペプチドフラグメントの半合成、クローン化または合成ペプチドセグメントの酵素ライゲーションおよび化学ライゲーションを含めた様々な当該技術分野において承認されている方法を使用して合成できる。本明細書に記載する大環状ペプチドおよびそのアナログの好ましい合成方法は、Chan, W.C. et al., eds., Fmoc Solid Phase Synthesis, Oxford University Press, Oxford(2000); Barany, G. et al., The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 2: "Special Methods in Peptide Synthesis, Part A", pp. 3-284, Gross, E. et al., eds., Academic Press, New York(1980); および Stewart, J.M. et al., Solid-Phase Peptide Synthesis, 2nd Edition, Pierce Chemical Co., Rockford, IL(1984)に記載されているような、種々の固相技術を使用する化学合成である。好ましい戦略は、 α -アミノ基を一時的に保護するための Fmoc (9-フルオレニルメチルメチル-オキシカルボニル)基と、アミノ酸側鎖を一時的に保護するための tert-ブチル基の組み合わせである(例えば、Atherton, E. et al., "The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group", in The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 9: "Special Methods in Peptide Synthesis, Part C", pp. 1-38, Udenfriend, S. et al., eds., Academic Press, San Diego(1987))。

40

【0248】

ペプチドは、不溶性ポリマー支持体(“樹脂”とも呼ぶ)上で段階的方法において、ペプ

50

チドのC末端から開始して合成できる。合成は、ペプチドのC末端アミノ酸を、アミドまたはエステル結合の形成を介して樹脂に付加することから開始する。これは、得られるペプチドをC末端のアミドまたはカルボン酸として、最終段階で遊離させ得る。

【0249】

C末端アミノ酸および合成に使用する全ての他のアミノ酸は、 α -アミノ保護基が合成中に選択的に除去され得るように、特異的に保護された α -アミノ基および側鎖官能基(存在するならば)を有することを必要とする。アミノ酸のカップリングを、活性エステルとしてそのカルボキシル基の活性化および樹脂に結合したN末端アミノ酸の非遮断 α -アミノ基との反応により実施する。一連の α -アミノ基の脱保護およびカップリングを、全ペプチド配列が組立てられるまで繰り返す。次いで、通常、副反応を制限するための適当なスカベンジャーの存在下で、ペプチドを樹脂から遊離し、同時に側鎖官能性の脱保護を行う。得られたペプチドを最終的に逆相HPLCで精製する。

【0250】

最終ペプチドの前駆体として必要なペプチジル樹脂の合成は、市販の架橋ポリスチレンポリマー樹脂(Novabiochem, San Diego, CA; Applied Biosystems, Foster City, CA)を利用する。好ましい固体支持体は、C末端カルボキサミドのための4-(2',4'-ジメトキシフェニル-Fmoc-アミノメチル)-フェノキシアセチル-p-メチルベンズヒドリルアミン樹脂(RinkアミドMBHA樹脂); 9-Fmoc-アミノ-キサンテン-3-イルオキシ-Merrifield樹脂(Sieberアミド樹脂); 4-(9-Fmoc)アミノメチル-3,5-ジメトキシフェノキシ)バレリル-アミノメチル-Merrifield樹脂(PAL樹脂)である。第一および後続するアミノ酸のカップリングは、夫々、DIC/HOBt、HBTU/HOBt、BOP、PyBOPから、あるいはDIC/6-Cl-HOBt、HCTU、DIC/HOAtまたはHATUから製造されたHOBt、6-Cl-HOBtまたはHOAt活性エステルを使用して達成できる。好ましい固体支持体は、保護ペプチドフラグメントの2-クロロトリチルクロライド樹脂および9-Fmoc-アミノ-キサンテン-3-イルオキシ-Merrifield樹脂(Sieberアミド樹脂)である。第一のアミノ酸の2-クロロトリチルクロライド樹脂への付加は、Fmoc保護アミノ酸とジクロロメタンおよびDIEAにおける樹脂との反応により最も良好に達成される。必要であれば、アミノ酸の溶解を促進するために少量のDMFを添加してよい。

【0251】

本明細書に記載するペプチドアナログの合成は、単または多チャンネルペプチド合成器、例えばCEM Liberty Microwave合成器あるいはPrelude(6チャンネル)またはSymphony(12チャンネル)合成器(Protein Technologies, Inc.)を使用して実施できる。

【0252】

各ペプチドのためのペプチジル樹脂前駆体を、任意の標準法を使用して、開裂および脱保護し得る(例えば、King, D.S. et al., Int. J. Peptide Protein Res., 36:255-266(1990)参照)。所望の方法は、水およびスカベンジャーとしてのTIS存在下のTFAの使用である。典型的に、ペプチジル樹脂をTFA/水/TIS(94:3:3、v:v:v; 1mL/100mgのペプチジル樹脂)中、2~6時間、室温で攪拌する。使用した樹脂を濾取し、TFA溶液を濃縮または減圧下に乾燥する。得られた粗製ペプチドを、沈殿させて、Et₂Oで洗浄するか、または直接分取HPLCで精製するためにDMSOまたは50%酢酸水溶液に再溶解する。

【0253】

所望の純度のペプチドを、例えば、Watersモデル4000またはShimadzuモデルLC-8A液体クロマトグラフでの分取HPLCを使用して精製し得る。粗製ペプチドの溶液を、YMC S5 ODS(20×100mm)カラムに充填し、いずれも0.1%TFAで緩衝化したMeCNの水溶液の直線グラジエントで、14~20mL/分の流速を使用し、220nmでのUV吸光度により溶離液をモニタリングしながら溶出する。精製ペプチドの構造をエレクトロスブ

レーMS分析で確認できる。

【0254】

分析データ：

質量スペクトル分析法：“ESI-MS(+)”とは、ポジティブイオンモードで実施したエレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す；“ESI-MS(-)”とは、ネガティブイオンモードで実施したエレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す；“ESI-HRMS(+)”とは、ポジティブイオンモードで実施された高分解エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す；“ESI-HRMS(-)”とは、ネガティブイオンモードで実施した高分解エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す。検出された質量は、“m/z”単位表記に従って報告された。1000より大きい精密質量を有する化合物は、二重電荷イオンまたは三重電荷イオンとして高頻度で検出された。

10

【0255】

高分解質量スペクトル分析法(HRMS)分析を、25,000で分解(最大高の半分で全幅, FWHM)にて操作するポジティブまたはネガティブエレクトロスプレーイオン化を用いてFourier Transform Orbitrap 質量分析(Exactive, Thermo Fisher Scientific, San Jose, CA)上で行なった。機器を、製造者仕様書に従って毎日校正を行い、質量精度の誤差<5 ppmを得た。オペレーティングソフトウェアであるXcaliburを使用して、理論的質量対電荷値を計算して、得られたデータを処理した。

20

【0256】

分析LCMS条件A：

カラム：Waters BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7μm 粒子；移動相A：水(0.05% TFAを含む)；移動相B：アセトニトリル(0.05% TFAを含む)；温度：50℃；グラジエント：1分かけて2%B~98%B、次いで0.5分間98%Bで保持；流量：0.8 mL/分；検出：220 nmのUV。

【0257】

分析LCMS条件C：

カラム：Waters BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7μm 粒子；移動相A：水(0.2% 蟻酸および0.01% TFAを含む)；移動相B：アセトニトリル(0.2% 蟻酸および0.01% TFAを含む)；温度：50℃；グラジエント：2分間かけて2%B~80%B、0.1分かけて80%B~98%B、次いで0.5分間98%Bで保持；流量：0.8 mL/分；検出：220 nmのUV。

30

【0258】

分析LCMS条件D：

カラム：Waters BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50℃；グラジエント：3分かけて0~100%B、次いで100%Bで0.75分間保持；流量：1.0 mL/分；検出：220 nmのUV。

【0259】

分析LCMS条件E：

カラム：Waters BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；温度：50℃；グラジエント：3分かけて0~100%B、次いで100%Bで0.75分間保持；流量：1.11 mL/分；検出：220 nmのUV。

40

【0260】

分析HPLC条件B：

カラム：YMC Pack ODS-AQ 3um 150 x 4.6mm；移動相A：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：アセトニトリル(0.1% TFAを含む)；温度：40℃；グラジエント：10

50

～40分かけて10%B～100%B；流速：1mL/分；検出：220nmのUV。

【0261】

一般的方法：

Prelude方法A：

全ての操作を、Preludeペプチド合成器(Protein Technologies)上でのオートメーション下で行った。全ての方法を、別段の記載が無ければ、底部フリットを取り付けた10または45mLポリプロピレンチューブ内で行なった。このチューブは、チューブの底部と上部の双方を介してPreludeペプチド合成器に連結している。DMFおよびDCMを、チューブの上部から加えて、チューブの側面を均等に洗い流した。残存試薬を、チューブ底部から加えて、フリットを通過させて、樹脂と接触させる。全ての溶液を、チューブの底部から除去した。“周期的攪拌”とは、底部フリットからのN₂ガスの短いパルスを意味する；このパルスは、おおよそ5秒間継続させ、30秒毎におこる。アミノ酸溶液を、通常は、調整してから3週間を過ぎて使用しない。HATU溶液を、調整5日以内で使用する。DMF=ジメチルホルムアミド；HCTU=2-(6-クロロ-1-H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-тетраметилуonium；HATU=1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-триазол[4,5-b]пиридиниум 3-оксидо-гексафторолорин酸塩；NMM=N-メチルモルホリン；Sieber=Fmoc-アミノ-キサンテン-3-イルオキシ、ここで“3-イルオキシ”は、ポリスチレン樹脂への結合性に関する位置およびタイプを説明する。使用した樹脂は、Sieberリンカー(窒素にてFmoc-保護)を有するMerrifieldポリマー(ポリスチレン)である；100～200メッシュ、1%DVB、0.71mmol/gローディング。使用した一般的なアミノ酸は、下記に列挙した(側鎖保護基は括弧内部に示される)：Fmoc-Ala-OH；Fmoc-Arg(Pbf)-OH；Fmoc-Asn(Trt)-OH；Fmoc-Asp(OtBu)-OH；Fmoc-Bzt-OH；Fmoc-Cys(Trt)-OH；Fmoc-Dab(Boc)-OH；Fmoc-Dap(Boc)-OH；Fmoc-Gln(Trt)-OH；Fmoc-Gly-OH；Fmoc-His(Trt)-OH；Fmoc-Ile-OH；Fmoc-Leu-OH；Fmoc-Lys(Boc)-OH；Fmoc-Nle-OH；Fmoc-[N-Me]Ala-OH；Fmoc-[N-Me]Nle-OH；Fmoc-Phe-OH；Fmoc-Pro-OH；Fmoc-(D)-cis-Pro(4-OtBu)-OH；Fmoc-(D)-trans-Pro(4-OtBu)-OH；Fmoc-Sar-OH；Fmoc-Ser(tBu)-OH；Fmoc-Thr(tBu)-OH；Fmoc-Trp(Boc)-OH；Fmoc-Tyr(tBu)-OH；Fmoc-Val-OH。

【0262】

“Prelude方法A”の方法は、0.100mmolのスケールで実施した実験を述べたもので、この場合のスケールは、樹脂に結合したSieberリンカーの量により決定される。このスケールは、上記した約140mgのSieber-Merrifield樹脂に対応している。全ての方法は、記載した体積をスケールの倍数で調整することにより、0.100mmolのスケールを超えて拡大できる。アミノ酸カップリングの前に、全てのペプチド合成手順は、“樹脂膨潤方法”として下記に記載した樹脂膨潤方法により開始した。アミノ酸と第一級アミンN末端のカップリングには、下記に記載した“単カップリング方法”を用いた。アミノ酸と第二級アミンN末端とのカップリングには、下に記述した“第二級アミンカップリング方法”を使用した。クロロアセチル基とペプチドのN末端とのカップリングは、下記の“クロロアセチルクロライドカップリング方法”または“クロロ酢酸カップリング方法”により説明される。

【0263】

樹脂膨潤方法：

ポリプロピレン固相反応容器(40mL)に、Merrifield Sieber樹脂(140mg, 0.100mmol)を加えた。下記樹脂を、下記の通りに3回洗った(膨潤される)：反応容器に、DMF(5.0mL)およびDCM(5.0mL)を加えて、この混合

物に対して、10分間反応容器の底部からのN₂バブリングにより周期的に攪拌して、溶媒をフリットから排出した。

【0264】

単カップリング方法：

先の工程からの樹脂を含有する反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)を加えた。混合物を、3または5分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)を加えた。混合物を、3または5分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに5回連続して洗った：各洗いに対して、DMF(4.0 mL)を、容器上部を通して加えて、得られる混合物を、60秒間周期的に攪拌して、該溶液をフリットから排出した。この反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 5.0 mL, 10等量)を加えて、次いでHATUまたはHCTU(DMF中で0.2 M, 5.0 mL, 10等量)、最終的にNMM(DMF中で0.8 M, 2.5 mL, 20等量)を加えた。混合物を、60分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。該樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った：各洗いに対して、DMF(4.0 mL)を容器上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、無水酢酸：DIEA：DMFの溶液(10：1：89 v/v/v, 5.0 mL)を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。該樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った：各洗いに対して、DMF(4.0 mL)を、容器上部から加えて、得られる混合物を、90秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、次の工程に直接使用した。

10

20

【0265】

第二級アミンカップリング方法：

先の工程からの樹脂を含有する反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)を加えた。混合物を3または5分間周期的に攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)を加えた。混合物を、3または5分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに5回連続して洗った：各洗いに対して、容器上部からDMF(4.0 mL)を加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 2.5 mL, 5等量)、次いでHATU(DMF中で0.2 M, 2.5 mL, 5等量)、最後にNMM(DMF中で0.8 M, 1.5 mL, 12等量)を加えた。混合物を、300分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、以下の通りに2回洗った：各洗いに対して、DMF(4.0 mL)を、容器上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、無水酢酸：DIEA：DMFの溶液(10：1：89 v/v/v, 5.0 mL)を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。該樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った：各洗いに対して、DMF(4.0 mL)を、容器上部から加えて、得られる混合物を、90秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、次の工程に直接使用した。

30

40

【0266】

カスタムアミノ酸カップリング方法：

先の工程からの樹脂を含有する反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)を加えた。混合物を、3または5分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)を加えた。混合物を、3分または5分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに5回連続して洗った：各洗いに対して、DMF(4.0 mL)を、容器上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 0.5～2.5 mL, 1～5等量)、次いでHATU(DMF中で0.2 M, 0.5～2.5 mL,

50

1～5等量)、最後にD I P E A (DMF中で0.8 M, 0.5～1.5 mL, 4～12等量)を加えた。混合物を、60分間～600分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、以下の通りに2回洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を、容器上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、無水酢酸：D I E A：DMF溶液(10：1：89 v/v/v, 5.0 mL)を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。該樹脂を、下記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対して、DMF(4.0 mL)を、容器上部から加えて、得られる混合物を、90秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、次の工程に直接使用した。

10

【0267】

クロロアセチルクロリドカップリング方法A：

先の工程からの樹脂を含有する反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに5回連続して洗った：各洗いに対して、DMF(4.0 mL)を、容器上部から加えて、得られる混合物を30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、DMF中においてD I P E A 溶液(4.0 mmol, 0.699 mL, 40等量)(3.0 mL)およびクロロアセチルクロリド(2.0 mmol, 0.160 mL, 20等量)を加えた。混合物を、12～18時間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続して洗った：各洗いに対して、DMF(4.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、90秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。該樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った：各洗いに対して、CH₂Cl₂(2.0 mL)を容器の上部に加えて、得られる混合物を、90秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。

20

【0268】

クロロ酢酸カップリング方法A：

先の工程からの樹脂を含有する反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに5回連続して洗った：各洗いに対して、DMF(4.0 mL)を、容器上部を通して加えて、得られる混合物を30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、DMF(2.0 mL)、クロロ酢酸(1.2 mmol, 113 mg, 12等量)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(1.2 mmol, 0.187 mL, 12等量)を加えた。混合物を、12～18時間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続して洗った：各洗いに対して、DMF(4.0 mL)を容器の上部に加えて、得られる混合物を、90秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った：各洗いに対して、CH₂Cl₂(2.0 mL)を容器の上部に加えて、得られる混合物を、90秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。

30

40

【0269】

C E M方法A：

全ての操作を、C E Mライブラリー・マイクロウェーブ・ペプチド合成器(CEM Corporation)でオートメーションの下で行った。全ての方法を、別段の記載が無ければ、C E M ディスカバリーマイクロウェーブユニットに底部フリットを取り付けた30または125 mLポリプロピレンチューブ内で行った。このチューブは、チューブの底部と上部の双方を介してC E Mリバティー合成器と連結している。DMFおよびDCMは、チューブの上部および底部から加えられ、チューブの側面を均等に洗い流すことができる。全ての溶液

50

を、上部から樹脂を移すことを除いて、チューブの底部から除去した。“周期的バブリング”とは、底部フリットからの N_2 ガスの短時間のバブリングをいう。アミノ酸溶液を、一般的には、調整してから3週間を超えて使用しない。HATU溶液を、調整5日以内に使用する。DMF=ジメチルホルムアミド；HCTU=2-(6-クロロ-1-H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム；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リン酸塩；DIEA/DIPEA=ジイソプロピルエチルアミン；Sieber=Fmoc-アミノ-キサンテン-3-イルオキシ、この場合“3-イルオキシ”は、ポリスチレン樹脂への結合性の位置およびタイプを説明している。使用した樹脂は、Sieberリンカー(窒素で保護されたFmoc)を有するMerrifieldポリマー(ポリスチレン)である；100~200メッシュ、1% DVB、0.71 mmol/gローディング。用いた一般的なアミノ酸を、下記に列挙した(側鎖保護基は括弧内に示した)。

Fmoc-Ala-OH；Fmoc-Arg(Pbf)-OH；Fmoc-Asn(Trt)-OH；Fmoc-Asp(OtBu)-OH；Fmoc-Bzt-OH；Fmoc-Cys(Trt)-OH；Fmoc-Dab(Boc)-OH；Fmoc-Dap(Boc)-OH；Fmoc-Gln(Trt)-OH；Fmoc-Gly-OH；Fmoc-His(Trt)-OH；Fmoc-Hyp(tBu)-OH；Fmoc-Ile-OH；Fmoc-Leu-OH；Fmoc-Lys(Boc)-OH；Fmoc-Nle-OH；Fmoc-Met-OH；Fmoc-[N-Me]Ala-OH；Fmoc-[N-Me]Nle-OH；Fmoc-Phe-OH；Fmoc-Pro-OH；Fmoc-Sar-OH；Fmoc-Ser(tBu)-OH；Fmoc-Thr(tBu)-OH；Fmoc-Trp(Boc)-OH；Fmoc-Tyr(tBu)-OH；Fmoc-Val-OH。

【0270】

“CEM方法A”の方法は、0.100mmolスケールで行なった実験であって、この場合のスケールは、樹脂に結合したSieberリンカーの量により決定される。このスケールは、上記したSieber-Merrifield樹脂のおおよそ140mgに対応している。全ての方法は、記載した体積をスケールの倍数で調整することにより、0.100mmolのスケールを超えて拡大できる。アミノ酸カップリングの前に、全てのペプチド合成手順は、“樹脂膨潤方法”として下記に述べた樹脂膨潤方法を用いて開始した。アミノ酸と第一級アミンN末端のカップリングには、下記に記載した“単カップリング方法”を用いた。アミノ酸と第二級アミンN末端とのカップリングには、以下に記述した“第二級アミンカップリング方法”を使用した。クロロアセチル基とペプチドのN末端とのカップリングは、上記した“クロロアセチルクロライドカップリング方法”または“クロロ酢酸カップリング方法”により説明される。

【0271】

樹脂膨潤方法：

50mLポリプロピレンコニカルチューブに、Merrifield Sieber樹脂(140mg, 0.100mmol)を加えた。次いで、DMF(7mL)を、このチューブに加えて、続いてDCM(7mL)を加えた。次いで、樹脂を、容器上部から反応容器に移した。この方法を、更に2回繰り返した。DMF(7mL)を加えて、続いてDCM(7mL)を加えた。樹脂を、反応容器の底部から15分間 N_2 バブリングを用いて膨潤させ、溶媒をフリットから排出した。

【0272】

標準カップリング方法：

先の工程からの樹脂を含有する反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80v/v, 5.0mL)の溶液を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80v/v, 5.0mL)の溶液を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続して洗った：DMF(7mL)により上部から洗い、

ついでDMF(7mL)により底部から洗い、最終的にDMF(7mL)を用いて上部から洗った。この反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2M, 2.5mL, 5等量)を加えて、HATU(DMF中で0.5M, 1.0mL, 5等量)およびDIPEA(NMP中で2M, 0.5mL, 10等量)を加えた。混合物を、50℃でカップリングされたFmoc-Cys(Trt)-OHおよびFmoc-His(Trt)-OHを除いて、全てのアミノ酸についてN₂バブリングにより5分間75℃で混合して、反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続して洗った：DMF(7mL)により上部から洗い、次いでDMF(7mL)により底部から洗い、最終的にDMF(7mL)を用いて、上部から洗う。この反応容器に、無水酢酸：DIEA：DMFの溶液(10：1：89v/v/v, 5.0mL)を加えた。混合物を、65℃で2分間周期的に、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続して洗った：DMF(7mL)により上部から洗い、次いでDMF(7mL)により底部から洗い、最終的にDMF(7mL)を用いて上部から洗う。得られる樹脂を、次の工程に直接使用した。

10

【0273】

二重カップリング方法：

先の工程からの樹脂を含有する反応容器に加えて、ピペリジン：DMF(20：80v/v, 5.0mL)の溶液を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80v/v, 5.0mL)の溶液を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続して洗った：DMF(7mL)により上部から洗い、次いでDMF(7mL)により底部から洗い、最終的にDMF(7mL)を用いて上部から洗う。この反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2M, 2.5mL, 5等量)、HATU(DMF中で0.5M, 1.0mL, 5等量)およびDIPEA(NMP中で2M, 0.5mL, 10等量)を加えた。この混合物を、50℃でカップリングしたFmoc-Cys(Trt)-OHおよびFmoc-His(Trt)-OH以外の全てのアミノ酸について、75℃で5分間N₂バブリングにより混合して、反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続して洗った：DMF(7mL)により上部から洗い、次いでDMF(7mL)により底部から洗い、最終的にはDMF(7mL)を用いて上部から洗う。この反応容器に、無水酢酸：DIEA：DMFの溶液(10：1：89v/v/v, 5.0mL)を加えた。混合物を、65℃で2分間周期的にバブリングして、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続して洗った：DMF(7mL)により上部から洗い、次いでDMF(7mL)により底部から洗い、最終的にDMF(7mL)を用いて上部から洗う。得られる樹脂を、次工程で直接使用した。

20

30

40

【0274】

カスタムアミノ酸カップリング方法：

先の工程からの樹脂を含む反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80v/v, 5.0mL)を添加した。混合物を3分間周期的に攪拌して、溶液をフリットから排出した。反応容器にピペリジン：DMF(20：80v/v, 5.0mL)を添加した。混合物を3分間周期的に攪拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり3回連続して洗った：DMF(7mL)により上部から洗い、次いでDMF(7mL)により底部から洗い、最終的にDMF(7mL)を用いて上部から洗う。この反応容器に、HATU(2.5等量～10等量)を含有するアミノ酸溶液(1.25mL～5mL, 2.5等量～10等量)、最後にDIPEA(NMP中2M, 0.5mL～1mL, 20等量)を加えた。この混合物を、25

50

℃～75℃で5分間～2時間、N₂バブリングにより混合して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続して洗った：DMF(7mL)により上部から洗い、次いでDMF(7mL)により底部から洗い、最終的にDMF(7mL)を用いて上部から洗う。この反応容器に、無水酢酸：DIEA：DMF(10：1：89v/v/v, 5.0mL)の溶液を加えた。この混合物を、65℃で2分間、周期的にN₂バブリングを行い、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおりに連続的に3回洗った：DMF(7mL)により上部から洗い、次いでDMF(7mL)により底部から洗い、最終的にDMF(7mL)を用いて上部から洗う。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【0275】

樹脂上でのN-メチル化(Turner, R. A.; Hauksson, N. E.; Gipe, J. H.; Lokey, R. S. Org. Lett. 2013, 15(19), 5012-5015)：

10

全ての操作を、別段の記載が無ければ手動により実施した。“樹脂上でのN-メチル化”の方法は、0.100mmolのスケールで実施した実験を述べたもので、この場合のスケールは、ペプチドを作成するために使用された樹脂に結合したSieberリンカーの量により決定される。このスケールは、この方法で使用したペプチドの量の直接的な測定に基づくものではない。この方法は、記載した体積をスケールの倍数で調整することにより、0.100mmolのスケールを超えて拡大できる。

【0276】

樹脂を、フリットを備えた25mLのシリンジに移した。この樹脂に、ピペリジン：DMF(20：80v/v, 5.0mL)を加えた。混合物を、3分間攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。この樹脂を、DMF(4.0mL)で3回洗った。この反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80v/v, 4.0mL)を加えた。混合物を、3分間攪拌して、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：3回DMF(4.0mL)を加えて、得られる混合物を、3秒間攪拌して、該溶液を、フリットから排出して、DCM(4.0mL)を3回加えて、得られる混合物を、3秒間攪拌して、その後該溶液をフリットから排出した。

20

【0277】

この樹脂を、DMF(2.0mL)およびエチルトリフルオロ酢酸(0.119mL, 1.00mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.181mL, 1.20mmol)に懸濁した。混合物を60分間シェーカー上に置いた。溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：3回DMF(4.0mL)を加えて、得られる混合物を3秒間攪拌して、溶液を、フリットから排出し、その後DCM(4.0mL)を3回添加して、得られる混合物を、3秒間振盪して、その後該溶液をフリットから排出した。樹脂を、乾燥THF(2.0mL)で3回洗い、あらゆる残留水を除去した。オープン乾燥させた4.0mLバイアル内に、乾燥4Åモレキュラー・シーブ(20mg)、THF(1.0mL)、トリフェニルホスフィン(131mg, 0.500mmol)を加えた。混濁溶液を、樹脂上に移して、イソプロピルアゾジカルボキシレート(0.097mL, 0.5mmol)をゆっくりと加えた。樹脂を15分間振盪した。溶液を、フリットから排出して、樹脂を、乾燥THF(2.0mL)で3回洗って、あらゆる残留水を除去した。オープン乾燥させた4.0mLバイアル内に、THF(1.0mL)、トリフェニルホスフィン(131mg, 0.500mmol)、乾燥4Åモレキュラー・シーブ(20mg)を加えた。混濁溶液を、樹脂上に移して、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.097mL, 0.5mmol)をゆっくりと加えた。樹脂を15分間攪拌した。溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：3回DMF(4.0mL)を加えて、得られる混合物を、3秒間振盪して、溶液をフリットから排出して、その後3回DCM(4.0mL)を添加して、得られる混合物を3秒間振盪し、その後該溶液をフリットから排出した。

30

40

【0278】

この樹脂を、エタノール(1.0mL)およびTHF(1.0mL)に懸濁して、水素化ホウ素ナトリウム(37.8mg, 1.000mmol)を加えた。混合物を、30分間シェーカ

50

ーで混合した。溶液を、フリットから排出して、樹脂を下記の通り連続して6回洗った：3回DMF(4.0 mL)を加えて、得られる混合物を、3秒間攪拌して、該溶液をフリットから排出して、その後3回DCM(4.0 mL)を加えて、得られる混合物を、3秒間振盪して、その後該溶液をフリットから排出した。

【0279】

包括的脱保護方法B：

全ての操作を、別段の記載が無ければ手動により実施した。“包括的脱保護法B”の方法は、0.100 mmolスケールで行った実験を述べたものであり、このスケールの場合、樹脂に結合したSieberリンカーの量により決定される。この方法は、記載した体積をスケールの倍数で調整することにより、0.100 mmolのスケールを超えて拡大できる。“脱保護溶液”を、トリフルオロ酢酸：トリイソプロピルシラン：ジチオスレイトール(94：3：3 v：v：w)を用いて製造した。樹脂を、反応容器から除去して、フリットを備えた25 mLのシリンジに移した。このシリンジに“脱保護溶液”(5.0 mL)を加えた。混合物を5分間シェーカーで混合した。溶液を、通過させて、ジエチルエーテル(30 mL)で希釈した。沈殿した固体を、3分間遠心分離した。上清溶液を傾捨して、固体をジエチルエーテル(25 mL)に再懸濁した。懸濁液を、3分間遠心分離した。上清溶液を傾捨して、残留固体を、ジエチルエーテル(25 mL)に懸濁した。懸濁液を、3分間遠心分離した。上清溶液を傾捨して、残留固体を、高真空下で乾燥させた。粗製ペプチドを、白色～オフホワイトの固体として得た。

10

【0280】

環化方法C：

全ての操作を、別段の記載が無ければ手動により実施した。“環化方法C”の方法は、0.100 mmolスケールで行った実験を述べたものであり、このスケールの場合、ペプチドを生成するために使用した樹脂に結合したSieberリンカーの量により決定される。このスケールは、この方法で使用したペプチドの量の直接的な測定に基づくものではない。この方法は、記載した体積をスケールの倍数で調整することにより、0.100 mmolのスケールを超えて拡大できる。粗ペプチド固体を、アセトニトリル：0.1 Mアンモニウム炭酸水素塩緩衝水溶液(11 mL：24 mL)の溶液に溶解して、次いでこの溶液を、NaOH水溶液(1.0 M)を用いて注意深くpH=8.5～9.0に調整した。次いで、溶液を、シェーカーを用いて12～18時間混合した。反応溶液を、濃縮して、次いで、残留物をアセトニトリル：水に溶解した。この溶液を、逆相HPLC精製に付して、目的とする環状ペプチドを得た。

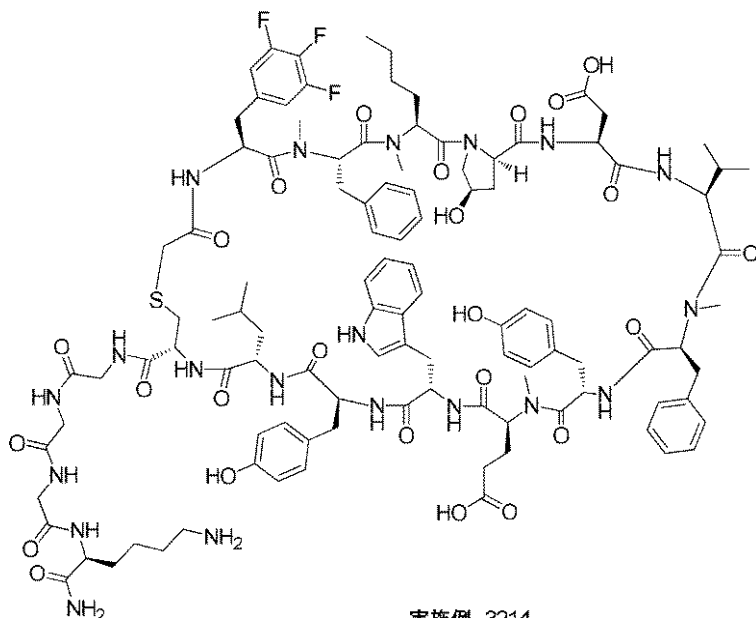
20

30

【0281】

実施例3214の製造

【化 2 8】



実施例 3214 を、下記に述べた一般合成方法に従って製造した。

40 mL ポリプロピレン固相反応容器に、Sieber 樹脂 (140 mg, 0.100 mmol) を加えて、反応容器を Prelude ペプチド合成機器においた。次いで、下記方法を連続して実施した：

“Prelude 方法 A：樹脂膨潤方法”を行った；

Fmoc-Lys(Boc)-OH を用いて “Prelude 方法 A：単カップリング方法” に従った；

Fmoc-Gly-OH を用いて “Prelude 方法 A：単カップリング方法” に従った；

Fmoc-Gly-OH を用いて “Prelude 方法 A：単カップリング方法” に従った；

Fmoc-Gly-OH を用いて “Prelude 方法 A：単カップリング方法” に従った；

Fmoc-Cys(Trt)-OH を用いて “Prelude 方法 A：単カップリング方法” に従った；

Fmoc-Leu-OH を用いて “Prelude 方法 A：単カップリング方法” に従った；

Fmoc-Tyr(tBu)-OH を用いて “Prelude 方法 A：単カップリング方法” に従った；

Fmoc-Trp(Boc)-OH を用いて “Prelude 方法 A：単カップリング方法” に従った；

Fmoc-[N-Me]Glu(OtBu)-OH を用いて “Prelude 方法 A：単カップリング方法” に従った；

Fmoc-Tyr(tBu)-OH を用いて 6 時間、“Prelude 方法 A：第二級アミンカップリング方法” に従った；

Fmoc-[N-Me]Phe-OH を用いて、“Prelude 方法 A：単カップリング方法” に従った；

Fmoc-Val-OH を用いて 6 時間、“Prelude 方法 A：第二級アミンカップリング方法” に従った；

Fmoc-Asp(OtBu)-OH を用いて、“Prelude 方法 A：単カップリング方法” に従った；

Fmoc-cis-(D)-Pro(4-OH)-OHを用いて“Prelude方法A：単カップリング方法”に従った；

Fmoc-[N-Me]Nle-OHを用いて6時間、“Prelude方法A：第二級アミンカップリング方法”に従った；

Fmoc-[N-Me]Phe-OHを用いて6時間、“Prelude方法A：第二級アミンカップリング方法”に従った；

Fmoc-Phe(3,4,5-tri-F)-OHを用いて、“Prelude方法A：第二級アミンカップリング方法”に従った；

“Prelude方法A：クロロアセチルクロリドカップリング方法A”を行った；

“包括的脱保護方法B”を行った；

“環化方法C”を行った。

10

【0282】

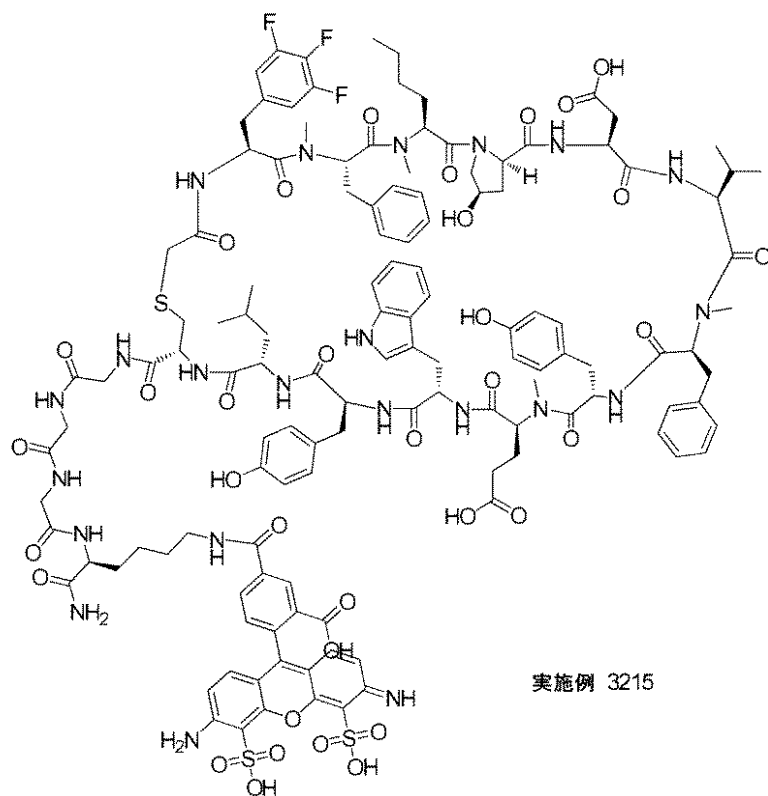
粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Phenomenex Luna 20 x 250 5u 粒子；移動相A：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：アセトニトリル(0.1% TFAを含む)；グラジエント：50分かけて35～95% B、次いで5分間95% Bで保持；流量：15 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は5.3 mgであり、30分間かけて35%～80%の緩衝液B/Aのグラジエントを用いる“分析HPLC条件B”により、その推定純度は、80%であった。分析LCMS条件A：保持時間=1.33分；ESI-MS(+) m/z 1104.1 (M+2H)。ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1103.5019 (M+2H)；実測値：1103.5034 (M+2H)。

20

【0283】

実施例3215の製造

【化29】



実施例 3215

30

40

実施例3214(4.7 mg, 2.130 μmol)からの化合物を、0.4 mLのDMF/AcN(1:1)に溶解した。DIEA(3.72 μl, 0.021 mmol)を加えて、次いでアレクサー5-SDPエステル(2.93 mg, 3.5 μmol, Molecular Probes, A30052)/DMF/CH₃CN/DMSO(1:1:1)の溶液(0.9 mL)を加えた。この反応溶

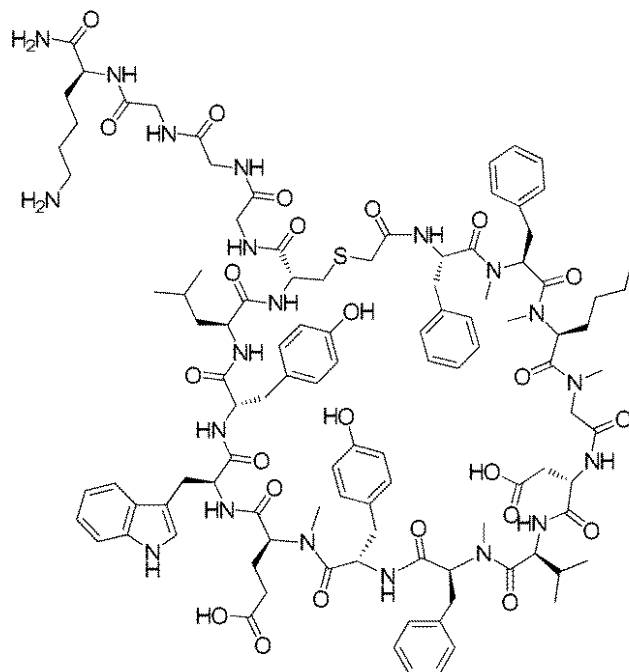
50

液を、室温にて16時間攪拌した。粗物質を、以下の条件を用いるプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：YMC ODS-AQ 100 x 10mm S 5um 12nm；移動相A：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：アセトニトリル(0.1% TFAを含む)；グラジエント：50分かけて25~75% B、次いで75% Bで5分間保持；流量：15 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は0.75 mgであり、30分間かけて35%~65%緩衝液Bのグラジエントを用いる“分析HPLC条件B”により、その推定純度は96%であった。分析LCMS条件A：保持時間=1.39分；ESI-MS(+) m/z 1362.5 (M+2H)。

【0284】

実施例3619の製造

【化30】



実施例 3619

実施例3619を、下記の一般的な合成手順に従って製造した。

50 mL ポリプロピレンチューブに、Sieber樹脂(350 mg, 0.250 mmol)を加えて、このチューブを、CEMライブラリーマイクロウェーブペプチド合成器においた。次いで、以下の方法を順に実施した：

“CEM方法A：樹脂膨潤方法”に従った；

Fmoc-Lys-OHを用いて“CEM方法A：標準カップリング方法”に従った；

Fmoc-Gly-OHを用いて“CEM方法A：標準カップリング方法”に従った；

Fmoc-Gly-OHを用いて“CEM方法A：標準カップリング方法”に従った；

Fmoc-Gly-OHを用いて“CEM方法A：標準カップリング方法”に従った；

Fmoc-Cys(Trt)-OHを用いて“CEM方法A：標準カップリング方法”に従った；

Fmoc-Leu-OHを用いて“CEM方法A：標準カップリング方法”に従った；

Fmoc-Tyr(tBu)-OHを用いて“CEM方法A：標準カップリング方法”に従った；

Fmoc-Trp(tBu)-OHを用いて“CEM方法A：標準カップリング方法”に従った；

Fmoc-[N-Me]Glu-OHを用いて“CEM方法A：標準カップリング方法”に従った；

Fmoc-Tyr(tBu)-OHを用いて“CEM方法A：第二級アミンカップリン

10

20

30

40

50

グ方法”に従った；

Fmoc-[N-Me]Phe-OHを用いて“CEM方法A：標準カップリング方法”に従った；

75℃で10等量10分間、次いで室温にて2時間、Fmoc-Val-OHを用いて、“CEM方法A：カスタムアミノ酸カップリング方法”に従った；

Fmoc-Asp(OtBu)-OHを用いて“CEM方法A：標準カップリング方法”に従った；

Fmoc-Sar-OHを用いて“CEM方法A：標準カップリング方法”に従った；

5等量で10分間、Fmoc-[N-Me]Nle-OHを用いて“CEM方法A：カスタムアミノ酸カップリング方法”に従った；

5等量で10分間、Fmoc-[N-Me]Phe-OHを用いて“CEM方法A：カスタムアミノ酸カップリング方法”に従った；

5等量で10分間、Fmoc-Phe-OHを用いて“CEM方法A：カスタムアミノ酸カップリング方法”に従った；

“Prelude方法A：クロロアセチルクロリドカップリング方法A”に従い、“包括的脱保護方法B”に従い、“環化方法C”に従った。

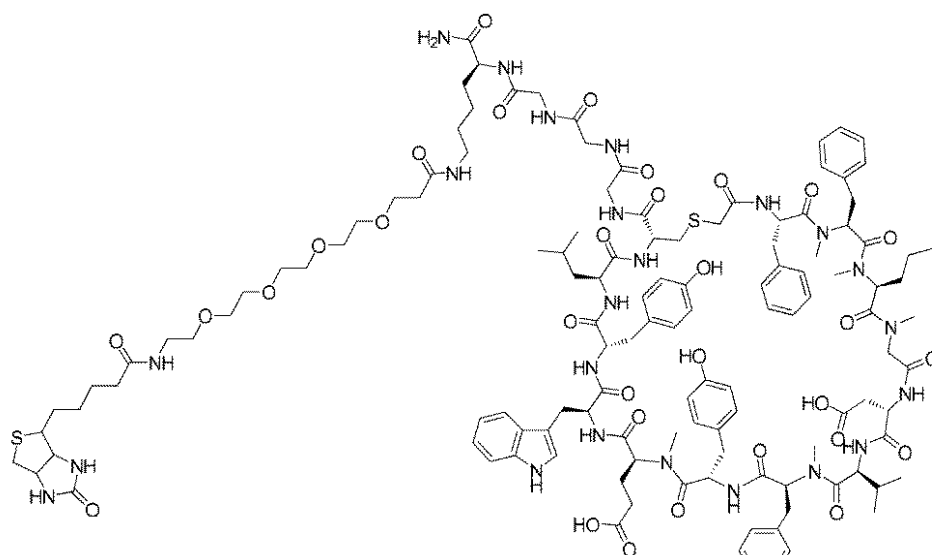
【0285】

粗物質を、以下の条件を用いてプレパラティブHPLCにより精製した：カラム：Phenomenex Luna 5u C18(2) 250 x 21.2 AXIA, 100A Ser. #520221-1；移動相A：0.1% TFA/水；移動相B：0.1% TFA/アセトニトリル；グラジエント：40分かけて35～75% B、次いで85% Bまで5分間のグラジエント；流量：15 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションおよび凍結乾燥により乾燥させた。生成物の収量は12.9 mgであり、“分析LCMS条件AおよびC”を用いるLCMS分析によるその推定純度は98%であった。分析LCMS条件A：保持時間=1.29分；ESI-MS(+) m/z 1056.1 (M+2H)。分析LCMS条件C：保持時間=1.33分；ESI-MS(+) m/z 1055.7 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1056.0077 (M+2H)；実測値：1056.0077 (M+2H)。

【0286】

実施例3620の製造

【化31】



実施例 3620

実施例3619(8.0 mg, 3.79 μmol)からのペプチド生成物を、DMF(40 μL)およびアセトニトリル(20 μL)に溶解した。この溶液に、2,5-ジオキソピロリ

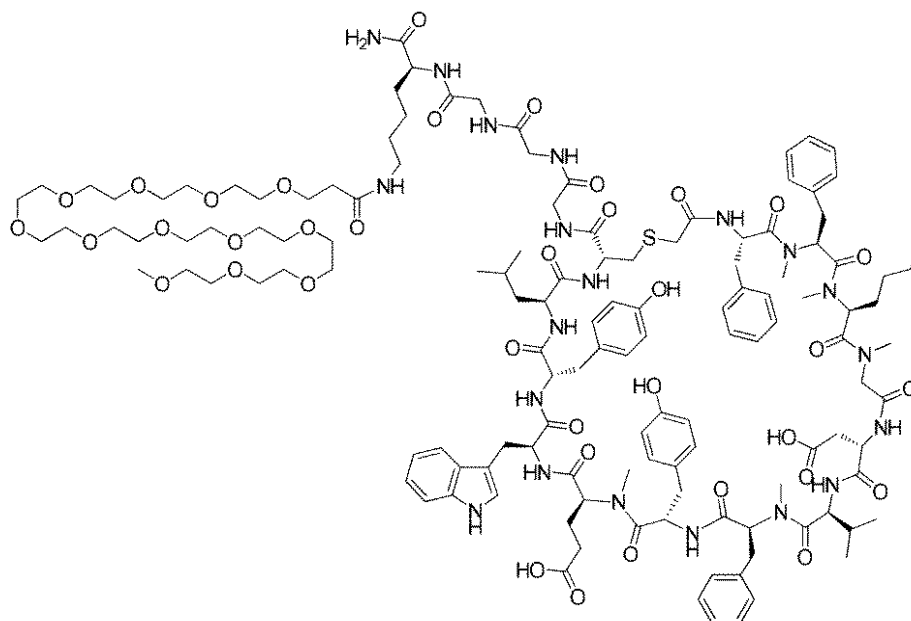
ジーン-1-イル 17-オキソ-21-(2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)-4,7,10,13-テトラオキサー-16-アザヘンエイコサン-1-オエート(2.231mg, 3.79 μmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.60 μl, 0.038 mmol)を加えた。溶液を、6時間攪拌した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブHPLCにより精製した：カラム：Phenomenex Luna 5u C18(2) 250 x 21.2 AXIA, 100A Ser. #520221-1；移動相A：0.1% TFA/水；移動相B：0.1% TFA/アセトニトリル；グラジエント：40分かけて35~75% B、次いで、85% Bまで5分間のグラジエント；流量：15 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、凍結乾燥により更に乾燥させた。

生成物の収量は4.4 mgであり、“分析LCMS条件AおよびC”を用いて、LCMS分析によるその推定純度は99.5%であった。分析LCMS条件A：保持時間=1.34分；ESI-MS(+) m/z 1292.8 (M+2H)。分析LCMS条件C：保持時間=1.56分；ESI-MS(+) m/z 1292.4 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1292.1206 (M+2H)；実測値：1292.1219 (M+2H)。

【0287】

実施例3621の製造

【化32】



実施例 3621

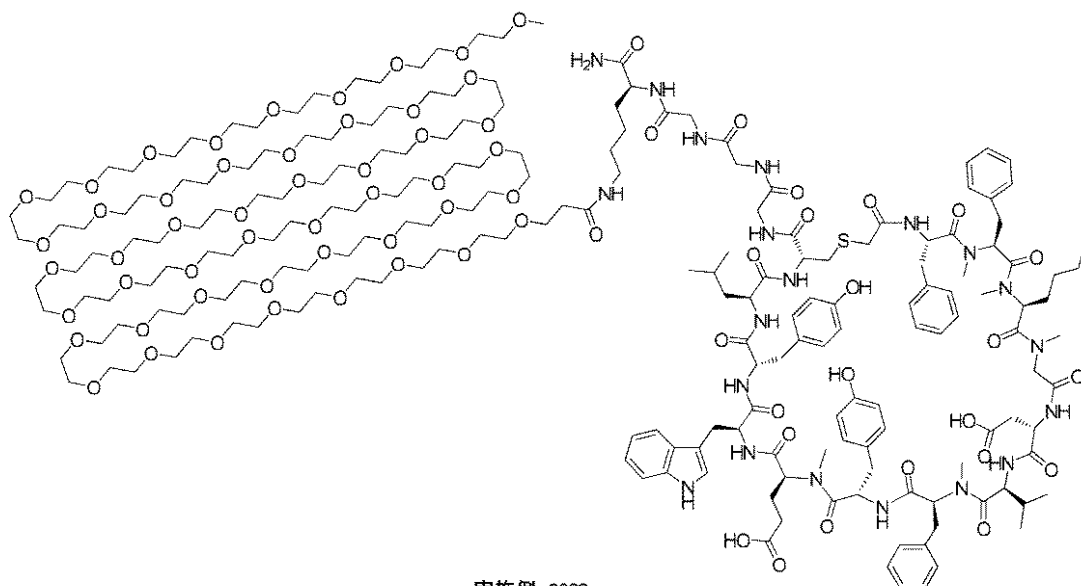
実施例3621を、以下の方法から構成される実施例3619の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“CEM方法A：樹脂膨潤方法”、“CEM方法A：標準カップリング方法”、“CEM方法A：第二級アミンカップリング方法”、“CEM方法A：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法A”、“包括的脱保護方法B”および“環化方法C”。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブHPLCにより精製した：カラム：Phenomenex Luna 5u C18(2) 250 x 21.2 AXIA, 100A Ser. #520221-1；移動相A：0.1% TFA/水；移動相B：0.1% TFA/アセトニトリル；グラジエント：40分かけて35~75% B、次いで85% Bまで5分間のグラジエント；流量：15 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションに続いて凍結乾燥により乾燥させた。ペプチド(6.0 mg, 2.84 μmol)を、DMF(100 μL)に溶解した。この溶液に、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-ドデカオキサオクタトリアコンタン-38-オエート(1.950 mg, 2.84 μmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.95 μl, 0.028 mmol)を加えた。溶液を3時間攪拌した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブHPLCにより精製した：カラム

：Phenomenex Luna 5u C18(2) 250 x 21.2 AXIA, 100A Ser. #520221-1；移動相A：0.1% TFA/水；移動相B：0.1% TFA/アセトニトリル；グラジエント：40分かけて35～75% B、次いで、85% Bまで5分間のグラジエント；流量：15 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションに続いて凍結乾燥により乾燥させた。生成物の収量は4.0 mgであり、“分析LCMS条件AおよびC”を用いるLCMS分析によるその推定純度は98%であった。分析LCMS条件A：保持時間=1.34分；ESI-MS(+) m/z 1341.0 (M+2H)。分析LCMS条件C：保持時間=1.62分；ESI-MS(+) m/z 1341.4 (M+2H)。

【0288】

実施例3622の製造

【化33】



実施例 3622

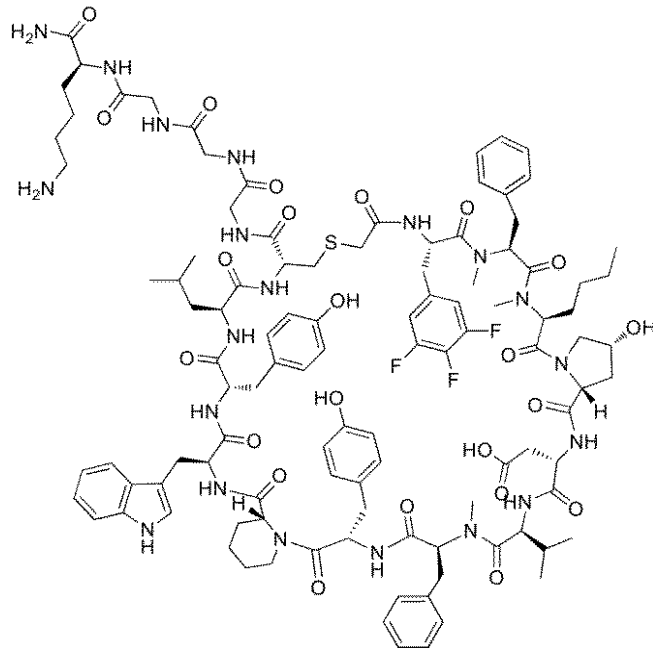
実施例3622を、以下の方法から構成される実施例3619の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“CEM方法A：樹脂膨潤方法”、“CEM方法A：標準カップリング方法”、“CEM方法A：第二級アミンカップリング方法”、“CEM方法A：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法A”、“包括的脱保護方法B”および“環化方法C”。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブHPLCにより精製した。：カラム：Phenomenex Luna 5u C18(2) 250 x 21.2 AXIA, 100A Ser. #520221-1；移動相A：0.1% TFA/水；移動相B：0.1% TFA/アセトニトリル；グラジエント：40分かけて35～75% B、次いで85% Bまで5分間のグラジエント；流量：15 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションに続いて凍結乾燥により乾燥させた。ペプチド(6.0 mg, 2.84 μmol)を、DMF(100 μL)に溶解した。この溶液に、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71,74,77,80,83,86,89,92,95,98,101,104,107,110,113,116,119,122,125,128,131,134,137,140,143,146-ノナテトラコンタオキサノテトラコンタヘクタン-149-オエート(6.58 mg, 2.84 μmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.95 μL, 0.028 mmol)を加えた。溶液を3時間攪拌した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブHPLCにより精製した：カラム：Phenomenex Luna 5u C18(2) 250 x 21.2 AXIA, 100A Ser. #520221-1；移動相A：0.1% TFA/水；移動相B：0.1% TFA/アセトニトリル；グラジエント：40分かけて35～75% B、次いで85% Bまで5分間のグラジエント；流量：15 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションに続いて凍結乾燥により乾

燥させた。生成物の収量は3.5 mgであり、“分析LCMS条件AおよびC”を用いるLCMS分析によるその推定純度は96%であった。分析LCMS条件A：保持時間=1.39分；ESI-MS(+) m/z 1078.7 (M+4H)。分析LCMS条件C：保持時間=1.63分；ESI-MS(+) m/z 1078.5 (M+4H)。

【0289】

実施例3623の製造

【化34】



実施例 3623

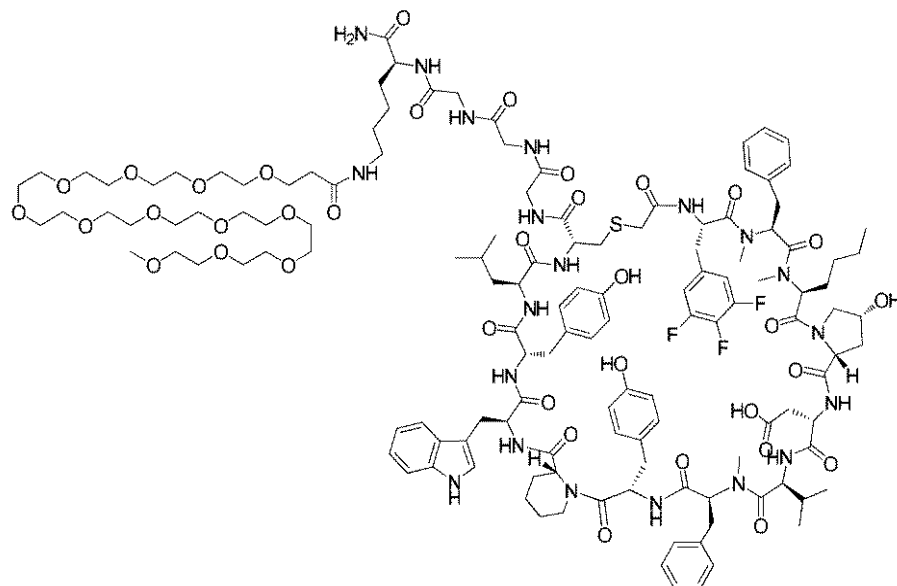
実施例3623を、以下の方法からなる実施例3619の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“CEM方法A：樹脂膨潤方法”、“CEM方法A：標準カップリング方法”、“CEM方法A：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法A”、“包括的脱保護方法B”および“環化方法C”。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25分かけて10～60%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションに続いて凍結乾燥により乾燥させた。

生成物の収量は28 mgであり、“分析LCMS条件DおよびE”を用いるLCMS分析によるその推定純度は98%であった。分析LCMS条件D：保持時間=1.69分；ESI-MS(+) m/z 1088.1 (M+2H)。分析LCMS条件E：保持時間=1.80分；ESI-MS(+) m/z 1088.2 (M+2H)。ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1087.5070 (M+2H)；実測値：1087.5062 (M+2H)。

【0290】

実施例3624の製造

【化 3 5】



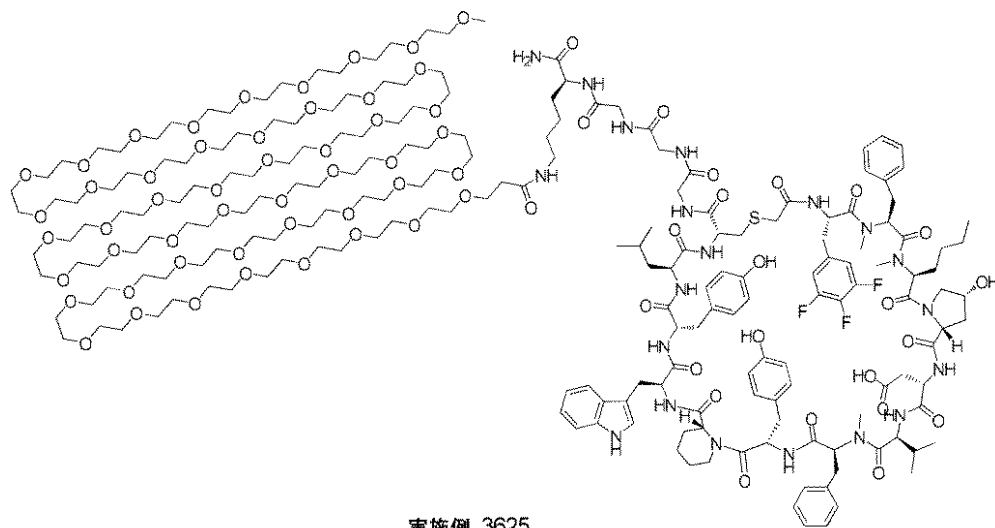
実施例 3624

実施例 3 6 2 3 (8.0 mg, 3.68 μmol)からのペプチド生成物を、DMF (100 μL)に溶解した。この溶液に、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-ドデカオキサオクタトリアコンタン-38-オエート (2.78 mg, 4.05 μmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (6.41 μL , 0.037 mmol)を加えた。溶液を3時間攪拌した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25分かけて10～60% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は2.5 mgであり、“分析LCMS条件DおよびE”を用いるLCMS分析によるその推定純度は94%であった。分析LCMS条件D：保持時間=1.71分；ESI-MS(+) m/z 1390.2 (M+2H+2H₂O)；分析LCMS条件E：保持時間=1.89分；ESI-MS(+) m/z 1372.9 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1372.6696 (M+2H)；実測値：1372.6729 (M+2H)。

【0291】

実施例 3 6 2 5 の製造

【化 3 6】



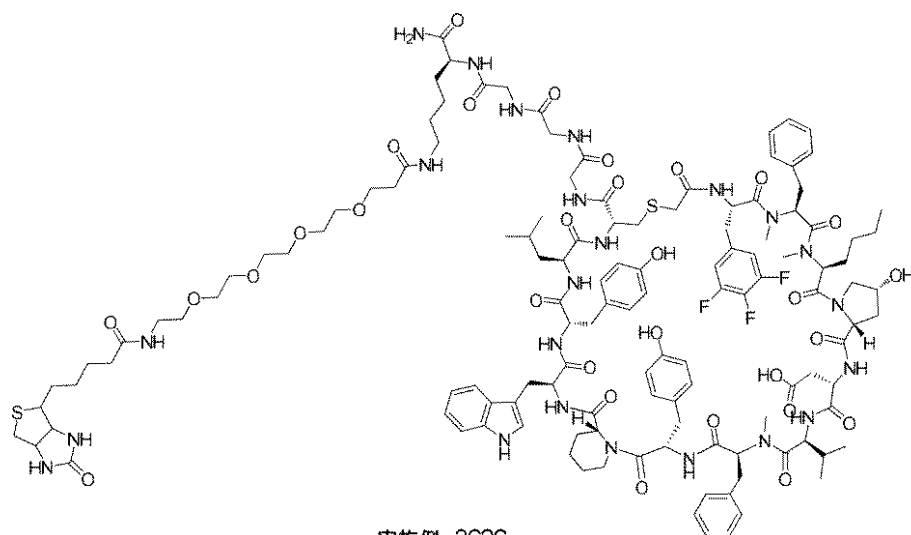
実施例 3625

実施例 3623 (8.0 mg, 3.68 μmol) からのペプチド生成物を、DMF (100 μL) に溶解した。この溶液に、149-((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)-149-オキソ-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71,74,77,80,83,86,89,92,95,98,101,104,107,110,113,116,119,122,125,128,131,134,137,140,143,146-ノナテトラコンタオキサノナテトラコンタヘクタン-56-イウム (9.38 mg, 4.05 μmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (6.41 μL , 0.037 mmol) を加えた。溶液を 3 時間攪拌した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 3.4 mg であり、“分析 LCMS 条件 D および E” を用いる LCMS 分析によるその推定純度は 91% であった。分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.76 分；ESI-MS(+) m/z 1112.0 (M+4H+4H₂O)。分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.91 分；ESI-MS(+) m/z 1094.8 (M+4H)。

【0292】

実施例 3626 の製造

【化 37】



実施例 3626

実施例 3623 (8.0 mg, 3.68 μmol) からのペプチド生成物を、DMF (100 μL) に溶解した。この溶液に、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 17-オキソ-21-(2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)-4,7,10,13-テトラオキサー-16-アザヘンエイコサン-1-オエート (2.382 mg, 4.05 μmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (6.41 μL , 0.037 mmol) を加えた。溶液を 3 時間攪拌した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2.7 mg であり、“分析 LCMS 条件 D および E” を用いる LCMS 分析によるその推定純度は 92% であった。分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.65 分；ESI-M S (+) m/z 1323.8 (M+2H)。分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.81 分；ESI-M S (+) m/z 1324.6 (M+2H)。ESI-HRMS (+) m/z：計算値：1324.1168 (M+2H) 実測値：1324.1180 (M+2H)。

【0293】

分析データ：

質量スペクトル分析法：“ESI-M S (+)” は、ポジティブイオンモードにおいて行なったエレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を意味する；“ESI-M S (-)” は、ネガティブイオンモードで行なったエレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を意味する；“ESI-HRMS (+)” は、ポジティブイオンモードで行なった高分解エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を意味する；“ESI-HRMS (-)” ネガティブイオンモードで行なった高分解エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を意味する。検出された質量は、“m/z” 単位表示に従って報告された。1000 より大きい精密質量を有する化合物は、二重電荷イオンまたは三重電荷イオンとして高頻度で検出された。

【0294】

分析条件 A：

カラム：Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50 $^{\circ}\text{C}$ ；グラジエント：0% B、3 分間かけ

て0～100%B、次いで100%Bで0.5分間保持；流量：1mL/分；検出：220nmのUV.

【0295】

分析条件B：

カラム：Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子；移動相A：5：95 メタノール：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 メタノール：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；温度：50℃；グラジエント：0%B、3分間かけて0～100%B、次いで100%Bで0.5分間保持；流量：0.5mL/分；検出：220nmのUV.

【0296】

10

分析条件C：

カラム：Waters Aquity BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7 μ m 粒子；移動相A：水(0.05% TFAを含む)；移動相B：アセトニトリル(0.05% TFAを含む)；温度：40℃；グラジエント：0%B、3分間かけて0～100%B、次いで100%Bで0.5分間保持；流量：0.8mL/分；検出：220nmのUV.

【0297】

分析条件D：

カラム：Waters Aquity BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7 μ m 粒子；移動相A：水(0.05% TFAを含む)；移動相B：メタノール(0.05% TFAを含む)；温度：40℃；グラジエント：0%B、3分間かけて0～100%B、次いで100%Bで0.5分間保持；流量：0.8mL/分；検出：220nmのUV.

20

【0298】

一般方法：

Prelude方法A：

全ての操作を、Preludeペプチド合成器(Protein Technologies)でオートメーションの下で行った。別段の記載が無ければ、全ての方法を、底部フリットを取り付けた10mLポリプロピレンチューブ内で実施した；反応の規模が0.100mmolを超える場合は、底部フリットを取り付けた40mLポリプロピレンを使用した。チューブは、チューブの底部と上部の双方を介してPreludeペプチド合成器に連結している。DMFおよびDCMを、チューブ上部から加えて、チューブの両サイドを均等に洗い落とした。残りの試薬を、チューブ底部から加えて、フリットを通過させて、樹脂に接触させた。全ての溶液を、チューブの底部から除去した。“周期的攪拌”とは、底部フリットからのN₂ガスの短いパルスをいう；このパルスは、おおよそ5秒間継続させて、30秒毎におこる。クロロアセチルクロリド/DMF溶液を、調整24時間以内で使用した。アミノ酸溶液を、一般的には、調整してから3週間を過渡しては使用しない。HATU溶液を、調製の5日以内で使用する。DMF=ジメチルホルムアミド；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リン酸塩；DIPEA=ジイソプロピルエチルアミン；Rink=(2,4-ジメトキシフェニル)(4-アルコキシフェニル)メタンアミン、この“4-アルコキシ”の場所は、ポリスチレン樹脂への結合性に関する位置およびタイプを示す。別段の記載が無ければ、使用した樹脂は、Rinkリンカー(窒素で保護されたFmoc)を有するMerrifieldポリマー(ポリスチレン)である。；100～200メッシュ、1% DVB、0.56mmol/g ローディング。使用した一般的なアミノ酸を、下記に挙げた(側鎖保護基は括弧内に示した)。Fmoc-Ala-OH；Fmoc-Arg(Pbf)-OH；Fmoc-Asn(Trt)-OH；Fmoc-Asp(OtBu)-OH；Fmoc-Bzt-OH；Fmoc-Cys(Trt)-OH；Fmoc-Dab(Boc)-OH；Fmoc-Dap(Boc)-OH；Fmoc-Gln(Trt)-OH；Fmoc-Gly-OH；Fmoc-His(Trt)-OH；Fmoc-Hyp(tBu)-OH；Fmoc-Ile-OH；Fmoc-Leu-OH；Fmoc-Lys(Boc)-OH；Fmoc-Nle-OH；Fmoc-Met-OH；Fmoc-[N-Me]Ala-OH；Fmo

30

40

50

c-[N-Me]Nle-OH; Fmoc-Phe-OH; Fmoc-Pro-OH; Fmoc-Sar-OH; Fmoc-Ser(tBu)-OH; Fmoc-Thr(tBu)-OH; Fmoc-Trp(Boc)-OH; Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Fmoc-Val-OH.

【0299】

“Prelude方法A”の方法は、0.100mmolスケールで行った実験を述べたものであり、このスケールの場合、樹脂に結合したRinkリンカーの量により決定される。このスケールは、約178mgの上記Sieber-メリフィールド樹脂に対応する。全ての方法は、記載した体積をスケールの倍数で調整することにより、0.100mmolのスケールを超えて拡大できる。アミノ酸カップリングの前に、全てのペプチド合成手順は、“樹脂膨潤方法”として下記に述べた樹脂膨潤方法を用いて開始する。アミノ酸と第一級アミンN末端のカップリングには、下記に記載した“単カップリング方法”を用いた。アミノ酸の第一級アミンN末端へのカップリングは、下記の“単カップリング方法”を使用した。アミノ酸の第二級アミンN末端へのカップリングは、下記の“第二級アミンカップリング方法”を使用した。クロロアセチルクロライドのペプチドのN末端へのカップリングは、下記の“クロロアセチルクロライドカップリング方法”により詳述される。

10

【0300】

樹脂膨潤方法：

樹脂を下記の通りに3回洗った(膨潤させた)：反応容器に、DMF(2.0mL)を加えて、混合物を、10分間周期的に攪拌して、この溶媒をフリットから排出した。

20

【0301】

単カップリング方法：

先の工程からの樹脂を含有する反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80v/v, 2.0mL)を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80v/v, 2.0mL)を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：各洗いに対して、DMF(2.0mL)を、容器上部から加えて、得られる混合物を30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2M, 1.0mL, 2等量)、次いでHATU(DMF中で0.2M, 1.0mL, 2等量)、最後にDIPEA(DMF中で0.8M, 0.5mL, 4等量)を加えた。混合物を、15分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。該樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った：各洗いに対して、DMF(2.0mL)を、容器上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、無水酢酸(2.0mL)を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。該樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った：各洗いに対して、DMF(2.0mL)を容器上部から加えて、得られる混合物を、90秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、次の工程に直接使用した。

30

【0302】

二重カップリング方法：

先の工程からの樹脂を含有する反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80v/v, 2.0mL)を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80v/v, 2.0mL)を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：各洗いに対して、DMF(2.0mL)を、容器上部から加えて、得られる混合物を30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2M, 1.0mL, 2等量)、次いでHATU(DMF中で0.2M, 1.0mL, 2等量)、最後にDIPEA(DMF中で0.8M, 0.5mL, 4等量)を加えた。混合物を、15分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液

40

50

を、フリットから排出した。樹脂を、以下の通りに2回洗った：各洗いに対して、DMF (2.0 mL)を、容器上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液を、フリットから排出した。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、次いでHATU(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、最後にDIP EA(DMF中で0.8 M, 0.5 mL, 4等量)を加えた。混合物を、15分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、以下の通りに2回洗った：各洗いに対して、DMF (2.0 mL)を、容器上部を通して加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液を、フリットから排出した。反応容器に、無水酢酸(2.0 mL)を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。該樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った：各洗いに対して、DMF (2.0 mL)を、容器上部を通して加えて、得られる混合物を、90秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、次の工程に直接使用した。

10

【0303】

クロロアセチルクロライドカップリング方法：

先の工程からの樹脂を含有するこの反応容器に、ピペリジン：DMF (20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン：DMF (20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：各洗いに対して、DMF (2.0 mL)を、容器上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液を、フリットから排出した。反応容器に、DIP EA(DMF中で0.8 M, 3.0 mL, 24等量)、次いでクロロアセチルクロライド(DMF中で0.8 M, 1.65 mL, 13.2等量)を加えた。混合物を、30分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続して洗った：各洗いに対して、容器の上部にDMF (2.0 mL)を加えて、得られる混合物を、90秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。該樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った：各洗いに対して、CH₂Cl₂ (2.0 mL)を容器の上部に加えて、得られる混合物を、90秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、15分間、N₂ストリーム下に静置した。

20

【0304】

Symphony方法A：

この方法のコレクションは、注記以外“Prelude方法A”の方法と同一である。全ての方法について、Symphony Xペプチド合成器(Protein Technologies)を、Preludeペプチド合成器の代わりに使用して、全ての試薬を、反応容器の上部から加えた。

30

【0305】

樹脂膨潤方法：

この方法は、“Prelude方法A：樹脂膨潤方法”と同一である。

単カップリング方法：

この方法は、DIP EA溶液の濃度が0.4 Mであって、この溶液(1.0 mL)が、この反応に移行されることを除いて“Prelude方法A：単カップリング方法”と同一である。

40

【0306】

二重カップリング方法：

この方法は、DIP EA溶液の濃度が0.4 Mであり、この溶液(1.0 mL)が、この反応に移行されることを除いて、“Prelude方法A：二重カップリング方法”と同一である。

【0307】

クロロアセチルクロライドカップリング方法：

この方法は、“Prelude方法A：クロロアセチルクロライドカップリング方法”

50

と同一である。

【0308】

包括的脱保護方法A：

全ての操作を、別段の記載が無ければ手動で行なった。“包括的脱保護法A”の方法は、0.100mmolのスケールで行なった実験を述べたもので、このスケールの場合、樹脂に結合したRinkリンカーの量により決定される。この方法は、記載した体積をスケールの倍数で調整することにより、0.100mmolのスケールを超えて拡大できる。“脱保護溶液”を、40mL ガラスバイアル内で、トリフルオロ酢酸(22mL)、フェノール(1.325g)、水(1.25mL)およびトリイソプロピルシラン(0.5mL)を合わせて調製した。樹脂を、反応容器から除去して、4mLのガラスバイアルに移した。バイアルに、“脱保護溶液”(2.0mL)を加えた。この混合物を、シェーカー内で激しく混合した(1000rpm, 1分間, 次いで500rpm, 1~2時間)。混合物を、0.2ミクロンシリンジフィルターを通して、濾過して、固体を“脱保護溶液”(1.0mL)またはTFA(1.0mL)で抽出した。合わせた濾液を試験チューブ(24mL)に入れて、Et₂O(15mL)を加えた。この混合物を激しく混合すると、大量の白色固体が沈殿した。混合物を、5分間遠心分離を行い、次いで溶液を傾斜して固体を取り出して、廃棄した。この固体を、Et₂O(20mL)に懸濁して、次いで混合物を5分間遠心分離して；溶液を、傾斜して、固体を取り出して、廃棄した。最後に、この固体をEt₂O(20mL)に懸濁して、混合物を5分間遠心分離して、この溶液を傾斜して、固体を取り出して、白色からオフホワイトの固体として粗製ペプチドを得た。

10

20

【0309】

環化方法A：

全ての操作を、別段の記載が無ければ手動で行なった。“環化方法A”の方法は、0.100mmolのスケールで行なった実験を述べたものであり、このスケールは、ペプチドの生成に使用した樹脂に結合したRinkリンカーの量により決定される。このスケールは、本方法において使用したペプチドの量の直接的な決定には基づくものではない。この方法は、記載した体積をスケールの倍数で調整することにより、0.100mmolのスケールを超えて拡大できる。粗製ペプチド固体を、MeCN：0.1M NH₄OAc水溶液(1：1)に溶解して、18~22mLの全量とし、次いでこの溶液を、NaOH(1.0M)水溶液を用いて、pH=8.5~9.0に注意深く調整した。次いで溶液を、攪拌せずに12~18時間静置した。反応溶液を濃縮して、次いで残留物をDMSO：MeOHに溶解した。この溶液を、逆相HPLC精製に付して、目的とする環状ペプチドを得た。

30

【0310】

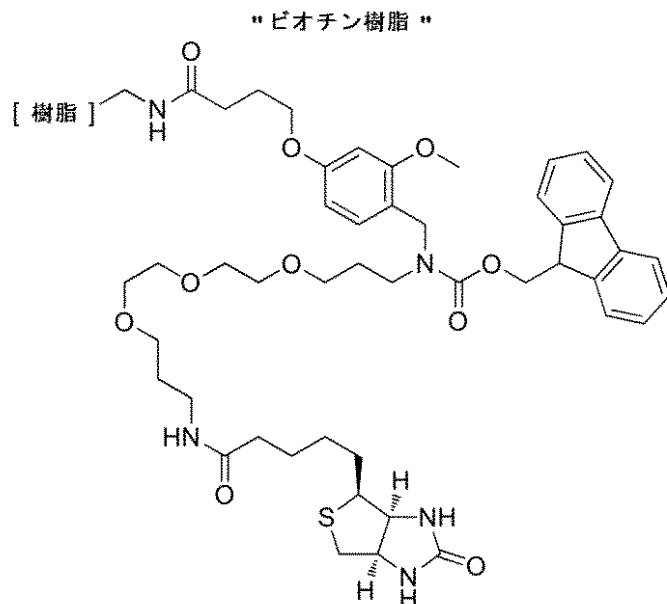
一般合成法A：

“一般的合成法A”は、本明細書に記述した環化ペプチドを得るために使用した方法の一般的な手順を記述する。この一般的な方法を目的として、“Symphony方法A”の方法は、“Prelude方法A”の方法と互換性がある。ポリプロピレン固相反応容器(10mL)に、“ビオチン樹脂”(下記を参照のこと)(161mg, 0.050mmol)を加えて、反応容器を、Preludeペプチド合成機器においた。以下の方法については、この一般的な合成手順において使用した樹脂の量は0.050mmolスケールに対応しているが、0.100mmolスケールについて上記した同量の試薬を用いた。“Prelude方法A：樹脂膨潤方法”を行なった。次いで、一連のアミノ酸カップリングは、樹脂結合ペプチドのN末端が一級アミンである場合には“Prelude方法A：単カップリング方法”に従い、あるいは樹脂結合ペプチドのN末端が第二級アミンである場合には“Prelude方法A：二重カップリング方法”に従い、このPrelude上で連続的に実施された。“Prelude方法A：クロロアセチルクロライドカップリング方法”に従った；次いで、“包括的脱保護法A”に従い；“環化方法A”に従った。

40

【0311】

【化 3 8】



10

樹脂 = 0.31 mmol/g ローディング
 1% DVB, 100-200 メッシュ
 リンカー = Rink (ビオチン-PEGを含む)
 CAS 1194054-19-7
 #8550550001 (Novabiochemより)

20

【 0 3 1 2 】

一般合成法 B :

“ 一般合成法 B ” は、本明細書に記述した環化ペプチドを得るために使用した方法の一般的手順を記述する。この一般的方法の目的のために、“ Symphony 方法 A ” の方法は、“ Prelude 方法 A ” の手順と互換性がある。ポリプロピレン固相反応容器 (10 mL) に、Rink-Merrifield 樹脂 (178 mg, 0.100 mmol) を加えて、反応容器を、Prelude ペプチド合成機器においた。“ Prelude 方法 A : 樹脂膨潤方法 ” を行なった。次いで、一連のアミノ酸カップリングは、樹脂結合ペプチドの N 末端が一級アミンである場合には “ Prelude 方法 A : 単カップリング方法 ” に従うか、あるいは樹脂結合ペプチドの N 末端が第二級アミンである場合には “ Prelude 方法 A : 二重カップリング方法 ” に従い、この Prelude 上で連続的に実施された。“ Prelude 方法 A : クロロアセチルクロライドカップリング方法 ” を行い；次いで、“ 包括的脱保護方法 A ” に従い；次いで “ 環化方法 A ” を行なった。

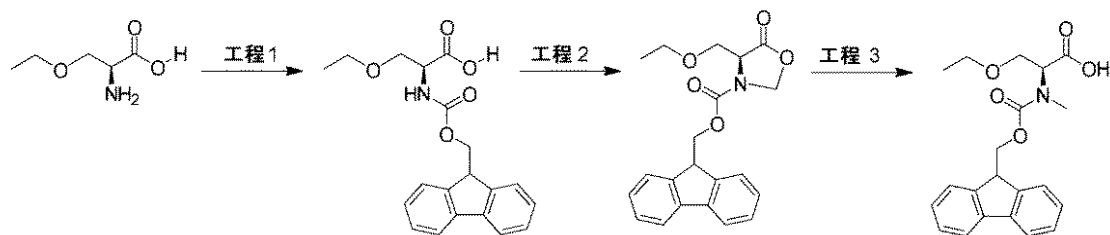
30

【 0 3 1 3 】

(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-3-エトキシプロパン酸の製造

40

【化 3 9】



工程 1 :

(S)-2-アミノ-3-エトキシプロパン酸 (1.5 g, 11.3 mmol) / THF (38

50

ml)および水(19 ml)の溶液に、炭酸水素ナトリウム(2.37 g, 28.2 mmol)およびFmoc-OSu(3.80 g, 11.3 mmol)を加えた。得られる混合物を、16時間攪拌した。THFを除去した後、残留物を、1N HClを用いて酸性化して、酢酸エチルで抽出して、Na₂SO₄で乾燥して、次いで濃縮して、(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-エトキシプロパン酸[3.6 g (90%)]を白色固体として得た。

【0314】

工程2：

トルエン(100 mL)中のパラホルムアルデヒド(1.825 g, 60.8 mmol)、(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-エトキシプロパン酸(3.6 g, 10.1 mmol)およびp-トルエンスルホン酸(0.174 g, 1.01 mmol)を含有する混合物を、2時間、水をDean-Stark共沸除去した。次いで、この反応をRTに冷却して、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いで塩水で洗い、MgSO₄で乾燥させて、次いで濾過して、真空濃縮して、(S)-(9H-フルオレン-9-イル)メチル 4-(エトキシメチル)-5-オキソオキサゾリジン-3-カルボキシレート(5.16 g)を黄色油状物として得た。

【0315】

工程3：

(S)-(9H-フルオレン-9-イル)メチル 4-(2-メトキシエチル)-5-オキソオキサゾリジン-3-カルボキシレート(0.4 g, 1.089 mmol)を、CHCl₃(50 mL)に溶解して、溶液を加えて、トリエチルシラン(0.869 mL, 5.44 mmol)、続いてTFA(0.923 mL, 12.0 mmol)を加えた。該溶液を、N₂の陽圧下において18時間RTで攪拌した。次いで、この溶液を、濃縮して、油状残留物を得た。の残留物を、EtOAcに溶解して、次いで炭酸水素ナトリウム水溶液(2x100 mL)で抽出した。水相および相境界で懸濁した全固体を集めた。この混合物を、HCl水溶液を用いてpH4~5に酸性化すると、沈殿が形成した。混合物を、EtOAc(200 mL)で抽出した。有機相を、塩水で洗い、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-4-メトキシブタン酸[0.35 g (87%)収量]を、白色固体として得た。

【0316】

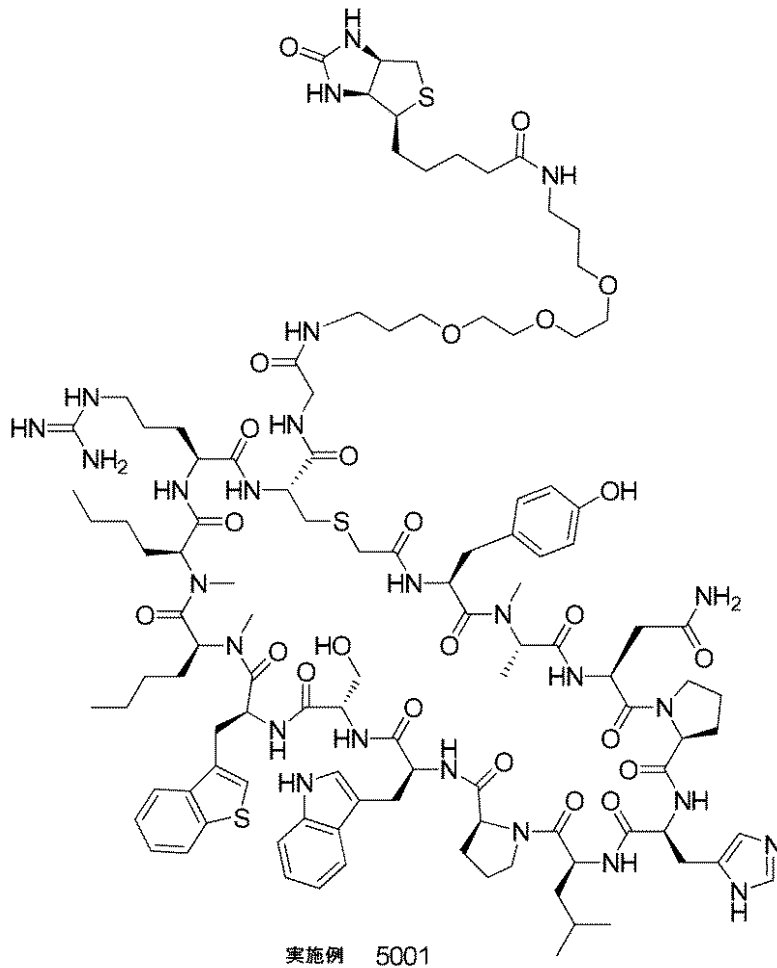
実施例5001の製造

10

20

30

【化 4 0】

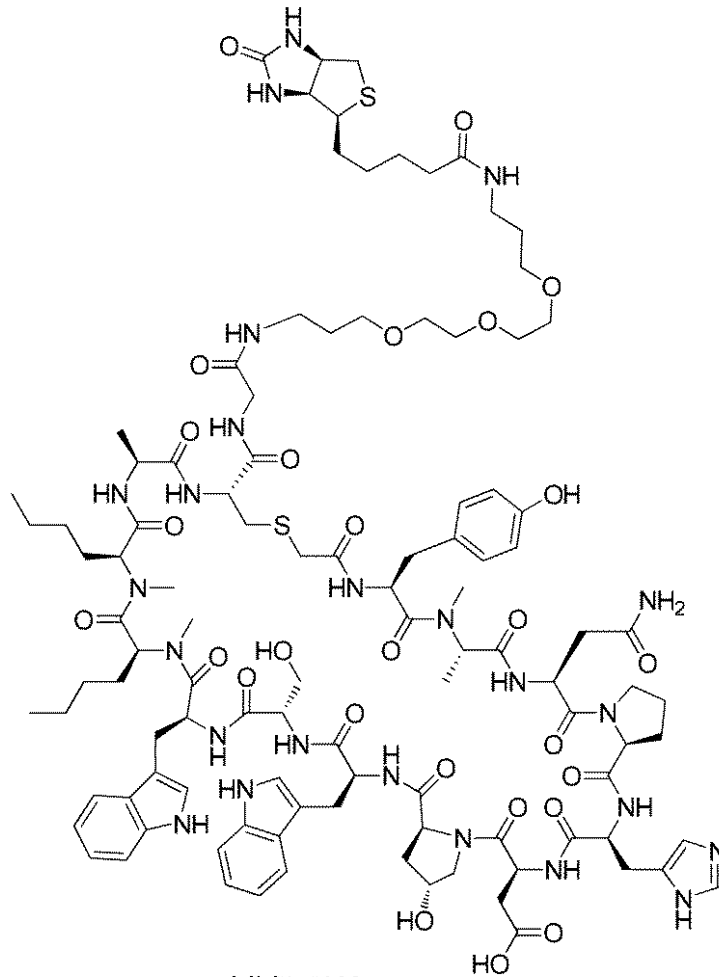


実施例 5001 を、“一般合成法 A”に従って製造した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 3.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100 % であった。分析条件 A：保持時間 = 1.68 分；ESI-MS(+) m/z 1171.8 (M+2H)；分析条件 B：保持時間 = 2.83 分；ESI-MS(+) m/z 1171.7 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1170.5781；実測値：1170.5776。

【0317】

実施例 5002 の製造

【化 4 1】



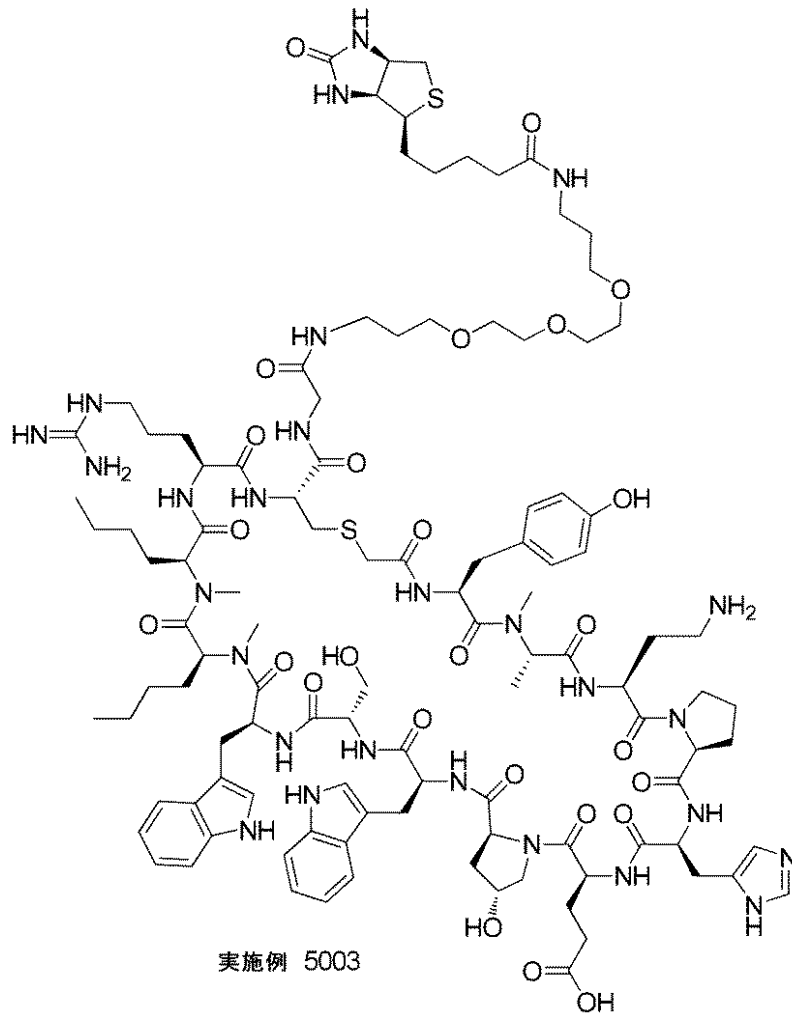
実施例 5002

実施例 5002 を、“一般合成法 A”を行なった。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 9.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.42 分；ESI-MS(+) m/z 1128.8 (M+2H)；分析条件 B：保持時間 = 2.57 分；ESI-MS(-) m/z 1126.8 (M-2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1128.5345 実測値：1128.5349。

【0318】

実施例 5003 の製造

【化 4 2】

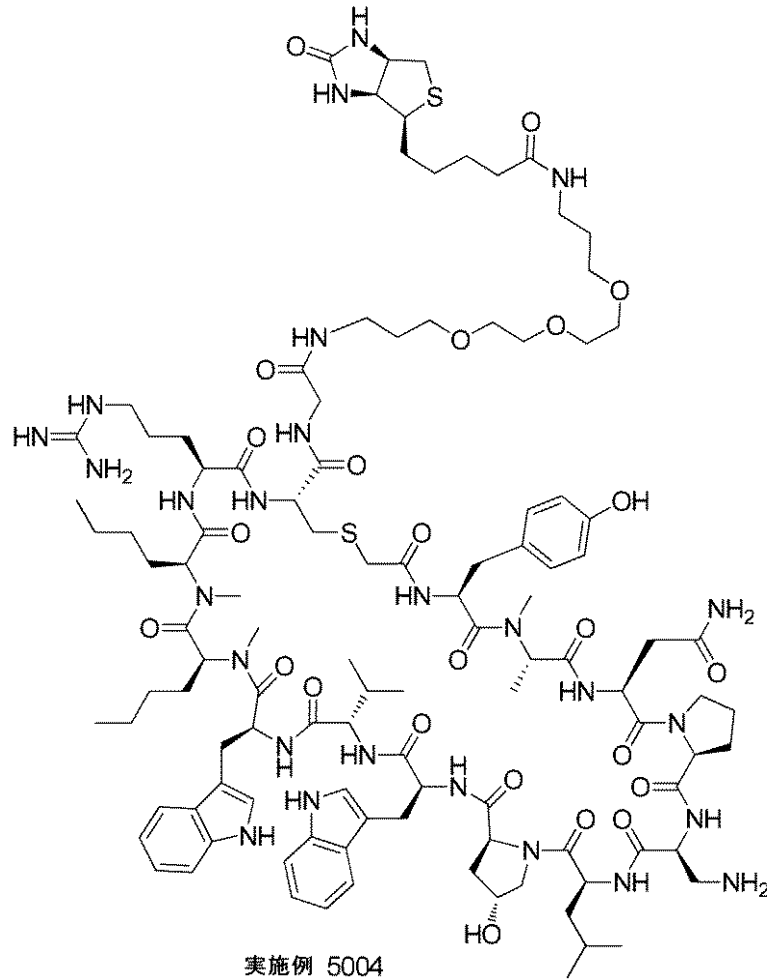


実施例 5003 を、“一般合成法 A”に従って製造した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters xbridge C-18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 11.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.44 分；ESI-MS(+) m/z 1172.4 (M+2H)；分析条件 B：保持時間 = 2.55 分；ESI-MS(+) m/z 1172.3 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1171.0847；実測値：1171.0862。

【0319】

実施例 5004 の製造

【化 4 3】

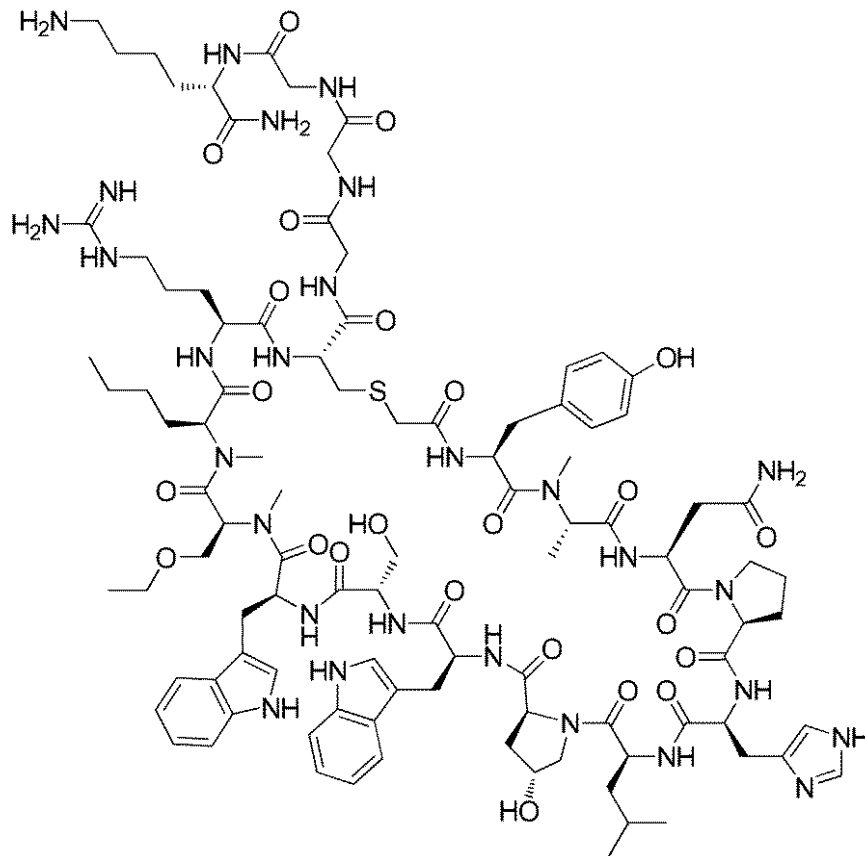


実施例 5004 を、“一般合成法 A”に従って製造した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 8.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は、96%であった。分析条件 A：保持時間=1.52 分；ESI-MS(+) m/z 1151.2 (M+2H)；分析条件 B：保持時間=2.61 分；ESI-MS(+) m/z 1151.3 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1150.6078；実測値：1150.6096。

【0320】

実施例 5006 の製造

【化 4 4】



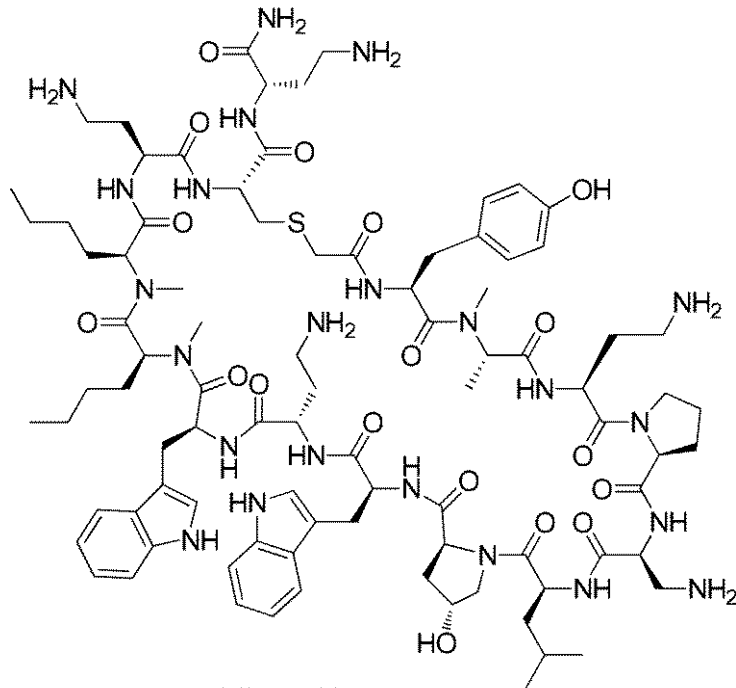
実施例 5006

実施例 5006 を、“一般合成法 B”に従って製造した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 26.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.32 分；ESI-MS(+) m/z 1078.3 (M+2H)；分析条件 B：保持時間 = 2.42 分；ESI-MS(+) m/z 1078.2 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1077.5387 実測値：1077.5396。

【0321】

実施例 5007 の製造

【化 4 5】



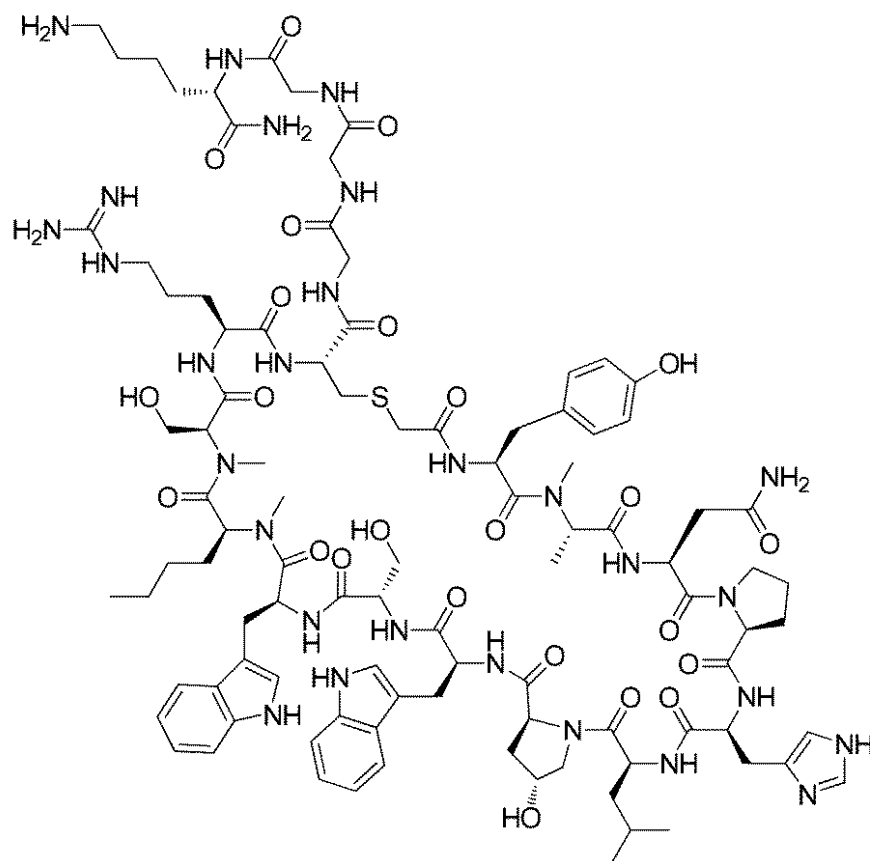
実施例 5007

実施例 5007 を、“一般合成法 B”に従って製造した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は、36.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった；分析条件 A：保持時間 = 1.10 分；ESI-MS(+) m/z 923.7 (M+2H)；分析条件 B：保持時間 = 2.29 分；ESI-MS(+) m/z 923.7 (M+2H)。

【0322】

実施例 5008 の製造

【化 4 6】



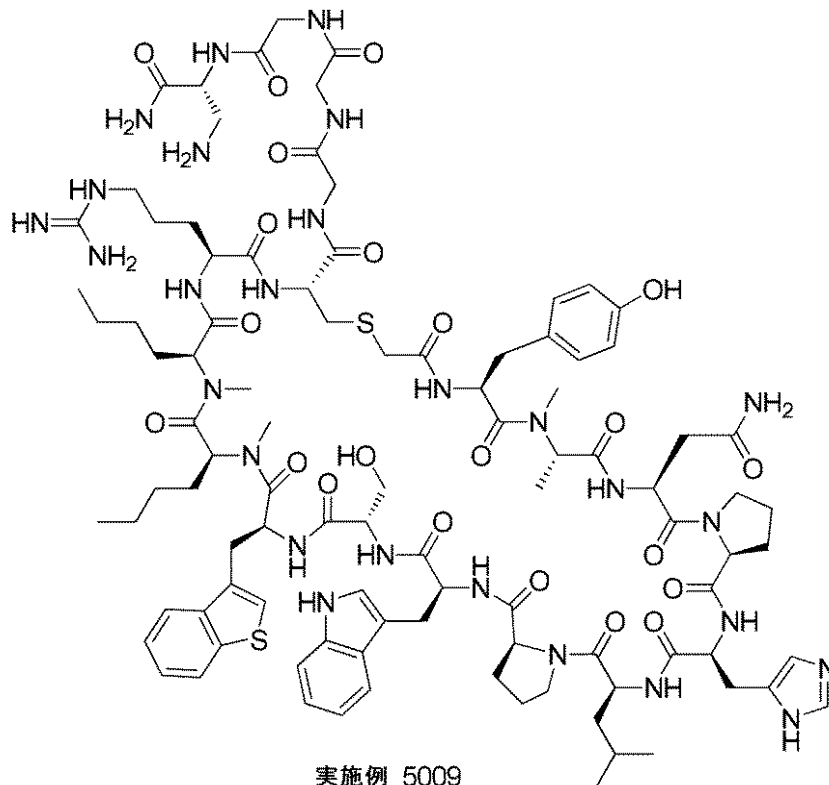
実施例 5008

実施例 5008 を、0.600 mmol スケールで“一般合成法 B”に従って製造した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 25～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。この物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 25～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は、49.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった；分析条件 A：保持時間 = 1.15 分；ESI-MS(+) m/z 1064.9 (M+2H)；分析条件 B：保持時間 = 2.19 分；ESI-MS(+) m/z 1064.2 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1063.5231；実測値：1063.5222。

【0323】

実施例 5009 の製造

【化 4 7】

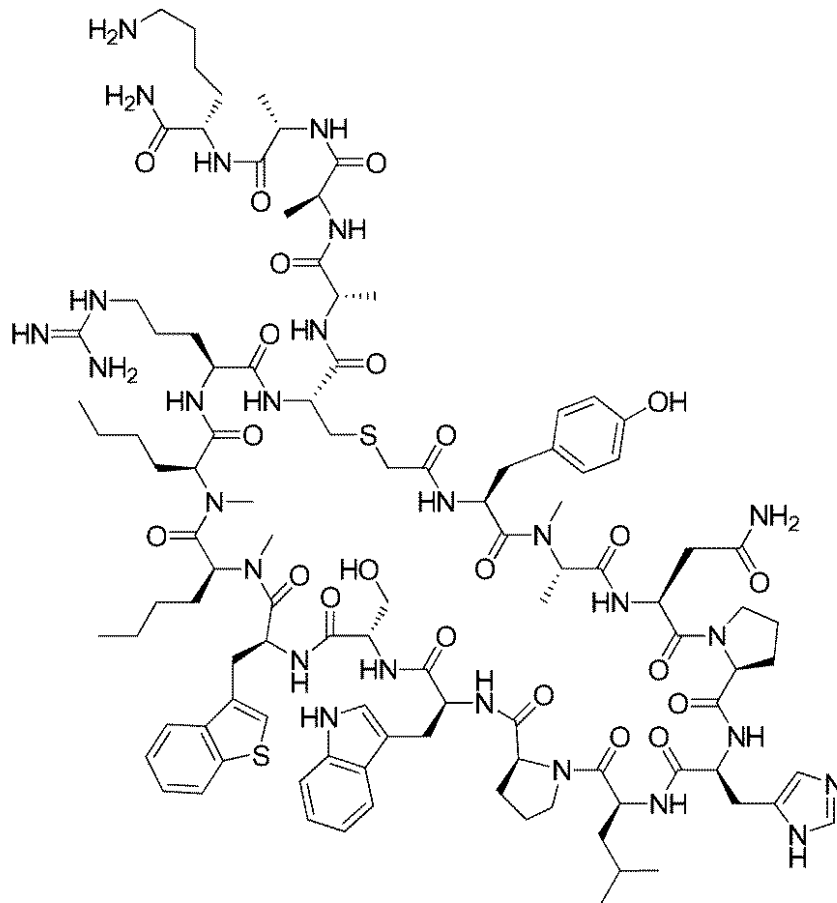


実施例 5009 を、“一般合成法 B”に従って製造した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 55～95 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は、9.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は、99 % であった；分析条件 A：保持時間 = 1.60 分；ESI-MS(+) m/z 1057.4 (M+2H)；分析条件 B：保持時間 = 2.81 分；ESI-MS(+) m/z 1056.6 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1056.0087；実測値：1056.0069。

【0324】

実施例 5010 の製造

【化 4 8】



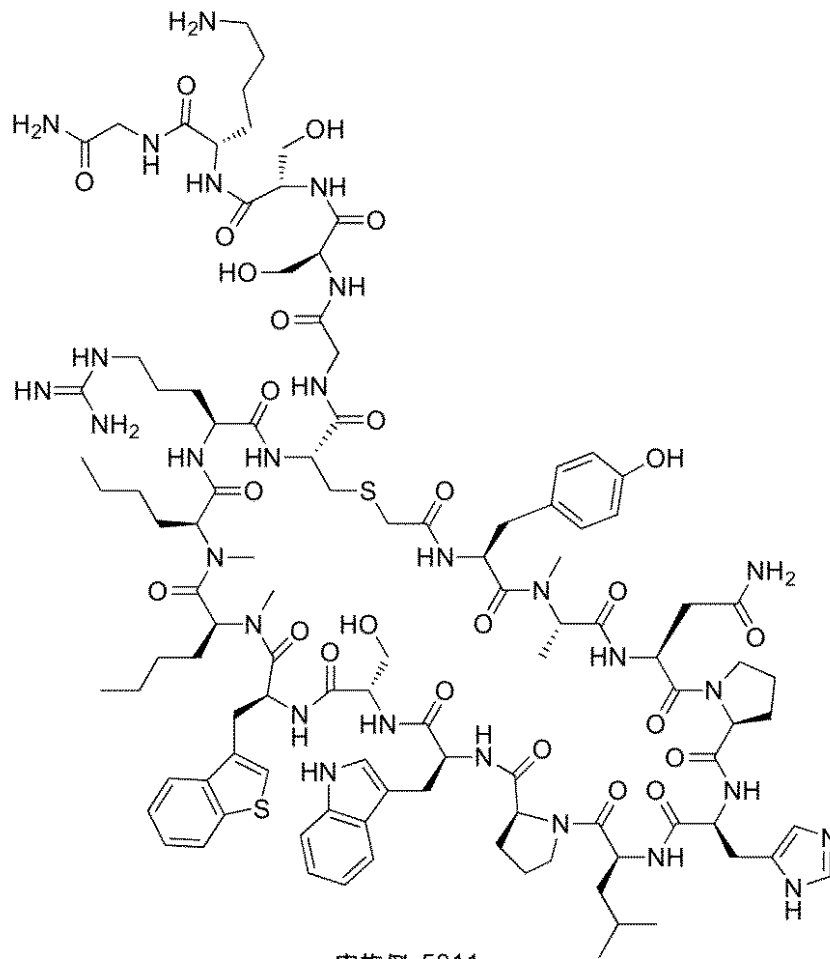
実施例 5010

実施例 5010 を、“一般合成法 B”に従って製造した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は、14.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 96% であった；分析条件 A：保持時間 = 1.58 分；ESI-MS(+) m/z 1098.7 (M+2H)；分析条件 B：保持時間 = 2.76 分；ESI-MS(-) m/z 1096.6 (M-2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1098.0557；実測値：1098.0554.

【0325】

実施例 5011 の製造

【化 4 9】



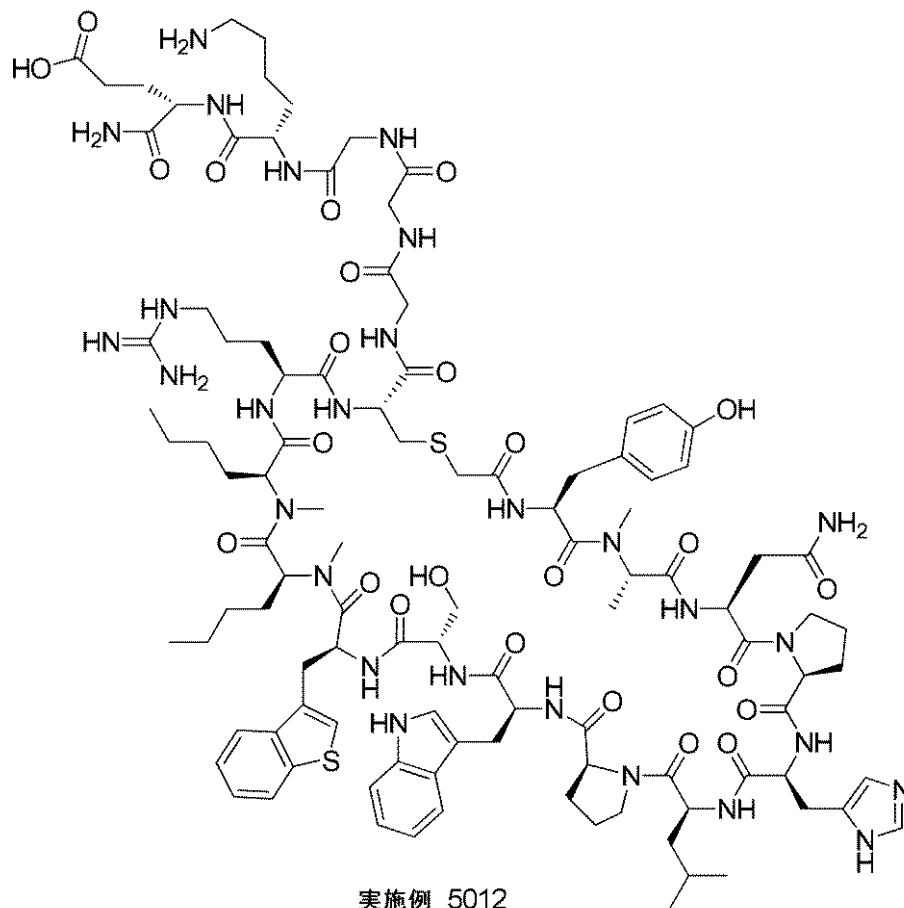
実施例 5011

実施例 5011 を、“一般合成法 B”に従って製造した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は、25.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.58 分；ESI-MS(+) m/z 1136.7 (M+2H)；分析条件 B：保持時間 = 2.75 分；ESI-MS(-) m/z 1134.3 (M-2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1135.5535；実測値：1135.5528。

【0326】

実施例 5012 の製造

【化 5 0】

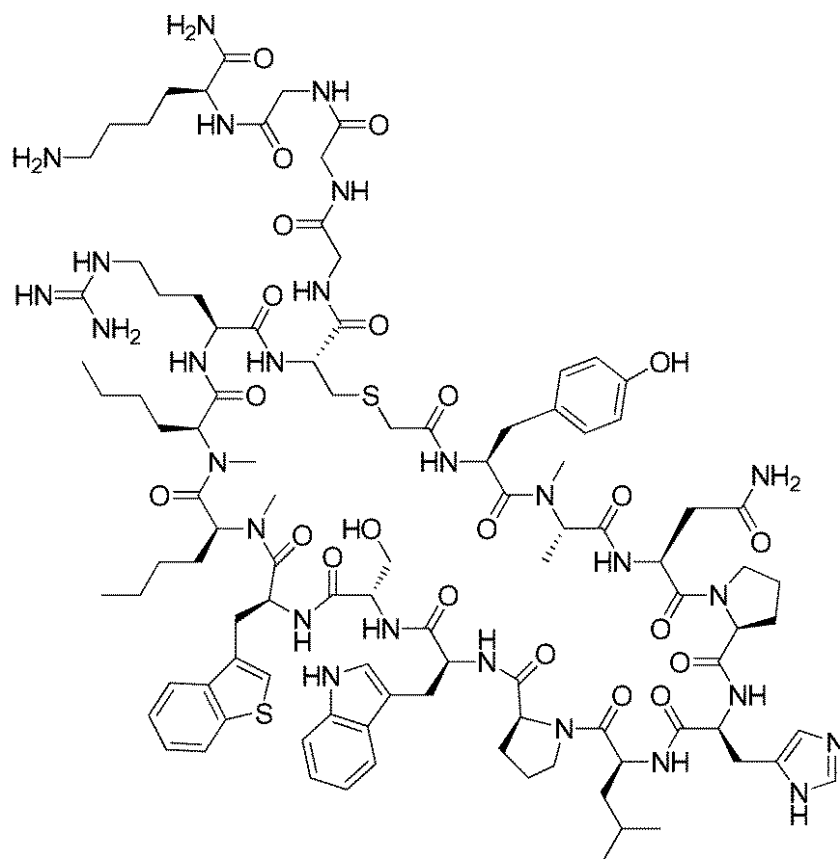


実施例 5012 を、“一般合成法 B”に従って製造した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～95% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は、13.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった；分析条件 A：保持時間 = 1.59 分；ESI-MS(-) m/z 1140.3 (M-2H)；分析条件 B：保持時間 = 2.81 分；ESI-MS(+) m/z 1142.4 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1141.5535 実測値：1141.5539。

【0327】

実施例 5013 の製造

【化 5 1】



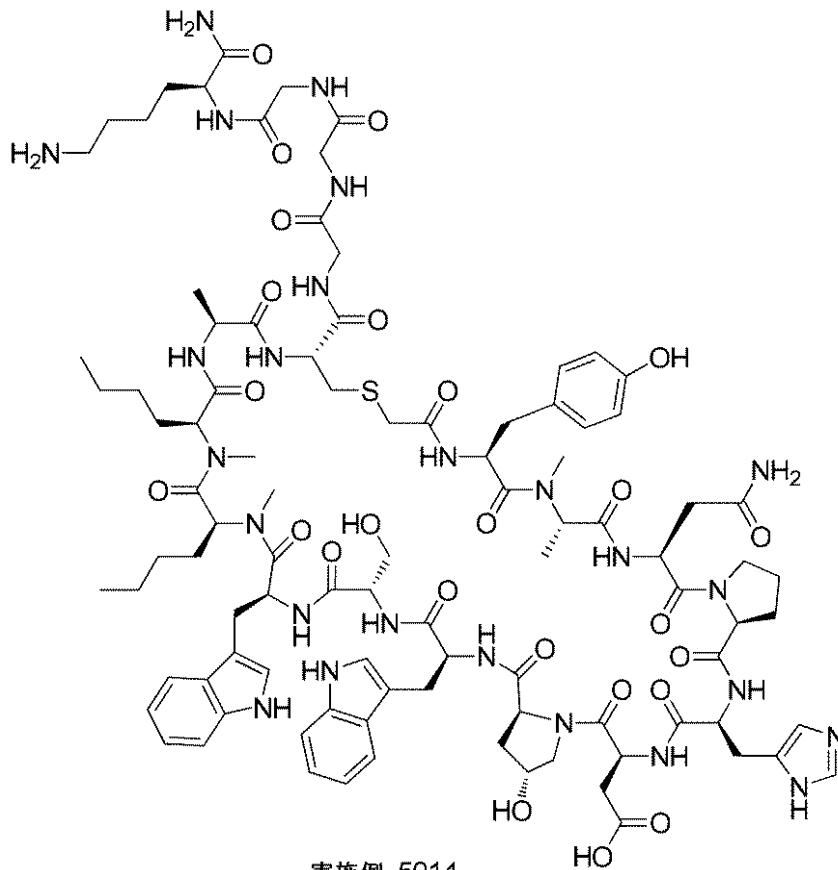
実施例 5013

実施例 5013 を、“一般合成法 B”に従って製造した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 12.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった；分析条件 A：保持時間 = 1.57 分；ESI-MS(-) m/z 1075.8 (M-2H)；分析条件 B：保持時間 = 2.75 分；ESI-MS(+) m/z 1077.8 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1077.0322 実測値：1077.0330。

【0328】

実施例 5014 の製造

【化 5 2】

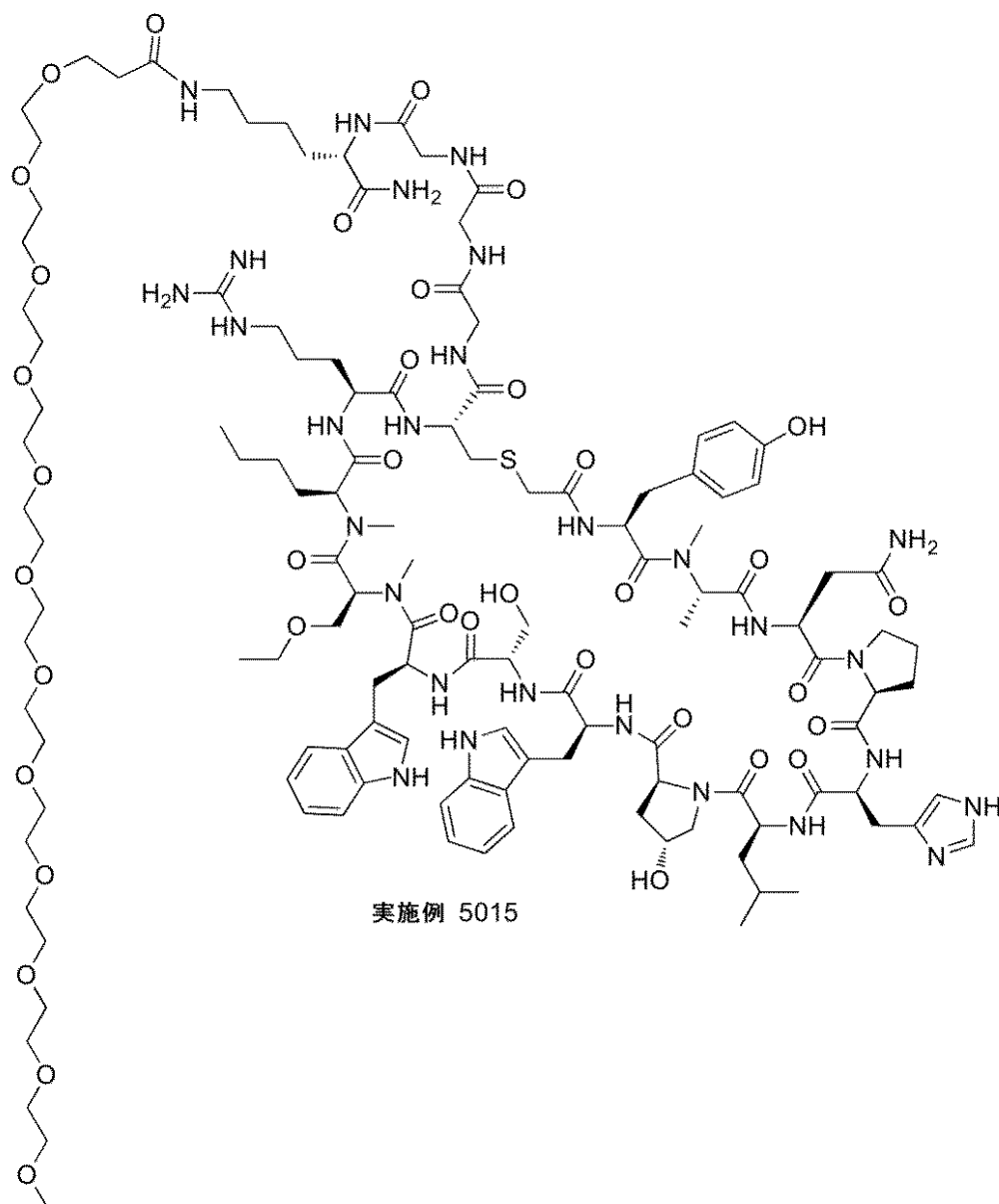


実施例 5014 を、“一般合成法 B”に従って製造した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は、15.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は、100%であった；分析条件 A：保持時間＝1.36 分；ESI-MS(+) m/z 1035.8 (M+2H)；分析条件 B：保持時間＝2.52 分；ESI-MS(-) m/z 1033.7 (M-2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1034.9885；実測値：1034.9887.

【0329】

実施例 5015 の製造

【化 5 3】

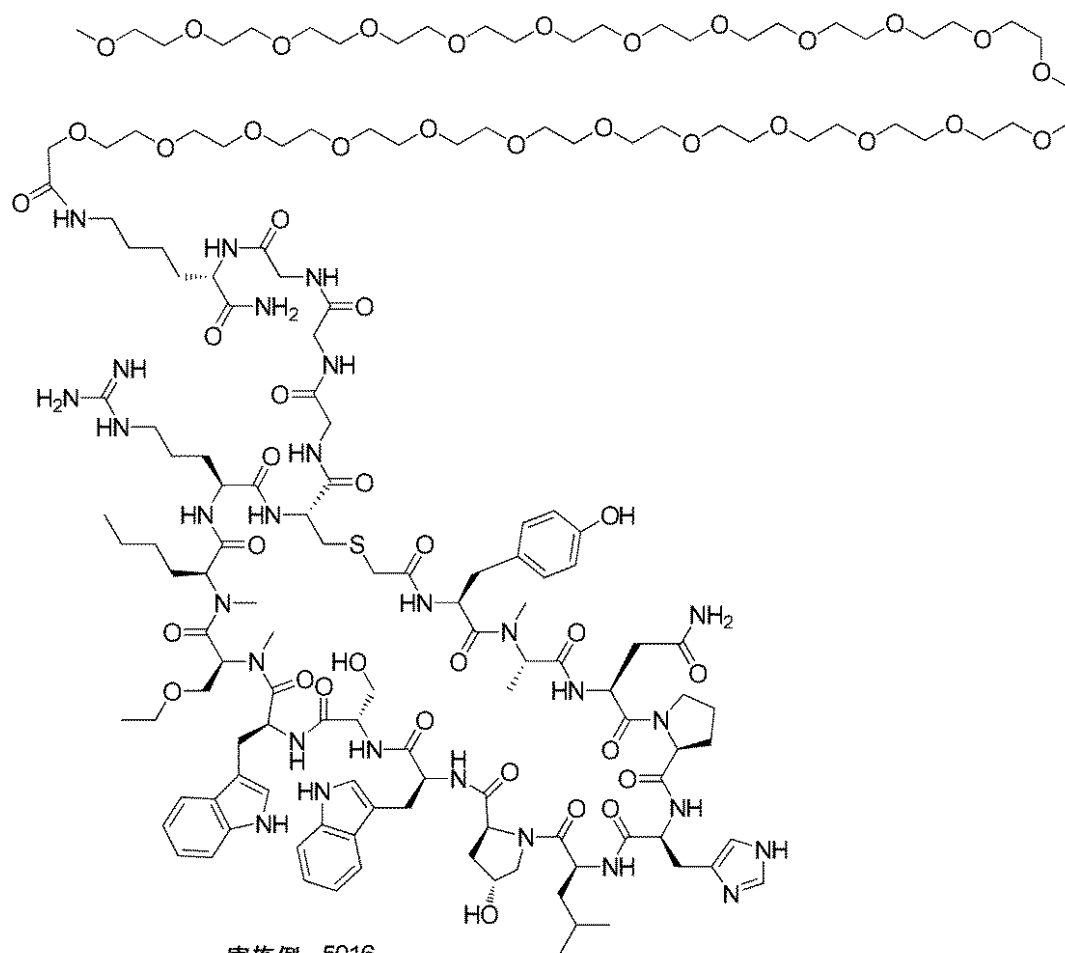


実施例 5015 を、下記の通りに製造した：実施例 5006 (5.8 mg, 2.7 μmol) を入れた 1 ドラムバイアルに、乾燥 NMP を加えた。混合物を、均質溶液が形成するまで攪拌した。溶液に、DIPEA (0.025 mL, 0.143 mmol)、次いで 2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-ドデカオキサオクタトリアコンタン-38-オエート (3.5 mg, 5.1 μmol) を加えた。バイアルを、500 rpm で回転しているシェーカー上で 30 分間置いた。反応を、エタノールアミン (0.020 mL) を添加してクエンチした。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.52 分；ESI-MS (-) m/z 1361.4 (M-2H)；分析条件 B：保持時間 = 2.61 分；ESI-MS (-) m/z 1361.7 (M-2H)。

【0330】

実施例 5016 の製造

【化 5 4】

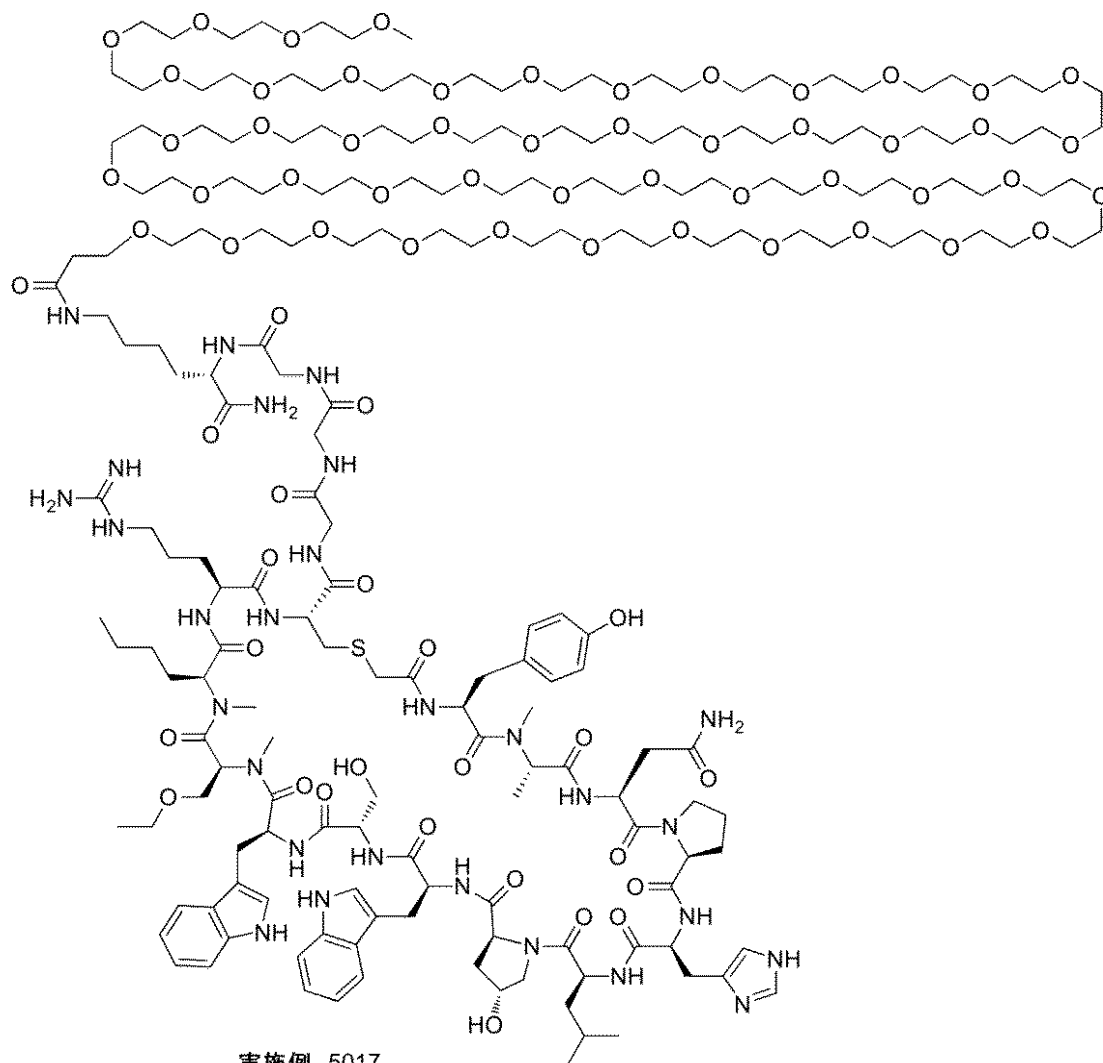


実施例 5016 を、下記の通りに製造した：実施例 5006 (5.8 mg, 2.7 μmol) を入れた 1 ドラムバイアルに、乾燥 NMP を加えた。混合物を、均質な溶液が形成するまで攪拌した。この溶液に、DIPEA (0.025 mL, 0.143 mmol)、次いで 2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71-テトラコサオキサテトラヘプタコンタン-74-オエート (3.27 mg, 2.69 μmol) を加えた。バイアルを、500 rpm で回転しているシェーカー上に 40 分間置いた。反応を、エタノールアミン (0.020 mL) の添加により停止した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.55 分；ESI-MS (–) m/z 1625.4 (M–2H)；分析条件 B：保持時間 = 2.67 分；ESI-MS (–) m/z 1625.7 (M–2H)。

【0331】

実施例 5017 の製造

【化 5 5】



実施例 5017

実施例 5017 を、下記の通りに製造した：実施例 5006 (5.8 mg, 2.7 μmol) を入れた 1 ドラムバイアルに、乾燥 NMP を加えた。混合物を、均質溶液が形成するまで攪拌した。この溶液に、DIPEA (0.025 mL, 0.143 mmol)、次いで 2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71,74,77,80,83,86,89,92,95,98,101,104,107,110,113,116,119,122,125,128,131,134,137,140,143,146-ノナテトラコンタオキサノナテトラコンタヘクタン-149-オエート (6.2 mg, 2.7 μmol) を加えた。バイアルを、500 rpm で回転しているシェーカー上で 30 分間おいた。反応を、エタノールアミン (0.020 mL) の添加によりクエンチした。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 3.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった；分析条件 A：保持時間 = 1.63 分；ESI-MS (+) m/z 882.5 (M+5H)；分析条件 B：保持時間 = 2.74 分；ESI-MS (+) m/z 882.6 (M+5H)。

【0332】

10

20

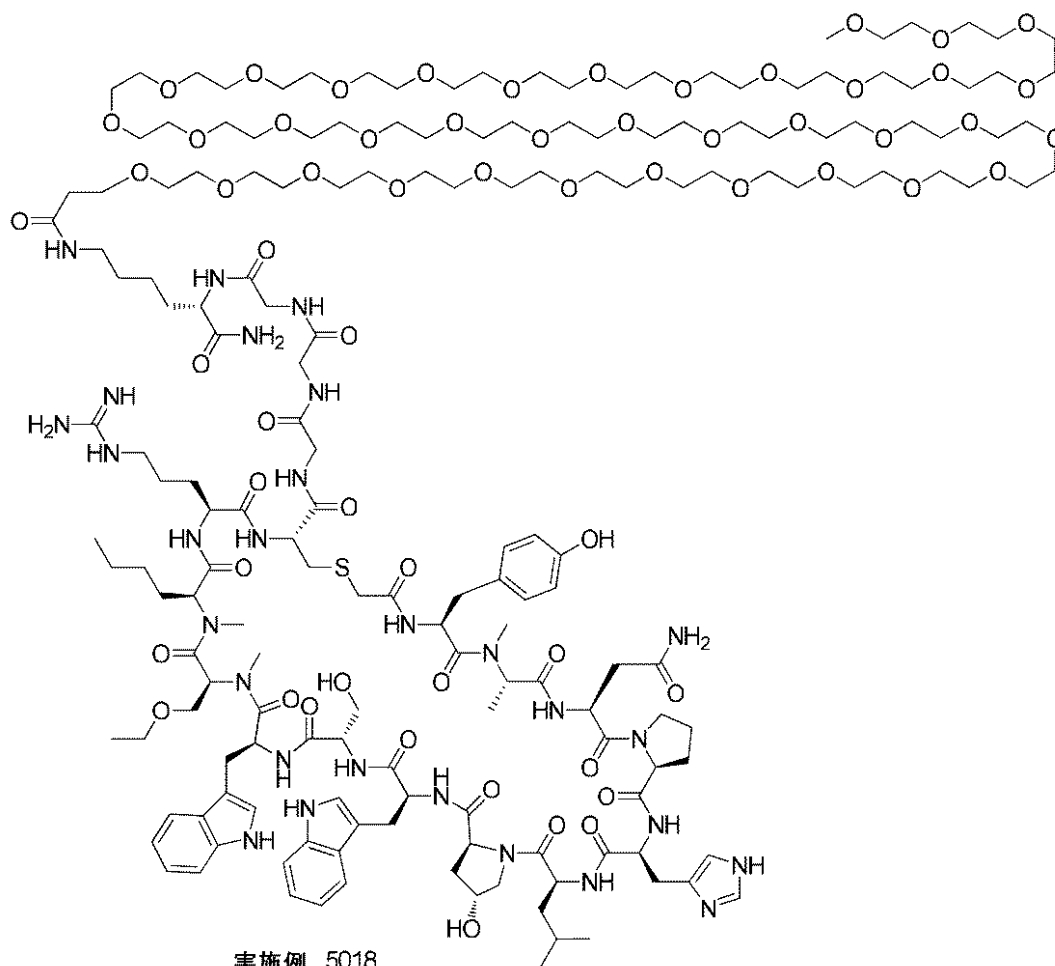
30

40

50

実施例 5018 の製造

【化 56】



実施例 5018

実施例 5018 を、下記の通りに製造した：実施例 5006 (5.8 mg, 2.7 μmol) を入れた 1 ドラムバイアルに、乾燥 NMP を加えた。混合物を均質溶液が形成するまで攪拌した。この溶液に、DIPEA (0.025 mL, 0.143 mmol)、次いで 2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71,74,77,80,83,86,89,92,95,98,101,104,107,110-ヘプタトリアコンタオキサトリデカヘクタン-113-オエート (4.8 mg, 2.7 μmol) を加えた。バイアルを、500 rpm で回転しているシェーカー上に 40 分おいた。反応を、エタノールアミン (0.020 mL) の添加によりクエンチした。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 3.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった；分析条件 A：保持時間 = 1.63 分；ESI-MS(-) m/z 1914.0 (M-2H)；分析条件 B：保持時間 = 2.70 分；ESI-MS(-) m/z 1912.7 (M-2H)。

【0333】

分析データ：

質量スペクトル分析法：“ESI-MS(+)” は、ポジティブイオンモードで行なったエレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を意味する；“ESI-MS(-)” は

、ネガティブイオンモードで行なったエレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を意味する；“ESI-HRMS(+)”は、ポジティブイオンモードで行なった高分解エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を意味する；“ESI-HRMS(-)”は、ネガティブイオンモードで行なった高分解エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を意味する。検出された質量は、“m/z”単位表示に従って報告された。1000より大きい精密質量を有する化合物は、二重電荷イオンまたは三重電荷イオンとして高頻度で検出された。

【0334】

一般方法：

ペプチド合成

本発明の大環状ペプチドは、当業者には既知の方法、例えば、それらは、細胞不含系において化学的に、組換え的に合成され得るか、あるいは生物起源から単離され得る。本発明の大環状ペプチドの化学合成は、段階的固相合成、配座的に支援される再ライゲーションを経るペプチドフラグメントの半合成、クローン化または合成ペプチドセグメントの酵素ライゲーション、および化学ライゲーションを含めた様々な当該技術分野において承認されている方法を使用して合成できる。本明細書に記載した大環状ペプチドおよびそのアナログを合成するための好ましい方法は、様々な固相技術、例えば、Chan, W.C. et al., eds., Fmoc Solid Phase Synthesis, Oxford University Press, Oxford(2000) ; Barany, G. et al., The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol.02: “Special Methods in Peptide Synthesis, Part A”, pp. 3-284, Gross, E. et al., eds., Academic Press, New York(1980) ; および Stewart, J.M. et al., Solid-Phase Peptide Synthesis, 2nd Edition, Pierce Chemical Co., Rockford, IL(1984)を用いる化学合成である。好ましいストラテジーは、アミノ酸側鎖の一時的保護のために、tert-ブチル基と組み合わせた、 α -アミノ基の一時的保護のためのFmoc(9-フルオレニルメチル メチル-オキシカルボニル)基に基づく(例えば、Atherton, E. et al., "The Fluorenylmethoxy carbonyl Amino Protecting Group", in The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 9: "Special Methods in Peptide Synthesis, Part C", pp. 1-38, Undenfriend, S. et al., eds., Academic Press, San Diego (1987)。

【0335】

ペプチドを、ペプチドのC末端から開始する不溶性ポリマー支持体(「樹脂」とも呼ぶ)上で段階的方法において、ペプチドのC末端から開始して合成できる。合成は、ペプチドのC末端アミノ酸を、アミドまたはエステル結合の形成により樹脂に付加することから開始する。こうして、夫々得られるペプチドをC末端のアミドまたはカルボン酸として、最終段階で遊離させ得る。

【0336】

C末端アミノ酸および合成に使用する全ての他のアミノ酸は、 α -アミノ保護基が合成中に選択的に除去され得るように、特異的に保護された α -アミノ基および側鎖官能基(存在するならば)を有することを必要とする。アミノ酸のカップリングを、活性エステルとしてそのカルボキシル基の活性化および樹脂に結合したN末端アミノ酸の非遮断 α -アミノ基との反応により実施する。一連の α -アミノ基の脱保護およびカップリングを、全ペプチド配列が組立てられるまで繰り返す。次いで、通常、副反応を制限するための適当なスカベンジャーの存在下で、ペプチドを樹脂から遊離し、同時に側鎖官能性の脱保護を行う。得られたペプチドを最終的に逆相HPLCで精製する。

【0337】

最終ペプチドの前駆体として求められるペプチジル樹脂の合成は、市販の架橋ポリスチレンポリマー樹脂(Novabiochem, San Diego, CA; Applied Biosystems, Foster City, CA)を利用する。好ましい固体支持体は：C末端カルボキサミドのための、4-(2',4'-ジメトキシフェニル-Fmoc-アミノメチル)-フェノキシアセチル-p-メチルベンズヒドリルアミン樹脂(RinkアミドMBHA樹脂)；9-Fmoc-アミノ-キサンテン-3-イルオキシ-Merrifield樹脂(Sieberアミド樹脂)；4-(9

10

20

30

40

50

ーFmoc)アミノメチル-3,5-ジメトキシフェノキシ)バレリル-アミノメチル-Merrifield樹脂(PAL樹脂)である。第一および後続するアミノ酸のカップリングは、各々DIC/HOBt、HBTU/HOBt、BOP、PyBOPから、またはDIC/6-Cl-HOBt、HCTU、DIC/HOAtまたはHATUから製造された、個々のHOBt、6-Cl-HOBtまたはHOAt活性エステルを使用して達成できる。好ましい固体支持体は、次のものである：保護ペプチドフラグメントのためには、2-クロロトリチルクロリド樹脂および9-Fmoc-アミノ-キサンテン-3-イルオキシ-Merrifield樹脂(Sieberアミド樹脂)。2-クロロトリチルクロライド樹脂への第一のアミノ酸の付加は、Fmoc保護アミノ酸とジクロロメタンおよびDIEAにおける樹脂との反応により、最も良好に達成される。必要であれば、アミノ酸の溶解を促進するために、少量のDMFを添加してよい。

10

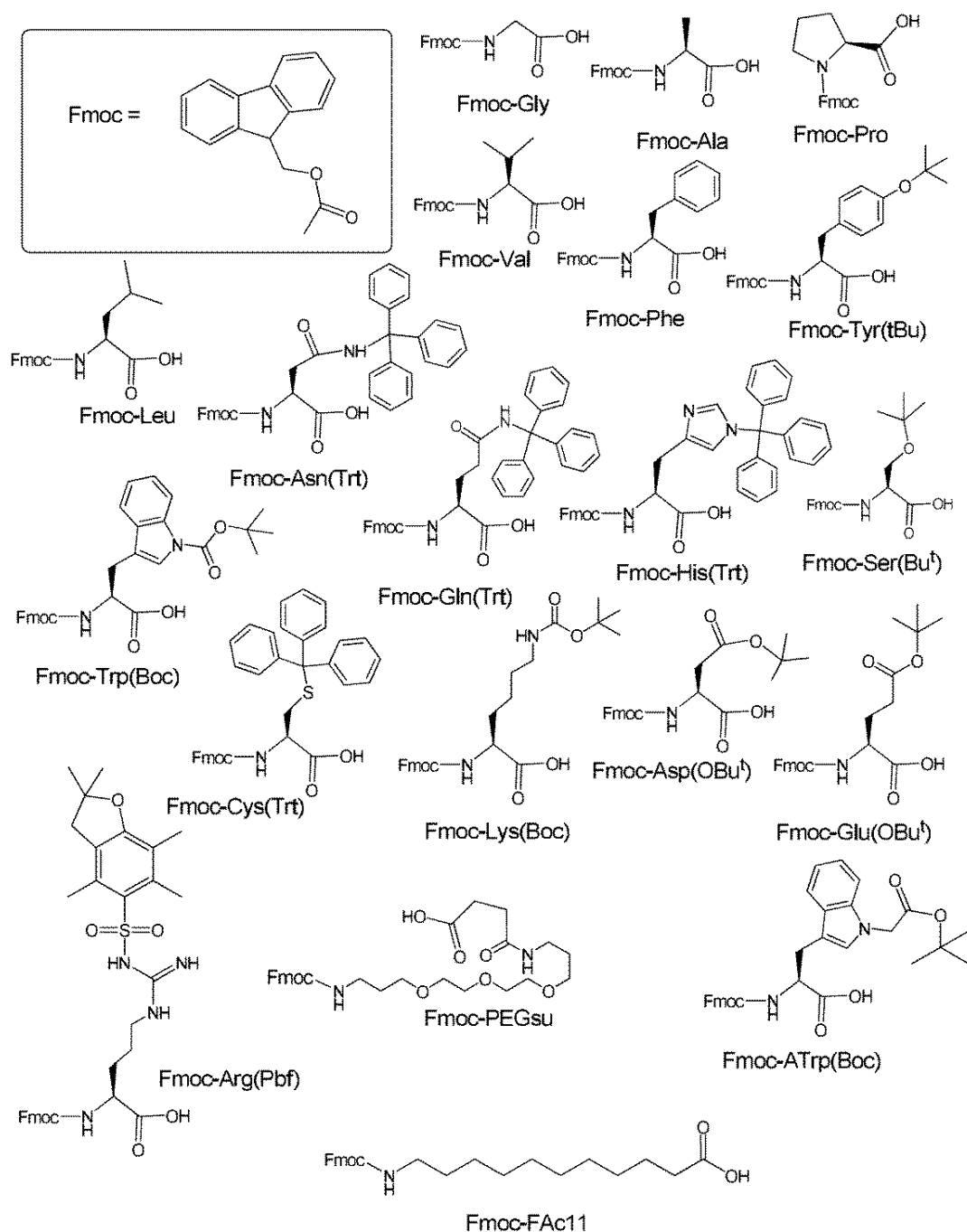
【0338】

本明細書に記述されたペプチドアナログの合成は、1または複数チャンネルペプチド合成器、例えばCEMライブラリーマイクロウェーブ合成器またはPrelude(6チャンネル)またはSymphony(12チャンネル)合成器(Protein Technologies, Inc.)を用いて実施できる。

【0339】

有用なFmocアミノ酸誘導体を下記に示した：
固相合成で使用する直交保護アミノ酸の例：

【化 5 7】



【0340】

それらの各ペプチドについてのペプチジル樹脂の前駆体は、任意の標準方法を用いて(例えば、King, D.S. et al., Int. J. Peptide Protein Res., 36: 255-266(1990)を参照されたい)、開裂および脱保護されてもよい。所望の方法は、スカベンジャーとして水およびTISの存在下におけるTFAの使用である。通常、ペプチジル樹脂を、TFA/水/TIS(94:3:3、v:v:v; 1mL/100mg ペプチジル樹脂)を、2~6時間、室温にて攪拌した。次いで、使用済み樹脂を、濾去して、TFA溶液を濃縮するか、または減圧乾燥した。得られる粗製ペプチドを、沈殿させて、Et₂Oで洗うか、またはプレパラティブHPLCによる精製のためにDMSOまたは50%酢酸水溶液に直接再溶解させる。

【0341】

目的とする純度のペプチドは、プレパラティブHPLC、例えば、Waters Model 4000

10

20

30

40

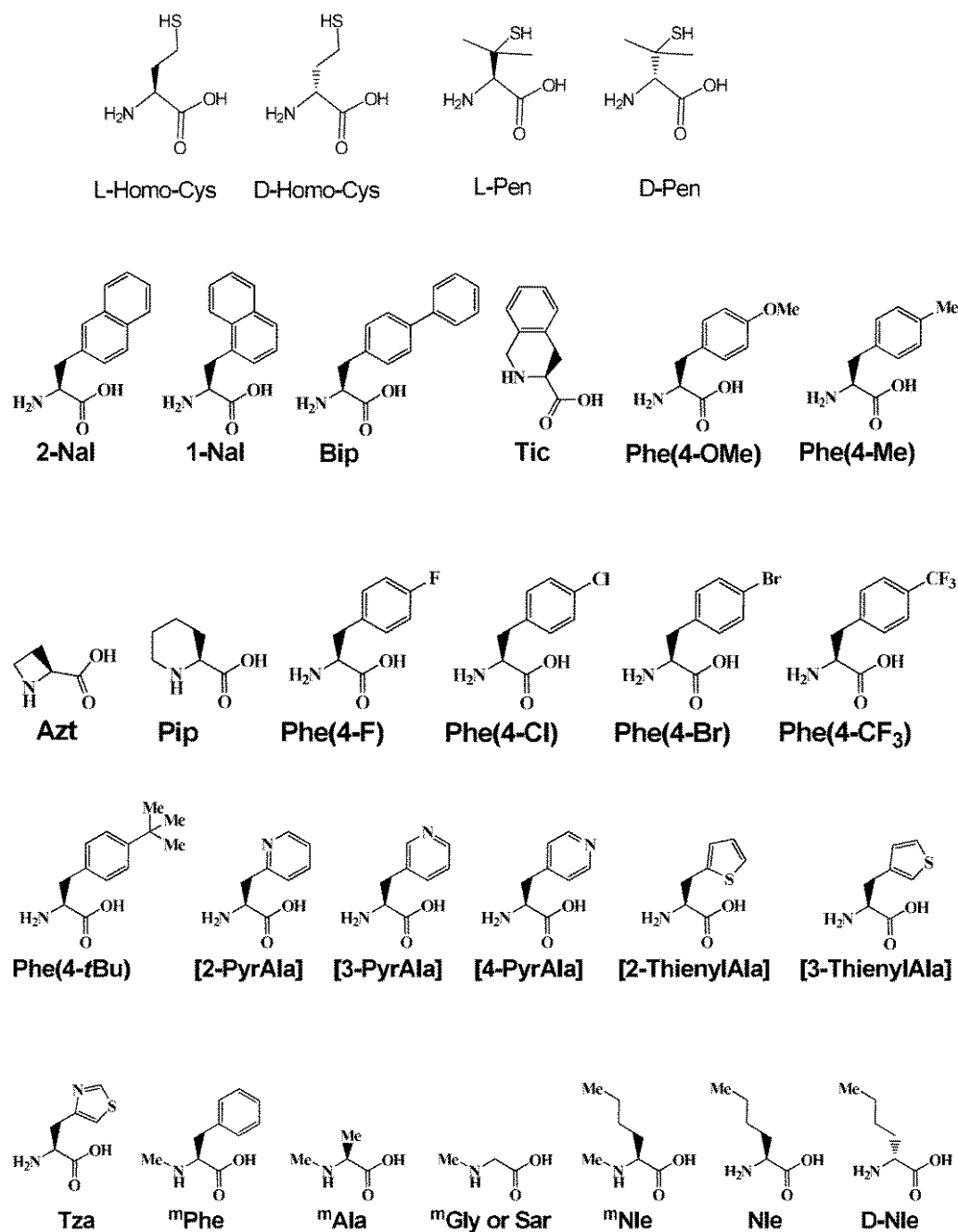
50

またはShimadzu Model LC-8A 液体 クロマトグラフィーを用いて精製することにより得ることができる。粗製ペプチドの溶液を、YMC S5 ODS(20 X 100 mm)カラムにインジェクションし、両方0.1% TFAを用いて緩衝するMeCN/水の直線グラジエントにて溶出して、14~20 mL/分の流量で220 nmのUV吸光度により溶出物をモニタリングする。精製したペプチドの構造は、エレクトロスプレーMS分析により確認され得る。

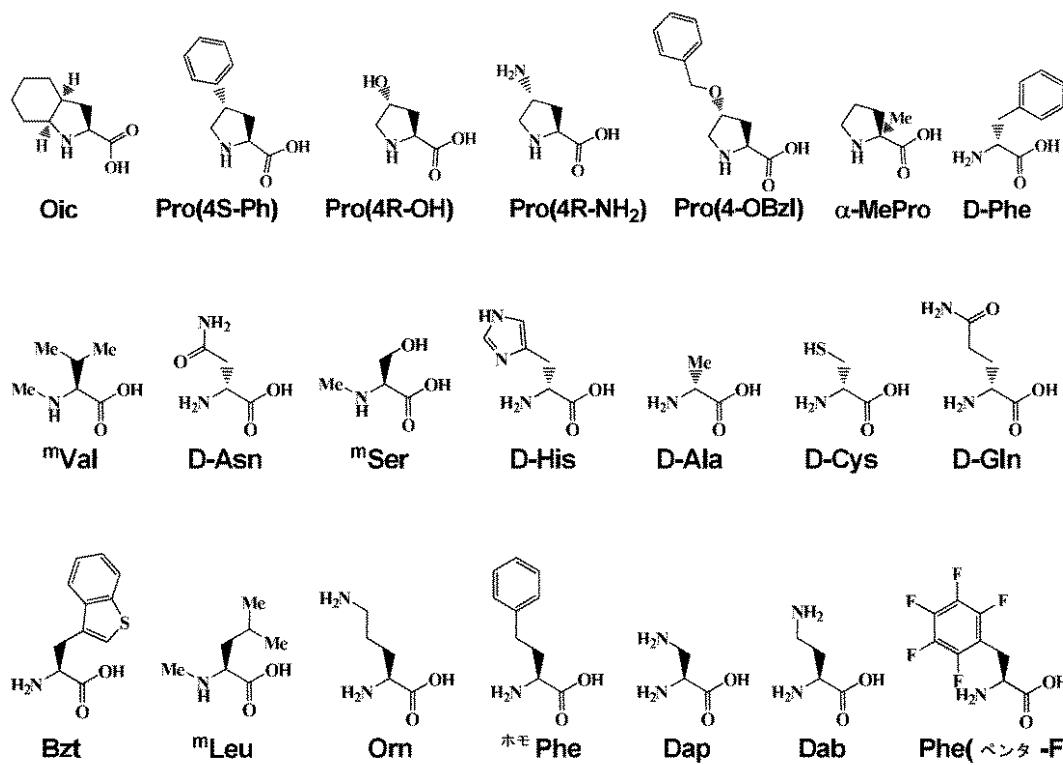
【0342】

本明細書に示した非天然アミノ酸の例を、下記に記載する：

【化58】



【化 5 9】



10

20

【 0 3 4 3 】

下記の略語が、実施例および本明細書に用いられる：

P h	=フェニル	
B n	=ベンジル	
i - B u	=イソブチル	
i - P r	=イソプロピル	
M e	=メチル	
E t	=エチル	
P r	=n-プロピル	
B u	=n-ブチル	
t - B u	=tert-ブチル	
T r t	=トリチル	10
T M S	=トリメチルシリル	
T I S	=トリイソプロピルシラン	
E t ₂ O	=ジエチルエーテル	
H O A c	またはA c O H=酢酸	
M e C N	またはA c C N=アセトニトリル	
D M F	=N,N-ジメチルホルムアミド	
E t O A c	=酢酸エチル	
T H F	=テトラヒドロフラン	
T F A	=トリフルオロ酢酸	20
T F E	= α, α, α -トリフルオロエタノール	
E t ₂ NH	=ジエチルアミン	
N M M	=N-メチルモルホリン	
N M P	=N-メチルピロリドン	
D C M	=ジクロロメタン	
T E A	=トリエチルアミン	
m i n.	=分(複数を含む)	
h	またはh r=時間(複数を含む)	
L	=リットル	
m L	またはm L=ミリリットル	30
μ L	=マイクロリットル	
g	=グラム(複数を含む)	
m g	=ミリグラム(複数を含む)	
m o l	=モル(複数を含む)	
m m o l	=ミリモル(複数を含む)	
m e q	=ミリ当量	
r t	またはR T=室温	
s a t	またはs a t'd=飽和	

a q. =水性

m p =融点

BOP試薬=ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス-ジメチルアミノ-ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(カストロ試薬)

PyBOP試薬=ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリピロリジノ ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩

HBTU=2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

HATU=O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

10

HCTU=2-(6-クロロ-1-H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

T3P=2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド

DMAP=4-(ジメチルアミノ)ピリジン

DEA=ジイソプロピルエチルアミン

FmocまたはFMOC=フルオレニルメチルオキシカルボニル

BocまたはBOC=t e r t-ブチルオキシカルボニル

HOBTまたはHOBT・H₂O=1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

20

Cl-HOBt=6-クロロ-ベンゾトリアゾール

HOAT=1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

HPLC=高速液体クロマトグラフィー

LC/MS=高速液体クロマトグラフィー/質量スペクトル分析法

MSまたはMass Spec=質量スペクトル分析法

NMR=核磁気共鳴

ScまたはSC=皮下

IPまたはip=腹腔内

【実施例】

30

【0344】

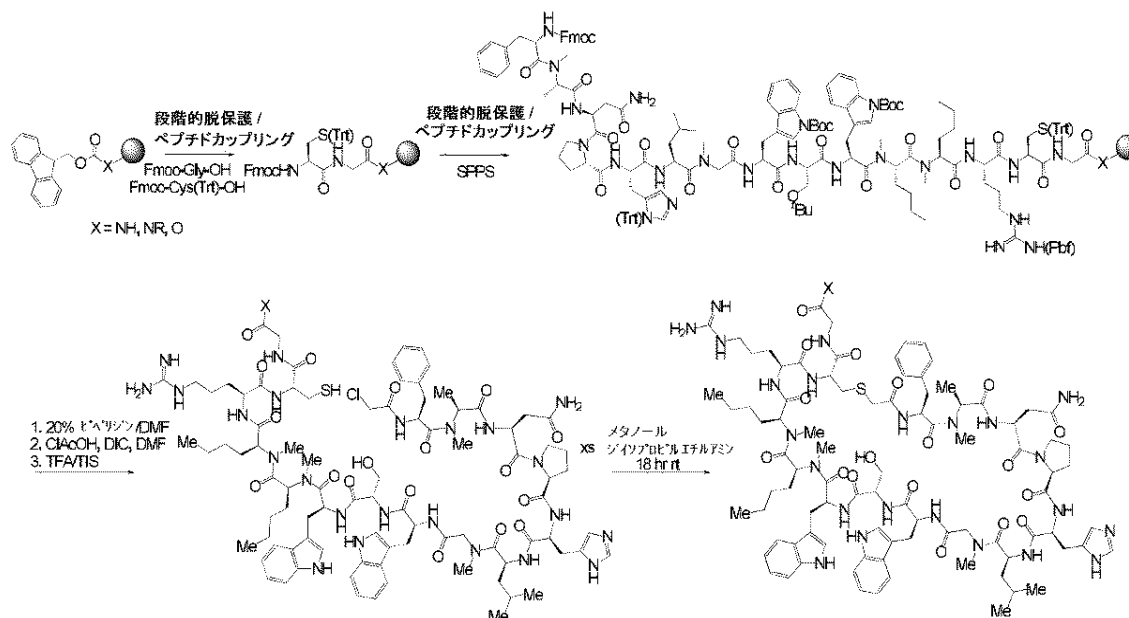
実施例0001-固相ペプチド合成およびペプチドの環化

本実施例に記載されている方法を、全体としてまたは記載しているときは一部を使用して、表1、2、3、4および5に示した大環状ペプチドを合成した。

【0345】

スキーム1-チオエーテル環化ペプチドに使用した一般合成法

【化 60】



10

固相ペプチド合成および大環状化のための一般的プロトコル。Symphony ペプチドシンセサイザー (Protein Technology Inc. Tucson, AZ)、Prelude ペプチドシンセサイザー (Protein Technology Inc. Tucson, AZ) または Liberty (CEM Matthews, NC)、Sieber アミド樹脂 (0.71 mmol/g, 0.100 mmol, 141 mg) を DMF (7 mL × 4 分) で膨潤させ、30 秒毎に N₂ の穏やかな気流で混合した。溶媒を排出して、第一のアミノ酸とのカップリングに次の方法を使用した: Fmoc 基を、20 % ピペリジンの DMF 溶液 (5 mL および 2.5 分/洗浄) で樹脂を 2 回洗い、30 秒毎に N₂ の穏やかな気流で混合した。樹脂を DMF で 3 回洗った (5 ~ 8 mL および 1.5 分/洗浄)。2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)酢酸 (DMF 中 0.2 M 溶液, 0.5 mmol) を添加し、その後アクティベーター (すなわち、HATU (Chem-Impex Int'l, DMF 中 0.4 M 溶液, 1.25 mL, 0.5 mmol) および塩基 (すなわち、N-メチルモルホリン (Aldrich, DMF 中 0.8 M, 1.25 mL, 1 mmol) とカップリングさせた。反応混合物を窒素の穏やかな気流により 1 時間攪拌した。試薬を反応容器から排出し、樹脂を 3 回 DMF (5 mL × 1.5 分) で洗った。Liberty CEM のための典型的試薬は、次のとおりであることを注記する: カップリング活性化剤としての HCTU (DMF 中 0.45 M)、塩基としての DIEA (NMP 中 2 M) および脱保護溶液として 5 % ピペラジンの DMF 溶液と 0.1 M HOBT。

20

30

【0346】

得られた樹脂支持 Fmoc 保護されたジペプチドを逐次的に脱保護して、第三のアミノ酸などと反復形式でカップリングして、所望の樹脂支持生成物を得た。

【0347】

LCMS 分析を、樹脂 (分析用量を、TFA/TIS (96:4) 溶液 (0.2 mL) において室温で処理した) から開裂させたペプチドのアリコートに対して実施した。目的の直線状の配列を確認後、Fmoc 基は、20 % ピペリジン / DMF 溶液 (5 mL および 2.5 分/洗浄) を用いて樹脂を 2 回洗浄して、スラリーをボルテックス処理することにより、N 末端から分離させた。樹脂を DMF (2 × 5 mL) で洗った。ペプチド樹脂に、連続的に 2-クロロ酢酸 (0.6 mmol, 57 mg)、DMF (5.26 mL) および DIC (0.6 mmol, 93 μL) を添加した。新しいスラリーを 1 ~ 2 日間ボルテックス処理し、その時点でペプチド樹脂を DMF (1 × 5 mL × 1 分) および DCM (3 × DCM × 1 分) で洗った。

40

【0348】

ペプチドを、脱保護して、TFA/TIS (96:4) 溶液 (10 mL) で 1 時間処理して

50

樹脂から開裂させた。樹脂を濾去して、開裂カクテル(2×1 mL)で洗浄し、合わせた濾駅をEt₂O(10～15 mL)に添加し、ペプチドを溶液から析出させるために、溶液を0℃に冷却した。スラリーを遠心して、固体をペレット化し、上清を廃棄した。新規のEt₂O(25 mL)を加えて、この工程を3回繰り返して、固体を洗った。湿性の固体に、0.1 M NH₄HCO₃/アセトニトリル溶液(1/1～3/1 (v/v), pH=8.6)または6 M グアニジンHClの100 mM NaH₂PO₄溶液(pH=8.4)を添加した。この溶液を1～2日間攪拌し、LCMSでモニターした。反応溶液を分取HPLCで精製して、所望の生成物を得た。

【0349】

一般的な分析プロトコルおよび合成方法

10

分析データ：

質量スペクトル分析法：“ESI-MS(+)”とは、ポジティブイオンモードで実施したエレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を意味する；“ESI-MS(-)”とは、ネガティブイオンモードで実施したエレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を意味する；“ESI-HRMS(+)”とは、ポジティブイオンモードで実施された高分解エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を意味する；“ESI-HRMS(-)”とは、ネガティブイオンモードで実施した高分解エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を意味する。検出された質量は、“m/z”単位表記に従って報告された。1000より大きい精密質量を有する化合物は、二重電荷イオンまたは三重電荷イオンとして高頻度で検出された。

20

【0350】

一般方法：

Symphony X方法A：

全ての操作を、Symphony X ペプチド合成器(Protein Technologies)でオートメーションの下で行った。全ての方法を、底部フリットを取り付けた10 mL ポリプロピレンチューブ内で行った。このチューブは、チューブの底部と上部の双方を介してSymphony X ペプチド合成器に連結している。DMFおよびDCMを、チューブ上部から加えて、このチューブの両サイドを均一に洗い落とす。残りの試薬を、チューブの底から加えて、フリットを通して樹脂と接触させる。全ての溶液を、チューブの底から除去する。“周期的攪拌”とは、底部フリットからのN₂ガスの短時間のパルスを意味する；このパルスは、おおよそ5秒続き、30秒毎におこる。クロロアセチルクロリド溶液/DMFを、調整後24時間以内に使用した。アミノ酸溶液を、一般的には、調整してから3週間を超えて使用しない。HATU溶液を、調製の5日以内で使用した。DMF=ジメチルホルムアミド；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リン酸塩；DIPEA=ジイソプロピルエチルアミン；Rink=(2,4-ジメトキシフェニル)(4-アルコキシフェニル)メタンアミンであり、この場合“4-アルコキシ”とは、ポリスチレン樹脂との結合性に関する位置およびタイプをいう。使用した樹脂は、Rinkリンカーを有するMerrifieldポリマー(ポリスチレン)(窒素で保護されたFmoc)である；100～200メッシュ、1% DVB、0.56 mmol/g ローディング。使用される一般的なアミノ酸を下記に挙げて、側鎖保護基は括弧内に示した。

30

40

Fmoc-Ala-OH；Fmoc-Arg(Pbf)-OH；Fmoc-Asn(Trt)-OH；Fmoc-Asp(OtBu)-OH；Fmoc-Bzt-OH；Fmoc-Cys(Trt)-OH；Fmoc-Dab(Boc)-OH；Fmoc-Dap(Boc)-OH；Fmoc-Gln(Trt)-OH；Fmoc-Gly-OH；Fmoc-His(Trt)-OH；Fmoc-Hyp(tBu)-OH；Fmoc-Ile-OH；Fmoc-Leu-OH；Fmoc-Lys(Boc)-OH；Fmoc-Nle-OH；Fmoc-Met-OH；Fmoc-[N-Me]Ala-OH；Fmoc-[N-Me]Nle-OH；Fmoc-Phe-OH；Fmoc-Pro-OH；Fmoc-Sar-OH；Fmoc-Ser(tBu)-OH；Fmoc-Thr(tBu)-OH；Fmoc-Trp(B

50

oc)-OH; Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Fmoc-Val-OH。

【0351】

“Symphony X方法A”の方法は、0.100mmolのスケールで実施した実験を述べたもので、この場合のスケールは、樹脂に結合したRinkリンカーの量により決定される。このスケールは、上記したRink-Merrifield樹脂(およそ178mg)に対応している。全ての方法は、記載した体積をスケールの倍数で調整することにより、0.100mmolのスケールを超えて拡大できる。アミノ酸カップリングの前に、全てのペプチド合成手順は、“樹脂膨潤方法”として下記に述べた樹脂膨潤方法を用いて開始する。アミノ酸と第一級アミンN末端のカップリングには、下記の“単カップリング方法”を用いた。アミノ酸と第二級アミンN末端とのカップリングは、下記“二重カップリング方法”を使用した。クロロアセチルクロライドのペプチドのN末端のカップリングは、下記に詳述した“クロロアセチルクロライドカップリング方法”により説明される。

10

【0352】

樹脂膨潤方法A:

10mL ポリプロピレン固相反応容器に、Merrifield:Rink樹脂(178mg, 0.100mmol)を加えた。下記の樹脂を、下記の通りに3回洗った(膨潤される): 反応容器にDMF(2.0mL)を加えて、混合物を、周期的に10分間攪拌して、その後溶媒をフリットから排出した。

【0353】

20

単カップリング方法A:

先の工程からの樹脂を含有する反応容器に、ピペリジン:DMF(20:80v/v, 2.0mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン:DMF(20:80v/v, 2.0mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った: 各洗いに対して、DMF(2.0mL)を、容器上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液をフリットから排出した。この反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2M, 1.0mL, 2等量)、次いでHATU(DMF中で0.2M, 1.0mL, 2等量)、最後にDIPEA(DMF中で0.4M, 1.0mL, 4等量)を加えた。混合物を、15分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。該樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った: 各洗いに対して、DMF(2.0mL)を容器上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液をフリットから排出した。この反応容器に、無水酢酸(2.0mL)を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。該樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った: 各洗いに対して、DMF(2.0mL)を容器上部から加えて、得られる混合物を、90秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、次の工程に直接使用した。

30

【0354】

二重カップリング方法A:

先の工程からの樹脂を含有する反応容器に、ピペリジン:DMF(20:80v/v, 2.0mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン:DMF(20:80v/v, 2.0mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った: 各洗いに対して、DMF(2.0mL)を容器上部から加えて、得られる混合物を30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液をフリットから排出した。この反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2M, 1.0mL, 2等量)、次いでHATU(DMF中で0.2M, 1.0mL, 2等量)、最後にDIPEA(DMF中で0.4M, 1.0mL, 4等量)を加えた。混合物を、15分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を、以下の通りに2回洗った: 各洗いに対して、DMF(2.0mL)を容器上部から加えて、得られる混合物を30秒間周期的に攪拌して、その後該溶

40

50

液をフリットから排出した。この反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、次いでHATU(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、最後にDIP EA(DMF中で0.4 M, 1.0 mL, 4等量)を加えた。混合物を、15分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を、以下の通りに2回洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を、容器上部を通して加えて、得られる混合物を、90秒周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。この反応容器に、無水酢酸(2.0 mL)を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。該樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を容器上部から加えて、得られる混合物を、90秒周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、次の工程に直接使用した。

10

【0355】

Symphonyアミノ酸N末端停止方法：

10 mL ポリプロピレン固相反応容器に、Merrifield：Rink樹脂(178 mg, 0.100 mmol)を加えた。下記樹脂を、次の通りに3回洗った(膨潤した)：反応容器に、DMF(2.0 mL)を加えて、この混合物を10分間周期的に攪拌して、その後溶媒をフリットから排出した。

【0356】

先の工程からのRink樹脂を含有するこの反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を容器上部から加えて、得られる混合物を30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、次いでHATU(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、最後にDIP EA(DMF中で0.4 M, 1.0 mL, 4等量)を加えた。混合物を、15分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液をフリットから排出した。該樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を、容器上部を通して加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液をフリットから排出した。この反応容器に、無水酢酸(2.0 mL)を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。該樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を、容器上部を通して加えて、得られる混合物を90秒周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに5回連続して洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を容器上部から加えて、得られる混合物を90秒周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続して洗った：各洗いに対して、DCM(2.0 mL)を容器上部から加えて、得られる混合物を90秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、窒素流の下にて15分間おいた。

20

30

40

【0357】

クロロアセチルクロリドカップリング方法A：

先の工程からの樹脂を入れた反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を周期的に3分間攪拌して、次いで溶液をフリットから排出した。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を容器上部から加えて、得られる混合物を30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液をフリットから排出した。この反応容器に、DIP EA(DMF中で0.4 M, 4.0 mL, 16等量)、次いでクロロアセ

50

チルクロリド(DMF中で0.8 M, 1.50 mL)を加えた。混合物を、周期的に30分間攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続して洗った：各洗いに対して、容器の上部にDMF(2.0 mL)を加えて、得られる混合物を、90秒周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対して、容器の上部に CH_2Cl_2 (2.0 mL)を加えて、得られる混合物を、90秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、 N_2 流の下において15分間おいた。

【0358】

クロロ酢酸カップリング方法A：

先の工程からの樹脂を含有する反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。該樹脂を、下記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を容器上部から加えて、得られる混合物を30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液をフリットから排出した。反応容器に、クロロ酢酸(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、次いでHATU(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、最後にDIPPEA(DMF中で0.4 M, 1.0 mL, 4等量)を加えた。混合物を、15分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続して洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を、容器上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液をフリットから排出した。該樹脂を、下記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対して、 CH_2Cl_2 (2.0 mL)を容器上部から加えて、得られる混合物を、90秒周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、5分間乾燥させた。

【0359】

包括的脱保護方法A：

全ての操作を、別段の記載が無ければ手動で行った。“包括的脱保護方法A”の方法は0.100 mmolのスケールで実施した実験を述べたもので、この場合のスケールは、樹脂に結合したRinkリンカーの量により決定される。この方法は、記載した体積をスケールの倍数で調整することにより、0.100 mmolのスケールを超えて拡大できる。“脱保護溶液”を、40 mLガラスバイアル中で、トリフルオロ酢酸(2.2 mL)、フェノール(1.325 g)、水(1.25 mL)およびトリイソプロピルシラン(0.5 mL)を合わせて製造した。樹脂を、反応容器から取り出して、4 mLガラスバイアルに移した。バイアルに、“脱保護溶液”(2.0 mL)を加えた。混合物を、シェーカー内で激しく混合した(1000 RPM, 1分間, 次いで500 RPM, 90分間)。混合物を、底部フリットを取り付けた10 mL ポリプロピレンチューブ内で、ジエチルエーテル(1.5 mL)を含有する2.4 mL試験チューブに滴加して、白色沈殿物を得た。チューブ内の固体(樹脂)を、“脱保護溶液”(1.0 mL)を用いて1回抽出して、エーテルに滴加した。混合物を、7分間遠心分離して、次いで溶液を、固体から傾捨して、廃棄した。この固体を Et_2O (2.0 mL)に懸濁した；次いで混合物を、5分間遠心分離して；該溶液を、固体から傾捨して、廃棄した。最後に、固体を Et_2O (2.0 mL)に懸濁した；混合物を5分間遠心分離した；該溶液を、固体から傾捨して、粗製ペプチドを白色～オフホワイトの固体として得た。

【0360】

環化方法A：

全ての操作を、別段の記載が無ければ手動で行った。“環化方法A”の方法は、0.100 mmolのスケールで実施した実験を述べたもので、この場合のスケールは、ペプチドの製造に使用した樹脂に結合したRinkリンカーの量により決定する。このスケールは、この方法において使用したペプチドの量の直接的な決定には基づかない。この方法は、記載した体積をスケールの倍数で調整することにより、0.100 mmolのスケール

を超えて拡大できる。この方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、0.100mmol規模を超えて拡大できる。粗製ペプチド固体を、メタノール(10mL)に溶解し、この溶液をN,N-ジイソプロピルアミンを用いて、pH=9.0~11に注意深く調整した。次いで、溶液を18~24時間攪拌した。反応溶液を、濃縮して、次いで残留物をMeOHに溶解した。この溶液を、逆相HPLC精製に付して、目的とする環状ペプチドを得た。

【0361】

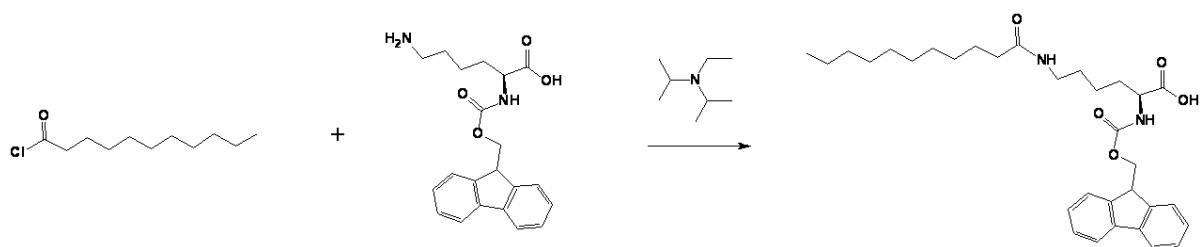
分析条件A:

カラム:X-Bridge C18, 2.0 x 50 mm, 3.5 μ m 粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水(10mM酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水(10mM酢酸アンモニウムを含む); 温度: 40 $^{\circ}$ C; グラジエント: 0%B、8分かけて0~100%B、次いで100%Bで1.0分間保持; 流量: 0.8mL/分; 検出: 220nmのUV.

【0362】

(S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-6-ウンデカンアミドヘキサン酸の製造

【化61】

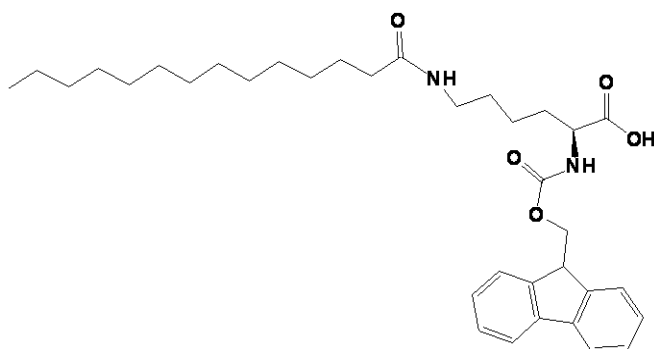


(S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-6-アミノヘキサン酸(2.5g, 6.79mmol)、ウンデカノイルクロリド(1.647mL, 7.46mmol)およびジクロロメタン(27mL)を入れた丸底フラスコに、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(3.56mL, 20.36mmol)を加えた。最初の懸濁液は、直ちに黄色に変わり、その後透明に変化した。10分後に、固体が沈殿し始めた。この反応を、20時間室温にて攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタン(20mL)で希釈して、飽和塩化アンモニウム溶液に注ぎ入れた。該層を分離して、水溶液を20%メタノール/クロロホルム溶液で洗った。有機層を合わせて、塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濾過し、濃縮して、粘性の黄色固体を得た。得られる残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(0~5% メタノール/ジクロロメタンのグラジエント)に付して、(S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-6-ウンデカンアミドヘキサン酸(2.81g, 5.24mmol, 77%収率)を黄色泡沫状物として得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 7.80 - 7.71(m, 2H), 7.63 - 7.52(m, 2H), 7.39(t, J=7.0 Hz, 2H), 7.34 - 7.27(m, 2H), 4.49 - 4.29(m, 2H), 4.27 - 4.14(m, 1H), 3.24(br. s., 1H), 2.35(t, J=7.5 Hz, 1H), 2.29 - 2.06(m, 2H), 1.89(br. s., 1H), 1.86 - 1.72(m, 1H), 1.72 - 1.63(m, 1H), 1.62 - 1.46(m, 4H), 1.39 - 1.14(m, 18H), 0.92 - 0.86(m, 3H).

【0363】

(S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-6-テトラデカンアミドヘキサン酸

【化 6 2】

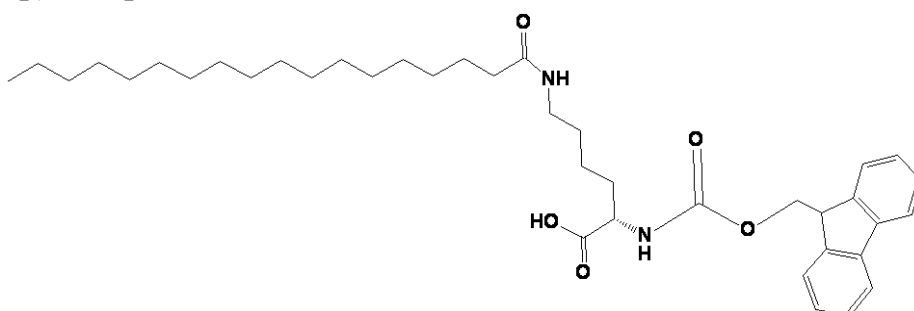


^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.88(dd, $J=7.2, 4.1$ Hz, 2H), 7.77 - 7.69(m, 2H), 7.44 - 7.37(m, 2H), 7.35 - 7.28(m, 2H), 4.29 - 4.17(m, 2H), 3.95 - 3.84(m, 1H), 3.63 - 3.52(m, 1H), 3.10(q, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.05 - 2.94(m, 2H), 2.01(t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.46(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.34(dd, $J=13.1, 5.0$ Hz, 3H), 1.24 - 1.20(m, 22H), 0.86 - 0.82(m, 3H)

【0364】

(S)-2-((((9H-fluoren-9-yl)methoxycarbonyl)amino)-6-octylamide)hexanoic acid

【化 6 3】

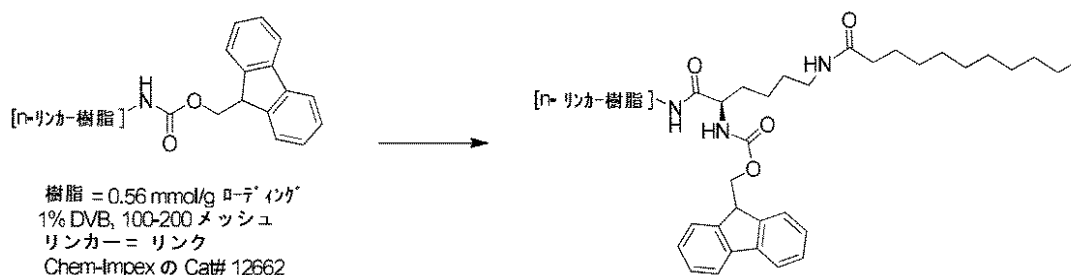


^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 - 7.84(m, 2H), 7.72(d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.44 - 7.36(m, 2H), 7.36 - 7.26(m, 2H), 4.35 - 4.22(m, 2H), 4.20(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.94 - 3.85(m, 1H), 3.00(br. s., 2H), 2.17(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.09 - 1.91(m, 1H), 1.69(d, $J=6.8$ Hz, 1H), 1.65 - 1.51(m, 1H), 1.46(d, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.34(dd, $J=13.1, 5.0$ Hz, 2H), 1.24 - 1.19(m, 30H), 0.87 - 0.82(m, 3H).

