

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7588855号
(P7588855)

(45)発行日 令和6年11月25日(2024.11.25)

(24)登録日 令和6年11月15日(2024.11.15)

(51)国際特許分類		F I		
A 6 1 K	47/56 (2017.01)	A 6 1 K	47/56	
A 6 1 K	31/7088(2006.01)	A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00	
C 1 2 N	15/88 (2006.01)	C 1 2 N	15/88	
				Z Z N A
				請求項の数 13 (全251頁)
(21)出願番号	特願2021-525039(P2021-525039)	(73)特許権者	521194024	
(86)(22)出願日	令和1年11月4日(2019.11.4)		ジェネヴァント サイエンス ゲーエム	
(65)公表番号	特表2022-512965(P2022-512965		ベーハー	
	A)		GENEVANT SCIENCES G	
(43)公表日	令和4年2月7日(2022.2.7)		MBH	
(86)国際出願番号	PCT/US2019/059711		スイス国 4 0 5 1 バーゼル ヴィアド	
(87)国際公開番号	WO2020/093061		ウクトシュトラーセ 8	
(87)国際公開日	令和2年5月7日(2020.5.7)	(74)代理人	100139723	
審査請求日	令和4年10月27日(2022.10.27)		弁理士 樋口 洋	
(31)優先権主張番号	62/755,196	(74)代理人	100116540	
(32)優先日	平成30年11月2日(2018.11.2)		弁理士 河野 香	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ヘイズ, ジェイムズ	
前置審査			カナダ国 ヴィ5ティー 4ティー5 ブ	
			リティッシュ コロンビア ヴァンクーヴ	
			アー グレート ノーザン ウェイ 1 5 5	
			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 治療方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

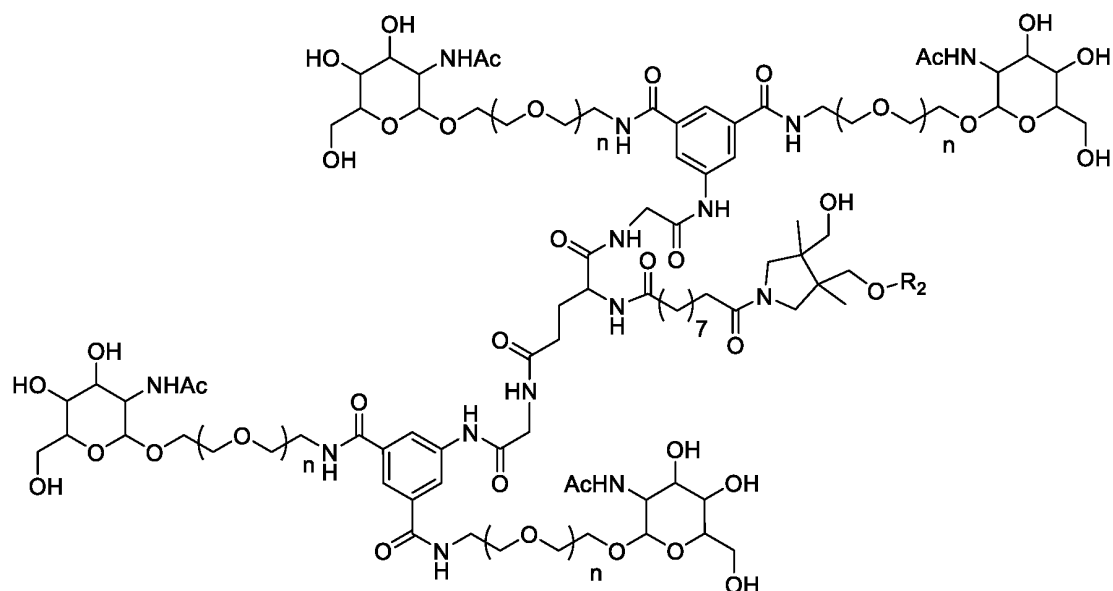
細胞に核酸を送達するための組み合わせ医薬であって、

(a) 膜不安定化ポリマー、及び

(b) 核酸複合体

を含み、前記核酸複合体は、以下の式：

【化 1】



10

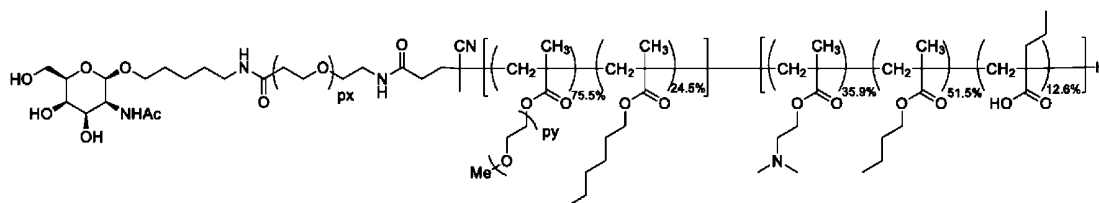
〔式中、 R_2 は核酸であり、該核酸は siRNA であり；各 n は 2 であるか、または各 n は 3 である〕

20

の化合物であり；

前記膜不安定化ポリマーは、式 (XXI)：

【化 2】



30

(XXI),

〔式中、 p_x は 11 または 12 であり、 p_y は 4 または 5 である〕

のポリマーである、組み合わせ医薬。

【請求項 2】

前記核酸複合体と前記膜不安定化ポリマーが別々に投与される、請求項 1 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 3】

前記膜不安定化ポリマーが、前記核酸複合体の投与後に投与される、請求項 2 に記載の組み合わせ医薬。

40

【請求項 4】

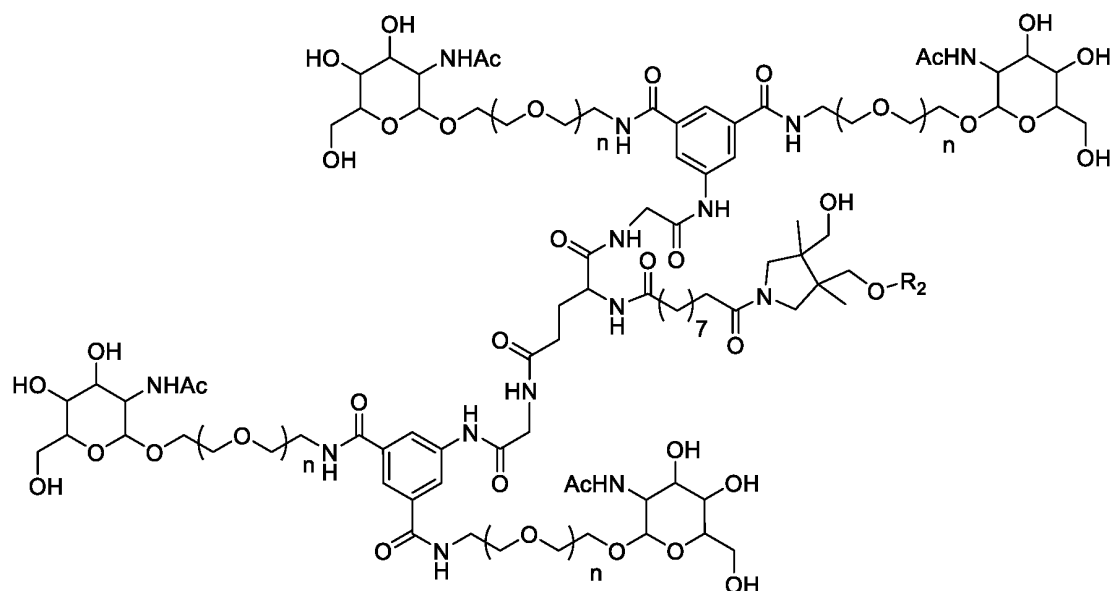
前記核酸複合体と前記膜不安定化ポリマーが単一の組成物に含められて一緒に投与される、請求項 1 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 5】

(a) 以下の式の化合物である核酸複合体：

50

【化 3】



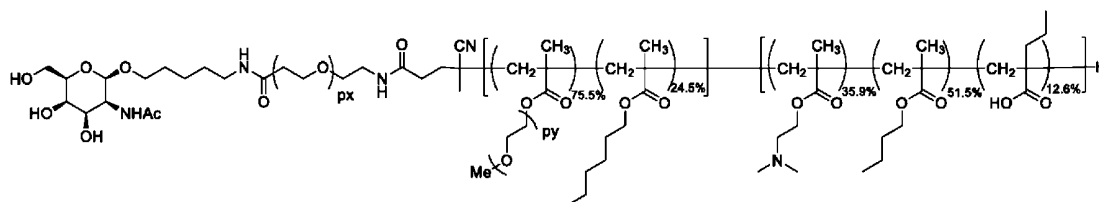
10

〔式中、 R_2 は核酸であり、該核酸は $s i R N A$ であり；各 n は 2 であるか、または各 n は 3 である〕；

20

(b) 式 (X X I) の膜不安定化ポリマー：

【化 4】



30

(XXI),

〔式中、 $p x$ は 1 1 または 1 2 であり、 $p y$ は 4 または 5 である〕；及び

(c) 医薬的に許容可能な担体

を含む、組成物。

【請求項 6】

注射による投与向けに製剤化された、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

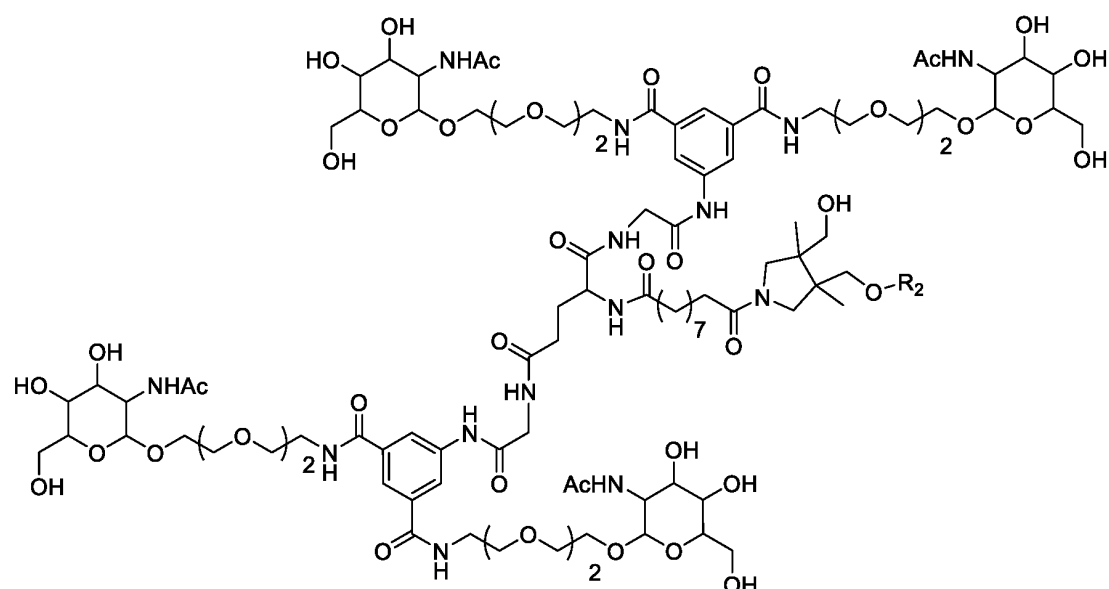
皮下注射による投与向けに製剤化された、請求項 5 または 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記核酸複合体が、以下の式：

40

【化 5】



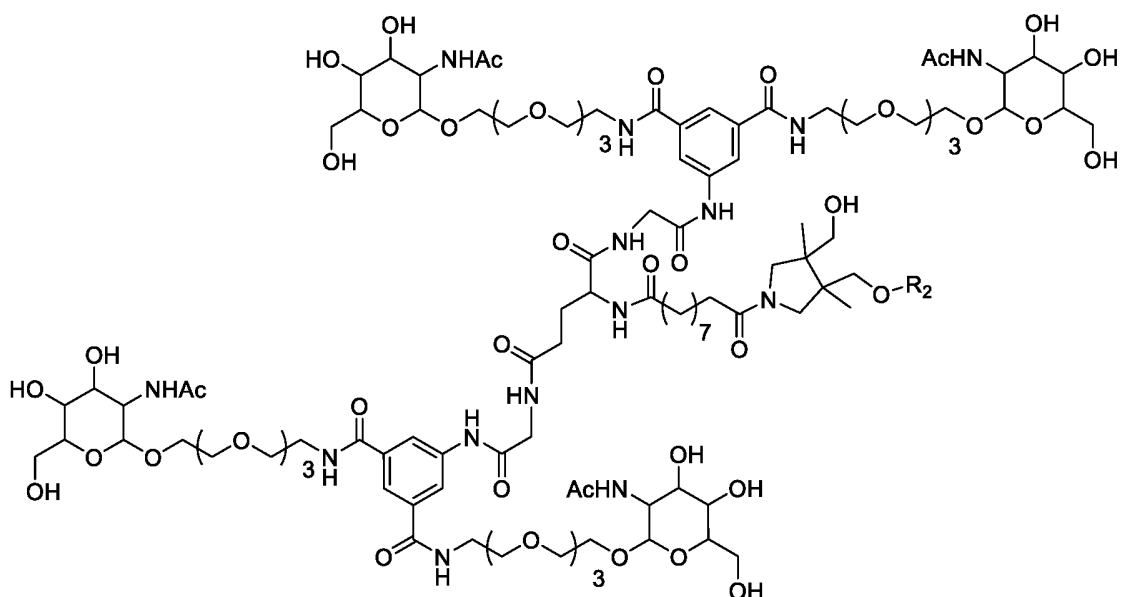
[式中、R₂はs i R N Aである]

の化合物である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の組み合わせ医薬または請求項 5 ～ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記核酸複合体が、以下の式：

【化 6】



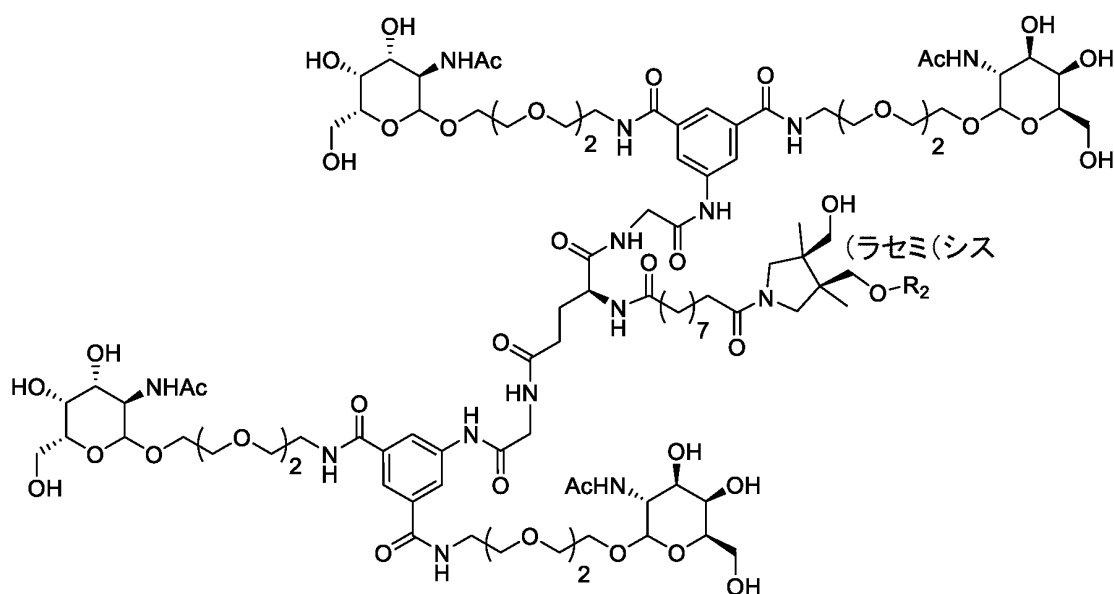
[式中、R₂はs i R N Aである]

の化合物である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の組み合わせ医薬または請求項 5 ～ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記核酸複合体が、以下の式：

【化 7】

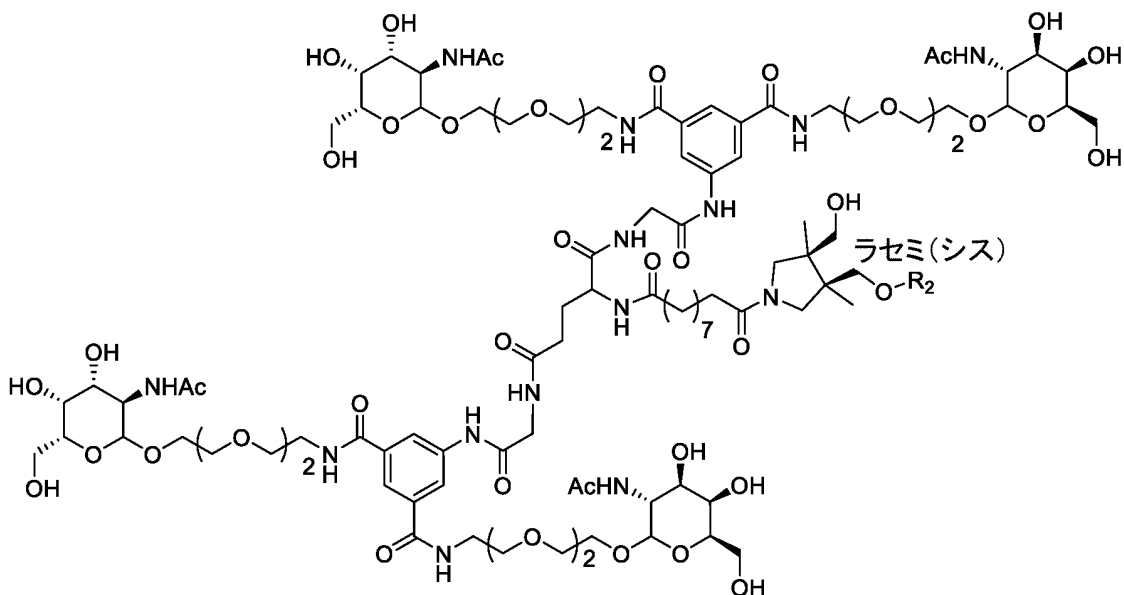


10

または

【化 8】

20



30

【式中、 R_2 は*siRNA*である】

の化合物である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の組み合わせ医薬または請求項 5～7 のいずれか一項に記載の組成物。

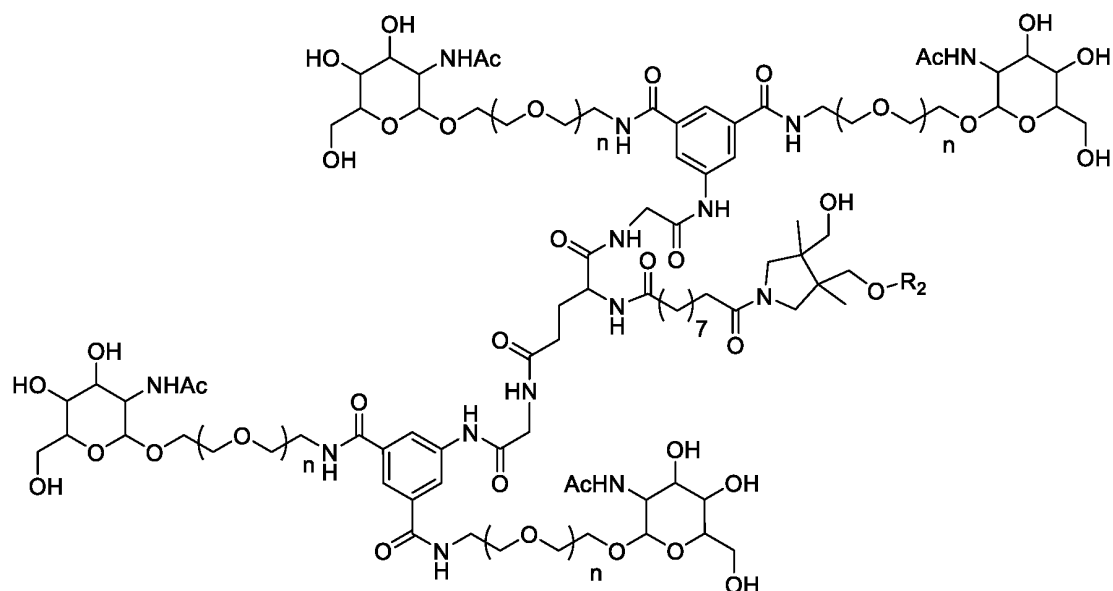
【請求項 11】

インビトロで細胞に核酸を送達する方法であって、前記方法は、細胞を、1) 膜不安定化ポリマー、及び 2) 核酸複合体と接触させることを含み、前記核酸複合体は、以下の式：

40

50

【化 9】



10

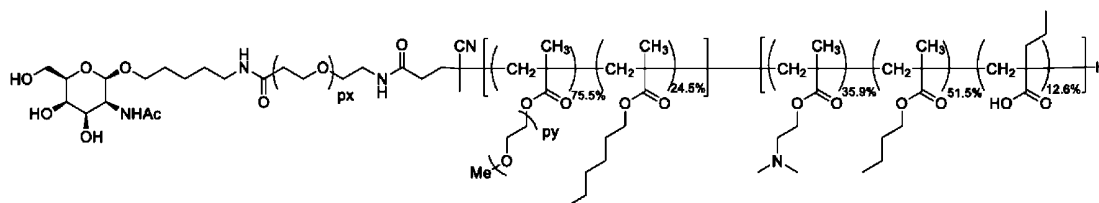
[式中、 R_2 は核酸であり、該核酸は siRNA であり；各 n は 2 であるか、または各 n は 3 である]

20

の化合物であり；

前記膜不安定化ポリマーは、式 (XXI)：

【化 10】



30

(XXI),

[式中、 p_x は 11 または 12 であり、 p_y は 4 または 5 である]

のポリマーである、方法。

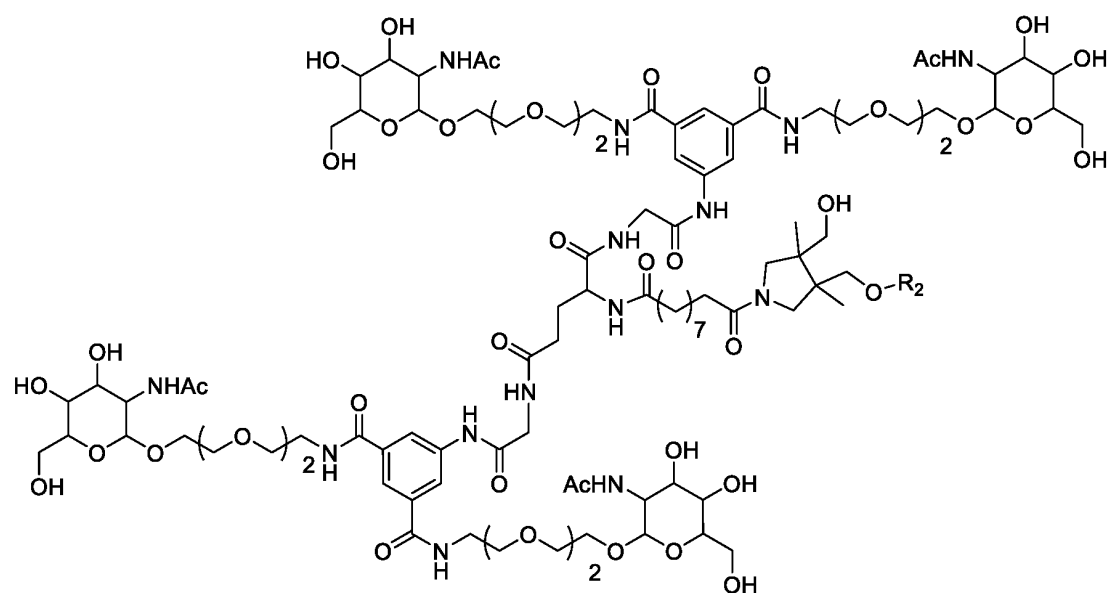
【請求項 12】

前記核酸複合体が、以下の式：

40

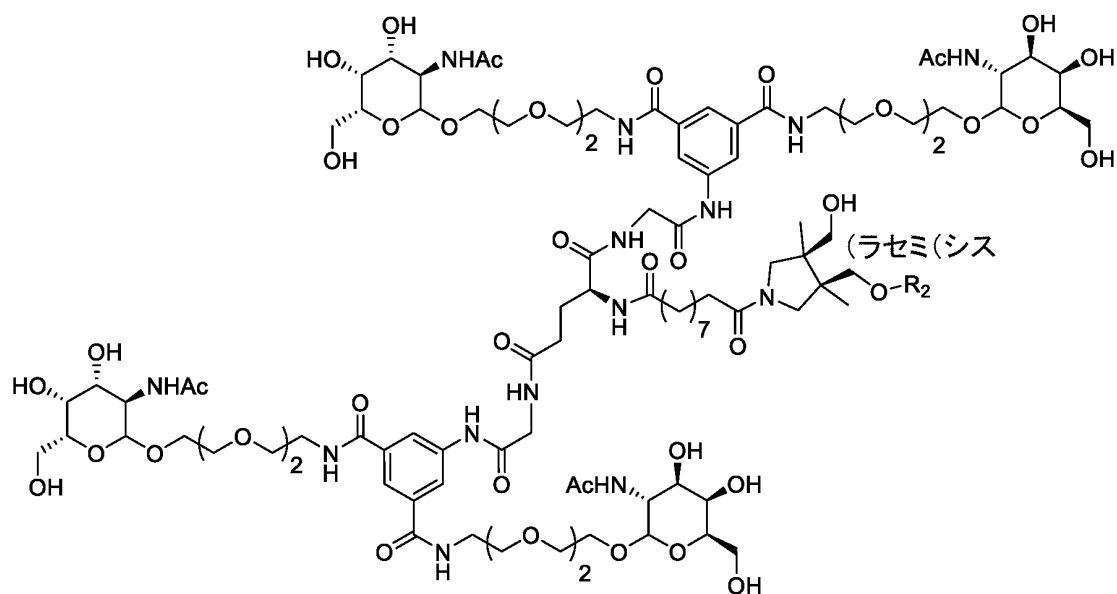
50

【化 1 1】



10

【化 1 2】



20

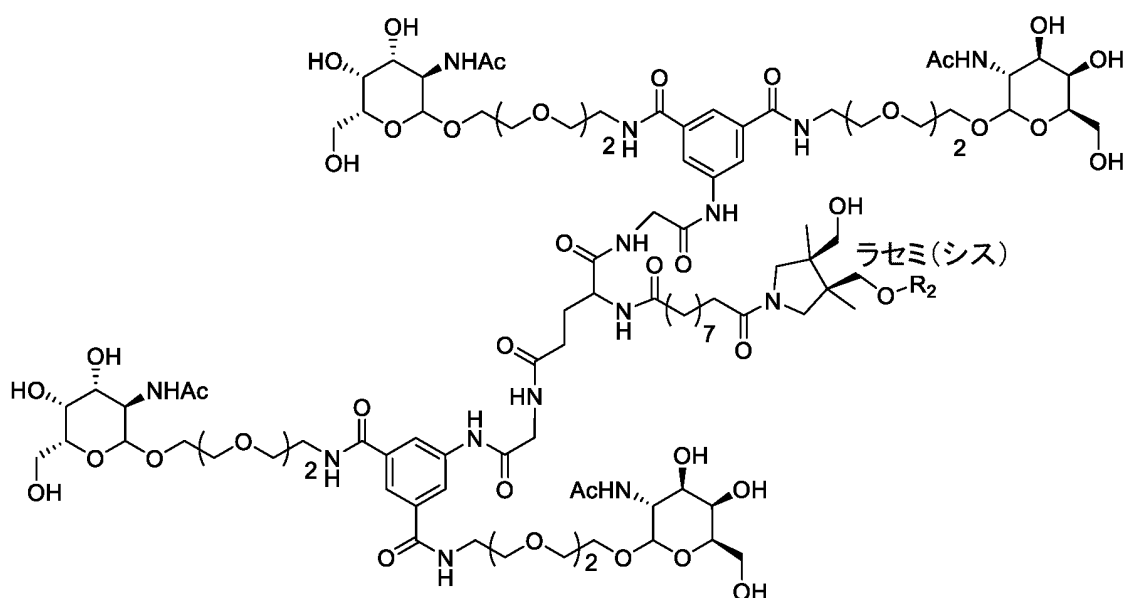
30

または

40

50

【化 1 3】



10

20

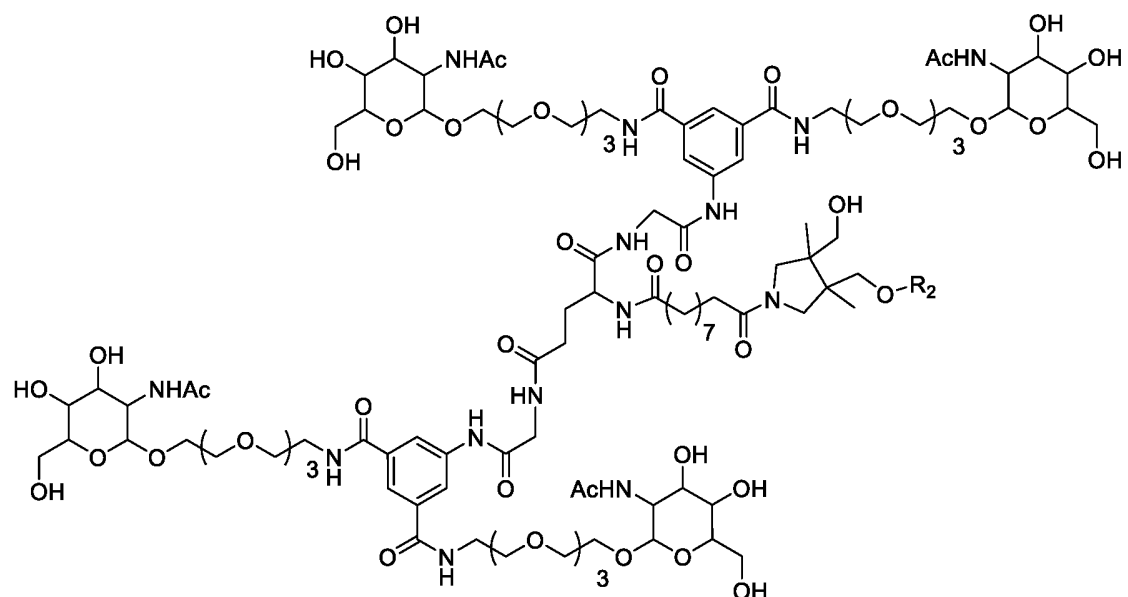
【式中、 R_2 は s i R N A である】

の化合物である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記核酸複合体が、以下の式：

【化 1 4】



30

40

【式中、 R_2 は s i R N A である】

の化合物である、請求項 1 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0 0 0 1】

本特許出願は、2018年11月2日出願の米国出願第62／755，196号の優先

50

権の利益を主張し、当該出願は、参照によって本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

標的指向型核酸複合体は、生物学的に活性な核酸に有効な薬物送達系である（WO 2017/177326を参照のこと）。核酸に基づく薬物（大きな核酸分子（例えば、インビトロで転写されたメッセンジャーRNA（mRNA）など）ならびにメッセンジャーRNAまたは遺伝子と相互作用する小さなポリヌクレオチドを含む）は、有効性を発揮するには適切な細胞内コンパートメントに送達される必要がある。

【0003】

例えば、二本鎖核酸（二本鎖RNA分子（dsRNA）（例えば、siRNAを含む）など）は、その物理化学的特性が故に細胞不透過性になるという問題を抱えている。siRNAは、適切なコンパートメントに送達されると、RNA干渉（RNAi）として知られる高度に保存された制御機構を介して遺伝子発現を遮断する。典型的には、siRNAはサイズが大きく、12～17kDaの範囲の分子量を有し、そのリン酸骨格に起因して高度に陰イオン性であり、最大で50の負電荷を有する。さらに、2つの相補的RNA鎖は、強固なヘリックスを形成する。こうした特徴は、siRNAの「薬物様」特性が不十分なものであることの一因となっている。静脈内投与時にはsiRNAは体から急速に排泄され、その半減期は、典型的には、およそ10分にすぎない。さらに、siRNAは、血液及び他の体液中または組織中に存在するヌクレアーゼによって急速に分解されるものであり、インビトロ及びインビボで強力な免疫応答を刺激することが示されている。例えば、非特許文献1を参照のこと。mRNA分子もまた、不透過性、脆弱性、及び免疫原性であるという同様の問題を抱えている。

【0004】

適切な化学修飾を導入することによって、ヌクレアーゼに対する安定性が向上し得、同時に、免疫刺激が抑制され得る。ある特定のリガンドをsiRNAに結合させると、当該二本鎖RNA分子の薬物動態特徴が改善し得る。ある特定の小分子siRNA複合体は、げっ歯類の肝細胞に発現する遺伝子の特異的に下方制御する上で有効であることが示されている。しかしながら、所望の生物学的効果を誘発するためには、大用量が必要である。非特許文献2を参照のこと。

【0005】

これまでに労力は費やされたものの、細胞に核酸を送達するための改良法が必要とされている。例えば、効力を改善し、必要用量を低減し、及び／または投薬頻度を低減する方法が必要とされている。核酸の皮下送達に使用可能な方法及び製剤も必要とされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【文献】Robbins et al., Oligonucleotides 19:89-102, 2009

【文献】Soutschek et al, Nature 432:173-178, 2004

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

一実施形態では、本発明は、細胞に核酸を送達するための方法を提供し、この方法は、細胞を、1) 膜不安定化ポリマー、及び2) 式(X)：

【化1】

A-B-C

(X)

の核酸複合体（式中、Aは、標的指向性リガンドであり、Bは、任意選択のリンカーであ

10

20

30

40

50

り、Cは、核酸である）と接触させることを含む。

【0008】

一実施形態では、本発明は、対象中の標的細胞のサイトゾルに核酸を送達するための方法を提供し、この方法は、（a）膜不安定化ポリマーと、（b）式（X）：

【化2】

A-B-C

(X)

の核酸複合体（式中、Aは、標的指向性リガンドであり、Bは、任意選択のリンカーであり、Cは、核酸である）とを対象に投与することを含み、核酸は、標的細胞のサイトゾルに送達される。

10

【0009】

一実施形態では、本発明は、1）膜不安定化ポリマーと、2）式（X）：

【化3】

A-B-C

(X)

の核酸複合体（式中、Aは、標的指向性リガンドであり、Bは、任意選択のリンカーであり、Cは、核酸である）とを動物に投与することを含む方法を提供する。

20

【0010】

一実施形態では、本発明は、a）医薬的に許容可能な担体と、b）膜不安定化ポリマーと、c）式（X）：

【化4】

A-B-C

(X)

の核酸複合体（式中、Aは、標的指向性リガンドであり、Bは、任意選択のリンカーであり、Cは、核酸である）と、を含む組成物を提供する。一実施形態では、組成物は、注射による投与向けに製剤化される。一実施形態は、組成物は、皮下注射による投与向けに製剤化される。

30

【0011】

一実施形態では、本発明は、ポリペプチドが過剰発現することによって特徴付けられる疾患を治療するための方法を提供し、この方法は、（a）膜不安定化ポリマー、及びb）式（X）：

【化5】

A-B-C

(X)

の核酸複合体（式中、Aは、標的指向性リガンドであり、Bは、任意選択のリンカーであり、Cは、過剰発現ポリペプチドの発現を標的とするs i R N Aである）を、治療的に有効な量で、疾患を有する動物に投与することを含む。

40

【0012】

一実施形態では、本発明は、動物の肝臓にs i R N Aを送達するための方法を提供し、この方法は、（a）自体の肝細胞特異的送達が促進されるように選択された標的指向性部分（T⁵）を含む膜不安定化ポリマーと、b）式（X）：

【化6】

A-B-C

(X)

の核酸複合体（式中、Aは、標的指向性リガンドであり、Bは、任意選択のリンカーであ

50

り、Cは、s i R N Aである）とを動物に投与することを含む。

【0013】

一実施形態では、本発明は、動物におけるB型肝炎ウイルス感染を治療するための方法を提供し、この方法は、（a）自体の肝細胞特異的送達が促進されるように選択された標的指向性部分（T⁵）を含む膜不安定化ポリマーと、（b）式（X）：

【化7】

A-B-C

(X)

の核酸複合体（式中、Aは、複合体の肝細胞特異的送達が促進されるように選択された標的指向性リガンドであり、Bは、任意選択のリンカーであり、Cは、B型肝炎ウイルス感染の治療に有効なs i R N Aである）とを動物に投与することを含む。

10

【0014】

一実施形態では、本発明は、1）膜不安定化ポリマーと、2）式（X）：

【化8】

A-B-C

(X)

の核酸複合体（式中、Aは、標的指向性リガンドであり、Bは、任意選択のリンカーであり、Cは、核酸である）と、3）細胞を核酸複合体及び膜不安定化ポリマーと接触させることを含む、細胞に核酸を送達するための説明と、を含むキットを提供する。

20

【0015】

一実施形態では、本発明は、1）膜不安定化ポリマーと、2）式（X）：

【化9】

A-B-C

(X)

の核酸複合体（式中、Aは、標的指向性リガンドであり、Bは、任意選択のリンカーであり、Cは、核酸である）と、3）核酸複合体及び膜不安定化ポリマーを対象に投与することによって対象中の標的細胞のサイトゾルに核酸を送達するための説明と、を含むキットを提供する。

30

【0016】

一実施形態では、本発明は、1）膜不安定化ポリマーと、2）式（X）：

【化10】

A-B-C

(X)

の核酸複合体（式中、Aは、標的指向性リガンドであり、Bは、任意選択のリンカーであり、Cは、核酸である）と、3）核酸複合体及び膜不安定化ポリマーを動物に投与するための説明と、を含むキットを提供する。

40

【0017】

一実施形態では、本発明は、医学的治療において使用するための、膜不安定化ポリマー及び式（X）：

【化11】

A-B-C

(X)

核酸複合体（式中、Aは、標的指向性リガンドであり、Bは、任意選択のリンカーであり、Cは、核酸である）を提供する。

【0018】

50

一実施形態では、本発明は、膜不安定化ポリマーと組み合わせて、核酸で治療可能な疾患を予防的または治療的に治療するための、式 (X) :

【化 1 2】

A-B-C

(X)

の核酸複合体 (式中、A は、標的指向性リガンドであり、B は、任意選択のリンカーであり、C は、核酸である) を提供する。

【0 0 1 9】

一実施形態では、本発明は、膜不安定化ポリマーと組み合わせて、核酸で治療可能な疾患を治療するための薬剤を調製するための、式 (X) :

【化 1 3】

A-B-C

(X)

の核酸複合体 (式中、A は、標的指向性リガンドであり、B は、任意選択のリンカーであり、C は、核酸である) の使用を提供する。

【0 0 2 0】

一実施形態では、本発明は、式 (X) :

【化 1 4】

A-B-C

(X)

の核酸複合体 (式中、A は、標的指向性リガンドであり、B は、任意選択のリンカーであり、C は、核酸である) を提供し、核酸複合体は、膜不安定化ポリマーと非共有結合で結び付けられる。

【0 0 2 1】

一実施形態では、本発明は、式 (X) :

【化 1 5】

A-B-C

(X)

の核酸複合体 (式中、A は、標的指向性リガンドであり、B は、任意選択のリンカーであり、C は、核酸である) を提供し、核酸複合体は、複数の膜不安定化ポリマーを含むミセルによって部分的または完全に封入される。

【0 0 2 2】

一実施形態では、本発明は、式 (X) :

【化 1 6】

A-B-C

(X)

の核酸複合体 (式中、A は、標的指向性リガンドであり、B は、任意選択のリンカーであり、C は、核酸である) を提供し、核酸複合体は、複数の膜不安定化ポリマーを含むミセルによって部分的に封入される。

【0 0 2 3】

一実施形態では、本発明は、式 (X) :

【化 1 7】

A-B-C

(X)

10

20

30

40

50

の核酸複合体（式中、Aは、標的指向性リガンドであり、Bは、任意選択のリンカーであり、Cは、核酸である）を提供し、核酸複合体は、複数の膜不安定化ポリマーを含むミセルによって完全に封入される。

【0024】

一実施形態では、本発明は、医薬的に許容可能な担体と、式（X）：

【化18】

A-B-C

(X)

の核酸複合体（式中、Aは、標的指向性リガンドであり、Bは、任意選択のリンカーであり、Cは、核酸である）と、を含む医薬組成物を提供し、核酸複合体は、複数の膜不安定化ポリマーを含むミセルによって部分的または完全に封入される。

【0025】

一実施形態では、本発明は、標的（例えば、肝臓）への治療核酸の送達に使用し得る化合物、組成物、及び方法を提供する。具体的には、本発明は、肝臓への核酸治療剤の標的指向型送達のための皮下投与複合体プラットフォームに対する効力増進剤としてポリマーミセルを使用することを含む。ポリマーミセルは、典型的には、肝細胞への送達の間はインタクトなままであり、例えば皮下投与時に、その機能性を発揮する。遺伝子サイレンシングは、標的遺伝子の発現の抑制または低減を媒体対照と比較して測定することによって調べられる。マウスにおいて得られた結果は好ましいものであり、膜不安定化ポリマー及び核酸複合体を同時投与すると効力が約5倍に増進した。作用の発生が迅速化し、効果の持続期間が長期化することも見られた。

【0026】

本発明の他の目的、特徴、及び利点は、下記の詳細な説明及び図から、当業者には明らかであろう。

【発明を実施するための形態】

【0027】

膜不安定化ポリマー

膜不安定化ポリマーは、米国特許出願公開公報第US2010/0160216号、同第US2010/0210504号、同第US2011/0143434号、同第US2011/0123636号、同第US2016/0250338号、同第US2017/0239360号、及び同第US2016/0206750号、ならびに国際特許出願公開公報第WO2009/140427号、同第WO2009/140429号、同第WO2015/017519号、及び同第WO2016/118697に報告されている。さらに、Prieve et al., Mol. Ther., 2018, 26, 3の補足セクションでは、ある特定の特異的な膜不安定化ポリマーの合成に関する説明を見つけることができる。

【0028】

一実施形態では、膜不安定化ポリマーは、3つの異なる領域を含む：

第1の領域は、標的指向性部分を含むことで肝細胞への標的化を達成し得る。この標的指向性部分は、肝細胞の表面上に高度に発現するASGPr受容体の3つのドメイン（三価）のうちの1つと相互作用する単一のN-アセチルガラクトースアミン単糖単位などである。この単糖単位は、ポリマー鎖の「頭部」を形成する。N-アセチルガラクトースアミン（GalNAcまたはNAG）は、エチルカルボトリチオエート（ECT）にカップリングしたPEG12アミノ酸スペーサーを介してポリマーの第2の機能性ドメインに付加され得る。これが、出発「連鎖移動剤」（CTA）となる。その後の重合反応は、単糖が完全に脱保護された状態で実施され得る。

【0029】

第2の「可溶化領域」、すなわち親水領域は、ポリエチレングリコールメタクリレート4～5（PEGMA4～5）（4及び5という数字は、当該モノマー中のエチレングリコ

10

20

30

40

50

ールリピートの数を指す)ならびにヒドロキシエチルメタクリレート(HMA)から構成される。通常、PEGMA/HMA比は、およそ75/25である。重合は、可逆的付加-開裂連鎖移動(RAFT)を使用して行うことができ、RAFTでは、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)を用いて開始されるフリーラジカル重合中の生成分子量及び多分散度を制御することが可能である。ある特定の濃度及び温度で時間を固定して反応を進行させることで、末端がトリチオカーボネート官能基でキャップされた約4 kDaの親水性ポリマーを得ることができ、この末端トリチオカーボネート官能基によって、さらなる重合が可能になる。

【0030】

ポリマーの第3の領域は、エンドソーム脱出を生じさせる機能性を与える。この領域もまた、RAFT重合を使用して合成可能であるが、この場合、反応でのモノマー単位は、ジメチルアミノエチルメタクリレート(DMAEA)、ブチルメタクリレート(BMA)、及びプロピルアクリル酸(PAA)(典型的には、約33%/55%/12%の比)である。この第2の重合ステップでは、ポリマーがさらに約5 kDa伸長拡大する。重合後、ポリマー末端基(トリチオカーボネート)を、ラジカル誘起型の還元によって除去することができ、最終的なポリマーは、¹H NMR、HPLC、及びGPCによって特徴付けられる(これによってMW及び多分散度が決定される)。

【0031】

これら2つのポリマー領域を組み合わせることによって効力の最大化が促進される。生理学的pHまたは中性pHでは、ポリマーは、典型的には中性である。さらに、中性pHでは、エンドソーム脱出機能を備えた第2の領域は疎水性の特徴を示す。親水性ドメインと結合した状態では、ポリマーが水性媒体中で臨界ミセル濃度(CMC)を超えると、小さなミセル構造が自発的に形成されることになる。こうしたものは、赤血球溶血アッセイにおいてpH応答性の膜不安定化活性を有することが示されている: CMCを下回ると溶血は急激に減少する。エンドサイトーシス及びその後のpH低下の間に、ポリマーは正電荷を有するようになり、その結果、エンドソーム脱出を促進し得る。

【0032】

一実施形態では、膜不安定化ポリマーは、式(XX)：

【化19】



のポリマーであり、

式中：

PEGMAは、2～20個のエチレングリコール単位を有するポリエチレングリコールメタクリレート残基であり、

M²は、

(C₄-C₁₈)アルキルメタクリレート残基、

(C₄-C₁₈)分岐アルキルメタクリレート残基、

コレステリルメタクリレート残基、

1つ以上のフッ素原子で置換された(C₄-C₁₈)アルキルメタクリレート残基、及び

1つ以上のフッ素原子で置換された(C₄-C₁₈)分岐アルキルメタクリレート残基

からなる群から選択されるメタクリレート残基であり、

BMAは、ブチルメタクリレート残基であり、

PAAは、プロピルアクリル酸残基であり、

DMAEMAは、ジメチルアミノエチルメタクリレート残基であり、

m及びnはそれぞれ、0超のモル比率であり、mは、nよりも大きく、m+n=1であり、

qは、0.2～0.75のモル比率であり、

10

20

30

40

50

r は、0.05～0.6のモル比率であり、
 s は、0.2～0.75のモル比率であり、
 $q + r + s = 1$ であり、
 v は、1～25 kDaであり、
 w は、1～25 kDaであり、
 T^5 は、標的指向性部分（例えば、ペプチド、ポリマー、または糖）であり、
 L は、存在しないか、または連結部分である。

【0033】

一実施形態では、 M^2 は、

2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフルオロブチルメタクリレート残基、
 3, 3, 4, 4, 5, 6, 6, 6-オクタフルオロ-5（トリフルオロメチル）ヘキシル
 メタクリレート残基、
 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 8-ペンタデカフルオロオ
 クチル2-メチルアクリレート残基、
 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-ノナフルオロヘキシルメタクリレート残基、
 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 8-トリデカフルオロオクチルメタ
 クリレート残基、
 1, 1, 1-トリフルオロ-2-（トリフルオロメチル）-2-ヒドロキシ-4-メチル
 -5-ペンチルメタクリレート残基、2-〔（1', 1', 1'-トリフルオロ-2'-（トリ
 フルオロメチル）-2'-ヒドロキシ）プロピル〕-3-ノルボルニルメタクリレート残基
 、
 2-エチルヘキシルメタクリレート残基、
 ブチルメタクリレート残基、
 ヘキシルメタクリレート残基、
 オクチルメタクリレート残基、
 n-デシルメタクリレート残基、
 ラウリルメタクリレート残基、
 ミリスチルメタクリレート残基、
 ステアリルメタクリレート残基、
 コレステリルメタクリレート残基、
 エチレングリコールフェニルエーテルメタクリレート残基、
 2-プロパン酸、2-メチル-，2-フェニルエチルエステル残基、
 2-プロパン酸、2-メチル-，2-〔〔（1，1-ジメチルエトキシ）カルボニル〕ア
 ミノ〕エチルエステル残基、
 2-プロパン酸、2-メチル-，2-（1H-イミダゾール-1-イル）エチルエステル
 残基、
 2-プロパン酸、2-メチル-，シクロヘキシルエステル残基、
 2-プロパン酸、2-メチル-，2-〔ビス（1-メチルエチル）アミノ〕エチルエステ
 ル残基、
 2-プロパン酸、2-メチル-，3-メチルブチルエステル残基、
 ネオペンチルメタクリレート残基、
 tert-ブチルメタクリレート残基、
 3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシルメタクリレート残基、
 2-ヒドロキシプロピルメタクリレート残基、
 5-ノニルメタクリレート残基、
 2-ブチル-1-オクチルメタクリレート残基、
 2-ヘキシル-1-デシルメタクリレート残基、及び
 2-（tert-ブチルアミノ）エチルメタクリレート残基
 からなる群から選択される。

【0034】

10

20

30

40

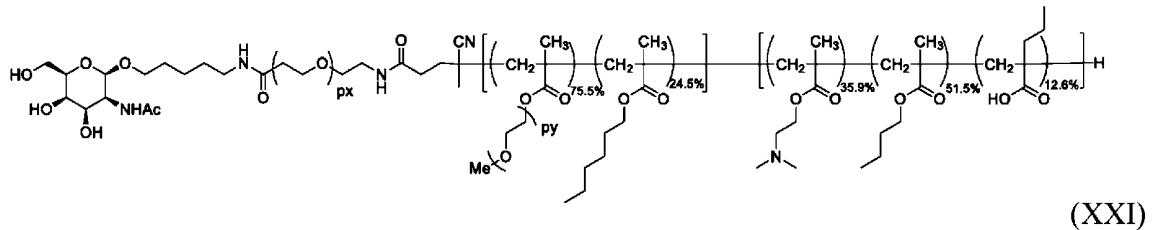
50

標的指向性部分 T^5 は、例えばペプチド、ポリマー、または糖であり得る部分である。標的指向性部分 T^5 は、ある特定の実施形態では、体内のある位置を送達標的とし、例えば、特定の臓器または細胞型を送達標的とする。ある特定の実施形態では、 T^5 は、ペプチドである。ある特定の実施形態では、 T^5 は、ポリマーである。ある特定の実施形態では、 T^5 は、糖である。

【0035】

一実施形態では、膜不安定化ポリマーは、式（XXI）：

【化20】

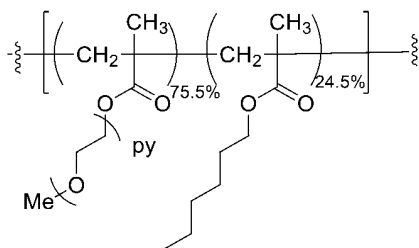


のポリマーである。いくつかの実施形態では、 px は、約2～約50（例えば、約2～約20、例えば、4～12）の整数（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、または50）である。いくつかの実施形態では、 px は、約8～約16の整数（例えば、8、9、10、11、12、13、14、15、または16）である。いくつかの実施形態では、 px は、約12である。いくつかの実施形態では、 py は、約2～約20の整数（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20）である。いくつかの実施形態では、 py は、約2～約10の整数（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、または10）である。いくつかの実施形態では、 py は、約4～約5の整数（例えば、4または5）である。

【0036】

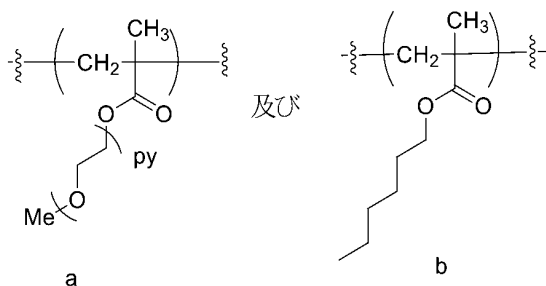
式（X）のポリマーでは、ポリマーブロック：

【化21】



の表記は、ポリマーブロックが、当該ブロックを通じて分布する a 及び b ：

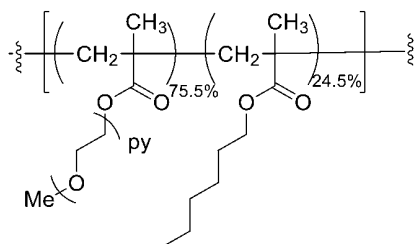
【化22】



という2つのモノマー基を有することを示し、当該ブロックの約75.5重量パーセント

がモノマー基 a であり、当該ブロックの約 24.5 重量パーセントがモノマー基 b であることを理解されたい。ポリマーブロック：

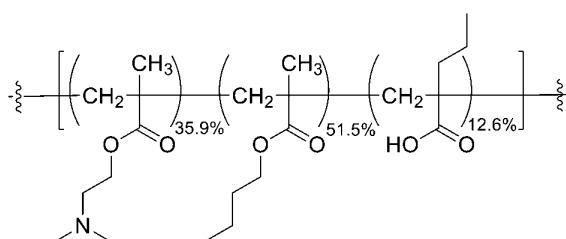
【化 23】



10

の表記は、モノマー基 a の 1 つのホモポリマーブロックとモノマー基 b の 1 つのホモポリマーブロックとを含むポリマーブロックを示すものではない。同じことがポリマーブロック：

【化 24】



20

の表記にも当てはまり、このポリマーブロックでは、3 つのモノマー単位が、当該ブロックを通じておおよそ表示の総重量比率で分布する。

【0037】

標的指向型核酸複合体

「アルコキシ」及び「アルキルチオ」という用語は、それらの通常の意味で使用され、酸素原子（「オキシ」）またはチオ基を介して分子の残部に付加されたアルキル基を指し、それらのモノハロゲン化バリエーション及びポリハロゲン化バリエーションをさらに含む。

30

【0038】

単独または別の置換基の一部としての「アルキル」という用語は、別段の記載がない限り、指定の数の炭素原子（すなわち、C₁₋₈ は、炭素数が 1～8 であることを意味する）を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素ラジカルを意味する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、及び同様のものが挙げられる。「アルケニル」という用語は、1 つ以上の二重結合を有する不飽和アルキルラジカルを指す。同様に、「アルキニル」という用語は、1 つ以上の三重結合を有する不飽和アルキルラジカルを指す。そのような不飽和アルキル基の例としては、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-（ブタジエニル）、2,4-ペンタジエニル、3-（1,4-ペンタジエニル）、エチニル、1-プロピニル及び3-プロピニル、ならびに高級ホモログ及び異性体が挙げられる。

40

【0039】

「動物」という用語は、哺乳類種（ヒト、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ハムスター、モルモット、ウサギ、家畜、及び同様のものなど）を含む。

【0040】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、すべて炭素の単一芳香環を指すか、または環の少なくとも 1 つが芳香族であるすべて炭素の複数縮合環系を指す。例えば、ある特定の実施形態では、アリール基は、6～20 個の炭素原子、6～14 個の炭素原子、6～12 個の炭素原子、または 6～10 個の炭素原子を有する。アリールには、フェニル

50

ラジカルが含まれる。アリールには、約 9 ～ 20 個の炭素原子を有し、少なくとも 1 つの環が芳香族であり、その他の環が芳香族または非芳香族（例えば、シクロアルキル）であり得る複数縮合炭素環系（例えば、2 つ、3 つ、または 4 つの環を含む環系）も含まれる。複数縮合環系の環は、結合価要件が許す場合、縮合結合、スピロ結合、及び架橋結合を介して互いに連結され得る。上に定義される複数縮合環系の結合点は、環の芳香族部分または炭素環部分を含めて、環系の任意の位置であり得ることが理解されよう。アリール基の非限定的な例としては、限定されないが、フェニル、インデニル、インダニル、ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、アントラセニル、及び同様のものが挙げられる。

【0041】

「シクロアルキル」という用語は、3 ～ 8 つの炭素原子を有するすべて炭素の（非芳香族）飽和環または（非芳香族）部分不飽和環（すなわち（C₃ - C₈ 炭素環））を指す。この用語は、すべての炭素の複数縮合飽和環系（例えば、2 つ、3 つ、または 4 つの炭素環式環を含む環系）も含む。したがって、炭素環には、複数環式炭素環（二環式炭素環（例えば、約 3 ～ 15 個の炭素原子、約 6 ～ 15 個の炭素原子、または 6 ～ 12 個の炭素原子を有する二環式炭素環（ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン及びビシクロ [2. 1. 1] ヘキサンなど））、ならびに多環式炭素環（例えば、最大で約 20 個の炭素原子を有する三環式炭素環及び四環式炭素環）など）が含まれる。複数縮合環系の環は、結合価要件が許す場合、縮合結合、スピロ結合、及び架橋結合を介して互いに連結され得る。例えば、複数環式炭素環は、単一の炭素原子を介して互いに連結されてスピロ結合を形成したもの（例えば、スピロペンタン、スピロ [4, 5] デカンなど）であるか、2 つの隣接炭素原子を介して縮合結合を形成したもの（例えば、デカヒドロナフタレン、ノルサビナン、ノルカラナンなどの炭素環）であるか、または 2 つの非隣接炭素原子を介して架橋結合を形成したもの（例えば、ノルボルナン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタンなど）であり得る。シクロアルキルの例としては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ピナン、及びアダマンタンが挙げられる。

【0042】

「遺伝子」という用語は、ポリペプチドまたは前駆体ポリペプチドの産生に必要な部分長コード配列または全長コード配列を含む核酸（例えば、DNA または RNA）配列を指す。

【0043】

本明細書で使用される「遺伝子産物」は、遺伝子の産物（RNA 転写物またはポリペプチドなど）を指す。

【0044】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、別段の記載がない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

【0045】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、炭素以外の少なくとも 1 つの原子（酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される）を環中に有する単一芳香環を指す。「ヘテロアリール」は、そのような芳香環を少なくとも 1 つ有する複数縮合環系も含み、当該複数縮合環系については、以下にさらに記載される。したがって、「ヘテロアリール」は、約 1 ～ 6 つの炭素原子を有し、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される約 1 ～ 4 つのヘテロ原子を有する単一芳香環を含む。環が芳香族である場合、硫黄原子及び窒素原子は酸化形態でも存在し得る。ヘテロアリール環系の例としては、限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、オキサゾリル、及びフリルが挙げられる。「ヘテロアリール」は、シクロアルキル、アリール、ヘテロ環、及びヘテロアリールから選択される 1 つ以上の環と上に定義されるヘテロアリール基が縮合した複数縮合環系（例えば、2 つ、3 つ、または 4 つの環を含む環系）も含む。ヘテロアリールまたはヘテロアリール複数縮合環系の結合点は、炭素原子及びヘテロ原子（例えば、窒素）を含めて、ヘテロアリール

10

20

30

40

50

またはヘテロアリアル複数縮合環系の任意の適切な原子位置であり得ることが理解されよう。ヘテロアリアル例としては、限定されないが、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、インダゾリル、キノキサリル、及びキナゾリルが挙げられる。

【0046】

「ヘテロ環」という用語は、炭素以外の少なくとも1つの原子（酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される）を環中に有する単一の飽和環または部分不飽和環を指す。この用語は、そのような飽和環または部分不飽和環を少なくとも1つ有する複数縮合環系も含み、当該複数縮合環系については、以下にさらに記載される。したがって、この用語は、約1～6つの炭素原子を環中に有し、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される約1～3つのヘテロ原子を環中に有する単一の飽和環または部分不飽和環（例えば、3員環、4員環、5員環、6員環、または7員環）を含む。硫黄原子及び窒素原子は、その酸化形態でも存在し得る。ヘテロ環の例としては、限定されないが、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、及びピペリジニルが挙げられる。「ヘテロ環」という用語は、シクロアルキル、アリアル、及びヘテロ環から選択される1つ以上の基と単一のヘテロ環（上に定義されるもの）が縮合することで形成され得る複数縮合環系（例えば、2つ、3つ、または4つの環を含む環系）も含む。複数縮合環系の環は、結合価要件が許す場合、縮合結合、スピロ結合、及び架橋結合を介して互いに連結され得る。複数縮合環系の個々の環は、互いに対して任意の順序で連結され得ることが理解されよう。複数縮合環系（ヘテロ環について上に定義されるもの）の結合点は、環のヘテロ環部分、アリアル部分、及び炭素環部分を含めて、複数縮合環系の任意の位置であり得ることも理解されよう。一実施形態では、ヘテロ環という用語は、3～15員のヘテロ環を含む。一実施形態では、ヘテロ環という用語は、3～10員のヘテロ環を含む。一実施形態では、ヘテロ環という用語は、3～8員のヘテロ環を含む。一実施形態では、ヘテロ環という用語は、3～7員のヘテロ環を含む。一実施形態では、ヘテロ環という用語は、3～6員のヘテロ環を含む。一実施形態では、ヘテロ環という用語は、4～6員のヘテロ環を含む。一実施形態では、ヘテロ環という用語は、1～4つのヘテロ原子を含む3～10員の単環式ヘテロ環または二環式ヘテロ環を含む。一実施形態では、ヘテロ環という用語は、1～3つのヘテロ原子を含む3～8員の単環式ヘテロ環または二環式ヘテロ環を含む。一実施形態では、ヘテロ環という用語は、1～2つのヘテロ原子を含む3～6員の単環式ヘテロ環を含む。一実施形態では、ヘテロ環という用語は、1～2つのヘテロ原子を含む4～6員の単環式ヘテロ環を含む。ヘテロ環の例としては、限定されないがアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロオキサゾリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、ベンゾオキサジニル、ジヒドロオキサゾリル、クロマニル、1, 2-ジヒドロピリジニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、1, 3-ベンゾジオキサソリル、1, 4-ベンゾジオキサニル、スピロ [シクロプロパン-1, 1'-イソインドリニル] -3'-オン、イソインドリニル-1-オン、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、イミダゾリジン-2-オンイミダゾリジン、ピラゾリジン、プチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、及び1, 4-ジオキサランが挙げられる。

【0047】

「糖」という用語は、単糖、二糖、及び三糖を含み、これらはすべて、任意選択で置換され得る。この用語は、グルコース、スクロース、フルクトース、ガラクトース、及びリボース、ならびにデオキシ糖（デオキシリボースなど）及びアミノ糖（ガラクトサミンなど）を含む。糖誘導体は、国際特許出願公開公報第WO 96/34005号及び同WO 97/03995号に記載のように好都合に調製され得る。糖は、エーテル結合、チオエーテル結合（例えばS-グリコシド）、アミン窒素（例えば、N-グリコシド）、または炭

10

20

30

40

50

素－炭素結合（例えばC－グリコシド）を介して、式Iの化合物の残部に好都合に連結され得る。一実施形態では、糖は、エーテル結合を介して式Iの化合物の残部に好都合に連結され得る。

【0048】

本明細書で使用される「低分子干渉RNA」または「siRNA」という用語は、標的遺伝子または標的配列が存在する細胞と同じ細胞中にsiRNAが存在すると標的遺伝子または標的配列の発現を（例えば、siRNA配列と相補的なmRNAの分解または翻訳阻害を媒介することによって）低減または抑制する能力を有する二本鎖（double stranded）RNA（すなわち、二本鎖（duplex）RNA）を指す。siRNAは、標的遺伝子もしくは標的配列と実質的もしくは完全な同一性を有し得るか、または mismatches 領域（すなわち、mismatches motif）を含み得る。ある特定の実施形態では、siRNAは、（二本鎖）ヌクレオチド数が約19～25の長さを有し得、好ましくは、（二本鎖）ヌクレオチド数が約20～24、約21～22、または約21～23の長さを有する。siRNA二本鎖は、ヌクレオチド数が約1～約4またはヌクレオチド数が約2～約3の3'オーバーハングと、5'リン酸末端とを含み得る。siRNAの例としては、限定されないが、一方の鎖がセンス鎖であり、もう一方が相補的アンチセンス鎖である2つの別々の鎖分子から構築される二本鎖ポリヌクレオチド分子が挙げられる。

10

【0049】

ある特定の実施形態では、siRNAの一方の鎖または両方の鎖に存在する5'オーバーハング及び／または3'オーバーハングは、1～4つ（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）の修飾デオキシチミジン（tもしくはdT）ヌクレオチド及び／または非修飾デオキシチミジン（tもしくはdT）ヌクレオチド、1～4つ（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）の修飾（例えば、2'OMe）ウリジン（U）リボヌクレオチド及び／または非修飾ウリジン（U）リボヌクレオチド、及び／または1～4つ（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）の修飾（例えば、2'OMe）リボヌクレオチドもしくはデオキシリボヌクレオチド及び／または非修飾リボヌクレオチドもしくはデオキシリボヌクレオチドであって、標的配列に相補性を有するもの（例えば、アンチセンス鎖中の3'オーバーハング）またはその相補鎖（例えば、センス鎖中の3'オーバーハング）を含む。

20

【0050】

好ましくは、siRNAは、化学的に合成される。siRNAは、E. coli RNase IIIまたはダイサーが、より長いdsRNA（例えば、ヌクレオチド数が約25を超える長さのdsRNA）を切断することによっても生成され得る。こうした酵素は、dsRNAから生物学的に活性なsiRNAへのプロセッシングを行う（例えば、Yang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99:9942-9947 (2002)、Calegari et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99:14236 (2002)、Byrom et al., Ambion TechNotes, 10(1):4-6 (2003)、Kawasaki et al., Nucleic Acids Res., 31:981-987 (2003)、Knight et al., Science, 293:2269-2271 (2001)、及びRobertson et al., J. Biol. Chem., 243:82 (1968)を参照のこと）。好ましくは、dsRNAは、ヌクレオチド数が少なくとも50～約100、約200、約300、約400、または約500の長さを有する。dsRNAは、ヌクレオチド数が1000、1500、2000、もしくは5000の長さを有するか、またはそれよりも長くあり得る。dsRNAは、遺伝子転写物の全体をコードするか、または遺伝子転写物の一部をコードし得る。ある特定の場合、siRNAは、プラスミドによってコードされ得る（例えば、自動的にフォールディングが生じてヘアピンループを有する二本鎖となる配列として転写される）。

30

40

【0051】

「標的遺伝子の発現抑制」という語句は、本発明のsiRNAが標的遺伝子の発現をサイレンシング、低減、または抑制する能力を指す。遺伝子サイレンシングの程度を調べる

50

には、試験試料（例えば、標的遺伝子を発現する目的生物から得られる生物学的試料、または標的遺伝子を発現する培養細胞の試料）が、標的遺伝子の発現をサイレンシング、低減、または抑制する *siRNA* と接触される。試験試料における標的遺伝子の発現が、*siRNA* と接触させていない対照試料（例えば、標的遺伝子を発現する目的生物から得られる生物学的試料、または標的遺伝子を発現する培養細胞の試料）における標的遺伝子の発現と比較される。対照試料（例えば、標的遺伝子を発現する試料）には 100% の値が割り当てられ得る。特定の実施形態では、標的遺伝子の発現のサイレンシング、抑制、または低減は、対照試料（例えば、緩衝液のみ、異なる遺伝子を標的とする *siRNA* 配列、スクランブル *siRNA* 配列など）と比較して試験試料の値が約 100%、約 99%、約 98%、約 97%、約 96%、約 95%、約 94%、約 93%、約 92%、約 91%、約 90%、約 89%、約 88%、約 87%、約 86%、約 85%、約 84%、約 83%、約 82%、約 81%、約 80%、約 79%、約 78%、約 77%、約 76%、約 75%、約 70%、約 65%、約 60%、約 55%、約 50%、約 45%、約 40%、約 35%、約 30%、約 25%、約 20%、約 15%、約 10%、約 5%、または約 0% になると達成される。適切なアッセイには、限定されないが、当業者に知られる手法を使用してタンパク質レベルまたは mRNA レベルを調べるものが含まれ、こうした手法は、例えば、ドットプロット、ノーザンプロット、インサイチュハイブリダイゼーション、ELISA、免疫沈降、酵素機能、ならびに当業者に知られる表現型アッセイなどである。

【0052】

治療核酸（*siRNA* など）の「有効量」または「治療的に有効な量」は、所望の効果（例えば、*siRNA* の非存在下で検出される通常の発現レベルと比較した場合の標的配列の発現の抑制）を得る上で十分な量である。特定の実施形態では、標的遺伝子または標的配列の発現の抑制は、対照（例えば、緩衝液のみ、異なる遺伝子を標的とする *siRNA* 配列、スクランブル *siRNA* 配列など）と比較して、*siRNA* を用いて得られる値が約 100%、約 99%、約 98%、約 97%、約 96%、約 95%、約 94%、約 93%、約 92%、約 91%、約 90%、約 89%、約 88%、約 87%、約 86%、約 85%、約 84%、約 83%、約 82%、約 81%、約 80%、約 79%、約 78%、約 77%、約 76%、約 75%、約 70%、約 65%、約 60%、約 55%、約 50%、約 45%、約 40%、約 35%、約 30%、約 25%、約 20%、約 15%、約 10%、約 5%、または約 0% になると達成される。標的遺伝子または標的配列の発現の測定に適したアッセイには、限定されないが、当業者に知られる手法を使用してタンパク質レベルまたは mRNA レベルを調べるものが含まれ、こうした手法は、例えば、ドットプロット、ノーザンプロット、インサイチュハイブリダイゼーション、ELISA、免疫沈降、酵素機能、ならびに当業者に知られる表現型アッセイなどである。

【0053】

本明細書で使用される「核酸」という用語は、一本鎖形態または二本鎖形態のいずれかをとり、少なくとも 2 つのヌクレオチド（すなわち、デオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチド）を含むポリマーを指し、DNA 及び RNA を含む。「ヌクレオチド」は、糖（デオキシリボース（DNA）またはリボース（RNA））、塩基、及びリン酸基を含む。ヌクレオチドは、リン酸基を介して共に連結される。「塩基」は、プリン及びピリミジンを含み、これらには、天然化合物（アデニン、チミン、グアニン、シトシン、ウラシル、イノシン、及び天然類似体）ならびにプリン及びピリミジンの合成誘導体がさらに含まれ、こうした合成誘導体は、限定されないが、新たな反応基（限定されないが、アミン、アルコール、チオール、カルボキシレート、及びハロゲン化アルキルなど）を導入する修飾を含む。核酸には、既知のヌクレオチド類似体または修飾骨格残基もしくは修飾骨格結合を含む核酸が含まれ、こうしたものは、合成、天然起源、及び非天然起源のものであり、参照核酸と同様の結合特性を有する。そのような類似体及び／または修飾残基の例としては、限定されないが、ホスホロチオエート、ホスホロアミデート、メチルホスホネート、キラルーメチルホスホネート、2'-O-メチルリボヌクレオチド、及びペプチド核酸（PNA）が挙げられる。さらに、核酸は、1 つ以上の UNA 部分を含み得る。

【0054】

「保護基」という用語は、化合物上の特定の官能基を遮断または保護するために一般に用いられる置換基を指す。例えば、「アミノ保護基」は、アミノ基に付加されて化合物中のアミノ官能性を遮断または保護する置換基である。適切なアミノ保護基には、アセチル、トリフルオロアセチル、*t*-ブトキシカルボニル (BOC)、ベンジルオキシカルボニル (CBZ)、及び 9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル (Fmoc) が含まれる。同様に、「ヒドロキシ保護基」は、ヒドロキシ官能基を遮断または保護するヒドロキシ基の置換基を指す。適切な保護基には、アセチル、シリル、及び 2,2-ジメトキシプロペンが含まれる。「カルボキシ保護基」は、カルボキシ官能基を遮断または保護するカルボキシ基の置換基を指す。一般的なカルボキシ保護基には、フェニルスルホニルエチル、シアノエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、2-(*p*-トルエンスルホニル)エチル、2-(*p*-ニトロフェニルスルフェニル)エチル、2-(ジフェニルホスフィノ)-エチル、ニトロエチル、及び同様のものが含まれる。保護基の一般的な説明及びその使用については、P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4th edition, Wiley-Interscience, New York, 2006を参照のこと。

10

【0055】

「合成活性化基」という用語は、原子に付加されることで、その原子を活性化してその原子が別の反応基と共有結合を形成することを可能にし得る基を指す。合成活性化基の性質は、活性化対象の原子に依存し得ることが理解されよう。例えば、合成活性化基が酸素原子に付加される場合、合成活性化基は、別の反応基との結合（例えば、エステル結合、カルバメート結合、またはエーテル結合）を形成するようにその酸素原子を活性化する基である。そのような合成活性化基は既知である。酸素原子に付加され得る合成活性化基の例としては、限定されないが、アセテート、スクシネート、トリフレート、及びメシレートが挙げられる。カルボン酸の酸素原子に合成活性化基が付加される場合、合成活性化基は、既知のカップリング試薬（例えば、既知のアミドカップリング試薬）から誘導可能な基であり得る。そのようなカップリング試薬は既知である。そのようなカップリング試薬の例としては、限定されないが、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカーボネート (EDC)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP)、(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU)、プロピルホスホン酸無水物溶液 (T3P)、またはO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU) が挙げられる。

20

30

【0056】

核酸

「核酸」という用語は、任意のオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドを含み、含有ヌクレオチド数が60までの断片は一般にオリゴヌクレオチドと呼ばれ、それよりも長い断片はポリヌクレオチドと呼ばれる。デオキシリボオリゴヌクレオチドは、デオキシリボースと呼ばれる五炭糖が、自体の5'炭素及び3'炭素の位置でリン酸に共有結合で連結されて交互の非分岐ポリマーを形成したものからなる。DNAの形態は、例えば、アンチセンス分子、プラスミドDNA、事前凝縮DNA、PCR産物、ベクター、発現カセット、キメラ配列、染色体DNA、またはこうした群の誘導體及び組み合わせであり得る。リボオリゴヌクレオチドは、同様の反復構造からなり、この構造では、五炭糖はリボースである。RNAの形態は、例えば、低分子干渉RNA (siRNA)、ダイサー基質dsRNA、低分子ヘアピン型RNA (shRNA)、非対称干渉RNA (aiRNA)、マイ

40

50

クロRNA (miRNA)、mRNA、tRNA、rRNA、tRNA、ウイルスRNA (vRNA)、自己増幅RNA (sa-RNA)、及びそれらの組み合わせであり得る。したがって、本発明との関連では、「ポリヌクレオチド」及び「オリゴヌクレオチド」という用語は、天然起源の塩基、糖、及び糖間（骨格）結合からなるヌクレオチドモノマーまたはヌクレオシドモノマーのポリマーまたはオリゴマーを指す。「ポリヌクレオチド」及び「オリゴヌクレオチド」という用語は、同様に機能する、非天然起源のモノマーを含むポリマーもしくはまたはオリゴマーまたはその一部も含む。そのような修飾オリゴヌクレオチドまたは置換オリゴヌクレオチドは、その特性が故に天然形態よりも好ましいことが多く、こうした特性は、例えば、細胞への取り込みの増進、免疫原性の減少、及びヌクレアーゼ存在下での安定性の向上などである。

10

【0057】

別段の指定がない限り、具体的な核酸配列には、明示的に示される配列だけでなく、保存的に修飾されたそのバリエーション（例えば、縮重コドン置換が行われたもの）、アレル、オルソログ、SNP、及び相補的配列も暗示的に含まれる。具体的には、縮重コドン置換は、1つ以上の選択コドン（またはすべてのコドン）の3番目の位置が混合塩基及び／またはデオキシイノシン残基で置換された配列を生成させることによって達成され得る（Batzner et al., Nucleic Acid Res., 19:5081 (1991)、Ohtsuka et al., J. Biol. Chem., 260:2605-2608 (1985)、Rossolini et al., Mol. Cell. Prob es, 8:91-98 (1994)）。

20

【0058】

本明細書に記載のように、本発明のある特定の実施形態は、細胞に核酸を送達するための方法及び組成物を提供する。ある特定の実施形態では、核酸は、本明細書に記載の核酸である。例えば、本明細書で使用される核酸は、一本鎖DNAもしくは一本鎖RNA、または二本鎖DNAもしくは二本鎖RNA、またはDNA-RNAハイブリッドであり得る。二本鎖RNAの例は、本明細書に記載されており、二本鎖RNAの例としては、例えば、siRNAならびに他のRNAi物質（aiRNA及びpre-miRNAなど）が挙げられる。一本鎖核酸には、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム、成熟miRNA、及び三本鎖形成オリゴヌクレオチドが含まれる。

【0059】

ある特定の実施形態では、核酸は、オリゴヌクレオチドである。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドの長さ範囲は、ヌクレオチド数で約10～約100である。さまざまな関連実施形態では、オリゴヌクレオチド（両方の一本鎖、二本鎖、及び三本鎖）の長さ範囲は、ヌクレオチド数で約10～約60、約15～約60、約20～約50、約15～約30、または約20～約30であり得る。

30

【0060】

ある特定の実施形態では、核酸は、低分子干渉RNA (siRNA)、ダイサー基質dsRNA、低分子ヘアピン型RNA (shRNA)、非対称干渉RNA (aiRNA)、マイクロRNA (miRNA)、tRNA、rRNA、tRNA、ウイルスRNA (vRNA)、自己増幅RNA (sa-RNA)、及びそれらの組み合わせ、からなる群から選択される。

40

【0061】

ある特定の実施形態では、核酸は、アンチセンス分子である。ある特定の実施形態では、核酸は、miRNA分子である。ある特定の実施形態では、核酸は、siRNAである。適切なsiRNA、ならびにその調製に有用な方法及び中間体については、国際特許出願公開公報第WO2016/054421号に報告されている。

【0062】

標的遺伝子

ある特定の実施形態では、核酸（例えば、siRNA）は、目的遺伝子の翻訳（すなわち、発現）の下方制御またはサイレンシングに使用され得る。目的遺伝子には、限定され

50

ないが、ウイルスの感染及び生存と関連する遺伝子、代謝性の疾患及び障害（例えば、肝臓の疾患及び障害）と関連する遺伝子、腫瘍形成及び細胞形質転換（例えば、がん）と関連する遺伝子、血管新生遺伝子、免疫調節遺伝子（炎症性応答及び自己免疫応答と関連するものなど）、リガンド受容体遺伝子、ならびに神経変性障害と関連する遺伝子が含まれる。ある特定の実施形態では、目的遺伝子は、肝細胞中で発現する。

【0063】

ウイルスの感染及び生存と関連する遺伝子には、細胞に結合し、進入し、そこで複製するためにウイルスが発現するものが含まれる。慢性のウイルス性疾患と関連するウイルス配列は、特に目的となるものである。特に目的となるウイルス配列には、フィロウイルス（エボラウイルス及びマールブルグウイルスなど）の配列（例えば、Geisbert et al., J. Infect. Dis., 193:1650-1657 (2006) を参照のこと）、アレナウイルス（ラッサウイルス、フニンウイルス、マチュポウイルス、ガナリトウイルス、及びサビアウイルスなど）の配列（Buchmeier et al., Arenaviridae: the viruses and their replication, In: FIELDS VIROLOGY, Knipe et al. (eds.), 4th ed., Lippincott-Raven, Philadelphia, (2001)）、インフルエンザウイルス（A型インフルエンザウイルス、B型インフルエンザウイルス、及びC型インフルエンザウイルスなど）の配列（例えば、Steinhauer et al., Annu Rev Genet., 36:305-332 (2002)、及びNeumann et al., J Gen Virol., 83:2635-2662 (2002) を参照のこと）、肝炎ウイルスの配列（例えば、Hamasaki et al., FEBS Lett., 543:51 (2003)、Yokota et al., EMBO Rep., 4:602 (2003)、Schlomaie et al., Hepatology, 37:764 (2003)、Wilson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100:2783 (2003)、Kapadia et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100:2014 (2003)、及びFIELDS VIROLOGY, Knipe et al. (eds.), 4th ed., Lippincott-Raven, Philadelphia (2001) を参照のこと）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の配列（Banerjee et al., Mol. Ther., 8:62 (2003)、Song et al., J. Virol., 77:7174 (2003)、Stephenson, JAMA, 289:1494 (2003)、Qin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100:183 (2003)）、ヘルペスウイルスの配列（Jia et al., J. Virol., 77:3301 (2003)）、ならびにヒトパピローマウイルス（HPV）の配列（Hall et al., J. Virol., 77:6066 (2003)、Jiang et al., Oncogene, 21:6041 (2002)）が含まれる。

【0064】

サイレンシングされ得るフィロウイルスの核酸配列の例としては、限定されないが、構造タンパク質（例えば、VP30、VP35、核タンパク質（NP）、ポリメラーゼタンパク質（L-pol））をコードする核酸配列、及び膜結合型タンパク質（例えば、VP40、糖タンパク質（GP）、VP24）をコードする核酸配列が挙げられる。エボラウイルスの完全なゲノム配列は、例えば、Genbank 受入番号NC_002549、同AY769362、同NC_006432、同NC_004161、同AY729654、同AY354458、同AY142960、同AB050936、同AF522874、同AF499101、同AF272001、及び同AF086833に示される。エボラウイルスのVP24の配列は、例えば、Genbank 受入番号U77385及び同AY058897に示される。エボラウイルスのL-polの配列は、例えば、Genbank 受入番号X67110に示される。エボラウイルスのVP40の配列は、例えば、Genbank 受入番号AY058896に示される。エボラウイルスのNPの配列は、例

10

20

30

40

50

例えば、Genbank受入番号AY058895に示される。エボラウイルスのGPの配列は、例えば、Genbank受入番号AY058898、Sanchez et al., Virus Res., 29:215-240 (1993)、Will et al., J. Virol., 67:1203-1210 (1993)、Volchkov et al., FEBS Lett., 305:181-184 (1992)、及び米国特許第6,713,069号に示される。追加のエボラウイルス配列は、例えば、Genbank受入番号L11365及び同X61274に示される。マールブルグウイルスの完全なゲノム配列は、例えば、Genbank受入番号NC_001608、同AY430365、同AY430366、及び、同AY358025に示される。マールブルグウイルスのGPの配列は、例えば、Genbank受入番号AF005734、同AF005733、及び同AF005732に示される。マールブルグウイルスのVP35の配列は、例えば、Genbank受入番号AF005731及び同AF005730に示される。追加のマールブルグウイルス配列は、例えば、Genbank受入番号X64406、同Z29337、同AF005735、及び同Z12132に示される。エボラウイルスの核酸配列を標的とするsiRNA分子及びマールブルグウイルスの核酸配列を標的とするsiRNA分子の例としては、限定されないが、米国特許公開公報第20070135370号に記載のものが挙げられ、当該文献の開示内容は、その全体が、あらゆる目的のために参照によって本明細書に組み込まれる。

【0065】

サイレンシングされ得るインフルエンザウイルスの核酸配列の例としては、限定されないが、核タンパク質(NP)をコードする核酸配列、マトリックスタンパク質(M1及びM2)をコードする核酸配列、非構造タンパク質(NS1及びNS2)をコードする核酸配列、RNAポリメラーゼ(PA、PB1、PB2)をコードする核酸配列、ノイラミニダーゼ(NA)をコードする核酸配列、ならびにヘマグルチニン(HA)をコードする核酸配列が挙げられる。A型インフルエンザのNPの配列は、例えば、Genbank受入番号NC_004522、同AY818138、同AB166863、同AB188817、同AB189046、同AB189054、同AB189062、同AY646169、同AY646177、同AY651486、同AY651493、同AY651494、同AY651495、同AY651496、同AY651497、同AY651498、同AY651499、同AY651500、同AY651501、同AY651502、同AY651503、同AY651504、同AY651505、同AY651506、同AY651507、同AY651509、同AY651528、同AY770996、同AY790308、同AY818138、及び同AY818140に示される。A型インフルエンザのPAの配列は、例えば、Genbank受入番号AY818132、同AY790280、同AY646171、同AY818132、同AY818133、同AY646179、同AY818134、同AY551934、同AY651613、同AY651610、同AY651620、同AY651617、同AY651600、同AY651611、同AY651606、同AY651618、同AY651608、同AY651607、同AY651605、同AY651609、同AY651615、同AY651616、同AY651640、同AY651614、同AY651612、同AY651621、同AY651619、同AY770995、及び同AY724786に示される。インフルエンザウイルスの核酸配列を標的とするsiRNA分子の例としては、限定されないが、米国特許公開公報第20070218122号に記載のものが挙げられ、当該文献の開示内容は、その全体が、あらゆる目的のために参照によって本明細書に組み込まれる。

【0066】

サイレンシングされ得る肝炎ウイルスの核酸配列の例としては、限定されないが、転写及び翻訳に参与する核酸配列(例えば、En1、En2、X、P)、ならびに構造タンパク質(例えば、コアタンパク質(Cタンパク質及びC関連タンパク質を含む)、カプシド、及びエンベロープタンパク質(Sタンパク質、Mタンパク質、及び／またはLタンパク

10

20

30

40

50

質を含む)、あるいはその断片)をコードする核酸配列(例えば、前掲の F I E L D S V I R O L O G Y を参照のこと)が挙げられる。サイレンシングされ得る C 型肝炎ウイルス(HCV)の核酸配列の例としては、限定されないが、5'-非翻訳領域(5'-UTR)、3'-非翻訳領域(3'-UTR)、ポリタンパク質翻訳開始コドン領域、配列内リボソーム進入部位(IRES)配列、及び/またはコアタンパク質をコードする核酸配列、E1タンパク質をコードする核酸配列、E2タンパク質をコードする核酸配列、p7タンパク質をコードする核酸配列、NS2タンパク質をコードする核酸配列、NS3プロテアーゼ/ヘリカーゼをコードする核酸配列、NS4Aタンパク質をコードする核酸配列、NS4Bタンパク質をコードする核酸配列、NS5Aタンパク質をコードする核酸配列、及び/またはNS5B RNA依存性RNAポリメラーゼをコードする核酸配列が挙げられる。HCVのゲノム配列は、例えば、Genbank受入番号NC_004102(HCV遺伝子型1a)、同AJ238799(HCV遺伝子型1b)、同NC_009823(HCV遺伝子型2)、同NC_009824(HCV遺伝子型3)、同NC_009825(HCV遺伝子型4)、同NC_009826(HCV遺伝子型5)、及び同NC_009827(HCV遺伝子型6)に示される。A型肝炎ウイルスの核酸配列は、例えば、Genbank受入番号NC_001489に示される。B型肝炎ウイルスの核酸配列は、例えば、Genbank受入番号NC_003977に示される。D型肝炎ウイルスの核酸配列は、例えば、Genbank受入番号NC_001653に示される。E型肝炎ウイルスの核酸配列は、例えば、Genbank受入番号NC_001434に示される。G型肝炎ウイルスの核酸配列は、例えば、Genbank受入番号NC_001710に示される。ウイルスの感染及び生存と関連する遺伝子をコードする配列のサイレンシングは、ウイルス病状の治療に使用される一般的な薬剤の投与と好都合に併用され得る。肝炎ウイルスの核酸配列を標的とする siRNA 分子の例としては、限定されないが、米国特許公開公報第20060281175号、同第20050058982号、及び同第20070149470号、米国特許第7,348,314号、ならびに2009年3月20日出願の米国仮出願第61/162,127号に記載のものが挙げられ、これらの文献の開示内容は、それらの全体が、あらゆる目的のために参照によって本明細書に組み込まれる。

【0067】

代謝性の疾患及び障害(例えば、肝臓が標的となる障害、ならびに肝臓の疾患及び障害)と関連する遺伝子には、例えば、脂質異常症において発現する遺伝子(例えば、肝臓X受容体(LXR α 及びLXR β (Genbank受入番号NM_007121)など)、ファルネソイドX受容体(FXR)(Genbank受入番号NM_005123)、ステロール調節エレメント結合タンパク質(SREBP)、サイトー1プロテアーゼ(SIP)、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素-A還元酵素(HMG補酵素-A還元酵素)、アポリポタンパク質B(ApoB)(Genbank受入番号NM_000384)、アポリポタンパク質CIII(ApoC3)(Genbank受入番号NM_000040及び同NG_008949 REGION:5001.8164)、ならびにアポリポタンパク質E(ApoE)(Genbank受入番号NM_000041及び同NG_007084 REGION:5001.8612))、ならびに糖尿病において発現する遺伝子(例えば、グルコース6-ホスファターゼ)(例えば、Forman et al., Cell, 81:687(1995)、Seol et al., Mol. Endocrinol., 9:72(1995)、Zavacki et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:7909(1997)、Sakai et al., Cell, 85:1037-1046(1996)、Duncan et al., J. Biol. Chem., 272:12778-12785(1997)、Willy et al., Genes Dev., 9:1033-1045(1995)、Lehmann et al., J. Biol. Chem., 272:3137-3140(1997)、Janowski et al., Nature, 383:728-731(1996)、及びPeet et al., Cell, 93:693-704(1998)を参照の

10

20

30

40

50

こと)が含まれる。代謝性の疾患及び障害(例えば、肝臓が標的となる疾患及び障害、ならびに肝臓の疾患及び障害)と関連する遺伝子には、肝臓自体に発現する遺伝子だけでなく、他の臓器及び組織に発現する遺伝子も含まれることを当業者なら理解するであろう。代謝性の疾患及び障害と関連する遺伝子をコードする配列のサイレンシングは、疾患または障害の治療に使用される一般的な薬剤の投与と好都合に併用され得る。ApoB遺伝子を標的とするsiRNA分子の例としては、限定されないが、米国特許公開公報第20060134189号に記載のものが挙げられ、当該文献の開示内容は、その全体が、あらゆる目的のために参照によって本明細書に組み込まれる。ApoC3遺伝子を標的とするsiRNA分子の例としては、限定されないが、2009年1月26日出願の米国仮出願第61/147,235号に記載のものが挙げられ、当該文献の開示内容は、その全体が、あらゆる目的のために参照によって本明細書に組み込まれる。

10

【0068】

腫瘍形成及び細胞形質転換(例えば、がんまたは他の新生物)と関連する遺伝子配列の例としては、有糸分裂キネシン(Eg5(KSP、KIF11; Genbank受入番号NM_004523)など)、セリン/スレオニンキナーゼ(ポロ様キナーゼ1(PLK-1)(Genbank受入番号NM_005030、Barr et al., Nat. Rev. Mol. Cell. Biol., 5:429-440(2004))など)、チロシンキナーゼ(WEE1(Genbank受入番号NM_003390及び同NM_001143976)など)、アポトーシスの阻害因子(XIAP(Genbank受入番号NM_001167)など)、COP9シグナロソームサブユニット(CSN1、CSN2、CSN3、CSN4、CSN5(JAB1; Genbank受入番号NM_006837)、CSN6、CSN7A、CSN7B、及びCSN8など)、ユビキチンリガーゼ(COP1(RFWD2; Genbank受入番号NM_022457及び同NM_001001740)など)、ならびにヒストンデアセチラーゼ(HDAC1、HDAC2(Genbank受入番号NM_001527)、HDAC3、HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC8、HDAC9など)が挙げられる。Eg5遺伝子を標的とするsiRNA分子及びXIAP遺伝子を標的とするsiRNA分子の例としては、限定されないが、2007年5月29日出願の米国特許出願第11/807,872号に記載のものが挙げられ、当該文献の開示内容は、その全体が、あらゆる目的のために参照によって本明細書に組み込まれる。PLK-1遺伝子を標的とするsiRNA分子の例としては、限定されないが、米国特許公開公報第20050107316号及び同第20070265438号、ならびに2008年12月23日出願の米国特許出願第12/343,342号に記載のものが挙げられ、これらの文献の開示内容は、それらの全体が、あらゆる目的のために参照によって本明細書に組み込まれる。CSN5遺伝子を標的とするsiRNA分子の例としては、限定されないが、2008年4月15日出願の米国仮出願第61/045,251号に記載のものが挙げられ、当該文献の開示内容は、その全体が、あらゆる目的のために参照によって本明細書に組み込まれる。

20

30

【0069】

腫瘍形成及び細胞形質転換と関連する遺伝子配列の追加の例としては、転座配列(MLL融合遺伝子(BCR-ABL(Wilda et al., Oncogene, 21:5716(2002)、Scherr et al., Blood, 101:1566(2003))、TEL-AML1、EWS-FLI1、TLS-FUS、PAX3-FKHR、BCL-2、AML1-ETO、及びAML1-MTG8(Heidenreich et al., Blood, 101:3157(2003)))など)、過剰発現配列(多剤耐性遺伝子(Nieth et al., FEBS Lett., 545:144(2003)、Wu et al., Cancer Res., 63:1515(2003))、サイクリン(Li et al., Cancer Res., 63:3593(2003)、Zou et al., Genes Dev., 16:2923(2002))、ベータ-カテニン(Verma et al., Clin Cancer Res., 9:1291(2003))、テロメラーゼ遺伝子(Kosciolk et al., Mol Ca

40

50

ncer Ther., 2:209 (2003))、c-MYC、N-MYC、BCL-2、増殖因子受容体 (例えば、EGFR/ErbB1 (Genbank 受入番号 NM_005228、同 NM_201282、同 NM_201283、及び同 NM_201284 (Nagy et al. Exp. Cell Res., 285:39-49 (2003)) も併せて参照のこと)、ErbB2/HER-2 (Genbank 受入番号 NM_004448 及び同 NM_001005862)、ErbB3 (Genbank 受入番号 NM_001982 及び同 NM_001005915)、ならびに ErbB4 (Genbank 受入番号 NM_005235 及び同 NM_001042599) など)、ならびに変異配列 (RAS (Tuschl and Borkhardt, Mol. Interventions, 2:158 (2002) に概説されている) など) が挙げられる。EGFR 遺伝子を標的とする siRNA 分子の例としては、限定されないが、2007 年 5 月 29 日出願の米国特許出願第 11/807,872 号に記載のものが挙げられ、当該文献の開示内容は、その全体が、あらゆる目的のために参照によって本明細書に組み込まれる。

【0070】

DNA 修復酵素をコードする配列のサイレンシングを、化学療法剤の投与と併用すると有用である (Collis et al., Cancer Res., 63:1550 (2003))。腫瘍細胞遊走と関連するタンパク質をコードする遺伝子もまた、目的の標的配列である (例えば、インテグリン、セレクチン、及びメタロプロテイナーゼ)。前述の例は、排他的なものではない。腫瘍形成もしくは細胞形質転換、腫瘍増殖、または腫瘍細胞遊走を円滑化または促進する任意の全体遺伝子配列または部分遺伝子配列がテンプレート配列として含められ得ることを当業者なら理解するであろう。

【0071】

血管新生遺伝子は、新たな血管の形成を促進することができる。血管内皮増殖因子 (VEGF) (Reich et al., Mol. Vis., 9:210 (2003)) または VEGFR は、特に目的となるものである。VEGFR を標的とする siRNA 配列は、例えば、GB2396864、米国特許公開公報第 20040142895 号、及び CA2456444 に示されており、これらの文献の開示内容は、それらの全体が、あらゆる目的のために参照によって本明細書に組み込まれる。

【0072】

抗血管新生遺伝子は、血管新生を抑制することができる。こうした遺伝子は、疾患の病理学的発生において血管新生が役割を担うがんの治療に特に有用である。抗血管新生遺伝子の例としては、限定されないが、エンドスタチン (例えば、米国特許第 6,174,861 号を参照のこと)、アンジオスタチン (例えば、米国特許第 5,639,725 号を参照のこと)、及び VEGFR2 (例えば、Decaussin et al., J. Pathol., 188:369-377 (1999) を参照のこと) が挙げられ、これらの文献の開示内容は、それらの全体が、あらゆる目的のために参照によって本明細書に組み込まれる。免疫調節遺伝子は、1 つ以上の免疫応答を調節する遺伝子である。免疫調節遺伝子の例としては、限定されないが、サイトカインが挙げられ、こうしたサイトカインは、増殖因子 (例えば、TGF- α 、TGF- β 、EGF、FGF、IGF、NGF、PDGF、CGF、GM-CSF、SCF など)、インターロイキン (例えば、IL-2、IL-4、IL-12 (Hill et al., J. Immunol., 171:691 (2003))、IL-15、IL-18、IL-20 など)、インターフェロン (例えば、IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ など)、及び TNF などである。Fas 遺伝子及び Fas リガンド遺伝子もまた、目的の免疫調節標的配列である (Song et al., Nat. Med., 9:347 (2003))。造血細胞及びリンパ球系細胞における二次シグナル伝達分子をコードする遺伝子もまた本発明に含まれ、こうした遺伝子は、例えば、Tec ファミリーのキナーゼ (ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk) (Heinonen et al., FEBS Lett., 527:274 (2002)) など) である。

【0073】

細胞受容体リガンドには、細胞表面受容体（例えば、インスリン受容体、EPO受容体、Gタンパク質共役型受容体、チロシンキナーゼ活性を有する受容体、サイトカイン受容体、増殖因子受容体など）に結合することで、（例えば、グルコースレベルの調節、血液細胞発生、有糸分裂誘発など）に当該受容体が関与する生理学的経路を調節（例えば、抑制、活性化など）することができるリガンドが含まれる。細胞受容体リガンドの例としては、限定されないが、サイトカイン、増殖因子、インターロイキン、インターフェロン、エリスロポエチン（EPO）、インスリン、グルカゴン、Gタンパク質共役型受容体リガンドなどが挙げられる。トリヌクレオチドリピート（例えば、CAGリピート）の伸長したものをコードするテンプレートは、トリヌクレオチドリピートが伸長することによって生じる神経変性障害（球脊髄性筋萎縮症及びハンチントン病（Caplen et al., Hum. Mol. Genet., 11:175 (2002)）など）における病源性配列のサイレンシングに有用である。

【0074】

核酸（例えば、siRNA）によって標的にされて、その発現が下方制御またはサイレンシングされ得るある特定の他の標的遺伝子には、限定されないが、アクチン、アルファ2、平滑筋、大動脈（ACTA2）、アルコールデヒドロゲナーゼ1A（ADH1A）、アルコールデヒドロゲナーゼ4（ADH4）、アルコールデヒドロゲナーゼ6（ADH6）、アフアミン（AFM）、アンジオテンシノーゲン（AGT）、セリン-ピルビン酸アミノトランスフェラーゼ（AGXT）、アルファ-2-HS-糖タンパク質（AHSG）、アルド・ケト還元酵素ファミリー1メンバーC4（AKR1C4）、血清アルブミン（ALB）、アルファ-1-ミクログロブリン/ビクニン前駆体（AMBPG）、アンジオポエチン関連タンパク質3（ANGPTL3）、血清アミロイドP成分（APCS）、アポリポタンパク質A-II（APOA2）、アポリポタンパク質B-100（APOB）、アポリポタンパク質C3（APOC3）、アポリポタンパク質C-IV（APOC4）、アポリポタンパク質F（APOF）、ベーター-2-糖タンパク質1（APOH）、アクアポリン-9（AQP9）、胆汁酸-CoA:アミノ酸N-アシルトランスフェラーゼ（BAAT）、C4b結合タンパク質ベータ鎖（C4BPB）、LINC01554によってコードされる性質不明の推定タンパク質（C5orf27）、補体因子3（C3）、補体因子5（C5）、補体成分C6（C6）、補体成分C8アルファ鎖（C8A）、補体成分C8ベータ鎖（C8B）、補体成分C8ガンマ鎖（C8G）、補体成分C9（C9）、カルモジュリン結合転写活性化因子1（CAMTA1）、CD38（CD38）、補体B因子（CFB）、補体H因子関連タンパク質1（CFHR1）、補体H因子関連タンパク質2（CFHR2）、補体H因子関連タンパク質3（CFHR3）、カンナビノイド受容体1（CNR1）、セルロプラスミン（CP）、カルボキシペプチダーゼB2（CPB2）、結合組織増殖因子（CTGF）、C-X-Cモチーフケモカイン2（CXCL2）、チトクロムP450 1A2（CYP1A2）、チトクロムP450 2A6（CYP2A6）、チトクロムP450 2C8（CYP2C8）、チトクロムP450 2C9（CYP2C9）、チトクロムP450ファミリー2サブファミリーDメンバー6（CYP2D6）、チトクロムP450 2E1（CYP2E1）、フィロキノンオメガ-ヒドロキシラーゼCYP4F2（CYP4F2）、7-アルファ-ヒドロキシコレステ-4-エン-3-オン12-アルファ-ヒドロキシラーゼ（CYP8B1）、ジペプチジルペプチダーゼ4（DPP4）、凝固第12因子（F12）、凝固第II因子（トロンビン）（F2）、凝固IX因子（F9）、フィブリノゲンアルファ鎖（FGA）、フィブリノゲンベータ鎖（FGB）、フィブリノゲンガンマ鎖（FGG）、フィブリノゲン様1（FGL1）、フラビン含有モノオキシゲナーゼ3（FMO3）、フラビン含有モノオキシゲナーゼ5（FMO5）、群特異的成分（ビタミンD結合タンパク質）（GC）、成長ホルモン受容体（GHR）、グリシンN-メチルトランスフェラーゼ（GNMT）、ヒアルロン酸結合タンパク質2（HABP2）、ヘプシジン抗微生物ペプチド（HAMP）、ヒドロキシ酸オキシダーゼ（グリコール酸オキシダーゼ）1（HAO1）、HGF活性化因子（HGFAC）、ハプトグロビン関連タンパク質、ハプトグロビン（HPR）、ヘモペキシン（HPX

10

20

30

40

50

)、高ヒスチジン糖タンパク質(HRG)、ヒドロキシステロイド(11-β)デヒドロゲナーゼ1(HSD11B1)、ヒドロキシステロイド(17-β)デヒドロゲナーゼ13(HSD17B13)、インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H1(ITIH1)、インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H2(ITIH2)、インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H3(ITIH3)、インター-アルファトリプシンインヒビター重鎖H4(ITIH4)、プレカリクレイン(KLK B1)、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDHA)、肝臓発現抗微生物ペプチド2(LEAP2)、白血球由来ケモタキシン2(LECT2)、リポタンパク質(a)(LPA)、マンナン結合レクチンセリンペプチダーゼ2(MASP2)、S-アデノシルメチオニンシンターゼアイソフォーム1型(MAT1A)、NADPHオキシダーゼ4(NOX4)、ポリ[ADP-リボース]ポリメラーゼ1(PARP1)、パラオキシナーゼ1(PON1)、パラオキシナーゼ3(PON3)、ビタミンK依存性タンパク質C(PROC)、レチノールデヒドロゲナーゼ16(RDH16)、構成的な血清アミロイドA4(SAA4)、セリンデヒドラターゼ(SDS)、セルピンファミリーメンバー1(SERPINA1)、セルピンA11(SERPINA11)、カリストチン(SERPINA4)、コルチコステロイド結合グロブリン(SERPINA6)、アンチトロピン-I II(SERPINC1)、ヘパリンコファクター2(SERPIND1)、セルピンファミリーHメンバー1(SERPINH1)、溶質輸送体ファミリー5メンバー2(SLC5A2)、ナトリウム/胆汁酸コトランスポーター(SLC10A1)、溶質輸送体ファミリー13メンバー5(SLC13A5)、溶質輸送体ファミリー22メンバー1(SLC22A1)、溶質輸送体ファミリー25メンバー47(SLC25A47)、溶質輸送体ファミリー2、促進拡散型グルコーストランスポーターメンバー2(SLC2A2)、ナトリウム依存性中性アミノ酸トランスポーター4(SLC38A4)、溶質輸送体有機アニオントランスポーターファミリーメンバー1B1(SLCO1B1)、スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ1(SMPD1)、胆汁酸塩スルホトランスフェラーゼ(SULT2A1)、チロシニアミノトランスフェラーゼ(TAT)、トリプトファン2,3-ジオキシゲナーゼ(TDO2)、UDPグルクロノシルトランスフェラーゼ2ファミリー、ポリペプチドB10(UGT2B10)、UDPグルクロノシルトランスフェラーゼ2ファミリー、ポリペプチドB15(UGT2B15)、UDPグルクロノシルトランスフェラーゼ2ファミリー、ポリペプチドB4(UGT2B4)、及びビトロネクチン(VTN)が含まれる。

【0075】

治療目的で上記の遺伝子のいずれかの発現をサイレンシングすることにおけるその有用性に加えて、本明細書に記載のある特定の核酸(例えば、siRNA)は、研究開発用途、ならびに診断用途、予防用途、予測用途、臨床用途、及び他の医療用途においても有用である。非限定的な例として、ある特定の核酸(例えば、siRNA)は、目的遺伝子が治療標的となり得る可能性があるかどうかを試験する標的検証試験において使用され得る。ある特定の核酸(例えば、siRNA)は、潜在的な治療標的としての遺伝子の発見を目的とする標的同定試験においても使用され得る。

【0076】

siRNA分子の生成

siRNAは、いくつかの形態で提供することができ、こうした形態には、例えば、1つ以上の単離された低分子干渉RNA(siRNA)二本鎖としてのもの、より長い二本鎖RNA(dsRNA)としてのもの、またはDNAプラスミド中の転写カセットから転写されるsiRNAもしくはdsRNAとしてのものが含まれる。いくつかの実施形態では、siRNAは、酵素的に生成させるか、または部分/全有機合成によって生成させることができ、インビトロでの酵素合成または有機合成によって修飾リボヌクレオチドが導入され得る。ある特定の場、各鎖は化学的に調製される。RNA分子の合成方法は当該技術分野で知られており、こうした合成方法は、例えば、Verma and Eckstein(1998)または本明細書に記載の化学合成法である。

【0077】

RNAの単離方法、RNAの合成方法、核酸のハイブリダイゼーション方法、cDNAライブラリーの調製方法及びスクリーニング方法、ならびにPCRの実施方法は当該技術分野でよく知られており（例えば、Gubler and Hoffman, Gene, 25:263-269 (1983)、前掲のSambrook et al.、前掲のAusubel et al.を参照のこと）、PCR方法についても当該技術分野でよく知られている（米国特許第4,683,195号及び同第4,683,202号、PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications (Innis et al., eds, 1990)を参照のこと）。発現ライブラリーもまた、当業者によく知られている。本発明において有用な一般的な方法を開示する追加の基本的な教科書には、Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (2nd ed. 1989)、Kriegler, Gene Transfer and Expression: A Laboratory Manual (1990)、及びCurrent Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al., eds., 1994)が含まれる。こうした参考文献の開示内容は、それらの全体が、あらゆる目的のために参照によって本明細書に組み込まれる。

