

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-519740

(P2017-519740A)

(43) 公表日 平成29年7月20日 (2017.7.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07K 7/02 (2006.01)	C07K 7/02	4C084
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	4H045
A61K 38/08 (2006.01)	A61K 38/08	
A61K 38/07 (2006.01)	A61K 38/07	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 81 頁)

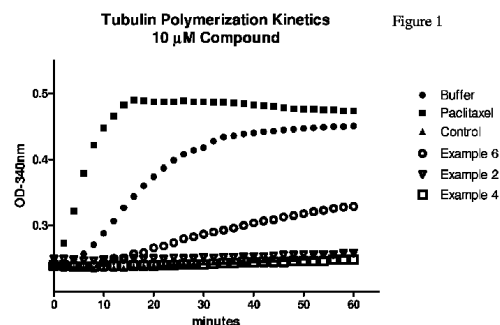
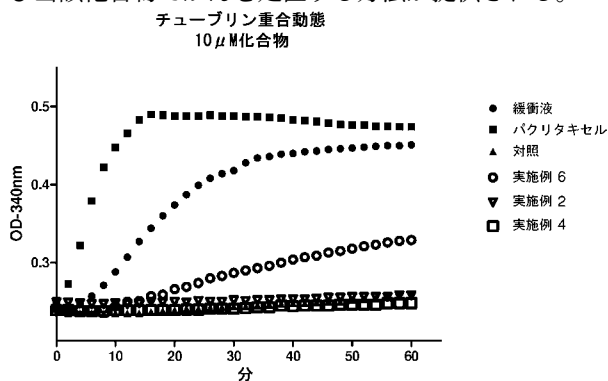
(21) 出願番号	特願2016-569825 (P2016-569825)	(71) 出願人	500553659 アジェンシス, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン タモニカ スチュアート ストリート 1 800
(86) (22) 出願日	平成27年5月27日 (2015.5.27)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(85) 翻訳文提出日	平成29年1月16日 (2017.1.16)	(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/032704	(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(87) 国際公開番号	W02015/183978	(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(87) 国際公開日	平成27年12月3日 (2015.12.3)	(74) 代理人	100142929 弁理士 井上 隆一
(31) 優先権主張番号	62/004,084		
(32) 優先日	平成26年5月28日 (2014.5.28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ドラプロイン-ドライソロイインペプチド誘導体

(57) 【要約】

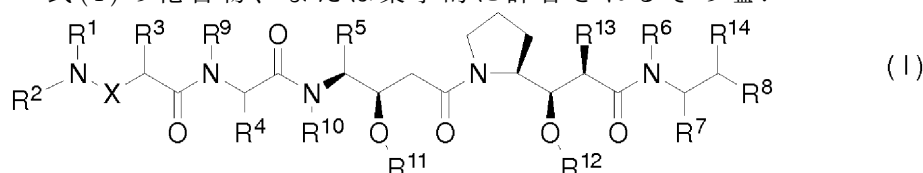
ペプチド類似体、当該化合物を含む薬学的組成物、および当該化合物でがんを処置する方法が提供される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩：

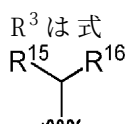


式中、

R^1 および R^2 はそれぞれ独立して-Hまたはアルキルであり；

Xは-O-、-NR^z-、-S-であるか、または存在せず；

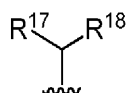
ここでR^zは-Hまたはアルキルであり；



の基であり；

ここでR¹⁵およびR¹⁶はそれぞれ独立して-H、-OH、-NH₂、-SH、-N₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-OH、-アルキル-NH₂、-アルキル-SH、または-アルキル-N₃であり；

R⁴は式



の基であり；

ここでR¹⁷およびR¹⁸はそれぞれ独立して-H、-OH、-NH₂、-SH、-N₃、-CO₂H、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-OH、-アルキル-NH₂、-アルキル-SH、-アルキル-N₃、または-アルキル-CO₂Hであり；

R⁵はsec-ブチルまたはイソブチルであり；

R⁶は-Hまたはアルキルであり；

R⁷およびR⁸はそれぞれ独立して-H、アルキル、-CO₂R^a、CONR^bR^c、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換複素環であり；

ここでR^aは-Hまたはアルキルであり；

R^bおよびR^cはそれぞれ独立してHまたはアルキルであり；

R⁹は-Hまたはアルキルであり；あるいは、R⁹はR⁴およびそれらが結合している原子と一緒に置換または非置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R¹⁰は-Hまたはアルキルであり；

R¹¹は-Hまたはアルキルであり；

R¹²は-Hまたはアルキルであり；

R¹³は-Hまたはアルキルであり；

R¹⁴は-H、-OH、またはアルキルであり、

但し、Xが存在せず、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、およびR¹⁸がそれぞれメチルである場合、R⁸は置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換複素環ではない。

【請求項 2】

Xが存在しない、請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

R¹⁵およびR¹⁶がそれぞれ独立して-Hまたはアルキルであり；

R⁷が-H、-CO₂R^a、-CONR^bR^c、または置換もしくは非置換複素環であり；

R⁸が置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換複素環であり；

R¹⁴が-Hである、

請求項2記載の化合物。

【請求項4】

R¹⁵およびR¹⁶がそれぞれメチルである、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

R¹⁷が-OH、-NH₂、-SH、または-N₃であり；

R¹⁸は-Hまたはアルキルである、

請求項4記載の化合物。

【請求項6】

R⁷が-H、-CO₂R^a、または-CONR^bR^cであり；

R⁸がフェニルである、

請求項5記載の化合物。

【請求項7】

以下からなる群より選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩：

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート；

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート；

(S)-2-(ジメチルアミノ)-N-((S)-3-ヒドロキシ-1-(((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((2-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-メチルブタンアミド；

(2S,3R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((2-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド；

(2S)-2-(ジメチルアミノ)-N-((2S)-3-ヒドロキシ-1-(((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((2S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((2-(ピペリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-メチルブタンアミド；

(2S,3R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((2S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((2-(ピペリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド；

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート；

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルプロパンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート；

(S)-N-((S)-3-アミノ-1-(((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((2-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド；

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルア

10

20

30

40

50

ミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルプロパンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート;

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-4-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート;

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-4-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート;

(S)-2-((S)-2-(アミノオキシ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((2-(ピロリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N,3-ジメチルブタンアミド;

((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシプロパンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニン;

((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((2S,3R)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシブタンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニン;

(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸;

(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((S)-1-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((2S,3R)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシブタンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド;

(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((S)-1-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシプロパンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド;

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-メルカプト-N-メチルプロパンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート;

(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-メルカプト-N-メチルプロパンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸;

(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸;

(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸;

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシプロパンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート;

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((2S,3R)-2-(ジメチルアミノ)-

10

20

30

40

50

3-ヒドロキシブタンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート;

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート;

(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸;

10

(2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-(フェネチルアミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド;

(2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド;

(2S,3S)-3-アジド-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-クロロフェネチル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド;

20

(2S,3S)-3-アジド-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((2-クロロフェネチル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド;

(2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-(フェネチルアミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド;

30

(2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド;

(2S,3S)-3-アミノ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-クロロフェネチル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド;

(2S,3S)-3-アミノ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((2-クロロフェネチル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド;

40

(S)-4-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-(フェネチルアミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド;

(S)-4-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド;

(S)-4-アミノ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-クロロフェネチル)アミノ)-1-メ

50

トキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド;

(S)-4-アミノ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((2-クロロフェネチル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド;

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルペンタ-4-インアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート;

(2S,3S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((S)-1-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド;

(2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((2-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド;

(2S,3S)-3-アジド-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((S)-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド;

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-バリネート;

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-6-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルヘキサナミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート;

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,4S)-4-アジド-1-(ジメチル-L-バリル)-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート;

(S)-3-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-4-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-3-((S)-1-メトキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)(メチル)アミノ)-4-オキソブタン酸;

(2S,3R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド;

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-セリネート;

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-イソロイシネート;

(2S,3S)-3-アミノ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((S)-1-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド;

(2S,3S)-3-アミノ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((S)-1-(tert-ブチルアミノ)-1

10

20

30

40

50

-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘブタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド;

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-3-アジド-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)プロパンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘブタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート;

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)ブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘブタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート;

(2S,3S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘブタン-4-イル)-3-アジド-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)ブタンアミド;

((2S,3S)-3-アジド-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘブタン-4-イル)-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)ブタンアミド;

tert-ブチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)ブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘブタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート;

((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)ブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘブタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニン;

tert-ブチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘブタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート;

(2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((S)-2-フェニル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘブタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド;

(2S,3S)-3-アジド-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((S)-2-フェニル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘブタン-4-イル)-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)ブタンアミド;

(2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((S)-2-フェニル-1-(1H-テトラゾール-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘブタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド;

tert-ブチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘブタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート;

(2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((S)-2-フェニル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘブタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド; および

(2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((S)-2-フェニル-1-(1H-テトラゾール-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘブタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド。

【請求項 8】

10

20

30

40

50

以下からなる群より選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩：

(S)-2-((S)-2-(アミノオキシ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((2-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N,3-ジメチルブタンアミド；

((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシプロパンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニン；

((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((2S,3R)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシブタンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニン；

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシプロパンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート； および

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((2S,3R)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシブタンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート。

【請求項 9】

有効量の請求項1記載の化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 10】

そのような処置を必要とする対象におけるがんの処置のための薬学的組成物である、請求項9記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

そのような処置を必要とする対象におけるがんの処置のための医薬の製造のための、請求項1記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 12】

そのような処置を必要とする対象におけるがんの処置のための、請求項1記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 13】

そのような処置を必要とする対象におけるがんの処置のための、請求項1記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 14】

がんを処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の請求項1記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与する段階を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

ドラプロイン-ドライソロイインペプチド類似体、当該化合物を含む薬学的組成物、および当該化合物でがんを処置する方法が本明細書において提供される。

【背景技術】

【0002】

背景

がんはヒトの死因の第2位であり、これを超えるのは冠疾患のみである。米国では、がんは死亡件数4件のうち約1件を占める。世界的には、がんにより毎年数百万人が死亡している。米国がん協会が報告するように、米国だけでもがんにより毎年50万人を優に超える人が死亡しており、毎年150万件を超える新たな診断症例がある。心疾患による死亡件数

10

20

30

40

50

は著しく減少したが、がんによる死亡件数は一般に上昇している。来世紀の初頭には、新規医薬が発見されなければ、がんは死因の第1位になると予測される。

【0003】

世界的には、いくつかのがんが主要なキラーとして注目されている。特に、肺がん、前立腺がん、乳がん、結腸がん、膵がん、卵巣がん、および膀胱がんが、がん死の主因である。ごくわずかな例外を除けば、転移がんは致死性である。さらに、原発がんを当初は生き延びたがん患者であっても、一般的な経験は、当該患者の人生が劇的に変化することを示している。多くのがん患者は、再発または処置失敗の可能性を認識することで促される強い不安感を経験する。多くのがん患者は処置後の身体衰弱を経験する。さらに、多くのがん患者は再発を経験する。

10

【0004】

有望な新規がん治療薬としてはドラスタチン、およびアウリスタチンなどの合成ドラスタチン類似体が挙げられる(米国特許第5,635,483号(特許文献1)、第5,780,588号(特許文献2)、第6,323,315号(特許文献3)、および第6,884,869号(特許文献4); Shnyder et al. (2007) *Int. J. Oncol.* 31:353-360(非特許文献1); Otani, M. et al. *Jpn. J. Cancer Res.* 2000, 91, 837-844(非特許文献2); PCT国際公開番号WO 01/18032 A3(特許文献5)、WO 2005/039492(特許文献6)、WO 2006/132670(特許文献7)、およびWO 2009/095447(特許文献8); Fennell, B.J. et al. *J. Antimicrob. Chemther.* 2003, 51, 833-841(非特許文献3)。ドラスタチンおよびアウリスタチンは、微小管動態に干渉することで細胞分裂を妨害すること(Woyke et al. (2001) *Antimicrob. Agents Chemother.* 45(12):3580-3584(非特許文献4)、ならびに抗がん活性(米国特許第5,663,149号(特許文献9))および抗真菌活性(Pettit et al. (1998) *Antimicrob. Agents Chemother.* 42:2961-2965(非特許文献5)を有することが示されている。残念ながら、初期の熱狂にもかかわらず、ドラスタチン10は第II相臨床試験において単剤として芳しくない結果を示した(Shnyder (2007), *supra*(非特許文献1)。アウリスタチンファミリーの特定の化合物は、ドラスタチンに比べて大きな臨床候補としての有望性をドラスタチンに比べて改善された有効性および薬理特性と共に示している(Pettit et al. (1995) *Anti-Cancer Drug Des.* 10:529-544(非特許文献6); Pettit et al. (1998) *Anti-Cancer Drug Des.* 13:243-277(非特許文献7); Shnyder (2007), *supra*(非特許文献1))。この種類の構造の様々な合成類似体が記載されている(米国特許第6,569,834号(特許文献10); 米国特許第6,124,431号(特許文献11); およびPettit et al. (2011) *J. Nat. Prod.* 74:962-968(非特許文献8))。

20

30

【0005】

アウリスタチンは、自らを薬学的開発のために魅力的なものにするいくつかの特性を有する。第1に、これらの化合物は極めて強力である。第2に、それらの調製はペプチド骨格のため単純である。第3に、それらは一般にペプチドに比べて、または特に他の抗がん薬のクラスに比べて良好な薬物動態プロファイルおよび代謝プロファイルを有する。

【0006】

著しい進歩にもかかわらず、望ましい薬学特性を有する新規抗がん治療薬が依然として求められている。

【先行技術文献】

40

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】 米国特許第5,635,483号

【特許文献2】 米国特許第5,780,588号

【特許文献3】 米国特許第6,323,315号

【特許文献4】 米国特許第6,884,869号

【特許文献5】 WO 01/18032 A3

【特許文献6】 WO 2005/039492

【特許文献7】 WO 2006/132670

【特許文献8】 WO 2009/095447

50

【特許文献 9】 米国特許第5,663,149号

【特許文献 10】 米国特許第6,569,834号

【特許文献 11】 米国特許第6,124,431号

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献 1】 Shnyder et al. (2007) Int. J. Oncol. 31:353-360

【非特許文献 2】 Otani, M. et al. Jpn. J. Cancer Res. 2000, 91, 837-844

【非特許文献 3】 Fennell, B.J. et al. J. Antimicrob. Chemther. 2003, 51, 833-841

【非特許文献 4】 Woyke et al. (2001) Antimicrob. Agents Chemother. 45(12):3580-35

84

【非特許文献 5】 Pettit et al. (1998) Antimicrob. Agents Chemother. 42:2961-2965

【非特許文献 6】 Pettit et al. (1995) Anti-Cancer Drug Des. 10:529-544

【非特許文献 7】 Pettit et al. (1998) Anti-Cancer Drug Des. 13:243-277

【非特許文献 8】 Pettit et al. (2011) J. Nat. Prod. 74:962-968

【発明の概要】

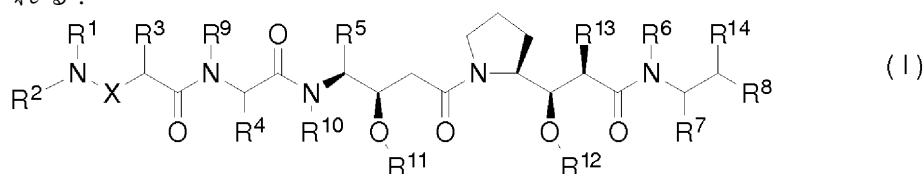
【0009】

概要

新規ドラプロイン-ドライソロイインペプチド類似体 that 本明細書において提供される。したがって、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩が本明細書において提供される。

10

20



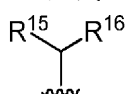
式中、

R^1 および R^2 はそれぞれ独立して -H または アルキル であり；

X は -O-、-NR^z-、-S- であるか、または 存在せず；

ここで R^z は -H または アルキル であり；

R^3 は式

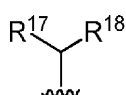


30

の基であり；

ここで R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立して -H、-OH、-NH₂、-SH、-N₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-OH、-アルキル-NH₂、-アルキル-SH、または -アルキル-N₃ であり；

R^4 は式



40

の基であり；

ここで R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して -H、-OH、-NH₂、-SH、-N₃、-CO₂H、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-OH、-アルキル-NH₂、-アルキル-SH、-アルキル-N₃、または -アルキル-CO₂H であり；

R^5 は sec-ブチル または イソブチル であり；

R^6 は -H または アルキル であり；

R^7 および R^8 はそれぞれ独立して -H、アルキル、-CO₂R^a、CONR^bR^c、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換複素環 であり；

ここで R^a は -H または アルキル であり；

50

R^bおよびR^cはそれぞれ独立してHまたはアルキルであり；
R⁹は-Hまたはアルキルであり；あるいは、R⁹はR⁴およびそれらが結合している原子と一緒に
なって置換または非置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；
R¹⁰は-Hまたはアルキルであり；
R¹¹は-Hまたはアルキルであり；
R¹²は-Hまたはアルキルであり；
R¹³は-Hまたはアルキルであり；
R¹⁴は-H、-OH、またはアルキルであり、
但し、Xが存在せず、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、およびR¹⁸がそれぞれメチルである場合、R⁸は置換
もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換複素環ではない。

10

【0010】

有効量の少なくとも1つの式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に
許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物も、本明細書において提供される。

【0011】

がん罹患しているかまたはがんと診断された対象を処置する方法であって、そのよう
な処置を必要とする対象に有効量の少なくとも1つの式(I)の化合物または薬学的に許容さ
れるその塩を投与する段階を含む方法も、本明細書において提供される。

【0012】

がんの処置を必要とする対象におけるがんの処置のための、少なくとも1つの式(I)の化
合物または薬学的に許容されるその塩の使用も、本明細書において提供される。

20

【0013】

がんの処置を必要とする対象におけるがんの処置のための医薬の製造における、少な
くとも1つの式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用も、本明細書におい
て提供される。

【0014】

がんの処置を必要とする対象においてがんを処置することに使用される、少なくとも1
つの式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩と、使用説明書とを含む、キットも
、本明細書において提供される。

【0015】

がんの処置を必要とする対象においてがんを処置することに使用される、少なくとも1
つの式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、製品も、本明細書におい
て提供される。

30

【図面の簡単な説明】**【0016】**

【図1】実施例2、実施例4、および実施例6で処理されたチューブリンのインビトロチュ
ー布林重合データを示す。未処理(緩衝液)チュー布林は基礎チュー布林重合レベル
を示す。チュー布林安定化剤(パクリタキセル)およびチュー布林不安定化剤(対照)を
対照として使用した。すべての化合物を最終濃度10 μMで使用した。

【図2】実施例1、実施例3、および実施例5で処理されたチューブリンのインビトロチュ
ー布林重合データを示す。未処理(緩衝液)チュー布林は基礎チュー布林重合レベル
を示す。チュー布林安定化剤(パクリタキセル)およびチュー布林不安定化剤(対照)を
対照として使用した。すべての化合物を最終濃度10 μMで使用した。

40

【図3】実施例8、実施例9、および実施例12で処理されたチューブリンのインビトロチュ
ー布林重合データを示す。未処理(緩衝液)チュー布林は基礎チュー布林重合レベル
を示す。チュー布林安定化剤(パクリタキセル)およびチュー布林不安定化剤(対照)を
対照として使用した。すべての化合物を最終濃度10 μMで使用した。

【図4】実施例7、実施例10、および実施例11で処理されたチューブリンのインビトロチュ
ー布林重合データを示す。未処理(緩衝液)チュー布林は基礎チュー布林重合レベル
を示す。チュー布林安定化剤(パクリタキセル)およびチュー布林不安定化剤(対照)
を対照として使用した。すべての化合物を最終濃度10 μMで使用した。

50

【図 5】実施例19、実施例20、および実施例21で処理されたチューブリンのインビトロチューブリン重合データを示す。未処理(緩衝液)チューブリンは基礎チューブリン重合レベルを示す。チューブリン安定化剤(パクリタキセル)およびチューブリン不安定化剤(対照)を対照として使用した。すべての化合物を最終濃度10 μ Mで使用した。

【図 6】実施例13、実施例16、および実施例22で処理されたチューブリンのインビトロチューブリン重合データを示す。未処理(緩衝液)チューブリンは基礎チューブリン重合レベルを示す。チューブリン安定化剤(パクリタキセル)およびチューブリン不安定化剤(対照)を対照として使用した。すべての化合物を最終濃度10 μ Mで使用した。

【図 7】実施例14、実施例15、実施例18、実施例20、および実施例23で処理されたチューブリンのインビトロチューブリン重合データを示す。未処理(緩衝液)チューブリンは基礎チューブリン重合レベルを示す。チューブリン安定化剤(パクリタキセル)およびチューブリン不安定化剤(対照)を対照として使用した。すべての化合物を最終濃度10 μ Mで使用した。

10

【図 8】実施例17、実施例19、実施例25、および実施例26で処理されたチューブリンのインビトロチューブリン重合データを示す。未処理(緩衝液)チューブリンは基礎チューブリン重合レベルを示す。チューブリン安定化剤(パクリタキセル)およびチューブリン不安定化剤(対照)を対照として使用した。すべての化合物を最終濃度10 μ Mで使用した。

【図 9】実施例B1に記載のPC3細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例1、2、3およびパクリタキセルの結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

20

【図 10】実施例B1に記載のHCT15細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例1、2、3およびパクリタキセルの結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

【図 11】実施例B1に記載のHCC-1954細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例1、2、3およびパクリタキセルの結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

【図 12】実施例B1に記載のPC3細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例4、5、および6の結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

【図 13】実施例B1に記載のHCT15細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例4、5、および6の結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

30

【図 14】実施例B1に記載のHCC-1954細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例4、5、および6の結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

【図 15】実施例B1に記載のPC3細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例7、8、および9の結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

【図 16】実施例B1に記載のHCT15細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例7、8、および9の結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

40

【図 17】実施例B1に記載のHCC-1954細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例7、8、および9の結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

【図 18】実施例B1に記載のPC3細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例10、11、および12の結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

【図 19】実施例B1に記載のHCT15細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例10、11、および12の結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

50

【図 2 0】実施例B1に記載のHCC-1954細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例10、11、および12の結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

【図 2 1】実施例B1に記載のPC3細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例13、14、および15の結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

【図 2 2】実施例B1に記載のHCC-1954細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例13、14、および15の結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

【図 2 3】実施例B1に記載のPC3細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例16、21、および22の結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

【図 2 4】実施例B1に記載のHCC-1954細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例16、21、および22の結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

【図 2 5】実施例B1に記載のPC3細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例17、18、および19の結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

【図 2 6】実施例B1に記載のHCC-1954細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例17、18、および19の結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

【図 2 7】実施例B1に記載のPC3細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例20および23の結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

【図 2 8】実施例B1に記載のHCC-1954細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例20および23の結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

【図 2 9】実施例B1に記載のPC3細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例25および26の結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

【図 3 0】実施例B1に記載のHCC-1954細胞を使用するインビトロ細胞毒性実験における実施例25および26の結果を示す。データを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセント対試験化合物濃度としてグラフ化する。

【発明を実施するための形態】

【0017】

詳細な説明

簡潔化するために、特許を含む本明細書に引用される刊行物の開示を、参照により本明細書に組み入れる。

【0018】

本明細書において使用される「含む(including)」、「含む(containing)」、および「含む(comprising)」という用語はオープンで非限定的な意味で使用される。

【0019】

より正確な記述を行うために、本明細書に示されるいくつかの定量的表現は、「約」という用語により修正されない。「約」という用語が明示的に使用されようと使用されまいと、本明細書に示されるすべての量が、実際の所与の値を指すように意図されており、また、実験条件および/または測定条件に基づく当該の所与の値の同等値および近似値を含んだ、当技術分野における通常の技量に基づいて当然推量されるであろう当該の所与の値の近似値を指すようにも意図されているということが理解される。

【0020】

「アルキル」という用語は、それ自体でまたは別の用語の一部として、直鎖状、第二級

10

20

30

40

50

、第三級、または環状炭素原子を含む飽和 $C_1 \sim C_{12}$ 炭化水素を意味する。特定のアルキル基は、1～8個の炭素原子、1～6個の炭素原子、または1～4個の炭素原子を有する基である。アルキル基の例としてはメチル(Me)、エチル(Et)、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル(tBu)、n-ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、およびn-ヘキシル、イソヘキシルが挙げられるがそれに限定されない。いくつかの態様では、アルキル基は直鎖状、第二級、または第三級炭素原子を有し、環状炭素原子を有さない。

【0021】

「アルケニル」という用語は、それ自体でまたは別の用語の一部として、直鎖状、第二級、第三級、または環状炭素原子を少なくとも1つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素 sp^2 二重結合と共に含む $C_2 \sim C_{12}$ 炭化水素を意味する。特定のアルケニル基は、2～8個の炭素原子、2～6個の炭素原子、または2～4個の炭素原子を有する基である。例としてはビニル($-CH=CH_2$)、アリル($-CH_2CH=CH_2$)、シクロペンテニル($-C_5H_7$)、および5-ヘキセニル($-CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$)が挙げられるがそれに限定されない。いくつかの態様では、アルケニル基は直鎖状、第二級、または第三級炭素原子を有し、環状炭素原子を有さない。

10

【0022】

「アルキニル」という用語は、それ自体でまたは別の用語の一部として、直鎖状、第二級、第三級、または環状炭素原子を少なくとも1つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素 sp^3 三重結合と共に含む $C_2 \sim C_{12}$ 炭化水素を意味する。特定のアルキニル基は、2～8個の炭素原子、2～6個の炭素原子、または2～4個の炭素原子を有する基である。例としてはエチニル($-C \equiv CH$)および2-プロピニル($-CH_2C \equiv CH$)が挙げられるがそれに限定されない。いくつかの態様では、アルキニル基は直鎖状、第二級、または第三級炭素原子を有し、環状炭素原子を有さない。

20

【0023】

「アルコキシ」という用語は-O-アルキル基を意味し、ここでOは分子の残りへの結合点であり、アルキルは上記定義の通りである。

【0024】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、飽和または部分飽和し、かつ炭素原子より選択される環構造当たり3～12個の環原子、ならびに窒素、酸素、および硫黄より選択される最大3個のヘテロ原子を有する、単環式または縮合、架橋、もしくはスピロ多環式環構造を意味する。特定のヘテロシクロアルキル基は、環構造当たり3～8個の環原子または5～7個の環原子を有する基である。環構造は、炭素または硫黄環員上に最大2個のオキシ基を含んでいてもよい。適切に結合した部分の形態である例示的実体としては以下が挙げられる。

30

「置換された」という用語は、特定の基または部分が1個または複数の置換基を有することを意味する。「置換されていない」という用語は、特定の基が置換基を有さないことを意味する。「置換されていてもよい」という用語は、特定の基が置換されていないかまたは1個もしくは複数の置換基で置換されていることを意味する。構造系を記述するために「置換された」という用語が使用される場合、置換は、系上の結合価が許容される任意の位置において生じるように意図されている。

【0030】

本明細書に示される任意の式は、該構造式で図示される構造を有する化合物、および特定の変形または形態を表すように意図されている。特に、本明細書に示される任意の式の化合物は不斉中心を有することができ、したがって異なる鏡像異性形態で存在することができる。前記一般式の化合物のすべての光学異性体および立体異性体、ならびにその混合物は、この式の範囲内であると見なされる。したがって、本明細書に示される任意の式は、ラセミ体、1つまたは複数の鏡像異性形態、1つまたは複数のジアステレオ異性形態、1つまたは複数のアトロプ異性形態、およびその混合物を表すように意図されている。さらに、特定の構造は幾何異性体(すなわちシスおよびトランス異性体)として、互変異性体として、またはアトロプ異性体として存在しうる。さらに、本明細書に示される任意の式は、明示的に列挙されていない場合であっても、当該化合物の水和物、溶媒和物、非晶形、および多形のうちいずれか1つ、ならびにその混合物も指すように意図されている。いくつかの態様では、溶媒は水であり、溶媒和物は水和物である。

【0031】

また、本明細書に示される任意の式は、前記化合物の非標識形態および同位体標識形態を表すように意図されている。同位体標識化合物は、1個または複数の原子が、選択された原子質量または原子質量数を有する原子で置き換えられていることを除けば、本明細書に示される式で図示される構造を有する。本明細書に記載の化合物に組み込み可能な同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体、例えばそれぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、および ^{125}I が挙げられる。そのような同位体標識化合物は、代謝試験(好ましくは ^{14}C による)、反応速度試験(例えば ^2H もしくは ^3H による)、薬物もしくは基質組織分布アッセイを含む検出もしくは画像化技術[陽電子放出断層撮影(PET)もしくは単一光子放出型コンピュータ断層撮影(SPECT)などの]において、または患者の放射線処置において有用である。特に、 ^{18}F または ^{11}C 標識化合物がPETまたはSPECT試験に特に好ましいことがある。さらに、重水素(すなわち ^2H)などの重同位体による置換は、代謝安定性の増加により得られる特定の治療上の利点、例えばインビボ半減期の増加または所要投与量の減少を実現することができる。一般に、本明細書に記載の同位体標識化合物およびそのプロドラッグは、容易に入手可能な同位体標識試薬で非同位体標識試薬を置き換えて、以下に記載のスキームまたは実施例および調製例に開示される手順を行うことで調製することができる。

