

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-517564
(P2019-517564A)

(43) 公表日 **令和1年6月24日(2019.6.24)**

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|----------------------------------|-----------------|-------------|
| A 6 1 K 47/54 (2017.01) | A 6 1 K 47/54 | 4 C 0 7 6 |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 K 31/439 (2006.01) | A 6 1 K 31/439 | 4 C 0 8 5 |
| A 6 1 K 31/7088 (2006.01) | A 6 1 K 31/7088 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 140 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-564739 (P2018-564739)
 (86) (22) 出願日 平成29年6月9日 (2017.6.9)
 (85) 翻訳文提出日 平成31年1月29日 (2019.1.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/036728
 (87) 国際公開番号 W02017/214491
 (87) 国際公開日 平成29年12月14日 (2017.12.14)
 (31) 優先権主張番号 62/349,274
 (32) 優先日 平成28年6月13日 (2016.6.13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/347,700
 (32) 優先日 平成28年6月9日 (2016.6.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/477,695
 (32) 優先日 平成29年3月28日 (2017.3.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 513250639
 ブリンクバイオ インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 フロリダ州 ジュピター
 スクリップス ウェイ 130 ザ ス
 クリップス リサーチ インスティテュー
 ト #2 ビー2
 (74) 代理人 110000202
 新樹グローバル・アイピー特許業務法人
 (72) 発明者 ワナー, ユッタ
 アメリカ合衆国, フロリダ州 33480
 , パーム ビーチ, オリアンダー アベニ
 ュー 227

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シラノール系治療的ペイロード

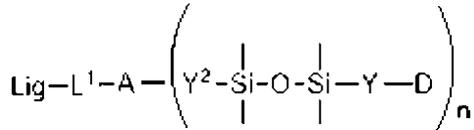
(57) 【要約】

シラノール末端、二価スペーサ部分、及び標的細胞または組織に作用することができる薬物部分を含むシラノール系治療的ペイロードが、一部として本明細書に記載される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療上有効量のシラノール薬物部分を、それを必要とする患者に送達する方法であって、以下によって表される薬物複合体を前記患者に投与することを含む、前記方法：



(式中、

L i g は、標的化部分であり、

L¹ は、リンカー部分であり、

A は、アダプター部分または結合であり、

Y² は、L² または - B O - L² - S L - によって表され、ここで、B O は、結合であるかまたは縮合された双直交リンカー部分であり、L² は、第 2 のリンカー部分であり、S L は、任意選択による触媒部分であり、

n は、1、2、3、4、5、6、または 7 であり、

Y は、二価スペーサ部分であり、

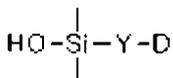
D は、各々の場合、標的細胞または組織に作用する薬物部分である)。

【請求項 2】

前記薬物複合体が、前記シラノール薬物部分を pH 依存様式で放出する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記シラノール薬物部分が、



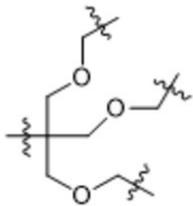
によって表される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

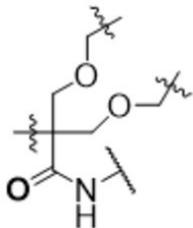
S L が、2.5 または 3.7 で約 7 未満のまたは約 7.5 より高い pH において前記複合体から前記シラノール薬物部分を放出するように選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

A が、結合、



及び



からなる群から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

B O が、

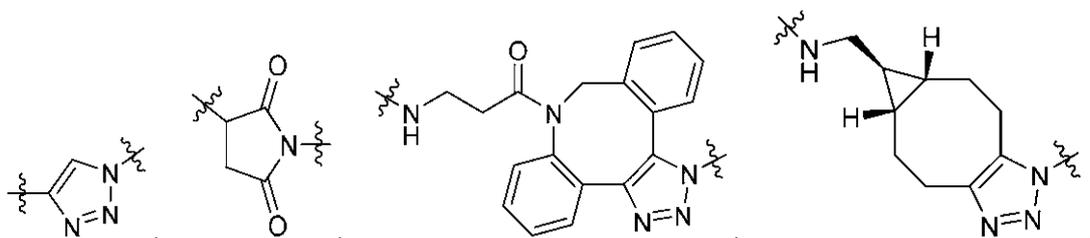
10

20

30

40

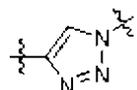
50



及び - S - からなる群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

B O が、



である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

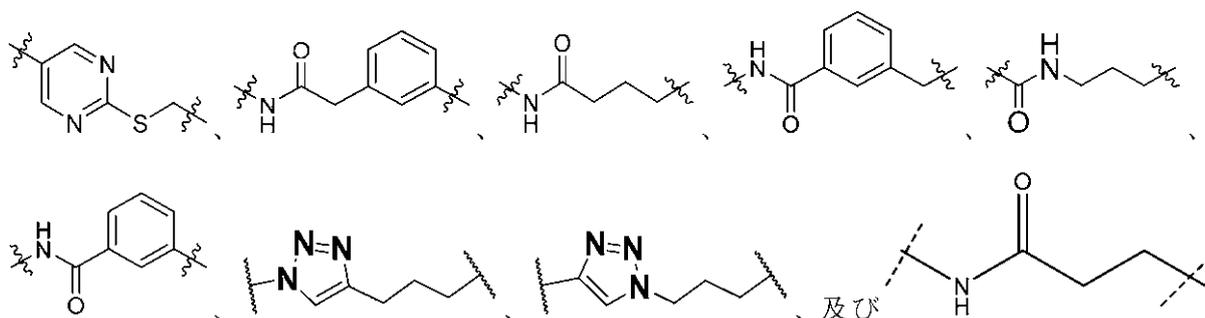
L^{2 2} が、 - (CH₂ - CH₂ - O)_s -、 - (OCH₂ - CH₂)_s -、 - (CH₂ - CH₂ - O)_s - (CH₂)_i -、 - (CH₂)_i - (OCH₂ - CH₂)_s -、及び C₁ - 6 アルキレンからなる群から選択され、ここで、s は、各々の場合、0 ~ 10 であり、i は、1、2、または 3 である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

S L が、 - NR^Y - C(O) - (CH₂)_j - フェニル - (CH₂)_q - (ここで、R^Y は、水素または C₁ - 3 アルキルであり、j は、0、1、2、3、または 4 であり、q は、0、1、または 2 である)、5 ~ 6 員のヘテロアリール - S - (CH₂)_p - (ここで、p は、0、1、2、または 3 である)、結合、及び - NR^Y - C(O) - C₁ - 4 アルキレン (ここで、R^Y は、水素または C₁ - 3 アルキルである) からなる群から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

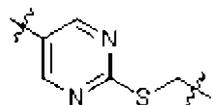
S L が、



からなる群から選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

S L が、



である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

Y が、結合、C₁ - 4 アルキレン、C₁ - 4 アルキレン - NR^Y -、C₁ - 4 アルキレン - C(O) -、及び C₁ - 4 アルキレン - C(O) - NR^Y - からなる群から選択され、ここで、R^Y は、水素または C₁ - 3 アルキルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

10

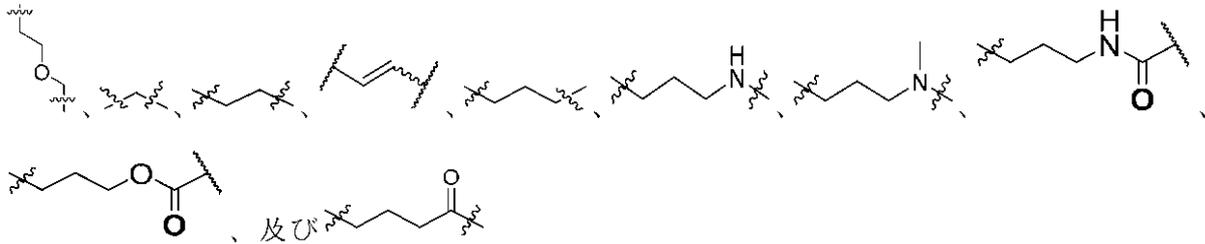
20

30

40

50

Yが、
結合、



10

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

L¹が、C₁-₃₀アルキレンであり、ここで、L¹の1、2、3、4、5、6、7、または8個のメチレン単位は、フェニル、ヘテロアリール、-N(R^{1Y})-、-C(O)N(R^{1Y})-、-N(R^{1Y})C(O)-、-O-、(-O-CH₂-CH₂)_s-、及び(CH₂-CH₂-O)_s-からなる群から各々選択される置換基によって任意選択で及び独立して置換され、ここで、sは、3~10の整数であり、R^{1Y}は、各々の場合、水素及びC₁-₃アルキルからなる群から独立して選択される、請求項 1 ~ 13 の

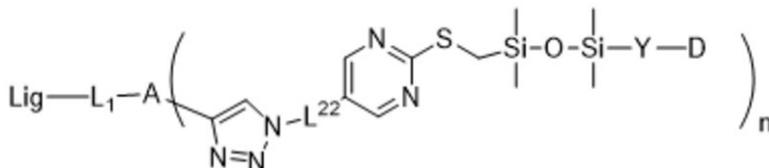
20

【請求項 15】

Dが、ピンカルカロイド、オーリスタチン、メイタンシン、ピロロベンゾジアゼピン二量体、カンプトテシン、SN38、PARP阻害剤、サリノマイシン、キナーゼ阻害剤、siRNA、及び核ホルモ調節剤からなる群から選択される、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記薬物複合体が、

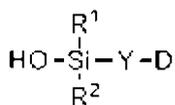


30

によって表される、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

以下の式で表されるシラノール系治療的ペイロード：



ならびにその薬学的に許容される塩、共結晶、立体異性体、代謝物、互変異性体、溶媒和化合物、及び水和物（式中、

40

Dは、標的細胞または組織に作用することができる薬物部分であり、

Yは、結合及びC₁-₂₀アルキレンからなる群から選択される二価スペーサ部分であり、ここで、C₁-₂₀アルキレンの1、2、3または4個のメチレン単位は、C₃-₈シクロアルキレン、C₂-₁₀アルケニレン、C₂-₁₀アルキニレン、アリール、スピロ環、ヘテロアリール、-NR^{1Y}-、-N(R^{1Y})C(O)-、-C(O)N(R^{1Y})-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-C(=S)-、-C(=NR^{1Y})-、-NR^{1Y}-C₁-₁₅アルキル-NR^{1Y}-C(O)-、-(CH₂-CH₂-O)_s-、-(O-CH₂-CH₂)_s-、-NR^{1Y}-(CH₂-CH₂-O)_s-C₁-₆アルキル-NR^{1Y}-C(O)-

50

、 - (O - C H ₂ - C H ₂)_s - N R ^{1 Y} - C (O) - 、 - S - C _{0 - 6} アルキル - 、 - N R ^{1 Y} - C _{1 - 6} アルキル - 、 - N (C _{1 - 3} アルキル) - C _{1 - 6} アルキル - N H - C (O) - 、 - N H - C _{1 - 6} アルキル - N (C _{1 - 3} アルキル) - C (O) - 、 - S O ₂ - N R ^{1 Y} - C _{0 - 6} アルキル - 、 - N (R ^{1 Y}) S O ₂ - C _{0 - 6} アルキル - 、 - S O ₂ - ヘテロシクリル - C _{0 - 6} アルキル - 、 - ヘテロシクリル - C (O) - 、 - ヘテロシクリル - C _{0 - 6} アルキル - N R ^{1 Y} - C (O) - 、 - N R ^{1 Y} - C _{0 - 6} アルキレン - ヘテロシクリル - C (O) - 、 - O - C _{1 - 6} アルキレン - C (O) - 、 - O - C _{1 - 15} アルキレン - N R ^{1 Y} - C (O) - 、 及び - O - C _{1 - 15} アルキレン - C (O) - N R ^{1 Y} - 、 - O - C _{1 - 6} アルキレン - によって任意選択で及び独立して置換され、ここで、Y は、任意選択で置換され、

10

各々の場合に独立して、R ^{1 Y} は、H、C _{1 - 6} アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ピアリール、ヘテロアリール、ヘテロピアリール、単環式もしくは二環式の複素環からなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ピアリール、ヘテロアリール、ヘテロピアリール、単環式もしくは二環式の複素環は、任意選択で、- C O O H、カルボニル、オキシム、ヒドラジド、ヒドラジン、尿素、チオ尿素、アミジン、グアニジン、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、及びスルホニルアミドから選択される1つ以上の置換基で置換されており、

20

s は、1 ~ 15 の整数であり、

R ¹ 及び R ² は、各々、- O H、C _{1 - 6} アルキル、- O - C _{1 - 6} アルキル、C _{2 - 6} アルケニル、C _{2 - 6} アルキニル、C _{3 - 6} シクロアルキル、- C _{1 - 6} アルキル - N R ^a R ^b、フェニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、C _{1 - 6} アルキル、- O - C _{1 - 6} アルキル、C _{2 - 6} アルケニル、C _{2 - 6} アルキニル、C _{3 - 6} シクロアルキル、- C _{1 - 6} アルキル - N R ^a R ^b、フェニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、- N H (C _{1 - 6} アルキル)、- N (C _{1 - 6} アルキル)₂、オキソ、- C O O H、- C (O) O - C _{1 - 6} アルキル、- O - C (O) - C _{1 - 6} アルキル、- N H C (O) C _{1 - 6} アルキル、- C (O) N H ₂、- C (O) N H C _{1 - 6} アルキル、- C (O) N (C _{1 - 6} アルキル)₂、- N H C (O) C F ₃、- P O ₃ H、- O P O ₃ H、- C (O) - N R ^a - S O ₂ - C _{1 - 6} アルキル、- S O ₃ H、- S O ₂ - N R ^a R ^b、- N R ^a - S O ₂ - C _{1 - 6} アルキル、及び - S O ₂ - N R ^a - C _{1 - 6} アルキルからなる群から選択された1以上の置換基によって任意選択で置換され、

30

R ₁、R ₂、Y、及びDの任意の対の組み合わせは、独立して、それらが結合している原子と一緒に、各々、4 ~ 10 員の炭素環もしくは複素環またはスピロ環を形成してもよく、ここで、4 ~ 10 員の複素環は、O、S、S O、S O ₂、またはNから選択される1以上の追加のヘテロ原子を任意選択で含んでもよく、ここで、4 ~ 10 員の炭素環または複素環は、任意選択で置換され、形成された各環は、任意選択で、単一の共有された原子または単一の共有された結合を介して別のものに縮合していてもよく、

40

R ^a 及び R ^b は、各々の場合、水素、C _{1 - 6} アルキル、C _{2 - 6} アルケニル、及びフェニルからなる群から独立して選択され、ここで、C _{1 - 6} アルキル、C _{2 - 6} アルケニル、及びフェニルは、任意選択で置換されていてもよく、またはR ^a 及びR ^b は、それらが結合している窒素と一緒に、O、S、S O、S O ₂、またはNから選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含む4 ~ 8 員の複素環を形成し、ここで、前記4 ~ 8 員のヘテロ環式環は、任意選択で置換されている)。

【請求項18】

R ¹ 及び R ² が同じでも異なってもよい、請求項17に記載のシラノール系ペイロード。

【請求項19】

50

R¹ 及び R² は、各々独立して、C₁ - 6 アルキルから選択される、請求項 17 または 18 に記載のシラノール系ペイロード。

【請求項 20】

R¹ 及び R² がメチルである、請求項 19 に記載のシラノール系ペイロード。

【請求項 21】

前記ペイロードが、細胞内生体分子標的に結合することができる、請求項 17 ~ 20 のいずれか一項に記載のシラノール系複ペイロード。

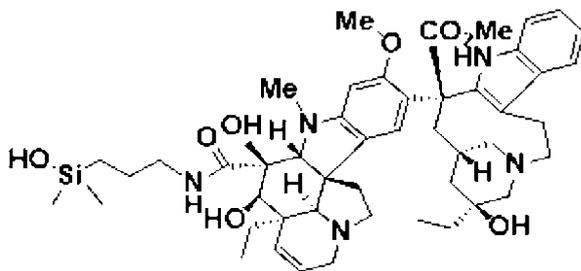
【請求項 22】

前記ペイロードが、細胞傷害性剤、代謝調節剤、抗炎症剤、抗ウイルス剤、抗感染剤、抗原、siRNA、mRNA、及び miRNA からなる群から選択される疾患修飾剤のシラノール系類似体である、請求項 17 ~ 21 のいずれか一項に記載のシラノール系ペイロード。

10

【請求項 23】

前記ペイロードが、

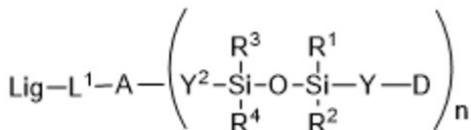


20

によって表される、請求項 17 ~ 22 のいずれか一項に記載のシラノール系ペイロード。

【請求項 24】

請求項 17 ~ 23 のいずれか一項に記載のシラノール系ペイロードを細胞または組織に送達する方法であって、前記細胞または組織を以下によって表される薬物複合体と接触させることを含む、前記方法：



30

(式中、

Lig は、標的化部分であり、

L¹ は、リンカー部分であり、

A は、アダプター部分または結合であり、

Y² は、L² または -BO-L²-SL- で表され、ここで、BO は、結合であるかまたは縮合された双直交リンカー部分であり、L² は、第 2 のリンカー部分であり、SL は、任意選択による触媒部分であり、

R¹、R²、R³、及び R⁴ は、各々、C₁ - 6 アルキルから独立して選択され、

n は、1、2、3、4、5、6、または 7 であり、

Y は、二価スペーサ部分であり、

D は、各々の場合、薬物部分である)。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年3月28日出願の米国仮出願第62/477,695号、2016年6月13日出願の同第62/349,274号、及び2016年6月9日出願の同第62/347,700号の利益ならびに優先権を主張するものであり、これら各々の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

50

【背景技術】

【0002】

所望の成分を目的の部位に送達するためのデバイス及び方法は、ますます必要性が高まっている。小分子薬、造影剤、及び/または他の生物活性化合物（例えば、ペプチド、ホルモン、タンパク質、及び酵素）などの医薬品または診断薬を送達するための多様な投与の方法及び経路が開発されており、患者に所望の医薬品を送達するための多くの投与経路が知られている。しかしながら、薬物の毒性、及び身体の特定の部分にのみ医薬品を送達することにより特異的応答を誘発する能力に関する知識が深まるにつれ、医薬品の投与後のその制御放出は、非常に重要な研究分野となっている。

【0003】

例えば、現在利用可能な抗がん薬の大部分は、細胞傷害性が高く、がん性の細胞と共に正常細胞を死滅し得るなど、活性薬剤の治療効果は、薬剤を細胞に選択的に送達できないことによってしばしば制限される。したがって、高用量の薬物が使用されると重度の副作用が生じ得る。結果として、現在使用されている抗がん薬のほとんどは、ある程度限定された治療指数を有する。そのような薬用量の限界は、患者におけるがん細胞の完全な根絶を妨げ得るものであり、多くの患者においてがんの再発につながり得る。薬用量の限界はまた、再発がんが薬物耐性を生じやすくし、ひいては患者の予後を悪化させ得る。

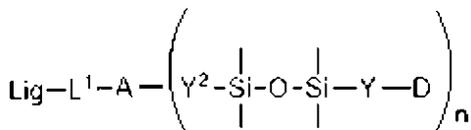
【0004】

より一般的には、ウイルス性、細菌性、炎症性、代謝性、及び神経性の不均衡が関与する疾患の患部組織に薬物を特異的に送達することのできる技術は、重要な治療学的躍進となる。多くの場合、これらの疾患のための治療薬が臨床研究の対象となるには、広い治療濃度域が非常に厳密に必要とされる。これらの治療薬を罹患組織または病原体に直接かつ特異的に送達する部分を導入すれば、治療薬自体の特異性要件が低下する。したがって、活性薬剤を罹患細胞に選択的に送達し、それにより向上した治療指数を提供することを可能にする、新たな治療手法が継続的に必要とされている。

【発明の概要】

【0005】

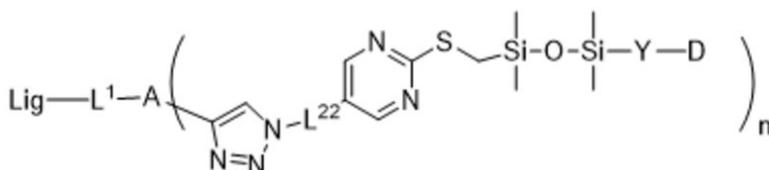
本開示は、例えば、治療有効量のシラノール薬物部分を、それを必要とする患者に送達する方法であって、以下の式で表される薬物複合体を患者に投与することを含む、方法を提供する：



（式中、Lig、L¹、A、Y²、Y、D、及びnは、本明細書において定義される）。例えば、薬物複合体は、シラノール薬物部分をpH依存様式で放出し得る。

【0006】

いくつかの実施形態において、例えば、本開示の薬物複合体は、以下によって表すことができる：



（式中、Lig、L¹、A、L²²、Y、D、及びnは、本明細書において定義される）。

【0007】

本開示はまた、例えば、例えば標的化部分を含むことができる薬物複合体の一部として使用され得る、例えばシラノール系治療薬（例えば、治療的ペイロード）及び開示されたシラノール系化合物を提供する。例えば、本明細書では、シラノール部分（例えば、薬物

10

20

30

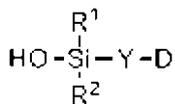
40

50

- 標的複合体の基礎として使用することができるシラノール末端)及び治療薬または薬物部分を含む化合物が提供される。一実施形態において、本明細書では、a)直接またはリンカーを介して薬物部分(例えば、標的細胞または組織に作用することができる)に結合されたシラノール部分、及び/またはb)既存の治療剤の1つ以上の炭素またはヘテロ原子を置換し、それにより例えば薬物複合体形成を容易にする、シラノール部分を含む治療剤が提供される。

【0008】

例えば、本明細書において、シラノール末端、及び任意選択で二価スペーサ部分、及び薬物部分、例えば以下の式で表されるシラノール系ペイロード、

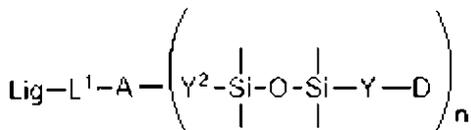


ならびにその薬学的に許容される塩、共結晶、立体異性体、代謝物、互変異性体、溶媒和化合物、及び水和物を含む治療剤(式中、 R^1 、 R^2 、 Y 、及び D は、本明細書において定義される)が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本開示は、少なくとも一部において、治療上有効量のシラノール薬物部分を、それを必要とする患者に送達する方法であって、以下の式で表される薬物複合体を患者に投与することを含む、方法を指向する：



(式中、

Lig は、標的化部分であり、

L^1 は、リンカー部分であり、

A は、アダプター部分または結合であり、

Y^2 は、 L^2 または $-\text{BO}-\text{L}^2-\text{SL}-$ で表され、ここで、 BO は、結合であるかまたは縮合された双直交リンカー部分であり、 L^2 は、第2のリンカー部分であり、

SL は、任意選択による触媒部分であり、

n は、1、2、3、4、5、6、または7であり、

Y は、二価スペーサ部分であり、

D は、各々の場合、標的細胞または組織に作用する薬物部分である)。

【0010】

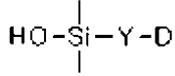
いくつかの実施形態において、 Lig は、例えば、小分子部分、ペプチド、抗体、抗体断片、ペプチド及び/または炭水化物であり得る。

【0011】

いくつかの実施形態において、薬物複合体は、シラノール薬物部分をpH依存様式で放出し得る。

【0012】

特定の実施形態において、シラノール薬物部分は、例えば、



によって表される。

【0013】

一実施形態において、 SL は、2.5 または3.7 で約7未満または約7.5より高いpHにおいてシラノール薬物部分を複合体から放出するように選択され得る。

【0014】

10

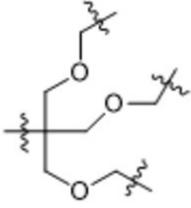
20

30

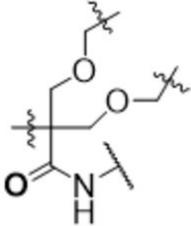
40

50

特定の実施形態において、Aは、例えば、結合、



及び

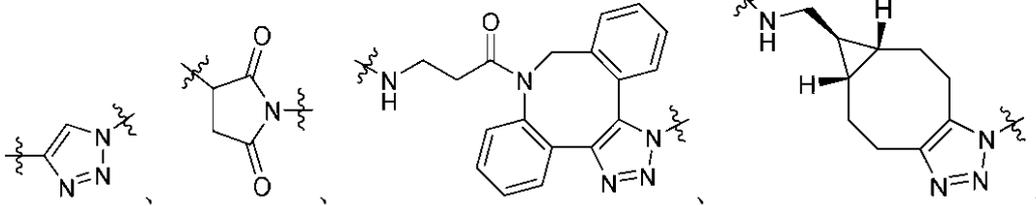


10

からなる群から選択される。

【0015】

特定の実施形態において、BOは、例えば、

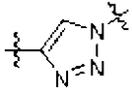


20

及び - S - からなる群から選択される。

【0016】

例えば、BOは、



30

によって表される。

【0017】

いくつかの実施形態において、 $L^{2,2}$ は、例えば、 $-(CH_2-CH_2-O)_s-$ 、 $-(OCH_2-CH_2)_s-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_s-(CH_2)_i-$ 、 $-(CH_2)_i-(OCH_2-CH_2)_s-$ 、及び C_{1-6} アルキレンからなる群から選択され、ここで、 s は、各々の場合、 $0 \sim 10$ であり、 i は、 1 、 2 、または 3 である。

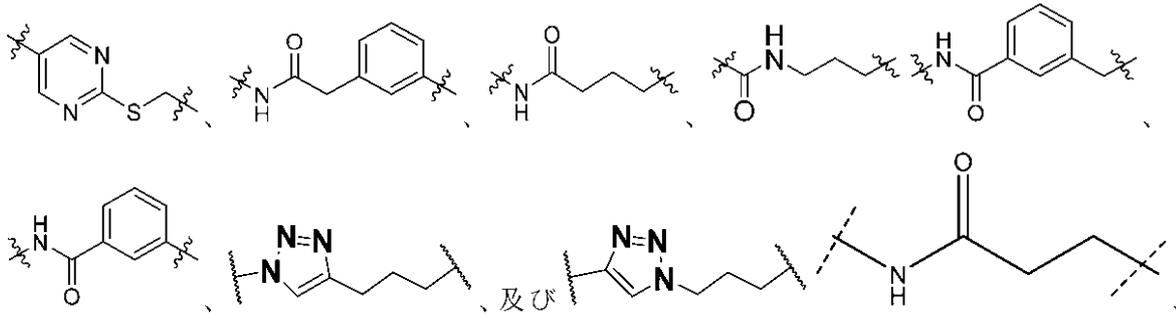
【0018】

特定の実施形態において、SLは、例えば、 $-NR^Y-C(O)-(CH_2)_j-$ フェニル $-(CH_2)_q-$ （ここで、 R^Y は、水素または C_{1-3} アルキルであり、 j は、 0 、 1 、 2 、 3 、または 4 であり、 q は、 0 、 1 、または 2 である）、 $5 \sim 6$ 員のヘテロアリール $-S-(CH_2)_p-$ （ここで、 p は、 0 、 1 、 2 、または 3 である）、結合、及び $-NR^Y-C(O)-C_{1-4}$ アルキレン（ここで、 R^Y は、水素または C_{1-3} アルキルである）からなる群から選択され得る。

40

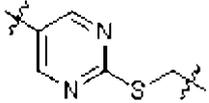
【0019】

例えば、SLは、



からなる群から選択され得る。例えば、S L は、

10



によって表される。

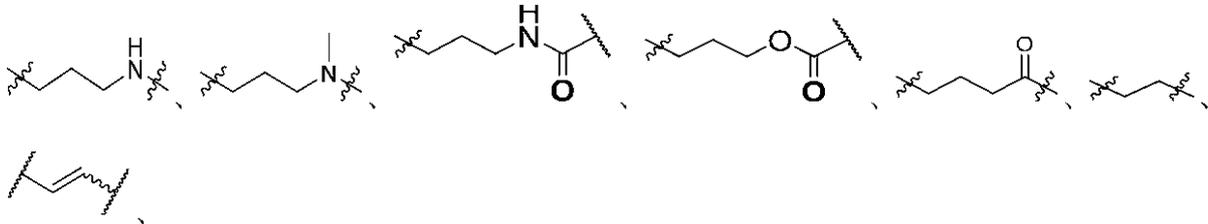
【0020】

特定の実施形態において、Y は、例えば、結合、 C_{1-4} アルキレン、 C_{1-4} アルキレン-NR^Y-、 C_{1-4} アルキレン-C(O)-、及び C_{1-4} アルキレン-C(O)-NR^Y- からなる群から選択することができ、ここで、R^Y は、水素または C_{1-3} アルキルである。

20

【0021】

例えば、Y は、



及び結合からなる群から選択され得る。

30

【0022】

特定の実施形態において、L¹ は、例えば、 C_{1-30} アルキレンであることができ、L¹ の1、2、3、4、5、6、7、または8個のメチレン単位は、フェニル、ヘテロアール、-N(R^{1Y})-、C(O)N(R^{1Y})-、-N(R^{1Y})C(O)-、-O-、(-O-CH₂-CH₂)_s-、及び(CH₂-CH₂-O)_s- からなる群から各々選択される置換基によって任意選択で及び独立して置換され、ここで、s は、3~10の整数であり、R^{1Y} は、各々の場合、水素及び C_{1-3} アルキルからなる群から独立して選択される。

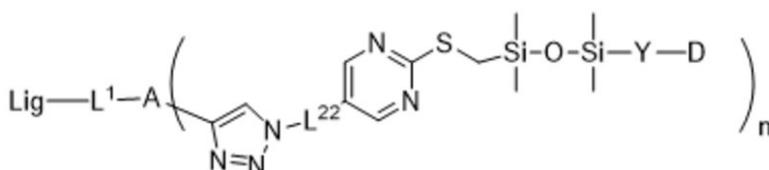
40

【0023】

いくつかの実施形態において、D は、例えば、ピンカルカロイド、オーリスタチン、メイタンシン、ピロロベンゾジアゼピン二量体、カンプトテシン、SN38、PARP 阻害剤、サリノマイシン、キナーゼ阻害剤、siRNA、及び核ホルモン調節剤からなる群から選択され得る。

【0024】

例えば、本開示の薬物複合体は、



によって表すことができる(式中、Lig、L₁、A、L²²、Y、及びD は、本明細書

50

において定義される)。

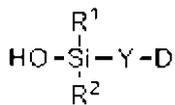
【0025】

L i g は、例えば、葉酸受容体、前立腺特異的膜抗原 (P S M A)、白血病 S A I L の表面抗原、インテグリン (i n t e r g r i n) _{v 3}、アシアロ糖タンパク質受容体、ヒドロキシアパタイト、デルタ様タンパク質 3 D L L 3 受容体、受容体ジストログリカン、コレシストキニン (c h o l e s c y s t o k i n i n) 受容体、ソマトスタチン受容体、癌胎児性抗原、受容体チロシンキナーゼ、G P C R、G P C R m A B 標的、シグマ受容体、トランスフェリン受容体、マンノース受容体、ビタミン受容体、T r o p - 2、N o t c h 受容体、C D 3 3、C D 4 4、及び C D 2 0 6 のうちの少なくとも 1 つに選択的に結合するかまたはそれを認識する 1 つ以上のリガンドを含むことができる、標的化部分であると理解し得る。例えば、標的化部分は、葉酸その誘導体、D U P A その誘導体、R G D 及びその誘導体、G P C R m A B、トランスフェリン、G 1 1 及び E G F R を標的化するその類似体、炭水化物、アプタマー、ソマトスタチン類似体、ならびに結合すると受容体内部移行を誘導する細胞外リガンドからなる群から選択され得る。例えば、標的化部分は、小分子、ペプチド、ペプチド模倣薬、アプタマー、抗体、及び炭水化物、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択され得る。特定の実施形態における標的化部分は、タンパク質 (例えば、抗体または抗体断片)、核酸、脂質、オリゴマー、グリコペプチド、多糖、ポリマー (例えば、デンドリマー)、ナノ粒子、またはそれらの任意の組み合わせである。例えば、ウイルスコートタンパク質が、例えば、特定の細胞表面受容体の同族リガンドとして想定される。

治療的ペイロード

【0026】

本開示はさらに、例えば、シラノール末端、任意選択による二価スペーサ部分、及び標的細胞または組織に作用することができる薬物部分を含むペイロードなどの、治療的ペイロードを含有するシラノールを提供する。例えば、本明細書には、以下の式で表されるシラノール系ペイロード、



ならびにその薬学的に許容される塩、共結晶、立体異性体、代謝物、互変異性体、溶媒和化合物、及び水和物 (式中、

D は、標的細胞または組織に作用することができる薬物部分であり、

Y は、結合及び C₁₋₂₀ アルキレンからなる群から選択される二価スペーサ部分であり、ここで、C₁₋₂₀ アルキレンの 1、2、3 または 4 個のメチレン単位は、C₃₋₈ シクロアルキレン、C₂₋₁₀ アルケニレン、C₂₋₁₀ アルキニレン、アリール、スピロ環、ヘテロアリール、-NR¹Y-、-N(R¹Y)C(O)-、-C(O)N(R¹Y)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-C(=S)-、-C(=NR¹Y)-、-NR¹Y-C₁₋₁₅ アルキル-NR¹Y-C(O)-、-(CH₂-CH₂-O)_s-、-(O-CH₂-CH₂)_s-、-NR¹Y-(CH₂-CH₂-O)_s-C₁₋₆ アルキル-NR¹Y-C(O)-、-(O-CH₂-CH₂)_s-NR¹Y-C(O)-、-S-C₀₋₆ アルキル-、-NR¹Y-C₁₋₆ アルキル-、-N(C₁₋₃ アルキル)-C₁₋₆ アルキル-NH-C(O)-、-NH-C₁₋₆ アルキル-N(C₁₋₃ アルキル)-C(O)-、-SO₂-NR¹Y-C₀₋₆ アルキル-、-N(R¹Y)SO₂-C₀₋₆ アルキル-、-SO₂-ヘテロシクリル-C₀₋₆ アルキル-、-ヘテロシクリル-C(O)-、-ヘテロシクリル-C₀₋₆ アルキル-NR¹Y-C(O)-、-NR¹Y-C₀₋₆ アルキレン-ヘテロシクリル-C(O)-、-O-C₁₋₆ アルキレン-C(O)-、-O-C₁₋₁₅ アルキレン-NR¹Y-C(O)-、及び -O-C₁₋₁₅ アルキレン-C(O)-NR¹Y-、-O-C₁₋₆ アルキレン-によって任意選択で及び独立して置換され、ここで、Y は、任意選択で置換され、

10

20

30

40

50

各々の場合に独立して、 R^1 は、H、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環からなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環は、任意選択で、-COOH、カルボニル、オキシム、ヒドラジド、ヒドラジン、尿素、チオ尿素、アミジン、グアニジン、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、及びスルホニルアミドから選択される1つ以上の置換基で置換されており、

10

s は、1 ~ 15 の整数であり、

R^1 及び R^2 は、-OH、 C_{1-6} アルキル、-O- C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、- C_{1-6} アルキル- NR^aR^b 、フェニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールであり、ここで、 C_{1-6} アルキル、-O- C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、- C_{1-6} アルキル- NR^aR^b 、フェニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、-NH(C_{1-6} アルキル)、-N(C_{1-6} アルキル)₂、オキソ、-COOH、-C(O)O- C_{1-6} アルキル、-O-C(O)- C_{1-6} アルキル、-NHC(O) C_{1-6} アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NHC C_{1-6} アルキル、-C(O)N(C_{1-6} アルキル)₂、-NHC(O)CF₃、PO₃H、OPO₃H、-C(O)- NR^a -SO₂- C_{1-6} アルキル、-SO₃H、-SO₂- NR^aR^b 、- NR^a -SO₂- C_{1-6} アルキル、及び-SO₂- NR^a - C_{1-6} アルキルからなる群から各々独立して選択される1以上の置換基によって任意選択で及び独立して置換され、

20

R_1 、 R_2 、Y、及びDの任意の対の組み合わせは、独立して、それらが結合している原子と一緒に、各々、4 ~ 10 員の炭素環もしくは複素環またはスピロ環を形成してもよく、ここで、4 ~ 10 員の複素環は、O、S、SO、SO₂、またはNから選択される1以上の追加のヘテロ原子を任意選択で含んでもよく、ここで、4 ~ 10 員の炭素環または複素環は、任意選択で置換され、形成された各環は、任意選択で、単一の共有された原子または単一の共有された結合を介して別のものに縮合していてもよく、

30

R^a 及び R^b は、各々の場合、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及びフェニルからなる群から独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及びフェニルは、任意選択で置換されていてもよく、または R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、O、S、SO、SO₂、またはNから選択される追加のヘテロ原子を任意選択で含む4 ~ 8 員の複素環を形成し、ここで、前記4 ~ 8 員の複素環は、任意選択で置換されている)。

【0027】

特定の実施形態において、 R^1 及び R^2 は、各々、同じであっても異なってもよい。

【0028】

いくつかの実施形態において、 R^1 及び R^2 は、各々、 C_{1-6} アルキルから独立して選択され得る。例えば、 R^1 及び R^2 はメチルであり得る。

40

【0029】

特定の実施形態において、本明細書に本開示のシラノール系ペイロードは、例えば、抗原、タンパク質、細胞傷害性剤、代謝調節剤、抗炎症剤、抗ウイルス剤、抗生物質、経路調節剤 (pathway modulator)、siRNA、mRNA、miRNA、及びエンドソームエスケープ促進剤 (endosomal escape enhancer) からなる群から選択される疾患修飾剤のシラノール系類似体であり得る。例えば、本明細書に開示される各ペイロードは、チェックポイント阻害剤、キナーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、チューブリン阻害剤、ラバマイシン類似体

50

、オーリスタチンF類似体、マイタンシノイド類似体、デュオカルマイシン類似体、カリチアマイシン類似体、及びDM4類似体からなる群から選択される治療剤のシラノール系類似体であってもよく、例えば、カンプトテシン類似体、ドキシソルビシン類似体、ピンカアルカロイド類似体、タキサン類似体（ドセタキセル、パクリタキセル）、ラパマイシン類似体、白金系化学療法薬、及びチューブリシン類似体から選択される。シラノール系ペイロードは、いくつかの事例において、例えば、生体分子、例えばタンパク質もしくは特定のタンパク質ドメイン、リボソーム（タンパク質及び核酸から構成される）などの生体細胞の構成要素、または酵素活性部位などに結合することによって、細胞経路を調節する分子であり得る。例えば、本開示のシリコン系ペイロードは、細胞内生体分子標的に結合することが可能であり得る。

10

【0030】

様々な実施形態において、本開示のシラノール系ペイロードは、治療薬部分であり得る。治療薬部分は、例えば、細胞傷害性部分とすることができる。細胞傷害性部分は、SN-38、ベンダムスチン、VDA、ドキシソルビシン、ペメトレキセド、ポリノスタット、レナリドミド、イリノテカン、ガネテスピブ、ドセタキセル、17-AG、5-FU、アピラテロン、クリゾチニブ、KW-2189、BUMB2、DC1、CC-1065、アドゼレシンの類似体またはそれらの断片（複数可）であり得る。

【0031】

様々な実施形態において、本開示のシラノール系ペイロードは、DNAアルキル化剤の類似体またはその断片（例えば、テモゾロミド、ミトゾロミド、ナイトロジェンマスタード、エストラムスチン、またはクロロメチン）であり得る。

20

【0032】

様々な実施形態において、本開示のシラノール系ペイロードは、ペプチジル-プロリルイソメラーゼリガンド、例えば、FK506（タクロリムス）；ラパマイシン、シクロスポリンA；ステロイドホルモン受容体リガンド、例えば、エストロゲン、プロゲステロン、テストステロンなどの天然起源のステロイドホルモン、ならびにそれらの合成誘導体及び模倣薬；細胞骨格タンパク質に結合する小分子、例えば、タキサン、コルヒチン、コルセミド、ノカドゾール（nocadazole）、ピンプラスチン、及びピンクリスチンなどの抗有糸分裂剤、サイトカラシン、ラトランクリン、ハロイジン（halloidin）などのアクチン結合剤；レナリドミド、ポマリドミド、SN-38を含むカンプトテシン、トポテカン、コンプレタスタチン、カペシタビン、ゲムシタビン、ピンカアルカロイド、白金含有化合物、メトホルミン、HDAC阻害剤（例えば、スベロイルアニリドヒドロキサム酸（SAHA））、メトトレキサート、ペメトレキセド、及びラルチトレキセドなどのチミジル酸シンターゼ阻害剤；ベンダムスチン及びメルファランなどのナイトロジェンマスタード；5-フルオロウラシル（5-FU）及びその誘導体；ならびにブレンツキシマブベドチン、トラスツズマブエムタンシン（T-DM1）、及びゲムツズマブオゾガマイシン（マイロターゲット）などのADC薬からなる群から選択される治療剤の類似体であり得る。

30

【0033】

様々な実施形態において、本開示のシラノール系ペイロードは、中枢神経系抑制薬、例えば、全身麻酔薬（バルビツレート、ベンゾジアゼピン、ステロイド、シクロヘキサノン誘導体、及び種々の薬剤）、鎮静催眠薬（ベンゾジアゼピン、バルビツレート、ペペリジンジオン及びトリオン、キナゾリン誘導体、カルバメート、アルデヒド及び誘導体、アミド、非環状ウレイド、ベンザゼピン及び関連薬、フェノチアジン）、中枢随意筋緊張修飾薬（抗痙攣薬、例えばヒダントイン、バルビツレート、オキサゾリジンジオン、サクシニミド、アシルウレイド、グルタルイミド、ベンゾジアゼピン、二級及び三級アルコール、ジベンザゼピン誘導体、バルプロ酸及び誘導体、GABA類似体）、鎮痛薬（モルヒネ及び誘導体、オリパビン誘導体、モルフィナン誘導体、フェニルペペリジン、2,6-メタン-3-ベンザゾカイン（benzazocaine）誘導体、ジフェニルプロピルアミン及び同配体、サリチレート、7-アミノフェノール誘導体、5-ピラゾロン誘導体、ア

40

50

リール酢酸誘導体、フェナム酸及び同配体)、及び制吐薬(抗コリン薬、抗ヒスタミン薬、抗ドパミン薬);中枢神経系刺激薬、例えば、滋養強壯薬(呼吸刺激薬、痙攣刺激薬、精神運動刺激薬)、麻薬拮抗薬(モルヒネ誘導体、オリバピン誘導体、2,6-メタン-3-ベンゾキサシン(benzoxacine)誘導体、モルフィナン誘導体)向知性薬;精神薬/向精神薬、例えば、抗不安鎮静薬(ベンゾジアゼピン、プロバンジオールカルバメート)統合失調症治療薬(フェノチアジン誘導体、チオキサントン誘導体、他の三環系化合物、ブチロフェノン誘導体及び同配体、ジフェニルブチルアミン誘導体、置換ベンズアミド、アリアルピペラジン誘導体、インドール誘導体)、抗うつ薬(三環系化合物、MAO阻害剤)からなる群から選択される治療剤の類似体であり得る。

【0034】

様々な実施形態において、本開示のシラノール系ペイロードは、呼吸器薬、例えば、中枢鎮咳薬(アヘンアルカロイド及びそれらの誘導体);免疫抑制剤;末梢神経系薬などの薬力学作用薬、例えば、局所麻酔薬(エステル誘導体、アミド誘導体);シナプスまたは神経効果器の接合部位で作用する薬物、例えば、コリン作動剤、コリン遮断剤、神経筋遮断剤、アドレナリン作用剤、抗アドレナリン剤;平滑筋活性薬、例えば、鎮痙薬(抗コリン薬、筋向性鎮痙薬)、血管拡張薬、平滑筋刺激薬;ヒスタミン及び抗ヒスタミン薬、例えば、ヒスタミン及びその誘導体(ベタゾール)、抗ヒスタミン薬(H1-拮抗薬、H2-拮抗薬)、ヒスタミン代謝薬;心血管治療薬、例えば、強心薬(植物抽出物、プテノライド、ペンタジエノリド(pentadienolid)、Erythrophleum種由来のアルカロイド、イオノフォア、アドレノセプター刺激薬)、抗不整脈薬、降圧剤、抗脂質異常症剤(クロフィブリン酸誘導体、ニコチン酸誘導体、ホルモン及び類似体、抗生物質、サリチル酸及び誘導体)、抗静脈瘤薬、止血薬;化学療法剤、例えば、抗感染症剤、例えば、外部寄生虫撲滅薬(塩化炭化水素、ピレシン(pyrethin)、硫化化合物)、駆虫薬、抗原虫剤、抗マラリア剤、抗アメーバ剤、抗レーシュマニア薬(antileishmanial drug)、抗トリコモナス剤、抗トリパノソーマ剤、スルホンアミド、抗ミコバクテリア薬、抗ウイルス性化学療法薬、及び細胞分裂阻害薬、すなわち、抗悪性腫瘍剤または細胞傷害薬、例えば、メクロレタミン塩酸塩(ナイトロジェンマスタード、Mustargen、HN2)、シクロホスファミド(Cytovan、Endoxana)、イホスファミド(IFEX)、クロラムブシル(Leukeran)、メルファラン(フェニルアラニンマスタード、L-サルコリジン(sarcosin)、Alkeran、L-PAM)、ブスルファン(Myleran)、チオテパ(トリエチレンチオホスホラミド)、カルムスチン(BicNU、BCNU)、ロムスチン(CeeNU、CCNU)、ストレプトゾシン(Zanosar)などのアルキル化剤;植物性アルカロイド、例えば、ピンクリスチン(Oncovin)、ピンブラスチン(Velban、Velbe)、パクリタキセル(Taxol);代謝拮抗薬、例えば、メトトレキサート(MTX)、メルカプトプリン(Purinethol、6-MP)、チオグアニン(6-TG)、フルオロウラシル(5-FU)、シタラビン(Cytosar-U、Ara-C)、アザシチジン(Mylosar、5-AZA);抗生物質、例えば、ダクチノマイシン(アクチノマイシンD、Cosmegen)、ドキシソルピシン(アドリアマイシン)、ダウノルピシン(ダウノマイシン(duanomycin)、Cerubidine)、イダルピシン(Idamycin)、ブレオマイシン(Blenoxane)、ピカマイシン(ミスラマイシン、Mithracin)、マイトマイシン(Mutamycin)、及び他の抗細胞増殖剤、例えば、ヒドロキシ尿素(Hydrea)、プロカルバジン(Mutalane)、ダカルバジン(DTIC-Dome)、シスプラチン(Platinol)カルボプラチン(Paraplatin)、アスパラギナーゼ(Elspar)、エトポシド(Vepesid、VP-16-213)、アムサルクリン(amsarcrine)(AMSA、m-AMSA)、ミトタン(Lysodren)、またはミトキサントロン(Novatrone)からなる群から選択される治療剤の類似体であり得る。

【0035】

10

20

30

40

50

様々な実施形態において、本開示のシラノール系ペイロードは、抗炎症剤；抗生物質、例えば、アミノグリコシド、例えば、アミカシン、アブラマイシン、アルベカシン、バンベルマイシン、ブチロシン、ジベカシン、ジヒドロストレプトマイシン、フォーチミシン、ゲンタマイシン、イセパマイシン、カナマイシン、ミクロノマイシン (micronomicin)、ネオマイシン、ネチルマイシン、パロマイシン、リボスタマイシン、シソマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、トロスペクトマイシン；アンフェニコール、例えば、アジダムフェニコール、クロラムフェニコール、フロルフェニコール、及びチアンフェニコール (theimaphenicol)；アンサマイシン、例えば、リファミド、リファンピン、リファマイシン、リファペンチン、リファキシミン； β -ラクタム、例えば、カルバセフェム、カルバペネム、セファロスポリン、セファマイシン (cephamycin)、モノバクタム、オキサフェム (oxaphem)、ペニシリン；リンコサミド、例えば、クリナマイシン (clinamycin)、リンコマイシン；マクロライド、例えば、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン (dirithromycin)、エリスロマイシン；ポリペプチド、例えば、アンホマイシン、バシトラシン、カプレオマイシン；テトラサイクリン、例えば、アピサイクリン、クロルテトラサイクリン、クロモサイクリン；2, 4-ジアミノピリミジン、ニトロフラン、キノロン及びその類似体、スルホンアミド、またはスルホンなどの合成抗細菌剤からなる群から選択される治療剤の類似体であり得る。

10

【0036】

様々な実施形態において、本開示のシラノール系ペイロードは、ポリエン、例えば、アンホテリシン B、カンジシジン、デルモスタチン、フィリピン、フングクロミン (fungichromin)、ハチマイシン、ハマイシン、ルセンソマイシン、メバルトリシン、ナタマイシン、ニスタチン、ペチロシン、ペリマイシンなどの抗真菌剤；アリルアミン、例えば、ブテナフィン、ナフチフィン、テルピナフィン；イミダゾール、例えば、ビホナゾール、プトコナゾール、クロダントイン (chlordanoin)、クロルミダゾール、チオカルバメート、例えば、トルシクラート、トリアゾール、例えば、フルコナゾール、イトラコナゾール、またはテルコナゾールなどの合成抗真菌薬からなる群から選択される治療剤の類似体であり得る。

20

【0037】

様々な実施形態において、本開示のシラノール系ペイロードは、アレコリン、アスピジン、アスピジノール、ジクロロフェン、エンベリン、コシン、ナフタレン (naphthalene)、ニクロサミド、ペレチエリン、キナクリン、アラントラクトン、アモカルジン、アモスカネート (amoscanate)、アスカリドール、ベフェニウム、ビトスカネート (bitoscanate)、四塩化炭素、カルバクロール、シクロベンダゾール、またはジエチルカルバマジンなどの駆虫薬からなる群から選択される治療剤の類似体であり得る。

30

【0038】

様々な実施形態において、本開示のシラノール系ペイロードは、アセダブソン、アモジアキン、アルテテル、アルテメテル、アルテミシニン、アルテスナート、アトバコン、ベベリン、ベルベリン、チレッタ (chirata)、クロログアニド (chlorguanide)、クロロキン、クロルプログアニル (chlorproguanil)、キナ、シンコニジン、シンコニン、シクログアニル、ゲンチオピクリン、ハロファントリン、ヒドロキシクロロキン、メフロキン塩酸塩、3-メチルアルサセチン、パマキン、プラスモシド、プリマキン、ピリメタミン、キナクリン、キニジン、キニーネ、キノシド (quinocide)、キノリン、またはヒ酸水素 2 ナトリウムなどの抗マラリア薬からなる群から選択される治療剤の類似体であり得る。

40

【0039】

様々な実施形態において、本開示のシラノール系ペイロードは、アクラニル (acranil)、チニダゾール、イプロニダゾール、エチルスチバミン、ペンタミジン、アセタルゾン、アミノトロゾール、アニソマイシン、ニフラテル、チニダゾール、ベンジダゾー

50

ル (benzidazole)、またはスラミンなどの抗原虫剤からなる群から選択される治療剤の類似体であり得る。

【0040】

様々な実施形態において、本開示のシラノール系ペイロードは、ドセタキセルまたはパクリタキセル、BEZ235、テムシロリムス、PLX4032、シスプラチン、AZD8055、及びクリゾチニブからなる群から選択される治療剤の類似体であり得る。

【0041】

様々な実施形態において、本開示のシラノール系ペイロードは、トポテカンまたはイリノテカンの類似体であり得る。

【0042】

様々な実施形態において、本開示のシラノール系ペイロードは、任意選択でエンドソームエスケープ促進剤との組み合わせで、siRNA、mRNA、またはmiRNAであり得る。

【0043】

種々の実施形態において、本開示のシラノール系ペイロードは、抗原の類似体であり得る。

【0044】

種々の実施形態において、本開示のシラノール系ペイロードは、ラパマイシンの機構的標的 (mTOR) 阻害剤、例えば、アピトリシブ及びエベロリムス；BCR-ABL 融合遺伝子剤、例えばダサチニブ、ポタニビブ及びグリベック；pan-サイクリン依存性キナーゼ (pan-CDK) 阻害剤、例えば、(R)-ロスコピチン及び(S)-CR8；選択的サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 阻害剤、例えば、パルボシクリブ、アベマシクリブ、リボシクリブ、及びSNS-032；ブルトンチロシンキナーゼ (BTK) 阻害剤、例えば、イブルチニブ、ヤーヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤；オーロラキナーゼ阻害剤、例えば、VX-680；チロシンキナーゼ阻害剤、例えばアキシチニブ；MET 癌原遺伝子 / 受容体チロシンキナーゼ (c-MET) 阻害剤、例えば AMG458；血管内皮増殖因子 (VEGF) 剤、例えばモテサニブ；上皮成長因子受容体 (EGFR) 剤、例えば IRESSA、タイケルブ、及びスニチニブ；EFGRT790M 剤、例えば WZ4002、AZD9291 及び CO-1686；B-Raf 癌原遺伝子 (セリン / スレオニンキナーゼ) 剤、例えば ソラフェニブ；Rho 関連プロテインキナーゼ (Rho/ROCK) 阻害剤、例えば ファスジル；Wee1 キナーゼ剤、例えば AZD1775；ポリADPリボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤、例えば、オラパリブ及びルカパリブ；B細胞リンパ腫 2 (Bcl-2) 剤、例えば、ナビトクラクス及びベネトクラクス；チューブリン作用薬、例えば、パクリタキセル、ピンブラスチン、デアセチルピンブラスチン、チューブリンシンB、オーリスタチン (例えば、モノメチルオーリスタチンE)、コルヒチン、コンプレタスタチン及びエリブリン；DNA 架橋剤、例えば、シクロホスファミド、オキサリプラチン、カルボプラチン、クロラムブシル、メクロエタミン (mechloethamine)、メルファラン、マイトマイシンC、ピロロベンゾジアゼピン、シスプラチン及び誘導體、及びブルサファン；DNA インターカレート剤、例えばドキシソルピシン；トポイソメラーゼ I 阻害剤、例えば、カンプトテシン、SN-38 及びエキサテカン (DX-8951f)；エストロゲン受容体アンタゴニスト、例えば、タモキシフェン；BRD4 / cMYC 阻害剤；HSP70 / HSP90 阻害剤、例えばトリプトリド及びガネチニブ；プロテオソーム阻害剤、例えば、エポキシオミシン、カルフィルゾミブ、ベルケイド及びサリノスポラミド；ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ (PPAR-) アゴニスト、例えば、ピオグリタゾン；プロタンパク質転換酵素サブチリシン / ケキシントイプ9 (PCSK9) RNAi 類似体；ゼチア類似体；TGR5 (非全身性武田Gタンパク質受容体5) 剤；非全身性 μ -オピオイドアンタゴニスト、例えば、ナロキソール；ビスホスホネート類似体、例えば、ゾレドロネート、トリアゾールゾレドロネート、イバンドロネート及びリセドロネートからなる群から選択される治療剤の類似体であり得る。

【0045】

10

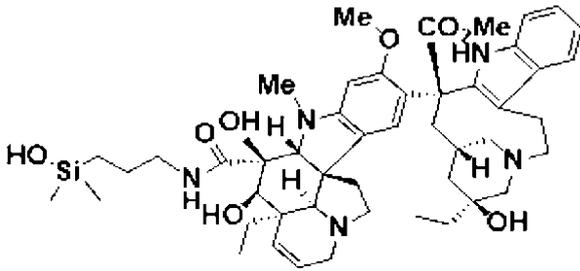
20

30

40

50

一実施形態において、本開示のシラノール系ペイロードは、



によって表される。

10

【0046】

様々な実施形態において、本開示のシラノール系ペイロードは、第2の本開示のシラノール系ペイロードと複合化でき、得られるシラノール系ペイロード複合物は、合成致死複合物 (synthetic lethal combination) または相乗的複合物として作用し得る。

【0047】

様々な実施形態において、本開示のシラノール系ペイロードは、条件付活性化ペイロード (CAP) であり得る。この条件付活性化ペイロードは pH 7.4 で投入されると、貧弱な細胞効果をもたらされる。しかし、標的化された送達及びエンドソームまたは微小環境放出によりペイロードが活性化され、強力な細胞殺滅をもたらされる。

20

【0048】

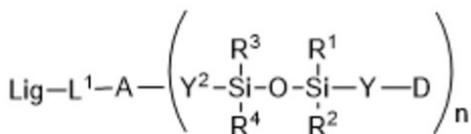
いくつかの実施形態において、これらの条件付活性化ペイロードの標的化送達は、細胞 EC50 < 80 nM の結果をもたらし、いくつかの実施形態において、これらの条件付活性化ペイロードの標的化送達は、細胞 EC50 < 20 nM の結果をもたらし、これらの条件付活性化ペイロードの標的化送達は、細胞 EC50 < 10 nM の結果をもたらし、これらの条件付活性化ペイロードの標的化送達は、細胞 EC50 < 1 nM の結果をもたらし、これらの条件付活性化ペイロードの標的化送達は、細胞 EC50 < 0.1 nM の結果をもたらす。特定の実施形態において、本開示のシラノール系ペイロードの標的化送達は、細胞内濃度の向上をもたらし、例えば、曝露の課題を克服し得る。いくつかの実施形態において、シラノール部分、すなわち HO-Si(R¹)(R²)- の存在は、薬物部分 D の効力を無効にするものではない。一実施形態において、本開示のシラノール系ペイロードは、細胞透過性を向上させ、例えば、隣接する細胞へと透過し得る。

30

方法

【0049】

本明細書ではまた、本開示のシラノール系ペイロードを細胞または組織に送達する方法であって、細胞または組織を以下の式で表される薬物複合体と接触させることを含む方法を提供する：



40

(式中、

Lig は、標的化部分であり、

L¹ は、リンカー部分であり、

A は、アダプター部分または結合であり、

Y² は、L² または -BO-L²-SL- で表され、ここで、BO は、結合であるかまたは縮合された双直交リンカー部分であり、L² は、第2のリンカー部分であり、SL は、任意選択による触媒部分であり、

R¹、R²、R³、及び R⁴ は、各々、C₁₋₆ アルキルから独立して選択され、

n は、1、2、3、4、5、6、または7であり、

50

Y は、二価スペーサ部分であり、
D は、各々の場合、薬物部分である）。

【0050】

ある実施形態において、L i g は、例えば、小分子部分、ペプチド、抗体、抗体断片、ペプチド及び/または炭水化物であり得る。

【0051】

いくつかの実施形態において、（例えば、企図される薬物複合体を投与することによって）治療上有効量の企図されるシラノール系ペイロードを、それを必要とする患者に投与し得る。いくつかの実施形態では、本開示のシラノール系ペイロード部分は、50Da ~ 2000Da、いくつかの実施形態では50Da ~ 1500Da、いくつかの実施形態では50Da ~ 1000Da、いくつかの実施形態では50Da ~ 500Daの分子量を有し得る。特定の実施形態において、標的化部分は、2000Da未満、いくつかの実施形態では1000Da未満、いくつかの実施形態では500Da未満の分子量を有し得る。

10

【0052】

本開示のシラノール系ペイロード部分は、最適な薬学的有効性をもたらす薬用量で（例えば、企図される薬物複合体を投与することによって）、そのような処置を必要とする患者（動物及びヒト）に投与され得る。任意の特定の用途に使用するために必要とされる用量が、選択される特定の化合物または組成物のみならず、投与経路、処置される状態の性質、患者の年齢及び状態、併用薬または患者がそれに続いて摂る特別な食事、ならびに当業者であれば認識するであろう他の要因によっても患者毎に異なり、適切な薬用量が、最終的には担当医師の裁量によることは理解されるであろう。上記の臨床状態及び疾患を治療するために、化合物（例えば、企図されるシリコン系ペイロード及び/または薬物複合体）は、従来の無毒の薬学的に許容される担体、アジュバント、及びビヒクルを含有する薬用量単位製剤において、経口的に、皮下に、局所的に、非経口的に、吸入スプレーによって、または直腸性に投与され得る。非経口投与は、皮下注射、静脈内もしくは筋肉内注射、または輸注技術を含み得る。

20

【0053】

治療は、必要なだけ長い期間または短い期間にわたって継続されてよい。本組成物は、例えば、1日当たり1~4回またはそれ以上のレジメンで投与され得る。好適な治療期間は、例えば、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約1か月、少なくとも約6か月、少なくとも約1年、または無期限であり得る。治療期間は、所望の結果、例えば、症状の部分的または完全な緩和が達成されたときに終了してよい。

30

【0054】

別の態様では、本明細書に開示されるシラノール系ペイロード及び/または薬物複合体は、提供される薬学的に許容される担体と一緒に製剤化され得る。特に、本開示は、1つ以上の薬学的に許容される担体と一緒に製剤化された、本明細書に開示されるシラノール系ペイロード及び/または薬物複合体を提供する。これらの製剤には、経口、直腸、局所、頬側、非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内、または静脈内）、直腸、腔内、またはエアロゾルでの投与に好適なものが含まれるが、任意の所与の事例において最も好適な投与形態は、処置される状態の程度及び重症度、ならびに使用される特定の化合物の性質に依存する。例えば、本開示の組成物は、単位用量として製剤化されてもよく、かつ/または、経口、静脈内（i . v . ）、もしくは皮下投与のために製剤化されてもよい。

40

【0055】

例示的な薬学的組成物は、外用、経腸、または非経口用途に好適な、有機もしくは無機の担体または賦形剤との混加物中に、活性成分として化合物のうちの1つ以上を含有する、薬学的調製物の形態、例えば、固体形態、半固体形態、噴霧乾燥形態、分散液形態、または液体形態で使用されてもよい。活性成分は、例えば、錠剤、ペレット、カプセル、坐薬、溶液、乳濁液、懸濁液、及び使用に好適な任意の他の形態のための、通常は無毒の薬学的に許容される担体と共に調合され得る。活性物化合物は、疾患の過程または状態に所望の効果をもたらすのに十分な量で本薬学的組成物中に含まれる。

50

【 0 0 5 6 】

錠剤などの固体組成物を調製するためには、活性主成分を、薬学的担体、例えば、トウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸ニカルシウム、またはガムなどの従来の錠剤化成分、及び他の薬学的希釈剤、例えば、水と混合して、化合物またはその無毒の薬学的に許容される塩の均質混合物を含有する、固体の製剤化前組成物 (p r e f o r m u l a t i o n c o m p o s i t i o n) を形成することができる。これらの製剤化前組成物を均質と呼ぶ場合、活性成分が組成物全体に一様に分散しており、したがって、この組成物が錠剤、丸剤、及びカプセルなどの等しく効果的な単位剤形に容易に細分され得ることを意味する。

10

【 0 0 5 7 】

経口投与用の固体剤形 (カプセル、錠剤、丸剤、ドラジェ、粉末、顆粒など) では、対象組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体、例えばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸ニカルシウムなど、及び/または以下のいずれかと混合される: (1) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び/もしくはケイ酸などの充填剤または増量剤、(2) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及び/またはアカシアなどの結合剤、(3) グリセロールなどの保水剤、(4) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、(5) パラフィンなどの溶解遅延剤、(6) 四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、(7) 例え

20

【 0 0 5 8 】

非経口投与に好適な薬学的組成物は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬、製剤を意図される受容者の血液と等張にする溶質、または懸濁剤もしくは増粘剤を含有し得る、1つ以上の薬

30

【 0 0 5 9 】

本薬学的組成物に用いられ得る好適な水性及び非水性の担体の例としては、水、エタノール、ポリオール (例えばグリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど) 、及びそれらの好適な混合物、オリーブ油などの植物油、ならびにオレイン酸エチル及びシクロデキストリンなどの注射用有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用によって、分散液の場合は必要な粒径の維持によって、そして界面活性剤の使用によって、維持することができる。

40

【 0 0 6 0 】

別の態様では、本開示の複合体と、腸溶性材料と、及び薬学的に許容される担体またはその賦形剤とを含む、腸溶性の薬学的製剤が提供される。腸溶性材料とは、胃の酸性環境において実質的に不溶性であり、かつ特定の pH の腸液中で大部分が可溶性であるポリマーを指す。小腸は、胃と大腸との間の消化管 (腸) の部分であり、十二指腸、空腸、及び回腸を含む。十二指腸の pH は約 5 . 5 であり、空腸の pH は約 6 . 5 であり、遠位回腸の pH は約 7 . 5 である。したがって、腸溶性材料は、例えば、約 5 . 0 、約 5 . 2 、約 5 . 4 、約 5 . 6 、約 5 . 8 、約 6 . 0 、約 6 . 2 、約 6 . 4 、約 6 . 6 、約 6 . 8 、約 7 . 0 、約 7 . 2 、約 7 . 4 、約 7 . 6 、約 7 . 8 、約 8 . 0 、約 8 . 2 、約 8 . 4 、約 8 . 6 、約 8 . 8 、約 9 . 0 、約 9 . 2 、約 9 . 4 、約 9 . 6 、約 9 . 8 、または約 1 0

50

. 0のpHまで可溶性でない。例示的な腸溶性材料としては、酢酸フタル酸セルロース(CAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、ポリビニルアセートフタレート(PVAP)、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCAS)、トリメリト酸酢酸セルロース、コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸セルロース、酢酸ヘキサヒドロフタル酸セルロース、プロピオン酸フタル酸セルロース、酢酸マレイン酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、メチルメタクリル酸とメチルメタクリレートとのコポリマー、アクリル酸メチル、メチルメタクリレート、及びメタクリル酸のコポリマー、メチルビニルエーテルと無水マレイン酸とのコポリマー(Gantrez ESシリーズ)、エチルメタクリレート-メチルメタクリレート-クロロトリメチルアンモニウムエチルアクリレートコポリマー、ゼイン、シェラック、及びコパールコロホリウム(copal collophorium)などの天然樹脂、ならびにいくつかの市販の腸溶性分散液系(例えば、Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric、及びAquateric)が挙げられる。上記の材料の各々の溶解性は、既知であるか、またはインビトロで容易に決定可能であるかのいずれかである。前述の内容は可能性のある材料の一覧であるが、本開示の恩恵を受ける当業者は、これが包括的でないこと、そして用いられ得る他の腸溶性材料が存在することを理解するであろう。

【0061】

本明細書、実施例、及び添付の特許請求の範囲で用いられる特定の用語をここにまとめる。これらの定義は、本開示の全体を踏まえて読まれ、当業者によって解釈されるべきである。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、当業者によって一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。

定義

【0062】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるシラノール系ペイロードは、任意の数の置換基または官能性部分で置換されていてもよい。概して、「置換されている」という用語(「任意選択で」という用語が先行するか否かを問わない)、及び式に含まれる置換基は、所与の構造内の水素ラジカルの、指定の置換基のラジカルでの置き換えを指す。

【0063】

いくつかの事例において、任意の所与の構造内にある1つより多くの位置が、指定の基から選択される1つより多くの置換基で置換されていてもよい場合、その置換基は、位置毎に同じであっても異なってもよい。

【0064】

本明細書において使用される場合、「置換されている」という用語は、有機化合物の容認できる置換基全てを含むよう想定される。広範な態様では、容認できる置換基には、有機化合物の、非環式及び環式、分枝状及び非分枝状、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族の置換基が含まれる。いくつかの実施形態では、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基、及び/または、ヘテロ原子の結合価を満たす本明細書に記載される有機化合物の任意の容認できる置換基を有し得る。置換基の非限定的な例としては、アシル、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアルキルチオ、ヘテロアリールチオ、オキソ、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NO₂、-CN、-SCN、-SR_x、-CF₃、-CH₂CF₃、-CHCl₂、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂SO₂CH₃、-OR_x、-C(O)R_x、-CO₂(R_x)、-C(O)N(R_x)₂、-OC(O)R_x、-OCO₂R_x、-OC(O)N(R_x)₂、-N(R_x)₂、-SOR_x、-S(O)₂R_x、-

$\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{R}_x$ 、または $-\text{C}(\text{R}_x)_3$ が挙げられ、式中、 R_x の各事例は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを含むがこれらに限定されず、ここで、上記及び本明細書に記載される脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキル置換基のうちのいずれも、置換されていても非置換であっても、分枝状であっても非分枝状であっても、環式であっても非環式であってもよく、上記及び本明細書に記載されるアリールまたはヘテロアリール置換基のうちのいずれも、置換されていても非置換であってもよい。さらに、本明細書に記載される化合物は、有機化合物の容認できる置換基によっていかようにも限定されないものとする。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される置換基及び変数の組み合わせは、好ましくは、安定な化合物の形成をもたらすものであり得る。本明細書において使用される「安定な」という用語は、製造を可能にするのに十分な安定性を有し、かつ、検出されるのに十分な期間にわたって、好ましくは本明細書に詳述される目的に有用となるのに十分な期間にわたって、化合物の完全性を維持する、化合物を指す。

10

【0065】

本明細書において使用される「アシル」という用語は、カルボニル基を含む部分を指す。いくつかの実施形態では、アシル基は、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_x$ 、 $-\text{CO}_2(\text{R}_x)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_x)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_x$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}_x$ 、及び $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_x)_2$ から選択される一般式を有し得、式中、 R_x の各事例は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを含むがこれらに限定されず、ここで、上記及び本明細書に記載される脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキル置換基のうちのいずれも、置換されていても非置換であっても、分枝状であっても非分枝状であっても、環式であっても非環式であってもよく、上記及び本明細書に記載されるアリールまたはヘテロアリール置換基のうちのいずれも、置換されていても非置換であってもよい。

