

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7604397号
(P7604397)

(45)発行日 令和6年12月23日(2024.12.23)

(24)登録日 令和6年12月13日(2024.12.13)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 257/02 (2006.01)

C 0 7 D 257/02

A 6 1 K 38/07 (2006.01)

A 6 1 K 38/07

A 6 1 K 47/64 (2017.01)

A 6 1 K 47/64

A 6 1 K 51/04 (2006.01)

A 6 1 K 51/04 2 0 0

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 P 13/08

請求項の数 45 (全77頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-569296(P2021-569296)

(86)(22)出願日 令和2年5月19日(2020.5.19)

(65)公表番号 特表2022-538379(P2022-538379
A)

(43)公表日 令和4年9月2日(2022.9.2)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/033584

(87)国際公開番号 WO2020/236808

(87)国際公開日 令和2年11月26日(2020.11.26)

審査請求日 令和5年5月18日(2023.5.18)

(31)優先権主張番号 62/850,119

(32)優先日 令和1年5月20日(2019.5.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/910,777

(32)優先日 令和1年10月4日(2019.10.4)

最終頁に続く

(73)特許権者 508347801

エンドサイト・インコーポレイテッド

ENDOCYTE, INC.

アメリカ合衆国47906インディアナ

州ウエスト・ラフィエット、セント・ア

ベニュー3000番

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100095360

弁理士 片山 英二

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100194423

弁理士 植竹 友紀子

(72)発明者 ヴラホフ, イオンチョ アール.

最終頁に続く

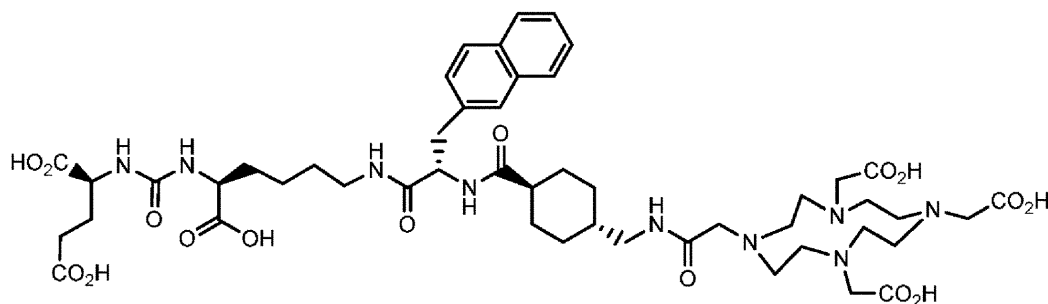
(54)【発明の名称】 P S M A コンジュゲートの調製方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化1】

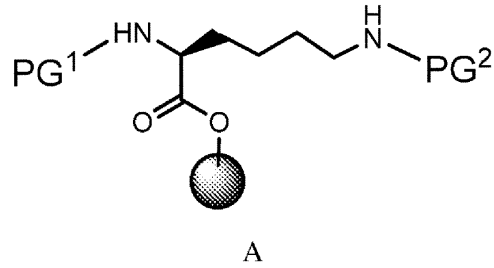


I

の化合物を調製するための方法であって、

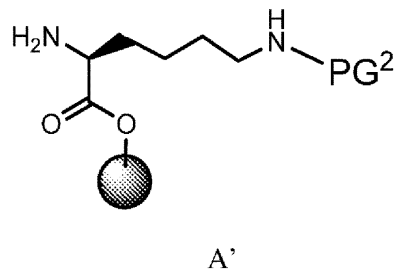
a) 式 A

【化 2】



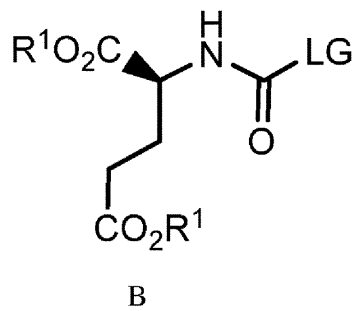
10

の樹脂系化合物を、極性非プロトン性溶媒中で第 1 の脱保護剤と接触させて、式 A' 【化 3】



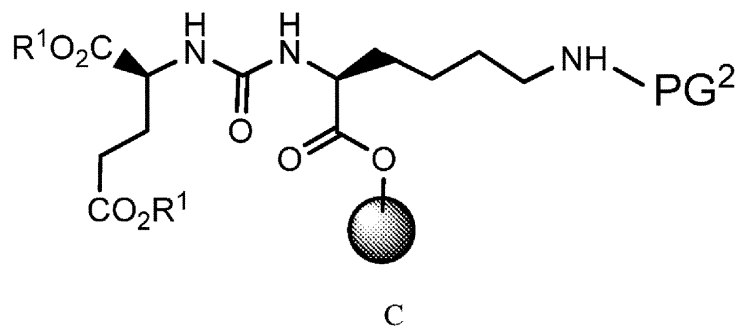
20

の樹脂系化合物を提供すること、及び
b) 式 A' の樹脂系化合物を、式 B 【化 4】



30

の化合物と、有機溶媒及び塩基の存在下で接触させて、式 C 【化 5】

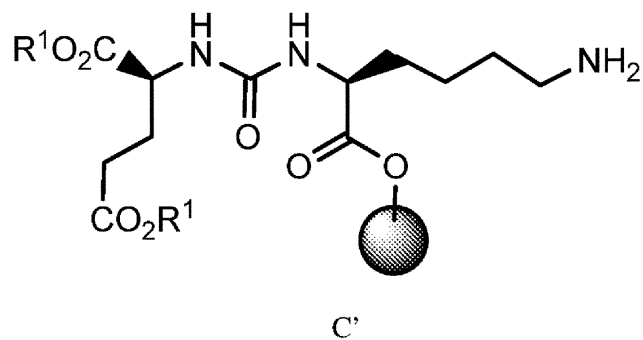


40

の樹脂系化合物を提供すること、及び
c) 式 C の樹脂系化合物を、有機溶媒の存在下で第 2 の脱保護剤と接触させて、式 C'

50

【化 6】

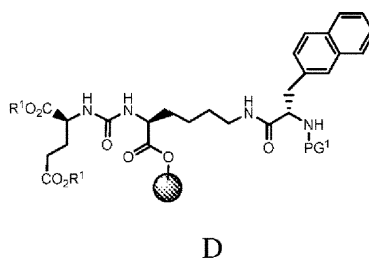


10

の樹脂系化合物を提供すること、及び

d) 式 C' の樹脂系化合物を、極性非プロトン性溶媒、カップリング剤、及び塩基の存在下で、PG¹ - 3 - (2 - ナフチル) - L - アラニンと接触させて、式 D

【化 7】

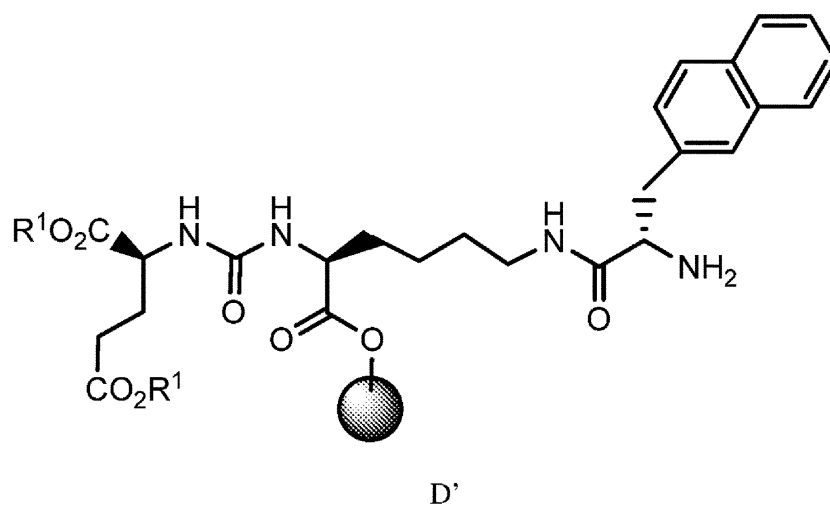


20

の樹脂系化合物を提供すること、及び

e) 式 D の樹脂系化合物を、極性非プロトン性溶媒中で第 1 の脱保護剤と接触させて、式 D'

【化 8】



30

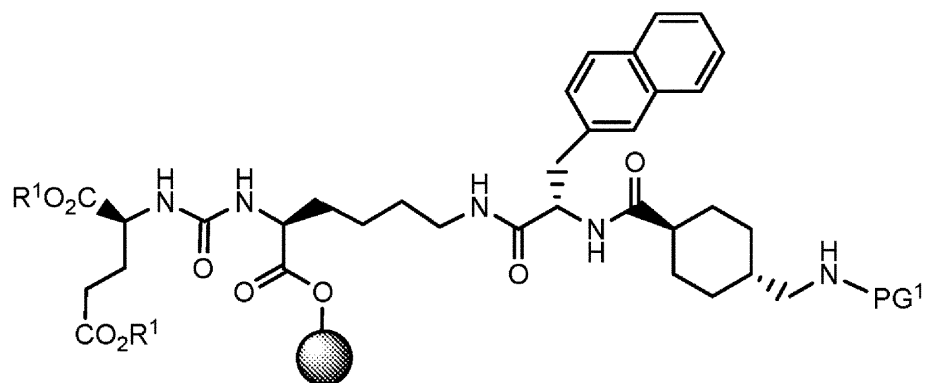
40

の樹脂系化合物を提供すること、及び

f) 式 D' の樹脂系化合物を、極性非プロトン性溶媒、カップリング剤及び塩基の存在下で PG¹ - トラネキサム酸と接触させて、式 E

50

【化 9】



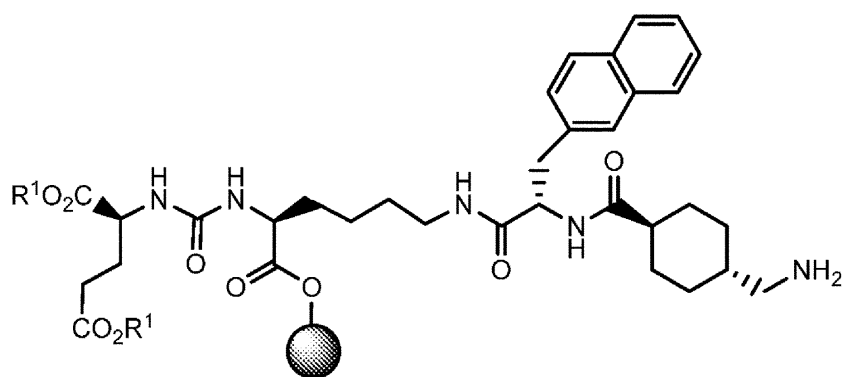
10

E

の樹脂系化合物を提供すること、及び

g) 式 E の樹脂系化合物を、極性非プロトン性溶媒中で第 1 の脱保護剤と接触させて、式 E' 。

【化 10】



20

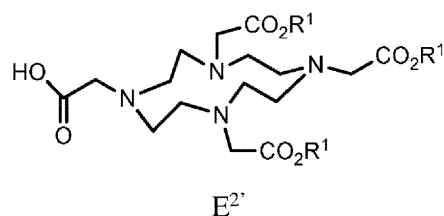
E'

30

の樹脂系化合物を提供すること、及び

h) 式 E' の樹脂系化合物を、式 E²' 。

【化 11】



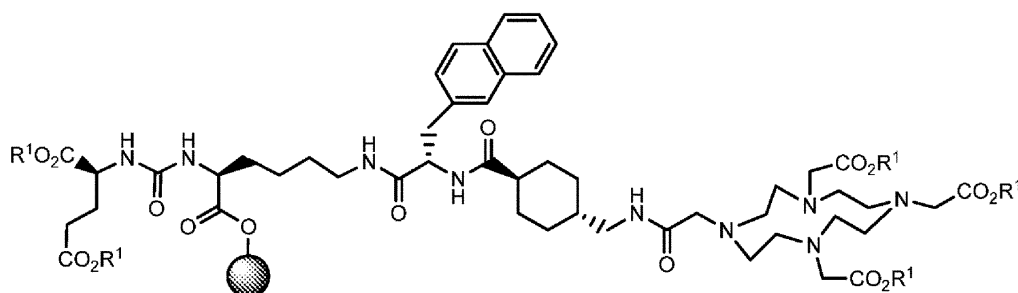
40

E²'

の化合物と、極性非プロトン性溶媒、カップリング剤、及び塩基の存在下で接触させて、式 F

50

【化 1 2】



F

10

の樹脂系化合物を提供すること、及び

i) 式 F の前記樹脂系化合物を、有機溶媒中で第 3 の脱保護剤及び / 又は切断試薬と接触させることを含み、

式中、PG¹は、9-フルオレニルメチル-カルボニル (Fmoc) であり、PG²は、4-メチルトリチル (Mtt) であり、LG は、4-ニトロフェノキシであり、R¹は、C₁ ~ C₄ アルキル又はシクロヘキシルである、方法。

【請求項 2】

工程 (a) の前記第 1 の脱保護剤が、ピペリジン、モルホリン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU)、ジエチルアミン (DEA)、ジシクロヘキサミン、4-メチルピペリジン (4MP)、トリス (2-アミノエチル) アミン、ピリジン及びコリジンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 3】

工程 (a) の前記第 1 の脱保護剤がピペリジンである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

工程 (a) の前記極性非プロトン性溶媒が、ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチル-2-ピロリドン (NMP)、ジクロロメタン (DCM)、ジクロロメタン/ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (ACN)、アセトニトリル/ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (DMSO) からなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

30

【請求項 5】

工程 (a) の前記極性非プロトン性溶媒がジメチルホルムアミド (DMF) である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

工程 (b) の前記塩基が、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (iPr₂NEt)、トリエチルアミン (TEA)、4-メチルモルホリン (NMM)、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記工程 (b) の前記塩基が、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (iPr₂NEt) である、請求項 6 に記載の方法。

40

【請求項 8】

工程 (b) の前記有機溶媒が、CH₂Cl₂、THF、ジエチルエーテル、MeOH、EtOH、アセトン、アセトニトリルからなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

工程 (b) の前記有機溶媒が CH₂Cl₂ である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

工程 (c) の前記第 2 の脱保護剤が、トリフルオロ酢酸 (TFA)、酢酸、トリフルオロエタノール、ジクロロメタン、ヘキサフルオロイソプロパノール、ジクロロメタン、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

50

【請求項 11】

工程(c)の前記第2の脱保護剤が、トリフルオロ酢酸(TFA)、又は酢酸とトリフルオロエタノールとの混合物である、請求項10に記載の方法。

【請求項 12】

工程(c)の前記有機溶媒が、CH₂Cl₂、THF、ジエチルエーテル、MeOH、EtOH、アセトン、アセトニトリルからなる群から選択される、請求項11に記載の方法。

【請求項 13】

工程(c)の前記有機溶媒がCH₂Cl₂である、請求項12に記載の方法。

【請求項 14】

工程(d)の前記極性非プロトン性溶媒が、ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、ジクロロメタン(DCM)、ジクロロメタン/ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル(ACN)、アセトニトリル/ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド(DMSO)からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項 15】

工程(d)の前記極性非プロトン性溶媒がジメチルホルムアミド(DMF)である、請求項14に記載の方法。

【請求項 16】

工程(d)の前記塩基が、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(ⁱPr₂NEt)、トリエチルアミン(TEA)、4-メチルモルホリン(NMM)、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンからなる群から選択される、請求項15に記載の方法。

【請求項 17】

工程(d)の前記塩基が、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(ⁱPr₂NEt)である、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

工程(d)の前記カップリング剤が、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン(CDMT)、N-[(5-クロロ-3-オキシド-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-4-モルホリニルメチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート(HDMC)、1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロホスフェート(COMU)、ジメチルアミノ(トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メチリデン]-ジメチルアザニウム;テトラフルオロボレート(TATU)、N,N,N',N'-テトラメチル-S-(1-オキシド-2-ピリジル)チオウロニウムテトラフルオロボレート(TOTT)、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、1-プロパンホスホン酸無水物(T3P)、及び4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチル-モルホリニウムクロリド(DMTMM)からなる群から選択される。請求項17に記載の方法。

【請求項 19】

工程(d)の前記カップリング剤が、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)である、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

工程(e)の前記第1の脱保護剤が、ピペリジン、モルホリン、1,8-ジアザビシク

10

20

30

40

50

ロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U)、ジエチルアミン (D E A)、ジシクロヘキサミン、4 - メチルピペリジン (4 M P)、トリス (2 - アミノエチル) アミン、ピリジン及びコリジンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 1】

工程 (e) の前記第 1 の脱保護剤がピペリジンである、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

工程 (e) の前記極性非プロトン性溶媒が、ジメチルホルムアミド (D M F)、N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P)、ジクロロメタン (D C M)、ジクロロメタン / ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (A C N)、アセトニトリル / ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (D M S O) からなる群から選択される、請求項 2 1 に記載の方法。

10

【請求項 2 3】

工程 (e) の前記極性非プロトン性溶媒がジメチルホルムアミド (D M F) である、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

工程 (f) の前記極性非プロトン性溶媒が、ジメチルホルムアミド (D M F)、N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P)、ジクロロメタン (D C M)、ジクロロメタン / ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (A C N)、アセトニトリル / ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (D M S O) からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 2 5】

工程 (f) の前記極性非プロトン性溶媒がジメチルホルムアミド (D M F) である、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

工程 (f) の前記塩基が、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (i P r ₂ N E t)、トリエチルアミン (T E A)、4 - メチルモルホリン (N M M)、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンからなる群から選択される、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

工程 (f) の前記塩基が、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (i P r ₂ N E t) である、請求項 2 6 に記載の方法。

30

【請求項 2 8】

工程 (f) の前記カップリング剤が、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (P y B O P)、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (H A T U)、2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U)、2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H B T U)、2 - クロロ - 4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン (C D M T)、N - [(5 - クロロ - 3 - オキシド - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 4 - モルホリニルメチレン] - N - メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート (H D M C)、1 - シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ - モルホリノ - カルベニウムヘキサフルオロホスフェート (C O M U)、ジメチルアミノ (トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) メチリデン] - ジメチルアザニウム ; テトラフルオロボレート (T A T U)、N, N, N', N' - テトラメチル - S - (1 - オキシド - 2 - ピリジル) チオウロニウムテトラフルオロボレート (T O T T)、N - エトキシカルボニル - 2 - エトキシ - 1, 2 - ジヒドロキノリン (E E D Q)、1 - プロパンホスホン酸無水物 (T 3 P)、及び 4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチル - モルホリニウムクロリド (D M T M M) からなる群から選択される、請求項 2 7 に記載の方法。

40

【請求項 2 9】

50

工程 (f) の前記カップリング剤が、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (P y B O P) である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

工程 (g) の前記第 1 の脱保護剤が、ピペリジン、モルホリン、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U)、ジエチルアミン (D E A)、ジシクロヘキサミン、4 - メチルピペリジン (4 M P)、トリス (2 - アミノエチル) アミン、ピリジン及びコリジンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 31】

工程 (g) の前記第 1 の脱保護剤がピペリジンである、請求項 30 に記載の方法。

10

【請求項 32】

工程 (g) の前記極性非プロトン性溶媒が、ジメチルホルムアミド (D M F)、N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P)、ジクロロメタン (D C M)、ジクロロメタン / ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (A C N)、アセトニトリル / ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (D M S O) からなる群から選択される、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

工程 (g) の前記極性非プロトン性溶媒がジメチルホルムアミド (D M F) である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

20

工程 (h) の前記極性非プロトン性溶媒が、ジメチルホルムアミド (D M F)、N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P)、ジクロロメタン (D C M)、ジクロロメタン / ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (A C N)、アセトニトリル / ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (D M S O) からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 35】

工程 (h) の前記極性非プロトン性溶媒がジメチルホルムアミド (D M F) である、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

工程 (h) の前記塩基が、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (ⁱ P r ₂ N E t)、トリエチルアミン (T E A)、4 - メチルモルホリン (N M M)、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンからなる群から選択される、請求項 35 に記載の方法。

30

【請求項 37】

工程 (h) の前記塩基が、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (ⁱ P r ₂ N E t) である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

工程 (h) の前記カップリング剤が、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (P y B O P)、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (H A T U)、2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U)、2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H B T U)、2 - クロロ - 4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン (C D M T)、N - [(5 - クロロ - 3 - オキシド - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 4 - モルホリルメチレン] - N - メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート (H D M C)、1 - シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノ - モルホリノ - カルベニウムヘキサフルオロホスフェート (C O M U)、ジメチルアミノ (トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) メチリデン] - ジメチルアザニウム ; テトラフルオロボレート (T A T U)、N, N, N', N' - テトラメチル - S - (1 - オキシド - 2 - ピリジル) チオウロニウムテト

40

50

ラフルオロボレート (TOTT)、N - エトキシカルボニル - 2 - エトキシ - 1, 2 - ジヒドロキノリン (EEDQ)、1 - プロパンホスホン酸無水物 (T3P)、及び 4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチル - モルホリニウムクロリド (DMTMM) からなる群から選択される、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

工程 (h) の前記カップリング剤が、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

工程 (i) の前記第 3 の脱保護剤が、トリフルオロ酢酸 (TFA)、フッ化水素酸 (HF)、トリフリック酸 (TfOH)、トリフルオロ酢酸 (TFA) / 水 / トリイソプロピルシラン混合物、トリフルオロ酢酸 (TFA) / ジクロロメタン (DCM) 混合物、トリエチルサルリン (TES)、インドール、フェノール / アニソール混合物、及びチオアニソールからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 41】

工程 (i) の前記第 3 の脱保護剤が、トリフルオロ酢酸 (TFA) / 水 / トリイソプロピルシラン混合物である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

工程 (i) の前記切断試薬が、トリフルオロ酢酸 (TFA) 又はトリフルオロ酢酸 (TFA) / 水 / トリイソプロピルシラン混合物である、請求項 41 に記載の方法。

20

【請求項 43】

工程 (i) の前記有機溶媒が、CH₂Cl₂、THF、ジエチルエーテル、MeOH、EtOH、アセトン、アセトニトリルからなる群から選択される、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

工程 (i) の前記切断試薬が、トリフルオロ酢酸 (TFA) / 水 / トリイソプロピルシラン混合物である、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 45】

工程 (i) の前記有機溶媒が CH₂Cl₂ である、請求項 44 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2019年5月20日に出願された米国仮特許出願第62/850,119号、2019年10月4日に出願された米国仮特許出願第62/910,777号、及び2019年10月8日に出願された米国仮特許出願第62/912,353号の利益及び優先権を主張し、その開示全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、哺乳動物における癌などの疾患の治療に有用な化合物を調製するための方法に関する。特に、本明細書に記載の本発明は、PSMA発現細胞を標的とすることができ、前立腺癌などのPSMA発現細胞によって引き起こされる疾患の治療に有用な化合物を調製するための方法に関する。

40

【背景技術】

【0003】

前立腺は男性の生殖器官であり、生殖の際に腔に導入される精子の生存のために栄養素及び液体を提供する精液を産生及び貯蔵するように機能する。他の組織と同様に、前立腺は、悪性（癌性）腫瘍又は良性（非癌性）腫瘍のいずれかを発症する場合がある。実際に、前立腺癌は、西洋社会で最も一般的な男性癌の1つであり、米国人男性の間では2番目に多い悪性腫瘍の形態である。前立腺癌の現在の治療方法には、ホルモン療法、放射線療法、手術、化学療法、光線力学療法、及び組み合わせ療法が含まれる。しかしながら、こ

50

これらの治療の多くは、特に50歳超で前立腺癌と診断された男性患者の生活の質に影響を及ぼす。例えば、ホルモン薬の使用は、骨粗鬆症及び肝障害などの副作用を伴うことが多い。このような副作用は、病態の原因となっている組織に対してより選択的又は特異的であり、且つ骨又は肝臓のような非標的組織を避ける治療の使用によって軽減され得る。

【0004】

前立腺特異的膜抗原(P S M A)は、前立腺癌に過剰発現するバイオマーカーである。P S M Aは、腎臓、近位小腸、及び唾液腺などの人体の他の器官と比較すると、悪性前立腺組織において過剰発現される。P S M Aは肺癌、結腸癌、乳癌、腎癌、肝癌及び膀胱癌を含む多くの非前立腺固形腫瘍内の新生血管にも発現するが、正常な血管構造には発現しない。P S M Aは脳でも最小限に発現する。P S M Aは、細胞内セグメント(アミノ酸1~18)、膜貫通ドメイン(アミノ酸19~43)、及び広範な細胞外ドメイン(アミノ酸44~750)を含む、約110kDの分子量を有するI I型細胞表面膜結合糖タンパク質である。細胞内セグメント及び膜貫通ドメインの機能は、現在のところ重要ではないと考えられているが、細胞外ドメインはいくつかの異なる活性に關与している。例えば、P S M Aは中枢神経系において役割を果たし、ここでP S M Aは、N - アセチル - アスパルチルグルタミン酸(N A A G)をグルタミン酸及びN - アセチルアスパラギン酸に代謝する。P S M Aは近位小腸においても役割を果たしており、そこではポリ - - グルタミン酸型葉酸から結合グルタミン酸を、ペプチド及び小分子から結合グルタミン酸を除去する。しかしながら、P S M Aの前立腺癌細胞に対する特定の機能は未解決のままである。

【0005】

他の多くの膜結合型タンパク質とは異なり、P S M Aは、ビタミン受容体のような細胞表面結合型受容体と同様の様式で細胞内に迅速に取り込まれる。P S M Aは、クラスリン被覆ピットを介して内在化され、その後、細胞表面に再循環するか、又はリソソームに移動することができる。したがって、診断、画像化、及び治療薬は、P S M A発現細胞、例えば前立腺癌細胞中への送達のために、P S M Aに標的化され得る。

【0006】

本明細書に記載されるのは、P S M Aに結合することができる化合物を調製するための方法である。診断、画像化、及び治療薬の送達のために、P S M Aを標的とし得る化合物を調製するための方法もまた、本明細書に記載される。

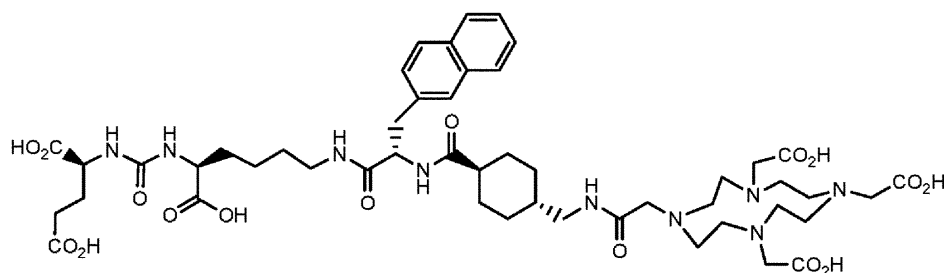
【0007】

本明細書に記載の方法によって調製されるコンジュゲートは、P S M Aに対して高い親和性を示すことが予想外に発見された。本明細書に記載の方法によって調製される化合物は、P S M Aを発現する病原性細胞、例えば前立腺癌細胞によって引き起こされる疾患を治療するのに有効であることも発見された。

【0008】

特定のコンジュゲートがP S M Aに対して高い親和性を示すことが開示されている。コンジュゲートは、P S M Aを発現する病原性細胞、例えば前立腺癌細胞によって引き起こされる疾患を治療するのに有効であることも開示されている。そのようなコンジュゲートの1つは、国際公開第2015/055318 A1号パンフレットに記載されている、

【化1】



I

(別名 P S M A - 6 1 7) である。

【 0 0 0 9 】

P S M A - 6 1 7 などの医薬品に対する需要のために、より低コスト且つ高純度で大量のそのような製品を供給することができる合成方法を提供する必要性が存在する。P S M A - 6 1 7 のような、P S M A に結合することができる化合物を調製するための方法を本明細書に記載する。