【0032】

本明細書に示される任意の式に言及する場合、特定の変動要素について特定の部分をありうる種のリストより選択することは、他の箇所に出現する該変動要素について同じくその種を選択することを規定するようには意図されていない。言い換えれば、1つの変動要素が2回以上出現する場合、別途記載がない限り、特定のリストからの種の選択は、前記式中の他の箇所における同じ変動要素についての種の選択とは無関係である。

【0033】

$j > i$ である命名法「 $\text{C}_i \sim j$ 」は、本明細書において置換基のクラスに適用される場合、 i および j を含む i から j までの炭素員の数 1 つひとつが独立して実現される本明細書に記載のいずれかの組成物、使用、または方法の態様を指すように意図されている。例として、 $\text{C}_1 \sim 3$ という用語は独立して、1個の炭素員(C_1)を有する態様、2個の炭素員(C_2)を有する態様、および3個の炭素員(C_3)を有する態様を指す。

【0034】

$\text{C}_n \sim m$ アルキルという用語は、鎖中に総数 N の炭素員を有し、 $n \leq N \leq m$ を満たし、 $m > n$ で

10

20

30

40

50

ある、直鎖であれ分岐鎖であれ、脂肪族鎖を意味する。

【0035】

本明細書に列挙される化学名はAutoNOM(商標)ソフトウェアを使用して作成された。化学構造とその構造について挙げられる名称との間に矛盾がある場合、その構造が優越する。

【0036】

帰属および命名法に関する前述の解釈的説明によれば、本明細書における1つのセットに対する明示的な言及は、化学的に意味がある場合、また、別途指示がない限り、当該のセットの態様に対する独立した言及、および、明示的に言及される該セットのサブセットの1つひとつのありうる態様に対する言及を示唆するものと理解される。

10

【0037】

いくつかの態様では、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して-Hまたはアルキル、例えば $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの態様では、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して-Hまたはメチルである。いくつかの態様では、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立してアルキルである。いくつかの態様では、 R^1 および R^2 はいずれもメチルである。いくつかの態様では、 R^1 および R^2 はいずれも-Hである。

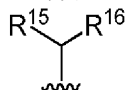
【0038】

いくつかの態様では、Xは存在しない。他の態様では、Xは-O-である。いくつかの態様では、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立してアルキルであり、Xは存在しない。いくつかの態様では、 R^1 および R^2 はいずれもメチルであり、Xは存在しない。他の態様では、 R^1 および R^2 はいずれも-Hであり、Xは-O-である。いくつかの態様では、Xは-NR^z-であり、ここでR^zは-Hまたはアルキルである。いくつかの態様では、R^zは-Hである。いくつかの態様では、XはR^zはアルキル、例えば $C_1 \sim 6$ アルキルまたはメチルである。

20

【0039】

特定の態様では、R³は



であり、ここでR¹⁵およびR¹⁶はそれぞれ独立して-H、-OH、-NH₂、-SH、-N₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-OH、-アルキル-NH₂、-アルキル-SH、または-アルキル-N₃である。さらに他の態様では、R¹⁵およびR¹⁶はそれぞれ独立して-H、アルキル、-(C₂H₅)_{0 ~ 6}C≡CH、-(CH₂)_{0 ~ 6}CH=CH₂、-(CH₂)_{0 ~ 6}OH、-(CH₂)_{0 ~ 6}NH₂、-(CH₂)_{0 ~ 6}SH、または-(CH₂)_{0 ~ 6}N₃である。いくつかの態様では、R¹⁵およびR¹⁶はそれぞれ独立して-H、-OH、またはアルキルである。いくつかの態様では、R¹⁵およびR¹⁶はそれぞれ独立して-H、-OH、またはメチルである。いくつかの態様では、R¹⁵は-OHであり、R¹⁶は水素である。いくつかの態様では、R¹⁵は-OHであり、R¹⁶はメチルである。

30

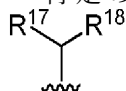
【0040】

特定の態様では、R³は分子の残りに対してR立体化学配置にある。他の態様では、R³は分子の残りに対してS立体化学配置にある。特定の態様では、R³基それ自体は1個または複数のキラル中心を含み、それらの立体中心はそれぞれ独立してRまたはS配置にある。

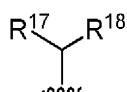
40

【0041】

特定の態様では、R⁴は



であり、ここでR¹⁷およびR¹⁸はそれぞれ独立して-H、-OH、-NH₂、-SH、-N₃、-CO₂H、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-OH、-アルキル-NH₂、-アルキル-SH、-アルキル-N₃、または-アルキル-CO₂Hである。他の態様では、R⁴は



であり、ここで R^{17} は-H、-OH、-NH₂、-SH、-N₃、-CO₂H、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-OH、-アルキル-NH₂、-アルキル-SH、-アルキル-N₃、または-アルキル-CO₂Hであり、 R^{18} は-H、-OH、-NH₂、-SH、-N₃、-CO₂H、アルケニル、アルキニル、-アルキル-OH、-アルキル-NH₂、-アルキル-SH、-アルキル-N₃、または-アルキル-CO₂Hである。さらに他の態様では、 R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して-H、アルキル、-(CH₂)_{0~6}C≡CH、-(CH₂)_{0~6}CH=CH₂、-(CH₂)_{0~6}OH、-(CH₂)_{0~6}NH₂、-(CH₂)_{0~6}SH、または-(CH₂)_{0~6}N₃である。いくつかの態様では、 R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して-H、-OH、-NH₂、-SH、-N₃、-CO₂H、アルキル、-アルキル-NH₂、または-アルキル-N₃である。いくつかの態様では、 R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して-H、-OH、-NH₂、-SH、-N₃、-CO₂H、メチル、-CH₂NH₂、または-CH₂N₃である。

10

【0042】

特定の態様では、 R^4 は R^9 およびそれらが結合している原子と一緒に置換または非置換ヘテロシクロアルキル環を形成する。特定の態様では、 R^4 は R^9 およびそれらが結合している原子と一緒に置換または非置換ヘテロシクロアルキル環を形成し、この環は非置換であってもよく、-OH、-NH₂、-SH、および-N₃より選択される1個または複数の基で置換されていてもよい。特定の態様では、ヘテロシクロアルキル環はピロリジン環であり、この環は非置換であってもよく、-OH、-NH₂、-SH、および-N₃より選択される1個または複数の基で置換されていてもよい。

20

【0043】

特定の態様では、 R^4 は分子の残りに対してR立体化学配置にある。他の態様では、 R^4 は分子の残りに対してS立体化学配置にある。特定の態様では、 R^4 基それ自体は1個または複数のキラル中心を含み、それらの立体中心はそれぞれ独立してRまたはS配置にある。

【0044】

特定の態様では、 R^5 はsec-ブチルである。他の態様では、 R^5 はイソブチルである。特定の態様では、 R^5 は分子の残りに対してR立体化学配置にある。他の態様では、 R^5 は分子の残りに対してS立体化学配置にある。いくつかの態様では、 R^5 基内のキラル中心はR配置にあり、他の態様では、その中心はS配置にある。

30

【0045】

特定の態様では、 R^6 は-Hである。他の態様では、 R^6 はアルキル、例えばC_{1~8}アルキル、C_{1~4}アルキル、メチル、またはエチルである。

【0046】

いくつかの態様では、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立して-H、アルキル、-CO₂R^a、または-CONR^bR^cであり；ここでR^aは-Hまたはアルキル、例えばC_{1~6}アルキルもしくはメチルであり；R^bおよびR^cはそれぞれ独立して-Hまたはアルキル、例えばC_{1~6}アルキルもしくはメチルである。

【0047】

特定の態様では、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立して置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換複素環であり、ここでフェニルまたは複素環は、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、アミノ、アルキル、およびアルコキシより選択される1個または複数の基で置換されていてもよい。特定の他の態様では、 R^7 は置換3~8員複素環である。特定の他の態様では、 R^7 は置換3~8員複素環である。特定の他の態様では、 R^8 は、ハロで置換されていてもよいフェニルである。

40

【0048】

特定の態様では、 R^7 は分子の残りに対してR立体化学配置にある。他の態様では、 R^7 は分子の残りに対してS立体化学配置にある。

【0049】

特定の態様では、 R^8 は分子の残りに対してR立体化学配置にある。他の態様では、 R^8 は

50

分子の残りに対してS立体化学配置にある。

【0050】

いくつかの態様では、 R^7 は $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、テトラゾリル、またはチアゾリルであり、ここで R^a は-Hまたはアルキル、例えば $\text{C}_1\sim_6$ アルキルもしくはメチルであり； R^b および R^c はそれぞれ独立して-Hまたはアルキル、例えば $\text{C}_1\sim_6$ アルキルもしくはメチルであり； R^8 は、ハロで置換されていてもよいフェニルである。

【0051】

いくつかの態様では、 R^9 は-Hである。他の態様では、 R^9 はアルキル、例えば $\text{C}_1\sim_8$ アルキル、 $\text{C}_1\sim_4$ アルキル、メチル、またはエチルである。いくつかの態様では、 R^9 は-Hまたはメチルである。いくつかの態様では、 R^9 はメチルである。

10

【0052】

いくつかの態様では、 R^{10} は-Hである。他の態様では、 R^{10} はアルキル、例えば $\text{C}_1\sim_8$ アルキル、 $\text{C}_1\sim_4$ アルキル、メチル、またはエチルである。いくつかの態様では、 R^{10} は-Hまたはメチルである。いくつかの態様では、 R^{10} はメチルである。

【0053】

いくつかの態様では、 R^{11} は-Hである。他の態様では、 R^{11} はアルキル、例えば $\text{C}_1\sim_8$ アルキル、 $\text{C}_1\sim_4$ アルキル、メチル、またはエチルである。いくつかの態様では、 R^{11} は-Hまたはメチルである。いくつかの態様では、 R^{11} はメチルである。

【0054】

いくつかの態様では、 R^{12} は-Hである。他の態様では、 R^{12} はアルキル、例えば $\text{C}_1\sim_8$ アルキル、 $\text{C}_1\sim_4$ アルキル、メチル、またはエチルである。いくつかの態様では、 R^{12} は-Hまたはメチルである。いくつかの態様では、 R^{12} はメチルである。

20

【0055】

いくつかの態様では、 R^{13} は-Hである。他の態様では、 R^{13} はアルキル、例えば $\text{C}_1\sim_8$ アルキル、 $\text{C}_1\sim_4$ アルキル、メチル、またはエチルである。いくつかの態様では、 R^{13} は-Hまたはメチルである。いくつかの態様では、 R^{13} はメチルである。

【0056】

いくつかの態様では、 R^{14} は-Hである。いくつかの態様では、 R^{14} はアルキル、例えば $\text{C}_1\sim_6$ アルキル、メチル、またはエチルである。いくつかの態様では、 R^{14} は-OHである。

【0057】

特定の態様では、 R^{14} は分子の残りに対してR立体化学配置にある。他の態様では、 R^{14} は分子の残りに対してS立体化学配置にある。

30

【0058】

いくつかの態様では、 R^7 は $-\text{CO}_2\text{R}^a$ であり、ここで R^a は-Hまたはアルキル、例えば $\text{C}_1\sim_6$ アルキルもしくはメチルであり； R^8 はフェニルであり； R^{14} は-Hである。いくつかの態様では、 R^7 は $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ であり、ここで R^b および R^c はそれぞれ独立して-Hまたはアルキル、例えば $\text{C}_1\sim_6$ アルキルもしくはメチルであり； R^8 はフェニルであり； R^{14} は-Hである。いくつかの態様では、 R^7 はアルキル、例えば $\text{C}_1\sim_6$ アルキルまたはメチルであり； R^8 はフェニルであり； R^{14} は-OHである。いくつかの態様では、 R^7 はメチルであり、 R^8 はフェニルであり、 R^{14} は-OHである。いくつかの態様では、 R^7 および R^{14} はいずれも-Hであり、 R^8 はピリジニル、ピペリジニル、非置換フェニル、または、ハロ、例えばフルオロ、クロロ、もしくはプロモで置換されたフェニルである。いくつかの態様では、 R^7 は $-\text{CO}_2\text{R}^a$ であり、ここで R^a は-Hまたはアルキル、例えば $\text{C}_1\sim_6$ アルキルもしくはメチルであり； R^8 は-Hまたはアルキル、例えば $\text{C}_1\sim_6$ アルキルもしくはメチルであり； R^{14} はアルキル、例えば $\text{C}_1\sim_6$ アルキル、メチル、またはエチルである。いくつかの態様では、 R^7 は $-\text{CO}_2\text{R}^a$ であり、ここで R^a は-Hまたはアルキル、例えば $\text{C}_1\sim_6$ アルキルもしくはメチルであり； R^8 は-Hまたはアルキル、例えば $\text{C}_1\sim_6$ アルキルもしくはメチルであり； R^{14} は-OHである。

40

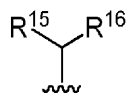
【0059】

特定の態様では、
 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して-Hまたは $\text{C}_1\sim_6$ アルキルであり；

50

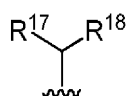
Xは-O-であるかまたは存在せず；

R³は



であり；ここでR¹⁵およびR¹⁶はそれぞれ独立して-H、-OH、またはC₁～₆アルキルであり；

R⁴は



であり；ここでR¹⁷は-OH、-NH₂、-SH、-N₃、-CO₂H、-C₁～₆アルキル-NH₂、アルキニル、アルケニル、または-C₁～₆アルキル-N₃であり；R¹⁸は-HまたはC₁～₆アルキルであり；

R⁵はsec-ブチルであり；

R⁶は-Hであり；

R⁷は-H、C₁～₆アルキル、-CO₂R^a、-CONR^bR^c、テトラゾリル、またはチアゾリルであり；ここでR^aは-HまたはC₁～₆アルキルであり；R^bおよびR^cはそれぞれ-HまたはC₁～₆アルキルであり；

R⁸は-H、C₁～₆アルキル、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換複素環であり；

R⁹は-Hであり；

R¹⁰、R¹¹、R¹²、およびR¹³はそれぞれ独立してC₁～₆アルキルであり；

R¹⁴は-H、C₁～₆アルキル、または-OHである。

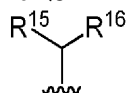
【0060】

特定の態様では、

R¹およびR²はそれぞれ独立して-Hまたはメチルであり；

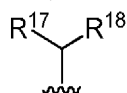
Xは-O-であるかまたは存在せず；

R³は



であり；ここでR¹⁵およびR¹⁶はそれぞれ独立して-H、-OH、またはメチルであり；

R⁴は



であり；ここでR¹⁷は-OH、-NH₂、-SH、-N₃、-CO₂H、アミノメチル、アルキニル、アルケニル、またはアジドメチルであり；R¹⁸は-Hまたはメチルであり；

R⁵はsec-ブチルであり；

R⁶は-Hであり；

R⁷は-H、メチル、-CO₂R^a、または-CONR^bR^cであり；ここでR^aは-Hまたはメチルであり；R^bおよびR^cはそれぞれ-Hまたはメチルであり；

R⁸は-H、メチル、エチル、ピリジニル、ピペリジニル、非置換フェニル、ハロで置換されたフェニルであり；

R⁹は-Hであり；

R¹⁰、R¹¹、R¹²、およびR¹³はそれぞれメチルであり；

R¹⁴は-H、メチル、または-OHである。

【0061】

特定の態様では、

R¹およびR²はそれぞれ独立して-HまたはC₁～₆アルキルであり；

Xは存在せず；

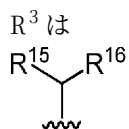
10

20

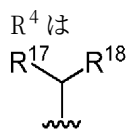
30

40

50



であり；ここで R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立して-H、-OH、または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；



であり；ここで R^{17} は $-N_3$ であり、 R^{18} は-Hまたはメチルであり；

R^5 はsec-ブチルであり；

R^6 は-Hであり；

R^7 は-H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^bR^c$ 、テトラゾリル、またはチアゾリルであり；

ここで R^a は-Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり； R^b および R^c はそれぞれ-Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^8 は-H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換複素環であり；

R^9 は-Hであり；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} はそれぞれ独立して $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{14} は-H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または-OHである。

10

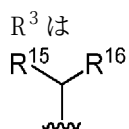
20

【0062】

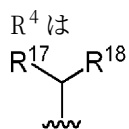
特定の態様では、

R^1 および R^2 はそれぞれ独立して-Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

Xは-O-であり；



であり；ここで R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立して-H、-OH、または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；



であり；ここで R^{17} は $-N_3$ であり、 R^{18} は-Hまたはメチルであり；

R^5 はsec-ブチルであり；

R^6 は-Hであり；

R^7 は-H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^bR^c$ 、テトラゾリル、またはチアゾリルであり；

ここで R^a は-Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり； R^b および R^c はそれぞれ-Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^8 は-H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換複素環であり；

R^9 は-Hであり；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} はそれぞれ独立して $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{14} は-H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または-OHである。

30

40

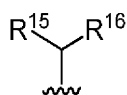
【0063】

式(I)のいくつかの態様では、

R^1 および R^2 はそれぞれメチルであり；

Xは存在せず；

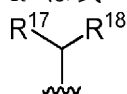
R^3 は式



の基であり；

ここで R^{15} および R^{16} はそれぞれメチルであり；

R^4 は式



の基であり；

ここで R^{17} は $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ であり、 R^{18} は $-H$ またはメチルであり；

R^5 はsec-ブチルであり；

R^6 は $-H$ であり；

R^7 は $-CO_2R^a$ または $CONR^bR^c$ であり、

ここで R^a は $-H$ または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^b および R^c はそれぞれ独立して H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^8 はフェニルであり；

R^9 は $-H$ であり；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} はそれぞれ独立してメチルであり；

R^{14} は $-H$ である。

10

20

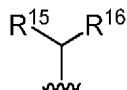
【0064】

式(I)のいくつかの態様では、

R^1 および R^2 はそれぞれ $-H$ であり；

X は $-O-$ であり；

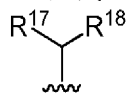
R^3 は式



の基であり；

ここで R^{15} および R^{16} はそれぞれメチルであり；

R^4 は式



の基であり；

ここで R^{17} は $-N_3$ であり、 R^{18} は $-H$ またはメチルであり；

R^5 はsec-ブチルであり；

R^6 は $-H$ であり；

R^7 は $-CO_2R^a$ または $CONR^bR^c$ であり、

ここで R^a は $-H$ または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^b および R^c はそれぞれ独立して H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^8 はフェニルであり；

R^9 は $-H$ であり；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} はそれぞれ独立してメチルであり；

R^{14} は $-H$ である。

30

40

【0065】

本明細書に示される任意の変動可能な基に関する定義が、本明細書に示される任意の他の変動可能な基に関する定義との組み合わせで使用可能であり、したがって、化学的に実行可能である場合は、本明細書に示される変動可能な基のすべてのありうる組み合わせおよび並べ替えが想定されるということを理解すべきである。

50

【0066】

特定の態様では、式(I)の化合物は以下からなる群より選択される：

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート；

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート；

(S)-2-(ジメチルアミノ)-N-((S)-3-ヒドロキシ-1-(((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((2-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-メチルブタンアミド；

(2S,3R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((2-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド；

(2S)-2-(ジメチルアミノ)-N-((2S)-3-ヒドロキシ-1-(((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((2S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((2-(ピペリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-メチルブタンアミド；

(2S,3R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((2S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((2-(ピペリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド；

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート；

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルプロパンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート；

(S)-N-((S)-3-アミノ-1-(((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((2-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド；

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルプロパンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート；

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-4-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート；

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-4-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート；

10

20

30

40

50

(S)-2-((S)-2-(アミノオキシ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((2-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N,3-ジメチルブタンアミド;

((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシプロパンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニン;

((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((2S,3R)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシブタンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニン;

(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸;

(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((S)-1-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((2S,3R)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシブタンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド;

(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((S)-1-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシプロパンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド;

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-メルカプト-N-メチルプロパンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート;

(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-メルカプト-N-メチルプロパンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸;

(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸;

(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸;

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシプロパンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート;

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((2S,3R)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシブタンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート;

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート;

(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸;

(2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3

10

20

30

40

50

-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-(フェネチルアミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド

; (2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド;

(2S,3S)-3-アジド-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-クロロフェネチル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブ

10

タンアミド; (2S,3S)-3-アジド-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((2-クロロフェネチル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブ

タンアミド; (2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-(フェネチルアミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド

; (2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド;

20

(2S,3S)-3-アミノ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-クロロフェネチル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブ

タンアミド; (2S,3S)-3-アミノ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((2-クロロフェネチル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブ

30

タンアミド; (S)-4-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-(フェネチルアミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド;

(S)-4-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド;

(S)-4-アミノ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-クロロフェネチル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタン

40

アミド; (S)-4-アミノ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((2-クロロフェネチル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタン

アミド; メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルペンタ-4-インアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート;

(2S,3S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロ

50

パン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド;

(2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((2-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド;

(2S,3S)-3-アジド-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((S)-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド;

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-バリネート;

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-6-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルヘキサナムド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート;

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,4S)-4-アジド-1-(ジメチル-L-バリン)-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート;

(S)-3-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-4-(((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-3-((S)-1-メトキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)(メチル)アミノ)-4-オキソブタン酸;

(2S,3R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド;

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-セリネート;

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-イソロイシネート;

(2S,3S)-3-アミノ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((S)-1-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド;

(2S,3S)-3-アミノ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((S)-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド;

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-3-アジド-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)プロパンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート;

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)ブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート;

(2S,3S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((S)-1-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メ

10

20

30

40

50

トキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-3-アジド-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)ブタンアミド;

((2S,3S)-3-アジド-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)ブタンアミド;

tert-ブチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)ブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート;

((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)ブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニン;

tert-ブチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート;

(2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((S)-2-フェニル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド;

(2S,3S)-3-アジド-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((S)-2-フェニル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)ブタンアミド;

(2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((S)-2-フェニル-1-(チアゾール-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド;

tert-ブチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート;

(2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((S)-2-フェニル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド; および

(2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((S)-2-フェニル-1-(チアゾール-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド;

および薬学的に許容されるその塩。

【0067】

式(I)の化合物の、好ましくは上記の化合物および本明細書において例示される具体的な化合物の薬学的に許容される塩、当該の塩を含む薬学的組成物、ならびに当該の塩を使用する方法も、本明細書において提供される。

【0068】

「薬学的に許容される塩」は、対象への投与に関して無毒であるか、生物学的に許容されるか、または別の意味で生物学的に好適である、本明細書において表される化合物の遊離酸または遊離塩基の塩を意味するように意図されている。一般的にはS.M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19を参照。好ましい薬学的に許容される塩は、対象の組織との接触に関して薬理的に有効かつ好適で、過度の毒性、刺激、またはアレルギー応答のない、塩である。本明細書に記載の化合物は、十分に酸性

10

20

30

40

50

の基、十分に塩基性の基、または両種類の官能基を有することができ、したがって、いくつかの無機塩基または有機塩基および無機酸および有機酸と反応して薬学的に許容される塩を形成することができる。薬学的に許容される塩の例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-二酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、プロピルスルホン酸塩、ベシル酸塩、キシレンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 γ -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、およびマンデル酸塩などの酸付加塩、ならびに、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなどの無機塩基またはメチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチンなどの有機塩基との塩、アセチルロイシンなどの様々なアミノ酸またはアミノ酸誘導体との塩、アンモニウム塩、などが挙げられる。

【0069】

処置目的で、本明細書に記載の化合物を含む薬学的組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤をさらに含む。薬学的に許容される賦形剤とは、対象への投与に関して無毒でありかつ別の意味で生物学的に好適である物質のことである。そのような賦形剤は、本明細書に記載の化合物の製剤化および投与を促進し、有効成分と適合性がある。薬学的に許容される賦形剤の例としては安定剤、潤滑剤、界面活性剤、希釈剤、抗酸化剤、結合剤、着色料、乳化剤、または矯味剤が挙げられる。好ましい態様では、薬学的組成物は滅菌組成物である。

【0070】

本明細書に記載の薬学的組成物を、好適な薬学的溶媒もしくは担体中の溶液剤、乳剤、懸濁液剤、もしくは分散液剤として、または、固体担体を有する丸剤、錠剤、舐剤、坐薬、再構成用散剤、もしくはカプセル剤として、様々な剤形の調製について当技術分野において公知である従来の方法に従って製剤化することができる。局所適用では、本明細書に記載の化合物を、クリーム剤もしくは軟膏剤、または局所投与に好適な同様の媒体として製剤化することが好ましい。本明細書に記載の薬学的組成物および化合物を、本発明の方法において、好適な投与経路、例えば経口、経鼻、非経口、直腸、局所、眼内、または吸入経路によって投与することができる。

【0071】

本明細書において使用される「処置する」または「処置すること」という用語は、治療効果を作り出す目的での、対象への本明細書に記載の化合物の投与を意味するように意図されている。処置は、疾患、障害、もしくは状態、または1つもしくは複数のがん症状を逆転させること、寛解させること、軽減すること、その進行を阻害すること、またはその重症度を減少させることを含む。「対象」という用語は、当該の処置を必要とする哺乳動物患者、例えばヒトを意味する。

【0072】

本明細書において提供される処置方法では、「有効量」とは、当該の処置を必要とする対象において所望の治療効果を一般的にもたらすために十分な量または用量を意味する。本明細書に記載の化合物の有効量または用量は、日常的要因、例えば投与または薬物送達の様式または経路、剤の薬物動態、感染症の重症度および過程、対象の健康状態、体調、および体重、ならびに処置医の判断を考慮して、モデリング、用量漸増、または臨床試験などの日常的方法によって確定することができる。例示的用量は、1日当たり対象の体重1キログラム当たり有効化合物約1 μ g~2mg、好ましくは約0.05~100mg/kg/日、または約1~35mg/kg/日、または約0.1~10mg/kg/日の範囲である。総投与量を1つのまたは分割された

投与単位(例えば1日2回、1日3回、1日4回)で与えることができる。

【0073】

本明細書に記載の化合物を、薬学的組成物または方法において、がんの処置におけるさらなる有効成分との組み合わせで使用することができる。さらなる有効成分は、本明細書に記載の化合物とは別に投与されてもよく、本明細書に記載の化合物と共に、本明細書において提供される薬学的組成物中に含まれてもよい。例えば、さらなる有効成分は、がんに関連する別の標的に対して有効である成分を含む、がんを処置する上で有効であることが知られているかまたは発見された成分であり、例えばベルケイド、リツキシマブ、メトトレキサート、ハーセプチン、ビンクリスチン、プレドニゾン、イリノテカンなど、またはその組み合わせであるがそれに限定されない。そのような組み合わせは、開示される化合物の有効性を増加させるか、その1つもしくは複数の副作用を減少させるか、またはその所要量を減少させる役割を果たしうる。

10

【0074】

本明細書に記載の化合物を、薬学的組成物または方法において、がんの処置におけるさらなる有効成分との組み合わせで使用することができる。さらなる有効成分は、本明細書に記載の化合物とは別に投与されてもよく、本明細書に記載の化合物と共に、本明細書において提供される薬学的組成物中に含まれてもよい。例えば、さらなる有効成分は、がんに関連する別の標的に対して有効である成分を含む、がんを処置する上で有効であることが知られているかまたは発見された成分であり、例えばベルケイド、リツキシマブ、メトトレキサート、ハーセプチン、ビンクリスチン、プレドニゾン、イリノテカンなど、またはその組み合わせであるがそれに限定されない。そのような組み合わせは、開示される化合物の有効性を増加させるか、その1つもしくは複数の副作用を減少させるか、またはその所要量を減少させる役割を果たしうる。

20

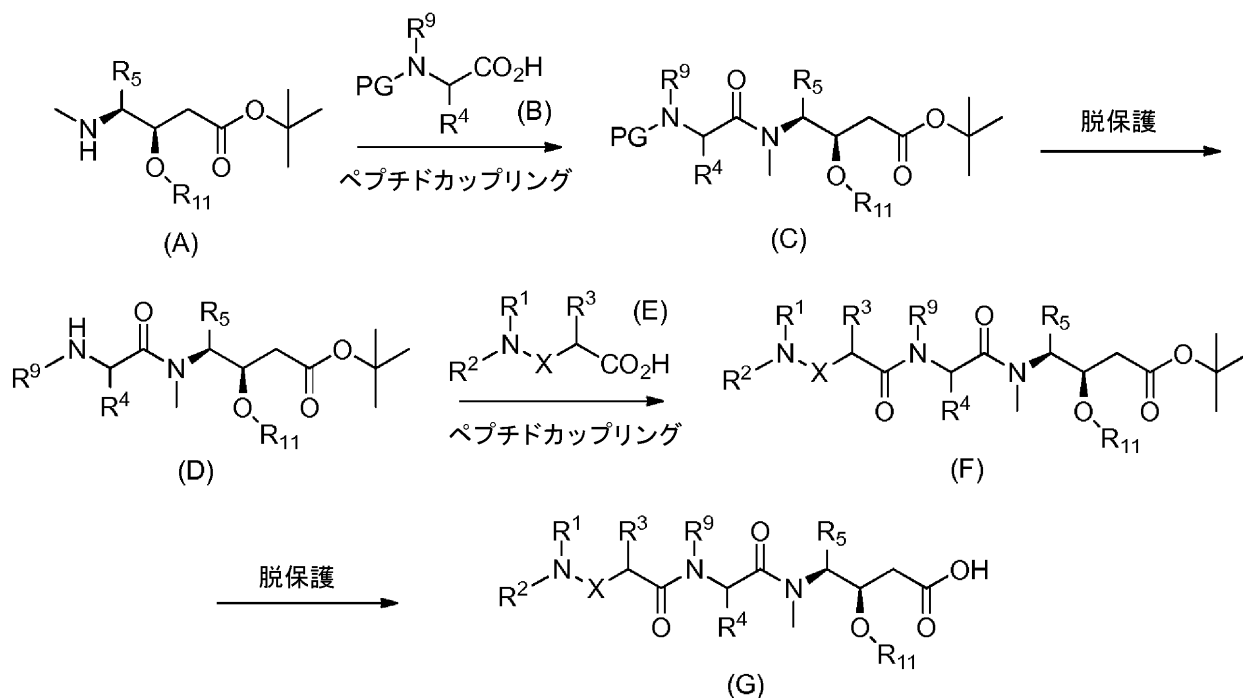
【0075】

ここで式(I)の化合物を、以下のそれらの一般的調製に関する例示的合成スキーム、および以下の具体例を参照して説明する。当業者であれば、本明細書における様々な化合物を得る上で、所望の生成物を得るために最終的に望まれる置換基が適宜保護ありまたは保護なしで反応スキームを通じて持ち越されるように、出発原料を好適に選択することができることを認識するであろう。あるいは、反応スキームを通じて持ち越すことができ、所望の置換基に適宜置き換えることができる、好適な基を、最終的に望まれる置換基の代わりに使用することが必要であるかまたは望ましいことがある。さらに、当業者であれば、反応条件から特定の官能基(アミノ基、カルボキシ基、または側鎖基)を保護するために保護基を使用することができること、および、そのような基が標準的条件下で適宜除去されることを認識するであろう。スキームAに図示される各反応は、室温近傍から使用される有機溶媒の還流温度までの温度で実行されることが好ましい。別途指定がない限り、変動要素は式(I)に関して上記で定義した通りである。