20

【0066】

本明細書において使用される「脂肪族」という用語は、1つ以上の官能基で任意選択で置換されている、飽和及び非飽和の両方、直鎖（すなわち、非分枝状）、分枝状、非環式、環式、または多環式の脂肪族炭化水素を含む。当業者には理解されるように、「脂肪族」は、本明細書において、限定されないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びシクロアルキニル部分を含むよう意図される。本明細書において使用される「ヘテロ脂肪族」という用語は、1つ以上の酸素、硫黄、窒素、リン、またはシリコン原子を、例えば炭素原子の代わりに含有する、脂肪族部分を指す。ヘテロ脂肪族部分は、分枝状、非分枝状、環式、または非環式であってもよく、モノホリノ、ピロリジニルなどの飽和及び不飽和複素環を含む。特定の実施形態において、ヘテロ脂肪族部分は、その水素原子のうちの1個以上を、独立して、アシル、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアルキルチオ、ヘテロアリールチオ、オキソ、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{SR}_x$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OR}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_x$ 、 $-\text{CO}_2(\text{R}_x)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_x)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_x$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}_x$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_x)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_x)_2$ 、 $-\text{SOR}_x$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_x$ 、 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{R}_x$ 、または $-\text{C}(\text{R}_x)_3$ を含むがこれらに限定されない1つ以上の部分に置き換えることにより置換され、式中、 R_x の各事例は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを含むがこれらに限定されず、ここで、上記及び本明細書に記載される脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキル置換基のうちのいずれも、置換され

30

40

50

ていても非置換であっても、分枝状であっても非分枝状であっても、環式であっても非環式であってもよく、上記及び本明細書に記載されるアリールまたはヘテロアリール置換基のうちのいずれも、置換されていて非置換であってもよい。

【0067】

概して、本明細書において使用される「アリール」及び「ヘテロアリール」という用語は、好ましくは3～14個の炭素原子（その各々は置換されていて非置換であってもよい）を有する、安定な単環式または多環式、複素環式、多環式、及び複素多環式の不飽和部分を指す。置換基は、これまでに言及した置換基、すなわち、脂肪族部分について、または本明細書に開示される他の部分について列挙された、安定な化合物の形成をもたらす置換基のうちのいずれも含むが、これらに限定されない。特定の実施形態において、アリールとは、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニルなどを含むがこれらに限定されない、1つまたは2つの芳香族環を有する単環式または二環式の炭素環式環系を指す。特定の実施形態において、本明細書において使用されるヘテロアリールという用語は、5～10個の環原子を有する環式芳香族ラジカルで、このうち1個の環原子が、S、O、及びNからなる群から選択され、0個、1個、または2個の環原子が、S、O、及びNからなる群から独立して選択される追加のヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素であり、ラジカルが環原子のいずれかを介して分子の残部に結合しているものを指し、例えば、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニルなどである。特定の実施形態において、上記のアリールまたはヘテロアリール環のいずれかは、複素環式環に縮合していてもよい。

10

20

【0068】

アリール基及びヘテロアリール基が非置換であっても置換されていてよく、置換は、その水素原子のうちの1個、2個、3個、またはそれ以上を、独立して、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアルキルチオ、ヘテロアリールチオ、オキソ、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NO₂、-CN、-CF₃、-CH₂CF₃、-CHCl₂、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂SO₂CH₃、-C(O)R_x、-CO₂(R_x)、-CON(R_x)₂、-OC(O)R_x、-OCO₂R_x、-OCON(R_x)₂、-N(R_x)₂、-S(O)₂R_x、-NR_x(CO)R_xを含むがこれらに限定されない部分のうちの任意の1つ以上に置き換えることを含み、式中、R_xの各事例は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを含むがこれらに限定されず、ここで、上記及び本明細書に記載される脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキル置換基のうちのいずれも、置換されていて非置換であっても、分枝状であっても非分枝状であっても、環式であっても非環式であってもよく、上記及び本明細書に記載されるアリールまたはヘテロアリール置換基のうちのいずれも、置換されていて非置換であってもよいことは、理解されるであろう。一般的に適用可能な置換基の追加の例は、本明細書に記載される実施例に示される特定の実施形態によって例証される。

30

40

【0069】

本明細書において使用される「複素環式」という用語は、芳香族または非芳香族の、部分不飽和または完全飽和の3～10員環系を指し、これには、3～8個の原子の大きさの単環、ならびに、芳香族の5員もしくは6員アリールまたは非芳香族環に縮合した芳香族複素環式基を含み得る二環式及び三環式の環系が含まれる。これらの複素環式環には、酸素、硫黄、及び窒素からなる群から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するものが含まれ、ここで、窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意選択で酸化されてもよく、窒素へ

50

テロ原子は、任意選択で四級化されてもよい。特定の実施形態において、複素環式という用語は、少なくとも1個の環原子が、O、S、及びNからなる群から選択されるヘテロ原子である（ここで、窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意選択で酸化されてもよい）、酸素、硫黄、及び窒素からなる群から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する縮合6員環を含む、二環式または三環式基を含むがこれらに限定されない、非芳香族の5員、6員、もしくは7員の環または多環式基を指し、ここで、(i)各5員環は、0～2個の二重結合を有し、各6員環は、0～2個の二重結合を有し、各7員環は、0～3個の二重結合を有し、(ii)窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意選択で酸化されてもよく、(iii)窒素ヘテロ原子は、任意選択で四級化されてもよく、(iv)上記の複素環式環のうちのいずれかは、アリールまたはヘテロアリール環に縮合していてもよい。

10

【0070】

本明細書において使用される「アルケニル」という用語は、例えば本明細書においてそれぞれ $C_2 - 6$ アルケニル、及び $C_3 - 4$ アルケニルと称される、2～6個もしくは3～4個の炭素原子の直鎖状または分枝状基などの、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、不飽和の直鎖状または分枝状の炭化水素を指す。例示的なアルケニル基としては、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0071】

本明細書において使用される「アルケニルオキシ」という用語は、酸素に結合した直鎖状または分枝状のアルケニル基（アルケニル-O）を指す。例示的なアルケニルオキシ基としては、本明細書において $C_3 - 6$ アルケニルオキシと称される3～6個の炭素原子のアルケニル基を有する基が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な「アルケニルオキシ基」としては、アリルオキシ、ブテニルオキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0072】

本明細書において使用される「アルコキシ」という用語は、酸素に結合した直鎖状または分枝状のアルキル基（アルキル-O-）を指す。例示的なアルコキシ基としては、本明細書においてそれぞれ $C_1 - 6$ アルコキシ、及び $C_2 - C_6$ アルコキシと称される1～6個または2～6個の炭素原子のアルキル基を有する基が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0073】

本明細書において使用される「アルコキシカルボニル」という用語は、カルボニル基に結合した酸素に結合した直鎖状または分枝状のアルキル基（アルキル-O-C(O)-）を指す。例示的なアルコキシカルボニル基としては、本明細書において $C_1 - 6$ アルコキシカルボニルと称される1～6個の炭素原子のアルコキシカルボニル基が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0074】

本明細書において使用される「アルキニルオキシ」という用語は、酸素に結合した直鎖状または分枝状のアルキニル基（アルキニル-O）を指す。例示的なアルキニルオキシ基としては、プロピニルオキシが挙げられるが、これに限定されない。

40

【0075】

本明細書において使用される「アルキル」という用語は、飽和した直鎖状または分枝状の炭化水素、例えば、本明細書においてそれぞれ $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキル、及び $C_1 - 3$ アルキルと称される、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子の直鎖状または分枝状基を指す。例示的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、3-メチル-2-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペ

50

ンチル、2 - メチル - 2 - ペンチル、3 - メチル - 2 - ペンチル、4 - メチル - 2 - ペンチル、2 , 2 - ジメチル - 1 - ブチル、3 , 3 - ジメチル - 1 - ブチル、2 - エチル - 1 - ブチル、ブチル、イソブチル、t - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0076】

本明細書において使用される「アルキルカルボニル」という用語は、カルボニル基に結合した直鎖状または分枝状のアルキル基（アルキル - C (O) - ）を指す。例示的なアルキルカルボニル基としては、本明細書において C₁ - 6 アルキルカルボニル基と称される 1 ~ 6 個の原子のアルキルカルボニル基が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なアルキルカルボニル基としては、アセチル、プロパノイル、イソプロパノイル、ブタノ

10

【0077】

本明細書において使用される「アルキニル」という用語は、本明細書においてそれぞれ C₂ - 6 アルキニル、及び C₃ - 6 アルキニルと称される、2 ~ 6 個もしくは 3 ~ 6 個の炭素原子の直鎖状または分枝状基などの、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有する、不飽和の直鎖状または分枝状の炭化水素を指す。例示的なアルキニル基としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0078】

本明細書において使用される「カルボニル」という用語は、- C (O) - ラジカルを指す。

20

【0079】

本明細書において使用される「カルボン酸」という用語は、式 - C O₂ H の基を指す。

【0080】

本明細書において使用される「シアノ」という用語は、- C N ラジカルを指す。

【0081】

本明細書において使用される「シクロアルコキシ」という用語は、酸素に結合したシクロアルキル基（シクロアルキル - O - ）を指す。

【0082】

本明細書において使用される「シクロアルキル」という用語は、本明細書において例えば C₃ - 6 シクロアルキルまたは C₄ - 6 シクロアルキルと称され、かつシクロアルカンから誘導される、例えば 3 ~ 6 個もしくは 4 ~ 6 個の炭素の単環式の飽和または部分不飽和の炭化水素基を指す。例示的なシクロアルキル基としては、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロペンチル、シクロブチル、またはシクロプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0083】

本明細書において使用される「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br、または I を指す。

【0084】

本明細書において使用される「ヘテロシクリルアルコキシ」という用語は、ヘテロシクリル - アルキル - O - 基を指す。

40

【0085】

「ヘテロシクリルオキシアルキル」という用語は、ヘテロシクリル - O - アルキル - 基を指す。

【0086】

「ヘテロシクリルオキシ」という用語は、ヘテロシクリル - O - 基を指す。

【0087】

「ヘテロアリールオキシ」という用語は、ヘテロアリール - O - 基を指す。

【0088】

本明細書において使用される「ヒドロキシ」及び「ヒドロキシル」という用語は、- O

50

Hラジカルを指す。

【0089】

本明細書において使用される「オキソ」という用語は、=Oラジカルを指す。

【0090】

本明細書において使用される「コネクタ」という用語は、相互接続部分を連結させるために任意選択で使用される、本開示のリンカー及びファルマコフォアなどの原子または原子の一群を指す。想定されるコネクタは概して、加水分解的に安定である。

【0091】

「治療すること」には、状態、疾患、障害などの改善をもたらす任意の効果、例えば、弱体化、低減、調節、または排除が含まれる。

10

【0092】

「薬学的または薬理的に許容される」には、必要に応じて動物、またはヒトに投与されたときに、有害な、アレルギー性の、または他の不都合な反応をもたらさない分子実体及び組成物が含まれる。ヒトへの投与の場合、調製物は、FDA Office of Biologicsの規格によって必要とされる無菌性、発熱性、一般的安全性、及び純度の基準を満たす必要がある。

【0093】

本明細書において使用される「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、薬学的投与と適合性のある、ありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、等張剤、及び吸収遅延剤などを指す。かかる媒体及び薬剤を薬学的に活性な物質に使用することは、当該技術分野で周知である。本組成物は、補助的機能、付加的機能、または向上した治療機能を提供する他の活性化合物を含有してもよい。

20

【0094】

本明細書において使用される「薬学的組成物」という用語は、1つ以上の薬学的に許容される担体と一緒に製剤化された、本明細書に開示される少なくとも1つの化合物を含む組成物を指す。

【0095】

「個体」、「患者」、または「対象」は互換的に使用され、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、最も好ましくはヒトを含めたあらゆる動物を含む。本化合物は、ヒトなどの哺乳動物に投与することができるが、獣医学的処置を必要とする動物、例えば、飼育動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど）、及び実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）といった他の哺乳動物に投与することもできる。「調節」には、アンタゴニズム（例えば阻害）、アゴニズム、部分的アンタゴニズム、及び/または部分的アゴニズムが含まれる。

30

【0096】

本明細書において、「治療有効量」という用語は、研究者、獣医、医師、または他の臨床医によって求められる、組織、系、動物、またはヒトの生物学的もしくは医学的な応答を誘発する対象化合物の量を意味する。本化合物は、疾患を治療するために治療有効量で投与される。代替的には、化合物の治療有効量は、所望の治療効果及び/または予防効果を達成するのに必要とされる量である。

40

【0097】

本明細書において使用される「薬学的に許容される塩（複数可）」という用語は、本組成物中に使用される化合物中に存在し得る酸性基または塩基性基の塩を指す。本組成物中に含まれる、本質的に塩基性である化合物は、様々な無機酸及び有機酸と多様な塩を形成することができる。かかる塩基性化合物の薬学的に許容される酸付加塩を調製するために使用され得る酸は、無毒の酸付加塩、すなわち、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、塩化物塩、臭化物塩、ヨウ化物塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、

50

ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカレート塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、及びパモ酸塩（すなわち、1, 1' - メチレン - ビス - (2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエート)）を含むがこれらに限定されない、薬学的に許容されるアニオンを含有する塩を形成するものである。本組成物中に含まれる、本質的に酸性である化合物は、様々な薬学的に許容されるカチオンと塩基塩を形成することができる。かかる塩の例としては、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特に、カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、亜鉛、カリウム、及び鉄の塩が挙げられる。本組成物中に含まれる、塩基性または酸性の部分を含む化合物は、様々なアミノ酸と薬学的に許容される塩を形成することもできる。本開示の化合物は、酸性基と塩基性基との両方、例えば、1つのアミノ基と1つのカルボン酸基とを含有してもよい。そのような場合、本化合物は、酸付加塩、双性イオン、または塩基塩として存在することができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 8 】

本開示のシラノール系ペイロードは、1つ以上のキラル中心及び/または二重結合を含有し、したがって、幾何異性体、鏡像異性体、アトロプ異性体、またはジアステレオマーなどの立体異性体として存在してもよい。「立体異性体」という用語は、本明細書において使用されるとき、全ての幾何異性体、鏡像異性体、またはジアステレオマーからなる。これらの化合物は、不斉炭素原子の周りの置換基の構成に応じて、「R」または「S」の記号によって示され得る。これらの化合物の様々な立体異性体、及びそれらの混合物が、本開示に包含される。立体異性体は、鏡像異性体及びジアステレオマーを含む。鏡像異性体またはジアステレオマーの混合物は、命名法において「(±)」と示され得るが、当業者であれば、ある構造がキラル中心を暗に意味し得ることを認識するであろう。

【 0 0 9 9 】

本開示の化合物は、1つ以上のキラル中心及び/または二重結合を含有し、したがって、幾何異性体、鏡像異性体、アトロプ異性体、またはジアステレオマーとして存在してもよい。鏡像異性体及びジアステレオマーは、「(+)」、「(-)」の記号で示され得る。「R」か「S」かは、不斉炭素原子の周りの置換基の構成に応じるが、当業者であれば、ある構造がキラル中心を暗に意味し得ることを認識するであろう。炭素 - 炭素二重結合の周りの置換基の配置、またはシクロアルキルもしくは複素環式環の周りの置換基の配置から生じる幾何異性体も、本化合物中に存在し得る。

.....

の記号は、本明細書に記載される、単結合、二重結合、または三重結合であり得る結合を意味する。炭素 - 炭素二重結合の周りの置換基は、「Z」または「E」構成にあるものとして示され、「Z」及び「E」という用語は、IUPAC規格に従って使用される。別段の指定がない限り、二重結合を示す構造は、「E」異性体と「Z」異性体との両方を包含する。炭素 - 炭素二重結合の周りの置換基は、代替的に、「シス」または「トランス」と称される場合があり、「シス」は、二重結合の同じ側にある置換基を表し、「トランス」は、二重結合の反対側にある置換基を表す。炭素環式環の周りの置換基の配置もまた、「シス」または「トランス」と示される場合がある。「シス」という用語は、環の平面の同じ側にある置換基を表し、「トランス」という用語は、環の平面の反対側にある置換基を表す。環の平面の同じ側と反対側との両方に置換基が配されている化合物の混合物は、「シス/トランス」と示される。

【 0 1 0 0 】

本化合物の個々の鏡像異性体及びジアステレオマーは、非対称中心すなわち不斉中心を含有する市販の出発材料から合成的に調製してもよいし、ラセミ混合物を調製した後に当業者に周知の分割法によって調製してもよい。この分割法は、(1)鏡像異性体の混合物のキラル補助基への結合、得られるジアステレオマーの混合物の再結晶またはクロマトグラフィによる分離、及び光学的に純粋な生成物の補助基からの遊離、(2)光学活性な分

割剤を用いた塩形成、(3)キラル液体クロマトグラフィカラムでの光学鏡像異性体の混合物の直接分離、または(4)立体選択的な化学試薬または酵素試薬を使用した速度論的分割によって例示される。ラセミ混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィまたはキラル溶媒中での化合物の結晶化などの周知の方法によって、その構成要素である鏡像異性体に分解することもできる。立体選択的合成、すなわち、新たな立体中心の生成中もしくは既存のものの変換中に単一の反応物質が立体異性体の不均等な混合物を形成する化学反応または酵素反応は、当該技術分野で周知である。立体選択的合成は、エナンチオ選択性変換とジアステレオ選択性変換との両方を包含する。例えば、Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009を参照されたい。

10

【0101】

本明細書に開示される化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒による溶媒和形態及び非溶媒和形態で存在することができる。一実施形態において、本化合物は非晶質である。一実施形態において、本化合物は多形である。別の実施形態では、本化合物は、結晶形態である。

【0102】

また、1個以上の原子が自然界で通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子に置き換えられていることを除いては本明細書に列挙されるものと同一である、同位体標識化合物も包含される。本化合物中に組み込むことのできる同位体の例としては、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{10}B 、及び ^{36}Cl などの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、及び塩素の同位体が挙げられる。例えば、化合物の1個以上のH原子が重水素に置き換えられていてもよい。

20

【0103】

本開示の特定の同位体標識化合物(例えば、 ^3H 及び ^{14}C で標識されたもの)は、化合物及び/または基質の組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム標識(すなわち、 ^3H)同位体及び炭素14(すなわち、 ^{14}C)同位体は、それらの調製しやすさ及び検出性のために特に好ましい。さらに、重水素(すなわち、 ^2H)などのより重い同位体での置換は、より高い代謝的安定性(例えば、増加したインビボ半減期または低減した薬用量要件)からもたらされる特定の治療上の利点を提供し得、それ故にいくつかの状況において好ましい場合がある。同位体標識化合物は、概して、非同位体標識試薬の代わりに同位体標識試薬を用いることにより、本明細書の実施例に開示されるものに類似した手順に従うことによって調製することができる。

30

【0104】

「プロドラッグ」という用語は、本開示の化合物、または本化合物の薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和化合物をもたらすように、インビボで変換される化合物を指す。この変換は、様々な場所において(例えば、腸管腔内において、または腸管、血液、もしくは肝臓の通過の際に)、様々な機序によって(例えば、エステラーゼ、アミダーゼ、ホスファターゼ、酸化及びまたは還元的な代謝によって)起こり得る。プロドラッグは、当該技術分野で周知である(例えば、Rautio, Kumpulainen, et al, *Nature Reviews Drug Discovery* 2008, 7, 255を参照されたい)。例えば、ある化合物またはその化合物の薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和化合物がカルボン酸官能基を含有する場合、プロドラッグは、酸基の水素原子を、(C_{1-8})アルキル、(C_{2-12})アルカノイルオキシメチル、4~9個の炭素原子を有する1-(アルカノイルオキシ)エチル、5~10個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルカノイルオキシ)-エチル、3~6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4~7個の炭素原子を有する1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、5~8個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、3~9個の炭素原子を有するN-(アルコキシカルボニル)アミノメチル、4~10個の炭素原子を有する1-(N-(アルコキシカルボニル)ア

40

50

ミノ)エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、ガンマ-ブチロラクトン-4-イル、ジ-N,N-(C₁-C₂)アルキルアミノ(C₂-C₃)アルキル(例えばジメチルアミノエチルなど)、カルバモイル-(C₁-C₂)アルキル、N,N-ジ(C₁-C₂)アルキルカルバモイル-(C₁-C₂)アルキル、及びペリジノ-、ピロリジノ-、またはモルホリノ(C₂-C₃)アルキルなどの基に置き換えることによって形成されるエステルを含み得る。

【0105】

同様に、化合物がアルコール官能基を含有する場合、プロドラッグは、アルコール基の水素原子を、(C₁-C₆)アルカノイルオキシメチル、1-(C₁-C₆)アルカノイルオキシ)エチル、1-メチル-1-(C₁-C₆)アルカノイルオキシ)エチル(C₁-C₆)アルコキシカルボニルオキシメチル、N-(C₁-C₆)アルコキシカルボニルアミノメチル、サクシノイル、(C₁-C₆)アルカノイル、-アミノ(C₁-C₄)アルカノイル、アリールアシル、及び-アミノアシル、または-アミノアシル-アミノアシル(ここで、各-アミノアシル基は、独立して、天然起源のL-アミノ酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)アルキル)₂、またはグリコシル(炭水化物からヘミアセタールのヒドロキシル基を除去することから生じるラジカル)から選択される)などの基に置き換えることによって形成され得る。

10

【0106】

化合物がアミン官能基を組み込んでいる場合、プロドラッグは、例えば、アミドもしくはカルバメート、N-アシルオキシアルキル誘導体、(オキシジオキシソレニル)メチル誘導体、N-マンニツヒ塩基、イミン、またはエナミンの生成によって形成され得る。加えて、二級アミンを代謝的に開裂して生理活性の一級アミンを生成することができ、三級アミンを代謝的に開裂して生理活性の一級または二級アミンを生成することもできる。例えば、Simplificio et al., Molecules 2008, 13, 519 及びこの文献中の参考文献を参照されたい。

20

【実施例】

【0107】

本明細書に記載される化合物は、本明細書に含まれる教示及び当該技術分野で知られる合成手順に基づくいくつかの方法によって調製することができる。以下に記載される合成方法の説明において、溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験期間、及びワークアップ手順を含む、提案される反応条件は全て、別段の指示がない限り、その反応に関して標準的な条件であるように選択され得ると理解されるものとする。分子の様々な部分に存在する官能基が、提案される試薬及び反応と適合性である必要があることは、有機合成の当業者には理解されている。反応条件と不適合の置換基は当業者に明らかであり、したがって代替の方法が示される。実施例のための出発材料は、市販であるか、既知の材料から標準的方法によって容易に調製されるかのいずれかである。

30

【0108】

以下のパラメータを用い、Waters Acquity UPLC/SQD2 質量分析計で液体クロマトグラフィ質量分析(LCMS)を行った：カラム：ACE Excel 2 Super C18；長さ：100mm；直径：2.1mm；孔径：2.0µm；カラム温度：40、試料温度：25 または 37。勾配溶出方法及び移動相溶出液を以下に示す。

40

極性__3分__0__1500 (流量0.8 mL/分)

| 時間 (分) | 溶媒A (%) | 溶媒B (%) |
|--------|---------|---------|
| 0 | 95 | 5 |
| 0.2 | 95 | 5 |
| 1.50 | 10 | 90 |
| 2.00 | 10 | 90 |
| 2.20 | 95 | 5 |
| 3.00 | 95 | 5 |

10

極性__3分__0__1500 (流量0.6 mL/分)

| 時間 (分) | 溶媒A (%) | 溶媒B (%) |
|--------|---------|---------|
| 0 | 95 | 5 |
| 0.2 | 95 | 5 |
| 1.50 | 10 | 90 |
| 2.00 | 10 | 90 |
| 2.20 | 95 | 5 |
| 3.00 | 95 | 5 |

20

非極性__3分 (流量0.8 mL/分)

| 時間 (分) | 溶媒A (%) | 溶媒B (%) |
|--------|---------|---------|
| 0 | 85 | 15 |
| 0.2 | 85 | 15 |
| 1.60 | 1 | 99 |
| 2.20 | 1 | 99 |
| 2.80 | 85 | 15 |
| 3.00 | 85 | 15 |

30

非極性__3分__1500 (流量0.6 mL/分)

| 時間 (分) | 溶媒A (%) | 溶媒B (%) |
|--------|---------|---------|
| 0 | 85 | 15 |
| 0.2 | 85 | 15 |
| 1.60 | 1 | 99 |
| 2.20 | 1 | 99 |
| 2.80 | 85 | 15 |
| 3.00 | 85 | 15 |

40

酸性移動相

溶媒A (0.1%ギ酸水溶液、pH = 2.3)

溶媒B (0.1%ギ酸/アセトニトリル溶液)

基準移動相

溶媒A (0.1% NH₄OH水溶液、pH = 10.63)

溶媒B (100%アセトニトリル)

中性移動相A

50

溶媒 A (5 m M ギ酸アンモニウム水溶液、 p H = 7 . 7)

溶媒 B (1 0 0 % アセトニトリル)

中性移動相 B

溶媒 A (1 0 m M 重炭酸アンモニウム水溶液、 p H = 7 . 4)

溶媒 B (1 0 0 % アセトニトリル)

弱酸移動相

溶媒 A (1 0 m M 酢酸アンモニウム水溶液、 p H = 6 . 3 3)

溶媒 B (1 0 0 % アセトニトリル)

【 0 1 0 9 】

ChromScopeソフトウェアを使用し、UV/Vis検出器、2545 Binary Gradient Module、及びWaters Fraction Collector IIIを備えたWaters 2489 HPLCで、分取高速液体クロマトグラフィ(HPLC)を以下の条件下で行った：分取カラム：XBridge分取C18 5mm；OBD19×250mmカラム；カラム温度：25；試料温度：25。中性移動相の溶出液は、溶媒A(10mM炭酸水素アンモニウム水溶液、5%アセトニトリル、pH=7.4、脱気済み)及び溶媒B(100%アセトニトリル、脱気済み)であった。勾配溶出方法及び移動相溶出液を以下に示す。

分取HPLC勾配1

| 時間(分) | 流量(mL/分) | 溶媒A (%) | 溶媒B (%) |
|-------|----------|---------|---------|
| 初期 | 1.8 | 9.5 | 5 |
| 5 | 1.8 | 9.0 | 1.0 |
| 20 | 1.8 | 4.0 | 6.0 |
| 25 | 1.8 | 2.0 | 8.0 |
| 30 | 1.8 | 1.0 | 9.0 |
| 35 | 1.8 | 5 | 9.5 |
| 40 | 1.8 | 9.5 | 5 |

分取HPLC勾配2

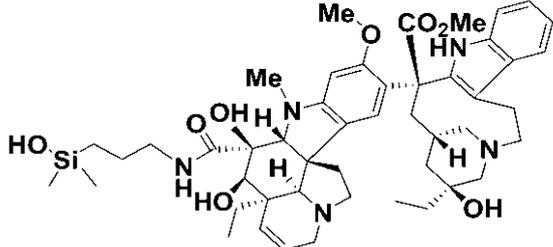
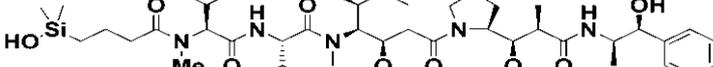
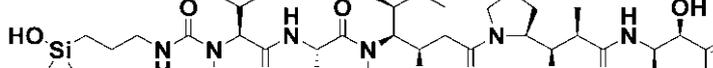
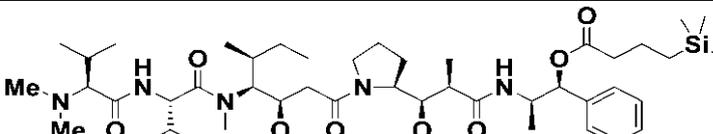
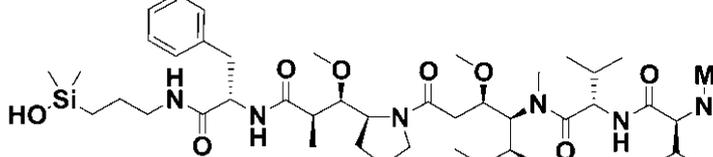
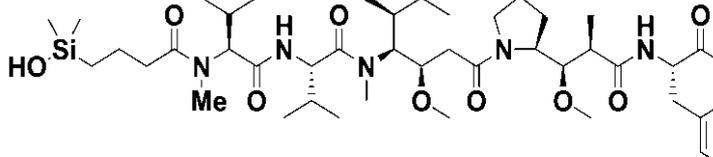
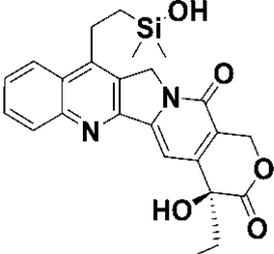
| 時間(分) | 流量(mL/分) | 溶媒A (%) | 溶媒B (%) |
|-------|----------|---------|---------|
| 初期 | 2.0 | 8.0 | 2.0 |
| 2 | 2.0 | 6.0 | 4.0 |
| 5 | 2.0 | 5.0 | 5.0 |
| 10 | 2.0 | 4.0 | 6.0 |
| 20 | 2.0 | 2.0 | 8.0 |
| 35 | 2.0 | 2.0 | 8.0 |
| 45 | 2.0 | 2.0 | 8.0 |
| 50 | 2.0 | 1.5 | 8.5 |
| 60 | 2.0 | 5 | 9.5 |
| 65 | 2.0 | 5 | 9.5 |
| 80 | 2.0 | 5 | 9.5 |
| 100 | 2.0 | 9.0 | 1.0 |

シリコン系ペイロード：

【 0 1 1 0 】

本開示に企図されるシラノール系ペイロードの実施例及び選択された生理化学的特性を以下の表1に示す。

【表 1】

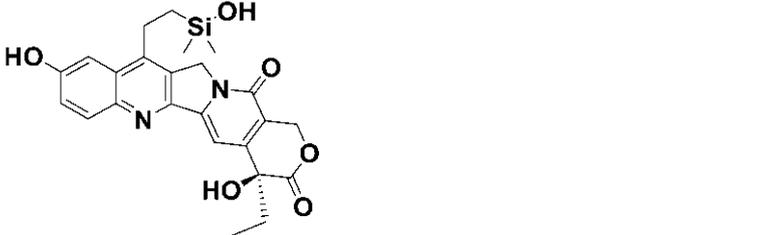
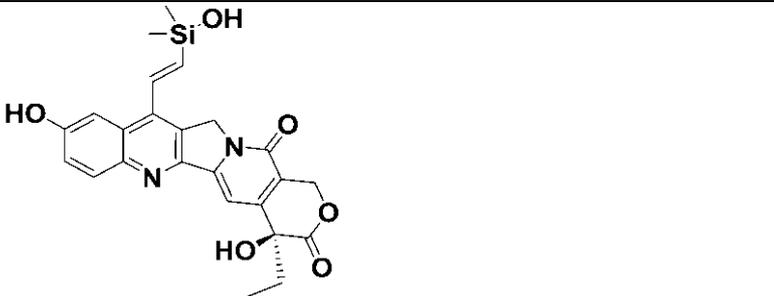
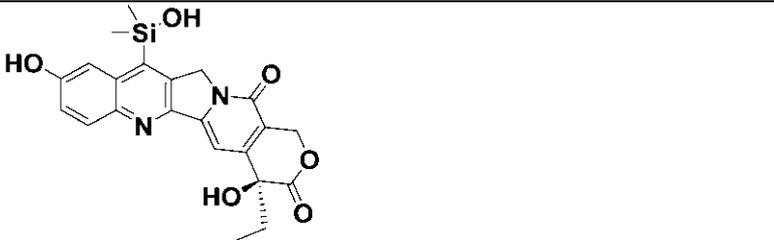
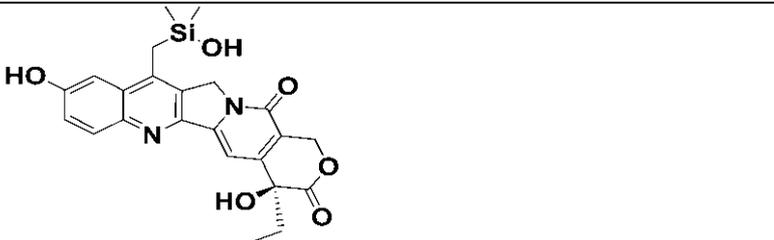
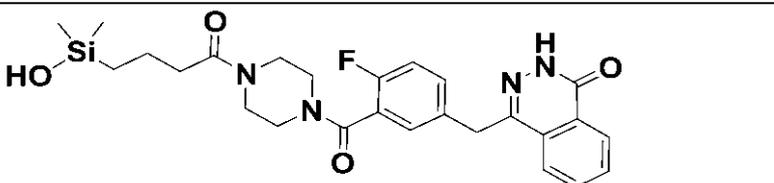
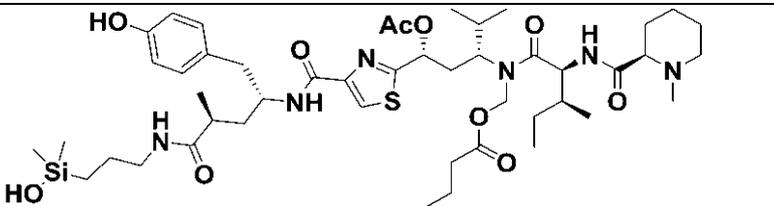
| 実施例 | シラノール化合物 | c L o g P ^a シラノ ール | 室温 (分) シラ ノール |
|-----|---|--|------------------------|
| 1 |  | 4.234 | 2.37 ^c |
| 2 |  | 4.156 | 2.16 ^d |
| 3 |  | 3.977 | 2.10 ^d |
| 4 |  | 5.138 | |
| 5 |  | 4.823 | 1.88 ^c |
| 6 |  | 3.944 | 2.23 ^c |
| 7 |  | 2.295 | 1.98 ^b |

10

20

30

40

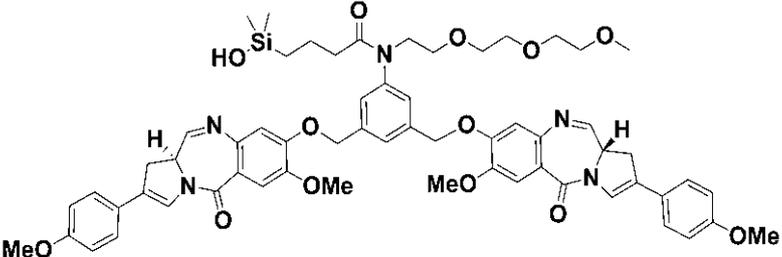
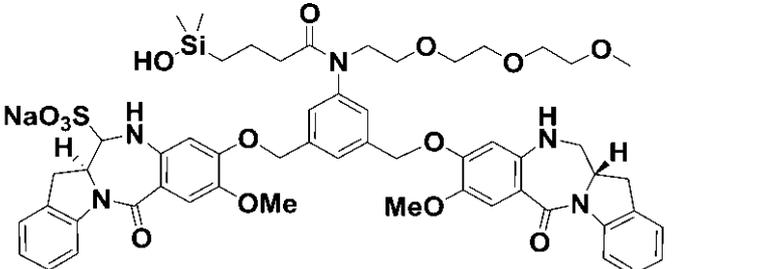
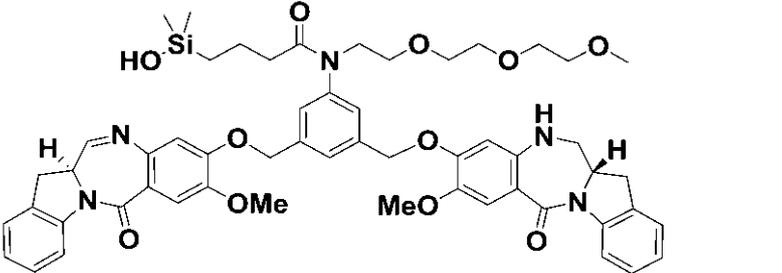
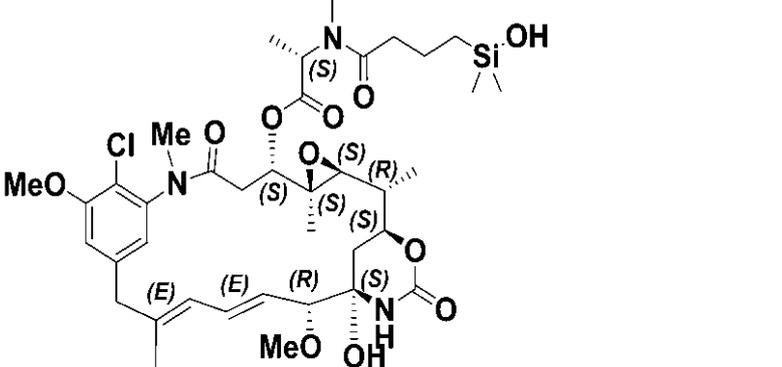
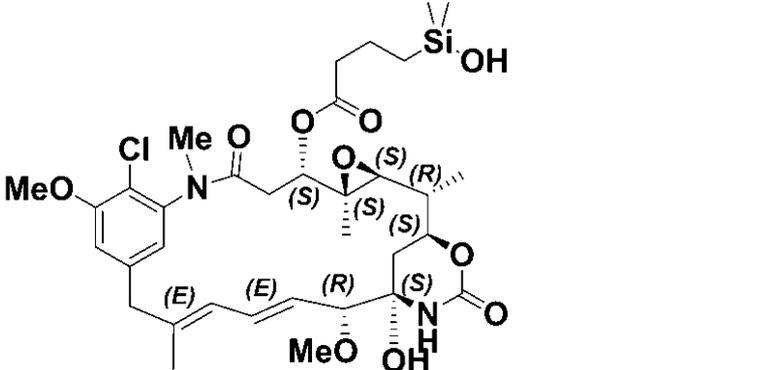
| | | | |
|----|--|-------|-------------------|
| 8 |  | 1.886 | |
| 9 |  | 2.146 | |
| 10 |  | 1.551 | |
| 11 |  | 1.547 | |
| 12 |  | 3.742 | |
| 13 |  | 5.969 | 1.83 ^b |

10

20

30

40

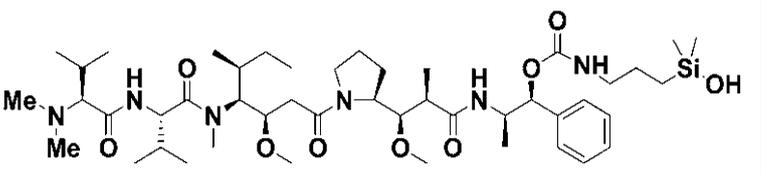
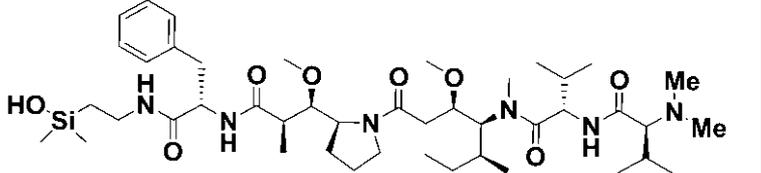
| | | | |
|----|--|-------|--|
| 14 |  | 6.104 | |
| 15 |  | 4.442 | |
| 16 |  | 5.367 | |
| 17 |  | 4.055 | |
| 18 |  | 4.237 | |

10

20

30

40

| | | | |
|----|--|-------|--|
| 19 |  | 4.958 | |
| 20 |  | 3.786 | |

10

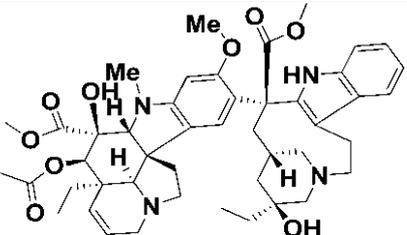
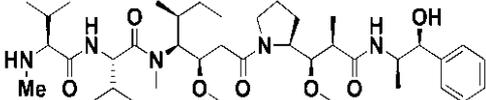
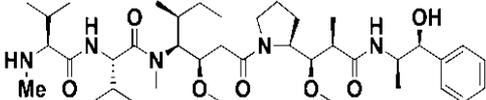
^a 計算値 ^c Log P。 ^b 極性_3分_1500方法でのLCMS保持時間。 ^c 非極性_3分_1500方法でのLCMS保持時間。 ^d 非極性_3分_中性方法(流量0.6 mL/分)でのLCMS保持時間。

【0111】

表2は、それぞれ、表1のシラノール系ペイロードの親化合物、ならびに生理化学特性、及び親化合物由来のシラノール系ペイロードの生理的特性の値の差を示す。表2に示されように、親油性の増加が、シラノール部分の組み込みによって観察される。

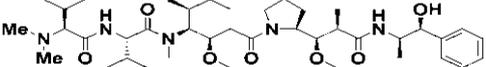
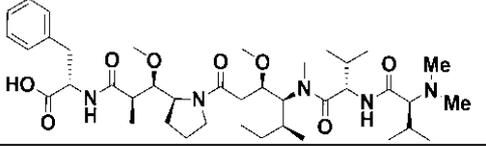
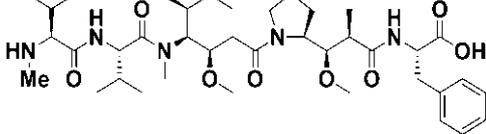
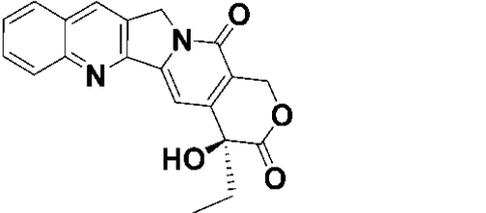
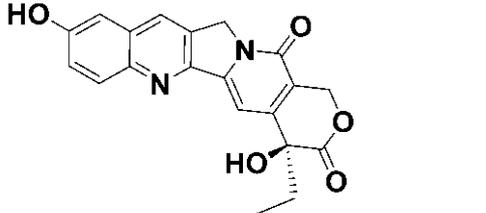
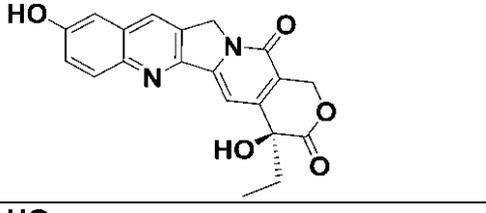
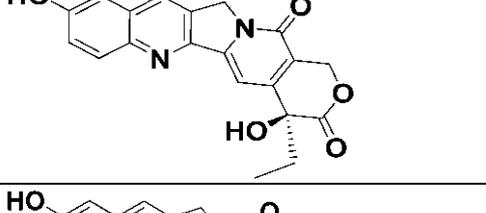
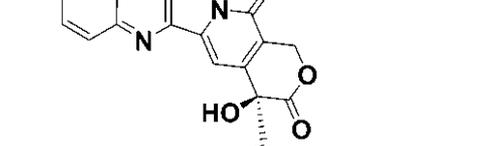
20

【表2】

| 親化合物 実施例番号 | 構造 | c Log P ^a 親 | 室温(分) 親 | Δ^d c Log P | Δ^d 室 温(分) |
|---------------|---|---------------------------|-------------------|--------------------------|----------------------|
| 1 |  | 3.925 | 2.30 ^c | 0.309 | 0.07 ^c |
| 2 |  | 3.162 | 2.03 ^d | 0.994 | 0.13 |
| 3 |  | 3.162 | 2.03 ^d | 0.815 | 0.07 |

30

40

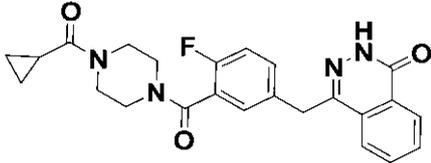
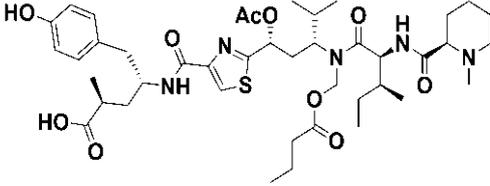
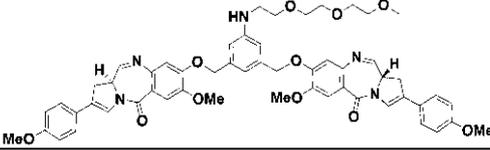
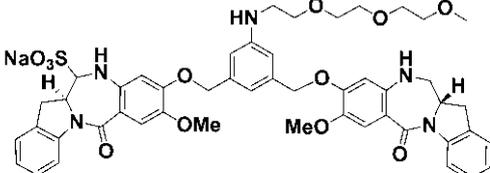
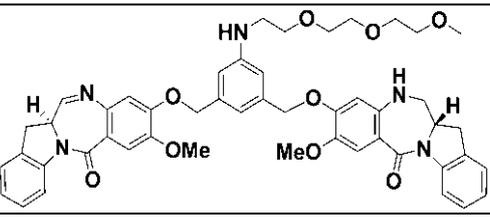
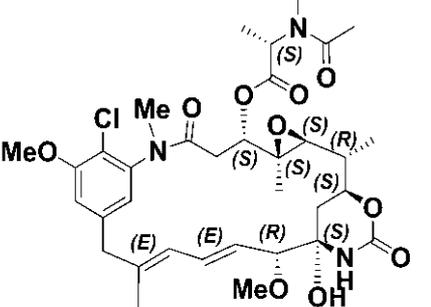
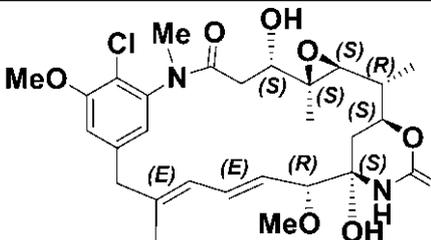
| | | | | | |
|----|---|-------|-------------------|-------|------|
| 4 |  | 3.411 | | 1.727 | |
| 5 |  | 3.896 | 1.82 ^c | 0.927 | 0.41 |
| 6 |  | 2.950 | 1.74 ^c | 0.994 | 0.14 |
| 7 |  | 1.423 | 1.83 ^b | 0.872 | 0.15 |
| 8 |  | 1.014 | 1.69 ^b | 0.872 | |
| 9 |  | 1.014 | 1.69 ^b | 1.132 | |
| 10 |  | 1.014 | 1.69 ^b | 0.537 | |
| 11 |  | 1.014 | 1.69 ^b | 0.533 | |

10

20

30

40

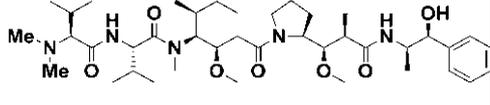
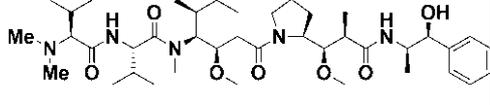
| | | | | | |
|----|---|-------|-------------------|-------|------|
| 12 |  | 2.753 | | 0.989 | |
| 13 |  | 5.042 | 1.80 ^b | 0.927 | 0.03 |
| 14 |  | 5.392 | | 0.712 | |
| 15 |  | 3.730 | | 0.712 | |
| 16 |  | 4.655 | | 0.712 | |
| 17 |  | 3.067 | | 0.988 | |
| 18 |  | 2.510 | | 1.727 | |

10

20

30

40

| | | | | | |
|----|---|-------|--|-------|--|
| 19 |  | 3.411 | | 1.547 | |
| 20 |  | 3.411 | | 0.375 | |

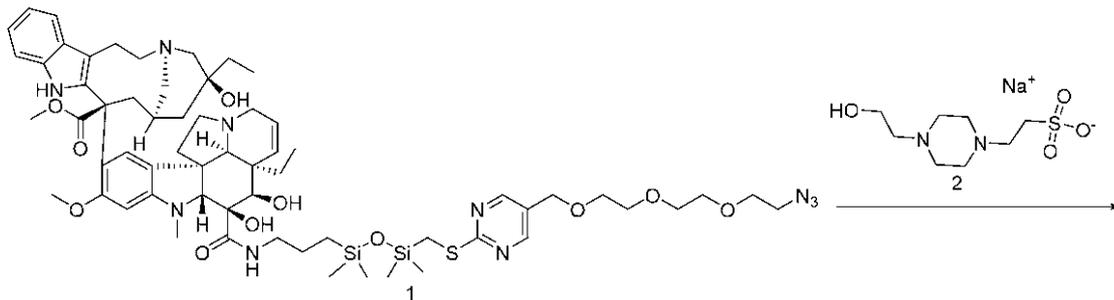
10

^a 計算値 ^c Log P。 ^b 極性_3分_1500方法でのLCMS保持時間。 ^c 非極性_3分_1500方法でのLCMS保持時間。 ^d は、親化合物由来のシラノールの値の差である。

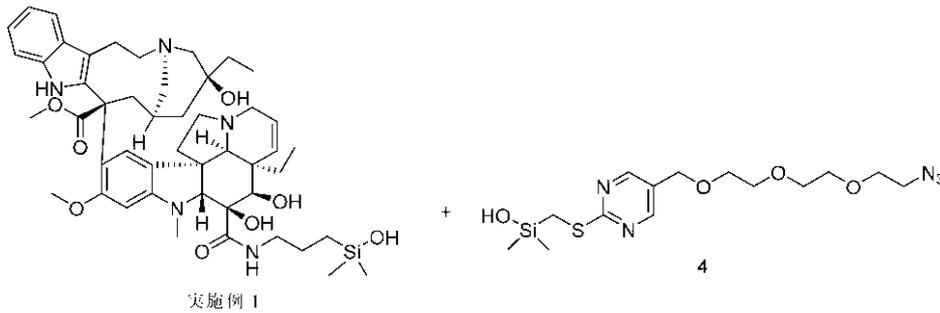
【0112】

合成：

実施例1：実施例1の製造スキーム



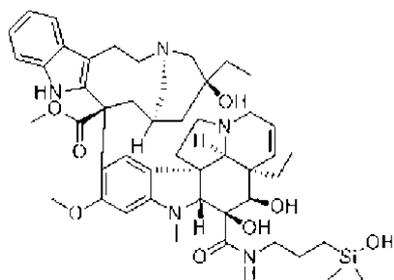
20



30

メチル(3R, 5S, 7R, 9S)-5-エチル-9-((3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR)-3a-エチル-4,5-ジヒドロキシ-5-((3-(ヒドロキシジメンシル)プロピル)カルバモイル)-8-メトキシ-6-メチル-3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12-オクタヒドロ-1H-インドリジノ[8, 1-cd]カルバゾール-9-イル)-5-ヒドロキシ-1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-2H-3, 7-メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4-b]インドール-9-カルボキシレート[実施例1]：

40



(3R, 5S, 7R, 9S) - メチル 9 - ((3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) - 5 - ((3 - (3 - ((5 - ((2 - (2 - (2 - アジドエトキシ) エトキシ) エトキシ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル) プロピル) カルバモイル) - 3a - エチル - 4, 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12 - オクタヒドロ - 1H - インドリジノ [8, 1 - cd] カルバゾール - 9 - イル) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1H - 3, 7 - メタノ [1] アザシクロウンデシノ [5, 4 - b] インドール - 9 - カルボキシレート (50 mg、0.040 mmol) の DMSO 溶液 (2.0 ml) に、50 mM HEPES 緩衝液 (pH 5.0) (2.0 ml、0.100 mmol) を投入した (注: HEPES 緩衝液を添加すると、試料が溶液から析出した (crashed out of solution))。反応混合物に 6N HCl を 1 滴投入し、攪拌しながら 40 で 16 時間加熱した (注: HCl を添加すると、溶液が再び均一になった)。反応物を逆相分取 HPLC [分取 __ AmmBicarb __ pH 7.4 __ 方法 1B] によって精製して、凍結乾燥後に 18 mg (20.3% 収率) の表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) : (ppm) 9.33 (s、1H)、8.50 (s、1H)、7.75 (brt、J = 5.9 Hz、1H)、7.37 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.26 (d、J = 8.1 Hz、1H)、6.97 - 7.04 (m、1H)、6.88 - 6.95 (m、1H)、6.45 (s、1H)、6.20 (s、1H)、5.69 (brdd、J = 10.6、4.8 Hz、1H)、5.56 - 5.62 (m、1H)、5.23 - 5.53 (m、1H)、4.00 - 4.11 (m、1H)、3.96 (brs、2H)、3.83 (brs、1H)、3.67 - 3.78 (m、5H)、3.54 (s、4H)、3.34 (brs、4H)、3.27 (brd、J = 14.1 Hz、1H)、3.02 - 3.22 (m、7H)、2.83 - 2.93 (m、2H)、2.61 - 2.78 (m、8H)、2.28 - 2.41 (m、2H)、1.90 - 2.06 (m、2H)、1.43 - 1.67 (m、5H)、1.25 - 1.39 (m、2H)、1.12 - 1.23 (m、3H)、0.71 - 0.84 (m、6H)、0.57 - 0.67 (m、1H)、0.42 - 0.50 (m、2H)、0.00 (s、6H) ; MS (ES⁺) : m/z = 870.55 [M + H]⁺ ; LCMS : t_R = 1.66 分 [極性 __ 3 分 __ 1500]。

10

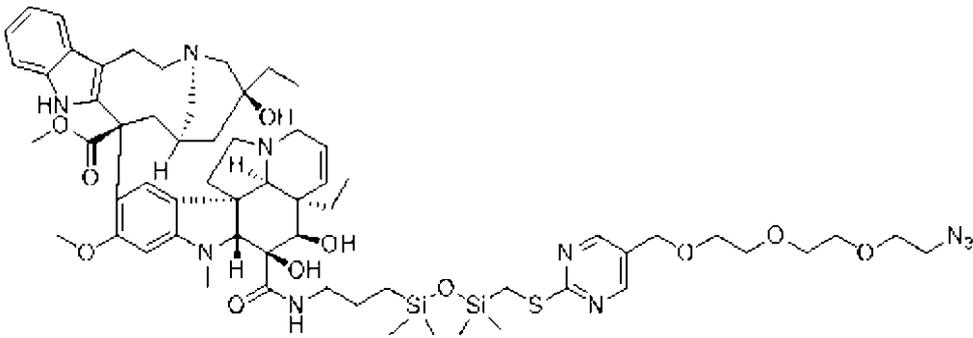
20

30

40

【 0 1 1 3 】

メチル (3R, 5S, 7R, 9S) - 9 - ((3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) - 5 - ((3 - (3 - ((5 - ((2 - (2 - (2 - アジドエトキシ) エトキシ) エトキシ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル) プロピル) カルバモイル) - 3a - エチル - 4, 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12 - オクタヒドロ - 1H - インドリジノ [8, 1 - cd] カルバゾール - 9 - イル) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 2H - 3, 7 - メタノ [1] アザシクロウンデシノ [5, 4 - b] インドール - 9 - カルボキシレート [1] :

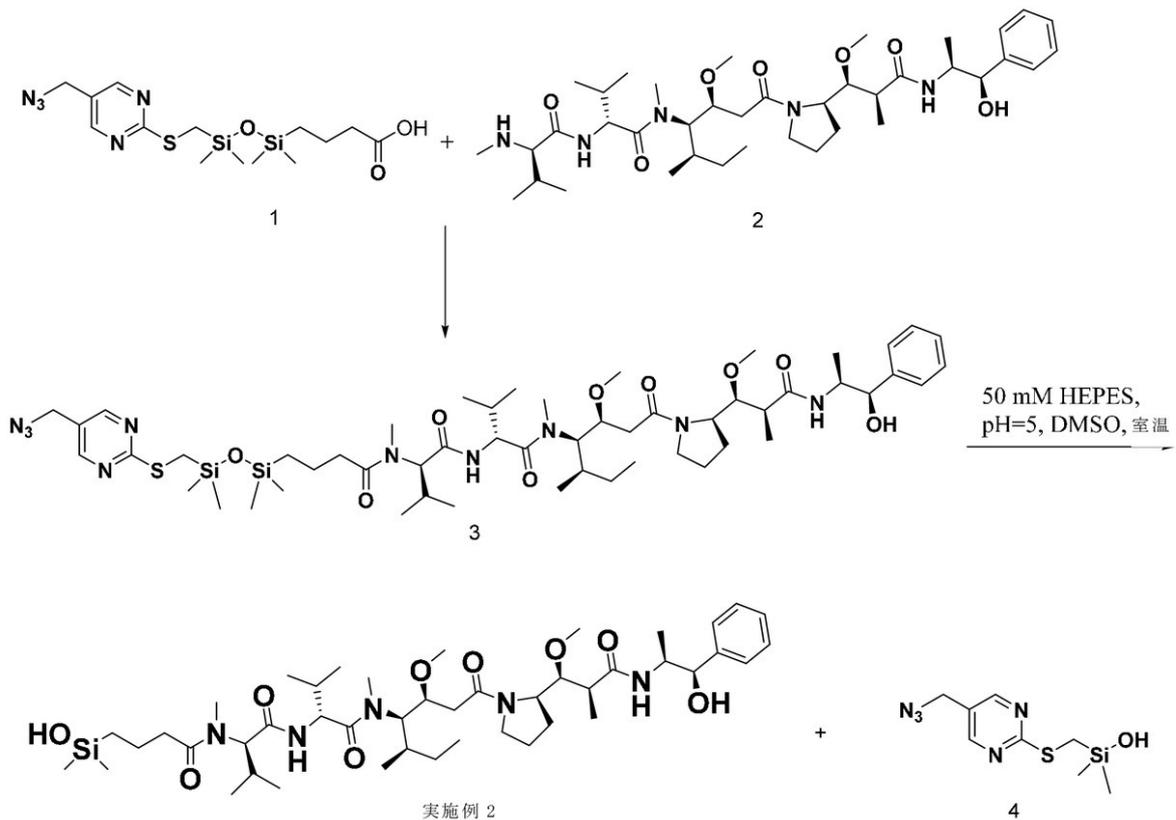


化合物 1 の合成は、WO 2 0 1 6 1 8 3 3 5 9 に見出すことができる。

10

【 0 1 1 4 】

実施例 2 : 実施例 2 の製造スキーム

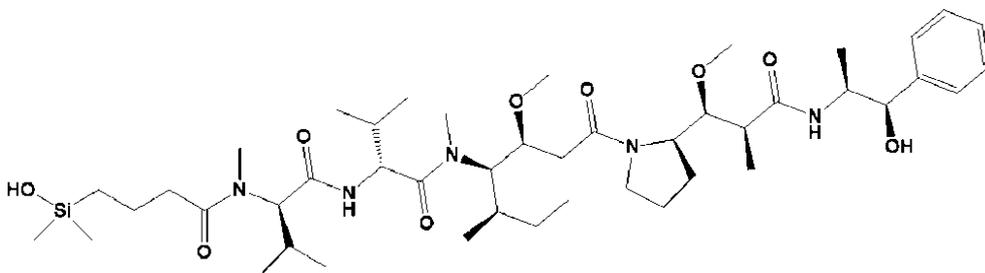


20

30

(R) - N - ((3 S , 4 R , 5 R) - 1 - ((R) - 2 - ((1 S , 2 S) - 3 - ((1 R , 2 S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキサプロピル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキサヘプタン - 4 - イル) - 2 - ((R) - 2 - (4 - (ヒドロキシジメチルシリル) - N - メチルブタンアミド) - 3 - メチルブタンアミド) - N , 3 - ジメチルブタンアミド [実施例 2] :

40



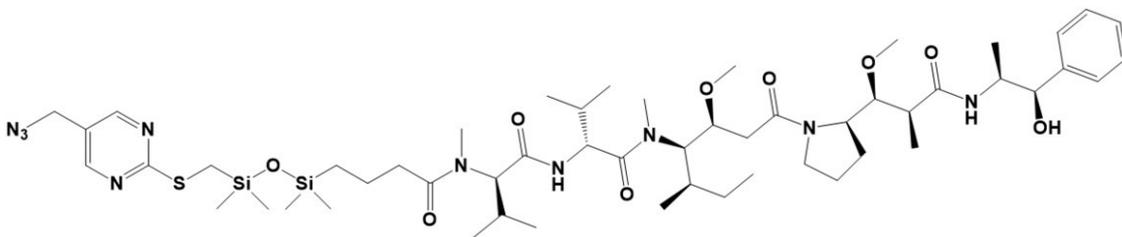
(R) - 2 - ((R) - 2 - (4 - (3 - (((5 - (アジドメチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) - N - メチル

50

ブタンアミド) - 3 - メチルブタンアミド) - N - ((3S, 4R, 5R) - 1 - ((R) - 2 - ((1S, 2S) - 3 - ((1R, 2S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘブタン - 4 - イル) - N, 3 - ジメチルブタンアミド (15 mg, 0.014 mmol) の DMSO 溶液 (700 μ l) に、50 mM HEPES 緩衝液 (pH 5.0) (273 μ L, 0.014 mmol) 及び 1 滴の 6 N HCl を投入し、室温で 2 時間攪拌した。LCMS から、反応物が完了したようだったので、反応物を分取 HPLC [分取__AmmBicarb__pH 7.4__方法 1 B] により精製し、5.3 mg (45% 収率) の表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): (ppm) 7.90 (br dd、J = 8.6、4.0 Hz、1H)、7.85 - 8.60 (m、1H)、7.60 - 7.75 (m、1H)、7.23 - 7.36 (m、4H)、7.12 - 7.21 (m、1H)、5.28 - 5.46 (m、2H)、4.74 (br d、J = 4.3 Hz、1H)、4.37 - 4.67 (m、3H)、3.82 - 4.06 (m、2H)、3.73 - 3.82 (m、1H)、3.52 - 3.64 (m、1H)、3.23 (dd、J = 7.5、1.1 Hz、4H)、3.16 - 3.21 (m、3H)、3.12 (d、J = 8.3 Hz、2H)、2.95 - 3.00 (m、1H)、2.89 - 3.00 (m、2H)、2.84 (d、J = 17.4 Hz、2H)、2.21 - 2.46 (m、5H)、2.07 - 2.19 (m、2H)、1.90 - 2.05 (m、1H)、1.65 - 1.86 (m、3H)、1.43 - 1.61 (m、4H)、1.29 (br dd、J = 10.7、2.7 Hz、1H)、0.95 - 1.07 (m、7H)、0.70 - 0.92 (m、20H)、0.45 - 0.54 (m、2H)、-0.03 - 0.01 (m、6H); MS (ES⁺): m/z = 844.67 [M - 18]⁺; LCMS: tR = 2.21 分 [極性__3 分__1500]。

【0115】

((R) - 2 - ((R) - 2 - (4 - (3 - ((5 - (アジドメチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル) - N - メチルブタンアミド) - 3 - メチルブタンアミド) - N - ((3S, 4R, 5R) - 1 - ((R) - 2 - ((1S, 2S) - 3 - ((1R, 2S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘブタン - 4 - イル) - N, 3 - ジメチルブタンアミド [3]:

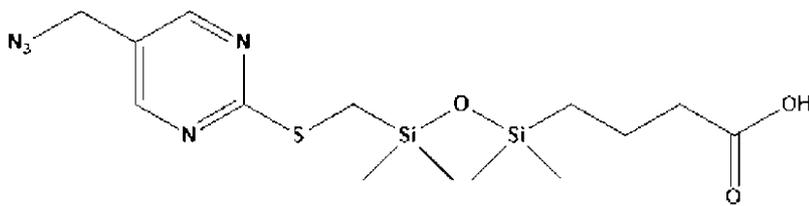


2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - (3 - ((5 - (アジドメチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル) ブタノエート (22.83 mg, 0.046 mmol) 及び ((R) - N - ((3S, 4R, 5R) - 1 - ((R) - 2 - ((1S, 2S) - 3 - ((1R, 2S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘブタン - 4 - イル) - N, 3 - ジメチル - 2 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) ブタンアミド) ブタンアミド (30 mg, 0.042 mmol) の DCM 溶液 (0.500 ml) に、DIEA (0.015 ml, 0.084 mmol) を投入し、室温で 48 時間攪拌した。LCMS から非常に僅かな反応しか起こっていなかったため、反応物を 40 で 3 日または 4 日加熱し、進行について反応混合物を LCMS で定期的に点検した。反応混合物は進行はしていたが、変換は低いままであった。反応の進行を LCMS により定期的

に点検しながら、反応混合物を70℃で数日間加熱した。約65%が生成物に変換された後に反応を停止した。粗反応混合物を、DCM中[DCM中0%の(10%7Nアンモニア/メタノール溶液)~DCM中8%の(10%7Nアンモニア/メタノール溶液)]で溶出するシリカゲルでのISCOカラムクロマトグラフィにより精製して、22mg(47.9%収率)の表題化合物を透明な無色の油状物として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): (ppm) 8.24-8.30(m, 2H)、7.09-7.21(m, 5H)、7.00-7.08(m, 1H)、6.30-6.42(m, 2H)、4.74(brd, J=2.3Hz, 1H)、4.48-4.57(m, 1H)、4.37-4.47(m, 2H)、4.12(s, 2H)、4.05(td, J=7.1, 2.8Hz, 1H)、3.91-3.99(m, 2H)、3.85(brs, 1H)、3.63
10
(brdd, J=8.6, 1.5Hz, 1H)、3.26-3.57(m, 3H)、3.16-3.24(m, 5H)、3.07-3.14(m, 4H)、2.91(s, 1H)、2.74-2.84(m, 6H)、2.65-2.73(m, 1H)、2.52-2.57(m, 1H)、2.10-2.30(m, 8H)、1.98-2.08(m, 2H)、1.72-1.95(m, 7H)、1.64(brd, J=8.3Hz, 3H)、1.41-1.52(m, 3H)、1.11-1.24(m, 2H)、0.99-1.10(m, 6H)、0.52-0.89(m, 32H)、0.35-0.44(m, 2H)、0.00(s, 6H)、-0.11(s, 6H); MS(ES⁺): m/z = 1099.69 [M+H]⁺、859.61 [M-18]⁺; LCMS: tR = 2.78分[非極性—
20
3分]。

【0116】

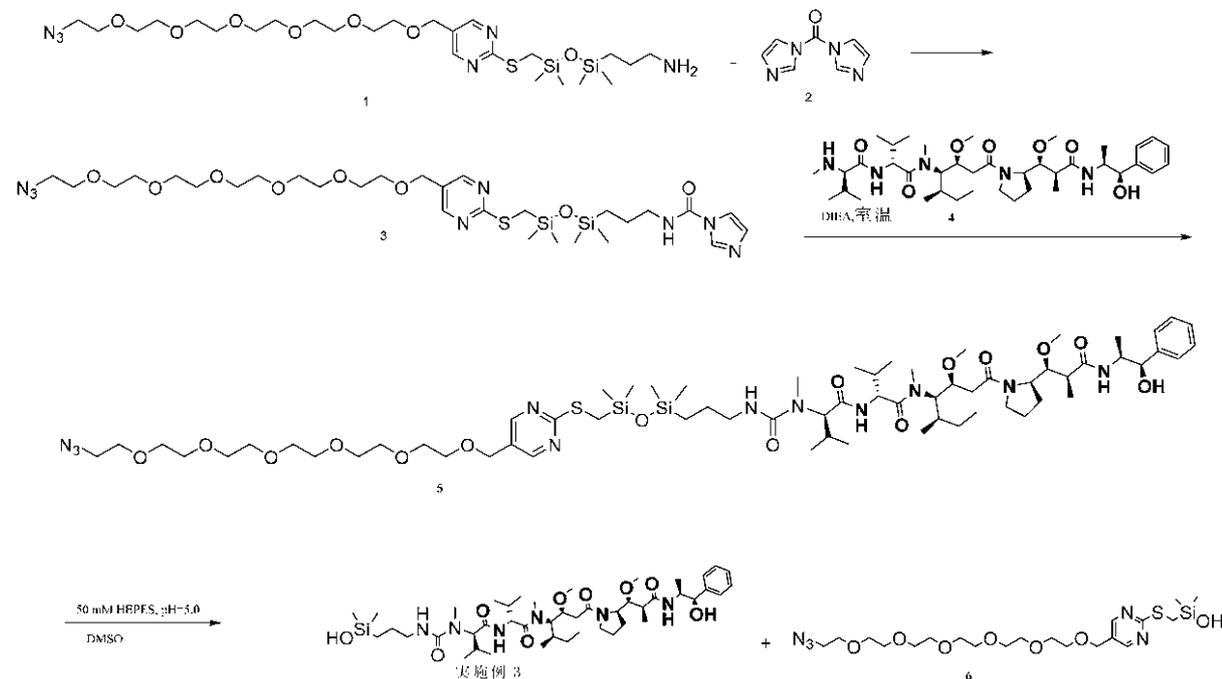
4-(3-((5-(アジドメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)ブタン酸[1]:



化合物[1]の合成は、WO2016183359に見出すことができる。

【0117】

実施例3: 実施例3の製造スキーム



10

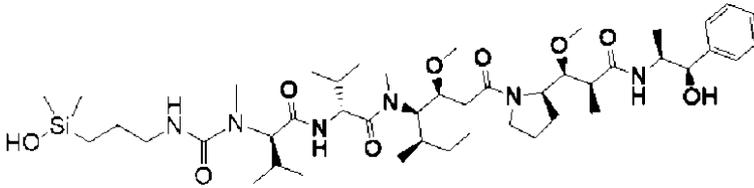
20

30

40

50

(R) - N - ((3 S , 4 R , 5 R) - 1 - ((R) - 2 - ((1 S , 2 S) - 3 - (((1 R , 2 S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル) - 2 - ((R) - 2 - (3 - (3 - (ヒドロキシジメチルシリル) プロピル) - 1 - メチルウレイド) - 3 - メチルブタンアミド) - N , 3 - ジメチルブタンアミド [実施例 3] :