【発明の概要】

【 0 0 1 0 】

一態様において、本開示は、ヒトを含む哺乳動物における疾患、特に癌の治療に有用な化合物を調製するための方法を提供する。

【 0 0 1 1 】

一実施形態では、本開示は、そのような治療を必要とする、ヒトを含む哺乳動物における異常な細胞増殖を治療するための化合物を調製するための方法を提供する。

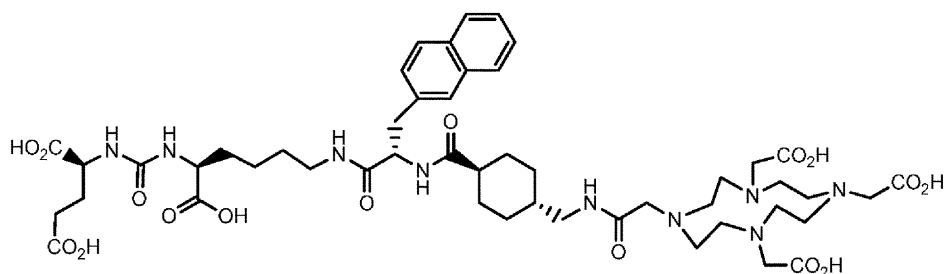
【 0 0 1 2 】

別の実施形態では、異常な細胞増殖は、癌である。別の実施形態では、癌は、前立腺癌、転移性前立腺癌、及び転移性去勢抵抗性前立腺癌である。

【 0 0 1 3 】

別の態様では、本開示は、式 I の化合物

【化 2 】



I

を調製するための方法を提供する。

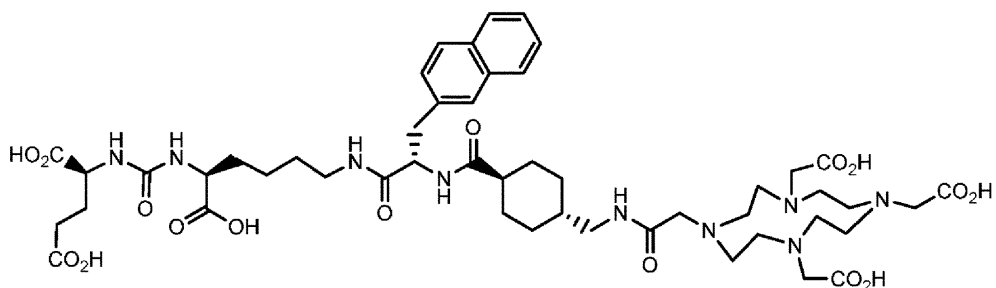
【 0 0 1 4 】

本開示のさらなる実施形態、特徴、及び利点は、以下の詳細な説明から、及び本開示の実施を通して明らかになるであろう。本開示の化合物は、以下の列挙された条項のいずれかにおける実施形態として記載され得る。本明細書に記載される実施形態のいずれも、実施形態が互いに矛盾しない範囲で、本明細書に記載される任意の他の実施形態に関連して使用できることが理解されるであろう。

【 0 0 1 5 】

1. 式 I

【化 3 】

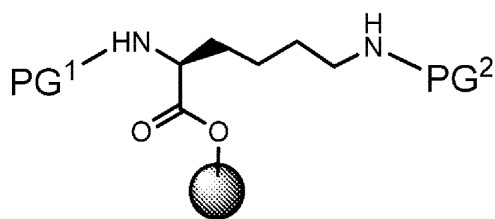


I

の化合物を調製するための方法であって、

a . 式 A

【化 4】

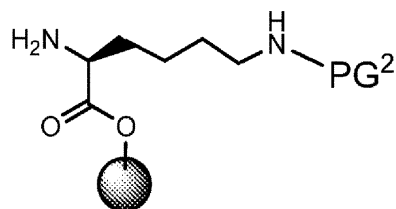


A

10

の樹脂系化合物を、極性非プロトン性溶媒中で第 1 の脱保護剤と接触させて、式 A'

【化 5】



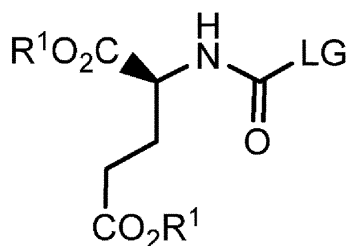
A'

20

の樹脂系化合物を提供すること、又は

b . 式 A' の樹脂系化合物を、式 B

【化 6】

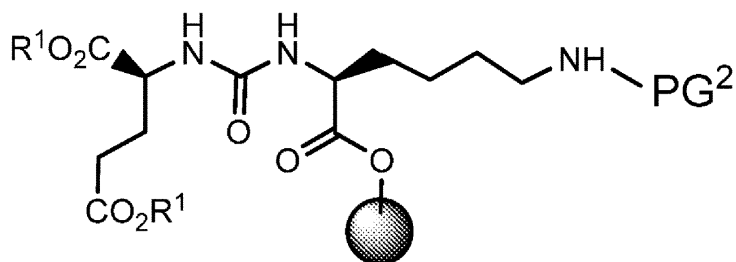


B

30

の化合物と、有機溶媒及び塩基の存在下で接触させて、式 C

【化 7】



C

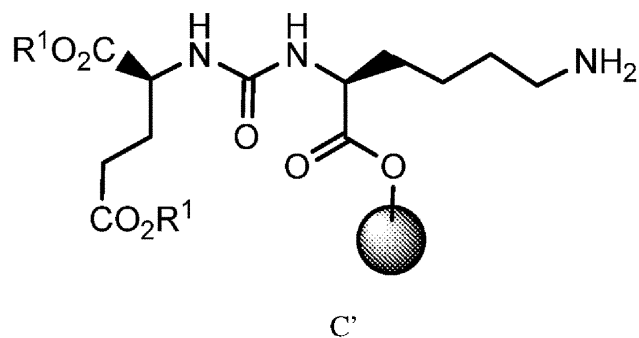
40

の樹脂系化合物を提供すること、又は

c . 式 C の樹脂系化合物を、有機溶媒の存在下で第 2 の脱保護剤と接触させて、式 C'

50

【化 8】

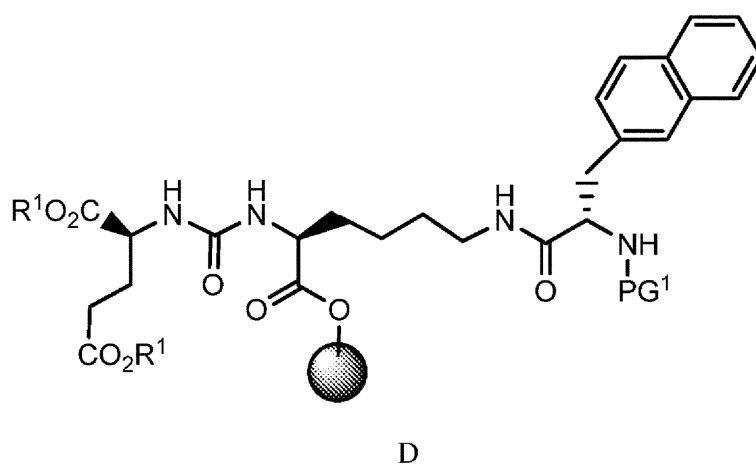


10

の樹脂系化合物を提供すること、又は

d. 式 C' の樹脂系化合物を、極性非プロトン性溶媒、カップリング剤及び塩基の存在下で、PG¹-3-(2-ナフチル)-L-アラニンと接触させて、式 D

【化 9】



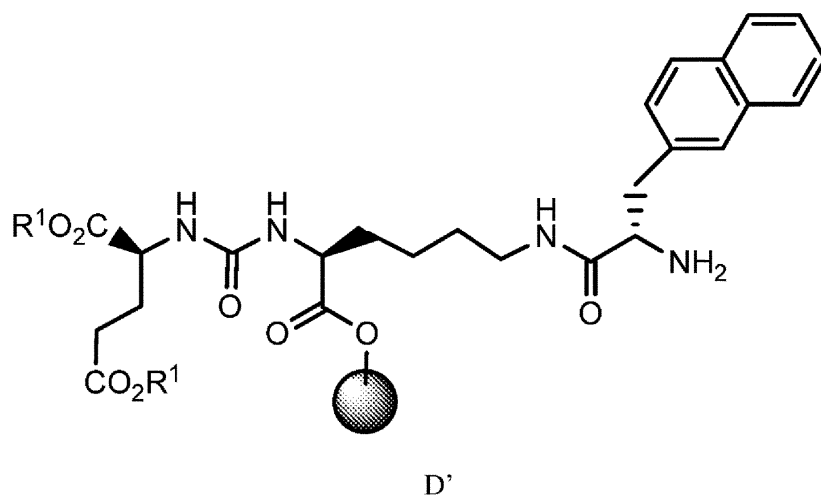
20

の樹脂系化合物を提供すること、又は

e. 式 D の樹脂系化合物を、極性非プロトン性溶媒中で第 1 の脱保護剤と接触させて、式 D'

30

【化 10】



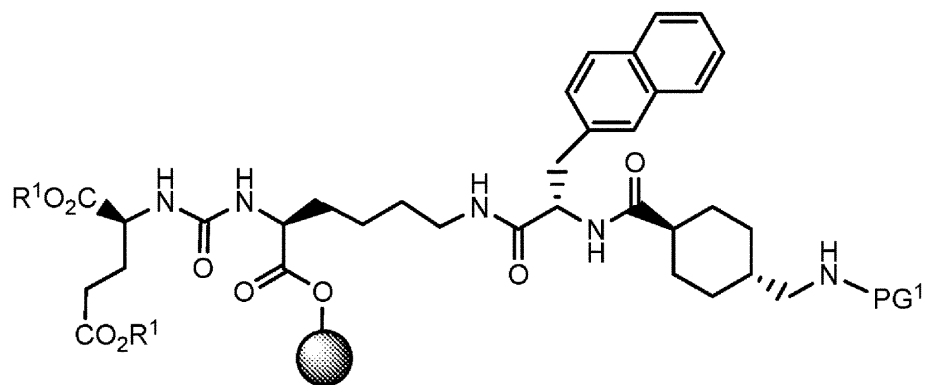
40

の樹脂系化合物を提供すること、又は

f. 式 D' の樹脂系化合物を、極性非プロトン性溶媒、カップリング剤及び塩基の存在下で PG¹-トラネキサム酸と接触させて、式 E

50

【化 1 1】



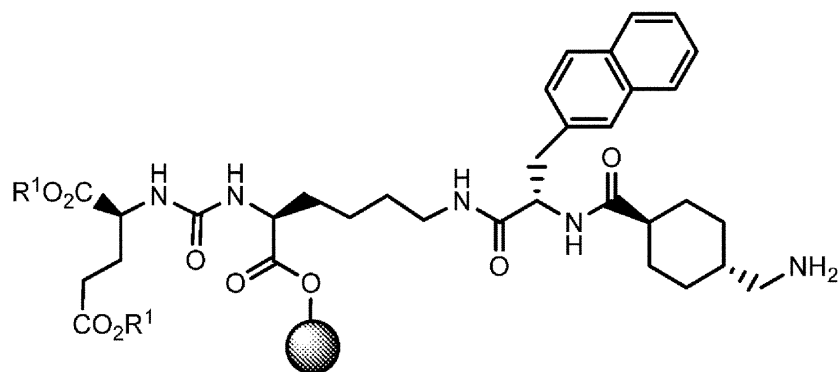
10

E

の樹脂系化合物を提供すること、又は

g. 式 E の樹脂系化合物を、極性非プロトン性溶媒中で第 1 の脱保護剤と接触させて、式 E' を得る。

【化 1 2】



20

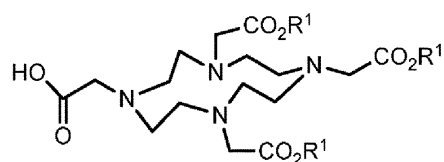
E'

30

の樹脂系化合物を提供すること、又は

h. 式 E' の樹脂系化合物を、式 E²' を得る。

【化 1 3】



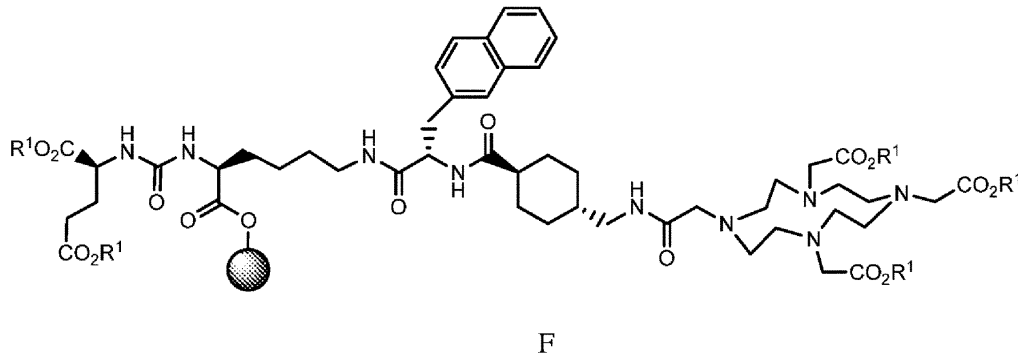
E²'

40

の化合物と、極性非プロトン性溶媒、カップリング剤、及び塩基の存在下で接触させて、式 F を得る。

50

【化 1 4】



10

の樹脂系化合物を提供すること、又は

i. 式 F の樹脂系化合物を、有機溶媒中で第 3 の脱保護剤及び / 又は切断試薬と接触させることを含み、

式中、 PG^1 及び PG^2 は、アミン保護基であり、 LG は、離脱基であり、 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はシクロヘキシルである、方法。

【0016】

2. 工程 (a) の第 1 の脱保護剤が、ピペリジン、モルホリン、1, 8 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU)、ジエチルアミン (DEA)、ジシクロヘキサミン、4 - メチルピペリジン (4MP)、トリス (2 - アミノエチル) アミン、ピリジン及びコリジンからなる群から選択される、条項 1 に記載の方法。

20

【0017】

3. 工程 (e) の第 1 の脱保護剤が、ピペリジン、モルホリン、1, 8 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU)、ジエチルアミン (DEA)、ジシクロヘキサミン、4 - メチルピペリジン (4MP)、トリス (2 - アミノエチル) アミン、ピリジン及びコリジンからなる群から選択される、前項のいずれか 1 項に記載の方法。

【0018】

4. 工程 (g) の第 1 の脱保護剤が、ピペリジン、モルホリン、1, 8 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU)、ジエチルアミン (DEA)、ジシクロヘキサミン、4 - メチルピペリジン (4MP)、トリス (2 - アミノエチル) アミン、ピリジン及びコリジンからなる群から選択される、前項のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【0019】

5. 工程 (a) の第 1 の脱保護剤がピペリジンである、前項のいずれか 1 項に記載の方法。

【0020】

6. 工程 (e) の第 1 の脱保護剤がピペリジンである、前項のいずれか 1 項に記載の方法。

【0021】

7. 工程 (g) の第 1 の脱保護剤がピペリジンである、前項のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【0022】

8. 工程 (a) の極性非プロトン性溶媒が、ジメチルホルムアミド (DMF)、N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP)、ジクロロメタン (DCM)、ジクロロメタン / ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (ACN)、アセトニトリル / ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (DMSO) からなる群から選択される、前項のいずれか 1 項に記載の方法。

【0023】

9. 工程 (d) の極性非プロトン性溶媒が、ジメチルホルムアミド (DMF)、N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP)、ジクロロメタン (DCM)、ジクロロメタン / ジメチ

50

ルホルムアミド混合物、アセトニトリル（ACN）、アセトニトリル/ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド（DMSO）からなる群から選択される、前項のいずれか１項に記載の方法。

【００２４】

１０． 工程（e）の極性非プロトン性溶媒が、ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）、ジクロロメタン（DCM）、ジクロロメタン/ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル（ACN）、アセトニトリル/ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド（DMSO）からなる群から選択される、前項のいずれか１項に記載の方法。

【００２５】

１１． 工程（f）の極性非プロトン性溶媒が、ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）、ジクロロメタン（DCM）、ジクロロメタン/ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル（ACN）、アセトニトリル/ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド（DMSO）からなる群から選択される、前項のいずれか１項に記載の方法。

【００２６】

１２． 工程（g）の極性非プロトン性溶媒が、ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）、ジクロロメタン（DCM）、ジクロロメタン/ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル（ACN）、アセトニトリル/ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド（DMSO）からなる群から選択される、前項のいずれか１項に記載の方法。

【００２７】

１３． 工程（h）の極性非プロトン性溶媒が、ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）、ジクロロメタン（DCM）、ジクロロメタン/ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル（ACN）、アセトニトリル/ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド（DMSO）からなる群から選択される、前項のいずれか１項に記載の方法。

【００２８】

１４． 工程（a）の極性非プロトン性溶媒がジメチルホルムアミド（DMF）である、前項のいずれか１項に記載の方法。

【００２９】

１５． 工程（d）の極性非プロトン性溶媒がジメチルホルムアミド（DMF）である、前項のいずれか１項に記載の方法。

【００３０】

１６． 工程（e）の極性非プロトン性溶媒がジメチルホルムアミド（DMF）である、前項のいずれか１項に記載の方法。

【００３１】

１７． 工程（f）の極性非プロトン性溶媒がジメチルホルムアミド（DMF）である、前項のいずれか１項に記載の方法。

【００３２】

１８． 工程（g）の極性非プロトン性溶媒がジメチルホルムアミド（DMF）である、前項のいずれか１項に記載の方法。

【００３３】

１９． 工程（h）の極性非プロトン性溶媒がジメチルホルムアミド（DMF）である、前項のいずれか１項に記載の方法。

【００３４】

２０． 工程（b）の塩基が、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（ $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ ）、トリエチルアミン（TEA）、4-メチルモルホリン（NMM）、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンからなる群から選択される、前項のいずれか１項に記載の方法。

【００３５】

10

20

30

40

50

21. 工程(d)の塩基が、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(iPr_2NEt)、トリエチルアミン(TEA)、4-メチルモルホリン(NMM)、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンからなる群から選択される、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0036】

22. 工程(f)の塩基が、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(iPr_2NEt)、トリエチルアミン(TEA)、4-メチルモルホリン(NMM)、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンからなる群から選択される、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0037】

23. 工程(h)の塩基が、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(iPr_2NEt)、トリエチルアミン(TEA)、4-メチルモルホリン(NMM)、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンからなる群から選択される、前項のいずれか1項に記載の方法。

10

【0038】

24. 工程(b)の塩基が、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(iPr_2NEt)である、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0039】

25. 工程(d)の塩基が、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(iPr_2NEt)である、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0040】

26. 工程(f)の塩基が、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(iPr_2NEt)である、前項のいずれか1項に記載の方法。

20

【0041】

27. 工程(h)の塩基が、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(iPr_2NEt)である、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0042】

28. 工程(c)の第2の脱保護剤が、トリフルオロ酢酸(TFA)、酢酸、トリフルオロエタノール、ヘキサフルオロイソプロパノール、ジクロロメタン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0043】

29. 工程(c)の第2の脱保護剤が、トリフルオロ酢酸(TFA)又は酢酸とトリフルオロエタノールとの混合物である、前項のいずれか1項に記載の方法。

30

【0044】

30. 工程(d)のカップリング剤が、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン(CDMT)、N-[(5-クロロ-3-オキシド-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-4-モルホリニルメチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート(HDMC)、1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロホスフェート(COMU)、ジメチルアミノ(トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メチリデン]-ジメチルアザニウム;テトラフルオロボレート(TATU)、N,N,N',N'-テトラメチル-S-(1-オキシド-2-ピリジル)チオウロニウムテトラフルオロボレート(TOTT)、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、1-プロパンホスホン酸無水物(T3P)、及び4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチル-モルホリニウムクロリド(DMTMM)からなる群から選択される、前項のいずれか1項に記載の方法。

40

【0045】

50

31. 工程(f)のカップリング剤が、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン(CDMT)、N-[(5-クロロ-3-オキシド-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-4-モルホリニルメチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート(HDMC)、1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロホスフェート(COMU)、ジメチルアミノ(トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メチリデン]-ジメチルアザニウム;テトラフルオロボレート(TATU)、N,N,N',N'-テトラメチル-S-(1-オキシド-2-ピリジル)チオウロニウムテトラフルオロボレート(TOTT)、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、1-プロパンホスホン酸無水物(T3P)、及び4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチル-モルホリニウムクロリド(DMTMM)からなる群から選択される、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0046】

32. 工程(h)のカップリング剤が、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン(CDMT)、N-[(5-クロロ-3-オキシド-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-4-モルホリニルメチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート(HDMC)、1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロホスフェート(COMU)、ジメチルアミノ(トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メチリデン]-ジメチルアザニウム;テトラフルオロボレート(TATU)、N,N,N',N'-テトラメチル-S-(1-オキシド-2-ピリジル)チオウロニウムテトラフルオロボレート(TOTT)、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、1-プロパンホスホン酸無水物(T3P)、及び4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチル-モルホリニウムクロリド(DMTMM)からなる群から選択される、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0047】

33. 工程(d)のカップリング剤が、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)である、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0048】

34. 工程(f)のカップリング剤が、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)である、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0049】

35. 工程(h)のカップリング剤が、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)である、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0050】

10

20

30

40

50

36. 工程(i)の第3の脱保護剤が、トリフルオロ酢酸(TFA)、フッ化水素酸(HF)、トリフリック酸(TfOH)、トリフルオロ酢酸(TFA)/水/トリイソプロピルシラン混合物、トリフルオロ酢酸(TFA)/ジクロロメタン(DCM)混合物、トリエチルサリン(triethylsaline)(TES)、インドール、フェノール/アニソール混合物、及びチオアニソールからなる群から選択される、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0051】

37. 工程(i)の第3の脱保護剤がトリフルオロ酢酸(TFA)/水/トリイソプロピルシラン混合物である、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0052】

38. 工程(i)の切断試薬がトリフルオロ酢酸(TFA)又はトリフルオロ酢酸(TFA)/水/トリイソプロピルシラン混合物である、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0053】

39. 工程(i)の切断試薬がトリフルオロ酢酸(TFA)/水/トリイソプロピルシラン混合物である、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0054】

40. 工程(b)の有機溶媒が、CH₂Cl₂、THF、ジエチルエーテル、MeOH、EtOH、アセトン、アセトニトリルからなる群から選択される、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0055】

41. 工程(c)の有機溶媒が、CH₂Cl₂、THF、ジエチルエーテル、MeOH、EtOH、アセトン、アセトニトリルからなる群から選択される、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0056】

42. 工程(i)の有機溶媒が、CH₂Cl₂、THF、ジエチルエーテル、MeOH、EtOH、アセトン、アセトニトリルからなる群から選択される、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0057】

43. 工程(b)の有機溶媒がCH₂Cl₂である、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0058】

44. 工程(c)の有機溶媒がCH₂Cl₂である、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0059】

45. 工程(i)の有機溶媒がCH₂Cl₂である、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0060】

46. PG¹が9-フルオレニルメチル-カルボニル(Fmoc)又はt-ブチルカルボニル(Boc)である、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0061】

47. PG¹が9-フルオレニルメチル-カルボニル(Fmoc)である、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0062】

48. PG²がモノメトキシトリチル(MMt)又は4-メチルトリチル(Mtt)である、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0063】

49. PG²が4-メチルトリチル(Mtt)である、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0064】

50. LGが、

10

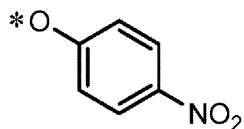
20

30

40

50

【化 1 5】



であり、

* は、化合物の残りの部分への結合点を表す、前項のいずれか 1 項に記載の方法。

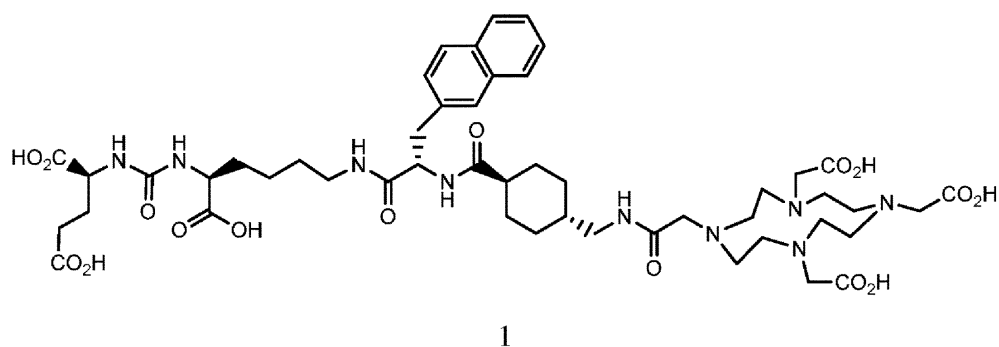
【 0 0 6 5】

5 1 . R^1 が *t*-ブチルである、前項のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 0 6 6】

5 2 . 式 1

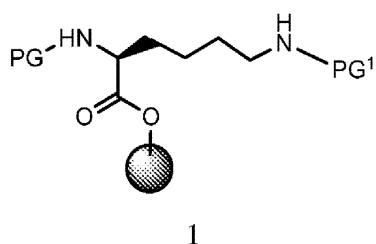
【化 1 6】



の化合物の調製方法であって、以下

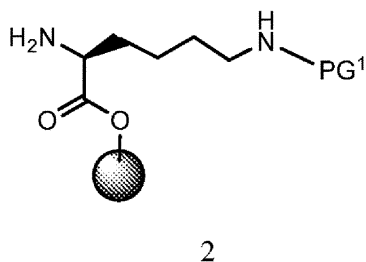
a . 式 I

【化 1 7】



の樹脂系化合物を、溶媒の存在下で第 1 の脱保護剤と接触させて、式 2

【化 1 8】



の樹脂系化合物を提供すること、又は

b . 式 2 の樹脂系化合物を、式 3

10

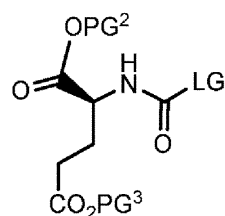
20

30

40

50

【化 1 9】

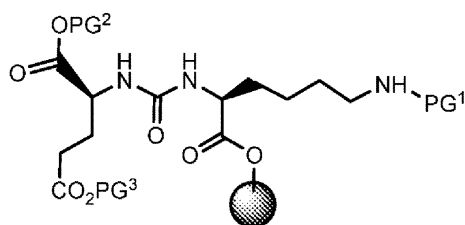


3

10

の化合物と有機溶媒及び塩基の存在下で接触させて、式 4

【化 2 0】



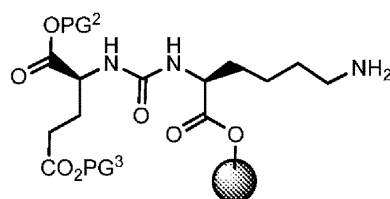
4

20

の樹脂系化合物を提供すること、又は

c . 式 4 の樹脂系化合物を、有機溶媒の存在下で第 2 の脱保護剤と接触させて、式 5

【化 2 1】



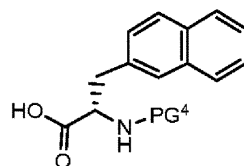
5

30

の樹脂系化合物を提供すること、又は

d . 式 5 の樹脂系化合物を、式 6

【化 2 2】



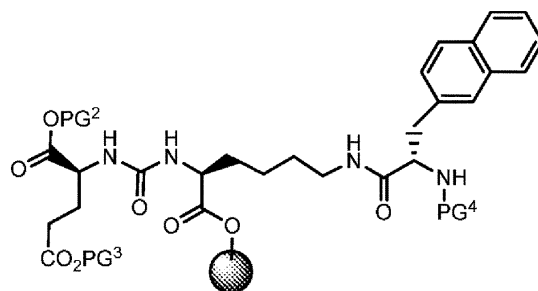
6

40

の化合物と、溶媒、カップリング剤、並びに場合により塩基及び / 又は添加剤の存在下で接触させて、式 7

50

【化 2 3】



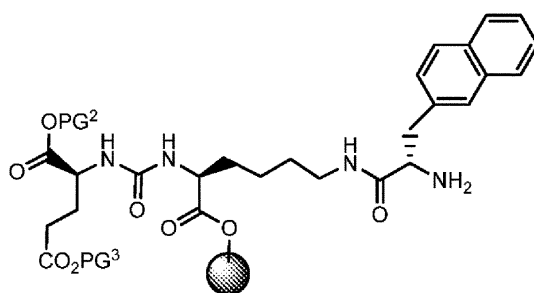
7

10

の樹脂系化合物を提供すること、又は

e . 式 7 の樹脂系化合物を、溶媒の存在下で第 3 の脱保護剤と接触させて、式 8

【化 2 4】



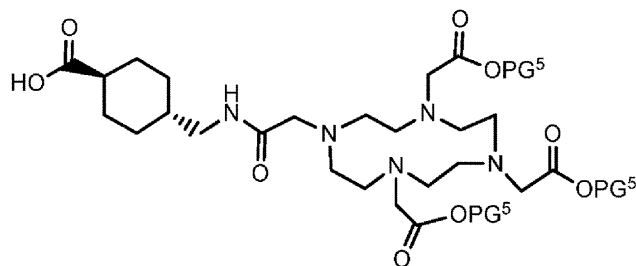
8

20

の樹脂系化合物を提供すること、又は

f . 式 8 の樹脂系化合物を、式 9

【化 2 5】



9

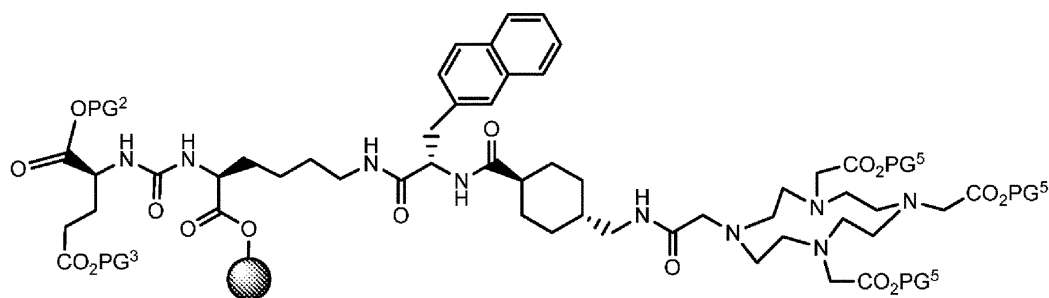
30

の化合物と、溶媒、カップリング剤、並びに場合により塩基及び / 又は添加剤の存在下で接触させて、式 1 0

40

50

【化 2 6】



10

10

の樹脂系化合物を提供すること、又は

g. 式 10 の樹脂系化合物を、有機溶媒の存在下で少なくとも 1 つの第 3 の脱保護剤及び / 又は切断試薬と接触させて、式 I の化合物を提供すること

のうちの 1 つ以上を含み、

式中、PG、PG¹ 及び PG⁴ は、アミン保護基であり、PG²、PG³、及び PG⁵ は、カルボニル保護基であり、化合物 C の LG は、離脱基である、方法。