10

【0078】

典型的には、siRNAは、化学的に合成される。本発明のsiRNA分子を構成するオリゴヌクレオチドは、当該技術分野で知られるさまざまな手法のいずれかを使用して合成することができ、こうした手法は、Usman et al., J. Am. Chem. Soc., 109:7845 (1987)、Scaringe et al., Nucl. Acids Res., 18:5433 (1990)、Wincott et al., Nucl. Acids Res., 23:2677-2684 (1995)、及びWincott et al., Methods Mol. Bio., 74:59 (1997)に記載のものなどである。オリゴヌクレオチドの合成では、一般的な核酸保護基及び核酸カップリング基が利用され、こうした基は、5'末端に対するジメトキシトリチル、及び3'末端に対するホスホロアミダイトなどである。非限定的な例として、0.2 μ molスケールのプロトコルを使用してApplied Biosystemsの合成機で小スケール合成を実施することができる。あるいは、0.2 μ molスケールでの合成は、Protogene (Palo Alto, CA)から供給される96ウェルプレート合成機で実施することができる。しかしながら、スケールを大きくした合成またはスケールを小さくした合成もまた、本発明の範囲に含まれる。オリゴヌクレオチド合成に適した試薬、RNAの脱保護方法、及びRNAの精製方法は、当業者に知られている。

20

30

【0079】

siRNA分子は、2つの異なるオリゴヌクレオチドから構築することができ、一方のオリゴヌクレオチドは、siRNAのセンス鎖を構成し、もう一方は、siRNAのアンチセンス鎖を構成する。例えば、各鎖は、別々に合成され、合成及び／または脱保護された後に、ハイブリダイゼーションまたはライゲーションによって一緒に結び付けられ得る。

【0080】

連結基

本発明の複合体は、1つ以上の連結基（例えば、 L^3 または L^4 ）を含み得る。各連結基の構造は、本明細書に記載の複合体機能に応じて異なり得る。例えば、各連結基の構造は、長さ及び原子組成が異なり、各連結基は、分岐、非分岐、環式、またはそれらの組み合わせであり得る。連結基は、複合体の溶解特性、安定特性、または凝集特性も調節し得る。

40

【0081】

一実施形態では、各連結基は、約3～1000個の原子を含む。一実施形態では、各連結基は、約3～500個の原子を含む。一実施形態では、各連結基は、約3～200個の原子を含む。一実施形態では、各連結基は、約3～50個の原子を含む。一実施形態では

50

、各連結基は、約10～1000個の原子を含む。一実施形態では、各連結基は、約10～500個の原子を含む。一実施形態では、各連結基は、約10～200個の原子を含む。一実施形態では、各連結基は、約10～50個の原子を含む。

【0082】

一実施形態では、各連結基は、H、C、N、S、及びOから選択される原子を含む。

【0083】

一実施形態では、各連結基は、H、C、N、S、P、及びOから選択される原子を含む。

【0084】

一実施形態では、各連結基は、約1～1000個の炭素原子（または1～750個、1～500個、1～250個、1～100個、1～50個、1～25個、1～10個、1～5個、5～1000個、5～750個、5～500個、5～250個、5～100個、5～50個、5～25個、5～10個、もしくは2～5個の炭素原子）を有する分岐または非分岐の飽和炭化水素鎖または不飽和炭化水素鎖を含み、炭素原子のうちの1つ以上は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^a)-$ 、3～7員のヘテロ環、5～6員のヘテロアリール、または炭素環によって独立して任意選択で置き換えられ、それぞれの鎖、3～7員のヘテロ環、5～6員ヘテロアリール、または炭素環は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_1-C_6) アルカノイル、 (C_1-C_6) アルカノイルオキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、 $-N(R^a)_2$ 、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、またはそれを超える数）の置換基で任意選択かつ独立して置換され、それぞれの R^a は、独立して、Hまたは (C_1-C_6) アルキルである。一実施形態では、リンカーは、約1～1000個の炭素原子（または1～750個、1～500個、1～250個、1～100個、1～50個、1～25個、1～10個、1～5個、5～1000個、5～750個、5～500個、5～250個、5～100個、5～50個、5～25個、5～10個、もしくは2～5個の炭素原子）を有する分岐または非分岐の飽和炭化水素鎖または不飽和炭化水素鎖を含み、炭素原子のうちの1つ以上は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^a)-$ によって独立して任意選択で置き換えられ、それぞれの R^a は、独立して、Hまたは (C_1-C_6) アルキルである。

【0085】

一実施形態では、各連結基は、ポリエチレングリコールを含む。一実施形態では、連結基は、カルボニル基によって標的指向型複合体の残部に連結されたポリエチレングリコールを含む。一実施形態では、ポリエチレングリコールは、リピート（例えば、 $-CH_2CH_2O-$ ）単位を約1～約500個または約5～約500個または約3～約100個含む（Greenwald, R. B., et al., Poly(ethylene glycol) Prodrugs: Altered Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Chapter, 2.3.1., 283-338, Filpula, D., et al., Releasable PEGylation of proteins with customized linkers, Advanced Drug Delivery, 60, 2008, 29-49, Zhao, H., et al., Drug Conjugates with Poly(Ethylene Glycol), Drug Delivery in Oncology, 2012, 627-656）。

【0086】

実施形態

一実施形態では、Aは、標的細胞の表面上の分子に特異的に結合する標的指向性リガンドである。

【0087】

一実施形態では、核酸複合体及び膜不安定化ポリマーは、別々に投与される。

【0088】

一実施形態では、膜不安定化ポリマーは、核酸複合体の投与後に投与される。

【0089】

一実施形態では、核酸複合体及び膜不安定化ポリマーは、単一の組成物に含められて一緒に投与される。

【0090】

一実施形態では、標的指向性リガンド及びT⁵は異なるものであり、(i)同じ細胞表面分子に特異的に結合するか、または(ii)標的細胞上の異なる細胞表面分子に特異的に結合する。

【0091】

一実施形態では、標的指向性リガンド及びT⁵は同じものであり、それぞれが、同じ細胞表面分子に特異的に結合する。

10

【0092】

一実施形態では、細胞は、分泌細胞、軟骨細胞、上皮細胞、神経細胞、筋細胞、血液細胞、内皮細胞、周皮細胞、線維芽細胞、グリア細胞、または樹状細胞である。

【0093】

一実施形態では、細胞は、がん細胞、免疫細胞、細菌が感染した細胞、ウイルスが感染した細胞、または異常な代謝活性を有する細胞である。

【0094】

一実施形態では、標的指向性リガンドは、1型トランスフェリン受容体、2型トランスフェリン受容体、EGF受容体、HER2/Neu、VEGF受容体、PDGF受容体、インテグリン、NGF受容体、CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD22、CD33、CD43、CD38、CD56、CD69、アジア糖タンパク質受容体(ASGPR)、前立腺特異的膜抗原(PSMA)、葉酸受容体、及びシグマ受容体からなる群から選択される細胞表面分子に特異的に結合する。

20

【0095】

一実施形態では、標的指向性リガンドは、小分子標的指向性部分を含む。

【0096】

一実施形態では、小分子標的指向性部分は、糖、ビタミン、ビスホスホネート、またはその類似体である。

【0097】

一実施形態では、糖は、ラクトース、ガラクトース、N-アセチルガラクトサミン(NAG)、マンノース、及びマンノース-6-リン酸(M6P)から選択される。

30

【0098】

一実施形態では、ビタミンは、葉酸である。

【0099】

一実施形態では、標的指向性リガンドは、タンパク質を含む。

【0100】

一実施形態では、タンパク質は、抗体、ペプチドアプタマー、または細胞表面分子の天然のリガンドに由来するタンパク質である。

【0101】

一実施形態では、標的指向性リガンドは、ペプチドを含む。

40

【0102】

一実施形態では、ペプチドは、インテグリン結合ペプチド、LOX-1結合ペプチド、及び上皮増殖因子(EGF)ペプチド、ニューロテンシンペプチド、NL4ペプチド、またはYIGSRラミニンペプチドである。

【0103】

一実施形態では、細胞は、肝細胞である。

【0104】

一実施形態では、標的指向性リガンドは、アジア糖タンパク質受容体(ASGPR)に特異的に結合する。

50

【0105】

一実施形態では、標的指向性リガンドは、N-アセチルガラクトサミン（NAG）残基を含む。

【0106】

一実施形態では、膜不安定化ポリマーは、
単糖、

ポリエチレングリコールメタクリレート4～5（PEGMA4～5）及びヒドロキシエチルメタクリレート（HMA）を含む親水領域、ならびに
エンドソーム脱出をもたらす領域
という3つの領域を含む。

10

【0107】

一実施形態では、膜不安定化ポリマーは、式（XX）：

【化25】



のポリマーであり、

式中：

PEGMAは、2～20個のエチレングリコール単位を有するポリエチレングリコールメタクリレート残基であり、

M²は、

（C₄-C₁₈）アルキルメタクリレート残基、

（C₄-C₁₈）分岐アルキルメタクリレート残基、

コレステリルメタクリレート残基、

1つ以上のフッ素原子で置換された（C₄-C₁₈）アルキルメタクリレート残基、
及び

20

1つ以上のフッ素原子で置換された（C₄-C₁₈）分岐アルキルメタクリレート残基

からなる群から選択されるメタクリレート残基であり、

BMAは、ブチルメタクリレート残基であり、

PAAは、プロピルアクリル酸残基であり、

30

DMAEMAは、ジメチルアミノエチルメタクリレート残基であり、

m及びnはそれぞれ、0超のモル比率であり、mは、nよりも大きく、m+n=1であり、

qは、0.2～0.75のモル比率であり、

rは、0.05～0.6のモル比率であり、

sは、0.2～0.75のモル比率であり、

q+r+s=1であり、

vは、1～25kDaであり、

wは、1～25kDaであり、

T⁵は、標的指向性部分（例えば、ペプチド、ポリマー、または糖）であり、

40

Lは、存在しないか、または連結部分である。

【0108】

一実施形態では、M²は、

2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフルオロブチルメタクリレート残基、

3, 3, 4, 4, 5, 6, 6, 6-オクタフルオロ-5（トリフルオロメチル）ヘキシルメタクリレート残基、

2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 8-ペンタデカフルオロオクチル2-メチルアクリレート残基、

3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-ノナフルオロヘキシルメタクリレート残基、

3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 8-トリデカフルオロオクチルメタ

50

クリレート残基、

1, 1, 1-トリフルオロ-2-(トリフルオロメチル)-2-ヒドロキシ-4-メチル-5-ペンチルメタクリレート残基、2-[(1', 1', 1'-トリフルオロ-2'-トリフルオロメチル)-2'-ヒドロキシ]プロピル]-3-ノルボルニルメタクリレート残基

、

2-エチルヘキシルメタクリレート残基、

ブチルメタクリレート残基、

ヘキシルメタクリレート残基、

オクチルメタクリレート残基、

n-デシルメタクリレート残基、

ラウリルメタクリレート残基、

ミリスチルメタクリレート残基、

ステアリルメタクリレート残基、

コレステリルメタクリレート残基、

エチレングリコールフェニルエーテルメタクリレート残基、

2-プロペン酸、2-メチル-, 2-フェニルエチルエステル残基、

2-プロペン酸、2-メチル-, 2-[[(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] エチルエステル残基、

2-プロペン酸、2-メチル-, 2-(1H-イミダゾール-1-イル) エチルエステル残基、

2-プロペン酸、2-メチル-, シクロヘキシルエステル残基、

2-プロペン酸、2-メチル-, 2-[ビス(1-メチルエチル) アミノ] エチルエステル残基、

2-プロペン酸、2-メチル-, 3-メチルブチルエステル残基、

ネオペンチルメタクリレート残基、

tert-ブチルメタクリレート残基、

3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシルメタクリレート残基、

2-ヒドロキシプロピルメタクリレート残基、

5-ノニルメタクリレート残基、

2-ブチル-1-オクチルメタクリレート残基、

2-ヘキシル-1-デシルメタクリレート残基、及び

2-(tert-ブチルアミノ) エチルメタクリレート残基

からなる群から選択される。

一実施形態では、PEGMAは、4~5つのエチレングリコール単位または7~8つのエチレングリコール単位を有する。

一実施形態では、T^L及びLは存在し、T^Lは、N-アセチルガラクトサミン(NAG)残基を含む。

【0109】

一実施形態では、Lは、2~20個のエチレングリコール単位を有するポリエチレングリコール(PEG)部分を含む。

【0110】

一実施形態では、膜不安定化ポリマーは、式(XXI)：

10

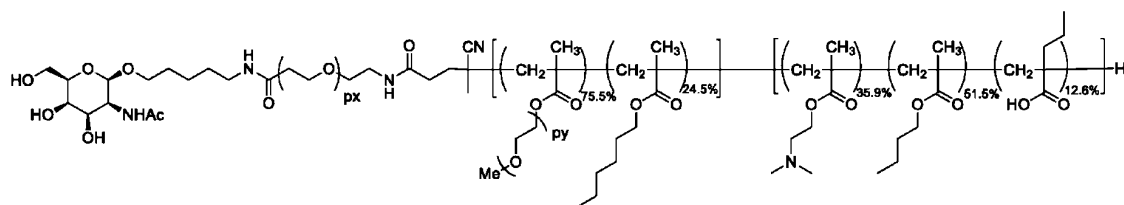
20

30

40

50

【化 2 6】



(XXI)

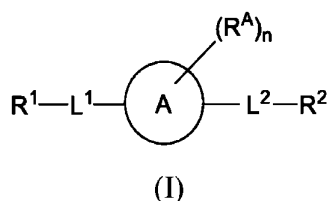
のポリマーであり、

式中、 px は、約2～約50（例えば、約2～約20、例えば、4～12）の整数（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、または50）である。いくつかの実施形態では、 px は、約8～約16の整数（例えば、8、9、10、11、12、13、14、15、または16）である。いくつかの実施形態では、 px は、約12である。いくつかの実施形態では、 py は、約2～約20の整数（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20）である。いくつかの実施形態では、 py は、約2～約10の整数（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、または10）である。いくつかの実施形態では、 py は、約4～約5の整数（例えば、4または5）である。

【0111】

一実施形態では、式(X)の化合物は、式(I)：

【化 2 7】



(I)

の化合物またはその塩であり、

式中：

R^1 は、標的指向性リガンドであり、

L^1 は、存在しないか、または連結基であり、

L^2 は、存在しないか、または連結基であり、

R^2 は、核酸であり、

A環は、存在しないか、3～20員のシクロアルキル、5～20員のアリール、5～20員のヘテロアリール、または3～20員のヘテロシクロアルキルであり、

それぞれの R^A は、水素、ヒドロキシ、CN、F、Cl、Br、I、 C_{1-2} アルキル- OR^B 、 C_{1-10} アルキル C_{2-10} アルケニル、及び C_{2-10} アルキニルからなる群から独立して選択され、 C_{1-10} アルキル C_{2-10} アルケニル、及び C_{2-10} アルキニルは、ハロ、ヒドロキシ、及び C_{1-3} アルコキシから独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、

R^B は、水素、保護基、固相担体への共有結合、または固相担体に結合した連結基への結合であり、

n は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。

【0112】

一実施形態では、

R^1 は、標的指向性リガンドであり、

L^1 は、存在しないか、または連結基であり、

L^2 は、存在しないか、または連結基であり、

R^2 は、核酸であり、

A 環は、存在しないか、3～20員のシクロアルキル、5～20員のアリール、5～20員のヘテロアリール、または3～20員のヘテロシクロアルキルであり、

それぞれの R^A は、水素、ヒドロキシ、CN、F、Cl、Br、I、 $-C_{1-2}$ アルキル、 $-OR^B$ 、及び C_{1-8} アルキルからなる群から独立して選択され、 C_{1-8} アルキルは、ハロ、ヒドロキシ、及び C_{1-3} アルコキシから独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、

R^B は、水素、保護基、固相担体への共有結合、または固相担体に結合した連結基への結合であり、

n は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。

【0113】

一実施形態では、 R^1 は、 $-C(H)_{(3-p)}(L^3-糖)_p$ であり、

式中、それぞれの L^3 は、独立して連結基であり、

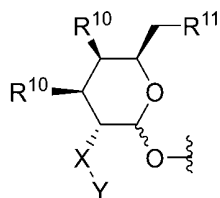
p は、1、2、または3であり、

糖は、単糖または二糖である。

【0114】

一実施形態では、糖は、

【化28】



であり、

式中：

X は、 NR^3 であり、かつ Y は、 $-(C=O)R^4$ 、 $-SO_2R^5$ 、及び $-(C=O)NR^6R^7$ から選択されるか、または X は、 $-(C=O)-$ であり、かつ Y は、 NR^8R^9 であり、

R^3 は、水素または (C_{1-4}) アルキルであり、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 はそれぞれ、水素、 (C_{1-8}) アルキル、 (C_{1-8}) ハロアルキル、 (C_{1-8}) アルコキシ、及び (C_{3-6}) シクロアルキルからなる群から独立して選択され、 (C_{3-6}) シクロアルキルは、ハロ、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) ハロアルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ、及び (C_{1-4}) ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、

R^{10} は、 $-OH$ 、 $-NR^8R^9$ 、または $-F$ であり、

R^{11} は、 $-OH$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-F$ 、または5員のヘテロ環であり、5員のヘテロ環は、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) ハロアルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ、及び (C_{1-4}) ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換される。

【0115】

一実施形態では、糖は、

10

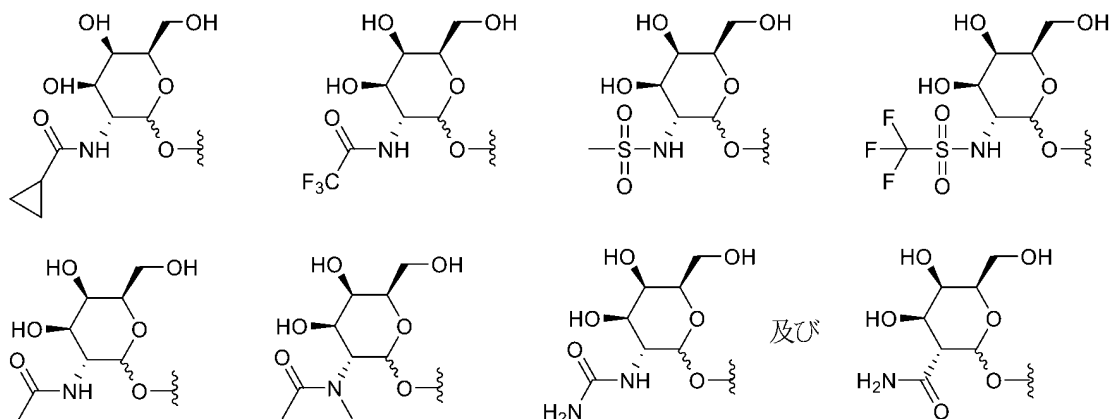
20

30

40

50

【化 2 9】



10

からなる群から選択される。

【0116】

一実施形態では、糖は、

【化 3 0】



20

N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)

GalPro

である。

【0117】

一実施形態では、それぞれの L^3 は、独立して、0～50個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和二価炭化水素鎖または不飽和二価炭化水素鎖であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ 、または $-S-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または (C_1-C_6) アルキルであり、炭化水素鎖は、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_1-C_6) アルカノイル、 (C_1-C_6) アルカノイルオキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上の置換基によって任意選択で置換される。

30

【0118】

一実施形態では、それぞれの L^3 は、独立して、1～20個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和二価炭化水素鎖または不飽和二価炭化水素鎖であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ 、または $-S-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または (C_1-C_6) アルキルであり、炭化水素鎖は、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_1-C_6) アルカノイル、 (C_1-C_6) アルカノイルオキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）の置換基によって任意選択で置換される。

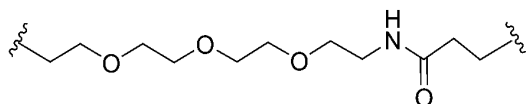
40

50

【0119】

一実施形態では、 L^3 は、

【化31】

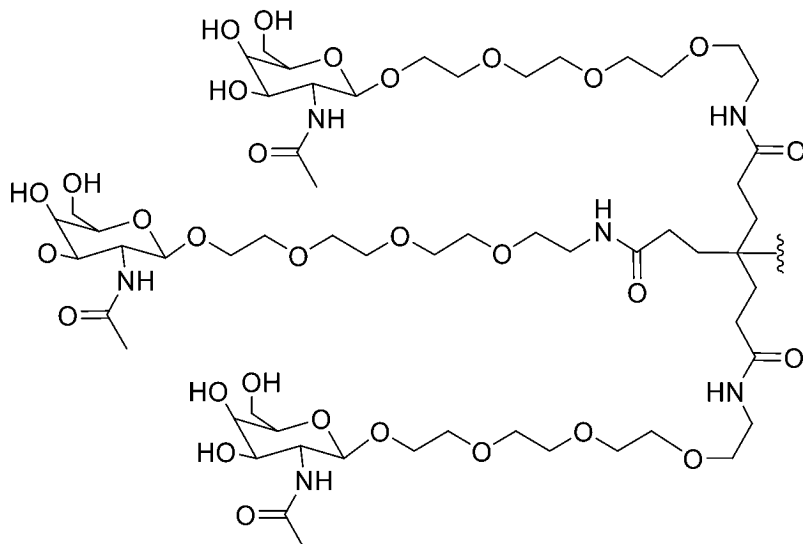


である。

【0120】

一実施形態では、 R^1 は、

【化32】

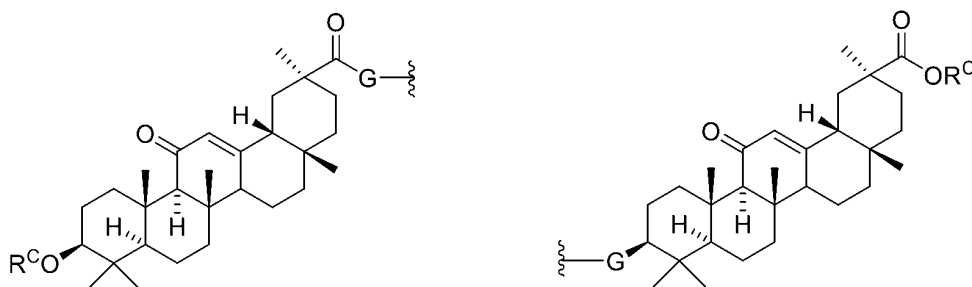


である。

【0121】

一実施形態では、 R^1 は、

【化33】



であり、

式中：

 G は、 $-NH-$ または $-O-$ であり、

R^C は、水素、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) ハロアルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルカノイル、 (C_3-C_{20}) シクロアルキル、 (C_3-C_{20}) ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、単糖、二糖、または三糖であり、シクロアルキル、ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、及び糖は、ハロ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、及び (C_1-C_4) ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換される。

【0122】

10

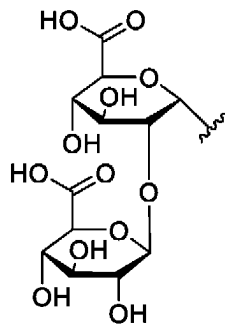
20

30

40

50

一実施形態では、 R^C は、
【化34】

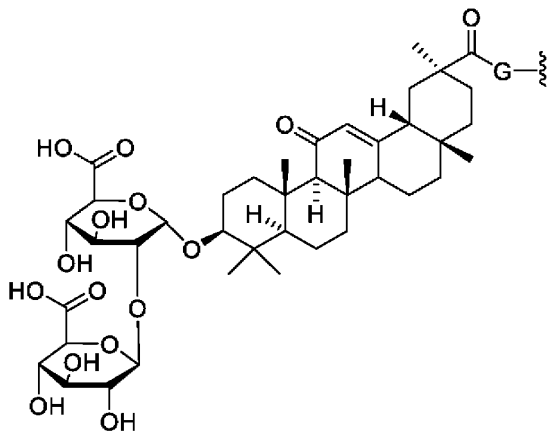


10

である。

【0123】

一実施形態では、 R^1 は、
【化35】



20

である。

【0124】

一実施形態では、 R^C は、
【化36】



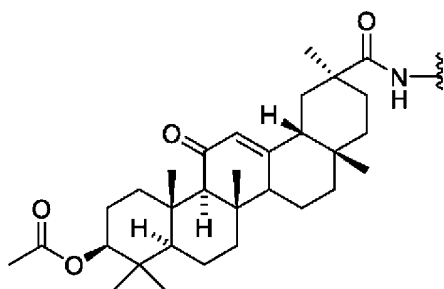
である。

【0125】

一実施形態では、 G は、 $-NH-$ である。

【0126】

一実施形態では、 R^1 は、
【化37】



40

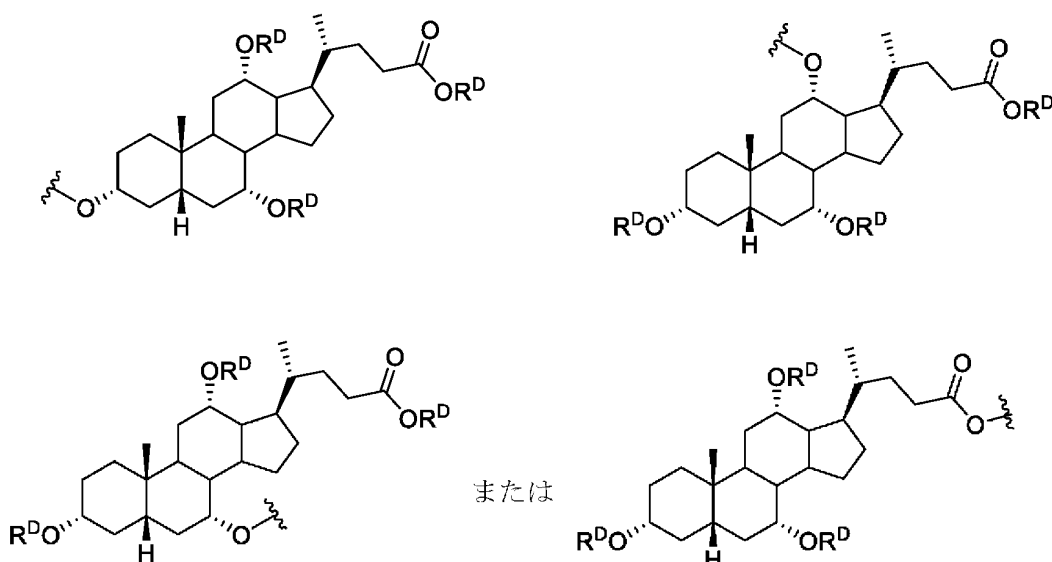
50

である。

【0127】

一実施形態では、 R^1 は、

【化38】



であり、

式中、それぞれの R^D は、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_9-C_{20}) アルキルシリル、 $(R^W)_3Si-$ 、 (C_2-C_6) アルケニル、テトラヒドロピラニル、 (C_1-C_6) アルカノイル、ベンゾイル、アリール (C_1-C_3) アルキル、TMT r （トリメトキシトリチル）、DMT r （ジメトキシトリチル）、MMT r （モノメトキシトリチル）、及びT r （トリチル）からなる群から独立して選択され、

それぞれの R^W は、 (C_1-C_4) アルキル及びアリールからなる群から独立して選択される。

【0128】

一実施形態では、 L^1 及び L^2 は、独立して、1～50個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和二価炭化水素鎖または不飽和二価炭化水素鎖であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ 、または $-S-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または (C_1-C_6) アルキルであり、炭化水素鎖は、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_1-C_6) アルカノイル、 (C_1-C_6) アルカノイルオキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ $(=O)$ 、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）の置換基によって任意選択で置換される。

【0129】

一実施形態では、 L^1 及び L^2 は、独立して、1～20個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和二価炭化水素鎖または不飽和二価炭化水素鎖であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ 、または $-S-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または (C_1-C_6) アルキルであり、炭化水素鎖は、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_1-C_6) アルカノイル、 (C_1-C_6) アルカノイルオキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ $(=O)$ 、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択さ

れる1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）の置換基によって任意選択で置換される。

【0130】

一実施形態では、 L^1 及び L^2 は、独立して、1～14個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和二価炭化水素鎖または不飽和二価炭化水素鎖であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ 、または $-S-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または (C_1-C_6) アルキルであり、炭化水素鎖は、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_1-C_6) アルカノイル、 (C_1-C_6) アルカノイルオキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ $(=O)$ 、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）の置換基によって任意選択で置換される。

10

【0131】

一実施形態では、 L^1 は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-NH-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-NH-(C=O)-NH-$ 、または $-NH-(SO_2)-$ を介して R^1 に連結される。

【0132】

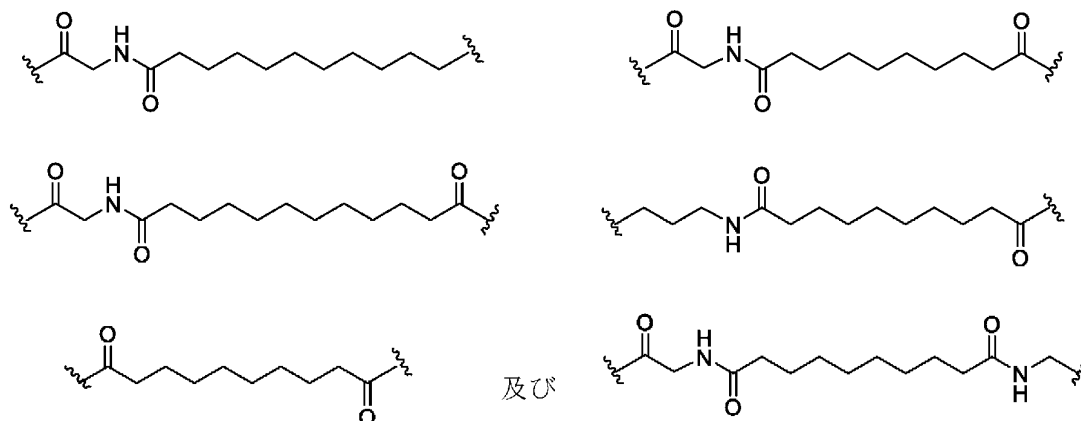
一実施形態では、 L^2 は、 $-O-$ を介して R^2 に連結される。

20

【0133】

一実施形態では、 L^1 は、

【化39】



30

からなる群から選択される。

【0134】

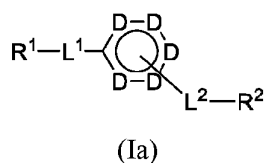
一実施形態では、 L^2 は、 $-CH_2-O-$ または $-CH_2-CH_2-O-$ である。

【0135】

一実施形態では、式(I)の化合物は、式(Ia)：

40

【化40】



の化合物であり、

式中：

それぞれのDは、

50

【化 4 1】

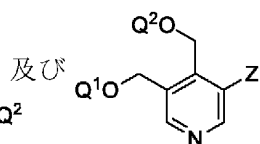
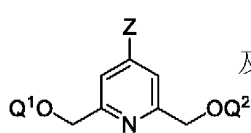
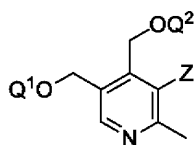
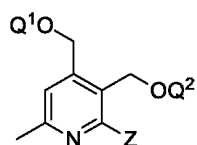
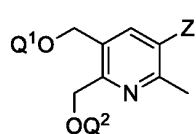
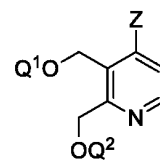
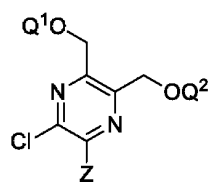
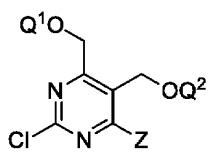
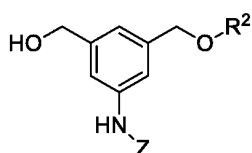
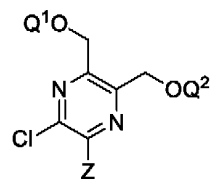
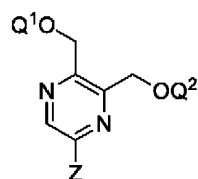
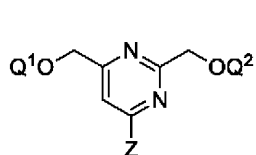
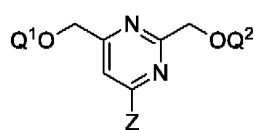
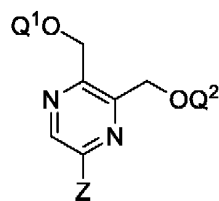
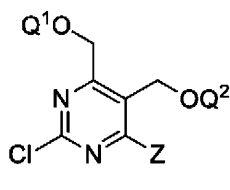
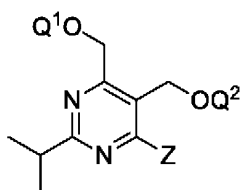
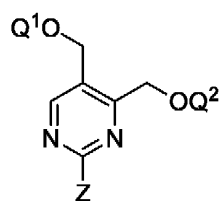
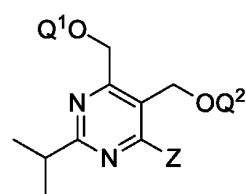
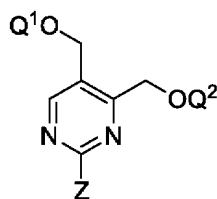
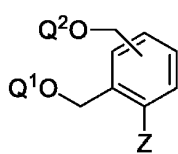
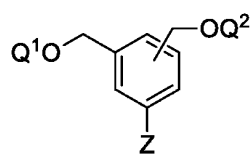
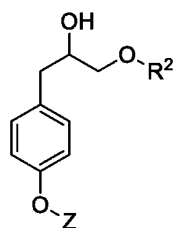
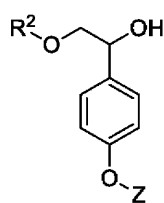
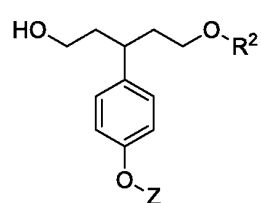


及び $-N =$ 、またはその塩からなる群から独立して選択される。

【 0 1 3 6 】

一実施形態では、式（Ⅰ）の化合物は、

【化 4 2】



からなる群から選択され、

式中：

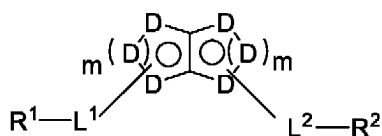
Q^1 は、水素であり、かつ Q^2 は、 R^2 であるか、または Q^1 は、 R^2 であり、かつ Q^2 は、水素であり、

Z は、 $-L^1-R^1$ である。

【0137】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (Ib)：

【化43】



(Ib)

10

の化合物であり、

式中：

それぞれの D は、

【化44】



20

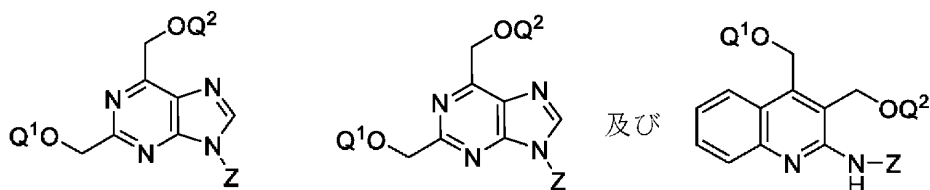
及び $-N=$ からなる群から独立して選択され、

それぞれの m は、独立して、1 または 2 である。

【0138】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、

【化45】



30

からなる群から選択され、

式中：

Q^1 は、水素であり、かつ Q^2 は、 R^2 であるか、または Q^1 は、 R^2 であり、かつ Q^2 は、水素であり、

Z は、 $-L^1-R^1$ である。

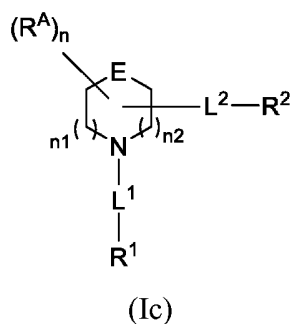
【0139】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (Ic)：

40

50

【化 4 6】



10

の化合物であり、

式中：

E は、 $-O-$ または $-CH_2-$ であり、

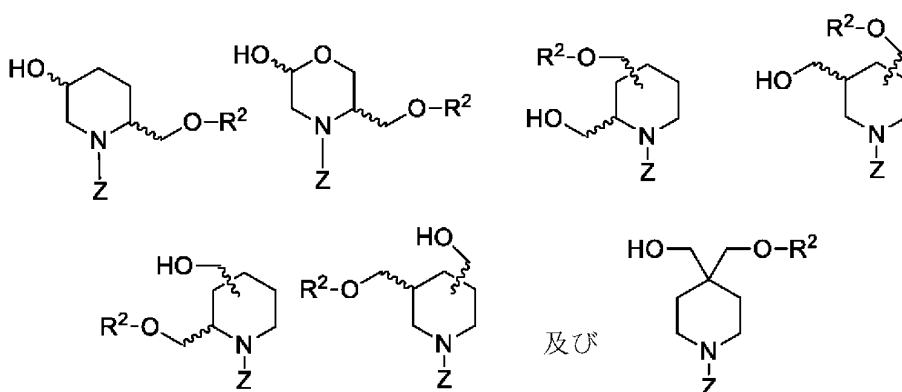
n は、0、1、2、3、及び4からなる群から選択され、

n1 及び n2 はそれぞれ、0、1、2、及び3からなる群から独立して選択される。

【0140】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、

【化 4 7】



20

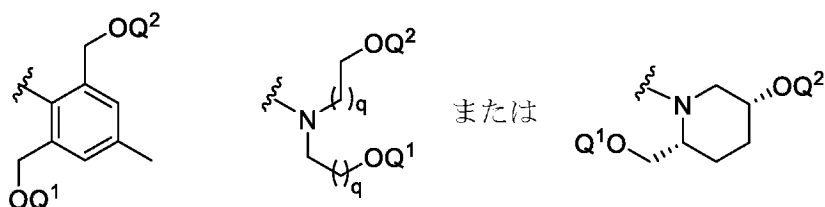
からなる群から選択され、

式中：Z は、 $-L^1-R^1$ である。

【0141】

一実施形態では、 $-A-L^2-R^2$ は、

【化 4 8】



40

であり、

式中：

Q^1 は、水素であり、かつ Q^2 は、 R^2 であるか、または Q^1 は、 R^2 であり、かつ Q^2 は、水素であり、

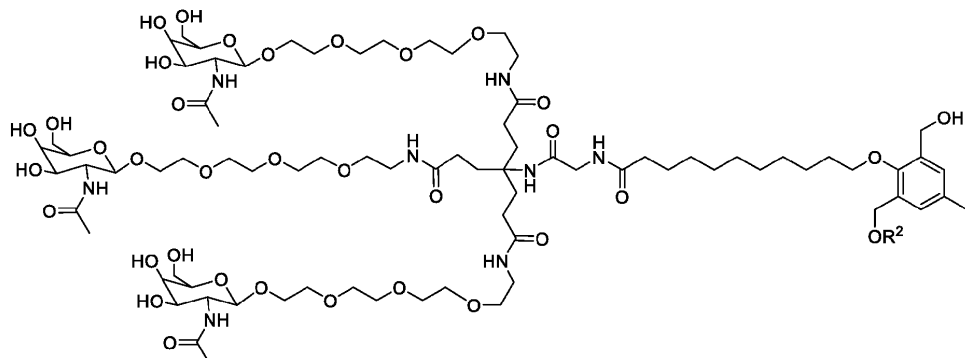
それぞれの q は、独立して0、1、2、3、4、または5である。

【0142】

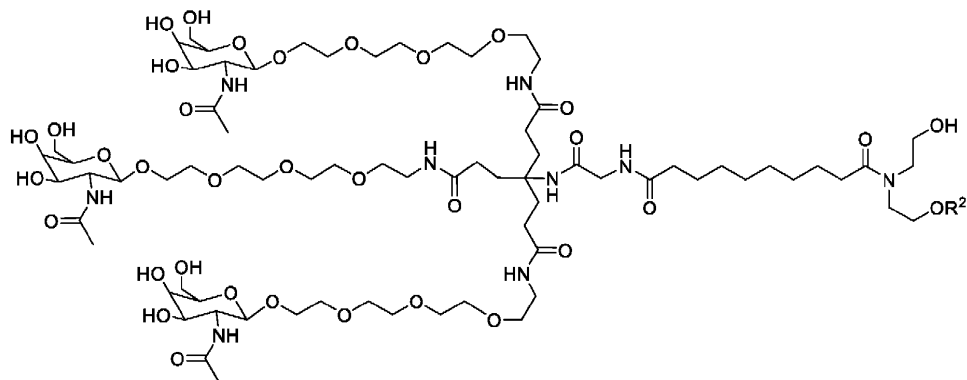
一実施形態では、式 (I) の化合物は、

50

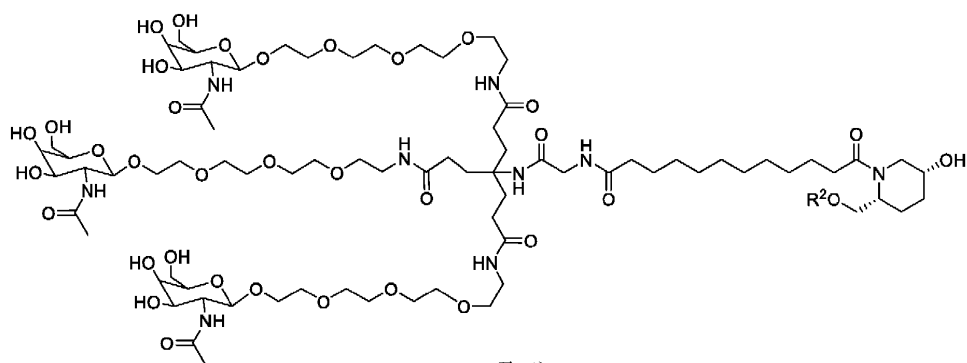
【化 4 9】



10

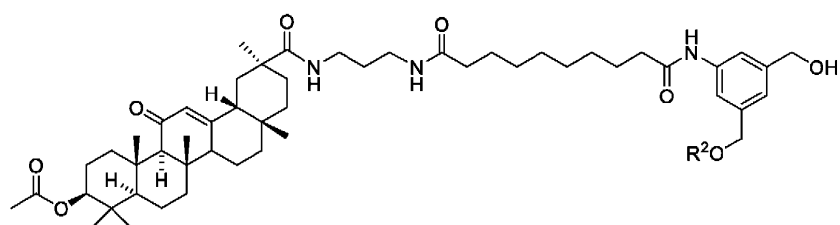


20



30

及び



40

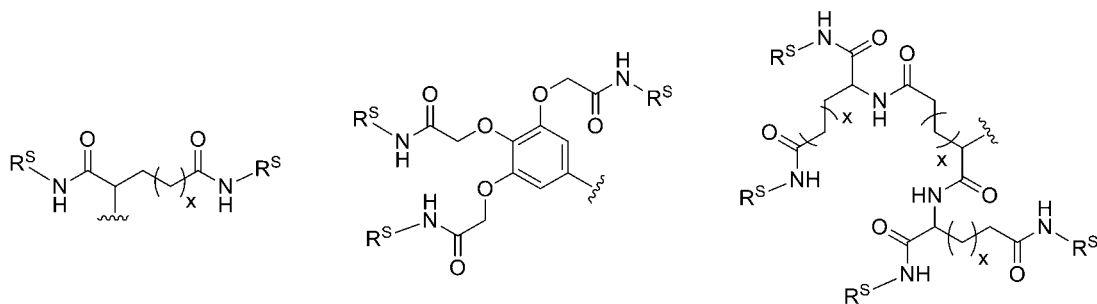
からなる群から選択される。

【 0 1 4 3】

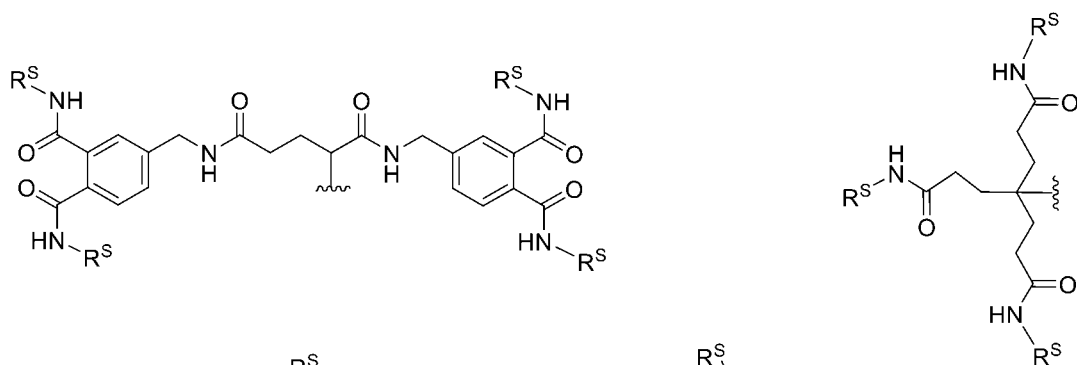
一実施形態では、 R^1 は、

50

【化 5 0】

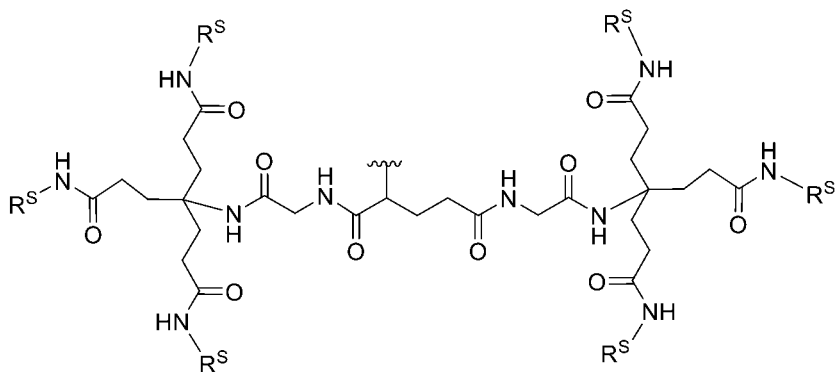


10



20

及び



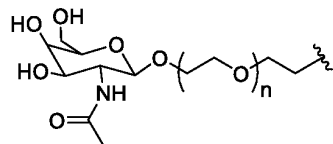
からなる群から選択され、

30

式中：

 R^S は、

【化 5 1】



であり、

 n は、2、3、または4であり、

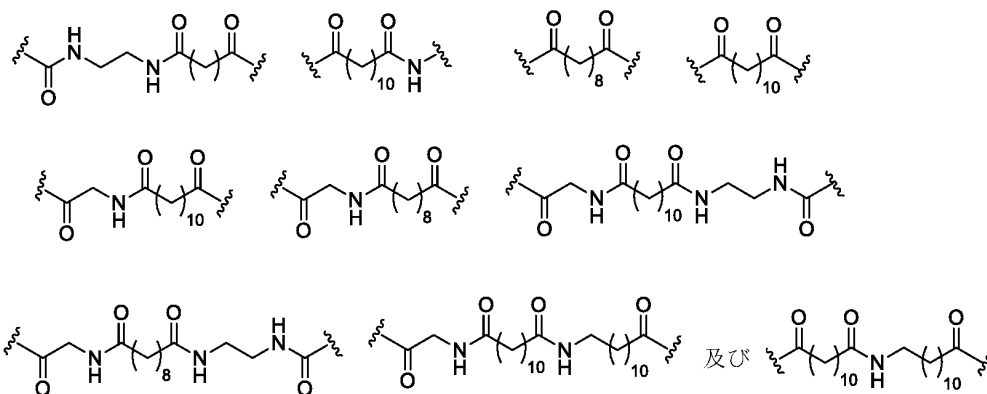
40

 x は、1または2である。

【0 1 4 4】

一実施形態では、 L^1 は、

【化 5 2】



10

からなる群から選択される。

【 0 1 4 5 】

一実施形態では、Aは、存在しないか、フェニル、ピロリジニル、またはシクロペンチルである。

【 0 1 4 6 】

一実施形態では、 L^2 は、ヒドロキシによって任意選択で置換された C_{1-4} アルキレンーOーである。

20

【 0 1 4 7 】

一実施形態では、 L^2 は、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、または $-CH(OH)CH_2O-$ である。

【 0 1 4 8 】

一実施形態では、それぞれの R^A は、独立して、ヒドロキシまたは C_{1-8} アルキルであり、 C_{1-8} アルキルは、ヒドロキシルによって任意選択で置換される。

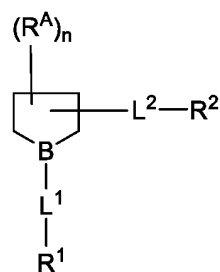
【 0 1 4 9 】

一実施形態では、それぞれの R^A は、ヒドロキシ、メチル、及び $-CH_2OH$ からなる群から独立して選択される。

【 0 1 5 0 】

一実施形態では、式(I)の化合物は、化合物式(Ig)：

【化 5 3】



(Ig)

40

の化合物であり、

式中：

Bは、 $-N-$ または $-CH-$ であり、

L^2 は、ヒドロキシルまたはハロによって任意選択で置換された C_{1-4} アルキレンーOーであり、

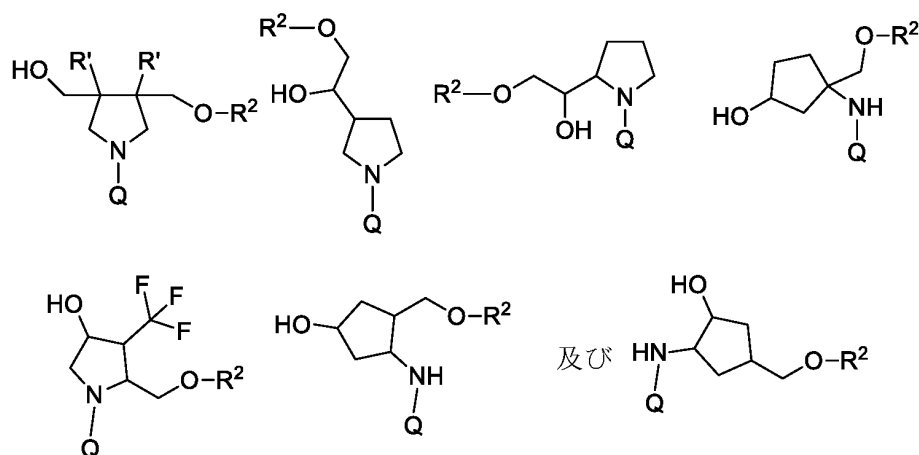
nは、0、1、2、3、4、5、6、または7である。

【 0 1 5 1 】

一実施形態では、式(I)の化合物は、

50

【化 5 4】



10

からなる群から選択され、

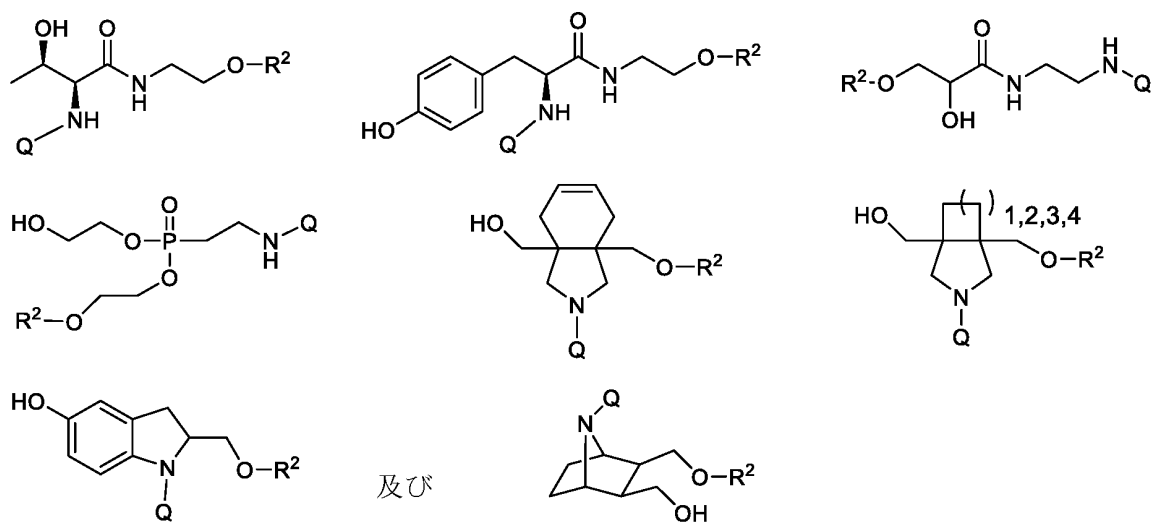
式中、Qは、 $-L^1-R^1$ であり、

R'は、 C_1-9 アルキル、 C_2-9 アルケニル、または C_2-9 アルキニルであり、 C_1-9 アルキル、 C_2-9 アルケニル、または C_2-9 アルキニルは、ハロまたはヒドロキシルによって任意選択で置換される。

【0152】

一実施形態では、式(I)の化合物は、

【化 5 5】



30

からなる群から選択され、

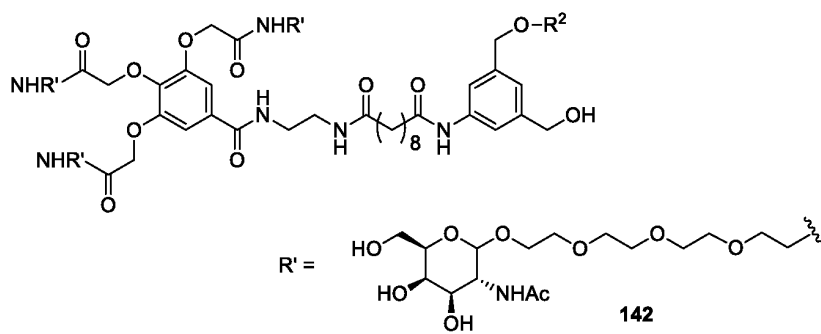
式中、Qは、 $-L^1-R^1$ である。

【0153】

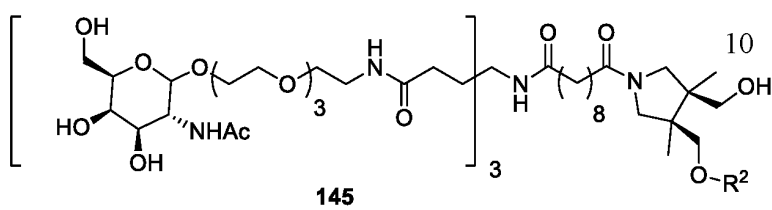
一実施形態では、式(I)の化合物は、

40

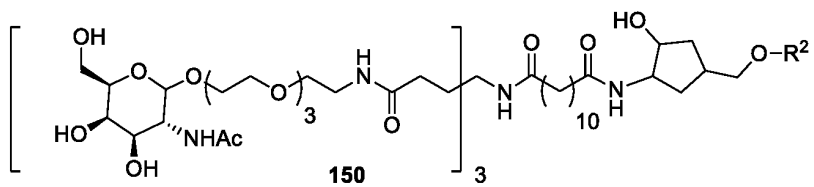
【化 5 6 - 1】



10



20

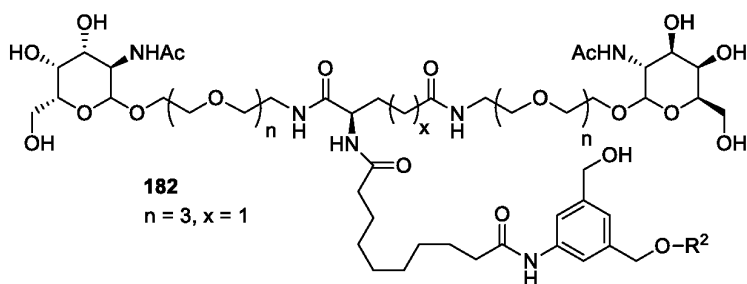
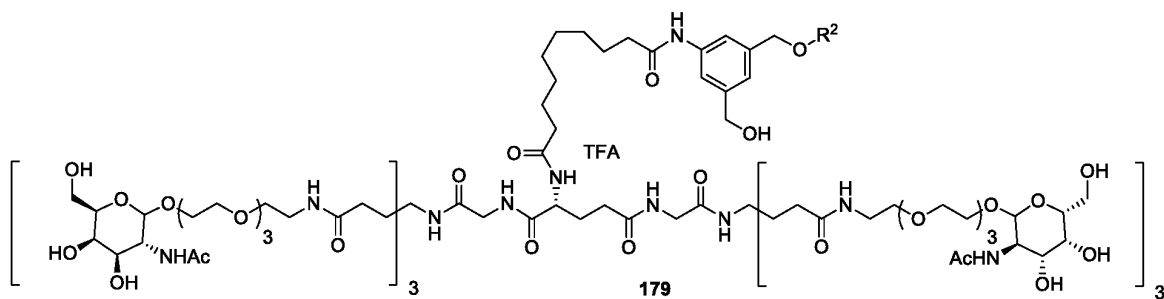
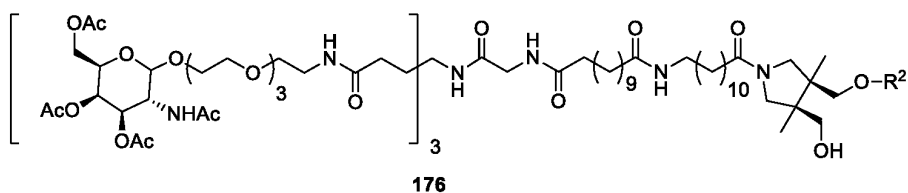
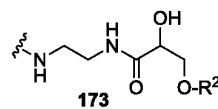
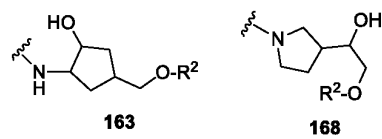
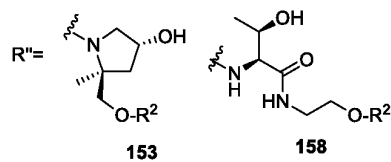
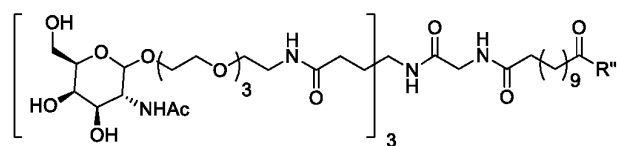


30

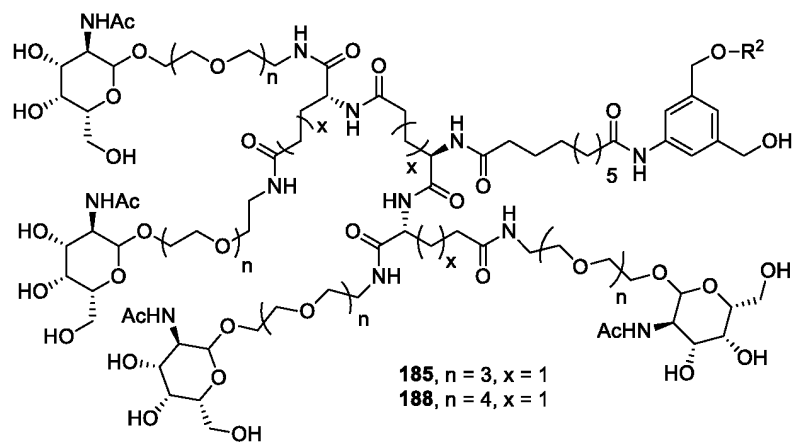
40

50

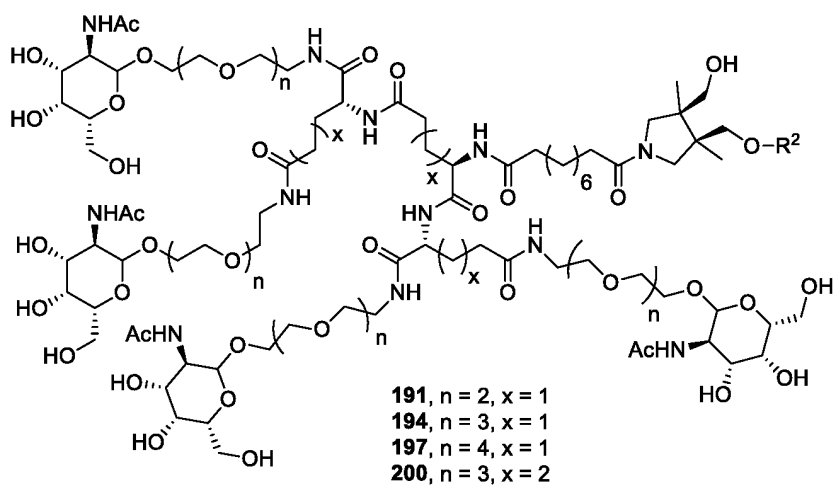
【化 5 6 - 2】



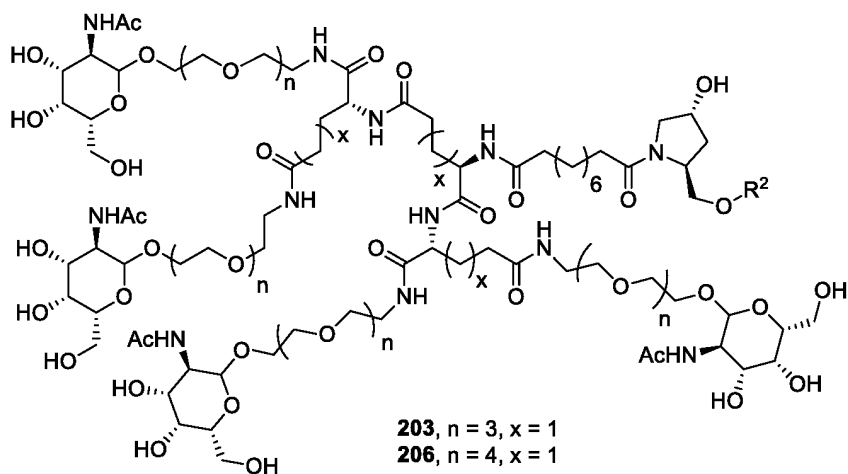
【化 5 6 - 3】



10



20

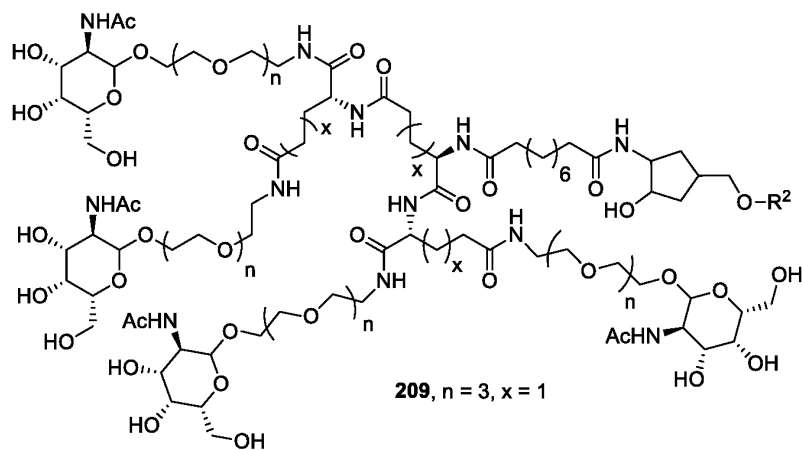


30

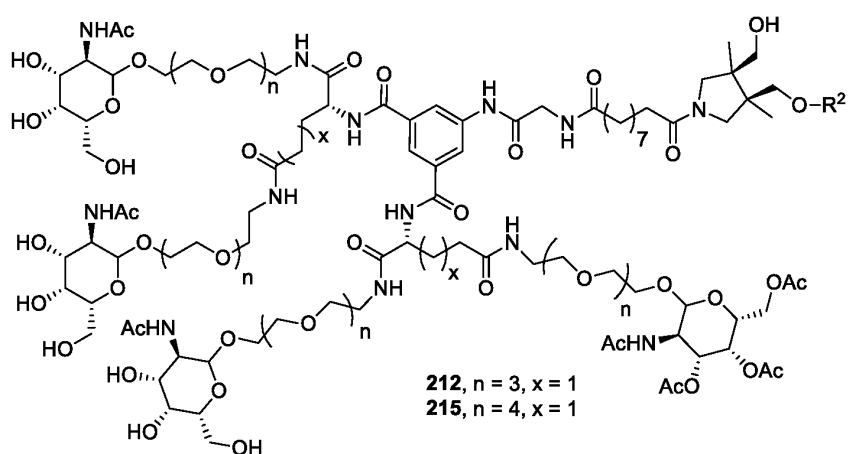
40

50

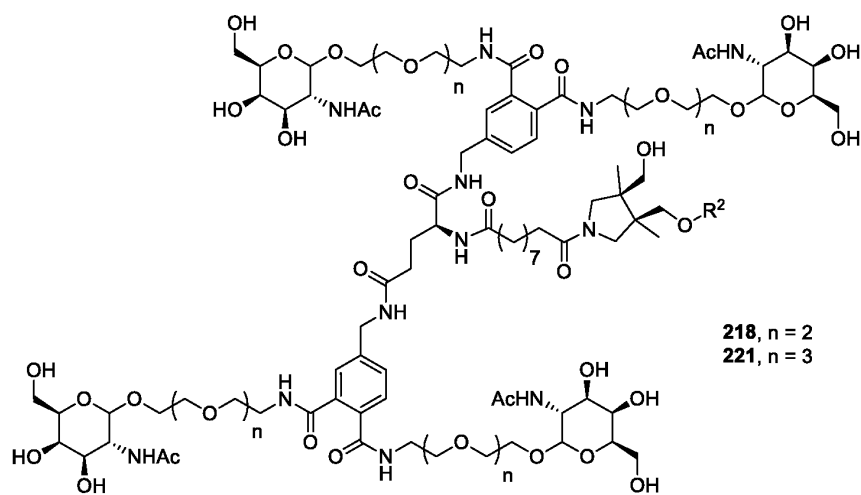
【化 5 6 - 4】



10



20

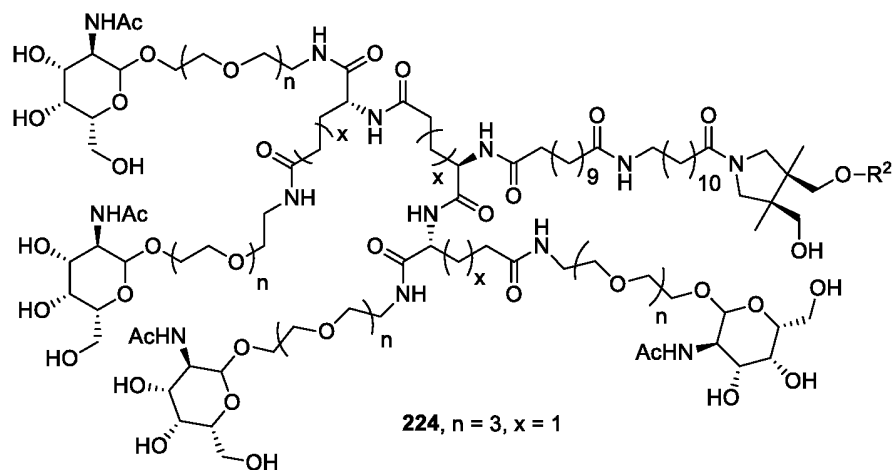


30

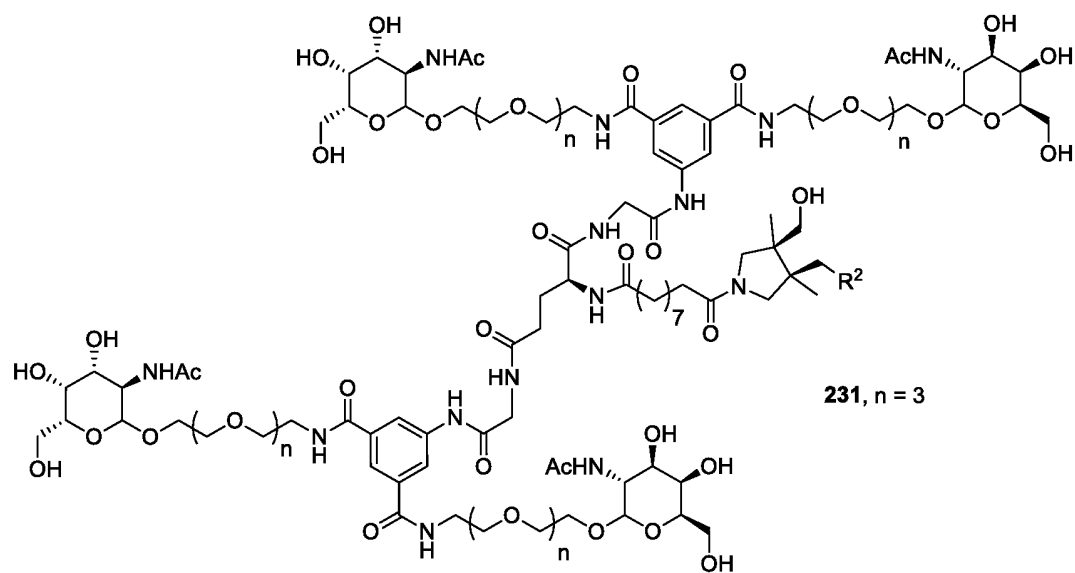
40

50

【化 5 6 - 5】



10



20

及び

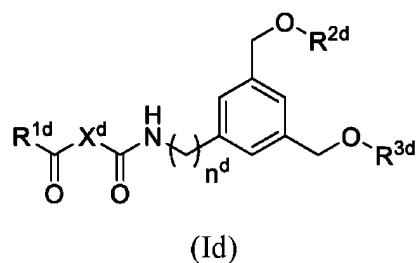
30

からなる群から選択される。

【 0 1 5 4】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I d) :

【化 5 7】



40

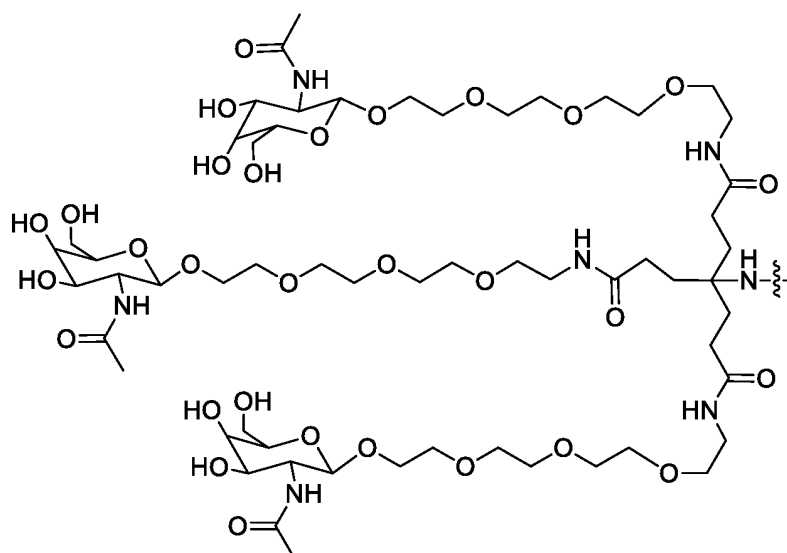
の化合物であり、

式中：

 R^{1d} は、

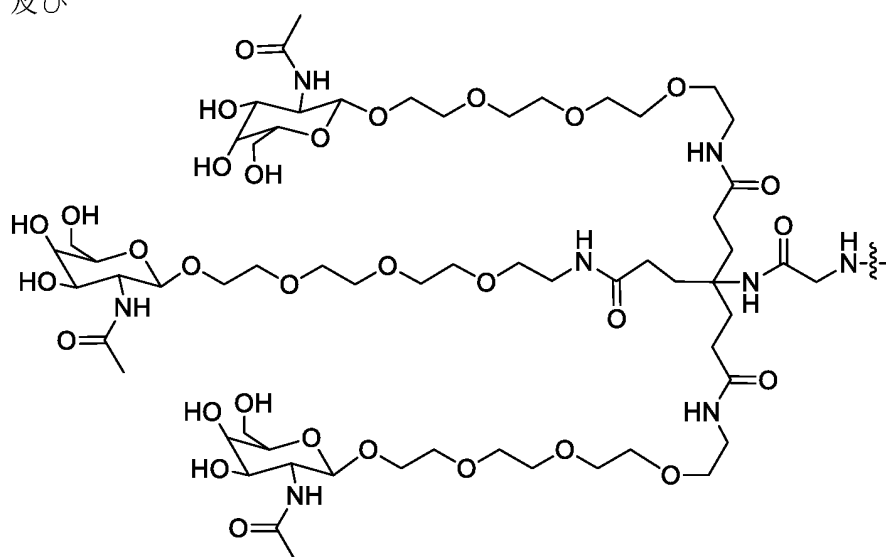
50

【化 5 8】



10

及び



20

30

から選択され、

 X^d は、 C_{2-10} アルキレンであり、 n^d は、0または1であり、 R^{2d} は、核酸であり、 R^{3d} は、Hである。

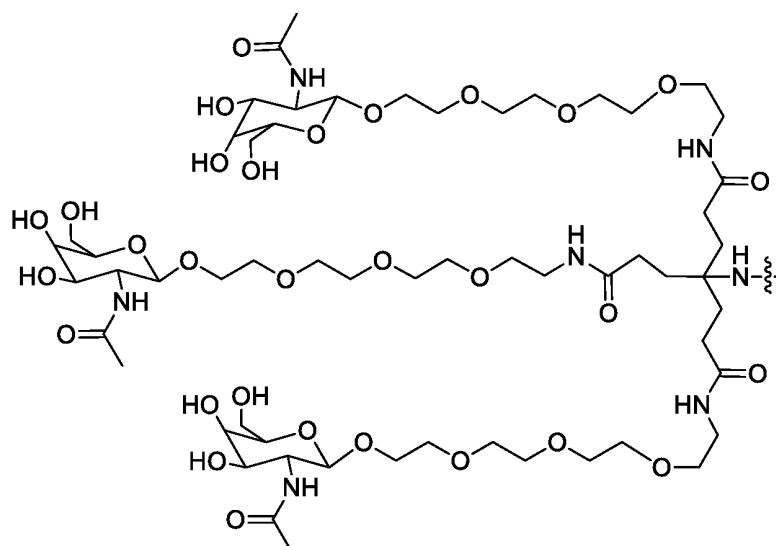
【0155】

一実施形態では、 R^{1d} は、

40

50

【化 5 9】



10

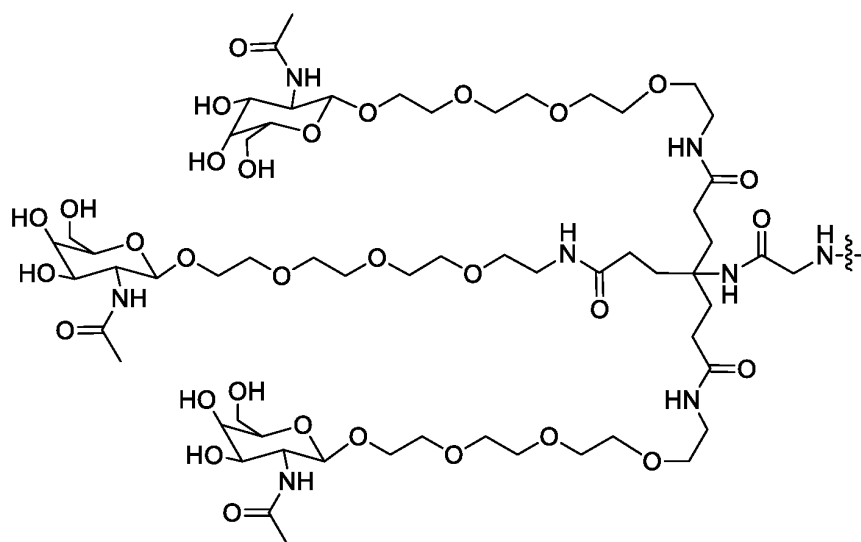
である。

【 0 1 5 6】

一実施形態では、 R^{1d} は、

20

【化 6 0】



30

である。

【 0 1 5 7】

一実施形態では、 X^d は、 C_8 アルキレンである。

40

【 0 1 5 8】

一実施形態では、 n^d は、0である。

【 0 1 5 9】

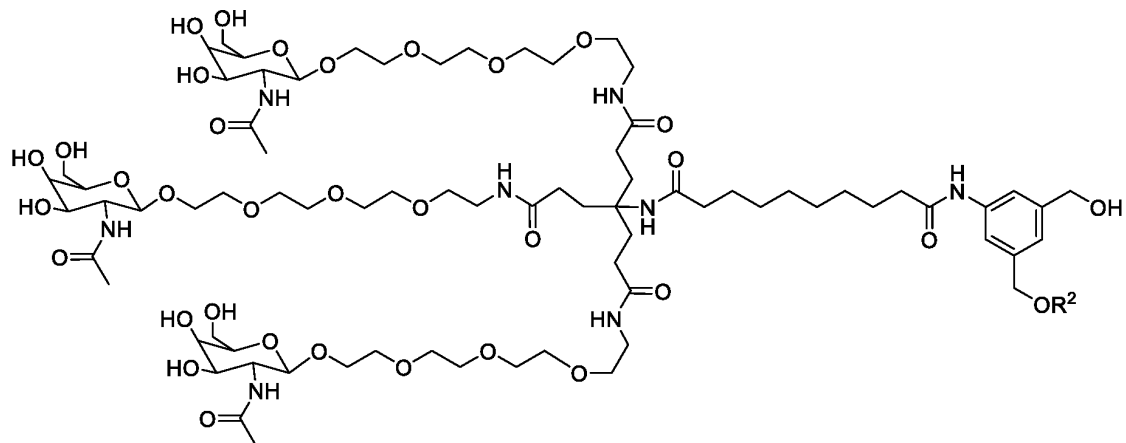
一実施形態では、 R^{3d} は、Hである。

【 0 1 6 0】

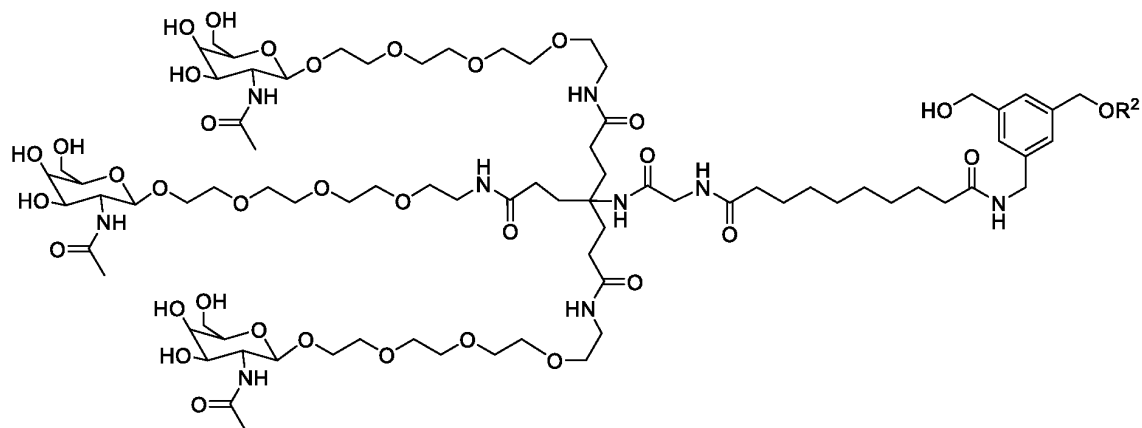
一実施形態では、式 (I) の化合物は、

50

【化 6 1】

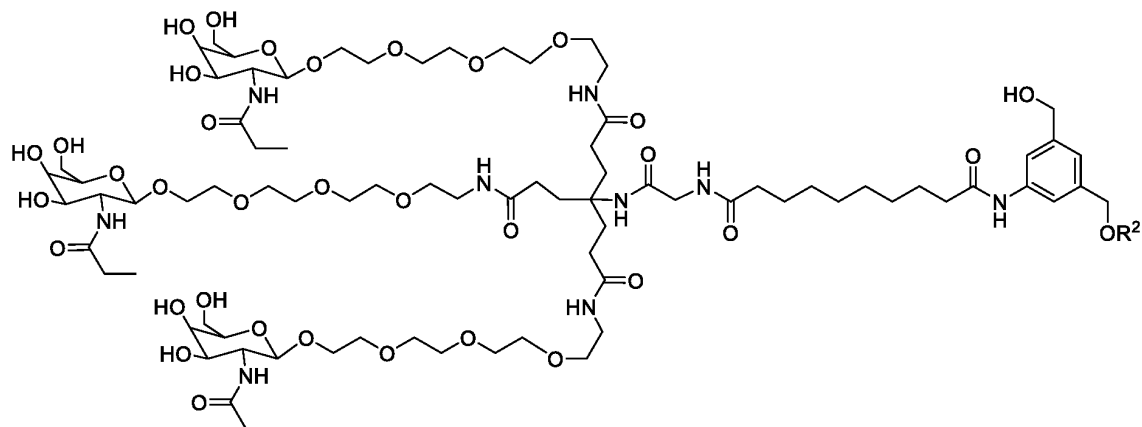


10



20

及び



30

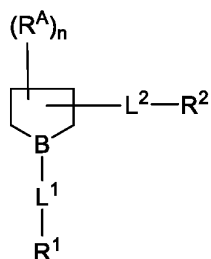
からなる群から選択される。

40

【 0 1 6 1】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I g) :

【化 6 2】



(Ig)

10

の化合物であり、

式中：

Bは、 $-N-$ または $-CH-$ であり、

L^2 は、ヒドロキシルまたはハロによって任意選択で置換された C_1-4 アルキレン- O であり、

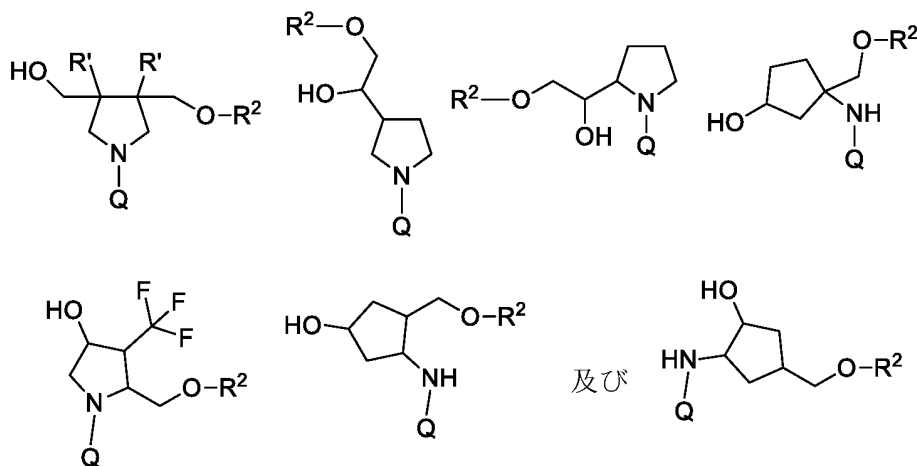
n は、0、1、2、3、4、5、6、または7である。

【0162】

一実施形態では、式(I)の化合物は、

【化 6 3】

20



30

からなる群から選択され、

式中：

Qは、 $-L^1-R^1$ であり、

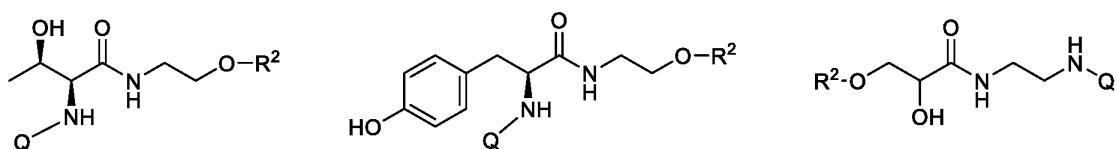
R' は、 C_1-9 アルキル、 C_2-9 アルケニル、または C_2-9 アルキニルであり、 C_1-9 アルキル、 C_2-9 アルケニル、または C_2-9 アルキニルは、ハロまたはヒドロキシによって任意選択で置換される。

40

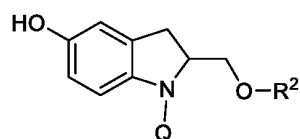
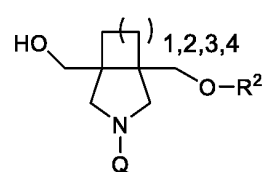
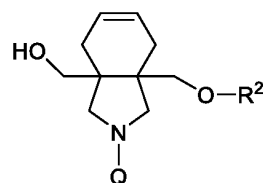
【0163】

一実施形態では、式(I)の化合物は、

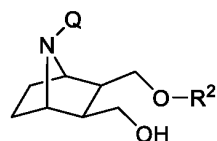
【化 6 4-1】



50

HOCCOP(=O)(OCCOR2)CCNQ

及び



10

式中：Qは、 $-L^1 - R^1$ である。

一実施形態では、式 (X) の化合物は、式 (XX) :

$$R^1-L^1-\text{B}-L^2-R^2$$

(XX)

20

式中：

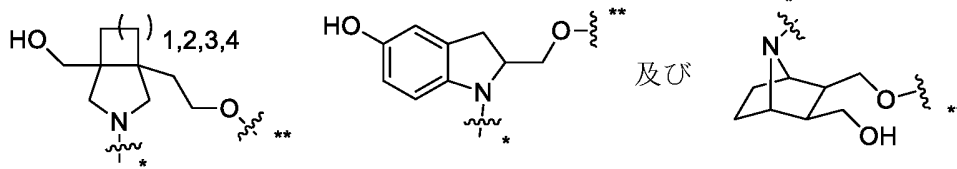
B は、二価であり、

30

40

50

【化 6 6 - 2】



からなる群から選択され、

式中：

それぞれの R' は、独立して、 C_{1-9} アルキル、 C_{2-9} アルケニル、または C_{2-9} アルキニルであり、 C_{1-9} アルキル、 C_{2-9} アルケニル、または C_{2-9} アルキニルは、ハロまたはヒドロキシルによって任意選択で置換され、

*で印付けされた結合価は、 L^1 に付加されるか、または L^1 が存在しない場合は R^1 に付加され、

**で印付けされた結合価は、 L^2 に付加されるか、または L^2 が存在しない場合は R^2 に付加される。

【0165】

一実施形態では、 R^1 は、2～8つの糖を含む。

【0166】

一実施形態では、 R^1 は、2～4つの糖を含む。

【0167】

一実施形態では、 R^1 は、3～8つの糖を含む。

【0168】

一実施形態では、 R^1 は、3～6つの糖を含む。

【0169】

一実施形態では、 R^1 は、3～4つの糖を含む。

【0170】

一実施形態では、 R^1 は、2つの糖を含む。

【0171】

一実施形態では、 R^1 は、3つの糖を含む。

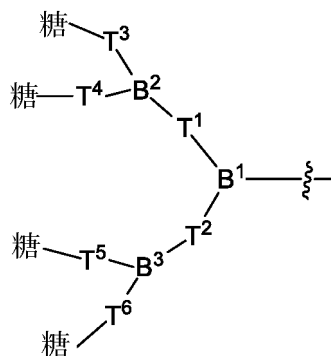
【0172】

一実施形態では、 R^1 は、4つの糖を含む。

【0173】

一実施形態では、 R^1 は、下記の式：

【化 6 7】



を有し、

式中：

B^1 は、約1～約20個の原子を含む三価の基であり、 L^1 、 T^1 、及び T^2 に共有結合で結合され、

B^2 は、約 1 ～ 約 20 個の原子を含む三価の基であり、 T^1 、 T^3 、及び T^4 に共有結合で結合され、

B^3 は、約 1 ～ 約 20 個の原子を含む三価の基であり、 T^2 、 T^5 、及び T^6 に共有結合で結合され、

T^1 は、存在しないか、または連結基であり、

T^2 は、存在しないか、または連結基であり、

T^3 は、存在しないか、または連結基であり、

T^4 は、存在しないか、または連結基であり、

T^5 は、存在しないか、または連結基であり、

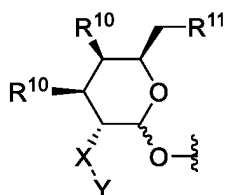
T^6 は、存在しないか、または連結基である。

10

【0174】

一実施形態では、それぞれの糖は、

【化68】



20

から独立して選択され、

式中：

X は、 NR^3 であり、かつ Y は、 $-(C=O)R^4$ 、 $-SO_2R^5$ 、及び $-(C=O)NR^6R^7$ から選択されるか、または X は、 $-(C=O)-$ であり、かつ Y は、 NR^8R^9 であり、

R^3 は、水素または (C_1-C_4) アルキルであり、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 はそれぞれ、水素、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) ハロアルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、及び (C_3-C_6) シクロアルキルからなる群から独立して選択され、 (C_3-C_6) シクロアルキルは、ハロ、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、及び (C_1-C_4) ハロアルコキシからなる群から独立して選択される 1 つ以上の基によって任意選択で置換され、

30

R^{10} は、 $-OH$ 、 $-NR^8R^9$ 、または $-F$ であり、

R^{11} は、 $-OH$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-F$ 、または 5 員のヘテロ環であり、5 員のヘテロ環は、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、及び (C_1-C_4) ハロアルコキシからなる群から独立して選択される 1 つ以上の基によって任意選択で置換される。

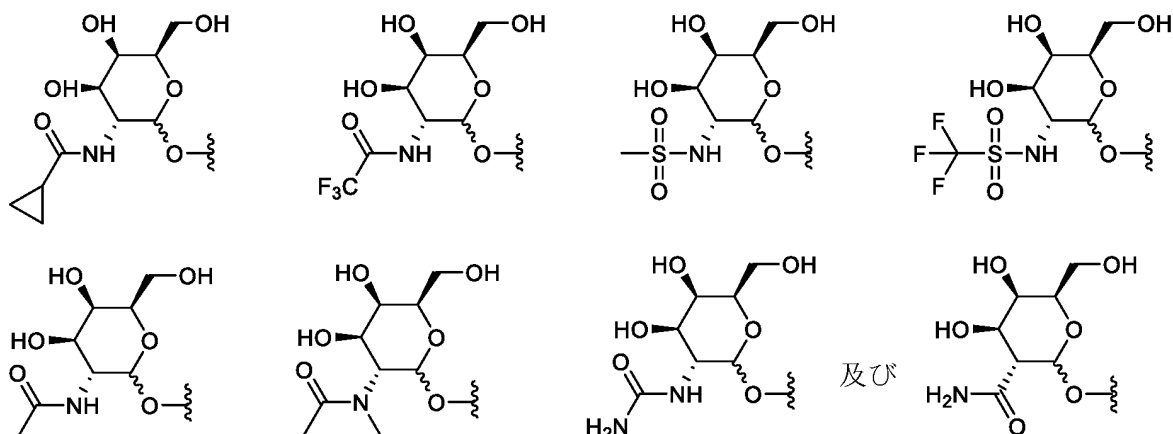
【0175】

一実施形態では、それぞれの糖は、

40

50

【化 6 9】



10

からなる群から独立して選択される。

【0176】

一実施形態では、それぞれの糖は、独立して、

【化 7 0】



20

である。

【0177】

一実施形態では、 T^1 及び T^2 の一方は存在しない。

【0178】

一実施形態では、 T^1 及び T^2 は両方共存在しない。

【0179】

一実施形態では、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、及び T^6 はそれぞれ、独立して、存在しないか、または 1～50 個の炭素原子を有する分岐もしくは非分岐の飽和炭化水素鎖もしくは不飽和炭化水素鎖であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの 1 つ以上（例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ 、または $-S-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または (C1-C6) アルキルであり、炭化水素鎖は、(C1-C6) アルコキシ、(C3-C6) シクロアルキル、(C1-C6) アルカノイル、(C1-C6) アルカノイルオキシ、(C1-C6) アルコキシカルボニル、(C1-C6) アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ (=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される 1 つ以上（例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ）の置換基によって任意選択で置換される。

30

40

【0180】

一実施形態では、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、及び T^6 はそれぞれ、独立して、存在しないか、または 1～20 個の炭素原子を有する分岐もしくは非分岐の飽和炭化水素鎖もしくは不飽和炭化水素鎖であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの 1 つ以上（例えば、1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ 、または $-S-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または (C1-C6) アルキルであり、炭化水素鎖は、(C1-C6) アルコキシ、(C3-C6) シクロアルキル、(C1-C6) アルカノイル、(C1-C6) アルカノイルオキシ、(C1-C6) アルコキシカルボニル、(C1-C6) アルキルチオ、アジド、シア

50

ノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)の置換基によって任意選択で置換される。

【0181】

一実施形態では、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、及び T^6 はそれぞれ、独立して、存在しないか、あるいは1~50個の炭素原子を有する分岐もしくは非分岐の飽和炭化水素鎖もしくは不飽和炭化水素鎖、またはその塩であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの1つ以上は、 $-O-$ または $-NR^X-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または(C_1-C_6)アルキルであり、炭化水素鎖は、ハロ、ヒドロキシ、及びオキソ(=O)から選択される1つ以上(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)の置換基によって任意選択で置換される。

10

【0182】

一実施形態では、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、及び T^6 はそれぞれ、独立して、存在しないか、または1~20個の炭素原子を有する分岐もしくは非分岐の飽和炭化水素鎖もしくは不飽和炭化水素鎖であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの1つ以上(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)は、 $-O-$ によって任意選択で置き換えられ、炭化水素鎖は、ハロ、ヒドロキシ、及びオキソ(=O)から選択される1つ以上(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)の置換基によって任意選択で置換される。

【0183】

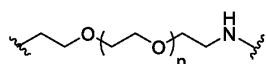
一実施形態では、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、及び T^6 はそれぞれ、独立して、存在しないか、または1~20個の炭素原子を有する分岐もしくは非分岐の飽和炭化水素鎖もしくは不飽和炭化水素鎖であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの1つ以上(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)は、 $-O-$ によって任意選択で置き換えられ、炭化水素鎖は、ハロ、ヒドロキシ、及びオキソ(=O)から選択される1つ以上(例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ)の置換基によって任意選択で置換される。

20

【0184】

一実施形態では、 T^3 、 T^4 、 T^5 、及び T^6 のうちの少なくとも1つは、

【化71】



30

であり、

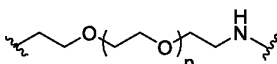
式中：

$n = 1, 2, 3$ である。

【0185】

一実施形態では、 T^3 、 T^4 、 T^5 、及び T^6 はそれぞれ、

【化72】



40

からなる群から独立して選択され、

式中：

$n = 1, 2, 3$ である。

【0186】

一実施形態では、 T^1 及び T^2 のうちの少なくとも1つは、グリシンである。

【0187】

一実施形態では、 T^1 及び T^2 はそれぞれ、グリシンである。

【0188】

一実施形態では、 B^1 は、1~15個の原子を含む三価の基であり、 L^1 、 T^1 、及び T^2 に共有結合で結合される。

50

【0189】

一実施形態では、 B^1 は、1～10個の原子を含む三価の基であり、 L^1 、 T^1 、及び T^2 に共有結合で結合される。

【0190】

一実施形態では、 B^1 は、($C_1 - C_6$)アルキルを含む。

【0191】

一実施形態では、 B^1 は、 $C_3 - 8$ シクロアルキルを含む。

【0192】

一実施形態では、 B^1 は、シリル基を含む。

【0193】

一実施形態では、 B^1 は、D-アミノ酸またはL-アミノ酸を含む。

【0194】

一実施形態では、 B^1 は、糖を含む。

【0195】

一実施形態では、 B^1 は、リン酸基を含む。

【0196】

一実施形態では、 B^1 は、ホスホン酸基を含む。

【0197】

一実施形態では、 B^1 は、アリールを含む。

【0198】

一実施形態では、 B^1 は、フェニル環を含む。

【0199】

一実施形態では、 B^1 は、フェニル環である。

【0200】

一実施形態では、 B^1 は、 CH である。

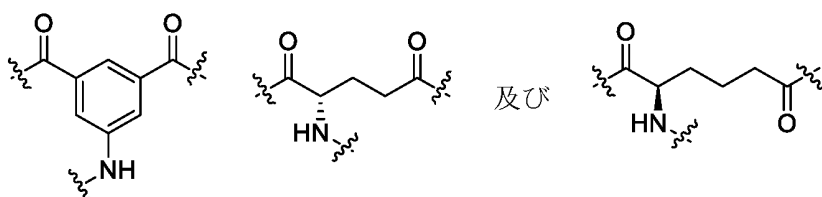
【0201】

一実施形態では、 B^1 は、ヘテロアリールを含む。

【0202】

一実施形態では、 B^1 は、

【化73】



から選択される。

【0203】

一実施形態では、 B^2 は、1～15個の原子を含む三価の基であり、 T^2 、 T^5 、及び T^6 に共有結合で結合される。

【0204】

一実施形態では、 B^2 は、1～10個の原子を含む三価の基であり、 T^2 、 T^5 、及び T^6 に共有結合で結合される。

【0205】

一実施形態では、 B^2 は、($C_1 - C_6$)アルキルを含む。

【0206】

一実施形態では、 B^2 は、 $C_3 - 8$ シクロアルキルを含む。

【0207】

一実施形態では、 B^2 は、シリル基を含む。

【0208】

一実施形態では、 B^2 は、D-アミノ酸またはL-アミノ酸を含む。

【0209】

一実施形態では、 B^2 は、糖を含む。

【0210】

一実施形態では、 B^2 は、リン酸基を含む。

【0211】

一実施形態では、 B^2 は、ホスホン酸基を含む。

【0212】

一実施形態では、 B^2 は、アリールを含む。

10

【0213】

一実施形態では、 B^2 は、フェニル環を含む。

【0214】

一実施形態では、 B^2 は、フェニル環である。

【0215】

一実施形態では、 B^2 は、CHである。

【0216】

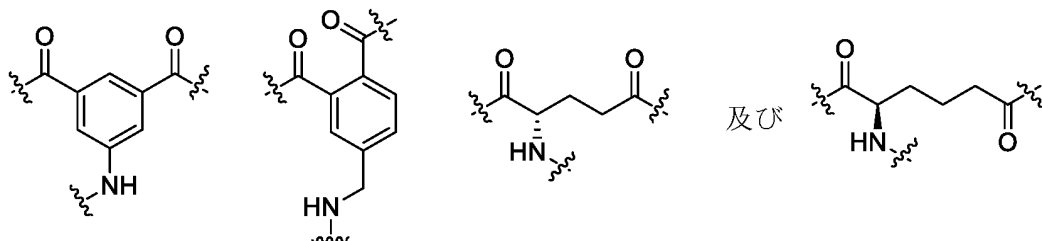
一実施形態では、 B^2 は、ヘテロアリールを含む。

【0217】

一実施形態では、 B^2 は、

20

【化74】



からなる群から選択される。

30

【0218】

一実施形態では、 B^3 は、1～15個の原子を含む三価の基であり、 L^1 、 T^1 、及び T^2 に共有結合で結合される。

【0219】

一実施形態では、 B^3 は、1～10個の原子を含む三価の基であり、 L^1 、 T^1 、及び T^2 に共有結合で結合される。

【0220】

一実施形態では、 B^3 は、($C_1 - C_6$) アルキルを含む。

【0221】

一実施形態では、 B^3 は、 $C_3 - 8$ シクロアルキルを含む。

40

【0222】

一実施形態では、 B^3 は、シリル基を含む。

【0223】

一実施形態では、 B^3 は、D-アミノ酸またはL-アミノ酸を含む。

【0224】

一実施形態では、 B^3 は、糖を含む。

【0225】

一実施形態では、 B^3 は、リン酸基を含む。

【0226】

一実施形態では、 B^3 は、ホスホン酸基を含む。

50

【0227】

一実施形態では、 B^3 は、アリールを含む。

【0228】

一実施形態では、 B^3 は、フェニル環を含む。

【0229】

一実施形態では、 B^3 は、フェニル環である。

【0230】

一実施形態では、 B^3 は、CHである。

【0231】

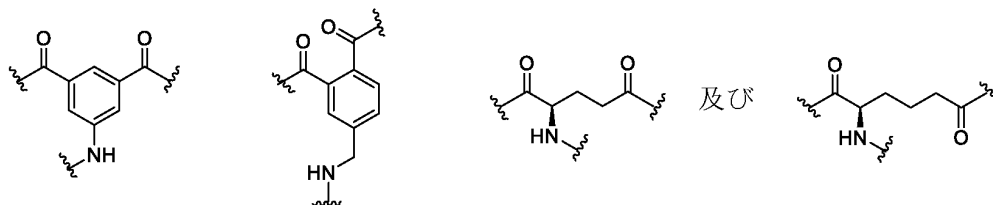
一実施形態では、 B^3 は、ヘテロアリールを含む。

10

【0232】

一実施形態では、 B^3 は、

【化75】



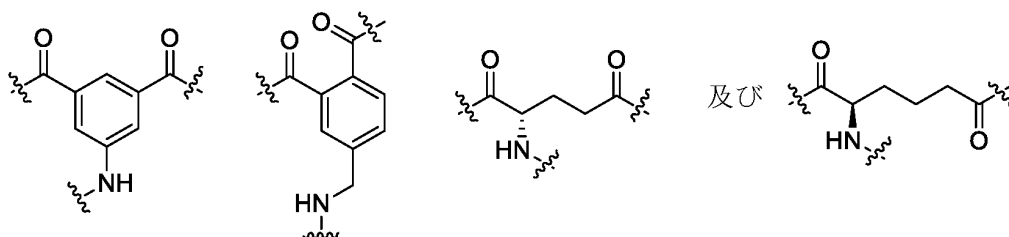
20

からなる群から選択される。

【0233】

一実施形態では、 B^3 は、

【化76】



30

またはその塩からなる群から選択される。

【0234】

一実施形態では、 L^1 及び L^2 は、独立して、1～50個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和二価炭化水素鎖または不飽和二価炭化水素鎖であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ 、または $-S-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または(C1-C6)アルキルであり、炭化水素鎖は、(C1-C6)アルコキシ、(C3-C6)シクロアルキル、(C1-C6)アルカノイル、(C1-C6)アルカノイルオキシ、(C1-C6)アルコキシカルボニル、(C1-C6)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）の置換基によって任意選択で置換される。

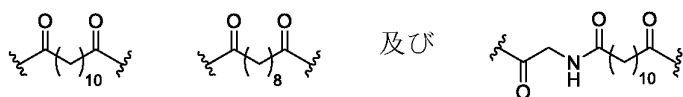
40

【0235】

一実施形態では、 L^1 は、

50

【化 7 7】



またはその塩からなる群から選択される。

【0 2 3 6】

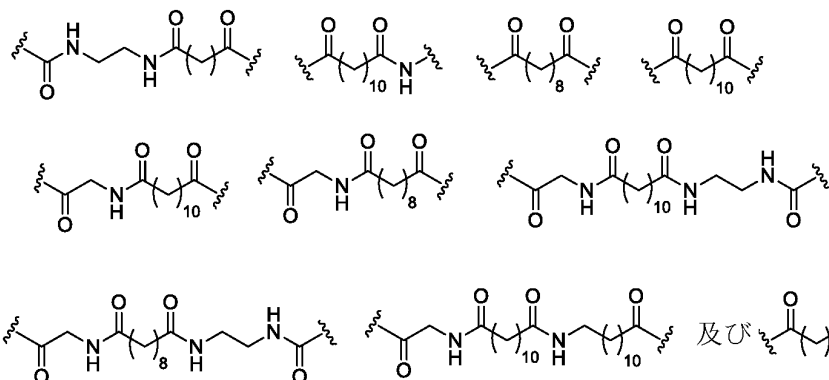
一実施形態では、 L^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-NH-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-NH-(C=O)-NH-$ 、または $-NH-(SO_2)-$ からなる群から選択される結合を介して B^1 に連結される。

10

【0 2 3 7】

一実施形態では、 L^1 は、

【化 7 8】



20

からなる群から選択される。

【0 2 3 8】

一実施形態では、 L^2 は、 $-O-$ を介して R^2 に連結される。

【0 2 3 9】

一実施形態では、 L^2 は、ヒドロキシによって任意選択で置換された C_{1-4} アルキレン $-O-$ である。

30

【0 2 4 0】

一実施形態では、 L^2 は、 $-O-$ を介して R^2 に連結される。

【0 2 4 1】

一実施形態では、 L^2 は、存在しない。

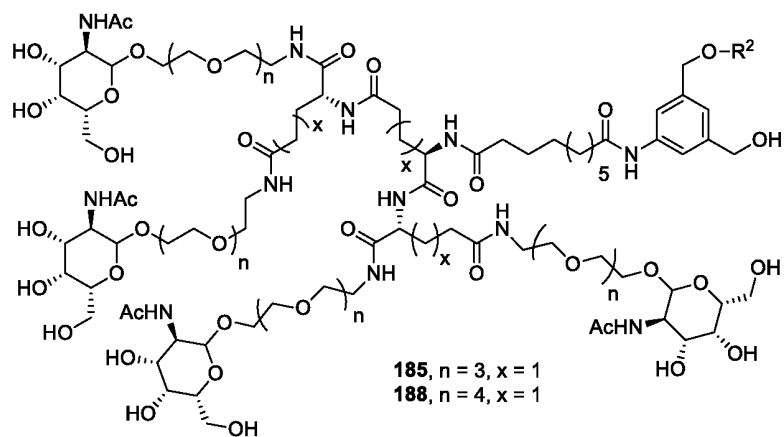
【0 2 4 2】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、