30

【0076】

スキーム A



10

20

【0077】

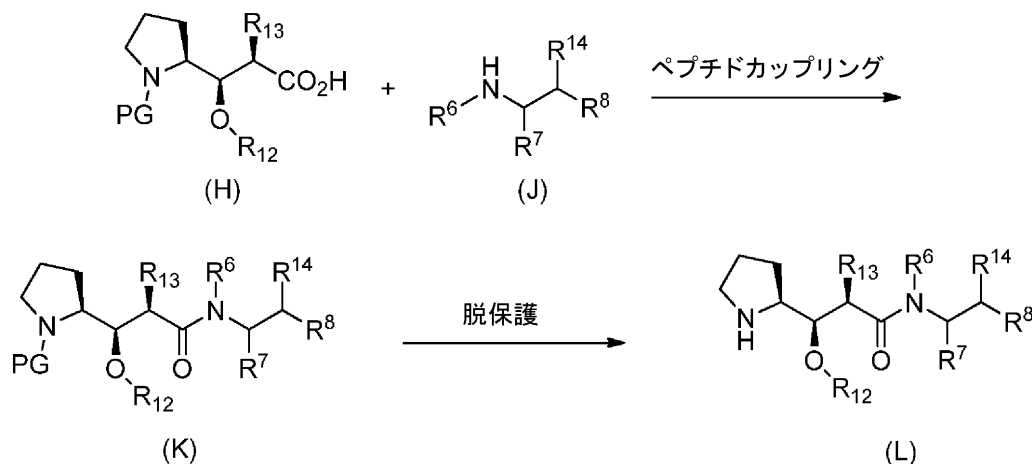
スキームAに関して、式(I)の化合物の調製が、ドライソロイイン(Dil)で標識された(A)の保護酸形態で開始する(Pettit et al. (1994) J. Org. Chem. 59:1796-1800を参照)。tert-ブチルエステル保護基を有する化合物(A)が図示されているが、当業者は適切な代替物を選択することができる。PGがBoc(t-ブトキシカルボニル)またはフルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)基などの好適なアミノ保護基である窒素保護バリンまたはイソロイシン誘導体(B)とのカップリングを、標準的ペプチドカップリング条件下で行う。例えば、反応をシアノホスホン酸ジエチル(DEPC)、PyBrOP、PyBOP、BOP、ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザ-ベンゾトリアゾール(HOAt)、HBTU(O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)、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ホスフェート)など、またはその組み合わせの存在下で実行する。通常、反応をジイソプロピルエチルアミンなどの第三級アミン塩基の存在下で実行する。好適な溶媒としてはジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、酢酸エチルなどが挙げられる。得られたジペプチド(C)上のアミノ保護基を好適な条件下での脱保護により除去する。例えば、PGがBoc基である場合、化合物(C)をトリフルオロ酢酸で処理して遊離アミン(D)を形成する。PGがFmoc基である場合、化合物(C)をピペリジンまたはジエチルアミンで処理して化合物(D)を得る。次に化合物(D)を必要であれば保護形態で、上記のペプチドカップリング条件下でアミノ酸誘導体(E)にカップリングして、トリペプチド(F)を生じさせる。酸による処理によってカルボキシ保護基を除去して遊離酸(G)を得る。

30

40

【0078】

スキーム B



10

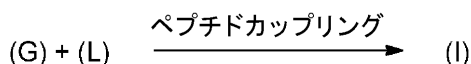
【0079】

スキームBに関して、(H)と称するアミノ保護ドラプロイン(Dap)(Pettit et al. (1994) J. Org. Chem. 59:6287-6295を参照)とアミン(J)(当業者に公知の方法を使用して調製)とを上記のペプチドカップリング条件下でカップリングする。得られたジペプチド(K)をスキームAについて説明したように脱保護して化合物(L)を得る。

【0080】

スキーム C

20



【0081】

スキームCに関して、酸(G)およびアミン(L)を上記で説明したペプチドカップリング条件下でカップリングして式(I)の化合物を得る。反応の結果が式(I)の保護形態である場合、好適な脱保護条件を使用して目標化合物を得る。

【実施例】

【0082】

以下の実施例を、本明細書に示される組成物、使用、および方法を限定するためではなく例示するために提示する。化合物は上記の一般的方法を使用して調製される。

30

【0083】

実施例全体を通じて以下の化学的略語が使用される：Dov(ドラバリン)；Abu(2-アミノ酪酸)；Dil(ドライソロイイン)；Dpr(2,3-ジアミノプロピオン酸)；Su(スクシンイミジニル)；Dab(2,4-ジアミノ酪酸)；Dap(ドラプロイン)；Bzl(ベンジル)；およびTr(トリチル)。

【0084】

LCMS保持時間をAquity UPLC BeH C8 1.7 μm 2.1x50mmカラム、40℃上で、以下の方法のうち1つを(指示通りに)使用して取得した。

40

方法A: 0~0.50分: 定組成 水80/アセトニトリル10/1%ギ酸水溶液10; 0.50~3.50分: 線形勾配 水80/アセトニトリル10/1%ギ酸水溶液10→水0/アセトニトリル90/1%ギ酸水溶液10; 3.50~3.99分 定組成 水0/アセトニトリル90/1%ギ酸水溶液10; 3.99~4.00分 線形勾配 水0/アセトニトリル90/1%ギ酸水溶液10→水80/アセトニトリル10/1%ギ酸水溶液10。

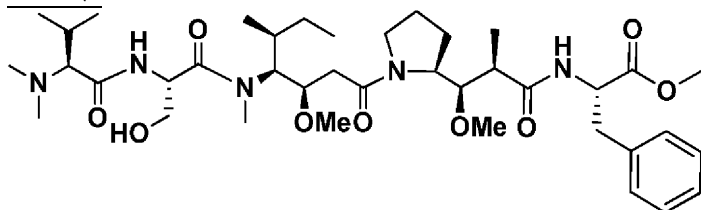
方法B: 0~0.50分: 定組成 水85/アセトニトリル5/1%ギ酸水溶液10; 0.50~1.60分: 線形勾配 水85/アセトニトリル5/1%ギ酸水溶液10→水0/アセトニトリル98/1%ギ酸水溶液2; 1.60~1.80分 定組成 水0/アセトニトリル98/1%ギ酸水溶液2; 1.80~1.90分 線形勾配 水0/アセトニトリル98/1%ギ酸水溶液2→水85/アセトニトリル5/1%ギ酸水溶液10; 1.90~2.00分 定組成 水85/アセトニトリル5/1%ギ酸水溶液10。

【0085】

実施例1

50

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート



10

Boc-Dap-OHジシクロヘキシルアミン塩(8.00g、17.1mmol)およびH-Phe-OMe HCl塩(4.42g、20.5mmol)のCH₂Cl₂(20mL)中攪拌室温懸濁液にジイソプロピルエチルアミン(DIEA; 9.13 mL、51.3mmol)、続いてピロ炭酸ジエチル(DEPC; 5.15mL、34.2mmol)を加えた。10時間後、液体クロマトグラフィー/質量分析(LCMS)による分析は反応が完了したことを示した。C H₂Cl₂中2%~10% MeOHを溶離液として使用するシリカゲル(シリカゲル40 μm、60 Å、3.0x17.0cm)上でのフラッシュクロマトグラフィーによりBoc-Dap-Phe-OMeを単離した。合計7.45gのBoc-Dap-Phe-OMe(16.61mmol、収率97%)を得た。

【0086】

Boc-Dap-Phe-OMe(4.67g、10.4mmol)のCH₂Cl₂(10mL)中攪拌室温溶液にトリフルオロ酢酸(TFA; 10mL)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計2.52gのH-Dap-Phe-OMe(6.23mmol、59%)をTFA塩として得た。

20

【0087】

Fmoc-Ser(Bzl)-OH(2.82g、6.76mmol)およびH-Dil-OtBu塩酸塩(2.00g、6.76mmol)の酢酸エチル(EtOAc; 15mL)中攪拌室温溶液にDIEA(2.17mL、12.2mmol)を加えた。溶液を(0℃)に冷却し、20分間攪拌した。DIEA(2.17mL、12.2mmol)を反応混合物に加えた。溶液を(0℃)に冷却し、20分間攪拌した。ヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウム(CMPI; 2.76g、10.8mmol)を反応混合物に加え、反応混合物を室温に到達させた。12時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を0.1M HCl(150mLx2)で洗浄した。粗画分を硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。ヘキサン中18%~90% EtOAcを溶離液として使用するシリカゲル(シリカゲル40 μm、60 Å、3.0x17.0cm)上でのフラッシュクロマトグラフィーによりFmoc-Ser(Bzl)-Dil-OtBuを単離した。合計3.75gのFmoc-Ser(Bzl)-Dil-OtBu(5.69mmol、収率84%)を得た。

30

【0088】

Fmoc-Ser(Bzl)-Dil-OtBu(1.79g、2.72mmol)のMeCN(5mL)中攪拌室温溶液にピペリジン(4 mL)を加えた。5時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物をヘキサンで抽出し、MeCN層を減圧濃縮して粗H-Ser(Bzl)-Dil-OtBuを得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0089】

粗H-Ser(Bzl)-Dil-OtBuおよびDov(0.790g、5.44mmol)のDMF(10mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(1.45mL、8.16mmol)、続いてHATU(2.07g、5.44mmol)を加えた。5時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(40mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.882gのDov-Ser(Bzl)-Dil-OtBu(1.30mmol、48%)をTFA塩として得た。

40

【0090】

Dov-Ser(Bzl)-Dil-OtBu(0.288g、0.425mmol)のCH₂Cl₂(5mL)中室温溶液にTFA(4mL)を加

50

えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗Dov-Ser(Bzl)-Dil-OH TFA塩を得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0091】

粗Dov-Ser(Bzl)-Dil-OH TFA塩およびH-Dap-Phe-OMe TFA塩(0.163g、0.467mmol)のDMF(10mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(0.303mL、1.70mmol)、続いてHATU(0.323g、0.850mmol)を加えた。6時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(40mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.217gのDov-Ser(Bzl)-Dil-Dap-Phe-OMe(0.228mmol、54%)をTFA塩として得た。

10

【0092】

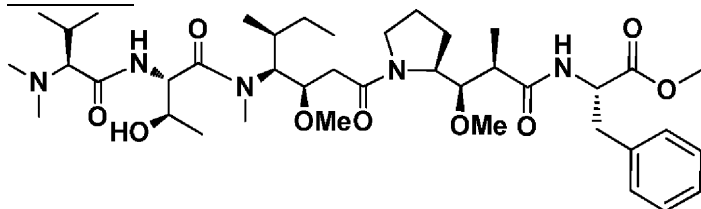
Dov-Ser(Bzl)-Dil-Dap-Phe-OMe TFA塩(0.217g、0.228mmol)およびパラジウム活性炭(10% Pdベース、0.174g)のMeOH(5mL)中攪拌室温懸濁液を還流条件下で水素化した。48時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を珪藻土パッド上で濾過し、濾液を濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.104gの標記化合物をTFA塩(0.121mmol、47%)として得た。LCMS RT = 2.32分(方法A); ESI-MS m/z 748.72 [M+H]⁺; HRMS m/z 748.4846 [C₃₉H₆₅N₅O₉+H]⁺。

20

【0093】

実施例2

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート



30

Fmoc-Thr(Bzl)-OH(2.92g、6.76mmol)およびH-Dil-OtBu塩酸塩(2.00g、6.76mmol)のEtOAc(15mL)中攪拌室温溶液にDIEA(2.17mL、12.2mmol)を加えた。溶液を冷却し(0℃)、20分間攪拌した。DIEA(2.17mL、12.2mmol)を反応混合物に加えた。溶液を冷却し(0℃)、20分間攪拌した。CMPPI(2.76g、10.8mmol)を反応混合物に加え、反応混合物を室温に到達させた。12時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を0.1M HCl(100mLx2)で洗浄した。粗画分を硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。ヘキサン中18%~90% EtOAcを溶離液として使用するシリカゲル(シリカゲル40 μ m、60 Å、3.0x17.0cm)上でのフラッシュクロマトグラフィーによりFmoc-Thr(Bzl)-Dil-OtBuを単離した。合計3.71gのFmoc-Thr(Bzl)-Dil-OtBu(5.51mmol、収率82%)を得た。

40

【0094】

Fmoc-Thr(Bzl)-Dil-OtBu(3.71g、5.51mmol)のMeCN(5mL)中攪拌室温溶液にピペリジン(4mL)を加えた。5時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物をヘキサンで抽出し、MeCN層を減圧濃縮して粗H-Thr(Bzl)-Dil-OtBuを得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0095】

粗H-Thr(Bzl)-Dil-OtBuおよびDov(1.60g、11.0mmol)のDMF(20mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(2.95mL、16.5mmol)、続いてHATU(4.19g、11.0mmol)を加えた。6時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(40mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシ

50

ウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計1.09gのDov-Ser(Bzl)-Dil-OtBu(1.58mmol、29%)をTFA塩として得た。

【0096】

Dov-Thr(Bzl)-Dil-OtBu TFA塩(0.331g、0.478mmol)のCH₂Cl₂(5mL)中室温溶液にTFA(4mL)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗Dov-Thr(Bzl)-Dil-OH TFA塩を得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0097】

粗Dov-Thr(Bzl)-Dil-OH TFA塩およびH-Dap-Phe-OMe TFA塩(0.183g、0.526mmol)のDMF(10mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(0.341mL、1.92mmol)、続いてHATU(0.364g、0.957mmol)を加えた。24時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(40mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.290gのDov-Thr(Bzl)-Dil-Dap-Phe-OMe(0.300mmol、63%)をTFA塩として得た。

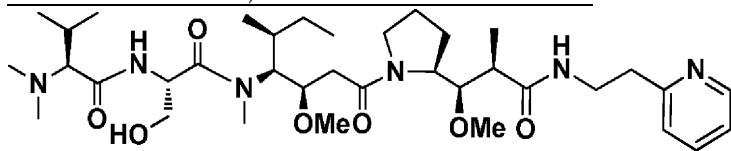
【0098】

Dov-Thr(Bzl)-Dil-Dap-Phe-OMe TFA塩(0.290g、0.300mmol)およびパラジウム活性炭(10% Pdベース、0.232g)のMeOH(5mL)中攪拌室温懸濁液を水素化した。24時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を珪藻土パッド上で濾過し、濾液を濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.129gの標記化合物をTFA塩(0.147mmol、43%)として得た。LCMS RT = 2.40分(方法A); ESI-MS m/z 762.75 [M+H]⁺; HRMS m/z 762.5009 [C₄₀H₆₇N₅O₉+H]⁺。

【0099】

実施例3

(S)-2-(ジメチルアミノ)-N-((S)-3-ヒドロキシ-1-(((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((2-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-メチルブタンアミド



Boc-Dap-OHジシクロヘキシルアミン塩(10.0g、21.4mmol)および2-(2-ピリジル)エチルアミン(3.83mL、32.0mmol)のCH₂Cl₂(20mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(11.4mL、64.1mmol)、続いてDEPC(4.83mL、32.0mmol)を加えた。終夜攪拌後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。CH₂Cl₂中2%~10% MeOH/1% NEt₃を溶離液として使用するシリカゲル(シリカゲル40 μ m、60 Å、3.0x17.0cm)上でのフラッシュクロマトグラフィーによりBoc-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミンを単離した。合計7.42gのBoc-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミン(19.0mmol、収率89%)を得た。

【0100】

Boc-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミン(7.42g、19.0mmol)のCH₂Cl₂(10mL)攪拌室温溶液にTFA(10mL)を加えた。終夜攪拌後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計4.50gのH-Dap-(2-ピリジル)エチルアミン(11.1mmol、59%)をTFA塩として得た。

【0101】

Dov-Ser(Bzl)-Dil-OtBu(0.287g、0.423mmol)のCH₂Cl₂(5mL)中室温溶液にTFA(4mL)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗Dov-Ser(Bzl)-Dil-OH TFA塩を得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0102】

粗Dov-Ser(Bzl)-Dil-OH TFA塩およびH-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミンTFA塩(0.136g、0.466mmol)のDMF(10mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(0.302mL、1.70mmol)、続いてHATU(0.322g、0.847mmol)を加えた。6時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(40mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.258gのDov-Ser(Bzl)-Dil-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミン(0.288mmol、68%)をTFA塩として得た。

10

【0103】

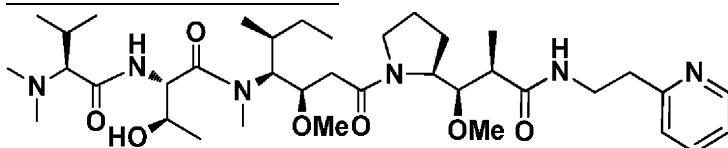
Dov-Ser(Bzl)-Dil-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミンTFA塩(0.258g、0.330mmol)、ギ酸アンモニウム(0.062g、0.991mmol)、およびパラジウム活性炭(10% Pdベース、0.100g)のMeOH(5mL)中攪拌室温懸濁液を水素化した。12時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を珪藻土パッド上で濾過し、濾液を濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.014gの標記化合物をTFA塩(0.017mmol、5%)として得た。LCMS RT = 1.76分(方法A); ESI-MS m/z 691.56 [M+H]⁺; HRMS m/z 691.4755 [C₃₆H₆₂N₆O₇+H]⁺。

20

【0104】

実施例4

(2S,3R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキシ-3-((2-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキシヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド



30

Dov-Thr(Bzl)-Dil-OtBu(0.357g、0.618mmol)のCH₂Cl₂(5mL)中室温溶液にTFA(4mL)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗Dov-Thr(Bzl)-Dil-OH TFA塩を得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0105】

粗Dov-Thr(Bzl)-Dil-OH TFA塩およびH-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミンTFA塩(0.198g、0.680mmol)のDMF(10mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(0.441mL、2.47mmol)、続いてHATU(0.470g、1.24mmol)およびHOBt(0.189g、1.24mmol)を加えた。6時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(40mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.356gのDov-Thr(Bzl)-Dil-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミン(0.392mmol、63%)をTFA塩として得た。

40

【0106】

Dov-Thr(Bzl)-Dil-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミンTFA塩(0.356g、0.392mmol)、ギ酸アンモニウム(0.085g、1.35mmol)、およびパラジウム活性炭(10% Pdベース、0.175g)のMeOH(5mL)中攪拌室温懸濁液を水素化した。12時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を珪藻土パッド上で濾過し、濾液を濃縮した。粗油状物を、Ph

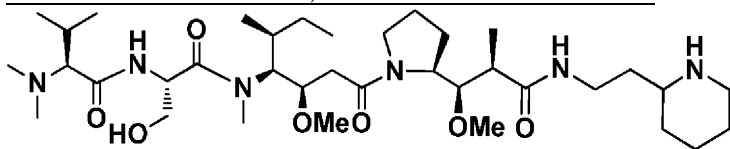
50

enomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム (150x30mm) を使い、0.05% TFA 水溶液中 10%~90% MeCN を溶離液として使用する分取 RP-HPLC によって精製した。合計 0.010g の標記化合物を TFA 塩 (0.012mmol、3%) として得た。LCMS RT = 1.72 分 (方法 A); ESI-MS m/z 705.56 [M+H]⁺; 728.33 [M+Na]⁺; HRMS m/z 705.4917 [C₃₇H₆₄N₆O₇+H]⁺。

【0107】

実施例 5

(2S)-2-(ジメチルアミノ)-N-(((2S)-3-ヒドロキシ-1-(((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((2S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((2-(ピペリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-メチルブタンアミド

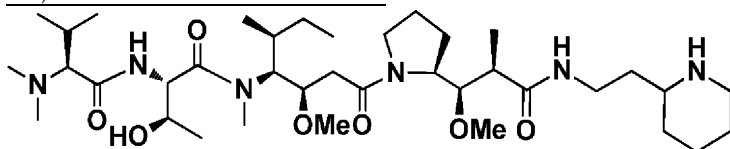


標記化合物を実施例 3 の水素化工程の副生成物として得た。合計 0.010g の標記化合物を TFA 塩 (0.001mmol) として得た。LCMS RT = 1.83 分 (方法 A); ESI-MS m/z 697.76 [M+H]⁺; HRMS m/z 697.5226 [C₃₆H₆₈N₆O₇+H]⁺。

【0108】

実施例 6

(2S,3R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-(((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((2S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((2-(ピペリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド

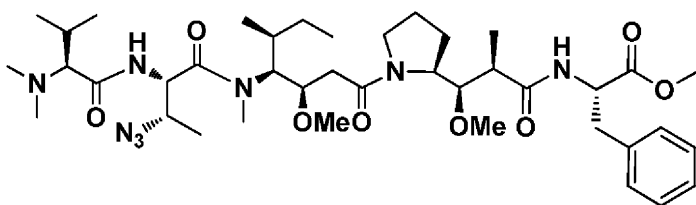


標記化合物を実施例 4 の水素化工程の副生成物として得た。合計 0.010g の標記化合物を TFA 塩 (0.012mmol) として得た。LCMS RT = 1.81 分 (方法 A); ESI-MS m/z 711.43 [M+H]⁺; HRMS m/z 711.5389 [C₃₇H₇₀N₆O₇+H]⁺。

【0109】

実施例 7

(S)-メチル 2-(((2R,3R)-3-((S)-1-(((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート



(2S,3S)-Fmoc-Abu(3-N₃)-OH (1.00g、2.74mmol) および H-Dil-OtBu 塩酸塩 (0.810g、2.74mmol) の EtOAc (10mL) 中攪拌室温溶液に DIEA (0.880mL、4.93mmol) を加えた。溶液を冷却し (0℃)、20 分間攪拌した。DIEA (0.880mL、4.93mmol) を反応混合物に加えた。溶液を冷却し (0℃)、20 分間攪拌した。CMPI (1.12g、4.38mmol) を反応混合物に加え、反応混合物を室温に到達させた。12 時間後、LCMS による分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を 0.1M HCl (100mLx2)、続いてブライン (20mLx2) で洗浄した。有機画分を硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗 Fmoc-Abu(3-N₃)-Dil-OtBu (1.12g、1.84mmol) を得て、これをさらに精製せずに使用した。

10

20

30

40

50

【0110】

Fmoc-Abu(3-N₃)-Dil-OtBu(1.00g、1.65mmol)のMeCN(10mL)中攪拌室温溶液にピペリジン(2mL)を加えた。5時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物をヘキサンで抽出し、MeCN層を減圧濃縮して粗H-Abu(3-N₃)-Dil-OtBuを得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0111】

粗H-Abu(3-N₃)-Dil-OtBuおよびDov(0.478g、3.29mmol)のDMF(10mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(0.880mL、4.94mmol)、続いてHATU(1.25g、3.29mmol)を加えた。6時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(40mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.670gのDov-Abu(3-N₃)-Dil-OtBu(1.07mmol、65%)をTFA塩として得た。

10

【0112】

Dov-Abu(3-N₃)-Dil-OtBu TFA塩(0.289g、0.425mmol)のCH₂Cl₂(5mL)中室温溶液にTFA(5mL)を加えた。12時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗Dov-Abu(3-N₃)-Dil-OH TFA塩を得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0113】

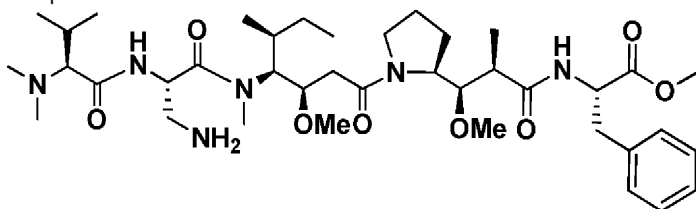
粗Dov-Abu(3-N₃)-Dil-OH TFA塩(1.04g、1.82mmol)およびH-Dap-Phe-OMe TFA塩(1.59g、3.44mmol)のDMF(10mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(1.18g、1.60mL、9.11mmol)を加えた後、HATU(1.74g、4.56mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中10%~90% MeCNを使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計935mgの標記化合物をギ酸塩(1.12mmol、49%)として得た。LCMS RT = 1.09分(方法A); ESI-MS m/z 787.53 [M+H]⁺; HRMS m/z 787.5072 [C₄₀H₆₆N₈O₈+H]⁺。

20

【0114】

実施例8

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルプロパンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート



40

Fmoc-Dpr(Boc)-OH(1.44g、3.38mmol)およびH-Dil-OtBu塩酸塩(1.00g、3.38mmol)のEtOAc(10mL)中攪拌室温溶液にDIEA(1.08mL、6.08mmol)を加えた。溶液を(0℃)に冷却し、20分間攪拌した。さらなるDIEA(1.08mL、6.08mmol)を反応混合物に加え、0℃溶液を20分間攪拌した。次にCMPI(1.38g、5.41mmol)を反応混合物に加え、反応混合物を室温に昇温させた。12時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を0.1M HCl(100mLx2)、続いてブライン(20mLx2)で洗浄した。粗画分を硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。ヘキサン中18%~90% EtOAcを溶離液として使用するシリカゲル(シリカゲル40 μm、60 Å、3.0x17.0cm)上でのフラッシュクロマトグラフィーによりFmoc-Dpr(Boc)-Dil-OtBuを単離した。合計1.27gのFmoc-Dpr(Boc)-Dil-OtBu(1.90mmol、収率5

50

6%)を得た。

【0115】

Fmoc-Dpr(Boc)-Dil-OtBu(1.27g、1.90mmol)のMeCN(10mL)中攪拌室温溶液にピペリジン(2mL)を加えた。5時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物をヘキサンで抽出し、MeCN層を減圧濃縮して粗H-Dpr(Boc)-Dil-OtBuを得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0116】

粗H-Dpr(Boc)-Dil-OtBuおよびDov(0.552g、3.80mmol)のDMF(10mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(1.02mL、5.70mmol)、続いてHATU(1.45g、3.80mmol)を加えた。6時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(40mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.598gのDov-Dpr(Boc)-Dil-OtBu(0.871mmol、46%)をTFA塩として得た。

【0117】

Dov-Dpr(Boc)-Dil-OtBu TFA塩(1.52g、2.65mmol)のCH₂Cl₂(10mL)中室温溶液にTFA(5mL)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗Dov-Dpr-Dil-OH TFA塩を得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0118】

Dov-Dpr-Dil-OH TFA塩(1.00g、1.89mmol)およびFmoc-OSu(0.891g、2.64mmol)のCH₂Cl₂(10mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(0.460mL、2.64mmol)を加えた。12時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させた。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計1.49gの濃縮Dov-Dpr(Fmoc)-Dil-OHをギ酸塩として得た。

【0119】

Dov-Dpr(Fmoc)-Dil-OHギ酸塩(1.20g、1.75mmol)およびH-Dap-Phe-OMe TFA塩(0.982g、2.13mmol)のDMF(10mL)中攪拌23°C懸濁液にDIEA(0.970g、1.30mL、7.514mmol)を加えた後、HATU(1.43g、3.76mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1% NH₄OH水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計1.01gのDov-Dpr(Fmoc)-Dil-Dap-Phe-OMe(1.04mmol、56%)を得た。

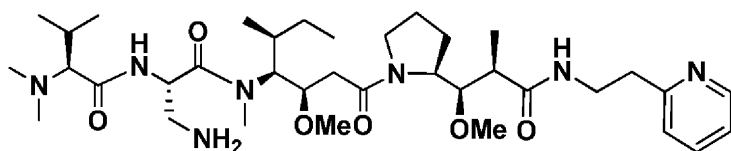
【0120】

Dov-Dpr(Fmoc)-Dil-Dap-Phe-OMe(1.01g、1.04mmol)のアセトニトリル(10mL)中攪拌23°C溶液にピペリジン(5mL)を加えた。3時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液にヘキサンを加えた。アセトニトリル層を減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計413gの標記化合物をギ酸塩(0.521mmol、50%)として得た。LCMS RT = 2.10分(方法A); ESI-MS m/z 747.84 [M+H]⁺; HRMS m/z 747.5008 [C₃₉H₆₆N₆O₈+H]⁺。