【0067】

53. PG、PG¹ 及び PG⁴ が、9 - フルオレニルメチル - カルボニル (Fmoc)、カルバミン酸ベンジル (Cbz)、t - ブチルオキシカルボニル (Boc)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、p - トルエンスルホンアミド、トリフェニルメチル (triphenylmethyl)、モノメトキシトリチル (MMt)、及び 4 - メチルトリチル (Mtt) からなる群から選択される、条項 52 に記載の方法。

20

【0068】

54. PG が 9 - フルオレニルメチル - カルボニルである、条項 52 又は 53 に記載の方法。

【0069】

55. PG¹ がモノメトキシトリチル (MMt) 又は 4 - メチルトリチル (Mtt) である、条項 52 ~ 54 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【0070】

56. PG¹ が 4 - メチルトリチル (Mtt) である、条項 52 ~ 55 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0071】

57. PG⁴ が 9 - フルオレニルメチル - カルボニルである、条項 52 ~ 56 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0072】

58. PG²、PG³、及び PG⁵ がそれぞれ t - ブチルである、条項 52 ~ 57 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0073】

59. 化合物 C の LG が、イミダゾリル、4 - ニトロフェノキシ、及びフェノキシから選択される、条項 52 ~ 58 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【0074】

60. 工程 (a) の第 1 の脱保護剤が、9 - フルオレニルメチル - カルボニル (Fmoc)、カルバミン酸ベンジル (Cbz)、t - ブチルオキシカルボニル (Boc)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、p - トルエンスルホンアミド、トリフェニルメチル (triphenylmethyl)、モノメトキシトリチル (MMt)、及び 4 - メチルトリチル (Mtt) からなる群から選択される保護基を除去することができる試薬又は試薬の混合物を含む、条項 52 ~ 59 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0075】

50

61. 工程(a)の第1の脱保護剤が、9-フルオレニルメチル-カルボニルを除去することができる試薬又は試薬の混合物を含む、条項52～60のいずれか1項に記載の方法。

【0076】

62. 工程(a)の第1の脱保護剤が、ピペリジン、モルホリン、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ジエチルアミン(DEA)、ジシクロヘキサミン、4-メチルピペリジン(4MP)、トリス(2-アミノエチル)アミン、ピリジン、及びコリジンからなる群から選択される、条項52～61のいずれか1項に記載の方法。

【0077】

63. 工程(a)の第1の脱保護剤がピペリジンである、条項52～62のいずれか1項に記載の方法。

【0078】

64. 工程(a)の溶媒が極性非プロトン性溶媒である、条項52～63のいずれか1項に記載の方法。

【0079】

65. 工程(a)の溶媒が、ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、ジクロロメタン(DCM)、ジクロロメタン/ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル(ACN)、アセトニトリル/ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド(DMSO)からなる群から選択される、条項52～64のいずれか1項に記載の方法。

【0080】

66. 工程(b)の塩基が、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(iPr_2NEt)、トリエチルアミン(TEA)、4-メチルモルホリン(NMM)、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンからなる群から選択される、条項52～65のいずれか1項に記載の方法。

【0081】

67. 工程(b)の有機溶媒が、 CH_2Cl_2 、THF、ジエチルエーテル、MeOH、EtOH、アセトン、及びアセトニトリルからなる群から選択される、条項52～66のいずれか1項に記載の方法。

【0082】

68. 工程(c)の第2の脱保護剤が、9-フルオレニルメチル-カルボニル(Fmoc)、カルバミン酸ベンジル(Cbz)、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、p-トルエンスルホンアミド、トリフェニルメチル(triphenylmethyl)、モノメトキシトリチル(MMt)、及び4-メチルトリチル(Mtt)からなる群から選択される保護基を除去することができる試薬又は試薬の混合物を含む、条項52～67のいずれか1項に記載の方法。

【0083】

69. 工程(c)の第2の脱保護剤が、4-メチルトリチル(Mtt)を除去することができる試薬又は試薬の混合物を含む、条項52～68のいずれか1項に記載の方法。

【0084】

70. 工程(c)の第2の脱保護剤が、トリフルオロ酢酸(TFA)、酢酸、2,2,2-トリフルオロエタノール、ヘキサフルオロイソプロパノール、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、条項52～69のいずれか1項に記載の方法。

【0085】

71. 工程(c)の第2の脱保護剤が、酢酸と2,2,2-トリフルオロエタノールとの混合物である、条項52～70のいずれか1項に記載の方法。

【0086】

72. 工程(c)の有機溶媒が、 CH_2Cl_2 、THF、ジエチルエーテル、MeOH、EtOH、アセトン、及びアセトニトリルからなる群から選択される、条項52～71の

10

20

30

40

50

いずれか 1 項に記載の方法。

【0087】

73. 工程(d)のカップリング剤が、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-tris(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、7-アザ-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyAOP)、エチルシアノ(ヒドロキシイミノ)アセタト-O₂-トリ-(1-ピロリジニル)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyOxim)、プロモ-トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBrop)、3-(ジエトキシ-ホスホリルオキシ)-1,2,3-ベンゾ[d]トリアジン-4(3H)-オン(DEPBT)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、2-(6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート(HCTU)、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン(CDMT)、N-[(5-クロロ-3-オキシド-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-4-モルホリニルメチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート(HDMC)、1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロホスフェート(COMU)、ジメチルアミノ(トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メチリデン]-ジメチルアザニウムテトラフルオロボレート(TATU)、N,N,N',N'-テトラメチル-S-(1-オキシド-2-ピリジル)チオウロニウムテトラフルオロボレート(TOTT)、テトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート(TFFH)、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、1-プロパンホスホン酸無水物(T3P)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチル-モルホリニウムクロリド(DMTMM)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)、(N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド(EDAC)、及び1,1'-カルボニルジミジゾール(carbonyldimidazole)(CDI)からなる群から選択される、条項52~72のいずれか1項に記載の方法。

【0088】

74. 工程(d)の塩基が、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(iPr₂NEt)、トリエチルアミン(TEA)、4-メチルモルホリン(NMM)、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンからなる群から選択される、条項52~73のいずれか1項に記載の方法。

【0089】

75. 工程(d)における添加剤が、存在する場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-6-スルホンアミドメチル樹脂HC1(HOBt-6-スルホンアミドメチル樹脂HC1)、ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOObt)、N-ヒドロキシルスクシンイミド(NHS)、1-ヒドロキシ-7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール(HOAt)、エチル2-シアノ-2-(ヒドロキシイミノ(hydroximinno))アセテート、及び4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)からなる群から選択される、条項52~74のいずれか1項に記載の方法。

【0090】

76. 工程(d)の溶媒が極性非プロトン性溶媒である、条項52~75のいずれか1項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 1 】

77. 工程 (d) の溶媒が、ジメチルホルムアミド (D M F)、N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P)、ジクロロメタン (D C M)、ジクロロメタン / ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (A C N)、アセトニトリル / ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (D M S O) からなる群から選択される、条項 5 2 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 0 9 2 】

78. 工程 (e) の第 3 の脱保護剤が、9 - フルオレニルメチル - カルボニル (F m o c)、カルバミン酸ベンジル (C b z)、t - ブチルオキシカルボニル (B o c)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、p - トルエンシルホンアミド、トリフェニルメチル (t r i p h e n y l m e t h y l)、モノメトキシトリチル (M M t)、及び 4 - メチルトリチル (M t t) からなる群から選択される保護基を除去することができる試薬又は試薬の混合物を含む、条項 5 2 ~ 7 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【 0 0 9 3 】

79. 工程 (e) の第 3 の脱保護剤が、9 - フルオレニルメチル - カルボニルを除去することができる試薬又は試薬の混合物を含む、条項 5 2 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 0 9 4 】

80. 工程 (e) の第 1 の脱保護剤が、ピペリジン、モルホリン、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U)、ジエチルアミン (D E A)、ジシクロヘキサミン、4 - メチルピペリジン (4 M P)、トリス (2 - アミノエチル) アミン、ピリジン、及びコリジンからなる群から選択される、条項 5 2 ~ 7 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【 0 0 9 5 】

81. 工程 (e) の第 1 の脱保護剤がピペリジンである、条項 5 2 ~ 8 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 0 9 6 】

82. 工程 (e) の溶媒が極性非プロトン性溶媒である、条項 5 2 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 0 9 7 】

83. 工程 (e) の溶媒が、ジメチルホルムアミド (D M F)、N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P)、ジクロロメタン (D C M)、ジクロロメタン / ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (A C N)、アセトニトリル / ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (D M S O) からなる群から選択される、条項 5 2 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【 0 0 9 8 】

84. 工程 (f) のカップリング剤が、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ - トリス (ジメチルアミノ) - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (B O P)、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (P y B O P)、7 - アザ - ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ - トリピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (P y A O P)、エチルシアノ (ヒドロキシイミノ) アセタト - O₂) - トリ - (1 - ピロリジニル) - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (P y O x i m)、プロモ - トリピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (P y B r O P)、3 - (ジエトキシ - ホスホリルオキシ) - 1, 2, 3 - ベンゾ [d] トリアジン - 4 (3 H) - オン (D E P B T)、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (H A T U)、2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U)、2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H B T U)、2 - (6 - クロロ - 1 H - ベンゾトリアゾール -

40

50

1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート (HCTU)、2 - クロロ - 4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン (CDMT)、N - [(5 - クロロ - 3 - オキシド - 1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 4 - モルホリニルメチレン] - N - メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート (HDMC)、1 - シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノ - モルホリノ - カルベニウムヘキサフルオロホスフェート (COMU)、ジメチルアミノ (トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) メチリデン] - ジメチルアザニウムテトラフルオロボレート (TATU)、N, N, N', N' - テトラメチル - S - (1 - オキシド - 2 - ピリジル) チオウロニウムテトラフルオロボレート (TOTT)、テトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (TFFH)、N - エトキシカルボニル - 2 - エトキシ - 1, 2 - ジヒドロキノリン (EEDQ)、1 - プロパンホスホン酸無水物 (T3P)、4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチル - モルホリニウムクロリド (DMTMM)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIC)、(N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド (EDAC)、及び 1, 1' - カルボニルジミジゾール (carbonyldimidazole) (CDI) からなる群から選択される、条項 52 ~ 83 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【0099】

85. 工程 (f) における塩基が、存在する場合、N, N - ジイソプロピルエチルアミン ($i\text{Pr}_2\text{NEt}$)、トリエチルアミン (TEA)、4 - メチルモルホリン (NMM)、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンからなる群から選択される、条項 52 ~ 84 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【0100】

86. 工程 (f) における添加剤が、存在する場合、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 6 - スルホンアミドメチル樹脂 HCl (HOBt - 6 - スルホンアミドメチル樹脂 HCl)、ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 2, 3 - ベンゾトリアジン (HOOBt)、N - ヒドロキシスクシンイミド (NHS)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザ - 1H - ベンゾトリアゾール (HOAt)、エチル 2 - シアノ - 2 - (ヒドロキシミノ (hydroximino)) アセテート、及び 4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン (DMAP) からなる群から選択される、項目 52 ~ 85 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【0101】

87. 工程 (f) における溶媒が極性非プロトン性溶媒である、条項 52 ~ 86 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0102】

88. 工程 (f) における溶媒が、ジメチルホルムアミド (DMF)、N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP)、ジクロロメタン (DCM)、ジクロロメタン/ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (ACN)、アセトニトリル/ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (DMSO) からなる群から選択される極性非プロトン性溶媒である、条項 52 ~ 87 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【0103】

89. 工程 (g) の第 3 の脱保護剤が、t - ブチル、ベンジル、2 - クロロトリチル (2 - Cl - Trt)、2, 4 - ジメトキシベンジル (Dmb)、アリル、1, 1 - ジメチルアリル (Dma)、及び p - ニトロベンジル (pNB) からなる群から選択される保護基を除去することができる試薬又は試薬の混合物である、条項 52 ~ 88 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0104】

90. 工程 (g) の第 3 の脱保護剤が、トリフルオロ酢酸 (TFA)、フッ化水素酸 (HF)、トリフリック酸 (TfOH)、トリフルオロ酢酸 (TFA) / 水 / トリイソプロピルシラン混合物、トリフルオロ酢酸 (TFA) / ジクロロメタン (DCM) 混合物、ト

50

リエチルサリン (triethylsaline) (TES)、インドール、フェノール / アニソール混合物、及びチオアニソールからなる群から選択される、条項 52 ~ 89 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0105】

91. 工程 (g) の第 3 の脱保護剤が、トリフルオロ酢酸 (TFA) / 水 / トリイソプロピルシラン混合物である、条項 52 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0106】

92. 工程 (g) の切断試薬が、トリフルオロ酢酸 (TFA) 又はトリフルオロ酢酸 (TFA) / 水 / トリイソプロピルシラン混合物である、条項 52 ~ 91 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【0107】

93. 工程 (g) の切断試薬がトリフルオロ酢酸 (TFA) / 水 / トリイソプロピルシラン混合物である、条項 52 ~ 92 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0108】

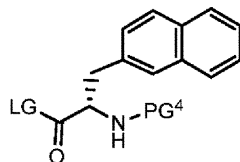
94. 工程 (g) の有機溶媒が、 CH_2Cl_2 、THF、ジエチルエーテル、MeOH、EtOH、アセトン、及びアセトニトリルからなる群から選択される、条項 52 ~ 93 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0109】

95. 式 5 の樹脂系化合物と接触させる前に、式 6 の化合物、溶媒、カップリング剤、並びに場合により塩基及び / 又は添加剤を組み合わせ、式 6'

20

【化 27】



6'

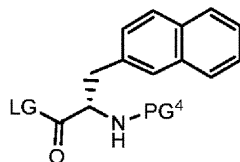
(式中、化合物 6' の LG は、脱離基である) の活性化化合物を含む混合物を形成する、条項 52 ~ 94 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【0110】

96. 式 6'

【化 28】



6'

40

(式中、化合物 6' の LG は、脱離基である) の活性化化合物のインサイチュ形成の前に、又はそれと同時に、式 5 の樹脂系化合物の化合物、式 6 の化合物、溶媒、カップリング剤、並びに場合により塩基及び / 又は添加剤を、一緒に接触させる、条項 52 ~ 94 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0111】

97. 化合物 6' の LG が、1 - (1 - オキシダンイル) - 1H - ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール、3 - (1 - オキシダンイル) - 3H - [1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン、エチルシアノ(ヒドロキシイミノ)アセテート(Oxyma)、臭化物、3 - (1 - オキシダンイル) ベンゾ[d][1,2,3]トリアジン 4(3H) - オン、6 - クロロ - 1 - (1 - オキシダンイル) - 1H - ベンゾ[d][1,

50

2, 3]トリアゾール、2, 4-ジメトキシ-6-(¹-オキシダンイル)-1, 3, 5-トリアジン、エタボン酸、プロピルホスホン酸、ジシクロヘキシル尿素、1-(3-(ジメチル-4-アザニル)プロピル)-3-エチル尿素、及びイミダゾリルからなる群から選択される、条項95又は96に記載の方法。

【0112】

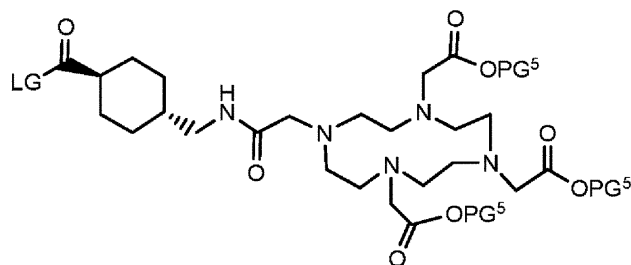
98. 化合物6'のLGがイミダゾリルである、条項95～97のいずれか1項に記載の方法。

【0113】

99. 式Hの樹脂系化合物と接触させる前に、式9の化合物、溶媒、カップリング剤、並びに場合により塩基及び/又は添加剤を組み合わせ、式9'

10

【化29】



9'

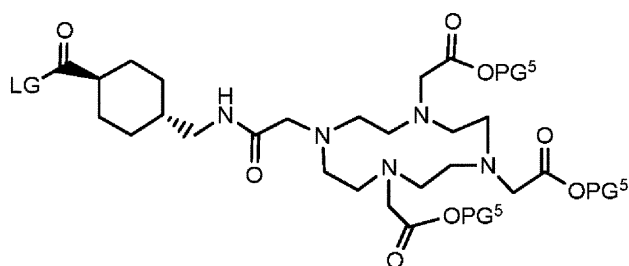
20

(式中、化合物9'のLGは、脱離基である)の活性化化合物を含む混合物を形成する、前項のいずれか1項に記載の方法。

【0114】

100. 式9'

【化30】



9'

30

(式中、化合物9'のLGは、脱離基である)の活性化化合物のインサイチュ形成の前に、又はそれと同時に、式8の樹脂系化合物、式9の化合物、溶媒、カップリング剤、並びに場合により塩基及び/又は添加剤と一緒に接触させる、条項52～98のいずれか1項に記載の方法。

40

【0115】

101. 化合物9'のLGが、1-(¹-オキシダンイル)-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール、3-(¹-オキシダンイル)-3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン、エチルシアノ(ヒドロキシイミノ)アセテート(Oxyma)、臭化物、3-(¹-オキシダンイル)ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアジン-4(3H)-オン、6-クロロ-1-(¹-オキシダンイル)-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール、2, 4-ジメトキシ-6-(¹-オキシダンイル)-1, 3, 5-トリアジン、エタボン酸、プロピルホスホン酸、ジシクロヘキシル尿素、1-(3-(ジメチル-4-アザニル)プロピル)-3-エチル尿素、及びイミダゾリルからなる群から選択される、条項99又は100に記載の方法。

50

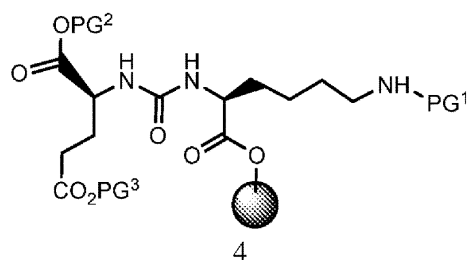
【 0 1 1 6 】

1 0 2 . 化合物 9 ' の L G がイミダゾリルである、条項 9 9 ~ 1 0 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 1 1 7 】

1 0 3 . 式 4

【 化 3 1 】



10

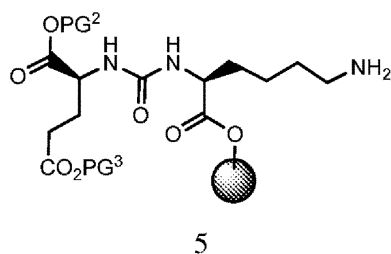
(式中、 P G ¹ は、アミン保護基であり、 P G ² 及び P G ³ は、それぞれ独立してカルボキシル保護基である)

の樹脂系化合物。

【 0 1 1 8 】

1 0 4 . 式 5

【 化 3 2 】



20

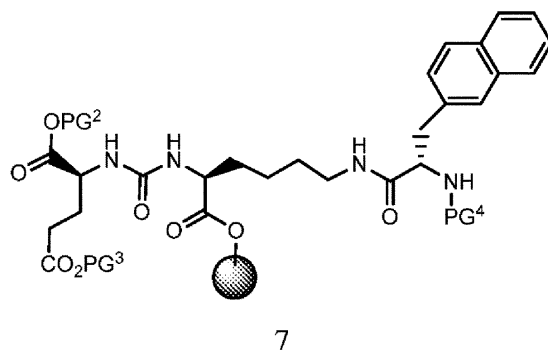
(式中、 P G ² 及び P G ³ は、それぞれ独立してカルボキシル保護基である)

の樹脂系化合物。

【 0 1 1 9 】

1 0 5 . 式 7

【 化 3 3 】



40

(式中、 P G ² 及び P G ³ は、それぞれ独立してカルボキシル保護基であり、 P G ⁴ は、アミン保護基である)

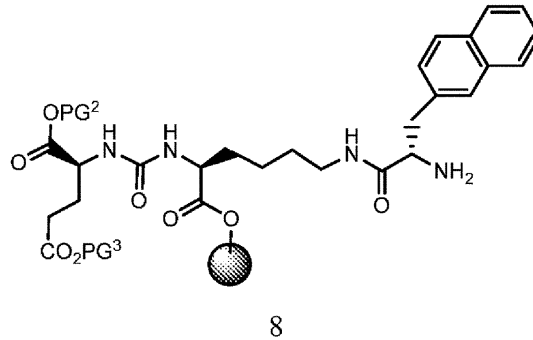
の樹脂系化合物。

【 0 1 2 0 】

1 0 6 . 式 8

50

【化 3 4】



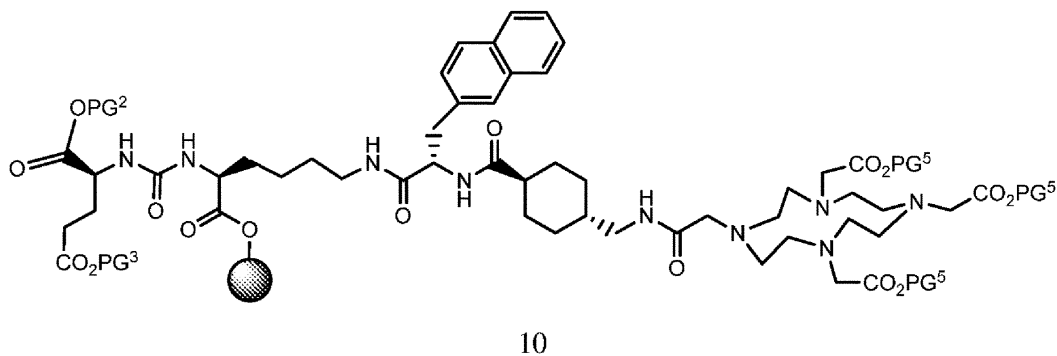
10

(式中、PG²及びPG³は、それぞれ独立してカルボキシ保護基である)
の樹脂系化合物。

【0121】

107. 式10

【化 3 5】



20

(式中、各PG²、PG³、及びPG⁵は、独立してカルボキシル保護基である)
の樹脂系化合物。

【0122】

108. PG¹及びPG⁴が、存在する場合、9-フルオレニルメチル-カルボニル(Fmoc)、カルバミン酸ベンジル(Cbz)、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、p-トルエンスルホンアミド、トリフェニルメチル(triphenylmethyl)、モノメトキシトリチル(MMt)、及び4-メチルトリチル(Mtt)からなる群から独立して選択される、条項103~107のいずれか1項に記載の樹脂系化合物。

30

【0123】

109. PG¹が、存在する場合、モノメトキシトリチル(MMt)又は4-メチルトリチル(Mtt)である、条項103~108のいずれか1項に記載の樹脂系化合物。

【0124】

110. PG¹が、存在する場合、4-メチルトリチル(Mtt)である、条項103~109のいずれか1項に記載の樹脂系化合物。

40

【0125】

111. PG⁴が、存在する場合、9-フルオレニルメチル-カルボニルである、条項103~110のいずれか1項に記載の樹脂系化合物。

【0126】

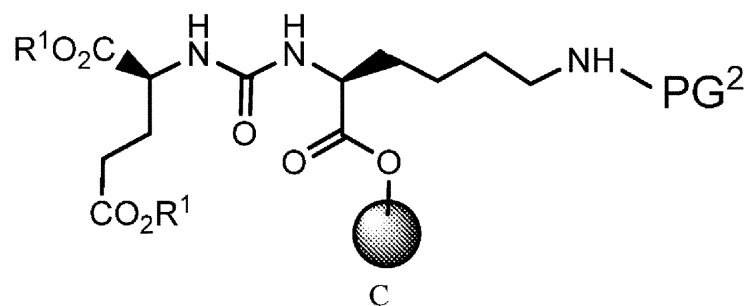
112. PG²、PG³、及びPG⁵が、存在する場合、それぞれt-ブチルである、条項103~111のいずれか1項に記載の樹脂系化合物。

【0127】

113. 式C

50

【化 3 6】



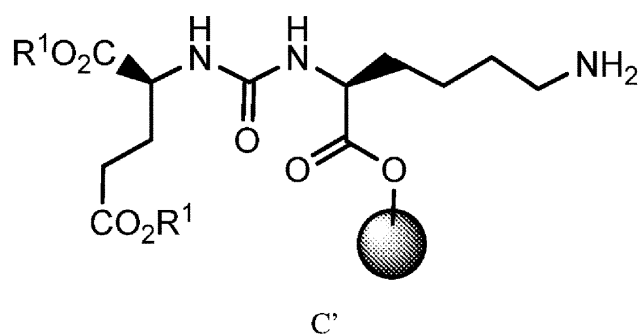
10

(式中、PG²は、アミン保護基であり、各R¹は、C₁～C₄アルキル又はシクロヘキシルである)の樹脂系化合物。

【0128】

114. 式C'