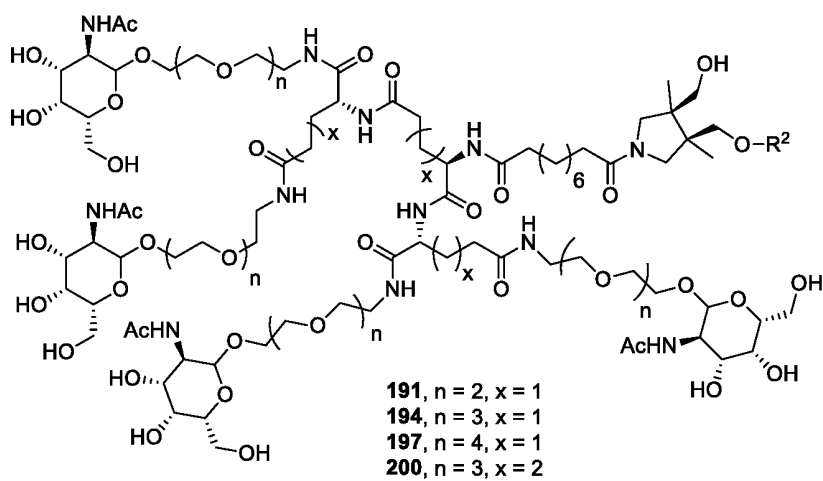
40

50

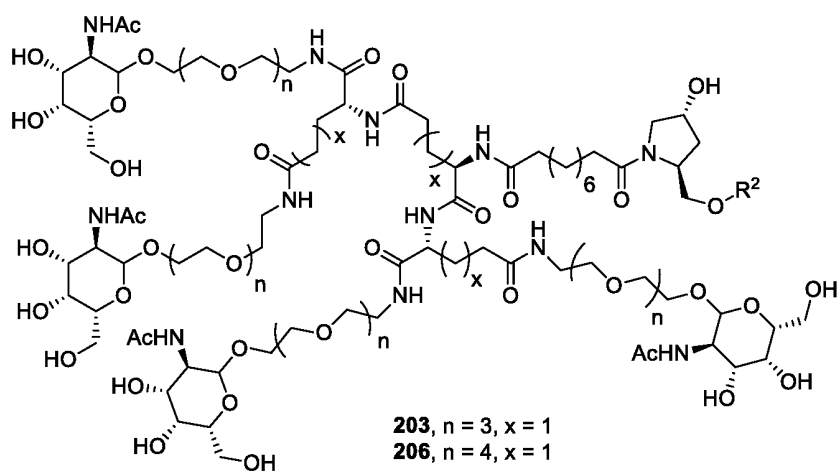
【化 7 9 - 1】



10



20

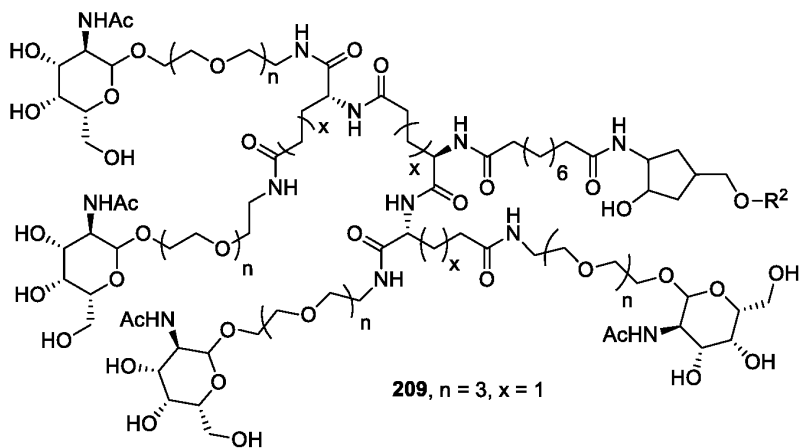


30

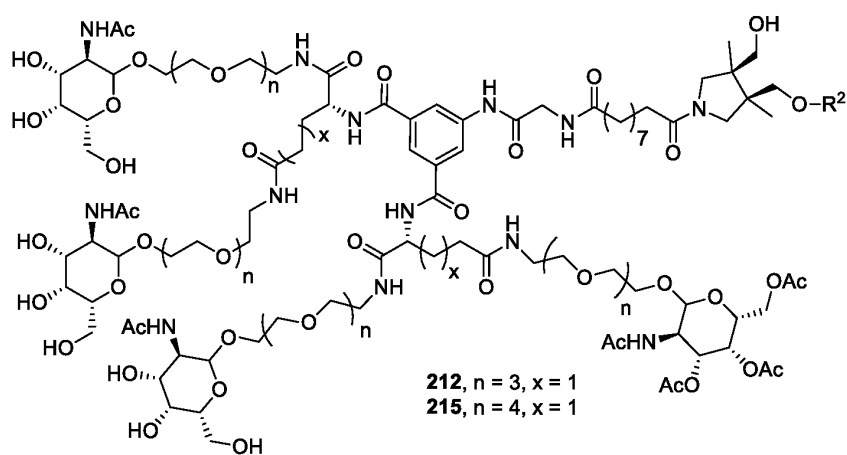
40

50

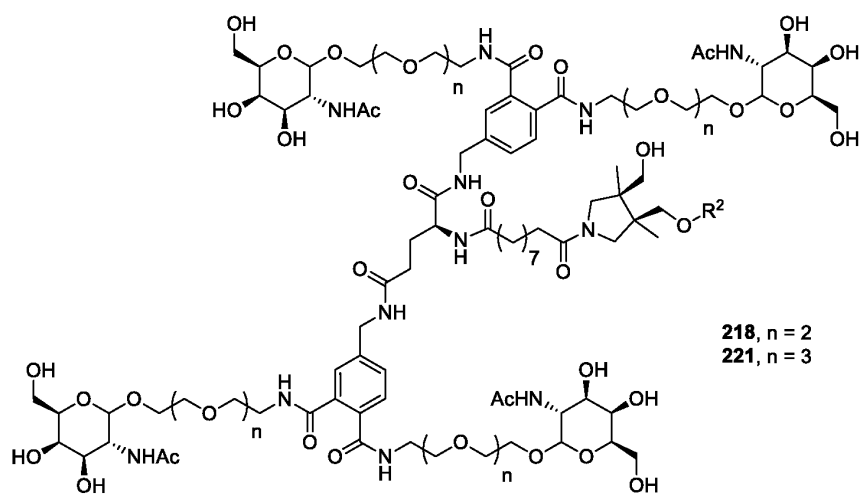
【化 7 9 - 2】



10



20

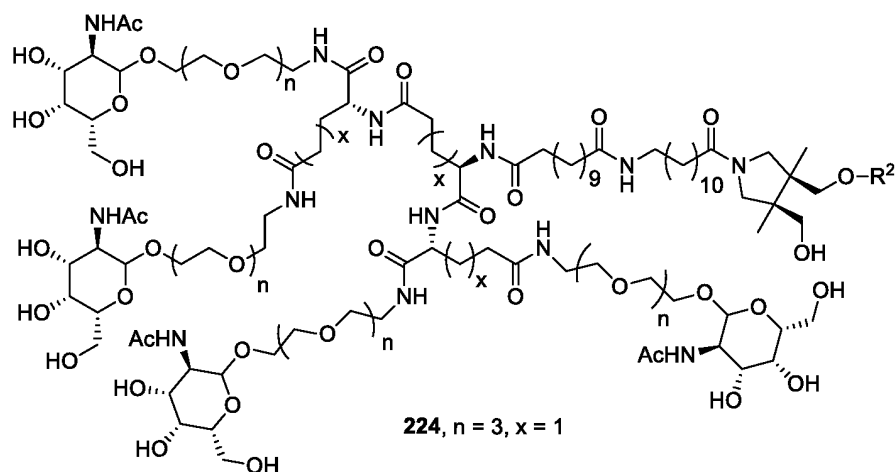


30

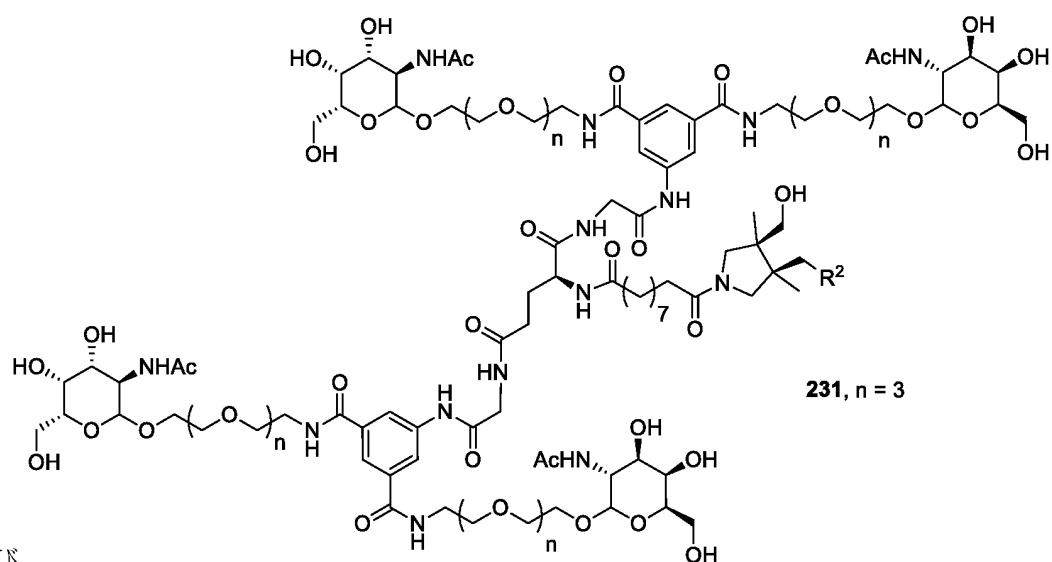
40

50

【化 7 9 - 3】



10



20

及び

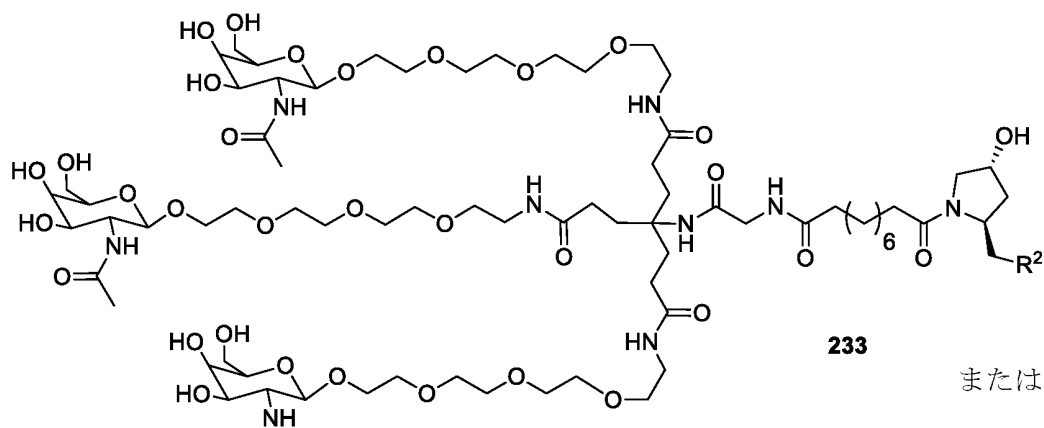
30

からなる群から選択される。

【 0 2 4 3】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の化合物である。

【化 8 0 - 1】



40

または

50

[illegible]

10

一実施形態では、式（I）の化合物は、以下の化合物である。

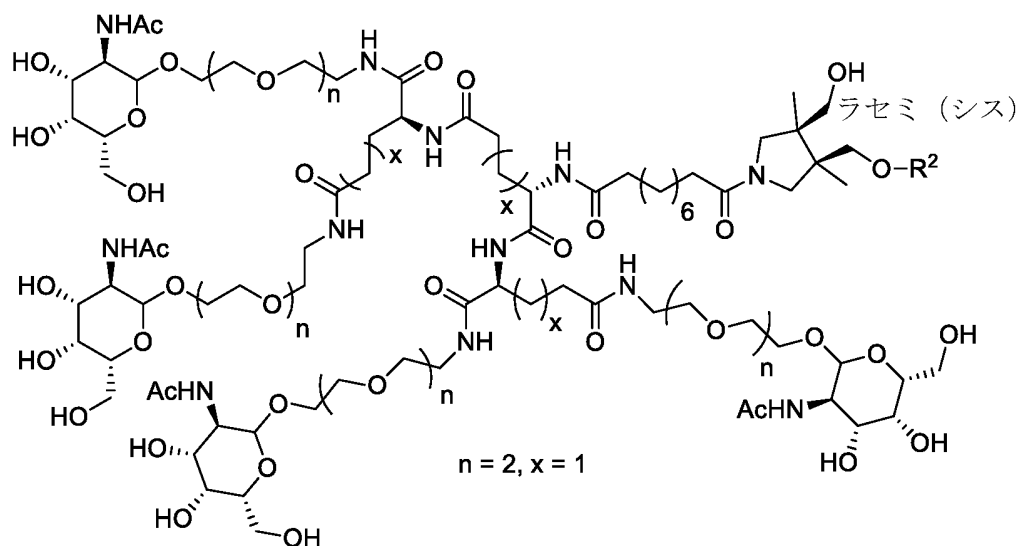
20

30

一実施形態では、式（I）の化合物は、以下の化合物である。

40

【化 8 2】

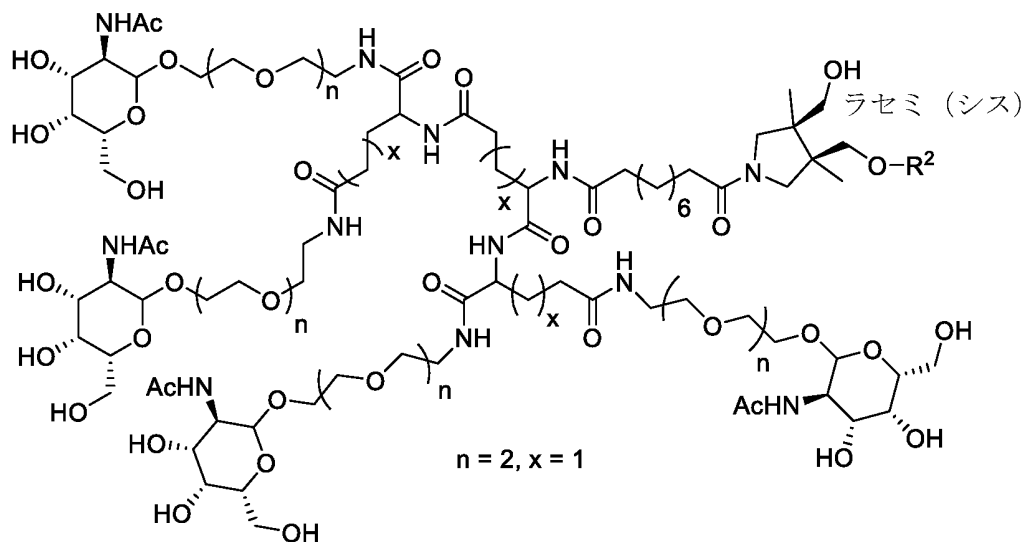


10

【 0 2 4 6】

一実施形態では、式（I）の化合物は、以下の化合物である。

【化 8 3】



20

30

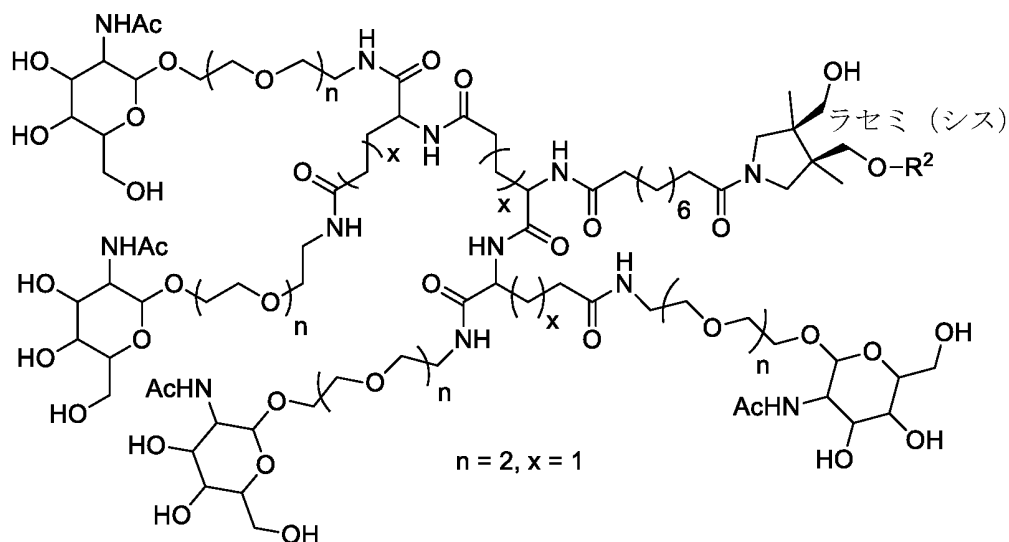
【 0 2 4 7】

一実施形態では、式（I）の化合物は、以下の化合物である。

40

50

【化 8 4】

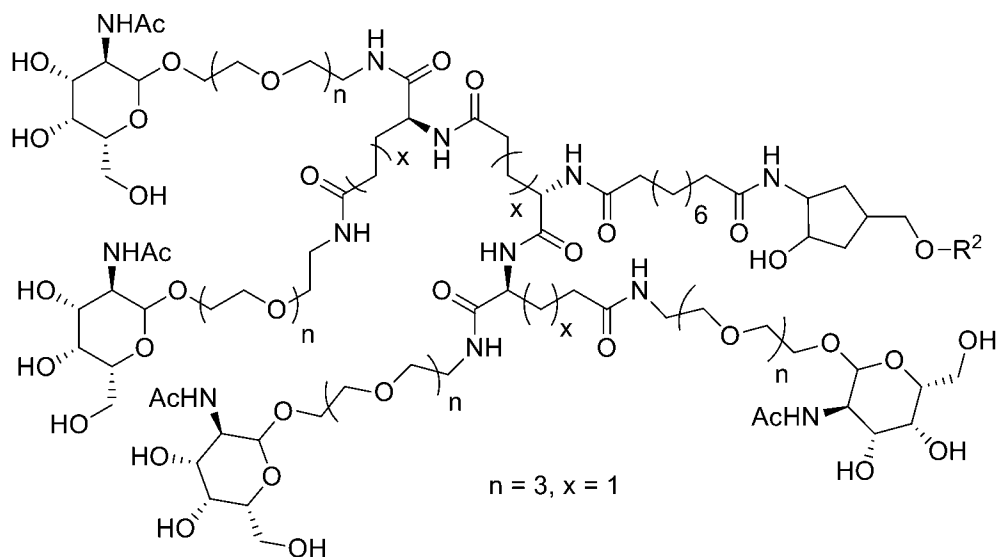


10

【 0 2 4 8】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の化合物である。

【化 8 5】



20

30

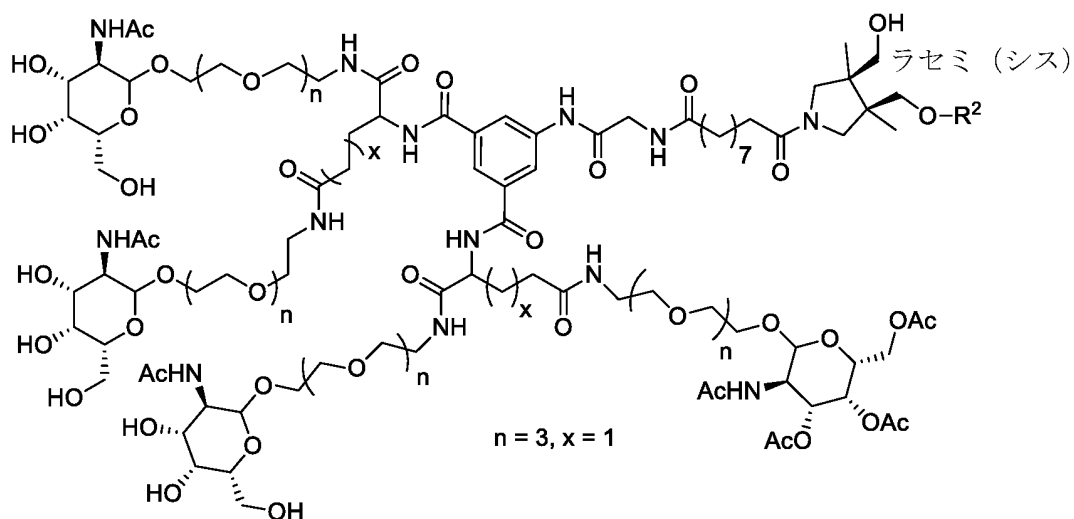
【 0 2 4 9】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の化合物である。

40

50

【化 8 6】

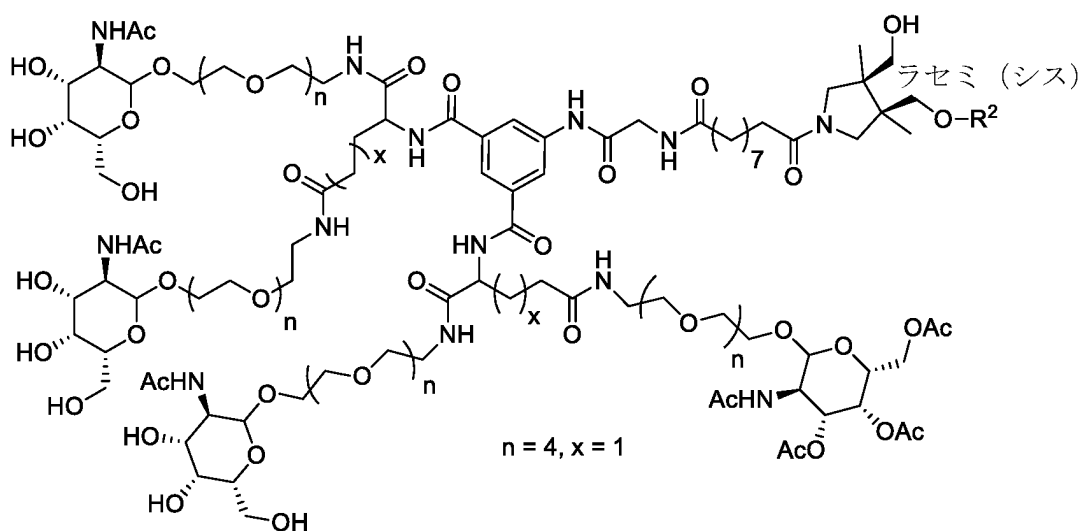


10

【 0 2 5 0】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の化合物である。

【化 8 7】



20

30

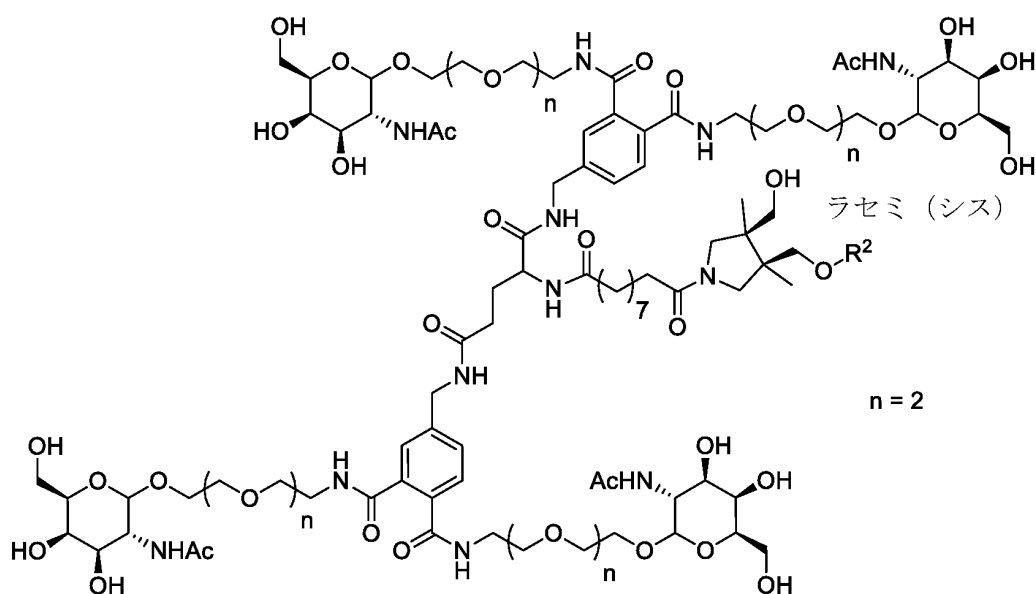
【 0 2 5 1】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の化合物である。

40

50

【化 8 8】

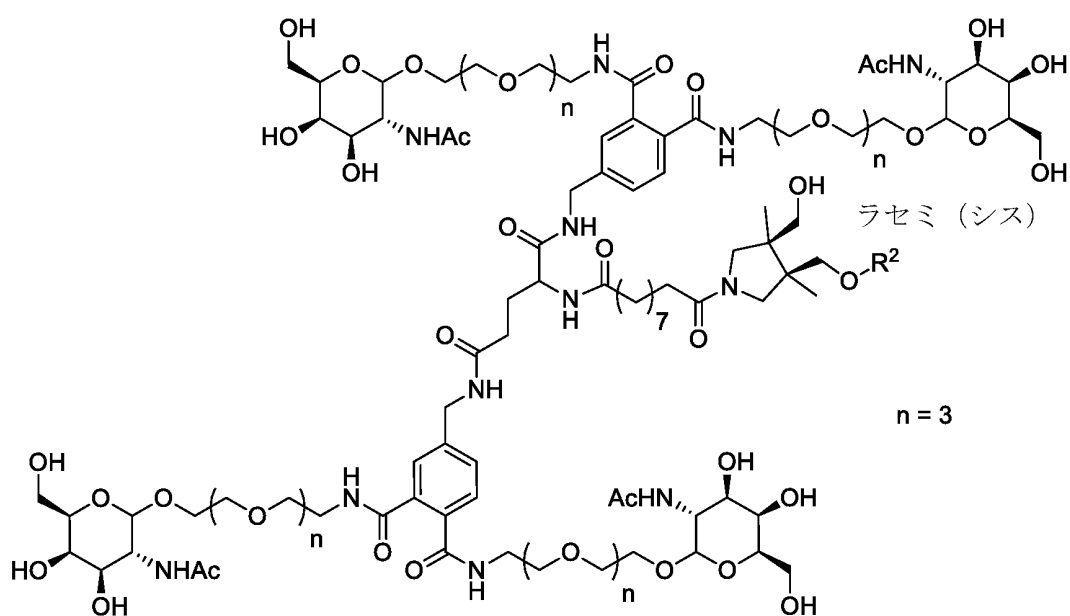


【 0 2 5 2】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の化合物である。

20

【化 8 9】

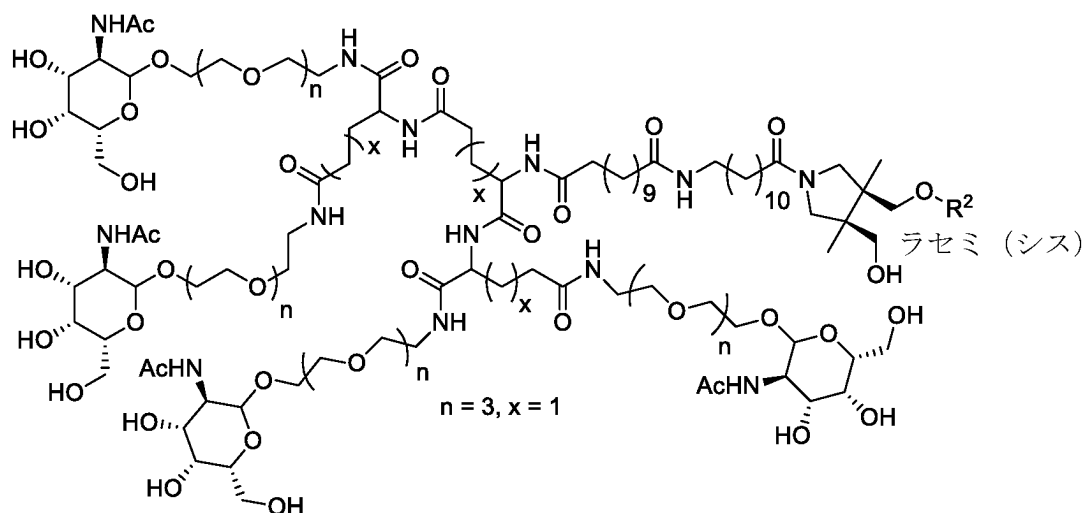


【 0 2 5 3】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の化合物である。

40

【化 9 0】

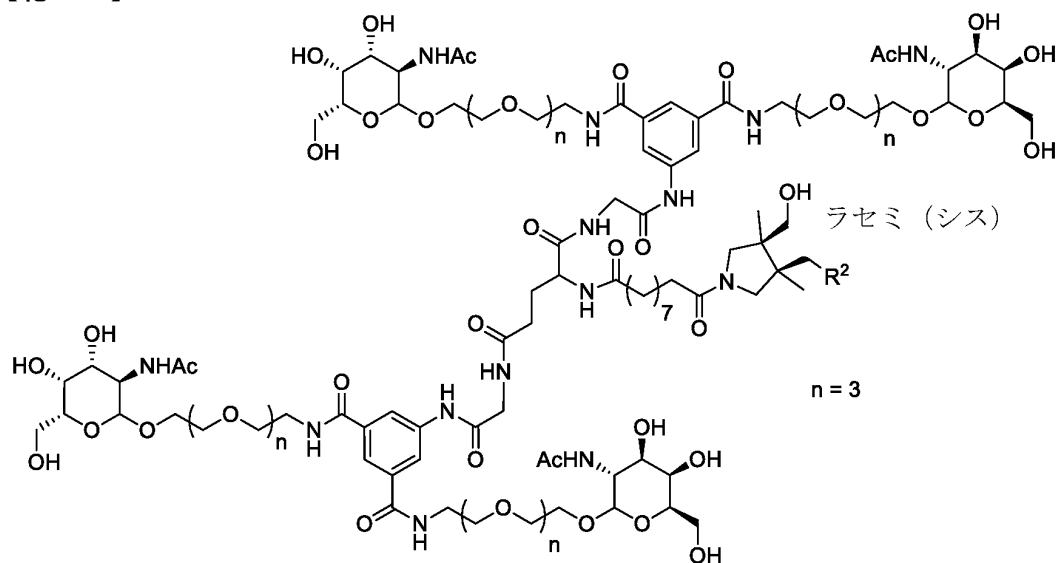


10

【 0 2 5 4】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の化合物である。

【化 9 1】



20

30

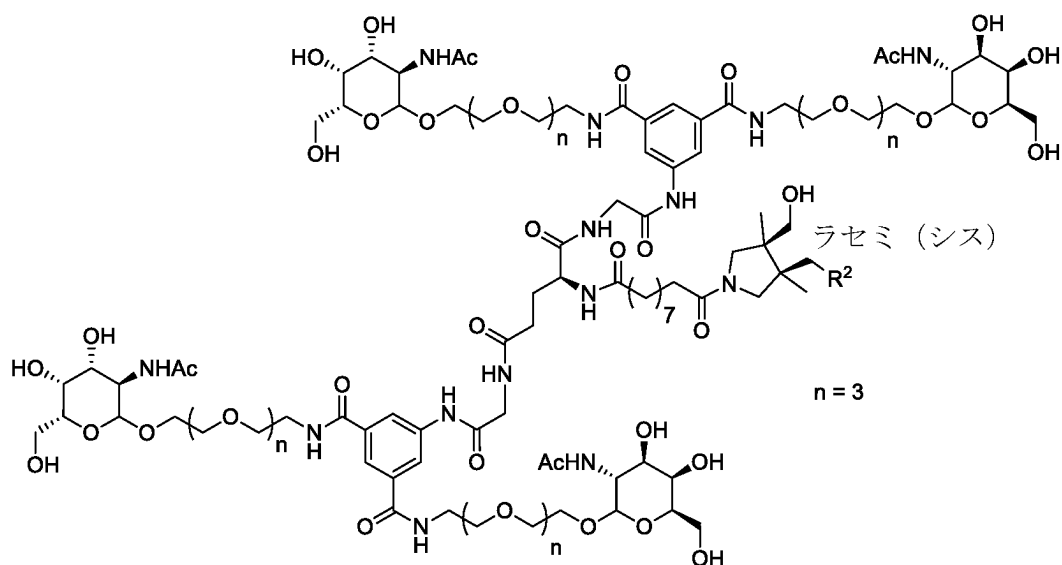
【 0 2 5 5】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の化合物である。

40

50

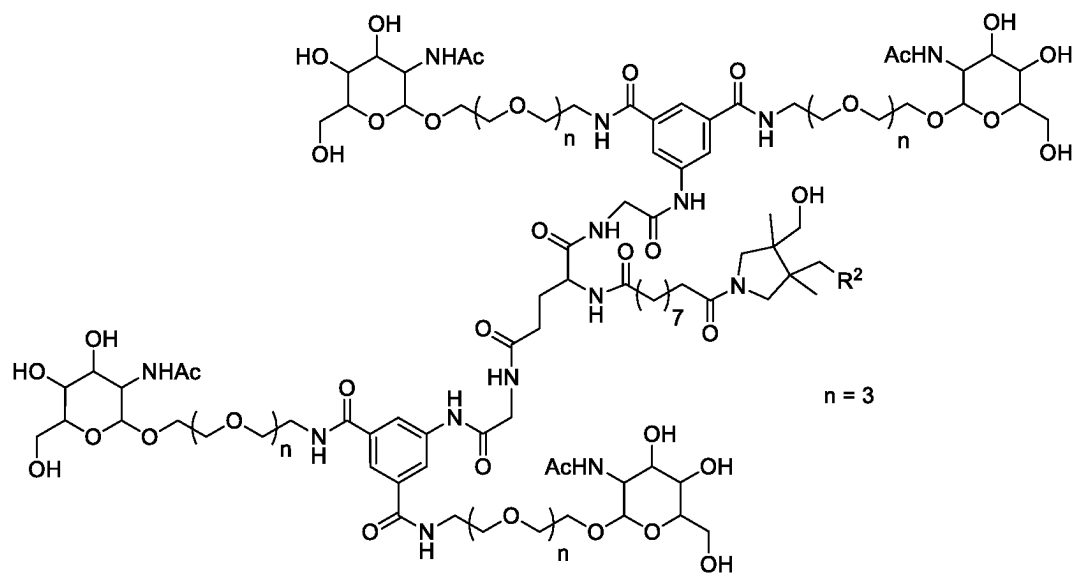
【化 9 2】



【 0 2 5 6 】

一実施形態では、式（I）の化合物は、以下の化合物である。

【化 9 3】



【 0 2 5 7 】

一実施形態では、式（I）の化合物は、以下の化合物であり、

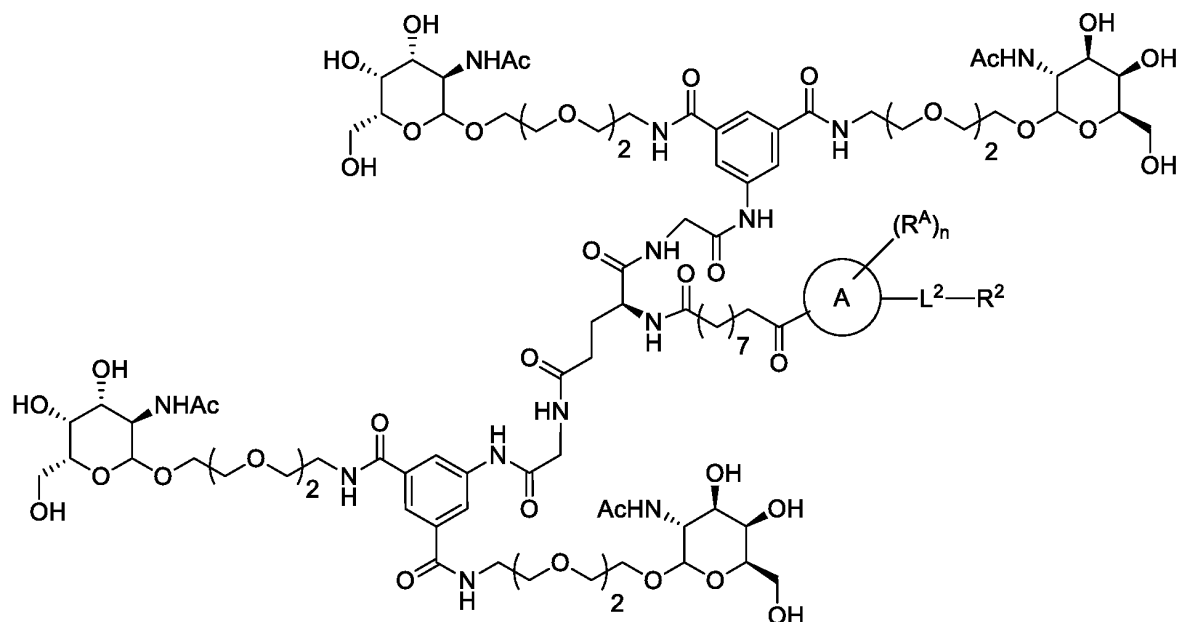


20

30

40

【化 9 5】



式中：

L^2 は、存在しないか、または連結基であり、

R^2 は、核酸であり、

A 環は、存在しないか、3～20員のシクロアルキル、5～20員のアリール、5～20員のヘテロアリール、または3～20員のヘテロシクロアルキルであり、

それぞれの R^A は、水素、ヒドロキシ、CN、F、Cl、Br、I、 $-C_{1-2}$ アルキル、 $-OR^B$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、及び C_{2-10} アルキニルからなる群から独立して選択され、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、及び C_{2-10} アルキニルは、ハロ、ヒドロキシ、及び C_{1-3} アルコキシから独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、

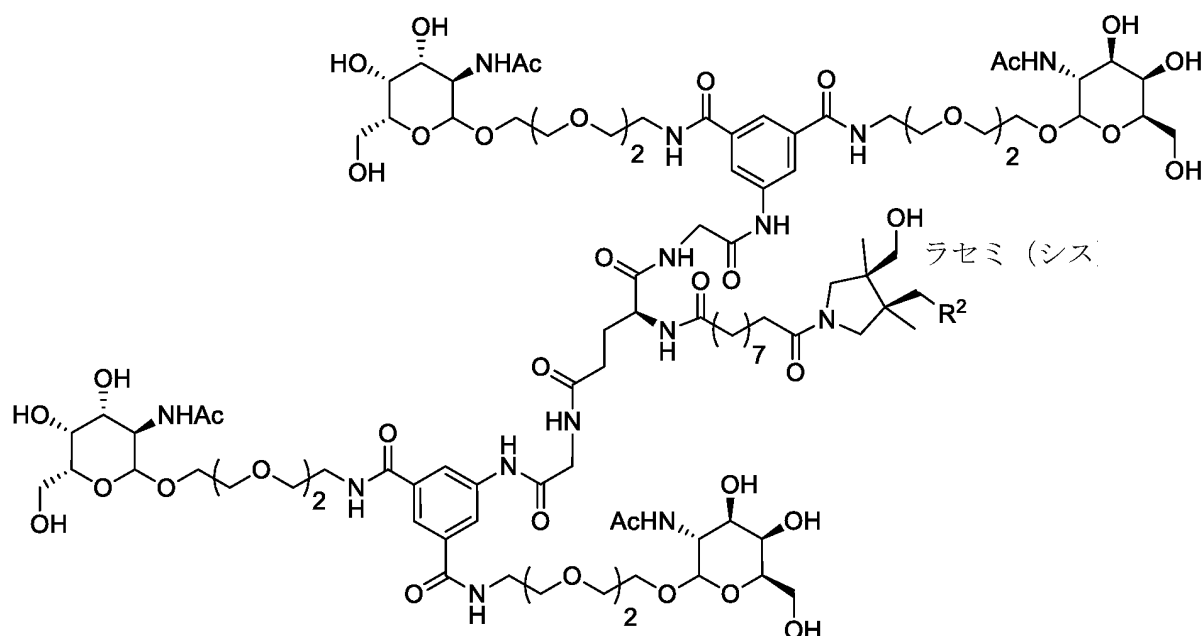
R^B は、水素、保護基、固相担体への共有結合、または固相担体に結合した連結基への結合であり、

n は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。

【0259】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の化合物またはその塩であり、

【化 9 6】



10

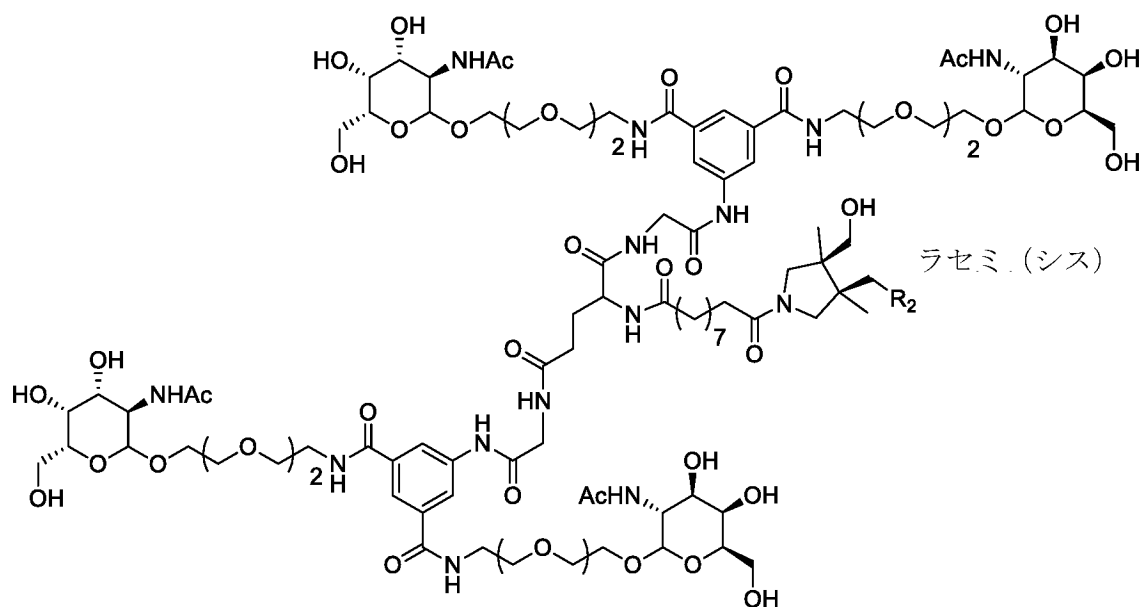
R² は、核酸である。

20

【 0 2 6 0】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の化合物である。

【化 9 7】



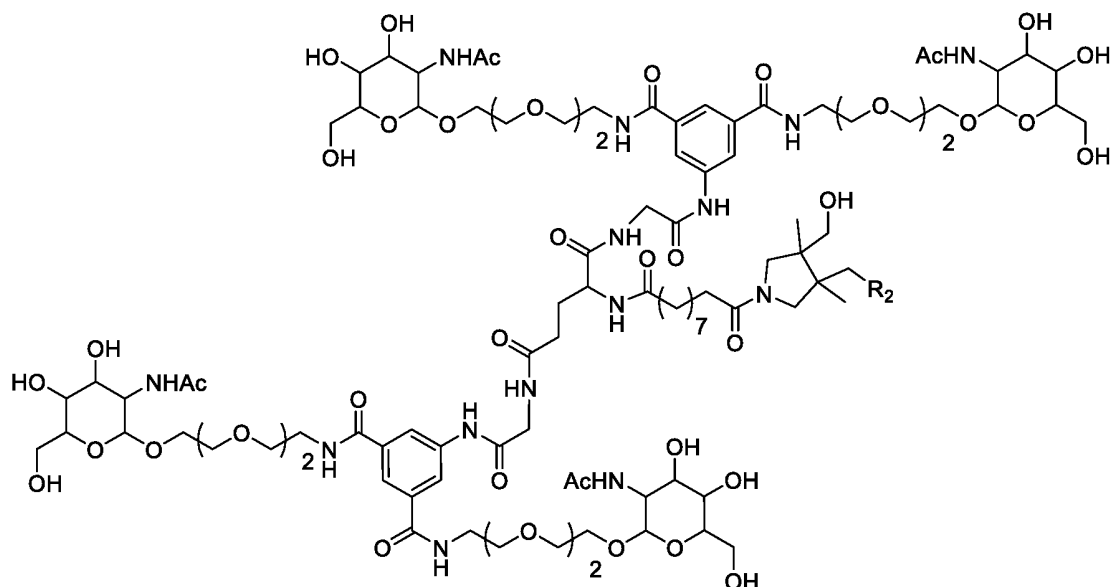
30

【 0 2 6 1】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の化合物である。

40

【化 9 8】



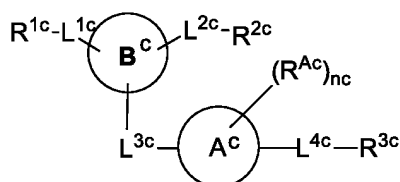
10

【 0 2 6 2】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の化合物またはその塩であり、

20

【化 9 9】



式中：

R^{1c} は、糖であり、

L^{1c} は、0～20個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和二価炭化水素鎖または不飽和二価炭化水素鎖であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの1つ以上は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ 、または $-S-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または (C_1-C_6) アルキルであり、炭化水素鎖は、オキソ $(=O)$ 及びハロから選択される1つ以上の置換基によって任意選択で置換され、

30

B^c は、5～10員のアリールまたは5～10員のヘテロアリールであり、当該5～10員のアリールまたは5～10員のヘテロアリールは、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 (C_1-C_6) アルカノイルオキシ、 (C_3-C_6) シクロアルキル、及び (C_3-C_6) シクロアルキル (C_1-C_6) アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、

40

L^{2c} は、0～20個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和二価炭化水素鎖または不飽和二価炭化水素鎖であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの1つ以上は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ 、または $-S-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または (C_1-C_6) アルキルであり、炭化水素鎖は、オキソ $(=O)$ 及びハロから選択される1つ以上の置換基によって任意選択で置換され、

R^{2c} は、糖であり、

L^{3c} は、存在しないか、または連結基であり、

A^c は、3～20員のシクロアルキル、5～20員のアリール、5～20員のヘテロアリール、または3～20員のヘテロシクロアルキルであり、

それぞれの R^{Ac} は、水素、ヒドロキシ、CN、F、Cl、Br、I、 $-C_{1-2}$ アルキ

50

ル-OR^a、C₁₋₁₀アルキル C₂₋₁₀アルケニル、及びC₂₋₁₀アルキニルからなる群から独立して選択され、C₁₋₁₀アルキル C₂₋₁₀アルケニル、及びC₂₋₁₀アルキニルは、ハロ、ヒドロキシ、及びC₁₋₃アルコキシから独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、

n^cは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり、

L^{4c}は、存在しないか、または連結基であり、

R^{3c}は、核酸であり、

R^aは、水素であり、

L^{5c}は、連結基である。

【0263】

一実施形態では、B^cは、5～10員のアリールである。

【0264】

一実施形態では、B^cは、ナフチルまたはフェニルである。

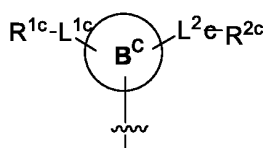
【0265】

一実施形態では、B^cは、フェニルである。

【0266】

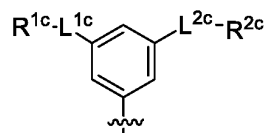
一実施形態では、基：

【化100】



は、

【化101】



である。

【0267】

一実施形態では、B^cは、5～10員のヘテロアリールである。

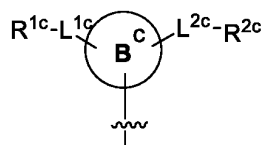
【0268】

一実施形態では、B^cは、ピリジル、ピリミジル、キノリル、イソキノリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、またはオキサゾリルである。

【0269】

一実施形態では、基：

【化102】



は、

10

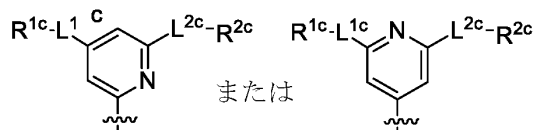
20

30

40

50

【化 1 0 3】

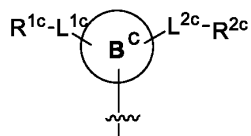


である。

【 0 2 7 0】

一実施形態では、基：

【化 1 0 4】



は、

【化 1 0 5】



である。

【 0 2 7 1】

一実施形態では、 L^{1c} は、0～20個の炭素原子を有する非分岐の飽和二価炭化水素鎖であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ 、または $-S-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または (C_1-C_6) アルキルであり、炭化水素鎖は、オキソ $(=O)$ 及びハロゲンから選択される1つ以上の置換基によって任意選択で置換される。

【 0 2 7 2】

一実施形態では、 L^{1c} は、0～12個の炭素原子を有する非分岐の飽和二価炭化水素鎖であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、または $-C(=O)-NR^X-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または (C_1-C_6) アルキルである。

【 0 2 7 3】

一実施形態では、 L^{1c} は、
 $-C(=O)N(H)-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、
 $-C(=O)N(H)-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、
 $-C(=O)N(CH_3)-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、または
 $-C(=O)N(CH_3)-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$
 である。

【 0 2 7 4】

一実施形態では、 L^{2c} は、0～20個の炭素原子を有する非分岐の飽和二価炭化水素鎖であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ 、または $-S-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または (C_1-C_6) アルキルであり、炭化水素鎖は、オキソ $(=O)$ 及びハロゲンから選択される1つ以上の置換基によって任意選択で置換される。

【 0 2 7 5】

10

20

30

40

50

一実施形態では、 L^{2c} は、0～12個の炭素原子を有する非分岐の飽和二価炭化水素鎖であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、または $-C(=O)-NR^X-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または (C_1-C_6) アルキルである。

【0276】

一実施形態では、 L^{2c} は、

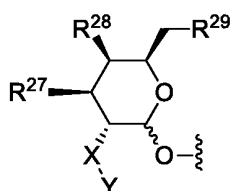
$-C(=O)N(H)-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、
 $-C(=O)N(H)-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、
 $-C(=O)N(CH_3)-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、または
 $-C(=O)N(CH_3)-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$

である。

【0277】

一実施形態では、 R^{1c} は、

【化106】



であり、

式中：

X は、 NR^{20} であり、かつ Y は、 $-(C=O)R^{21}$ 、 $-SO_2R^{22}$ 、及び $-(C=O)NR^{23}R^{24}$ から選択されるか、または X は、 $-(C=O)-$ であり、かつ Y は、 $NR^{25}R^{26}$ であるか、または X は、 $-NR^{37}R^{38}$ であり、かつ Y は存在せず、

R^{20} は、水素または (C_1-C_4) アルキルであり、

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} はそれぞれ、水素、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、及び (C_3-C_6) シクロアルキルからなる群から独立して選択され、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、及び (C_3-C_6) シクロアルキルはいずれも、ハロ、 (C_1-C_4) アルキル、及び (C_1-C_4) アルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、

R^{27} は、 $-OH$ 、 $-NR^{25}R^{26}$ 、または $-F$ であり、

R^{28} は、 $-OH$ 、 $-NR^{25}R^{26}$ 、または $-F$ であり、

R^{29} は、 $-OH$ 、 $-NR^{25}R^{26}$ 、 $-F$ 、 $-N_3$ 、 $-NR^{35}R^{36}$ 、または5員のヘテロ環であり、5員のヘテロ環は、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、 (C_1-C_4) アルキル、アリール、及び (C_1-C_4) アルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、 (C_1-C_4) アルキル及び (C_1-C_4) アルコキシはいずれも、ハロからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、アリールはいずれも、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、 (C_1-C_8) アルカノイル、 (C_1-C_8) アルコキシカルボニル、 (C_1-C_8) アルカノイルオキシ、及び (C_3-C_6) シクロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、 (C_1-C_8) アルカノイル、 (C_1-C_8) アルコキシカルボニル、 (C_1-C_8) アルカノイルオキシ、及び (C_3-C_6) シクロアルキルはいずれも、ハロ、 (C_1-C_4) アルキル、及び (C_1-C_4) アルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、

それぞれの R^{35} 及び R^{36} は、水素、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、及び (C_3-C_6) シクロアルキルからなる群から独立して選択され、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、及び (C_3-C_6) シクロアルキルはいずれも、

ハロ及び ($C_1 - C_4$) アルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、または R^{35} 及び R^{36} は、それらが付加されている窒素と一緒に5～6員のヘテロアリール環を形成し、当該ヘテロアリール環は、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_1 - C_8$) アルコキシ、アリール、及び ($C_3 - C_6$) シクロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、アリール及び ($C_3 - C_6$) シクロアルキルはいずれも、1つ以上の R^{39} 基によって任意選択で置換され、

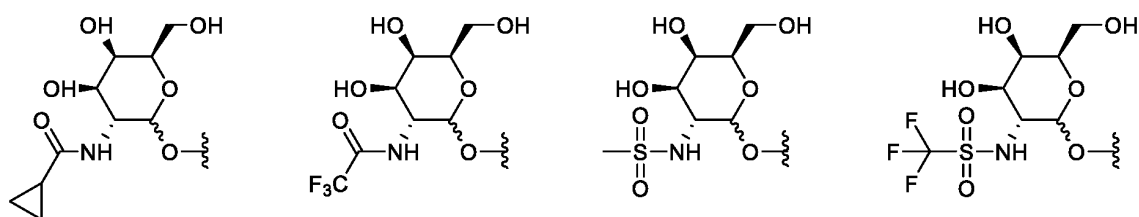
それぞれの R^{37} 及び R^{38} は、水素、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_1 - C_8$) アルコキシ、($C_1 - C_8$) アルカノイル、($C_1 - C_8$) アルコキシカルボニル、($C_1 - C_8$) アルカノイルオキシ、及び ($C_3 - C_6$) シクロアルキルからなる群から独立して選択され、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_1 - C_8$) アルコキシ、($C_1 - C_8$) アルカノイル、($C_1 - C_8$) アルコキシカルボニル、($C_1 - C_8$) アルカノイルオキシ、及び ($C_3 - C_6$) シクロアルキルはいずれも、ハロ、($C_1 - C_4$) アルキル、及び ($C_1 - C_4$) アルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、または R^{37} 及び R^{38} は、それらが付加されている窒素と一緒に5～8員のヘテロ環を形成し、5～8員のヘテロ環は、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、オキソ(=O)、($C_1 - C_4$) アルキル、及び ($C_1 - C_4$) アルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、($C_1 - C_4$) アルキル及び ($C_1 - C_4$) アルコキシはいずれも、ハロから独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、

それぞれの R^{39} は、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_1 - C_8$) アルコキシ、及び ($C_3 - C_6$) シクロアルキルからなる群から独立して選択され、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_1 - C_8$) アルコキシ、及び ($C_3 - C_6$) シクロアルキルはいずれも、ハロから独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換される。

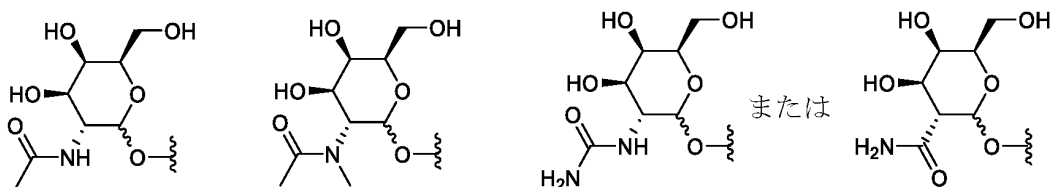
【0278】

一実施形態では、 R^{1c} は、

【化107-1】



【化107-2】



である。

【0279】

一実施形態では、 R^{1c} は、

10

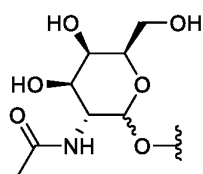
20

30

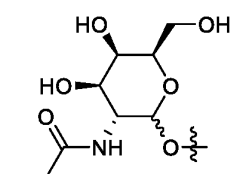
40

50

【化 1 0 8】



または

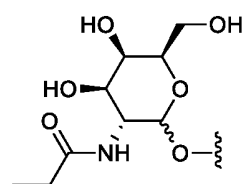
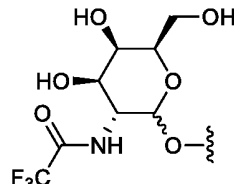
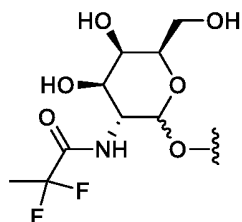
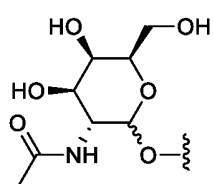


である。

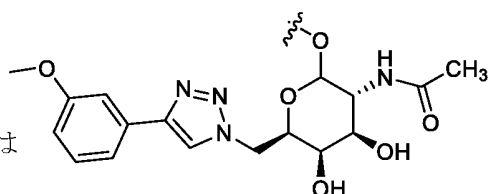
【 0 2 8 0】

一実施形態では、 R^{1c} は、

【化 1 0 9】



または

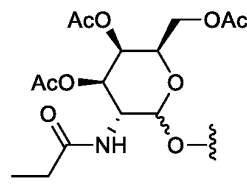
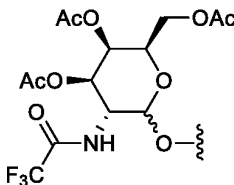
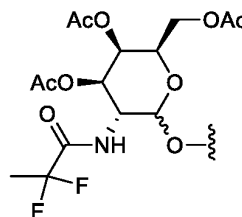
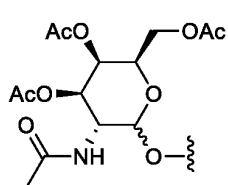


である。

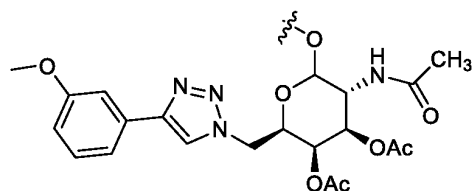
【 0 2 8 1】

一実施形態では、 R^{1c} は、

【化 1 1 0】



または

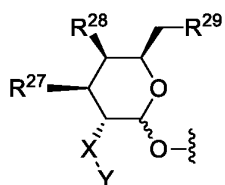


である。

【 0 2 8 2】

一実施形態では、 R^{2c} は、

【化 1 1 1】



10

20

30

40

50

であり、

式中：

Xは、 NR^{20} であり、かつYは、 $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、及び $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ から選択されるか、またはXは、 $-(\text{C}=\text{O})-$ であり、かつYは、 $\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ であるか、またはXは、 $-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ であり、かつYは存在せず、

R^{20} は、水素または (C_1-C_4) アルキルであり、

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} はそれぞれ、水素、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、及び (C_3-C_6) シクロアルキルからなる群から独立して選択され、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、及び (C_3-C_6) シクロアルキルはいずれも、ハロ、 (C_1-C_4) アルキル、及び (C_1-C_4) アルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、

R^{27} は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ 、または $-\text{F}$ であり、

R^{28} は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ 、または $-\text{F}$ であり、

R^{29} は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$ 、または5員のヘテロ環であり、5員のヘテロ環は、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、 (C_1-C_4) アルキル、アリール、及び (C_1-C_4) アルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、 (C_1-C_4) アルキル及び (C_1-C_4) アルコキシはいずれも、ハロからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、アリールはいずれも、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、 (C_1-C_8) アルカノイル、 (C_1-C_8) アルコキシカルボニル、 (C_1-C_8) アルカノイルオキシ、及び (C_3-C_6) シクロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、 (C_1-C_8) アルカノイル、 (C_1-C_8) アルコキシカルボニル、 (C_1-C_8) アルカノイルオキシ、及び (C_3-C_6) シクロアルキルはいずれも、ハロ、 (C_1-C_4) アルキル、及び (C_1-C_4) アルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、

それぞれの R^{35} 及び R^{36} は、水素、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、及び (C_3-C_6) シクロアルキルからなる群から独立して選択され、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、及び (C_3-C_6) シクロアルキルはいずれも、ハロ及び (C_1-C_4) アルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、または R^{35} 及び R^{36} は、それらが付加されている窒素と一緒に5～6員のヘテロアリール環を形成し、当該ヘテロアリール環は、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、アリール、及び (C_3-C_6) シクロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、アリール及び (C_3-C_6) シクロアルキルはいずれも、1つ以上の R^{39} 基によって任意選択で置換され、

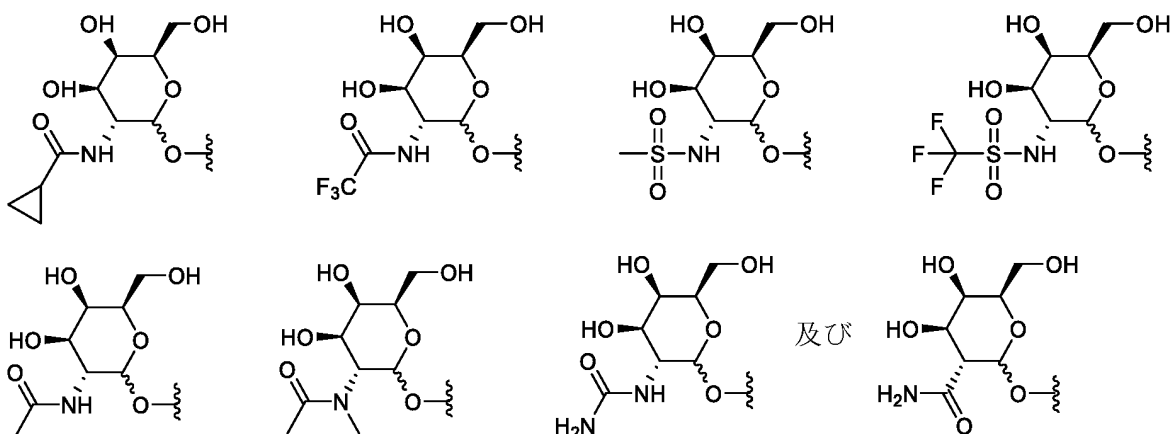
それぞれの R^{37} 及び R^{38} は、水素、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、 (C_1-C_8) アルカノイル、 (C_1-C_8) アルコキシカルボニル、 (C_1-C_8) アルカノイルオキシ、及び (C_3-C_6) シクロアルキルからなる群から独立して選択され、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、 (C_1-C_8) アルカノイル、 (C_1-C_8) アルコキシカルボニル、 (C_1-C_8) アルカノイルオキシ、及び (C_3-C_6) シクロアルキルはいずれも、ハロ、 (C_1-C_4) アルキル、及び (C_1-C_4) アルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、または R^{37} 及び R^{38} は、それらが付加されている窒素と一緒に5～8員のヘテロ環を形成し、5～8員のヘテロ環は、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、オキソ(=O)、 (C_1-C_4) アルキル、及び (C_1-C_4) アルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、 (C_1-C_4) アルキル及び (C_1-C_4) アルコキシはいずれも、ハロから独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換され、

それぞれの R^{39} は、(C₁–C₈) アルキル、(C₁–C₈) アルコキシ、及び (C₃–C₆) シクロアルキルからなる群から独立して選択され、(C₁–C₈) アルキル、(C₁–C₈) アルコキシ、及び (C₃–C₆) シクロアルキルはいずれも、ハロから独立して選択される1つ以上の基によって任意選択で置換される。

【0283】

一実施形態では、 R^{2c} は、

【化112】



10

20

である。

【0284】

一実施形態では、 R^{2c} は、

【化113】



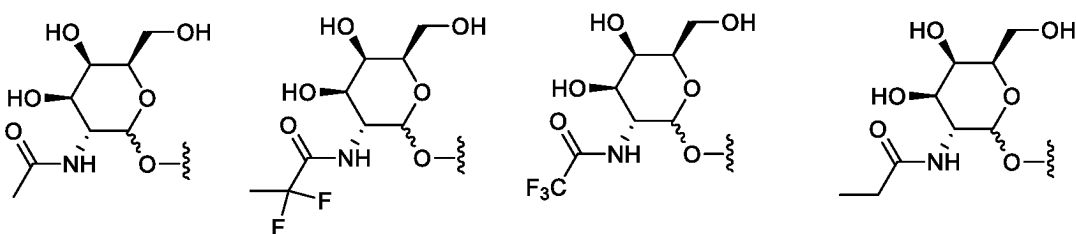
30

である。

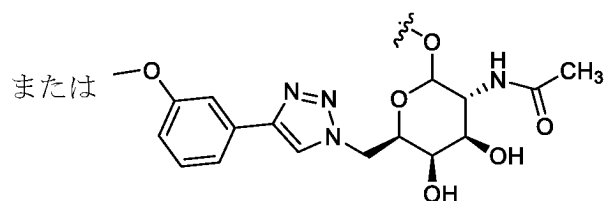
【0285】

一実施形態では、 R^{2c} は、

【化114】



40



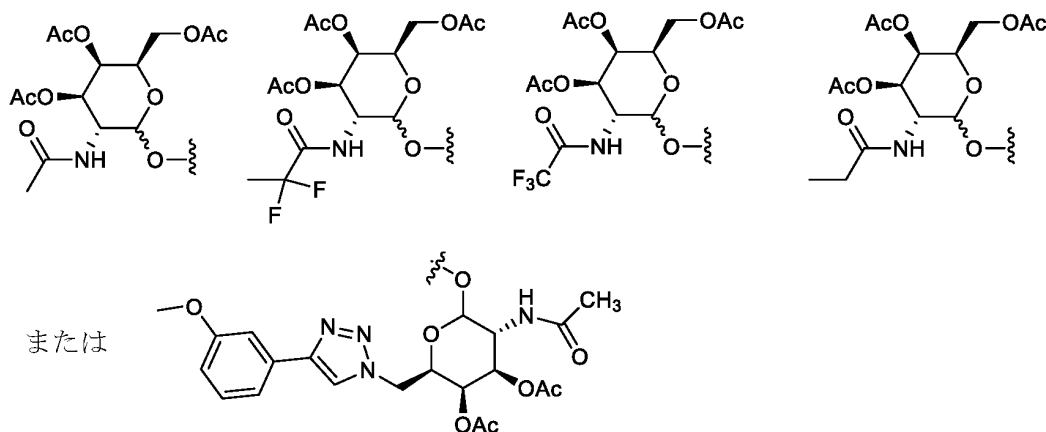
である。

【0286】

一実施形態では、 R^{2c} は、

50

【化 1 1 5】



10

である。

【0 2 8 7】

一実施形態では、 L^{3c} は、0～50個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和二価炭化水素鎖または不飽和二価炭化水素鎖であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ 、または $-S-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または (C_1-C_6) アルキルであり、炭化水素鎖は、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_1-C_6) アルカノイル、 (C_1-C_6) アルカノイルオキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ $(=O)$ 、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）の置換基によって任意選択で置換される。

20

【0 2 8 8】

一実施形態では、 L^{3c} は、1～20個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和二価炭化水素鎖または不飽和二価炭化水素鎖であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ 、または $-S-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または (C_1-C_6) アルキルであり、炭化水素鎖は、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_1-C_6) アルカノイル、 (C_1-C_6) アルカノイルオキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ $(=O)$ 、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）の置換基によって任意選択で置換される。

30

【0 2 8 9】

一実施形態では、 L^{3c} は、1～30個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和二価炭化水素鎖または不飽和二価炭化水素鎖であり、炭素原子のうちの1つ以上は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ 、または $-S-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または (C_1-C_6) アルキルであり、炭化水素鎖は、1つ以上のハロまたはオキソ $(=O)$ によって任意選択で置換される。

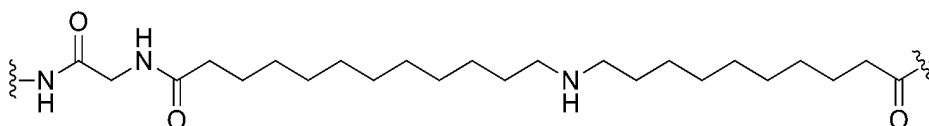
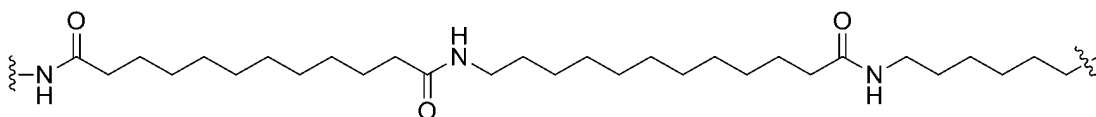
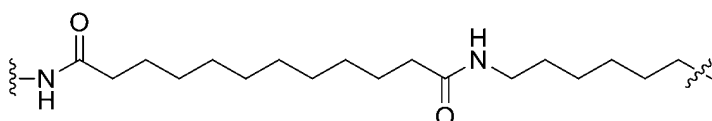
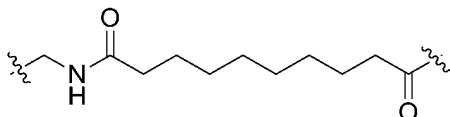
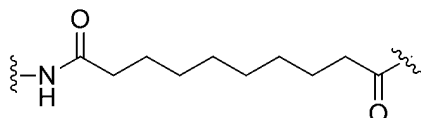
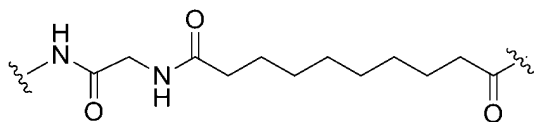
40

【0 2 9 0】

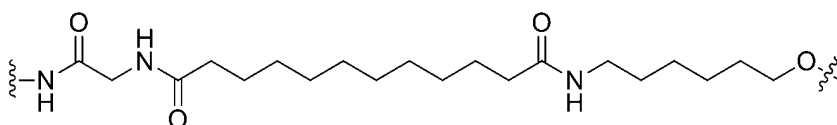
一実施形態では、 L^{3c} は、

50

【化 1 1 6】



または



である。

【0 2 9 1】

一実施形態では、 L^{3c} は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-NH-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-NH-(C=O)-NH-$ 、または $-NH-(SO_2)-$ を介してBに連結される。

【0 2 9 2】

一実施形態では、 L^{4c} は、0～50個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和二価炭化水素鎖または不飽和二価炭化水素鎖であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ 、または $-S-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または (C_1-C_6) アルキルであり、炭化水素鎖は、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_1-C_6) アルカノイル、 (C_1-C_6) アルカノイルオキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ $(=O)$ 、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）の置換基によって任意選択で置換される。

【0 2 9 3】

一実施形態では、 L^{4c} は、1～20個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和二

10

20

30

40

50

価炭化水素鎖または不飽和二価炭化水素鎖であり、炭化水素鎖中の炭素原子のうちの1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ 、または $-S-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または (C_1-C_6) アルキルであり、炭化水素鎖は、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_1-C_6) アルカノイル、 (C_1-C_6) アルカノイルオキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ $(=O)$ 、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、または4つ）の置換基によって任意選択で置換される。

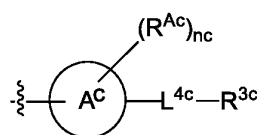
【0294】

一実施形態では、 L^{4c} は、1～30個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和二価炭化水素鎖または不飽和二価炭化水素鎖であり、炭素原子のうちの1つ以上は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ 、または $-S-$ によって任意選択で置き換えられ、 R^X は、水素または (C_1-C_6) アルキルであり、炭化水素鎖は、1つ以上のハロまたはオキソ $(=O)$ によって任意選択で置換される。

【0295】

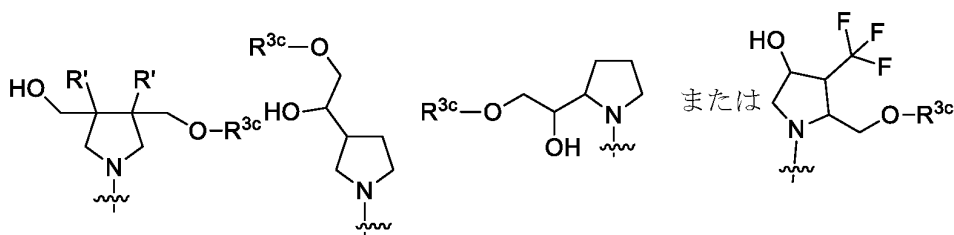
一実施形態では、基：

【化117】



は、

【化118】



からなる群から選択され、

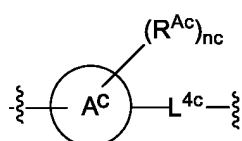
式中、

それぞれの R' は、独立して、 C_1-9 アルキル、 C_2-9 アルケニル、または C_2-9 アルキニルであり、 C_1-9 アルキル、 C_2-9 アルケニル、または C_2-9 アルキニルは、ハロまたはヒドロキシルによって任意選択で置換される。

【0296】

一実施形態では、基：

【化119】



は、

10

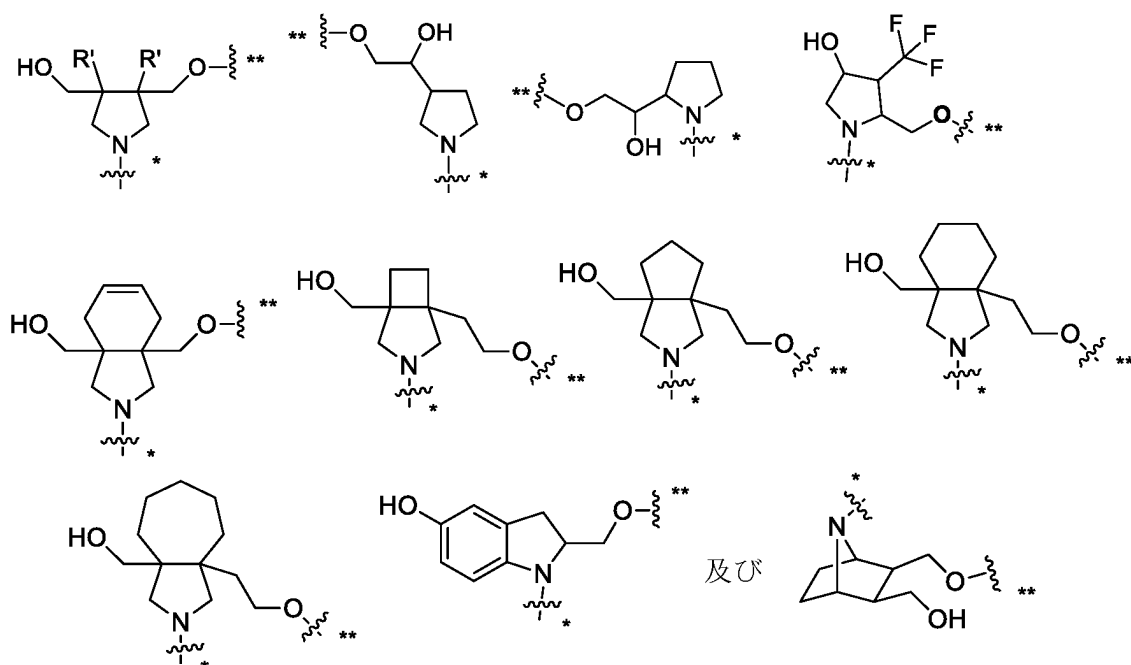
20

30

40

50

【化 1 2 0】



10

からなる群から選択され、

20

式中：

それぞれの R' は、独立して、 $C_1 - 9$ アルキル、 $C_2 - 9$ アルケニル、または $C_2 - 9$ アルキニルであり、 $C_1 - 9$ アルキル、 $C_2 - 9$ アルケニル、または $C_2 - 9$ アルキニルは、ハロまたはヒドロキシルによって任意選択で置換され、

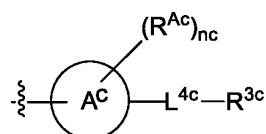
*で印付けされた結合価は、 L^{3c} に付加され、

**で印付けされた結合価は、 R^{3c} に付加される。

【0 2 9 7】

一実施形態では、基：

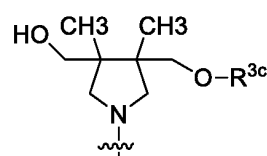
【化 1 2 1】



30

は、

【化 1 2 2】



40

である。

【0 2 9 8】

一実施形態では、 L^{4c} は、 $-O-$ を介して R^{3c} に連結される。

【0 2 9 9】

一実施形態では、 R^{3c} は、核酸分子のリン酸の酸素を介して複合体の残部に付加される。

【0 3 0 0】

一実施形態では、 R^{3c} は、センス鎖またはアンチセンス鎖の 5' 末端のリン酸の酸素を介して複合体の残部に付加される。

50

一実施形態では、 R^3C は、センス鎖またはアンチセンス鎖の3'末端のリン酸の酸素を介して複合体の残部に付加される。

一実施形態では、 R^3C は、センス鎖の3'末端のリン酸の酸素を介して複合体の残部に付加される。

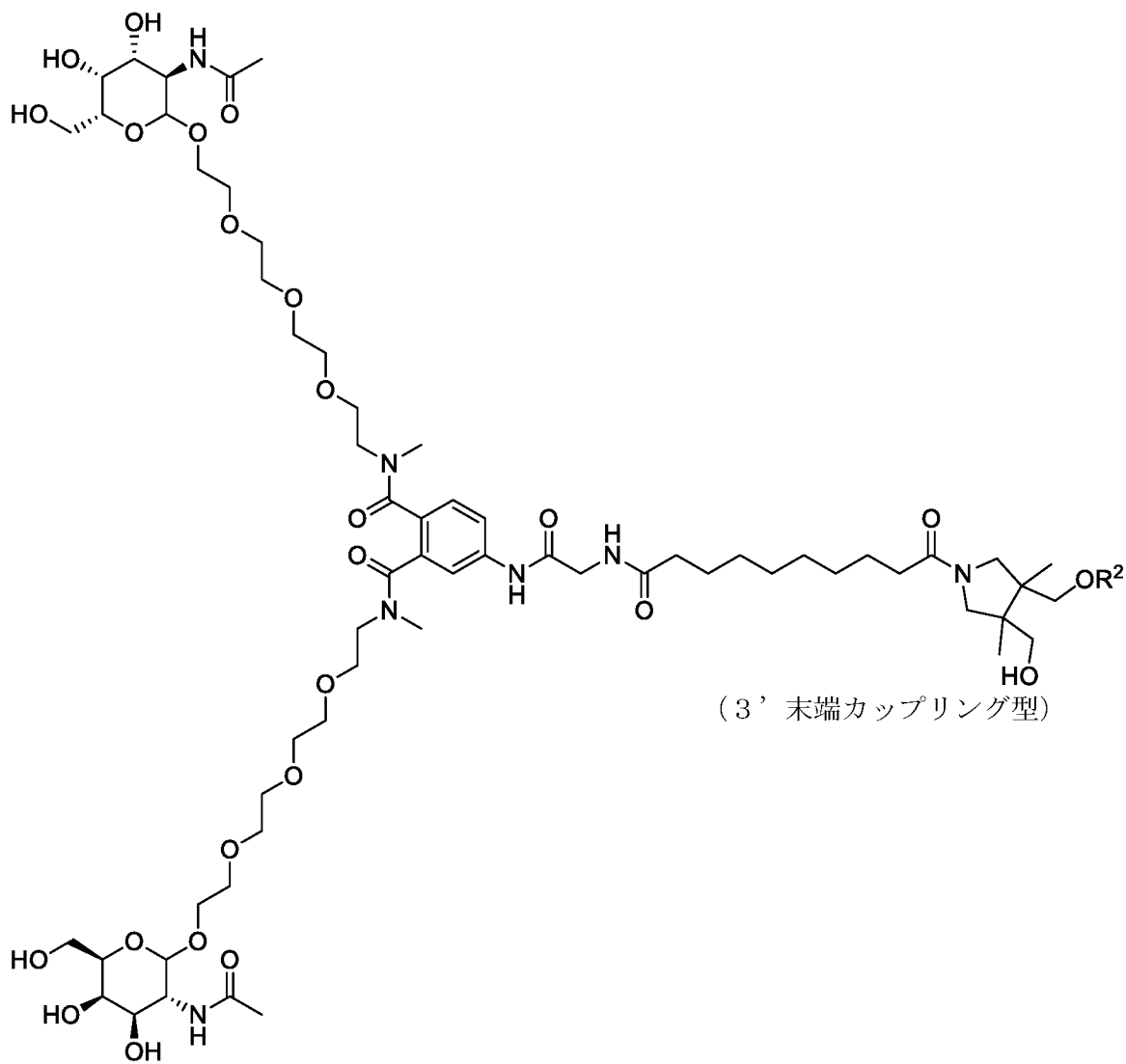
一実施形態では、式（Ⅰ）の化合物は、



30



【化 1 2 3 - 3】



10

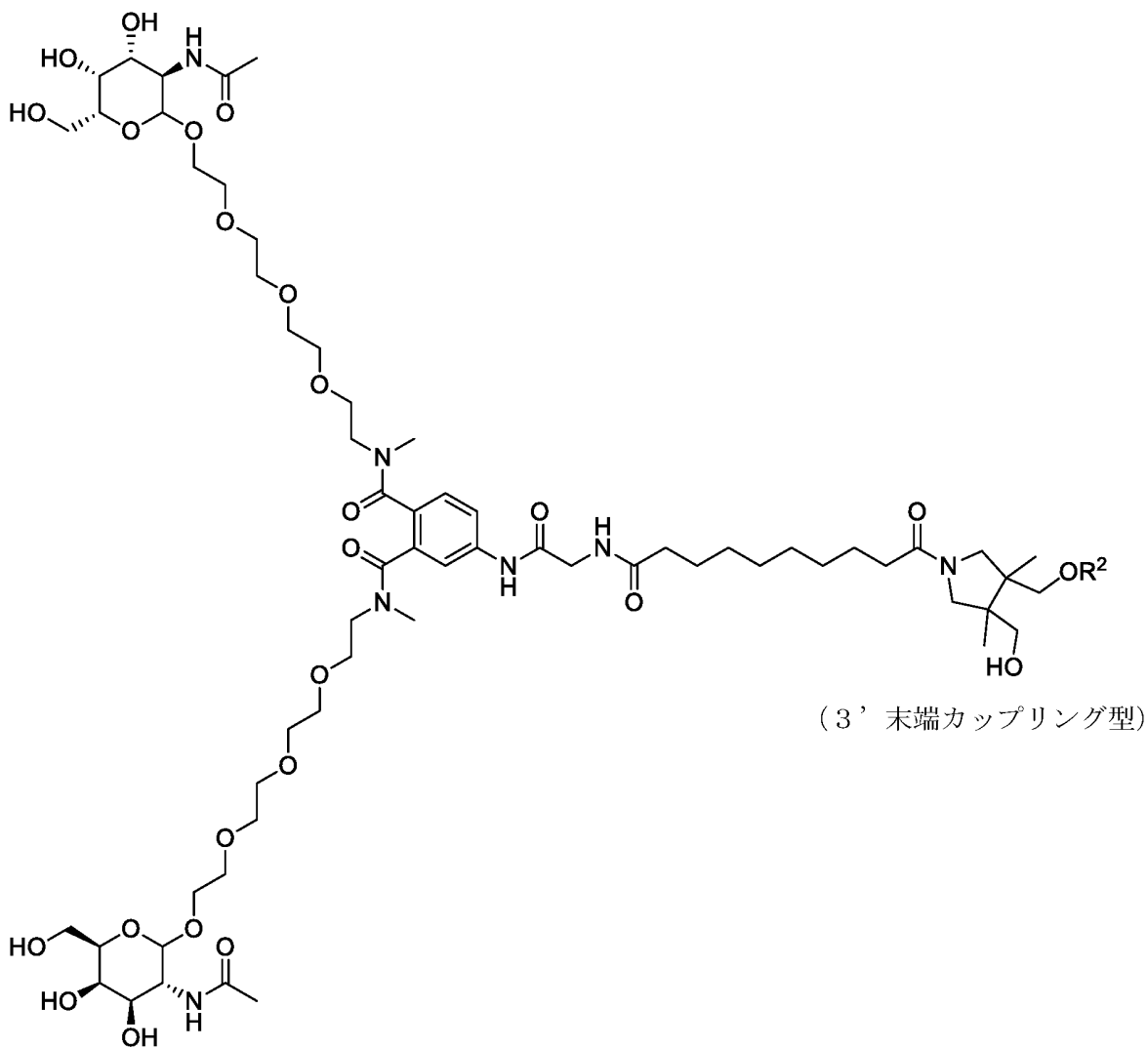
20

30

40

50

【化 1 2 3 - 4】



10

20

30

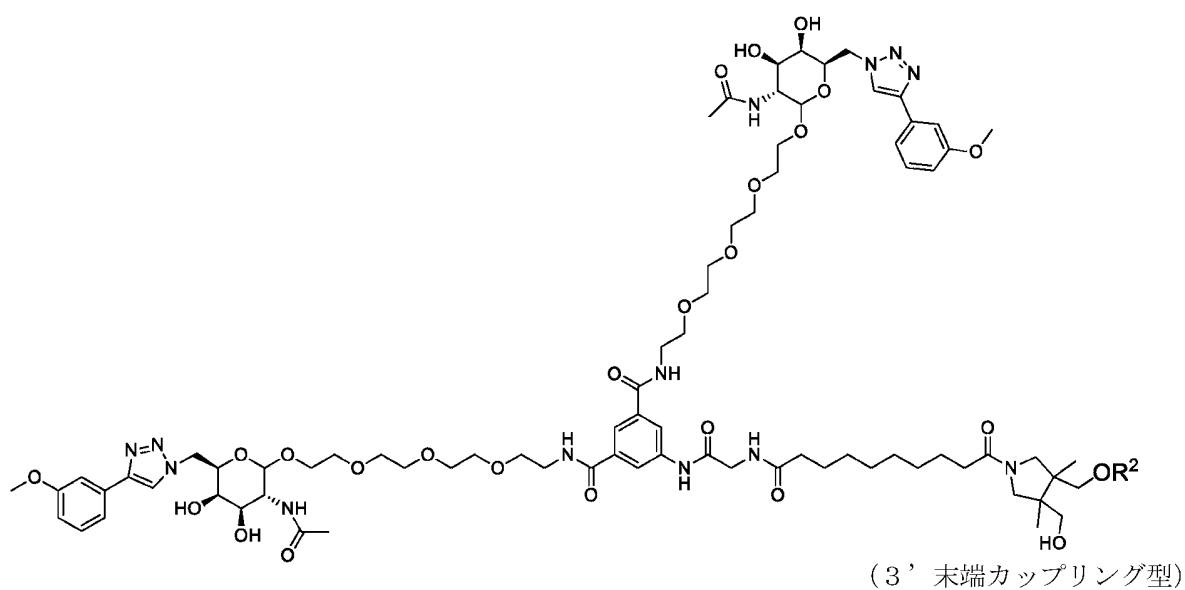
40

50

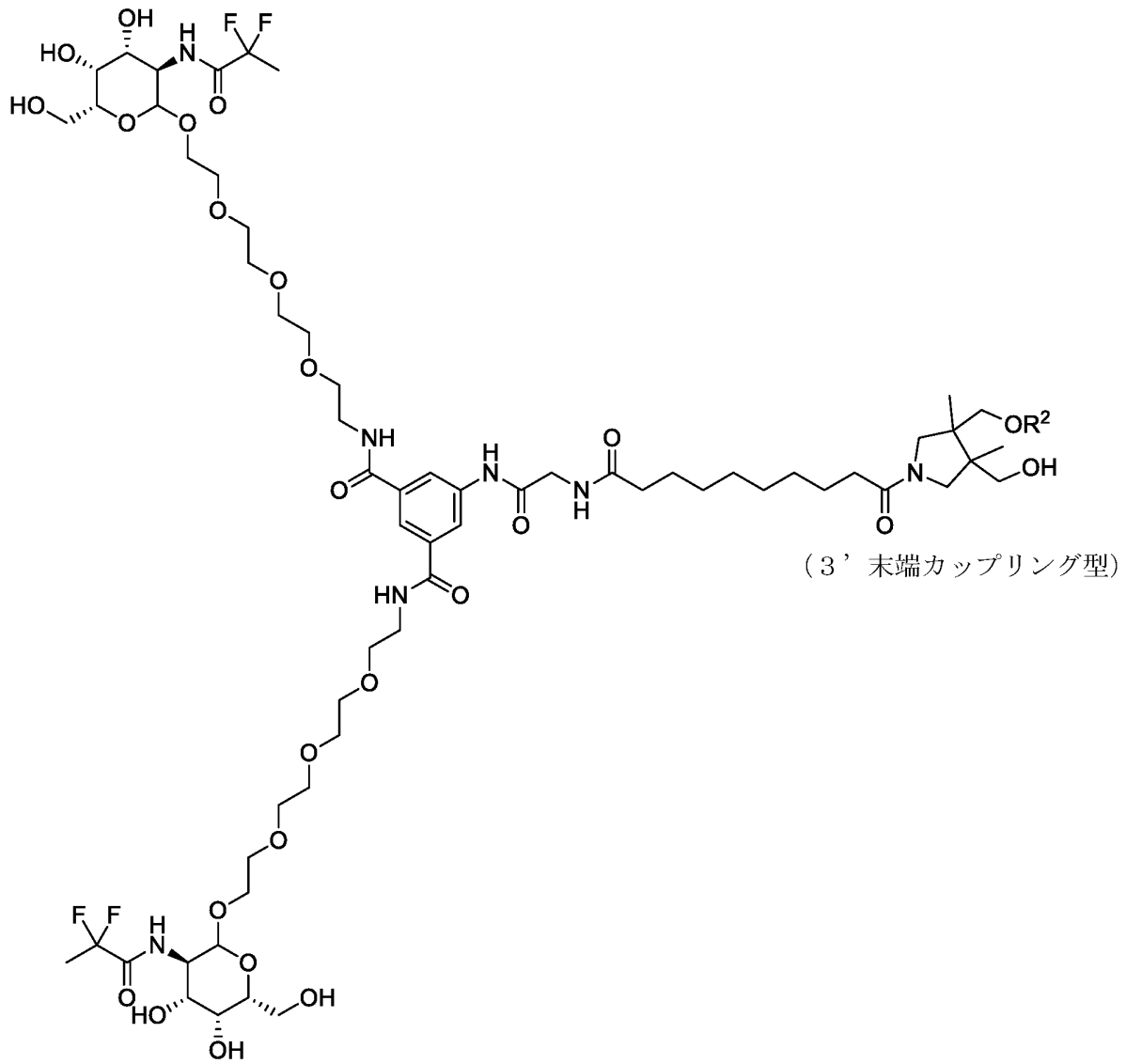
10



30



【化 1 2 3 - 7】



10

20

30

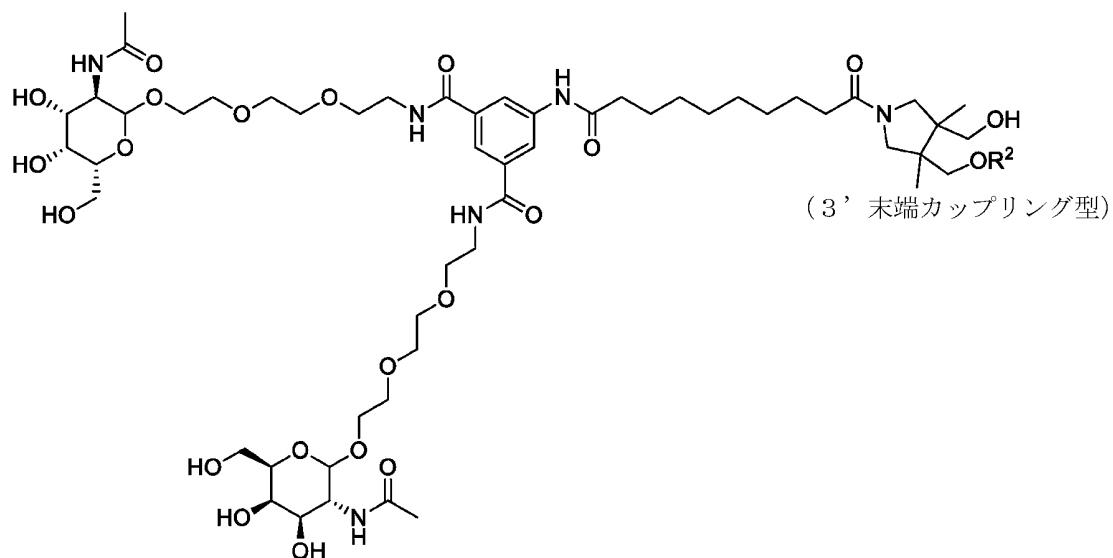
40

50

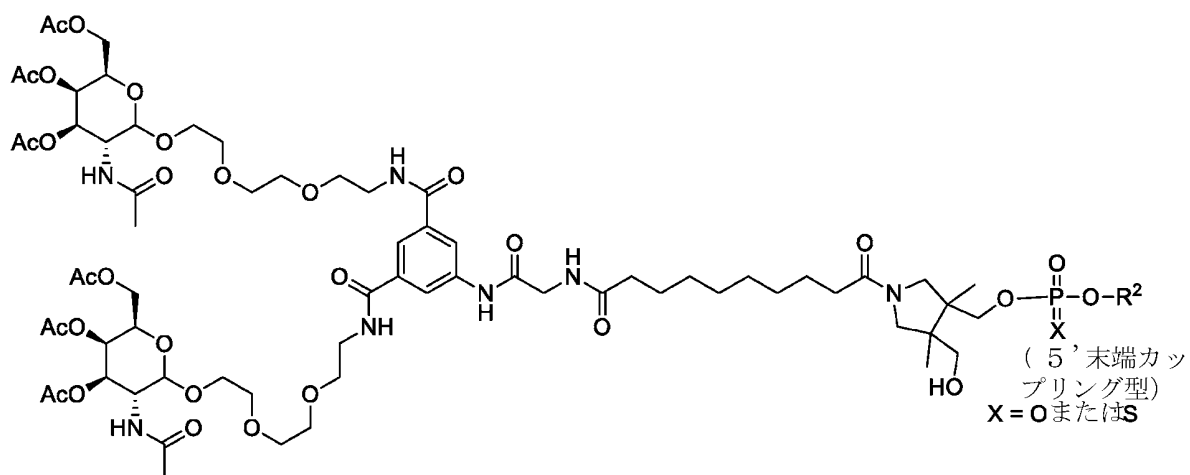
[illegible]CC(=O)N[C@H]1O[C@@H](COCCOCCOCCOCCOCCOCCNC(=O)c2ccc(cc2)CN(CCCCNC(=O)CCCCCCCCC(=O)N3[C@H](OC(=O)[C@H]3C)C(O)C)cc3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O

(3'末端カップリング型)

【化 1 2 3 - 9】



10

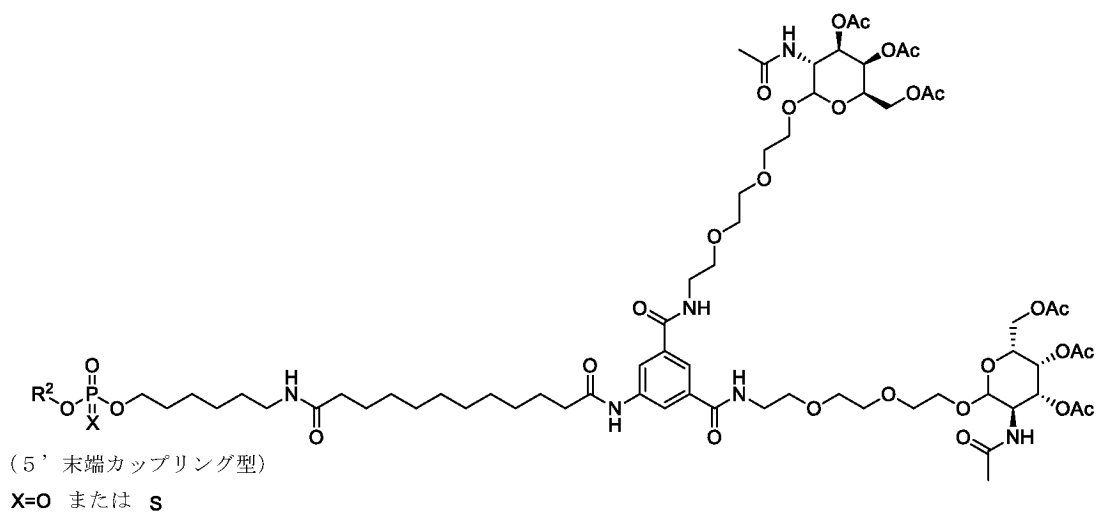


20

30

及び

【化 1 2 3 - 10】



40

50

からなる群から選択される。

【0304】

一実施形態では、標的指向型核酸複合体は、WO2015/006740、WO2016/028649、US8,106,022B2、US8,450,467B2、US8,828,956B2、WO2016/149020、WO2017/156012、WO2018/044350、WO2016/100401、WO2018/039364、WO2018/044350、WO2017/174657、WO2018/185210、WO2018/185252、WO2018/185253、US9,943,604B2、またはUS9,714,421B2に記載の標的指向型核酸複合体である。

【0305】

本発明は、具体的な実施例によって、より詳細に説明されることになる。下記の実施例は、例示目的で提供されるものであり、いかなる様式でも本発明の限定を意図するものではない。変更または改変しても本質的に同じ結果を得ることが可能なさまざまな非重要パラメーターを当業者なら認識するであろう。

【実施例】

【0306】

膜不安定化ポリマーは、国際特許出願公開公報第WO2015/017519号及び同WO2016/118697号に記載のものと同様の出発物質及び合成方法を使用して調製することができる。

【0307】

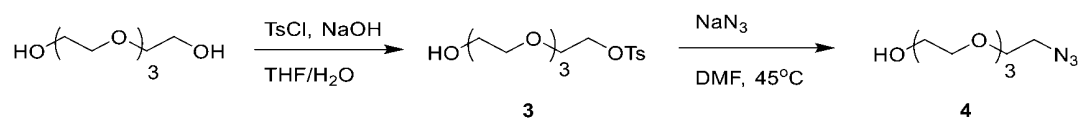
標的指向型核酸複合体は、国際特許出願公開公報第WO2017/177326号に記載のようにも、以下に記載のようにも、調製することができる。

【0308】

実施例1．複合体1の合成

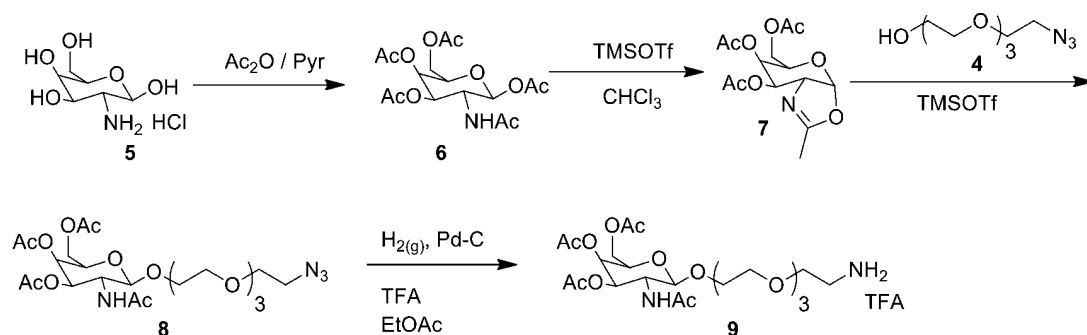
【化124】

スキーム1.



【化125】

スキーム2.



10

20

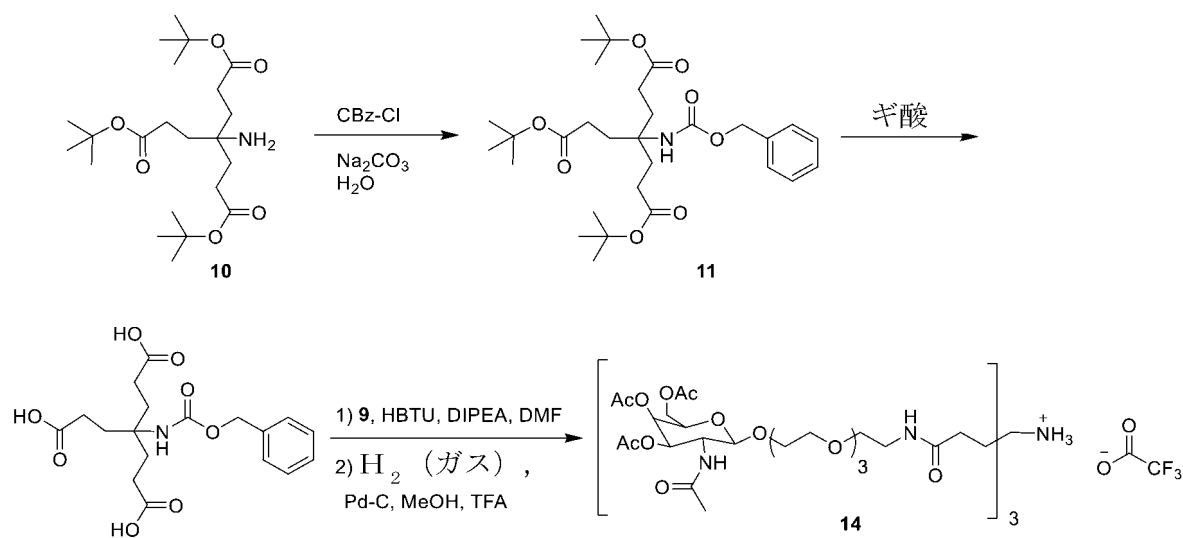
30

40

50

【化 1 2 6】

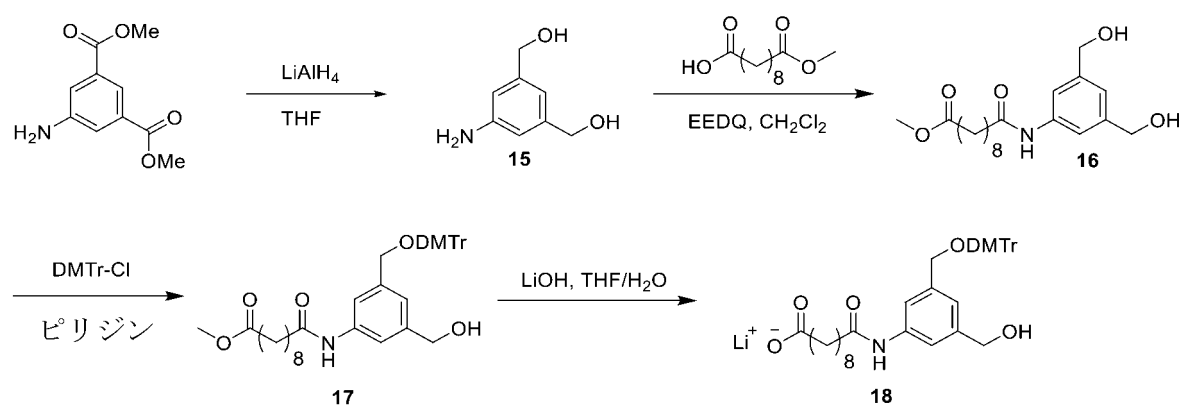
スキーム 3.



10

【化 1 2 7】

スキーム 4.



20

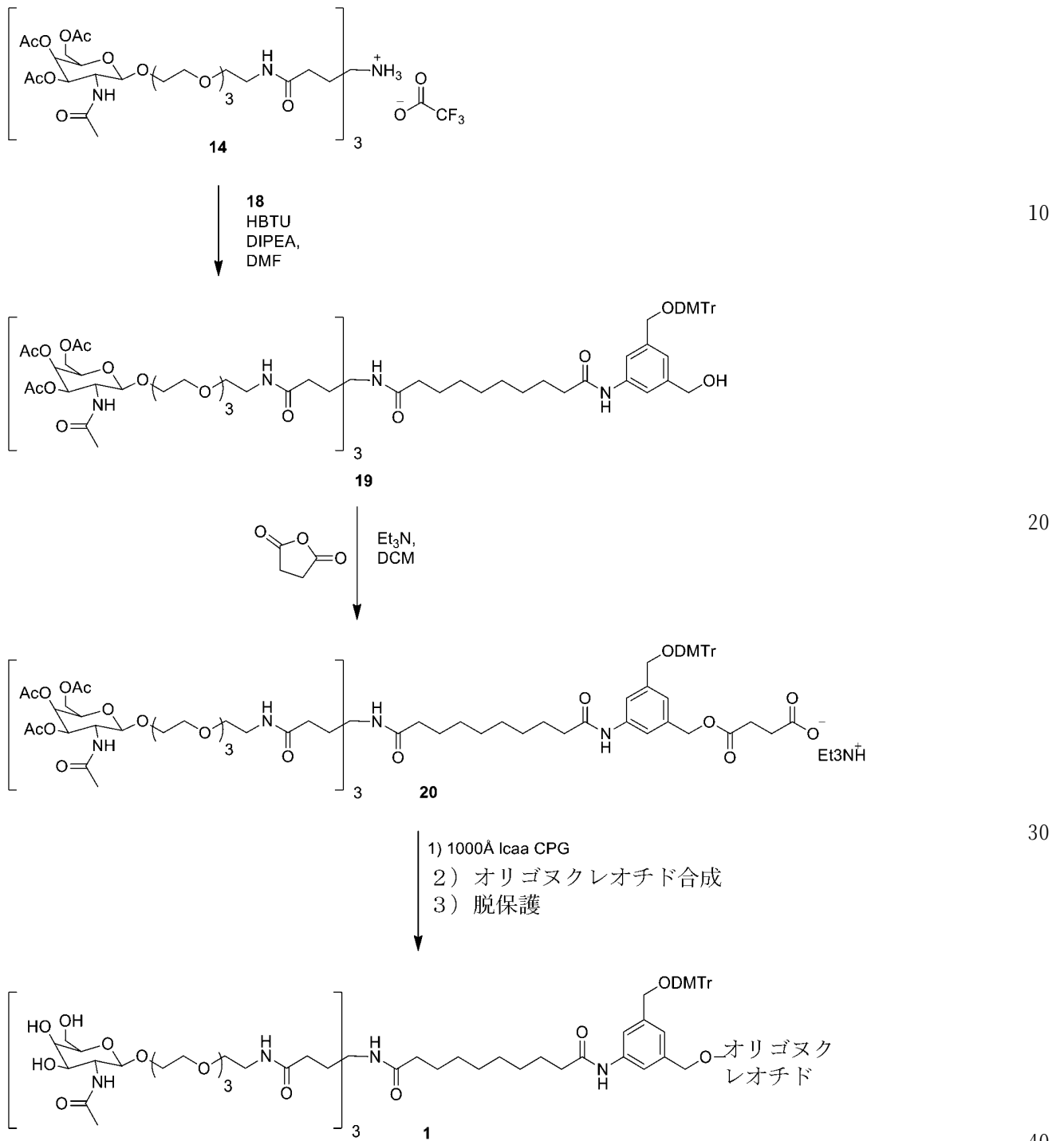
30

40

50

【化 1 2 8】

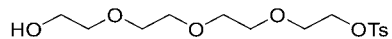
スキーム 5.