【0121】

実施例9

(S)-N-((S)-3-アミノ-1-(((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((2-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド



粗Dov-Dpr(Fmoc)-Dil-OHおよびH-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミンTFA塩(0.230g、0.789mmol)のDMF(10mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(0.511mL、2.87mmol)、続いてHATU(0.545g、1.43mmol)を加えた。6時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(25mLx3)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.150gのDov-Dpr(Fmoc)-Dil-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミンをTFA塩(0.146mmol、20%)として得た。

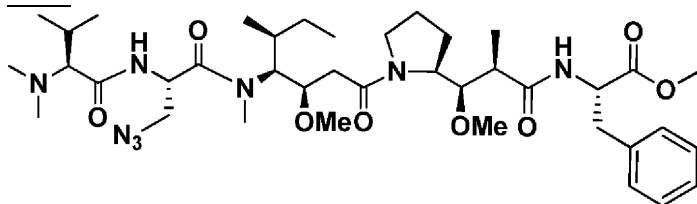
【0122】

Dov-Dpr(Fmoc)-Dil-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミンTFA塩(0.150g、0.146mmol)のMeCN(10mL)中攪拌室温溶液にピペリジン(2mL)を加えた。5時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物をヘキサンで抽出し、MeCN層を減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.089gの標記化合物をTFA塩(0.111mmol、75%)として得た。LCMS RT = 1.52分(方法A); ESI-MS m/z 690.67 [M+H]⁺; HRMS m/z 690.4917 [C₃₆H₆₃N₇O₆+H]⁺。

【0123】

実施例10

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルプロパンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート



N-Boc-4-アジド-アラニンジシクロヘキシルアミン塩(1.02g、2.47mmol)およびH-Dil-OtBu塩酸塩(0.730g、2.74mmol)のEtOAc(10mL)中攪拌室温溶液にDIEA(0.792mL、4.44mmol)を加えた。溶液を冷却し(0℃)、20分間攪拌した。DIEA(0.792mL、4.44mmol)を反応混合物に加えた。溶液を冷却し(0℃)、20分間攪拌した。CMPI(1.01g、3.95mmol)を反応混合物に加え、反応混合物を室温に到達させた。12時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を0.1M HCl(100mLx2)、続いてブライン(20mLx2)で洗浄した。有機画分を硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗N-Boc-4-アジド-Ala-Dil-OtBu(1.08g、2.29mmol)を得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0124】

N-Boc-4-アジド-Ala-Dil-OtBu(1.08g、2.29mmol)のCH₂Cl₂(5mL)中室温溶液にTFA(3mL)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗H-4-アジド-Ala-Dil-OH TFA塩を得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0125】

Dov(0.739g、5.09mmol)のDMF(10mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(1.36mL、7.63mmol)、続いてHATU(1.95g、5.09mmol)を加えた。10分後、粗H-4-アジド-Ala-Dil-OHを反応混合物に加えた。6時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗油状物を、Phenomene

x Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム (150x30mm) を用い、0.05% TFA 水溶液中 10%~90% MeCN を溶離液として使用する分取 RP-HPLC によって精製した。合計 0.130g の Dov-4-アジド-Ala-Dil-OH (0.261mmol、10%) を TFA 塩として得た。

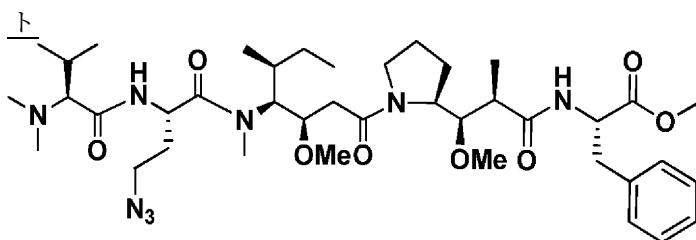
【0126】

Dov-4-アジド-Ala-Dil-OH TFA 塩 (0.130g、0.261) および H-Dap-Phe-OMe TFA 塩 (0.205g、0.588mmol) の DMF (10mL) 中攪拌室温懸濁液に DIEA (0.140mL、0.783mmol)、続いて HATU (0.198g、0.522mmol) を加えた。6 時間後、LCMS による分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム (10mL) で希釈し、EtOAc (40mLx2) で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム (150x30mm) を用い、0.05% TFA 水溶液中 10%~90% MeCN を溶離液として使用する分取 RP-HPLC によって精製した。合計 0.015g の標記化合物を TFA 塩 (0.017mmol、7%) として得た。LCMS RT = 2.36 分 (方法 A); ESI-MS m/z 773.48 [M+H]⁺; HRMS m/z 773.4916 [C₃₉H₆₄N₈O₈+H]⁺。

【0127】

実施例 11

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-4-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエー



N-Boc-4-アジド-ホモアラニンジシクロヘキシルアミン塩 (1.01g、2.37mmol) および H-Dil-OtBu 塩酸塩 (0.700g、2.37mmol) の EtOAc (10mL) 中攪拌室温溶液に DIEA (0.759mL、4.26mmol) を加えた。溶液を冷却し (0°C)、20 分間攪拌した。DIEA (0.759mL、4.26mmol) を反応混合物に加えた。溶液を冷却し (0°C)、20 分間攪拌した。CMPI (0.967g、3.79mmol) を反応混合物に加え、反応混合物を室温に到達させた。12 時間後、LCMS による分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を 0.1M HCl (100mLx2)、続いてブライン (20mLx2) で洗浄した。有機画分を硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗 N-Boc-4-アジド-ホモAla-Dil-OtBu (1.09g、2.25mmol) を得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0128】

N-Boc-4-アジド-ホモAla-Dil-OtBu (1.09g、2.25mmol) の CH₂Cl₂ (5mL) 中室温溶液に TFA (3mL) を加えた。10 時間後、LCMS による分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗 H-4-アジド-ホモAla-Dil-OH TFA 塩を得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0129】

Dov (0.652g、4.49mmol) の DMF (10mL) 中攪拌室温懸濁液に DIEA (1.20mL、6.73mmol)、続いて HATU (1.71g、4.49mmol) を加えた。10 分後、粗 H-4-アジド-ホモAla-Dil-OH TFA 塩を反応混合物に加えた。6 時間後、LCMS による分析は反応が完了したことを示した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム (150x30mm) を用い、0.05% TFA 水溶液中 10%~90% MeCN を溶離液として使用する分取 RP-HPLC によって精製した。合計 0.127 g の Dov-4-アジド-ホモAla-Dil-OH (0.223mmol、10%) を TFA 塩として得た。

【0130】

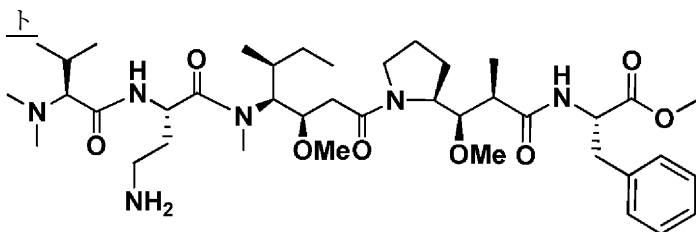
Dov-4-アジド-ホモAla-Dil-OH TFA 塩 (0.127g、0.223) および H-Dap-Phe-OMe TFA 塩 (0.198g、0.568mmol) の DMF (10mL) 中攪拌室温懸濁液に DIEA (0.140mL、0.783mmol)、続いて HATU (0.198g、0.522mmol) を加えた。6 時間後、LCMS による分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム (10mL) で希釈し、EtOAc (40mLx2) で抽出した。

一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム (150x30mm) を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.015gの標記化合物をTFA塩 (0.017mmol、7%) として得た。LCMS RT = 2.38分 (方法A); ESI-MS m/z 787.49 [M+H]⁺; HRMS m/z 787.5078 [C₄₀H₆₆N₈O₈+H]⁺。

【0131】

実施例12

(S)-メチル 2-(((2R,3R)-3-(((S)-1-(((3R,4S,5S)-4-(((S)-4-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエー



Fmoc-Dab(Boc)-OH (1.54g、3.38mmol) および H-Dil-OtBu 塩酸塩 (1.00g、3.38mmol) の EtOAc (10mL) 中攪拌室温溶液に DIEA (1.08mL、6.08mmol) を加えた。溶液を冷却し (0℃)、20分間攪拌した。さらなる DIEA (1.08mL、6.08mmol) を反応混合物に加え、0℃溶液を20分間攪拌した。次に CMPI (1.38g、5.41mmol) を反応混合物に加え、反応混合物を室温に昇温させた。12時間後、LCMS による分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を 0.1M HCl (100mL x2)、続いてブライン (20mL x2) で洗浄した。粗画分を硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。ヘキサン中 18%~90% EtOAc を溶離液として使用するシリカゲル (シリカゲル 40 μ m、60 Å、3.0x17.0cm) 上でのフラッシュクロマトグラフィーにより Fmoc-Dab(Boc)-Dil-OtBu を単離した。合計 1.18g の Fmoc-Dpr(Boc)-Dil-OtBu (1.73mmol、収率 51%) を得た。

【0132】

Fmoc-Dab(Boc)-Dil-OtBu (1.18g、1.73mmol) の MeCN (10mL) 中攪拌室温溶液にピペリジン (2mL) を加えた。5時間後、LCMS による分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物をヘキサンで抽出し、MeCN層を減圧濃縮して粗 H-Dab(Boc)-Dil-OtBu を得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0133】

粗 H-Dab(Boc)-Dil-OtBu および Dov (0.502g、3.46mmol) の DMF (10mL) 中攪拌室温懸濁液に DIEA (0.925mL、5.19mmol)、続いて HATU (1.32g、3.46mmol) を加えた。6時間後、LCMS による分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム (10mL) で希釈し、EtOAc (40mL x2) で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム (150x30mm) を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計 0.410g の Dov-Dab(Boc)-Dil-OtBu (0.583mmol、34%) を TFA塩として得た。

【0134】

Dov-Dab(Boc)-Dil-OtBu TFA塩 (0.240g、0.419mmol) の CH₂Cl₂ (5mL) 中室温溶液に TFA (2mL) を加えた。10時間後、LCMS による分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗 Dov-Dab-Dil-OH TFA塩を得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0135】

Dov-Dab-Dil-OH TFA塩 (0.175g、0.406mmol) および Fmoc-OSu (0.151g、0.447mmol) の CH₂Cl₂ (5mL) 中攪拌室温懸濁液に DIEA (0.080mL、0.447mmol) を加えた。12時間後、LCMS による分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させた。粗反応混合物を EtOAc に溶解させ、0.1M HCl (100mL x2)、続いてブライン (20mL x2) で洗浄した。有機画分を硫

酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗Dov-Dab(Fmoc)-Dil-OHを得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0136】

粗Dov-Dab(Fmoc)-Dil-OH(0.363g、0.556mmol)およびH-Dap-Phe-OMe TFA塩(0.194g、0.420mmol)のDMF(10mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(0.291mL、1.67mmol)、続いてHATU(0.424g、1.11mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(30mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 $\text{\AA}$ カラム(150x30mm)を用い、0.2%ギ酸水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計449mgの濃縮Dov-Dab(Fmoc)-Dil-Dap-Phe-OMeをギ酸塩として得た。

10

【0137】

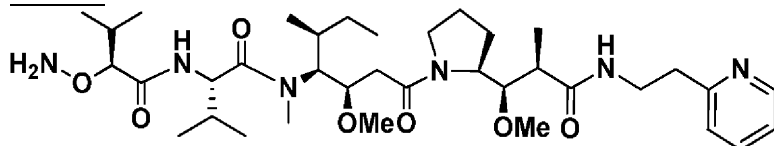
濃縮Dov-Dab(Fmoc)-Dil-Dap-Phe-OMeギ酸塩(0.449g)のMeCN(10mL)中攪拌室温溶液にピペリジン(5mL)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物をヘキサンで抽出し、MeCN層を減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX C18 10 μ Max-RP 110 $\text{\AA}$ カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用するRP-HPLCによって精製した。合計43.0gの標記化合物をギ酸塩(0.053mmol、13%)として得た。LCMS RT = 1.24分(方法B); ESI-MS m/z 761.57 [M+H]⁺; HRMS m/z 761.5165 [C₄₀H₆₈N₆O₈+H]⁺。

20

【0138】

実施例13

(S)-2-((S)-2-(アミノオキシ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキシ-3-((2-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキシヘブタン-4-イル)-N,3-ジメチルブタンアミド



H-Dil-OtBu塩酸塩(0.60g、2.03mmol)およびFmoc-Val-OH(0.829g、2.44mmol)のEtOAc(3mL)中攪拌溶液にDIEA(0.65mL、3.7mmol)を加えた。反応液を0℃に冷却し、20分間攪拌した後、DIEA(0.65mL、3.7mmol)を加えた。反応混合物をさらに20分間冷却した(0℃)後、CMP(0.83g、3.7mmol)を加えた。8時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。反応混合物を1M HCl(25mLx2)およびブライン(50mL)で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。ヘキサン中18%~90% EtOAcを溶離液として使用するシリカゲル(シリカゲル40 μ m、60 $\text{\AA}$ 、3.0x17.0cm)上でのフラッシュクロマトグラフィーによりFmoc-Val-Dil-OtBuを単離した。合計1.1gのFmoc-Val-Dil-OtBu(1.9mmol、収率93%)を得た。

30

【0139】

Fmoc-Val-Dil-OtBu(0.883g、1.52mmol)およびBoc-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミン(0.451g、1.52mmol)のCH₂Cl₂(10mL)中攪拌室温懸濁液にTFA(5mL)を加えた。8時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗Fmoc-Val-Dil-OHおよびH-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミンTFA塩を得て、これらをさらに精製せずに使用した。

40

【0140】

粗H-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミンTFA塩およびFmoc-Val-Dil-OHのEtOAc(2mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(1.10mL、6.08mmol)、続いてDEPC(0.92mL、6.08mmol)を加えた。15時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。反応液を飽和NaHCO₃溶液(50mL)、続いて水(50mLx2)で洗浄した。有機画分を硫酸マグネシウムパッドを通じて濾過し、減圧濃縮した。得られた粘稠油状物を、CH₂Cl₂中5%~10% MeOHを溶離液として使用するシリカゲ

50

ル(シリカゲル40 μm 、60 Å、23x123mm)上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。合計0.888gのFmoc-Val-Dil-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミン(1.11mmol、収率73%)を得た。

【0141】

Fmoc-Val-Dil-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミン(1.75g、2.19mmol)の CH_2Cl_2 (5mL)中攪拌室温溶液にピペリジン(5mL)を加えた。8時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗H-Val-Dil-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミンを得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0142】

粗H-Val-Dil-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミンおよびN-Boc-N-ヒドロキシVal-OH(0.390 g、1.67mmol)のDMF(5mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(0.797mL、5.02mmol)、続いてHATU(1.28 g、3.34mmol)を加えた。8時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗N-Boc-N-ヒドロキシVal-Val-Dil-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミン0.563g(0.712 mmol、43%)を得て、さらに精製せずに使用した。

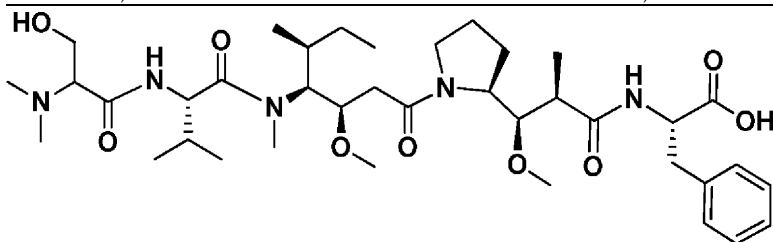
【0143】

N-Boc-N-ヒドロキシVal-Val-Dil-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミン(0.563g、0.712mmol)のDMF(2mL)中室温溶液にTFA(2mL)を加えた。2時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させた。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.209gの標記化合物をTFA塩(0.302mmol、43%)として得た。LCMS RT = 1.70分(方法A); ESI-MS m/z 691.53 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS m/z 691.4755 $[\text{C}_{36}\text{H}_{62}\text{N}_6\text{O}_7+\text{H}]^+$ 。

【0144】

実施例14

((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシプロパンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニン



H-Ser(Bzl)-OH(0.500g、2.56mmol)およびパラホルムアルデヒド(1.15g、38.4mmol)のMeOH(10mL)中攪拌室温溶液に HCO_2NH_4 (0.808g、12.8mmol)およびパラジウム活性炭(10% Pdベース、0.250g)を加えた。72時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を珪藻土パッド上で濾過し、濾液を濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.168gのN,N-ジメチルSer(Bzl)-OH(0.498mmol、19%)をTFA塩として得た。

【0145】

粗Fmoc-Val-Dil-OtBu(13.3g、22.8mmol)の CH_2Cl_2 (20mL)中攪拌室温溶液にピペリジン(15mL)を加えた。8時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗H-Val-Dil-OtBuを得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0146】

粗H-Val-Dil-OtBuおよびN,N-ジメチルSer(Bzl)-OH TFA塩(0.780g、3.49mmol)のDMF(10mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(1.25mL、6.99mmol)、続いてHATU(1.77g、4.66mmol)を加えた

。6時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(40mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.220gのN,N-ジメチルSer(Bzl)-Val-Dil-OtBu(0.325mmol、14%)をTFA塩として得た。

【0147】

N,N-ジメチルSer(Bzl)-Val-Dil-OtBu TFA塩(0.220g、0.325mmol)のCH₂Cl₂(5mL)中室温溶液にTFA(2mL)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗N,N-ジメチルSer(Bzl)-Val-Dil-OH TFA塩を得て、これをさらに精製せずに使用した。

10

【0148】

粗N,N-ジメチルSer(Bzl)-Val-Dil-OH TFA塩およびH-Dap-Phe-OMe TFA塩(0.166g、0.477mmol)のDMF(5mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(0.207mL、1.30mmol)、続いてHATU(0.330g、0.868mmol)を加えた。4時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(40mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.201gのN,N-ジメチルSer(Bzl)-Val-Dil-Dap-Phe-OMe(0.211mmol、49%)をTFA塩として得た。

20

【0149】

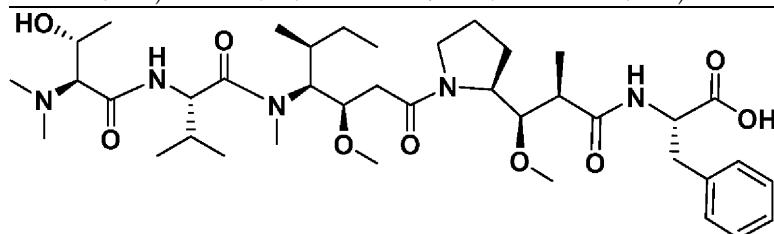
N,N-ジメチルSer(Bzl)-Val-Dil-Dap-Phe-OMe TFA塩(0.201g、0.211mmol)およびNH₄HCO₂(2.00g、31.7mmol)のMeOH(6mL)および水(1.0mL)中攪拌室温懸濁液に10% Pd/C(10mg)を加えた。溶液を室温で激しく攪拌した。10時間後、LCMSによる分析は、反応が完了したことを、フェニルアラニンのメチルエステルの加水分解と共に示した。反応混合物を珪藻土パッドを通じて濾過し、濾液を濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計63.0mgの標記化合物をTFA塩(0.074mmol、31%)として得た。LCMS RT = 2.01分(方法A); ESI-MS m/z 734.61 [M+H]⁺; HRMS m/z 734.4715 [C₃₈H₆₃N₅O₉+H]⁺。

30

【0150】

実施例15

((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((2S,3R)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシブタンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニン



40

H-Thr(Bzl)-OH(2.00g、9.56mmol)およびパラホルムアルデヒド(9.87g、95.6mmol)のMeOH(40mL)中攪拌室温溶液にHCO₂NH₄(3.01g、47.8mmol)およびパラジウム活性炭(10% Pdベース、1.00g)を加えた。72時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を珪藻土パッド上で濾過し、濾液を濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計1.54gのN,N-ジメチルThr(Bzl)-OH(4.38mmol、19%)をTFA塩として得た。

【0151】

50

粗H-Val-Dil-OtBuおよびN,N-ジメチルThr(Bzl)-OH TFA塩(1.21g、5.10mmol)のDMF(20mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(1.82mL、10.2mmol)、続いてHATU(2.59g、6.80mmol)を加えた。6時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(15mL)で希釈し、EtOAc(40mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.161gのN,N-ジメチルThr(Bzl)-Val-Dil-OtBu(0.234mmol、7%)をTFA塩として得た。

【0152】

N,N-ジメチルThr(Bzl)-Val-Dil-OtBu TFA塩(0.220g、0.325mmol)のCH₂Cl₂(5mL)中室温溶液にTFA(2mL)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗N,N-ジメチルThr(Bzl)-Val-Dil-OH TFA塩を得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0153】

粗N,N-ジメチルThr(Bzl)-Val-Dil-OH TFA塩およびH-Dap-Phe-OMe TFA塩(0.118g、0.339mmol)のDMF(5mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(0.147mL、0.927mmol)、続いてHATU(0.235g、0.618mmol)を加えた。4時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(40mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.186gのN,N-ジメチルThr(Bzl)-Val-Dil-Dap-Phe-OMe(0.193mmol、62%)をTFA塩として得た。

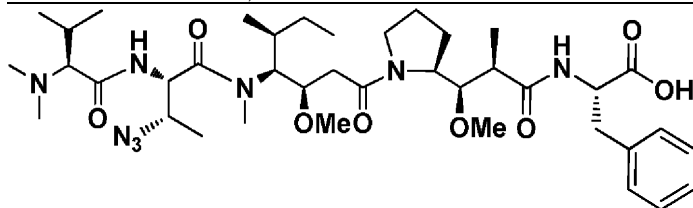
【0154】

N,N-ジメチルThr(Bzl)-Val-Dil-Dap-Phe-OMe TFA塩(0.186g、0.193mmol)およびNH₄HCO₂(2.00g、31.7mmol)のMeOH(6mL)および水(1.0mL)中攪拌室温懸濁液に10% Pd/C(100mg)を加えた。溶液を室温で激しく攪拌した。72時間後、LCMSによる分析は、反応が完了したことを、フェニルアラニンのメチルエステルの加水分解と共に示した。反応混合物を珪藻土パッドを通じて濾過し、濾液を濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計63.0mgの標記化合物をTFA塩(0.073mmol、38%)として得た。LCMS RT = 2.04分(方法A); ESI-MS m/z 748.58 [M+H]⁺; HRMS m/z 748.4854 [C₃₉H₆₅N₅O₉+H]⁺。

【0155】

実施例16

(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸



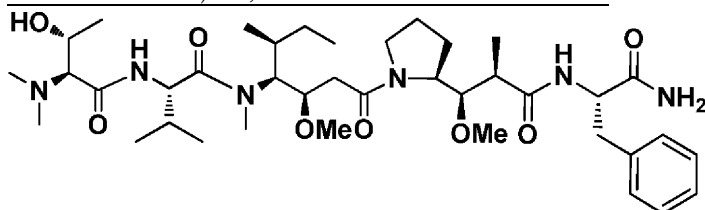
Dov-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-Phe-OMe TFA塩(60mg、0.067mmol)のMeOH(0.1mL)およびTHF(0.1mL)中攪拌室温溶液に水酸化リチウム一水和物(9.6mg、0.229mmol)の水(0.1mL)溶液を加えた。12時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計55.0mgの標記化合物をTFA塩(0.062mmol、93%)として得た。LCMS RT = 2.25分(方法A); ESI-MS m/z 773.45 [M+H]⁺; H

RMS m/z 773.49119 [C₃₉H₆₄N₈O₈+H]⁺。

【0156】

実施例17

(S)-N-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((2S,3R)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシブタンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド



10

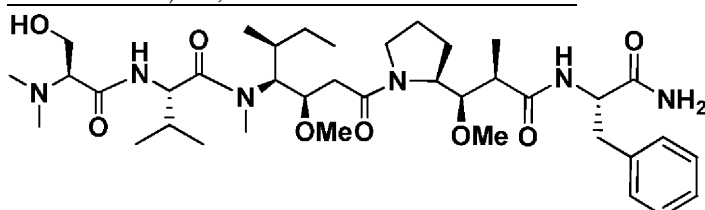
N,N-ジメチルThr-Val-Dil-Dap-Phe-OH TFA塩(40mg、0.053mmol)のCH₂Cl₂(10mL)中攪拌室温溶液に塩化アンモニウム(5.72mg、0.107mmol)、DIEA(28.6 μL、0.160mmol)、およびEDCI(30.3mg、0.107mmol)を加えた。12時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計28.0mgの標記化合物をTFA塩(0.037mmol、70%)として得た。LCMS RT = 2.14分(方法A); ESI-MS m/z 747.61 [M+H]⁺; HRMS m/z 747.5017 [C₃₉H₆₆N₆O₈+H]⁺。

20

【0157】

実施例18

(S)-N-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシプロパンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド



30

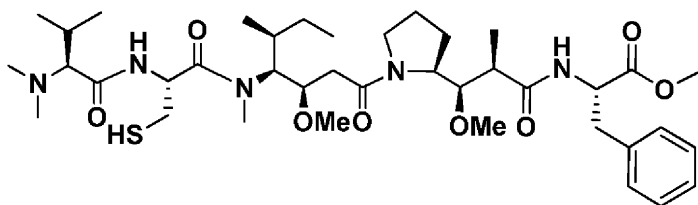
N,N-ジメチルSer-Val-Dil-Dap-Phe-OH TFA塩(12mg、0.016mmol)のCH₂Cl₂(10mL)中攪拌室温溶液に塩化アンモニウム(1.00mg、0.019mmol)、DIEA(3.21 μL、0.018mmol)、およびEDCI(5.09mg、0.018mmol)を加えた。12時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計10.0mgの標記化合物をTFA塩(0.014mmol、83%)として得た。LCMS RT = 2.07分(方法A); ESI-MS m/z 733.63 [M+H]⁺; HRMS m/z 733.4866 [C₃₈H₆₄N₆O₈+H]⁺。

【0158】

実施例19

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-メルカプト-N-メチルプロパンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート

40



Fmoc-Cys(Trt)-OH(3.96g、6.76mmol)およびH-Dil-OtBu塩酸塩(2.00g、6.76mmol)のEtOAc(15mL)中攪拌室温溶液にDIEA(2.17mL、12.2mmol)を加えた。溶液を冷却し(0℃)、20分間攪拌した。さらなるDIEA(2.17mL、12.2mmol)を反応混合物に加え、0℃溶液を20分間攪拌した。次にCMPI(2.76g、10.8mmol)を反応混合物に加え、反応混合物を室温に到達させた。12時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を0.1M HCl(100mL x2)、続いてブライン(20mLx2)で洗浄した。粗画分を硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。ヘキサン中18%~90% EtOAcを溶離液として使用するシリカゲル(シリカゲル40 μm、60 Å、3.0x17.0cm)上でのフラッシュクロマトグラフィーによりFmoc-Cys(Trt)-Dil-OtBuを単離した。合計4.73gのFmoc-Cys(Trt)-Dil-OtBu(5.72mmol、収率85%)を得た。

【0159】

Fmoc-Cys(Trt)-Dil-OtBu(2.61g、3.16mmol)のMeCN(10mL)中攪拌室温溶液にピペリジン(5mL)を加えた。5時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物をヘキサンで抽出し、MeCN層を減圧濃縮して粗H-Cys(Trt)-Dil-OtBuを得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0160】

粗H-Cys(Trt)-Dil-OtBuおよびDov(0.916g、6.31mmol)のDMF(15mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(1.69mL、9.47mmol)、続いてHATU(2.40g、6.31mmol)を加えた。8時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(40mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計1.40gのDov-Cys(Trt)-Dil-OtBu(1.66mmol、52%)をTFA塩として得た。

【0161】

Dov-Cys(Trt)-Dil-OtBu TFA塩(1.40g、1.66mmol)のCH₂Cl₂(10mL)中室温溶液にTFA(5mL)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗Dov-Cys(Trt)-Dil-OH TFA塩を得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0162】

Dov-Cys(Trt)-Dil-OH TFA塩(0.225g、285mmol)およびH-Dap-Phe-OMe TFA塩(0.139g、0.301mmol)のDMF(10mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(0.237mL、1.33mmol)、続いてHOBt(0.102g、0.666mmol)およびHATU(0.253g、0.666mmol)を加えた。終夜攪拌後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、さらに精製せずに使用した。

【0163】

Dov-Cys(Trt)-Dil-Dap-Phe-OMe TFA塩(0.568g、0.507mmol)の室温溶液にTFA(10mL)を加えた。60℃で12時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させた。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計10.0mgの標記化合物をジスルフィド架橋二量体TFA塩(0.011mmol、3%)として得た。LCMS RT = 2.50分(方法A); ESI-MS m/z 764.60 [M+H]⁺; HRMS m/z 763.4547 z = 2。

【0164】

10

20

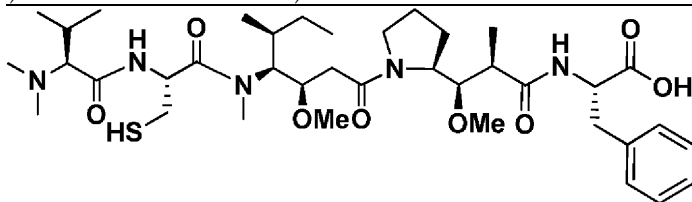
30

40

50

実施例20

(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-メルカプト-N-メチルプロパンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸



Boc-Dap-OHジシクロヘキシルアミン塩(6.47g、13.8mmol)およびH-Phe-OtBu HCl塩(3.91g、15.2mmol)のDCM(20mL)中攪拌室温溶液にDIEA(8.78mL、55.2mmol)、続いてDEPC(3.12mL、20.7mmol)を加えた。8時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗生成物を得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0165】