【0365】

修飾 R i n k (リンク) 樹脂 A の製造

【化 6 4】



20 mL シンチレーションバイアルに、Merri field R i n k 樹脂(0.56 mmol/g ローディング)(1.0 g, 0.560 mmol)を入れた。樹脂を、5 mL の DMF 中で 10 分間膨潤させた。20 : 80 ピペリジン : DMF の溶液(8 mL)を加えて、得られる懸濁液を、ミニシェーカーで 2 時間攪拌した。バイアルの内容物を、10 mL ポリプロピレン反応チューブに移し入れて、樹脂を単離して、真空濾過により濾過した。樹脂を、30 mL DMF、30 mL ジクロロメタンおよび最後に 5 mL ジエチルエー

テルで洗った。樹脂を、20 mL バイアルに移した。樹脂を含むバイアルに、5 mL DMFを加えて、樹脂を膨潤させた。10分後に、(S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-6-ウンデカンアミドヘキサン酸(0.601 g, 1.120 mmol)、0.2 M 2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩(V)/DMF(5.60 mL, 1.120 mmol)および0.4 M N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン/DMF(5.60 mL, 2.240 mmol)を加えた。バイアルを、終夜、ミニシェーカーで攪拌した。バイアルの内容物を10 mL ポリプロピレン反応チューブに移し入れることによって、樹脂を単離して、真空濾過により濾過した。樹脂を、50 mL DMF、50 mL ジクロロメタンおよび10 mL ジエチルエーテルで洗った。得られる樹脂を、真空乾燥させて、0.56 mmol/g ローディングとして使用した。

10

【0366】

修飾 R i n k 樹脂 B の製造

修飾 R i n k 樹脂 B を、修飾 R i n k 樹脂 A と同一の方法に従って行った。

【0367】

修飾 R i n k 樹脂 C の製造

修飾 R i n k 樹脂 C を、Chem-Impex International から購入した N-Fmoc-N パルミトイル-L リシンを唯一の例外として、修飾 R i n k 樹脂 A と同一の方法に従って製造した。

【0368】

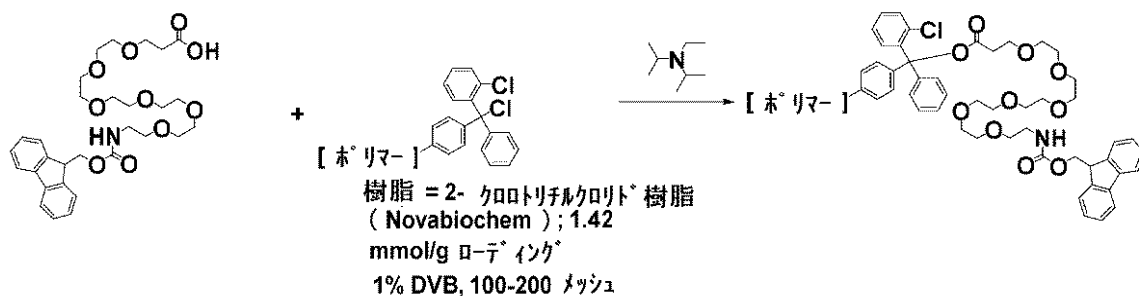
20

修飾 R i n k 樹脂 D の製造

修飾 R i n k 樹脂 D を、修飾 R i n k 樹脂 A と同一の方法に従って製造した。

修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 A の製造

【化65】



30

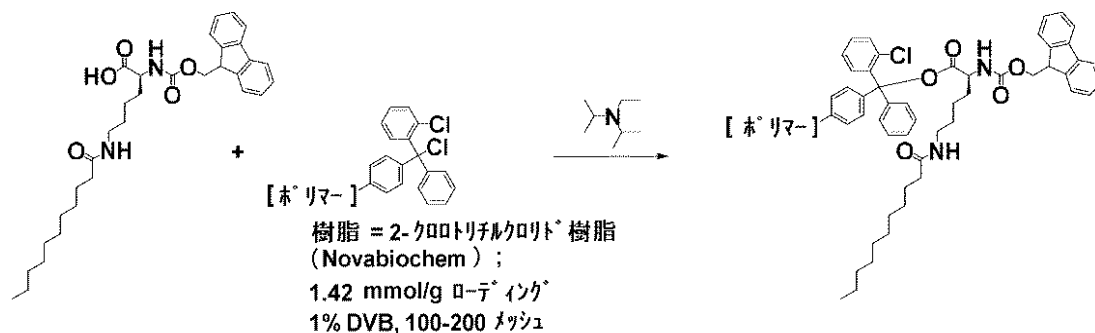
40 mL バイアルに、2-クロロトリチルクロリド樹脂(1.42 mmol/g ローディング)(1.985 g, 2.78 mmol)を加えた。樹脂を、10分間15 mL ジクロロメタン中で膨潤した。2 mL ジクロロメタン中の Fmoc-21-アミノ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサン酸(0.5 g, 0.869 mmol)、続いて N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.986 mL, 5.65 mmol)の溶液を加えて、混合物を、室温で終夜、ミニシェーカーで攪拌した。20時間後に、この混合物を、メタノール(2 mL)で希釈して、2時間攪拌して、何ら反応していないクロロトリチル樹脂をクエンチした。樹脂を、ポリプロピレン反応チューブ中で真空濾過して、100 mL DMF、100 mL ジクロロメタンおよび最終的に10 mL ジエチルエーテルで洗った。樹脂を、風乾し、0.44 mmol/g ローディングと推定し、そのまま使用した。

40

【0369】

修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 B の製造

【化 6 6】



10

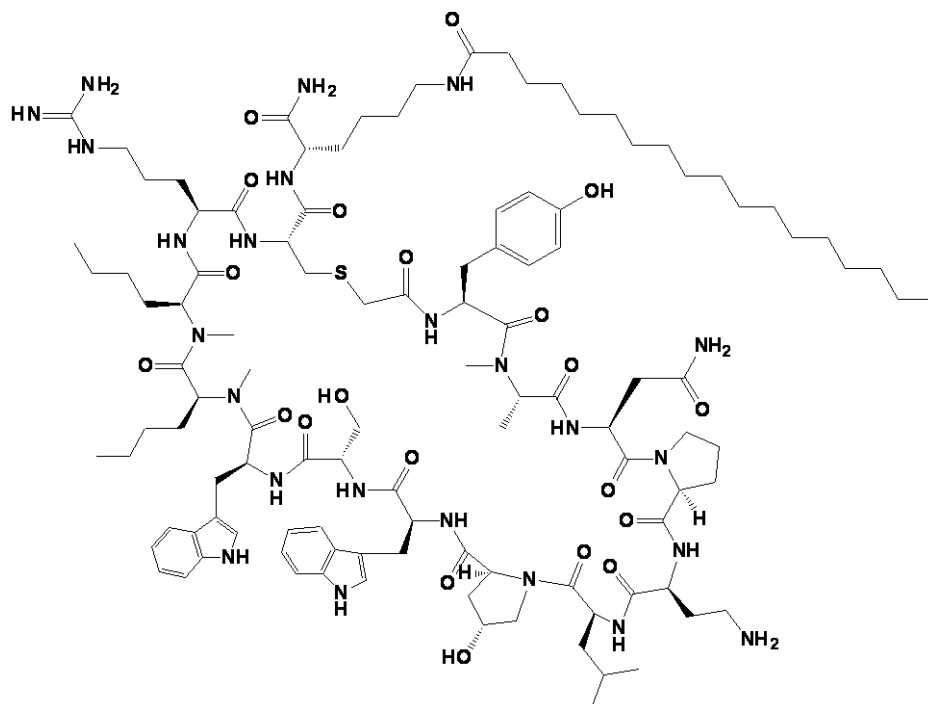
40 mL バイアルに、2-クロトリチルクロリド樹脂 (1.42 mmol/g ローディング) (2.129 g, 2.98 mmol) を加えた。樹脂を、10 分間、15 mL ジクロロメタンで膨潤させた。(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-6-ウンデカンアミドヘキサノ酸 (0.5 g, 0.932 mmol) / 2 mL ジクロロメタン、次いで N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (1.06 mL, 6.06 mmol) の溶液を加えて、混合物を、ミニシェーカーで終夜室温にて攪拌した。20 時間後に、混合物を、メタノール (2 mL) で希釈して、2 時間攪拌して、何ら反応していないクロトリチル樹脂をクエンチした。樹脂を、ポリプロピレン反応チューブ内で真空濾過して、100 mL DMF、100 mL ジクロロメタンおよび最終的に 10 mL ジエチルエーテルで洗った。樹脂を風乾して、0.44 mmol/g ローディングと推定して、そのまま使用した。

20

【0370】

実施例 11001 の製造

【化 6 7】



30

40

実施例 11001 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチル酸カップリング方法”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 D を、この合成に使用した。

50

【0371】

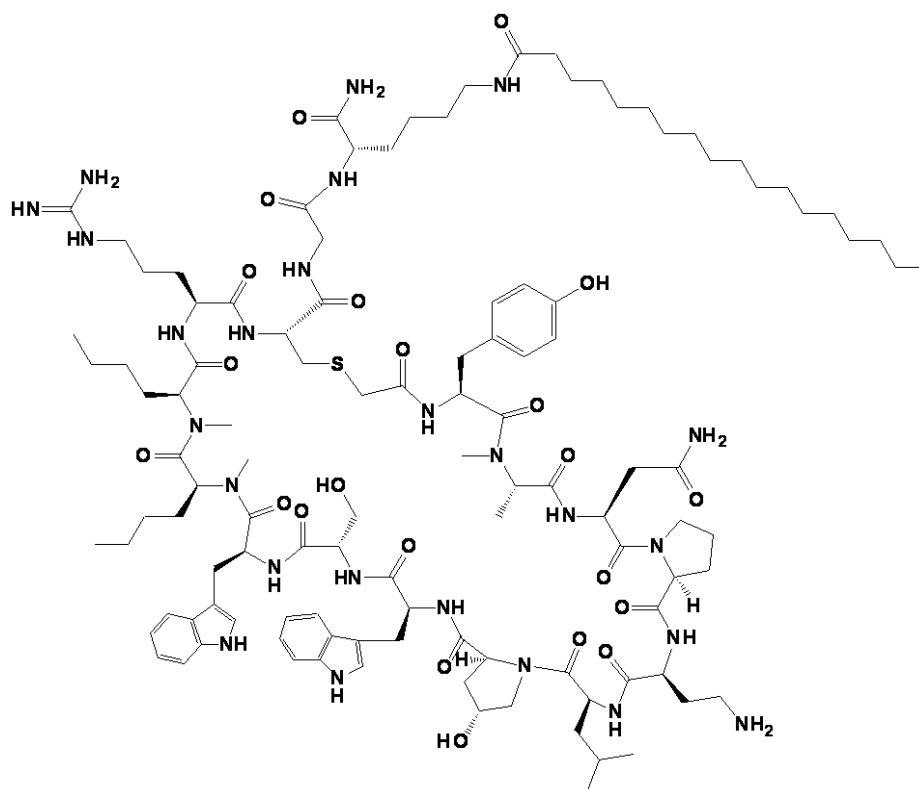
粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて30～100% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は5.2 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は98%であった。

分析LCMS条件A：保持時間＝7.34分；ESI-MS(+) m/z 1105.4 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1105.6498 (M+2H)．実測値：1105.6494 (M+2H)．

【0372】

実施例11002の製造

【化68】



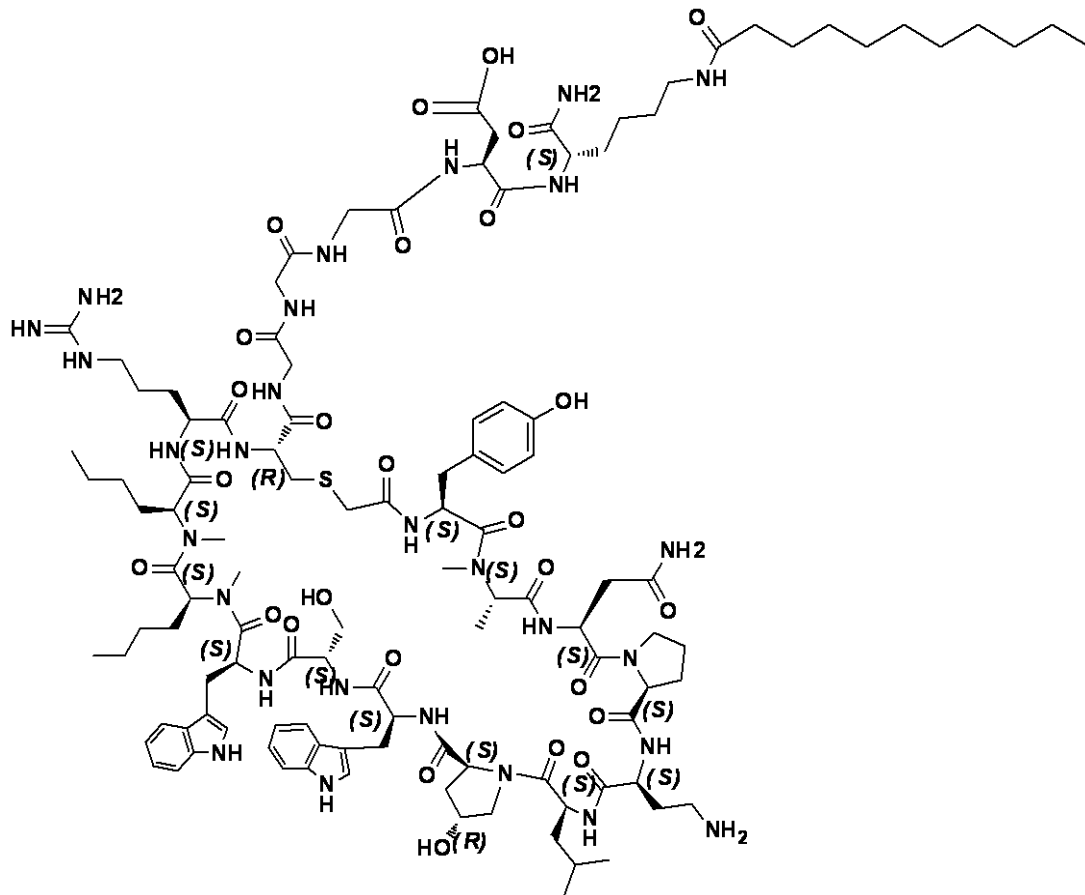
実施例11002を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony方法A：樹脂膨潤方法”、“Symphony方法A：標準カップリング方法”、“Symphony方法A：第二級アミンカップリング方法A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法A”、“包括的脱保護方法A”および“環化方法A”。修飾Rink樹脂Dを、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて30～100% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は3.9 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は98%であった。

分析LCMS条件A：保持時間＝7.10分；ESI-MS(+) m/z 1133.5 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1133.1543 (M+2H)．実測値：1133.1496 (M+2H)．

【0373】

実施例11003の製造

【化69】



10

20

実施例11003を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony方法A：樹脂膨潤方法”、“Symphony方法A：標準カップリング方法”、“Symphony方法A：第二級アミンカップリング方法A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法A”、“包括的脱保護方法A”および“環化方法A”。修飾Rink樹脂Aを、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて30～100% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は3.5 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は99%であった。

30

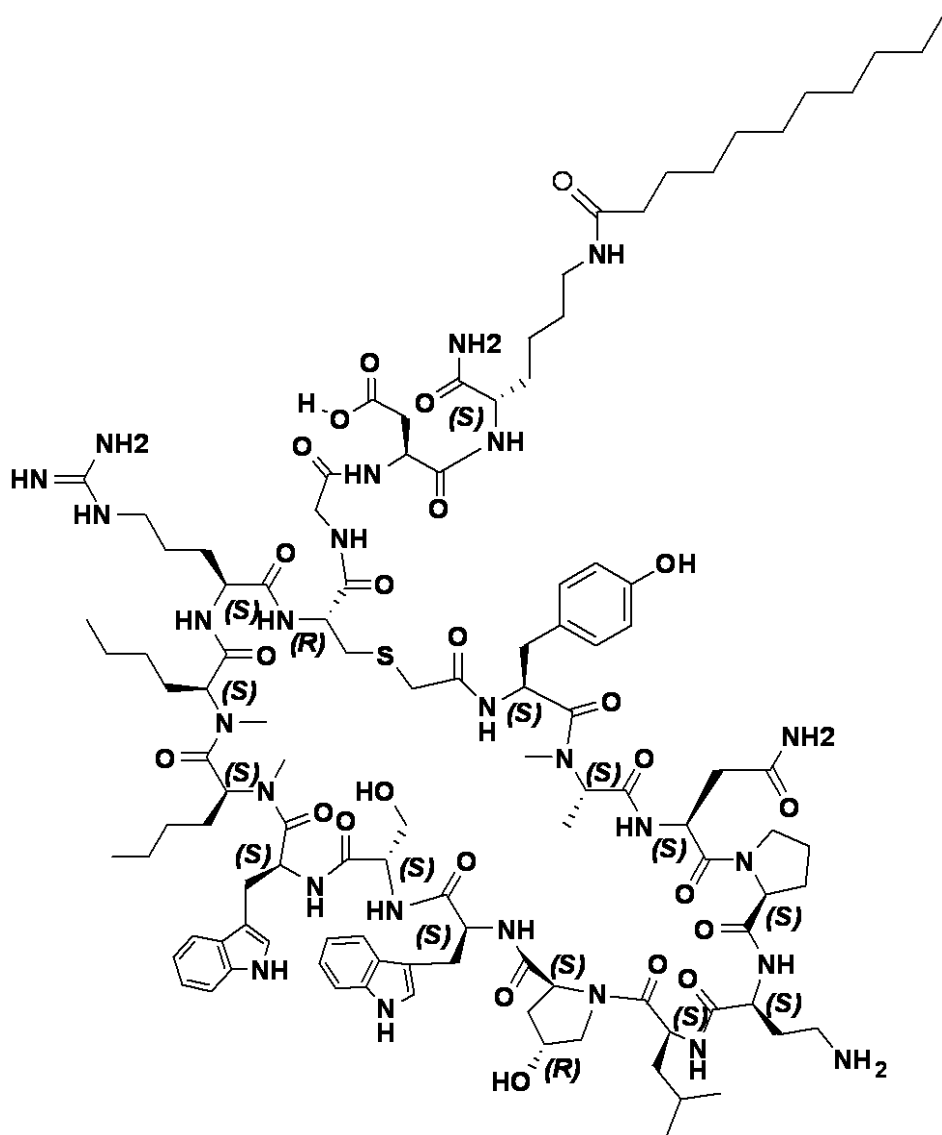
分析LCMS条件A：保持時間＝4.66分；ESI-MS(+) m/z 1200.4 (M + 2H).

40

【0374】

実施例11004の製造

【化 7 0】



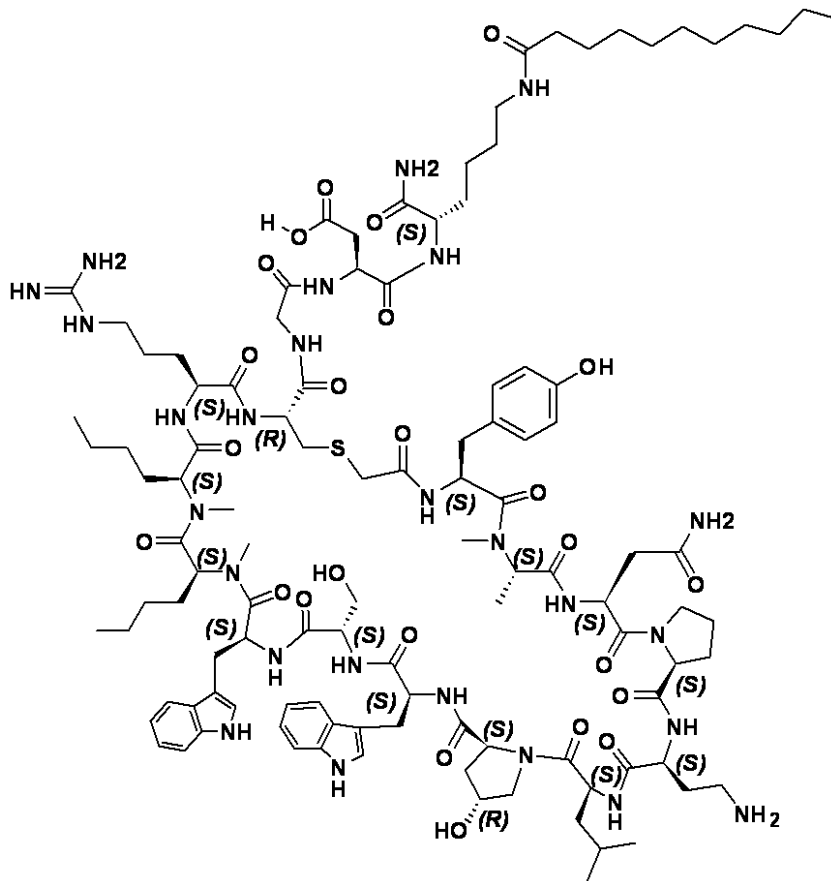
実施例 11004 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 A を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 10.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.73 分；ESI-MS(+) m/z 1171.9 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1171.1299 (M + 2H)，実測値：1171.1302 (M + 2H)

【0375】

実施例 11005 の製造

【化 7 1】



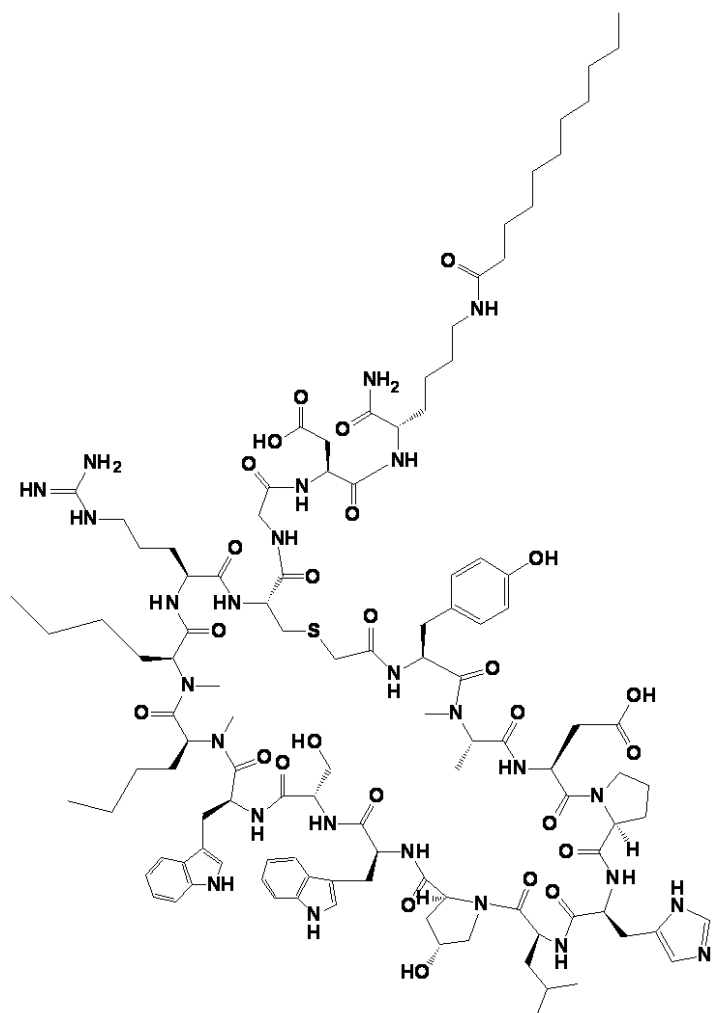
実施例 11005 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 A を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 4.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.78 分；ESI-MS(+) m/z 1142.5 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1142.6192 (M + 2H)、実測値：1142.6193 (M + 2H)。

【0376】

実施例 11006 の製造

【化 7 2】



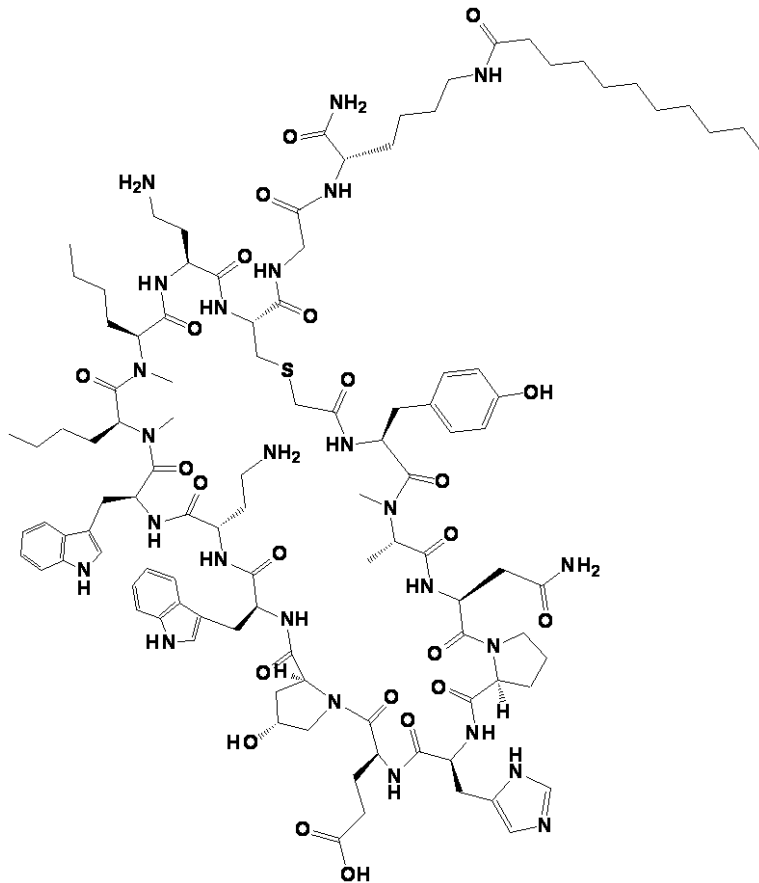
実施例 11006 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 A を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 9.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.66 分；ESI-MS(+) m/z 1161.7 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1161.6088 (M + 2H)．実測値：1161.6075 (M + 2H)．

【0377】

実施例 11007 の製造

【化 7 3】



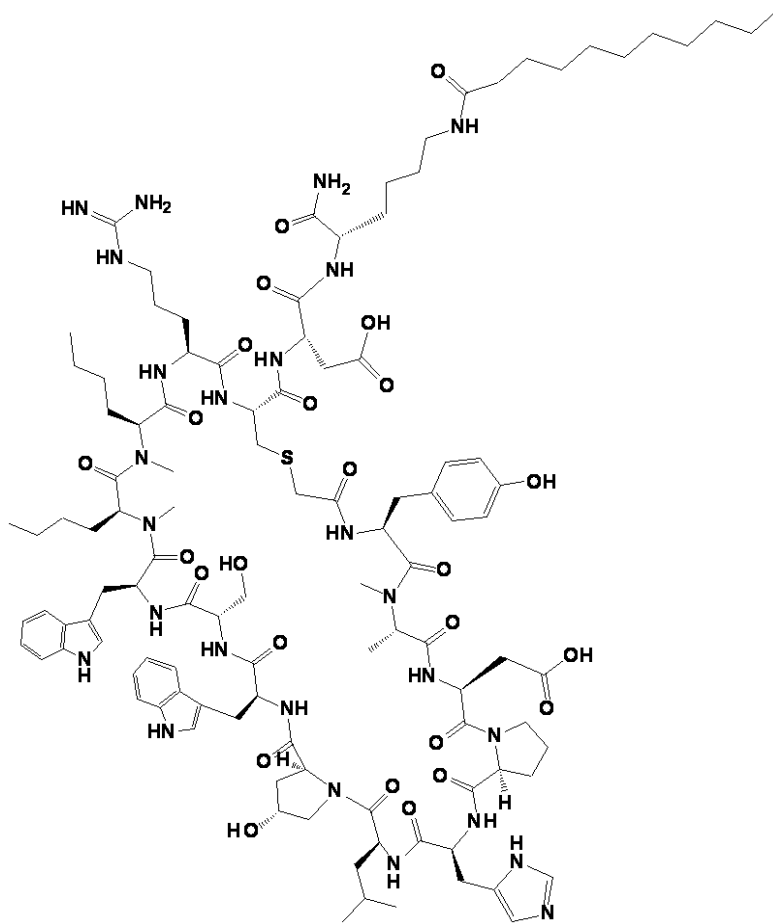
実施例 11007 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 A を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 16.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.64 分；ESI-MS(+) m/z 1191.0 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1090.0797 (M + 2H)、実測値：1090.0779 (M + 2H)。

【0378】

実施例 11008 の製造

【化 7 4】



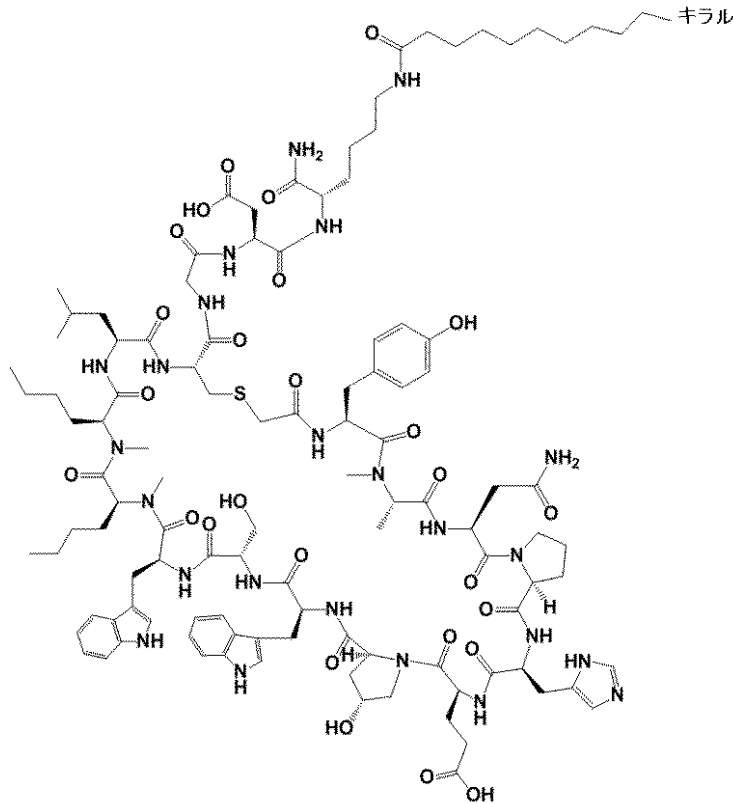
実施例 11008 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 A を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 12.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.55 分；ESI-MS(+) m/z 1133.3 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1133.0981 (M + 2H)．実測値：1133.0950 (M + 2H)．

【0379】

実施例 11009 の製造

【化 7 5】



10

20

実施例 11009 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 A を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 19.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 96% であった。

30

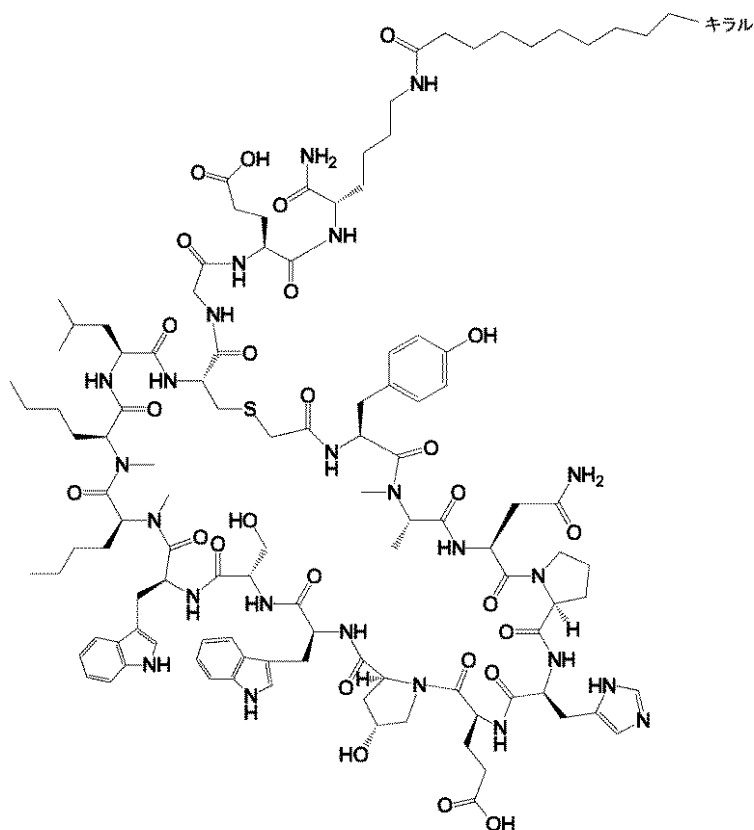
分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.81 分；ESI-MS(+) m/z 1147.7 ($M+2H$)；ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：1147.5875 ($M+2H$)、実測値：1147.5867 ($M+2H$)。

【0380】

実施例 11010 の製造

40

【化 7 6】



10

20

実施例 11010 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 A を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 19.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

30

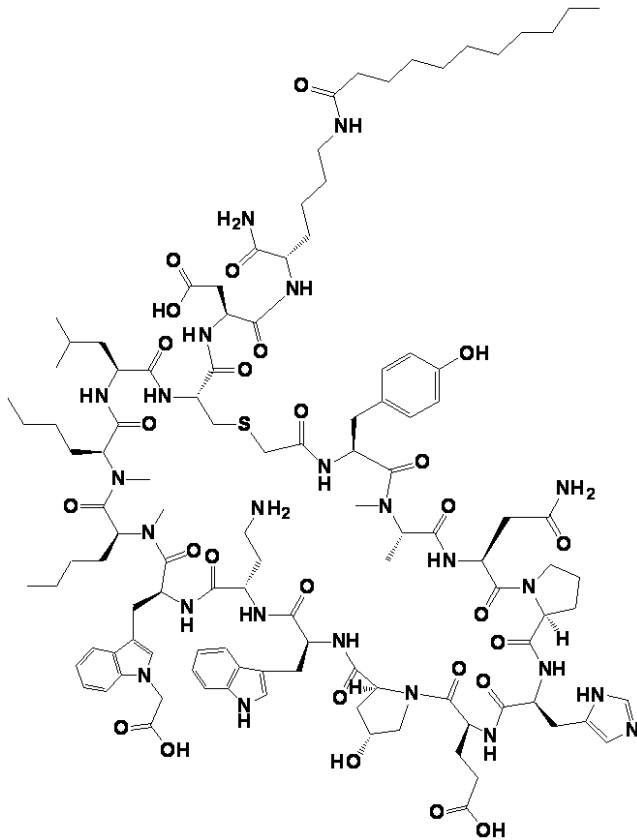
分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.83 分；ESI-MS(+) m/z 1154.9 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1154.5954 (M + 2H)、実測値：1154.9533 (M + 2H)。

【0381】

実施例 11011 の製造

40

【化 7 7】



10

20

実施例 11011 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 A を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 8.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 96% であった。

30

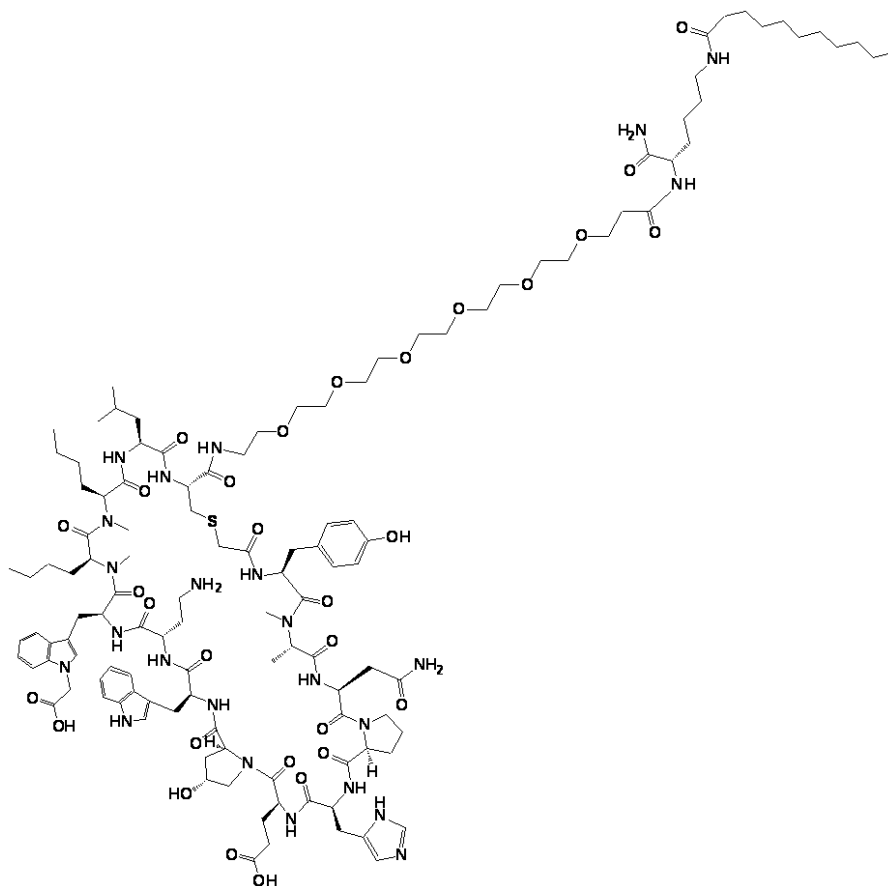
分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.37 分；ESI-MS(+) m/z 1154.8 ($M+2H$)；ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：1154.5954 ($M+2H$)、実測値：1154.5941 ($M+2H$)。

【0382】

実施例 11012 の製造

40

【化 7 8】

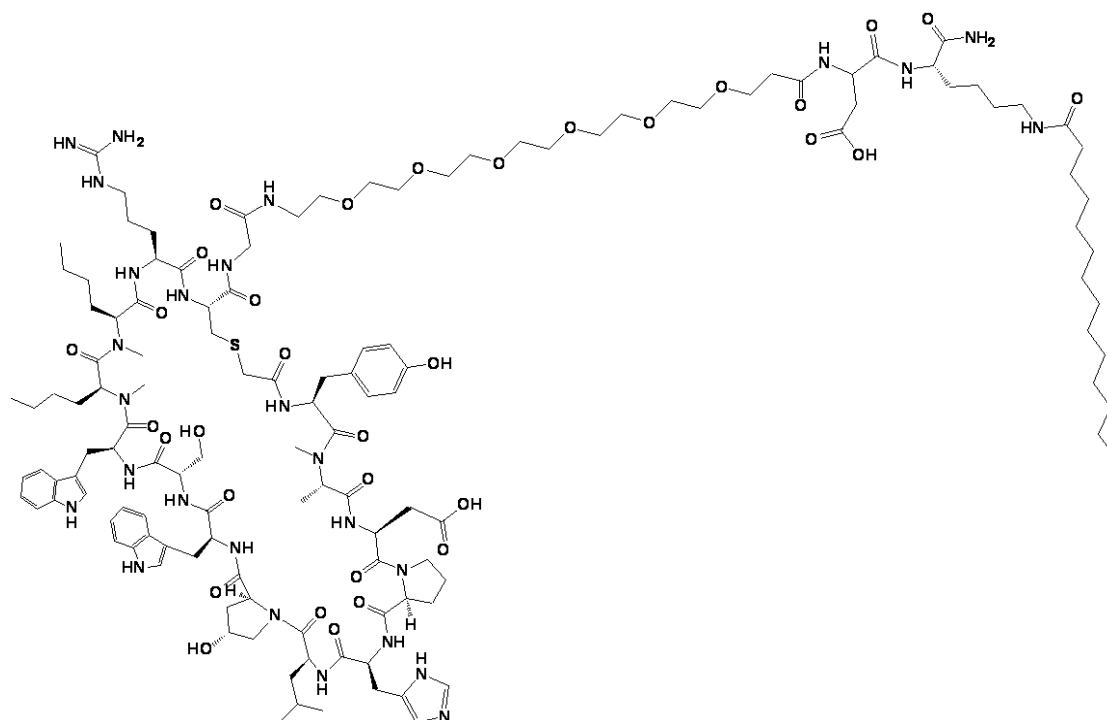


実施例 11012 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 A を、この合成に使用した。FMOC-21-アミノ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサン酸を、“カスタムアミノ酸カップリング方法”にて用いた。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 8.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 96% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.68 分；ESI-MS(+) m/z 1265.3 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1264.6791 (M+2H)、実測値：1264.6764 (M+2H)。

【0383】

実施例 11013 の製造

【化 7 9】



10

20

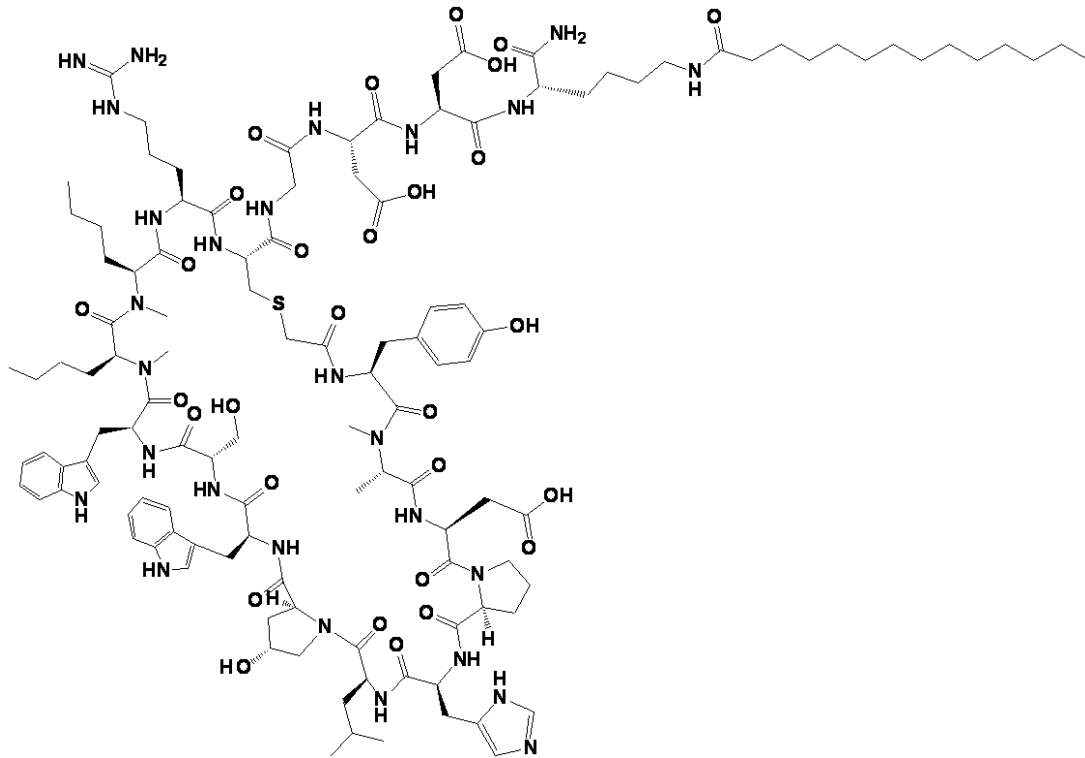
実施例 11013 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 B を、この合成に使用した。FMOC-21-アミノ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサン酸を、“カスタムアミノ酸カップリング方法”にて使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 12.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.04 分；ESI-MS(+) m/z 1351.2 (M+2H)。

30

【0384】

実施例 11014 の製造

【化 8 0】



10

20

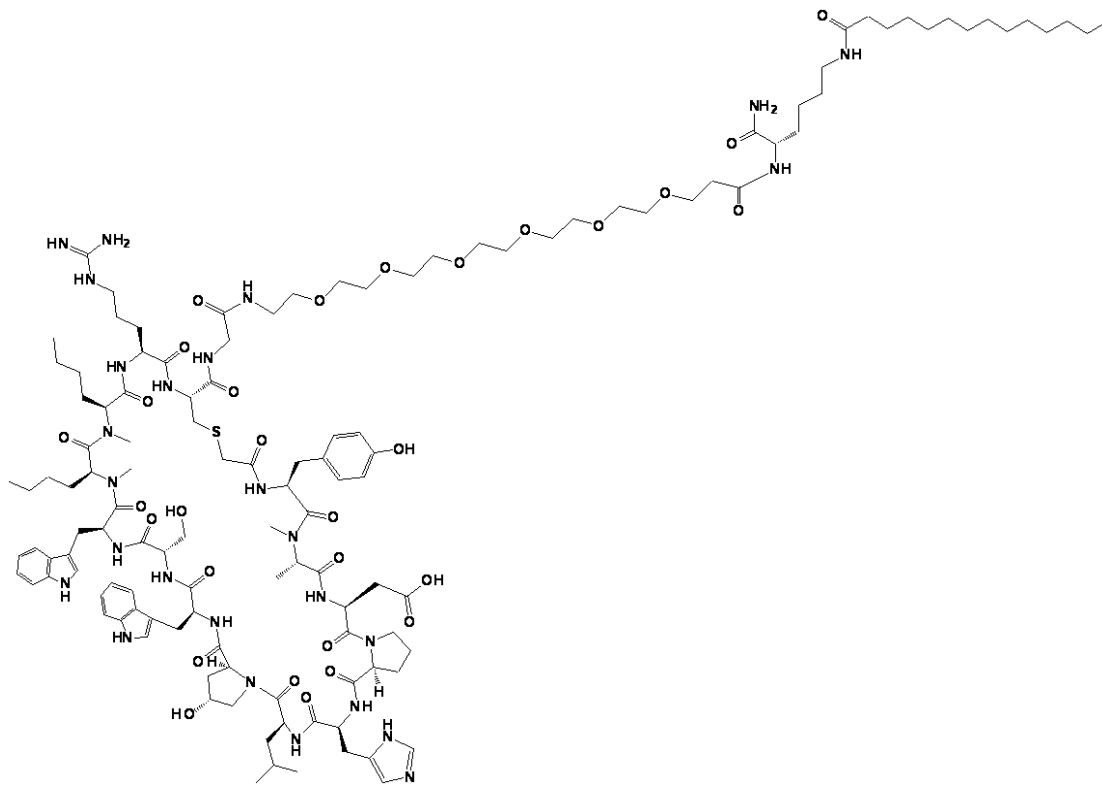
実施例 11014 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 B を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 7.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.97 分；ESI-MS(+) m/z 1241.1 (M + 2H).

30

【0385】

実施例 11015 の製造

【化 8 1】



10

20

実施例 11015 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 B を、この合成に使用した。Fmoc-21-アミノ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサン酸を、“カスタムアミノ酸カップリング方法”にて使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 7.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.44 分；ESI-MS(+) m/z 1292.7 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1292.7160 (M+2H)。

30

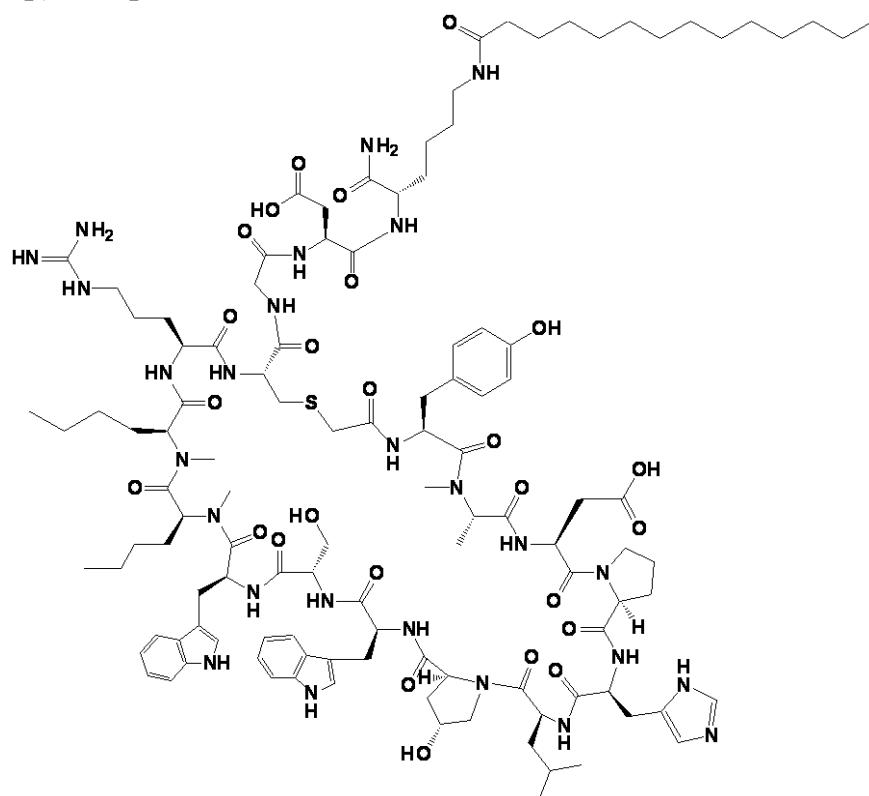
実測値：1292.7148 (M+2H)。

【0386】

実施例 11016 の製造

40

【化 8 2】



10

20

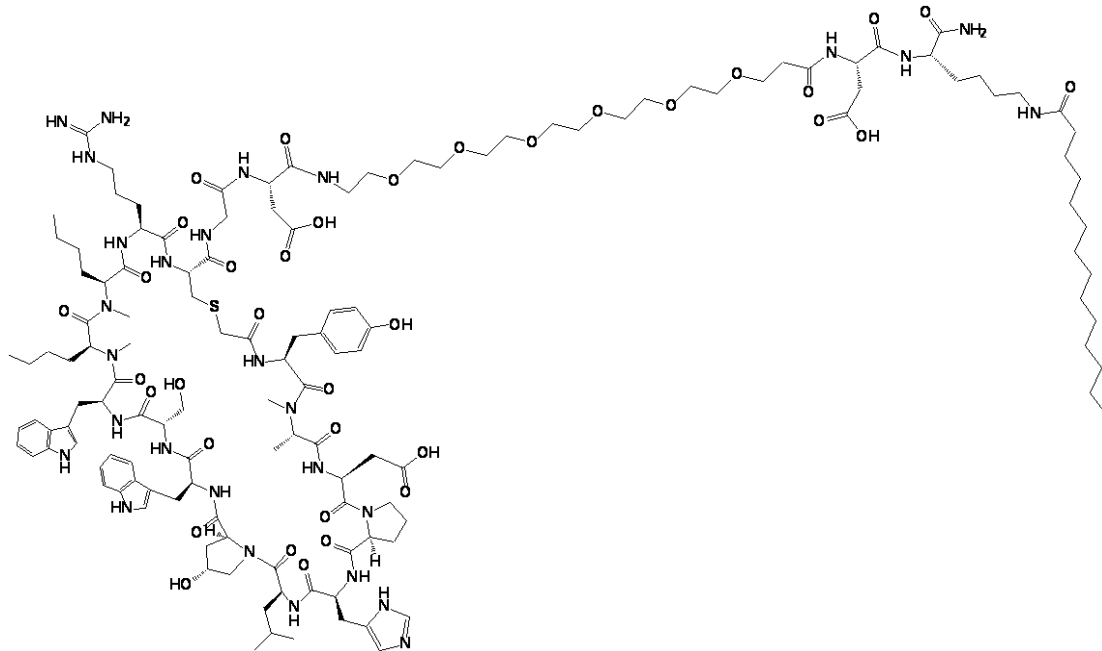
実施例 11016 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 B を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 8.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった；分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.27 分；ESI-MS(+) m/z 1182.7 (M+2H)。

30

【0387】

実施例 11017 の製造

【化 8 3】



10

実施例 1 1 0 1 7 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、
 “Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 R i n k 樹脂 B を、この合成に使用した。F M O C - 2 1 - アミノ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 -
 ヘキサオキサヘンイコサン酸を、“カスタムアミノ酸カップリング方法”にて使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ L C / M S により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30 ~ 100 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：30 mL / 分。目的とする生成物を含む画分を含わせて
 、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 5.2 mg であり、L C M S 分析によるその推定純度は 95 % であった。分析 L C M S 条件 A：保持時間 = 4.81 分；E S I - M S (+) m / z 1408.1 (M + 2 H)；E S I - H R M S (+) m / z：計算値：1407.7431 (M + 2 H)

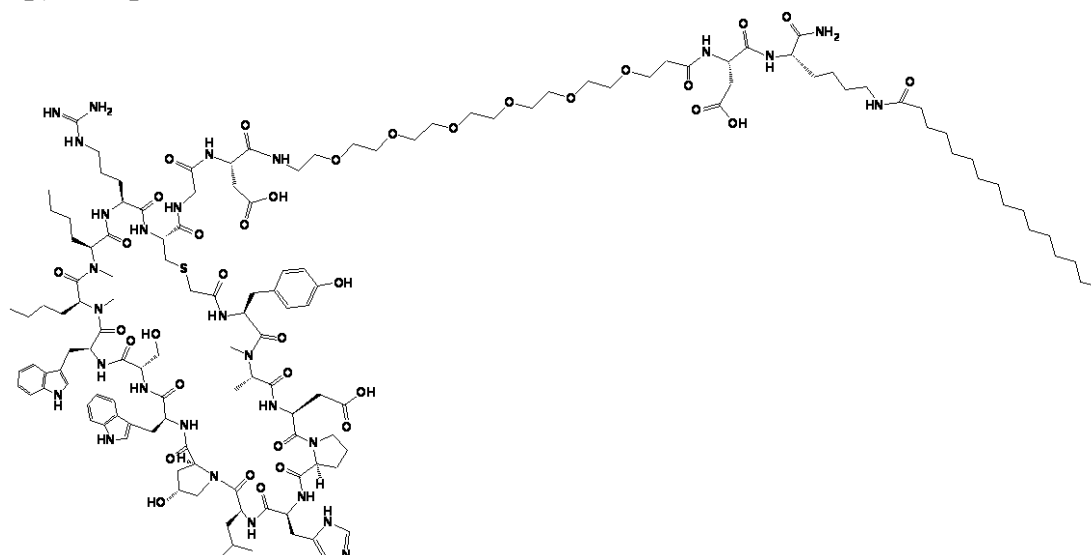
30

実測値：1407.7430 (M + 2 H)。

【0388】

実施例 1 1 0 1 8 の製造

【化 8 4】



10

実施例 11018 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 C を、この合成に使用した。FMOC-21-アミノ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサン酸を、“カスタムアミノ酸カップリング方法”にて使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は、11.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 96% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.16 分；ESI-MS(+) m/z 1421.8 (M+2H).

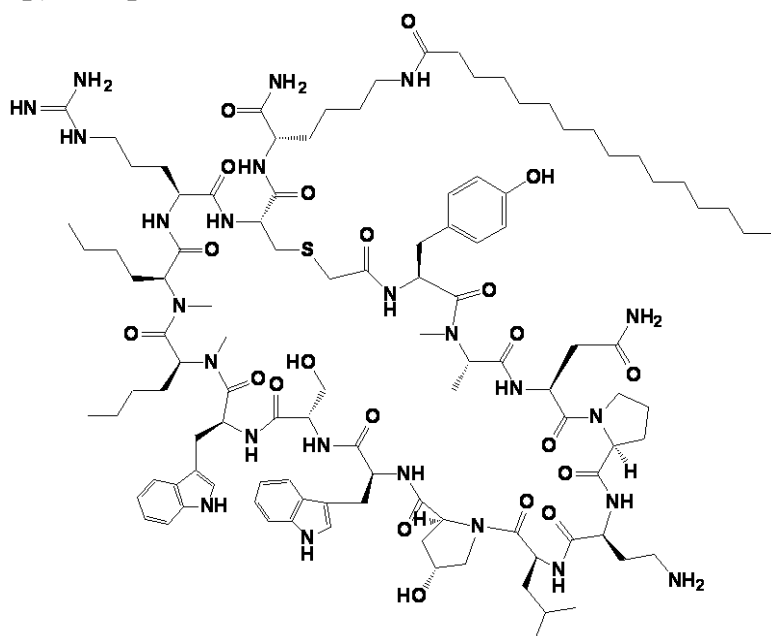
20

30

【0389】

実施例 11019 の製造

【化 8 5】



10

実施例 11019 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、
 “Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 40.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 6.11 分；ESI-MS(+) m/z 1091.45 (M+2H).

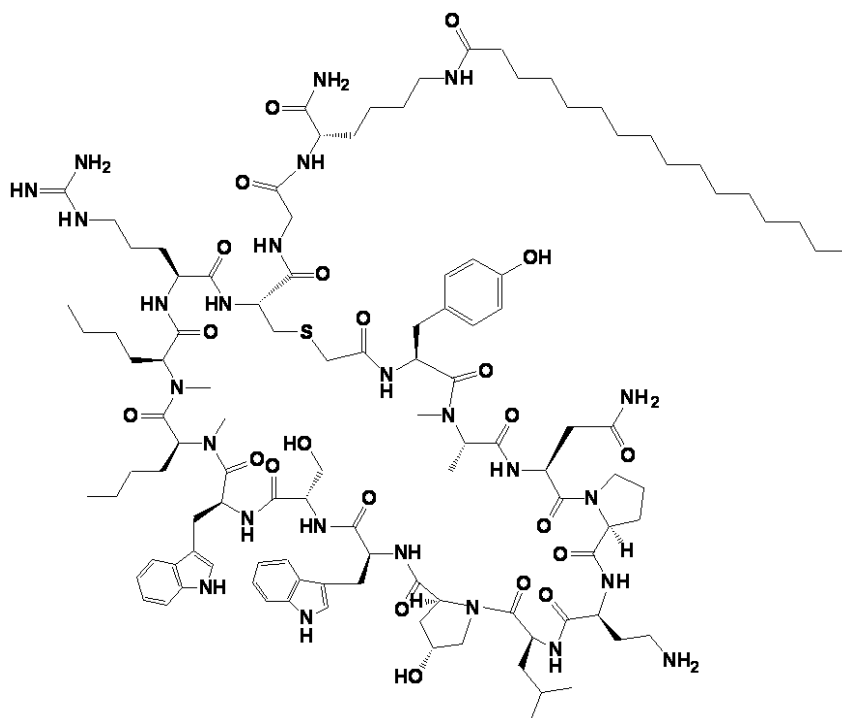
20

30

【0390】

実施例 11020 の製造

【化 8 6】



10

20

実施例 11020 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 41.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97% であった。

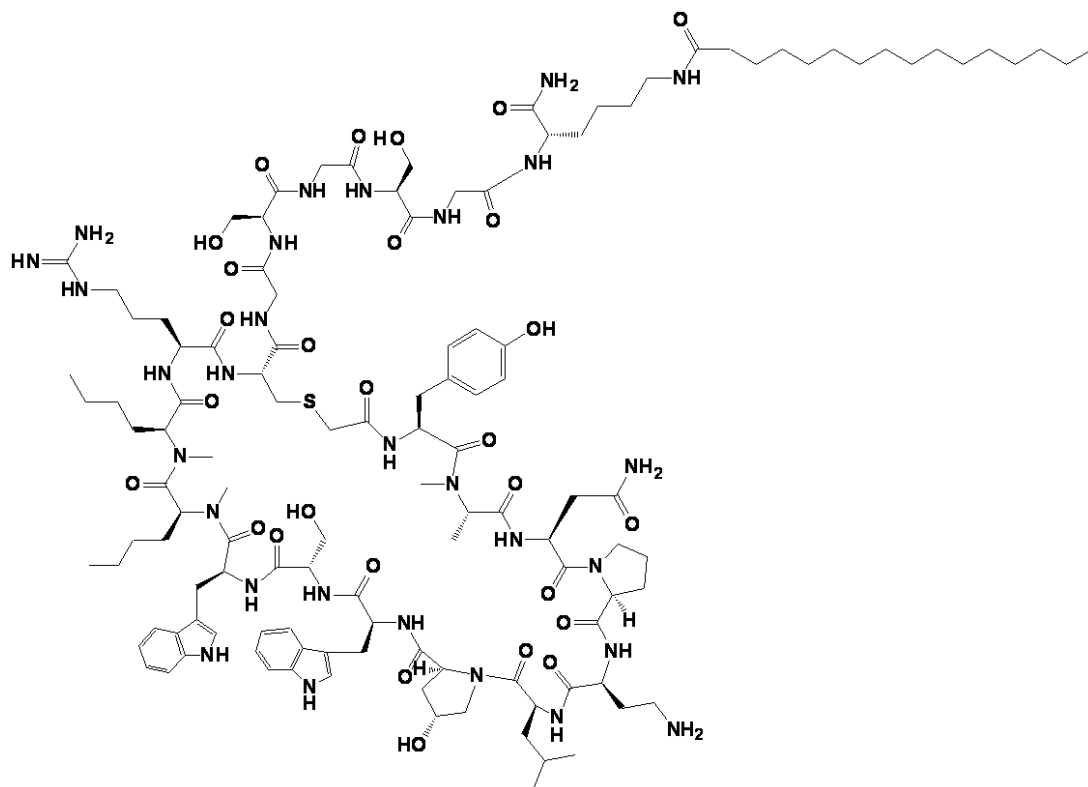
30

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.93 分；ESI-MS(+) m/z 1119.83 (M + 2H).

【0391】

実施例 11021 の製造

【化 8 7】



10

20

実施例 11021 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 14.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

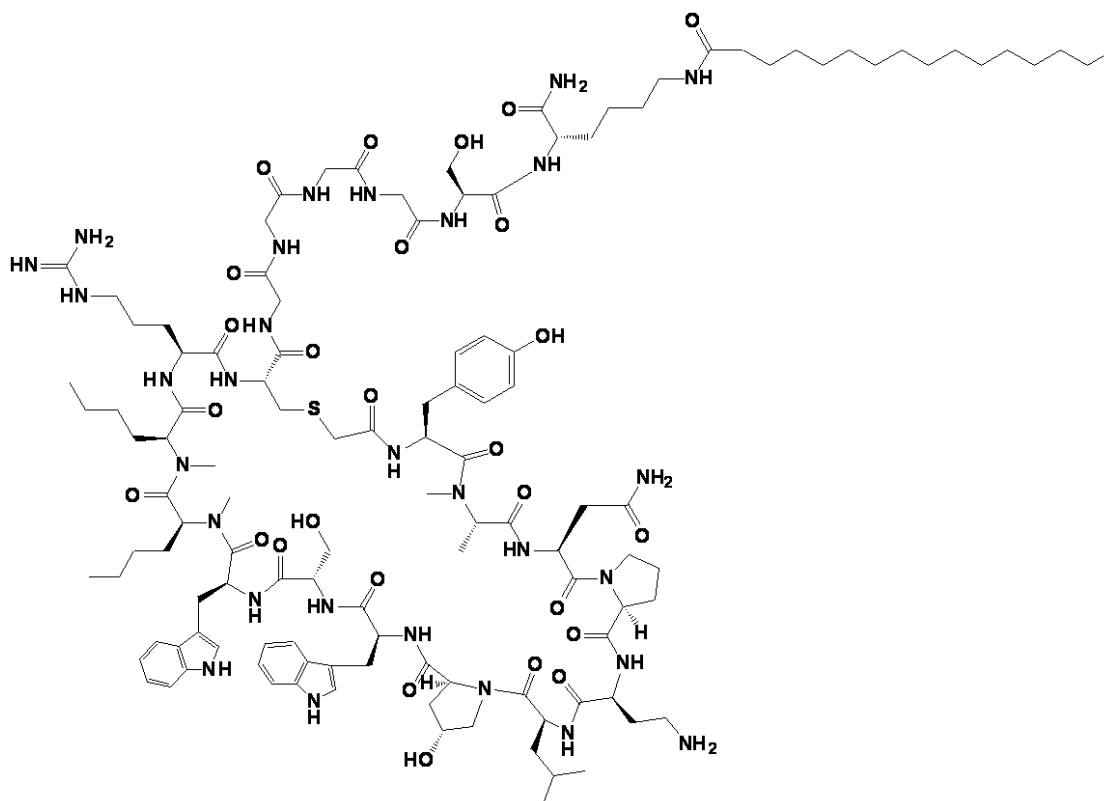
30

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 6.36 分；ESI-MS(+) m/z 1265.9 (M + 2H).

【0392】

実施例 11022 の製造

【化 8 8】



10

20

実施例 11022 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 5.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97% であった。

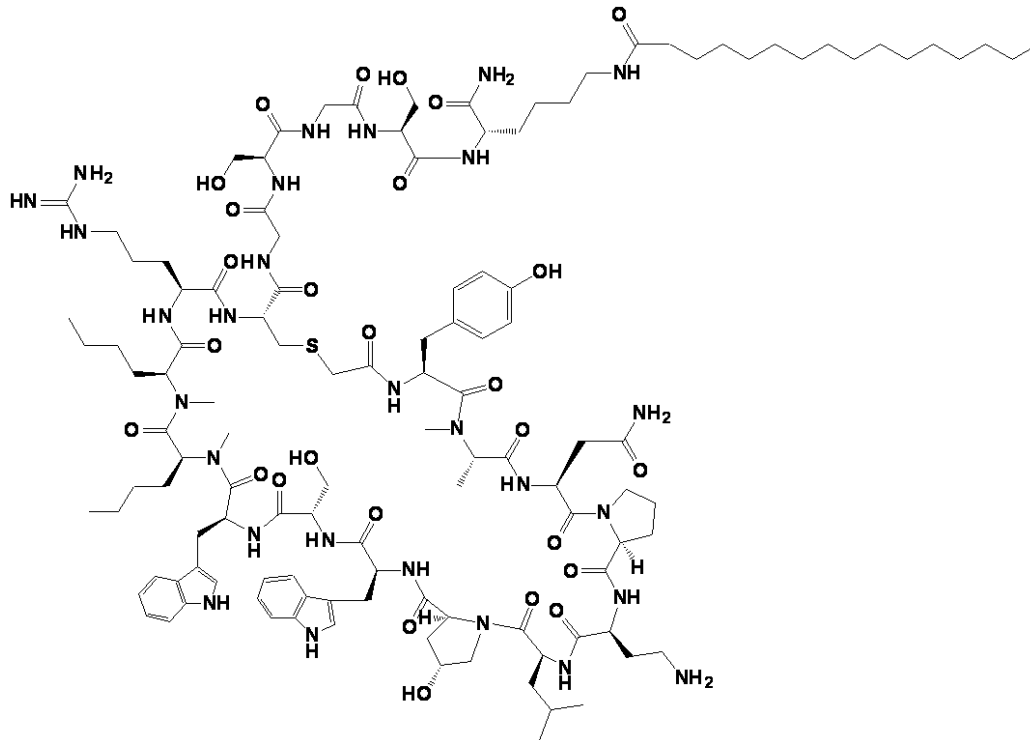
30

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 6.13 分；ESI-MS(+) m/z 1250.51 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1249.1930 (M+2H)．実測値：1249.1934 (M+2H)．

【0393】

実施例 11023 の製造

【化 8 9】



10

20

実施例 11023 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30 ~ 100 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 3.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95 % であった。

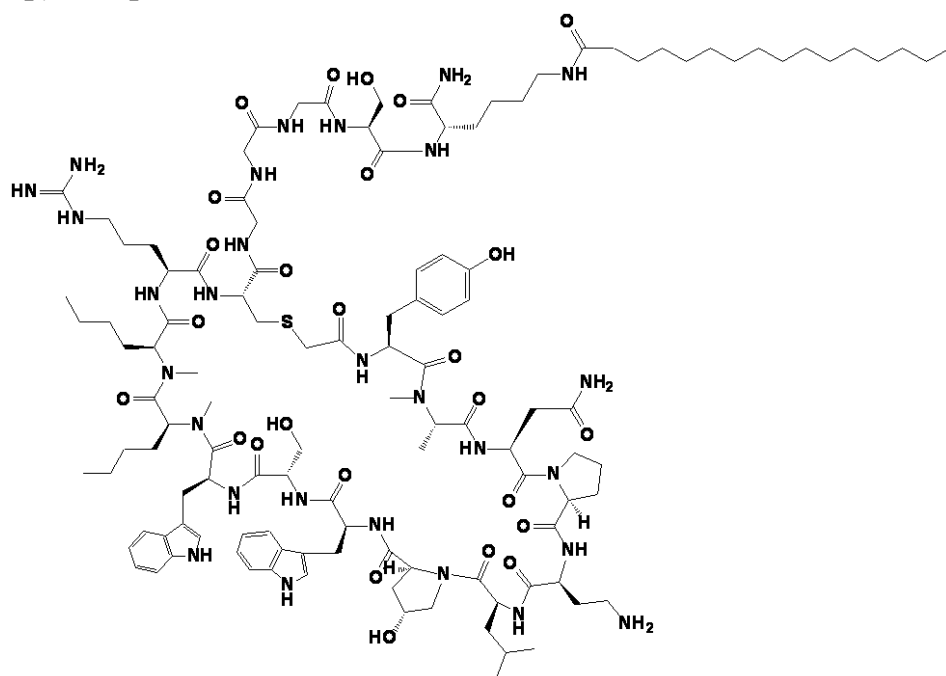
30

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 6.41 分；ESI-MS(+) m/z 1235.4 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1235.6878 (M + 2H)．実測値：1235.6832 (M + 2H)．

【0394】

実施例 11024 の製造

【化 9 0】



10

実施例 11024 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 7.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97% であった。

20

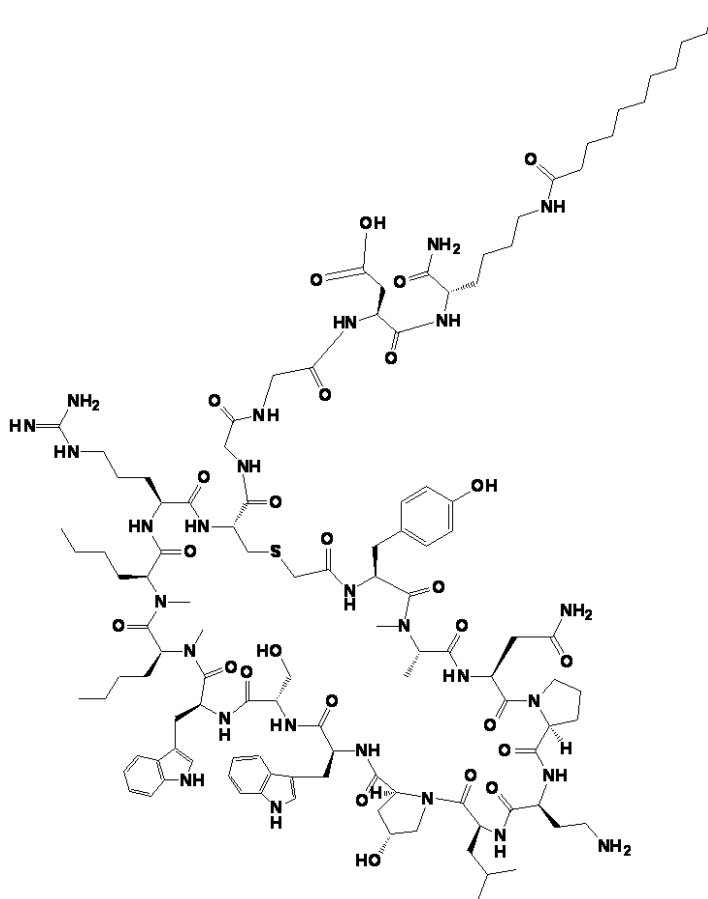
30

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.68 分；ESI-MS(+) m/z 1220.5 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1220.6823 (M + 2H)．実測値：1220.6810 (M + 2H)．

【0395】

実施例 11025 の製造

【化 9 1】



10

20

実施例 11025 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 A を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 3.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95% であった。

30

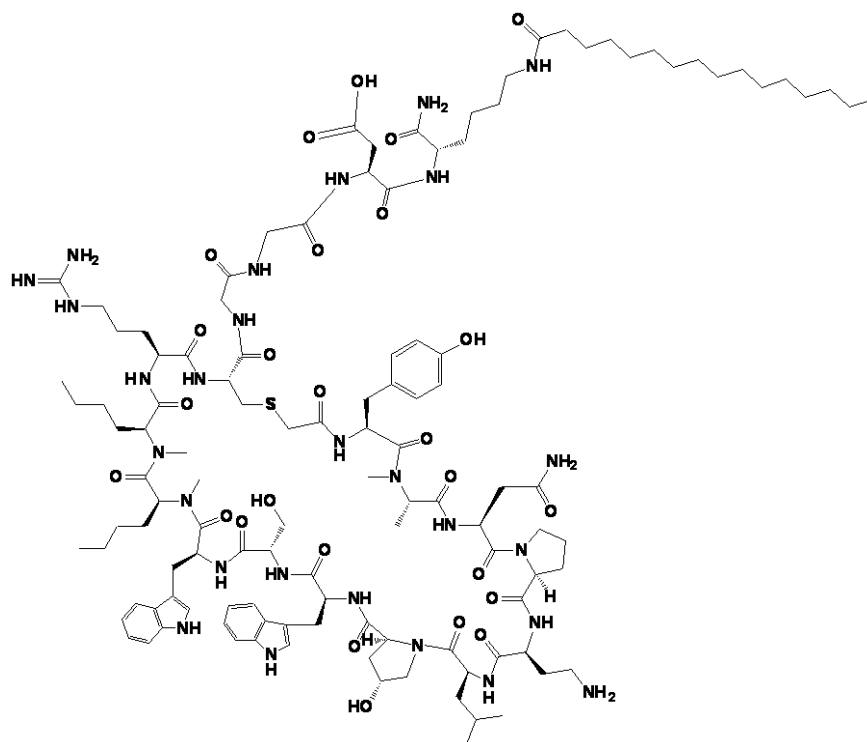
分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.74 分；ESI-MS(+) m/z 1234.6 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1234.6798 (M + 2H)．実測値：1234.6796．

40

【0396】

実施例 11026 の製造

【化 9 2】



10

20

実施例 11026 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 11.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。

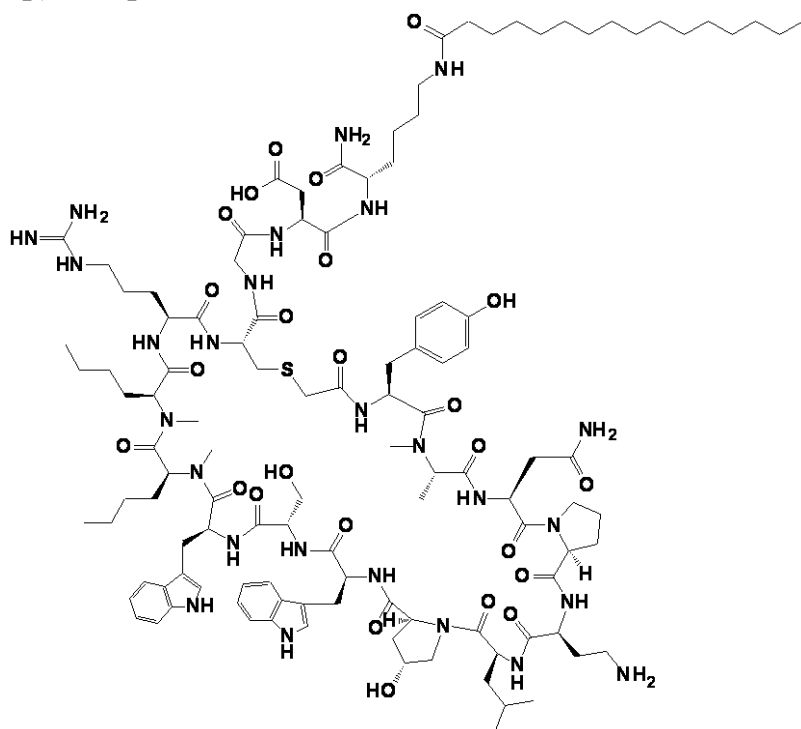
30

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.81 分；ESI-MS(+) m/z 1206.0 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1206.1690 (M + 2H)．実測値：1206.1690 (M + 2H)．

【0397】

実施例 11027 の製造

【化 9 3】



10

20

実施例 11027 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 9.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

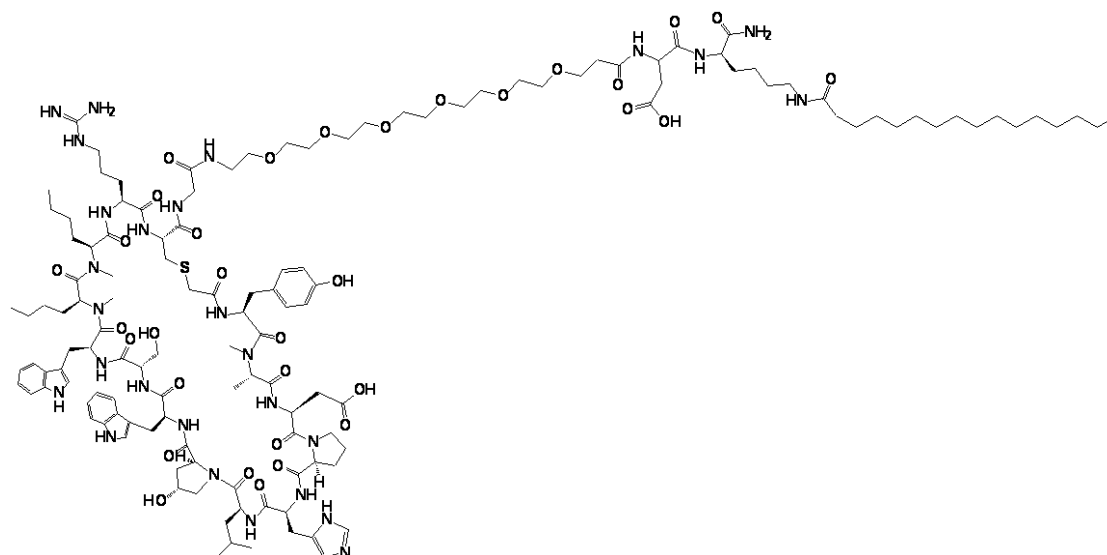
30

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.92 分；ESI-MS(+) m/z 1177.6 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1177.6583 (M + 2H)、実測値：1177.6585 (M + 2H)。

【0398】

実施例 11028 の製造

【化 9 4】



10

実施例 11028 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 C を、この合成に使用した。FMOC-21-アミノ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサン酸を、“カスタムアミノ酸カップリング方法”にて使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 7.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.57 分；ESI-M S(+)
m/z 1363.2 (M+2H).

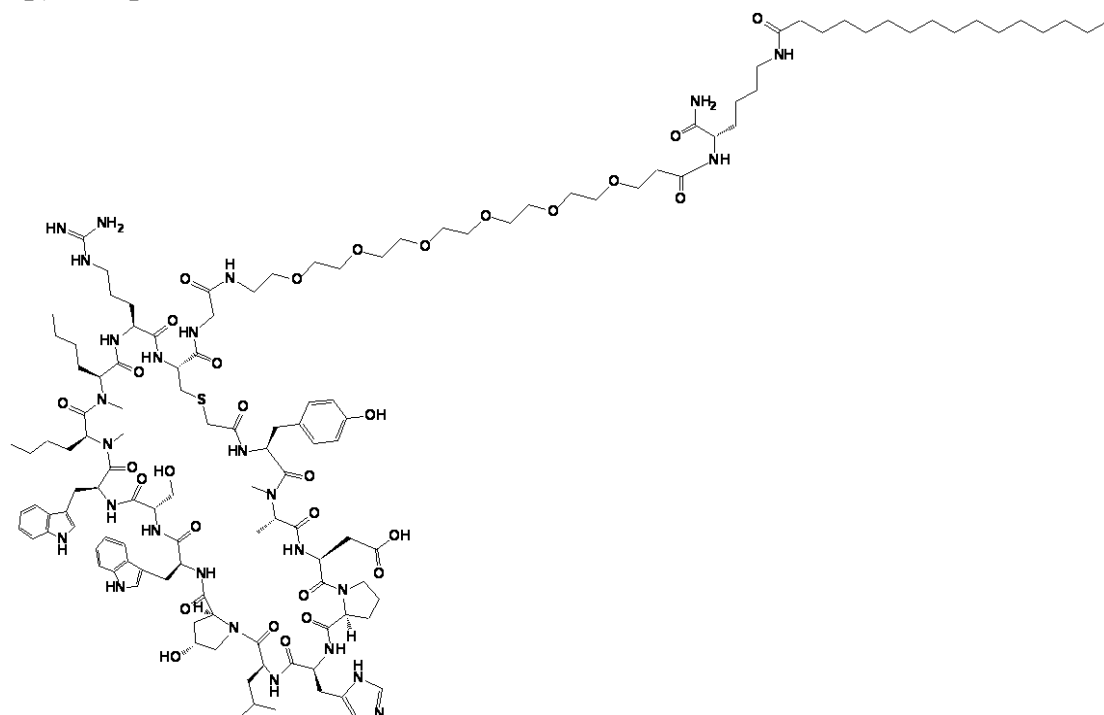
20

30

【0399】

実施例 11029 の製造

【化 9 5】



10

20

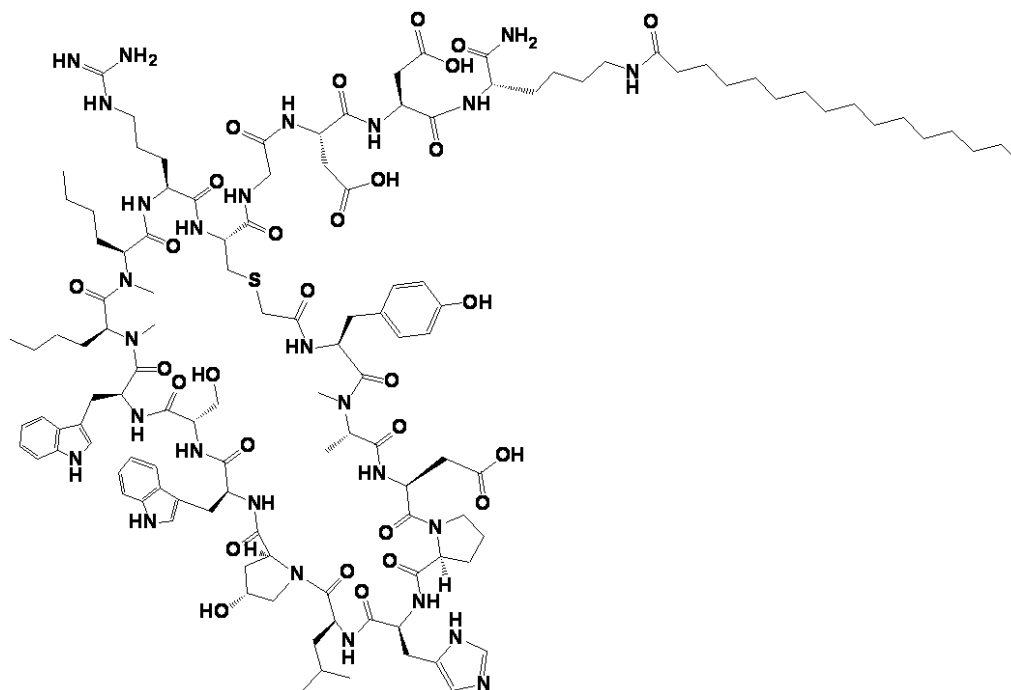
実施例 11029 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 C を、この合成に使用した。FMOC-21-アミノ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサン酸を、“カスタムアミノ酸カップリング方法”にて使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 16.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 6.01 分；ESI-MS(+) m/z 1306.8 (M+2H).

30

【0400】

実施例 11030 の製造

【化 9 6】



10

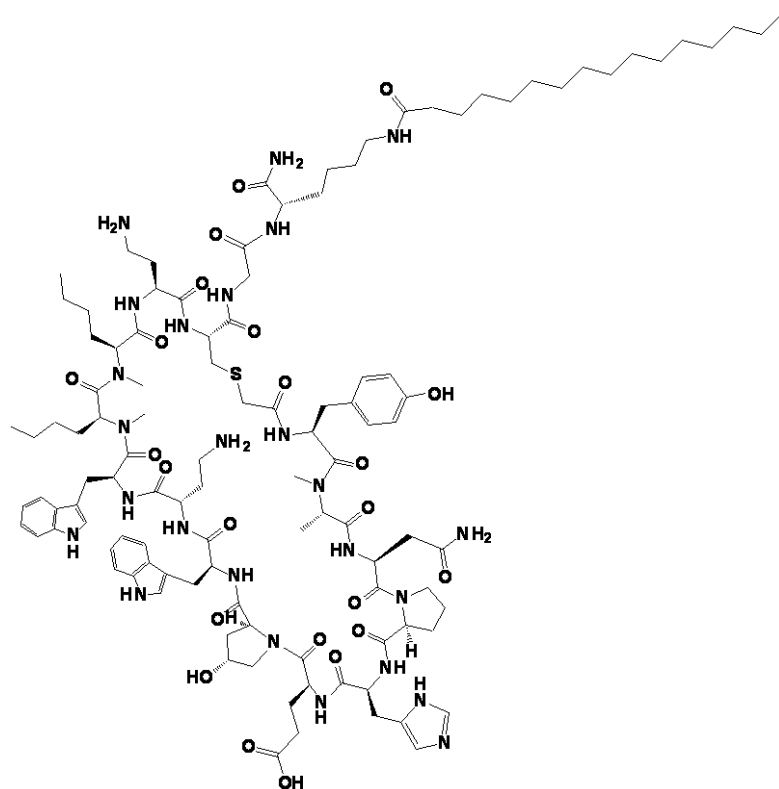
実施例 11030 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 7.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.40 分；ESI-MS(+) m/z 1153.4 (M+2H).

30

【0401】

実施例 11031 の製造

【化 9 7】



10

20

実施例 11031 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 30～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 13.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。

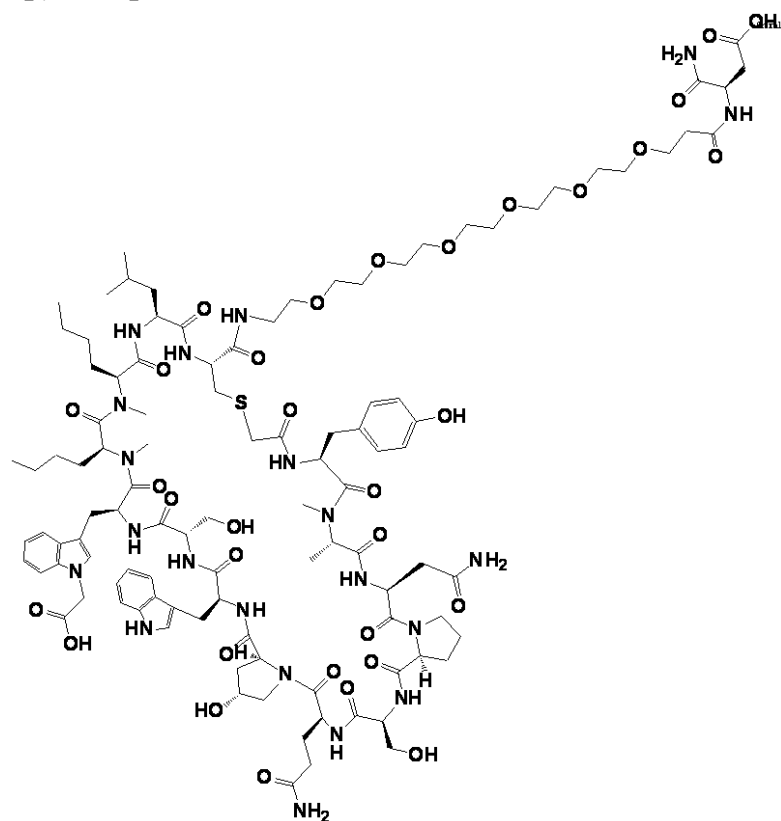
30

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.88 分；ESI-MS(+) m/z 1125.1 (M + 2H).

【0402】

実施例 11032 の製造

【化 9 8】



10

20

実施例 11032 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。Rink 樹脂を、この合成に使用した。FMOC-21-アミノ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサン酸を、“カスタムアミノ酸カップリング方法”にて使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 14.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

30

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 2.99 分；ESI-MS(+) m/z 1442.3 (M + 2H).

【0403】

40

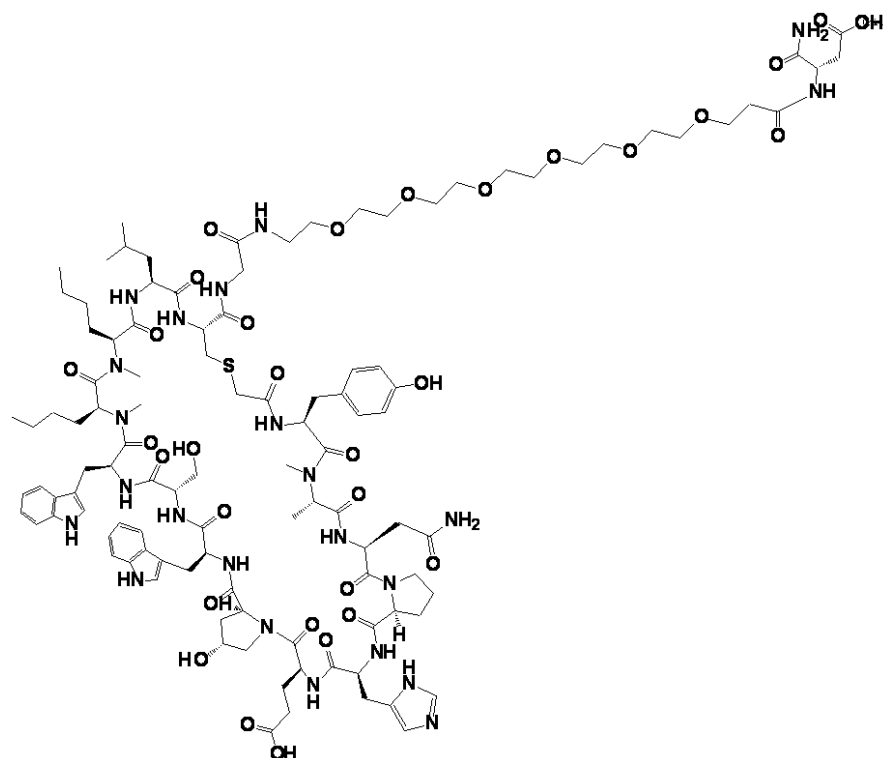
実施例 11033 の製造

[illegible]

【 0 4 0 4 】

実施例 1 1 0 3 4 の製造

【化 1 0 0】



10

20

実施例 1 1 0 3 4 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。Rink 樹脂を、この合成に使用した。FMOC-21-アミノ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサン酸を、“カスタムアミノ酸カップリング方法”にて使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 20.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.63 分；ESI-MS(+) m/z 1168.0 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1167.0616 (M+2H)．実測値：1167.0624 (M+2H)．

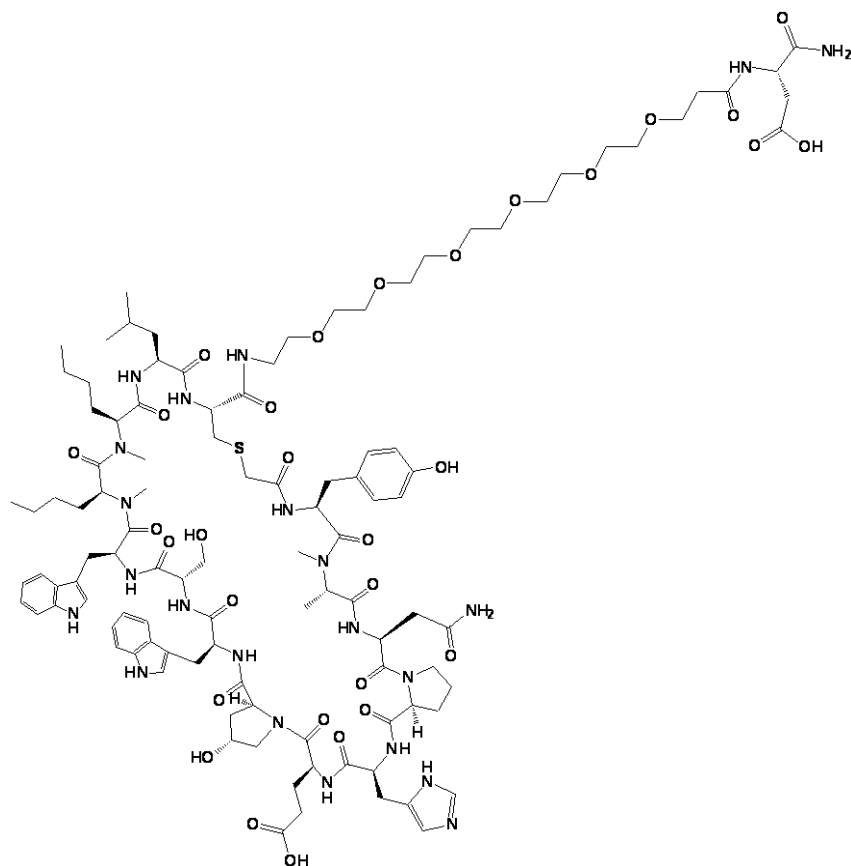
30

【0 4 0 5】

実施例 1 1 0 3 5 の製造

40

【化 1 0 1】



10

20

実施例 1 1 0 3 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。Rink 樹脂を、この合成に使用した。FMOC-21-アミノ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサン酸を、“カスタムアミノ酸カップリング方法”にて使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 33.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

30

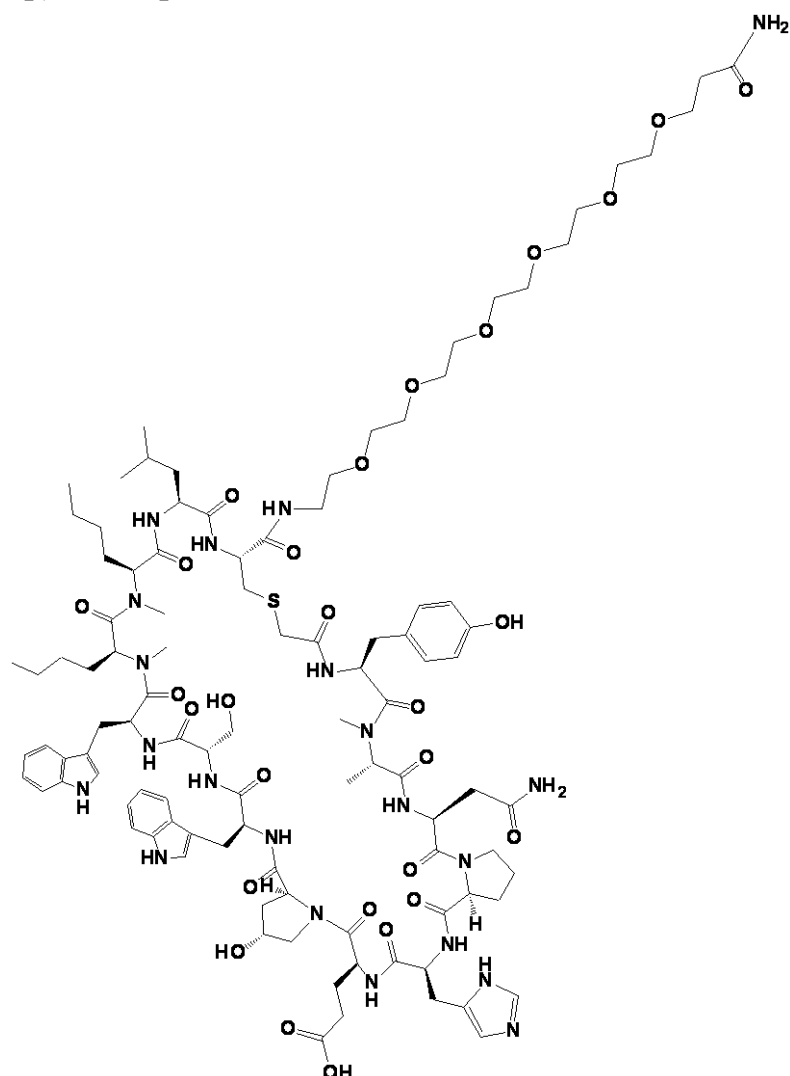
分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.63 分；ESI-MS(+) m/z 1138.4 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1138.5517 (M + 2H)．実測値：1138.5508 (M + 2H)．

40

【0406】

実施例 1 1 0 3 6 の製造

【化 1 0 2】



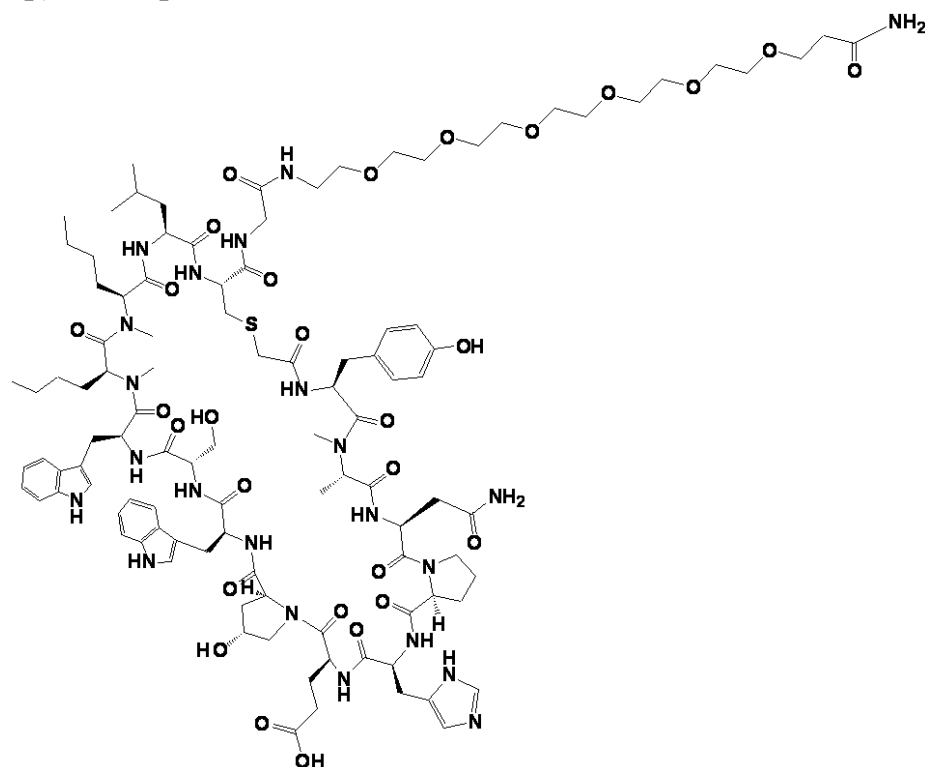
実施例 1 1 0 3 6 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。Rink 樹脂を、この合成に使用した。Fmoc-21-アミノ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサン酸を、“カスタムアミノ酸カップリング方法”にて使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 12.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.88 分；ESI-MS(+) m/z 1081.9 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1081.0374 (M + 2H)、実測値：1081.0358 (M + 2H)。

【0 4 0 7】

実施例 1 1 0 3 7 の製造

【化 1 0 3】



10

20

実施例 1 1 0 3 7 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。Rink 樹脂を、この合成に使用した。Fmoc-21-アミノ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサン酸を、“カスタムアミノ酸カップリング方法”にて使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 11.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.91 分；ESI-MS(+) m/z 1109.6 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1109.5481 (M+2H)．実測値：1109.5472 (M+2H)．

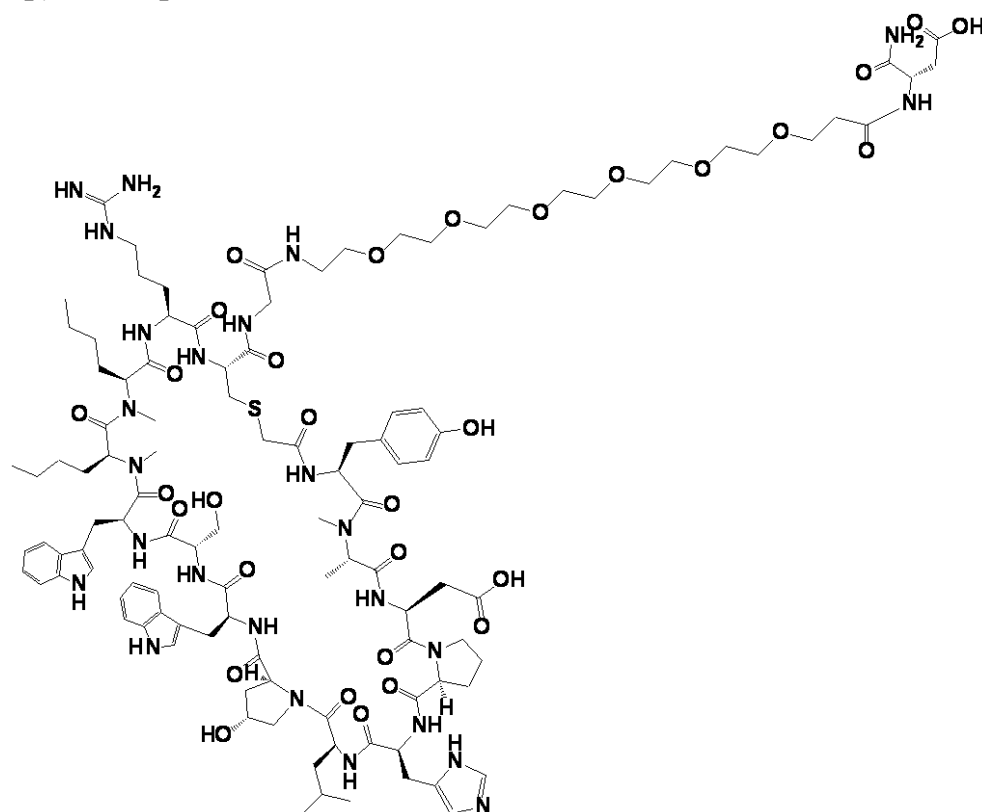
30

【0408】

実施例 1 1 0 3 8 の製造

40

【化 1 0 4】



10

20

実施例 1 1 0 3 8 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。Rink 樹脂を、この合成に使用した。Fmoc-21-アミノ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサン酸を、“カスタムアミノ酸カップリング方法”にて使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 18.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

30

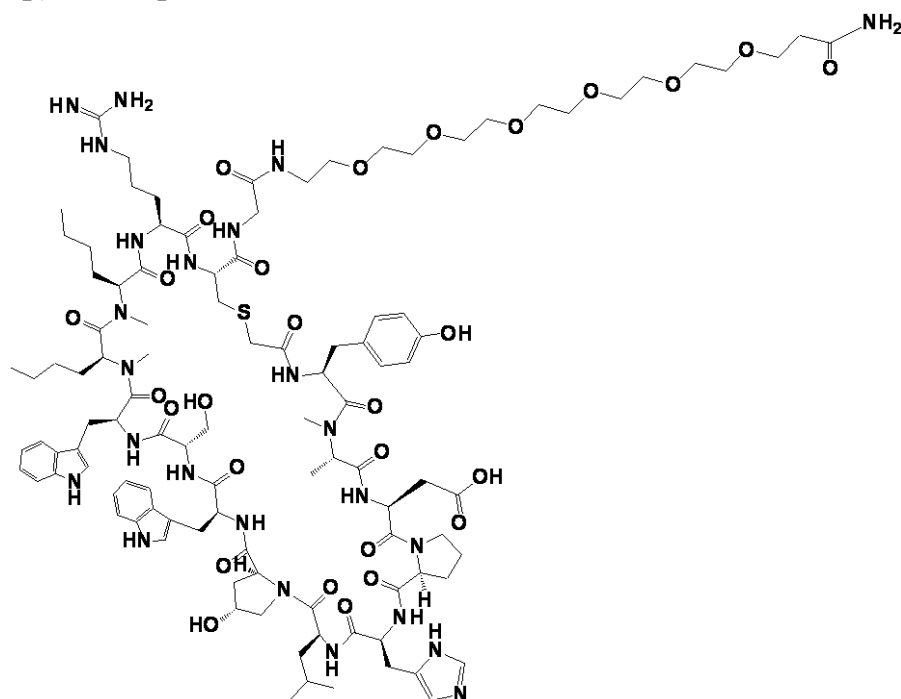
分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.55 分；ESI-MS(+) m/z 1182.1 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1181.0828 (M + 2H)、実測値：1181.0816 (M + 2H)。

【0 4 0 9】

実施例 1 1 0 3 9 の製造

40

【化 1 0 5】



10

実施例 1 1 0 3 9 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。Rink 樹脂を、この合成に使用した。Fmoc-21-アミノ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサン酸を、“カスタムアミノ酸カップリング方法”にて使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 13.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

20

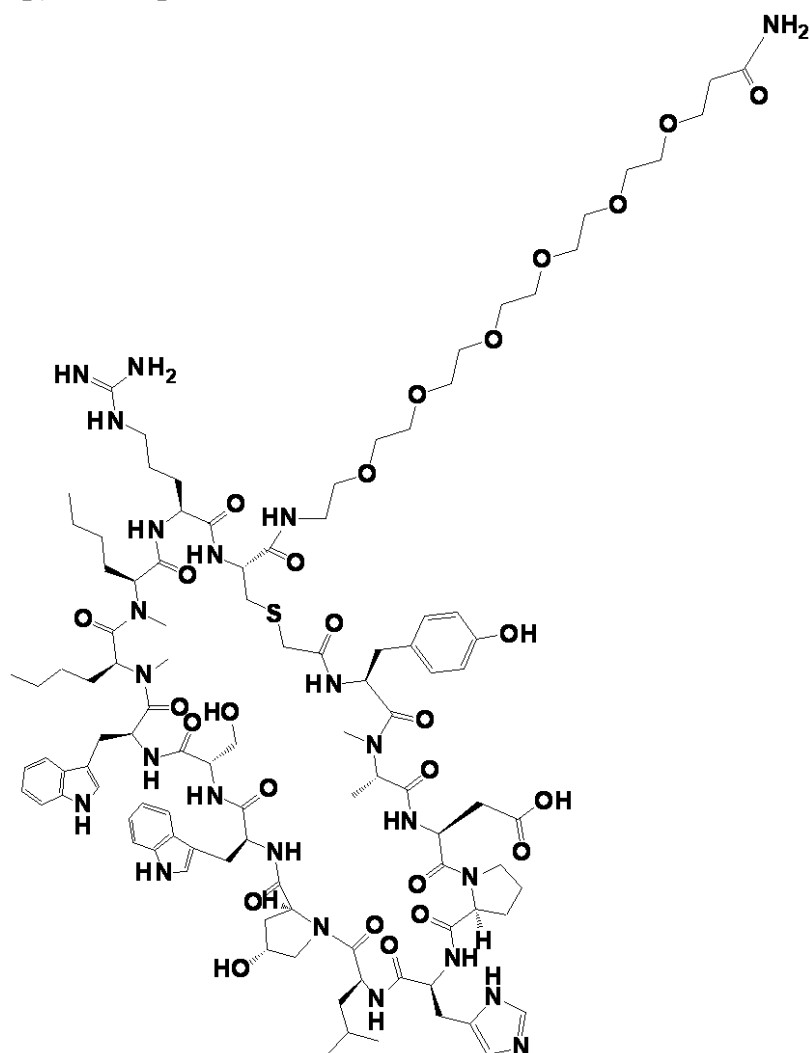
分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.69 分；ESI-MS(+) m/z 1123.6 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1123.5677 (M + 2H)．実測値：1123.5694 (M + 2H)．

30

【0 4 1 0】

実施例 1 1 0 4 0 の製造

【化 1 0 6】



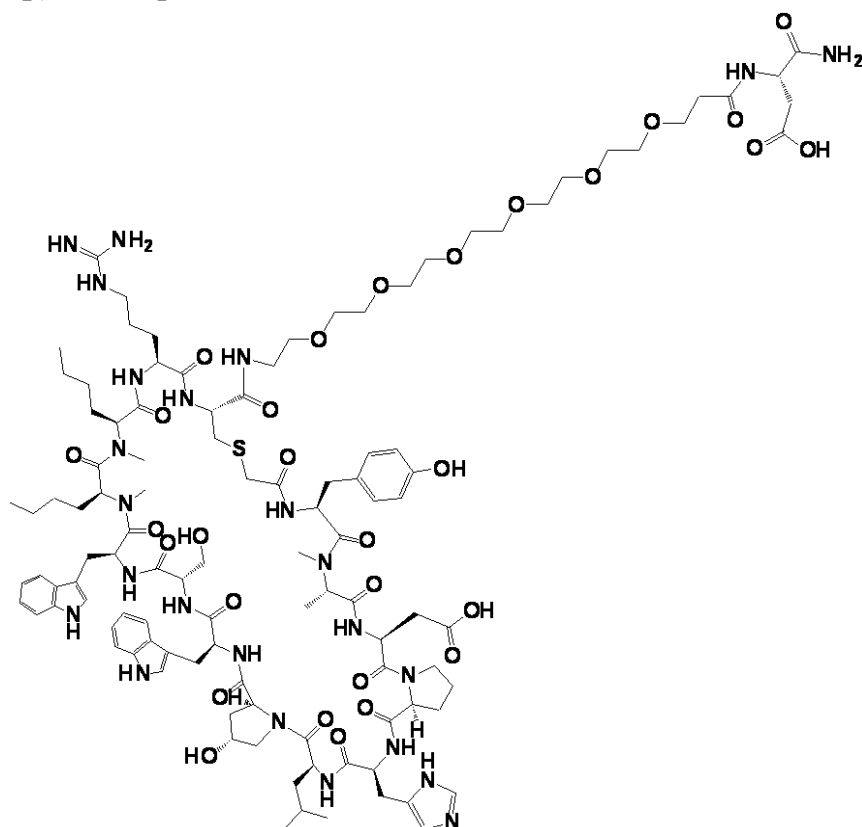
実施例 11040 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。Rink 樹脂を、この合成に使用した。FMOC-21-アミノ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサン酸を、“カスタムアミノ酸カップリング方法”にて使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 19.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.69 分；ESI-MS(+) m/z 1096.0 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1095.0586 (M + 2H)、実測値：1095.0567 (M + 2H)。

【0411】

実施例 11041 の製造

10



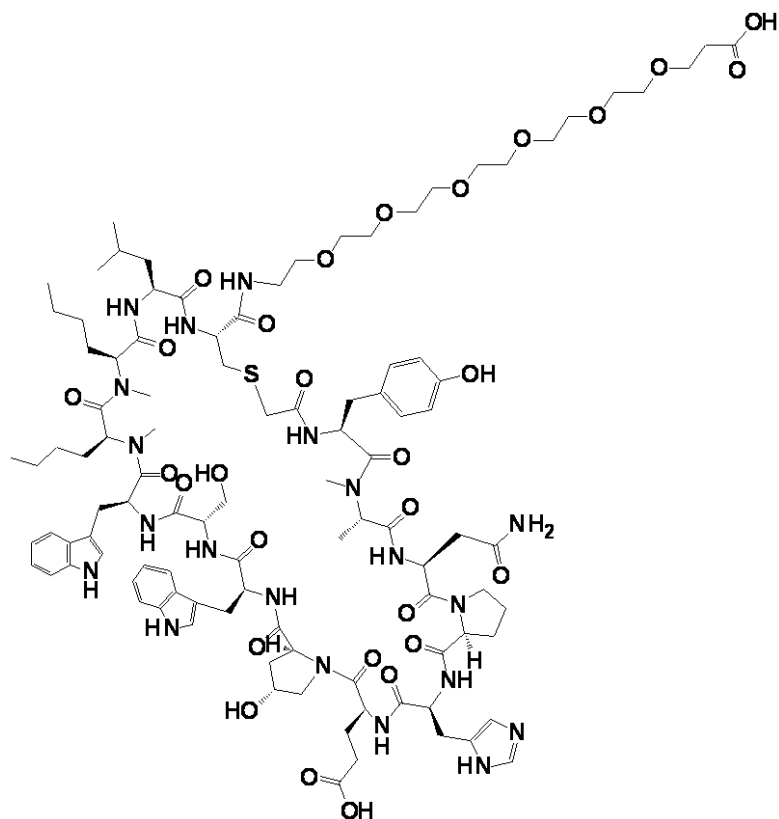
20

30

40

実施例 1 1 0 4 2 の製造

【化 1 0 8】



10

20

実施例 1 1 0 4 2 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 A を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 21.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

30

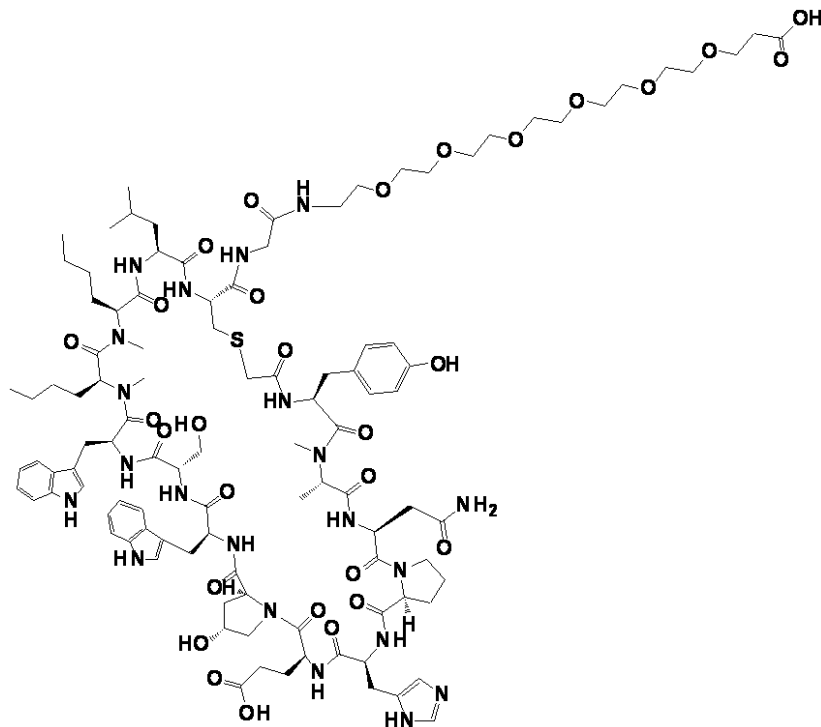
分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.66 分；ESI-MS(+) m/z 1081.5 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1081.5294 (M + 2H)．実測値：1081.5288 (M + 2H)．

【0 4 1 3】

実施例 1 1 0 4 3 の製造

40

【化 1 0 9】



10

20

実施例 1 1 0 4 3 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 A を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 20.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97% であった。

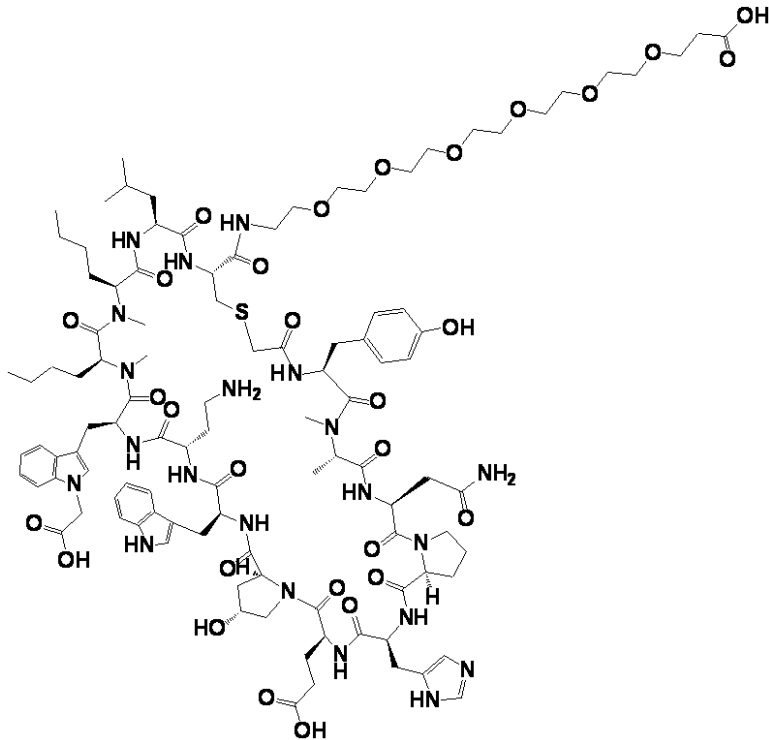
30

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.66 分；ESI-MS(+) m/z 1110.8 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1110.0401 (M + 2H)、実測値：1110.0392 (M + 2H)。

【0 4 1 4】

実施例 1 1 0 4 4 の製造

【化 1 1 0】



10

20

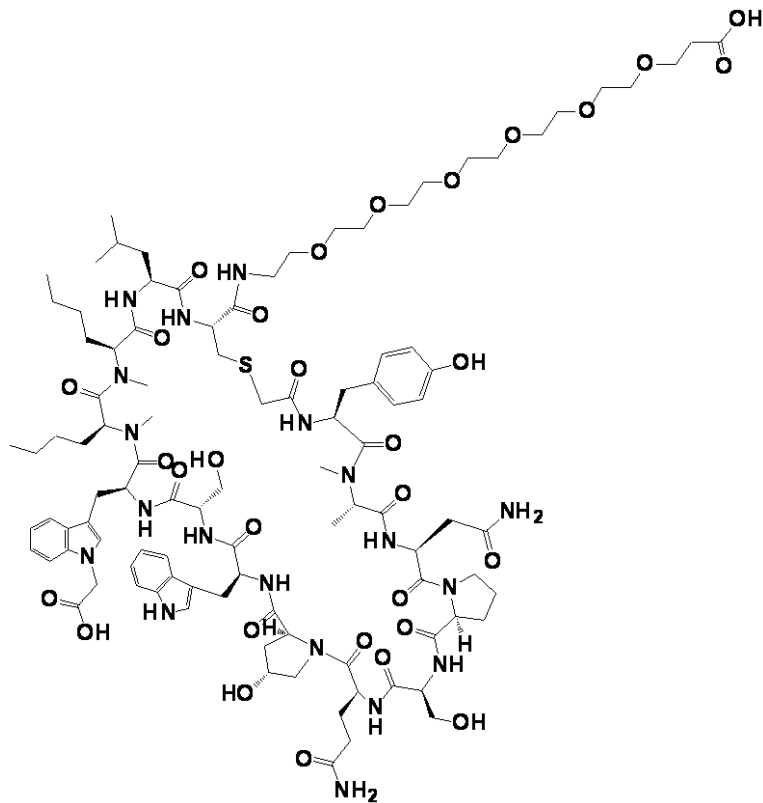
実施例 1 1 0 4 4 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 A を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 10.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.66 分；ESI-MS(+) m/z 1117.1 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1117.0479 (M+2H)．実測値：1117.0452 (M+2H)．

30

【0 4 1 5】

実施例 1 1 0 4 5 の製造

【化 1 1 1】



10

20

実施例 11045 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 A を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 16.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

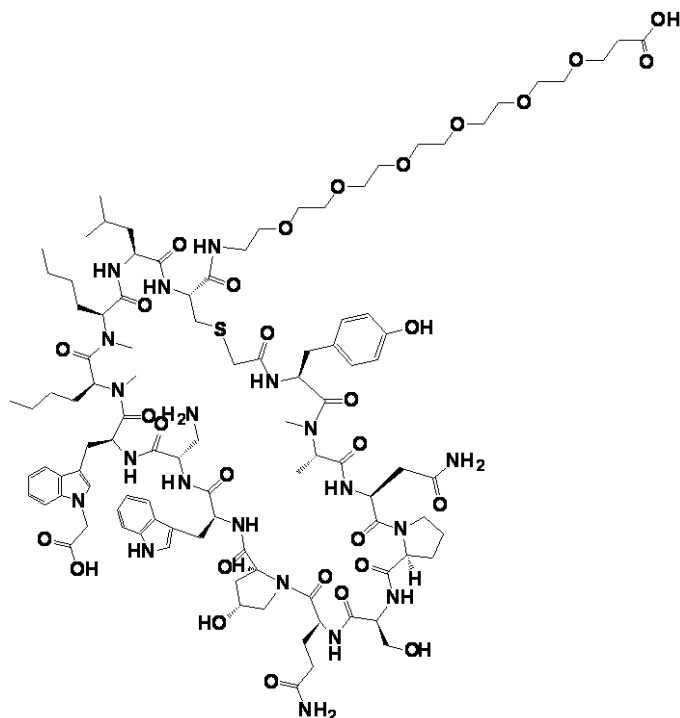
30

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.66 分；ESI-MS(+) m/z 1085.1 ($M + 2H$) .

【0416】

実施例 11046 の製造

【化 1 1 2】



10

20

実施例 1 1 0 4 6 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 A を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 21.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

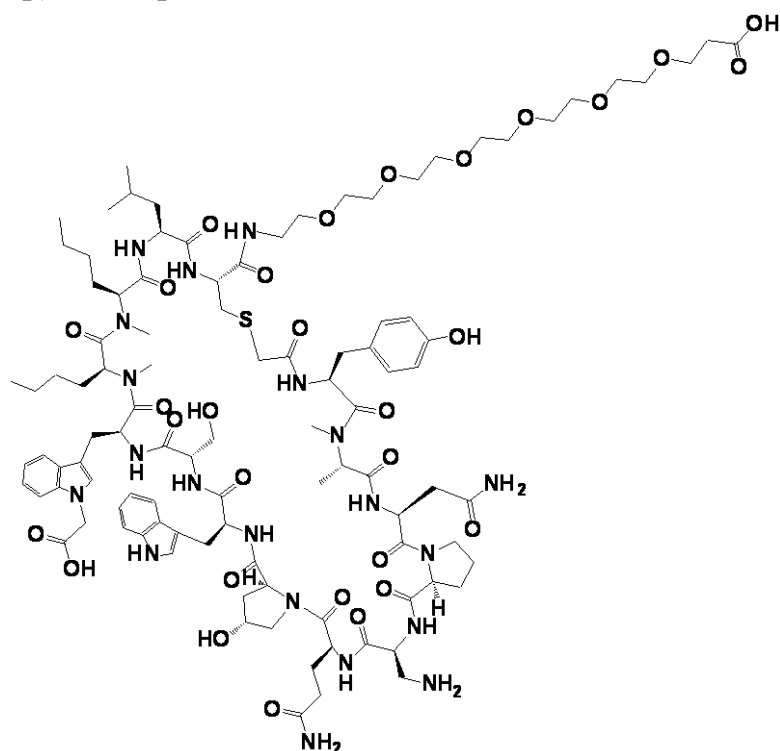
30

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.48 分；ESI-MS(+) m/z 1084.5 (M + 2H)。

【0 4 1 7】

実施例 1 1 0 4 7 の製造

【化 1 1 3】



10

20

実施例 1 1 0 4 7 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 A を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 20.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

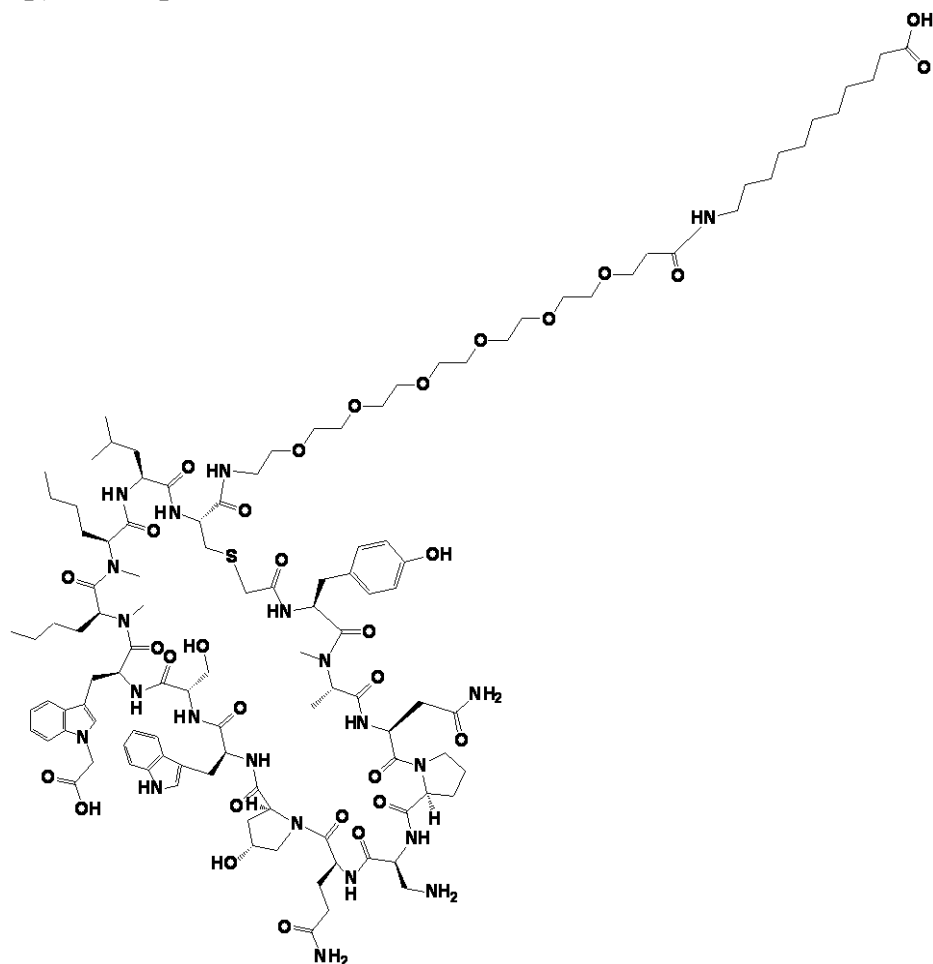
30

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.44 分；ESI-MS(+) m/z 1084.4 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1084.5346 (M + 2H)．実測値：1084.5362 (M + 2H)．

【0 4 1 8】

実施例 1 1 0 6 0 の製造

【化 1 1 4】



10

20

実施例 11060 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂を、この合成に使用した。FMOC-21-アミノ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサン酸を、“カスタムアミノ酸カップリング方法”にて用いた。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 22.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。

30

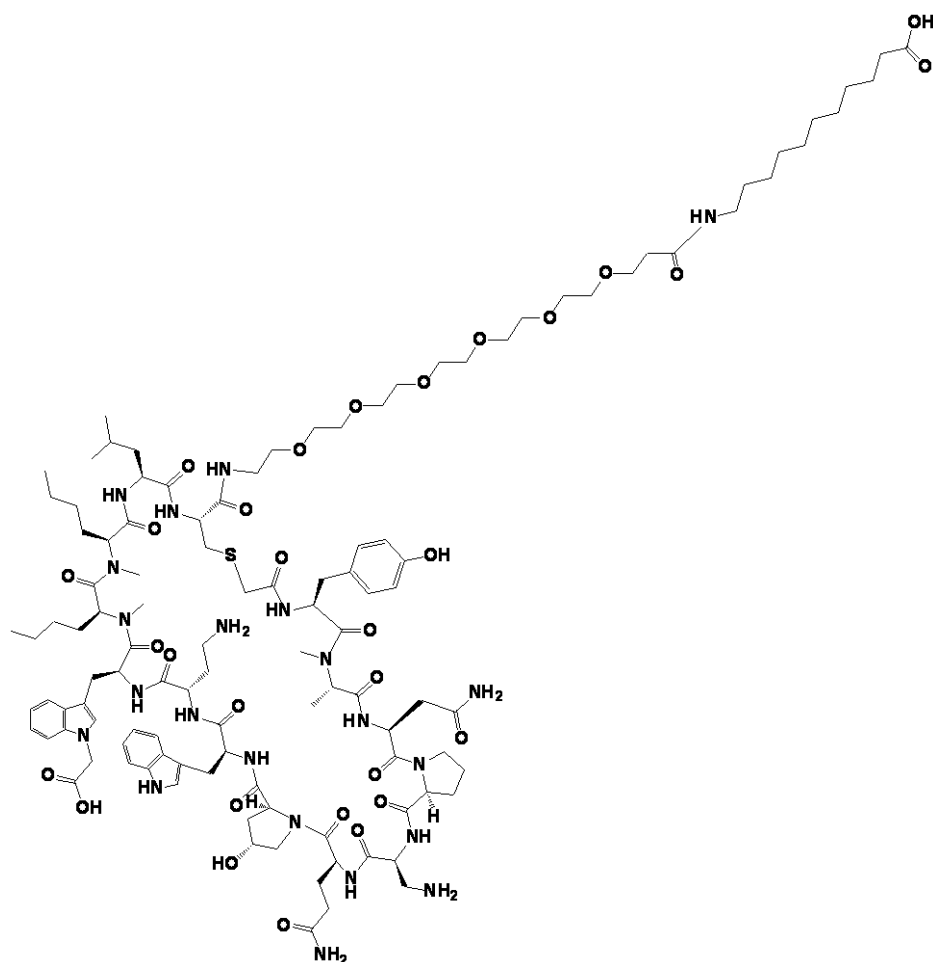
40

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.83 分；ESI-MS(+) m/z 1177.0 (M + 2H)。

【0419】

実施例 11061 の製造

【化 1 1 5】



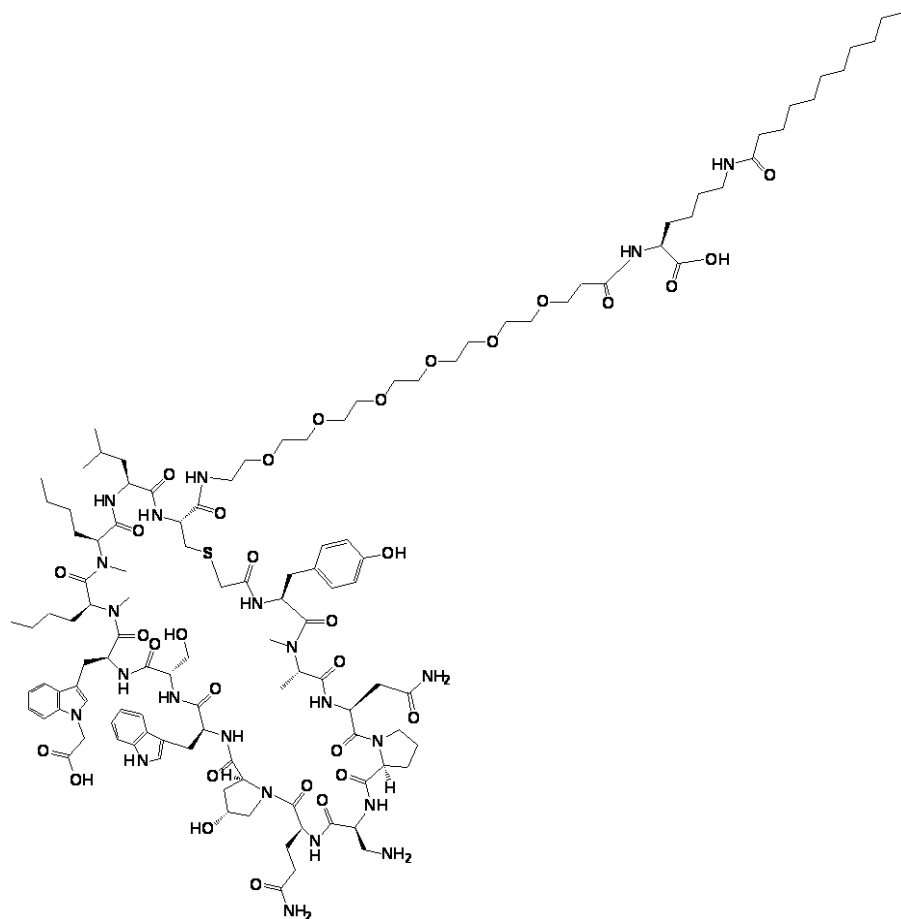
実施例 11061 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”である。修飾クロロトリチル樹脂を、この合成に使用した。FMOC-21-アミノ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサン酸を、“カスタムアミノ酸カップリング方法”にて使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 28.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.97 分；ESI-MS(+) m/z 1182.5 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1182.6316 (M + 2H)．実測値：1182.6275 (M + 2H)．

【0420】

実施例 11062 の製造

【化 1 1 6】



10

20

実施例 1 1 0 6 2 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 B を、この合成に使用した。FMOC-21-アミノ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサン酸を、“カスタムアミノ酸カップリング方法”にて使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5 ~ 100 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.36 分；ESI-M S (+) m/z 1232.5 (M + 2H).

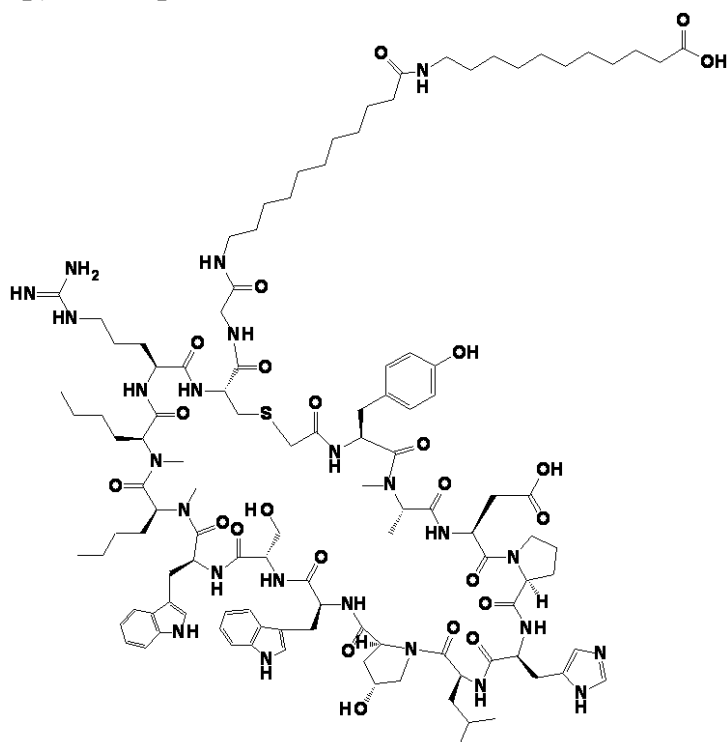
30

40

【0 4 2 1】

実施例 1 1 0 6 3 の製造

【化 1 1 7】



10

20

実施例 1 1 0 6 3 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 27.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

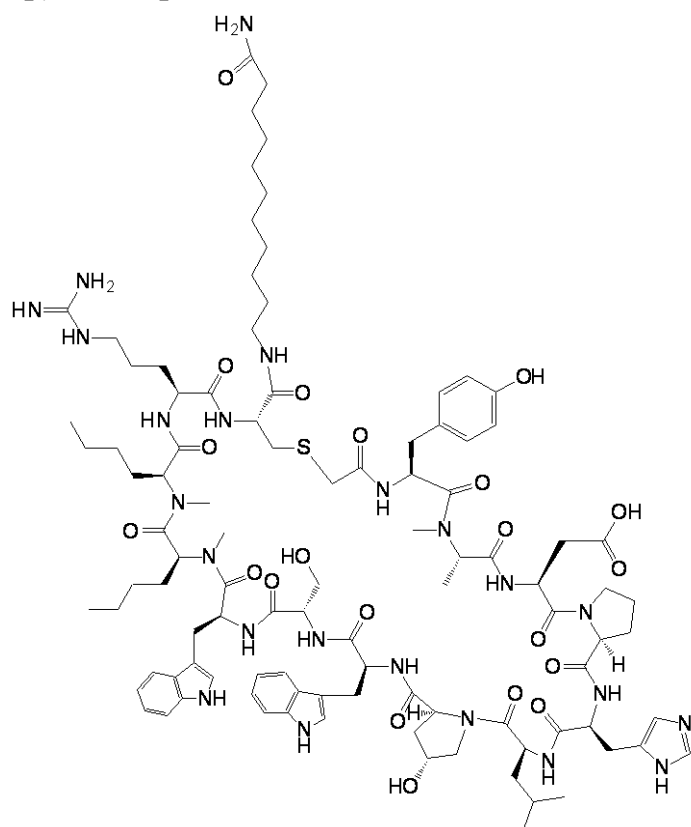
30

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.11 分；ESI-MS(+) m/z 1139.7 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1139.6265 (M + 2H)．実測値：1139.6252 (M + 2H)．

【0 4 2 2】

実施例 1 1 0 6 4 の製造

【化 1 1 8】

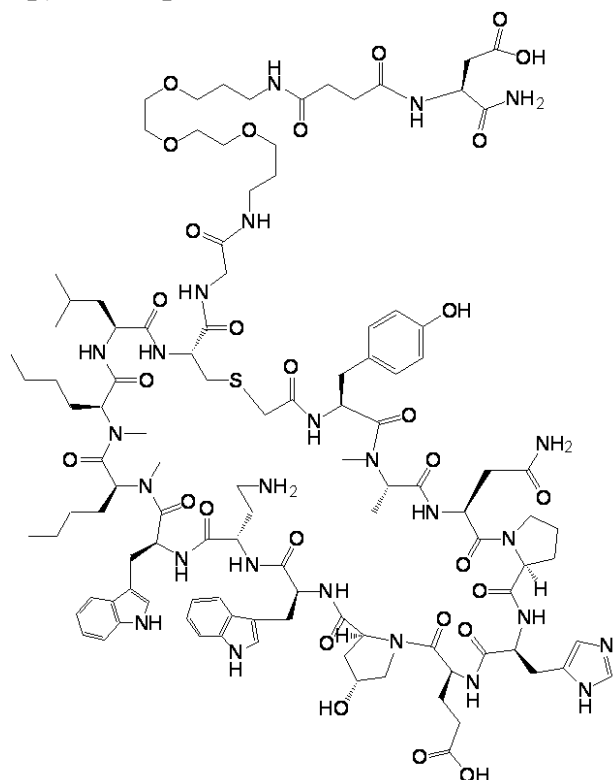


実施例 1 1 0 6 4 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 26 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.7% であった；分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.90 分；ESI-MS(+) m/z 1019.9 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1019.0426 (M+2H)。実測値：1019.0407 (M+2H)。

【0 4 2 3】

実施例 1 1 0 6 5 の製造

【化 1 1 9】



10

20

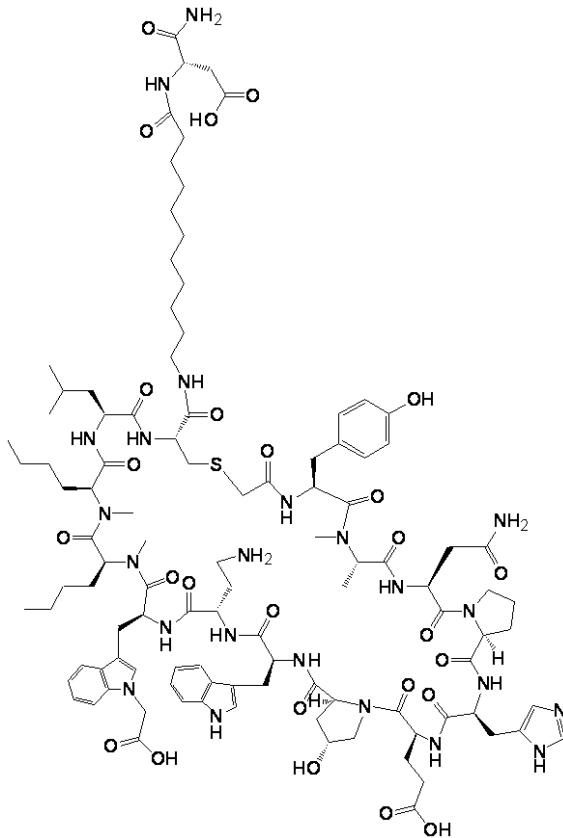
実施例 1 1 0 6 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 37 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97.3% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.706 分；ESI-MS(+) m/z 1158.0 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1157.0723 (M+2H)．実測値：1157.0697 (M+2H)．

30

【0 4 2 4】

実施例 1 1 0 6 6 の製造

【化 1 2 0】

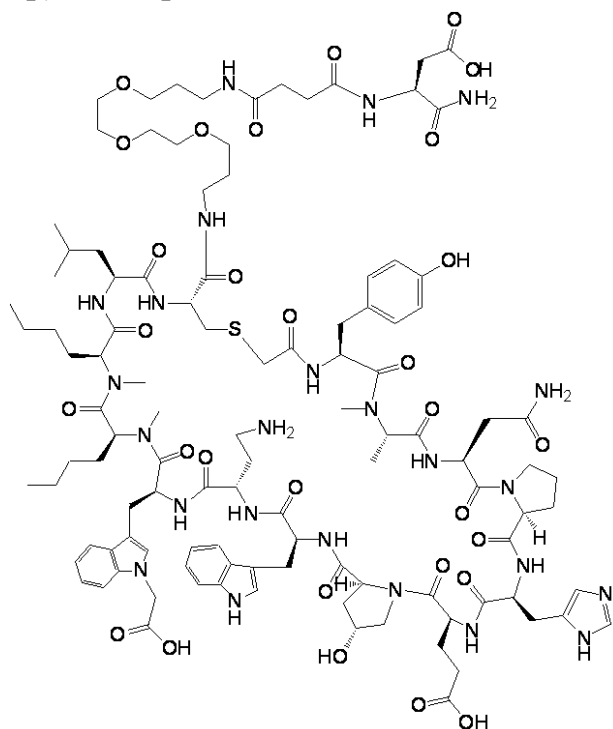


実施例 1 1 0 6 6 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 48 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.5% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.578 分；ESI-MS(+) m/z 1098.7 (M+2H)；ESI-HRMS(+). m/z：計算値：1098.0533 (M+2H). 実測値：1098.0513 (M+2H).

【0 4 2 5】

実施例 1 1 0 6 7 の製造

【化 1 2 1】



10

20

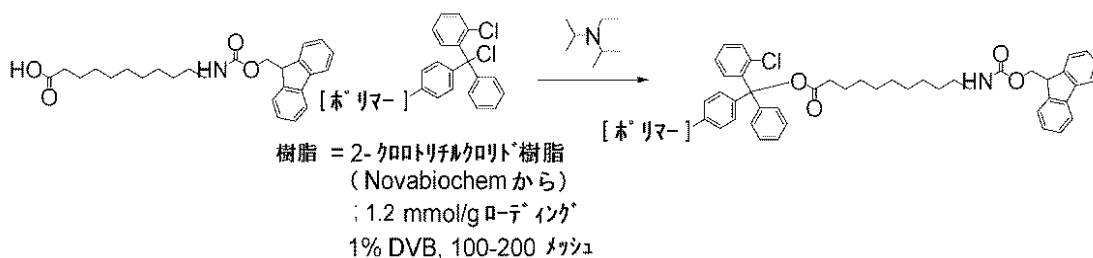
実施例 1 1 0 6 7 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 36.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.225 分；ESI-MS(+) m/z 1158.6 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1157.5643 (M+2H)、実測値：1157.5622 (M+2H)。

30

【0 4 2 6】

修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 C の製造

【化 1 2 2】



40

40 mL バイアルに、2-クロロトリチルクロリド樹脂(1.2 mmol/g ローディング)(6.37 g, 7.65 mmol)を入れた。樹脂を、10 分間、15 mL ジクロロメタン中で膨潤させた。FMOC-付加 11-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)ウンデカン酸(1.2 g, 2.83 mmol)/5 mL ジクロロメタンの溶液、次いで N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(3.45 mL, 19.83

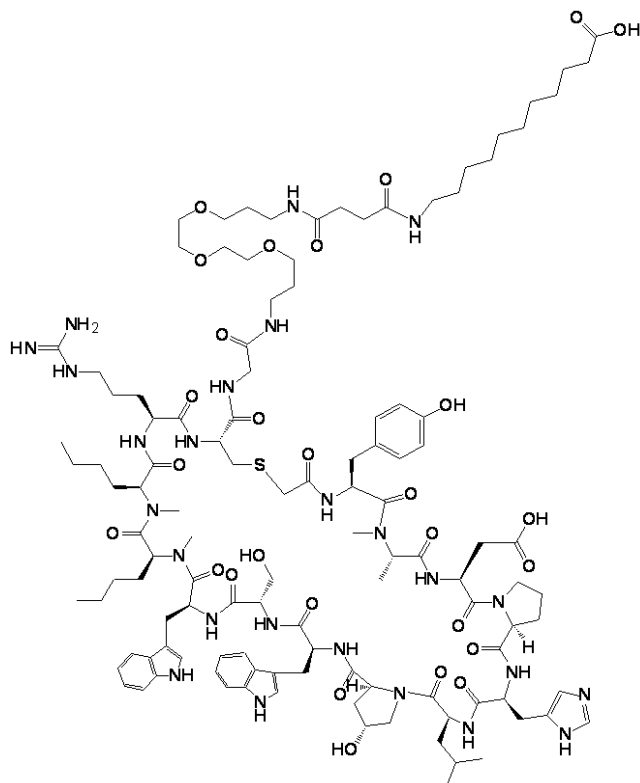
50

mmol)を加えて、混合物を、ミニシューカー上で、室温で終夜攪拌した。20時間後に、混合物をメタノール(3mL)で希釈して、2時間攪拌して、何ら反応していないクロトリチル樹脂をクエンチした。樹脂を、ポリプロピレン反応チューブ中で真空濾過して、100mL DMF、100mL ジクロロメタン、最終的に10mL ジエチルエーテルで洗った。樹脂を、風乾させて、0.44mmol/g ローディングと推定して、そのまま使用した。

【0427】

実施例11068の製造

【化123】

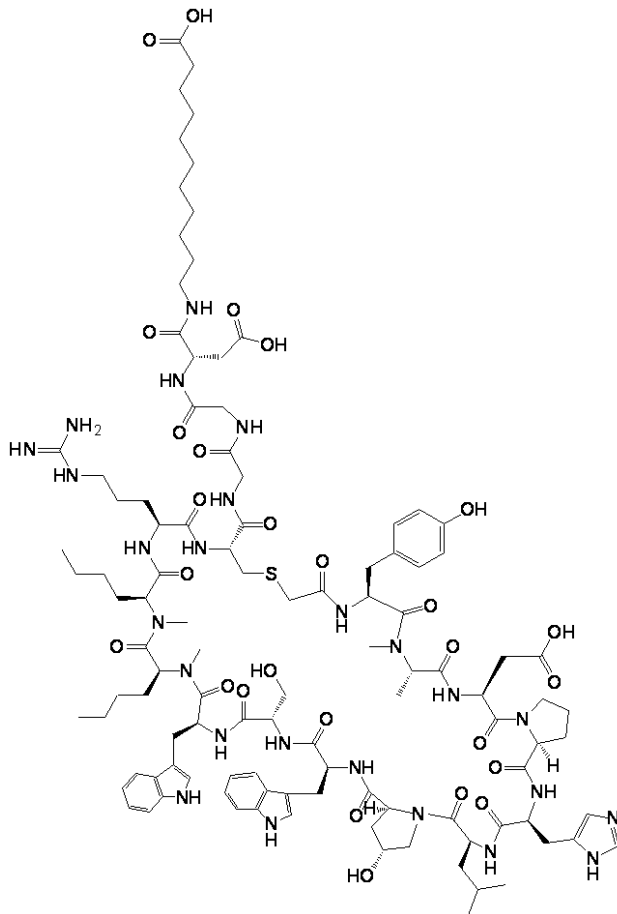


実施例11068を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony方法A：樹脂膨潤方法”、“Symphony方法A：標準カップリング方法”、“Symphony方法A：第二級アミンカップリング方法A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法A”、“包括的脱保護方法A”および“環化方法A”。修飾クロトリチル樹脂Cを、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて5～70% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：30mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は32mgであり、LCMS分析によるその推定純度は99.2%であった。分析LCMS条件A：保持時間=3.781分；ESI-MS(+) m/z 1200.0(M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1199.1374(M+2H)、実測値：1199.1379(M+2H)。

【0428】

実施例11069の製造

【化 1 2 4】

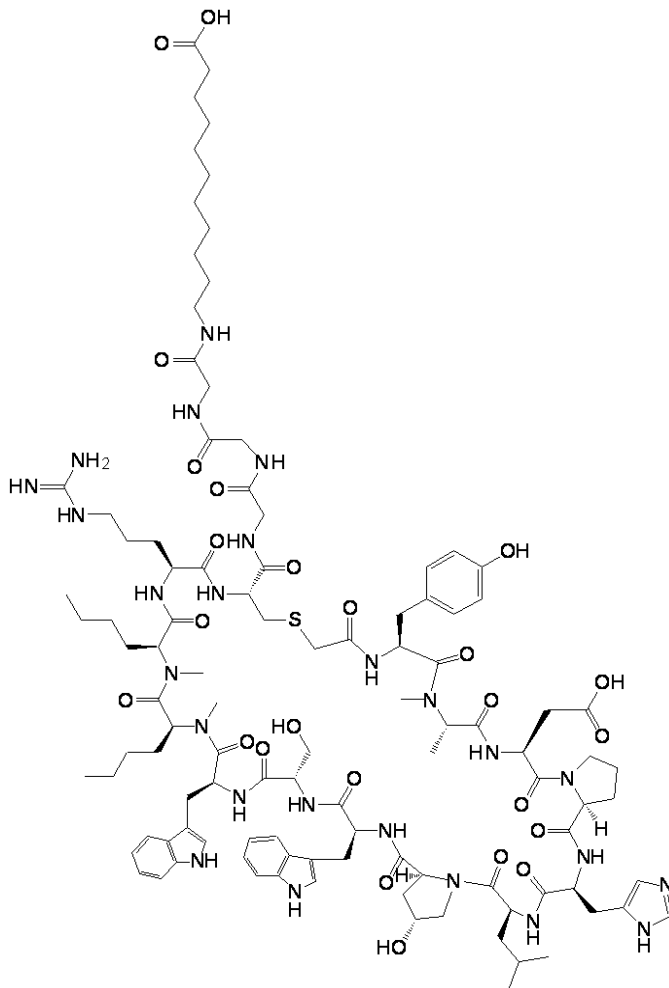


実施例 11069 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 27 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 96.9% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.598 分；ESI-MS(+) m/z 1135.2 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1134.0695 (M+2H)．実測値：1134.0691 (M+2H)。

【0429】

実施例 11070 の製造

【化 1 2 5】

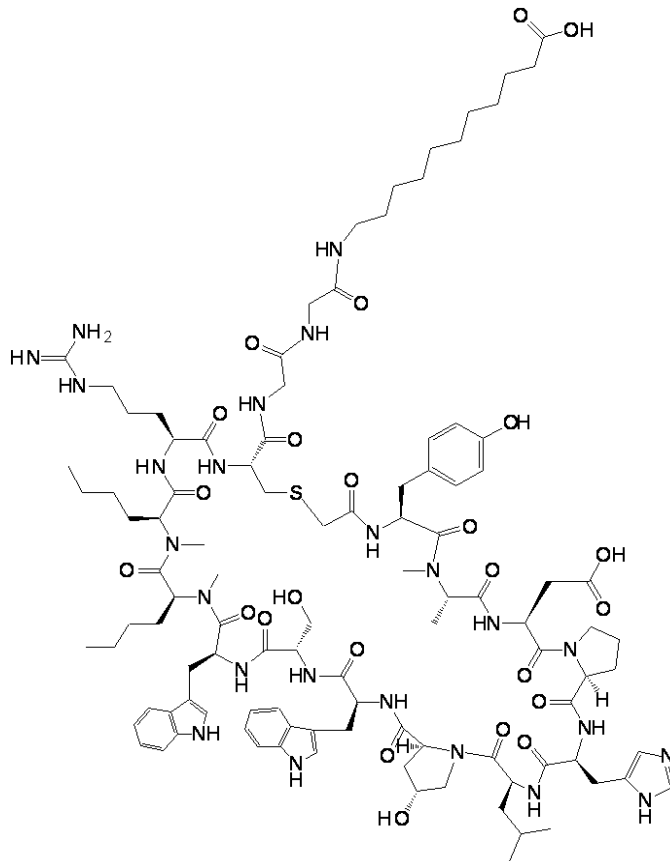


実施例 1 1 0 7 0 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 31 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.4% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.715 分；ESI-MS(+) m/z 1106.0 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1105.0668 (M+2H)．実測値：1105.0663 (M+2H)．

【0 4 3 0】

実施例 1 1 0 7 1 の製造

【化 1 2 6】

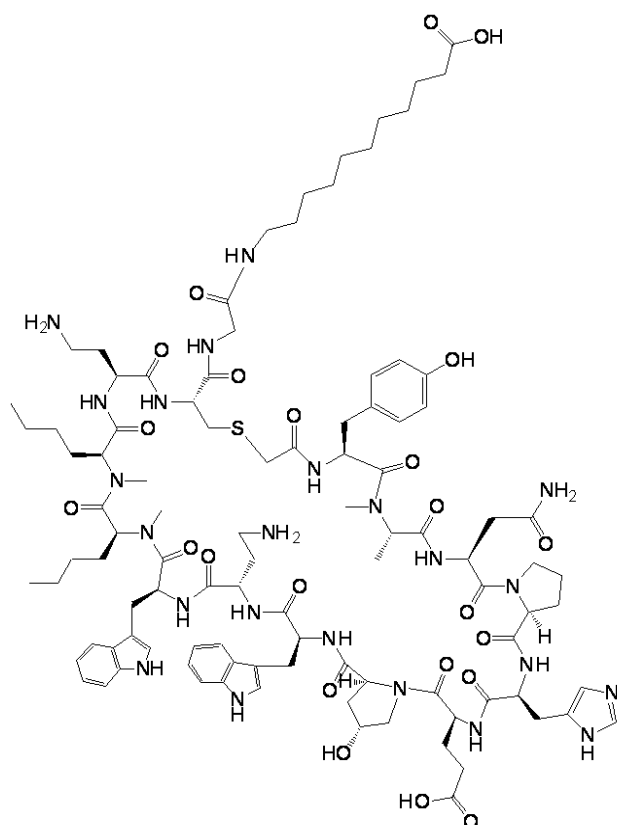


実施例 1 1 0 7 1 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 32 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99.2% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.733 分；ESI-MS(+) m/z 1077.3 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1076.5561 (M+2H)、実測値：1076.5547 (M+2H)。

【0 4 3 1】

実施例 1 1 0 7 2 の製造

【化 1 2 7】

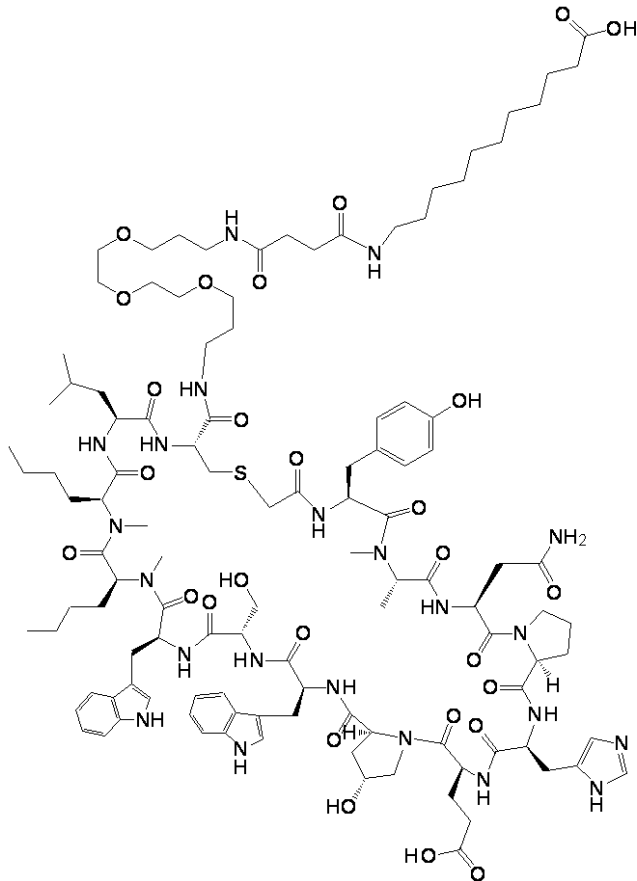


実施例 1 1 0 7 2 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 51 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.6% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.655 分；ESI-MS(+) m/z 1035.0 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1034.0297 (M+2H)、実測値：1034.0269 (M+2H)。

【0 4 3 2】

実施例 1 1 0 7 3 の製造

【化 1 2 8】

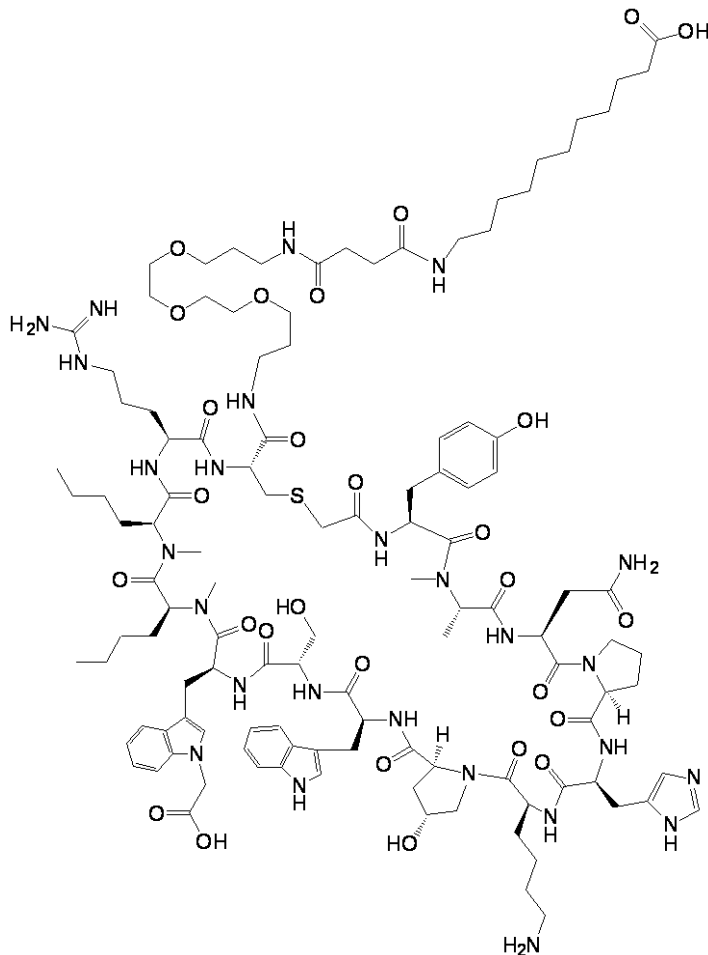


実施例 1 1 0 7 3 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 29 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.7% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.038 分；ESI-MS(+) m/z 1157.6 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1156.6054 (M+2H)、実測値：1156.6029 (M+2H)。

【0 4 3 3】

実施例 1 1 0 7 4 の製造

【化 1 2 9】

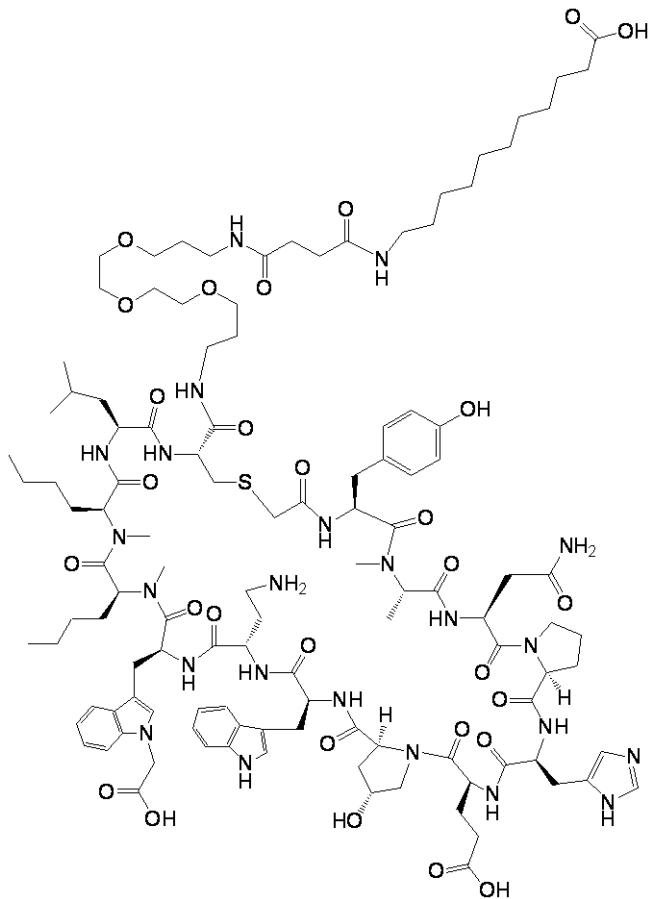


実施例 1 1 0 7 4 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 29 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.7% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.038 分；ESI-MS(+) m/z 1157.6 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1156.6054 (M+2H)、実測値：1156.6029 (M+2H)。

【0 4 3 4】

実施例 1 1 0 7 5 の製造

【化 1 3 0】



10

20

実施例 11075 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 40 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.1% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.878 分；ESI-MS(+) m/z 1193.2 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1192.1240 (M+2H)．実測値：1192.1227 (M+2H)。

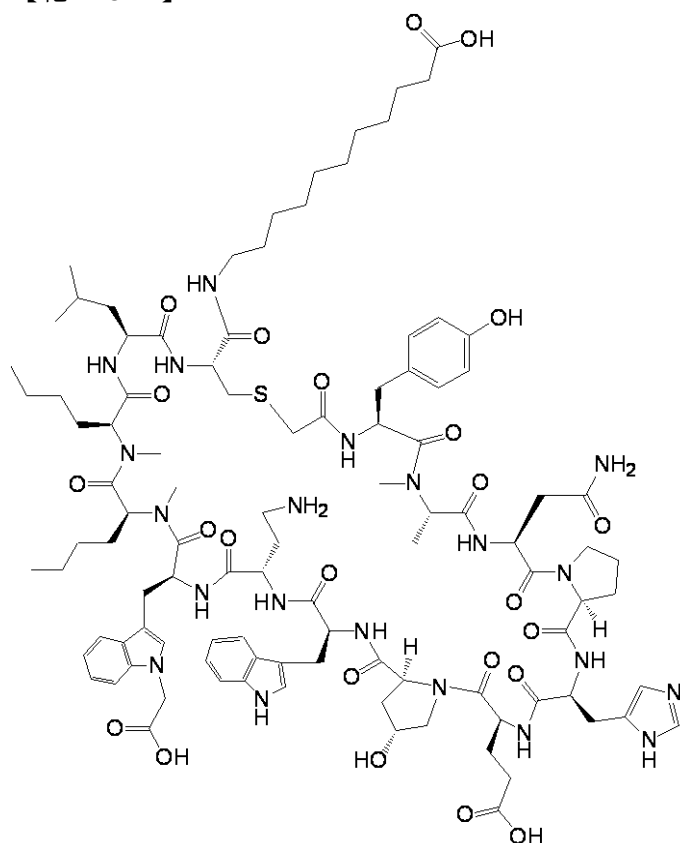
30

40

【0435】

実施例 11076 の製造

【化 1 3 1】



10

20

実施例 11076 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 42 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.088 分；ESI-MS(+) m/z 1042.1 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1041.0319 (M+2H)、実測値：1041.0309 (M+2H)。

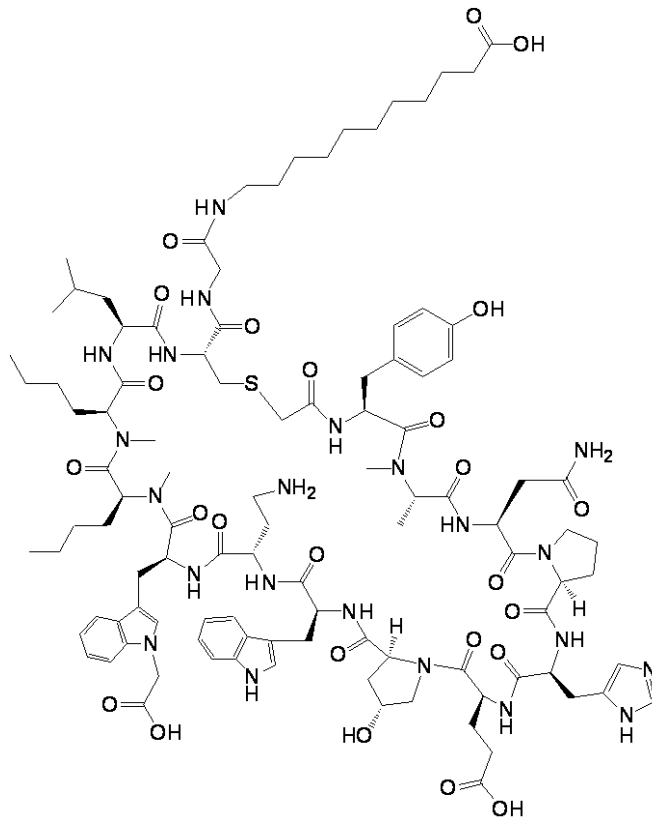
30

【0436】

実施例 11077 の製造

40

【化 1 3 2】



10

20

実施例 11077 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 38 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.050 分；ESI-MS(+) m/z 1070.4 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1069.5426 (M+2H)、実測値：1069.5405 (M+2H)。

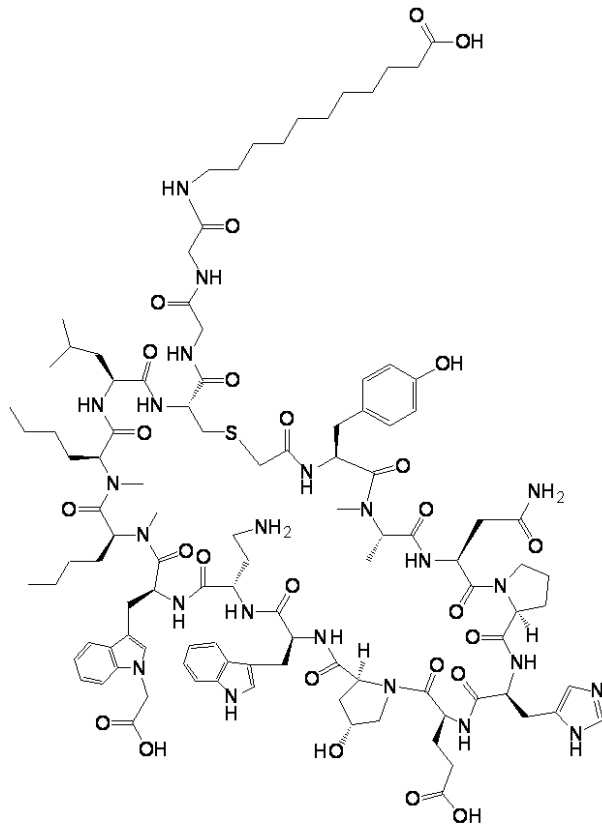
30

【0437】

実施例 11078 の製造

40

【化 1 3 3】



10

20

実施例 1 1 0 7 8 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 40 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.903 分；ESI-MS(+) m/z 1098.7 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1098.0533 (M+2H)、実測値：1098.0508 (M+2H)。

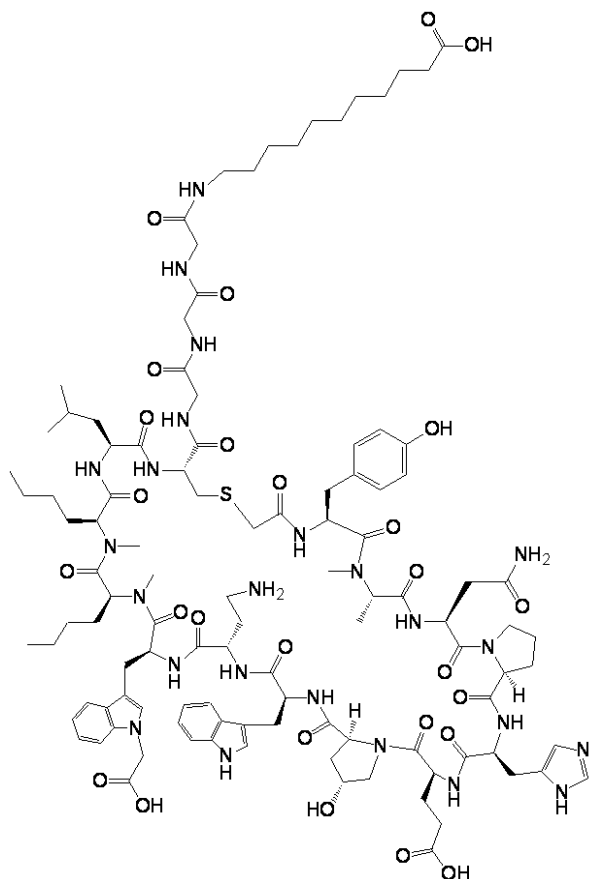
30

【0 4 3 8】

実施例 1 1 0 7 9 の製造

40

【化 1 3 4】

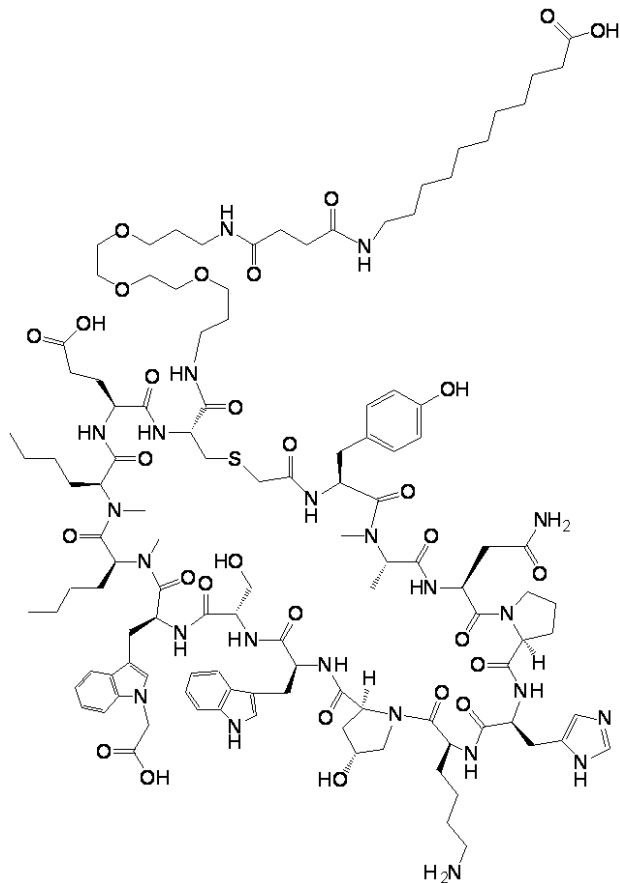


実施例 11079 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 46 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.9% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.533 分；ESI-MS(+) m/z 1127.7 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1126.5641 (M+2H)、実測値：1126.5608 (M+2H)。

【0439】

実施例 11080 の製造

【化 1 3 5】

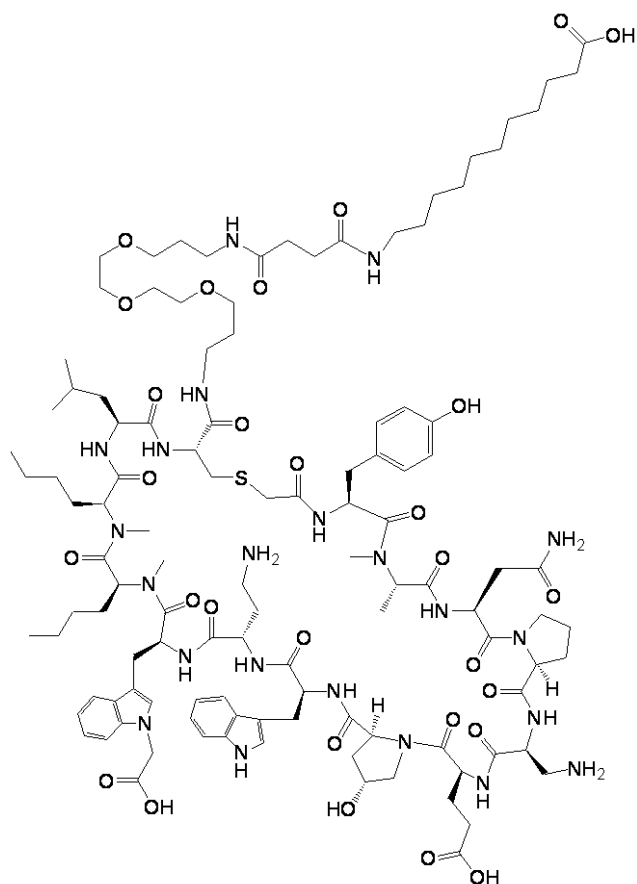


実施例 11080 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 27 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99.0% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.235 分；ESI-MS(+) m/z 1194.8 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1193.1136 (M+2H)、実測値：1193.1127 (M+2H)。

【0440】

実施例 11081 の製造

【化 1 3 6】



10

20

実施例 11081 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 38 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.5% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.743 分；ESI-MS(+) m/z 1167.8 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1166.6185 (M+2H)．実測値：1166.6167 (M+2H)．

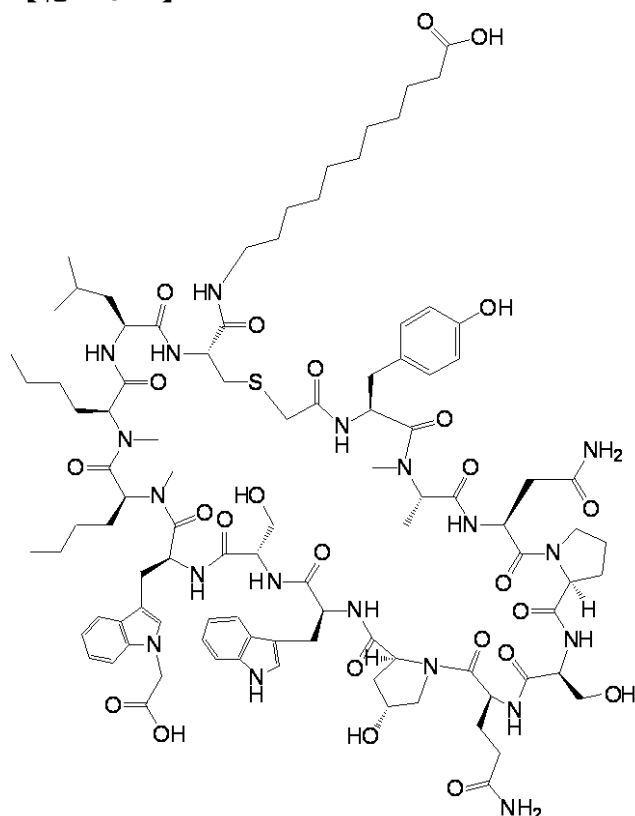
30

40

【0441】

実施例 11082 の製造

【化 1 3 7】



10

20

実施例 11082 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 28 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99.3% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.688 分；ESI-MS(+) m/z 1010.1 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1009.0106 (M+2H)．実測値：1009.0103 (M+2H)．

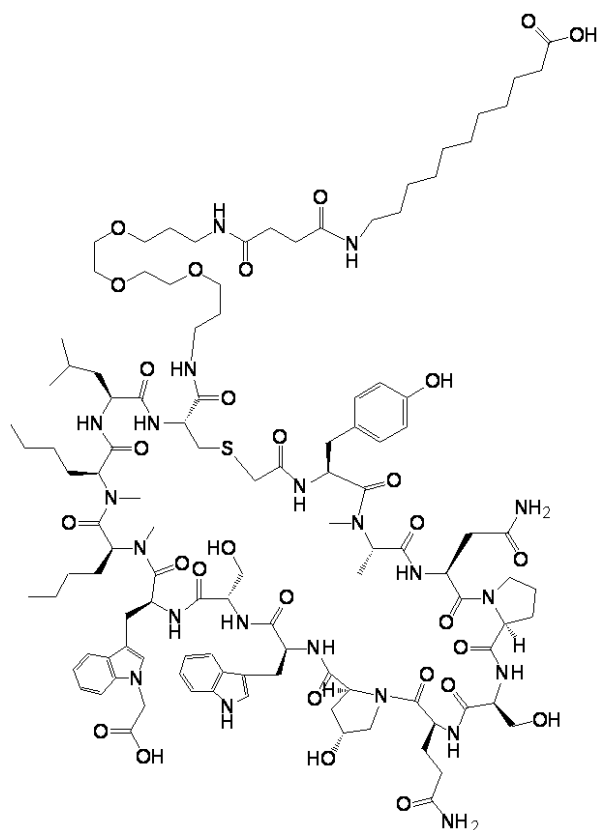
30

【0442】

実施例 11083 の製造

40

【化 1 3 8】

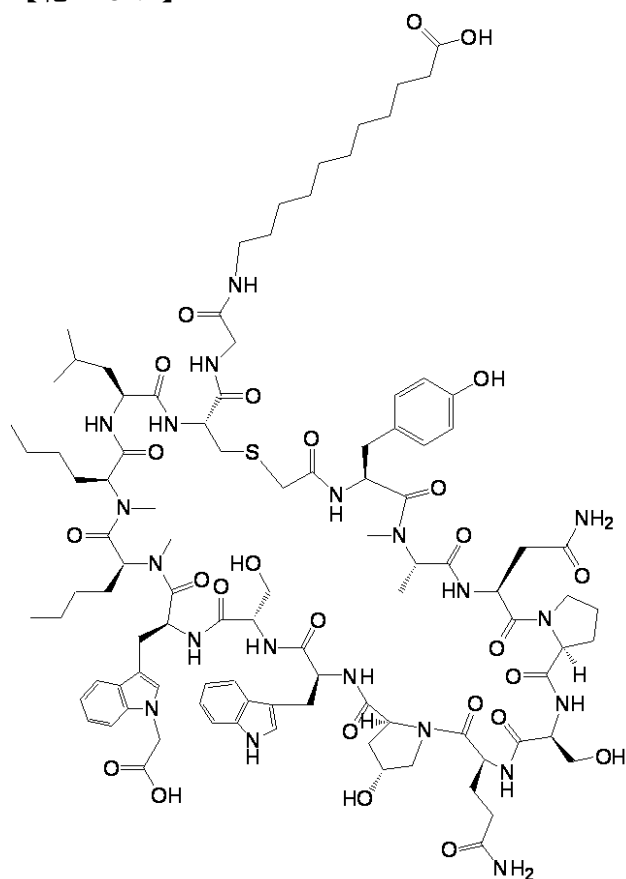


実施例 11083 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 31 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.8% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.576 分；ESI-MS(+) m/z 1161.2 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1160.1027 (M+2H)、実測値：1160.1039 (M+2H)。

【0443】

実施例 11084 の製造

【化 1 3 9】



10

20

実施例 11084 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 27 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.2% であった。

30

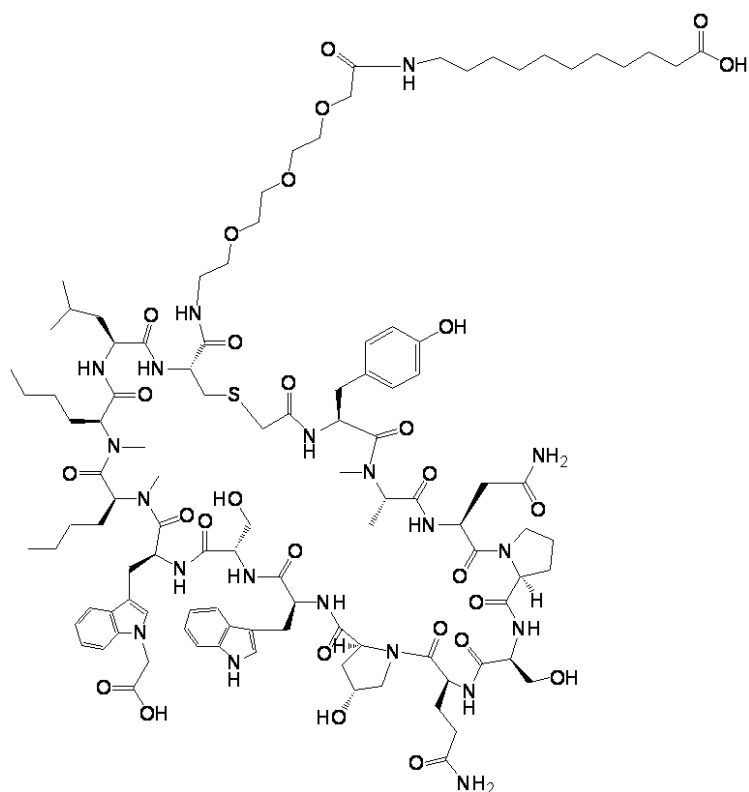
分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.625 分；ESI-MS(+) m/z 1038.3 ($M+2H$)；ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：1037.5213 ($M+2H$)、実測値：1037.5221 ($M+2H$)。

【0444】

実施例 11085 の製造

40

【化 1 4 0】



10

20

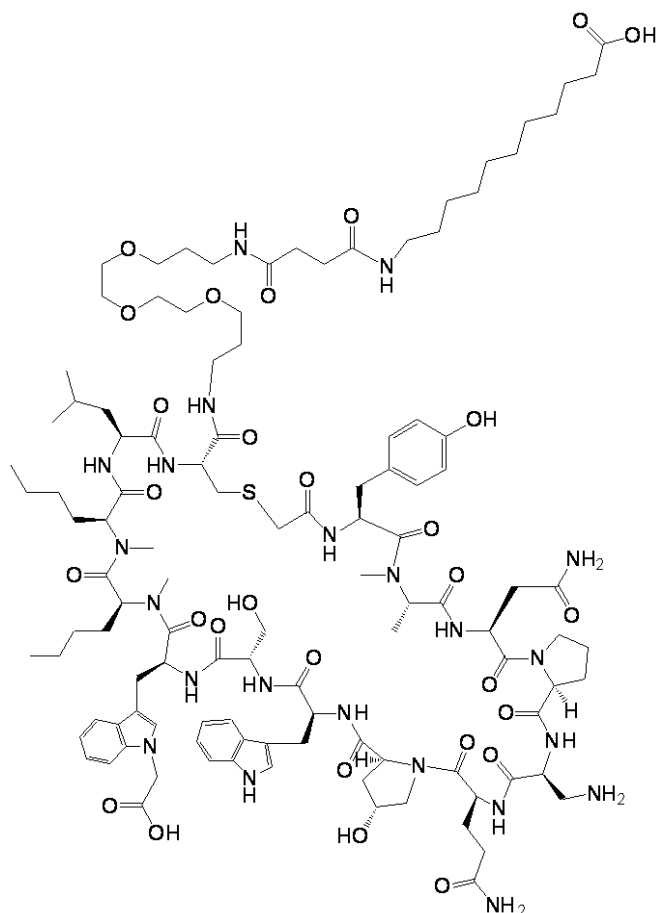
実施例 11085 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 22 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99.7% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.951 分；ESI-MS(+) m/z 1104.7 (M+2H).