10

(R) - 2 - ((R) - 2 - (3 - (3 - (3 - (((5 - (19 - アジド - 2 , 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ヘキサオキサノナデシル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) プロピル) - 1 - メチルウレイド) - 3 - メチルブタンアミド) - N - ((3 S , 4 R , 5 R) - 1 - ((R) - 2 - ((1 S , 2 S) - 3 - (((1 R , 2 S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル) - N , 3 - ジメチルブタンアミド (27 mg , 0 . 020 mmol) の DMSO (1 mL) 溶液に、50 mM HEPES 緩衝液 (pH 5 . 0) (0 . 392 mL , 0 . 020 mmol) 及び 2 滴の 6 N HCl を投入した。これを室温で 2 時間攪拌し、粗生成物を分取 HPLC [方法 : 分取 __ AmmBicarb __ pH 7 . 4 __ 方法 1 B)] により直接精製し、7 mg (40 . 8 % 収率) の表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO - d₆ , 400 MHz) : (ppm) 7 . 85 - 7 . 94 (m , 1 H) , 7 . 63 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 23 - 7 . 35 (m , 4 H) , 7 . 13 - 7 . 19 (m , 1 H) , 6 . 44 - 6 . 58 (m , 1 H) , 5 . 24 - 5 . 47 (m , 2 H) , 4 . 69 - 4 . 79 (m , 1 H) , 4 . 57 (br t , J = 8 . 8 Hz , 1 H) , 4 . 39 - 4 . 50 (m , 1 H) , 3 . 89 - 4 . 07 (m , 3 H) , 3 . 78 (dd , J = 9 . 5 , 2 . 1 Hz , 1 H) , 3 . 51 - 3 . 62 (m , 1 H) , 3 . 40 - 3 . 50 (m , 1 H) , 3 . 24 (d , J = 7 . 8 Hz , 4 H) , 3 . 17 - 3 . 21 (m , 3 H) , 3 . 10 (s , 2 H) , 2 . 97 - 3 . 07 (m , 2 H) , 2 . 95 (s , 2 H) , 2 . 74 (d , J = 14 . 7 Hz , 2 H) , 2 . 64 - 2 . 78 (m , 1 H) , 2 . 36 - 2 . 45 (m , 1 H) , 2 . 06 - 2 . 34 (m , 3 H) , 1 . 87 - 2 . 03 (m , 1 H) , 1 . 65 - 1 . 85 (m , 3 H) , 1 . 36 - 1 . 60 (m , 4 H) , 1 . 24 - 1 . 35 (m , 1 H) , 0 . 95 - 1 . 08 (m , 6 H) , 0 . 66 - 0 . 91 (m , 18 H) , 0 . 42 (td , J = 8 . 5 , 2 . 8 Hz , 2 H) , - 0 . 02 (s , 6 H) ; MS (ES⁺) : m / z = 877 . 59 [M + H]⁺ , 859 . 61 [M - 18]⁺ ; LCMS : t_R = 2 . 23 分 [極性 __ 3 分 __ 1500] 。

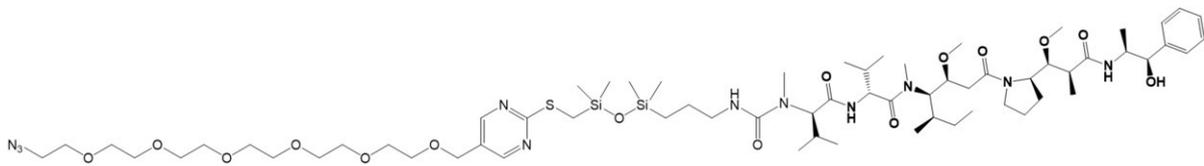
20

30

【 0118 】

(R) - 2 - ((R) - 2 - (3 - (3 - (3 - (((5 - (19 - アジド - 2 , 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ヘキサオキサノナデシル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) プロピル) - 1 - メチルウレイド) - 3 - メチルブタンアミド) - N - ((3 S , 4 R , 5 R) - 1 - ((R) - 2 - ((1 S , 2 S) - 3 - (((1 R , 2 S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル) - N , 3 - ジメチルブタンアミド [5] :

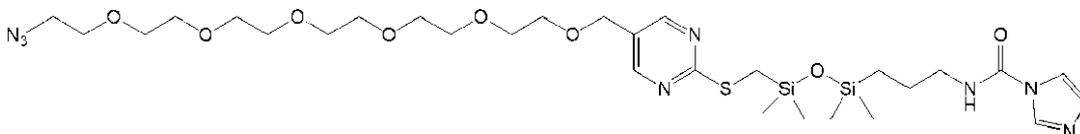
40



N - (3 - (3 - (((5 - (19 - アジド - 2 , 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ヘキサオキサノナデシル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) プロピル) - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキサミド (20 . 31 mg , 0 . 028 mmol) の無水アセトニトリル溶液 (0 . 250 mL) に、TEA (7 . 77 μ L , 0 . 056 mmol) を投入し、0 に冷却し、(R) - N - ((3 S , 4 R , 5 R) - 1 - ((R) - 2 - ((1 S , 2 S) - 3 - (((1 R , 2 S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル) - N , 3 - ジメチル - 2 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) ブタンアミド) ブタンアミド (20 . 0 mg , 0 . 028 mmol) のアセトニトリル (0 . 250 mL) 溶液を2分間にわたって滴下して投入し、0 で30分間攪拌し、室温に温め、さらに48時間室温で攪拌した。TLCから、すべてのsm物質アミンが消費されたように見えたので、反応混合物をワークアップした。反応混合物をDCと水との間で分配し、分離した。水層をDCMで抽出し(3x)、合わせたDCM画分をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮させ、DCM中8% (10% 7Nアンモニア/メタノール溶液) で溶出するシリカゲル (4g 金カートリッジ) でのISCO Combiflashクロマトグラフィにより精製し、27mg (収率70%) の表題化合物を透明な無色の油状物として得た。¹H NMR (クロロホルム - d , 400 MHz) : (ppm) 8 . 46 - 8 . 52 (m , 2 H) , 7 . 30 - 7 . 42 (m , 4 H) , 7 . 21 - 7 . 27 (m , 1 H) , 6 . 66 - 6 . 95 (m , 1 H) , 6 . 50 - 6 . 63 (m , 1 H) , 4 . 92 - 4 . 99 (m , 1 H) , 4 . 58 - 4 . 78 (m , 3 H) , 4 . 50 (s , 2 H) , 4 . 22 - 4 . 34 (m , 2 H) , 4 . 16 (brd , J = 4 . 8 Hz , 1 H) , 4 . 05 (brs , 1 H) , 3 . 84 (brdd , J = 8 . 6 , 1 . 8 Hz , 1 H) , 3 . 60 - 3 . 71 (m , 2 H) , 3 . 47 - 3 . 56 (m , 1 H) , 3 . 37 - 3 . 45 (m , 6 H) , 3 . 30 - 3 . 35 (m , 3 H) , 3 . 09 - 3 . 29 (m , 3 H) , 2 . 97 - 3 . 05 (m , 2 H) , 2 . 80 - 2 . 86 (m , 2 H) , 2 . 72 - 2 . 79 (m , 1 H) , 2 . 31 - 2 . 51 (m , 5 H) , 2 . 15 - 2 . 26 (m , 1 H) , 1 . 97 - 2 . 12 (m , 4 H) , 1 . 78 - 1 . 92 (m , 4 H) , 1 . 46 - 1 . 57 (m , 2 H) , 1 . 31 - 1 . 43 (m , 1 H) , 1 . 21 - 1 . 29 (m , 4 H) , 0 . 76 - 1 . 08 (m , 25 H) , 0 . 53 (dd , J = 10 . 9 , 6 . 3 Hz , 2 H) , 0 . 17 - 0 . 25 (m , 6 H) , 0 . 04 - 0 . 12 (m , 6 H) ; MS (ES⁺) : m / z = 1378 . 82 [M + H]⁺ ; LCMS : t_R = 2 . 30分 [極性__ 3分__ 1500]。

【 0119 】

N - (3 - (3 - (((5 - (19 - アジド - 2 , 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ヘキサオキサノナデシル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) プロピル) - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキサミド [3] :



ジ (1 H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン (192 mg , 1 . 181 mmol) の無水THF溶液 (14 . 00 mL) 溶液を0 に冷却し、3 - (3 - (((5 - (19 - アジド - 2 , 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ヘキサオキサノナデシル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) プロパン - 1 - ア

ミン (500 mg、0.787 mmol) の THF 溶液 (1.50 mL) を 5 分間かけて滴下して投入し、0 で 30 分間攪拌し、次いで室温に温めた。TLC から、すべての s m 物質アミンが消費されたように見えた [DCM 中 8% の (10% 7 N アンモニア / メタノール溶液)]。反応混合物を DCM と水との間で分配し、分離した。水層を DCM で抽出し (3 x)、合わせた有機画分をブラインで洗浄し (1 x)、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮させ、粗生成物を DCM 中 0% (10% 7 N NH₃ / MeOH 溶液) ~ DCM 中 (10% 7 N NH₃ / MeOH 溶液) の 5% 溶液で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィにより精製し、350 mg (60% 収率) の表題化合物を透明な無色の濃い油状物として得た。¹H NMR (クロロホルム-d、400 MHz): (ppm) 8.48 (s、2H)、8.20 (s、1H)、7.46 (s、1H)、7.04 - 7.12 (m、1H)、6.45 - 6.55 (m、1H)、5.30 (s、5H)、4.49 (s、2H)、3.62 - 3.70 (m、24H)、3.35 - 3.42 (m、4H)、2.43 (s、2H)、1.81 - 1.89 (m、2H)、1.64 - 1.75 (m、2H)、0.54 - 0.62 (m、2H)、0.22 (s、6H)、0.10 (s、6H); MS (ES⁺): m/z = 729.19、730.48 [M+H]⁺; LCMS: t_R = 1.88 分 [非極性_3 分]。

10

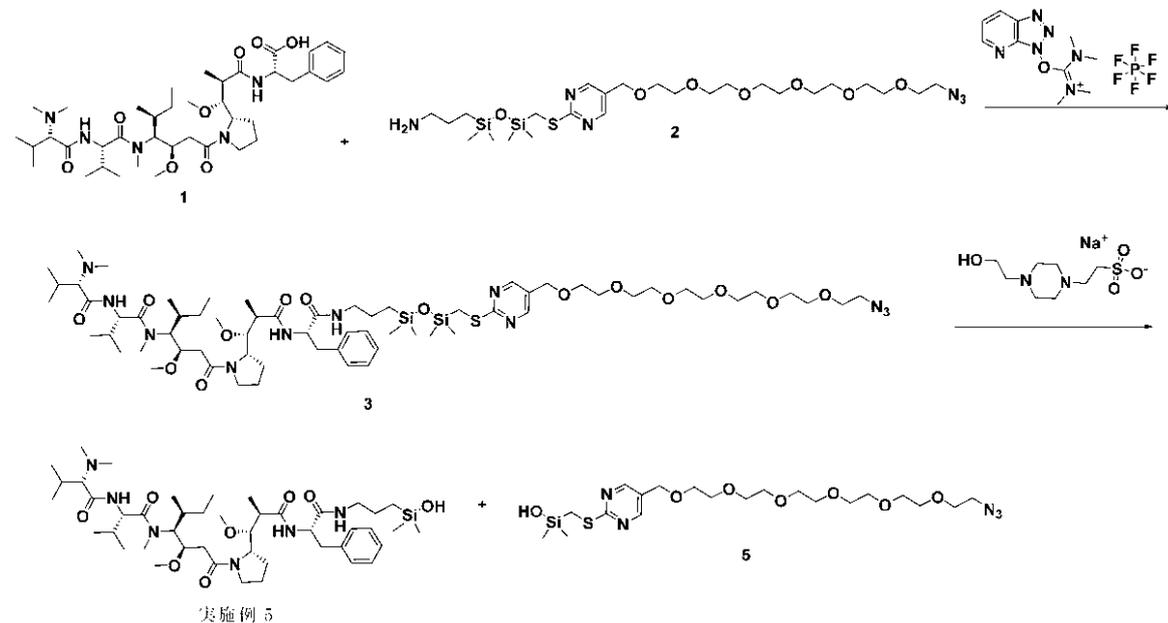
20

30

40

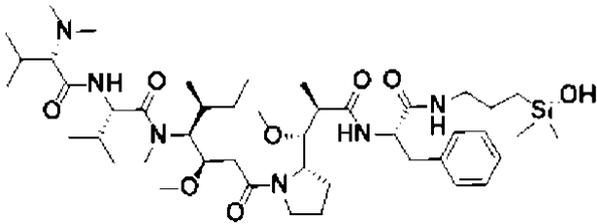
【0120】

実施例 5: (S)-N-((3R, 4S, 5S)-1-((S)-2-((3R, 4R, 7S)-7-ベンジル-13-ヒドロキシ-4, 13-ジメチル-5, 8-ジオキソ-2-オキサ-6, 9-ジアゾ-13-シラテトラデカン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N, 3-ジメチルブタンアミド
表題化合物を以下に示すスキームに従って調製した。



【0121】

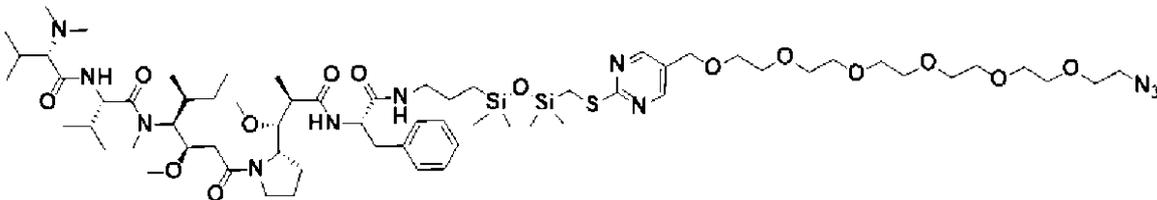
(S)-N-((3R, 4S, 5S)-1-((S)-2-((3R, 4R, 7S)-7-ベンジル-13-ヒドロキシ-4, 13-ジメチル-5, 8-ジオキソ-2-オキサ-6, 9-ジアゾ-13-シラテトラデカン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-2-((S)-2-(ジメチルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-N, 3-ジメチルブタンアミド [実施例 5]:



(S) - N - ((3R, 4S, 5S) - 1 - ((S) - 2 - ((10S, 13R, 14R) - 1 - ((5 - (19 - アジド - 2, 5, 8, 11, 14, 17 - ヘキサオキサノナデシル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) - 10 - ベンジル - 2, 2, 4, 4, 13 - ペンタメチル - 9, 12 - ジオキソ - 3, 15 - ジオキサ - 8, 11 - ジアゾ - 2, 4 - ジシ
 ラヘキサデカン - 14 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1
 - オキソヘプタン - 4 - イル) - 2 - ((S) - 2 - (ジメチルアミテノ) - 3 - メチル
 ブタンアミド) - N, 3 - ジメチルブタンアミド (26 mg, 0.019 mmol) の D
 MSO 溶液 (1.00 ml) に、50 mM HEPES 緩衝液 (pH 5.0) (0.50
 0 ml, 0.025 mmol) 及び 1 滴の 6 N HCl を投入し、室温で 3 時間攪拌した。
 粗物を HPLC に直接注入し、7 mg (32.5% 収率) の表題化合物を白色固体として
 得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): (ppm) 8.29 (br d、J = 9.1 Hz、1 H)、8.02 - 8.33 (m、1 H)、7.95 (br t、J =
 5.7 Hz、1 H)、7.88 (br t、J = 5.7 Hz、1 H)、7.18 - 7.30
 (m、4 H)、7.09 - 7.17 (m、1 H)、4.63 - 4.75 (m、1 H)、4
 .49 - 4.62 (m、1 H)、4.42 - 4.48 (m、1 H)、3.80 (dd、J
 = 9.9、2.0 Hz、1 H)、3.97 (br s、1 H)、3.42 - 3.58 (m、
 3 H)、3.22 (s、3 H)、3.18 (d、J = 6.8 Hz、3 H)、2.95 - 3
 .11 (m、7 H)、2.76 (br dd、J = 13.5、10.7 Hz、1 H)、2.
 61 - 2.68 (m、2 H)、2.36 - 2.46 (m、1 H)、2.24 - 2.34 (
 m、2 H)、2.20 (d、J = 8.8 Hz、6 H)、1.64 - 2.05 (m、6 H)
 、1.24 - 1.56 (m、6 H)、1.03 (br d、J = 6.6 Hz、2 H)、0.
 80 - 0.99 (m、16 H)、0.66 - 0.79 (m、6 H)、0.41 (dt、J
 = 12.4、4.4 Hz、2 H)、-0.02 (s、6 H); MS (ES⁺): m/z =
 861.52、862.65 [M+H]⁺; LCMS: t_R = 1.68 分 [極性__3分__
 1500]。

【0122】

(S) - N - ((3R, 4S, 5S) - 1 - ((S) - 2 - ((3R, 4R, 7S) - 7
 - ベンジル - 13 - ヒドロキシ - 4, 13 - ジメチル - 5, 8 - ジオキソ - 2 - オキサ
 - 6, 9 - ジアゾ - 13 - シラテトラデカン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メ
 トキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル) - 2 - ((S) - 2 - (ジメチル
 アミノ) - 3 - メチルブタンアミド) - N, 3 - ジメチルブタンアミド [3]:



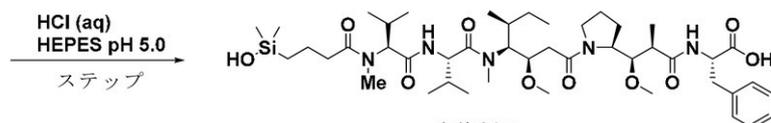
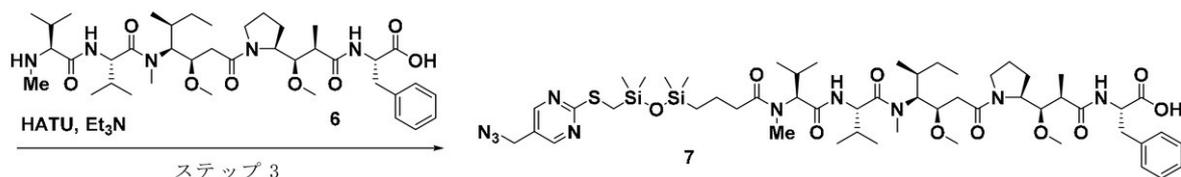
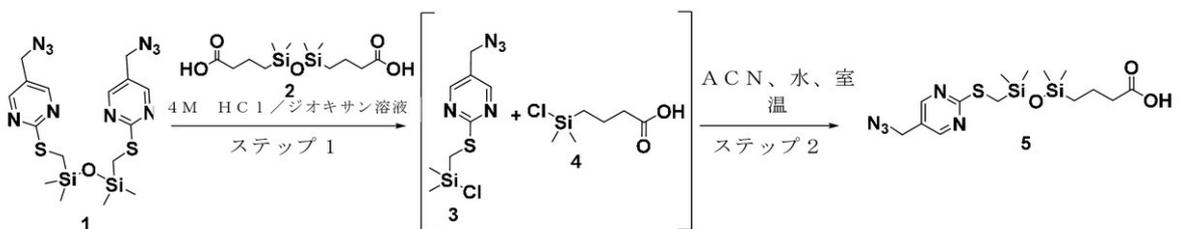
(S) - 1 - ((S) - 1 - ((3R, 4S, 5S) - 1 - ((S) - 2 - ((1
 R, 2R) - 3 - ((S) - 1 - カルボキシ - 2 - フェニルエチル) アミノ) - 1 - メ
 トキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メトキシ - 5
 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - メチル - 1 - オキ
 ソブタン - 2 - イル) アミノ) - N, N, 3 - トリメチル - 1 - オキソブタン - 2 - アミ
 ニウム, 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (387 mg, 0.450 mmol) の DMF
 (5.00 ml) 溶液を 0 に冷却し、DIEA (0.327 ml, 1.873 mmol

)及びHATU(171mg、0.450mmol)のDMF(2.00ml)溶液を投入し、0で30分間攪拌した。反応混合物に、2-(4-(3-(3-アミノプロピル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)フェニル)-N-(17-アジド-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル)アセトアミド(230mg、0.375mmol)のDMF(2.00ml)溶液を投入し、次いで室温に温め、室温でさらに16時間攪拌した。反応混合物をDCM(30mL)とH₂O(20mL)との間で分配し、分離した。水層をDCM(5×15mL)で抽出し、合わせた有機物を水(2×20mL)、ブライン(1×30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮させ、無色の粗油状物を得、これをシリカゲルでのクロマトグラフィ[ISCO CombiFlash、100%DCM~メタノール中8%の10%7N NH₃/MeOH溶液で溶出する]により精製し、420mg(84%収率)の表題化合物を白色の発泡固体として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): (ppm) 7.32-7.43(m, 2H)、7.06-7.30(m, 8H)、6.78-6.96(m, 1H)、6.71(brd, J=4.8Hz, 1H)、6.58(brd, J=7.8Hz, 1H)、6.31-6.47(m, 1H)、4.74(brdd, J=9.0, 6.9Hz, 1H)、4.56-4.68(m, 1H)、3.99(brd, J=5.6Hz, 1H)、3.80(brd, J=8.6Hz, 1H)、3.45-3.65(m, 23H)、3.36(dt, J=17.3, 5.1Hz, 6H)、3.27(d, J=18.2Hz, 5H)、2.94-3.13(m, 7H)、2.18-2.31(m, 7H)、1.85-2.11(m, 4H)、1.71-1.83(m, 2H)、1.24-1.38(m, 3H)、1.04-1.16(m, 3H)、0.84-1.00(m, 16H)、0.71-0.81(m, 4H)、0.33-0.41(m, 2H)、0.26(s, 6H)、-0.05-0.04(m, 6H); MS(ES⁺): m/z = 1341.95 [M+H]⁺; LCMS: t_R = 2.03分[非極性_3分]。

【0123】

実施例6: ((2R, 3R)-3-((S)-1-((3R, 4S, 5S)-4-((S)-2-((S)-2-(4-(ヒドロキシジメチルシリル)-N-メチルブタンアミド)-3-メチルブタンアミド)-N, 3-ジメチルブタンアミド)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニン

表題化合物を以下のスキームに従って調製した。



実施例6

【0124】

10

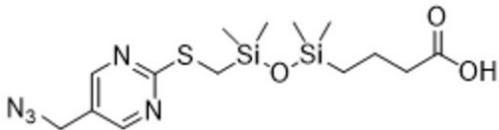
20

30

40

50

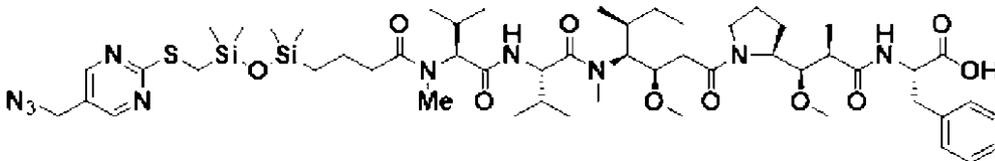
ステップ 1 及び 2 . 4 - (3 - (((5 - (アジドメチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) ブタン酸 [5] の合成 :



1 , 3 - ビス (((5 - (アジドメチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサン 1 (1 . 5 g 、 3 . 0 4 8 m m o l 、 W O 2 0 1 6 1 8 3 3 5 9) 及び 4 , 4 ' - (1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサン - 1 , 3 - ジイル) 二酪酸 2 (9 3 2 m g 、 3 . 0 4 8 m m o l) の 4 M H C l / ジオキサン 10 溶液 (3 0 m L) を、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮させ、粗中間体 3 及び 4 を得た。中間体 3 及び 4 をアセトニトリル (2 0 0 m L) に溶解し、次いで水 (0 . 1 1 m L 、 6 . 0 9 7 m m o l) 及び D I P E A (3 . 0 9 m L 、 1 8 . 2 9 m m o l) を添加し、さらに 1 時間室温で攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮させ、粗化合物を得、これを酢酸エチル 1 0 ~ 3 0 % / n - ヘキサン溶液で溶出する C o m b i F l a s h 20 カラムクロマトグラフィにより精製し、1 . 2 g (5 0 % 収率) の表題化合物を無色の油状物として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) = 1 1 . 9 5 (s 、 1 H) 、 8 . 6 7 (s 、 2 H) 、 4 . 5 0 (s 、 2 H) 、 2 . 3 9 - 2 . 4 4 (m 、 2 H) 、 2 . 2 2 (d t 、 J = 3 . 6 7 、 7 . 2 1 H z 、 2 H) 、 1 . 4 8 - 1 . 6 0 (m 20 、 2 H) 、 0 . 5 2 (t d 、 J = 4 . 5 9 、 1 2 . 3 5 H z 、 2 H) 、 0 . 1 8 (s 、 6 H) 、 0 . 0 6 (s 、 6 H) 。

【 0 1 2 5 】

ステップ 3 . ((2 R , 3 R) - 3 - ((S) - 1 - ((3 R , 4 S , 5 S) - 4 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - (4 - (3 - ((5 - (アジドメチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) - N - メチルブタンアミド) - 3 - メチルブタンアミド) - N , 3 - ジメチルブタンアミド) - 3 - メトキシ - 5 - メチルヘプタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - メチルプロパノイル) - L - フェニルアラニンの合成



4 - (3 - (((5 - (アジドメチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) ブタン酸 (1 6 . 3 8 m g 、 0 . 0 4 1 m m o l) 及び H A T U (1 5 . 5 8 m g 、 0 . 0 4 1 m m o l) の D M F (1 9 9 7 μ l) 溶液を 1 5 分間攪拌し、次いで、(S) - 2 - ((2 R , 3 R) - 3 - ((S) - 1 - ((3 R , 4 S , 5 S) - 4 - ((S) - N , 3 - ジメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) ブタンアミド) ブタンアミド) - 3 - メトキシ - 5 - メチルヘプタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - メチルプロパンアミド) - 3 - フェニルプロパン酸 (2 0 m g 、 0 . 0 2 7 m m o l) 及び T E A (6 . 4 7 μ L 、 0 . 0 4 6 m m o l) の D M F (1 3 3 1 μ L) 溶液を投入した。室温で 7 時間攪拌した後、反応物を D C M (2 0 m L) で希釈し、水 (2 × 1 0 m L) で洗浄した。濾液をラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、濃縮させた。この物質を加水分解ステップで続けて使用した。M S (E S ⁺) : m / z = 1 , 1 1 3 . 7 4 [M + H] ⁺ ; L C M S : t _R = 2 . 7 7 分。

【 0 1 2 6 】

ステップ 4 . ((2 R , 3 R) - 3 - ((S) - 1 - ((3 R , 4 S , 5 S) - 4 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - (4 - (ヒドロキシジメチルシリル) - N - メチルブタンアミド) - 3 - メチルブタンアミド) - N , 3 - ジメチルブタンアミド) - 3 - メトキシ - 5 50

-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニン

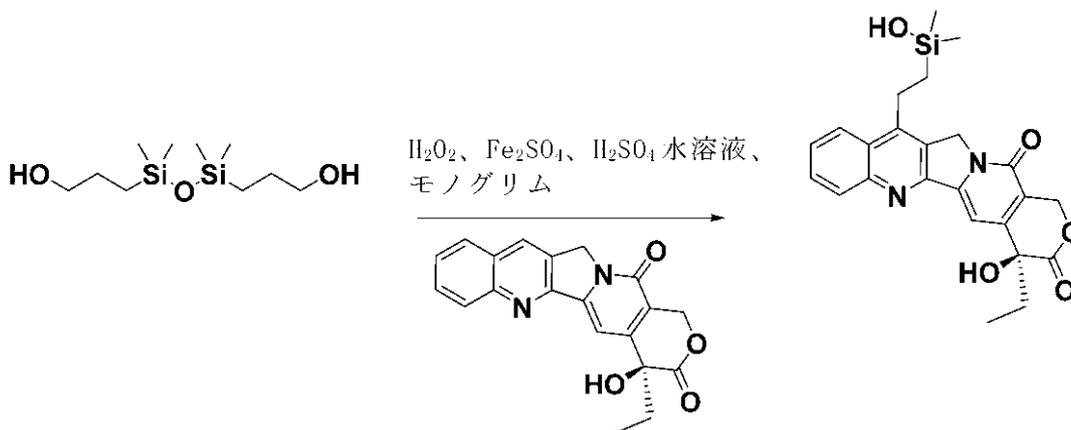
ステップ3の粗生成物をDMSO(0.500 mL)に溶解し、白色懸濁液を得た。次いで、2滴の6N HCl水溶液(4.55 μ L、0.027 mmol)を添加した。反応物は5分で透明になった。LCMSにより254及び230 nmで、反応を監視した。1時間30分後、反応物を0.5 mLのDMSOで希釈し、ISCO固体充填カートリッジに通した。濾液を分取HPLCに注入した。勾配1による分取HPLCを用いて、(S)-2-(2R,3R)-3-((S)-1-(8S,11S,14S,15R)-14-((S)-sec-ブチル)-2-ヒドロキシ-8,11-ジイソプロピル-15-メトキシ-2,7,13-トリメチル-6,9,12-トリオキソ-7,10,13-トリアゼ-2-シラヘプタデカン-17-オイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパンアミド)-3-フェニルプロパン酸(8.00 mg、9.13 μ mol、33.4%収率)を白色固体として得た。MS(ES⁺): m/z = 858.63 [M-OH]⁺; LCMS: t_R = 2.27分[極性__3分__1500、230 nmで検出]。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) ppm 7.09-7.33(m、5H) 5.26-5.38(m、1H) 4.29-4.78(m、3H) 3.69-4.05(m、2H) 3.40-3.62(m、2H) 3.12-3.30(m、10H) 2.63-3.12(m、9H) 2.09-2.46(m、7H) 1.70-2.01(m、4H) 1.40-1.62(m、3H) 1.17-1.39(m、3H) 0.97-1.11(m、2H) 0.67-0.96(m、21H) 0.44-0.56(m、2H) 0.01-0.07(m、2H) - 0.06-0.01(m、4H)。回転異性体を¹H NMRで観察した。

10

20

【0127】

実施例7: (S)-4-エチル-4-ヒドロキシ-11-(2-(ヒドロキシジメチルシリル)エチル)-1,12-ジヒドロ-14H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H)-ジオン



30

硫酸鉄(II)七水和物(24.0 mg、0.055 mmol)を30%硫酸水溶液(148 μ L、0.086 mmol)に室温で溶解した。室温で20分間攪拌した後、次いで3,3'-((1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1,3-ジイル)ビス(プロパン-1-オール))(53.9 mg、0.215 mmol; Frampton, Mark B., Izabela Subczynska, 及び Paul M. Zelisko. 'Biocatalytic synthesis of silicone polyesters.' Biomacromolecules 11.7 (2010): 1818-1825)に従って調製した)の1,2-ジメトキシエタン溶液(598 μ L)をフラスコに滴下して添加し、全体を15分間攪拌した。上記の混合物に、30分間わたってカンプトテシン(30.0 mg、0.086 mmol)、30%硫酸水溶液(1656 μ L、0.086 mmol)、及び30%過酸化水素水(77 μ L、0.689 mmol)を含む溶液をゆっくり添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、さらに231 μ Lの

40

50

30%過酸化水素水溶液を30分間にわたって添加した。5時間後、LCMSにより、生成物の形成が示された。22時間後、反応混合物を0℃に冷却し、NaHCO₃飽和水溶液で中和した。混合物をISCOシリカゲル乾式充填カートリッジを通して濾過した。濾液を遠沈させ、上清を分取HPLC(7×5mL、HPLC法1B)に注入した。生成物を含む画分を集め、溶媒を凍結乾燥機で除去して、(S)-4-エチル-4-ヒドロキシ-11-(2-(ヒドロキシジメチルシリル)エチル)-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H,12H)-ジオン(3mg、6.66μmol、7.73%収率)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 8.16-8.25(m、2H)7.86(t、J=7.30Hz、1H)7.75(ddd、J=8.40、7.01、1.26Hz、1H)7.33(s、1H)6.53(s、1H)5.68(s、1H)5.44(s、2H)5.33(s、2H)3.37-3.50(m、1H)3.26-3.30(m、1H)3.14-3.24(m、2H)2.52-2.60(m、2H)1.82-1.93(m、2H)1.23(s、1H)0.84-0.96(m、5H)0.06-0.15(m、6H)。2D NMRにより、表題化合物を確認した；MS(ES⁺):m/z=[M+1]=451.01；LCMS:t_R=1.98分[極性_3分_1500]。

10

20

30

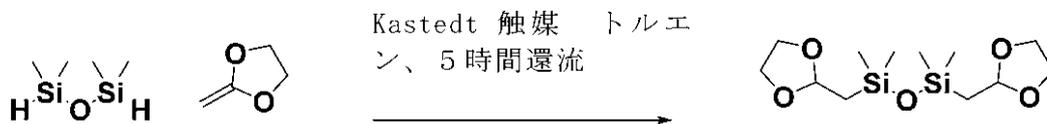
40

50

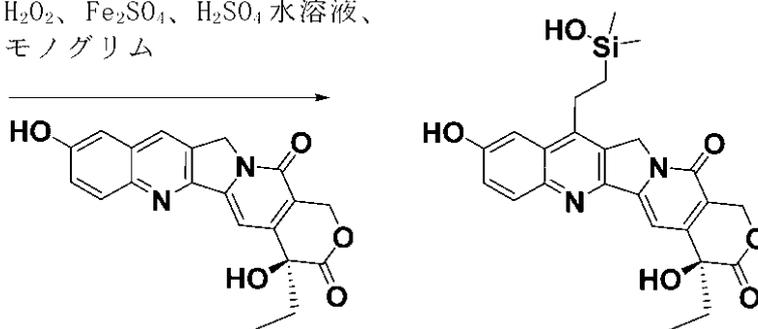
【0128】

実施例8:(S)-4-エチル-4,9-ジヒドロキシ-11-(2-(ヒドロキシジメチルシリル)エチル)-1,12-ジヒドロ-14H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H)-ジオン

表題化合物は、以下に示すスキームに従って調製することができる。



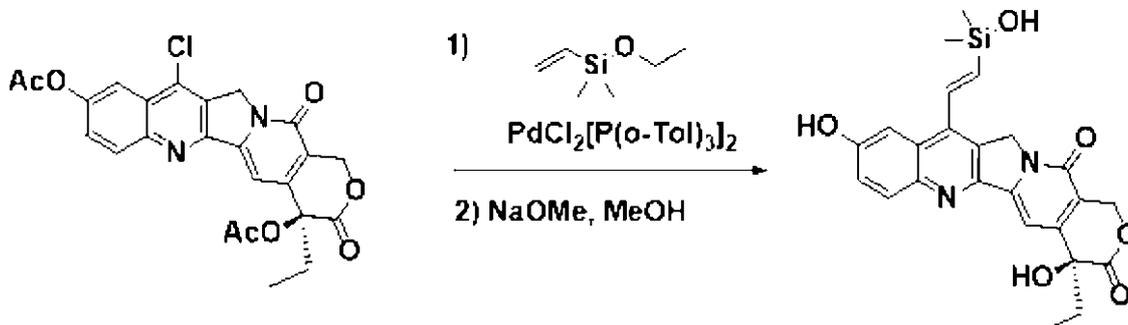
H₂O₂、Fe₂SO₄、H₂SO₄水溶液、
モノグリム



【0129】

実施例9:(S,E)-4-エチル-4,9-ジヒドロキシ-11-(2-(ヒドロキシジメチルシリル)ビニル)-1,12-ジヒドロ-14H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H)-ジオン

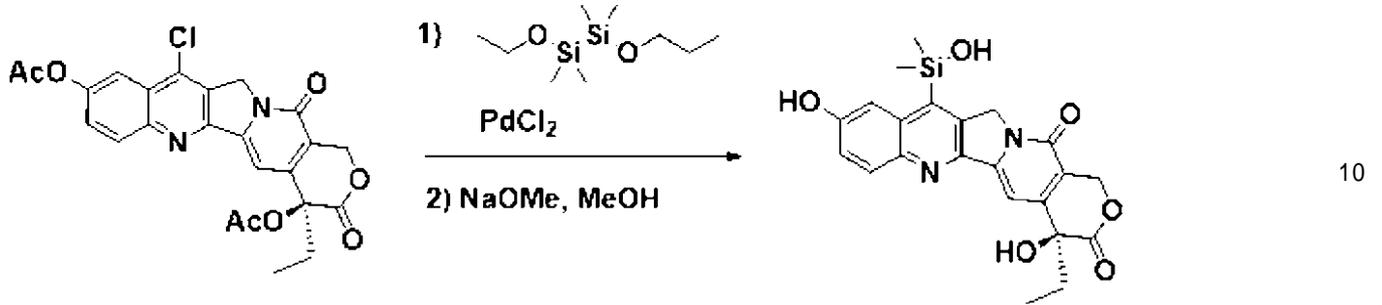
表題化合物は、以下に示すスキームに従って調製することができる。



【 0 1 3 0 】

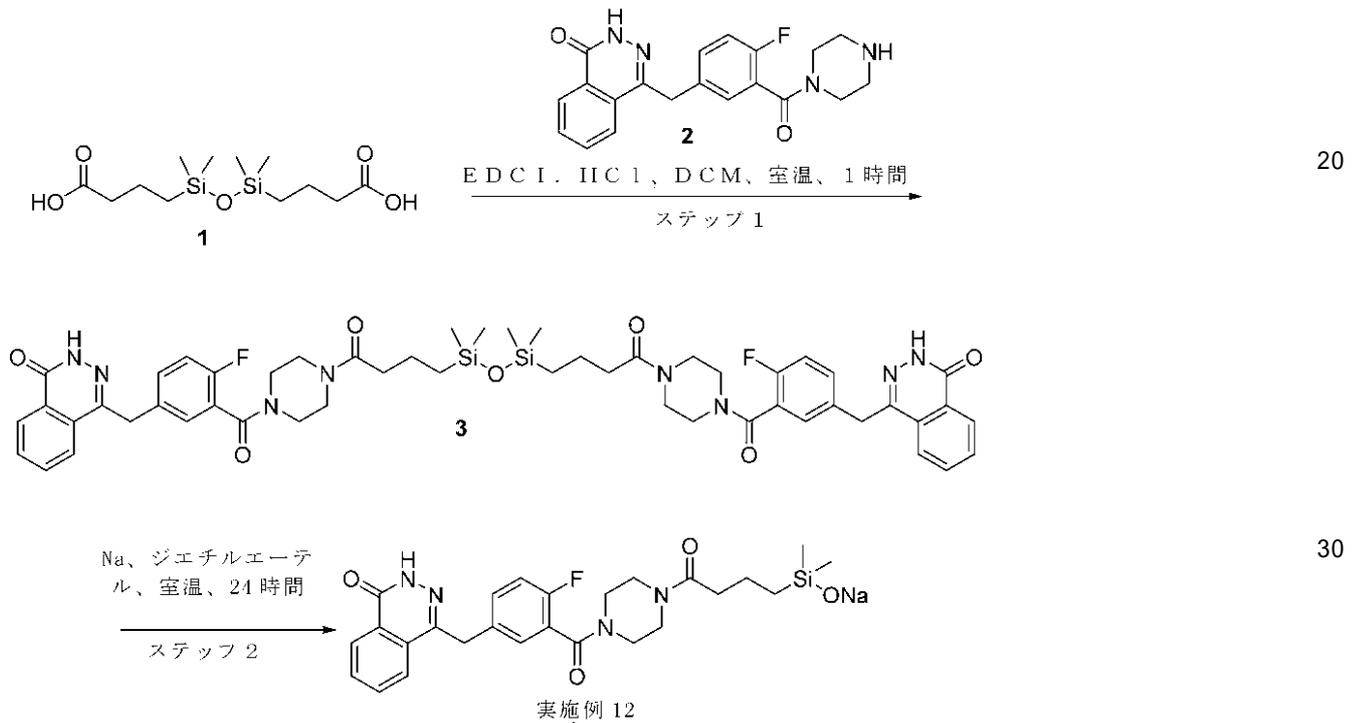
実施例 10 : (S) - 4 - エチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - 11 - (ヒドロキシジメチルシリル) - 1 , 12 - ジヒドロ - 14 H - ピラノ [3 ' , 4 ' : 6 , 7] インドリジノ [1 , 2 - b] キノリン - 3 , 14 (4 H) - ジオン

表題化合物は、以下に示すスキームに従って調製することができる。



【 0 1 3 1 】

実施例 12 : 実施例 12 の製造スキーム



ナトリウム (4 - (4 - (2 - フルオロ - 5 - ((4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 1 - イル) メチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソブチル) ジメチルシリレート [実施例 12] :

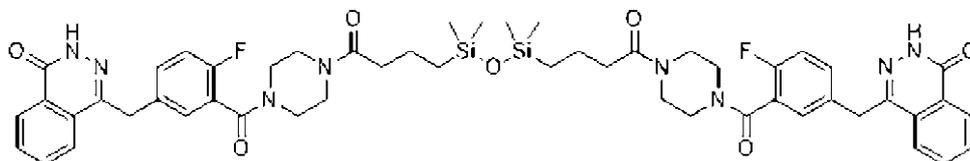


4 , 4 ' - (((4 , 4 ' - (4 , 4 ' - (1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサン - 1 , 3 - ジイル) ビス (ブタノイル)) ビス (ピペラジン - 4 , 1 - ジイル - 1 - カルボニル)) ビス (4 - フルオロ - 3 , 1 - フェニレン)) ビス (メチレン)) ビス (フタラジン - 1 (2 H) - オン) (200 mg , 0 . 1993 mmol) のジエチルエーテル溶液 (5 mL) に金属ナトリウム (5 mg , 0 . 1993 mmol) を室温で投入し、24 時間攪拌した。ジエチルエーテル層を注ぎ出し、得られた溶液を水で希釈した。沈殿物を濾過し、回収した濾液を凍結乾燥して、100 mg (94 % 収率) の表題化合物を灰

白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) = 8.07 (d, J = 6.48 Hz, 1H)、7.97 - 8.04 (m, 1H)、7.57 - 7.64 (m, 1H)、7.41 - 7.52 (m, 3H)、7.34 - 7.39 (m, 1H)、7.13 (d, J = 7.58 Hz, 1H)、4.22 (d, J = 8.68 Hz, 2H)、3.37 - 3.51 (m, 4H)、3.17 - 3.33 (m, 4H)、2.24 - 3.00 (m, 2H)、1.44 - 1.55 (m, 2H)、0.18 - 0.25 (m, 2H)、-0.28 (br. s, 6H); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) 8.11 - 8.15 (m, 1H)、7.63 - 7.74 (m, 3H)、7.34 - 7.42 (m, 1H)、7.02 - 7.11 (m, 2H)、4.36 (s, 2H)、3.50 - 3.67 (m, 4H)、3.07 - 3.25 (m, 4H)、2.38 (t, J = 7.09 Hz, 1H)、2.29 (t, J = 7.34 Hz, 1H)、1.45 - 1.58 (m, 2H)、0.44 - 0.52 (m, 2H)、-0.02 (s, 3H)、-0.02 (s, 3H); MS (ES+): m/z = 533.00 [M+H]⁺; LCMS: t_R = 1.75分。

【0132】

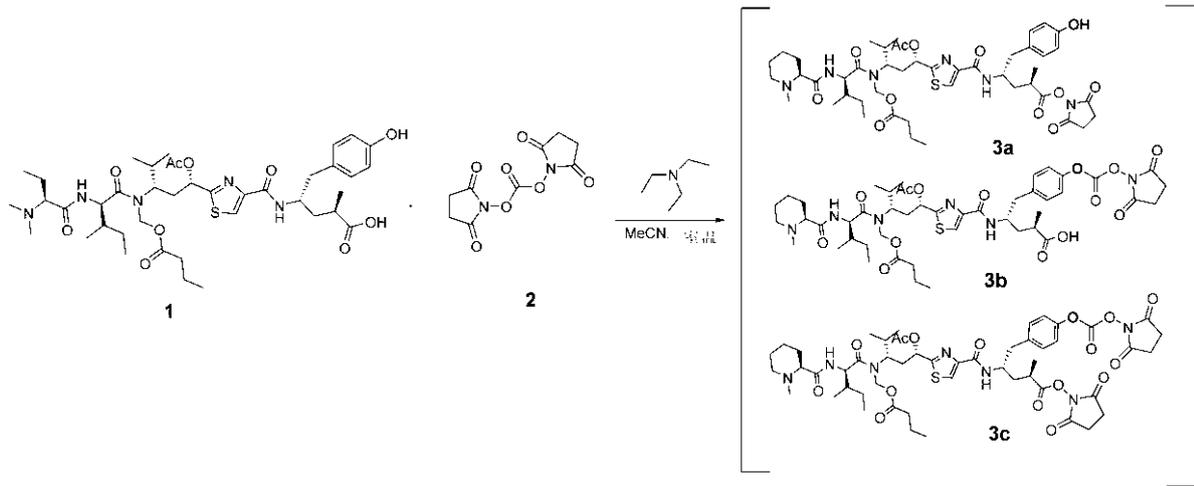
4,4'-((4,4'-((4,4'-((1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1,3-ジイル)ビス(ブタノイル))ビス(ピペラジン-4,1-ジイル-1-カルボニル))ビス(4-フルオロ-3,1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(フタラジン-1(2H)-オン): [3]:



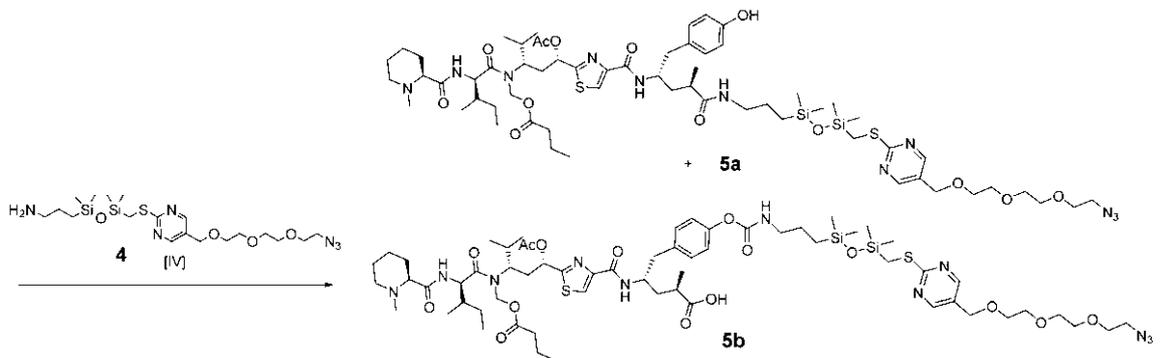
4,4'-((1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1,3-ジイル)二酪酸(250 mg、0.816 mmol)のジクロロメタン溶液(5 mL)に、EDCI-HCl(396 mg、2.042 mmol)及び4-(4-フルオロ-3-(ピペラジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(598 mg、1.633 mmol)を室温で投入し、1時間攪拌した。反応完了後(TLCによって監視した)、水(5 mL)を反応混合物に添加し、有機層を分離して、粗化合物を得た。粗化合物を、1~10% MeOH/DCM溶液を用いてCombiflashクロマトグラフィにより精製し、286 mg(38%収率)の表題化合物を灰白色の固体として得た。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): 12.57 (s, 2H)、8.55 (d, J = 10.27 Hz, 2H)、8.23 (d, J = 7.83 Hz, 1H)、7.92 - 7.96 (m, 1H)、7.84 - 7.89 (m, 2H)、7.78 - 7.83 (m, 2H)、7.38 - 7.44 (m, 2H)、7.33 (br. s, 2H)、7.21 (t, J = 8.80 Hz, 2H)、4.44 (s, 2H)、4.30 (s, 2H)、3.49 - 3.62 (m, 14H)、3.33 - 3.38 (m, 4H)、3.08 - 3.18 (m, 2H)、2.25 - 2.38 (m, 4H)、1.44 - 1.55 (m, 2H)、0.46 - 0.54 (m, 2H)、0.14 (br. s, 3H)、0.13 (br. s, 3H)、0.04 (br. s, 3H)、0.03 (br. s, 3H); MS (ES+): m/z = 493.20 [モノマーM-18]⁺; LCMS: t_R = 0.792分。

【0133】

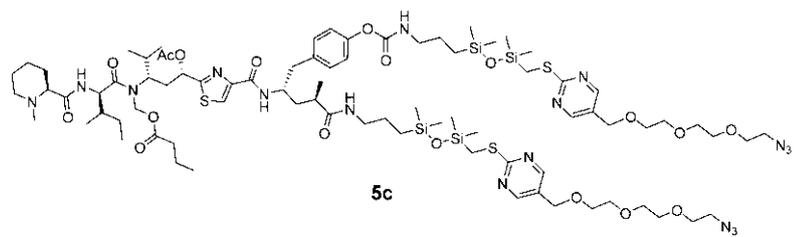
実施例13: 実施例13の製造スキーム



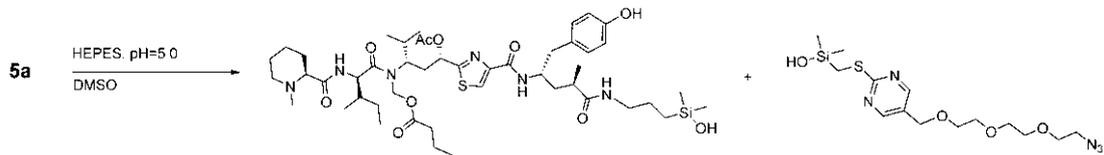
10



20



30

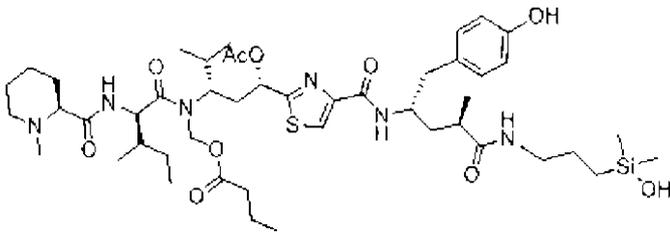


実施例 13

6

((2 R , 3 S) - N - ((1 S , 3 S) - 1 - アセトキシ - 1 - (4 - (((2 S , 4 R) - 5 - ((3 - (ヒドロキシジメチルシリル) プロピル) アミノ) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 5 - オキサペンタン - 2 - イル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) - 4 - メチルペンタン - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキサミド) ペンタナミド) 酪酸メチル [実施例 13]

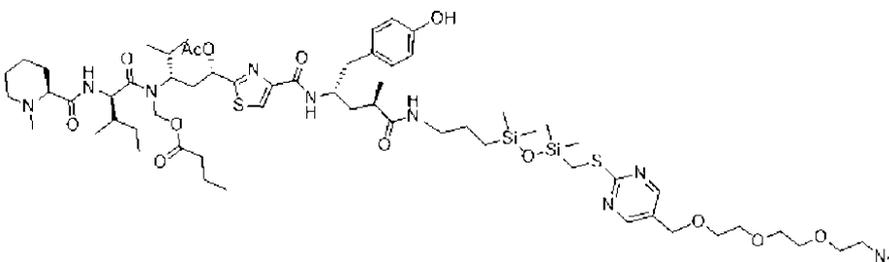
40



((2 R , 3 S) - N - ((1 S , 3 S) - 1 - アセトキシ - 1 - (4 - (((2 S , 4 R) - 5 - ((3 - (3 - (((5 - ((2 - (2 - (2 - アジドエトキシ) エトキシ) エトキシ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) プロピル) アミノ) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 5 - オキソペンタン - 2 - イル) カルバモイル) チアゾル - 2 - イル) - 4 - メチルペンタン - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキサミド) ペンタンアミド) 酪酸メチル (8 . 0 0 m g 、 6 . 0 8 μ m o l) の D M S O 溶液 (5 0 0 μ L) に、 5 0 m M H E P E S 緩衝液 (p H 5 . 0) (1 2 2 μ L 、 6 . 0 8 μ m o l) 及び 1 0 u L の 6 N H C l を投入し、室温で 2 時間攪拌した。次いで、粗反応混合物を分取 H P L C [分取 2 _ A m m B i c a r b _ p H 7 . 4 _ 方法 1 B] により精製し、 5 . 1 m g (8 9 % 収率) の表題化合物を白色固体として得た。 ¹ H N M R (D M S O - d ₆ 、 7 0 0 M H z) : (p p m) 8 . 1 9 (s 、 1 H) 、 7 . 9 3 (b r d 、 J = 8 . 6 H z 、 1 H) 、 7 . 8 0 (b r d 、 J = 9 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 7 7 (b r t 、 J = 5 . 8 H z 、 1 H) 、 6 . 9 6 (d 、 J = 8 . 4 H z 、 2 H) 、 6 . 6 1 (d 、 J = 8 . 4 H z 、 2 H) 、 6 . 1 9 - 6 . 3 0 (m 、 1 H) 、 5 . 7 4 (d d 、 J = 1 1 . 5 、 1 . 8 H z 、 1 H) 、 5 . 2 7 (d 、 J = 1 2 . 0 H z 、 1 H) 、 4 . 4 2 (b r t 、 J = 9 . 0 H z 、 1 H) 、 3 . 9 9 - 4 . 0 6 (m 、 1 H) 、 3 . 0 1 - 3 . 0 7 (m 、 1 H) 、 2 . 9 4 (b r d 、 J = 4 . 1 H z 、 1 H) 、 2 . 8 0 - 2 . 8 5 (m 、 1 H) 、 2 . 6 9 - 2 . 7 4 (m 、 3 H) 、 2 . 6 6 (b r d d 、 J = 1 3 . 7 、 6 . 1 H z 、 4 H) 、 2 . 3 0 - 2 . 3 9 (m 、 1 H) 、 2 . 1 8 - 2 . 2 9 (m 、 1 H) 、 2 . 1 2 (s 、 3 H) 、 2 . 0 5 (s 、 3 H) 、 1 . 9 0 - 1 . 9 7 (m 、 1 H) 、 1 . 6 9 - 1 . 8 4 (m 、 1 H) 、 1 . 3 4 - 1 . 4 6 (m 、 5 H) 、 1 . 3 4 - 1 . 6 7 (m 、 1 0 H) 、 1 . 2 4 (b r s 、 2 H) 、 1 . 1 5 (s 、 4 H) 、 1 . 0 4 - 1 . 1 4 (m 、 1 H) 、 0 . 9 7 (t 、 J = 6 . 2 H z 、 6 H) 、 0 . 8 4 - 0 . 8 8 (m 、 1 H) 、 0 . 7 8 - 0 . 8 4 (m 、 1 0 H) 、 0 . 6 8 (b r d 、 J = 6 . 5 H z 、 2 H) 、 0 . 4 1 - 0 . 4 8 (m 、 1 H) 、 0 . 0 7 (d 、 J = 1 . 3 H z 、 3 H) 、 - 0 . 0 3 - 0 . 0 1 (m 、 6 H) ; M S (E S ⁺) : m / z = 9 4 5 . 9 2 [M + H] ⁺ ; L C M S : t _R = 1 . 8 4 分 [極性 _ 3 分 _ 1 5 0 0] 。

【 0 1 3 4 】

((2 R , 3 S) - N - ((1 S , 3 S) - 1 - アセトキシ - 1 - (4 - (((2 S , 4 R) - 5 - ((3 - (3 - (((5 - ((2 - (2 - (2 - アジドエトキシ) エトキシ) エトキシ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) プロピル) アミノ) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 5 - オキソペンタン - 2 - イル) カルバモイル) チアゾル - 2 - イル) - 4 - メチルペンタン - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキサミド) ペンタンアミド) 酪酸メチル [5 a] :



10

20

30

40

50

(2R, 4S) - 4 - (2 - ((1S, 3S) - 1 - アセトキシ - 3 - ((2R, 3S) - N - ((ブチリルオキシ)メチル) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキサミド)ペンタンアミド) - 4 - メチルペンチル)チアゾール - 4 - カルボキサミド) - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチルペンタン酸 (8.00 mg、9.64 μmol) の MeCN 溶液 (200 μL) に、ビス(2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル)カルボネート (3.70 mg、0.014 mmol) 及び 100 mM TEA の MeCN 溶液 (116 μL、0.012 mmol) を投入し、30 分間攪拌した。LCMS から、活性エステル、及び炭酸エステル、並びにビス活性化物の混合物が存在していた。次いで、反応物に、((2R, 3S) - N - ((1S, 3S) - 1 - アセトキシ - 1 - (4 - ((2S, 4R) - 5 - ((3 - (3 - ((5 - ((2 - (2 - (2 - アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)メチル)ピリミジン - 2 - イル)チオ)メチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル)プロピル)アミノ) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 5 - オキソペンタン - 2 - イル)カルバモイル)チアゾール - 2 - イル) - 4 - メチルペンタン - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキサミド)ペンタンアミド)酪酸メチル (8 mg、6.08 μmol、63.1% 収率) の MeCN 溶液 (200 μL) を投入し、室温で 16 時間攪拌した。LCMS から、反応が完了していたので、反応物を HPLC [分取 2 __ Amm Bicarb __ pH 7.4 __ 方法 1 B] によって精製し、8 mg (63% 収率) の表題化合物 (生成物 P1) を灰白色の発泡固体として得た。

10

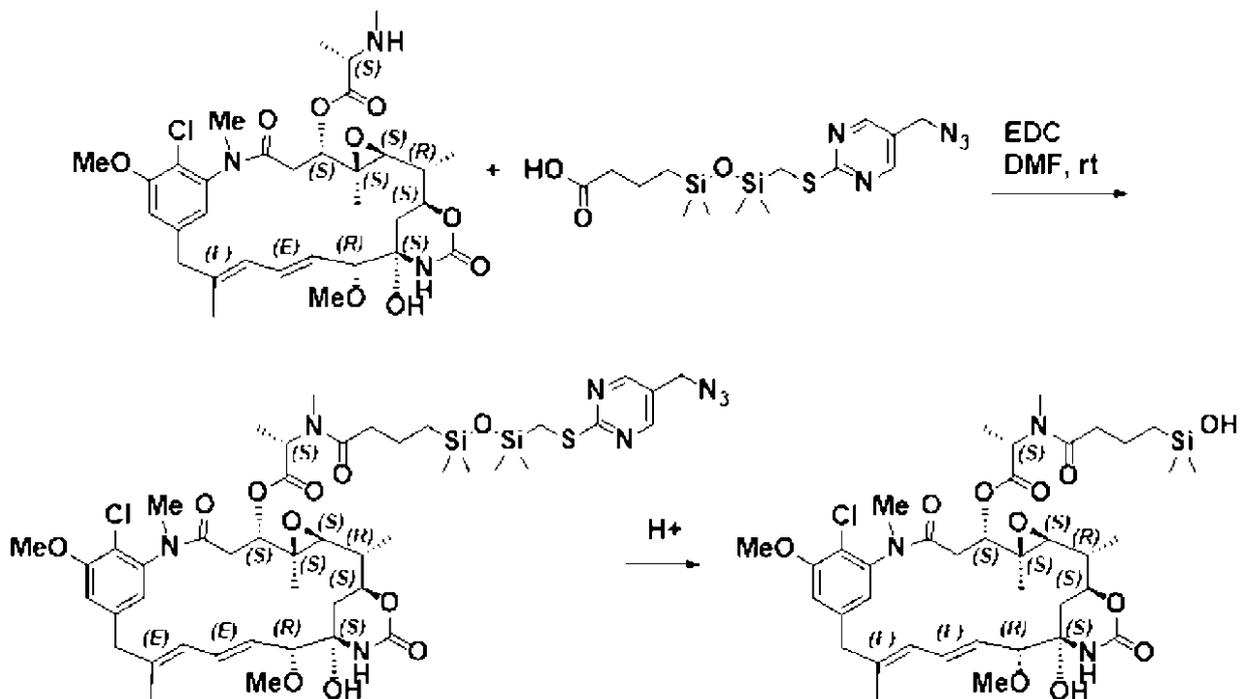
20

【0135】

実施例 17: (14S, 16S, 32S, 33S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R) - 86 - クロロ - 14 - ヒドロキシ - 85, 14 - ジメトキシ - 33, 2, 7, 10 - テトラメチル - 12, 6 - ジオキソ - 7 - アザ - 1(6, 4) - オキサジナナ - 3(2, 3) - オキシラナ - 8(1, 3) - ベンゼナシクロテトラデカファン - 10, 12 - ジエン - 4 - イル N - (4 - (ヒドロキシジメチルシリル)ブタノイル) - N - メチル - L - アラニネート

30

40



ステップ 1. (14S, 16S, 32S, 33S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R) - 86 - クロロ - 14 - ヒドロキシ - 85, 14 - ジメトキシ - 33, 2, 7, 10 - テトラメチル - 12, 6 - ジオキソ - 7 - アザ - 1(6, 4) - オキサジナナ - 3(2, 3) - オキシラナ - 8(1, 3) - ベンゼナシクロテトラデカファン - 10, 12 - ジエン - 4 - イル N - (4 - (3 - ((5 - (アジドメチル)ピリミジン - 2 - イル)チオ

50

)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)ブタノイル)-N-メチル-L-アラニネートの合成

表題化合物は、粗(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-クロロ-14-ヒドロキシ-85,14-ジメトキシ-33,2,7,10-テトラメチル-12,6-ジオキソ-7-アザ-1(6,4)-オキサジナナ-3(2,3)-オキシラナ-8(1,3)-ベンゼナシクロテトラデカファン-10,12-ジエン-4-イルメチル-L-アラニネート)(CN103333179Aに従って調製される)をDMF(1261 μ L)に溶解し、0に冷却し、EDC(19.34mg、0.101mmol)を0で添加し、混合物を室温に一晩温め、反応物を水で急冷し、EtOAcで抽出することで調製することができる。

10

【0136】

ステップ2.(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-クロロ-14-ヒドロキシ-85,14-ジメトキシ-33,2,7,10-テトラメチル-12,6-ジオキソ-7-アザ-1(6,4)-オキサジナナ-3(2,3)-オキシラナ-8(1,3)-ベンゼナシクロテトラデカファン-10,12-ジエン-4-イルN-(4-(ヒドロキシジメチルシリル)ブタノイル)-N-メチル-L-アラニネートの合成

(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-クロロ-14-ヒドロキシ-85,14-ジメトキシ-33,2,7,10-テトラメチル-12,6-ジオキソ-7-アザ-1(6,4)-オキサジナナ-3(2,3)-オキシラナ-8(1,3)-ベンゼナシクロテトラデカファン-10,12-ジエン-4-イルN-(4-(3-(5-(アジドメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)ブタノイル)-N-メチル-L-アラニネート(26mg、0.019mmol)のDMSO溶液(1.00mL)に、50mM HEPES緩衝液(pH5.0)(0.500mL、0.025mmol)及び1滴の6N HClを投入し、室温で3時間攪拌した(注:HEPESを添加すると、反応混合物は僅かに濁ったが、1滴の6N HCl反応物を添加すると、反応物は均質になった)。反応をLCMSによって監視した。HPLCで精製した。

20

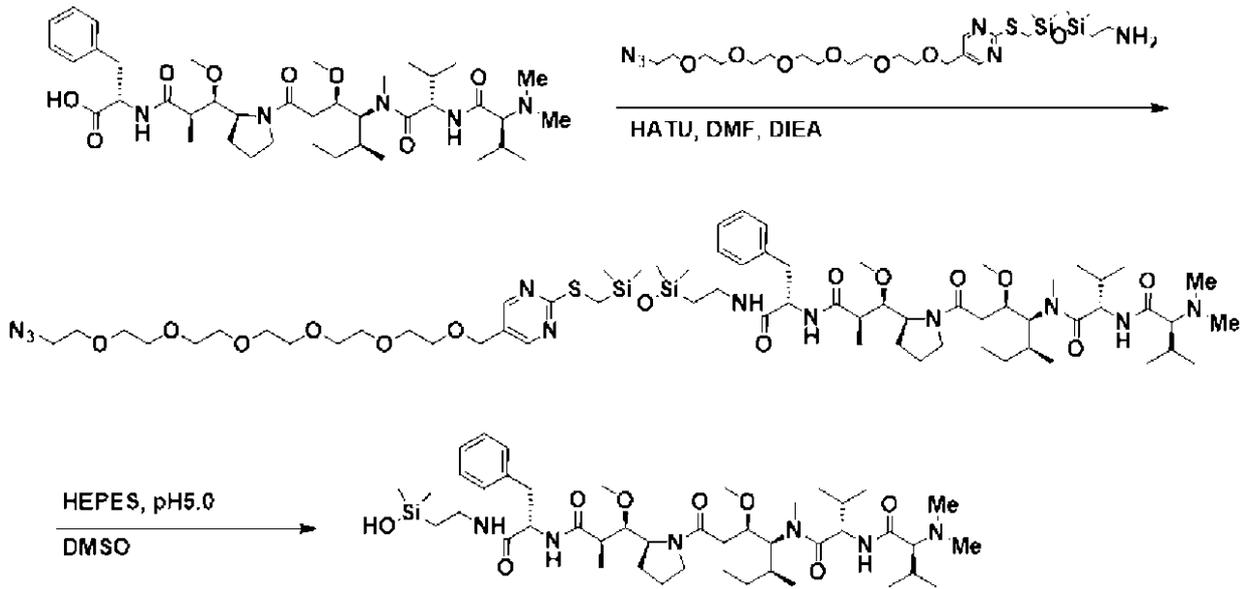
【0137】

実施例18:(14S,16S,32S,33S,2R,4S,10E,12E,14R)-86-クロロ-14-ヒドロキシ-85,14-ジメトキシ-33,2,7,10-テトラメチル-12,6-ジオキソ-7-アザ-1(6,4)-オキサジナナ-3(2,3)-オキシラナ-8(1,3)-ベンゼナシクロテトラデカファン-10,12-ジエン-4-イル4-(ヒドロキシジメチルシリル)ブタノエート

30

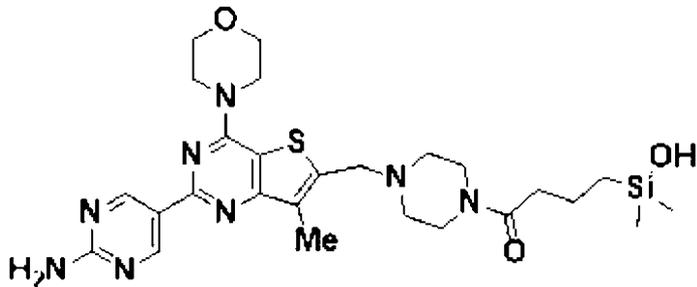
表題化合物は、以下に示すスキームに従って調製することができる。

2 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルブタンアミド) - N , 3 - ジメチルブタンアミド
表題化合物は、以下に示すスキームに従って調製することができる。

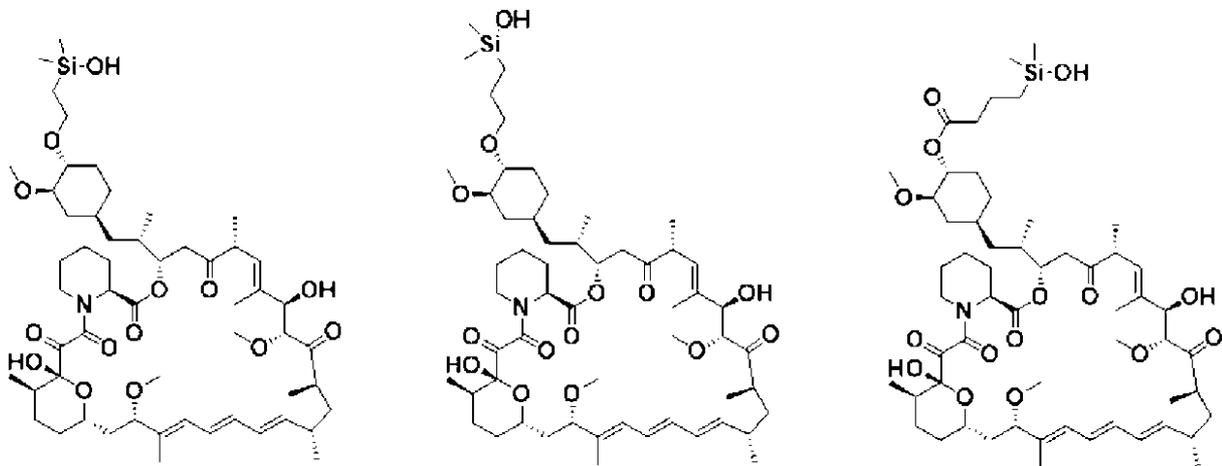


【 0 1 4 0 】

さらに、本開示の非限定的なシラノール系ペイロード及びその作用機構を以下に示す。
m T O R シラノール :

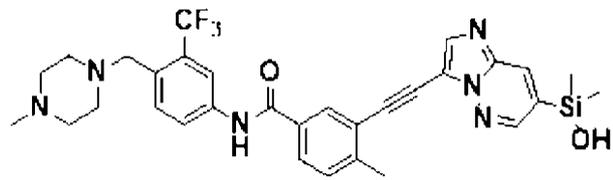
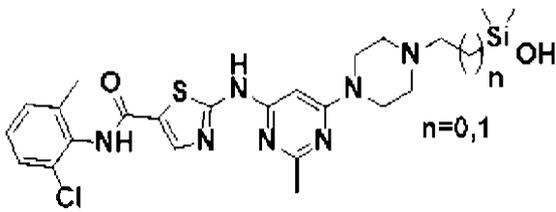