【化 3 7】



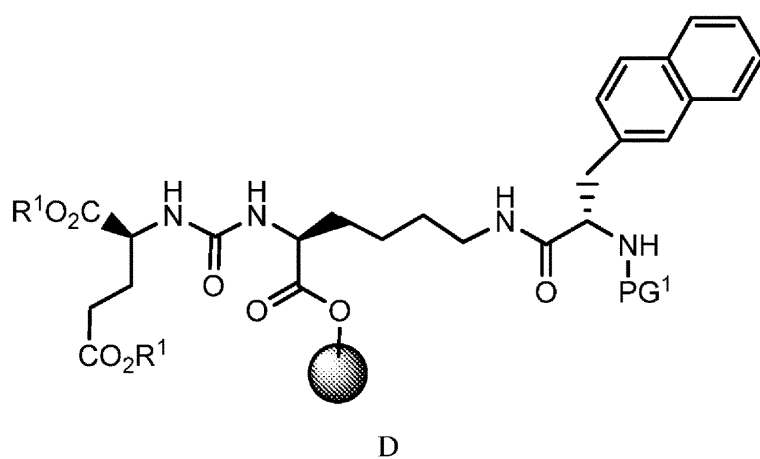
20

(式中、各R¹は、C₁～C₄アルキル又はシクロヘキシルである)の樹脂系化合物。

【0129】

115. 式D

【化 3 8】



40

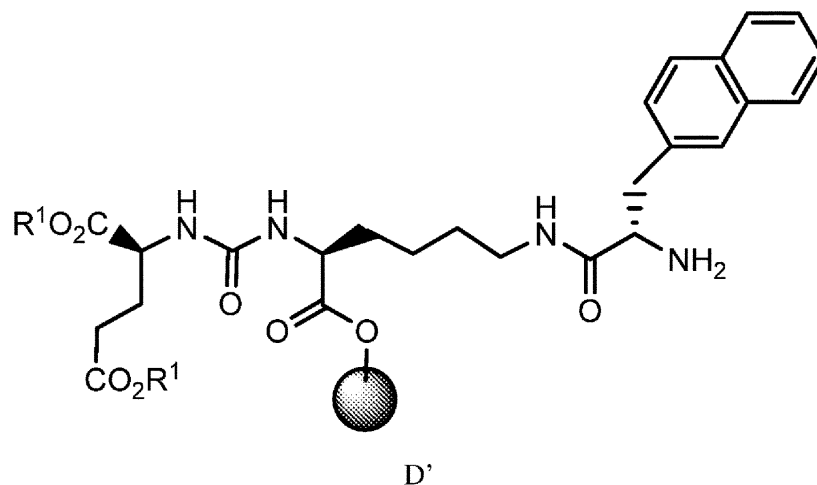
(式中、PG¹は、アミン保護基であり、各R¹は、C₁～C₄アルキル又はシクロヘキシルである)の樹脂系化合物。

【0130】

116. 式D'

50

【化 3 9】



10

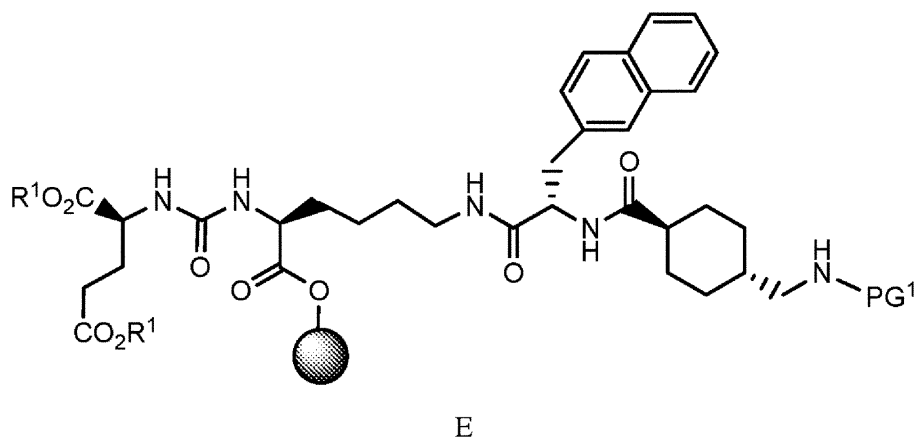
(式中、各 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はシクロヘキシルである)
 の樹脂系化合物。

【 0 1 3 1】

1 1 7 . 式 E

【化 4 0】

20



30

(式中、 PG^1 は、アミン保護基であり、各 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はシクロヘキシルである)
 の樹脂系化合物。

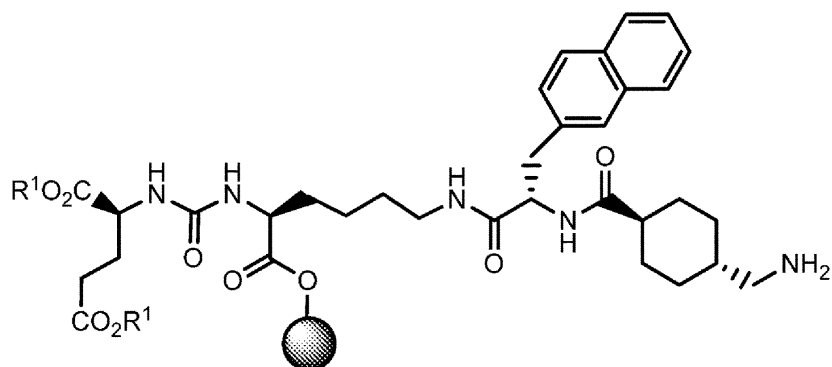
【 0 1 3 2】

1 1 8 . 式 E'

40

50

【化 4 1】



10

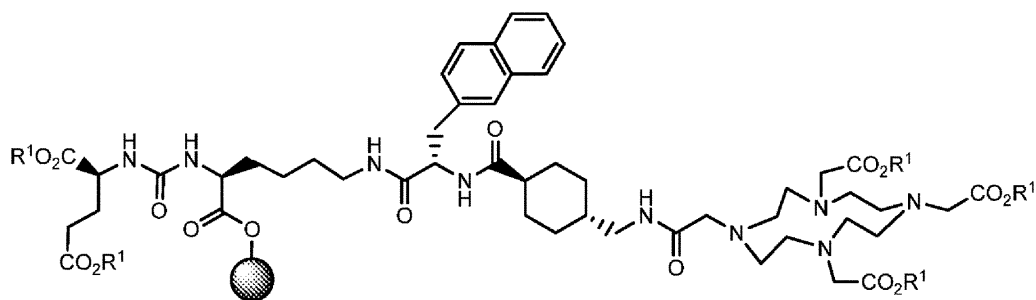
E'

(式中、各 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はシクロヘキシルである)
の樹脂系化合物。

【0133】

119. 式 F

【化 4 2】



20

F

(式中、各 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はシクロヘキシルである)
の樹脂系化合物。

30

【0134】

120. PG^1 が 9 - フルオレニルメチル - カルボニル (Fmoc) 又は t - ブチルカルボニル (Boc) である、条項 115 又は 117 に記載の樹脂系化合物。

【0135】

121. PG^1 が 9 - フルオレニルメチル - カルボニル (Fmoc) である、条項 115、117 又は 120 のいずれか 1 項に記載の樹脂系化合物。

【0136】

122. PG^2 がモノメトキシトリチル (MMt) 又は 4 - メチルトリチル (Mtt) である、条項 113 に記載の樹脂系化合物。

【0137】

123. PG^2 が 4 - メチルトリチル (Mtt) である、条項 113 又は 122 に記載の樹脂系化合物。

40

【0138】

124. R^1 が t - ブチルである、条項 113 ~ 119 のいずれか 1 項に記載の樹脂系化合物。

【0139】

定義

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」は、場合により分岐し、1 ~ 4 個の炭素原子などを含有する炭素原子の鎖を含み、「低級アルキル」と呼ばれ得る。例示的なアルキル基としては、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチ

50

ル、sec-ブチル、及びtert-ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0140】

本明細書で使用される場合、特に示されない限り、用語「異常な細胞増殖」は、正常な調節機構とは無関係である細胞増殖（例えば、接触阻害の損失）を指す。

【0141】

用語「対象」は、ヒトなどの、そのような治療を必要とする哺乳動物患者を指す。

【0142】

本明細書で使用される場合、用語「保護基」又は「PG」は、アミン又はヒドロキシルなどの官能基の化学修飾によって分子に導入されて、後続の化学反応において化学選択性を得ることができる、当業者に一般に公知の任意の基を指す。このような保護基は、その後、合成の後の時点で官能基から除去されて、このような官能基での反応のさらなる機会を提供し得るか、又は最終生成物の場合には、このような官能基をマスク解除し得ることが認識されるであろう。保護基は、例えば、Wuts, P. G. M., Greene, T. W., Greene, T. W., & John Wiley & Sons. (2006). *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N. J: Wiley-Intersciencesに記載されている。当業者は、このような保護基を官能基上に導入することができる化学プロセス条件を容易に認識するであろう。本開示に関連して有用な適切なアミン保護基としては、9-フルオレニルメチル-カルボニル(Fmoc)及びt-ブチルカルボニル(Boc)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0143】

本明細書で使用される場合、「LG」の「脱離基」という用語は、ヘテロ分解結合切断において一对の電子とともに離れる、当業者に一般に公知の任意の基を指す。脱離基は、アニオン又は中性分子であり得るが、いずれの場合においても、脱離基が結合のヘテロ分解から生じるさらなる電子密度を安定化し得ることが重要である。

【発明を実施するための形態】

【0144】

本開示をさらに記載する前に、本開示は記載される特定の実施形態に限定されず、したがって、当然ながら、変化し得ることを理解するべきである。本開示の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるので、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的とし、限定することを意図しないことも理解するべきである。

【0145】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に参照される全ての特許、出願、公開された出願及び他の刊行物は、その全体が参照により組み込まれる。本セクションに記載された定義が参照により本明細書に組み込まれる特許、出願、又は他の刊行物に記載された定義に反するか、又はさもなければそれと矛盾する場合、本セクションに記載された定義が、参照により本明細書に組み込まれる定義よりも優先される。

【0146】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用されるように、単数形の「a」、「an」、及び「the」は、文脈が明白に別段の指示をしない限り、複数の指示対象を含む。さらに、特許請求の範囲は、任意の場合による要素を除外するために起草され得ることに留意される。したがって、この記述は、特許請求の範囲の要素の引用又は「負の」限定の使用に関連して、「単独」、「のみ」などの排他的用語を使用するための先行として役立つことを意図している。

【0147】

合成方法

方法1:

いくつかの実施形態において、本開示は、式I

10

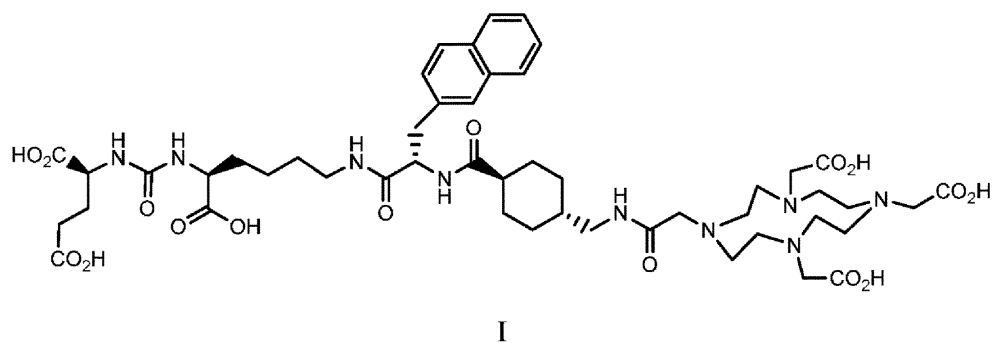
20

30

40

50

【化 4 3】

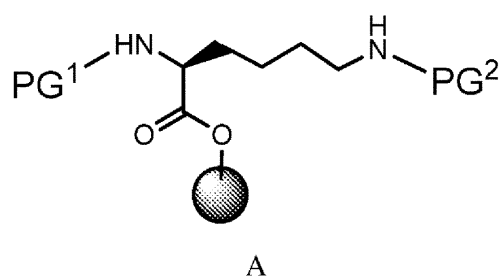


10

の化合物を調製するための方法を提供し、該方法は、

a . 式 A

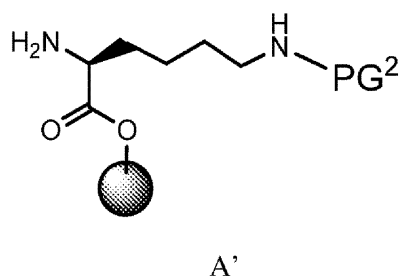
【化 4 4】



20

の樹脂系化合物を、第 1 の脱保護剤と極性非プロトン性溶媒中で接触させて、式 A '

【化 4 5】

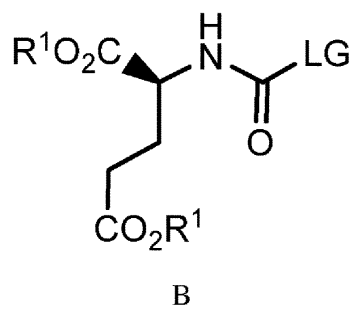


30

の樹脂系化合物を提供すること、又は

b . 式 A ' の樹脂系化合物を、式 B

【化 4 6】

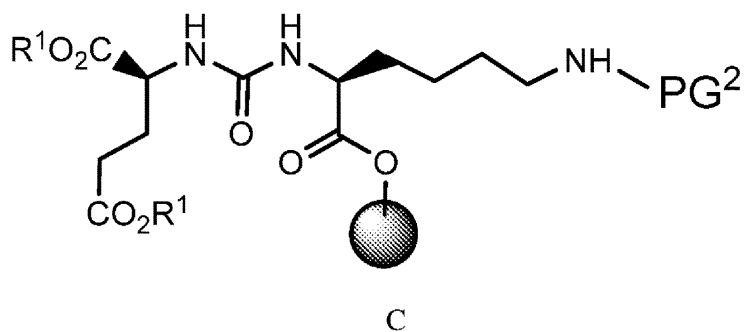


40

の化合物と、有機溶媒及び塩基の存在下で接触させて

50

【化 4 7】

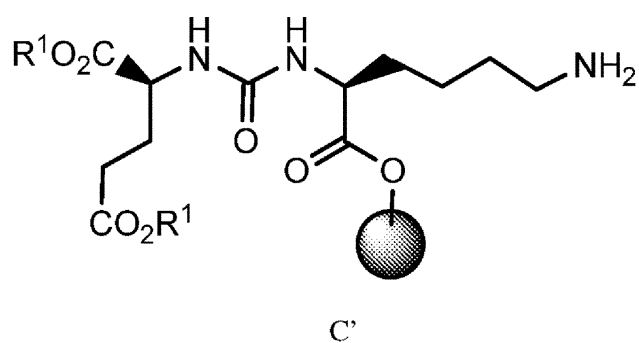


10

、式 C の樹脂系化合物を提供すること、又は、

c . 式 C の樹脂系化合物を、有機溶媒の存在下で第 2 の脱保護剤と接触させて、式 C '

【化 4 8】

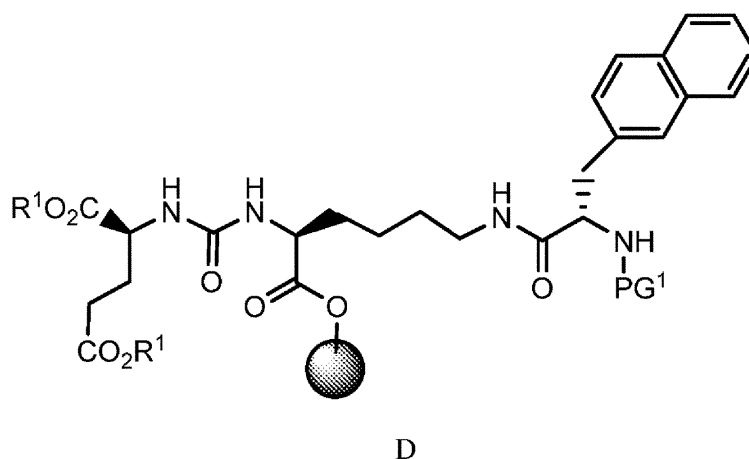


20

の樹脂系化合物を提供すること、又は

d . 式 C ' の樹脂系化合物を、極性非プロトン性溶媒、カップリング剤、及び塩基の存在下で P G ¹ - 3 - (2 - ナフチル) - L - アラニンと接触させて、式 D

【化 4 9】



30

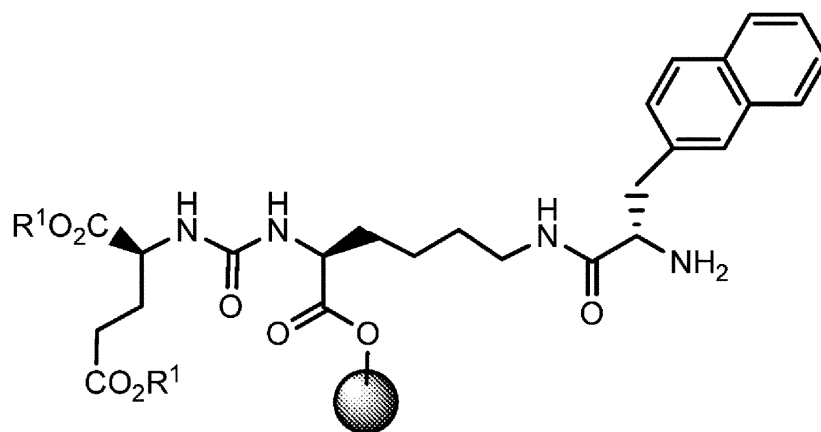
の樹脂系化合物を提供すること、又は

e . 式 D の樹脂系化合物を、極性非プロトン性溶媒中で第 1 の脱保護剤と接触させて、式 D '

40

50

【化 5 0】

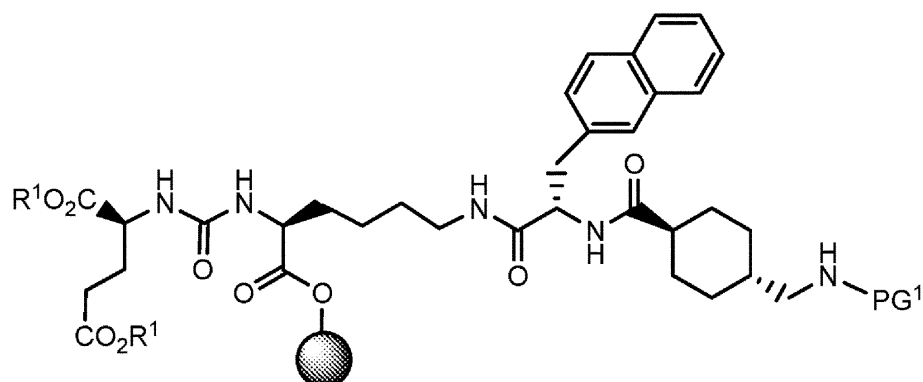


D'

の樹脂系化合物を提供すること、又は

f. 式 D' の樹脂系化合物を、極性非プロトン性溶媒、カップリング剤、及び塩基の存在下で PG¹-トラネキサム酸と接触させて、式 E

【化 5 1】

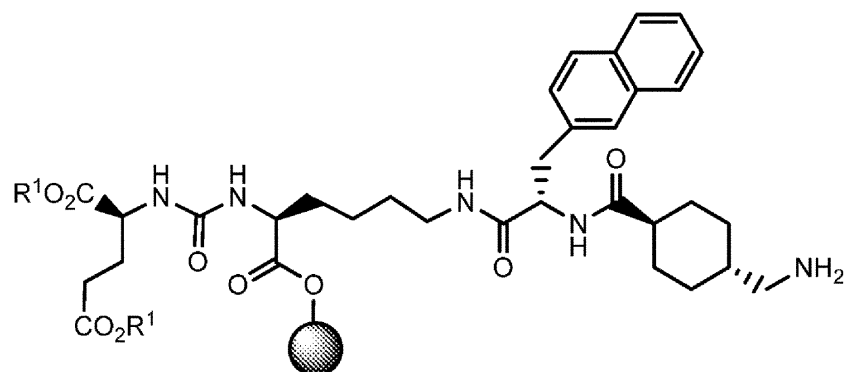


E

の樹脂系化合物を提供すること、又は

g. 式 E の樹脂系化合物を、極性非プロトン性溶媒中で第 1 の脱保護剤と接触させて、式 E'

【化 5 2】



E'

10

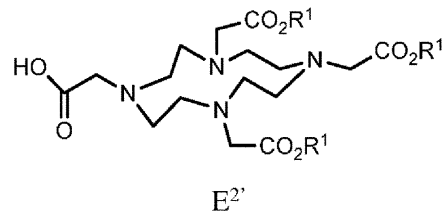
20

30

40

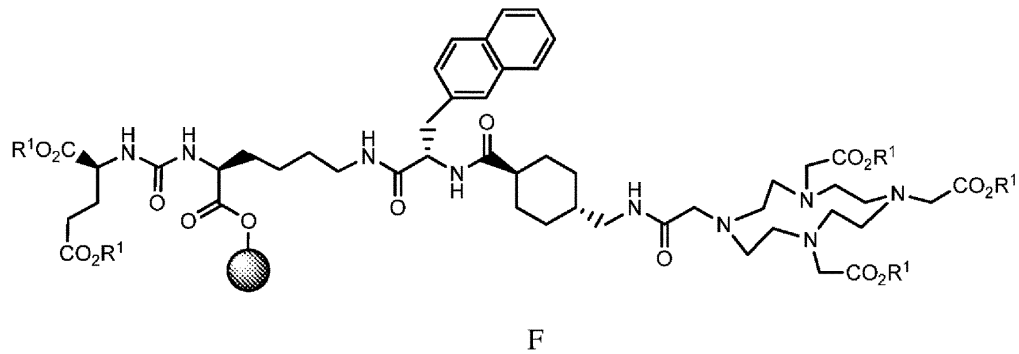
50

の樹脂系化合物を提供すること、又は
 h . 式 E ' の樹脂系化合物を、式 E² ' ,
 【化 5 3】



10

の化合物と、極性非プロトン性溶媒、カップリング剤、及び塩基の存在下で接触させて、
 式 F
 【化 5 4】

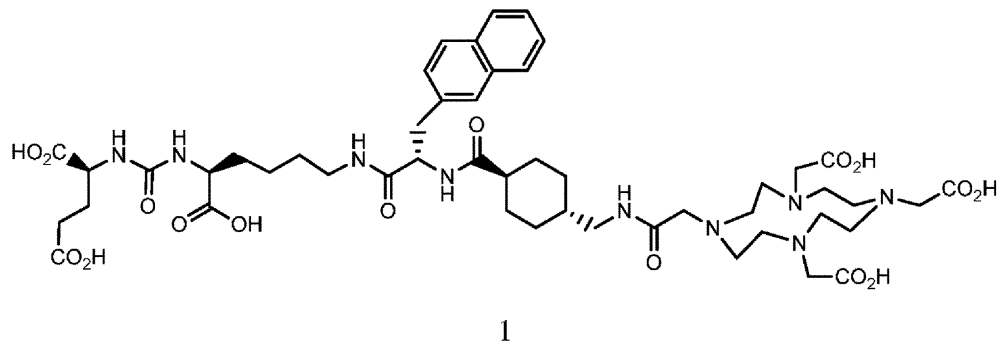


20

の樹脂系化合物を提供すること、又は
 i . 式 F の樹脂系化合物を、有機溶媒中で第 3 の脱保護剤及び / 又は切断試薬と接触さ
 せること
 を含み、
 式中、 P G¹ 及び P G² は、アミン保護基であり、 L G は、離脱基であり、 R¹ は、 C₁ ~
 C₄ アルキル又はシクロヘキシルである。
 【 0 1 4 8】

30

方法 2 :
 代替的に、いくつかの実施形態では、本開示は、式 1
 【化 5 5】



40

の化合物を調製するための方法を提供し、該方法は、以下
 a . 式 1

50

PG-N[C@@H](C(=O)Oc1ccccc1)C[C@H](NPG1)CC

10

20

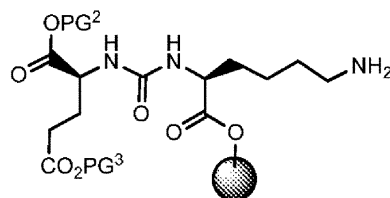
CC(C(=O)OPG2)C(C(=O)OPG3)NC(=O)LG

30

40

c. 式 4 の樹脂系化合物を、有機溶媒の存在下で第 2 の脱保護剤と接触させて、式 5

【化 6 0】



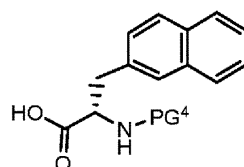
5

の樹脂系化合物を提供すること、又は

10

d . 式 5 の樹脂系化合物を、式 6

【化 6 1】

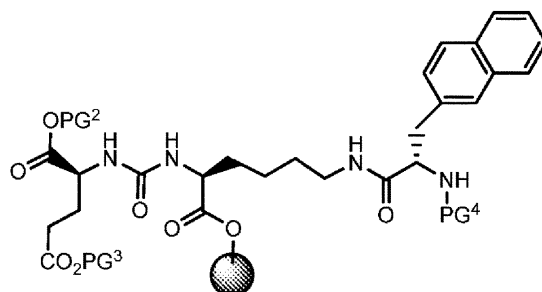


6

の化合物と、溶媒、カップリング剤、並びに場合により塩基及び / 又は添加剤の存在下で接触させて、式 7

20

【化 6 2】



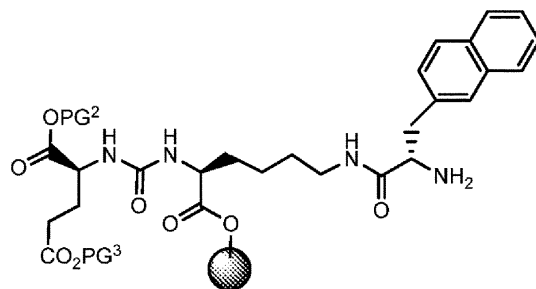
7

30

の樹脂系化合物を提供すること、又は

e . 式 7 の樹脂系化合物を、溶媒の存在下で第 3 の脱保護剤と接触させて、式 8

【化 6 3】



8

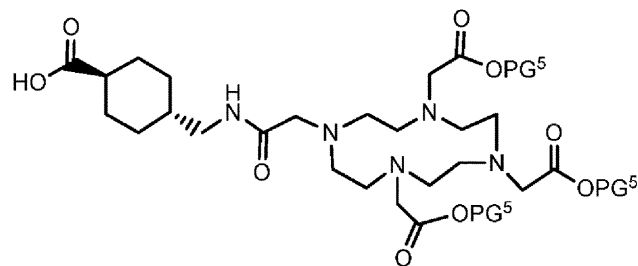
40

の樹脂系化合物を提供すること、又は

f . 式 8 の樹脂系化合物を、式 9

50

【化 6 4】

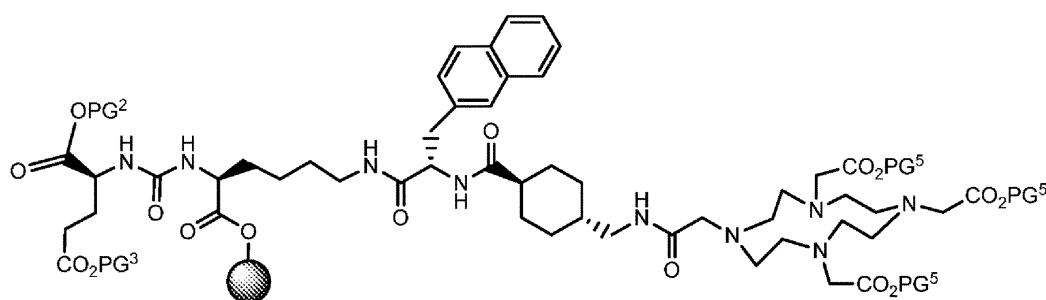


9

10

の化合物と、溶媒、カップリング剤、並びに場合により塩基及び／又は添加剤の存在下で接触させて、式 10

【化 6 5】



10

20

の樹脂系化合物を提供すること、又は

g. 式 10 の樹脂系化合物を、有機溶媒の存在下で少なくとも 1 つの第 3 の脱保護剤及び／又は切断試薬と接触させて、式 I の化合物を提供すること

のうちの 1 つ以上を含み、

式中、PG、PG¹及びPG⁴は、アミン保護基であり、PG²、PG³、及びPG⁵は、カルボキシル保護基であり、化合物 C のLGは、離脱基である。

30

【0149】

本開示は、(方法 1 又は方法 2 によって)上記の段落に記載される式 I の化合物を調製するための方法を提供し、該方法は、代替的に列挙される工程のうちの 1 つより多くを含むことが認識されるであろう。したがって、本開示は、工程 (a) 及び (b) を含む、式 I の化合物を調製するための方法を提供する。代替的に、本開示は、工程 (b) 及び (c) を含む、式 I の化合物を調製するための方法を提供する。代替的に、本開示は、工程 (c) 及び (d) を含む、式 I の化合物を調製するための方法を提供する。代替的に、本開示は、工程 (d) 及び (e) を含む、式 I の化合物を調製するための方法を提供する。代替的に、本開示は、工程 (e) 及び (f) を含む、式 I の化合物を調製するための方法を提供する。代替的に、本開示は、工程 (f) 及び (g) を含む、式 I の化合物を調製するための方法を提供する。代替的に、本開示は、工程 (g) 及び (h) を含む、式 I の化合物を調製するための方法を提供する。代替的に、本開示は、工程 (h) 及び (i) を含む、式 I の化合物を調製するための方法を提供する。代替的に、本開示は、工程 (a)、(b) 及び (c) を含む、式 I の化合物を調製するための方法を提供する。代替的に、本開示は、工程 (b)、(c) 及び (d) を含む、式 I の化合物を調製するための方法を提供する。代替的に、本開示は、工程 (c)、(d) 及び (e) を含む、式 I の化合物を調製するための方法を提供する。代替的に、本開示は、工程 (d)、(e) 及び (f) を含む、式 I の化合物を調製するための方法を提供する。代替的に、本開示は、工程 (e)、(f) 及び (g) を含む、式 I の化合物を調製するための方法を提供する。代替的に、本開