30

【0445】

実施例 11086 の製造

【化 1 4 1】



10

20

実施例 11086 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 32 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95.8% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.088 分；ESI-MS(+) m/z 1160.8 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1159.6107 (M+2H)．実測値：1159.6104 (M+2H)．

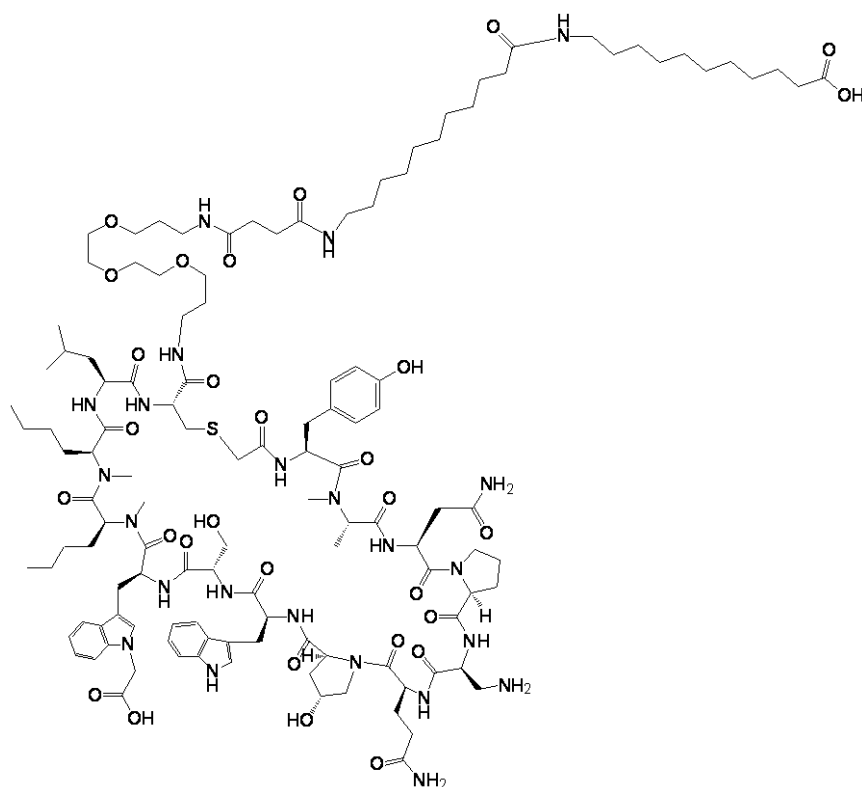
30

40

【0446】

実施例 11087 の製造

【化 1 4 2】



10

20

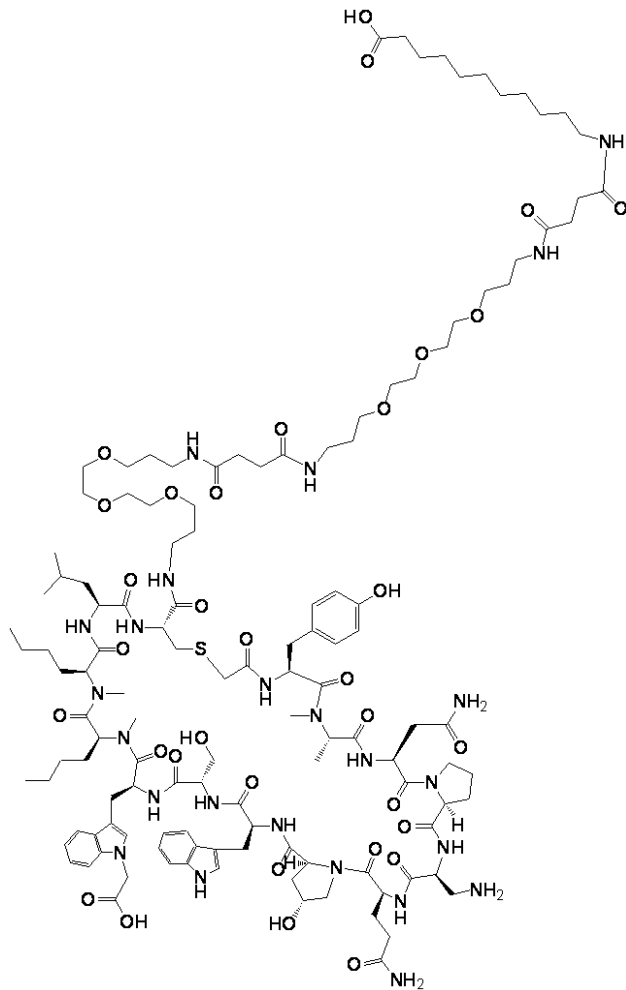
実施例 11087 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 22 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99.5% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.595 分；ESI-MS(+) m/z 1252.0 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1251.1918 (M+2H)。実測値：1251.1919 (M+2H)。

30

【0447】

実施例 11088 の製造

【化 1 4 3】



10

20

実施例 1 1 0 8 8 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 22 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 94.1% であった。分析 LCMS 条件 A：4 分間のグラジエント、1 分保持：保持時間 = 2.300 分；ESI-MS(+) m/z 1311.5 (M+2H).

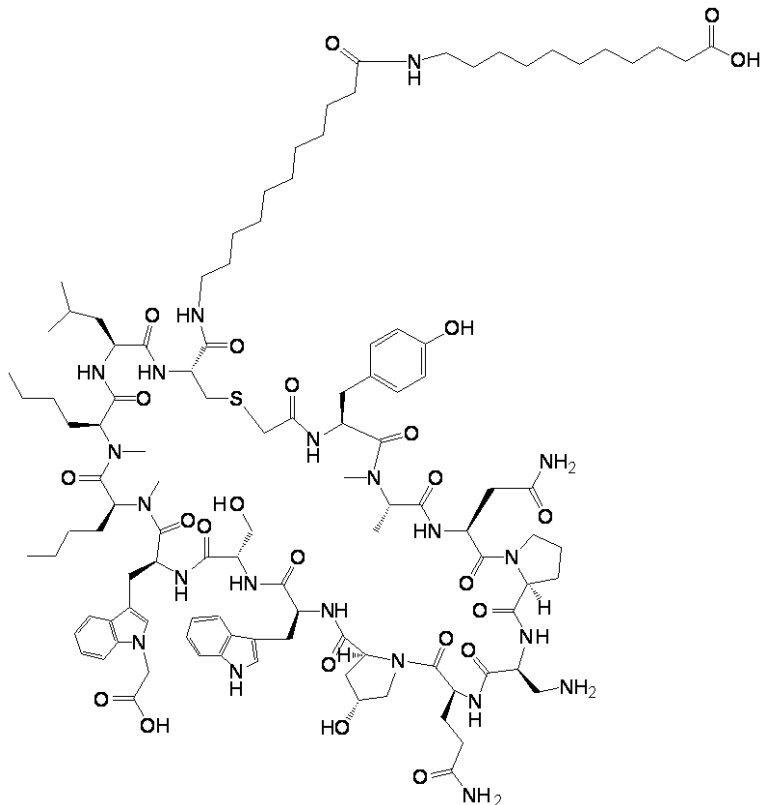
30

40

【0 4 4 8】

実施例 1 1 0 8 9 の製造

【化 1 4 4】



10

20

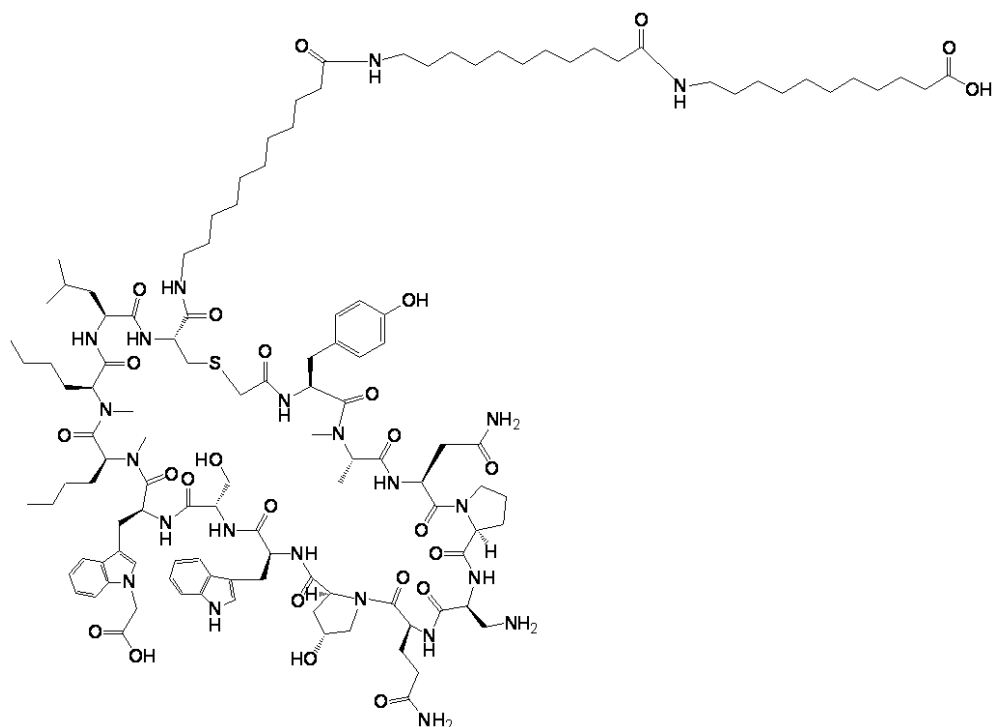
実施例 11089 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 23 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 87.6% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.923 分；ESI-MS(+) m/z 1100.9 (M+2H).

30

【0449】

実施例 11090 の製造

【化 1 4 5】

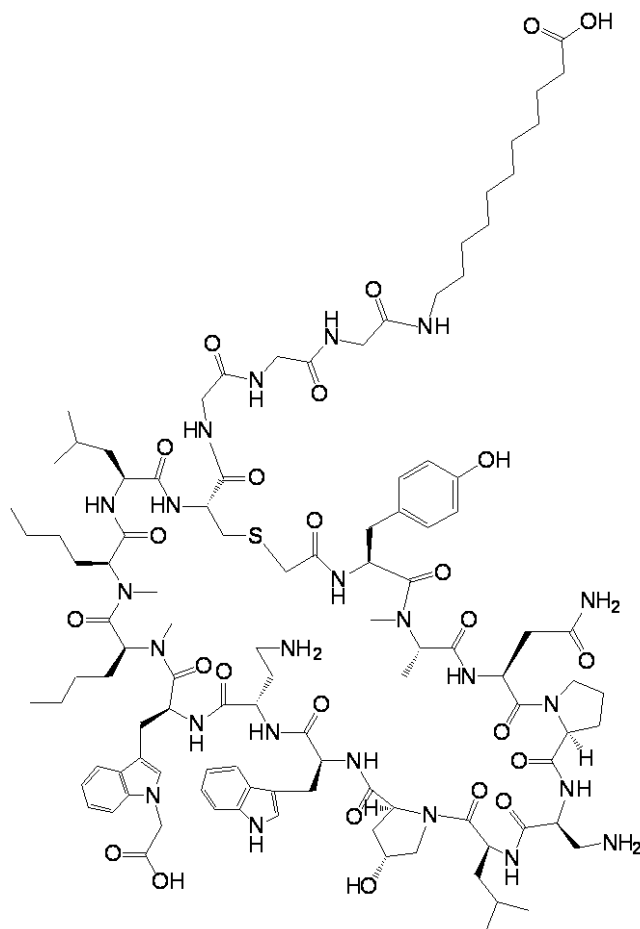


実施例 1 1 0 9 0 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は、21 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は、98.5%であった；分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.395 分；ESI-MS(+) m/z 1192.7 (M+2H).

【0 4 5 0】

実施例 1 1 0 9 1 の製造

【化 1 4 6】

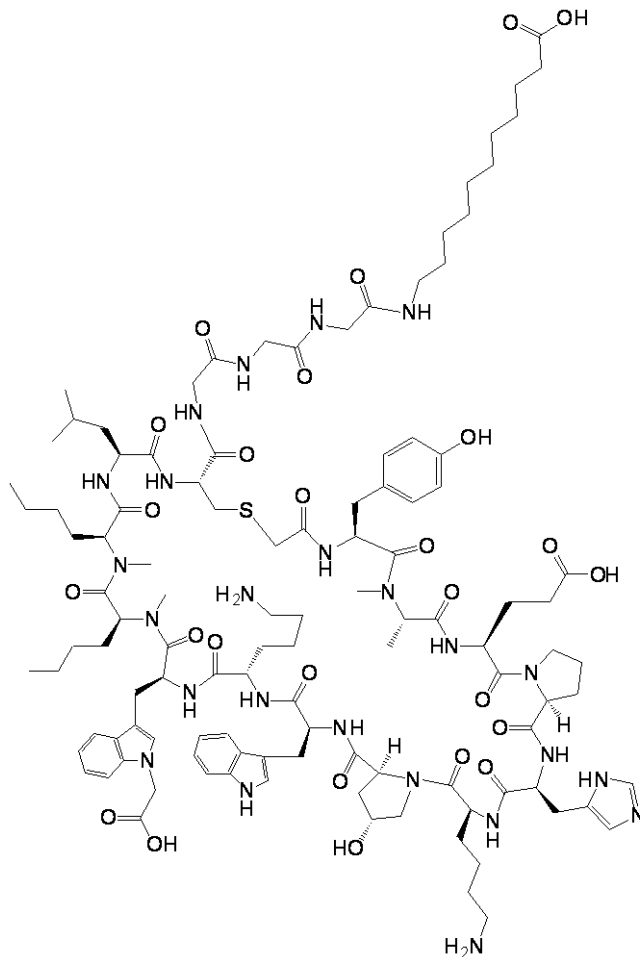


実施例 11091 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 27 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.9% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.256 分；ESI-MS(+) m/z 1093.9 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1093.0794 (M+2H)．実測値：1093.0779 (M+2H)．

【0451】

実施例 11092 の製造

【化 1 4 7】

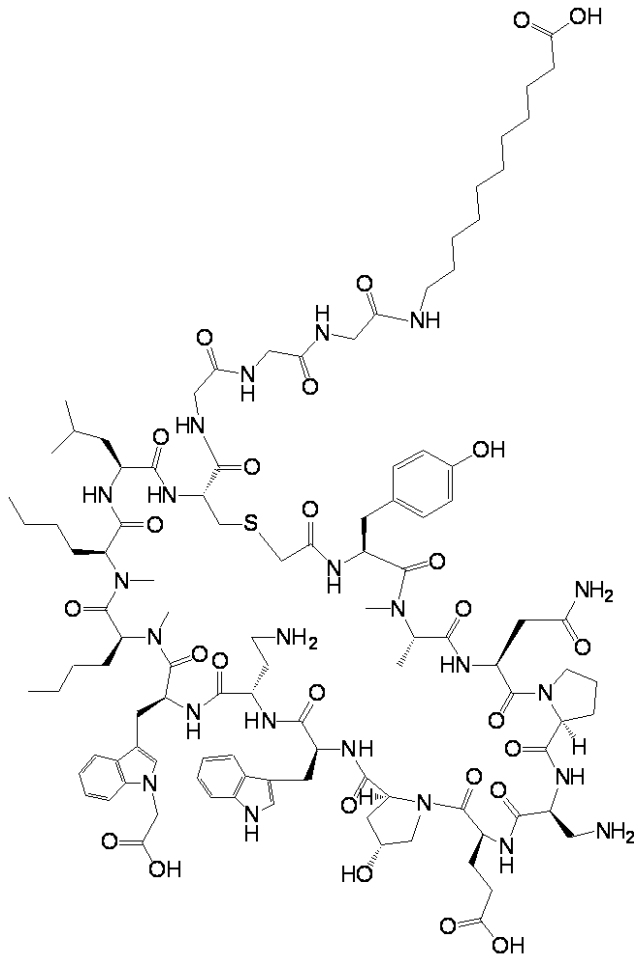


実施例 11092 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 31 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95.9% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.031 分；ESI-MS(+) m/z 1148.4 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1159.6107 (M+2H)．実測値：1159.6104 (M+2H)．

【0452】

実施例 11093 の製造

【化 1 4 8】

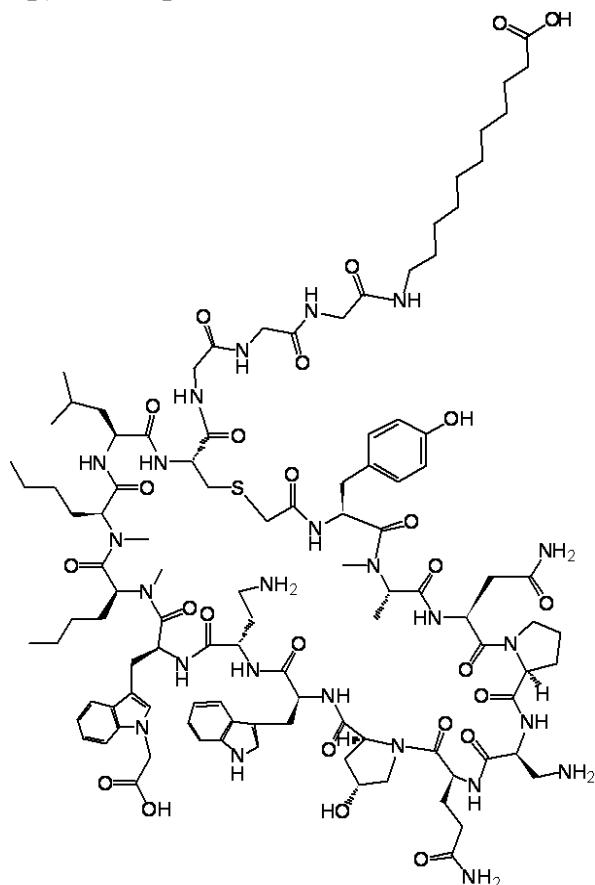


実施例 11093 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 16 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95.6% であった。分析 LCMS 条件 A：9 分間のグラジエント、1 分間保持：保持時間 = 3.920 分；ESI-MS(+) m/z 1101.9 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1101.0586 (M+2H)、実測値：1101.0578 (M+2H)。

【0453】

実施例 11094 の製造

【化 1 4 9】



10

20

実施例 11094 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 23 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.3% であった。分析 LCMS 条件 A：9 分間のグラジエント、1 分間保持：保持時間 = 4.023 分；ESI-MS(+) m/z 1101.5 (M+2H)。

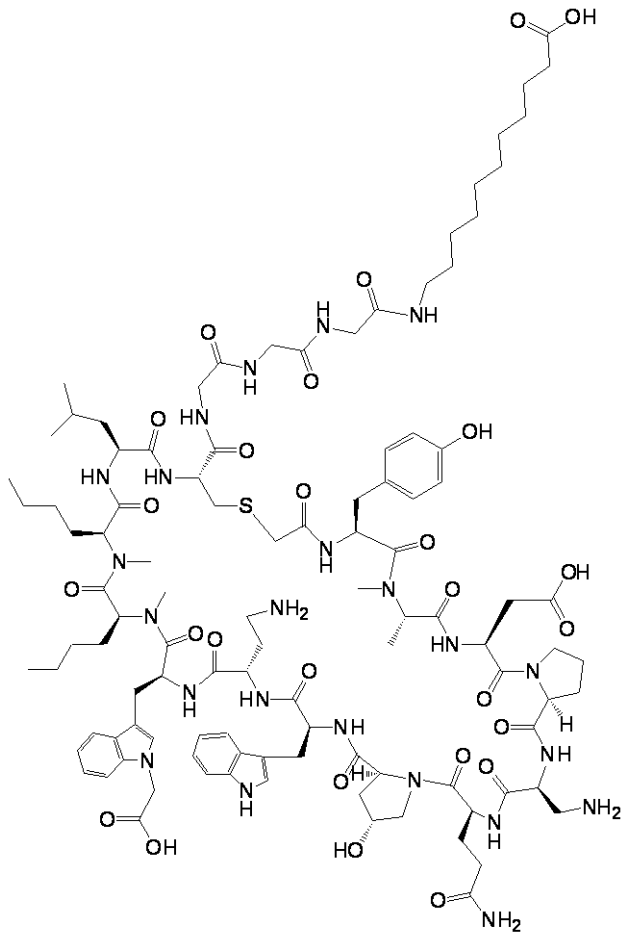
30

【0454】

実施例 11095 の製造

40

【化 1 5 0】

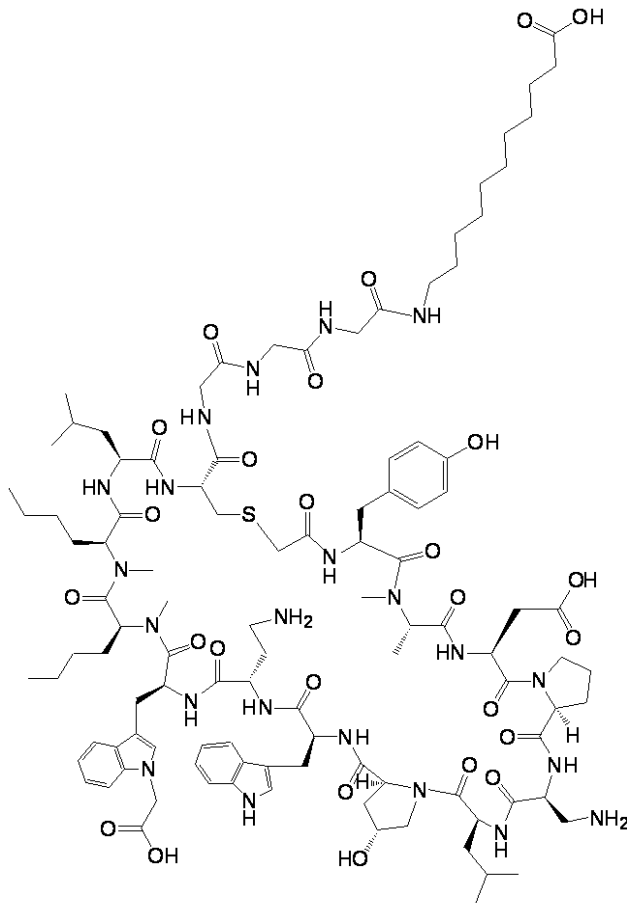


実施例 1 1 0 9 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 25 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.4% であった。分析 LCMS 条件 A：4 分のグラジエント、1 分間保持：保持時間 = 2.288 分；ESI-MS(+) m/z 1101.9 (M+2H).

【0 4 5 5】

実施例 1 1 0 9 6 の製造

【化 1 5 1】

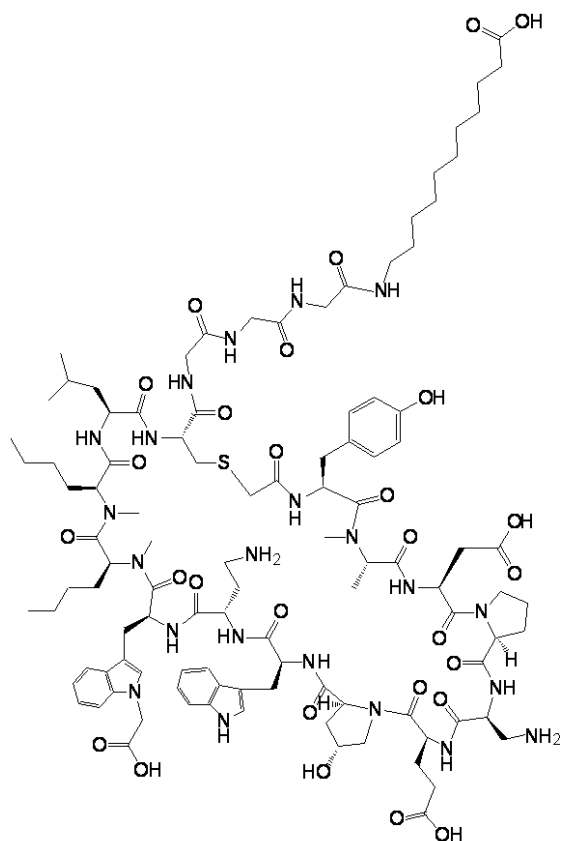


実施例 11096 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 13 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.056 分；ESI-MS(+) m/z 1094.4 (M+2H)；ESI-HR MS(+) m/z：計算値：1093.5714 (M+2H)。実測値：1093.5685 (M+2H)。

【0456】

実施例 11097 の製造

【化 1 5 2】



10

20

実施例 11097 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 39 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 94.4% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.953 分；ESI-MS(+) m/z 1102.3 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1101.5506 (M+2H)、実測値：1101.5499 (M+2H)。

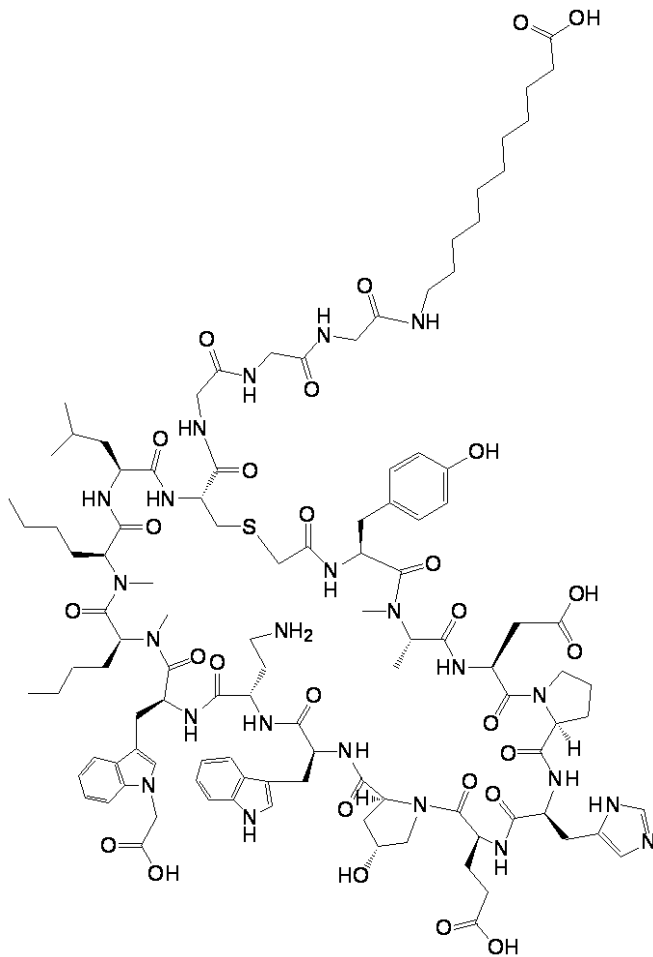
30

【0457】

実施例 11098 の製造

40

【化 1 5 3】

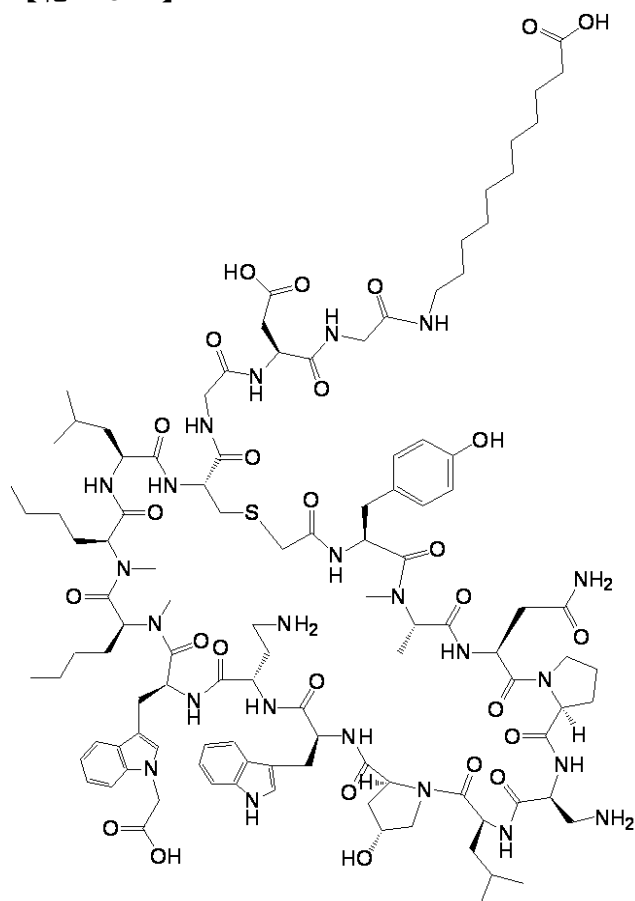


実施例 1 1 0 9 8 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 17 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.5% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.878 分；ESI-MS(+) m/z 1127.9 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1127.0561 (M+2H)．実測値：1127.0564 (M+2H)．

【0 4 5 8】

実施例 1 1 0 9 9 の製造

【化 1 5 4】

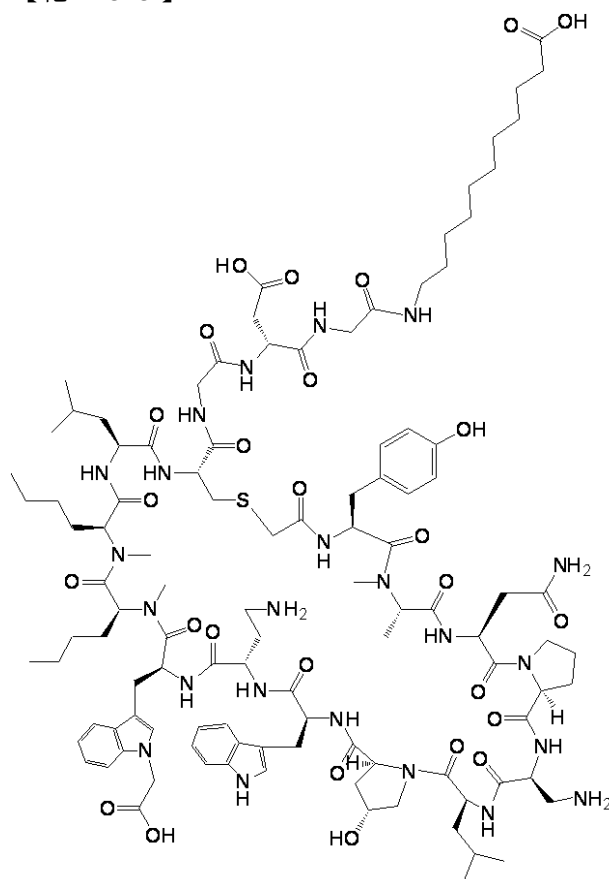


実施例 11099 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 33 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 96.3% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.035 分；ESI-MS(+) m/z 1122.8 (M+2H)。

【0459】

実施例 11100 の製造

【化 1 5 5】

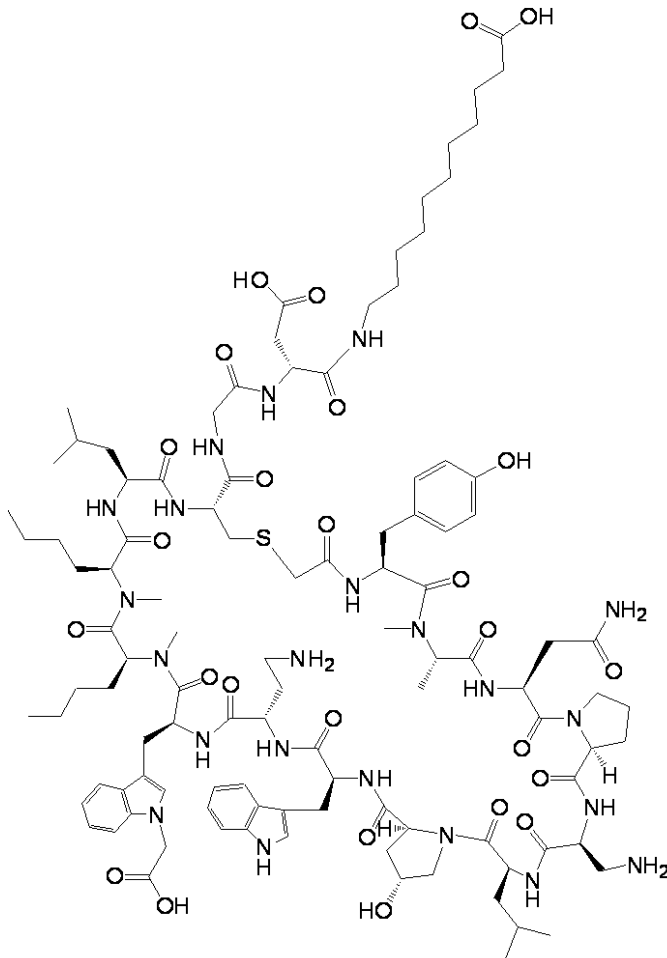


実施例 1 1 1 0 0 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 31 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.08 分；ESI-MS(+) m/z 1122.8 (M+2H).

【0 4 6 0】

実施例 1 1 1 0 1 の製造

【化 1 5 6】

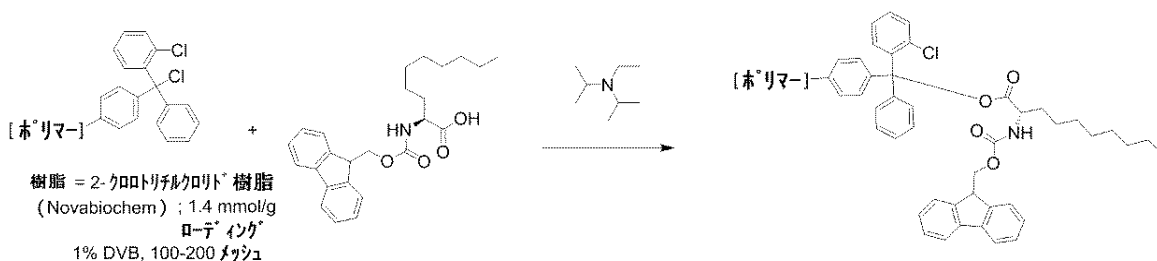


実施例 1 1 1 0 1 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 43 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.16 分；ESI-MS(+) m/z 1094.3 (M+2H)。

【0 4 6 1】

修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 D の製造

【化 1 5 7】



10

20

30

40

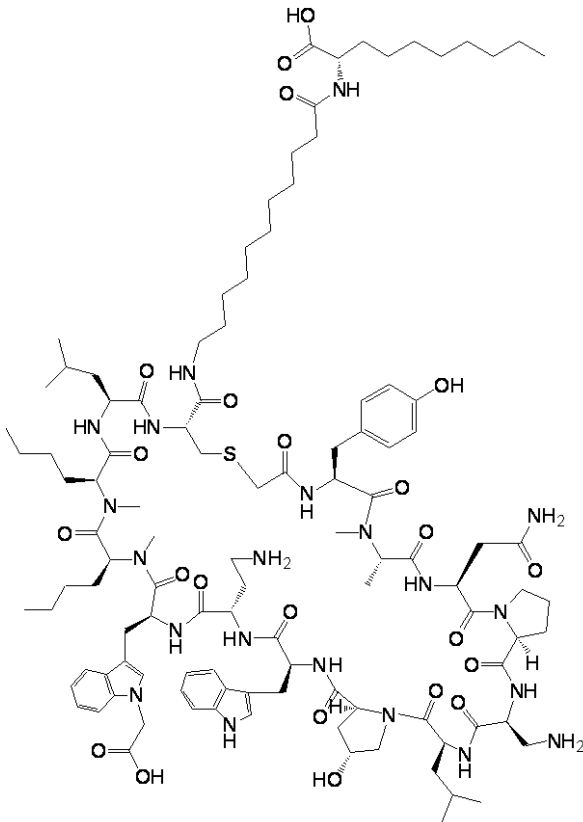
50

20 mL シンチレーションバイアルに、(S)-N-FMOC-オクチルグリシン(180 mg, 0.440 mmol)、2-クロトリチルクロリド(1000 mg, 1.400 mmol)、CH₂Cl₂(10 mL)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(398 mg, 3.08 mmol)を加えた。バイアルを密封して、リストアクションシェーカー上で終夜撹拌した。翌日、この反応を、2 mLのメタノールを加えることにより停止させて、フラスコを更に2時間振盪する。次いで、樹脂を濾過して、CH₂Cl₂、DMF 3 x、CH₂Cl₂ 3 x、最終的にジエチルエーテルで洗った。樹脂を、真空乾燥させて、そのままペプチド合成に使用した。樹脂を、0.44 meq/gの推定ローディングにて、ペプチド合成に使用した。

【0462】

実施例11102の製造

【化158】

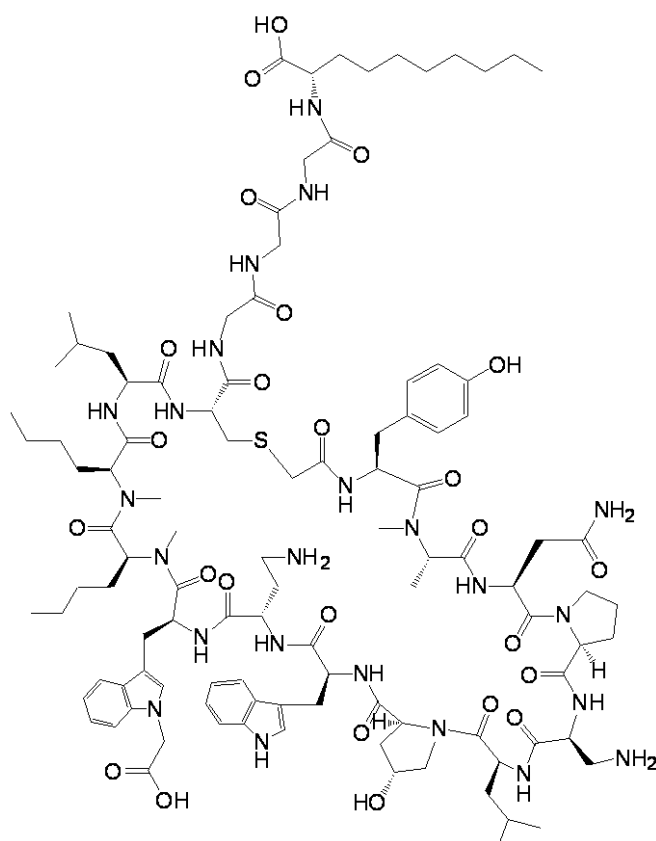


実施例11102を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony方法A：樹脂膨潤方法”、“Symphony方法A：標準カップリング方法”、“Symphony方法A：第二級アミンカップリング方法A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法A”、“包括的脱保護方法A”および“環化方法A”。修飾クロトリチル樹脂Dを、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて5～70% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は30 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は98.4%であった。分析LCMS条件A：保持時間=5.223分；ESI-MS(+) m/z 1093.0(M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1092.1205(M+2H)、実測値：1092.1202(M+2H)。

【0463】

実施例 11103 の製造

【化 159】



10

20

実施例 11103 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 D を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 18 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.445 分；ESI-MS(+) m/z 1086.9 (M+2H)。

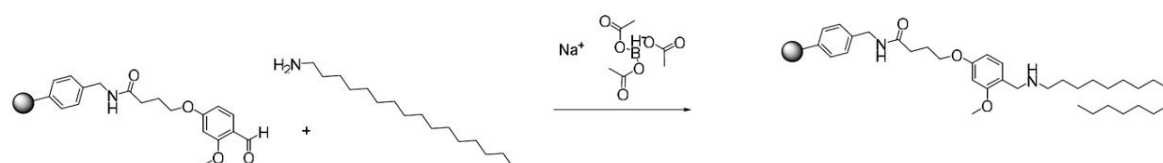
30

【0464】

C₁₆ アミン修飾 4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリル AM 樹脂 A の製造

40

【化 160】



20 mL バイアルに、4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリル AM 樹脂(0.94 mmol/g)(2 g, 1.880 mmol)、ヘキサデカン-1-アミン(1.816 g, 7.52 mmol)、ナトリウムトリアセトキシホウ化水素(1.594 g, 7.

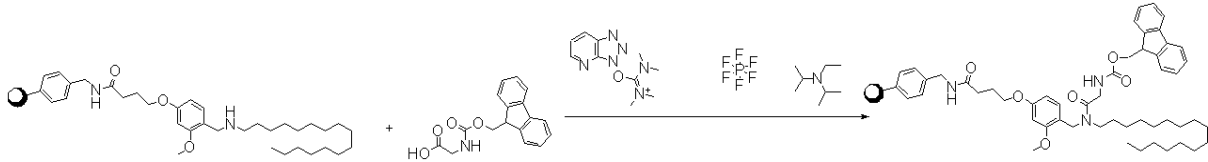
50

52 mmol)、DMF(10 mL)および酢酸(.1 mL)を加えた。バイアルを密封して、オービタルシェーカー上で48時間振盪した。48時間後に、反応混合物を濾過して、粗製樹脂を、5X DMFで洗い、3X メタノール、5X CH₂Cl₂ および最後にジエチルエーテルで洗った。樹脂を、終夜真空下に乾燥させた。ローディングは、0.94 mmol/gであると推定され、次の工程にそのまま使用した。

【0465】

C₁₆ アミン修飾4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリルAM樹脂Bの製造

【化161】



10

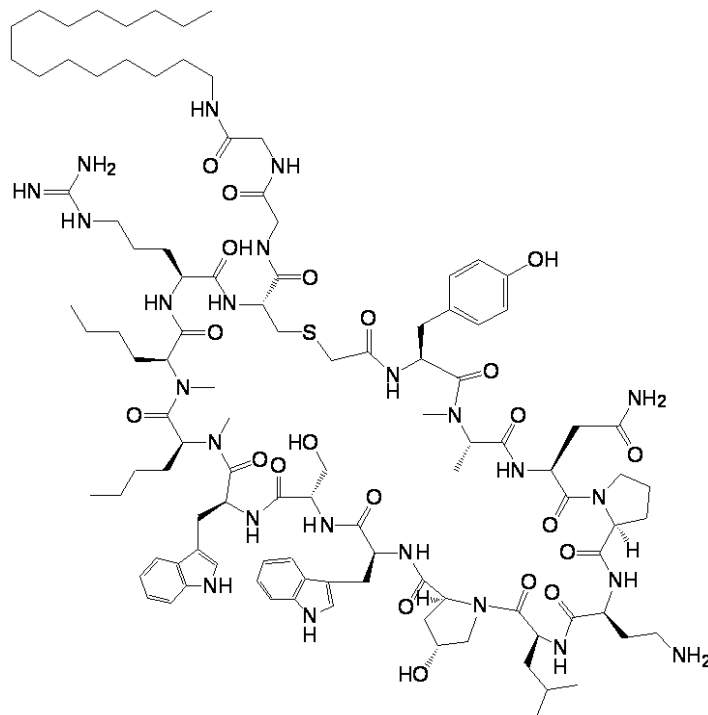
40 mL バイアルに、C₁₆ アミン修飾4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリルAM樹脂A(1 g, 0.940 mmol)、0.2 M 2-(((9H-フルオレン9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)酢酸/DMF(9.40 mL, 1.880 mmol)、0.2 M HATU/DMF(9.40 mL, 1.880 mmol)および0.2 M ヒューニツヒ塩基/DMF(9.40 mL, 3.76 mmol)を加えた。バイアルを密封して、オービタルシェーカーで終夜攪拌した。翌日、反応混合物を濾過して、粗製樹脂を、5X DMF、5X CH₂Cl₂ および最終的に2X ジエチルエーテルで洗った。樹脂を、終夜真空下にて乾燥させた。ローディングは0.94 mmol/gであると推定され、そのま

20

【0466】

実施例11104の製造

【化162】



30

40

実施例11104を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony方法A：樹脂膨潤方法”、“Symphony方法A：標準カップリング方法”、“Symphony方法A：第二級アミンカップリング方法A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法A”、“包括的脱保護方法A”および“環化方法A”。C₁₆ アミン修

50

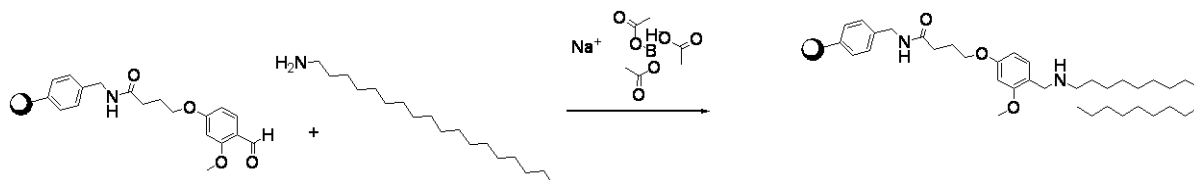
飾 4-(4-ホルミル-3-メトキシ-フェノキシ)ブチリルAM樹脂Bを、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて15～100%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は5 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は99.5%であった。分析LCMS条件A：保持時間=6.025分；ESI-MS(+) m/z 1078.25 (M+2H)。

【0467】

10

C₁₈アミン修飾4-(4-ホルミル-3-メトキシ-フェノキシ)ブチリルAM樹脂Aの製造

【化163】



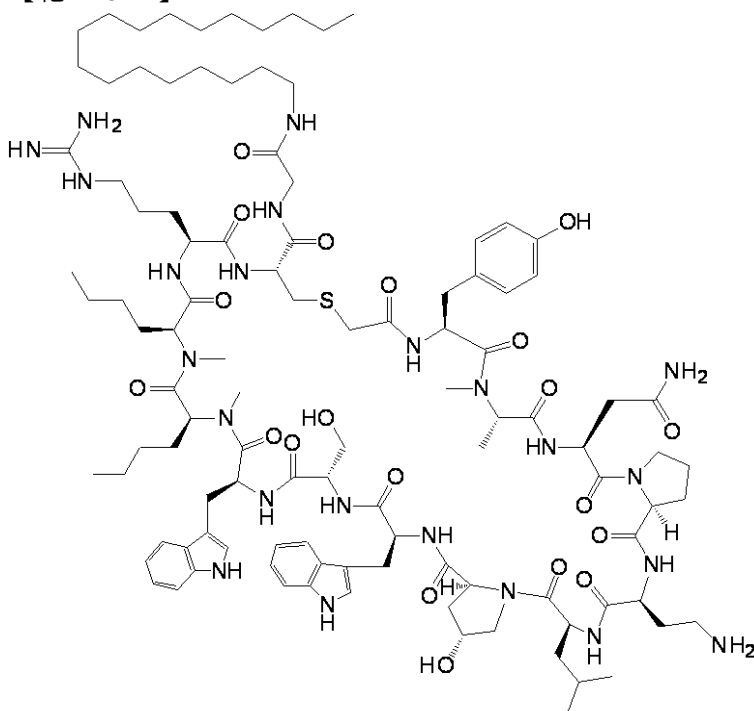
20 mL バイアルに、4-(4-ホルミル-3-メトキシ-フェノキシ)ブチリルAM樹脂0.94 mmol/g ローディング(2 g, 1.880 mmol)、オクタデカン-1-アミン(2.53 g, 9.40 mmol)、DMF(10 mL)、酢酸(.1 mL)およびナトリウムトリアセトキシホウ化水素(1.992 g, 9.40 mmol)を加えた。バイアルを密封して、オービタルシェーカーで48時間攪拌した。48時間後に、反応混合物を濾過して、粗製樹脂を、5X DMF、3X メタノール、5X CH₂Cl₂ および最後にジエチルエーテルで洗った。樹脂を、終夜真空下において乾燥させた。ローディングは0.94 mmol/gであると推定され、次の工程においてそのまま使用した。

20

【0468】

実施例11105の製造

【化164】



30

40

実施例11105を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony方法A：樹脂膨潤方法”、

50

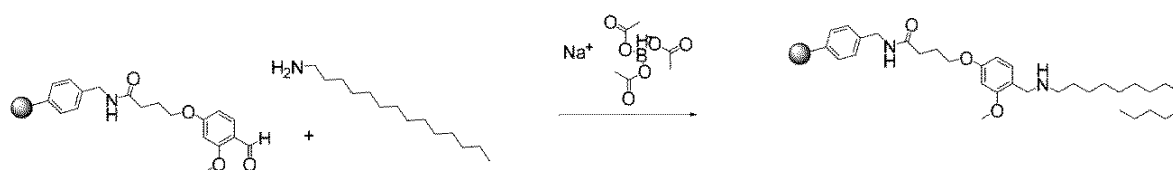
“Symphony方法A：標準カップリング方法”、“Symphony方法A：第二級アミンカップリング方法A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法A”、“包括的脱保護方法A”および“環化方法A”。C₁₈アミン修飾4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリルAM樹脂Aを、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；グラジエントは25分かけて15～100% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は5.8 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は99.5%であった。分析LCMS条件A：保持時間=6.523分；ESI-MS(+) m/z 1063.85 (M+2H).

10

【0469】

C₁₄アミン修飾4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリルAM樹脂Aの製造

【化165】



20

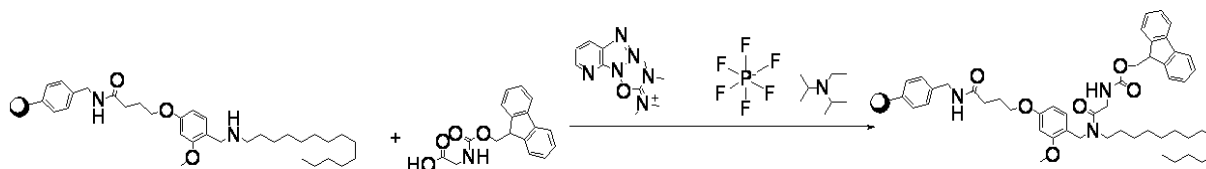
20 mLバイアルに、4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリルAM樹脂0.94 mmol/g ローディング(2 g, 1.880 mmol)、DMF(15 mL)、テトラデカン-1-アミン(1.204 g, 5.64 mmol)、ナトリウムトリアセトキシ化水素(1.594 g, 7.52 mmol)および酢酸(.1 mL)を加えた。バイアルを密封して、オービタルシェーカー上で終夜振盪した。翌日、樹脂を濾過して、3 x メタノールで洗い、3 x DMFで洗い、3 x CH₂Cl₂および最終的に1 x Et₂Oで洗った。樹脂を、真空中において乾燥させて、そのまま次の工程に使用した。ローディングは0.94 mmol/gであると推定され、そのまま次の工程に使用した。

30

【0470】

C₁₄アミン修飾4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリルAM樹脂Bの製造

【化166】



40

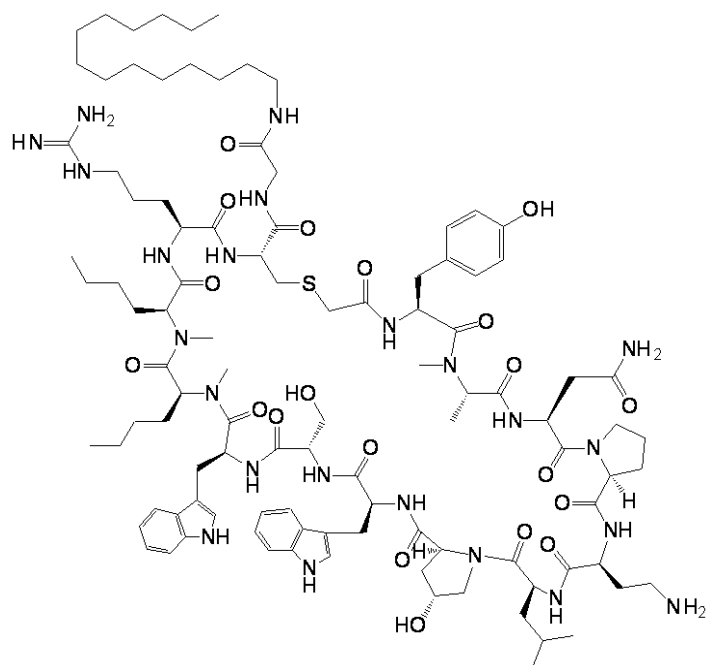
40 mLバイアルに、C₁₄アミン修飾4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリルAM樹脂A(1 g, 0.940 mmol)、0.2 M 2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)酢酸/DMF(9.40 mL, 1.880 mmol)(99026-115)、0.2 M HATU(9.40 mL, 1.880 mmol)/DMFおよび0.2 M ヒューニッヒ塩基/DMF(9.40 mL, 3.76 mmol)を加えた。バイアルを密封して、オービタルシェーカーで終夜振盪した。翌日に、樹脂を濾取して、3 x DMFで洗い、3 x CH₂Cl₂で洗い、3 x DMFで洗い、1 x CH₂Cl₂で洗い、最終的に1 x Et₂Oで洗った。粗製樹脂を、高真空下にて乾燥させた。ローディングは0.94 mmol/gであると推定され、そのまま次の工程に使用した。

【0471】

実施例11106の製造

50

【化 1 6 7】



10

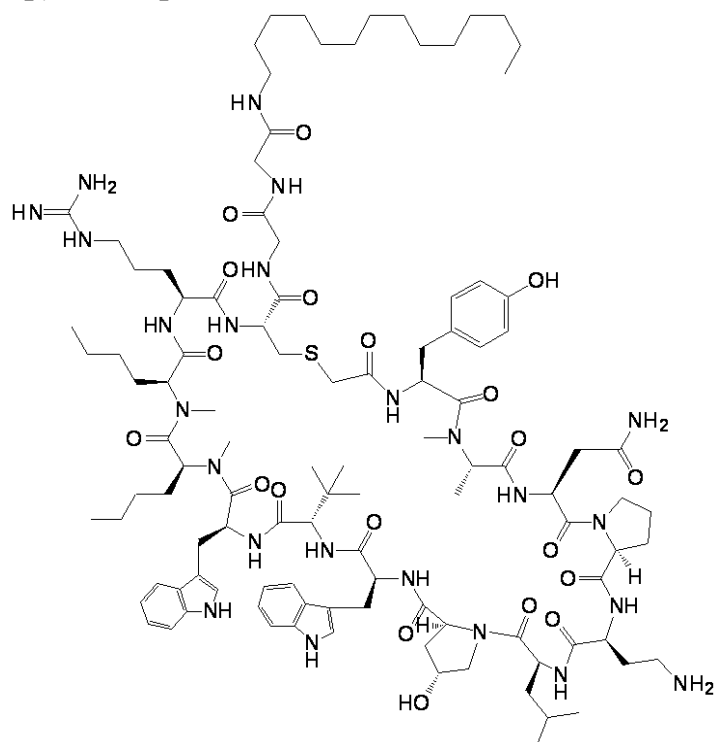
実施例 1 1 1 0 6 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。 C_{14} アミン修飾 4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリル AM 樹脂 B を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエントは 25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 13 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.9% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.688 分；ESI-MS(+) m/z 1036.00 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1035.0921 (M+2H)．実測値：1035.0925 (M+2H)．

30

【0 4 7 2】

実施例 1 1 1 0 7 の製造

【化 1 6 8】



10

20

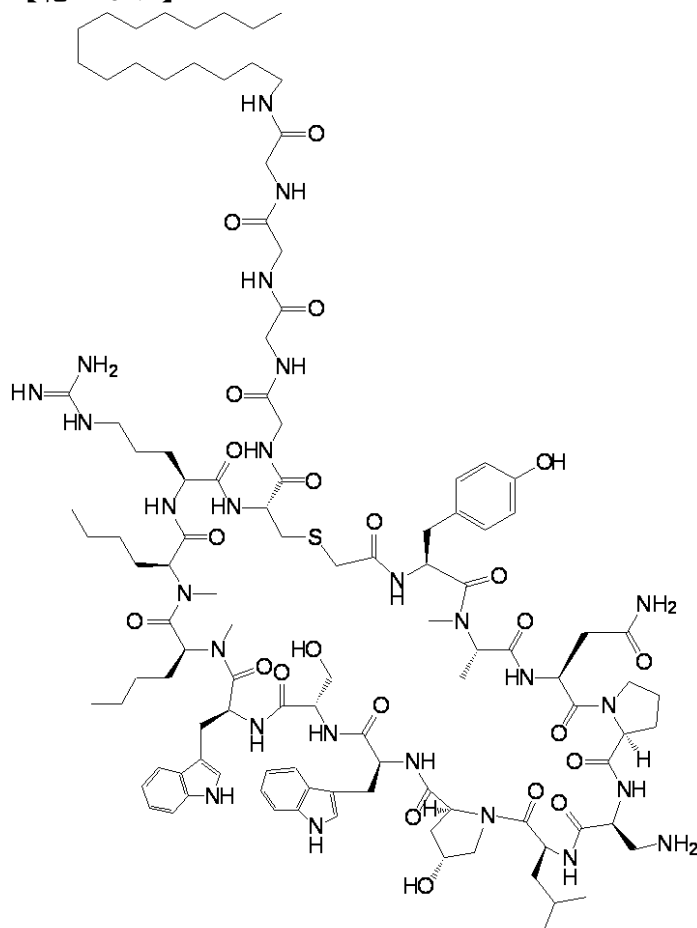
実施例 1 1 1 0 7 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。C₁₄ アミン修飾 4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリル AM 樹脂 B を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 12 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99.3% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.883 分；ESI-MS(+) m/z 1077.47 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1076.6288 (M+2H)。実測値：1076.6286 (M+2H), g

30

【0 4 7 3】

実施例 1 1 1 0 8 の製造

【化 1 6 9】

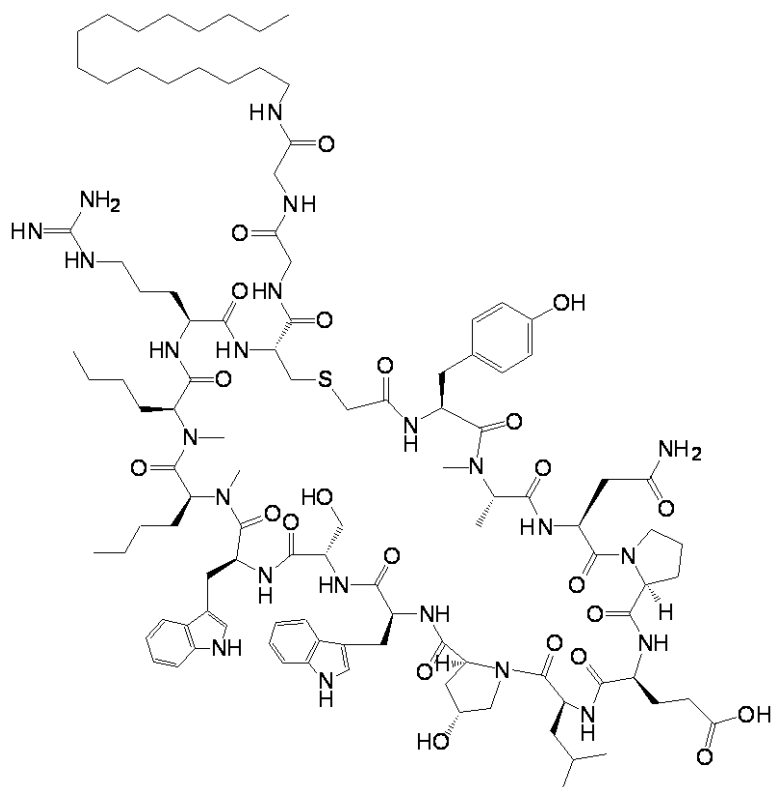


実施例 1 1 1 0 8 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。C₁₆アミン修飾 4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチル AM 樹脂 B を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 17 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 92% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 6.185 分；ESI-MS(+) m/z 1127.9 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1127.6321 (M+2H)．実測値：1127.6329 (M+2H)．

【0 4 7 4】

実施例 1 1 1 0 9 の製造

【化 1 7 0】



10

20

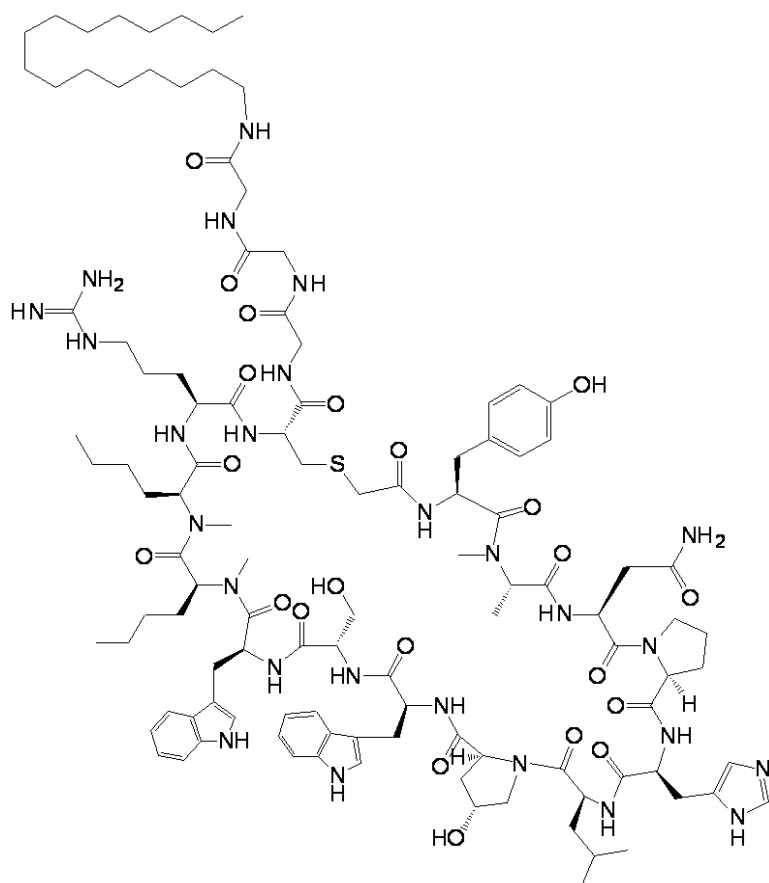
実施例 1 1 1 0 9 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。 C_{16} アミン修飾 4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリル AM 樹脂 B を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 23 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 91% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 6.091 分；ESI-MS(+) m/z 1092.87 ($M+2H$)；ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：1092.1079 ($M+2H$)、実測値：1092.1081 ($M+2H$)。

30

【0 4 7 5】

実施例 1 1 1 1 0 の製造

【化 1 7 1】

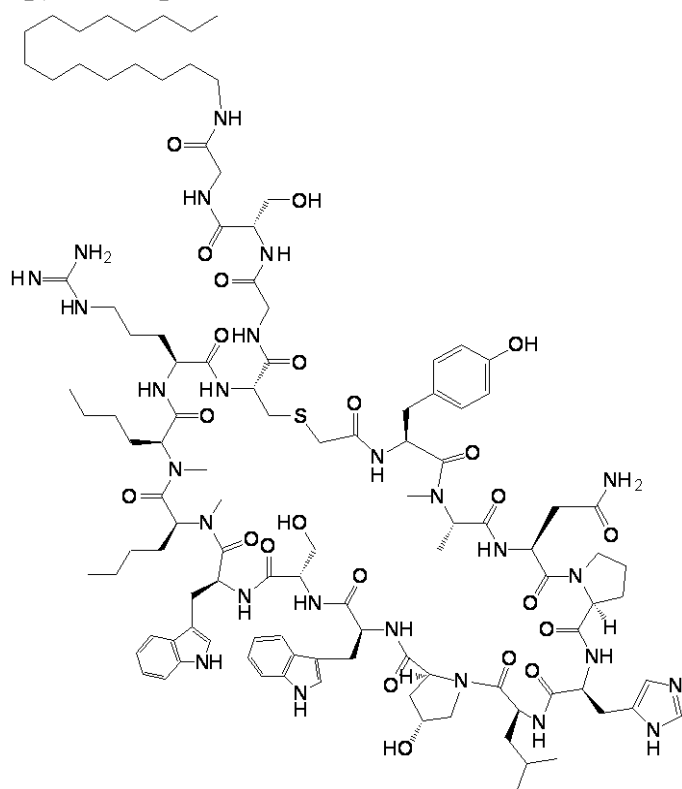


実施例 1 1 1 0 0 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。C₁₆ アミン修飾 4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリル AM 樹脂 B を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 28 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 94% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 6.488 分；ESI-MS(+) m/z 1125.34 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1124.6268 (M+2H)、実測値：1124.6228 (M+2H)。

【0 4 7 6】

実施例 1 1 1 1 1 の製造

【化 1 7 2】



10

20

実施例 1 1 1 1 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。 C_{16} アミン修飾 4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリル AM 樹脂 B を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 12.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 96% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 6.473 分；ESI-MS(+) m/z 1140.55 ($M+2H$)；ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：1139.6321 ($M+2H$)。実測値：1139.6274 ($M+2H$)。

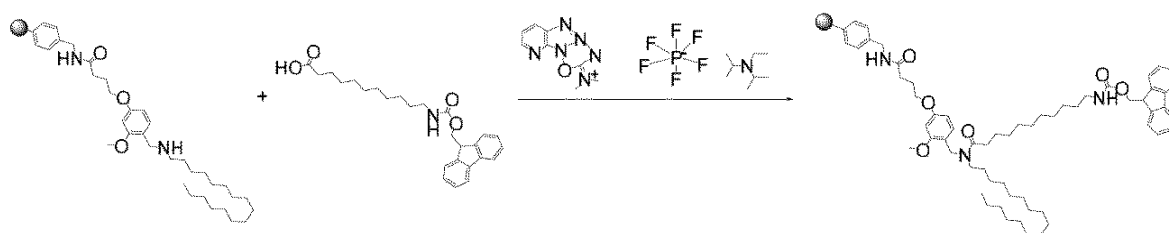
30

【0 4 7 7】

C_{16} アミン修飾 4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリル AM 樹脂 C の製造

40

【化 1 7 3】



20 mL バイアルに、 C_{16} アミン修飾 4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリル AM 樹脂 A (600 mg, 0.540 mmol)、11-((((9H-フルオレン

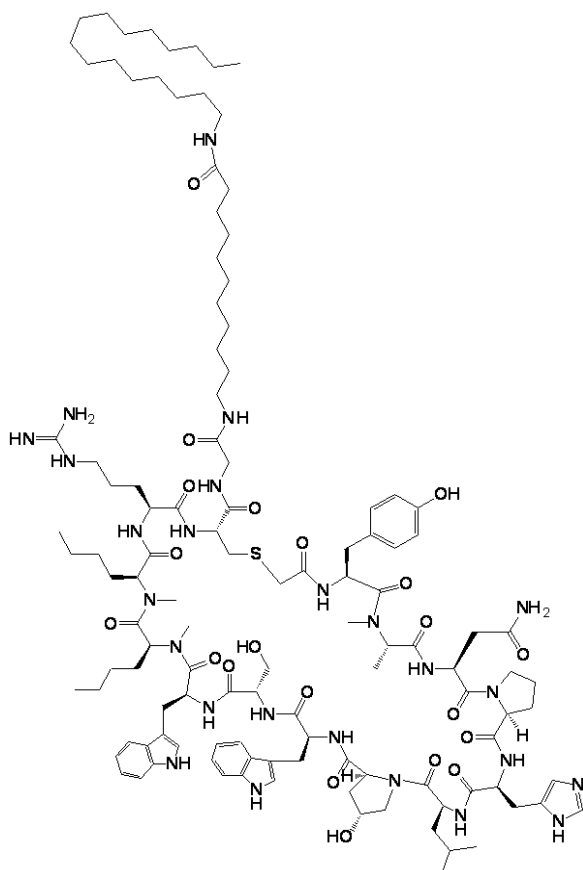
50

9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)ウンデカン酸(457mg, 1.080mmol)、DMF(5mL)、0.2M HATU/DMF(5.40mL, 1.080mmol)および0.2M ヒューニッヒ塩基/DMF(5.40mL, 2.160mmol)を加えた。バイアルを密封して、オービタルシェーカー上で24時間振盪した。24時間後に、反応混合物を濾過して、粗製樹脂をメタノールで洗い、5X DMFで、5X CH₂Cl₂で、最終的にジエチルエーテルで洗った。樹脂を、終夜真空下において乾燥させた。ローディングは0.94mmol/gであると推定され、そのまま次工程で使用した。

【0478】

実施例11112の製造

【化174】



実施例11112を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony方法A：樹脂膨潤方法”、“Symphony方法A：標準カップリング方法”、“Symphony方法A：第二級アミンカップリング方法A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法A”、“包括的脱保護方法A”および“環化方法A”。C₁₆アミン修飾4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチルAM樹脂Cを、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて15～100%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：30mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は7mgであり、LCMS分析によるその推定純度は98%であった。分析LCMS条件A：保持時間=6.958分；ESI-MS(+) m/z 1160.02(M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1159.1865(M+2H)．実測値：1159.1849(M+2H)．

【0479】

(S)-2-((((9H-フルオレン9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-6-((S)-

10

20

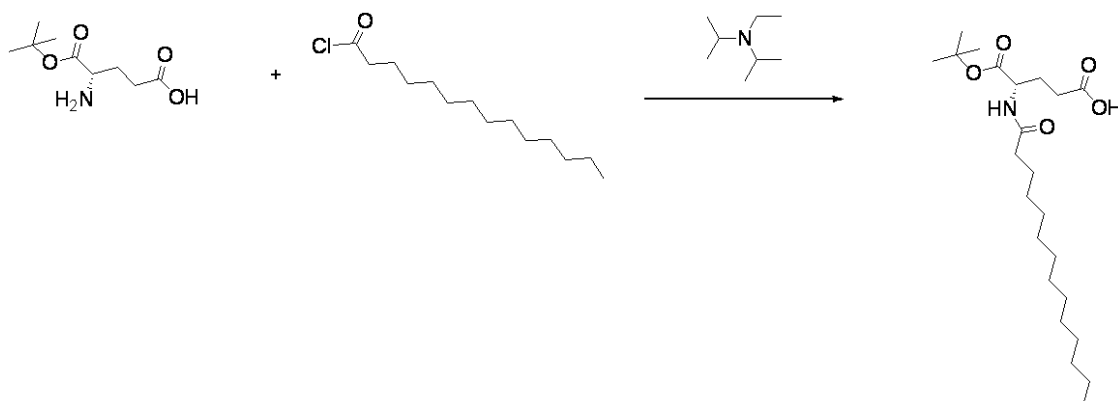
30

40

50

5-(tert-ブトキシ)-5-オキソ-4-テトラデカンアミドペンタンアミド)ヘキサン酸の製造

【化175】



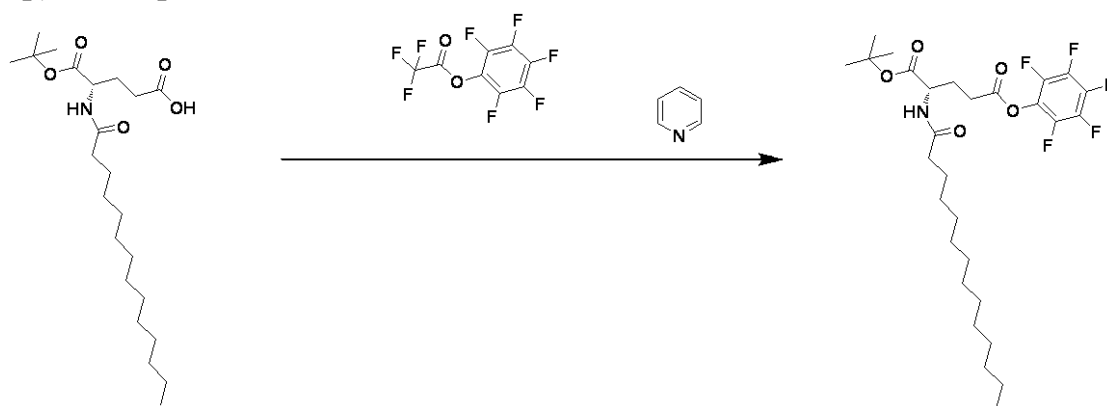
10

250 mL 丸底フラスコに、(S)-4-アミノ-5-(tert-ブトキシ)-5-オキソペンタン酸(3 g, 14.76 mmol)、 CH_2Cl_2 (100 mL)、テトラデカノイルクロリド(4.01 g, 16.24 mmol)およびヒューニッヒ塩基(5.67 mL, 32.5 mmol)を加えた。フラスコを窒素ブランケット下にて保持して、密封して、室温で24時間撹拌した。24時間後に、反応混合物を、分液漏斗に注ぎ入れて、飽和塩化アンモニウムで洗った。水層を、10%メタノールクロロホルム溶液で3x抽出した。有機画分を合わせて、塩水で洗った。有機層を分離して、 Na_2SO_4 で乾燥して、真空蒸発させて、(S)-5-(tert-ブトキシ)-5-オキソ-4-テトラデカンアミドペンタン酸(6.1 g, 14.75 mmol, 100%収率)を粘性油状物として得た。この物質を、そのまま次の工程に使用した。 ^1H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.50 - 4.29(m, 1H), 3.68(quin, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.09(q, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.43 - 2.27(m, 2H), 2.27 - 2.06(m, 2H), 1.73 - 1.55(m, 2H), 1.47(s, 9H), 1.39 - 1.17(m, 20H), 1.00 - 0.80(m, 3H).

20

【0480】

【化176】



30

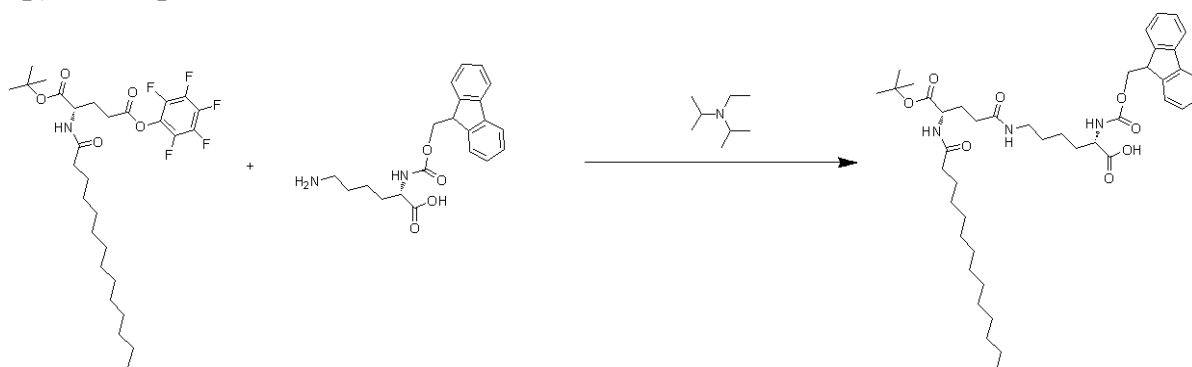
50 mL 丸底フラスコに、(S)-5-(tert-ブトキシ)-5-オキソ-4-テトラデカンアミドペンタン酸(2 g, 4.84 mmol)、DMF(10 mL)、パーフルオロフェニル 2,2,2-トリフルオロ酢酸(2.71 g, 9.67 mmol)およびピリジン(0.860 mL, 10.64 mmol)を加えた。このフラスコを、セプタムで密閉し、窒素ブランケット下において保持して、終夜室温で撹拌した。翌日に、この反応を、飽和クエン酸溶液に注ぎ入れて、 CH_2Cl_2 で3x抽出した。有機層を合わせて、塩水で洗い、 Na_2SO_4 で乾燥して、真空蒸発させた。粗生成物(S)-1-tert-ブチル 5-(パーフルオロフェニル)2-テトラデカンアミドペンタンジオエート(2.65 g, 4.57 mmol, 95%収率)を、精製せずにそのまま使用した。

40

【0481】

50

【化 1 7 7】



10

50 mL 丸底フラスコに、(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-6-アミノヘキサン酸(1.653 g, 4.49 mmol)、DMF(15 mL)、(S)-1-tert-ブチル 5-(パーフルオロフェニル)-2-テトラデカンアミドペンタンジオエート(2.6 g, 4.49 mmol)およびヒューニツヒ塩基(0.940 mL, 5.38 mmol)を加えた。フラスコをセプタムで密閉して、窒素ブランケット下で保持した。反応溶液を、室温で48時間攪拌した。48時間後、反応溶液は均質であった。反応混合物を、飽和クエン酸溶液に注ぎ入れて、CH₂Cl₂で3x抽出した。有機画分を合わせて、Na₂SO₄で乾燥して、真空蒸発させた。粗製油状物を、最初は100% CH₂Cl₂、次いで5% メタノール/95% CH₂Cl₂で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を合わせて、真空蒸発させて、(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-6-((S)-5-(tert-ブトキシ)-5-オキソ-4-テトラデカンアミドペンタンアミド)ヘキサン酸(2.35 g, 2.92 mmol, 65.1%収率)を粘性油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.78(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.62(br. s., 2H), 7.41(t, J=7.4 Hz, 2H), 7.32(t, J=7.4 Hz, 2H), 6.54(br. s., 1H), 5.72(m, 2H), 4.39(m, 4H), 4.27 - 4.14(m, 1H), 3.28(m, 2H), 2.26(m, 4H), 2.15(m, 2H), 1.92(m, 2H), 1.62(m, 4H), 1.48(s, 9H), 1.26(br. s., 20H), 0.89(t, J=6.8 Hz, 3H).

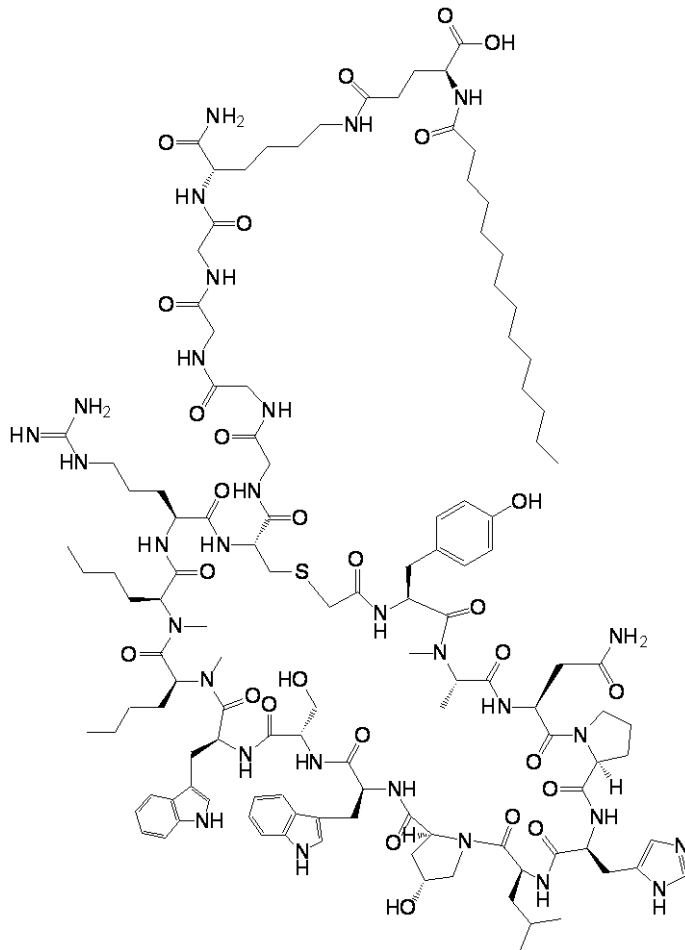
20

【0 4 8 2】

実施例 1 1 1 1 4 の製造

30

【化 1 7 8】



10

20

実施例 1 1 1 1 4 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 r i n k 樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 15 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.978 分；ESI-MS(+) m/z 1275.18 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1274.6803 (M+2H)．実測値：1274.6791 (M+2H)．

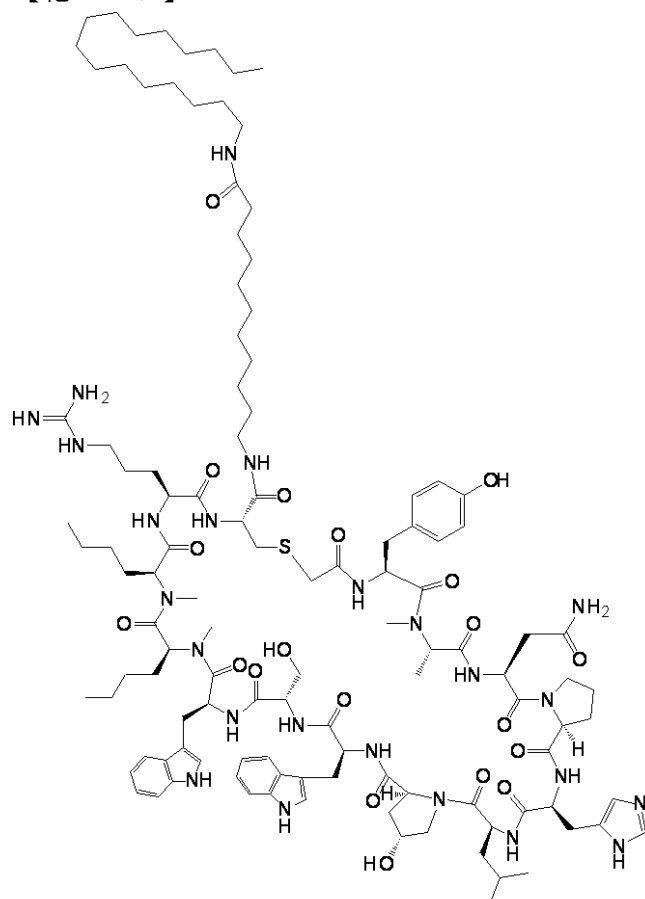
30

40

【0 4 8 3】

実施例 1 1 1 1 5 の製造

【化 1 7 9】

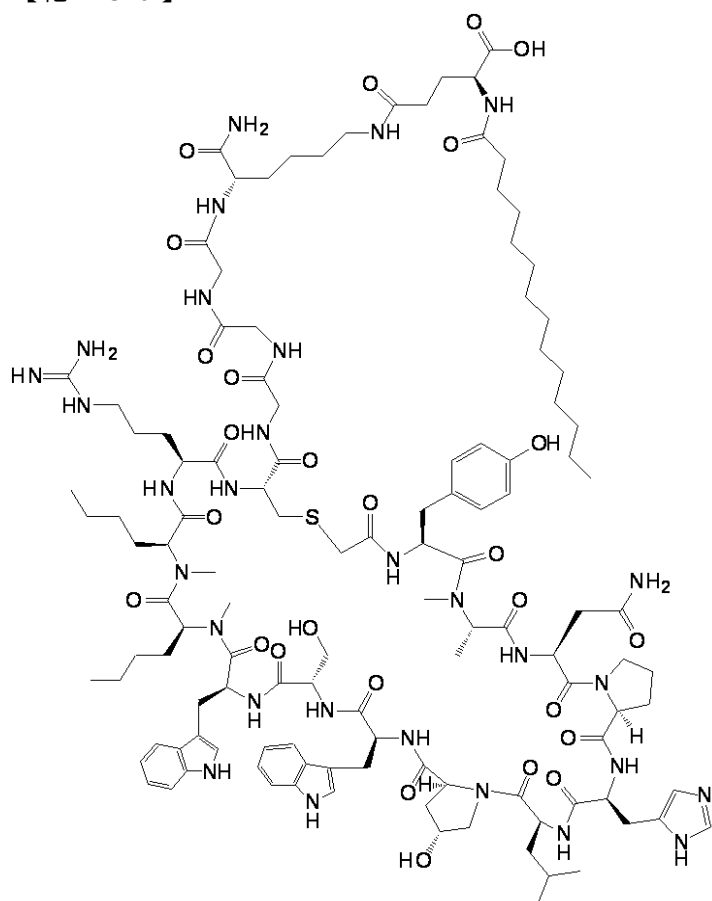


実施例 1 1 1 1 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。C₁₆アミン修飾 4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチル AM 樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 6.930 分；ESI-MS(+) m/z 1131.54 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1130.6758 (M+2H)．実測値：1130.6747 (M+2H)．

【0 4 8 4】

実施例 1 1 1 1 6 の製造

【化 1 8 0】



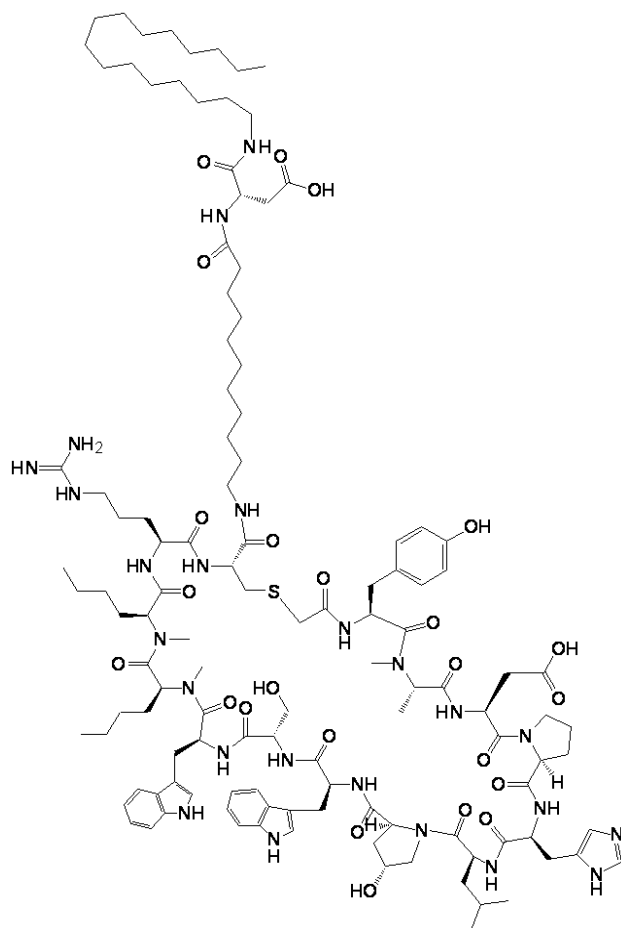
実施例 1 1 1 1 6 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 r i n k 樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 25 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95.2% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.106 分；ESI-MS(+) m/z 1247.0 (M+2H)。

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1246.1696 (M+2H)、実測値：1246.1684 (M+2H)。

【0 4 8 5】

実施例 1 1 1 1 9 の製造

【化 1 8 1】

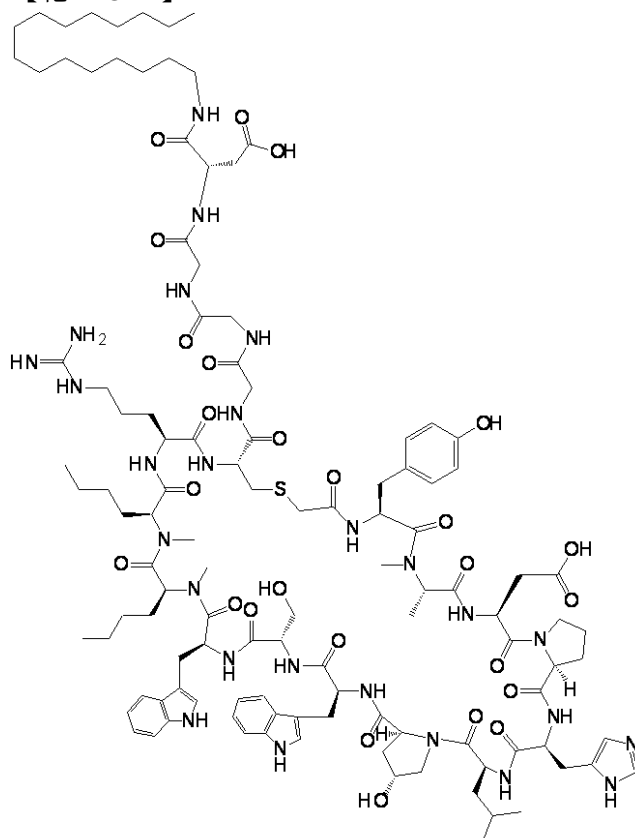


実施例 1 1 1 1 9 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。C₁₆アミン修飾 4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチル AM 樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 18 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 93% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.968 分；ESI-MS(+) m/z 1189.5 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1188.6813 (M+2H)。実測値：1188.6821 (M+2H)。

【0 4 8 6】

実施例 1 1 1 2 0 の製造

【化 1 8 2】



10

20

実施例 1 1 1 2 0 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。 C_{16} アミン修飾 4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチル AM 樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 12 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は、99%であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.688 分；ESI-MS(+) m/z 1183.6 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1182.6323 (M+2H)．実測値：1182.6317 (M+2H)．

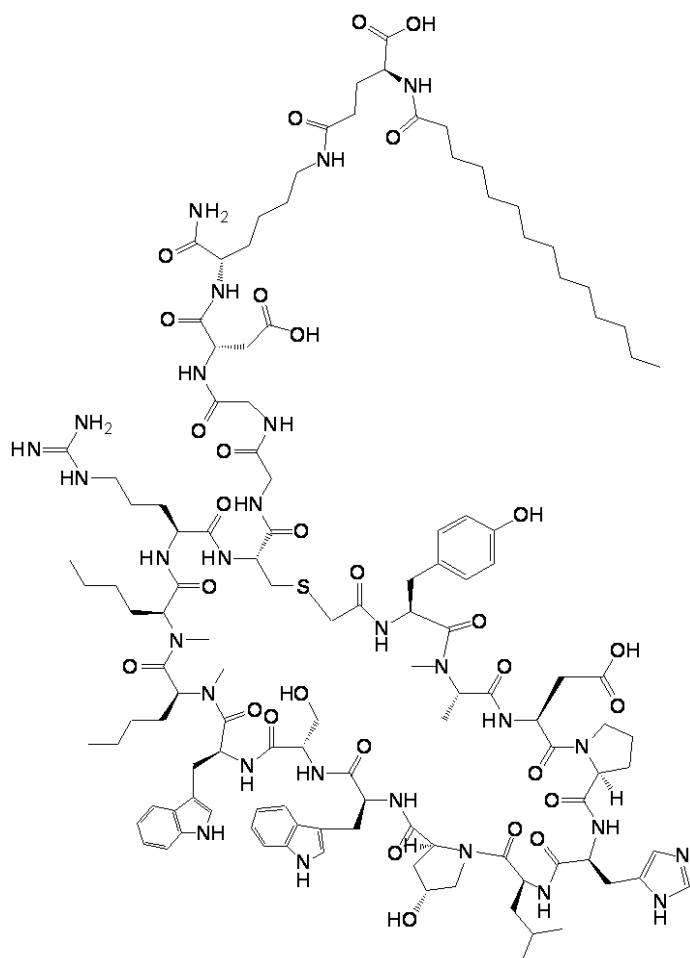
30

【0 4 8 7】

実施例 1 1 1 2 3 の製造

40

【化 1 8 3】



10

20

実施例 1 1 1 2 3 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5 ~ 70 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 23 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95.3 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.773 分；ESI-MS(+) m/z 1276.7 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1275.6643 (M+2H)。実測値：1275.6645 (M+2H)。

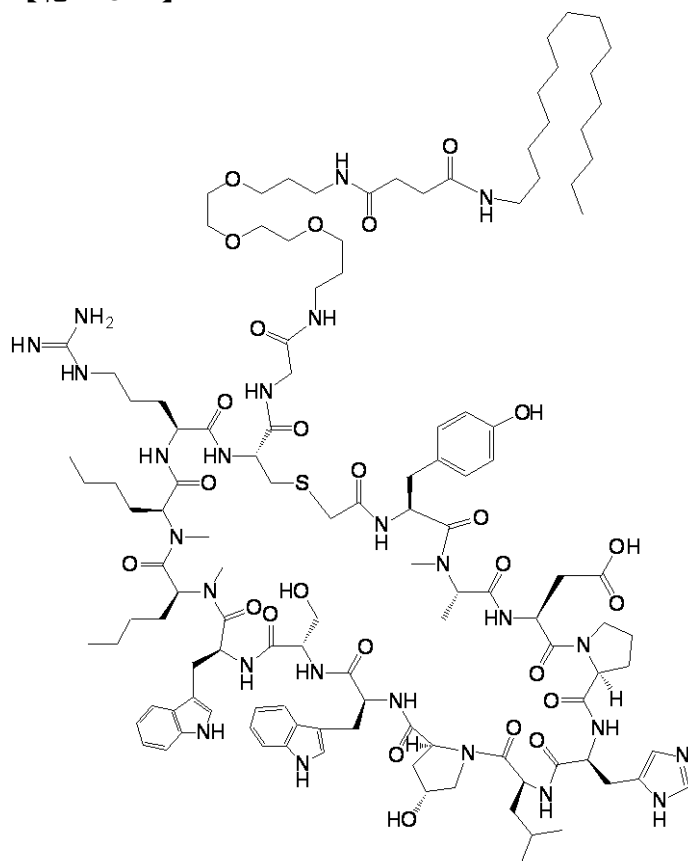
30

40

【0 4 8 8】

実施例 1 1 1 2 4 の製造

【化 1 8 4】



10

20

実施例 1 1 1 2 4 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。 C_{16} アミン修飾 4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリル AM 樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 8 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は、99%であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 6.405 分；ESI-MS(+) m/z 1220.3 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1219.1894 (M+2H)、実測値：1219.1888 (M+2H)。

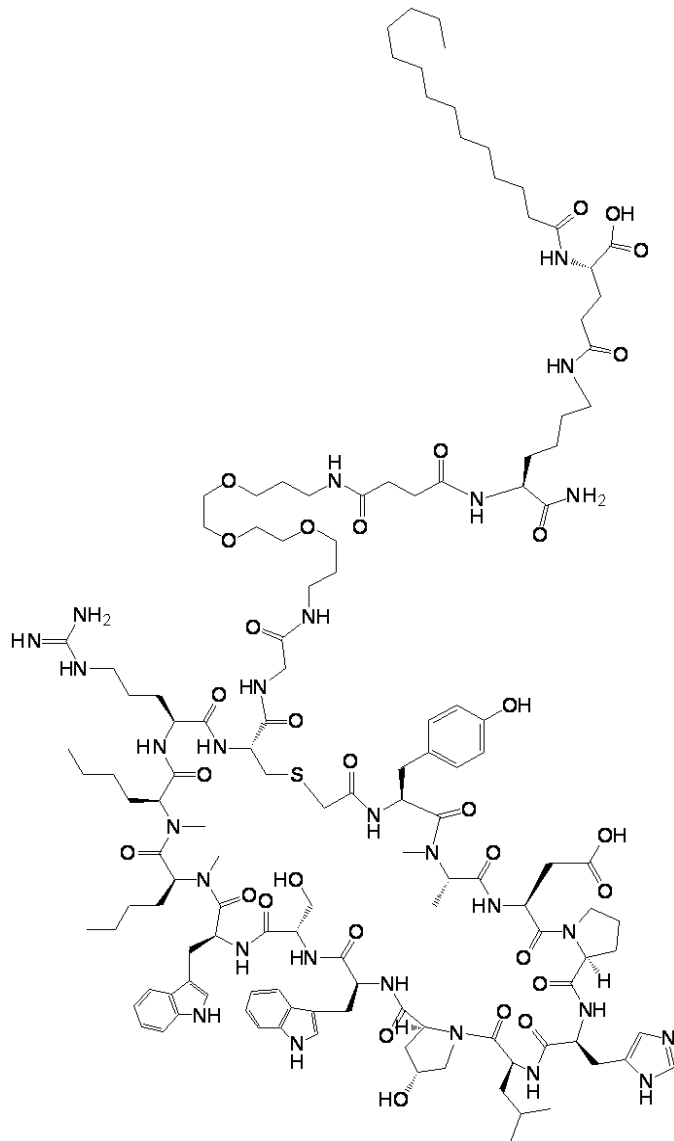
30

【0 4 8 9】

実施例 1 1 1 2 5 の製造

40

【化 1 8 5】



10

20

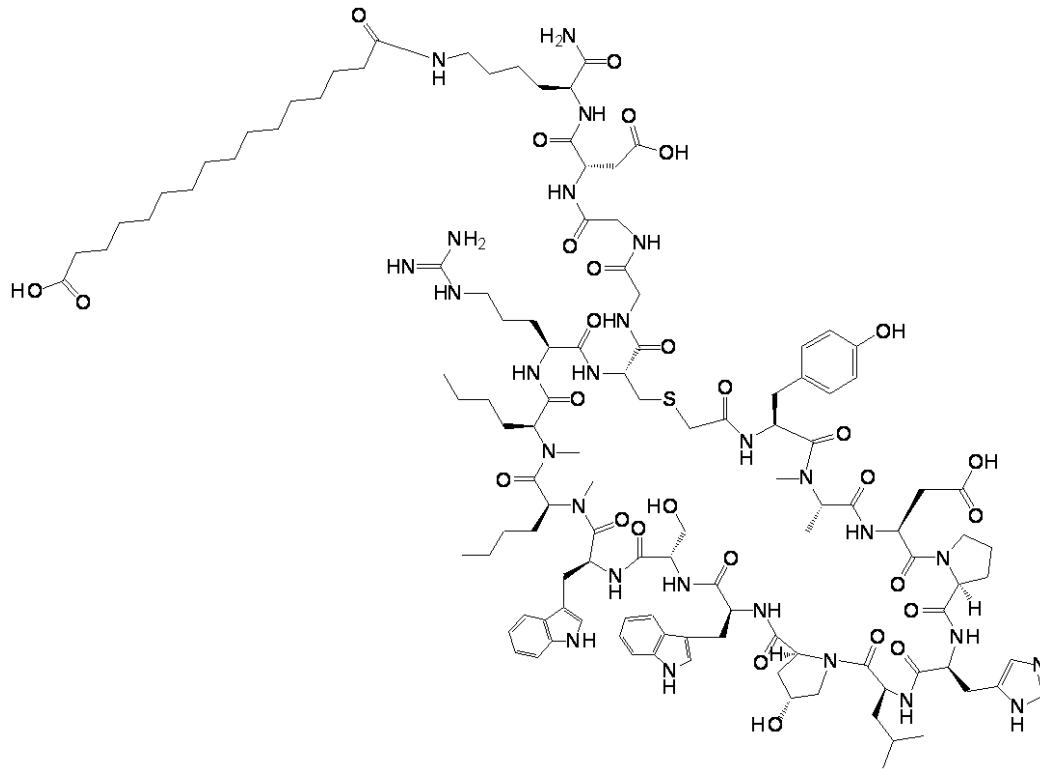
30

実施例 1 1 1 2 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 Rink 樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5 40
～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 17 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.780 分；ESI-MS(+) m/z 1341.8 (M+2H).

【0490】

実施例 1 1 1 2 6 の製造

【化 1 8 6】



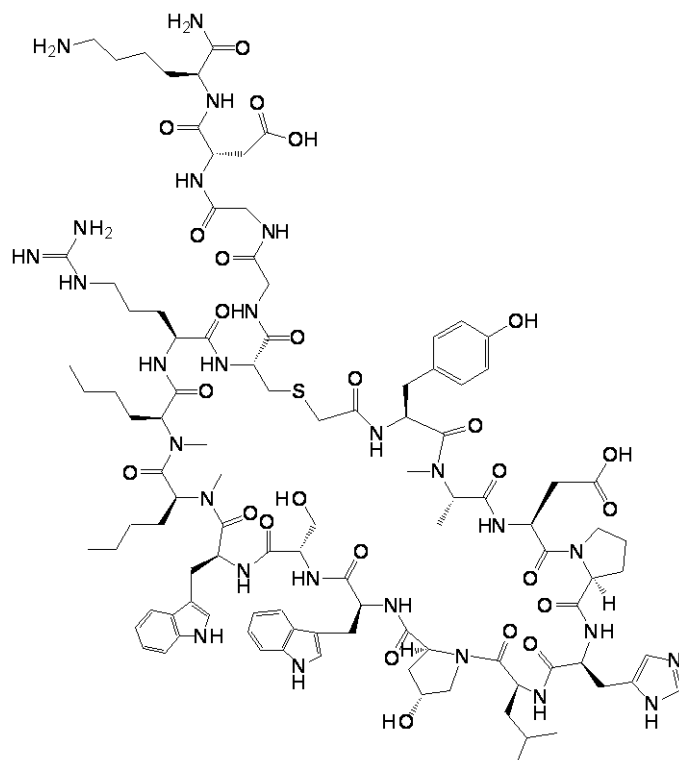
10

20

【 0 4 9 1】

実施例 1 1 1 2 6 A

【化 1 8 7】



30

40

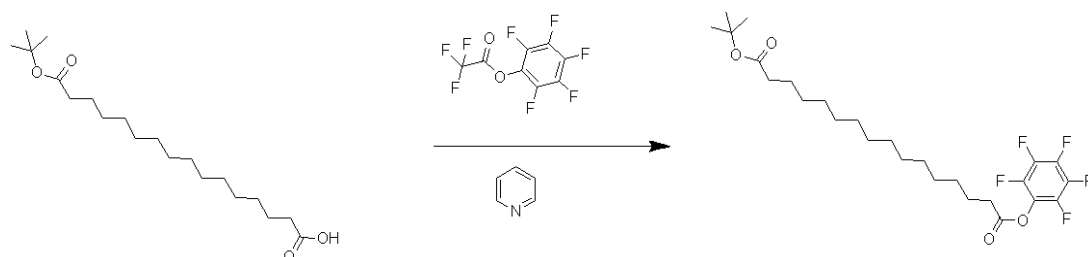
実施例 1 1 1 2 6 A を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。Rink 樹脂を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS に

50

より精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 27 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.625 分；ESI-MS(+) m/z 1107.0 (M+2H)。

【0492】

1-tert-ブチル 16-(パーフルオロフェニル)ヘキサデカンジオエートの製造
【化188】

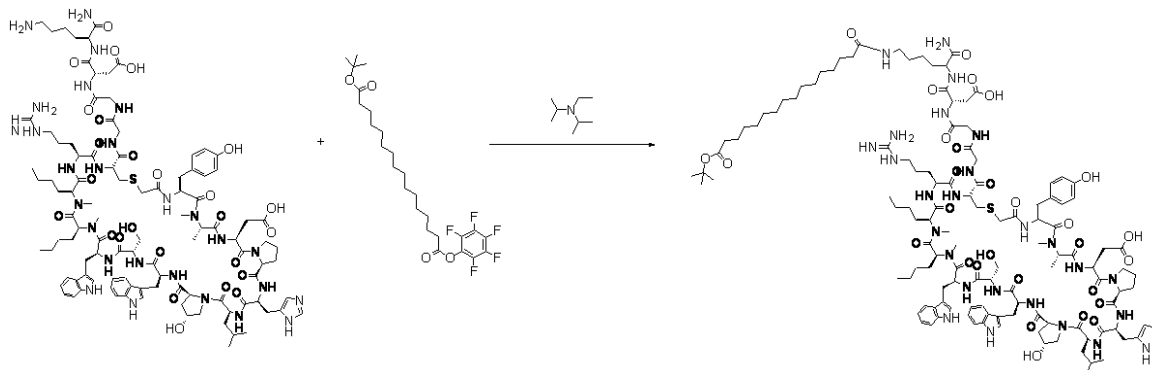


1 ドラムバイアルに、16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカン酸(100 mg, 0.292 mmol)、DMF(.8 mL)、パーフルオロフェニル 2,2,2-トリフルオロ酢酸(164 mg, 0.584 mmol)およびピリジン(0.052 mL, 0.642 mmol)を加えた。バイアルを、セプタムで密封して、終夜室温で攪拌した。翌日、粗製反応混合物をシリカゲルカラム上に重層して、5% EtOAc/95% ヘキサン～30% EtOAc/70% ヘキサンを用いて溶出して精製した。目的の生成物は、非常にかすかな UV 検出の第一溶出ピークであった。純粋画分を合わせて、真空蒸発させて、1-tert-ブチル 16-(パーフルオロフェニル)ヘキサデカンジオエート(132 mg, 0.260 mmol, 89% 収率)を、白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 2.68(s, 2H), 2.22(s, 2H), 1.79(s, 2H), 1.59(s, 4H), 1.47(s, 9H), 1.29(br. s., 18H)。

【0493】

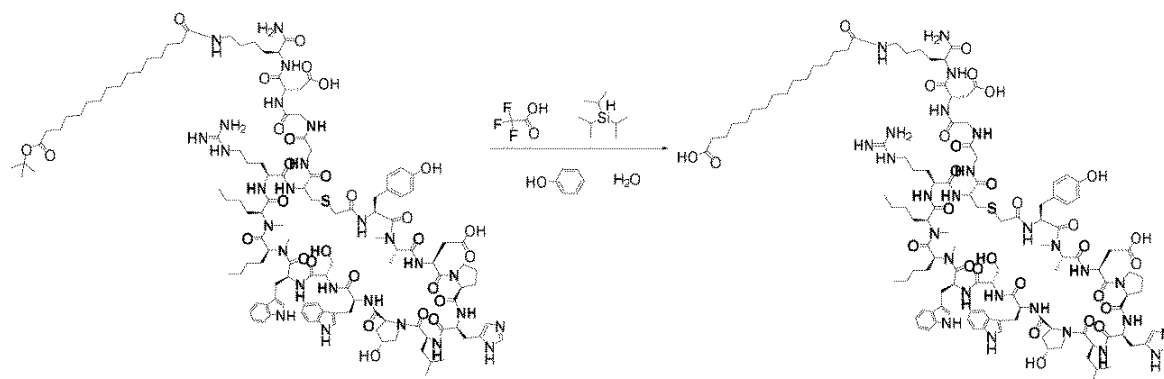
11126 B の製造

【化189】



1 ドラムバイアルに、実施例 11126 A(27 mg, 0.012 mmol)、DMF(.7 mL)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(9.47 mg, 0.073 mmol)および 1-tert-ブチル 16-(パーフルオロフェニル)ヘキサデカンジオエート(11.18 mg, 0.022 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌した。翌日、LC/MS から、この反応は終了していた。粗製反応物質を、ジエチルエーテルに注ぎ入れて、沈殿が形成した。沈殿物を、遠心分離により収集して、ジエチルエーテルを傾捨した。粗製固体(14 mg)を、精製せずにそのまま次工程で実施した。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.428 分；ESI-MS(+) m/z 1269.3 (M+2H)。

【化 190】



10

【0494】

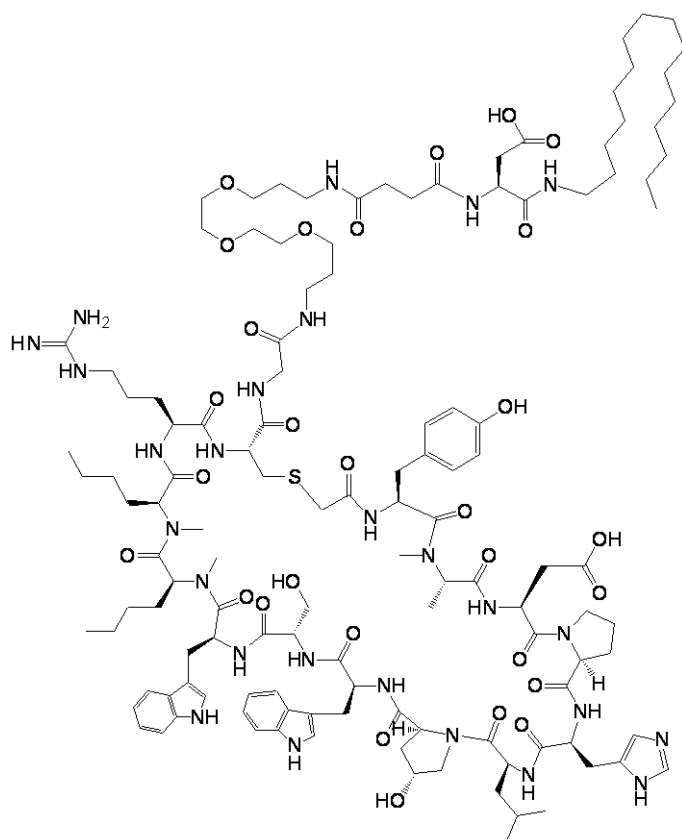
1 ドラムバイアルに、実施例 11126 B (14 mg, 5.52 μmol) および標準的な開裂溶液 (0.8 mL) を加えた。反応溶液を、室温で 15 分間攪拌して、反応溶液を、LC/MS により確認した。反応が完了して、粗製反応混合物を、ジエチルエーテル (15 mL) に注ぎ入れた。得られる固体を遠心分離後に収集した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 6 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.6% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.040 分；ESI-MS(+) m/z 1241.1 (M+2H) ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1240.1458 (M+2H)．実測値：1240.1445 (M+2H)．

20

【0495】

実施例 11128 の製造

【化 1 9 1】



10

20

実施例 1 1 1 2 8 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。C₁₆ アミン修飾 4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリル AM 樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 20 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.3% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.568 分；ESI-MS(+) m/z 1277.8 (M+2H)。

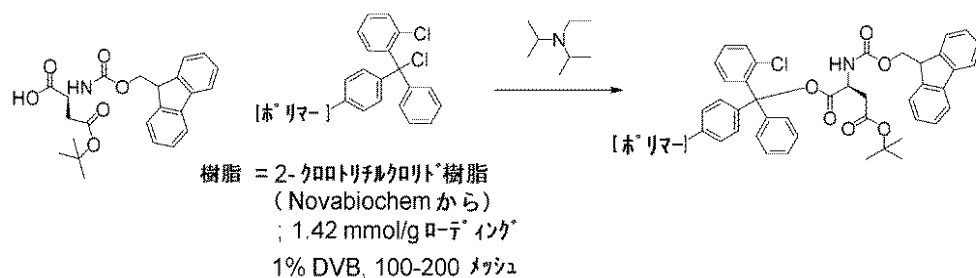
30

【0 4 9 6】

修飾 2-クロトリチルクロリド樹脂 E の製造

【化 1 9 2】

40



20 mL シンチレーションバイアルに、(S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブタン酸(0.3

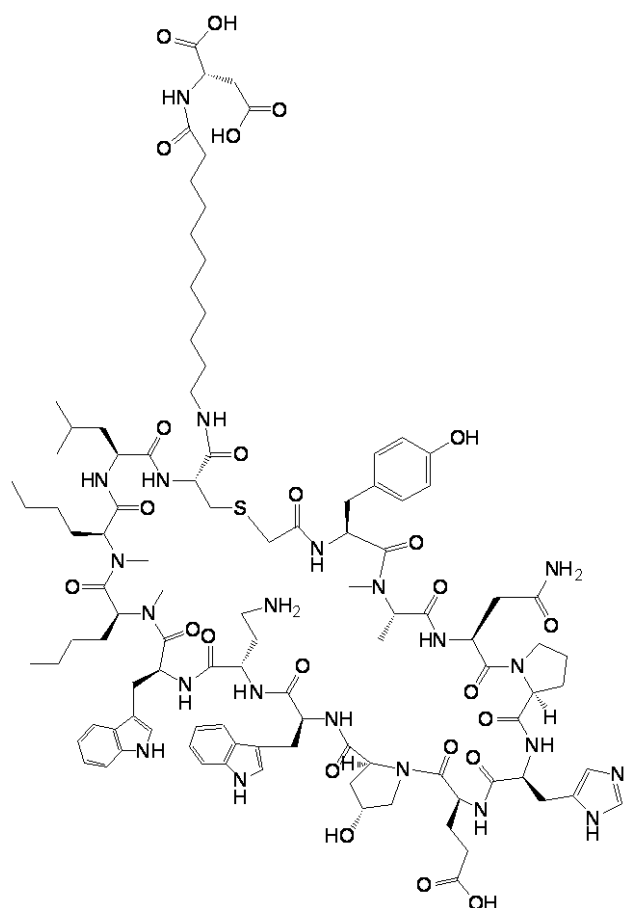
50

70 g, 0.9 mmol), 2-クロロトリチル樹脂の1.42 mmol/g ローディング(2.057 g, 2.88 mmol), CH_2Cl_2 (15 mL) およびヒューニツヒ塩基(1.022 mL, 5.85 mmol)を加えた。バイアルを密封して、オービタルシェーカー上に終夜室温で振盪した。翌日、反応溶液を、メタノール(2 mL)で希釈して、更に2時間振盪した。次いで、樹脂を濾取して、DMF 3x、 CH_2Cl_2 4x および最後にジエチルエーテルで洗った。樹脂を、真空乾燥させて、0.44 meq/g のローディングと推定して、ペプチド合成のためにそのまま使用した。

【0497】

実施例11129の製造

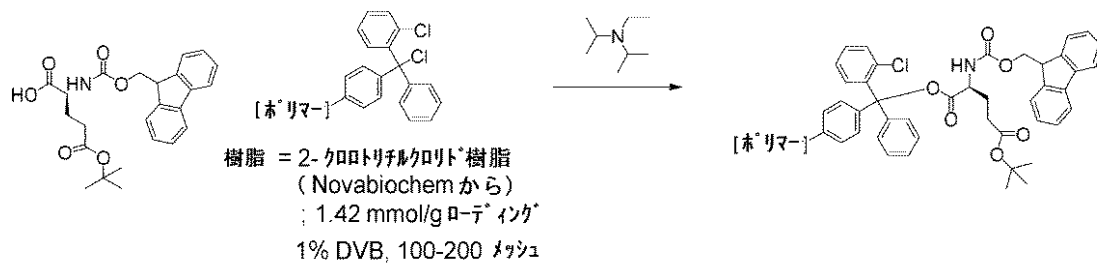
【化193】



実施例11129を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony方法A：樹脂膨潤方法”、“Symphony方法A：標準カップリング方法”、“Symphony方法A：第二級アミンカップリング方法A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法A”、“包括的脱保護方法A”および“環化方法A”。修飾クロロトリチル樹脂Eを、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて5～70% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は48 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は95.6%であった。分析LCMS条件A：保持時間=3.828分；ESI-MS(+) m/z 1070.4 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1069.5426 (M+2H)、実測値：1069.5392 (M+2H)。

【0498】

修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 F の製造
【化 194】



10

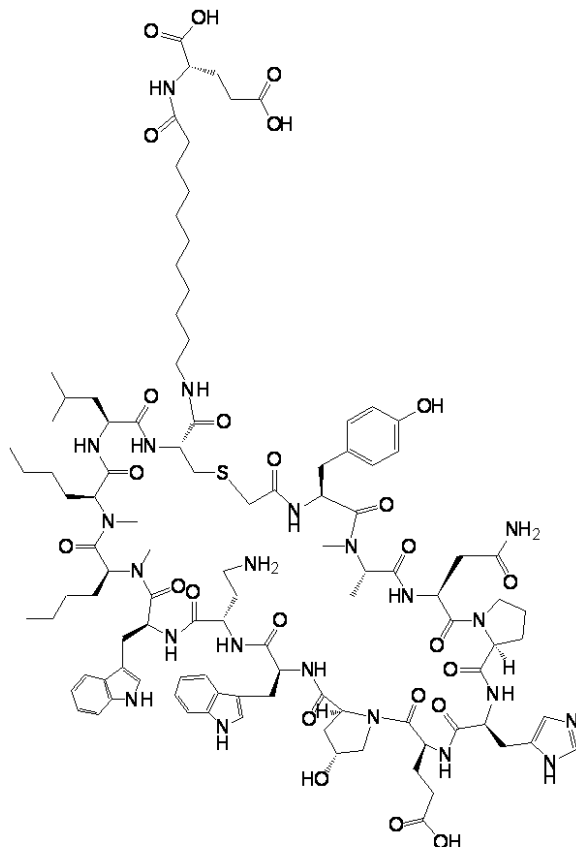
20 mL シンチレーションバイアルに、(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5-(tert-ブトキシ)-5-オキソペンタン酸(0.383 g, .9 mmol)、2-クロロトリチル樹脂 1.42 mmol/g ローディング(2.057 g, 2.88 mmol)、CH₂Cl₂(15 mL)およびヒューニツヒ塩基(1.022 mL, 5.85 mmol)を加えた。バイアルを密封して、オービタルシェーカー上で終夜室温にて振盪した。翌日、反応溶液を、メタノール(2 mL)で希釈して、更に2時間振盪した。次いで、樹脂を濾取して、DMF 3 x、CH₂Cl₂ 4 x および最後にジエチルエーテルで洗った。樹脂を、真空乾燥させて、0.44 meq/g のローディングであると推定され、ペプチド合成のためにそのまま使用した。

【0499】

20

実施例 11130 の製造

【化 195】



30

40

実施例 11130 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリ

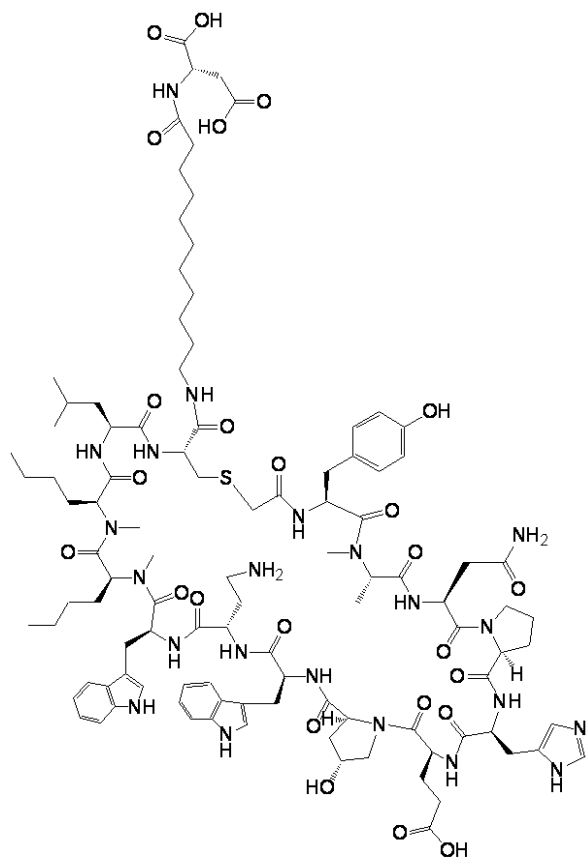
50

チル樹脂 F を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は、32 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.803 分；ESI-MS(+) m/z 1077.6 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1076.5504 (M+2H)、実測値：1076.5462 (M+2H)。

【0500】

実施例 11131 の製造

【化 196】



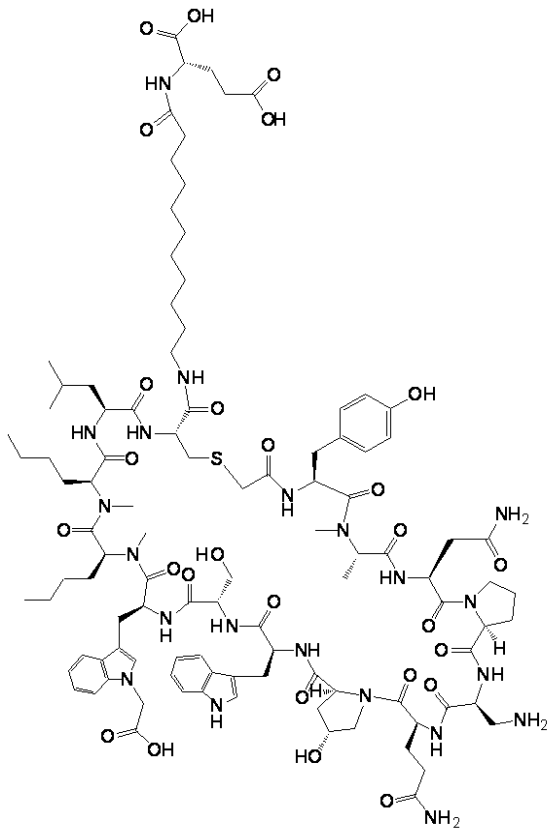
実施例 11131 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 40 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は、98.8% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.720 分；ESI-MS(+) m/z 1067.0 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1066.0321 (M+2H)、実測値：1066.032

3 (M + 2 H).

【0501】

実施例 11132 の製造

【化197】



10

20

実施例 11132 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 F を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 16 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95.9% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.725 分；ESI-MS(+) m/z 1074.0 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1073.0399 (M + 2H)。実測値：1073.0393 (M + 2H)。

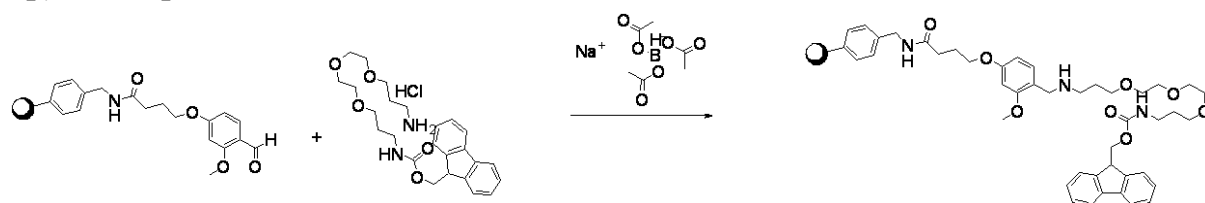
30

40

【0502】

PEG アミン修飾 4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリル AM 樹脂 D の製造

【化 1 9 8】

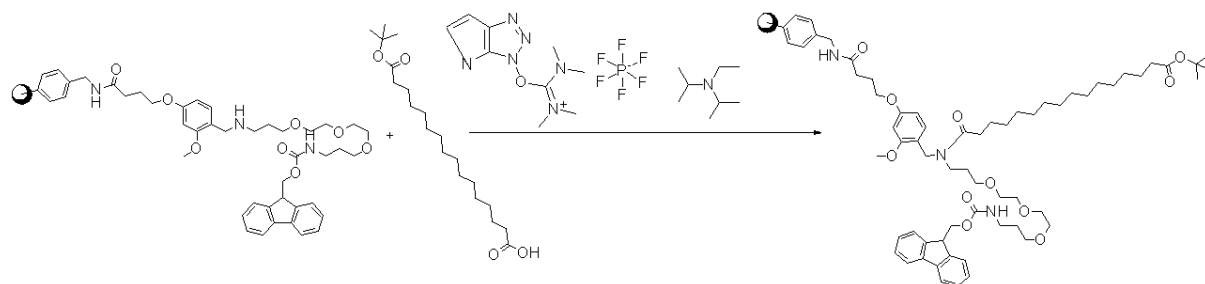


50 mL の圧力容器に、4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリルAM樹脂0.94 mmol/g ローディング(1.5 g, 1.350 mmol)、(9H-フルオレン-9-イル)メチル(3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)カルバメート塩酸塩(0.711 g, 1.485 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.431 g, 6.75 mmol)、DMF(20 mL)および酢酸(.2 mL)を加えた。フラスコを密封して、リストアクションシェーカー上で終夜振盪した。翌日、樹脂を濾取して、メタノール 2 x、DMF 3 x および CH_2Cl_2 4 x で洗った。樹脂を、終夜、真空乾燥させた。ローディングは、0.94 mmol/g であると推定され、そのまま次工程に使用した。

【0503】

PEGアミン修飾4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリルAM樹脂Eの製造

【化 1 9 9】

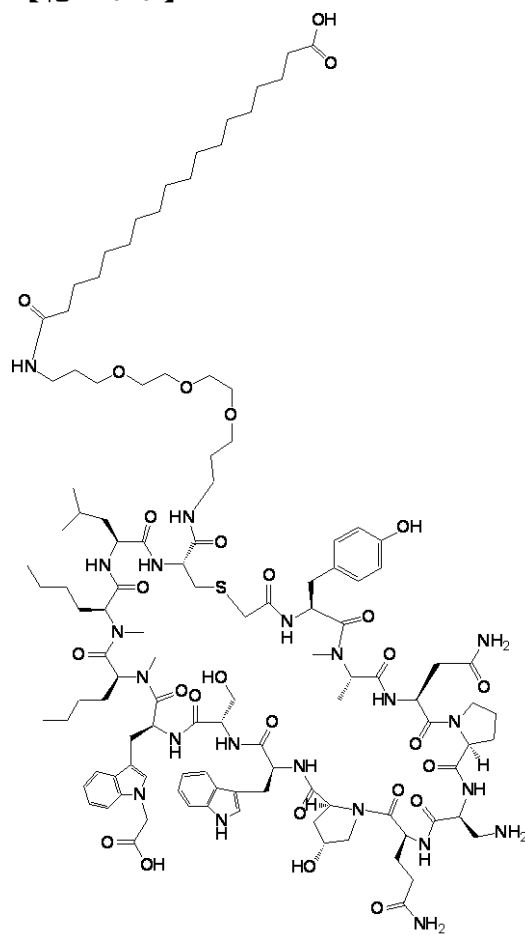


7 mL バイアルに、PEGアミン修飾4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリルAM樹脂D(0.222 g, .2 mmol)、16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカン酸(0.137 g, 0.400 mmol)、HATU(2.000 mL, 0.400 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(2.000 mL, 0.800 mmol)およびDMF(4 mL)を加えた。バイアルを、リストアクションシェーカー上で終夜振盪した。翌日、樹脂を濾過して、DMF 3 x、 CH_2Cl_2 4 x、次いで Et_2O で洗った。樹脂を、終夜、真空乾燥させた。ローディングは0.94 mmol/g であると推定され、そのまま次の工程に使用した。

【0504】

実施例11133の製造

【化 2 0 0】



10

20

実施例 1 1 1 3 3 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。PEG アミン修飾 4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチル AM 樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント 25 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は、99.6% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.353 分；ESI-MS(+) m/z 1167.1 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1166.1391 (M+2H)．実測値：1166.1370 (M+2H)．

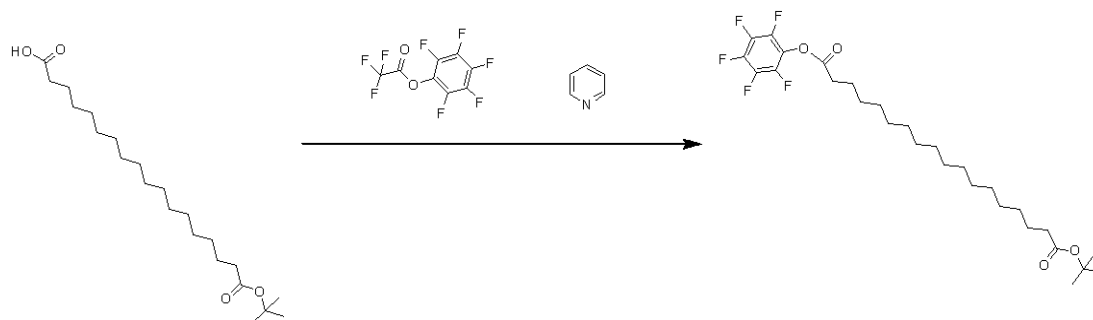
30

40

【0 5 0 5】

1-tert-ブチル 16-(パーフルオロフェニル)ヘキサデカンジオエートの製造

【化 201】



10

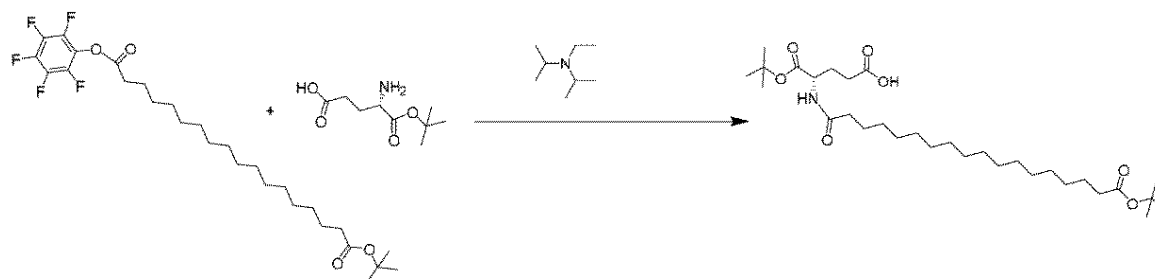
50 mL 丸底フラスコに、18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸(807 mg, 2.178 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(8 mL)、ピリジン(379 mg, 4.79 mmol)およびパーフルオロフェニル 2,2,2-トリフルオロ酢酸(1220 mg, 4.36 mmol)を加えた。フラスコを、セプタムで密閉し、窒素ブランケット下にて保持して、終夜室温で攪拌した。翌日、反応溶液を、飽和クエン酸溶液に注ぎ入れて、CH₂Cl₂ 3xで抽出した。有機層を合わせて、塩水で洗い、Na₂SO₄で乾燥して、真空蒸発させた。粗生成物 1-tert-ブチル 18-(パーフルオロフェニル)オクタデカンジオエート(1.1 g, 2.050 mmol, 94%収率)を、精製せずにそのまま使用した。

【0506】

20

(S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタン酸の製造

【化 202】



30

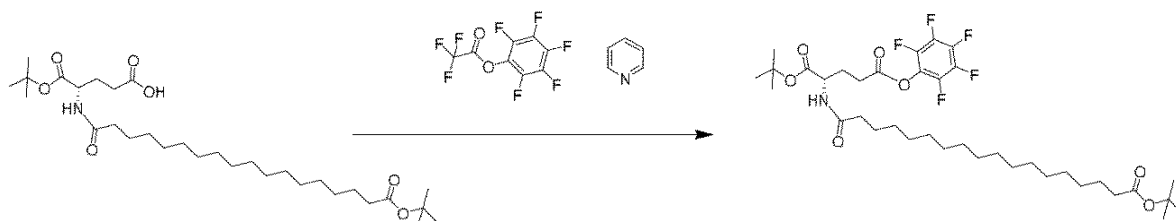
20 mL シンチレーションバイアルに、1-tert-ブチル 18-(パーフルオロフェニル)オクタデカンジオエート(500 mg, 0.932 mmol)、(S)-4-アミノ-5-(tert-ブトキシ)-5-オキソペンタン酸(189 mg, 0.932 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(157 mg, 1.211 mmol)を加えた。反応溶液を、24時間室温で攪拌した。24時間後、反応物は均一であった。反応混合物を、飽和クエン酸溶液に注ぎ入れて、CH₂Cl₂ 3x。有機画分を合わせて、塩水で洗い、Na₂SO₄で乾燥して、真空蒸発させた。粗製油状物の(S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタン酸(518 mg, 0.932 mmol, 100%収率)を、精製せずにそのまま使用した。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.33(m, 1H), 4.56(m, 1H), 2.45(m, 2H), 2.24(m, 5H), 1.95(m, 1H), 1.61(m, 5H), 1.49(s, 9H), 1.46(s, 9H), 1.26(m, 23H)。

40

【0507】

(S)-1-tert-ブチル 5-(パーフルオロフェニル)2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ペンタンジオエートの製造

【化 203】

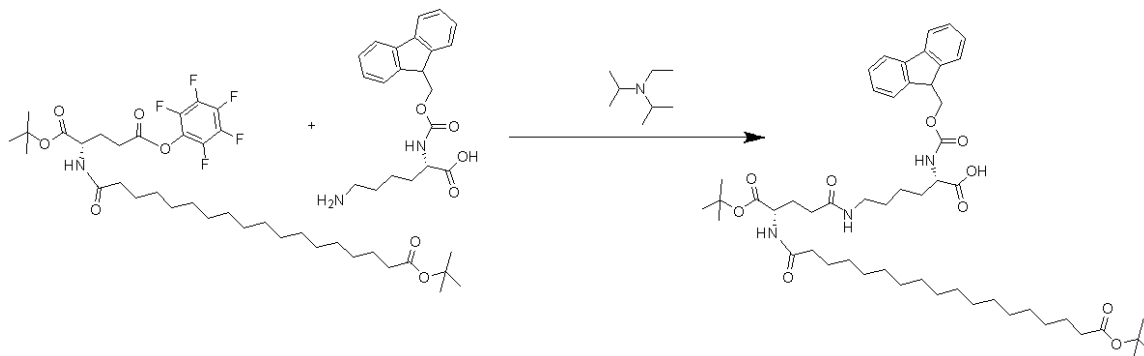


20 mL シンチレーションバイアルに、(S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタン酸(518 mg, 0.932 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)、ピリジン(162 mg, 2.050 mmol)およびパーフルオロフェニル 2,2,2-トリフルオロ酢酸(522 mg, 1.864 mmol)を加えた。反応溶液を、24時間室温で攪拌した。24時間後に、反応混合物を、飽和クエン酸溶液に注ぎ入れて、CH₂Cl₂ 3xで抽出した。有機画分を合わせて、塩水で洗い、Na₂SO₄で乾燥して、真空蒸発させた。粗製油状物(S)-1-tert-ブチル 5-(パーフルオロフェニル)2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ペンタンジオエート(670 mg, 0.928 mmol, 100%収率)を、次の工程にそのまま使用した。

【0508】

(S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-6-((S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタンアミド)ヘキサン酸の製造

【化 204】



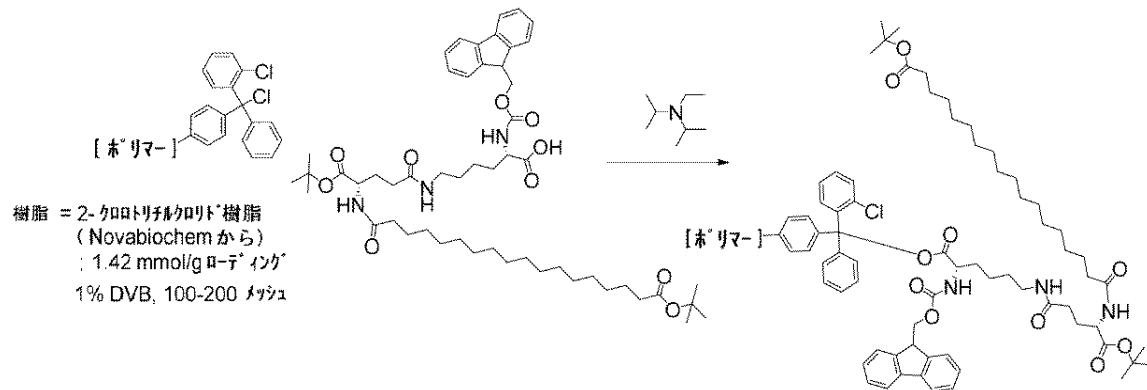
1 ドラムバイアルに、(S)-1-tert-ブチル 5-(パーフルオロフェニル)2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ペンタンジオエート(330 mg, 0.457 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(177 mg, 1.372 mmol)および(S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-6-アミノヘキサン酸(168 mg, 0.457 mmol)を加えた。反応溶液を、24時間室温で攪拌した。24時間後に、反応物は均一であった。反応混合物を、飽和クエン酸溶液に注ぎ入れて、CH₂Cl₂ 3xで抽出した。有機画分を合わせて、Na₂SO₄で乾燥して、真空蒸発させた。粗製油状物を、最初に100%CH₂Cl₂、次いで5%メタノール/95%CH₂Cl₂で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を合わせて、真空蒸発させて、(S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-6-((S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタンアミド)ヘキサン酸(106 mg, 0.117 mmol, 25.6%収率)を粘性油状物として得た：Column PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um 粒子；移動相A：10：90 メタノール：水(10 mM トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：90：10 メタノール：水(10 mM トリフルオロ酢酸を含む)；温度：40℃；グラジエント：0%B、5分かけて0～100%B、次いで

100%Bで1.0分間保持；流量：0.8mL/分；検出：220nmのUV. 分析LCMS：保持時間＝5.740分；ESI-MS(+) m/z 906.86(M+H).

【0509】

修飾2-クロロトリチルクロリド樹脂Gの製造

【化205】



10

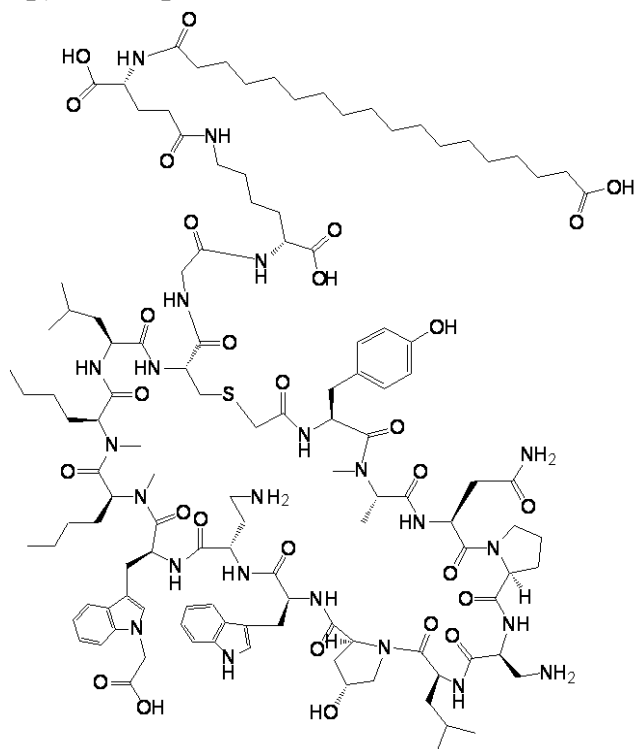
20 mL シンチレーションバイアルに、2-クロロトリチル樹脂の1.42 mmol/g ロード量(267 mg, 0.374 mmol)、CH₂Cl₂ (4 mL)、(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ-6-(((S)-5-(tert-
20
ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタンアミド)ヘキサン酸(106 mg, 0.117 mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(106 mg, 0.819 mmol)を加えた。バイアルを密封して、リストアクションシェーカーで終夜振盪した。翌日、反応を、2 mL メタノールを加えて、フラスコを更に2時間振盪することにより停止させた。次いで、樹脂を濾過して、CH₂Cl₂、DMF 3 x、CH₂Cl₂ 3 x および最後にジエチルエーテルで洗った。樹脂を、真空乾燥させて、0.44 meq/g のロード量と推定して、ペプチド合成のためにそのまま使用した。

【0510】

実施例 11134 の製造

30

【化 2 0 6】



10

20

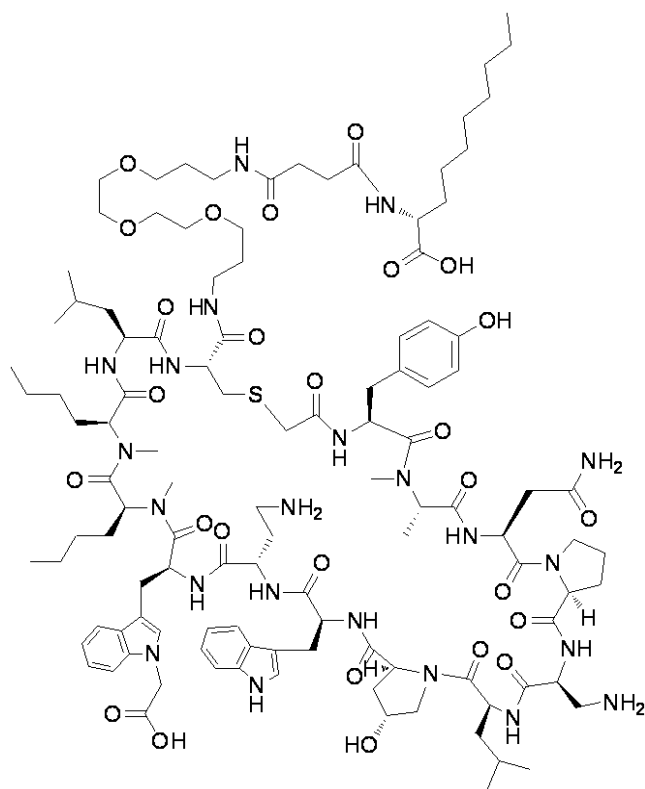
実施例 1 1 1 3 4 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 G を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 5～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 26 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.280 分；ESI-MS(+) m/z 1222.0 (M+2H).

30

【0 5 1 1】

実施例 1 1 1 3 5 の製造

【化 2 0 7】



10

20

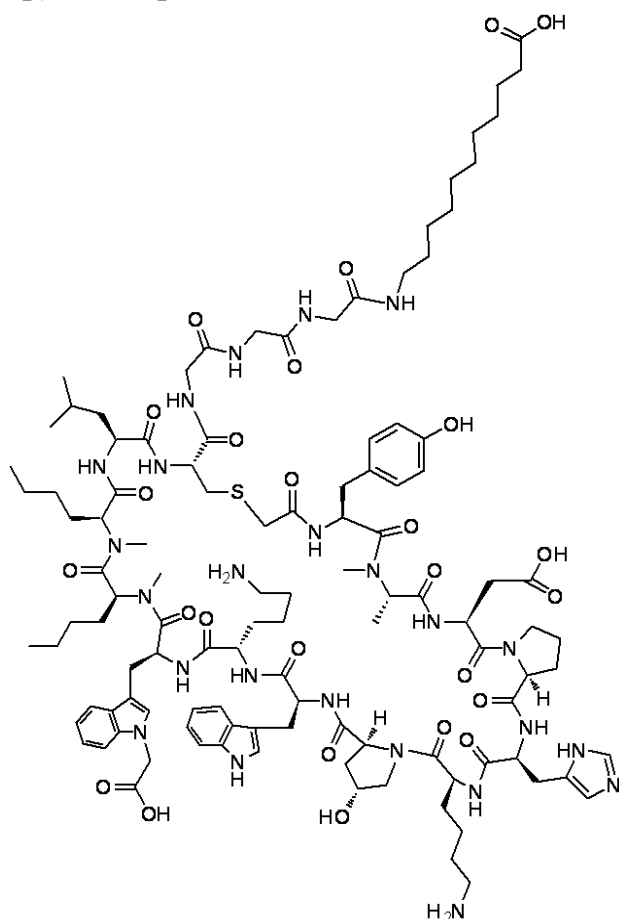
実施例 1 1 1 3 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 D を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2 4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 9 8 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.141 分。

30

【0 5 1 2】

実施例 1 1 1 3 6 の製造

【化 2 0 8】

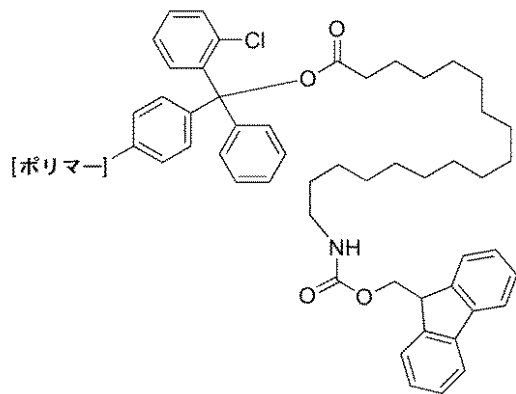


実施例 1 1 1 3 6 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2 2 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は、9 5.2 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.930 分；ESI-M S (+) m/z 1 1 4 1.0 9 6 9 (M + 2 H).

【0 5 1 3】

修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 H の製造

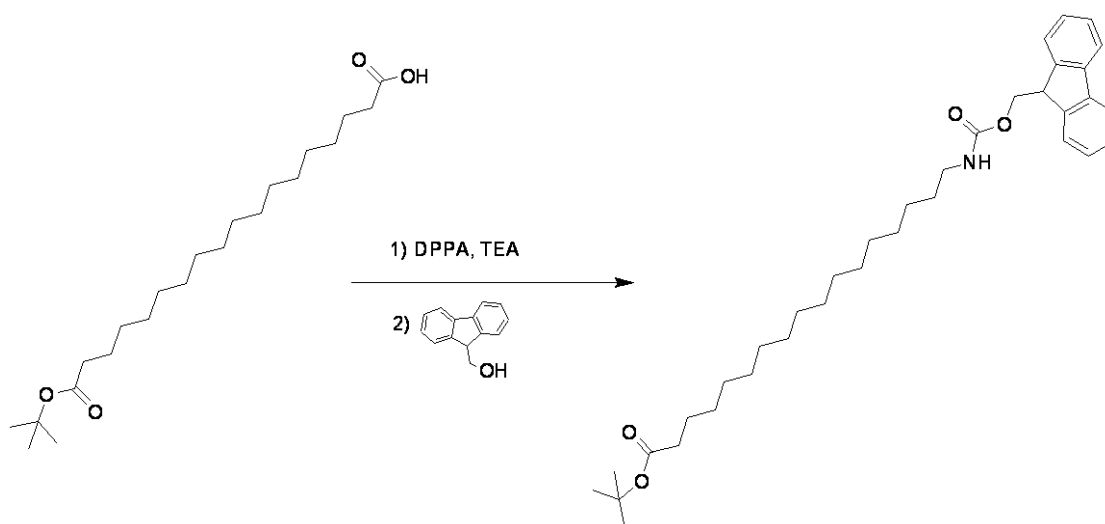
【化 2 0 9】



10

工程 1 :

【化 2 1 0】



20

ジフェニルホスホリアジデート(1.738 mL, 8.04 mmol)を、18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸(1.49 g, 4.02 mmol)およびトリエチルアミン(1.115 mL, 8.04 mmol)/トルエン(16.08 mL)の溶液に室温にて加えた。得られる混合物を、終夜還流加熱した。反応混合物を室温に冷却して、5%クエン酸溶液でクエンチした。混合物を、真空中で半量に濃縮して、次いでジクロロメタンで3回抽出した。有機層を合わせて、塩水で洗い、MgSO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタンに溶解して、40 gのISCO シリカゲルカートリッジに適用した。生成物を、0~25%酢酸エチル/ヘキサングラジエントにより溶出した。同等の画分を合わせて、濃縮して、tert-ブチル 17-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)ヘプタデカノエート(0.384 g, 0.681 mmol, 16.94%収率)を、白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.78(d, J=7.3 Hz, 2H), 7.61(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.41(t, J=7.4 Hz, 2H), 7.33(td, J=7.4, 1.0 Hz, 2H), 4.41(d, J=7.0 Hz, 2H), 4.24(d, J=6.8 Hz, 1H), 3.20(q, J=6.8 Hz, 2H), 2.21(t, J=7.5 Hz, 2H), 1.61 - 1.48(m, 4H), 1.45(s, 9H), 1.26(s, 24H).

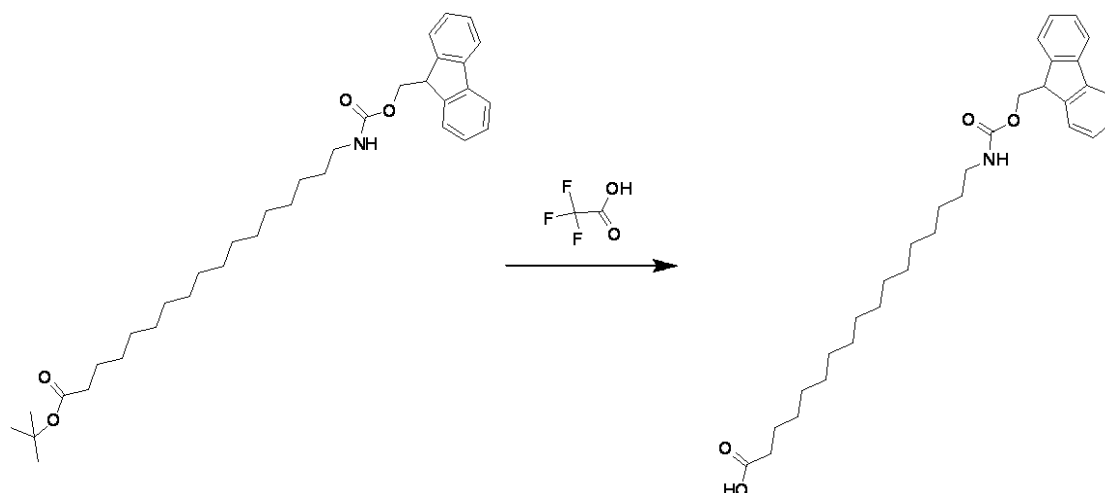
30

40

【0514】

工程 2 :

【化 2 1 1】



10

トリフルオロ酢酸(1.5 mL, 19.47 mmol)を、tert-ブチル 17-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)ヘプタデカノエート(0.375 g, 0.665 mmol)/ジクロロメタン(5 mL)の溶液に加えた。反応混合物は、2分後に黄色から暗色に変化した。溶液を、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を¹H NMRにより確認することにより、この時点で完了していることを決定した。反応混合物を、真空濃縮した。得られる残留物を、5 mL ジクロロメタンに移し、再度濃縮した。この方法を、3回繰り返して、得られる黄色の固体を、終夜真空下にて濃縮した。17-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)ヘプタデカン酸を、定量的収量で黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.78(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.63 - 7.58(m, 2H), 7.41(t, J=7.4 Hz, 2H), 7.33(td, J=7.5, 1.1 Hz, 2H), 4.41(d, J=6.8 Hz, 2H), 4.27 - 4.19(m, 1H), 3.25 - 3.09(m, 2H), 2.36(t, J=7.5 Hz, 2H), 1.70 - 1.59(m, 2H), 1.55 - 1.40(m, 2H), 1.27(br. s., 24H).

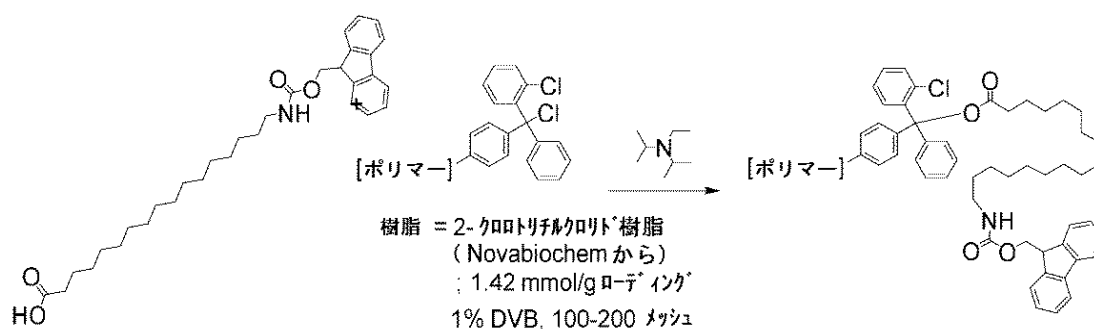
20

【0 5 1 5】

【化 2 1 2】

工程 3:

30



40

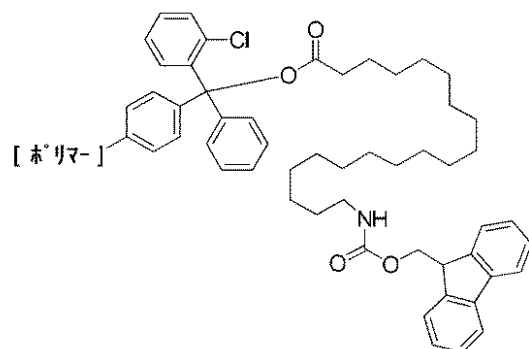
20 mL バイアルに、2-クロロトリチルクロリド樹脂(1.605 g, 1.926 mmol)および7 mL ジクロロメタンを加えて、樹脂を膨潤させた。9-(((16-カルボキシヘキサデシル)カルバモイル)オキシ)メチル)-9H-フルオレン-1-イルイウム(0.305 g, 0.602 mmol)/ジクロロメタン(5 mL)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.841 mL, 4.82 mmol)を、樹脂を入れたバイアルに加えた。容器を密封して、リストアクションシェーカー上で終夜室温にて振盪した。翌日、反応溶液を、メタノール(5 mL)で希釈して、容器を2時間振盪して、何ら反応していないクロロトリチル樹脂でクエンチした。樹脂を濾過して、DMFで3回洗い、CH₂Cl₂で3回、最後にEt₂Oで洗った。得られる樹脂を、風乾させて、0.44 meq/g ローディングと推定して、そのまま使用した。

50

【0516】

修飾2-クロロトリチルクロリド樹脂Iの製造

【化213】



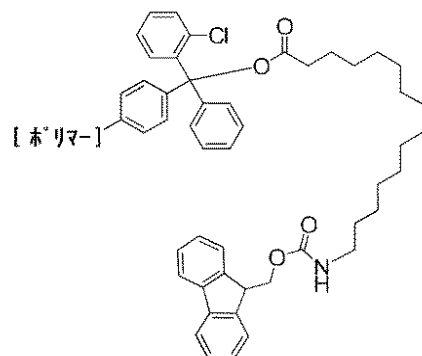
10

修飾2-クロロトリチルクロリド樹脂Iを、修飾2-クロロトリチル樹脂Aと同じ方法に従って行った。

【0517】

修飾2-クロロトリチルクロリド樹脂Jの製造

【化214】



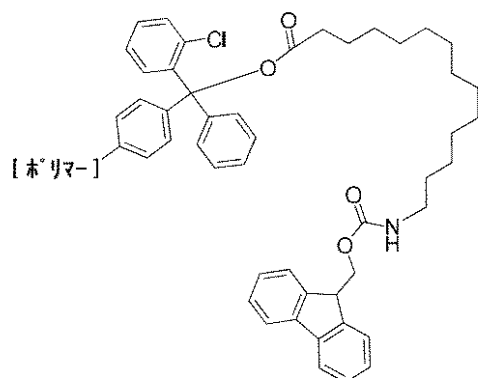
20

修飾2-クロロトリチルクロリド樹脂Jを、修飾2-クロロトリチル樹脂Aと同じ方法に従って行った。

【0518】

修飾2-クロロトリチルクロリド樹脂Kの製造

【化215】



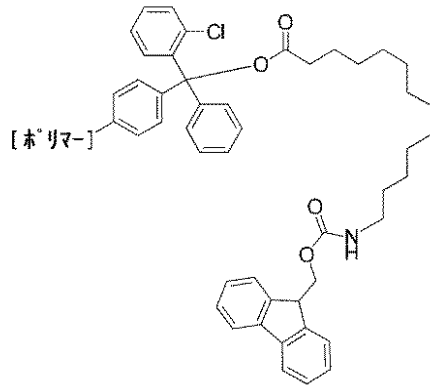
40

修飾2-クロロトリチルクロリド樹脂Kを、修飾2-クロロトリチル樹脂Aと同じ方法に従って行った。

【0519】

修飾2-クロロトリチルクロリド樹脂Lの製造

【化 2 1 6】



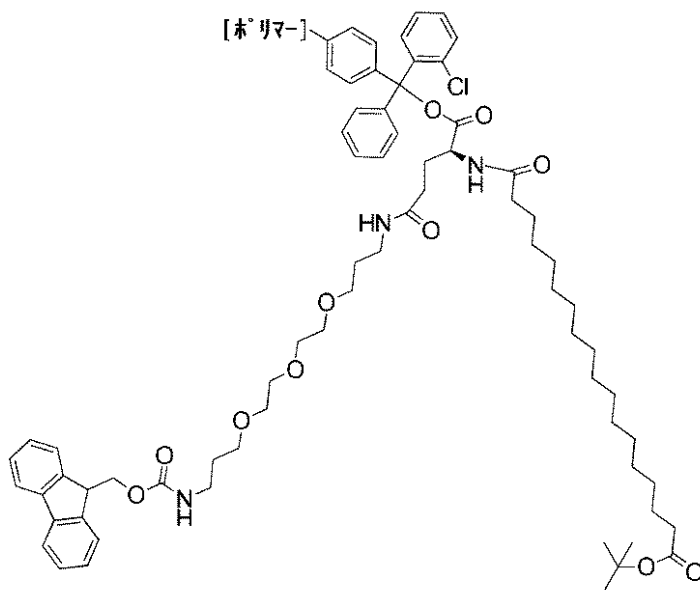
10

修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 L を、修飾 2-クロロトリチル樹脂 A と同じ方法に従って行った。

【0 5 2 0】

修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 M の製造

【化 2 1 7】

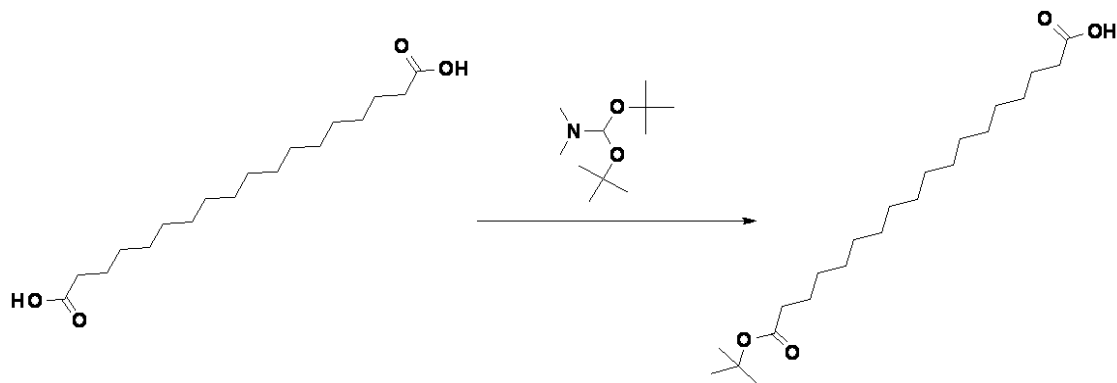


20

30

工程 1 : 18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸の製造 :

【化 2 1 8】



40

オクタデカン二酸 (15 g, 47.7 mmol) / トルエン (191 mL) の懸濁液を、3 首の 1 L 丸底フラスコ内にて還流させた。この酸の全てが溶液中に存在する場合、1,1-ジ-tert-ブトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (22.87 mL, 95 mmol) を、30 分かけて滴加した。反応混合物を、終夜還流加熱した。反応を、全体で 20 時間加熱した後に停止した。反応混合物を室温に冷却して、固体沈殿物を得た。混合物を、真

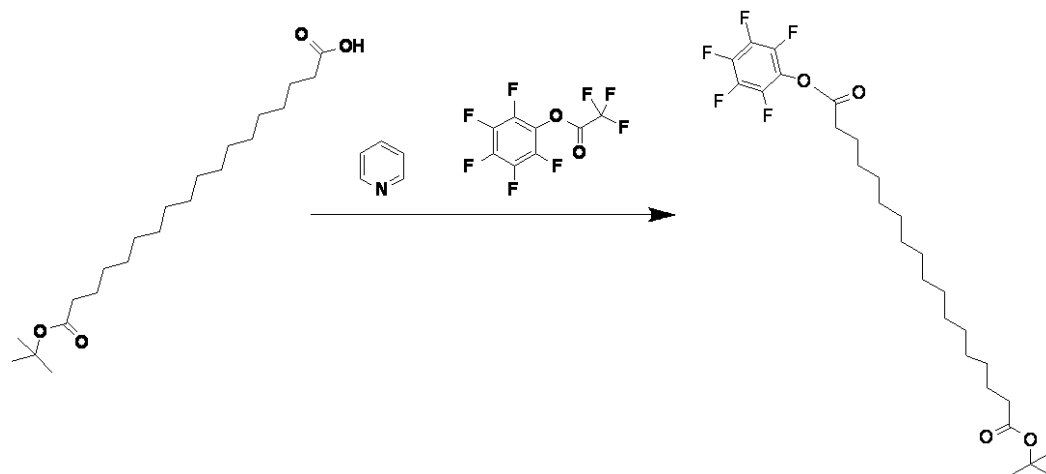
50

空濾過により濾過した。得られる白色固体を200 mLジクロロメタンに懸濁して、15分間攪拌した。残存する固体を真空濾過により除去した。固体を集めて、ジクロロメタンに再度懸濁して、15分間攪拌した。2回目の濾過後に、濾液を合わせて、真空濃縮して、得られる白色粉末を、真空乾燥させた。18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸(10.14 g, 27.4 mmol, 57.4%収率)を単離して、白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 2.35(t, J=7.5 Hz, 2H), 2.21(t, J=7.5 Hz, 2H), 1.70 - 1.52(m, 4H), 1.45(s, 9H), 1.36 - 1.22(m, 24H).

【0521】

工程2:

【化219】



250 mL丸底フラスコに、18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸(8.58 g, 23.15 mmol)、ピリジン(4.68 mL, 57.9 mmol)、DMF(50 mL)およびパーフルオロフェニル 2,2,2-トリフルオロ酢酸(7.96 mL, 46.3 mmol)を加えた。フラスコを、セプタムで密閉し、窒素雰囲気下において保持して、終夜室温にて攪拌した。反応混合物を、飽和クエン酸溶液に注ぎ入れて、CH₂Cl₂で3回抽出した。有機層を合わせて、塩水で洗い、MgSO₄で乾燥させて、真空蒸発させた。粗生成物を、0%酢酸エチル/100%ヘキサン~55%酢酸エチル/45%ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製した。純粋な画分を合わせて、真空蒸発させて、1-tert-ブチル 18-(パーフルオロフェニル)オクタデカンジエート(8.37 g, 15.60 mmol, 67.4%収率)を、白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 2.66(t, J=7.5 Hz, 2H), 2.23 - 2.19(m, 2H), 1.84 - 1.73(m, 2H), 1.59(d, J=7.3 Hz, 2H), 1.45(s, 9H), 1.44 - 1.38(m, 2H), 1.33 - 1.25(m, 24H).

【0522】

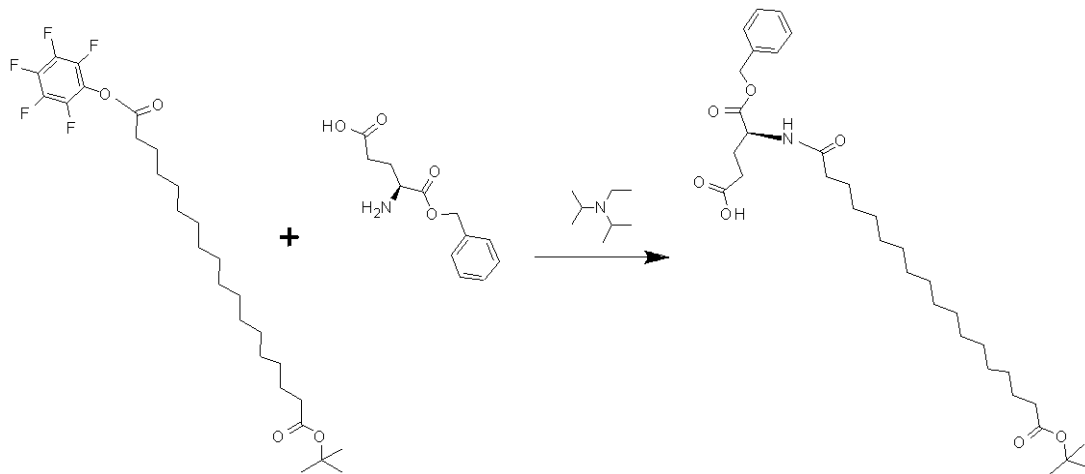
工程3:

10

20

30

【化 2 2 0】



10

500 mL 丸底フラスコに、1-tert-ブチル 18-(パーフルオロフェニル)オクタデカンジオエート(14.2 g, 26.5 mmol)、H-GLU-OBZL(5.71 g, 24.06 mmol)、DMF(160 mL)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(12.60 mL, 72.2 mmol)を加えた。フラスコを、セプタムで密閉し、窒素雰囲気下において保持して、終夜室温にて攪拌した。反応混合物は、不均質であった。25時間後に、反応混合物を、飽和クエン酸溶液に注ぎ入れて、CH₂Cl₂ 3xで抽出した。有機層を合わせて、塩水で洗い、MgSO₄で乾燥させて、真空蒸発させた。粗生成物を、0~7% CH₂Cl₂/MeOHグラジエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製した。純粋な画分を合わせて、真空蒸発させて、(S)-5-(ベンジルオキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタン酸(7.74 g, 13.12 mmol, 54.6%収率)を、白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.41 - 7.30(m, 5H), 6.28(d, J=7.8 Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 4.70(td, J=8.0, 5.0 Hz, 1H), 2.46 - 2.32(m, 2H), 2.22(q, J=7.9 Hz, 5H), 2.05 - 1.91(m, 1H), 1.60(dt, J=15.3, 7.4 Hz, 4H), 1.45(s, 9H), 1.30 - 1.25(m, 24H).

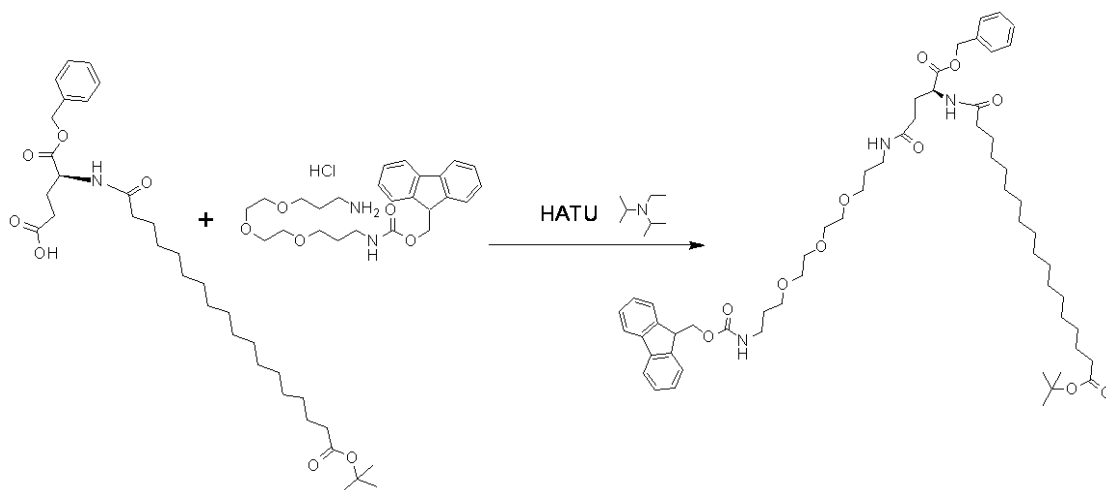
20

【0 5 2 3】

30

工程 4 :

【化 2 2 1】



40

100 mL 丸底フラスコに、(S)-5-(ベンジルオキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタン酸(1.69 g, 2.87 mmol)、ジクロロメタン(14.33 mL)、(9H-フルオレン-9-イル)メチル(3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピル)カルバメート 塩酸塩(1.373 g, 2.87 mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリ

50

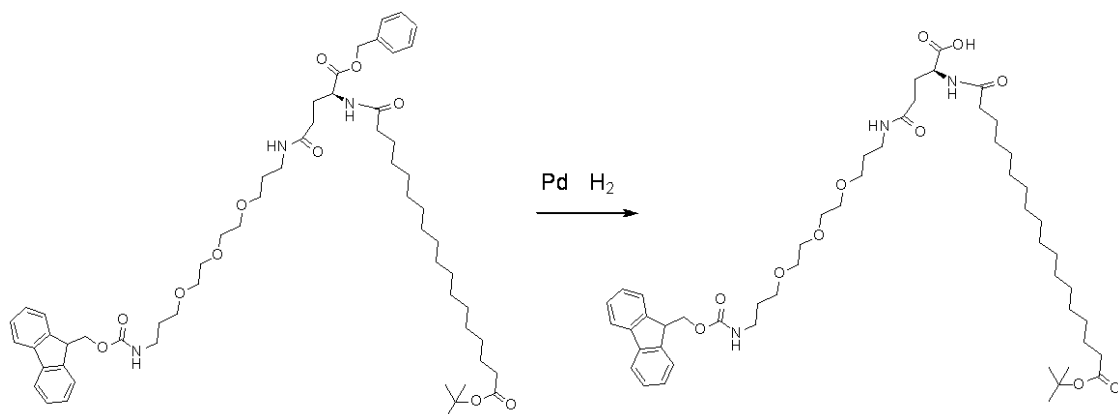
ジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(V)(1.416 g, 3.72 mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(1.497 mL, 8.60 mmol)を加えた。フラスコを、セプタムで密閉し、窒素ブランケット下に保持して、終夜室温にて攪拌した。LC/MS分析により、この反応が完了したことを確認した。溶媒を真空蒸発させた。粗生成物を、20% アセトン/ヘキサン~60% アセトン/40% ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製した。純粋な画分を合わせて、真空蒸発させて、(S)-tert-ブチル 22-((ベンジルオキシ)カルボニル)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,19,24-トリオキソ-2,8,11,14-テトラオキサ-4,18,23-トリアザヘンテトラコンタン-41-オエート(2.54 g, 2.504 mmol, 87%収率)を黄色固体として得た。

¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.76(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.61(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.43 - 7.37(m, 2H), 7.36 - 7.28(m, 7H), 6.83(d, J=7.3 Hz, 1H), 6.54(br. s., 1H), 5.51 - 5.43(m, 1H), 5.21 - 5.10(m, 2H), 4.58 - 4.50(m, 1H), 4.40(d, J=7.0 Hz, 2H), 4.25 - 4.17(m, 1H), 3.65 - 3.48(m, 12H), 3.37 - 3.25(m, 4H), 2.23 - 2.18(m, 7H), 2.07 - 1.94(m, 1H), 1.76 - 1.71(m, 2H), 1.66 - 1.53(m, 6H), 1.45(s, 9H), 1.30 - 1.23(m, 24H)。

【0524】

工程5:

【化222】



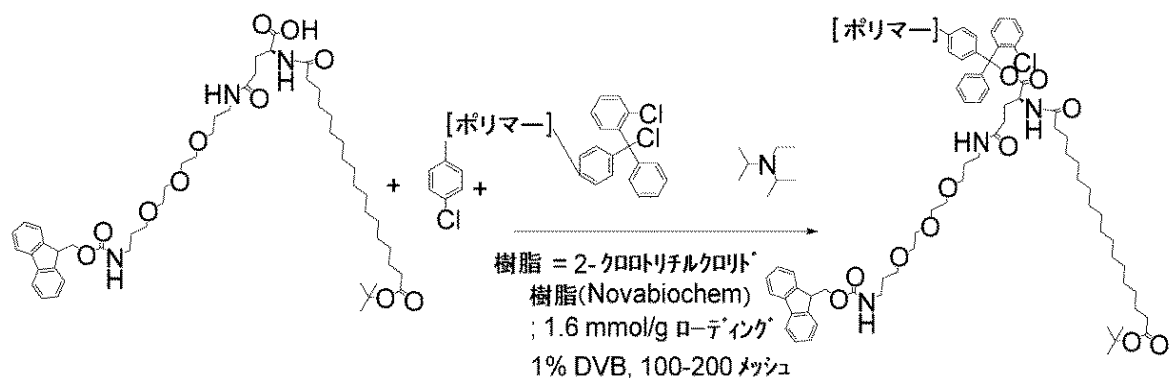
100 mL 丸底フラスコに、(S)-tert-ブチル 22-((ベンジルオキシ)カルボニル)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,19,24-トリオキソ-2,8,11,14-テトラオキサ-4,18,23-トリアザヘンテトラコンタン-41-オエート(0.95 g, 0.937 mmol)、メタノール(20 mL)および10% パラジウムカーボン(0.100 g, 0.094 mmol)を加えた。このフラスコを、セプタムで密閉し、バルーンにより水素で充填した。混合物を終夜攪拌した。LC/MSにより反応の完了が確認された。反応溶液を、セライトを通して濾過して、触媒を除去して、濾液を真空蒸発させて、(S)-22-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,19-ジオキソ-2,8,11,14-テトラオキサ-4,18-ジアザトリコサン-23-酸(0.76 g, 0.822 mmol, 88%収率)。

この物質を、精製せずにそのまま使用した。LC/MS: (M+H)⁺ = 925.10。

【0525】

工程6: 修飾2-クロロトリチル樹脂M

【化 2 2 3】



10

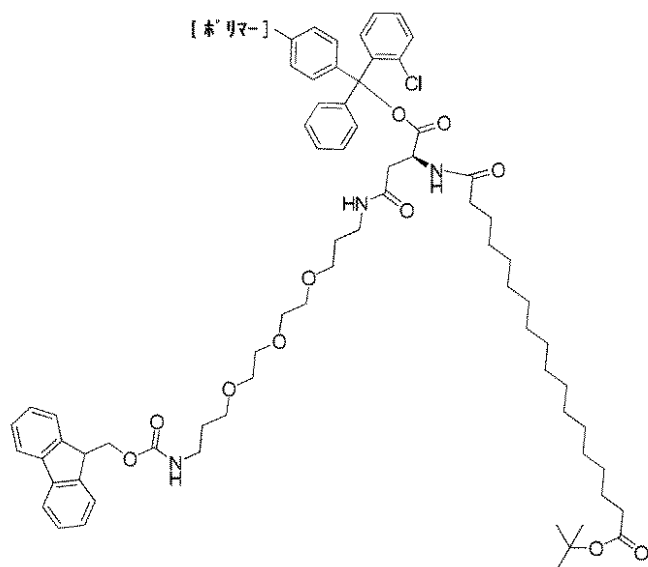
75 mL ペプチド容器に、2-クロロトリチルクロリド樹脂(1.580 g, 2.53 mmol)およびジクロロメタン(15.80 mL)を加えた。10分後、(S)-22-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,19-ジオキソ-2,8,11,14-テトラオキサ-4,18-ジアザトリコサン-23-酸(0.73 g, 0.790 mmol)、1-クロロ-4-メチルベンゼン(0.093 mL, 0.790 mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(1.101 mL, 6.32 mmol)を加えた。容器を密閉して、リストアクションシェーカー上で45分間振盪した。内部標準、すなわち1-クロロ-4-メチルベンゼン(68.1 mg, 0.538 mmol)と開始物質の酸との割合の比較に関するLC/MS分析は、反応の完了または酸の全消費量を示す。次いで、樹脂は、9:1 メタノール/ヒューニッヒ塩基溶液(20 mL)で希釈し、直ぐに濾過して、DMFで3回、CH₂Cl₂で3回および最後にジエチルエーテルで洗った。樹脂を真空乾燥させて、0.5 meq/gのローディングと推定して、ペプチド合成のためにそのまま使用した。

20

【0526】

修飾2-クロロトリチルクロリド樹脂Nの製造

【化 2 2 4】



30

40

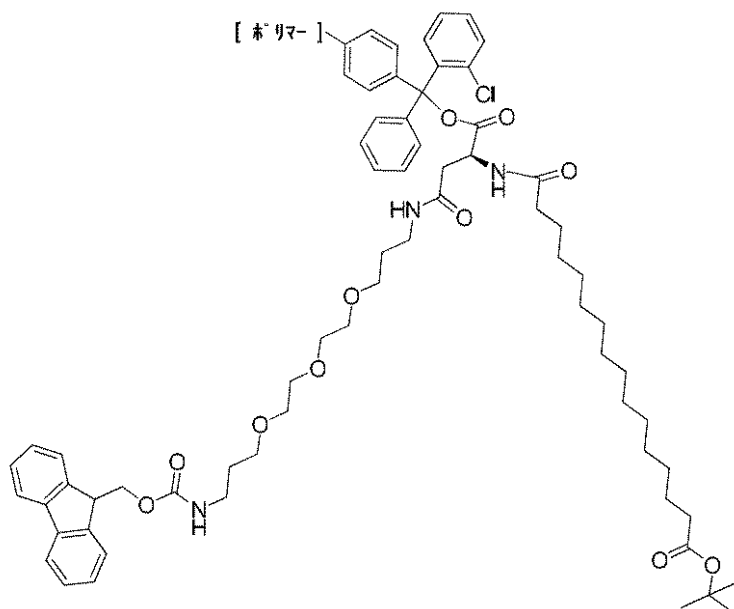
【0527】

修飾2-クロロトリチルクロリド樹脂Nを、修飾2-クロロトリチル樹脂Mと同一の方法に従って製造した。

【0528】

修飾2-クロロトリチルクロリド樹脂Oの製造

【化 2 2 5】



10

【0 5 2 9】

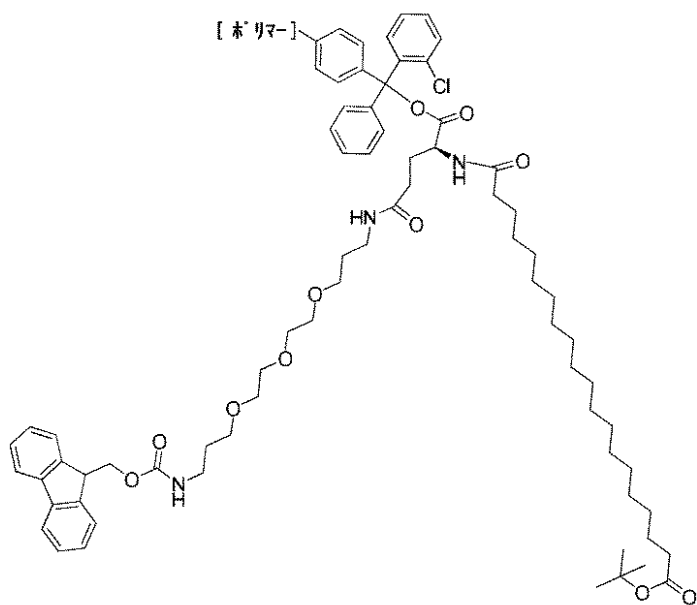
修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 O を、修飾 2-クロロトリチル樹脂 M と同一の方法に従って行った。

20

【0 5 3 0】

修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 P の製造

【化 2 2 6】



30

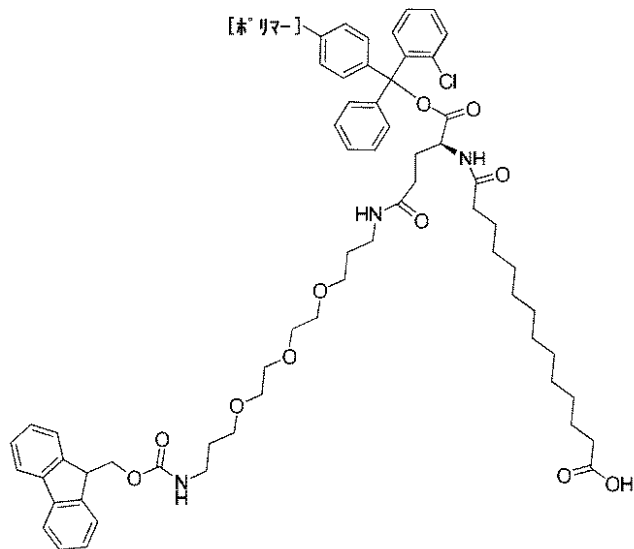
修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 P を、修飾 2-クロロトリチル樹脂 M と同一の方法に従って行った。

40

【0 5 3 1】

修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 Q の製造

【化 2 2 7】



10

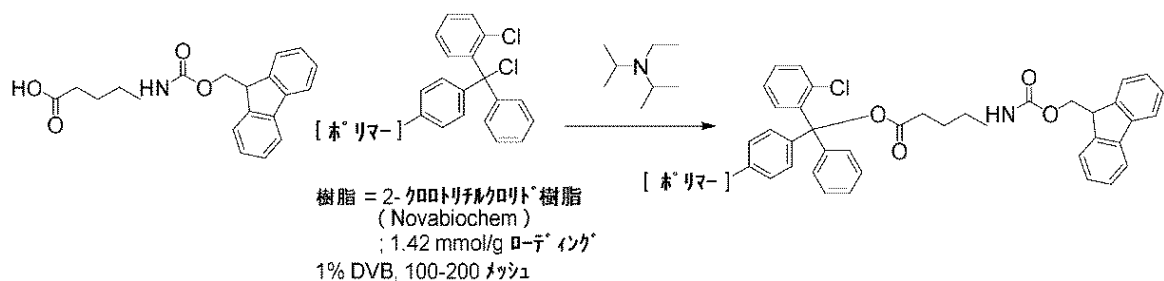
修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 Q を、修飾 2-クロロトリチル樹脂 M と同一の方法に従って行った。

【0 5 3 2】

修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 R の製造

20

【化 2 2 8】



ペプチド容器に、5-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)ペンタン酸(.118 g, 0.348 mmol)、クロロトリチル樹脂(0.795 g, 1.113 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.424 mL, 2.434 mmol)および CH_2Cl_2 (6 mL)を加えた。容器を密閉して、リストアクションシェーカー上で終夜振盪した。翌日、反応を、3 mL メタノールを加えて、フラスコを更に2時間振盪することにより停止させた。その後、樹脂を濾過して、 CH_2Cl_2 、DMF 3 x、 CH_2Cl_2 3 x および最後にジエチルエーテルで洗った。樹脂を、真空乾燥させて、そのまま使用して、推定 0.44 meq/g のローディングを目的とするペプチドの製造のために用いた。

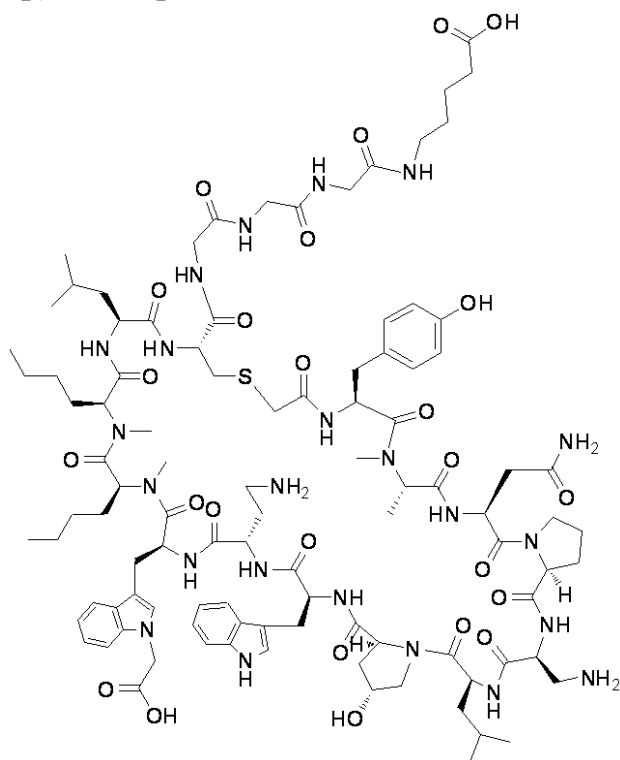
30

【0 5 3 3】

実施例 1 1 1 3 7 の製造

40

【化 2 2 9】



10

20

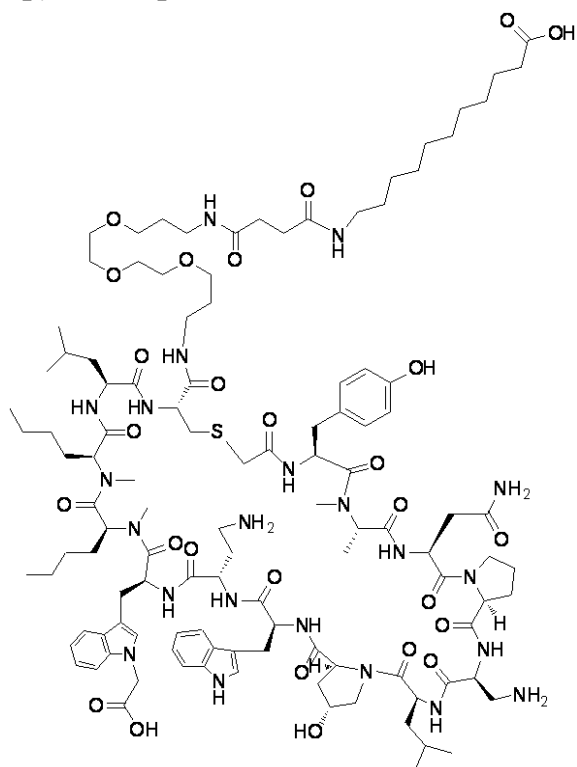
実施例 1 1 1 3 7 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 R を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% T F A を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% T F A を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0 ~ 6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 m L / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 1 6 m g であり、L C M S 分析によるその推定純度は 9 2 . 2 % であった。分析 L C M S 条件 A：保持時間 = 4 . 1 2 0 分。

30

【0 5 3 4】

実施例 1 1 1 3 8 の製造

【化 2 3 0】



10

20

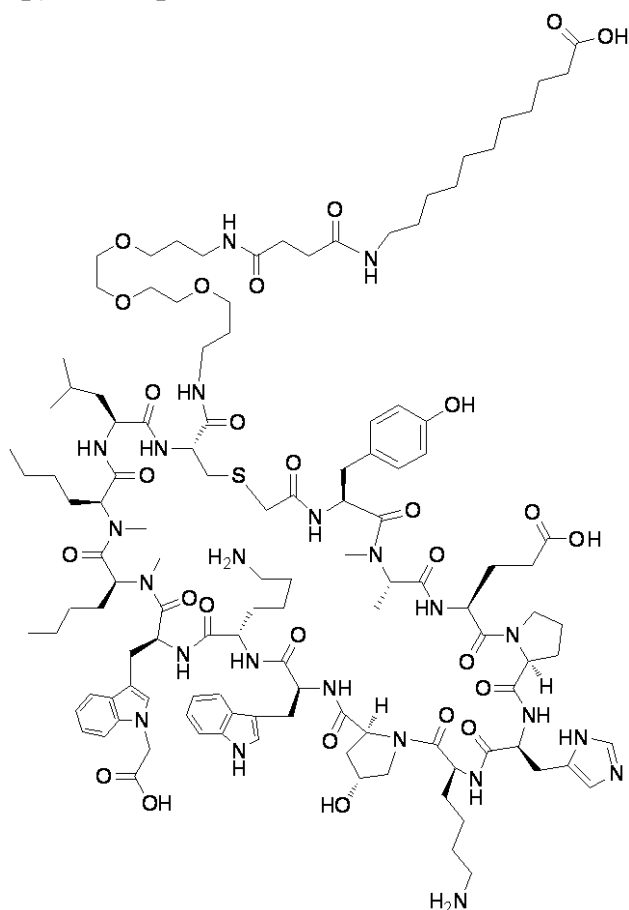
実施例 1 1 1 3 8 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 9 5.1 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.6 4 1 分；ESI-M S (+) m/z 1 1 5 9.1 3 9 1 (M + 2 H).