Boc-Dap-Phe-OtBu(5.25g、10.7mmol)のCH₂Cl₂(10mL)中攪拌室温溶液にTFA(10mL)を加えた。12時間後、LCMSによる分析は、反応が遊離フェニルアラニンカルボン酸とtBuエステルとの混合物として完了したことを示した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計2.85gのH-Dap-Phe-OtBu TFA塩(5.65mmol)を琥珀色油状物として得て、合計2.01gのH-Dap-Phe-OH TFA塩(4.49mmol)を黄色油状物として得た。

【0166】

粗Dov-Cys(Trt)-Dil-OH TFA塩(0.208g)およびH-Dap-Phe-OtBu TFA塩(0.144g、0.369mmol)のDMF(10mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(0.219mL、1.23mmol)、続いてHATU(0.234g、0.615mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(40mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.509gの濃縮Dov-Cys(Trt)-Dil-Dap-Phe-OtBuをTFA塩として得た。

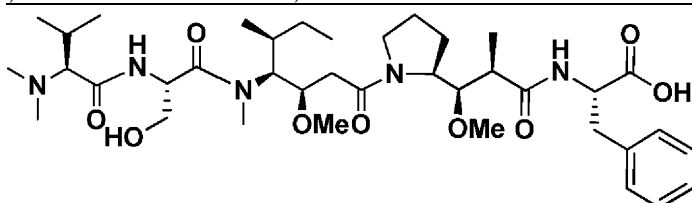
【0167】

濃縮Dov-Cys(Trt)-Dil-Dap-Phe-OtBu TFA塩(0.509)の室温溶液にTFA(5mL)を加えた。溶液を60℃に加熱し、24時間攪拌した。24時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させた。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計56.0mgの標記化合物をTFA塩(0.065mmol、25%)として得た。LCMS RT = 2.32分(方法A); ESI-MS m/z 750.60 [M+H]⁺; HRMS m/z 750.4460 [C₃₈H₆₃N₅O₈S+H]⁺。

【0168】

実施例21

(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸



10

20

30

40

50

粗Dov-Ser(Bzl)-Dil-OH TFA塩(0.232g)およびH-Dap-Phe-OtBu TFA塩(0.196g、0.389mmol)のDMF(10mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(0.326mL、1.83mmol)、続いてHATU(0.348、0.914mmol)を加えた。6時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(40mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.378gのDov-Ser(Bzl)-Dil-Dap-Phe-OtBu(0.380mmol、98%)をTFA塩として得た。

【0169】

Dov-Ser(Bzl)-Dil-Dap-Phe-OtBu TFA塩(0.455g、0.517mmol)のCH₂Cl₂(5mL)中室温溶液にTFA(2mL)を加えた。12時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させてDov-Ser(Bzl)-Dil-Dap-Phe-OH TFA塩の粗製物を得て、これをさらに精製せずに使用した。

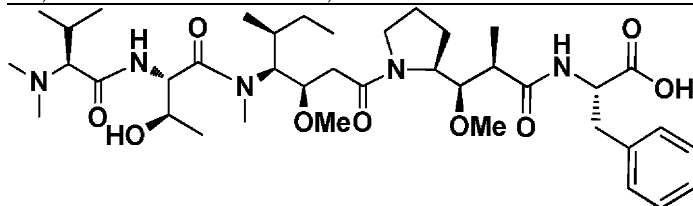
【0170】

前工程の粗Dov-Ser(Bzl)-Dil-Dap-Phe-OH TFA塩およびパラジウム活性炭(10% Pdベース、10.0mg)のMeOH(10mL)中攪拌室温懸濁液を水素化した。12時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を珪藻土パッド上で濾過し、濾液を濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.115gの標記化合物をTFA塩(0.136mmol、28%)として得た。LCMS RT = 2.10分(方法A); ESI-MS m/z 734.61 [M+H]⁺; HRMS m/z 734.4708 [C₃₈H₆₃N₅O₉+H]⁺。

【0171】

実施例22

(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸



粗Dov-Thr(Bzl)-Dil-OH TFA塩(0.180g)およびH-Dap-Phe-OtBu TFA塩(0.148g、0.294mmol)のDMF(10mL)中攪拌室温懸濁液にDIEA(0.246mL、1.38mmol)、続いてHATU(0.262、0.690mmol)を加えた。6時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(40mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.298gのDov-Thr(Bzl)-Dil-Dap-Phe-OtBu(0.296mmol、78%)をTFA塩として得た。

【0172】

Dov-Thr(Bzl)-Dil-Dap-Phe-OtBu TFA塩(0.298g、0.296mmol)のCH₂Cl₂(5mL)中室温溶液にTFA(2mL)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させてDov-Thr(Bzl)-Dil-Dap-Phe-OH TFA塩の粗製物を得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0173】

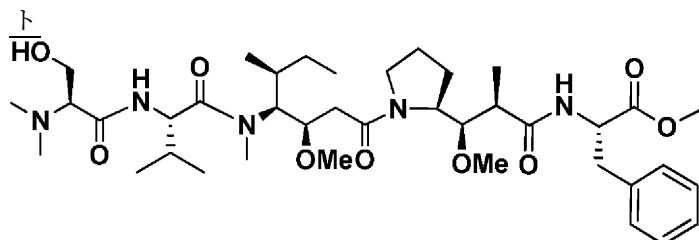
前工程の粗Dov-Thr(Bzl)-Dil-Dap-Phe-OH TFA塩およびパラジウム活性炭(10% Pdベース、10.0mg)のMeOH(10mL)中攪拌室温懸濁液を水素化した。12時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を珪藻土パッド上で濾過し、濾液を濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA

水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計0.120gの標記化合物をTFA塩(0.139mmol、47%)として得た。LCMS RT = 2.22分(方法A); ESI-MS m/z 748.62 [M+H]⁺; HRMS m/z 748.4842 [C₃₉H₆₅N₅O₉+H]⁺。

【0174】

実施例23

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシプロパンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート



10

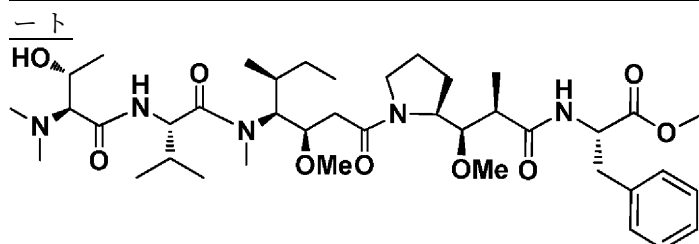
N,N-ジメチルSer(Bzl)-Val-Dil-Dap-Phe-OMe TFA塩(50.0mg、0.053mmol)およびパラジウム活性炭(10% Pdベース、10mg)のMeOH(10mL)中攪拌室温懸濁液を水素化した。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を珪藻土パッド上で濾過し、濾液を濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10μ Max-RP 80 Å カラム(150x30 mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計8.00mgの標記化合物をTFA塩(0.009mmol、18%)として得た。LCMS RT = 2.38分(方法A); ESI-MS m/z 748.57 [M+H]⁺; HRMS m/z 748.4849 [C₃₉H₆₅N₅O₉+H]⁺。

20

【0175】

実施例24

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((2S,3R)-2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシブタンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート



30

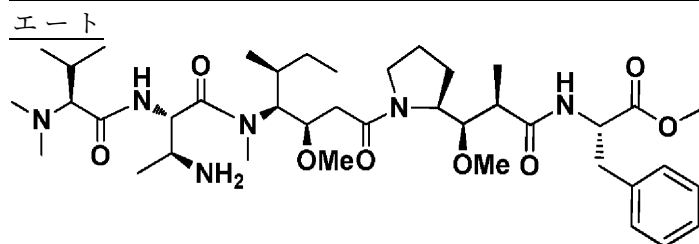
実施例および一般的合成スキームに記載の方法と類似した方法を使用して標記化合物を調製することができる。

【0176】

実施例25

(S)-メチル 2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパノエート

40



Dov-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-Phe-OMe TFA塩(10mg、0.011mmol)のTHF(0.10mL)中攪拌室温溶液にトリメチルホスフィンのTHF溶液(1M、0.022mL、0.022mmol)を加えた。4時間後、LCMS

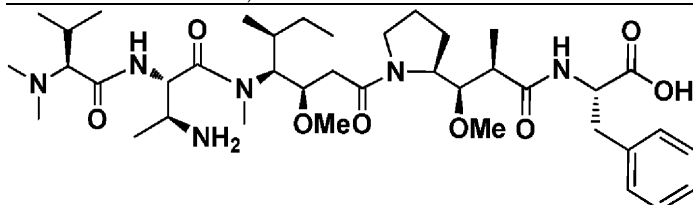
50

による分析は反応が完了したことを示した。H₂O(0.05mL)を反応混合物に加えた。粗反応混合物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計6.00mgの標記化合物をTFA塩(0.007mmol、62%)として得た。LCMS RT = 2.12分(方法A); ESI-MS m/z 761.63 [M+H]⁺; HRMS m/z 761.5159 [C₄₀H₆₈N₆O₈+H]⁺。

【0177】

実施例26

(S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸

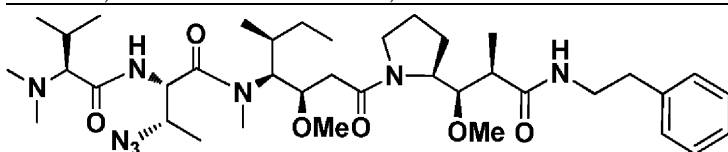


Dov-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-Phe-OH TFA塩(10mg、0.011mmol)のTHF(0.10mL)中攪拌室温溶液にトリメチルホスフィンのTHF溶液(1M、0.022mL、0.022mmol)を加えた。4時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。H₂O(0.05mL)を反応混合物に加えた。粗反応混合物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計2.00mgの標記化合物をTFA塩(0.002mmol、21%)として得た。LCMS RT = 2.02分(方法A); ESI-MS m/z 747.65 [M+H]⁺; HRMS m/z 747.5008 [C₃₉H₆₆N₆O₈+H]⁺。

【0178】

実施例27

(2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-(フェネチルアミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド



Boc-Dap-OHジシクロヘキシルアミン塩(6.47g、13.8mmol)およびフェネチルアミン(3.914g、15.19mmol)のCH₂Cl₂(20mL)中攪拌25℃溶液にDIEA(8.76mL、55.2mmol)、続いてDEPC(3.12mL、20.7mmol)を加えた。8時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗生成物を得て、これをさらに精製せずに使用した。合計4.04gのBoc-Dap-フェネチルアミン(10.3mmol)を得た。LCMS RT = 3.00分(方法A); ESI-MS m/z 391.37 [M+H]⁺。

【0179】

Boc-Dap-フェネチルアミン(4.04g、10.3mmol)のCH₂Cl₂(15.0mL)中攪拌25℃溶液にTFA(15.0mL)を加えた。14時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させ、粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計2.51gのH-Dap-フェネチルアミン(6.21mmol)をTFA塩として得た。LCMS RT = 1.72分(方法A); ESI-MS m/z 291.29 [M+H]⁺。

【0180】

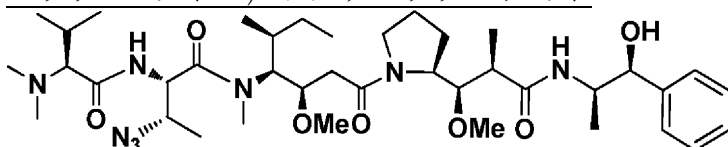
Dov-Abu(3-N₃)-Dil-OH TFA塩(0.300g、0.526mmol)およびH-Dap-フェネチルアミンTFA塩(0.191g、0.471mmol)のDMF(5mL)中攪拌室温溶液にDIEA(0.343mL、1.97mmol)を加えた後、HATU(0.501g、1.31mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx2)で抽出した。

一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムを使用して乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム (150x30mm) を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計196mgの標記化合物をTFA塩 (0.233mmol、49%) として得た。LCMS RT = 2.45分 (方法A); ESI-MS m/z 729.55 [M+H]⁺; HRMS m/z 729.5030 [C₃₈H₆₄N₈O₆+H]⁺。

【0181】

実施例28

(2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド



Boc-Dap-OHジシクロヘキシルアミン塩 (10.0g、0.021mol) および (1R,2S)-(-)-ノルエフェドリン (3.87g、0.026mol) のCH₂Cl₂ (20mL) 中攪拌室温溶液にDIEA (11.4mL、0.064mol) およびDEPC (6.44mL、0.043mol) を加えた。14時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物に0.1M HCl (20.0mL) を加えた。有機層を分離し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。合計7.92gのBoc-Dap-(1R,2S)-(-)-ノルエフェドリン (18.8mmol、88%) を得た。LCMS RT = 2.25分 (方法A); ESI-MS m/z 421.31 [M+H]⁺。

【0182】

Boc-Dap-(1R,2S)-(-)-ノルエフェドリン (7.92g、18.8mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 中攪拌室温溶液にTFA (10mL) を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム (150x30mm) を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計5.00gのH-Dap-(1R,2S)-(-)-ノルエフェドリン (11.5mmol、61%) をTFA塩として調製した。LCMS RT = 1.10分 (方法A); ESI-MS m/z 321.33 [M+H]⁺。

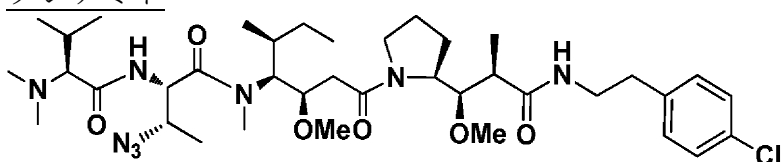
【0183】

Dov-Abu(3-N₃)-Dil-OH TFA塩 (0.300g、0.526mmol) およびH-Dap-(1R,2S)-(-)-ノルエフェドリンTFA塩 (0.211g、0.486mmol) のDMF (5mL) 中攪拌室温溶液にDIEA (0.351mL、1.97mmol) を加えた後、HATU (0.501g、1.31mmol) を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を飽和炭酸水素ナトリウム (10mL) で希釈し、EtOAc (20mLx2) で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムを使用して乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム (150x30mm) を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計128mgの標記化合物をTFA塩 (0.147mmol、30%) として得た。LCMS RT = 1.95分 (方法A); ESI-MS m/z 759.65 [M+H]⁺; HRMS m/z 759.5121 [C₃₉H₆₆N₈O₇+H]⁺。

【0184】

実施例29

(2S,3S)-3-アジド-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-クロロフェネチル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド



10

20

30

40

50

Boc-Dap-OHジシクロヘキシルアミン塩(5.00g、10.7mmol)および2-(4-クロロフェニル)エチルアミン(1.85g、11.7mmol)のCH₂Cl₂(20mL)中攪拌室温溶液にDIEA(6.78mL、42.7mmol)およびDEPC(2.41mL、16.0mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗生成物を得て、これをさらに精製せずに使用した。合計4.25gのBoc-Dap-2-(4-クロロフェニル)エチルアミン(10.0mmol、94%)を得た。LCMS RT = 3.10分(方法A); ESI-MS m/z 425.32 [M+H]⁺。

【0185】

Boc-Dap-2-(4-クロロフェニル)エチルアミン(4.25g、10.0mmol)のCH₂Cl₂(15mL)中攪拌室温溶液にTFA(15mL)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計2.27gのH-Dap-2-(4-クロロフェニル)エチルアミン(5.18mmol、52%)をTFA塩として調製した。LCMS RT = 2.05分(方法A); ESI-MS m/z 325.24 [M+H]⁺。

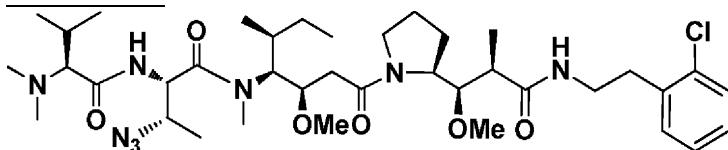
【0186】

Dov-Abu(3-N₃)-Dil-OH TFA塩(0.526g、0.923mmol)およびH-Dap-2-(4-クロロフェニル)エチルアミンTFA塩(0.347g、0.792mmol)のDMF(10mL)中攪拌室温溶液にDIEA(0.602mL、3.46mmol)を加えた後、HATU(0.878g、2.30mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムを使用して乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計596mgの標記化合物をTFA塩(0.680mmol、85%)として得た。LCMS RT = 2.38分(方法A); ESI-MS m/z 763.71 [M+H]⁺; HRMS m/z 763.4633 [C₃₈H₆₃N₈O₆Cl+H]⁺。

【0187】

実施例30

(2S,3S)-3-アジド-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((2-クロロフェネチル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド



Boc-Dap-OHジシクロヘキシルアミン塩(5.00g、10.7mmol)および2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(1.85g、11.7mmol)のCH₂Cl₂(10mL)中攪拌室温溶液にDIEA(4.76mL、26.7mmol)およびDEPC(2.41mL、16.0mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗生成物を得て、これをさらに精製せずに使用した。合計3.98gのBoc-Dap-2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(9.37mmol、88%)を得た。LCMS RT = 3.04分(方法A); ESI-MS m/z 425.23 [M+H]⁺。

【0188】

Boc-Dap-2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(3.98g、9.37mmol)のCH₂Cl₂(5mL)中攪拌室温溶液にTFA(5mL)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計2.87gのH-Dap-2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(6.55mmol、70%)をTFA塩として調製した。LCMS RT = 1.83分(方法A); ESI-MS m/z 325.22 [M+H]⁺。

【0189】

Dov-Abu(3-N₃)-Dil-OH TFA塩(0.450g、0.789mmol)およびH-Dap-2-(2-クロロフェニル)エチルアミンTFA塩(0.320g、0.731mmol)のDMF(10mL)中攪拌室温溶液にDIEA(0.515mL、2.9

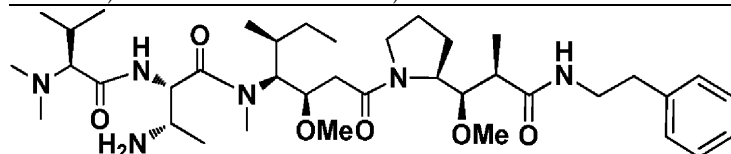
6mmol)を加えた後、HATU(0.751g、1.97mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計253mgの標記化合物をTFA塩(0.289mmol、RSMに対して32%)として得た。LCMS RT = 1.26分(方法B); ESI-MS m/z 763.60 [M+H]⁺; HRMS m/z 763.4632 [C₃₈H₆₃N₈O₆Cl+H]⁺。

【0190】

実施例31

(2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-(フェネチルアミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド

10



Dov-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-PE TFA塩(25mg、0.030mmol)のTHF(0.5mL)中攪拌室温溶液にトリメチルホスフィンのTHF溶液(1M、0.045mL、0.045mmol)を加えた。1時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計9.0mgの標記化合物をギ酸塩(0.012mmol、41%)として得た。LCMS RT = 1.02分(方法B); ESI-MS m/z 703.71 [M+H]⁺; HRMS m/z 703.5117 [C₃₈H₆₆N₆O₆+H]⁺。

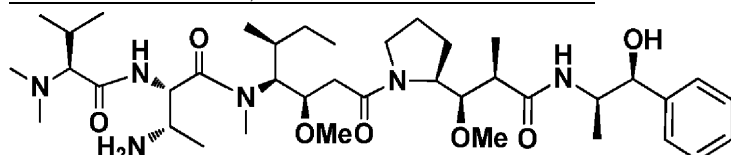
20

【0191】

実施例32

(2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド

30



Dov-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-ノルエフェドリンTFA塩(27mg、0.031mmol)のTHF(0.3mL)中攪拌室温溶液にトリメチルホスフィンのTHF溶液(1M、0.046mL、0.046mmol)を加えた。2時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.05%トリフルオロ酢酸水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計6.8mgの標記化合物をTFA塩(0.008mmol、26%)として得た。LCMS RT = 1.95分(方法B); ESI-MS m/z 733.72 [M+H]⁺; HRMS m/z 733.5227 [C₃₉H₆₈N₆O₇+H]⁺。

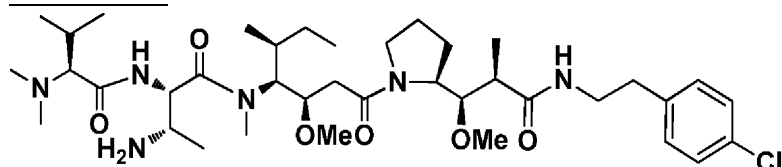
40

【0192】

実施例33

(2S,3S)-3-アミノ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-クロロフェネチル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド

50

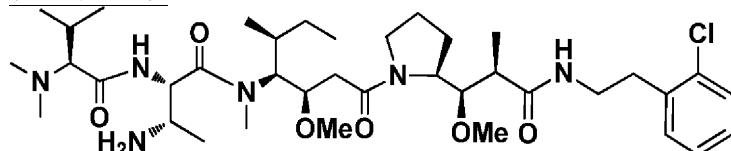


Dov-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-2-(4-クロロフェニル)エチルアミンTFA塩(117mg、0.133mmol)のTHF(0.3mL)中攪拌室温溶液にトリメチルホスフィンのTHF溶液(1M、0.2mL、0.2mmol)を加えた。2時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計9.0mgの標記化合物をギ酸塩(0.011mmol、9%)として得た。LCMS RT = 0.97分(方法B); ESI-MS m/z 737.51 [M+H]⁺; HRMS m/z 737.4731 [C₃₈H₆₅N₆O₆Cl+H]⁺。

【0193】

実施例34

(2S,3S)-3-アミノ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((2-クロロフェネチル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド

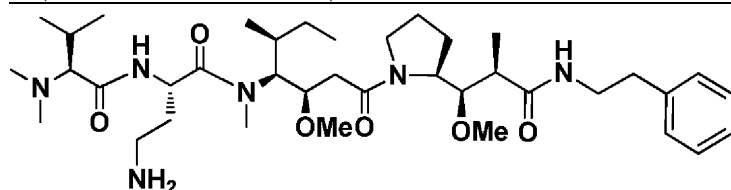


Dov-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-2-(2-クロロフェニル)エチルアミンギ酸塩(46mg、0.057mmol)のTHF(1.0mL)中攪拌室温溶液にトリメチルホスフィンのTHF溶液(1M、0.085mL、0.085mmol)を加えた。1時間後、粗反応混合物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計13.6mgの標記化合物をギ酸塩(0.017mmol、30%)として得た。LCMS RT = 1.03分(方法B); ESI-MS m/z 737.57 [M+H]⁺; HRMS m/z 737.4731 [C₃₈H₆₅N₆O₆Cl+H]⁺。

【0194】

実施例35

(S)-4-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-(フェネチルアミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド



Dov-Dab(Fmoc)-Dil-OH TFA塩(0.450g、0.587mmol)およびH-Dap-フェネチルアミンTFA塩(0.200g、0.495mmol)のDMF(15mL)中攪拌室温溶液にDIEA(0.360mL、2.07mmol)を加えた後、HATU(0.526g、1.38mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムを使用して乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計276mgのDov-Dab(Fmoc)-Dil-Dap-フェネチルアミン(0.266mmol、54%)をギ酸塩として得た。LCMS RT = 1.37分(方法B); ESI-MS m/z 925.48 [M+H]⁺。

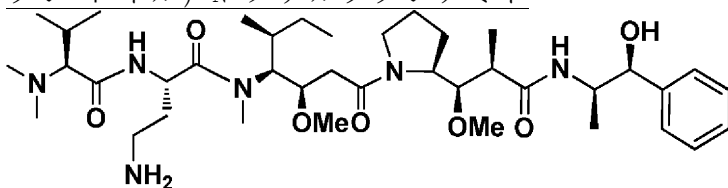
【0195】

Dov-Dab(Fmoc)-Dil-Dap-フェネチルアミン(0.276g、0.266mmol)のアセトニトリル(10mL)中攪拌室温溶液にピペリジン(5mL)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物にヘキサンを加えた。アセトニトリル層を減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計98.0mgの標記化合物をギ酸塩(0.120mmol、45%)として得た。LCMS RT = 1.02分(方法B); ESI-MS m/z 703.78 [M+H]⁺; HRMS m/z 703.5117 [C₃₈H₆₆N₆O₆+H]⁺。

【0196】

実施例36

(S)-4-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド



10

Dov-Dab(Fmoc)-Dil-OH TFA塩(0.459g、0.599mmol)およびH-Dap-(1R,2S)-(-)-ノルエフェドリンTFA塩(0.225g、0.518mmol)のDMF(15mL)中攪拌室温溶液にDIEA(0.376mL、2.11mmol)を加えた後、HATU(0.536g、1.41mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムを使用して乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計449mgのDov-Dab(Fmoc)-Dil-Dap-(1R,2S)-(-)-ノルエフェドリン(0.420mmol、81%)をギ酸塩として得た。LCMS RT = 1.35分(方法B); ESI-MS m/z 955.74 [M+H]⁺。

20

【0197】

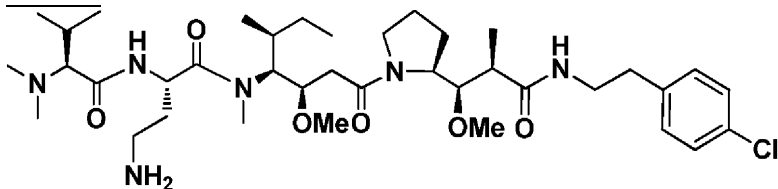
Dov-Dab(Fmoc)-Dil-Dap-(1R,2S)-(-)-ノルエフェドリンギ酸塩(0.449g、0.420mmol)のアセトニトリル(10mL)中攪拌室温溶液にピペリジン(5mL)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物にヘキサンを加えた。アセトニトリル層を減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計53.0mgの標記化合物をギ酸塩(0.068mmol、14%)として得た。LCMS RT = 0.79分(方法B); ESI-MS m/z 733.71 [M+H]⁺; HRMS m/z 733.5227 [C₃₉H₆₈N₆O₇+H]⁺。

30

【0198】

実施例37

(S)-4-アミノ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-クロロフェネチル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド



40

Dov-Dab(Fmoc)-Dil-OH TFA塩(0.255g、0.333mmol)およびH-Dap-2-(4-クロロフェニル)エチルアミンTFA塩(0.127g、0.290mmol)のDMF(10mL)中攪拌室温溶液にDIEA(0.204mL、1.17mmol)を加えた後、HATU(0.298g、0.781mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムを使用して乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計190mgのDov-Dab(Fmoc)-Dil-Dap-2-(4-クロロフェニル)エチルアミン(0.177mmol、61%)をギ酸塩として得た。LCMS RT = 1.49分(方法B); ESI-MS m/z 959.62 [M+H]⁺。

50

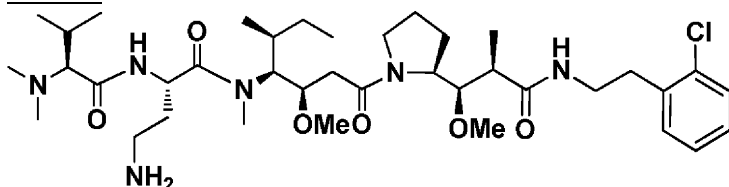
【0199】

Dov-Dab(Fmoc)-Dil-Dap-2-(4-クロロフェニル)エチルアミンギ酸塩(0.190g、0.177mmol)のアセトニトリル(5mL)中攪拌室温溶液にピペリジン(5mL)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物にヘキサンを加えた。アセトニトリル層を減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計118mgの標記化合物をギ酸塩(0.151mmol、85%)として得た。LCMS RT = 1.06分(方法B); ESI-MS m/z 737.55 [M+H]⁺; HRMS m/z 737.4729 [C₃₈H₆₅N₆O₆Cl+H]⁺。

【0200】

実施例38

(S)-4-アミノ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((2-クロロフェネチル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド



Dov-Dab(Fmoc)-Dil-OH TFA塩(0.306g、0.399mmol)およびH-Dap-2-(2-クロロフェニル)エチルアミンTFA塩(0.170g、0.388mmol)のDMF(5mL)中攪拌室温溶液にDIEA(0.300g、400 μ L、2.29mmol)を加えた後、HATU(360mg、0.944mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(10mLx3)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini 10 μ Max-RP 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1% NH₄OH水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計115mgのDov-Dab(Fmoc)-Dil-Dap-2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(0.120mmol、26%)を白色固体として得た。LCMS RT = 1.40分(方法B); ESI-MS m/z 959.75 [M+H]⁺。

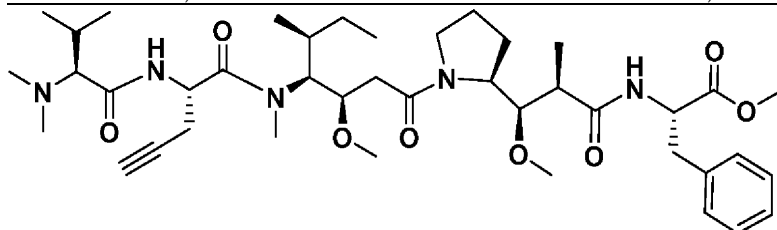
【0201】

Dov-Dab(Fmoc)-Dil-Dap-2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(0.115g、0.120mmol)のアセトニトリル(10mL)中攪拌室温溶液にピペリジン(2mL)を加えた。3時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物にヘキサンを加えた。アセトニトリル層を減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1% NH₄OH水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計30.0mgの標記化合物を白色固体(0.041mmol、34%)として得た。LCMS RT = 1.15分(方法B); ESI-MS m/z 737.68 [M+H]⁺; HRMS m/z 737.4729 [C₃₈H₆₅N₆O₆Cl+H]⁺。