40

50

示は、工程 (d)、(e) 及び (f) を含む、式 I の化合物を調製するための方法を提供する。代替的に、本開示は、工程 (f)、(g) 及び (h) を含む、式 I の化合物を調製するための方法を提供する。代替的に、本開示は、工程 (d)、(e) 及び (f) を含む、式 I の化合物を調製するための方法を提供する。代替的に、本開示は、工程 (g)、(h) 及び (i) を含む、式 I の化合物を調製するための方法を提供する。代替的に、本開示は、工程 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、及び (h) を含む、式 I の化合物を調製するための方法を提供する。

【0150】

本明細書に記載される種々の実施形態において、化合物 (I) の調製に使用される保護基の選択は、当技術分野で公知の種々の代替物から選択され得ることが、当業者によって認識されるであろう。さらに、使用される保護基が直交保護戦略であるように、任意の保護基スキームが選択されることが認識されるであろう。本明細書で使用される場合、「直交保護」は、複数の保護基の中の 1 つ以上の保護基の脱保護を可能にする戦略であり、ここで、保護基は、反応条件の専用のセットを使用して、他に影響を及ぼすことなく、それぞれ一度に 1 つずつ除去されるか、又は、反応条件の専用のセットを使用して、他に影響を及ぼすことなく、合成に使用される全ての保護基のサブセットとして一緒に除去される。

【0151】

方法 1 の工程 (a) において、式 A の樹脂系化合物上の PG^1 は、9 - フルオレニルメチル - カルボニル (Fmoc) 又は t - ブチルカルボニル (Boc) などの保護基であり得、 PG^2 は、4 - メチルトリチル (Mtt) 又はモノメトキシトリチル (MMt) などの直交保護基であり得る。方法 1 の工程 (a) における第 1 の脱保護剤は、 PG^1 及び / 又は PG^2 のアイデンティティに応じて、酸性又は塩基性の脱保護剤であり得る。特に、第 1 の脱保護剤は、ピペリジン、モルホリン、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (DBU)、ジエチルアミン (DEA)、ジシクロヘキサミン、4 - メチルピペリジン (4MP)、トリス (2 - アミノエチル) アミン、ピリジン、又はコリジンなどの塩基性脱保護剤であり得る。特に、第 1 の脱保護剤は、TFA、HCl、又は H_3PO_4 などの酸性脱保護剤であり得る。方法 1 の工程 (a) のための適切な脱保護剤及び条件は、例えば、Wuts, P. G. M., Greene, T. W., Greene, T. W., & John Wiley & Sons. (2006). *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N. J: Wiley - Interscienceに見出すことができる。方法 1 の工程 (a) において、Fmoc 基を除去するために使用される塩基は、ピペリジンである。方法 1 の工程 (a) の極性非プロトン性溶媒は、当技術分野で公知の任意の極性非プロトン性溶媒であり得る。適切な極性非プロトン性溶媒としては、ジメチルホルムアミド (DMF)、N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP)、ジクロロメタン (DCM)、ジクロロメタン / ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (ACN)、アセトニトリル / ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (DMSO) などが挙げられるが、これらに限定されない。方法 1 の工程 (a) は、室温、冷却下、又は加温条件下など、固相合成で一般に使用される任意の温度で行うことができることが認識されるであろう。方法 1 の脱保護工程 (a) は、約 5 分 ~ 約 200 分、又は約 10 分 ~ 約 100 分、又は約 40 分 ~ 約 60 分 ~ 約 15 分、又は約 30 分、又は約 90 分などの期間、行うことができる。方法 1 の脱保護工程 (a) に続いて、工程 (a) で製造された式 A' の樹脂系化合物を、DMF、IPA、 CH_2Cl_2 などの当技術分野で一般に知られている試薬で洗浄することができる。

【0152】

方法 1 の工程 (b) において、式 B の化合物上の R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、好ましくは、tert - ブチル、又はシクロヘキシルであり得、LG は、活性エステルなどの脱離基である。当技術分野で公知の適切な活性エステルには、4 - ニトロフェニル、2, 4, 5 - トリクロロフェニル、NHS エステル、ベンゾトリアジルなどが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、LG は、4 - ニトロフェニルエステルである

。R¹の選択は、PG¹、PG²、及び/又は樹脂ビーズ接続の選択と直交することが認識されるであろう。方法1の工程(b)において、塩基は、尿素形成反応について当技術分野で一般に知られている任意の塩基であり得る。適切な塩基としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(ⁱPr₂NEt)、トリエチルアミン(TEA)、4-メチルモルホリン(NMM)、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンが挙げられるが、これらに限定されない。方法1の工程(b)は、有機溶媒などの溶媒中で行うことができ、有機溶媒は、樹脂ベースの合成のために当技術分野で一般に知られている任意の溶媒であり得る。適切な有機溶媒としては、CH₂Cl₂、THF、ジエチルエーテル、MeOH、EtOH、アセトン、アセトニトリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、溶媒は、CH₂Cl₂である。方法1の工程(b)は、室温、冷却下、又は加温条件下など、固相合成において一般に使用される任意の温度で行うことができることが認識されるであろう。方法1の脱保護工程(b)は、約5分~約200分、又は約10分~約100分、又は約40分~約60分~約15分、又は約30分、又は約90分などの期間、行うことができる。方法1の脱保護工程(a)に続いて、工程(b)で製造された式Cの樹脂系化合物を、DMF、IPA、CH₂Cl₂などの当技術分野で一般に知られている試薬で洗浄することができる。

【0153】

方法1の工程(c)において、第2の脱保護剤は、PG¹及び/又はPG²のアイデンティティに応じて、酸性脱保護剤、塩基性脱保護剤、又は他の脱保護剤であり得る。いくつかの実施形態、第2の脱保護剤は、酸性脱保護剤であり得る。適切な酸性脱保護剤としては、TFA、HCl、又はH₃PO₄が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、方法1の工程(c)における第2の脱保護剤は、トリフルオロ酢酸(TFA)、酢酸、トリフルオロエタノール、ヘキサフルオロイソプロパノール、ジクロロメタン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、第2の脱保護は、PG²がMttである場合など、TFAである。いくつかの実施形態では、第2の脱保護は、PG²がMttである場合など、酢酸とトリフルオロエタノールとの混合物である。いくつかの実施形態では、第2の脱保護剤は、PG²がallocである場合など、パラジウム脱保護剤であり得る。方法1の工程(c)のための適切な脱保護剤及び条件は、例えば、Wuts, P.G.M., Greene, T.W., Greene, T.W., & John Wiley & Sons. (2006). Greene's protective groups in organic synthesis. Hoboken, N.J: Wiley-Interscienceに見出すことができる。酸性脱保護剤(TFA)を用いてMttを切断する。他の適切な酸性脱保護剤としては、酢酸、トリフルオロエタノール、ジクロロメタン、ヘキサフルオロイソプロパノール、ジクロロメタン、及びそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。方法1の工程(c)は、有機溶媒などの溶媒中で行うことができる。有機溶媒は、樹脂ベースの合成のために当技術分野で一般に公知の任意の溶媒であり得る。適切な有機溶媒としては、CH₂Cl₂、THF、ジエチルエーテル、MeOH、EtOH、アセトン、アセトニトリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、溶媒は、CH₂Cl₂である。

【0154】

工程(d)において、PG¹-3-(2-ナフチル)-L-アラニン上のPG¹

10

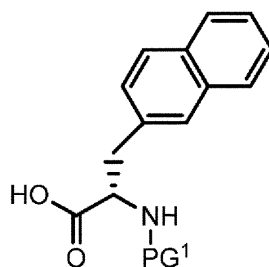
20

30

40

50

【化 6 6】



は、9 - フルオレニルメチル - カルボニル (Fmoc) 又は t - ブチルカルボニル (Boc) などの保護基であってもよい。PG¹の選択については、上記の方法1の工程(a)を参照されたい。方法1の工程(d)において、極性非プロトン性溶媒は、当技術分野で一般に知られている任意の極性非プロトン性溶媒であり得る。適切な極性非プロトン性溶媒としては、N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP)、ジクロロメタン (DCM)、ジクロロメタン / ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (ACN)、アセトニトリル / ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (DMSO) が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、極性非プロトン性溶媒は、DMFである。適切な塩基としては、トリエチルアミン (TEA)、4 - メチルモルホリン (NMM)、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、方法1の工程(d)における塩基は、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (iPr₂NEt) である。カップリング剤は、樹脂ベースの合成のために当技術分野で一般に知られている任意のカップリング剤であり得る。適切なカップリング剤としては、HATU、TBTU、HBTU、CDMT、HDMC、COMU、TATU、TOTU、T3P、DMTMMが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、方法1の工程(d)におけるカップリング剤は、(PyBOP) である。方法1の工程(d)は、室温、冷却下、又は加温条件下など、固相合成で一般に使用される任意の温度で行うことができることが認識されるであろう。方法1のカップリング工程(d)は、約5分～約200分、又は約10分～約100分、又は約40分～約60分～約15分、又は約30分、又は約90分などの期間、行うことができる。方法1のカップリング工程(d)に続いて、方法1の工程(d)で製造された式Dの樹脂系化合物を、DMF、IPA、CH₂Cl₂などの当技術分野で一般に知られている試薬で洗浄することができる。

【0155】

方法1の工程(e)において、式Dの樹脂系化合物上のPG¹は、9 - フルオレニルメチル - カルボニル (Fmoc) 又は t - ブチルカルボニル (Boc) などの保護基であり得、PG²は、4 - メチルトリチル (Mtt) 又はモノメトキシトリチル (Mmt) などの直交保護基であり得る。方法1の工程(e)における第1の脱保護剤は、PG¹及び/又はPG²のアイデンティティに応じて、酸性又は塩基性保護剤であり得る。特に、第1の脱保護剤は、ピペリジン、モルホリン、1, 8 - ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU)、ジエチルアミン (DEA)、ジシクロヘキサミン、4 - メチルピペリジン (4MP)、トリス(2 - アミノエチル)アミン、ピリジン、又はコリジンなどの塩基性脱保護剤であり得る。特に、第1の脱保護剤は、TFA、HCl、又はH₃PO₄などの酸性脱保護剤であり得る。方法1の工程(e)のための適切な脱保護剤及び条件は、例えば、Wuts, P. G. M., Greene, T. W., Greene, T. W., & John Wiley & Sons. (2006). Greene's protective groups in organic synthesis. Hoboken, N. J: Wiley - Interscienceに見出すことができる。方法1の工程(e)の極性非プロトン性溶媒は、当技術分野で公知の任意の極性非プロトン性溶媒であり得る。適切な極性非プロトン性溶媒としては、ジメチルホルムアミド (DMF)、

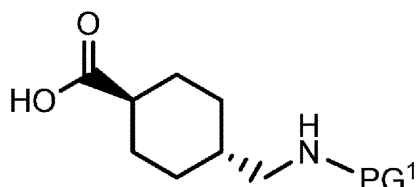
N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP)、ジクロロメタン (DCM)、ジクロロメタン / ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (ACN)、アセトニトリル / ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (DMSO) などが挙げられるが、これらに限定されない。方法 1 の工程 (e) は、室温、冷却下、又は加温条件下など、固相合成で一般に使用される任意の温度で行うことができることが認識されるであろう。方法 1 の脱保護工程 (e) は、約 5 分 ~ 約 200 分、又は約 10 分 ~ 約 100 分、又は約 40 分 ~ 約 60 分 ~ 約 45 分、又は約 60 分、又は約 90 分などの期間行うことができる。方法 1 の脱保護工程 (e) に続いて、方法 1 の工程 (e) で製造された式 D' の樹脂系化合物を、DMF、IPA、CH₂Cl₂ などの当技術分野で一般に知られている試薬で洗浄することができる。

10

【0156】

第 1 法の工程 (f) において、PG¹ - トラネキサム酸試薬上の PG¹ は、

【化 67】



20

9 - フルオレニルメチル - カルボニル (Fmoc) 又は t - ブチルカルボニル (Boc) などの保護基であってもよい。PG¹ の選択については、上記の方法 1 の工程 (a) を参照されたい。方法 1 の工程 (f) において、極性非プロトン性溶媒は、当技術分野で一般に知られている任意の極性非プロトン性溶媒であり得る。適切な極性非プロトン性溶媒としては、N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP)、ジクロロメタン (DCM)、ジクロロメタン / ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (ACN)、アセトニトリル / ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (DMSO) が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、極性非プロトン性溶媒は、DMF である。適切な塩基としては、トリエチルアミン (TEA)、4 - メチルモルホリン (NMM)、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、方法 1 の工程 (f) における塩基は、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (iPr₂NEt) である。カップリング剤は、樹脂ベースの合成のために当技術分野で一般に知られている任意のカップリング剤であり得る。適切なカップリング剤としては、HATU、TBTU、HBTU、CDMT、HDMC、COMU、TATU、TOTt、T3P、DMTMM が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、方法 1 の工程 (f) におけるカップリング剤は、(PyBOP) である。方法 1 の工程 (f) は、室温、冷却下、又は加温条件下など、固相合成で一般に使用される任意の温度で行うことができることが認識されるであろう。方法 1 のカップリング工程 (f) は、約 5 分 ~ 約 200 分、又は約 10 分 ~ 約 100 分、又は約 40 分 ~ 約 60 分 ~ 約 15 分、又は約 30 分、又は約 90 分などの期間、行うことができる。方法 1 のカップリング工程 (f) に続いて、方法 1 の工程 (f) で製造された式 E の樹脂系化合物を、DMF、IPA、CH₂Cl₂ などの当技術分野で一般に知られている試薬で洗浄することができる。

30

40

【0157】

方法 1 の工程 (g) において、式 E の樹脂系化合物上の PG¹ は、9 - フルオレニルメチル - カルボニル (Fmoc) 又は t - ブチルカルボニル (Boc) などの保護基であり得、PG² は、4 - メチルトリチル (Mtt) 又はモノメトキシトリチル (MMt) などの直交保護基であり得る。方法 1 の工程 (g) における第 1 の脱保護剤は、PG¹ 及び / 又は PG² のアイデンティティに応じて、酸性又は塩基性保護剤であり得る。特に、第 1 の脱保護剤は、ピペリジン、モルホリン、1, 8 - ジアザビスクロ [5.4.0] ウンデ

50

カ - 7 - エン (DBU)、ジエチルアミン (DEA)、ジシクロヘキサミン、4 - メチルピペリジン (4MP)、トリス (2 - アミノエチル) アミン、ピリジン、又はコリジンなどの塩基性脱保護剤であり得る。特に、第 1 の脱保護剤は、TFA、HCl、又は H_3PO_4 などの酸性脱保護剤であり得る。方法 1 の工程 (g) のための適切な脱保護剤及び条件は、例えば、Wuts, P. G. M., Greene, T. W., Greene, T. W., & John Wiley & Sons. (2006). *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N. J: Wiley-Interscienceに見出すことができる。方法 1 の工程 (g) の極性非プロトン性溶媒は、当技術分野で公知の任意の極性非プロトン性溶媒であり得る。適切な極性非プロトン性溶媒としては、ジメチルホルムアミド (DMF)、N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP)、ジクロロメタン (DCM)、ジクロロメタン / ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (ACN)、アセトニトリル / ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (DMSO) などが挙げられるが、これらに限定されない。方法 1 の工程 (g) は、室温、冷却下、又は加温条件下など、固相合成で一般に使用される任意の温度で行うことができることが認識されるであろう。方法 1 の脱保護工程 (g) は、約 5 分 ~ 約 200 分、又は約 10 分 ~ 約 100 分、又は約 40 分 ~ 約 60 分 ~ 約 45 分、又は約 60 分、又は約 90 分などの期間行うことができる。方法 1 の脱保護工程 (g) に続いて、方法 1 の工程 (g) で製造された式 E' の樹脂系化合物を、DMF、IPA、 CH_2Cl_2 などの当技術分野で一般に知られている試薬で洗浄することができる。

10

20

【0158】

方法 1 の工程 (h) において、極性非プロトン性溶媒は、当技術分野で一般に知られている任意の極性非プロトン性溶媒であり得る。適切な極性非プロトン性溶媒としては、N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP)、ジクロロメタン (DCM)、ジクロロメタン / ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (ACN)、アセトニトリル / ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (DMSO) が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、極性非プロトン性溶媒は、DMF である。適切な塩基としては、トリエチルアミン (TEA)、4 - メチルモルホリン (NMM)、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、方法 1 の工程 (h) における塩基は、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (iPr_2NEt) である。カップリング剤は、樹脂ベースの合成のために当技術分野で一般に知られている任意のカップリング剤であり得る。適切なカップリング剤としては、HATU、TBTU、HBTU、CDMT、HDMC、COMU、TATU、TOTT、T3P、DMTMM が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、方法 1 の工程 (h) におけるカップリング剤は、(PyBOP) である。方法 1 の工程 (h) は、室温、冷却下、又は加温条件下など、固相合成で一般に使用される任意の温度で行うことができることが認識されるであろう。方法 1 のカップリング工程 (h) は、約 5 分 ~ 約 200 分、又は約 10 分 ~ 約 100 分、又は約 40 分 ~ 約 60 分 ~ 約 15 分、又は約 30 分、又は約 90 分などの期間行うことができる。方法 1 のカップリング工程 (h) に続いて、方法 1 の工程 (h) で製造された式 F の樹脂系化合物を、DMF、IPA、 CH_2Cl_2 などの当技術分野で一般に知られている試薬で洗浄することができる。

30

40

【0159】

方法 1 の工程 (i) において、第 3 の脱保護剤は、切断試薬と同じであっても異なってもよい。いくつかの実施形態では、第 3 の脱保護剤は、例えば R^1 がシクロヘキシルであり、切断試薬が TFA であり得る場合など、HF 又は TfOH であり得る。いくつかの実施形態では、例えば R^1 が tert - ブチルである場合など、第 3 の脱保護剤及び切断試薬は、両方とも TFA であり得る。いくつかの実施形態では、第 3 の脱保護剤及び切断試薬は、両方とも、TFA、水、及びトリイソプロピルシランの混合物であり得る。他の適切な脱保護剤としては、トリフルオロ酢酸 (TFA) / ジクロロメタン (DCM) 混合物、トリエチルサリン (triethylsaline) (TES)、インドール、フ

50

エノール/アニソール混合物、及びチオアニソールが挙げられるが、これらに限定されない。方法1の工程(i)は、有機溶媒などの溶媒中で行うことができる。有機溶媒は、樹脂ベースの合成のために当技術分野で一般に公知の任意の溶媒であり得る。適切な有機溶媒としては、 CH_2Cl_2 、THF、ジエチルエーテル、MeOH、EtOH、アセトン、アセトニトリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、溶媒は、 CH_2Cl_2 である。

【0160】

方法2の工程(a)において、式1の樹脂系化合物上のPGは、保護基であり得、特に、9-フルオレニルメチル-カルボニル(Fmoc)、カルバミン酸ベンジル(Cbz)、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、p-トルエンスルホンアミド、トリフェニルメチル(triphenylmethyl)、モノメトキシトリチル(MMt)、又は4-メチルトリチル(Mtt)などのアミン保護基であり得る。また、方法2の工程(a)において、PG¹は、保護基、特に、9-フルオレニルメチル-カルボニル(Fmoc)、カルバミン酸ベンジル(Cbz)、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、p-トルエンスルホンアミド、トリフェニルメチル(triphenylmethyl)、モノメトキシトリチル(MMt)、又はPGに直交する4-メチルトリチル(Mtt)などのアミン保護基であり得る。いくつかの実施形態では、PGは、9-フルオレニルメチル-カルボニル(Fmoc)又はt-ブチルカルボニル(Boc)であってもよく、PG¹は、4-メチルトリチル(Mtt)又はモノメトキシトリチル(MMt)などの直交保護基であつてもよい。

【0161】

方法2の工程(a)における第1の脱保護剤は、アミン保護基、例えば9-フルオレニルメチル-カルボニル(Fmoc)、カルバミン酸ベンジル(Cbz)、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、p-トルエンスルホンアミド、トリフェニルメチル(triphenylmethyl)、モノメトキシトリチル(MMt)、又は4-メチルトリチル(Mtt)を除去することができる試薬又は試薬の混合物であり得る。いくつかの実施形態では、方法2の工程(a)の第1の脱保護剤は、9-フルオレニルメチル-カルボニルを除去することができる試薬又は試薬の混合物を含む。いくつかの実施形態では、方法2の工程(a)の第1の脱保護剤は、PG及び/又はPG¹のアイデンティティに応じて、酸性又は塩基性の脱保護剤であり得る。特に、第1の脱保護剤は、塩基性脱保護剤、例えばピペリジン、モルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ジエチルアミン(DEA)、ジシクロヘキサミン、4-メチルピペリジン(4MP)、トリス(2-アミノエチル)アミン、ピリジン、又はコリジンであり得る。特に、第1の脱保護剤は、酸性脱保護剤、例えば、TFA、HCl、又はH₃PO₄であり得る。方法2の工程(a)のための適切な脱保護剤及び条件は、例えば、Wuts, P.G.M., Greene, T.W., Greene, T.W., & John Wiley & Sons. (2006). *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N.J: Wiley-Interscienceに見出すことができる。

【0162】

方法2の工程(a)のいくつかの実施形態では、Fmoc基を除去するために使用される塩基は、アミン塩基、例えばピペリジンであり得る。いくつかの実施形態では、方法2の工程(a)の極性非プロトン性溶媒は、当技術分野で公知の任意の極性非プロトン性溶媒であり得る。適切な極性非プロトン性溶媒としては、ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、ジクロロメタン(DCM)、ジクロロメタン/ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル(ACN)、アセトニトリル/ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド(DMSO)などが挙げられるが、これらに限定されない。工程(a)は、室温、冷却下、又は加温条件下など、固相合成で一般

に使用される任意の温度で行うことができることが認識されるであろう。方法 2 の脱保護工程 (a) は、約 5 分～約 200 分、又は約 10 分～約 100 分、又は約 40 分～約 60 分～約 15 分、又は約 30 分、又は約 90 分などの期間、行うことができる。方法 2 の脱保護工程 (a) に続いて、方法 2 の工程 (a) で製造された式 B の樹脂系化合物を、DMF、IPA、CH₂Cl₂などの当技術分野で一般に知られている試薬で洗浄することができる。

【0163】

方法 2 の工程 (b) において、式 3 の化合物上の PG² 及び / 又は PG³ は、それぞれ独立してカルボキシ保護基であってもよく、LG は、活性エステルなどの脱離基である。当技術分野で公知の適切な活性エステルには、イミダゾリル、4 - ニトロフェノキシ、フェノキシ、2, 4, 5 - トリクロロフェニル、NHS エステル、ベンゾトリアジルなどが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、化合物 3 の LG は、イミダゾリル、4 - ニトロフェノキシ、及びフェノキシから選択される。いくつかの実施形態では、化合物 3 の LG は、4 - ニトロフェニルエステルである。PG² 及び / 又は PG³ の選択は、PG 及び PG¹ の選択と直交することが認識されるであろう。いくつかの実施形態では、PG² 及び / 又は PG³ は、t - ブチルであり得る。方法 2 の工程 (b) において、塩基は、尿素形成反応について当技術分野で一般に知られている任意の塩基であり得る。適切な塩基としては、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (iPr₂NEt)、トリエチルアミン (TEA)、4 - メチルモルホリン (NMM)、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0164】

方法 2 の工程 (b) は、有機溶媒などの溶媒中で行うことができる。有機溶媒は、樹脂ベースの合成のために当技術分野で一般に公知の任意の溶媒であり得る。適切な有機溶媒としては、CH₂Cl₂、THF、ジエチルエーテル、MeOH、EtOH、アセトン、アセトニトリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、溶媒は、CH₂Cl₂である。方法 2 の工程 (b) は、室温、冷却下、又は加温条件下など、固相合成において一般に使用される任意の温度で行うことができることが認識されるであろう。方法 2 の脱保護工程 (b) は、約 5 分～約 200 分、又は約 10 分～約 100 分、又は約 40 分～約 60 分～約 15 分、又は約 30 分、又は約 90 分などの期間、行うことができる。方法 2 の工程 (b) に続いて、工程 (b) で製造された式 4 の樹脂系化合物を、DMF、IPA、CH₂Cl₂などの当技術分野で一般に知られている試薬で洗浄することができる。

【0165】

方法 2 の工程 (c) において、第 2 の脱保護剤は、9 - フルオレニルメチル - カルボニル (Fmoc)、カルバミン酸ベンジル (Cbz)、t - ブチルオキシカルボニル (Boc)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、p - トルエンシルホンアミド、トリフェニルメチル (triphenylmethyl)、モノメトキシトリチル (MMt)、及び 4 - メチルトリチル (Mtt) からなる群から選択される保護基を除去することができる試薬又は試薬の混合物であり得る。いくつかの実施形態では、第 2 の脱保護剤は、4 - メチルトリチル (Mtt) を除去することができる試薬又は試薬の混合物であり得る。いくつかの実施形態では、第 2 の脱保護剤は、PG¹、PG² 及び / 又は PG³ のアイデンティティに応じて、酸性脱保護剤、塩基性脱保護剤、又は他の脱保護剤であり得る。いくつかの実施形態では、第 2 の脱保護剤は、酸性脱保護剤であり得る。適切な酸性脱保護剤としては、TFA、HCl、又は H₃PO₄ が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、方法 2 の工程 (c) における第 2 の脱保護剤は、トリフルオロ酢酸 (TFA)、酢酸、トリフルオロエタノール、ヘキサフルオロイソプロパノール、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、第 2 の脱保護は、PG² が Mtt である場合など、TFA である。いくつかの実施形態では、方法 2 の工程 (c) における第 2 の脱保護は、PG² が Mtt である場合など、酢酸とトリフルオロエタノールとの混合物である。方法 2 の工程 (c) のための適切な脱保護剤及び条件は