30

【0 5 3 5】

実施例 1 1 1 3 9 の製造

10



20

実施例 11139 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 6 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.286 分；ESI-M S(+) m/z 1213.6656 (M+2H)。

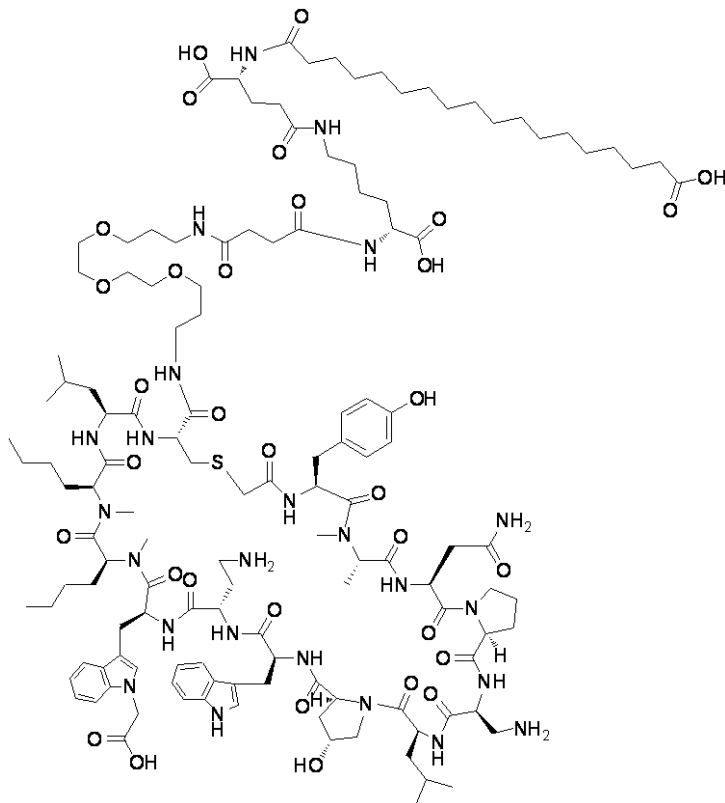
30

【 0 5 3 6 】

40

実施例 1 1 1 4 0 の製造

【化 2 3 2】



10

20

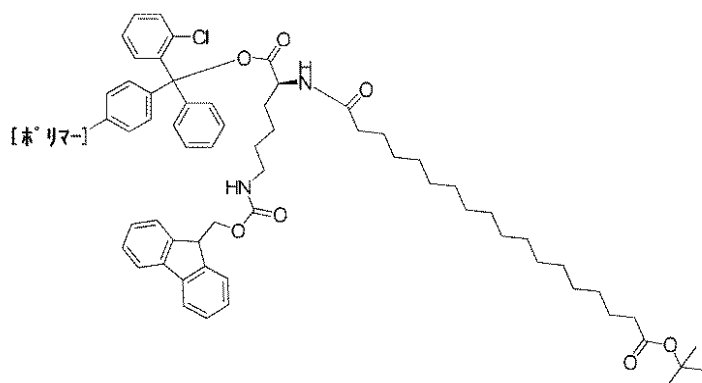
実施例 1 1 1 4 0 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 G を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC / MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水 (0.1 % TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水 (0.1 % TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0 ~ 6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL / 分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 6 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 9 7.3 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.435 分。

30

【0 5 3 7】

修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 S の製造

【化 2 3 3】

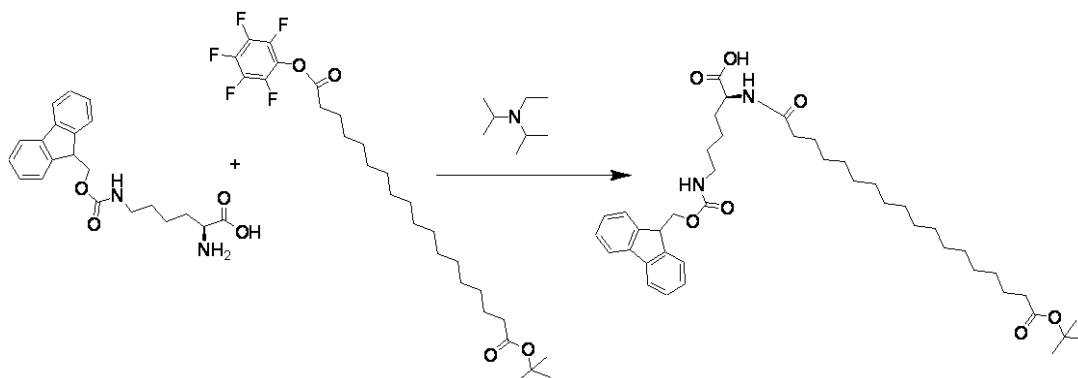


40

工程 1：

50

【化 2 3 4】



10

50 mL 丸底フラスコに、H-LYS(FMOC)-OH (367 mg, 0.996 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL)、1-tert-ブチル 18-(パーフルオロフェニル)オクタデカンジオエート (641 mg, 1.195 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (0.522 mL, 2.99 mmol) を加えた。このフラスコを、セプタムで密閉し、窒素ブランケット下において保持した。終夜室温で攪拌した。翌日、反応溶液を、飽和クエン酸溶液に注ぎ入れて、CH₂Cl₂ で3回抽出した。有機層を合わせて、塩水で洗い、Na₂SO₄ で乾燥して、真空蒸発させた。粗生成物を、100% CH₂Cl₂、次いで5% MeOH/95% CH₂Cl₂ で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を合わせて、真空蒸発させて、(S)-6-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ-2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ヘキササン酸 (332 mg, 0.460 mmol, 46.2% 収率) を得た。

20

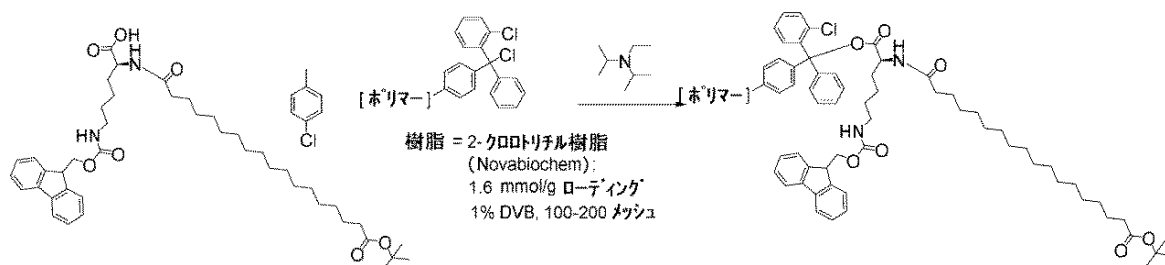
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.79(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.60(d, J=7.3 Hz, 2H), 7.47 - 7.38(m, 2H), 7.37 - 7.30(m, 2H), 6.44(m, 1H), 5.00(t, J=6.3 Hz, 1H), 4.60 - 4.50(m, 1H), 4.50 - 4.33(m, 2H), 4.30 - 4.14(m, 1H), 3.22(m, 2H), 2.42 - 2.33(m, 1H), 2.22(t, J=7.5 Hz, 4H), 1.94(br. s., 1H), 1.80(m, 1H), 1.71 - 1.51(m, 6H), 1.48 - 1.45(m, 9H), 1.38 - 1.12(m, 24H)。

【0 5 3 8】

工程 2 :

30

【化 2 3 5】



40

ペプチド容器に、クロトリチル樹脂 (921 mg, 1.474 mmol)、(S)-6-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ-2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ヘキササン酸 (332 mg, 0.460 mmol)、CH₂Cl₂ (10 mL)、1-クロロ-4-メチルベンゼン (17.49 mg, 0.138 mmol) および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.561 mL, 3.22 mmol) を加えた。容器を密閉して、リストアクションシェーカーで30分間振盪した。LC/MSにより分析して、内部標準の1-クロロ-4-メチルベンゼン (17.49 mg, 0.138 mmol) と開始物質の酸との割合を比較することにより、反応の完了を確認した。その後、樹脂を、9:1 メタノール/ヒューニッヒ塩基の溶液 (20 mL) で希釈して、直ぐに濾過して、DMF 3x、CH₂Cl₂ 2x および最後にジエ

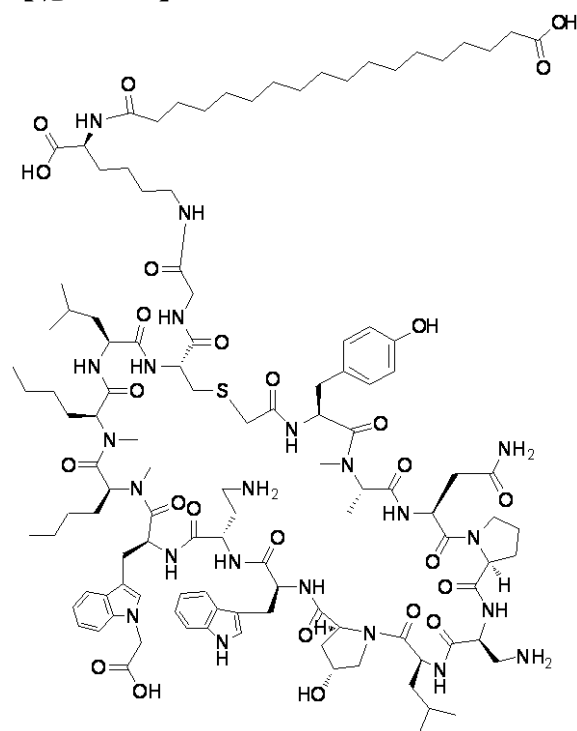
50

チルエーテルで洗った。樹脂を、真空乾燥させて、 0.5 meq/g のローディングと推定して、目的とするタンパク質の合成のためにそのまま使用した。

【0539】

実施例11141の製造

【化236】



10

20

実施例11141を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony方法A：樹脂膨潤方法”、“Symphony方法A：標準カップリング方法”、“Symphony方法A：第二級アミンカップリング方法A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法A”、“包括的脱保護方法A”および“環化方法A”。修飾クロトリチル樹脂Sを、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/M Sにより精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLCにより精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, $5 \mu\text{m}$ OBD, $19\text{mm} \times 250\text{mm}$ 。移動相A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；グラジエント：25分かけて20～65% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は12 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は、95.9%であった。分析LCMS条件A：保持時間=5.230分；ESI-M S(+) m/z 1157.1375 (M+2H)。

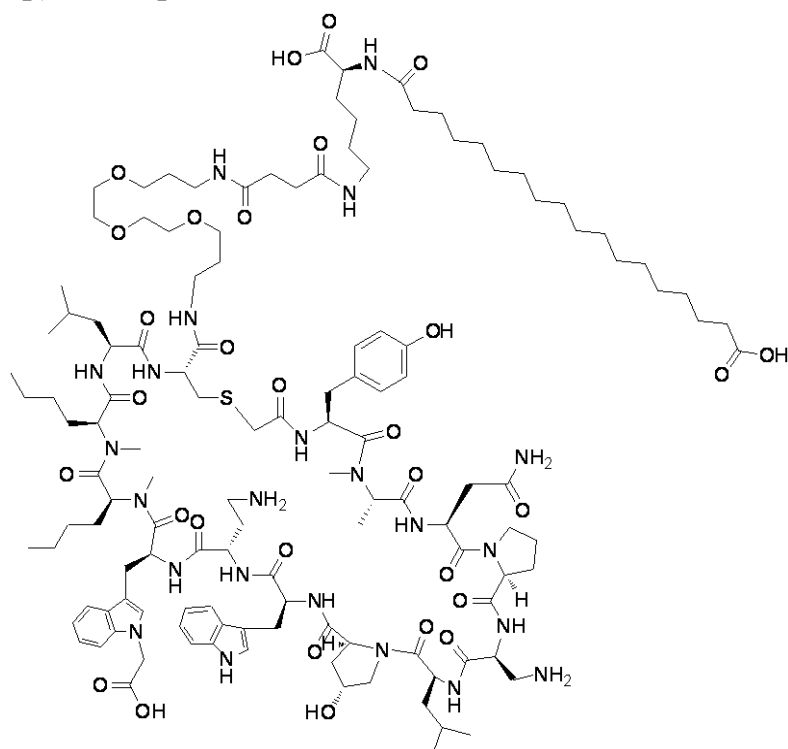
30

【0540】

実施例11142の製造

40

【化 2 3 7】



10

20

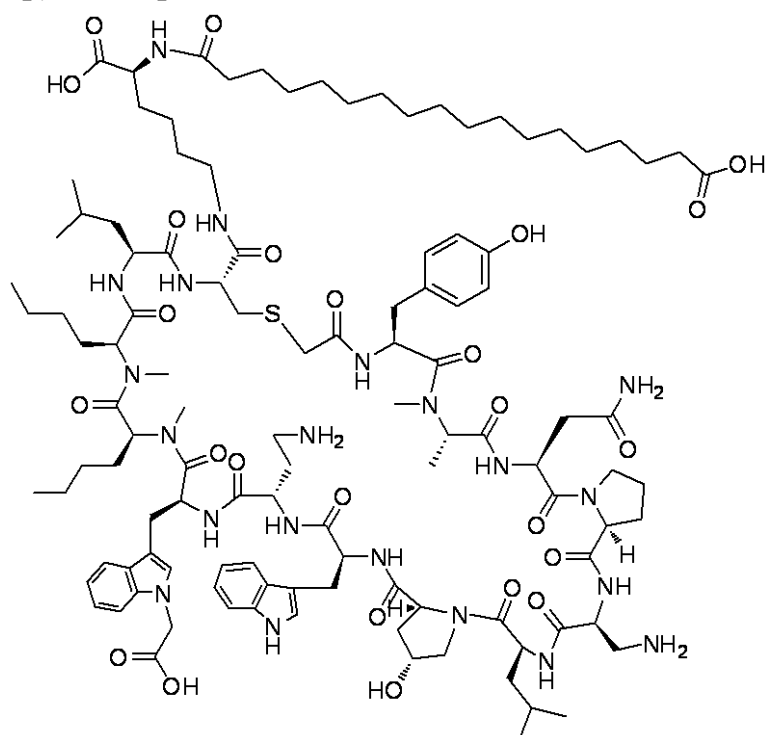
実施例 1 1 1 4 2 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 S を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 9 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 9 7.6 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.7 4 3 分；ESI-M S (+) m/z 1 2 7 9.7 2 1 2 (M + 2 H)。

30

【0 5 4 1】

実施例 1 1 1 4 3 の製造

【化 2 3 8】

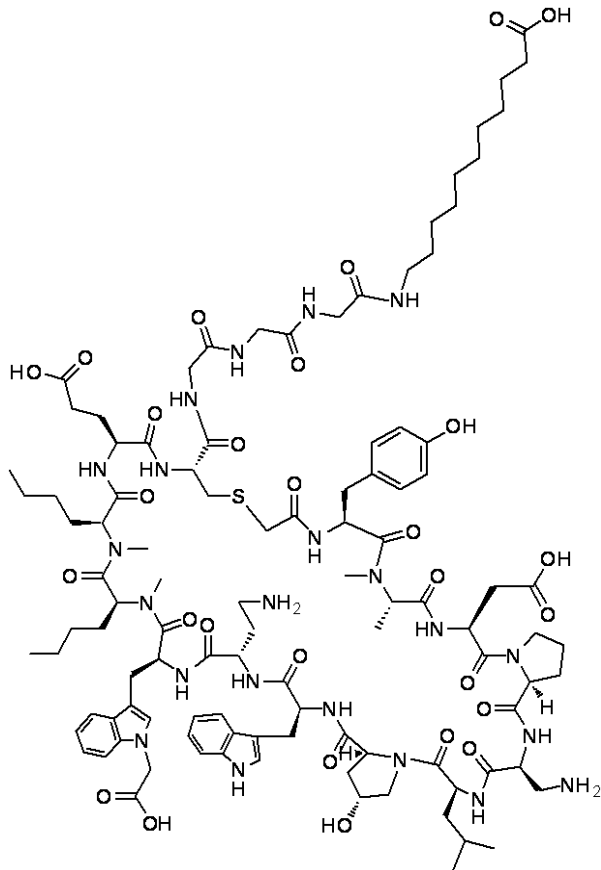


実施例 1 1 1 4 3 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 S を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 1 0 0 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.895 分；ESI-M S (+) m/z 1 1 2 8.6 3 0 0 (M + 2 H)。

【0 5 4 2】

実施例 1 1 1 4 4 の製造

【化 2 3 9】

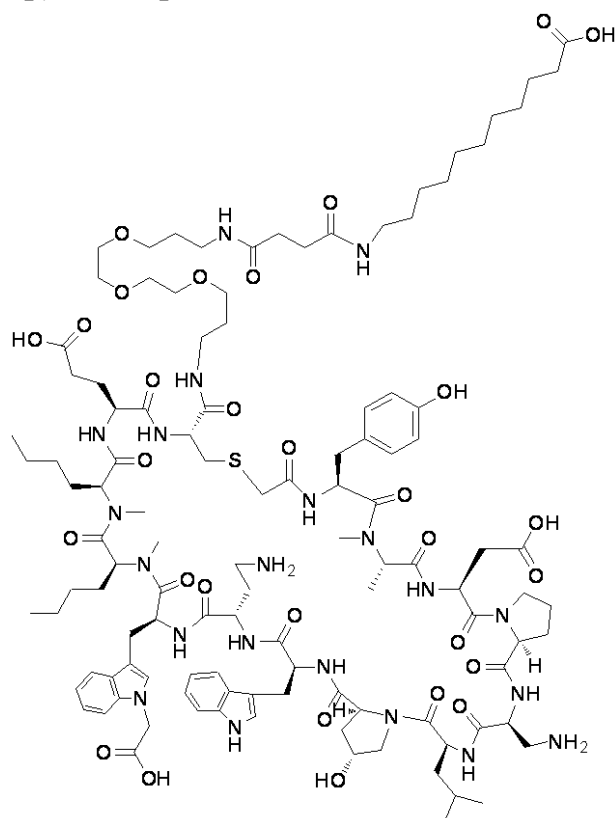


実施例 1 1 1 3 9 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 6 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 1 0 0 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.286 分；ESI-M S (+) m/z 1 2 1 3.6656 (M + 2 H)。

【0 5 4 3】

実施例 1 1 1 4 5 の製造

【化 2 4 0】



10

20

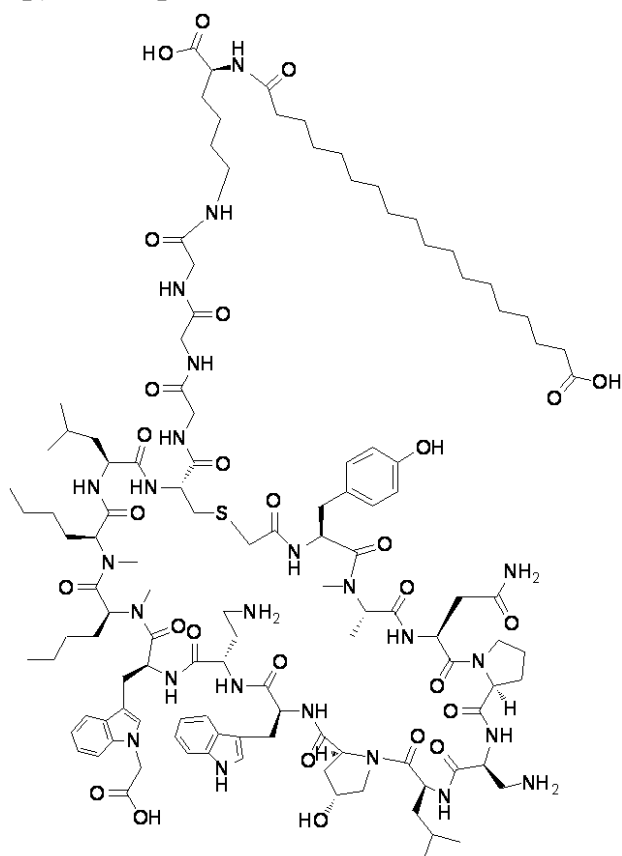
実施例 1 1 1 4 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 13 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.505 分；ESI-MS(+) m/z 1167.6096 (M+2H)。

30

【0 5 4 4】

実施例 1 1 1 4 6 の製造

【化 2 4 1】



10

20

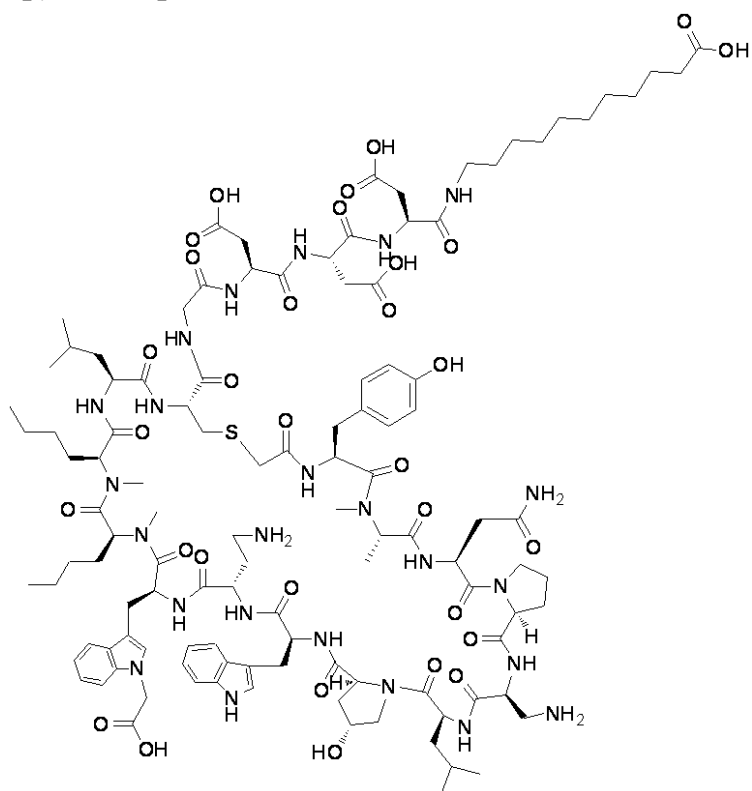
実施例 1 1 1 4 6 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 S を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 6 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.691 分；ESI-M S(+) m/z 1214.1614 (M+2H).

30

【0 5 4 5】

実施例 1 1 1 4 7 の製造

【化 2 4 2】



10

20

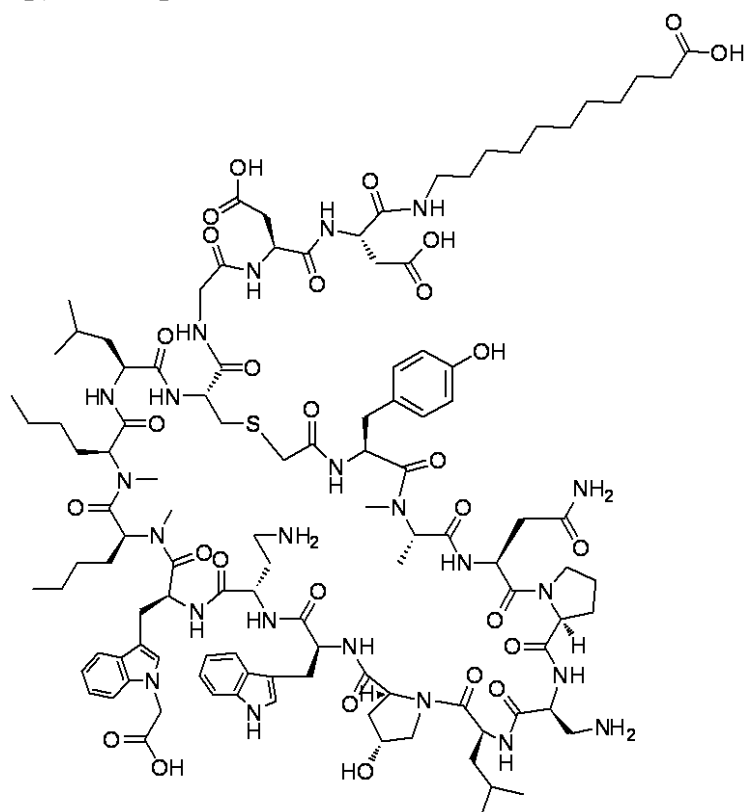
実施例 1 1 1 4 7 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2 4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 8 9.3 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.5 0 1 分；ESI-MS(+) m/z 1 2 0 9.0 9 7 1 (M+2H).

30

【0 5 4 6】

実施例 1 1 1 4 8 の製造

【化 2 4 3】



10

20

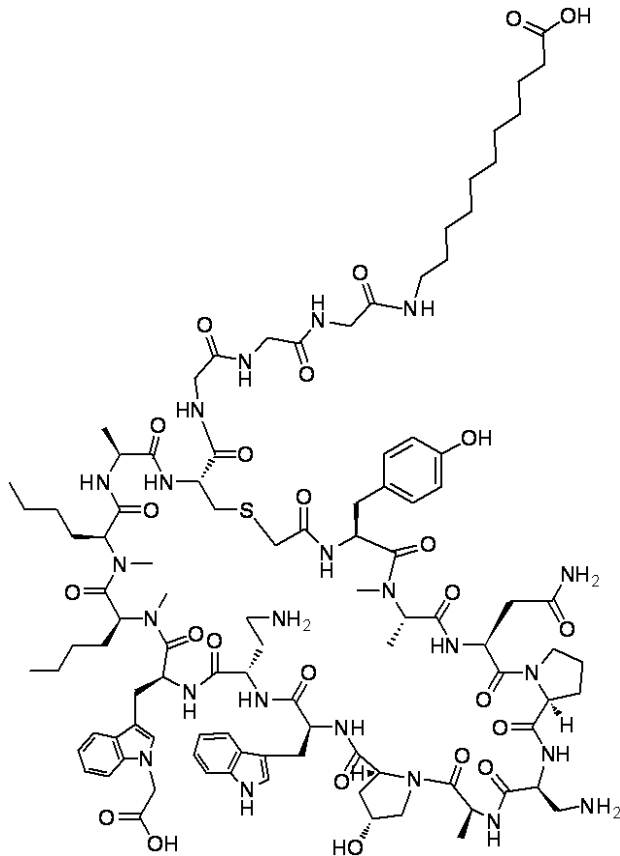
実施例 1 1 1 4 8 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 1 4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 1 0 0 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.6 9 6 分；ESI-MS(+) m/z 1 1 5 1.5 8 3 2 (M+2H).

30

【0 5 4 7】

実施例 1 1 1 4 9 の製造

【化 2 4 4】

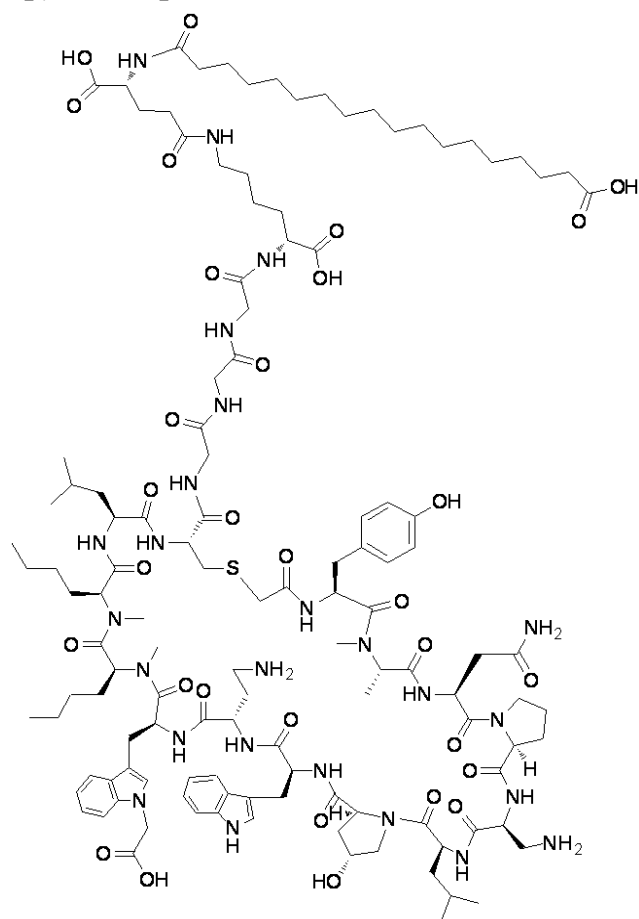


実施例 11149 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 18 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 92.1% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.865 分；ESI-MS(+) m/z 1051.5311 (M+2H)。

【0548】

実施例 11150 の製造

【化 2 4 5】



10

20

実施例 11150 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 G を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 6 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.425 分；ESI-M S(+) m/z 1278.6850 (M+2H)。

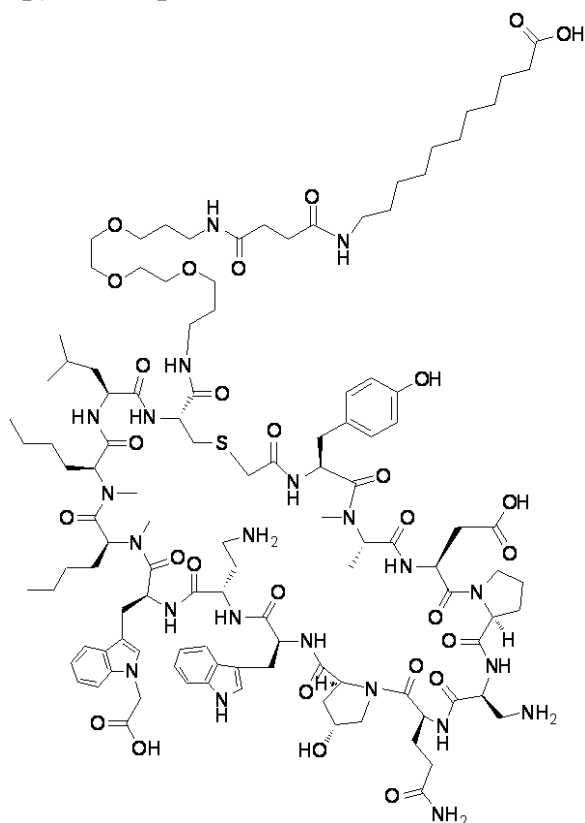
30

【0549】

実施例 11151

40

【化 2 4 6】



10

20

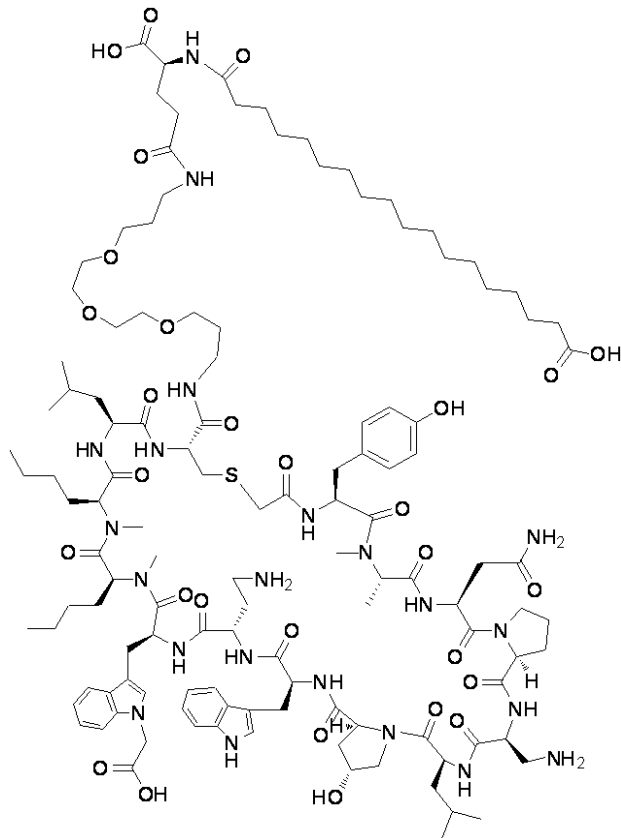
実施例 1 1 1 5 1 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 11 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.8% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.235 分；ESI-MS(+) m/z 1167.1178 (M+2H)。

30

【0 5 5 0】

実施例 1 1 1 5 2 の製造

【化 2 4 7】



10

20

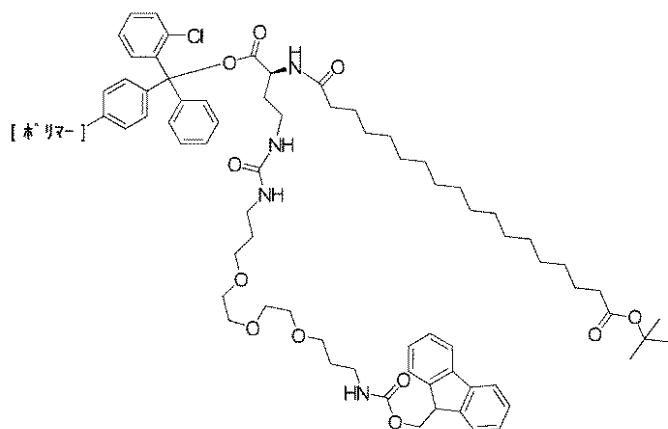
実施例 1 1 1 5 2 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 M を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 9 6.9 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.9 4 5 分；ESI-M S (+) m/z 1 2 3 0.1 8 5 3 (M + 2 H).

30

【0 5 5 1】

修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 T の製造

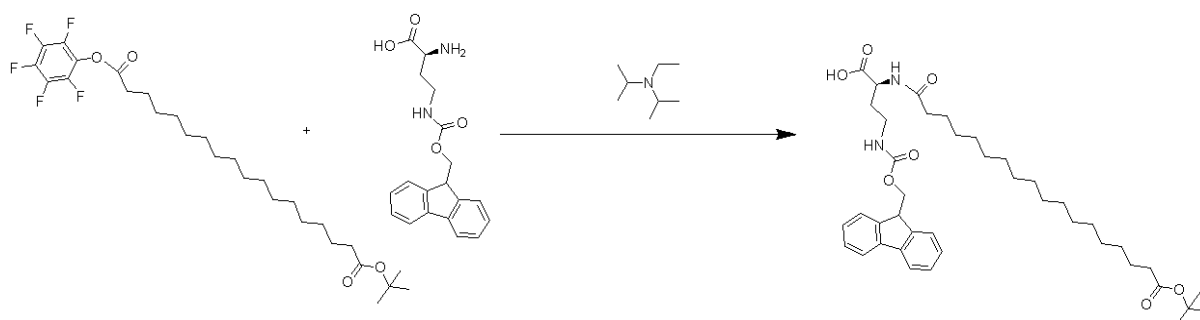
【化 2 4 8】



10

工程 1 :

【化 2 4 9】



20

50 mL 丸底フラスコに、(S)-4-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-アミノブタン酸(200 mg, 0.588 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)、1-tert-ブチル 18-(パーフルオロフェニル)オクタデカンジオエート(347 mg, 0.646 mmol)およびヒューニッヒ塩基(0.308 mL, 1.763 mmol)を加えた。このフラスコを、セプタムで密閉し、窒素ブランケット下において保持した。終夜室温で攪拌した。翌日、反応溶液を、飽和クエン酸溶液に注ぎ入れて、CH₂Cl₂ 3xで抽出した。有機層を合わせて、塩水で洗い、Na₂SO₄で乾燥して、真空蒸発させた。粗生成物を、100% CH₂Cl₂、次いで5% MeOH/95% CH₂Cl₂で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製した。純粋な画分を合わせて、真空蒸発させて、(S)-4-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ブタン酸(67 mg, 0.097 mmol, 16.46%収率)を得た。カラム：X-BridgeC18, 2.0 x 50 mm, 3.5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：40℃；グラジエント：0% B、5分かけて0~100% B、次いで100% Bで1.0分間保持；流量：0.8 mL/分；検出：220 nmのUV。保持時間=3.866分；ESI-MS(-) m/z 691.6 (M-H).

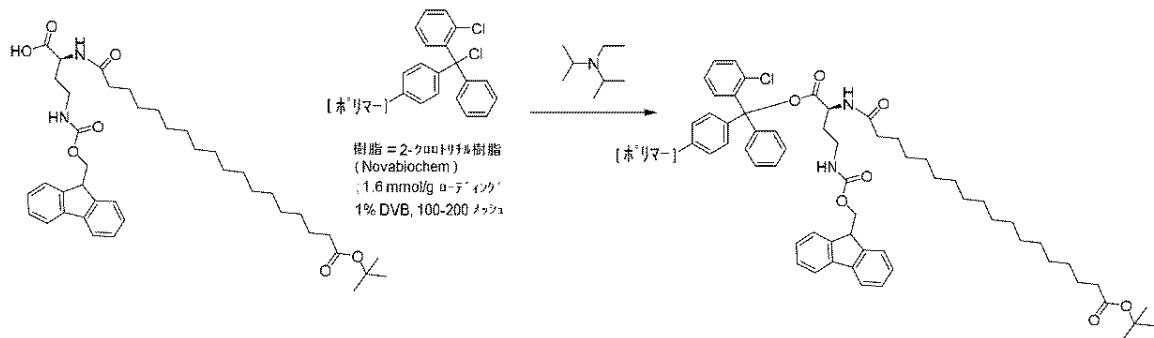
30

40

【0 5 5 2】

【化 2 5 0】

工程 2:



10

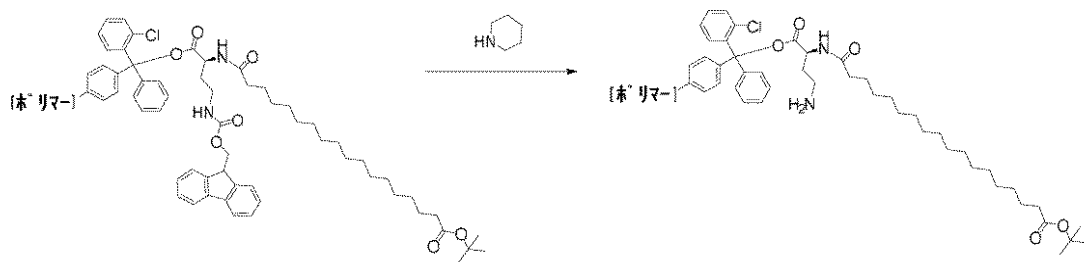
20 mL シンチレーションバイアルに、(S)-4-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ブタン酸(64 mg, 0.092 mmol)、クロトリチル樹脂(196 mg, 0.314 mmol)、CH₂Cl₂(4 mL)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.113 mL, 0.647 mmol)を加えた。バイアルを密封して、リストアクションシェーカーで終夜振盪した。翌日、この反応を、3 mL メタノールを加えて、フラスコを更に1時間振盪することにより停止させた。次いで、樹脂を濾過して、CH₂Cl₂、DMF 3x、CH₂Cl₂ 3xおよび最後にジエチルエーテルで洗った。この樹脂を、0.5 meq/g のローディングと推定して、そのまま次工程に使用した。

20

【0 5 5 3】

【化 2 5 1】

工程 3:



30

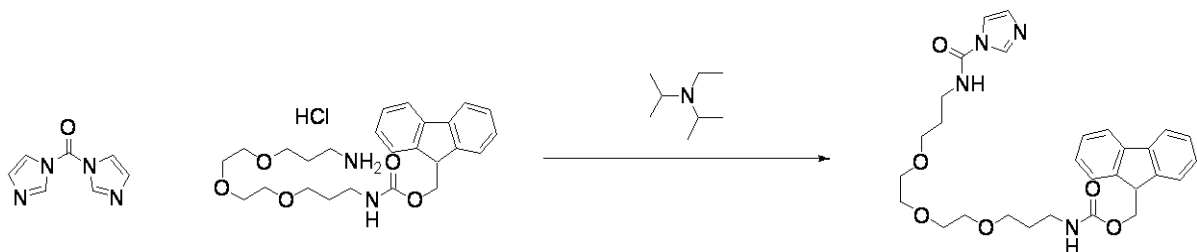
ペプチド容器に、目的の樹脂(0.209 g, 0.092 mmol)、DMF(3 mL)、ピペリジン(0.182 mL, 1.840 mmol)を加えて、容器を密封して、リストアクションシェーカーで1時間振盪した。1時間後に、次いで樹脂を濾過して、CH₂Cl₂、DMF 3x、CH₂Cl₂ 3xおよび最後にジエチルエーテルで洗った。樹脂を真空乾燥させて、そのまま次の工程に使用した。推定ローディング0.5 meq/gの樹脂を、次の合成工程にそのまま使用した。

40

【0 5 5 4】

工程 4:

【化 2 5 2】



50

50 mL 丸底フラスコに、1-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル-アミノ)-4,7,10-トリオキサ-13-トリデカンアミン塩酸塩(1g, 2.088 mmol)、THF(15 mL)、ヒューニッヒ塩基(0.474 mL, 2.71 mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.372 g, 2.296 mmol)を加えた。溶液を、窒素ブランケット下において終夜撹拌した。翌日、この反応をLC/MSにより、反応の完了を確認した。反応溶媒を、真空蒸発させて、粗製油状物を、3%/97% MeOH/CH₂CL₂で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を合わせて、真空蒸発させて、(9H-フルオレン-9-イル)メチル(1-(1H-イミダゾール-1-イル)-1-オキソ-6,9,12-トリオキサ-2-アザペンタデカン-15-イル)カルバメート(1.022 g, 1.905 mmol, 91%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.18(s, 1H), 7.78(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.61(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.47(s, 1H), 7.41(t, J=7.4 Hz, 2H), 7.32(td, J=7.5, 0.9 Hz, 2H), 7.21(br. s., 1H), 7.05(dd, J=1.5, 0.8 Hz, 1H), 5.57(br. s., 1H), 4.43(d, J=7.5 Hz, 2H), 4.30 - 4.16(m, 1H), 3.72 - 3.60(m, 8H), 3.60 - 3.53(m, 4H), 3.49(t, J=5.3 Hz, 2H), 3.30(q, J=5.9 Hz, 2H), 1.96 - 1.85(m, 2H), 1.80 - 1.69(m, 2H). カラム:X-BridgeC18, 2.0 x 50 mm, 3.5 μm 粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 温度: 40 °C; グラジエント: 0% B、4分かけて0~100% B、次いで100% Bで1.0分間保持; 流量: 0.8 mL/分; 検出: 220 nmのUV. 保持時間=2.538分; ESI-MS(+) m/z 537.3 (M+H).

【0555】

工程5:

【化253】

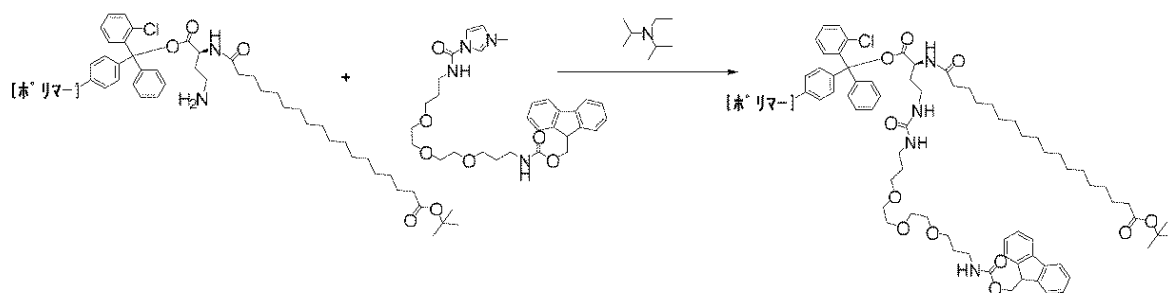


25 mL 丸底フラスコに、(9H-フルオレン-9-イル)メチル(1-(1H-イミダゾール-1-イル)-1-オキソ-6,9,12-トリオキサ-2-アザペンタデカン-15-イル)カルバメート(400 mg, 0.745 mmol)、アセトニトリル(3 mL)およびヨードメタン(0.093 mL, 1.491 mmol)を加えた。反応を、窒素ブランケット下において終夜撹拌した。翌日、LC/MSにより確認して、この反応を完了した。反応溶媒を、真空蒸発させて、粗製固体を、精製せずにそのまま使用した。カラム:X-BridgeC18, 2.0 x 50 mm, 3.5 μm 粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 温度: 40 °C; グラジエント: 0% B、4分かけて0~100% B、次いで100% Bで1.0分間保持; 流量: 0.8 mL/分; 検出: 220 nmのUV. 保持時間=3.256分。

【0556】

工程6:

【化 2 5 4】



10

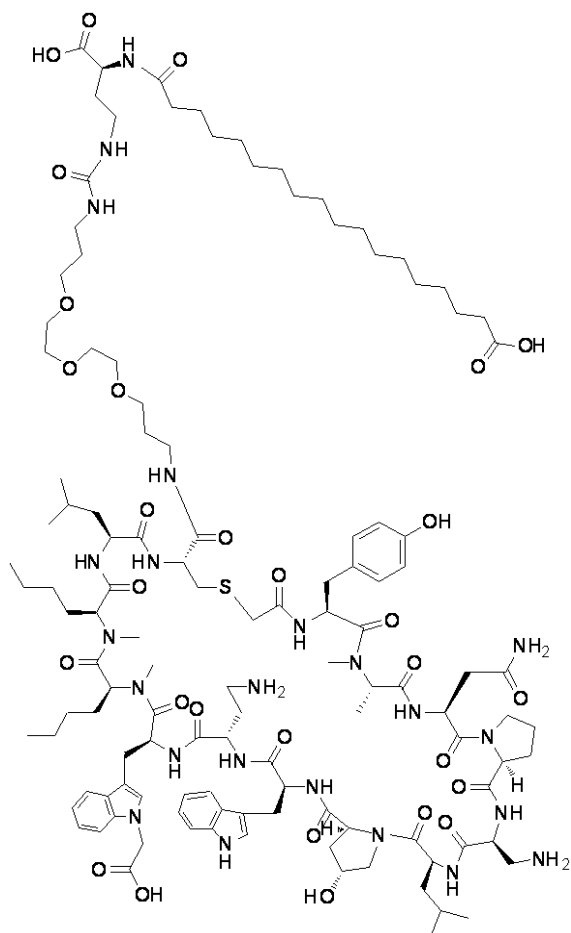
ペプチド容器に、上記修飾クロトリチル樹脂(0.069 g, 0.092 mmol)、 CH_2Cl_2 (2 mL)、ヒューニツヒ塩基(0.064 mL, 0.368 mmol)およびヨードメチルイミダゾリウム試薬(0.076 g, 0.138 mmol)を加えた。容器を密封して、リストアクションシェーカーで終夜振盪した。翌日、樹脂を濾過して、 CH_2Cl_2 、DMF 3 x、 CH_2Cl_2 3 x および最後にジエチルエーテルで洗った。樹脂を真空乾燥させて、ペプチド合成のためにそのまま使用した。0.44 meq/gのローディングが推定された。

【0557】

実施例 11153 の製造

【化 2 5 5】

20



30

40

実施例 11153 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 T を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ L

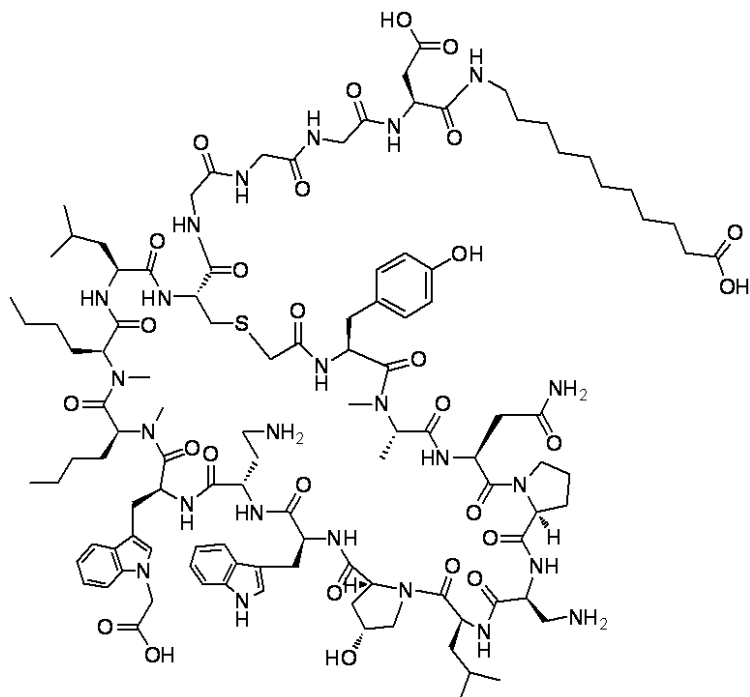
50

C/M Sにより精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLCにより精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；グラジエント：25分かけて20～65% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は3.6 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は97%であった。分析LCMS条件A：保持時間＝4.848分；ESI-MS(+) m/z 1237.6914 (M+2H)。

【0558】

実施例11154の製造

【化256】

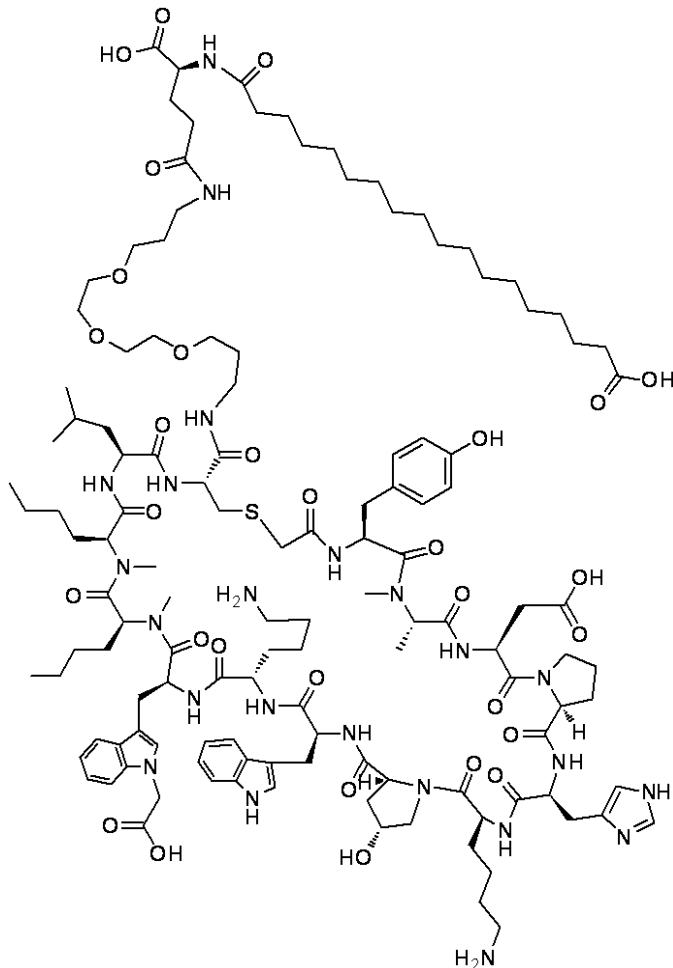


実施例11154を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony方法A：樹脂膨潤方法”、“Symphony方法A：標準カップリング方法”、“Symphony方法A：第二級アミンカップリング方法A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法A”、“包括的脱保護方法A”および“環化方法A”。修飾クロトリチル樹脂Cを、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/M Sにより精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLCにより精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；グラジエント：25分かけて20～65% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は15 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は、97.7%であった。分析LCMS条件A：保持時間＝3.581分。

【0559】

実施例11155の製造

【化 2 5 7】



10

20

実施例 1 1 1 5 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 M を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97.3% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.100 分；ESI-M S(+) m/z 1277.7061 (M+2H).

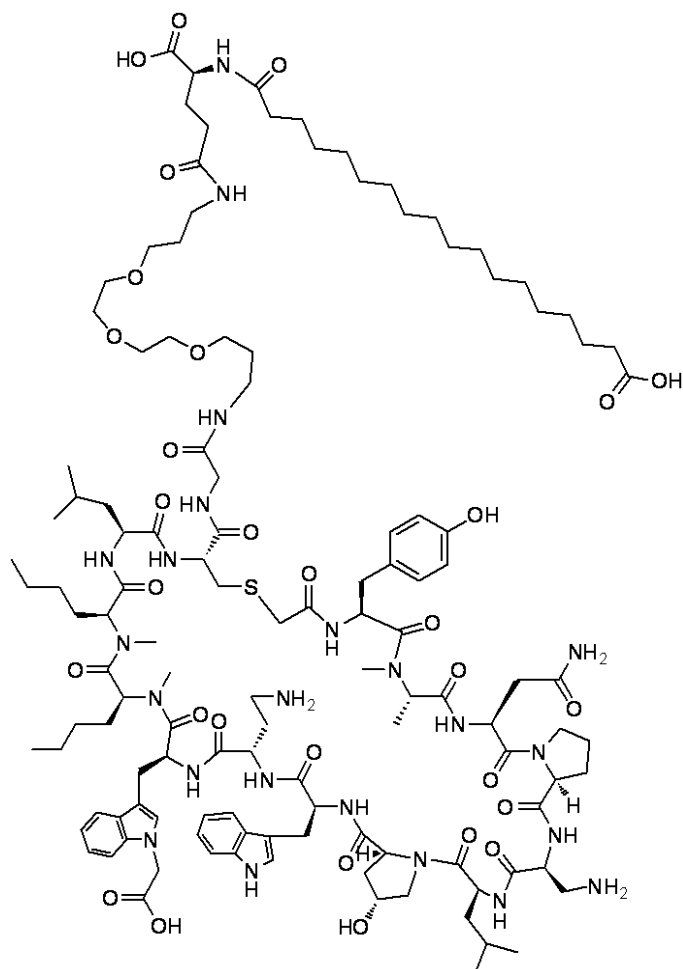
30

40

【0 5 6 0】

実施例 1 1 1 5 6 の製造

【化 2 5 8】



10

20

実施例 1 1 1 5 6 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 M を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 16 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.335 分；ESI-MS(+) m/z 1258.6989 (M+2H).

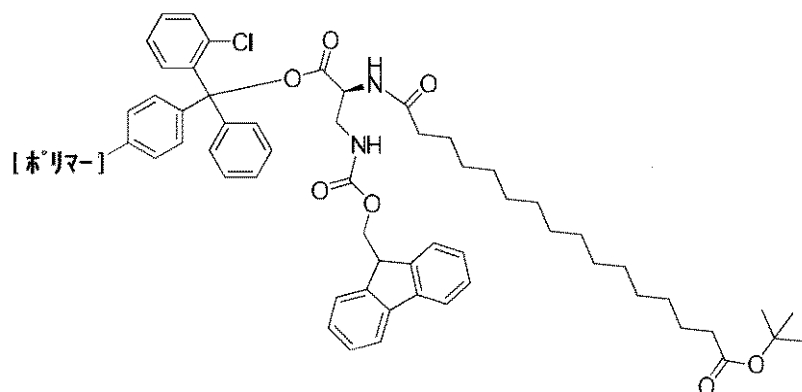
30

40

【0 5 6 1】

修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 U の製造

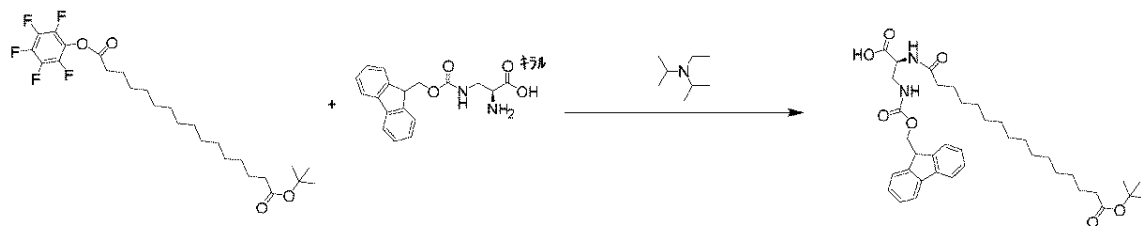
【化 2 5 9】



10

工程 1 :

【化 2 6 0】



20

50 mL 丸底フラスコに、(S)-3-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-アミノプロパン酸・HCl (218 mg, .6 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(6 mL)、1-tert-ブチル 16-(パーフルオロフェニル)ヘキサデカンジオエート(397 mg, 0.780 mmol)およびヒューニツヒ塩基(0.314 mL, 1.800 mmol)を加えた。このフラスコを、セプタムで密閉し、窒素ブランケット下において保持した。終夜室温で攪拌した。翌日に、反応溶液を、飽和クエン酸溶液に注ぎ入れて、CH₂Cl₂ 3xで抽出した。有機層を合わせて、塩水で洗い、Na₂SO₄で乾燥して、真空蒸発させた。粗生成物を、100% CH₂Cl₂、次いで 5% MeOH/95% CH₂Cl₂で溶出したシリカゲルクロマトグラフィーにて精製した。純粋な画分を合わせて、真空蒸発させて、(S)-3-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-(16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカンアミド)プロパン酸(386 mg, 0.593 mmol, 99%収率)を得た。カラム:X-BridgeC18, 2.0 x 50 mm, 3.5μm 粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水(10 mM酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水(10 mM酢酸アンモニウムを含む); 温度: 40℃; グラジエント: 0%B、6分かけて0~100%B、次いで100%Bで1.0分間保持; 流量: 0.8 mL/分; 検出: 220 nmのUV. 保持時間=4.570分; ESI-MS(-) m/z 649.7 (M-H).

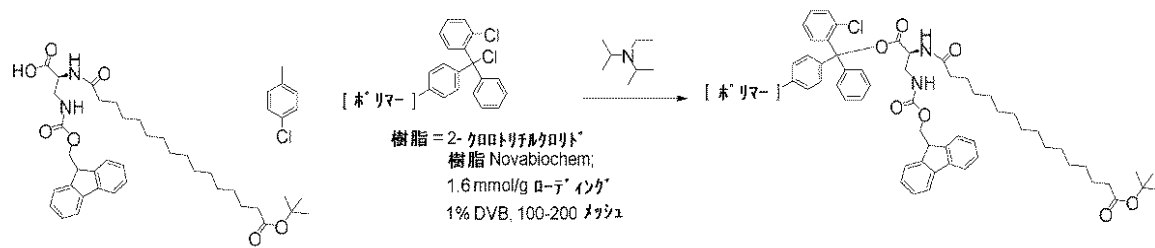
30

【0562】

40

工程 2 :

【化 2 6 1】



10

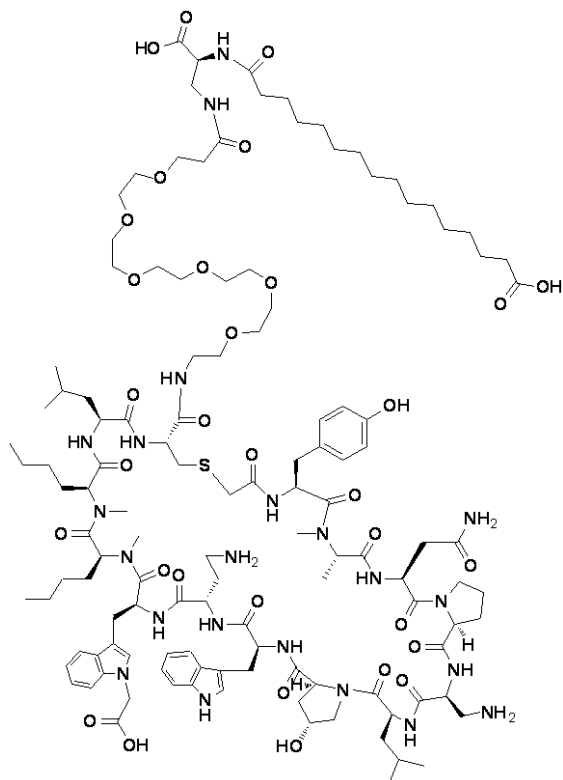
ペプチド容器に、クロトリチル樹脂(1076 mg, 1.721 mmol)、(S)-3-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ-2-(16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカンアミド)プロパン酸(350 mg, 0.538 mmol)、CH₂Cl₂(8 mL)、1-クロロ-4-メチルベンゼン(68.1 mg, 0.538 mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.656 mL, 3.76 mmol)を加えた。容器を密封して、リストアクションシェーカーで20分間振盪した。反応を、LC/MSの分析ならびに内部標準1-クロロ-4-メチルベンゼン(68.1 mg, 0.538 mmol)と出発物質の酸の割合の比較により完了した。次いで、樹脂を、9:1のメタノール/ヒューニツヒ塩基溶液(20 mL)で希釈して、直ぐに濾過して、DMF 3x、CH₂Cl₂ 2x、最終的にジエチルエーテルで洗った。樹脂を、真空乾燥させて、そのまま使用して、0.5 meq/gのローディングが推定された。

20

【0563】

実施例11157の製造

【化 2 6 2】



30

40

実施例11157を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony方法A：樹脂膨潤方法”、“Symphony方法A：標準カップリング方法”、“Symphony方法A：第二級アミンカップリング方法A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法A”、“包括的脱保護方法A”および“環化方法A”。修飾クロトリ

50

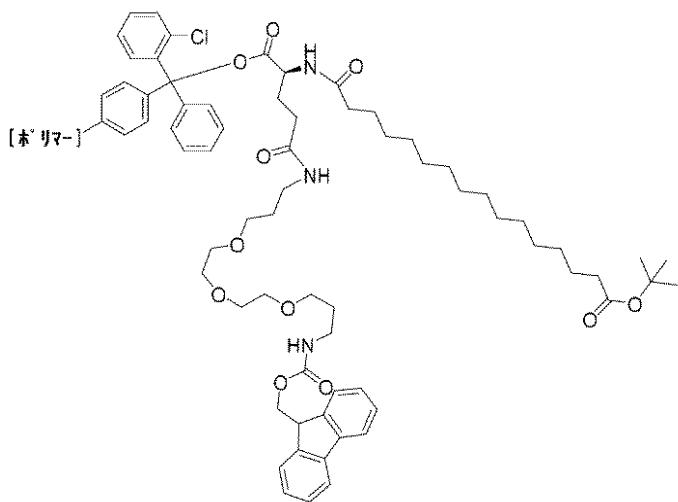
チル樹脂Uを、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/M Sにより精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLCにより精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；グラジエント：25分かけて20～65% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は22 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は99%であった。分析LCMS条件A：保持時間=4.103分；ESI-M S(+) m/z 1261.1862 (M+2H)。

【0564】

10

修飾2-クロロトリチルクロリド樹脂Vの製造

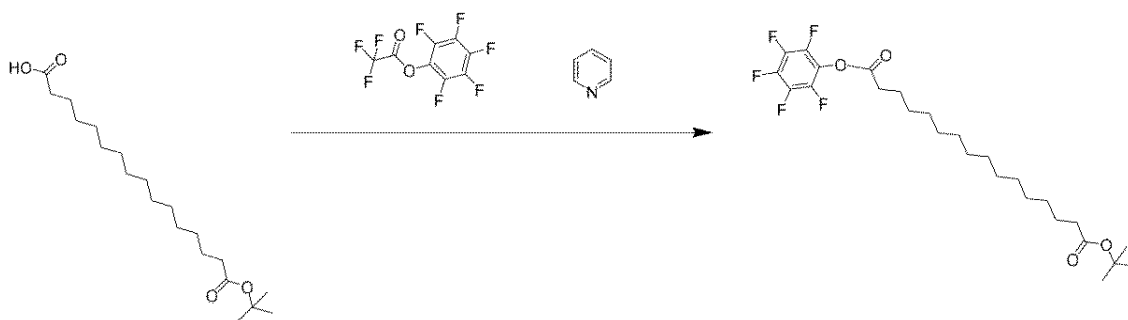
【化263】



20

工程1：

【化264】



30

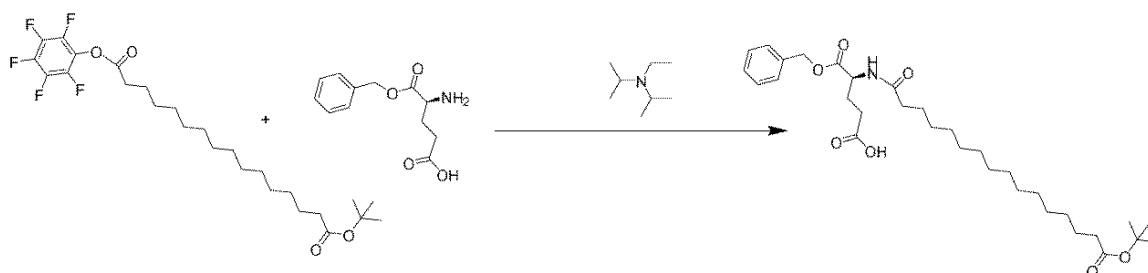
100 mL丸底フラスコに、16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカン酸(5900 mg, 17.23 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)、ピリジン(3.48 mL, 43.1 mmol)およびパーフルオロフェニル 2,2,2-トリフルオロ酢酸(9649 mg, 34.5 mmol)を加えた。このフラスコを、セプタムで密閉し、窒素ブランケット下において保持して、終夜室温で攪拌した。翌日、反応を、飽和クエン酸溶液に注ぎ入れて、CH₂Cl₂ 3xで抽出した。有機層を合わせて、塩水で洗い、Na₂SO₄で乾燥して、真空蒸発させた。粗生成物 1-tert-ブチル 16-(パーフルオロフェニル)ヘキサデカンジオエート(8.7 g, 17.11 mmol, 99% 収率)を、精製せずにそのまま使用した。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d)
 δ 2.68(t, J=7.4 Hz, 2H), 2.23(t, J=7.5 Hz, 2H), 1.89 - 1.71(m, 2H), 1.65 - 1.54(m, 2H), 1.47(s, 9H), 1.28(m, 20H)。

【0565】

50

工程 2：

【化 2 6 5】

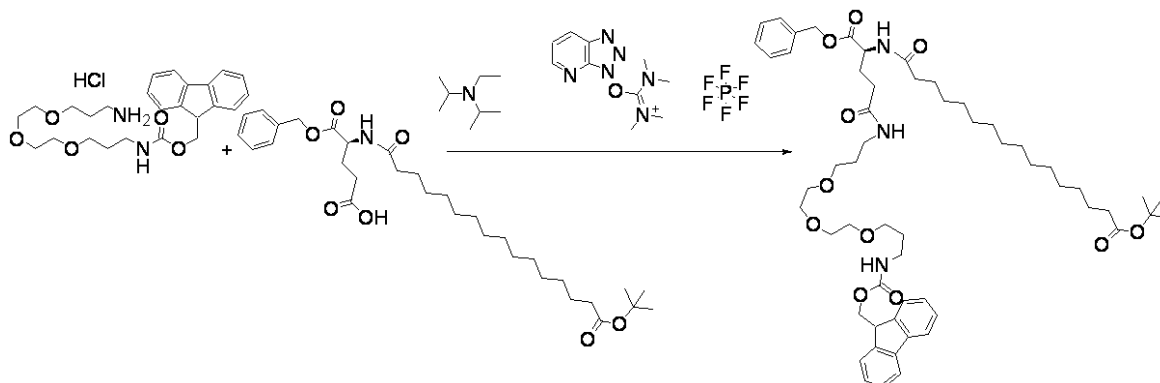


50 mL 丸底フラスコに、(S)-4-アミノ-5-(ベンジルオキシ)-5-オキソペンタン酸(800 mg, 3.37 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(8 mL)、tert-ブチル 16-(パーフルオロフェニル)ヘキサデカンジオエート(2229 mg, 4.38 mmol)およびヒューニッヒ塩基(1.767 mL, 10.12 mmol)を加えた。このフラスコを、セプタムで密閉し、窒素ブランケット下において保持して、終夜室温で攪拌した。翌日、反応溶液を、飽和クエン酸溶液に注ぎ入れて、CH₂Cl₂ 3xで抽出した。有機層を合わせて、塩水で洗い、Na₂SO₄で乾燥して、真空蒸発させた。粗生成物を、100% CH₂Cl₂、次いで5% MeOH/95% CH₂Cl₂で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製した。純粋な画分を合わせて、真空蒸発させて、(S)-5-(ベンジルオキシ)-4-(16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカンアミド)-5-オキソペンタン酸(0.836 g, 1.488 mmol, 44.1% 収率)を得た。分析 LCMS 条件 A: 保持時間 = 4.641 分; ESI-MS (-) m/z 560.6 (M-H); ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.36(m, 5H), 6.37(m, 1H), 5.18(s, 2H), 4.67(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.21(m, 6H), 2.02(m, 1H), 1.61(m, 6H), 1.45(s, 9H), 1.40 - 1.16(m, 18H)。

【 0 5 6 6 】

工程 3 :

【化 2 6 6】



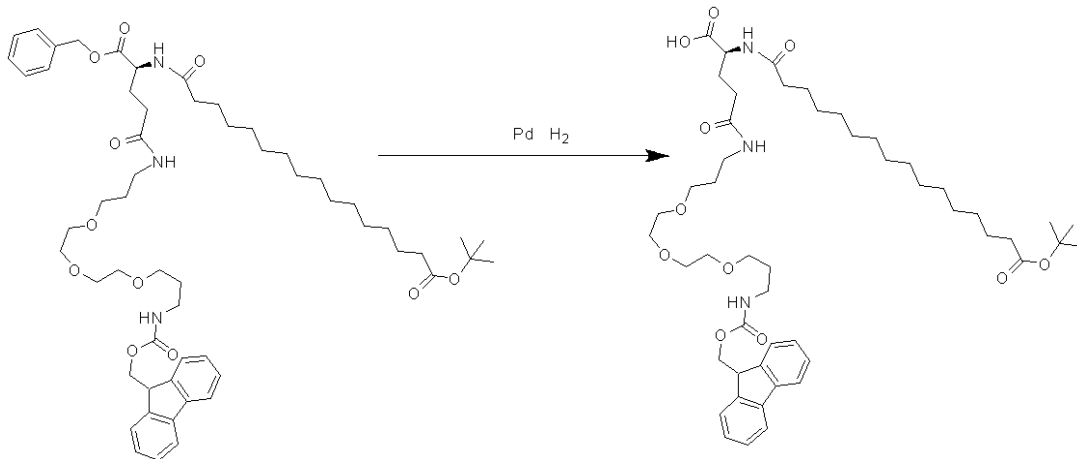
50 mL 丸底フラスコに、(S)-5-(ベンジルオキシ)-4-(16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカンアミド)-5-オキソペンタン酸(836 mg, 1.488 mmol)、CH₂Cl₂(8 mL)、1-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニルアミノ)-4,7,10-トリオキサ-13-トリデカンアミン塩酸塩(713 mg, 1.488 mmol)、ヒューニツヒ塩基(0.780 mL, 4.46 mmol)およびHATU(736 mg, 1.935 mmol)を加えた。このフラスコを、セプタムで密閉し、窒素ブランケット下において保持して、終夜室温で攪拌した。翌日、反応溶媒を、真空蒸発させた。粗生成物を、20%アセトン/80%ヘキサン~60%アセトン/40%ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製した。純粋な画分を合わせて、真空蒸発させて、(S)-tert-ブチル 22-((ベンジルオキシ)カルボニル)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,19,24-トリオキソ-2,8,11,14-テトラオキサ-4,18,23-トリアザノナトリアコンタン-39-オエート(520 mg, 0.527 mmol)

1, 35.4%収率)を得た。分析LCMS条件A：保持時間=6.096分；ESI-MS (+) m/z 987.0 (M+H)； ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.79 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 7H), 6.83 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.18 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.42 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.63 (m, 6H), 3.55 (m, 6H), 3.33 (m, 4H), 2.22 (m, 7H), 2.02 (m, 1H), 1.77 (m, 4H), 1.63 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.37 - 1.20 (m, 20H)。

【0567】

工程4：

【化267】

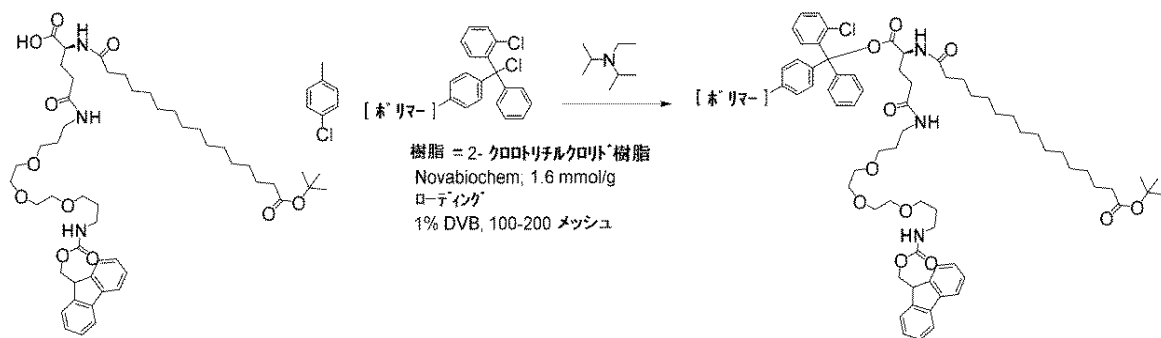


25 mL 丸底フラスコに、(S)-tert-ブチル 22-((ベンジルオキシ)カルボニル)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,19,24-トリオキソ-2,8,11,14-テトラオキサ-4,18,23-トリアザノナトリアコンタン-39-オエート(520 mg, 0.527 mmol)、メタノール(10 mL)およびパラジウム炭素(56.1 mg, 0.053 mmol)を加えた。このフラスコを、セプタムで密閉して、バルーンを介して水素(1.063 mg, 0.527 mmol)を入れた。翌日、この反応を、LC/MSにより確認して、完了した。反応溶液を、セライトを通して濾過して、触媒を濾過して、濾液を真空蒸発させて、(S)-22-(16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカンアミド)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,19-ジオキソ-2,8,11,14-テトラオキサ-4,18-ジアザトリコサン-23-酸(415 mg, 0.463 mmol, 88%収率)を得た。この物質を精製せずに用いた。分析LCMS条件A：保持時間=4.535分；ESI-MS (-) m/z 895.0 (M-H)。

【0568】

工程5：修飾クロトリチル樹脂V

【化268】



ペプチド容器に、2-クロトリチル樹脂(926 mg, 1.482 mmol)、(S)-22-(16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカンアミド)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,19-ジオキソ-2,8,11,14-テトラオキサ-4,18-ジアザトリコサン-23-酸(415 mg, 0.463 mmol)、 CH_2Cl_2 (8 mL

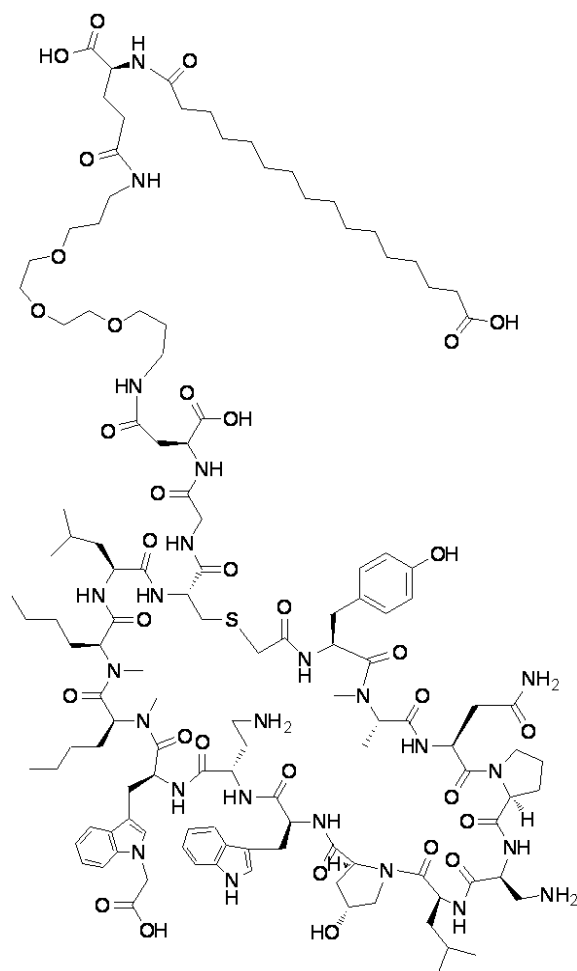
)、1-クロロ-4-メチルベンゼン(58.6 mg, 0.463 mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.565 mL, 3.24 mmol)を加えた。容器を密封して、リストアクションシェーカーで30分間振盪した。LC/MSを分析することにより、そして内部標準1-クロロ-4-メチルベンゼン(58.6 mg, 0.463 mmol)と出発物質の酸の割合を比較することにより、反応を完了した。その後、樹脂を、20 mLの9:1メタノール/ヒューニッヒ塩基溶液で希釈して、直ぐに濾過して、DMF 3x、CH₂Cl₂ 3x、最終的にジエチルエーテルで洗った。樹脂を真空乾燥させて、ペプチド合成のためにそのまま使用して、0.5 meq/gのローディングが推定された。

【0569】

10

実施例11158の製造

【化269】



20

30

実施例11158を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony方法A：樹脂膨潤方法”、“Symphony方法A：標準カップリング方法”、“Symphony方法A：第二級アミンカップリング方法A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法A”、“包括的脱保護方法A”および“環化方法A”。修飾クロトリチル樹脂Vを、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLCにより精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μm OBD, 19mm x 250mm。移動相A：10:90 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：90:10 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；グラジエント：25分かけて20~65% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は42 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は99%であった。分析LCMS条件A：保持時間=3.710分；ESI-M

40

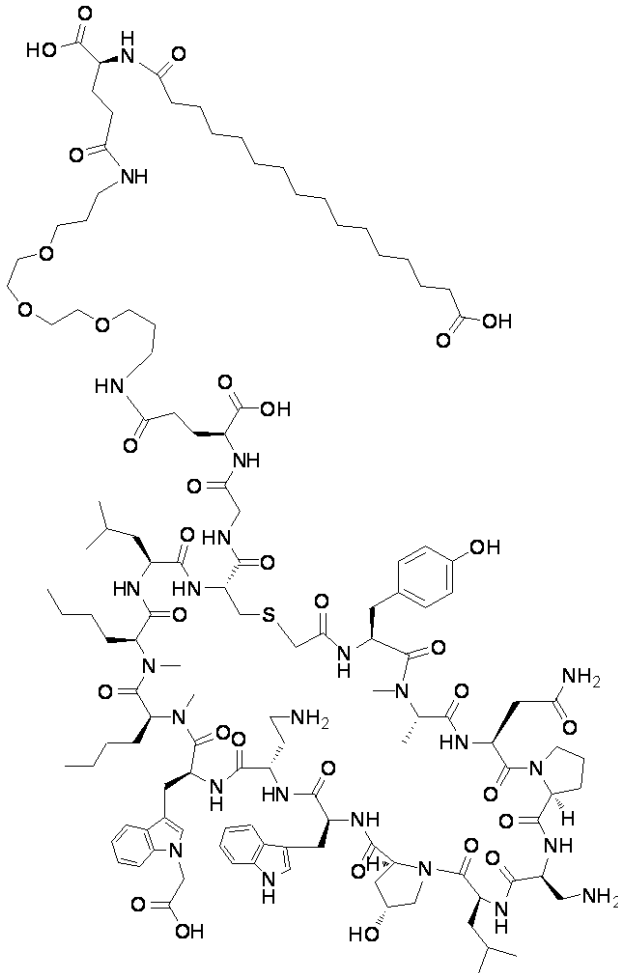
50

S(+)
m/z 1302.1958 (M+2H).

【0570】

実施例11159の製造

【化270】

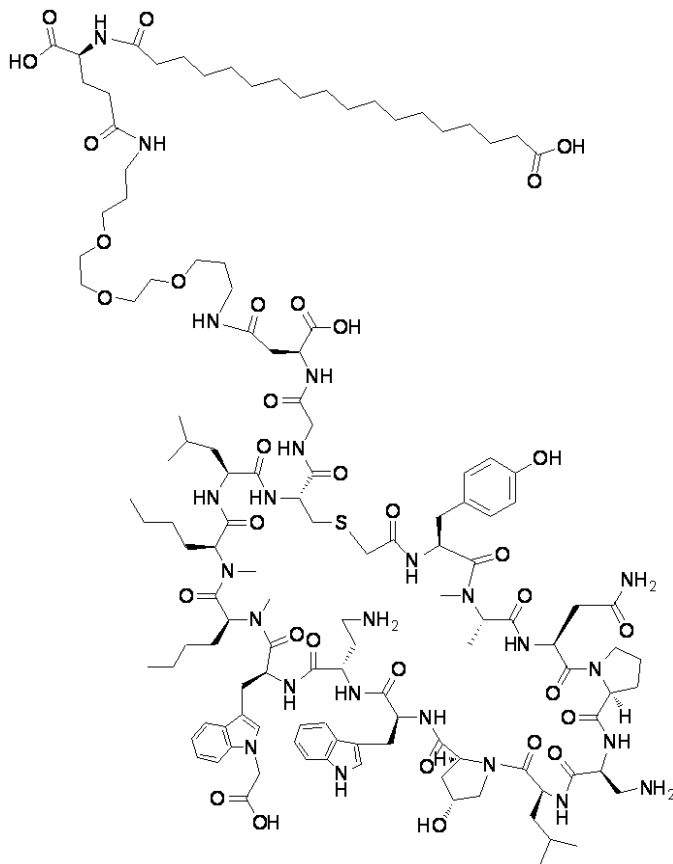


実施例11159を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony方法A：樹脂膨潤方法”、“Symphony方法A：標準カップリング方法”、“Symphony方法A：第二級アミンカップリング方法A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法A”、“包括的脱保護方法A”および“環化方法A”。修飾クロトリチル樹脂Vを、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLCにより精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；グラジエント：25分かけて20～65% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は30 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は、97.9%であった。分析LCMS条件A：保持時間＝3.701分；ESI-MS(+)
m/z 1309.2045 (M+2H).

【0571】

実施例11160の製造

【化 2 7 1】



10

20

実施例 1 1 1 6 0 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 M を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2 3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 9 7.1 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.6 3 6 分；ESI-M S (+) m/z 1 3 1 6.2 1 2 2 (M + 2 H)。

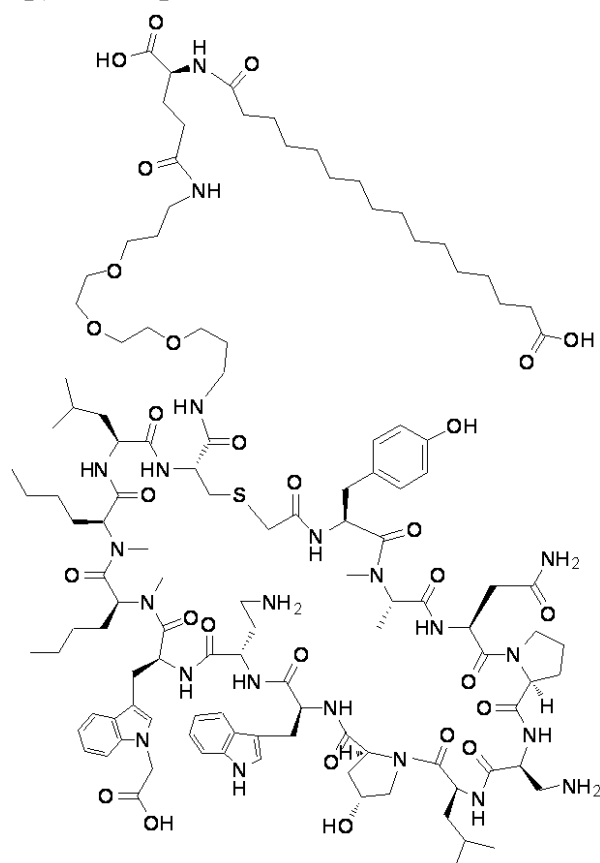
30

【0 5 7 2】

実施例 1 1 1 6 1 の製造

40

【化 2 7 2】



10

20

実施例 1 1 1 6 1 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 V を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 4 0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 9 7.9 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.1 6 1 分；ESI-M S (+) m/z 1 2 1 6.1 7 3 1 (M + 2 H)。

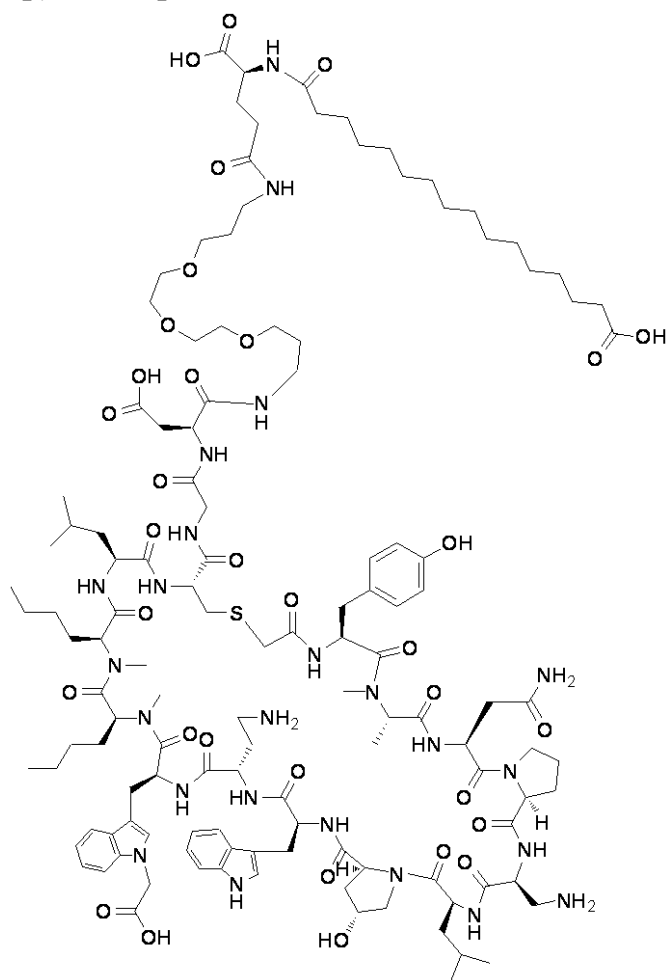
30

【0 5 7 3】

実施例 1 1 1 6 2 の製造

40

【化 2 7 3】



10

20

実施例 1 1 1 6 2 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 V を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% T F A を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% T F A を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 m L / 分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2 2 m g であり、L C M S 分析によるその推定純度は 9 6 . 3 % であった。分析 L C M S 条件 A：保持時間 = 3 . 8 2 5 分。

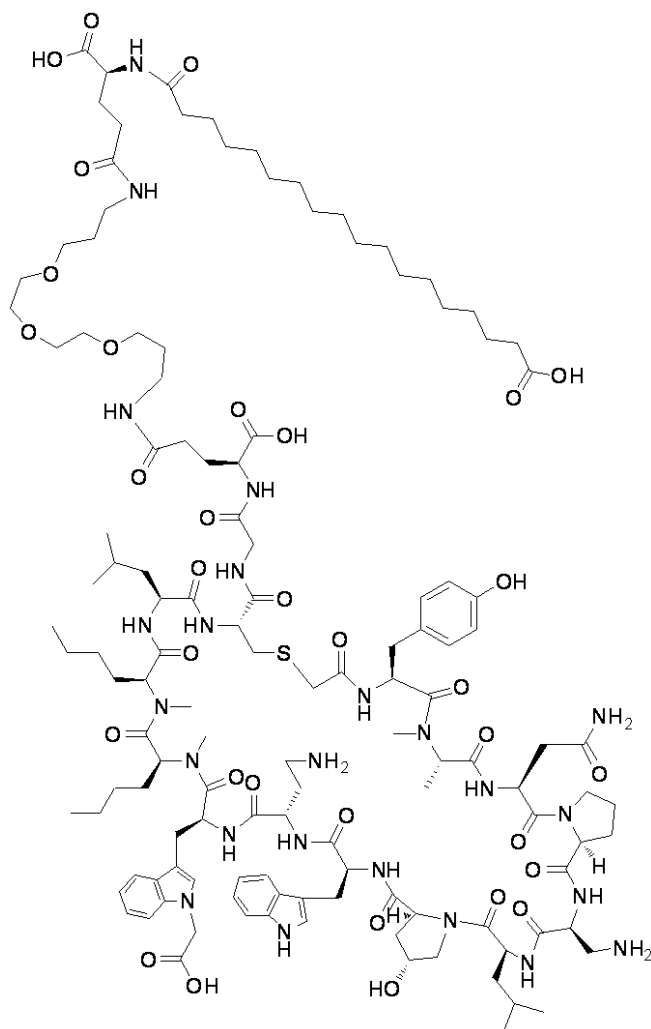
30

40

【0 5 7 4】

実施例 1 1 1 6 3 の製造

【化 2 7 4】



10

20

実施例 1 1 1 6 3 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、
 “Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 M を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 11 mg であり、LCMS 分析によるその
 推定純度は 100% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.066 分；ESI-MS(+) m/z 1323.2176 (M+2H)。

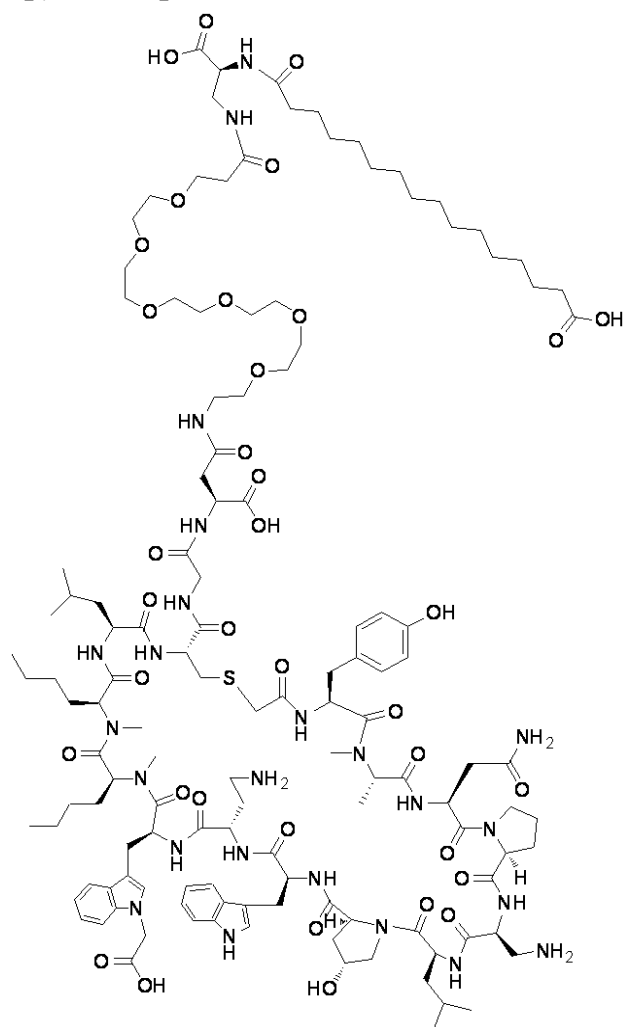
30

40

【0 5 7 5】

実施例 1 1 1 6 4 の製造

【化 2 7 5】



10

20

実施例 1 1 1 6 4 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、
 “Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 U を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5% B、次いで 1 0 0% B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 9 8% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.668 分；ESI-MS(+) m/z 1 3 4 7.2 1 0 3 (M+2 H)。

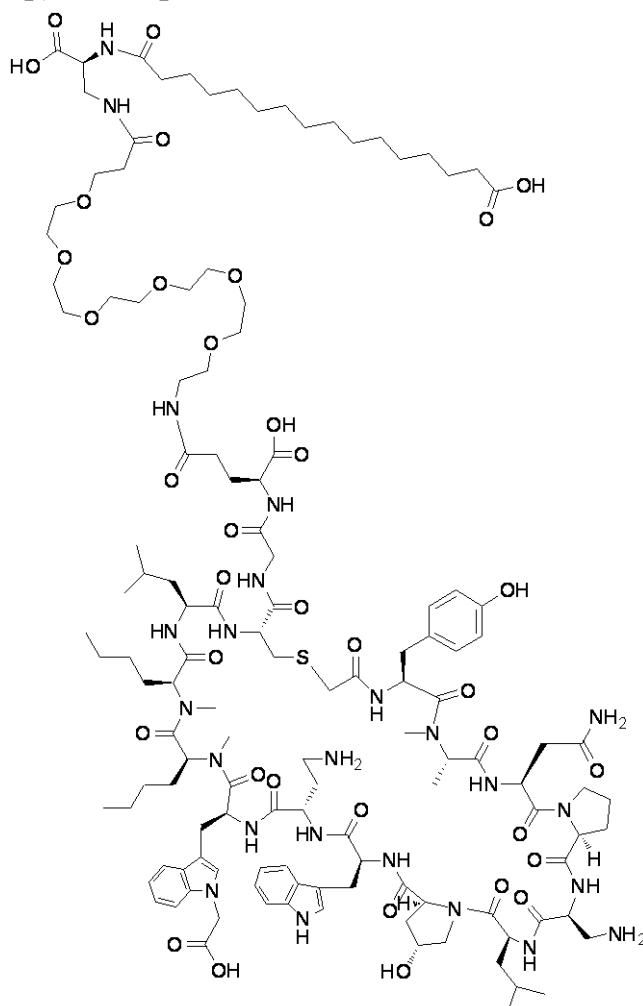
30

40

【0 5 7 6】

実施例 1 1 1 6 5 の製造

【化 2 7 6】



10

20

実施例 1 1 1 6 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 U を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2 8 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 9 4.8 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.6 5 3 分；E S I - M S (+) m/z 1 3 5 4.2 1 9 4 (M + 2 H).

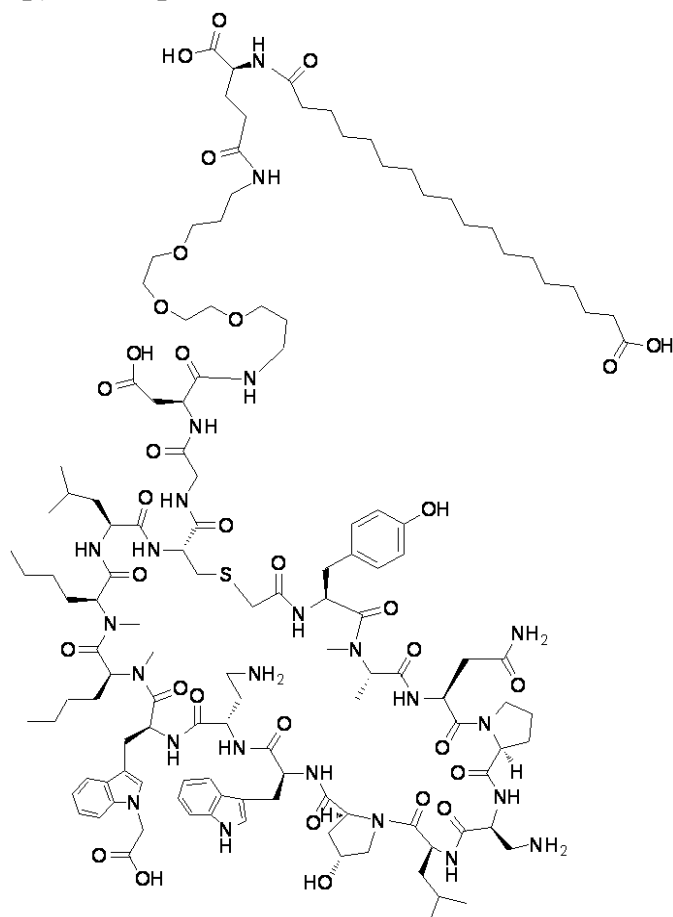
30

40

【0 5 7 7】

実施例 1 1 1 6 6 の製造

【化 2 7 7】



10

20

実施例 11166 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 M を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 12 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 93.1% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.690 分；ESI-MS(+) m/z 1316.2126 (M+2H)。

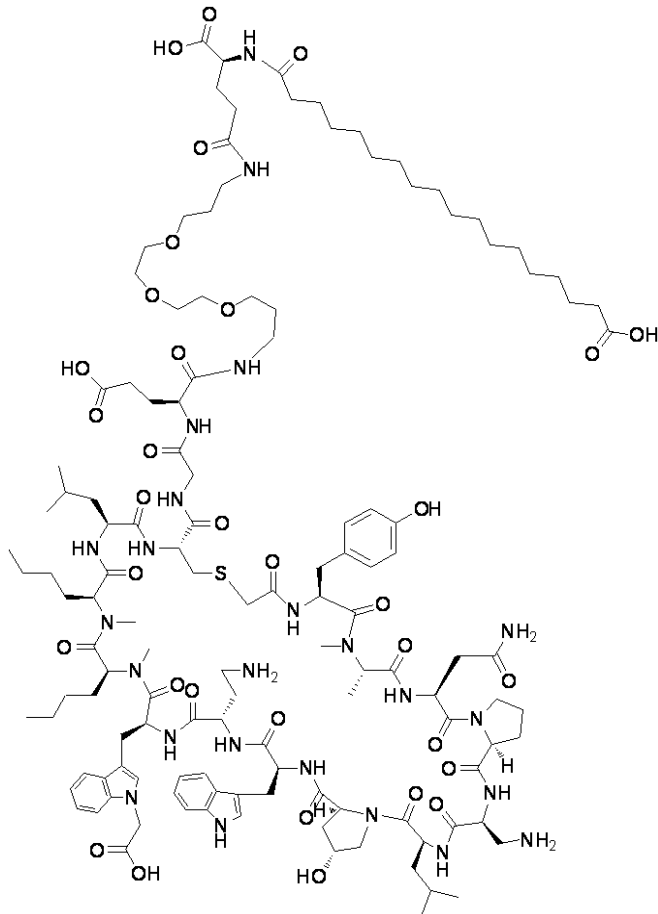
30

【0578】

実施例 11167 の製造

40

【化 2 7 8】



10

20

実施例 1 1 1 6 7 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 M を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 24 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.811 分；ESI-MS(+) m/z 1323.2204 (M+2H)。

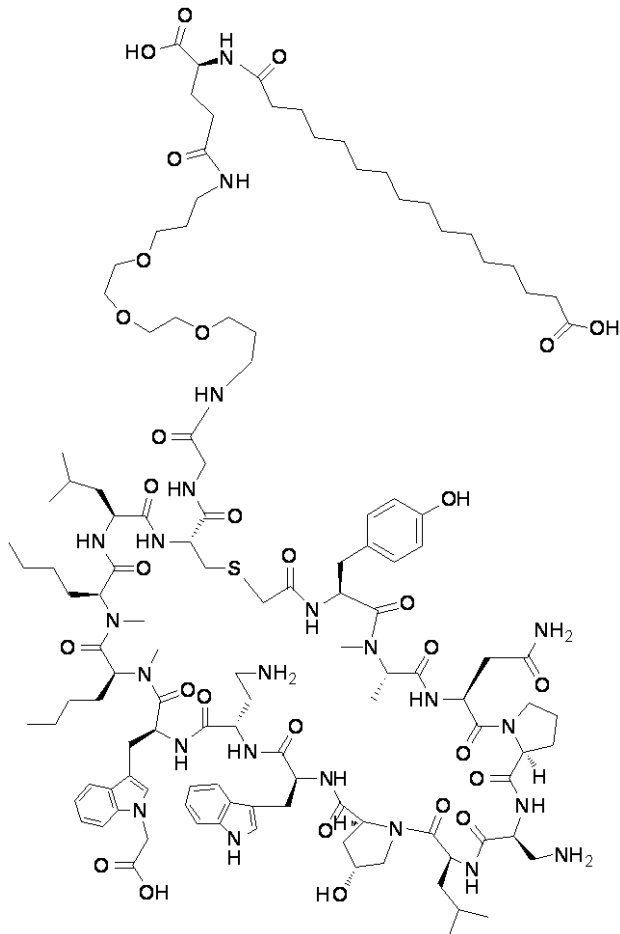
30

【0 5 7 9】

実施例 1 1 1 6 8 の製造

40

【化 2 7 9】



10

20

実施例 1 1 1 6 8 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 V を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 3 4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 1 0 0 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.7 9 8 分；ESI – MS(+) m/z 1 2 4 4.6 8 3 0 (M + 2 H).

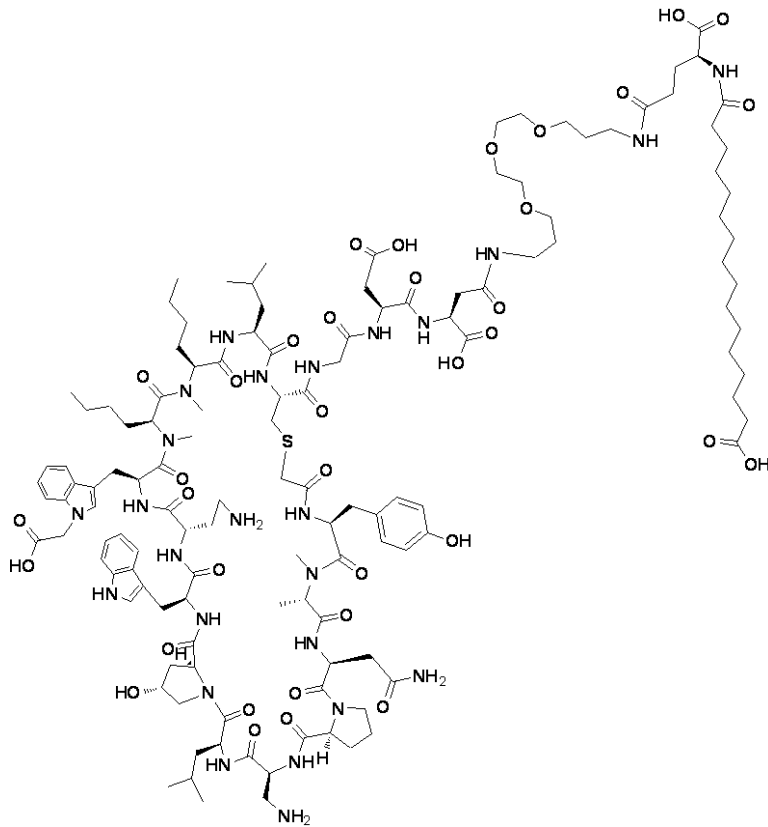
30

40

【0 5 8 0】

実施例 1 1 1 6 9 の製造

【化 2 8 0】



10

20

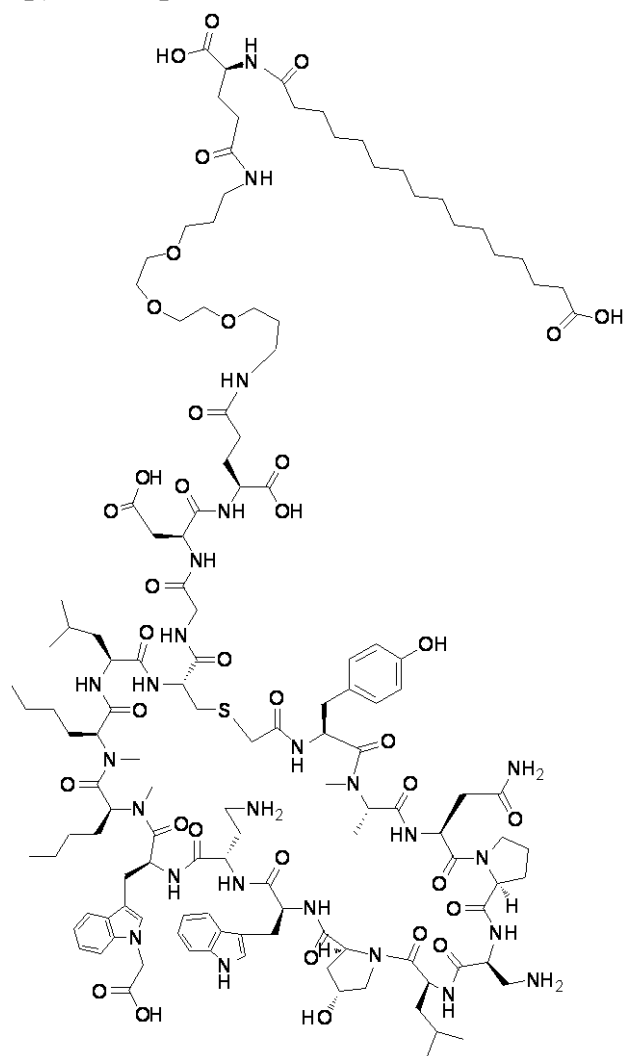
実施例 1 1 1 6 9 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 V を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2 9 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 9 6 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.423 分；ESI-M S (+) m/z 1359.7108 (M+2H).

30

【0 5 8 1】

実施例 1 1 1 7 0 の製造

【化 2 8 1】



10

20

実施例 11170 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 V を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 32 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 96.3% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.426 分；ESI-M S (+) m/z 1366.7180 (M + 2H)。

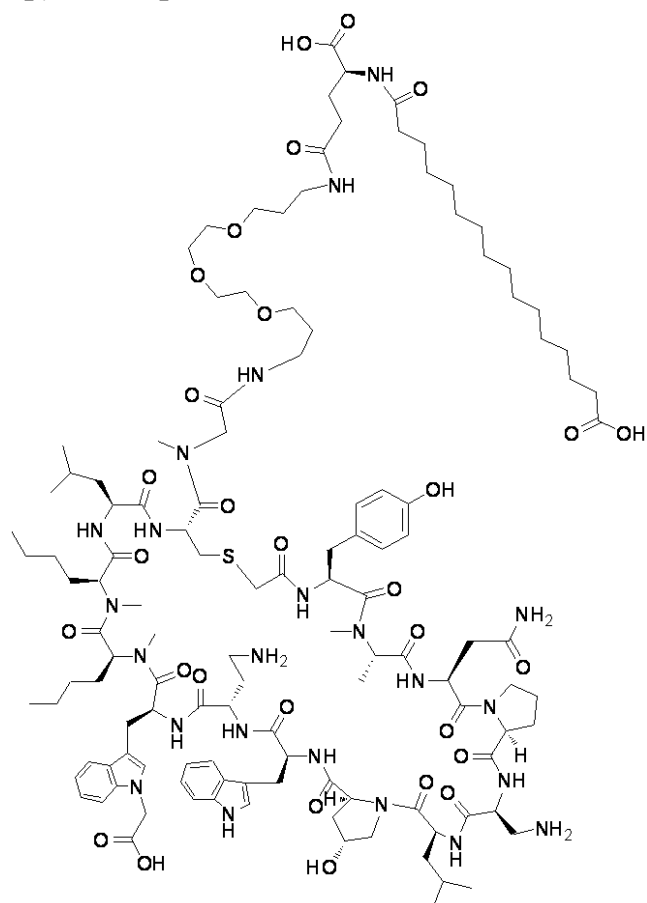
30

40

【0582】

実施例 11171 の製造

【化 2 8 2】



10

20

実施例 1 1 1 7 1 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 V を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 m L / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 3 5 m g であり、LC M S 分析によるその推定純度は 1 0 0 % であった。分析 LC M S 条件 A：保持時間 = 4 . 0 0 1 分；E S I - M S (+) m / z 1 2 5 1 . 6 9 2 9 (M + 2 H) .

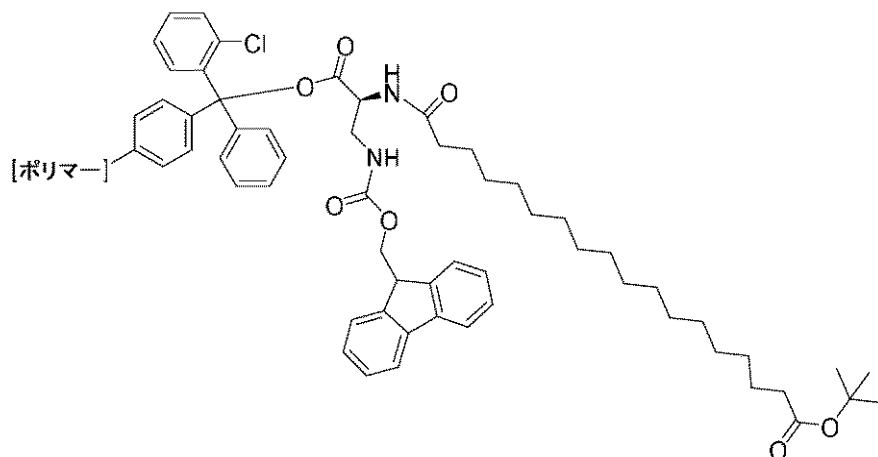
30

【0 5 8 3】

修飾クロロトリチルクロリド樹脂 W の製造

40

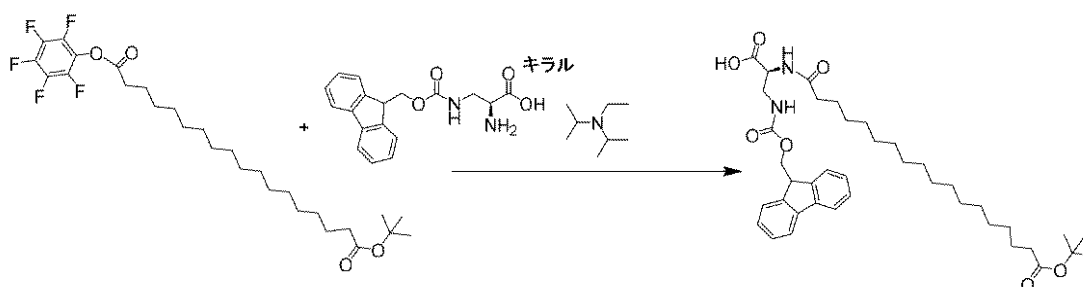
【化 2 8 3】



10

工程 1 :

【化 2 8 4】



20

50 mL 丸底フラスコに、(S)-3-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-アミノプロパン酸、HCl (500 mg, 1.378 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (12 mL)、1-tert-ブチル 18-(パーフルオロフェニル)オクタデカンジオエート (1109 mg, 2.067 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.963 mL, 5.51 mmol) を加えた。このフラスコを、セプタムで密閉し、窒素ブランケット下において保持して、終夜室温で攪拌した。翌日に、反応溶液を、飽和クエン酸溶液に注ぎ入れて、CH₂Cl₂ 3x で抽出した。有機層を合わせて、塩水で洗い、Na₂SO₄ で乾燥して、真空蒸発させた。粗生成物を、100% CH₂Cl₂、次いで 5% MeOH/95% CH₂Cl₂ で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、純粋な画分を合わせて、真空蒸発させて、(S)-3-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)プロパン酸 (774 mg, 1.140 mmol, 83% 収率) を得た。分析 LCMS 条件 A: 保持時間 = 3.698 分; ESI-MS(-) m/z 677.7 (M-H); ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.78(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.59(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.42(t, J=7.4 Hz, 2H), 7.33(t, J=7.2 Hz, 2H), 7.26(d, J=5.0 Hz, 1H), 5.67(s, 1H), 4.59 - 4.49(m, 1H), 4.41(d, J=7.0 Hz, 2H), 4.23(t, J=7.2 Hz, 1H), 3.83 - 3.69(m, 1H), 3.67 - 3.55(m, 1H), 2.32 - 2.16(m, 4H), 1.70 - 1.53(m, 4H), 1.46(s, 9H), 1.36 - 1.17(m, 24H).

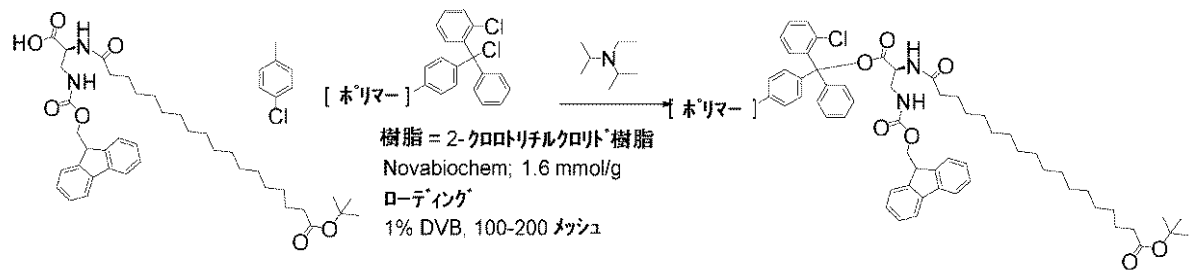
30

40

【0 5 8 4】

工程 2 :

【化 2 8 5】

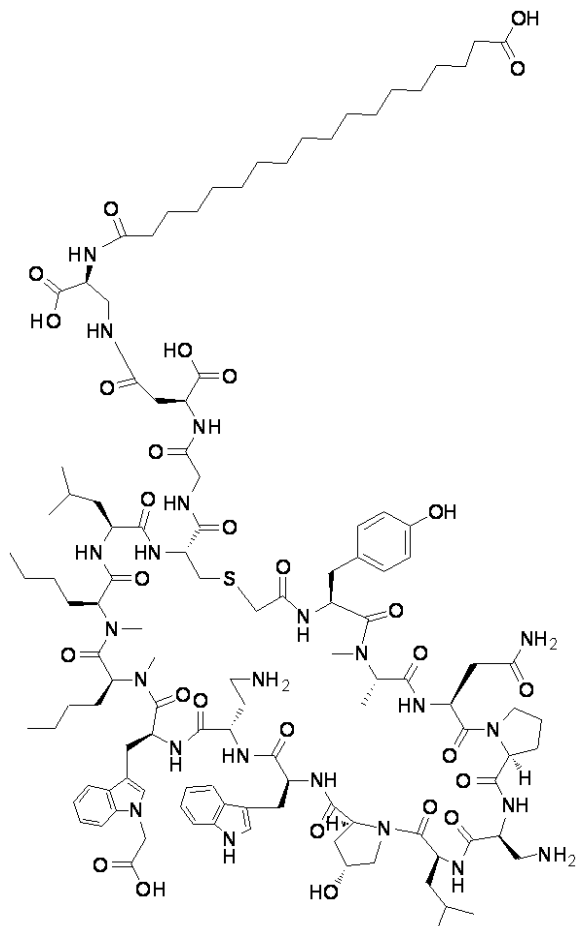


ペプチド容器に、2-クロトリチル樹脂(2280 mg, 3.65 mmol)、(S)-3-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)プロパン酸(774 mg, 1.140 mmol)、CH₂Cl₂(16 mL)、1-クロロ-4-メチルベンゼン(43.3 mg, 0.342 mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(1.390 mL, 7.98 mmol)を加えた。容器を密封して、リストアクションシェーカーで30分間振盪した。LC/MSの分析により、そして内部標準1-クロロ-4-メチルベンゼン(43.3 mg, 0.342 mmol)と出発物質の酸との割合を比較することにより、この反応を完了した。次いで、樹脂を、20 mLの9:1メタノール/ヒューニッヒ塩基溶液で希釈して、直ぐに濾過して、DMF 3x、CH₂Cl₂ 3xおよび最後にジエチルエーテルで洗った。樹脂を真空乾燥させて、目的とするタンパク質の合成のために、そのまま使用した。これは0.5 meq/gのローディングと推定された。

【0585】

実施例11172の製造

【化 2 8 6】



実施例11172を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony方法A：樹脂膨潤方法”、

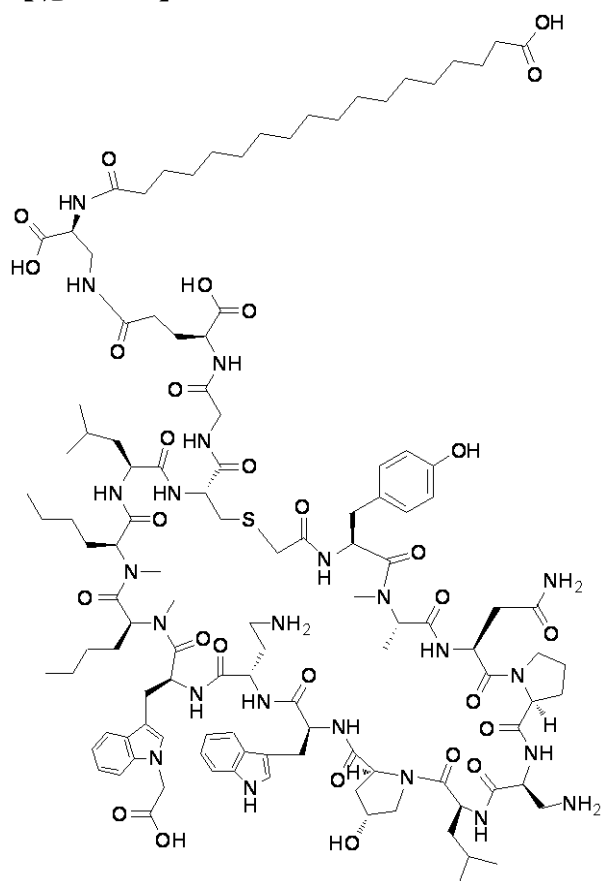
“Symphony方法A：標準カップリング方法”、“Symphony方法A：第二級アミンカップリング方法A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法A”、“包括的脱保護方法A”および“環化方法A”。修飾クロロトリチル樹脂Wを、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLCにより精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；グラジエント：25分かけて20～65% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は27 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は93.5%であった。分析LCMS条件A：保持時間=4.218分；ESI-MS(+) m/z 1193.6278(M+2H).

10

【0586】

実施例11173の製造

【化287】



20

30

実施例11173を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony方法A：樹脂膨潤方法”、“Symphony方法A：標準カップリング方法”、“Symphony方法A：第二級アミンカップリング方法A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法A”、“包括的脱保護方法A”および“環化方法A”。修飾クロロトリチル樹脂Wを、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLCにより精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；グラジエント：25分かけて20～65% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は35 mgであり、LCMS分析によるその

40

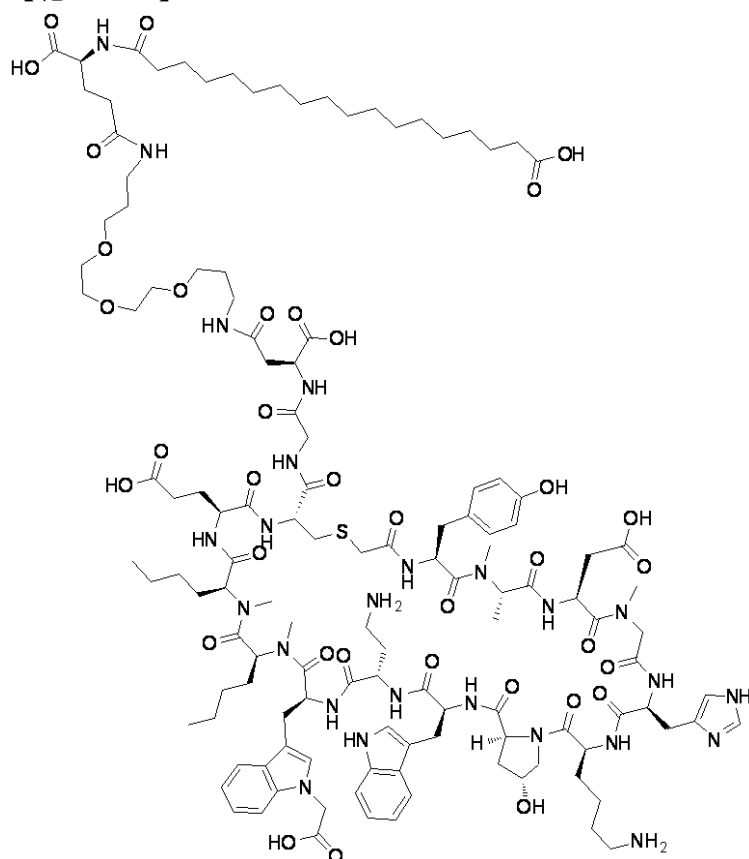
50

推定純度は、95.9%であった。分析LCMS条件A：保持時間=4.218分；ESI-M S(+) m/z 1200.6358(M+2H).

【0587】

実施例11174の製造

【化288】



10

20

実施例11174を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony方法A：樹脂膨潤方法”、“Symphony方法A：標準カップリング方法”、“Symphony方法A：第二級アミンカップリング方法A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法A”、“包括的脱保護方法A”および“環化方法A”。修飾クロロトリチル樹脂Mを、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/M Sにより精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLCにより精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；グラジエント：25分かけて20～65% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は29mgであり、LCMS分析によるその推定純度は、95.3%であった。分析LCMS条件A：保持時間=3.303分；ESI-M S(+) m/z 1344.6838(M+2H).

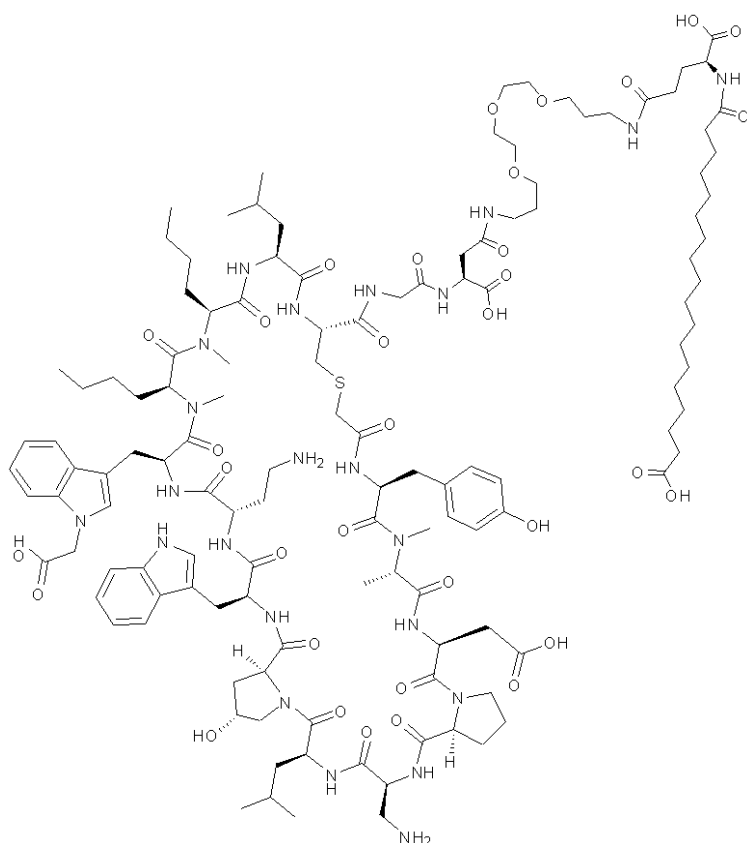
30

40

【0588】

実施例11175の製造

【化 2 8 9】



10

20

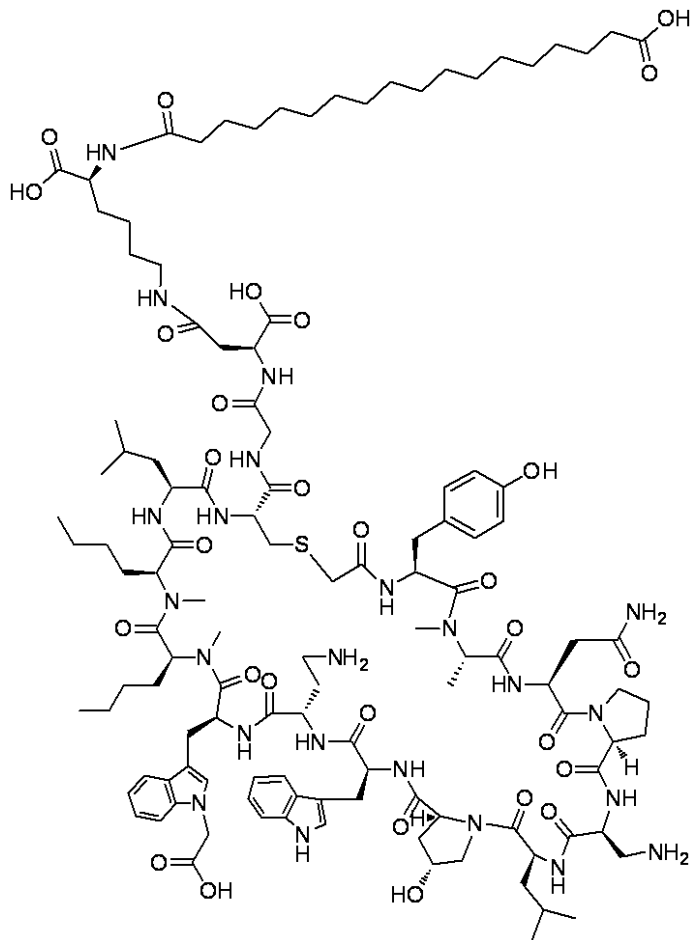
実施例 1 1 1 7 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 M を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 19 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97.8% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.71 分；ESI-M S(+) m/z 1316.7013 (M+2H).

30

【0 5 8 9】

実施例 1 1 1 7 6 の製造

【化 2 9 0】



10

20

実施例 11176 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 S を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 25 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97.5% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.005 分；ESI-MS(+) m/z 1214.6502 (M+2H).

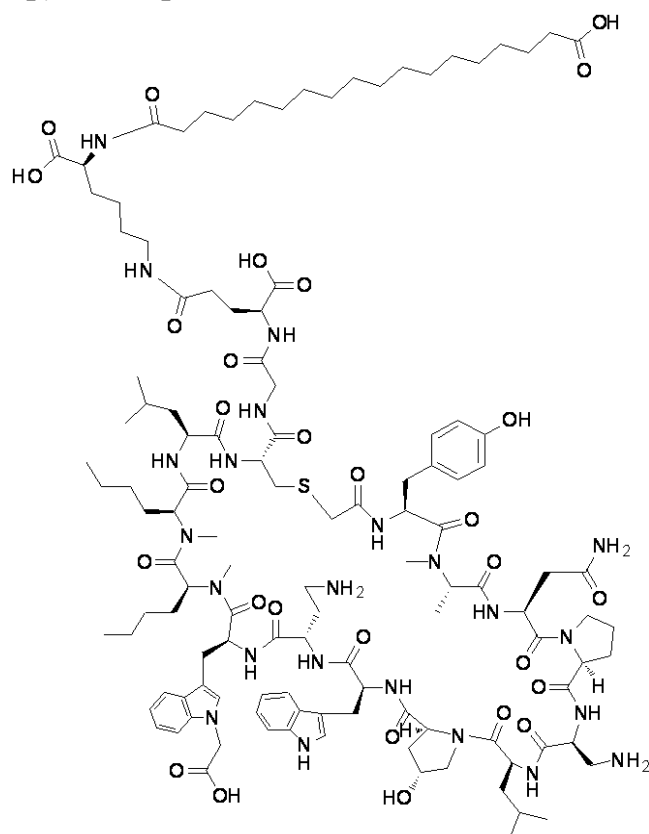
30

40

【0590】

実施例 11177 の製造

【化 2 9 1】



10

20

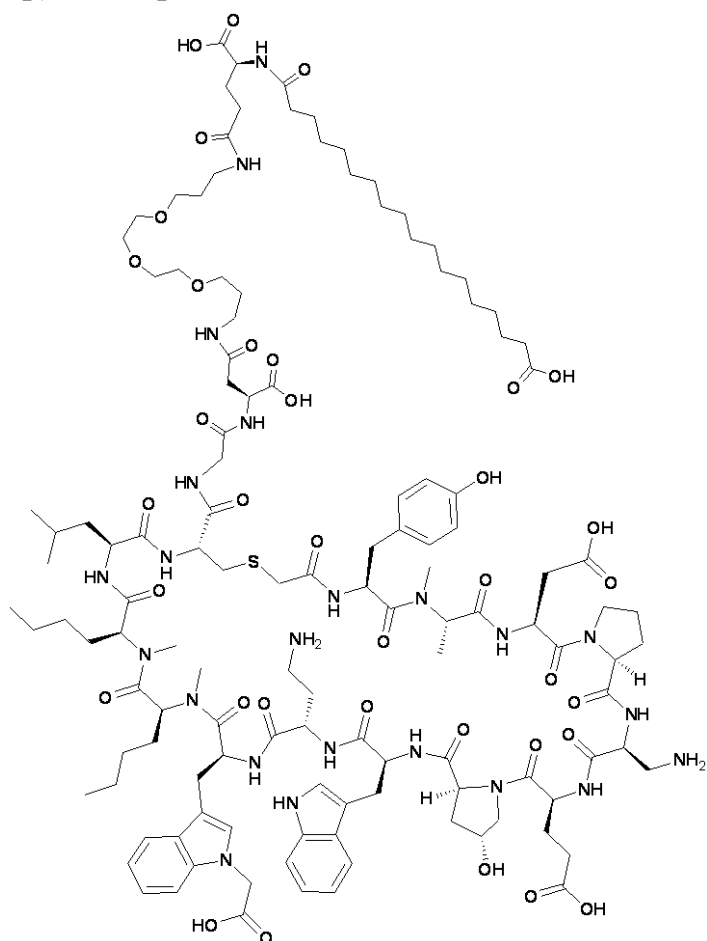
実施例 1 1 1 7 7 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 S を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2 7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 9 8.6 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.0 1 0 分；ESI-MS(+) m/z 1 2 2 1.6 5 8 4 (M+2H)。

30

【0 5 9 1】

実施例 1 1 1 7 8 の製造

【化 2 9 2】



10

20

実施例 11178 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 M を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 25 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 96.7% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.985 分；ESI-MS(+) m/z 1324.6806 (M+2H)。

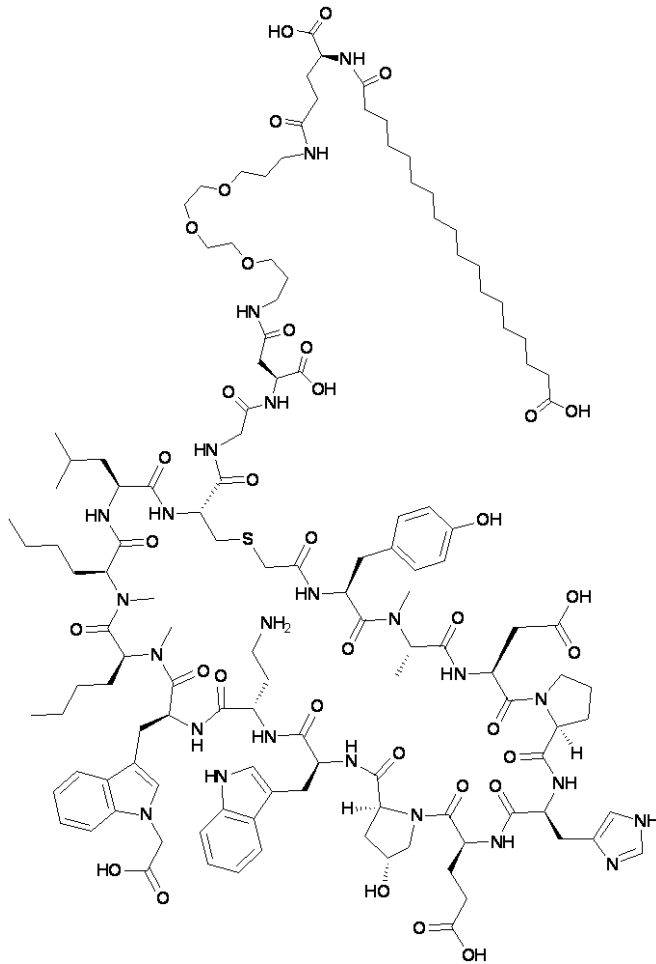
30

40

【0592】

実施例 11179 の製造

【化 2 9 3】

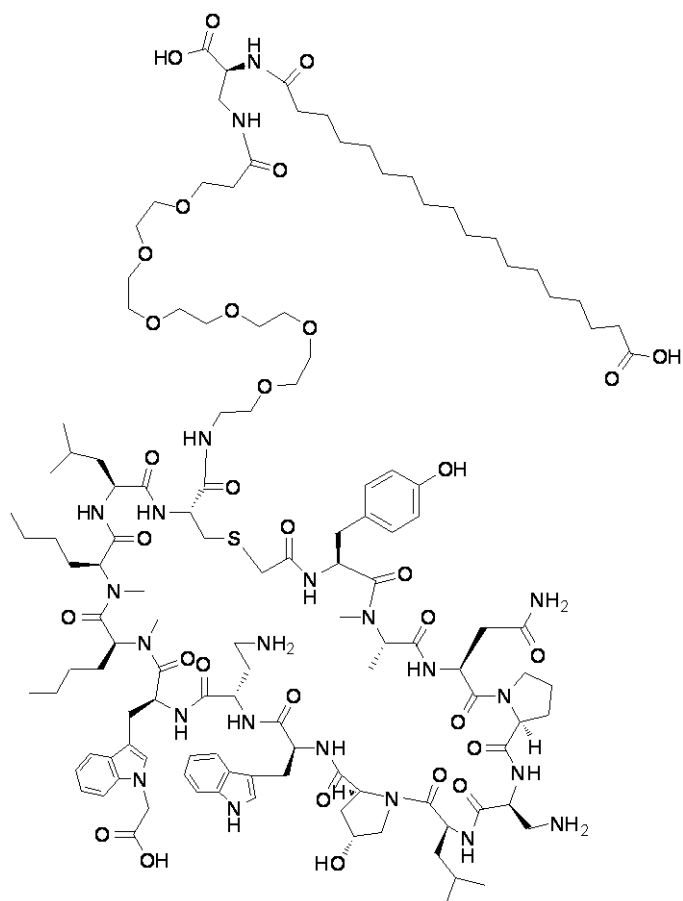


実施例 1 1 1 7 9 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 M を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 30 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95.5% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.928 分；ESI-MS(+) m/z 1350.1861 (M+2H).

【0 5 9 3】

実施例 1 1 1 8 0 の製造

【化 2 9 4】



10

20

実施例 11180 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 W を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 40 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97.7% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.750 分；ESI-M S (+) m/z 1275.2005 (M + 2H)。

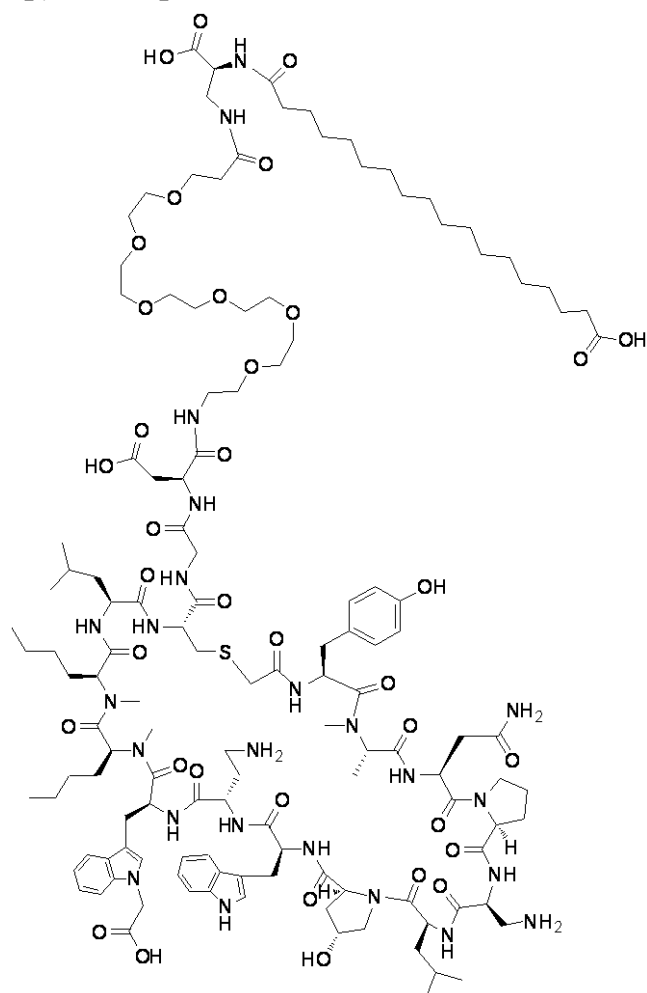
30

【0594】

実施例 11181 の製造

40

【化 2 9 5】



10

20

実施例 1 1 1 8 1 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 W を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2 5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 9 7.8 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.383 分；ESI-MS(+) m/z 1 3 6 1.2 2 5 3 (M+2H).

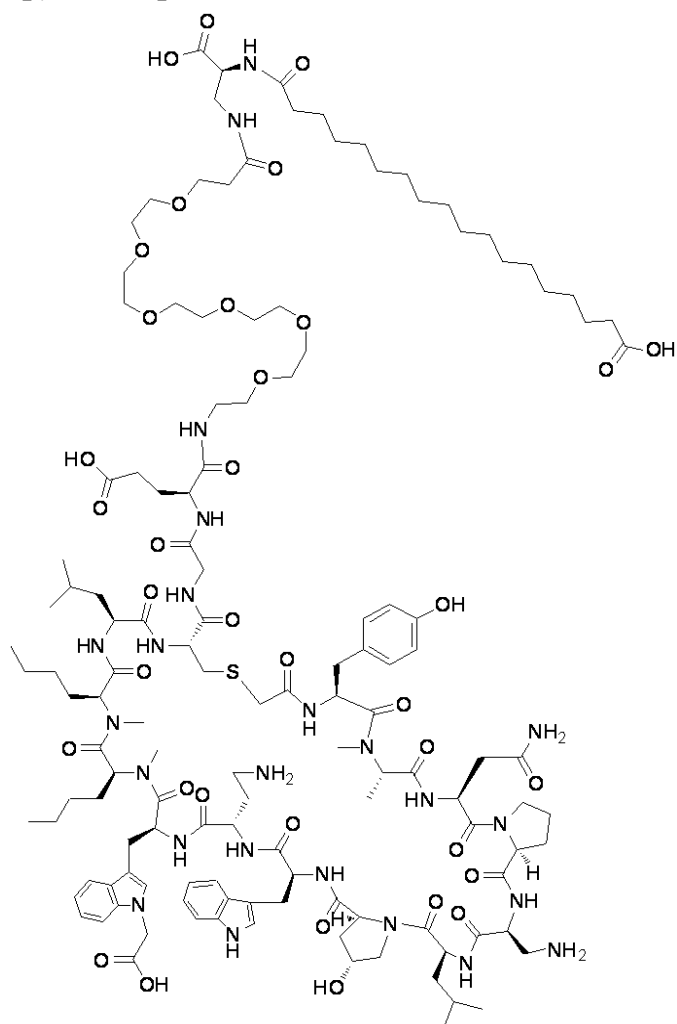
30

40

【0 5 9 5】

実施例 1 1 1 8 2 の製造

【化 2 9 6】



10

20

実施例 11182 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 W を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 21 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 94.9% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.000 分。

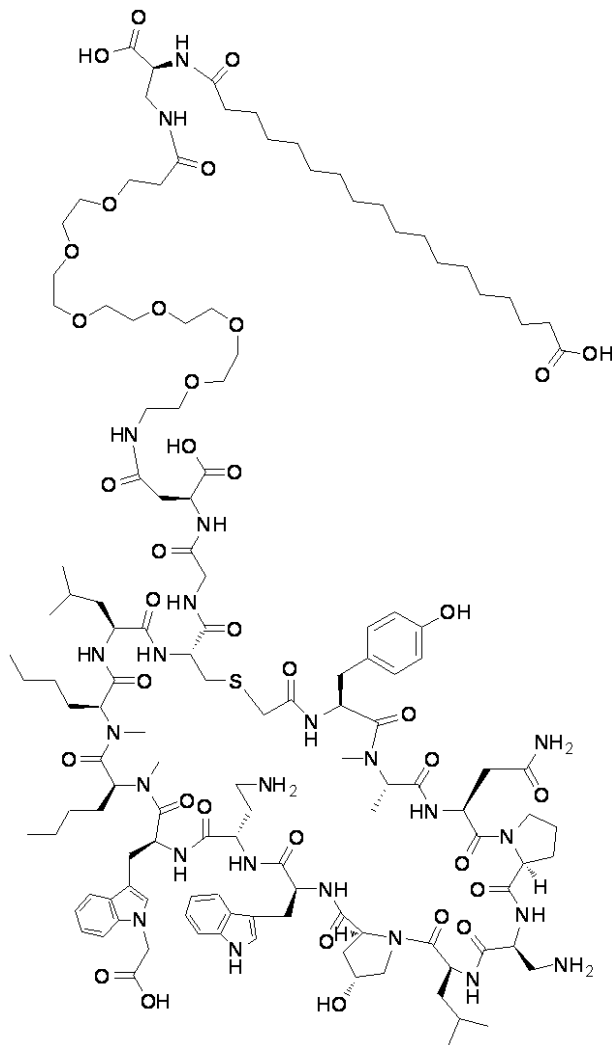
30

40

【0596】

実施例 11183 の製造

【化 2 9 7】



10

20

実施例 11183 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、
 “Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 W を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 27 mg であり、LCMS 分析によるその
 推定純度は 97.0% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.933 分。

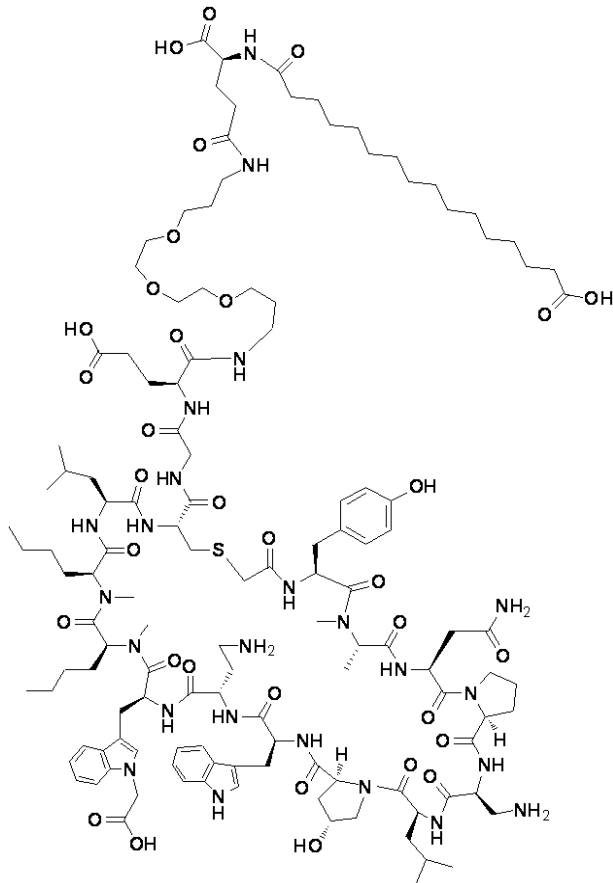
30

40

【0597】

実施例 11184 の製造

【化 2 9 8】



10

20

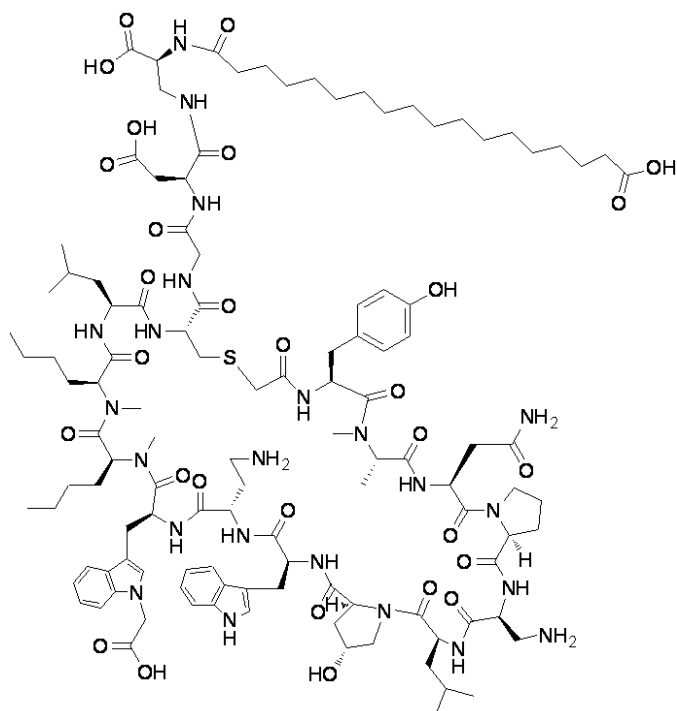
実施例 11184 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 V を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 21 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 96.0% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.803 分。

30

【0598】

実施例 11185 の製造

【化 2 9 9】



10

20

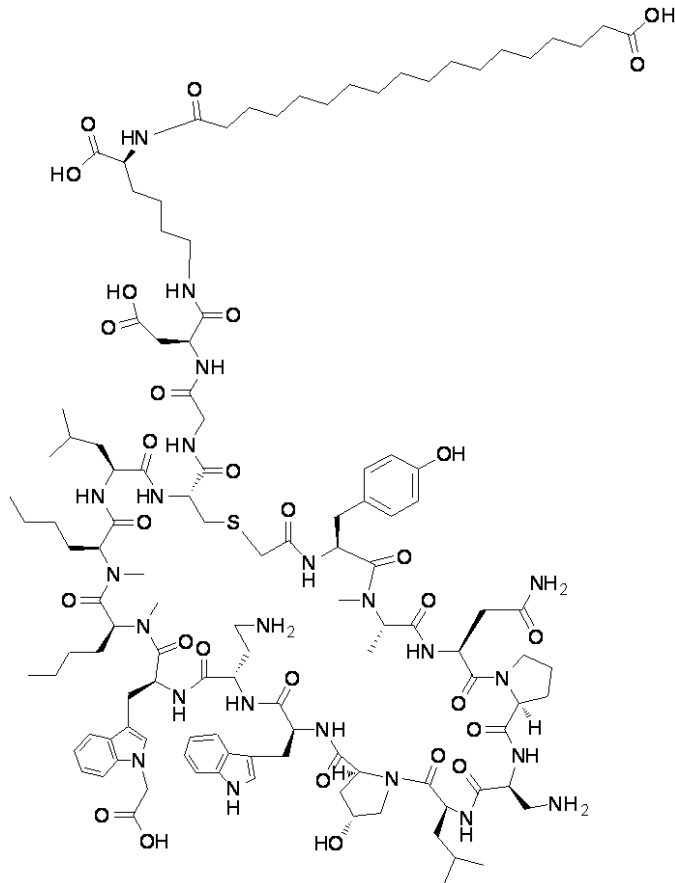
実施例 1 1 1 8 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 W を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2 5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 9 4.5 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.0 5 6 分。

30

【0 5 9 9】

実施例 1 1 1 8 6 の製造

【化 3 0 0】



10

20

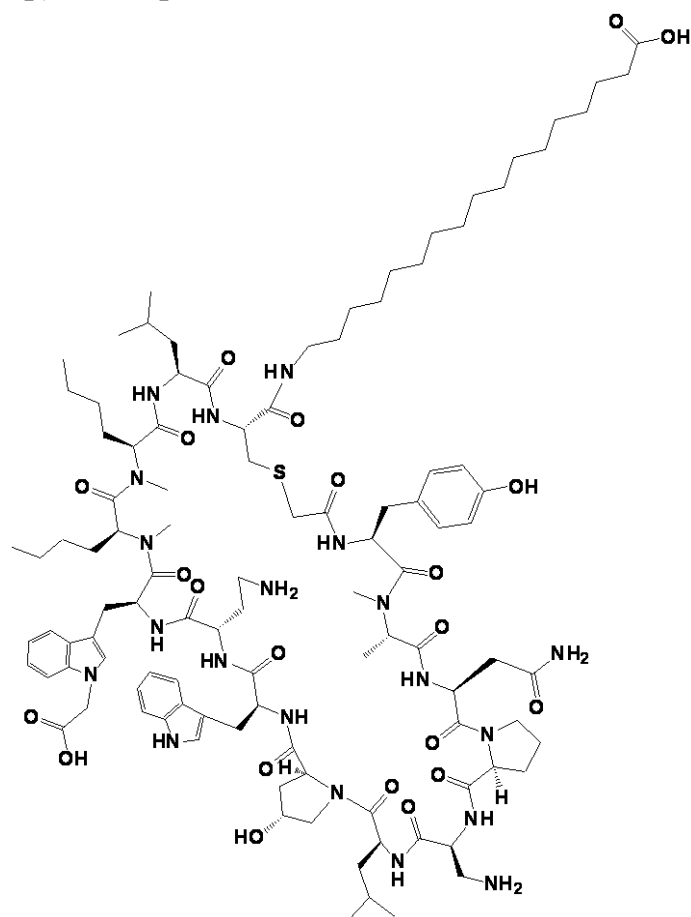
実施例 1 1 1 8 6 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 S を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/M S により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 3 0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 9 5 % であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.163 分。

30

【0 6 0 0】

実施例 1 1 1 8 7 の製造

【化 3 0 1】

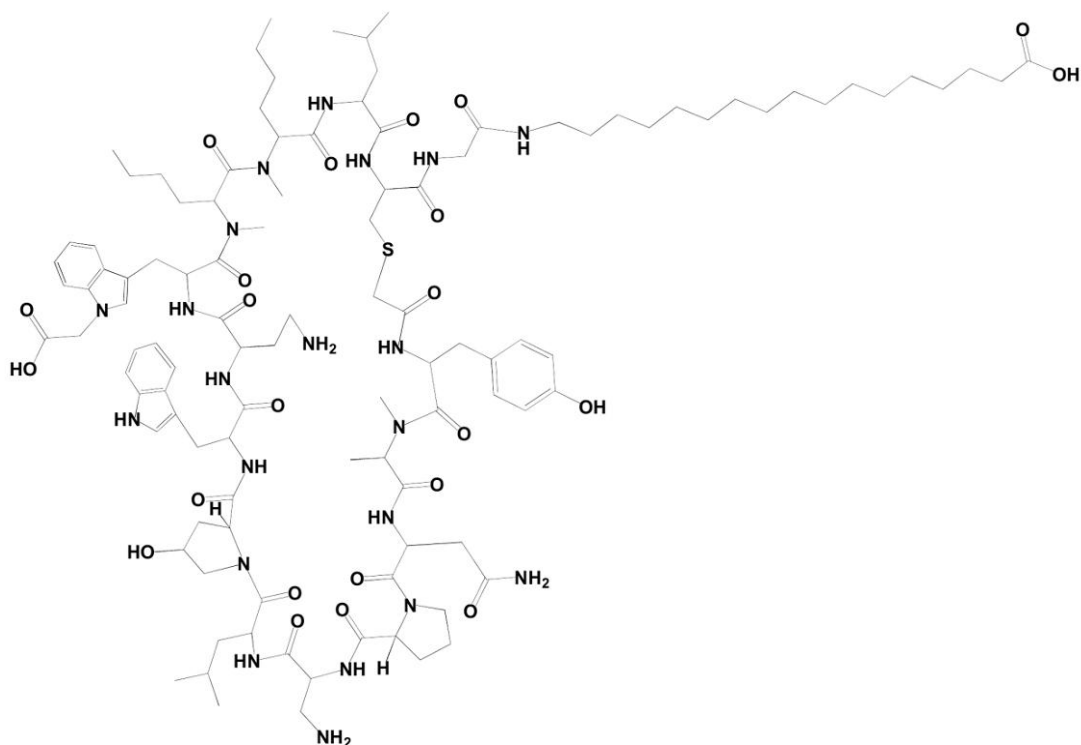


実施例 1 1 1 8 7 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミン-カップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 A を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 25～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 15.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 C：保持時間 = 2.01 分；ESI-MS(+) m/z 1050.2 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1050.0926 (M+2H)。

【0 6 0 1】

実施例 1 1 1 8 8 の製造

【化 3 0 2】



10

20

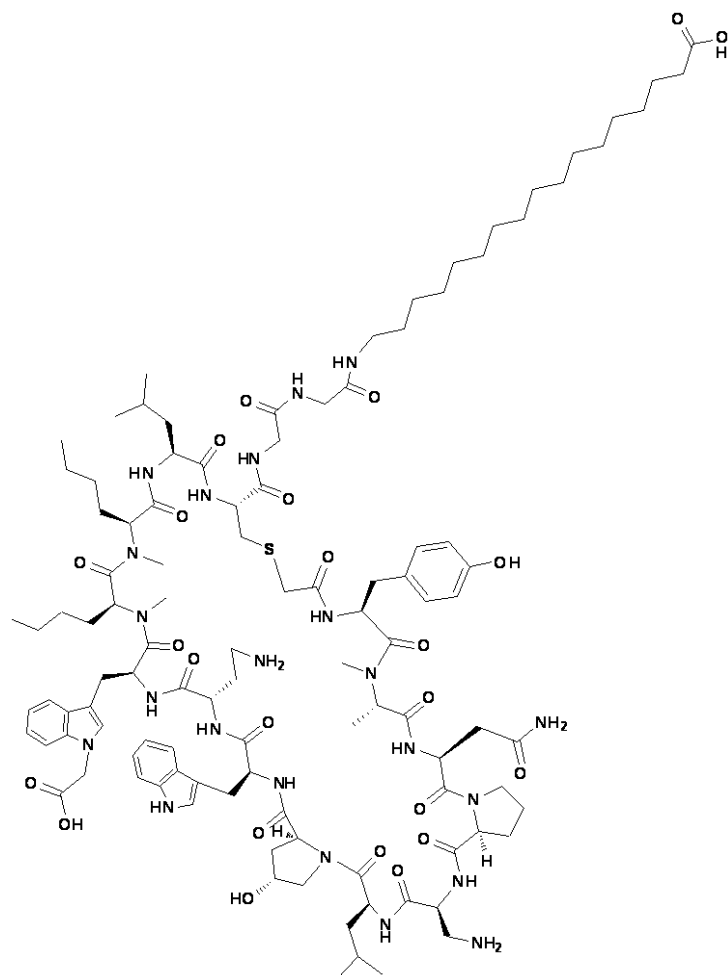
実施例 1 1 1 8 8 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミン-カップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 A を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 25～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 23.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.12 分；ESI-MS(+) m/z 1078.9 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1078.6024 (M+2H).