30

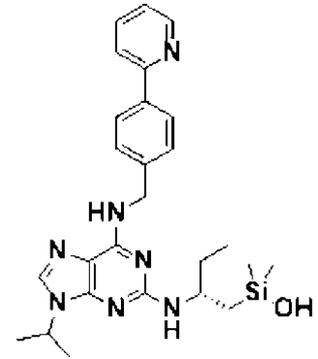
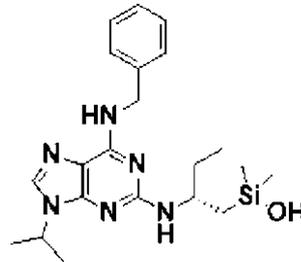
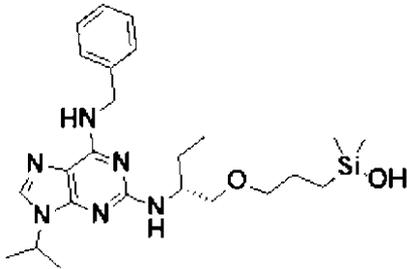


40

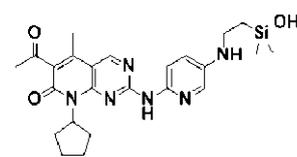
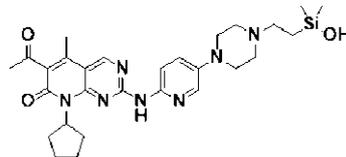
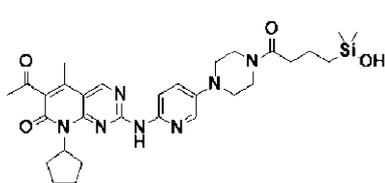
B C R - A b 1 シラノール :



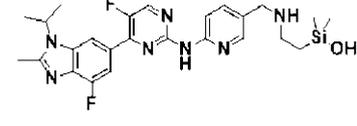
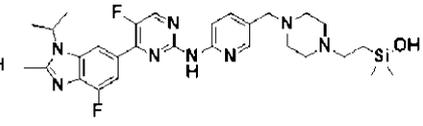
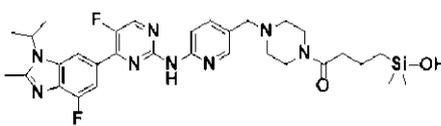
C D K 阻害剤シラノール



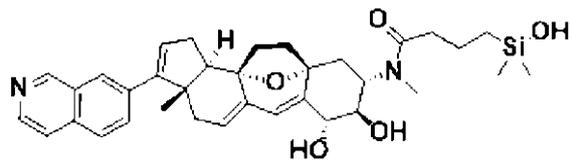
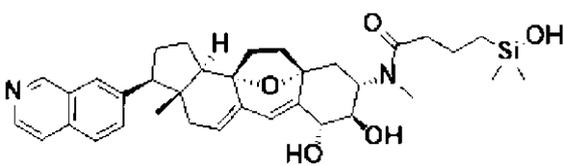
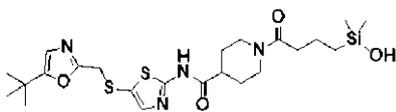
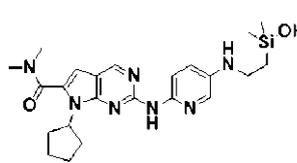
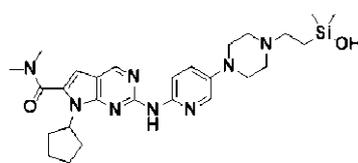
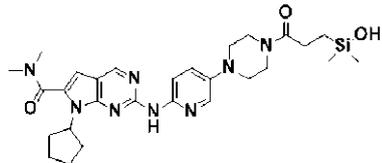
10



20

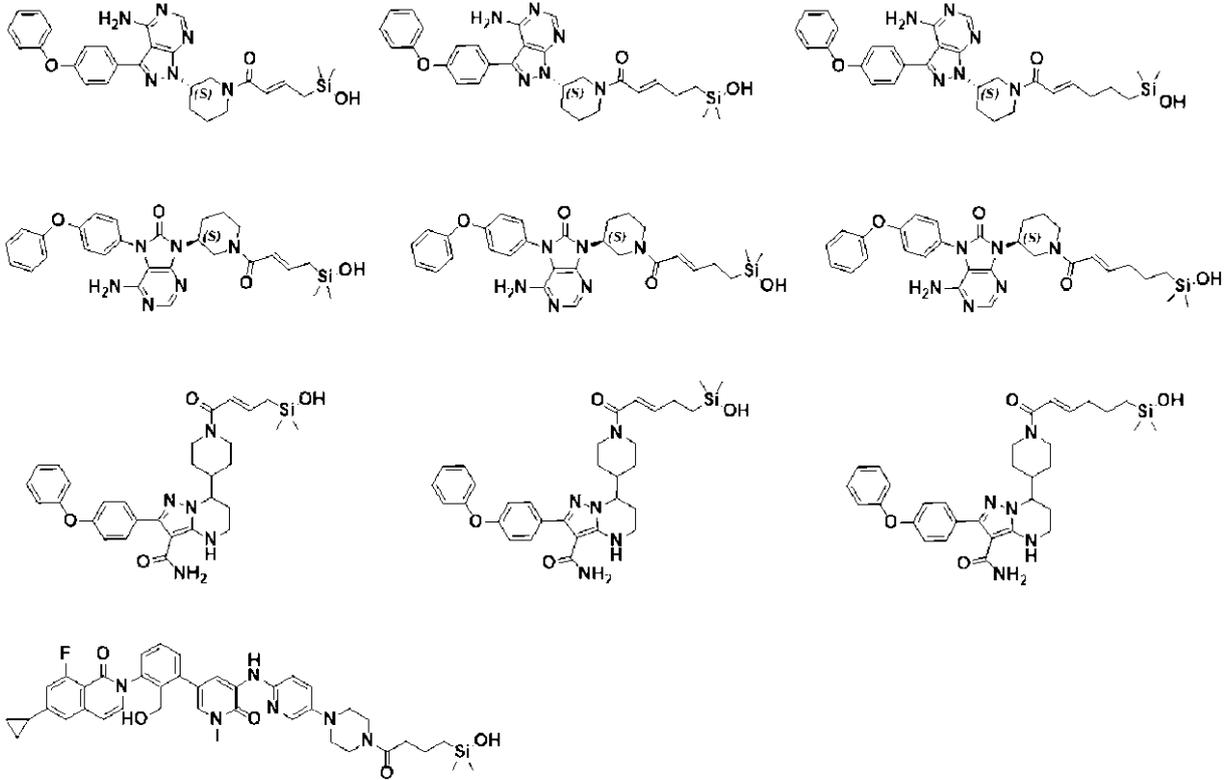


30



40

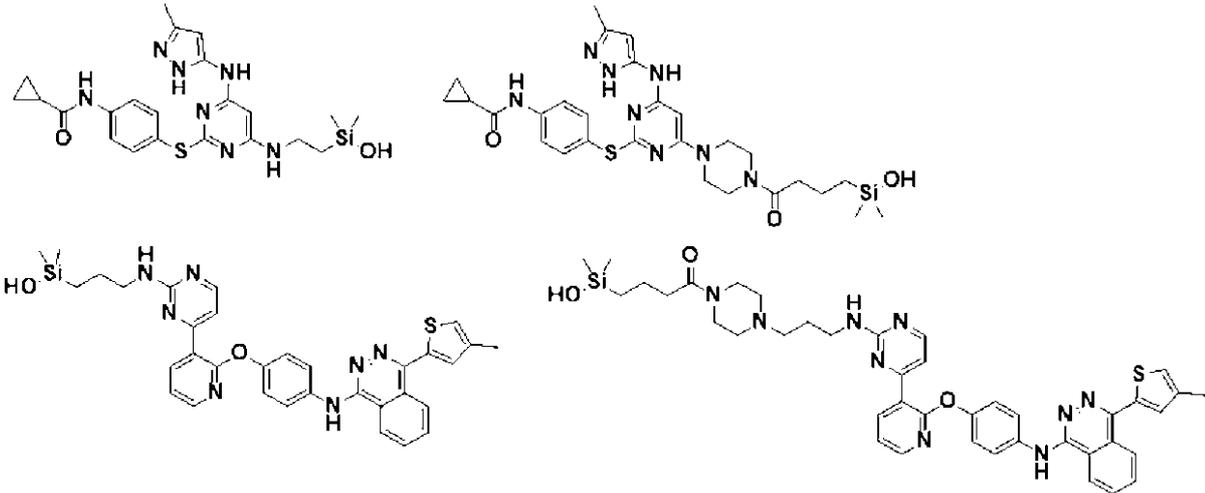
B T K 阻害剤シラノール :



10

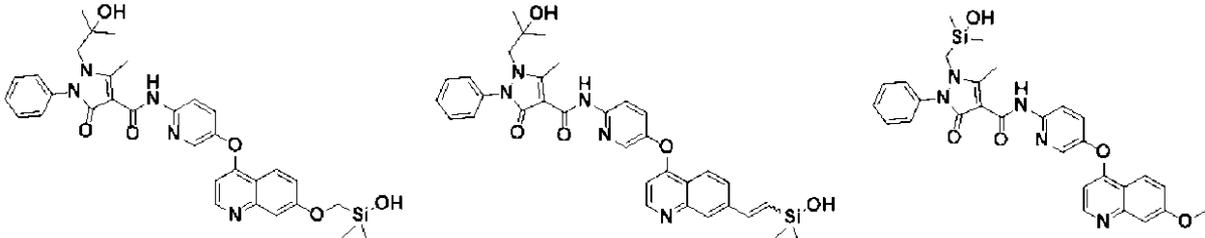
20

オーロラ阻害剤シラノール：



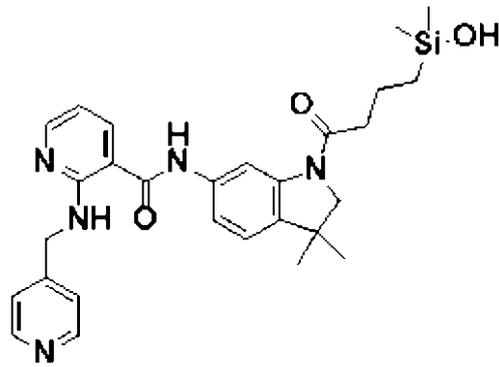
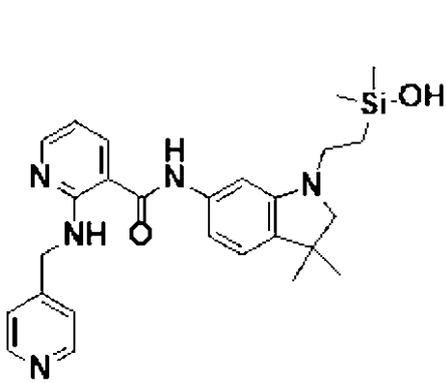
30

cMET阻害剤シラノール：



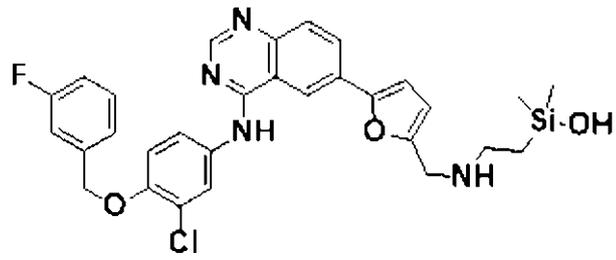
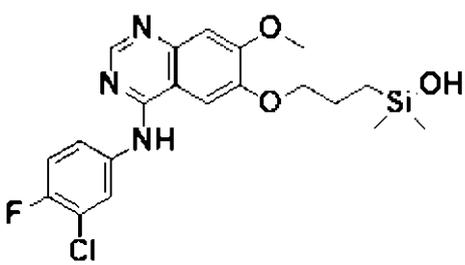
40

VEGF阻害剤シラノール：

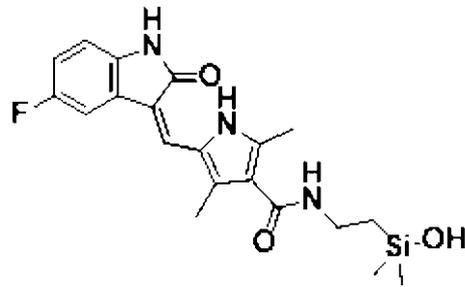
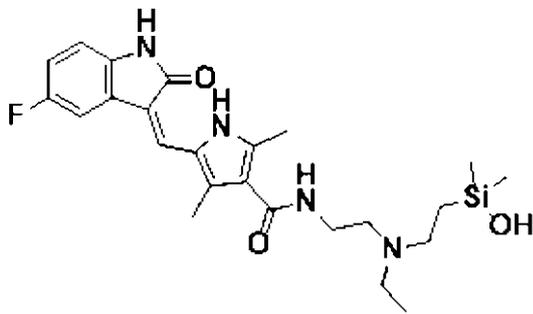


10

EGFR 阻害剤 シラノール :

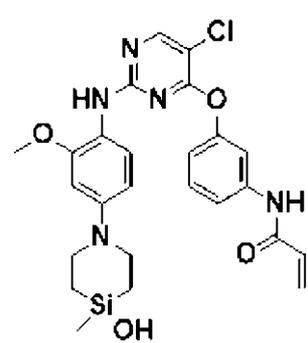
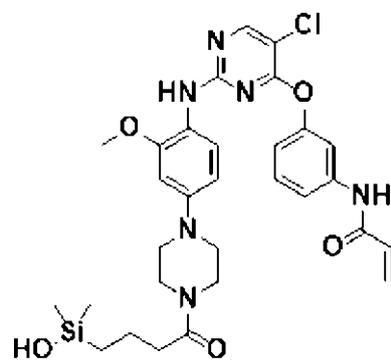
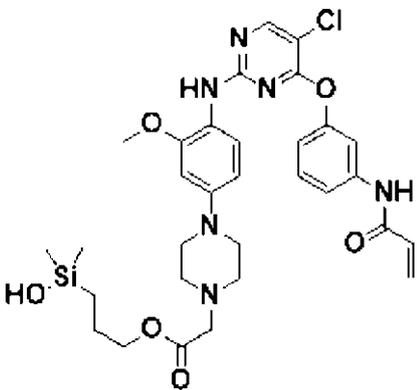


20

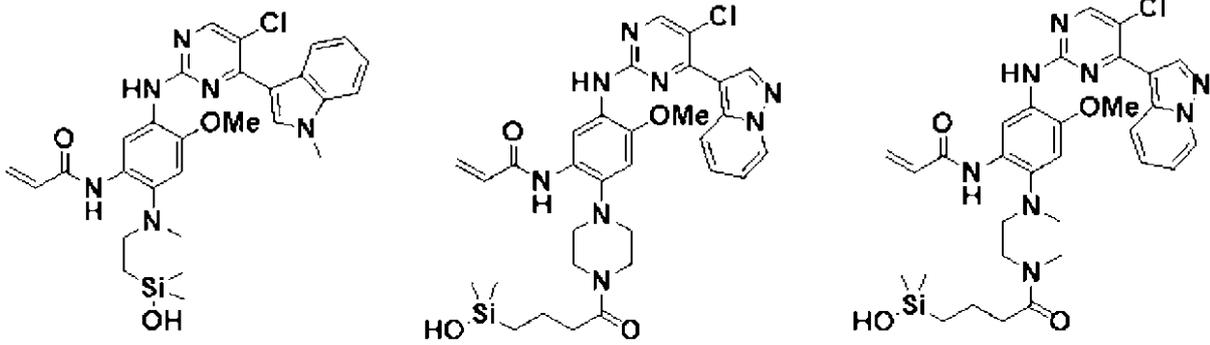


30

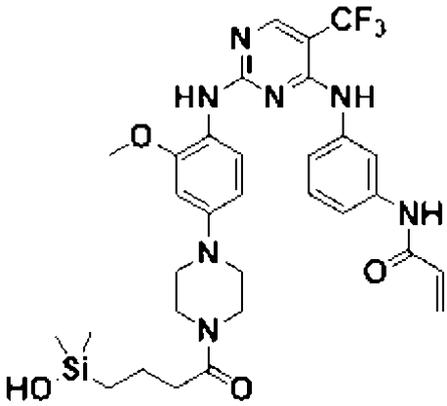
EGFR T790M 阻害剤 シラノール :



40

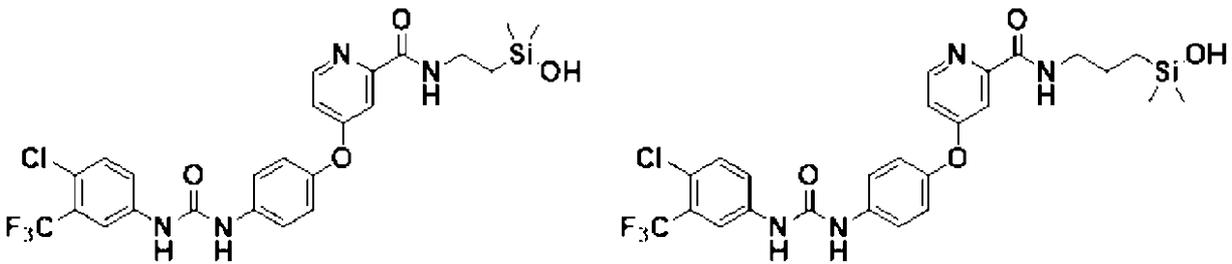


10



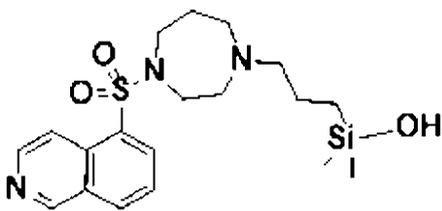
20

b - R A F 阻害剤シラノール :



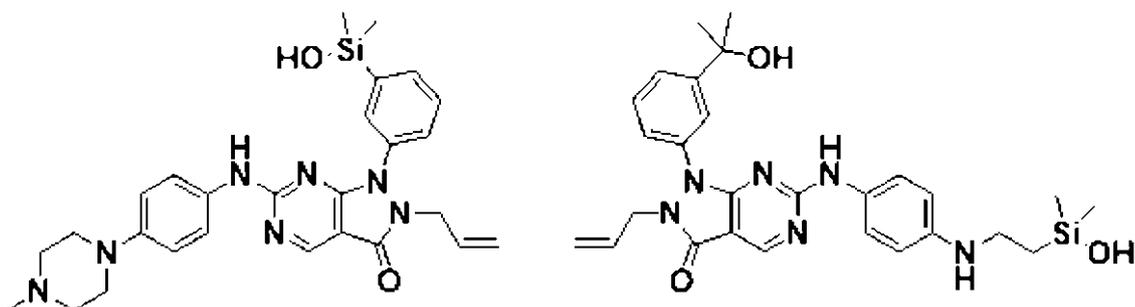
30

R H O / R O C K 阻害剤シラノール :



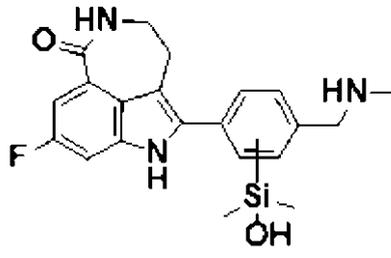
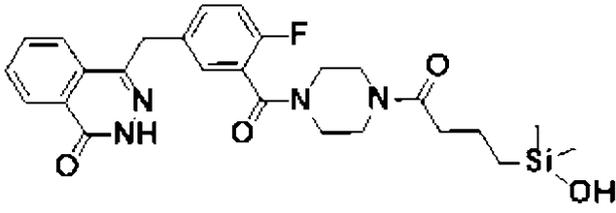
40

W E E 1 阻害剤シラノール :

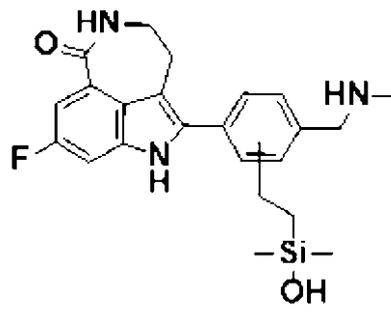
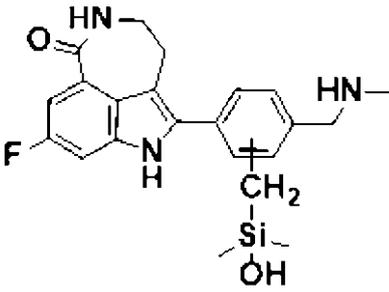


50

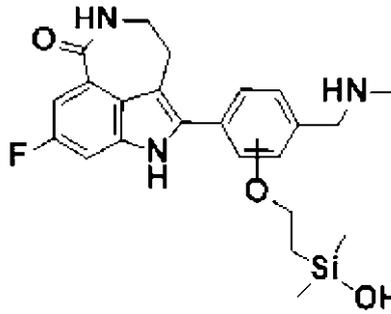
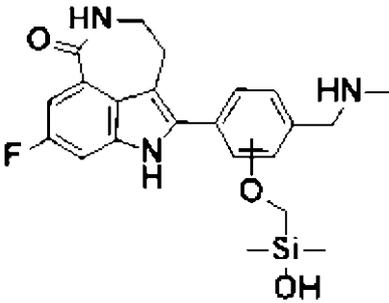
P A R P 阻害剤 シラノール :



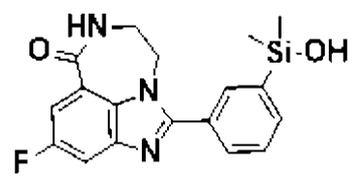
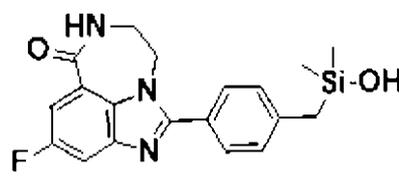
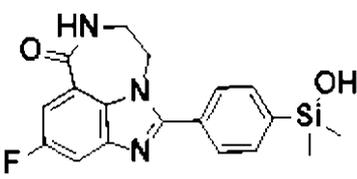
10



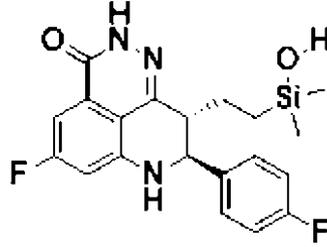
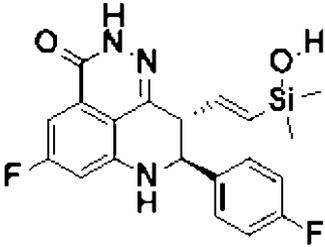
20

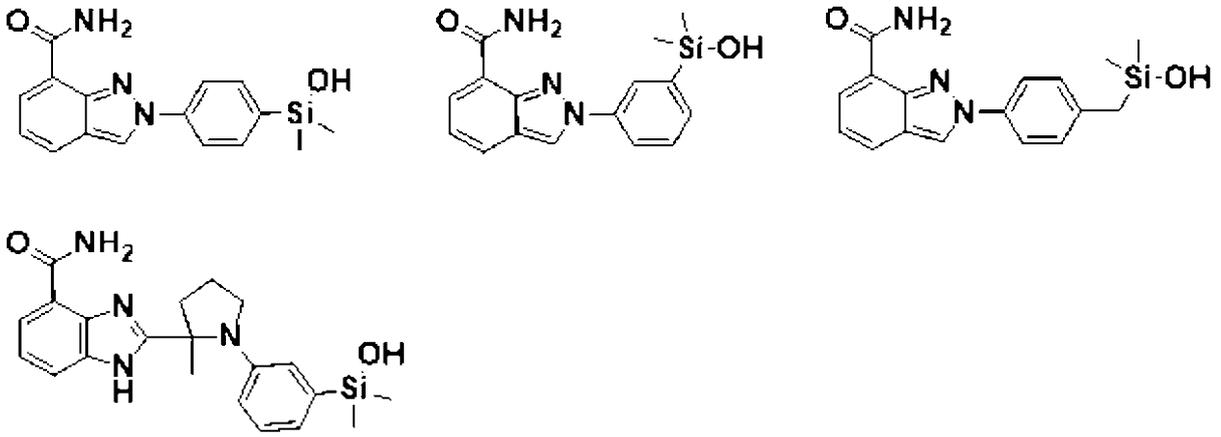


30



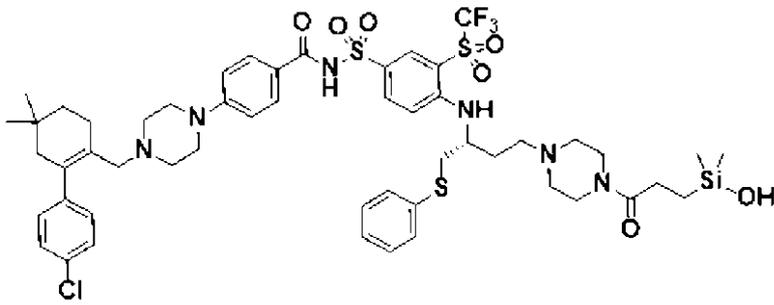
40



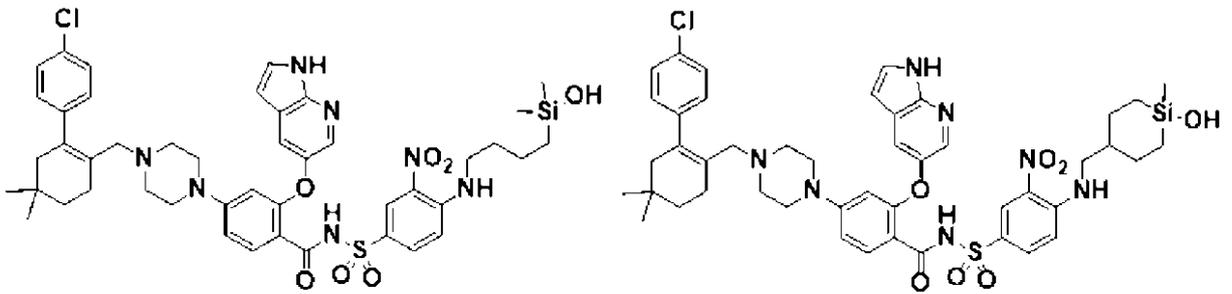


10

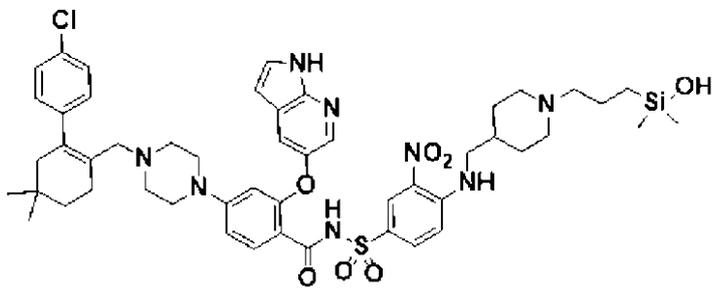
B c 1 - 2 タンパク質阻害剤シラノール :



20

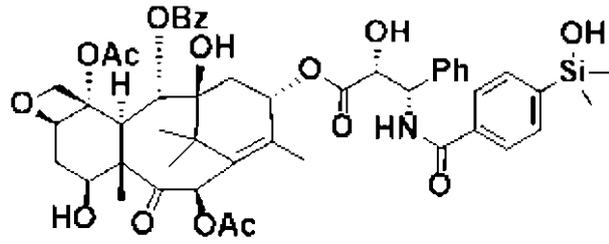
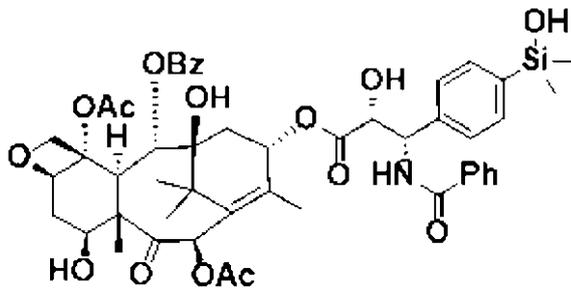


30

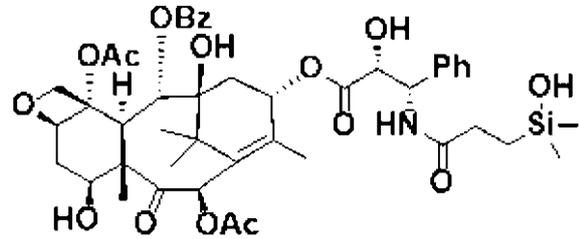
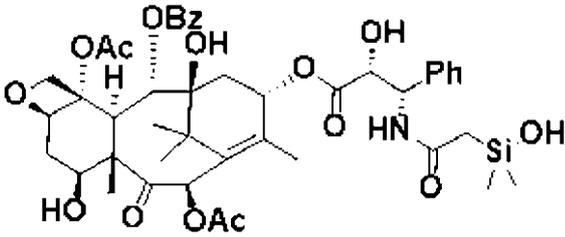


40

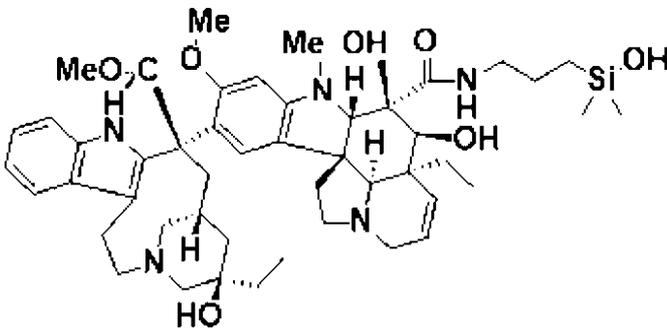
タキソールシラノール :



10

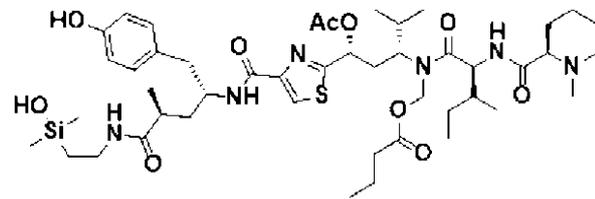
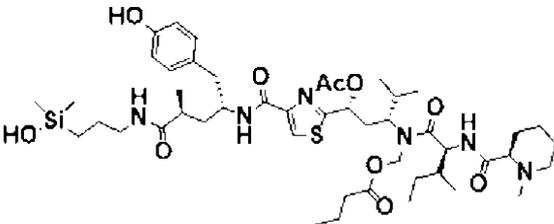


ピンブラスチンシラノール :



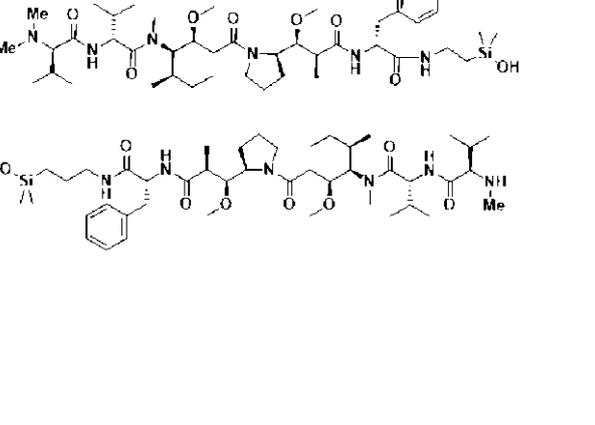
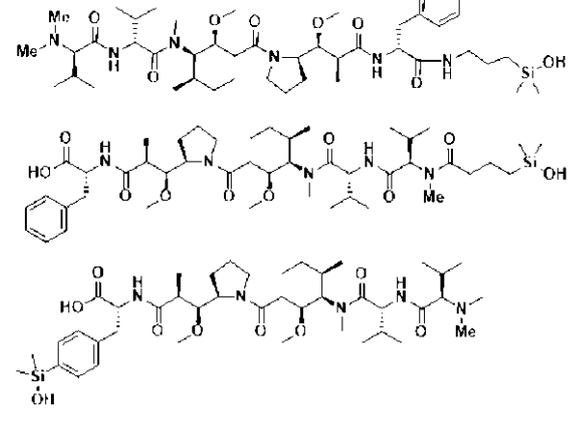
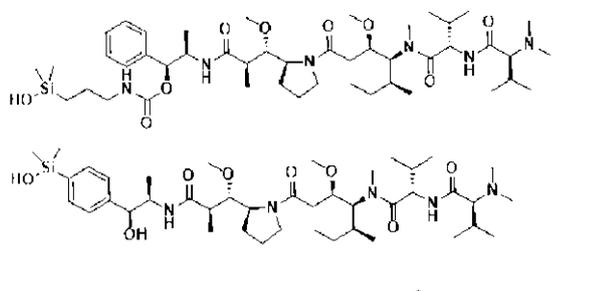
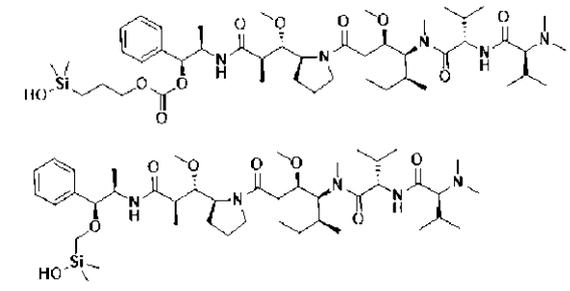
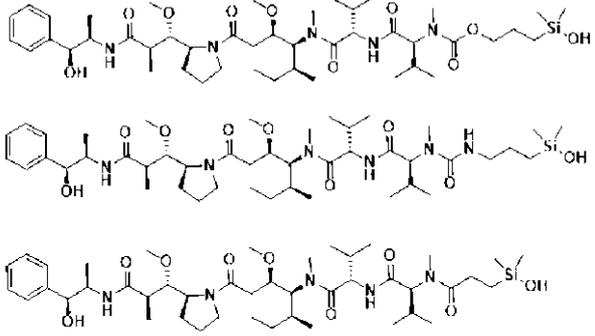
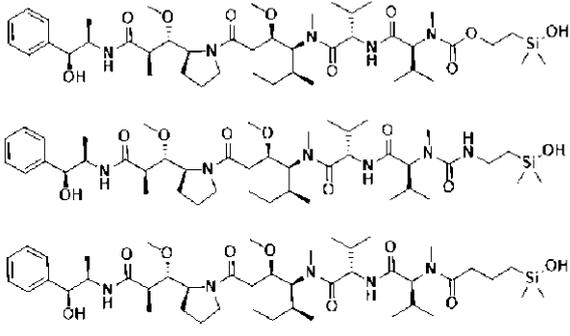
20

ツブリシンシラノール :



30

オーリスタチンシラノール :

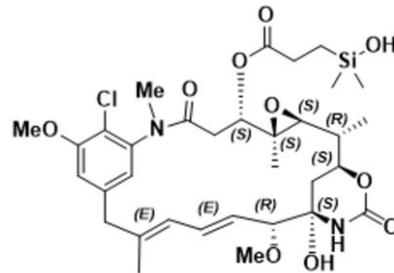
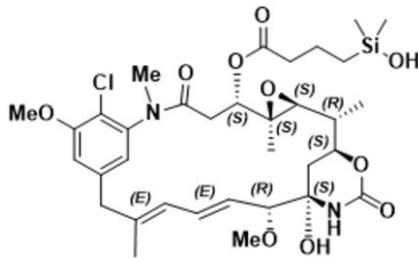
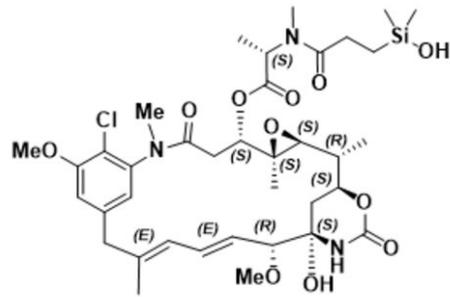
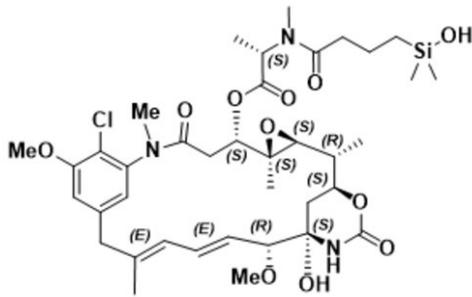


メイタンシンシラノール：

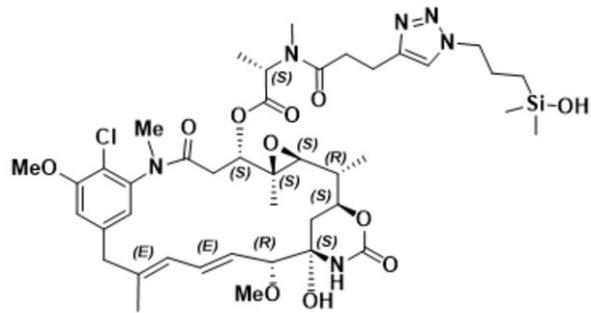
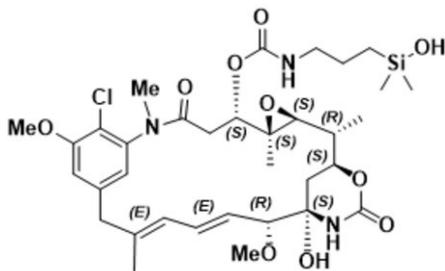
10

20

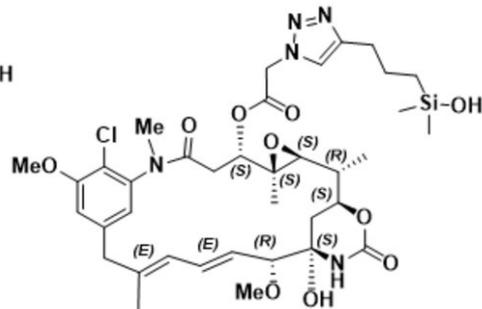
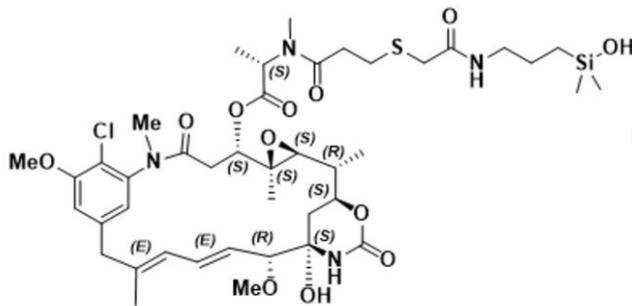
30



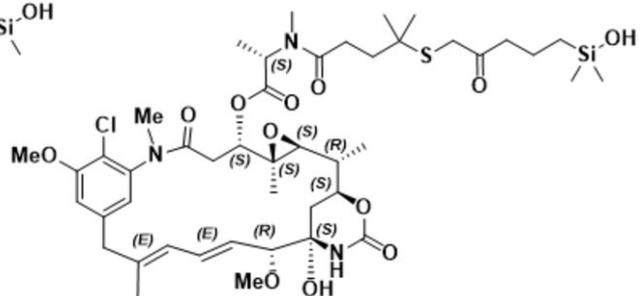
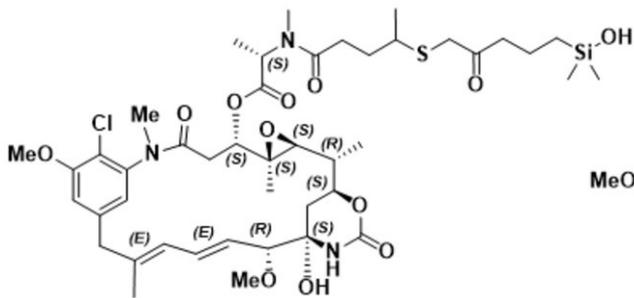
10



20

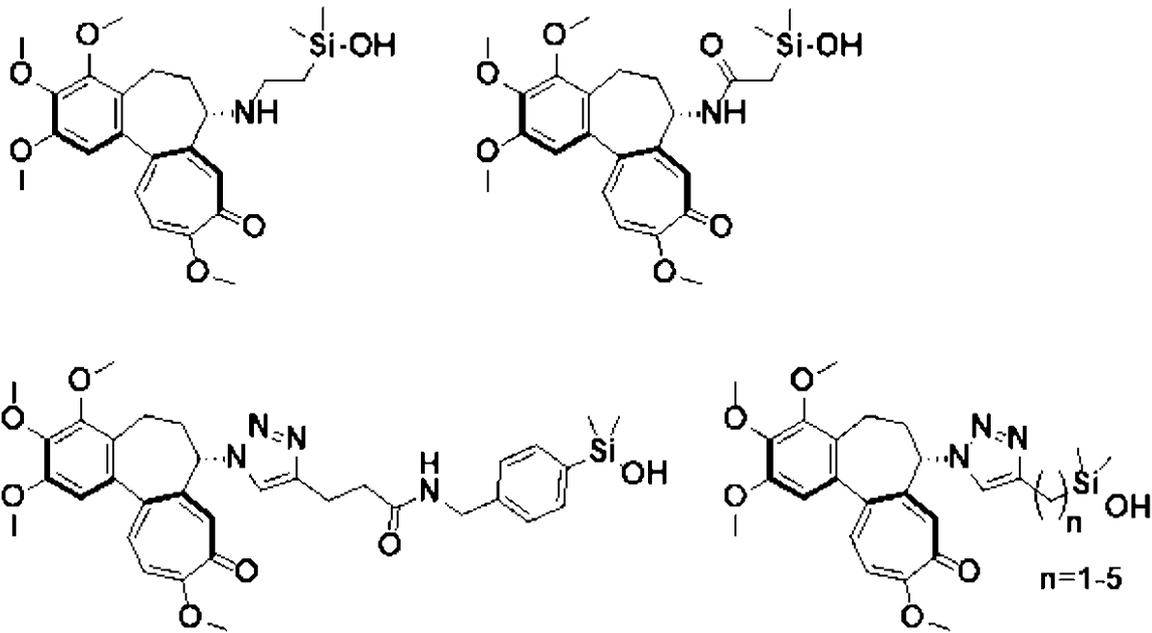


30



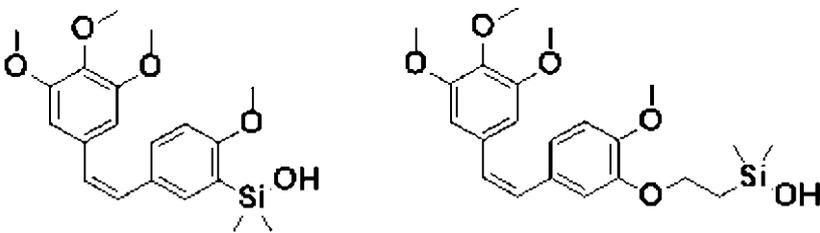
40

コルヒチンシラノール：



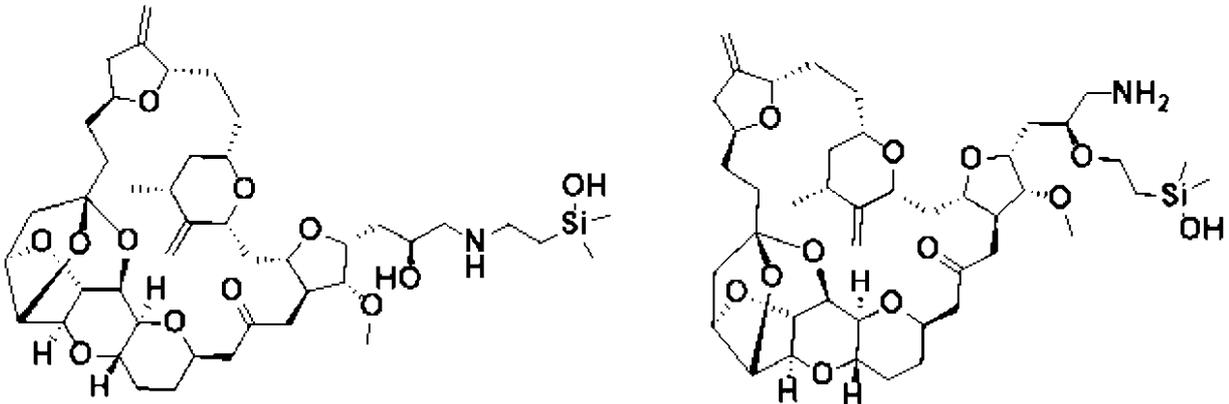
10

微小管脱重合シラノール：



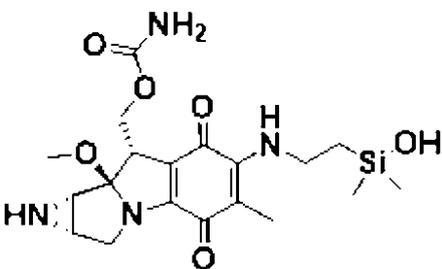
20

チューブリン系抗有糸分裂性シラノール：



30

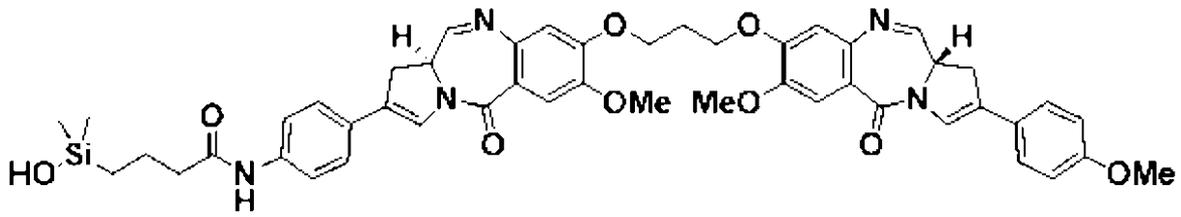
マイトマイシンシラノール：



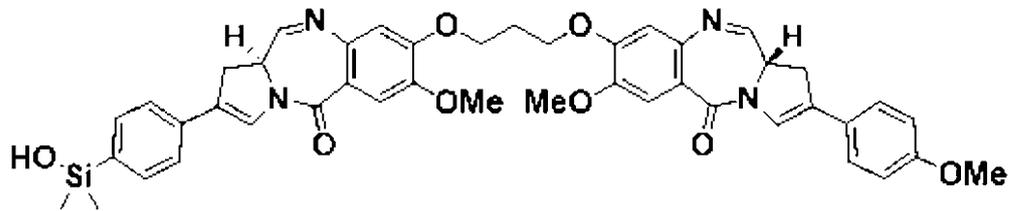
40

50

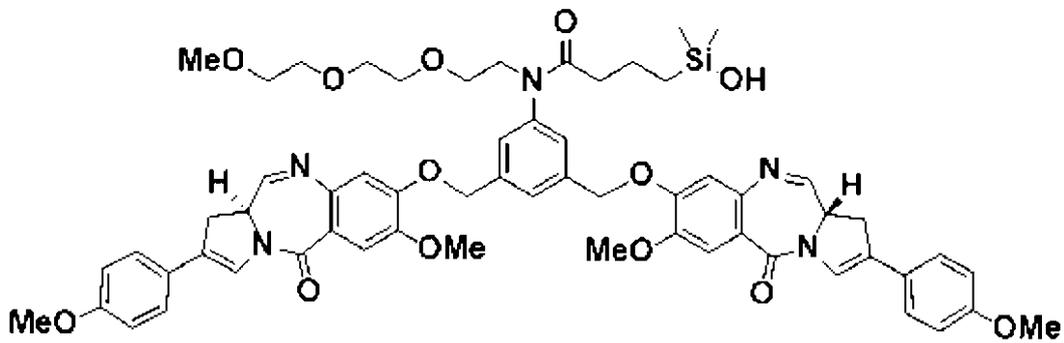
DNA 架橋シラノール：



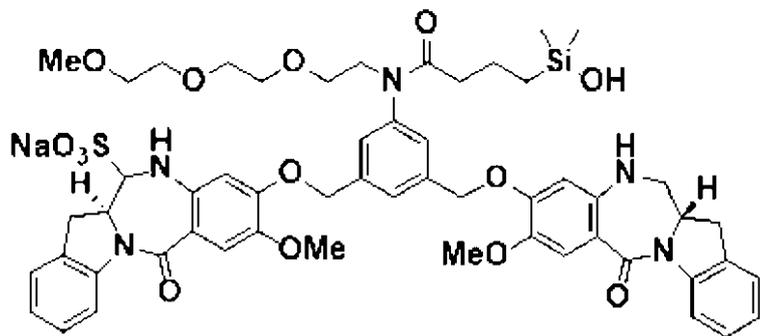
10



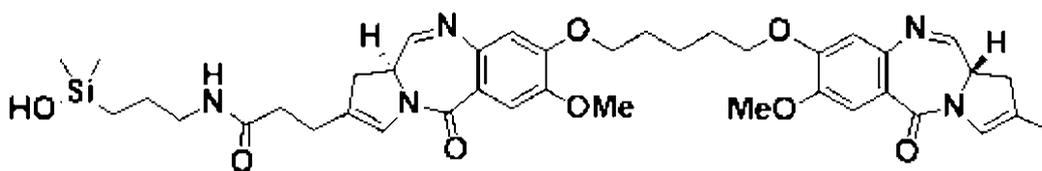
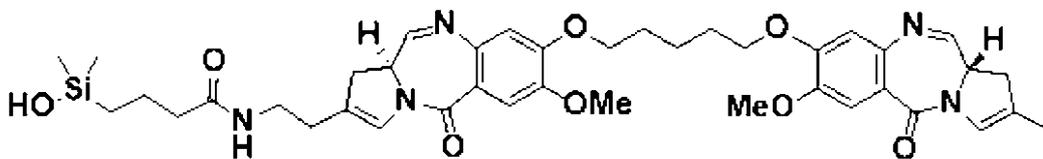
20



30

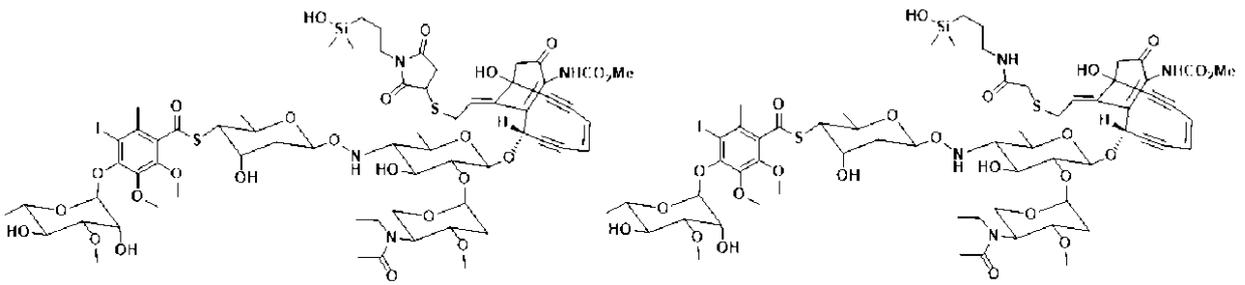


40



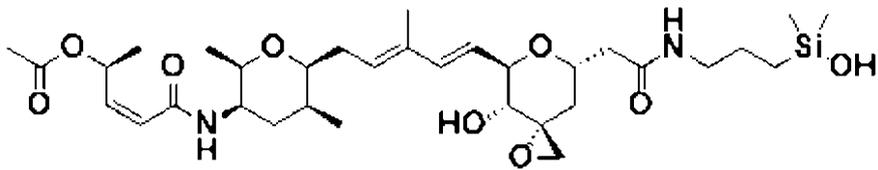
50

DNA鎖切断シラノール：

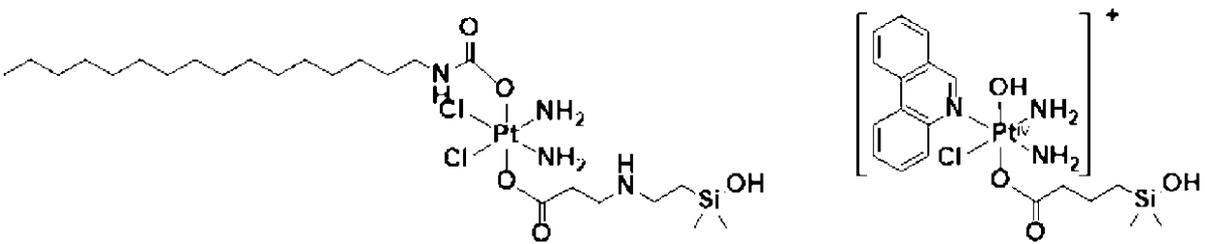


10

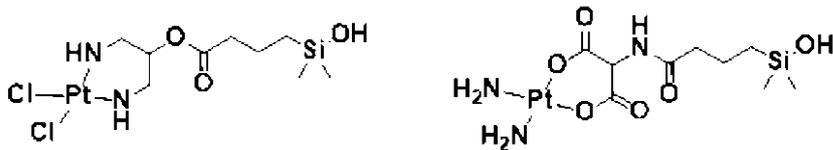
RNA鎖スプライシングシラノール



白金含有シラノール：

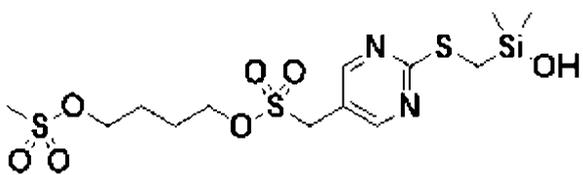


20



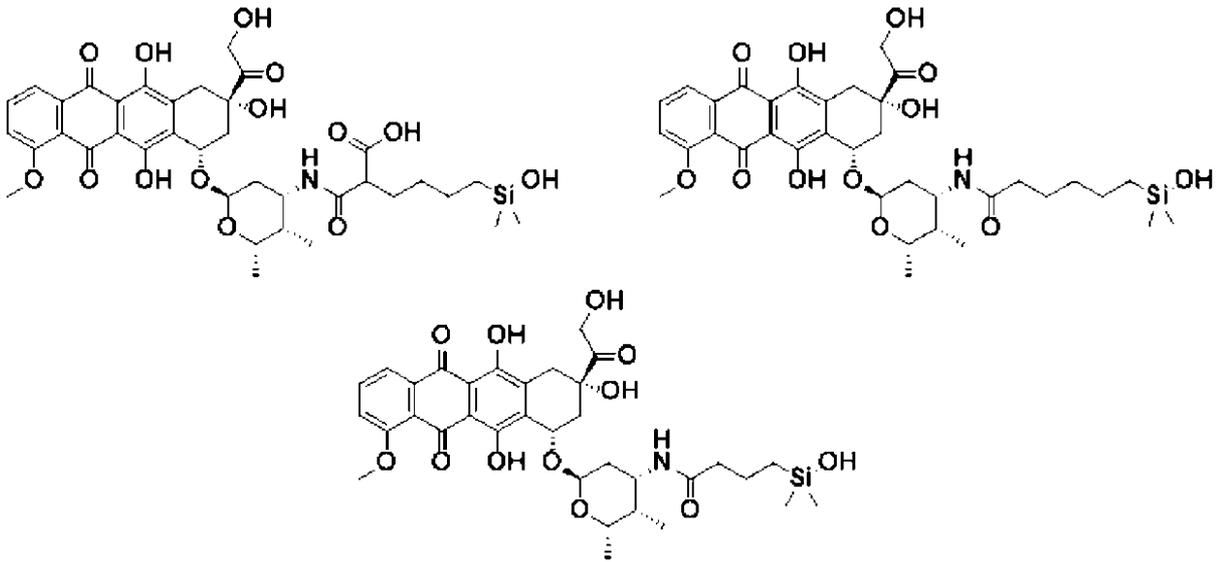
30

DNAアルキル化シラノール：



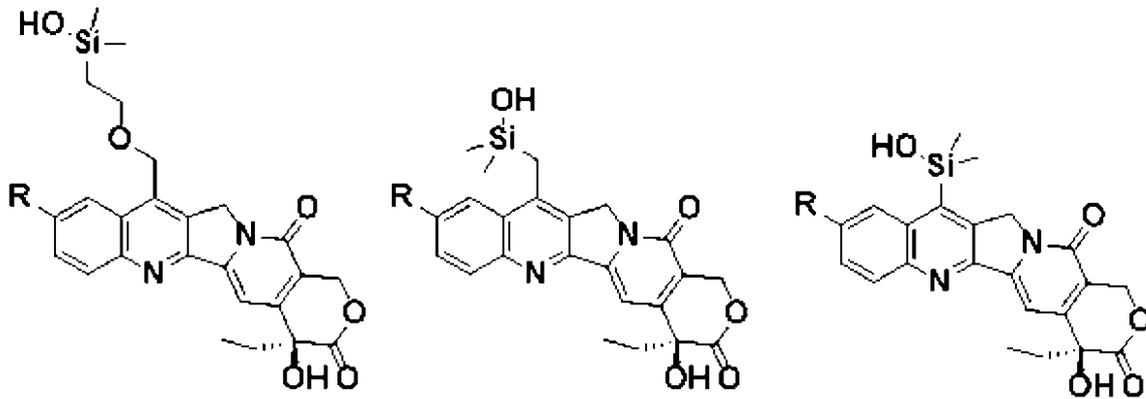
40

ドキシソルピシンシラノール：



10

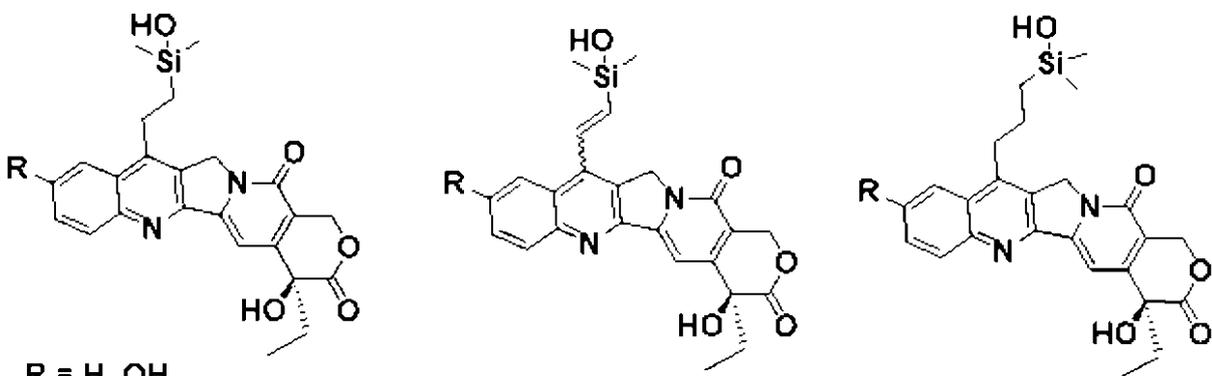
カンプトテシン及びSN38シラノール：



20

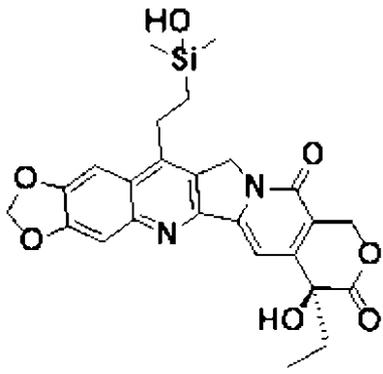
R = H, OH

30

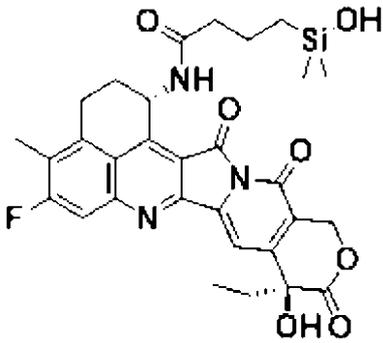


R = H, OH

40

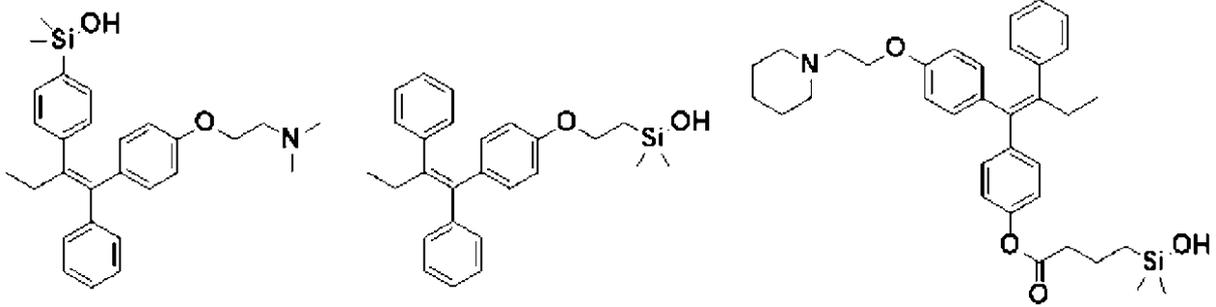


10



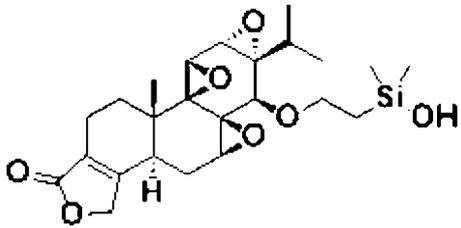
20

エストロゲン受容体シラノールアンタゴニスト：



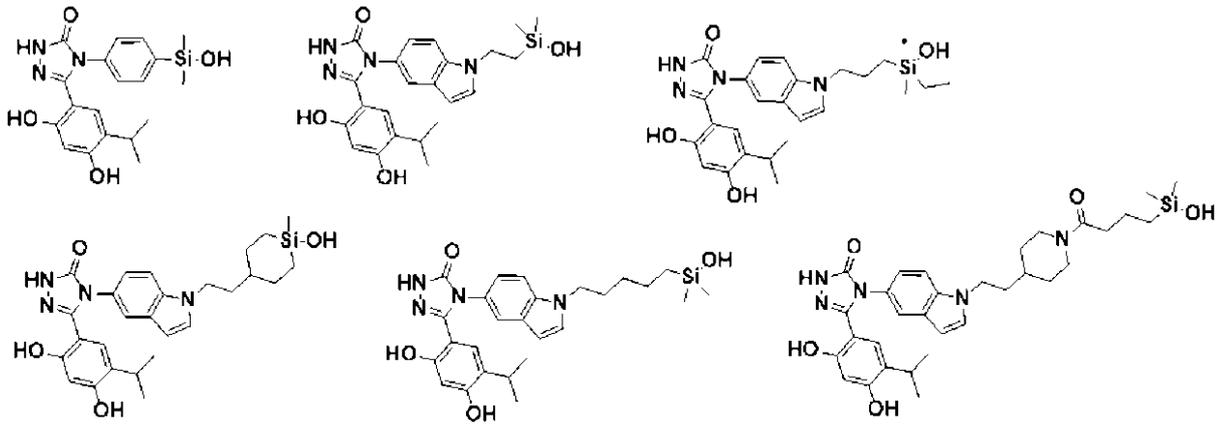
30

トリプトリドシラノール：



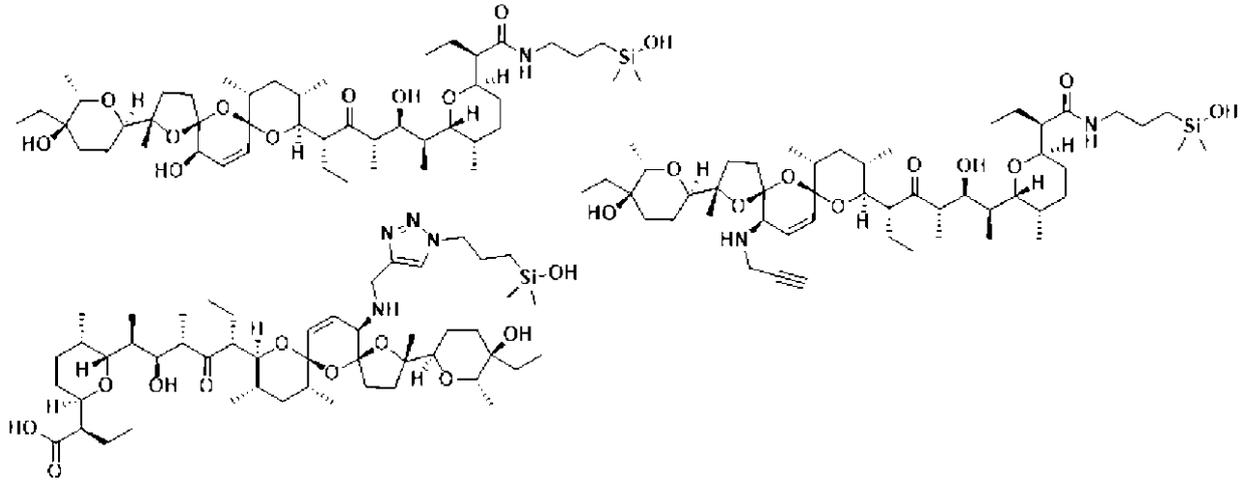
40

HSP70 / HSP90 シラノール：



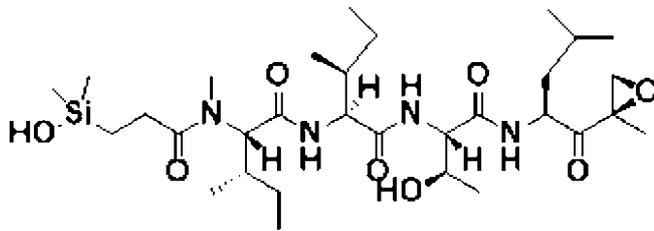
10

がん幹細胞阻害剤シラノール：

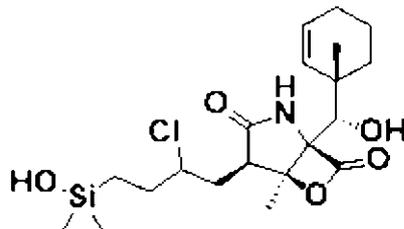
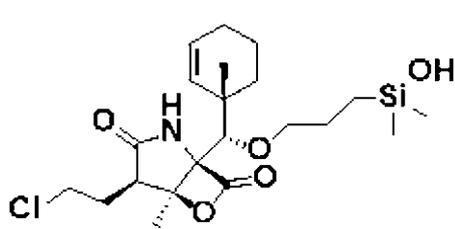
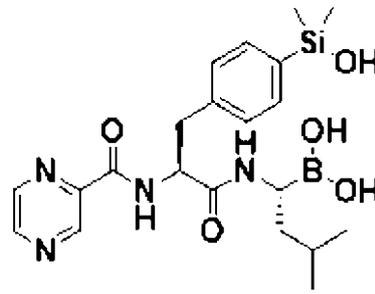
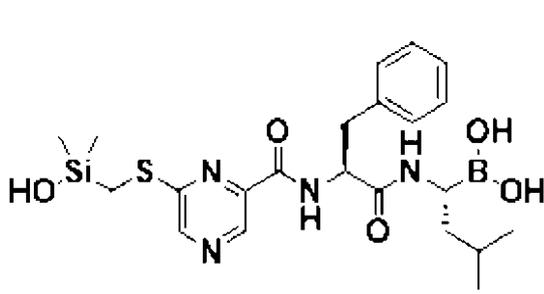
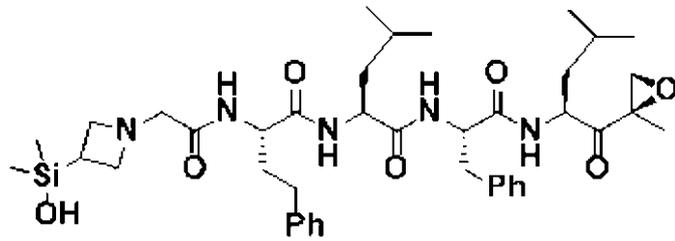
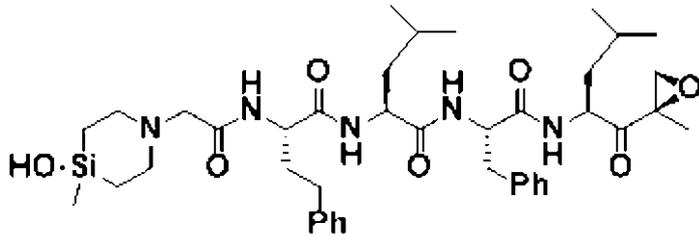
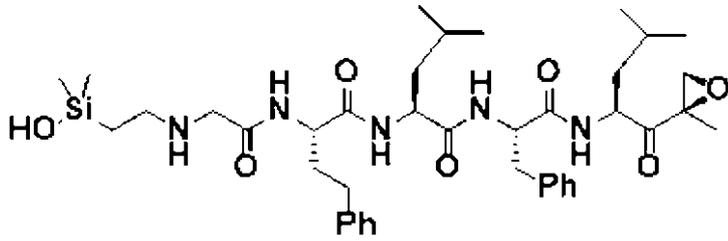
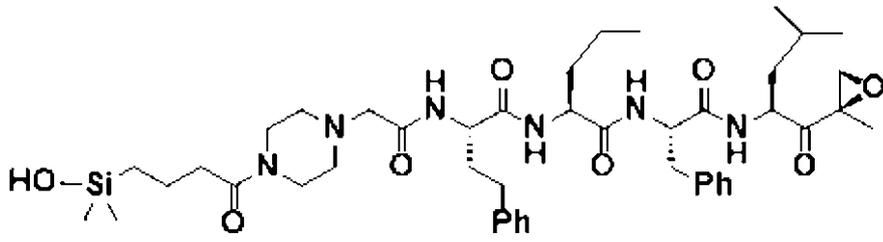