、例えば、Wuts, P. G. M., Greene, T. W., Greene, T. W., & John Wiley & Sons. (2006). Greene's protective groups in organic synthesis. Hoboken, N. J: Wiley-Interscienceに見出すことができる。方法2の工程(c)は、有機溶媒などの溶媒中で行うことができる。有機溶媒は、樹脂ベースの合成のために当技術分野で一般に公知の任意の溶媒であり得る。適切な有機溶媒としては、CH₂Cl₂、THF、ジエチルエーテル、MeOH、EtOH、アセトン、アセトニトリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、溶媒は、CH₂Cl₂である。方法2の脱保護工程(c)に続いて、方法2の工程(c)で製造された式5の樹脂系化合物を、DMF、IPA、CH₂Cl₂などの当技術分野で一般に知られている試薬で洗浄することができる。

10

【0166】

方法2の工程(d)において、PG⁴は、保護基、特にアミン保護基、9-フルオレニルメチル-カルボニル(Fmoc)、カルバミン酸ベンジル(Cbz)、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、p-トルエンスルホンアミド、トリフェニルメチル(triphenylmethyl)、モノメトキシトリチル(MMt)、及び4-メチルトリチル(Mtt)であり得る。いくつかの実施形態では、PG⁴は、9-フルオレニルメチル-カルボニル(Fmoc)又はt-ブチルカルボニル(Boc)であり得る。PG⁴の選択については、上記の方法2の工程(a)を参照されたい。方法2の工程(d)において、溶媒は、極性非プロトン性溶媒であり得る。いくつかの実施形態では、極性非プロトン性溶媒は、当技術分野で一般に知られている任意の極性非プロトン性溶媒であり得る。適切な極性非プロトン性溶媒としては、ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、ジクロロメタン(DCM)、ジクロロメタン/ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル(ACN)、アセトニトリル/ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド(DMSO)が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、極性非プロトン性溶媒は、DMFである。方法2の工程(d)で使用するのに適切な塩基としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(ⁱPr₂NEt)、トリエチルアミン(TEA)、4-メチルモルホリン(NMM)、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、工程(d)における塩基は、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(ⁱPr₂NEt)である。

20

30

【0167】

カップリング剤は、樹脂ベースの合成のために当技術分野で一般に知られている任意のカップリング剤であり得る。方法2の工程(d)で使用するための適切なカップリング剤には、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、7-アザ-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyAOP)、エチルシアノ(ヒドロキシイミノ)アセタト-O₂-トリ-(1-ピロリジニル)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyOxim)、プロモ-トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBrOP)、3-(ジエトキシ-ホスホリルオキシ)-1,2,3-ベンゾ[d]トリアジン-4(3H)-オン(DEPBT)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、2-(6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルアミノニウムヘキサフルオロホスフェート(HCTU)、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン(CDMT)、N-[(5-クロロ-3-オキシド

40

50

- 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 4 - モルホリニルメチレン] - N - メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート (HDMC)、1 - シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ - モルホリノ - カルベニウムヘキサフルオロホスフェート (COMU)、ジメチルアミノ (トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ)メチリデン] - ジメチルアザニウムテトラフルオロボレート (TATU)、N, N, N', N' - テトラメチル - S - (1 - オキシド - 2 - ピリジル)チオウロニウムテトラフルオロボレート (TOTT)、テトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (TFFH)、N - エトキシカルボニル - 2 - エトキシ - 1, 2 - ジヒドロキノリン (EEDQ)、1 - プロパンホスホン酸無水物 (T3P)、4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチル - モルホリニウムクロリド (DMTMM)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIC)、(N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド (EDAC)、又は 1, 1' - カルボニルジミジゾール (carbonyl dimidizole) (CDI) が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、方法 2 の工程 (d) のカップリング剤は、HATU、TBTU、HBTU、CDMT、HDMC、COMU、TATU、TOTT、T3P、又は DMTMM であり得る。いくつかの実施形態では、方法 2 の工程 (d) におけるカップリング剤は、(PyBOP) である。

10

【0168】

方法 2 の工程 (d) は、添加剤の存在下で行うことができることが認識されるであろう。適切な添加剤としては、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 6 - スルホンアミドメチル樹脂 HCl (HOBt - 6 - スルホンアミドメチル樹脂 HCl)、ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 2, 3 - ベンゾトリアジン (HOObt)、N - ヒドロキスクシンイミド (NHS)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール (HOAt)、エチル 2 - シアノ - 2 - (ヒドロキシミノ (hydroximin)) アセテート、又は 4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン (DMAPI) が挙げられるが、これらに限定されない。方法 2 の工程 (d) は、室温、冷却下、又は加温条件下など、固相合成で一般に使用される任意の温度で行うことができることが認識されるであろう。方法 2 のカップリング工程 (d) は、約 5 分 ~ 約 200 分、又は約 10 分 ~ 約 100 分、又は約 40 分 ~ 約 60 分 ~ 約 15 分、又は約 30 分、又は約 90 分などの期間、行うことができる。方法 2 のカップリング工程 (d) に続いて、方法 2 の工程 (d) で製造された式 7 の樹脂系化合物を、DMF、IPA、CH₂Cl₂ などの当技術分野で一般に知られている試薬で洗浄することができる。

20

30

【0169】

方法 2 の工程 (e) において、式 7 の樹脂系化合物上の PG⁴ は、9 - フルオレニルメチル - カルボニル (Fmoc)、カルバミン酸ベンジル (Cbz)、t - ブチルオキシカルボニル (Boc)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、p - トルエンスルホンアミド、トリフェニルメチル (triphenylmethyl)、モノメトキシトリチル (MMt)、及び 4 - メチルトリチル (Mtt) などのアミン保護基であり得る。方法 2 の工程 (e) における第 3 の脱保護剤は、9 - フルオレニルメチル - カルボニル (Fmoc)、カルバミン酸ベンジル (Cbz)、t - ブチルオキシカルボニル (Boc)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、p - トルエンスルホンアミド、トリフェニルメチル (triphenylmethyl)、モノメトキシトリチル (MMt)、及び 4 - メチルトリチル (Mtt) からなる群から選択される保護基を除去することができる試薬又は試薬の混合物であり得る。いくつかの実施形態では、PG⁴ は、9 - フルオレニルメチル - カルボニル (Fmoc) であり得る。いくつかの実施形態では、第 3 の脱保護剤は、方法 2 の工程 (e) の第 3 の脱保護剤であり得、9 - フルオレニルメチル - カルボニルを除去することができる試薬又は試薬の混合物を含む。いくつかの実施形態では、第 3 の脱保護剤は、酸性又は塩基性保護剤であり得る。いくつかの実施形態では、第 3 の脱保護剤は、ピペリジン、モルホリン、1, 8 - ジアザビスクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 -

40

50

エン (DBU)、ジエチルアミン (DEA)、ジシクロヘキサミン、4-メチルピペリジン (4MP)、トリス (2-アミノエチル)アミン、ピリジン、又はコリジンなどの塩基性脱保護剤であり得る。いくつかの実施形態では、第3の脱保護剤は、TFA、HCl、又はH₃PO₄などの酸性脱保護剤であり得る。方法2の工程(e)のための適切な脱保護剤及び条件は、例えば、Wuts, P. G. M., Greene, T. W., Greene, T. W., & John Wiley & Sons. (2006). Greene's protective groups in organic synthesis. Hoboken, N. J: Wiley-Interscienceに見出すことができる。
【0170】

いくつかの実施形態では、方法2の工程(e)は、極性非プロトン性溶媒などの溶媒中で行うことができる。方法2の工程(e)の極性非プロトン性溶媒は、当技術分野で公知の任意の極性非プロトン性溶媒であり得る。適切な極性非プロトン性溶媒としては、ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、ジクロロメタン(DCM)、ジクロロメタン/ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル(ACN)、アセトニトリル/ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド(DMSO)などが挙げられるが、これらに限定されない。方法2の工程(e)は、室温、冷却下、又は加温条件下など、固相合成で一般に使用される任意の温度で行うことができることが認識されるであろう。方法2の脱保護工程(e)は、約5分~約200分、又は約10分~約100分、又は約40分~約60分~約45分、又は約60分、又は約90分などの期間、行うことができる。方法2の脱保護工程(e)に続いて、方法2の工程(e)で製造された式9の樹脂系化合物を、DMF、IPA、CH₂Cl₂などの当技術分野で一般に知られている試薬で洗浄することができる。

【0171】

方法2の工程(f)において、PG⁵は、カルボキシ保護基であり得る。いくつかの実施形態では、PG⁵は、t-ブチルであり得る。PG⁵の選択については、上記の方法2の工程(b)を参照されたい。方法2の工程(f)において、溶媒は、極性非プロトン性溶媒であり得る。いくつかの実施形態では、極性非プロトン性溶媒は、当技術分野で一般に知られている任意の極性非プロトン性溶媒であり得る。適切な極性非プロトン性溶媒としては、ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、ジクロロメタン(DCM)、ジクロロメタン/ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル(ACN)、アセトニトリル/ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド(DMSO)が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、極性非プロトン性溶媒は、DMFである。工程(f)で使用するのに適切な塩基としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(iPr₂NEt)、トリエチルアミン(TEA)、4-メチルモルホリン(NMM)、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、方法2の工程(f)における塩基は、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(iPr₂NEt)である。方法2の工程(f)のカップリング剤は、樹脂ベースの合成のための当技術分野で一般に知られている任意のカップリング剤であり得る。方法2の工程(f)で使用するための適切なカップリング剤には、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、7-アザ-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyAOP)、エチルシアノ(ヒドロキシイミノ)アセタト-O₂-トリ-(1-ピロリジニル)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyOxim)、プロモ-トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBrOP)、3-(ジエトキシ-ホスホリルオキシ)-1,2,3-ベンゾ[d]トリアジン-4(3H)-オン(DEPBT)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウ

10

20

30

40

50

ロニウムテトラフルオロボレート (TBTU)、2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU)、2 - (6 - クロロ - 1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート (HCTU)、2 - クロロ - 4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン (CDMT)、N - [(5 - クロロ - 3 - オキシド - 1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 4 - モルホリニルメチレン] - N - メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート (HDMC)、1 - シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノ - モルホリノ - カルベニウムヘキサフルオロホスフェート (COMU)、ジメチルアミノ (トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) メチリデン] - ジメチルアザニウムテトラフルオロボレート (TATU)、N, N, N', N' - テトラメチル - S - (1 - オキシド - 2 - ピリジル) チオウロニウムテトラフルオロボレート (TOTU)、テトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (TFFH)、N - エトキシカルボニル - 2 - エトキシ - 1, 2 - ジヒドロキノリン (EEDQ)、1 - プロパンホスホン酸無水物 (T3P)、4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチル - モルホリニウムクロリド (DMTMM)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジソプロピルカルボジイミド (DIC)、(N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド (EDAC)、及び 1, 1' - カルボニルジミジゾール (carbonyldimidazole) (CDI) が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、方法 2 の工程 (f) のカップリング剤は、HATU、TBTU、HBTU、CDMT、HDMC、COMU、TATU、TOTU、T3P、又は DMTMM であり得る。いくつかの実施形態では、方法 2 の工程 (f) におけるカップリング剤は、(PyBOP) である。

10

20

【0172】

方法 2 の工程 (f) は、添加剤の存在下で行うことができることが認識されるであろう。適切な添加剤としては、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 6 - スルホンアミドメチル樹脂 HCl (HOBt - 6 - スルホンアミドメチル樹脂 HCl)、ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 2, 3 - ベンゾトリアジン (HOOBt)、N - ヒドロキシルスクシンイミド (NHS)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザ - 1H - ベンゾトリアゾール (HOAt)、エチル 2 - シアノ - 2 - (ヒドロキシミノ (hydroximin)) アセテート、又は 4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン (DMAPI) が挙げられるが、これらに限定されない。方法 2 の工程 (f) は、室温、冷却下、又は加温条件下など、固相合成で一般に使用される任意の温度で行うことができることが認識されるであろう。方法 2 のカップリング工程 (f) は、約 5 分 ~ 約 200 分、又は約 10 分 ~ 約 100 分、又は約 40 分 ~ 約 60 分 ~ 約 15 分、又は約 30 分、又は約 90 分などの期間、行うことができる。方法 2 のカップリング工程 (f) に続いて、方法 2 の工程 (f) で製造された式 10 の樹脂系化合物を、DMF、IPA、CH₂Cl₂ などの当技術分野で一般に知られている試薬で洗浄することができる。

30

【0173】

方法 2 の工程 (g) において、式 10 の樹脂系化合物上の PG²、PG³ 及び / 又は PG⁵ は、それぞれ、カルボキシル保護基などの保護基であり得る。いくつかの実施形態では、方法 2 の工程 (g) の第 3 の脱保護剤は、t - ブチル、ベンジル、2 - クロロトリチル (2Cl - Trt)、2, 4 - ジメトキシベンジル (Dmb)、アリル、1, 1 - ジメチルアリル (Dma)、及び p - ニトロベンジル (pNB) からなる群から選択される保護基を除去することができる試薬又は試薬の混合物であり得る。いくつかの実施形態では、PG²、PG³、及び PG⁵ のそれぞれは、t - ブチル基である。方法 2 の工程 (g) における第 3 の脱保護剤は、PG²、PG³、及び / 又は PG⁵ のアイデンティティに応じて、酸性又は塩基性保護剤であり得る。いくつかの実施形態では、第 3 の脱保護剤は、TFA、HCl、又は H₃PO₄ などの酸性脱保護剤であり得る。いくつかの実施形態では、第 3 の脱保護剤は、トリフルオロ酢酸 (TFA)、フッ化水素酸 (HF)、トリフリック酸

40

50

(TfOH)、トリフルオロ酢酸(TFA)/水/トリイソプロピルシラン混合物、トリフルオロ酢酸(TFA)/ジクロロメタン(DCM)混合物、トリエチルサルーン(triethylsaline)(TES)、インドール、フェノール/アニソール混合物、及びチオアニソールからなる群から選択することができる。工程(g)のための適切な脱保護剤及び条件は、例えば、Wuts, P. G. M., Greene, T. W., Greene, T. W., & John Wiley & Sons. (2006). Greene's protective groups in organic synthesis. Hoboken, N. J: Wiley-Interscienceに見出すことができる。いくつかの実施形態では、方法2の工程(g)の第3の脱保護剤は、トリフルオロ酢酸(TFA)/水/トリイソプロピルシラン混合物である。いくつかの実施形態では、方法2の工程(g)の切断試薬は、トリフルオロ酢酸(TFA)/水/トリイソプロピルシラン混合物である。

10

【0174】

方法2の工程(g)の有機溶媒は、当技術分野で公知の任意の有機溶媒であり得ることが認識されるであろう。適切な有機溶媒としては、CH₂Cl₂、THF、ジエチルエーテル、MeOH、EtOH、アセトン、アセトニトリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。方法2の工程(g)は、室温、冷却下、又は加温条件下など、固相合成で一般に使用される任意の温度で行うことができることが認識されるであろう。方法2の脱保護工程(g)は、約5分～約200分、又は約10分～約100分、又は約40分～約60分～約45分、又は約60分、又は約90分などの期間、行うことができる。

20

【0175】

方法2、特定の実施形態：

PSMA 617(I)は、以下のスキームに示されるように、固相ペプチド合成技術を用いて調製することができる。

30

40

50

【化 6 8】

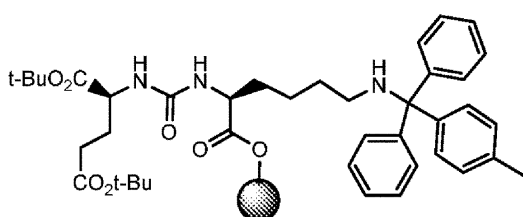
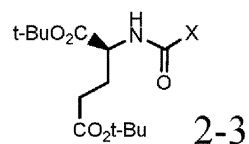
2-1



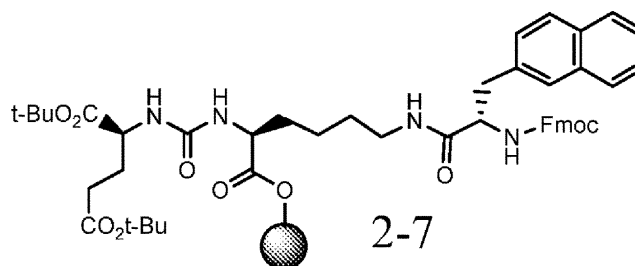
- a) 塩基, 極性非プロトン性
溶媒
b) 有機溶媒
c) 有機溶媒, 塩基及び2-3

3'

有機溶媒
活性化剤
塩基



- a) トリフルオロエタノール, 酢酸, CH_2Cl_2
b) 有機溶媒
c) 活性化ホスホニウム塩, 2-6
極性非プロトン性溶媒, 及び塩基
d) 極性非プロトン性溶媒



10

20

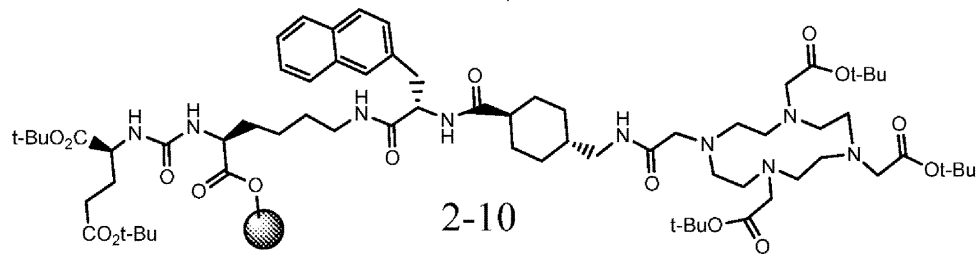
30

40

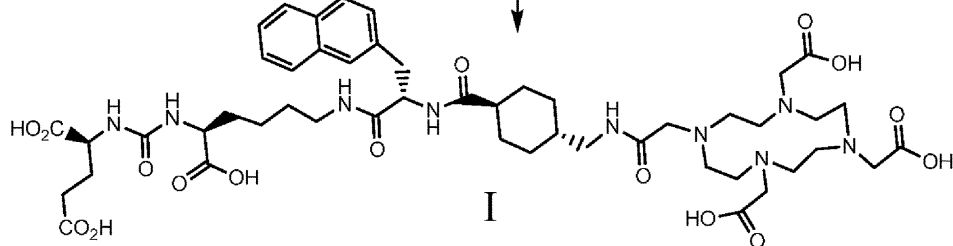
50

【化 6 9】

- a) 塩基, 極性非プロトン性
溶媒
b) 極性非プロトン性溶媒
c) 極性非プロトン性溶媒, 塩基, 活性化
ホスホニウム塩及び 2-9
d) 極性非プロトン性溶媒
e) 有機溶媒



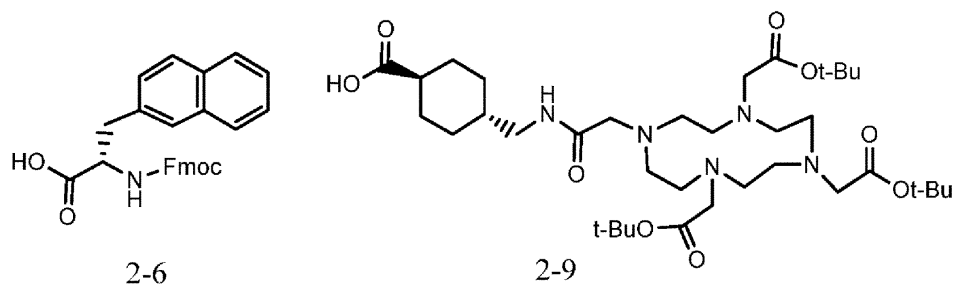
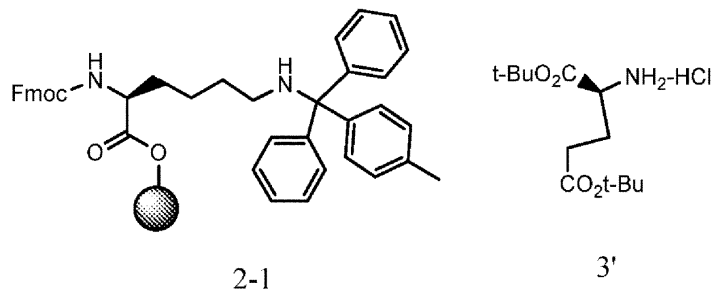
- a) トリフルオロ酢酸, トリイソプロピルシラン
及び水
b) 有機溶媒
c) カラムクロマトグラフィー
d) 凍結乾燥



【 0 1 7 6】

以下の試薬及び中間体を使用することができる。

【化 7 0】



10

20

30

40

50

【0177】

3つの化学変換が行われる。樹脂を極性非プロトン性溶媒中で塩基と混合することによってFmoc保護基をFmoc-Lys(Mtt)-Wang樹脂(2-1)から除去し、次いで樹脂を溶媒で洗浄する。有機溶媒中で、L-グルタミン酸ジ-tert-ブチルエステル塩酸塩(3')を、例えば、塩基及びカルボニルジイミダゾール、p-ニトロフェニルクロロホルメート、フェニルクロロホルメートなどを使用して、活性化尿素又はカルバメート(2-3)に変換する。脱保護化合物2-2を2-3の溶液と混合する。2-4への変換が完了したら、樹脂を有機溶媒で洗浄する。

【0178】

樹脂を2, 2, 2-トリフルオロエタノール、酢酸及びジクロロメタンの混合物と混合することによって、2-4からメチルトリチル保護基を除去する。トリチル基を除去した後、樹脂を極性非プロトン性溶媒で洗浄する。脱保護化合物2-5を、極性非プロトン性溶媒中で(2S)-2-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニルアミノ)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸(2-6)、塩基、及びホスホニウム塩活性化剤などであるがこれに限定されない活性化剤と混合する。2-7に変換した後、樹脂を極性非プロトン性溶媒で洗浄する。

10

【0179】

樹脂を極性非プロトン性溶媒中で塩基と混合することによって2-7からFmoc保護基を除去し、樹脂を溶媒で洗浄する。脱保護化合物2-8を、極性非プロトン性溶媒中で2-9、塩基、及びホスホニウム塩活性化剤などであるがこれに限定されない活性化剤と混合する。2-10に変換した後、樹脂を極性非プロトン性溶媒及び有機溶媒で洗浄する。

20

【0180】

tert-ブチル基を除去し、トリフルオロ酢酸、トリイソプロピルシラン、及び水の混合物と混合することによって樹脂を切断する。切断された樹脂から液を分離し、有機溶媒に加え、濾過する。粗PSMA 617をカラムクロマトグラフィーにより精製し、C18カラム及びアセトニトリル/水勾配溶離液を用いて材料を脱塩する。アセトニトリルを真空下で水溶液から蒸発させ又は蒸留し、PSMA 617(I)を凍結乾燥によって溶液から単離する。

【実施例】

【0181】

以下に提供される実施例及び調製は、本開示の実施形態の特定の態様をさらに説明及び例示する。本開示の範囲は、以下の実施例の範囲によって決して限定されないことを理解するべきである。

30

【0182】

略語

本明細書に記載の実施例は、当業者に知られている以下の略語によって記載されるものを含むがそれらに限定されない材料を使用する：

【0183】

40

【表 1 - 1】

| | |
|----------------------------------|--|
| PG | 保護基 |
| LG | 脱離基 |
| IPA | イソプロピルアルコール |
| DBU | 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン |
| DEA | ジエチルアミン |
| 4MP | 4-メチルピペリジン |
| DMF | ジメチルホルムアミド |
| NMP | N-メチル-2-ピロリドン |
| DCM | ジクロロメタン |
| ACN | アセトニトリル |
| DMSO | ジメチルスルホキシド |
| ⁱ Pr ₂ NEt | N,N-ジイソプロピルエチルアミン |
| TEA | トリエチルアミン |
| NMM | 4-メチルモルホリン |
| TFA | トリフルオロ酢酸 |
| PyBOP | ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロ ホスフェート |
| HATU | 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3- オキシドヘキサフルオロホスフェート |
| TBTU | 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート |
| HBTU | 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ ホスフェート |
| HDMC | N-[(5-クロロ-3-オキシド-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-4-モルホリニルメチレン]-N- メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート |
| COMU | 1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシジメチルアミノ-モルホリノ- カルベニウムヘキサフルオロホスフェート |
| TATU | ジメチルアミノ(トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メチリデン]-ジメチルアザニウム; テトラフルオロボレート |
| EEDQ | N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン |
| T3P | 1-プロパンホスホン酸無水物 |
| DMTMM | 4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチル-モルホリニウムクロリド |
| TES | トリエチルサリン(triethylsaline) |
| Fmoc | 9-フルオレニルメチル-カルボニル |
| Boc | t-ブチルカルボニル |
| MMt | モノメトキシトリチル |
| Mtt | 4-メチルトリチル |
| g | グラム |
| eq 又は equiv | 等価物 |
| mmol | ミリモル |
| mol | モル |
| mL | ミリリットル |
| L | リットル |
| min 又は mins | 分 |
| hr | 時間 |
| M | モル |
| SPPS | 固相ペプチド合成 |
| TrOH | トリフルオロメタンスルホン酸 |
| HF | フッ化水素酸 |

10

20

30

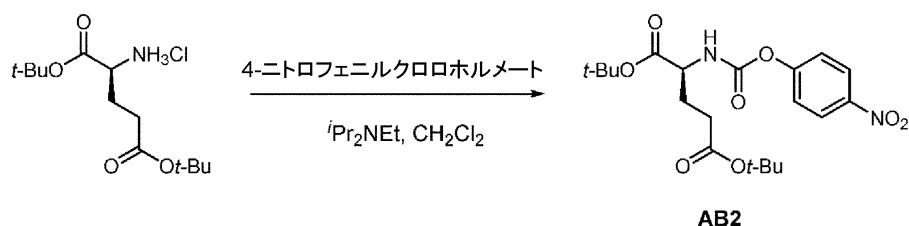
40

【 0 1 8 4 】

実施例 1 a : A B 2 の調製

化合物 A B 2 は、以下の合成スキームに従って調製した：

【化 7 1】



403 mg の 4 - ニトロフェニルクロロホルメート (2 . 0 mmol 、 0 . 95 当量) を、丸底フラスコ内の 21 mL のジクロロメタン (CH_2Cl_2) 中の 621 mg の L - グルタミン酸ジ - tert - ブチルエステル塩酸塩 (2 . 1 mmol 、 1 . 0 当量) の攪拌溶液にアルゴン下で加えた。この溶液を 0 ° に冷却した後、5 mL の CH_2Cl_2 中の 0 . 730 mL のジイソプロピルエチルアミン ($i\text{Pr}_2\text{NEt}$) (4 . 2 mmol 、 2 . 0 当量) の溶液を、均圧添加漏斗を用いて滴加した。 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ の添加が完了した後、反応混合物を 30 分間攪拌し、室温に温め、さらに 30 分間攪拌した。次いで、反応混合物を蒸発させて、粗生成物を油状残留物として得た。この残留物をさらに精製することなく使用し、所望するまで高真空下に保持した。

【 0 1 8 5 】

実施例 1b : AB2 の代替的な調製

反応容器に 0 . 891 g の 4 - ニトロフェニルクロロホルメート (4 . 42 mmol) 及び 15 mL のジクロロメタン (CH_2Cl_2) を入れ、アルゴンでパージした。反応容器に温度プローブを取り付け、IPA / 氷浴を用いて溶液を - 10 ° 以下に冷却した。別のフラスコ内で、1 . 44 g の L - グルタミン酸ジ - tert - ブチルエステル塩酸塩 (4 . 87 mmol) を 15 mL のジクロロメタン (CH_2Cl_2) に溶解し、続いて 1 . 54 mL のジイソプロピルエチルアミン ($i\text{Pr}_2\text{NEt}$) (8 . 84 mmol) を加えた。L - グルタミン酸ジ - tert - ブチルエステル塩酸塩溶液を、- 11 ° ~ - 5 ° の温度を維持しながら、冷却した 4 - ニトロフェニルクロロホルメート溶液に滴下した。添加が完了した後、氷浴を除去し、反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、このとき、UPLC / MS を使用して反応が完了したことを示した。反応混合物をさらに精製することなく使用した。