30

【0602】

実施例 1 1 1 8 9 の製造

【化 3 0 3】



10

20

実施例 11189 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミン-カップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 A を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters CSH C-18、19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 17 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析 LCMS 条件 C：保持時間 = 2.06 分；ESI-MS(+) m/z 1107.3 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z 1107.1154 (M+2H)。

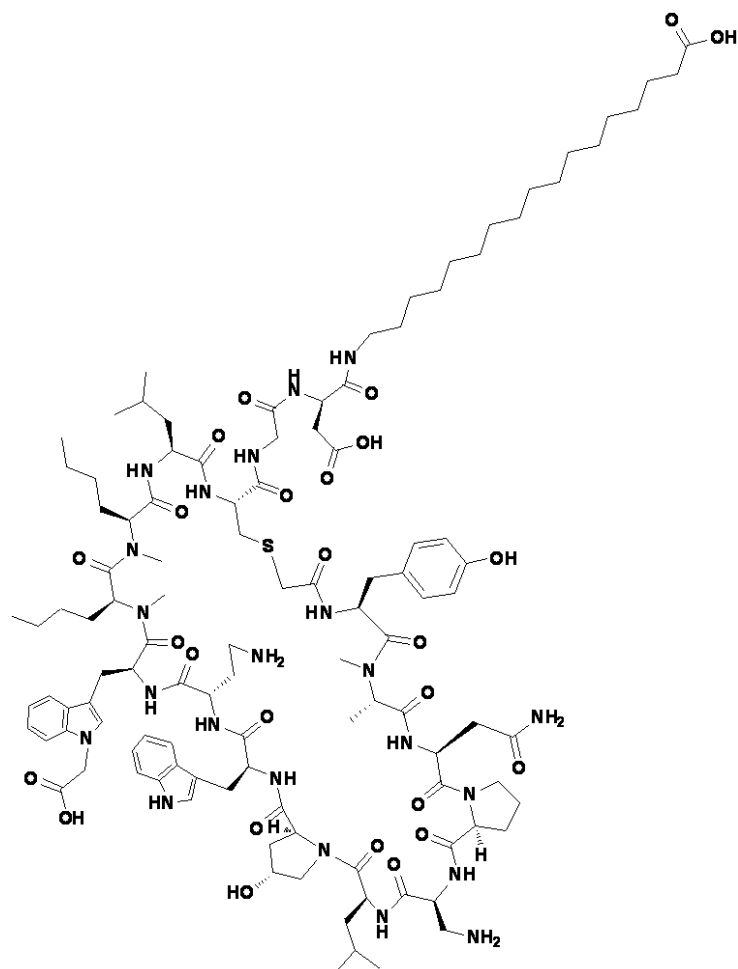
30

40

【0603】

実施例 11190 の製造

【化 3 0 4】



実施例 11190 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 A を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した。カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 25～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 10.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。

分析 LCMS 条件 C：保持時間 = 4.46 分；ESI-MS(+) m/z 1136.5 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1136.1179 (M+2H)。

【0604】

実施例 11191 の製造

[illegible]

【 0 6 0 5 】

実施例 1 1 1 9 2 の製造

[illegible]

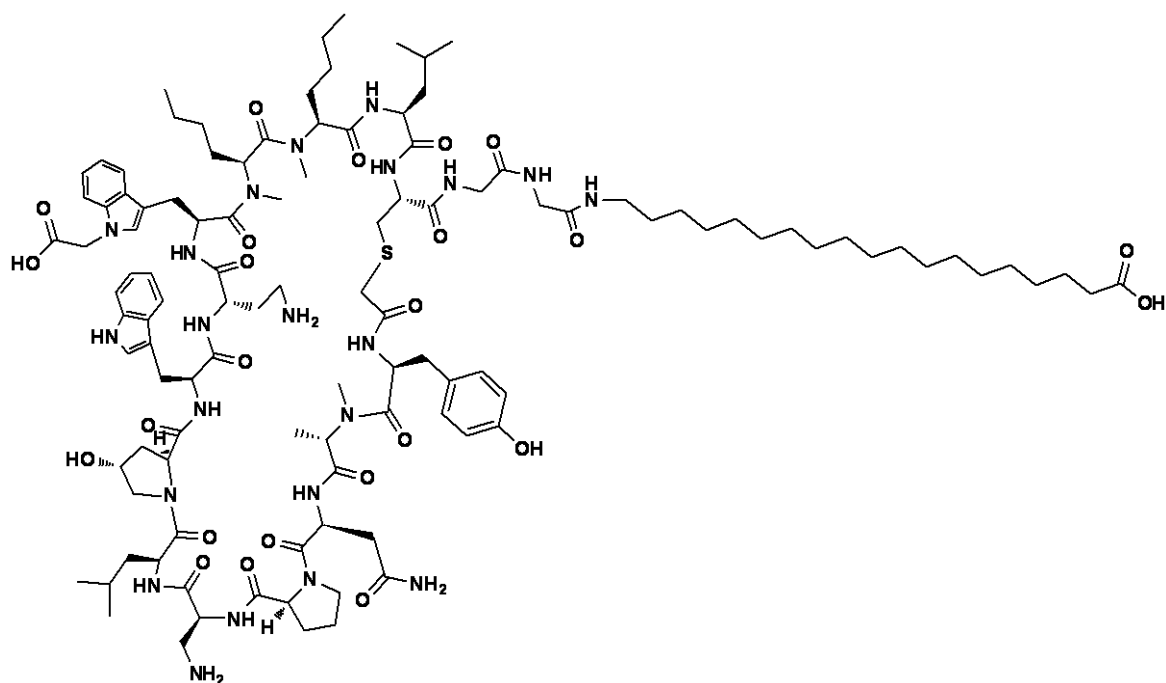
実施例 1 1 1 9 3 の製造

20

30

40

【化 3 0 7】



10

実施例 1 1 2 0 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 B を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 8.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 5.14 分；ESI-MS(+) m/z 1121.4 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1121.1305 (M+2H)。

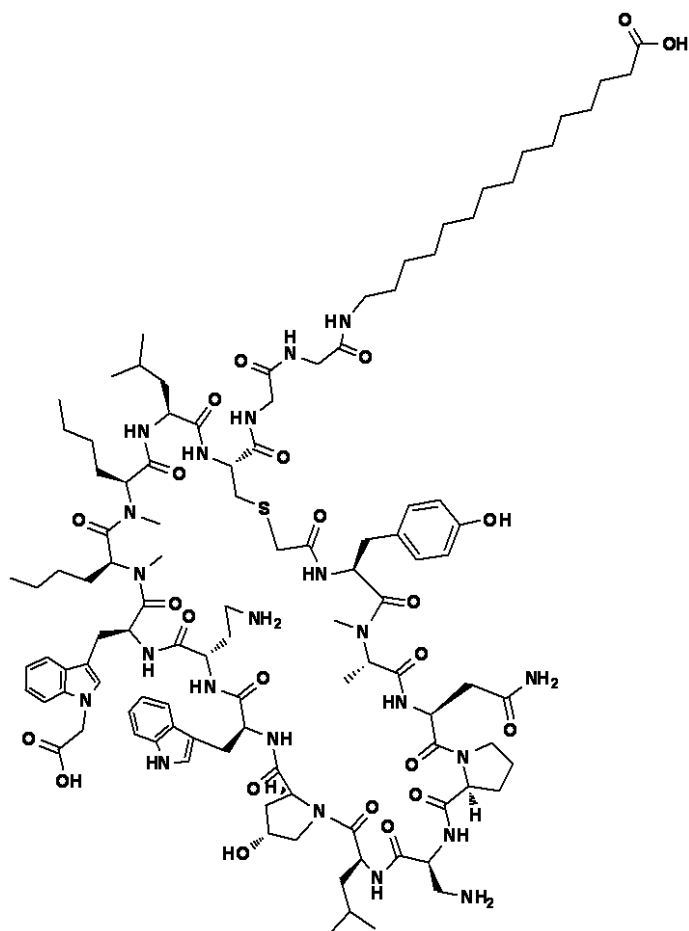
20

30

【0 6 0 7】

実施例 1 1 1 9 4 の製造

10



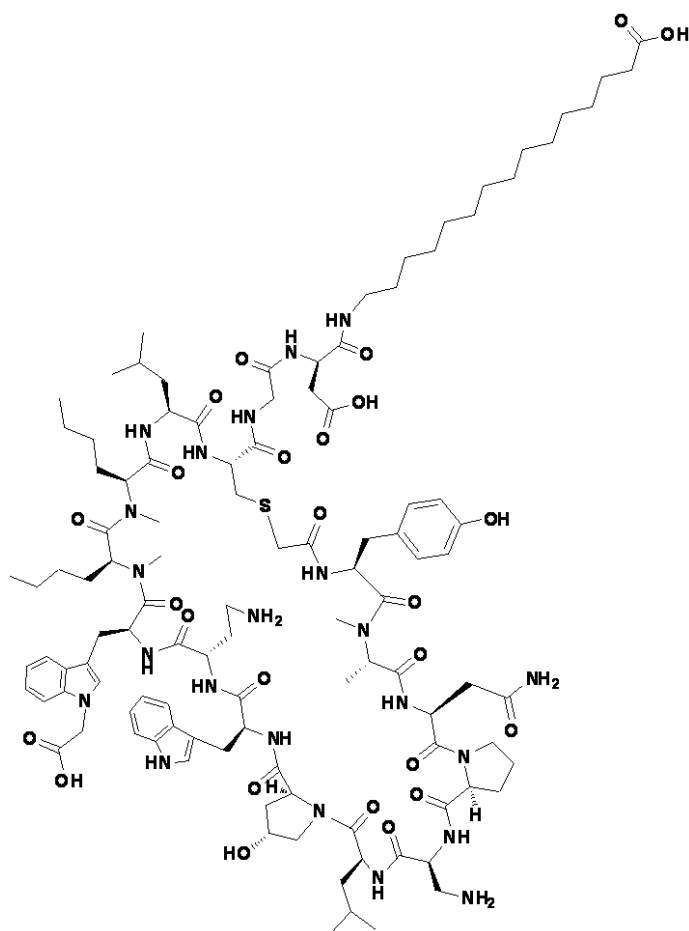
20

30

40

実施例 11195 の製造

10



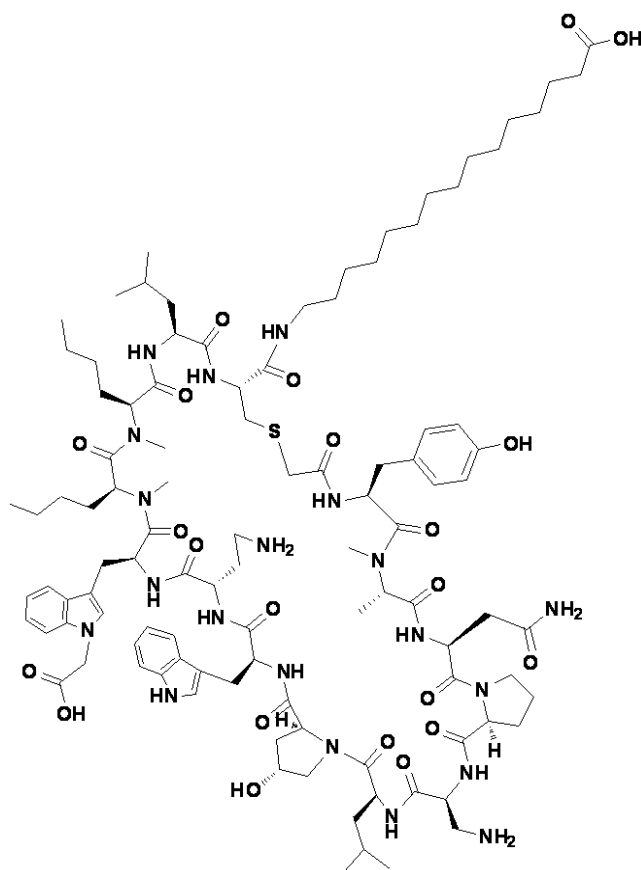
20

30

40

実施例 1 1 1 9 6 の製造

【化 3 1 0】



10

20

実施例 11196 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミン-カップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 9.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.84 分；ESI-MS(+) m/z 1036.3 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1036.0766 (M+2H)。

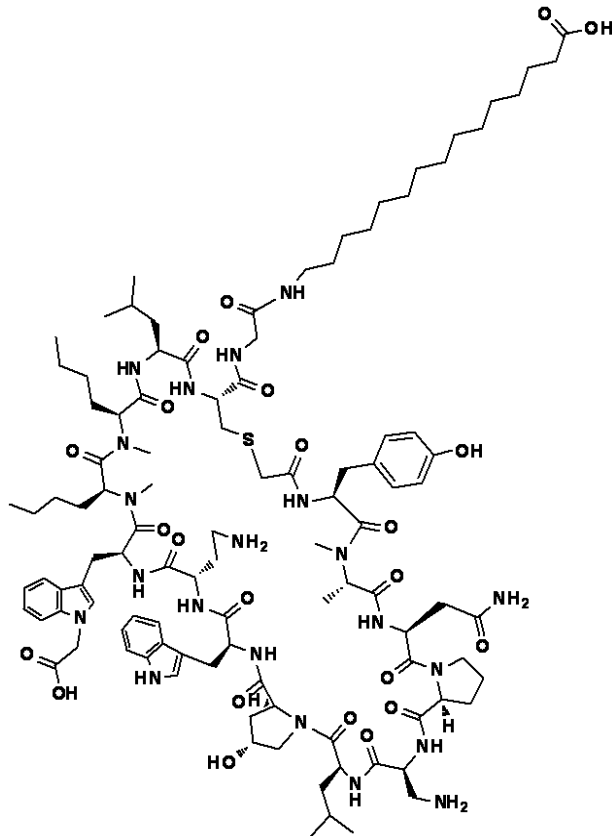
30

【0610】

実施例 11197 の製造

40

【化 3 1 1】



10

20

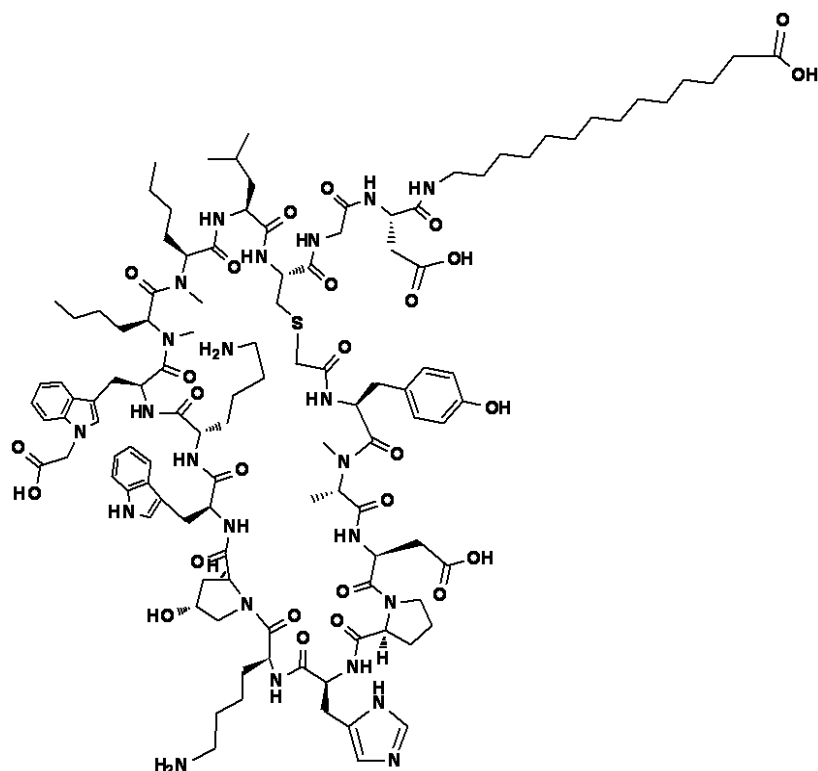
実施例 1 1 1 9 7 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミン-カップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 C を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 7.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.73 分；ESI-MS(+) m/z 1064.7 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1064.5886 (M+2H)。

30

【0 6 1 1】

実施例 1 1 1 9 8 の製造

【化 3 1 2】



10

20

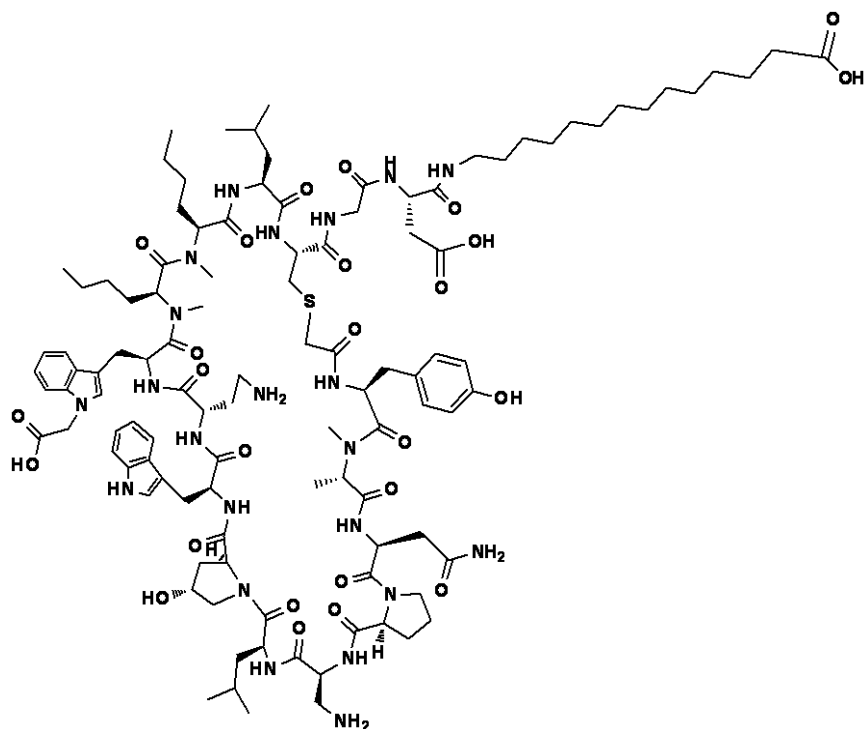
実施例 1 1 1 9 8 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 D を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント 25 分かけて 10～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 17.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間 = 2.25 分；ESI-MS(+) m/z 1162.7 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1162.6110 (M+2H)。

30

【0 6 1 2】

実施例 1 1 1 9 9 の製造

【化 3 1 3】



10

20

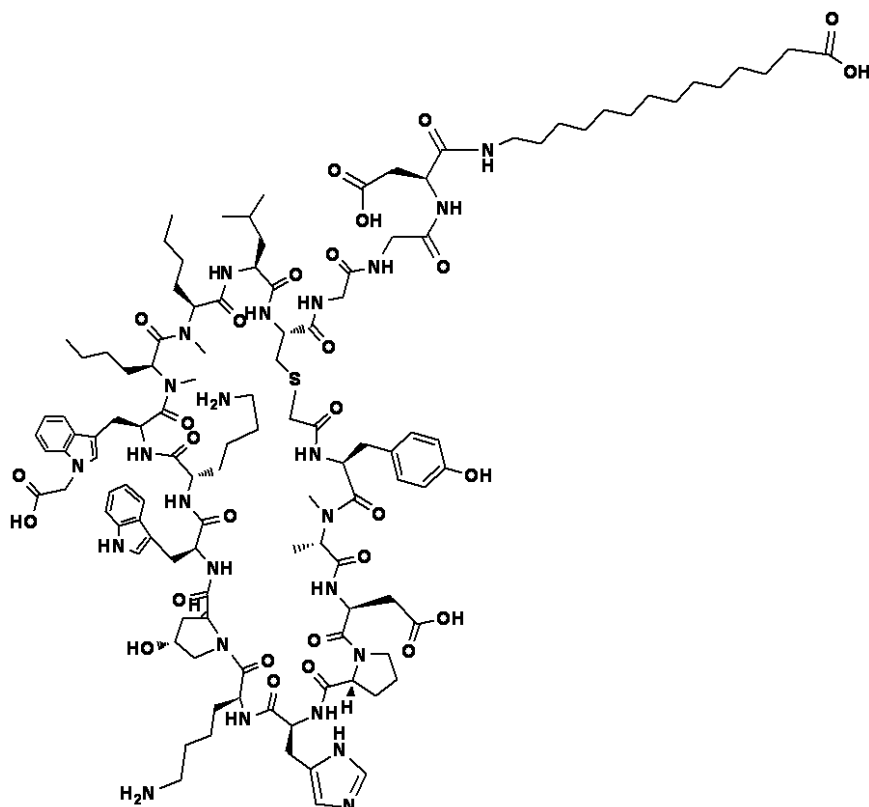
実施例 1 1 1 9 9 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 D を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 12.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間 = 3.38 分；ESI-MS(+) m/z 1115.4 (M+2H)。

30

【0 6 1 3】

実施例 1 1 2 0 0 の製造

【化 3 1 4】



10

20

実施例 1 1 2 0 0 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 D を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 20.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。

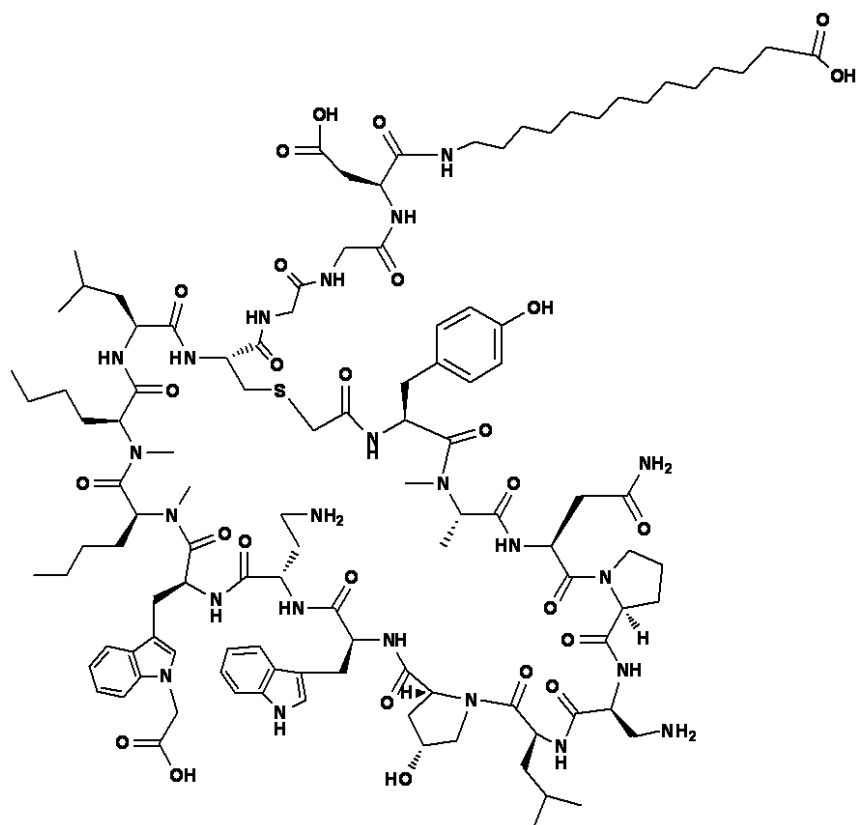
30

分析 LCMS 条件 B：保持時間 = 2.22 分；ESI-MS(+) m/z 1191.4 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1191.1218 (M + 2H)。

【0 6 1 4】

実施例 1 1 2 0 1 の製造

【化 3 1 5】



10

20

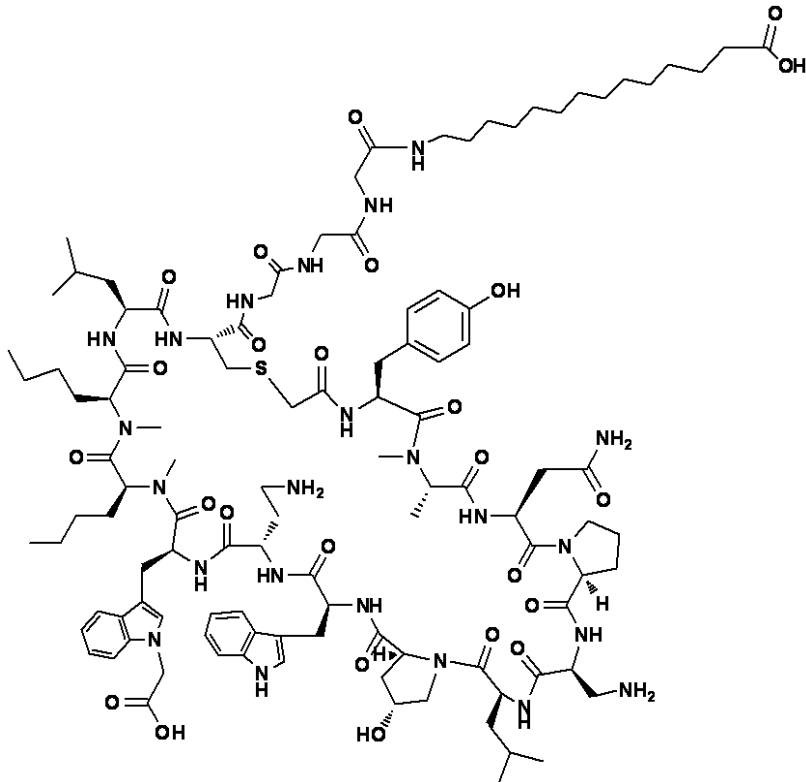
実施例 1 1 2 0 1 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 D を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 19.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間 = 2.40 分；ESI-MS(+) m/z 1143.7 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1143.6036 (M+2H)。

30

【0 6 1 5】

実施例 1 1 2 0 2 の製造

【化 3 1 6】



10

20

実施例 1 1 2 0 2 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 D を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。

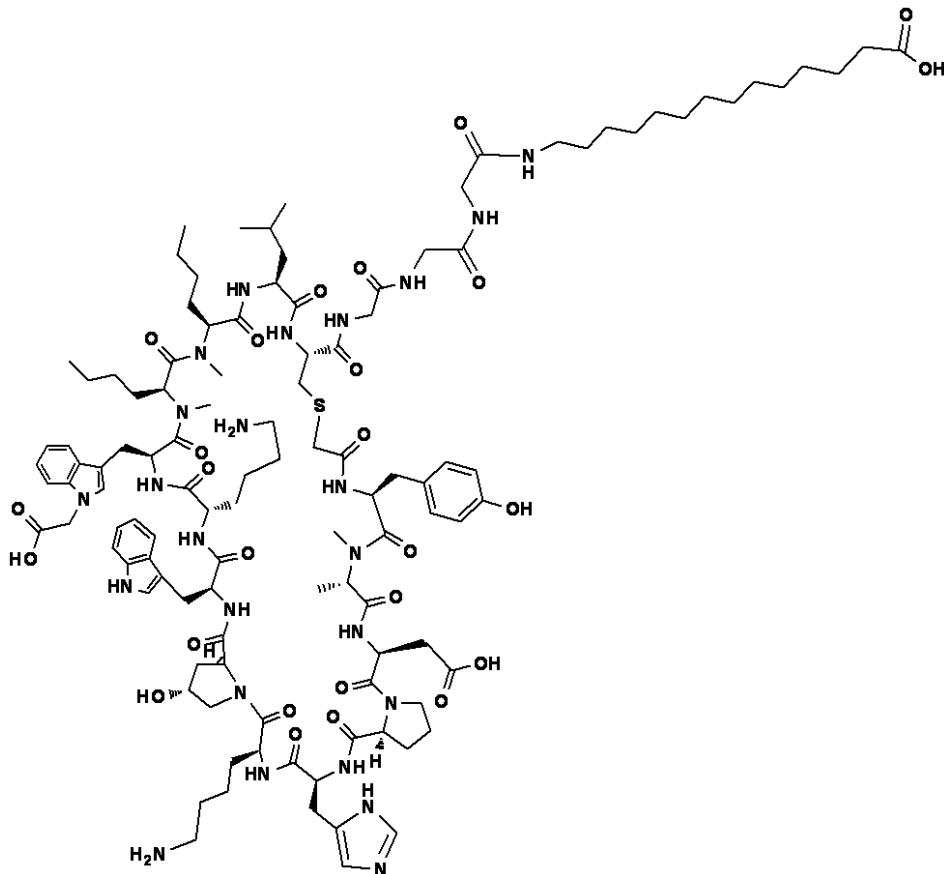
30

目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 14 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間 = 2.57 分；ESI-MS(+) m/z 1114.8 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1114.6003 (M+2H)。

【0 6 1 6】

実施例 1 1 2 0 3 の製造

【化 3 1 7】



実施例 1 1 2 0 3 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミン-カップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 D を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 19 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間 = 2.44 分；ESI-MS(+) m/z 1162.4 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1162.1192 (M+2H)。

【0 6 1 7】

実施例 1 1 2 0 4 の製造

CCCCC[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](CCCCC)C(=O)N[C@@H](CCCCCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)O)C(=O)N[C@@H](CS[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccc(O)cc1)C(=O)N[C@@H](C)[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc2c[nH]c3ccccc23)C(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5ccccc45)C(=O)N[C@@H](Cc6c[nH]c7ccccc67)C(=O)N[C@@H](C)[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc8c[nH]c9ccccc89)C(=O)N[C@@H](Cc10c[nH]c11ccccc1011)C(=O)N[C@@H](Cc12c[nH]c13ccccc1213)C(=O)N[C@@H](Cc14c[nH]c15ccccc1415)C(=O)N[C@@H](Cc16c[nH]c17ccccc1617)C(=O)N[C@@H](Cc18c[nH]c19ccccc1819)C(=O)N[C@@H](Cc20c[nH]c21ccccc2021)C(=O)N[C@@H](Cc22c[nH]c23ccccc2223)C(=O)N[C@@H](Cc24c[nH]c25ccccc2425)C(=O)N[C@@H](Cc26c[nH]c27ccccc2627)C(=O)N[C@@H](Cc28c[nH]c29ccccc2829)C(=O)N[C@@H](Cc30c[nH]c31ccccc3031)C(=O)N[C@@H](Cc32c[nH]c33ccccc3233)C(=O)N[C@@H](Cc34c[nH]c35ccccc3435)C(=O)N[C@@H](Cc36c[nH]c37ccccc3637)C(=O)N[C@@H](Cc38c[nH]c39ccccc3839)C(=O)N[C@@H](Cc40c[nH]c41ccccc4041)C(=O)N[C@@H](Cc42c[nH]c43ccccc4243)C(=O)N[C@@H](Cc44c[nH]c45ccccc4445)C(=O)N[C@@H](Cc46c[nH]c47ccccc4647)C(=O)N[C@@H](Cc48c[nH]c49ccccc4849)C(=O)N[C@@H](Cc50c[nH]c51ccccc5051)C(=O)N[C@@H](Cc52c[nH]c53ccccc5253)C(=O)N[C@@H](Cc54c[nH]c55ccccc5455)C(=O)N[C@@H](Cc56c[nH]c57ccccc5657)C(=O)N[C@@H](Cc58c[nH]c59ccccc5859)C(=O)N[C@@H](Cc60c[nH]c61ccccc6061)C(=O)N[C@@H](Cc62c[nH]c63ccccc6263)C(=O)N[C@@H](Cc64c[nH]c65ccccc6465)C(=O)N[C@@H](Cc66c[nH]c67ccccc6667)C(=O)N[C@@H](Cc68c[nH]c69ccccc6869)C(=O)N[C@@H](Cc70c[nH]c71ccccc7071)C(=O)N[C@@H](Cc72c[nH]c73ccccc7273)C(=O)N[C@@H](Cc74c[nH]c75ccccc7475)C(=O)N[C@@H](Cc76c[nH]c77ccccc7677)C(=O)N[C@@H](Cc78c[nH]c79ccccc7879)C(=O)N[C@@H](Cc80c[nH]c81ccccc8081)C(=O)N[C@@H](Cc82c[nH]c83ccccc8283)C(=O)N[C@@H](Cc84c[nH]c85ccccc8485)C(=O)N[C@@H](Cc86c[nH]c87ccccc8687)C(=O)N[C@@H](Cc88c[nH]c89ccccc8889)C(=O)N[C@@H](Cc90c[nH]c91ccccc9091)C(=O)N[C@@H](Cc92c[nH]c93ccccc9293)C(=O)N[C@@H](Cc94c[nH]c95ccccc9495)C(=O)N[C@@H](Cc96c[nH]c97ccccc9697)C(=O)N[C@@H](Cc98c[nH]c99ccccc9899)C(=O)N[C@@H](Cc100c[nH]c101ccccc100101)C(=O)N[C@@H](Cc102c[nH]c103ccccc102103)C(=O)N[C@@H](Cc104c[nH]c105ccccc104105)C(=O)N[C@@H](Cc106c[nH]c107ccccc106107)C(=O)N[C@@H](Cc108c[nH]c109ccccc108109)C(=O)N[C@@H](Cc110c[nH]c111ccccc110111)C(=O)N[C@@H](Cc112c[nH]c113ccccc112113)C(=O)N[C@@H](Cc114c[nH]c115ccccc114115)C(=O)N[C@@H](Cc116c[nH]c117ccccc116117)C(=O)N[C@@H](Cc118c[nH]c119ccccc118119)C(=O)N[C@@H](Cc120c[nH]c121ccccc120121)C(=O)N[C@@H](Cc122c[nH]c123ccccc122123)C(=O)N[C@@H](Cc124c[nH]c125ccccc124125)C(=O)N[C@@H](Cc126c[nH]c127ccccc126127)C(=O)N[C@@H](Cc128c[nH]c129ccccc128129)C(=O)N[C@@H](Cc130c[nH]c131ccccc130131)C(=O)N[C@@H](Cc132c[nH]c133ccccc132133)C(=O)N[C@@H](Cc134c[nH]c135ccccc134135)C(=O)N[C@@H](Cc136c[nH]c137ccccc136137)C(=O)N[C@@H](Cc138c[nH]c139ccccc138139)C(=O)N[C@@H](Cc140c[nH]c141ccccc140141)C(=O)N[C@@H](Cc142c[nH]c143ccccc142143)C(=O)N[C@@H](Cc144c[nH]c145ccccc144145)C(=O)N[C@@H](Cc146c[nH]c147ccccc146147)C(=O)N[C@@H](Cc148c[nH]c149ccccc148149)C(=O)N[C@@H](Cc150c[nH]c151ccccc150151)C(=O)N[C@@H](Cc152c[nH]c153ccccc152153)C(=O)N[C@@H](Cc154c[nH]c155ccccc154155)C(=O)N[C@@H](Cc156c[nH]c157ccccc156157)C(=O)N[C@@H](Cc158c[nH]c159ccccc158159)C(=O)N[C@@H](Cc160c[nH]c161ccccc160161)C(=O)N[C@@H](Cc162c[nH]c163ccccc162163)C(=O)N[C@@H](Cc164c[nH]c165ccccc164165)C(=O)N[C@@H](Cc166c[nH]c167ccccc166167)C(=O)N[C@@H](Cc168c[nH]c169ccccc168169)C(=O)N[C@@H](Cc170c[nH]c171ccccc170171)C(=O)N[C@@H](Cc172c[nH]c173ccccc172173)C(=O)N[C@@H](Cc174c[nH]c175ccccc174175)C(=O)N[C@@H](Cc176c[nH]c177ccccc176177)C(=O)N[C@@H](Cc178c[nH]c179ccccc178179)C(=O)N[C@@H](Cc180c[nH]c181ccccc180181)C(=O)N[C@@H](Cc182c[nH]c183ccccc182183)C(=O)N[C@@H](Cc184c[nH]c185ccccc184185)C(=O)N[C@@H](Cc186c[nH]c187ccccc186187)C(=O)N[C@@H](Cc188c[nH]c189ccccc188189)C(=O)N[C@@H](Cc190c[nH]c191ccccc190191)C(=O)N[C@@H](Cc192c[nH]c193ccccc192193)C(=O)N[C@@H](Cc194c[nH]c195ccccc194195)C(=O)N[C@@H](Cc196c[nH]c197ccccc196197)C(=O)N[C@@H](Cc198c[nH]c199ccccc198199)C(=O)N[C@@H](Cc200c[nH]c201ccccc199201)C(=O)N[C@@H](Cc202c[nH]c203ccccc200203)C(=O)N[C@@H](Cc204c[nH]c205ccccc202205)C(=O)N[C@@H](Cc206c[nH]c207ccccc204207)C(=O)N[C@@H](Cc208c[nH]c209ccccc206209)C(=O)N[C@@H](Cc210c[nH]c211ccccc208211)C(=O)N[C@@H](Cc212c[nH]c213ccccc210213)C(=O)N[C@@H](Cc214c[nH]c215ccccc212215)C(=O)N[C@@H](Cc216c[nH]c217ccccc214217)C(=O)N[C@@H](Cc218c[nH]c219ccccc216219)C(=O)N[C@@H](Cc220c[nH]c221ccccc218221)C(=O)N[C@@H](Cc222c[nH]c223ccccc220223)C(=O)N[C@@H](Cc224c[nH]c225ccccc222225)C(=O)N[C@@H](Cc226c[nH]c227ccccc224227)C(=O)N[C@@H](Cc228c[nH]c229ccccc226229)C(=O)N[C@@H](Cc230c[nH]c231ccccc228231)C(=O)N[C@@H](Cc232c[nH]c233ccccc230233)C(=O)N[C@@H](Cc234c[nH]c235ccccc232235)C(=O)N[C@@H](Cc236c[nH]c237ccccc234237)C(=O)N[C@@H](Cc238c[nH]c239ccccc236239)C(=O)N[C@@H](Cc240c[nH]c241ccccc238241)C(=O)N[C@@H](Cc242c[nH]c243ccccc240243)C(=O)N[C@@H](Cc244c[nH]c245ccccc242245)C(=O)N[C@@H](Cc246c[nH]c247ccccc244247)C(=O)N[C@@H](Cc248c[nH]c249ccccc246249)C(=O)N[C@@H](Cc250c[nH]c251ccccc248251)C(=O)N[C@@H](Cc252c[nH]c253ccccc250253)C(=O)N[C@@H](Cc254c[nH]c255ccccc252255)C(=O)N[C@@H](Cc256c[nH]c257ccccc254257)C(=O)N[C@@H](Cc258c[nH]c259ccccc256259)C(=O)N[C@@H](Cc260c[nH]c261ccccc258261)C(=O)N[C@@H](Cc262c[nH]c263ccccc260263)C(=O)N[C@@H](Cc264c[nH]c265ccccc262265)C(=O)N[C@@H](Cc266c[nH]c267ccccc264267)C(=O)N[C@@H](Cc268c[nH]c269ccccc266269)C(=O)N[C@@H](Cc270c[nH]c271ccccc268271)C(=O)N[C

10

20

30

実施例 11205 の製造

[illegible]

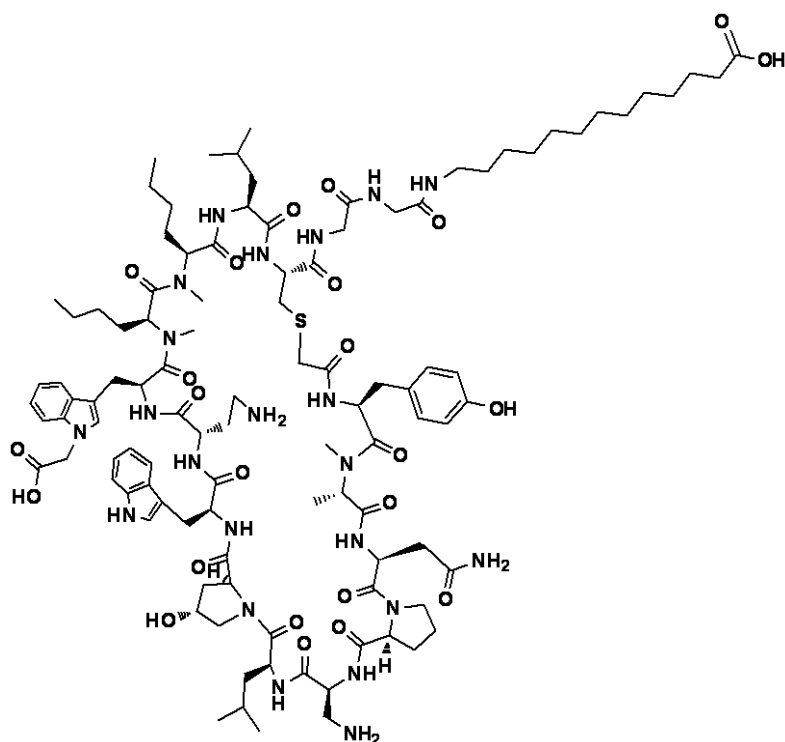
10

20

30

実施例 11206 の製造

【化 3 2 0】



10

20

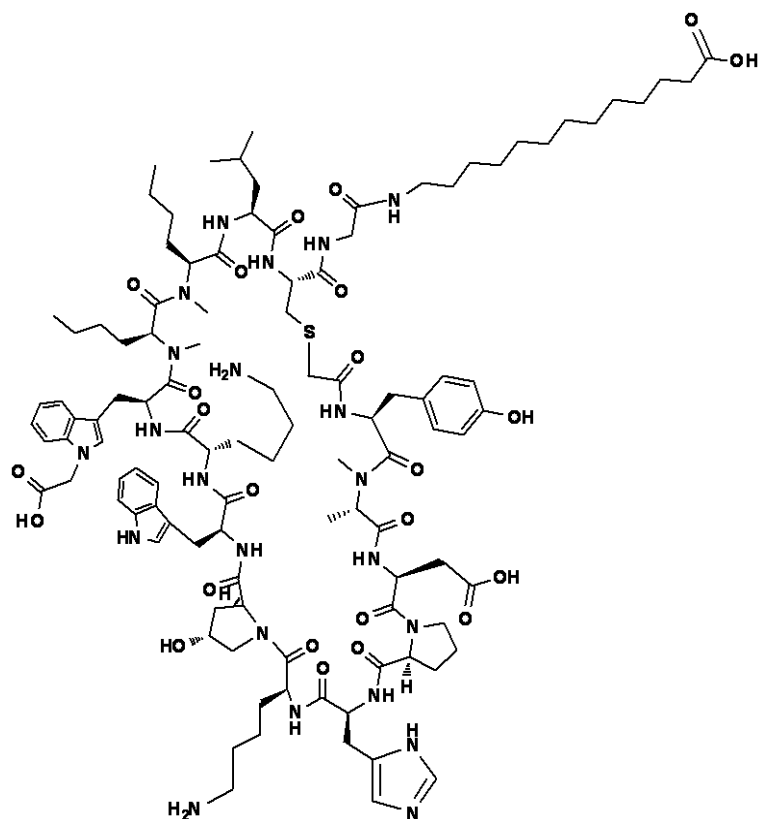
実施例 1 1 2 0 6 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 15.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95% であった。分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.84 分；ESI-MS(+) m/z 1079.1 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z 1079.0823 (M+2H)。

30

【0 6 2 0】

実施例 1 1 2 0 7 の製造

【化 3 2 1】



10

20

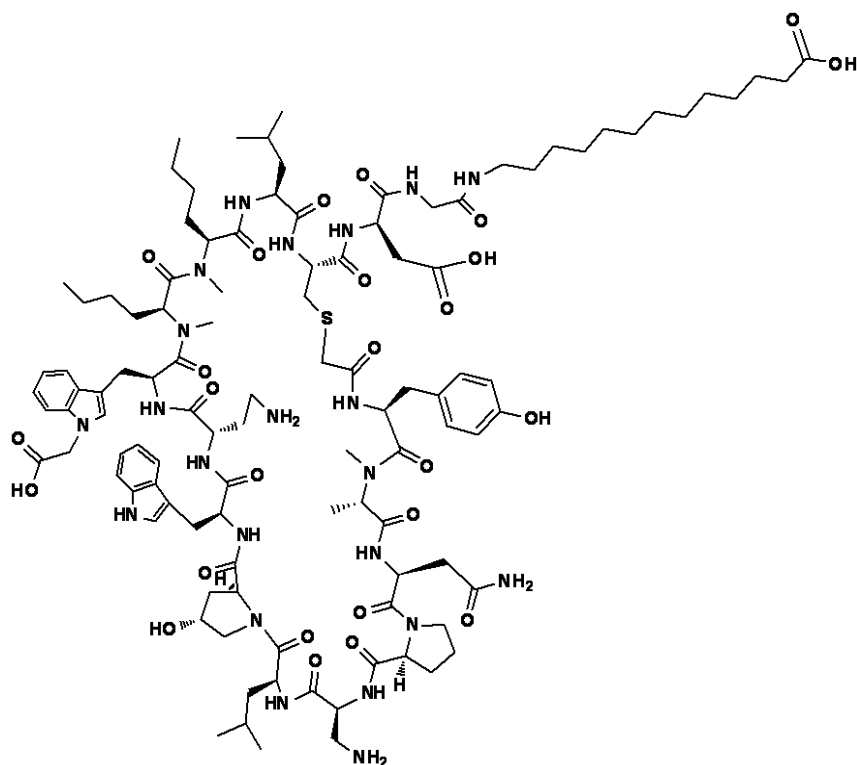
実施例 11207 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミン-カップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 24.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.14 分；ESI-MS(+) m/z 1098.2 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1098.0917 (M+2H)。

30

【0621】

実施例 11208 の製造

【化 3 2 2】



10

20

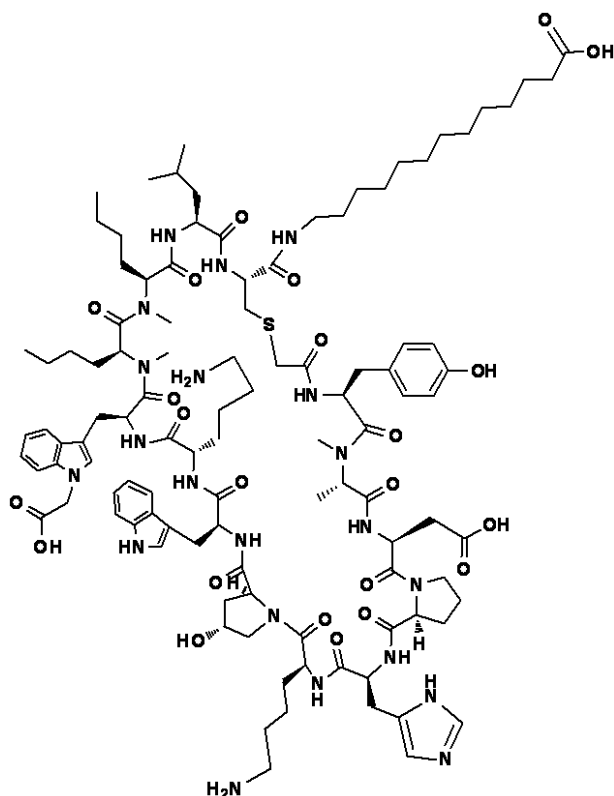
実施例 11208 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 6 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間 = 2.41 分；ESI-MS(+) m/z 1108.5 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1108.0856 (M+2H)。

30

【0622】

実施例 11209 の製造

【化 3 2 3】



10

20

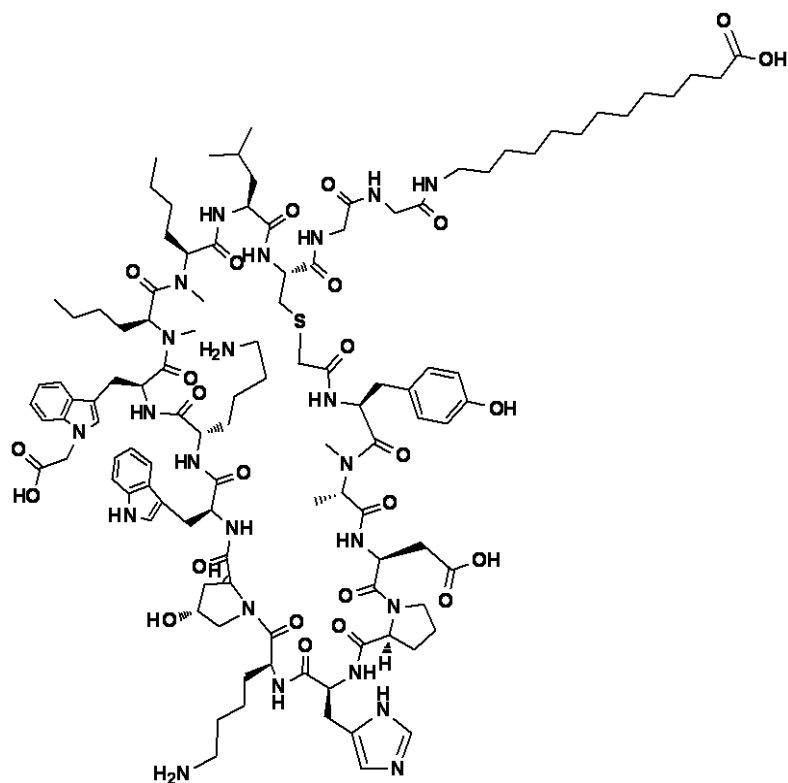
実施例 11209 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 9.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.83 分；ESI-MS(+) m/z 1070.0 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1069.5802 (M+2H)。

30

【0623】

実施例 11210 の製造

【化 3 2 4】



10

20

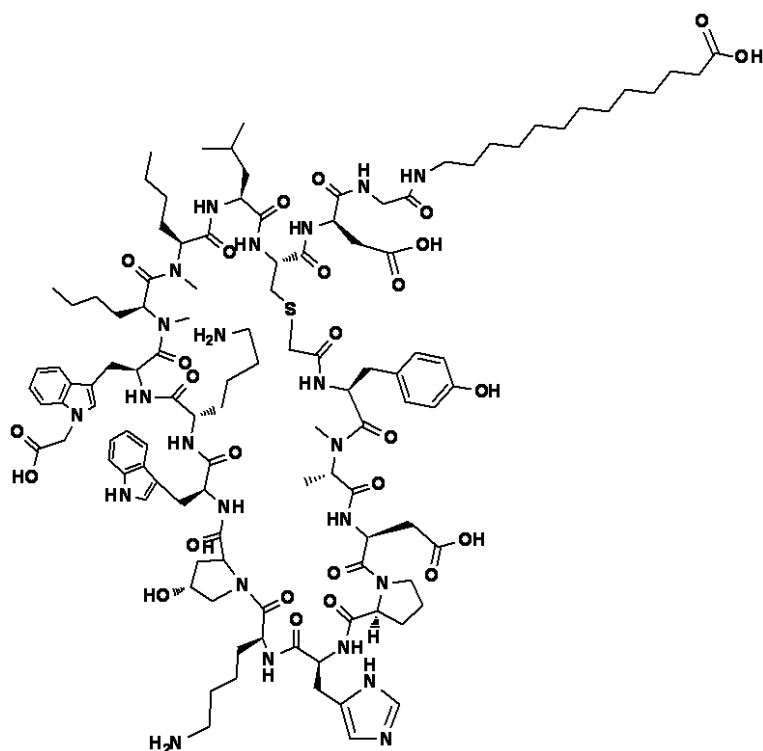
実施例 1 1 2 1 0 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 3.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.96 分；ESI-MS(+) m/z 1126.8 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1126.6015 (M+2H)。

30

【0 6 2 4】

実施例 1 1 2 1 1 の製造

【化 3 2 5】



10

20

実施例 1 1 2 1 1 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 7.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 96% であった。分析 LCMS 条件 C：保持時間=1.46 分；ESI-MS(+) m/z 1155.2 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1155.6043 (M+2H)。

30

【0 6 2 5】

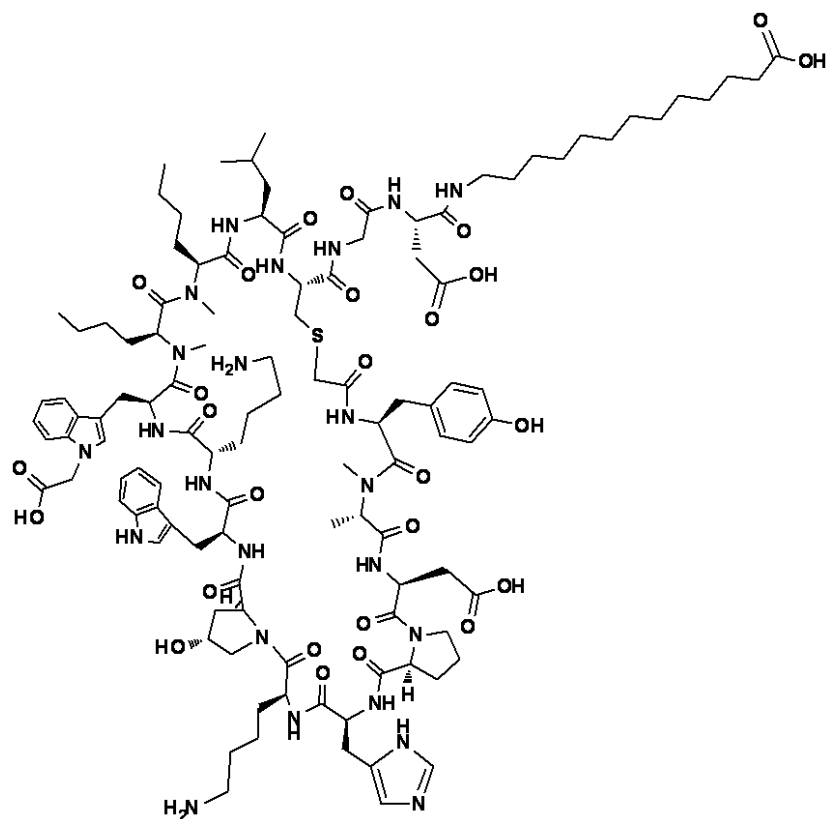
実施例 1 1 2 1 2 の製造

[illegible]

実施例 1 1 2 1 3 の製造

20

【化 3 2 7】



10

20

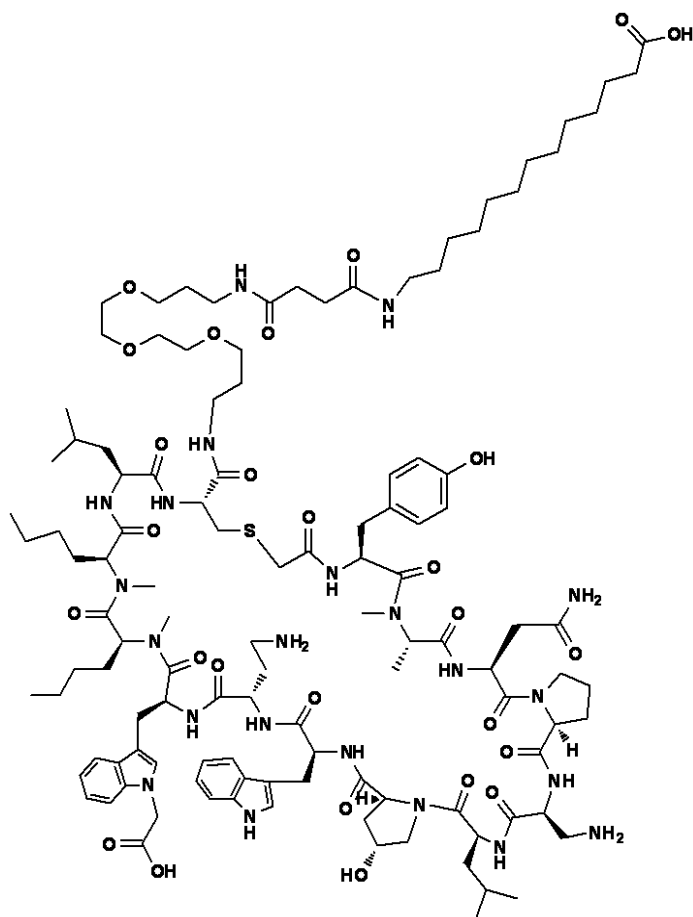
実施例 1 1 2 1 3 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミン-カップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 14.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間=3.58 分；ESI-MS(+) m/z 1155.9 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1155.6020 (M+2H)。

30

【0 6 2 7】

実施例 1 1 2 1 4 の製造

【化 3 2 8】

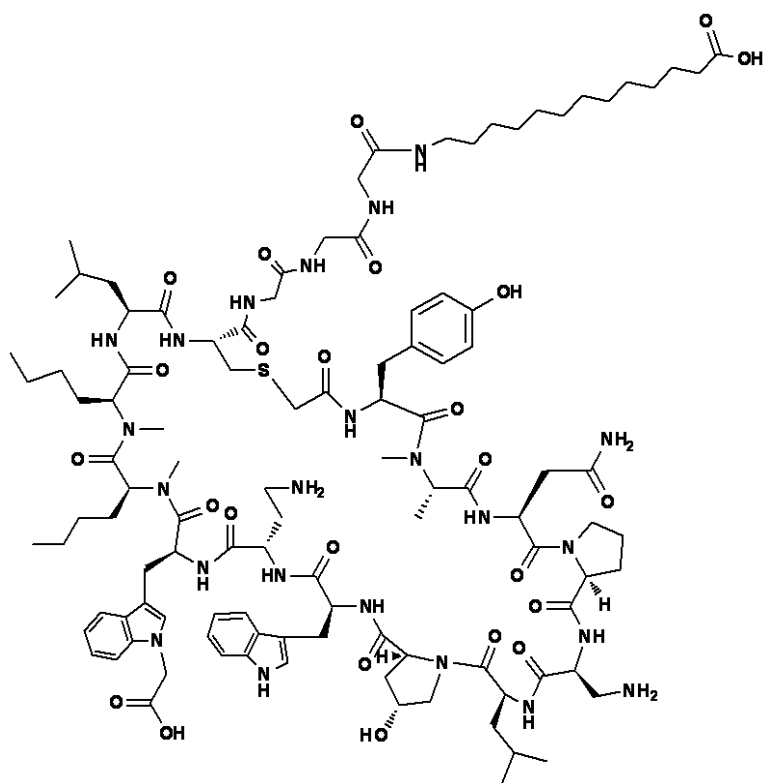


実施例 1 1 2 1 4 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 8.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間=4.34 分；ESI-MS(+) m/z 1173.3 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1173.1503 (M+2H)。

【0 6 2 8】

実施例 1 1 2 1 5 の製造

【化 3 2 9】



10

20

実施例 1 1 2 1 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 13 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は、99% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間=4.02 分；ESI-MS(+) m/z 1108.3 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1107.5930 (M+2H).

30

【0 6 2 9】

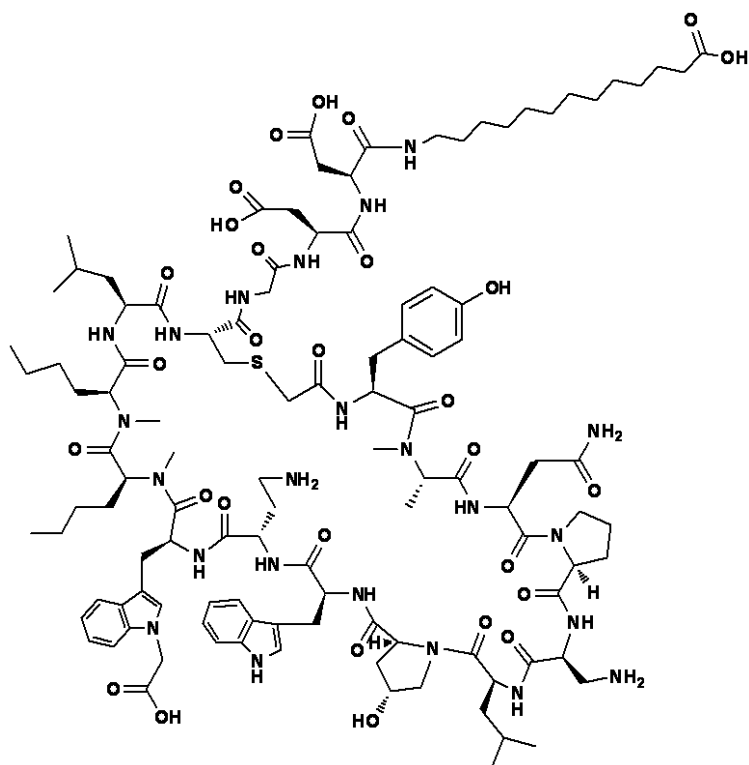
実施例 1 1 2 1 6 の製造

C[C@H](CCCC(=O)N)[C@@H](CCCNC(=O)CCc1ccc(O)cc1)C(=O)NCC(=O)NCC(=O)NCC(=O)OCCCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)O

実施例 1 1 2 1 7 の製造

40

【化 3 3 1】



10

20

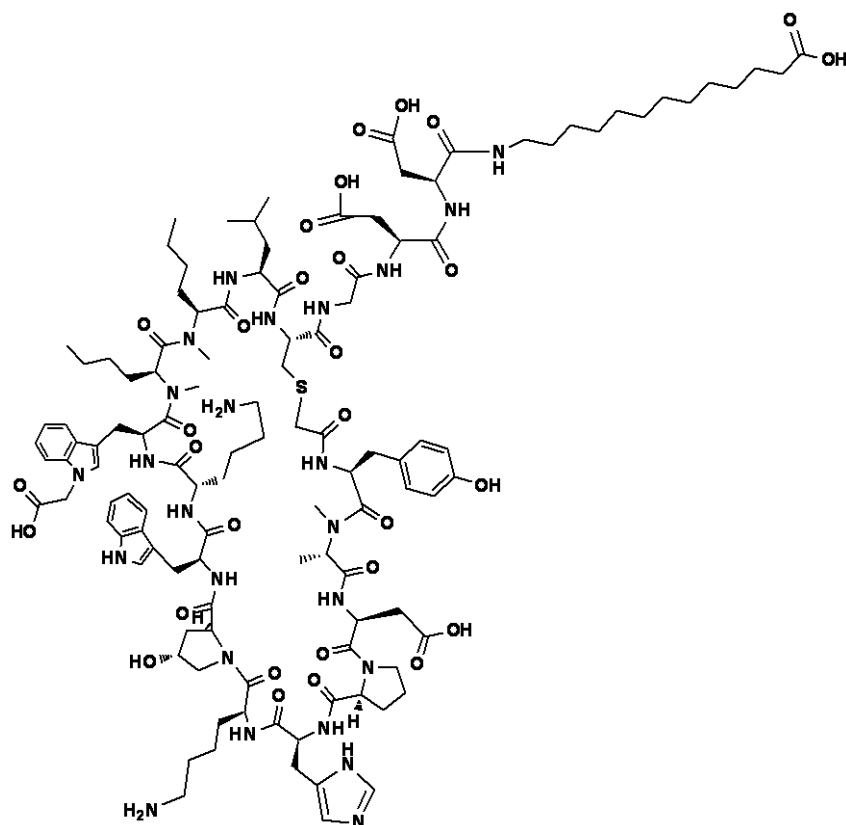
実施例 1 1 2 1 7 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 17.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間=3.55 分；ESI-MS(+) m/z 1165.6 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1165.5995 (M+2H)。

30

【0 6 3 1】

実施例 1 1 2 1 8 の製造

【化 3 3 2】



10

20

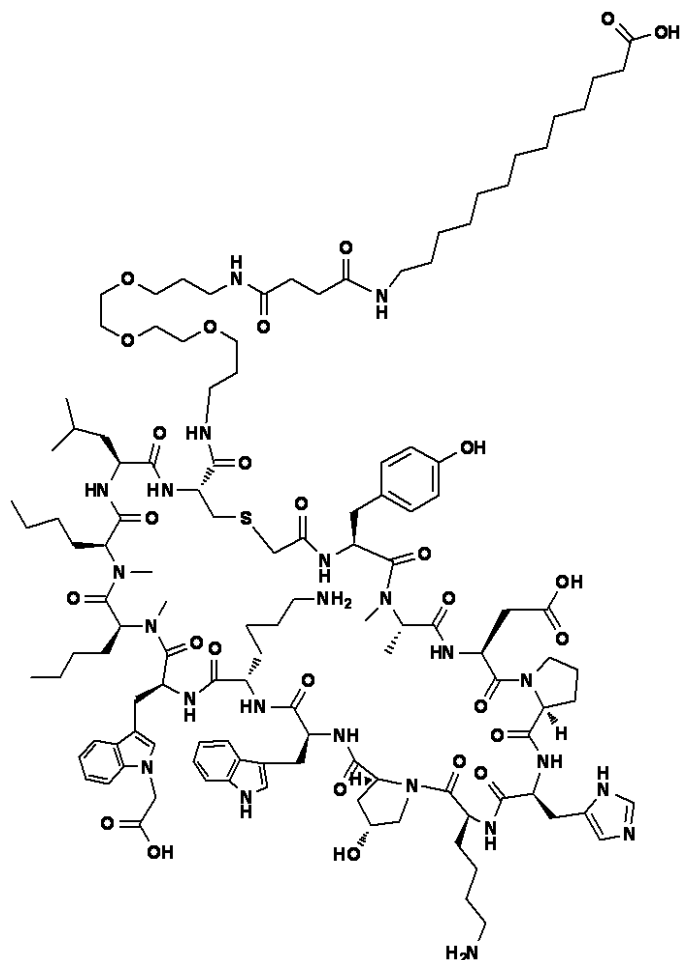
実施例 1 1 2 1 8 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 17.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間=3.17 分；ESI-MS(+) m/z 1213.1 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1213.1169 (M+2H)。

30

【0 6 3 2】

実施例 1 1 2 1 9 の製造

【化 3 3 3】

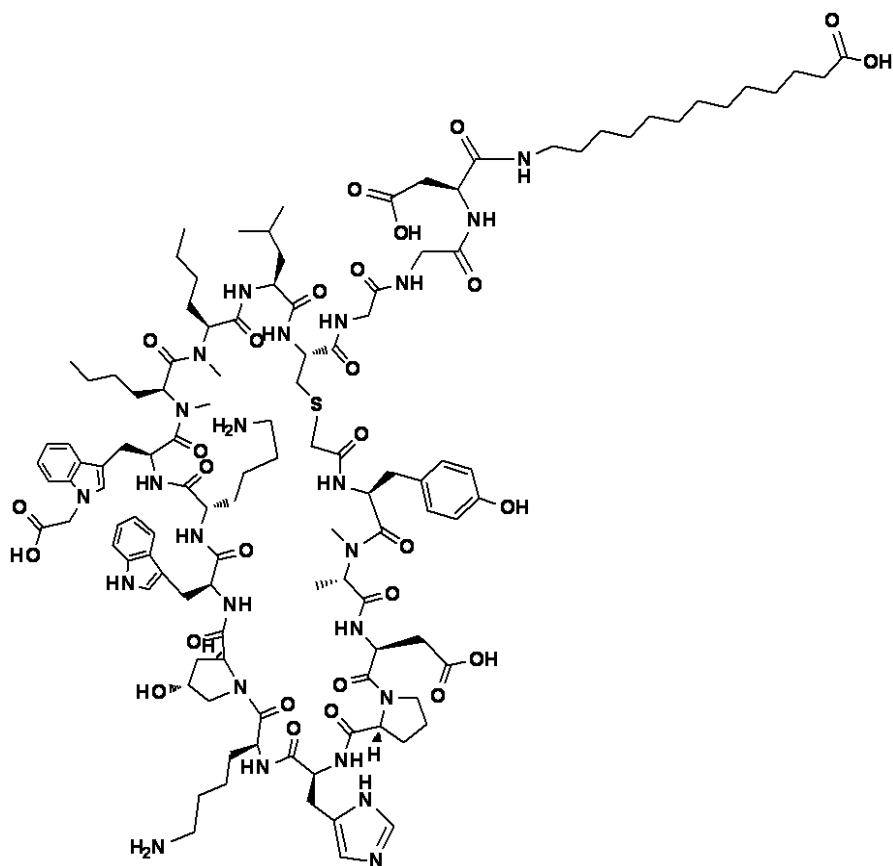


実施例 1 1 2 1 9 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 21.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 96% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間=3.83 分；ESI-MS(+) m/z 1220.8 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1220.6713 (M+2H)。

【0 6 3 3】

実施例 1 1 2 2 0 の製造

【化 3 3 4】



10

20

実施例 1 1 2 2 0 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 17.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間=3.49 分；ESI-MS(+) m/z 1184.2 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1184.1140 (M+2H)。

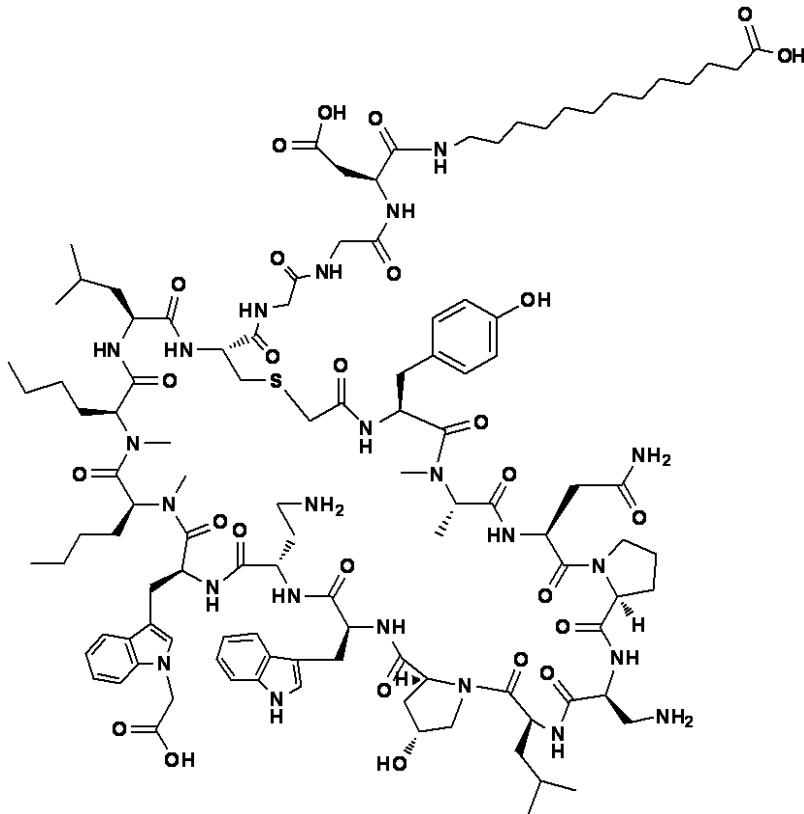
30

【0 6 3 4】

実施例 1 1 2 2 1 の製造

40

【化 3 3 5】



10

20

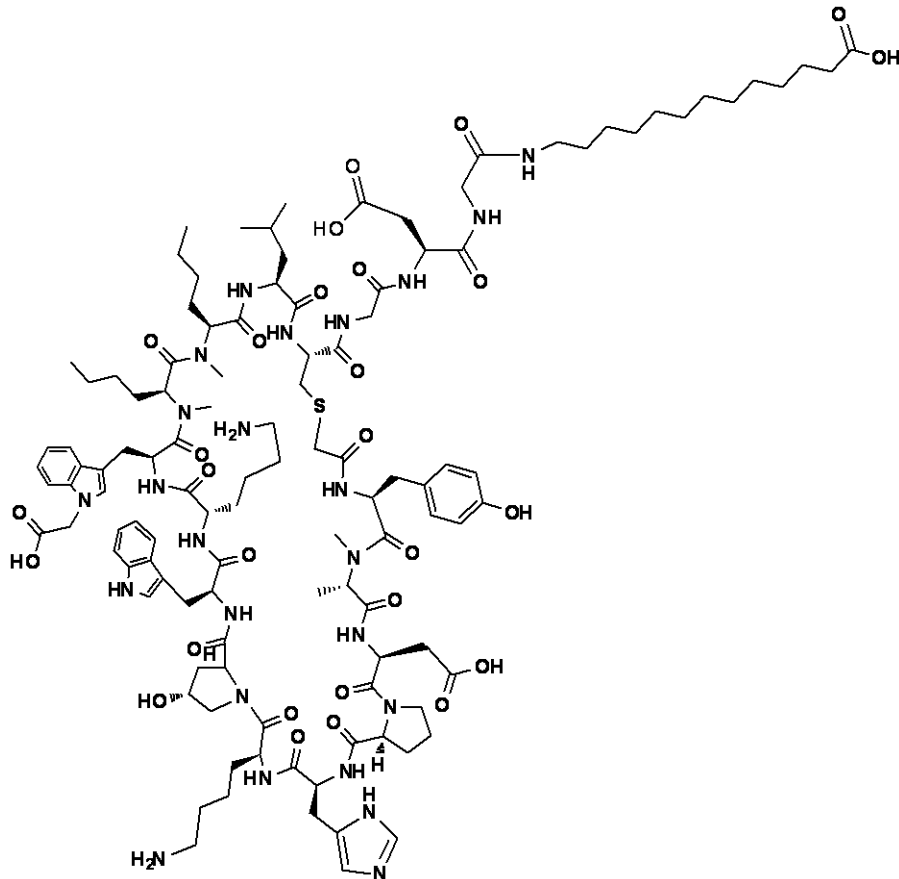
実施例 1 1 2 2 1 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 15.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間=3.79 分；ESI-MS(+) m/z 1136.6 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1136.5948 (M+2H)。

30

【0 6 3 5】

実施例 1 1 2 2 2 の製造

【化 3 3 6】



10

20

実施例 1 1 2 2 2 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミン-カップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A” “包括的脱保護方法 A” および “環化方法 A”。

修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 23.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97% であった。

30

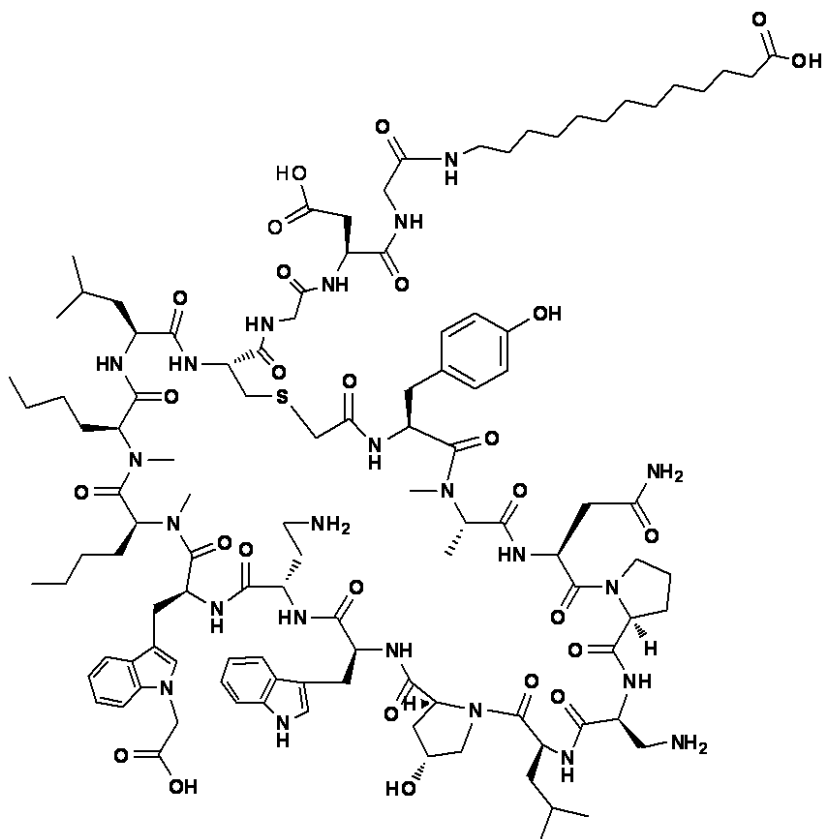
分析 LCMS 条件 A：保持時間=3.47 分；ESI-MS(+) m/z 1184.3 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1184.1132 (M+2H)。

【0 6 3 6】

実施例 1 1 2 2 3 の製造

40

【化 3 3 7】



10

20

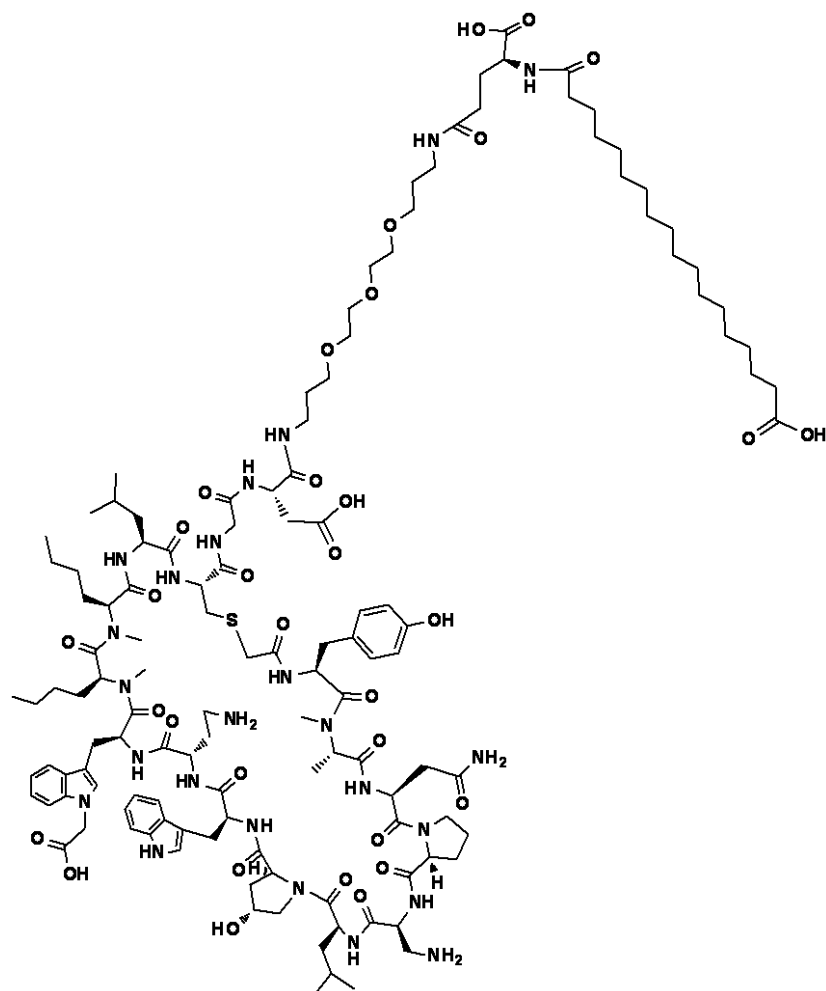
実施例 1 1 2 2 3 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロリドカップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 E を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 24.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 A：保持時間=3.79 分；ESI-MS(+) m/z 1136.8 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1136.5948 (M+2H).

30

【0 6 3 7】

実施例 1 1 2 2 4 の製造

【化 3 3 8】



10

20

実施例 1 1 2 2 4 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 F を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 14 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.13 分；ESI-MS(+) m/z 1317.0 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1316.2122 (M+2H)。

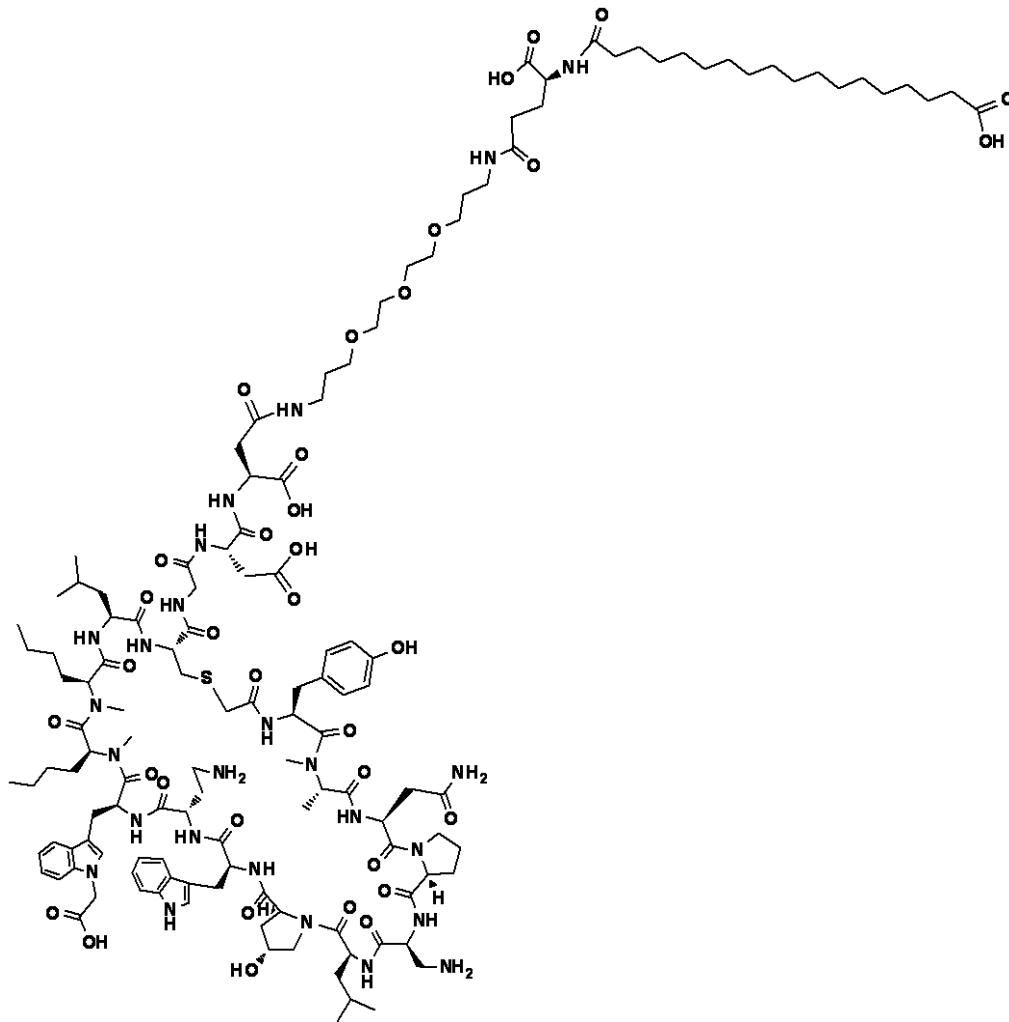
30

40

【0 6 3 8】

実施例 1 1 2 2 5 の製造

【化 3 3 9】

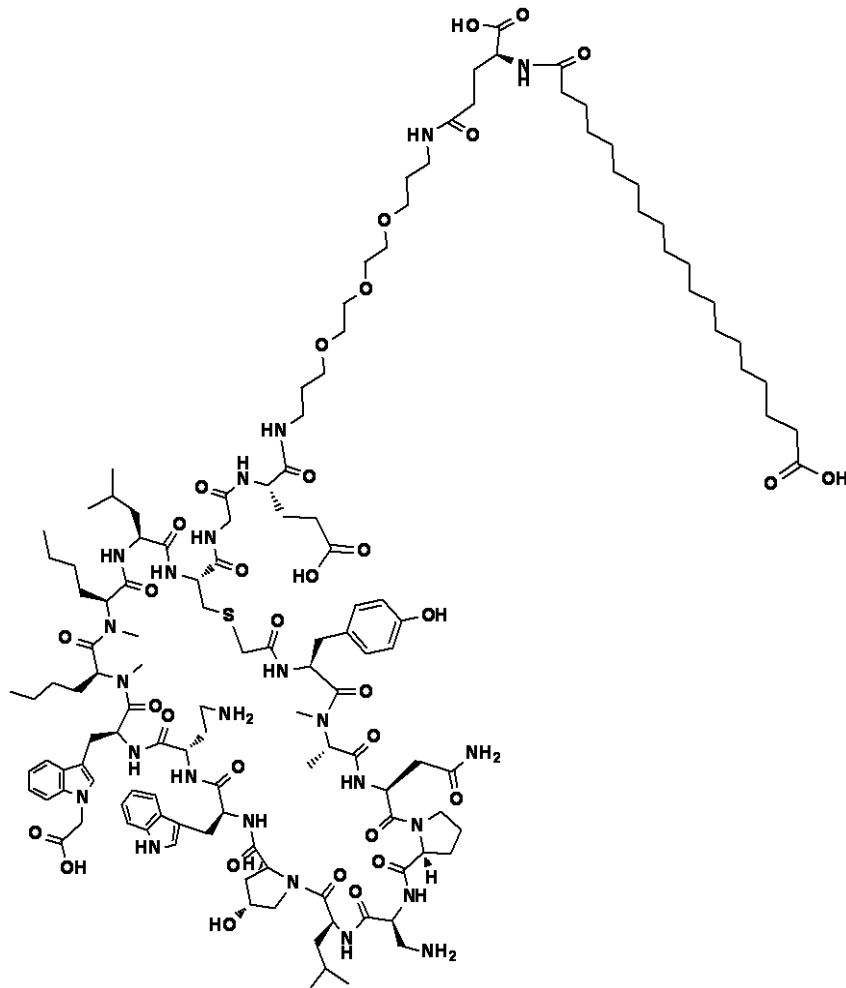


実施例 1 1 2 2 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 F を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 35.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.27 分；ESI-MS(+) m/z 1374.2 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1373.7259 (M+2H)。

【0 6 3 9】

実施例 1 1 2 2 6 の製造

【化 3 4 0】



10

20

実施例 1 1 2 2 6 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 F を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 18.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.54 min；ESI-MS(+) m/z 1337.5 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1337.2332 (M+2H)。

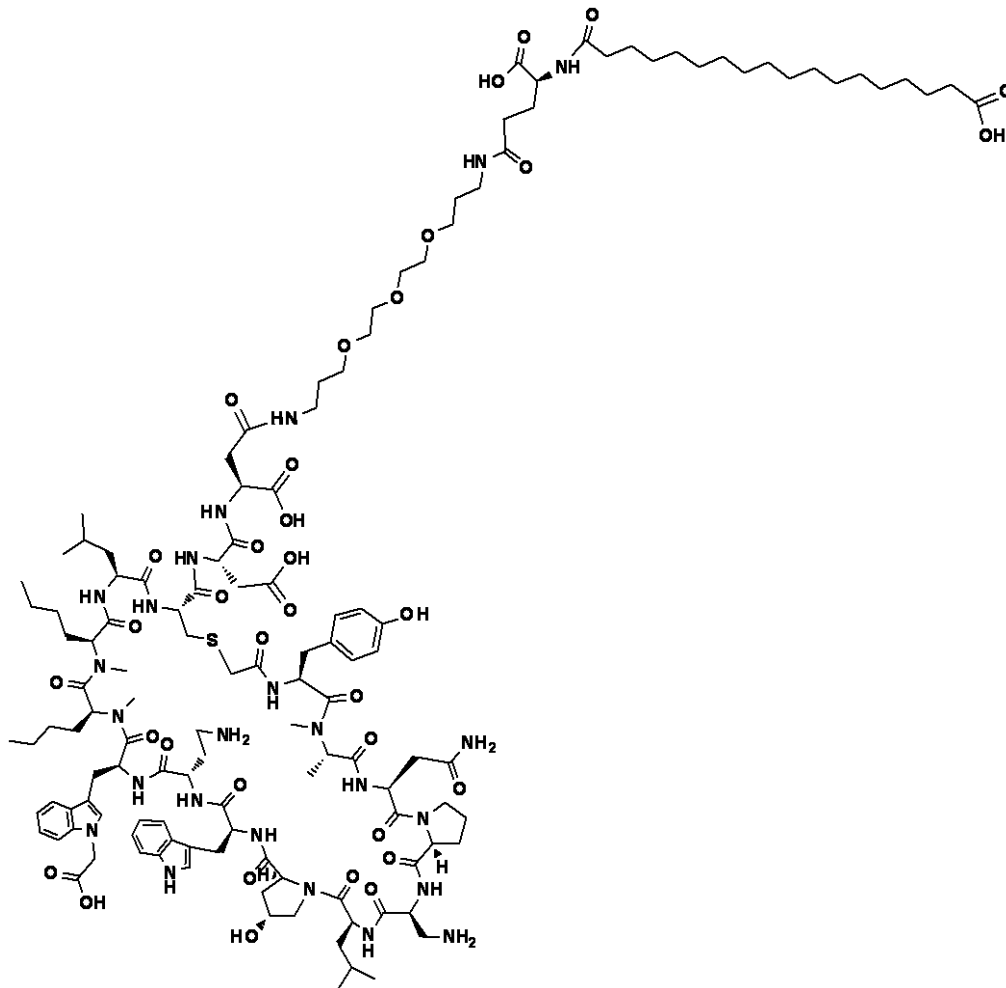
30

40

【0 6 4 0】

実施例 1 1 2 2 7 の製造

【化 3 4 1】



10

20

実施例 1 1 2 2 7 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 F を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 24.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。

30

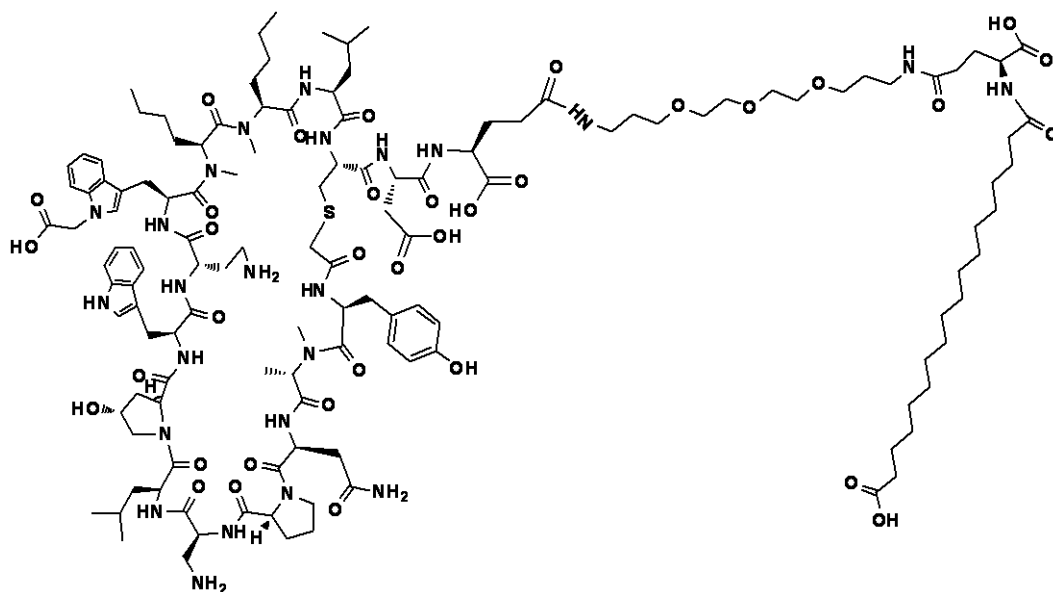
分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.32 分；ESI-MS(+) m/z 1345.5 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1345.2147 (M+2H)。

40

【0 6 4 1】

実施例 1 1 2 2 8 の製造

【化 3 4 2】



10

実施例 1 1 2 2 8 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 F を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 24.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。

20

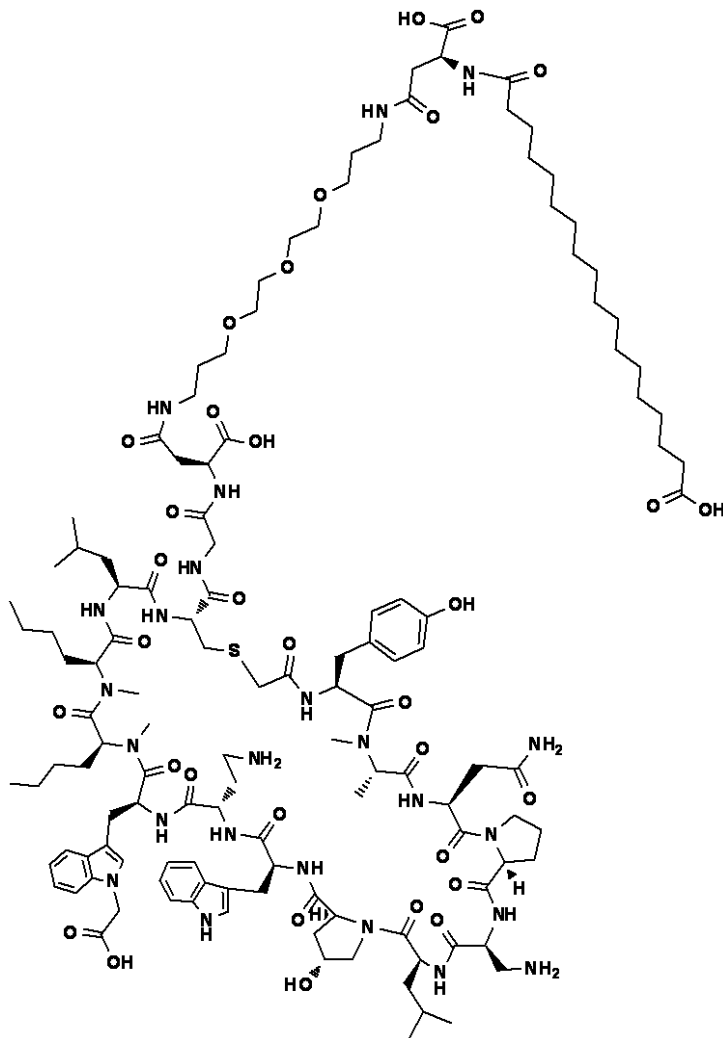
分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.28 分；ESI-MS(+) m/z 1352.7 (M + 2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1352.2227 (M + 2H)。

30

【0 6 4 2】

実施例 1 1 2 2 9 の製造

【化 3 4 3】



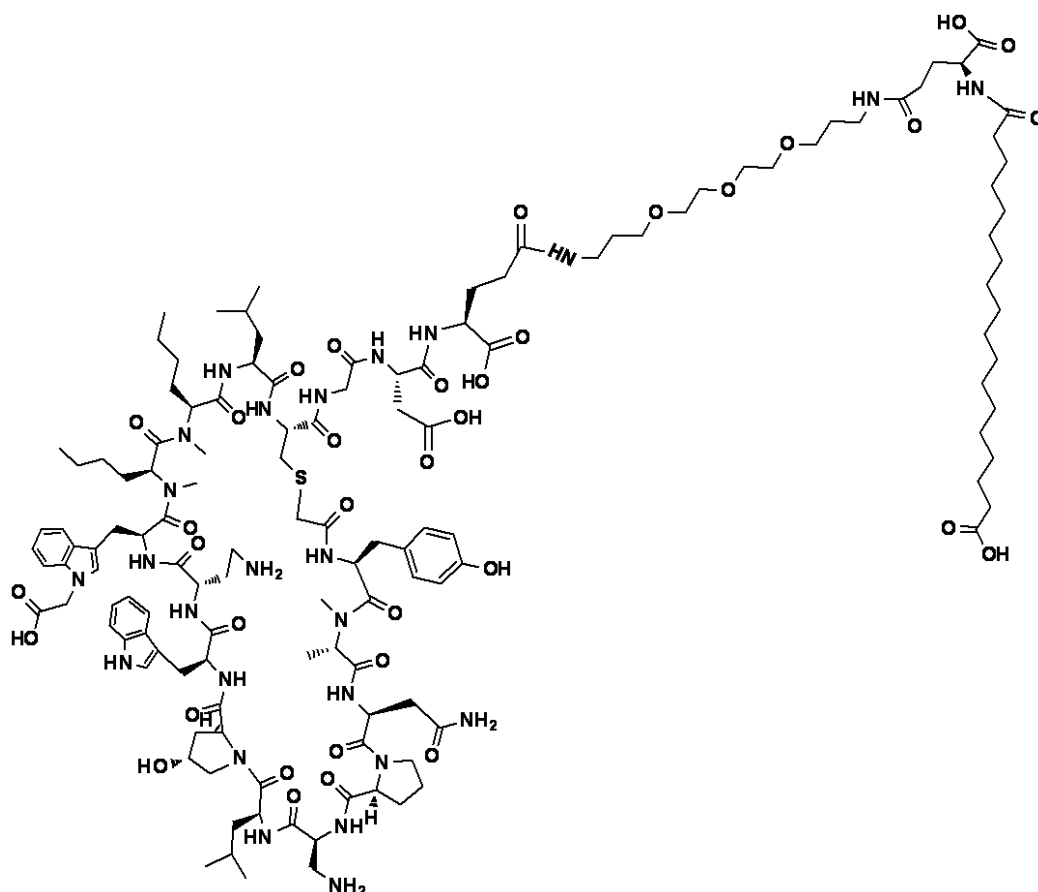
実施例 11229 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 F を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 14.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.35 分；ESI-MS(+) m/z 1309.8 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1309.2043 (M+2H)。

【0643】

実施例 11230 の製造

【化 3 4 4】



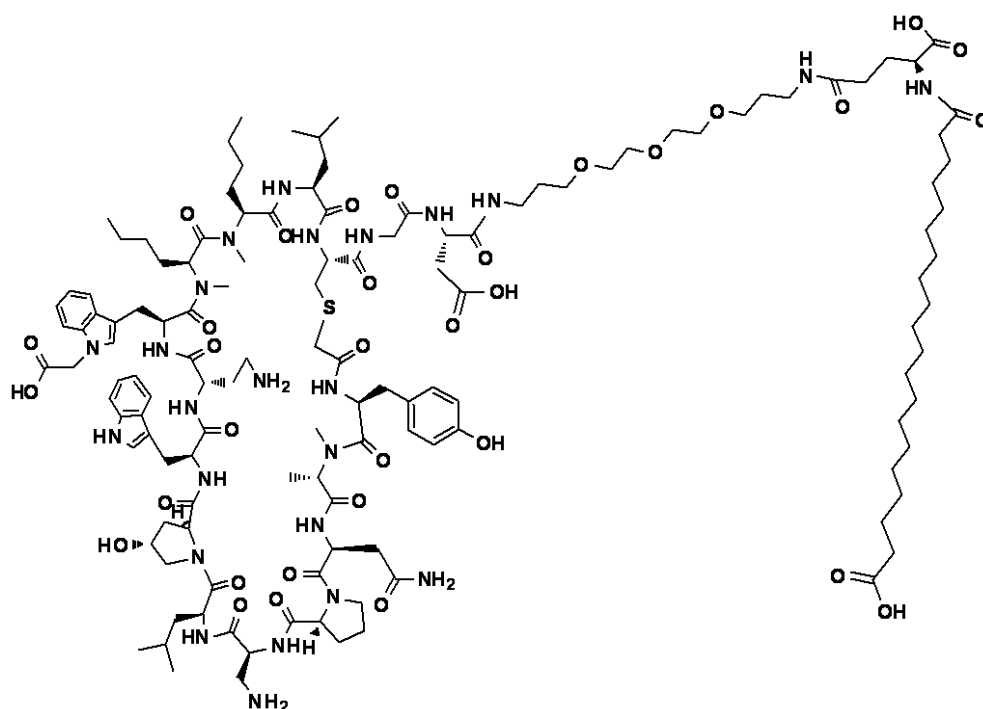
実施例 1 1 2 3 0 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 F を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 23.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.68 分；ESI-MS(+) m/z 1380.5 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1380.7350 (M+2H)。

【0 6 4 4】

実施例 1 1 2 3 1 の製造

【化 3 4 5】



10

20

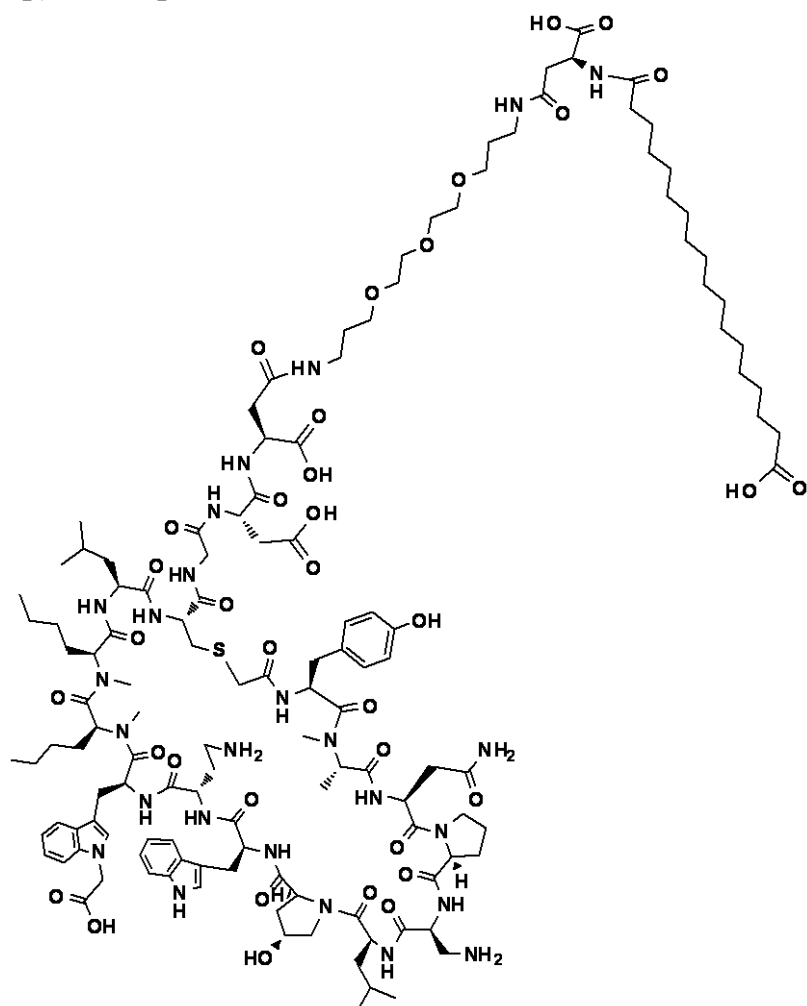
実施例 1 1 2 3 1 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 F を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 19 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.54 分；ESI-MS(+) m/z 1330.5 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1330.2260 (M+2H)。

30

【0 6 4 5】

実施例 1 1 2 3 2 の製造

【化 3 4 6】



10

20

実施例 1 1 2 3 2 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 G を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 23.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.28 分；ESI-MS(+) m/z 1367.1 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1366.7180 (M+2H).

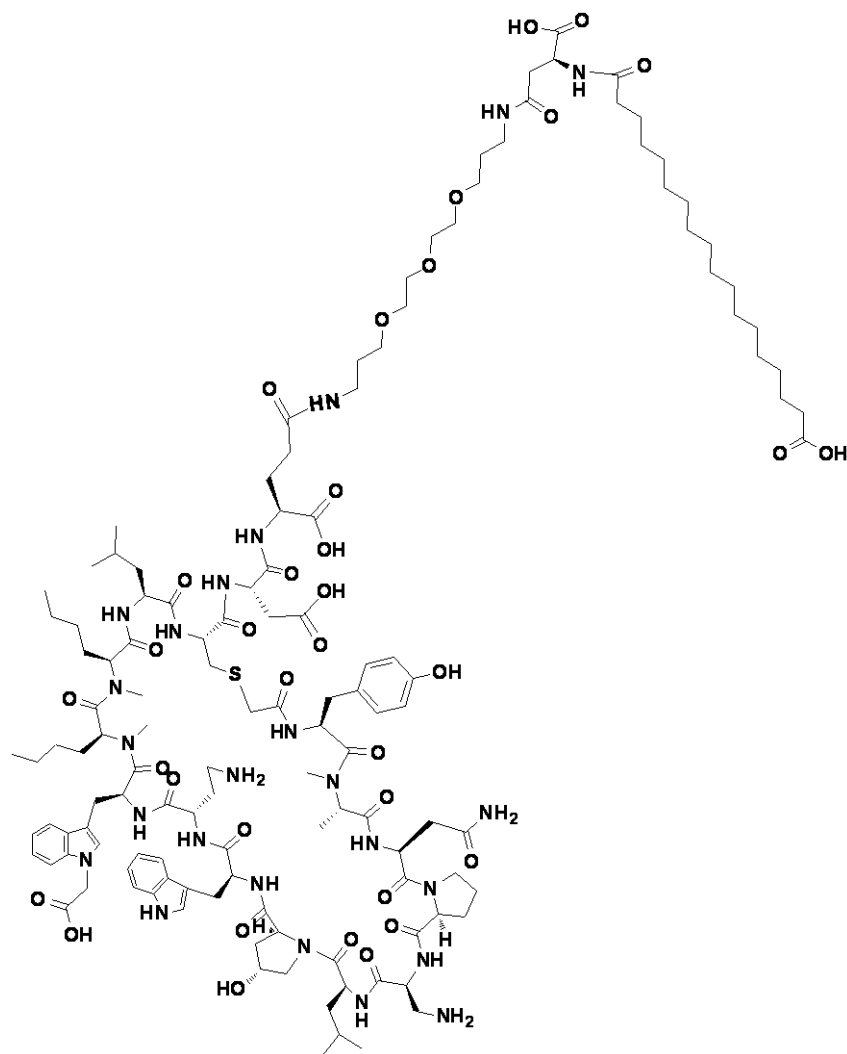
30

40

【0 6 4 6】

実施例 1 1 2 3 3 の製造

【化 3 4 7】



10

20

実施例 1 1 2 3 3 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 G を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 29.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.18 分；ESI-MS(+) m/z 1345.3 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z 1345.2151 (M+2H).

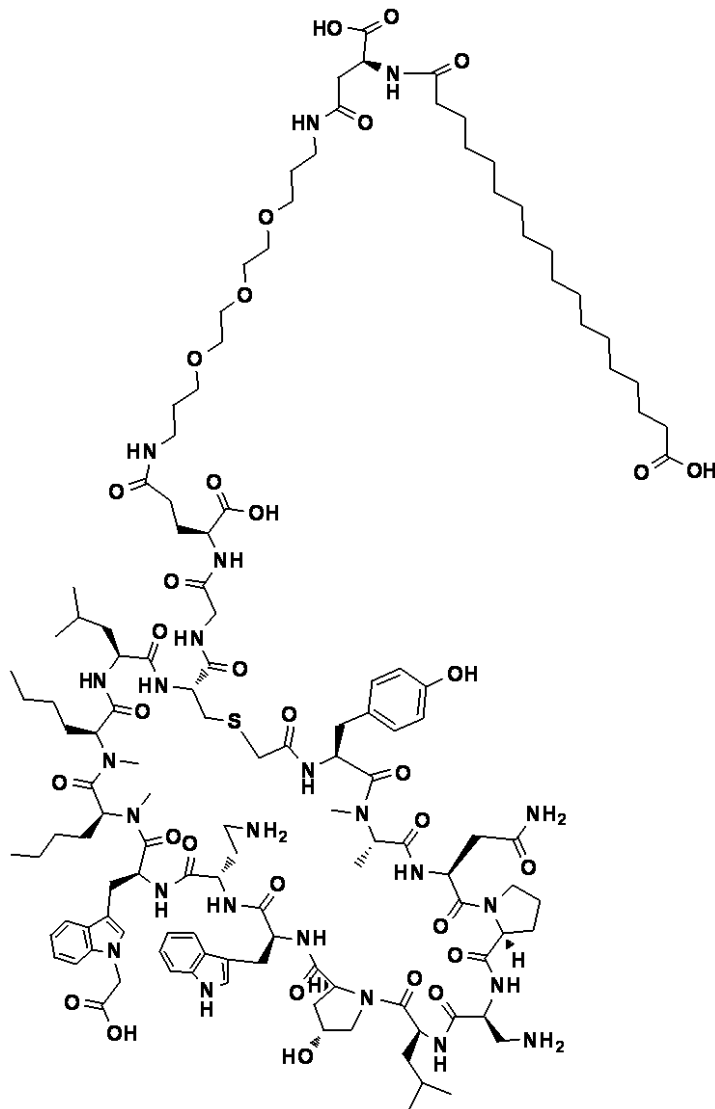
30

40

【0 6 4 7】

実施例 1 1 2 3 4 の製造

【化 3 4 8】



10

20

30

実施例 1 1 2 3 4 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 G を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 19.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

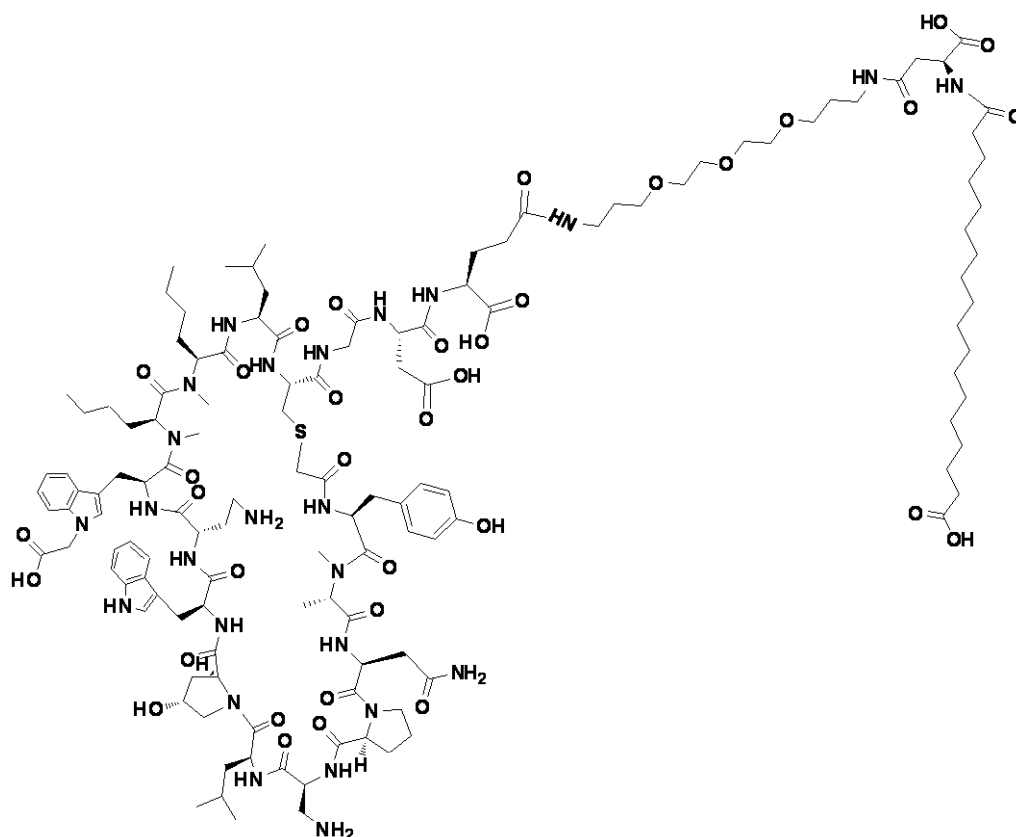
分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.35 分；ESI-MS(+) m/z 1317.1 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1316.2133 (M+2H)。

40

【0 6 4 8】

実施例 1 1 2 3 5 の製造

【化 3 4 9】



10

20

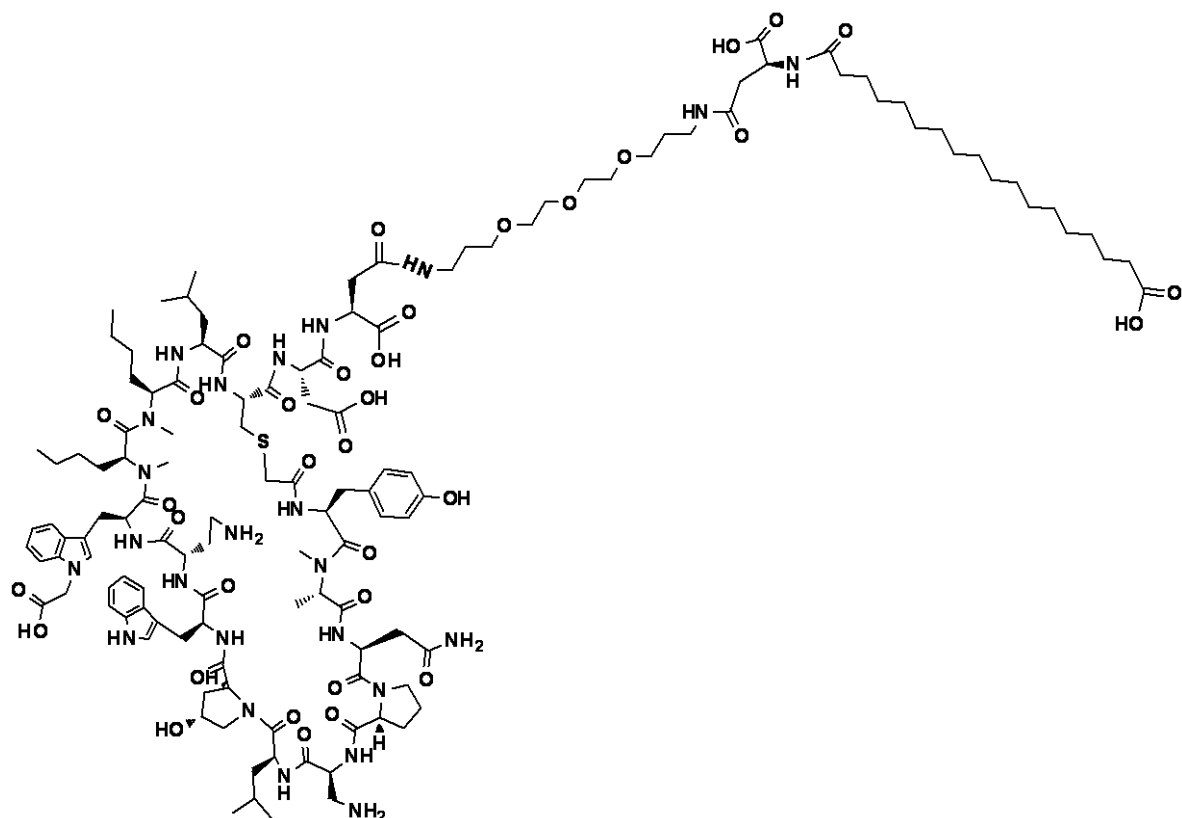
実施例 1 1 2 3 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 G を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 1 9mm x 250mm；移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 1 0～7 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 1 8.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 9 9 % であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.2 6 分；ESI-MS(+) m/z 1 3 7 4.1 (M+2 H)；ESI-HRMS(+) m/z：1 3 7 3.7 2 6 3 (M+2 H).

30

【0 6 4 9】

実施例 1 1 2 3 6 の製造

【化 3 5 0】



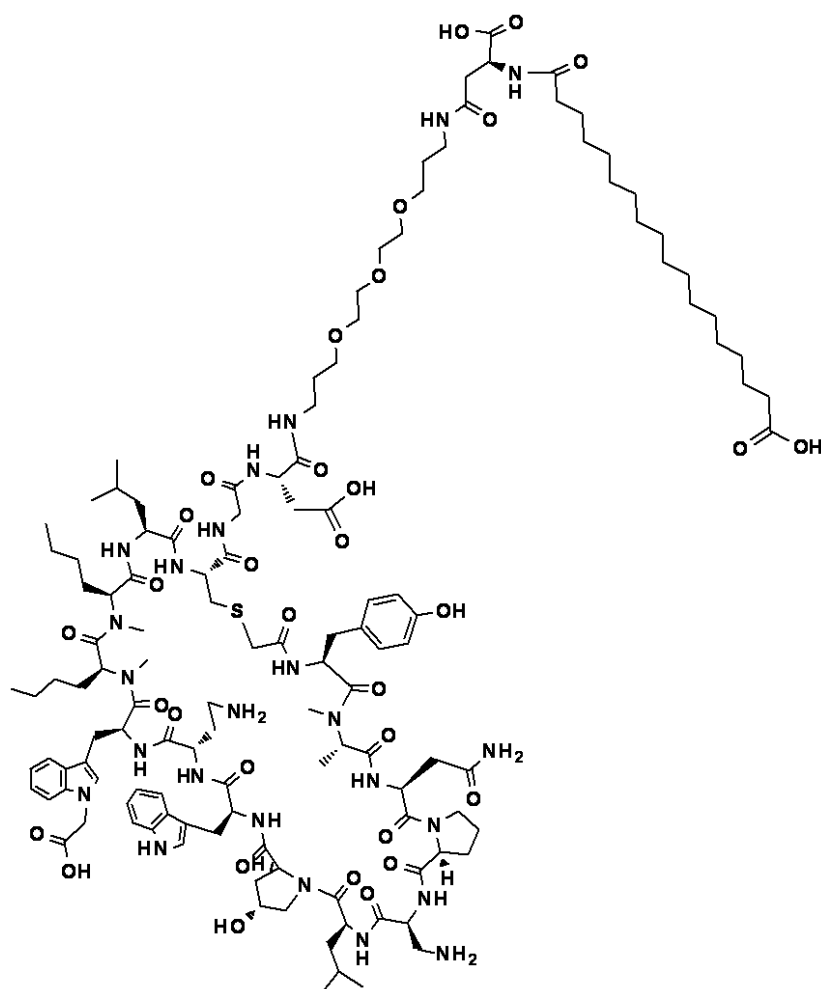
実施例 1 1 2 3 6 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 G を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 1 9mm x 250mm；移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 1 0～7 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2 1 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 9 7 % であった。

分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.31 分；ESI-MS(+) m/z 1 3 3 8.1 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1 3 3 8.2 0 5 8 (M+2H)。

【0 6 5 0】

実施例 1 1 2 3 7 の製造

【化 3 5 1】



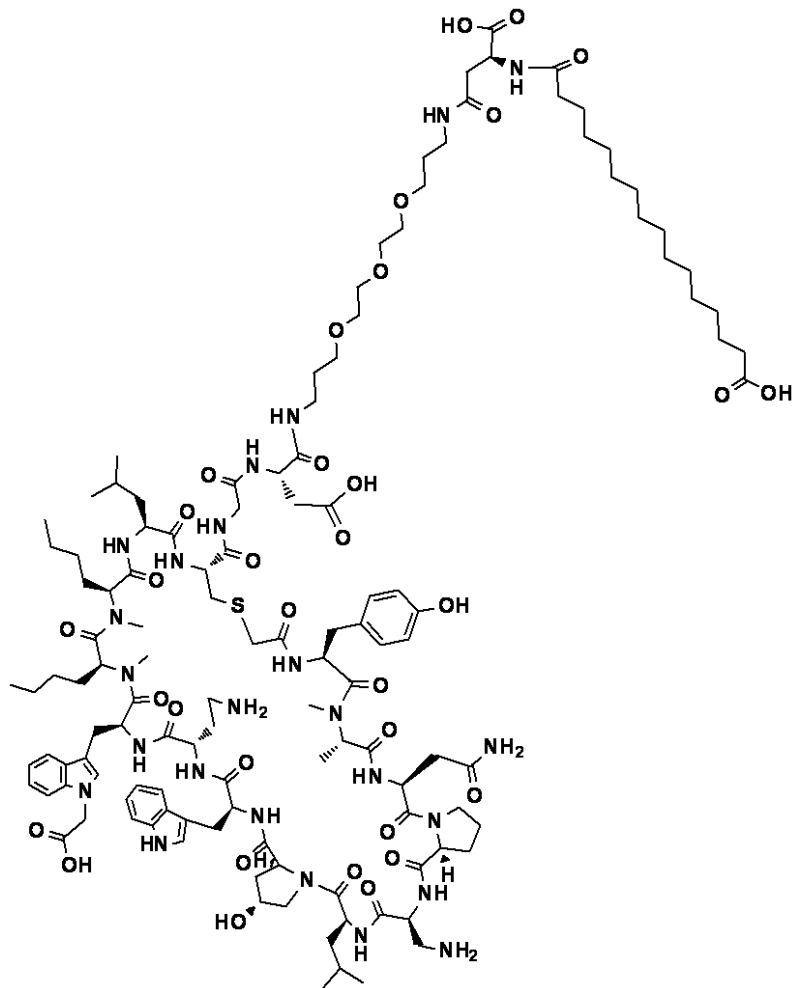
実施例 1 1 2 3 7 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 G を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 14.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97% であった。

分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.45 分；ESI-MS(+) m/z 1309.3 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1309.2068 (M+2H)。

【0 6 5 1】

実施例 1 1 2 3 8 の製造

【化 3 5 2】



10

20

実施例 1 1 2 3 8 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミン-カップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 H を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 27.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。

30

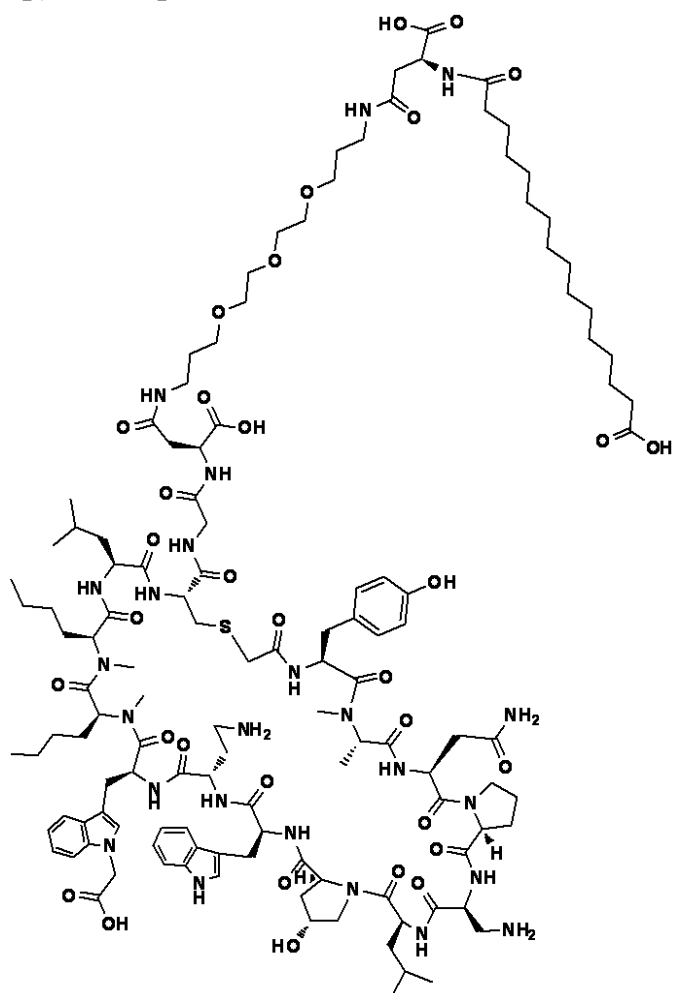
分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.37 分；ESI-MS(+) m/z 1295.5 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1295.1866 (M+2H)。

40

【0 6 5 2】

実施例 1 1 2 3 9 の製造

【化 3 5 3】



10

20

実施例 1 1 2 3 9 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 H を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 21.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。

30

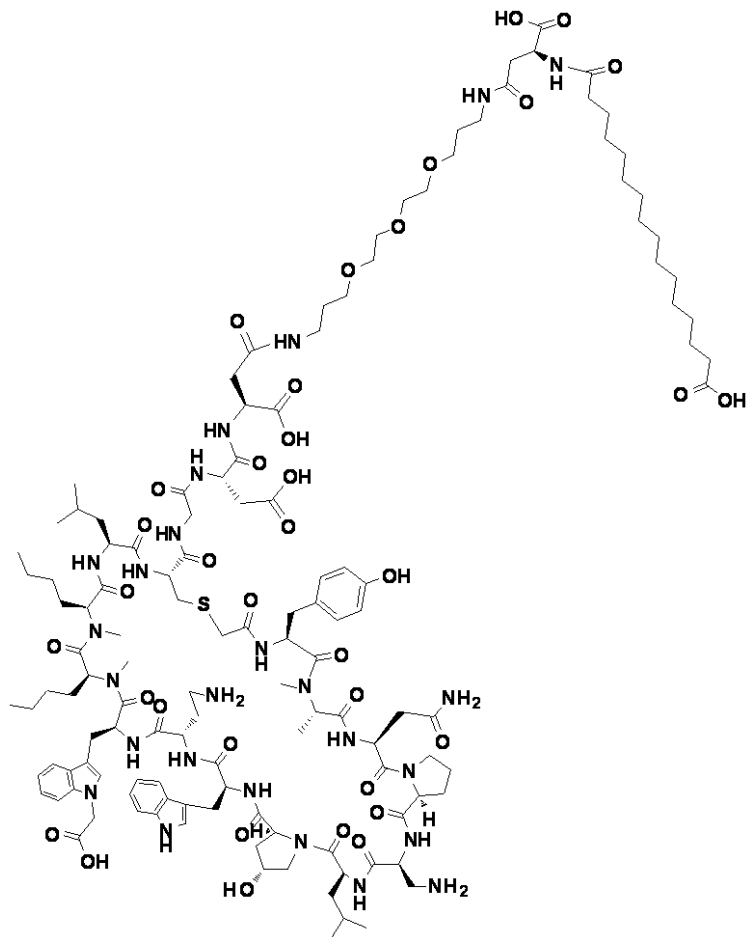
分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.42 分；ESI-MS(+) m/z 1295.6 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1295.1864 (M+2H)。

40

【0 6 5 3】

実施例 1 1 2 4 0 の製造

【化 3 5 4】



10

20

実施例 1 1 2 4 0 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミン-カップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 H を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 25.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。

30

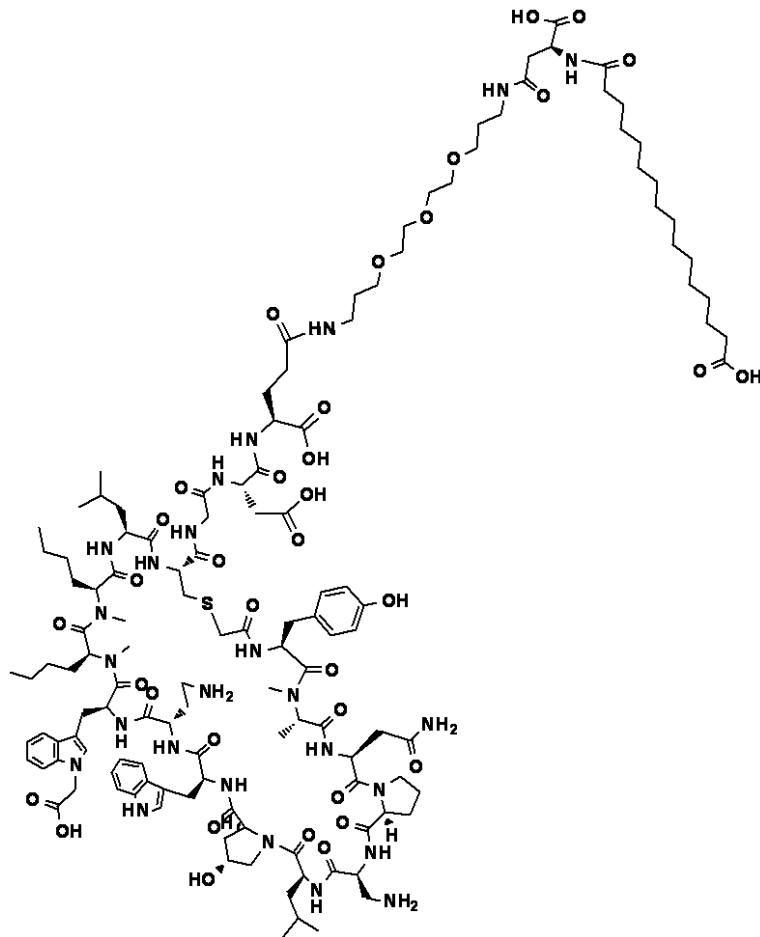
分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.35 分；ESI-MS(+) m/z 1353.1 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1352.7005 (M+2H)。

40

【0 6 5 4】

実施例 1 1 2 4 1 の製造

【化 3 5 5】



10

20

実施例 1 1 2 4 1 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 H を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 18.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。

30

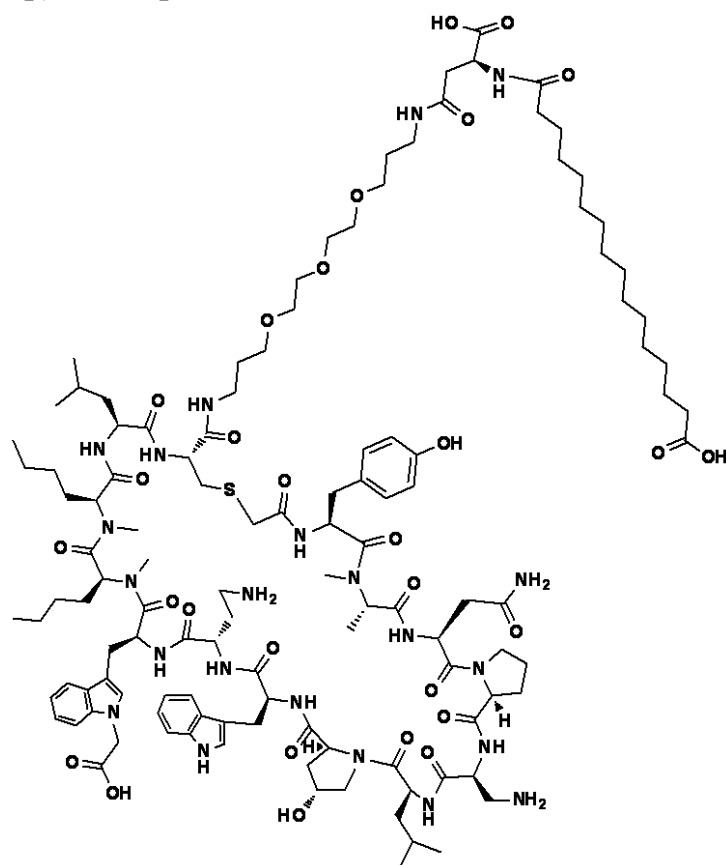
分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.31 分；ESI-MS(+) m/z 1360.0 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1359.7091 (M+2H)。

40

【0 6 5 5】

実施例 1 1 2 4 2 の製造

【化 3 5 6】



10

20

実施例 1 1 2 4 2 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミン-カップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 H を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 27.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

30

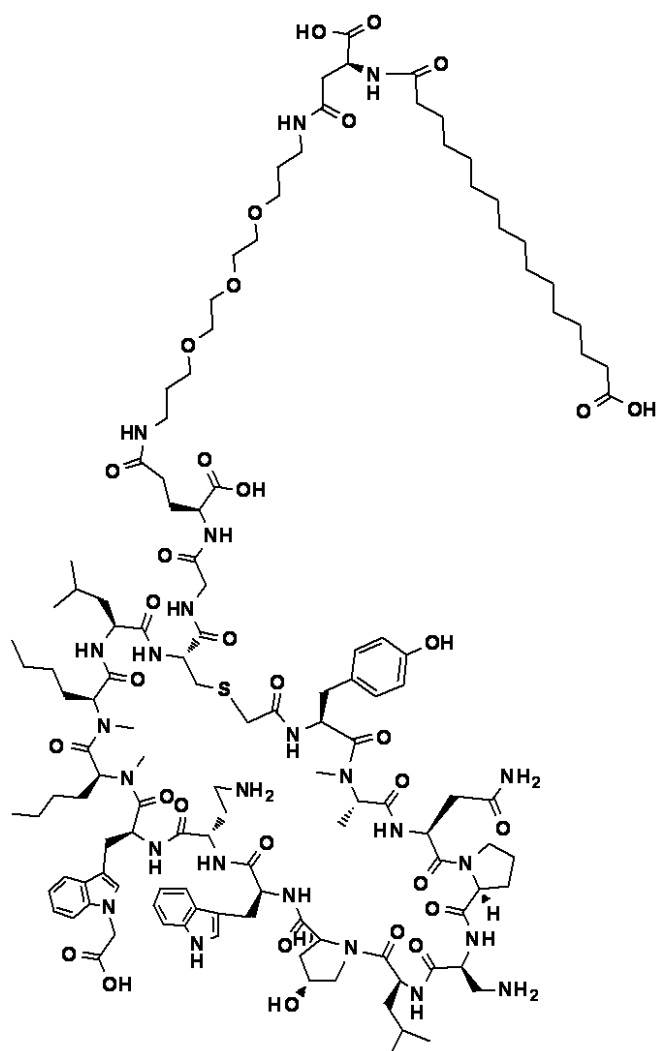
分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.54 分；ESI-MS(+) m/z 1209.3 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1209.1651 (M+2H)。

【0 6 5 6】

実施例 1 1 2 4 3 の製造

40

【化 3 5 7】



10

20

実施例 1 1 2 4 3 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 H を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 21.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。

分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.34 分；ESI-MS(+) m/z 1302.5 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1302.1978 (M+2H)。

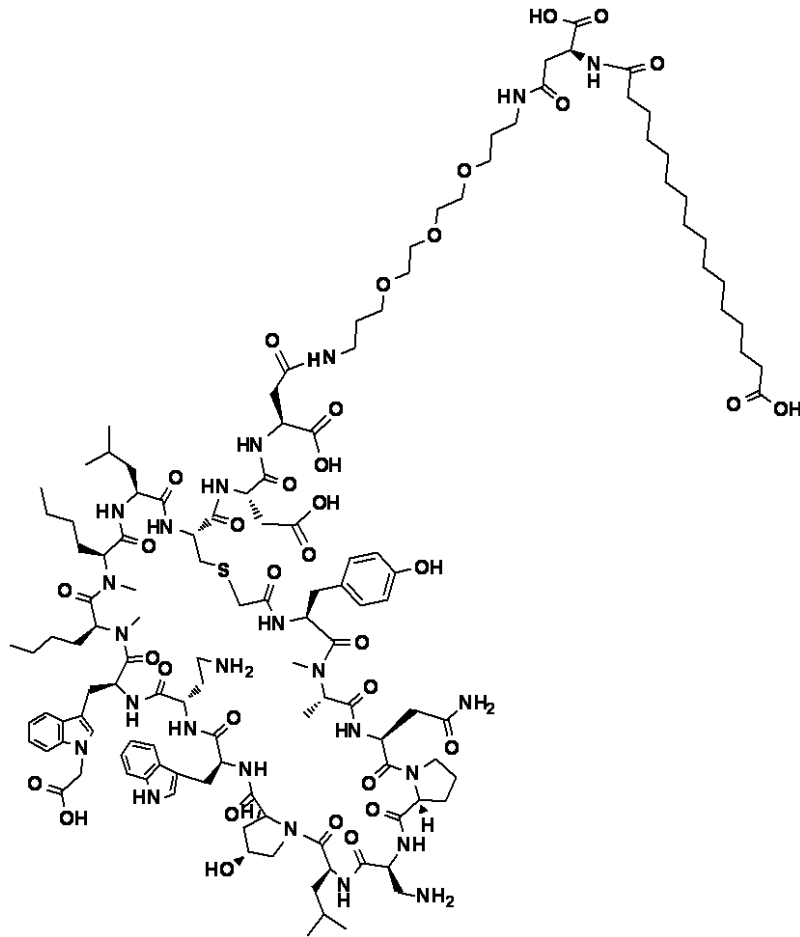
30

40

【0 6 5 7】

実施例 1 1 2 4 4 の製造

【化 3 5 8】



10

20

実施例 1 1 2 4 4 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミン-カップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 H を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 33.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 96% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間 = 2.14 分；ESI-MS(+) m/z 1324.3 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1324.1926 (M+2H)。

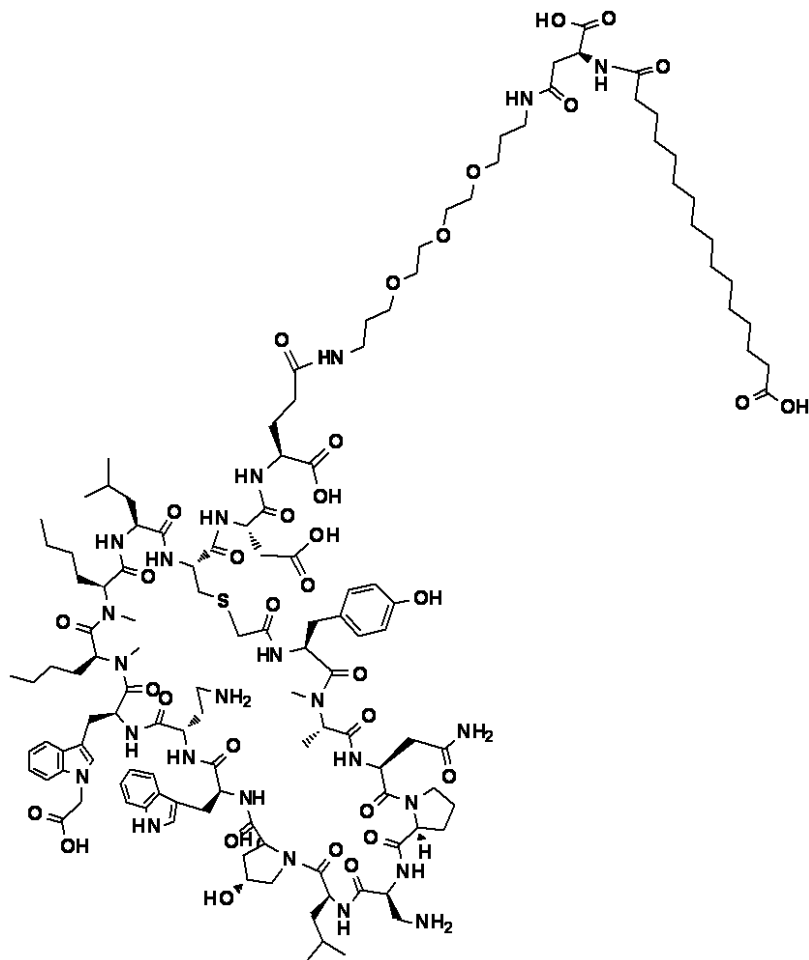
30

40

【0 6 5 8】

実施例 1 1 2 4 5 の製造

【化 3 5 9】



10

20

実施例 1 1 2 4 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 H を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 26.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.15 分；ESI-MS(+) m/z 1331.5 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z 1331.2001 (M+2H).

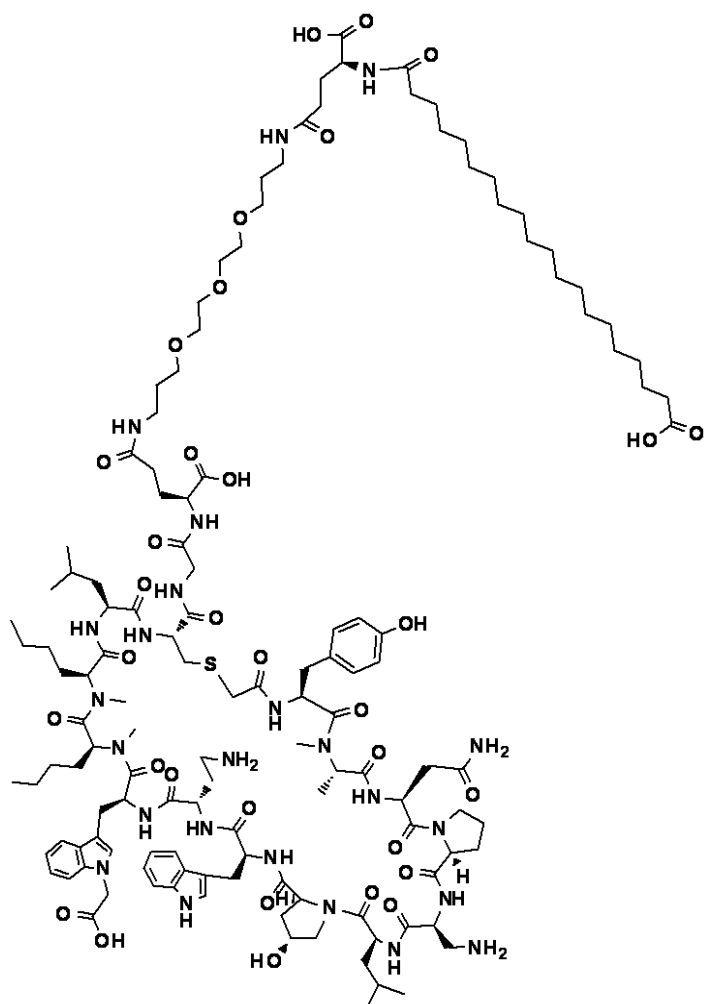
30

40

【0 6 5 9】

実施例 1 1 2 4 6 の製造

【化 3 6 0】



10

20

実施例 1 1 2 4 6 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミン-カップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 I を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 12.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。

分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.59 分；ESI-MS(+) m/z 1337.4 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1337.2369 (M+2H)。

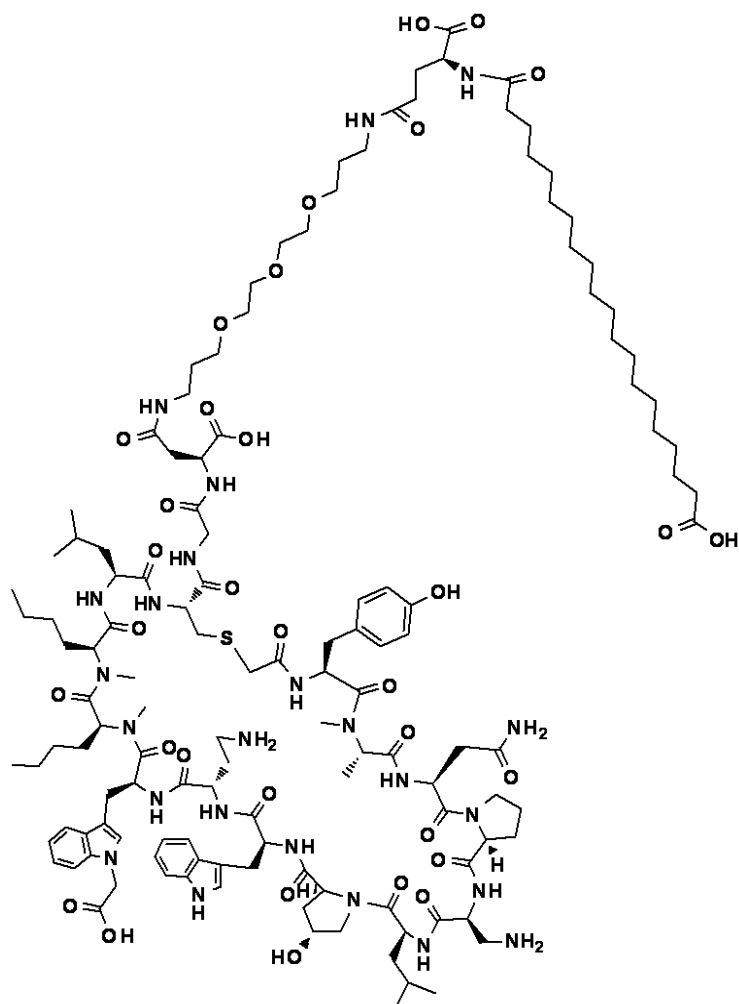
30

40

【0 6 6 0】

実施例 1 1 2 4 7 の製造

【化 3 6 1】

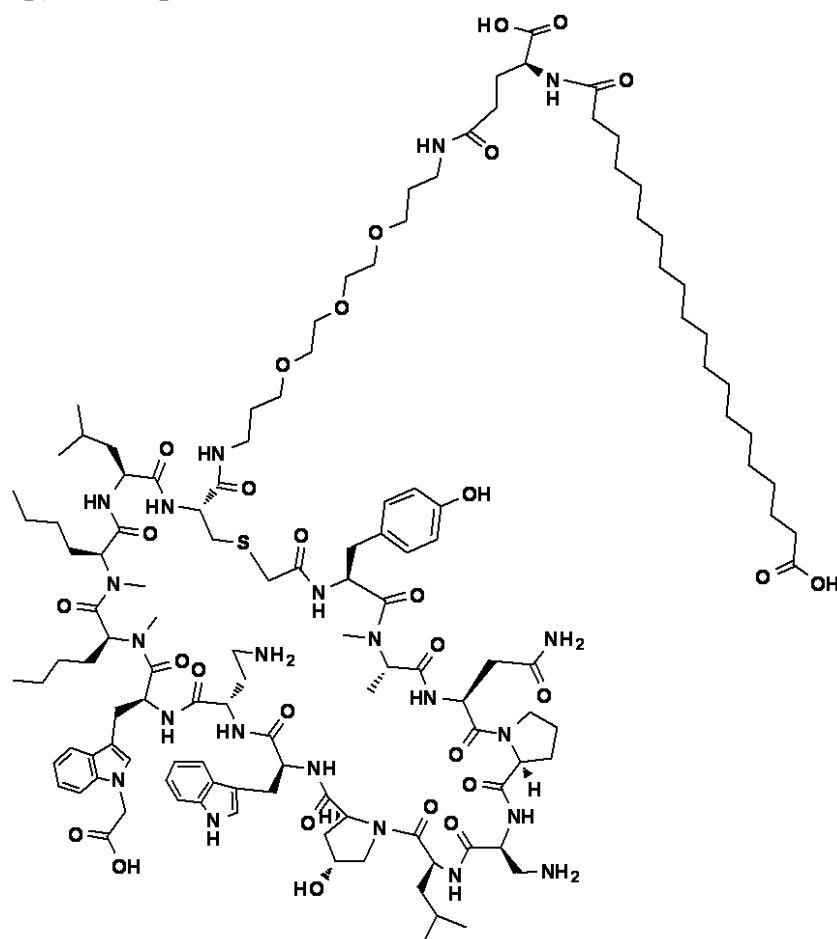


実施例 1 1 2 4 7 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 I を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 12.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.61 分；ESI-MS(+) m/z 1330.4 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1330.2305 (M+2H).

【0 6 6 1】

実施例 1 1 2 4 8 の製造

【化 3 6 2】



10

20

実施例 1 1 2 4 8 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミン-カップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 I を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 4.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.79 分；ESI-MS(+) m/z 1244.5 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1244.2027 (M+2H).

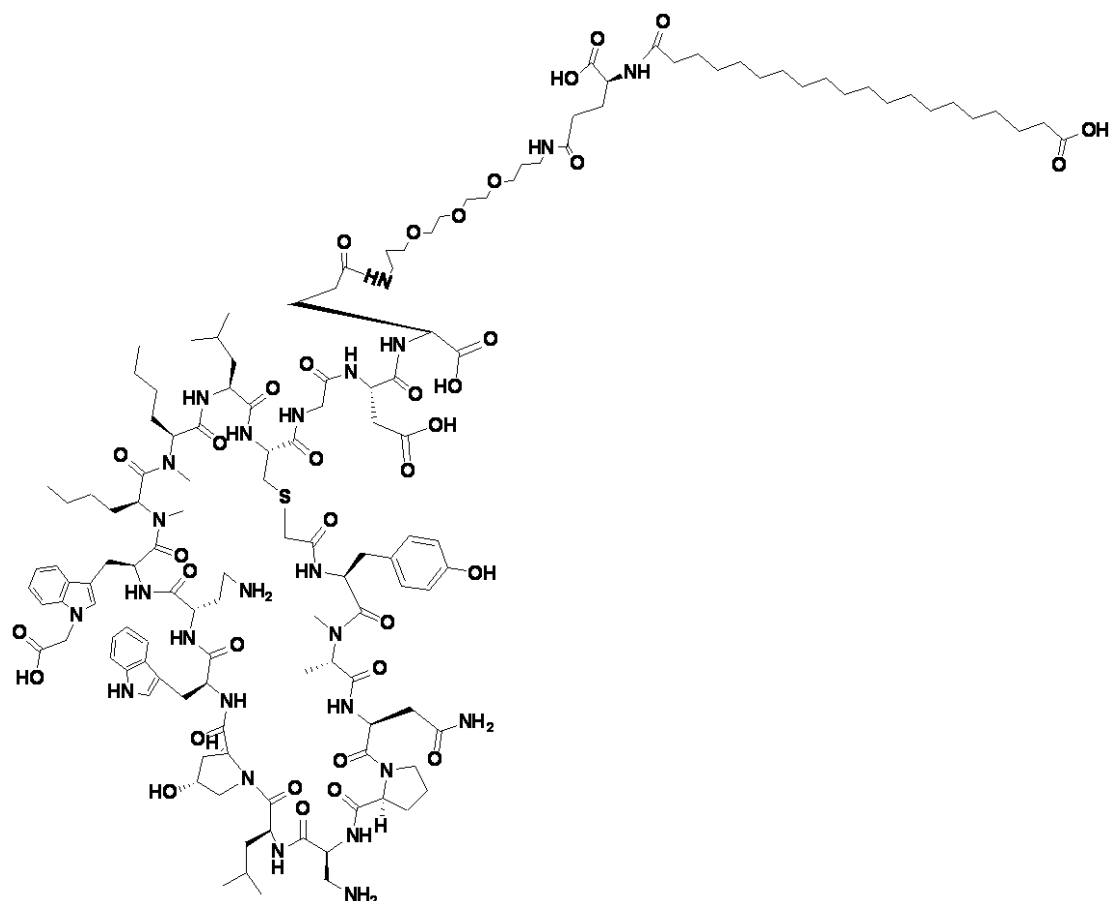
30

40

【0 6 6 2】

実施例 1 1 2 4 9

【化 3 6 3】



10

20

実施例 11249 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 I を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 30mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 5.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.49 分；ESI-MS(+) m/z 1395.2.

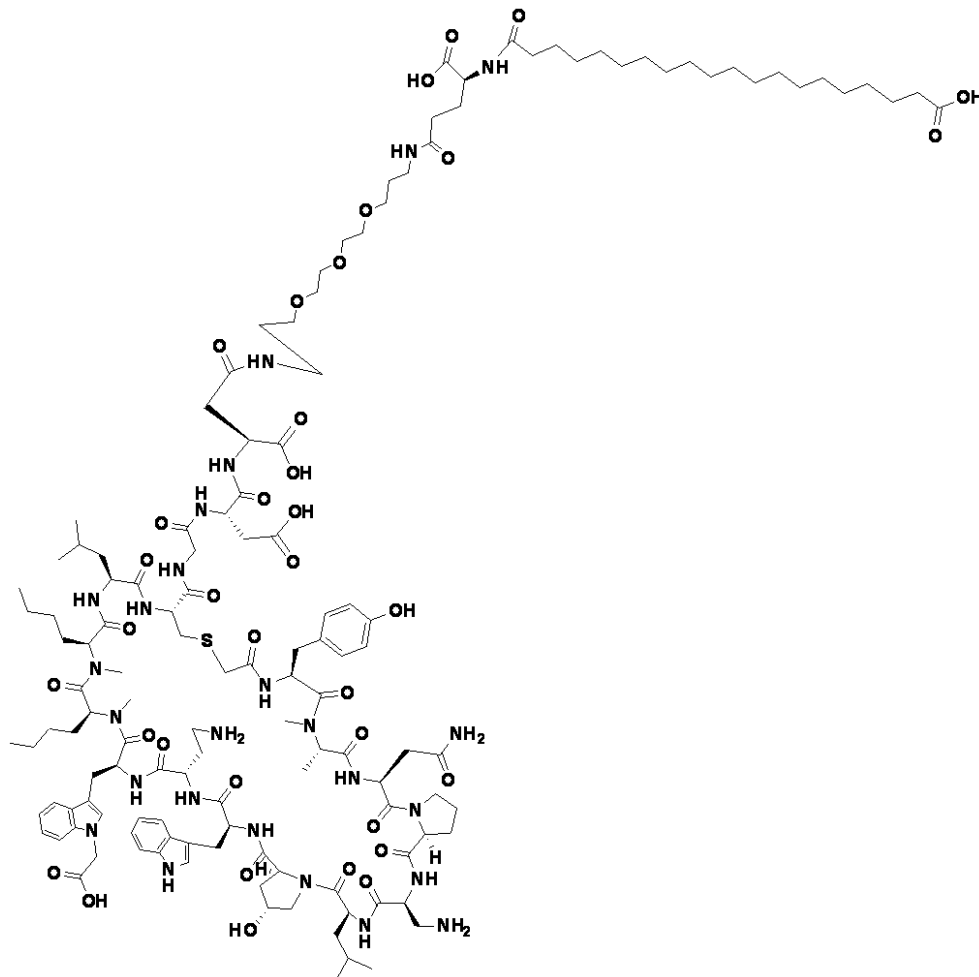
30

【0663】

実施例 11250 の製造

40

【化 3 6 4】

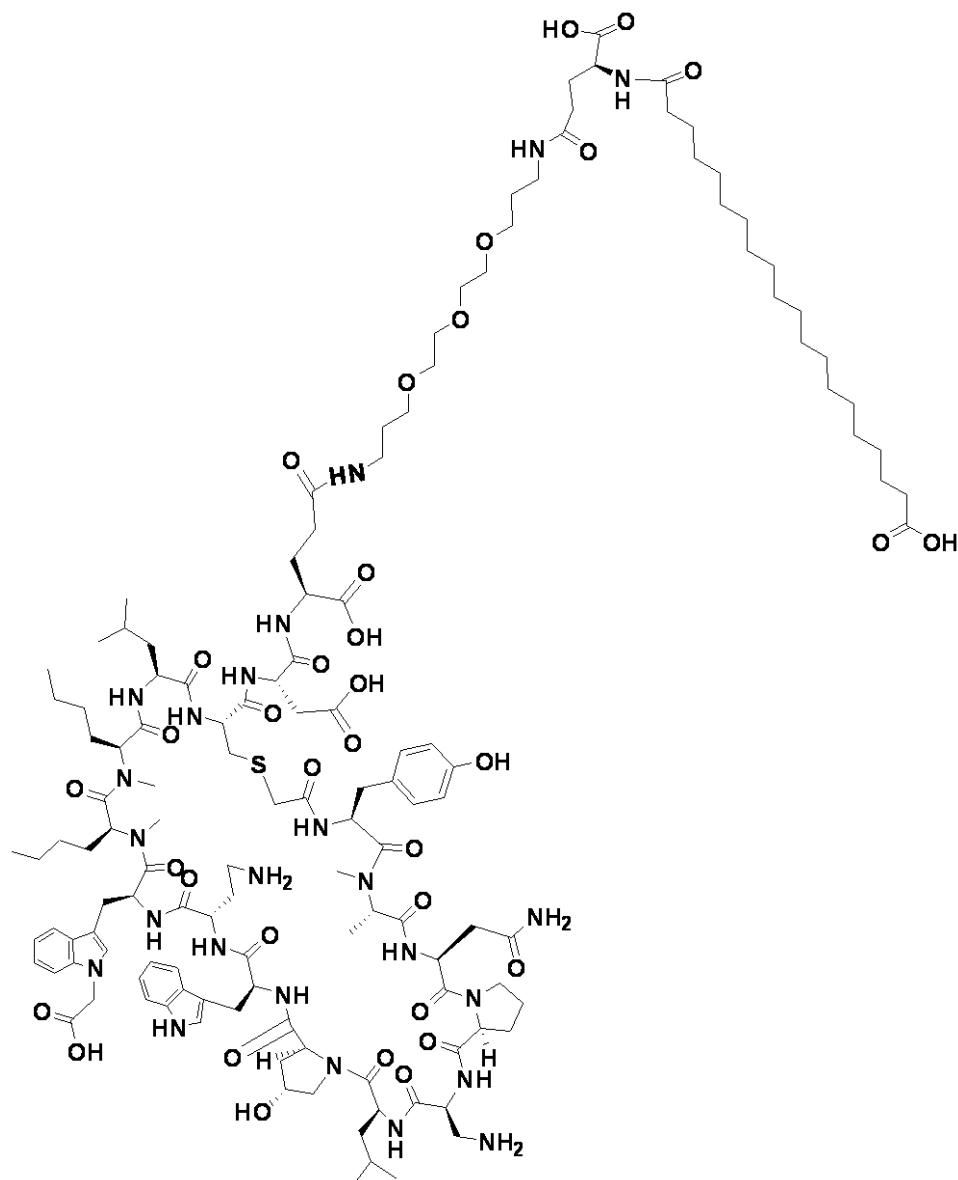


実施例 1 1 2 5 0 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 I を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 30mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 12.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.49 分；ESI-MS(+) m/z 1388.2.

【0 6 6 4】

実施例 1 1 2 5 1 の製造

【化 3 6 5】



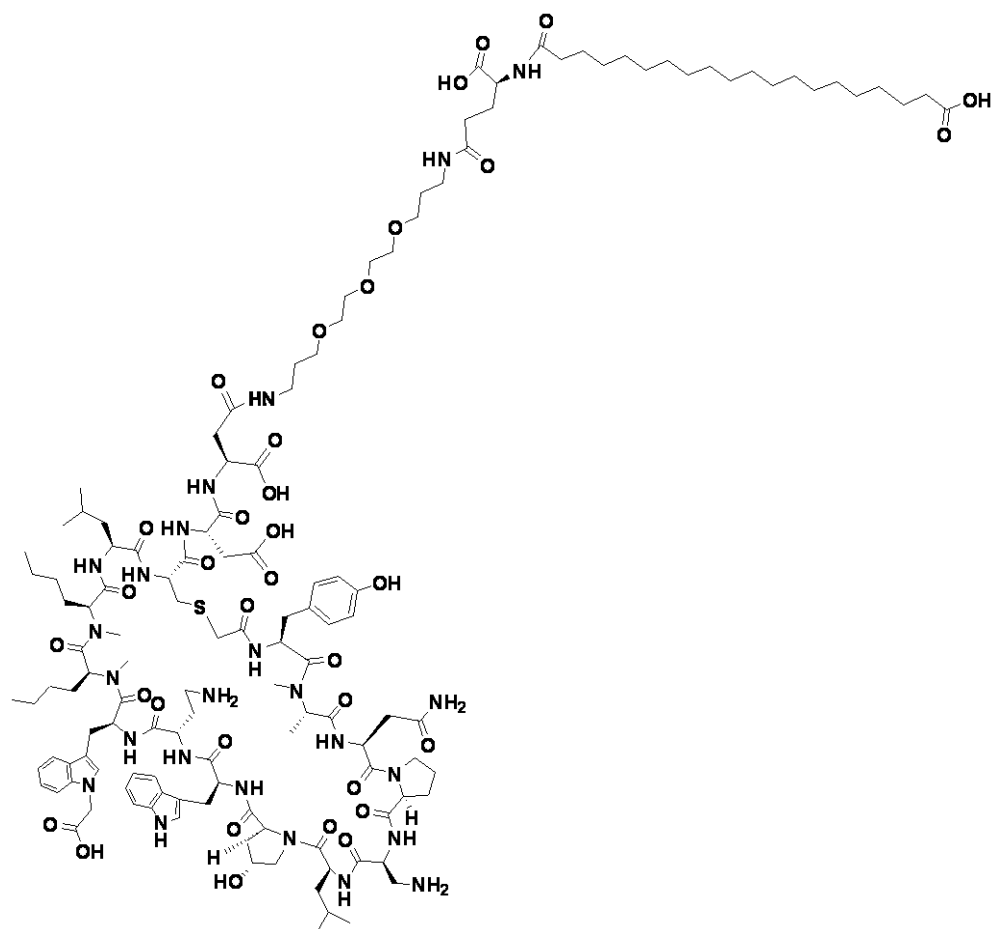
実施例 11251 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミン-カップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 I を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 30mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 17 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.47 分；ESI-MS(+) m/z 1366.7.

【0665】

実施例 11252 の製造

【化 3 6 6】



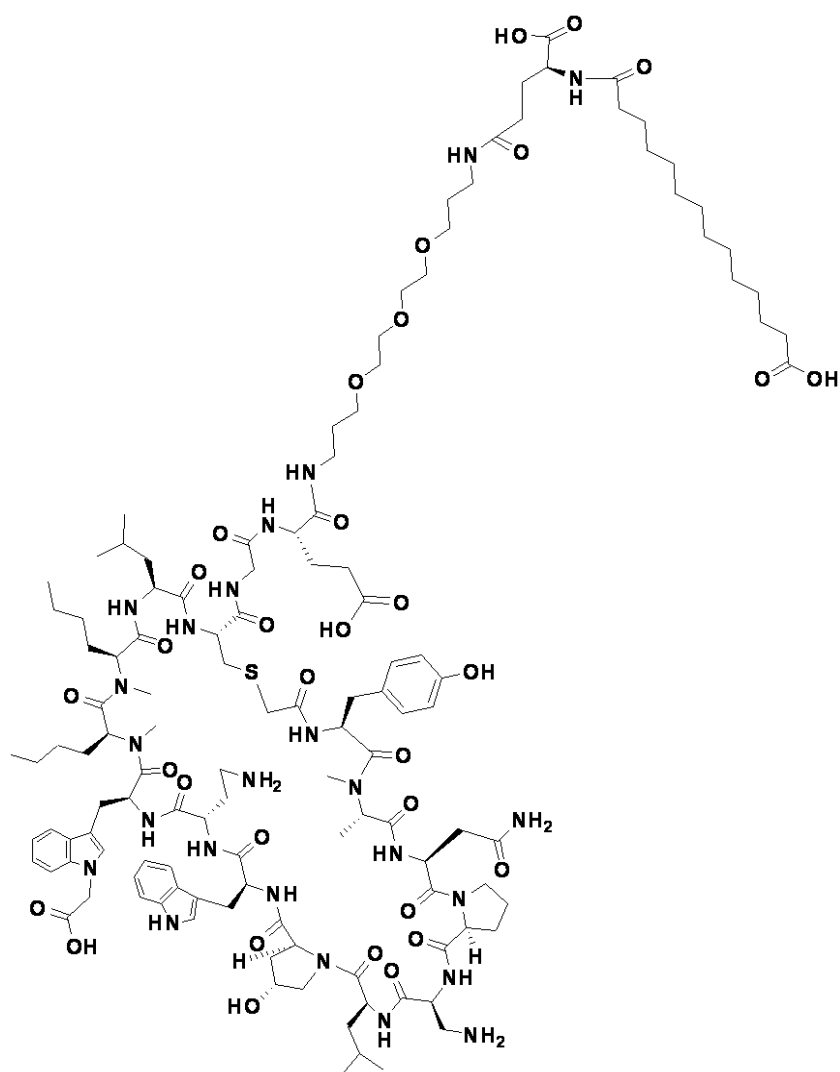
実施例 1 1 2 5 2 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 I を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 30mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 18 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97% であった。

分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.47 分；ESI-MS(+) m/z 1359.7.

【0 6 6 6】

実施例 1 1 2 5 3 の製造

【化 3 6 7】



10

20

実施例 1 1 2 5 3 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 J を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 30mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 25～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 18.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.23 分；ESI-MS(+) m/z 1295.4.

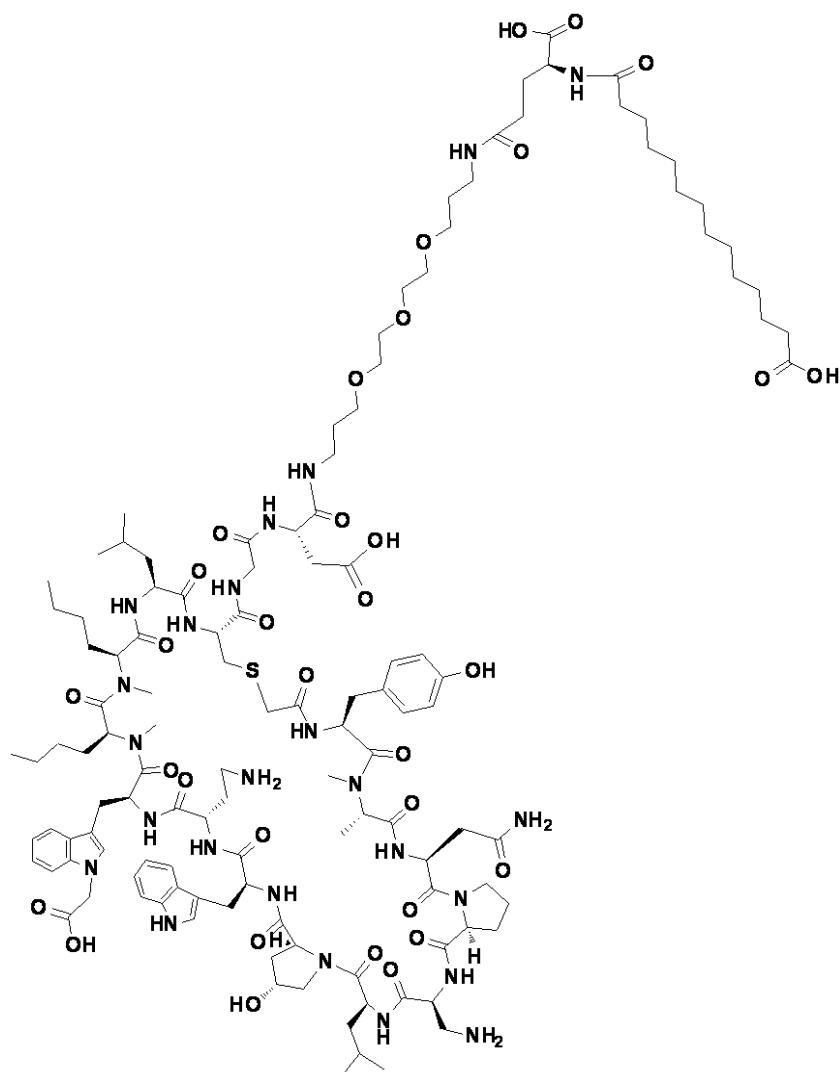
30

40

【0 6 6 7】

実施例 1 1 2 5 4 の製造

【化 3 6 8】



10

20

実施例 1 1 2 5 4 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 J を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 30mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 25～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 30.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.21 分；ESI-MS(+) m/z 1288.5.

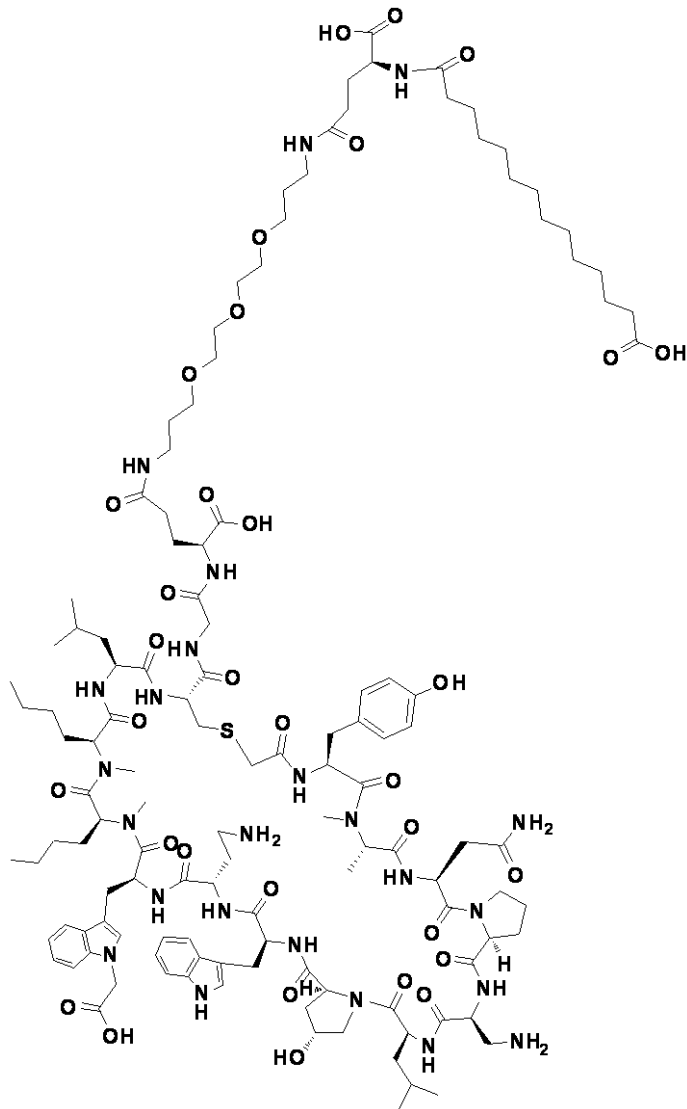
30

40

【0 6 6 8】

実施例 1 1 2 5 5 の製造

【化 3 6 9】



10

20

30

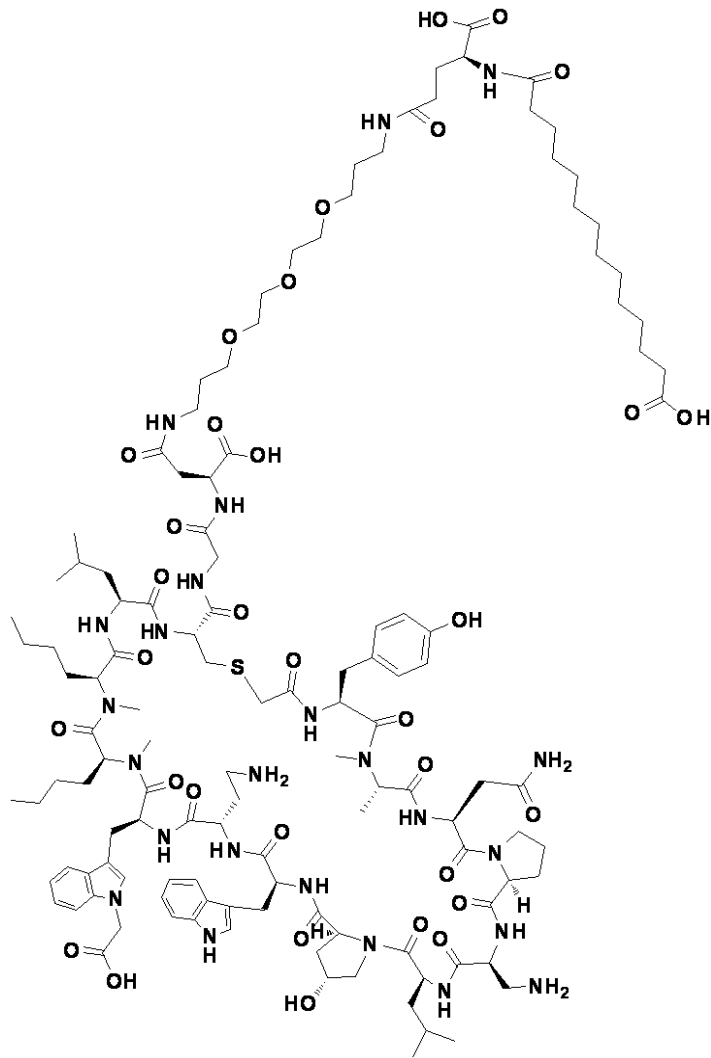
実施例 1 1 2 5 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミン-カップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 J を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 30mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 25～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 9.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 96% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間 = 2.20 分；ESI-MS(+) m/z 1295.4.

40

【0 6 6 9】

実施例 1 1 2 5 6 の製造

【化 3 7 0】



10

20

実施例 1 1 2 5 6 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 J を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 30mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 25～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 21.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97% であった。分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.20 分；ESI-MS(+) m/z 1288.5.

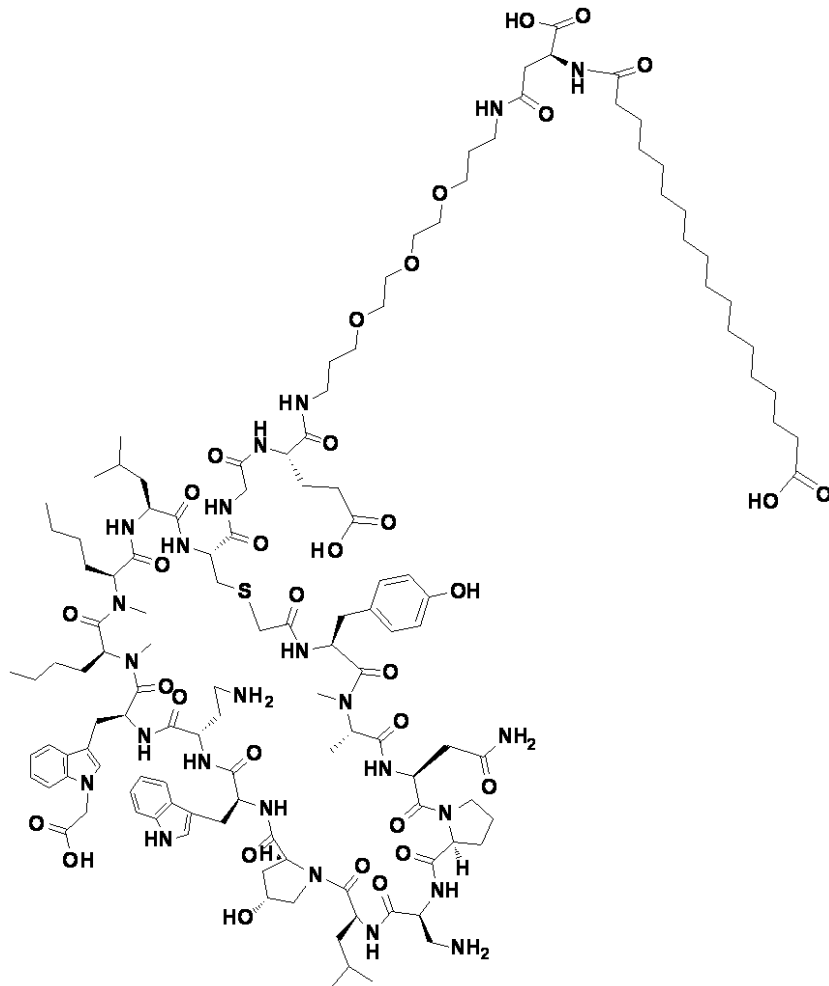
30

40

【0 6 7 0】

実施例 1 1 2 5 7 の製造

【化 3 7 1】



10

20

実施例 1 1 2 5 7 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 N を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 22.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97% であった。

分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.38 分；ESI-MS(+) m/z 1316.7 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1316.2101 (M+2H)。

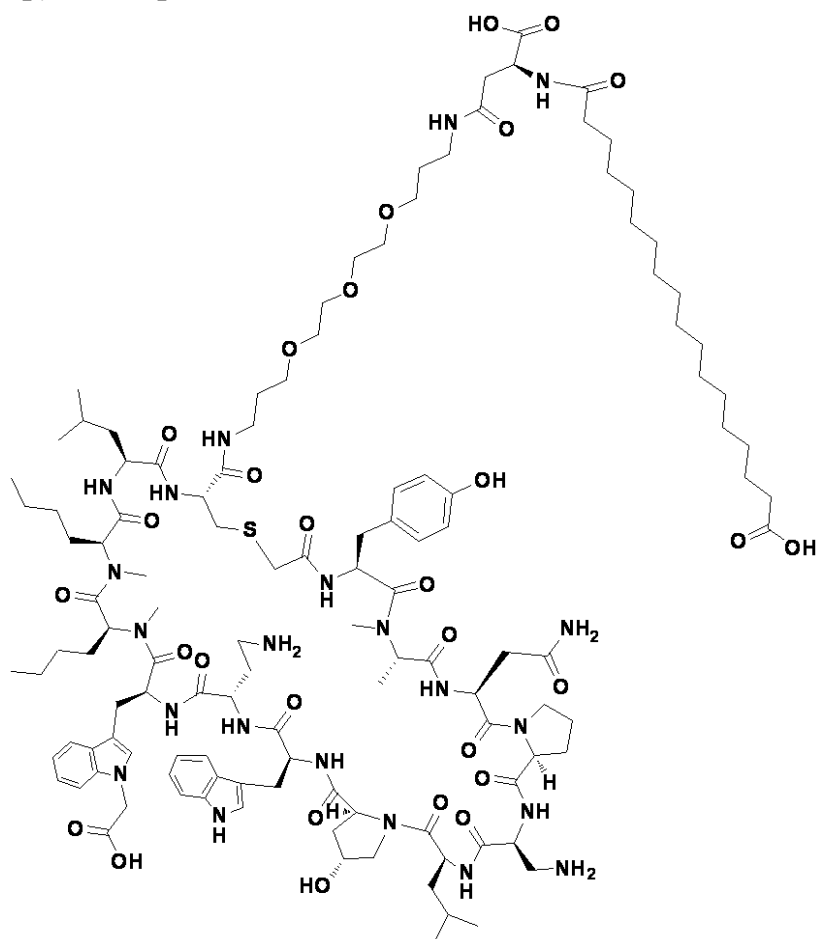
30

40

【0 6 7 1】

実施例 1 1 2 5 8 の製造

【化 3 7 2】



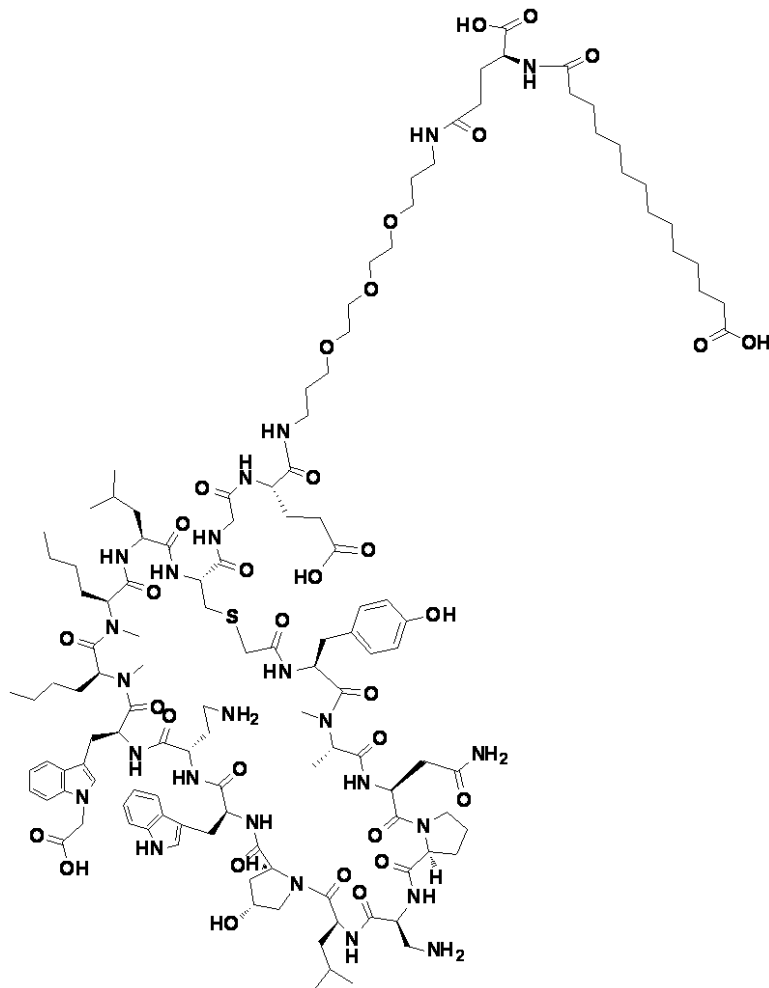
実施例 1 1 2 5 8 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミン-カップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 N を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 23.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.66 分；ESI-MS(+) m/z 1223.4 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：1223.1770 (M+2H)。

【0 6 7 2】

実施例 1 1 2 5 9 の製造

【化 3 7 3】



10

20

実施例 1 1 2 5 9 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミン-カップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 Q を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 30mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 25～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 4.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。

分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.40 分；ESI-MS(+) m/z 1202.5.

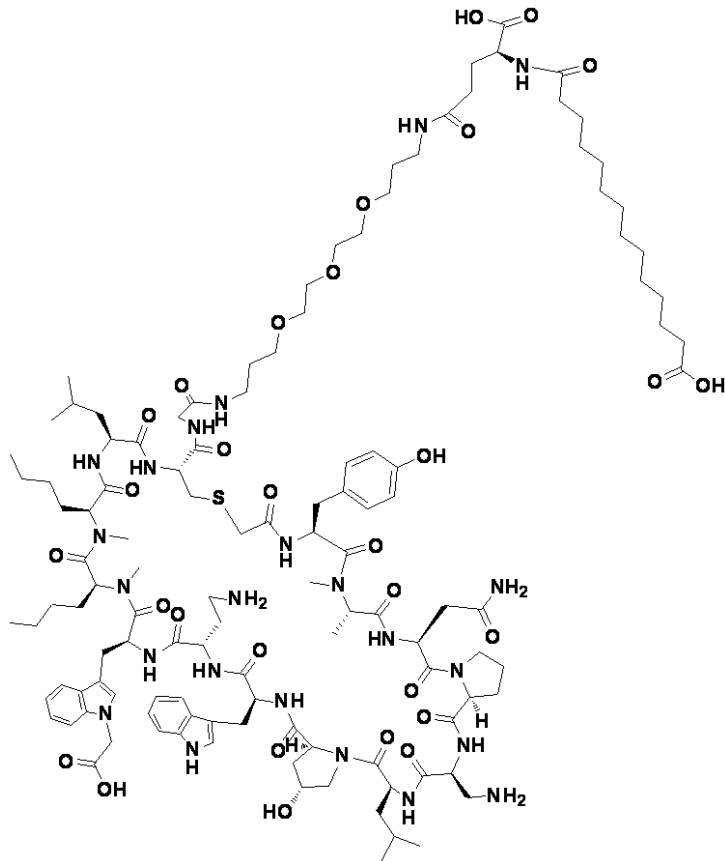
30

40

【0 6 7 3】

実施例 1 1 2 6 0 の製造

【化 3 7 4】



10

20

実施例 11260 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミン-カップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 Q を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従って

30

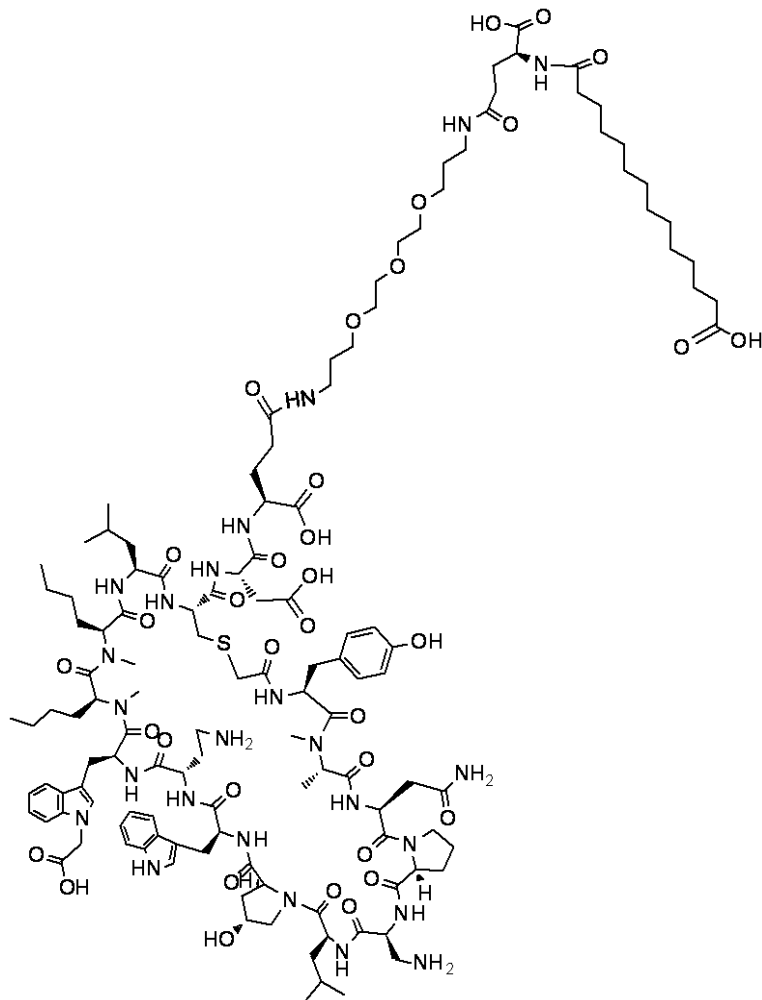
プレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 30mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 25～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 12.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。

分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.34 分；ESI-MS(+) m/z 1231.1

【0674】

実施例 11261 の製造

【化 3 7 5】



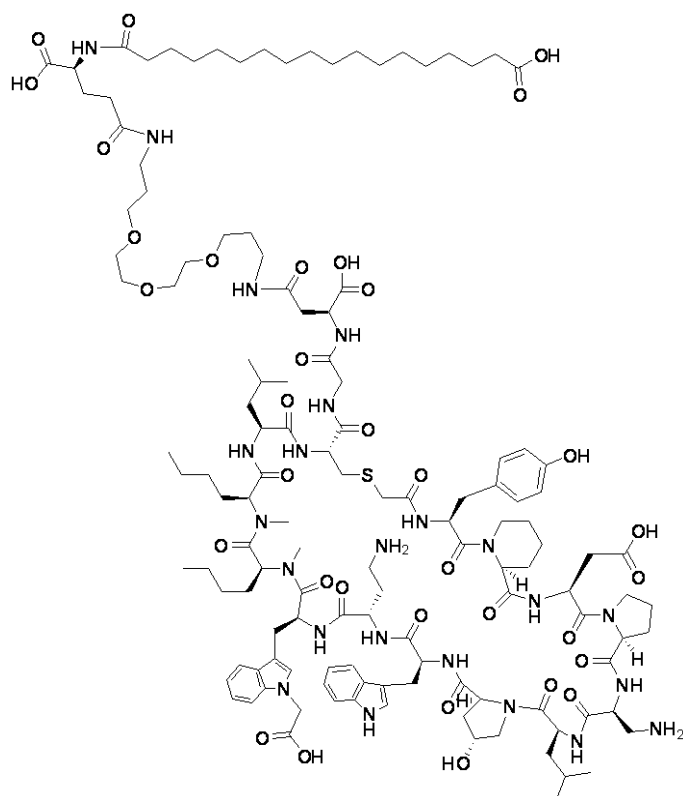
実施例 1 1 2 6 1 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法 B”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾 2-クロロトリチルクロリド樹脂 Q を、この合成に使用した。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 30mm x 250mm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 25～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 17.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97% であった。

分析 LCMS 条件 B：保持時間=2.11 分；ESI-MS(+) m/z 1324.7

【0 6 7 5】

実施例 1 1 2 6 2 の製造

【化 3 7 6】



10

20

実施例 1 1 2 6 2 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 W を、この合成に使用した。

粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 21 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90.9% であった。

30

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.83 分；ESI-HRMS(+) m/z：1329.7089 (M+2H)

【0 6 7 6】

実施例 1 1 2 6 3 の製造

[illegible]

10

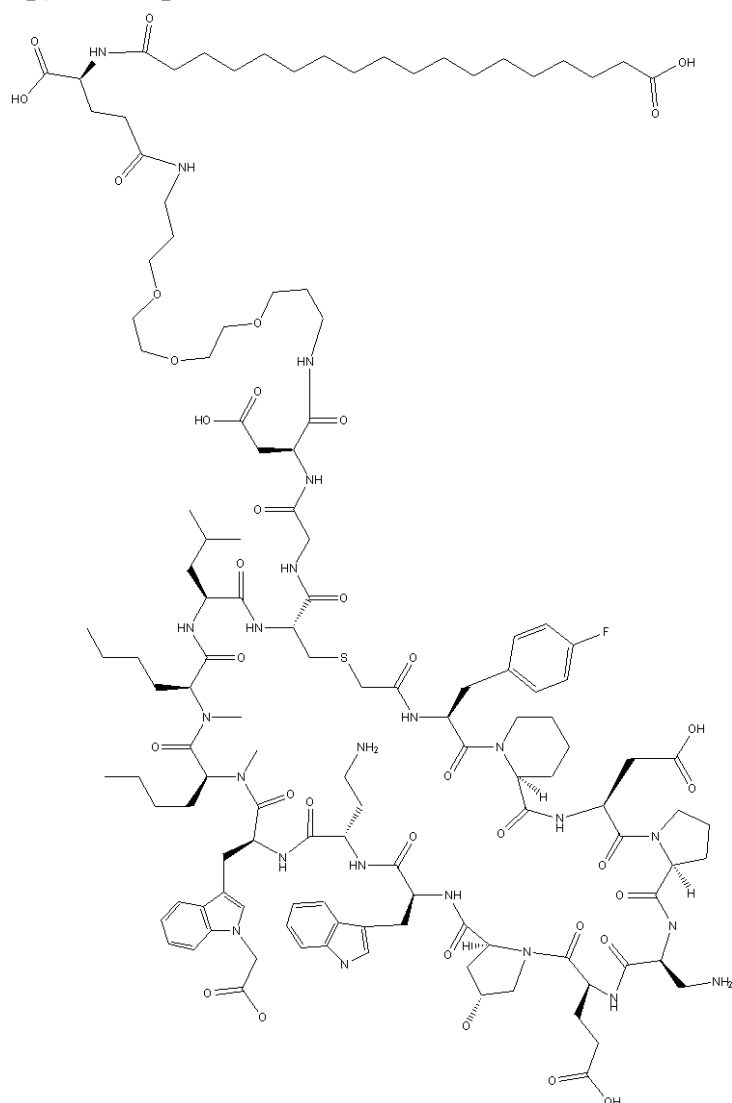
20

30

40

実施例 1 1 2 6 4 の製造

【化 3 7 8】



実施例 1 1 2 6 4 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 W を、この合成に使用した。

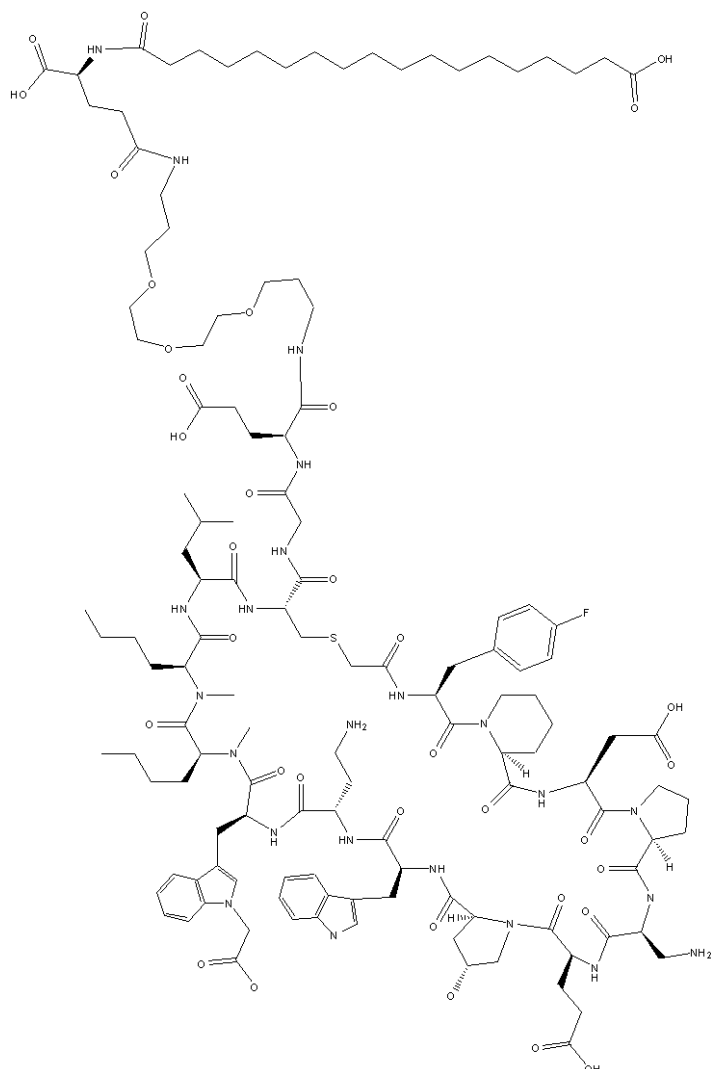
粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジェント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 21 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97.3% であった。

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.23 分；ESI-HRMS(+) m/z：1338.6835 (M+2H)。

【0 6 7 8】

実施例 1 1 2 6 5 の製造

【化 3 7 9】



10

20

実施例 1 1 2 6 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 W を、この合成に使用した。

30

粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：1 0：9 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：9 0：1 0 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：2 5 分かけて 2 0～6 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 m

40

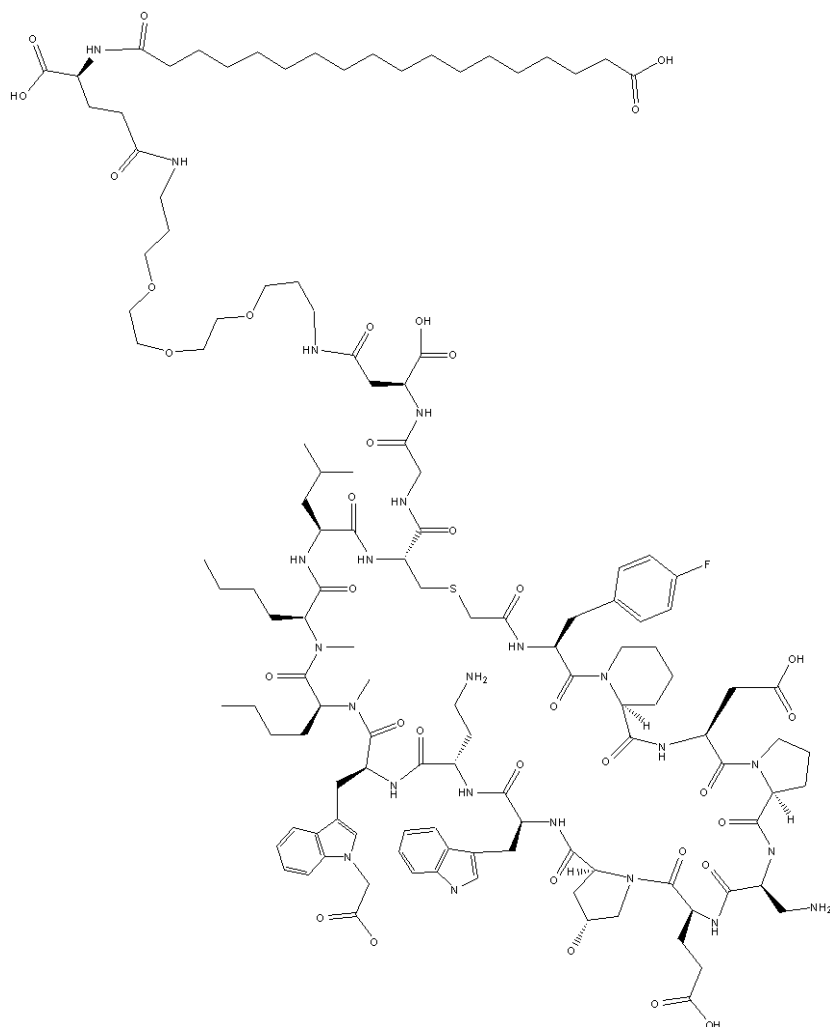
L/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2 3 m g であり、LCMS 分析によるその推定純度は 9 8.4 % であった。

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.2 3 分；ESI-HRMS(+) m/z：1 3 4 5. 6 9 4 6 (M+2 H)

【0 6 7 9】

実施例 1 1 2 6 6 の製造

【化 3 8 0】



実施例 1 1 2 6 6 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、
 “Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 W を、この合成に使用した。

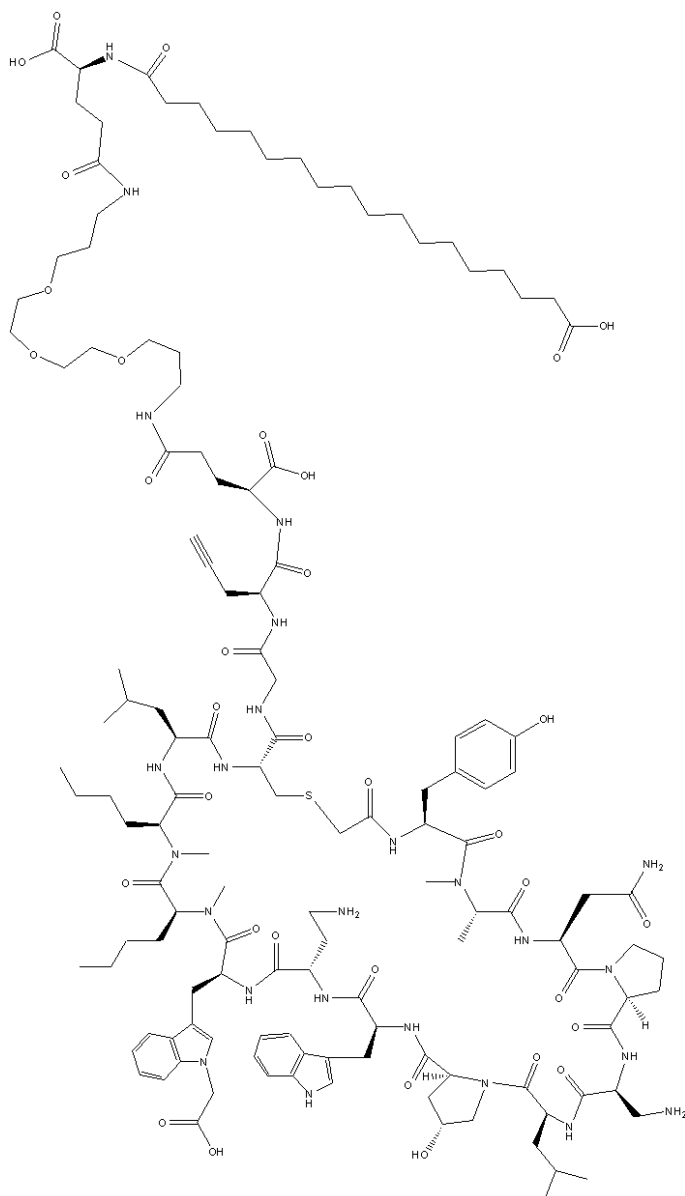
粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 24 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.0% であった。

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.19 分。

【0 6 8 0】

実施例 1 1 2 6 7 の製造

【化 3 8 1】



10

20

30

実施例 1 1 2 6 7 を、反応が 0.6 mmol スケールで実施されたことを除いて、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロロトリチル樹脂 W を、この合成に使用した。

粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 280 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95.6% であった。

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 3.98 分；ESI-HRMS(+) m/z：1370.7382 (M+2H)。

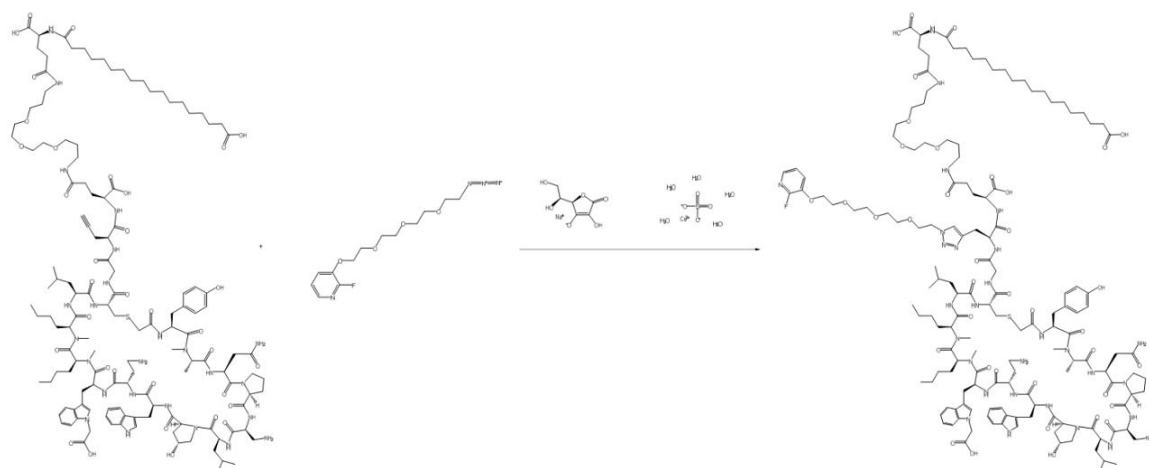
【0 6 8 1】

実施例 1 1 2 6 8 の製造

40

50

【化 3 8 2】



10

実施例 11268 を、下記の通りに製造した。1 ドラムバイアルに、実施例 11267 (30 mg, 10.11 μmol)/水(.5 mL)を加えた。これに、*t*-BuOH(.5 mL) および 3-(2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-2-フルオロピリジン(6.35 mg, 0.020 mmol)を加えた。溶液を攪拌して、次いでアルコールビン酸ナトリウム(2.60 mg, 0.013 mmol)および硫酸銅溶液(II)・5 水和物(0.015 mL, 3.03 μmol)を加えた。反応溶液を、室温で 2 時間攪拌した。反応を、LC/MS により確認して、完了する。粗反応混合物を、逆相クロマトグラフィーカラムに直接注射した。

20

粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μm OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 16.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98.7% であった。

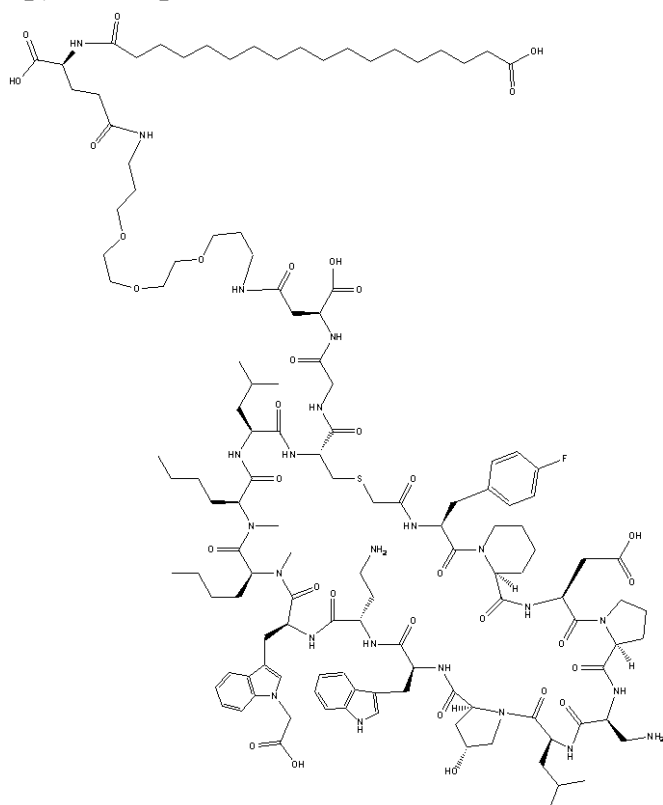
分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.01 分；ESI-HRMS(+) m/z ：1528.6 ($M+2H$)

30

【0682】

実施例 11269 の製造

【化 3 8 3】



10

20

実施例 11269 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 W を、この合成に使用した。

【0683】

粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μ m OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 21 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90.6% であった。

30

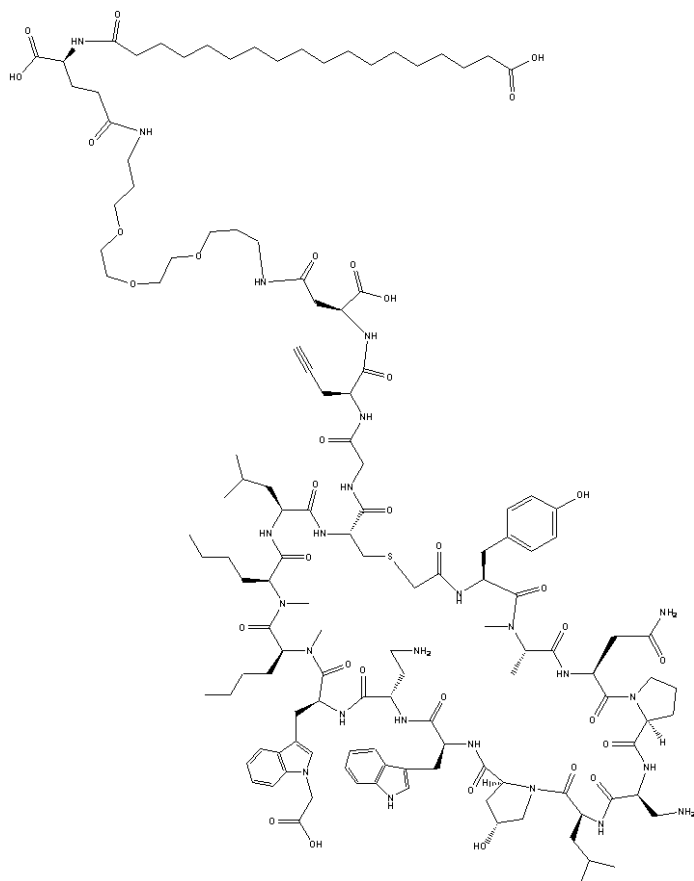
分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.25 分；ESI-HRMS(+)m/z：1330.7059(M+2H)。

【0684】

実施例 11270 の製造

40

【化 3 8 4】



実施例 11270 を、0.8 mmol スケールで実施することを除いて、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造について記述した一般合成法に従って製造した：“Symphony 方法 A：樹脂膨潤方法”、“Symphony 方法 A：標準カップリング方法”、“Symphony 方法 A：第二級アミンカップリング方法 A”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法 A”、“包括的脱保護方法 A”および“環化方法 A”。修飾クロトリチル樹脂 W をこの合成に使用した。

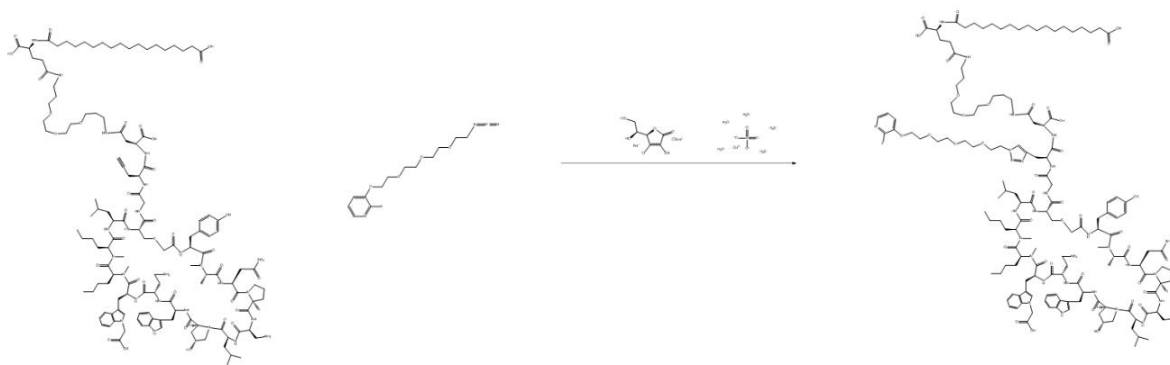
粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μm OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 140 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97.4% であった。

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.07 分；ESI-HRMS(+) m/z：1363.7277 (M+2H)。

【0685】

実施例 11271 の製造

【化 3 8 5】



10

実施例 1 1 2 7 1 を下記の通りに製造した。1 ドラムバイアルに、実施例 1 1 2 7 0 (40 mg, 0.015 mmol)/水(.5 mL)を加えた。これに、*t*-BuOH(.5 mL)および 3-(2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-2-フルオロピリジン(9.22 mg, 0.029 mmol)を加えた。溶液を攪拌して、次いでアスコルビン酸ナトリウム(3.78 mg, 0.019 mmol)、硫酸銅(II)五水和物溶液(0.022 mL, 4.40 μmol)を加えた。反応を、室温で 2 時間攪拌させた。反応は LC/MS により確認されて、完了した。粗反応混合物を、逆相クロマトグラフィーカラムで直接注射した。

粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC により精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18, 5 μm OBD, 19mm x 250mm。移動相 A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFA を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 17.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 93.0% であった。

20

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 4.24 分；ESI-HRMS(+) m/z ：1520.7970 ($M+2H$)。

【0686】

分析データ：

30

質量スペクトル分析法：“ESI-MS(+)”とは、ポジティブイオンモードで実施したエレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を意味する；“ESI-MS(-)”とは、ネガティブイオンモードで実施したエレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を意味する；“ESI-HRMS(+)”とは、ポジティブイオンモードで実施された高分解エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を意味する；“ESI-HRMS(-)”とは、ネガティブイオンモードで実施した高分解エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を意味する。検出された質量は、“ m/z ”単位表記に従って報告された。1000 より大きい精密質量を有する化合物は、二重電荷イオンまたは三重電荷イオンとして高頻度で検出された。

【0687】

40

分析条件 A：

カラム：Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50 °C；グラジエント：0% B、3 分間かけて 0～100% B、次いで 100% B で 0.5 分間保持；流量：1 mL/分；検出：220 nm の UV。

【0688】

分析条件 B：

カラム：Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM

50

酢酸アンモニウムを含む)；温度：50℃；グラジエント：0%B、3分間かけて0～100%B、次いで100%Bで0.5分間保持；流量：0.5mL/分；検出：220nmのUV。

【0689】

分析条件C：

カラム：Waters Aquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7μm 粒子；移動相A：100%水：0.05% TFA；移動相B：100%アセトニトリル：0.05% TFA；温度：40℃；グラジエント：1.5分かけて2～98%B、次いで100%Bで0.5分間保持；流量：0.8mL/分；検出：220nmのUV。

【0690】

10

分析条件D：

カラム：PHENOMENEX—LUNA 2.0 X 30mm 3um；移動相A：90%水～10%メタノール～0.1% TFA；移動相B：10%水～90%メタノール～0.1% TFA；グラジエント：2分かけて0～100%B、次いで100%Bで1～4分間保持；流量：1mL/分；検出：220nmのUV。

【0691】

分析条件E：

カラム：Xbridge Phenyl, 3.0 x 150 mm, 3.5μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15分かけて5～100%B；流量：0.5mL/分；検出：220nmのUV。

20

【0692】

分析条件F：

カラム：XBridge C18, 3.0 x 150 mm, 3.5μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて10～100%B；流量：0.5mL/分；検出：220nmのUV。

【0693】

分析条件G：

カラム：Waters CSH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；温度：50℃；グラジエント：0%B、3分間かけて0～100%B、次いで100%Bで0.5分間保持；流量：1mL/分；検出：220nmのUV。

30

【0694】

分析条件H：

カラム：Xbridge C18, 3.0 x 150 mm, 3.5μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：18分かけて10～100%B；流量：0.5mL/分；検出：220nmのUV。

【0695】

40

分析条件I：

カラム：XSelectCSH C18, 3.0 x 150 mm, 3.5μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；グラジエント：15分かけて10～100%B；流量：1.0mL/分；検出：220nmのUV。

【0696】

分析条件J：

カラム：Zorbax Bonus RP, 3.0 x 150 mm, 3.5μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；グラジエント：15分かけて10～100%B；流量：1.0mL/分；検

50

出：220nmのUV.