【0 3 0 9】

ステップ 1. 2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート 3 の調製

【化 1 2 9】



テトラエチレングリコール (9 3 4 g 、 4 . 8 m o l) を T H F (1 7 5 m L) 及び N a O H 水溶液 (5 M 、 1 4 5 m L) 中に含む溶液を冷却 (0 ° C) し、 T H F (6 0 5 m L

10

20

30

40

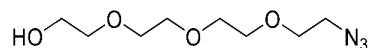
50

に溶解した p -トルエンスルホニルクロリド (91.4 g、480 mmol) で処理した後、2 時間攪拌 (0℃) した。反応混合物を水 (3 L) で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出 (500 mL で 3 回) した。抽出液を統合し、水及びブラインで洗浄した後、脱水 (MgSO_4) し、ろ過し、濃縮することで、2-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル 4-メチルベンゼンスルホネート 3 (140 g、84%) を淡黄色の油として得た。 R_f (0.57, 10% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)。

【0310】

ステップ 2. 2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エタン-1-オール 4 の調製

【化130】

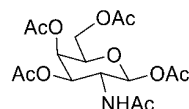


3 (140 g、403 mmol) を DMF (880 mL) 中に含む溶液をアジ化ナトリウム (131 g、2.02 mmol) で処理し、一晚加熱 (45℃) した。DMF の大部分を減圧下で除去し、残留物を CH_2Cl_2 (500 mL) に溶解し、ブラインで洗浄 (500 mL で 3 回) した後に脱水 (MgSO_4) し、ろ過してから濃縮した。残留物を、短いシリカ床に通し (5% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)、濃縮することで、2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エタン-1-オール 4 (65 g、74%) を黄色の油として得た。 R_f (0.56, 10% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)。

【0311】

ステップ 3. 過アセチル化ガラクトサミン 6 の調製

【化131】

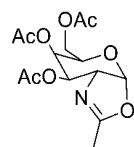


ピリジン (1.5 L) 中の D-ガラクトサミン塩酸塩 5 (250 g、1.16 mol) を無水酢酸 (1.25 L、13.2 mol) で 45 分かけて処理した。一晚攪拌後、反応混合物を分けて 1 L 分量を 3 つ調製した。各 1 L 分量を 3 L の氷水に注ぎ入れ、1 時間混合した。混合後、固体をろ過して分離し、統合し、液体窒素で凍結させてから 5 日間凍結乾燥することで、過アセチル化ガラクトサミン 6 (369.4 g、82%) を白色の固体として得た。 R_f (0.58, 10% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)。

【0312】

ステップ 4. (3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-メチル-3a, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-5H-ピラノ[3,2-d]オキサゾール-6, 7-ジイルジアセテート 7 の調製

【化132】

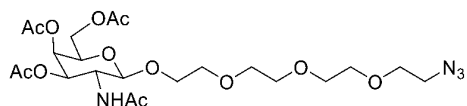


過アセチル化ガラクトサミン 6 (8.45 g、21.7 mmol) を CHCl_3 (320 mL) 中に含む溶液を、 TMSOTf (4.32 mL、23.9 mmol) を滴下して処理した。攪拌 (1.5 時間、40℃) 後、トリエチルアミン (5 mL) を添加することによって反応液の反応を停止し、この溶液を濃縮して乾燥させることで、化合物 7 を淡黄色のガラス状物質 (7.2 g、定量的) として得た。この生成物を、追加精製せずに使用した。 R_f (0.59, 10% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)。

【0313】

ステップ5. (2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (2 - (2 - (2 - (2 - アジドエトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテート8の調製

【化133】

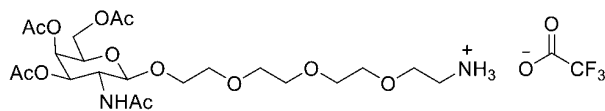


化合物7 (7.2 g、21.7 mmol) 及び2 - (2 - (2 - (2 - アジドエトキシ) エトキシ) エトキシ) エタン - 1 - オール4 (2.65 g、15.2 mmol) をトルエン (150 mL) と共沸 (3回) させて微量の水を除去した。この脱水材料を1, 2 - ジクロロエタン (150 mL) に溶解し、冷却 (約5℃) し、TMSOTf (784 µL、4.34 mmol) で処理した。一晩攪拌後、トリエチルアミン (5 mL) を添加することによって反応液の反応を停止し、この溶液を濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (1% → 5% MeOH - CH₂Cl₂) によって精製することで、8 (7.12 g、85%) を褐色の油として得た。R_f (0.3, 10% MeOH - CH₂Cl₂)。

【0314】

ステップ6. 2 - (2 - (2 - (2 - ((2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - ジアセトキシ - 6 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エタン - 1 - アミニウム2, 2, 2 - トリフルオロアセテート9の調製

【化134】

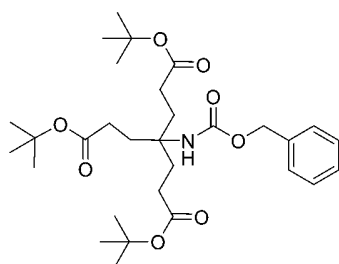


アジド8 (7.12 g、13 mmol) をEtOAc (150 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (2 mL) 中に含む溶液を活性炭担持パラジウム (1.5 g、湿潤ベースで10 w/w%) で処理した。次に、反応混合物を水素でパージし、一晩激しく攪拌した。窒素パージ後、混合物をCeliteに通してろ過し、MeOHですすいだ。ろ液を濃縮し、クロマトグラフィー (5% → 10% → 20% MeOH - CH₂Cl₂) によって精製することで、9 (5.8 g、72%) を褐色の油として得た。R_f (0.34, 15% MeOH - CH₂Cl₂)。

【0315】

ステップ7. ジーtert-ブチル4 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ - 4 - (3 - (tert-ブトキシ) - 3 - オキソプロピル) ヘプタンジオエート11の調製

【化135】



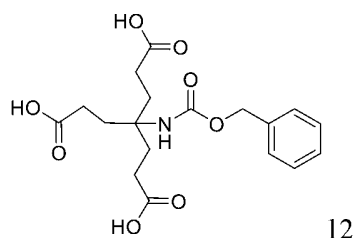
ジーtert-ブチル4 - アミノ - 4 - (3 - (tert-ブトキシ) - 3 - オキソプロピル) ヘプタンジオエート10 (13.5 g、33 mmol) を25%のNa₂CO₃水溶液 (150 mL) 及びジクロロメタン (300 mL) 中に含む溶液に対して、クロロギ酸ベンジル (14 mL、98 mmol) を徐々に添加した。溶液を室温で一晩 (16時間) 激しく攪拌した。完了時点で、ジクロロメタン (100 mL) を追加で添加し、ジク

ロロメタン層を分離した。水層をジクロロメタンで抽出（１００ｍＬで２回）した。ジクロロメタン抽出液を統合し、硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから濃縮して乾燥させた。生成物１１を、追加精製の必要がない無色の油（１５．８ｇ、８８％）として単離した。Ｒｆ（０．７，１：１ Ｅ ｔ Ｏ Ａ ｃ－ヘキサン）。

【０３１６】

ステップ８．４－（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ－４－（２－カルボキシエチル）ヘプタン二酸１２の調製

【化１３６】



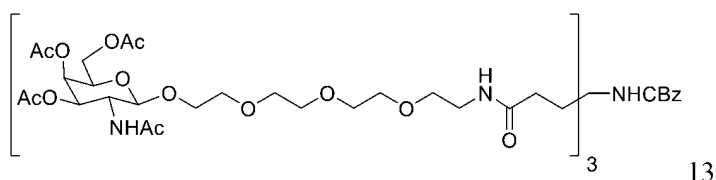
１１（１５．６ｇ、２８．８ｍｍｏｌ）をギ酸（５０ｍＬ）中に含む溶液を室温で２時間攪拌した。溶液を濃縮して乾燥させ、酢酸エチル（約２５ｍＬ）に溶解した。静置すると生成物が無色の固体として結晶化した。固体をろ過し、酢酸エチルで洗浄し、風乾させることで、１２を無色の固体（１０．２ｇ、９３％）として得た。Ｒｆ（０．１，１０％ Ｍ ｅ Ｏ Ｈ－Ｃ Ｈ ２ Ｃ ｌ ２）。

20

【０３１７】

ステップ９．化合物１３の調製

【化１３７】

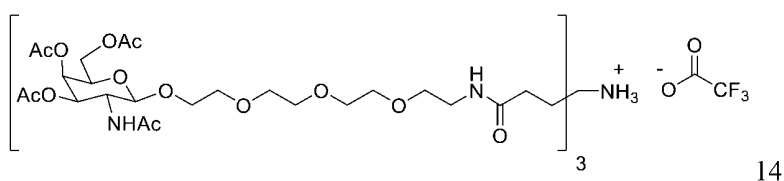


１２（７９３ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）及び９（５．８ｇ、９．３６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５０ｍＬ）中に含む溶液をＢＯＰ（３．６７ｇ、８．３２ｍｍｏｌ）で処理し、次いでＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．３１ｍＬ、２５ｍｍｏｌ）で処理した。一晩攪拌後、混合物を濃縮して乾燥させ、クロマトグラフィー（１％→２％→５％→１０％→１５％ Ｍ ｅ Ｏ Ｈ－Ｃ Ｈ ２ Ｃ ｌ ２）に供することで、１３（５．７１ｇ〔粗〕（＞１００％）（カップリング副生成物を含んでいたが、次のステップに影響を及ぼすものではなかった））を得た。Ｒｆ（０．４５，１０％ Ｍ ｅ Ｏ Ｈ－Ｃ Ｈ ２ Ｃ ｌ ２）。

【０３１８】

ステップ１０．化合物１４の調製

【化１３８】



化合物１３（５．７ｇ）をＭ ｅ Ｏ Ｈ（１５０ｍＬ）及びＴＦＡ（１．５ｍＬ）に溶解し、活性炭担持パラジウム（１ｇ、湿潤ベースで１０ｗ／ｗ％）で処理した。次に、反応混合物を水素でパージし、一晩激しく攪拌した。窒素パージ後、混合物をＣ ｅ ｌ ｌ ｉ ｔ ｅに通してろ過し、Ｍ ｅ Ｏ Ｈですすいだ。ろ液を濃縮し、クロマトグラフィー（５％→１０％→

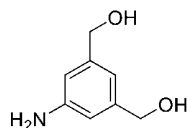
50

20% MeOH-CH₂Cl₂) によって精製することで、14を褐色の油(2.15 g、2ステップにわたる収率56%)として得た。R_f(0.32, 10% MeOH-CH₂Cl₂)。

【0319】

ステップ11. (5-アミノ-1,3-フェニレン)ジメタノール15の調製

【化139】



10

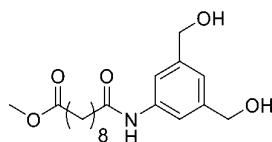
3.75当量のLiAlH₄(13.6 g、358 mmol)をTHF(440 mL)中に含む混合物を還流しながら、当該混合物に対して、ジメチル5-アミノイソフタレート(20.0 g、96 mmol)をTHF(350 mL)中に含む溶液を1時間かけて滴下して添加した。混合物を還流しながらさらに2時間攪拌した後、室温に冷却し、MeOH(27 mL)、次いで水(40 mL)を注意深く添加することによって混合物の反応を停止した。この反応停止混合物を2時間攪拌した後、ろ過してから濃縮して乾燥させた。残留物をEtOAcから再結晶化(2回)させることで、褐色がかった黄色の結晶(10.2 g、70%)として15を得た。

【0320】

20

ステップ12. メチル10-((3,5-ビス(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ)-10-オキソデカノエート16の調製

【化140】



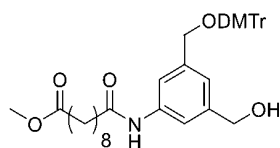
セバシン酸メチル(3.8 g、17 mmol)、15(2.5 g、17 mmol)、及びEEDQ(8.1 g、33 mmol)を2:1のジクロロメタン/メタノール(200 mL)中に含む溶液を室温で2時間攪拌した。完了時点で、溶液を濃縮して乾燥させた。得られた固体をジクロロメタン(50 mL)中で碎いて分散させ、ろ過した。固体を冷ジクロロメタンですすぎ、風乾させることで、16を無色の固体(4.3 g、72%)として得た。R_f(0.33, EtOAc)。

30

【0321】

ステップ13. メチル10-((3-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ)-10-オキソデカノエート17の調製

【化141】



40

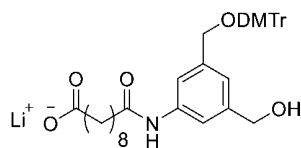
16(4.3 g、12 mmol)をピリジン(50 mL)中に含む溶液に対して、4,4'-(クロロ(フェニル)メチレン)ビス(メトキシベンゼン)(4.1 g、12 mmol)を添加した。溶液を窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。完了時点で、溶液を濃縮して乾燥させた。残留物をカラムクロマトグラフィー(0.5%→0.75%→1%→1.5% MeOH-CH₂Cl₂)によって精製することで、17を黄色の固体(2.9 g、35%)として得た。R_f(0.6, 10% MeOH-CH₂Cl₂)。

50

【0322】

ステップ14．リチウム10－（（3－（（ビス（4－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－5－（ヒドロキシメチル）フェニル）アミノ）－10－オキソデカノエート18の調製

【化142】



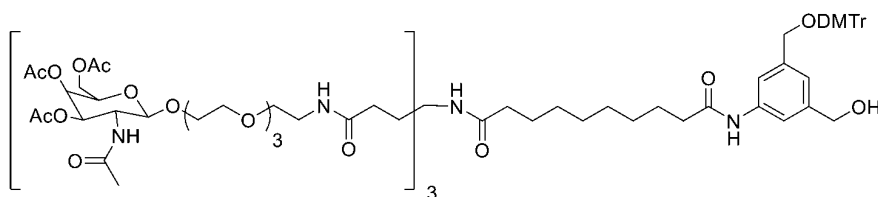
10

17（2.9 g、4.3 mmol）をTHF（60 mL）中に含む溶液に対して、水（15 mL）及び水酸化リチウム（112 mg、4.7 mmol）を添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。完了時点で、溶液を濃縮してTHFを除去した。残った水性溶液を液体窒素で瞬間凍結させ、一晩凍結乾燥することで、無色の固体（2.9 g、定量的）を得た。Rf（0.3, 10% MeOH-CH₂Cl₂）。

【0323】

ステップ15．化合物19の調製

【化143】



20

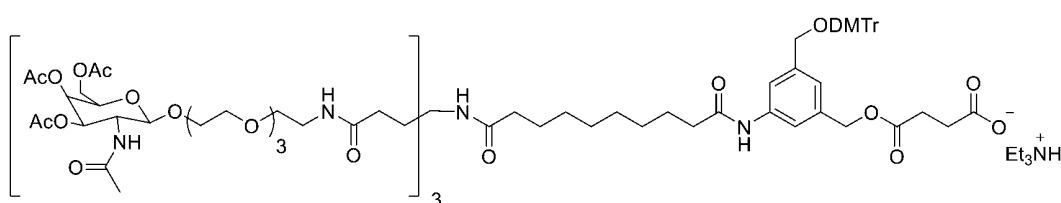
14（454 mg、0.67 mmol）、18（1.25 g、0.67 mmol）、及びHBTU（381 mg、1.0 mmol）を無水DMF（25 mL）中に含む溶液に対して、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.35 mL、2.0 mmol）を添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。完了時点で、溶液を酢酸エチル（250 mL）に注ぎ入れ、ブラインで洗浄（200 mLで3回）した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから濃縮して乾燥させた。カラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中のMeOH濃度5%→7.5%→10%→15%）による精製を行うことで、19を淡オレンジ色の泡沫（1.5 g、94%）として得た。Rf（0.25, 10% MeOH-CH₂Cl₂）。

30

【0324】

ステップ16．化合物20の調製

【化144】



40

化合物19（1.5 g、0.6 mmol）、無水コハク酸（120 mg、1.2 mmol）、DMAP（220 mg、1.8 mmol）、及びトリメチルアミン（250 μL、1.8 mmol）を無水CH₂Cl₂（50 mL）中に含む溶液を室温で一晩攪拌した。完了時点で、溶液を濃縮して乾燥させ、短いシリカプラグ（100% CH₂Cl₂→CH₂Cl₂中のMeOH濃度15%）に通してろ過することで、生成物20を淡ベージュ色の泡沫（1.1 g、70%）として得た。質量 m/z（ES-TOF MS）727.7

50

10

ステップ 17. 複合体 1 の調製

20

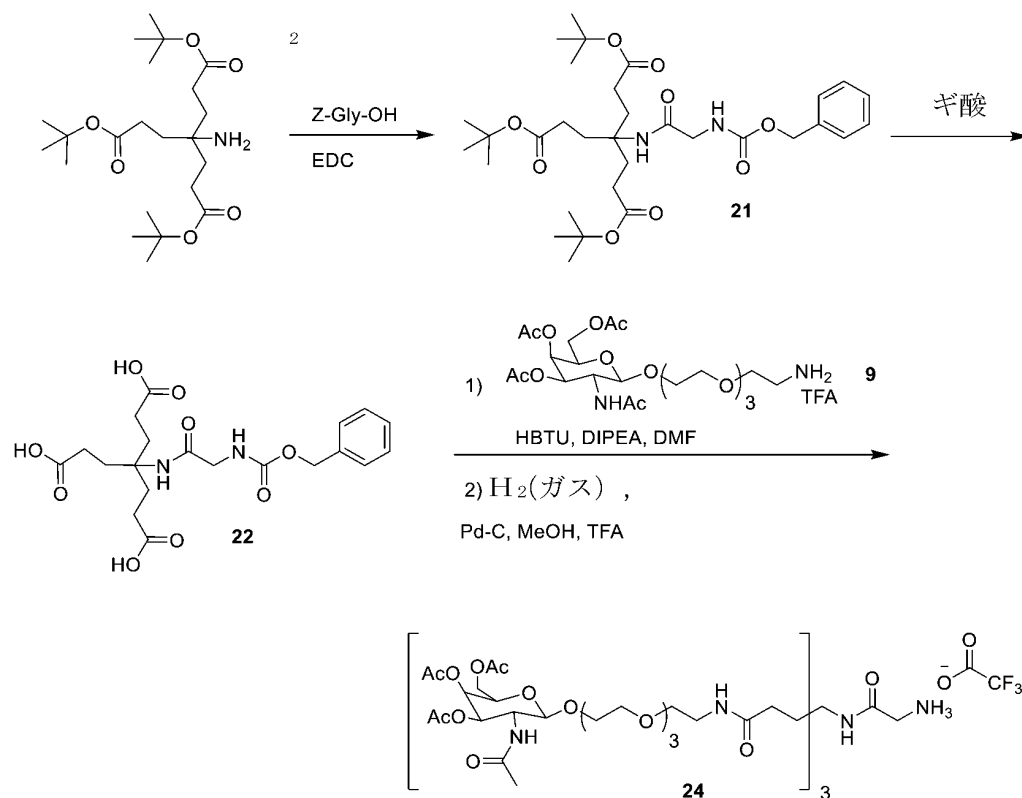
30

40

実施例 2：複合体 3 4 の合成

【化 1 4 6】

スキーム6.

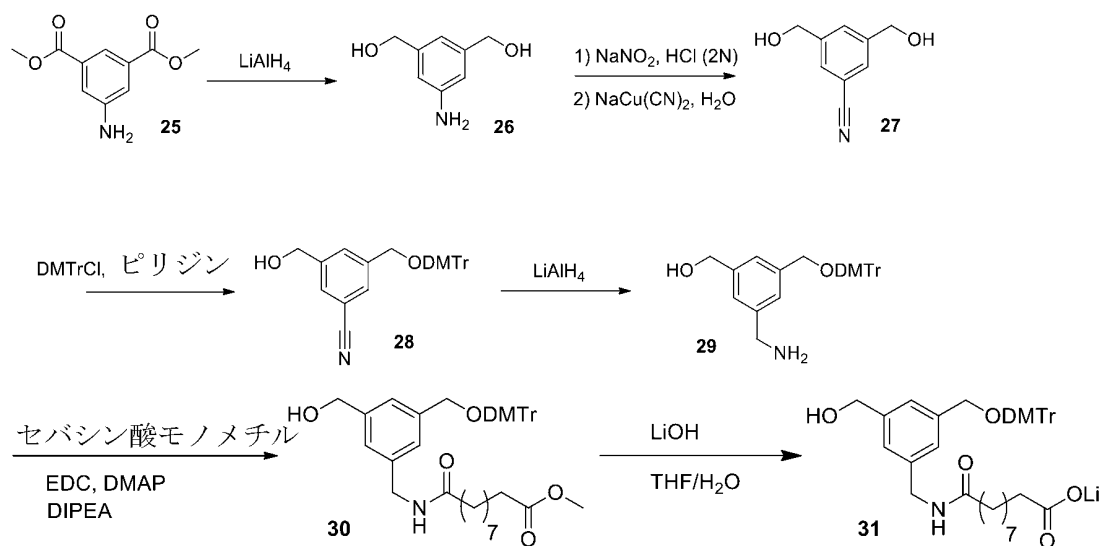


10

20

【化 1 4 7】

スキーム7.



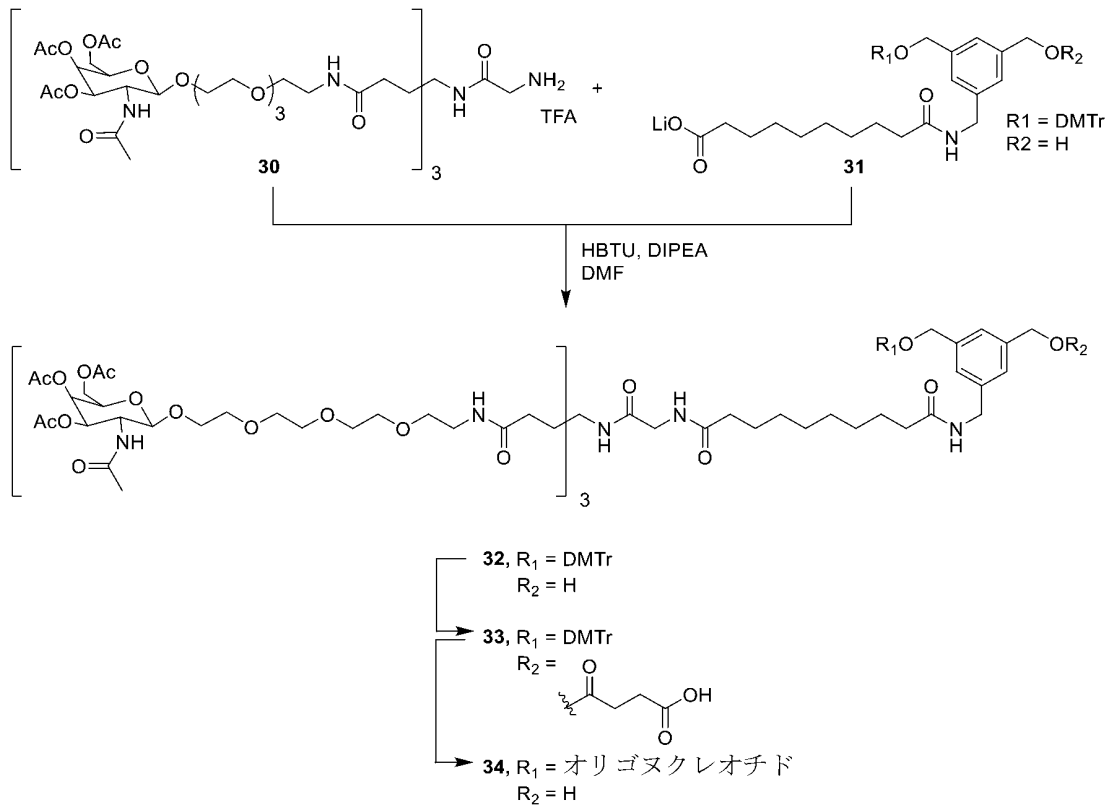
30

40

50

【化 1 4 8】

スキーム 8.



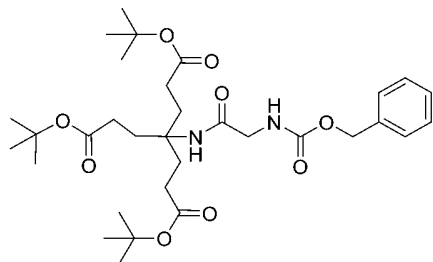
10

20

【0 3 2 7】

ステップ 1. ジーtert-ブチル 4- (2- ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) アセトアミド) - 4- (3- (tert-ブトキシ) - 3-オキソプロピル) ヘプタンジオエート 21 の調製

【化 1 4 9】



ジーtert-ブチル 4-アミノ-4- (3- (tert-ブトキシ) - 3-オキソプロピル) ヘプタンジオエート (25 g、60 mmol) 及び Z-グリシン (18.9 g、90.2 mmol) を CH_2Cl_2 (300 mL) 中に含む溶液を、EDC (23 g、120 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (32 mL、180 mmol)、及び DMAP (触媒、17 mg) で連続的に処理した。攪拌 (16 時間) 後、反応混合物を NaHCO_3 (飽和水溶液) に注ぎ入れ、 CH_2Cl_2 で抽出し、ブラインで洗浄し、脱水 (MgSO_4) し、ろ過してから濃縮することで、ジーtert-ブチル 4- (2- ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) アセトアミド) - 4- (3- (tert-ブトキシ) - 3-オキソプロピル) ヘプタンジオエート 21 を非晶質固体 (36 g、定量的) として得た。この非晶質固体を、追加処理せずに使用した。Rf (0.85, 10% MeOH- CH_2Cl_2)。

【0 3 2 8】

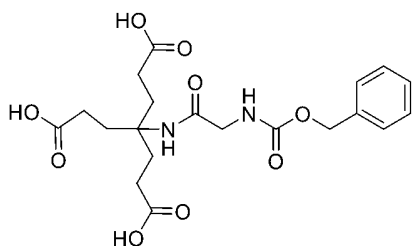
30

40

50

ステップ 2. 4-((2-((2-((2-((2-((2R, 3R, 4R, 5R, 6R)-3-アセトアミド-4, 5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エタン-1-アミニウム2, 2, 2-トリフルオロアセレート(35g, 56.5mmol))を含む溶液をBOP(25g, 56.5mmol))で処理し、次いでN,N-ジイソプロピルエチルアミン(29mL, 170mmol))で処理した。一晩攪拌後、混合物を濃縮して乾燥させ、クロマトグラフィー(100%CH₂Cl₂→15%MeOH-CH₂Cl₂)に供することで、化合物23(24.6g, 89%)を得た。R_f(0.55, 15%MeOH-CH₂Cl₂)。

【化150】



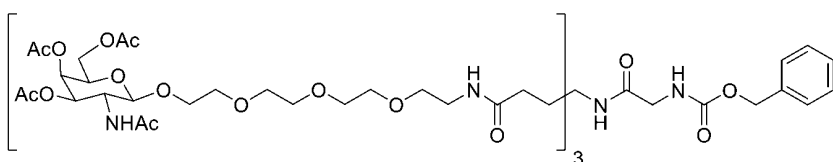
10

ジ-tert-ブチル4-((2-((2-((2-((2-((2R, 3R, 4R, 5R, 6R)-3-アセトアミド-4, 5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エタン-1-アミニウム2, 2, 2-トリフルオロアセレート(35g, 56.5mmol))を含む溶液を、無溶媒のギ酸(150mL)中で72時間攪拌した。完了時点で、ギ酸を減圧下で除去し、粗固体を高減圧下で一晩乾燥させることで、22を無色の固体(15.9g, 61%)として得た。R_f(0.15, 10%MeOH-CH₂Cl₂)。

【0329】

ステップ 3. 化合物 23 の調製

【化151】



20

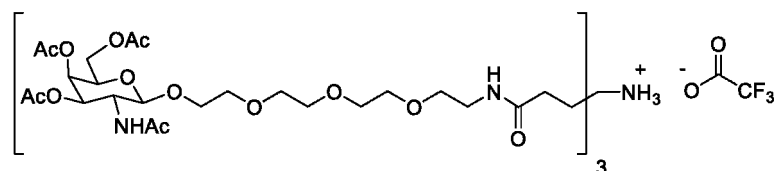
22(6.2g, 14.1mmol)及び2-((2-((2-((2-((2R, 3R, 4R, 5R, 6R)-3-アセトアミド-4, 5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エタン-1-アミニウム2, 2, 2-トリフルオロアセレート(35g, 56.5mmol))をDMF(250mL)中に含む溶液をBOP(25g, 56.5mmol))で処理し、次いでN,N-ジイソプロピルエチルアミン(29mL, 170mmol))で処理した。一晩攪拌後、混合物を濃縮して乾燥させ、クロマトグラフィー(100%CH₂Cl₂→15%MeOH-CH₂Cl₂)に供することで、化合物23(24.6g, 89%)を得た。R_f(0.55, 15%MeOH-CH₂Cl₂)。

30

【0330】

ステップ 4. 化合物 24 の調製

【化152】



40

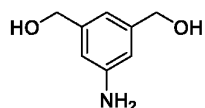
化合物23(24.6g)をMeOH(200mL)及びTFA(1.5mL)に溶解し、窒素でパージした。活性炭担持パラジウム(1g、湿潤ベースで10w/w%)を添加した後、反応混合物を水素でパージし、一晩激しく攪拌した。完了時点で、反応液を窒素でパージし、Celiteに通してろ過し、MeOHですすいだ。ろ液を濃縮し、シリカゲル60でのカラムクロマトグラフィー(グラジエント: 5%→10%→20%MeOH-CH₂Cl₂)によって精製することで、24を淡褐色の粘性油(23g)として得た。R_f(0.32, 10%MeOH-CH₂Cl₂)。

50

【0331】

ステップ5. (5-アミノ-1,3-フェニレン)ジメタノール26の調製

【化153】



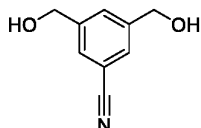
水素化アルミニウムリチウム (13.6 g、358 mmol) を無水テトラヒドロフラン (450 mL) 中に含む懸濁液を窒素雰囲気下で還流し、ジメチル-5-アミノイソフタレート25 (20 g、96 mmol) を無水テトラヒドロフラン (350 mL) 中に含む溶液を滴下して処理した。添加完了後、混合物を加熱してさらに2時間還流した。完了時点で、溶液を室温に冷却し、MeOH (27 mL)、次いで水 (40 mL) を徐々に添加することによって溶液の反応を停止した。2時間攪拌後、混合物をろ過し、濃縮し、EtOAcから再結晶化させることで、(5-アミノ-1,3-フェニレン)ジメタノール26を灰白色の結晶 (10.2 g、70%) として得た。Rf 0.5 (15% MeOH-CH₂Cl₂)。

10

【0332】

ステップ6. 3,5-ビス(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル27の調製

【化154】



20

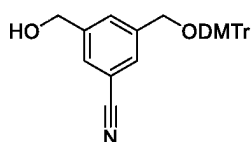
26 (5 g、33 mmol) を2Nの塩酸 (100 mL) 中に含む溶液を0℃に冷却し、亜硝酸ナトリウム (3.53 g、36 mmol) を水 (50 mL) 中に含む冷溶液で処理した。反応混合物を5℃以下の温度で30分間維持した後、シアン化銅(I) (3.19 g、35.6 mmol) 及びシアン化ナトリウム (3.53 g、72 mmol) を水 (50 mL) 中に含む溶液で一度に処理した。室温で一晩攪拌後、混合物をろ過し、ジクロロメタンで抽出 (100 mLで3回) し、濃縮し、追加精製せずに使用した。ジオール (3,5-ビス(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル27) を黄色の固体 (2.19 g、41%) として得た。Rf 0.75 (15% MeOH-CH₂Cl₂)。

30

【0333】

ステップ7. 3-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-5-((ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル)28の調製

【化155】



40

3,5-ビス(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル27 (538 mg、3.3 mmol) をピリジン (14 mL) 中に含む溶液を4,4'-ジメトキシトリチルクロリド (1.17 g、3.46 mmol) で処理し、室温で一晩攪拌した。完了時点で、混合物を濃縮し、ジエチルエーテル (25 mL) 中に分散させ、ろ過してから濃縮した。粗生成物を、シリカゲル60でのカラムクロマトグラフィー (グラジエント: 10%→50% EtOAc-ヘキサン) によって精製することで、28を黄色の固体 (725 mg、47%) として得た。Rf 0.5 (1:1 EtOAc-ヘキサン)。

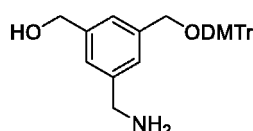
【0334】

ステップ8. (3-(アミノメチル)-5-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-5-((ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル)29の調製

50

ル) メトキシ) メチル) フェニル) メタノール 29 の調製

【化 1 5 6】

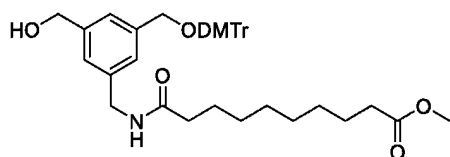


28 (100 mg、0.22 mmol) をメチルテトラヒドロフラン (5 mL) 中に含む溶液を 0℃ に冷却し、水素化アルミニウムリチウム (0.64 mmol = MeTHF 中 2.3 M の溶液 0.28 mL) で徐々に処理した。1 時間攪拌後、メタノール (1 mL)、次いで水 (0.3 mL) を添加することによって反応液の反応を停止し、この溶液を 30 分間攪拌した。混合物をろ過してから濃縮することで、(3-(アミノメチル)-5-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)フェニル)メタノール 29 (78 mg、77%) を得た。Rf 0.15 (10% MeOH-CH₂Cl₂)。

【0335】

ステップ 9. メチル 10-(3-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-5-(ヒドロキシメチル)ベンジル)アミノ)-10-オキソデカノエート 30 の調製

【化 1 5 7】

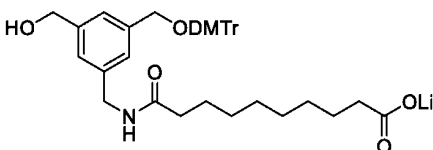


(3-(アミノメチル)-5-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)フェニル)メタノール 29 (78 mg、0.17 mmol) 及びセバシン酸モノメチル (38 mg、0.17 mmol) をジクロロメタン (5 mL) 中に含む溶液を、EDC (48 mg、0.25 mmol)、DMAP (触媒、5 mg)、及びジイソプロピルエチルアミン (57 µL、0.33 mmol) で連続的に処理した。攪拌 (3.5 時間) 後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (50 mL) に注ぎ入れた。重炭酸ナトリウム溶液をジクロロメタンで抽出 (50 mL で 3 回) し、ブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから濃縮して乾燥させた。粗物質をシリカゲル 60 のカラムクロマトグラフィー (グラジエント: 2% → 5% MeOH-CH₂Cl₂) によって精製することで、メチル 10-(3-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-5-(ヒドロキシメチル)ベンジル)アミノ)-10-オキソデカノエート 30 を黄色の油 (57 mg、53%) として得た。Rf 0.45 (10% MeOH-CH₂Cl₂)。

【0336】

ステップ 10. リチウム 10-(3-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-5-(ヒドロキシメチル)ベンジル)アミノ)-10-オキソデカノエート 31 の調製

【化 1 5 8】



化合物 30 (188 mg、0.28 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、LiOH (7 mg、0.30 mmol) を水 (1 mL) 中に含む溶液で処理した。完了時点で、テトラヒドロフランを減圧下で除去し、残った水性混合物を凍結し、凍結乾燥

することで、リチウム 10-((3-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-5-(ヒドロキシメチル)ベンジル)アミノ)-10-オキソデカノエート 31 を無色の固体 (180 mg、99%) として得た。R_f 0.45 (10% MeOH-CH₂Cl₂)。

【0337】

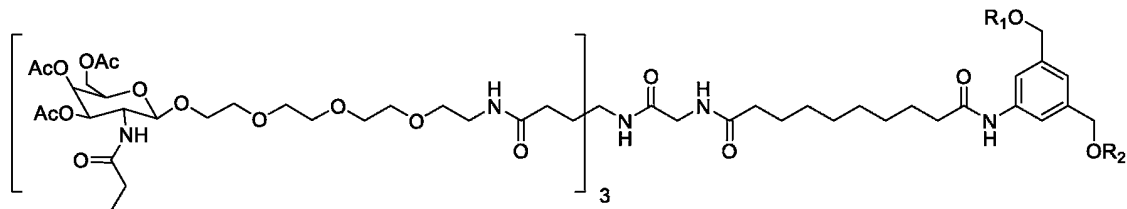
ステップ 11. 化合物 32、化合物 33、及び化合物 34 の調製

化合物 32、化合物 33、及び化合物 34 は、それぞれ化合物 19、化合物 20、及び化合物 1 の合成に使用した手順と同じ手順に従って調製した。

【0338】

実施例 3. 複合体 36 の合成

【化 159】



36, R₁ = オリゴヌクレオチド
R₂ = H

【0339】

ステップ 1. 複合体 36 の調製

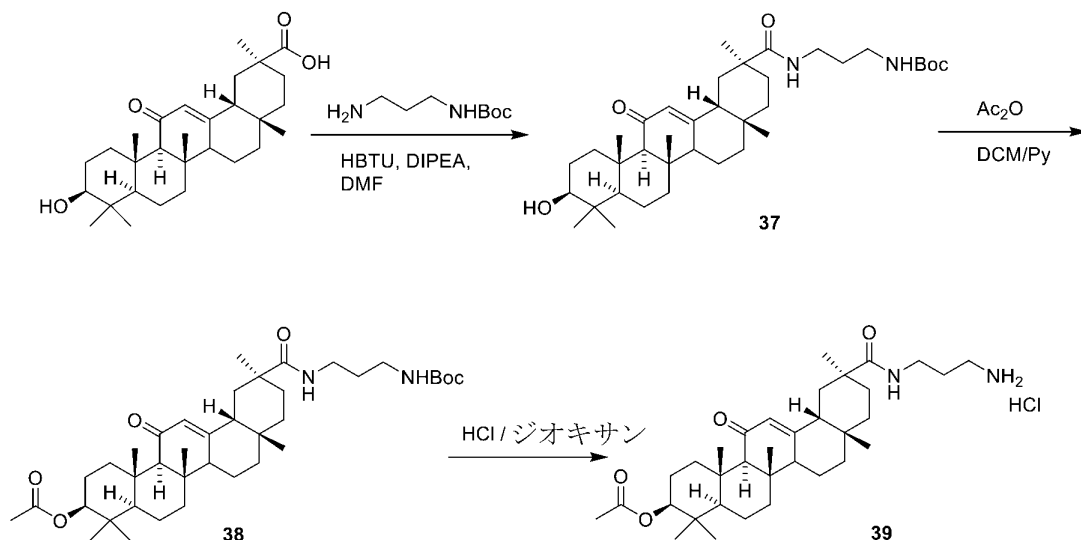
複合体 36 は、化合物 34 及びすべての対応中間体の合成に使用した手順と同一の手順を使用して調製した。唯一の例外は化合物 6 の合成であり、この合成では、無水酢酸の代わりにプロパン酸無水物を使用した。

【0340】

実施例 4. 複合体 42 の合成

【化 160】

スキーム 9.



10

20

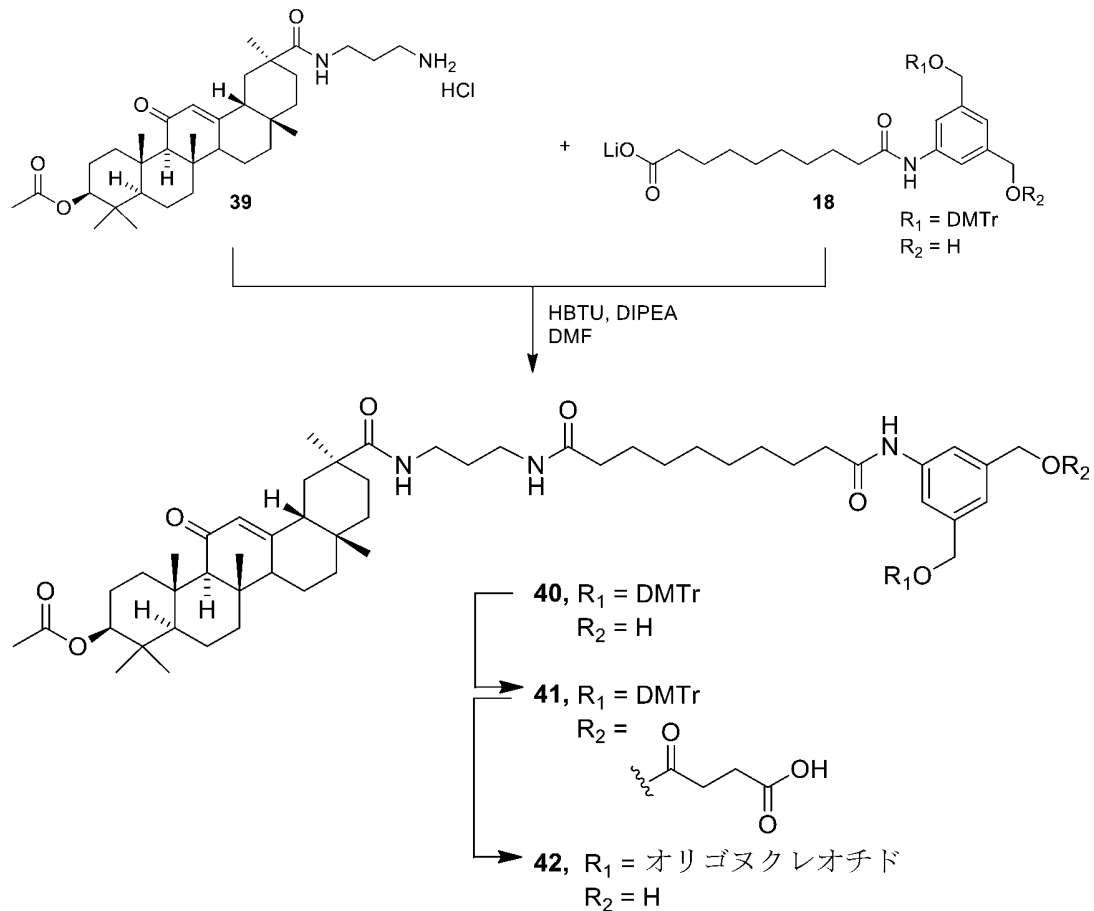
30

40

50

【化 1 6 1】

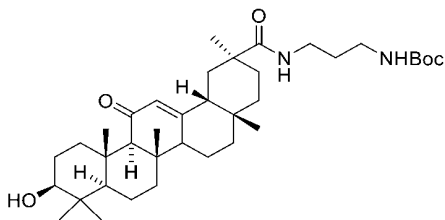
スキーム 10.



【 0 3 4 1】

ステップ 1. 化合物 3 7 の調製

【化 1 6 2】



18 β -グリチルレチン酸 (2.5 g、5.3 mmol)、tert-ブチル (3-アミノプロピル) カルバメート (1.1 g、6.4 mmol)、及び HBTU (3.0 g、8.0 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中に含む溶液に対して、ジイソプロピルエチルアミン (2.75 mL、15.9 mmol) を添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。完了時点で、溶液を減圧下で濃縮して乾燥させた。残留物をシリカゲル 60 のカラムクロマトグラフィー (グラジエント: 2% $\rightarrow$ 5% MeOH / CH_2Cl_2) によって精製することで、生成物を無色の固体 (2.1 g、63%) として得た。

【 0 3 4 2】

ステップ 2. 化合物 3 8 の調製

10

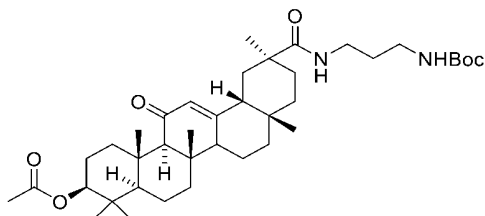
20

30

40

50

【化 1 6 3】

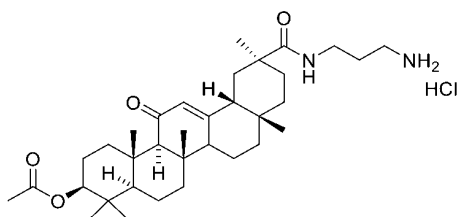


37 (2.1 g、3.3 mmol) 及びトリエチルアミン (3.5 mL、10 mmol) をジクロロメタン (25 mL) 中に含む溶液に対して、無水酢酸 (850 μ L、5.3 mmol) 及びDMAP (5 mg) を添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。完了時点で、溶液を濃縮して乾燥させ、酢酸エチル (100 mL) に溶解し、水 (100 mL) を洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから濃縮して乾燥させることで、淡褐色の泡沫 (1.9 g、85%) を得た。

【0343】

ステップ3. 化合物39の調製

【化 1 6 4】



38 (1.5 g、2.3 mmol) を無水ジオキサン (25 mL) 中に含む溶液に対して、2 Mの塩化水素を含むジオキサン (25 mL) を添加した。溶液を室温で一晩攪拌してから減圧下で濃縮して乾燥させることで、淡褐色の固体 (1.3 g、96%) を得た。

【0344】

ステップ4. 化合物40、化合物41、及び化合物42の調製

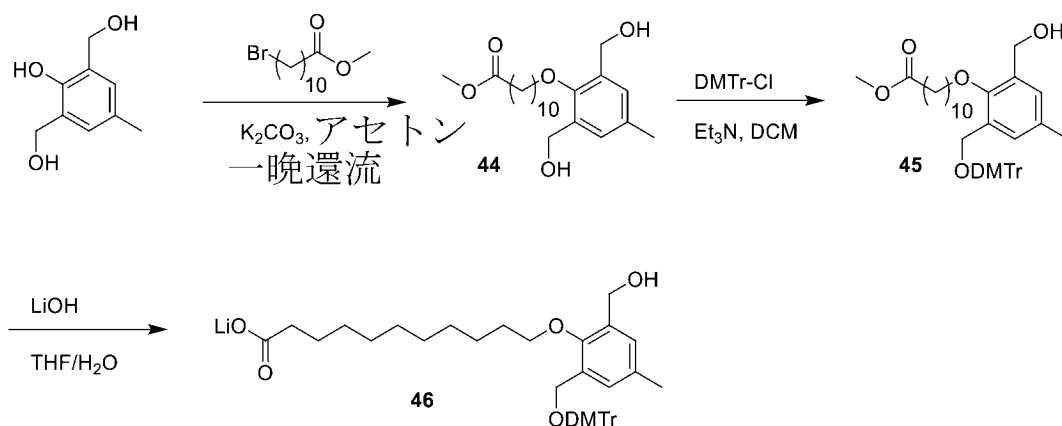
化合物40、化合物41、及び化合物42は、それぞれ化合物19、化合物20、及び化合物1の合成に使用した手順と同じ手順に従って調製した。

【0345】

実施例5. 複合体43の合成

【化 1 6 5】

スキーム11.



10

20

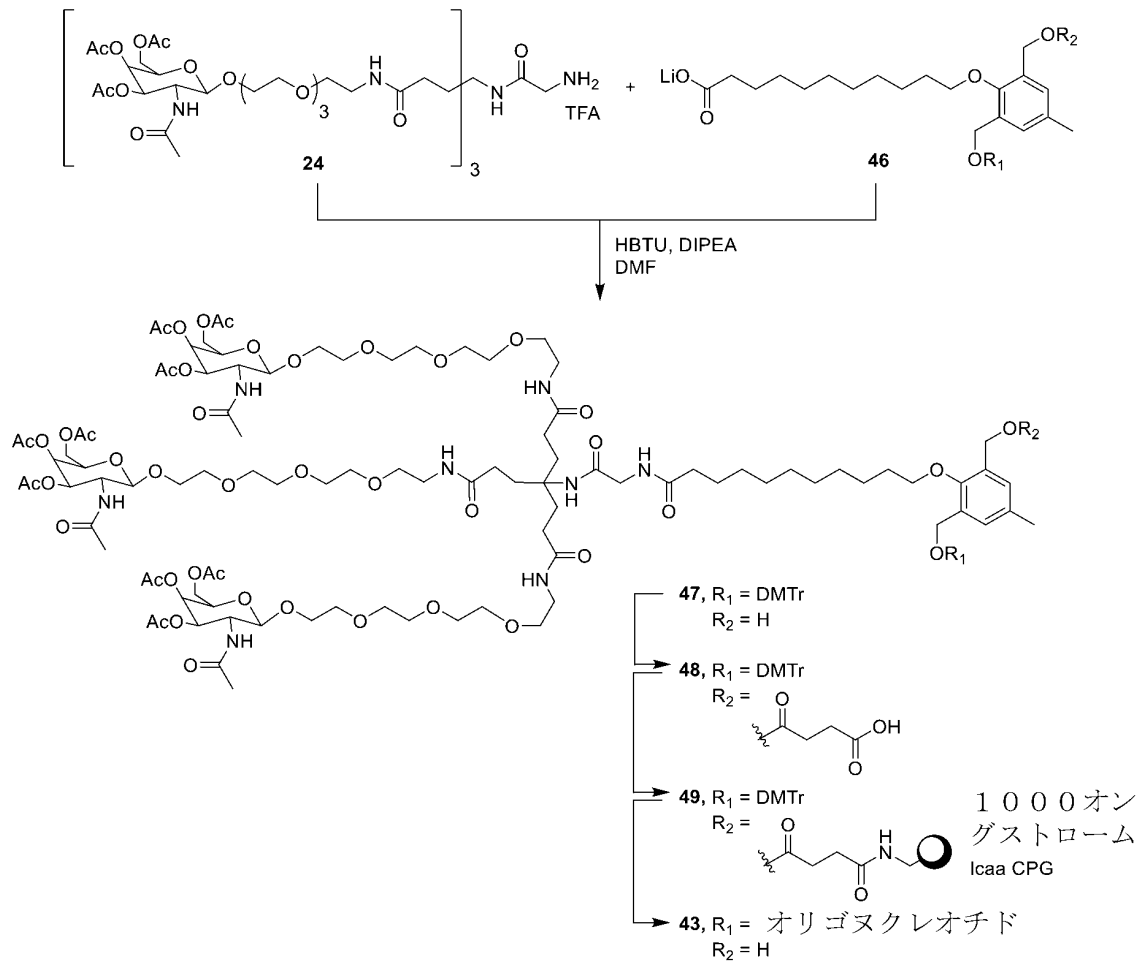
30

40

50

【化 1 6 6】

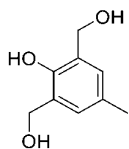
スキーム 1 2.



【0 3 4 6】

ステップ 1. メチル 11- (2, 6-ビス (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェノキシ) ウンデカノエート 44 の調製

【化 1 6 7】



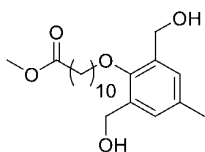
2, 6-ビス (ヒドロキシメチル) -p-クレゾール (2.7 g、16.3 mmol)、メチル 11-ブロモウンデカノエート (5.0 g、17.9 mmol)、及び炭酸カリウム (4.5 g、32.6 mmol) をアセトン (100 mL) 中に含む溶液を 16 時間還流した。完了時点で、溶液を減圧下で濃縮して乾燥させ、酢酸エチル (150 mL) 中に懸濁し、水で洗浄 (100 mL で 2 回) し、ブライン (100 mL) で洗浄した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから減圧下で濃縮して乾燥させた。残留物をシリカゲル 60 のカラムクロマトグラフィー (グラジエント 100% ヘキサン → 50% EtOAc / ヘキサン) によって精製することで、メチル 11- (2, 6-ビス (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェノキシ) ウンデカノエート 44 を無色の油 (1.6 g、27%) として得た。

【0 3 4 7】

ステップ 2. メチル 11- (2- ((ビス (4-メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) -6- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェノキシ) ウンデカノエート 4

5 の調製

【化 1 6 8】

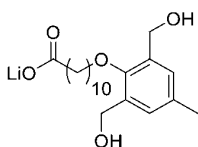


メチル 11- (2, 6-ビス (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェノキシ) ウンデカノエート 44 (1.5 g、4.1 mmol) を無水ピリジン (20 mL) 中に含む溶液に対して、4, 4'-ジメトキシトリチルクロリド (1.4 g、4.1 mmol) を添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。完了時点で、溶液を減圧下で濃縮して乾燥させ、シリカゲル 60 のカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の MeOH 濃度 0.5 → 1%) によって精製することで、メチル 11- (2- ((ビス (4-メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) -6- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェノキシ) ウンデカノエート 45 を淡黄色の固体 (1.1 g、40%) として得た。

【0 3 4 8】

ステップ 3. リチウム 11- (2- ((ビス (4-メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) -6- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェノキシ) ウンデカノエート 46 の調製

【化 1 6 9】



メチル 11- (2- ((ビス (4-メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) -6- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェノキシ) ウンデカノエート 45 (1.1 g、1.7 mmol) を無水テトラヒドロフラン (40 mL) 及び水 (10 mL) 中に含む溶液に対して、水酸化リチウム (44 mg、1.8 mmol) を添加した。溶液を減圧下で濃縮してテトラヒドロフランをすべて除去した。残った水性溶液を液体窒素で瞬間凍結させた後、一晩凍結乾燥することで、リチウム 11- (2- ((ビス (4-メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) -6- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェノキシ) ウンデカノエート 46 を淡ピンク色の固体 (1.1 g、94%) として得た。

【0 3 4 9】

ステップ 4. 化合物 47 の調製

10 (1.33 g、0.66 mmol)、46 (0.5 g、0.73 mmol)、HBTU (400 mg、1 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 中に含む溶液に対して、ジイソプロピルエチルアミン (0.35 mL、2 mmol) を添加した。溶液を室温で一晩 (18 時間) 攪拌した。完了時点で、溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (グラジエント: 100% CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂ 中の MeOH 濃度 5% → 10% → 15%) によって精製することで、47 を無色の固体 (710 mg、41%) として得た。

【0 3 5 0】

ステップ 5. 化合物 48 の調製

47 (0.71 g、0.3 mmol)、トリエチルアミン (0.4 mL、3.0 mmol)、及びポリスチレン-DMAP (ロード量 3 mmol/g、200 mg、0.6 mmol) をジクロロメタン (15 mL) 中に含む溶液に対して、無水コハク酸 (60 mg、0.6 mmol) を添加した。溶液を室温で一晩攪拌し、完了時点で、ろ過してから減圧下で濃縮して乾燥させた。残留物をシリカゲル 60 のカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の MeOH 濃度を 5% → 20% とするグラジエント) によって精製することで

、48を淡黄色の固体(570mg、70%)として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.91 (m, 1H), 7.86–7.76 (m, 6H), 7.45–7.40 (m, 2H), 7.36–7.14 (m, 10H), 7.10 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 5.21 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 5.01 (s, 2H), 4.97 (dd, J = 11.2, 3.4 Hz, 3H), 4.56 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 4.06–3.98 (m, 11H), 3.93–3.84 (m, 3H), 3.81–3.72 (m, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.65–3.46 (m, 38H), 3.40–3.35 (m, 6H), 3.20–3.16 (m, 6H), 2.56–2.44 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.15–2.08 (m, 2H), 2.10 (s, 9H), 2.04–1.96 (m, 6H), 1.89 (s, 9H), 1.82–1.76 (m, 4H), 1.77 (s, 9H), 1.54–1.34 (m, 4H), 1.28–1.10 (m, 12H)。

【0351】

ステップ6．化合物49の調製

48(100mg、40μmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド(30mg/mLのアセトニトリル溶液、50μL、13μmol)、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(40μL、264μmol)、及びピリジン(50μL)をジクロロメタン(2mL)及びアセトニトリル(3mL)中に含む溶液に対して、1000 Å l c a a C P G (prime synthesis、920mg)を添加した。旋回振とう機で溶液を室温で一晩攪拌した。反応液をTLCで分析したところ、活性化N-ヒドロキシコハク酸エステルが一部しか消費されていないことが明らかになったため、CPG(500mg)を追加で添加した。溶液を再び一晩攪拌した。完了時点で、CPGをろ過し、ジクロロメタン(25mL)、アセトニトリル(25mL)、及びテトラヒドロフラン(25mL)で洗浄した。無水酢酸を含むアセトニトリル(3mL)と10%N-メチルイミダゾール／10%ピリジンを含むテトラヒドロフラン(3mL)との1：1溶液を添加することによってCPG上の未反応アミン残基をアセチル化(キャップ)した。懸濁液を2時間静置した後、ろ過し、等量のテトラヒドロフラン(25mL)、アセトニトリル(25mL)、及びジクロロメタン(25mL)ですすいだ。ロード型CPG49を高減圧下で一晩乾燥させた。標準的なDMTロードアッセイ(3%のトリクロロ酢酸を含むCH₂Cl₂、UV-VIS、A₅₀₄)を使用して決定したところ、リガンドロード効率は22μmol/gであった。

【0352】

ステップ7．複合体43の調製

得られたGalNAcロード型CPG固相担体49を、標準的な手順を使用する自動化オリゴヌクレオチド合成において用いた。ヌクレオチドの脱保護、次いで固相担体からの切り離し(ガラクトサミンアセテートの脱保護の同時実施)を行うことで、GalNAc-オリゴヌクレオチド複合体43を得た。

【0353】

実施例6．複合体50の合成

10

20

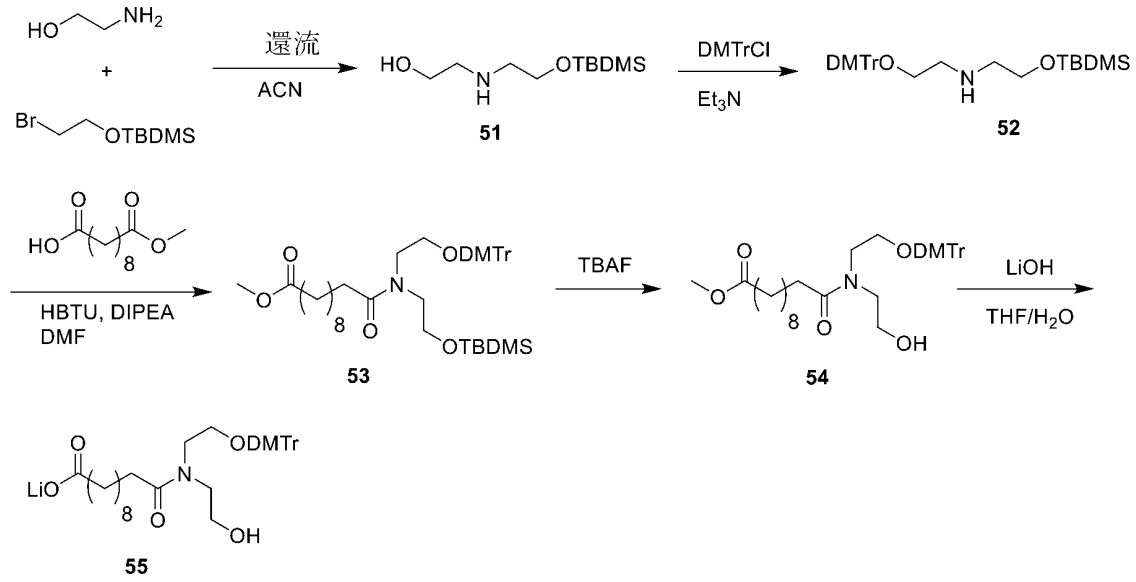
30

40

50

【化 170】

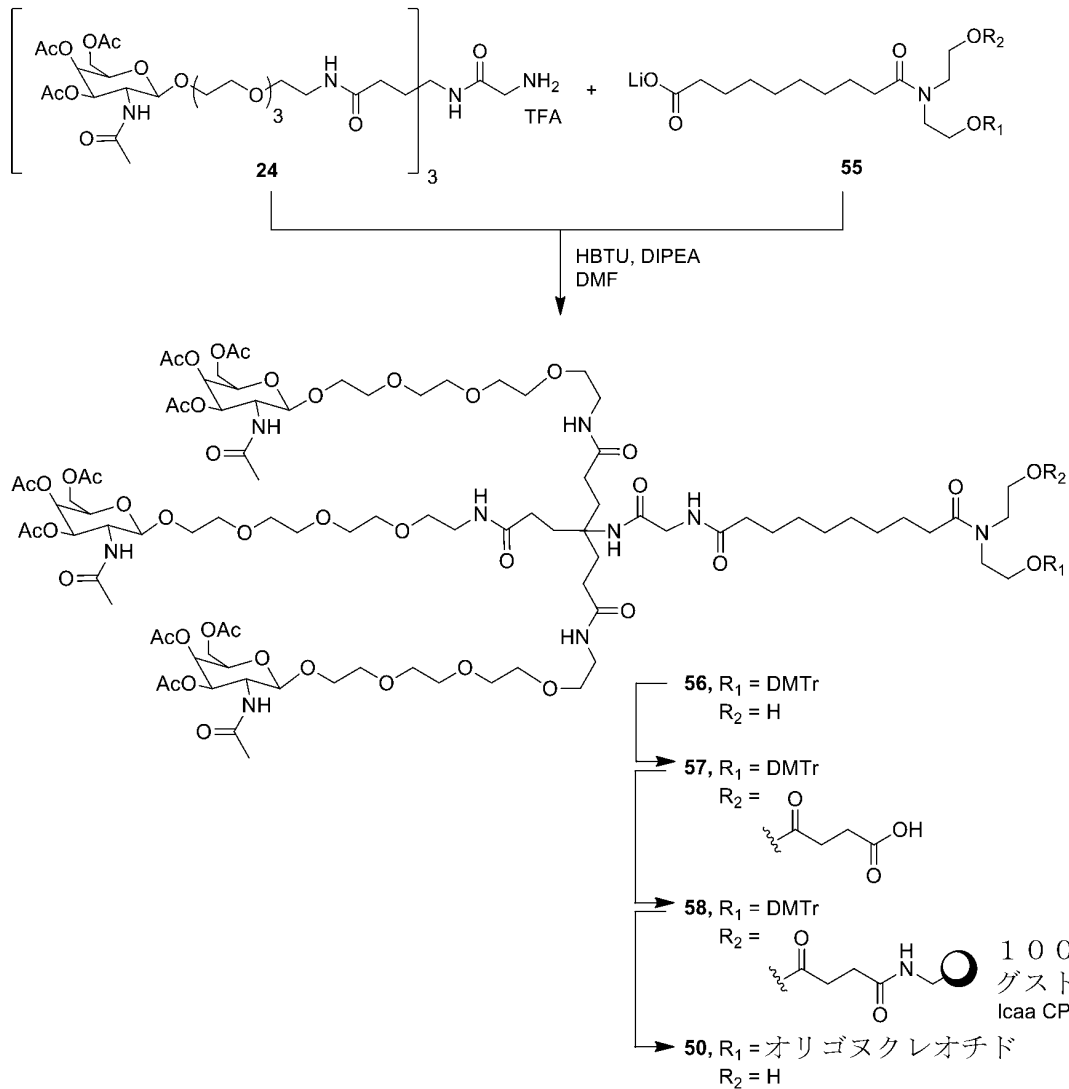
スキーム 13.



10

【化 171】

スキーム 14.



20

30

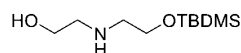
40

50

【0354】

ステップ1. 2-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)アミノ)エタン-1-オール51の調製

【化172】



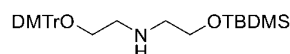
エタノールアミン (77 mL、1.25 mol) 及び (2-ブromoエトキシ) -tert-ブチルジメチルシラン (15 g、62.7 mmol) を無水アセトニトリル (200 mL) 中に含む溶液を3時間還流した。完了時点で、反応液を室温に冷却し、水 (400 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出 (150 mL で3回) した。酢酸エチル抽出液を統合し、硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから減圧下で濃縮して乾燥させた。最初に50%酢酸エチル/ヘキサン、次いで50%MeOH/EtOAcを用いて残留物をシリカのパッドに通してろ過することによって精製することで、51を淡黄色の油 (14 g、100%) として得た。

10

【0355】

ステップ2. 2-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)-N-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)エタン-1-アミン52の調製

【化173】



20

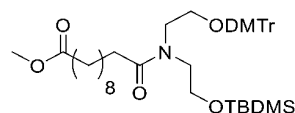
2-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)アミノ)エタン-1-オール51 (14 g、64 mmol) 及びトリエチルアミン (17.5 mL、128 mmol) を無水ジクロロメタン (250 mL) 中に含む溶液に対して、4,4'-ジメトキシトリチルクロリド (24 g、70 mmol) を添加した。溶液を室温で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮して乾燥させた。残留物を酢酸エチル (300 mL) に溶解し、水 (250 mL) 及びブライン (250 mL) で洗浄した。酢酸エチルを硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから減圧下で濃縮して乾燥させた。シリカゲル60でのカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中のMeOH濃度1%→5%) による精製を行うことで、52を淡黄色の粘性油 (13 g、39%) として得た。

30

【0356】

ステップ3. メチル10-((2-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)エチル)(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)アミノ)-10-オキソデカノエート53の調製

【化174】



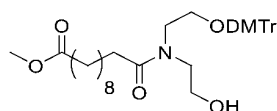
40

2-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)-N-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)エタン-1-アミン52 (5.4 g、10.3 mmol)、セバシン酸モノメチル (2.2 g、10.3 g)、HBTU (4.9 g、12.9 mmol)、DIPEA (5.3 mL、30.9 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中に含む溶液を室温で3時間攪拌した。完了時点で、溶液を水 (400 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出 (500 mL で1回) した。酢酸エチル抽出液をブラインで洗浄 (250 mL で2回) し、硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから減圧下で濃縮して乾燥させた。シリカゲル60でのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の酢酸エチル濃度10%→25%) による精製を行うことで、53を黄色の粘性油 (6.5 g、87%) として得た。

50

【0357】

ステップ4．メチル10-((2-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)エチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-10-オキソデカノエート54の調製【化175】

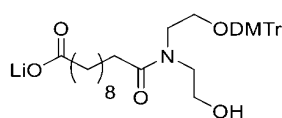


メチル10-((2-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)エチル)(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)アミノ)-10-オキソデカノエート53(2.0g、2.8mmol)及びトリエチルアミン(1mL)を無水テトラヒドロフラン(20mL)中に含む溶液に対して、TBAF(THF中1M、3.4mL、3.3mmol)を添加した。溶液を6時間攪拌したが、TLC(5%のMeOHを含むCH₂Cl₂)によって観察すると、変換が一部しか進んでいなかった。1.7mLのTBAFを追加で添加し、溶液を室温で一晩攪拌した。完了時点で、溶液を減圧下で濃縮し、シリカゲル60でのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中のEtOAc濃度10%→50%、次いで100%EtOAc)によって精製することで、54を無色の粘性油(0.5g、29%)として得た。

10

【0358】

ステップ5．リチウム10-((2-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)エチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-10-オキソデカノエート55の調製【化176】



メチル10-((2-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)エチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-10-オキソデカノエート54(0.5g、0.83mmol)をTHF(40mL)中に含む溶液に対して、水(10mL)及び水酸化リチウム(24mg、1.0mmol)を添加した。溶液を室温で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮してTHFを除去した。残った水性溶液を液体窒素で瞬間凍結させ、凍結乾燥することで、55を無色の固体(485mg、95%)として得た。

30

【0359】

ステップ6．化合物56、化合物57、化合物58、及び化合物50の調製

化合物56、化合物57、化合物58、及び化合物50は、それぞれ化合物47、化合物48、化合物49、及び化合物43の合成に使用した手順と同一の手順を使用して調製した。

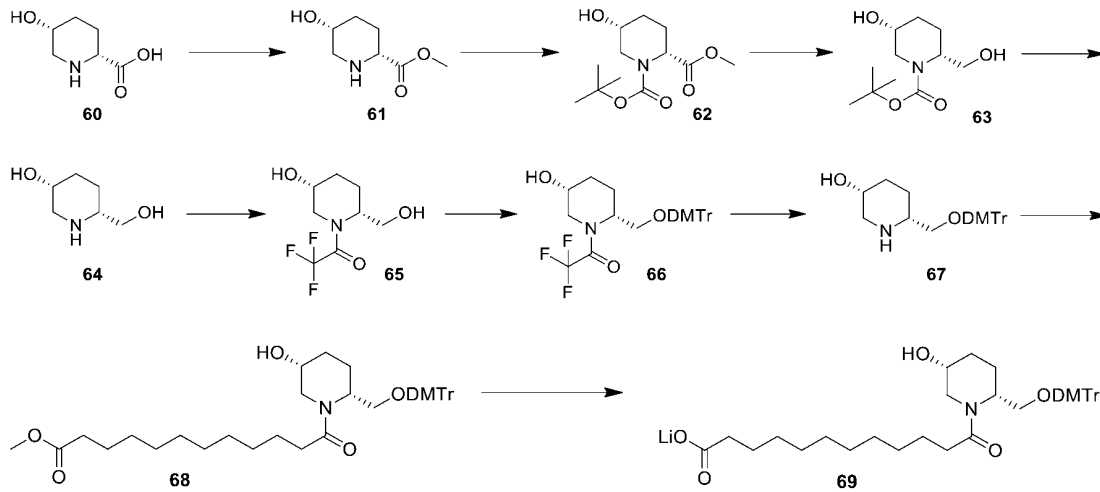
【0360】

実施例7．複合体59の合成

40

【化 1 7 7】

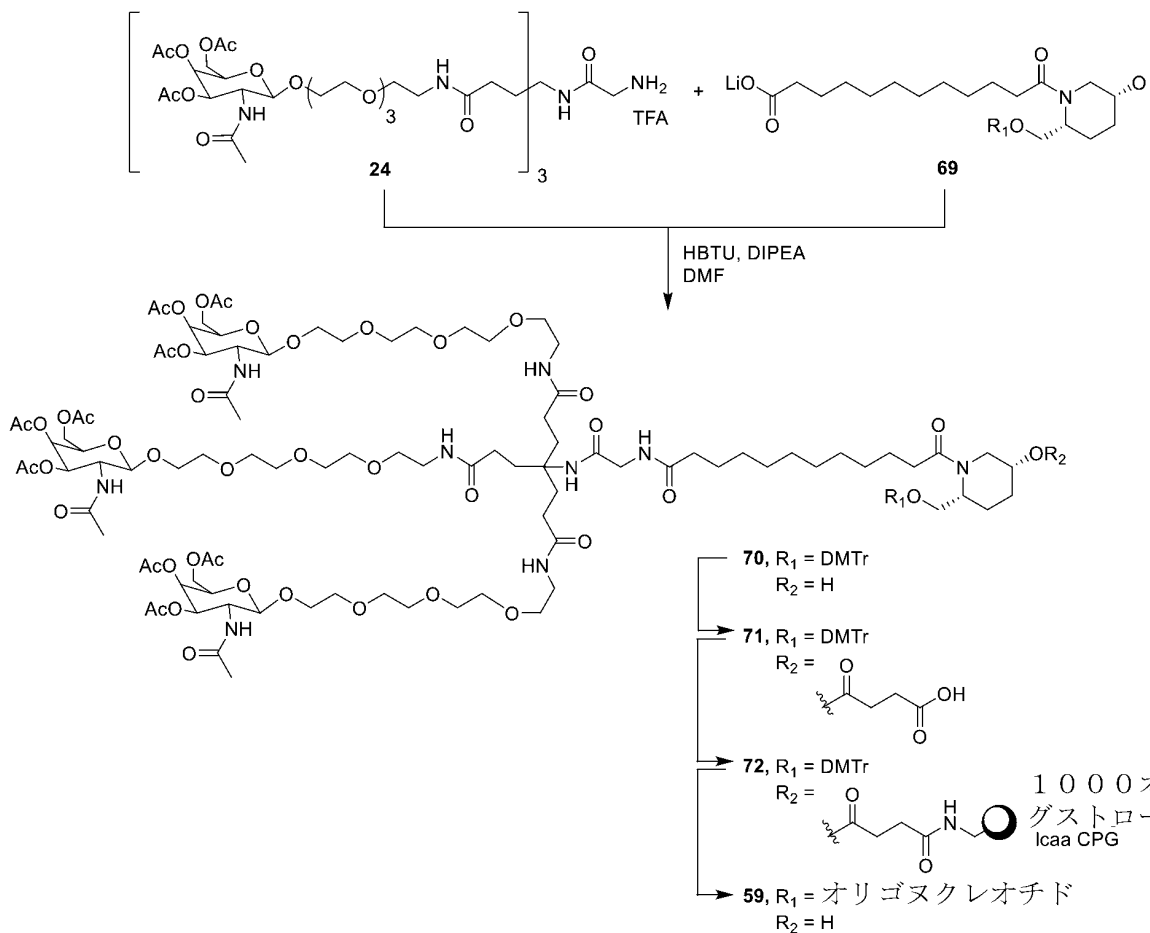
スキーム 1 5.



10

【化 1 7 8】

スキーム 1 6.



20

30

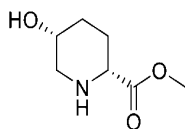
40

【0 3 6 1】

ステップ 1. メチル (2 R, 5 R) - 5 - ヒドロキシピペリジン - 2 - カルボキシレート
6 1 の調製

50

【化 179】



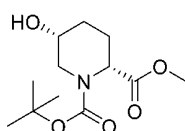
(2R, 5R) - 5 - ヒドロキシピペリジン - 2 - カルボン酸 60 (3.5 g、24.1 mmol) を MeOH (50 mL) 中で撹拌した。HCl (ガス) を溶液に 2 分間通気し、反応液を 1.5 時間還流しながら撹拌した。反応液を減圧下で濃縮することで、メチル (2R, 5R) - 5 - ヒドロキシピペリジン - 2 - カルボキシレート 61 を定量的収量で得た。これを、追加精製せずに使用した。

10

【0362】

ステップ 2. 1 - (tert-ブチル) 2 - メチル (2R, 5R) - 5 - ヒドロキシピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート 62 の調製

【化 180】



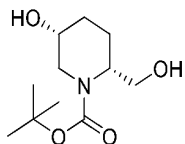
メチル (2R, 5R) - 5 - ヒドロキシピペリジン - 2 - カルボキシレート 61 (24.1 mmol) 及び TEA (7.2 mL、53.02 mmol) を DCM (100 mL) 中、室温で撹拌した。ジ-tert-ブチルジカーボネート (5.7 g、26.5 mmol) を分割して添加し、反応液を 2 時間撹拌した。反応液を DCM (100 mL) で希釈し、1 M の HCl (75 mL で 2 回)、飽和 NaHCO₃ (75 mL で 2 回)、H₂O (75 mL で 2 回)、及び飽和 NaCl 溶液 (75 mL で 2 回) で連続的に洗浄した。有機溶液を分離し、脱水 (Na₂SO₄) してから減圧下で濃縮することで、1 - (tert-ブチル) 2 - メチル (2R, 5R) - 5 - ヒドロキシピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート 62 (5.53 g、88%) を得た。これを、追加精製せずに使用した。

20

【0363】

ステップ 3. tert-ブチル (2R, 5R) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート 63 の調製

【化 181】



(2R, 5R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシピペリジン - 2 - カルボン酸 62 (5.53 g、21.4 mmol) を THF 中、0℃で撹拌した。LiBH₄ (THF 中 3.0 M 溶液) (8.9 mL、27.7 mmol) を 1 時間かけて滴下して添加した。反応液を室温に温め、撹拌を 16 時間継続した。反応液の反応を 1 M の NaOH で停止し、減圧下で THF を除去し、水性溶液を EtOAc で徹底的に抽出 (100 mL で 10 回) した。有機溶液を統合し、H₂O (50 mL) で洗浄し、飽和 NaCl 溶液で洗浄 (50 mL で 2 回) し、脱水 (Na₂SO₄) してから減圧下で濃縮することで、tert-ブチル (2R, 5R) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート 63 (2.4 g、49.0%) を得た。これを、追加精製せずに使用した。

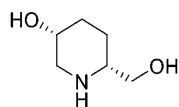
40

【0364】

ステップ 4. (3R, 6R) - 6 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 3 - オール 64 の調製

50

【化 182】



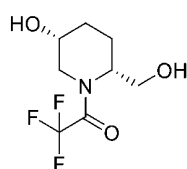
tert-ブチル (2R, 5R) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート 63 (2.4 g、10.4 mmol) を Et₂O 中、室温で攪拌した。HCl (ガス) を 45 秒間通気し、反応液を室温で 45 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、高減圧下で乾燥させることで、(3R, 6R) - 6 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 3 - オール 64 を得た。この生成物を、追加精製せずに使用した。

10

【0365】

ステップ 5. 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ((2R, 5R) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン 65 の調製

【化 183】



20

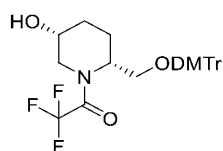
上記の反応から得られた粗 (3R, 6R) - 6 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 3 - オール 64 を TEA (3.5 mL、25.2 mmol) と共に MeCN (50 mL) 中、室温で攪拌した。エチルトリフルオロアセテート (3 mL、25.2 mmol) を添加し、反応液を室温で 16 時間攪拌した後、減圧下で濃縮することで、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ((2R, 5R) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン 65 を得た。この生成物を、追加精製せずに使用した。

【0366】

ステップ 6. 1 - ((2R, 5R) - 2 - ((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 5 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - オン 66 の調製

30

【化 184】



上記の反応から得られた粗 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ((2R, 5R) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン 65 を TEA (50 mL) と共に DCM 中、室温で攪拌した。4, 4' - ジメトキシトリチルクロリド (DMTrCl) (3.87 g、11.44 mmol) を一度に添加し、反応液を室温で 3 時間攪拌した。反応液を DCM (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (75 mL で 2 回)、H₂O (75 mL で 2 回)、及び飽和 NaCl 溶液 (75 mL で 2 回) で連続的に洗浄した。有機溶液を分離し、脱水 (Na₂SO₄) してから減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (100% ヘキサン → 60% EtOAc / ヘキサン) (0.1% TEA) によって精製することで、1 - ((2R, 5R) - 2 - ((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 5 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - オン 66 (3.14 g、57%) を得た。

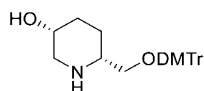
40

【0367】

ステップ 7. (3R, 6R) - 6 - ((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - ピペリジン - 3 - オール 67 の調製

50

【化 185】

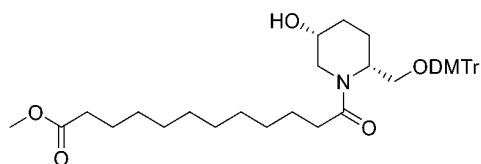


1-((2R, 5R)-2-((bis(4-methoxyphenyl)(phenyl)methyl)-5-hydroxypiperidine-1-yl)-2,2,2-trifluoroethoxy)-66 (3.14 g, 6.0 mmol) を MeOH (50 mL) 中、室温で撹拌した。KOH (672 mg, 12 mmol) を添加し、反応液を室温で16時間撹拌した。KOH (300 mg, 6 mmol) を追加で添加し、撹拌をさらに24時間継続した。反応液を減圧下で濃縮し、DCM (150 mL) 中に取り込み、H₂Oで洗浄(50 mLで4回)し、脱水(Na₂SO₄)してから減圧下で濃縮することで、(3R, 6R)-6-((bis(4-methoxyphenyl)(phenyl)methyl)piperidine-3-ol) 67 (2.34 g, 90%) を得た。これを、追加精製せずに使用した。

【0368】

ステップ8. メチル12-((2R, 5R)-2-((bis(4-methoxyphenyl)(phenyl)methyl)-5-hydroxypiperidine-1-yl)-12-oxododecanoate 68 の調製

【化 186】

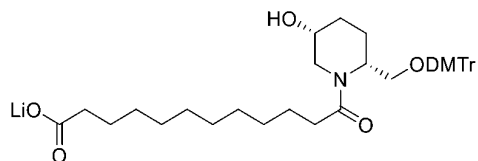


(3R, 6R)-6-((bis(4-methoxyphenyl)(phenyl)methyl)piperidine-3-ol) 67 (2.34 g, 5.34 mmol) を DCM (75 mL) 中、室温で撹拌した。トリエチルアミン (2.2 mL, 16.2 mmol)、HATU (3.5 g, 9.2 mmol)、及び12-メトキシ-12-オキソドデカン酸 (1.32 g, 5.4 mmol) を添加し、反応液を室温で3時間撹拌した。得られた固体沈殿物をろ過によって除去し、ろ液を減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (2.5% MeOH / DCM, 0.1% TEA) によって精製することで、メチル12-((2R, 5R)-2-((bis(4-methoxyphenyl)(phenyl)methyl)-5-hydroxypiperidine-1-yl)-12-oxododecanoate 68 を定量的収量で得た。

【0369】

ステップ9. リチウム12-((2R, 5R)-2-((bis(4-methoxyphenyl)(phenyl)methyl)-5-hydroxypiperidine-1-yl)-12-oxododecanoate 69 の調製

【化 187】



メチル12-((2R, 5R)-2-((bis(4-methoxyphenyl)(phenyl)methyl)-5-hydroxypiperidine-1-yl)-12-oxododecanoate 68 (5.4 mmol) 及び LiOH (140 mg, 5.94 mmol) を THF : H₂O (1 : 1, 100 mL) 中、室温で48時間撹拌した。THFを減圧下で除去し、水性溶液を凍結し、凍結乾燥することで、リチウム12-((2R, 5R)-2-((bis(4-methoxyphenyl)(phenyl)methyl)-5-hydroxypiperidine-1-yl)-12-oxododecanoate 69 を定量的収量で得た。

【 0 3 7 0 】

化合物 70、化合物 71、化合物 72、及び化合物 59 は、それぞれ化合物 47、化合物 48、化合物 49、及び化合物 43 の合成に使用した手順と同一の手順を使用して調製した。

【 0 3 7 1 】

10

【化 1 8 8】

スキーム 17.

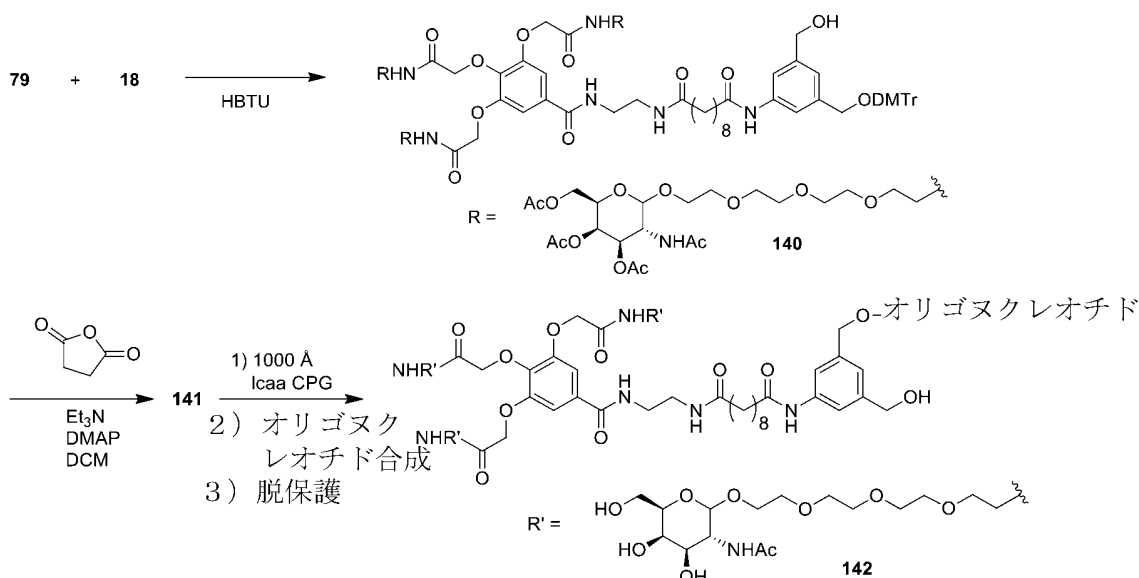


30

40

【化 189】

スキーム 18



10

【0372】

ステップ 1. 3, 4, 5-トリアセトキシ安息香酸 73 の調製

没食子酸 (20 g) をピリジン (50 mL) 中に含む溶液に対して、無水酢酸 (50 mL) を添加した。溶液を室温で一晩攪拌した後、氷水 (1 L) に注ぎ入れた。濃塩酸を用いて溶液を酸性化すると無色の固体が沈殿した。ろ過によって固体を収集し、水で洗浄 (100 mL で 5 回) した。湿った固体を液体窒素で凍結し、凍結乾燥することで、3, 4, 5-トリアセトキシ安息香酸 (26 g、75%) を得た。

【0373】

ステップ 2. 5-((2-((2-オキソ-2-フェニル-1 λ^2 -エチル)アミノ)エチル)カルバモイル)ベンゼン-1, 2, 3-トリイルトリアセテート 74 の調製

3, 4, 5-トリアセトキシ安息香酸 (10 g、33.8 mmol)、N-カルボベンゾキシ-1, 2-ジアミノエタン塩酸塩 (5.3 g、33.8 mmol)、及び HBTU (13.5 g、35.5 mmol) を DMF (200 mL) 中に含む溶液に対して、DIPEA (17.5 mL、101 mmol) を添加した。溶液を 16 時間攪拌した後、酢酸エチル (250 mL) で希釈し、ブラインで洗浄 (200 mL で 3 回) し、硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから減圧下で濃縮して乾燥させた。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (DCM 中の MeOH 濃度を 1% $\rightarrow$ 5% とするグラジエント) によって精製することで、5-((2-((2-オキソ-2-フェニル-1 λ^2 -エチル)アミノ)エチル)カルバモイル)ベンゼン-1, 2, 3-トリイルトリアセテートを灰白色の固体 (5.5 g) として得た。

【0374】

ステップ 3. 3, 4, 5-トリヒドロキシ-N-((2-((2-オキソ-2-フェニル-1 λ^2 -エチル)アミノ)エチル)ベンズアミド 75 の調製

5-((2-((2-オキソ-2-フェニル-1 λ^2 -エチル)アミノ)エチル)カルバモイル)ベンゼン-1, 2, 3-トリイルトリアセテート (5 g、1.1 mmol) を 1:1 MeOH/CH₂Cl₂ (100 mL) 中に含む溶液を室温で 3 日間攪拌した。完了時点で、溶媒を除去することで、3, 4, 5-トリヒドロキシ-N-((2-((2-オキソ-2-フェニル-1 λ^2 -エチル)アミノ)エチル)ベンズアミド)を無色の固体 (4 g、定量的) として得た。

【0375】

ステップ 4. トリメチル 2, 2', 2''-((5-((2-((2-オキソ-2-フェニル

20

30

40

50

ー1λ²-エチル)アミノ)エチル)カルバモイル)ベンゼン-1,2,3-トリイル)トリス(オキシ))トリアセテート76の調製

3,4,5-トリヒドロキシーN-(2-((2-オキソ-2-フェニル-1λ²-エチル)アミノ)エチル)ベンズアミド(4g、11.6mmol)、ブromo酢酸メチル(7.7g、46.4mmol)、及び炭酸カリウム(9.6g、69.4mmol)をDMF(100mL)中に含む溶液を60℃で一晩攪拌した。完了時点で、溶液を室温に冷却し、酢酸エチル(200mL)で希釈し、水(200mL)で洗浄し、ブラインで洗浄(100mLで3回)し、硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから減圧下で濃縮して乾燥させた。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(DCM中のMeOH濃度を2%→10%とするグラジエント)によって精製することで、トリメチル2,2',2''-(5-((2-((2-オキソ-2-フェニル-1λ²-エチル)アミノ)エチル)カルバモイル)ベンゼン-1,2,3-トリイル)トリス(オキシ))トリアセテートをベージュ色の固体(5g、79%)として得た。

【0376】

ステップ5.2,2',2''-(5-((2-((2-オキソ-2-フェニル-1λ²-エチル)アミノ)エチル)-カルバモイル)ベンゼン-1,2,3-トリイル)トリス(オキシ))三酢酸77の調製

トリメチル2,2',2''-(5-((2-((2-オキソ-2-フェニル-1λ²-エチル)アミノ)エチル)-カルバモイル)ベンゼン-1,2,3-トリイル)トリス(オキシ))トリアセテート(5g、9.2mmol)及び1MのNaOH(30mL)をメタノール(100mL)中に含む溶液を室温で2時間攪拌した。完了時点で、反応液を濃縮してメタノールを除去し、水(75mL)で希釈した。混合物を0℃に冷却し、2MのHClで酸性化し、酢酸エチルで抽出(150mLで5回)した。酢酸エチル抽出液を統合し、硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから減圧下で乾燥させて乾燥させることで、2,2',2''-(5-((2-((2-オキソ-2-フェニル-1λ²-エチル)アミノ)エチル)カルバモイル)ベンゼン-1,2,3-トリイル)トリス(オキシ))三酢酸を無色の固体(2.3g、50%)として得た。

【0377】

ステップ6.化合物78の調製

化合物78は、化合物13に使用した手順と同一の手順を使用して化合物9(2.75g、4.3mmol)及び化合物77(0.5g、0.96mmol)から調製した。収量：600mg。

【0378】

ステップ7.化合物79の調製

化合物79は、化合物14に使用した手順と同一の手順を使用して化合物78(0.6g)から調製した。収量：500mg。

【0379】

ステップ8.化合物140の調製

化合物140は、化合物19に使用した手順と同一の手順を使用して化合物79(500mg、0.25mmol)及び化合物18(175mg、0.25mmol)から調製した。収量：250mg、44%。

【0380】

ステップ9.化合物141の調製

化合物141は、化合物20に使用した手順と同一の手順を使用して化合物140(250mg、0.11mmol)から調製した。収量：200mg。

【0381】

ステップ10.複合体142の調製

複合体142は、化合物1に使用した手順と同一の手順を使用して化合物141(200mg)及び1000A l c a a C P G (1.8g)から調製した。収量：1.9g、ロード量：22μmol/gCPG。得られたGalNAcロード型CPG固相担体を、

10

20

30

40

50

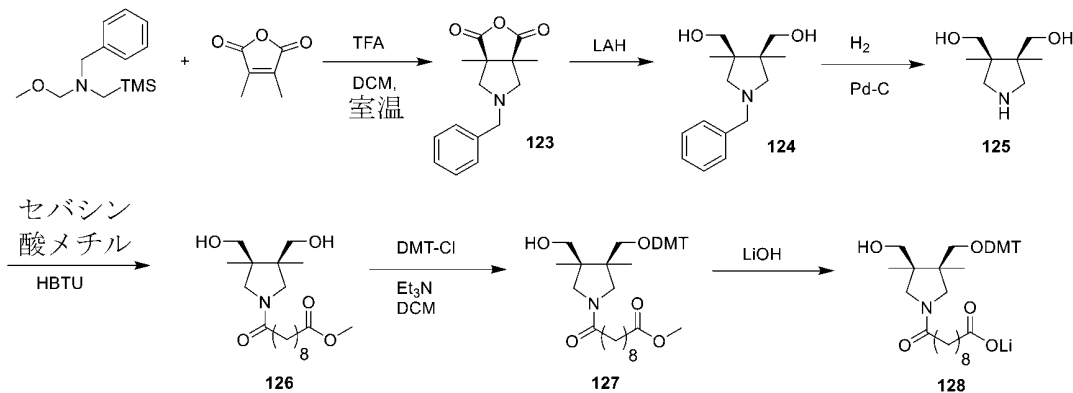
標準的な手順を使用する自動化オリゴヌクレオチド合成において用いた。ヌクレオチドの脱保護、次いで固相担体からの切り離し（ガラクトサミンアセテートの脱保護の同時実施）を行うことで、GalNAc-オリゴヌクレオチド複合体142を得た。

【0382】

実施例9．複合体145の合成

【化190】

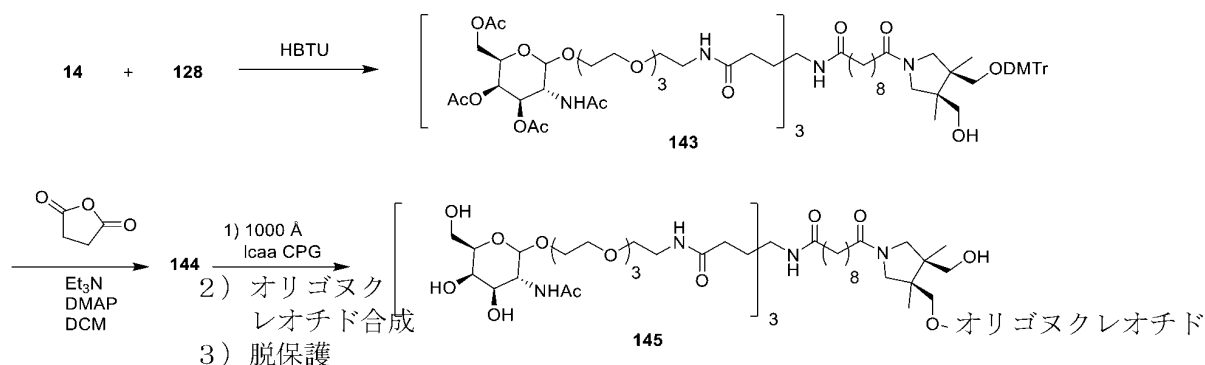
スキーム19.



10

【化191】

スキーム20.



20

30

【0383】

ステップ1．ラセミ（シス）5-ベンジル-3a, 6a-ジメチルテトラヒドロ-1H-フロ[3, 4-c]ピロール-1, 3(3aH)-ジオン123の調製

3, 4-ジメチルフラン-2, 5-ジオン（3 g、24 mmol）及びN-ベンジル-1-メトキシ-N-（（トリメチルシリル）メチル）メタンアミン（7 g、29.8 mmol）をジクロロメタン（75 mL）中に含む冷溶液（0℃）に対して、トリフルオロ酢酸（75 μL）を徐々に添加した。一晩攪拌を行うことで、氷浴の融解と共に溶液が徐々に室温に温まるようにした。反応混合物を濃縮して乾燥させ、酢酸エチル（100 mL）に溶解し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄（100 mLで2回）し、硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過して濃縮して乾燥させた。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（グラジエント：ヘキサン中の酢酸エチル濃度20%→100%酢酸エチル）による精製を行うことで、ラセミ（シス）5-ベンジル-3a, 6a-ジメチルテトラヒドロ-1H-フロ[3, 4-c]ピロール-1, 3(3aH)-ジオンを黄色の油（3.5 g、56%）として得た。

40

【0384】

ステップ2．ラセミ（シス）1-ベンジル-3, 4-ジメチルピロリジン-3, 4-ジイルジメタノール124の調製

（3aR, 6aS）-5-ベンジル-3a, 6a-ジメチルテトラヒドロ-1H-フロ

50

〔3, 4-*c*〕ピロール-1, 3 (3 a H) -ジオン (3.5 g、13.4 mmol) を無水ジエチルエーテル (50 mL) 中に含む冷 (0°C) 溶液に対して、水素化アルミニウムリチウムペレット (1.5 g、40 mmol) を3回に分けて徐々に添加した。溶液を一晩攪拌することで、氷水浴の融解と共に溶液が室温に温まるようにした。完了時点で、反応液を0°Cに冷却し、5 MのNaOHを1.5 mL、次いで水を1.5 mL用いて極めてゆっくりと反応液の反応を停止した。30分間攪拌後、硫酸マグネシウムを添加し、ろ過した。ろ液を濃縮することで、ラセミ (シス) 1-ベンジル-3, 4-ジメチルピロリジン-3, 4-ジイル) ジメタノールを無色の油 (2.7 g) として得た。

【0385】

ステップ3. ラセミ (シス) 3, 4-ジメチルピロリジン-3, 4-ジイル) ジメタノール 125の調製

10

((3 R, 4 S) -1-ベンジル-3, 4-ジメチルピロリジン-3, 4-ジイル) ジメタノール (10 g、40 mmol) をメタノール (10 mL) 中に含む溶液に対して、湿潤活性炭担持10%パラジウム (1 g) を添加した。溶液を水素雰囲気下で16時間激しく攪拌した。完了時点で、溶液をCeliteに通してろ過し、濃縮して乾燥させることで、ラセミ (シス) 3, 4-ジメチルピロリジン-3, 4-ジイル) ジメタノールを無色の固体 (5.5 g、86%) を得た。

【0386】

ステップ4. ラセミ (シス) メチル10- (3, 4-ビス (ヒドロキシメチル) -3, 4-ジメチルピロリジン-1-イル) -10-オキソデカノエート 126の調製

20

化合物126は、化合物17に使用した手順と同一の手順を使用して化合物125 (1.3 g、8.2 mmol) 及びセバシン酸モノメチル (1.8 g、8.2 mmol) から調製した。収量: 1.8 g、61%。

【0387】

ステップ5. ラセミ (シス) メチル10- (3- ((ビス (4-メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) -メチル) -4- (ヒドロキシメチル) -3, 4-ジメチルピロリジン-1-イル) -10-オキソデカノエート 127の調製

化合物127は、化合物18に使用した手順と同一の手順を使用して化合物126 (1.8 g、5.0 mmol) 及び4, 4'-ジメトキシトリチルクロリド (1.7 g、5.0 mmol) から調製した。収量: 1.4 g、42%。

30

【0388】

ステップ6. ラセミ (シス) リチウム10- (3- ((ビス (4-メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) -メチル) -4- (ヒドロキシメチル) -3, 4-ジメチルピロリジン-1-イル) -10-オキソデカノエート 128の調製

化合物127 (3.0 g、4.6 mmol) をTHF (50 mL) 及び水 (50 mL) 中に含む溶液に対して、水酸化リチウム (121 mg、5.0 mmol) を添加した。溶液を室温で4時間攪拌した後、濃縮してTHFを除去した。残った水性溶液を一晩凍結乾燥することで、淡ピンク色の固体 (2.9 g、定量的) を得た。

【0389】

ステップ7. 化合物143の調製

40

化合物143は、化合物19に使用した手順と同一の手順を使用して化合物128 (270 mg、0.42 mmol) 及び化合物14 (800 mg、0.42 mmol) から調製した。収量: 900 mg、87%。

【0390】

ステップ8. 化合物144の調製

化合物144は、化合物20に使用した手順と同一の手順を使用して化合物143 (500 mg、0.2 mmol) から調製した。収量: 200 mg。

【0391】

ステップ9. 複合体145の調製

複合体145は、化合物1に使用した手順と同一の手順を使用して化合物144 (20

50

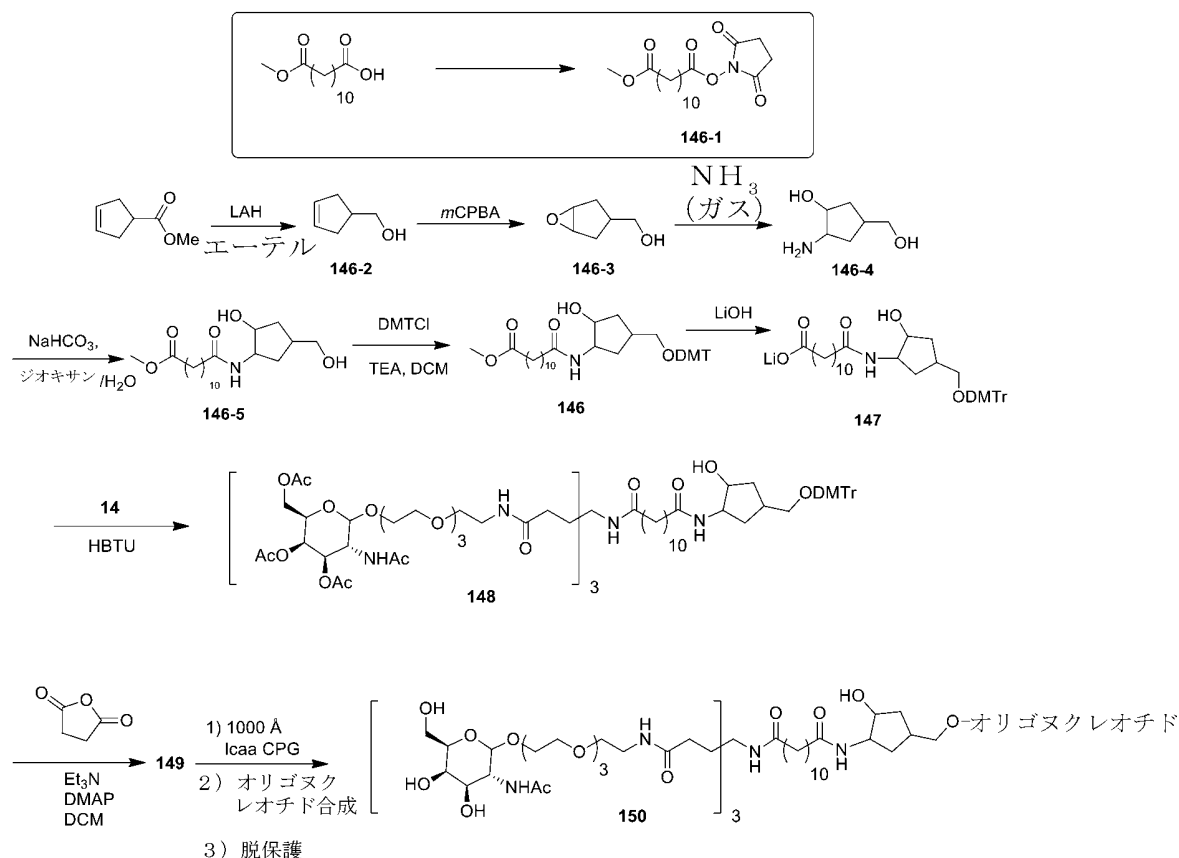
0 mg) 及び 1000 Å lcaa CPG (1.8 g) から調製した。収量：1.9 g、ロード量：20 μmol/g CPG。得られた GalNAc ロード型 CPG 固相担体を、標準的な手順を使用する自動化オリゴヌクレオチド合成において用いた。ヌクレオチドの脱保護、次いで固相担体からの切り離し（ガラクトサミンアセテートの脱保護の同時実施）を行うことで、GalNAc-オリゴヌクレオチド複合体 145 を得た。

【0392】

実施例 10. 複合体 150 の合成

【化 192】

スキーム 21.