【0202】

実施例39

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルペンタ-4-インアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート



Boc-プロパルギルGly-OH(1.00g、4.69mmol)およびH-Dil-OtBu HCl塩(1.15g、3.90mmol)のEtOAc(10mL)中攪拌25°C溶液にDIEA(1.49mL、9.38mmol)を加えた。溶液を(0°C)に冷却し

、20分間攪拌し、さらなるDIEA(1.49mL、9.38mmol)を加え、反応混合物を0℃で20分間攪拌した。次にCMPI(1.80g、7.04mmol)を反応混合物に加え、反応混合物を室温に昇温させ、12時間攪拌した。粗反応混合物を0.1M HCl(20mLx2)、続いてブライン(20mLx2)で洗浄した。有機画分を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。合計2.05gのBoc-プロパルギルGly-Dil-OtBuを得た(4.50mmol、96%)。LCMS RT = 3.46分(方法A); ESI-MS m/z 455.42 [M+H]⁺。

【0203】

Boc-プロパルギルGly-Dil-OtBu(2.05g、4.50mmol)のCH₂Cl₂(6mL)中攪拌25℃溶液にTFA(6mL)を加えた。14時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧濃縮して粗生成物を得て、これをさらに精製せずに使用した。合計1.30gのH-プロ

10

【0204】

Dov(1.27g、8.71mmol)のDMF(10mL)中攪拌25℃溶液にDIEA(2.33mL、13.1mmol)、続いてHATU(3.32g、8.71mmol)を加えた。10分後、H-プロパルギルGly-Dil-OH TFA塩(1.30g、3.16mmol)のDMF溶液を反応液に加えた。8時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10μ Max-RP 80Åカラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計455mgのDov-プロパルギルGly-Dil-OHをTFA塩(0.844mmol、収率27%)として得た。LCMS RT = 1.65分(方法A); ESI-MS m/z 425.95 [M+H]⁺。

【0205】

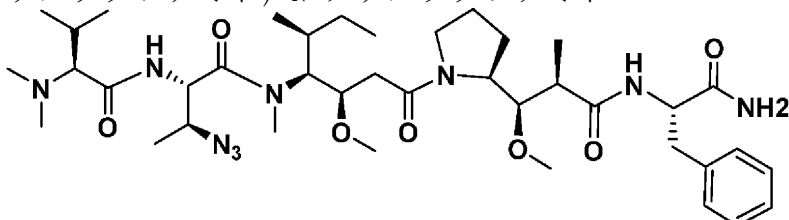
Dov-プロパルギルGly-Dil-OH TFA塩(0.198g、0.367mmol)およびH-Dap-Phe-OMe TFA塩(0.156g、0.338)のDMF(10mL)中攪拌室温溶液にDIEA(0.222mL、1.40mmol)を加えた後、HATU(0.355g、0.931mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムを使用して乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10μ Max-RP 80Åカラム(150x30mm)を用い、0.05% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計10.0mgの標記化合物をTFA塩(0.012mmol、3%)として得た。LCMS RT = 2.50分(方法A); ESI-MS m/z 756.44 [M+H]⁺; HRMS m/z 756.4902 [C₄₁H₆₅N₅O₈+H]⁺。

20

【0206】

実施例40

(2S,3S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-アミノ-1-オキシ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド



40

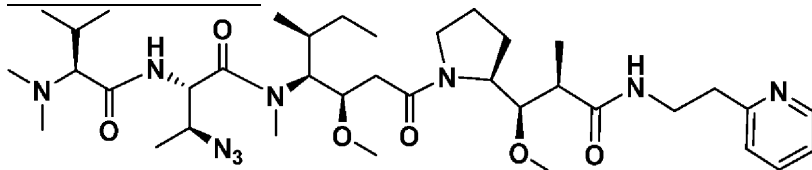
Dov-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-Phe-OHギ酸塩(42.1mg、0.051mmol)、塩化アンモニウム(7.9mg、0.148mmol)、TBTU(52.5mg、0.163mmol)のDMF(0.2mL)中攪拌室温溶液にヒューニツヒ塩基(0.045mL、0.258mmol)を加えた。16時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を、Phenomenex Gemini-NX 10μ C-18 110Åカラム(150x30mm)を用い、0.1%水酸化アンモニウム水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計13.4mgの標記化合物を得た(0.017mmol、33%)。LCMS RT = 1.05分(方法B); ESI-MS m/z 772.61 [M+H]⁺; HRMS m/z 772.5078 [C₃₉H₆₅N₉O₇+H]⁺。

【0207】

実施例41

50

(2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((2-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド

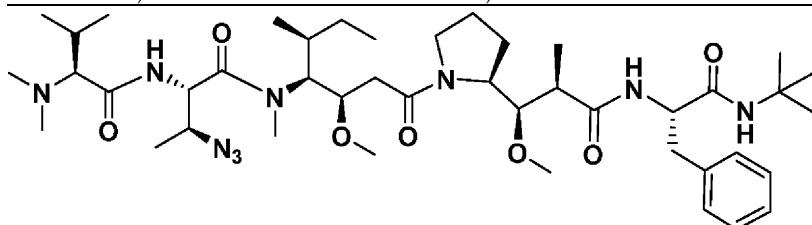


Dov-Abu(3-N₃)-Dil-OH TFA塩(0.300g、0.526mmol)およびH-Dap-2-(2-ピリジル)エチルアミンTFA塩(0.287g、0.709mmol)のDMF(10mL)中攪拌23℃溶液にDIEA(343 μL、1.97mmol)を加えた後、HATU(0.501g、1.31mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini-NX 10 μ C-18 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1% NH₄OH水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HP LCによって精製した。合計139mgの標記化合物を得た(0.190mmol、29%)。LCMS RT = 0.916分(方法B); ESI-MS m/z 730.64 [M+H]⁺; HRMS m/z 730.4985 [C₃₇H₆₃N₉O₆+H]⁺。

【0208】

実施例42

(2S,3S)-3-アジド-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((S)-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド

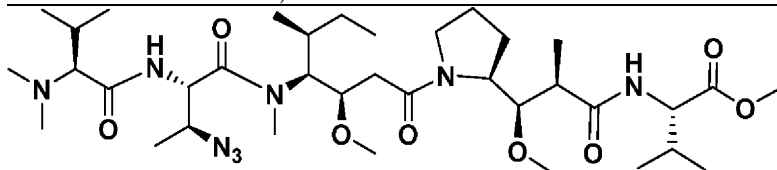


Dov-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-Phe-OHギ酸塩(24.0mg、0.029mmol)、tert-ブチルアミン塩酸塩(7.9mg、0.072mmol)、HATU(24.5mg、0.064mmol)のDMF(0.2mL)中攪拌室温溶液にヒューニツヒ塩基(0.022mL、0.124mmol)を加えた。18時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を、Phenomenex Gemini-NX 10 μ C-18 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%水酸化アンモニウム水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HP LCによって精製した。合計15.4mgの標記化合物を得た(0.017mmol、59%)。LCMS RT = 1.27分(方法B); ESI-MS m/z 828.8 [M+H]⁺; HRMS m/z 828.5671 [C₃₉H₆₆N₆O₈+H]⁺。

【0209】

実施例43

メチル((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-バリネート



Boc-Dap-OHジシクロヘキシルアミン(4.00 g、8.54 mmol)およびH-Val-OMe HCl塩(1.80g、10.7mmol)のCH₂Cl₂(20mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(4.44g、6.00mL、34.4mmol)を加えた後、HATU(2.15g、2.00mL、0.013mol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了

したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗生成物を得て、これをさらに精製せずに使用した。合計6.80gのBoc-Dap-Val-OMeを無色油状物(17.0mmol、80%)として得た。LCMS RT = 1.33分(方法B); ESI-MS m/z 401.6 [M+H]⁺。

【0210】

Boc-Dap-Val-OMe(6.80g、17.0mmol)の4.0M HClジオキサン溶液(20mL)中23℃懸濁液を攪拌した。4時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗生成物を得て、これをさらに精製せずに使用した。合計4.57gのH-Dap-Val-OMeをHCl塩(13.6mmol、80%)として得た。LCMS RT = 0.726分(方法B); ESI-MS m/z 301.45 [M+H]⁺。

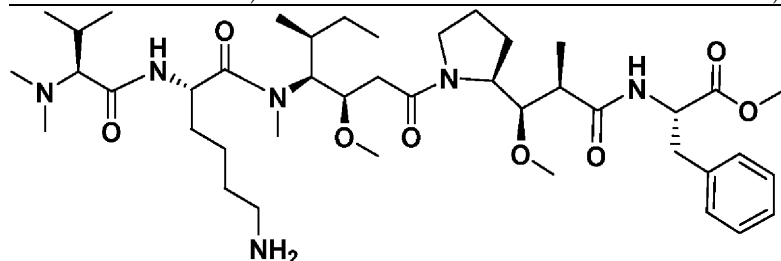
【0211】

Dov-Abu(3-N₃)-Dil-OH TFA塩(0.144g、0.253mmol)およびH-Dap-Val-OMe HCl塩(0.332g、0.985mmol)のDMF(10mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(0.222g、0.300mL、1.72mmol)を加えた後、HATU(0.240g、0.631mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini-NX 10μ C-18 110Åカラム(150x30mm)を用い、0.1% NH₄OH水溶液中5%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計129mgの標記化合物を淡黄色固体(0.175mmol、55%)として得た。LCMS RT = 1.15分(方法B); ESI-MS m/z 739.75 [M+H]⁺; HRMS m/z 739.5074 [C₃₆H₆₆N₈O₈+H]⁺。

【0212】

実施例44

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-6-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルヘキサンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート



Boc-Lys(Fmoc)-OH(5.60g、12.0mmol)およびH-Dil-OtBu HCl(3.06g、10.9mmol)のEtOAc(20mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(4.44g、6.00mL、34.4mmol)を加えた。溶液を0℃に冷却し、0.5時間攪拌した。0.5時間後、さらなるDIEA(4.44g、6.00mL、34.4mmol)を反応混合物に加え、0℃反応液を0.5時間攪拌した。次にCMPI(4.20 g、16.4 mmol)を反応混合物に加え、反応混合物を室温にゆっくりと昇温させ、10時間攪拌した。粗反応液を1M HCl(30mLx2)、続いてブライン(25mLx2)で洗浄した。粗画分を硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。合計7.38gのBoc-Lys(Fmoc)-Dil-OtBuを淡黄色固体(10.4mmol、86%)として得た。LCMS RT = 1.85分(方法B); ESI-MS m/z 710.1 [M+H]⁺。

【0213】

Boc-Lys(Fmoc)-Dil-OtBu(7.38g、10.4mmol)の4.0M HClジオキサン溶液(10.0mL)中23℃懸濁液を攪拌した。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗生成物を得て、これをさらに精製せずに使用した。合計7.05gのH-Lys(Fmoc)-Dil-OHを淡黄色HCl塩(0.012mol、89%)として得た。LCMS RT = 1.20分(方法B); ESI-MS m/z 554.54 [M+H]⁺。

【0214】

Dov-OH(2.50g、17.2mmol)のDMF(20mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(4.44g、6.00mL、0.034mol)を加えた後、HATU(4.82g、12.6mmol)を加えた。5分後、H-Lys(Fmoc)-Dil-OH HCl塩(7.05g、0.012mol)を反応混合物に加えた。4時間後、LCMSによる分析は反応が完了したこと

を示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1% NH₄OH水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計4.45gのDov-Lys(Fmoc)-Dil-OHを淡黄色固体(6.54mmol、78%)として得た。LCMS RT = 1.21分(方法B); ESI-MS m/z 681.68 [M+H]⁺。

【0215】

Dov-Lys(Fmoc)-Dil-OH(2.17g、3.19mmol)およびH-Dap-OMe TFA塩(1.78g、3.85mmol)のDMF(10mL)中攪拌23°C懸濁液にDIEA(1.65g、2.20mL、12.7mmol)を加えた後、HATU(1.94g、5.10mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini 10 μ Max-RP 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1% NH₄OH水溶液中5%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計2.25gのDov-Lys(Fmoc)-Dil-Dap-Phe-OMeを淡黄色固体(2.23mmol、70%)として得た。LCMS RT = 1.29分(方法B); ESI-MS m/z 1011.77 [M+H]⁺。

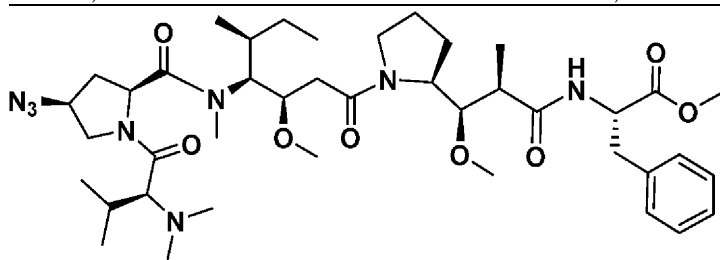
【0216】

Dov-Lys(Fmoc)-Dil-Dap-Phe-OMe(2.25g、2.23mmol)のアセトニトリル(20mL)中攪拌23°C懸濁液にピペリジン(5mL)を加えた。2時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液にヘキサンを加えた。アセトニトリル層を減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1% NH₄OH水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計898mgの標記化合物を白色固体(1.14mmol、51%)として得た。LCMS RT = 0.840分(方法B); ESI-MS m/z 789.5 [M+H]⁺; HRMS m/z 789.5482 [C₄₂H₇₂N₆O₈+H]⁺。

【0217】

実施例45

メチル ((2R,3R)-3-(((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,4S)-4-アジド-1-(ジメチル-L-バリル)-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート



cis-Fmoc-Pro(4-N₃)-OH(2.00g、5.27mmol)およびH-Dil-OtBu HCl(1.49g、5.27mmol)のEtOAc(20mL)中攪拌23°C懸濁液にDIEA(2.22g、3.0mL、17.2mmol)を加えた。溶液を0°Cに冷却し、0.5時間攪拌した。冷却反応混合物にさらなるDIEA(2.22g、3.0mL、17.2mmol)を加え、0°C反応混合物を0.5時間攪拌した。次にCMPI(2.03g、7.93mmol)を反応混合物に加え、反応混合物を室温にゆっくりと昇温させ、10時間攪拌した。粗反応液を1M HCl(30mLx2)、続いてブライン(25mLx2)で洗浄した。粗画分を硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗生成物をさらに精製せずに使用した。合計3.13gのcis-Fmoc-Pro(4-N₃)-Dil-OtBuを黄色油状物(5.05mmol、76%)として得た。LCMS RT = 1.73分(方法B); ESI-MS m/z 621.46 [M+H]⁺。

【0218】

cis-Fmoc-Pro(4-N₃)-Dil-OtBu(3.13g、4.04mmol)のアセトニトリル(20mL)中攪拌23°C溶液にピペリジン(10mL)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物にヘキサンを加えた。アセトニトリル層を減圧濃縮し、粗生成物をさらに精製せずに使用した。合計1.57gのH-Pro(4-N₃)-Dil-OtBuを透明油状物(3.95mmol、88%)

として得た。LCMS RT = 1.19分(方法B); ESI-MS m/z 398.50 [M+H]⁺。

【0219】

Dov-OH(1.03g、7.12mmol)およびH-Pro(4-N₃)-Dil-OtBu(1.57g、3.56mmol)のDMF(10mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(1.84g、2.50mL、0.014mol)を加えた後、HATU(2.03g、5.33mmol)を加えた。3時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1% NH₄OH水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計817mgのDov-Pro(4-N₃)-Dil-OtBuを白色固体(1.56mmol、44%)として得た。LCMS RT = 1.21分(方法B); ESI-MS m/z 525.28 [M+H]⁺。

10

【0220】

Dov-Pro(4-N₃)-Dil-OtBu(0.817g、1.56mmol)の3.0M HClジオキサン溶液中23℃懸濁液を攪拌した。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗生成物を得て、これをさらに精製せずに使用した。合計704mgのDov-Pro(4-N₃)-Dil-OHをHCl塩(1.39mmol、89%)として得た。LCMS RT = 0.676分(方法B); ESI-MS m/z 469.44 [M+H]⁺。

【0221】

Dov-Pro(4-N₃)-Dil-OH HCl塩(0.120g、0.256mmol)およびH-Dap-Phe-OMe TFA塩(0.143g、0.310mmol)のDMF(10mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(0.132g、0.200mL、1.02mmol)を加えた後、HATU(0.156g、0.410mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1% NH₄OH水溶液中5%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計37.0mgの標記化合物を黄色固体(0.046mmol、18%)として得た。LCMS RT = 1.13分(方法B); ESI-MS m/z 799.43 [M+H]⁺; HRMS m/z 799.5064 [C₄₁H₆₆N₈O₈+H]⁺。

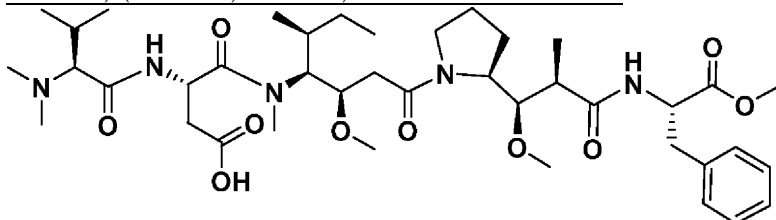
20

【0222】

実施例46

(S)-3-(((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-4-(((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-3-(((S)-1-メトキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)(メチル)アミノ)-4-オキソブタン酸

30



Boc-Asp(OBzl)-OH(5.00g、15.5mmol)およびH-Dil-OtBu TFA塩(4.36g、15.5mmol)のEtOAc(20mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(6.00g、8.10mL、46.41mmol)を加えた。反応混合物を0℃に冷却し、0.5時間攪拌した。0.5時間後、さらなるDIEA(6.00g、8.01mL、46.4mmol)を反応混合物に加え、0.5時間攪拌した。次にCMPI(5.93g、23.2mmol)を反応混合物に加え、反応混合物を室温にゆっくりと昇温させ、10時間攪拌した。粗反応液を1M HCl(30mLx2)、続いてブライン(25mLx2)で洗浄した。有機画分を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗生成物をさらに精製せずに使用した。合計7.85gのBoc-Asp(OBzl)-Dil-OtBuを褐色油状物(13.9mmol、90%)として得た。LCMS RT = 1.72分(方法B); ESI-MS m/z 565.3 [M+H]⁺。

40

【0223】

Boc-Asp(OBzl)-Dil-OtBu(7.85g、13.9mmol)の4.0M HClジオキサン溶液(20mL)中23℃溶

50

液を攪拌した。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗生成物を得て、これをさらに精製せずに使用した。合計7.85gの濃縮H-Asp(OBzl)-Dil-OHをHCl塩として得た。LCMS RT = 0.951分(方法B); ESI-MS m/z 409.40 [M+H]⁺。

【0224】

Dov-OH(3.00g、20.7mmol)のDMF(20mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(6.96g、9.40mL、0.054mol)およびHATU(7.60g、19.9mmol)を加えた後、濃縮H-Asp(OBzl)-Dil-OH HCl塩(7.85g)を加えた。4時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10μ 110Åカラム(150x30mm)を用い、0.1% NH₄OH水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計2.00gのDov-Asp(OBzl)-Dil-OHを白色固体(3.74mmol、28%)として得た。LCMS RT = 1.10分(方法B); ESI-MS m/z 536.5 [M+H]⁺。

【0225】

Dov-Asp(OBzl)-Dil-OH(1.00g、1.87mmol)およびH-Dap-Phe-OMe TFA塩(1.04g、2.25mmol)のDMF(10mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(0.970g、1.30mL、7.47mmol)を加えた後、HATU(1.14g、2.99mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10μ 110Åカラム(150x30mm)を用い、0.1% NH₄OH水溶液中5%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計1.25gのDov-Asp(OBzl)-Dil-Dap-Phe-OMe(1.44mmol、77%)を橙色固体として得た。LCMS RT = 1.21分(方法B); ESI-MS m/z 866.6 [M+H]⁺。

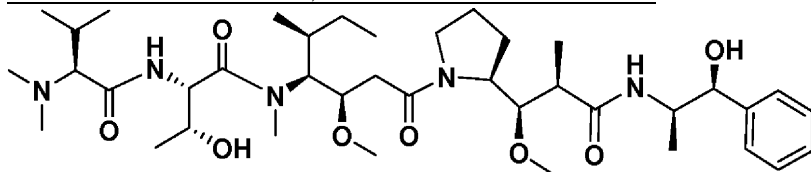
【0226】

Dov-Asp(OBzl)-Dil-Dap-Phe-OMe(0.525g、0.606mmol)のMeOH(10mL)中攪拌23℃懸濁液に10% Pd/C(50mg)を加えた後、水素雰囲気を加えた。5時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を珪藻土パッドで濾過した後、揮発性有機物を蒸発させた。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10μ 110Åカラム(150x30mm)を用い、0.1% NH₄OH水溶液中5%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計6.00mgの標記化合物を白色固体(0.008mmol、1%)として得た。LCMS RT = 1.04分(方法B); ESI-MS m/z 776.43 [M+H]⁺; HRMS m/z 776.4794 [C₄₀H₆₅N₅O₁₀+H]⁺。

【0227】

実施例47

(2S,3R)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド



Dov-Thr(Bzl)-Dil-OH TFA塩(561mg、0.883mmol)およびH-Dap-(1R,2S)-(-)-ノルエフェドリンTFA塩(345mg、0.794mmol)のDMF(20mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(417mg、562μL、3.23mmol)を加えた後、HATU(820mg、2.15mmol)を加えた。8時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10μ 110Åカラム(150x30mm)を用い、0.1% NH₄OH水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取

RP-HPLCによって精製した。合計326mgのDov-Thr(Bzl)-Dil-Dap-(1R,2S)-(-)-ノルエフェドリンを白色固体(0.396mmol、37%)として得た。LCMS RT = 1.20分(方法B); ESI-MS m/z 824.76 $[M+H]^+$ 。

【0228】

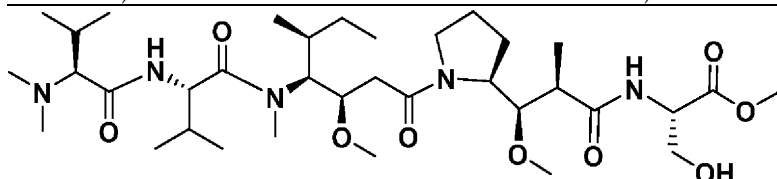
Dov-Thr(Bzl)-Dil-Dap-(1R,2S)-(-)-ノルエフェドリン(326mg、0.396mmol)のMeOH(10mL)中攪拌23℃懸濁液を連続流水素化反応器上にRaNi(CatCart)ならびに高温(120℃)および高压(80bar)を使用して添加した。溶離後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗生成物を得て、粗生成物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1% NH₄OH水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計15mgの標記化合物を白色固体(0.020mmol、5%)として得た。LCMS RT = 1.17分(方法B); ESI-MS m/z 734.5 $[M+H]^+$; HRMS m/z 734.5053 $[C_{39}H_{67}N_5O_8+H]^+$ 。

10

【0229】

実施例48

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N,3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-セリネート



20

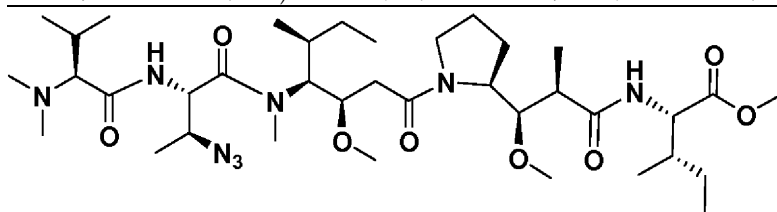
Dov-Val-Dil-OH TFA塩(583mg、1.07mmol)およびH-Dap-Ser-OMe TFA塩(783mg、1.97mmol)のDMF(10mL)攪拌23℃懸濁液にDIEA(223mg、0.324mL、1.72mmol)を加えた後、HATU(1.03g、2.71mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1% NH₄OH水溶液中5%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計704mgの標記化合物を淡黄色固体(1.01mmol、74%)として得た。LCMS RT = 0.917分(方法B); ESI-MS m/z 700.43 $[M+H]^+$; HRMS m/z 700.4843 $[C_{35}H_{65}N_5O_9+H]^+$ 。

30

【0230】

実施例49

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-イソロイシネート



40

Boc-Dap-OHジシクロヘキシルアミン塩(6.62g、14.1mmol)およびH-Ile-OMe(3.08g、21.2mmol)のCH₂Cl₂(20mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(7.30g、9.90mL、56.5mmol)を加えた後、HATU(3.44g、3.20mL、0.021mol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗生成物を得て、これをさらに精製せずに使用した。合計8.56gのBoc-Dap-Ile-OMeを褐色油状物(20.7mmol、88%)として得た。LCMS RT = 1.51分(方法B); ESI-MS m/z 415.16 $[M+H]^+$ 。

【0231】

Boc-Dap-Ile-OMe(6.62g、16.0mmol)のCH₂Cl₂(20mL)中攪拌23℃懸濁液にTFA(10mL)を加

50

えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させた。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110Åカラム(150x30mm)を用い、0.1% NH₄OH水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計3.55gのH-Dap-Ile-OMeを黄色固体(8.29mmol、52%)として得た。LCMS RT = 0.691分(方法B); ESI-MS m/z 315.16 [M+H]⁺。

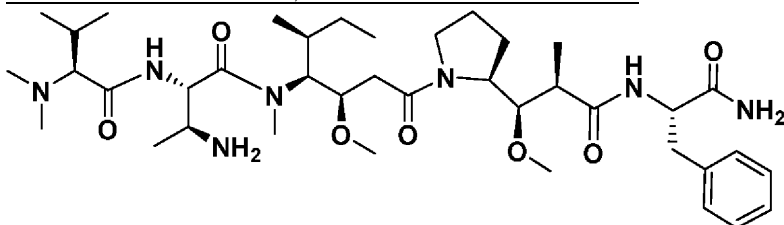
【0232】

Dov-Abu(3-N₃)-Dil-OH TFA塩(150mg、0.329mmol)およびH-Dap-Ile-OMe(207mg、0.657mmol)のDMF(10mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(170mg、0.220mL、1.31mmol)を加えた後、HATU(251mg、0.657mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110Åカラム(150x30mm)を用い、0.1% NH₄OH水溶液中5%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計148mgの標記化合物を淡黄色固体(0.197mmol、60%)として得た。LCMS RT = 1.43分(方法B); ESI-MS m/z 753.48 [M+H]⁺; HRMS m/z 753.5224 [C₃₇H₆₈N₈O₈+H]⁺。

【0233】

実施例50

(2S,3S)-3-アミノ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド

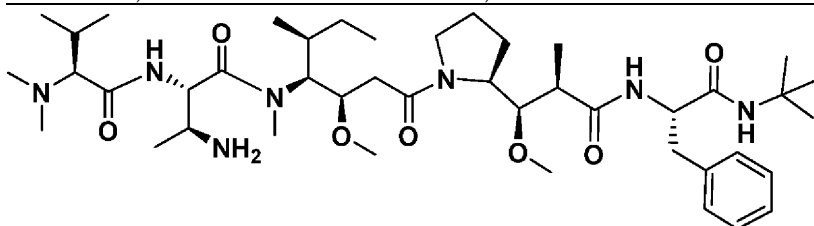


Dov-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-Phe-NH₂(13.4mg、0.017mmol)のTHF(0.1mL)中攪拌室温溶液にトリメチルホスフィンのTHF溶液(1M、0.035mL、0.035mmol)を加えた。3時間後、さらなるトリメチルホスフィンを加えた(1M、0.020mL、0.020mmol)。さらに1時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。溶液を水およびDMFで希釈し、30分間静置した。粗反応混合物を、Phenomenex Gemini-NX 10 μ C18 110Åカラム(150x30mm)を用い、0.1%水酸化アンモニウム水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計5.8mgの標記化合物を得た(0.008mmol、45%)。LCMS RT = 0.85分(方法B); ESI-MS m/z 746.6 [M+H]⁺; HRMS m/z 746.5173 [C₃₉H₆₇N₇O₇+H]⁺。

【0234】

実施例51

(2S,3S)-3-アミノ-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド



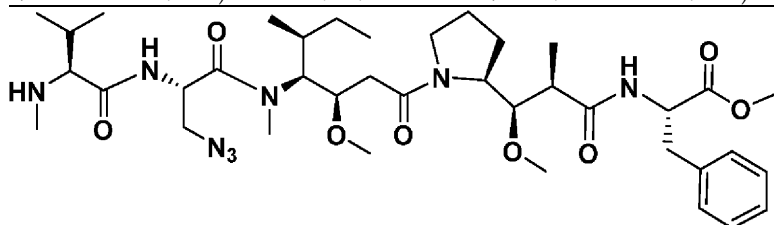
Dov-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-Phe-NHt-Bu(15.4mg、0.019mmol)のTHF(0.1mL)中攪拌室温溶液にトリメチルホスフィンのTHF溶液(1M、0.037mL、0.037mmol)を加えた。3時間後、さらなるトリメチルホスフィンを加えた(1M、0.020mL、0.020mmol)。さらに1時間後、LCMSによ

る分析は反応が完了したことを示した。反応液を水およびDMFで希釈し、30分間静置した。粗反応混合物を、Phenomenex Gemini-NX 10 μ C-18 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%水酸化アンモニウム水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計2.7mgの標記化合物を得た(0.003mmol、18%)。LCMS RT = 0.85分(方法B); ESI-MS m/z 746.6 [M+H]⁺; HRMS m/z 802.5799 [C₄₃H₇₅N₇O₇+H]⁺。