【0697】

分析条件K：

カラム：Waters Aquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子；移動相A：100%水；0.05% TFA；移動相B：100%アセトニトリル；0.05% TFA；温度：50℃；グラジエント：3.0分かけて2～98%B、次いで100%Bで0.5分間保持；流量：0.8mL/分；検出：220nmのUV.

【0698】

実施例の中間体1300A-1400Lのための一般的な方法：

全ての操作を、Symphony-Xペプチド合成器(Protein Technologies)でオートメーションの下で行なった。別段の記載が無ければ、全ての方法を、底部フリットを取り付けた10mLポリプロピレンチューブ内で実施した。このチューブを、チューブの底部と上部の双方を介してPreludeペプチド合成器と連結させた。DMFおよびDCMを、チューブ上部から加えて、このチューブの両サイドを均一に洗い流すことができる。残りの試薬を、チューブ底部から加えて、フリットを通過させて、樹脂と接触させた。全ての溶液を、チューブの底部から除去した。“周期的攪拌”とは、底部フリットからのN₂ガスの短いパルスを意味する；このパルスは、おおよそ5秒間続き、30秒毎におこる。クロロアセチルクロリド溶液/DMFを、調整後24時間内に使用した。アミノ酸溶液を、一般的には、調整してから3週間を超えて使用しない。HATU溶液を、調製の5日以内に使用する。DMF=ジメチルホルムアミド；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リン酸塩；DIPEA=ジイソプロピルエチルアミン；Rink=(2,4-ジメトキシフェニル)(4-アルコキシフェニル)メタンアミン、この“4-アルコキシ”の場所は、ポリスチレン樹脂との結合に関する位置およびタイプを示す。使用した樹脂は、Rinkリンカー(窒素で保護されたFmoc)を有するMerrifieldポリマー(ポリスチレン)である。；100～200メッシュ、1%DVB、0.56mmol/gローディング。用いた一般的なアミノ酸を、下記に列挙した(側鎖保護基は括弧内に示した)：Fmoc-Ala-OH；Fmoc-Arg(Pbf)-OH；Fmoc-Asn(Trt)-OH；Fmoc-Asp(OtBu)-OH；Fmoc-Bzt-OH；Fmoc-Cys(Trt)-OH；Fmoc-Dab(Boc)-OH；Fmoc-Dap(Boc)-OH；Fmoc-Gln(Trt)-OH；Fmoc-Gly-OH；Fmoc-His(Trt)-OH；Fmoc-Hyp(tBu)-OH；Fmoc-Ile-OH；Fmoc-Leu-OH；Fmoc-Lys(Boc)-OH；Fmoc-Nle-OH；Fmoc-Met-OH；Fmoc-[N-Me]Ala-OH；Fmoc-[N-Me]Nle-OH；Fmoc-Phe-OH；Fmoc-Pra-OH；Fmoc-Pro-OH；Fmoc-Sar-OH；Fmoc-Ser(tBu)-OH；Fmoc-Thr(tBu)-OH；Fmoc-Trp(Boc)-OH；Fmoc-Tyr(tBu)-OH；Fmoc-Val-OH。

【0699】

カルボキサミド生成物のために：この方法は、0.100mmolスケールで行った実験を述べたもので、この場合のスケールは、樹脂に結合したRinkリンカーの量により決定される。このスケールは、上記したおおよそ178mgの上記したRink-Merrifield樹脂に対応している。アミノ酸カップリングの前に、全てのペプチド合成手順は、“樹脂膨潤方法”として下記に述べた樹脂膨潤方法を用いて開始した。アミノ酸と第一級アミンN末端のカップリングには、下記に記載した“単カップリング方法”を用いた。アミノ酸と第一級アミンN末端のカップリングには、下記の“単カップリング方法”を用いた。アミノ酸と第二級アミンN末端とのカップリングは、下記の“二重カップリング方法”を使用した。クロロアセチルクロライドのペプチドのN末端のカップリングは、下記に詳述した“クロロアセチルクロライドカップリング方法”により説明される。

【0700】

樹脂膨潤方法：

ポリプロピレン固体相反応容器(10 mL)に、Merri field: Rink樹脂(178 mg, 0.100 mmol)を加えた。下記樹脂を、下記の通りに3回洗った(膨潤される)：この反応容器にDMF(2.0 mL)を加えて、この混合物を10分間周期的に攪拌して、溶媒をフリットから排出した。

【0701】

単カップリング方法：

先の工程からの樹脂を含有する反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を容器の上部に加えて(底部フリットを介さない)得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、その後、該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、次いでHATU(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、最後にDIP EA(DMF中で0.4 M, 1.0 mL, 4等量)を加えた。混合物を、15分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。該樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を、容器の上部に加え(底部フリットを介さない)、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、無水酢酸(2.0 mL)を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。該樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を容器の上部に加え(底部フリットを介さない)、得られる混合物を、90秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、次の工程に直接使用した。

【0702】

-(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸についての単カップリング：

カップリングを、攪拌時間を30分間用いたこと以外、上記の通りに行った。

【0703】

二重カップリング方法：

先の工程からの樹脂を含有する反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を容器の上部に加え(底部フリットを介さない)、得られる混合物を30秒間周期的に攪拌して、その後溶液をフリットから排出した。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)を、次いでHATU(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、最終的にDIP EA(DMF中で0.4 M, 1.0 mL, 4等量)を加えた。混合物を、15分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、以下の通りに2回洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を容器の上部に加えて(底部フリットを介さない)、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、その後溶液をフリットから排出した。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、次いでHATU(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、最後にDIP EA(DMF中で0.4 M, 1.0 mL, 4等量)を加えた。混合物を、15分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を、以下の通りに2回洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を容器の上部に加え(底部フリットを介さない)、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、その後溶液をフリットから排出した。この反応容器に、無水酢酸(2.0 mL)を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いでこの溶液を、フリットから排出した。該樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を容器

の上部に加え(底部フリットを介さない)、得られる混合物を、90秒周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、次の工程に直接使用した。

【0704】

クロロアセチルクロライドカップリング方法：

先の工程からの樹脂を含有する反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を容器の上部に加え(底部フリットを介さない)、得られる混合物を30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、DIP EA(DMF中で0.4 M, 3.0 mL, 24等量)、次いでクロロアセチルクロライド(DMF中で0.8 M, 1.5 mL, 13.2等量)を加えた。混合物を、30分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続して洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を容器の上部に加え(底部フリットを介さない)、得られる混合物を90秒周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。該樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った：各洗いに対して、CH₂Cl₂(2.0 mL)を、容器の上部に(底部フリットを介さない)加えて、得られる混合物を90秒周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、15分間N₂ストリーム下に置くと、樹脂が固くなり、扱い易くなった。

【0705】

カルボン酸C末端生成物について：

この方法は0.100 mmolスケールで行った実験を記載するもので、この場合のスケールは、樹脂に結合した2-クロロトリチルリンカーの量により決定される。市販のFmoc-Gly-2-クロロトリチル樹脂を、通常、0.92 meq/gローディングとして用いた。このスケールは、上述のおおよそ109 mgのFmoc-Gly-2-クロロトリチル樹脂に対応している。アミノ酸カップリングの前に、全てのペプチド合成手順は、“樹脂膨潤方法”として下記に述べた樹脂膨潤方法を用いて開始した。アミノ酸と第一級アミンN末端のカップリングには、下記に記載した“単カップリング方法”を用いた。アミノ酸と第二級アミンN末端とのカップリングは、下記の“二重カップリング方法”を使用した。クロロアセチルクロライドのペプチドのN末端のカップリングは、下記に詳述した“クロロアセチルクロライドカップリング方法”により説明される。

【0706】

樹脂膨潤方法：

ポリプロピレン固相反応容器(10 mL)に、Merri field：Rink樹脂(178 mg, 0.100 mmol)を加えた。この樹脂を、下記の通りに3回洗った(膨潤される)：この反応容器にDMF(2.0 mL)を加えて、混合物を10分間周期的に攪拌して、溶媒をフリットから排出した。

【0707】

単カップリング方法：

先の工程からの樹脂を含有する反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を容器の上部に加え(底部フリットを介さない)、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液をフリットから排出した。この反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、次いでHATU(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、最後にDIP EA(DMF中で0.4 M, 1.0 mL, 4等量)を加えた。混合物を、15分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。該樹脂を、連続的に下記の通り

に4回洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を、容器の上部に加え(底部フリットを介さない)、得られる混合物を30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、DIPEA(DMF中で0.4 M, 1.0 mL, 4等量)、次いで無水酢酸(2.0 mL)を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。該樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を容器の上部に加え(底部フリットを介さない)、得られる混合物を、90秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、次の工程に直接使用した。

【0708】

-(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸のための単カップリング：

カップリングを、30分間の攪拌時間を用いた以外は上記の通りに行った。

【0709】

二重カップリング方法：

先の工程からの樹脂を含有する反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を容器の上部に加え(底部フリットを介さない)、得られる混合物を30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液をフリットから排出した。この反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、次いでHATU(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、最後にDIPEA(DMF中で0.4 M, 1.0 mL, 4等量)を加えた。混合物を、15分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を、以下の通りに2回洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を容器の上部に加え(底部フリットを介さない)得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液をフリットから排出した。この反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、次いでHATU(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、最後にDIPEA(DMF中で0.4 M, 1.0 mL, 4等量)を加えた。混合物を、15分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、以下の通りに2回洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を容器の上部に加え(底部フリットを介さない)、得られる混合物を30秒間周期的に攪拌して、その後溶液を、フリットから排出した。この反応容器に、DIPEA(DMF中で0.4 M, 1.0 mL, 4等量)、次いで無水酢酸(2.0 mL)を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を容器の上部に加え(底部フリットを介さない)、得られる混合物を90秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、次の工程に直接使用した。

【0710】

クロロアセチルクロライドカップリング方法：

先の工程からの樹脂を含有する反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで溶液をフリットから排出した。この反応容器にピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を容器の上部に加え(底部フリットを介さない)、得られる混合物を30秒間周期的に攪拌して、その後該溶液をフリットから排出した。この反応容器に、DIPEA(DMF中で0.4 M, 3.0 mL, 24等量)、次いでクロロアセチルクロライド(DMF中で0.8 M, 1.5 mL, 13.2等量)を加えた。混合物を30分間、周期的に攪拌して、次いで該溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続して洗った：各洗いに対して、DMF(2.0 mL)を、容器の上部に加え(底部フリットを介さない)、得られる混合物を90秒間周期的に攪拌

して、この溶液をフリットから排出した。該樹脂を、連続的に下記の通りに4回洗った：各洗いに対して、 CH_2Cl_2 (2.0 mL)を、容器の上部に(底部フリットを介さない)加えて、得られる混合物を90秒周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、15分間 N_2 ストリーム下に置くと、樹脂は固くなり、取り扱い易くなった。

【0711】

包括的脱保護方法：

“脱保護溶液”を、40 mL ガラスバイアル中で、トリフルオロ酢酸(22 mL)、フェノール(1.325 g)、水(1.25 mL)およびトリイソプロピルシラン(0.5 mL)を組み合わせて調製した。樹脂を、反応容器から取り出して、4 mL ガラスバイアルに移した。バイアルに、“脱保護溶液”(2.0 mL)を加えた。混合物を、シェーカー内で激しく混合した(1000 RPM, 1分間、次いで500 RPM, 1.5時間)。混合物を、18 X 150 mm 試験管中で0.2ミクロンのシリンジフィルターを通して濾過して、固体を、第二の“脱保護溶液”(1.0 mL)を用いて抽出した。18 X 150 mm 試験管中で濾液を合わせて、 Et_2O (15 mL)で希釈して、有意量の白色固体が沈殿した。混合物を、2分間遠心分離して、次いで溶液を廃棄した。固体を Et_2O (20 mL)に懸濁した；混合物を5分間遠心分離した；溶液を傾捨した。最後に、固体を Et_2O (20 mL)に懸濁した；混合物を5分間遠心分離した；溶液を傾捨した。

【0712】

環化方法：

固体を、20 mL MeCN : 0.1 M NH_4OAc 水溶液(1:1)に溶解して、溶液を、 NaOH 水溶液(1.0 M)を用いて注意深く $\text{pH} = 8.5 \sim 9.0$ に調整した。次いで、溶液を、終夜(約18時間)静置した(攪拌は必要ない)。DMSO (1 mL)を加えて、反応溶液を、穏やかに加熱しながらSpeed Vac 遠心エバポレーターで終夜濃縮した。おおよそ1 mLの MeOH を、残留物に加えて、得られる溶液を個々の実施例に記載した方法により精製した。代わりの環化方法として、0.1 mmol スケールの反応から得た物質を、～5滴のヒューニッヒ塩基($\text{pH} \sim 10$)を含有する～20 mL MeOH に移した。これを、攪拌せずに終夜室温で静置した。溶媒を真空で除去して、残留物を、個々の実施例において記述した通りに精製した。

【0713】

実施例13051-13077、13120-13128、13141-13164および14121-14126についての一般的なトリアゾール形成方法：

1:1の水:tBuOH(～0.016 M)中のアルキンおよびアジド成分の溶液(または、ある場合には懸濁液)に、1.3等量(vs. ペプチド)のナトリウム(R)-2-((S)-1,2-ジヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-3-オレエートを加えた。次いで、0.2等量(vs. ペプチド)の CuSO_4 (0.05 mg/ μL 水溶液として)を加えて、得られる溶液を、室温で～18時間攪拌した。混合物を、特定の実施例において記述した通りに分取HPLCに対して直接インジェクションした。

【0714】

実施例14051-14102についての一般的なトリアゾール形成方法：

t-BuOH(459 μL)/水(459 μL)中の中間体1400J(48 mg, 0.023 mmol)、(R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル 4-((5-アジドペンチル)アミノ)-4-オキソブタノエート(17.64 mg, 0.028 mmol)、ナトリウム(R)-2-((S)-1,2-ジヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-3-オレエート(6.39 mg, 0.032 mmol)および硫酸銅(II)五水和物(2.290 mg, 9.17 μmol)の混合物を、室温で終夜攪拌した。

【0715】

Fmoc-(S)-プロパルギルグリシン-2-クロロトリチル樹脂の製造：

DMF (3 mL)およびDCM (20 mL)中の2-((((9H-フルオレン-9-イル)メ

10

20

30

40

50

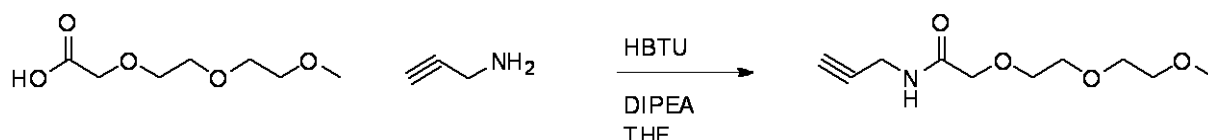
トキシ)カルボニル)アミノ)ペンター４－イノイン酸(0.671 g, 2.000 mmol)の溶液に、DIPEA(1.397 mL, 8.00 mmol)を加えた。得られる溶液を、2.0 g クロロトリチルクロリド樹脂(1.2 meq/g)に加えて、得られる混合物を、2時間室温で振盪した。溶媒を濾去して、樹脂を、17:2:1のDCM/MeOH/DIPEA(この溶液の10 mLと共に15分間振盪して、濾過した)を用いてキャップした。これを、2回繰り返した。樹脂を2回DCMで洗い、4回DMFで洗い、6回DCMで洗った(各サイクルは、～10分間であり、次いで濾過(ブフナー漏斗)した。樹脂を、N₂下にて乾燥させて、0.9 mmol/gのローディングと推定される樹脂(2.2 g)を得た。

【0716】

2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)-N-(プロパー２－イン－１－イル)アセトアミドの製造

スキーム：

【化386】



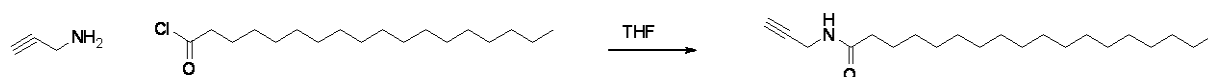
2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)酢酸(1.53 g, 8.59 mmol)/THF(28.6 mL)の溶液に、プロパー２－イン－１－アミン(0.660 mL, 10.30 mmol)およびDIPEA(3.00 mL, 17.17 mmol)を加えた。次いで、HBTU(3.91 g, 10.30 mmol)を加えて、混合物を室温で攪拌した。～1.5時間後に、LC/MSにより、反応がほぼ完了に達していることが示された。溶媒を白色沈殿物から傾取して、真空濃縮した。残留物を、EtOAc中にとり、次いでNaHCO₃で抽出して、反応していない酸を除去した。次いで、有機層を、0.1 M HClで2回抽出して、過剰な塩基を除去した。次いで、有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過して、真空濃縮した。残留物を、シリカゲル(40 g)上に重層して、CH₂Cl₂(60 mL)で溶出して、次いで600 mLかけて25%アセトン/CH₂Cl₂のグラジエント、最終的に300 mLかけて25%アセトン/CH₂Cl₂で保持した。適切な画分を合わせて、2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)-N-(プロパー２－イン－１－イル)アセトアミド(102.2 mg, 0.475 mmol, 5.53%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.41(br. s., 1H), 4.11(dd, J=5.6, 2.6 Hz, 2H), 4.05(s, 2H), 3.74 - 3.67(m, 6H), 3.63 - 3.60(m, 2H), 3.43(s, 3H), 2.23(t, J=2.5 Hz, 1H).

【0717】

N-(プロパー２－イン－１－イル)ステアリン酸アミドの製造

スキーム：

【化387】



テトラデカノイルクロライド(200 mg, 0.810 mmol)/テトラヒドロフラン(2026 μl)の溶液に、プロパー２－イン－１－アミン(208 μl, 3.24 mmol)を加えた。ウィークエンド後に、目的の生成物をLC/MSにより見出した。過剰溶媒を、真空で除去して、水を加えた。pHを、1 M NaOHを用いて～10に調整して、混合物をCH₂Cl₂中で3回抽出した。有機抽出物を合わせて、MgSO₄で乾燥し、濾過して、真空濃縮して、濾過して、真空濃縮した。EtOAc/ヘキサンをのグラジエントを用いるクロマトグラフィーにより、目的とする物質を得た。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) δ 5.57(br. s., 1H), 4.08(dd, J=5.3, 2.5 Hz, 2H), 2.25(t, J=2.6 Hz, 1H), 2.23 - 2.19(m, 2H), 1.65(m, 6H), 1.31(m, 24H), 0.92 - 0.87(m, 3H).

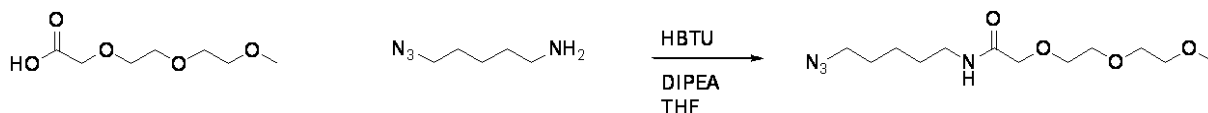
【0718】

N-(5-アジドペンチル)-2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)アセトアミドの

製造

スキーム：

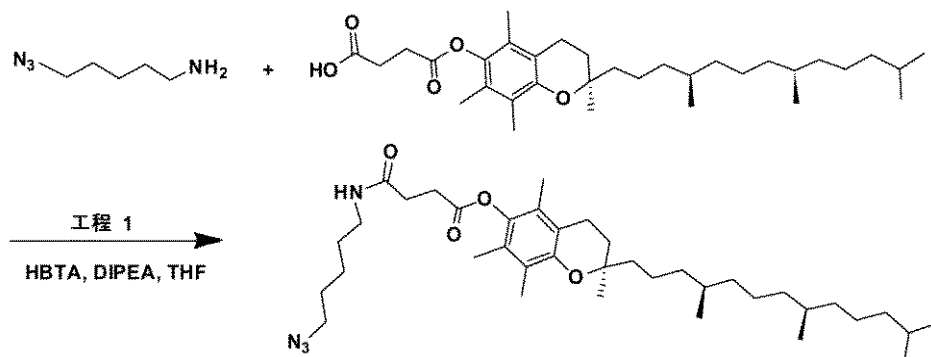
【化388】



2-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)酢酸(400mg, 2.245mmol)/THF(7483 μ l)の溶液に、5-アジドペンタン-1-アミン(317mg, 2.469mmol)およびDIPEA(784 μ l, 4.49mmol)を加えた。HBTU(936mg, 2.469mmol)を、次いで加えて、混合物を室温で攪拌した。1.5時間後に、LC/MSにより、反応がほぼ完了に達したことが示された。溶媒を、白色沈殿物から傾取して、真空濃縮した。残留物を、EtOAc中にとり、次いでNaHCO₃で抽出して、あらゆる未反応の酸を除去した。次いで有機層を、0.1M HClで2回抽出して、過剰塩基を除去した。次いで、有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過して、真空濃縮した。この物質を、次の化学分析のためにそのまま使用した。LC/MS：(M+H)⁺=289.15.

【0719】

(R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル 4-((5-アジドペンチル)アミノ)-4-オキソブタノエート
【化389】



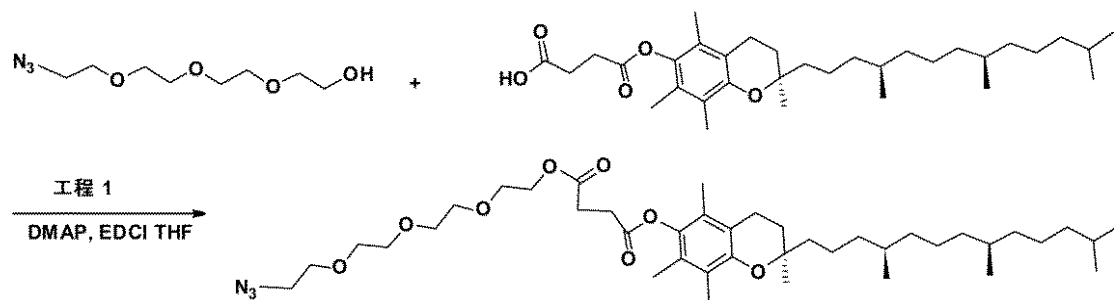
工程1：(R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル 4-((5-アジドペンチル)アミノ)-4-オキソブタノエートの製造

THF(6.72ml)中の5-アジドペンタン-1-アミン(0.320g, 2.419mmol)、コハク酸ビタミンE(1.07g, 2.016mmol)、DIPEA(0.704mL, 4.03mmol)およびHBTU(0.765g, 2.016mmol)の混合物を、室温で終夜攪拌した。得られる粗生成物を、Biotage(シリカゲル, 300g, 0~20%アセトン/CH₂Cl₂)により精製して、(R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル 4-((5-アジドペンチル)アミノ)-4-オキソブタノエート(1.29g, 2.013mmol, 100%収率)を得た。分析条件D：保持時間=4.87分；ESI-MS(+) m/z 641.4(M+H)⁺；¹H NMR(500MHz, メタノール-d₄) δ 3.26 - 3.15(m, 4H), 2.95(t, J=6.7 Hz, 2H), 2.62(dt, J=12.8, 6.6 Hz, 4H), 2.13 - 2.06(m, 3H), 1.99 - 1.96(m, 3H), 1.84 - 1.81(m, 3H), 1.90 - 1.76(m, 2H), 1.69 - 1.02(m, 30H), 0.98 - 0.79(m, 12H)

【0720】

2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル((R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル)スクシネート

【化 3 9 0】



10

工程 1：2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル((R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル)スクシネートの製造

CH₂Cl₂ (11.35 mL)中の2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エタノール/tert-ブチルメチルエーテル(3.77 mL, 1.884 mmol)、コハク酸ビタミンE(1.0 g, 1.884 mmol)、DMAP(0.092 g, 0.754 mmol)およびEDCI(1.138 g, 5.93 mmol)の混合物を、室温で終夜攪拌した。得られる粗生成物を、Biotage(シリカゲル, 300 g, 0~20%アセトン/CH₂Cl₂)により精製して、2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル((R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル)スクシネート(1.37 g, 1.872 mmol, 99%収率)。分析条件D：保持時間=5.18分；ESI-MS(+) m/z 732.5(M+H)⁺

20

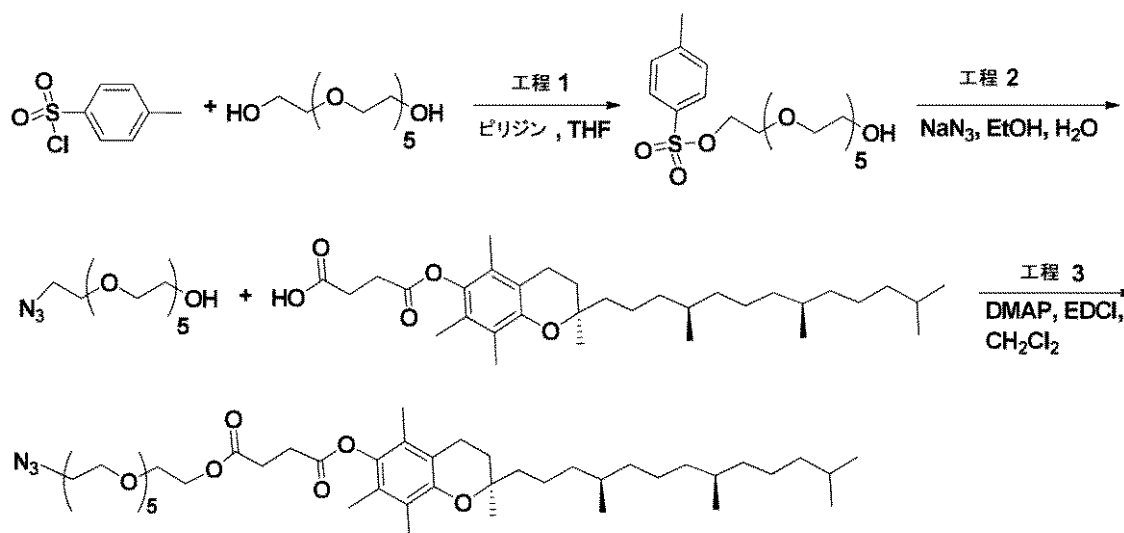
¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 4.31 - 4.21(M, 2h), 3.74 - 3.60(M, 12h), 3.38 - 3.34(M, 2h), 2.95(DD, j=7.5, 5.3 hZ, 2h), 2.78(DD, j=7.4, 5.4 hZ, 2h), 2.64(T, j=6.8 hZ, 2h), 2.12 - 2.07(M, 3h), 2.01(S, 3h), 1.99 - 1.94(M, 3h), 1.90 - 1.75(M, 2h), 1.66 - 1.03(M, 24h), 0.94 - 0.83(M, 12h)。

【0 7 2 1】

17-アジド-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル((R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル)スクシネート

30

【化 3 9 1】



40

工程 1：17-ヒドロキシ-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル 4-メチルベンゼンスルホネートの製造：

3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデカン-1,17-ジオール(8 g, 28.3 mmol)を、THF(30 mL)に溶解した。ピリジン(7.13 mL, 88 mmol)を、

50

混合物に加えて、次いで4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド(5.41 g, 28.4 mmol)を加えた。混合物を、室温で3時間攪拌した。混合物をrotovapにより濃縮した。得られる残留物をジクロロメタンに溶解して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗った。水層を合わせて、ジクロロメタンで逆抽出した。有機層を合わせて、1N塩酸で2回洗い、塩水で1回洗った。有機物質をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、17-ヒドロキシ-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル 4-メチルベンゼンスルホネート(5.10 g, 11.68 mmol, 41.2%収率)を得て、これを次の工程にそのまま使用した。分析条件D：保持時間=1.37分；ESI-MS(+) m/z 437.3(M+H)⁺

【0722】

10

工程2：17-アジド-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデカン-1-オールの製造

17-ヒドロキシ-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル 4-メチルベンゼンスルホネート(5.10 g, 11.68 mmol)を、EtOH(37.4 ml)に溶解した。アジ化ナトリウム(2.97 g, 45.7 mmol)を、混合物に加えて、その後水(1.498 ml)を加えた。混合物を、還流にて温めて、攪拌しながら15時間保持した。濁った反応混合物を、rotovapにより濃縮した。残留物を、水で処理した。混合物を、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を合わせて、炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗った。有機物を、MgSO₄で乾燥させ、濾過して、次いで濃縮乾固させた。残留物を、Biotage(シリカ；300 g；0~9% D MeOH/ジクロロメタン、全体で2400 mL)により精製した。全ての流出物を、16x150培養管中に集めた。TLC(シリカ；5% MeOH-CH₂Cl₂；ヨウ素チャンバー)により決定された主要ピークの画分を単離して、濃縮乾固させた。17-アジド-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデカン-1-オール(3.08 g, 10.02 mmol, 86%収率)を、透明な無色油状物として得た。分析条件D：保持時間=1.19分；ESI-MS(+) m/z 330.2(M+Na)；¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 3.73 - 3.61(m, 20H), 3.60 - 3.55(m, 2H), 3.39(t, J=4.9 Hz, 2H).

20

【0723】

工程3：17-アジド-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデカン-1-オール

30

CH₂Cl₂(11.35 ml)中の17-アジド-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデカン-1-オール(0.579 g, 1.884 mmol)、コハク酸ビタミンE(1.0 g, 1.884 mmol)、DMAP(0.092 g, 0.754 mmol)およびEDCI(1.138 g, 5.93 mmol)の混合物を、室温で終夜攪拌した。得られる粗生成物を、Biotage(SG, 300 g, 0~40%アセトン/CH₂Cl₂)により精製して、17-アジド-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル((R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル)スクシネート(1.20 g, 1.463 mmol, 78%収率)を得た。分析条件D：保持時間=5.50分；ESI-MS(+) m/z 842.6(M+Na).

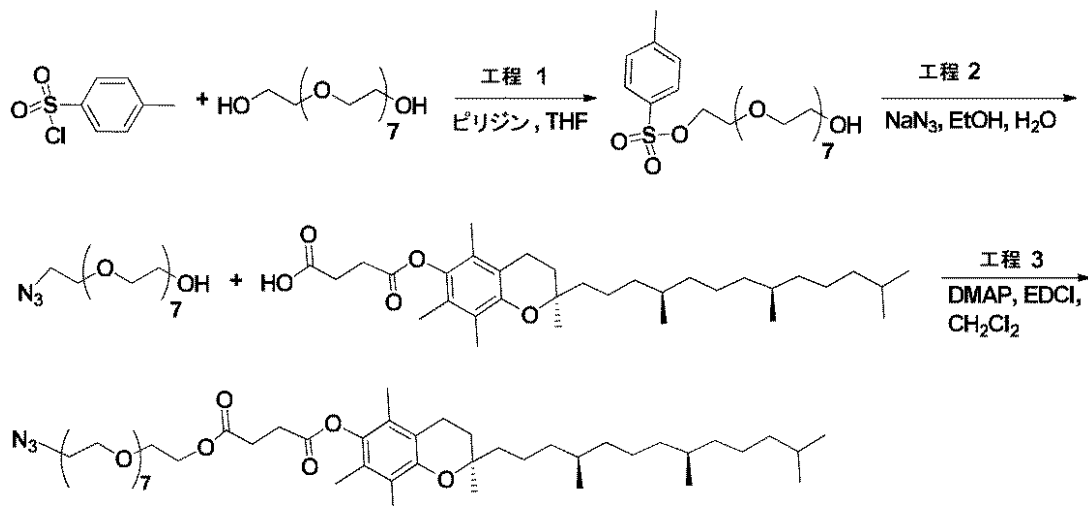
¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 4.31 - 4.23(m, 2H), 3.73 - 3.70(m, 2H), 3.69 - 3.59(m, 18H), 3.40 - 3.30(m, 2H), 2.98 - 2.91(m, 2H), 2.80 - 2.75(m, 2H), 2.64(t, J=6.8 Hz, 2H), 2.09(s, 3H), 2.01(s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.89 - 1.76(m, 2H), 1.61 - 1.50(m, 4H), 1.48 - 1.01(m, 20H), 0.94 - 0.83(m, 12H).

40

【0724】

23-アジド-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサトリコシル((R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル)スクシネート

【化 3 9 2】



10

工程 1：23-ヒドロキシ-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサトリコシル 4-メチルベンゼンスルホネートの製造：

3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサトリコサン-1,23-ジオール(5.5 g, 14.85 mmol)をTHF(30 mL)に溶解した。ピリジン(3.73 mL, 46.2 mmol)を、混合物に加えて、次いで4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド(2.84 g, 14.88 mmol)を加えた。混合物を、室温で終夜攪拌した。混合物をrot o-vapにより濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗った。水層を合わせて、ジクロロメタンで逆抽出した。有機層を合わせて、1 N 塩酸で2回洗い、塩水で1回洗った。有機物質をMgSO₄で乾燥させて、濾過して、濃縮乾固させて、23-ヒドロキシ-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサトリコシル 4-メチルベンゼンスルホネート(2.58 g, 4.92 mmol, 33.1% 収率)を得て、そのまま次の工程に使用した。分析条件D：保持時間=1.41分；ESI-MS(+) m/z 525.3(M+H)⁺

20

【0725】

30

工程 2：23-アジド-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサトリコサン-1-オールの製造

23-ヒドロキシ-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサトリコシル 4-メチルベンゼンスルホネート(2.58 g, 4.92 mmol)を、EtOH(15.76 mL)に溶解した。アジ化ナトリウム(1.250 g, 19.23 mmol)を、混合物に加えて、その後水(0.630 mL)を加えた。混合物を、還流加熱して、攪拌しながら15時間保持した。濁った反応混合物を、rot o-vapにより濃縮した。残留物を水で処理した。物質を、ジクロロメタンで2回抽出した。有機物質を集めて、炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗った。有機物をMgSO₄で乾燥させて、濾過し、次いで濃縮乾固させた。残留物を、Biotageにより精製した(シリカ；300g；0~10% MeOH/ジクロロメタン、全体で2400 mL)。全ての流出物を、16x150培養管に集めた。TLC(シリカ；5% MeOH~CH₂Cl₂；ヨウ素チャンバー)により決定された主要ピーク画分を単離して、濃縮乾固させた。23-アジド-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサトリコサン-1-オール(1.55 g, 3.92 mmol, 80%収率)を、透明な無色油状物として得た。分析条件D：保持時間=1.18分；ESI-MS(+) m/z 396.3(M+H)⁺；¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 3.75 - 3.60(m, 28H), 3.60 - 3.54(m, 2H), 3.43 - 3.37(m, 2H)。

40

【0726】

工程 3：17-アジド-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデカン-1-オールの製造

50

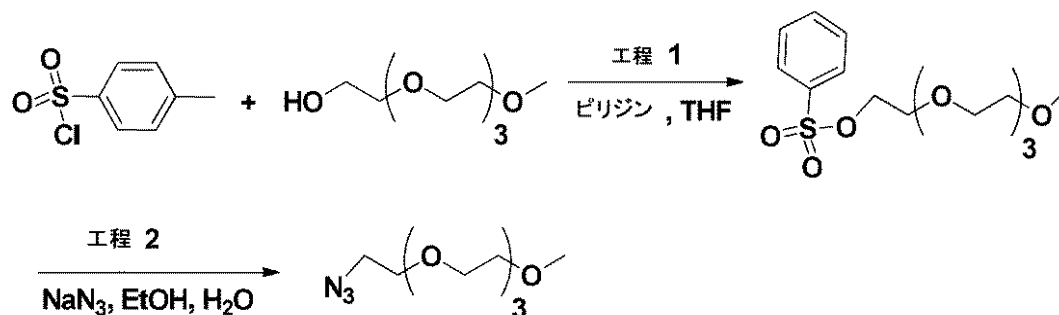
CH₂Cl₂ (11.35 ml)中の23-アジド-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサトリコサン-1-オール(0.745 g, 1.884 mmol)、コハク酸ビタミンE(1.0 g, 1.884 mmol)、DMAP(0.092 g, 0.754 mmol)およびEDCI(1.138 g, 5.93 mmol)の混合物を、室温で終夜攪拌した。得られる粗生成物を、Biotage(SG, 300 g, 0~50%アセトン/CH₂Cl₂)により精製して、23-アジド-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサトリコシル((R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル)スクシネート(0.77 g, 0.848 mmol, 45.0%収率)を得た。

分析条件D: 保持時間=5.04分; ESI-MS(+) m/z 908.9 (M+H)⁺
¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 4.30 - 4.23(m, 2H), 3.77 - 3.56(m, 28H), 3.42 - 3.35(m, 2H), 2.96(dd, J=7.5, 5.3 Hz, 2H), 2.84 - 2.73(m, 2H), 2.64(t, J=6.8 Hz, 2H), 2.09(s, 3H), 2.00(d, J=17.1 Hz, 6H), 1.83(dq, J=18.4, 6.7 Hz, 2H), 1.64 - 1.04(m, 24H), 0.97 - 0.79(m, 12H).

【0727】

23-アジド-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサトリコシル((R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル)スクシネート

【化393】



工程1: 2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル 4-メチルベンゼンスルホネートの製造

2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-オール(5.0 g, 24.01 mmol)を、THF(20.01 ml)に溶解した。ピリジン(5.83 mL, 72.0 mmol)を、混合物に加えて、次いで4-メチルベンゼン-1-ルスルホニルクロリド(5.49 g, 28.8 mmol)を加えた。混合物を、室温にて終夜攪拌した。混合物を、roto-vapにより濃縮した。残留物を、ジクロロメタンに溶解した。物質を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗った。水層を合わせて、ジクロロメタンで逆抽出した。有機層を合わせて、1N塩酸を用いて2回洗い、塩水で1回洗った。有機物をMgSO₄で乾燥させて、濾過し、次いで濃縮乾固させて、2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル 4-メチルベンゼンスルホネート(4.12 g, 11.37 mmol, 47.3%収率)を得て、これを次の工程にそのまま使用した。

【0728】

工程2: 13-アジド-2,5,8,11-テトラオキサトリデカンの製造

2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル 4-メチルベンゼンスルホネート(4.12 g, 11.37 mmol)を、EtOH(18.22 mL)に溶解した。アジ化ナトリウム(1.478 g, 22.73 mmol)を、混合物に加えて、次いで水(0.729 mL)を加えた。混合物を、還流で温めて、攪拌しながら15時間保持した。濁った反応混合物を、roto-vapにより濃縮した。残留物を水で処理した。物質を、ジクロロメタンで2回抽出した。有機物質を集めて、炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗った。有機物をMgSO₄で乾燥させて、濾過し、次いで濃縮乾固させた。残留物を、Biotage(シリカ; 300 g; 0~9% D Me OH/ジクロロメタン, 全体として2400 mL)により精製した

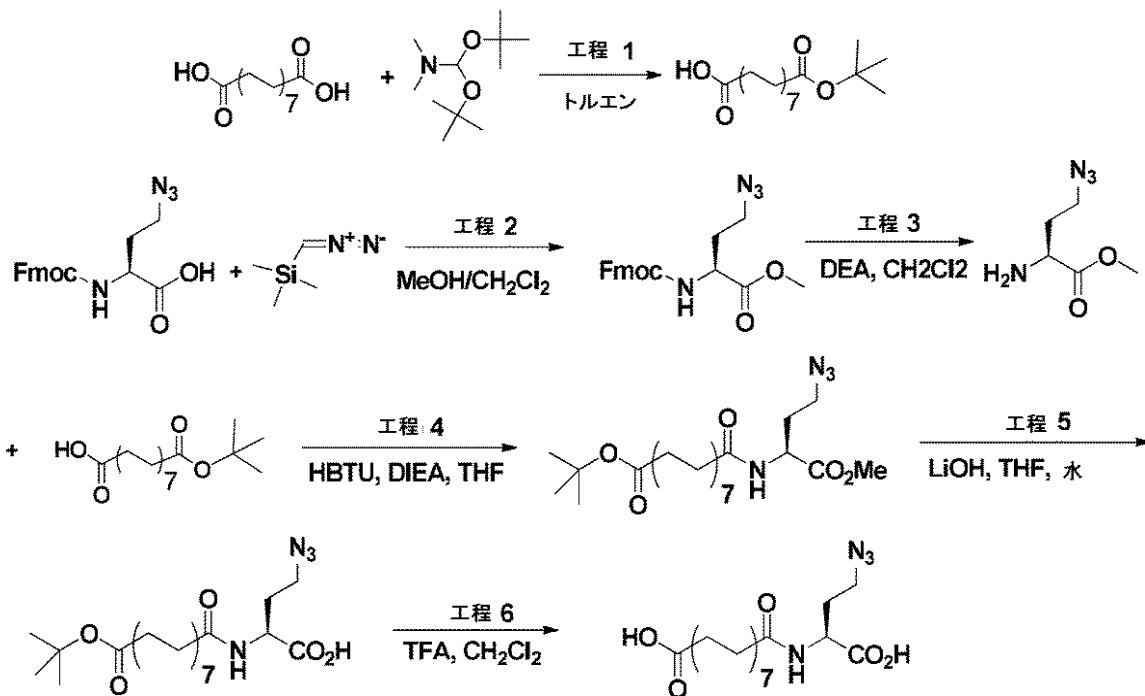
。全ての溶出物を16 x 150の培養管に集めた。TLC(シリカ; 5% MeOH-CH₂Cl₂; ヨウ素チャンバー)により決定された主要ピーク画分を単離して、濃縮乾固させた。13-アジド-2,5,8,11-テトラオキサトリデカン(1.17 g, 5.02 mmol, 44.1%収率)を、透明な無色油状物として得た。 $[M+H]^+$, m/z 234およびナトリウム付加 $[M+Na]^+$, m/z 256; ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 3.74 - 3.60(m, 12H), 3.58 - 3.53(m, 2H), 3.43 - 3.35(m, 5H)。

【0729】

(S)-16-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-16-オキソヘキサデカン酸

【化394】

10



20

30

工程1: 16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカン酸の製造

ヘキサデカン二酸(4.5 g, 15.71 mmol)を、トルエン(28.1 mL)に懸濁して、混合物を還流加熱した。1,1-ジ-tert-ブトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン(10.10 mL, 42.1 mmol)を加えて、30分間かけて滴加した。混合物を、終夜還流した。溶媒を、50℃で真空除去して、粗製物質を、CH₂Cl₂/EtOAc(75 mL 1:1)に懸濁した、15分間攪拌した。固体を濾去して、CH₂Cl₂(25 mL)で洗った。濾液を、真空蒸発させた。得られる物質を、CH₂Cl₂(6 mL)に懸濁して、10分間氷冷して、濾過した。溶媒を真空除去して、粗生成物とし、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(シリカゲル, EtOAc/ヘキサン)、16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカン酸(2.56 g, 7.47 mmol, 47.6%収率)を得た。分析条件D: 保持時間=5.04分; ESI-MS(+) m/z 269.3 $[M-OC(CH_3)_3]$; ¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 2.33 - 2.18(m, 4H), 1.66 - 1.54(m, 4H), 1.50 - 1.43(m, 9H), 1.40 - 1.25(m, 20H)。

40

【0730】

工程2: (S)-メチル 2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-アジドブタノエートの製造

(2S)-N-Fmoc-4-アジドブタン酸(1.0 g, 2.73 mmol)/MeOH(4.21 mL)/CH₂Cl₂(12.64 mL)の混合物に、(トリメチルシリル)ジアゾメタン/ジエチルエーテル(2.047 mL, 4.09 mmol)を加えた。得られる混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮して、(S)-メチル 2-((((9H-フルオレン-

50

9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-アジドブタノエートを得て、これを次の工程にそのまま使用した。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81(d, J=7.6 Hz, 2H), 7.73 - 7.63(m, 2H), 7.47 - 7.22(m, 4H), 4.41(d, J=6.7 Hz, 2H), 4.35 - 4.17(m, 2H), 3.82 - 3.70(m, 3H), 3.49 - 3.34(m, 2H), 2.21 - 2.04(m, 1H), 1.97 - 1.80(m, 1H).

【0731】

工程3:(S)-メチル 4-アジド-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタノエートの製造

CH₂Cl₂(4 mL)中の(S)-メチル 2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-アジドブタノエート(1.038 g, 2.73 mmol)およびジエチルアミン(4.0 mL, 38.3 mmol)の混合物を、室温で2時間攪拌した。LCMSより、S.Mの消失とFMO C関連ピークと同時に生成物の形成が示された。濃縮して得られた生成物を、次の工程にそのまま使用した。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 3.85 - 3.69(m, 3H), 3.63 - 3.52(m, 1H), 3.51 - 3.40(m, 2H), 2.05 - 1.91(m, 1H), 1.88 - 1.76(m, 1H).

【0732】

工程4:(S)-tert-ブチル 16-((4-アジド-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-16-オキソヘキサデカノエートの製造

THF(27.3 mL)中の(S)-メチル 2-アミノ-4-アジドブタノエート(0.432 g, 2.73 mmol)、16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカン酸(0.935 g, 2.73 mmol)、DIPEA(1.907 mL, 10.92 mmol)およびHBTU(1.035 g, 2.73 mmol)の混合液を、室温で終夜攪拌した。得られる粗生成物を、Biotage(SG, 300g, 0~10%アセトン/CH₂Cl₂)により精製して、(S)-tert-ブチル 16-((4-アジド-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-16-オキソヘキサデカノエート(1.3 g, 2.69 mmol, 99%収率)を得た。分析条件D:保持時間=2.62分;ESI-MS(+) m/z 483.3(M+H)⁺

【0733】

工程5:(S)-4-アジド-2-(16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカンアミド)ブタン酸の製造

(S)-tert-ブチル 16-((4-アジド-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-16-オキソヘキサデカノエート(1.3 g, 2.69 mmol)を、THF(13.47 mL)に溶解して、次いでLiOH(0.323 g, 13.47 mmol)および水(13.47 mL)を添加した。この反応混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物を、濃縮乾固させた。得られる(S)-4-アジド-2-(16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカンアミド)ブタン酸を、次の工程にそのまま使用した。

分析条件D:保持時間=2.56分;ESI-MS(+) m/z 469.4(M+H)⁺

【0734】

工程6:(S)-16-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-16-オキソヘキサデカン酸の製造

(S)-4-アジド-2-(16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカンアミド)ブタン酸(1.261 mg, 2.69 mmol)およびTFA(3 mL, 38.9 mmol)/DCM(20 mL)の混合物を、室温で2時間攪拌した。得られる粗生成物を、Prep-HPLCにより精製して(溶媒A=10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA、溶媒B=90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA、カラム:PHENOMENEX LUNA 30 x 100mm, S10, 流速:40 mL/分, 50~100%Bで10分間、12分間停止)、(S)-16-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-16-オキソヘキサデカン酸(326 mg, 0.790 mmol, 29.4%収率)を得た。分析条件D:保持時間=2.30分;ESI-MS(+) m/z 413.3(M+H)⁺; ¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 4.52(dd, J=9.3, 4.7 Hz, 1H), 3.53 - 3.35(m, 2H), 2.34 - 2.21(m,

10

20

30

40

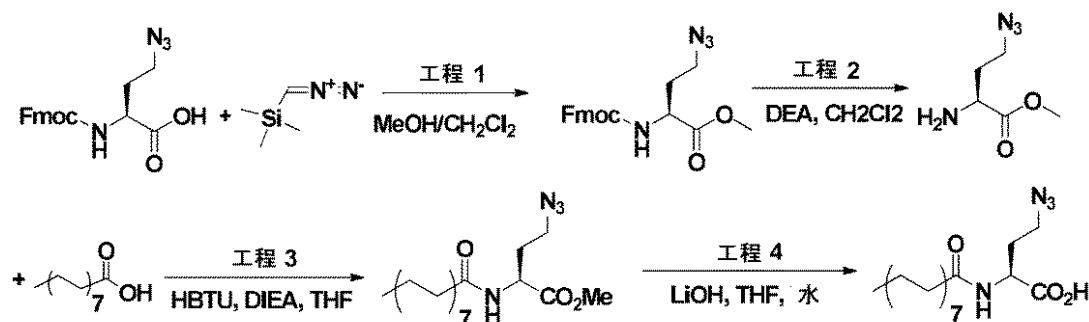
50

4H), 2.19 - 2.07(m, 1H), 1.99 - 1.84(m, 1H), 1.63(dquin, J=14.1, 7.1 Hz, 4H), 1.48 - 1.17(m, 20H).

【0735】

(S)-メチル 4-アジド-2-パルミトアミドブタノエート

【化395】



10

工程1：(S)-メチル 2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-アジドブタノエートの製造

(2S)-N-FMOC-4-アジド-ブタン酸(1.0 g, 2.73 mmol)/MeOH(4.21 mL)/CH₂Cl₂(12.64 mL)の混合物に、(トリメチルシリル)ジアゾメタン/ジエチルエーテル(2.047 mL, 4.09 mmol)を加えた。得られる混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を、濃縮して、(S)-メチル 2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-アジドブタノエートを得て、これを次の工程にそのまま使用した。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81(d, J=7.6 Hz, 2H), 7.73 - 7.63(m, 2H), 7.47 - 7.22(m, 4H), 4.41(d, J=6.7 Hz, 2H), 4.35 - 4.17(m, 2H), 3.82 - 3.70(m, 3H), 3.49 - 3.34(m, 2H), 2.21 - 2.04(m, 1H), 1.97 - 1.80(m, 1H).

【0736】

工程2：(S)-メチル 4-アジド-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタノエートの製造

CH₂Cl₂(4 mL)中の(S)-メチル 2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-アジドブタノエート(1.038 g, 2.73 mmol)およびジエチルアミン(4.0 mL, 38.3 mmol)の混合物を、室温で2時間攪拌した。LCMSは、S.M.の消失と、FMOC関連ピークを伴い生成物の形成を示した。濃縮して、得られる生成物を、次の工程にそのまま使用した。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 3.85 - 3.69(m, 3H), 3.63 - 3.52(m, 1H), 3.51 - 3.40(m, 2H), 2.05 - 1.91(m, 1H), 1.88 - 1.76(m, 1H).

【0737】

工程3：(S)-メチル 4-アジド-2-パルミトアミドブタノエートの製造

THF(6667 μl)中の(S)-メチル 2-アミノ-4-アジドブタノエート・TFA(544 mg, 2.00 mmol)、パルミチン酸(513 mg, 2.000 mmol)、DIPEA(1397 μl, 8.00 mmol)およびHBTU(758 mg, 2.000 mmol)の混合物を、室温で終夜攪拌した。得られる粗生成物を、Biotage(SG, 300 g, 0~85% EtOAc/ヘキサン)により精製して、(S)-メチル 4-アジド-2-パルミトアミドブタノエート(477 mg, 1.203 mmol, 60.1%収率)を得た。分析条件D：保持時間=2.75分；ESI-MS(+) m/z 397.3(M+H)⁺；¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 4.53(dd, J=9.2, 5.0 Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.51 - 3.35(m, 2H), 2.31 - 2.22(m, 2H), 2.15 - 2.06(m, 1H), 1.97 - 1.86(m, 1H), 1.70 - 1.57(m, 2H), 1.41 - 1.28(m, 24H), 0.94 - 0.84(m, 3H).

【0738】

工程4：(S)-メチル 4-アジド-2-パルミトアミドブタノエートの製造

50

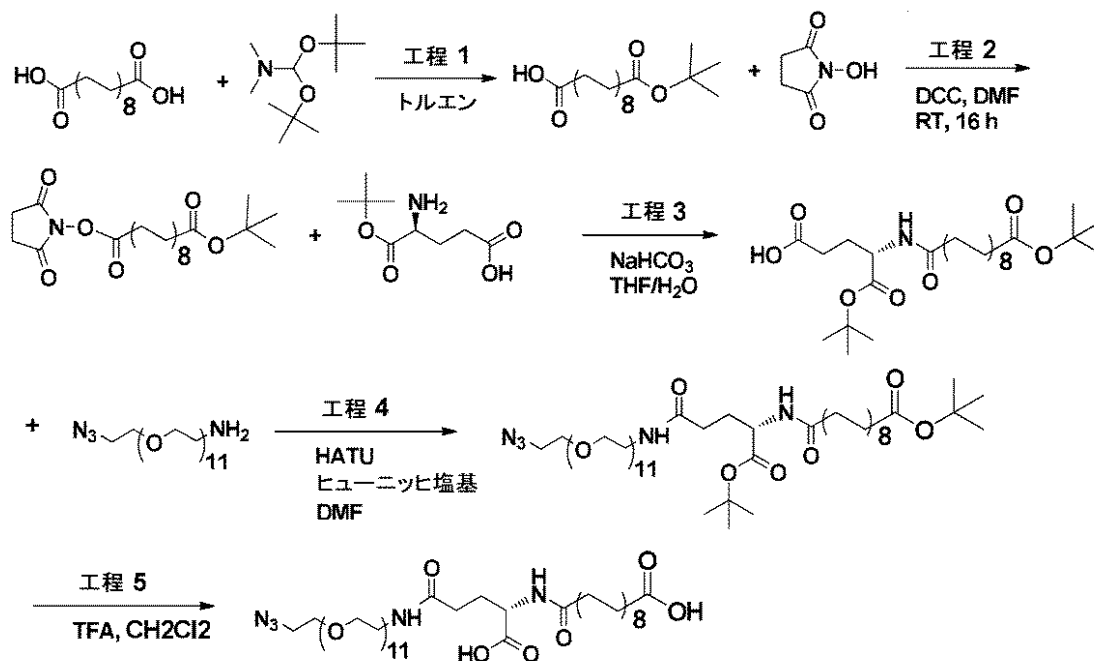
(S)-メチル 4-アジド-2-パルミトアミドブタノエート(477 mg, 1.203 mmol)を、THF(6014 μ l)に溶解して、その後LiOH(144 mg, 6.01 mmol)および水(6014 μ l)を加えた。反応混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物を、濃縮乾固させた。残留物を水で希釈して、1N HClを加えて、酸性とした。CH₂Cl₂($\times$ 3)で抽出した。有機層を集めて、MgSO₄で乾燥して、濾過し、濃縮して、(S)-4-アジド-2-パルミトアミドブタン酸(440 mg, 1.150 mmol, 96%収率)を得た。分析条件D：保持時間=2.71分；ESI-MS(+) m/z 383.3(M+H)⁺。

¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 4.56 - 4.47(m, 1H), 3.52 - 3.34(m, 2H), 2.32 - 2.22(m, 2H), 2.14(dddd, J=14.3, 7.8, 6.9, 4.9 Hz, 1H), 2.01 - 1.86(m, 1H), 1.72 - 1.56(m, 2H), 1.49 - 1.12(m, 24H), 1.01 - 0.80(m, 3H).

【0739】

(S)-1-アジド-40-カルボキシ-37,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-36,41-ジアザノナペンタコンタン-59-酸

【化396】



工程1：18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸の製造

オクタデカン酸(7.5 g, 23.85 mmol)を、トルエン(42.6 ml)に懸濁して、混合物を還流加熱した。1,1-ジ-tert-ブトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン(15.33 mL, 63.9 mmol)を加えて、30分間かけて滴加した。混合物を、終夜還流した。溶媒を50℃で真空除去して、粗製物質をCH₂Cl₂/EtOAcに懸濁した(110 mL 1:1)、15分間攪拌した。固体を濾去して、CH₂Cl₂で洗った(40 mL)。濾液を真空蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(SG, 0~25%アセトン/CH₂Cl₂)、18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸(3.95 g, 10.66 mmol, 44.7%収率)を得た。分析条件D：保持時間=5.04分；ESI-MS(+) m/z 297.3[M-OC(CH₃)₃]

¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 2.29(t, J=7.5 Hz, 2H), 2.22(t, J=7.4 Hz, 2H), 1.67 - 1.53(m, 4H), 1.50 - 1.42(m, 9H), 1.40 - 1.25(m, 24H).

【0740】

工程2：1-tert-ブチル 18-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オクタデカンジオエートの製造

10

20

30

40

50

DCC(5.11 mL, 5.11 mmol)を、18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸(1.72 g, 4.64 mmol)および1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン(0.588 g, 5.11 mmol)/DMF(48 mL)の溶液に加えた。混合物を、室温で終夜攪拌した。混合物を濾過して、濃縮して、1-tert-ブチル 18-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オクタデカンジオエートを得て、これを次の工程にそのまま使用した。

【0741】

工程3：(S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタン酸の製造

水(5.80 mL)を、THF(17.41 mL)中の(S)-4-アミノ-5-(tert-ブトキシ)-5-オキソペンタン酸(1.038 g, 5.11 mmol)、1-tert-ブチル 18-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オクタデカンジオエート(2.171 g, 4.64 mmol)、炭酸水素ナトリウム(0.468 g, 5.57 mmol)の混合物に加えた。得られる透明な溶液を、室温で4時間攪拌した。全てのTHFを除去して、HCl(6.04 mL, 6.04 mmol)を加えて、pHを0℃で2~3に調整した。得られる懸濁液を、CH₂Cl₂(x3)で抽出して、有機層を濃縮した。得られる粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(アセトン/CH₂Cl₂ 0~25%)、(S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタン酸(2.29 g, 4.12 mmol, 89%収率)を、白色固体として得た。分析条件D：保持時間=2.74分；ESI-MS(+) m/z 555.6(M+H)⁺。

¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 4.32(dd, J=9.0, 5.3 Hz, 1H), 2.45 - 2.33(m, 2H), 2.30 - 2.06(m, 5H), 1.99 - 1.82(m, 3H), 1.78 - 1.53(m, 2H), 1.53 - 1.44(m, 18H), 1.44 - 1.26(m, 24H)。

【0742】

工程4：(S)-tert-ブチル 1-アジド-40-(tert-ブトキシカルボニル)-37,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-36,41-ジアザノナペンタコンタン-59-オエートの製造

(S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタン酸(438 mg, 0.789 mmol)/DMF(1593 μl)の溶液に、ヒューニッヒ塩基(275 μl, 1.577 mmol)およびHATU(400 mg, 1.051 mmol)を加えた。35-アジド-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサペンタトリアコンタン-1-アミン(300 mg, 0.526 mmol)を、次いで加えて、溶液を室温で攪拌した。混合物を終夜攪拌した。

【0743】

混合物を、水に注ぎ入れて、CH₂Cl₂に3回抽出した。有機抽出物を合わせて、MgSO₄で乾燥し、濾過して、真空濃縮して、濾過して、真空濃縮して、(S)-tert-ブチル 1-アジド-40-(tert-ブトキシカルボニル)-37,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-36,41-ジアザノナペンタコンタン-59-オエートを得て、そのまま次の工程に使用した。分析条件D：保持時間=2.84分；ESI-MS(+) m/z 1109.1(M+H)⁺。

【0744】

工程5：(S)-1-アジド-40-カルボキシ-37,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-36,41-ジアザノナペンタコンタン-59-酸の製造

(S)-tert-ブチル 1-アジド-40-(tert-ブトキシカルボニル)-37,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-36,41-ジアザノナペンタコンタン-59-オエート(280 mg, 0.253 mmol)およびTFA(3 mL, 38.9 mmol)/DCM(3.0 mL)の混合物を、室温で2

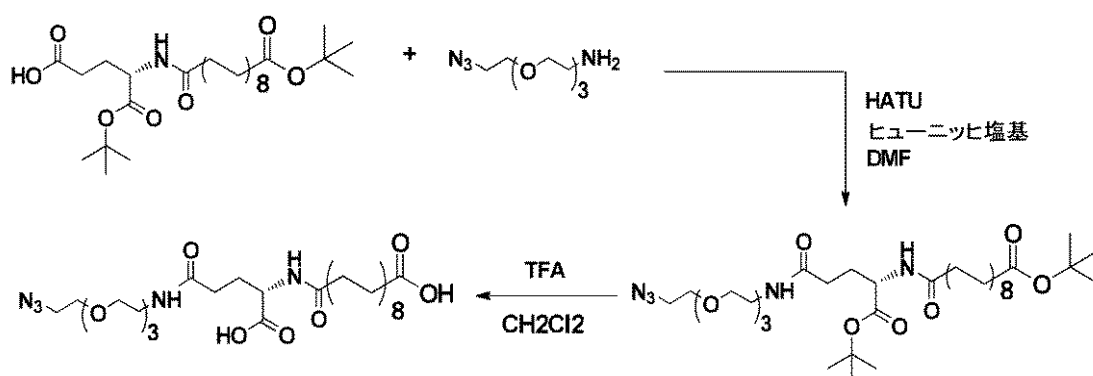
時間攪拌した。得られる粗生成物を、Prep-HPLCにより精製して(溶媒A=10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA、溶媒B=90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA、カラム: PHENOMENEX LUNA 30 x 100mm, S10, 流速: 40 mL/分、50~100% B、10分間および12分で停止)、(S)-1-アジド-4-カルボキシ-3,7,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-3,6,41-ジアザノナペンタコンタン-59-酸(124 mg, 0.124 mmol, 49.3%収率)を得た。分析条件D: 保持時間=2.43分; ESI-MS(+) m/z 996.9 (M+H)⁺; ¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 4.44-4.35(m, 1H), 3.84-3.27(m, 48H), 2.39-2.11(m, 7H), 2.04-1.87(m, 1H), 1.71-1.55(m, 4H), 1.44-1.18(m, 24H).

10

【0745】

(S)-1-アジド-16-カルボキシ-13,18-ジオキソ-3,6,9-トリオキサ-12,17-ジアザペンタトリアコンタン-35-酸

【化397】



20

工程1: 2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エタンアミン(113 mg, 0.517 mmol)/DMF(4498 μl)の溶液に、ヒューニツヒ塩基(314 μl, 1.799 mmol)、次いで(S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタン酸(250 mg, 0.450 mmol)を加えた。次いで、HATU(342 mg, 0.900 mmol)を加えて、得られる溶液を室温で攪拌した。LC/MSにより、目的とするm/zへの変換が示された。高真空でDMFを除去して、次いで残留物を、シリカゲル(40 g)に重層し、DCM(100 mL)で溶出して、次いで540 mLかけて75% DCM/アセトンのグラジエント、最終的に150 mLに対して75% DCM/アセトンで保持した。目的とする画分を合わせた。この物質をそのまま次工程に用いた。

30

【0746】

工程2: (S)-tert-ブチル 1-アジド-16-(tert-ブトキシカルボニル)-13,18-ジオキソ-3,6,9-トリオキサ-12,17-ジアザペンタトリアコンタン-35-オエート(414.0 mg, 0.548 mmol)/DCM(5476 μl)の溶液に、TFA(1266 μl, 16.43 mmol)を加えた。LC/MSにより、遅い反応が示されたので、更なる14等量のTFAを加えて、混合物を更に攪拌した。更に~6時間後に、LC/MSにより、ほぼ反応の完了が示された。溶媒を真空で除去した。混合物を、ヒューニツヒ塩基/MeOH(~1%)に移した。反応混合物を、5回のインジェクションにてPREP HPLCにより精製した:(30 X 100 mm HPLC Luna Axia C18, 10分かけて50~100% A:B、100% Bで5分間(Aは90:10:0.1の水:MeOH:TFA; Bは90:10:0.1のMeOH:水:TFA))。目的とする画分を合わせて、濃縮して、(S)-1-アジド-16-カルボキシ-13,18-ジオキソ-3,6,9-トリオキサ-12,17-ジアザペンタトリアコンタン-35-酸(112.4 mg, 0.124 mmol, 22.64%収率)を得た。LC/MS: (M+H)⁺ = 644.45.

40

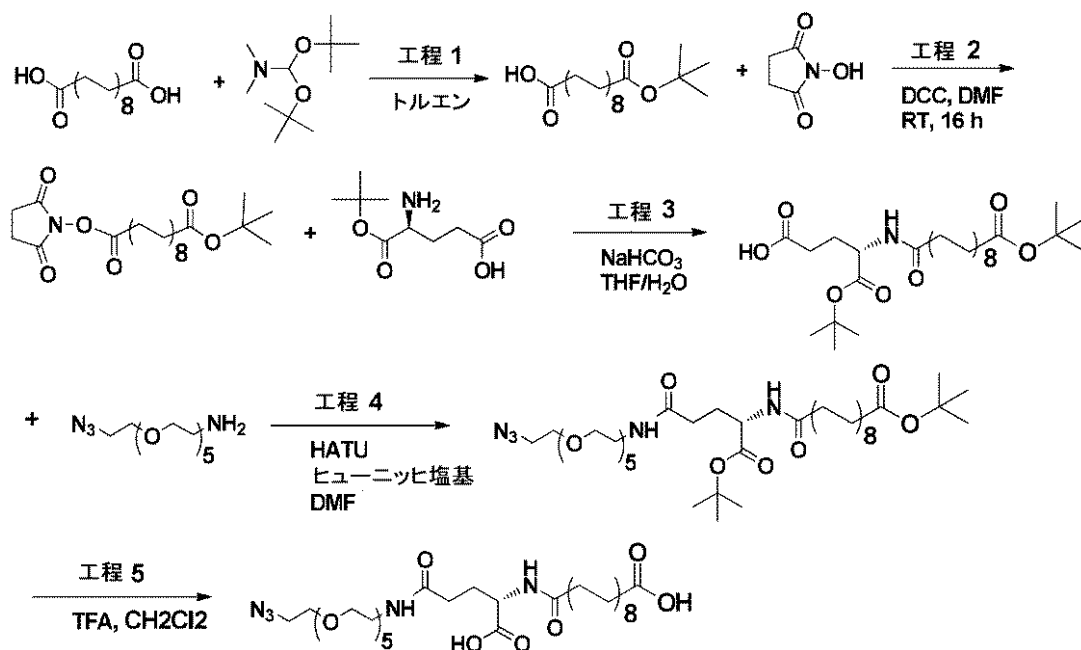
【0747】

(S)-1-アジド-22-カルボキシ-19,24-ジオキソ-3,6,9,12,15-ペ

50

ンタオキサ－１８，２３－ジアザヘンテトラコンタン－４１－酸

【化３９８】



10

20

工程１：１８－(tert-ブトキシ)－１８－オキソオクタデカン酸の製造

オクタデカン二酸(7.5 g, 23.85 mmol)を、トルエン(42.6 mL)に懸濁して、混合物を還流加熱した。1,1-ジ-tert-ブトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン(15.33 mL, 63.9 mmol)を加えて、30分かけて滴加した。混合物を、終夜還流した。溶媒を、50℃で真空除去して、粗製物質を、CH₂Cl₂/EtOAc(110 mL 1:1)に懸濁して、15分間攪拌した。固体を濾去して、CH₂Cl₂(40 mL)で洗った。濾液を真空蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(SG, 0~25%アセトン/CH₂Cl₂)、18-(tert-ブトキシ)－18-オキソオクタデカン酸(3.95 g, 10.66 mmol, 44.7%収率)を得た。分析条件D：保持時間＝5.04分；ESI-MS(+) m/z 297.3[M-OC(CH₃)₃]⁺；¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 2.29(t, J=7.5 Hz, 2H), 2.22(t, J=7.4 Hz, 2H), 1.67-1.53(m, 4H), 1.50-1.42(m, 9H), 1.40-1.25(m, 24H).

30

【０７４８】

工程２：1-tert-ブチル 18-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オクタデカンジオエートの製造

DCC(5.11 mL, 5.11 mmol)を、18-(tert-ブトキシ)－18-オキソオクタデカン酸(1.72 g, 4.64 mmol)および1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン(0.588 g, 5.11 mmol)/DMF(48 mL)の溶液に加えた。混合物を、室温で終夜攪拌した。混合物を濾過して、濃縮して、1-tert-ブチル 18-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オクタデカンジオエートを得て、これを次の工程にそのまま使用した。

40

【０７４９】

工程３：(S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタン酸の製造

水(5.80 mL)を、THF(17.41 mL)中の(S)-4-アミノ-5-(tert-ブトキシ)-5-オキソペンタン酸(1.038 g, 5.11 mmol)、1-tert-ブチル 18-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オクタデカンジオエート(2.171 g, 4.64 mmol)、炭酸水素ナトリウム(0.468 g, 5.57 mmol)の混合物に加えた。得られる透明な溶液を、室温で4時間攪拌した。全てのTHFを除去して、HCl(6.04 mL, 6.04 mmol)を加えて、pHを0℃で2~3に調整した。得られる

50

懸濁液を、 CH_2Cl_2 (x 3) で抽出した。有機層を濃縮した。得られる粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(アセトン/ CH_2Cl_2 の 0 ~ 25 %)、(S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタン酸(2.29 g, 4.12 mmol, 89 % 収率)を、白色固体として得た。分析条件 D : 保持時間 = 2.74 分 ; ESI-MS(+) m/z 555.6 (M+H)⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 4.32(dd, J=9.0, 5.3 Hz, 1H), 2.45 - 2.33(m, 2H), 2.30 - 2.06(m, 5H), 1.99 - 1.82(m, 3H), 1.78 - 1.53(m, 2H), 1.53 - 1.44(m, 18H), 1.44 - 1.26(m, 24H)。

【0750】

工程 4 : (S)-tert-ブチル 1-アジド-22-(tert-ブトキシカルボニル)-19,24-ジオキソ-3,6,9,12,15-ペンタオキサ-18,23-ジアザヘンテトラコンタン-41-オエートの製造

(S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタン酸(225 mg, 0.405 mmol)/DMF(4048 μl)の溶液に、ヒューニツヒ塩基(212 μl, 1.214 mmol)および HATU(308 mg, 0.810 mmol)を加えた。次いで、17-アジド-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデカン-1-アミン・HCl(139 mg, 0.405 mmol)を加えて、溶液を室温で攪拌した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(220 g, シリカゲル, 10 ~ 60 % アセトン/ CH_2Cl_2)、(S)-tert-ブチル 1-アジド-22-(tert-ブトキシカルボニル)-19,24-ジオキソ-3,6,9,12,15-ペンタオキサ-18,23-ジアザヘンテトラコンタン-41-オエート(330 mg, 0.391 mmol, 97 % 収率)を得た。分析条件 D : 保持時間 = 2.88 分 ; ESI-MS(+) m/z 844.7 (M+H)⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 4.30 - 4.23(m, 1H), 3.74 - 3.60(m, 18H), 3.60 - 3.52(m, 2H), 3.43 - 3.35(m, 4H), 2.34 - 2.28(m, 2H), 2.28 - 2.19(m, 4H), 2.15 - 2.08(m, 1H), 1.98 - 1.87(m, 1H), 1.69 - 1.53(m, 4H), 1.52 - 1.44(m, 18H), 1.41 - 1.27(m, 24H)。

【0751】

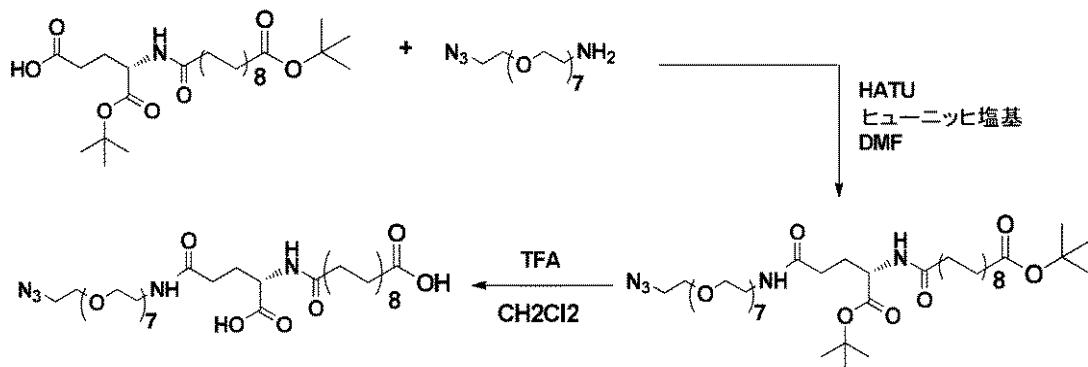
工程 5 : (S)-1-アジド-22-カルボキシ-19,24-ジオキソ-3,6,9,12,15-ペンタオキサ-18,23-ジアザヘンテトラコンタン-41-酸の製造

(S)-tert-ブチル 1-アジド-22-(tert-ブトキシカルボニル)-19,24-ジオキソ-3,6,9,12,15-ペンタオキサ-18,23-ジアザヘンテトラコンタン-41-オエート(330 mg, 0.391 mmol)および TFA(0.422 mL, 5.47 mmol)/DCM(3.0 mL)の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。得られる粗生成物を、Prep-HPLCにより精製して(溶媒 A = 10 % MeOH-90 % H₂O-0.1 % TFA、溶媒 B = 90 % MeOH-10 % H₂O-0.1 % TFA。カラム : PHENOMENEX LUNA 30 x 150mm, S10, 流速 : 40 mL/分、50 ~ 100 % B で 10 分間、13 分で停止)、(S)-1-アジド-22-カルボキシ-19,24-ジオキソ-3,6,9,12,15-ペンタオキサ-18,23-ジアザヘンテトラコンタン-41-酸(101 mg, 0.138 mmol, 35.3 % 収率)を得た。分析条件 D : 保持時間 = 2.42 分 ; ESI-MS(+) m/z 732.5 (M+H)⁺

【0752】

(S)-1-アジド-28-カルボキシ-25,30-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサ-24,29-ジアザヘプタテトラコンタン-47-酸

【化 3 9 9】



10

工程 1 : 23-アジド-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサトリコサン-1-アミン(204 mg, 0.517 mmol)/DMF(4498 μ l)の溶液に、ヒューニッヒ塩基(314 μ l, 1.799 mmol)、次いで(S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタン酸(250 mg, 0.450 mmol)を加えた。次いで、HATU(342 mg, 0.900 mmol)を加えて、得られる溶液を室温で攪拌した。LC/MSにより、目的とするm/zへの変換が示された。高真空中でDMFを除去して、次いで残留物をシリカゲル(40 g)に重層して、DCM(90 mL)で溶出して、その後540 mLかけて75%DCM/アセトンのグラジエントとし、最終的に150 mLについては75%DCM/アセトンとした。目的とする画分を合わせて、(S)-tert-ブチル 1-アジド-28-(tert-ブトキシカルボニル)-25,30-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサ-24,29-ジアザヘプタテトラコンタン-47-オエート(394.2 mg, 0.423 mmol, 94%収率)を得た。

20

【0753】

工程 2 : (S)-tert-ブチル 1-アジド-28-(tert-ブトキシカルボニル)-25,30-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサ-24,29-ジアザヘプタテトラコンタン-47-オエート(394.2 mg, 0.423 mmol)/DCM(4229 μ l)の溶液に、TFA(456 μ l, 5.92 mmol)を加えた。LC/MSにより、ゆっくりとした反応が示されたので、更に14等量のTFAを加えて、この混合物を更に攪拌した。更なる~6時間後に、LC/MSにより、ほぼ反応の完了が示された。溶媒を真空中で除去した。混合物を、MeOHに移した。反応混合物を、7回のインジェクションでPREP HPLCにより精製した:(30 X 100 mm HPLC Luna Axia C18, 10分かけて50~100%A:B、100%Bで5分間(Aは90:10:0.1の水:MeOH:TFA; Bは90:10:0.1のMeOH:水:TFA))。適切な画分をSpeed vacに供して、(S)-1-アジド-28-カルボキシー-25,30-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサ-24,29-ジアザヘプタテトラコンタン-47-酸(121.0 mg, 0.148 mmol, 34.9%収率)を単離した。

30

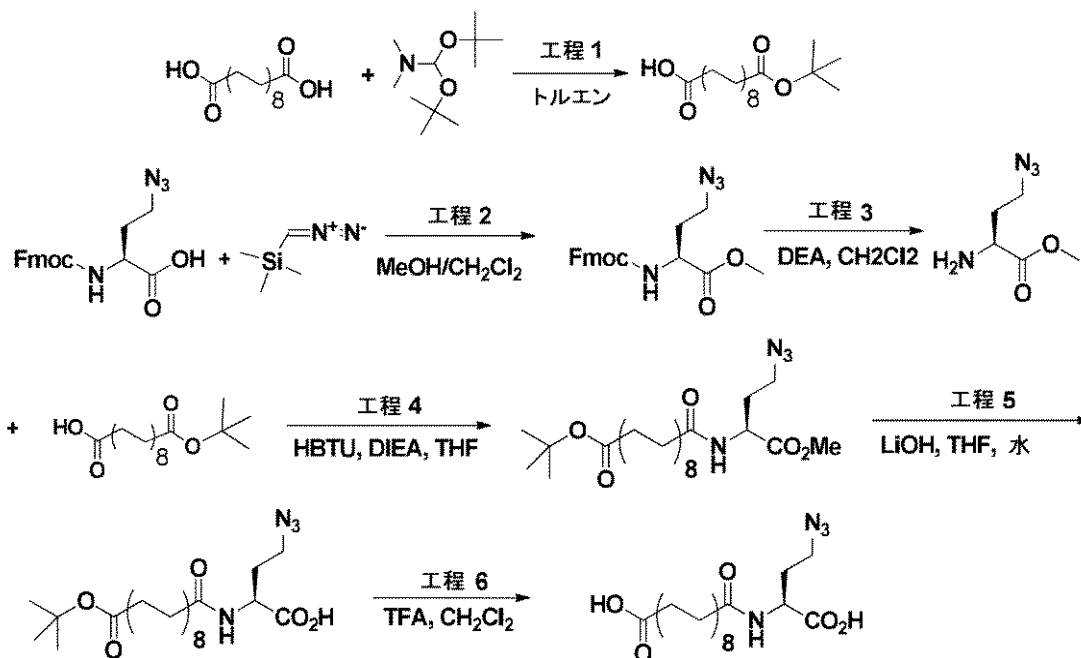
LC/MS : (M+H)⁺ = 820.60. ¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d)
 δ 7.30(d, J=6.4 Hz, 1H), 7.04(t, J=5.2 Hz, 1H), 4.51(q, J=6.2 Hz, 1H), 3.72 - 3.64(m, 27H), 3.63 - 3.59(m, 2H), 3.56 - 3.49(m, 1H), 3.47 - 3.39(m, 3H), 2.62 - 2.54(m, 1H), 2.48 - 2.40(m, 1H), 2.36(t, J=7.4 Hz, 2H), 2.26(t, J=7.6 Hz, 2H), 2.19 - 2.08(m, 2H), 1.65(quin, J=7.4 Hz, 4H), 1.39 - 1.24(m, 25H).

40

【0754】

(S)-18-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-18-オキソオクタデカン酸

【化 4 0 0】



10

20

工程 1：18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸の製造

オクタデカン二酸(7.5 g, 23.85 mmol)を、トルエンに懸濁して(42.6 ml)、混合物を還流加熱した。1,1-ジ-tert-ブトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン(15.33 mL, 63.9 mmol)を加えて、30分かけて滴加した。混合物を、終夜還流した。溶媒を、50℃で真空除去して、粗物質を、CH₂Cl₂/EtOAc(110 mL, 1:1)に懸濁して、15分間攪拌した。固体を濾去して、CH₂Cl₂(40 mL)で洗った。濾液を真空蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(300 g, SG, 最初は100% CH₂Cl₂, 1000 mL、次いで0~25% アセトン/CH₂Cl₂, 2000 mL)、18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸(3.82 g, 10.31 mmol, 43.2% 収率)を得た。

30

分析条件D：保持時間=2.85分；ESI-MS(+) m/z 297.3 [M-OC(CH₃)₃]⁺；¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 2.29(t, J=7.5 Hz, 2H), 2.22(t, J=7.3 Hz, 2H), 1.67 - 1.53(m, 4H), 1.46(s, 9H), 1.31(m, 24H)。

【0755】

工程 2：(S)-メチル 2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-アジドブタノエートの製造

MeOH(4.21 mL)/CH₂Cl₂(12.64 mL)中の(2S)-N-Fmoc-4-アジドブタン酸(1.0 g, 2.73 mmol)の混合物に、(トリメチルシリル)ジアゾメタン/ジエチルエーテル(2.047 mL, 4.09 mmol)を加えた。得られる混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮して、(S)-メチル 2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-アジドブタノエートを得て、これを次の工程にそのまま使用した。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81(d, J=7.6 Hz, 2H), 7.73 - 7.63(m, 2H), 7.47 - 7.22(m, 4H), 4.41(d, J=6.7 Hz, 2H), 4.35 - 4.17(m, 2H), 3.82 - 3.70(m, 3H), 3.49 - 3.34(m, 2H), 2.21 - 2.04(m, 1H), 1.97 - 1.80(m, 1H)。

40

【0756】

工程 3：(S)-メチル 4-アジド-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタノエートの製造

CH₂Cl₂(4 mL)中の(S)-メチル 2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ

50

シ)カルボニル)アミノ)-4-アジドブタノエート(1.038 g, 2.73 mmol)およびジエチルアミン(4.0 mL, 38.3 mmol)の混合物を、2時間室温で攪拌した。LCMSは、S.M.の消失とFMOC関連ピークに従い生成物形成を示した。濃縮して、得られる生成物を、次の工程にそのまま使用した。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 3.85 - 3.69(m, 3H), 3.63 - 3.52(m, 1H), 3.51 - 3.40(m, 2H), 2.05 - 1.91(m, 1H), 1.88 - 1.76(m, 1H).

【0757】

工程4:(S)-tert-ブチル 18-((4-アジド-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-18-オキソオクタデカノエートの製造

THF(27.3 mL)中の(S)-メチル 2-アミノ-4-アジドブタノエート(0.432 g, 2.73 mmol)、18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸(1.012 g, 2.73 mmol)、DIPEA(1.907 mL, 10.92 mmol)およびHBTU(1.035 g, 2.73 mmol)の混合物を、室温で終夜攪拌した。得られる粗生成物を、Biotage(シリカゲル, 300 g, 0~10%アセトン/CH₂Cl₂)により精製して、(S)-tert-ブチル 18-((4-アジド-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-18-オキソオクタデカノエート(1.37 g, 2.68 mmol, 98%収率)を得た。分析条件D:保持時間=2.87分;ESI-MS(+) m/z 533.3(M+Na)⁺; ¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 4.54(dd, J=9.2, 5.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.70(m, 3H), 3.49 - 3.37(m, 2H), 2.30 - 2.19(m, 2H), 2.15 - 2.04(m, 1H), 1.97 - 1.91(m, 1H), 1.91 - 1.83(m, 2H), 1.68 - 1.53(m, 4H), 1.46(s, 9H), 1.31(br. s., 24H).

【0758】

工程5:(S)-4-アジド-2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ブタン酸の製造

(S)-tert-ブチル 18-((4-アジド-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-18-オキソオクタデカノエート(1.37 g, 2.68 mmol)を、THF(13.41 mL)に溶解して、その後水酸化リチウム(0.321 g, 13.41 mmol)および水(13.41 mL)を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させた。得られる(S)-4-アジド-2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ブタン酸を、次の工程にそのまま使用した。分析条件D:保持時間=2.62分;ESI-MS(+) m/z 497.4(M+H)⁺.

【0759】

工程6:(S)-18-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-18-オキソオクタデカン酸の製造

(S)-4-アジド-2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ブタン酸(1.332 g, 2.68 mmol)およびTFA(2.89 mL, 37.5 mmol)/DCM(20 mL)の混合物を、2時間室温で攪拌した。得られる粗生成物を、Prep-HPLCにより精製して(溶媒A=10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA、溶媒B=90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA、カラム:PHENOMENEX LUNA 30 x 100mm, S10, 流速:40 mL/分、50~100%B、10分間および12分で停止)、(S)-18-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-18-オキソオクタデカン酸(451 mg, 1.024 mmol, 38.2%収率)を得た。分析条件D:保持時間=2.42分;ESI-MS(+) m/z 441.2(M+H)⁺; ¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 4.51(dd, J=9.4, 4.8 Hz, 1H), 3.51 - 3.36(m, 3H), 2.37 - 2.22(m, 4H), 2.19 - 2.08(m, 1H), 1.99 - 1.88(m, 1H), 1.68 - 1.54(m, 4H), 1.40 - 1.22(m, 24H).

【0760】

(S)-1-アジド-39-カルボキシ-37,41-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-36,40-ジアザオクタペンタコンタン-58-酸

10

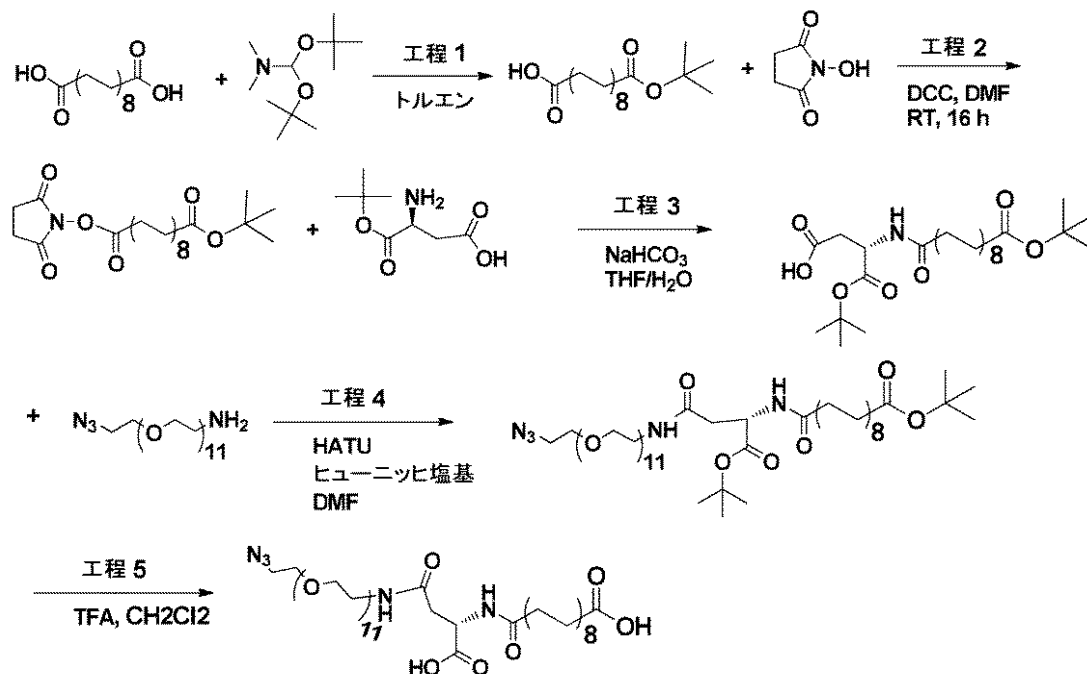
20

30

40

50

【化 4 0 1】



10

工程 1 : 18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸の製造

20

オクタデカン二酸(7.5 g, 23.85 mmol)を、トルエン(42.6 mL)に懸濁して、混合物を還流加熱した。1,1-ジ-tert-ブトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン(15.33 mL, 63.9 mmol)を、30分間かけて滴加した。混合物を、終夜還流した。溶媒を50℃で真空除去して、粗製物質をCH₂Cl₂/EtOAc(110 mL 1:1)に懸濁して、15分間攪拌した。固体を濾去して、CH₂Cl₂(40 mL)で洗った。濾液を真空蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(SG, 0~25%アセトン/CH₂Cl₂)、18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸(3.95 g, 10.66 mmol, 44.7%収率)を得た。分析条件D: 保持時間=5.04分;ESI-MS(+) m/z 297.3 [M-OC(CH₃)₃];¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 2.29(t, J=7.5 Hz, 2H), 2.22(t, J=7.4 Hz, 2H), 1.67 - 1.53(m, 4H), 1.50 - 1.42(m, 9H), 1.40 - 1.25(m, 24H).

30

【0761】

工程 2 : 1-tert-ブチル 18-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オクタデカンジオエートの製造

DCC(5.11 mL, 5.11 mmol)を、18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸(1.72 g, 4.64 mmol)および1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン(0.588 g, 5.11 mmol)/DMF(48 mL)の溶液に加えた。混合物を、室温で終夜攪拌した。混合物を濾過して、濃縮して、1-tert-ブチル 18-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オクタデカンジオエートを得て、これを次の工程にそのまま使用した。

40

【0762】

工程 3 : (S)-4-(tert-ブトキシ)-3-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-4-オキソブタン酸の製造

水(6.74 mL)を、THF(20.21 mL)中の(S)-3-アミノ-4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブタン酸(1.122 g, 5.93 mmol)、1-tert-ブチル 18-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オクタデカンジオエート(2.52 g, 5.39 mmol)、炭酸水素ナトリウム(0.543 g, 6.47 mmol)の混合物に加えた。得られる透明な溶液を、室温で4時間攪拌した。全てのTHFを除去して、HCl(7.01 mL, 7.01 mmol)を加えて、pHを0℃で2~3に調整した。得られる懸濁液を、CH₂Cl₂(x3)で抽出して、有機層を濃縮した。得られる生成物を、そのま

50

ま使用した。分析条件D：保持時間＝2.83分；ESI-MS(+) m/z 542.3(M+H)⁺；¹H NMR(500MHz, メタノール-d₄) δ 4.64(t, J=6.1 Hz, 1H), 2.83-2.67(m, 2H), 2.29-2.18(m, 2H), 1.91-1.81(m, 1H), 1.78-1.67(m, 1H), 1.67-1.53(m, 4H), 1.53-1.39(m, 18H), 1.39-1.26(m, 24H)。

【0763】

工程4：(S)-tert-ブチル 1-アジド-39-(tert-ブトキシカルボニル)-37,41-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-36,40-ジアザオクタペンタコンタン-58-オエートの製造

(S)-4-(tert-ブトキシ)-3-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-4-オキソブタン酸(200mg, 0.369mmol)/DMF(3692μl)の溶液に、ヒューニツヒ塩基(193μl, 1.108mmol)およびHAU(281mg, 0.738mmol)を加えた。次いで35-アジド-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサペンタトリアコンタン-1-アミン(211mg, 0.369mmol)を加えて、溶液を室温で3時間攪拌した。得られる生成物を、そのまま使用した。分析条件D：保持時間＝2.79分；ESI-MS(+) m/z 1194.7(M+H)⁺。

10

【0764】

工程5：(S)-1-アジド-39-カルボキシ-37,41-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-36,40-ジアザオクタペンタコンタン-58-酸の製造

20

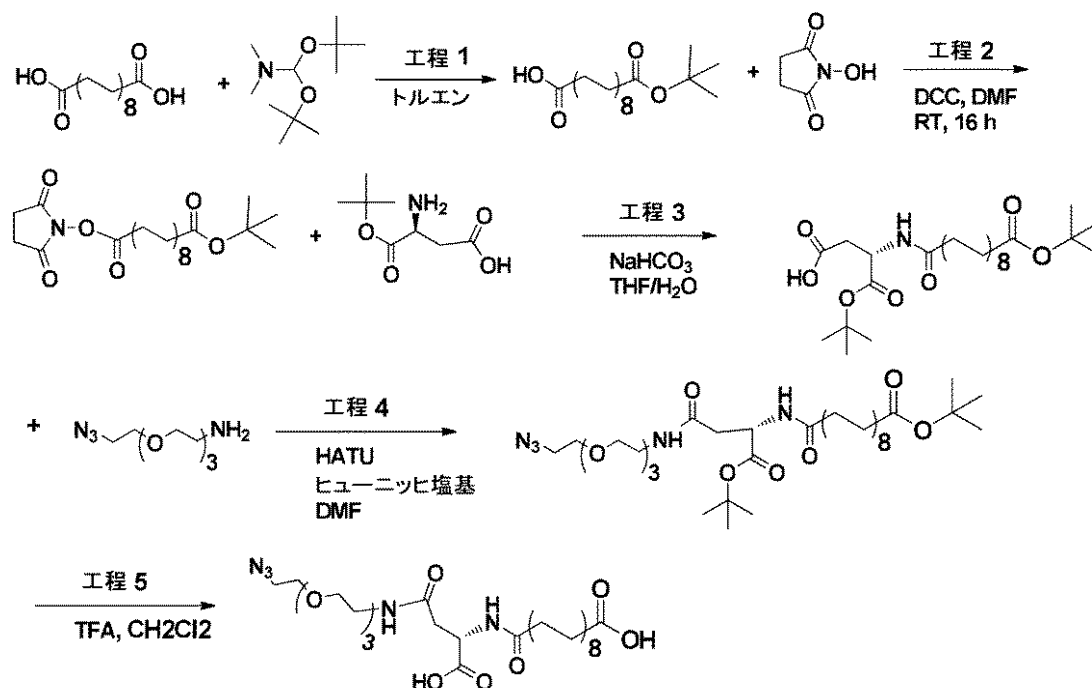
(S)-tert-ブチル 1-アジド-39-(tert-ブトキシカルボニル)-37,41-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-36,40-ジアザオクタペンタコンタン-58-オエート(404mg, 0.369mmol)およびTFA(2mL, 26.0mmol)/DCM(5mL)の混合物に、2時間室温で攪拌した。得られる粗生成物を、Prep-HPLCにより精製して(溶媒A＝10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA、溶媒B＝90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA、カラム：PHENOMENEX LUNA 30 x 150mm, S10, 流速：40mL/分、12分間かけて50～100%B、13分で停止)、(S)-1-アジド-39-カルボキシ-37,41-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-36,40-ジアザオクタペンタコンタン-58-酸(128mg, 0.130mmol, 35.3%収率)(4ステップの収率)を得た。分析条件D：保持時間＝2.44分；ESI-MS(+) m/z 982.5(M+H)⁺。

30

【0765】

(S)-1-アジド-15-カルボキシ-13,17-ジオキソ-3,6,9-トリオキサ-12,16-ジアザテトラトリアコンタン-34-酸

【化 4 0 2】



10

20

工程 1：18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸の製造

オクタデカン二酸(7.5 g, 23.85 mmol)を、トルエン(42.6 mL)に懸濁して、混合物を還流加熱した。1,1-ジ-tert-ブトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン(15.33 mL, 63.9 mmol)を加えて、30分間かけて滴加した。混合物を、終夜還流した。溶媒を、50℃で真空除去して、粗製物質をCH₂Cl₂/EtOAcに懸濁して(110 mL 1:1)、15分間攪拌した。固体を濾去して、CH₂Cl₂(40 mL)で洗った。濾液を真空蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(SG, 0~25%アセトン/CH₂Cl₂)、18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸(3.95 g, 10.66 mmol, 44.7%収率)を得た。分析条件D：保持時間=5.04分；ESI-MS(+) m/z 297.3 [M-OC(CH₃)₃]⁻；¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 2.29(t, J=7.5 Hz, 2H), 2.22(t, J=7.4 Hz, 2H), 1.67-1.53(m, 4H), 1.50-1.42(m, 9H), 1.40-1.25(m, 24H).

30

【0766】

工程 2：1-tert-ブチル 18-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オクタデカンジオエートの製造

DCC(5.11 mL, 5.11 mmol)を、18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸(1.72 g, 4.64 mmol)および1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン(0.588 g, 5.11 mmol)/DMF(48 mL)の溶液に加えた。混合物を、室温で終夜攪拌した。混合物を濾過して、濃縮して、1-tert-ブチル 18-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オクタデカンジオエートを得て、これを次の工程にそのまま使用した。

40

【0767】

工程 3：(S)-4-(tert-ブトキシ)-3-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-4-オキソブタン酸の製造

水(6.74 mL)を、(S)-3-アミノ-4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブタン酸(1.122 g, 5.93 mmol)、1-tert-ブチル 18-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オクタデカンジオエート(2.52 g, 5.39 mmol)、炭酸水素ナトリウム(0.543 g, 6.47 mmol)/THF(20.21 mL)の混合物に加えた。得られる透明な溶液を、室温で4時間攪拌した。全てのTHFを除去して、HCl(7.

50

0.1 mL, 7.01 mmol)を加えて、pHを0℃で2～3に調整した。得られる懸濁液を、CH₂Cl₂(x3)で抽出して、有機層を濃縮した。得られる生成物を、そのまま使用した。分析条件D：保持時間=2.83分；ESI-MS(+) m/z 542.3 (M+H)⁺；¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 4.64(t, J=6.1 Hz, 1H), 2.83-2.67(m, 2H), 2.29-2.18(m, 2H), 1.91-1.81(m, 1H), 1.78-1.67(m, 1H), 1.67-1.53(m, 4H), 1.53-1.39(m, 18H), 1.39-1.26(m, 24H)。

【0768】

工程4：(S)-tert-ブチル 1-アジド-15-(tert-ブトキシカルボニル)-13,17-ジオキソ-3,6,9-トリオキサ-12,16-ジアザテトラトリアコンタン-34-オエートの製造

10

(S)-4-(tert-ブトキシ)-3-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-4-オキソブタン酸(350 mg, 0.646 mmol)/DMF(6460 μl)の溶液に、ヒューニッヒ塩基(338 μl, 1.938 mmol)およびHATU(491 mg, 1.292 mmol)を加えた。次いで、2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エタンアミン(141 mg, 0.646 mmol)を加えて、溶液を、室温で3時間攪拌した。得られる生成物をそのまま使用した。

分析条件D：保持時間=2.90分；ESI-MS(+) m/z 742.5 (M+H)⁺。

【0769】

工程5：(S)-1-アジド-15-カルボキシ-13,17-ジオキソ-3,6,9-トリオキサ-12,16-ジアザテトラトリアコンタン-34-酸の製造

20

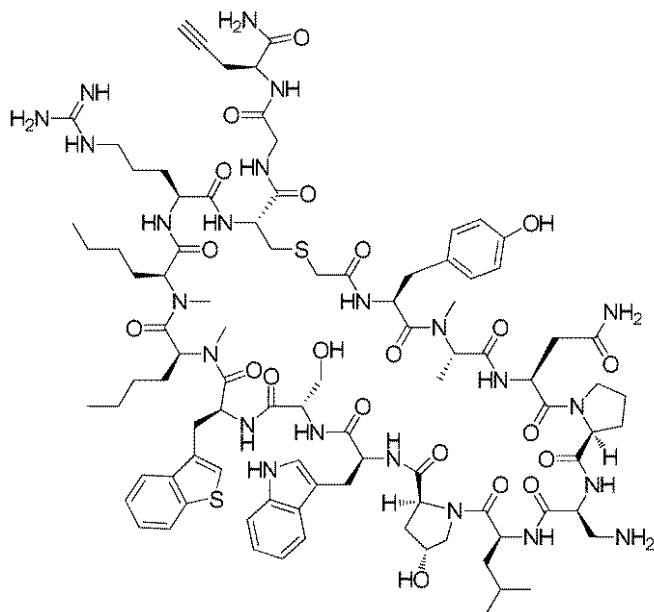
(S)-tert-ブチル 1-アジド-15-(tert-ブトキシカルボニル)-13,17-ジオキソ-3,6,9-トリオキサ-12,16-ジアザテトラトリアコンタン-34-オエート(479 mg, 0.646 mmol)およびTFA(2 mL, 26.0 mmol)/DCM(10 mL)の混合物を、2時間室温で攪拌した。得られる粗生成物を、Prep-HPLCにより精製して(溶媒A=10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA、溶媒B=90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA。カラム：PHENOMENEX LUNA 30 x 150mm, S10, 流速：40 mL/分、50～100% B、10分間および12分で停止)、(S)-1-アジド-15-カルボキシ-13,17-ジオキソ-3,6,9-トリオキサ-12,16-ジアザテトラトリアコンタン-34-酸(119 mg, 0.189 mmol, 29.2%収率)(4ステップの収量)を得た；分析条件D：保持時間=2.44分；ESI-MS(+) m/z 630.2 (M+H)⁺。

30

【0770】

中間体1300A(INT-1300A)の製造

【化 4 0 3】



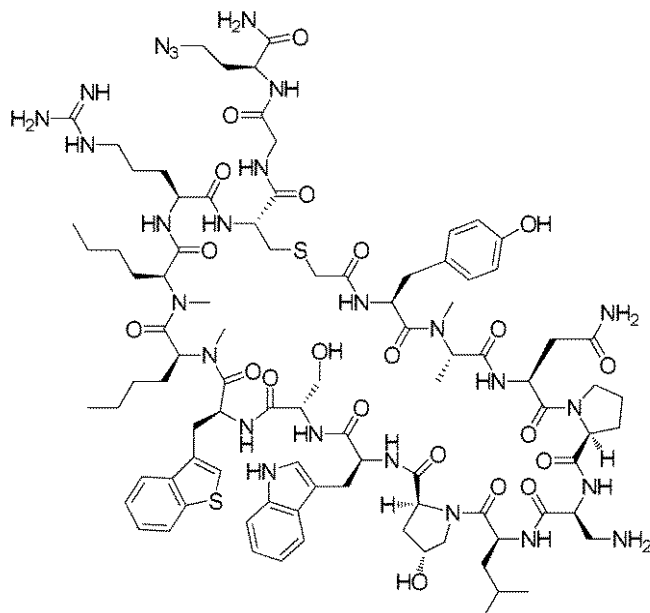
中間体 1300A

下記ペプチドを、上記方法に従って0.2 mmolスケールで合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いた。ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Ser-Bzt-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Arg-Cys-Gly-[(S)-プロパルギルグリシン]。上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95 メタノール：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 メタノール：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて40～80% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は37.8 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は100%であった。分析条件A：保持時間=1.56分；ESI-MS(+) m/z 986.7 (M+2H)、最大強度イオン(most abundant ion)；分析条件B：保持時間=2.86分；ESI-MS(+) m/z 986.7 (M+2H)、最大強度イオン。

【0771】

中間体 1300B の製造

【化 4 0 4】



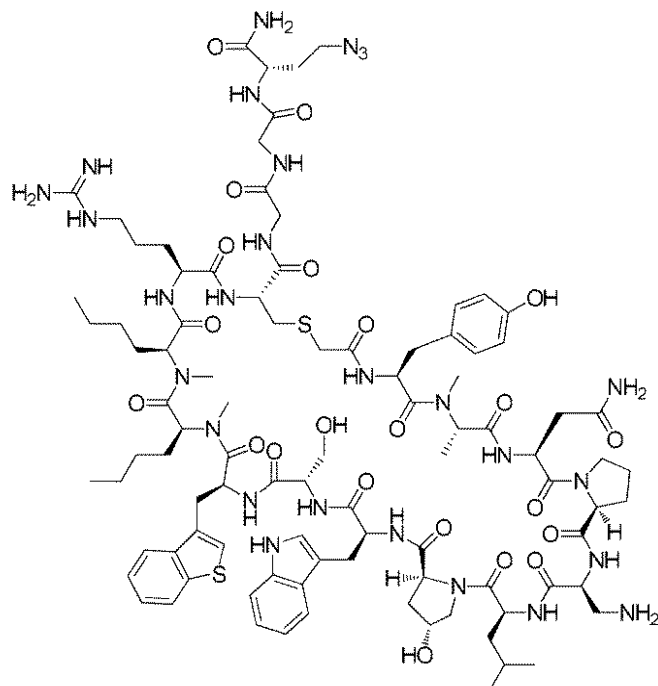
中間体 1300B

下記ペプチドを、0.2 mmol スケールで上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いた：C l A c - T y r - [N-Me] A l a - A s n - P r o - D a p - L e u - H y p - T r p - S e r - B z t - [N-Me] N l e - [N-Me] N l e - A r g - C y s - G l y - [(S)-アジド-D a b]。上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 50.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(+) m/z 1002.2 (M+2H)、最大強度イオン；分析条件 B：保持時間 = 2.82 分；ESI-MS(+) m/z 1002.2 (M+2H)、最大強度イオン。

【0772】

中間体 1300C の製造

【化 4 0 5】



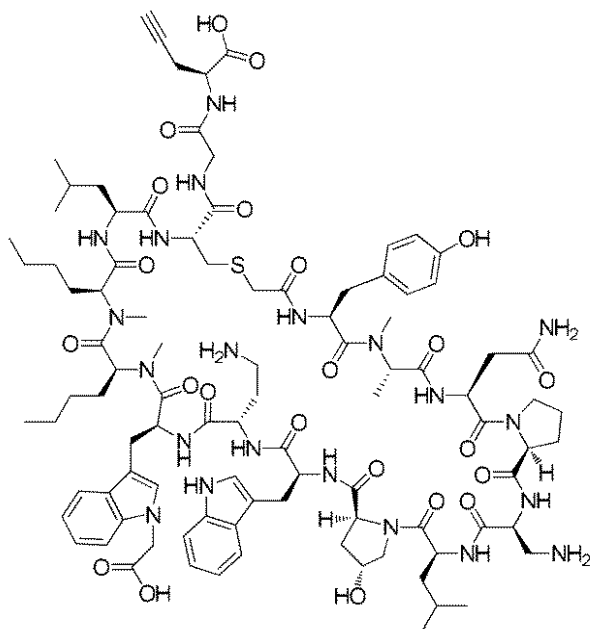
中間体 1300C

下記ペプチドを、0.1 mmol スケールで上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いた：C l A c - T y r - [N-Me] A l a - A s n - P r o - D a p - L e u - H y p - T r p - S e r - B z t - [N-Me] N l e - [N-Me] N l e - A r g - C y s - G l y - G l y - [(S)-アジド-D a b]；上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 9.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100 % であった。分析条件 A：保持時間 = 1.60 分；ESI-MS(+) m/z 1030.7 (M+2H)、最大強度イオン；分析条件 B：保持時間 = 2.83 分；ESI-MS(+) m/z 1030.6 (M+2H)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1029.9931 (M+2H)、実測値：1029.9898 (M+2H)。

【0773】

中間体 1300V の製造

【化 4 0 6】



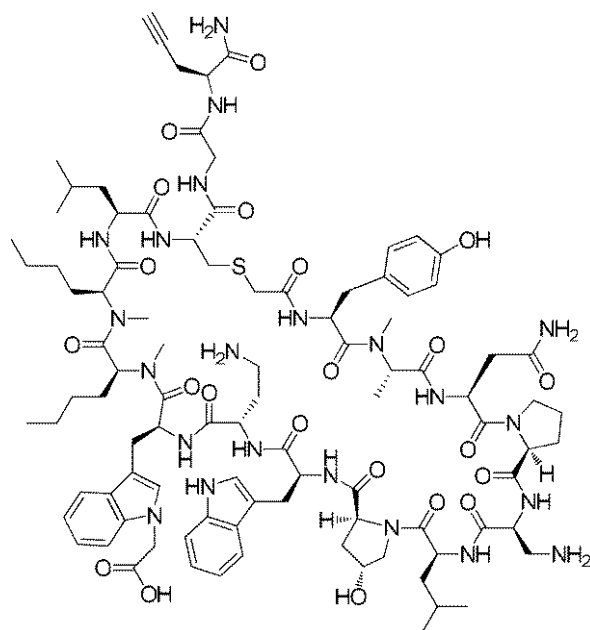
中間体 1300V

下記ペプチドを、0.1 mmol スケールで上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸を、30分間の単カップリングによりカップリングさせた。ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[(S)-プロパルギルグリシン]；ここで前記(S)プロパルギルグリシンは、2-クロロトリチル樹脂に組み込まれた。上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 メタノール：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 メタノール：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて45～85% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は、であり、16.4 mg, LCMS分析によるその推定純度は96%であった。分析条件A：保持時間=1.49分；ESI-MS(+) m/z 992.3(M+2H)、最大強度イオン。分析条件B：保持時間=3.02分；ESI-MS(+) m/z 992.3(M+2H)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：991.9953(M+2H)、実測値：991.9926(M+2H)。

【0774】

中間体 1300Wの製造

【化 4 0 7】



中間体 1300W

下記ペプチドを、0.2 mmol スケールで上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用い、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[(S)-プロパルギルグリシン]。上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて50～90% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。この物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSによりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて10～50% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は58.8 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は97%であった。分析条件A：保持時間=1.55分；ESI-MS(+) m/z 991.9 (M+2H)、最大強度イオン；分析条件B：保持時間=3.11分；ESI-MS(+) m/z 991.8 (M+2H)、最大強度イオン。

【0775】

中間体 1300X の製造

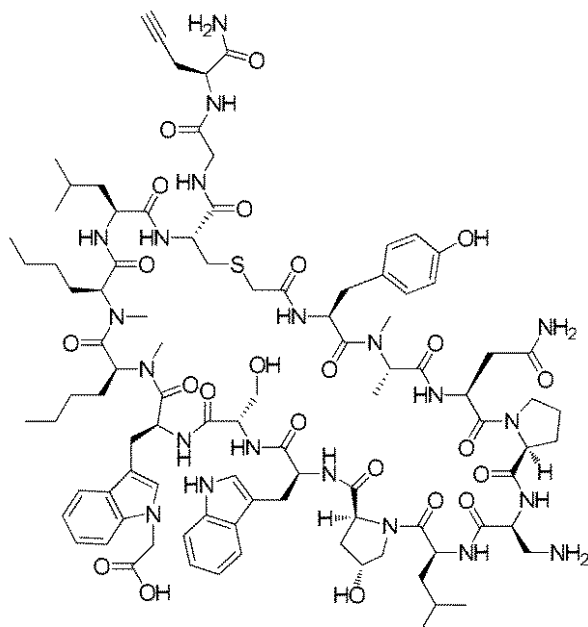
10

20

30

40

【化 4 0 8】



中間体 1300X

下記ペプチドを、0.2 mmol スケールで上記方法に従い行った。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Ser-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[(S)-プロパルギルグリシン]；上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて10～50%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は39.9 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は99%であった。分析条件A：保持時間=1.51分；ESI-MS(+) m/z 985.2 (M+2H)、最大強度イオン。

分析条件B：保持時間=2.62分；ESI-MS(+) m/z 985.4 (M+2H)、最大強度イオン ESI-HRMS(+) m/z：計算値：984.9875 (M+2H)。実測値：984.9877 (M+2H)。

【0776】

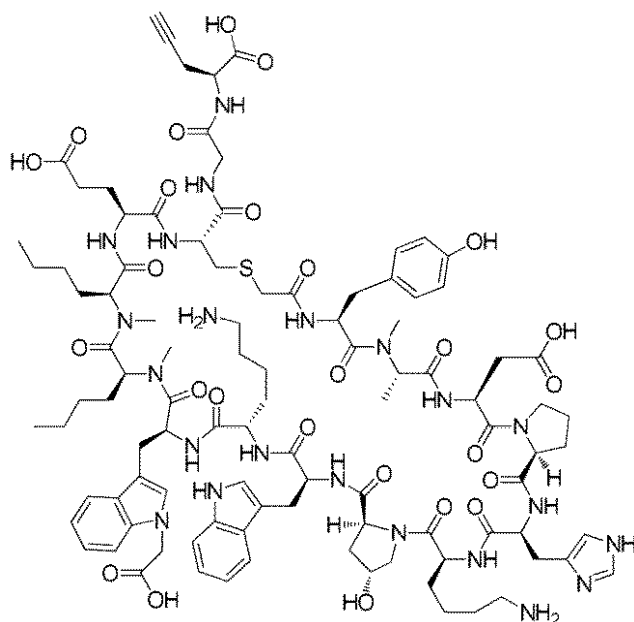
10

20

30

【化 4 0 9】

中間体 1300Y の製造



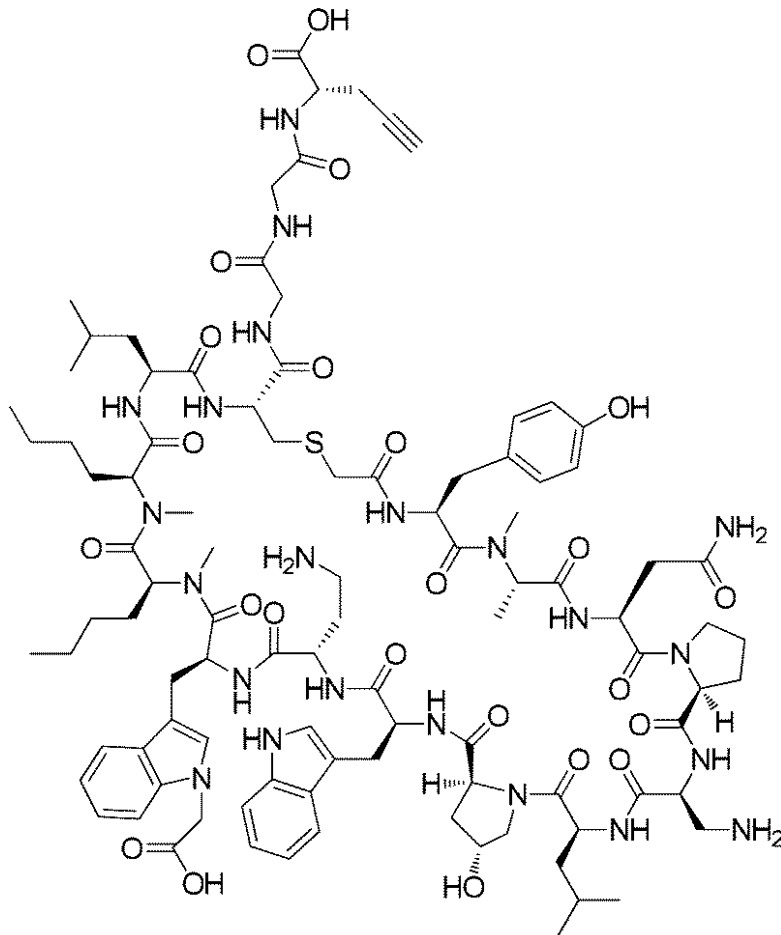
中間体 1300Y

下記ペプチドを、0.4 mmol スケールで上記方法に従い行った。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asp-Pro-His-Lys-Hyp-Trp-Lys-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Glu-Cys-Gly-[(S)-プロパルギルグリシン]；前記(S)プロパルギルグリシンは、2-クロロトリチル樹脂に組み込まれた。上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて37～75% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。この物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSによりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて0～40% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は56.8 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は100%であった。分析条件A：保持時間=1.06分；ESI-MS(+) m/z 1047.8 (M+2H)、最大強度イオン；分析条件B：保持時間=2.19分；ESI-MS(+) m/z 1048.0 (M+2H)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1047.4931 (M+2H)。実測値：1047.4899 (M+2H)。

【0777】

中間体 130AA の製造

【化 4 1 0】



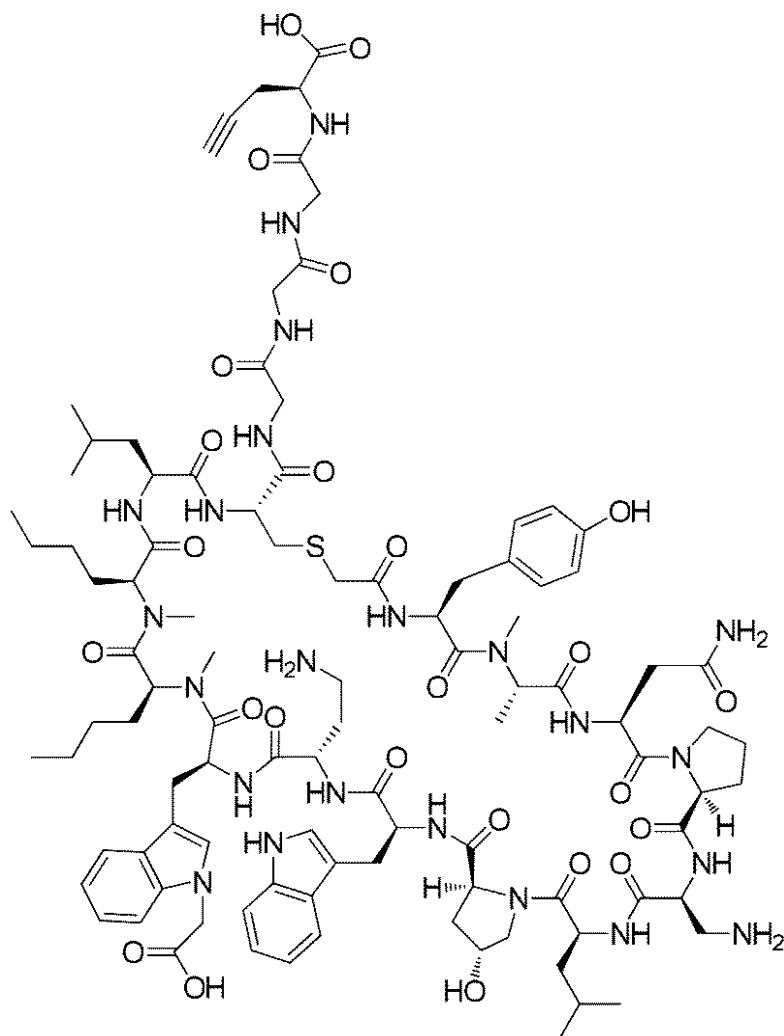
中間体 130AA

下記ペプチドを、上記方法に従い、0.8 mmolのスケールで行った。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Gly-[(S)-プロパルギルグリシン]；ここで前記(S)プロパルギルグリシンは、2-クロロトリチル樹脂に組み込まれた。上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：CSH C18, 30 x 150 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30分かけて10~50% B、次いで100% Bで7分間保持；流量：50 mL/分。試料を、130 μ mol/イジェクションの濃度で6つのインジェクションに分けた。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は102.7 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は99%であった。分析条件A：保持時間=1.69分；ESI-MS(+) m/z 1021.1 (M+2H)、最大強度イオン；分析条件G：保持時間=1.56分；ESI-MS(+) m/z 1021.3 (M+2H)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1020.5060 (M+2H)、実測値：1020.5045 (M+2H)。

【0778】

中間体 130ABの製造

【化 4 1 1】



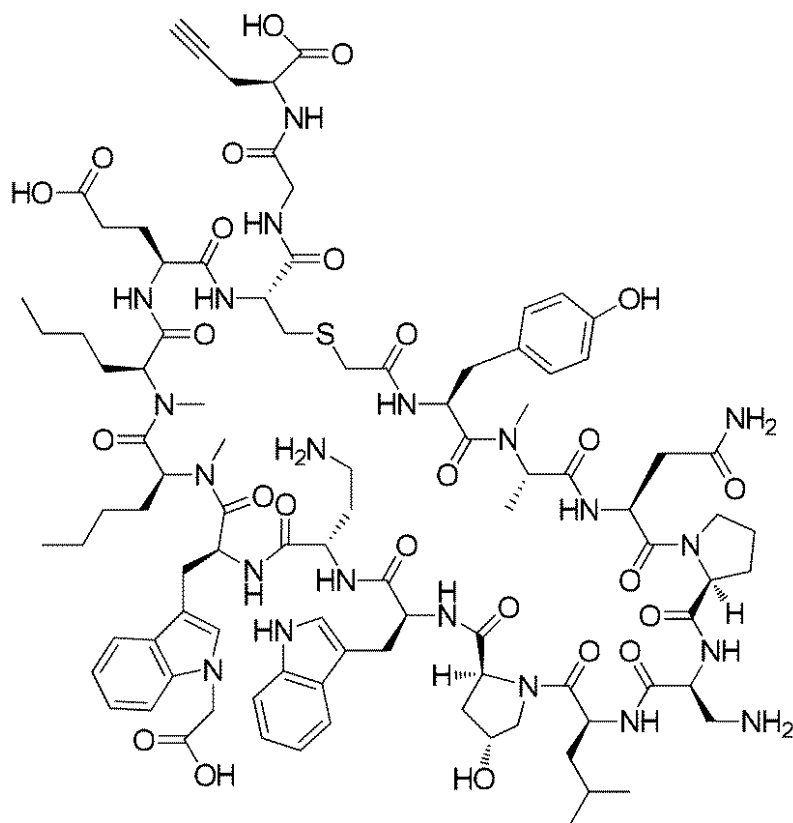
中間体 130AB

下記ペプチドを、0.8 mmol のスケールで上記方法に従って行った。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30分間の単カップリングによりカップリングされた：C l A c - T y r - [N-Me] A l a - A s n - P r o - D a p - L e u - H y p - T r p - D a b - [(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸] - [N-Me] N l e - [N-Me] N l e - L e u - C y s - G l y - G l y - G l y - [(S)-プロパルギルグリシン]；ここで前記(S)プロパルギルグリシンは、2-クロロトリチル樹脂に組み込まれた。上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters CSH C18, 30 x 150 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30分かけて5～45% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は132.1 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は98%であった。分析条件A：保持時間=1.47分；分析条件B：保持時間=1.51分；ESI-MS(+) m/z 1050.3 (M+2H)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1049.0168 (M+2H)、実測値：1049.0156 (M+2H)。

【0779】

中間体130ADの製造

【化412】



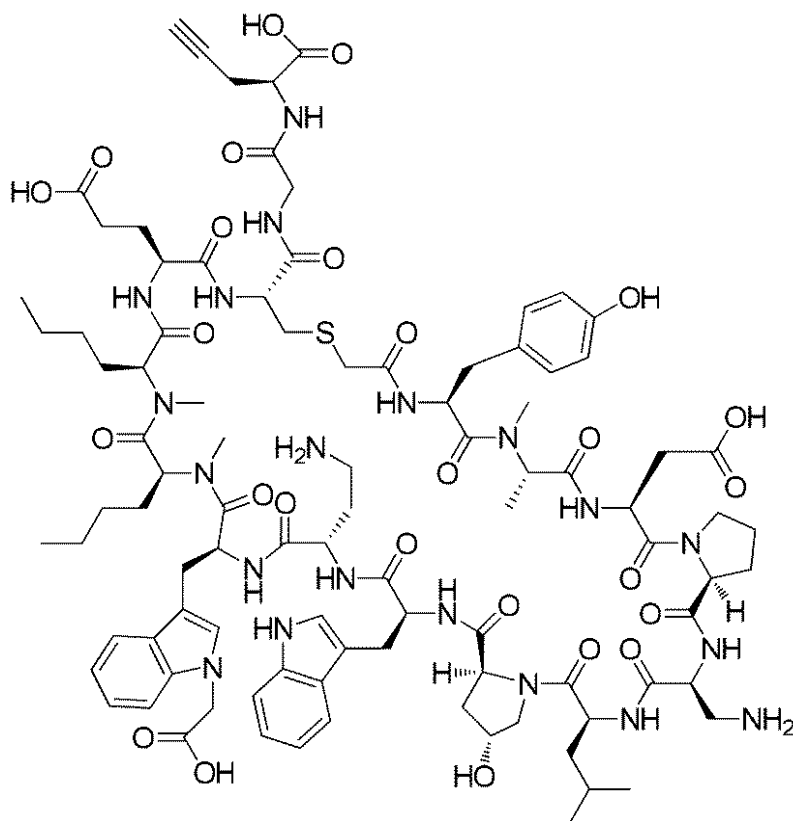
中間体 130AD

下記ペプチドを、0.4 mmolのスケールで上記方法に従い行った。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30分間の単
 カップリングによりカップリングされた：ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Glu-Cys-Gly-[Pra]；ここで前記プロバギルグリシンは、2-クロロトリチル樹脂に組み込まれた。上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters CSH C18, 30 x 150 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30分かけて5～45%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：50 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は46.7 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は97%であった。分析条件A：保持時間=1.31分；ESI-MS(+) m/z 1001.3 (M+2H)、最大強度イオン；分析条件G：保持時間=2.19分；ESI-MS(+) m/z 1000.2 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：999.9746 (M+2H)、実測値：999.9723 (M+2H)。

【0780】

中間体130AEの製造

【化 4 1 3】



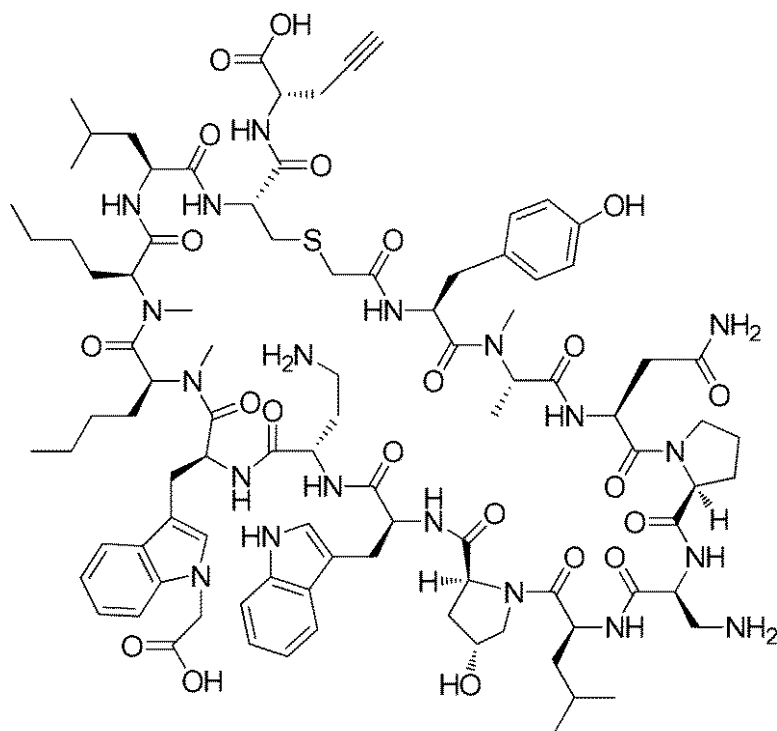
中間体 130AE

下記ペプチドを、0.4 mmol のスケールで上記方法に従い行った。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Glu-Cys-Gly-[Pra]；ここで前記プロパルギルグリシンは、2-クロロトリチル樹脂に組み込まれた。上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters CSH C18, 30 x 150 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30分かけて5～45%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：50 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は51.0 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は96%であった。分析条件A：保持時間=1.23分；ESI-MS(+) m/z 1001.2 (M+2H)、最大強度イオン。分析条件G：保持時間=1.27分；ESI-MS(+) m/z 1000.9 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1000.4666 (M+2H)、実測値：1000.4646 (M+2H)。

【0781】

中間体 130AF の製造

【化 4 1 4】



中間体 130AF

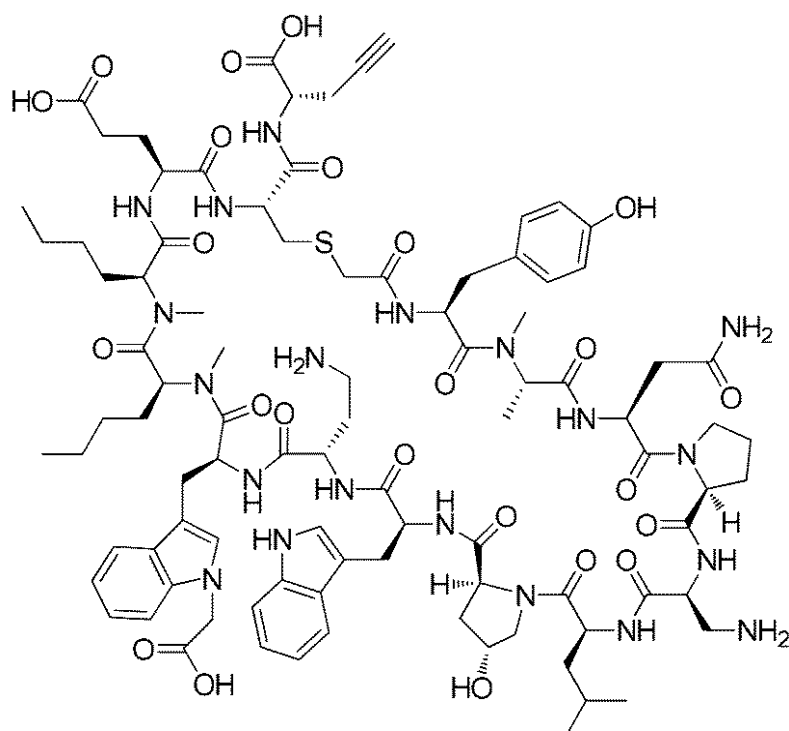
下記ペプチドを、0.8 mmol のスケールで上記方法に従い行った。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-[Pra]；ここで前記プロパルギルグリシンは、2-クロロトリチル樹脂に組み込まれた。上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ HPLC により精製した。：カラム：Phenomenex Gemini NX-C18, 50 X 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.05%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.05%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30分かけて10～50%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：125 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は152.1 mgであり、LCMS 分析によるその推定純度は100%であった。

分析条件 A：保持時間=1.56分；ESI-MS(+) m/z 964.1(M+2H)；
分析条件 G：保持時間=1.39分；ESI-MS(+) m/z 965.2(M+2H)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：963.4846(M+2H)、実測値：963.4825(M+2H)。

【0782】

中間体 130AG の製造

【化 4 1 5】



中間体 130AG

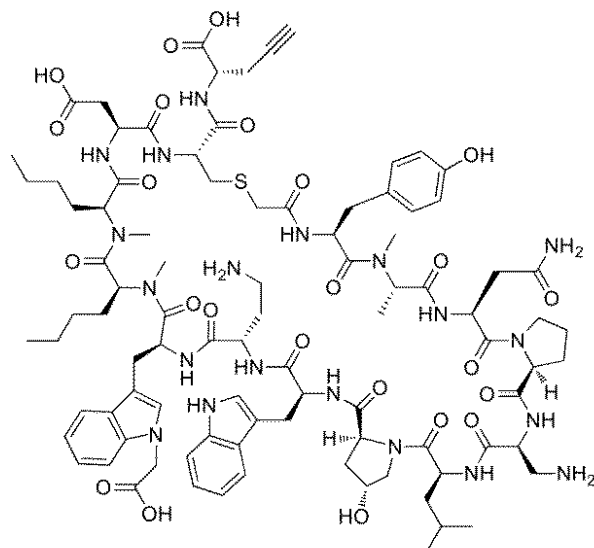
下記ペプチドを、0.8 mmol のスケールで上記方法に従い行った。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-Nle-[N-Me]Nle-Glu-Cys-[Pra]；ここで前記プロパルギルグリシンは、2-クロロトリチル樹脂に組み込まれた。上記した方法に従う脱保護および環化の後、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Phenomenex Gemini NX-C18, 50 X 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.05%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.05%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30分かけて5～45%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：125 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は154.1 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は100%であった。分析条件A：保持時間=1.28分。

分析条件G：保持時間=1.25分；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：971.4638(M+2H)．実測値：971.4620(M+2H)．

【0783】

中間体 130AH の製造

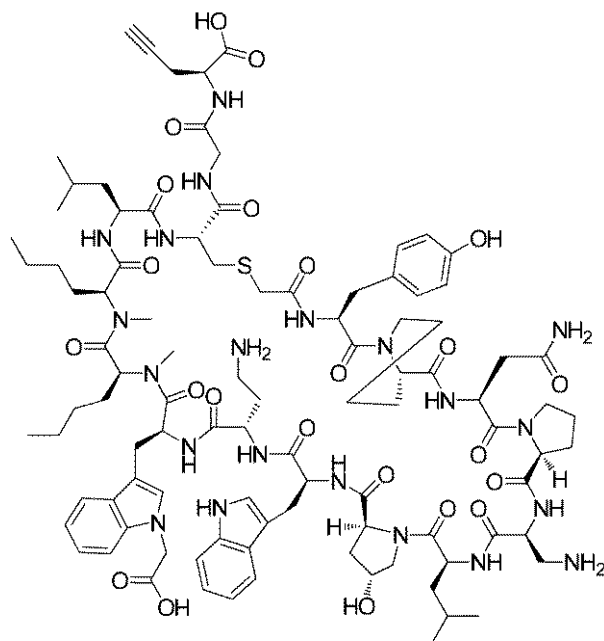
【化 4 1 6】



中間体 130AH

下記ペプチドを、0.8 mmol のスケールで上記方法に従って行った。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30分間の単
 20
 1
 2
 3
 4
 5
 6
 7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100
 101
 102
 103
 104
 105
 106
 107
 108
 109
 110
 111
 112
 113
 114
 115
 116
 117
 118
 119
 120
 121
 122
 123
 124
 125
 126
 127
 128
 129
 130
 131
 132
 133
 134
 135
 136
 137
 138
 139
 140
 141
 142
 143
 144
 145
 146
 147
 148
 149
 150
 151
 152
 153
 154
 155
 156
 157
 158
 159
 160
 161
 162
 163
 164
 165
 166
 167
 168
 169
 170
 171
 172
 173
 174
 175
 176
 177
 178
 179
 180
 181
 182
 183
 184
 185
 186
 187
 188
 189
 190
 191
 192
 193
 194
 195
 196
 197
 198
 199
 200
 201
 202
 203
 204
 205
 206
 207
 208
 209
 210
 211
 212
 213
 214
 215
 216
 217
 218
 219
 220
 221
 222
 223
 224
 225
 226
 227
 228
 229
 230
 231
 232
 233
 234
 235
 236
 237
 238
 239
 240
 241
 242
 243
 244
 245
 246
 247
 248
 249
 250
 251
 252
 253
 254
 255
 256
 257
 258
 259
 260
 261
 262
 263
 264
 265
 266
 267
 268
 269
 270
 271
 272
 273
 274
 275
 276
 277
 278
 279
 280
 281
 282
 283
 284
 285
 286
 287
 288
 289
 290
 291
 292
 293
 294
 295
 296
 297
 298
 299
 300
 301
 302
 303
 304
 305
 306
 307
 308
 309
 310
 311
 312
 313
 314
 315
 316
 317
 318
 319
 320
 321
 322
 323
 324
 325
 326
 327
 328
 329
 330
 331
 332
 333
 334
 335
 336
 337
 338
 339
 340
 341
 342
 343
 344
 345
 346
 347
 348
 349
 350
 351
 352
 353
 354
 355
 356
 357
 358
 359
 360
 361
 362
 363
 364
 365
 366
 367
 368
 369
 370
 371
 372
 373
 374
 375
 376
 377
 378
 379
 380
 381
 382
 383
 384
 385
 386
 387
 388
 389
 390
 391
 392
 393
 394
 395
 396
 397
 398
 399
 400
 401
 402
 403
 404
 405
 406
 407
 408
 409
 410
 411
 412
 413
 414
 415
 416
 417
 418
 419
 420
 421
 422
 423
 424
 425
 426
 427
 428
 429
 430
 431
 432
 433
 434
 435
 436
 437
 438
 439
 440
 441
 442
 443
 444
 445
 446
 447
 448
 449
 450
 451
 452
 453
 454
 455
 456
 457
 458
 459
 460
 461
 462
 463
 464
 465
 466
 467
 468
 469
 470
 471
 472
 473
 474
 475
 476
 477
 478
 479
 480
 481
 482
 483
 484
 485
 486
 487
 488
 489
 490
 491
 492
 493
 494
 495
 496
 497
 498
 499
 500
 501
 502
 503
 504
 505
 506
 507
 508
 509
 510
 511
 512
 513
 514
 515
 516
 517
 518
 519
 520
 521
 522
 523
 524
 525
 526
 527
 528
 529
 530
 531
 532
 533
 534
 535
 536
 537
 538
 539
 540
 541
 542
 543
 544
 545
 546
 547
 548
 549
 550
 551
 552
 553
 554
 555
 556
 557
 558
 559
 560
 561
 562
 563
 564
 565
 566
 567
 568
 569
 570
 571
 572
 573
 574
 575
 576
 577
 578
 579
 580
 581
 582
 583
 584
 585
 586
 587
 588
 589
 590
 591
 592
 593
 594
 595
 596
 597
 598
 599
 600
 601
 602
 603
 604
 605
 606
 607
 608
 609
 610
 611
 612
 613
 614
 615
 616
 617
 618
 619
 620
 621
 622
 623
 624
 625
 626
 627
 628
 629
 630
 631
 632
 633
 634
 635
 636
 637
 638
 639
 640
 641
 642
 643
 644
 645
 646
 647
 648
 649
 650
 651
 652
 653
 654
 655
 656
 657
 658
 659
 660
 661
 662
 663
 664
 665
 666
 667
 668
 669
 670
 671
 672
 673
 674
 675
 676
 677
 678
 679
 680
 681
 682
 683
 684
 685
 686
 687
 688
 689
 690
 691
 692
 693
 694
 695
 696
 697
 698
 699
 700
 701
 702
 703
 704
 705
 706
 707
 708
 709
 710
 711
 712
 713
 714
 715
 716
 717
 718
 719
 720
 721
 722
 723
 724
 725
 726
 727
 728
 729
 730
 731
 732
 733
 734
 735
 736
 737
 738
 739
 740
 741
 742
 743
 744
 745
 746
 747
 748
 749
 750
 751
 752
 753
 754
 755
 756
 757
 758
 759
 760
 761
 762
 763
 764
 765
 766
 767
 768
 769
 770
 771
 772
 773
 774
 775
 776
 777
 778
 779
 780
 781
 782
 783
 784
 785
 786
 787
 788
 789
 790
 791
 792
 793
 794
 795
 796
 797
 798
 799
 800
 801
 802
 803
 804
 805
 806
 807
 808
 809
 810
 811
 812
 813
 814
 815
 816
 817
 818
 819
 820
 821
 822
 823
 824
 825
 826
 827
 828
 829
 830
 831
 832
 833
 834
 835
 836
 837
 838
 839
 840
 841
 842
 843
 844
 845
 846
 847
 848
 849
 850
 851
 852
 853
 854
 855
 856
 857
 858
 859
 860
 861
 862
 863
 864
 865
 866
 867
 868
 869
 870
 871
 872
 873
 874
 875
 876
 877
 878
 879
 880
 881
 882
 883
 884
 885
 886
 887
 888
 889
 890
 891
 892
 893
 894
 895
 896
 897
 898
 899
 900
 901
 902
 903
 904
 905
 906
 907
 908
 909
 910
 911
 912
 913
 914
 915
 916
 917
 918
 919
 920
 921
 922
 923
 924
 925
 926
 927
 928
 929
 930
 931
 932
 933
 934
 935
 936
 937
 938
 939
 940
 941
 942
 943
 944
 945
 946
 947
 948
 949
 950
 951
 952
 953
 954
 955
 956
 957
 958
 959
 960
 961
 962
 963
 964
 965
 966
 967
 968
 969
 970
 971
 972
 973
 974
 975
 976
 977
 978
 979
 980
 981
 982
 983
 984
 985
 986
 987
 988
 989
 990
 991
 992
 993
 994
 995
 996
 997
 998
 999
 1000
 1001
 1002
 1003
 1004
 1005
 1006
 1007
 1008
 1009
 1010
 1011
 1012
 1013
 1014
 1015
 1016
 1017
 1018
 1019
 1020
 1021
 1022
 1023
 1024
 1025
 1026
 1027
 1028
 1029
 1030
 1031
 1032
 1033
 1034
 1035
 1036
 1037
 1038
 1039
 1040
 1041
 1042
 1043
 1044
 1045
 1046
 1047
 1048
 1049
 1050
 1051
 1052
 1053
 1054
 1055
 1056
 1057
 1058
 1059
 1060
 1061
 1062
 1063
 1064
 1065
 1066
 1067
 1068
 1069
 1070
 1071
 1072
 1073
 1074
 1075
 1076
 1077
 1078
 1079
 1080
 1081
 1082
 1083
 1084
 1085
 1086
 1087
 1088
 1089
 1090
 1091
 1092
 1093
 1094
 1095
 1096
 1097
 1098
 1099
 1100
 1101
 1102
 1103
 1104
 1105
 1106
 1107
 1108
 1109
 1110
 1111
 1112
 1113
 1114
 1115
 1116
 1117
 1118
 1119
 1120
 1121
 1122
 1123
 1124
 1125
 1126
 1127
 1128
 1129
 1130
 1131
 1132
 1133
 1134
 1135
 1136
 1137
 1138
 1139
 1140
 1141
 1142
 1143
 1144
 1145
 1146
 1147
 1148
 1149
 1150
 1151
 1152
 1153
 1154
 1155
 1156
 1157
 1158
 1159
 1160
 1161
 1162
 1163
 1164
 1165
 1166
 1167
 1168
 1169
 1170
 1171
 1172
 1173
 1174
 1175
 1176
 1177
 1178
 1179
 1180
 1181
 1182
 1183
 1184
 1185
 1186
 1187
 1188
 1189
 1190
 1191
 1192
 1193
 1194
 1195
 1196
 1197
 1198
 1199
 1200
 1201
 1202
 1203
 1204
 1205
 1206
 1207
 1208
 1209
 1210
 1211
 1212
 1213
 1214
 1215
 1216
 1217
 1218
 1219
 1220
 1221
 1222
 1223
 1224
 1225
 1226
 1227
 1228
 1229
 1230
 1231
 1232
 1233
 1234
 1235
 1236
 1237
 1238
 1239
 1240
 1241
 1242
 1243
 1244
 1245
 1246
 1247
 1248
 1249
 1250
 1251
 1252
 1253
 1254
 1255
 1256
 1257
 1258
 1259
 1260
 1261
 1262
 1263
 1264
 1265
 1266
 1267
 1268
 1269
 1270
 1271
 1272
 1273
 1274
 1275
 1276
 1277
 1278
 1279
 1280
 1281
 1282
 1283
 1284
 1285
 1286
 1287
 1288
 1289
 1290
 1291
 1292
 1293
 1294
 1295
 1296
 1297
 1298
 1299
 1300
 1301
 1302
 1303
 1304
 1305
 1306
 1307
 1308
 1309
 1310
 1311
 1312
 1313
 1314
 1315
 1316
 1317
 1318
 1319
 1320
 1321
 1322
 1323
 1324
 1325
 1326
 1327
 1328
 1329
 1330
 1331
 1332
 1333
 1334
 1335
 1336
 1337
 1338
 1339
 1340
 1341
 1342
 1343
 1344
 1345
 1346
 1347
 1348
 1349
 1350
 1351
 1352
 1353
 1354
 1355
 1356
 1357
 1358
 1359
 1360
 1361
 1362
 1363
 1364
 1365
 1366
 1367
 1368
 1369
 1370
 1371
 1372
 1373
 1374
 1375
 1376
 1377
 1378
 1379
 1380
 1381
 1382
 1383
 1384
 1385
 1386
 1387
 1388
 1389
 1390
 1391
 1392
 1393
 1394
 1395
 1396
 1397
 1398
 1399
 1400
 1401
 1402
 1403
 1404
 1405
 1406
 1407
 1408
 1409
 1410
 1411
 1412
 1413
 1414
 1415
 1416
 1417
 1418
 1419
 1420
 1421
 1422
 1423
 1424
 1425
 1426
 1427
 1428
 1429
 1430
 1431
 1432
 1433
 1434
 1435
 1436
 1437
 1438
 1439
 1440
 1441
 1442
 1443
 1444
 1445
 1446
 1447
 1448
 1449
 1450
 1451
 1452
 1453
 1454
 1455
 1456
 1

【化 4 1 7】



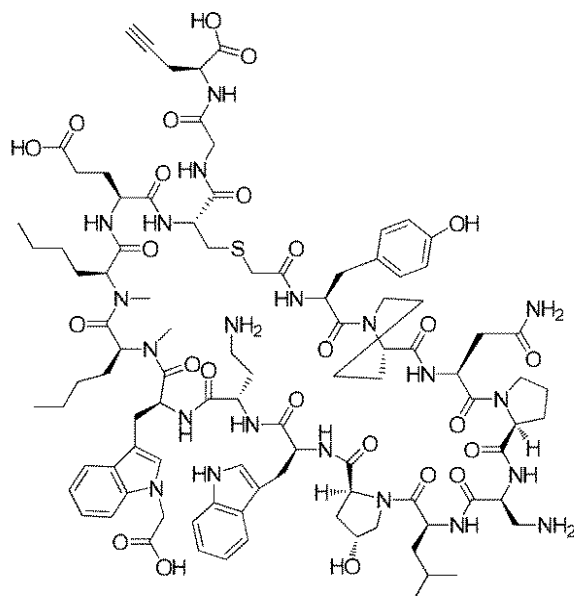
中間体 130AI

下記ペプチドを、0.1 mmol のスケールで上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いたが、イタリック体部分：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸のカップリングは、30分間の単カップリングであった：ClAc-Tyr-hPro-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-mNle-mNle-Leu-Cys-Gly-[(S)-プロパルギルグリシン]。上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Phenomenex Gemini NX-C18, 50 X 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30分かけて10～50%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：100 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は158.7 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は98%であった。分析条件A：保持時間=1.556分；ESI-MS(+) m/z 1005.1(M+2H)、最大強度イオン；分析条件G：保持時間=1.382分；ESI-MS(+) m/z 1005.3(M+2H)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1005.0031(M+2H)、実測値：1005.0015(M+2H)。

【0785】

中間体 130AJ の製造

【化 4 1 8】



中間体 130AJ

10

下記ペプチドを、0.1 mmol のスケールで上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いた：

20

ClAc-Tyr-hPro-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-mNle-mNle-Glu-Cys-Gly-[(S)-プロパルギルグリシン]。

上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Phenomenex Gemini NX-C18, 50 X 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30分かけて5～45% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：100 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は107.7 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は100%であった。分析条件A：保持時間=1.281分；ESI-MS(+) m/z 1013.1 (M+2H)、最大強度イオン；分析条件G：保持時間=1.282分；ESI-MS(+) m/z 1013.2 (M+2H)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1012.9824 (M+2H)、実測値：1012.9797 (M+2H)。

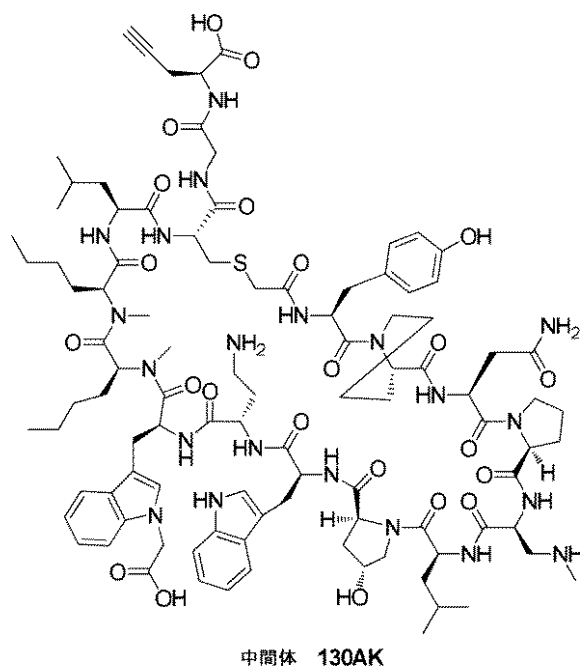
30

【0786】

中間体130AKの製造

40

【化 4 1 9】



下記ペプチドを、0.1 mmol のスケールで上記方法に従い行った。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いた：

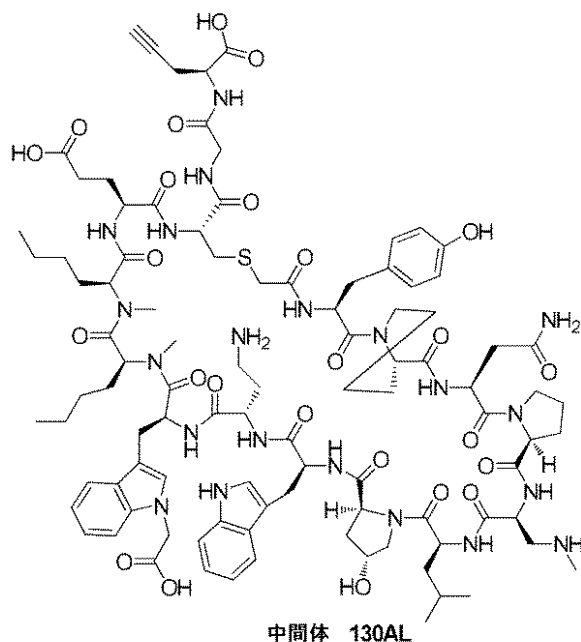
C l A c - T y r - h P r o - A s n - P r o - D a p M e - L e u - H y p - T r p - D a b - [(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸] - m N l e - m N l e - L e u - C y s - G l y - [(S)-プロパルギルグリシン]。

上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、下記条件に従ってプレパラティブ P r e p H P L C により精製した：カラム：Phenomenex Gemini NX-C18, 50 X 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30分かけて10～50% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：125 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は241.9 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は98%であった。分析条件 A：保持時間 = 1.555 分；E S I - M S (+) m/z 1012.1 (M+2H)、最大強度イオン；分析条件 G：保持時間 = 1.396 分；E S I - M S (+) m/z 1012.2 (M+2H)、最大強度イオン；E S I - H R M S (+) m/z：計算値：1012.0109 (M+2H)、実測値：1012.0089 (M+2H)。

【0787】

中間体 130AL の製造

【化 4 2 0】



10

下記ペプチドを、0.1 mmol のスケールで上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いた：

20

ClAc-Tyr-hPro-Asn-Pro-DapMe-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-mNle-mNle-Glu-Cys-Gly-[(S)-プロパルギルグリシン]。

上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Phenomenex Gemini NX-C18, 50 X 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30分かけて5～45% B、次いで100% Bで7分間保持；流量：100 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は218.0 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は100%であった。分析条件A：保持時間=1.316分；ESI-MS(+) m/z 1020.2 (M+2H)、最大強度イオン；分析条件G：保持時間=1.294分；ESI-MS(+) m/z 1020.2 (M+2H)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1019.9902 (M+2H)、実測値：1019.9881 (M+2H)。

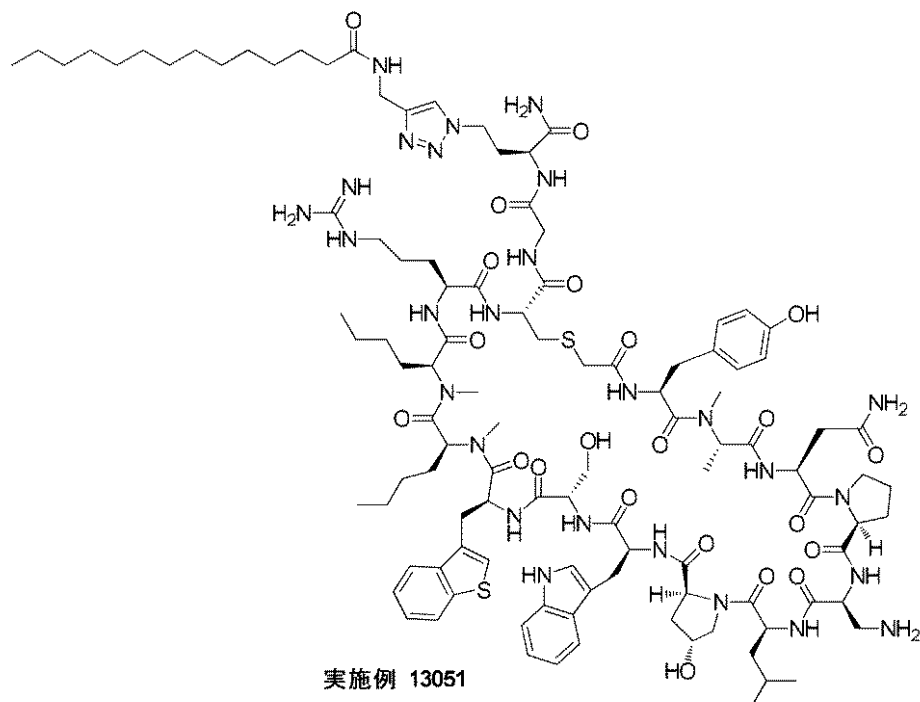
30

【0788】

実施例13051の製造

40

【化 4 2 1】

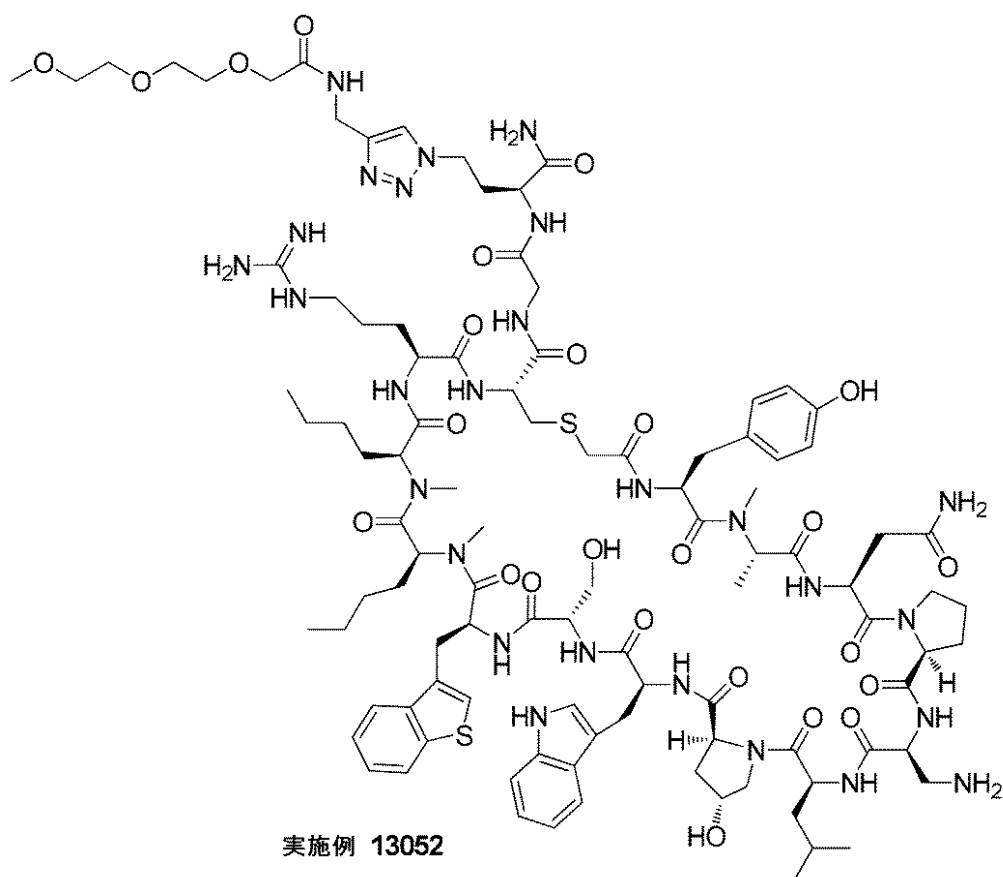


中間体 1300B (10 mg, 4.99 mmol) および N-(プロパー 2-イン-1-イル)テトラデカンアミド (3.98 mg, 0.015 mmol) を、そのまま一般的なトリアゾール形成法にて反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。この物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 60～100% B、次いで 10 分間 100% B で保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 A：保持時間 = 2.32 分；ESI-MS(+) m/z 1134.9 (M+2H)；分析条件 B：保持時間 = 3.35 分；ESI-MS(+) m/z 1135.1 (M+2H)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1134.1026 (M+2H)、実測値：1134.1028 (M+2H)。

【0789】

実施例 13052 の製造

【化 4 2 2】

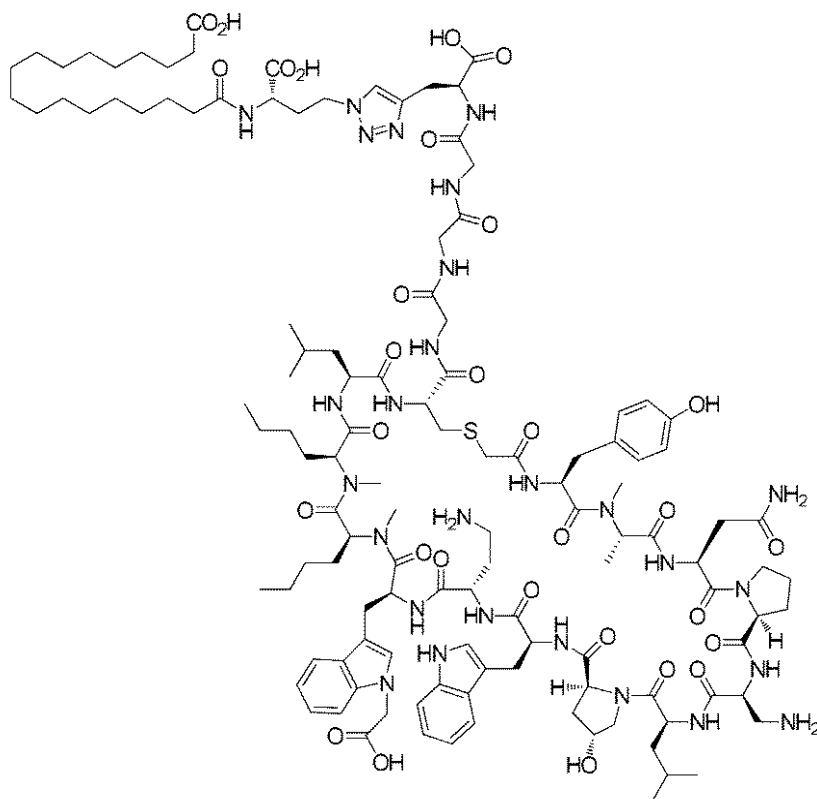


中間体 1300B (8.5 mg, 4.25 mmol) および 2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)-N-(プロパー-2-イン-1-イル)アセトアミド (2.74 mg, 0.013 mmol) を、そのまま一般的なトリアゾール形成法にて反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 6.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.56 分；ESI-MS(+) m/z 1109.9 (M+2H)；分析条件 B：保持時間 = 2.81 分；ESI-MS(+) m/z 1109.8 (M+2H)、最大強度イオン。

【0790】

実施例 13121 の製造

【化 4 2 3】



実施例 13121

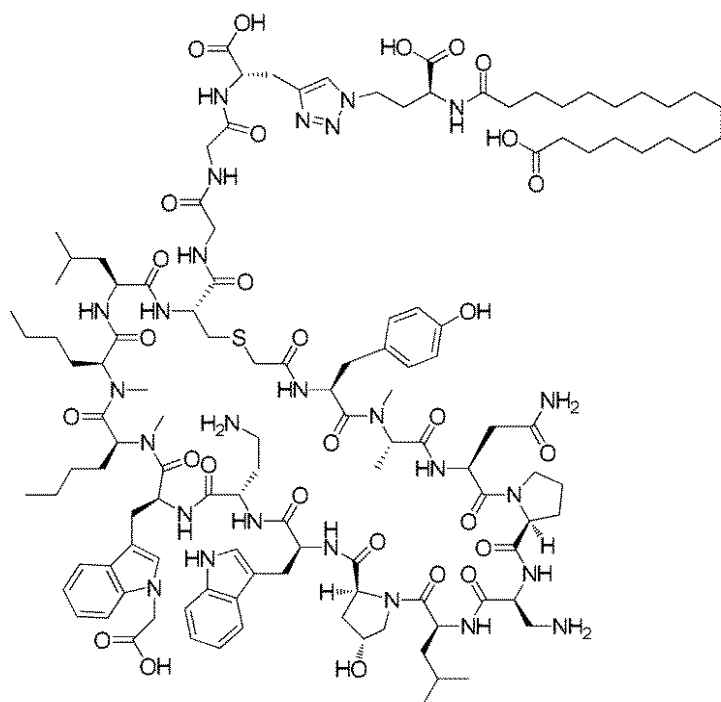
中間体 130AB (26.1 mg, 12 μ mol) および (S)-4-アジド-2-パルミトアミドブタン酸 (13.7 mg, 0.031 mmol) を、そのまま一般的なトリアゾール形成法にて反応させて、粗生成物を得た。反応溶液を、MeOH 中に少量希釈して、prep HPLC (2 回のインジェクション) により精製した：30 X 100 mm HPLC Phenomenex Luna 5 μ m 15 分かけて 10 ~ 100 % A : B、100 % B で 3 分間 (A は 90 : 10 の水 : CH₃CN w/0.1 % TFA ; B は 10 : 90 水 : CH₃CN w/0.1 % TFA))。生成物の収量は 11.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99 % であった。分析条件 H : 保持時間 = 10.92 分。

分析条件 I : 保持時間 = 9.94 分 ; ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 1269.1667 (M+2H). 実測値 : 1269.1648 (M+2H).

【0791】

実施例 13122 の製造

【化 4 2 4】



実施例 13122

中間体 130AA (25.5 mg, 13 μ mol) および (S)-4-アジド-2-パルミトアミドブタン酸 (13.8 mg, 0.031 mmol) を、そのまま一般的なトリアゾール形成法にて反応させて、粗生成物を得た。反応溶液を、MeOH に少量希釈して、prep HPLC (2 回インジェクション) により精製した：30 X 100 mm HPLC Phenomenex Luna 5 μ m 15 分かけて 10 ~ 100 % A : B、100 % B で 3 分間 (A は 90 : 10 水 : CH₃CN w/ 0.1 % TFA であり ; B は 10 : 90 水 : CH₃CN w/ 0.1 % TFA)。

生成物の収量は 8.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 94 % であった。

分析条件 I : 保持時間 = 10.06 分

分析条件 J : 保持時間 = 8.63 分 ; ESI-HRMS (+) m/z : 計算値 : 1240.6560 (M+2H). 実測値 : 1240.6546 (M+2H).

【0792】

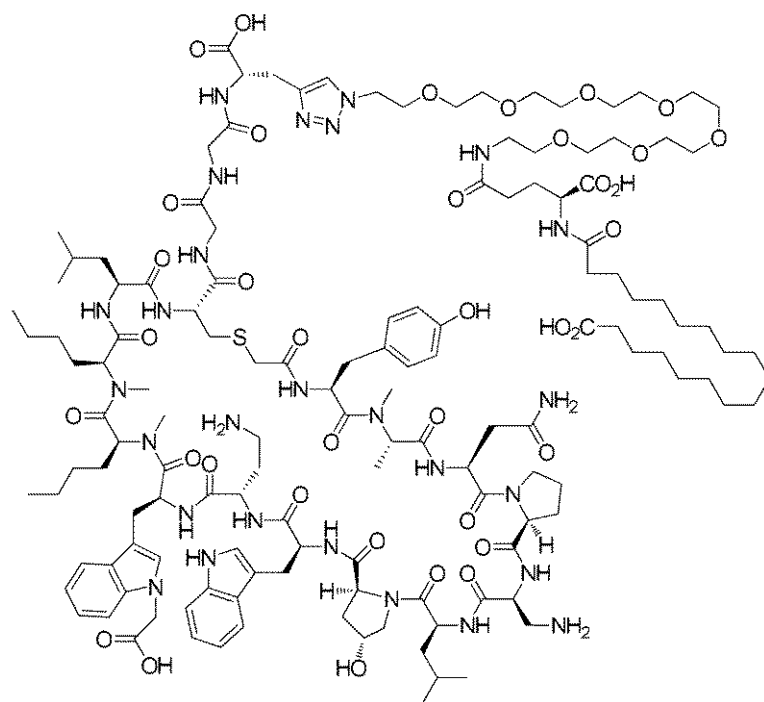
実施例 13123 の製造

10

20

30

【化 4 2 5】



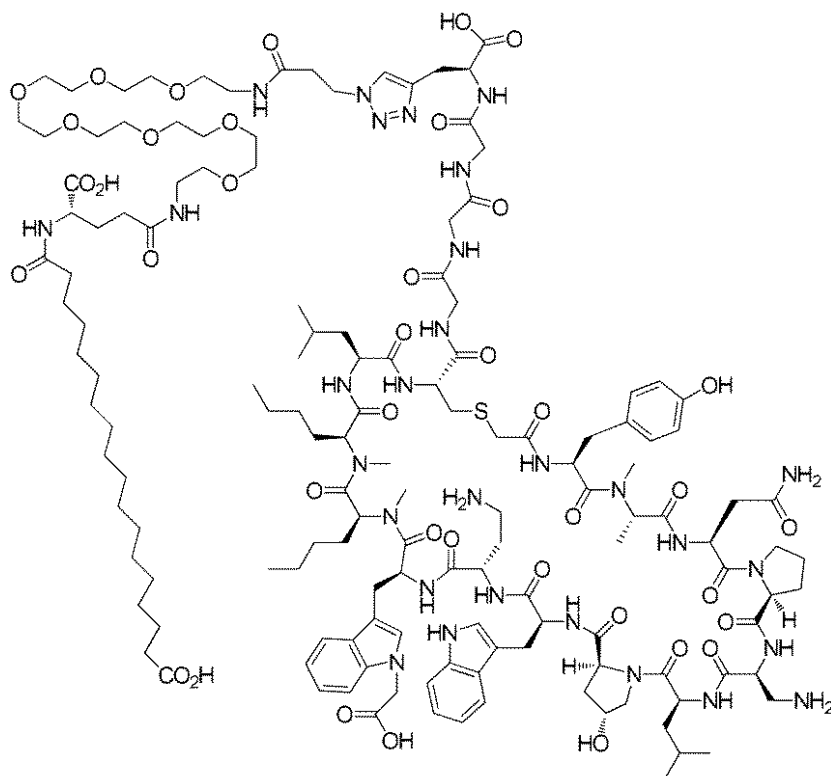
実施例 13123

中間体 130AA (41.3 mg, 20 μ mol) および (S)-1-アジド-28-カルボキシ-25,30-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサ-24,29-ジアザヘプタテトラコンタン-47-酸 (24.9 mg, 0.030 mmol) を、そのまま一般的なトリアゾール形成法にて反応させて、粗生成物を得た。反応溶液を、MeOH に若干希釈して、prep HPLC により精製した (2 回のインジェクション) : 30 X 100 mm HPLC Phenomenex Luna 5 μ m 15 分かけて 10 ~ 100 % A : B、100 % B で 3 分間 (A は 90 : 10 水 : CH₃CN w/ 0.1 % TFA ; B は 10 : 90 水 : CH₃CN w/ 0.1 % TFA である)。生成物の収量は 26.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 94 % であった。分析条件 I : 保持時間 = 9.54 分。分析条件 J : 保持時間 = 8.13 分 ; ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 1430.2663 (M+2H) . 実測値 : 1430.2656 (M+2H) .

【0793】

実施例 13124 の製造

【化 4 2 6】



実施例 13124

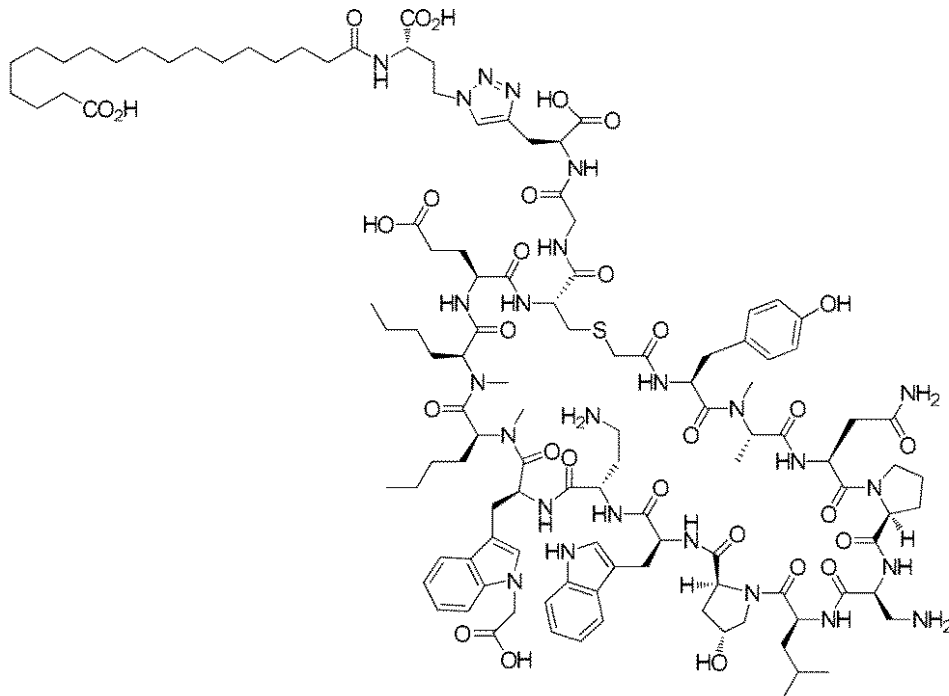
中間体 130AB (40.7 mg, 19 μ mol) および (S)-1-アジド-28-カルボキシ-25,30-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサ-24,29-ジアザヘプタテトラコンタン-47-酸 (23.9 mg, 0.029 mmol) を、そのまま一般的なトリアゾール形成法にて反応させて、粗生成物を得た。反応溶液を、MeOH に少量希釈して、prep HPLC により精製した (2 回のインジェクション) : 30 X 100 mm HPLC Phenomenex Luna 5 μ m 15 分かけて 10 ~ 100 % A : B、100 % B で 3 分間 (A は 90 : 10 水 : CH₃CNw / 0.1 % TFA であり ; B は 10 : 90 水 : CH₃CNw / 0.1 % TFA である)。生成物の収量は 24.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95 % であった。分析条件 I : 保持時間 = 9.49 分 ; 分析条件 J : 保持時間 = 8.08 分 ; ESI-HRMS (+) m/z : 計算値 : 1458.7770 (M + 2H). 実測値 : 1458.7743 (M + 2H).