20

プロテオソーム阻害剤シラノール：



30



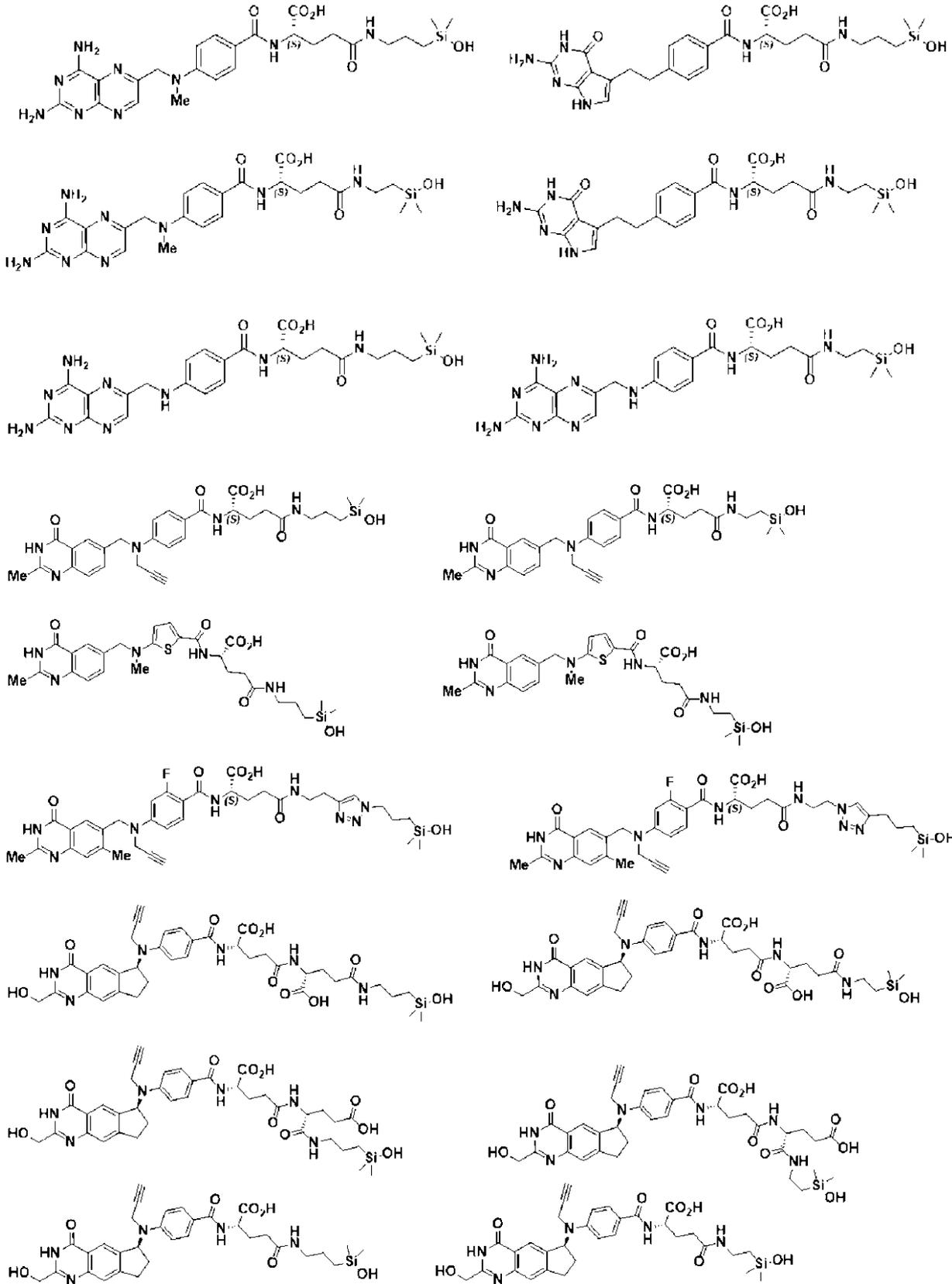
抗葉酸シラノール

10

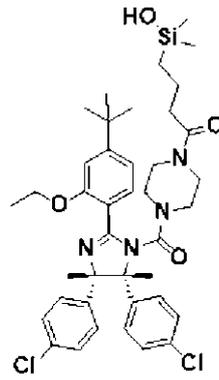
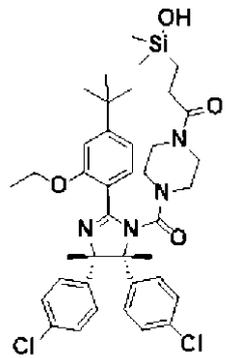
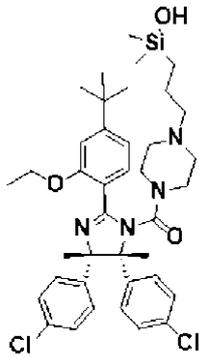
20

30

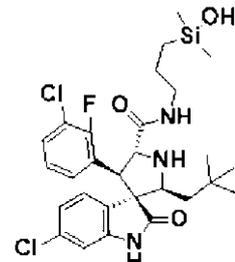
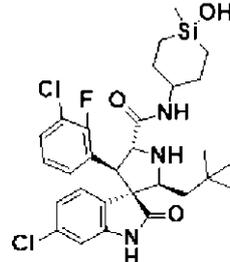
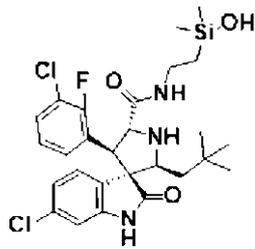
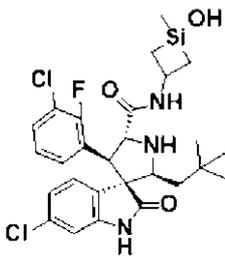
40



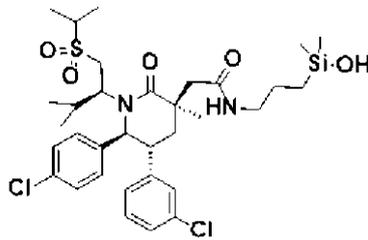
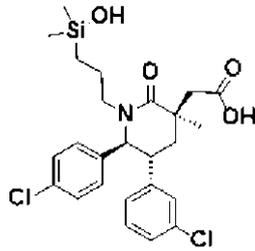
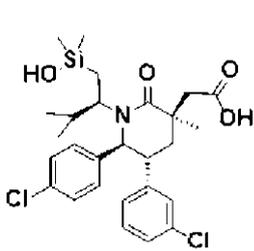
MDM2 - P53 シラノール :



10

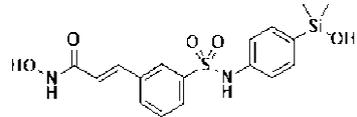
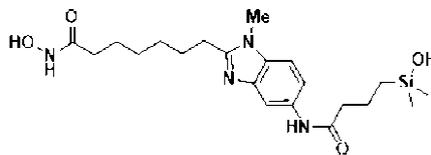
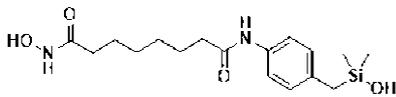


20

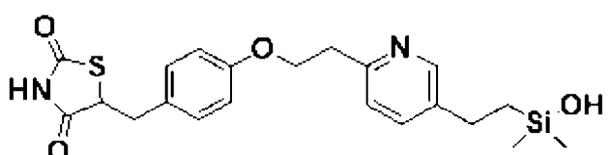
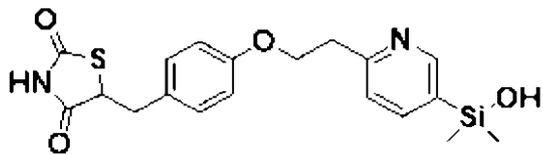


エピジェネティック (Epigenetic) シラノール :

30

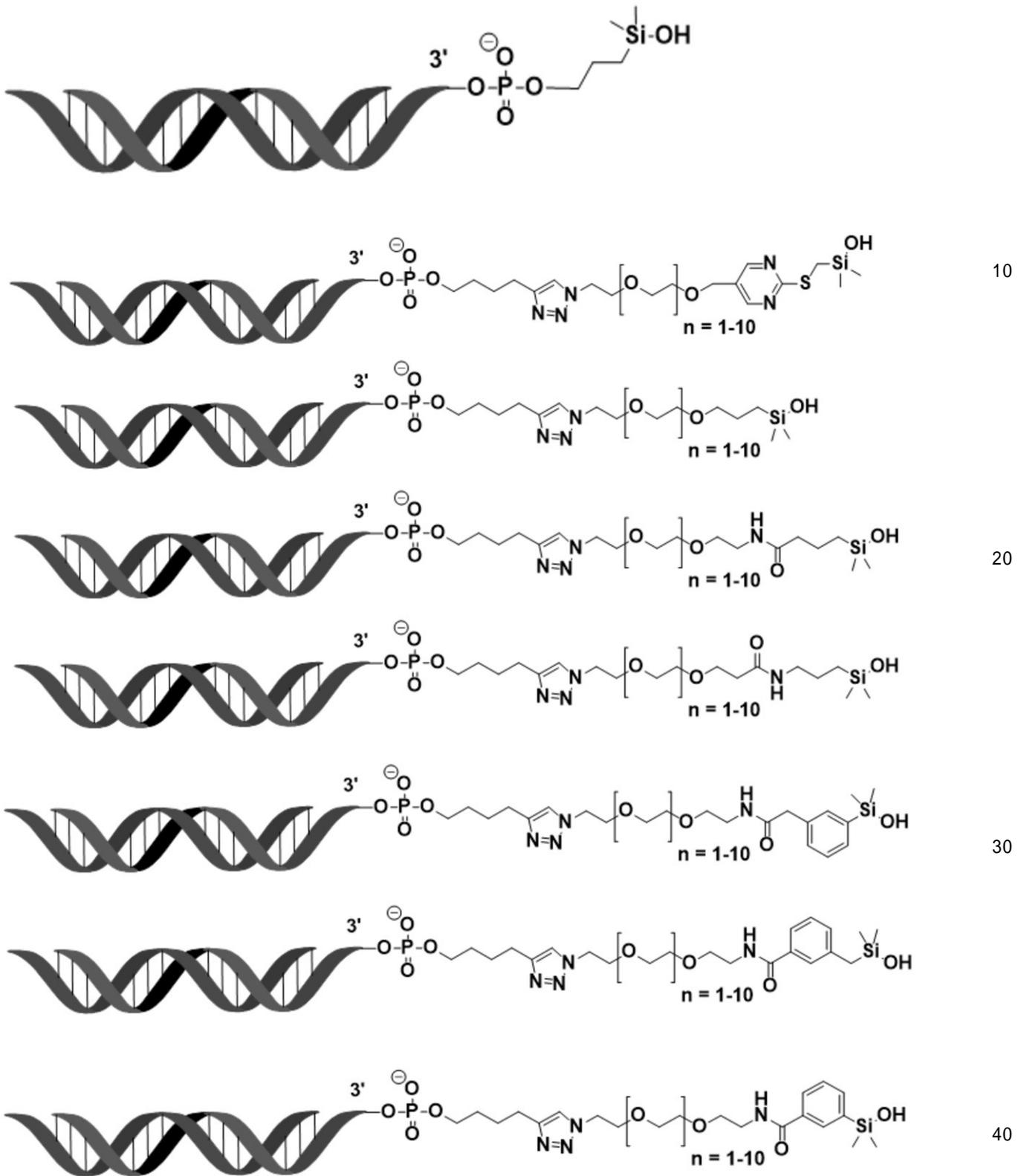


PPAR - シラノール :

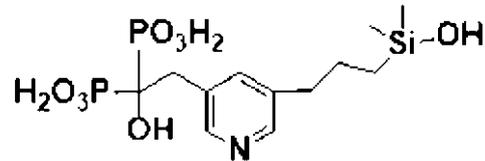
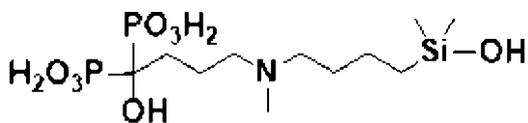
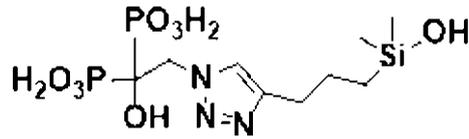
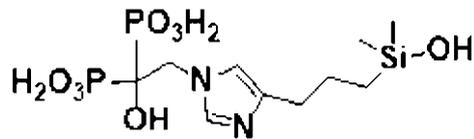


40

siRNA シラノール :



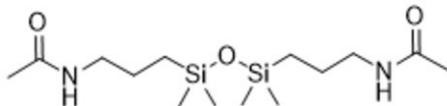
脂質低下シラノール：



10

【0141】

実施例 21：N, N' - ((1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ビス (プロパン - 3, 1 - ジイル)) ジアセトアミド：



0 の 3, 3' - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ビス (プロパン - 1 - アミン) (2 g, 8.04 mmol) のジエチルエーテル溶液 (100 mL) に、トリエチルアミン (2.8 mL, 20.1 mmol) 及び塩化アセチル (1.4 mL, 19.2 mmol) を投入し、室温で 1 時間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、濾液を真空中で濃縮させ、2.67 g の表題化合物を無色の油状物として得た。この粗製化合物を、さらなる精製なしで次のステップに使用した。

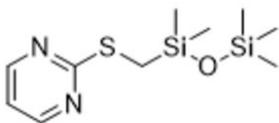
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) = 7.77 (br. s, 2 H), 2.94 (d, $J = 6.36$ Hz, 4 H), 1.69 - 1.83 (m, 6 H), 1.35 (d, $J = 6.85$ Hz, 4 H), 0.36 - 0.50 (m, 4 H), 0.00 (s, 12 H); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) = 6.04 (br. s, 1 H), 3.21 (q, $J = 6.68$ Hz, 4 H), 1.93 - 2.07 (m, 6 H), 1.53 (t, $J = 7.83, 15.65$ Hz, 4 H), 0.46 - 0.55 (m, 4 H), 0.05 (s, 12 H); MS (ESM S +) : $m/z = 355.05 [M + Na]^+$; ESM S : $t_R = 0.13$ 分、 $m/z = 377.00 [M + 2Na]^+$; ESM S : $t_R = 0.15$ 分; MS (ES +) : $m/z = 333.00 [M + H]^+$; LCMS : $t_R = 2.07$ 分。

20

30

【0142】

実施例 22：2 - (((1, 1, 3, 3, 3 - ペンタメチルジシロキサニル) メチル) チオ) ピリミジン：



ピリミジン - 2 - チオール (2 g, 17.8 mmol) のアセトニトリル溶液 (60 mL) に、炭酸カリウム (3.69 g, 26.7 mmol) 及び 1 - (クロロメチル) - 1, 1, 3, 3, 3 - ペンタメチルジシロキサン 2 (3.86 g, 19.6 mmol) を室温で投入し、さらに 55 で 3 時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮させ、ジエチルエーテルで希釈し、15 分間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、濾液を真空中で濃縮させて、粗化合物を得、これを 0 ~ 5 % 酢酸エチル / n - ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィで精製し、3 g (62 % 収率) の化合物を無色の油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) = 8.55 (d, $J = 4.89$

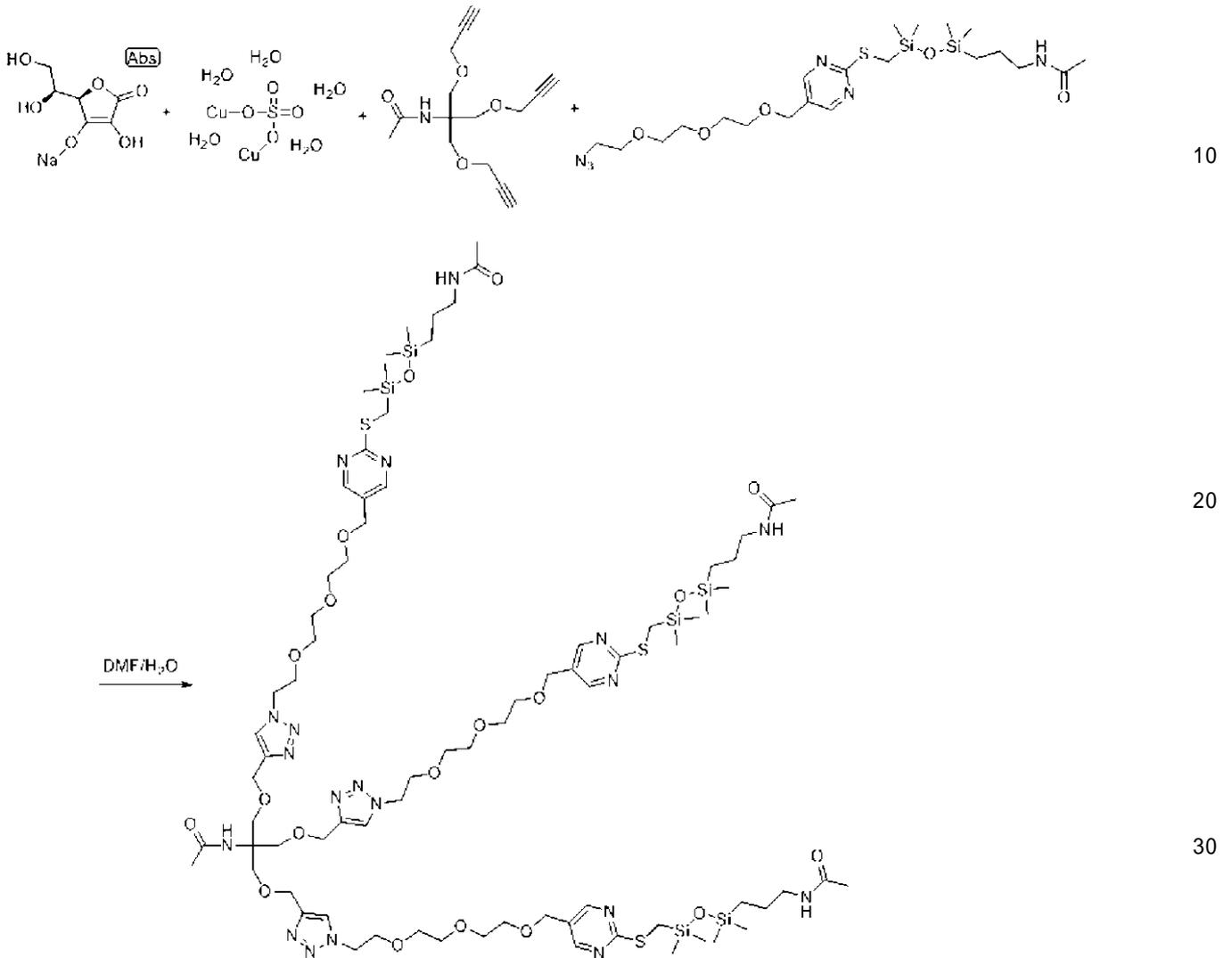
40

50

H z、2 H)、7.12 (t、J = 4.65 Hz、1 H)、2.31 (s、2 H)、0.09 (s、6 H)、0.00 (s、9 H); MS (ES⁺): m/z = 273.05 [M + H]⁺; LCMS: t_R = 3.46分。

【0143】

実施例 23:

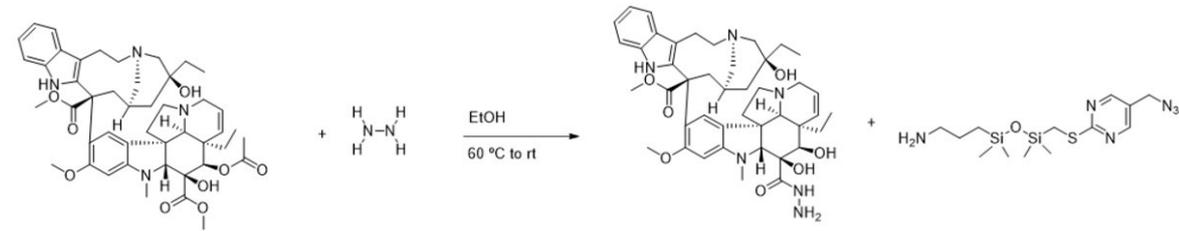


N-(1,3-ビス(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)-2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)メチル)プロパン-2-イル)アセトアミド(10.00 mg、0.036 mmol)及びN-(3-(3-(5-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)プロピル)アセトアミド(60.9 mg、0.112 mmol)の溶液を、DMF(36.1 µl)中に溶解させた。この反応混合物に、アスコルビン酸ナトリウム(7.14 mg、0.036 mmol)の水溶液(36.1 µl)を投入し、続いて、硫酸銅五水和物(8.47 mg、0.027 mmol)の水溶液(36.1 µl)を添加した。15分後、この反応混合物をLCMSにより点検し、所望の生成物と一致する質量を有することを見出した。この反応混合物をDCMと水との間で分配し、分離させた。水層をDCM(3×)で抽出し、合わせた画分をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮させて、粗生成物を得、これをシリカゲルでのISCOクロマトグラフィ[4 gカートリッジ、DCM中0%(10% NH₄OH/MeOH溶液)~DCM中8%(10% NH₄OH/MeOH溶液)で溶出]により精製して、11.000 mg(15.96%収率)の表題化合物を透明な無色の油状物として得た。¹H NMR(クロロホルム-d、400 MHz): (ppm) mmol 8.50 (s、6 H)、7

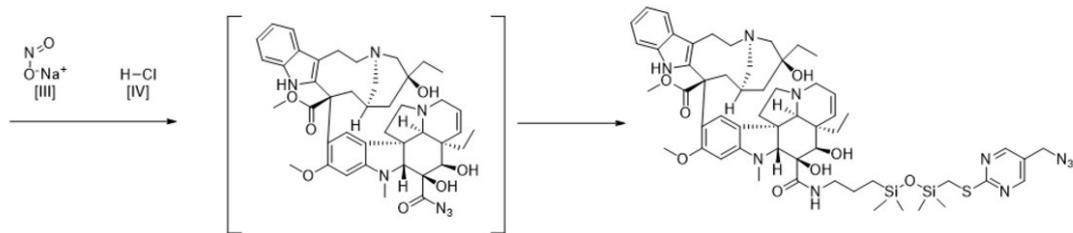
. 71 (s, 3 H)、6.28 (s, 1 H)、5.73 - 5.86 (m, 3 H)、4.57 (s, 6 H)、4.54 (t, J = 5.2 Hz, 6 H)、4.50 (s, 6 H)、3.86 - 3.90 (m, 6 H)、3.81 (s, 6 H)、3.63 (d, J = 10.9 Hz, 23 H)、3.18 - 3.25 (m, 6 H)、2.41 (s, 6 H)、1.97 (s, 9 H)、1.93 (s, 3 H)、1.77 (s, 8 H)、1.48 - 1.57 (m, 6 H)、0.50 - 0.57 (m, 6 H)、0.21 (s, 18 H)、0.09 (s, 18 H)、MS (ES⁺): m/z = 1911.43、1912.44、1913.23 [M + H]⁺; LCMS: t_R = 2.31分 [極性__3分__1500]。

【0144】

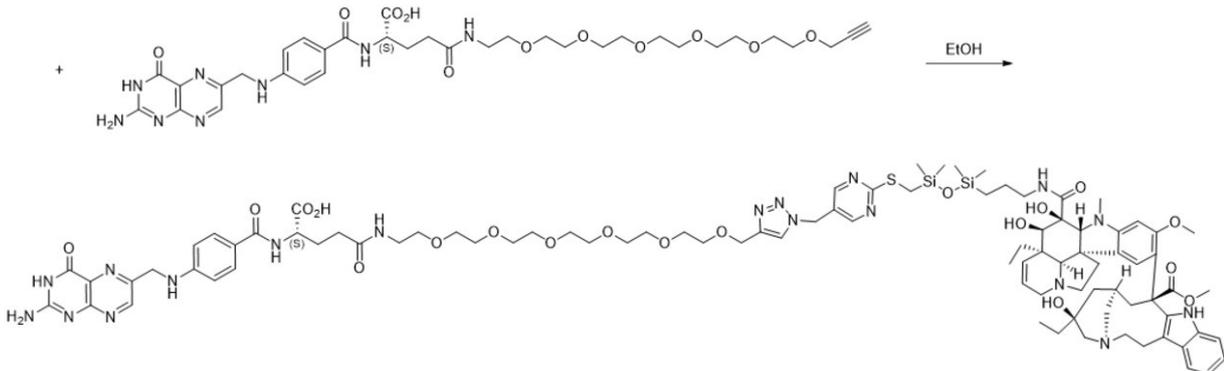
実施例 24:



10



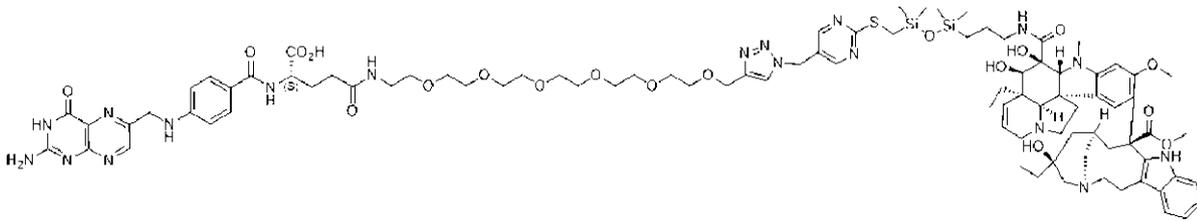
20



30

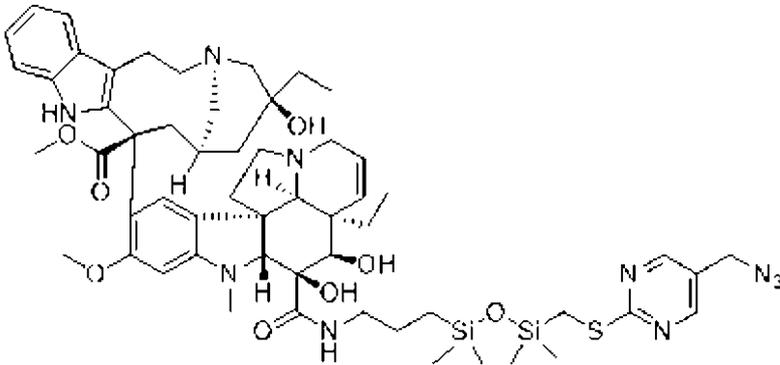
(S) - 24 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル)メチル)アミノ)ベンズアミド) - 1 - (1 - (2 - ((3 - (3 - (3 a R, 3 a 1 R, 4 R, 5 S, 5 a R, 10 b R) - 3 a - エチル - 9 - ((3 S, 5 S, 7 S, 9 S) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 9 - (メトキシカルボニル) - 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 2 H - 3, 7 - メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4 - b]インドール - 9 - イル) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3 a, 3 a 1, 4, 5, 5 a, 6, 11, 12 - オクタヒドロ - 1 H - インドリジノ[8, 1 - cd]カルパゾール - 5 - カルボキサミド)プロピル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル)メチル)チオ)ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 21 - オキソ - 2, 5, 8, 11, 14, 17 - ヘキサオキサ - 20 - アザペンタコサン - 25 - オイック酸:

40



エッペンドルフバイアルに、DMF (219 μ l) を、(S)-26-(4-((2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)アミノ)ベンズアミド)-23-オキソ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサ-22-アザヘプタコサ-1-イン-27-オイック酸 (15.87 mg、0.021 mmol) と
 10
 、(3R,5S,7R,9S)-メチル9-((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-5-((3-(3-((5-(アジドメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)プロピル)カルバモイル)-3a-エチル-4,5-ジヒドロキシ-8-メトキシ-6-メチル-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-オクタヒドロ-1H-インドリジノ[8,1-cd]カルバゾール-9-イル)-5-エチル-5-ヒドロキシ-2,4,5,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-1H-3,7-メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5,4-b]インドール-9-カルボキシレート (18.2 mg、0.016 mmol) との混合物中に添加した。両方の反応物質を溶解させるために、さらなるDMF (219 μ L) を添加した。バイアルを窒素ガスでパージし、蓋をし、5分間超音波処理した。次に、新しく
 20
 調製したアスコルビン酸ナトリウム (100 mM水溶液、32.9 μ L、3.29 μ mol) の水溶液 (55 μ L) を添加し、続いて、新しく調製した硫酸銅五水和物 (100 mM水溶液、32.9 μ L、3.29 μ mol) の水溶液 (55 μ L) を添加した。このバイアルを窒素ガスでパージし、蓋をし、5分間超音波処理し、室温にてシェーカーで撹拌した。黄色の懸濁液が形成された。反応が進行するにつれ、個体がさらに溶液中に溶け出した。2.5時間後、LCMSは、主に生成物を示した。反応を停止させた。全体を1.5 mLのDMSO中に溶解させ、真空を用いてISCO固体充填フィルタプラグに通した。残渣については、約0.5 mLのDMSOで溶解させ、同じフィルタプラグに通した。合わせた濾液 (2 mL) を、逆相分取HPLCによって精製した。10 mM炭酸水素アンモニウム水溶液及びMeCN移動相を勾配1での逆相分取HPLCに使用して、凍結乾燥
 30
 後に6.15 mg (20.2%収率) の表題化合物を薄黄色の固体を得た。酸性移動相及び [polar__3min__0__1500] の方法を使用した1.51分間のLCMS (M+2) = 1851.2、(M+2)/2 = 926.0、(M+3)/3 = 617.7、(M+4)/4 = 463.6。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 0.01-0.09 (m、7H) 0.16 (s、7H) 0.43-0.55 (m、2H) 0.63 (brs、1H) 0.70-0.88 (m、7H) 1.09-1.37 (m、7H) 1.38-1.66 (m、5H) 1.81-2.09 (m、6H) 2.16 (brd、J = 7.07 Hz、2H) 2.27-2.43 (m、6H) 2.60-2.77 (m、8H) 2.89 (brd、J = 9.85 Hz、2H) 3.01-3.22 (m、15H) 3.43-3.57 (m、18H) 3.71 (s、5H) 3.83 (brd、J = 5.8
 40
 1 Hz、1H) 3.91-4.11 (m、3H) 4.23 (brs、1H) 4.43-4.55 (m、4H) 5.52-5.73 (m、5H) 6.19 (s、1H) 6.44 (s、1H) 6.54-6.70 (m、3H) 6.86-7.05 (m、5H) 7.26 (d、J = 8.08 Hz、1H) 7.37 (d、J = 7.83 Hz、1H) 7.63 (brd、J = 8.34 Hz、2H) 7.77 (brt、J = 5.68 Hz、1H) 7.89 (brs、1H) 8.09 (brs、1H) 8.20 (s、1H) 8.48-8.73 (m、4H) 9.33 (s、1H)。MS (ES⁺) : m/z = (M+2) = 1851.2、(M+2)/2 = 926.0、(M+3)/3 = 617.7、(M+4)/4 = 463.6。[M+H]⁺ ; LCMS : t_R = 1.51分 [極性__3分__1500]。
 【0145】

メチル (3 R , 5 S , 7 R , 9 S) - 9 - ((3 a R , 3 a 1 R , 4 R , 5 S , 5 a R , 1 0 b R) - 5 - ((3 - (3 - ((5 - (アジドメチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) プロピル) カルバモイル) - 3 a - エチル - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3 a , 3 a 1 , 4 , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 - オクタヒドロ - 1 H - インドリジノ [8 , 1 - c d] カルバゾール - 9 - イル) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - オクタヒドロ - 2 H - 3 , 7 - メタノ [1] アザシクロウンデシノ [5 , 4 - b] インドール - 9 - カルボキシレート :



(3 R , 5 S , 7 R , 9 S) - メチル 5 - エチル - 9 - ((3 a R , 3 a 1 R , 4 R , 5 S , 5 a R , 1 0 b R) - 3 a - エチル - 5 - (ヒドラジンカルボニル) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3 a , 3 a 1 , 4 , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 - オクタヒドロ - 1 H - インドリジノ [8 , 1 - c d] カルバゾール - 9 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - オクタヒドロ - 1 H - 3 , 7 - メタノ [1] アザシクロウンデシノ [5 , 4 - b] インドール - 9 - カルボキシレート (2 0 0 mg 、 0 . 2 6 0 mmol) のアセトニトリル溶液 (3 . 3 4 mL) を - 1 0 に冷却し、1 M HCl (1 2 . 3 3 mL 、 1 2 . 3 3 mmol) の水溶液を投入し、- 1 0 で維持し、次いで、固体亜硝酸ナトリウム (4 1 . 3 mg 、 0 . 5 9 8 mmol) を投入した (注 : NaNO₂ を添加すると、色が淡黄色 / 無色から黄褐色に変化した) 。 1 0 分後、冷飽和 NaHCO₃ 溶液を滴下して添加し (約 1 3 . 2 mL の NaHCO₃ を添加し) 、黄褐色の溶液を pH 約 8 . 0 0 に調整した。この溶液を DCM (5 × 1 0 mL) で迅速に抽出し、合わせた有機層をブライン (1 × 2 0 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、約 8 . 0 0 mL ~ 1 0 mL に濃縮させ、0 に冷却し、3 - (3 - ((5 - (アジドメチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) プロパン - 1 - アミン (9 6 mg 、 0 . 2 6 0 mmol) の DCM 溶液 (8 . 0 mL) を投入し、0 で 2 時間 攪拌させた。この反応混合物を真空中で濃縮させ、薄褐色の固体を得た。この粗製物を、シリカゲル [I S C O C o m b i F l a s h 、 D C M 中 0 % の (1 0 % 7 N NH₃ / MeOH) ~ 8 % の (1 0 % 7 N NH₃ / MeOH) で溶出する 1 2 g の金カートリッジでのクロマトグラフィによってさらに精製し、1 2 7 mg (4 4 % 収率) の表題化合物を薄黄色の発泡固体として得た。¹H NMR (クロロホルム - d , 4 0 0 MHz) : (ppm) 9 . 4 7 - 9 . 5 9 (m , 1 H) 、 8 . 4 9 (s , 2 H) 、 8 . 0 4 (s , 1 H) 、 7 . 5 4 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) 、 7 . 1 5 - 7 . 2 1 (m , 3 H) 、 7 . 0 8 - 7 . 1 4 (m , 1 H) 、 6 . 6 1 (s , 1 H) 、 6 . 0 8 (s , 1 H) 、 5 . 8 4 (s , 2 H) 、 4 . 3 4 (s , 2 H) 、 4 . 1 9 (d , J = 4 . 8 Hz , 1 H) 、 3 . 9 2 - 4 . 0 3 (m , 1 H) 、 3 . 7 8 (s , 3 H) 、 3 . 6 3 - 3 . 7 4 (m , 1 H) 、 3 . 6 1 (s , 3 H) 、 3 . 3 8 - 3 . 4 5 (m , 2 H) 、 3 . 0 7 - 3 . 3 7 (m , 8 H) 、 2 . 8 3 - 2 . 8 9 (m , 1 H) 、 2 . 7 9 - 2 . 8 3 (m , 5 H) 、 2 . 6 2 (s , 1 H) 、 2 . 6 0 (d , J = 4 . 8 Hz , 1 H) 、 2 . 3 7 - 2 . 5 0 (m , 4 H) 、 2 . 2 4 - 2 . 3 3 (m , 1 H) 、 1 . 9 8 - 2 . 1 0 (m , 1 H) 、 1 . 6 8 - 1 . 8 3 (m , 2 H) 、 1 . 5 2 - 1 . 6 0 (m , 4 H) 、 1 . 4 5 - 1 . 5 1 (m , 1 H) 、 1 . 3 7 - 1 . 4 5 (m , 1 H) 、 1

10

20

30

40

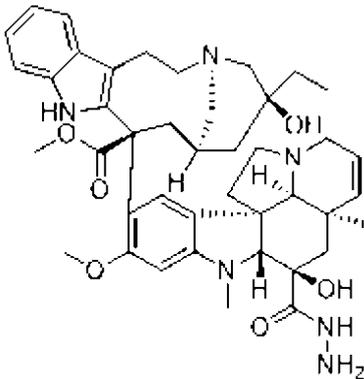
50

. 21 - 1.36 (m, 4H)、0.87 - 1.00 (m, 7H)、0.85 (brd、 $J = 6.1$ Hz、1H)、0.54 - 0.62 (m, 2H)、0.19 - 0.25 (m、6H)、0.10 (s、6H)、MS (ES⁺): $m/z = 1107.61$ 、 1108.56 [M+H]⁺; LCMS: $t_R = 1.62$ 分 [極性_3分_1500]。

【0146】

メチル(3R, 5S, 7R, 9S) - 9 - ((3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) - 5 - ((3 - (3 - ((5 - (アジドメチル)ピリミジン - 2 - イル)チオ)メチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル)プロピル)カルバモイル) - 3a - エチル - 4, 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12 - オクタヒドロ - 1H - インドリジノ[8, 1 - cd]カルバゾール - 9 - イル) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 2H - 3, 7 - メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4 - b]インドール - 9 - カルボキシレート:

10



20

ヒドラジン(12.77 ml、407 mmol)のエタノール溶液(15.03 ml)に、(3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) - メチル4 - アセトキシ - 3a - エチル - 9 - ((3R, 5S, 7R, 9S) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 9 - (メトキシカルボニル) - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1H - 3, 7 - メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4 - b]インドール - 9 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12 - オクタヒドロ - 1H - インドリジノ[8, 1 - cd]カルバゾール - 5 - カルボキシレート、硫酸塩(2.5 g、2.75 mmol)を投入し、N₂雰囲気下で60 に加熱した。この反応混合物を60 で16時間加熱し、次いでさらに6時間室温で攪拌した。この反応混合物を、90 mLのHPLCグレード水に注ぎ、この水層を5 × 90 mLのDCMで抽出し、合わせた有機画分を、水1 × 90 mL及びブライン1 × 120 mLで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて粗製生成物を得、これを、100%DCM~DCM中8%の7N NH₃/MeOHの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ[ISCO Combiflash、12gの金カートリッジ]によってさらに精製し、1.42 g(67.1%収率)の表題化合物を灰白色の固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆、400 MHz): (ppm) 9.31(s、1H)、8.87 - 9.03(m、1H)、8.81(brs、1H)、8.33(s、1H)、7.37(d、 $J = 7.8$ Hz、1H)、7.26(d、 $J = 8.1$ Hz、1H)、6.96 - 7.04(m、1H)、6.88 - 6.95(m、1H)、6.45(s、1H)、6.20(s、1H)、5.76(s、2H)、5.66 - 5.72(m、1H)、5.54 - 5.62(m、1H)、4.23(brd、 $J = 3.8$ Hz、2H)、4.12(brd、 $J = 3.5$ Hz、1H)、4.05(brdd、 $J = 15.2$ 、 13.6 Hz、1H)、3.90 - 3.97(m、2H)、3.82(d、 $J = 6.1$ Hz、1H)、3.65 - 3.78(m、4H)、3.54(s、3H)、3.36(s、1H)、3.26(brd、 $J = 14.1$ Hz、1H)、3.03 - 3.22(m、4H)、2.89(brdd、 $J = 14.4$ 、 4.5 Hz、1H)、2.61 - 2.77(m、6H)、2.28 - 2.42(m、2H)、1.97 - 2.05(m、1H)、1.88 -

30

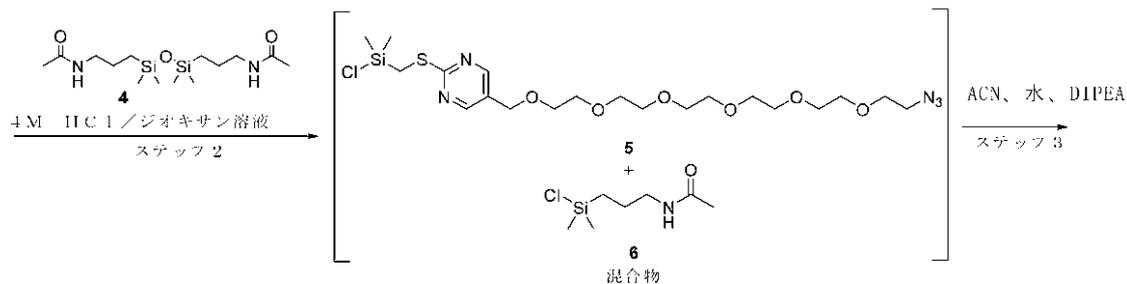
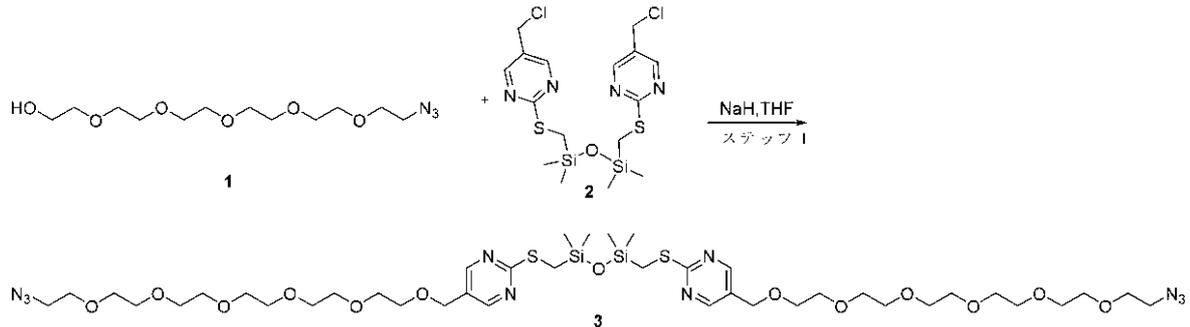
40

50

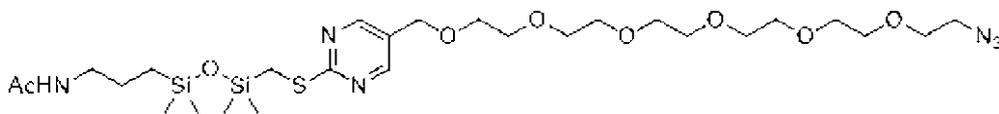
1.97 (m, 1H)、1.74 (s, 2H)、1.51 - 1.66 (m, 2H)、1.25 - 1.38 (m, 2H)、1.12 - 1.21 (m, 3H)、0.71 - 0.85 (m, 6H)、0.56 - 0.67 (m, 1H)、MS (ES⁺): m/z = 769.40、770.41 [M+H]⁺; LCMS: t_R = 132分 [極性_3分_1500]。

【0147】

実施例 25:



N - (3 - (3 - ((5 - (19 - アジド - 2 , 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ヘキサオキサノナデシル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) プロピル) アセトアミド :



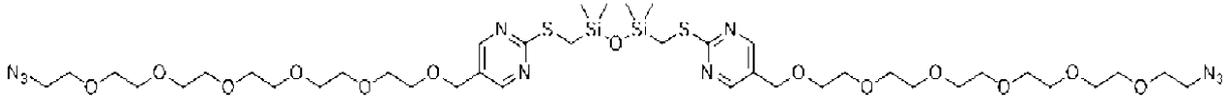
1,3 - ビス ((5 - (19 - アジド - 2 , 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ヘキサオキサノナデシル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサン (4.90 g、4.799 mmol) 及び N, N' - ((1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサン - 1 , 3 - ジイル) ビス (プロパン - 3 , 1 - ジイル)) ジアセトアミド (3.30 g、4.799 mmol) の 4 M HCl / ジオキサソラン 溶液 (100 mL) を、室温で 1 時間 攪拌 した。反応混合物を真空中で濃縮させ、粗中間体 5 及び 6 を得た。中間体 5 及び 6 をアセトニトリル (250 mL) に溶解し、続いて水 (250 mL) 及び DIPEA (4.90 mL、28.79 mmol) を添加し、室温でさらに 1 時間 攪拌 した。反応混合物を真空中で濃縮させて、粗化合物を得、これを 50 ~ 80 % 酢酸エチル / n - ヘキサン 溶液で溶出するシリカゲルの Combiflash クロマトグラフィで精製して、表題化合物 3.56 g (55 % 収率) の表題化合物を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 8.60 (s、2 H)、7.76 - 7.82 (m、1 H)、4.47 - 4.51 (m、2 H)、3.49 - 3.64 (m、2 H)、3.37 - 3.42 (m、2 H)、2.94 - 3.02 (m、2 H)、2.36 - 2.42 (m、2 H)、1.78 (s、3 H)、1.34 - 1.45 (m、2 H)、0.44 - 0.53 (m、2 H)、0.18 (s、6 H)、0.07 (s、6 H) ; MS (ES⁺) : m/z = 676.70 [M+H]⁺ ; LCMS : t_R = 3.27 分。

40

50

【0148】

1, 3 - ビス(((5 - (19 - アジド - 2, 5, 8, 11, 14, 17 - ヘキサオキサノナデシル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサン(3) :



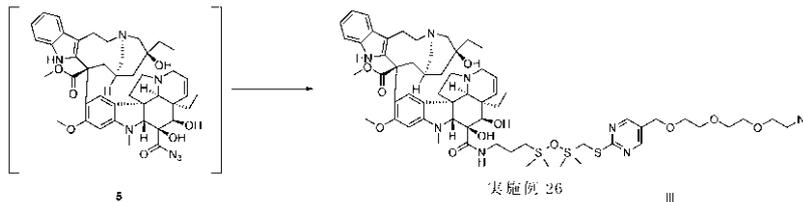
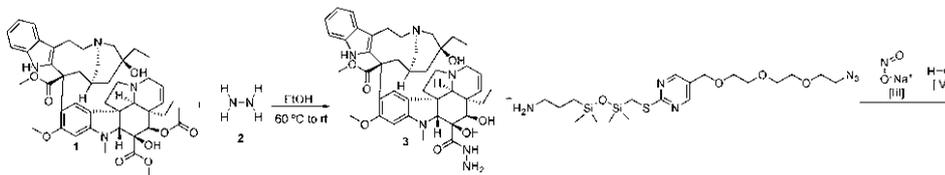
0 の 17 - アジド - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサヘプタデカン - 1 - オール(3 g、9.771 mmol) の THF 溶液(250 mL) に水酸化ナトリウム(502 mg、14.65 mmol) を投入し、同じ温度で 30 分間攪拌した。続いて、1, 3 - ビス(((5 - (クロロメチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサン(7 g、14.65 mmol) を得られた溶液に添加し、同じ温度でさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮させて、粗化合物を得、これを 0 ~ 5 % メタノール / DCM 溶液で溶出するシリカゲルの Combiflash カラムクロマトグラフィで精製して、表題化合物 5.90 g (60 % 収率) の表題化合物を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 8.60 (s、1 H)、8.57 (s、3 H)、4.46 - 4.49 (m、4 H)、3.49 - 3.63 (m、45 H)、3.36 - 3.43 (m、6 H)、2.39 - 2.42 (m、4 H)、0.18 (s、9 H) ; MS (ES⁺) : m / z = 511.40 [M / 2 + H]⁺ ; LCMS : t_R = 3.53 分。

10

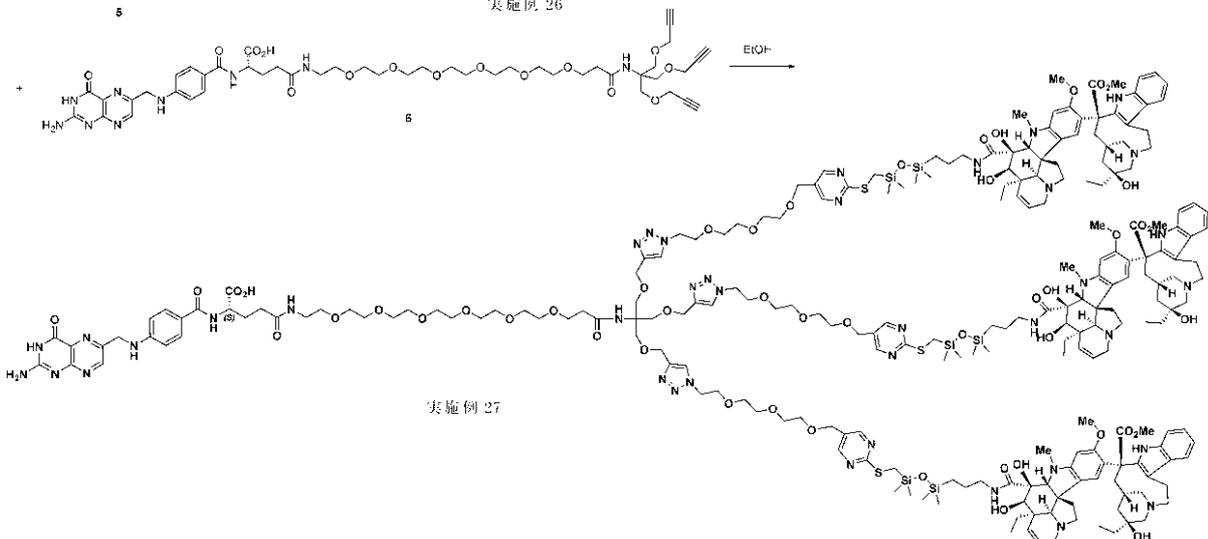
20

【0149】

実施例 26 及び 27 :



30

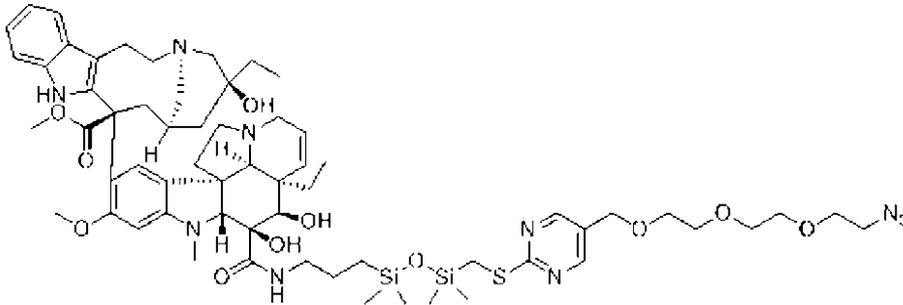


40

メチル(3 R, 5 S, 7 R, 9 S) - 9 - ((3 a R, 3 a 1 R, 4 R, 5 S, 5 a R, 10 b R) - 5 - ((3 - (3 - ((5 - ((2 - (2 - (2 - アジドエトキシ) エトキシ) エトキシ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサン(3) - プロピル) カルバモイル) - 3 a - エチル - 4, 5 - ジヒド

50

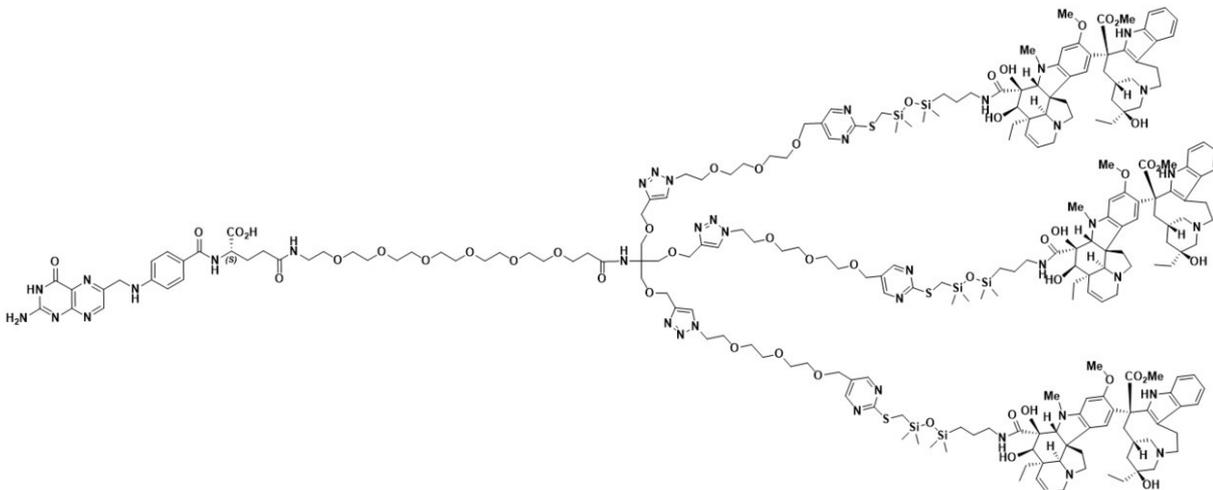
ロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3 a , 3 a 1 , 4 , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 - オクタヒドロ - 1 H - インドリジノ [8 , 1 - c d] カルバゾール - 9 - イル) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - オクタヒドロ - 2 H - 3 , 7 - メタノ [1] アザシクロウンデシノ [5 , 4 - b] インドール - 9 - カルボキシレート [実施例 2 6] :



(3 R , 5 S , 7 R , 9 S) - メチル 5 - エチル - 9 - ((3 a R , 3 a 1 R , 4 R , 5 S , 5 a R , 1 0 b R) - 3 a - エチル - 5 - (ヒドラジンカルボニル) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3 a , 3 a 1 , 4 , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 - オクタヒドロ - 1 H - インドリジノ [8 , 1 - c d] カルバゾール - 9 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - オクタヒドロ - 1 H - 3 , 7 - メタノ [1] アザシクロウンデシノ [5 , 4 - b] インドール - 9 - カルボキシレート (1 0 0 mg 、 0 . 1 3 0 mmol) のアセトニトリル溶液 (1 . 6 7 ml) 及び 1 M HCl 水溶液 (6 . 1 6 ml 、 6 . 1 6 mmol) を、 - 1 0 に冷却し、次に亜硝酸ナトリウム (2 0 . 6 4 mg 、 0 . 2 9 9 mmol) を投入した。10分後、この黄味がかかった茶色の溶液を、冷飽和 NaHCO₃ 溶液の滴下添加 (約 6 . 6 mL の NaHCO₃ の添加) で pH 約 8 . 0 0 に調整した。この溶液を DCM (5 x 5 . 0 mL) で迅速に抽出し、合わせた有機層をブライン (1 x 1 0 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、約 4 . 0 0 mL に濃縮させ、0 に冷却し、3 - (3 - ((5 - ((2 - (2 - (2 - アジドエトキシ) エトキシ) エトキシ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) プロパン - 1 - アミン (6 5 . 4 mg 、 0 . 1 3 0 mmol) の DCM 溶液 4 . 0 mL を投入し、0 で 2 時間攪拌させた。この反応混合物を真空中で濃縮させ、薄褐色の固体を得、これを、シリカゲル [ISCO Co m b i F l a s h 、 DCM 中 0 % の (1 0 % 7 N NH₃ / MeOH) ~ 8 % の (1 0 % 7 N NH₃ / MeOH) で溶出する 1 2 g の金カートリッジでのクロマトグラフィによって精製し、6 5 . 5 mg (4 1 % 収率) の表題化合物を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (DMSO - d₆ 、 4 0 0 MHz) : (ppm) 9 . 3 3 (s 、 1 H) 、 8 . 5 8 (s 、 2 H) 、 8 . 5 1 (s 、 1 H) 、 7 . 7 7 (b r t 、 J = 5 . 8 Hz 、 1 H) 、 7 . 3 7 (d 、 J = 8 . 1 Hz 、 1 H) 、 7 . 2 6 (d 、 J = 8 . 1 Hz 、 1 H) 、 7 . 0 0 (t 、 J = 7 . 6 Hz 、 1 H) 、 6 . 8 8 - 6 . 9 5 (m 、 1 H) 、 6 . 4 4 (s 、 1 H) 、 6 . 1 9 (s 、 1 H) 、 5 . 6 9 (b r d d 、 J = 1 0 . 7 、 5 . 4 Hz 、 1 H) 、 5 . 5 4 - 5 . 6 1 (m 、 1 H) 、 4 . 4 7 (s 、 2 H) 、 4 . 0 0 - 4 . 1 0 (m 、 1 H) 、 3 . 9 6 (s 、 1 H) 、 3 . 9 2 (s 、 1 H) 、 3 . 8 3 (d 、 J = 5 . 8 Hz 、 1 H) 、 3 . 6 8 - 3 . 7 6 (m 、 4 H) 、 3 . 4 9 - 3 . 6 2 (m 、 1 3 H) 、 3 . 3 6 - 3 . 4 0 (m 、 2 H) 、 3 . 3 0 - 3 . 3 4 (m 、 6 H) 、 2 . 9 8 - 3 . 2 8 (m 、 7 H) 、 2 . 8 4 - 2 . 9 3 (m 、 1 H) 、 2 . 5 9 - 2 . 7 7 (m 、 6 H) 、 2 . 5 2 - 2 . 5 5 (m 、 1 H) 、 2 . 4 8 - 2 . 5 2 (m 、 7 H) 、 2 . 3 0 - 2 . 4 2 (m 、 4 H) 、 1 . 8 9 - 2 . 0 5 (m 、 2 H) 、 1 . 4 2 - 1 . 6 5 (m 、 4 H) 、 1 . 1 2 - 1 . 3 6 (m 、 5 H) 、 0 . 6 9 - 0 . 8 5 (m 、 6 H) 、 0 . 5 7 - 0 . 6 8 (m 、 1 H) 、 0 . 4 6 - 0 . 5 5 (m 、 2 H) 、 0 . 1 7 (s 、 6 H) 、 0 . 0 7 (s 、 6 H) 、 MS (ES⁺) : m / z = 1 2 4 0 . 0 0 、 1 2 4 0 . 9 0 [M + H]⁺ ; LCMS : t_R = 1 . 6 5 分 [極性 __ 3 分 __ 1 5 0 0] 。

【 0 1 5 0 】

(31S) - 31 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル)メチル)アミノ)ベンズアミド) - 1 - (1 - (2 - (2 - (2 - ((3 - (3 - (3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) - 3a - エチル - 9 - (5S, 7S, 9S) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 9 - (メトキシカルボニル) - 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 2H - 3, 7 - メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4 - b]インドール - 9 - イル) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12 - オクタヒドロ - 1H - インドリジノ[8, 1 - cd]カルバゾール - 5 - カルボキサミド)プロピル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル)メチル)チオ)ピリミジン - 5 - イル)メトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4, 4 - ビス((1 - (2 - (2 - (2 - ((2 - ((3 - (3 - (3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) - 3a - エチル - 9 - (5S, 7S, 9S) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 9 - (メトキシカルボニル) - 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 2H - 3, 7 - メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4 - b]インドール - 9 - イル) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12 - オクタヒドロ - 1H - インドリジノ[8, 1 - cd]カルバゾール - 5 - カルボキサミド)プロピル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル)メチル)チオ)ピリミジン - 5 - イル)メトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)メトキシ)メチル) - 6, 28 - ジオキソ - 2, 9, 12, 15, 18, 21, 24 - ヘプタオキサ - 5, 27 - ジアザドトリアコンタン - 32 - オイック酸 [実施例 27] :



エップンドルフバイアルに、DMF (134 μ L)を、(S) - 33 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル)メチル)アミノ)ベンズアミド) - 8, 30 - ジオキソ - 6, 6 - ビス((プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ)メチル) - 4, 11, 14, 17, 20, 23, 26 - ヘプタオキサ - 7, 29 - ジアザテトラトリアコンタ - 1 - イン - 34 - オイック酸 (10 mg、10.06 μ mol)と、(5S, 7S, 9S) - メチル9 - ((3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) - 5 - ((3 - (3 - ((5 - ((2 - (2 - (2 - アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)メチル)ピリミジン - 2 - イル)チオ)メチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル)プロピル)カルバモイル) - 3a - エチル - 4, 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12 - オクタヒドロ - 1H - インドリジノ[8, 1 - cd]カルバゾール - 9 - イル) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1H - 3, 7 - メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4 - b]インドール - 9 - カルボキシレート (43.6 mg、0.035 mmol)との混合物に添加した。両方の反応物質を溶解させるために、さらなるDMF (134 μ L)を添加した。全体を窒素ガスでパージし、蓋をし、5分間超音波処理した。次いで、新たに調製したアスコルビン酸ナトリウム溶液 (1

00 mM水溶液、40.2 μ L、4.02 μ mol)、続いて新たに調製した硫酸銅五水和物溶液(100 mM水溶液、20.12 μ L、2.01 μ mol)を添加した。全体を窒素ガスでパージし、蓋をし、5分間超音波処理し、室温にてシェーカーで撹拌した。1.5時間後、LCMSは、両方のSMを主に示したが、多くの粘着性固体がエッペンドルフバイアルに付着していた。さらなるアスコルビン酸ナトリウム(100 mM水溶液、80 μ L、8 μ mol)及び硫酸銅五水和物(100 mM水溶液、40 μ L、4 μ mol)を添加した。15分後、反応を停止させた。真空を用いて、全体をISCO固体充填フィルタプラグに通した。残渣については、約0.5 mLのDMSOで溶解させ、同じフィルタプラグに通した。合わせた濾液(1.7 mL)を逆相分取HPLC[勾配2]によって精製し、2.12 mg(4.47%収率)の表題化合物を淡黄色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) ppm 9.32(s、1H) 8.63(s、1H) 8.56(s、2H) 7.98(s、2H) 7.69-7.85(m、1H) 7.61(brd、J=8.08 Hz、1H) 7.32-7.49(m、1H) 7.16-7.32(m、1H) 6.85-7.13(m、3H) 6.63(brd、J=8.84 Hz、1H) 6.44(s、1H) 6.19(s、1H) 5.76(brs、1H) 5.63-5.73(m、1H) 5.49-5.63(m、1H) 5.39(brd、J=7.58 Hz、1H) 4.37-4.67(m、9H) 3.87-4.15(m、7H) 3.74-3.87(m、6H) 3.71(s、5H) 3.63(brs、5H) 3.41-3.57(m、26H) 3.21-3.27(m、1H) 3.00-3.21(m、4H) 2.89(brd、J=10.36 Hz、1H) 2.70(s、4H) 2.63(brd、J=14.15 Hz、2H) 2.53-2.58(m、1H) 2.29-2.40(m、3H) 1.86-2.03(m、1H) 1.59(brdd、J=13.39、7.33 Hz、1H) 1.47(dt、J=15.85、7.61 Hz、2H) 1.20-1.36(m、3H) 1.16(brd、J=7.83 Hz、3H) 0.67-0.86(m、5H) 0.63(brs、1H) 0.45-0.58(m、2H) 0.16(s、5H) 0.00-0.11(m、7H)。MS(ES+) : m/z = (M+3)/3 = 1571.9、(M+4)/4 = 1179.4、(M+5)/5 = 943.7、(M+6)/6 = 786.6 ; LCMS : t_R = 1.58分 [極性__3分__1500]。

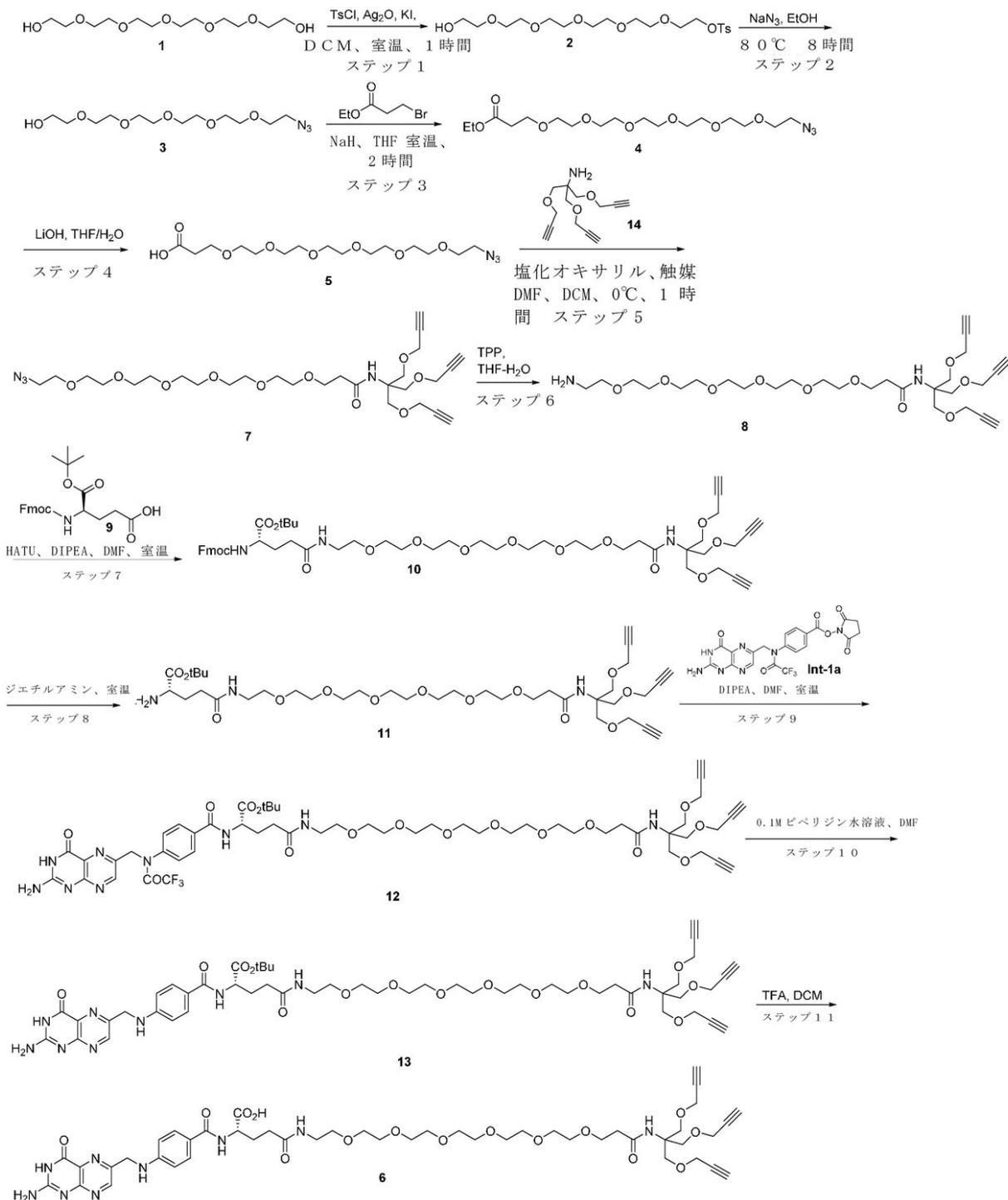
10

20

【0151】

化合物6 :

30

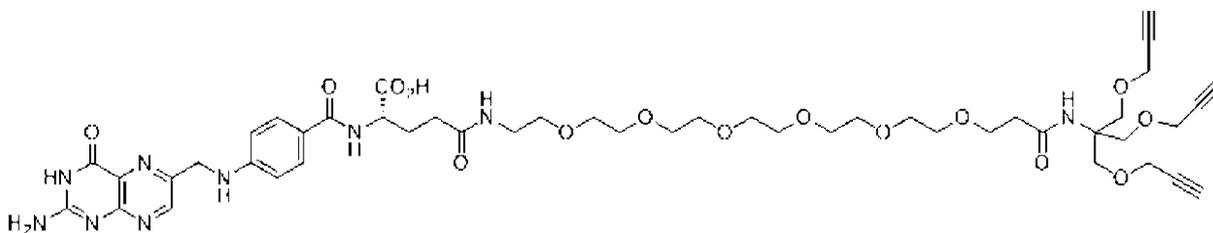


10

20

30

(S) - 33 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル)メチル)アミノ)ベンズアミド) - 8, 30 - ジオキソ - 6, 6 - ビス(プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ)メチル) - 4, 11, 14, 17, 20, 23, 26 - ヘプタオキサ - 7, 29 - ジアザテトラトリアコンタ - 1 - イン - 34 - オイック酸 (6) :



50

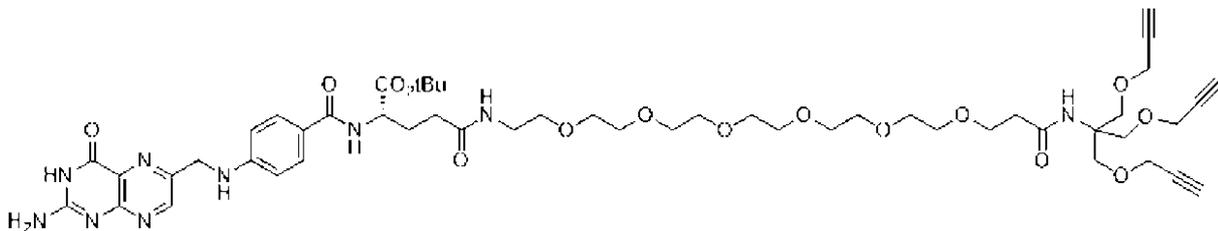
tert - ブチル (S) - 33 - (4 - (((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) メチル) アミノ) ベンズアミド) - 8 , 30 - ジオキソ - 6 , 6 - ビス ((プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) メチル) - 4 , 11 , 14 , 17 , 20 , 23 , 26 - ヘプタオキサ - 7 , 29 - ジアザテトラトリアコンタ - 1 - イン - 34 - オエート (2 . 2 g , 2 . 095 mmol) の DCM 溶液 (25 mL) に、トリフルオロ酢酸 (25 mL) を投入し、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮させ、粗化合物を得た。粗化合物を逆相 Comb i Flash カラムクロマトグラフィ (アセトニトリル : 水 : 0 . 1 % TFA) によって精製し、91 mg (4 % 収率) の表題化合物を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) = 12 . 44 (br . s , 2 H) , 11 . 56 (br . s , 2 H) , 8 . 71 (s , 1 H) , 8 . 20 (br . s , 1 H) , 7 . 96 (br . s , 1 H) , 7 . 71 (d , J = 8 . 31 Hz , 2 H) , 7 . 37 (br . s , 1 H) , 6 . 97 - 7 . 03 (m , 2 H) , 6 . 70 (d , J = 8 . 31 Hz , 2 H) , 4 . 55 (d , J = 5 . 38 Hz , 1 H) , 4 . 31 (br . s , 1 H) , 4 . 18 (br . s , 4 H) , 3 . 71 (s , 4 H) , 3 . 35 - 3 . 65 (m , 31 H) , 3 . 23 (d , J = 5 . 38 Hz , 2 H) , 2 . 35 - 2 . 42 (m , 2 H) , 2 . 24 (d , J = 6 . 36 Hz , 2 H) , 2 . 04 - 2 . 19 (m , 1 H) , 1 . 87 - 2 . 00 (m , 1 H) , MS (ES⁺) : m / z = 994 . 55 [M + H]⁺ ; LCMS : t_R = 2 . 23 分。