【0235】

実施例52

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-3-アジド-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)プロパンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート



Fmoc-MeVal-OH(1.03g、2.90mmol)のDMF(10mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(1.35mL、7.74mmol)を加えた後、HATU(1.11g、2.90mmol)を加えた。5分後、H-4-アジド-Ala-Dil-OH(0.610g、2.90mmol)を反応混合物に加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を飽和炭酸水素ナトリウム(15mL)で希釈し、EtOAc(40mLx2)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1% NH₄OH水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計348mgのFmoc-MeVal-4-アジド-Ala-Dil-OH(0.535mmol、28%)を黄色油状物として得た。LCMS RT = 1.80分(方法B); ESI-MS m/z 651.3 [M+H]⁺。

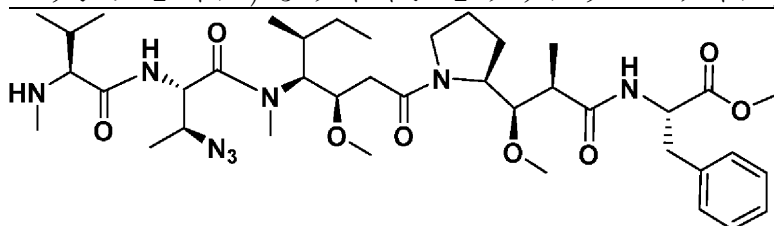
【0236】

Fmoc-MeVal-4-アジド-Ala-Dil-OH(348.00mg、0.535mmol)およびH-Dap-Phe-OMe(372.66mg、1.07mmol)のDMF(10mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(276mg、0.400mmol、2.14mmol)を加えた後、HATU(408mg、1.07mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は、反応が完了したことを、Fmoc基の脱保護が同時に生じたことと共に示した。粗反応液を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計5.00mgの標記化合物を得た(0.006mmol、1%)。LCMS RT = 1.08分(方法B); ESI-MS m/z 759.5 [M+H]⁺; HRMS m/z 759.4753 [C₃₈H₆₂N₈O₈+H]⁺。

【0237】

実施例53

メチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)ブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート



Fmoc-MeVal-OH(2.46g、6.96mmol)およびH-Abu(3-N₃)-Dil-OtBu(2.46g、6.38mmol)のDMF(10mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(3.30g、4.5mL、25.5mmol)を加えた後、HATU(3.65g、9.57mmol)を加えた。6時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物

を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム (150x30mm) を使い、0.1% ギ酸水溶液中 5%~95% MeCN を溶離液として使用する分取 RP-HPLC によって精製した。合計 3.16g の Fmoc-MeVal-Abu(3-N₃)-Dil-OtBu (4.12mmol、65%) をギ酸塩として得た。LCMS RT = 2.08 分 (方法 A) ; ESI-MS m/z 722.7 [M+H]⁺。

【0238】

Fmoc-MeVal-Abu(3-N₃)-Dil-OtBu ギ酸塩 (3.16g、4.12mmol) の CH₂Cl₂ (5.0mL) 中攪拌 23°C 懸濁液に TFA (10.0mL) を加えた。14 時間後、LCMS による分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて油状物を得た。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム (150x30mm) を使い、0.1% TFA 水溶液中 5%~95% MeCN を溶離液として使用する分取 RP-HPLC によって精製した。合計 2.26g の Fmoc-MeVal-Abu(3-N₃)-Dil-OH (2.90mmol、66%) を TFA 塩として得た。LCMS RT = 1.80 分 (方法 B) ; ESI-MS m/z 665.3 [M+H]⁺。

【0239】

Fmoc-MeVal-Abu(3-N₃)-Dil-OH TFA 塩 (80.0mg、0.103mmol) および H-Dap-Phe-OMe TFA 塩 (83.9mg、0.182mmol) の DMF (2mL) 中攪拌 23°C 懸濁液に DIEA (0.083mL、0.481mmol) を加えた後、HATU (91.8mg、0.241mmol) を加えた。12 時間後、LCMS による分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を DMF で希釈し、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム (150x30mm) を使い、0.1% ギ酸水溶液中 10%~90% MeCN を溶離液として使用する分取 RP-HPLC によって精製した。合計 97.0mg の Fmoc-MeVal-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-Phe-OMe (0.093mmol、77%) をギ酸塩として得た。LCMS RT = 1.90 分 (方法 B) ; ESI-MS m/z 995.6 [M+H]⁺。

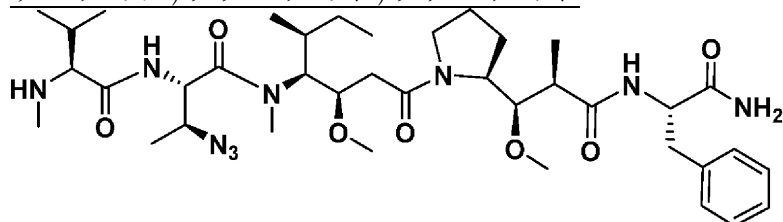
【0240】

Fmoc-MeVal-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-Phe-OMe (97.0mg、0.093mmol) のアセトニトリル (10mL) 中攪拌 23°C 溶液にピペリジン (5mL) を加えた。5 時間後、LCMS による分析は反応が完了したことを示した。非極性副生成物を抽出するために、粗反応液にヘキサン (25mLx3) を加えた。アセトニトリル層を減圧濃縮し、粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム (150x30mm) を使い、0.1% NH₄OH 水溶液中 5%~95% MeCN を溶離液として使用する分取 RP-HPLC によって精製した。合計 74.0mg の標記化合物 (0.096mmol、103%) を白色固体として得た。LCMS RT = 1.09 分 (方法 B) ; ESI-MS m/z 773.5 [M+H]⁺ ; HRMS m/z 773.4911 [C₃₉H₆₄N₈O₈+H]⁺。

【0241】

実施例 54

(2S,3S)-N-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-アミノ-1-オキシ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘブタン-4-イル)-3-アジド-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)ブタンアミド)



Bod-Dap-OH ジシクロヘキシルアミン (10.0g、21.3mmol) および H-Phe-NH₂ HCl 塩 (6.42g、32.0mmol) の CH₂Cl₂ (20.0mL) 中攪拌 23°C 懸濁液に DIEA (11.0g、14.9mL、85.3mmol) を加えた後、DEPC (5.19g、4.80mL、0.032mol) を加えた。10 時間後、LCMS による分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を H₂O (25mLx2)、続いてブライン (25mLx2) で洗浄した。粗画分を硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗橙色油状物を、CH₂Cl₂ 中 2%~10% メタノールを溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 40 μ m、60 Å、サイズ) で精製した。合計 7.25g の Boc-Dap-Phe-NH₂ (16.7mmol、78%) を黄色油状物として得た。LCMS RT = 1.28 分 (方法 B) ; ESI-MS m/z 434.19 [M+H]⁺。

【0242】

Boc-Dap-Phe-NH₂ (7.25g、16.7mmol) の CH₂Cl₂ (10mL) 中攪拌 23°C 懸濁液に TFA (10mL) を加

えた。5時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗生成物を得て、これをさらに精製せずに使用した。合計6.00gのH-Dap-Phe-NH₂を橙色固体(13.4mmol、80%)として得た。LCMS RT = 0.691分(方法B); ESI-MS m/z 334.17 [M+H]⁺。

【0243】

Fmoc-MeVal-Abu(3-N₃)-Dil-OH TFA塩(456mg、0.586mmol)およびH-Dap-Phe-NH₂ TFA塩(457mg、1.02mmol)のDMF(10mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(0.350g、0.500mmol、2.74mmol)を加えた後、HATU(0.520g、1.37mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を、Phenomenex Gemini NX-C18 10μ 110Åカラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計526mgのFmoc-MeVal-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-Phe-NH₂をギ酸塩(0.513mmol、75%)として得た。LCMS RT = 1.81分(方法B); ESI-MS m/z 980.39 [M+H]⁺。

10

【0244】

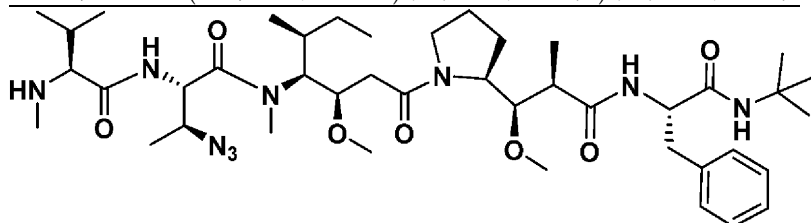
Fmoc-MeVal-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-Phe-NH₂(525mg、0.513mmol)のアセトニトリル(10mL)中攪拌23℃溶液にピペリジン(5mL)を加えた。2時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液にヘキサン(15mLx3)を加えた。アセトニトリル層を減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10μ 110Åカラム(150x30mm)を用い、0.1% TFA水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計354mgの標記化合物をTFA塩(0.406mmol、79%)として得た。LCMS RT = 1.15分(方法B); ESI-MS m/z 758.24 [M+H]⁺; HRMS m/z 758.4915 [C₃₈H₆₃N₉O₇+H]⁺。

20

【0245】

実施例55

((2S,3S)-3-アジド-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(tert-ブチルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘブタン-4-イル)-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)ブタンアミド



30

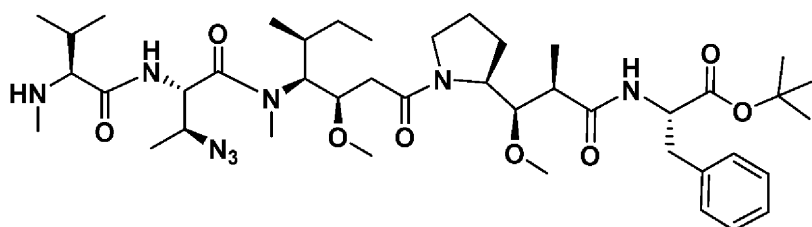
Fmoc-MeVal-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-Phe-OH(111mg、0.113mmol)、tert-ブチルアミン塩酸塩(31.5mg、0.287mmol)、HATU(92.0mg、0.242mmol)のDMF(1.0mL)中攪拌室温溶液にヒューニツヒ塩基(0.079mL、0.454mmol)を加えた。1時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機画分を1N HClおよびブラインで洗浄した。有機画分を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗黄色油状物をピペリジン(2.0mL)およびアセトニトリル(5.0mL)に溶解させた。1時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。アセトニトリル層をヘキサン(2x)で抽出し、アセトニトリル層を減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini-NX 10μ C-18 110Åカラム(150x30mm)を用い、0.1%水酸化アンモニウム水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計50.3mgの標記化合物を得た(0.062mmol、55%)。LCMS RT = 1.29分(方法B); ESI-MS m/z 814.1 [M+H]⁺; HRMS m/z 814.5541 [C₄₂H₇₁N₉O₇+H]⁺。

40

【0246】

実施例56

tert-ブチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)ブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘブタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート



Boc-Dap-OHジシクロヘキシルアミン塩(6.47g、13.8mmol)およびH-Phe-OtBu(3.91g、15.2mmol)のDCM(20mL)中攪拌25℃溶液にDIEA(8.76mL、55.2mmol)を加えた後、DEPC(3.12mL、20.7)を加えた。8時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗生成物を得て、これをさらに精製せずに使用した。合計5.35gのBoc-Dap-Phe-OtBuを得た(10.9mmol、79%)。LCMS RT = 2.89分(方法A); ESI-MS m/z 491.48 [M+H]⁺。

【 0 2 4 7 】

Boc-Dap-Phe-OtBu (5.25g, 10.7mmol) の CH_2Cl_2 (10.0mL) 中攪拌室温溶液に TFA (10.0mL) を加えた。12時間後、LCMS による分析は反応が完了したことを示した。粗油状物を、Phenomenex Synergi 10 μ Max-RP 80 Å カラム (150x30mm) を用い、0.05% TFA 水溶液中 10%~90% MeCN を溶離液として使用する分取 RP-HPLC によって精製した。合計 2.85g の H-Dap-Phe-OtBu を TFA 塩 (5.65mmol, 68%) として得た。LCMS RT = 1.82 分 (方法 A); ESI-MS m/z 391.02 [M+H]⁺。

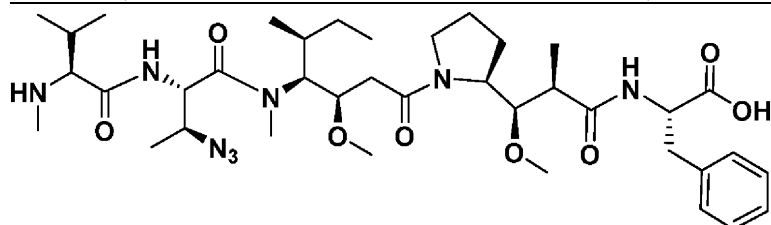
【 0 2 4 8 】

Fmoc-MeVal-Abu(3-N₃)-Dil-OH TFA塩(410mg、0.527mmol)およびH-Dap-Phe-OtBu TFA塩(482mg、0.956mmol)のDMF(10mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(319mg、430 μL、2.47mmol)を加えた後、HATU(470mg、1.23mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は、反応が完了したことを、Fmoc基の10%が除去されたことと共に示した。粗反応混合物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計26.0mgの標記化合物を白色ギ酸塩(0.030mmol、5%)として得た。LCMS RT = 1.41分(方法B); ESI-MS m/z 815.33 [M+H]⁺; HRMS m/z 815.5383 [C₄₂H₇₀N₈O₈+H]⁺。

【 0 2 4 9 】

实施例57

((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)ブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニン



Fmoc-MeVal-Abu(3-N₃)-Dil-OH TFA塩(410mg、0.527mmol)およびH-Dap-Phe-OtBu TFA塩(482mg、0.956mmol)のDMF(10mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(319mg、430 μL、2.47mmol)を加えた後、HATU(470mg、1.23mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計648mgのFmoc-MeVal-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-Phe-OtBuを白色ギ酸塩(0.598mmol、97%)として得た。LCMS RT = 1.41分(方法B); ESI-MS m/z 1037.41 [M+H]⁺。

【 0 2 5 0 】

Fmoc-MeVal-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-Phe-OtBuギ酸塩(648mg、0.598mmol)のCH₂Cl₂(5.00mL)中攪拌23℃懸濁液にTFA(5.00mL)を加えた。2時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて褐色油状物を得た。粗油状物を、Phenomenex

Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム (150x30mm) を使い、0.1% TFA 水溶液中 5%~95% MeCN を溶離液として使用する分取 RP-HPLC によって精製した。合計 502mg の Fmoc-MeVal-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-Phe-OH を TFA 塩 (0.458mmol、77%) として得た。LCMS RT = 1.81 分 (方法 B); ESI-MS m/z 981.22 [M+H]⁺。

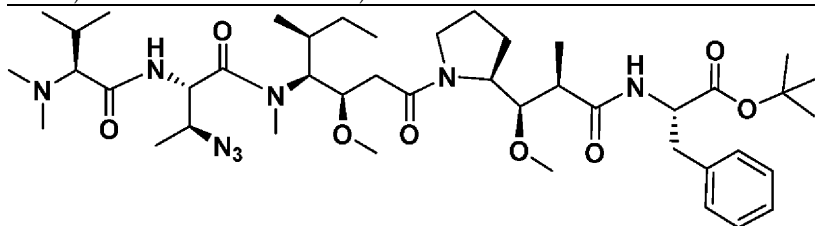
【0251】

Fmoc-MeVal-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-Phe-OH TFA 塩 (392mg、0.382mmol) のアセトニトリル (10 mL) 中攪拌 23°C 溶液にピペリジン (5mL) を加えた。2 時間後、LCMS による分析は反応が完了したことを示した。粗反応液にヘキサン (15mLx3) を加えた。アセトニトリル層を減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム (150x30mm) を使い、0.1% TFA 水溶液中 5%~95% MeCN を溶離液として使用する分取 RP-HPLC によって精製した。合計 360mg の濃縮標記化合物を TFA 塩として得た。LCMS RT = 1.19 分 (方法 B); ESI-MS m/z 759.13 [M+H]⁺; HRMS m/z 759.4755 [C₃₈H₆₂N₈O₈+H]⁺。

【0252】

実施例 58

tert-ブチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート

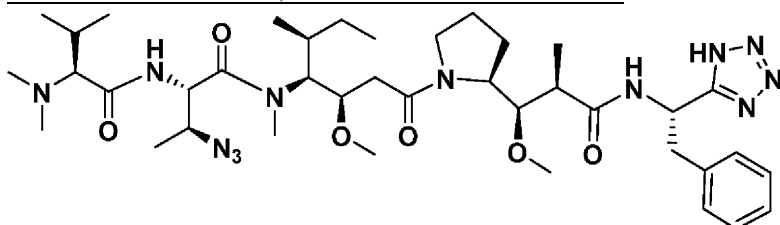


Dov-Abu(3-N₃)-Dil-OH TFA 塩 (327mg、0.574mmol) および H-Dap-Phe-OtBu TFA 塩 (0.340g、0.675mmol) の DMF (10mL) 中攪拌 23°C 懸濁液に DIEA (0.370g、0.500mL、2.87mmol) を加えた後、HATU (0.550g、1.43mmol) を加えた。10 時間後、LCMS による分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム (150x30mm) を使い、0.1% ギ酸水溶液中 10%~90% MeCN を溶離液として使用する分取 RP-HPLC によって精製した。合計 453mg (0.518mmol、72%) の標記化合物をギ酸塩として得た。LCMS RT = 1.42 分 (方法 B); ESI-MS m/z 828.94 [M+H]⁺; HRMS m/z 829.5536 [C₄₃H₇₂N₈O₈+H]⁺。

【0253】

実施例 59

(2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((S)-2-フェニル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド



Boc-Dap-OH ジシクロヘキシルアミン塩 (2.48g、5.29mmol) および (S)-2-フェニル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)エタンアミン (1.00g、5.29mmol) の CH₂Cl₂ (20.0mL) 中攪拌 23°C 懸濁液に DIEA (2.73g、3.7mL、21.1mmol) を加えた後、DEPC (1.29g、1.20mL、7.93mmol) を加えた。10 時間後、LCMS による分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させた。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム (150x30mm) を使い、0.1% ギ酸水溶液中 5%~95% MeCN を溶離液として使用する分取 RP-HPLC によって精製した。合計 2.52g の Boc-Dap-(S)-2-フェニル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)エタンアミン (4.99mmol、94%) をギ酸塩として得た。LCMS RT = 1.35 分 (方法 B); ESI-MS m/z 459.2 [M+H]⁺。

【0254】

Boc-Dap-(S)-2-フェニル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)エタンアミン(2.52g、4.99mmol)のCH₂Cl₂(10.0mL)中攪拌23℃懸濁液にTFA(5.00mL)を加えた。5時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させて粗生成物を得て、これをさらに精製せずに使用した。合計2.43gのH-Dap-(S)-2-フェニル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)エタンアミン(5.14mmol、84%)をTFA塩として得た。LCMS RT = 0.575分(方法B); ESI-MS m/z 359.2 [M+H]⁺。

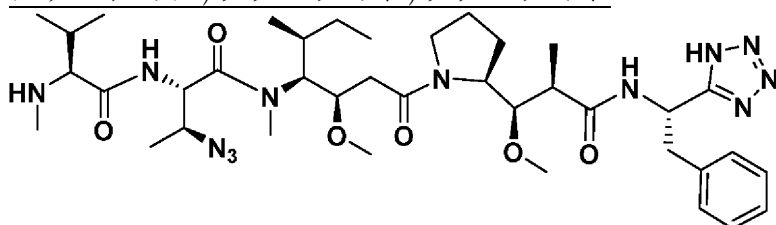
【0255】

Dov-Abu(3-N₃)-Dil-OH TFA塩(305mg、0.668mmol)およびH-Dap-(S)-2-フェニル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)エタンアミンTFA塩(0.36g、1.002mmol)のDMF(10mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(0.35g、0.5mL、2.67mmol)を加えた後、HATU(509mg、1.34mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計47.0mgの標記化合物をギ酸塩(0.056mmol、8%)として得た。LCMS RT = 1.24分(方法B); ESI-MS m/z 797.3 [M+H]⁺; HRMS m/z 797.5139 [C₃₉H₆₄N₁₂O₆+H]⁺。

【0256】

実施例60

(2S,3S)-3-アジド-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((S)-2-フェニル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチル-2-((S)-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタンアミド)ブタンアミド



Fmoc-MeVal-Abu(3-N₃)-Dil-OH TFA塩(0.491g、0.631mmol)およびH-Dap-(S)-2-フェニル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)エタンアミンTFA塩(0.532g、1.13mmol)のDMF(10mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(0.381g、0.500mL、2.97mmol)を加えた後、HATU(0.57g、1.486mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計125mgのFmoc-MeVal-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-(S)-2-フェニル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)エタンアミンをギ酸塩(0.119mmol、16%)として得た。LCMS RT = 1.94分(方法B); ESI-MS m/z 1005.35 [M+H]⁺。

【0257】

Fmoc-MeVal-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-(S)-2-フェニル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)エタンアミン(525mg、0.499mmol)のアセトニトリル(10mL)中攪拌23℃溶液にピペリジン(5mL)を加えた。2時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応液にヘキサン(x3)を加えた。アセトニトリル層を減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1% TFA水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計20.0mgの標記化合物をTFA塩(0.022mmol、5%)として得た。LCMS RT = 1.37分(方法B); ESI-MS m/z 783.42 [M+H]⁺; HRMS m/z 783.4979 [C₃₈H₆₂N₁₂O₆+H]⁺。

【0258】

10

20

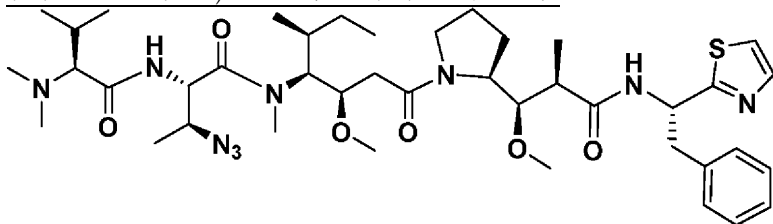
30

40

50

実施例61

(2S,3S)-3-アジド-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((S)-2-フェニル-1-(チアゾール-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド



10

Boc-Dap-OHジシクロヘキシルアミン塩(1.95g、4.154mmol)および(S)-2-フェニル-1-(2-チアゾール-2-イル)エチルアミン(1.00g、4.154mmol)のCH₂Cl₂(20.0mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(2.15g、2.9 mL、16.615mmol)を加えた後、DEPC(1.01g、0.9mL、0.006mol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物をH₂O(25mLx2)、続いてブライン(25mLx2)で洗浄した。粗画分をMgSO₄パッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。合計1.65gのBoc-Dap-(S)-2-フェニル-1-(チアゾール-2-イル)エタンアミン(3.48mmol、84%)を黄色油状物として得た。LCMS RT = 1.59分(方法B); ESI-MS m/z 475.2 [M+H]⁺。

【0259】

20

Boc-Dap-(S)-2-フェニル-1-(チアゾール-2-イル)エタンアミン(1.65g、3.49mmol)のCH₂Cl₂(10.0mL)中攪拌23℃懸濁液にTFA(10.0mL)を加えた。4時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。揮発性有機物を減圧蒸発させた。粗油状物をDMF(5mL)およびトリエチルアミン(1mL)に溶解させてpH 8を実現した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1% TFA水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計935mgのH-Dap-(S)-2-フェニル-1-(チアゾール-2-イル)エタンアミン(1.92mmol、55%)をTFA塩として得た。LCMS RT = 1.04分(方法B); ESI-MS m/z 375.0 [M+H]⁺。

【0260】

30

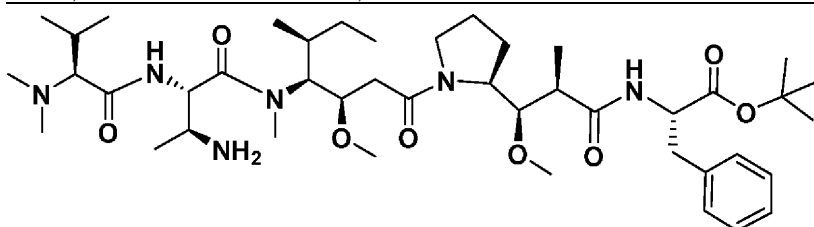
Dov-Abu(3-N₃)-Dil-OH TFA塩(302mg、0.661mmol)およびH-Dap-(S)-2-フェニル-1-(チアゾール-2-イル)エタンアミンTFA塩(247mg、0.661mmol)のDMF(10mL)中攪拌23℃懸濁液にDIEA(0.34g、0.5mL、2.65mmol)、続いてHATU(504mg、1.32mmol)を加えた。10時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(10mL)で希釈し、EtOAc(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムパッドで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗油状物を、Phenomenex Gemini NX-C18 10 μ 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1% TFA水溶液中10%~90% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計111mgの標記化合物をTFA塩(0.120mmol、18%)として得た。LCMS RT = 1.33分(方法B); ESI-MS m/z 812.2 [M+H]⁺; HRMS m/z 812.4835 [C₄₁H₆₅N₉O₆S+H]⁺。

【0261】

40

実施例62

tert-ブチル ((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-メチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニネート



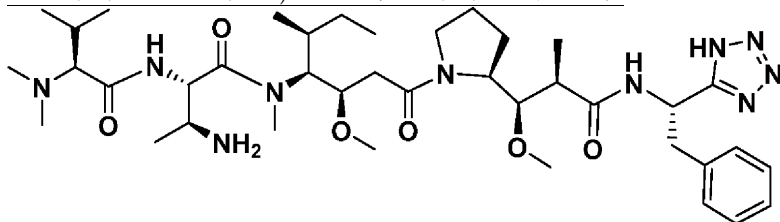
50

Dov-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-Phe-Ot-Buギ酸塩(102.5mg、0.117mmol)のDMF(1.0mL)中攪拌室温溶液にトリメチルホスフィンのTHF溶液(1M、0.350mL、0.350mmol)を加えた。2時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を、Phenomenex Gemini-NX 10 μ C-18 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計70.1mgの標記化合物をギ酸塩(0.083mmol、70%)として得た。LCMS RT = 1.22分(方法B); ESI-MS m/z 803.3 [M+H]⁺; HRMS m/z 803.5642 [C₄₃H₇₄N₆O₈+H]⁺。

【0262】

実施例63

(2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((S)-2-フェニル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド

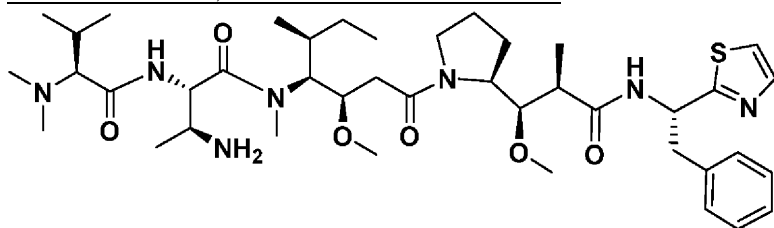


Dov-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-Phe-テトラゾールギ酸塩(19.4mg、0.023mmol)のDMF(0.2mL)中攪拌室温溶液にトリメチルホスフィンのTHF溶液(1M、0.068mL、0.068mmol)を加えた。2時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を、Phenomenex Gemini-NX 10 μ C-18 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計9.9mgの標記化合物をギ酸塩(0.012mmol、53%)として得た。LCMS RT = 1.07分(方法B); ESI-MS m/z 771.2 [M+H]⁺; HRMS m/z 771.5233 [C₃₉H₆₆N₁₀O₈+H]⁺。

【0263】

実施例64

(2S,3S)-3-アミノ-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N-((3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-((S)-2-((1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-((S)-2-フェニル-1-(チアゾール-2-イル)エチル)アミノ)プロピル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチルブタンアミド



Dov-Abu(3-N₃)-Dil-Dap-Phe-チアゾールギ酸塩(37.2mg、0.043mmol)のTHF(0.2mL)中攪拌室温溶液にトリメチルホスフィンのTHF溶液(1M、0.090mL、0.090mmol)を加えた。1時間後、LCMSによる分析は反応が完了したことを示した。粗反応混合物を、Phenomenex Gemini-NX 10 μ C-18 110 Å カラム(150x30mm)を用い、0.1%ギ酸水溶液中5%~95% MeCNを溶離液として使用する分取RP-HPLCによって精製した。合計16.8mgの標記化合物をギ酸塩(0.020mmol、47%)として得た。LCMS RT = 1.15分(方法B); ESI-MS m/z 786.2 [M+H]⁺; HRMS m/z 786.4940 [C₄₁H₆₇N₇O₆S+H]⁺。

【0264】

実施例B1

インビトロ細胞毒性実験

化合物のインビトロ有効性を、様々ながん細胞株に対するそれらの細胞毒性活性を評価することで測定した。このアッセイを組織培養処理透明96ウェルプレート中で行った。使

用した細胞株はPC3(ヒト前立腺がん)、HCC-1954(ヒト乳管がん)、およびHCT15(ヒト結腸直腸腺がん、Pgp発現)であった。細胞を、増殖培地(RPMI-1640 + 10%熱失活ウシ胎仔血清)50 μ L中にてウェル当たり細胞約1,000~1,500個で播種し、37℃にて5% CO₂で終夜インキュベートして細胞を結合させた。翌日、媒体対照(DMSO)または様々な濃度の化合物の2xストック50 μ Lを各ウェルに三つ組で加えた。さらに、細胞がないかまたは未処理細胞のみがある対照ウェルを使用した。化合物の添加後にプレートを加湿組織培養インキュベーター中、37℃にて5% CO₂で4~6日間インキュベートして細胞毒性を測定した。4~6日後、ウェル当たり20 μ LのPrestoBlue(商標)細胞生存試薬(Life Technologies #A13261)を加えた。プレートを37℃で1~2時間インキュベートした。蛍光をBiotek Synergy(商標)H4プレートリーダーを使用して540励起/590発光で記録した。代表的なデータを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセントとしてグラフ化する。図9~図30に示すように、このアッセイにおいて試験された化合物のデータを、未処理対照ウェルとの比較による生存パーセントとしてグラフ化する。