【0794】

実施例 13125 の製造

【化 4 2 7】

実施例 13125 の製造



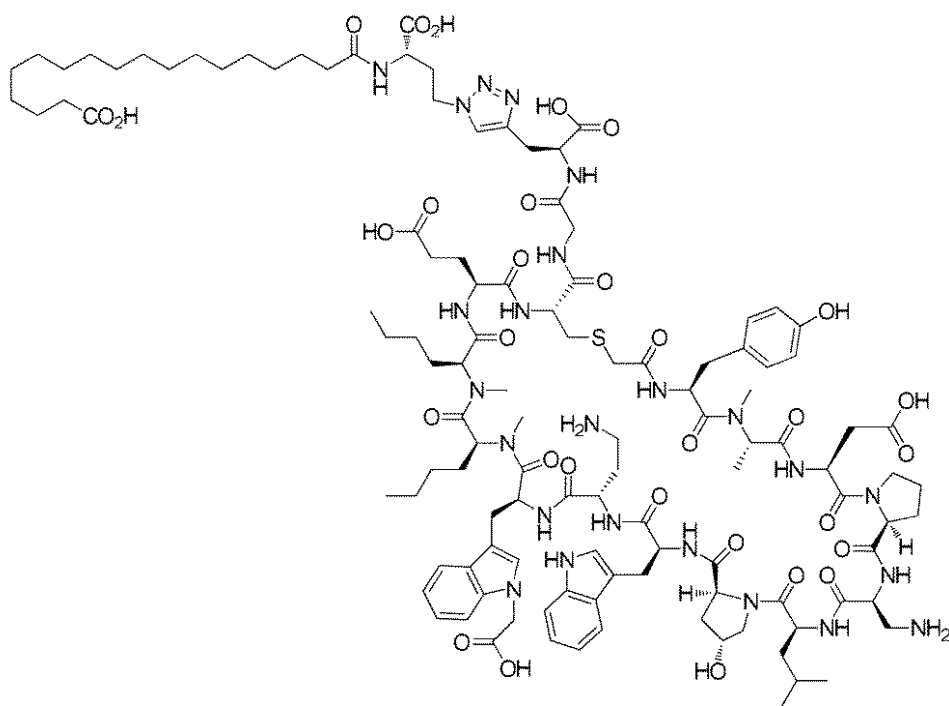
実施例 13125

中間体 130AD (22.1 mg, 11 μ mol) および (S)-4-アジド-2-パルミトアミドブタン酸 (6.1 mg, 0.014 mmol) を、そのまま一般的なトリアゾール形成法にて反応させて、粗生成物を得た。反応溶液を、MeOH に少量希釈して、prep HPLC により精製した (2 回のインジェクション) : 30 X 100 mm HPLC Phenomenex Luna 5 μ m 15 分かけて 10 ~ 100 % A : B、100 % B で 3 分間 (A は 90 : 10 水 : CH₃CNw/0.1 % TFA であり ; B は 10 : 90 水 : CH₃CNw/0.1 % TFA である))。生成物の収量は 9.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90 % であった。分析条件 I : 保持時間 = 9.24 分 ; 分析条件 J : 保持時間 = 8.00 分 ; ESI-HRMS (+) m/z : 計算値 : 1220.1245 (M + 2H), 実測値 : 1220.1208 (M + 2H).

【0795】

実施例 13126 の製造

【化 4 2 8】



実施例 13126

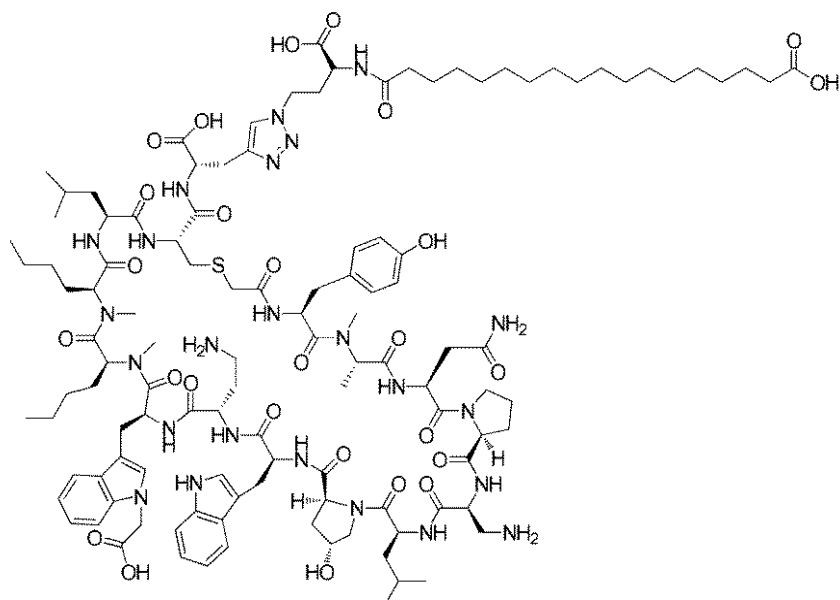
中間体 130AE (24.5 mg, 12 μ mol) および (S)-4-アジド-2-パルミトアミドブタン酸 (6.8 mg, 0.015 mmol) を、そのまま、一般的なトリアゾール形成法にて反応させて、粗生成物を得た。反応溶液を、MeOH に少量希釈して、prep HPLC により精製した (2 回のインジェクション) : 30 X 100 mm HPLC Phenomenex Luna 5 μ m 15 分かけて 10 ~ 100 % A : B、100 % B で 3 分間 (A は 90 : 10 水 : CH₃CNw/ 0.1 % TFA であり ; B は 10 : 90 水 : CH₃CNw/ 0.1 % TFA である)。生成物の収量は 10.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95 % であった。分析条件 I : 保持時間 = 9.36 分。

分析条件 J : 保持時間 = 8.15 分 ; ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 1220.6165 (M+2H). 実測値 : 1220.6133 (M+2H).

【0796】

実施例 13129 の製造

【化 4 2 9】



実施例 13129

中間体 130AF (35 mg, 18.0 μmol) および (S)-18-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-18-オキソオクタデカン酸 (10.01 mg, 0.023 mmol) を、そのまま一般的なトリアゾール形成法にて反応させて、粗生成物を得た。粗生成物を、Prep-HPLC により精製した (カラム: Phenomenex Luna C18 30 x100 mm 5 μm , 溶媒 A = 90 : 10 H_2O : ACN 0.1% TFA、溶媒 B = 10 : 90 H_2O : CAN 0.1% TFA。流速: 40 mL/分、10 ~ 100% B。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 11.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 96% であった。分析条件 C: 保持時間 = 1.162 分; ESI-MS(+) m/z 1185.50 ($\text{M} + 2\text{H}$)、最大強度イオン。

【0797】

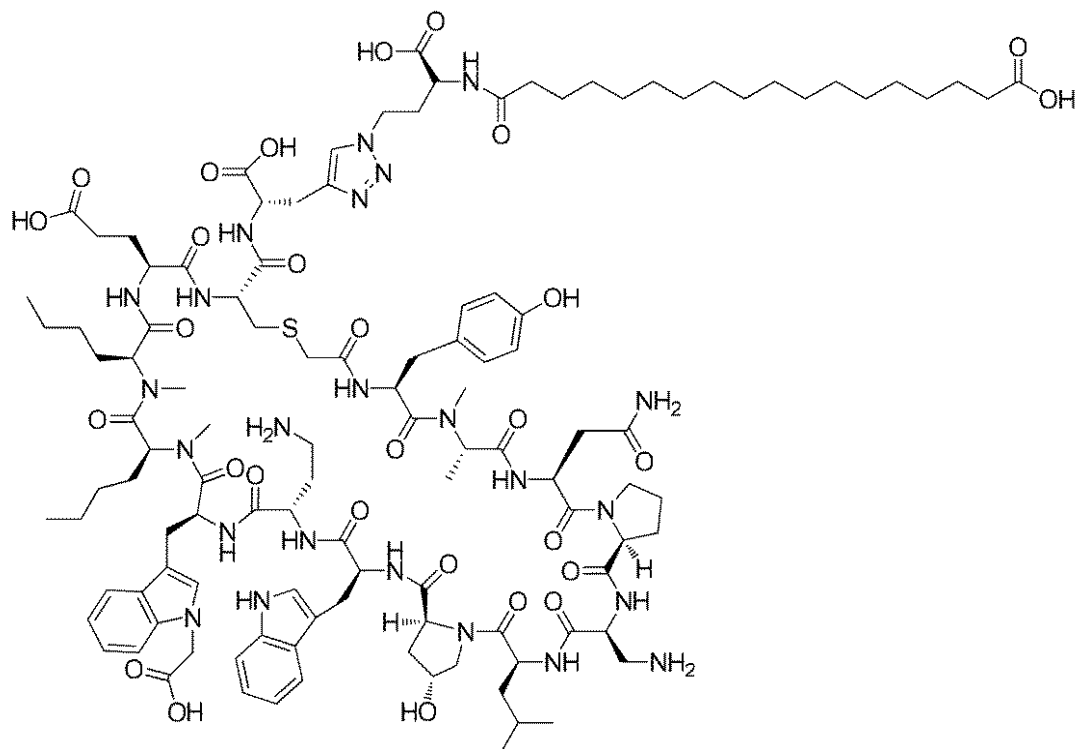
実施例 13130 の製造

10

20

30

【化 4 3 0】



実施例 13130

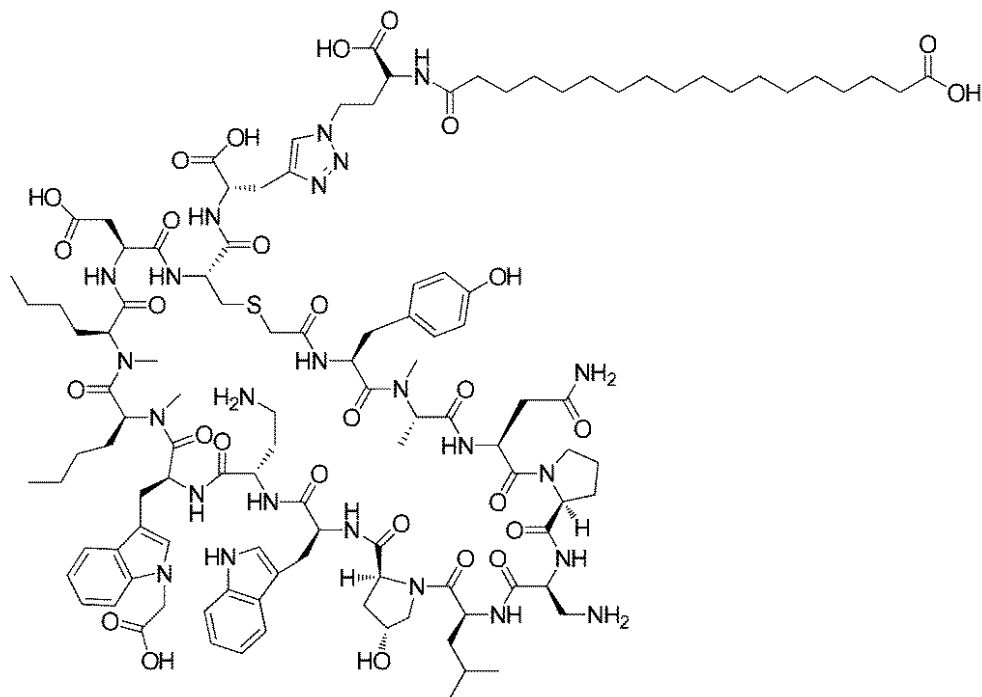
中間体 130AG (40.65 mg, 21.0 μmol) および (S)-18-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-18-オキソオクタデカン酸 (11.53 mg, 0.026 mmol) を、そのまま一般的なトリアゾール形成法にて反応させて、粗生成物を得た。

粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：X Bridge C18, 19 x mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 4.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 93% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.541 分；ESI-MS(+) m/z 1191.5 (M+2H)、最大強度イオン；分析条件 G：保持時間 = 1.682 分；ESI-MS(+) m/z 1192.2 (M+2H)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1191.6138 (M+2H)、実測値：1191.6106 (M+2H)。

【0798】

実施例 13131 の製造

【化 4 3 1】



実施例 13131

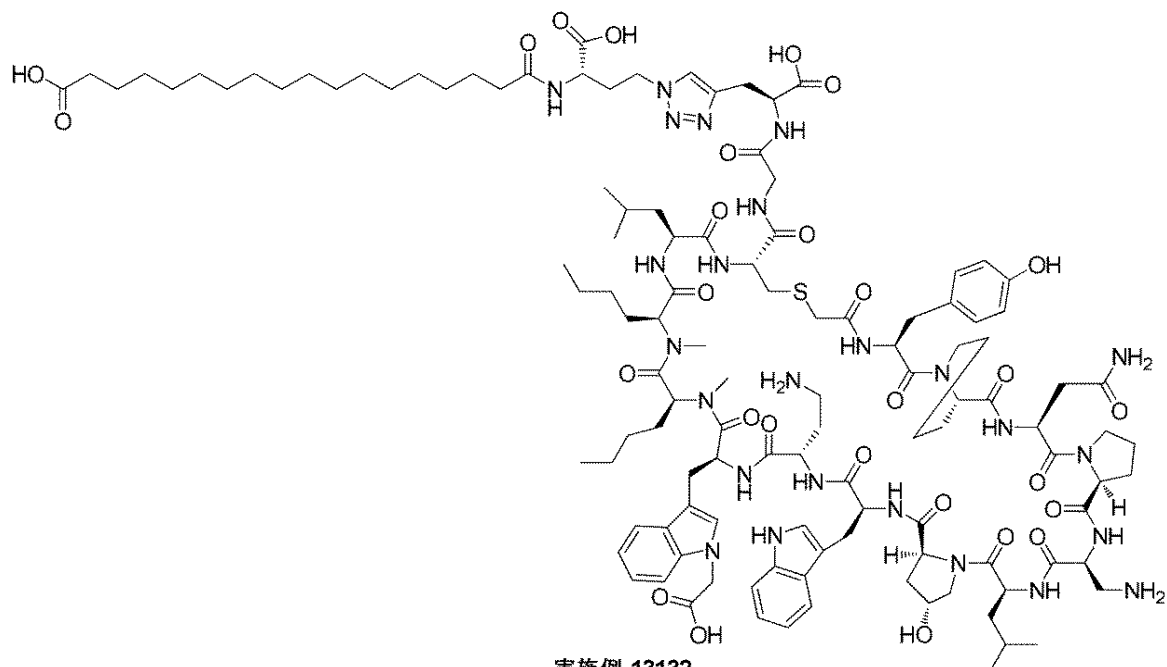
中間体 130AH (40.37 mg, 21.0 μmol) および (S)-18-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-18-オキソオクタデカン酸 (11.53 mg, 0.026 mmol) を、そのまま一般的なトリアゾール形成法にて反応させて、粗生成物を得た。

粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：X Bridge C18, 19 x mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.815 分；分析条件 K：保持時間 = 1.684 分；ESI-MS (+) m/z 1185.2 (M+2H)、最大強度イオン；ESI-HRMS (+) m/z：計算値：1184.6059 (M+2H)、実測値：1184.6031 (M+2H)。

【0799】

実施例 13132 の製造

【化 4 3 2】

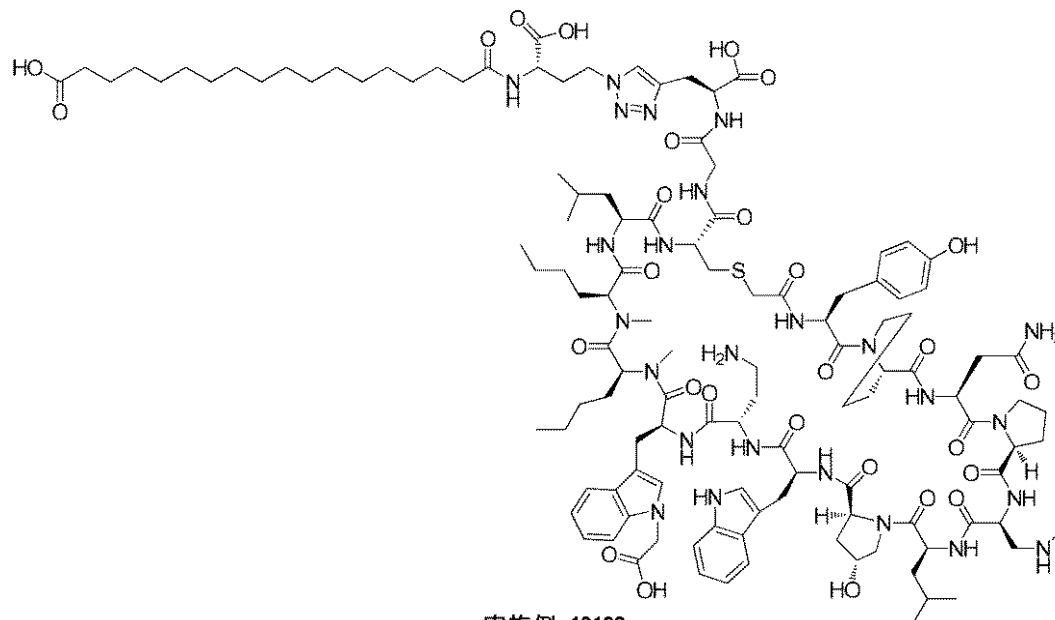


中間体 130AI (46.4 mg, 23.0 μmol) および (S)-18-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-18-オキソオクタデカン酸 (11.19 mg, 0.025 mmol) を、そのまま一般的なトリアゾール形成法にて反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters CSH C18, 19 x mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 7.2 mg であり、LC/MS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 G：保持時間 = 1.888 分；ESI-MS(+) m/z 817.9 ($M+3H$)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：1225.1531 ($M+2H$)、実測値：1225.1521 ($M+2H$)。

【0800】

実施例 13133 の製造

【化 4 3 3】



中間体 130AK (56.5 mg, 28.0 μmol) および (S)-18-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-18-オキソオクタデカン酸 (13.53 mg, 0.031 mmol) を、一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters CSH C18, 19 x mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 9.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.788 分；ESI-MS(+) m/z 1232.2 (M+2H)、最大強度イオン；分析条件 G：保持時間 = 1.843 分；ESI-MS(+) m/z 1233.1 (M+2H)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1232.1609 (M+2H)、実測値：1232.1579 (M+2H)

【0801】

環化方法 B：

全ての操作を、別段の記載が無ければ、手動により行った。“環化方法 B”の方法は、0.100 mmol のスケールで行った実験を述べたもので、この場合のスケールは、ペプチドを作成するために使用された樹脂の量により決定される。このスケールは、この方法で使用したペプチドの量の直接的な測定に基づくものではない。この方法は、記載した体積をスケールの倍数で調整することにより、0.100 mmol のスケールを超えて拡大できる。粗製ペプチド固体を、～3 滴の N,N-ジイソプロピルエチルアミンを含有するメタノール (～24 mL) に溶解した。塩基性溶液 (pH > 9) を、次いで 18～24 時間静置した。得られる溶液に、1 mL DMSO を加えて、メタノールの部分を減圧下でエバポレートして、濃縮された粗製環化生成物の DMSO 溶液を得た。この溶液を、逆相 HPLC 精製に付して、目的とする環状ペプチドを得た。

【0802】

分析条件 13A：

カラム：X-Select CSH C18, 3.0 x 150 mm, 3.5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% TFA を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% TFA を含む)；グラジエント：15 分かけて 10～100% B；流量：0.5 mL/分；

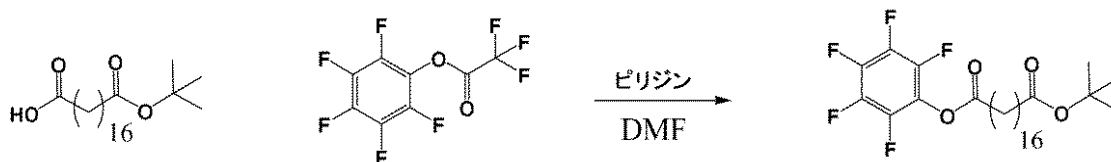
検出：220 nmのUV.

分析条件13B:

カラム: Zorbax Bonus-RPC18, 3.0 x 150 mm, 3.5 μm 粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水(0.1% TFAを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水(0.1% TFAを含む); グラジエント: 15分かけて10~100% B; 流量: 0.5 mL/分; 検出: 220 nmのUV.

【0803】

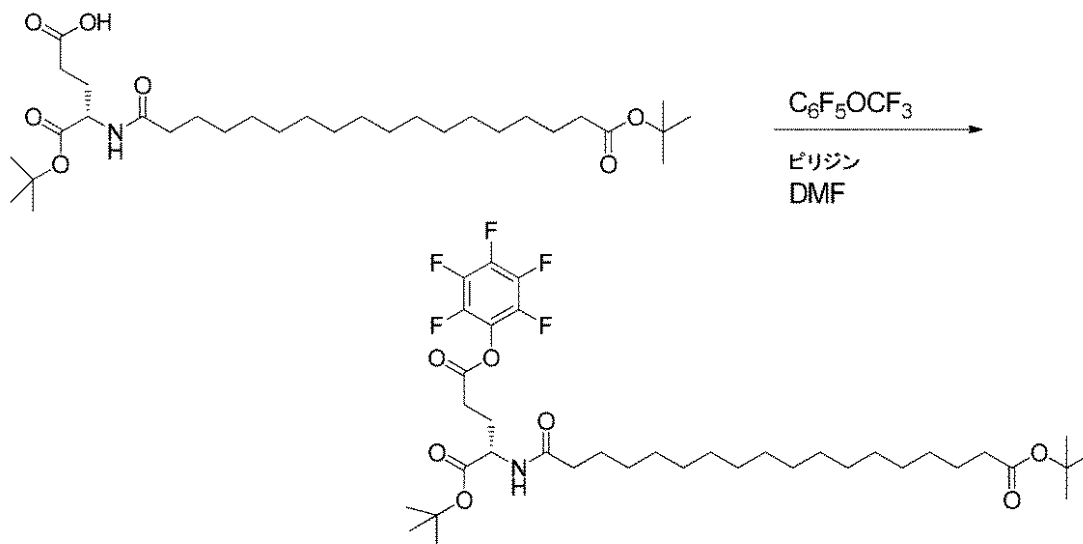
1-tert-ブチル 18-(パーフルオロフェニル)オクタデカンジオエートの製造
【化434】



18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸(5.00 g, 13.49 mmol)/DMF(54.0 mL)の溶液に、ピリジン(3.82 mL, 47.2 mmol)、次いでペンタフルオロフェニルトリフルオロ酢酸(5.81 mL, 33.7 mmol)を加えた。ゲルが形成したため、追加の攪拌バーを反応混合物に加えた。混合物を激しく終夜攪拌した。反応混合物を濾過して(ブフナー漏斗/紙)、白色固体を得て、これを少量のDMFで洗った。窒素を多く含む大気を、数時間フィルターケーキを介して吸引して、1-tert-ブチル 18-(パーフルオロフェニル)オクタデカンジオエート(6.24 g, 11.63 mmol, 86%収率)を得た。

【0804】

(S)-1-tert-ブチル 5-(パーフルオロフェニル)2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ペンタンジオエートの製造
【化435】



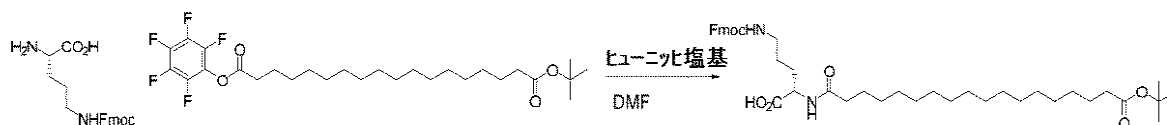
(S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタン酸(350 mg, 0.630 mmol)/DMF(2519 μl)の溶液に、ピリジン(178 μl, 2.204 mmol)、次いでペンタフルオロフェニルトリフルオロ酢酸(271 μl, 1.574 mmol)を加えた。得られる溶液を含有するバイアルを、窒素でフラッシュし、一晩密閉した。LC/MSにより、生成した生成物が測定された。混合物を水およびクエン酸で希釈し、3回EtOAcで抽出した。有機抽出物を合わせて、MgSO₄で乾燥し、濾過して、真空濃縮した。残留物を、

そのまま次の化学反応に使用した。

【0805】

(S)-5-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ペンタン酸の製造

【化436】



10

1-tert-ブチル 18-(パーフルオロフェニル)オクタデカンジオエート(1.666 g, 3.10 mmol)/DMF(21.71 ml)の溶液に、(S)-5-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-アミノペンタン酸(1.0 g, 2.82 mmol)およびヒューニツヒ塩基(1.478 mL, 8.47 mmol)を加えた。混合物を、室温で攪拌した。LC/MSにより、目的とする生成物の形成が示された。混合物を、クエン酸水溶液で希釈し、3回CH₂Cl₂に抽出した。有機抽出物を合わせて、MgSO₄で乾燥し、濾過して、真空濃縮した。

【0806】

バルク物質を、PREP HPLCにより精製した：(50 X 250 mm HPLC Sunfire C18 10 μm 40分かけて0~100%A:B、100%Bで10分間(Aは90:10:0.1の水:MeOH:TFAであり；Bは90:10:0.1のMeOH:水:TFAである)。その後、100%B(アイソクラティック)で15分間流して精製した。画分をプールし、ヒューニツヒ塩基を用いて中性pHに調整して、rotovap内で濃縮した。残留水層を、3回EtOAcで抽出して、濾過して、真空濃縮して、(S)-5-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ペンタン酸(1.33 g, 1.881 mmol, 66.7%収率)を得た。

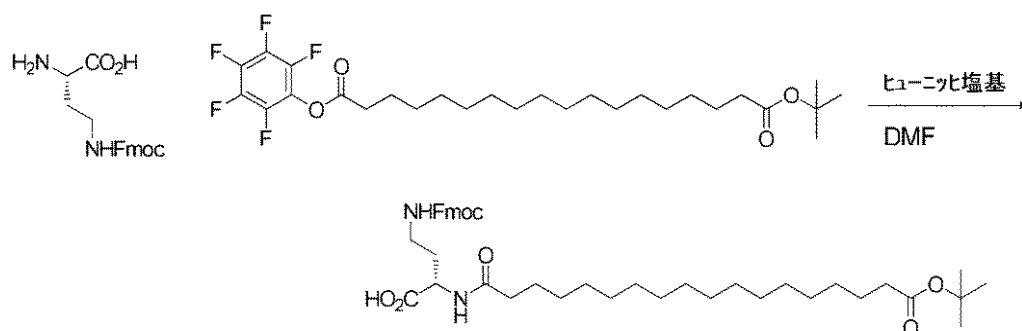
20

【0807】

(S)-4-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ブタン酸の製造

30

【化437】



40

1-tert-ブチル 18-(パーフルオロフェニル)オクタデカンジオエート(1.155 g, 2.152 mmol)/DMF(1.66 E+04 μl)の懸濁液に、(S)-4-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-アミノブタン酸(827 mg, 2.430 mmol)およびヒューニツヒ塩基(1128 μl, 6.46 mmol)を加えた。混合物を、週末にわたり激しく攪拌した。LC/MSにより、目的とする生成物が示された。混合物をクエン酸水溶液で希釈して、3回CH₂Cl₂に抽出した。有機抽出物を合わせて、MgSO₄で乾燥し、濾過して、真空濃縮した。物質を、濁ったMeOH溶液中に移した。45 μmフリットを介した濾過は時間を要して(幾つかのフィルターを使用した)、透明な溶液となった。PREP HPLC：(50 X 250 mm HPLC Sunfire

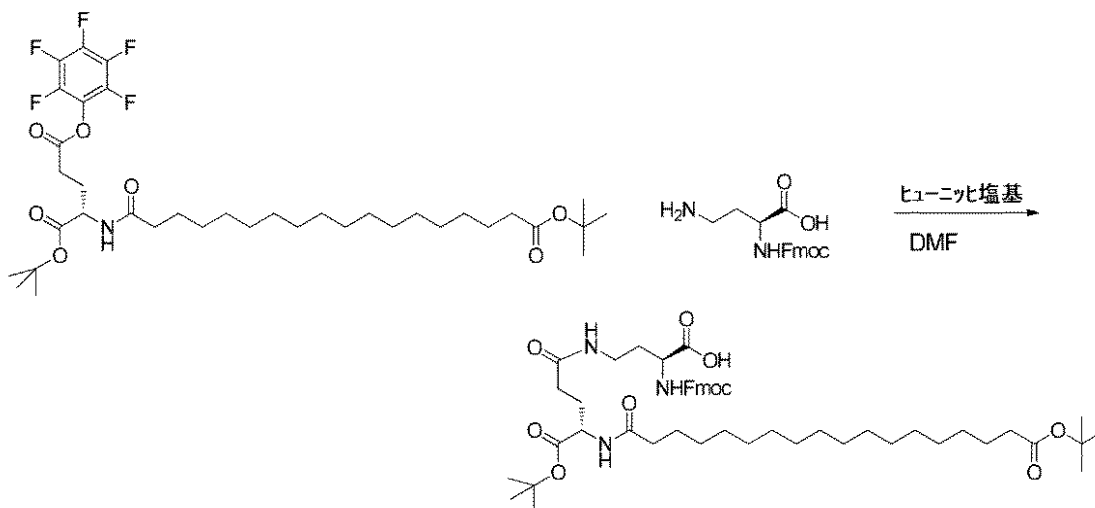
50

C18 10 μ m, 14分かけて100%B(Aは90:10:0.1の水:MeOH:TFAであり; Bは90:10:0.1のMeOH:水:TFAである))により精製した。画分をプールして、ヒューニッヒ塩基を用いて中性に調整して、rotovapで濃縮した。(S)-4-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ブタン酸(778.42mg, 1.123mmol, 52.2%収率)を単離した。

【0808】

(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-((S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタンアミド)ブタン酸の製造

【化438】

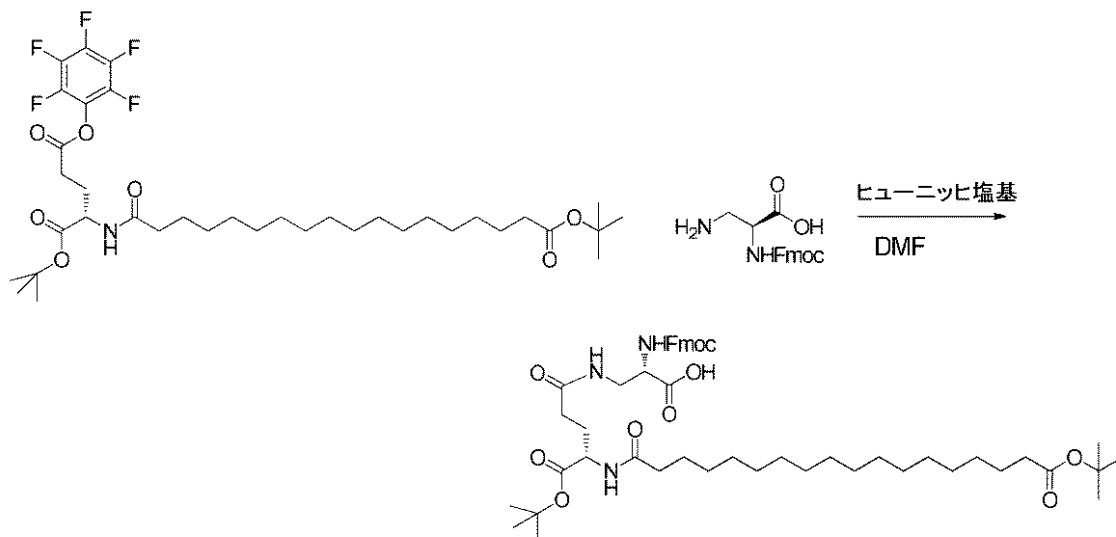


粗製(S)-1-tert-ブチル 5-(パーフルオロフェニル)2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ペンタンジオエート(455mg, .63mmol)/DMF(6300 μ l)の溶液に、ヒューニッヒ塩基(440 μ l, 2.52mmol)を加えて、次いで(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-アミノブタン酸(214mg, 0.630mmol)を加えた。混合物を、室温で終夜攪拌した。混合物をクエン酸で希釈して、3回EtOAcに抽出した。有機抽出物を合わせて、塩水で洗い、MgSO₄で乾燥させ、濾過して、真空濃縮した。残留物を、PREP HPLCにより精製した：(50 X 250 mm HPLC Sunfire C18 10 μ m, 30分かけて10~100% A:B, 100%Bで5分間(Aは90:10:0.1の水:MeOH:TFAであり; Bは90:10:0.1のMeOH:水:TFAである))。物質が、100%Bでのイソクラティック溶出中に溶離したので、グラジエントは必要なかった。画分をヒューニッヒ塩基で中和して、speedvacで濃縮した。残留物を、EtOAc中にとり、水で2回、塩水で1回洗った。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-((S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタンアミド)ブタン酸(288mg, 0.328mmol, 52.1%収率)を得た。

【0809】

(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-((S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタンアミド)プロパン酸の製造

【化 4 3 9】



10

粗製(S)-1-tert-ブチル 5-(パーフルオロフェニル)2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ペンタンジオエート(1163 mg, 1.611 mmol)/DMF(1.61 E+04 μl)の溶液に、ヒューニツヒ塩基(1125 μl, 6.44 mmol)、次いで(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-アミノプロパン酸(578 mg, 1.772 mmol)を加えた。

20

混合物を、室温で終夜攪拌させた。LC/MSは、生成物の形成を示した。混合物を、水で希釈した。クエン酸を加えると、白色沈殿物を得た。混合物をEtOAcで抽出して、激しく攪拌した後に、固体を溶解した。乳濁液が形成し、これにDCMおよび塩水を加えて層分離を促した。層を併せて、乳濁液の分離を補助するようセライトパッドを通過させると、セライト上に粘性残留物が残った。層を分離して、水相をDCMで洗った。有機抽出物を合わせて、塩水で洗い、MgSO₄で乾燥させ、濾過して、真空濃縮した。残留物を、PREP HPLCにより精製した：(50 X 250 mm HPLC Sunfire C18 10 μm, 14分間100% B(Aは90:10:0.1の水:MeOH:TFAであり; Bは90:10:0.1のMeOH:水:TFAである))。画分を、ヒューニツヒ塩基を用いて中性とし、rotovap上で濃縮して、(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-((S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタンアミド)プロパン酸(940 mg, 1.088 mmol, 67.5%収率)を得た。

30

【0810】

修飾クロロトリチル樹脂13Aの製造

2-クロロトリチル樹脂(713 mg, 1.141 mmol)を、CH₂Cl₂(7 mL)で膨潤した。CH₂Cl₂(3.5 mL)中で(S)-5-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ペンタン酸(252 mg, 0.356 mmol)、ヒューニツヒ塩基(0.405 mL, 2.317 mmol)および1-クロロ-4-メチルベンゼン(0.021 mL, 0.178 mmol)の溶液を調製して、LC/MSにより分析して、膨潤樹脂に加えた。混合物を振盪して、SMの消失を室温でモニタリングした。~45分後に、物質は、ほぼ完全に樹脂に結合していた。13 mLの9:1 MeOH/ヒューニツヒ塩基を加えて、混合物を1分以内に濾過した。この樹脂を、DCMで3回濯いだ(各洗いの間に~20秒間攪拌する)。次いで樹脂を、~20 mL DMFで5分間振盪して、次いで濾過した。これを、DMFを用いて2回以上繰り返して、次いで3回DCMにて繰り返した。N₂を樹脂から通過させて、樹脂をフリット漏斗で乾燥させた。

40

【0811】

樹脂の全重量は0.76 gであった。樹脂の60.06 mgを取り、20%ヘキサフルオ

50

ロイソプロパノール/DCM(1 mL)と共に1分間振盪した。濾過して、追加の開裂溶液、その後DCMで濯いだ。合わせた濾液を濃縮して、11.94 mg(.01689 mmol)の開裂物質を得た。即ち、測定されたローディングは、0.281 meq/gであり、組み込まれた収率は60%であった。

【0812】

修飾クロトリチル樹脂13Bの製造

2-クロトリチル樹脂(1622 mg, 2.60 mmol)を、CH₂Cl₂で膨潤した(1.59 E+04 μl)。CH₂Cl₂(7951 μl)中の(S)-4-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ブタン酸(561.95 mg, 0.811 mmol)、ヒューニツヒ塩基(921 μl, 5.27 mmol)および1-クロロ-4-メチルベンゼン(48.0 μl, 0.405 mmol)の溶液を調製して、LC/MSにより分析して、膨潤樹脂に加えた。混合物を室温で振盪して、SMの消失についてモニターした。~45分後に、物質は、ほぼ完全に樹脂に結合していた。9:1のMeOH/ヒューニツヒ塩基(30 mL)を加えて、混合物を1分以内に濾過した。樹脂を、DCMで3回濯いだ(各洗いの間に~20秒間攪拌した)。次いで、樹脂を、~20 mL DMFで5分間振盪して、濾過した。DMFで2回以上、次いでDCMで3回、これを繰り返した。樹脂にN₂を通して、樹脂をフリット漏斗上で乾燥させた。樹脂の全重量は1.93 gであった。樹脂の76.45 mgを取り、20%ヘキサフルオロイソプロパノール/DCM(1 mL)と共に1分間振盪した。濾過して、追加の開裂溶液、次いでDCMで濯いだ。合わせた濾液を濃縮して、20.67 mg(.02983 mmol)の開裂物質を得た。即ち、測定されたローディングは、0.39 meq/gであり、組み込まれた収率は93%であった。

【0813】

修飾クロトリチル樹脂13Cの製造

2-クロトリチル樹脂(656 mg, 1.049 mmol)を、CH₂Cl₂で膨潤させた(6431 μl)。10分後に、ヒューニツヒ塩基(186 μl)を加えて、生じる白色スモークを、フラスコから窒素と共に流し出す。CH₂Cl₂(3215 μl)中の(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-((S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタンアミド)ブタン酸(288 mg, 0.328 mmol)、ヒューニツヒ塩基(372 μl, 2.132 mmol)および1-クロロ-4-メチルベンゼン(19.42 μl, 0.164 mmol)の溶液を調製して、LC/MSにより分析して、膨潤樹脂に加えた。注：DMFの0.5 mLを加えて、出発物質を溶解させる。混合物を室温で振盪して、SMの消失についてモニターした。反応が失速したので、更に186 μLのヒューニツヒ塩基を加えた。更なる30分後に、有意な進行は見られなかった。131 mgのクロトリチル樹脂を加えて、混合物を室温で終夜再度振盪した。LC/MSは、依然としてSMを示していたが、いずれにせよ反応は停止された。9:1 MeOH/ヒューニツヒ塩基(30 mL)を加えて、混合物を1分以内に濾過した。樹脂を、3回DCMで濯いだ(各洗いの間に~20秒間攪拌した)。次いで、樹脂を、~20 mL DMFで5分間振盪して、濾過した。これを、DMFで2回以上、次いで3回DCMを用いて繰り返した。N₂を樹脂から通過させて、樹脂をフリット漏斗上で乾燥させた。

【0814】

樹脂の全重量は954 mgであった。樹脂の49.96 mgを取り、20%ヘキサフルオロイソプロパノール/DCM(1 mL)と共に1分間振盪した。濾過して、追加の開裂溶液、次いでDCMで濯いだ。合わせた濾液を濃縮して、10.16 mg(.01157 mmol)の開裂物質を得た。即ち、測定されたローディングは、0.23 meq/gであり、組み込まれた収率は67%であった。

【0815】

修飾クロトリチル樹脂13Dの製造

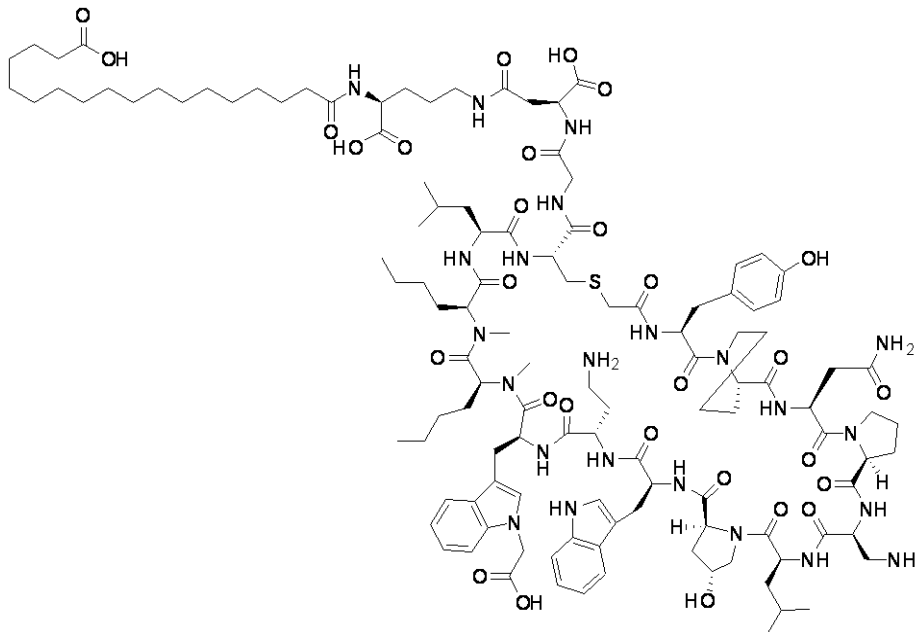
2-クロトリチル樹脂(2176 mg, 3.48 mmol)を、CH₂Cl₂(2.13

E + 0.4 μ l)で膨潤させた。10分後に、ヒューニッヒ塩基(186 μ L)を加えて、生じる白色スモークを、フラスコから窒素と共に排出した。CH₂Cl₂(1.07 E + 0.4 μ l)中の(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-((S)-5-(tert-ブトキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタンアミド)プロパン酸(940 mg, 1.088 mmol)、ヒューニッヒ塩基(1235 μ l, 7.07 mmol)および1-クロロ-4-メチルベンゼン(64.4 μ l, 0.544 mmol)の溶液を調製して、LC/MSにより分析して、膨潤樹脂に加えた。混合物を室温で振盪して、SMの消失についてモニターした。反応を、~1時間で~97%の完了を示した。9:1 MeOH/ヒューニッヒ塩基(100 mL)を加えて、混合物を1分以内に濾過した。樹脂を、3回DCMで濯いだ(各洗いの間に~20秒間攪拌した)。次いで、樹脂を、~60 mL DMFで5分間振盪して、次いで濾過した。これを、2回以上DMFで、次いで3回DCMで繰り返した。N₂を樹脂から通過させて、樹脂をフリット漏斗で乾燥させた。樹脂の全重量は2.57 gであった。樹脂の85.11 mgを、20%ヘキサフルオロイソプロパノール/DCM(2 mL)と共に1分間振盪した。濾過して、追加の開裂溶液、次いでDCMで濯いだ。合わせた濾液の濃縮により、17.51 mg(0.02026 mmol)の開裂物質を得た。即ち、測定されたローディングは、0.238 meq/gであり、組み込まれた収率は56%であった。

【0816】

実施例13141の製造

【化440】



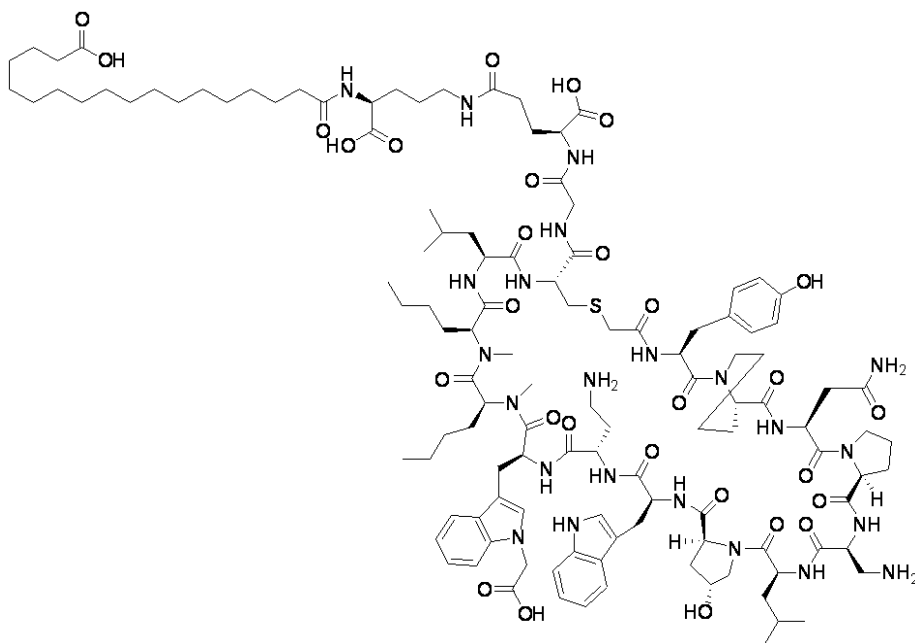
実施例13141を、クロロ酢酸カップリング方法Aを含めた上記の一般的な方法に従って0.1 mmol スケールで合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Asp(OtBu)-[修飾樹脂13A]。包括的脱保護方法Bに従う脱保護および環化方法Bに従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：残留物を分配して、複数のインジェクションを、19 X 250 XSelect CSH Prep C18 5 μ m OBD columnに対して行った：20 mL/分、25分かけて20~65% B、100% Bで5分間、20% Bで5分間(Aは90%水/10% ACN/0.1% TFAであり；Bは90% ACN/10%水/0.1% TFAである)。濃アンモニアを使用して、画分をpH7に調整して、画分をs

speedvacで濃縮した。分析データは、(6S,13S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-インドール-3-イル)メチル)-50-(2-アミノ-2-オキソエチル)-28-(2-アミノエチル)-42-(アミノメチル)-19,22-ジブチル-25-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-35-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシベンジル)-16,39-ジイソブチル-20,23-ジメチル-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド[1,2-g]ジピロロ[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-イル)-1,4,8,15-テトラオキソ-2,5,9,14-テトラアザヘントリアコンタン-6,13,31-トリカルボン酸(6.01mg, 2.242 μmol, 2.242%収率)の存在を支持していた。分析条件13A:室温で9.96分。分析条件13B:室温で8.61分;ESI-HRMS(+) m/z:計算値:1220.1553(M+2H). 実測値:1220.1573(M+2H).

【0817】

実施例13142の製造

【化441】



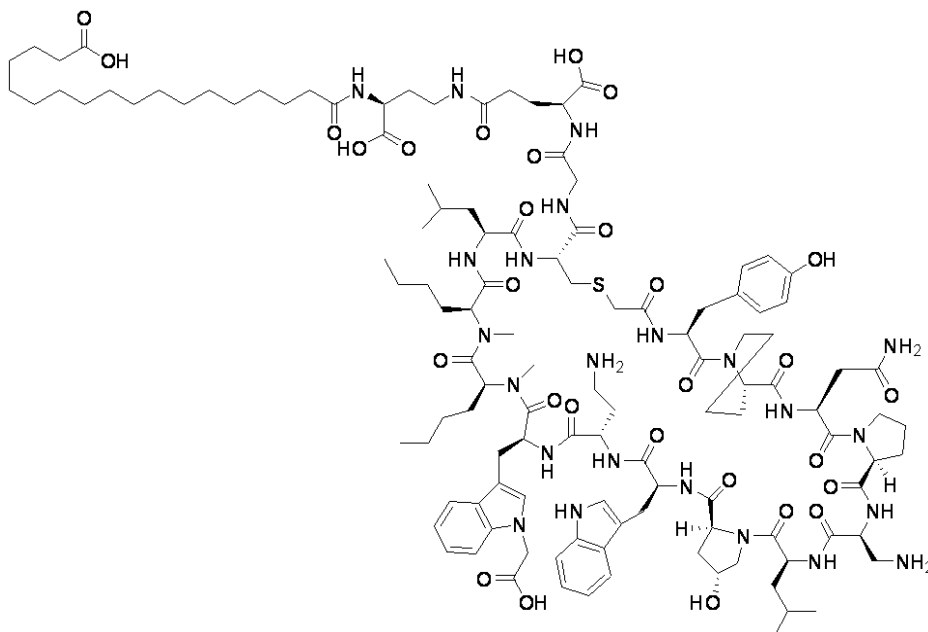
実施例13142を、クロロ酢酸カップリング方法Aを含めた上記の一般的な方法に従って0.1mmolのスケールにて合成した。下線部分の工程には二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基:(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30分間の単カップリングによりカップリングされた:C1Ac-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Glu(OtBu)-[修飾樹脂13A]。包括的脱保護方法Bに従う脱保護および環化方法Bに従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した:残留物を分配して、複数のインジェクションを、19 X 250 XSelect CSH Prep C18 5 um OBD columnに対して行った;20mL/分、25分かけて20~65%B、100%Bで5分間、20%Bで5分間(Aは90%水/10%ACN/0.1%TFAであり;Bは90%ACN/10%水/0.1%TFAである)。濃アンモニアを使用して、画分をpH7に調整して、画分をspeedvacで濃縮した。残留固体は、大量のアンモニウムトリフルオロ酢酸を含有しており、これを複数回の凍結乾燥サイクルにより除去して、(6S,14S)-1-((7

S, 13 R, 16 S, 19 S, 22 S, 25 S, 28 S, 31 S, 33 a S, 35 R, 39 S, 42 S, 44 a S, 50 S, 52 a R) - 31 - ((1 H-インドール-3-イル)メチル) - 50 - (2-アミノ-2-オキシエチル) - 28 - (2-アミノエチル) - 42 - (アミノメチル) - 19, 22 - ジブチル - 25 - ((1 - (カルボキシメチル) - 1 H-インドール-3-イル)メチル) - 35 - ヒドロキシ - 7 - (4-ヒドロキシベンジル) - 16, 39 - ジイソブチル - 20, 23 - ジメチル - 6, 9, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 38, 41, 44, 49, 52 - テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1 H-ピリド [1, 2-g] ジピロロ [1, 2-m: 1', 2'-v] [1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43] チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-イル) - 1, 4, 9, 16 - テトラオキソ-2, 5, 10, 15 - テトラアザドトリアコンタン-6, 14, 32 - トリカルボン酸, 2 TFA (3.66 mg, 1.296 μ mol, 1.296% 収率) を得た。分析条件 13 A: 室温で 10.00 分。分析条件 13 B: 室温で 8.64 分; ESI-HRMS (+) m/z: 計算値: 1227.1631 (M+2H). 実測値: 1227.1669 (M+2H).

【0818】

実施例 13143 の製造

【化 442】



実施例 13143 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って 0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基: (S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1 H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた: ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1 H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Glu(OtBu)-[修飾樹脂 13 B]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した: 残留物を分配して、複数のインジェクションを、19 X 250 XSelect CSH Prep C18 5 μ m OBD column に対して行った: 2.0 mL/分、25 分かけて 20~65% B、100% B で 5 分間、20% B で 5 分間 (A は 90% 水/10% ACN/0.1% TFA であり; B は 90% ACN/10% 水/0.1% TFA である)。ACN を、rotovap 上で画分から除去して、水溶液を凍結乾燥した。分析データは、(6 S, 13 S)-1-((7 S, 13 R, 16 S, 19 S, 22 S, 25 S, 28 S, 31 S, 33 a S, 35 R, 39 S, 42 S, 44 a S, 50 S, 52 a R)-31-((1 H-インドール-3-イル)メチル)-50-(2-アミノ-2-オキシエチ

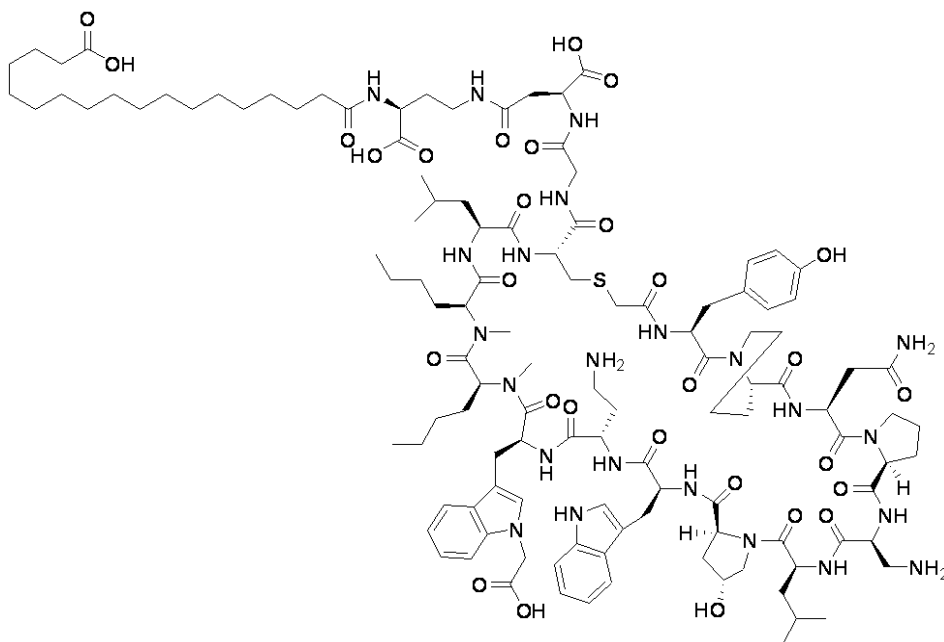
ル)－28－(2－アミノエチル)－42－(アミノメチル)－19,22－ジブチル－25－
 ((1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル)メチル)－35－ヒドロキシ
 7－(4－ヒドロキシベンジル)－16,39－ジイソブチル－20,23－ジメチル－6,
 9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52－テトラデカオキソ
 ペンタコンタヒドロ－1H－ピリド[1,2-g]ジピロロ[1,2-m:1',2'-v]
 [1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]チアテ
 ラデカアザシクロペンタテトラコンチン－13－イル)－1,4,9,15－テトラオキソ
 2,5,10,14－テトラアザヘントリアコンタン－6,13,31－トリカルボン酸(5.
 93mg, 2.406μmol, 2.406%収率)の存在を支持した。分析条件13A:
 室温で9.97分。分析条件13B:室温で8.61分;ESI-HRMS(+) m/z:計
 算値:1220.1553(M+2H). 実測値:1220.1601(M+2H).

10

【0819】

実施例13144の製造

【化443】



20

30

実施例13144を、クロロ酢酸カップリング方法Aを含めた上記の一般的な方法に従
 って0.1mmolのスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を
 用いて、イタリック体で記載した残基：(S)－2－アミノ－3－(1－(カルボキシメチル)
)－1H－インドール－3－イル)プロパン酸は、30分間の単カップリングによりカップ
 リングされた：ClAc－Tyr－Pip－Asn－Pro－Dap－Leu－Hyp－
 Trp－Dab－[(S)－2－アミノ－3－(1－(カルボキシメチル)－1H－インドール
－3－イル)プロパン酸]－[N-Me]Nle－[N-Me]Nle－Leu－Cys－Gly－Asp(OtBu)－[修飾樹脂13B]。包括的脱保護方法Bに従う脱保護
 および環化方法Bに従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：残留物を分配して
 、複数のインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 um OBD columnに対し
 て行った；4.0mL/分、25分かけて20～65%B、100%Bで5分間、20%B
 で5分間(Aは、90%水/10%ACN/0.1%TFAであり；Bは90%ACN/10
 %水/0.1%TFAである)。ACNを、rotovap上で画分から除去して、水溶液
 を凍結乾燥した。分析データは、(6S,12S)－1－((7S,13R,16S,19S,2
 2S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)
)－31－((1H－インドール－3－イル)メチル)－50－(2－アミノ－2－オキソエチ
 ル)－28－(2－アミノエチル)－42－(アミノメチル)－19,22－ジブチル－25－
 ((1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル)メチル)－35－ヒドロキシ
 7－(4－ヒドロキシベンジル)－16,39－ジイソブチル－20,23－ジメチル－6,

40

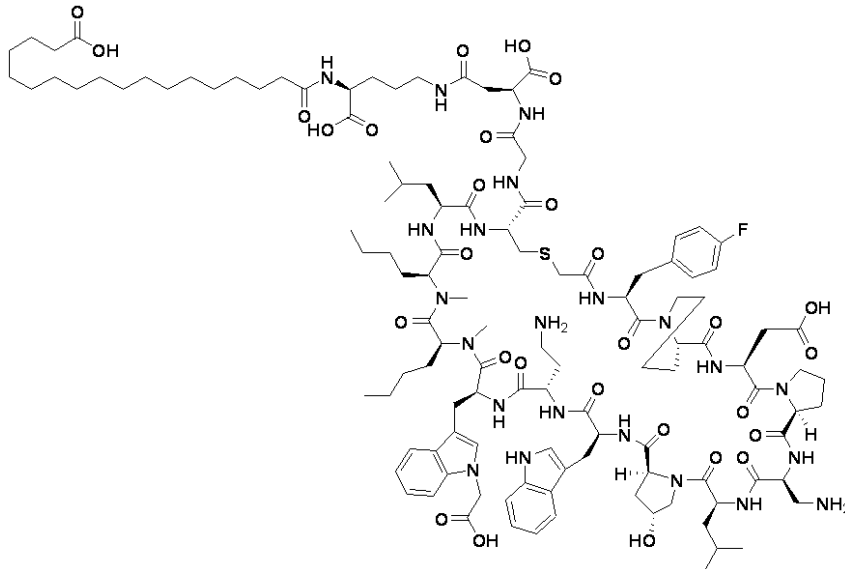
50

9, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 38, 41, 44, 49, 52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド [1, 2-g] ジピロロ [1, 2-m: 1', 2'-v] [1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43] チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-イル)-1, 4, 8, 14-テトラオキソ-2, 5, 9, 13-テトラアザトリアコンタン-6, 12, 30-トリカルボン酸, 2 TFA (9.57 mg, 3.43 μ mol, 3.43% 収率)。分析条件 13 A: 室温で 9.98 分。分析条件 13 B: 室温で 8.66 分; ESI-HRMS(+) m/z: 計算値: 1213.1474 (M+2H)。実測値: 1213.1513 (M+2H)。

【0820】

実施例 13145 の製造

【化 444】



実施例 13145 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って 0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基: (S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた: ClAc-[p-フルオロフェニルアラニン]-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me] Nle-[N-Me] Nle-Leu-Cys-Gly-Asp(OtBu)-[修飾樹脂 13A]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した: 残留物を分配して、複数のインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 μ m OBD column に対して行った; 40 mL/分、25 分かけて 20~65% B 100% B で 5 分間、20% B で 5 分間 (A は 90% 水/10% ACN/0.1% TFA; B は 90% ACN/10% 水/0.1% TFA)。ACN を、rotovap 上で画分から除去して、水溶液を凍結乾燥した。分析データは、(6S, 13S)-1-((7S, 13R, 16S, 19S, 22S, 25S, 28S, 31S, 33aS, 35R, 39S, 42S, 44aS, 50S, 52aR)-31-((1H-インドール-3-イル)メチル)-28-(2-アミノエチル)-42-(アミノメチル)-19, 22-ジブチル-50-(カルボキシメチル)-25-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-7-(4-フルオロベンジル)-35-ヒドロキシ-16, 39-ジイソブチル-20, 23-ジメチル-6, 9, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 38, 41, 44, 49, 52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド [1, 2-g] ジピロロ [1, 2-m: 1', 2'-v] [1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43] チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-イル)-1, 4, 8, 15-テトラオキソ-2, 5, 9, 14-テトラアザヘントリアコンタン-6, 13, 31-トリカルボン酸, 2 TFA (10

10

20

30

40

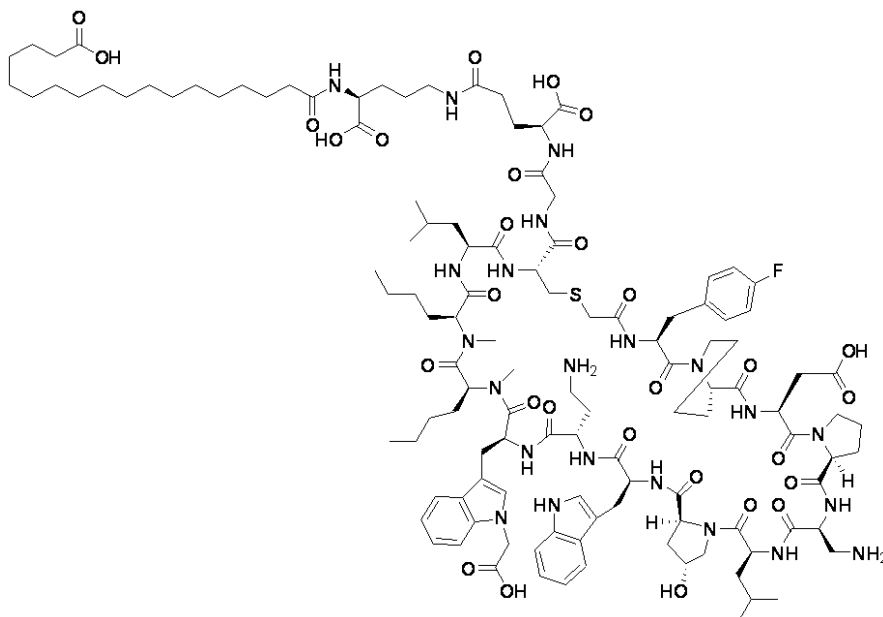
50

. 57 mg, 3.88 μmol) の存在を支持した。分析条件 13A: 室温で 11.43 分。分析条件 13B: 室温で 9.57 分; ESI-HRMS(+) m/z: 計算値: 814.7658 (M+3H) 実測値: 814.7697 (M+3H).

【0821】

実施例 13146 の製造

【化 445】

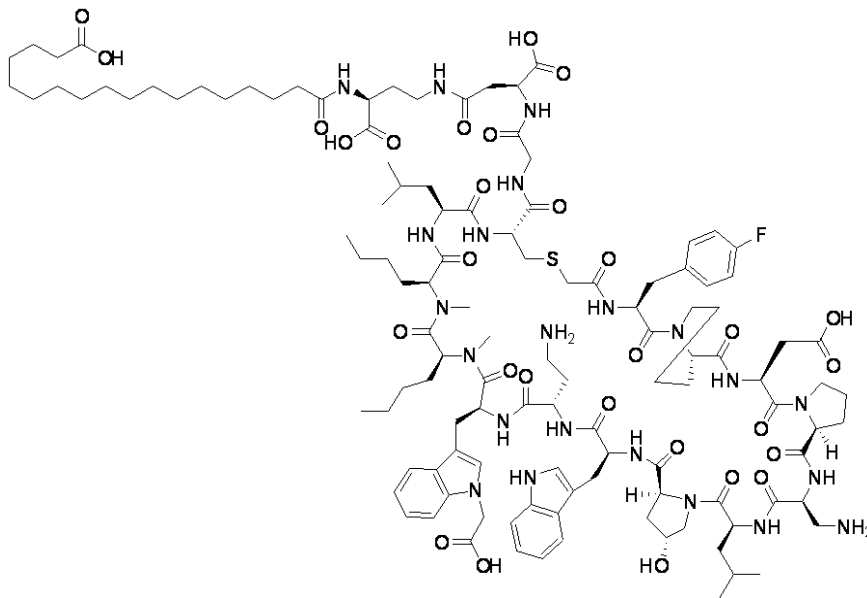


実施例 13146 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って 0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基: (S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた: ClAc-[p-フルオロフェニルアラニン]-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Glu(OtBu)-[修飾樹脂 13A]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した: 残留物を分配して、2つのインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 μm OBD column に対して行った; 40 mL/分、25 分かけて 20~65% B、100% B で 5 分間、20% B で 5 分間 (A は 90% 水/10% ACN/0.1% TFA であり; B は 90% ACN/10% 水/0.1% TFA である)。ACN を、rotovap 上で画分から除去して、水溶液を凍結乾燥した。分析データは、(6S, 14S)-1-((7S, 13R, 16S, 19S, 22S, 25S, 28S, 31S, 33aS, 35R, 39S, 42S, 44aS, 50S, 52aR)-31-((1H-インドール-3-イル)メチル)-28-(2-アミノエチル)-42-(アミノメチル)-19, 22-ジブチル-50-(カルボキシメチル)-25-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-7-(4-フルオロベンジル)-35-ヒドロキシー-16, 39-ジイソブチル-20, 23-ジメチル-6, 9, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 38, 41, 44, 49, 52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド [1, 2-g] ジピロロ [1, 2-m: 1', 2'-v] [1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43] チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-イル)-1, 4, 9, 16-テトラオキソ-2, 5, 10, 15-テトラアザドトリアコンタン-6, 14, 32-トリカルボン酸, 2 TFA (4.03 mg, 1.441 μmol) の存在を支持していた。分析条件 13A: 室温で 11.50 分。分析条件 13B: 室温で 9.55 分; ESI-HRMS(+) m/z: 計算値: 1228.6529 (M+2H). 実測値: 1228.6581 (M+2H).

【0822】

実施例 13147 の製造

【化 446】



10

実施例 13147 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って 0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-[p-フルオロフェニルアラニン]-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Asp(OtBu)-[修飾樹脂 13B]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：残留物を分配して、2 回のインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 μm OBD column に対して行った；40 mL/分、25 分かけて 20~65% B、100% B で 5 分間、20% B で 5 分間 (A は 90% 水/10% ACN/0.1% TFA であり；B は 90% ACN/10% 水/0.1% TFA である)。ACN を、rotovap 上で画分から除去して、水溶液部分を凍結乾燥した。分析データは、(6S,12S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-インドール-3-イル)メチル)-28-(2-アミノエチル)-42-(アミノメチル)-19,22-ジブチル-50-(カルボキシメチル)-25-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-7-(4-フルオロベンジル)-35-ヒドロキシ-16,39-ジイソブチル-20,23-ジメチル-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド[1,2-g]ジピロロ[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-イル)-1,4,8,14-テトラオキソ-2,5,9,13-テトラアザトリアコンタン-6,12,30-トリカルボン酸, 2 TFA (17.72 mg, 6.60 μmol) の存在を支持していた。分析条件 13A：室温で 11.38 分。分析条件 13B：室温で 9.47 分；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1214.6355 (M+2H)。実測値：1214.6373 (M+2H)。

20

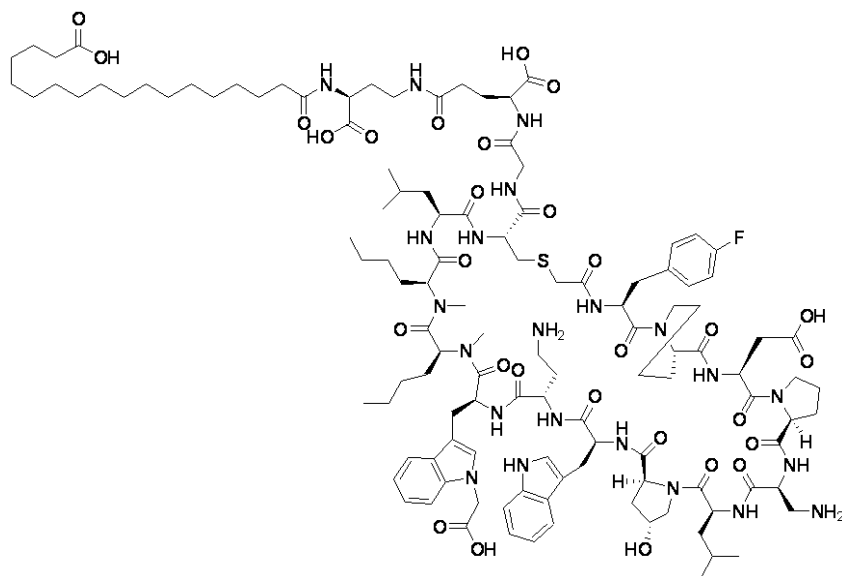
30

40

【0823】

実施例 13148 の製造

【化 4 4 7】



10

実施例 13148 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って 0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-[p-フルオロフェニルアラニン]-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Glu(OtBu)-[修飾樹脂 13B]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：残留物を分配して、複数のインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 um OBD column に対して行った；40 mL/分、25 分かけて 20~65% B、100% B で 5 分間、20% B で 5 分間 (A は 90% 水/10% ACN/0.1% TFA であり；B は 90% ACN/10% 水/0.1% TFA である)。ACN を、rotovap 上で画分から除去して、水溶液を凍結乾燥した。分析データは、(6S, 13S)-1-((7S, 13R, 16S, 19S, 22S, 25S, 28S, 31S, 33aS, 35R, 39S, 42S, 44aS, 50S, 52aR)-31-((1H-インドール-3-イル)メチル)-28-(2-アミノエチル)-42-(アミノメチル)-19, 22-ジブチル-50-(カルボキシメチル)-25-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-7-(4-フルオロベンジル)-35-ヒドロキシ-16, 39-ジイソブチル-20, 23-ジメチル-6, 9, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 38, 41, 44, 49, 52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド [1, 2-g] ジピロロ [1, 2-m: 1', 2'-v] [1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43] チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-イル)-1, 4, 9, 15-テトラオキソ-2, 5, 10, 14-テトラアザヘントリアコンタン-6, 13, 31-トリカルボン酸, 2 TFA (13.42 mg, 4.77 μmol) の存在を支持した。分析条件 13A：室温で 12.60 分。分析条件 13B：室温で 10.67 分；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1221.6451 (M+2H)。実測値：1221.6421 (M+2H)。

20

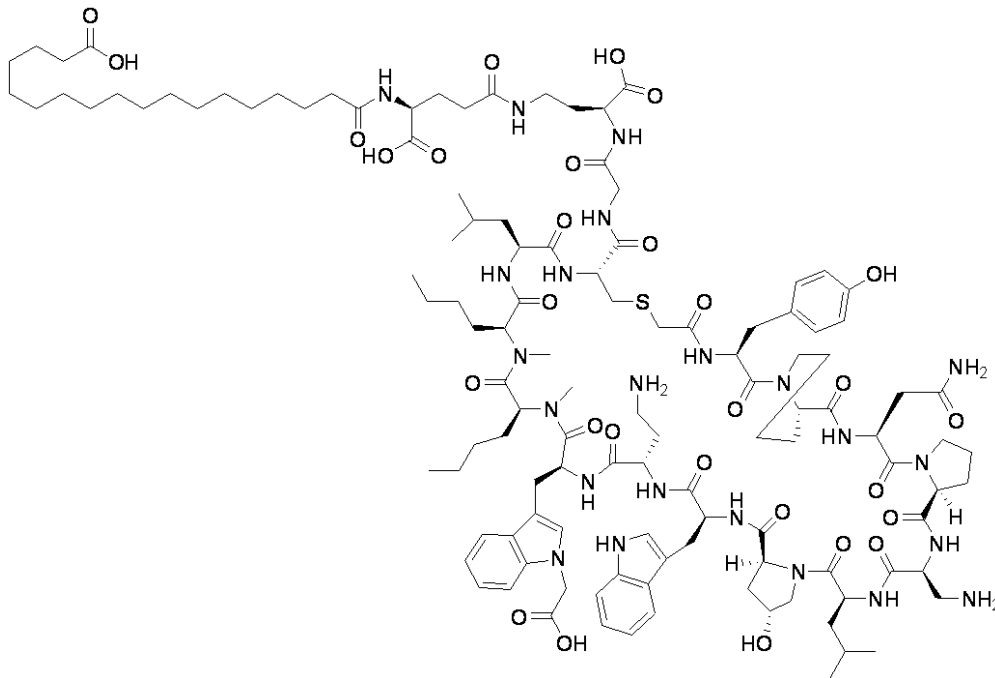
30

40

【0824】

実施例 13149 の製造

【化 4 4 8】



10

実施例 13149 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って 0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[修飾樹脂 13C]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：残留物を分配して、複数のインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 um OBD column に対して行った；40 mL/分、25 分かけて 20~65% B、100% B で 5 分間、20% B で 5 分間 (A は 90% 水/10% ACN/0.1% TFA；B は 90% ACN/10% 水/0.1% TFA)。ACN を、rotovap 上で画分から除去して、水溶液を凍結乾燥した。分析データは、(6S,13S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-インドール-3-イル)メチル)-50-(2-アミノ-2-オキソエチル)-28-(2-アミノエチル)-42-(アミノメチル)-19,22-ジブチル-25-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-35-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシベンジル)-16,39-ジイソブチル-20,23-ジメチル-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド [1,2-g] ジピロロ [1,2-m:1',2'-v] [1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43] チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-イル)-1,4,10,15-テトラオキソ-2,5,9,14-テトラアザヘントリアコンタン-6,13,31-トリカルボン酸, 2 TFA (22.17 mg, 7.64 μmol) の存在を支持した。分析条件 13A：室温で 11.04 分。分析条件 13B：室温で 9.76 分；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1220.1553 (M+2H)。実測値：1220.1526 (M+2H)。

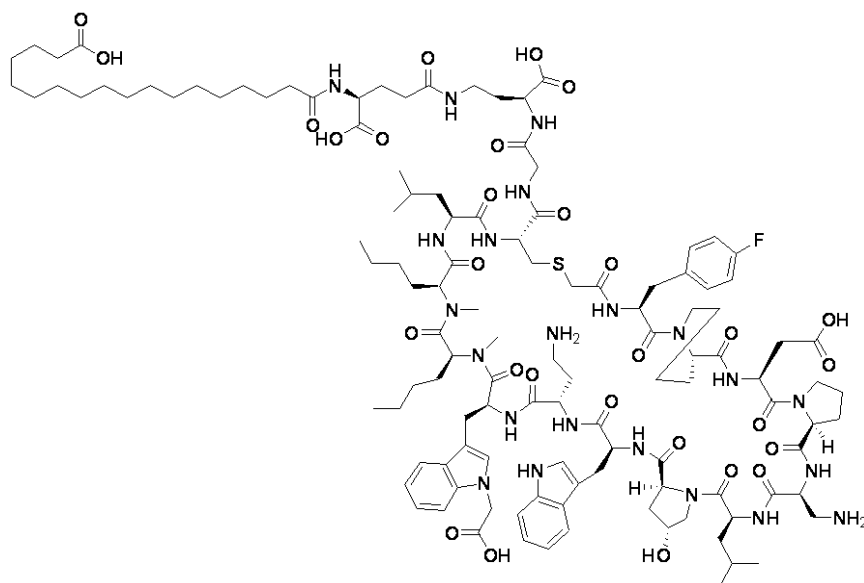
30

40

【0825】

実施例 13150 の製造

【化 4 4 9】

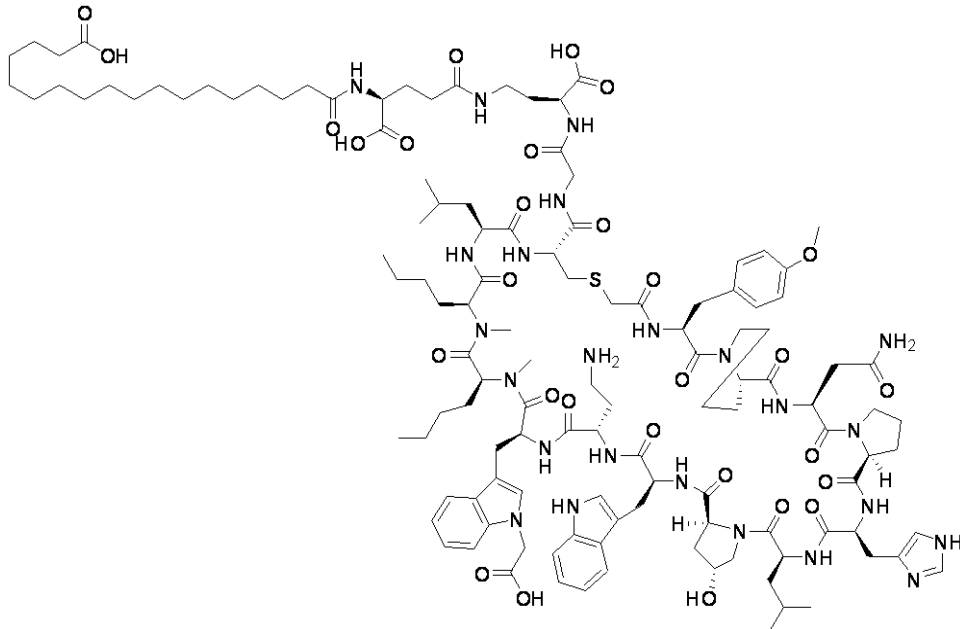


実施例 13150 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って、0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-[p-フルオロフェニルアラニン]-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[修飾樹脂 13C]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：残留物を分配して、複数のインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 um OBD column に対して行った；40 mL/分、25 分かけて 20 ~ 65 % B、100 % B で 5 分間、20 % B で 5 分間 (A は 90 % 水 / 10 % ACN / 0.1 % TFA であり；B は 90 % ACN / 10 % 水 / 0.1 % TFA である)。ACN を、rotovap 上で画分から除去して、水溶液を凍結乾燥した。分析データは、(6S, 13S)-1-((7S, 13R, 16S, 19S, 22S, 25S, 28S, 31S, 33aS, 35R, 39S, 42S, 44aS, 50S, 52aR)-31-((1H-インドール-3-イル)メチル)-28-(2-アミノエチル)-42-(アミノメチル)-19, 22-ジブチル-50-(カルボキシメチル)-25-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-7-(4-フルオロベンジル)-35-ヒドロキシ-16, 39-ジイソブチル-20, 23-ジメチル-6, 9, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 38, 41, 44, 49, 52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド [1, 2-g] ジピロロ [1, 2-m: 1', 2'-v] [1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43] チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-イル)-1, 4, 10, 15-テトラオキソ-2, 5, 9, 14-テトラアザヘントリアコンタン-6, 13, 31-トリカルボン酸, 2 TFA (12.96 mg, 4.37 μmol) の存在を支持した。分析条件 13A：室温で 12.52 分。分析条件 13B：室温で 10.61 分；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1221.6451 (M+2H)。実測値：1221.6429 (M+2H)。

【0826】

実施例 13151 の製造

【化 4 5 0】

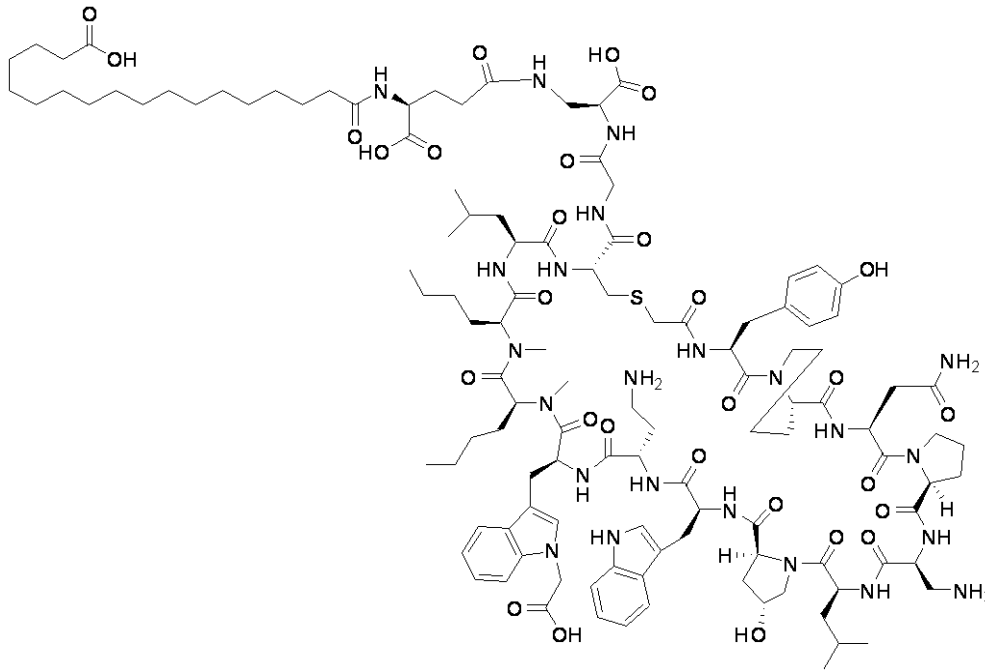


実施例 13151 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って 0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-[p-メトキシフェニルアラニン]-Pip-Asn-Pro-His-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[修飾樹脂 13C]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：残留物を分配して、複数のインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 um OBD column に対して行った；40 mL/分、25 分かけて 20~65% B、100% B で 5 分間、20% B で 5 分間 (A は 90% 水/10% ACN/0.1% TFA であり；B は 90% ACN/10% 水/0.1% TFA である)。ACN を、rotovap 上で画分から除去して、水溶液を凍結乾燥した。分析データは、(6S,13S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-42-((1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-31-((1H-インドール-3-イル)メチル)-50-(2-アミノ-2-オキソエチル)-28-(2-アミノエチル)-19,22-ジブチル-25-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-35-ヒドロキシ-16,39-ジイソブチル-7-(4-メトキシベンジル)-20,23-ジメチル-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド [1,2-g] ジピロロ [1,2-m:1',2'-v] [1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43] チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-イル)-1,4,10,15-テトラオキソ-2,5,9,14-テトラアザヘントリアコンタン-6,13,31-トリカルボン酸, 2 TFA (18.49 mg, 6.63 μmol) の存在を支持した。分析条件 13A：室温で 11.80 分。分析条件 13B：室温で 10.12 分；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1252.6685 (M+2H)。実測値：1252.6670 (M+2H)。

【0827】

実施例 13152 の製造

【化 4 5 1】



10

実施例 13152 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って 0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[修飾樹脂 13D]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：残留物を分配して、複数のインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 um OBD column に対して行った；40 mL/分、25 分かけて 20~65% B、100% B で 5 分間、20% B で 5 分間 (A は 90% 水/10% ACN/0.1% TFA であり；B は 90% ACN/10% 水/0.1% TFA である)。ACN を、rotovap 上で画分から除去して、水溶液部分を、凍結乾燥した。分析データにより、(6S,12S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-インドール-3-イル)メチル)-50-(2-アミノ-2-オキソエチル)-28-(2-アミノエチル)-42-(アミノメチル)-19,22-ジブチル-25-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-35-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシベンジル)-16,39-ジイソブチル-20,23-ジメチル-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド[1,2-g]ジピロロ[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-イル)-1,4,9,14-テトラオキソ-2,5,8,13-テトラアザトリアコンタン-6,12,30-トリカルボン酸, 2 TFA (20.36 mg, 6.90 μmol, 6.90% 収率) が確認された。分析条件 13A：室温で 10.51 分。分析条件 13B：室温で 9.22 分；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1213.1474 (M+2H)。実測値：1213.1440 (M+2H)。

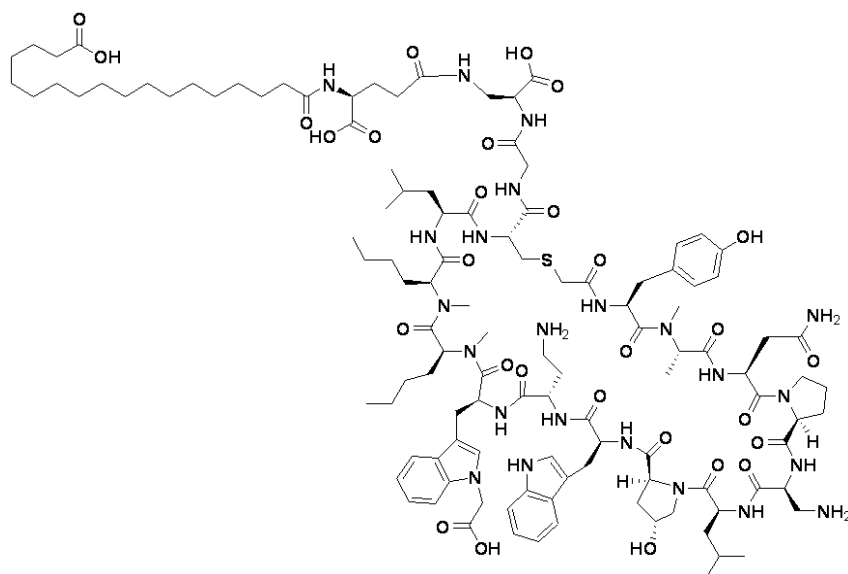
30

40

【0828】

実施例 13153 の製造

【化 4 5 2】

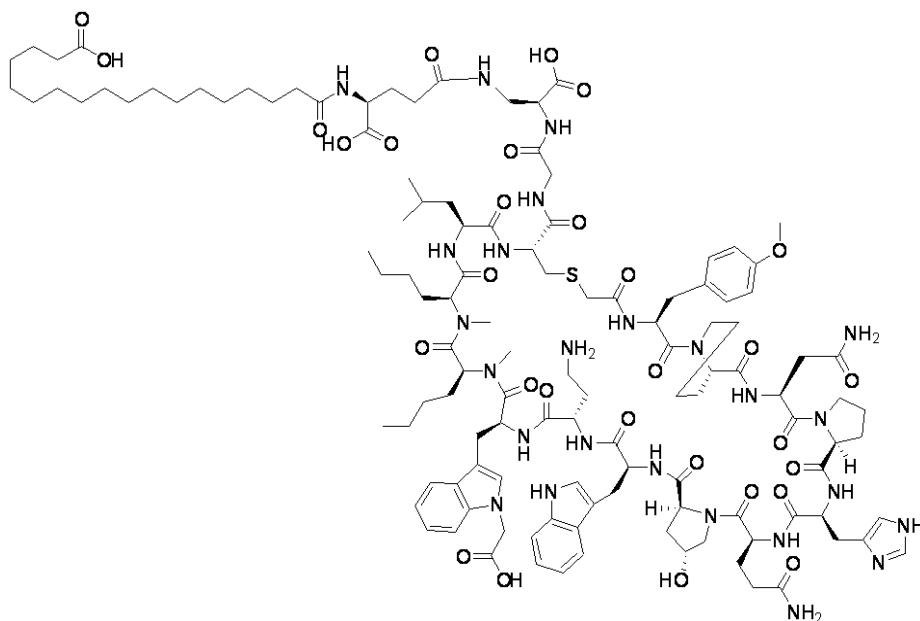


実施例 1 3 1 5 3 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って 0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた：C l A c - T y r - [N-Me] A l a - A s n - P r o - D a p - L e u - H y p - T r p - D a b - [(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸] - [N-Me] N l e - [N-Me] N l e - L e u - C y s - G l y - [修飾樹脂 1 3 D]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：残留物を分配して、複数のインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 um OBD column に対して行った；40 mL/分、25 分かけて 20 ~ 65 % B、100 % B で 5 分間、20 % B で 5 分間(A は 90 % 水/10 % A C N / 0.1 % T F A であり；B は 90 % A C N / 10 % 水/0.1 % T F A である)。A C N を、r o t o v a p 上で画分から除去して、水溶液を凍結乾燥した。分析データは、(6 S, 12 S)-1-((6 S, 9 S, 12 S, 18 R, 21 S, 24 S, 27 S, 30 S, 33 S, 36 S, 38 a S, 40 R, 44 S, 47 S, 49 a S)-36-((1H-インドール-3-イル)メチル)-6-(2-アミノ-2-オキシエチル)-33-(2-アミノエチル)-47-(アミノメチル)-24, 27-ジブチル-30-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-40-ヒドロキシ-12-(4-ヒドロキシベンジル)-21, 44-ジイソブチル-9, 10, 25, 28-テトラメチル-5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 43, 46, 49-テトラデカオキソオクタテトラコンタヒドロジピロロ [2, 1-g₁/sub>: 2', 1'-x] [1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43] チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-18-イル)-1, 4, 9, 14-テトラオキソ-2, 5, 8, 13-テトラアザトリアコンタン-6, 12, 30-トリカルボン酸, 2 T F A (21.88 mg, 7.91 μmol, 7.91 % 収率) の存在を支持していた。分析条件 1 3 A : 室温で 10.37 分。分析条件 1 3 B : 室温で 9.04 分；E S I - H R M S (+) m/z : 計算値 : 1200.1396 (M + 2 H) . 実測値 : 1200.1373 (M + 2 H) .

【0 8 2 9】

実施例 1 3 1 5 4 の製造

【化 4 5 3】



10

実施例 1 3 1 5 4 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って 0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-[p-メトキシフェニルアラニン]-Pip-Asn-Pro-His-Gln-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[修飾樹脂 1 3 D]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：残留物を分配して、複数のインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 um OBD column に対して行った；40 mL/分、25 分かけて 20~65% B、100% B で 5 分間、20% B で 5 分間(Aは 90% 水/10% ACN/0.1% TFA であり；Bは 90% ACN/10% 水/0.1% TFA である)。ACN を、rotovap 上で画分から除去して、水溶液部分を凍結乾燥した。分析データは、(6S,12S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-42-((1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-31-((1H-インドール-3-イル)メチル)-50-(2-アミノ-2-オキソエチル)-39-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-28-(2-アミノエチル)-19,22-ジブチル-25-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-35-ヒドロキシ-16-イソブチル-7-(4-メトキシベンジル)-20,23-ジメチル-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド[1,2-g]ジピロロ[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-イル)-1,4,9,14-テトラオキソ-2,5,8,13-テトラアザトリアコンタン-6,12,30-トリカルボン酸, 2 TFA (6.71 mg, 2.209 μmol, 2.209% 収率)の存在を支持した。分析条件 1 3 A: 室温で 11.04 分。分析条件 1 3 B: 室温で 9.34 分; ESI-HRMS(+) m/z: 計算値: 1253.1480 (M+2H). 実測値: 1253.1443 (M+2H).

20

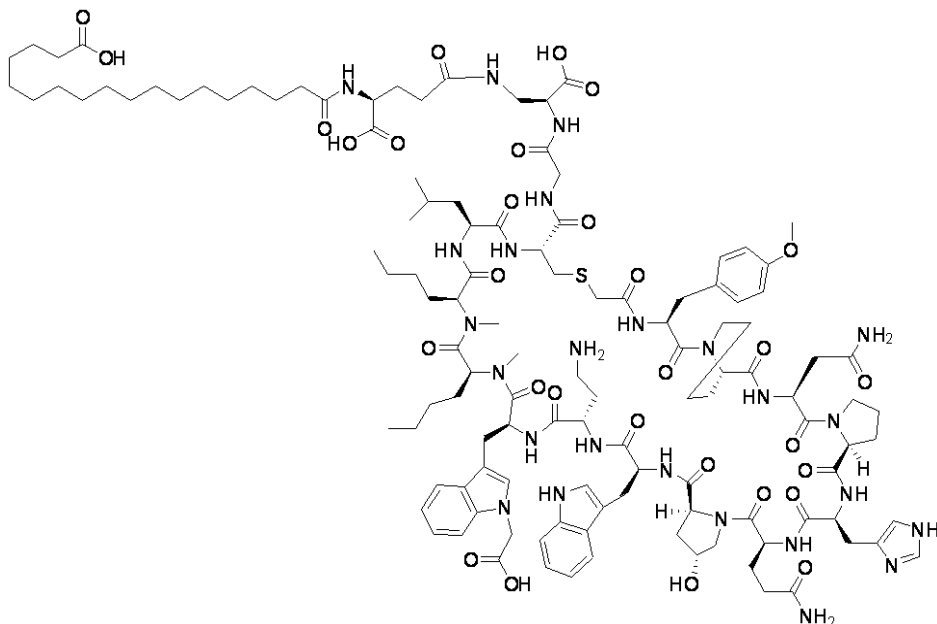
30

40

【0 8 3 0】

実施例 1 3 1 5 5 の製造

【化 4 5 4】



10

実施例 13155 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って 0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-[p-メトキシフェニルアラニン]-Pip-Asn-Pro-His-Gln-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[修飾樹脂 13D]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：残留物を分配して、複数のインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 um OBD column に対して行った；40 mL/分、25 分かけて 20~65% B、100% B で 5 分間、20% B で 5 分間(Aは 90% 水/10% ACN/0.1% TFA であり；Bは 90% ACN/10% 水/0.1% TFA である)。ACN を、rotovap 上で画分から除去して、水溶液を凍結乾燥した。分析データは、(6S,12S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-42-((1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-31-((1H-インドール-3-イル)メチル)-39-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-28-(2-アミノエチル)-19,22-ジブチル-50-(カルボキシメチル)-25-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-35-ヒドロキシ-16-イソブチル-7-(4-メトキシベンジル)-20,23-ジメチル-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド [1,2-g] ジピロロ [1,2-m:1',2'-v] [1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43] チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-イル)-1,4,9,14-テトラオキソ-2,5,8,13-テトラアザトリアコンタン-6,12,30-トリカルボン酸, 2 TFA (10.61 mg, 3.49 μmol, 3.49% 収率) の存在を支持していた。分析条件 13A：室温で 11.19 分。分析条件 13B：室温で 9.48 分；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1253.6400 (M+2H)。実測値：1253.6372 (M+2H)。

20

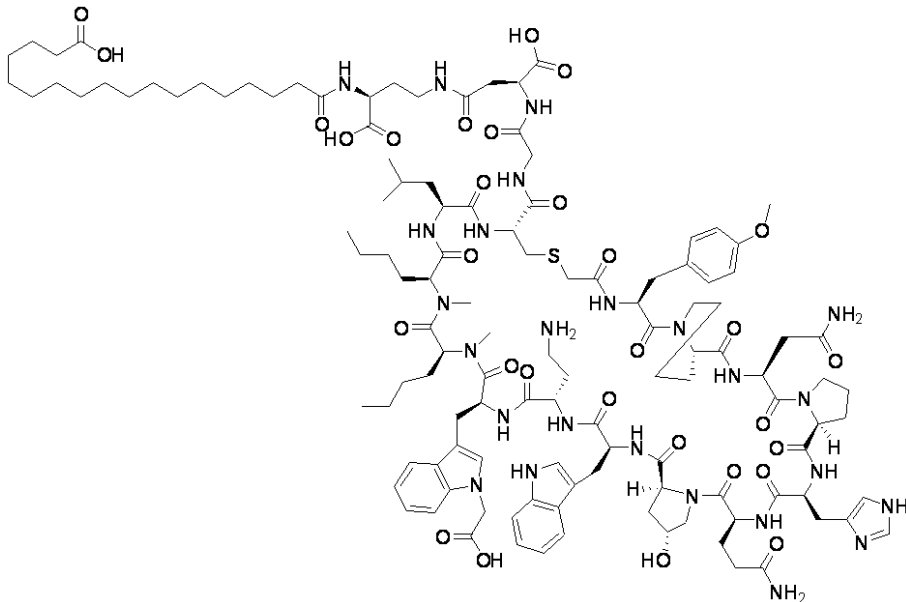
30

40

【0831】

実施例 13156 の製造

【化 4 5 5】



10

実施例 1 3 1 5 6 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って 0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-[p-メトキシフェニルアラニン]-Pip-Asn-Pro-His-Gln-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Asp(OtBu)-[修飾樹脂 13 B]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：残留物を分配して、複数のインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 μm OBD column に対して行った；40 mL/分、25 分かけて 20~65% B、100% B で 5 分間、20% B で 5 分間 (A は 90% 水/10% ACN/0.1% TFA であり；B は 90% ACN/10% 水/0.1% TFA である)。ACN を、画分から rotovap 上で除去して、水溶液部分を凍結乾燥した。分析データは、(6S,12S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-42-((1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-31-((1H-インドール-3-イル)メチル)-50-(2-アミノ-2-オキソエチル)-39-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-28-(2-アミノエチル)-19,22-ジブチル-25-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-35-ヒドロキシ-16-イソブチル-7-(4-メトキシベンジル)-20,23-ジメチル-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド [1,2-g] ジピロロ [1,2-m:1',2'-v] [1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43] チアテトラ

20

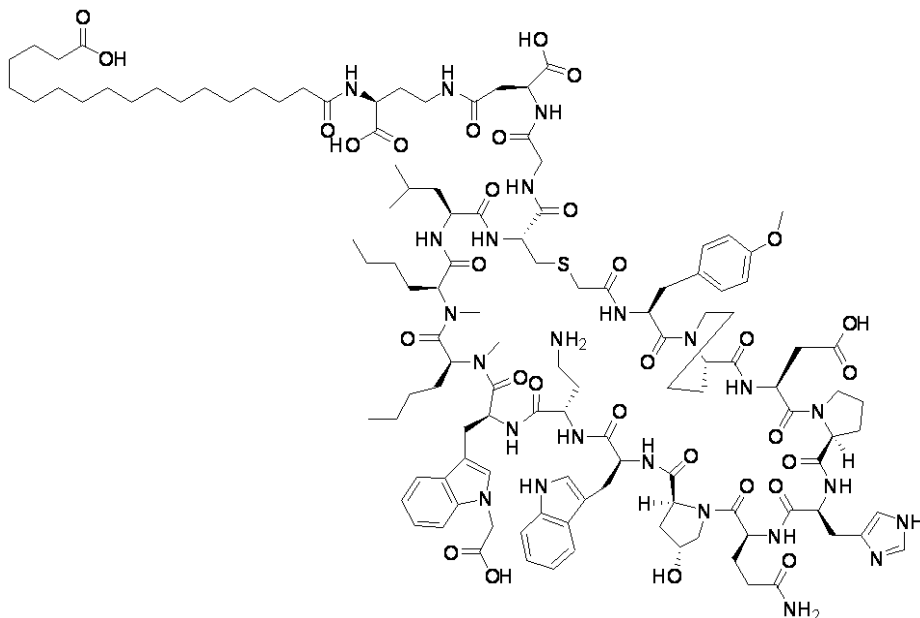
30

40

【0 8 3 2】

実施例 1 3 1 5 7 の製造

【化 4 5 6】



10

実施例 1 3 1 5 7 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って 0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-[p-メトキシフェニルアラニン]-Pip-Asp-Pro-His-Gln-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Asp(OtBu)-[修飾樹脂 13 B]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：残留物を分配して、複数のインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 μm OBD column に対して行った；40 mL/分、25 分かけて 20~65% B、100% B で 5 分間、20% B で 5 分間 (A は 90% 水/10% ACN/0.1% TFA であり；B は 90% ACN/10% 水/0.1% TFA である)。ACN を、rotovap 上で画分から除去して、水溶液部分を凍結乾燥した。分析データは、(6S,12S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-42-((1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-31-((1H-インドール-3-イル)メチル)-39-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-28-(2-アミノエチル)-19,22-ジブチル-50-(カルボキシメチル)-25-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-35-ヒドロキシ-16-イソブチル-7-(4-メトキシベンジル)-20,23-ジメチル-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド[1,2-g]ジピロロ[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-イル)-1,4,8,14-テトラオキソ-2,5,9,13-テトラアザトリアコンタン-6,12,30-トリカルボン酸, 2 TFA (12.14 mg, 4.22 μmol, 4.22% 収率) の存在を支持していた。分析条件 13 A: 室温で 11.09 分。分析条件 13 B: 室温で 9.42 分; ESI-HRMS(+) m/z: 計算値: 1253.6400 (M+2H). 実測値: 1253.6367 (M+2H).

20

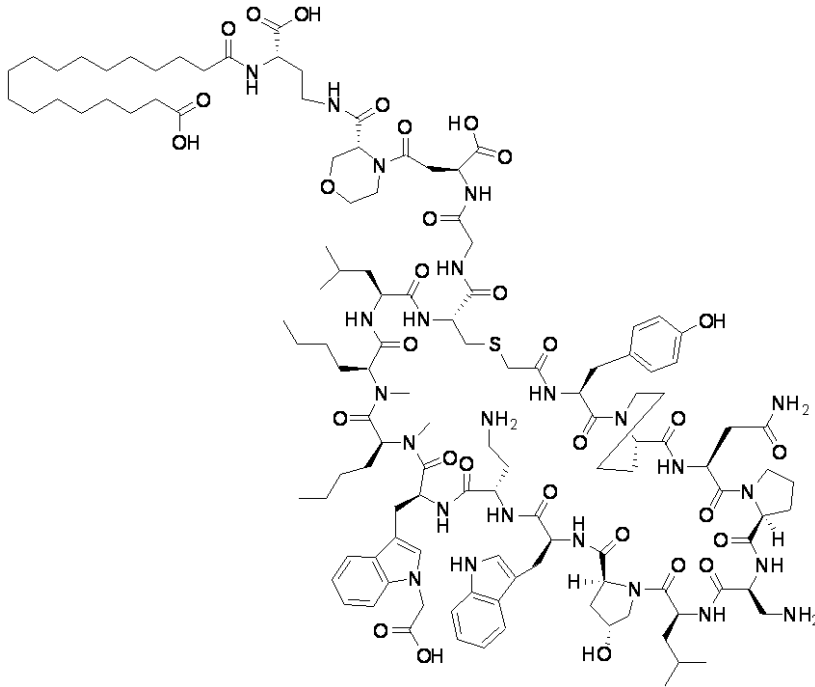
30

40

【0833】

実施例 1 3 1 5 8 の製造

【化 4 5 7】



10

実施例 13158 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って 0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[モルホリン-3R-カルボン酸]-Asp(OtBu)-[修飾樹脂 13B]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：残留物を分配して、複数のインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 um OBD column に対して行った；40 mL/分、25 分かけて 20~65% B 100%B で 5 分間、20%B で 5 分間 (A は、90% 水/10% ACN/0.1% TFA；B は 90% ACN/10% 水/0.1% TFA)。ACN を、画分から rotovap 上で除去して、水溶液部分を凍結乾燥した。分析データは、18-(((S)-3-((R)-4-((S)-3-(2-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-インドール-3-イル)メチル)-50-(2-アミノ-2-オキソエチル)-28-(2-アミノエチル)-42-(アミノメチル)-19,22-ジブチル-25-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-35-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシベンジル)-16,39-ジイソブチル-20,23-ジメチル-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド [1,2-g] ジピロロ [1,2-m:1',2'-v] [1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43] チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-カルボキサミド)アセトアミド)-3-カルボキシプロパノイル)モルホリン-3-カルボキサミド)-1-カルボキシプロピル)アミノ)-18-オキソオクタデカン酸, 2 TFA (22.68 mg, 7.38 μmol, 7.38% 収率) の存在を支持した。分析条件 13A: 室温で 10.15 分。分析条件 13B: 室温で 8.82 分; ESI-HRMS (+) m/z: 計算値: 1269.6713 (M+2H). 実測値: 1269.6671 (M+2H).

20

30

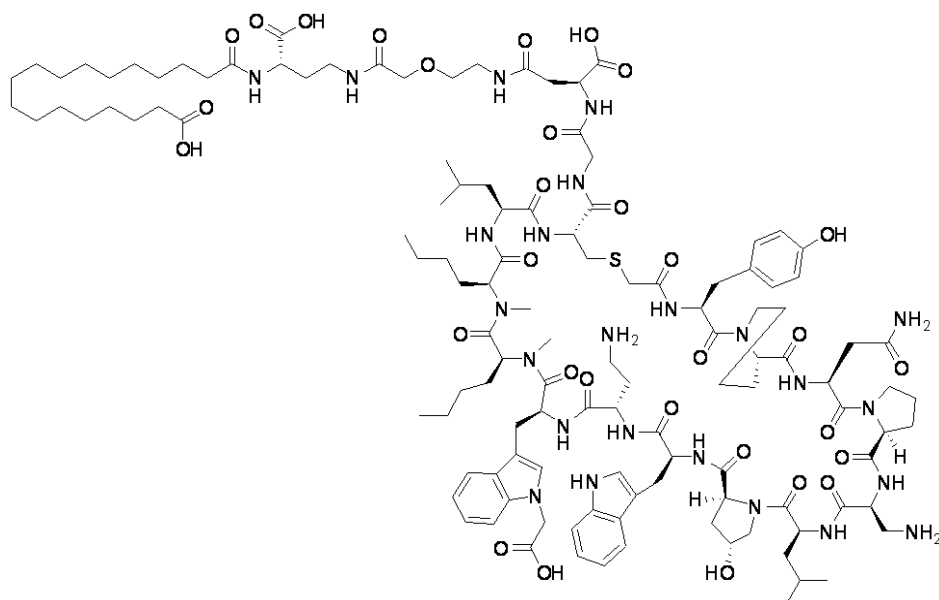
40

【0834】

実施例 13159 の製造

50

【化 4 5 8】



10

実施例 13159 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って 0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[2-(2-アミノエトキシ)酢酸]-Asp(OtBu)-[修飾樹脂 13B]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：残留物を分配して、複数のインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 um OBD column に対して行った；40 mL/分、25 分かけて 20~65% B、100% B で 5 分間、20% B で 5 分間 (A は 90% 水/10% ACN/0.1% TFA であり；B は 90% ACN/10% 水/0.1% TFA である)。ACN を、画分から rotovap 上で除去して、水溶液を凍結乾燥した。分析データは、(6S, 18S)-1-((7S, 13R, 16S, 19S, 22S, 25S, 28S, 31S, 33aS, 35R, 39S, 42S, 44aS, 50S, 52aR)-31-((1H-インドール-3-イル)メチル)-50-(2-アミノ-2-オキソエチル)-28-(2-アミノエチル)-42-(アミノメチル)-19, 22-ジブチル-25-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-35-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシベンジル)-16, 39-ジイソブチル-20, 23-ジメチル-6, 9, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 38, 41, 44, 49, 52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド [1, 2-g] ジピロロ [1, 2-m: 1', 2'-v] [1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43] チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-イル)-1, 4, 8, 14, 20-ペンタオキソ-12-オキサ-2, 5, 9, 15, 19-ペンタアザヘキサトリアコンタン-6, 18, 36-トリカルボン酸, 2 TFA (12.14 mg, 3.97 μmol, 3.97% 収率) の存在を支持した。分析条件 13A：室温で 10.01 分。分析条件 13B：室温で 8.70 分；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1263.6713 (M+2H)。実測値：1263.6668 (M+2H)。

20

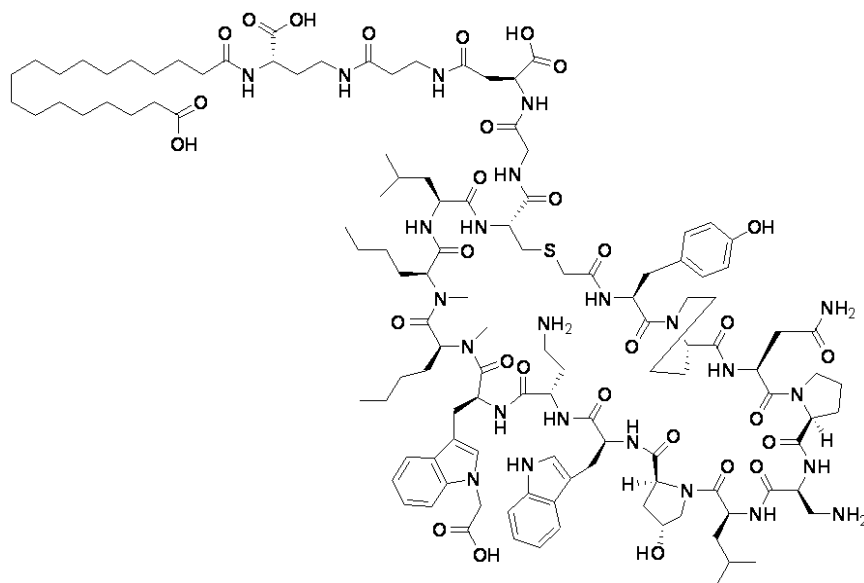
30

40

【0835】

実施例 13160 の製造

【化 4 5 9】

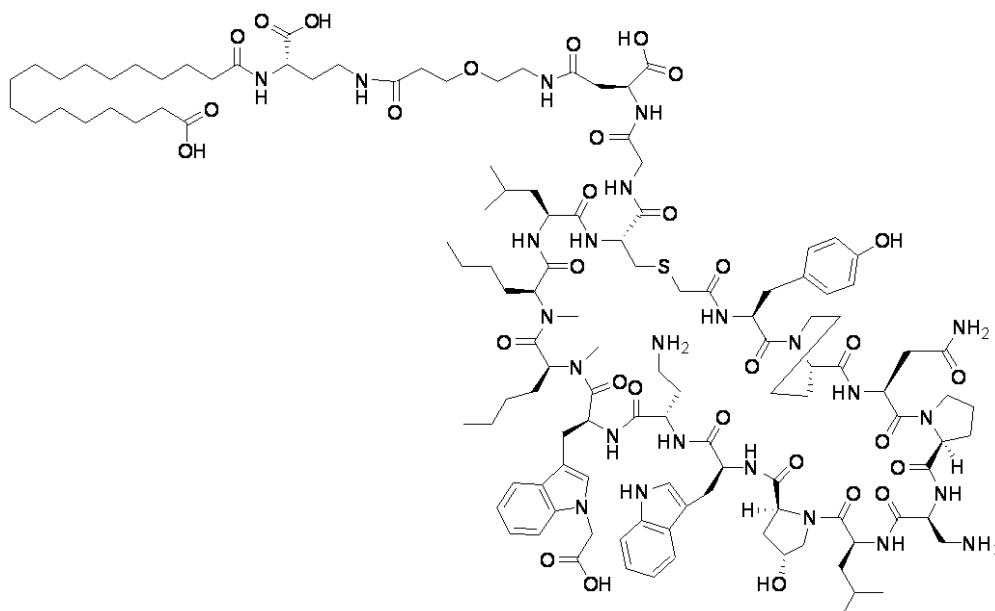


実施例 13160 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って 0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[3-アミノプロパン酸]-Asp(OtBu)-[修飾樹脂 13B]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：残留物を分配して、複数のインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 um OBD column に対して行った；40 mL/分、25 分かけて 20~65% B、100% B で 5 分間、20% B で 5 分間 (A は 90% 水/10% ACN/0.1% TFA であり；B は 90% ACN/10% 水/0.1% TFA である)。ACN を、画分から rotovap 上で除去して、水溶液部分を凍結乾燥した。分析データは、(6S, 16S)-1-((7S, 13R, 16S, 19S, 22S, 25S, 28S, 31S, 33aS, 35R, 39S, 42S, 44aS, 50S, 52aR)-31-((1H-インドール-3-イル)メチル)-50-(2-アミノ-2-オキソエチル)-28-(2-アミノエチル)-42-(アミノメチル)-19, 22-ジブチル-25-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-35-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシベンジル)-16, 39-ジイソブチル-20, 23-ジメチル-6, 9, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 38, 41, 44, 49, 52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド [1, 2-g] ジピロロ [1, 2-m: 1', 2'-v] [1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43] チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-イル)-1, 4, 8, 12, 18-ペンタオキソ-2, 5, 9, 13, 17-ペンタアザテトラトリアコンタン-6, 16, 34-トリカルボン酸, 2 TFA (11.56 mg, 4.03 μmol) の存在を支持した。分析条件 13A：室温で 10.00 分。分析条件 13B：室温で 8.69 分；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1248.6660 (M+2H)。実測値：1248.6622 (M+2H)。

【0836】

実施例 13161 の製造

【化 4 6 0】

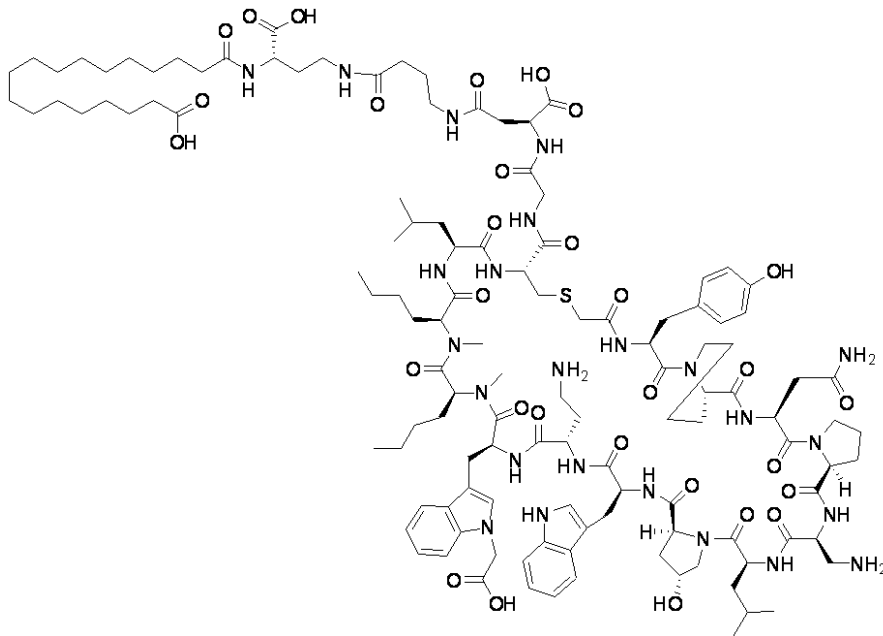


実施例 13161 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って 0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[3-(2-アミノエトキシ)プロパン酸]-Asp(OtBu)-[修飾樹脂 13B]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：残留物を分配して、複数のインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 um OBD column に対して行った；40 mL/分、25 分かけて 20 ~ 65 % B、100 % B で 5 分間、20 % B で 5 分間 (A は 90 % 水 / 10 % ACN / 0.1 % TFA であり；B は 90 % ACN / 10 % 水 / 0.1 % TFA である)。ACN を、rotovap 上で画分から除去して、水溶液を凍結乾燥した。分析データは、(6S,19S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-インドール-3-イル)メチル)-50-(2-アミノ-2-オキソエチル)-28-(2-アミノエチル)-42-(アミノメチル)-19,22-ジブチル-25-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-35-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシベンジル)-16,39-ジイソブチル-20,23-ジメチル-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド [1,2-g] ジピロロ [1,2-m:1',2'-v] [1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43] チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-イル)-1,4,8,15,21-ペンタオキソ-12-オキサ-2,5,9,16,20-ペンタアザヘプタトリアコンタン-6,19,37-トリカルボン酸, 2 TFA (22.02 mg, 7.55 μmol, 7.55 % 収率) の存在を支持した。分析条件 13A：室温で 10.01 分。分析条件 13B：室温で 8.69 分；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1270.6791 (M+2H)。実測値：1270.6751 (M+2H)。

【0837】

実施例 13162 の製造

【化 4 6 1】



10

実施例 13162 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って 0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[4-アミノブタン酸]-Asp(OtBu)-[修飾樹脂 13B]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：残留物を分配して、複数のインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 μm OBD column に対して行った；40 mL/分、25 分かけて 20~65% B、100% B で 5 分間、20% B で 5 分間 (A は 90% 水/10% ACN/0.1% TFA であり；B は 90% ACN/10% 水/0.1% TFA である)。ACN を、rotovap 上で画分から除去して、水溶液部分を凍結乾燥した。分析データは、(6S,17S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-インドール-3-イル)メチル)-50-(2-アミノ-2-オキソエチル)-28-(2-アミノエチル)-42-(アミノメチル)-19,22-ジブチル-25-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-35-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシベンジル)-16,39-ジイソブチル-20,23-ジメチル-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド [1,2-g] ジピロロ [1,2-m:1',2'-v] [1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43] チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-イル)-1,4,8,13,19-ペンタオキソ-2,5,9,14,18-ペンタアザペンタトリアコンタン-6,17,35-トリカルボン酸, 2 TFA (17.91 mg, 6.08 μmol, 6.08% 収率) の存在を支持していた。分析条件 13A：室温で 10.07 分。分析条件 13B：室温で 8.73 分；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1255.6738 (M+2H)。実測値：1255.6692 (M+2H)。

20

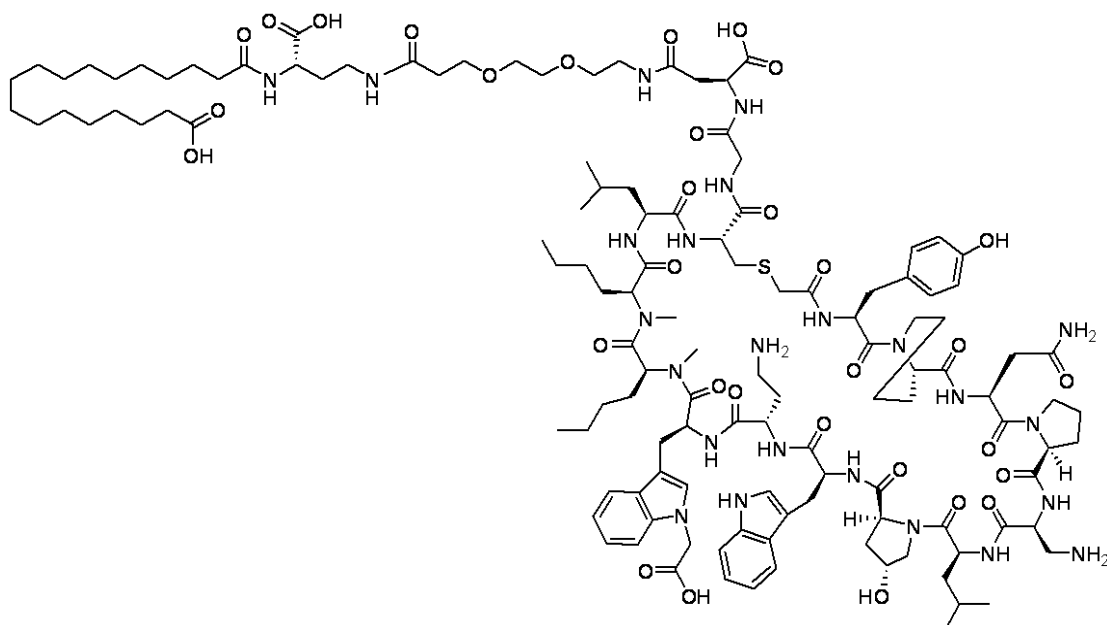
30

40

【0838】

実施例 13163 の製造

【化 4 6 2】



10

実施例 13163 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って 0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパン酸]-Asp(OtBu)-[修飾樹脂 13B]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：残留物を分配して、複数のインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 um OBD column に対して行った；40 mL/分、25 分かけて 20~65% B、100% B で 5 分間、20% B で 5 分間 (A は 90% 水/10% ACN/0.1% TFA であり；B は 90% ACN/10% 水/0.1% TFA である)。ACN を、rotovap 上で画分から除去して、水溶液を凍結乾燥した。分析データは、(6S, 22S)-1-((7S, 13R, 16S, 19S, 22S, 25S, 28S, 31S, 33aS, 35R, 39S, 42S, 44aS, 50S, 52aR)-31-((1H-インドール-3-イル)メチル)-50-(2-アミノ-2-オキソエチル)-28-(2-アミノエチル)-42-(アミノメチル)-19, 22-ジブチル-25-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-35-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシベンジル)-16, 39-ジイソブチル-20, 23-ジメチル-6, 9, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 38, 41, 44, 49, 52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド [1, 2-g] ジピロロ [1, 2-m: 1', 2'-v] [1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43] チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-イル)-1, 4, 8, 18, 24-ペンタオキソ-12, 15-ジオキサ-2, 5, 9, 19, 23-ペンタアザテトラコンタン-6, 22, 40-トリカルボン酸, 2 TFA (18.29 mg, 5.85 μmol, 5.85% 収率) の存在を支持した。分析条件 13A: 室温で 10.00 分。分析条件 13B: 室温で 8.68 分; ESI-HRMS(+) m/z: 計算値: 1292.6713 (M+2H). 実測値: 1292.6887 (M+2H).

20

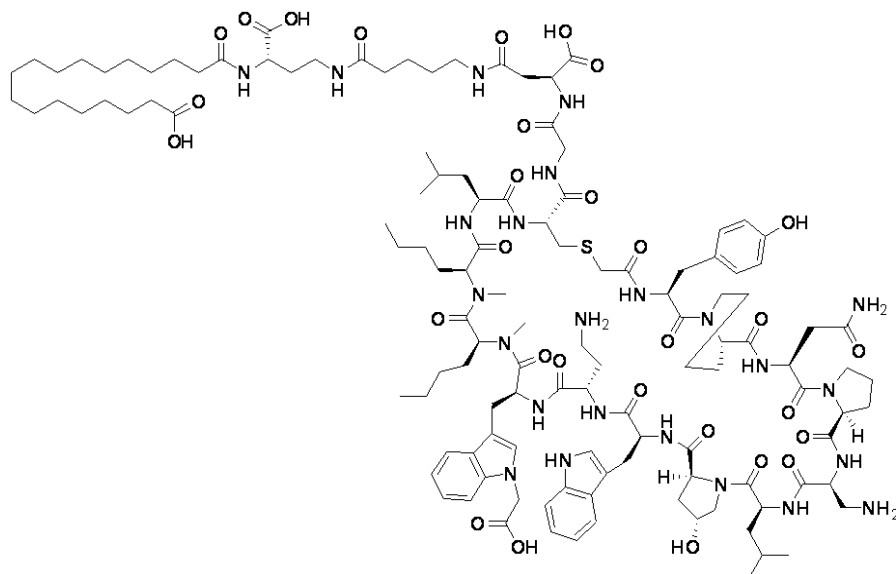
30

40

【0839】

実施例 13164 の製造

【化 4 6 3】

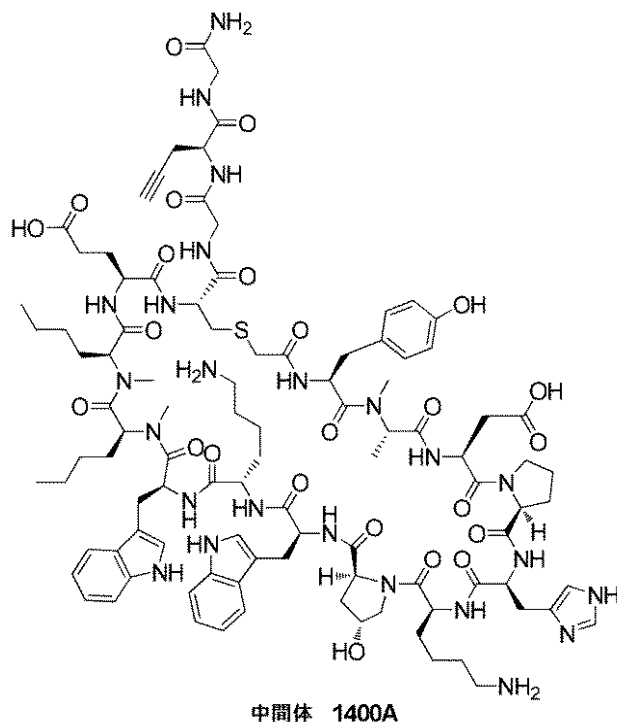


実施例 1 3 1 6 4 を、クロロ酢酸カップリング方法 A を含めた上記の一般的な方法に従って 0.1 mmol のスケールにて合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸は、30 分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[5-アミノペンタン酸]-Asp(OtBu)-[修飾樹脂 13 B]。包括的脱保護方法 B に従う脱保護および環化方法 B に従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：残留物を分配して、複数のインジェクションを、30 X 150 XSelect CSH Prep C18 5 um OBD column に対して行った；40 mL/分、25 分かけて 20~65% B、100% B で 5 分間、20% B で 5 分間 (A は 90% 水/10% ACN/0.1% TFA であり；B は 90% ACN/10% 水/0.1% TFA である)。ACN を、rotovap 上で画分から除去して、水溶液部分を凍結乾燥した。分析データは、(6S, 18S)-1-((7S, 13R, 16S, 19S, 22S, 25S, 28S, 31S, 33aS, 35R, 39S, 42S, 44aS, 50S, 52aR)-31-((1H-インドール-3-イル)メチル)-50-(2-アミノ-2-オキソエチル)-28-(2-アミノエチル)-42-(アミノメチル)-19, 22-ジブチル-25-((1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)メチル)-35-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシベンジル)-16, 39-ジイソブチル-20, 23-ジメチル-6, 9, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 38, 41, 44, 49, 52-テトラデカオキソペンタコンタヒドロ-1H-ピリド[1, 2-g]ジピロロ[1, 2-m: 1', 2'-v][1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43]チアテトラデカアザシクロペンタテトラコンチン-13-イル)-1, 4, 8, 14, 20-ペンタオキソ-2, 5, 9, 15, 19-ペンタアザヘキサトリアコンタン-6, 18, 36-トリカルボン酸, 2 TFA (10.63 mg, 3.48 μmol, 3.48% 収率) の存在を支持していた。分析条件 13 A：室温で 10.06 分。分析条件 13 B：室温で 8.73 分；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1262.6816 (M+2H)．実測値：1262.6773 (M+2H)。

【0840】

中間体 1400A の製造

【化 4 6 4】



10

20

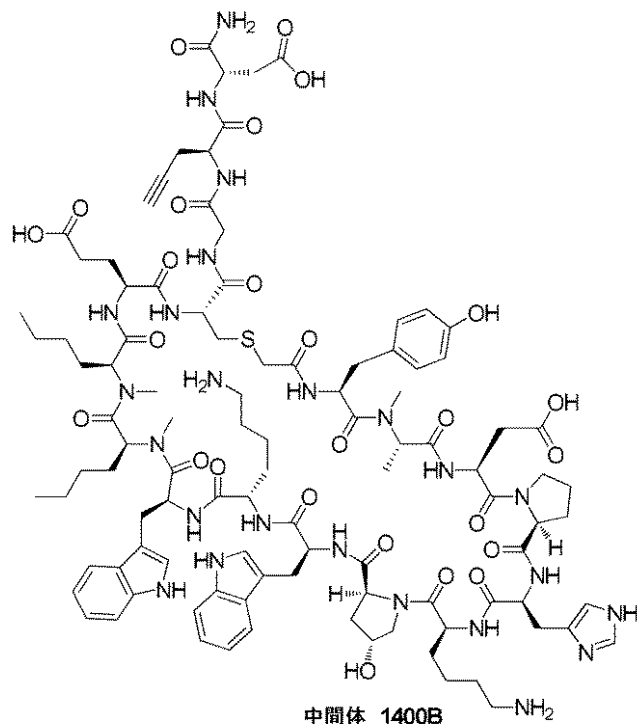
下記ペプチドを、0.2 mmol スケールで上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いた：C l A c - T y r - m A l a - A s p - P r o - H i s - L y s - H y p - T r p - L y s - T r p - m N l e - m N l e - G l u - C y s - G l y - [(S)-プロパルギルグリシン] - G l y。上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 97.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99 % であった。分析条件 A：保持時間 = 1.39 分；ESI-MS(+) m/z 1046.9 (M+2H)、最大強度イオン；分析条件 B：保持時間 = 2.05 分；ESI-MS(+) m/z 1046.8 (M+2H)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1046.5091 (M+2H)、実測値：1046.5058 (M+2H)。

30

【0841】

中間体 1400B の製造

【化 4 6 5】



10

20

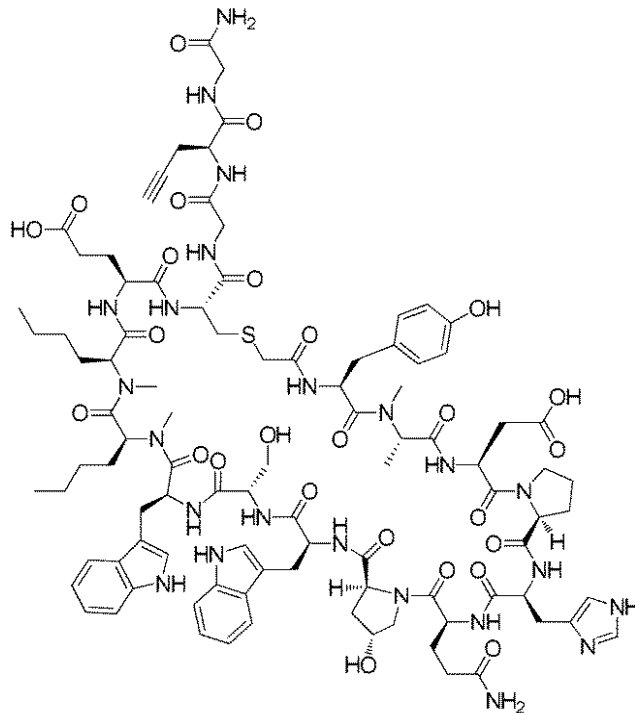
下記ペプチドを、0.2 mmol スケールで上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いた：C l A c - T y r - m A l a - A s p - P r o - H i s - L y s - H y p - T r p - L y s - T r p - m N l e - m N l e - G l u - C y s - G l y - [(S)-プロパルギルグリシン] - A s p；上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は、59.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.69 分；ESI-MS(+) m/z 1076.2 (M+2H)、最大強度イオン；分析条件 B：保持時間 = 2.91 分；ESI-MS(+) m/z 1076.1 (M+2H)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1075.5118 (M+2H)、実測値：1075.5094 (M+2H)。

30

【0842】

中間体 1400C の製造

【化 4 6 6】



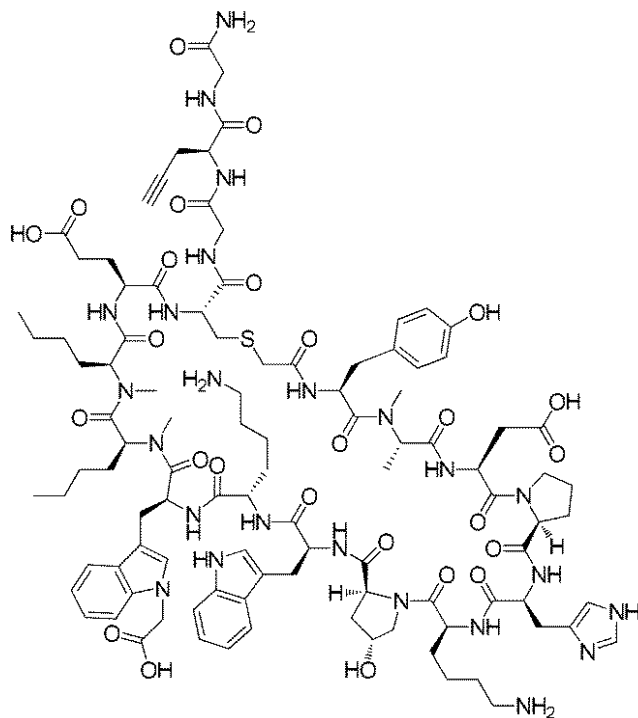
中間体 1400C

下記ペプチドを、 0.1 mmol のスケールで上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いた：C l A c－T y r－m A l a－A s p－P r o－H i s－G l n－H y p－T r p－S e r－T r p－m N l e－m N l e－G l u－C y s－G l y－[(S)－プロパルギルグリシン]－G l y。上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, $5\mu\text{m}$ 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて10～50% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は20.2 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は98%であった。分析条件A：保持時間＝1.40分；ESI-MS(+) m/z 1026.5 ($M+2H$)、最大強度イオン；分析条件B：保持時間＝2.79分；ESI-MS(+) m/z 1026.5 ($M+2H$)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：1025.9594 ($M+2H$)。実測値：1025.9591 ($M+2H$)。

【0843】

中間体1400Dの製造

【化 4 6 7】



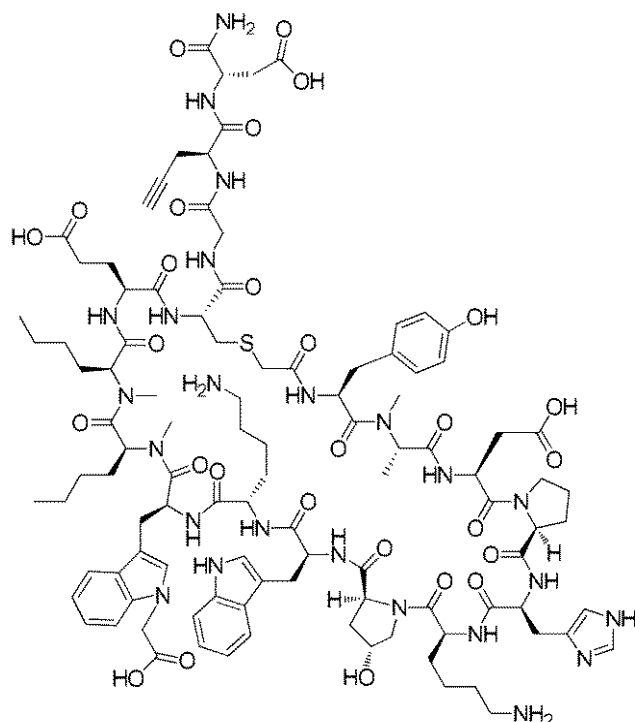
中間体 1400D

下記ペプチドを、0.2 mmol スケールで上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いた：ClAc-Tyr-mAla-Asp-Pro-His-Lys-Hyp-Trp-Lys-“Trp”-mNle-mNle-Glu-Cys-Gly-[(S)-プロバルギルグリシン]-Gly。上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて37～75% B、次いで100% Bで6分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は57.9 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は100%であった。分析条件A：保持時間=1.16分；ESI-MS(-) m/z 1076.6 (M+2H)、最大強度イオン；分析条件B：保持時間=2.23分；ESI-MS(+) m/z 1076.3 (M+2H)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1075.5118 (M+2H)、実測値：1075.5086 (M+2H)。

【0844】

中間体1400Eの製造

【化 4 6 8】



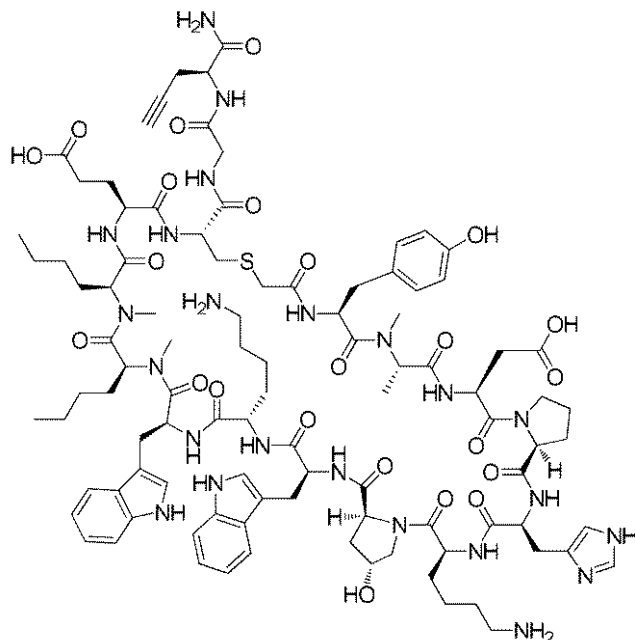
中間体 1400E

下記ペプチドを、0.2 mmol スケールで上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いた：ClAc-Tyr-mAla-Asp-Pro-His-Lys-Hyp-Trp-Lys-“Trp”-mNle-mNle-Glu-Cys-Gly-[(S)-プロパルギルグリシン]-Asp。上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95 メタノール：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 メタノール：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて30～75% B、次いで100% Bで6分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は66.6 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は94%であった。分析条件A：保持時間=1.12分；ESI-MS(-) m/z 1105.5 (M+2H)、最大強度イオン；分析条件B：保持時間=2.19分；ESI-MS(+) m/z 1105.4 (M+2H)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1104.5146 (M+2H)、実測値：1104.5115 (M+2H)。

【0845】

中間体1400Fの製造

【化 4 6 9】



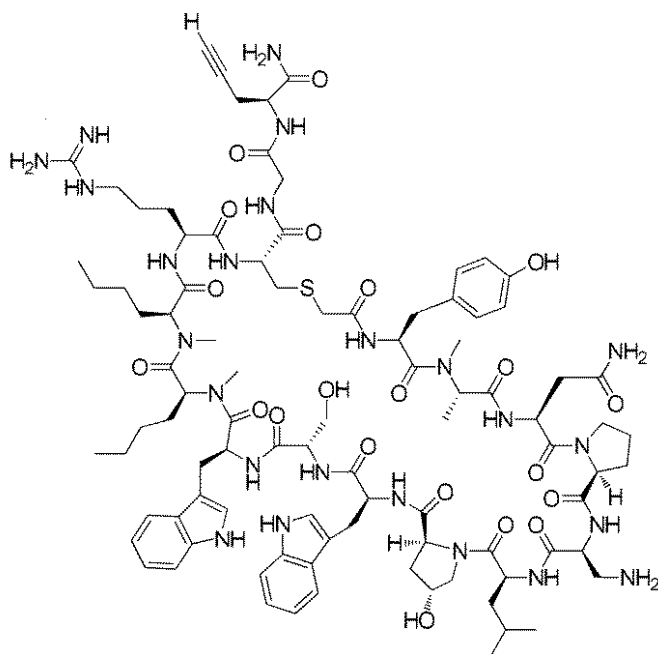
中間体 1400F

下記ペプチドを、 0.2 mmol スケールで上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いた：C l A c–T y r–m A l a–A s p–P r o–H i s–L y s–H y p–T r p–L y s–T r p–m N l e–m N l e–G l u–C y s–G l y–[(S)–プロパルギルグリシン]。上記方法の脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, $19 \times 200 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$ 粒子；移動相A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて35～75% B、次いで100% Bで5分間保持；流量： 20 mL/分 。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 87.3 mg であり、LCMS分析によるその推定純度は99%であった。分析条件A：保持時間=1.39分；ESI–MS(+) m/z 1019.0 ($M+2H$)、最大強度イオン；分析条件B：保持時間=2.53分；ESI–MS(+) m/z 1018.9 ($M+2H$)、最大強度イオン；ESI–HRMS(+) m/z ：計算値：1017.9984 ($M+2H$)、実測値：1017.9944 ($M+2H$)。

【0846】

中間体 1400G の製造

【化 4 7 0】



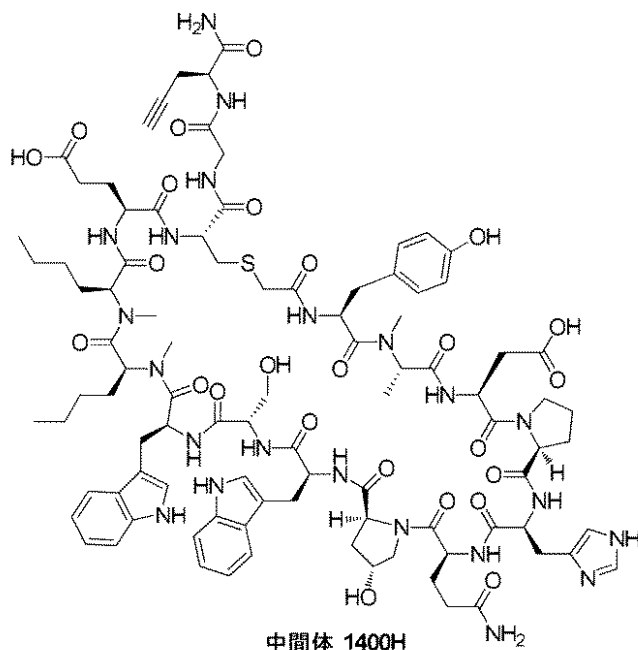
中間体 1400G

下記ペプチドを、0.2 mmol スケールで上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いた：C l A c - T y r - m A l a - A s n - P r o - D a p - L e u - H y p - T r p - S e r - T r p - m N l e - m N l e - A r g - C y s - G l y - [(S)-プロパルギルグリシン]。上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35 ~ 80 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 44.2 mg であり、LC MS 分析によるその推定純度は 98 % であった。分析条件 A：保持時間 = 1.62 分；ESI - MS (+) m/z 977.7 (M + 2H)、最大強度イオン；分析条件 B：保持時間 = 3.16 分；ESI - MS (+) m/z 977.7 (M + 2H)、最大強度イオン；ESI - HRMS (+) m/z：計算値：977.4933 (M + 2H)、実測値：977.4906 (M + 2H)。

【0847】

中間体 1400H の製造

【化 4 7 1】



10

下記ペプチドを、0.2 mmol スケールで上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いた：C l A c - T y r - m A l a - A s p - P r o - H i s - G l n - H y p - T r p - S e r - T r p - m N l e - m N l e - G l u - C y s - G l y - [(S)-プロパルギルグリシン]；上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC /MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5 ~ 45 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 23.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98 % であった。分析条件 A：保持時間 = 1.45 分；ESI-MS(+) m/z 997.5 (M+2H)、最大強度イオン；分析条件 B：保持時間 = 2.87 分；ESI-MS(+) m/z 997.9 (M+2H)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：997.4487 (M+2H)、実測値：997.4486 (M+2H)。

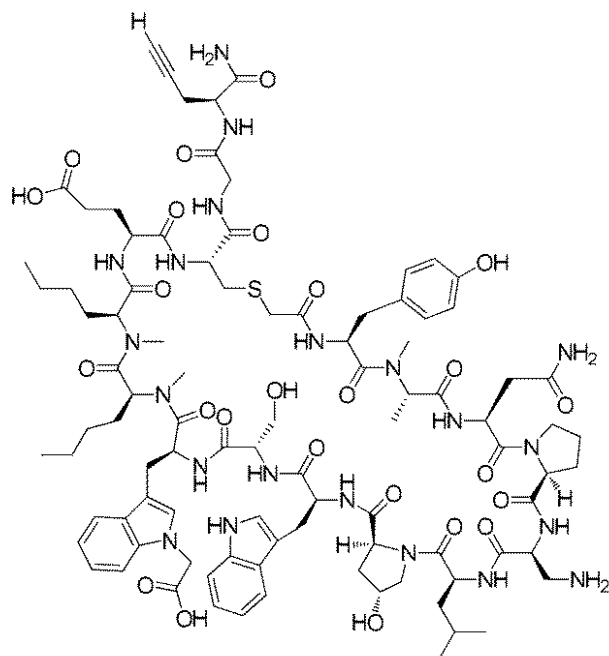
20

30

【0848】

中間体 1400I の製造

【化 4 7 2】



中間体 1400I

下記ペプチドを、0.1 mmol のスケールで上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いた：

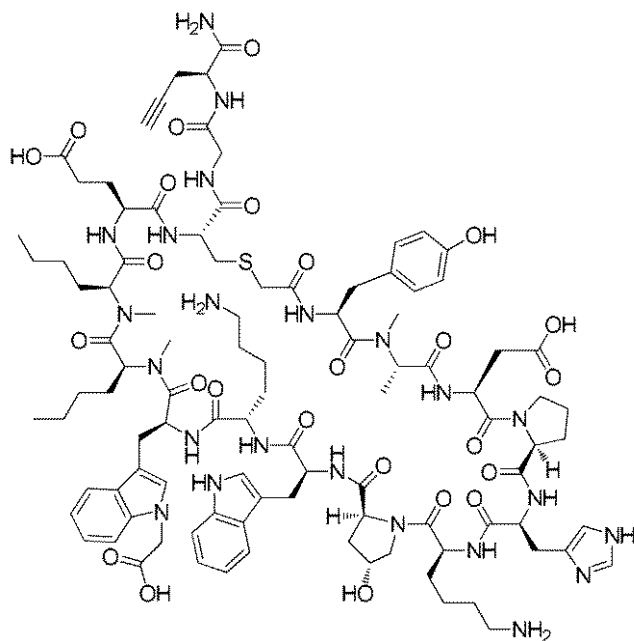
C l A c - T y r - m A l a - A s n - P r o - D a p - L e u - H y p - T r p -
S e r - [(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-
イル)プロパン酸] - m N l e - m N l e - E - C y s - G l y - [(S)-プロパルギル
グリシン]。

上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 20～40% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 42.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.26 分；ESI-MS(+) m/z 993.3 (M+2H)、最大強度イオン；分析条件 B：保持時間 = 2.68 分；ESI-MS(+) m/z 993.3 (M+2H)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：992.9667 (M+2H)、実測値：992.9660 (M+2H)。

【0849】

中間体 1400J の製造

【化 4 7 3】



中間体 1400J

下記ペプチドを、0.2 mmol スケールで上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いた：

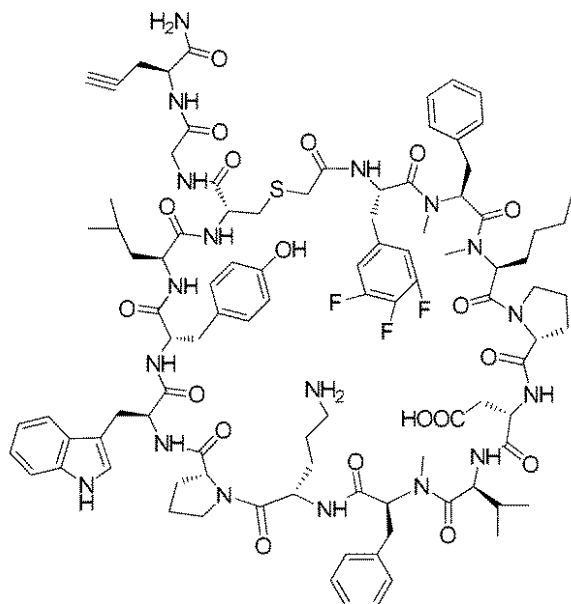
ClAc-Tyr-mAla-Asp-Pro-His-Lys-Hyp-Trp-Lys-[(S)-2-アミノ-3-(1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル)プロパン酸]-mNle-mNle-Glu-Cys-Gly-[(S)-プロパルギルグリシン]

；上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて0～40% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は78.3 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は100%であった。分析条件A：保持時間=1.25分；ESI-MS(+) m/z 1047.6 (M+2H)、最大強度イオン。分析条件B：保持時間=2.65分；ESI-MS(+) m/z 1047.4 (M+2H)、最大強度イオン ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1047.0011 (M+2H)。実測値：1046.9960 (M+2H)。

【0850】

中間体 1400K の製造

【化 4 7 4】



中間体 1400K

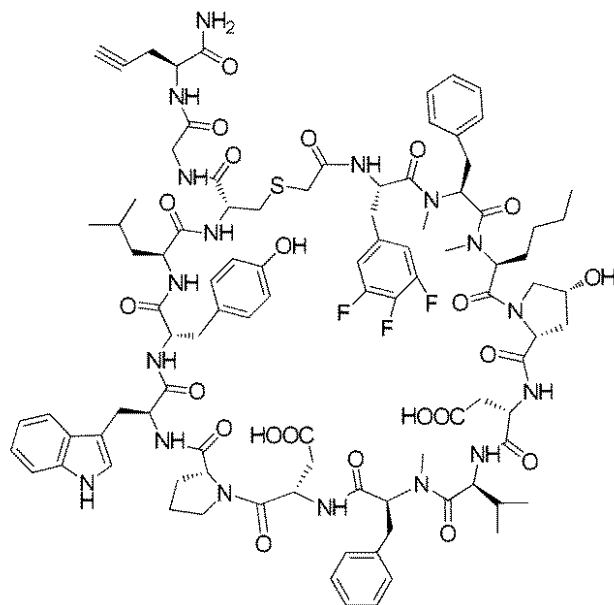
下記ペプチドを、 0.1 mmol のスケールで上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いた：C l A c—F 3 P h e—m P h e—m N l e—d P r o—A s p—V a l—m P h e—O r n—d P r o—T r p—T y r—L e u—C y s—G l y—[(S)—プロパルギルグリシン]。上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, $19 \times 200\text{ mm}$, $5\mu\text{m}$ 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて25～65% B、次いで100% Bで5分間保持；流量： 20 mL/分 。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。

生成物の収量は 88.5 mg であり、LCMS分析によるその推定純度は95%であった。分析条件A：保持時間= 1.87 分 ；ESI-MS(+) m/z $975.7\text{ (M}+2\text{H)}$ 、最大強度イオン。分析条件B：保持時間= 3.25 分 ；ESI-MS(+) m/z $975.1\text{ (M}+2\text{H)}$ 、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z ：計算値： $974.4593\text{ (M}+2\text{H)}$ 、実測値： $974.4571\text{ (M}+2\text{H)}$ 。

【0851】

中間体1400Lの製造

【化 4 7 5】



中間体 1400L

下記ペプチドを、0.1 mmol のスケールで上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いた：C1Ac-F3Phe-mPhe-mNle-dHyp-Asp-Va1-mPhe-Asp-dPro-Trp-Tyr-Leu-Cys-Gly-[(S)-プロパルギルグリシン]；上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 メタノール：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 メタノール：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて50～90% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は70.7 mgであり、LC/MS分析によるその推定純度は100%であった。分析条件A：保持時間=1.47分；ESI-MS(+) m/z 983.5 (M+2H)、最大強度イオン；分析条件B：保持時間=2.74分；ESI-MS(+) m/z 983.7 (M+2H)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：982.9306 (M+2H)、実測値：982.9300 (M+2H)。

【0852】

分析データ：

質量スペクトル分析法：“ESI-MS(+)”とは、ポジティブイオンモードで実施したエレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す；“ESI-MS(-)”とは、ネガティブイオンモードで実施したエレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す；“ESI-HRMS(+)”とは、ポジティブイオンモードで実施された高分解エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す；“ESI-HRMS(-)”とは、ネガティブイオンモードで実施した高分解エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す。検出された質量は、“m/z”単位表記に従って報告された。1000より大きい精密質量を有する化合物は、二重電荷イオンまたは三重電荷イオンとして高頻度で検出された。

【0853】

分析条件A：

カラム：Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；温度：50℃；グラジエント：0% B、3分間かけ

て0～100%B、次いで100%Bで0.5分間保持；流量：1mL/分；検出：220nmのUV.

【0854】

分析条件B：

カラム：Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子；移動相A：5：95 メタノール：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 メタノール：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；温度：50℃；グラジエント：0%B、3分間かけて0～100%B、次いで100%Bで0.5分間保持；流量：0.5mL/分；検出：220nmのUV.

【0855】

10

分析条件C：

カラム：Waters Aquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子；移動相A：100%水：0.05% TFA；移動相B：100%アセトニトリル：0.05% TFA；温度：40℃；グラジエント：1.5分かけて2～98%B、次いで100%Bで0.5分間保持；流量：0.8mL/分；検出：220nmのUV.

【0856】

分析条件D：

カラム：PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3 μ m；移動相A：90%水－10%メタノール－0.1% TFA；移動相B：10%水－90%メタノール－0.1% TFA；グラジエント：2分かけて0～100%B、次いで100%Bで1～4分間保持；流量：1mL/分；検出：220nmのUV.

20

【0857】

分析条件E：

カラム：Xbridge フェニル, 3.0 x 150 mm, 3.5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15分かけて5～100%B；流量：0.5mL/分；検出：220nmのUV.

【0858】

分析条件F：

カラム：XBridge C18, 3.0 x 150 mm, 3.5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて10～100%B；流量：0.5mL/分；検出：220nmのUV.

30

【0859】

分析条件G：

カラム：Waters CSH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；温度：50℃；グラジエント：0%B、3分間かけて0～100%B、次いで100%Bで0.5分間保持；流量：1mL/分；検出：220nmのUV.

【0860】

40

分析条件H：

カラム：Xbridge C18, 3.0 x 150 mm, 3.5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：18分かけて10～100%B；流量：0.5mL/分；検出：220nmのUV.

【0861】

分析条件I：

カラム：XSelect CSH C18, 3.0 x 150 mm, 3.5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；グラジエント：15分かけて10～100%B；流量：1.0mL/分；検

50

出：220 nmのUV.

【0862】

分析条件J：

カラム：Zorbax Bonus RP, 3.0 x 150 mm, 3.5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；グラジエント：15分かけて10～100% B；流量：1.0 mL/分；検出：220 nmのUV.

【0863】

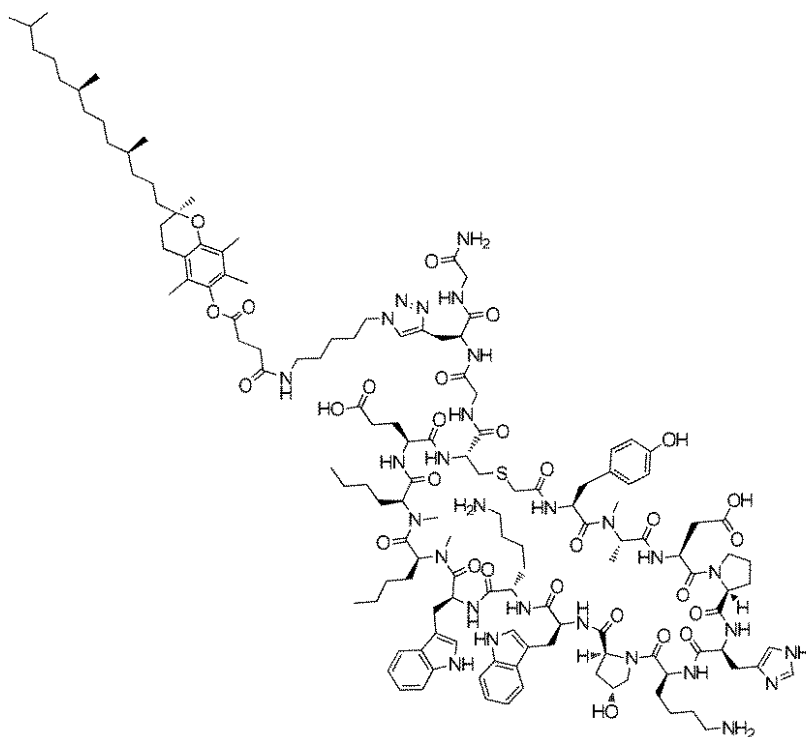
分析条件K：

カラム：Waters Aquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子；移動相A：100% 水：0.05% TFA；移動相B：100%アセトニトリル：0.05% TFA；温度：50℃；グラジエント：3.0分かけて2～98% B、次いで100% Bで0.5分間保持；流量：0.8 mL/分；検出：220 nmのUV.

【0864】

14051の製造

【化476】



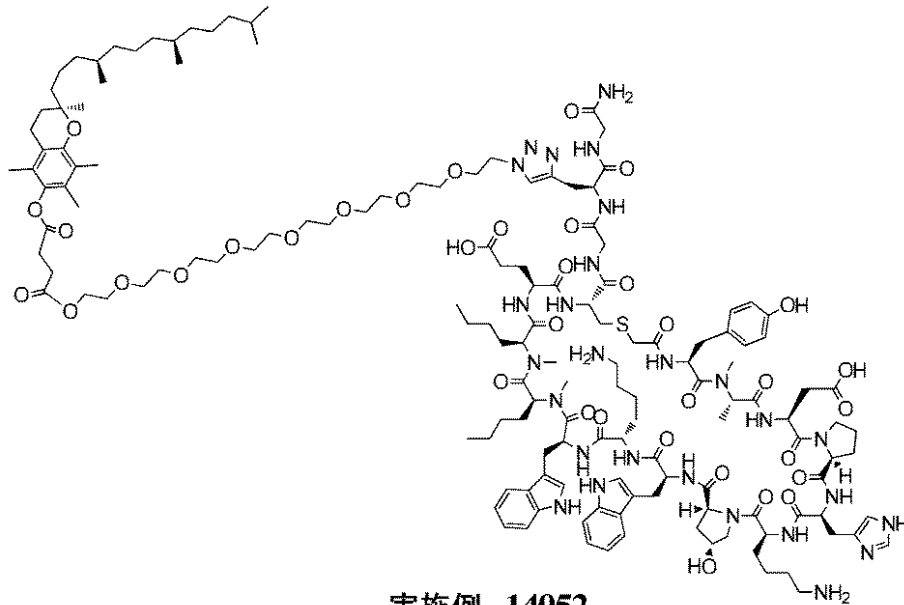
実施例 14051

中間体1400A(20 mg, 9.56 μ mol)および(R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル 4-((5-アジドペンチル)アミノ)-4-オキソブタノエート(18.38 mg, 0.029 mmol)を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質をPrep-HPLCにより精製した(溶媒A=10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA、溶媒B=90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA、カラム：PHENOMENEX LUNA 30 x 100mm, S10, 流速：40 mL/分、55～100% Bで25分、次いで100% Bで6分間保持)。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、高速真空エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は7.22 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は90%であった。分析条件C：保持時間=1.64分；ESI-MS(+) m/z 1367.8 (M+2H)、最大強度イオン。分析条件D：保持時間=2.48分；ESI-MS(+) m/z 1367.4 (M+2H)、最大強度イオン。

【0865】

14052の製造

【化477】



実施例 14052

中間体1400A(20mg, 9.56 μmol)および23-アジド-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサトリコシル((R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル)スクシネート(26.0mg, 0.029mmol)を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質をPrep-HPLCにより精製した(溶媒A=10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA、溶媒B=90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA。カラム: PHENOMENEX LUNA 30 x 100mm, S10, 流速: 40 mL/分、25分で55~100% B、次いで100% Bで10分保持)。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、高速真空エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は11mgであり、LCMS分析によるその推定純度は90%であった。分析条件C: 保持時間=1.66分; ESI-MS(+) m/z 1501.5(M+2H)、最大強度イオン; 分析条件D: 保持時間=2.63分; ESI-MS(+) m/z 1001.1(M+3H)、最大強度イオン。

【0866】

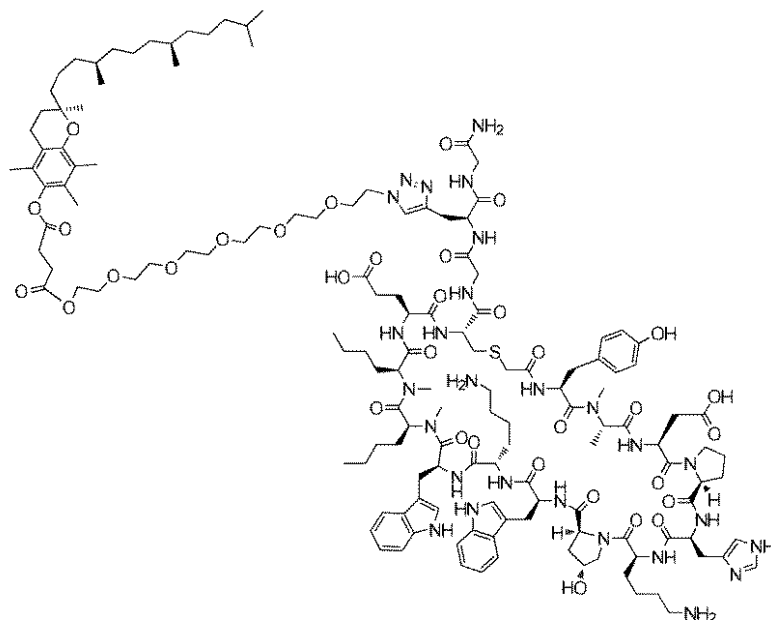
14053の製造

10

20

30

【化 4 7 8】



実施例 14053

中間体 1400A (20 mg, 9.56 μmol) および 17-アジド-3,6,9,12, 15-ペンタオキサヘプタデシル((R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル)スクシネート (23.52 mg, 0.029 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を Prep-HPLC により精製した (溶媒 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA、溶媒 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA、カラム: PHENOMENEX LUNA 30 x 100mm, S10, 流速: 40 mL/分、25 分間 55~100% B、次いで 7 分間 100% B で保持)。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、高速真空エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は 5.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90% であった。分析条件 C: 保持時間 = 1.66 分; ESI-MS(+) m/z 1457.4 (M+2H)、最大強度イオン; 分析条件 D: 保持時間 = 3.22 分; ESI-MS(+) m/z 971.8 (M+3H)、最大強度イオン。

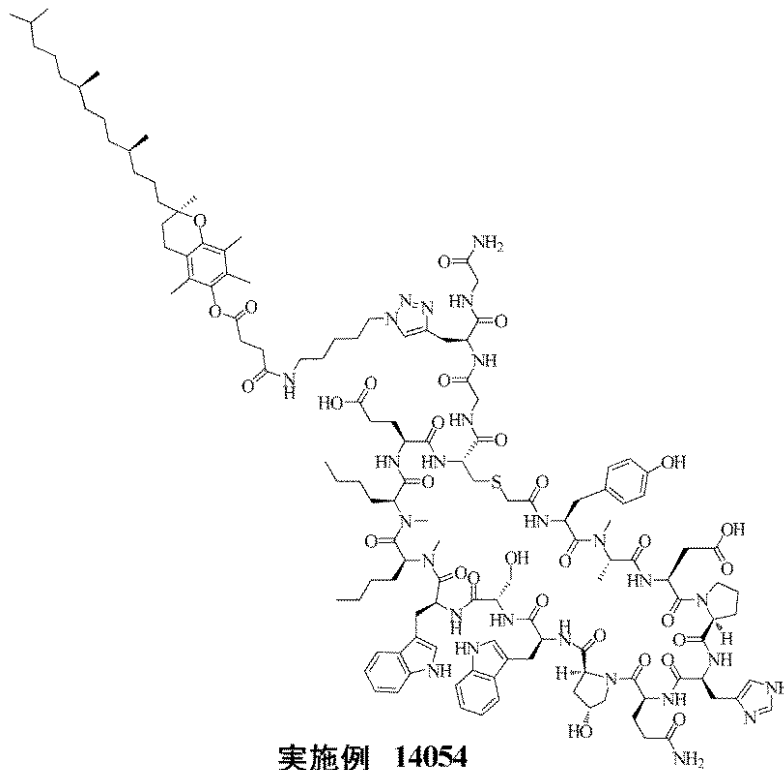
【0867】

14054 の製造

10

30

【化 4 7 9】

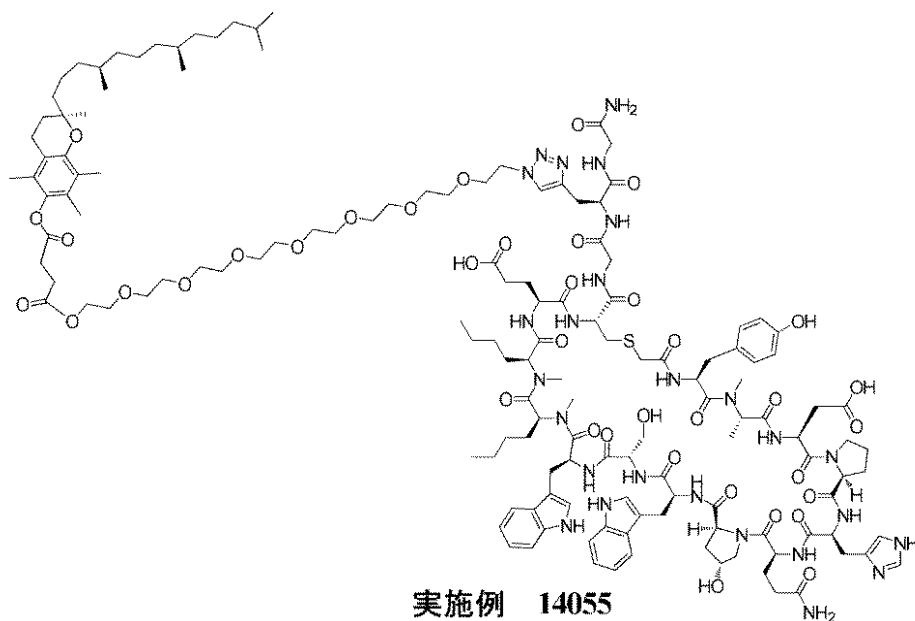


中間体 1400C (20 mg, 9.75 μ mol) および (R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル 4-((5-アジドペンチル)アミノ)-4-オキソブタノエート (18.38 mg, 0.029 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を Prep-HPLC により精製した (溶媒 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA、溶媒 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA。カラム: PHENOMENEX LUNA 30 x 100mm, S10, 流速: 40 mL/分、55~100% B で 25 分、次いで 10 分間 100% B で保持)。目的とする生成物を含む画分を合わせて、高速真空エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は 8.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90% であった。分析条件 C: 保持時間 = 1.76 分; ESI-MS(+) m/z 1347.3 (M+2H)、最大強度イオン。分析条件 D: 保持時間 = 2.79 分; ESI-MS(+) m/z 898.3 (M+3H)、最大強度イオン。

【0868】

14055 の製造

【化 4 8 0】



10

中間体 1400C (20 mg, 9.75 μmol) および 23-アジド-3,6,9,12, 15,18,21-ヘプタオキサトリコシル((R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル)スクシネート (26.6 mg, 0.029 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を Prep-HPLC により精製した(溶媒 A = 10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA、溶媒 B = 90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA。カラム: PHENOMENEX LUNA 30 x 100mm, S10, 流速: 40 mL/分、55~100% B で 25 分、次いで 15 分間 100% B で保持)。目的とする生成物を含む画分を合わせて、高速真空エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は 9.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90% であった。分析条件 C: 保持時間 = 1.82 分; ESI-MS(+) m/z 1480.9 (M+2H)、最大強度イオン; 分析条件 D: 保持時間 = 2.99 分; ESI-MS(+) m/z 1480.9 (M+2H)、最大強度イオン。

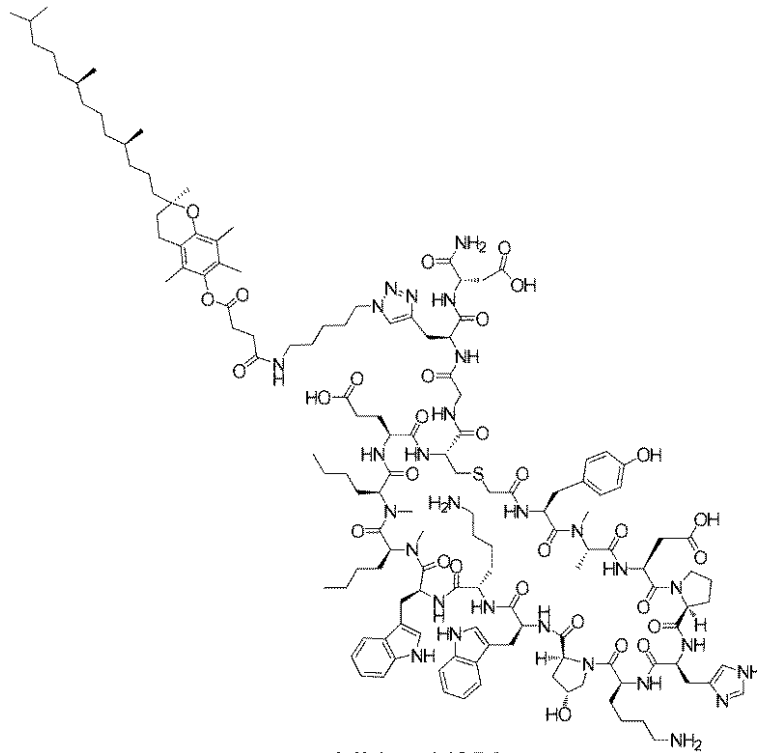
20

30

【0869】

14056 の製造

【化 4 8 1】



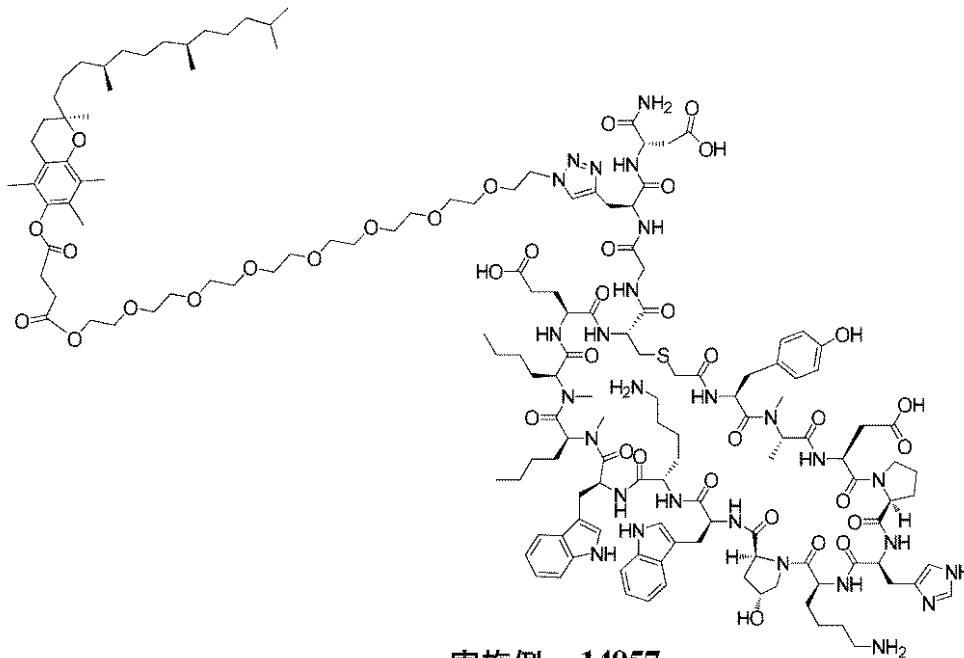
実施例 14056

中間体 1400B (20 mg, 9.30 μmol) および (R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル 4-((5-アジドペンチル)アミノ)-4-オキソブタノエート (17.88 mg, 0.028 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を Prep-HPLC により精製した (溶媒 A = 10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA、溶媒 B = 90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA。カラム: PHENOMENEX LUNA 30 x 100mm, S10, 流速: 40 mL/分、25 分間 55~100% B、次いで 100% B で 6 分間保持)。目的とする生成物を含む画分を合わせて、高速真空エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は 4.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90% であった。分析条件 D: 保持時間 = 2.42 分; ESI-MS (+) m/z 931.4 (M+3H)、最大強度イオン。

【0870】

実施例 14057 の製造

【化 4 8 2】



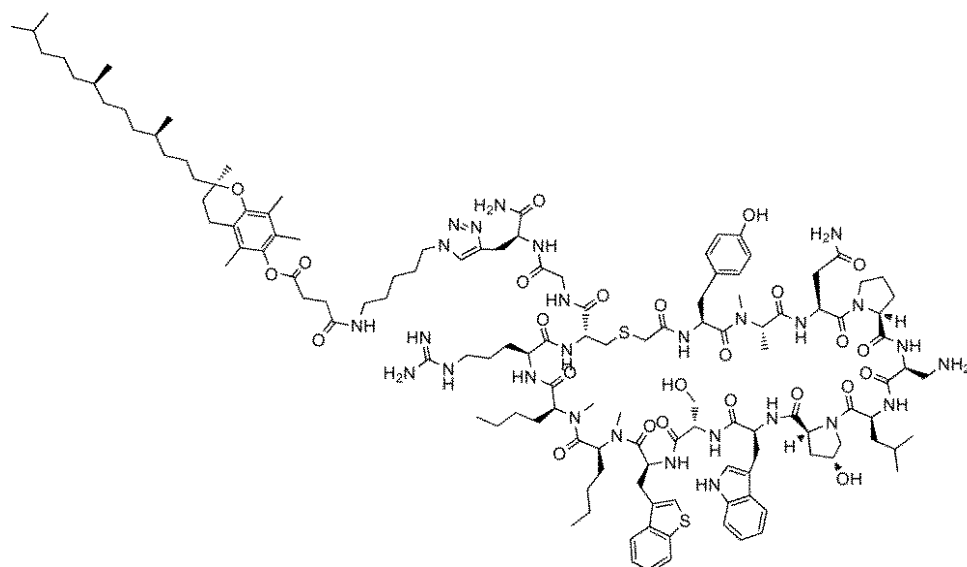
実施例 14057

中間体 1400B (20 mg, 9.30 μmol) および 23-アジド-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサトリコシル((R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル)スクシネート (25.3 mg, 0.028 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を Prep-HPLC により精製した (溶媒 A = 10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA、溶媒 B = 90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA、カラム: PHENOMENEX LUNA 30 x 100mm, S10, 流速: 40 mL/分、55~100% B で 25 分、次いで 10 分間 100% B で保持)。目的とする生成物を含む画分を合わせて、スピード真空エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は 4.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90% であった。分析条件 C: 保持時間 = 1.44 分; ESI-MS(+) m/z 929.3 (M+2H); 分析条件 D: 保持時間 = 2.66 分; ESI-MS(+) m/z 929.8 (M+2H)、最大強度イオン。

【0871】

実施例 14058 の製造

【化 4 8 3】



実施例 14058

中間体 1300A (20 mg, 10.15 μmol) および (R)-2,5,7,8-テトラメ
チル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル 4-
((5-アジドペンチル)アミノ)-4-オキソブタノエート (19.51 mg, 0.030 m
mol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生
成物を得た。粗製物質を Prep-HPLC により精製した (溶媒 A = 10% MeOH-
90% H_2O -0.1% TFA、溶媒 B = 90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA、
カラム: PHENOMENEX LUNA 30 x 100mm, S10、流速: 40 mL/分、55~100% B
で 25 分、次いで 10 分間 100% B で保持)。目的とする生成物を含む画分を合わ
せて、高速真空エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は 1.5 mg であり、
LCMS 分析によるその推定純度は 90% であった。分析条件 D: 保持時間 = 2.77 分
; ESI-MS(+) m/z 1307.3 (M+2H).

【0872】

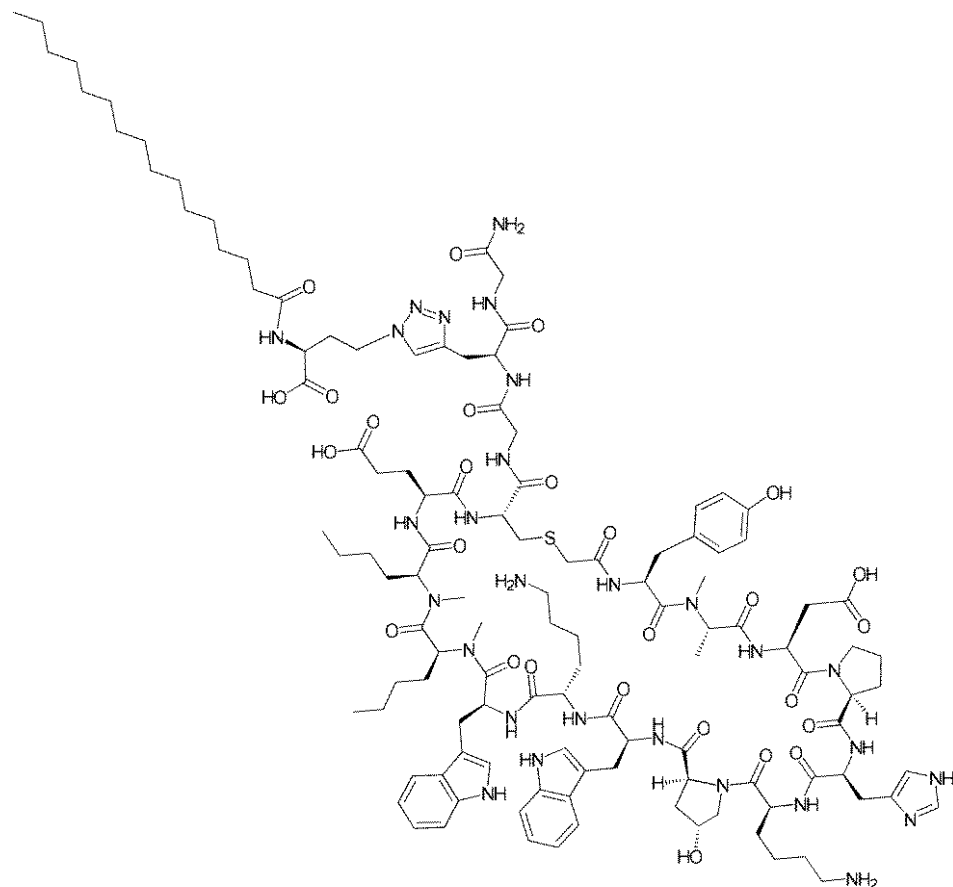
実施例 14059 の製造

10

20

30

【化 4 8 4】



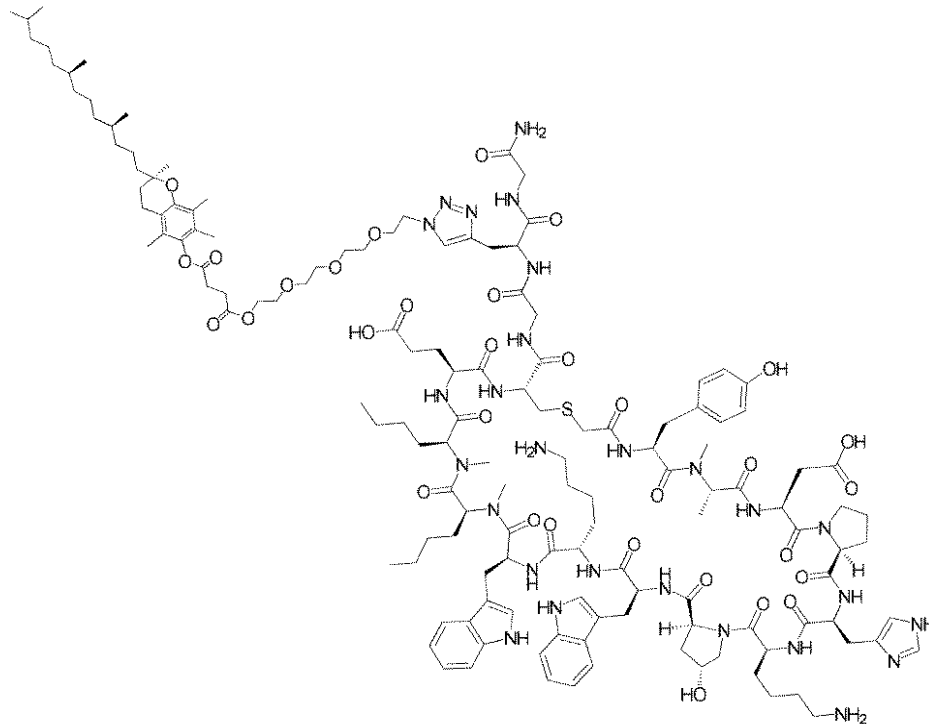
実施例 14059

中間体 1400A (25 mg, 0.012 mmol) および (S)-4-アジド-2-パル
 ミトアミドブタン酸 (13.71 mg, 0.036 mmol) を、上記した一般的なトリアゾ
 ール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を P r e p -H P
 LC により精製した (溶媒 A = 10 % M e O H - 90 % H₂O - 0.1 % T F A、溶媒 B
 = 90 % M e O H - 10 % H₂O - 0.1 % T F A、カラム : PHENOMENEX LUNA 30 x 100
 mm, S10, 流速 : 40 mL/分、55 ~ 100 % B で 30 分間)。目的とする生成物を含有
 する画分を合わせて、高速真空エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、1
 .5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90 % であった。分析条件 D : 保持
 時間 = 2.32 分 ; E S I - M S (+) m/z 1238.8 (M + 2H).