10

【 0152 】

tert - ブチル (S) - 33 - (4 - (((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) メチル) アミノ) ベンズアミド) - 8 , 30 - ジオキソ - 6 , 6 - ビス ((プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) メチル) - 4 , 11 , 14 , 17 , 20 , 23 , 26 - ヘプタオキサ - 7 , 29 - ジアザテトラトリアコンタ - 1 - イン - 34 - オエート (13) :

20



30

tert - ブチル (S) - 33 - (4 - (N - ((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) メチル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) ベンズアミド) - 8 , 30 - ジオキソ - 6 , 6 - ビス ((プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) メチル) - 4 , 11 , 14 , 17 , 20 , 23 , 26 - ヘプタオキサ - 7 , 29 - ジアザテトラトリアコンタ - 1 - イン - 34 - オエート (2 . 9 g , 2 . 530 mmol) の DMF 溶液 (25 mL) に、ペペリジンの 0 . 1 M 溶液 (50 mL) を投入し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮させ、粗化合物を得た。この粗製化合物をジエチルエーテル (40 mL) 中で 10 分間攪拌し、固体を濾過し、ジエチルエーテル (20 mL) で洗浄し、乾燥させて、2 . 2 g (83 % 収率) の表題化合物を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) = 8 . 64 (s , 1 H) , 8 . 17 (d , J = 7 . 34 Hz , 1 H) , 7 . 95 (s , 2 H) , 7 . 89 (t , J = 5 . 38 Hz , 1 H) , 7 . 64 (d , J = 8 . 80 Hz , 2 H) , 7 . 30 (s , 1 H) , 6 . 89 - 6 . 94 (m , 2 H) , 6 . 64 (d , J = 8 . 80 Hz , 2 H) , 4 . 48 (d , J = 5 . 87 Hz , 2 H) , 4 . 17 - 4 . 23 (m , 1 H) , 4 . 11 (d , J = 1 . 47 Hz , 4 H) , 3 . 65 (s , 4 H) , 3 . 55 (t , J = 6 . 36 Hz , 2 H) , 3 . 35 - 3 . 51 (m , 27 H) , 3 . 14 - 3 . 21 (m , 2 H) , 2 . 32 (t , J = 6 . 11 Hz , 2 H) , 2 . 19 (dd , J = 7 . 09 , 11 . 49 Hz , 2 H) , 1 . 81 - 2 . 03 (m , 2 H) , 1 . 44 - 1 . 61 (m , 2 H) , 1 . 39 (s , 9 H) ; MS (ES⁺) : m / z = 1050 . 00 [M]⁺ ; LCMS : t_R = 1

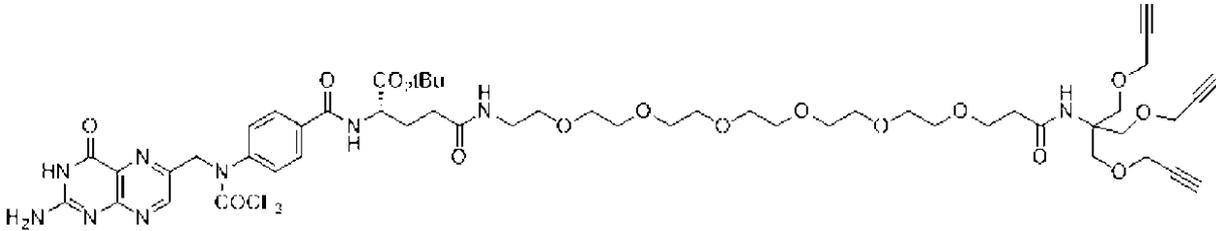
40

50

. 90分。

【0153】

tert-ブチル(S)-33-(4-(N-(2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド)ベンゾアミド)-8,30-ジオキソ-6,6-ビス((プロパ-2-イン-1-イルオキシ)メチル)-4,11,14,17,20,23,26-ヘプタオキサ-7,29-ジアザテトラトリアコンタ-1-イン-34-オエート(12):



10

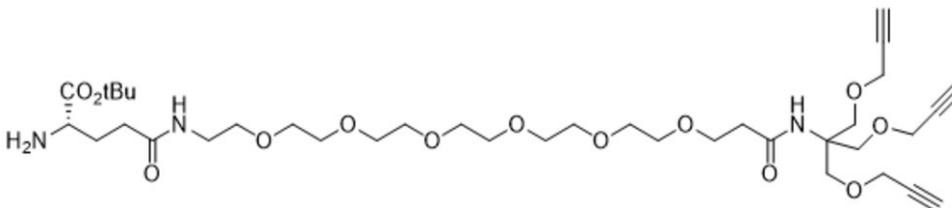
2,5-ジオキソピロリジン-1-イル4-(N-(2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド)ベンゾエート(1.5g、2.913mmol)及びtert-ブチル(S)-33-アミノ-8,30-ジオキソ-6,6-ビス((プロパ-2-イン-1-イルオキシ)メチル)-4,11,14,17,20,23,26-ヘプタオキサ-7,29-ジアザテトラトリアコンタ-1-イン-34-オエート(2.2g、2.913mmol)のDMF溶液(25mL)に、窒素雰囲気下で4時間にわたりDIPEA(1.01mL、5.826mmol)を添加した。反応混合物を真空中で濃縮させ、粗化合物を得た。この粗製化合物をジエチルエーテル(125mL)中で15分間攪拌し、沈殿した固体を濾過し、ジエチルエーテル(50mL)で洗浄し、乾燥させて、3g(90%収率)の表題化合物を黄色の半固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 11.42(s、2H)、8.76(d、J = 6.85Hz、1H)、8.62(br.s、1H)、7.89(d、J = 7.34Hz、2H)、7.63(d、J = 7.82Hz、2H)、7.25-7.32(m、1H)、6.79-7.08(m、2H)、4.20-4.30(m、1H)、4.04-4.14(m、6H)、3.65(s、4H)、3.55(t、J = 6.11Hz、3H)、3.38-3.51(m、20H)、3.09-3.22(m、8H)、2.32(t、J = 5.87Hz、2H)、2.21(d、J = 6.36Hz、2H)、1.99-2.11(m、2H)、1.91(dd、J = 6.60、14.43Hz、2H)、1.40(s、9H); MS(ES⁺): m/z = 1146.63[M+H]⁺; LCMS: t_R = 2.64分。

20

30

【0154】

tert-ブチル(S)-33-アミノ-8,30-ジオキソ-6,6-ビス((プロパ-2-イン-1-イルオキシ)メチル)-4,11,14,17,20,23,26-ヘプタオキサ-7,29-ジアザテトラトリアコンタ-1-イン-34-オエート(11):



40

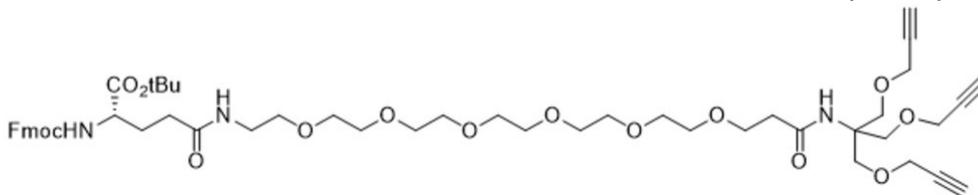
tert-ブチル(S)-33-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-8,30-ジオキソ-6,6-ビス((プロパ-2-イン-1-イルオキシ)メチル)-4,11,14,17,20,23,26-ヘプタオキサ-7,29-ジアザテトラトリアコンタ-1-イン-34-オエート(3.8g、3.885mmol)のジエチルアミン溶液(50mL)を、室温で窒素雰囲気下にて12時間攪拌した

50

。反応混合物を真空中で濃縮させ、粗化合物を得、これをアンモニア/DCM溶液で飽和した0~15%メタノールで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し、2.2g(75%収率)の表題化合物を無色の油状物として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) = 4.15(d、J = 2.45Hz、6H)、3.83(s、6H)、3.70-3.75(m、3H)、3.62-3.69(m、19H)、3.59(t、J = 5.14Hz、2H)、3.48-3.50(m、2H)、3.42-3.47(m、2H)、2.80(s、6H)、2.42-2.49(m、6H)、1.49(s、9H)。

【0155】

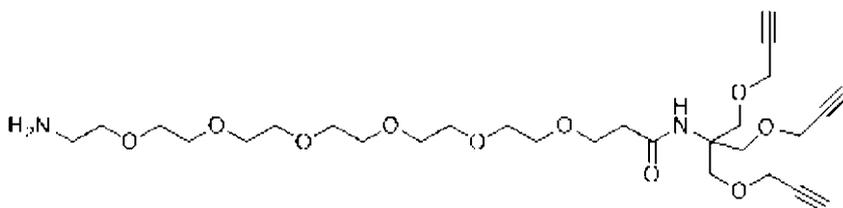
tert-ブチル(S)-33-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-8,30-ジオキソ-6,6-ビス((プロパ-2-イン-1-イルオキシ)メチル)-4,11,14,17,20,23,26-ヘプタオキサ-7,29-ジアザテトラトリアコンタ-1-イン-34-オエート(10) :



1-アミノ-N-(1,3-ビス(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)-2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)メチル)プロパン-2-イル)-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサヘンイコサン-21-アミド(1.71g、4.035mmol)のDCM溶液(50mL)に、(R)-4-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5-(tert-ブトキシ)-5-オキソペンタン酸(2.3g、4.035mmol)、HATU(2.3g、6.052mmol)、及びDIPEA(1.4mL、8.070mmol)を投入し、室温で16時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて粗製化合物を得、これを、0~5%メタノール/DCM溶液で溶出するCombiflashでのカラムクロマトグラフィによって精製して、3.51g(89%収率)の表題化合物を黄色の油として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) = 7.76(d、J = 7.82Hz、2H)、7.59-7.64(m、2H)、7.37-7.43(m、2H)、7.29-7.34(m、2H)、6.44(br.s、1H)、6.26(br.s、1H)、5.74(d、J = 7.82Hz、1H)、4.39(t、J = 7.09Hz、2H)、4.23(t、J = 6.85Hz、2H)、4.14(d、J = 1.96Hz、5H)、3.83(s、4H)、3.60-3.73(m、16H)、3.56(t、J = 4.89Hz、2H)、3.39-3.48(m、2H)、3.17(q、J = 7.34Hz、1H)、2.80(s、4H)、2.41-2.46(m、4H)、2.15-2.32(m、2H)、1.90-2.04(m、1H)、1.54-1.60(m、6H)、1.47(s、9H) ; MS(ES⁺) : m/z = 978.58 [M+H]⁺ ; LCMS : t_R = 3.24分。

【0156】

1-アミノ-N-(1,3-ビス(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)-2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)メチル)プロパン-2-イル)-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサヘンイコサン-21-アミド(8) :



10

20

30

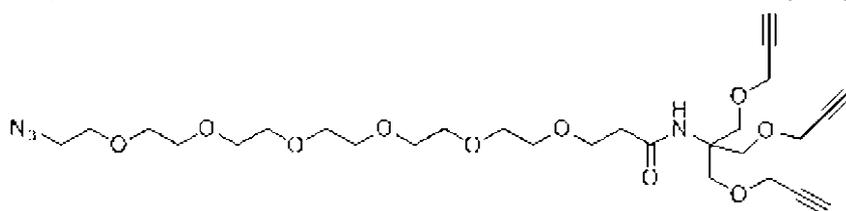
40

50

1 - アジド - N - (1 , 3 - ビス (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 2 - ((プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) メチル) プロパン - 2 - イル) - 3 , 6 , 9 , 12 , 15 , 18 - ヘキサオキサヘンイコサン - 21 - アミド (3 . 2 g 、 5 . 369 mmol) の THF 溶液 : H₂O (4 : 1 、 62 . 5 mL) に TPP (4 . 22 g 、 16 . 11 mmol) を投入し、室温で 14 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物を得、これを、0 ~ 10 % メタノール / DCM 溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、2 . 35 g (77 % 収率) の表題化合物を薄黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz 、 CDCl₃) = 6 . 37 (s 、 1 H) 、 4 . 13 - 4 . 17 (m 、 6 H) 、 3 . 84 (s 、 6 H) 、 3 . 71 (t 、 J = 5 . 87 Hz 、 2 H) 、 3 . 61 - 3 . 68 (m 、 23 H) 、 3 . 48 - 3 . 53 (m 、 2 H) 、 2 . 86 (t 、 J = 5 . 38 Hz 、 2 H) 、 2 . 43 - 2 . 46 (m 、 4 H) 。

【 0157 】

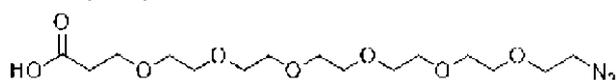
1 - アジド - N - (1 , 3 - ビス (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 2 - ((プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) メチル) プロパン - 2 - イル) - 3 , 6 , 9 , 12 , 15 , 18 - ヘキサオキサヘンイコサン - 21 - アミド (7) :



1 - アジド - 3 , 6 , 9 , 12 , 15 , 18 - ヘキサオキサヘンイコサン - 21 - オイック酸 (2 . 6 g 、 6 . 860 mmol) の DCM 溶液 (50 mL) に、塩化オキサリル (0 . 87 mL 、 10 . 29 mmol) 及び触媒 DMF (3 滴) を投入し、室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体の酸塩化物を得、これを、さらなる反応のために単離せずに直接使用した。0 の得られた溶液に、DIPEA (4 . 7 mL 、 27 . 44 mmol) 及び 1 , 3 - ビス (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 2 - ((プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) メチル) プロパン - 2 - アミン (2 . 28 g 、 6 . 860 mmol) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて、3 . 6 g (88 % 収率) の表題化合物を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz 、 CDCl₃) = 6 . 59 (s 、 1 H) 、 4 . 13 - 4 . 19 (m 、 6 H) 、 3 . 82 - 3 . 89 (m 、 6 H) 、 3 . 61 - 3 . 71 (m 、 25 H) 、 3 . 39 (t 、 J = 4 . 89 Hz 、 2 H) 、 2 . 43 - 2 . 48 (m 、 2 H) 、 1 . 47 - 1 . 52 (m 、 2 H) 。

【 0158 】

1 - アジド - 3 , 6 , 9 , 12 , 15 , 18 - ヘキサオキサヘンイコサン - 21 - オイック酸 (5) :

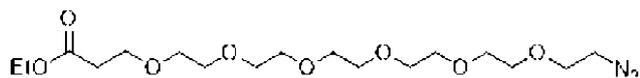


0 のエチル 1 - アジド - 3 , 6 , 9 , 12 , 15 , 18 - ヘキサオキサヘンイコサン - 21 - オエート (5 g 、 12 . 27 mmol) の THF : H₂O 溶液 (4 : 1 , 40 mL) に水酸化リチウム (1 . 47 g 、 61 . 35 mmol) を投入し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物の溶媒を蒸発させ、水層を DCM で洗浄した。分離した水層を 2 N HCl 溶液で酸性化させ、10 % メタノール / DCM 溶液で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて粗化合物を得、これを、1 ~ 10 % メタノール / DCM 溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、3 . 8 g (80 % 収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz 、 CDCl₃) = 3 . 79 (t 、 J = 5 . 87 Hz 、 2 H) 、 3 . 63 -

3.71 (m, 23H)、3.40 (t, J = 4.89 Hz, 2H)、2.61 (t, J = 5.87 Hz, 2H)。

【0159】

エチル 1-アジド-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサヘンイコサン-21-オエート(4) :

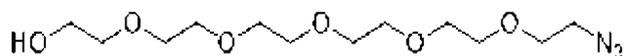


0 の 17-アジド-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデカン-1-オール(10g、32.57mmol)のTHF溶液(100mL)に、水酸化ナトリウム(1.94g、48.85mmol)を30分間にわたって投入した。続いて、エチル3-プロモプロパノエート(5mL、39.08mmol)を同じ温度で添加し、2時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム溶液で急冷し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて粗製化合物を得、これを、1~3%メタノール/DCM溶液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、5.2g(40%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) = 4.11-4.19(m, 2H)、3.73-3.79(m, 2H)、3.60-3.70(m, 21H)、3.36-3.43(m, 2H)、2.56-2.62(m, 2H)、1.26(t, J = 7.09 Hz, 3H)。

10

【0160】

17-アジド-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデカン-1-オール(3) :

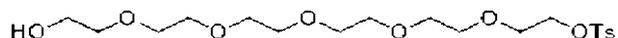


17-ヒドロキシ-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル4-メチルベンゼンスルホネート(16g、36.69mmol)のエタノール溶液(200mL)に、アジ化ナトリウム(7.15g、110.1mmol)を投入し、80 で8時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、乾燥するまで溶媒を蒸発させた。得られた残渣を酢酸エチル中で攪拌し、濾過し、この濾液を真空中で濃縮させ、11.6gの粗製化合物を黄色の油として得た。この粗製化合物を、さらなる精製なしで次のステップに使用した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) = 3.59-3.77(m, 23H)、3.37-3.41(m, 2H)。

30

【0161】

17-ヒドロキシ-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル4-メチルベンゼンスルホネート(2) :

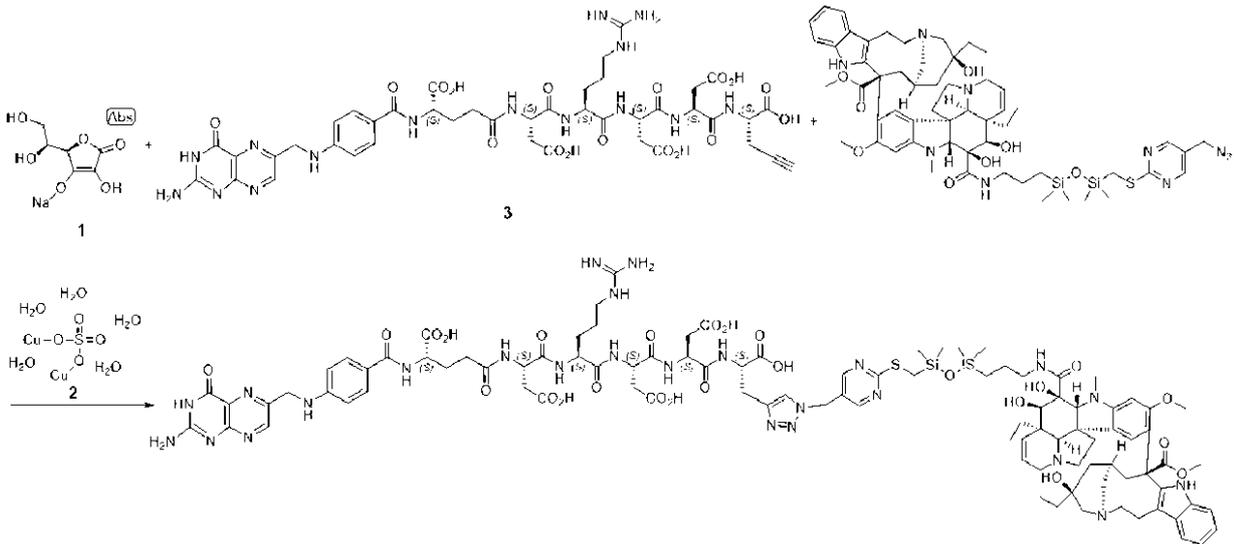


0 の 3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデカン-1,17-ジオール(25g、88.59mmol)のDCM溶液(900mL)に、酸化銀(30.5g、132.88mmol)、ヨウ化カリウム(2.94g、17.71mmol)及び塩化トシル(18.51g、97.44mmol)を投入し、0 で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、DCMで洗浄し、濾液を真空中で濃縮させ、粗化合物を得、これを1~3%メタノール/DCM溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィにより精製し、16g(41%収率)の表題化合物を薄黄色油状物として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) = 7.80(d, J = 7.83 Hz, 2H)、7.34(d, J = 7.83 Hz, 2H)、4.14-4.18(m, 2H)、3.57-3.75(m, 23H)、2.45(s, 3H)。

40

【0162】

実施例 28 :

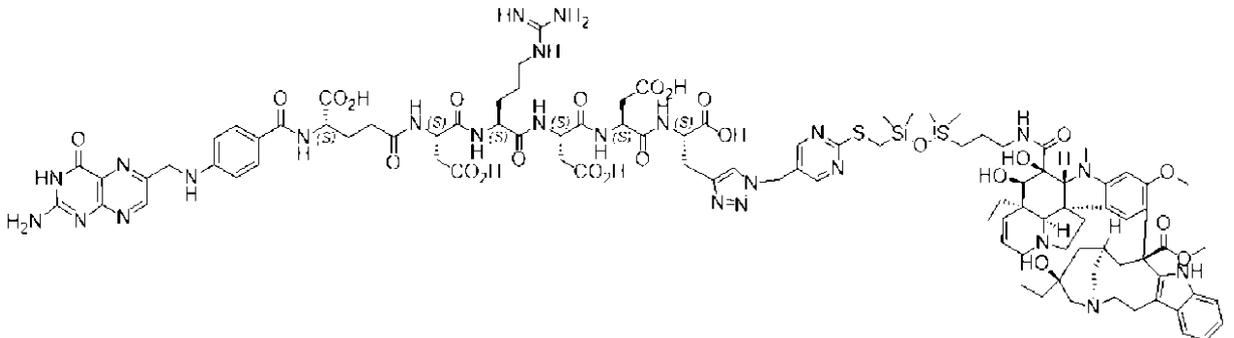


10

20

(2S, 5S, 8S, 11S, 14S, 19S) - 19 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル)メチル)アミノ)ベンズアミド) - 5, 8, 14 - トリス(カルボキシメチル) - 2 - ((1 - ((2 - ((3 - (3 - (3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) - 3a - エチル - 9 - ((3S, 5S, 7S, 9S) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 9 - (メトキシカルボニル) - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1H - 3, 7 - メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4 - b]インドール - 9 - イル) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12 - オクタヒドロ - 1H - インドリジノ[8, 1 - cd]カルバゾール - 5 - カルボキサミド)プロピル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル)メチル)チオ)ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)メチル) - 11 - (3 - グアニジノプロピル) - 4, 7, 10, 13, 16 - ペンタオキソ - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタアザイコサン - 1, 20 - 二酸 :

30



40

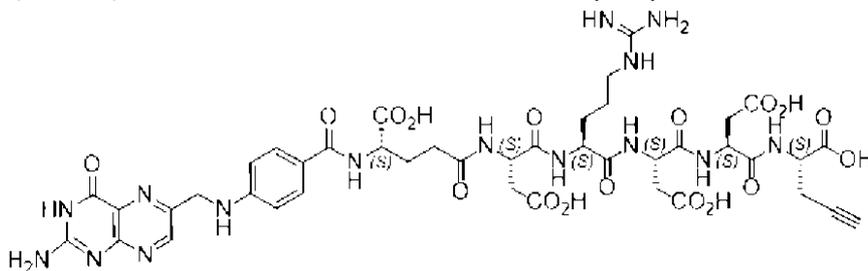
エップンドルフバイアルに、DMSO (1 mL)を、(2S, 5S, 8S, 11S, 14S, 19S) - 19 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル)メチル)アミノ)ベンズアミド) - 5, 8, 14 - トリス(カルボキシメチル) - 11 - (3 - グアニジノプロピル) - 4, 7, 10, 13, 16 - ペンタオキソ - 2 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタアザイコサン - 1, 20 - 二酸 (17.0 mg、0.016 mmol)と、(3R, 5S, 7R, 9S) - メチル - 9 - ((3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) - 5 - ((3 - (3 - ((5 - (アジドメチル)ピリミジン - 2 - イル)チオ)メチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル)プロピル)カルバモイル) - 3a - エチル - 4, 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12 - オクタヒドロ - 1H - インドリジノ[8, 1 - cd]カルバゾール - 9 - イル) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1H - 3, 7 - メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4 - b]インドール - 9 - カル

50

ボキシレート (18.14 mg、0.016 mmol) との混合物に室温で添加した。バイアルを窒素ガスでパージし、蓋をし、5分間超音波処理した。次いで、新たに調製したアスコルビン酸ナトリウム溶液 (100 mM 水溶液、32.8 μ L、3.28 μ mol) を添加し、続いて新たに調製した硫酸銅五水和物溶液 (100 mM 水溶液、32.8 μ L、3.28 μ mol) を添加した。全体を窒素ガスでパージし、蓋をし、5分間超音波処理し、室温にてシェーカーで撹拌した。1時間後、LCMSは、主に生成物を示した。反応を停止させた。真空を用いて、全体をISCO固体充填フィルタプラグに通した。残渣については、約0.5 mLのDMSOで溶解させ、同じフィルタプラグに通した。合わせた濾液 (2 mL) を逆相分取HPLC [勾配1] によって精製し、凍結乾燥後に10.3 mg (29.3% 収率) の表題化合物を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.52 - 8.70 (m、4H) 8.45 (br s、1H) 8.25 (br d、J = 6.32 Hz、1H) 8.17 (br s、1H) 7.98 (s、1H) 7.72 - 7.90 (m、2H) 7.63 (m、J = 8.84 Hz、2H) 7.54 (br s、1H) 7.35 - 7.43 (m、1H) 7.12 - 7.33 (m、2H) 6.85 - 7.11 (m、6H) 6.62 (m、J = 8.84 Hz、2H) 6.43 (s、1H) 6.20 (s、1H) 5.68 (br dd、J = 10.36、5.56 Hz、1H) 5.48 - 5.61 (m、3H) 4.53 - 4.79 (m、2H) 4.42 - 4.53 (m、3H) 4.25 - 4.41 (m、3H) 4.16 (br d、J = 5.31 Hz、2H) 3.94 - 4.10 (m、3H) 3.89 (br s、1H) 3.74 - 3.85 (m、3H) 3.62 - 3.74 (m、5H) 3.51 - 3.62 (m、7H) 3.03 - 3.33 (m、36H) 2.93 (br s、4H) 2.64 - 2.78 (m、7H) 2.53 - 2.64 (m、2H) 2.21 - 2.47 (m、10H) 1.80 - 2.05 (m、5H) 1.39 - 1.65 (m、7H) 1.13 - 1.39 (m、6H) 0.64 - 0.86 (m、7H) 0.44 - 0.61 (m、2H) 0.16 (s、6H) - 0.03 - 0.14 (m、8H)、MS (ES⁺): m/z = [M+2] = 1073.3、[M+3]/3 = 716.1、[M+4]/4 = 537.4; LCMS: t_R = 1.74分 [極性__3分__0__1500]。

【0163】

(2S, 5S, 8S, 11S, 14S, 19S) - 19 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) メチル) アミノ) ベンズアミド) - 5, 8, 14 - トリス (カルボキシメチル) - 11 - (3 - グアニジノプロピル) - 4, 7, 10, 13, 16 - ペンタオキソ - 2 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタアザイコサン二酸 (3):

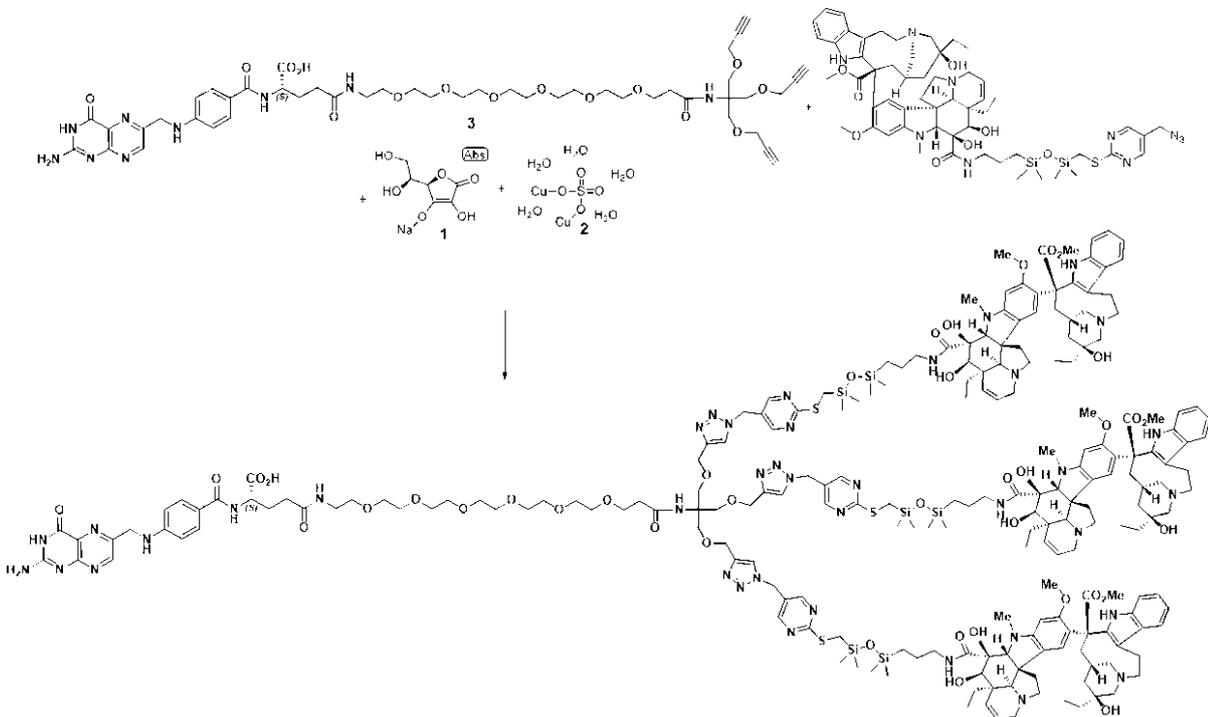


この表題化合物は、以下の公開文献に記載のものと同様の、L - プロパルギルリジンを使用した固相合成経路によって調製した: (1) Vlahov, Iontcho R., et al. ' ' Design and regioselective synthesis of a new generation of targeted chemotherapeutics. Part 1: EC145, a folic acid conjugate of desacetylvinblastine monohydrazide. ' ' Bioorganic & medicinal chemistry letters 16.19 (2006): 5093 - 5096. (2) Vlahov, Iontcho R., et al. ' ' Design and regioselective

lective synthesis of a new generation of targeted chemotherapeutics. Part II: Folic acid conjugates of tubulysins and their hydrazides. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 18.16 (2008): 4558 - 4561. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.65 (s, 1H) 8.25 (brd, $J = 7.33$ Hz, 1H) 8.04 - 8.18 (m, 4H) 7.95 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H) 7.82 (brd, $J = 7.83$ Hz, 1H) 7.67 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H) 7.35 (brs, 1H) 6.96 (brs, 3H) 6.65 (d, $J = 8.84$ Hz, 3H) 4.45 - 4.66 (m, 6H) 4.15 - 4.36 (m, 4H) 3.04 (brd, $J = 6.57$ Hz, 4H) 2.83 - 2.90 (m, 1H) 2.65 - 2.80 (m, 4H) 2.54 - 2.64 (m, 4H) 2.31 (brt, $J = 7.96$ Hz, 3H) 1.80 - 2.08 (m, 3H) 1.63 - 1.78 (m, 2H) 1.38 - 1.59 (m, 4H). $^{19}\text{F NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm -73.74. MS (ES $^+$): $m/z = 1038.3$ [M+H] $^+$, 520.0 [M+2H] $^+ / 2$; LCMS: $t_R = 1.19$ 分 [極性_3分_1500].

【0164】

実施例 29:



(31S) - 31 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル)メチル)アミノ)ベンズアミド) - 1 - (1 - ((2 - ((3 - (3 - (3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) - 3a - エチル - 9 - ((5S, 7S, 9S) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 9 - (メトキシカルボニル) - 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 2H - 3, 7 - メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4 - b]インドール - 9 - イル) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12 - オクタヒドロ - 1H - インドリジノ[8, 1 - cd]カルバゾール - 5 - カルボキサミド)プロピル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル)メチル)チオ)ピリミジン - 5 - イル)メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4, 4 - ビス((1 - ((2 - ((3 - (3 - (3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) - 3a - エチル - 9 - ((5S, 7S, 9S) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 9 - (メトキシカルボニル) - 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 2H - 3, 7 - メタノ[1]アザシ

10

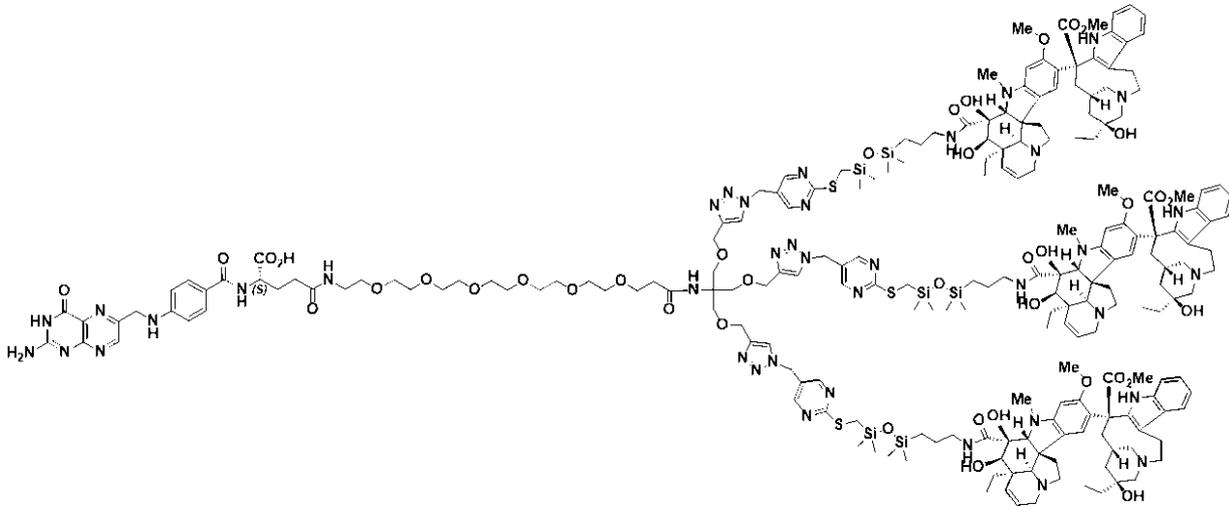
20

30

40

50

クロウンデシノ[5, 4-b]インドール-9-イル)-4, 5-ジヒドロキシ-8-メトキシ-6-メチル-3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12-オクタヒドロ-1H-インドリジノ[8, 1-cd]カルバゾール-5-カルボキサミド)プロピル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル)メチル)チオ)ピリミジン-5-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メトキシ)メチル)-6, 28-ジオキソ-2, 9, 12, 15, 18, 21, 24-ヘプタオキサ-5, 27-ジアザトリアコンタン-32-オイック酸:



エッペンドルフバイアルに、DMF (87 μ L) を、(S)-33-(4-((2-アミノ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)アミノ)ベンズアミド)-8, 30-ジオキソ-6, 6-ビス((プロパ-2-イン-1-イルオキシ)メチル)-4, 11, 14, 17, 20, 23, 26-ヘプタオキサ-7, 29-ジアザテトラトリアンタ-1-イン-34-オイック酸(6.50 mg、6.54 μ mol) と(3R, 5S, 7R, 9S)-メチル9-(3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR)-5-(3-(3-((5-(アジドメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル)プロピル)カルバモイル)-3a-エチル-4, 5-ジヒドロキシ-8-メトキシ-6-メチル-3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12-オクタヒドロ-1H-インドリジノ[8, 1-cd]カルバゾール-9-イル)-5-エチル-5-ヒドロキシ-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-1H-3, 7-メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4-b]インドール-9-カルボキシレート(25.3 mg、0.023 mmol)との混合物に添加した。両方の反応物質を溶解させるための、さらなるDMF (87 μ L)。全体を窒素ガスでパージし、蓋をし、5分間超音波処理した。次いで、新たに調製したアスコルビン酸ナトリウム溶液(100 mM水溶液、26.2 μ L、2.62 μ mol)、続いて新たに調製した硫酸銅五水和物溶液(100 mM水溶液、13.08 μ L、1.308 μ mol)を添加した。全体を窒素ガスでパージし、蓋をし、5分間超音波処理し、室温で1.5時間にわたりシェーカーで撹拌した。反応が不完全であったため、この反応混合物に追加のアスコルビン酸ナトリウム(100 mM水溶液、4.02 μ L、0.402 μ mol)及び硫酸銅五水和物(100 mM水溶液、2.012 μ L、0.201 μ mol)を添加し、シェーカーで1時間撹拌した。全体を1 mLのDMSOで希釈し、真空を用いてISCO固体充填フィルタプラグに通した。この残渣を約0.3 mLのDMSOで溶解させ、同じフィルタプラグに通し、合わせた濾液(1~2 mL)を逆相分取HPLC[勾配2]によって精製し、1.94 mg(6.87%収率)の表題化合物を淡黄色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) ppm 9.33(s, 2H) 8.61-8.71(m, 7H) 8.52(brs, 2H) 8.16(s, 3H) 7.97(brs, 1H) 7.77(s, 3H) 7.57(brs, 2H) 7.36(brd, J=7.58 Hz, 3H) 7.26(brd, J=7.83 Hz, 3H) 6.84-7

10

20

30

40

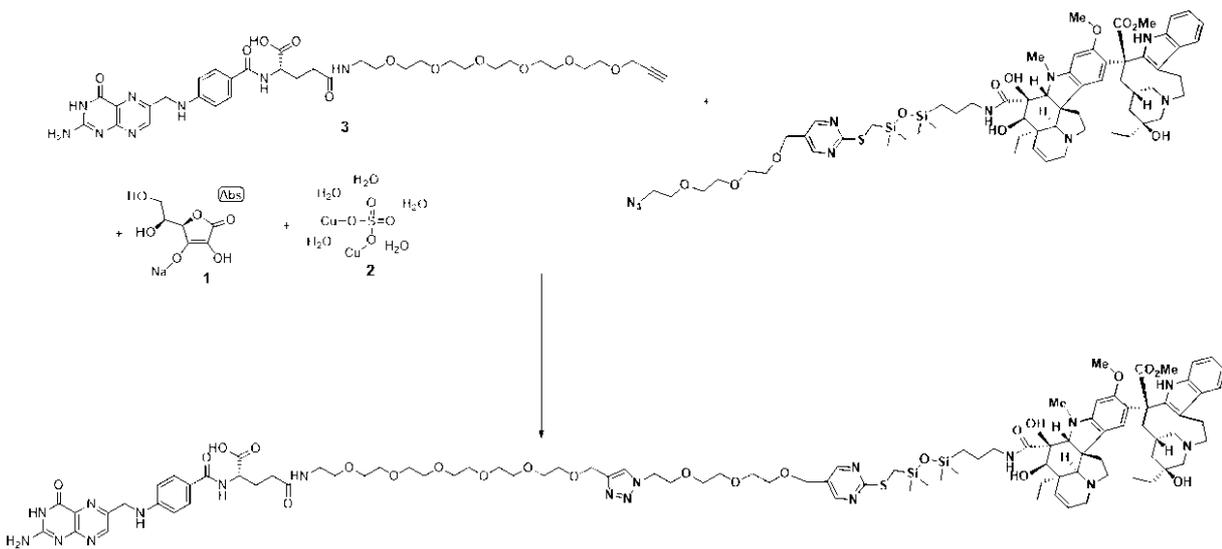
50

. 04 (m、7H) 6.63 (d、J = 8.59 Hz、1H) 6.53 - 6.71 (m、1H) 6.56 (s、1H) 6.44 (s、2H) 6.19 (s、2H) 5.50 - 5.80 (m、11H) 4.40 - 4.52 (m、8H) 3.91 - 4.11 (m、11H) 3.82 (br d、J = 5.81 Hz、2H) 3.71 (s、15H) 3.38 - 3.62 (m、61H) 2.96 - 3.22 (m、21H) 2.88 (br d、J = 10.61 Hz、4H) 2.59 - 2.77 (m、17H) 2.22 - 2.41 (m、11H) 1.86 - 2.14 (m、7H) 1.39 - 1.64 (m、12H) 1.10 - 1.37 (m、28H) 0.67 - 0.90 (m、21H) 0.63 (br s、3H) 0.42 - 0.54 (m、6H) 0.15 (s、18H) - 0.02 - 0.08 (m、21H)、MS (ES⁺): m/z = [M + 3] / 3 = 1439.3、[M + 4] / 4 = 1080.4、[M + 5] / 5 = 864.4、[M + 6] / 6 = 720.5; LCMS: t_R = 1.52分 [極性_3分_0_1500]。

10

【0165】

実施例30:



20

(24S) - 24 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル)メチル)アミノ)ベンズアミド) - 1 - (1 - (2 - (2 - (2 - ((3 - (3 - (3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) - 3a - エチル - 9 - (5S, 7S, 9S) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 9 - (メトキシカルボニル) - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1H - 3, 7 - メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4 - b]インドール - 9 - イル) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12 - オクタヒドロ - 1H - インドリジノ[8, 1 - cd]カルバゾール - 5 - カルボキサミド)プロピル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル)メチル)チオ)ピリミジン - 5 - イル)メトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 21 - オキソ - 2, 5, 8, 11, 14, 17 - ヘキサオキサ - 20 - アザペンタコサン - 25 - オイック酸

30

40

上記と同様の手順を使用し、DMF (26 μL)、(S) - 26 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル)メチル)アミノ)ベンズアミド) - 23 - オキソ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサオキサ - 22 - アザヘプタコサ - 1 - イン - 27 - オイック酸 (2 mg、2.69 μmol)、(5S, 7S, 9S) - メチル9 - ((3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) - 5 - ((3 - (3 - ((5 - (2 - (2 - (2 - アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)メチル)ピリミジン - 2 - イル)チオ)メチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル)プロピル)カルバモイル) - 3a - エチル - 4, 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12 - オクタヒドロ - 1H - イ

50

ンドリジノ [8 , 1 - c d] カルバゾール - 9 - イル) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 2 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - オクタヒドロ - 1 H - 3 , 7 - メタノ [1] アザシクロウンデシノ [5 , 4 - b] インドール - 9 - カルボキシレート (5 . 0 1 m g , 4 . 0 4 μ m o l) 、アスコルビン酸ナトリウム (新しく調製した 1 0 0 m M 水溶液、5 . 3 9 μ l 、 0 . 5 3 9 μ m o l) 、水 (1 3 . 4 6 μ L) 、硫酸銅五水和物 (新しく調製した 1 0 0 m M 水溶液、2 . 6 9 μ l 、 0 . 2 6 9 μ m o l) 、及び水 (1 3 . 4 6 μ L) を使用して、表題化合物を合成した。この試料を逆相 H P L C [勾配 1] によって精製し、凍結乾燥後に 1 . 2 9 m g (2 4 . 2 % 収率) の表題化合物を淡黄色の固体として得た。酸性移動相及び方法 極性__3分__0__1500 (流量 0 . 8 m L / 分) を使用した L C M S により、9 8 . 0 % 純度 (保持時間 = 1 . 5 6 分) が示され、表題化合物が確認された。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) p p m 9 . 3 3 (s 、 1 H) 8 . 4 7 - 8 . 7 3 (m 、 4 H) 8 . 0 4 (s 、 1 H) 7 . 9 5 (b r s 、 1 H) 7 . 7 8 (s 、 1 H) 7 . 5 9 (b r d 、 J = 8 . 0 8 H z 、 2 H) 7 . 3 7 (d 、 J = 7 . 8 3 H z 、 1 H) 7 . 2 6 (d 、 J = 8 . 3 4 H z 、 1 H) 6 . 8 6 - 7 . 0 8 (m 、 4 H) 6 . 5 6 - 6 . 7 3 (m 、 3 H) 6 . 4 4 (s 、 1 H) 6 . 1 9 (s 、 1 H) 5 . 5 0 - 5 . 7 8 (m 、 2 H) 4 . 3 9 - 4 . 5 8 (m 、 9 H) 3 . 6 7 - 4 . 0 3 (m 、 1 3 H) 3 . 4 2 - 3 . 6 2 (m 、 3 0 H) 2 . 9 9 - 3 . 1 9 (m 、 1 H) 2 . 9 4 - 3 . 2 2 (m 、 6 H) 2 . 8 9 (b r d 、 J = 1 0 . 6 1 H z 、 1 H) 2 . 5 8 - 2 . 7 9 (m 、 6 H) 2 . 2 8 - 2 . 4 2 (m 、 4 H) 1 . 7 7 - 2 . 2 0 (m 、 5 H) 1 . 0 7 - 1 . 6 6 (m 、 1 0 H) 0 . 5 8 - 0 . 8 9 (m 、 7 H) 0 . 5 2 (b r d 、 J = 7 . 5 8 H z 、 2 H) 0 . 1 7 (s 、 6 H) 0 . 0 6 (s 、 8 H) 、 M S (E S ⁺) : m / z = 。 [M + 2] / 2 = 9 9 2 . 2 , [M + 3] / 3 = 6 6 1 . 8 ; L C M S : t _R = 1 . 5 2 分 [極性__3分__0__1500] 。

10

20

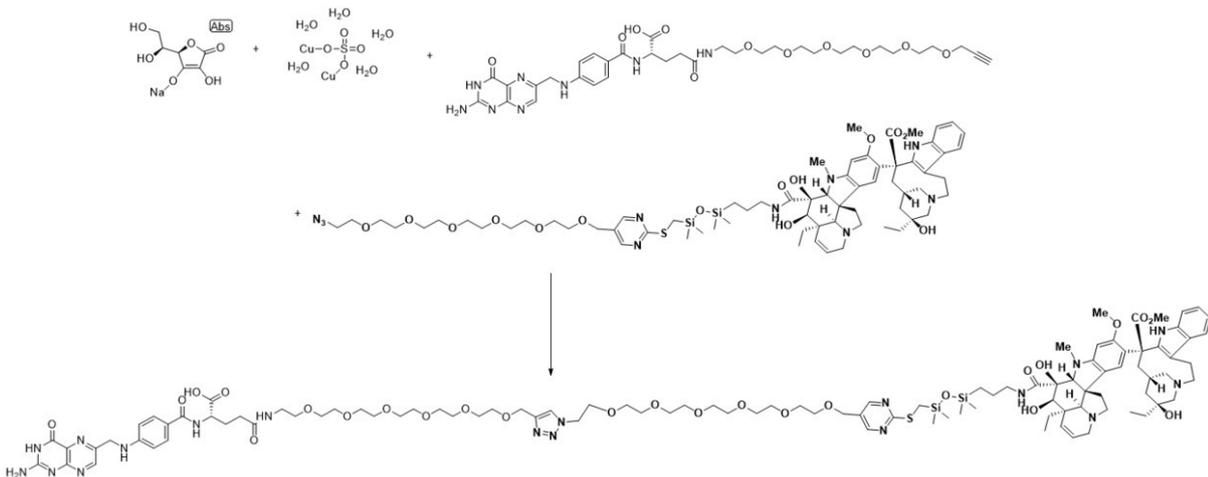
30

40

50

【 0 1 6 6 】

実施例 3 1 :



(2 4 S) - 2 4 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) メチル) アミノ) ベンズアミド) - 1 - (1 - (1 - (2 - ((3 - (3 - (3 a R , 3 a 1 R , 4 R , 5 S , 5 a R , 1 0 b R) - 3 a - エチル - 9 - ((5 S , 7 S , 9 S) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 9 - (メトキシカルボニル) - 2 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - オクタヒドロ - 1 H - 3 , 7 - メタノ [1] アザシクロウンデシノ [5 , 4 - b] インドール - 9 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3 a , 3 a 1 , 4 , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 - オクタヒドロ - 1 H - インドリジノ [8 , 1 - c d] カルバゾール - 5 - カルボキサミド) プロピル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサン) メチル) チオ) ピリミジン - 5 - イル) - 2 , 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ヘキサオキサノナデカン - 1 9 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 1 - オキソ - 2 , 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ヘキサオキサ - 2 0 - アザペンタコサン - 2 5 - オイック酸 :

エッペンドルフバイアルに、DMSO (359 μ L) を、(S) - 26 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル)メチル)アミノ)ベンズアミド) - 23 - オキソ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサオキサ - 22 - アザヘプタコサ - 1 - イン - 27 - オイック酸 (12.0 mg、0.016 mmol) と、(5S, 7S, 9S) - メチル 9 - ((3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) - 5 - ((3 - (3 - ((5 - (19 - アジド - 2, 5, 8, 11, 14, 17 - ヘキサオキサノナデシル)ピリミジン - 2 - イル)チオ)メチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル)プロピル)カルバモイル) - 3a - エチル - 4, 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12 - オクタヒドロ - 1H - インドリジノ [8, 1 - cd]カルバゾール - 9 - イル) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1H - 3, 7 - メタノ [1]アザシクロウンデシノ [5, 4 - b]インドール - 9 - カルボキシレート (22.2 mg、0.016 mmol) との混合物中に添加した。全体を窒素ガスでバージし、蓋をし、5分間超音波処理した。次いで、新たに調製したアスコルビン酸ナトリウム溶液 (100 mM水溶液、32.3 μ L、3.23 μ mol)、続いて新たに調製した硫酸銅五水和物溶液 (100 mM水溶液、16.2 μ L、1.62 μ mol) を添加した。暗茶色の均質溶液が形成された。全体を窒素ガスでバージし、蓋をし、5分間超音波処理し、室温にてシェーカーで撹拌した。1時間後、さらなるアスコルビン酸ナトリウム (100 mM水溶液、32.3 μ L、3.23 μ mol) 及び硫酸銅五水和物 (100 mM水溶液、16.2 μ L、1.62 μ mol) を添加した。1時間後、反応を停止させた。全体を2.5 mLのDMSOで希釈し、真空を用いてISCO固体充填フィルタプラグに通し、この残渣を約0.3 mLのDMSOで溶解させ、同じフィルタプラグに通した。合わせた濾液 (3 mL) を逆相分取HPLC [勾配1] によって精製し、凍結乾燥後に9.55 mg (28.0%収率) の表題化合物を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 8.64 (s、1H) 8.58 (s、2H) 8.04 (s、1H) 7.64 (br d、J = 8.34 Hz、1H) 7.37 (d、J = 8.08 Hz、1H) 7.26 (d、J = 7.83 Hz、1H) 6.87 - 7.03 (m、4H) 6.64 (br d、J = 8.59 Hz、2H) 5.66 - 5.71 (m、1H) 4.44 - 4.52 (m、8H) 3.89 - 4.09 (m、3H) 3.69 - 3.84 (m、8H) 3.65 (br d、J = 9.09 Hz、1H) 3.42 - 3.56 (m、4H) 3.01 - 3.26 (m、6H) 2.90 (br d、J = 17.18 Hz、2H) 2.61 - 2.78 (m、6H) 2.30 - 2.46 (m、4H) 2.17 (br s、2H) 1.85 - 2.07 (m、4H) 1.54 - 1.63 (m、2H) 1.48 (br dd、J = 15.66、7.83 Hz、2H) 1.21 - 1.35 (m、2H) 1.13 - 1.21 (m、3H) 0.70 - 0.84 (m、6H) 0.64 (br s、1H) 0.46 - 0.54 (m、2H) 0.17 (s、6H) 0.06 (s、7H)、MS (ES⁺): m/z = [M + 2] / 2 = 1058.1、[M + 3] / 3 = 705.8; LCMS: t_R = 1.57分 [極性__3分__0__1500]。

10

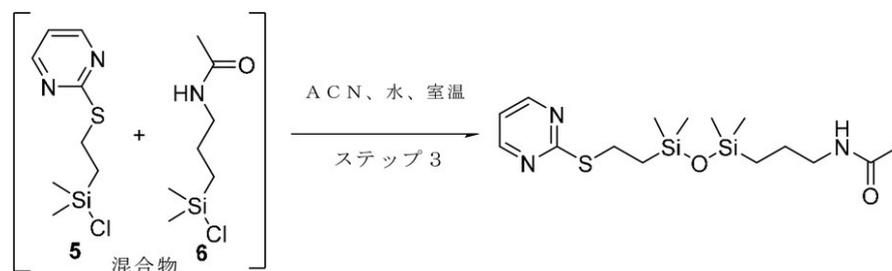
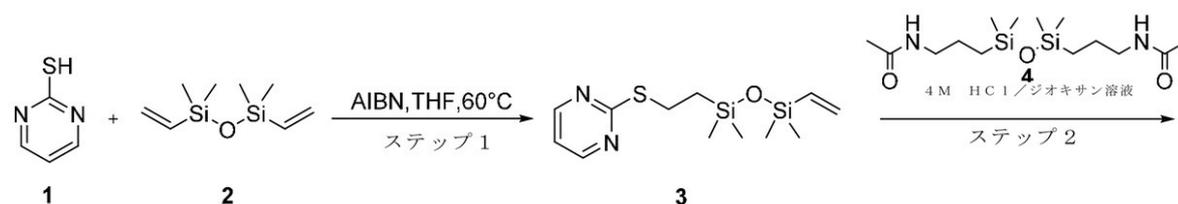
20

30

【0167】

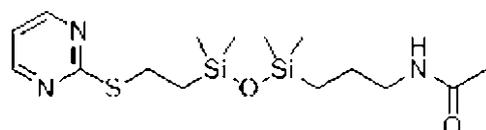
実施例32:

40



10

N - (3 - (1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチル - 3 - (2 - (ピリミジン - 2 - イルチオ) エチル) ジシロキサニル) プロピル) アセトアミド [実施例 33] :



20

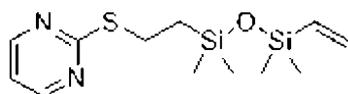
2 - ((2 - (1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチル - 3 - ビニルジシロキサニル) エチル) チオ) ピリミジン (500 mg、1.677 mmol) と N , N ' - ((1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサン - 1 , 3 - ジイル) ビス (プロパン - 3 , 1 - ジイル)) ジアセトアミド (570 mg、1.677 mmol) との混合物の 4 M HCl / ジオキサン溶液 (25 mL) を、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮させ、粗中間体 5 及び 6 を得た。中間体 5 及び 6 の混合物をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、続いて水 (0.12 mL、6.711 mmol) 及び DIPEA (1.85 mL、10.06 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮させ、粗化合物を得、0 ~ 10 % メタノール / DCM 溶液で溶出するシリカゲルでの Combi Flash クロマトグラフィにより精製し、510 mg (41 % 収率) の表題化合物を淡黄色油状物として得る。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 8.55 (d、J = 4.89 Hz、2 H)、7.72 (br. s、1 H)、7.09 - 7.15 (m、1 H)、3.04 - 3.11 (m、2 H)、2.88 - 2.96 (m、2 H)、1.72 (s、3 H)、1.27 - 1.38 (m、2 H)、0.89 - 0.97 (m、2 H)、0.39 - 0.46 (m、2 H)、0.05 (s、6 H)、0.00 (s、6 H) ; MS (ES⁺) : m / z = 372.10 [M + H]⁺ ; LCMS : t_R = 3.20 分。

30

【 0168 】

2 - ((2 - (1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチル - 3 - ビニルジシロキサニル) エチル) チオ) ピリミジン (3) :

40



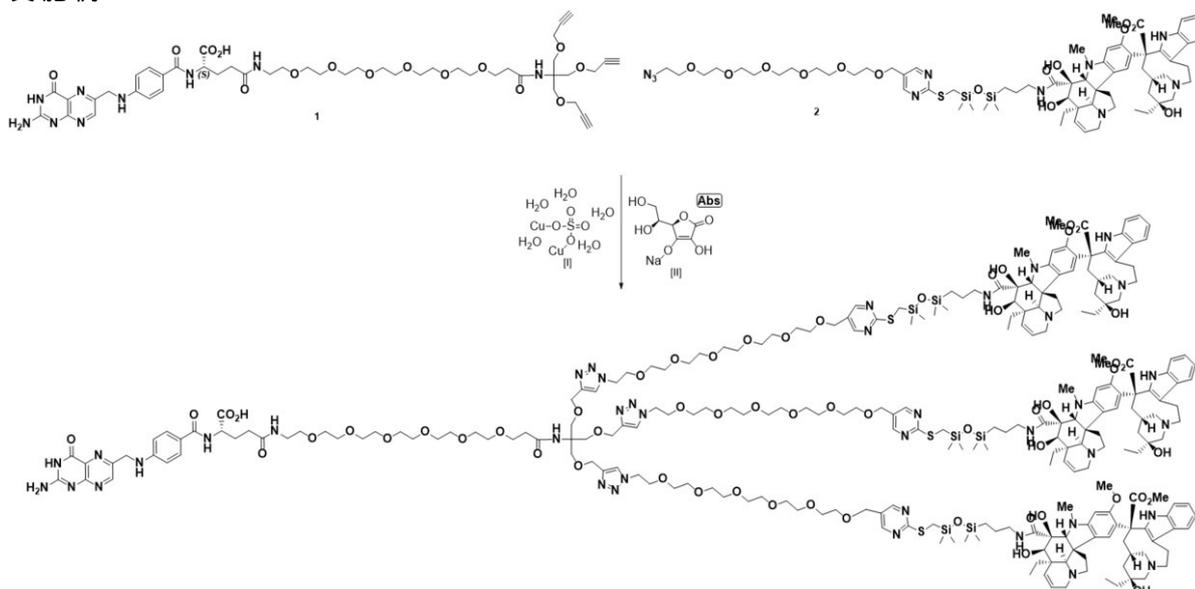
ピリミジン - 2 - チオール (1 g、8.928 mmol) 及び 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチル - 1 , 3 - ジビニルジシロキサン (3.32 g、17.85 mmol) の THF 溶液 (50 mL) に、AIBN (146 mg、0.892 mmol) 及びシリカ (100 mg、10 % w / w) を室温で添加した。得られた溶液を 60 °C で 4 時間加熱還流した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物を得、これを、0 ~ 100 % 酢酸エチル / n - ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでの Combi Flash クロマトグラフィによって精製して、1 g (40 % 収率) の表題化合物を無色の油として得た。MS (ES⁺

50

) : $m/z = 299.05 [M+H]^+$; LCMS : $t_R = 3.71$ 、 3.87 、及び 3.97 分。

【0169】

実施例 34



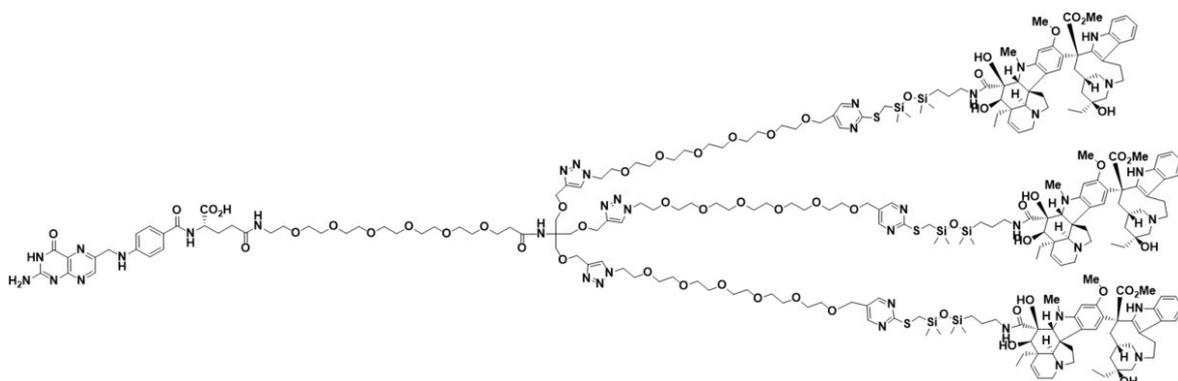
10

20

(31S) - 31 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル)メチル)アミノ)ベンズアミド) - 1 - (1 - (2 - ((3 - (3 - ((3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) - 3a - エチル - 9 - ((5S, 7S, 9S) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 9 - (メトキシカルボニル) - 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 2H - 3, 7 - メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4 - b]インドール - 9 - イル) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12 - オクタヒドロ - 1H - インドリジノ[8, 1 - cd]カルバゾール - 5 - カルボキサミド)プロピル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル)メチル)チオ)ピリミジン - 5 - イル) - 2, 5, 8, 11, 14, 17 - ヘキサオキサノナデカン - 19 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4, 4 - ビス((1(1(2 - ((3 - (3 - ((3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) - 3a - エチル - 9 - ((5S, 7S, 9S) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 9 - (メトキシカルボニル) - 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 2H - 3, 7 - メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4 - b]インドール - 9 - イル) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12 - オクタヒドロ - 1H - インドリジノ[8, 1 - cd]カルバゾール - 5 - カルボキサミド)プロピル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル)メチル)チオ)ピリミジン - 5 - イル) - 2, 5, 8, 11, 14, 17 - ヘキサオキサノナデカン - 19 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)メトキシ)メチル) - 6, 28 - ジオキソ - 2, 9, 12, 15, 18, 21, 24 - ヘプタオキサ - 5, 27 - ジアザドトリアコンタン - 32 - オイック酸 [実施例 34] :

30

40



10

(S) - 33 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロペトリジン - 6 - イル)メチル)アミノ)ベンズアミド) - 8, 30 - ジオキソ - 6, 6 - ビス(プロプ - 2 - イン - 1 - イルオキシ)メチル) - 4, 11, 14, 17, 20, 23, 26 - ヘプタオキサ - 7, 29 - ジアゾテトラトリアCONT - 1 - イン - 34 - オイック酸 (35 mg、0.035 mmol) 及び (3S, 5S, 7S, 9S) - メチル9 - ((3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) - 5 - ((3 - (3 - ((5 - (19 - アジド - 2, 5, 8, 11, 14, 17 - ヘキサオキサノナデシル)ピリミジン - 2 - イル)チオ)メチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル)プロピル)カルバモイル) - 3a - エチル - 4, 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12 - オクタヒドロ - 1H - インドリジノ[8, 1 - cd]カルバゾール - 9 - イル) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1H - 3, 7 - メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4 - b]インドール - 9 - カルボキシレート (147 mg、0.109 mmol) の DMSO (5.00 mL) 溶液を、真空下で排気することによって脱気し、N₂ ガスを投入し、次いで、ナトリウム(R) - 2 - ((S) - 1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 4 - ヒドロキシ - 5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - オレート (6.93 mg、0.035 mmol) の水溶液 (0.300 mL) を投入し、続いて硫酸銅(II)五水和物 (6.58 mg、0.021 mmol) の水溶液 (0.300 mL) を添加し、室温で3時間攪拌した。この反応物を逆相 HPLC によって精製し、78 mg (43.5% 収率) の表題化合物を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) :

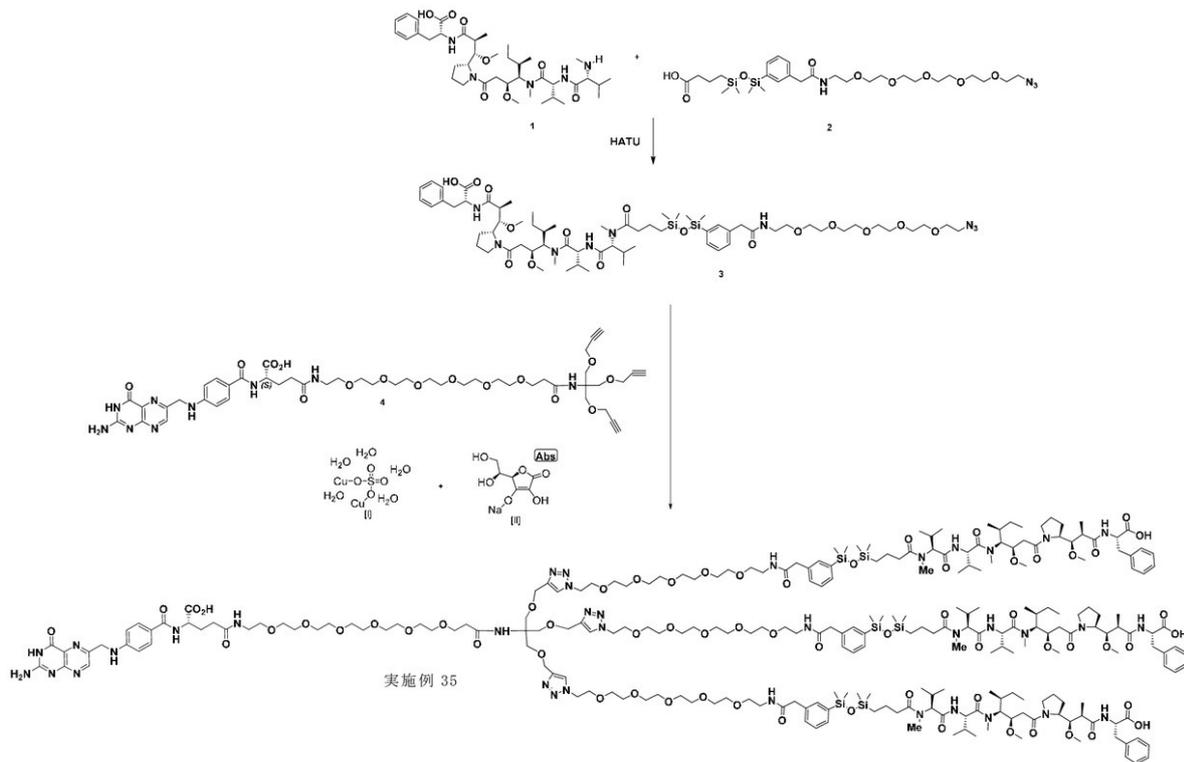
20

(ppm) 9.33 (s、2H)、8.63 (s、1H)、8.57 (s、5H)、8.51 (brs、2H)、7.99 (s、3H)、7.91 - 7.97 (m、1H)、7.77 (brt、J = 5.8 Hz、3H)、7.59 (brd、J = 8.1 Hz、2H)、7.36 (brd、J = 7.8 Hz、3H)、7.26 (d、J = 8.1 Hz、2H)、6.87 - 7.04 (m、8H)、6.64 (brd、J = 8.6 Hz、2H)、6.44 (s、2H)、6.19 (s、2H)、5.55 - 5.61 (m、1H)、5.54 - 5.71 (m、4H)、4.41 - 4.54 (m、20H)、4.00 - 4.10 (m、4H)、3.96 (s、3H)、3.93 (d、J = 6.1 Hz、3H)、3.77 - 3.85 (m、10H)、3.71 (s、12H)、3.63 (brs、8H)、3.41 - 3.57 (m、95H)、3.00 - 3.23 (m、21H)、2.84 - 2.93 (m、4H)、2.61 - 2.76 (m、22H)、2.39 (s、6H)、2.27 - 2.36 (m、6H)、1.85 - 2.17 (m、10H)、1.57 (td、J = 13.5、7.6 Hz、6H)、1.41 - 1.51 (m、6H)、1.11 - 1.36 (m、15H)、0.69 - 0.85 (m、17H)、0.63 (brs、3H)、0.44 - 0.54 (m、6H)、0.16 (s、18H)、0.03 - 0.09 (m、20H) ; MS (ES⁺) : m/z = 1371.43、1372.17、1373.50 [M + H]⁺ ; LCMS : t_R = 1.95 分 [極性_3分_1500]。

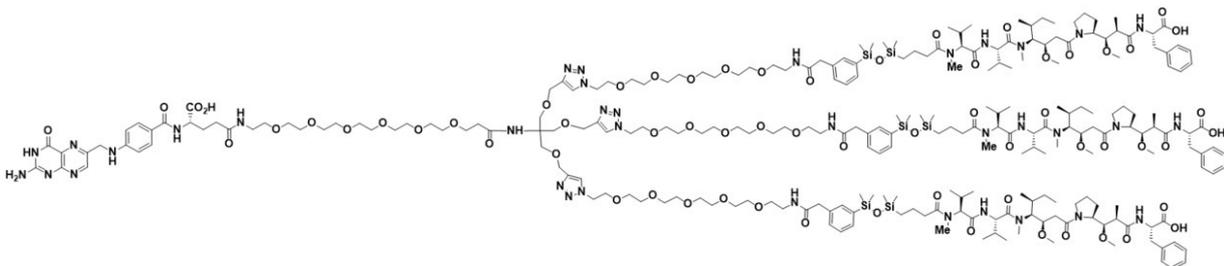
30

40

【0170】
実施例 35 :



実施例 35 : フォレート - PEG - アダプター - フェニル Si リンカー - トリプルオーリスチン



(S) - 33 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロペトリジン - 6 - イル)メチル)アミノ)ベンズアミド) - 8, 30 - ジオキソ - 6, 6 - ビス(プロプ - 2 - イン - 1 - イルオキシ)メチル) - 4, 11, 14, 17, 20, 23, 26 - ヘプタオキサ - 7, 29 - ジアゾテトラトリアCONT - 1 - イン - 34 - オイック酸 (12 mg、0.012 mmol) の DMSO (5.00 mL) 溶液を、真空下で排気することによって脱気し、N₂ ガスを投入し、次いで、ナトリウム (R) - 2 - ((S) - 1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 4 - ヒドロキシ - 5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - オレート (2.391 mg、0.012 mmol) の水溶液 (0.187 mL) を投入し、続いて硫酸銅 (II) 五水和物 (2.269 mg、7.24 μmol) の水溶液 (0.187 mL) を添加し、室温で3時間攪拌した。反応物を、逆相 HPLC により精製し、表題化合物を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) : (ppm) 9.33 (s、2H)、8.63 (s、1H)、8.57 (s、5H)、8.51 (brs、2H)、7.99 (s、3H)、7.91 - 7.97 (m、1H)、7.77 (brt、J = 5.8 Hz、3H)、7.59 (brd、J = 8.1 Hz、2H)、7.36 (brd、J = 7.8 Hz、3H)、7.26 (d、J = 8.1 Hz、2H)、6.87 - 7.04 (m、8H)、6.64 (brd、J = 8.6 Hz、2H)、6.44 (s、2H)、6.19 (s、2H)、5.55 - 5.61 (m、1H)、5.54 - 5.71 (m、4H)、4.41 - 4.54 (m、20H)、4.00 - 4.1