【0393】

ステップ 1. 146-1 の調製

ドデカン二酸 (12.2 g、50.0 mmol) のモノメチルエステルをジクロロメタン (300 mL) 中に含む溶液に対して、N-ヒドロキシスクシンイミド (6.10 g、53.0 mmol) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDC) (10.52 g、55.0 mmol) を添加した。曇った混合物を室温で一晩攪拌すると、反応液が透明な溶液になった。TLC によって分析したところ、反応の完了が確認された。有機溶液を飽和 NH₄Cl (300 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を分離し、MgSO₄ で脱水し、濃縮して乾燥させることで、純粋な 1-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) 12-メチルドデカンジオエート 146-1 を白色の固体 (16.7 g、97.8%) として得た。

【0394】

ステップ 2. シクロペンター-3-エン-1-イルメタノール 146-2 の調製

水素化アルミニウムリチウム (15.2 g、0.40 mol) を無水エーテル (1 L) 中に含む、窒素雰囲気下、0 °C の懸濁液に対して、メチルシクロペンター-3-エンカルボキシレート (50 g、0.40 mol) をエーテル (300 mL) 中に含む溶液を 5 時間かけて滴下して添加した。懸濁液を室温で一晩攪拌した。TLC によって分析したところ

、反応の完了が確認された。反応液を再度0℃に冷却した。飽和Na₂SO₄溶液(32 mL)を滴下して添加することで反応を停止した。添加完了後、混合物をさらに3時間攪拌し、celiteのパッドに通してろ過した。溶媒を蒸発させることで、シクロペンター-3-エニルメタノール146-2(37.3 g、95%)を無色の液体として得た。

【0395】

ステップ3. (6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メタノール146-3の調製

シクロペンター-3-エニルメタノール146-2(4.0 g、41 mmol)をジクロロメタン(150 mL)中に含む0℃の溶液に対して、3-クロロ過安息香酸(10 g、45 mmol、純度77%)を徐々に添加した。反応液を一晩攪拌した。ジクロロメタン(150 mL)を添加した。有機溶液をチオ硫酸ナトリウム(水10 mL中12 g)で洗浄した後、飽和NaHCO₃(40 mL)で洗浄した。この操作を、残存する3-クロロ過安息香酸がすべて洗い流されるまで繰り返した。有機溶液をMgSO₄で脱水した。溶媒を蒸発させることで、シス-6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルメタノール及びトランス-6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルメタノールの混合物146-3(2.6 g、57%)を黄色の油として得た。GC-MS: m/z 114 (5) (M⁺), 95 (15), 88 (100), 81 (15)。

【0396】

ステップ4. 2-アミノ-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンタン-1-オール146-4の調製

6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルメタノール146-3(2.0 g、17.6 mmol)をメタノール(20 mL)中に含む0℃の溶液をアンモニアガスで10分間バージした。反応液を室温で一晩攪拌した。TLCによって分析すると、反応が完了していないことが明らかとなった。メタノールを除去し、NH₃・H₂O(50 mL)を添加し、これを室温で1週間にわたって攪拌した。TLCによって分析したところ、反応完了が確認された。水をエタノールとの共沸によって除去することで、2-アミノ-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンタノール146-4(2.1 g、91%)を黄色の油として得た。

【0397】

ステップ5. メチル12-(2-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンチルアミノ)-12-オキソデカノエート146-5の調製

化合物146-5は、12-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルアミノ)-12-オキソデカノエート(3-2)の合成に記載の手順と同じ手順を使用して2-アミノ-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンタノール146-4及び1-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)12-メチルドデカンジオエート146-1から調製した。メチル12-(2-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンチルアミノ)-12-オキソデカノエート146-5を収率87.4%で灰白色の固体として得た。

【0398】

ステップ6. 化合物147の調製

化合物147は、化合物18に使用した手順と同一の手順を使用して化合物146(1.4 g、2.33 mmol)から定量的に調製した。

【0399】

ステップ7. 化合物148の調製

化合物148は、化合物19に使用した手順と同一の手順を使用して化合物147(150 mg、0.23 mmol)及び化合物14(431 mg、0.23 mmol)から調製した。収量: 460 mg、84%。

【0400】

ステップ8. 化合物149の調製

化合物149は、化合物20に使用した手順と同一の手順を使用して化合物148(4

10

20

30

40

50

60 mg、0.19 mmol) から調製した。収量：436 mg、91%。

【0401】

ステップ9. 複合体150の調製

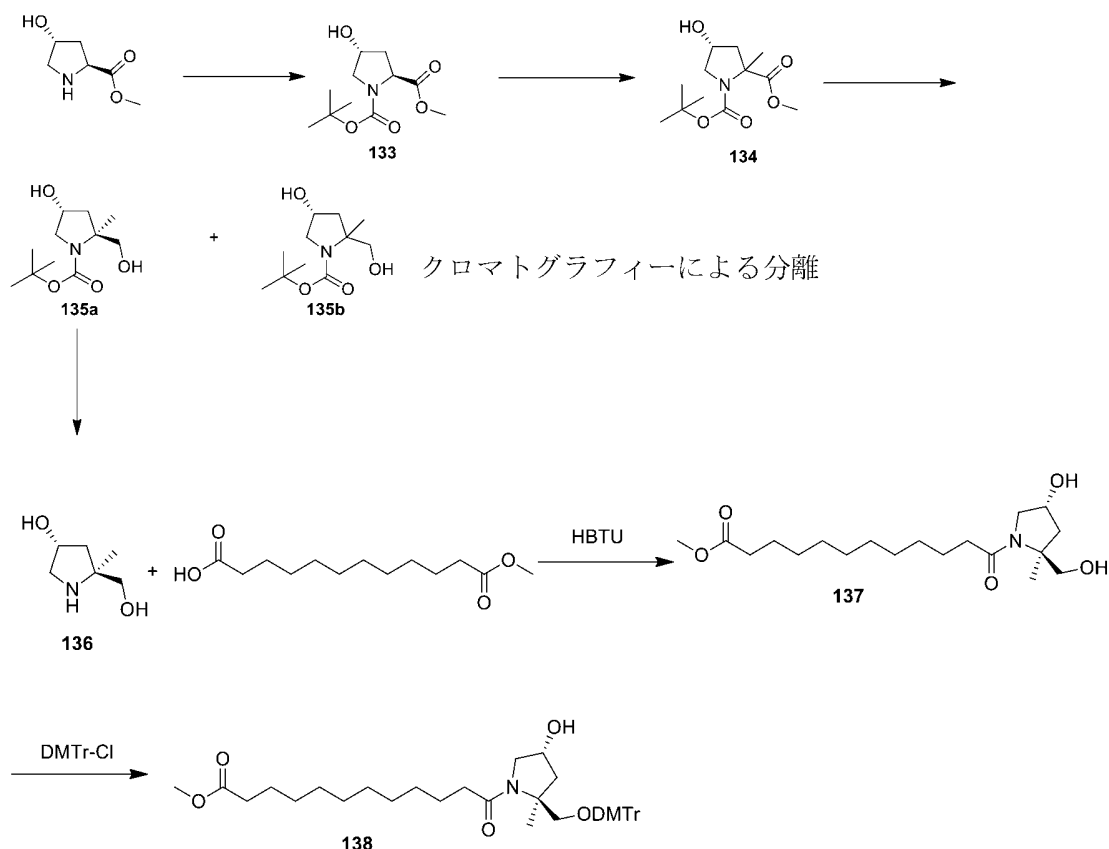
化合物150は、化合物1に使用した手順と同一の手順を使用して化合物149 (436 mg) 及び1000A lcaa CPG (2.62 g) から調製した。収量：2.7 g、ロード量：21.3 $\mu\text{mol/g CPG}$ 。得られたGalNAcロード型CPG固相担体を、標準的な手順を使用する自動化オリゴヌクレオチド合成において用いた。ヌクレオチドの脱保護、次いで固相担体からの切り離し（ガラクトサミンアセテートの脱保護の同時実施）を行うことで、GalNAc-オリゴヌクレオチド複合体150を得た。

【0402】

実施例11. 複合体153、複合体158、複合体163、複合体168、及び複合体173の合成

【化193】

スキーム22.



【0403】

ステップ1. 1-(tert-ブチル)2-メチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(133)の調製

メチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート(25.9 g、46 mmol)、BOC無水物(65.9 g、302.5 mmol)、及びTEA(42 ml、302.5 mmol)をDCM中、室温で16時間攪拌した。有機溶液を1MのHCl(2回)、飽和NaHCO₃(2回)、H₂O、及びブラインで連続的に洗浄し、脱水してから減圧下で濃縮することで、1-(tert-ブチル)2-メチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(133)(58.1 g、85%)を得た。

【0404】

ステップ2. 1-(tert-ブチル)2-メチル(4R)-4-ヒドロキシ-2-メチ

ルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (134) の調製

1-(tert-ブチル)-2-メチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (133) (5 g、20.4 mmol) 及び MeI (12 g、84.5 mmol) を無水 THF 中、-40℃で撹拌した。LDA (THF 中 2.0 M 溶液) (37.5 mL、75 mmol) を滴下して添加した。反応液を室温に温め、4時間撹拌した後、反応液の反応を飽和 NH₄Cl で停止した。反応液を EtOAc で抽出し、H₂O 及びブラインで洗浄し、脱水 (Na₂SO₄) してから減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (50:50 EtOAc / ヘキサン) によって精製することで、1-(tert-ブチル)-2-メチル(4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (134) をラセミ混合物 (3.6 g、68%) として得た。

10

【0405】

ステップ3. tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (135a) の調製

1-(tert-ブチル)-2-メチル(4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (134) (19 g、73.5 mmol) を N₂ 雰囲気下、無水 THF 中で撹拌した。LiBH₄ 溶液 (48 mL、96 mmol) を滴下して添加し、反応液を室温で 48 時間撹拌した。反応を 1 M の NaOH で停止し、THF を減圧下で除去し、残留物を EtOAc で抽出 (100 mL で 4 回) した。有機溶液を H₂O 及びブラインで洗浄し、脱水 (Na₂SO₄) してから減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (5% MeOH / DCM) によって精製することで、tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (135a) を主要生成物 (8 g、47%) として得た。構造の帰属は、参考文献に従って行った。

20

【0406】

ステップ4. (3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピロリジン-3-オール塩酸塩 (136) の調製

tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (135a) (8 g、34.6 mmol) を EtOAc 中、室温で撹拌し、HCl ガスを約 2 分間適用した。反応液を 1 時間撹拌した後、減圧下で濃縮し、高減圧下で乾燥させることで、(3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピロリジン-3-オール塩酸塩 (136) を定量的様式で得た。

30

【0407】

ステップ5. メチル12-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-12-オキソデカノエート (137) の調製

(3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピロリジン-3-オール塩酸塩 (136) (7.9 g、47.4 mmol)、12-メトキシ-12-オキソデカン酸 (11.5 g、47.4 mmol)、HBTU (36 g、76 mmol)、及び TEA (20 mL、142.2 mmol) を DCM 中、室温で 16 時間撹拌した。沈殿物をろ過によって除去し、有機溶液を 1 M の HCl (2 回)、飽和 NaHCO₃ (2 回)、H₂O、及びブラインで洗浄した。脱水後に有機溶液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (5% MeOH / DCM) によって精製することで、メチル12-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-12-オキソデカノエート (137) (3.1 g、18.3%) を得た。

40

【0408】

ステップ6. メチル12-((2S, 4R)-2-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)-メチル)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)-12-オキソデカノエート (138) の調製

メチル12-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-12-オキソデカノエート (137) (3.1 g、9.

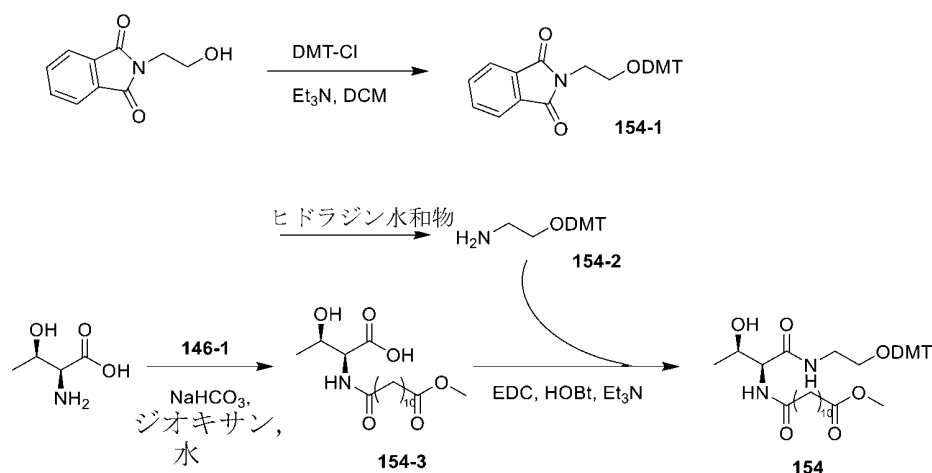
50

0 mmol)、DMTr-Cl (2.8 g、8.2 mmol)、及びTEA (1.1 ml、8.2 mmol) をDCM中、室温で16時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (5% MeOH / DCM, 0.1% TEA) によって精製することで、メチル12-((2S, 4R)-2-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)-12-オキソドデカノエート (138) (2.7 g、45.5 mmol) を得た。

【0409】

【化194】

スキーム23



【0410】

ステップ7. 化合物154-1の調製

N-(2-ヒドロキシエチル)フタルイミド (4.80 g、25.0 mmol) 及び4,4'-ジメトキシトリチルクロリド (8.8 g、26.0 mmol) をジクロロメタン (200 mL) 中に含む、窒素雰囲気下、0℃の溶液に対して、トリエチルアミン (10.4 mL、74.6 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を室温で3時間撹拌した。TLCによって分析したところ、反応の完了が確認された。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濃縮して乾燥させた。これを、精製せずに次の反応に直接的に使用した。

【0411】

ステップ8. 化合物154-2の調製

上記のように得た2-((2-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン (154-1) 及びヒドラジン-水和物 (3.6 mL、74 mmol) を含むエタノール (100 mL) を室温で一晩撹拌した。TLCによって分析したところ、反応の完了が確認された。沈殿物をろ過して除去した。ろ液を蒸発させた。残留物を酢酸エチル (100 mL) 中に取り込んだ。有機溶液を10%のNaOH、水、及びブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水した。溶媒を蒸発させることで、2-((2-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)エタンアミン (154-2) を黄色の液体 (8.11 g、2ステップにわたる収率89.3%) として得た。これを、追加精製せずに次の反応に使用した。

【0412】

ステップ9. 化合物154-3の調製

レスレオニン (1.19 g、10.0 mmol) 及びNaHCO₃ (2.3 g、27 mmol) を水 (20 mL) 及びジオキサン (10 mL) 中に含む溶液に対して、1-((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)12-メチルドデカンジオエート146-1 (3.1 g、9.1 mmol) を含むジオキサン (10 mL) を滴下して添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。4NのHCl (10 mL) を添加した。沈殿物をろ過によ

10

20

30

40

50

て収集し、水で洗浄（10 mLで3回）した。固体をデシケーター中で P_2O_5 によって乾燥させることで、(2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-(12-メトキシ-12-オキソドデカンアミド)ブタン酸154-3を灰白色の固体（2.84 g、82.2%）として得た。LC-MS（ESI）： m/z ：346（100），（ $M + H^+$ ）。

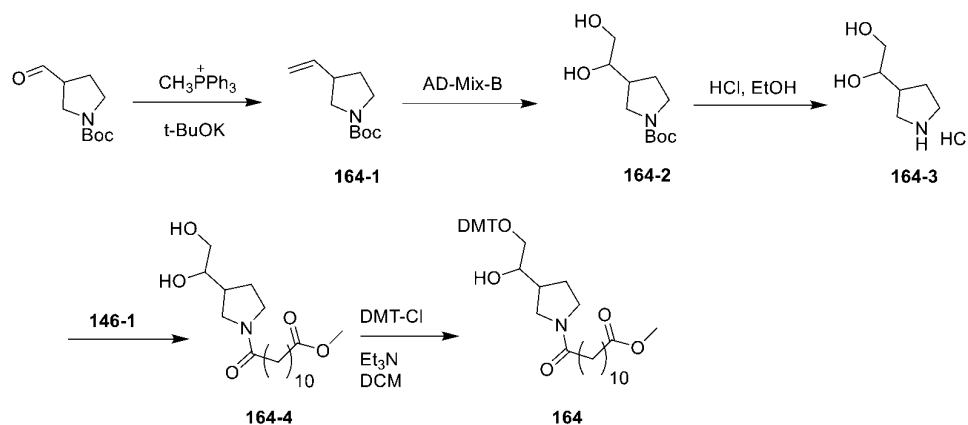
【0413】

ステップ10．化合物154の調製

(2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-(12-メトキシ-12-オキソドデカンアミド)ブタン酸154-3（2.47 g、7.15 mmol）、2-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)エタンアミン154-2（2.60 g、7.15 mmol）、EDC（1.64 g、8.58 mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）（1.16 g、8.58 mmol）、及びTEA（2.4 mL、17.2 mmol）をジクロロメタン（72 mL）中、室温で2時間攪拌した。水（30 mL）を添加した。有機層を分離し、ブラインで洗浄（30 mLで2回）した。溶媒を蒸発させた後、カラムクロマトグラフィー（30%酢酸エチル／ヘキサン→50%酢酸エチル／ヘキサン）を行うことで、メチル12-((2S, 3R)-1-(2-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)エチルアミノ)-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イルアミノ)-12-オキソドデカノエート154をワックス状の黄色の半固体（2.60 g、52.6%）として得た。 ^1H NMR（400 MHz，アセトン- d_6 ，ppm）： δ 7.51（t， $J = 5.5$ Hz，1H），7.45–7.49（m，2H），7.28–7.36（m，6H），7.21（tt， $J = 7.2$ ，1.2 Hz，1H），7.08（d， $J = 8.1$ Hz，1H），6.88（dt， $J = 8.9$ ，2.5 Hz，4H），4.39（dd， $J = 8.2$ ，3.0 Hz，1H），4.20–4.27（m，1H），3.78（s，6H），3.60（s，1H），3.35–3.52（m，2H），3.07–3.16（m，2H），2.23–2.37（m，4H），1.53–1.65（m，4H），1.23–1.36（m，12H），1.10（d， $J = 6.4$ Hz，3H）。

【0414】

【化195】



ステップ11．化合物164-1の調製

【0415】

カリウム t -ブトキシド（14.6 g、130 mmol）をTHF（120 mL）／エーテル（360 mL）中に含む懸濁液に対して、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド（46.6 g、130 mmol）を添加した。混合物を2時間還流した後、0℃に冷却した。 t -ブチル2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート（13.0 g、65.2 mmol）を含むエーテル（50 mL）を滴下して添加した。反応混合物を0℃で攪拌した後、水（250 mL）を添加することによって反応混合物の反応を停止した。有機層を分離し、水性溶液をエーテル（250 mL）で抽出した。抽出液を統合し、 $MgSO_4$ で脱水した。溶媒を蒸発させた後、カラムクロマトグラフィー精製（5%酢酸エチル

／ヘキサン)を行うことで、*tert*-ブチル 3-ビニルピロリジン-1-カルボキシレート 164-1 (11.5 g、89.4%)を無色の液体として得た。GC-MS: m/z : 197 (2) (M^+), 141 (40), 124 (30), 57 (100)。

【0416】

ステップ12. 化合物164-2の調製

t-BuOH (140 mL) 及び水 (70 mL) の混合物に対して、AD-mix- β (47.4 g) 及びメタンスルホンアミド (2.89 g、30.4 mmol) を添加した。混合物を室温で30分間攪拌した後、0℃に冷却した。*tert*-ブチル 3-ビニルピロリジン-1-カルボキシレート 164-1 (6.00 g、30.4 mmol) を添加した。反応液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を0℃に冷却した。チオ硫酸ナトリウム五水和物 (96 g、387 mmol) を添加し、温度を室温に温めた。水 (700 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (500 mL) で抽出した。抽出液を水で洗浄 (50 mL で2回) し、ブライン (50 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水した。溶媒を蒸発させた後、カラムクロマトグラフィー (2%メタノール／ジクロロメタン→7%メタノール／ジクロロメタン) を行うことで、*tert*-ブチル 3-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート 164-2 (5.4 g、77%) を薄褐色の油として得た。

【0417】

ステップ13. 化合物164-3の調製

tert-ブチル 3-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート 164-2 (3.1 g、13.4 mmol) をエタノール (10 mL) 中に含む溶液に対して、3NのHCl (30 mL、90 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCによって分析したところ、反応の完了が確認された。エタノールを蒸発させた。トルエンを添加し、蒸発させた。この操作を3回繰り返すことで、1-(ピロリジン-3-イル)エタン-1,2-ジオール塩酸塩 164-3 (2.0 g、89%) を褐色の油として得た。LC-MS (ESI): m/z : 132 (100), ($M+H^+$, 遊離アミン)。

【0418】

ステップ14. 化合物164-4の調製

1-(ピロリジン-3-イル)エタン-1,2-ジオール塩酸塩 164-2 (2.0 g、12 mmol) を水 (30 mL) 中に含む溶液に対して、 $NaHCO_3$ (3.7 g、44 mmol) を徐々に添加した。次に、ジオキサン (20 mL) を添加した。この溶液に対して、1-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)12-メチルドデカンジオエート 146-1 (3.7 g、11 mmol) を含むジオキサン (30 mL) を添加した。反応混合物を一晩攪拌した。これを酢酸エチルで抽出 (100 mL で3回) した。抽出液を統合し、0.5NのHCl (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水した。

【0419】

ステップ15. 化合物164の調製

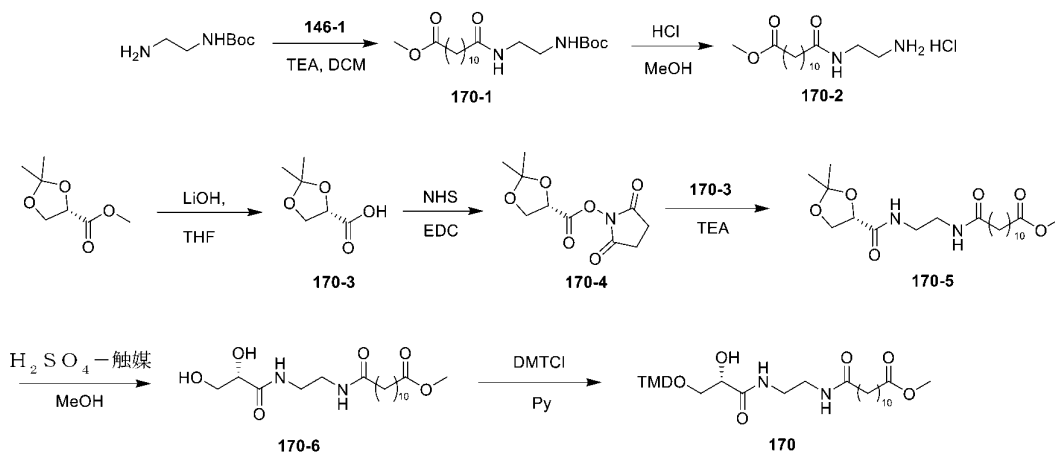
この物質は、2-(2-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン138の合成に記載の手順と同じ手順を使用してメチル12-(3-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-12-オキソドデカノエート 164-4 及び 4,4-ジメトキシトリチルクロリド (1当量) から調製した。精製物をカラムクロマトグラフィー (1.5%メタノール／ジクロロメタン) によって精製した。メチル12-(3-(2-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-12-オキソドデカノエート 164 を収率51%で黄色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6 , ppm): δ 7.49-7.54 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 4H), 4.11-4.20 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.29

− 3.59 (m, 3H), 3.06−3.20 (m, 3H), 2.33−2.55 (m, 1H), 2.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.65−2.0 (m, 2H), 1.51−1.62 (m, 4H), 1.26−1.35 (m, 12H)。

【0420】

【化196】

スキーム25



10

20

【0421】

ステップ16. 化合物170-1の調製

tert-ブチル2-アミノエチルカルバメート (2.88 g、18.0 mmol) 及びトリエチルアミン (2.98 g、29.4 mmol) をジクロロメタン (100 mL) 中に含む溶液に対して、1-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) 12-メチルドデカンジオエート (146-1) (5.09 g、14.9 mmol) を含むジクロロメタン (50 mL) を室温で滴下して添加した。反応混合物を一晩攪拌し、TLCによって分析したところ、反応の完了が確認された。100 mL ブラインを添加し、有機層を分離した。有機層を0.5 NのHCl (150 mL) で洗浄し、ブラインで洗浄 (100 mL で2回) し、MgSO₄で脱水した。溶媒を蒸発させることで、純粋なメチル12-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルアミノ)-12-オキソドデカノエート 170-1 (5.85 g 100%) を白色の固体として得た。

30

【0422】

ステップ17. 化合物170-2の調製

12-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルアミノ)-12-オキソドデカノエート 170-1 (5.55 g、14.4 mmol) をメタノール (100 mL) 中に含む0℃の溶液に対して、塩化チオニル (3.3 mL、45.5 mmol) を滴下して添加した。次に、反応液を室温で一晩攪拌した。TLCによって分析したところ、反応の完了が確認された。溶媒及び揮発性有機物を蒸発させた。次に、残留物をヘプタンと共に2回蒸発させることで、メチル12-(2-アミノエチルアミノ)-12-オキソドデカノエート塩酸塩 170-2 を白色の固体として定量的に得た。LC-MS (ESI): m/z : 287 (100), ($M + H^+$, 遊離アミン)。

40

【0423】

ステップ18. 化合物170-3の調製

(-)-メチル(S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシレート (5.01 g、31.2 mmol) 及びLiOH·H₂O (2.55 g、60.8 mmol) を含むTHF (50 mL) 及び水 (50 mL) を一晩攪拌した。TLCによって分析したところ、反応の完了が確認された。THFを蒸発させ、水性溶液を1 NのHClで酸性化してpH=1にした。これを酢酸エチルで抽出 (50 mL で5回) した。抽出液を統合し、MgSO₄で脱水した。溶媒を蒸発させることで、(S)-2,2-ジメチル

50

ー１，３－ジオキソランー４－カルボン酸１７０－３（２．９３ｇ、６４．３％）を薄黄色の液体として得た。

【０４２４】

ステップ１９．化合物１７０－４の調製

化合物１７０－４は、１－（２，５－ジオキソピロリジンー１－イル）１２－メチルドデカンジオエート１４６－１の合成に記載の手順と同じ手順を使用して、（Ｓ）－２，２－ジメチルー１，３－ジオキソランー４－カルボン酸１７０－３及びＮ－ヒドロキシスクシンイミドから収率８６％で合成した。（Ｓ）－２，５－ジオキソピロリジンー１－イル２，２－ジメチルー１，３－ジオキソランー４－カルボキシレート１７０－４を収率８６％で白色の固体として得た。

10

【０４２５】

ステップ２０．化合物１７０－５の調製

メチル１２－（２－アミノエチルアミノ）ー１２－オキソドデカノエート塩酸塩１７０－２（１４．４ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－２，５－ジオキソピロリジンー１－イル２，２－ジメチルー１，３－ジオキソランー４－カルボキシレート１７０－４（３．８０ｇ、１５．６ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１００ｍＬ）中に含む懸濁液に対して、トリエチルアミン（６ｍＬ、４３．０ｍｍｏｌ）を含むジクロロメタン（２５ｍＬ）を０℃で４時間かけて添加した。次に、反応混合物を室温で一晩攪拌した。ＬＣ－ＭＳによって分析したところ、出発物質１７０－２の完全変換が確認された。有機層をブライン（５０ｍＬ）、１ＮのＨＣｌ（５０ｍＬ）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ₄で脱水してから濃縮して乾燥させることで、（Ｓ）－メチル１２－（２－（２，２－ジメチルー１，３－ジオキソランー４－カルボキサミド）エチルアミノ）ー１２－オキソドデカノエート１７０－５（５．９３ｇ、９９．３％）を白色の固体として得た。

20

【０４２６】

ステップ２１．化合物１７０－６の調製

（Ｓ）－メチル１２－（２－（２，２－ジメチルー１，３－ジオキソランー４－カルボキサミド）エチルアミノ）ー１２－オキソドデカノエート１７０－５（５．９３ｇ、１４．３ｍｍｏｌ）を含む溶液に対して、濃硫酸を１滴添加した。これを６時間還流した後、室温に冷却した。ろ過によって固体を収集し、冷メタノールで２回洗浄した。固体を風乾した（３．３２ｇ）。母液から第２の収集物（０．４２ｇ）を得ることで、（Ｓ）－メチル１２－（２－（２，３－ジヒドロキシプロパンアミド）エチルアミノ）ー１２－オキソドデカノエート１７０－６（全部で３．７４ｇ、６９．４％）を白色の結晶として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ：３７５（１００），（Ｍ＋Ｈ⁺）。¹H NMR（４００MHz，DMSO-d₆，ppm）：δ ７．７９（br，２H），５．４９（d，J＝５．３Hz，１H），４．６６（t，J＝５．８Hz，１H），３．８３－３．８８（m，１H），３．５５－３．６１（m，４H），３．４１－３．４７（m，１H），３．０５－３．１５（m，４H），２．２９（t，J＝７．４Hz，２H），２．０３（t，J＝７．６Hz，２H），１．４２－１．５２（m，４H），１．１８－１．２９（m，１２H）。

30

【０４２７】

ステップ２２．化合物１７０の調製

（Ｓ）－メチル１２－（２－（２，３－ジヒドロキシプロパンアミド）エチルアミノ）ー１２－オキソドデカノエート１７０－６（２．９９ｇ、７．９９ｍｍｏｌ）を脱水ピリジン（５７．５ｍＬ）中に含む窒素雰囲気下の溶液に対して、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（２．８４ｇ、８．３８ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応液を室温で２日間攪拌した。メタノール（５ｍＬ）を添加して反応を停止した。ピリジンを蒸発させた。トルエンを添加してから蒸発させた。この操作を３回繰り返した。水（１００ｍＬ）を添加し、これを酢酸エチルで抽出（２５０ｍＬで５回）した。抽出液を統合し、ＭｇＳＯ₄で脱水した。溶媒を蒸発させた後、カラムクロマトグラフィー（１％メタノール／ジクロロメタンー３％メタノール／ジクロロメタン）を行うことで、（Ｓ）－メチル１２－（２－

40

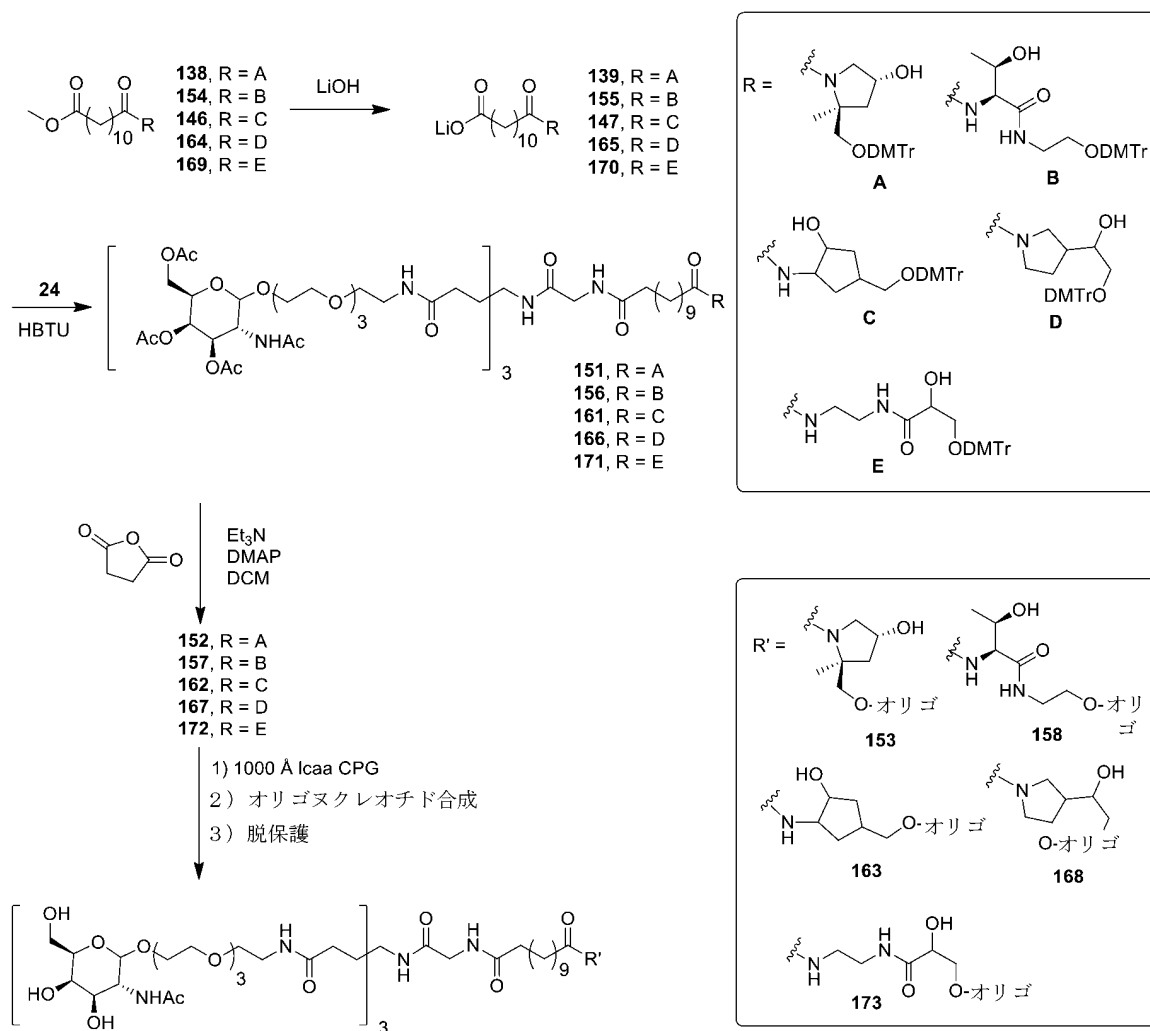
50

(3-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)-2-ヒドロキシプロパンアミド)-エチルアミノ)-12-オキソデカノエート170 (1.70 g、31.4%)を粘性油として得た。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆, ppm): δ 7.64-7.70 (br, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 4H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.20 (dt, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.11 (br, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 4.84 (br, 1H), 4.21 (dd, J = 5.1, 3.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.60 (s, 1H), 3.25-3.42 (m, 6H), 2.28 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.48-1.62 (m, 4H), 1.21-1.34 (m, 12H)。

【0428】

【化197】

スキーム26.



【0429】

ステップ23. 化合物139、化合物155、化合物160、化合物165、及び化合物170の調製

化合物139、化合物155、化合物160、化合物165、及び化合物170は、化合物18に使用した手順と同一の手順を使用して化合物138、化合物154、化合物159、化合物164、及び化合物169から調製した。

【0430】

ステップ24. 複合体153、複合体158、複合体163、複合体168、及び複合体173の調製

10

20

30

40

50

【 0 4 3 1 】

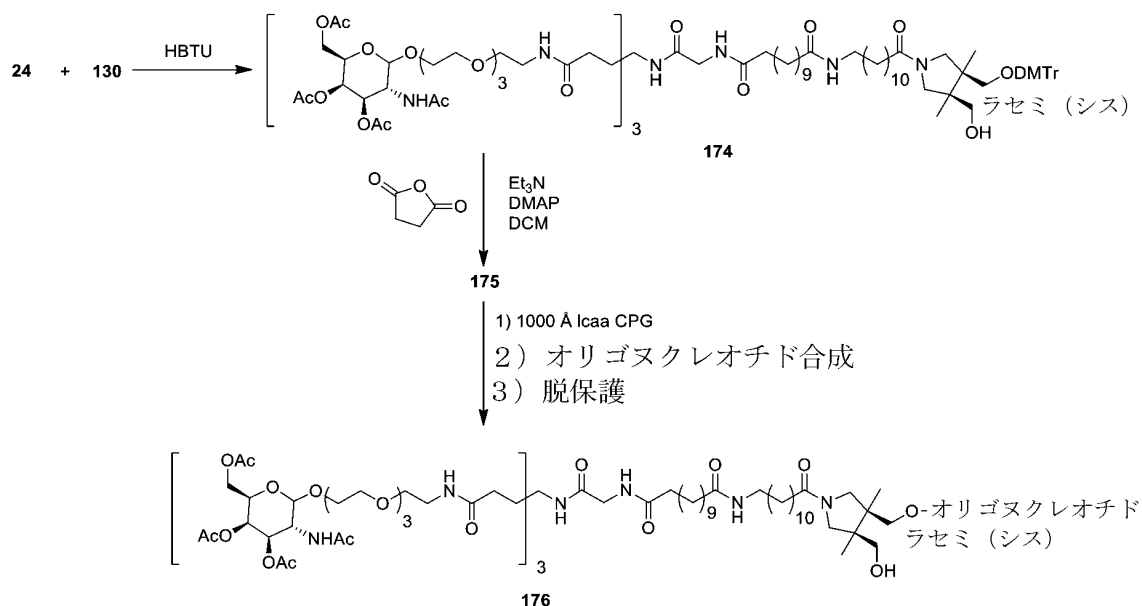
【化 1 9 8】

131 $\xrightarrow{\text{MeOH/AcCl}}$ 132

132 + 128 $\xrightarrow{\text{HBTU}}$ 129

129 $\xrightarrow{\text{LiOH}}$ 130

スキーム 28.



12-アミノウンデカン酸 (131) (10 g、4.64 mmol) を MeOH 中、室温で攪拌した。塩化アセチル (856 μ L、12 mmol) を滴下して添加し、反応液を

1. 5時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をMTBE中に取り込み、冷蔵庫で一晩冷却した。得られた沈殿物をろ過によって収集し、氷冷MTBEで洗浄し、高減圧下で乾燥させることで、メチル12-アミノドデカノエート132を得た。

【0433】

ステップ2. ラセミ(シス)メチル12-(12-(10-(3-(ビス(4-メトキシフェニル)-(フェニル)メトキシ)メチル)-4-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-10-オキソデカンアミド)ドデカンアミド)ドデカノエート129の調製

リチウムラセミ(シス)10-(3-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-10-オキソデカノエート(128)(2g、3.1mmol)、メチル12-アミノドデカノエート(132)(778mg、3.1mmol)、HBTU(1.2g、3.1mmol)、及びTEA(1.4mL、10mmol)をDCM中、室温で一晩攪拌した。沈殿物をろ過によって除去し、ろ液を減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(5%MeOH, DCM)によって精製した。TLCによって分析したところ、近接して展開された同一質量のスポットが2つ存在することが明らかとなり、これらのスポットは幾何異性体として帰属された。これらを一緒にプールすることで、メチル12-(12-(10-(3R, 4S)-3-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-10-オキソデカンアミド)ドデカンアミド)ドデカノエート(129)を定量的様式で得た。

【0434】

ステップ3. ラセミ(シス)リチウム12-(12-(10-(3-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)-メトキシ)メチル)-4-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-10-オキソデカンアミド)-ドデカンアミド)ドデカノエート130の調製

ラセミ(シス)メチル12-(12-(10-(3-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-10-オキソデカンアミド)ドデカンアミド)ドデカノエート(129)(3.1mmol)をLiOH(88mg、3.7mmol)と共にTHF:H₂O(50:50)中、室温で一晩攪拌した。反応をTLCによって確認し、THFを減圧下で除去した。水性溶液を液体N₂中で凍結し、48時間凍結乾燥することで、ラセミ(シス)リチウム12-(12-(10-(3-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)-メトキシ)メチル)-4-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-10-オキソデカンアミド)-ドデカンアミド)ドデカノエート130を定量的に得た。

【0435】

ステップ4. 複合体176の調製

複合体176は、化合物1に使用した手順と同一の手順を使用して化合物24及び化合物130から調製した。

【0436】

実施例13. 複合体179の合成

10

20

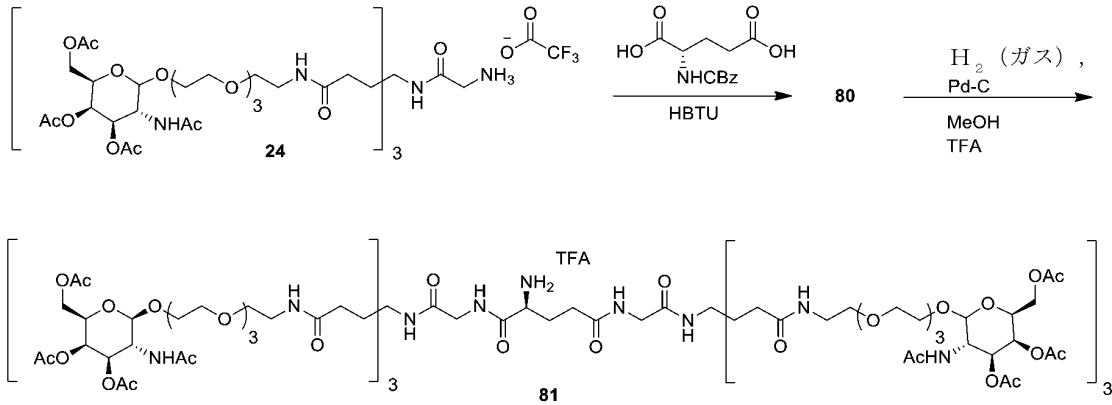
30

40

50

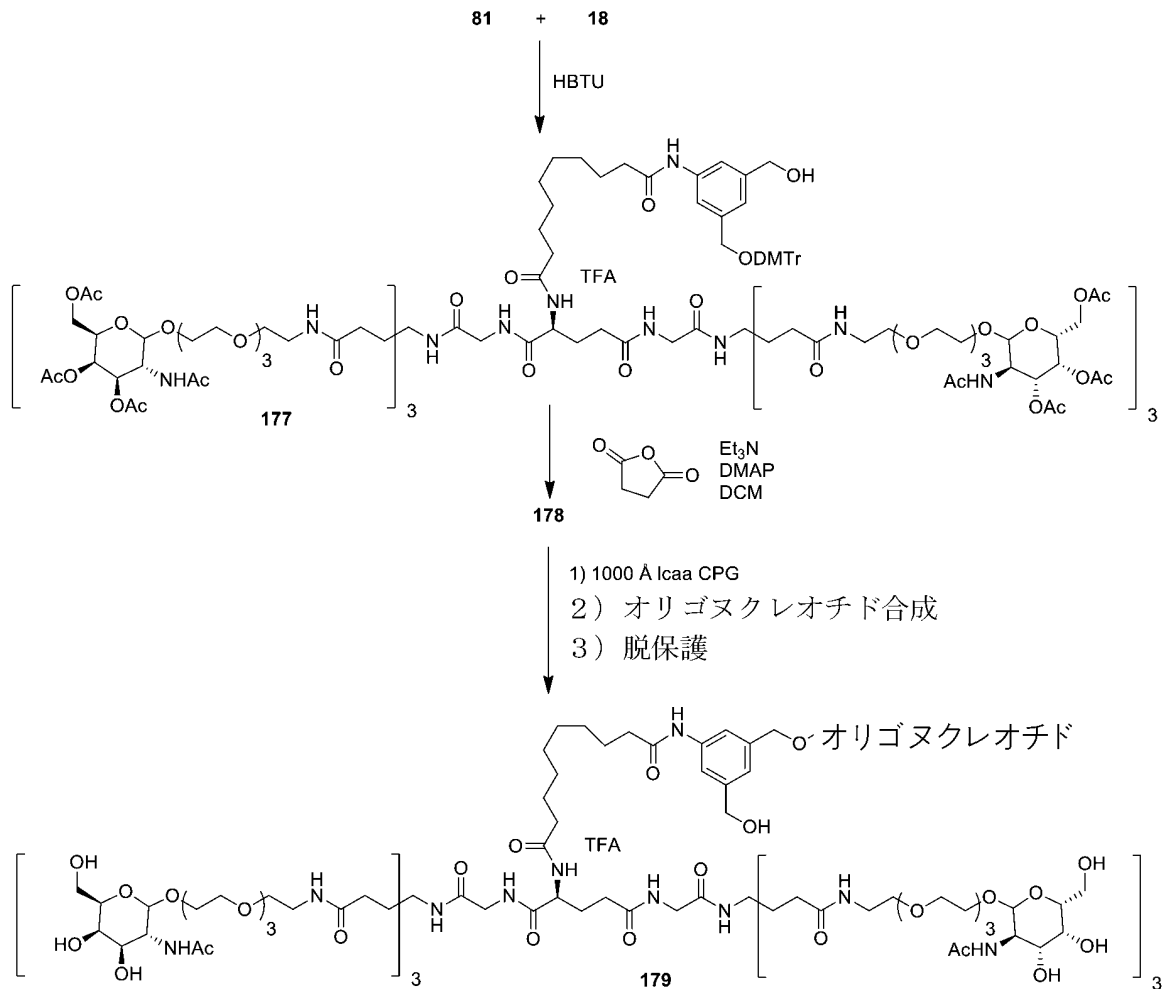
【化 2 0 0】

スキーム 29.



【化 2 0 1】

スキーム 30.



【 0 4 3 7】

ステップ 1. 化合物 80 の調製

化合物 24 (2 g、0.86 mmol)、N-カルボベンゾキシー-L-グルタミン酸 (120 mg、0.43 mmol)、HBTU (326 mg、0.86 mmol)、及び TEA (353 μ L、2.6 mmol) を DCM 中、室温で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することで、化合物 80 (2.88 g、83%) を得た。

【0438】

ステップ２．化合物８１の調製

化合物８１は、化合物１４に使用した手順と同一の手順を使用して化合物８０（６７０ mg、０．１７ mmol）から調製した。この化合物を粗状態でその後の反応において使用し、得られた収量は定量的なものであった。

【0439】

ステップ３．複合体１７９の調製

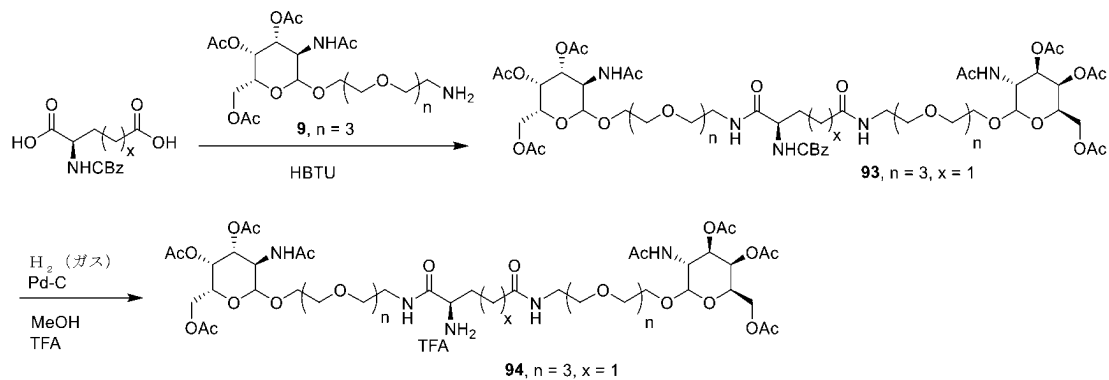
複合体１７９は、化合物１に使用した手順と同一の手順を使用して化合物１８及び化合物８１から調製した。

【0440】

実施例１４．複合体１８２の合成

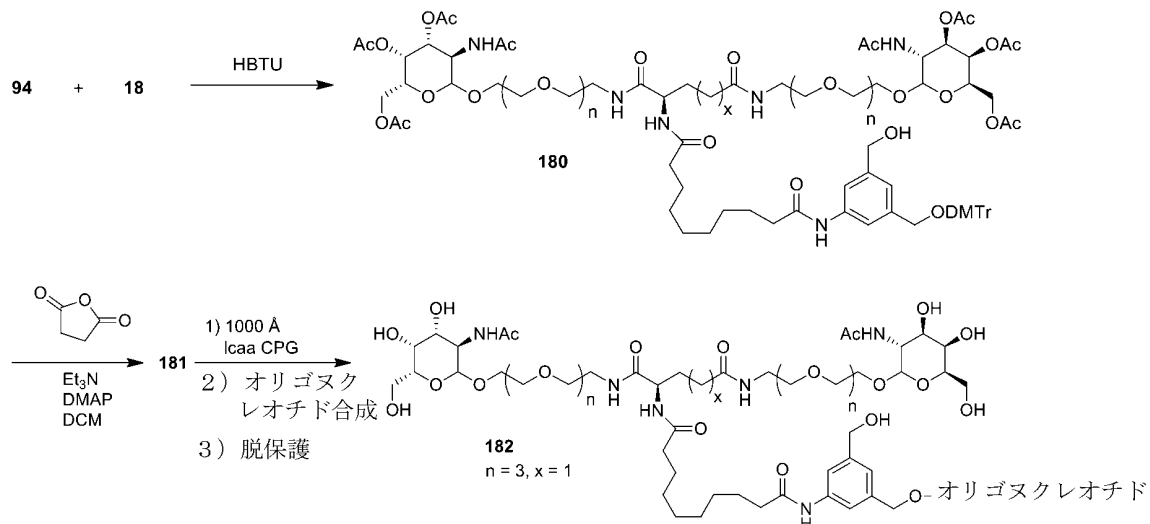
【化２０２】

スキーム３１．



【化２０３】

スキーム３２．



【0441】

ステップ１．化合物９３の調製

化合物９３は、化合物８９に使用した手順と同一の手順を使用して（２－オキソ－２－フェニル－１λ²－エチル）－D－グルタミン酸（２．２５ g、８．１ mmol）及び９（１３ g、２１ mmol）から調製した。収量：１１．２ g。

【0442】

ステップ２．化合物９４の調製

化合物９４は、化合物９０に使用した手順と同一の手順を使用して化合物９３（１１．

10

20

30

40

50

1 g) から調製した。収量：10.2 g.

【0443】

ステップ3. 複合体182の調製

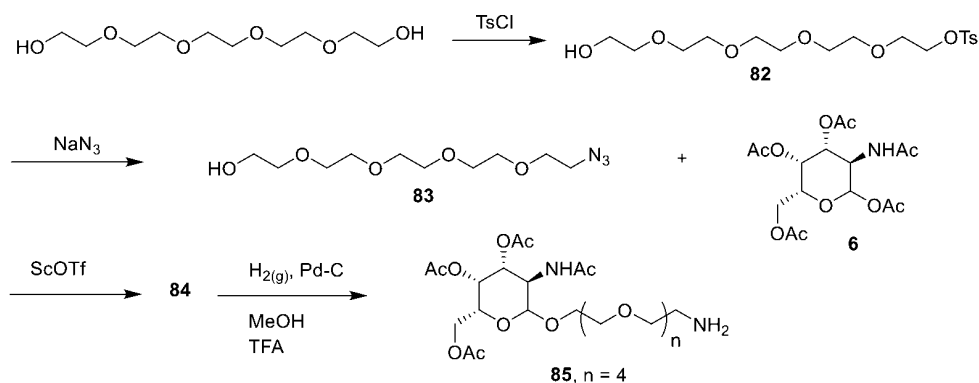
複合体182は、化合物1に使用した手順と同一の手順を使用して化合物18及び化合物94から調製した。

【0444】

実施例15. 複合体185及び複合体188の合成

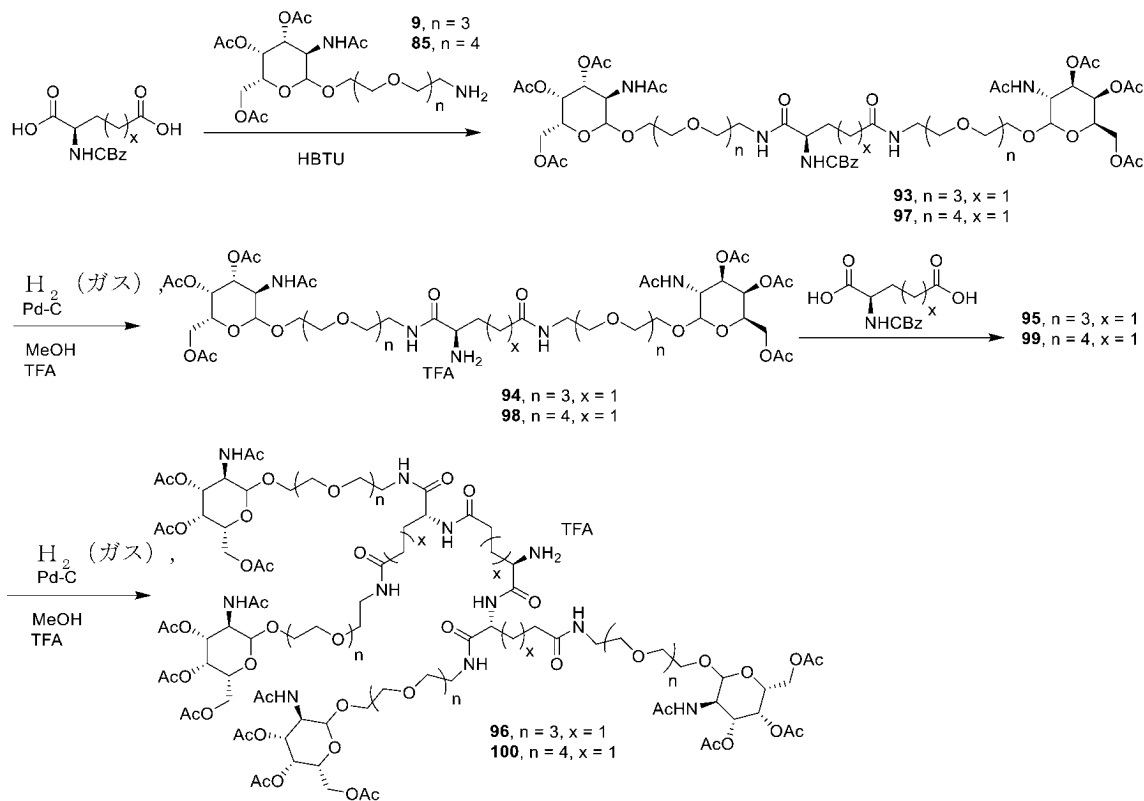
【化204】

スキーム33.



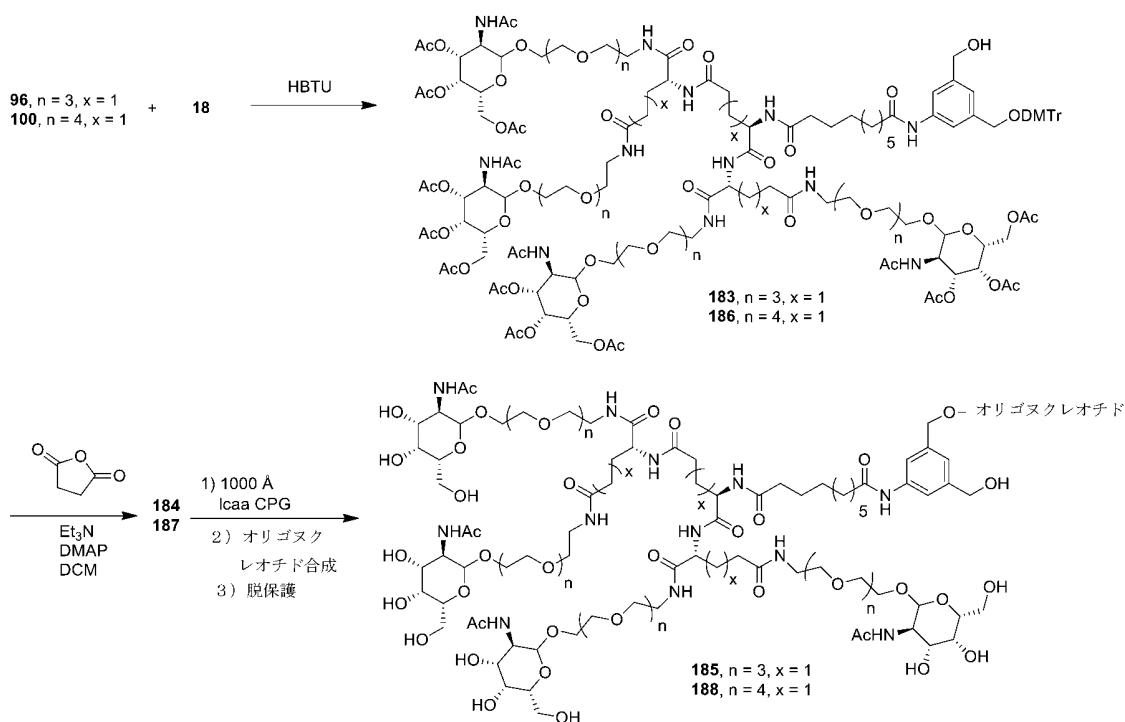
【化205】

スキーム34.



【化 206】

スキーム 35.



10

20

【0445】

ステップ1. 14-ヒドロキシ-3, 6, 9, 12-テトラオキサテトラデシル 4-メチルベンゼンスルホネート 82 の調製

ペンタエチレングリコール (35 g、147 mmol)、TEA (41 mL、294 mmol)、及びトリメチルアミン-HCl (1.4 g、14.7 mmol) を CH_2Cl_2 (600 mL) 中に含む溶液をトシルクロリド (29.4 g、154 mmol) で処理した。攪拌 (18 時間) 後、反応混合物を H_2O -ブライン (1:1) で洗浄し、脱水 (MgSO_4) し、ろ過し、濃縮し、クロマトグラフィーに供すことで、82 (24.6 g、43%) を淡黄色の油として得た。Rf 0.8 (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)。

30

【0446】

ステップ2. 14-アジド-3, 6, 9, 12-テトラオキサテトラデカン-1-オール 83

14-アジド-3, 6, 9, 12-テトラオキサテトラデカン-1-オール (83) は、化合物 4 に使用した手順と同一の手順を使用して 82 (24.6 g、62.7 mmol) 及びアジ化ナトリウム (7.13 g、110 mmol) から調製した。収量: 14.8 g、90%。

【0447】

ステップ3. 化合物 84 の調製

GalNAc 6 (12.2 g、31.4 mmol) 及び $\text{HO}-\text{PEG}-\text{N}_3$ 83 (9.2 g、35 mmol) を 1,2-ジクロロエタン (150 mL) 中に含む溶液を $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (771 mg、1.6 mmol) で処理した。攪拌 (85°C、2 時間) 後、反応液を冷却 (室温) し、TEA (40 mL) を添加することによって反応液の反応を停止し、この溶液を濃縮した。粗物質をクロマトグラフィーに供すことで、84 (11.16 g、60%) を淡黄色の泡沫として得た。Rf 0.7 (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)。

40

【0448】

ステップ4. 化合物 85 の調製

84 (11.16 g、18.8 mmol) 及び Pd/C (1.1 g、10%-湿潤担体) を EtOAc (120 mL) 中に含む溶液を TFA (4.32 mL、56.5 mmol)

50

）で処理し、 H_2 でパージした。激しく攪拌（４．５時間）後、反応液を N_2 でパージし、Celiteに通してろ過してから濃縮した。粗物質をクロマトグラフィーに供することで、８５（５．７７ｇ、４５％）を無色の泡沫として得た。Rf 0.5（１０％ $CH_3OH-CH_2Cl_2$ ）。

【０４４９】

ステップ５．化合物９５の調製

化合物９５は、化合物９１に使用した手順と同一の手順を使用して（２-オキソ-２-フェニル- $1\lambda^2$ -エチル）-D-グルタミン酸（１．０４ｇ、３．７mmol）及び化合物９４（１０．２ｇ）から調製した。収量：７．２ｇ。

【０４５０】

ステップ６．化合物９６の調製

化合物９６は、化合物９２に使用した手順と同一の手順を使用して化合物９５（１１．１ｇ）から調製した。収量：６．５ｇ。

【０４５１】

ステップ７．化合物９７の調製

化合物９７は、化合物８９に使用した手順と同一の手順を使用して（２-オキソ-２-フェニル- $1\lambda^2$ -エチル）-D-グルタミン酸（２ｇ、７．１mmol）及び８５（１２．１ｇ、１７．８mmol）から調製した。収量：１０ｇ、定量的。

【０４５２】

ステップ８．化合物９８の調製

化合物９８は、化合物９０に使用した手順と同一の手順を使用して化合物９７（１０ｇ、７．２mmol）から調製した。収量：３．５ｇ、３６％。

【０４５３】

ステップ９．化合物９９の調製

化合物９９は、化合物９１に使用した手順と同一の手順を使用して（２-オキソ-２-フェニル- $1\lambda^2$ -エチル）-D-グルタミン酸（３５０mg、１．２５mmol）及び化合物９８（２．８６mg、２．５mmol）から定量的に調製した。

【０４５４】

ステップ１０．化合物１００の調製

化合物１００は、化合物９２に使用した手順と同一の手順を使用して化合物９９（３．２ｇ、１．２５mmol）から定量的に調製した。

【０４５５】

ステップ１１．複合体１８５及び複合体１８８の調製

複合体１８５及び複合体１８８は、化合物１に使用した手順と同一の手順を使用して化合物１８及び化合物９６、または化合物１８及び化合物１００から調製した。

【０４５６】

実施例１６．複合体１９１、複合体１９４、複合体１９７、及び複合体２００の合成

10

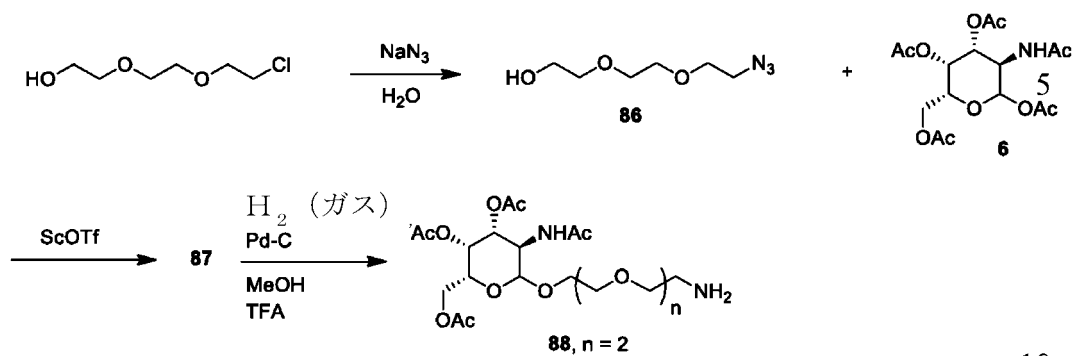
20

30

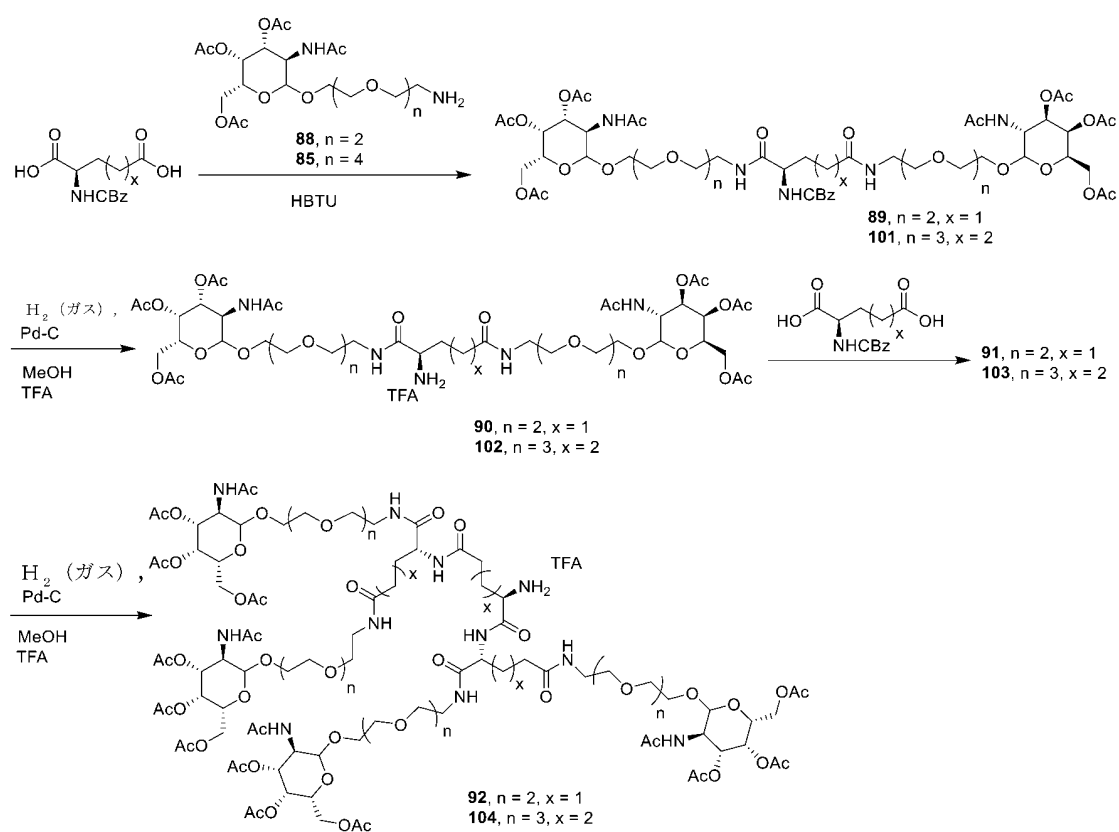
40

50

スキーム 36

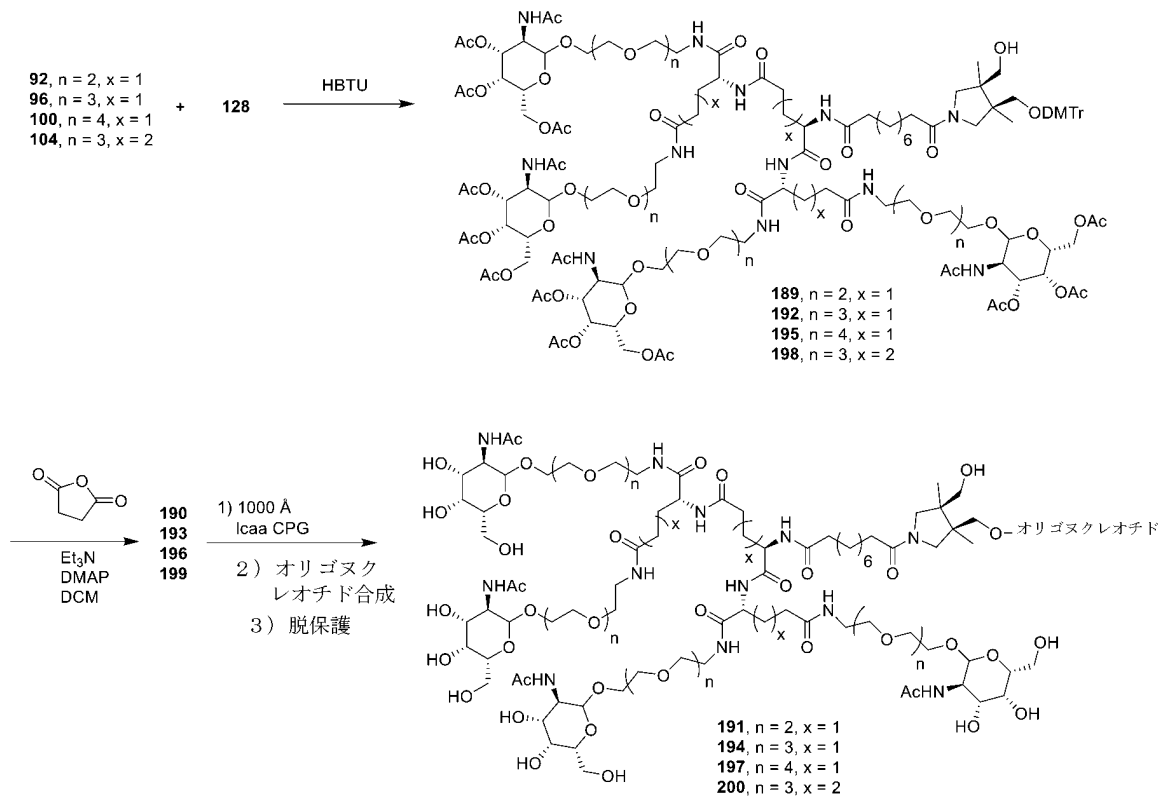


スキーム 37.



【化 2 0 9】

スキーム 3 8.



【0 4 5 7】

ステップ 1. 2-((2-((2-アジドエトキシ)エトキシ)エタン-1-オール) 8 6 の調製

2-((2-((2-クロロエトキシ)エトキシ)エタン-1-オール (13 g、77 mmol) を水 (200 mL) 中に含む溶液に対して、アジ化ナトリウム (10 g、154 mmol) が添加される。反応液を 100℃で 18 時間加熱した。反応液が室温に冷却され、1 L の分液漏斗に注ぎ入れられ、ジクロロメタンで抽出 (200 mL で 3 回) される。ジクロロメタン抽出液を統合し、硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから濃縮して乾燥させることで、2-((2-((2-アジドエトキシ)エトキシ)エタン-1-オールが無色の油 (11.7 g) として得られる。

【0 4 5 8】

ステップ 2. 化合物 8 7 の調製

化合物 8 7 は、化合物 8 4 に使用した手順と同一の手順を使用して 8 6 (4.95 g、28.3 mmol) 及び 6 (10 g、25.7 mmol) から調製される。収量：10 g、77%。

【0 4 5 9】

ステップ 3. 化合物 8 8 の調製

化合物 8 8 は、化合物 8 5 に使用した手順と同一の手順を使用して 8 7 (10 g、19.8 mmol) から調製される。収量：7.63 g、65%。

【0 4 6 0】

ステップ 4. 化合物 8 9 の調製

8 8 (2 g、3.38 mmol) 及び Z-グルタミン酸 (427 mg、1.52 mmol) を CH_2Cl_2 (50 mL) 中に含む溶液が HBTU (1.41 g、3.7 mmol) 及びヒューニツヒ塩基 (1.77 mL、10.1 mmol) で処理される。攪拌 (18 時間) 後、混合物を濃縮し、クロマトグラフィーに供することで、8 9 (871 mg、48%) が無色の泡沫として得られる。Rf 0.5 (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)。

【0 4 6 1】

ステップ５．化合物９０の調製

８９（８７０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）及びPd/C（９０ｍｇ、１０％－湿潤担体）をEtOAc（１０ｍＬ）中に含む溶液がTFA（８４μＬ、１．１ｍｍｏｌ）で処理され、H₂でパージされる。激しく攪拌（２時間）後、反応液がN₂でパージされ、Celiteに通してろ過してから濃縮される。粗物質が、追加処理をせずに使用され、９０（８５０ｍｇ、定量的）が無色の泡沫として得られる。Rf 0.25（１０％CH₃OH-CH₂Cl₂）。

【０４６２】

ステップ６．化合物９１の調製

９０（８５０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）及びZ-グルタミン酸（９１ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）をCH₂Cl₂（１０ｍＬ）中に含む溶液がHBTU（３００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）及びヒューニツヒ塩基（５０２μＬ、２．９ｍｍｏｌ）で処理される。攪拌（１．５時間）後、混合物がCH₂Cl₂で希釈され、NaHCO₃（飽和水溶液）で洗浄され、脱水（MgSO₄）され、ろ過してから濃縮される。粗物質をクロマトグラフィーに供すことで、９１（５９０ｍｇ、７６％）が無色の泡沫として得られる。Rf 0.5（１０％CH₃OH-CH₂Cl₂）。

【０４６３】

ステップ７．化合物９２の調製

９１（５９０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びPd/C（１００ｍｇ、１０％－湿潤担体）をCH₃OH（３０ｍＬ）中に含む溶液がTFA（２９μＬ、０．３７ｍｍｏｌ）で処理され、H₂でパージされる。攪拌（３時間）後、混合物がN₂でパージされた後、Celiteに通してろ過してから濃縮される。粗物質が、追加処理せずに使用され、９２（６００ｍｇ、定量的）が無色の泡沫として得られる。Rf 0.1（１０％CH₃OH-CH₂Cl₂）。

【０４６４】

ステップ８．化合物１０１の調製

化合物１０１は、化合物８９に使用した手順と同一の手順を使用して（R）－２－（（２－オキソ－２－フェニル－１，２－エチル）アミノ）ヘキサン二酸（２．５１ｇ、８．６ｍｍｏｌ）及び９（１１ｇ、１７．２ｍｍｏｌ）から調製される。収量：４．２ｇ、３７％。

【０４６５】

ステップ９．化合物１０２の調製

化合物１０２は、化合物９０に使用した手順と同一の手順を使用して化合物１０１（４．２ｇ、３．２ｍｍｏｌ）から調製される。収量：２．１ｇ、４７％。

【０４６６】

ステップ１０．化合物１０３の調製

化合物１０３は、化合物９１に使用した手順と同一の手順を使用して（R）－２－（（２－オキソ－２－フェニル－１，２－エチル）アミノ）ヘキサン二酸（２６５ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）及び化合物１０２（２．１ｇ、１．８ｍｍｏｌ）から調製される。収量：（５６０ｍｇ、２４％）。

【０４６７】

ステップ１１．化合物１０４の調製

化合物１０４は、化合物９２に使用した手順と同一の手順を使用して化合物１０３（５６０ｍｇ）から定量的に調製される。化合物は、精製せずに使用される。

【０４６８】

ステップ１２．複合体１９１、複合体１９４、及び複合体１９７の調製

複合体１９１、複合体１９４、及び複合体１９７は、化合物１に使用した手順と同一の手順を使用して化合物１２８ならびに化合物９２、化合物９６、及び化合物１００から調製される。

【０４６９】

10

20

30

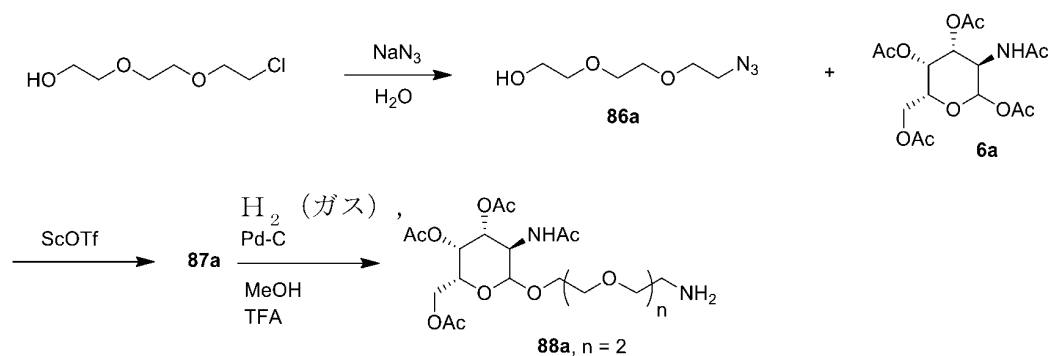
40

50

実施例 16 a . 複合体 191 a の合成

【化 210】

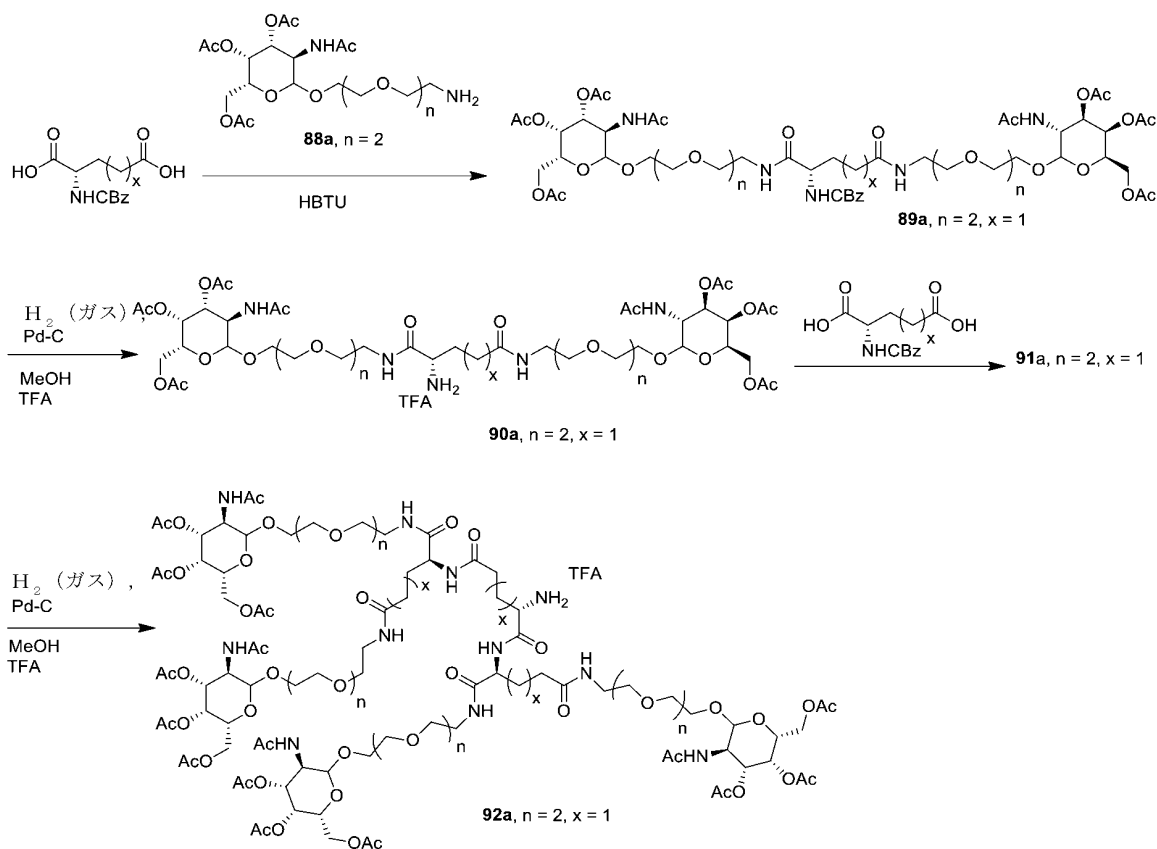
スキーム 36 a



10

【化 211】

スキーム 37 a .



20

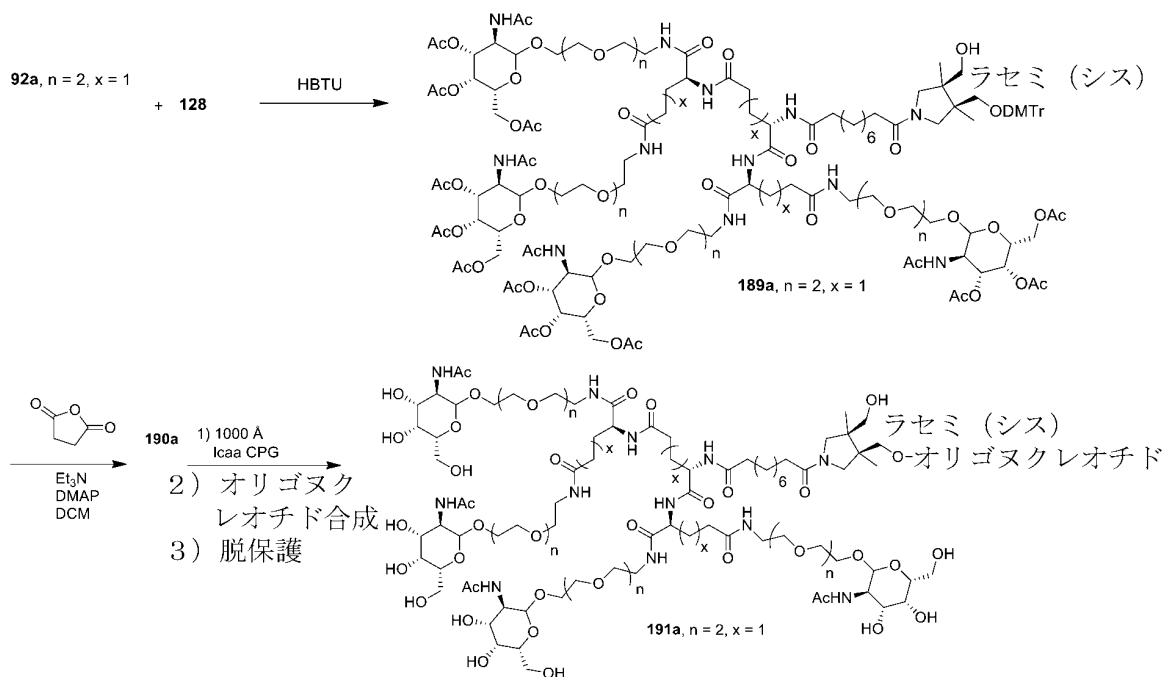
30

40

50

【化 2 1 2】

スキーム 38 a.



10

20

【0 4 7 0】

ステップ 1. 2-((2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エタン-1-オール) 86a の調製

2-((2-(2-(2-クロロエトキシ)エトキシ)エタン-1-オール) (13 g、77 mmol) を水 (200 mL) 中に含む溶液に対して、アジ化ナトリウム (10 g、154 mmol) を添加した。反応液を 100℃ で 18 時間加熱した。反応液を室温に冷却し、1 L の分液漏斗に注ぎ入れ、ジクロロメタンで抽出 (200 mL で 3 回) した。ジクロロメタン抽出液を統合し、硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから濃縮して乾燥させることで、2-((2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エタン-1-オール) を無色の油 (11.7 g) として得た。

30

【0 4 7 1】

ステップ 2. 化合物 87a の調製

化合物 87a は、化合物 84 に使用した手順と同一の手順を使用して 86a (4.95 g、28.3 mmol) 及び 6a (10 g、25.7 mmol) から調製した。収量：10 g、77%。

【0 4 7 2】

ステップ 3. 化合物 88a の調製

化合物 88a は、化合物 85 に使用した手順と同一の手順を使用して 87a (10 g、19.8 mmol) から調製した。収量：7.63 g、65%。

40

【0 4 7 3】

ステップ 4. 化合物 89a の調製

88a (2 g、3.38 mmol) 及び Z-ル-グルタミン酸 (427 mg、1.52 mmol) を CH_2Cl_2 (50 mL) 中に含む溶液を HBTU (1.41 g、3.7 mmol) 及びヒューニツヒ塩基 (1.77 mL、10.1 mmol) で処理した。攪拌 (18 時間) 後、混合物を濃縮し、クロマトグラフィーに供することで、89a (871 mg、48%) を無色の泡沫として得た。Rf 0.5 (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)。

【0 4 7 4】

ステップ 5. 化合物 90a の調製

89a (870 mg、0.72 mmol) 及び Pd/C (90 mg、10%-湿潤担体

50

をEtOAc (10 mL) 中に含む溶液をTFA (84 μ L、1.1 mmol) で処理し、H₂でパージした。激しく攪拌 (2時間) 後、反応液をN₂でパージし、Celiteに通してろ過してから濃縮した。粗物質を、追加処理せずに使用し、90a (850 mg、定量的) を無色の泡沫として得た。Rf 0.25 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

【0475】

ステップ6. 化合物91aの調製

90a (850 mg、0.72 mmol) 及びZ-グルタミン酸 (91 mg、0.32 mmol) をCH₂Cl₂ (10 mL) 中に含む溶液をHBTU (300 mg、0.79 mmol) 及びヒューニツヒ塩基 (502 μ L、2.9 mmol) で処理した。攪拌 (1.5時間) 後、混合物をCH₂Cl₂で希釈し、NaHCO₃ (飽和水溶液) で洗浄し、脱水 (MgSO₄) し、ろ過してから濃縮した。粗物質をクロマトグラフィーに供することで、91a (590 mg、76%) を無色の泡沫として得た。Rf 0.5 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

【0476】

ステップ7. 化合物92aの調製

91a (590 mg、0.25 mmol) 及びPd/C (100 mg、10%-湿潤担体) をCH₃OH (30 mL) 中に含む溶液をTFA (29 μ L、0.37 mmol) で処理し、H₂でパージした。攪拌 (3時間) 後、混合物をN₂でパージした後、Celiteに通してろ過してから濃縮した。粗物質を、追加処理せずに使用し、92a (600 mg、定量的) を無色の泡沫として得た。Rf 0.1 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

【0477】

ステップ8. 複合体191aの調製

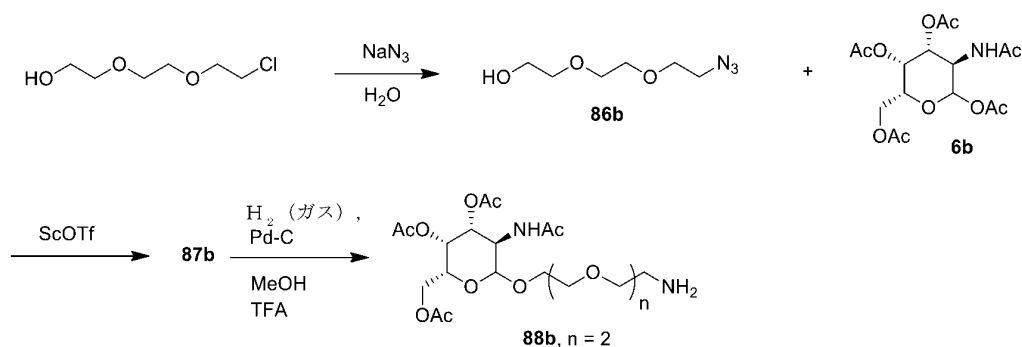
複合体191aは、化合物1に使用した手順と同一の手順を使用して化合物128及び化合物92aから調製した。

【0478】

実施例16b. 複合体191bの合成

【化213】

スキーム36b



10

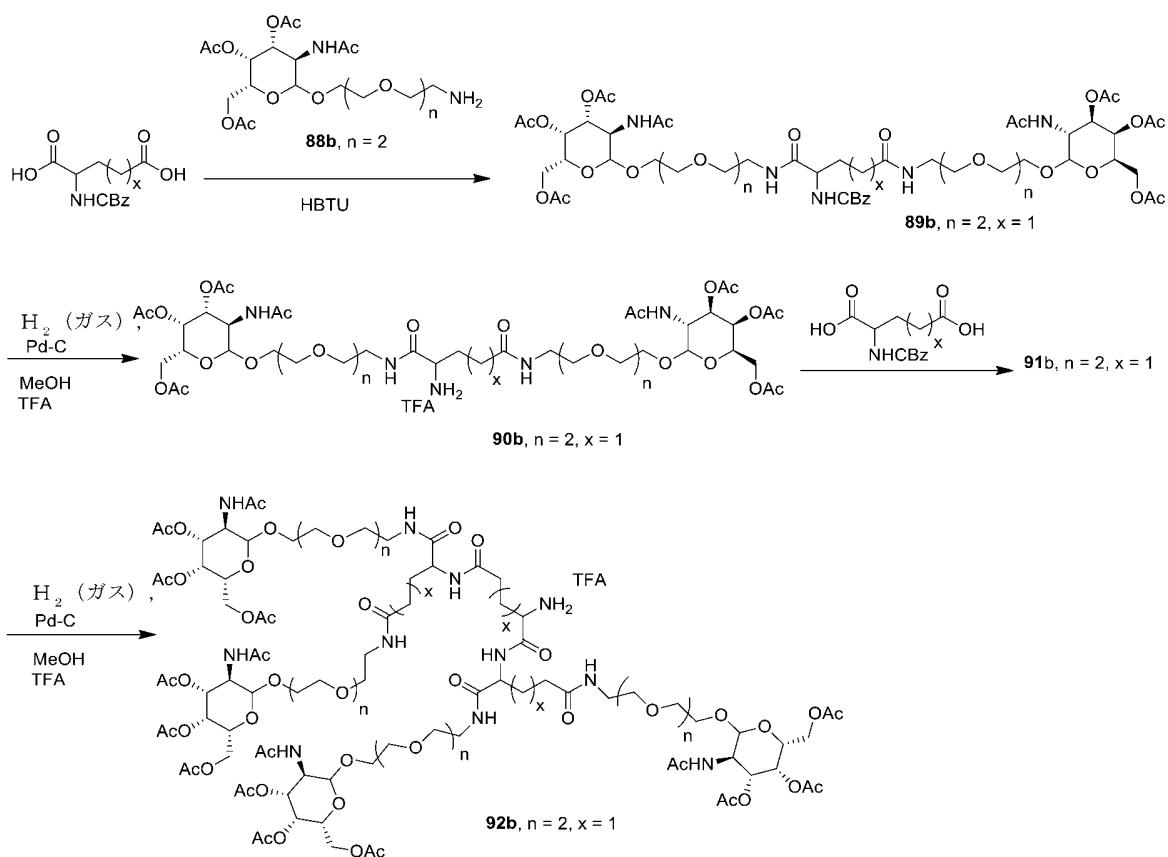
20

30

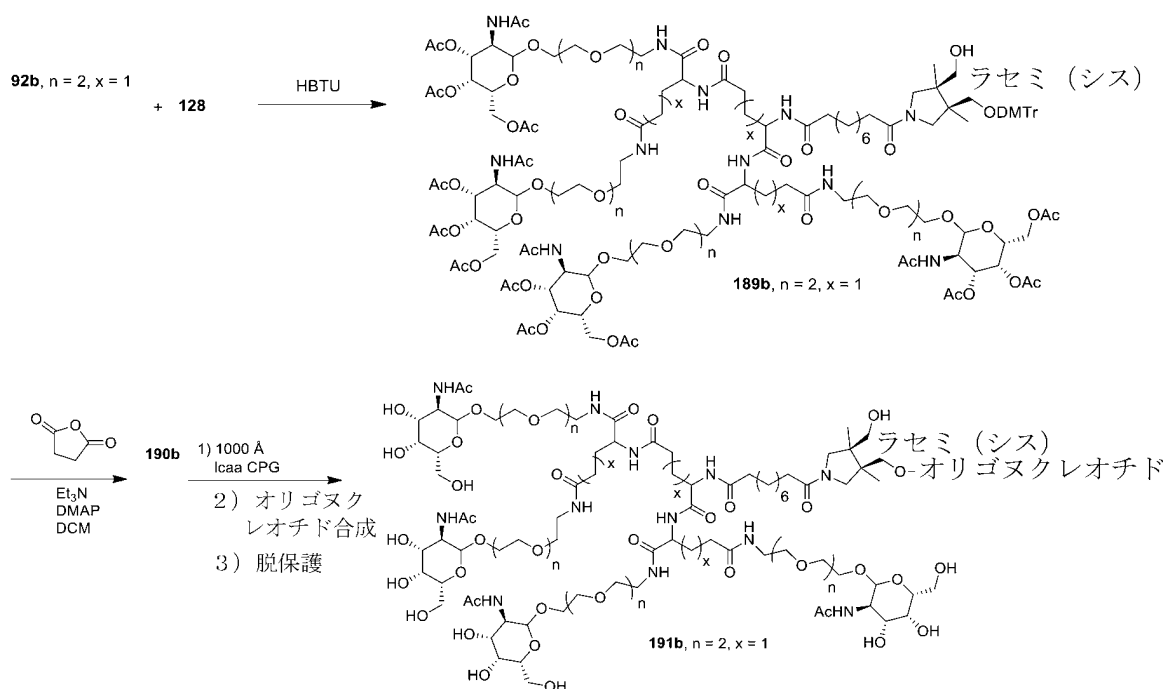
40

50

スキーム 37 b.



スキーム38b.



ステップ 1. 2 - (2 - (2 - アジドエトキシ) エトキシ) エタン - 1 - オール 8 6 b の調製

2-(2-(2-クロロエトキシ)エトキシ)エタン-1-オール(13 g、77 mmol)を水(200 mL)中に含む溶液に対して、アジ化ナトリウム(10 g、154 mmol)が添加される。反応液を100℃で18時間加熱した。反応液を室温に冷却し、1 Lの分液漏斗に注ぎ入れ、ジクロロメタンで抽出(200 mLで3回)した。ジクロロメタン抽出液を統合し、硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから濃縮して乾燥させることで、2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エタン-1-オールを無色の油(11.7 g)として得た。

【0480】

ステップ2. 化合物87bの調製

化合物87aは、化合物84に使用した手順と同一の手順を使用して86b(4.95 g、28.3 mmol)及び6b(10 g、25.7 mmol)から調製される。収量：10 g、77%。

【0481】

ステップ3. 化合物88bの調製

化合物88aは、化合物85に使用した手順と同一の手順を使用して87b(10 g、19.8 mmol)から調製される。収量：7.63 g、65%。

【0482】

ステップ4. 化合物89bの調製

88b(2 g、3.38 mmol)及びラセミZ-グルタミン酸(427 mg、1.52 mmol)をCH₂Cl₂(50 mL)中に含む溶液がHBTU(1.41 g、3.7 mmol)及びヒューニッヒ塩基(1.77 mL、10.1 mmol)で処理される。攪拌(18時間)後、混合物を濃縮し、クロマトグラフィーに供することで、89b(871 mg、48%)を無色の泡沫として得た。Rf 0.5(10%CH₃OH-CH₂Cl₂)。

【0483】

ステップ5. 化合物90bの調製

89b(870 mg、0.72 mmol)及びPd/C(90 mg、10%-湿潤担体)をEtOAc(10 mL)中に含む溶液がTFA(84 µL、1.1 mmol)で処理され、H₂でパージされる。激しく攪拌(2時間)後、反応液がN₂でパージされ、Celliteに通してろ過してから濃縮される。粗物質が、追加処理せずに使用され、90b(850 mg、定量的)が無色の泡沫として得られる。Rf 0.25(10%CH₃OH-CH₂Cl₂)。

【0484】

ステップ6. 化合物91bの調製

90b(850 mg、0.72 mmol)及びZ-グルタミン酸(91 mg、0.32 mmol)をCH₂Cl₂(10 mL)中に含む溶液がHBTU(300 mg、0.79 mmol)及びヒューニッヒ塩基(502 µL、2.9 mmol)で処理される。攪拌(1.5時間)後、混合物がCH₂Cl₂で希釈され、NaHCO₃(飽和水溶液)で洗浄され、脱水(MgSO₄)され、ろ過してから濃縮される。粗物質をクロマトグラフィーに供することで、91b(590 mg、76%)が無色の泡沫として得られる。Rf 0.5(10%CH₃OH-CH₂Cl₂)。

【0485】

ステップ7. 化合物92bの調製

91b(590 mg、0.25 mmol)及びPd/C(100 mg、10%-湿潤担体)をCH₃OH(30 mL)中に含む溶液がTFA(29 µL、0.37 mmol)で処理され、H₂でパージされる。攪拌(3時間)後、混合物がN₂でパージされた後、Celliteに通してろ過してから濃縮される。粗物質が、追加処理せずに使用され、92b(600 mg、定量的)が無色の泡沫として得られる。Rf 0.1(10%CH₃OH-CH₂Cl₂)。

【0486】

10

20

30

40

50

ステップ 8 . 複合体 191b の調製

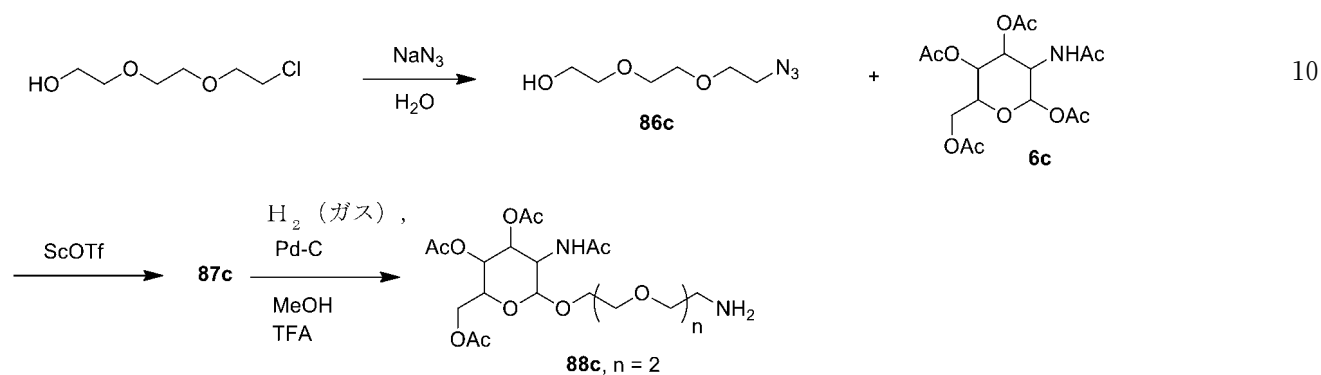
複合体 191b は、化合物 1 に使用した手順と同一の手順を使用して化合物 128 及び化合物 92b から調製される。

【0487】

実施例 16c . 複合体 191c の合成

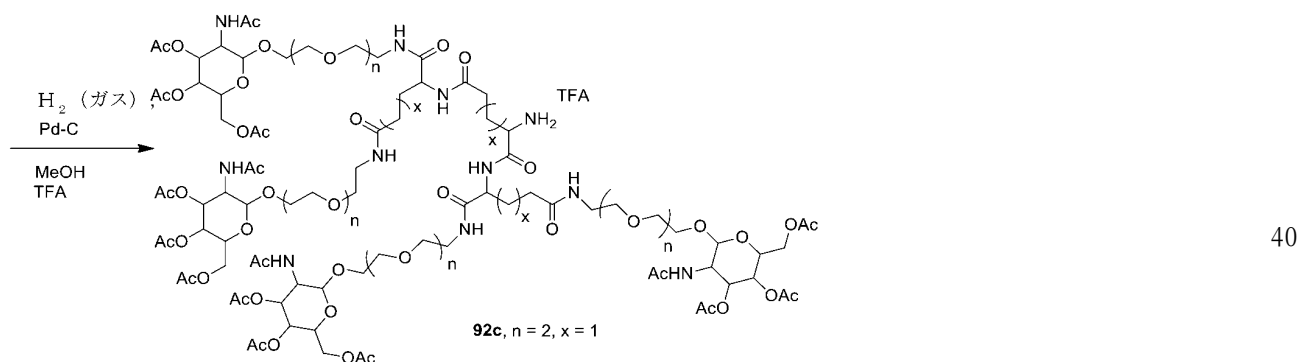
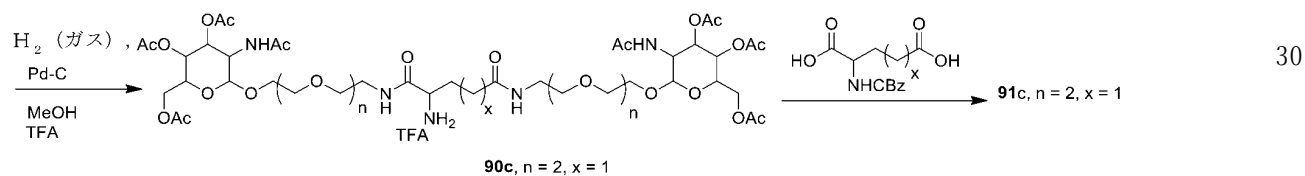
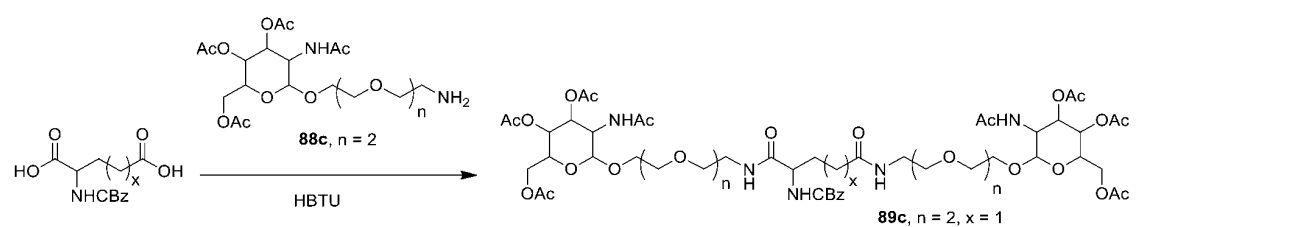
【化 216】

スキーム 36c



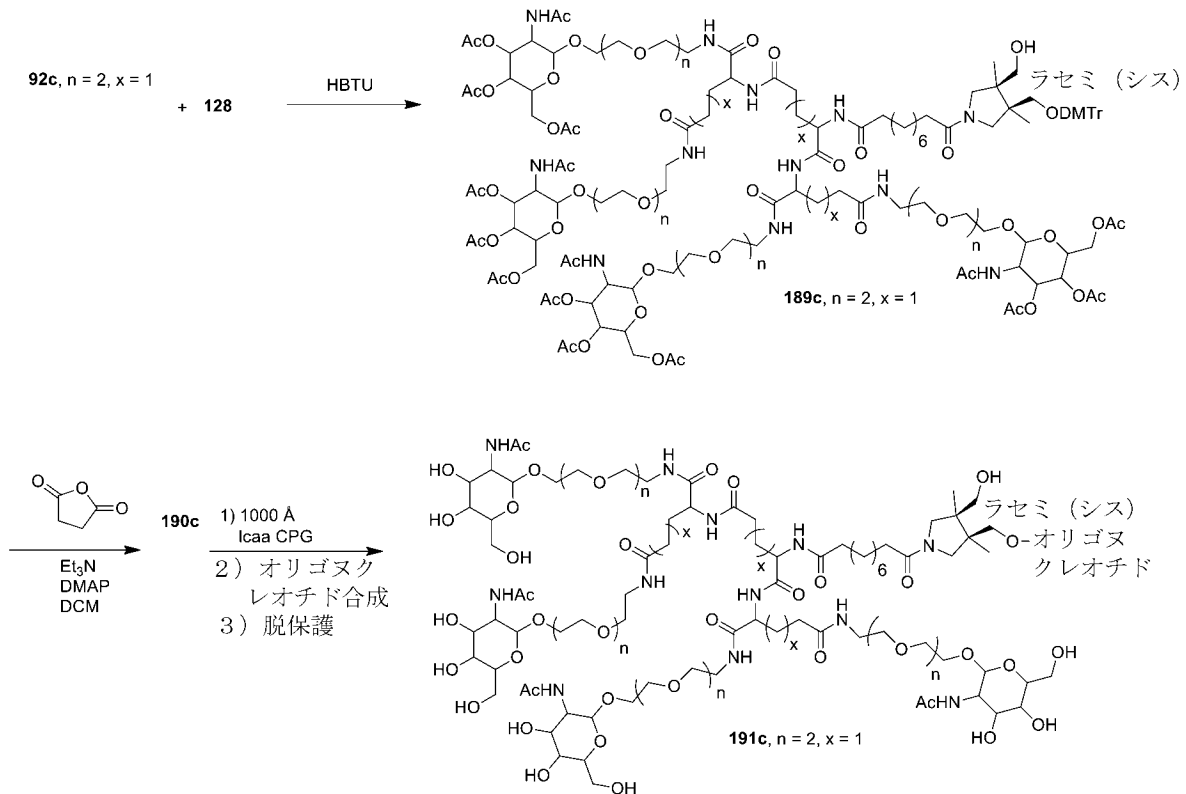
【化 217】

スキーム 37c .



【化 2 1 8】

スキーム 38c.



10

20

【0 4 8 8】

ステップ 1. 2-((2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エタン-1-オール) 86c の調製

2-((2-(2-クロロエトキシ)エトキシ)エタン-1-オール) (13 g、77 mmol) を水 (200 mL) 中に含む溶液に対して、アジ化ナトリウム (10 g、154 mmol) が添加される。反応液を 100℃ で 18 時間加熱した。反応液を室温に冷却し、1 L の分液漏斗に注ぎ入れ、ジクロロメタンで抽出 (200 mL で 3 回) した。ジクロロメタン抽出液を統合し、硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから濃縮して乾燥させることで、2-((2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エタン-1-オール) を無色の油 (11.7 g) として得た。

30

【0 4 8 9】

ステップ 2. 化合物 87c の調製

化合物 87c は、化合物 84 に使用した手順と同一の手順を使用して 86c (4.95 g、28.3 mmol) 及び 6c (10 g、25.7 mmol) から調製される。収量：10 g、77%。

40

【0 4 9 0】

ステップ 3. 化合物 88c の調製

化合物 88c は、化合物 85 に使用した手順と同一の手順を使用して 87c (10 g、19.8 mmol) から調製される。収量：7.63 g、65%。

【0 4 9 1】

ステップ 4. 化合物 89c の調製

88c (2 g、3.38 mmol) 及びラセミ Z-グルタミン酸 (427 mg、1.52 mmol) を CH_2Cl_2 (50 mL) 中に含む溶液が HBTU (1.41 g、3.7 mmol) 及びヒューニツヒ塩基 (1.77 mL、10.1 mmol) で処理される。攪拌 (18 時間) 後、混合物を濃縮し、クロマトグラフィーに供することで、89c (871

50

mg、48%)を無色の泡沫として得た。Rf0.5(10%CH₃OH-CH₂Cl₂)。

【0492】

ステップ5. 化合物90cの調製

89c(870mg、0.72mmol)及びPd/C(90mg、10%-湿潤担体)をEtOAc(10mL)中に含む溶液がTFA(84μL、1.1mmol)で処理され、H₂でパージされる。激しく攪拌(2時間)後、反応液がN₂でパージされ、Celiteに通してろ過してから濃縮される。粗物質が、追加処理せずに使用され、90c(850mg、定量的)が無色の泡沫として得られる。Rf0.25(10%CH₃OH-CH₂Cl₂)。

10

【0493】

ステップ6. 化合物91cの調製

90c(850mg、0.72mmol)及びZ-グルタミン酸(91mg、0.32mmol)をCH₂Cl₂(10mL)中に含む溶液がHBTU(300mg、0.79mmol)及びヒューニツヒ塩基(502μL、2.9mmol)で処理される。攪拌(1.5時間)後、混合物がCH₂Cl₂で希釈され、NaHCO₃(飽和水溶液)で洗浄され、脱水(MgSO₄)され、ろ過してから濃縮される。粗物質をクロマトグラフィーに供すことで、91c(590mg、76%)が無色の泡沫として得られる。Rf0.5(10%CH₃OH-CH₂Cl₂)。

20

【0494】

ステップ7. 化合物92cの調製

91c(590mg、0.25mmol)及びPd/C(100mg、10%-湿潤担体)をCH₃OH(30mL)中に含む溶液がTFA(29μL、0.37mmol)で処理され、H₂でパージされる。攪拌(3時間)後、混合物がN₂でパージされた後、Celiteに通してろ過してから濃縮される。粗物質が、追加処理せずに使用され、92c(600mg、定量的)が無色の泡沫として得られる。Rf0.1(10%CH₃OH-CH₂Cl₂)。

【0495】

ステップ8. 複合体191cの調製

複合体191cは、化合物1に使用した手順と同一の手順を使用して化合物128及び化合物92cから調製される。

30

【0496】

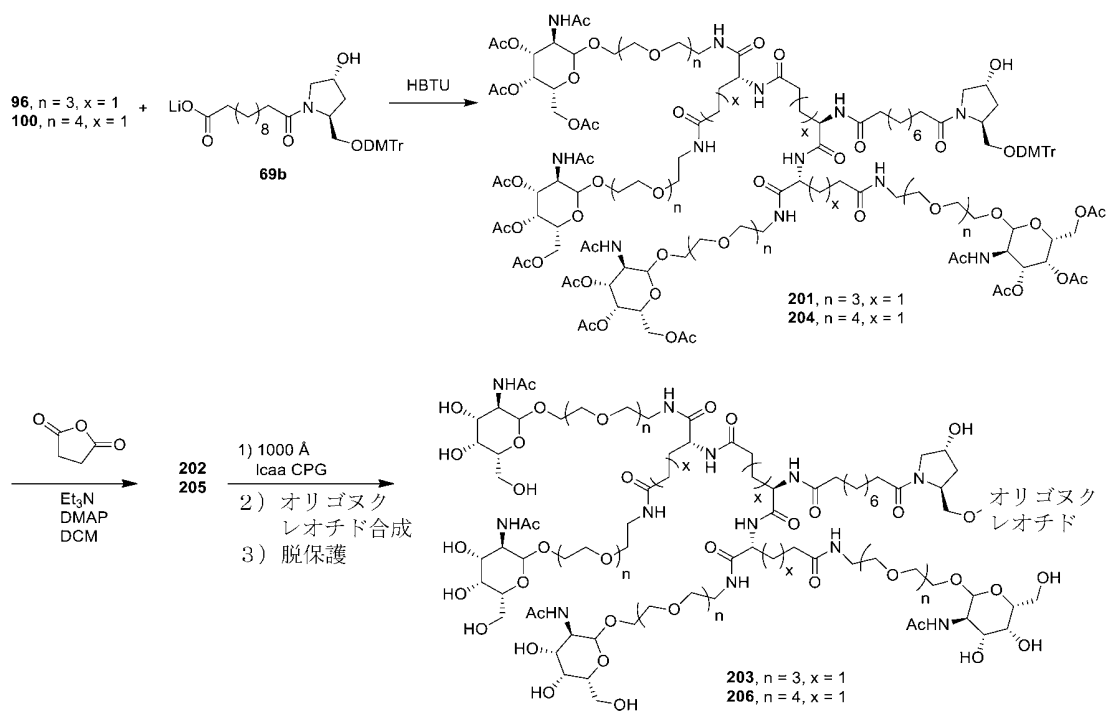
実施例17. 複合体203及び複合体206の合成

40

50

【化 2 1 9】

スキーム 3 9.