【 0 1 8 6 】

実施例 2 : PSMA - 617 の調製

式 I の化合物は、Fmoc - Lys (N - 4 - メトキシトリチル) - 2 - クロロトリチル - 樹脂から出発して、SPPS によって調製した。式 I の化合物を、以下の合成スキームに従って調製した：

10

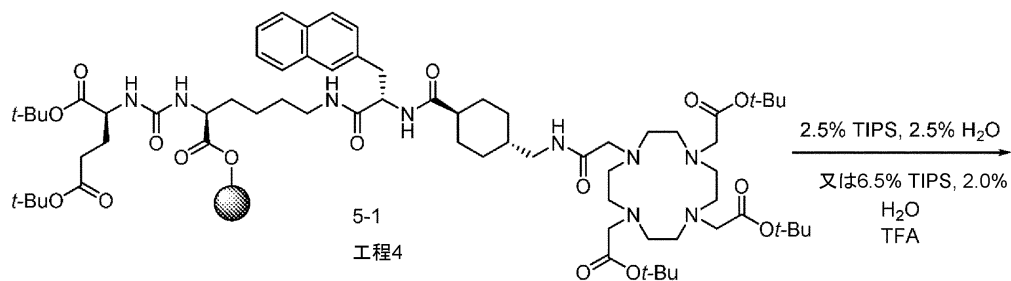
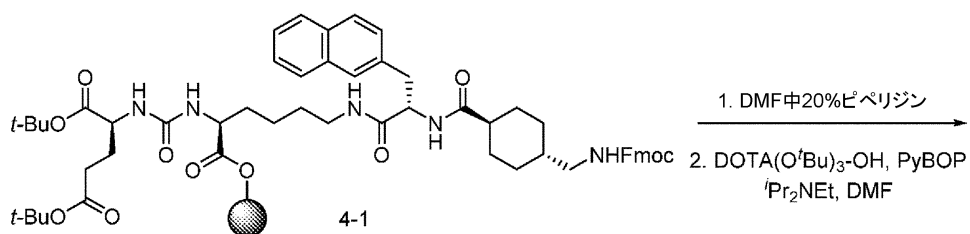
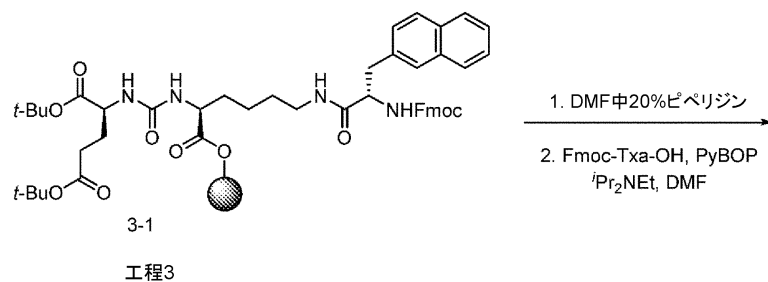
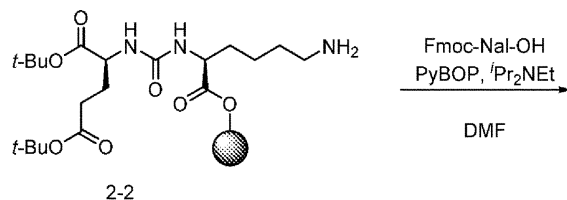
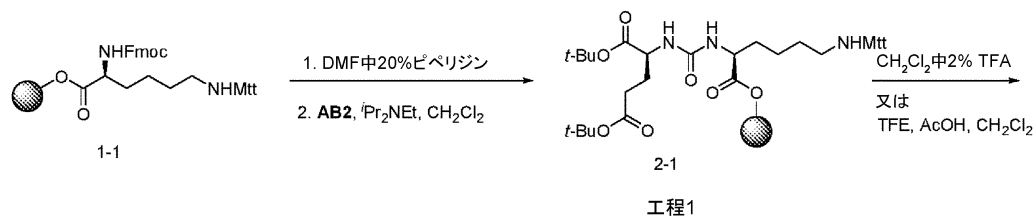
20

30

40

50

【化 7 2】



10

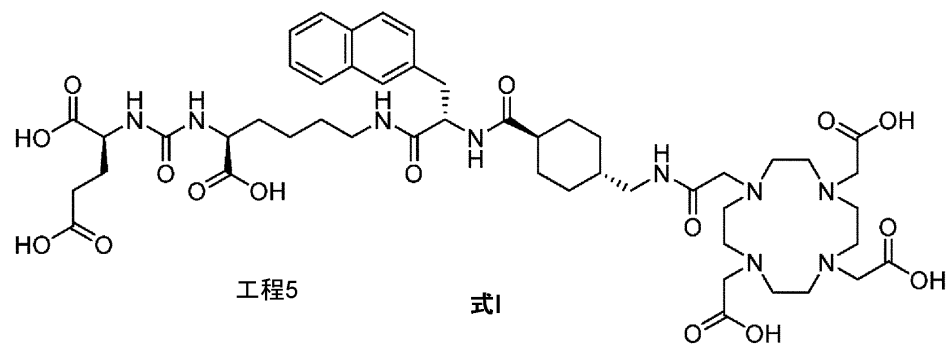
20

30

40

50

【化 7 3】



10

【 0 1 8 7】

以下の表 1 及び表 2 は、本明細書に記載される方法に従って行われた上記の合成スキームの要約である：

【 0 1 8 8】

【表 1 - 2】

| 表1:固相反応工程: | | | | |
|--|-------|------|------------|----------|
| | mmol. | 当量 | MW (g/mol) | 量 |
| Fmoc-Lys(N-4-メトキシトリチル)-2-クロロトリチル-樹脂(負荷量 0.34mmol/g) | 0.5 | - | - | 1.47 g |
| Fmoc 脱保護-DMF 中 20%ピペリジン(3×) | | | | |
| 尿素形成: | | | | |
| AB2 | 1 | 2 | 424 | 1/2 粗 |
| <i>i</i> Pr ₂ NEt | 2 | 4 | 129 | 0.258 mL |
| Mtt 脱保護-CH ₂ Cl ₂ 中 2% TFA(6×) | | | | |
| Fmoc-3-(2-ナフチル)-L-アラニン(Fmoc-2-Nal-OH)カップリング: | | | | |
| Fmoc-Nal-OH | 1 | 2 | 438 | 438 mg |
| <i>i</i> Pr ₂ NEt | 2 | 4 | 129 | 0.258 mL |
| PyBOP | 1 | 2 | 520 | 520 mg |
| Fmoc 脱保護-DMF 中 20%ピペリジン(3×) | | | | |
| Fmoc-トラネキサム酸(Fmoc-Txa-OH)カップリング: | | | | |
| Fmoc-Txa-OH | 1 | 2 | 379 | 379 mg |
| <i>i</i> Pr ₂ NEt | 2 | 4 | 129 | 0.258 mL |
| PyBOP | 1 | 2 | 520 | 520 mg |
| Fmoc 脱保護-DMF 中 20%ピペリジン(3×) | | | | |
| トリ-tert-ブチル 1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラセテート{DOTA(O ^t Bu) ₃ -OH} カップリング: | | | | |
| DOTA(O ^t Bu) ₃ -OH | 1 | 1.25 | 573 | 716 mg |
| <i>i</i> Pr ₂ NEt | 2 | 4 | 129 | 0.258 mL |
| PyBOP | 1 | 2 | 520 | 520 mg |
| 切断- 2.5% TIPS、2.5% H ₂ O、TFA | | | | |

表 1. PSMA-617 の合成スキームのための反応工程。

50

【 0 1 8 9 】
【 表 2 】

| | | | | |
|---|-------|----|------------|-----------|
| 表 2:代替的な固相反応工程: | | | | |
| | mmol. | 当量 | MW (g/mol) | 量 |
| Fmoc-Lys(N-4-メトキシトリチル)-2-クロロトリチル- 樹脂(負荷量 0.34mmol/g) | 1.08 | 1 | - | 2.00 g |
| 前処理工程 | | | | |
| 代替的な Fmoc 脱保護-DMF 中 20%ピペリジン(3×) | | | | |
| 代替的な尿素形成: | | | | |
| ⁱ Pr ₂ NEt | 1.08 | 1 | 129 | 0.188 mL |
| 代替的な Mtt 脱保護- CH ₂ Cl ₂ /TFE/AcOH | | | | |
| 代替的なアミノカップリングを用いた Fmoc-3-(2-ナフチル)-L-アラニン(Fmoc-2-Nal-OH)カップリング: | | | | |
| Fmoc-Nal-OH | 2.16 | 2 | 438 | 945 mg |
| ⁱ Pr ₂ NEt | 4.32 | 4 | 129 | 0.752 mL |
| PyBOP | 2.16 | 2 | 520 | 1.12 g |
| 代替的な Fmoc 脱保護-DMF 中 20%ピペリジン(3×) | | | | |
| 代替的なアミノカップリングを用いた Fmoc-トラネキサム酸(Fmoc-Txa-OH)カップリング: | | | | |
| Fmoc-Txa-OH | 2.16 | 2 | 379 | 819 mg |
| ⁱ Pr ₂ NEt | 4.32 | 4 | 129 | 0.752 mL |
| PyBOP | 2.16 | 2 | 520 | 1.12 g |
| 代替的な Fmoc 脱保護-DMF 中 20%ピペリジン(3×) | | | | |
| 代替的なアミノカップリングを用いたトリ-tert-ブチル 1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラアセテート {DOTA(O ^t Bu) ₃ -OH}カップリング: | | | | |
| DOTA(O ^t Bu) ₃ -OH | 2.16 | 2 | 573 | 1.24 g |
| ⁱ Pr ₂ NEt | 4.32 | 4 | 129 | 0. 752 mL |
| PyBOP | 2.16 | 2 | 520 | 1.12 g |
| 代替的な樹脂切断- 6.5% TIPS、TFA 中 2% H ₂ O | | | | |
| 精製手順 2 | | | | |

【 0 1 9 0 】

前処理工程 :
合成方法に使用する前に、ペプチド合成容器に F m o c - L y s (M t t) - W a n g 樹脂 (樹脂充填量 = 0 . 5 4 m m o l / g) 2 . 0 0 g (1 . 0 8 m m o l) を入れた。樹脂を 2 0 m L のジメチルホルムアミド (D M F) で 5 分間洗浄し、次いで容器から液を排出した。洗浄工程をさらに 1 回繰り返した。

【 0 1 9 1 】

工程 1 : 尿素形成
ペプチド合成容器に溶解素樹脂を加えた。F m o c 脱保護のための D M F (約 2 0 m L) 中の 2 0 % ピペリジンの溶液を加えた。アルゴンを溶液に 1 5 分間通気し、次いで排出した。D M F (約 2 0 m L) 中の 2 0 % ピペリジンを加え、通気を 5 分間続けた後、排出した (2 回繰り返した) 。樹脂を D M F (約 2 0 m L × 3) で洗浄し、続いて I P A (約 2 0 m L × 3) で洗浄し、最後に C H ₂ C l ₂ (約 2 0 m L × 3) で洗浄した。A B 2 の

粗残留物を 60 mL の CH_2Cl_2 に溶解し、容積の半分を脱保護リジン樹脂に加え、続いて $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ を加えた。アルゴンを溶液に 45 分間通気し、次いで排出した。残りの粗 AB2 溶液、続いて $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ を樹脂に加え、アルゴンを溶液にさらに 30 分間通気した。次いで、反応容器を排出し、樹脂を CH_2Cl_2 (約 20 mL \times 3) で洗浄した後、IPA (約 20 mL \times 3) 及び再び CH_2Cl_2 (約 20 mL \times 3) で洗浄した。

【0192】

代替的な尿素形成：

ペプチド合成容器に溶解素樹脂を加えた。実施例 1 b からの AB2 反応混合物を、0.188 mL の $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.08 ミリモル) とともに樹脂に加えた。反応混合物を一晚 (約 18 時間) 撹拌した。樹脂を CH_2Cl_2 (約 20 mL \times 3) で洗浄した。

【0193】

工程 2：Mtt 脱保護

CH_2Cl_2 (約 20 mL) 中の 2% TFA を加え、アルゴンを 5 分間溶液に通気した。少量の CH_2Cl_2 を反応容器に加えて、通気が激しい場合に同量を維持した。次いで、黄色溶液を排出し、5 回繰り返した。濾液が透明のままになるまで、樹脂を新鮮な CH_2Cl_2 で洗浄した。 CH_2Cl_2 中の TFA の 2% 溶液をもう一度加えた。溶液が透明なままであれば、反応混合物を排出し、次のカップリング工程を行った。溶液が黄色に変わった場合、樹脂を透明になるまで新鮮な CH_2Cl_2 で洗浄し、透明な反応溶液が得られるまでこのプロセスを繰り返した。樹脂を DMF (約 20 mL \times 3) で洗浄した。

【0194】

代替的な Mtt 脱保護

112 mL の CH_2Cl_2 、32 mL の 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール (TFE)、及び 16 mL の酢酸 (AcOH) の溶液を調製した。20 mL の AcOH - TFE 溶液を、ペプチド合成容器内の樹脂に加えた。この混合物を約 1 時間撹拌し、液をペプチド合成容器から排出した。この手順をさらに 1 回繰り返した。20 mL の AcOH - TFE 溶液をペプチド合成容器内の樹脂に加え、この混合物を一晚撹拌した。液をペプチド合成容器から排出した。20 mL の AcOH - TFE 溶液をペプチド合成容器内の樹脂に加え、この混合物を約 1 時間撹拌した。液をペプチド合成容器から排出した。この手順をさらに 1 回繰り返した。樹脂を 3 \times CH_2Cl_2 、3 \times 2 - プロパノール (IPA)、及び 3 \times DMF で洗浄した。

【0195】

工程 3：アミノカップリング

アミノ酸の DMF (約 20 mL) 溶液、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ 及び PyBOP をペプチド合成容器に加えた。アルゴンを溶液に 1 時間通気し、次いで排出した。樹脂を DMF (約 20 mL \times 3)、続いて IPA (約 20 mL \times 3) 及び再び DMF (約 20 mL \times 3) で洗浄した。

【0196】

代替的なアミノカップリング

アミノ酸の DMF (約 20 mL) 溶液、DMF (約 20 mL) 中の PyBOP、及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ を、樹脂を収容するペプチド合成容器に加えた。この混合物を約 4 時間撹拌し、次いで液をペプチド合成容器から排出した。樹脂を DMF (約 20 mL \times 3)、続いて IPA (約 20 mL \times 3) で洗浄した。

【0197】

工程 4：Fmoc 脱保護

脱保護工程は、各アミノ酸カップリング工程の前に行った (CH_2Cl_2 中 2% TFA を使用した Mtt 脱保護に加えて)。Fmoc 脱保護のための DMF (約 20 mL) 中の 20% ピペリジンの溶液を加えた。アルゴンを溶液に 15 分間通気し、次いで排出した。DMF (約 20 mL) 中の 20% ピペリジンを加え、通気を 5 分間続けた後、排出した (2 \times)。樹脂を DMF (約 20 mL \times 3)、続いて IPA (約 20 mL \times 3) 及び再び DMF (約 20 mL \times 3) で洗浄した。

10

20

30

40

50

【 0 1 9 8 】

代替的な F M O C 脱保護

代替的な脱保護工程は、各アミノ酸カップリング工程の前に行った (M t t 脱保護に加えて)。樹脂に、 D M F (約 2 0 m L) 中の 2 0 % ピペリジンの溶液を加えた。反応物を約 1 0 分間攪拌した。液を反応容器から排出し、このプロセスをさらに 2 回繰り返した。樹脂を D M F (約 2 0 m L × 3)、続いて I P A (約 2 0 m L × 3) で洗浄した。場合によっては、樹脂を D M F (約 2 0 m L × 3) 又は代替的に C H ₂ C l ₂ (約 2 0 m L × 3) でさらに洗浄した。

【 0 1 9 9 】

工程 5 : 樹脂切断

樹脂を C H ₂ C l ₂ (約 2 0 m L × 3) で洗浄し、排出した。2 5 m L の切断試薬 (9 5 % T F A、2 . 5 % H ₂ O、2 . 5 % トリイソプロピルシラン) をペプチド合成容器に加え、アルゴンを 1 時間通気し、排出し、新鮮な切断試薬 (1 0 m L、1 5 分間) で 2 回繰り返した。濾液をアルゴン下、室温で一晩攪拌した。反応混合物を 1 0 m l が残るまで減圧下で濃縮した。生成物を 4 0 m L のジエチルエーテル中で粉碎し、遠心分離した。得られたペレットから溶液をデカントした。ペレットを 5 0 m L のジエチルエーテルに再懸濁し、遠心分離することによって、前の工程を 2 回繰り返した。ペレットをアルゴン流上で乾燥し、次いで高真空で乾燥した。

【 0 2 0 0 】

代替的な樹脂切断

4 2 m L のトリフルオロ酢酸 (T F A)、0 . 9 0 m L の水、及び 3 . 0 m L のトリイソプロピルシラン (T I P S) の混合物を調製し、ペプチド合成容器内の樹脂に加えた。この混合物を 6 時間攪拌した (最後の 1 時間は、水浴で 3 0 ° に温めた)。樹脂を濾過し、固体を 2 m L の T F A で洗浄した。濾液及び洗浄液を含む生成物を合わせた。氷水浴中で冷却した 4 2 0 m L のメチル - t - ブチルエーテル (M T B E) で洗浄した。固体生成物を濾過により集めた。固体を 5 m L の M T B E で洗浄した。固体を真空下で乾燥して、1 . 1 9 g の式 I の粗化合物を提供した。

【 0 2 0 1 】

精製手順 1

得られた粉末を少量の D M S O に溶解し、C 1 8 カラムにロードした。所望の生成物を逆相クロマトグラフィー (5 0 m M 炭酸アンモニウム緩衝液中 0 ~ 5 5 % アセトニトリル、p H 7 . 0) により精製した。アセトニトリルを減圧下で蒸発させ、残った水性緩衝溶液を凍結させ、凍結乾燥によって除去した。2 5 6 m g (4 9 . 2 %) の所望の生成物を白色粉末として回収した。

【 0 2 0 2 】

精製手順 2

式 I の化合物を、移動相 A = 水中 0 . 1 % T F A 及び移動相 B = アセトニトリル (A C N) (流速 = 4 5 m L / 分、1 C V = 9 0 m L、2 7 5 n m での収集波長) を有する B i o t a g e 6 0 g C 1 8 U L T R A カラムを使用して精製した。3 m L の A C N を含む 2 0 m L の水中 0 . 1 % T F A 中の粗 P S M A - 6 1 7 をカラムにロードする。精製を 1 C V 1 5 % B、7 C V 1 5 % B ~ 2 5 % B で行い、2 5 % B に保持した。生成物ピークは約 5 C V で溶出し始め、画分を集めた。U P L C - M S を用いて画分を調べ、許容可能な生成物画分 (2 7 5 n m で 9 8 %) を合わせ、生成物溶液をロータリーエバポレーターを使用して濃縮して A C N を除去した (最終容積 = 5 9 m L)。式 I の化合物を、B i o t a g e 3 0 g C 1 8 U L T R A カラムを使用して脱塩し、このカラムは移動相 A = 水中 0 . 1 % A c O H 及び移動相 B = A C N (流速 = 2 5 m L / 分、1 C V = 4 5 m L、2 7 5 n m での収集波長) でセットアップした。水性 P S M A - 6 1 7 (5 9 m L) に、0 . 2 8 g の酢酸アンモニウム、0 . 3 6 m L の A c O H、及び 3 m L の A C N を加えた。P S M A - 6 1 7 溶液をカラムにロードし、カラムを 5 C V 5 % B で洗浄した。生成物を 3 C V 3 9 % B を用いてカラムから溶出した。生成物ピークは 6 C

10

20

30

40

50

【 0 2 0 3 】

¹H NMR (D₆-DMSO) : 8.03 (t, 1H)、7.88 (t, 1H)、7.84 (d, 1H)、7.69 - 7.80 (m, 2H)、7.69 (s, 1H)、7.43 - 7.47 (m, 2H)、7.39 (dd, 1H)、6.29 - 6.33 (m, 2H)、4.50 - 4.52 (m, 1H)、4.08 - 4.11 (m, 1H)、3.99 - 4.02 (m, 1H)、3.46 (br s, 6H)、3.13 (br s, 2H)、3.10 (d, 1H)、2.89 - 3.04 (m, 17H)、2.68 (s, 4H)、2.22 - 2.27 (m, 2H)、2.07 (s, 1H)、1.91 (s, 1H), 1.57 ~ 1.74 (m, 5H), 1.46 ~ 1.50 (m, 2H), 1.31 ~ 1.35 (m, 3H), 1.22 ~ 1.26 (m, 3H), 1.06 ~ 1.12 (m, 1H), 0.80 ~ 0.82 (m, 2H)。

注：6 個のカルボン酸プロトンがスペクトル全体に広がり、残留酢酸（1.91 ppm）
及びアセトニトリル（2.07 ppm）からの追加の共鳴が存在する。

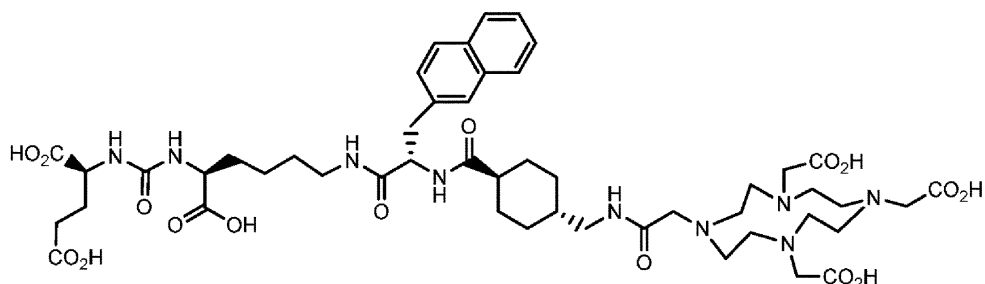
^{13}C NMR (D_6 - DMSO) : 175.09、174.52、174.14、173.73、170.99、170.55、170.11、169.64、157.26、135.78、132.86、131.70、127.81、127.37、127.32、127.24、127.22、125.83、125.24、57.80、55.34、54.86、53.85、52.33、51.78、51.24、50.52、49.96、49.84、44.54、43.77、38.14、37.86、36.81、31.65、30.05、29.61、29.50、28.63、28.56、28.38、27.69、22.41。

注：残留酢酸（171.88 ppm、20.98 ppm）及びアセトニトリル（1.06 ppm）からのさらなる共鳴が存在する。

高分解能 MS/ES + (TOF) : $M + H^+ = 1042.5067 \text{ m/z}$ (理論值 1042.5096 m/z)

[請求項 1]

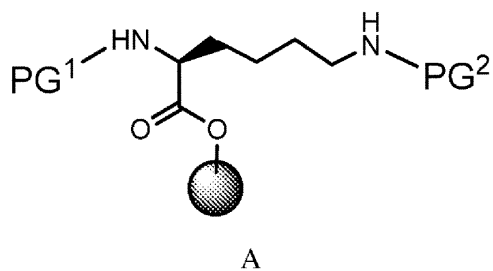
【化 1】



I

a) 式 A

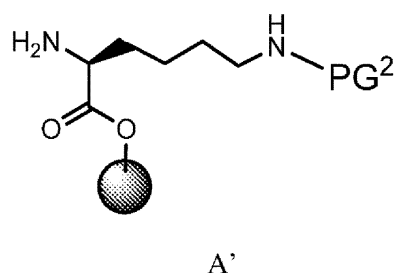
【化 2】



10

の樹脂系化合物を、極性非プロトン性溶媒中で第 1 の脱保護剤と接触させて、式 A' の樹脂系化合物を、

【化 3】

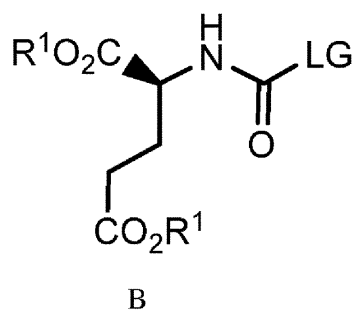


20

の樹脂系化合物を提供すること、又は

b) 式 A' の樹脂系化合物を、式 B

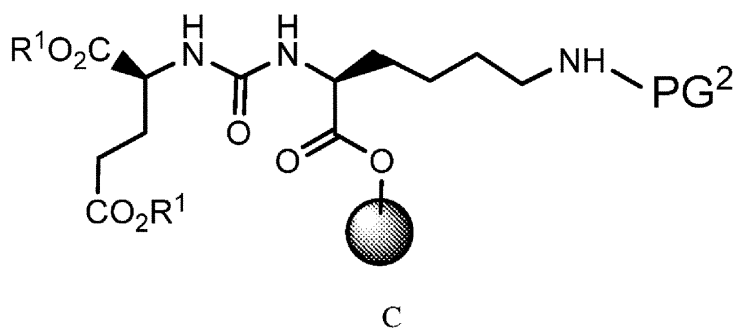
【化 4】



30

の化合物と、有機溶媒及び塩基の存在下で接触させて、式 C

【化 5】



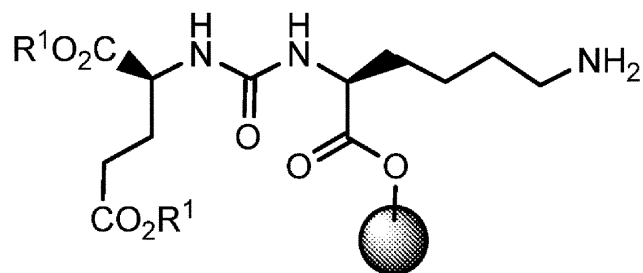
40

の樹脂系化合物を提供すること、又は

c) 式 C の樹脂系化合物を、有機溶媒の存在下で第 2 の脱保護剤と接触させて、式 C' の樹脂系化合物を、

50

【化 6】



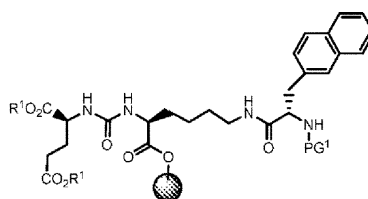
C'

10

の樹脂系化合物を提供すること、又は

d) 式 C' の樹脂系化合物を、極性非プロトン性溶媒、カップリング剤、及び塩基の存在下で、PG¹-3-(2-ナフチル)-L-アラニンと接触させて、式 D

【化 7】



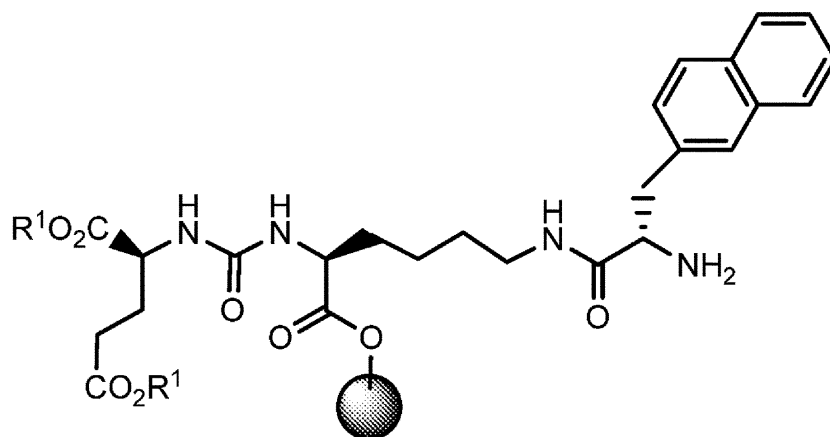
D

20

の樹脂系化合物を提供すること、又は

e) 式 D の樹脂系化合物を、極性非プロトン性溶媒中で第 1 の脱保護剤と接触させて、式 D'

【化 8】



D'