【0873】

実施例 14060 の製造

【化 4 8 5】



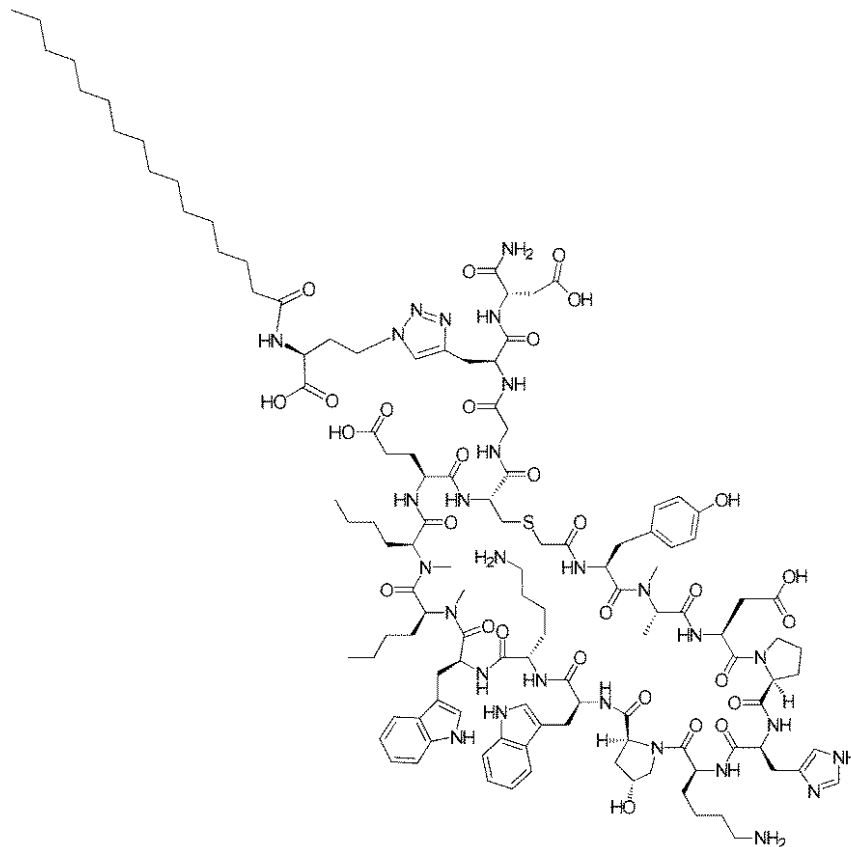
実施例 14060

中間体 1400A (20 mg, 9.56 μmol) および 2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル((R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル)スクシネート (20.99 mg, 0.029 mmol) を、一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を Prep-HPLC により精製した (溶媒 A = 10% MeOH - 90% H_2O - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% MeOH - 10% H_2O - 0.1% TFA。カラム: PHENOMENEX LUNA 30 x 100mm, S10, 流速: 40 mL/分、55 ~ 100% B で 30 分間、次いで 3 分間 100% B で保持)。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、高速真空エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は 1.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90% であった。分析条件 D: 保持時間 = 2.52 分; ESI-MS(+) m/z 1413.1 (M+2H)、最大強度イオン。

【0874】

実施例 14061 の製造

【化 4 8 6】



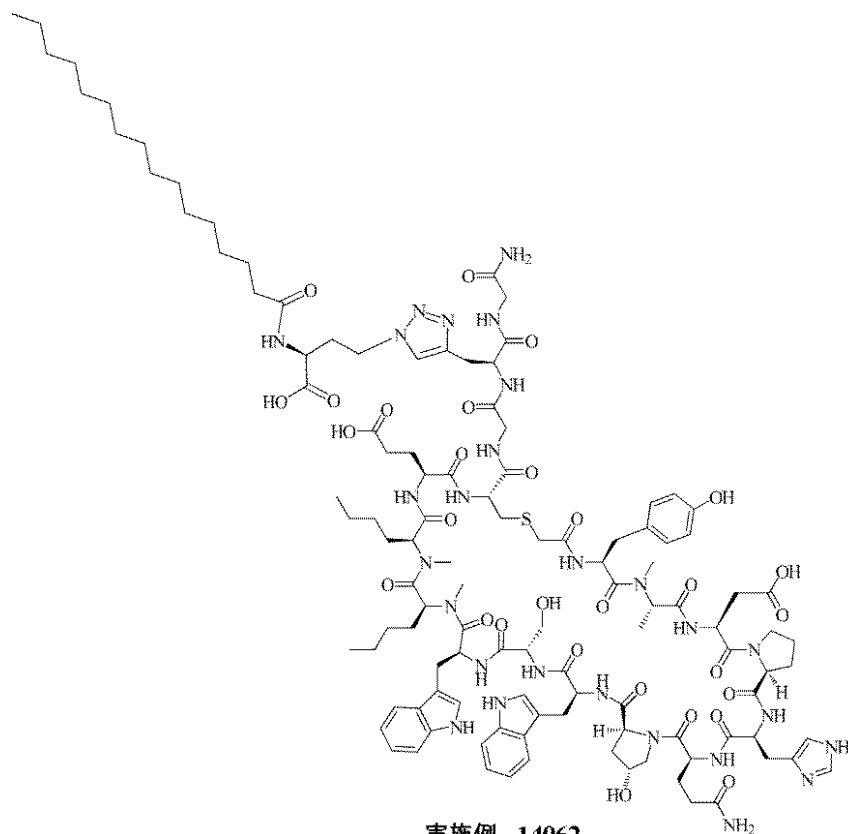
実施例 14061

中間体 1400B (25 mg, 0.012 mmol) および (S)-4-アジド-2-パルミトアミドブタン酸 (13.34 mg, 0.035 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を Prep-HPLC により精製した (溶媒 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA。カラム: PHENOMENEX LUNA 30 x 100 mm, S10, 流速: 40 mL/分、55 ~ 100% B で 30 分間)。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、スピード真空エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は 9.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90% であった。分析条件 D: 保持時間 = 2.31 分; ESI-MS(+) m/z 1267.7 (M + 2H)、最大強度イオン。

【0875】

実施例 14062 の製造

【化 4 8 7】



中間体 1400C (25 mg, 0.012 mmol) および (S)-4-アジド-2-パルミトアミドブタン酸 (13.99 mg, 0.037 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を Prep-HPLC により精製した (溶媒 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA、溶媒 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA。カラム: PHENOMENEX LUNA 30 x 100 mm, S10, 流速: 40 mL/分、55~100% B で 30 分間)。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、高速真空エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は 10.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90% であった。分析条件 D: 保持時間 = 2.47 分; ESI-MS(+) m/z 1217.9 (M+2H)、最大強度イオン。

【0876】

実施例 14063 の製造

10

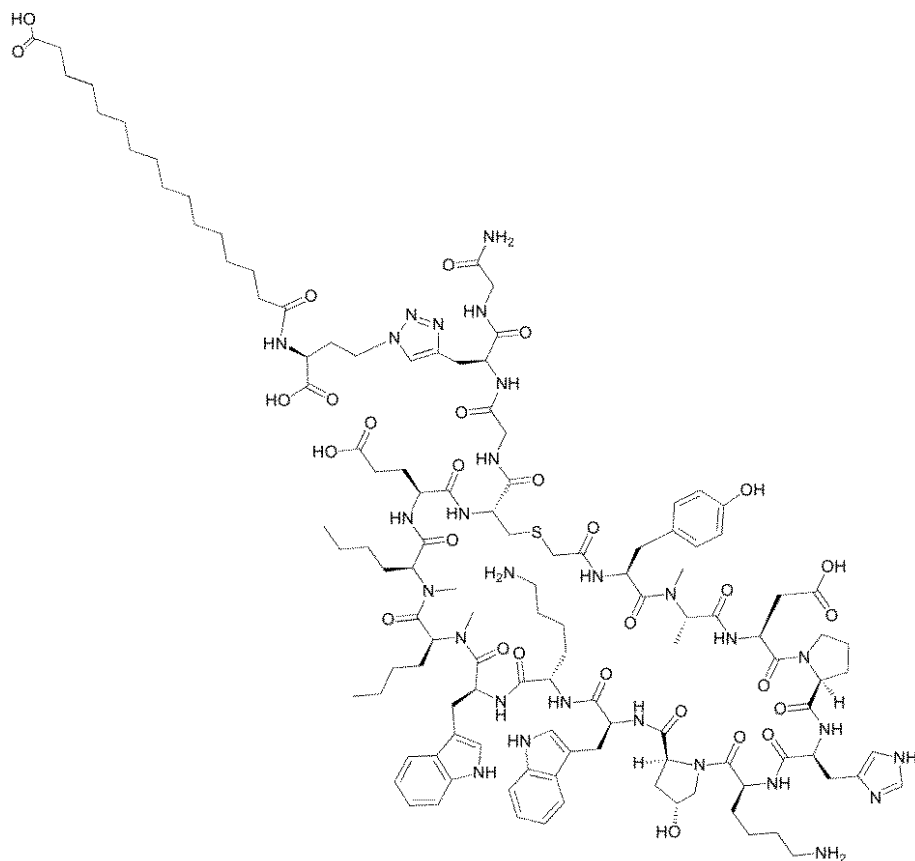


实施例 14063

30

実施例 14064 の製造

【化 4 8 9】



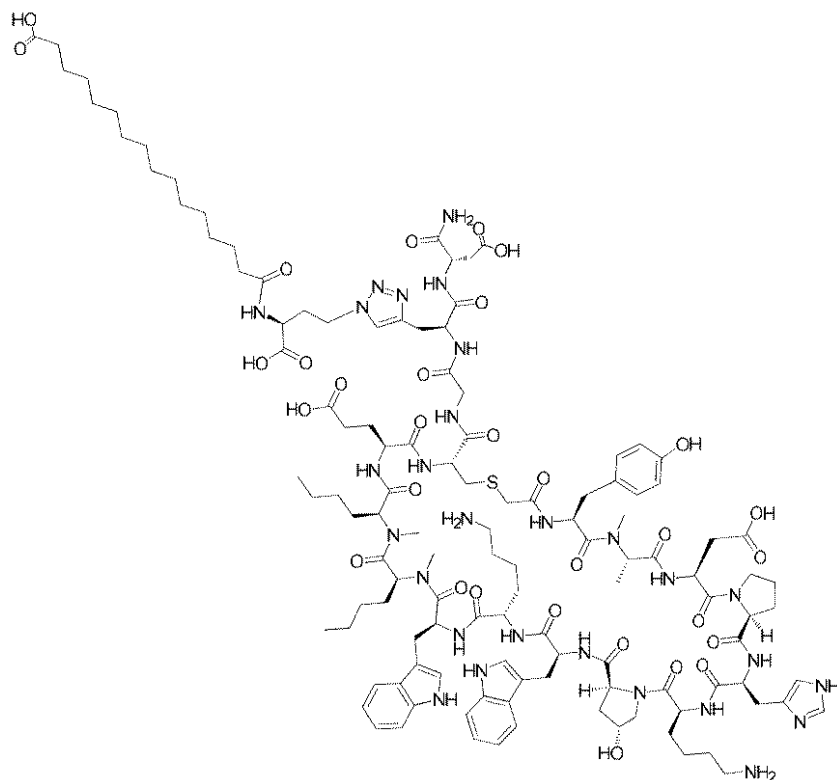
実施例 14064

中間体 1400A (25 mg, 0.012 mmol) および (S)-16-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-16-オキソヘキサデカン酸 (14.79 mg, 0.036 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を Prep-HPLC により精製した (溶媒 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA、溶媒 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA、カラム: PHENOMENEX LUNA 30 x 100mm, S10, 流速: 40 mL/分、45~100% B で 40 分間、次いで 100% B で 5 分間保持)。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、高速真空エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は 20.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90% であった。分析条件 D: 保持時間 = 2.09 分; ESI-MS(+) m/z 1253.6 (M+2H).

【0878】

実施例 14065 の製造

【化 4 9 0】



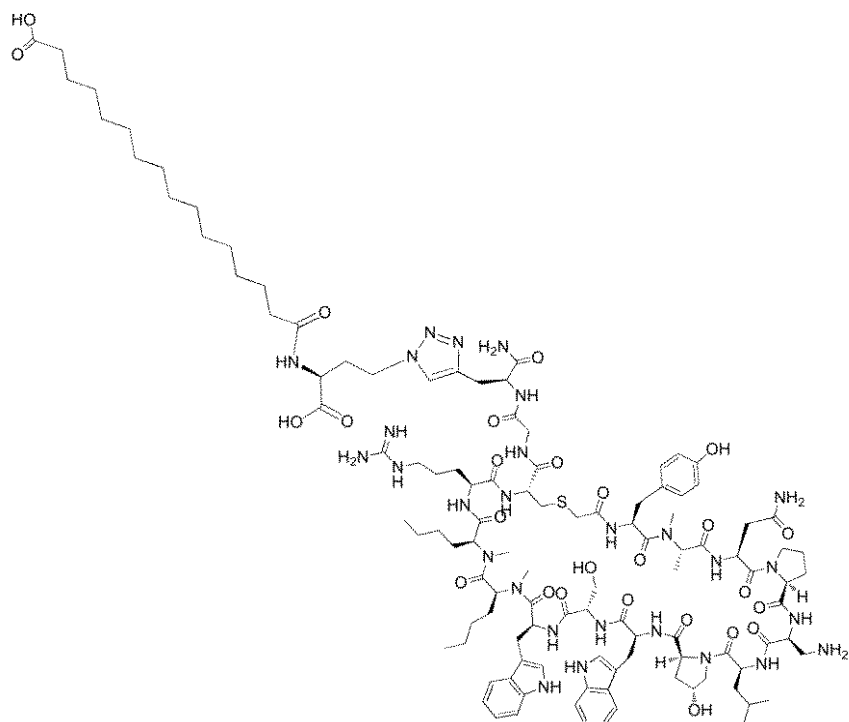
実施例 14065

中間体 1400B (25 mg, 0.012 mmol) および (S)-16-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-16-オキソヘキサデカン酸 (14.39 mg, 0.035 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を Prep-HPLC により精製した (溶媒 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA、溶媒 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA。カラム: PHENOMENEX LUNA 30 x 100mm, S10, 流速: 40 mL/分、50~100% B、50 分間)。目的とする生成物を含む画分を合わせて、高速真空エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は 13.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90% であった。分析条件 D: 保持時間 = 2.15 分; ESI-MS(+) m/z 1282.5 (M+2H)、最大強度イオン。

【0879】

実施例 14066 の製造

【化 4 9 1】



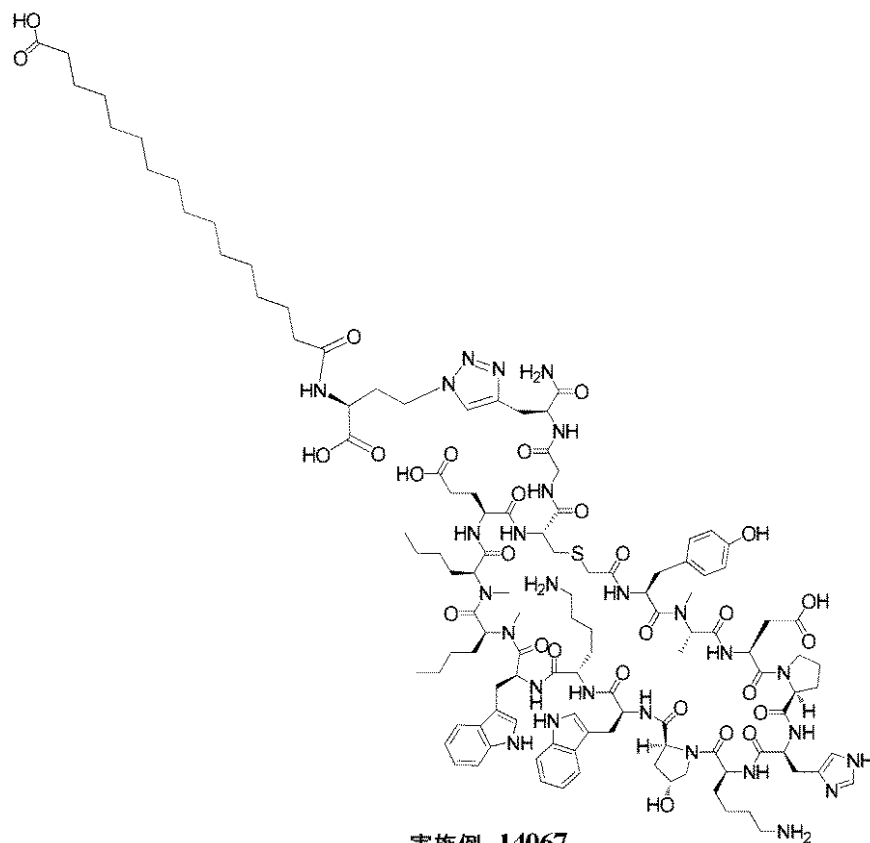
実施例 14066

中間体 1400G (25 mg, 0.013 mmol) および (S)-16-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-16-オキソヘキサデカン酸 (6.33 mg, 0.015 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を Prep-HPLC により精製した (溶媒 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA。カラム: PHENOMENEX LUNA 30 x 100mm, S10, 流速: 40 mL/分、50 ~ 90% B で 60 分)。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、高速真空エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は 10.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90% であった。分析条件 D: 保持時間 = 2.18 分; ESI-MS(+) m/z 1184.6 (M + 2H)、最大強度イオン。

【0880】

実施例 14067 の製造

【化 4 9 2】

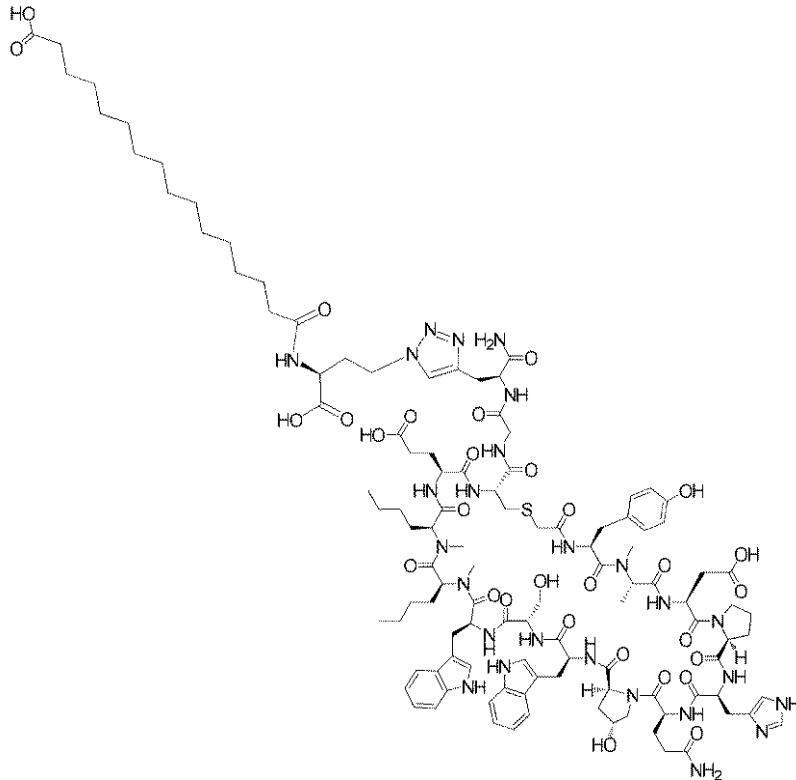


中間体 1400F (25 mg, 0.013 mmol) および (S)-16-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-16-オキソヘキサデカン酸 (7.60 mg, 0.018 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を Prep-HPLC により精製した (溶媒 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA。カラム: PHENOMENEX LUNA 30 x 100mm, S10, 流速: 40 mL/分、55~90% B で 60 分)。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、高速真空エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は 2.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90% であった。分析条件 D: 保持時間 = 2.16 分; ESI-MS(+) m/z 1225.1 (M+2H)、最大強度イオン。

【0881】

実施例 14068 の製造

【化 4 9 3】



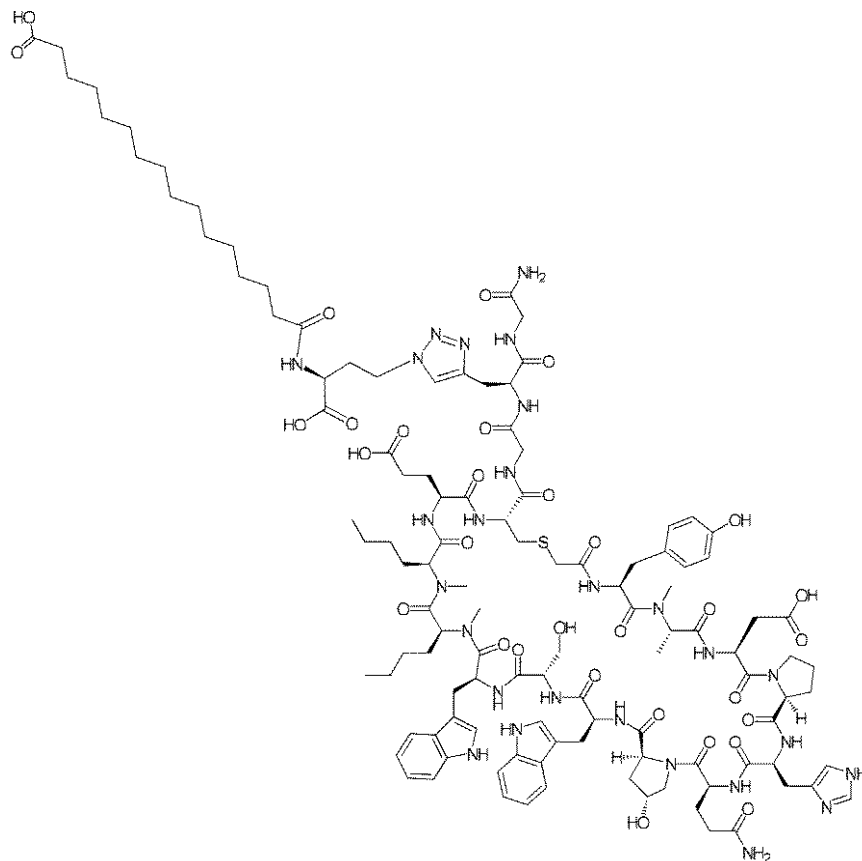
実施例 14068

中間体 1400H (25 mg, 0.013 mmol) および (S)-16-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-16-オキソヘキサデカン酸 (6.21 mg, 0.015 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge Shield RP18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 15 分間 100% B で保持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 6.5 mg であり、LC/MS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 B：保持時間 = 1.76 分；ESI-MS (+) m/z 1204.3 (M+2H)、最大強度イオン。ESI-HRMS (+) m/z：計算値：1203.5830 (M+2H)、実測値：1203.5818 (M+2H)。

【0882】

実施例 14069 の製造

【化 4 9 4】



実施例 14069

中間体 1400C (19.5 mg, 9.51 μmol) および (S)-16-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-16-オキソヘキサデカン酸 (4.71 mg, 0.011 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge Shield RP18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 5.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 96% であった。分析条件 B：保持時間 = 1.75 分；ESI-MS (+) m/z 1232.8 ($M+2H$)，最大強度イオン。ESI-HRMS (+) m/z ：計算値：1232.0937 ($M+2H$)，実測値：1232.0902 ($M+2H$)。

【0883】

実施例 14070 の製造

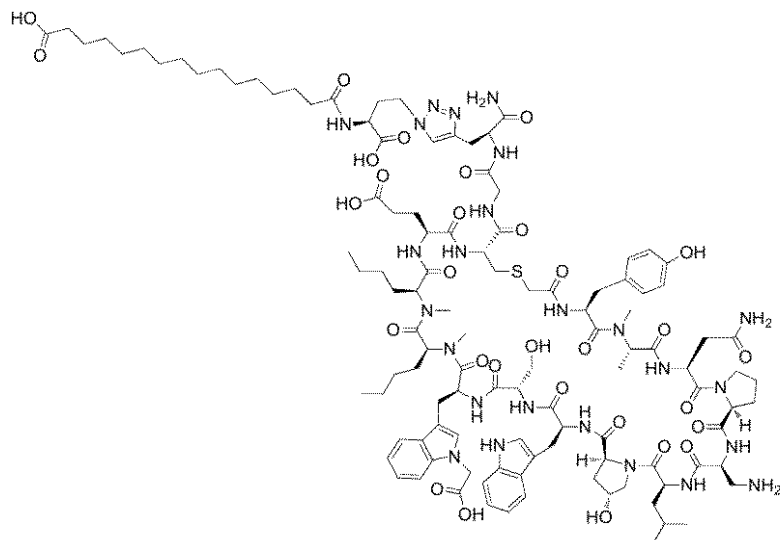
10

20

30

40

【化 4 9 5】



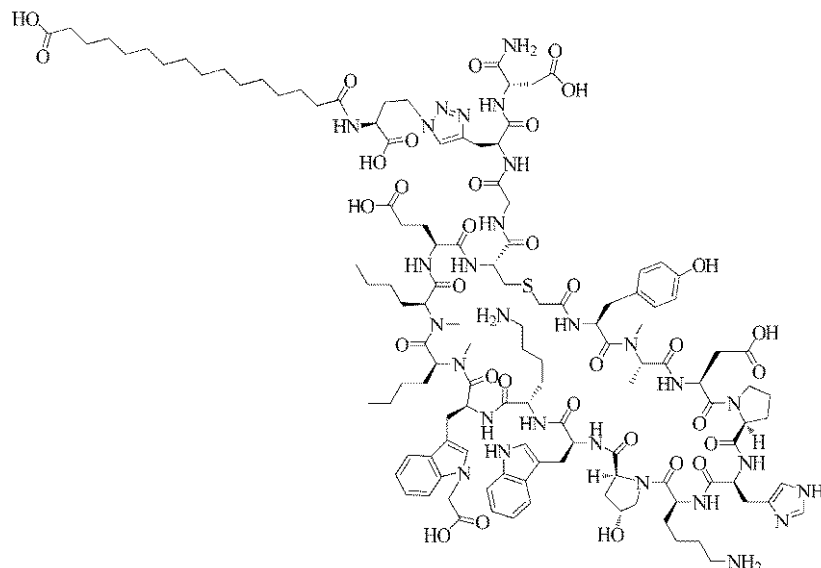
実施例 14070

中間体 1400 I (30 mg, 0.015 mmol) および (S)-16-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-16-オキソヘキサデカン酸 (7.48 mg, 0.018 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 37～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。この物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 3.9 mg であり、LC/MS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.43 分；ESI-MS(+) m/z 1199.4 (M+2H), 最大強度イオン；分析条件 B：保持時間 = 2.57 分；ESI-MS(+) m/z 1199.9 (M+2H), 最大強度イオン。ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1199.1010 (M+2H)。実測値：1199.1018 (M+2H)。

【0884】

実施例 14071 の製造

【化 4 9 6】



実施例 14071

中間体 1400E (39 mg, 0.018 mmol) および (S)-16-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-16-オキソヘキサデカン酸 (8.74 mg, 0.021 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 37～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 14.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.32 分；ESI-MS(+) m/z 874.5 (M+3H)；分析条件 B：保持時間 = 2.71 分；ESI-MS(+) m/z 874.8 (M+3H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1310.6489 (M+2H)。実測値：1310.6461 (M+2H)。

【0885】

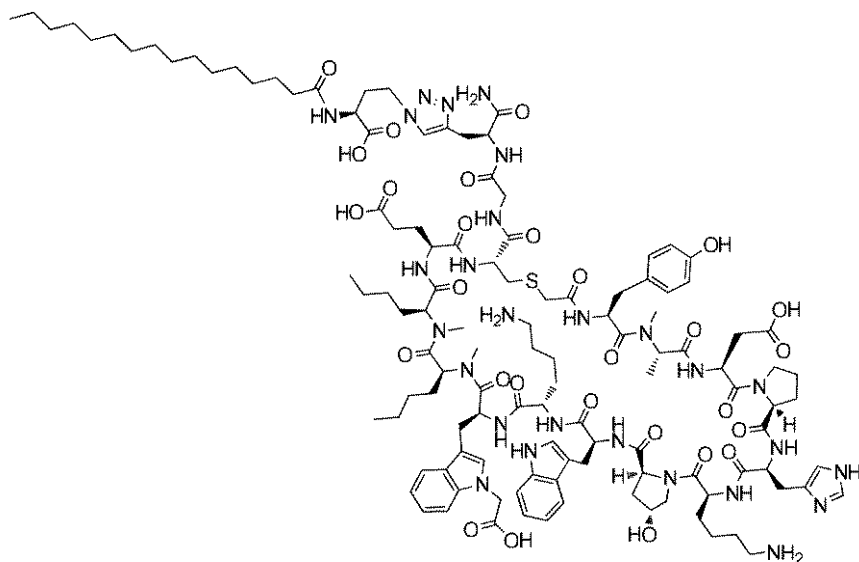
実施例 14072 の製造

10

20

30

【化 4 9 7】



10

実施例 14072

中間体 1400J (35 mg, 0.017 mmol) および (S)-4-アジド-2-パル
 ミトアミドブタン酸 (7.68 mg, 0.020 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール
 形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従っ
 てプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm
 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相
 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30
 分かけて 55～95% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的と
 する生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 9.
 0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97% であった。分析条件 A：保持時
 間 = 1.80 分；ESI-MS(+) m/z 826.1 (M+3H), 最大強度イオン；分析
 条件 B：保持時間 = 3.13 分；ESI-MS(+) m/z 1238.8 (M+2H)
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1238.1483 (M+2H). 実測値：123
 8.1484 (M+2H).

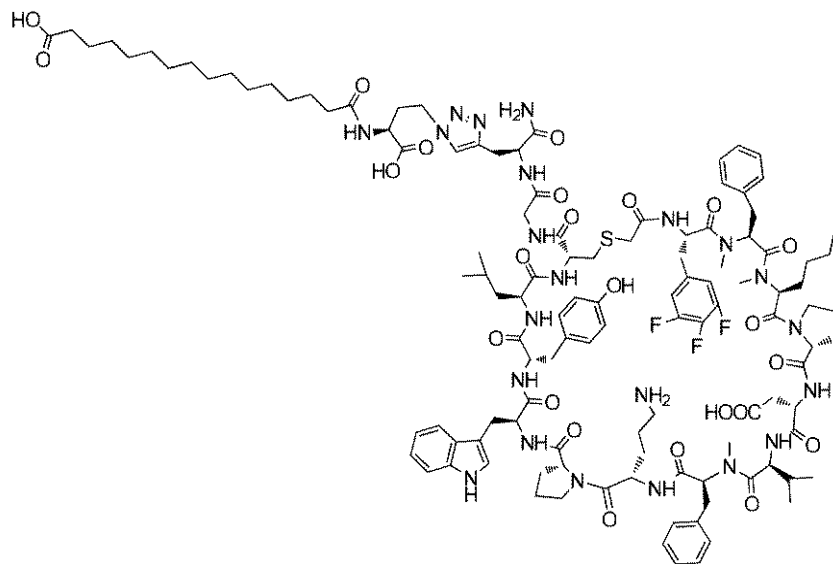
20

30

【0886】

実施例 14073 の製造

【化 4 9 8】



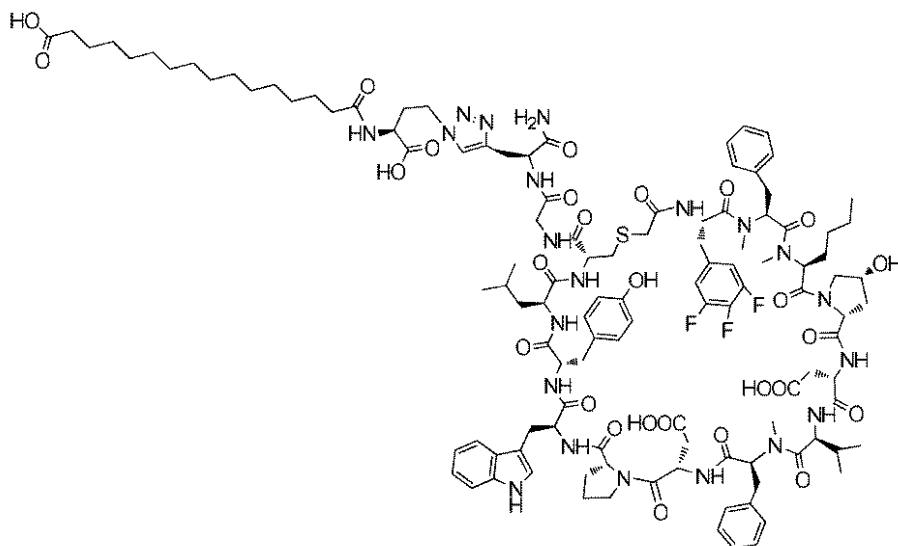
実施例 14073

中間体 1400K (30 mg, 0.015 mmol) および (S)-16-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-16-オキソヘキサデカン酸 (7.62 mg, 0.018 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 60～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 12.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.92 分；ESI-MS (+) m/z 1181.0 (M+2H)；分析条件 B：保持時間 = 3.12 分；ESI-MS (+) m/z 1181.1 (M+2H)，最大強度イオン；ESI-HRMS (+) m/z：計算値：1180.5936 (M+2H)。実測値：1180.5931 (M+2H)。

【0887】

実施例 14074 の製造

【化 4 9 9】



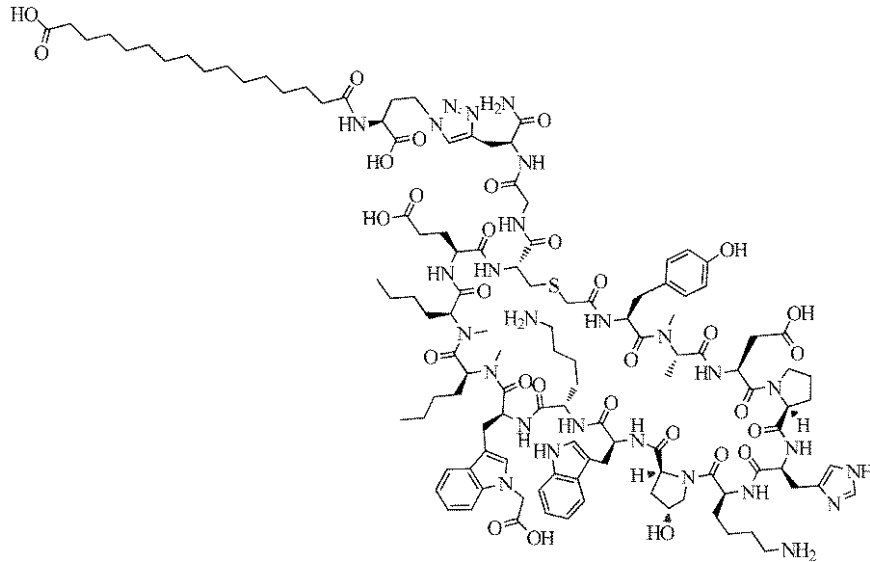
実施例 14074

中間体 1400L (30 mg, 0.015 mmol) および (S)-16-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-16-オキソヘキサデカン酸 (7.56 mg, 0.018 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 25.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.68 分；ESI-MS(+) m/z 1189.5 (M+2H)；分析条件 B：保持時間 = 3.20 分；ESI-MS(+) m/z 1189.5 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1189.0649 (M+2H)．実測値：1189.0642 (M+2H)．

【0888】

実施例 14075 の製造

【化 5 0 0】



10

実施例 14075

中間体 1400J (40 mg, 0.019 mmol) および (S)-16-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-16-オキソヘキサデカン酸 (9.46 mg, 0.023 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。この物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 0～35 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 5.7 mg であり、LC/MS 分析によるその推定純度は 100 % であった。分析条件 A：保持時間 = 1.34 分；ESI-MS(+) m/z 936.2 (M+2H)；分析条件 B：保持時間 = 2.97 分；ESI-MS(+) m/z 936.2 (M+2H)；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：960.9769 (M+2H)。実測値：960.9749 (M+2H)。

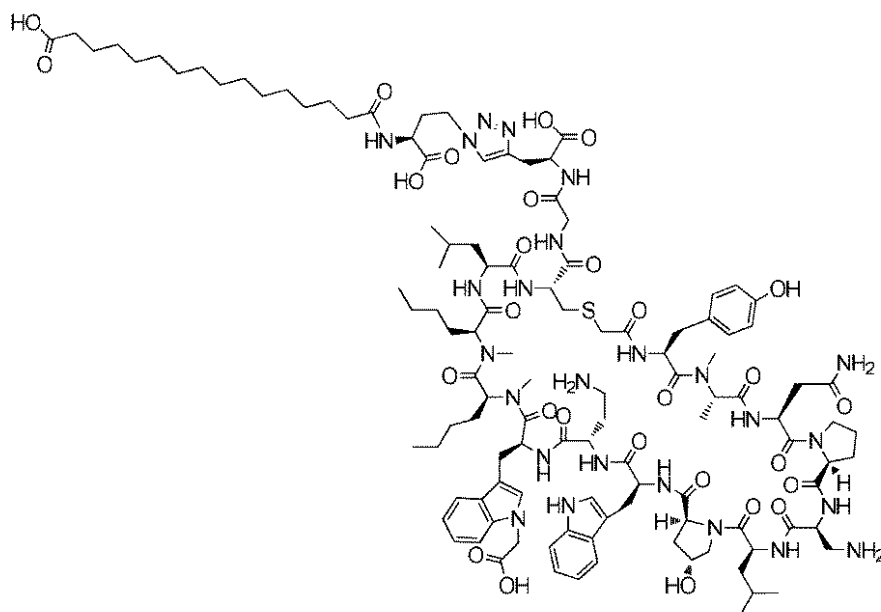
20

30

【0889】

実施例 14076 の製造

【化 5 0 1】



実施例 14076

中間体 1300V (30 mg, 0.015 mmol) および (S)-16-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-16-オキソヘキサデカン酸 (7.49 mg, 0.018 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。この物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 25～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.43 分；ESI-MS (+) m/z 1198.6 (M+2H), 最大強度イオン；分析条件 B：保持時間 = 2.86 分；ESI-MS (+) m/z 1198.7 (M+2H), 最大強度イオン。

【0890】

実施例 14077 の製造

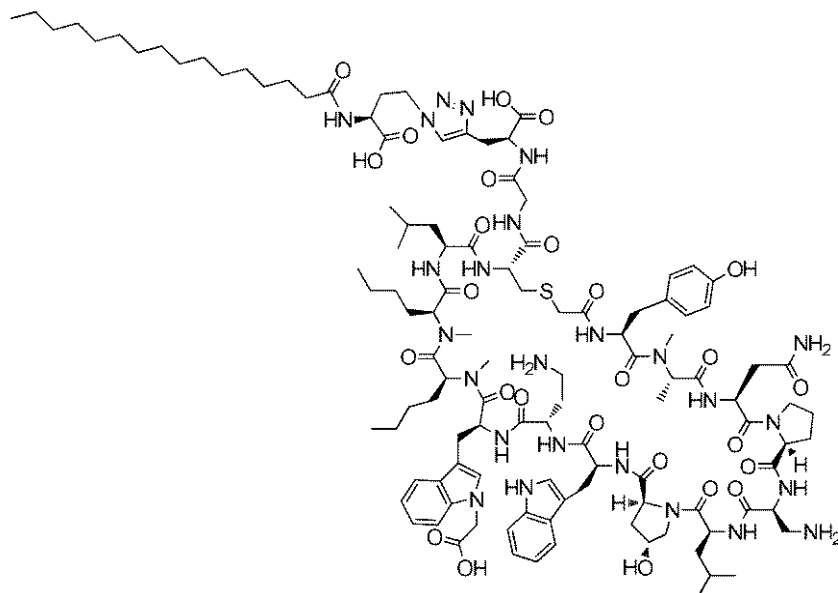
10

20

30

40

【化 5 0 2】



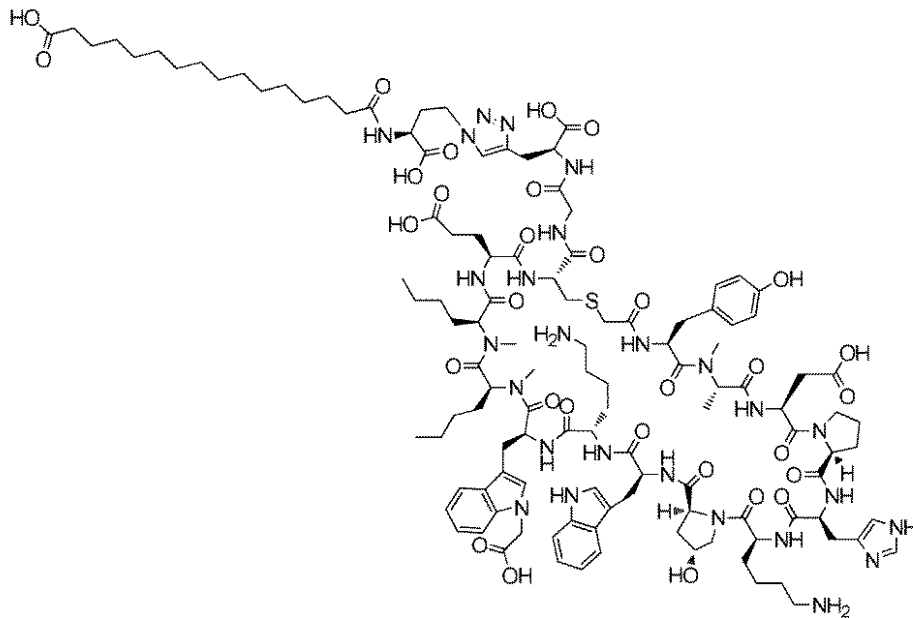
実施例 14077

中間体 1300V (10 mg, 5.04 μmol) および (S)-4-アジド-2-パルミ
トアミドブタン酸 (2.32 mg, 6.05 μmol) を、上記した一般的なトリアゾール形
成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレ
パラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子
；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相
B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：
30 分かけて 25～65 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目
的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は
3.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100 % であった。分析条件 A：
保持時間 = 1.85 分；ESI-MS(+) m/z 1184.2 (M+2H)；ESI-HR
MS(+) m/z：計算値：1003.5215 (M+2H)。実測値：1003.5189 (

【0891】

実施例 14078 の製造

【0892】



10

実施例 14078

中間体 1300Y (30 mg, 0.014 mmol) および (S)-16-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-16-オキソヘキサデカン酸 (7.09 mg, 0.017 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 10.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 96% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.28 分；ESI-M S (+) m/z 836.3 (M+3H), 最大強度イオン；分析条件 B：保持時間 = 2.35 分；ESI-M S (+) m/z 836.8 (M+3H), 最大強度イオン。

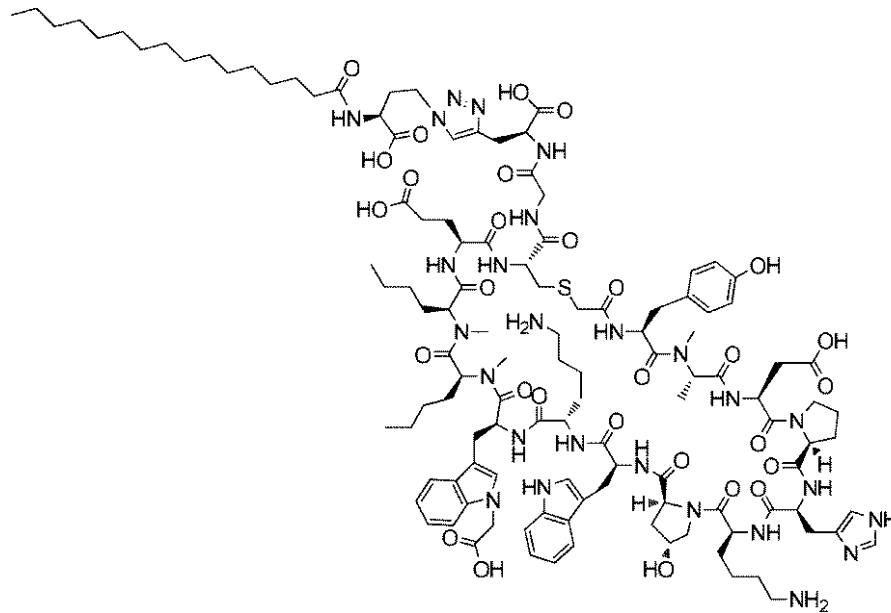
20

30

【0893】

実施例 14079 の製造

【化 5 0 3】



実施例 14079

中間体 1300Y (10 mg, 4.77 μmol) および (S)-4-アジド-2-パルミ
トアミドブタン酸 (2.19 mg, 5.73 μmol) を、上記した一般的なトリアゾール形
成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプ
レパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm,
5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)
；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジ
エント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL
/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物
の収量は 2.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 96% であった。分析条
件 A：保持時間 = 1.50 分；ESI-MS (+) m/z 1239.5 (M+2H), 最大強
度イオン。

【0894】

実施例 14080 の製造

[illegible]

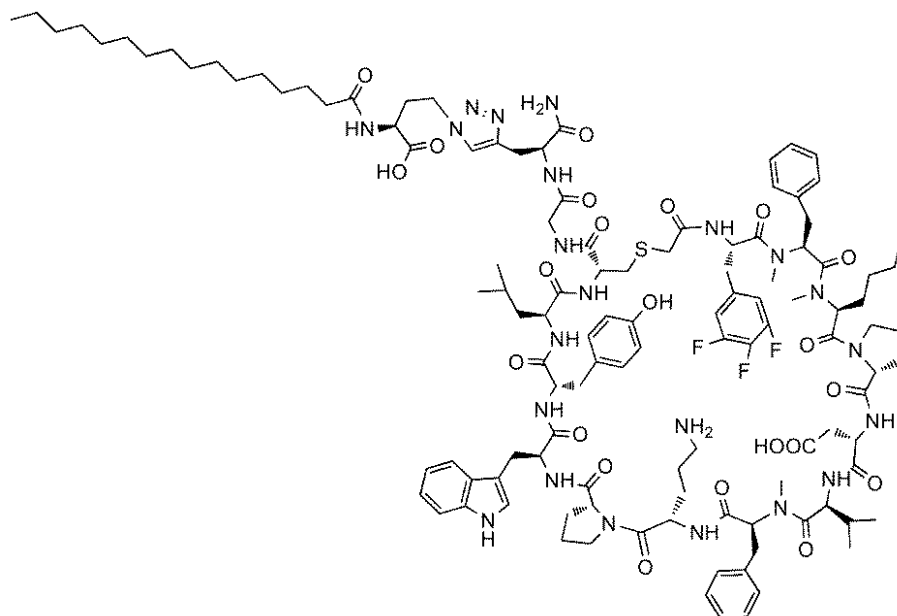
10

20

30

実施例 14081 の製造

【化 5 0 5】



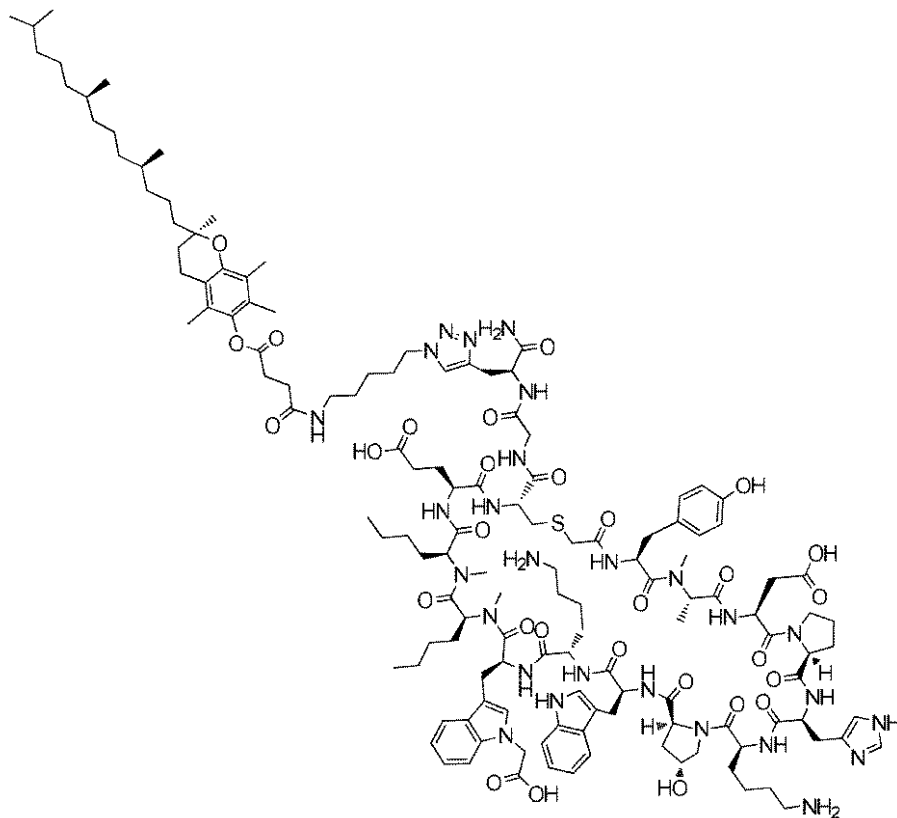
実施例 14081

中間体 1400K (10 mg, 5.13 μmol) および (S)-4-アジド-2-パルミ
トアミドブタン酸 (2.36 mg, 6.16 μmol) を、上記した一般的なトリアゾール形
成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプ
レパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5
 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)
；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジ
エント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL
/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物
の収量は 3.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析
条件 A：保持時間 = 2.44 分；ESI-MS (+) m/z 1166.0 (M+2H), 最大
強度イオン。

【0896】

実施例 14082 の製造

【化 5 0 6】



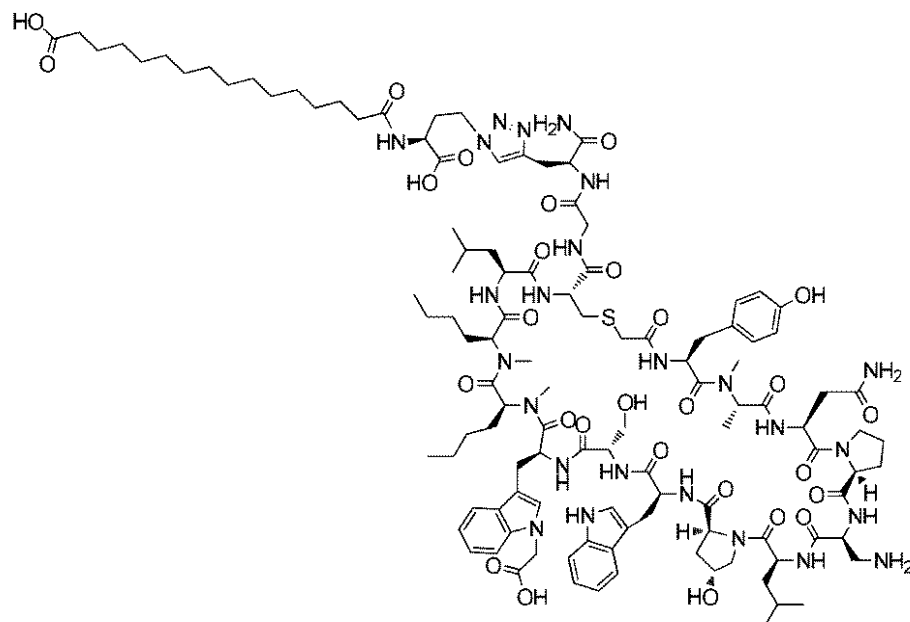
実施例 14082

中間体 1400J (48mg, 0.023mmol) および (R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル 4-((5-アジドペンチル)アミノ)-4-オキソブタノエート (17.64mg, 0.028mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：
 カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25 分かけて 60～100% B、次いで 10 分間 100% B で保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。この物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS によりさらに精製した：
 カラム：XBridge フェニル, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 38～78% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 C：保持時間 = 1.62 分；ESI-MS(+) m/z 912.8 (M+3H), 最大強度イオン。

【0897】

実施例 14083 の製造

【化 5 0 7】



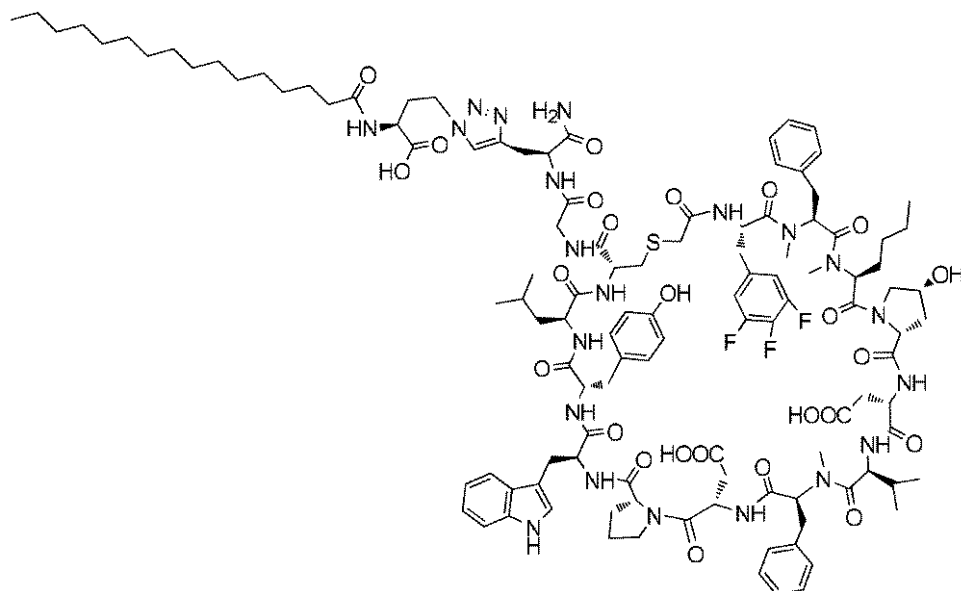
実施例 14083

中間体 1300X (26 mg, 0.013 mmol) および (S)-16-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-16-オキソヘキサデカン酸 (6.54 mg, 0.016 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B，次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。この物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B，次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 3.1 mg であり、LC/MS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.42 分；ESI-MS(+) m/z 1191.8 (M+2H)，最大強度イオン。分析条件 B：保持時間 = 2.86 分；ESI-MS(+) m/z 1191.6 (M+2H)，最大強度イオン。

【0898】

実施例 14084 の製造

【化 5 0 8】



10

実施例 14084

中間体 1400L (10 mg, 5.09 μmol) および (S)-4-アジド-2-パルミ
トアミドブタン酸 (2.34 mg, 6.11 μmol) を、上記した一般的なトリアゾール形
成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプ
レパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子
；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相
B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：
30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目
的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は
2.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 A：
保持時間 = 1.87 分；ESI-MS(+) m/z 1175.3 (M+2H), 最大強度イオ
ン；分析条件 B：保持時間 = 3.10 分；ESI-MS(+) m/z 1175.7 (M+2H
) , 最大強度イオン。

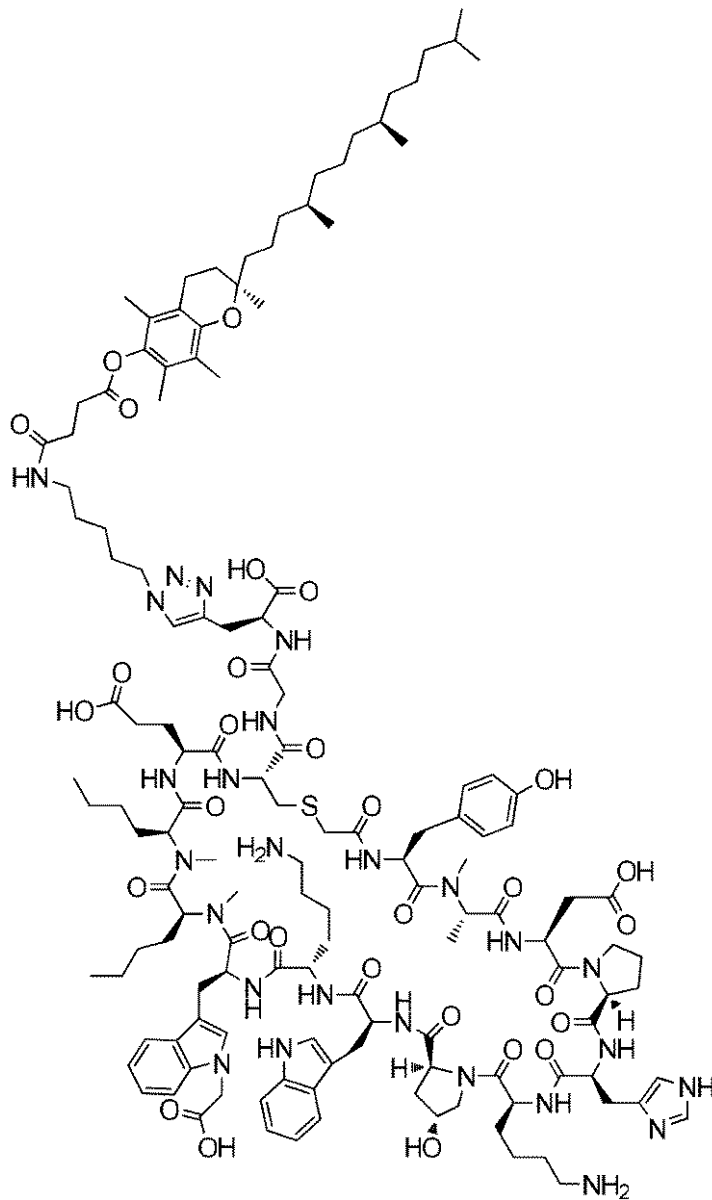
20

30

【0899】

実施例 14085 の製造

【化 5 0 9】



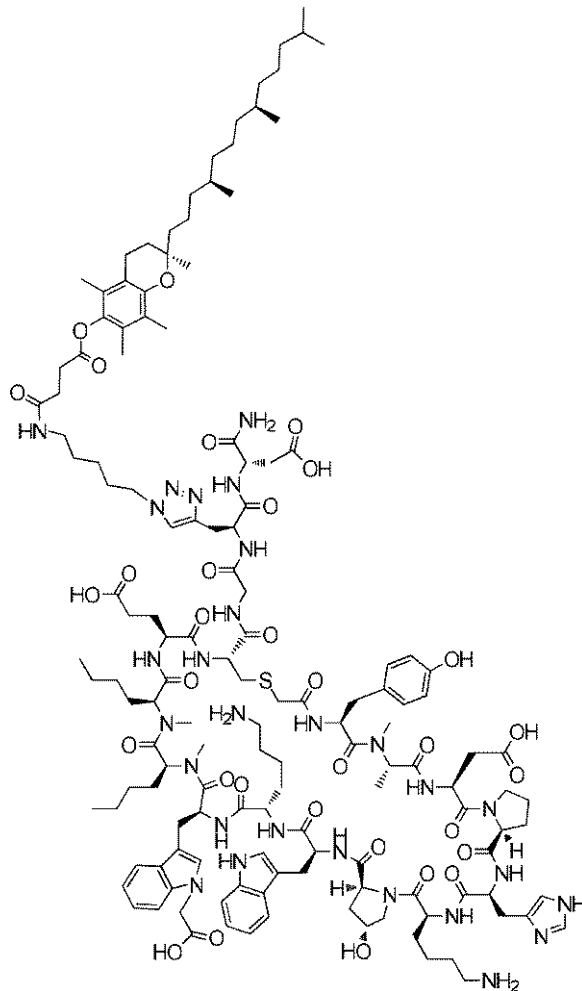
実施例 14085

中間体 1300Y (54.8 mg, 0.026 mmol) および (R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル 4-((5-アジドペンチル)アミノ)-4-オキソブタノエート (20.12 mg, 0.031 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge フェニル, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 10 分間 100% B で保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 15.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 C：保持時間 = 1.87 分；ESI-MS(+) m/z 912.8 (M+3H), 最大強度イオン。

【0900】

実施例 14086 の製造

【化 5 1 0】



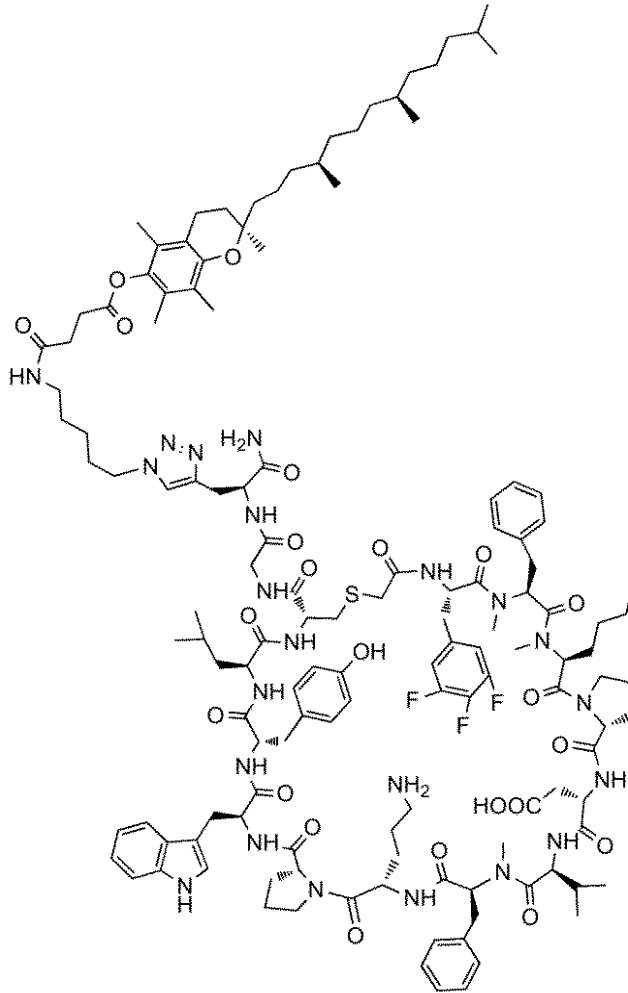
実施例 14086

中間体 1400E (48.5 mg, 0.022 mmol) および (R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル 4-((5-アジドペンチル)アミノ)-4-オキソブタノエート (16.89 mg, 0.026 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge フェニル, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 10 分間 100% B で保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 18.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 C：保持時間 = 2.90 分；ESI-MS(+) m/z 951.3 (M+3H), 最大強度イオン。

【0901】

実施例 14087 の製造

【化 5 1 1】



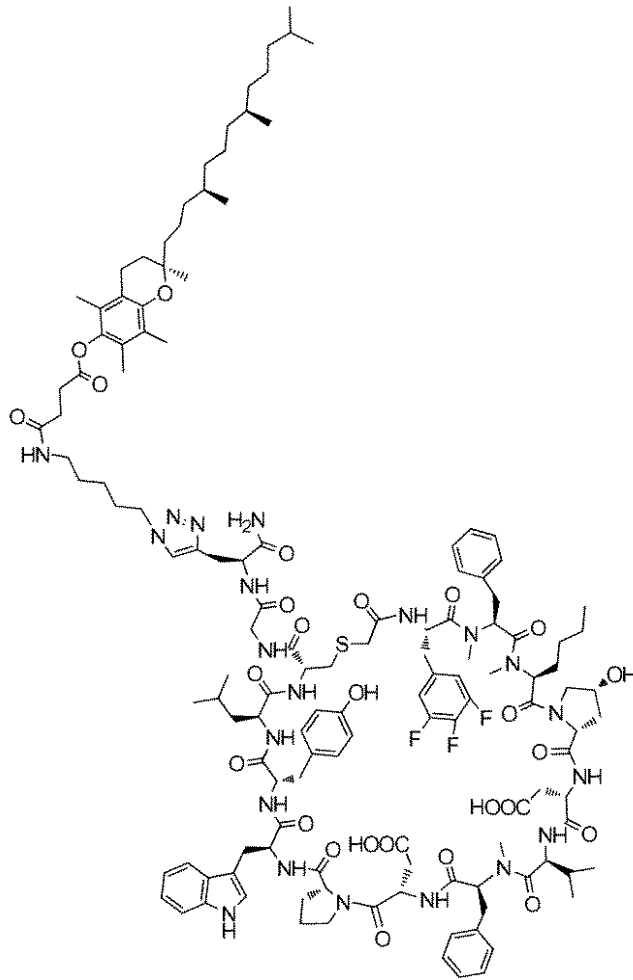
実施例 14087

中間体 1400K (54 mg, 0.028 mmol) および (R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル 4-((5-アジドペンチル)アミノ)-4-オキソブタノエート (21.32 mg, 0.033 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge フェニル, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 60～100% B、次いで 10 分間 100% B で保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 35.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 C：保持時間 = 3.23 分；ESI-M S (+) m/z 1295.2 (M + 2H), 最大強度イオン。

【0902】

実施例 14088 の製造

【化 5 1 2】



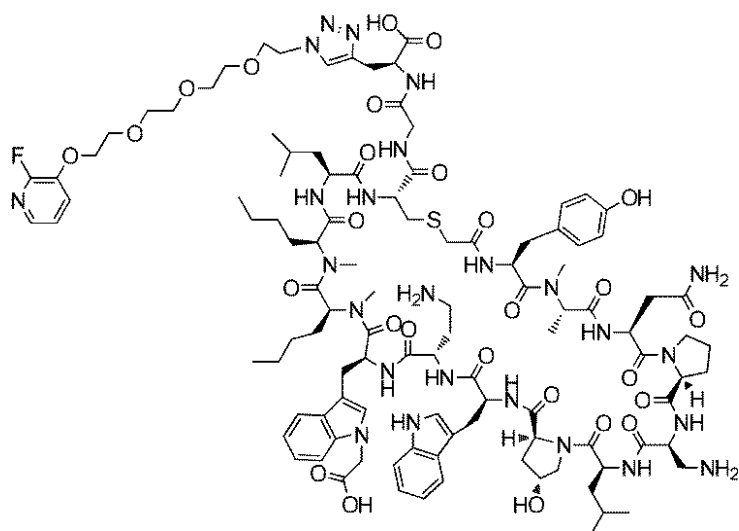
実施例 14088

中間体 1400L (54 mg, 0.027 mmol) および (R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル 4-((5-アジドペンチル)アミノ)-4-オキソブタノエート (21.13 mg, 0.033 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Waters CSH c-18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 80～100% B、次いで 15 分間 100% B で保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 29.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 C：保持時間 = 2.91 分；ESI-M S (+) m/z 869.9 (M+3H)，最大強度イオン。

【0903】

実施例 14089 の製造

【化 5 1 3】



10

実施例 14089

中間体 1300V (13 mg, 6.55 μmol) および 3-(2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-2-フルオロピリジン (2.060 mg, 6.55 μmol) を、一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。この物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 1.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.60 分；ESI-MS(+) m/z 1149.3 (M+2H), 最大強度イオン；分析条件 B：保持時間 = 3.13 分；ESI-MS(+) m/z 1149.4 (M+2H), 最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1149.0648 (M+2H). 実測値：1149.0635 (M+2H).

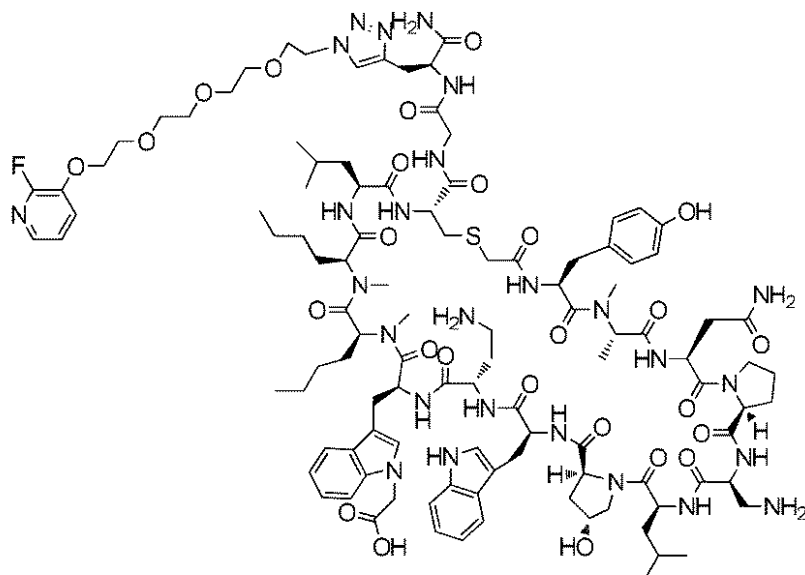
20

30

【0904】

実施例 14090 の製造

【化 5 1 4】



10

実施例 14090

中間体 1300W (12.7 mg, 6.41 μmol) および 3-(2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-2-フルオロピリジン (2.014 mg, 6.41 μmol) を、一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。この物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 1.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97 % であった。分析条件 A：保持時間 = 1.63 分；ESI-MS(+) m/z 1148.9 ($M+2H$)，最大強度イオン；分析条件 B：保持時間 = 3.20 分；ESI-MS(+) m/z 1148.9 ($M+2H$)，最大強度イオン。

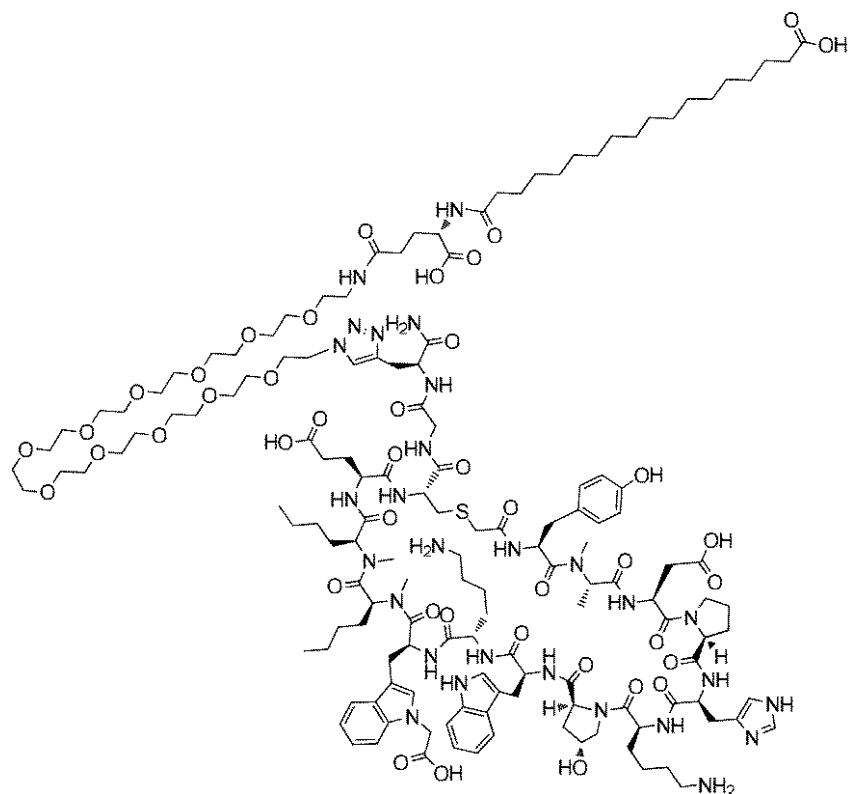
20

30

【0905】

実施例 14092 の製造

【0906】



10

20

実施例 14092

中間体 1400J (20 mg, 9.55 μmol) および (S)-1-アジド-40-カルボキシ-37,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサー-36,41-ジアザノナペンタコンタン-59-酸 (11.42 mg, 0.011 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 10 分間 100% B で保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 4.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.39 分；ESI-MS (+) m/z 1028.8 ($M-3H$)、最大強度イオン；分析条件 B：保持時間 = 3.08 分；ESI-MS (+) m/z 1028.8 ($M-3H$)、最大強度イオン；ESI-HRMS (+) m/z ：計算値：1544.8138 ($M+2H$)、実測値：1544.8114 ($M+2H$)。

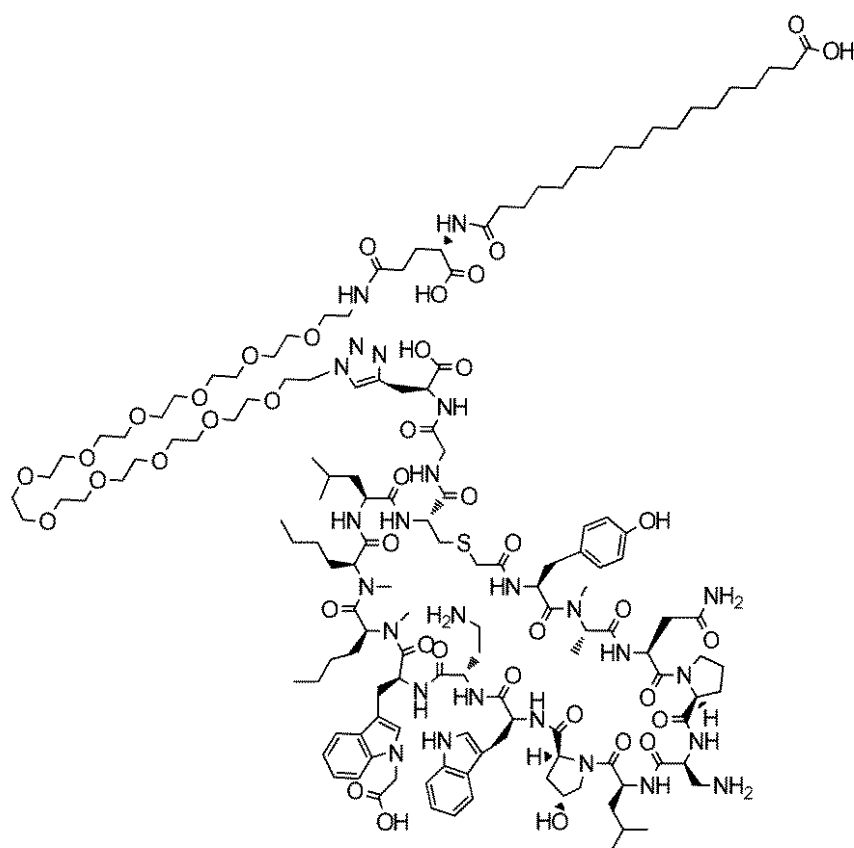
30

【0907】

40

実施例 14093 の製造

【化 5 1 5】



10

20

実施例 14093

中間体 1300V (30 mg, 15.0 μmol) および (S)-1-アジド-40-カルボキシ-37,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサー-36,41-ジアザノナペンタコンタン-59-酸 (18.08 mg, 0.018 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 7 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。この物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。分析条件 A：保持時間 = 1.96 分；ESI-MS(+) m/z 994.3 (M+3H), 最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1489.8080 (M+2H), 実測値：1489.8043 (M+2H).

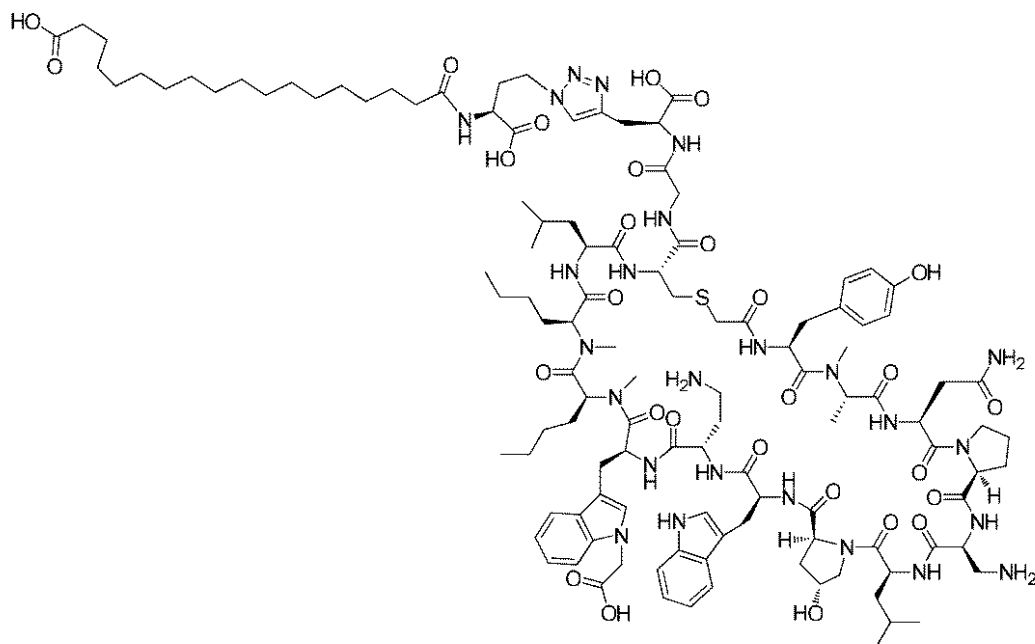
30

40

【0908】

実施例 14095 の製造

【化 5 1 6】



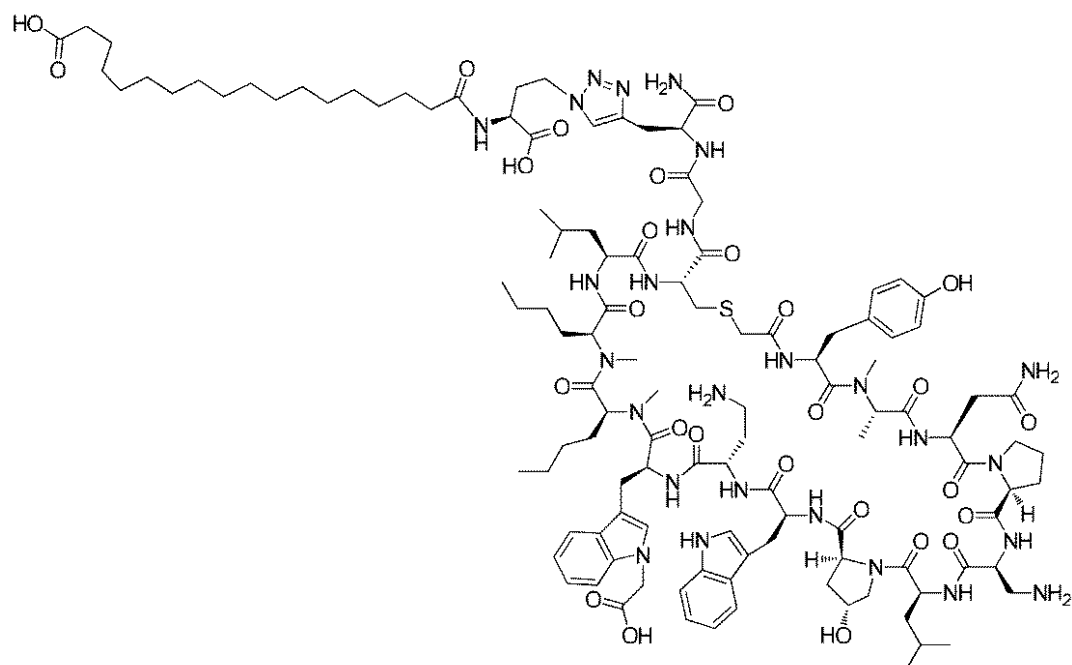
実施例 14095

中間体 1300V (80 mg, 40.0 μmol) および (S)-18-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-18-オキソオクタデカン酸 (17.77 mg, 0.040 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗生成物を Prep-HPLC により精製した (カラム: XBridge Prep C18 30 x100 mm 5 μm , 溶媒 A = 10 mM 酢酸アンモニウム / 95 : 5 H_2O / ACN, 溶媒 B = 10 mM 酢酸アンモニウム / 5 : 95 H_2O / ACN、流速: 40 mL/分、15 ~ 50 % B で 60 分、Sens = 100 %)。生成物の収量は 24 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90 % であった。分析条件 E: 保持時間 = 2.51 分; ESI-M S (+) m/z 1213.12 (M+2H), 最大強度イオン; ESI-HRMS (+) m/z : 計算値: 1212.1452 (M+2H). 実測値: 1212.1405 (M+2H).

【0909】

実施例 14096 の製造

【化 5 1 7】



10

20

実施例 14096

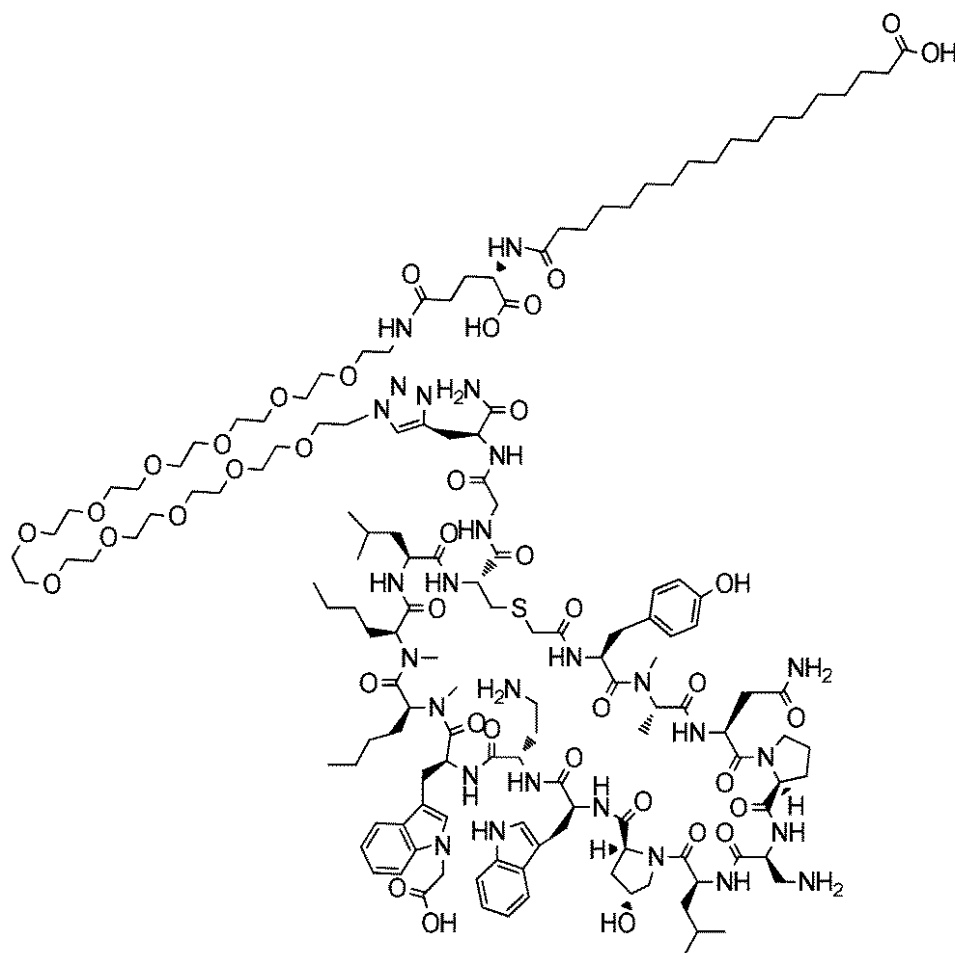
中間体 1300W (50 mg, 25.0 μmol) および (S)-18-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-18-オキソオクタデカン酸 (11.11 mg, 0.025 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗生成物を Prep-HPLC により精製した (カラム: XBridge Prep C18 30 x100 mm 5 μm , 溶媒 A = 10 mM 酢酸アンモニウム / 95 : 5 H_2O / ACN、溶媒 B = 10 mM 酢酸アンモニウム 5 : 95 H_2O / ACN。流速: 40 mL/分、15 ~ 50 % B で 60 分、Sens = 100 %)。生成物の収量は 14 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90 % であった。分析条件 E: 保持時間 = 2.62 分; ESI-MS (+) m/z 1212.31 ($M+2H$), 最大強度イオン; ESI-HRMS (+) m/z : 計算値: 1211.6532 ($M+2H$). 実測値: 1211.6525 ($M+2H$).

30

【0910】

実施例 14097 の製造

【化 5 1 8】



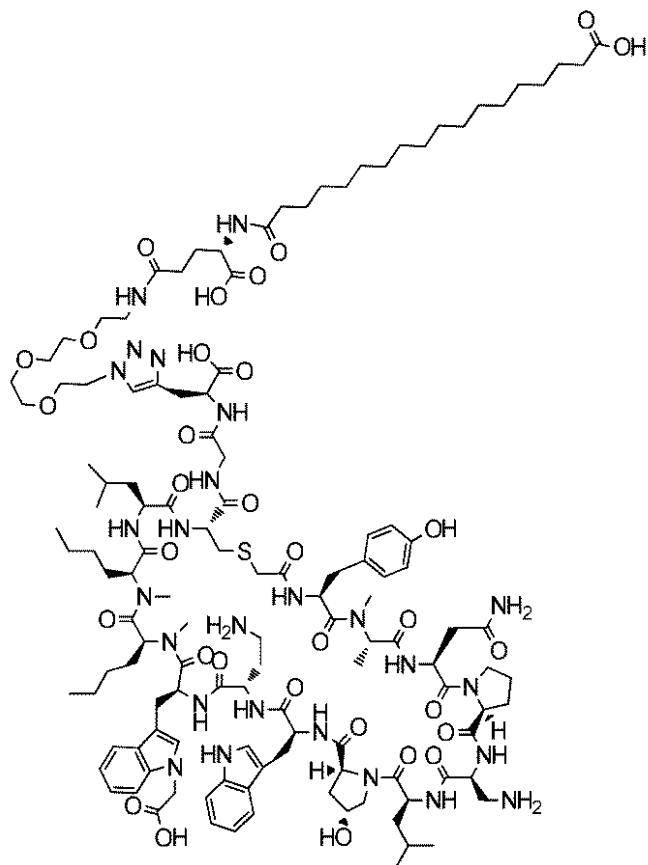
実施例 14097

中間体 1300W (500 mg, 25.0 μmol) および (S)-1-アジド-4-カルボキシ-3,7,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-36,41-ジアザノナペンタコンタン-59-酸 (25.10 mg, 0.025 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗生成物を Prep-HPLC により精製した (カラム: XBridge Prep C18 30 x100 mm 5 μm , 溶媒 A = 10 mM 酢酸アンモニウム / 95 : 5 H_2O / ACN 溶媒 B = 10 mM 酢酸アンモニウム 5 : 95 H_2O / ACN. 流速: 40 mL/分、15 ~ 50% B で 60 分、Sens = 100%)。生成物の収量は 11 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90% であった。分析条件 E: 保持時間 = 2.57 分; ESI-MS (+) m/z 1489.99 ($\text{M} + 2\text{H}$), 最大強度イオン; ESI-HRMS (+) m/z: 計算値: 1489.3160 ($\text{M} + 2\text{H}$). 実測値: 1489.3155 ($\text{M} + 2\text{H}$).

【0911】

実施例 14098 の製造

【化 5 1 9】



10

20

実施例 14098

中間体 1300V (50 mg, 25.0 μmol) および (S)-1-アジド-16-カルボキシ-13,18-ジオキソ-3,6,9-トリオキサ-12,17-ジアザペントリアコンタン-35-酸 (16.23 mg, 0.025 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗生成物を Prep-HPLC により精製した (カラム: XBridge Prep C18 30 x 100 mm 5 μm , 溶媒 A = 10 mM 酢酸アンモニウム / 95 : 5 H_2O / ACN、溶媒 B = 10 mM 酢酸アンモニウム 5 : 95 H_2O / ACN。流速: 40 mL/分、15 ~ 50 % B で 60 分、Sens = 100 %)。生成物の収量は 29 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90 % であった。分析条件 E: 保持時間 = 2.50 分; ESI-MS(+) m/z 1314.37 (M+2H), 最大強度イオン ESI-HRMS(+) m/z: 計算値: 1313.7031 (M+2H). 実測値: 1313.7031 (M+2H).

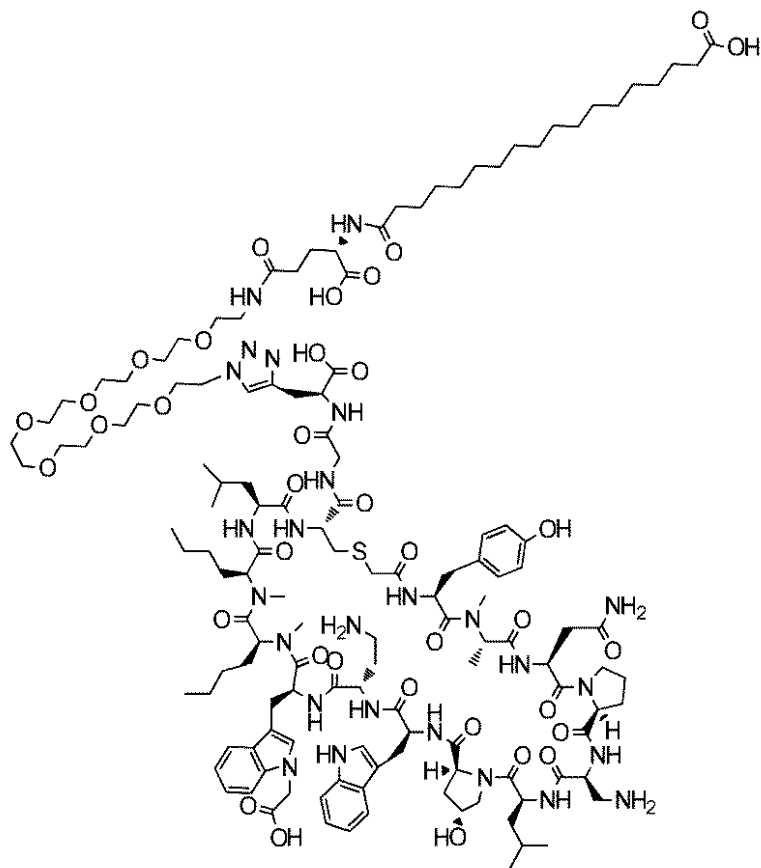
30

【0912】

実施例 14099 の製造

40

【化 5 2 0】



10

20

実施例 14099

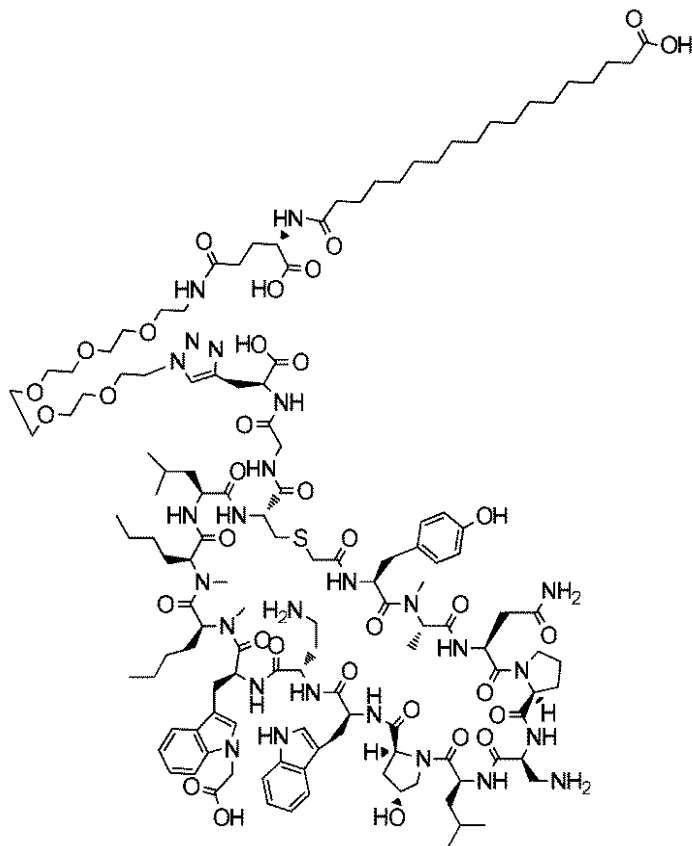
中間体 1300V (50 mg, 25.0 μmol) および (S)-1-アジド-28-カルボキシ-25,30-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサ-24,29-ジアザヘプタテトラコンタン-47-酸 (20.67 mg, 0.025 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗生成物を Prep-HPLC により精製した (カラム: XBridge Prep C18 30 x100 mm 5 μm , 溶媒 A = 10 mM 酢酸アンモニウム / 95 : 5 H_2O / ACN 溶媒 B = 10 mM 酢酸アンモニウム 5 : 95 H_2O / ACN。流速: 40 mL/分、15 ~ 50% B で 60 分、Sens = 100%)。生成物の収量は 51 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90% であった。分析条件 E: 保持時間 = 2.52 分; ESI-MS(+) m/z 1402.83 (M+2H), 最大強度イオン ESI-HRMS(+) m/z: 計算値: 1401.7555 (M+2H), 実測値: 1401.7561 (M+2H).

30

【0913】

実施例 14100 の製造

【化 5 2 1】



10

20

実施例 14100

中間体 1300V (50 mg, 25.0 μmol) および (S)-1-アジド-2,2-カルボキシ-1,9,24-ジオキソ-3,6,9,12,15-ペンタオキサ-18,23-ジアザヘンテトラコンタン-41-酸 (18.45 mg, 0.025 mmol) を、上記した一般的な

30

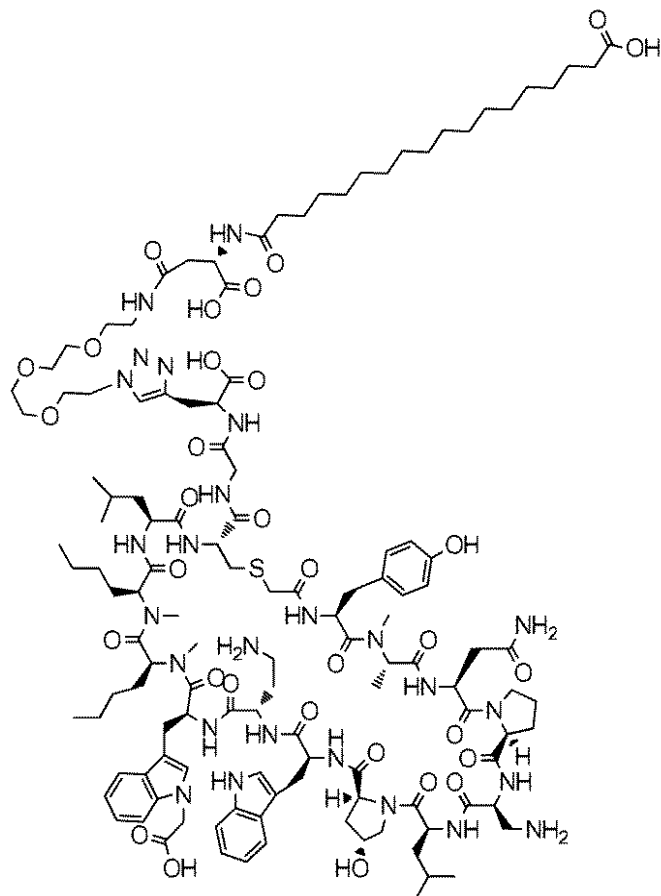
粗生成物を Prep-HPLC により精製した (カラム: XBridge Prep C18 30 x100 mm 5 μm , 溶媒 A = 10 mM 酢酸アンモニウム / 95 : 5 H_2O / ACN 溶媒 B = 10 mM 酢酸アンモニウム 5 : 95 H_2O / ACN。流速: 40 mL/分、15 ~ 50% B で 60 分、Sens = 100%)。生成物の収量は 26 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90% であった。分析条件 D: 保持時間 = 2.25 分; ESI-MS(+) m/z 1358.8 (M+2H), 最大強度イオン ESI-HRMS(+) m/z: 計算値: 1357.7293 (M+2H). 実測値: 1357.7263 (M+2H).

【0914】

実施例 14101 の製造

40

【化 5 2 2】



10

20

実施例 14101

中間体 1300V (57 mg, 29.0 μmol) および (S)-1-アジド-15-カルボキシー-13,17-ジオキソ-3,6,9-トリオキサ-12,16-ジアザテトラトリアコンタン-34-酸 (18.10 mg, 0.029 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗生成物を Prep-HPLC により精製した (カラム: XBridge Prep C18 30 x100 mm 5 μm , 溶媒 A = 10 mM 酢酸アンモニウム / 95 : 5 H_2O / ACN。溶媒 B = 10 mM 酢酸アンモニウム 5 : 95 H_2O / ACN。流速: 40 mL/分、15 ~ 50 % B で 60 分、Sens = 100 %)。生成物の収量は 15 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90 % であった。分析条件 E: 保持時間 = 2.50 分; ESI-MS(+) m/z 1307.4 (M+2H), 最大強度イオン; ESI-HRMS(+) m/z: 計算値: 1306.6953 (M+2H). 実測値: 1306.6927 (M+2H).

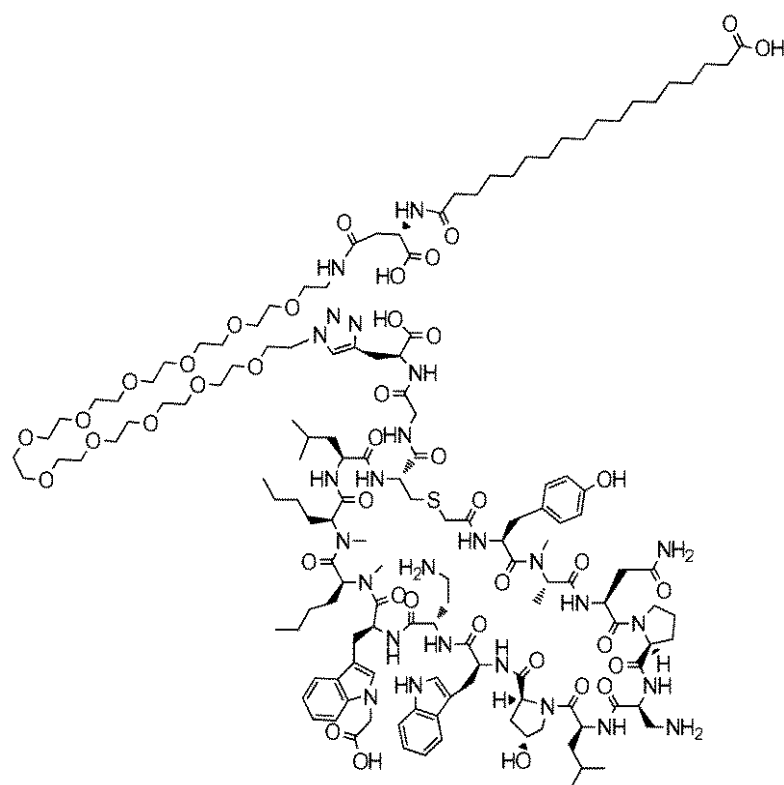
30

【0915】

実施例 14102 の製造

40

【化 5 2 3】



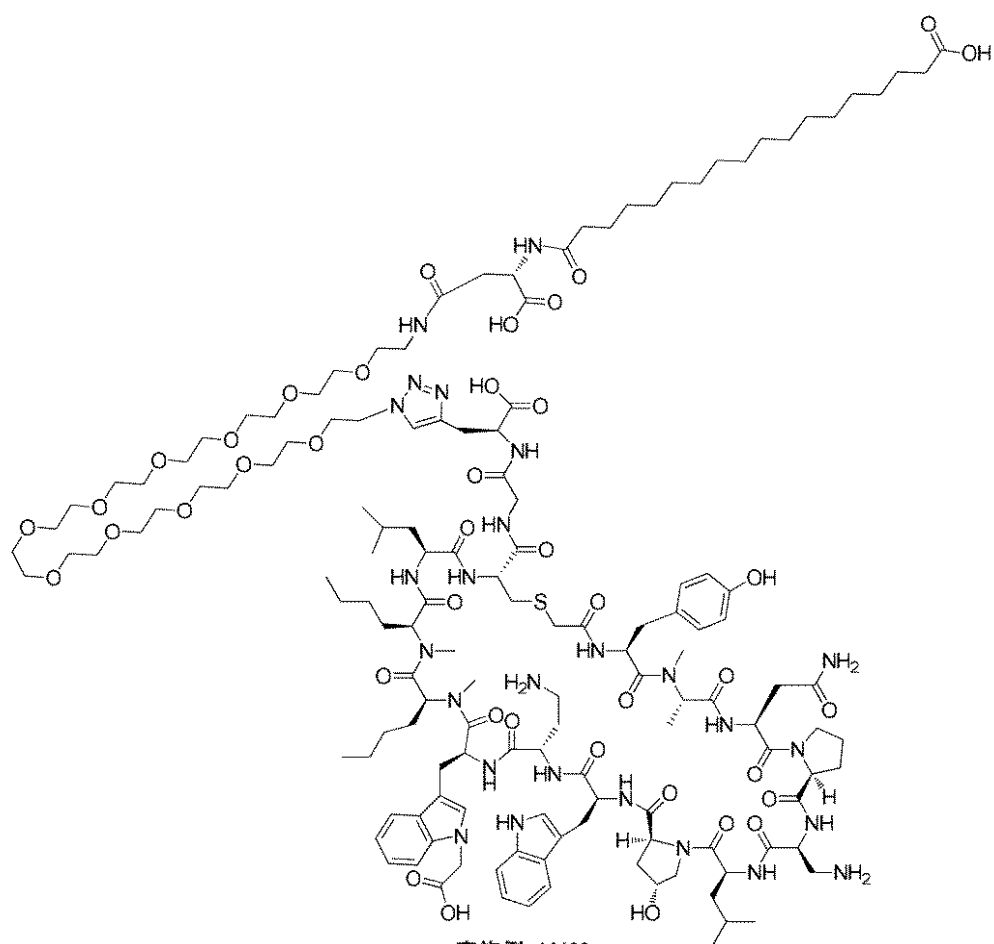
実施例 14102

中間体 1300V (75 mg, 38.0 μmol) および (S)-1-アジド-39-カルボキシ-37,41-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-36,40-ジアザオクタペンタコンタン-58-酸 (37.1 mg, 0.038 mmol) を、上記した一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗生成物を Prep-HPLC により精製した (カラム: XBridge Prep C18 30 x100 mm 5 μm , 溶媒 A = 10 mM 酢酸アンモニウム / 95 : 5 H_2O / ACN 溶媒 B = 10 mM 酢酸アンモニウム 5 : 95 H_2O / ACN。流速: 40 mL/分、15 ~ 50% B で 60 分、Sens = 100%)。生成物の収量は 25 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90% であった。分析条件 D: 保持時間 = 2.31 分; ESI-MS (+) m/z 1483.4 (M+2H), 最大強度イオン。ESI-HRMS (+) m/z : 計算値: 988.8692 (M+3H)。実測値: 988.8696 (M+3H)。

【0916】

実施例 14103 の製造

【化 5 2 4】



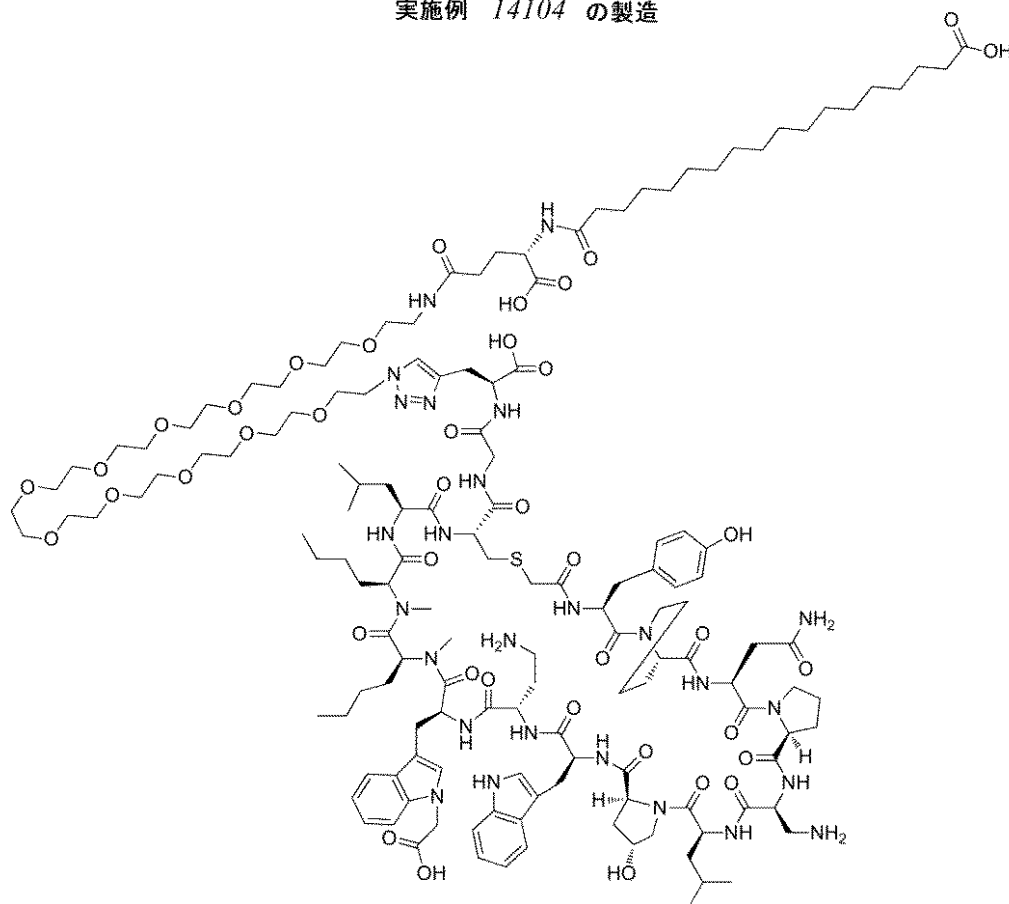
中間体 1300V (75 mg, 38.0 μmol) および (S)-1-アジド-39-カル
 ボキシ-37,41-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-
 ウンデカオキサー-36,40-ジアザオクタペンタコンタン-58-酸 (37.1 mg, 0.
 038 mmol) を、一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生
 成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：
 カラム：Xbridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウム/
 95：5 H_2O ：ACN；移動相 B：10 mM 酢酸アンモニウム 5：95 H_2O ：ACN；
 グラジエント：60 分かけて 15～50% B、流速：40 mL/分、Sens：10
 0%。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物
 の収量は 25 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90% であった。分析条件
 D：保持時間 = 2.243 分；ESI-MS(+) m/z 1483.4 (M+2H), 最大強
 度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1482.8001 (M+2H), 実測
 値：1482.7974 (M+2H).

【0917】

実施例 14104 の製造

【化 5 2 5】

実施例 14104 の製造

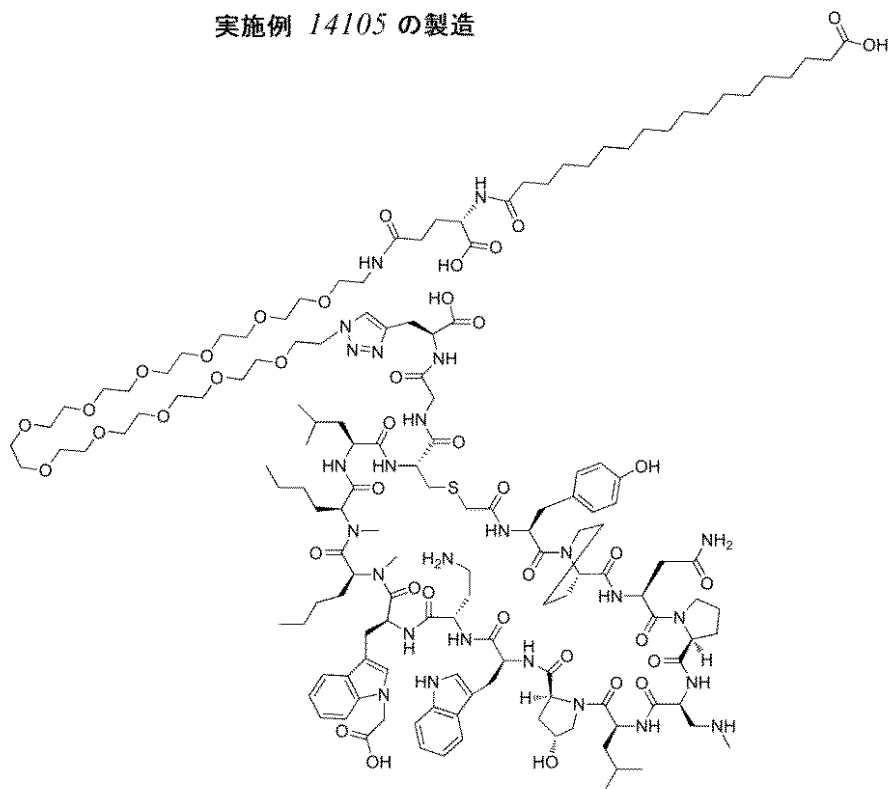


中間体 130AI (75 mg, 37.0 μmol) および (S)-1-アジド-40-カル
ボキシ-37,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-
ウンデカオキサー-36,41-ジアザノナペンタコンタン-59-酸 (37.2 mg, 0.0
37 mmol) を、一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成
物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カ
ラム：Xbridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウム/9
5：5 H_2O ：ACN；移動相 B：10 mM 酢酸アンモニウム/5：95 H_2O ：AC
N；グラジエント：60 分かけて 15～50% B、流速：40 mL/分、Sens：10
0%。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物
の収量は 33 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90% であった。分析条件
D：保持時間 = 2.27 分；ESI-MS(+) m/z 1002.5 (M+3H)，最大強度
イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1502.8163 (M+2H)，実測値
：1502.8137。

【0918】

【化 5 2 6】

実施例 14105 の製造



10

20

中間体 130AK (75 mg, 37.0 μmol) および (S)-1-アジド-40-カルボキシ-37,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-36,41-ジアザノナペンタコンタン-59-酸 (36.9 mg, 0.037 mmol) を、一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：

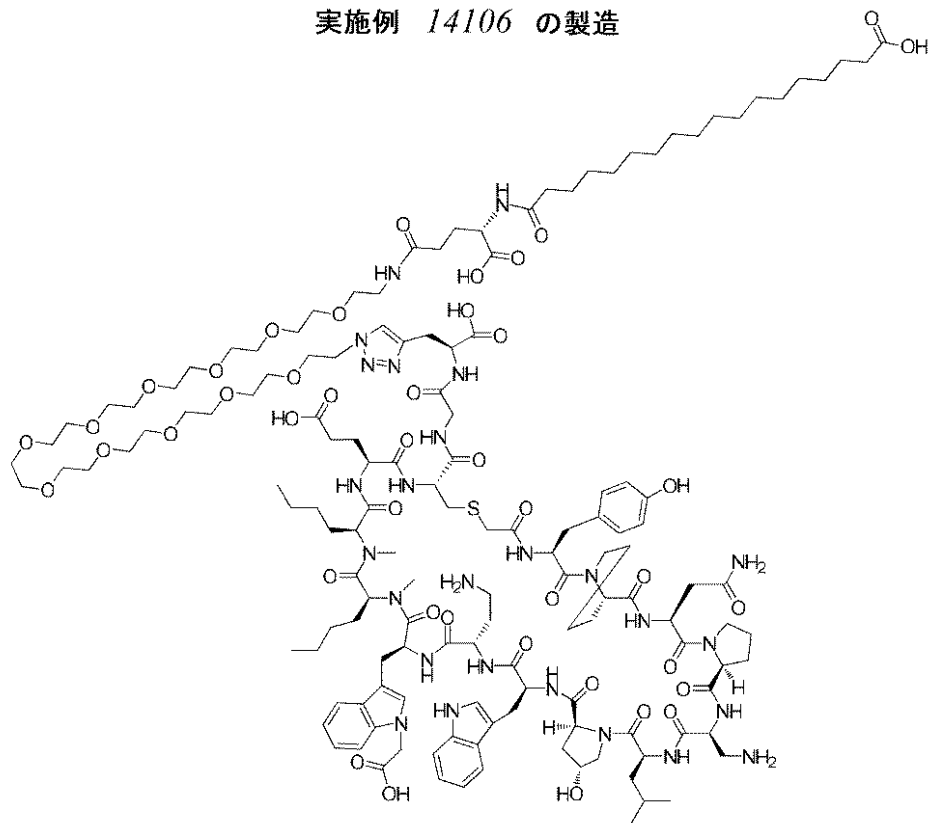
カラム：Xbridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウム / 95 : 5 H_2O : ACN；移動相 B：10 mM 酢酸アンモニウム 5 : 95 H_2O : ACN；グラジエント：60 分かけて 15 ~ 50 % B、流速：40 mL/分、Sens：100 %。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 31 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90 % であった。分析条件 D：保持時間 = 2.27 分；ESI-MS(+) m/z 1007.2 ($M+3H$)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：1509.8242 ($M+2H$)、実測値：1509.8224。

30

【0919】

【化 5 2 7】

実施例 14106 の製造

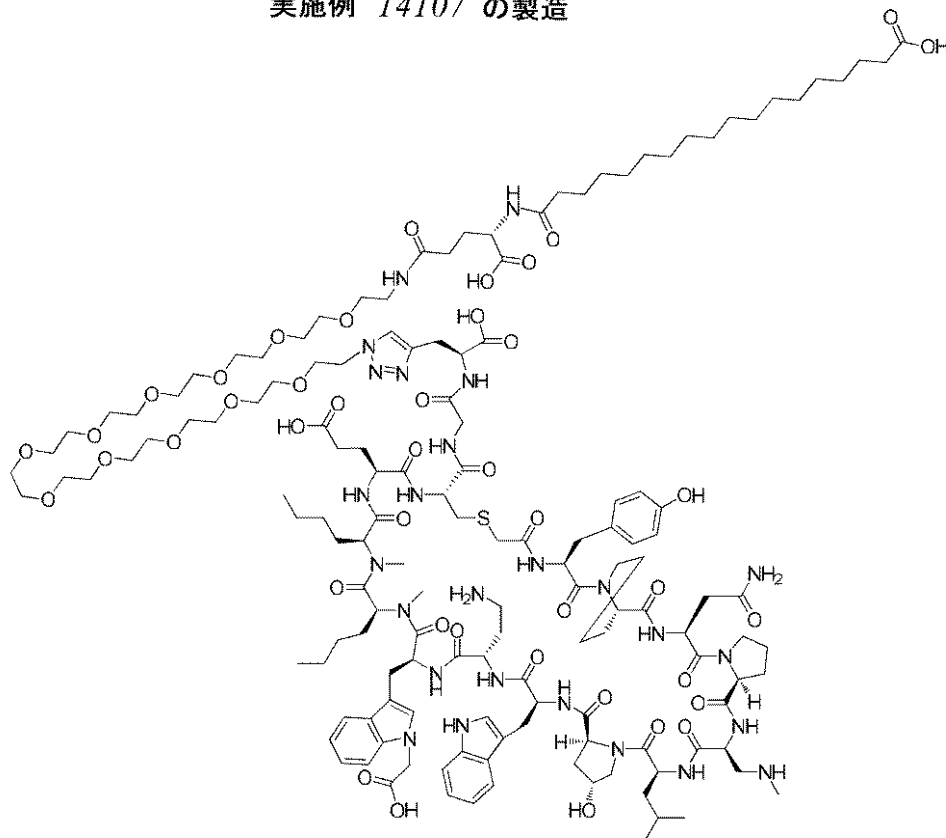


中間体 130AJ (75 mg, 37.0 μmol) および (S)-1-アジド-40-カルボキシ-37,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサー-36,41-ジアザノナペンタコンタン-59-酸 (36.9 mg, 0.037 mmol) を、一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Xbridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウム/95 : 5 H_2O : ACN；移動相 B：10 mM 酢酸アンモニウム/5 : 95 H_2O : ACN；グラジエント：60 分かけて 15 ~ 50 % B、流速：40 mL/分、Sens：100 %。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 26 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90 % であった。分析条件 D：保持時間 = 2.24 分；ESI-MS(+) m/z 1007.8 (M+3H)，最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1510.7956 (M+2H)，実測値：1510.7940。

【0920】

【化 5 2 8】

実施例 14107 の製造

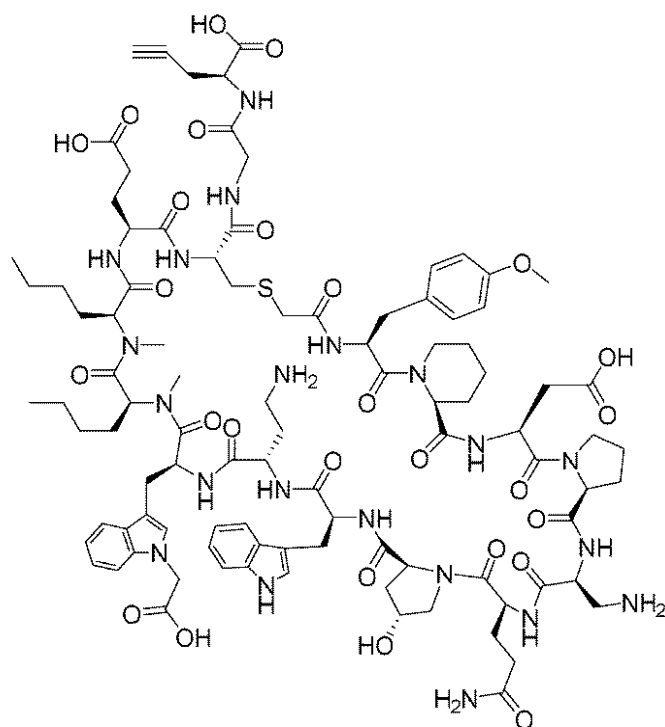


中間体 130AL (75 mg, 37.0 μmol) および (S)-1-アジド-40-カルボキシ-37,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-36,41-ジアザノナペンタコンタン-59-酸 (36.6 mg, 0.037 mmol) を、一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：Xbridge C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウム/95 : 5 H_2O : ACN；移動相 B：10 mM 酢酸アンモニウム 5 : 95 H_2O : ACN；グラジエント：60 分かけて 15 ~ 50 % B、流速：40 mL/分、Sens：100 %。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 29 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 90 % であった。分析条件 D：保持時間 = 2.23 分；ESI-MS(+) m/z 1012.5 ($M+3H$)、最大強度イオン；ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：1517.8034 ($M+2H$)、実測値：1517.8015。

【0921】

中間体 1400M の製造

【化 5 2 9】



中間体 1400M

上記ペプチドを、1.0 mmol スケールにて上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いた：

C l A c - T y r (M e) - P i p - A s p - P r o - D a p - G l n - H y p - T r p - D a b - T r p ' - m N l e - m N l e - G l u - C y s - G l y - [(S)-プロパルギルグリシン]。

上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：

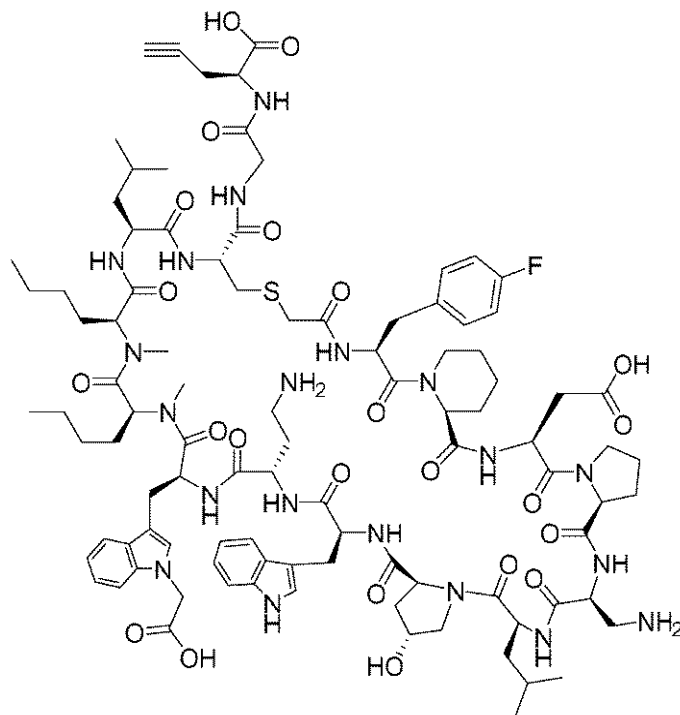
粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBr idge C18, 30 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 7 分間保持；流量：50 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 30 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 66.9% であった。

分析条件 E：保持時間 = 2.55 分；ESI-MS(-) m/z 1026.7 (M-2H), 最大強度イオン。

【0922】

中間体 1400N の製造

【化 5 3 0】



中間体 1400N

上記ペプチドを、1.8 mmol のスケールにて上記方法に従い合成した。下線部分の工程は二重カップリング方法を用いた：

C l A c – **T y r (4 – F)** – **P i p** – **A s p** – **P r o** – **D a p** – **L e u** – **H y p** – **T r p** – **D a b** – **T r p** – **m N l e** – **m N l e** – **L e u** – **C y s** – **G l y** – [(S)–プロパルギルグリシン]。

上記した方法に従う脱保護および環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C 18, 30 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：50 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 90 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 52.5 % であった。分析条件 E：保持時間 = 1.73 分；ESI – MS(+) m/z 1007.0 (M + 2H)，最大強度イオン。

【0923】

実施例 14121 の製造

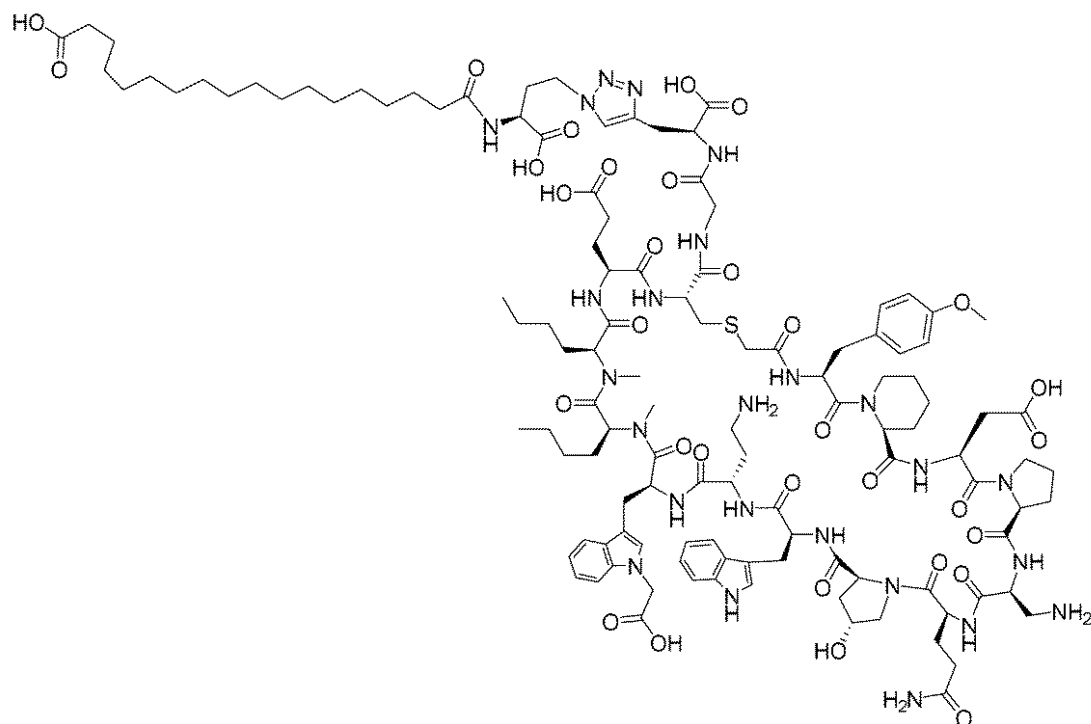
10

20

30

40

【化 5 3 1】



実施例 14121

中間体 1400M (30 mg, 7.59 μmol) および (S)-18-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-18-オキソオクタデカン酸 (3.34 mg, 7.59 μmol) を、そのまま一般的なトリアゾール形成法で反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：(カラム：XBridge Prep C18 30 x100 mm 5 μm , 溶媒 A = 10 mM 酢酸アンモニウム / 95 : 5 H₂O / ACN、溶媒 B = 10 mM 酢酸アンモニウム 5 : 95 H₂O / ACN。流速：40 mL/分、15 ~ 50 % B で 60 分)。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。

生成物の収量は 8.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97 % であった。

分析条件 C：保持時間 = 1.15 分；ESI-MS(+) m/z 832.9 (M+3H)

分析条件 D：保持時間 = 2.29 分；ESI-MS(+) m/z 1248.4 (M+2H)

分析条件 E：保持時間 = 2.45 分；ESI-MS(-) m/z 830.0 (M-3H)

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1248.1194 (M+2H)。実測値：1248.1185 (M+2H)。

【0924】

実施例 14122 の製造

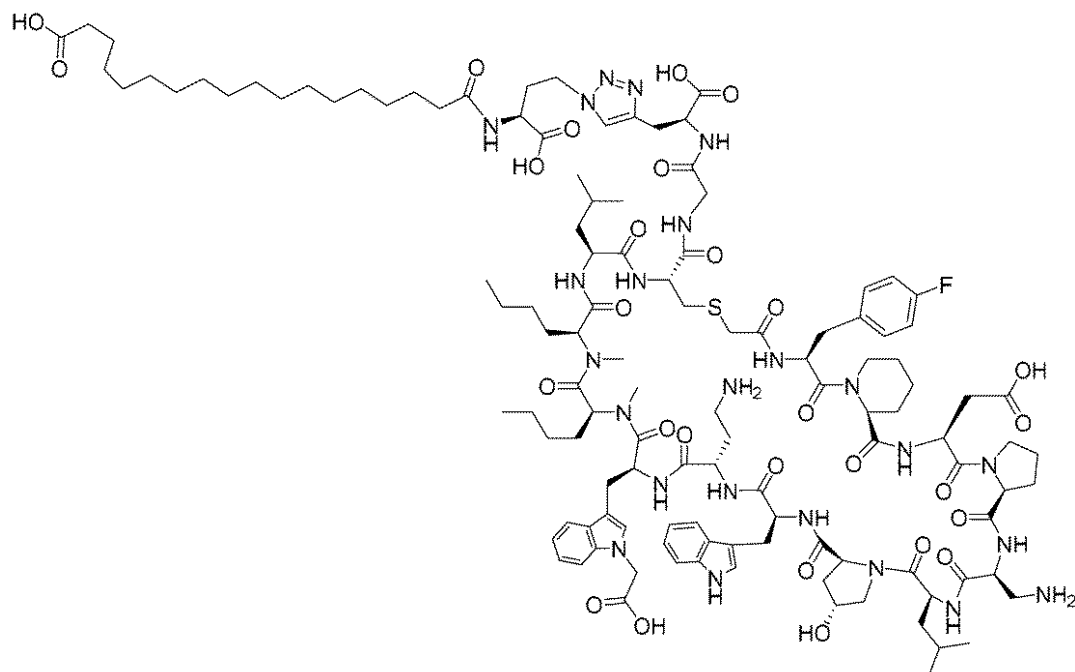
10

20

30

40

【化 5 3 2】



実施例 14122

中間体 1400N (90 mg, 23 μmol) および (S)-18-((3-アジド-1-カルボキシプロピル)アミノ)-18-オキソオクタデカン酸 (10.34 mg, 23 μmol) を、そのまま一般的なトリアゾール形成法にて反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：(カラム：XBridge Prep C18 30 x100 mm 5 μm , 溶媒 A = 10 mM 酢酸アンモニウム / 95 : 5 H_2O / ACN、溶媒 B = 10 mM 酢酸アンモニウム 5 : 95 H_2O / ACN。流速：40 mL/分、15 ~ 50 % B で 60 分)。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。

生成物の収量は 12.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97 % であった。

分析条件 D：保持時間 = 2.47 分；ESI-MS(+) m/z 1227.2 ($M+2H$)

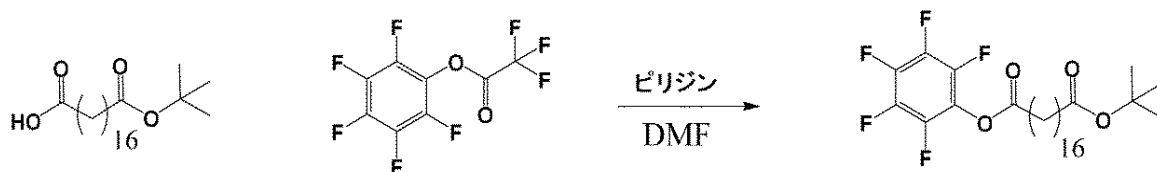
分析条件 E：保持時間 = 2.45 分；ESI-MS(+) m/z 1227.2 ($M+2H$)

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：1226.6429 ($M+2H$)。実測値：1226.6408 ($M+2H$)。

【0925】

1-tert-ブチル 18-(パーフルオロフェニル)オクタデカンジオエートの製造

【化 5 3 3】



18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸 (5.00 g, 13.49 mmol) / DMF (54.0 mL) の溶液に、ピリジン (3.82 mL, 47.2 mmol)、次いでペンタフルオロフェニルトリフルオロ酢酸 (5.81 mL, 33.7 mmol) を加えた。ゲルが形成したので、反応混合物に追加の攪拌バーを加えた。混合物を終夜激しく攪拌

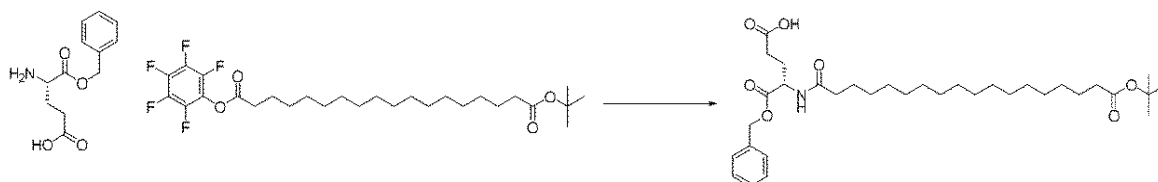
した。反応混合物を濾過し(ブフナー漏斗/紙)、白色固体を得て、これを少量のDMFで洗った。窒素を多く含む大気を、数時間フィルターケーキを通して吸引して、1-tert-ブチル 18-(パーフルオロフェニル)オクタデカンジオエート(6.50 g, 11.63 mmol, 90%収率)を得た。

分析条件D: 保持時間=4.12分; ESI-MS(+) m/z 559.1(M+Na).

【0926】

(S)-5-(ベンジルオキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタン酸の製造

【化534】

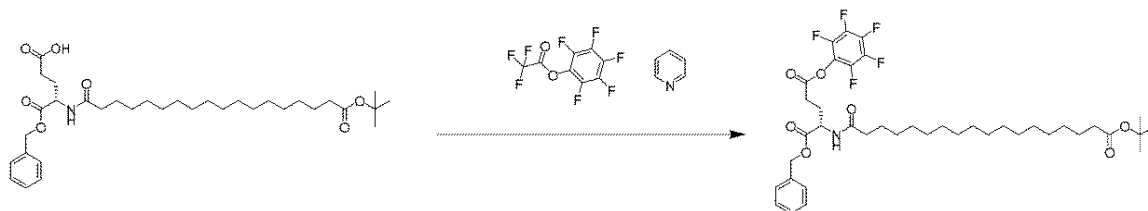


(S)-4-アミノ-5-(ベンジルオキシ)-5-オキソペンタン酸(1.1 g, 4.64 mmol)、1-tert-ブチル 18-(パーフルオロフェニル)オクタデカンジオエート(2.488 g, 4.64 mmol)およびヒューニツヒ塩基(1.053 mL, 6.03 mmol)/DMF(15.45 mL)の混合物を、24時間室温で攪拌した。24時間後、反応物は均一であった。反応混合物を、飽和クエン酸溶液に注ぎ入れて、CH₂Cl₂(3 x 50 mL)で抽出した。有機画分を合わせて、塩水で洗い、Na₂SO₄で乾燥して、真空蒸発させた。得られる粗生成物を、Biotageにより精製して(SG, 300 g, 0~25% アセトン/CH₂Cl₂)、(S)-5-(ベンジルオキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタン酸(1.31 g, 2.221 mmol, 47.9%収率)を得た。分析条件D: 保持時間=2.99分; ESI-MS(+) m/z 591.2(M+1); ¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.41-7.28(m, 5H), 5.22-5.14(m, 2H), 4.49(dd, J=9.2, 5.3 Hz, 1H), 2.42-2.35(m, 2H), 2.27-2.19(m, 4H), 2.19-2.13(m, 1H), 1.96(ddt, J=14.2, 9.0, 7.1 Hz, 1H), 1.65-1.52(m, 4H), 1.48-1.41(m, 9H), 1.37(br. s., 1H), 1.33-1.26(m, 24H).

【0927】

(S)-1-ベンジル 5-(パーフルオロフェニル)2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ペンタンジオエートの製造

【化535】



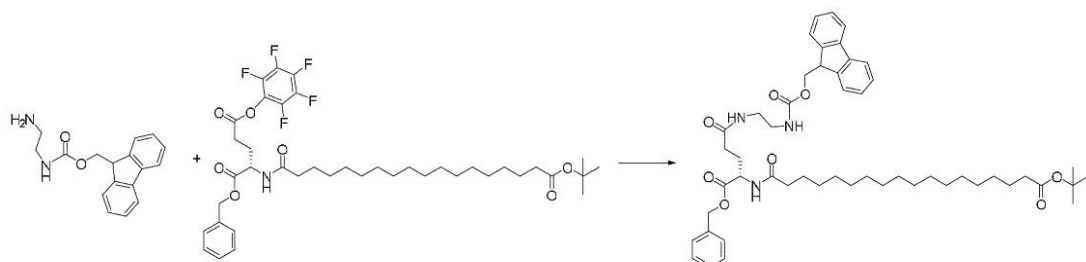
100 mL RBFに、(S)-5-(ベンジルオキシ)-4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタン酸(1.31 g, 2.221 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(7.40 mL)、ピリジン(0.387 g, 4.89 mmol)およびパーフルオロフェニル 2,2,2-トリフルオロ酢酸(1.244 g, 4.44 mmol)を加えた。反応溶液を、24時間室温で攪拌した。24時間後、反応混合物を飽和クエン酸溶液に注ぎ入れて、CH₂Cl₂(3 x 50 mL)で抽出した。有機画分を合わせて、塩水で洗い、Na₂SO₄で乾燥して、真空蒸発させた。粗製油状物(S)-1-ベンジル 5-(パーフルオロフェニル)2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ペンタンジオエートを次の工程にそのまま使用した。

分析条件D: 保持時間=3.60分; ESI-MS(+) m/z 757.2(M+1).

【0928】

(S)-tert-ブチル 11-((ベンジルオキシ)カルボニル)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,8,13-トリオキソ-2-オキサ-4,7,12-トリアザトリアコンタン-30-オエートの製造

【化536】



10

(9H-フルオレン-9-イル)メチル(2-アミノエチル)カルバメート, HCl (0.850 g, 2.67 mmol)、(S)-1-ベンジル 5-(パーフルオロフェニル)2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ペンタンジオエート (1.679 g, 2.221 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (1.164 mL, 6.66 mmol) / DMF (10 mL) の混合物を、24時間室温で攪拌した。24時間後に、反応混合物は均一であった。反応混合物を、飽和クエン酸溶液に注ぎ入れて、CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) で抽出した。有機画分を合わせて、塩水で洗い、Na₂SO₄ で乾燥して、真空蒸発させた。粗生成物を、MeCNで磨砕して、(S)-tert-ブチル 11-((ベンジルオキシ)カルボニル)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,8,13-トリオキソ-2-オキサ-4,7,12-トリアザトリアコンタン-30-オエート (1.448 g, 1.695 mmol, 76.3% 収率) を得た。

20

分析条件D：保持時間=3.61分；ESI-MS(+) m/z 855.5 (M+1)

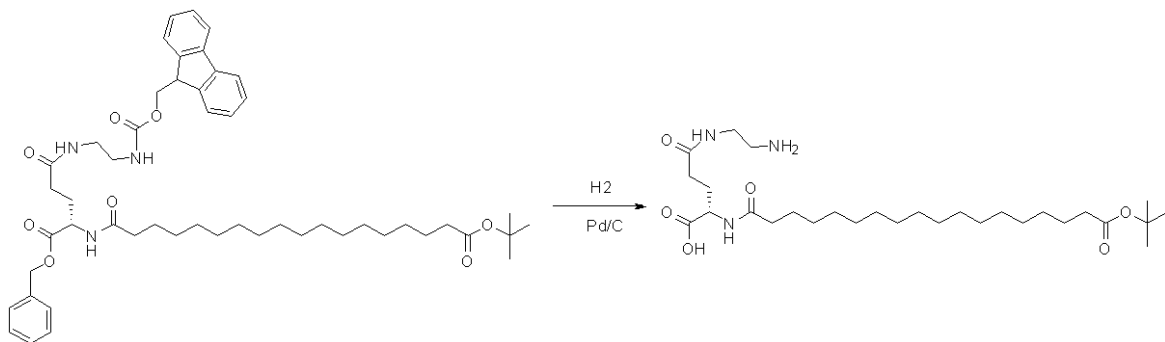
¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81(d, J=7.6 Hz, 2H), 7.66(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.40(t, J=7.5 Hz, 2H), 7.37-7.24(m, 7H), 5.12(d, J=2.3 Hz, 2H), 4.49-4.42(m, 1H), 4.33(dd, J=6.9, 4.4 Hz, 2H), 4.24-4.16(m, 1H), 3.26-3.14(m, 4H), 2.34-2.13(m, 7H), 1.93(dt, J=9.5, 6.9 Hz, 1H), 1.66-1.52(m, 4H), 1.46(s, 9H), 1.37-1.20(m, 24H)。

30

【0929】

(S)-5-((2-アミノエチル)アミノ)-2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタン酸の製造

【化537】



40

メタノール (28.3 mL) 中の (S)-tert-ブチル 11-((ベンジルオキシ)カルボニル)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,8,13-トリオキソ-2-オキサ-4,7,12-トリアザトリアコンタン-30-オエート (1.448 g, 1.695 mmol) の混合物を、パラジウム炭素 (0.180 g, 0.170 mmol) に加えた。このフラスコをセブタムで密閉し、バルーンにより水素で充填した。翌日、この反応溶液を、セライトを通して濾過して、触媒を濾去して、濾液を真空蒸発させて、(S)-5-((2-アミノエチル)アミノ)-2-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)-5-オキソペンタン酸 (1.448 g, 1.695 mmol, 76.3% 収率) を得た。

50

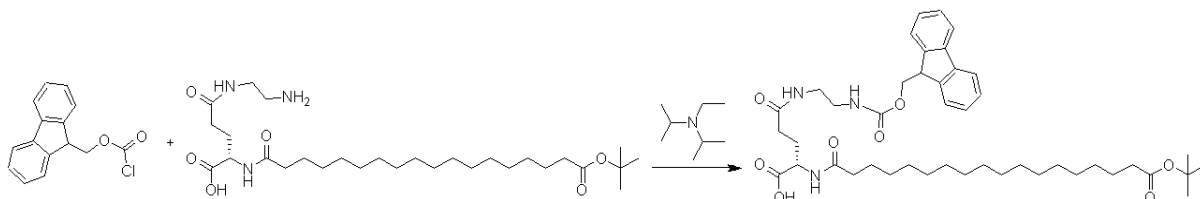
ド)－5－オキソペンタン酸を得て、これをそのまま使用した。

分析条件D：保持時間＝2.44分；ESI-MS(+) m/z 542.2(M+1)

【0930】

(S)－5－((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)アミノ)－2－(18-(tert-ブトキシ)－18-オキソオクタデカンアミド)－5－オキソペンタン酸の製造

【化538】



10

(S)－5－((2-アミノエチル)アミノ)－2－(18-(tert-ブトキシ)－18-オキソオクタデカンアミド)－5－オキソペンタン酸(0.918g, 1.694mmol)/DCM(42.4mL)を、0℃で、DIEA(0.888mL, 5.08mmol)および9-フルオレニルメチルクロロホルメート(0.482g, 1.864mmol)に加えた。得られる溶液を、室温まで昇温させて、終夜撹拌した。粗生成物を、Prep-HPLCにより精製して(溶媒A＝10% アセトニトリル－90% H₂O－0.1% TFA, 溶媒B＝90% アセトニトリル－10% H₂O－0.1% TFA, カラム：Waters-sunFire OB D30 x 100mm, S10, 流速：40mL/分、45～100%Bで10分間、100%B後に更に6分間)、(S)－5－((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)アミノ)－2－(18-(tert-ブトキシ)－18-オキソオクタデカンアミド)－5－オキソペンタン酸(443mg, 0.580mmol, 34.2%収率)を得た。

20

分析条件C：保持時間＝1.84分；ESI-MS(+) m/z 764.5(M+1)

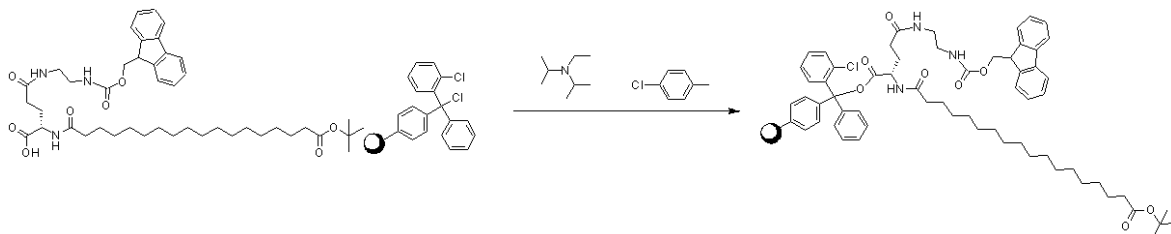
¹H NMR(500MHz, メタノール-d₄) δ 7.81(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.67(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.40(t, J=7.5 Hz, 2H), 7.37-7.29(m, 2H), 4.42(dd, J=9.2, 4.8 Hz, 1H), 4.35(dd, J=6.9, 4.0 Hz, 2H), 4.28-4.17(m, 1H), 3.30-3.18(m, 4H), 2.36-2.12(m, 7H), 2.02-1.91(m, 1H), 1.69-1.52(m, 4H), 1.46(s, 9H), 1.40-1.20(m, 24H)。

30

【0931】

修飾クロトリチル樹脂14Aの製造

【化539】



40

CH₂Cl₂(5857μL)に溶解した(S)－5－((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)アミノ)－2－(18-(tert-ブトキシ)－18-オキソオクタデカンアミド)－5－オキソペンタン酸(443mg, 0.580mmol)およびヒューニッヒ塩基(658μL, 3.77mmol)の混合物に、4-クロロトルエン(73.4mg, 0.580mmol)を加えた。この混合物のLC/MSを標準とした。CH₂Cl₂(1.17E+04μL)を用いて1-クロロ-2-(クロロ(フェニル)(p-トリル)メチル)ベンゼン(1160mg, 1.855mmol)樹脂を膨潤させて、次いで酸およびDIEAの溶液に加えた。樹脂を45分間振盪した(アリコートを取り出してモニターして、LC/MSを測定して、標準LC/MSの実測と比較した)。反応容器に9：1 MeOH/DIEA(25mL)を加えて、直ちに樹脂を濾過した。樹脂を3回DC

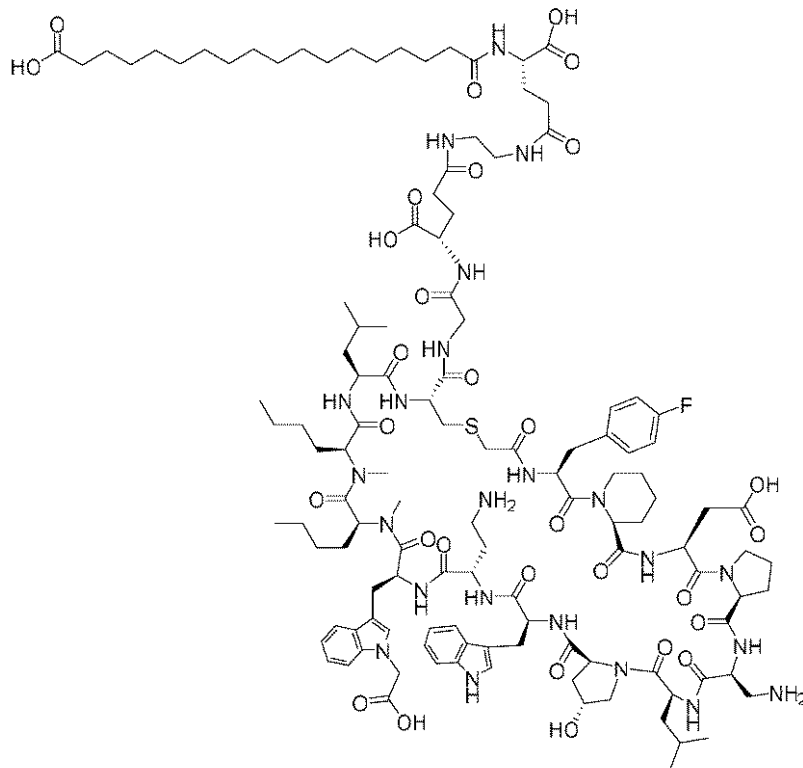
50

Mで濯いだ(洗浄と洗浄の間に20秒間攪拌した)。次いで、樹脂を、～20mL DMFと共に5分間振盪して、次いで濾過した。これを、DMFを用いて2回以上繰り返して、次いでDCMを用いて3回繰り返した。N₂を樹脂を通して、樹脂をフリット漏斗で乾燥させた。

最終重量：1.5065g，理論値ローディング：260mg/0.1mmol，計算値ローディング：371mg/0.1mmol(70%収率に基づく)。

【0932】

【化540】



実施例 14123

実施例 14123を、クロロ酢酸カップリング方法Aを含めた上記の一般的な方法に従い0.2mmolのスケールにて合成して、下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基は、30分間の単カップリングによりカップリングされた：

C l A c - T y r (4 - F) - P i p - A s p - P r o - D a p - L e u - H y p - T r p - D a b - T r p ' - m N l e - m N l e - L e u - C y s - G l y - ((S) - 4 - (((9 H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 5 - (t e r t - ブトキシ) - 5 - オキソペンタン酸) - [修飾樹脂 14 A]。

包括的脱保護方法Bに従う脱保護および環化方法Bに従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x mm, 5μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10mM酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて25～65%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。この物質を以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSによりさらに精製した：カラム：Waters CSH C18, 19 x 200 mm, 5μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：15分かけて10～100%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成

物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。

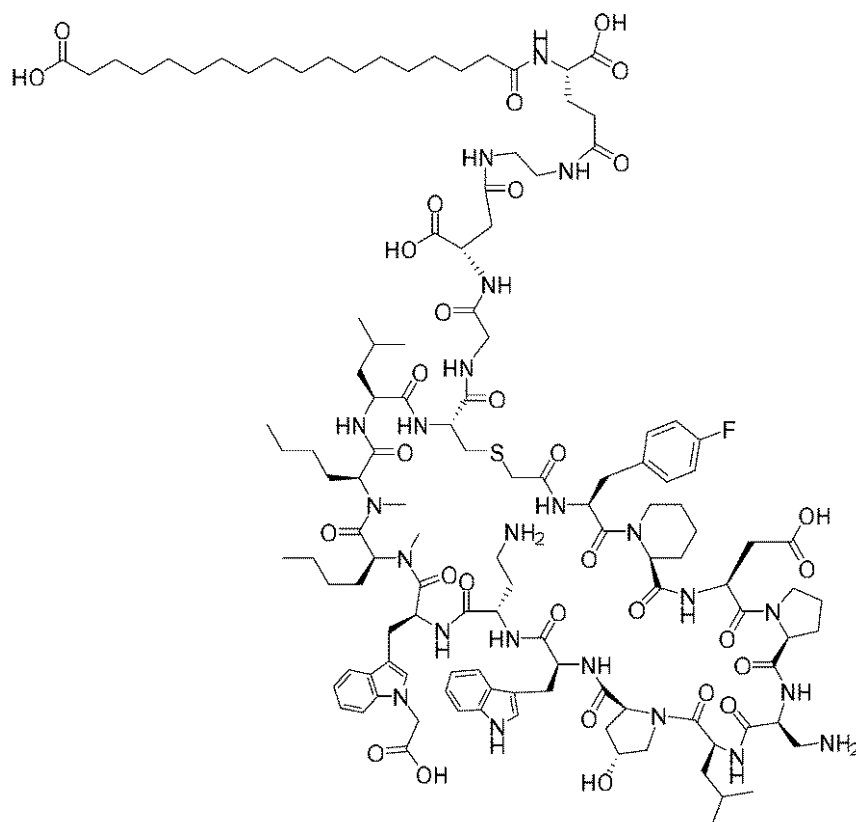
生成物の収量は1.4 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は96%であった。

分析条件C：保持時間=2.02分；ESI-MS(+) m/z 838.7(M+3)
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1257.1564(M+2H)、実測値：1257.1641(M+2H)。

【0933】

実施例14124の製造

【化541】



実施例 14124

実施例14123を、クロロ酢酸カップリング方法Aを含めた上記の一般的な方法に従い0.2 mmolのスケールにて合成して、下線部分の工程は二重カップリング方法を用いて、イタリック体で記載した残基：Trp'は、30分間の単カップリングによりカップリングされた：ClAc-Tyr(4-F)-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-Trp'-mNle-mNle-Leu-Cys-Gly-(S)-3-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブタン酸)-[修飾樹脂14A]。包括的脱保護方法Bに従う脱保護および環化方法Bに従う環化の後に、化合物を下記の通りに精製した：粗製物質を、以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて25～65% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。この物質を以下の条件に従ってプレパラティブLC/MSによりさらに精製した：カラム：Waters CSH C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：15分かけて10～100% B、次いで

100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。この物質を、更に以下の条件を用いてプレパラティブLC/MSにより更に精製した：カラム：Waters CSH C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30分かけて20～60%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。

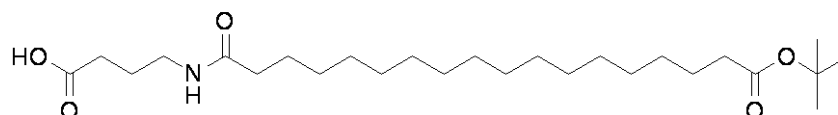
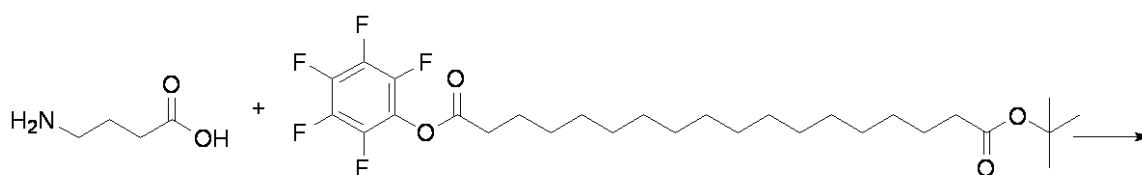
生成物の収量は7.8mgであり、LCMS分析によるその推定純度は93%であった。

分析条件E：保持時間＝1.90分；ESI-MS(+) m/z 1250.9(M+2)

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1250.1486(M+2H)．実測値：1250.1547(M+2H)．

【0934】

4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ブタン酸の製造
【化542】



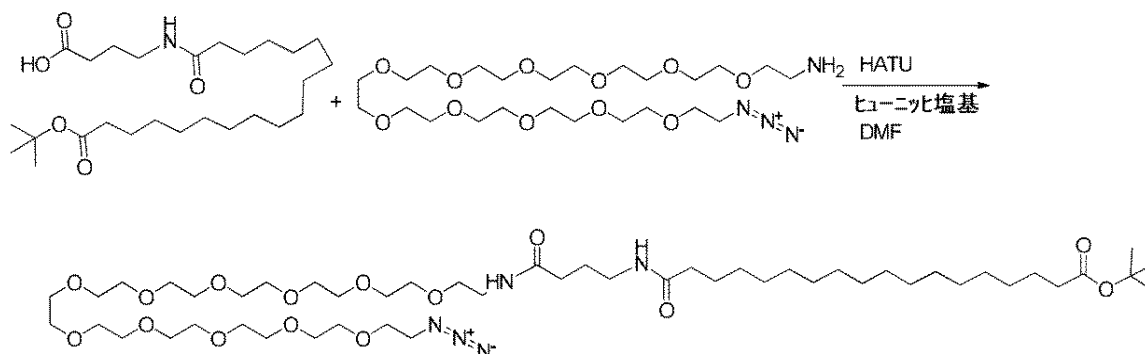
DMF(8081 μ l)中の4-アミノブタン酸(250mg, 2.424mmol)、1-tert-ブチル 18-(パーフルオロフェニル)オクタデカンジオエート(1301mg, 2.424mmol)およびヒューニツヒ塩基(550 μ l, 3.15mmol)の混合物を、24時間室温で攪拌した。24時間後、反応混合物は均一であった。反応混合物を飽和クエン酸溶液に注ぎ入れて、CH₂Cl₂(3 x 50ml)で抽出した。有機画分を合わせて、塩水で洗い、Na₂SO₄で乾燥して、真空蒸発させた。粗生成物である4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ブタン酸をそのまま使用した。

分析条件D：保持時間＝2.02分；ESI-MS(+) m/z 456.2(M+1)

【0935】

tert-ブチル 1-アジド-3,7,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-36,41-ジアザノナペンタコンタン-59-ジオエートの製造

【化543】



10

20

30

40

50

DMF(12.12ml)中の4-(18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカンアミド)ブタン酸(0.552g, 1.212mmol)の溶液に、ヒューニッヒ塩基(0.635mL, 3.64mmol)およびHATU(0.922g, 2.424mmol)を加えた。35-アジド-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサペンタトリアコンタン-1-アミン(0.692g, 1.212mmol)を、次いで溶液に加えて、室温で攪拌した。混合物を終夜攪拌した。反応混合物を、飽和クエン酸溶液に注ぎ入れて、CH₂Cl₂(3 x 50ml)で抽出した。有機画分を合わせて、塩水で洗い、Na₂SO₄で乾燥して、真空蒸発させた。粗生成物tert-ブチル 1-アジド-37,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-36,41-ジアザノナペンタコンタン-59-オエートをそのまま使用した。

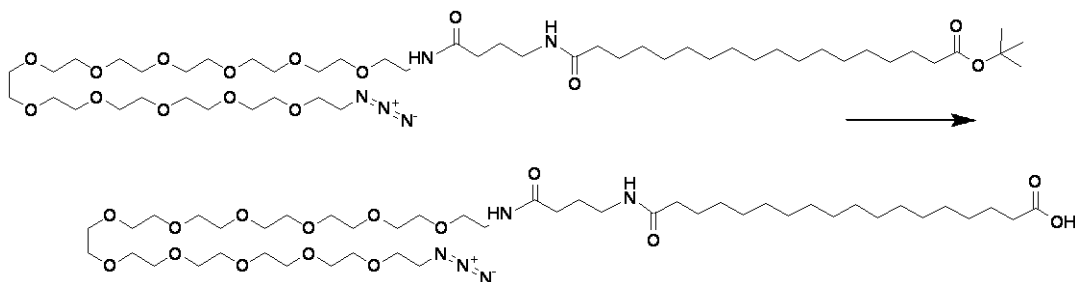
10

分析条件D：保持時間=2.96分；ESI-MS(+) m/z 1008.8(M+1)。

【0936】

1-アジド-37,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-36,41-ジアザノナペンタコンタン-59-酸の製造

【化544】



20

DCM(10ml)中のtert-ブチル 1-アジド-37,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-36,41-ジアザノナペンタコンタン-59-オエート(1.222g, 1.212mmol)およびTFA(3.0mL, 38.9mmol)の混合物を、室温で終夜攪拌した。反応混合物を、塩水に注ぎ入れて、CH₂Cl₂(3 x 50ml)で抽出した。有機画分を合わせて、真空蒸発させた。得られる粗生成物を、Prep-HPLC3の工程により精製して(溶媒A=10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA、溶媒B=90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA。カラム：PHENOMENEX LUNA 30 x 100mm, S10, 流速：40mL/分、55~100%B、10分間、13分で停止)、1-アジド-37,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-36,41-ジアザノナペンタコンタン-59-酸(696mg, 0.731mmol, 60.3%収率)を得た。

30

分析条件C：保持時間=1.24分；ESI-MS(+) m/z 952.6(M+1)

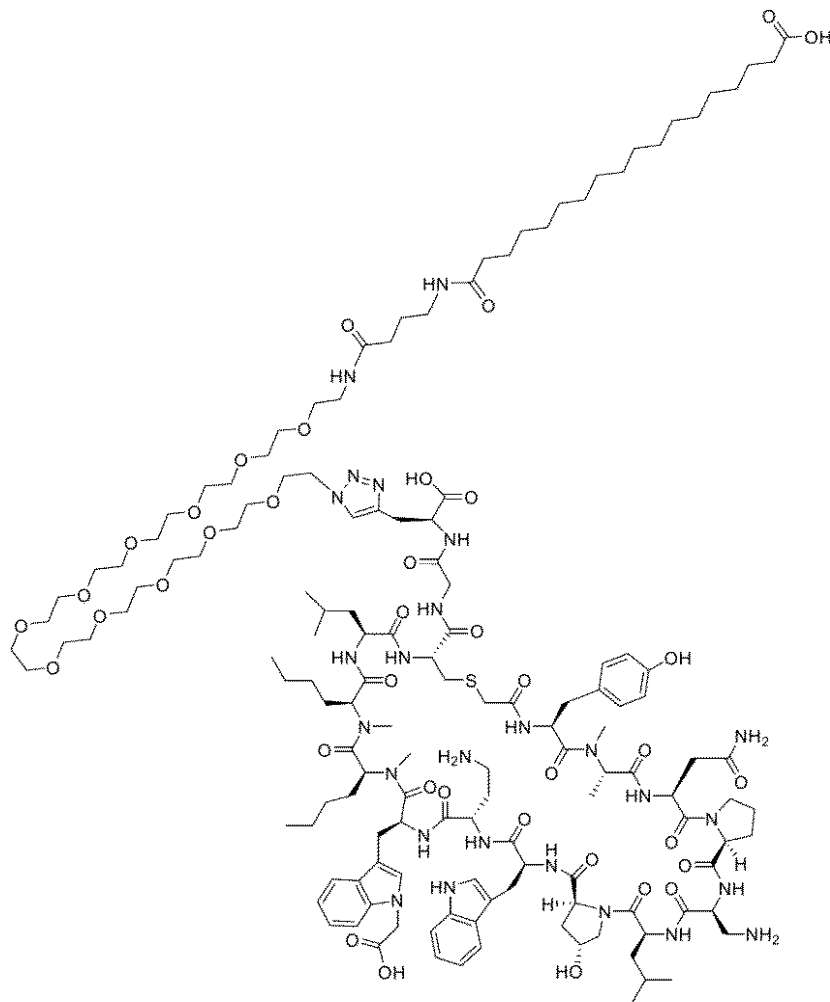
¹H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ 6.90(t, J=5.0 Hz, 1H), 6.69-6.58(m, 1H), 3.74-3.52(m, 44H), 3.44(q, J=5.2 Hz, 2H), 3.39(t, J=5.1 Hz, 2H), 3.29(q, J=6.0 Hz, 2H), 2.30(dt, J=17.9, 7.2 Hz, 4H), 2.23-2.09(m, 2H), 1.84(quin, J=6.6 Hz, 2H), 1.61(sxt, J=7.7 Hz, 4H), 1.39-1.17(m, 24H)。

40

【0937】

実施例14125の製造

【化 5 4 5】



実施例 14125

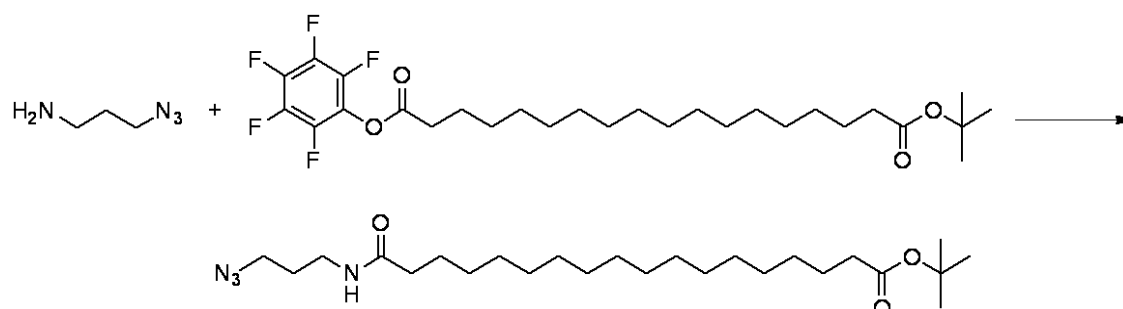
中間体 1300V (151 mg, 76 μmol) および 1-アジド-37,42-ジオキソ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサ-36,41-ジアザノナペンタコンタン-59-酸 (72.5 mg, 76 μmol) を、一般的なトリアゾール形成法においてそのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：14 分かけて 32～54% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 45.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95% であった。

分析条件 D：保持時間 = 2.47 分；ESI-MS(+) m/z 979.5 ($M+3H$)
 分析条件 E：保持時間 = 2.01 分；ESI-MS(+) m/z 979.4 ($M+3H$)
 ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：1467.8131 ($M+2H$)、実測値：1467.8079 ($M+2H$)。

【0938】

tert-ブチル 18-((3-アジドプロピル)アミノ)-18-オキソオクタデカノエートの製造

【化 5 4 6】



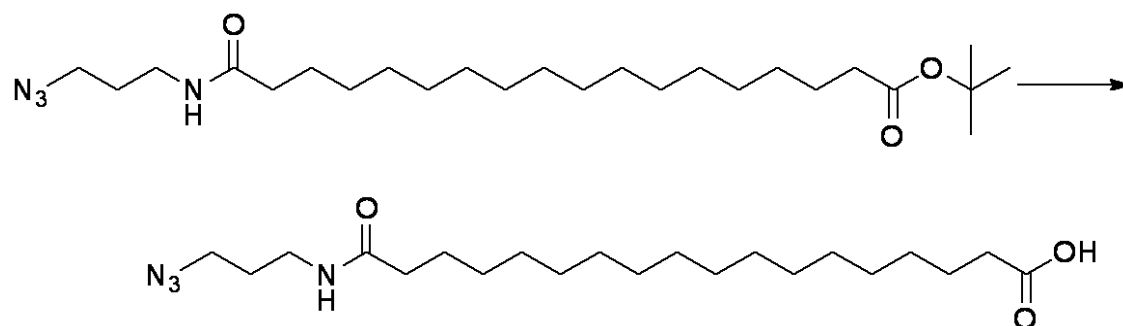
DMF(8323 μ l)中の3-アジドプロパン-1-アミン(250mg, 2.497mmol)、1-tert-ブチル 18-(パーフルオロフェニル)オクタデカンジオエート(1340mg, 2.497mmol)およびヒューニッヒ塩基(567 μ l, 3.25mmol)の混合物を、24時間室温で攪拌した。24時間後、反応混合物は均一であった。反応混合物を、飽和クエン酸溶液に注ぎ入れて、CH₂Cl₂(3x50ml)で抽出した。有機画分を合わせて、塩水で洗い、Na₂SO₄で乾燥して、真空蒸発させた。粗生成物のtert-ブチル 18-((3-アジドプロピル)アミノ)-18-オキソオクタデカノエートを、そのまま使用した。

分析条件D：保持時間=2.76分；ESI-MS(+) m/z 475.1(M+Na).

【0939】

18-((3-アジドプロピル)アミノ)-18-オキソオクタデカン酸の製造

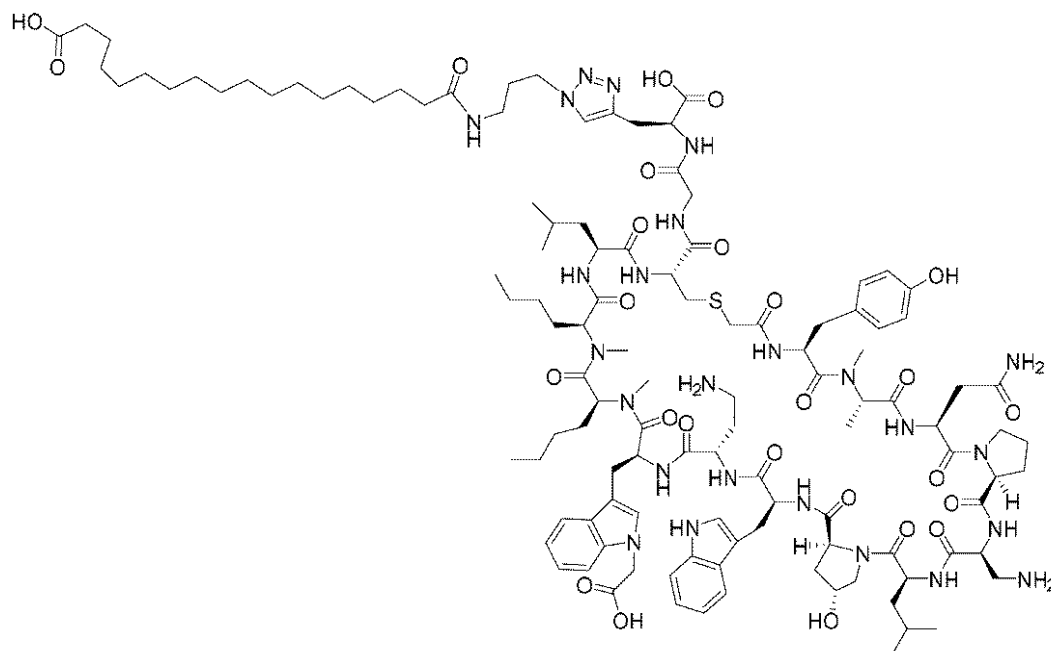
【化 5 4 7】



DCM(10ml)中のtert-ブチル 18-((3-アジドプロピル)アミノ)-18-オキソオクタデカノエート(750mg, 1.657mmol)およびTFA(3.0mL, 38.9mmol)の混合物を、2時間室温で攪拌した。得られる粗生成物を、Prep-HPLCにより精製して(溶媒A=10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA, 溶媒B=90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA. カラム：PHENOMENEX LUNA 30x100mm, S10, 流速：40mL/分, 50~100%Bで10分間、13分間で停止)、18-((3-アジドプロピル)アミノ)-18-オキソオクタデカン酸(138mg, 0.348mmol, 21.00%収率)を2工程で得た。分析条件D：保持時間=2.67分；ESI-MS(+) m/z 419.1(M+Na) ¹H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ 7.28(s, 1H), 3.47-3.28(m, 4H), 2.40-2.27(m, 2H), 2.24-2.14(m, 2H), 1.87-1.76(m, 2H), 1.65(dq, J=14.9, 7.7 Hz, 4H), 1.40-1.18(m, 24H).

【0940】

【化 5 4 8】



実施例 14126

中間体 1300V (170 mg, 86 μmol) および 18-((3-アジドプロピル)アミノ)-18-オキソオクタデカン酸 (34 mg, 86 μmol) を、一般的なトリアゾール形成法において、そのまま反応させて、粗生成物を得た。粗製物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：22 分かけて 28～56% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。この物質を以下の条件に従ってプレパラティブ LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 25～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。

生成物の収量は 20.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97% であった。

分析条件 D：保持時間 = 2.41 分；ESI-MS(+) m/z 1190.7 (M+2H)

分析条件 E：保持時間 = 2.02 分；ESI-MS(+) m/z 1190.4 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1190.1503 (M+2H)．実測値：1190.1474 (M+2H)．

【0941】

均一時間分解蛍光 (HTRF) 結合アッセイを使用する大環状ペプチドが PD-1 の PD-L1 への結合を競合する能力を試験する方法

本発明の大環状ペプチドが PD-L1 に結合する能力を PD-1 / PD-L1 均一時間分解蛍光 (HTRF) 結合アッセイを使用して試験した。

【0942】

方法

可溶性 PD-1 の可溶性 PD-L1 への結合に関する均一時間分解蛍光 (HTRF) アッセイ。可溶性 PD-1 および可溶性 PD-L1 は、膜貫通領域を排除するカルボキシル末

端切除型のタンパク質であって、かつ異種性配列、特にヒト免疫グロブリンG配列(Ig)のFc部分またはヘキサヒスチジンエピトープタグ(His)と融合されているものを指す。全ての結合研究を、0.1%(w/v)ウシ血清アルブミンおよび0.05%(v/v)Tween-20を添加したdPBSからなるHTRFアッセイ緩衝液中で行った。PD-1-Ig/PD-L1-His結合アッセイについて、阻害剤をPD-L1-His(10nM最終)と、15分、4μlのアッセイ緩衝液と共にプレインキュベートし、続いて1μlのアッセイ緩衝液中のPD-1-Ig(20nM最終)を添加し、さらに15分インキュベートした。ヒト、カニクイザル、マウスまたはその他の種のいずれかからのPD-L1融合タンパク質を使用した。HTRF検出を、ユウロピウムクリプテート標識抗Igモノクローナル抗体(1nM最終)およびアロフィコシアニン(APC)標識抗Hisモノクローナル抗体(20nM最終)を使用して達成した。抗体を、HTRF検出緩衝液で希釈し、5μlを分配して、結合反応に加えた。反応を30分間平衡化させて、EnVision蛍光光度計を使用してシグナル(665nm/620nm比)を得た。さらなる結合アッセイをPD-1-Ig/PD-L2-His(それぞれ20nMおよび5nM)、CD80-His/PD-L1-Ig(各々100nMおよび10nM)およびCD80-His/CTLA4-Ig(各々10nMおよび5nM)で確立した。ビオチニル化合物番号71とヒトPD-L1-Hisの間の結合/競合研究を次のとおり行った。大環状ペプチド阻害剤をPD-L1-His(10nM最終)と、4μlのアッセイ緩衝液中で60分間プレインキュベートし、1μlのアッセイ緩衝液中のビオチニル化合物番号71(0.5nM最終)を添加した。結合を30分間平衡化して、5μlのHTRF緩衝液中のユウロピウムクリプテート標識ストレプトアビジン(2.5pM最終)およびAPC標識抗His(20nM最終)を添加した。反応を30分間平衡化させ、シグナル(665nm/620nm比)をEnVision蛍光光度計を使用して得た。

【0943】

組み換えタンパク質。C末端ヒトIgエピトープタグを有するカルボキシル切断型ヒトPD-1(アミノ酸25~167)[hPD-1(25-167)-3S-IG]およびC末端Hisエピトープタグを有するヒトPD-L1(アミノ酸18-239)[hPD-L1(19-239)-タバコ葉脈斑紋ウイルスプロテアーゼ開裂部位(TVMV)-His]をHEK293T細胞で発現させ、組み換えタンパク質A親和性クロマトグラフィーおよびサイズ排除クロマトグラフィーで連続的に精製した。ヒトPD-L2-His(Sino Biologicals)、CD80-His(Sino Biologicals)、CTLA4-Ig(RnD Systems)を全て商業的供給源から得た。

【0944】

組換えヒトPD-1-Igの配列

【化549】

hPD1(25-167)-3S-IG

1	LDSPDRPWNF	PTFSPALLVV	TEGDNATFTC	SFSNTSESFV	LNWYRMSPSN
51	QTDKLAAFPF	DRSQPGQDCR	FRVTQLPNGR	DFHMSVVRAR	RNDSGTYLCG
101	AISLAPKAQI	KESLRAELRV	TERRAEVPTA	HPSPSPRPAG	QFQGSPGGGG
151	GREPKSSDKT	HTSPPSPAPE	LLGGSSVFLF	PPKPKDTLMI	SRTPEVTCVV
201	VDVSHEDPEV	KFNWYVDGVE	VHNAKTKPRE	EQYNSTYRVV	SVLTVLHQDW
251	LNGKEYKCKV	SNKALPAPIE	KTISKAKGQP	REPQVYTLPP	SRDELTKNQV
301	SLTCLVKGFY	PSDIAVEWES	NGQPENNYKT	TPPVLDSDGS	FFLYSKLTVD
351	KSRWQQGNVF	SCSVMHEALH	NHYTQKSLSL	SPGK	

(配列番号：1)

組換えヒトPD-L1-TVMV-His(PD-L1-His)の配列

【化 5 5 0】

hPDL1(19-239)-TVMV-His

```
1  FTVTVPKDLY VVEYGSNMTI ECKFPVEKQL DLAALIVYWE MEDKNIIQFV
51 HGEEDLKVQH SSYRQRARLL KDQLSLGNAA LQITDVKLQD AGVYRCMISY
101 GGADYKRITV KVNAPYNKIN QRILVVDPVT SEHELTCQAE GYPKAEVIWT
151 SSDHQVLSGK TTTTNSKREE KLFNVTSTLR INTTNEIFY CTFRRLDPEE
201 NHTAELVIPE LPLAHPPNER TGSSETVRFQ GHHHHHHH
```

(配列番号：2)

【0 9 4 5】

10

この結果を表1に示した。表に示された通り、本発明の大環状ペプチドは、PD-L1-TVMV-His (PD-L1-His)へのPD-1-Ig結合活性の強力な阻害を示した。範囲は以下のとおりである：A = 0.10 ~ 1.6 μ M；B = 0.01 ~ 0.099 μ M；C = 0.0003 ~ 0.0099 μ M。

【0 9 4 6】

表1

【表 1 - 1】

表 1

実施例番号	HTRF IC ₅₀ (μ M)
INT 1300B	C
14089	C
14090	C
3214	C
3619	C
3620	0.0090
3621	B
3622	B
3623	C
3624	C
3625	0.0063
3626	C
INT 1300C	C
INT 1400K	C
INT 1400L	B
11012	B
11032	0.2007
11033	B
11035	B
11036	C
11040	C
11041	C
11042	0.0049
11044	B
11045	B
11046	B
11047	B
11060	A
11061	A
11062	0.4558
11064	C
11066	C
11067	B
11073	B
11074	C
11075	0.0071
11076	B
11080	0.0127
11081	B
11082	B
11083	B

10

20

30

40

【表 1 - 2】

11085	B
11086	0.0190
11087	B
11088	A
11089	B
11090	B
11102	0.0130
11115	A
11119	A
11129	B
11130	B
11131	B
11132	B
11133	1.5710
11013	B
11015	B
11028	B
11029	A
11034	C
11038	C
11063	0.0092
11065	B
11068	C
11072	C
11077	C
11084	B
11112	A
11124	A
11125	B
11128	B
11017	0.2593
11018	B
11071	C
11078	C
11101	0.0041
11104	A
11107	A
11109	A
11069	B
11070	C
11079	B
11091	C
11092	0.0135
11093	B
11094	0.0188
11095	C

10

20

30

40

【表 1 - 3】

11096	B
11097	B
11098	B
11099	C
11100	B
11110	0.3140
11111	A
11108	A
11120	A
INT 1300V	B
INT 1300W	B
INT 1300X	B
INT 1300Y	C
11001	0.9522
11019	A
INT 1300A	C
INT 1400A	C
INT 1400B	C
INT 1400C	C
INT 1400D	C
INT 1400E	C
INT 1400F	C
INT 1400G	C
INT 1400H	C
INT 1400I	B
INT 1400J	0.0088
11002	B
11007	B
11008	A
11020	A
11031	B
11134	B
11005	B
11006	B
11009	0.0914
11010	B
11011	B
11016	B
11014	A
11030	A
11103	B
11116	B
11123	B
11126	B
11003	0.0546
11004	B

10

20

30

40

【表 1 - 4】

11021	A
11022	A
11023	A
11024	A
11025	A
11026	A
11027	A
11114	A
11135	B
11136	B
11137	B
11138	B
11139	B
11140	B
11141	B
11142	B
11143	C
11144	B
11145	C
11146	B
11147	V
11148	V
11149	V
11150	B
11151	B
11152	A
11153	B
11154	C
11155	C
11156	C
11157	B
11158	B
11159	B
11160	A
11161	A
11162	A
11163	C
11164	C
11165	C
11166	A
11167	C
11168	C
11169	0.0039
11170	C
11171	C
11172	B

10

20

30

40

【表 1－5】

11173	A
11174	B
11175	B
11176	B
11177	A
11178	C
11179	0.003
11180	B
11181	A
11182	A
11183	A
11184	B
11185	B
11186	---
11187	B
11188	0.28
11189	A
11190	B
11191	B
11192	B
11193	B
11194	B
11195	B
11196	B
11197	B
11198	B
11199	B
11200	B
11201	B
11202	B
11203	B
11204	B
11205	0.01
11206	B
11207	B
11208	B
11209	B
11210	B
11211	C
11212	B
11213	B
11214	B
11215	B
11216	B
11217	B
11218	B

10

20

30

40

【表 1－6】

11219	B
11220	B
11221	B
11222	B
11223	B
11224	C
11225	C
11226	C
11227	C
11228	B
11229	B
11230	A
11231	B
11232	B
11233	C
11234	C
11235	B
11236	C
11237	B
11238	C
11239	B
11240	0.01
11241	B
11242	B
11243	A
11244	A
11245	B
11246	B
11247	B
11248	0.22
11249	C
11250	C
11251	B
11252	B
11253	C
11254	C
11255	C
11256	B
14051	A
14052	B
14053	A
14054	A
14055	0.3880
14056	A
14057	A
14058	A

10

20

30

40

【表 1 - 7】

14060	A	
14085	B	
14086	B	
14087	A	
14088	0.7989	
14082	B	
INT130AA	B	
INT130AB	B	10
INT130AF	C	
INT130AG	C	
INT130AI	C	
INT130AD	B	
INT130AE	B	
INT130AH	C	
INT130AJ	C	
INT130AK	C	
INT130AL	C	
13051	B	20
13052	B	
13122	A	
13123	0.150	
13124	B	
13125	B	
13126	B	
13127	B	
13128	0.013	
13129	B	
13130	C	30
13131	B	
13132	0.0033	
13133	C	
14059	B	
14061	B	
14062	B	
14063	B	
14064	C	
14065	B	
14066	C	40
14067	0.0104	
14068	B	
14069	B	
14070	B	
14071	B	
14072	0.0085	
14073	B	
14074	B	

【表 1－8】

14075	B
14076	C
14077	0.0209
14078	B
14079	B
14080	B
14081	A
14083	B
14084	0.6270
14092	C
14093	C
14094	B
14095	0.014
14096	0.790
14068	B
14097	0.0072
14098	C
14099	C
14100	C
14101	0.0062
14069	B
14070	B
14071	B
14072	0.0085
14073	B
14074	B
14075	B
14076	C
14077	B
14078	0.0108
14079	B
14080	B
14081	A
14083	B
14084	0.6270
14092	C
14102/14103	0.014
14104	A
14105	A
14106	A
14107	A
14121	B
14122	B
13141	A
13142	A
13143	A

10

20

30

40

【表 1－9】

14123	C	
13144	B	
13145	B	
14124	B	
13146	B	
13147	A	
13148	B	
13149	B	
13150	0.0209	10
13151	B	
13152	C	
13153	C	
13154	C	
13155	C	
13156	C	
13157	C	
13158	C	
13159	C	20
13160	C	
13161	C	
13162	0.0038	
13163	C	
13164	C	
14125	C	
14126	C	
11257	C	
11258	B	
11259	C	30
11260	C	
11261	C	
11262	B	
11263	C	
11264	C	
11265	B	
11266	C	
11267	B	
11268	A	
11269	ND	40
11270	ND	
11271	ND	

【0947】

当業者には、本願発明が前述に例示した実施例に限定されず、その本質的特性から逸脱することなく他の特定の形に具現化できることは明らかである。それゆえに、実施例は、あらゆる点で制限的ではなく説明的と見なすことが望まれ、前記実施例ではなく添付する特許請求の範囲を参照すべきであり、請求の範囲と等価の意味および範囲に入る全ての変化は包含されると意図される。

【配列表】

0006804442000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P	31/14
A 6 1 P	31/20	(2006.01)	A 6 1 P	31/20
A 6 1 P	31/22	(2006.01)	A 6 1 P	31/22
A 6 1 P	31/16	(2006.01)	A 6 1 P	31/16
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04

(31)優先権主張番号 62/204,689

(32)優先日 平成27年8月13日(2015.8.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ケビン・ダブリュー・ギルマン

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジェイソン・グッドリッチ

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ケネス・エム・ボーイ

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ユンファイ・チャン

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 クラウディオ・マベッリ

アメリカ合衆国19047ペンシルベニア州ラングホーン、ブリッグス・ロード465番

(72)発明者 マイケル・エイ・ポス

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンスストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 リーチアン・スン

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジャオ・チエン

- アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、ヒンツ・ドライブ93番
- (72)発明者 エリック・マル
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 エリック・ビー・ギリス
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ポール・マイケル・スコラ
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 デイビッド・アール・ラングラー
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ニコラス・エイ・ミーンウェル
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 齊藤 貴子

(56)参考文献 国際公開第2014/151634 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07K A61K A61P

Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)