10

20

【0 4 9 7】

ステップ 1. 化合物 6 9 b の調製

化合物 6 9 b は、化合物 6 9 に使用した手順と同一の手順を使用して (2 S, 4 R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸から調製した。

【0 4 9 8】

ステップ 2. 複合体 2 0 3 及び 2 0 6 の調製

複合体 2 0 3 及び複合体 2 0 6 は、化合物 1 に使用した手順と同一の手順を使用して化合物 9 6 及び化合物 1 0 0 から調製した。

【0 4 9 9】

実施例 1 8. 複合体 2 0 9 の合成

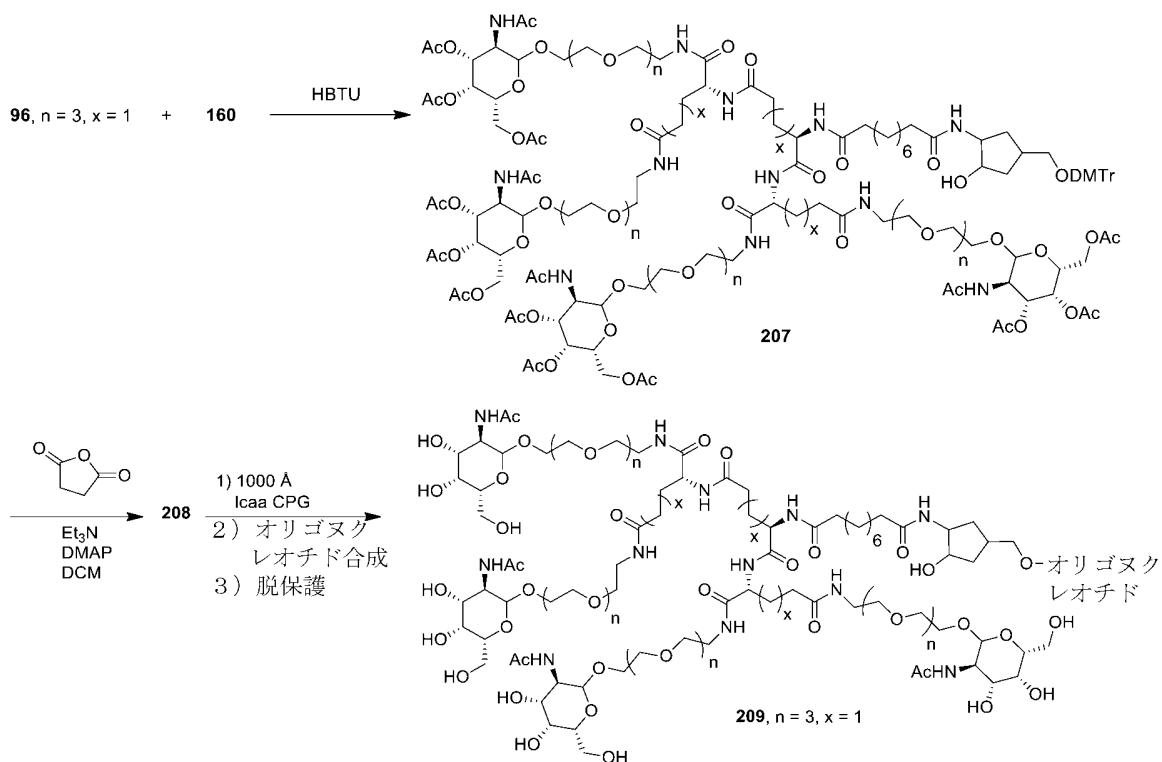
30

40

50

【化 2 2 0】

スキーム 40.



10

20

【0 5 0 0】

ステップ 1. 複合体 209 の調製

複合体 209 は、化合物 1 に使用した手順と同一の手順を使用して化合物 96 及び化合物 160 から調製した。

【0 5 0 1】

実施例 18a. 複合体 209a の合成

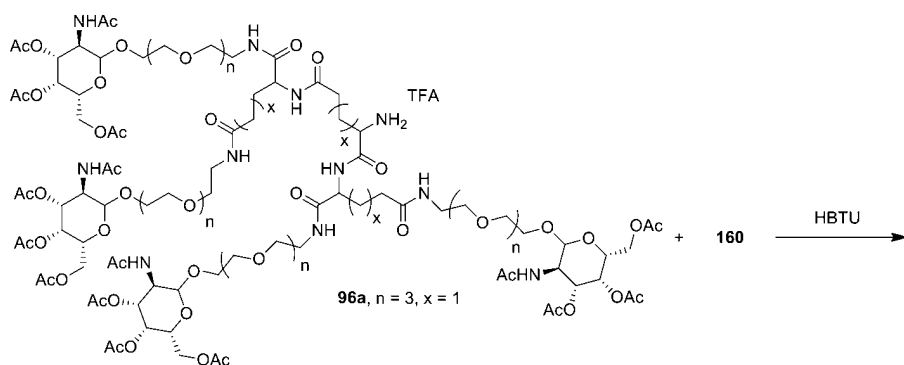
30

40

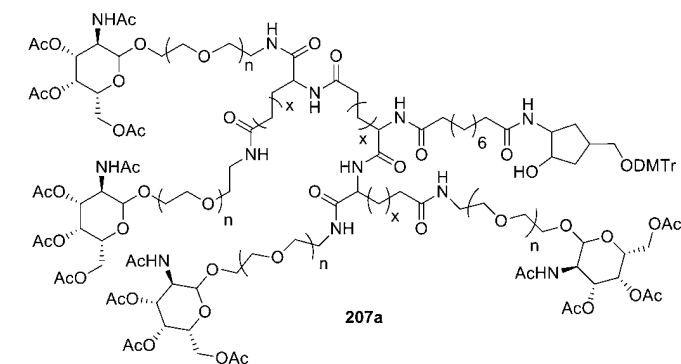
50

【化 2 2 1】

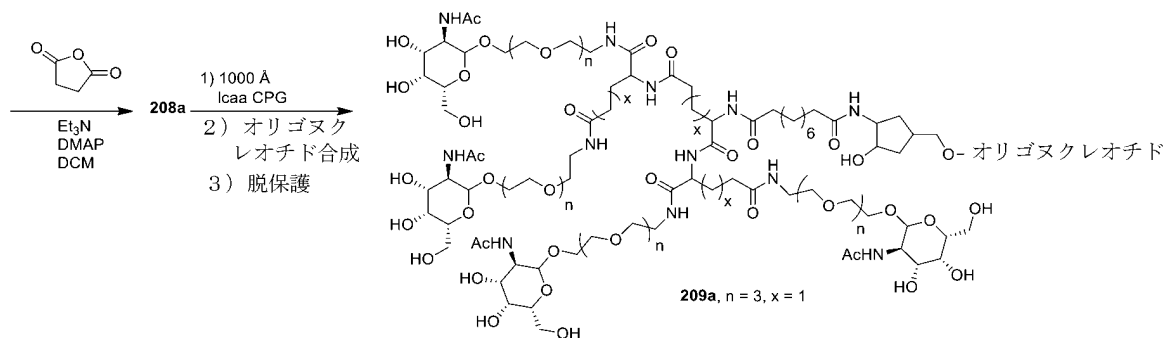
スキーム 40 a.



10



20



30

【0 5 0 2】

ステップ 1. 複合体 209a の調製

複合体 209a は、化合物 1 に使用した手順と同一の手順を使用して化合物 96a 及び化合物 160 から調製される。

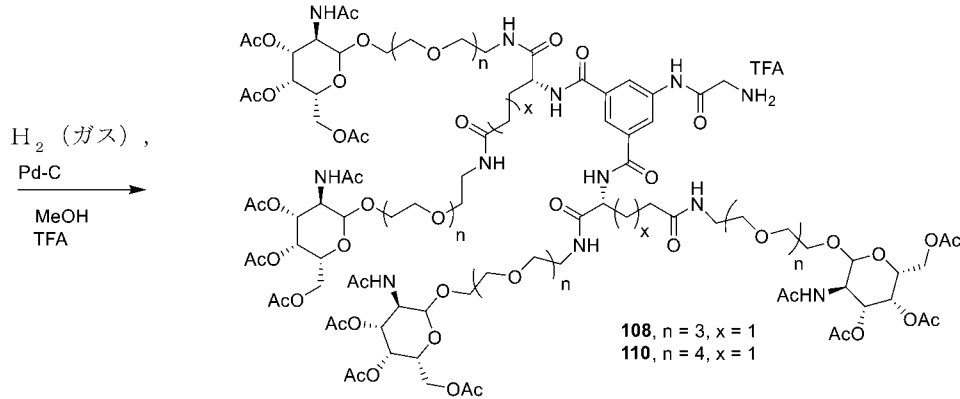
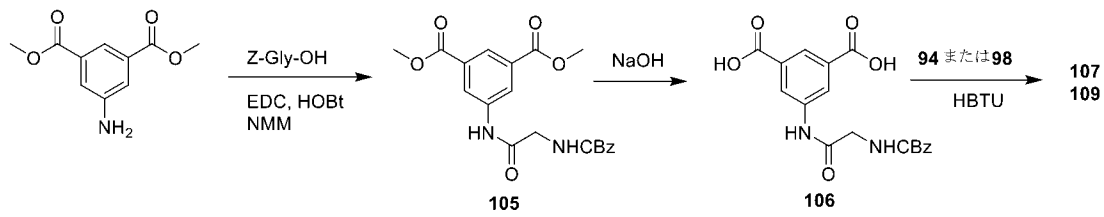
【0 5 0 3】

実施例 19. 複合体 212 及び複合体 215 の合成

40

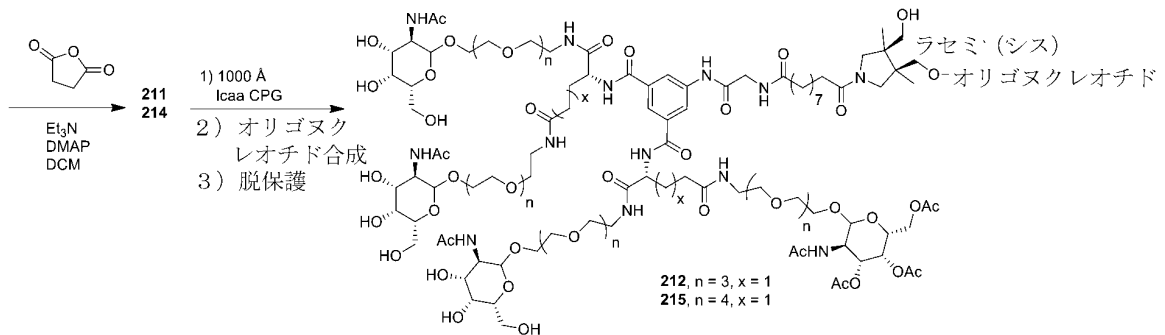
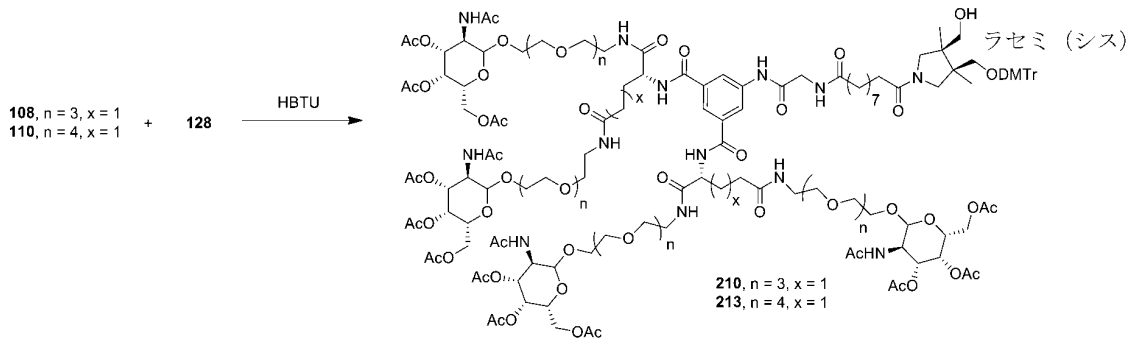
【化 2 2 2】

スキーム 4 1.



【化 2 2 3】

スキーム 4 2.



【0 5 0 4】

ステップ 1. ジメチル 5- (2- (2-オキソ-2-フェニル-1 λ^2 -エチル) アミノ) アセトアミド) -イソフタレート 105 の調製

ジメチル 5-アミノイソフタレート (5 g、24 mmol)、Z-Gly-OH (5 g、24 mmol)、EDC (5 g、26.3 mmol)、HOBT (3.6 g、26.3 mmol)、NMM (2.9 mL、26.3 mmol) を DMF (50 mL) 中に含む溶液を室温で一晩攪拌した。完了時点で、反応混合物を酢酸エチル (250 mL) で希釈し

、1 MのHCl (100 mLで2回)、飽和重炭酸ナトリウム (100 mLで1回)、及びブライン (100 mLで2回) のそれぞれで洗浄した。硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから濃縮して乾燥させることで、ジメチル5-(2-((2-オキソ-2-フェニル-1 λ^2 -エチル)アミノ)アセトアミド)イソフタレートが無色の固体 (7.2 g、79%) として得た。

【0505】

ステップ2. 5-(2-((2-オキソ-2-フェニル-1 λ^2 -エチル)アミノ)アセトアミド)イソフタル酸106の調製

メチル5-(2-((2-オキソ-2-フェニル-1 λ^2 -エチル)アミノ)アセトアミド)イソフタレート (7.2 g) をメタノール (25 mL) 及びTHF (25 mL) 中に含む溶液に対して、1 MのNaOH (25 mL) を添加した。溶液を室温で2時間攪拌した後、濃縮してTHF及びMeOHを除去した。残った水性溶液を水 (75 mL) で希釈し、氷水浴上で冷却し、6 MのHClで酸性化してpH=1にした。固体をろ過し、水で洗浄 (100 mLで3回) した。固体を凍結乾燥することで、5-(2-((2-オキソ-2-フェニル-1 λ^2 -エチル)アミノ)アセトアミド)-イソフタル酸 (6.9 g、定量的) を得た。

10

【0506】

ステップ3. 化合物107の調製

化合物107は、化合物95に使用した手順と同一の手順を使用して5-(2-((2-オキソ-2-フェニル-1 λ^2 -エチル)アミノ)アセトアミド)イソフタル酸106 (200 mg、0.54 mmol) 及び94 (1.7 g、1.3 mmol) から調製した。収量：600 mg。

20

【0507】

ステップ4. 化合物108の調製

化合物108は、化合物96に使用した手順と同一の手順を使用して化合物107 (600 mg) から調製した。収量：650 mg、定量的。

【0508】

ステップ5. 化合物109の調製

化合物109は、化合物99に使用した手順と同一の手順を使用して5-(2-((2-オキソ-2-フェニル-1 λ^2 -エチル)アミノ)アセトアミド)イソフタル酸106 (180 mg、0.48 mmol) 及び98 (1.5 g、1.1 mmol) から調製した。収量：900 mg。

30

【0509】

ステップ6. 化合物110の調製

化合物110は、化合物100に使用した手順と同一の手順を使用して化合物109 (900 mg) から調製した。収量：920 mg、定量的。

【0510】

ステップ7. 複合体212及び複合体215の調製

複合体212及び複合体215は、化合物1に使用した手順と同一の手順を使用して化合物128及び化合物108または化合物110から調製した。

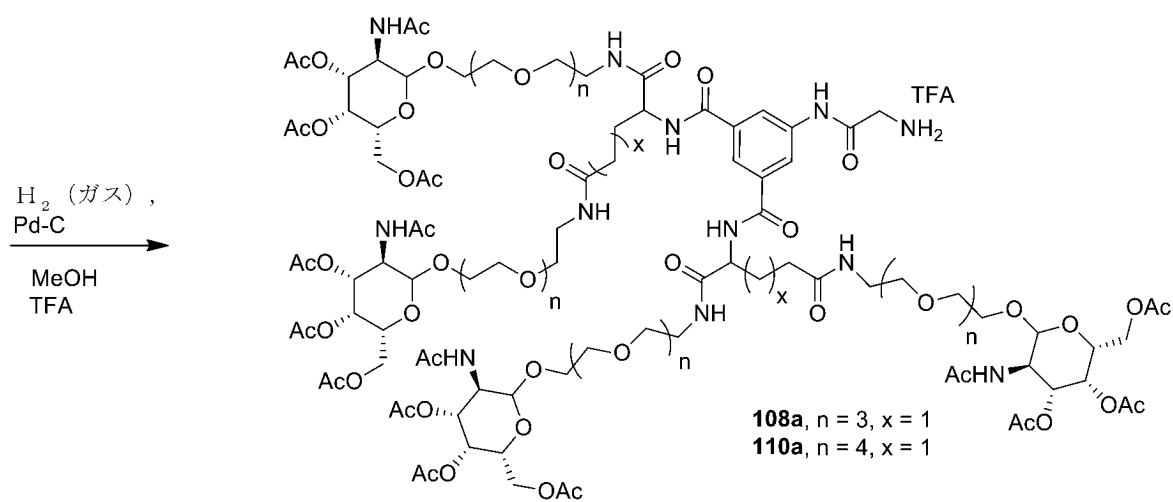
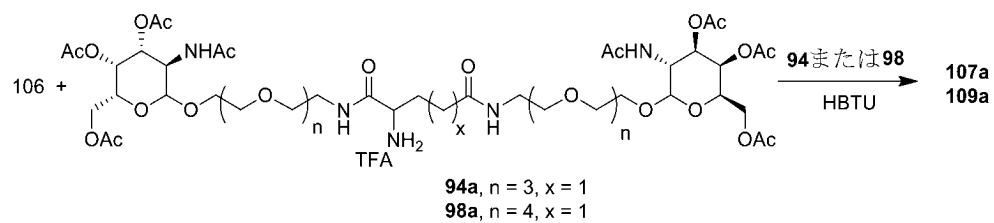
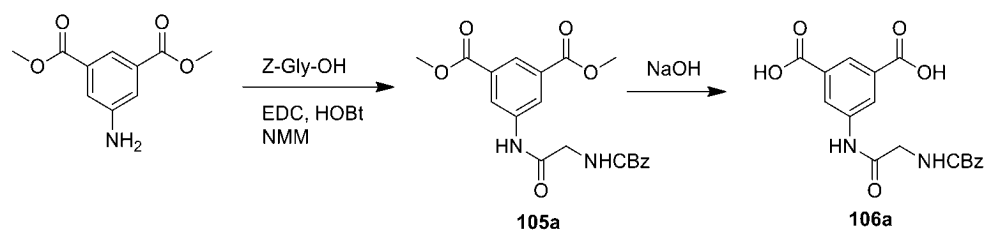
40

【0511】

実施例19a. 複合体212a及び複合体215aの合成

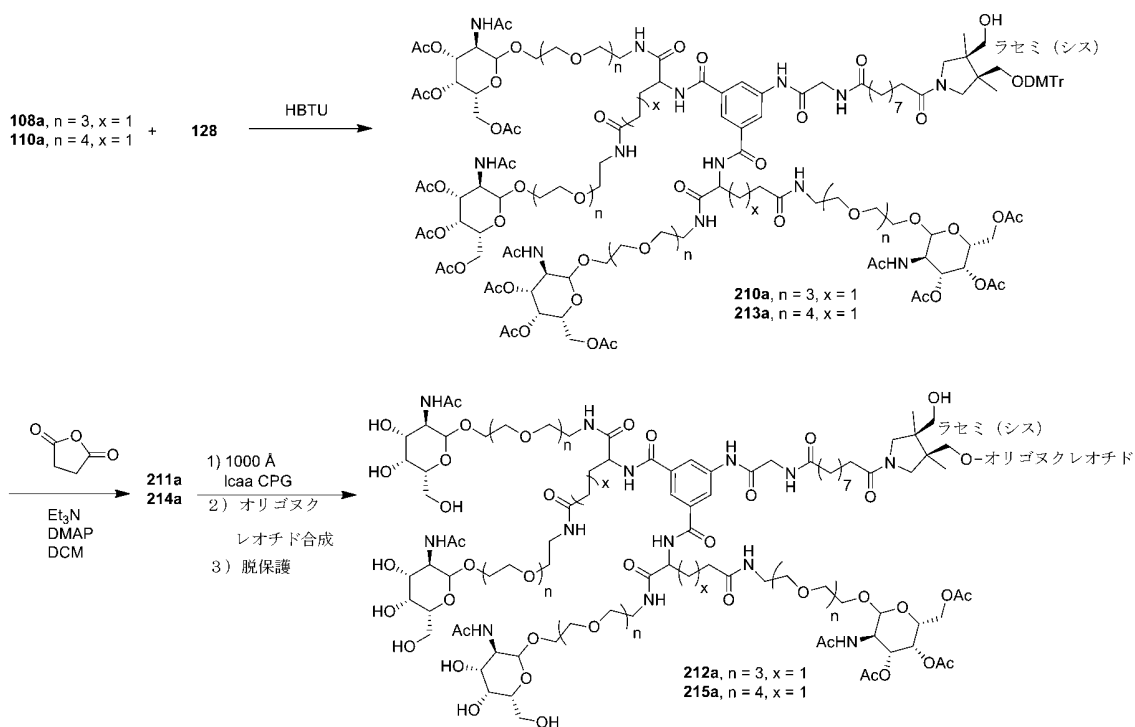
【化 2 2 4】

スキーム 41a.



【化 2 2 5】

スキーム 4 2 a.



10

20

【0 5 1 2】

ステップ 1. ジメチル 5 - (2 - ((2 - オキソ - 2 - フェニル - 1 λ² - エチル) アミノ) アセトアミド) - イソフタレート 1 0 5 a の調製

ジメチル 5 - アミノイソフタレート (5 g、2 4 m m o l)、Z - G l y - O H (5 g、2 4 m m o l)、E D C (5 g、2 6 . 3 m m o l)、H O B t (3 . 6 g、2 6 . 3 m m o l)、N M M (2 . 9 m L、2 6 . 3 m m o l) を D M F (5 0 m L) 中に含む溶液が室温で一晩攪拌される。完了時点で、反応混合物が酢酸エチル (2 5 0 m L) で希釈され、1 M の H C l (1 0 0 m L で 2 回)、飽和重炭酸ナトリウム (1 0 0 m L で 1 回)、及びブライン (1 0 0 m L で 2 回) のそれぞれで洗浄される。硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから濃縮して乾燥させることで、ジメチル 5 - (2 - ((2 - オキソ - 2 - フェニル - 1 λ² - エチル) アミノ) アセトアミド) イソフタレートが無色の固体 (7 . 2 g、7 9 %) として得られる。

30

【0 5 1 3】

ステップ 2. 5 - (2 - ((2 - オキソ - 2 - フェニル - 1 λ² - エチル) アミノ) アセトアミド) イソフタル酸 1 0 6 a の調製

メチル 5 - (2 - ((2 - オキソ - 2 - フェニル - 1 λ² - エチル) アミノ) アセトアミド) イソフタレート (7 . 2 g) をメタノール (2 5 m L) 及び T H F (2 5 m L) 中に含む溶液に対して、1 M の N a O H (2 5 m L) が添加される。溶液が室温で 2 時間攪拌された後、濃縮して T H F 及び M e O H が除去される。残った水性溶液が水 (7 5 m L) で希釈され、氷水浴上で冷却され、6 M の H C l で酸性化して p H = 1 にされる。固体がろ過され、水で洗浄 (1 0 0 m L で 3 回) される。固体を凍結乾燥することで、5 - (2 - ((2 - オキソ - 2 - フェニル - 1 λ² - エチル) アミノ) アセトアミド) - イソフタル酸 (6 . 9 g、定量的) が得られる。

40

【0 5 1 4】

ステップ 3. 化合物 1 0 7 a の調製

化合物 1 0 7 a は、化合物 9 5 に使用した手順と同一の手順を使用して 5 - (2 - ((2 - オキソ - 2 - フェニル - 1 λ² - エチル) アミノ) アセトアミド) イソフタル酸 1 0

50

6 a (200 mg、0.54 mmol) 及び 94 a (1.7 g、1.3 mmol) から調製される。収量：600 mg。

【0515】

ステップ4．化合物108 aの調製

化合物108 aは、化合物96 aに使用した手順と同一の手順を使用して化合物107 a (600 mg) から調製される。収量：650 mg、定量的。

【0516】

ステップ5．化合物109 aの調製

化合物109 aは、化合物99に使用した手順と同一の手順を使用して5-(2-(2-オキソ-2-フェニル-1 λ^2 -エチル)アミノ)アセトアミド)イソフタル酸106 a (180 mg、0.48 mmol) 及び 9a8 (1.5 g、1.1 mmol) から調製される。収量：900 mg。

【0517】

ステップ6．化合物110 aの調製

化合物110 aは、化合物100に使用した手順と同一の手順を使用して化合物109 (900 mg) から調製される。収量：920 mg、定量的。

【0518】

ステップ7．複合体212 a及び複合体215 aの調製

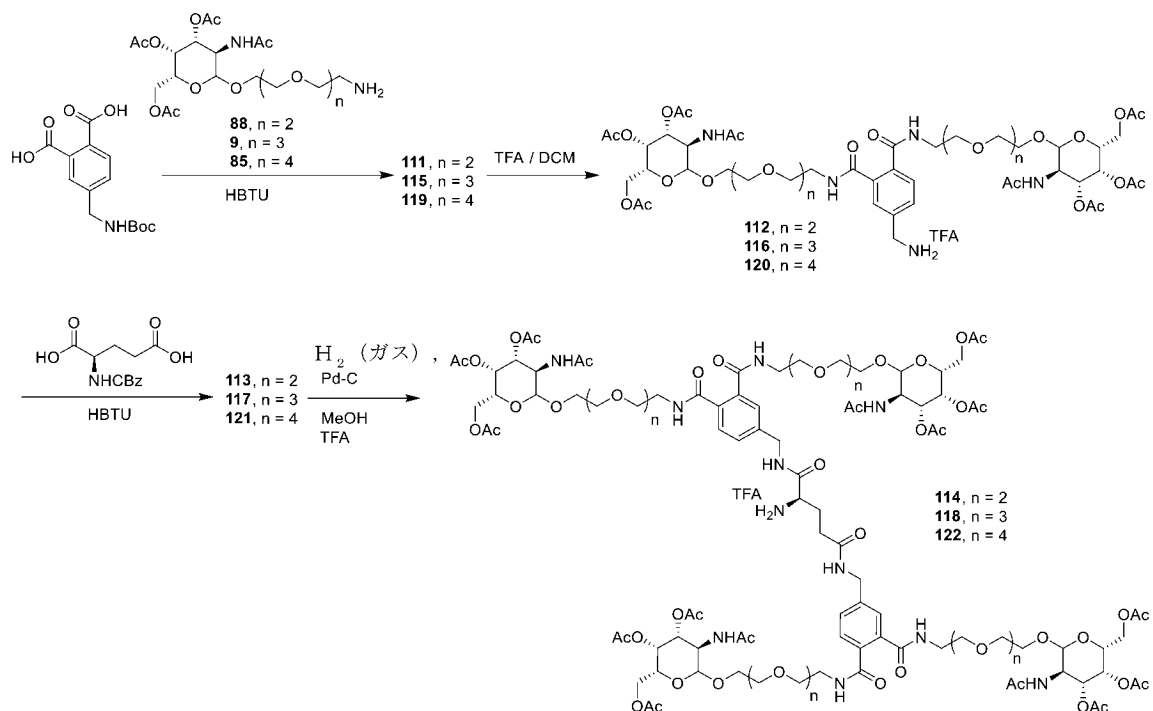
複合体212 a及び複合体215 aは、化合物1に使用した手順と同一の手順を使用して化合物128及び化合物108 aまたは化合物110 aから調製される。

【0519】

実施例20．複合体218及び複合体221の合成

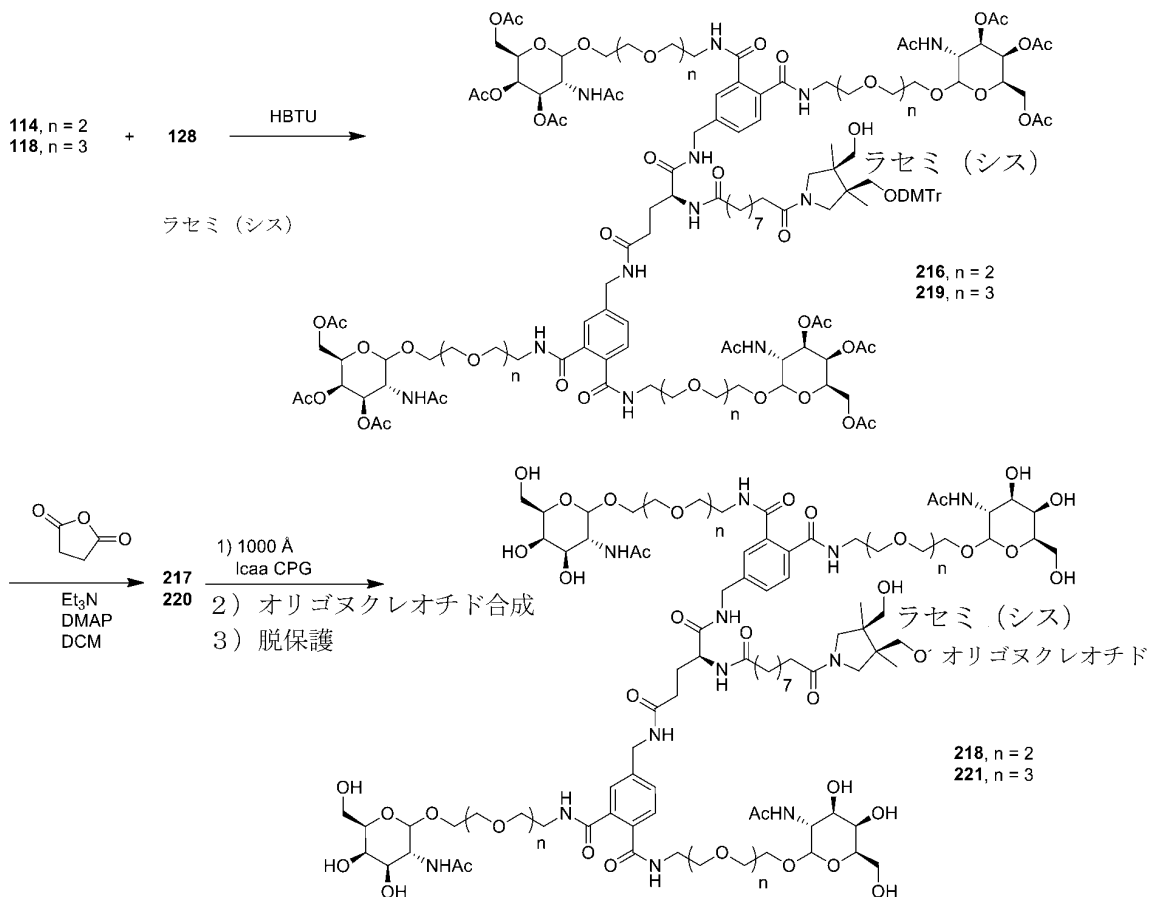
【化226】

スキーム43.



【化 2 2 7】

スキーム 4 4.



10

20

実施例 19. 複合体 212 及び複合体 215 の合成

【0520】

ステップ 1. 化合物 111 の調製

化合物 111 は、化合物 89 に使用した手順と同一の手順を使用して 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フタル酸 (1.13 g、3.84 mmol) 及び 88 (5 g、8.44 mmol) から調製した。収量：2.21 g、49%。

【0521】

ステップ 2. 化合物 112 の調製

111 (2.21 g、1.87 mmol) を CH₂Cl₂ (40 mL) 中に含む溶液を TFA (5 mL) で徐々に処理した。攪拌 (2 時間) 後、混合物を濃縮し、クロマトグラフィーに供すことで、112 (1.08 g、47%) を無色の泡沫として得た。R_f 0.1 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

【0522】

ステップ 3. 化合物 113 の調製

化合物 113 は、化合物 91 に使用した手順と同一の手順を使用して化合物 112 (1.08 g、0.88 mmol) 及び (2-オキソ-2-フェニル-1λ²-エチル)-D-グルタミン酸 (112 mg、0.39 mmol) から調製した。収量：600 mg、62%。

【0523】

ステップ 4. 化合物 114 の調製

化合物 114 は、化合物 92 に使用した手順と同一の手順を使用して化合物 113 から調製した。

30

40

50

【0524】

ステップ5．化合物115の調製

化合物115は、化合物93に使用した手順と同一の手順を使用して4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フタル酸(3.94g、13.3mmol)及び9(18.2g、29.4mmol)から調製した。収量：9.02g、53%。

【0525】

ステップ6．化合物116の調製

化合物116は、化合物112に使用した手順と同一の手順を使用して化合物115(8g、6.3mmol)から調製した。収量：3.23g、39%。

【0526】

ステップ7．化合物117の調製

化合物117は、化合物95に使用した手順と同一の手順を使用して化合物116(3.23g、2.45mmol)及び(2-オキソ-2-フェニル-1 λ^2 -エチル)-D-グルタミン酸(192mg、1.1mmol)から調製した。収量：2.22g、34%。

【0527】

ステップ8．化合物118の調製

化合物118は、化合物96に使用した手順と同一の手順を使用して化合物117(2.22g、0.84mmol)から調製した。収量：2.02g、91%。

【0528】

ステップ9．複合体218及び複合体221の調製

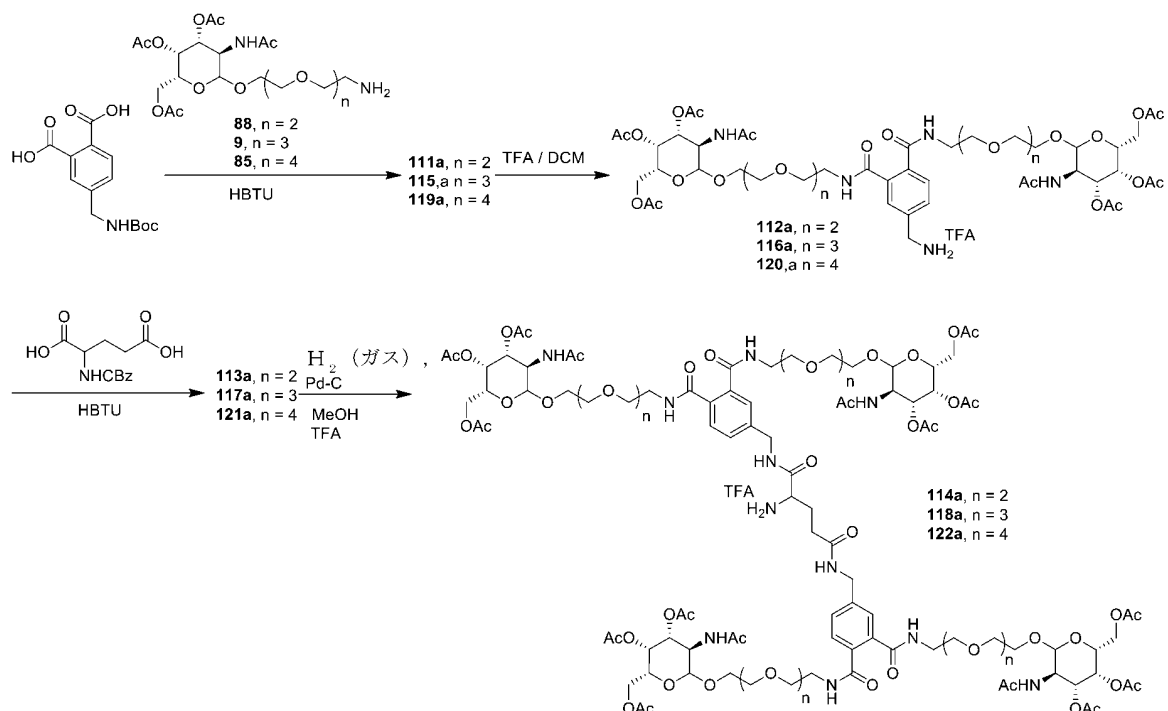
複合体218及び複合体221は、化合物1に使用した手順と同一の手順を使用して化合物128及び化合物114または化合物118から調製した。

【0529】

実施例20a．複合体218a及び複合体221aの合成

【化228】

スキーム43a.



10

20

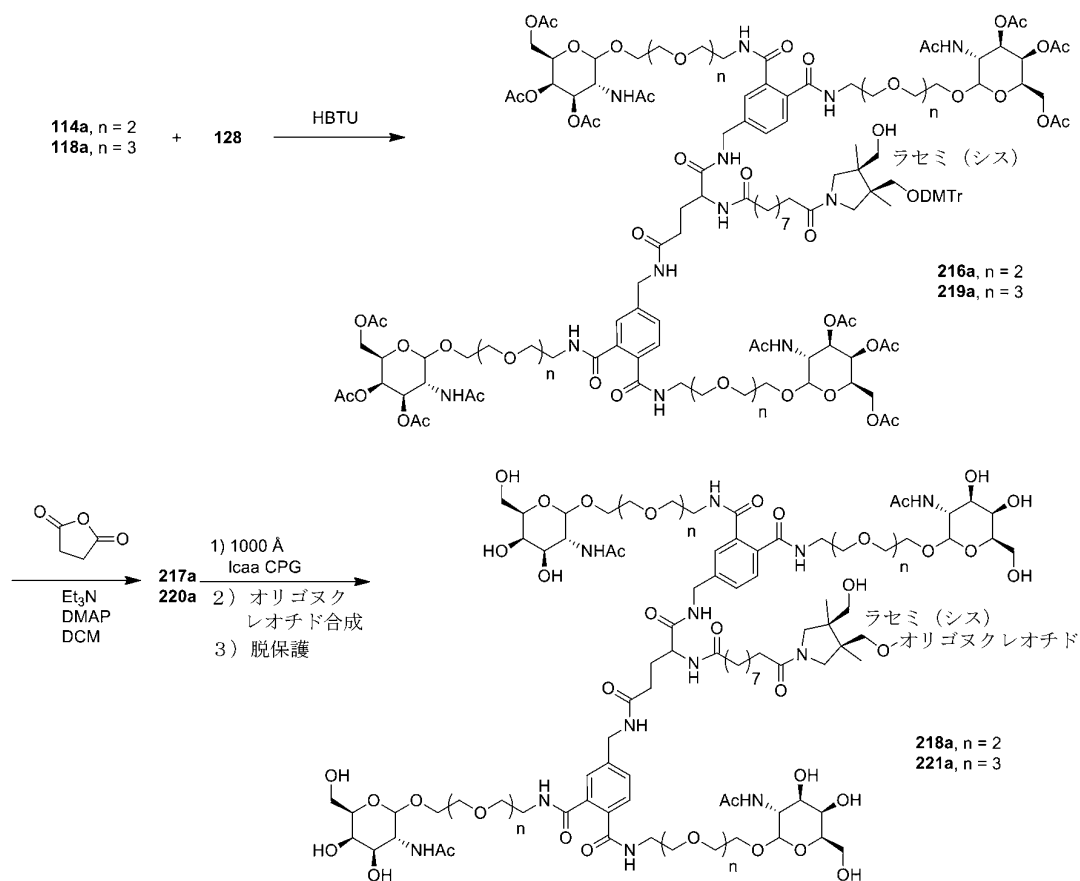
30

40

50

【化 2 2 9】

スキーム 4 4 a.



10

20

【0 5 3 0】

ステップ 1. 化合物 1 1 1 a の調製

化合物 1 1 1 a は、化合物 8 9 に使用した手順と同一の手順を使用して 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フタル酸 (1.13 g、3.84 mmol) 及び 8 8 (5 g、8.44 mmol) から調製される。収量：2.21 g、49%。

30

【0 5 3 1】

ステップ 2. 化合物 1 1 2 a の調製

1 1 1 a (2.21 g、1.87 mmol) を CH_2Cl_2 (40 mL) 中に含む溶液が TFA (5 mL) で徐々に処理される。攪拌 (2 時間) 後、混合物を濃縮し、クロマトグラフィーに供すことで、1 1 2 a (1.08 g、47%) が無色の泡沫として得られる、Rf 0.1 (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)。

【0 5 3 2】

ステップ 3. 化合物 1 1 3 a の調製

化合物 1 1 3 a は、化合物 9 1 に使用した手順と同一の手順を使用して化合物 1 1 2 a (1.08 g、0.88 mmol) 及び (2-オキソ-2-フェニル-1 λ^2 -エチル)-D-グルタミン酸 (112 mg、0.39 mmol) から調製される。収量：600 mg、62%。

40

【0 5 3 3】

ステップ 4. 化合物 1 1 4 a の調製

化合物 1 1 4 a は、化合物 9 2 に使用した手順と同一の手順を使用して化合物 1 1 3 a から調製される。

【0 5 3 4】

ステップ 5. 化合物 1 1 5 a の調製

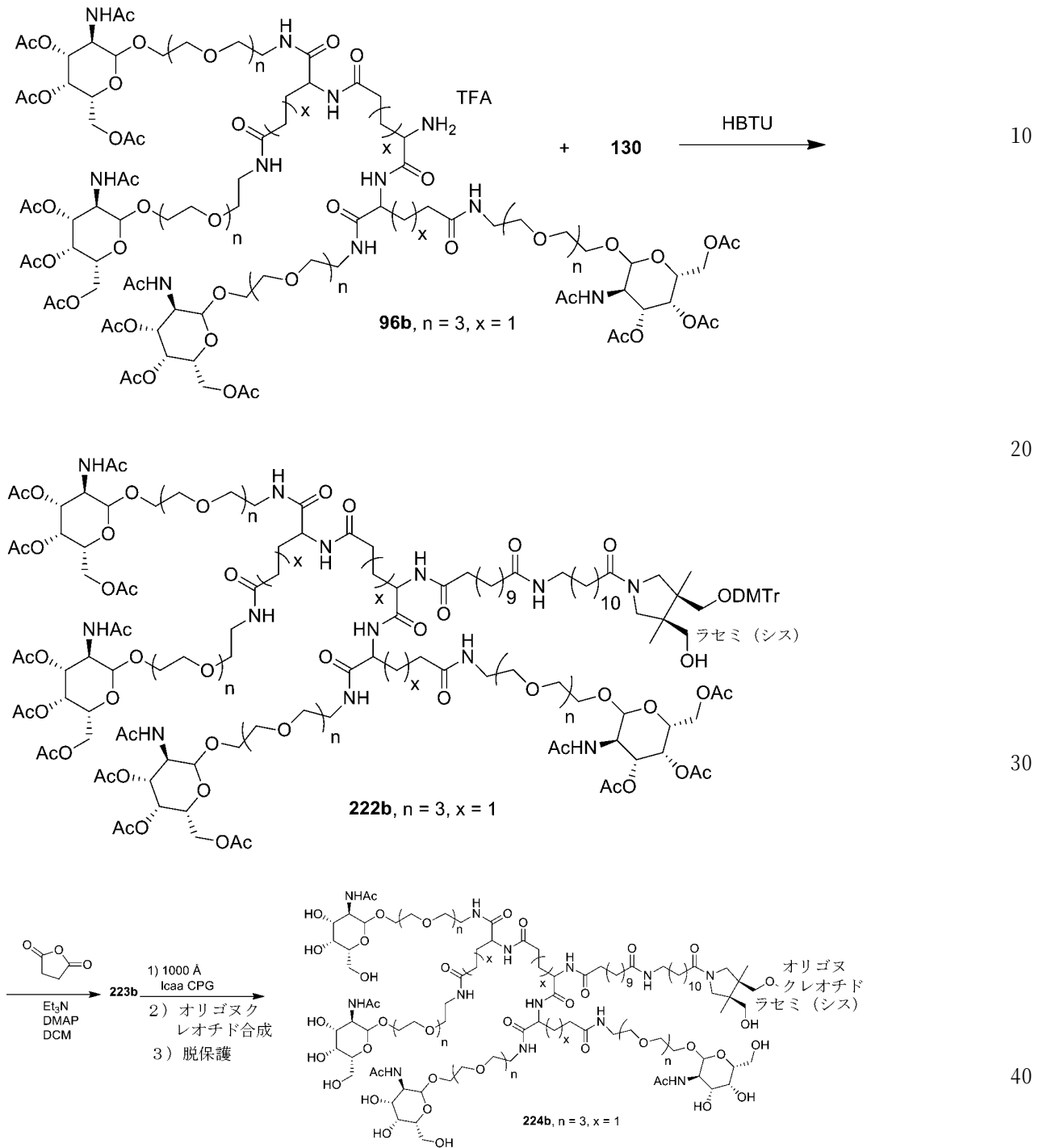
50

【0541】

実施例21a．複合体224bの合成

【化231】

スキーム45a.



【0542】

ステップ1．化合物224bの調製

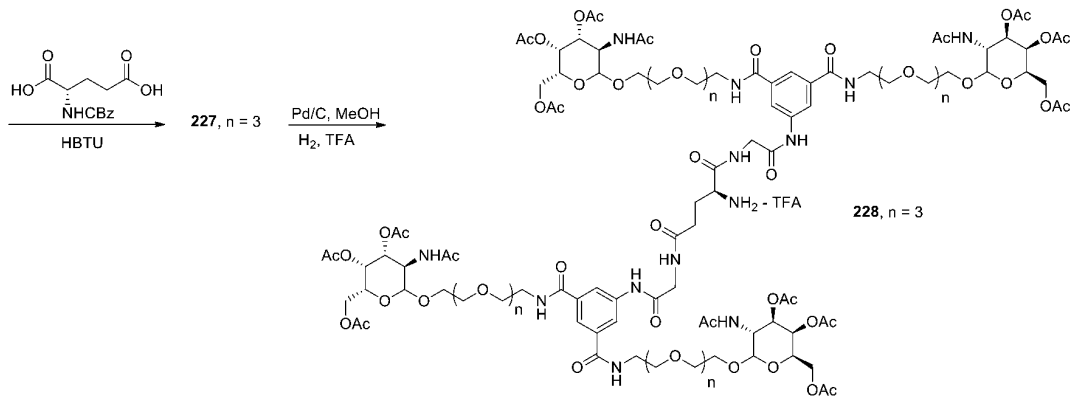
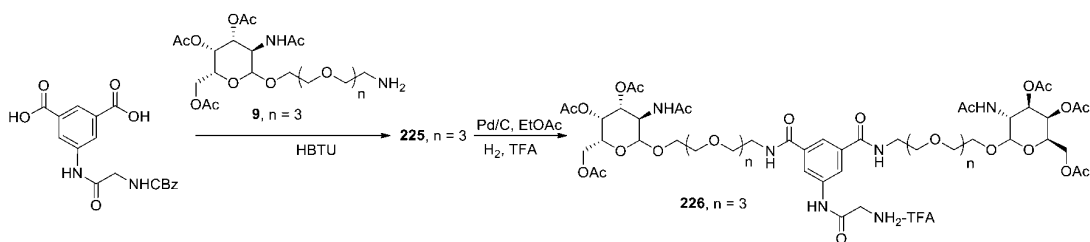
複合体224bは、化合物1に使用した手順と同一の手順を使用して化合物96b及び化合物130から調製される。

【0543】

実施例22 複合体231の合成

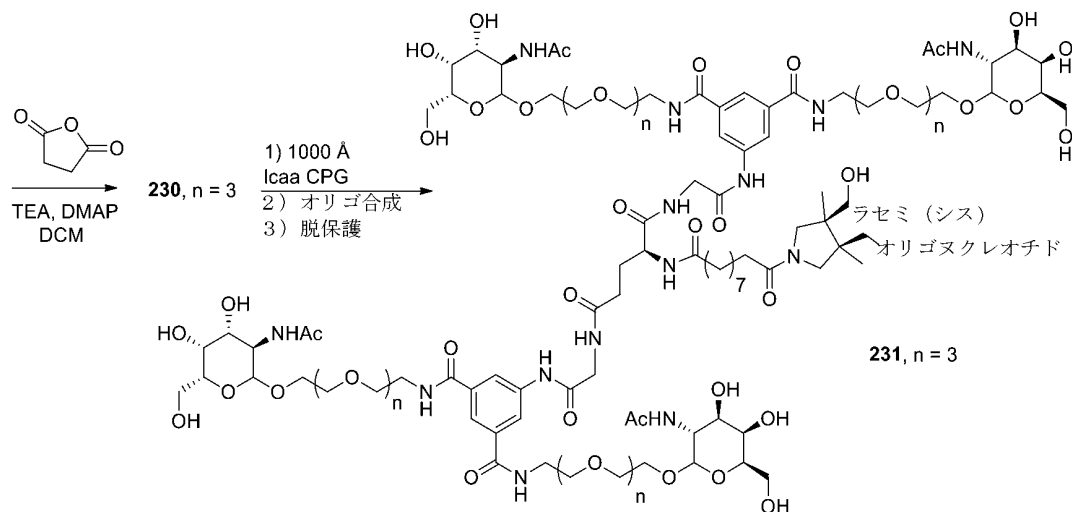
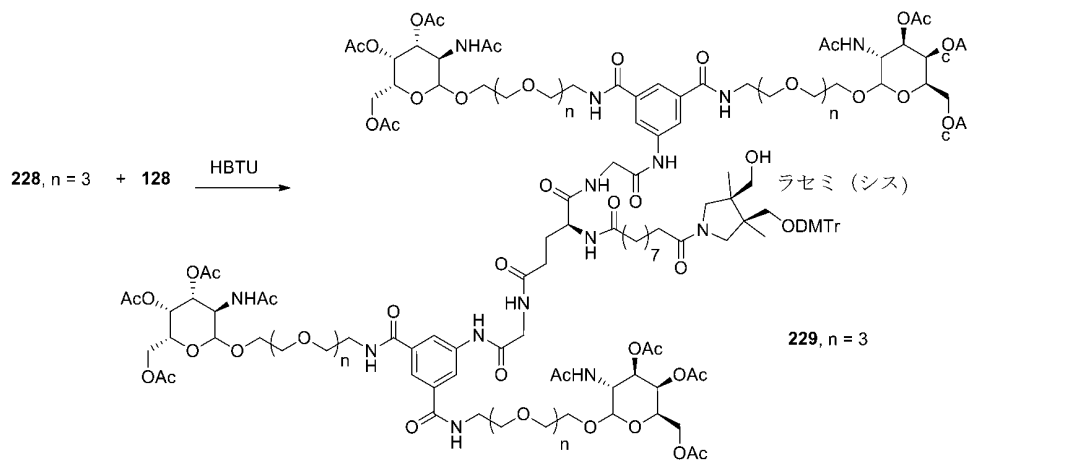
【化 2 3 2】

スキーム 4 6



【化 2 3 3】

スキーム 4 7



【 0 5 4 4】

10

20

30

40

50

ステップ 1 化合物 225 の調製

化合物 225 は、89 に使用した手順と同一の手順を使用して 5-（2-アミノアセトアミド）イソフタル酸 106（560 mg、1.5 mmol）及び 9（2.24 g、3.6 mmol）から調製した。収量 1.6 g、80%。

【0545】

ステップ 2 化合物 226 の調製

化合物 226 は、14 と同じ様式で調製した。収量 1.22 g、78%。

【0546】

ステップ 3 化合物 227 の調製

化合物 227 は、89 と同じ様式で、Z-グルタミン酸（108 mg、0.38 mmol）及び 226（1.22 g、0.92 mmol）から調製した。収量 471 mg、45%。

【0547】

ステップ 4 化合物 228 の調製

化合物 228 は、14 と同じ様式で調製した。収量 460 mg、定量的

【0548】

ステップ 5 化合物 229 の調製

化合物 229 は、89 と同じ様式で、228（460 mg、0.17 mmol）及び 128（125 mg、0.19 mmol）から調製した。収量 365 mg、66%。

【0549】

ステップ 6 化合物 231 の調製

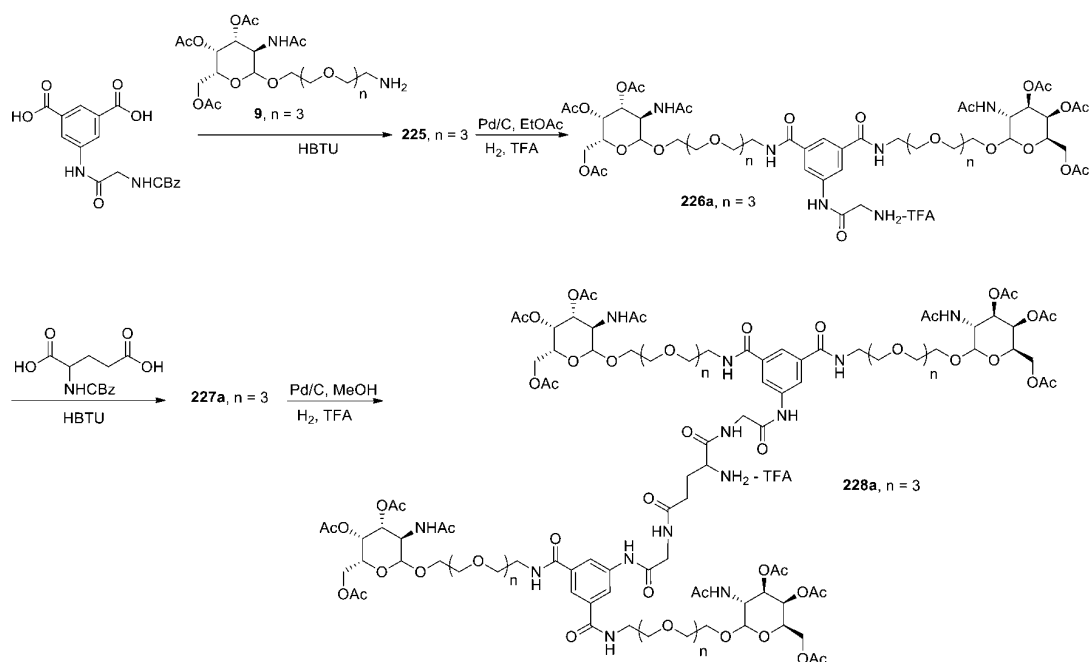
複合体 231 は、化合物 1 に使用した手順と同一の手順を使用して調製した。

【0550】

実施例 22a 複合体 231a の合成

【化 234】

スキーム 46a



10

20

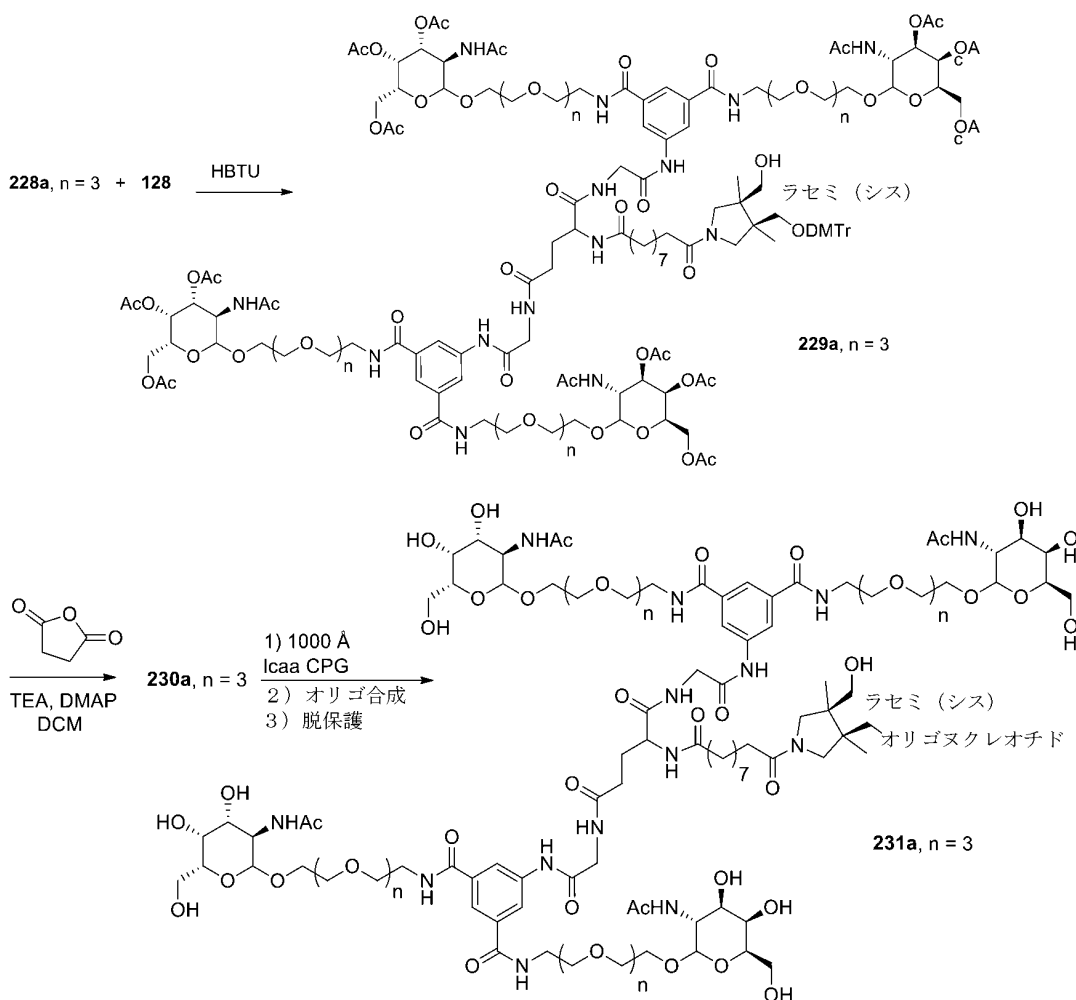
30

40

50

【化 2 3 5】

スキーム 47a



10

20

【0 5 5 1】

ステップ 1 化合物 225a の調製

化合物 225a は、89 に使用した手順と同一の手順を使用して 5- (2-アミノアセトアミド) イソフタル酸 106 (560 mg、1.5 mmol) 及び 9 (2.24 g、3.6 mmol) から調製される。収量 1.6 g、80%。

【0 5 5 2】

ステップ 2 化合物 226a の調製

化合物 226a は、14 と同じ様式で調製される。収量 1.22 g、78%。

【0 5 5 3】

ステップ 3 化合物 227a の調製

化合物 227a は、89 と同じ様式で、Z-グルタミン酸 (108 mg、0.38 mmol) 及び 226a (1.22 g、0.92 mmol) から調製される。収量 471 mg、45%。

【0 5 5 4】

ステップ 4 化合物 228a の調製

化合物 228a は、14 と同じ様式で調製される。収量 460 mg、定量的。

【0 5 5 5】

ステップ 5 化合物 229a の調製

化合物 229a は、89 と同じ様式で、228a (460 mg、0.17 mmol) 及び 128 (125 mg、0.19 mmol) から調製される。収量 365 mg、66%。

【0 5 5 6】

30

40

50

ステップ 6 化合物 231a の調製

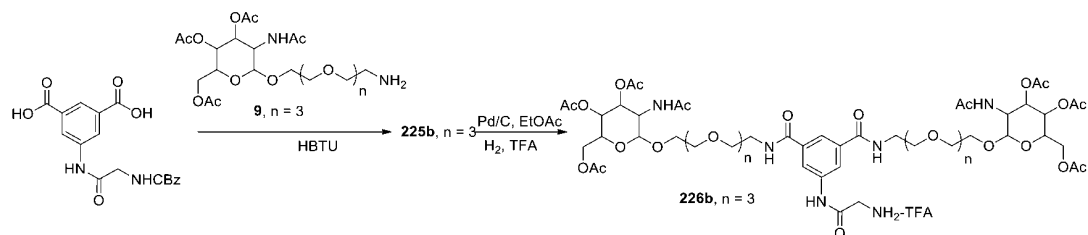
複合体 231a は、化合物 1 に使用した手順と同一の手順を使用して調製される。

【0557】

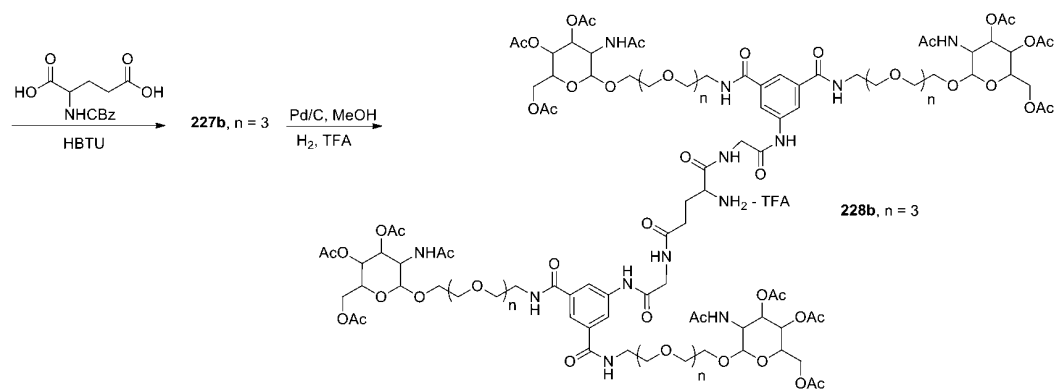
実施例 22b 複合体 231b の合成

【化 236】

スキーム 46b



10



20

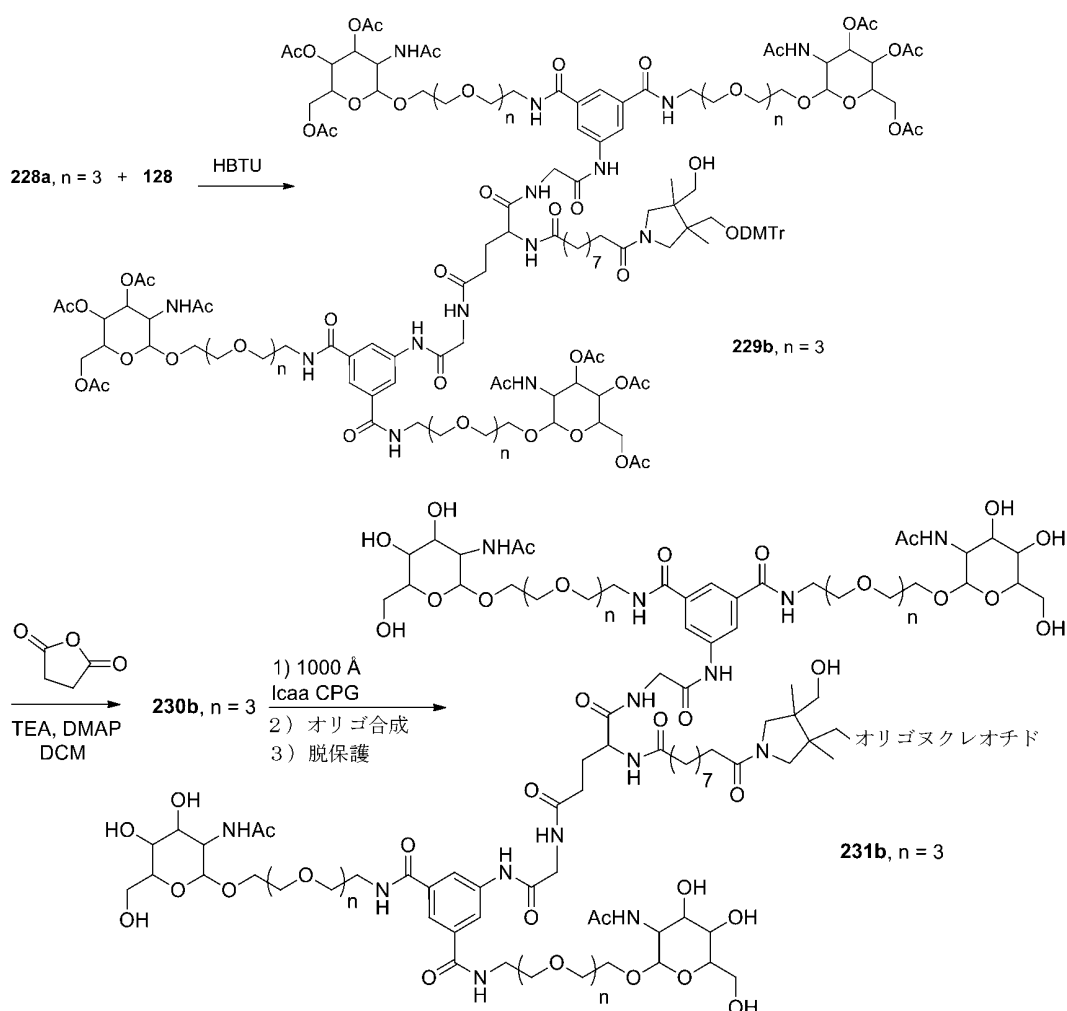
30

40

50

【化 2 3 7】

スキーム 4 7 b



10

20

30

【0 5 5 8】

ステップ 1 化合物 2 2 5 b の調製

化合物 2 2 5 b は、8 9 に使用した手順と同一の手順を使用して 5 - (2 - アミノアセトアミド) イソフタル酸 1 0 6 (5 6 0 m g、1 . 5 m m o l) 及び 9 (2 . 2 4 g、3 . 6 m m o l) から調製される。収量 1 . 6 g、8 0 %。

【0 5 5 9】

ステップ 2 化合物 2 2 6 b の調製

化合物 2 2 6 b は、1 4 と同じ様式で調製される。収量 1 . 2 2 g、7 8 %。

【0 5 6 0】

ステップ 3 化合物 2 2 7 b の調製

化合物 2 2 7 b は、8 9 と同じ様式で、Z - グルタミン酸 (1 0 8 m g、0 . 3 8 m m o l) 及び 2 2 6 b (1 . 2 2 g、0 . 9 2 m m o l) から調製される。収量 4 7 1 m g、4 5 %。

【0 5 6 1】

ステップ 4 化合物 2 2 8 b の調製

化合物 2 2 8 b は、1 4 と同じ様式で調製される。収量 4 6 0 m g、定量的。

【0 5 6 2】

ステップ 5 化合物 2 2 9 b の調製

化合物 2 2 9 b は、8 9 と同じ様式で、2 2 8 b (4 6 0 m g、0 . 1 7 m m o l) 及び 1 2 8 (1 2 5 m g、0 . 1 9 m m o l) から調製される。収量 3 6 5 m g、6 6 %。

40

50

【0563】

ステップ6 化合物231bの調製

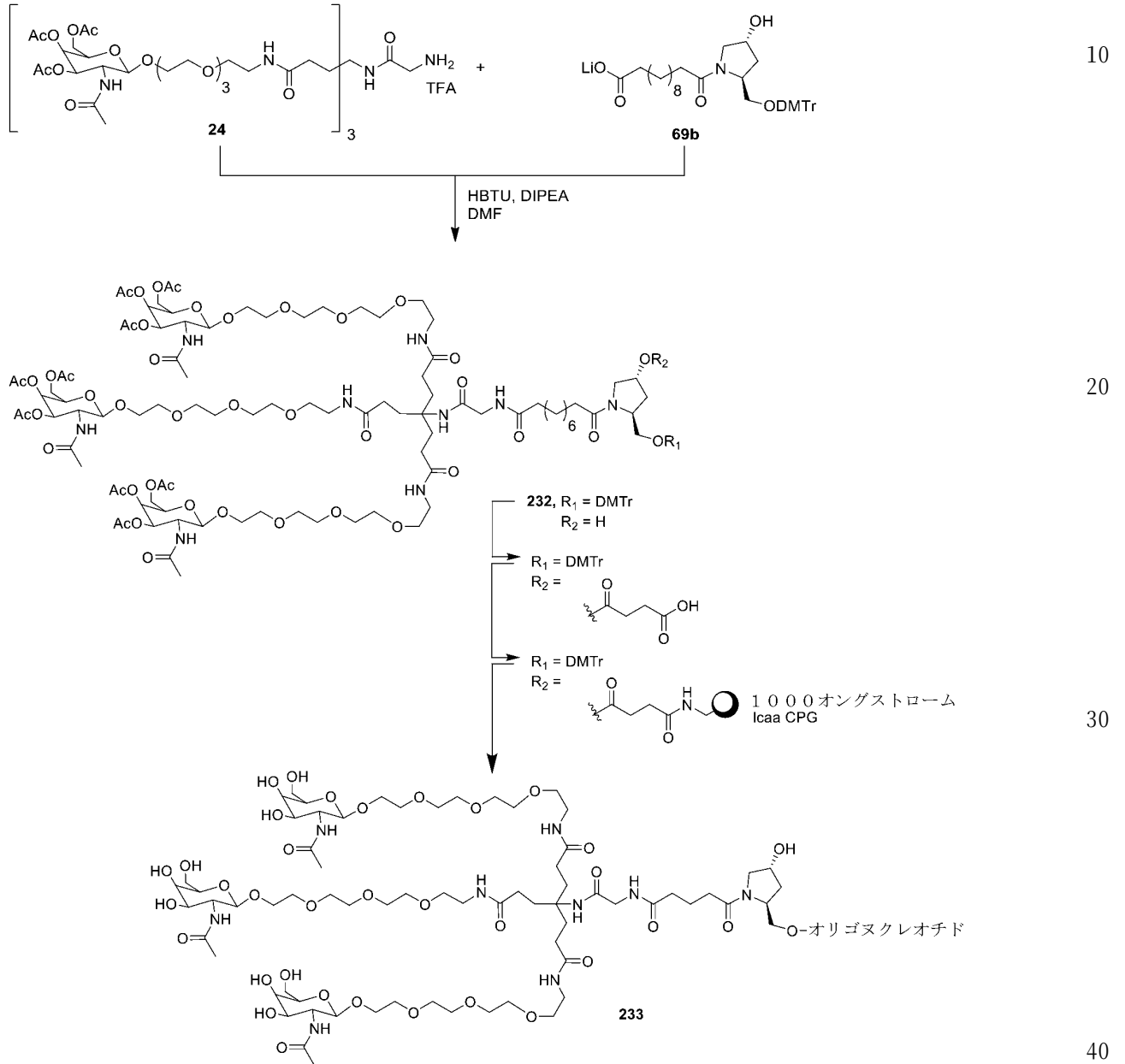
複合体231bは、化合物1に使用した手順と同一の手順を使用して調製される。

【0564】

実施例23．複合体233の合成

【化238】

スキーム48



【0565】

ステップ1．化合物232の調製

化合物232は、化合物19に使用した手順と同一の手順を使用して化合物24（650 mg、0.33 mmol）及び化合物69b（175 mg、0.33 mmol）から調製した。収量：380 mg、47%。

【0566】

ステップ2．化合物233の調製

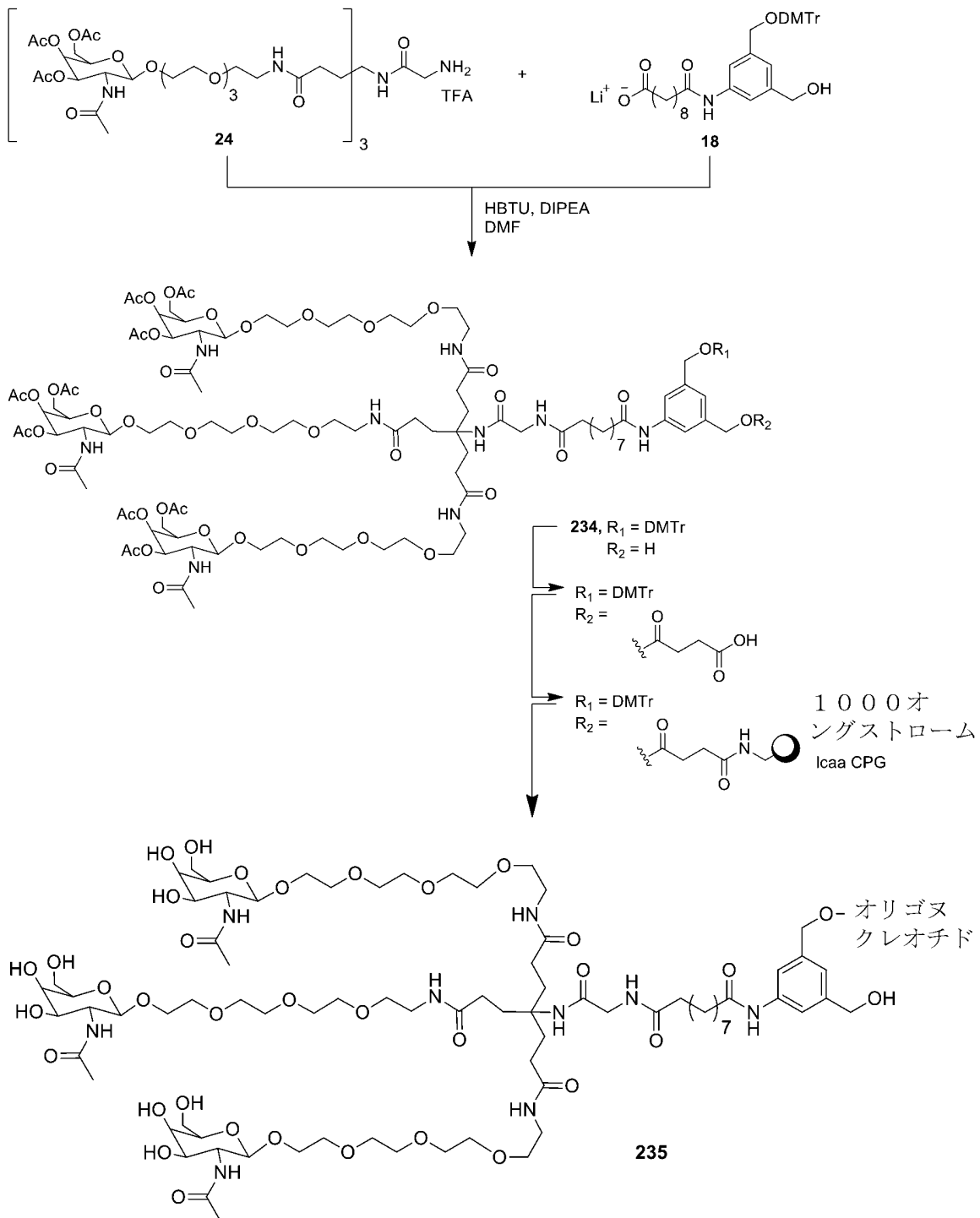
化合物233は、化合物1に使用した手順と同一の手順を使用して化合物232から調製した。

【 0 5 6 7 】

実施例 24 . 複合体 235 の合成

【化 239】

スキーム 49



【 0 5 6 8 】

ステップ 1 . 化合物 234 の調製

化合物 234 は、化合物 19 に使用した手順と同一の手順を使用して化合物 24 (1.1 g、0.55 mmol) 及び化合物 18 (175 mg、0.33 mmol) から調製した。収量：685 mg、51%。

【 0 5 6 9 】

ステップ 2 . 化合物 235 の調製

10

20

30

40

50

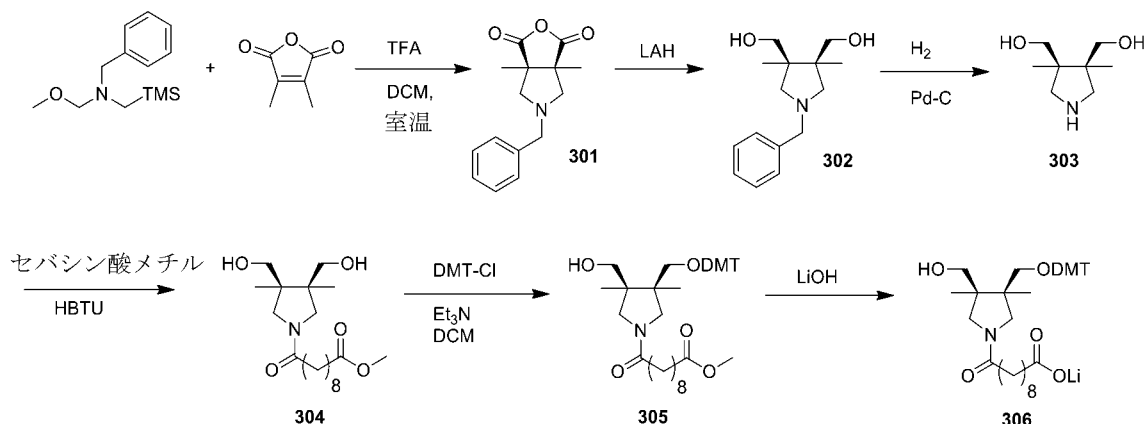
化合物 235 は、化合物 1 に使用した手順と同一の手順を使用して化合物 234 から調製した。

【0570】

実施例 25 複合体 320 の合成

【化 240】

スキーム 50 活性化リンカーの調製



10

【0571】

ステップ 1. ラセミ (シス) 5-ベンジル-3a, 6a-ジメチルテトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-1,3(3aH)-ジオン 301 の調製

3,4-ジメチルフラン-2,5-ジオン (3 g、24 mmol) 及び N-ベンジル-1-メトキシ-N-(トリメチルシリル)メチルメタンアミン (7 g、29.8 mmol) をジクロロメタン (75 mL) 中に含む冷溶液 (0℃) に対して、トリフルオロ酢酸 (75 µL) を徐々に添加した。一晩攪拌を行うことで、氷浴の融解と共に溶液が徐々に室温に温まるようにした。反応混合物を濃縮して乾燥させ、酢酸エチル (100 mL) に溶解し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄 (100 mL で 2 回) し、硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから濃縮して乾燥させた。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (グラジエント: ヘキサン中の酢酸エチル濃度 20% → 100% 酢酸エチル) による精製を行うことで、(3aR, 6aS)-5-ベンジル-3a, 6a-ジメチルテトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-1,3(3aH)-ジオンを黄色の油 (3.5 g、56%) として得た。

30

【0572】

ステップ 2. ラセミ (シス) (1-ベンジル-3,4-ジメチルピロリジン-3,4-ジイル)ジメタノール 302 の調製

(3aR, 6aS)-5-ベンジル-3a, 6a-ジメチルテトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-1,3(3aH)-ジオン (3.5 g、13.4 mmol) を無水ジエチルエーテル (50 mL) 中に含む冷 (0℃) 溶液に対して、水素化アルミニウムリチウムペレット (1.5 g、40 mmol) を 3 回に分けて徐々に添加した。溶液を一晩攪拌することで、氷水浴の融解と共に溶液が室温に温まるようにした。完了時点で、反応液を 0℃ に冷却し、5 M の NaOH を 1.5 mL、次いで水を 1.5 mL 用いて極めてゆっくりと反応液の反応を停止した。30 分間攪拌後、硫酸マグネシウムを添加し、ろ過した。ろ液を濃縮することで、((3R, 4S)-1-ベンジル-3,4-ジメチルピロリジン-3,4-ジイル)ジメタノールを無色の油 (2.7 g) として得た。

40

【0573】

ステップ 3. ラセミ (シス) (3,4-ジメチルピロリジン-3,4-ジイル)ジメタノール 303 の調製

((3R, 4S)-1-ベンジル-3,4-ジメチルピロリジン-3,4-ジイル)ジメタノール (10 g、40 mmol) をメタノール (10 mL) 中に含む溶液に対して、

50

湿潤活性炭担持10%パラジウム(1g)を添加した。溶液を水素雰囲気下で16時間激しく攪拌した。完了時点で、溶液をCeliteに通してろ過し、濃縮して乾燥させることで、((3R, 4S)-3, 4-ジメチルピロリジン-3, 4-ジイル)ジメタノールを無色の固体(5.5g、86%)として得た。

【0574】

ステップ4. ラセミ(シス)メチル10-(3, 4-ビス(ヒドロキシメチル)-3, 4-ジメチルピロリジン-1-イル)-10-オキソデカノエート304の調製

3(1.3g、8.2mmol)及びセバシン酸モノメチル(1.8g、8.2mmol)を CH_2Cl_2 (100mL)中に含む溶液をHBTU(3.41g、9.02mmol)及びヒューニツヒ塩基(5.71mL、32.8mmol)で処理した。一晩攪拌後、混合物を NaHCO_3 (飽和水溶液)、水、及びブラインで洗浄した後、脱水(MgSO_4)し、ろ過してから濃縮した。粗物質をクロマトグラフィー(グラジエント: 0% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 20\%$)に供することで、4(1.8g、61%)を得た。

【0575】

ステップ5. ラセミ(シス)メチル10-(3-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)-メトキシ)メチル)-4-(ヒドロキシメチル)-3, 4-ジメチルピロリジン-1-イル)-10-オキソデカノエート305の調製

304(1.8g、5.0mmol)及び4, 4'-ジメトキシトリチルクロリド(1.7g、5.0mmol)をピリジン(180mL)中に含む溶液を一晩攪拌した。次に、ピリジンを減圧下で除去し、粗物質をクロマトグラフィー(グラジエント: 0% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 10\%$)に供することで、5(1.4g、42%)を黄色の油として得た。

【0576】

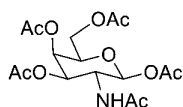
ステップ6. ラセミ(シス)リチウム10-(3-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)-メトキシ)メチル)-4-(ヒドロキシメチル)-3, 4-ジメチルピロリジン-1-イル)-10-オキソデカノエート306の調製

化合物305(3.0g、4.6mmol)をTHF(50mL)及び水(50mL)中に含む溶液に対して、水酸化リチウム(121mg、5.0mmol)を添加した。溶液を室温で4時間攪拌した後、濃縮してTHFを除去した。残った水性溶液を一晩凍結乾燥することで、淡ピンク色の固体(2.9g、定量的)を得た。化合物306を、2つのシス-ジアステレオマーの混合物として調製した。

【0577】

【化241】

スキーム51 過アセチル化ガラクトサミン307の合成



ピリジン(1.5L)中のD-ガラクトサミン塩酸塩(250g、1.16mol)を無水酢酸(1.25L、13.2mol)で45分かけて処理した。一晩攪拌後、反応混合物を分けて1L分量を3つ調製した。各1L分量を3Lの氷水に注ぎ入れ、1時間混合した。混合後、固体をろ過して分離し、統合し、液体窒素で凍結させてから5日間凍結乾燥することで、過アセチル化ガラクトサミン7(369.4g、82%)を白色の固体として得た。Rf(0.58、10% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)。

【0578】

10

20

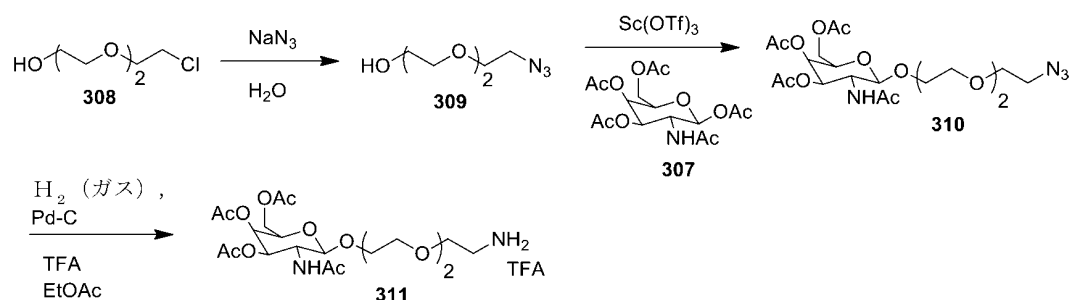
30

40

50

【化 2 4 2】

スキーム52 GalNAcモノマーの合成



10

【0579】

ステップ1 化合物309の調製

2-[2-(2-クロロエトキシ)]エタノール308(100g、593mmol)を水(1L)中に含む溶液をNaN₃(77g、1.19mol)で処理し、加熱(90℃)した。攪拌(72時間)後、溶液を冷却(室温)し、CH₂Cl₂で抽出(4回)した。有機溶液を統合し、ブラインで洗浄し、脱水(MgSO₄)し、ろ過してから濃縮し、追加処理せずに使用した。化合物9(88.9g、86%)を淡黄色の油として得た。

【0580】

ステップ2 化合物310の調製

7(2.76g、7.1mmol)及び309(1.37g、7.8mmol)を1,2-ジクロロエタン(40mL)中に含む溶液をSc(OTf)₃(174mg、0.36mmol)で処理し、加熱(85℃)した。攪拌(2時間)後、混合物を冷却(室温)し、TEA(4mL)を添加することによって混合物の反応を停止し、混合物を濃縮した。粗物質をクロマトグラフィーに供することで、310(3.03g、85%)を淡黄色の泡沫として得た。

20

【0581】

ステップ3 化合物311の調製

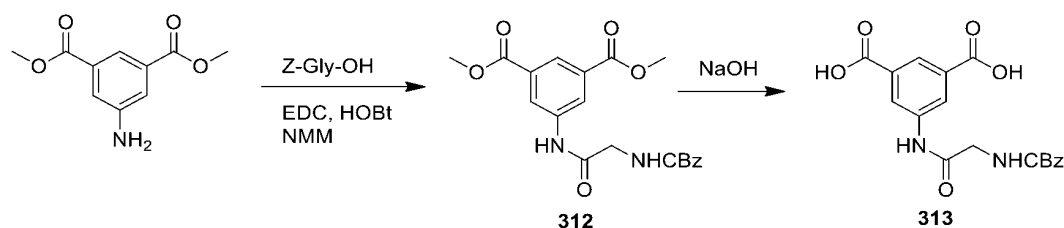
310(3.02g、5.99mmol)及びPd/C(300mg、Pdロード率10%-湿潤担体)をEtOAc(30mL)中に含む溶液をTFA(576μL、7.5mmol)で処理した。反応混合物を水素ガスでパージ(45分)した後、窒素ガスでパージ(10分)してからceliteに通してろ過した。ろ液を濃縮してからクロマトグラフィーに供することで、311(2.67g、75%)を褐色の泡沫として得た。

30

【0582】

【化 2 4 3】

スキーム53 芳香族コアの合成



40

【0583】

ステップ1. ジメチル5-(2-((2-オキソ-2-フェニル-1λ²-エチル)アミノ)アセトアミド)-イソフタレート312の調製

ジメチル5-アミノイソフタレート(5g、24mmol)、Z-Gly-OH(5g、24mmol)、EDC(5g、26.3mmol)、HOBT(3.6g、26.3

50

mmol)、NMM (2.9 mL、26.3 mmol) を DMF (50 mL) 中に含む溶液を室温で一晩攪拌した。完了時点で、反応混合物を酢酸エチル (250 mL) で希釈し、1 M の HCl (100 mL で 2 回)、飽和重炭酸ナトリウム (100 mL で 1 回)、及びブライン (100 mL で 2 回) のそれぞれで洗浄した。硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから濃縮して乾燥させることで、ジメチル 5- (2- ((2-オキソ-2-フェニル-1 λ^2 -エチル) アミノ) -アセトアミド) イソフタレート を無色の固体 (7.2 g、79%) として得た。

【0584】

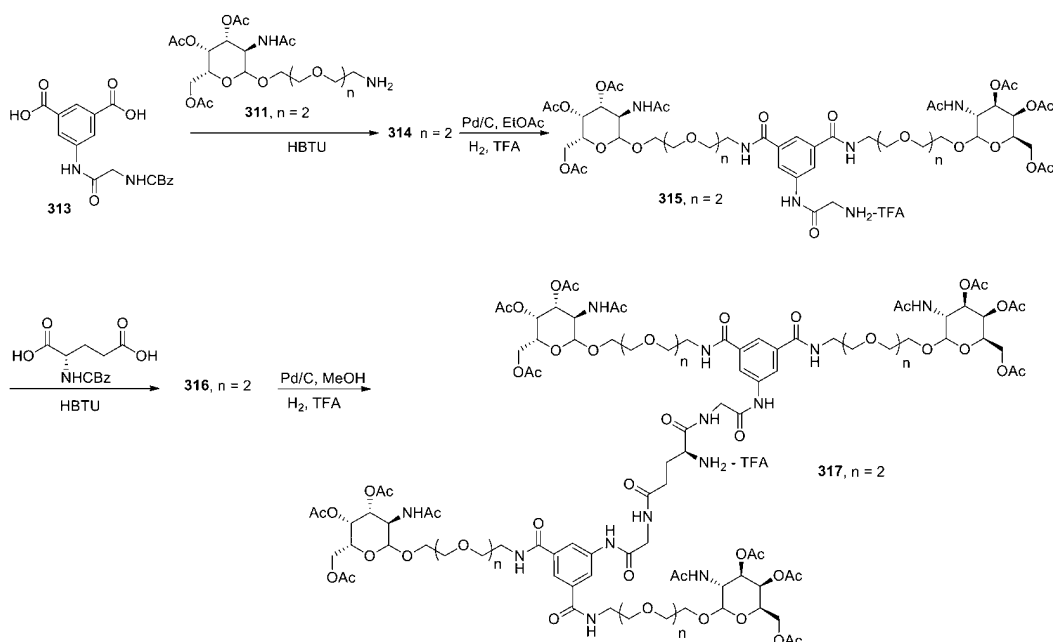
ステップ 2. 5- (2- ((2-オキソ-2-フェニル-1 λ^2 -エチル) アミノ) アセトアミド) イソフタル酸 313 の調製

メチル 5- (2- ((2-オキソ-2-フェニル-1 λ^2 -エチル) アミノ) アセトアミド) イソフタレート (7.2 g) をメタノール (25 mL) 及び THF (25 mL) 中に含む溶液に対して、1 M の NaOH (25 mL) を添加した。溶液を室温で 2 時間攪拌した後、濃縮して THF 及び MeOH を除去した。残った水性溶液を水 (75 mL) で希釈し、氷水浴上で冷却し、6 M の HCl で酸性化して pH=1 にした。固体をろ過し、水で洗浄 (100 mL で 3 回) した。固体を凍結乾燥することで、5- (2- ((2-オキソ-2-フェニル-1 λ^2 -エチル) アミノ) アセトアミド) -イソフタル酸 (6.9 g、定量的) を得た。

【0585】

【化 244】

スキーム 54 : テトラマーの調製



【0586】

ステップ 1 化合物 314 の調製

313 (2.09 g、5.6 mmol) 及び 311 (8.34 g、14.07 mmol) を CH₂Cl₂ (150 mL) 中に含む溶液を HBTU (6.4 g、16.9 mmol) 及びヒューニツヒ塩基 (7.35 mL、42.2 mmol) で処理した。攪拌 (一晩) 後、反応混合物を NaHCO₃ (飽和水溶液) に注ぎ入れた後、水及びブラインで洗浄し、脱水 (MgSO₄) し、ろ過してから濃縮した。粗物質をクロマトグラフィー (グラジエント 1→12% CH₃OH-CH₂Cl₂) に供すことで、6 (3.97 g、55%) を淡黄色の泡沫として得た。

【0587】

ステップ2 化合物315の調製

化合物314 (3.92 g、3.07 mmol)、Pd/C (400 mg、ロード率10%—湿潤担体)、及びトリフルオロ酢酸 (308 μ L、4 mmol) をH₂でパージした。H₂雰囲気下での攪拌 (一晚) 後、混合物をN₂でパージ (15~20分) した後、Celiteに通してろ過してから濃縮した。粗物質をクロマトグラフィーに供することで、7 (3.36 g、86%) を白色~クリーム色の泡沫として得た。

【0588】

ステップ3 化合物316の調製

化合物316は、314と同じ様式で、Z-グルタミン酸 (306 mg、1.09 mmol) 及び315 (3.3 g、2.6 mmol) から調製した。収量1.66 g、60%。

【0589】

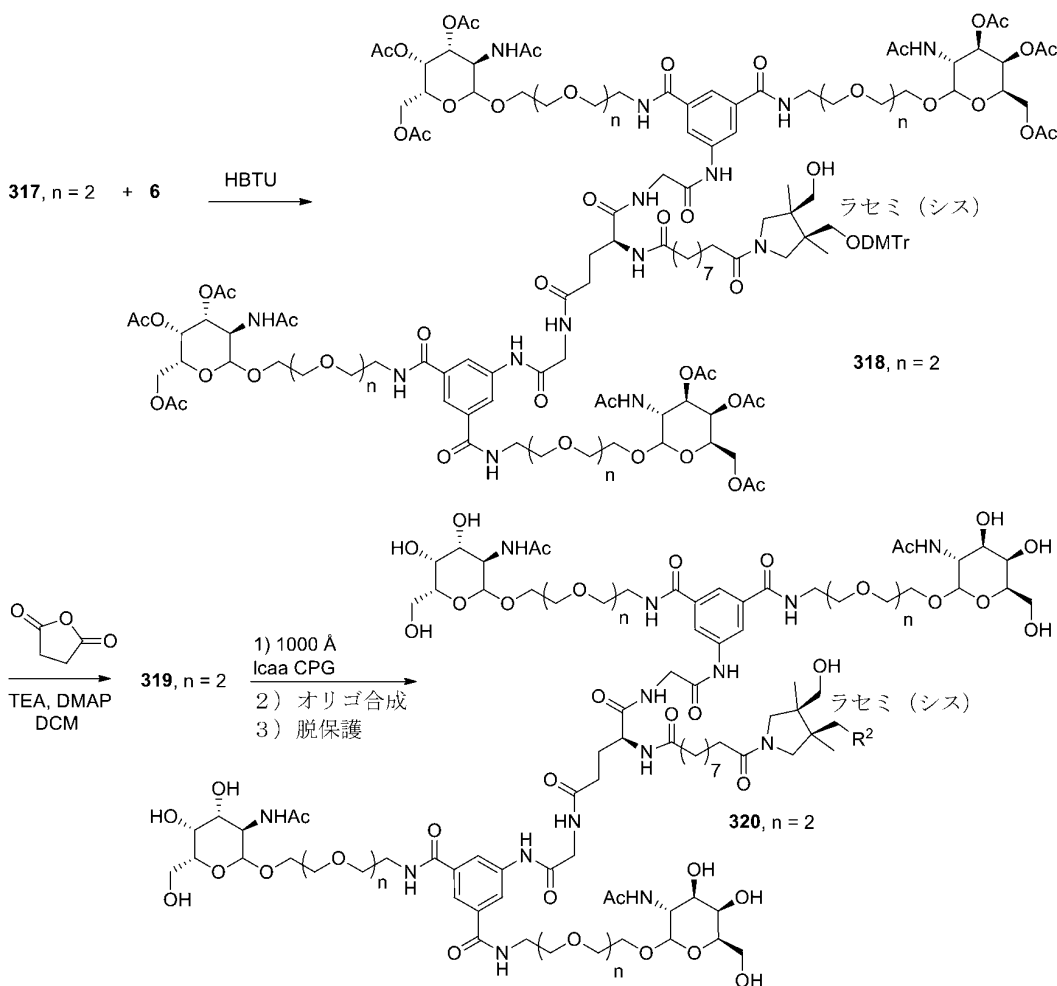
ステップ4 化合物317の調製

化合物317は、315と同じ様式で調製した。収量1.65 g、定量的。

【0590】

【化245】

スキーム55 完全な複合体の調製



【0591】

ステップ1 化合物318の調製

317 (1.91 g、0.75 mmol) をCH₂Cl₂ (100 mL) 中に含む溶液をヒューニッヒ塩基 (392 μ L、2.25 mmol) で最初に処理し、次いで6 (2つのシス-ジアステロマーの混合物、509 mg、0.79 mmol) で処理し、その後にHBTU (356 mg、0.94 mmol) で処理した。攪拌 (一晚) 後、溶液をNaHCO₃ (飽和水溶液) に注ぎ入れた後、水及びブラインで洗浄し、脱水 (MgSO₄)

し、ろ過してから濃縮した。粗物質をクロマトグラフィーに供することで、318 (1.19 g、52%) を白色の泡沫として得た。

【0592】

ステップ2 化合物319の調製

318 (1.19 g、0.39 mmol) を1,2ジクロロエタン (100 mL) 中に含む溶液をTEA (542 μ L、3.9 mmol)、DMAP (238 mg、1.95 mmol)、及び無水コハク酸 (195 mg、1.95 mmol) で処理し、加熱 (85°C) した。攪拌 (2.5 時間) 後、溶液を熱源から取り出し、CH₃OH (10 mL) で処理し、攪拌 (1 時間) した。攪拌後、混合物をNaHCO₃ (飽和水溶液) に注ぎ入れた後、ブラインで洗浄し、脱水 (MgSO₄) し、ろ過してから濃縮した。得られた残留物を、追加処理せずに使用した。収量 = 1.4 g、定量的。

【0593】

ステップ3 複合体320の調製

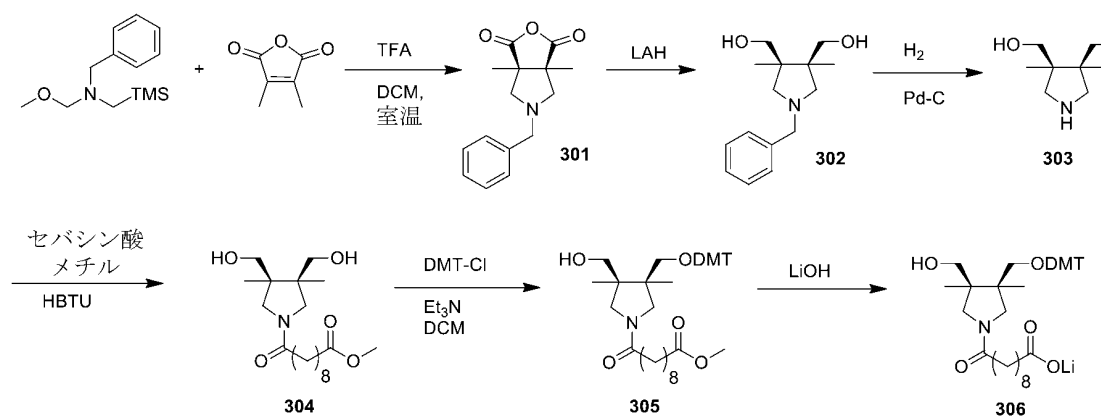
標準的なアミドカップリング化学を使用して1000 Å LCAA (長鎖アミノアルキル) CPG (孔径が制御されたガラス) 上にスクシネート319をロードした。ジイソプロピルカルボジイミド (52.6 μ mol)、N-ヒドロキシスクシンイミド (0.3 mg、2.6 μ mol)、及びピリジン (10 μ L) を無水アセトニトリル (0.3 mL) 中に含む溶液を、319 (20.6 mg、8 μ mol) を含む無水ジクロロメタン (0.2 mL) に添加した。この混合物をLCAA CPG (183 mg) に添加した。懸濁液を、室温で穏やかに一晩混合した。319が消失 (HPLC) した時点で、反応混合物をろ過し、ジクロロメタン、アセトニトリル、5%の無水酢酸/5%のN-メチルイミダゾール/5%のピリジンをTHF中に含む溶液、次いで、THF、アセトニトリル、及びジクロロメタンを各1 mL用いてCPGを洗浄した。次に、CPGを高減圧下で一晩乾燥させた。UV/Vis (504 nm) による標準的なDMTrアッセイによって決定したところ、ロード量は19 μ mol/gであった。得られたGalNAcロード型CPG固相担体を、標準的な手順を使用する自動化オリゴヌクレオチド合成において用いた。ヌクレオチドの脱保護、次いで固相担体からの切り離し (ガラクトサミンアセテートの脱保護の同時実施) を行うことで、GalNAc-オリゴヌクレオチド複合体320を得た。

【0594】

実施例26 複合体520の合成

【化246】

スキーム56 活性化リンカーの調製



【0595】

ステップ1. ラセミ (シス) 5-ベンジル-3a, 6a-ジメチルテトラヒドロ-1H-フロ [3, 4-c] ピロール-1, 3 (3aH)-ジオン301の調製

3, 4-ジメチルフラン-2, 5-ジオン (3 g、24 mmol) 及びN-ベンジル-1-メトキシ-N-((トリメチルシリル)メチル)メタンアミン (7 g、29.8 mmol)

ol) をジクロロメタン (75 mL) 中に含む冷溶液 (0°C) に対して、トリフルオロ酢酸 (75 μ L) を徐々に添加した。一晩攪拌を行うことで、氷浴の融解と共に溶液が徐々に室温に温まるようにした。反応混合物を濃縮して乾燥させ、酢酸エチル (100 mL) に溶解し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄 (100 mL で 2 回) し、硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してか濃縮して乾燥させた。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (グラジエント: ヘキサン中の酢酸エチル濃度 20% $\rightarrow$ 100% 酢酸エチル) による精製を行うことで、(3aR, 6aS) - 5-ベンジル-3a, 6a-ジメチルテトラヒドロ-1H-フロ [3, 4-c] ピロール-1, 3 (3aH) -ジオンを黄色の油 (3.5 g、56%) として得た。

【0596】

ステップ2. ラセミ (シス) (1-ベンジル-3, 4-ジメチルピロリジン-3, 4-ジイル) ジメタノール 302 の調製

(3aR, 6aS) - 5-ベンジル-3a, 6a-ジメチルテトラヒドロ-1H-フロ [3, 4-c] ピロール-1, 3 (3aH) -ジオン (3.5 g、13.4 mmol) を無水ジエチルエーテル (50 mL) 中に含む冷 (0°C) 溶液に対して、水素化アルミニウムリチウムペレット (1.5 g、40 mmol) を3回に分けて徐々に添加した。溶液を一晩攪拌することで、氷水浴の融解と共に溶液が室温に温まるようにした。完了時点で、反応液を0°Cに冷却し、5MのNaOHを1.5 mL、次いで水を1.5 mL用いて極めてゆっくりと反応液の反応を停止した。30分間攪拌後、硫酸マグネシウムを添加し、ろ過した。ろ液を濃縮することで、((3R, 4S) - 1-ベンジル-3, 4-ジメチルピロリジン-3, 4-ジイル) ジメタノールを無色の油 (2.7 g) として得た。

【0597】

ステップ3. ラセミ (シス) (3, 4-ジメチルピロリジン-3, 4-ジイル) ジメタノール 303 の調製

((3R, 4S) - 1-ベンジル-3, 4-ジメチルピロリジン-3, 4-ジイル) ジメタノール (10 g、40 mmol) をメタノール (10 mL) 中に含む溶液に対して、湿潤活性炭担持10%パラジウム (1 g) を添加した。溶液を水素雰囲気下で16時間激しく攪拌した。完了時点で、溶液をCeliteに通してろ過し、濃縮して乾燥させることで、((3R, 4S) - 3, 4-ジメチルピロリジン-3, 4-ジイル) ジメタノールを無色の固体 (5.5 g、86%) として得た。

【0598】

ステップ4. ラセミ (シス) メチル10- (3, 4-ビス (ヒドロキシメチル) -3, 4-ジメチルピロリジン-1-イル) -10-オキソデカノエート 304 の調製

3 (1.3 g、8.2 mmol) 及びセバシン酸モノメチル (1.8 g、8.2 mmol) をCH₂Cl₂ (100 mL) 中に含む溶液をHBTU (3.41 g、9.02 mmol) 及びヒューニツヒ塩基 (5.71 mL、32.8 mmol) で処理した。一晩攪拌後、混合物をNaHCO₃ (飽和水溶液)、水、及びブラインで洗浄した後、脱水 (MgSO₄) し、ろ過してから濃縮した。粗物質をクロマトグラフィー (グラジエント: 0% CH₃OH-CH₂Cl₂ $\rightarrow$ 20%) に供することで、4 (1.8 g、61%) を得た。

【0599】

ステップ5. ラセミ (シス) メチル10- (3- ((ビス (4-メトキシフェニル) (フェニル) -メトキシ) メチル) -4- (ヒドロキシメチル) -3, 4-ジメチルピロリジン-1-イル) -10-オキソデカノエート 305 の調製

304 (1.8 g、5.0 mmol) 及び4, 4'-ジメトキシトリチルクロリド (1.7 g、5.0 mmol) をピリジン (180 mL) 中に含む溶液を一晩攪拌した。次に、ピリジンを減圧下で除去し、粗物質をクロマトグラフィー (グラジエント: 0% CH₃OH-CH₂Cl₂ $\rightarrow$ 10%) に供することで5 (1.4 g、42%) を黄色の油として得た。

【0600】

ステップ6. ラセミ (シス) リチウム10- (3- ((ビス (4-メトキシフェニル) (フェニル) -メトキシ) メチル) -4- (ヒドロキシメチル) -3, 4-ジメチルピロリ

10

20

30

40

50

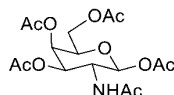
ジン-1-イル)-10-オキソデカノエート306の調製

化合物305 (3.0 g、4.6 mmol) を THF (50 mL) 及び水 (50 mL) 中に含む溶液に対して、水酸化リチウム (121 mg、5.0 mmol) を添加した。溶液を室温で4時間攪拌した後、濃縮してTHFを除去した。残った水性溶液を一晩凍結乾燥することで、淡ピンク色の固体 (2.9 g、定量的) を得た。化合物306を、2つのシス-ジアステレオマーの混合物として調製した。

【0601】

【化247】

スキーム57 過アセチル化ガラクトサミン507の合成

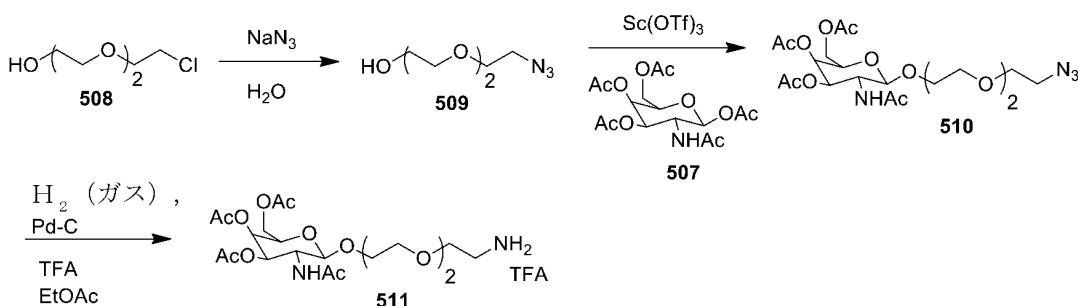


ピリジン (1.5 L) 中のガラクトサミン塩酸塩 (250 g、1.16 mol) が無水酢酸 (1.25 L、13.2 mol) で45分かけて処理される。一晩攪拌後、反応混合物を分けて1 L分量が3つ調製される。各1 L分量が3 Lの氷水に注ぎ入れられ、1時間混合される。混合後、固体をろ過して分離し、統合し、液体窒素で凍結させてから5日間凍結乾燥することで、過アセチル化ガラクトサミン507 (369.4 g、82%) が白色の固体として得られる。R_f (0.58、10% MeOH-CH₂Cl₂)。