40

50

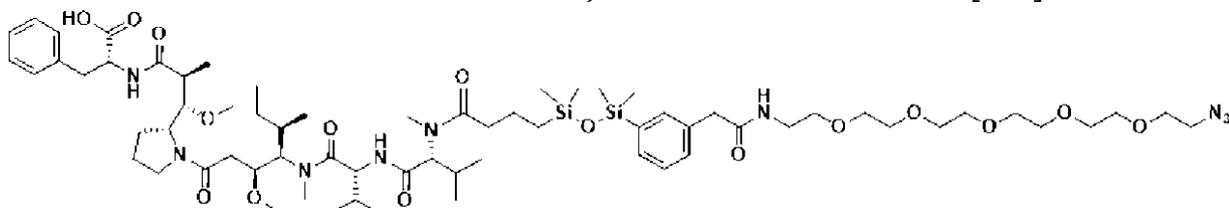
0 (m、4 H)、3.96 (s、3 H)、3.93 (d、J = 6.1 Hz、3 H)、3.77 - 3.85 (m、10 H)、3.71 (s、12 H)、3.63 (brs、8 H)、3.41 - 3.57 (m、95 H)、3.00 - 3.23 (m、21 H)、2.84 - 2.93 (m、4 H)、2.61 - 2.76 (m、22 H)、2.39 (s、6 H)、2.27 - 2.36 (m、6 H)、1.85 - 2.17 (m、10 H)、1.57 (td、J = 13.5、7.6 Hz、6 H)、1.41 - 1.51 (m、6 H)、1.11 - 1.36 (m、15 H)、0.69 - 0.85 (m、17 H)、0.63 (brs、3 H)、0.44 - 0.54 (m、6 H)、0.16 (s、18 H)、0.03 - 0.09 (m、20 H)；MS (ES⁺)：m/z = 1689.32 [M + H/3]⁺；LCMS：t_R = 2.62分 [非極性__3分]；HPLC：Waters BEH、C18、カラム、1.7 μM、2.1 mm X 100 mm：t_R = 9.00分、[分取2__AmmBicarb__pH 7.4__方法2]

10

【0171】

((2S, 3S) - 3 - ((R) - 1 - ((3S, 4R, 5R) - 4 - ((R) - 2 - ((R) - 2 - (4 - (3 - (3 - (20 - アジド - 2 - オキソ - 6, 9, 12, 15, 18 - ペンタオキサ - 3 - アザイコシル) フェニル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル) - N - メチルブタンアミド) - 3 - メチルブタンアミド) - N, 3 - ジメチルブタンアミド) - 3 - メトキシ - 5 - メチルヘプタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - メチルプロパノイル) - D - フェニルアラニン [3]：

20



4 - (3 - (4 - (20 - アジド - 2 - オキソ - 6, 9, 12, 15, 18 - ペンタオキサ - 3 - アザイコシル) フェニル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル) ブタン酸 (165 mg、0.256 mmol)、TEA (0.048 mL、0.342 mmol) 及び HATU (97 mg、0.256 mmol) の DMF (2.00 mL) 溶液を、0 に冷却し、30 分間攪拌し、次いで、(S) - 2 - ((2R, 3R) - 3 - ((S) - 1 - ((3R, 4S, 5S) - 4 - ((S) - N, 3 - ジメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) ブタンアミド) ブタンアミド) - 3 - メトキシ - 5 - メチルヘプタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - メチルプロパンアミド) - 3 - フェニルプロパン酸 (125 mg、0.171 mmol) の DMF (2.50 mL) 溶液を投入し、室温で16時間攪拌した。LCMS から、生成物が形成されているように見えたので、反応物を (Waters BEH、C18、カラム、1.7 μM、2.1 mm X 100 mm、[分取2__AmmBicarb__pH 7.4__方法1B]) を用いた分取 HPLC により精製し、100 mg (43.2% 収率) の表題化合物を発泡固体として得た。¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz)：(ppm) 8.49 (s、1 H)、- 8.58 (s、2 H)、8.10 (brs、1 H)、- 8.23 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、7.85 - 7.94 (m、3 H)、7.83 - 8.09 (m、1 H)、7.54 (s、1 H)、- 7.75 (s、1 H)、7.38 (s、2 H)、- 7.42 (s、2 H)、7.32 (d、J = 4.8 Hz、1 H)、7.24 - 7.32 (m、1 H)、7.07 - 7.23 (m、3 H)、4.23 - 4.76 (m、24 H)、3.93 - 4.03 (m、4 H)、3.63 - 3.87 (m、3 H)、3.46 - 3.62 (m、6 H)、3.38 - 3.43 (m、2 H)、3.14 - 3.24 (m、6 H)、3.03 - 3.10 (m、2 H)、2.96 - 2.49 (m、4 H)、2.22 - 2.32 (m、1 H)、2.80 - 2.90 (m、1 H)、2.17 - 2.43 (m、2 H)、1.03 - 1.66 (m、13 H)、13.0 - 1.00 (m、7 H)、0.69 (brd、J = 6.1 Hz、1 H)、0.49 - 0.59 (m、2 H)、0.25 - 0.31 (m、6 H

30

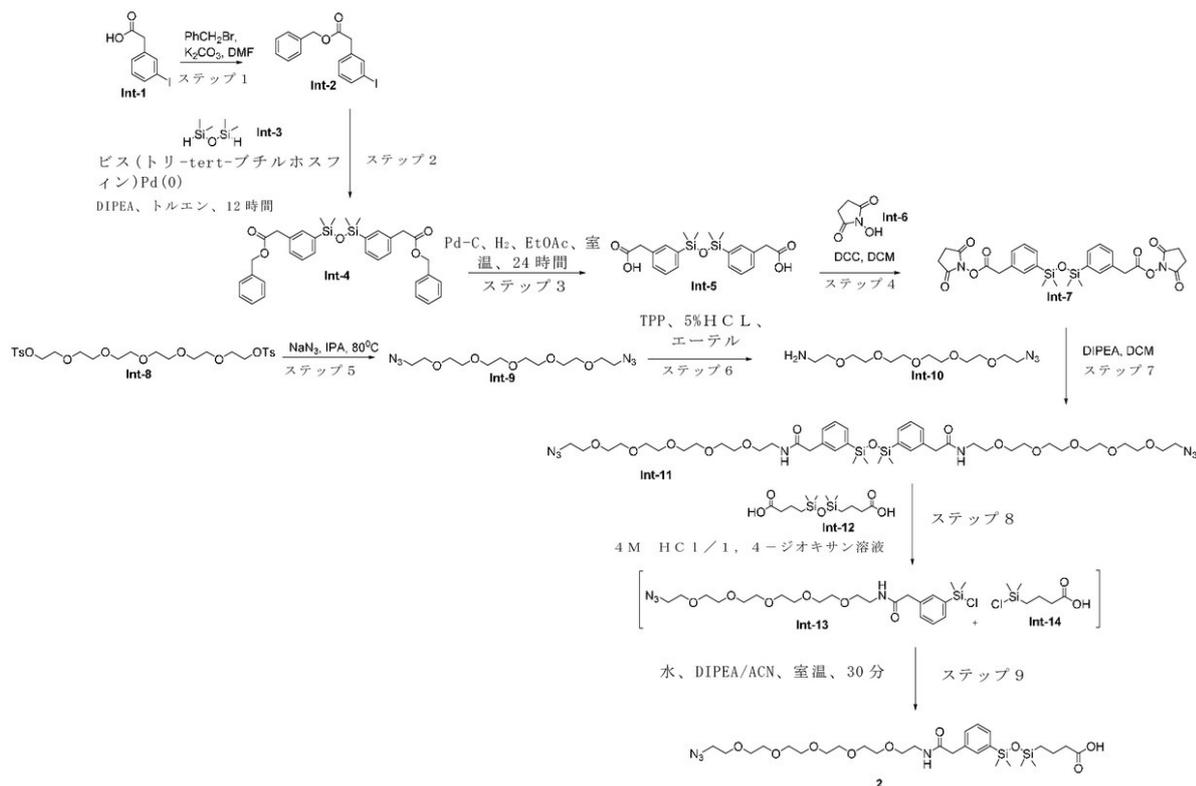
40

50

)、0.02 - 0.07 (m、6H)、MS (ES⁺) : m/z = 1356.89 [M + H]⁺; LCMS : t_R = 2.57分 [極性_3分_1500]。

【0172】

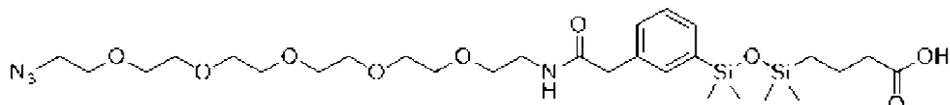
化合物2の合成スキーム：



10

20

4 - (3 - (3 - (20 - アジド - 2 - オキソ - 6, 9, 12, 15, 18 - ペンタオキサ - 3 - アザイコシル)フェニル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル)ブタン酸 [2] :



30

2, 2' - ((1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサン - 1, 3 - ジイル)ビス(3, 1 - フェニレン))ビス(N - (17 - アジド - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサヘプタデシル)アセトアミド) (1g、1.021mmol; Int-11)及び4, 4' - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサン - 1, 3 - ジイル)二酪酸 (3.12g、1.021mmol; Int-12)の4M HCl/ジオキサン (30mL)溶液を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮させ、粗Int-13及びInt-14を得た。Int-13及びInt-14のアセトニトリル (30mL)溶液に、水 (0.073mL、4.084mmol)及びDIPEA (1.06mL、6.126mmol)を室温で添加し、30分間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮させ、粗化合物を得、これを0~10%メタノール/DCM溶液で溶出するCombiFlashカラムクロマトグラフィにより精製し、700mg (53%収率)の表題化合物2を無色の油状物として得た。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) = 11.95 (s、1H)、8.12 (t、J = 5.38Hz、1H)、7.41 (s、1H)、7.37 (d、J = 6.36Hz、1H)、7.28 - 7.32 (m、2H)、3.58 - 3.62 (m、2H)、3.49 - 3.57 (m、16H)、3.37 - 3.44 (m、6H)、3.21 (q、J = 5.87Hz、2H)、2.21 (t、J = 7.34Hz、2H)、1.49 - 1.58 (m、2H)、0.51 - 0.56 (m、2H)、0.30 (s、6H)、0.06 (s、6H)、MS (ES⁺) : m/z = 643.90 [M + H]⁺; LCMS : t_R = 2.01分。

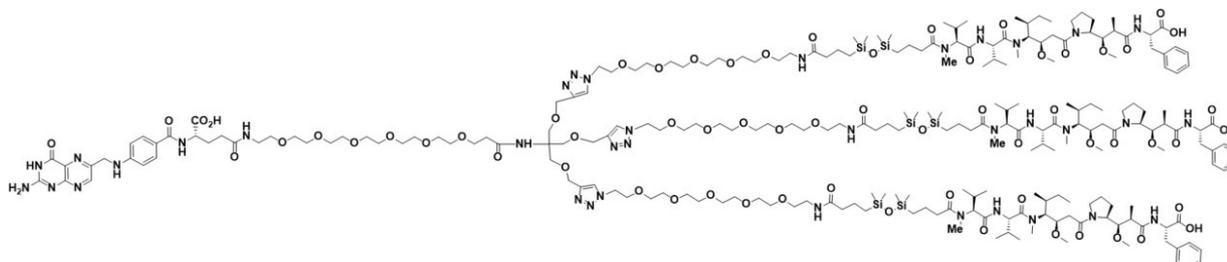
40

50

【 0 1 7 3 】

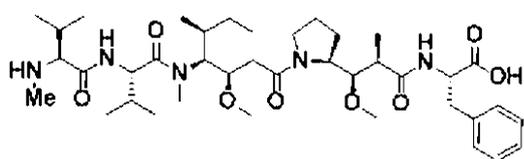
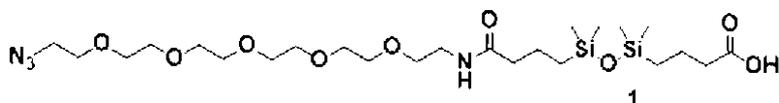
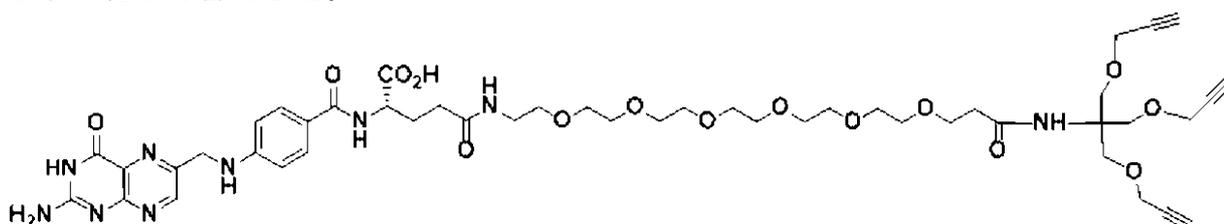
実施例 3 6 :

フォレート - PEG - アダプター - アミドシリリンカー - トリプルオーリスタチン



10

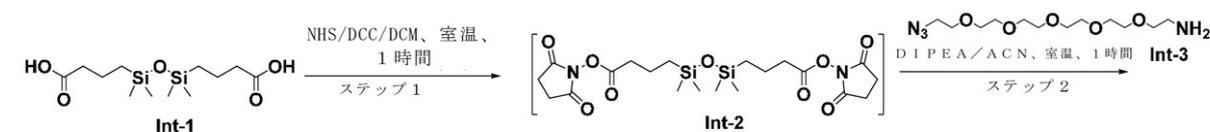
実施例 3 6 を、以下のスキームに示した中間体を用いて、実施例 3 5 について記載した手順に従って合成した。



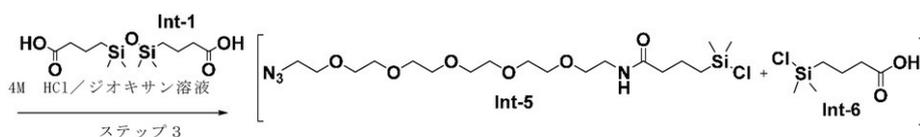
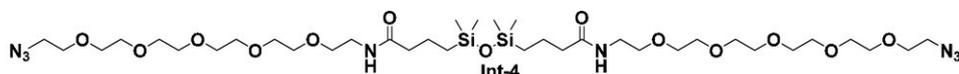
20

【 0 1 7 4 】

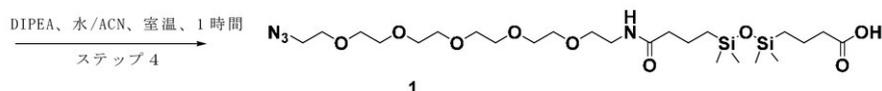
化合物 1 の合成 :



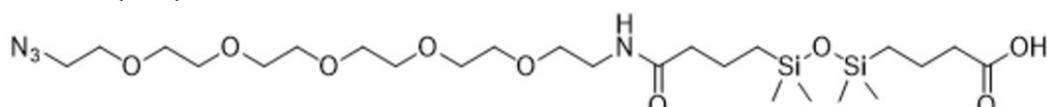
30



40



1 - アジド - 2 3 , 2 3 , 2 5 , 2 5 - テトラメチル - 1 9 - オキソ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 2 4 - ヘキサオキサ - 1 8 - アザ - 2 3 , 2 5 - ジシラノナコサン - 2 9 - オイック酸 (1) :



4 , 4 ' - (1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサン - 1 , 3 - ジイル) ビス (N

50

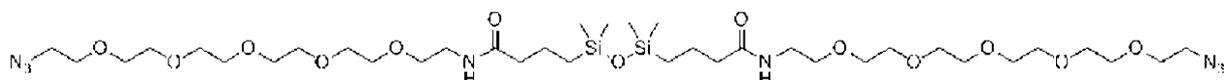
- (17 - アジド - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサヘプタデシル) ブタンアミド) Int - 4 (1.43 g、1.614 mmol) 及びビス(2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) 4, 4' - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ジブチレート Int - 1 (495 mg、1.614 mmol; 市販のもの) の混合物の 4 M HCl / ジオキサン溶液 (40 mL) を、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮させ、粗中間体 Int - 5 及び Int - 6 を得た。中間体 Int - 5 及び Int - 6 の混合物をアセトニトリル (50 mL) に溶解し、続いて水 (0.12 mL、6.459 mmol) 及び DIPEA (1.7 mL、9.689 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮させ、粗化合物を得、これを 0 ~ 5 % メタノール / DCM 溶液で溶出する Combiflash クロマトグラフィにより精製し、57 mg (30 % 収率) の 1 を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 11.91 (s、1H)、7.75 (t、J = 5.38 Hz、1H)、3.54 - 3.58 (m、2H)、3.51 (d、J = 2.93 Hz、3H)、3.43 - 3.48 (m、10H)、3.32 - 3.37 (m、4H)、3.14 (q、J = 5.87 Hz、2H)、2.17 (t、J = 7.34 Hz、3H)、2.03 (t、J = 7.34 Hz、2H)、1.47 (qd、J = 8.05、15.96 Hz、5H)、0.39 - 0.50 (m、5H)、0.01 (s、12H); MS (ES+): m/z = 593.00 [M - H]⁺; LCMS: t_R = 2.29 分。

10

【0175】

4, 4' - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ビス(N - (17 - アジド - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサヘプタデシル) ブタンアミド) (Int - 4):

20



4, 4' - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) 二酪酸 Int - 1 (1 g、3.267 mmol) の DCM 溶液 (30 mL) に、DCC (1.4 g、6.535 mmol) 及び NHS (789 mg、6.862 mmol) を投入し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮させ、アセトニトリルで希釈し、再濃縮させた。スラリーを冷却し、固体を濾過し、洗浄し、真空中で濃縮させ、粗 Int - 2 を得た。ビス(2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) 4, 4' - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ジブチレート Int - 2 (1.63 g、3.267 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 溶液、続いて DIPEA (1.7 mL、9.803 mmol) 及びアジドアミンヘキサPEG Int - 3 (2.21 g、7.189 mmol) を添加し、室温でさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮させ、粗化合物を得、これを 0 ~ 10 % メタノール / DCM 溶液で溶出する Combiflash クロマトグラフィにより精製し、1.43 g (50 % 収率) の表題化合物 Int - 4 を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 7.83 (t、J = 5.38 Hz、2H)、3.60 - 3.64 (m、4H)、3.56 (d、J = 2.93 Hz、8H)、3.52 (t、J = 3.18 Hz、23H)、3.38 - 3.42 (m、8H)、3.19 (q、J = 5.71 Hz、4H)、2.08 (t、J = 7.34 Hz、4H)、1.47 - 1.56 (m、5H)、0.45 - 0.50 (m、4H)、0.05 (s、12H)。

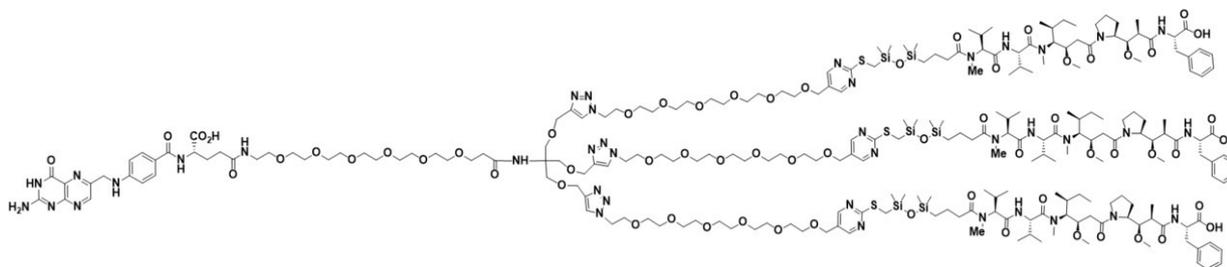
30

40

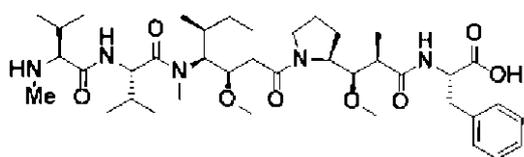
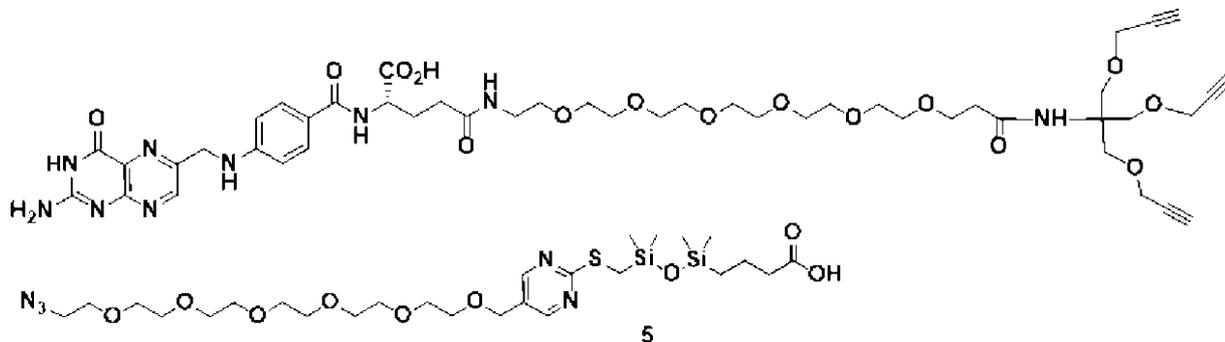
【0176】

実施例 37:

フォレート - PEG - アダプター - ピリミジンシリカー - トリプルオーリスタチン

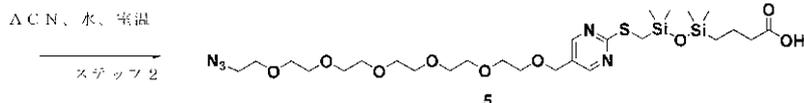
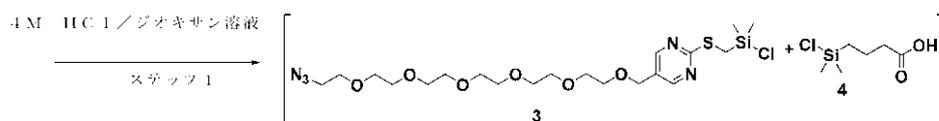
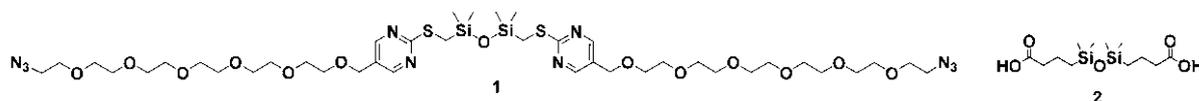


実施例 37 を、以下のスキームに示した中間体を用いて、実施例 35 について記載した手順に従って合成した。



【 0 1 7 7 】

5 の合成： 4 - (3 - ((5 - (アジドメチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) ブタン酸 :



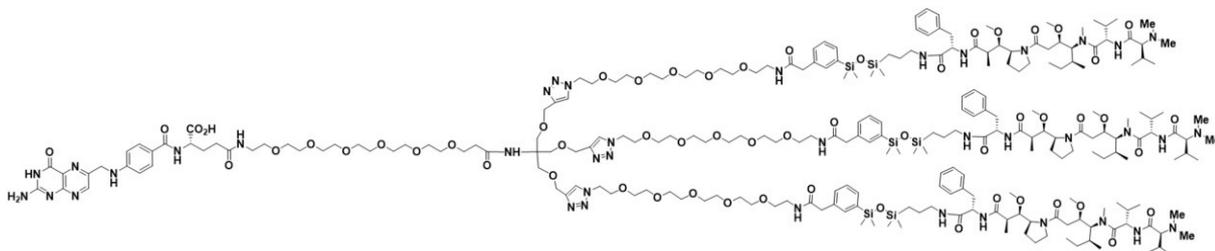
1, 3 - ビス (((5 - (19 - アジド - 2, 5, 8, 11, 14, 17 - ヘキサオキサノナデシル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサン 1 (3.000 mmol) 及び 4, 4' - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) 二酪酸 2 (932 mg、3.000 mmol) の 4 M HCl / ジオキサン溶液 (30 mL) を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮させ、粗中間体 3 及び 4 を得た。中間体 3 及び 4 をアセトニトリル (200 mL) に溶解し、続いて水 (6.000 mmol) 及び DIPEA (18.00 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮させ、粗化合物を得、これを 10 ~ 30 % 酢酸エチル / n - ヘキサン溶液で溶出する Combiflash カラムクロマトグラフィにより精製し、4 - (3 - ((5 - (19 - アジド - 2, 5, 8, 11, 14, 17 - ヘキサオキサノナデシル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1, 1, 3,

3 - テトラメチルジシロキサニル) プタン酸を得た。

【 0 1 7 8 】

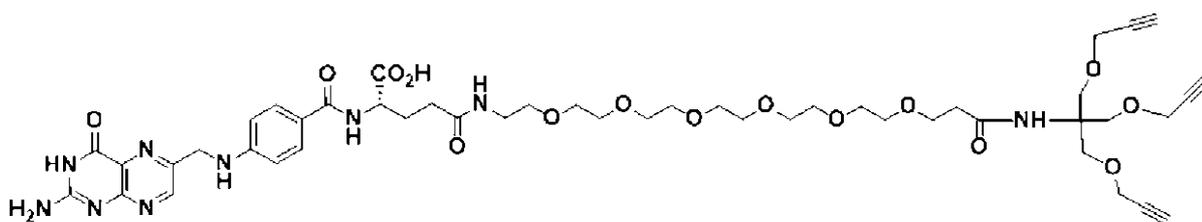
実施例 3 8 :

フォレート - P E G - アダプター - フェニル S i リンカー - トリプルオーリスタチン

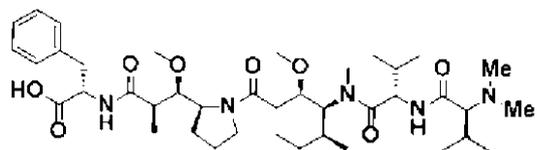
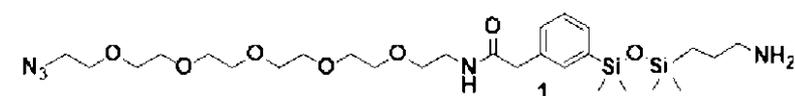


10

実施例 3 8 を、以下のスキームに示した中間体を用いて、実施例 3 5 について記載した手順に従って合成した。



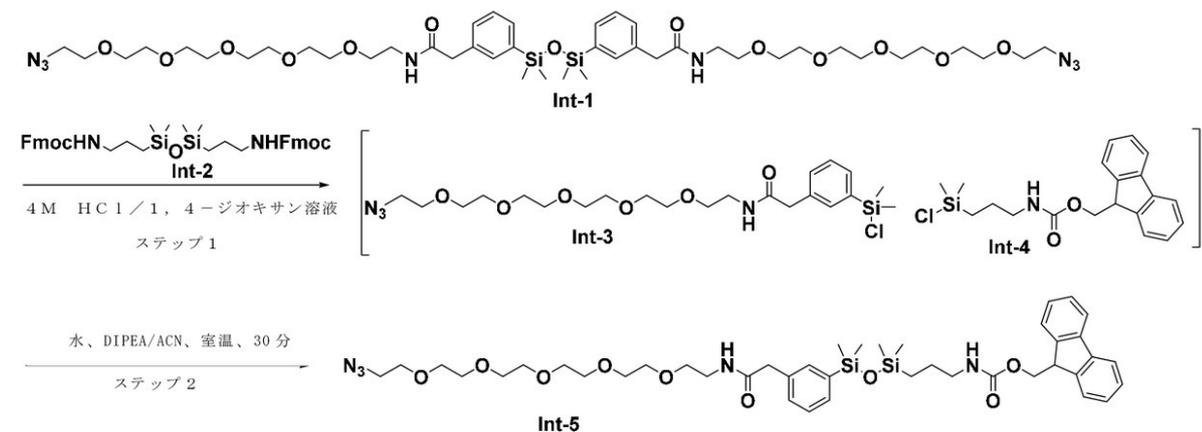
20



【 0 1 7 9 】

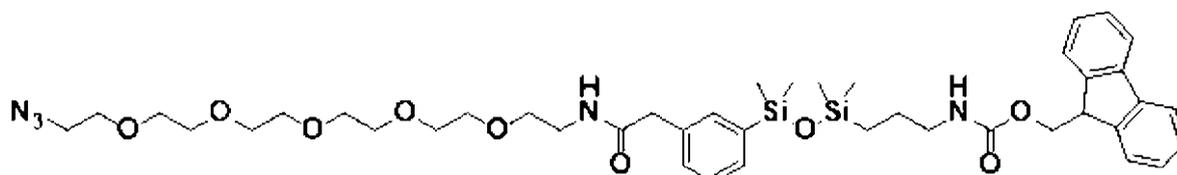
1 の合成スキーム :

30



40

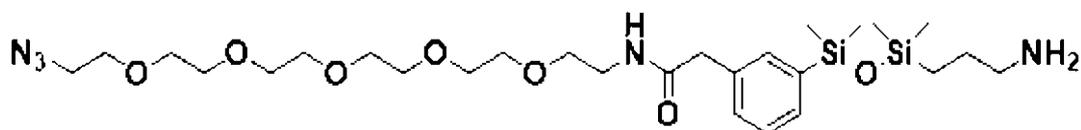
(9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル (3 - (3 - (3 - (2 0 - アジド - 2 - オキソ - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 - ペンタオキサ - 3 - アザイコシル) フェニル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) プロピル) カルバメート (I n t - 5)



2, 2' - ((1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ビス (3, 1 - フェニレン)) ビス (N - (17 - アジド - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサヘプタデシル) アセトアミド) Int - 1 (3 g, 3.063 mmol) 及びビス ((9H - フルオレン - 9 - イル) メチル) ((1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ビス (プロパン - 3, 1 - ジイル)) ジカルバメート Int - 2 (2.12 g, 3.063 mmol; Int - 2 の溶液を、3, 3' - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサン - 1, 3 - ジイル) ビス (プロパン - 1 - アミン) 及び Fmoc - Cl から調製した) の 4 M HCl / ジオキササン 溶液 (30 mL) を、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮させ、粗 Int - 3 及び Int - 4 を得た。Int - 3 及び Int - 4 のアセトニトリル溶液 (50 mL) に、水 (0.22 mL, 12.25 mmol) 及び DIPEA (3.2 mL, 18.38 mmol) を室温で添加し、30 分間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮させ、粗化合物を得、これを 0 ~ 10 % メタノール / DCM 溶液で溶出する CombiFlash カラムクロマトグラフィにより精製し、1.8 g (35 % 収率) の Int - 5 を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 8.10 (br. s, 1H), 7.87 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.34 Hz, 2H), 7.23 - 7.42 (m, 9H), 4.26 (d, J = 6.85 Hz, 2H), 4.16 - 4.22 (m, 1H), 3.57 (t, J = 4.40 Hz, 2H), 3.45 - 3.53 (m, 16H), 3.39 (s, 2H), 3.34 - 3.39 (m, 4H), 3.15 - 3.21 (m, 2H), 2.87 - 2.95 (m, 2H), 1.39 (td, J = 7.58, 15.16 Hz, 2H), 0.42 - 0.49 (m, 2H), 0.26 (s, 6H), 0.03 (s, 6H); MS (ES⁺): m/z = 836.40 [M + H]⁺; LCMS: t_R = 2.03 分。

【0180】

2 - (3 - (3 - (3 - アミノプロピル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル) フェニル) - N - (17 - アジド - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサヘプタデシル) アセトアミド (1)

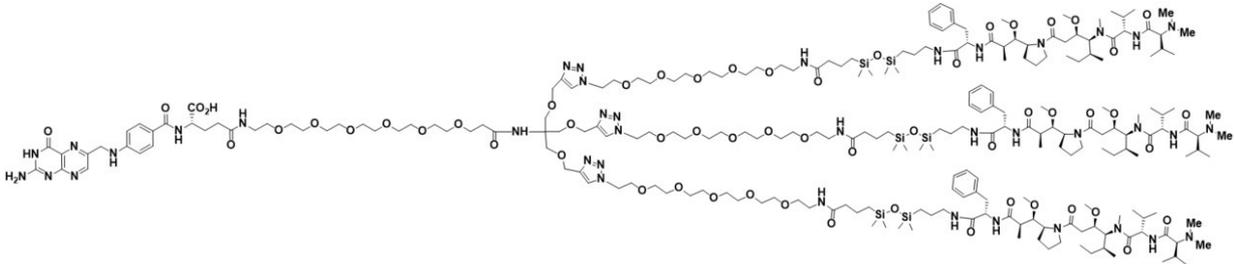


(9H - フルオレン - 9 - イル) メチル (3 - (3 - (3 - (20 - アジド - 2 - オキソ - 6, 9, 12, 15, 18 - ペンタオキサ - 3 - アザイコシル) フェニル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル) プロピル) カルバメート (1.00 g, 1.196 mmol) の 2 M アンモニア / メタノール 溶液 (21.29 mL, 42.6 mmol) に、アンモニアガス気泡を -5 で 3 分間投入し、次いで密封管中で 16 時間室温にて攪拌した (注: 5 時間にわたり、反応混合物は濁りに変わった)。TLC 及び LCMS から、反応が完了したので、反応物を精製した。粗製の反応混合物にシリカゲルを投入し、精製のために ISCO CombiFlash に乾式充填し [DCM 中 0% (10% 7 N NH₃ / MeOH 溶液) ~ DCM 中 8% (10% 7 N NH₃ / MeOH 溶液) で溶出する]、488 mg (66.5 % 収率) の表題化合物を透明な / 無色の油状物として得た。HNMR 及び LCMS から、この物質は次の反応で使用できるほど十分透明に見えた。¹H NMR (クロロホルム - d, 400 MHz): (ppm) 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 6.42 (br s, 1H), 3.60 - 3.69 (m, 16H), 3.55 - 3.58 (m, 6H), 3.50 - 3.55 (m,

3 H)、3.40 - 3.45 (m、2 H)、3.36 - 3.40 (m、2 H)、2.64 (t、J = 7.1 Hz、2 H)、1.40 - 1.50 (m、2 H)、0.50 - 0.56 (m、2 H)、0.32 (s、6 H)、0.08 (s、6 H)、MS (ES⁺) : m/z = 614.28 [M + H]⁺; LCMS : t_R = 1.93 分 [極性_3 分_1500]。【0181】

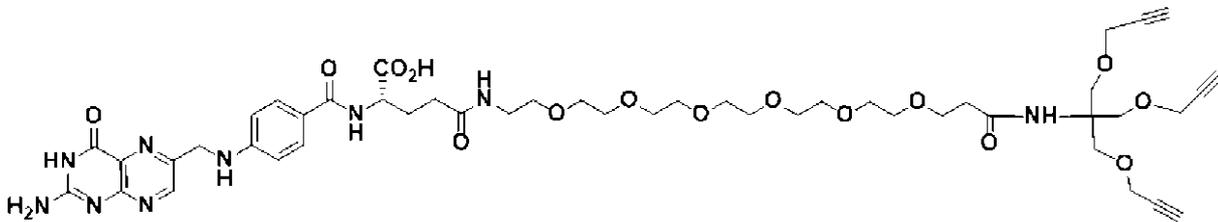
実施例 39 :

フォレート - PEG - アダプター - アミドシリルカー - トリプルオーリスタチン

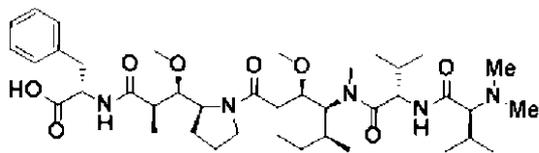
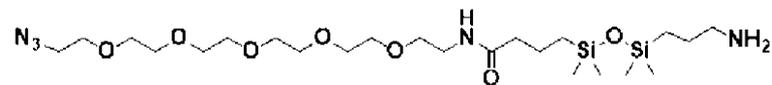


10

実施例 39 を、以下のスキームに示した中間体を用いて、実施例 35 について記載した手順に従って合成した。



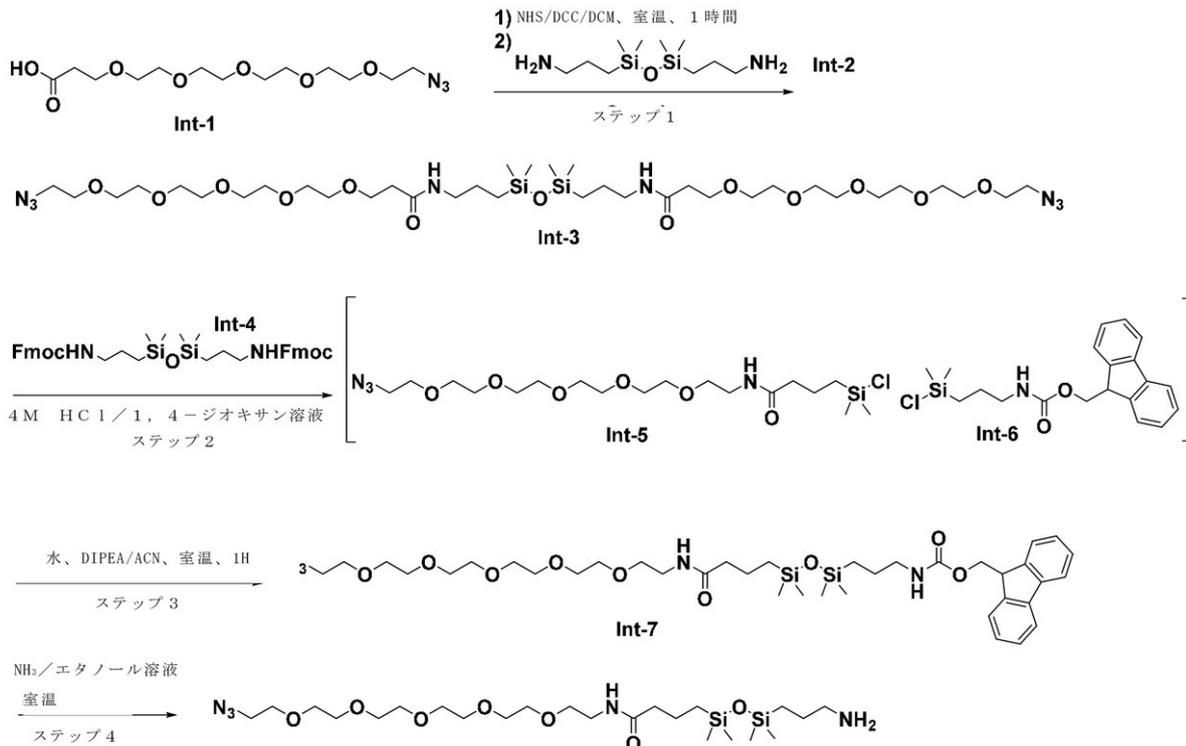
20



30

【0182】

1 の合成スキーム :



10

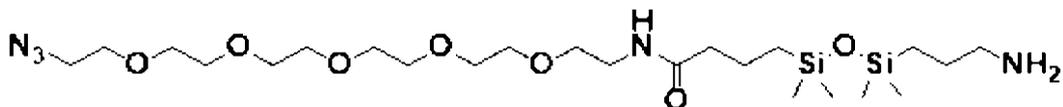
20

30

40

50

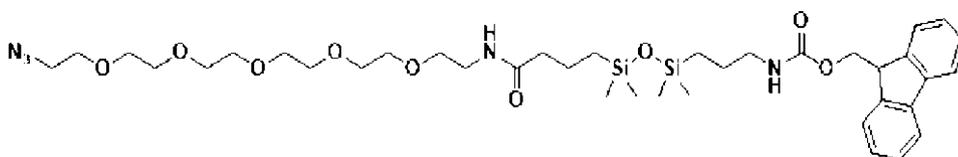
4 - (3 - (3 - アミノプロピル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) - N - (17 - アジド - 3 , 6 , 9 , 12 , 15 - ペンタオキサヘプタデシル) ブタンアミド (1)



(9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル (1 - アジド - 23 , 23 , 25 , 25 - テトラメチル - 19 - オキソ - 3 , 6 , 9 , 12 , 15 , 24 - ヘキサオキサ - 18 - アザ - 23 , 25 - ジシラオクタコサン - 28 - イル) カルバメート (1 . 196 mmol) の 2 M アンモニア / エタノール溶液 (42 . 6 mmol) に、アンモニアガス気泡を 5 で 3 分間投入し、次いで、室温で密封管中で 16 時間攪拌した (注 : 5 時間にわたって、反応混合物は濁りに変わった) 。 TLC 及び LCMS から、反応が完了したので、反応物を精製した。粗製の反応混合物にシリカゲルを投入し、精製のために ISCO Combiflash に乾式充填し [DCM 中 0 % (10 % 7 N NH₃ / MeOH 溶液) ~ DCM 中 8 % (10 % 7 N NH₃ / MeOH 溶液) で溶出する]、488 mg (66 . 5 % 収率) の表題化合物を透明な / 無色の油状物として得た。HNMR 及び LCMS から、この物質は次の反応で使用できるほど十分透明に見えた。

【 0183 】

(9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル (1 - アジド - 23 , 23 , 25 , 25 - テトラメチル - 19 - オキソ - 3 , 6 , 9 , 12 , 15 , 24 - ヘキサオキサ - 18 - アザ - 23 , 25 - ジシラオクタコサン - 28 - イル) カルバメート (Int - 8) :



N , N ' - ((1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサン - 1 , 3 - ジイル) ビス (プロパン - 3 , 1 - ジイル)) ビス (1 - アジド - 3 , 6 , 9 , 12 , 15 - ペンタオキサオクタデカン - 18 - アミド) Int - 4 (2 . 16 g 、 2 . 445 mmol) 及びビス ((9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル) ((1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロ

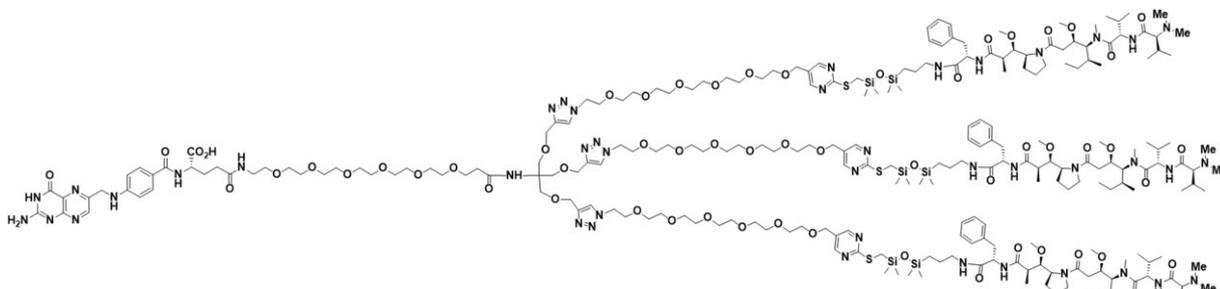
キサン - 1 , 3 - ジイル) ビス (プロパン - 3 , 1 - ジイル)) ジカルバメート Int - 5 (1 . 6 9 4 g 、 2 . 4 4 5 m m o l) の 4 M H C l / ジオキサン溶液 (4 0 m L) を、室温で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮させ、粗 Int - 6 及び Int - 7 を得た。Int - 6 及び Int - 7 のアセトニトリル溶液 (1 0 0 m L) に、水 (0 . 1 7 m L 、 9 . 7 8 2 m m o l) 及び D I P E A (2 . 5 6 m L 、 1 4 . 6 7 m m o l) を室温で添加し、30分間攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧下で濃縮させた。粗化合物を、0 ~ 1 0 % メタノール / D C M 溶液で溶出する C o m b i F l a s h カラムクロマトグラフィにより精製し、1 g (5 2 % 収率) の Int - 8 を無色の油状物として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) = 7 . 8 6 (d 、 J = 7 . 8 2 H z 、 2 H) 、 7 . 7 7 (b r . s 、 1 H) 、 7 . 6 6 (d 、 J = 7 . 8 2 H z 、 2 H) 、 7 . 3 8 (t 、 J = 7 . 5 8 H z 、 2 H) 、 7 . 2 4 - 7 . 3 2 (m 、 3 H) 、 4 . 2 6 (d 、 J = 6 . 8 5 H z 、 2 H) 、 4 . 1 5 - 4 . 2 0 (m 、 1 H) 、 3 . 5 4 - 3 . 5 8 (m 、 2 H) 、 3 . 5 1 (d 、 J = 2 . 9 3 H z 、 2 H) 、 3 . 4 7 (d 、 J = 4 . 4 0 H z 、 1 2 H) 、 3 . 3 5 (t 、 J = 5 . 1 4 H z 、 4 H) 、 3 . 1 5 (q 、 J = 5 . 7 1 H z 、 2 H) 、 2 . 8 8 - 2 . 9 5 (m 、 2 H) 、 2 . 0 4 (t 、 J = 7 . 0 9 H z 、 2 H) 、 1 . 3 0 - 1 . 5 3 (m 、 6 H) 、 0 . 4 0 - 0 . 4 7 (m 、 4 H) 、 0 . 0 0 (s 、 6 H) 、 0 . 0 0 (s 、 6 H) ; M S (E S +) : m / z = 7 8 8 . 4 5 [M + H] ⁺ ; L C M S : t _R = 2 . 3 2 分。

10

【 0 1 8 4 】

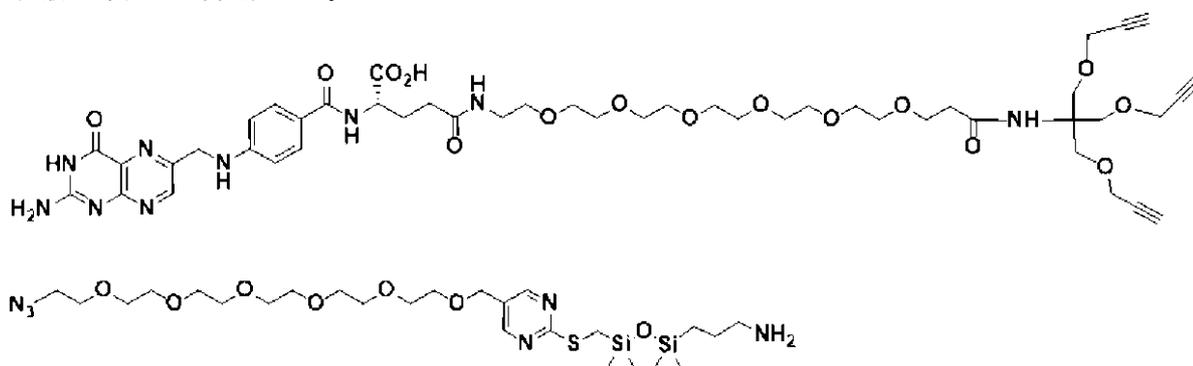
実施例 4 0 フォレート - P E G - アダプター - ピリミジン S i リンカー - トリプルオーリス タチン

20

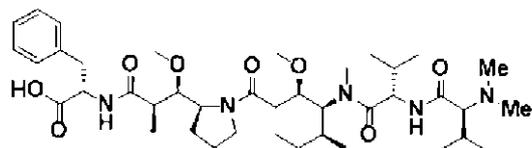


実施例 4 0 を、以下のスキームに示した中間体を用いて、実施例 3 5 について記載した手順に従って合成した。

30



40



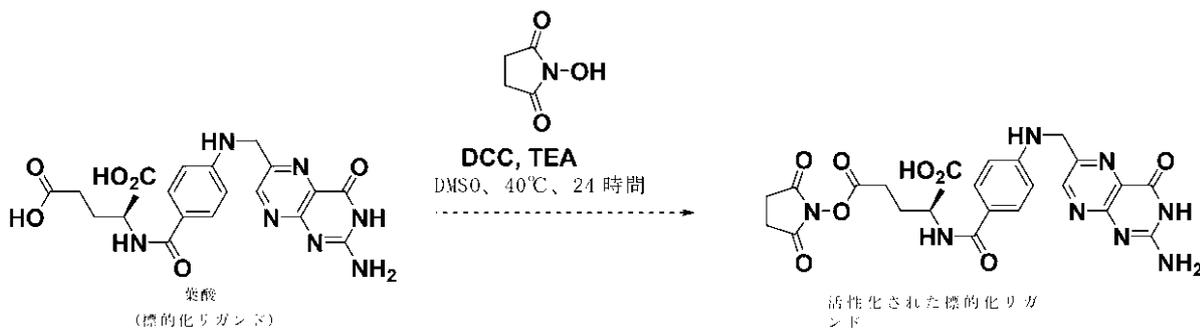
【 0 1 8 5 】

実施例 4 1 : 複合体の合成 :

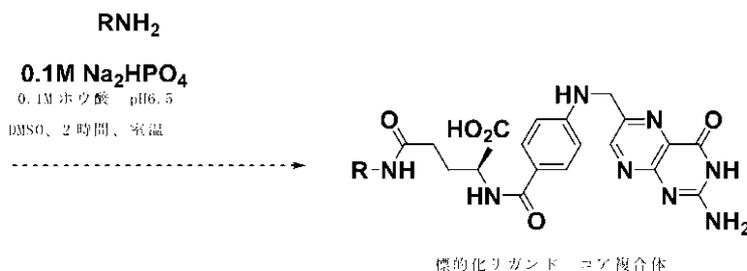
複合体は、以下のスキーム 1 及び 2 に例示されるように合成される。スキーム 1 は、第 1 に、標的化部分である葉酸が、D C C 及び N - ヒドロキシサクシニミドとの反応により活性化され、次に、保護シロキサンまたはシリルエーテルコアと反応して標的化部分 - コ

50

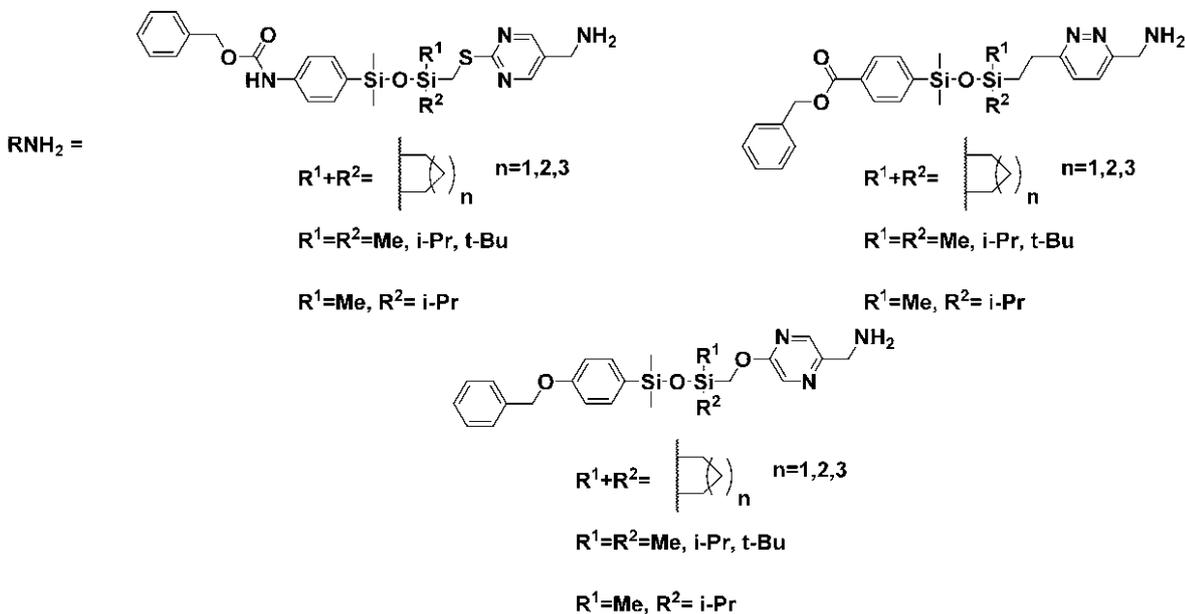
ア複合体を形成する経路を示す。
スキーム 1



10



20

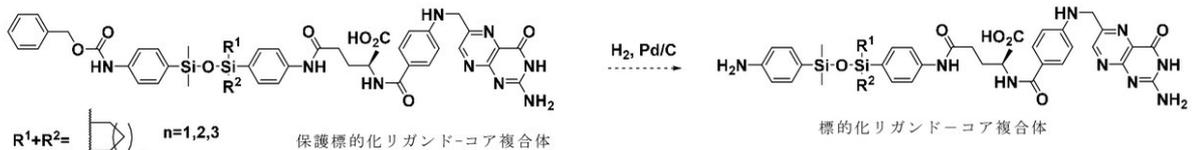


30

【 0 1 8 6 】

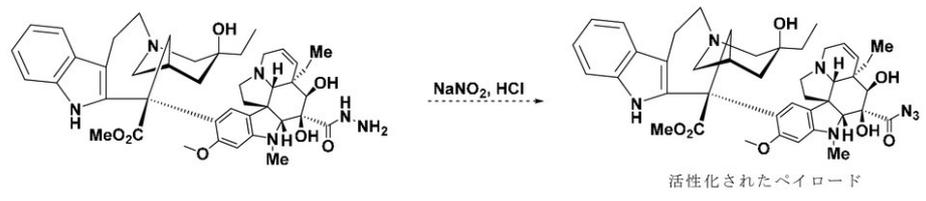
以下のスキーム 2 は、保護標的化部分 - コア複合体が、活性化されたペイロードと反応して、標的化部分 - コア - ペイロード複合体を形成する、代替的な経路を示す。
スキーム 2

40

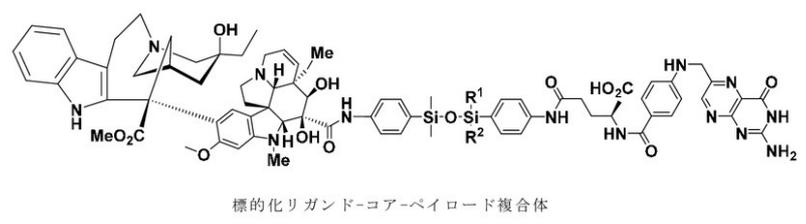


$R^1=R^2=\text{Me}, i\text{-Pr}, t\text{-Bu}$

$R^1=\text{Me}, R^2= i\text{-Pr}$



10

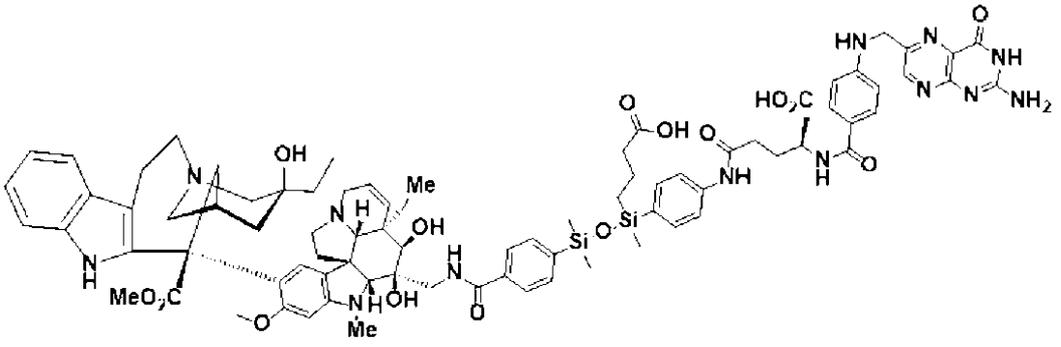


20

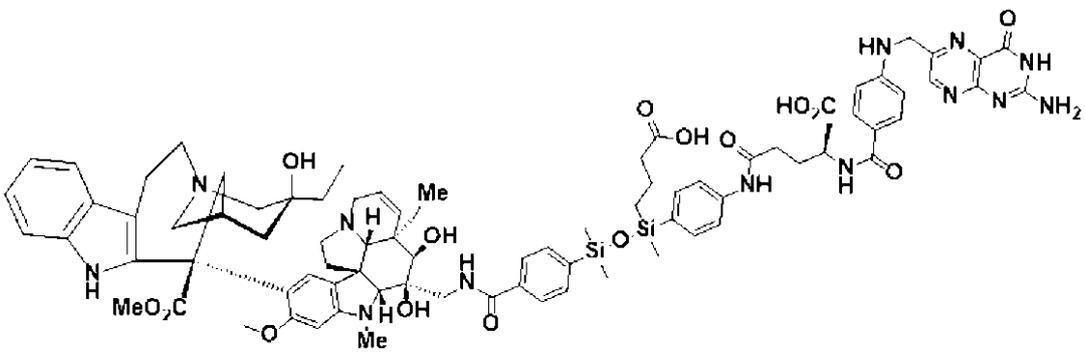
【 0 1 8 7 】

実施例 4 2 : ピンラスチン - 葉酸複合体 :

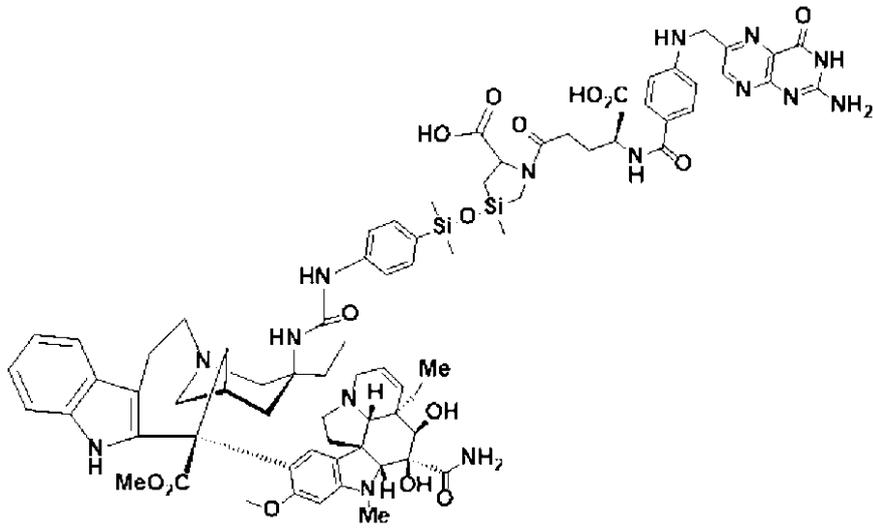
ピンラスチンペイロード及び葉酸標的化部分を有するシロキサン複合体は、実施例 4 1 に記載の経路に従って合成される。



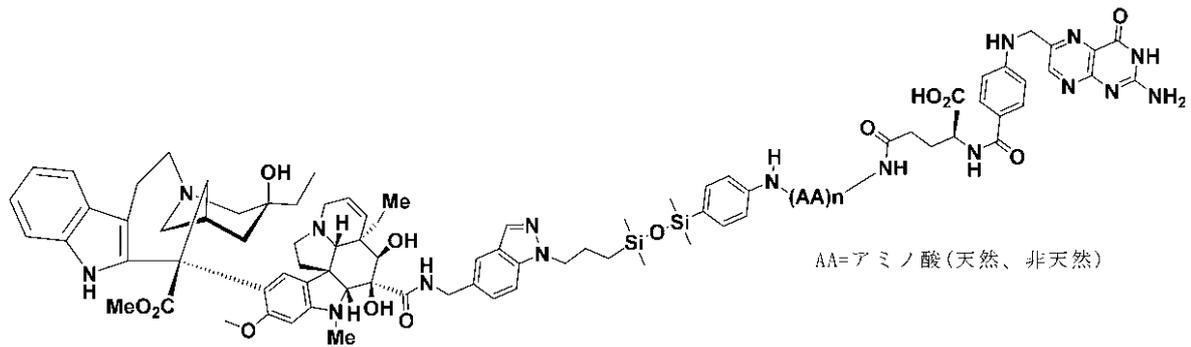
30



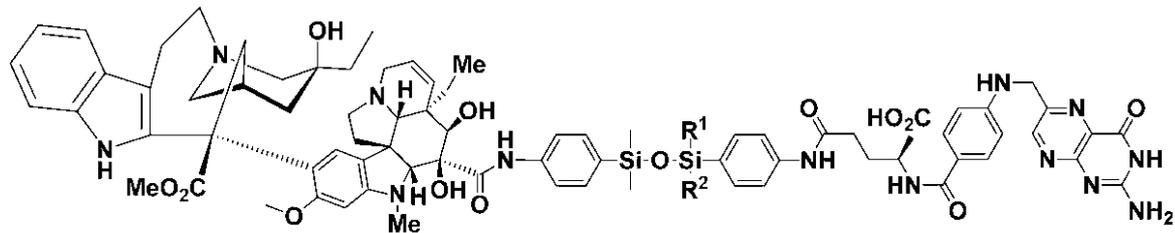
40



10



20



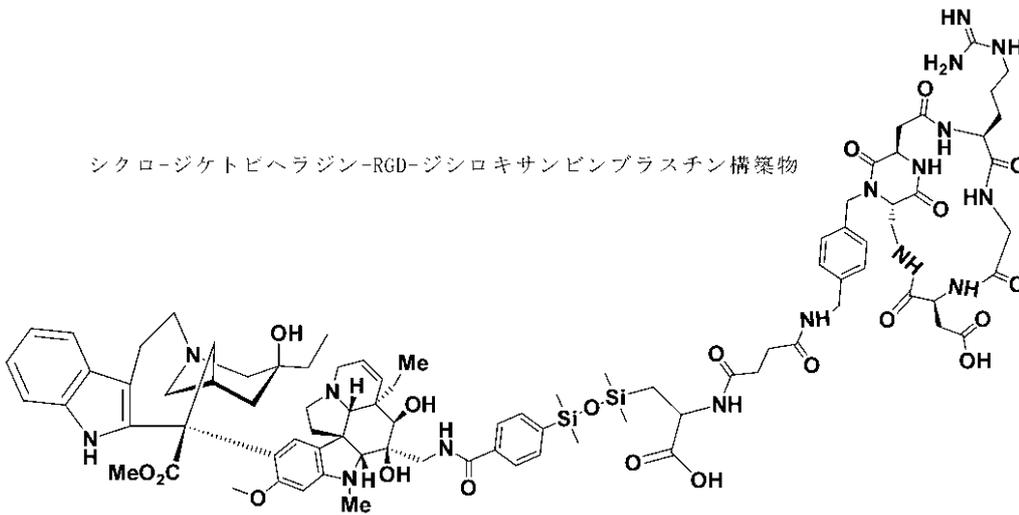
30

【0188】

実施例43：ピンラスチン-アルギニルグリシルアスパラギン酸（ピンラスチン-RGD）複合体：

ピンラスチンペイロード及びRGD標的化部分を有するシロキサン複合体は、実施例41に記載の経路に従って合成される。

シクロ-ジケトピペラジニン-RGD-ジシロキサンピンブラスチン構築物



10

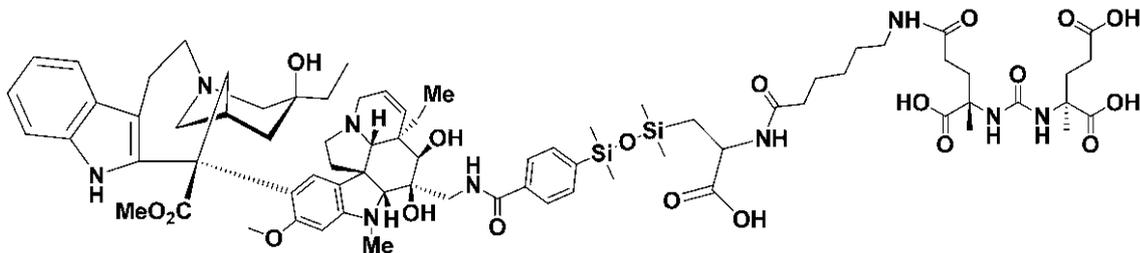
【0189】

実施例44：ピンブラスチン - 2 - [3 - (1 , 3 - ジカルボキシプロピル) ウレイド]
 ペンタン二酸 (ピンブラスチン - D U P A) 複合体：

ピンブラスチンパイロード及びDUPA標的化部分を有するシロキサン複合体は、実施例41に記載の経路に従って合成される。

DUPA-ジシロキサンピンブラスチン構築物

20

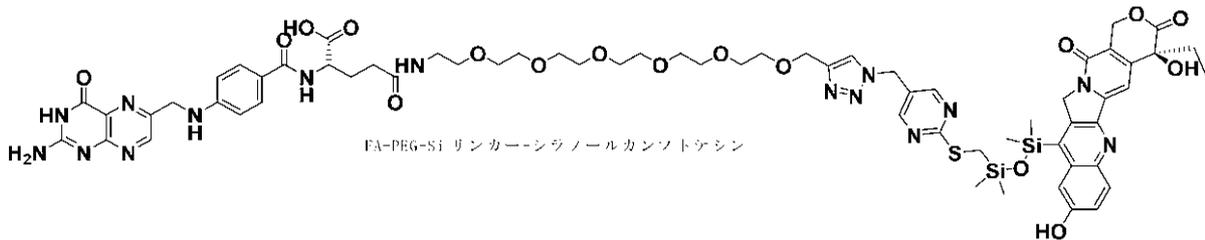


30

【0190】

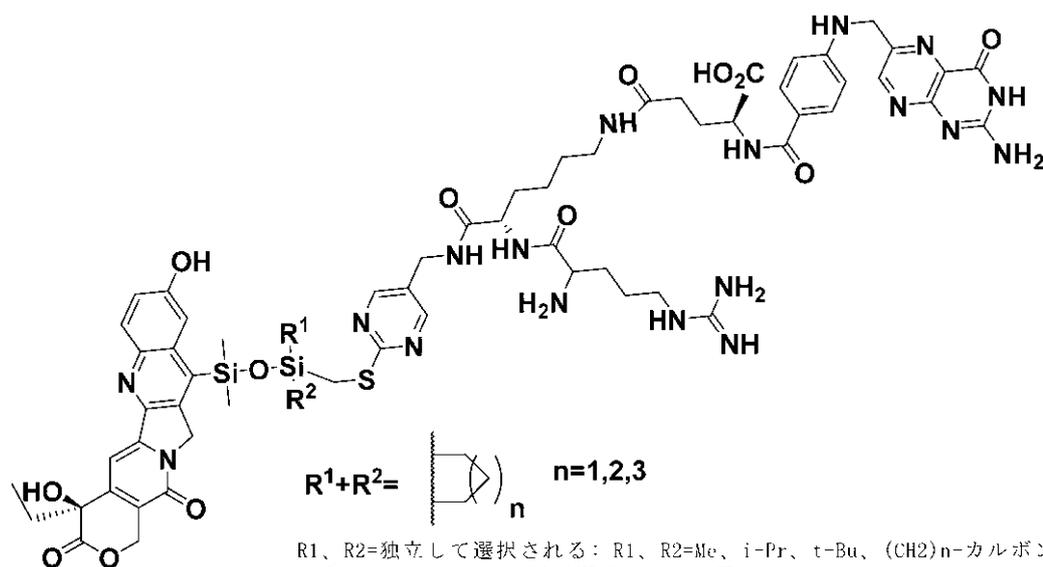
実施例45：カンプトテシン - 葉酸複合体：

カンプトテシン / S N 3 8 ペイロード及び葉酸標的化部分を有するシロキサン複合体は、実施例41に記載の経路に従って合成される。



FA-PEG-Si リンカー-シラノールカンプトテシン

40



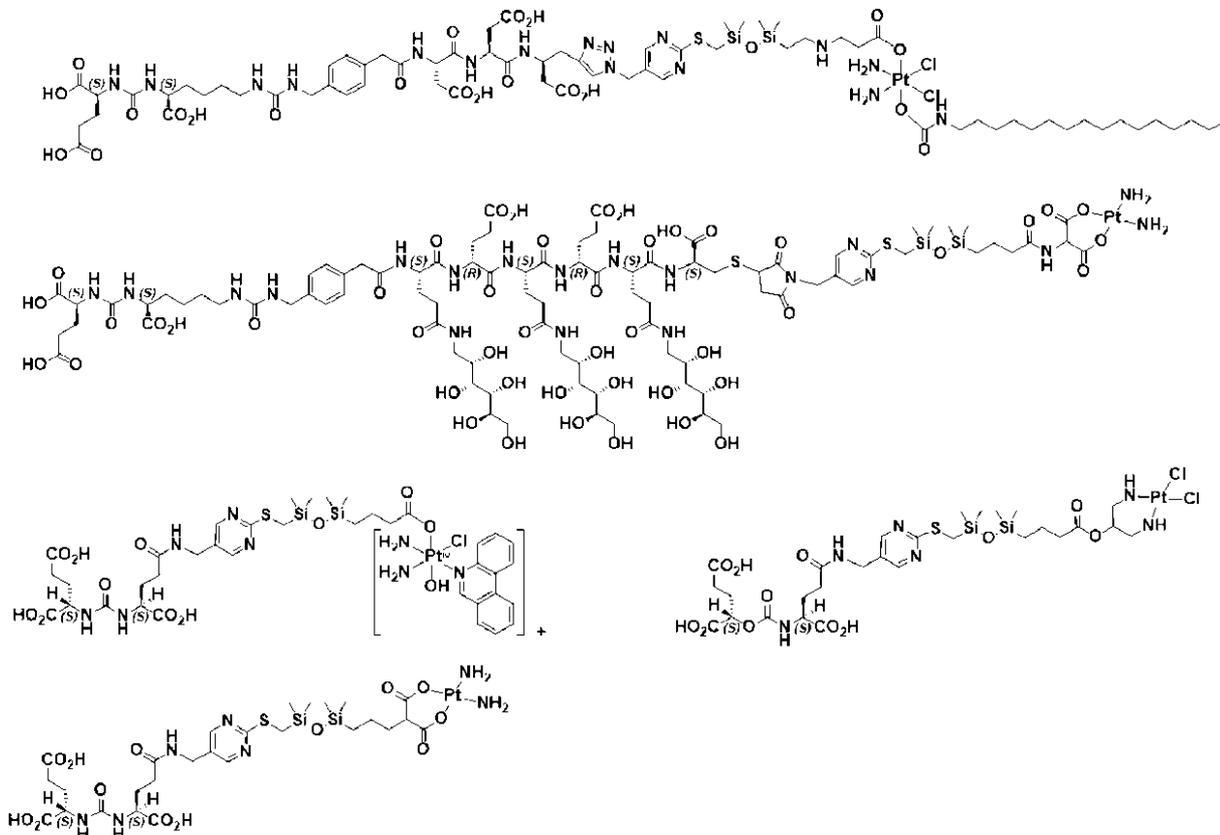
10

【0191】

実施例46:白金(II)-葉酸複合体及び白金(IV)-DUPA酸複合体:

白金(II)及び白金(IV)ペイロードならびにDUPA標的化部分を有するシロキサン複合体は、実施例41に記載の経路に従って合成される。

20



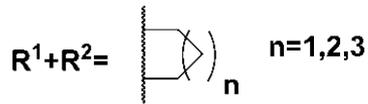
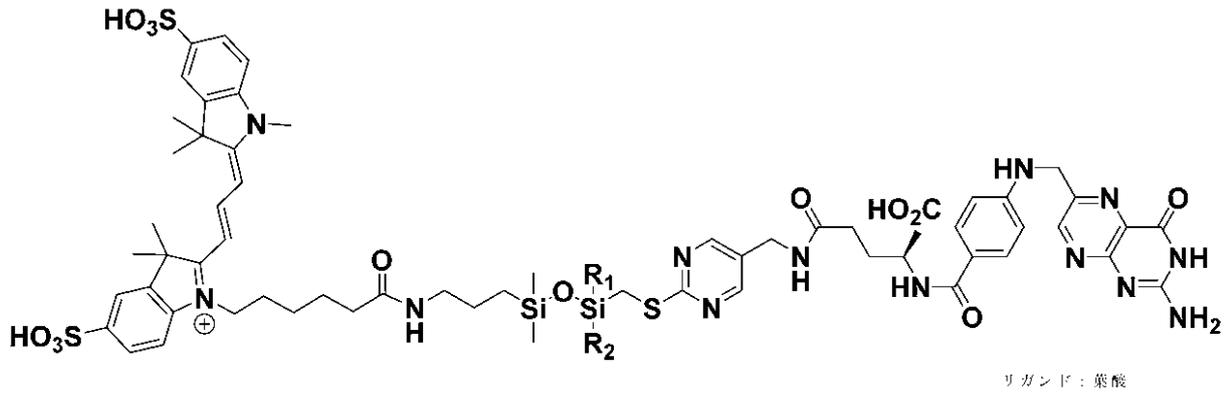
30

40

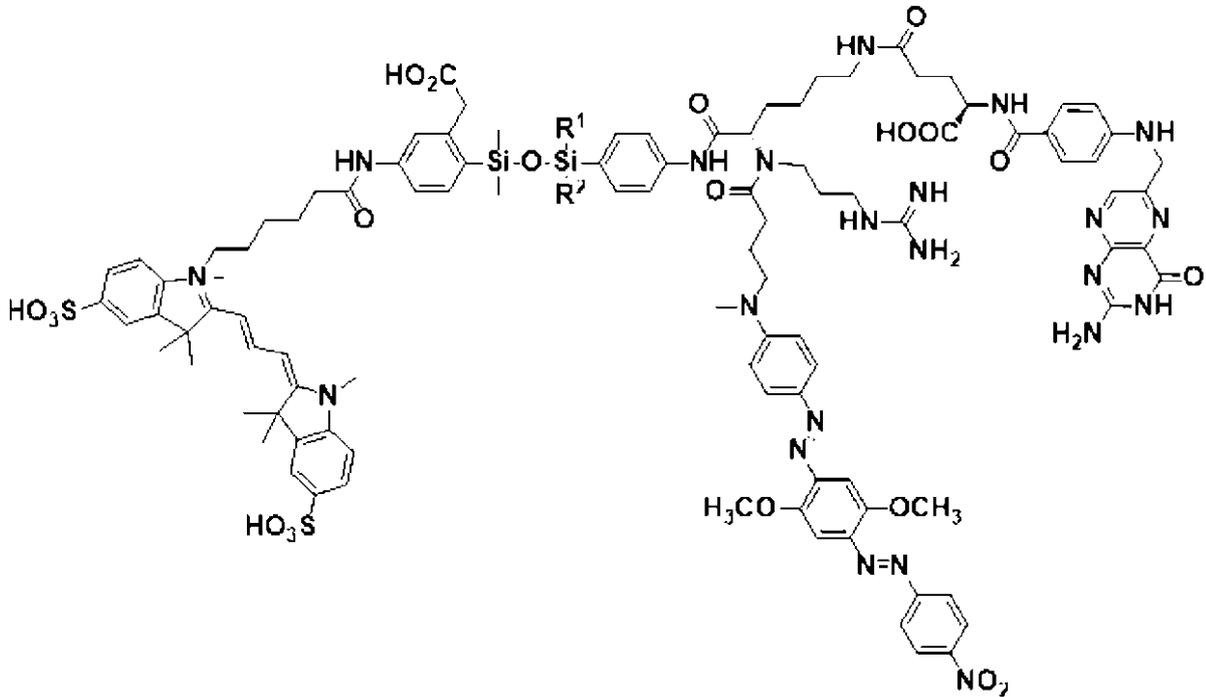
【0192】

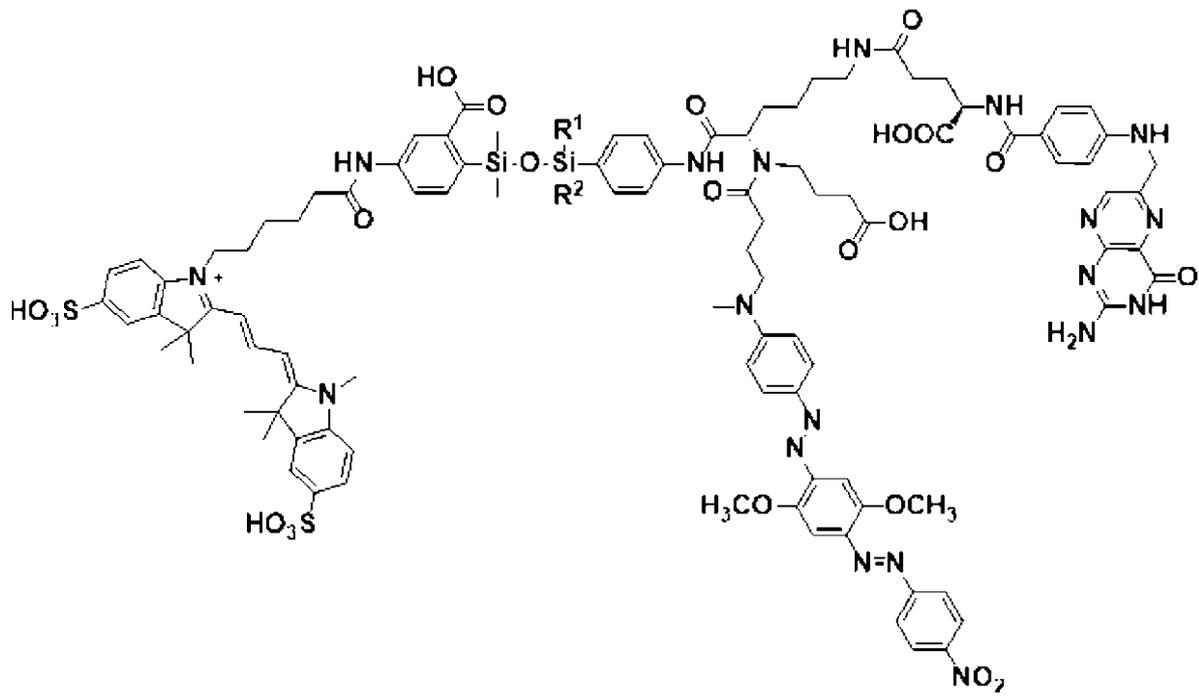
実施例47:フルオロフォア/クエンチャー-葉酸複合体:

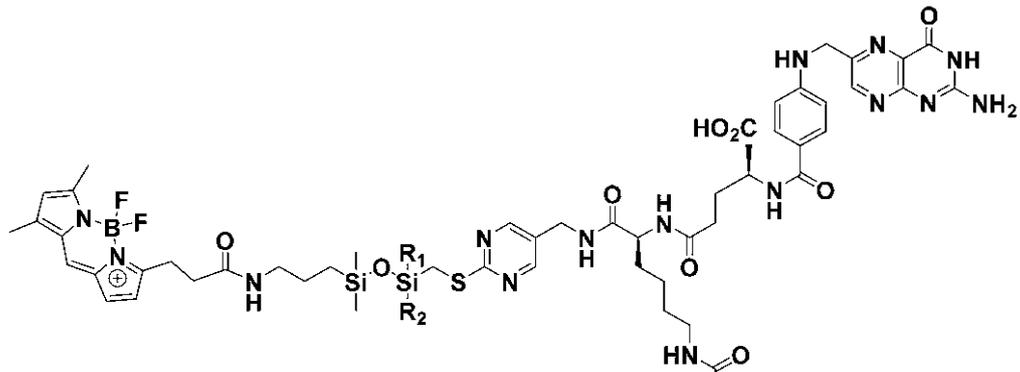
フルオロフォア(fluorophore)/クエンチャーペイロード及び葉酸標的化部分を有するシロキサン複合体は、実施例41に記載の経路に従って合成される。



R^1, R^2 = 独立して選択される: R^1, R^2 = Me, i-Pr, t-Bu, $(CH_2)_n$ -カルボン酸、 $(CH_2)_n$ -アミノ酸、 $(CH_2)_n$ -アミン (任意選択でさらに置換される)

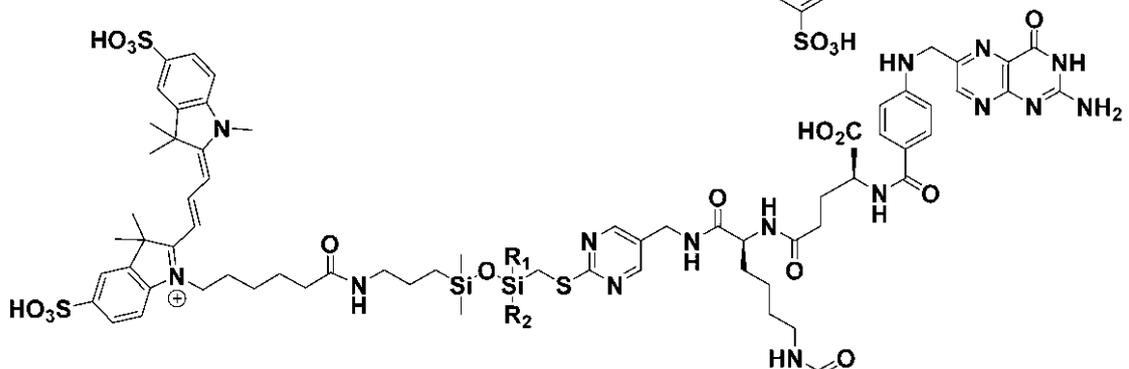






BODIPY/BHQ-10

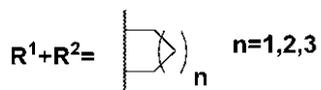
10



CY5/BHQ3

20

30



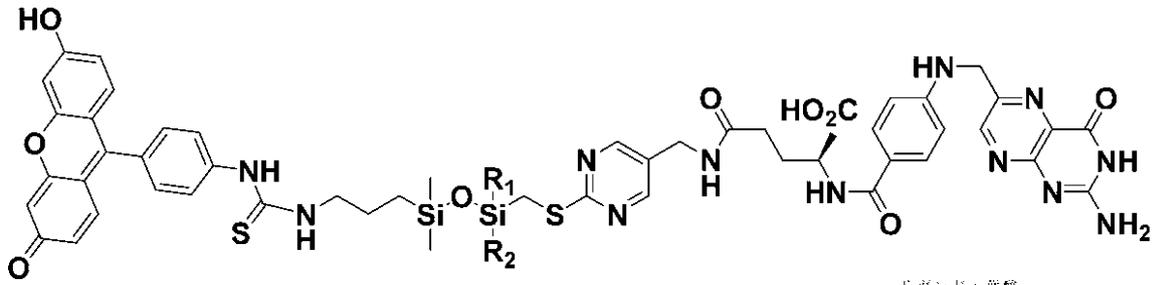
R¹、R²=独立して選択される：R¹、R²=Me、i Pr、t Bu、(CH₂)_n カルボン酸、(CH₂)_n アミノ酸、(CH₂)_n-アミン(任意選択でさらに置換される)

40

【0193】

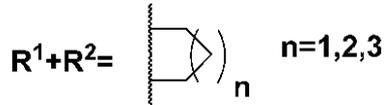
実施例48：フルオレセイン-葉酸複合体：

フルオレセインパイロード及び葉酸標的化部分を有するシロキサン複合体は、実施例41に記載の経路に従って合成される。



リガンド：薬酸

10



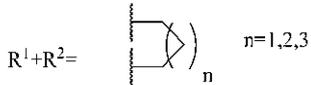
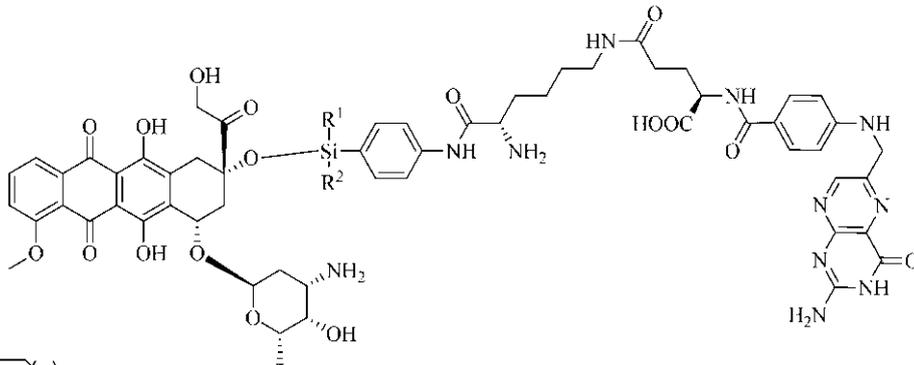
R¹、R²=独立して選択される：R¹、R²=Me、i-Pr、t-Bu、(CH₂)_n-カルボン酸、(CH₂)_n-アミノ酸、(CH₂)_n-アミン(任意選択でさらに置換される)

【0194】

実施例49：シリルジエーテル及びシリルモノエーテル複合体：

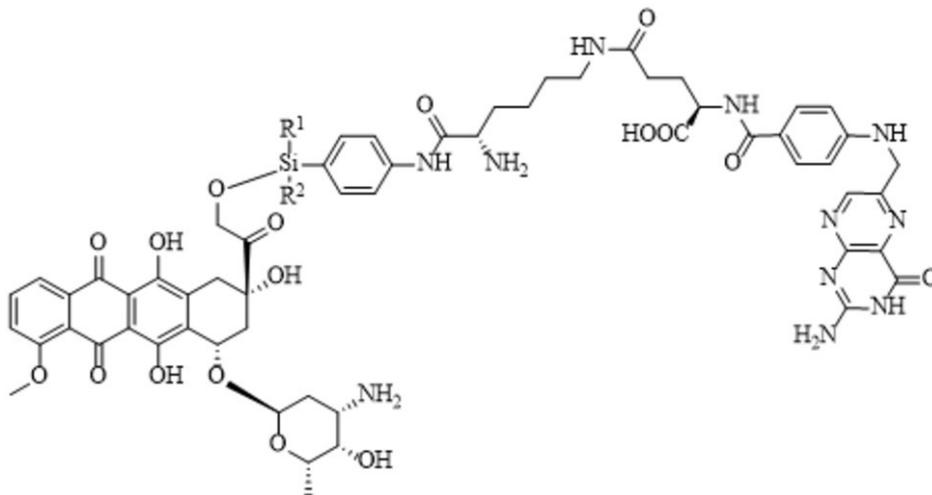
ペイロード及び標的化部分を有する、シリルジエーテル及びシリルモノエーテル複合体は、実施例41に記載の経路に従って合成される。

20

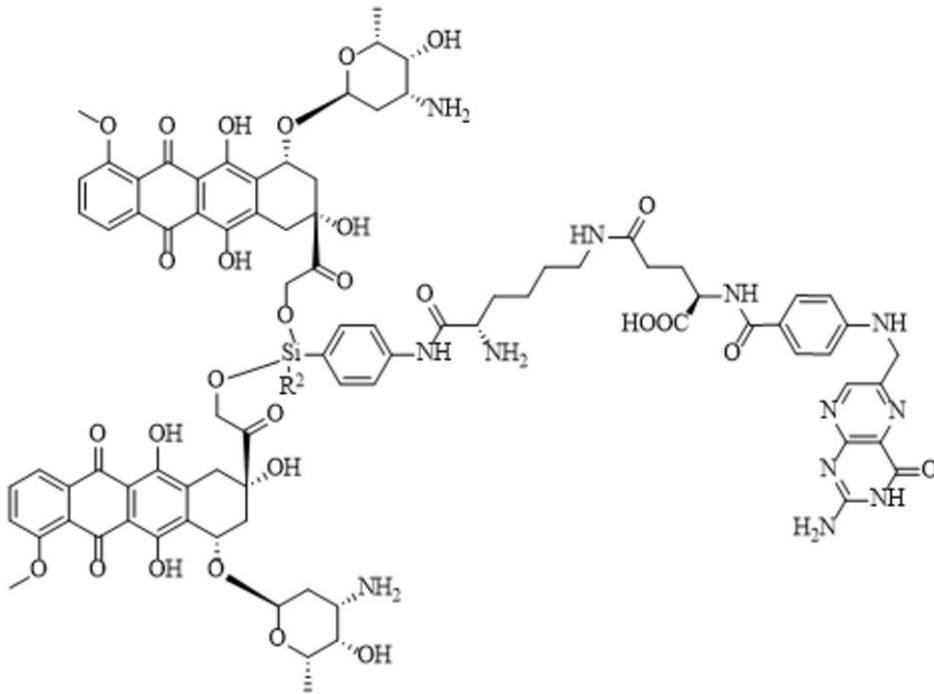


30

R¹、R²=独立して選択される：R¹、R²=Me、i-Pr、t-Bu、(CH₂)_n-カルボン酸、(CH₂)_n-アミノ酸、(CH₂)_n-アミン(任意選択でさらに置換される)



40



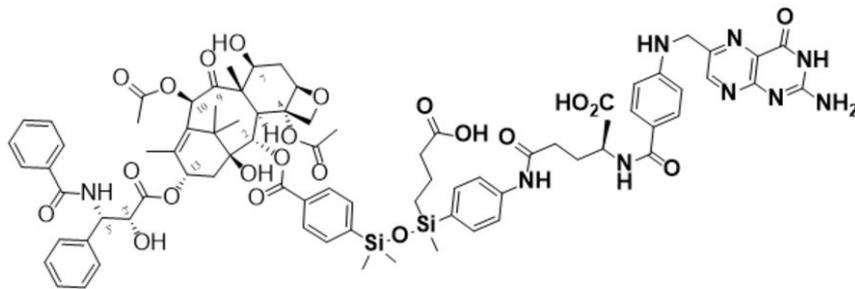
10

【 0 1 9 5 】

実施例 50：パクリタキセル - 葉酸複合体：

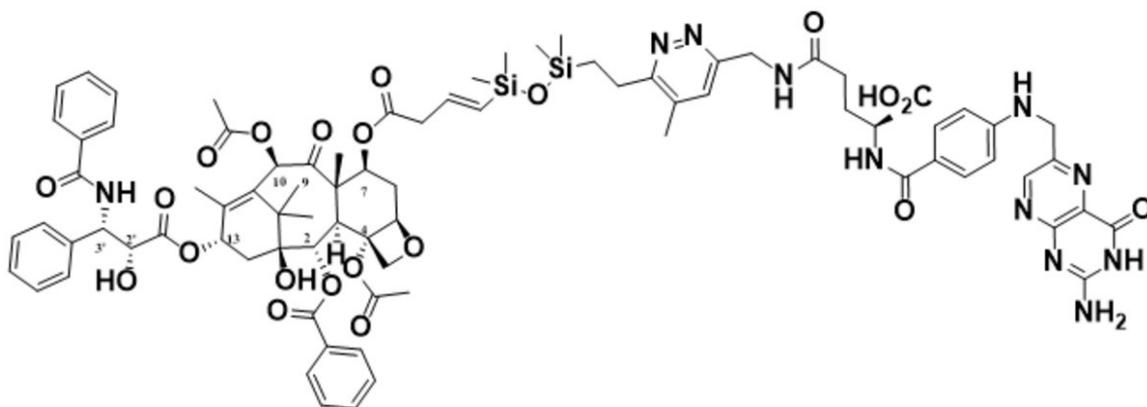
20

パクリタキセルパイロード及び葉酸標的化部分を有するシロキサン複合体は、実施例 41 に記載の経路に従って合成される。



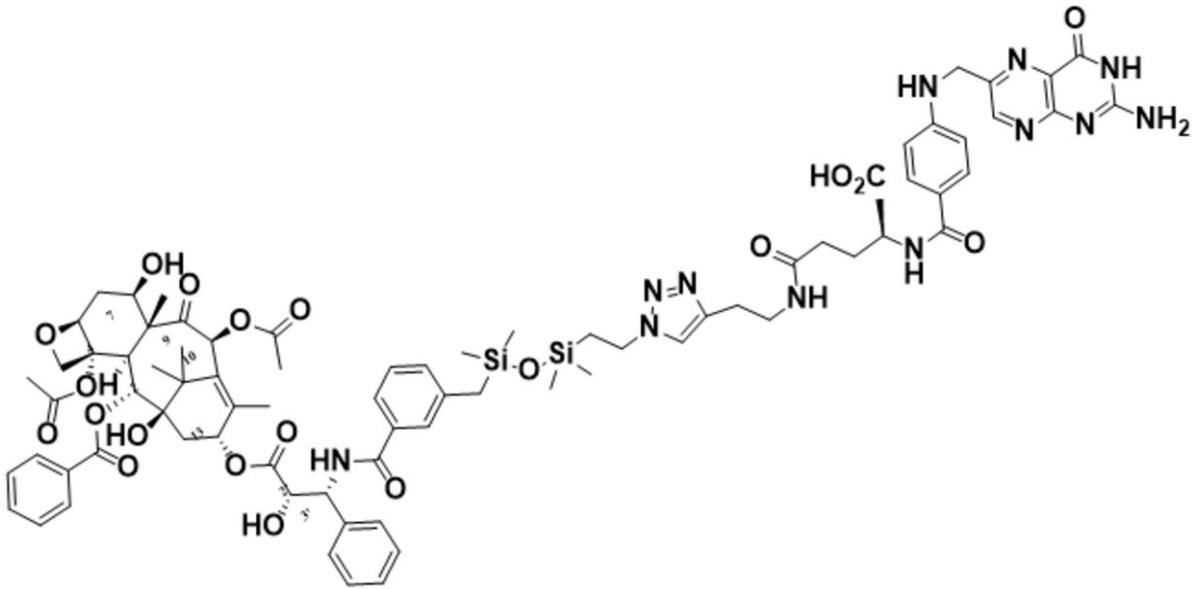
30

(パクリタキセル C 2 位における結合)



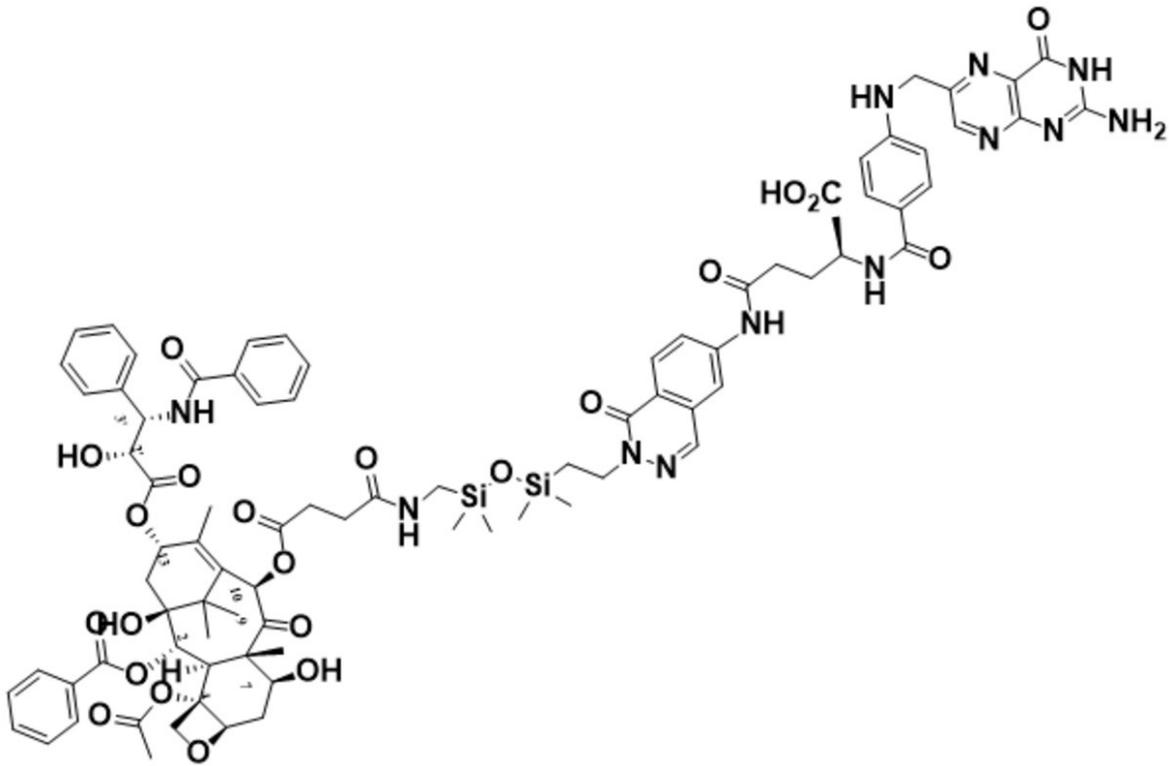
40

(パクリタキセル C 7 位における結合)



10

(パクリタキセル C 3' 位における結合)

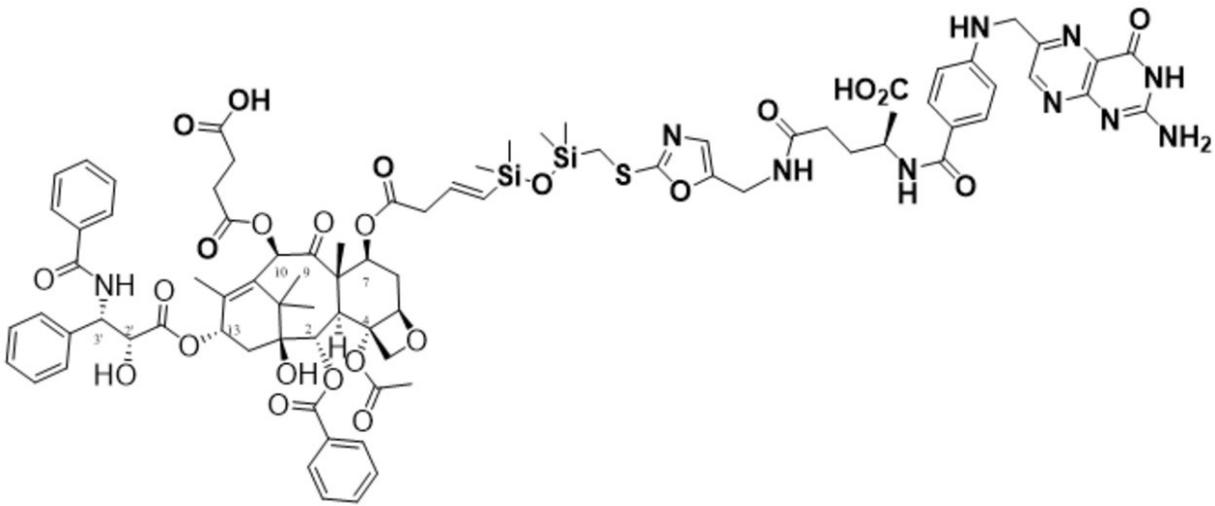


20

30

(パクリタキセル C 10 位における結合)

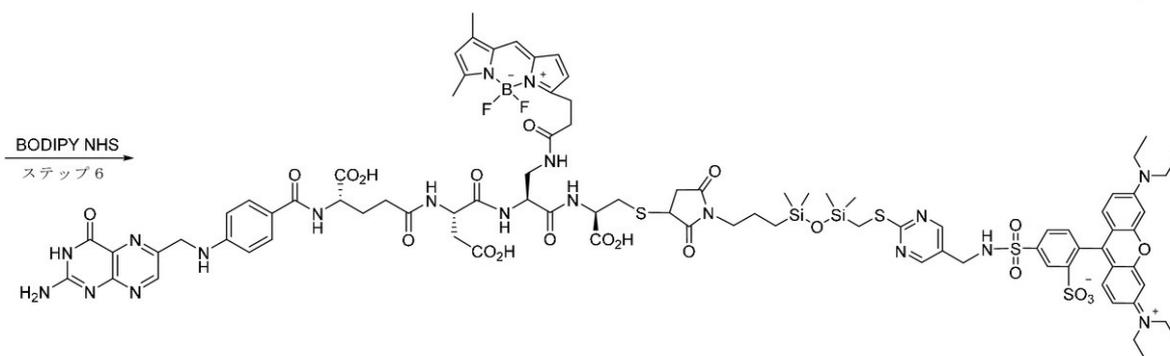
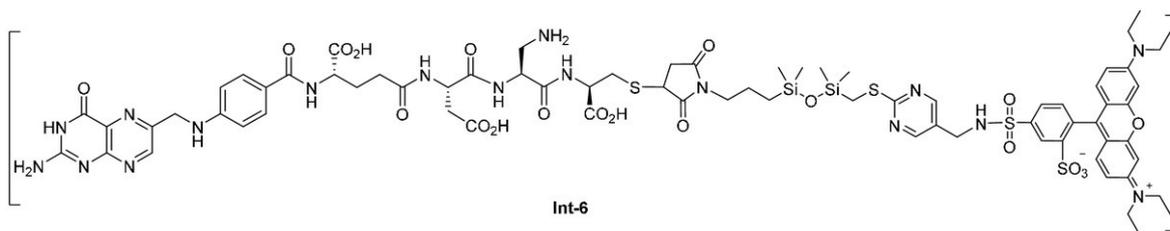
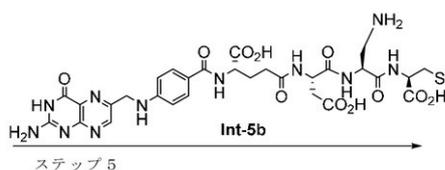
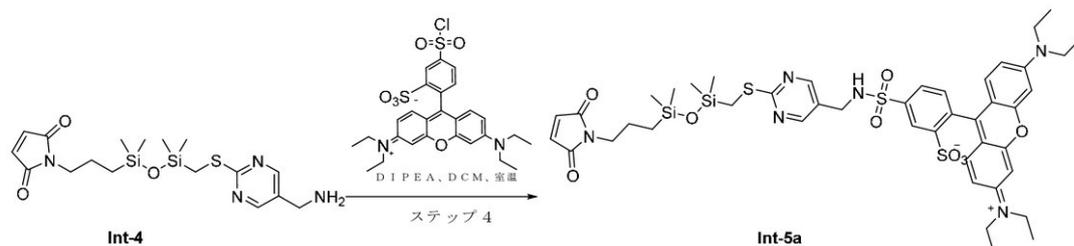
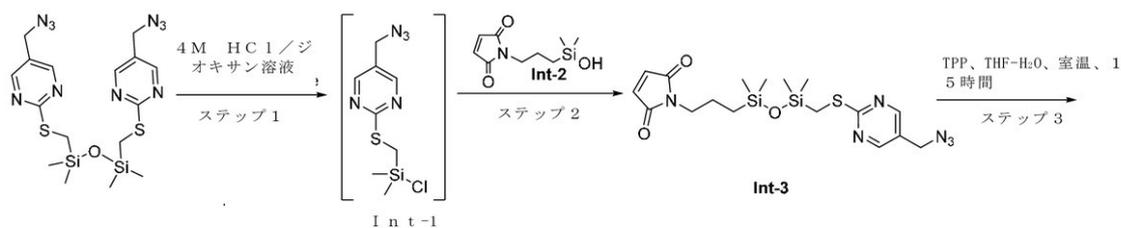
40



(パクリタキセル C 7 位における結合及びパクリタキセル C 1 0 位における修飾を有する C 1 0 / C 7 ハイブリッド)。

【 0 1 9 6 】

実施例 5 1 :



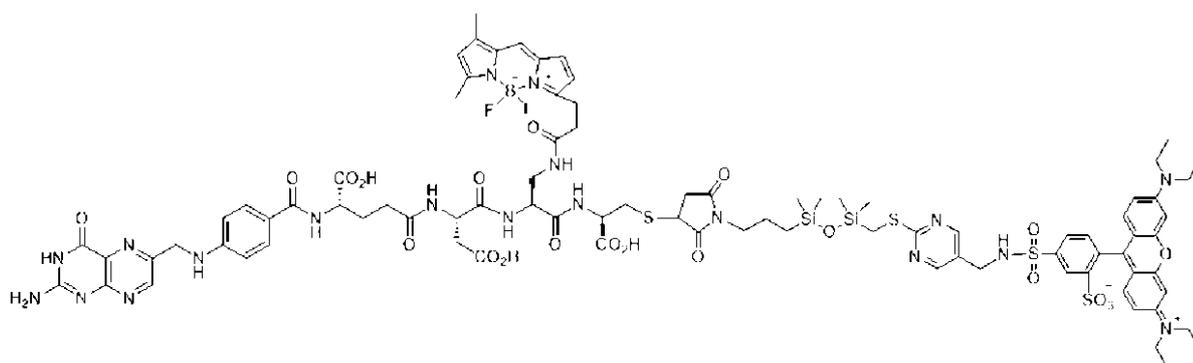
5 - (N - ((2 - (((3 - (3 - (3 - (((3 S , 8 S , 1 1 S , 1 4 R) - 1 - (4 - (((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピテリジン - 6 - イル) メチル) アミノ) フェニル) - 3 , 1 4 - ジカルボキシ - 8 - (カルボキシメチル) - 1 1 - ((3 - (5 , 5 - ジフルオロ - 7 , 9 - ジメチル - 5 H - 4 l 4 , 5 l 4 - ジピロロ [1 , 2 - c : 2 ' , 1 ' - f] [1 , 3 , 2] ジアザポリニン - 3 - イル) プロパンアミド) メチル) - 1 , 6 , 9 , 1 2 - テトラオキソ - 2 , 7 , 1 0 , 1 3 - テトラアザペンタデカン - 1 5 - イル) チオ) - 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) メチル) チオ) ピリミジン - 5 - イル) メチル) スルファモイル) - 2 - (6 - (ジエチルアミノ) - 3 - (ジエチルイミノ) - 3 H - キサンテン - 9 - イル) ベンゼンスルホネート :

10

20

30

40



10

5 - (N - ((2 - (((3 - (3 - (3 - (((3 S , 8 S , 1 1 S , 1 4 R) - 1 - (4 - (((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) メチル) アミノ) フェニル) - 1 1 - (アミノメチル) - 3 , 1 4 - ジカルボキシ - 8 - (カルボキシメチル) - 1 , 6 , 9 , 1 2 - テトラオキソ - 2 , 7 , 1 0 , 1 3 - テトラアザペンタデカン - 1 5 - イル) チオ) - 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) メチル) チオ) ピリミジン - 5 - イル) メチル) スルファモイル) - 2 - (6 - (ジエチルアミノ) - 3 - (ジエチルイミノ) - 3 H - キサンテン - 9 - イル) ベンゼンスルホネート (1 7 . 6 2 m g , 1 0 . 3 0 m m o l) の D M F 溶液に、 B o d i p y N H S エステルを添加し、室温で 1 時間攪拌した。 T L C により、出発物質の消費が示された。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体を得、アセトニトリルでの倍散によって精製して、 3 5 m g (粗製) の表題化合物を青紫色の固体として得た。 ^1H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 1 2 . 9 8 (s , 1 H) , 1 2 . 4 5 (s , 1 H) , 1 2 . 2 8 (s , 1 H) , 1 1 . 3 8 (s , 1 H) , 8 . 6 2 (b r . s , 1 H) , 8 . 5 5 (s , 1 H) , 8 . 4 4 (b r . s , 2 H) , 8 . 2 6 (s , 2 H) , 8 . 2 0 (d , J = 6 . 3 6 H z , 1 H) , 8 . 1 6 (d , J = 6 . 3 6 H z , 1 H) , 8 . 0 1 (s , 2 H) , 7 . 8 5 (d , J = 7 . 8 3 H z , 2 H) , 7 . 6 0 - 7 . 6 8 (m , 4 H) , 7 . 4 0 (d , J = 7 . 3 4 H z , 1 H) , 6 . 8 5 - 7 . 0 6 (m , 8 H) , 6 . 6 1 (d , J = 7 . 3 4 H z , 2 H) , 6 . 2 8 (d , J = 1 9 . 5 6 H z , 2 H) , 4 . 4 5 (b r . s , 4 H) , 4 . 2 5 - 4 . 3 8 (m , 4 H) , 4 . 1 3 (b r . s , 2 H) , 3 . 9 8 (d , J = 1 6 . 6 3 H z , 2 H) , 3 . 5 5 - 3 . 7 0 (m , 8 H) , 3 . 0 2 - 3 . 0 7 (m , 2 H) , 2 . 8 4 - 2 . 8 9 (m , 2 H) , 2 . 6 5 (b r . s , 3 H) , 2 . 3 2 (d , J = 1 0 . 2 7 H z , 4 H) , 2 . 2 2 (b r . s , 6 H) , 1 . 8 2 - 2 . 1 1 (m , 8 H) , 1 . 4 2 - 1 . 4 6 (m , 2 H) , 1 . 1 2 - 1 . 2 7 (m , 1 2 H) , 0 . 1 0 (b r . s , 6 H) , 0 . 0 3 (b r . s , 6 H) ; M S (E S ⁺) : m / z = 9 9 3 . 4 0 [M + H] ⁺ ; L C M S : t _R = 3 . 0 7 分。

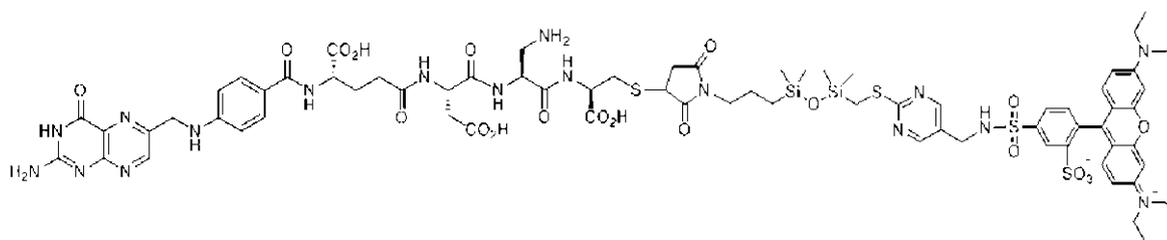
20

30

【 0 1 9 7 】

5 - (N - ((2 - (((3 - (3 - (3 - (((3 S , 8 S , 1 1 S , 1 4 R) - 1 - (4 - (((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) メチル) アミノ) フェニル) - 1 1 - (アミノメチル) - 3 , 1 4 - ジカルボキシ - 8 - (カルボキシメチル) - 1 , 6 , 9 , 1 2 - テトラオキソ - 2 , 7 , 1 0 , 1 3 - テトラアザペンタデカン - 1 5 - イル) チオ) - 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) メチル) チオ) ピリミジン - 5 - イル) メチル) スルファモイル) - 2 - (6 - (ジエチルアミノ) - 3 - (ジエチルイミノ) - 3 H - キサンテン - 9 - イル) ベンゼンスルホネート (6) :

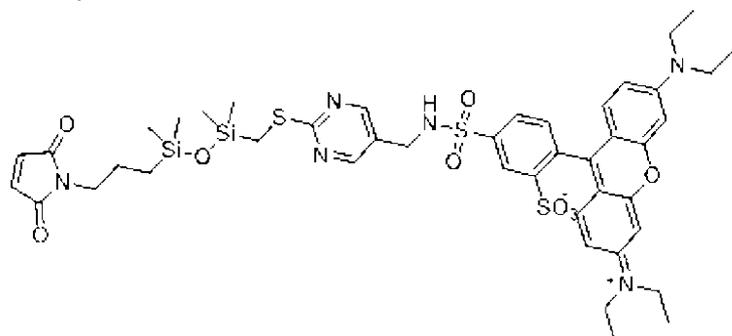
40



2 - (6 - (ジエチルアミノ) - 3 - (ジエチルイミノ) - 3 H - キサンテン - 9 - イル) - 5 - (N - ((2 - (((3 - (3 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) プロピル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) メチル) チオ) ピリミジン - 5 - イル) メチル) スルファモイル) ベンゼンスルホネート (10 mg、0.01 mmol) 及び N 5 - ((S) - 1 - (((S) - 3 - アミノ - 1 - (((R) - 1 - カルボキシ - 2 - (11 - スルファニル) エチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - カルボキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N 2 - (4 - (((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) メチル) アミノ) ベンゾイル) - L - グルタミン (7.7 mg、0.01 mmol) の DMF 溶液 (1 mL) に、DIPEA (0.01 mL、0.04 mmol) を室温で添加し、1 時間撹拌した。LCMS により、反応を監視した (80 % の所望の生成物 6 を示した) 。この反応混合物を、ワークアップなしで次のステップにそのまま使用した。MS (ES⁺) : m / z = 857.15 [M / 2 + H]⁺ ; LCMS : t_R = 2.47 分。

【 0198 】

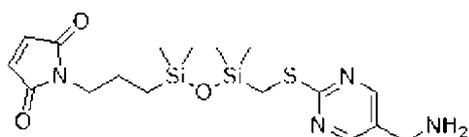
2 - (6 - (ジエチルアミノ) - 3 - (ジエチルイミノ) - 3 H - キサンテン - 9 - イル) - 5 - (N - ((2 - (((3 - (3 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) プロピル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) メチル) チオ) ピリミジン - 5 - イル) メチル) スルファモイル) ベンゼンスルホネート (5 a)) :



1 - (3 - (3 - (((5 - (アミノメチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) プロピル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン (300 mg、0.707 mmol) の THF 溶液 (10 mL) に、DIPEA (0.24 mL、1.41 mmol) 及び 5 - (クロロスルホニル) - 2 - (6 - (ジエチルアミノ) - 3 - (ジエチルイミノ) - 3 H - キサンテン - 9 - イル) ベンゼンスルホネート (408 mg、0.707 mmol) を室温で添加し、1 時間撹拌した。反応の完了を TLC によって監視した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物を得、これを、0 ~ 10 % メタノール / DCM 溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、150 mg (22 % 収率) の表題化合物を暗ピンク色の固体として得た。MS (ES⁺) : m / z = 965.20 [M + H]⁺、483.40 [M / 2 + H]⁺ ; LCMS : t_R = 3.47 分。

【 0199 】

1 - (3 - (3 - (((5 - (アミノメチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) プロピル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン (4) :

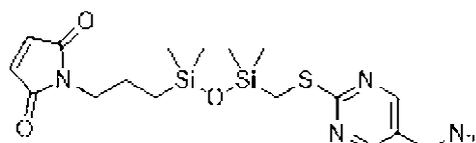


1 - (3 - (3 - (((5 - (アジドメチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) プロピル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン (750 mg、1.66 mmol) の THF : H₂O 溶液 (2.25 : 0.75 mL) に TPP (1.3 g、4.99 mmol) を添加し、室温で 10 時間攪拌した。反応の完了を TLC によって監視した。この反応混合物を真空中で濃縮させ粗製化合物を得、これを、0 ~ 10 % メタノール / DCM 溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマト

10

【 0 2 0 0 】

1 - (3 - (3 - (((5 - (アジドメチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサニル) プロピル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン (3) :



20

1 , 3 - ビス (((5 - (アジドメチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルジシロキサン (1 g、2.03 mmol) の 4 M HCl / ジオキサン 溶液 (20 mL) を、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮させ、粗中間体 Int - 1 を得た。粗製中間体 Int - 1 (1.1 g、4.02 mmol) をアセトニトリル (20 mL) 中に溶解させ、1 - (3 - (ヒドロキシジメチルシリル) プロピル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン 2 (865 mg、4.06 mmol) を添加し、トリエチルアミン (1.09 mL、8.05 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物を得、これを、0 ~ 40 % 酢酸エチル / n - ヘキサン 溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、750 mg (82 % 収率) の表題化合物を無色の油として得た。MS (ES⁺) :

30

【 0 2 0 1 】

実施例 5 2 : エンドサイトーシス及び Si - O 開裂を実証する撮像研究 :

上に示した実施例 5 1 は、葉酸受容体標的化リガンドと、スペーサ部分と、シロキサンコアと、シロキサンコアのいずれかの側に位置する 2 つの異なる蛍光色素 (BODIPY 及びローダミン) とを含有する。葉酸受容体アルファを発現する KB 細胞を、葉酸不含培地で培養した。これらの細胞を、50 nM の実施例 5 1 と共に氷上で 30 分間インキュベートし、新鮮な培養培地で洗浄し、次に、所望の時間にわたって 37 °C の培地でインキュベートした。Zeiss LSM 780 レーザー走査顕微鏡を用いた共焦点顕微鏡法を使用して、両方の色素の結末を同時に監視した。撮像研究により、赤色及び緑色のシグナルの

40

【 0 2 0 2 】

実施例 5 3 : 細胞データ :

洗浄プロトコル : 化合物を添加する 1 日前に、培養下の KB 細胞を、10 % FBS を

50

含む葉酸塩不含RPMI培地中に5,000細胞/ウェルの密度で、白色透明底の96ウェル組織培養プレート内に播種した。細胞を血球計数器で視覚的に計数し、それに従って希釈して、所望の密度を得た。細胞を、37℃でインキュベーター中にて加湿CO₂雰囲気中で24時間インキュベートさせた。使用済み培地を吸引し、0.3~2000nMの範囲の濃度である3倍連続希釈の化合物を含有する100μLの新鮮な培地を補充し、DMSOの最終濃度は0.1%であった。化合物を含まない空白ウェルをまた、0.1% DMSOを含有する培地で処理した。細胞を2時間インキュベートし、新鮮な培地で4回洗浄した。37℃のインキュベーターにおいて、100μLの新鮮な葉酸塩不含RPMI中で、プレートをさらに70時間インキュベートした。70時間の最後に、消費された培地を除去し、新鮮な培地で細胞を1回洗浄し、次に100μLのPBS中に懸濁させた。100μLの構成されたCell titer - glo試薬を各ウェルに加え、製造業者のプロトコルに従ってVICTORプレートリーダーを用いて発光を記録した。

10

【0203】

72時間のインキュベーションプロトコル：Cell Titer - Glo (CTG) アッセイ (Promega) を用いて、American Type Culture Collection (ATCC) から得たKB細胞を含む様々な異なる細胞株の細胞生存率を測定した。95%以上の生存率を示した細胞のみを使用した。このアッセイのために、1ウェル当たり5,000個の細胞を、5% FBSを含有するRPMI 1640培地 (ThermoFisher Scientific) 中の96ウェル組織培養処理プレートに播種した。細胞を加湿CO₂インキュベーター中で37℃で24時間静置させた。細胞に、加湿CO₂インキュベーター中で37℃で72時間、化合物またはビヒクル対照をそれぞれ2組に投与した。72時間の投与期間の後、CTGアッセイを製造業者の仕様に従って実施した。Victor X5 (PerkinElmer) プレートリーダーを用いて、蛍光を読み取った。データをPrismソフトウェアを用いて分析し、ビヒクル対照に対して標準化した。

20

【0204】

表3は、シラノール系ペイロードのEC50値(72時間のインキュベーションプロトコル)を示している。

【表3】

| 化合物 | EC50 |
|-------|---------------------|
| 実施例1 | 約6 nM |
| 実施例5 | 約0.5 nM |
| 実施例6 | 約500 nM (CAP実施例) |
| 実施例7 | 約56 nM |
| 実施例13 | < 0.1 nM |

30

【0205】

表4は、シロキササン系複合体のEC50値(ウォッシュアウトプロトコル)を示す。

40

【表 4】

| | |
|--------|------------------|
| 化合物 | EC50 |
| 実施例 24 | 約 265 nM |
| 実施例 28 | 約 156 nM |
| 実施例 27 | 約 193 nM |
| 実施例 35 | 約 8 nM (CAP 実施例) |

【0206】

10

表 5 は、48 時間におけるシリコン系複合体での細胞殺滅パーセント（ウォッシュアウトプロトコル）を示す。

【表 5】

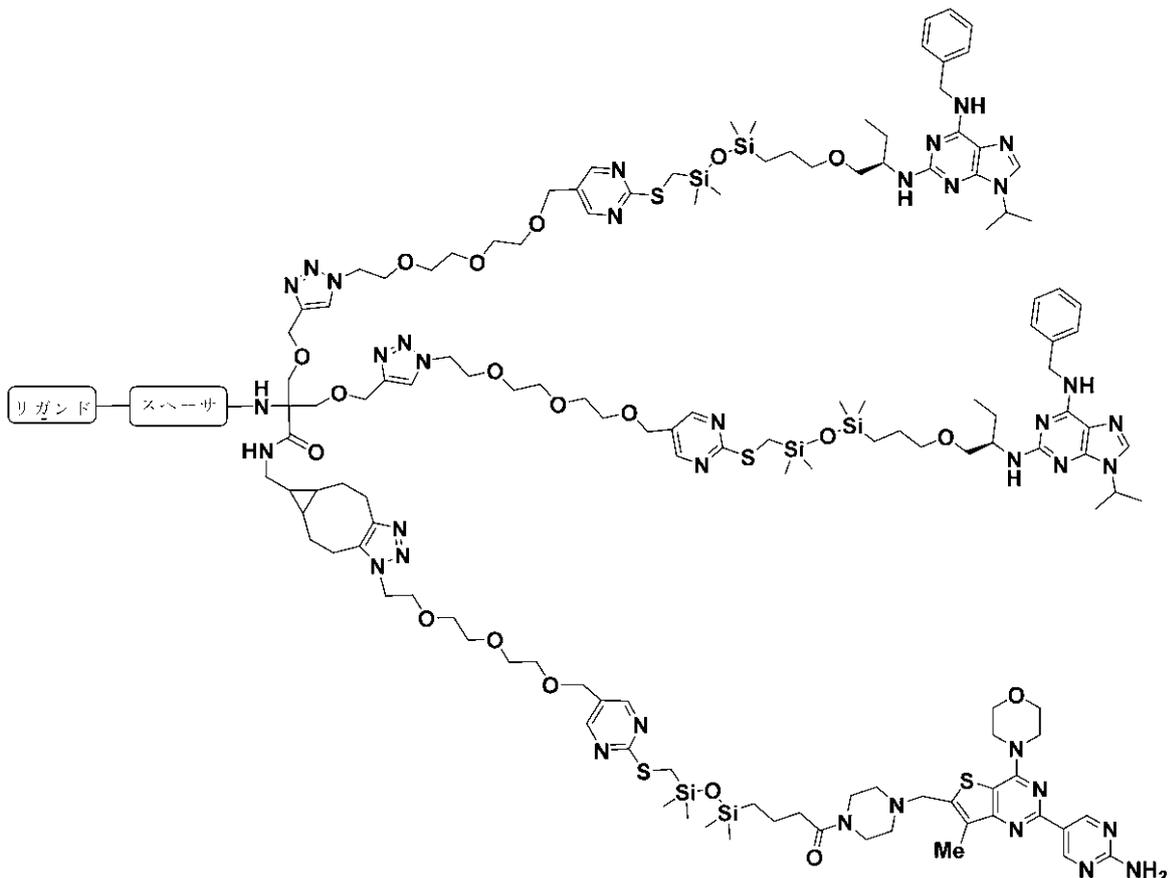
| | |
|--------|-------------|
| 化合物 | 殺滅% (48 時間) |
| 実施例 24 | 84 |
| 実施例 28 | 86 |
| 実施例 27 | 80 |

20

【0207】

実施例 54：合成致死ペイロード複合物：

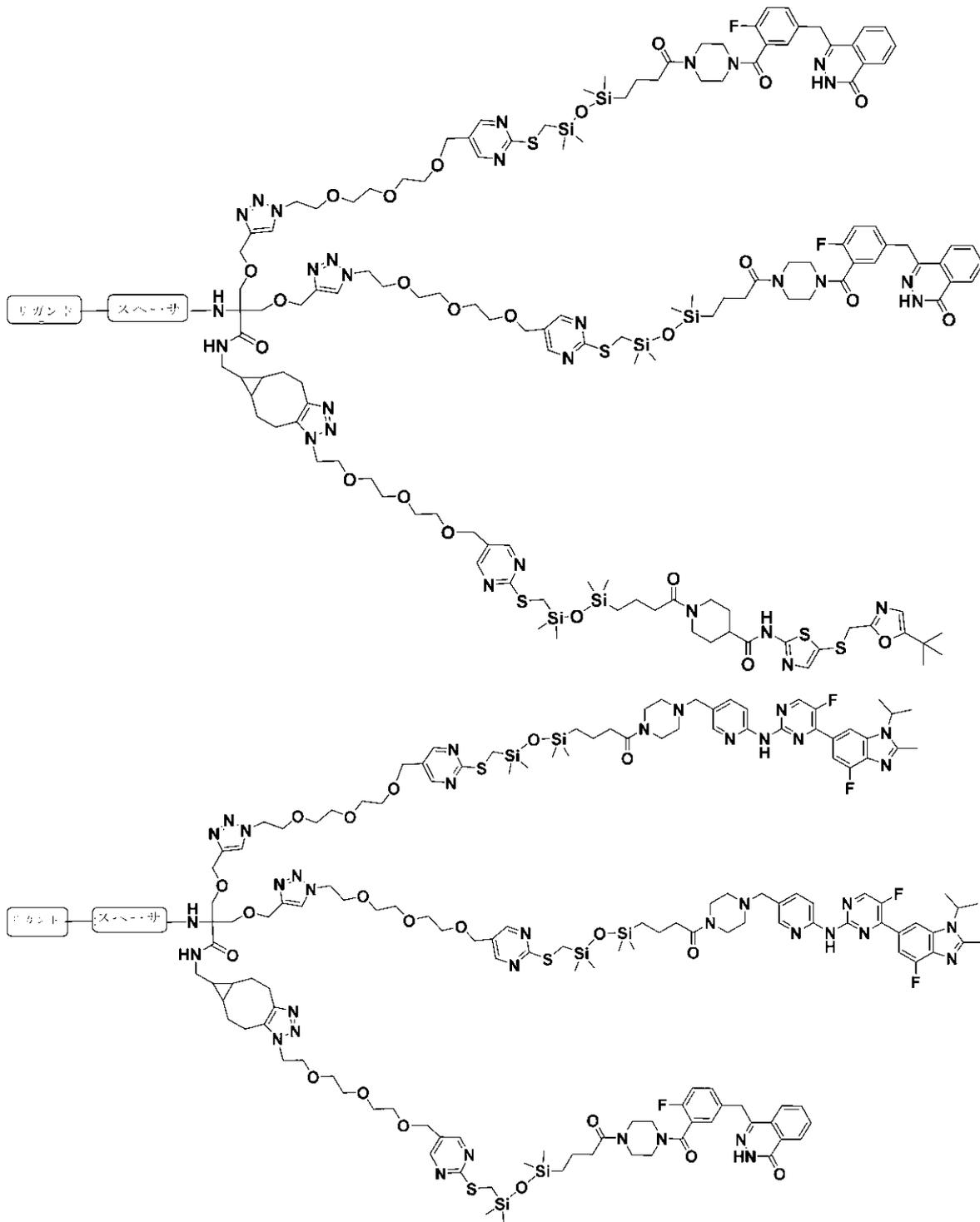
合成致死ペイロード複合物の送達によって VHL 明細胞腎癌を治療するためのシリコン系複合体は、以下のものを含む。



30

40

50



10

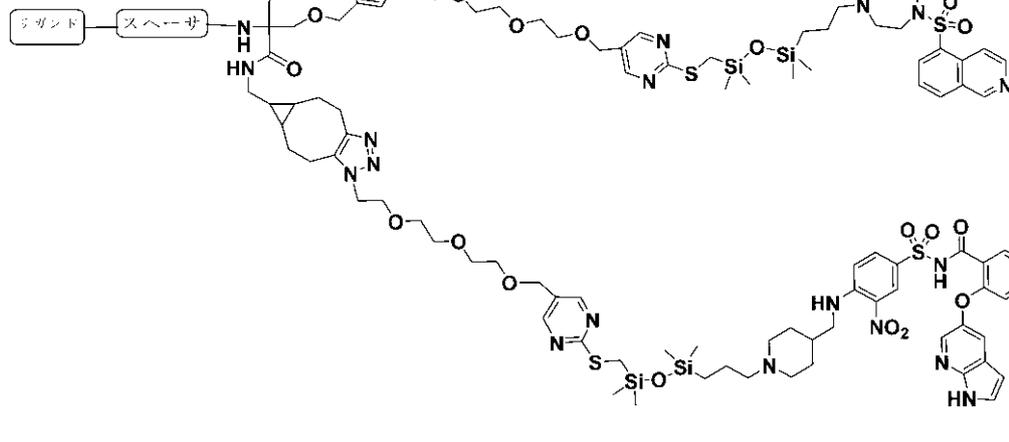
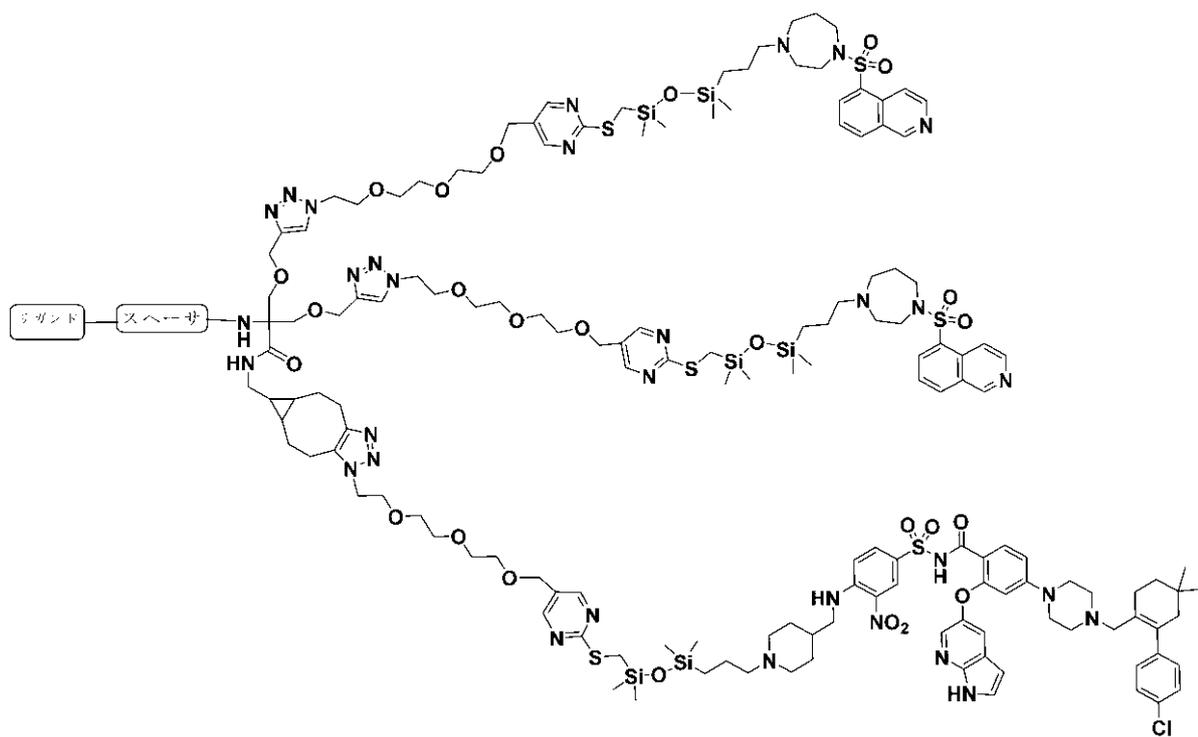
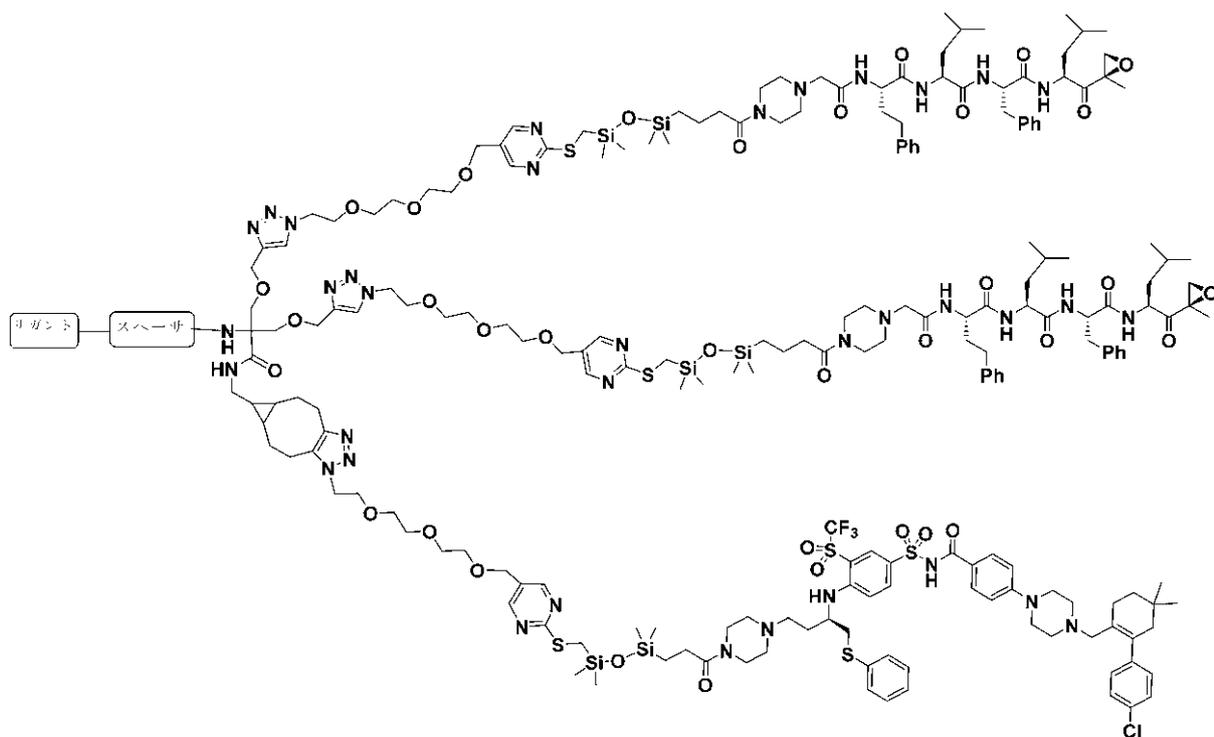
20

30

40

【0209】

EGFR - 標的化アプローチにより変異KRAS癌を治療するためのシリコン系複合体は、以下を含み、ここで、上記で定義されたL₁は「スペーサ」を含むと理解され得る：



10

20

30

40

【0210】

参照による組み込み

以下に列記される項目を含め、本明細書に言及される公開文献及び特許は全て、個々の各公開文献または特許があたかも参照により明確かつ個別に組み込まれるかのように、参照によりそれらの全体があらゆる目的のために本明細書に組み込まれる。矛盾がある場合には、本明細書におけるいかなる定義をも含め、本出願が優先する。

【0211】

均等物

特定の実施形態を詳解してきたが、上記の明細は例証であり制限的ではない。本明細書を概観すれば、多くの変形形態が当業者に明らかとなるであろう。実施形態の全範囲は、

50

請求項をそれらの均等物の全範囲と併せて参照し、また本明細書をかかるとなる変形形態と併せて参照することによって決定されるべきである。

【0212】

別段の指示がない限り、本明細書及び請求項において使用される成分の量、反応条件などを表す数字は全て、全ての事例において「約」という用語で修飾されていると理解されるものとする。したがって、別段の指示がない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメータは、達成が求められる所望の特性に応じて異なり得る近似値である。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/36728

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: 4-16, 21-24
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 17/36728

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61C 5/08 (2017.01) CPC - A61K 6/0023, A61K 6/0029 | | |
|---|--|-----------------------|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History Document | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | US 2012/0165522 A1 (Cai et al.) 28 June 2012 (28.06.2012); p17, para[0060], para[0118], para[0193], para[0277] | 17-20 |
| A | US 2015/0374849 A1 (Knipp et al.) 31 December 2015 (31.12.2015); para[0126], para[0265], para[0333] | 1-3 |
| A | Wu et al. 'Oxidation-Triggered Release of Fluorescent Molecules or Drugs from Mesoporous Si Microparticles', ACS Nano, 08 November 2008 (08.11.2008), Vol.11, page2401-2409; p2402, p2405 | 1-3 |
| A | McCusker et al. 'Cationic polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS) units as carriers for drug delivery processes', Chemical Communications, 10 January 2005 (10.01.2005), page996-998; Title, p996 | 1-3 |
| A | Ljungman et al. 'The anti-cancer drug camptothecin inhibits elongation but stimulates initiation of RNA polymerase II transcription', Carcinogenesis, 01 January 1996 (01.01.1996), Vol.17, pages31-36; p31 | 17 |
| A | WO 2006/069096 A1 (Pharmacyclics, Inc.) 29 June 2006 (29.06.2006); entire document | 1-3, 17-20 |
| A | US 2014/0274951 A1 (Albany Molecular Research Inc) 18 September 2014 (18.09.2014); entire document | 1-3, 17-20 |
| A | US 2005/0002942 A1 (Vlahov et al.) 06 January 2005 (06.01.2005); entire document | 1-3, 17-20 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: | | |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention | |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone | |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art | |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" document member of the same patent family | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | |
| Date of the actual completion of the international search 08 August 2017 | Date of mailing of the international search report 08 SEP 2017 | |
| Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300 | Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774 | |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | F I | | テーマコード(参考) |
|-------------|------------------|---------|--------|------------|
| A 6 1 P | 3/00 (2006.01) | A 6 1 P | 3/00 | |
| A 6 1 P | 29/00 (2006.01) | A 6 1 P | 29/00 | |
| A 6 1 P | 31/12 (2006.01) | A 6 1 P | 31/12 | |
| A 6 1 P | 31/00 (2006.01) | A 6 1 P | 31/00 | |
| A 6 1 K | 39/00 (2006.01) | A 6 1 K | 39/00 | G |
| A 6 1 K | 39/385 (2006.01) | A 6 1 K | 39/385 | |
| A 6 1 K | 47/60 (2017.01) | A 6 1 K | 47/60 | |
| A 6 1 K | 38/05 (2006.01) | A 6 1 K | 38/05 | |
| A 6 1 K | 31/437 (2006.01) | A 6 1 K | 31/437 | |
| A 6 1 K | 31/502 (2006.01) | A 6 1 K | 31/502 | |
| A 6 1 K | 31/551 (2006.01) | A 6 1 K | 31/551 | |
| A 6 1 K | 31/537 (2006.01) | A 6 1 K | 31/537 | |
| A 6 1 K | 31/454 (2006.01) | A 6 1 K | 31/454 | |

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

(72)発明者 グェン, ハン, ニョー
アメリカ合衆国, フロリダ州 3 3 4 5 8, ジュピター, ストーンブライアー ブルヴァード, 1 3 2

(72)発明者 ワーナー, ダグラス, エス.
アメリカ合衆国, フロリダ州 3 3 4 0 4, ウェスト パーム ビーチ, バンブー ロード 3 1 2

(72)発明者 オフォリ, レスリー, オダム
アメリカ合衆国, フロリダ州 3 3 4 5 8, ジュピター, ウェスト ホイットニー ドライブ 5 0 0

Fターム(参考) 4C076 AA11 AA16 AA22 AA24 AA30 AA31 AA36 AA53 AA95 BB01
BB13 BB15 BB16 BB29 BB30 CC04 CC21 CC27 CC32 CC35
CC41 CC43 CC44 DD64 EE23 EE59 FF32 FF68
4C084 AA17 BA01 BA08 BA14 MA13 MA16 MA17 MA21 MA22 MA23
MA27 MA31 MA34 MA35 MA36 MA37 MA41 MA43 MA52 MA60
MA66 NA13 ZB112 ZB262 ZB322 ZB332 ZC212
4C085 AA02 EE01 EE05 GG02 GG03 GG04 GG08
4C086 AA01 AA02 BC82 CB05 CB11 CB14 CB22 EA16 GA13 GA15
GA16 MA01 MA05 NA13 ZB11 ZB26 ZB33 ZC21