30

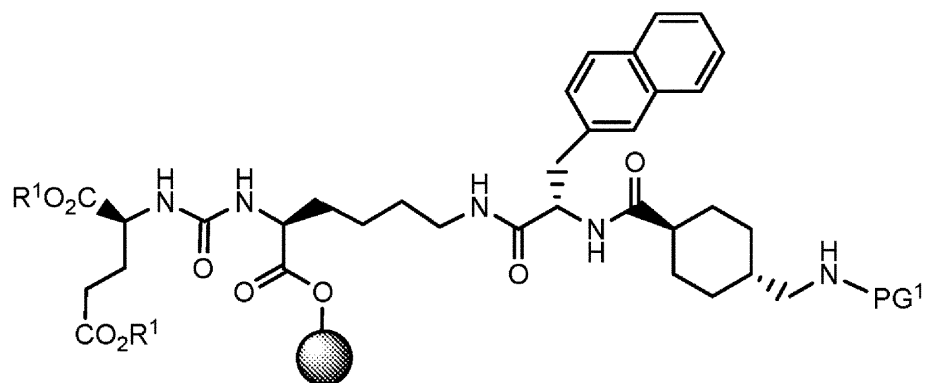
40

の樹脂系化合物を提供すること、又は

f) 式 D' の樹脂系化合物を、極性非プロトン性溶媒、カップリング剤及び塩基の存在下で PG¹-トラネキサム酸と接触させて、式 E

50

【化 9】



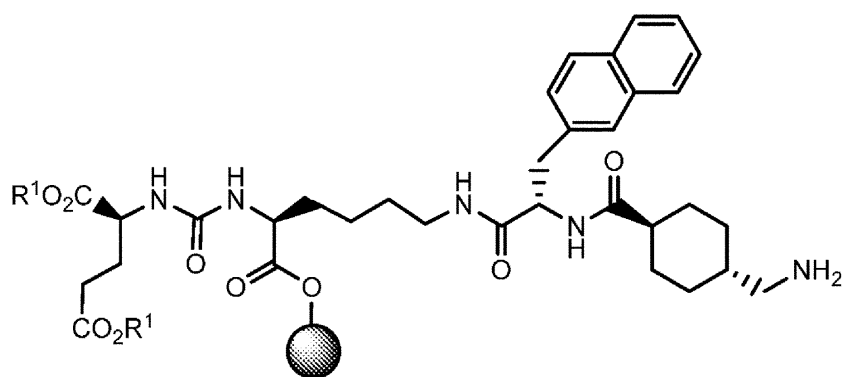
10

E

の樹脂系化合物を提供すること、又は

g) 式 E の樹脂系化合物を、極性非プロトン性溶媒中で第 1 の脱保護剤と接触させて、式 E' の

【化 10】



20

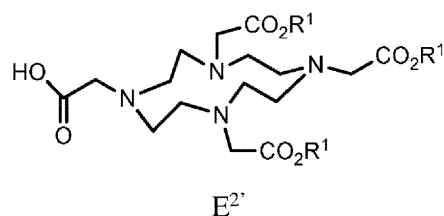
E'

30

の樹脂系化合物を提供すること、又は

h) 式 E' の樹脂系化合物を、式 E²' の

【化 11】



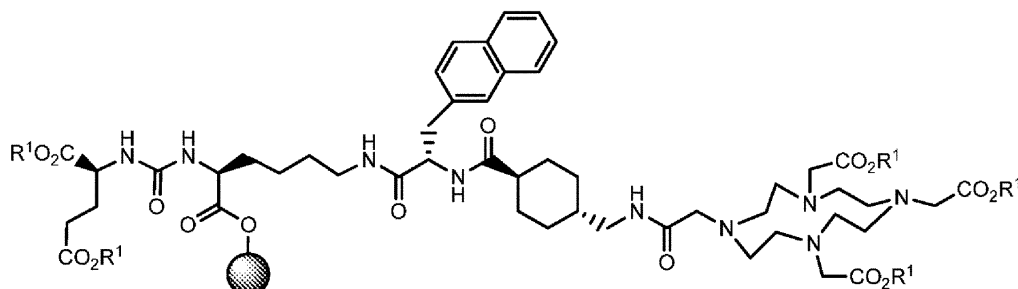
40

E²'

の化合物と、極性非プロトン性溶媒、カップリング剤、及び塩基の存在下で接触させて、式 F の

50

【化 1 2】



F

10

の樹脂系化合物を提供すること、又は

i) 式 F の前記樹脂系化合物を、有機溶媒中で第 3 の脱保護剤及び / 又は切断試薬と接触させることを含み、

式中、PG¹及びPG²は、アミン保護基であり、LG は、離脱基であり、R¹は、C₁ ~ C₄ アルキル又はシクロヘキシルである、方法。

[請求項 2]

工程 (a) の前記第 1 の脱保護剤が、ピペリジン、モルホリン、1, 8 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU)、ジエチルアミン (DEA)、ジシクロヘキサミン、4 - メチルピペリジン (4MP)、トリス (2 - アミノエチル) アミン、ピリジン及びコリジンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

20

[請求項 3]

工程 (a) の前記第 1 の脱保護剤がピペリジンである、請求項 2 に記載の方法。

[請求項 4]

工程 (a) の前記極性非プロトン性溶媒が、ジメチルホルムアミド (DMF)、N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP)、ジクロロメタン (DCM)、ジクロロメタン / ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (ACN)、アセトニトリル / ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (DMSO) からなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

30

[請求項 5]

工程 (a) の前記極性非プロトン性溶媒がジメチルホルムアミド (DMF) である、請求項 4 に記載の方法。

[請求項 6]

工程 (b) の前記塩基が、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (iPr₂NEt)、トリエチルアミン (TEA)、4 - メチルモルホリン (NMM)、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 7]

前記工程 (b) の前記塩基が、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (iPr₂NEt) である、請求項 6 に記載の方法。

40

[請求項 8]

工程 (b) の前記有機溶媒が、CH₂Cl₂、THF、ジエチルエーテル、MeOH、EtOH、アセトン、アセトニトリルからなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

[請求項 9]

工程 (b) の前記有機溶媒がCH₂Cl₂である、請求項 8 に記載の方法。

[請求項 10]

工程 (c) の前記第 2 の脱保護剤が、トリフルオロ酢酸 (TFA)、酢酸、トリフルオロエタノール、ジクロロメタン、ヘキサフルオロイソプロパノール、ジクロロメタン、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 11]

50

工程 (c) の前記第 2 の脱保護剤が、トリフルオロ酢酸 (T F A) 、又は酢酸とトリフルオロエタノールとの混合物である、請求項 1 0 に記載の方法。

[請求項 1 2]

工程 (c) の前記有機溶媒が、 CH_2Cl_2 、T H F、ジエチルエーテル、M e O H、E t O H、アセトン、アセトニトリルからなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の方法。

[請求項 1 3]

工程 (c) の前記有機溶媒が CH_2Cl_2 である、請求項 1 2 に記載の方法。

[請求項 1 4]

工程 (d) の前記極性非プロトン性溶媒が、ジメチルホルムアミド (D M F) 、N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P) 、ジクロロメタン (D C M) 、ジクロロメタン / ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (A C N) 、アセトニトリル / ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (D M S O) からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

10

[請求項 1 5]

工程 (d) の前記極性非プロトン性溶媒がジメチルホルムアミド (D M F) である、請求項 1 4 に記載の方法。

[請求項 1 6]

工程 (d) の前記塩基が、N , N - ジイソプロピルエチルアミン ($i\text{-Pr}_2\text{NEt}$) 、トリエチルアミン (T E A) 、4 - メチルモルホリン (N M M) 、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンからなる群から選択される、請求項 1 5 に記載の方法。

20

[請求項 1 7]

工程 (d) の前記塩基が、N , N - ジイソプロピルエチルアミン ($i\text{-Pr}_2\text{NEt}$) である、請求項 1 6 に記載の方法。

[請求項 1 8]

工程 (d) の前記カップリング剤が、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (P y B O P) 、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (H A T U) 、2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U) 、2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H B T U) 、2 - クロロ - 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン (C D M T) 、N - [(5 - クロロ - 3 - オキシド - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 4 - モルホリニルメチレン] - N - メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート (H D M C) 、1 - シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノ - モルホリノ - カルベニウムヘキサフルオロホスフェート (C O M U) 、ジメチルアミノ (トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) メチリデン] - ジメチルアザニウム ; テトラフルオロボレート (T A T U) 、N , N , N ' , N ' - テトラメチル - S - (1 - オキシド - 2 - ピリジル) チオウロニウムテトラフルオロボレート (T O T T) 、N - エトキシカルボニル - 2 - エトキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン (E E D Q) 、1 - プロパンホスホン酸無水物 (T 3 P) 、及び 4 - (4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチル - モルホリニウムクロリド (D M T M M) からなる群から選択される。請求項 1 7 に記載の方法。

30

40

[請求項 1 9]

工程 (d) の前記カップリング剤が、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (P y B O P) である、請求項 1 8 に記載の方法。

[請求項 2 0]

工程 (e) の前記第 1 の脱保護剤が、ピペリジン、モルホリン、1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U) 、ジエチルアミン (D E A) 、ジシクロヘキサミン、4 - メチルピペリジン (4 M P) 、トリス (2 - アミノエチル) アミン、ピ

50

リジン及びコリジンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 2 1]

工程 (e) の前記第 1 の脱保護剤がピペリジンである、請求項 2 0 に記載の方法。

[請求項 2 2]

工程 (e) の前記極性非プロトン性溶媒が、ジメチルホルムアミド (DMF)、N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP)、ジクロロメタン (DCM)、ジクロロメタン / ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (ACN)、アセトニトリル / ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (DMSO) からなる群から選択される、請求項 2 1 に記載の方法。

[請求項 2 3]

工程 (e) の前記極性非プロトン性溶媒がジメチルホルムアミド (DMF) である、請求項 2 2 に記載の方法。

[請求項 2 4]

工程 (f) の前記極性非プロトン性溶媒が、ジメチルホルムアミド (DMF)、N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP)、ジクロロメタン (DCM)、ジクロロメタン / ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (ACN)、アセトニトリル / ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (DMSO) からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 2 5]

工程 (f) の前記極性非プロトン性溶媒がジメチルホルムアミド (DMF) である、請求項 2 4 に記載の方法。

[請求項 2 6]

工程 (f) の前記塩基が、N, N - ジイソプロピルエチルアミン ($i\text{-Pr}_2\text{NEt}$)、トリエチルアミン (TEA)、4 - メチルモルホリン (NMM)、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンからなる群から選択される、請求項 2 5 に記載の方法。

[請求項 2 7]

工程 (f) の前記塩基が、N, N - ジイソプロピルエチルアミン ($i\text{-Pr}_2\text{NEt}$) である、請求項 2 6 に記載の方法。

[請求項 2 8]

工程 (f) の前記カップリング剤が、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP)、1 - [ピス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU)、2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU)、2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU)、2 - クロロ - 4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン (CDMT)、N - [(5 - クロロ - 3 - オキシド - 1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 4 - モルホリニルメチレン] - N - メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート (HDMC)、1 - シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノ - モルホリノ - カルベニウムヘキサフルオロホスフェート (COMU)、ジメチルアミノ (トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) メチリデン] - ジメチルアザニウム; テトラフルオロボレート (TATU)、N, N, N', N' - テトラメチル - S - (1 - オキシド - 2 - ピリジル) チオウロニウムテトラフルオロボレート (TOTU)、N - エトキシカルボニル - 2 - エトキシ - 1, 2 - ジヒドロキノリン (EEDQ)、1 - プロパンホスホン酸無水物 (T3P)、及び 4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチル - モルホリニウムクロリド (DM TMM) からなる群から選択される、請求項 2 7 に記載の方法。

[請求項 2 9]

工程 (f) の前記カップリング剤が、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) である、請求項 2 8 に記

10

20

30

40

50

載の方法。

[請求項 3 0]

工程 (g) の前記第 1 の脱保護剤が、ピペリジン、モルホリン、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U)、ジエチルアミン (D E A)、ジシクロヘキサミン、4 - メチルピペリジン (4 M P)、トリス (2 - アミノエチル) アミン、ピリジン及びコリジンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 3 1]

工程 (g) の前記第 1 の脱保護剤がピペリジンである、請求項 3 0 に記載の方法。

[請求項 3 2]

工程 (g) の前記極性非プロトン性溶媒が、ジメチルホルムアミド (D M F)、N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P)、ジクロロメタン (D C M)、ジクロロメタン / ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (A C N)、アセトニトリル / ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (D M S O) からなる群から選択される、請求項 3 1 に記載の方法。

10

[請求項 3 3]

工程 (g) の前記極性非プロトン性溶媒がジメチルホルムアミド (D M F) である、請求項 3 2 に記載の方法。

[請求項 3 4]

工程 (h) の前記極性非プロトン性溶媒が、ジメチルホルムアミド (D M F)、N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P)、ジクロロメタン (D C M)、ジクロロメタン / ジメチルホルムアミド混合物、アセトニトリル (A C N)、アセトニトリル / ジメチルホルムアミド混合物、及びジメチルスルホキシド (D M S O) からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

20

[請求項 3 5]

工程 (h) の前記極性非プロトン性溶媒がジメチルホルムアミド (D M F) である、請求項 3 4 に記載の方法。

[請求項 3 6]

工程 (h) の前記塩基が、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (i -Pr₂NEt)、トリエチルアミン (T E A)、4 - メチルモルホリン (N M M)、イミダゾール、ピリジン、及びコリジンからなる群から選択される、請求項 3 5 に記載の方法。

30

[請求項 3 7]

工程 (h) の前記塩基が、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (i -Pr₂NEt) である、請求項 3 6 に記載の方法。

[請求項 3 8]

工程 (h) の前記カップリング剤が、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (P y B O P)、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (H A T U)、2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U)、2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H B T U)、2 - クロロ - 4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン (C D M T)、N - [(5 - クロロ - 3 - オキシド - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 4 - モルホリニルメチレン] - N - メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート (H D M C)、1 - シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノ - モルホリノ - カルベニウムヘキサフルオロホスフェート (C O M U)、ジメチルアミノ (トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) メチリデン] - ジメチルアザニウム ; テトラフルオロボレート (T A T U)、N, N, N', N' - テトラメチル - S - (1 - オキシド - 2 - ピリジル) チオウロニウムテトラフルオロボレート (T O T T)、N - エトキシカルボニル - 2 - エトキシ - 1, 2 - ジヒドロキノリン (E E D Q)、1 - プロパンホスホン酸無水物 (T 3 P)、及び 4 - (4

40

50

、6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチル - モルホリニウムクロリド (DMTMM) からなる群から選択される、請求項 37 に記載の方法。

[請求項 39]

工程 (h) の前記カップリング剤が、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) である、請求項 38 に記載の方法。

[請求項 40]

工程 (i) の前記第 3 の脱保護剤が、トリフルオロ酢酸 (TFA)、フッ化水素酸 (HF)、トリフルック酸 (TfOH)、トリフルオロ酢酸 (TFA) / 水 / トリイソプロピルシラン混合物、トリフルオロ酢酸 (TFA) / ジクロロメタン (DCM) 混合物、トリエチルサリン (TES)、インドール、フェノール / アニソール混合物、及びチオアニソールからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

10

[請求項 41]

工程 (i) の前記第 3 の脱保護剤が、トリフルオロ酢酸 (TFA) / 水 / トリイソプロピルシラン混合物である、請求項 40 に記載の方法。

[請求項 42]

工程 (i) の前記切断試薬が、トリフルオロ酢酸 (TFA) 又はトリフルオロ酢酸 (TFA) / 水 / トリイソプロピルシラン混合物である、請求項 41 に記載の方法。

[請求項 43]

工程 (i) の前記有機溶媒が、 CH_2Cl_2 、THF、ジエチルエーテル、MeOH、EtOH、アセトン、アセトニトリルからなる群から選択される、請求項 42 に記載の方法。

20

[請求項 44]

工程 (i) の前記切断試薬が、トリフルオロ酢酸 (TFA) / 水 / トリイソプロピルシラン混合物である、請求項 43 に記載の方法。

[請求項 45]

工程 (i) の前記有機溶媒が CH_2Cl_2 である、請求項 44 に記載の方法。

[請求項 46]

PG^1 が 9 - フルオレニルメチル - カルボニル (Fmoc) 又は t - ブチルカルボニル (Boc) である、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 47]

PG^1 が 9 - フルオレニルメチル - カルボニル (Fmoc) である、請求項 46 に記載の方法。

30

[請求項 48]

PG^2 がモノメトキシトリチル (Mtt) 又は 4 - メチルトリチル (Mtt) である、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 49]

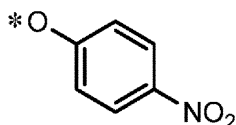
PG^2 が 4 - メチルトリチル (Mtt) である、請求項 47 に記載の方法。

[請求項 50]

LG が、

【化 13】

40



(式中、*は、前記化合物の残りの部分への結合点を表す) である、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 51]

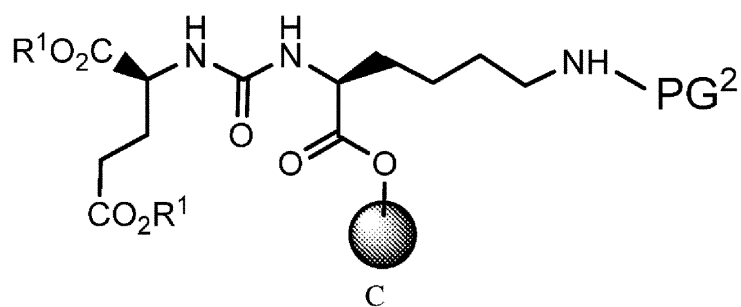
R^1 が t - ブチルである、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 52]

50

式 C

【化 1 4】



10

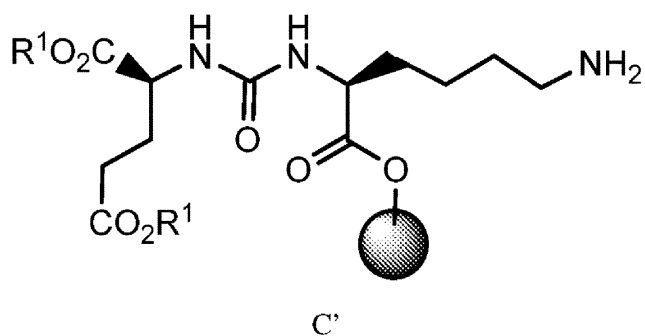
(式中、 PG^2 は、アミン保護基であり、各 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はシクロヘキシルである)

の樹脂系化合物。

[請求項 5 3]

式 C'

【化 1 5】



20

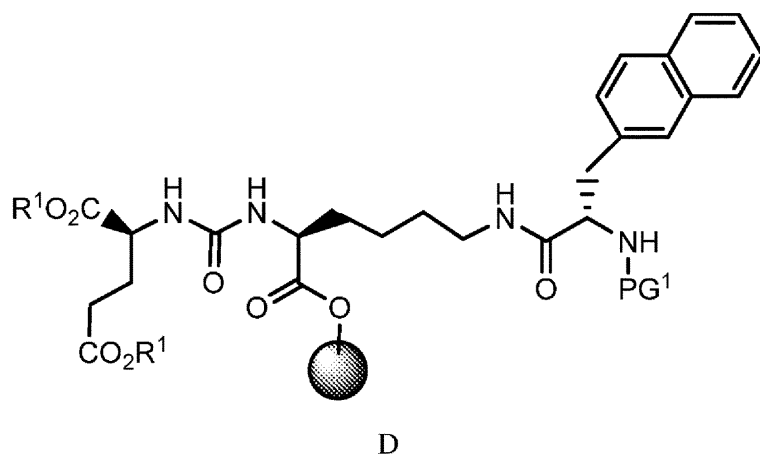
(式中、各 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はシクロヘキシルである)

の樹脂系化合物。

[請求項 5 4]

式 D

【化 1 6】



40

(式中、 PG^1 は、アミン保護基であり、各 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はシクロヘキシルである)

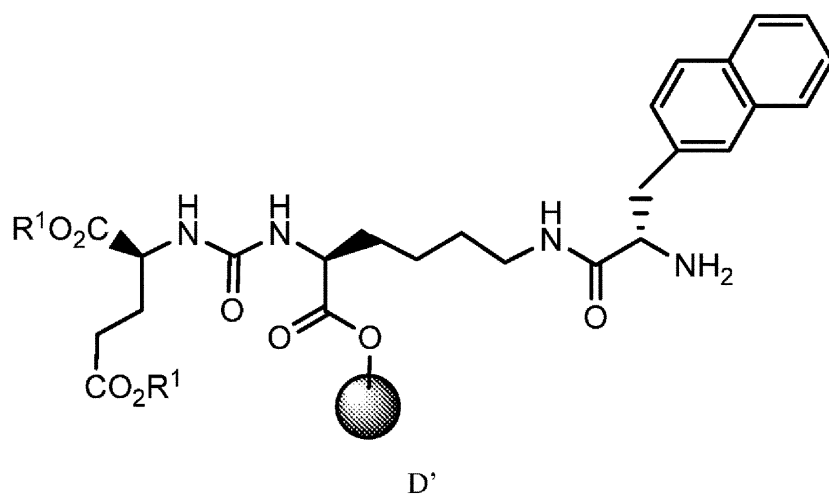
の樹脂系化合物。

[請求項 5 5]

50

式 D'

【化 1 7】



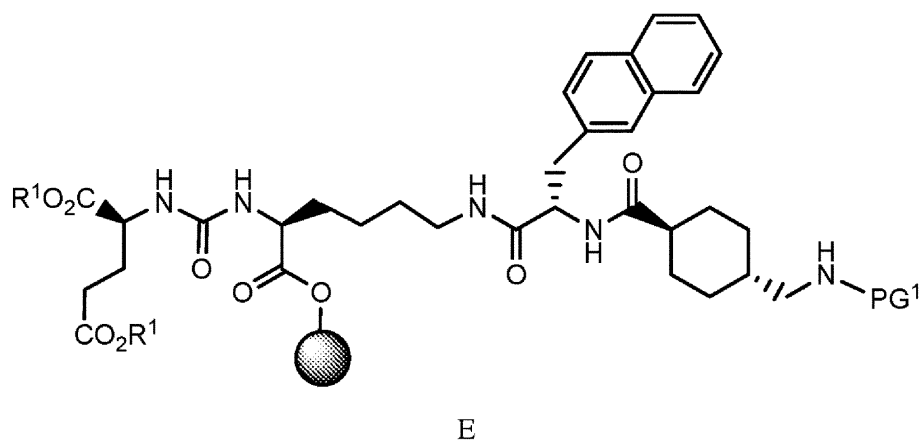
10

(式中、各 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はシクロヘキシルである)
 の樹脂系化合物。

[請求項 5 6]

式 E

【化 1 8】



30

(式中、 PG^1 は、アミン保護基であり、各 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はシクロヘキシルである)

の樹脂系化合物。

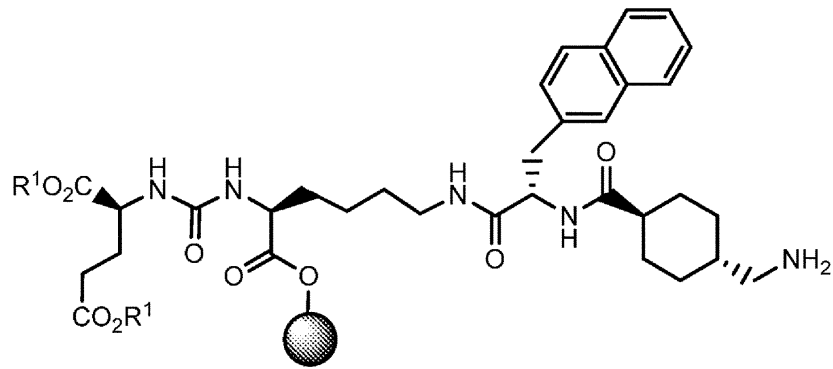
[請求項 5 7]

式 E'

40

50

【化 1 9】



E'

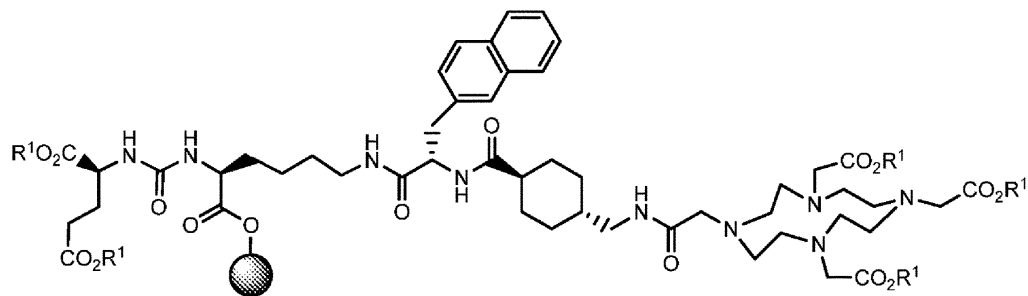
10

(式中、各 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はシクロヘキシルである)
 の樹脂系化合物。

[請求項 5 8]

式 F

【化 2 0】



F

20

(各 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はシクロヘキシルである)
 の樹脂系化合物。

[請求項 5 9]

PG^1 が 9 - フルオレニルメチル - カルボニル (Fmoc) 又は t - ブチルカルボニル (Boc) である、請求項 5 4 又は 5 6 に記載の樹脂系化合物。

[請求項 6 0]

PG^1 が 9 - フルオレニルメチル - カルボニル (Fmoc) である、請求項 5 4、5 6、又は 5 9 のいずれか 1 項に記載の樹脂系化合物。

[請求項 6 1]

PG^2 がモノメトキシトリチル (MMT) 又は 4 - メチルトリチル (Mtt) である、請求項 5 2 に記載の樹脂系化合物。

[請求項 6 2]

PG^2 が 4 - メチルトリチル (Mtt) である、請求項 5 2 又は 6 1 に記載の樹脂系化合物。

[請求項 6 3]

R^1 が t - ブチルである、条項 5 2 ~ 6 2 のいずれか 1 項に記載の樹脂系化合物。

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/04

C 0 7 K 5/103(2006.01)

C 0 7 K 5/103

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/912,353

(32)優先日 令和1年10月8日(2019.10.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アメリカ合衆国 インディアナ州 4 7 9 0 6 , ラファイエット , ウェスト ラファイエット , ケン
ト アベニュー 3 0 0 0 , スイート 1 9 5 0 , エンドサイト インコーポレイテッド内

(72)発明者 サンタプラム , ハリ クリシュナ アール .

アメリカ合衆国 インディアナ州 4 7 9 0 6 , ラファイエット , ウェスト ラファイエット , ケン
ト アベニュー 3 0 0 0 , スイート 1 9 5 0 , エンドサイト インコーポレイテッド内

(72)発明者 フェルテン , アルバート イー .

アメリカ合衆国 インディアナ州 4 7 9 0 6 , ラファイエット , ウェスト ラファイエット , ケン
ト アベニュー 3 0 0 0 , スイート 1 9 5 0 , エンドサイト インコーポレイテッド内

(72)発明者 リーモン , クリストファー ピー .

アメリカ合衆国 インディアナ州 4 7 9 0 6 , ラファイエット , ウェスト ラファイエット , ケン
ト アベニュー 3 0 0 0 , スイート 1 9 5 0 , エンドサイト インコーポレイテッド内

(72)発明者 レノ , ダニエル エス .

アメリカ合衆国 インディアナ州 4 7 9 0 6 , ラファイエット , ウェスト ラファイエット , ケン
ト アベニュー 3 0 0 0 , スイート 1 9 5 0 , エンドサイト インコーポレイテッド内

(72)発明者 スタンフォード , キャスリン エム .

アメリカ合衆国 インディアナ州 4 7 9 0 6 , ラファイエット , ウェスト ラファイエット , ケン
ト アベニュー 3 0 0 0 , スイート 1 9 5 0 , エンドサイト インコーポレイテッド内

審査官 春日 淳一

(56)参考文献 中国特許出願公開第 1 0 9 1 3 4 6 0 2 (C N , A)

Journal of Medicinal Chemistry , 2016年 , Vol.59 , p.1761-1775

The Journal of Nuclear Medicine , 2015年 , Vol.56, No.6 , p.914-920

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K , C 0 7 D , C 0 7 K

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