【0602】

【化248】

スキーム58 Ga1NAcモノマーの合成



【0603】

ステップ1 化合物509の調製

2-[2-(2-クロロエトキシ)]エタノール508 (100 g、593 mmol) を水 (1 L) 中に含む溶液がNaN₃ (77 g、1.19 mol) で処理され、加熱 (90℃) される。攪拌 (72時間) 後、溶液が冷却 (室温) され、CH₂Cl₂で抽出 (4回) される。有機溶液が統合され、ブラインで洗浄され、脱水 (MgSO₄) され、ろ過してから濃縮され、追加処理せずに使用される。化合物509 (88.9 g、86%) が淡黄色の油として得られる。

【0604】

ステップ2 化合物510の調製

507 (2.76 g、7.1 mmol) 及び509 (1.37 g、7.8 mmol) を1,2-ジクロロエタン (40 mL) 中に含む溶液がSc(OTf)₃ (174 mg、0.36 mmol) で処理され、加熱 (85℃) される。攪拌 (2時間) 後、混合物が冷却 (室温) され、TEA (4 mL) が添加されることによって混合物の反応が停止され、混合物が濃縮される。粗物質をクロマトグラフィーに供することで、510 (3.03 g、85%) が淡黄色の泡沫として得られる。

【0605】

ステップ3 化合物511の調製

10

20

30

40

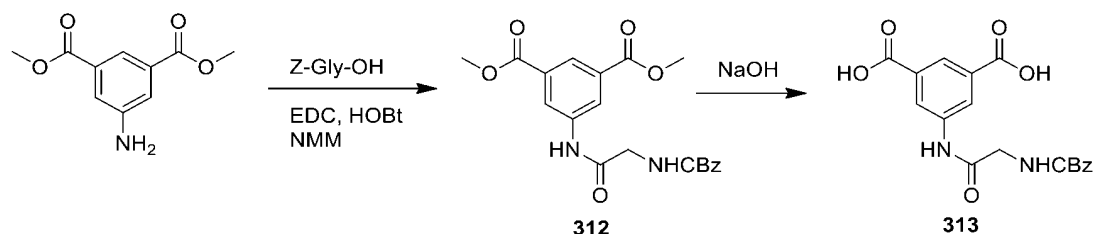
50

510 (3.02 g、5.99 mmol) 及び Pd/C (300 mg、Pd ロード率 10% - 湿潤担体) を EtOAc (30 mL) 中に含む溶液が TFA (576 μ L、7.5 mmol) で処理される。反応混合物が水素ガスでパージ (45 分) された後、窒素ガスでパージ (10 分) してから c e l i t e に通してろ過される。ろ液を濃縮した後、クロマトグラフィーに供することで、511 (2.67 g、75%) が褐色の泡沫として得られる。

【0606】

【化249】

スキーム59 芳香族コアの合成



【0607】

ステップ1. ジメチル5-((2-((2-オキソ-2-フェニル-1,3-エチル)アミノ)アセトアミド)-イソフタレート312の調製

ジメチル5-アミノイソフタレート (5 g、24 mmol)、Z-Gly-OH (5 g、24 mmol)、EDC (5 g、26.3 mmol)、HOBT (3.6 g、26.3 mmol)、NMM (2.9 mL、26.3 mmol) を DMF (50 mL) 中に含む溶液を室温で一晩撹拌した。完了時点で、反応混合物を酢酸エチル (250 mL) で希釈し、1 M の HCl (100 mL で2回)、飽和重炭酸ナトリウム (100 mL で1回)、及びブライン (100 mL で2回) のそれぞれで洗浄した。硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから濃縮して乾燥させることで、ジメチル5-((2-((2-オキソ-2-フェニル-1,3-エチル)アミノ)アセトアミド)-イソフタレートを無色の固体 (7.2 g、79%) として得た。

【0608】

ステップ2. 5-((2-((2-オキソ-2-フェニル-1,3-エチル)アミノ)アセトアミド)-イソフタル酸313の調製

メチル5-((2-((2-オキソ-2-フェニル-1,3-エチル)アミノ)アセトアミド)-イソフタレート (7.2 g) をメタノール (25 mL) 及び THF (25 mL) 中に含む溶液に対して、1 M の NaOH (25 mL) を添加した。溶液を室温で2時間撹拌した後、濃縮して THF 及び MeOH を除去した。残った水性溶液を水 (75 mL) で希釈し、氷水浴上で冷却し、6 M の HCl で酸性化して pH = 1 にした。固体をろ過し、水で洗浄 (100 mL で3回) した。固体を凍結乾燥することで、5-((2-((2-オキソ-2-フェニル-1,3-エチル)アミノ)アセトアミド)-イソフタル酸 (6.9 g、定量的) を得た。

【0609】

10

20

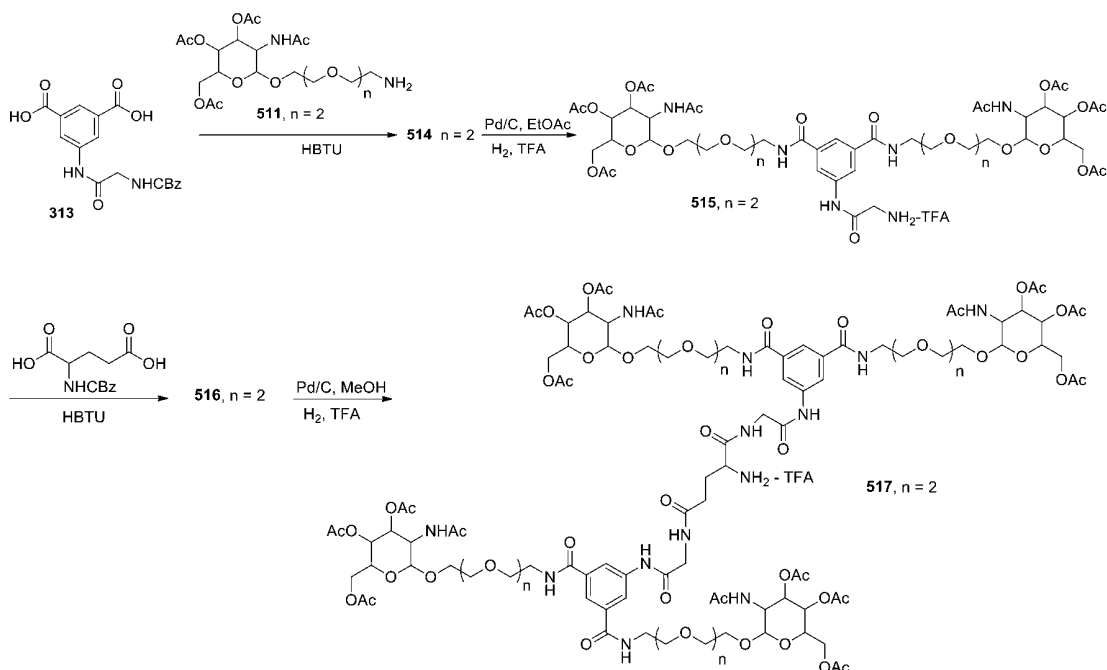
30

40

50

【化 2 5 0】

スキーム60：テトラマーの調製



10

20

【0 6 1 0】

ステップ1 化合物514の調製

313 (2.09 g、5.6 mmol) 及び 511 (8.34 g、14.07 mmol) を CH₂Cl₂ (150 mL) 中に含む溶液が HBTU (6.4 g、16.9 mmol) 及び ヒューニッヒ塩基 (7.35 mL、42.2 mmol) で処理される。攪拌 (一晚) 後、反応混合物が NaHCO₃ (飽和水溶液) に注ぎ入れられた後、水及びブラインで洗浄され、脱水 (MgSO₄) され、ろ過してから濃縮される。粗物質をクロマトグラフィー (グラジエント 1→12% CH₃OH-CH₂Cl₂) に供することで、6 (3.97 g、55%) が淡黄色の泡沫として得られる。

30

【0 6 1 1】

ステップ2 化合物515の調製

化合物 514 (3.92 g、3.07 mmol)、Pd/C (400 mg、ロード率 10%-湿潤担体)、及びトリフルオロ酢酸 (308 µL、4 mmol) が H₂ でパージされる。H₂ 雰囲気下での攪拌 (一晚) 後、混合物が N₂ でパージ (15~20 分) された後、Cellite に通してろ過してから濃縮される。粗物質をクロマトグラフィーに供することで、7 (3.36 g、86%) が白色~クリーム色の泡沫として得られる。

【0 6 1 2】

ステップ3 化合物516の調製

化合物 516 は、514 と同じ様式で、Z-グルタミン酸 (306 mg、1.09 mmol) 及び 515 (3.3 g、2.6 mmol) から調製される。収量 1.66 g、60%。

40

【0 6 1 3】

ステップ4 化合物517の調製

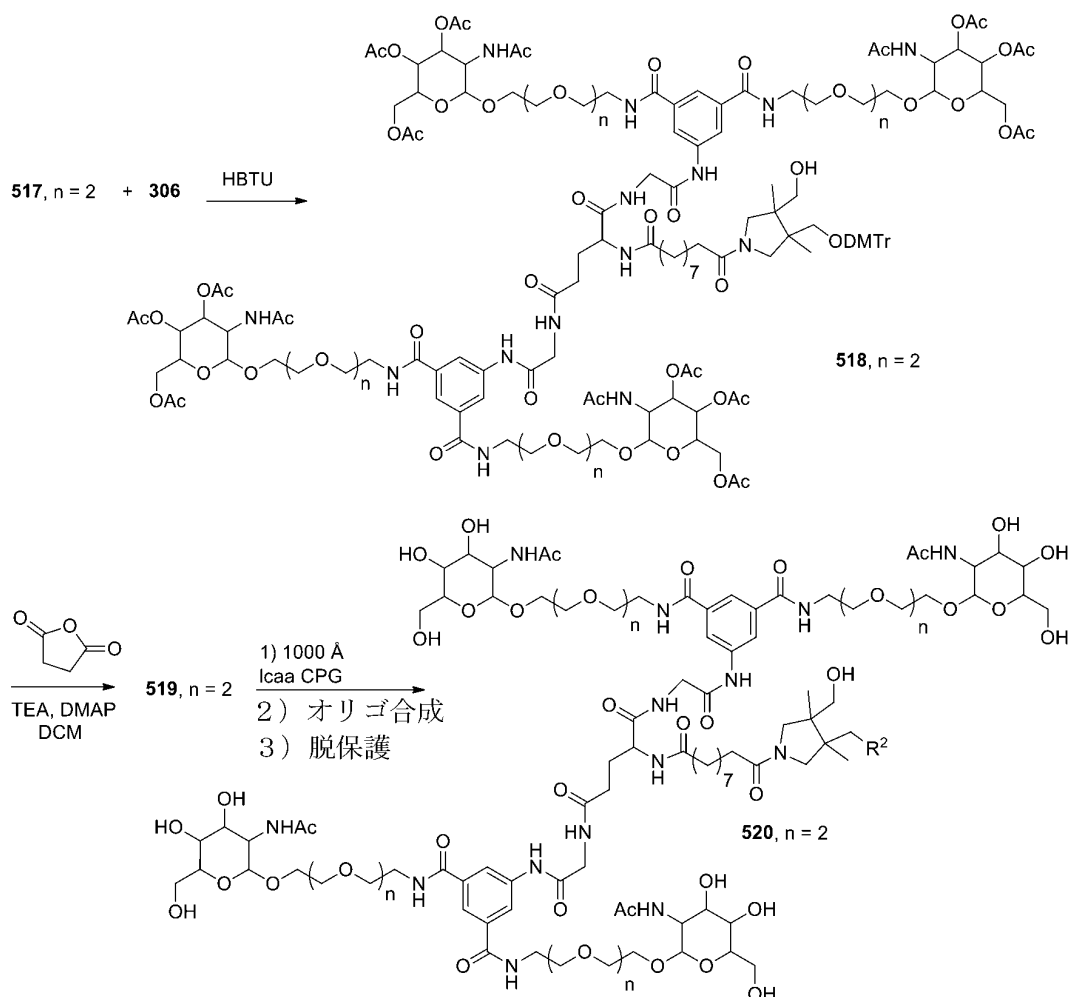
化合物 517 は、515 と同じ様式で調製される。収量 1.65 g、定量的。

【0 6 1 4】

50

【化 2 5 1】

スキーム 6 1 完全な複合体の調製



10

20

30

【0 6 1 5】

ステップ 1 化合物 5 1 8 の調製

5 1 7 (1.91 g、0.75 mmol) を CH_2Cl_2 (100 mL) 中に含む溶液がヒューニツヒ塩基 (392 μL 、2.25 mmol) で最初に処理され、次に 3 0 6 (2つのシス-ジアステロマーの混合物、509 mg、0.79 mmol) で処理され、その後に HBTU (356 mg、0.94 mmol) で処理される。攪拌 (一晚) 後、溶液を NaHCO_3 (飽和水溶液) に注ぎ入れた後、水及びブラインで洗浄し、脱水 (MgSO_4) し、ろ過してから濃縮した。粗物質をクロマトグラフィーに供することで、5 1 8 (1.19 g、52%) が白色の泡沫として得られる。

【0 6 1 6】

ステップ 2 化合物 5 1 9 の調製

5 1 8 (1.19 g、0.39 mmol) を 1, 2 ジクロロエタン (100 mL) 中に含む溶液が TEA (542 μL 、3.9 mmol)、DMAP (238 mg、1.95 mmol)、及び無水コハク酸 (195 mg、1.95 mmol) で処理され、加熱 (85 $^{\circ}\text{C}$) される。攪拌 (2.5 時間) 後、溶液が熱源から取り出され、 CH_3OH (10 mL) で処理され、攪拌 (1 時間) される。攪拌後、混合物が NaHCO_3 (飽和水溶液) に注ぎ入れられた後、ブラインで洗浄され、脱水 (MgSO_4) され、ろ過してから濃縮される。得られた残留物が、追加処理せずに使用される。収量 = 1.4 g、定量的。

【0 6 1 7】

ステップ 3 複合体 5 2 0 の調製

40

50

標準的なアミドカップリング化学を使用して1000 Å LCAA（長鎖アミノアルキル）CPG（孔径が制御されたガラス）上にスクシネート519がロードされる。ジイソプロピルカルボジイミド（52.6 μmol）、N-ヒドロキシスクシンイミド（0.3 mg、2.6 μmol）、及びピリジン（10 μL）を無水アセトニトリル（0.3 mL）中に含む溶液が、519（20.6 mg、8 μmol）を含む無水ジクロロメタン（0.2 mL）に添加される。この混合物がLCAA CPG（183 mg）に添加される。懸濁液を、室温で穏やかに一晩混合した。519が消失（HPLC）した時点で、反応混合物がろ過され、ジクロロメタン、アセトニトリル、5%の無水酢酸／5%のN-メチルイミダゾール／5%のピリジンをTHF中に含む溶液、次いで、THF、アセトニトリル、及びジクロロメタンを各1 mL用いてCPGが洗浄される。次に、CPGが高減圧で一晩乾燥される。UV/Vis（504 nm）による標準的なDMTrアッセイによって決定したところ、ロード量は19 μmol/gであった。得られたGalNAcロード型CPG固相担体が、標準的な手順を使用する自動化オリゴヌクレオチド合成において用いられる。ヌクレオチドの脱保護、次いで固相担体からの切り離し（ガラクトサミンアセテートの脱保護の同時実施）を行うことで、GalNAc-オリゴヌクレオチド複合体520が得られる。

10

【0618】

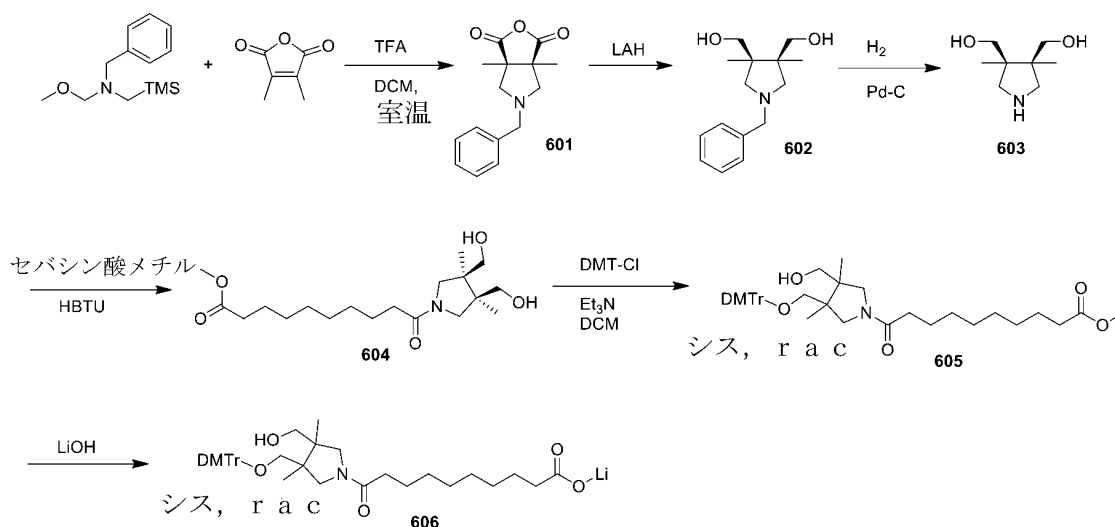
実施例27 標的指向型核酸複合体の合成

下記のスキーム101～122は、式Iの複合体の調製に使用され得る中間化合物の調製を示す。スキーム1～22に示される中間化合物及び合成プロセスは、本発明の実施形態である。

20

【化252】

スキーム101 化合物606の調製



30

【0619】

ステップ1. (3aR, 6aS)-5-ベンジル-3a, 6a-ジメチルテトラヒドロ-1H-フロ[3, 4-c]ピロール-1, 3(3aH)-ジオン601の調製

3, 4-ジメチルフラン-2, 5-ジオン（40 g、317 mmol）及びN-ベンジル-1-メトキシ-N-（（トリメチルシリル）メチル）メタンアミン（94.1 g、396.5 mmol）をDCM（600 mL）中に含む冷溶液（0℃）に対して、トリフルオロ酢酸（732 μL）を徐々に添加した。一晩攪拌することで、溶液が徐々に室温に温まるようにした。反応混合物を濃縮して乾燥させ、EtOAc（500 mL）に溶解し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄（500 mLで2回）し、硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから濃縮して乾燥させた。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（グラジエント：ヘキサン中の酢酸エチル濃度20%→100%酢酸エチル）による精製を行うことで、

50

(3 a R, 6 a S) - 5 - ベンジル - 3 a, 6 a - ジメチルテトラヒドロ - 1 H - フロ [3, 4 - c] ピロール - 1, 3 (3 a H) - ジオンを黄色の油 (53.7 g、65%) として得た。R f 0.85 40% EtOAc - ヘキサン

【0620】

ステップ2. ((3 R, 4 S) - 1 - ベンジル - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 3, 4 - ジイル) ジメタノール602の調製

(3 a R, 6 a S) - 5 - ベンジル - 3 a, 6 a - ジメチルテトラヒドロ - 1 H - フロ [3, 4 - c] ピロール - 1, 3 (3 a H) - ジオン (53.7 g、205.7 mmol) を無水ジエチルエーテル (750 ml) 中に含む冷 (0°C) 溶液に対して、水素化アルミニウムリチウムペレット (17.6 g、463 mmol) を、午後いっぱいかけて徐々に分割して添加した。溶液を一晩攪拌することで、氷水浴の融解と共に溶液が室温に温まるようにした。完了時点で、反応液を0°Cに冷却し、5 MのNaOHを25 ml、次いで水を12 ml用いて非常にゆっくりと反応液の反応を停止した。30分間攪拌後、硫酸マグネシウムを添加し、ろ過した。ろ液を濃縮することで、((3 R, 4 S) - 1 - ベンジル - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 3, 4 - ジイル) ジメタノールを無色の油 (33.6 g、65%) として得た。R f 0.25 10% CH₃OH - CH₂Cl₂

【0621】

ステップ3. ((3 R, 4 S) - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 3, 4 - ジイル) ジメタノール603の調製

((3 R, 4 S) - 1 - ベンジル - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 3, 4 - ジイル) ジメタノール (40.1 g、161 mmol) をメタノール (300 ml) 中に含む溶液に対して、湿潤活性炭担持10%パラジウム (4 g) を添加した。溶液を水素雰囲気下で16時間激しく攪拌した。完了時点で、溶液をCeliteに通してろ過し、濃縮して乾燥させることで、((3 R, 4 S) - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 3, 4 - ジイル) ジメタノールを無色の固体 (24 g、94%) として得た。R f 0.05 10% CH₃OH - CH₂Cl₂

【0622】

ステップ4. メチル10 - ((3 R, 4 S) - 3, 4 - ビス (ヒドロキシメチル) - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 10 - オキシデカノエート604の調製

3 (24 g、151 mmol) 及びセバシン酸モノメチル (34.2 g、159 mmol) をCH₂Cl₂ (1 l) 中に含む溶液をHBTU (62.9 g、166 mmol) 及びヒューニツヒ塩基 (105 ml、604 mmol) で処理した。一晩攪拌後、混合物をNaHCO₃ (飽和水溶液)、水、及びブラインで洗浄した後、脱水 (MgSO₄) し、ろ過してから濃縮した。粗物質をクロマトグラフィー (グラジエント: 0% CH₃OH - CH₂Cl₂ → 20%) に供することで、604 (41.5 g、77%) を得た。R f 0.55 10% CH₃OH - CH₂Cl₂

【0623】

ステップ5. メチル10 - (3 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 10 - オキシデカノエート605の調製

604 (41.5 g、116 mmol) 及び4, 4' - ジメトキシトリチルクロリド (38.8 g、116 mmol) をピリジン (400 ml) 中に含む溶液を一晩攪拌した。次に、ピリジンを減圧下で除去し、粗物質をクロマトグラフィー (グラジエント: 0% CH₃OH - CH₂Cl₂ → 10%) に供することで、605 (29.5 g、39%) を黄色の油として得た。R f 0.5 5% CH₃OH - CH₂Cl₂

【0624】

ステップ6. リチウム10 - (3 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 10 - オキシデカノエート606の調製

化合物605 (29.5 g、45 mmol) をTHF (250 ml) 及び水 (250 ml)

10

20

30

40

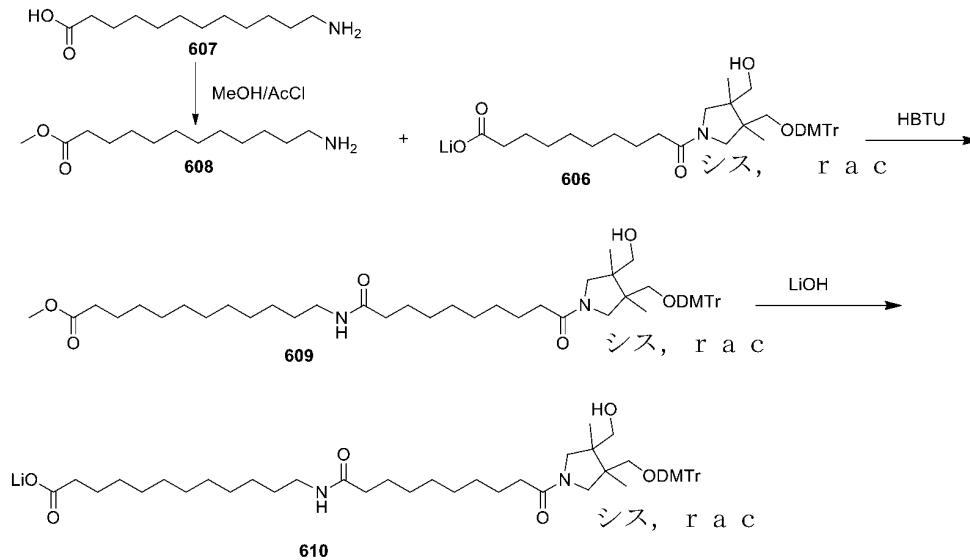
50

l) 中に含む溶液に対して、水酸化リチウム (1.19 g、50 mmol) を添加した。溶液を室温で18時間攪拌した後、濃縮してTHFを除去した。残った水性溶液を一晩凍結乾燥することで、606を淡紫色の固体 (28.5 g、98%) として得た。Rf 0.56 10% CH₃OH-CH₂Cl₂

【0625】

【化253】

スキーム102 化合物610の調製



10

20

【0626】

ステップ1. メチル12-アミノドデカノエート608の調製

12-アミノウンデカン酸607 (10 g、4.64 mmol) をMeOH中、室温で攪拌した。塩化アセチル (856 μL、12 mmol) を滴下して添加し、反応液を1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をMTBE中に取り込み、冷蔵庫で一晩冷却した。得られた沈殿物をろ過によって収集し、氷冷MTBEで洗浄し、高減圧下で乾燥させることで、メチル12-アミノドデカノエート608を得た。

30

【0627】

ステップ2. メチル12-(10-(3-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-10-オキソデカンアミド)ドデカノエート609の調製

リチウム10-(3-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-10-オキソデカノエート(606) (2 g、3.1 mmol)、メチル12-アミノドデカノエート(608) (778 mg、3.1 mmol)、HBTU (1.2 g、3.1 mmol)、及びTEA (1.4 mL、10 mmol) をDCM中、室温で一晩攪拌した。沈殿物をろ過によって除去し、ろ液を減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (5% MeOH, DCM) によって精製した。TLCによって分析したところ、近接して展開された同一質量のスポットが2つ存在することが明らかとなり、これらのスポットは幾何異性体として帰属された。これらを一緒にプールすることで、メチル12-(10-(3-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-10-オキソデカンアミド)ドデカノエート(609)を定量的様式で得た。

40

【0628】

ステップ3. リチウム12-(10-(3-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)-メチル)-4-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジメチルピロリジン-

50

メチル 12-(10-(3-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-10-オキソデカンアミド)ドデカノエート 609 (3.1 mmol) を LiOH (88 mg、3.7 mmol) と共に THF : H₂O (50 : 50) 中、室温で一晩攪拌した。反応を TLC によって確認し、THF を減圧下で除去した。水性溶液を液体 N₂ 中で凍結し、48 時間凍結乾燥することで、リチウム 12-(10-(3-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-10-オキソデカンアミド)ドデカノエート 610 を定量的に得た。

【化 2 5 4】

[illegible]

ステップ1. 2-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル
4-メチルベンゼンスルホネート612の調製

テトラエチレングリコール (611) (934 g、4.8 mol) を THF (175 mL) 及び NaOH 水溶液 (5 M、145 mL) 中に含む溶液を冷却 (0℃) し、THF (605 mL) に溶解した p-トルエンスルホニルクロリド (91.4 g、480 mmol) で処理した後、2 時間攪拌 (0℃) した。反応混合物を水 (3 L) で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出 (500 mL で 3 回) した。抽出液を統合し、水及びブラインで洗浄した後、脱水 (MgSO₄) し、ろ過し、濃縮することで、2-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (612) (140 g、84%) を淡黄色の油として得た。R_f (0.57、10% MeOH-CH₂Cl₂)。

ステップ 2. 2 - (2 - (2 - (2 - アジドエトキシ) エトキシ) エトキシ) エタン-1-オール 613 の調製

612 (140 g、403 mmol) を DMF (880 mL) 中含む溶液をアジ化ナトリウム (131 g、2.02 mol) で処理し、一晚加熱 (45 °C) した。DMF の大部分を減圧下で除去し、残留物を CH_2Cl_2 (500 mL) に溶解し、ブラインで洗浄 (500 mL で 3 回) した後に脱水 (MgSO_4) し、ろ過してから濃縮した。残留物を、短いシリカ床に通し (5% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)、濃縮することで、2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エタン-1-オール 613 (65 g、74%) を黄色の油として得た。R_f (0.56、10% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)。

【 0 6 3 2 】

スキーム104 化合物619a~619cの調製



ステップ1. (3 R, 4 R, 5 R, 6 R) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - ((E)
- 4 - メトキシベンジリデン) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2, 4, 5 - トリ
オール 616 の調製

40

ステップ2. (3 R, 4 R, 5 R, 6 R) - 6 - (アセトキシメチル) - 3 - ((E)
- 4 - メトキシベンジリデン) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2, 4, 5 - トリ
イルトリアセテート 617 の調製

(3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - ((E) - 4 - メトキシベンジリデン) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2, 4, 5 - トリオール (616) (9.81 g、30 mmol) をピリジン中、0℃で撹拌した。無水酢酸 (34 mL) の添加後にDMAP (100 mg、触媒) を添加し、反応液を16時間撹拌することで徐々に室温に温めた。得られた溶液を、砕いた氷に流し込み、4℃で16時間保持した。反応液をEtOAcで抽出 (3回) し、有機溶液を統合し、H₂O及びブラインで洗浄し、脱水 (Na₂SO₄) してから減圧下で濃縮することで、(3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (アセトキシメチル) - 3 - ((E) - 4 - メトキシベンジリデン) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2, 4, 5 - トリイルトリアセテート (617) (6.0 g、43%) を得た。

10

【0635】

ステップ3. (3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (アセトキシメチル) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2, 4, 5 - トリイルトリアセテート塩酸塩 618 の調製

(3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (アセトキシメチル) - 3 - ((E) - 4 - メトキシベンジリデン) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2, 4, 5 - トリイルトリアセテート (617) (6.0 g、43%) をアセトン (300 mL) 中で還流しながら加熱した。HCl (水溶液) (5N、3.0 mL) を添加し、反応液を15分間撹拌した。冷却後、Et₂O (400 mL) を添加し、反応液を4℃で16時間保持した。得られた固体をろ過によって収集し、氷冷Et₂Oで2回洗浄した。固体を、重量が一定になるまで乾燥させることで、(3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (アセトキシメチル) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2, 4, 5 - トリイルトリアセテート塩酸塩 (618) (4.17 g、84.4%) を得た。

20

【0636】

ステップ4a. (3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (アセトキシメチル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2, 4, 5 - トリイルトリアセテート 619a の調製

(3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (アセトキシメチル) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2, 4, 5 - トリイルトリアセテート塩酸塩 (618) (13.5 g、35.2 mmol) 及びTEA (7.83 g、77.4 mmol) をDCM中、室温で撹拌した。TFAA (8.13 g、38.7 mmol) を含むDCMを滴下して添加し、反応液を1時間撹拌した。反応液をDCMで希釈し、1MのHCl、飽和NaHCO₃、水、及びブラインで連続的に洗浄し、脱水 (Na₂SO₄) してから減圧下で濃縮した。残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー (5% MeOH / DCM) によって精製することで、(3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (アセトキシメチル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2, 4, 5 - トリイルトリアセテート (619a) (9.64 g、61.8%) を得た。生成物の確認は、MS (ESI +ve) によって行った。

30

【0637】

ステップ4b. (3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (アセトキシメチル) - 3 - プロピオンアミドテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2, 4, 5 - トリイルトリアセテート 619b の調製

40

この化合物は、(3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (アセトキシメチル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2, 4, 5 - トリイルトリアセテート (619a) と類似の様式で調製した。この調製では、TFAAの代わりにプロピオン酸無水物を使用することで、(3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (アセトキシメチル) - 3 - プロピオンアミドテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2, 4, 5 - トリイルトリアセテート (619b) (1.2 g、85.3%) を得た。生成物の確認は、MS (ESI +ve) によって行った。

【0638】

ステップ4c. (3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (アセトキシメチル) - 3 - (2, 2

50

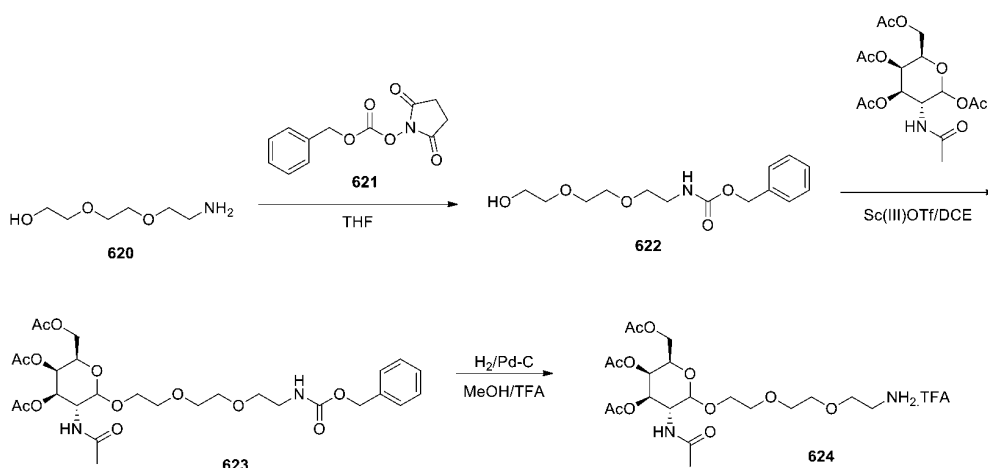
ージフルオロプロパンアミド) テトラヒドロ-2H-ピラン-2, 4, 5-トリイルトリアセテート 619c の調製

(3R, 4R, 5R, 6R)-6-(アセトキシメチル)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-2, 4, 5-トリイルトリアセテート塩酸塩 (618) (15.34 g、39.98 mmol)、2, 2-ジフルオロプロピオン酸 (4.4 g、39.98 mmol)、HATU (24.37 g、64 mmol)、及び TEA (12.14 g、120 mmol) を DMF 中、室温で 16 時間攪拌した。EtOAc と水との分配に反応液を供した。有機溶液を分離し、1M の HCl、飽和 NaHCO₃、水、及びブラインで連続的に洗浄し、脱水 (Na₂SO₄) してから減圧下で濃縮した。残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー (3% MeOH/DCM) によって精製することで、(3R, 4R, 5R, 6R)-6-(アセトキシメチル)-3-(2, 2-ジフルオロプロパンアミド)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2, 4, 5-トリイルトリアセテート (619c) (15.8 g、90%) を得た。生成物の確認は、MS (ESI+ve) によって行った。

【0639】

【化256】

スキーム105 化合物624の調製



【0640】

ステップ1. ベンジル (2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エチル) カルバメート 622 の調製

アミノアルコール (620) (313.6 g、2.1 mol) を THF (3.5 L) 中に含む溶液を N-(ベンジルオキシカルボニルオキシ) スクシンイミド (621) (550 g、2.21 mol) で徐々に処理した。反応完了時点 (18 時間) で、THF を減圧下で除去し、残留物を CH₂Cl₂ (2.5 L) に溶解した後、等量の HCl (1M)、NaHCO₃ (飽和水溶液)、H₂O、及びブラインで洗浄した。有機抽出液を脱水 (MgSO₄) し、ろ過してから濃縮した。粗物質 (600 g) をクロマトグラフィー (4 kg シリカ; 1→12% CH₃OH-CH₂Cl₂) に供することで、HO-Trig-NH₂ (622) (468 g、78%) を透明な黄色の粘性油として得た。

【0641】

ステップ2. (2R, 3R, 4R, 5R)-5-アセトアミド-2-(アセトキシメチル)-6-((3-オキソ-1-フェニル-2, 7, 10-トリオキサ-4-アザドデカン-12-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4-ジイルジアセテート 623 の調製

ガラクトサミンペンタアセテート (715.2 g、1.84 mol) 及び HO-Trig-NH₂ (622) (400 g、1.41 mol) を 1, 2-ジクロロエタン (10 L) 中に含む不均一混合物を 5 mol% の Sc(OTf)₃ (34.6 g、70.5 mmol) で処理し、加熱 (85 °C) した。攪拌 (5.5 時間) 後、溶液が透明かつ均一になった

。反応液を冷却し、 NaHCO_3 （飽和水溶液）、 HCl （1M）、 H_2O 、及びブラインで洗浄した。有機抽出液を脱水（ MgSO_4 ）し、ろ過してから濃縮した。粗物質（900g）を EtOAc （900ml）で処理すると乳濁した不均一混合物が得られ、この不均一混合物を粗フリットに通してろ過することによって残留ペンタアセテートを除去した。ろ液を濃縮し、粗物質をクロマトグラフィー（5kgシリカ；0→10% CH_3OH － EtOAc ）に供することで、グリコシル化生成物（623）（751g、87%）を薄褐色の泡沫として得た。

【0642】

ステップ3．（2R，3R，4R，5R）－5－アセトアミド－2－（アセトキシメチル）－6－（2－（2－（2－（（2，2，2－トリフルオロアセチル）－14－アザンイル）エトキシ）エトキシ）エトキシ）テトラヒドロ－2H－ピラン－3，4－ジイルジアセテート624の調製

Gal-trig-NH_2 （623）（750g、1.22mol）、 TFA （103.8ml、1.35mol）、及び Pd/C （10%－湿潤担体、75g）を含む溶液を H_2 でパージした。激しく攪拌（4.5時間）後、反応混合物を N_2 でパージ（30分）した後、 Celite に通してろ過してから濃縮した。得られた褐色の泡沫（712g、99%）を、追加処理せずに次のステップにおいて使用した。

【0643】

10

20

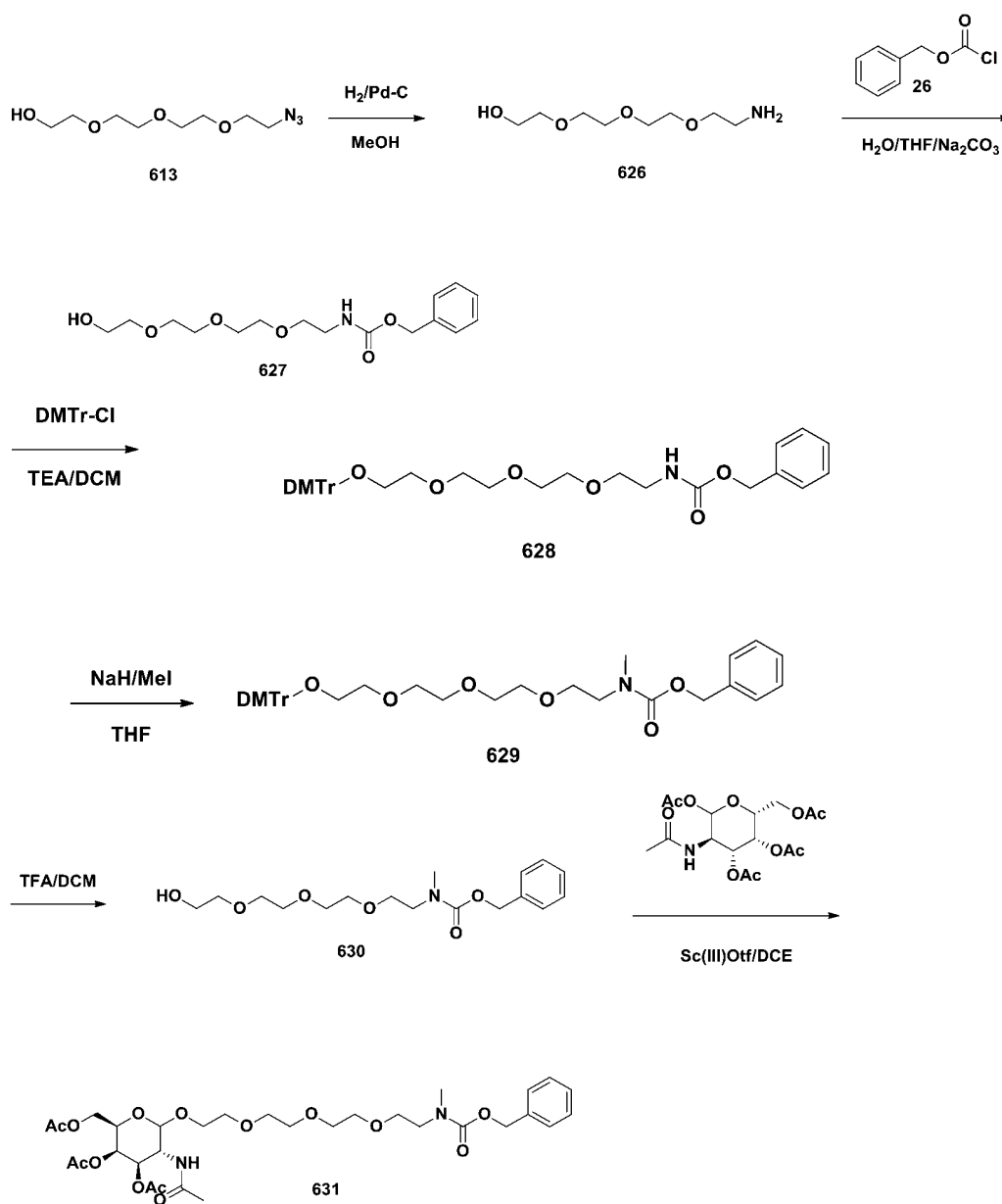
30

40

50

【化 2 5 7 - 1】

スキーム 106 化合物 634 の調製



10

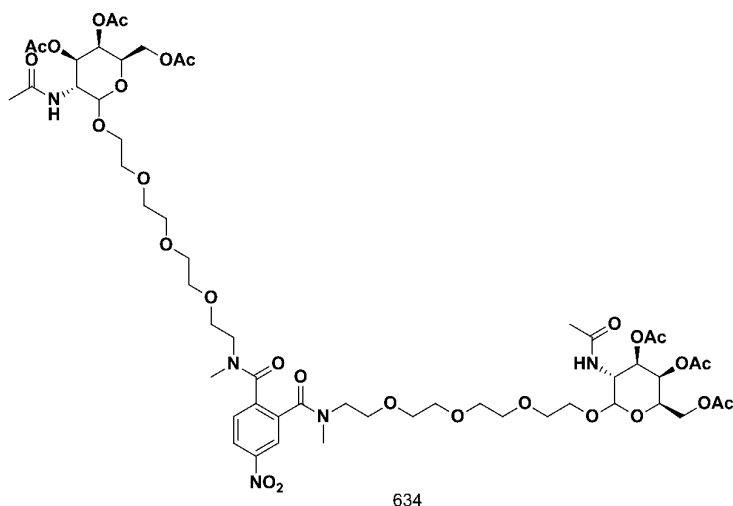
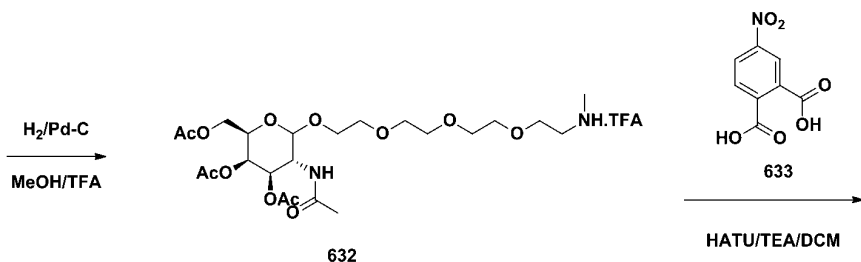
20

30

40

50

【化 2 5 7 - 2】



【0 6 4 4】

ステップ1. 2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エタン-1-オール 625 の調製

2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エタン-1-オール (613) (70.0 g, 318 mmol) を MeOH 中、室温で撹拌した。10% Pd-C (7 g) で反応液の水素化処理を16時間行った。反応液を c e l i t e に通してろ過し、減圧下で濃縮することで、2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エタン-1-オール (625) (61.4 g, 100%) を得た。これを、追加精製せずに使用した。生成物の確認は、MS (ESI + ve) によって行った。

【0 6 4 5】

ステップ2. ベンジル(2-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバメート 627 の調製

2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エタン-1-オール (625) (61.4 g, 318 mmol) を、Na₂CO₃ (50.51 g, 476 mmol) を含む H₂O (500 ml) 中、5℃で撹拌した。クロロギ酸ベンジル (626) (65.0 g, 381 mmol) を含む THF (480 ml) を滴下して添加し、反応液を16時間撹拌して室温に温めた。THF を減圧下で除去し、水層を EtOAc で抽出 (3回) した。有機溶液を統合し、脱水 (Na₂SO₄) してから減圧下で濃縮し、残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー (5% MeOH / DCM) によって精製することで、ベンジル(2-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバメート (627) (23.6 g, 22.7%) を得た。生成物の確認は、MS (ESI + ve) によって行った。

【0 6 4 6】

ステップ3. ベンジル(1,1-ビス(4-メトキシフェニル)-1-フェニル-2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル)カルバメート 628 の調製

(2-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバ

メート (627) (23.6 g、72.1 mmol) 及び TEA (7.7 g、75.7 mmol) を DCM 中、室温で撹拌した。DMTr-Cl (25.65 g、75.7 mmol) を添加し、反応液を室温で2時間撹拌した。反応液を飽和 NaHCO₃、水、及びブラインで連続的に洗浄し、脱水 (Na₂SO₄) してから減圧下で濃縮した。残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー (50% EtOAc / ヘキサン) によって精製することで、(1, 1-ビス (4-メトキシフェニル) -1-フェニル-2, 5, 8, 11-テトラオキサトリデカン-13-イル) カルバメート (v28) (25.5 g、56.2%) を得た。生成物の確認は、MS (ESI+ve) によって行った。

【0647】

ステップ4. ベンジル (1, 1-ビス (4-メトキシフェニル) -1-フェニル-2, 5, 8, 11-テトラオキサトリデカン-13-イル) (メチル) カルバメート 629 の調製
(1, 1-ビス (4-メトキシフェニル) -1-フェニル-2, 5, 8, 11-テトラオキサトリデカン-13-イル) カルバメート (628) (25.5 g、40.5 mmol) 及び MeI (46.0 g、324 mmol) を脱水 THF 中、0℃で撹拌した。NaH (鉱油中60%分散液) (2.92 g、121.5 mmol) を添加し、反応液を0℃で撹拌した後、室温で1時間撹拌した。EtOAc と H₂O との分配に反応液を供した。有機溶液を分離し、脱水 (Na₂SO₄) してから減圧下で濃縮した。残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー (50% EtOAc / ヘキサン) によって精製することで、ベンジル (1, 1-ビス (4-メトキシフェニル) -1-フェニル-2, 5, 8, 11-テトラオキサトリデカン-13-イル) (メチル) カルバメート (629) (26.06 g、100%) を得た。生成物の確認は、MS (ESI+ve) によって行った。

【0648】

ステップ5. ベンジル (2- (2- (2- (2-ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) (メチル) カルバメート 630 の調製

ベンジル (1, 1-ビス (4-メトキシフェニル) -1-フェニル-2, 5, 8, 11-テトラオキサトリデカン-13-イル) (メチル) カルバメート (629) (26.06 g、40.5 mmol) を DCM 中、室温で撹拌した。TFA (5.1 g、44.5 mmol) を添加し、1時間撹拌した。2当量の TFA を追加で添加し、反応液を16時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー (5% MeOH / DCM) によって精製することで、ベンジル (2- (2- (2- (2-ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) (メチル) カルバメート (630) (6.76 g、48.9%) を得た。生成物の確認は、MS (ESI+ve) によって行った。

【0649】

ステップ6. (2R, 3R, 4R, 5R) -5-アセトアミド-2- (アセトキシメチル) -6- ((4-メチル-3-オキソ-1-フェニル-2, 7, 10, 13-テトラオキサ-4-アザペンタデカン-15-イル) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4-ジイルジアセテート 631 の調製

(2- (2- (2- (2-ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) (メチル) カルバメート (630) (6.76 g、19.8 mmol)、(3R, 4R, 5R, 6R) -3-アセトアミド-6- (アセトキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2, 4, 5-トリイルトリアセテート (7.71 g、19.8 mmol)、及び Sc (III) OTf (0.49 g、1.0 mmol) を DCE 中で還流しながら2時間加熱した。冷却後、反応液の反応を TEA で停止し、この溶液を1Mの HCl、飽和 NaHCO₃、水、及びブラインで連続的に洗浄し、脱水 (Na₂SO₄) してから減圧下で濃縮した。残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、(2R, 3R, 4R, 5R) -5-アセトアミド-2- (アセトキシメチル) -6- ((4-メチル-3-オキソ-1-フェニル-2, 7, 10, 13-テトラオキサ-4-アザペンタデカン-15-イル) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4-ジイルジアセテート (631) (9.37 g、70.6%) を得た。生成物の確認は、MS (ESI+ve) によって行った。

10

20

30

40

50

【0650】

ステップ7. (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - メチル - 2 - オキソ - 6, 9, 12 - トリオキサ - 3, 4 - アザテトラデカン - 14 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテート632の調製

(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - ((4 - メチル - 3 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 7, 10, 13 - テトラオキサ - 4 - アザペンタデカン - 15 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテート(631) (9.37 g、14.0 mmol) 及びTFA (1.76 g、15.4 mmol) をMeOH中、室温で攪拌した。10% Pd-C (1 g) で反応液の水素化処理を約2時間行った。反応液をceliteに通してろ過し、減圧下で濃縮することで、(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - メチル - 2 - オキソ - 6, 9, 12 - トリオキサ - 3, 4 - アザテトラデカン - 14 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテート(632) (9.0 g、98.9%) を得た。この生成物を、追加精製せずに使用した。生成物の確認は、MS (ESI+ve) によって行った。

10

【0651】

ステップ8. (2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R, 5R, 5'R) - ((4 - ニトロ - 1, 2 - フェニレン) ビス(2 - メチル - 1 - オキソ - 5', 8', 11' - トリオキサ - 2' - アザトリデカン - 1, 13 - ジイル)) ビス(オキシ)) ビス(5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 6, 3, 4 - トリイル) テトラアセテート634の調製

20

(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - メチル - 2 - オキソ - 6, 9, 12 - トリオキサ - 3, 4 - アザテトラデカン - 14 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテート(32) (4.5 g、6.93 mmol)、4 - ニトロフタル酸(33) (0.73 g、3.46 mmol)、HATU (8.45 g、22.18 mmol)、及びTEA (4.21 g、41.6 mmol) をDCM中、室温で16時間攪拌した。反応液をDCMで希釈し、1MのHCl、飽和NaHCO₃、水、及びブラインで連続的に洗浄し、脱水(Na₂SO₄)してから減圧下で濃縮した。残留物を自動化フラッシュカラムクロマトグラフィー(10% MeOH/DCM)によって精製することで、(2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R, 5R, 5'R) - ((4 - ニトロ - 1, 2 - フェニレン) ビス(2 - メチル - 1 - オキソ - 5', 8', 11' - トリオキサ - 2' - アザトリデカン - 1, 13 - ジイル)) ビス(オキシ)) ビス(5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 6, 3, 4 - トリイル) テトラアセテート(634) (5.0 g、57.4%) を得た。生成物の確認は、MS (ESI+ve) によって行った。

30

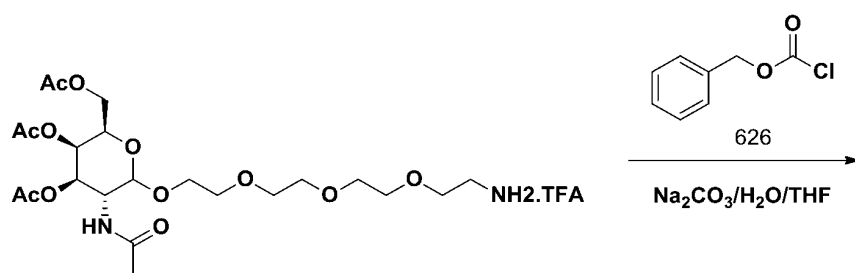
【0652】

40

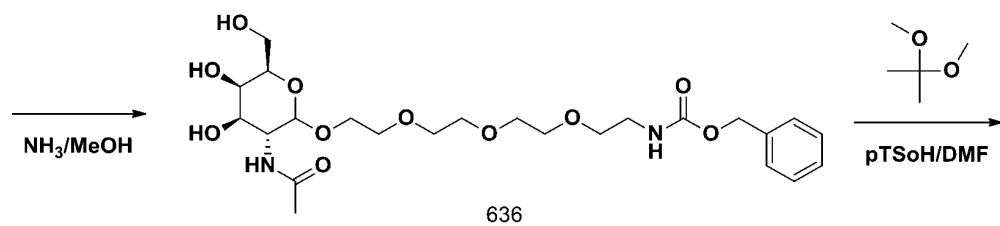
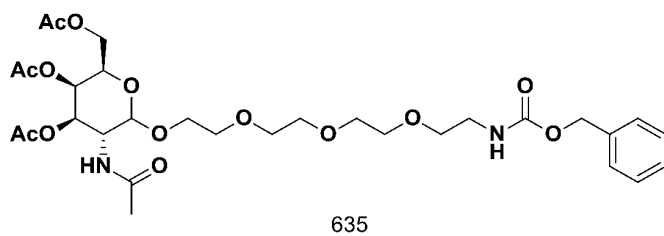
50

【化 2 5 8 - 1】

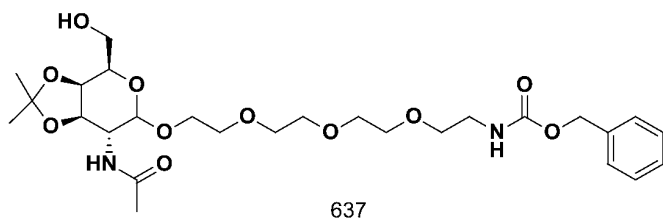
スキーム 107 化合物 643 の調製



10



20

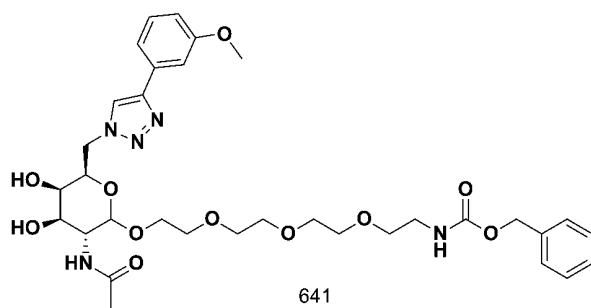
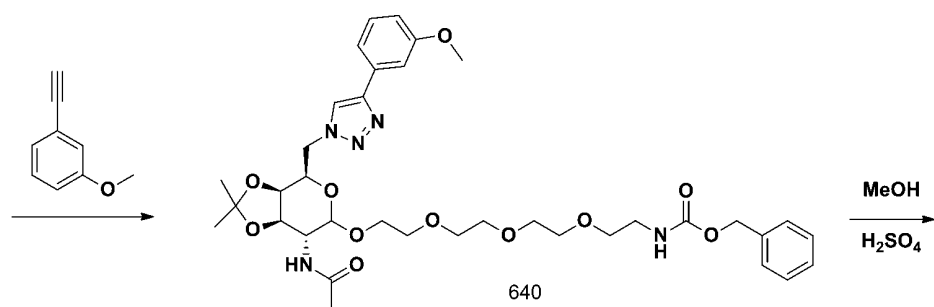
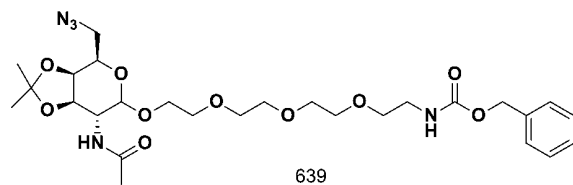
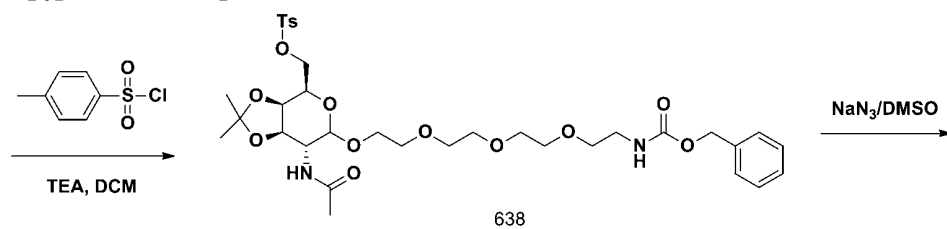


30

40

50

【化 2 5 8 - 2】



10

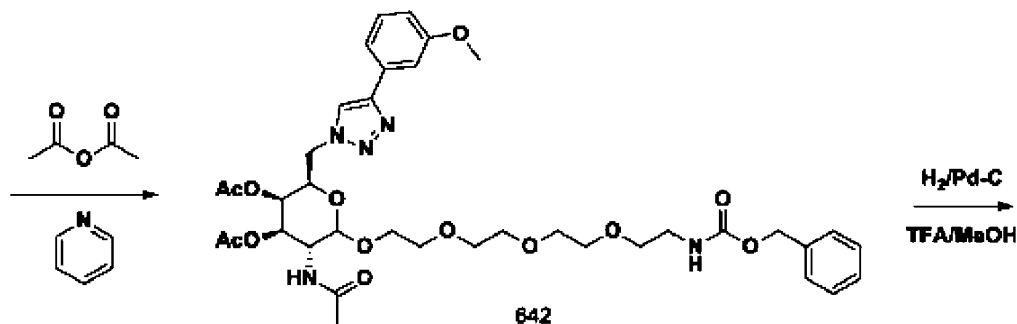
20

30

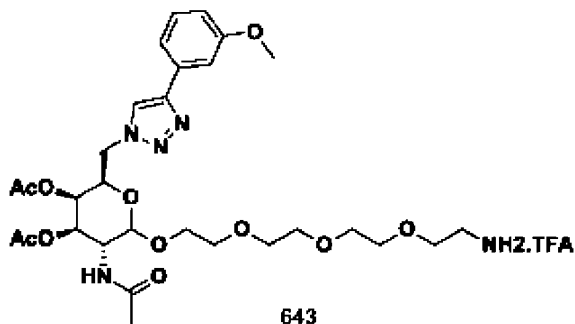
40

50

【化 2 5 8 - 3】



10



20

【0 6 5 3】

ステップ1. (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - ((3 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 7, 10, 13 - テトラオキサ - 4 - アザペンタデカン - 15 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテートの調製

(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - オキソ - 6, 9, 12 - トリオキサ - 3, 4 - アザテトラデカン - 14 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (45.0 g, 70.8 mmol)、及び Na_2CO_3 (11.3 g, 106 mmol) を THF / H_2O (50 : 50) 中、室温で攪拌した。クロロギ酸ベンジル (626) (14.5 g, 85 mmol) を滴下して添加し、反応液を 16 時間攪拌した。THF を減圧下で除去し、水性溶液を EtOAc で抽出 (3 回) した。有機溶液を 1 M の HCl、飽和 NaHCO_3 、水、及びブラインで連続的に洗浄し、脱水 (Na_2SO_4) してから減圧下で濃縮した。残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー (5% MeOH / DCM) によって精製することで、(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - ((3 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 7, 10, 13 - テトラオキサ - 4 - アザペンタデカン - 15 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (635) (25.12 g, 54%) を得た。生成物の確認は、MS (ESI +ve) によって行った。

30

【0 6 5 4】

ステップ2. ベンジル (2 - (2 - (2 - (2 - ((3R, 4R, 5R, 6R) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバメート 636 の調製

(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - ((3 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 7, 10, 13 - テトラオキサ - 4 - アザペンタデカン - 15 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (635) (25.12 g, 38.3 mmol) を、MeOH 中に 7 N のアンモニアを含む溶液を入れた密封反応容器中、室温で 16 時間攪拌した。反応液を 50℃ で蒸発させてア

40

50

ンモニアを除去し、残留物を減圧下で濃縮することで、ベンジル（2-（2-（2-（2-（（3R, 4R, 5R, 6R）-3-アセトアミド-4, 5-ジヒドロキシ-6-（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバメート（636）（20.3g、100%）を得た。これを、追加精製せずにその後の反応において使用した。生成物の確認は、MS（ESI+ve）によって行った。

【0655】

ステップ3. ベンジル（2-（2-（2-（2-（（3aR, 4R, 7R, 7aR）-7-アセトアミド-4-（ヒドロキシメチル）-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-4H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピラン-6-イル）オキシ）-エトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバメート637の調製

10

ベンジル（2-（2-（2-（2-（（3R, 4R, 5R, 6R）-3-アセトアミド-4, 5-ジヒドロキシ-6-（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバメート（636）（20.3g、38.3mmol）をDMF（200ml）中、室温で撹拌した。2, 2-ジメトキシプロパン（274g、1.6mol）及びpTsoH（触媒）を添加し、反応溶液を65℃で16時間加熱した。反応液を室温に冷却し、TEA（20ml）を添加し、30分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をMeOH/H₂O（10:1）中に取り込み、反応液を1時間還流した。反応液を減圧下で濃縮（トルエンとの共沸（2回）を実施）し、残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー（10%MeOH/DCM）によって精製することで、ベンジル（2-（2-（2-（2-（（3aR, 4R, 7R, 7aR）-7-アセトアミド-4-（ヒドロキシメチル）-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-4H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピラン-6-イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）-エトキシ）エチル）カルバメート（637）（24.9g、100%）を得た。生成物の確認は、MS（ESI+ve）によって行った。

20

【0656】

ステップ4. （（3aR, 4R, 7R, 7aR）-7-アセトアミド-2, 2-ジメチル-6-（（3-オキソ-1-フェニル-2, 7, 10, 13-テトラオキサ-4-アザペンタデカン-15-イル）オキシ）テトラヒドロ-4H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピラン-4-イル）メチル4-メチルベンゼンスルホネート638の調製

30

ベンジル（2-（2-（2-（2-（（3aR, 4R, 7R, 7aR）-7-アセトアミド-4-（ヒドロキシメチル）-2, 2-ジメチル-テトラヒドロ-4H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピラン-6-イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバメート（637）（25.5g、44.8mmol）及びTEA（9.97g、98.5mmol）をDCM中、0℃で撹拌した。p-トルエンスルホニルクロリド（18.8g、98.5mmol）を含むDCMを添加し、反応液を16時間撹拌して室温に温めた。反応液をDCMで希釈し、1MのHCl、飽和NaHCO₃、水、及びブラインで連続的に洗浄し、脱水（Na₂SO₄）してから減圧下で濃縮した。残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー（5%MeOH/DCM）によって精製することで、（（3aR, 4R, 7R, 7aR）-7-アセトアミド-2, 2-ジメチル-6-（（3-オキソ-1-フェニル-2, 7, 10, 13-テトラオキサ-4-アザペンタデカン-15-イル）オキシ）テトラヒドロ-4H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピラン-4-イル）メチル4-メチルベンゼンスルホネート（638）（25.5g、78.8%）を得た。生成物の確認は、MS（ESI+ve）によって行った。

40

【0657】

ステップ5. ベンジル（2-（2-（2-（2-（（3aS, 4R, 7R, 7aR）-7-アセトアミド-4-（アジドメチル）-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-4H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピラン-6-イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）-エチル）カルバメート639の調製

（（3aR, 4R, 7R, 7aR）-7-アセトアミド-2, 2-ジメチル-6-（（

50

3-オキソ-1-フェニル-2, 7, 10, 13-テトラオキサ-4-アザペンタデカン-15-イル) オキシ) テトラヒドロ-4H-[1, 3] ジオキソロ[4, 5-c] ピラン-4-イル) メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (638) (25.0 g、34.5 mmol) 及び NaN_3 (28.7 g、434.6 mmol) を $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ (200 ml/20 ml) 中、100℃で12時間加熱した。反応液を冷却し、 EtOAc と飽和 NaHCO_3 との分配に供した。水性溶液をさらに2回抽出し、有機溶液を統合し、飽和 NaHCO_3 、水、及びブラインで洗浄し、脱水 (Na_2SO_4) してから減圧下で濃縮した。残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー (5% MeOH/DCM) によって精製することで、ベンジル (2-(2-(2-(2-((3aS, 4R, 7R, 7aR) -7-アセトアミド-4-(アジドメチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-4H-[1, 3] ジオキソロ[4, 5-c] ピラン-6-イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバメート (639) (16.1 g、78.2%) を得た。生成物の確認は、 $\text{MS} (\text{ESI} + \text{ve})$ によって行った。

【0658】

ステップ6. ベンジル (2-(2-(2-(2-((3aS, 4R, 7R, 7aR) -7-アセトアミド-4-((4-(3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-4H-[1, 3] ジオキソロ[4, 5-c] ピラン-6-イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバメート 640 の調製

ベンジル (2-(2-(2-(2-((3aS, 4R, 7R, 7aR) -7-アセトアミド-4-(アジドメチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-4H-[1, 3] ジオキソロ[4, 5-c] ピラン-6-イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバメート (39) (16.1 g、27.0 mmol) を MeOH (200 ml) 中、室温で撹拌した。1-エチニル-3-メトキシベンゼン (4.28 g、32.4 mmol)、トリス (ベンジルトリアゾリルメチル) アミン (0.72 g、1.35 mmol)、 CuSO_4 (1 ml の H_2O 中 0.07 g、0.27 mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム (5 ml の H_2O 中 0.53 g、2.7 mmol) を連続的に添加し、反応液を室温で16時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を DCM (200 ml) 中に取り込み、水で洗浄した。水層を DCM で抽出し戻し、有機溶液を統合し、ブラインで洗浄してから脱水 (Na_2SO_4) した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー (10% MeOH/EtOAc) によって精製することで、ベンジル (2-(2-(2-(2-((3aS, 4R, 7R, 7aR) -7-アセトアミド-4-((4-(3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-4H-[1, 3] ジオキソロ[4, 5-c] ピラン-6-イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバメート (640) (15.0 g、76.4%) を得た。生成物の確認は、 $\text{MS} (\text{ESI} + \text{ve})$ によって行った。

【0659】

ステップ7. ベンジル (2-(2-(2-(2-((3R, 4R, 5R, 6R) -3-アセトアミド-4, 5-ジヒドロキシ-6-((4-(3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバメート 641 の調製

ベンジル (2-(2-(2-(2-((3aS, 4R, 7R, 7aR) -7-アセトアミド-4-((4-(3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-4H-[1, 3] ジオキソロ[4, 5-c] ピラン-6-イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバメート (640) (15.0 g、20.6 mmol) を MeCN (200 ml) 及び 1.84% の H_2SO_4 (180 ml) 中、室温で96時間撹拌した。反応液を EtOAc で抽出 (250 ml で3回) し、飽和 NaHCO_3 、水、及びブラインで洗浄し、脱水 (Na_2SO_4) してから減圧下で濃縮することで、ベンジル (2-(2-(2-(2-((3

R, 4 R, 5 R, 6 R) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - ジヒドロキシ - 6 - ((4 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) - カルバメート (6 4 1) (11.0 g、16.0 mmol) を得た。この生成物をその後の反応において粗状態で使用した。生成物の確認は、MS (ESI + ve) によって行った。

【0660】

ステップ 8. (2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - アセトアミド - 2 - ((4 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - ((3 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 7, 10, 13 - テトラオキサ - 4 - アザペンタデカン - 15 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテート 6 4 2 の調製

ベンジル (2 - (2 - (2 - (2 - ((3 R, 4 R, 5 R, 6 R) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - ジヒドロキシ - 6 - ((4 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - エチル) カルバメート (6 4 1) (11.0 g、16.0 mmol) をピリジン (200 ml) 中、室温で攪拌した。無水酢酸 (16.3 g、160 mmol) を添加し、反応液を室温で 16 時間攪拌したした後、50℃で 3 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、DCM (250 ml) で 3 回抽出した。有機溶液を統合し、飽和 NaHCO₃ (2 回)、1 N の HCl (2 回)、水、及びブラインで洗浄し、脱水 (Na₂SO₄) してから減圧下で濃縮した。残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー (5 % MeOH / DCM) によって精製することで、(2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - アセトアミド - 2 - ((4 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - ((3 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 7, 10, 13 - テトラオキサ - 4 - アザペンタデカン - 15 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (6 4 2) (10.7 g、86.7 %) を得た。生成物の確認は、MS (ESI + ve) によって行った。

【0661】

ステップ 9. (2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - アセトアミド - 2 - ((4 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - オキソ - 6, 9, 12 - トリオキサ - 3 l 4 - アザテトラデカン - 14 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテート 6 4 3 の調製

(2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - アセトアミド - 2 - ((4 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - ((3 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 7, 10, 13 - テトラオキサ - 4 - アザペンタデカン - 15 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (6 4 2) (9.06 g、11.74 mmol) 及び TFA (1.47 g、12.91 mmol) を MeOH 中、室温で攪拌した。10 % Pd - C で反応液の水素化処理を 1 時間行った。反応液を celite に通してろ過し、減圧下で濃縮することで、(2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - アセトアミド - 2 - ((4 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - オキソ - 6, 9, 12 - トリオキサ - 3 l 4 - アザテトラデカン - 14 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (6 4 3) (8.8 g、99.7 %) を得た。これを、追加精製せずにその後の反応において使用した。生成物の確認は、MS (ESI + ve) によって行った。

【0662】

10

20

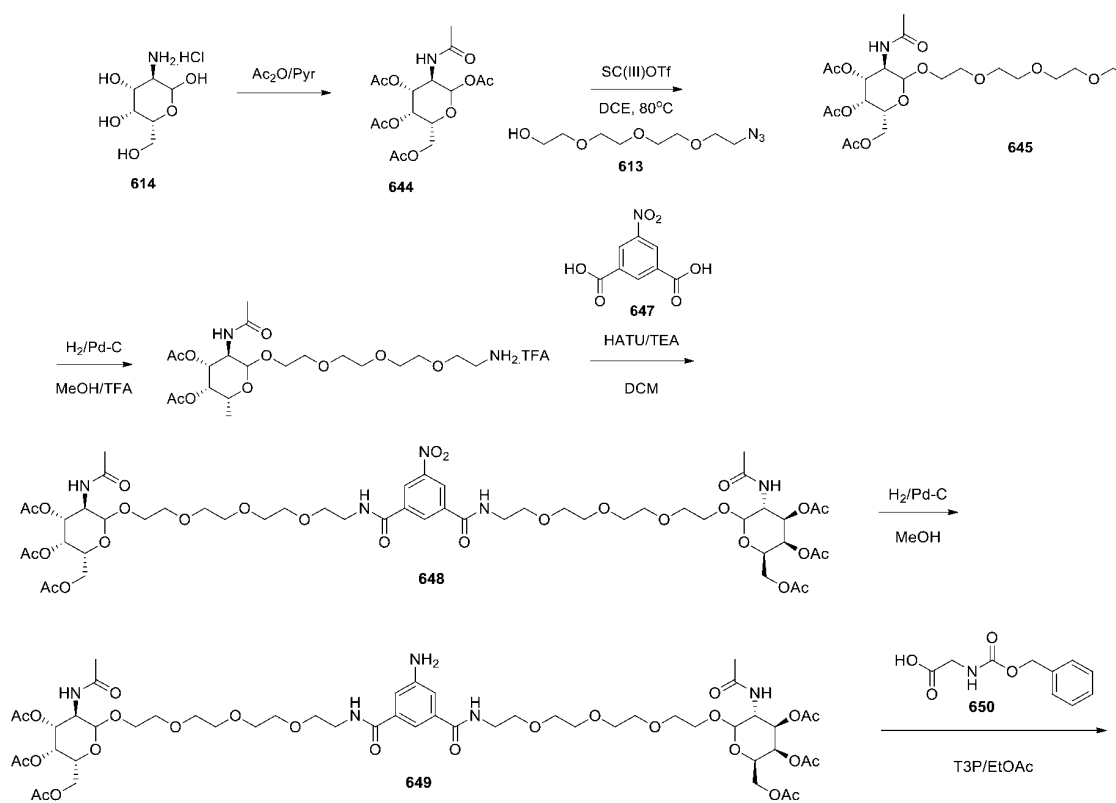
30

40

50

【化 2 5 9 - 1】

スキーム108 化合物654の調製



10

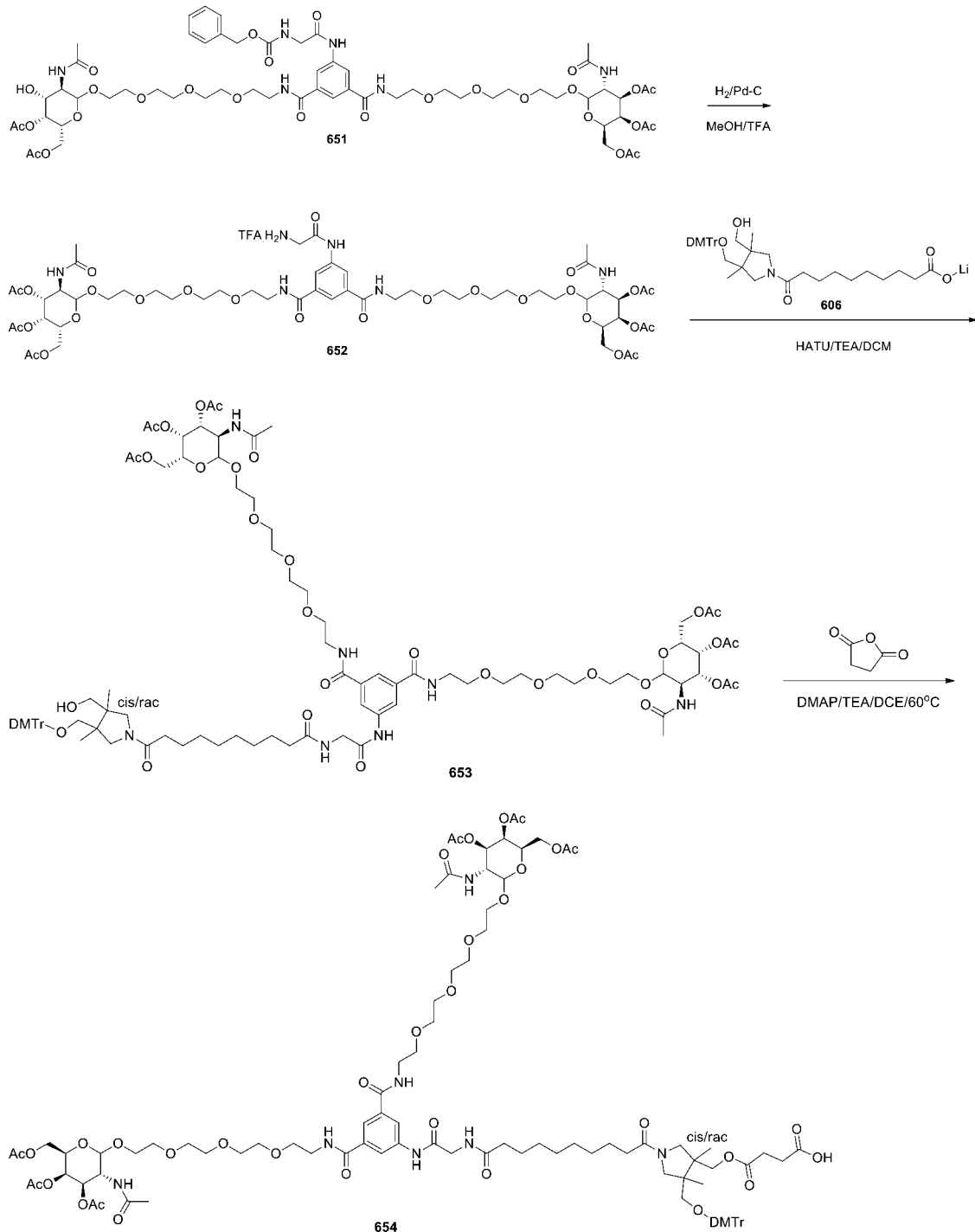
20

30

40

50

【化 2 5 9 - 2】



10

20

30

【0 6 6 3】

ステップ 1. 過アセチル化ガラクトサミン 6 4 4 の調製

ピリジン (1.5 L) 中の D-ガラクトサミン塩酸塩 (6 1 4) (250 g、1.16 mol) を無水酢酸 (1.25 L、13.2 mol) で 45 分かけて処理した。一晩攪拌後、反応混合物を分けて 1 L 分量を 3 つ調製した。各 1 L 分量を 3 L の氷水に注ぎ入れ、1 時間混合した。混合後、固体をろ過して分離し、統合し、液体窒素で凍結させてから 5 日間凍結乾燥することで、過アセチル化ガラクトサミン (6 4 4) (369.4 g、82%) を白色の固体として得た。R_f (0.58、10% MeOH-CH₂Cl₂)。

【0 6 6 4】

ステップ 2. (2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 5-アセトアミド-2-(アセトキシメチル)-6-(2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ

40

50

シ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4-ジイルジアセテート645の調製

過アセチル化ガラクトサミン(644)(25g、64.21mmol)をトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム(1.58g、3.21mmol)と共に脱水DCE中、90℃で3時間加熱した。反応液を室温に冷却し、反応液の反応を5mLのTEAで停止し、この溶液を減圧下で濃縮した。残留物を自動化カラムクロマトグラフィー(2→10%MeOH/DCM)によって精製することで、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-アセトアミド-2-(アセトキシメチル)-6-(2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4-ジイルジアセテート(645)(27g、76.5%)を得た。生成物の確認は、MSによって行った。

【0665】

ステップ3. 2-(2-(2-(2-(2-(2R, 3R, 4R, 5R, 6R)-3-アセトアミド-4, 5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エタン-1-アミニウム2, 2, 2-トリフルオロアセテート646の調製

アジド645(7.12g、13mmol)をEtOAc(150mL)及びトリフルオロ酢酸(2mL)中に含む溶液を活性炭担持パラジウム(1.5g、湿潤ベースで10w/w%)で処理した。次に、反応混合物を水素でパージし、一晩激しく攪拌した。窒素パージ後、混合物をCeliteに通してろ過し、MeOHですすいだ。6Rf(0.34、15%MeOH-CH₂Cl₂)。

【0666】

ステップ4. (2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R, 5R, 5'R)-(5-ニトロ-1, 3-フェニレン)ビス(1-オキソ-5, 8, 11-トリオキサ-2-アザトリデカン-1, 13-ジイル)ビス(オキシ)ビス(5-アセトアミド-2-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-6, 3, 4-トリイル)テトラアセテート648の調製

(2R, 3R, 4R, 5R)-5-アセトアミド-2-(アセトキシメチル)-6-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-オキソ-6, 9, 12-トリオキサ-3, 4-アザテトラデカン-14-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4-ジイルジアセテート(646)(13.25g、20.84mmol)、5-ニトロイソフタル酸(647)(2.0g、9.5mmol)、HATU(12.3g、32.21mmol)、及びTEA(5.75g、59.0mmol)をDCM中、室温で16時間攪拌した。反応液をDCMで希釈し、1MのHCl、飽和NaHCO₃、水、及びブラインで連続的に洗浄し、Na₂SO₄で脱水してから減圧下で濃縮した。残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー(5%MeOH/DCM)によって精製することで、(2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R, 5R, 5'R)-(5-ニトロ-1, 3-フェニレン)ビス(1-オキソ-5, 8, 11-トリオキサ-2-アザトリデカン-1, 13-ジイル)ビス(オキシ)ビス(5-アセトアミド-2-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-6, 3, 4-トリイル)テトラアセテート(648)(4.43g、38.3%)を得た。生成物の確認は、MS(ESI+ve)によって行った。

【0667】

ステップ5. (2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R, 5R, 5'R)-(5-アミノ-1, 3-フェニレン)ビス(1-オキソ-5, 8, 11-トリオキサ-2-アザトリデカン-1, 13-ジイル)ビス(オキシ)ビス(5-アセトアミド-2-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-6, 3, 4-トリイル)テトラアセテート649の調製

(2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R, 5R, 5'R)-(5-ニトロ-1, 3-フェニレン)ビス(1-オキソ-5, 8, 11-トリオキサ-2-アザトリデカン-1, 13-ジイル)ビス(オキシ)ビス(5-アセトアミド-2-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-6, 3, 4-トリイル)テトラアセテート(648)(26.1g、23.05mmol)をMeOH中、室温で攪拌した。10%Pd-C(2

10

20

30

40

50

・6 g) で反応液の水素化処理を室温で2時間行った。反応液を *celite* に通してろ過し、減圧下で濃縮することで、(2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R, 5R, 5'R) - ((5-アミノ-1, 3-フェニレン) ビス(1-オキソ-5, 8, 11-トリオキサ-2-アザトリデカン-1, 13-ジイル)) ビス(オキシ)) ビス(5-アセトアミド-2-(アセトキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-6, 3, 4-トリイル) テトラアセテート(649) (28.0 g、99.9%) を得た。これを、追加精製せずにその後の反応において使用した。生成物の確認は、MS (ESI+ve) によって行った。

【0668】

ステップ6. (2R, 3R, 4R, 5R) - 5-アセトアミド-6-((1-(3-((2-(2-(2-(2-((3R, 4R, 5R, 6R) - 3-アセトアミド-5-アセトキシ-6-(アセトキシメチル) - 4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバモイル) - 5-(2-((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) アセトアミド) フェニル) - 1-オキソ-5, 8, 11-トリオキサ-2-アザトリデカン-13-イル) オキシ) - 2-(アセトキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4-ジイルジアセテート651の調製 10

(2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R, 5R, 5'R) - ((5-アミノ-1, 3-フェニレン) ビス(1-オキソ-5, 8, 11-トリオキサ-2-アザトリデカン-1, 13-ジイル)) ビス(オキシ)) ビス(5-アセトアミド-2-(アセトキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-6, 3, 4-トリイル) テトラアセテート(649) (0.5 g、0.45 mmol) 及び CBZ-gly (650) (0.09 g、0.45 mmol) を EtOAc 中、室温で攪拌した。T3P (EtOAc 中50%溶液) (0.29 g、0.91 mmol) を添加し、反応液を室温で一晩攪拌した。T3P (0.3当量) を追加で添加し、反応液をさらに1時間攪拌した。反応液を飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、脱水 (Na₂SO₄) してから減圧下で濃縮し、残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー (10% MeOH / DCM) によって精製することで、(2R, 3R, 4R, 5R) - 5-アセトアミド-6-((1-(3-((2-(2-(2-(2-((3R, 4R, 5R, 6R) - 3-アセトアミド-5-アセトキシ-6-(アセトキシメチル) - 4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) - エトキシ) エチル) カルバモイル) - 5-(2-((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) アセトアミド) フェニル) - 1-オキソ-5, 8, 11-トリオキサ-2-アザトリデカン-13-イル) オキシ) - 2-(アセトキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4-ジイルジアセテート(651) (0.33 g、56.8%) を得た。生成物の確認は、MS (ESI+ve) によって行った。 20

【0669】

ステップ7. (2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R, 5R, 5'R) - ((5-(2-((2, 2-トリフルオロアセチル) - 14-アザニル) アセトアミド) - 1, 3-フェニレン) ビス(1-オキソ-5, 8, 11-トリオキサ-2-アザトリデカン-1, 13-ジイル)) ビス(オキシ)) ビス(5-アセトアミド-2-(アセトキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-6, 3, 4-トリイル) テトラアセテート652の調製 40

(2R, 3R, 4R, 5R) - 5-アセトアミド-6-((1-(3-((2-(2-(2-(2-((3R, 4R, 5R, 6R) - 3-アセトアミド-5-アセトキシ-6-(アセトキシメチル) - 4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバモイル) - 5-(2-((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) アセトアミド) フェニル) - 1-オキソ-5, 8, 11-トリオキサ-2-アザトリデカン-13-イル) オキシ) - 2-(アセトキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4-ジイルジアセテート(651) (3.3 g、2.39 mmol) 及び TFA (0.29 g、2.51 mmol) を MeOH 中、室温で攪拌した。10% Pd-C (400 mg) で反応液の水素化処理を2時間行い、反応液を *celite* に通してろ過し、減圧下で濃縮することで、(2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R 50

、4' R, 5 R, 5' R) - (((5 - (2 - ((2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - l 4 - アザンイル) - アセトアミド) - 1, 3 - フェニレン) ビス (1 - オキソ - 5, 8, 11 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 1, 13 - ジイル)) ビス (オキシ)) ビス (5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 6, 3, 4 - トリイル) テトラアセテート (652) (3.21 g、98.7%) を得た。これを、追加精製せずにその後の反応において使用した。生成物の確認は、MS (ESI + ve) によって行った。

【0670】

ステップ8. (2 R, 2' R, 3 R, 3' R, 4 R, 4' R, 5 R, 5' R) - (((5 - (2 - (10 - (3 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 10 - オキソデカンアミド) アセトアミド) - 1, 3 - フェニレン) ビス (1 - オキソ - 5, 8, 11 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 1, 13 - ジイル)) ビス (オキシ)) ビス (5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 6, 3, 4 - トリイル) テトラアセテート 653 の調製

(2 R, 2' R, 3 R, 3' R, 4 R, 4' R, 5 R, 5' R) - (((5 - (2 - (2, 2 - トリフルオロアセチル) - l 4 - アザンイル) アセトアミド) - 1, 3 - フェニレン) ビス (1 - オキソ - 5, 8, 11 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 1, 13 - ジイル)) ビス (オキシ)) ビス (5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 6, 3, 4 - トリイル) テトラアセテート (652) (1.0 g、0.73 mmol)、リチウム10 - (3 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3, 4 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 10 - オキソデカノエート (606) (0.45 g、0.73 mmol)、HATU (0.47 g、1.25 mmol)、及びTEA (0.22 g、2.2 mmol) をDCM中、室温で4時間攪拌した。反応液をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃、水、及びブラインで連続的に洗浄し、脱水 (Na₂SO₄) してから減圧下で濃縮した。残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー (5% MeOH / DCM) によって精製することで、(2 R, 2' R, 3 R, 3' R, 4 R, 4' R, 5 R, 5' R) - (((5 - (2 - (10 - (3 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 10 - オキソデカンアミド) アセトアミド) - 1, 3 - フェニレン) ビス (1 - オキソ - 5, 8, 11 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 1, 13 - ジイル)) ビス (オキシ)) ビス (5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 6, 3, 4 - トリイル) テトラアセテート (653) (1.02 g、75.2%) を得た。生成物の確認は、MS (ESI + ve) によって行った。

【0671】

ステップ9. 4 - ((1 - (10 - ((2 - ((3, 5 - ビス ((2 - (2 - (2 - (2 - ((3 R, 4 R, 5 R, 6 R) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - ジアセトキシ - 6 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバモイル) フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) アミノ) - 10 - オキソデカノイル) - 4 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4 - オキソブタン酸 654 の調製

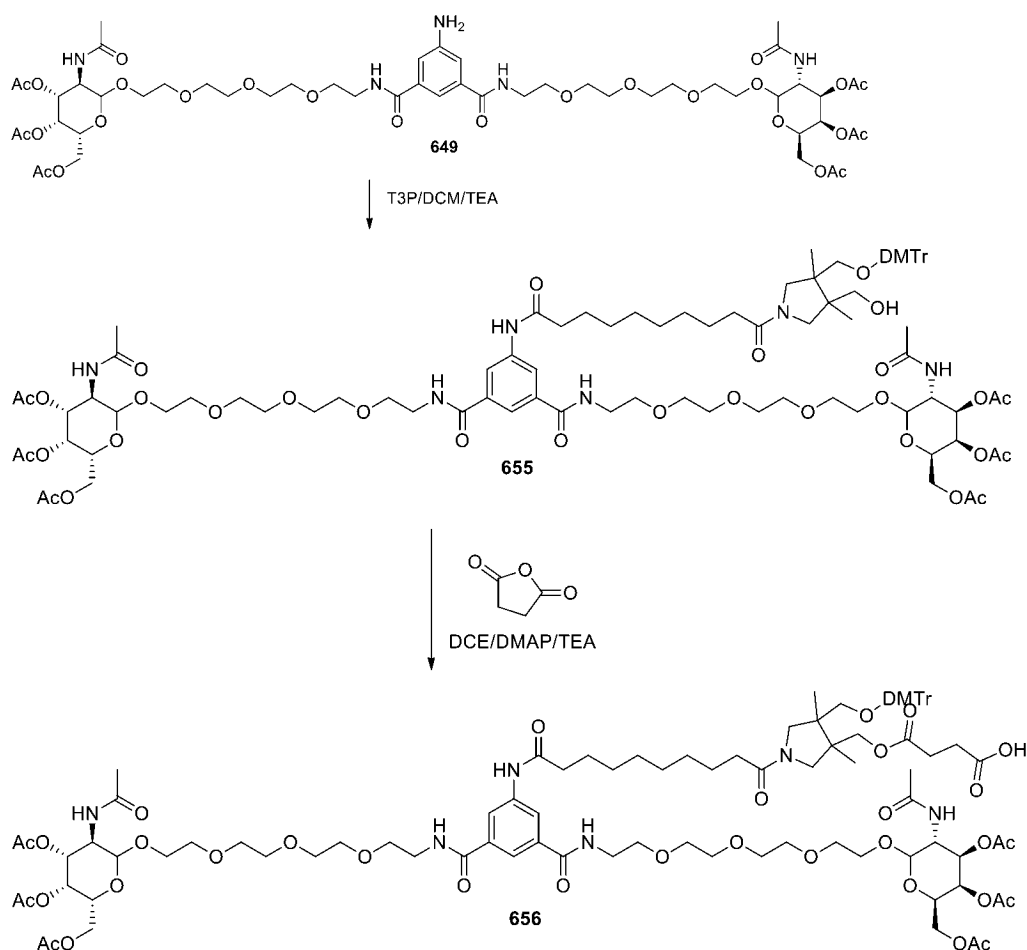
(2 R, 2' R, 3 R, 3' R, 4 R, 4' R, 5 R, 5' R) - (((5 - (2 - (10 - (3 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) - メチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 10 - オキソデカンアミド) アセトアミド) - 1, 3 - フェニレン) ビス (1 - オキソ - 5, 8, 11 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 1, 13 - ジイル)) ビス (オキシ)) ビス (5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 6, 3, 4 - トリイル) テトラアセテート (653) (1.05 g、0.57 mmol)、無水コハク酸 (0.28

g、2.84 mmol)、DMAP (0.35 g、2.84 mmol)、及びTEA (0.58 g、5.68 mmol)を脱水DCE中、60℃で2時間加熱した。MeOH (5 ml)を添加し、反応液をさらに30分間攪拌してから冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をDCM中に取り込み、飽和NaHCO₃ (4回)、水、及びブラインで連続的に洗浄した。有機溶液を脱水(Na₂SO₄)してから減圧下で濃縮することで、4-(1-(10-(2-(3,5-ビス(2-(2-(2-(2-(3R,4R,5R,6R)-3-アセトアミド-4,5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-10-オキソデカノイル)-4-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-3,4-ジメチルピロリジン-3-イル)メトキシ)-4-オキソブタン酸(654) (1.1 g、99.4%)を得た。これを、その後の反応において粗生成物として使用した。生成物の確認は、MS (ESI+ve)によって行った。

【0672】

【化260】

スキーム109 化合物656の調製



【0673】

ステップ1. (2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-(5-(10-(3-(bis(4-methoxyphenyl)(phenyl)methoxy)methyl)-4-(hydroxymethyl)-3,4-dimethylpyrrolidin-1-yl)-10-oxodecanamide)-1,3-phenylene bis(1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecan-1,13-diyl) bis(oxy) bis(5-acetamido-2-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-6,3,4-triyl) tetraacetate

ート655の調製

(2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R, 5R, 5'R) - ((5-アミノ-1, 3-フェニレン)ビス(1-オキソ-5, 8, 11-トリオキサ-2-アザトリデカン-1, 13-ジイル))ビス(オキシ))ビス(5-アセトアミド-2-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-6, 3, 4-トリイル)テトラアセテート(649) (4g, 3.36mmol)、リチウム10-(3-((ビス(4-メトキシフェニル)-(フェニル)メトキシ)メチル)-4-(ヒドロキシメチル)-3, 4-ジメチルピロリジン-1-イル)-10-オキソデカノエート(6) (2.13g, 3.36mmol)、TEA (1ml, 6.7mmol)、及びT3P (EtOAc中50w/w%溶液) (4.3g, 6.72mmol)をDCM中、室温で16時間攪拌した。反応液を飽和NaHCO₃、水、及びブラインで連続的に洗浄し、脱水(Na₂SO₄)してから減圧下で濃縮した。残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー(10%MeOH/DCM)によって精製することで、2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R, 5R, 5'R) - ((5-(10-(3-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-(ヒドロキシル-メチル)-3, 4-ジメチルピロリジン-1-イル)-10-オキソデカンアミド)-1, 3-フェニレン)ビス(1-オキソ-5, 8, 11-トリオキサ-2-アザトリデカン-1, 13-ジイル))ビス(オキシ))ビス(5-アセトアミド-2-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-6, 3, 4-トリイル)テトラアセテート(655) (1.37g, 22.5%)を得た。生成物の確認は、MS (ESI+ve)によって行った。

【0674】

ステップ2. 4-((1-(10-((3, 5-ビス((2-(2-(2-(2-((3R, 4R, 5R, 6R)-3-アセトアミド-4, 5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-10-オキソデカノイル)-4-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-3, 4-ジメチルピロリジン-3-イル)メトキシ)-4-オキソブタン酸656の調製

この化合物は、4-((1-(10-((2-((3, 5-ビス((2-(2-(2-(2-((3R, 4R, 5R, 6R)-3-アセトアミド-4, 5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-10-オキソデカノイル)-4-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-3, 4-ジメチルピロリジン-3-イル)メトキシ)-4-オキソブタン酸(654)と類似の様式で調製した。

【0675】

10

20

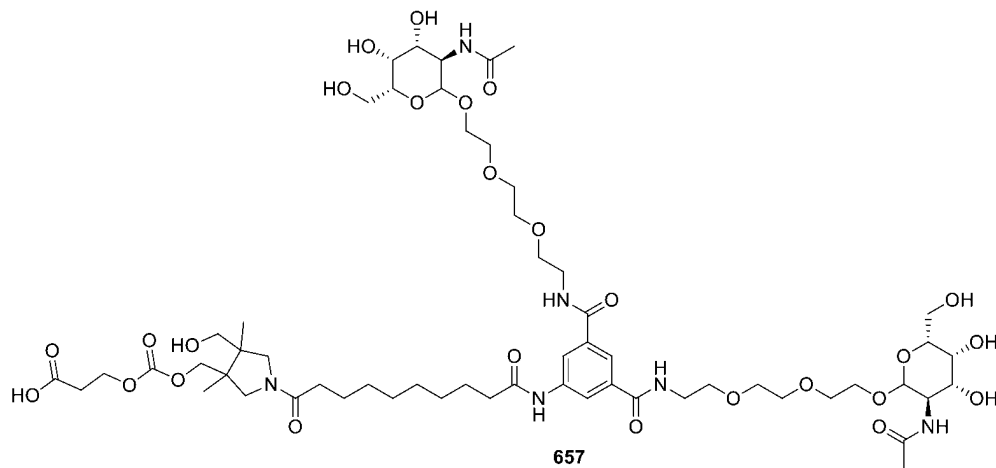
30

40

50

【化 2 6 1】

スキーム 110 化合物 657 の調製



【0 6 7 6】

3-(((1-(10-((3,5-ビス((2-(2-(2-((3R,4R,5R,6R)-3-アセトアミド-4,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-10-オキソデカノイル)-4-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジメチルピロリジン-3-イル)メトキシ)カルボニル)オキシ)プロパン酸 657 の合成

この化合物は、4-(((1-(10-((3,5-ビス((2-(2-(2-(2-((3R,4R,5R,6R)-3-アセトアミド-4,5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-10-オキソデカノイル)-4-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-3,4-ジメチルピロリジン-3-イル)メトキシ)-4-オキソブタン酸(654)と類似の様式で調製した。

【0 6 7 7】

10

20

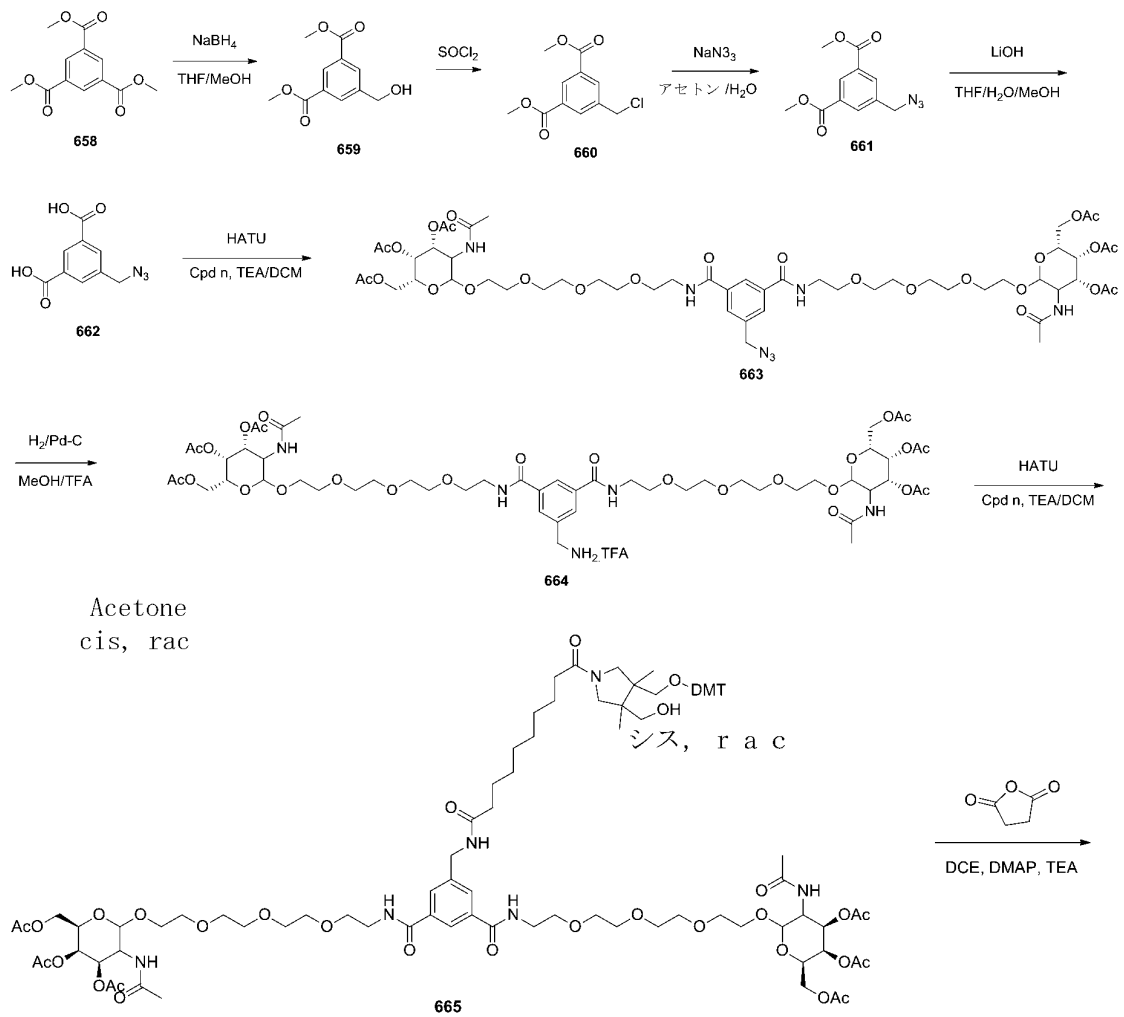
30

40

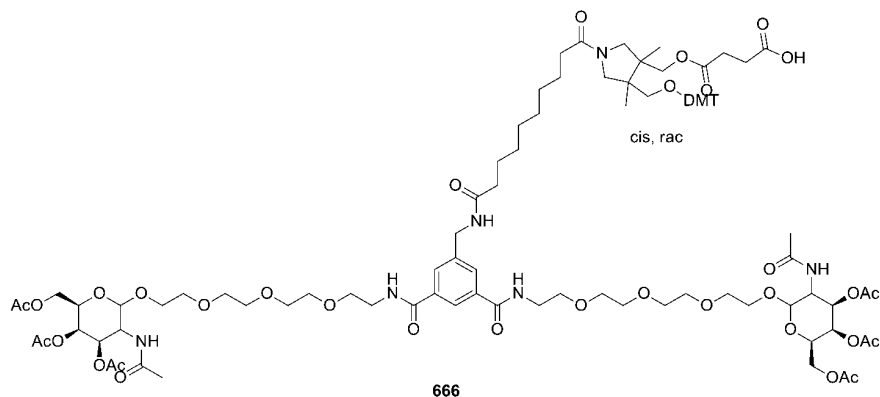
50

【化 2 6 2 - 1】

スキーム 111 化合物 666 の調製



【化 2 6 2 - 2】



【0 6 7 8】

ステップ 1. ジメチル 5 - (ヒドロキシメチル) イソフタレート 659 の調製

トリメチルベンゼン-1, 3, 5-トリカルボキシレート (658) (40 g、159 mmol) 及び NaBH_4 を THF 中、室温で攪拌した。MeOH (30 ml) を含む THF (120 ml) を滴下して徐々に添加した。添加完了後、反応液を 30 分間還流した。冷却後、1 M の HCl で反応液の反応を停止し、この溶液を EtOAc で抽出した。有機溶液を 1 M の HCl、 NaHCO_3 、水、及びブラインで連続的に洗浄し、脱水 (Na_2

SO₄)してから減圧下で濃縮した。残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー (50/50 EtOAc/ヘキサン) によって精製することで、ジメチル5-(ヒドロキシメチル)イソフタレート (659) (20.5 g、53.2%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.95 (s, 6H)。生成物の確認は、MS (ESI+ve) によって行った。

【0679】

ステップ2. ジメチル5-(クロロメチル)イソフタレート660の調製

ジメチル5-(ヒドロキシメチル)イソフタレート (659) (20.5 g、80.5%) を SOCl₂ (11.1 g、94 mmol) 中で1.5時間還流した。反応液を冷却し、DCMで希釈し、0.1MのNaOH (2回)、水、及びブラインで連続的に洗浄し、脱水 (Na₂SO₄) してから減圧下で濃縮した。残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー (20% EtOAc/ヘキサン) によって精製することで、ジメチル5-(クロロメチル)イソフタレート (660) (10.84 g、53%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.97 (s, 6H)。生成物の確認は、MS (ESI+ve) によって行った。

【0680】

ステップ3. ジメチル5-(アジドメチル)イソフタレート661の調製

ジメチル5-(クロロメチル)イソフタレート (660) (10.84 g、45 mmol) 及び NaN₃ (18 g、270 mmol) をアセトン/水 (3/1) 中で16時間還流した。反応液を冷却してから減圧下で濃縮し、残留物をDCM中に取り込んだ。有機溶液を水及びブラインで洗浄し、脱水 (Na₂SO₄) してから減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (15% EtOAc/ヘキサン) によって精製することで、ジメチル5-(アジドメチル)イソフタレート (661) (9.84 g、88%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 2H), 8.2 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.97 (s, 2H)。生成物の確認は、MS (ESI+ve) によって行った。

【0681】

ステップ4. 5-(アジドメチル)イソフタル酸662の調製

ジメチル5-(アジドメチル)イソフタレート (661) (9.84 g、39.5 mmol) 及び LiOH (2.1 g、87 mmol) を THF/H₂O/MeOH 中、室温で48時間攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、1MのHClで残留物を酸性化した。この水性溶液をEtOAcで抽出 (3回) し、有機溶液を統合し、脱水 (Na₂SO₄) してから減圧下で濃縮することで、5-(アジドメチル)イソフタル酸 (662) (8.0 g、91.6%) を得た。これを、追加精製せずにその後の反応において使用した。

【0682】

ステップ5. (2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R) - ((5-(アジドメチル)-1, 3-フェニレン)ビス(1-オキソ-5, 8, 11-トリオキサ-2-アザトリデカン-1, 13-ジイル))ビス(オキシ))ビス(5-アセトアミド-2-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-6, 3, 4-トリイル)テトラアセテート663の調製

5-(アジドメチル)イソフタル酸 (662) (4.42 g、20 mmol)、2-(2-(2-(2-((2R, 3R, 4R, 5R, 6R)-3-アセトアミド-4, 5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エタン-1-アミニウム2, 2, 2-トリフルオロアセテート (646) (25 g、40 mmol)、HATU (24.4 g、64 mmol)、及び TEA (17 ml、120 mmol) を DCM 中、室温で16時間攪拌した。反応液を1MのHCl、飽和NaHCO₃、水、及びブラインで連続的に洗浄し、脱水 (Na₂SO₄) してから減圧下で濃縮した。残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー

10

20

30

40

50

(7% MeOH/DCM) によって精製することで、(2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R) - ((5 - (アジドメチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス(1 - オキソ - 5, 8, 11 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 1, 13 - ジイル)) ビス(オキシ)) ビス(5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 6, 3, 4 - トリイル) テトラアセテート(663) (10.9 g、44.5%) を得た。生成物の確認は、MS (ESI + ve) によって行った。

【0683】

ステップ6. (2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R) - ((5 - ((2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 4 - アザンイル) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス(1 - オキソ - 5, 8, 11 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 1, 13 - ジイル)) ビス(オキシ)) ビス(5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 6, 3, 4 - トリイル) テトラアセテート664の調製

(2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R) - ((5 - (アジドメチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス(1 - オキソ - 5, 8, 11 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 1, 13 - ジイル)) ビス(オキシ)) ビス(5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 6, 3, 4 - トリイル) テトラアセテート(663) (10.9 g、8.9 mmol) 及びTFA (0.68 ml、8.9 mmol) をMeOH中、室温で攪拌した。10% Pd-Cで反応液の水素化処理を1時間行った。反応液をceliteに通してろ過してから減圧下で濃縮した。残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー(15% MeOH/DCM) によって精製することで、(2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R) - ((5 - ((2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 4 - アザンイル) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス(1 - オキソ - 5, 8, 11 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 1, 13 - ジイル)) ビス(オキシ)) ビス(5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 6, 3, 4 - トリイル) テトラアセテート(664) (6.41 g、54.7%) を得た。生成物の確認は、MS (ESI + ve) によって行った。

【0684】

ステップ7. (2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R) - ((5 - ((10 - (3 - ((ビス(4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 10 - オキソデカンアミド) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス(1 - オキソ - 5, 8, 11 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 1, 13 - ジイル)) ビス(オキシ)) ビス(5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 6, 3, 4 - トリイル) テトラアセテート665の調製