10

【0265】

実施例B2

チューブリン重合の確定

本明細書に記載の化合物によるチューブリン重合の阻害をウシ脳チューブリンに関して評価した。化合物の活性を評価するために、チューブリンを一般チューブリン緩衝液100 μ L中にてウェル当たり約400 μ gで播種し、次にアッセイの開始時に最終濃度10 μ Mの化合物によって二つ組で処理した。通常、チューブリン重合アッセイを試験化合物の添加後60分間、37℃で行った。チューブリン重合を、340nmの光学濃度値を使用する吸光分光法によって確定した。重合チューブリンの量を評価するために、試験化合物の添加後1分毎に340nmの光学濃度値を得た。分析のために、化合物処理チューブリンによるチューブリン重合の程度を、緩衝液処理チューブリンである対照のそれと比較した。特に、チューブリン阻害試験を、HTSチューブリン重合アッセイキット(Cytoskeleton Inc.; カタログ番号BK004P)を用い、以下の試料プロトコルを使用して行った。

20

1. アッセイの開始前30分間、分光光度計および96ウェルプレートを37℃に予備昇温させる。温かいプレートは高い重合活性および再現可能な結果のために必須である。
2. 分光光度計の使用準備が整うように、すべてのプレートリーダーパラメータ(340nmの吸光度、37℃、毎分1つの読取值)を入力する。チューブリンを37℃ウェル中に分割した時点で、読み取りが直ちに始まらなければならない。
3. 一般チューブリン緩衝液500 μ Lを室温に昇温させる。温かい緩衝液がチューブリンリガンド希釈に必要である。
4. パクリタキセルを対照として含める。ウェル当たり10 μ Lのパクリタキセルを使用し、これにより最終濃度を10 μ Mとする。
5. 冷アッセイ緩衝液: 一般チューブリン緩衝液、1mM GTP、10%グリセリンを作製する。
6. チューブリン4mgを冷アッセイ緩衝液1mLで再懸濁させて最終タンパク質濃度を4mg/mLとする。管を氷上に置き、3分かけてタンパク質を完全に再懸濁させる。
7. 選択された化合物をアッセイ緩衝液中10X濃度で調製する。
8. 予備昇温プレートの所要数のウェル中に10X濃度化合物10 μ Lをピペッティングする。プレートを37℃で2分間インキュベートする。
9. アッセイ緩衝液のみ10 μ Lを2つの対照ウェル中にピペッティングする(緩衝液処理チューブリン)。
10. チューブリン100 μ Lを所要数のウェル中にピペッティングする(2つのウェルは、緩衝液処理されたゼロ化合物対照とすべきである)。
11. プレートを37℃で分光光度計に直ちに入れ、340nmの光学濃度の1分毎の記録を開始する。340nmの光学濃度値を増加させることはチューブリン重合を増加させることに等しい。

30

40

【0266】

このアッセイにおいて試験された化合物のデータを図1~図8に提示する。

50

【0267】

実施例B3

試験化合物のインビボ有効性の確定：ICR SCIDマウスに移植された皮下樹立ヒト膀胱がん細胞株SW780における有効性評価

動物インビボ試験では、試験化合物を20mMヒスチジン、5%ショ糖(pH 6)、および15% DM SOで希釈する。雄ICR SCIDマウス(ニューヨーク州ハドソン、Taconic Farm)を標準的なげっ歯類マイクロアイソレーターケージに収容する。動物室の環境制御を、温度20~24℃、相対湿度30%~70%、および約12時間明所/12時間暗所サイクルを維持するように設定する。食物および水を自由に摂取させる。72時間の順化後、マウスに、50% complete cultrex (Trevigen, Inc.)とPBS(Gibco)との混合物に懸濁したSW780ヒト膀胱がん細胞(細胞 2×10^6 個/マウス)を移植し、腫瘍増殖速度をモニタリングする。平均腫瘍量が約200mm³に到達した時点で、腫瘍のサイズマッチングを行い、マウスを処置群にランダム化する(n = 8または10)。担腫瘍マウスを媒体または2もしくは4mg/kg(mpk)の試験化合物によって週1回投与スケジュールで3週間静脈内処置する。腫瘍量をキャリパー測定を使用して週2回評価する。

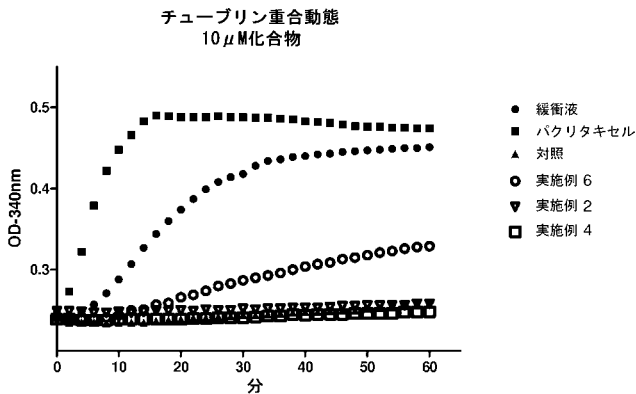
10

【0268】

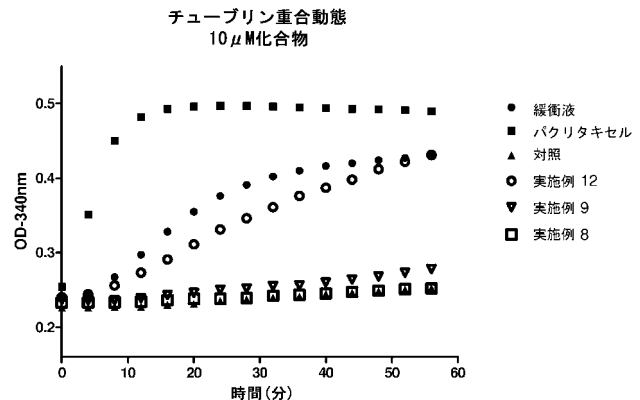
本明細書に記載の化合物、使用、および方法に関する前述の記載により、当業者は本明細書に記載の化合物、使用、および方法を作製および使用することができるが、当業者であれば、本明細書における特定の態様、方法、および実施例の変形、組み合わせ、および等価物の存在を理解および認識するであろう。したがって、本明細書において提供される化合物、使用、および方法は、上記の態様、方法、または実施例に限定されるべきではなく、むしろ、本明細書において提供される化合物、使用、および方法の範囲および真意の枠内にあるすべての態様および方法を包含する。

20

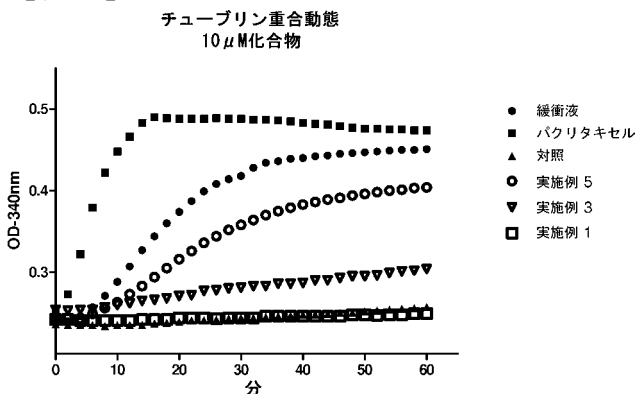
【図1】



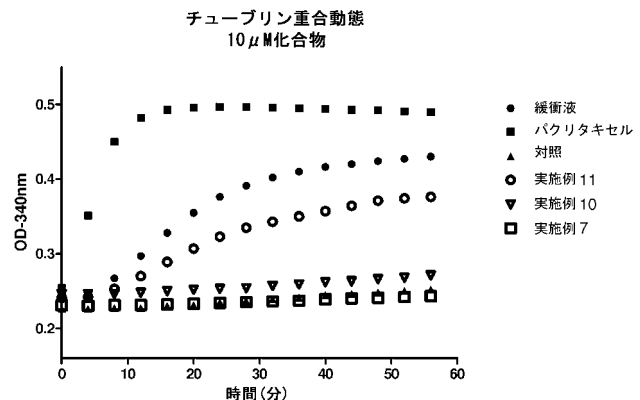
【図3】



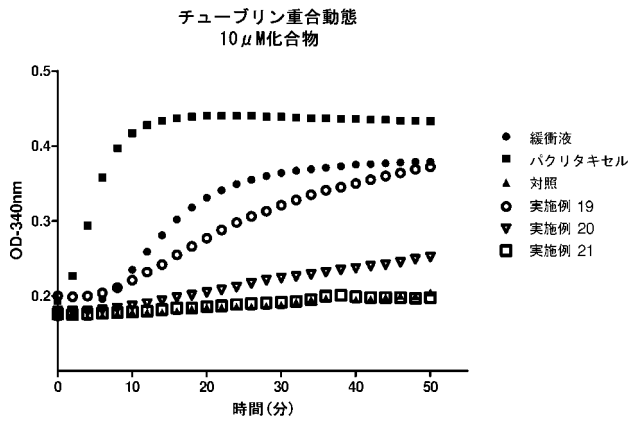
【図2】



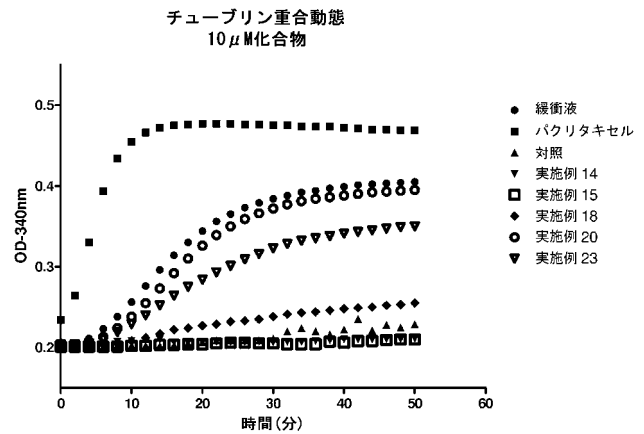
【図4】



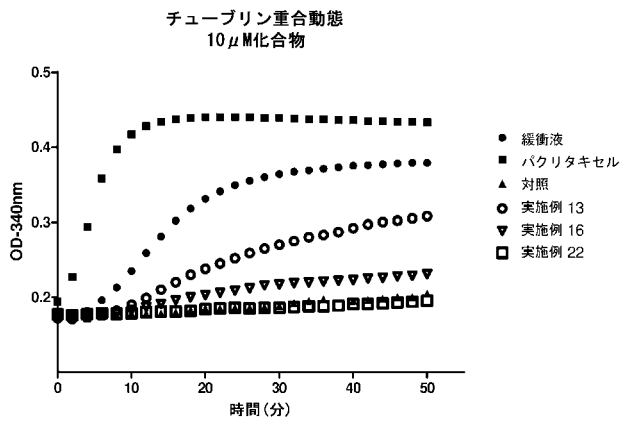
【図 5】



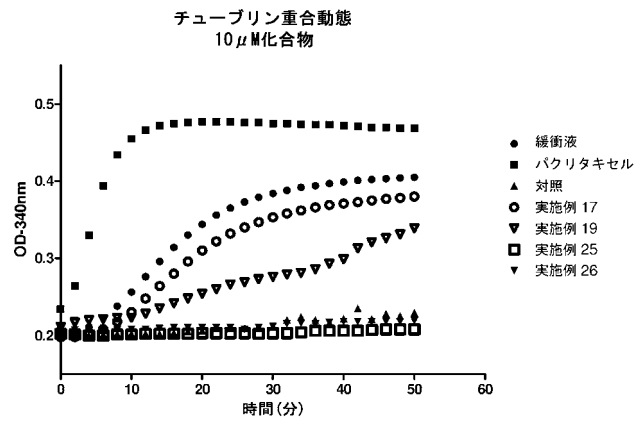
【図 7】



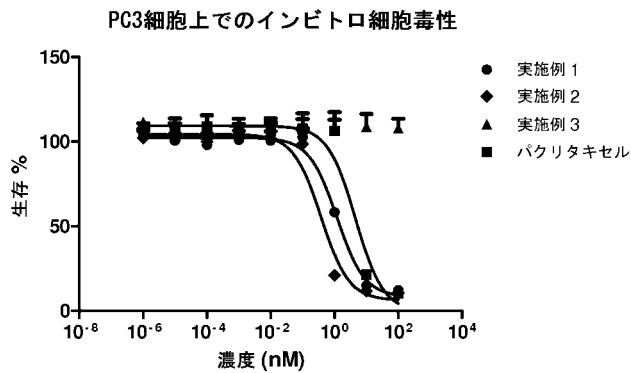
【図 6】



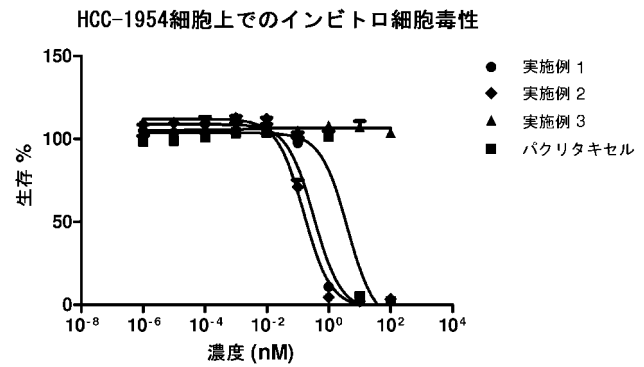
【図 8】



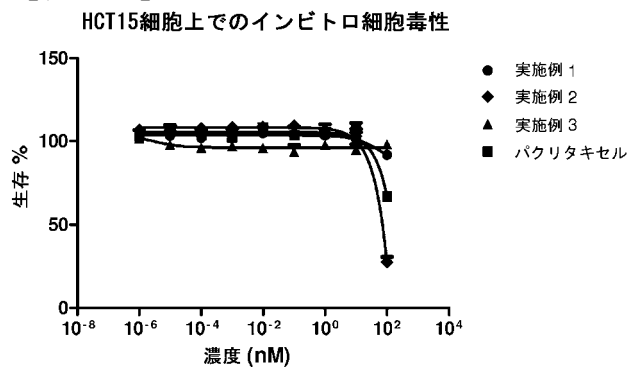
【図 9】



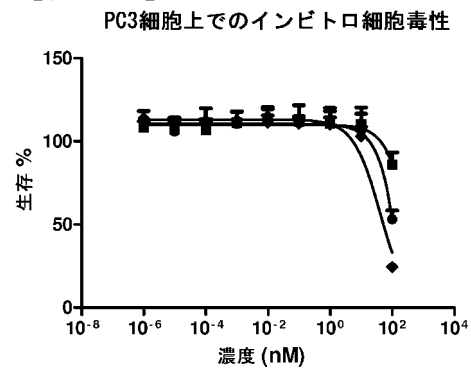
【図 11】



【図 10】

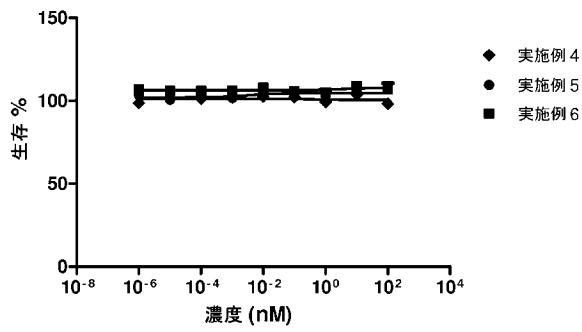


【図 12】



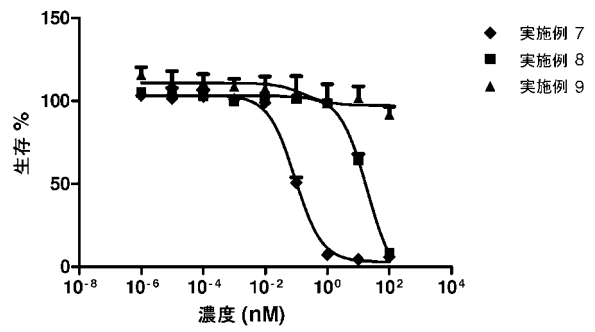
【図 1 3】

HCT15細胞上でのインビトロ細胞毒性



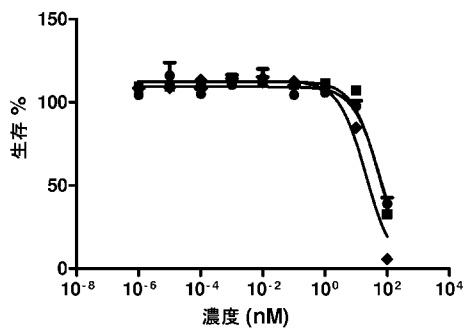
【図 1 5】

PC3細胞上でのインビトロ細胞毒性



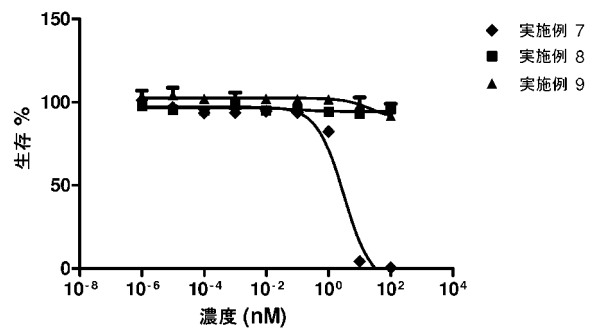
【図 1 4】

HCC-1954細胞上でのインビトロ細胞毒性



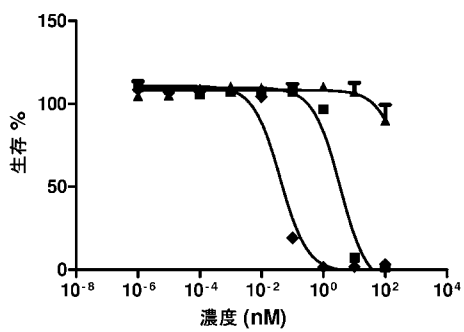
【図 1 6】

HCT15細胞上でのインビトロ細胞毒性



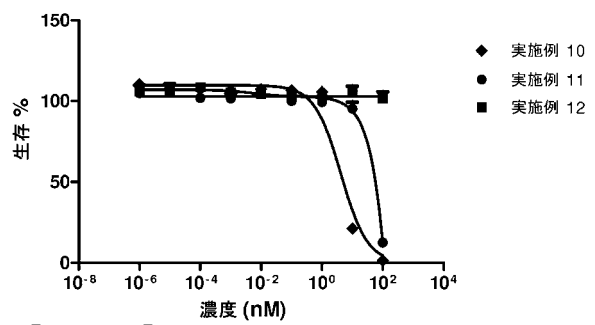
【図 1 7】

HCC-1954細胞上でのインビトロ細胞毒性



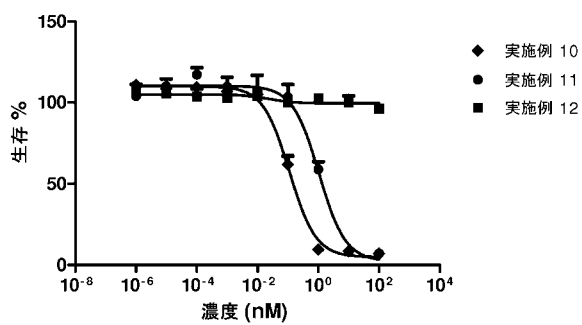
【図 1 9】

HCT15細胞上でのインビトロ細胞毒性



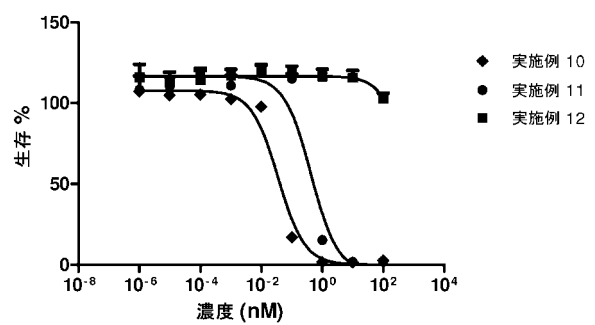
【図 1 8】

PC3細胞上でのインビトロ細胞毒性



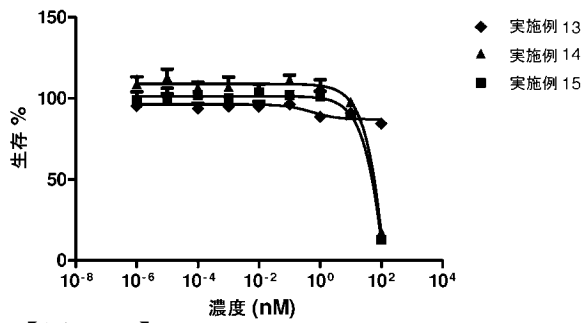
【図 2 0】

HCC-1954細胞上でのインビトロ細胞毒性



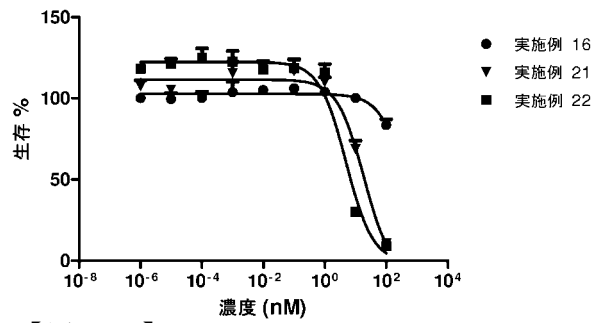
【図 2 1】

PC3細胞上でのインビトロ細胞毒性



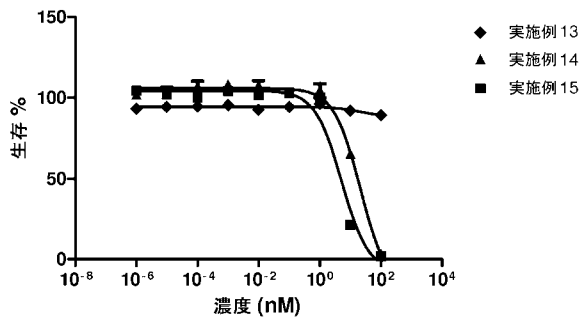
【図 2 3】

PC3細胞上でのインビトロ細胞毒性



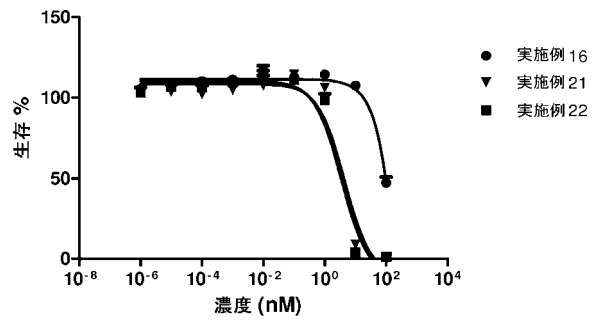
【図 2 2】

HCC-1954細胞上でのインビトロ細胞毒性



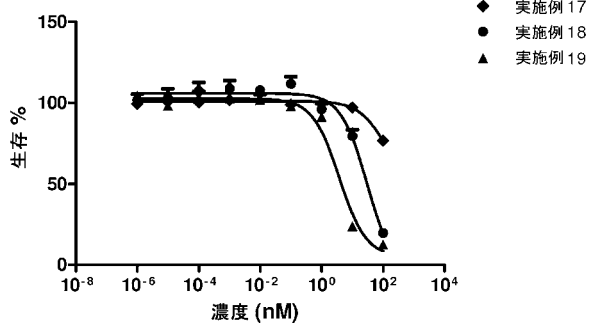
【図 2 4】

HCC-1954細胞上でのインビトロ細胞毒性



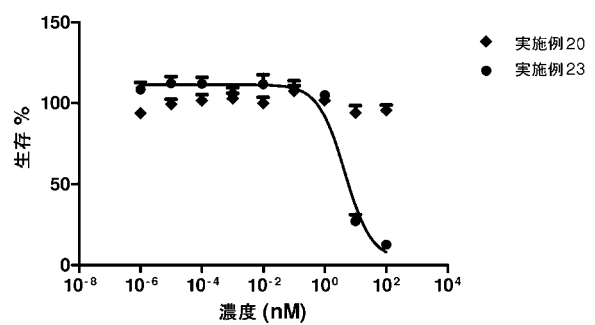
【図 2 5】

PC3細胞上でのインビトロ細胞毒性



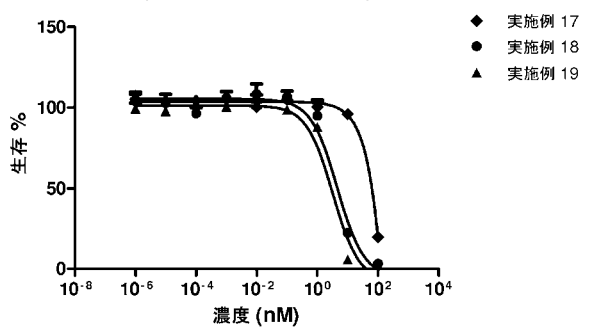
【図 2 7】

PC3細胞上でのインビトロ細胞毒性



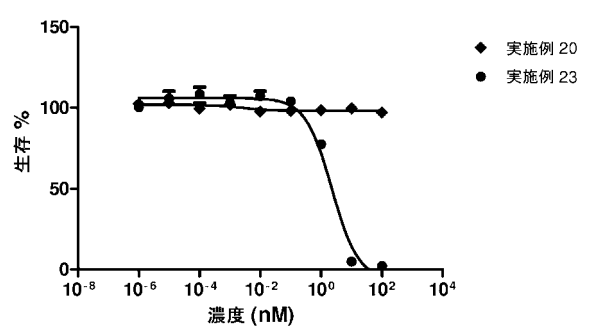
【図 2 6】

HCC-1954細胞上でのインビトロ細胞毒性



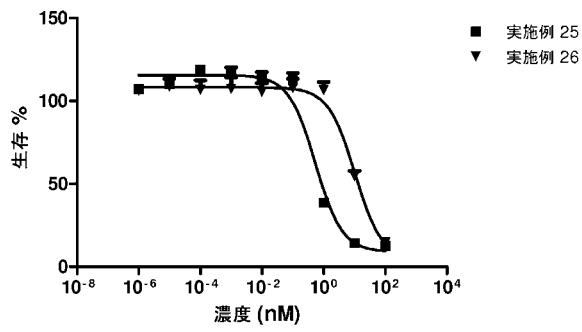
【図 2 8】

HCC-1954細胞上でのインビトロ細胞毒性



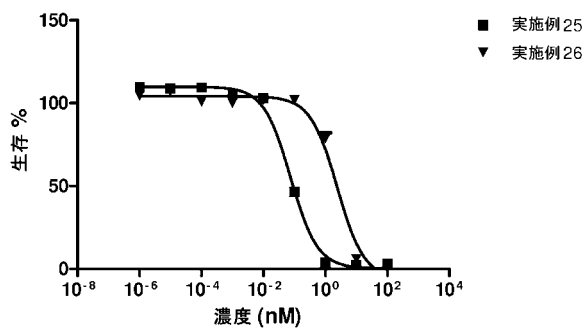
【図 29】

PC3細胞上でのインビトロ細胞毒性



【図 30】

HCC-1954細胞上でのインビトロ細胞毒性



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/32704

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07K 5/02 (2015.01) CPC - A61K 38/00; C07K 5/02 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): C07K 5/02 (2015.01) CPC: A61K 38/00; C07K 5/02 USPC: 514/19.3; 530/332 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PATSEER (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, INPADOC Data); ProQuest; Google Scholar; IP.com; EBSCO; SureChEMBL; KEYWORDS: peptide* analog*, treat* cancer*, auristatin, dolastatin, dolaproins, dap, 2 dimethylamino 3 methylbutanamid*, pyrrolidin 1 yl, 5 methyl 1 oxoheptan 4 yl, dolaisoleuine, dil, 3 methoxy 5 methylheptanoyl pyrrolidin 2 yl, 3 methoxy 2 methylpropanamid*		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2013/0190248 A1 (MENDELSON, BA et al.) 25 July 2013; paragraph [0245]	1-14
A	US 2014/0050746 A1 (SEATTLE GENETICS) 20 February 2014; paragraphs [0102], [0203]-[0204], [0210], [0214], [0216], [0222]-[0223], [0229], [0251]	1-14
A	WO 01/18032 A2 (BASF et al.) 15 March 2001; page 4, lines 6-25; page 5, lines 9-10	1-6, 9-14
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 July 2015 (24.07.2015)		Date of mailing of the international search report 12 AUG 2015
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 メンデルゾーン ブライアン アラン
アメリカ合衆国 98059 ワシントン州 ニューキャッスル 155ス アベニュー サウス
イースト 8210

(72)発明者 デュガル-テリア ジュリエン
アメリカ合衆国 90404 カリフォルニア州 サンタモニカ 25ス ストリート 1434
アパートメント 3

(72)発明者 バーンシェア スチュアート ダニエル
カナダ国 ブリティッシュコロンビア州 バンクーバー ドレイク ストリート 3イー - 199

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA07 BA01 BA10 BA14 BA15 BA23 CA59 NA14 ZB26
4H045 AA10 AA30 BA13 DA83 EA20 FA10