(2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R) - ((5 - ((2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 4 - アザンイル) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス(1 - オキソ - 5, 8, 11 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 1, 13 - ジイル)) ビス(オキシ)) ビス(5 - アセトアミド - 2 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 6, 3, 4 - トリイル) テトラアセテート(3.0 g、2.3 mmol)、リチウム10 - (3 - ((ビス(4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 10 - オキソデカノエート(665) (1.5 g、2.3 mmol)、HATU (1.4 g、3.7 mmol)、及びTEA (1 ml、7.0 mmol) を室温で一晩攪拌した。反応液をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃、水、及びブラインで洗浄し、脱水(Na₂SO₄)してから減圧下で濃縮した。残留物を自動化フラッシュクロマトグラフィー(5% MeOH/DCM) によって精製することで、(2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R) - ((5 - ((10 - (3 - ((ビス(4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 10 - オキソデカンアミド) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス(1 - オキソ - 5, 8, 11 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 1, 13 - ジイル)) ビス(オキシ)) ビス(5 - アセトアミド - 2

ー（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－６，３，４－トリイル）テトラアセテート（６６５）（１．８ｇ、４３．０％）を得た。生成物の確認は、ＭＳ（ＥＳＩ＋ｖｅ）によって行った。

【０６８５】

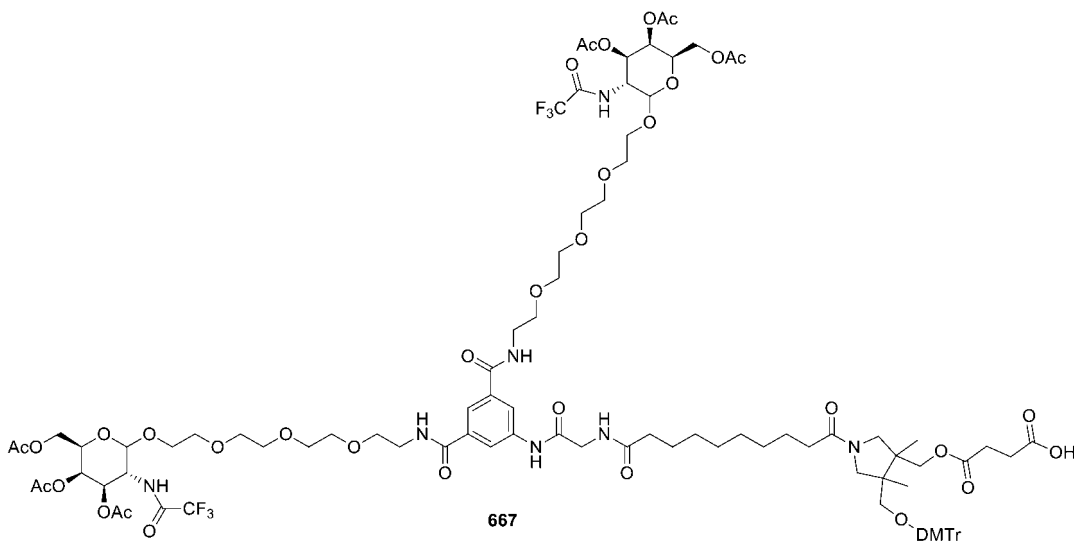
ステップ８．４－（（１－（１０－（（３，５－ビス（（２－（２－（２－（２－（（（４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバモイル）ベンジル）アミノ）－１０－オキソデカノイル）－４－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３，４－ジメチルピロリジン－３－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸６６６の調製

この化合物は、４－（（１－（１０－（（２－（（３，５－ビス（（２－（２－（２－（２－（（（３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバモイル）フェニル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－１０－オキソデカノイル）－４－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３，４－ジメチルピロリジン－３－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸（６５４）と類似の様式で調製した。生成物の確認は、ＭＳ（ＥＳＩ＋ｖｅ）によって行った。

【０６８６】

【化２６３】

スキーム１１２ 化合物６６７の調製



【０６８７】

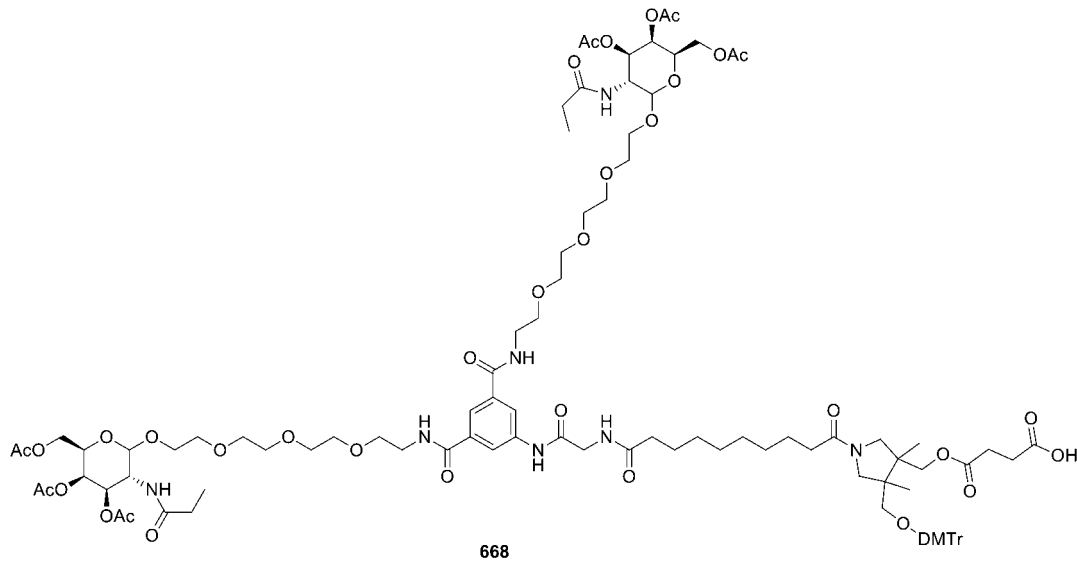
４－（（１－（１０－（（２－（（３，５－ビス（（２－（２－（２－（２－（（（３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）－３－（２，２，２－トリフルオロアセトアミド）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバモイル）フェニル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－１０－オキソデカノイル）－４－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３，４－ジメチルピロリジン－３－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸６６７の合成

この化合物は、６５４（スキーム８）と類似の様式で調製した。この調製では、過アセチル化ガラクトサミン（６０６）の代わりに（３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（アセトキシメチル）－３－（２，２，２－トリフルオロアセトアミド）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２，４，５－トリイルトリアセテートを使用した。生成物の確認は、ＭＳ（ＥＳＩ＋ｖｅ）によって行った。

【０６８８】

【化 2 6 4】

スキーム 1 1 3 化合物 6 6 8 の調製



【 0 6 8 9】

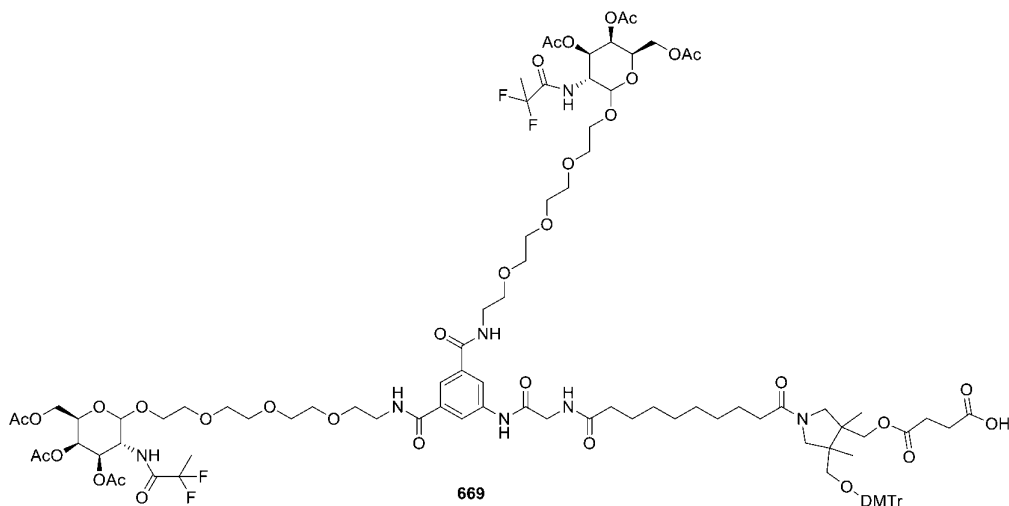
4-((1-((10-((2-((3,5-ビス((2-(2-(2-(2-((3R,4R,5R,6R)-4,5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)-3-プロピオンアミドテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-10-オキソデカノイル)-4-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-3,4-ジメチルピロリジン-3-イル)メトキシ)-4-オキソブタン酸 668 の合成

この化合物は、654 (スキーム 8) と類似の様式で調製した。この調製では、過アセチル化ガラクトサミン (644) の代わりに (3R,4R,5R,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-プロピオンアミドテトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイソトリアセテート (619b) を使用した。生成物の確認は、MS (ESI+ve) によって行った。

【 0 6 9 0】

【化 2 6 5】

スキーム 1 1 4 化合物 6 6 9 の調製



【0691】

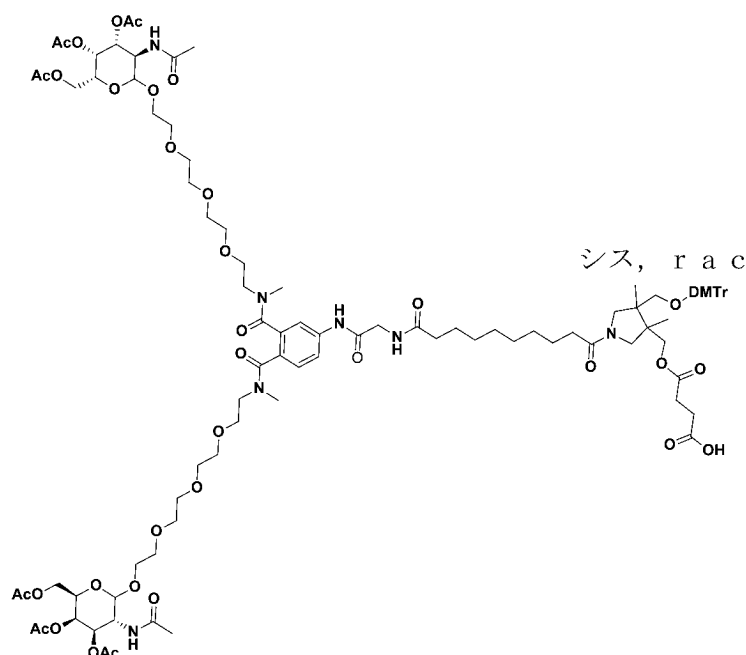
4-((1-(10-((2-((3,5-ビス((2-(2-(2-(2-((3R,4R,5R,6R)-4,5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)-3-(2,2-ジフルオロプロパンアミド)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)-エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-10-オキソデカノイル)-4-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-3,4-ジメチルピロリジン-3-イル)メトキシ)-4-オキソブタン酸669の合成

この化合物は、654(スキーム8)と類似の様式で調製した。この調製では、過アセチル化ガラクトサミン(644)の代わりに(3R,4R,5R,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-(2,2-ジフルオロプロパンアミド)テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート(619c)を使用した。生成物の確認は、MS(ESI+ve)によって行った。

【0692】

【化266】

スキーム115 化合物670の調製



670

【0693】

4-((1-(10-((2-((3,4-ビス((2-(2-(2-(2-((3R,4R,5R,6R)-3-アセトアミド-4,5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)(メチル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-10-オキソデカノイル)-4-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-3,4-ジメチルピロリジン-3-イル)メトキシ)-4-オキソブタン酸670の合成

この化合物は、化合物654(スキーム8)と類似の様式で調製した。この調製では、(2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-((5-ニトロ-1,3-フェニレン)ビス(1-オキソ-5,8,11-トリオキサ-2-アザトリデカン-1,13-ジイル))ビス(オキシ))ビス(5-アセトアミド-2-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-6,3,4-トリイル)テトラアセテート(648)の代わりに(2R,2'R,3R,3'R,4R,4'R,5R,5'R)-((4-ニトロ-1

10

20

30

40

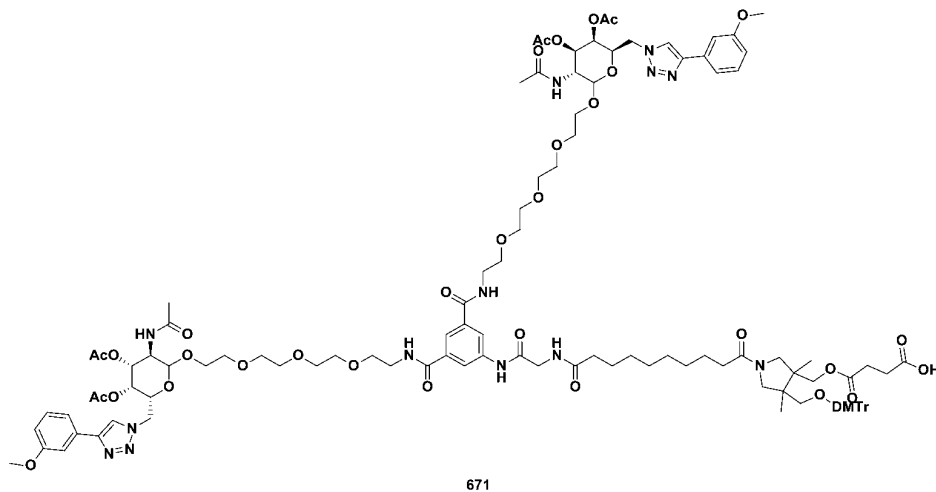
50

， 2-フェニレン）ビス（2-メチル-1-オキソ-5'， 8'， 11'-トリオキサ-2'-アザトリデカン-1， 13-ジイル））ビス（オキシ））ビス（5-アセトアミド-2-（アセトキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-6， 3， 4-トリイル）テトラアセテート（634）を使用した。

【0694】

【化267】

スキーム116 化合物671の調製



【0695】

4-（（1-（10-（（2-（（3， 5-ビス（（2-（2-（2-（2-（（（3R， 4R， 5S， 6R）-3-アセトアミド-4， 5-ジアセトキシ-6-（（4-（3-メトキシフェニル）-1H-1， 2， 3-トリアゾール-1-イル）メチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバモイル）フェニル）アミノ）-2-オキソエチル）アミノ）-10-オキソデカノイル）-4-（（ビス（4-メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）-3， 4-ジメチルピロリジン-3-イル）メトキシ）-4-オキソブタン酸671の合成

この化合物は、化合物654（スキーム8）と類似の様式で調製した。この調製では、2-（2-（2-（2-（（（2R， 3R， 4R， 5R， 6R）-3-アセトアミド-4， 5-ジアセトキシ-6-（アセトキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エタン-1-アミニウム2， 2， 2-トリフルオロアセテート（646）の代わりに（2R， 3S， 4R， 5R）-5-アセトアミド-2-（（4-（3-メトキシフェニル）-1H-1， 2， 3-トリアゾール-1-イル）メチル）-6-（（1， 1， 1-トリフルオロ-2-オキソ-6， 9， 12-トリオキサ-3， 4-アザテトラデカン-14-イル）オキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3， 4-ジイルジアセテート（643）を使用した。

【0696】

10

20

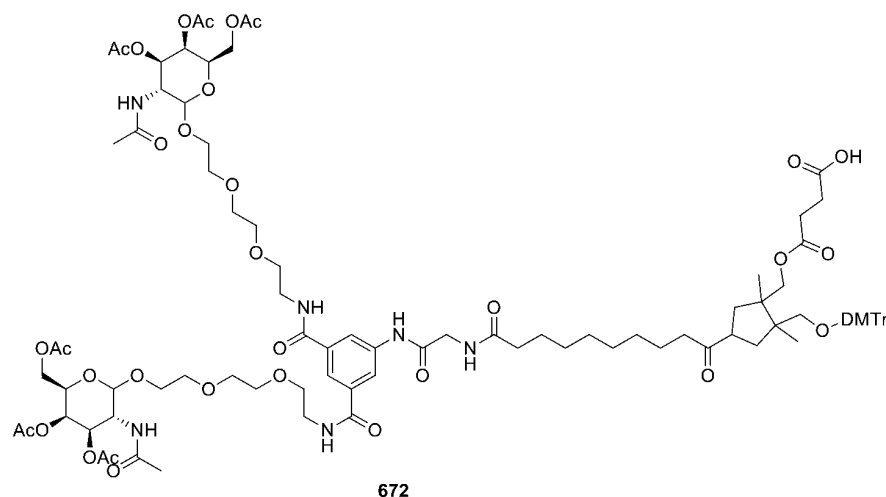
30

40

50

【化 2 6 8】

スキーム 117 化合物 672 の調製



【0 6 9 7】

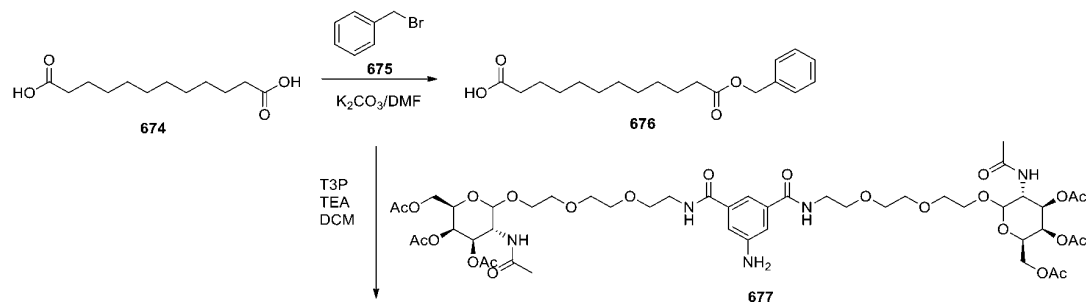
4-((4-(10-((2-((3,5-ビス((2-(2-(2-((3R,4R,5R,6R)-3-アセトアミド-4,5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-10-オキソデカノイル)-2-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-1,2-ジメチルシクロペンチル)メトキシ)-4-オキソブタン酸 672 の合成

この化合物は、化合物 654 (スキーム 8) と類似の様式で調製した。この調製では、2-(2-(2-(2-((2R,3R,4R,5R,6R)-3-アセトアミド-4,5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エタン-1-アミニウム 2,2,2-トリフルオロアセテート (646) の代わりに (2R,3R,4R,5R)-5-アセトアミド-2-(アセトキシメチル)-6-(2-(2-(2-((2,2,2-トリフルオロアセチル)-1,4-アザニル)エトキシ)エトキシ)エトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4-ジイルジアセテート (624) を使用した。

【0 6 9 8】

【化 2 6 9-1】

スキーム 118 化合物 681 の調製



10

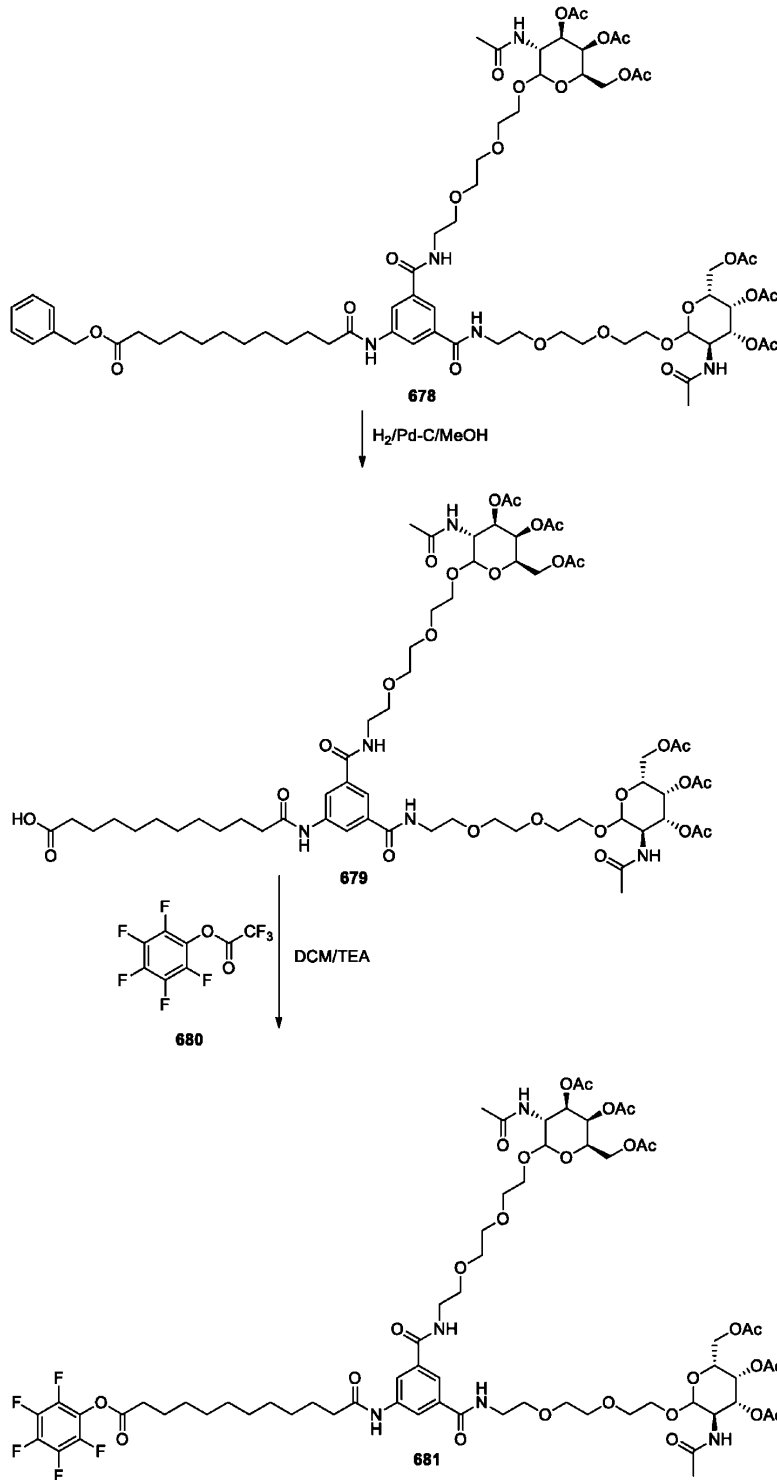
20

30

40

50

【化 2 6 9 - 2】



【 0 6 9 9】

ステップ1. 12-（ベンジルオキシ）-12-オキソドデカン酸676の調製

ドデカン二酸（674）（21.0g、91.3mmol）をDMF（200ml）中に含む溶液に対して、炭酸カリウム（10g、72.4mmol）及び臭化ベンジル（675）（10ml、84.2mmol）を添加した。溶液を80℃で4時間攪拌し、0℃に冷却した後、6MのHClで注意深く酸性化した。水（250ml）での希釈及び酢酸エチル（500ml）での抽出を行った。酢酸エチル抽出液をブラインで洗浄（250mlで3回）し、硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから濃縮して乾燥させた。固体をジクロロメタン（200ml）中に懸濁し、ろ過した。この時点でろ液には生成物が多く含

まれており、このろ液を濃縮した後、シリカゲル60でのカラムクロマトグラフィー（グラジエント：DCM中のメタノール濃度0→10%）によって精製することで、12-（ベンジルオキシ）-12-オキソドデカン酸6（76）を無色の固体（13g、45%）として得た。構造の確認は、質量分析によって行った。

【0700】

ステップ2. (2S, 3S, 4S, 5S) - 5-アセトアミド-6-（2-（2-（2-（3-（（2-（2-（2-（（3R, 4R, 5R, 6R）-3-アセトアミド-4, 5-ジアセトキシ-6-（アセトキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバモイル）-5-（12-（ベンジルオキシ）-12-オキソドデカンアミド）ベンズアミド）エトキシ）エトキシ）エトキシ）-2-（アセトキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4-ジイルジアセテート678の調製

10

(2S, 3S, 4S, 5S) - 5-アセトアミド-6-（2-（2-（2-（3-（（2-（2-（2-（（3R, 4R, 5R, 6R）-3-アセトアミド-4, 5-ジアセトキシ-6-（アセトキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）エトキシ）-エトキシ）エチル）カルバモイル）-5-アミノベンズアミド）エトキシ）エトキシ）エトキシ）-2-（アセトキシメチル）-テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4-ジイルジアセテート（677）（4.0g、3.6mmol）、12-（ベンジルオキシ）-12-オキソドデカン酸（676）（1.3g、4.1mmol）、及びトリエチルアミン（1.5ml、10.8mmol）をジクロロメタン（75ml）中に含む溶液に対して、T3P（4.5g、約9ml、酢酸エチル中50%溶液）を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。完了時点で、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、反応混合物の反応を飽和重炭酸ナトリウム溶液（200ml）で注意深く停止した。二相溶液を30分間激しく攪拌した。DCM層を分離し、水相をジクロロメタンで抽出（100mlで1回）した。抽出液を統合し、硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから減圧下で濃縮して乾燥させた。残留物をシリカゲル60でのカラムクロマトグラフィー（グラジエント：DCM中のMeOH濃度0→10%）によって精製することで、表題化合物を無色の固体（1.5g、30%）として得た。

20

【0701】

ステップ3. 12-（（3-（（2-（2-（2-（（3R, 4R, 5R, 6R）-3-アセトアミド-4, 5-ジアセトキシ-6-（アセトキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバモイル）-5-（（2-（2-（2-（（3S, 4S, 5S, 6S）-3-アセトアミド-4, 5-ジアセトキシ-6-（アセトキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバモイル）フェニル）アミノ）-12-オキソドデカン酸679の調製

30

(2S, 3S, 4S, 5S) - 5-アセトアミド-6-（2-（2-（2-（3-（（2-（2-（2-（（3R, 4R, 5R, 6R）-3-アセトアミド-4, 5-ジアセトキシ-6-（アセトキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）-エチル）カルバモイル）-5-（12-（ベンジルオキシ）-12-オキソドデカンアミド）ベンズアミド）エトキシ）エトキシ）-エトキシ）-2-（アセトキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4-ジイルジアセテート（678）（1.5g、1.1mmol）をメタノール（25ml）中に含む溶液に対して、炭素担持10%パラジウム（湿潤ベース、150mg、10wt/wt%）を添加した。1時間かけて溶液を水素ガスで徐々にスパージした。完了時点で、溶液を窒素でスパージし、celiteに通してろ過してから減圧下で濃縮して乾燥させることで、無色の固体（1.1g、79%）を得た。

40

【0702】

ステップ4. (2S, 3S, 4S, 5S) - 5-アセトアミド-6-（2-（2-（2-（3-（（2-（2-（2-（（3R, 4R, 5R, 6R）-3-アセトアミド-4,

50

5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)-5-(12-オキソ-12-(ペルフルオロフェノキシ)ドデカンアミド)ベンズアミド)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-2-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4-ジイルジアセテート681の調製

12-(3-(2-(2-(2-(3R,4R,5R,6R)-3-アセトアミド-4,5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)-5-(2-(2-(2-(3S,4S,5S,6S)-3-アセトアミド-4,5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-12-オキソドデカン酸(679)(0.6g、0.46mmol)及びトリエチルアミン(125μL、0.92mmol)をジクロロメタン(50mL)中に含む溶液に対して、ペンタフルオロフェニルトリフルオロアセテート(680)(150mg、1.1mmol)を添加した。溶液を室温で30分間攪拌した後、減圧下で濃縮して乾燥させた。残留物をシリカゲル60でのカラムクロマトグラフィー(グラジエント:ジクロロメタン中のメタノール濃度0→10%)によって精製することで、表題化合物を無色の固体(475mg、70%)として得た。質量(ESI+) m/z 741.0 (M+2H)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1H), 8.52 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.91 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.21 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.97 (dd, J = 11.2, 3.4 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 7H), 3.88 (dt, J = 11.2, 8.8 Hz, 2H), 3.77 (ddd, J = 11.1, 5.6, 3.9 Hz, 2H), 3.62 - 3.46 (m, 22H), 3.46 - 3.38 (m, 5H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.10 (s, 7H), 1.99 (s, 7H), 1.89 (s, 7H), 1.77 (s, 7H), 1.69 - 1.54 (m, 4H), 1.40 - 1.20 (m, 14H)。質量(ESI+) m/z 741.0 (M+2H)。

【0703】

10

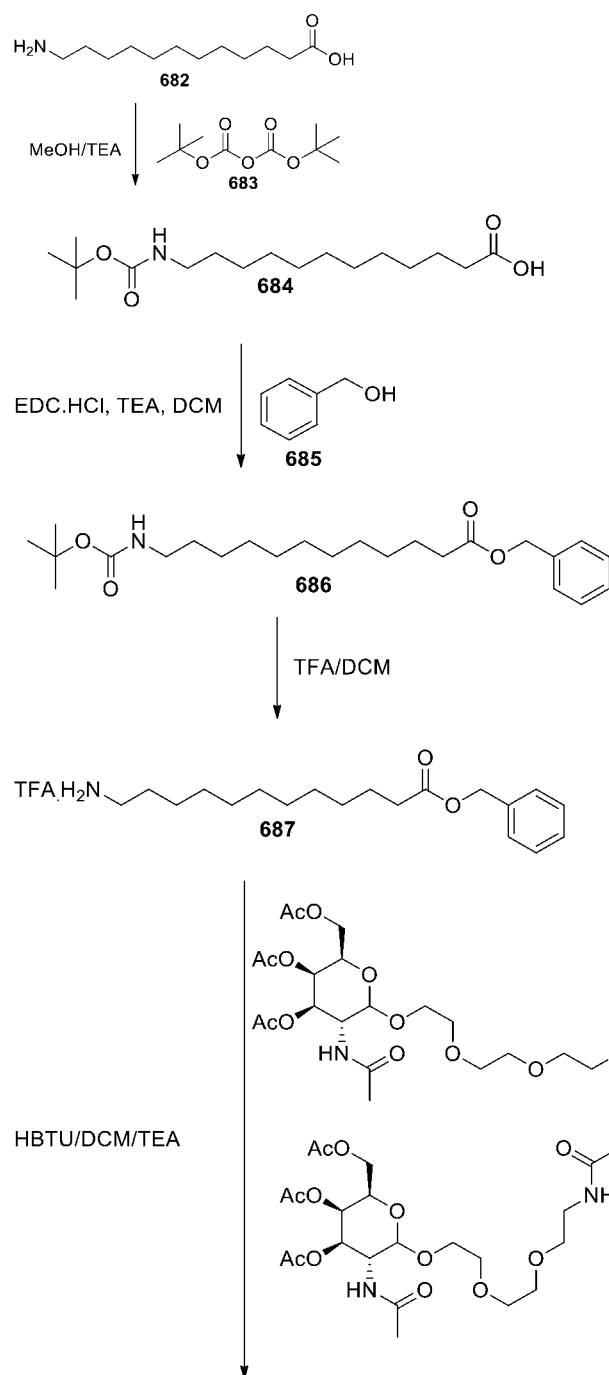
20

30

40

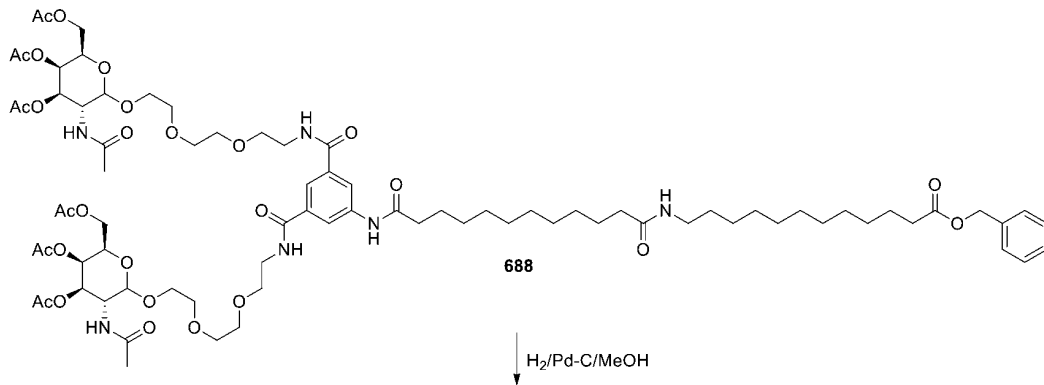
50

スキーム119 化合物690の調製

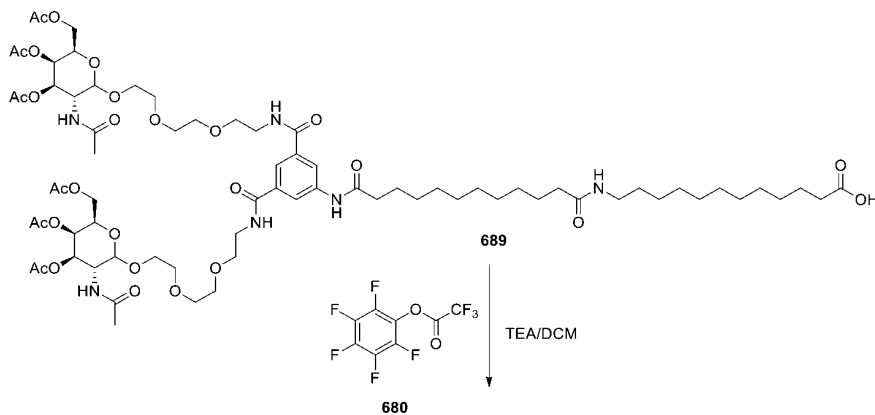


50

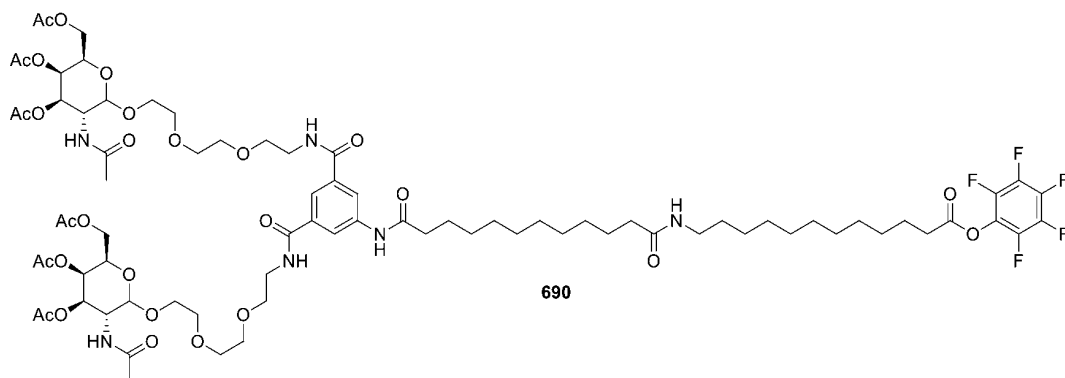
【化 2 7 0 - 2】



10



20



30

【 0 7 0 4】

ステップ1. 12-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ドデカン酸684の調製
12-アミノドデカン酸(682)(5.0g、23.3mmol)、ジ-tert-ブチルデカーボネート(683)(6.1g、27.9mmol)、及びトリエチルアミン(6.3ml、46.6mmol)をメタノール(75ml)中に含む溶液を60℃で3時間加熱した後、室温で一晩加熱した。完了時点で、溶液を減圧下で濃縮して乾燥させ、追加精製せずに次のステップにおいて使用した。

40

【 0 7 0 5】

ステップ2. ベンジル12-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ドデカノエート685の調製

粗12-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ドデカン酸(684)(9.0g、30.0mmol)、ベンジルアルコール(685)(3.1g、30.0mmol)、EDC塩酸塩(6.9g、36.0mmol)、及びトリエチルアミン(12ml、90.0mmol)をジクロロメタン(100ml)中に含む溶液を室温で一晩攪拌した。完了時点で、溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液(100ml)及びブライン(100ml)

50

l) で洗浄した。ジクロロメタン溶液を硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから濃縮して乾燥させた。シリカゲル 60 のカラムクロマトグラフィー（グラジエント：ヘキサン中酢酸エチル濃度 0 → 50 %）による精製を行うことで、表題化合物を無色の固体（2.0 g、2 ステップにわたる収率 21 %）として得た。

【0706】

ステップ 3. 12-（ベンジルオキシ）-12-オキソドデカン-1-アミニウムトリフルオロアセテート 687 の調製

ベンジル 12-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ドデカノエート（686）（2.0 g、4.9 mmol）、ジクロロメタン（15 ml）、及び TFA（5 ml）を含む溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して乾燥させることで、生成物を粘性油（2.1 g、定量的）として得た。

【0707】

ステップ 4. (2S, 3S, 4S, 5S)-5-アセトアミド-6-（2-（2-（2-（3-（（2-（2-（2-（（3R, 4R, 5R, 6R）-3-アセトアミド-4, 5-ジアセトキシ-6-（アセトキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバモイル）-5-（12-（（12-（ベンジルオキシ）-12-オキソドデシル）アミノ）-12-オキソドデカンアミド）ベンズアミド）エトキシ）エトキシ）エトキシ）-2-（アセトキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4-ジイルジアセテート 688 の調製

12-（（3-（（2-（2-（2-（（3R, 4R, 5R, 6R）-3-アセトアミド-4, 5-ジアセトキシ-6-（アセトキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバモイル）-5-（（2-（2-（2-（（3S, 4S, 5S, 6S）-3-アセトアミド-4, 5-ジアセトキシ-6-（アセトキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）-エチル）カルバモイル）フェニル）アミノ）-12-オキソドデカン酸（688）（750 mg、0.54 mmol）、12-（ベンジルオキシ）-12-オキソドデカン-1-アミニウムトリフルオロアセテート（687）（225 mg、0.54 mmol）、HBTU（210 mg、0.54 mmol）、及びジイソプロピルエチルアミン（0.3 ml、1.62 mmol）をジクロロメタン（30 ml）中に含む溶液を室温で一晩攪拌した。溶液をジクロロメタン（50 ml）で希釈し、飽和重炭酸塩溶液（100 ml）で洗浄した。ジクロロメタンを硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから減圧下で濃縮して乾燥させた。残留物をシリカゲル 60 のカラムクロマトグラフィー（グラジエント：ジクロロメタン中のメタノール濃度 0 → 10 %）によって精製することで、表題化合物（688）を無色の固体（605 mg、70 %）として得た。

【0708】

ステップ 5. 12-（12-（（3-（（2-（2-（2-（（3R, 4R, 5R, 6R）-3-アセトアミド-4, 5-ジアセトキシ-6-（アセトキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバモイル）-5-（（2-（2-（2-（（3S, 4S, 5S, 6S）-3-アセトアミド-4, 5-ジアセトキシ-6-（アセトキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバモイル）フェニル）アミノ）-12-オキソドデカンアミド）ドデカン酸 689 の調製

これまでに記載したように水素化を実施することで、（689）（350 mg、55 %）を得た。

【0709】

ステップ 6. (2S, 3S, 4S, 5S)-5-アセトアミド-6-（2-（2-（2-（3-（（2-（2-（2-（（3R, 4R, 5R, 6R）-3-アセトアミド-4, 5-ジアセトキシ-6-（アセトキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）-エトキシ）エトキシ）エチル）カルバモイル）-5-（12-オキソ-12-（（12-オキソ-12-（ペルフルオロフェノキシ）-ドデシル）アミノ）ドデカンア

10

20

30

40

50

ミド) ベンズアミド) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - (アセトキシメチル) - テ
トラヒドロ-2H-ピラン-3, 4-ジイルジアセテート690の調製

これまでに記載したようにPFPエステル形成を実施することで、必要な生成物(690)(112mg、23%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 1.4 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.97 (dd, J = 11.2, 3.4 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.07 - 3.96 (m, 6H), 3.88 (dt, J = 11.2, 8.9 Hz, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.64 - 3.36 (m, 24H), 3.15 - 3.03 (m, 6H), 2.99 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.99 (s, 7H), 1.89 (s, 7H), 1.76 (s, 6H), 1.70 - 1.53 (m, 3H), 1.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 - 1.10 (m, 29H)。質量 (ESI+) m/z 839.7 (M+2H)。
【0710】

10

20

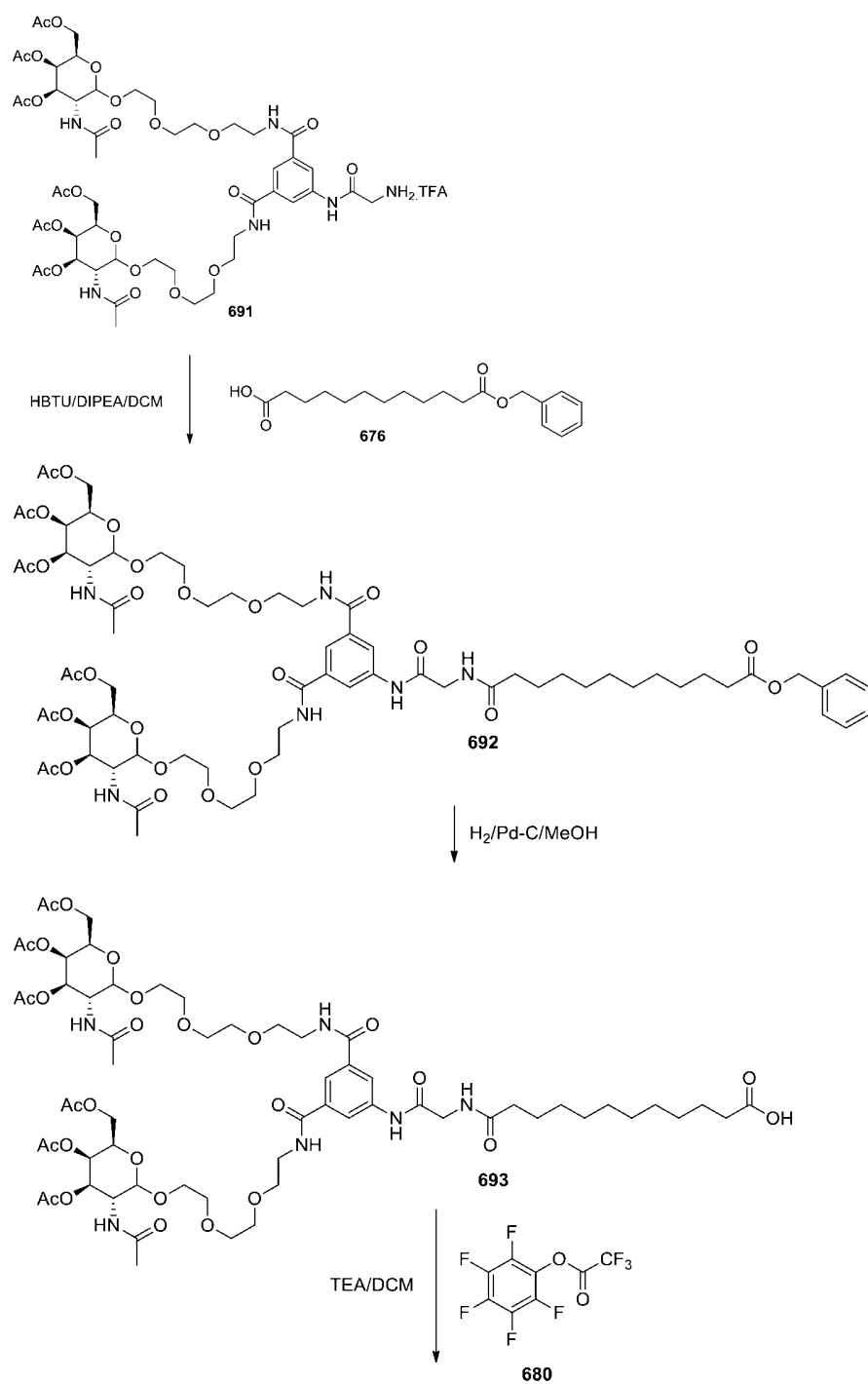
30

40

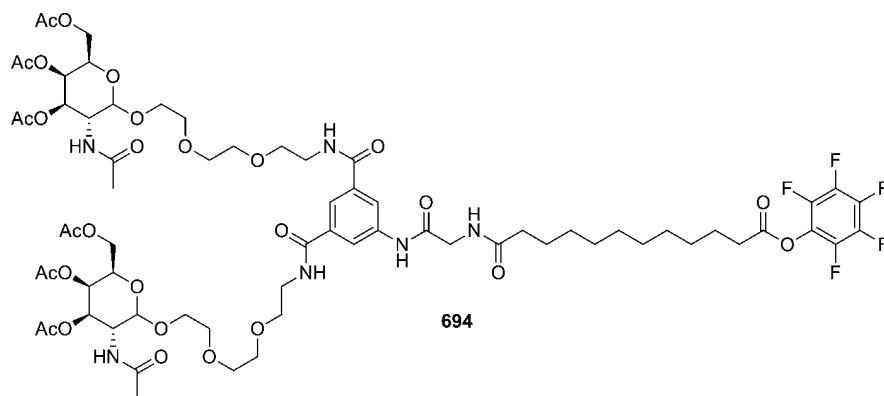
50

【化 2 7 1 - 1】

スキーム 1 2 0 化合物 6 9 4 の調製



【化 2 7 1 - 2】



10

【0 7 1 1】

ステップ 1. (2S, 3S, 4S, 5S) - 5 - アセトアミド - 6 - (2 - (2 - (2 - (3 - ((2 - (2 - (2 - ((3R, 4R, 5R, 6R) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - ジアセトキシ - 6 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバモイル) - 5 - (2 - (12 - (ベンジル オキシ) - 12 - オキシドデカンアミド) アセトアミド) ベンズアミド) エトキシ) エトキシ) - 2 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4 - ジ

20

イルジアセテート 692 の調製

2 - ((3 - ((2 - (2 - (2 - ((3R, 4R, 5R, 6R) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - ジアセトキシ - 6 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバモイル) - 5 - ((2 - (2 - (2 - ((3S, 4S, 5S, 6S) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - ジアセトキシ - 6 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) - エトキシ) エチル) カルバモイル) フェニル) アミノ) - 2 - オキソエタン - 1 - アミニウムトリフルオロアセテート (691) (1.0 g, 0.8 mmol)、12 - (ベンジル オキシ) - 12 - オキシドデカン酸 (676) (256 mg, 0.8 mmol)、HBTU (341 mg, 0.9 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン (0.4 ml, 2.4 mmol) をジクロロメタン (20 ml) 中に含む溶液を室温で一晩攪拌した。完了時点で、反応混合物をジクロロメタン (80 ml) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム (100 ml) で洗浄した。溶液を硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過してから減圧下で濃縮して乾燥させた。残留物をシリカゲル 60 のカラムクロマトグラフィー (グラジエント: ジクロロメタン中のメタノール濃度 0 → 10%) によって精製することで、表題化合物を無色の固体 (0.8 g, 68%) として得た。

30

【0 7 1 2】

ステップ 2. 12 - ((2 - ((3 - ((2 - (2 - (2 - ((3R, 4R, 5R, 6R) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - ジアセトキシ - 6 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバモイル) - 5 - ((2 - (2 - (2 - ((3S, 4S, 5S, 6S) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - ジアセトキシ - 6 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバモイル) フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) アミノ) - 12 - オキシドデカン酸 693 の調製

40

化合物 693 は、同様の変換について本明細書に記載のものと同様の条件を使用して調製した (450 mg, 60%)。

【0 7 1 3】

ステップ 3. (2S, 3S, 4S, 5S) - 5 - アセトアミド - 6 - (2 - (2 - (2 - (3 - ((2 - (2 - (2 - ((3R, 4R, 5R, 6R) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - ジアセトキシ - 6 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)

50

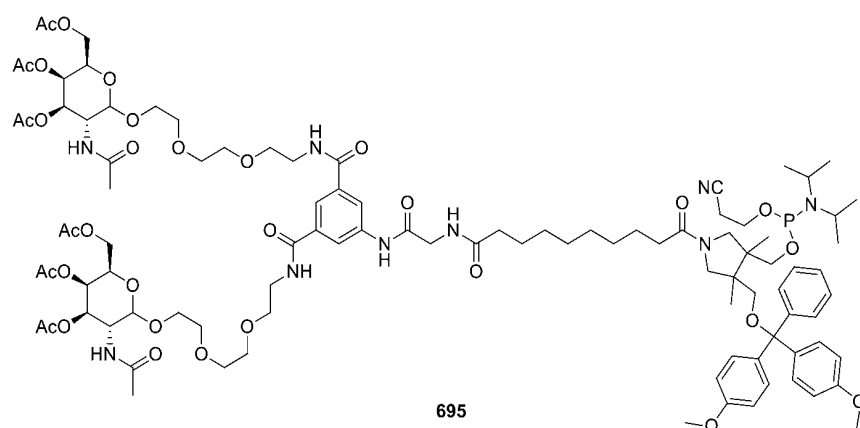
オキシ) エトキシ) - エトキシ) エチル) カルバモイル) - 5 - (2 - (12 - オキソ - 12 - (ペルフルオロフェノキシ) ドデカンアミド) アセトアミド) ベンズアミド) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテート 694 の調製

化合物 694 は、同様の変換について本明細書に記載のものと同様の条件を使用して調製した (460 mg、91%)。質量 (ESI+) m/z 1537.8 (M+H)。

【0714】

【化272】

スキーム 121 化合物 695 の調製



【0715】

(2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R, 5R, 5'R) - (((((((5 - (2 - (10 - (3 - (ビス(4-メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - (((2-シアノエトキシ) (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル) - オキシ) メチル) - 3, 4-ジメチルピロリジン-1-イル) - 10-オキソデカンアミド) アセトアミド) - イソフタロイル) ビス(アザンジール)) ビス(エタン-2, 1-ジイル)) ビス(オキシ)) ビス(エタン-2, 1-ジイル)) ビス(オキシ)) - ビス(エタン-2, 1-ジイル)) ビス(オキシ)) ビス(5-アセトアミド-2 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-6, 3, 4-トリイル) テトラアセテート 695 の合成

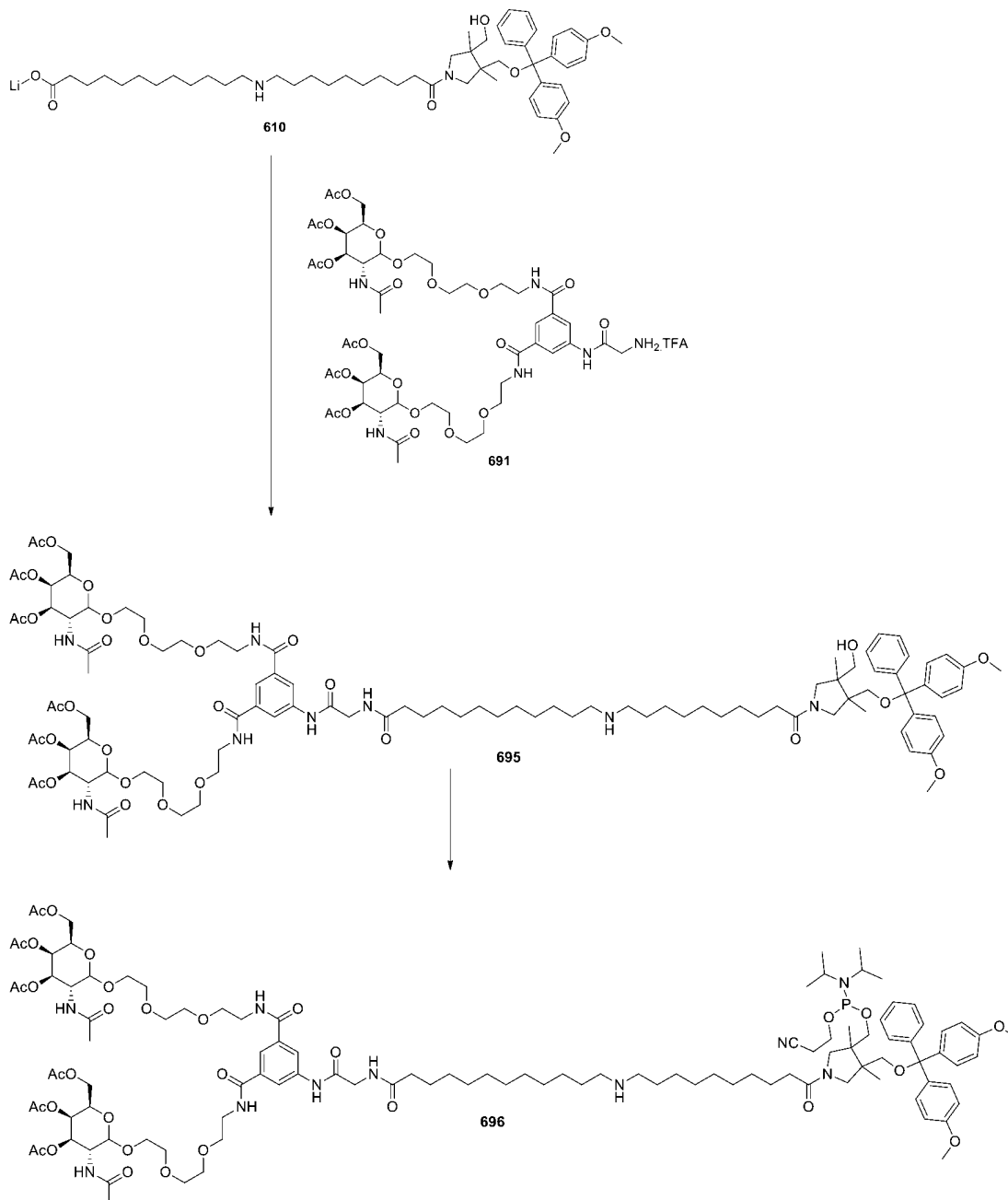
(2S, 3S, 4S, 5S) - 5-アセトアミド-6 - (2 - (2 - (2 - (3 - (2 - (2 - (2 - ((3R, 4R, 5R, 6R) - 3-アセトアミド-4, 5-ジアセトキシ-6 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) - エチル) カルバモイル) - 5 - (2 - (10 - (3 - (ビス(4-メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3, 4-ジメチルピロリジン-1-イル) - 10-オキソデカンアミド) アセトアミド) ベンズアミド) - エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4-ジイルジアセテート (672) (1.6 g、0.9 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.4 ml、1.8 mmol) を無水ジクロロメタン (25 ml) 中に含む溶液に対して、2-シアノエチル N、N-ジイソプロピルクロロホスホロアミダイト (0.3 ml、1.35 mmol) を添加した。溶液を室温で 75 分間攪拌した後、濃縮して乾燥させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (グラジエント: DCM (0.1% TEA) 中の MeOH 濃度 0 → 10%) によって精製することで、生成物を無色の固体 (1.1 g、62%) として得た。31P NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 146.76 (s), 146.42 (s, 2つのシグナルのオーバーラップ), 146.34 (s)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.20 (s, 1H), 8.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 8.17 - 8.09 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.39 - 7.26 (m, 4H), 7.26 - 7.17 (m, 6H

), 6.91 – 6.83 (m, 4H), 5.21 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 4.97 (dd, $J = 11.2, 3.4$ Hz, 2H), 4.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.02 (s, 6H), 3.93 – 3.82 (m, 4H), 3.73 (s, 10H), 3.66 – 3.36 (m, 35H), 3.28 – 3.06 (m, 6H), 3.06 – 2.87 (m, 3H), 2.72 – 2.63 (m, $J = 11.5, 5.8$ Hz, 2H), 2.10 (m, 12H), 1.99 (s, 6H), 1.89 (s, 6H), 1.77 (s, 6H), 1.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.23 (dq, $J = 13.9, 6.4$ Hz, 18H), 1.17 – 1.04 (m, 10H), 0.98 (dt, $J = 13.4, 5.9$ Hz, 10H)。

【0716】

【化273】

スキーム122 化合物696の調製



【0717】

ステップ1. (2S, 3S, 4S, 5S) - 5 - アセトアミド - 6 - (2 - (2 - (2 - (3 - ((2 - (2 - (2 - ((3R, 4R, 5R, 6R) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - ジアセトキシ - 6 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバモイル) - 5 - (2 - (12 - ((10 - (3 - ((ビス(4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 10 - オキソデシル) アミノ) ドデカンアミド) アセトアミド) ベンズアミド) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテート 695 の調製

化合物 695 は、同様の変換について本明細書に記載のものと同様の条件を使用して調製した (1.9 g, 61%)。

【0718】

ステップ2: (2S, 3S, 4S, 5S) - 5 - アセトアミド - 6 - (2 - (2 - (2 - (3 - ((2 - (2 - (2 - ((3R, 4R, 5R, 6R) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - ジアセトキシ - 6 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) - エトキシ) エチル) カルバモイル) - 5 - (2 - (12 - ((10 - (3 - ((ビス(4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) - メチル) - 4 - ((2 - シアノエトキシ) (ジイソプロピルアミノ) ホスファンイル) オキシ) メチル) - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 10 - オキソデシル) アミノ) ドデカンアミド) アセトアミド) ベンズアミド) - エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテート 696 の調製

化合物 96 は、同様の変換について本明細書に記載のものと同様の条件を使用して調製した (1.35 g, 65%)。³¹P NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 146.79 (s), 146.76 (s), 146.42 (s), 146.36 (s)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.19 (s, 1H), 8.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 8.13 (dd, J = 6.1, 3.5 Hz, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 4H), 7.25 - 7.17 (m, 4H), 6.92 - 6.83 (m, 4H), 5.21 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.97 (dd, J = 11.2, 3.4 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 6H), 3.94 - 3.82 (m, 4H), 3.82 - 3.74 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.62 - 3.45 (m, 23H), 3.42 (m, 6H), 3.27 - 2.92 (m, 14H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.10 (s, 8H), 1.99 (s, 9H), 1.89 (s, 6H), 1.77 (s, 6H), 1.52 - 1.42 (m, 6H), 1.22 (d, J = 8.0 Hz, 24H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 11H), 1.09 (dt, J = 6.7, 3.3 Hz, 9H), 1.03 - 0.92 (m, 9H)。

【0719】

10

20

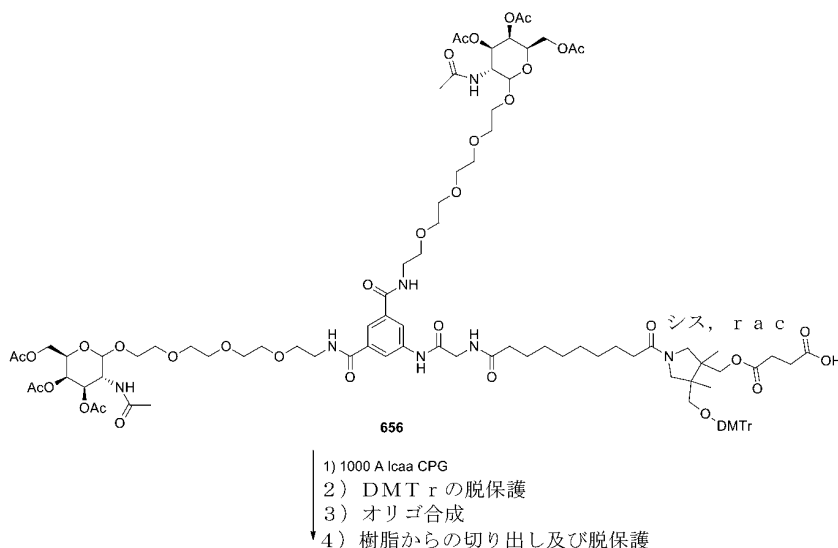
30

40

50

【化 2 7 4】

スキーム 1 2 3 3' 末端を介してカップリングしたオリゴヌクレオチドを含む式 I の複合体 (化合物 6 7 3) の一般的な合成



10

20

30

【0 7 2 0】

4-((1-(10-((2-((3, 5-ビス((2-(2-(2-(2-((3R, 4R, 5R, 6R)-3-アセトアミド-4, 5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-エチル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-10-オキソデカノイル)-4-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-3, 4-ジメチルピロリジン-3-イル)メトキシ)-4-オキソブタン酸 6 7 3 に関して例示される、二座の A S G P r 標的指向性リガンドをスクシネートリガンドから合成するための一般的な方法

40

標準的なアミドカップリング化学を使用して 1000 Å LCAA (長鎖アミノアルキル) CPG (孔径が制御されたガラス) 上にスクシネートをロードした。LCAA CPG (2.0 g) を DCM (5 mL) 及び MeCN (7.6 mL) 中に懸濁した。ジイソプロピルカルボジイミド (100 µL)、N-ヒドロキシスクシンイミド (110 µL、30 µM/g)、ピリジン (110 µL)、及び 656 (200 mg、0.1 mmol) を添加し、懸濁液を室温で穏やかに 16 時間混合した。CPG をろ過によって回収し、DCM で洗浄 (3 回) し、MeCN で洗浄 (3 回) し、高減圧下で乾燥させた。5% の無水酢酸 / 5% の N-メチルイミダゾール / 5% のピリジンを THF 中に含む溶液を添加し、懸濁液を室温で 2 時間攪拌した。ろ過によって CPG を回収し、DCM (3 回) 及び MeC

50

N (3回) で洗浄し、高減圧下で乾燥させた。ロード量を $31.3 \mu\text{mol/g}$ (UV/Vis 504 nm による DMT r アッセイ) と決定した。得られた GalNAc ロード型 CPG 固相担体を、標準的な手順を使用する自動化オリゴヌクレオチド合成において用いた。ヌクレオチドの脱保護、次いで固相担体からの切り離し (ガラクトサミンアセテートの脱保護の同時実施) を行うことで、GalNAc-オリゴヌクレオチド複合体 673 を得た。

【0721】

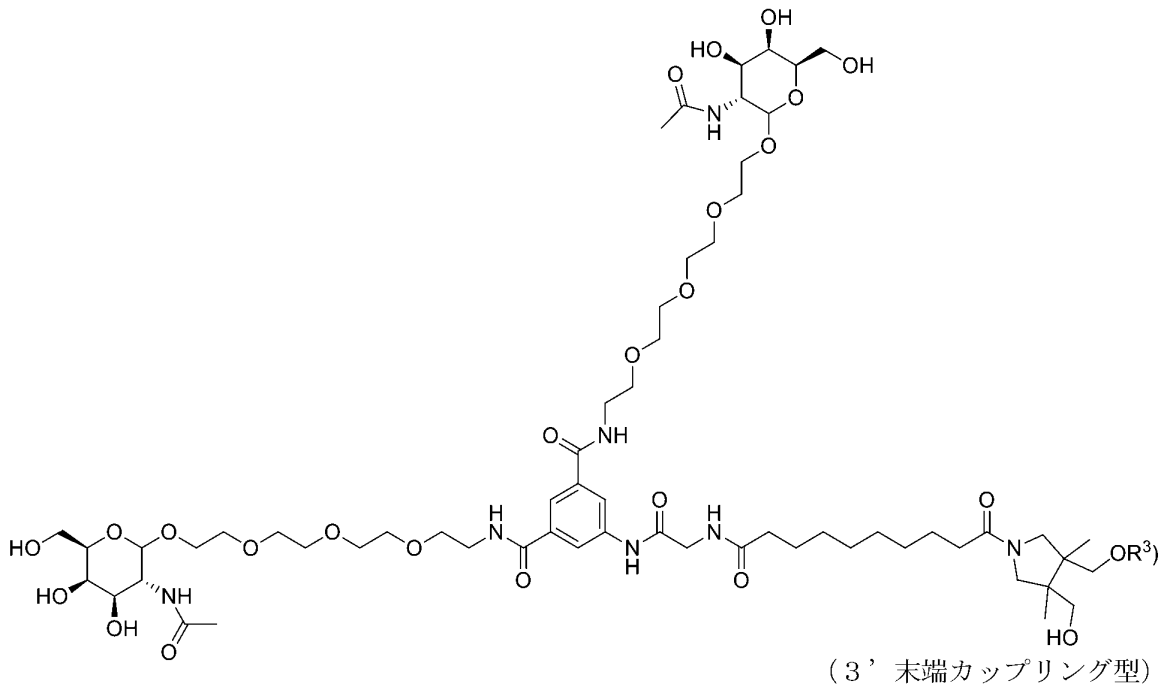
実施例 27a ~ 27i

スキーム 123 に示される一般的な手順を使用して下記の複合体 (27a ~ 27i) を調製した。式中、 R^3 は、以下の表 A に記載の修飾 TTR siRNA である。

【0722】

実施例 27a

【化 275】



MS (+VE) 計算値: 8184.7; 実測値: 8184.2

【0723】

実施例 27b

10

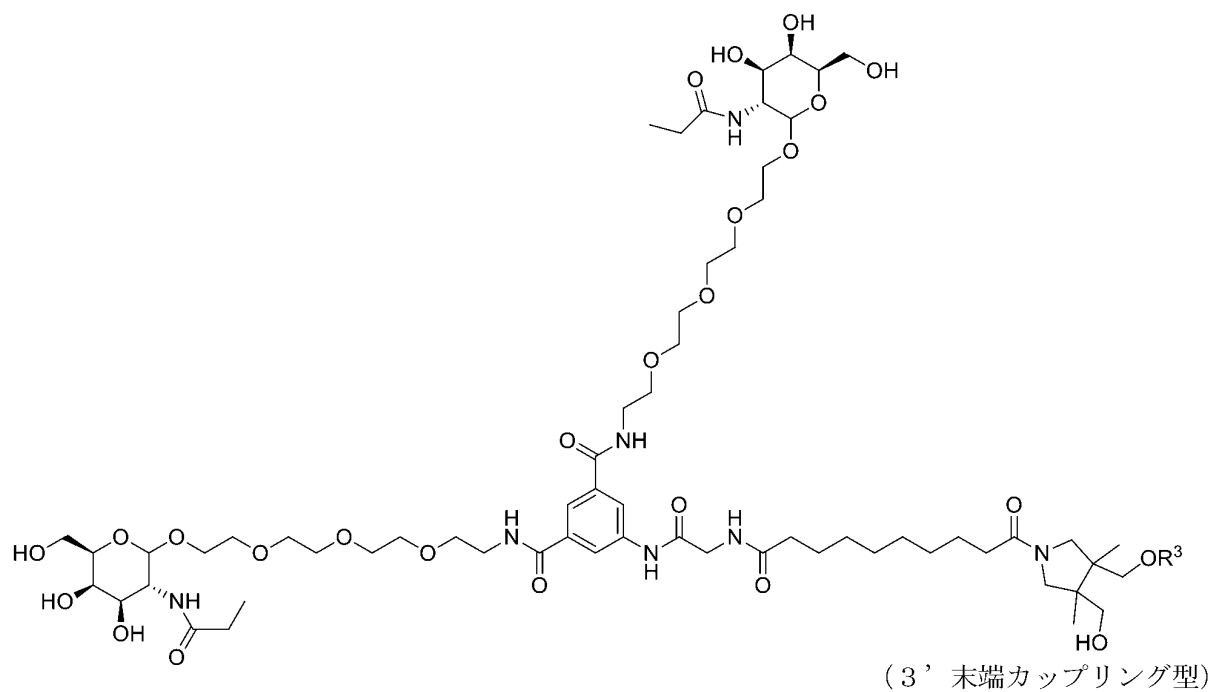
20

30

40

50

【化 2 7 6】



MS (+VE) 計算値： 8212.7；実測値： 8211.9

【0724】

実施例 27c

10

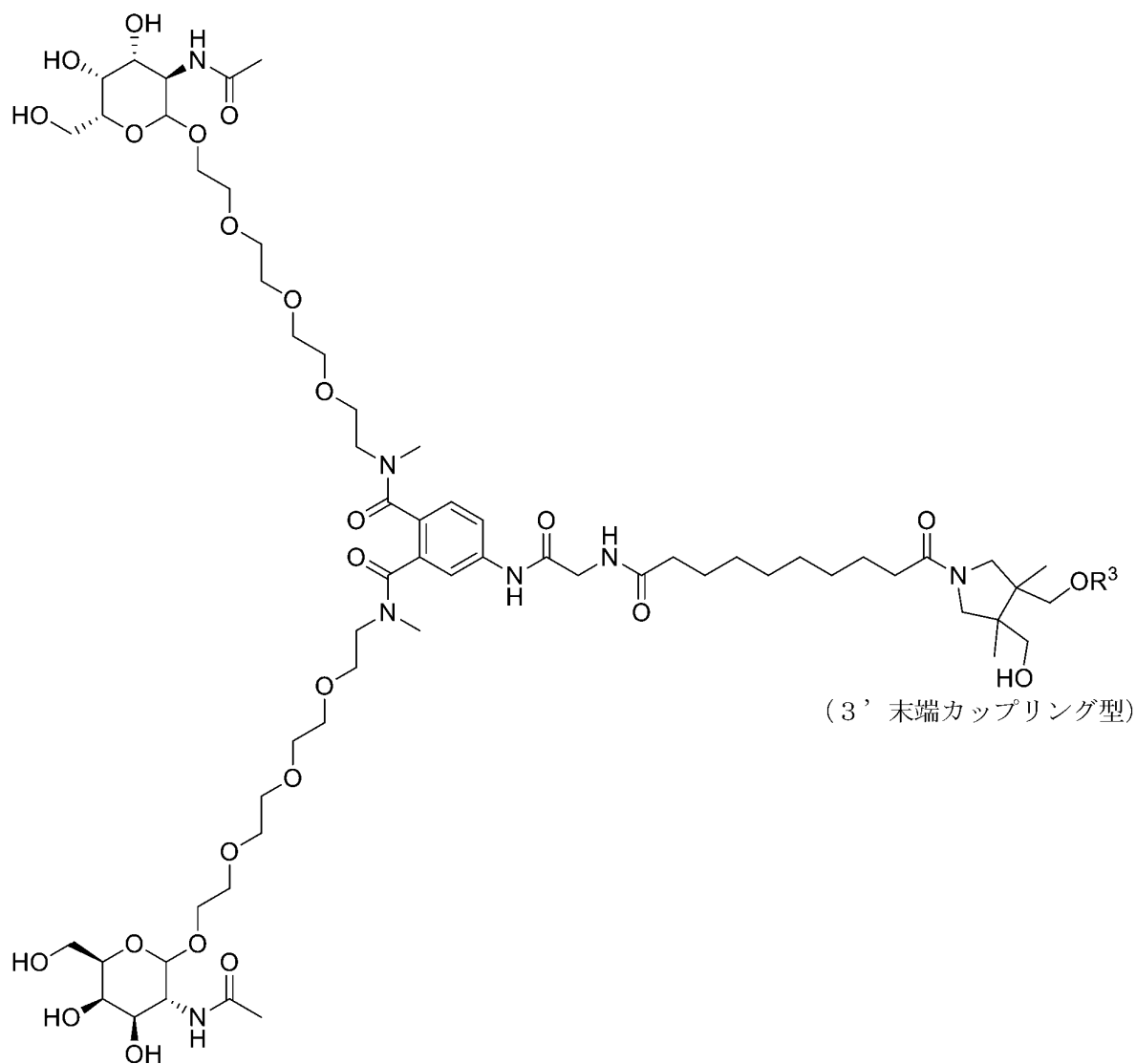
20

30

40

50

【化 2 7 7】



MS (+VE) 計算値： 8212.7 ; 実測値： 8212.8

【0725】

実施例 27 d

10

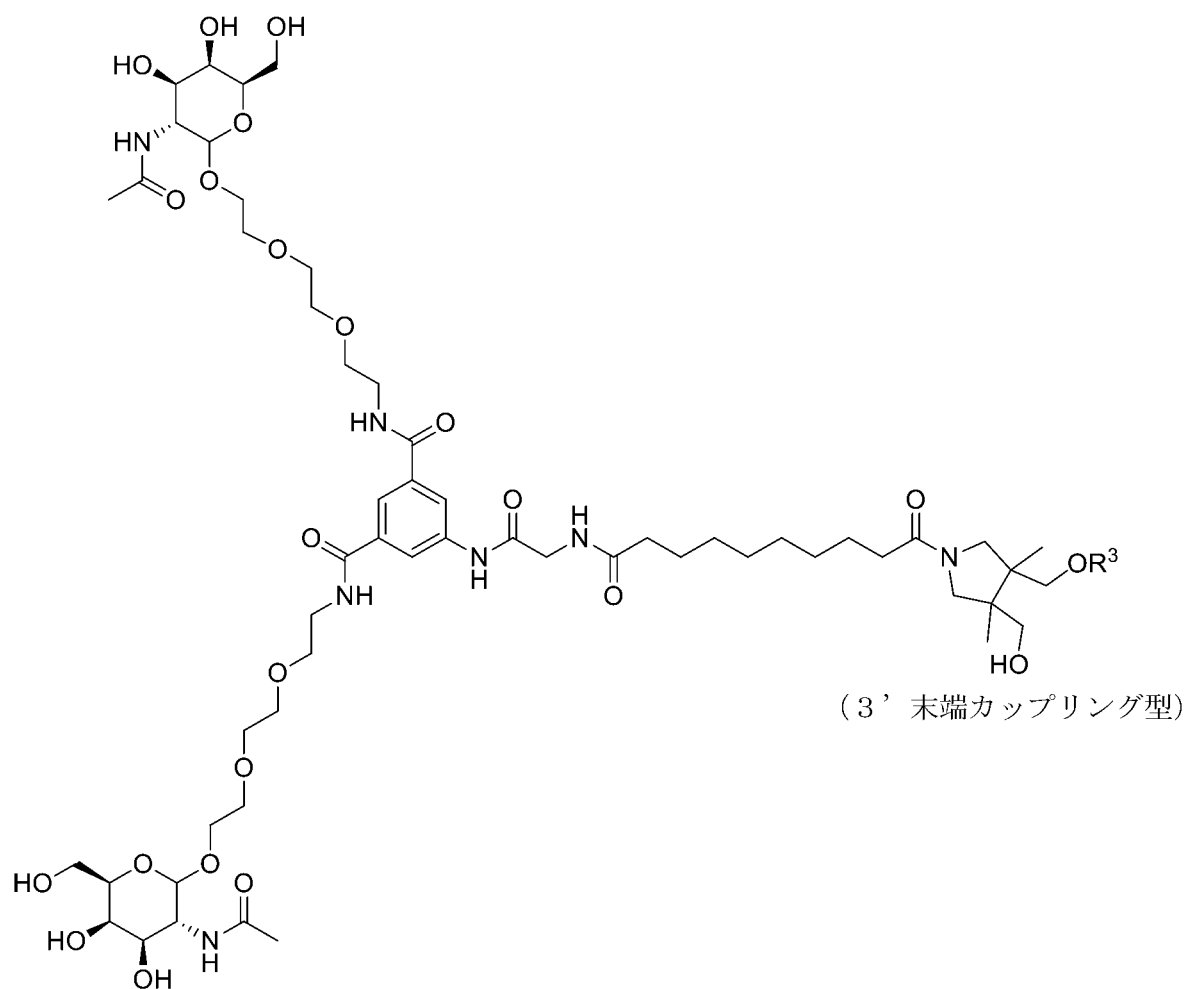
20

30

40

50

【化 2 7 8】

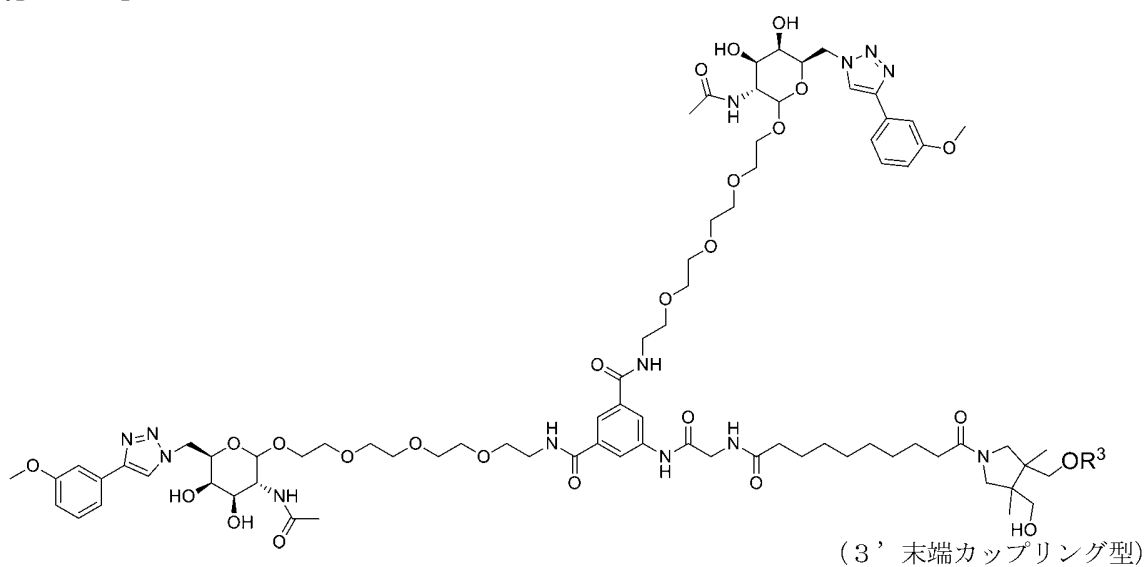


MS (+VE) 計算値：8096.6；実測値：8097.0

【0726】

実施例 27 e

【化 2 7 9】



MS (+VE) 計算値：8499.0；実測値：8498.7

【0727】

10

20

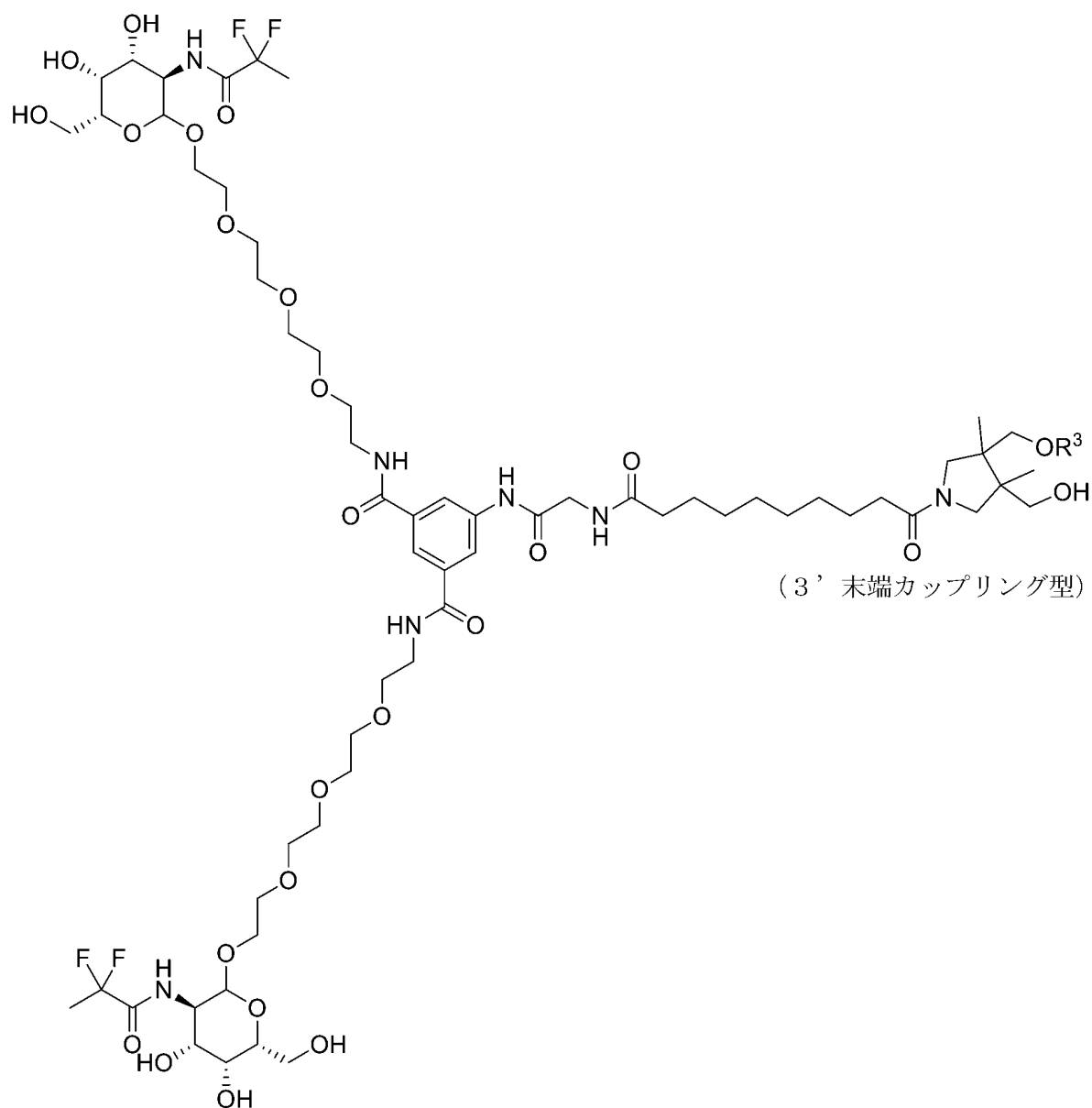
30

40

50

実施例 27 f

【化 280】



MS (+VE) 計算値 : 8284.7 ; 実測値 : 8283.8

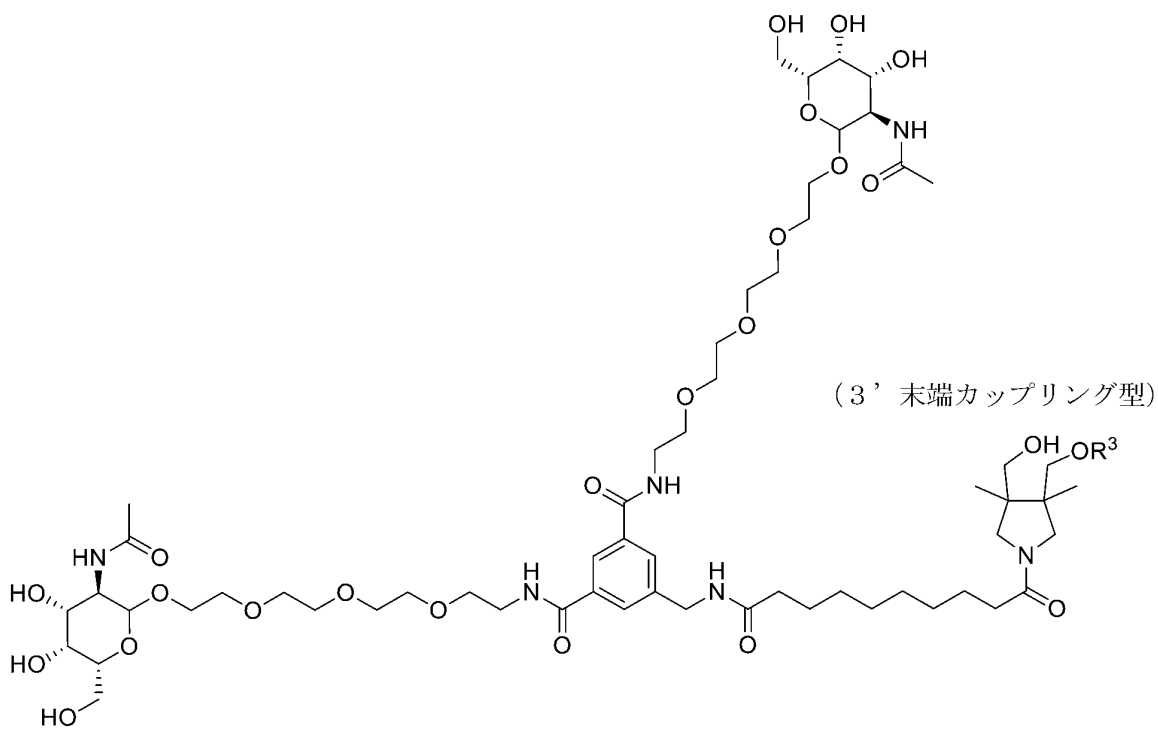
【0728】

実施例 27 g

CN(C)C(=O)[C@H]1O[C@@H](COCCOCCOCCOCCOCCNC(=O)c2ccc(NC(=O)CCCCCCCCCCC(=O)N3CC[C@H](CO)C3(C)COC)cc2C(=O)NCCOC[C@H]4O[C@@H](COC(=O)N[C@@H]5[C@H](O)[C@H](O)[C@H](O)O5)O[C@H](CO)C4

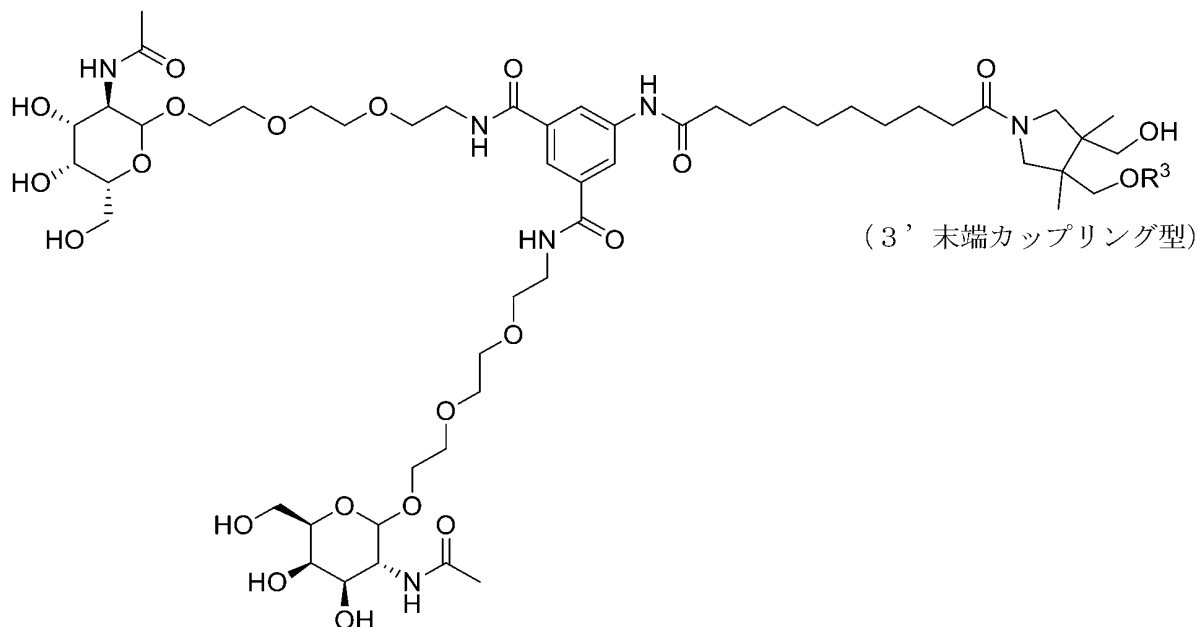
(3'末端カップリング型)

【化 2 8 2】



实施例 27 i

【化 2 8 3】



10

【0 7 3 1】

スキーム 1 2 4 及びスキーム 1 2 5 5' 末端を介してカップリングしたオリゴヌクレオチドを含む式 I の複合体 (化合物 6 9 8) の一般的な合成

センス鎖オリゴヌクレオチドにホスフェート／ホスホロチオエート結合を介して結合した C₆ 5'-アミノモディファイヤーに対して、標準的なカップリング条件を使用してペンタフルオロフェニルエステルをカップリングさせた。標準的な切断及び脱保護を行うことで、所望のセンス鎖複合体を得た。例えば、ペンタフルオロフェニルエステル 6 8 1 を使用することで、以下の複合体 6 9 8 を得た (スキーム 1 2 4)。

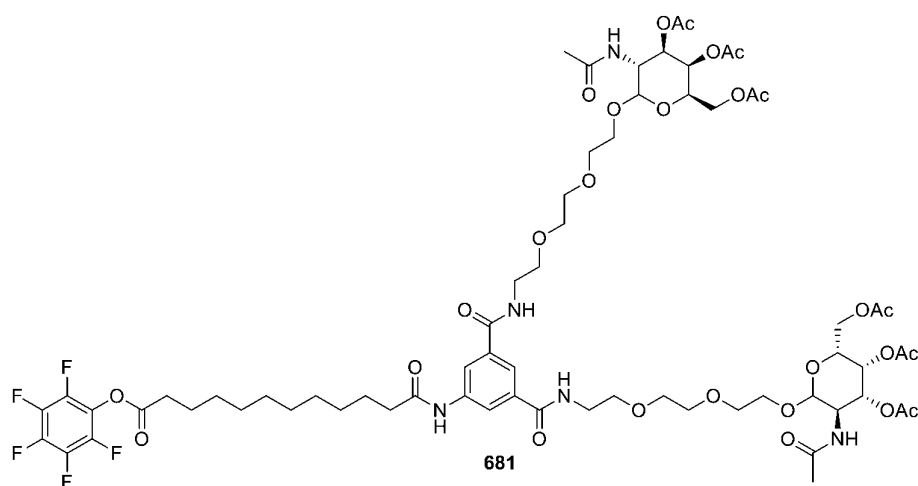
20

30

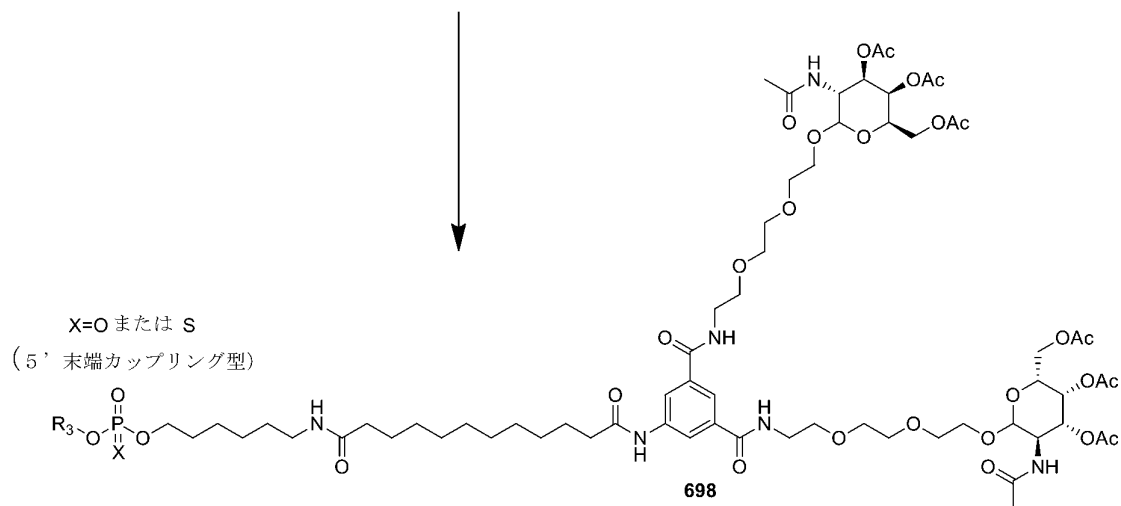
40

50

【化 2 8 4】



10



20

30

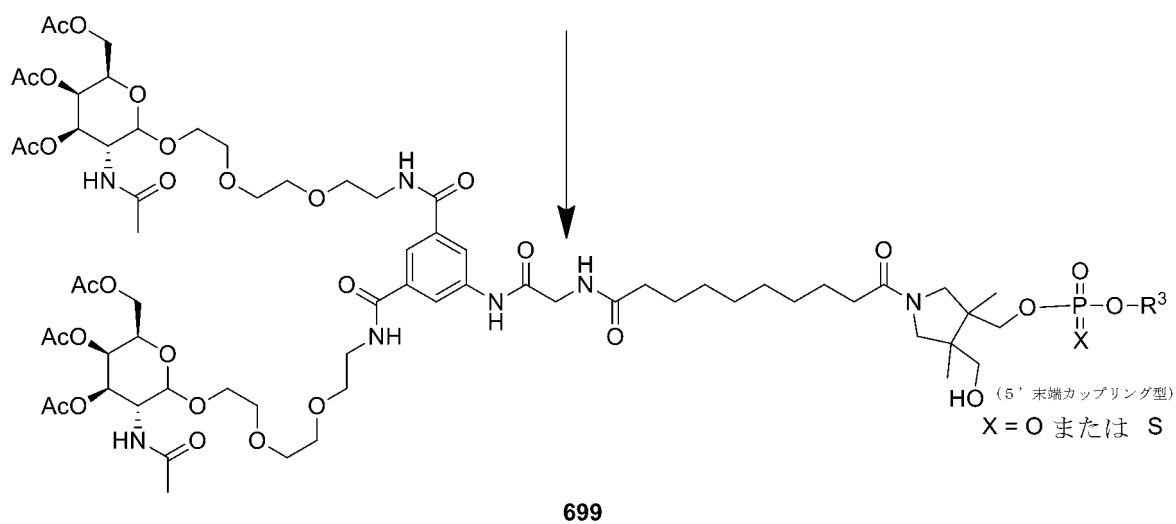
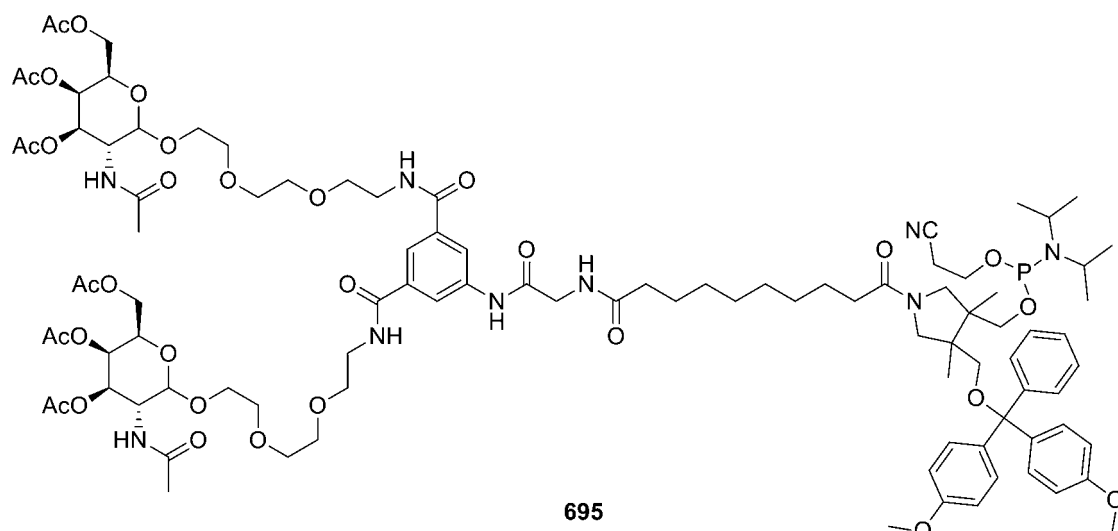
【0 7 3 2】

センス鎖の末端ヌクレオチドの5'ヒドロキシルへのホスホロアミダイトのカップリングは、標準的なホスホロアミダイトカップリング化学を使用して行った。標準的な切断及び脱保護を行うことで、所望のセンス鎖複合体を得た。例えば、ホスホロアミダイト695を使用することで、以下の複合体699を得た（スキーム125）。

40

50

【化 2 8 5】



【 0 7 3 3 】

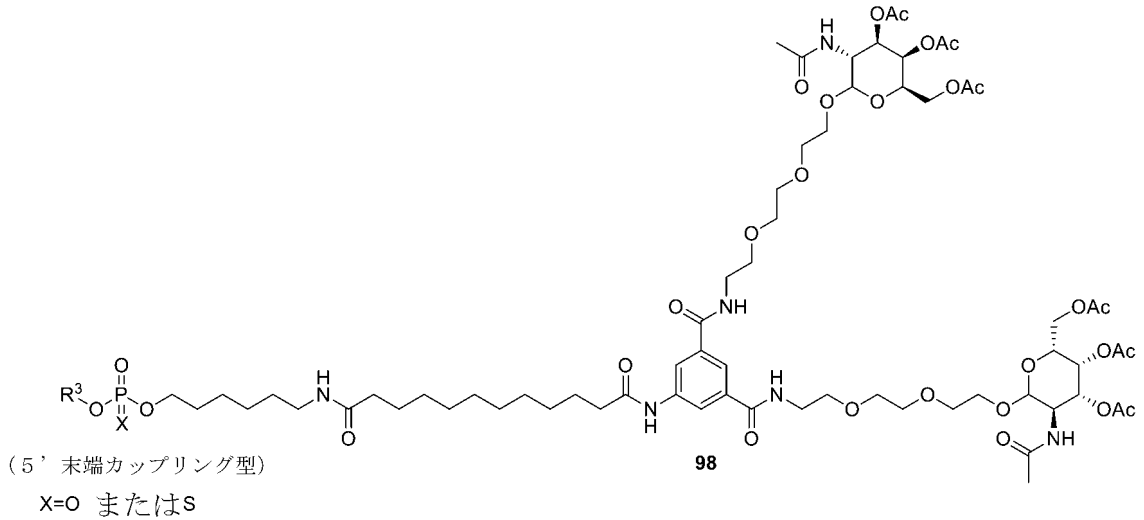
实施例 27 j ~ 27 k

スキーム 124 及びスキーム 125 に示される一般的な手順を使用して下記の複合体 (27j ~ 27k) を調製した。式中、R³ は、以下の表 A に記載の修飾 TTR s i R N A である。

【 0 7 3 4 】

实施例 27 j

【化 2 8 6】



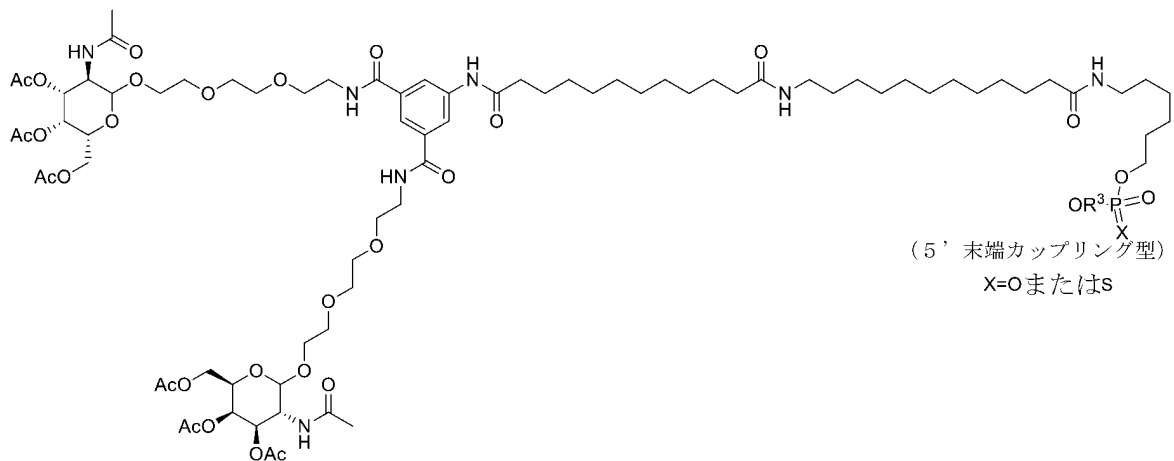
10

MS (+VE) 計算値：8056.7；実測値：8056.1

【0735】

実施例 27 k

【化 2 8 7】



20

30

MS (+VE) 計算値：8254.0；実測値：8253.5

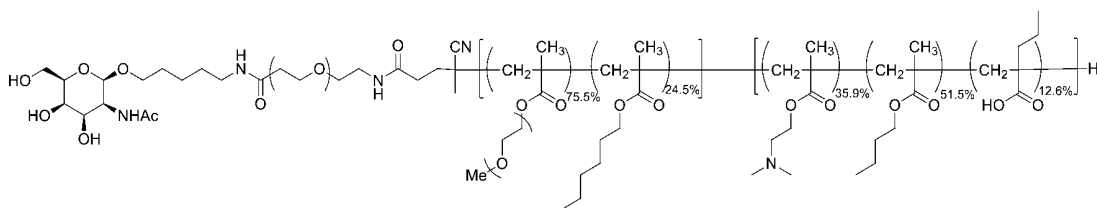
【0736】

実施例 28 ポリマーミセルと共に TTR siRNA 複合体を同時送達するインビボ試験

実施例 27 d に記載の複合体 (R³ は、以下の表 28-1 に記載の修飾 TTR siRNA である) (リガンド) が野生型マウスモデルにおいて TTR をノックダウンするインビボ活性について試験した。このリガンドは、TTR (トランスサイレチン) アミロイドーシスという希少疾患の治療薬となる可能性がある。このリガンドと共に、式：

40

【化 2 8 8】



の膜不安定化ポリマーを含めると、肝細胞による細胞への取り込み後に当該複合体のエンドソーム脱出が増進することが明らかとなった。TTR アミロイドーシスに罹患している

50

患者では、トランスサイレチンタンパク質のミスフォールディング及び凝集が疾患の進行と関連することが知られている。当該リガンドを当該膜不安定化ポリマーと組み合わせて使用することによって、患者におけるミスフォールディング／凝集タンパク質の量を低減することができ、結果として疾患の進行が停止する可能性がある。

【0737】

【表1】

表28-1. 化学的に修飾されたTTR s i RNA二本鎖

センス鎖 5'-3'	アンチセンス鎖 5'-3'
AsasCaGuGuUCUuGcUcUaUaA (配列番号1)	usUsaUaGaGcAagaAcAcUgUususu (配列番号2)

2'-O-メチルヌクレオチド=小文字；2'-フルオロヌクレオチド=大文字；
ホスホロチオエートリンカー= s；非修飾=大文字

【0738】

TTR s i RNA配列及び動物モデルは両方共、Nair et al. J. Am. Chem. Soc., 2014, 136 (49), pp 16958-16961によって説明されたものである。動物関連手順はすべて、Good Animal Practiceに関するCanadian Council on Animal Care (CCAC) のガイドラインに沿って、記載の操作手順に従って実施し、地域のInstitutional Animal Care and Use Committee (IACUC) によって承認されたものである。

【0739】

処理：雌性C57BL/6マウス (n=4) の3群に対して、10mg/kg、20mg/kg、または30mg/kgのポリマーと組み合わせて、肩甲部への0.35mg/kgの単回用量のリガンドの投与（動物当たり1用量）を皮下注射によって0日目に1回行った。対照として、2つの動物群には、1.8mg/kg用量または0.35mg/kg用量のリガンドのみ（ポリマーなし）を投与した。媒体（PBS）のみを投与した動物を陰性対照とした。

【0740】

採取：動物はすべて、試験品の投与後の規定時点（2日目、5日目、7日目、14日目、及び21日目）に採血して血漿中TTRレベルの最大低下度及び薬理活性の持続期間を決定した。

【0741】

分析：血漿試料中のTTRタンパク質レベルは、製造者の説明に従ってAbnova Prealbumin (Mouse) ELISAキット (Cedar Lane、カタログ番号KA2070) を使用して決定した。個々の血漿試料について血漿中のTTRタンパク質値を計算し、各群の平均値を決定した。こうした平均値から、対照に対するTTRタンパク質レベル（PBS処理動物に対する%）を決定した。

【0742】

結果：実験データは表28-2に示される。値は、処理後2日目、5日目、7日目、14日目、21日目、及び28日目のTTRタンパク質レベル（%）（PBS対照に対するもの）を表す。

【0743】

結論：僅か10mg/kgのポリマーと組み合わせてリガンドで処理した動物では、リガンド単独の場合と比較して標的mRNAのノックダウンが著しく増加した。さらに、ポリマーの存在下では活性の発現が迅速化し、効果の持続期間が劇的に延びた。30mg/kg用量のポリマー単独で処理したマウスでは、PBSと比較してTTRタンパク質の減少は生じなかった。

【表 2】

さまざまな量のポリマーの存在下または非存在下で、
表 28-1 に記載のリガンドを単回皮下投与した後のマウスにおける血漿中 TTR タンパク質レベル
TTR タンパク質データは、PBS で処理したマウスの値に対するパーセントとして表される。

リガンド用量 (mg/kg)	ポリマー用量 (mg/kg)	2 日目	5 日目	7 日目	1 4 日目	2 1 日目	2 8 日目
1.8	0	28.2	13.9	14.2	29.5	46.7	65.6
0.35	0	59.0	49.1	49.8	66.4	87.0	94.7
0.35	10	14.4	7.6	7.8	16.0	41.6	54.1
0.35	20	6.9	2.5	2.3	2.6	4.7	11.4
0.35	30	9.8	3.0	2.7	3.4	7.8	12.8
0	30	84.6	110.3	102.6	97.3	89.3	84.5

10

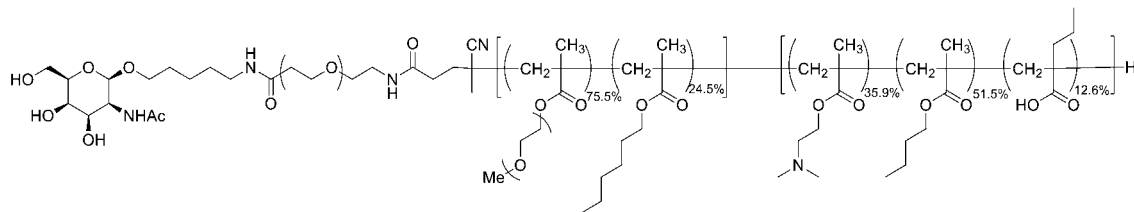
【0744】

実施例 29. 膜不安定化ポリマーと共に実施例 28 に記載のリガンドを皮下に同時送達する用量漸増試験

実施例 28 に記載のリガンドが野生型マウスモデルにおいて TTR をノックダウンするインビボ活性について試験した。式：

20

【化 289】



のポリマーをリガンドと共に同時送達した。

30

【0745】

処理：PBS、リガンド単独（2.5 mg/kg、0.50 mg/kg、及び 0.05 mg/kg の複合体用量）、ならびにリガンドとポリマーとの組み合わせ（0.50 mg/kg または 0.05 mg/kg の複合体用量、及び 0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg、または 30 mg/kg のポリマー用量）のいずれかを、単回用量として雌性 C57BL/6 マウス（n=3）の皮下（肩甲部）に投与した。

【0746】

採取：動物はすべて、試験品の投与後の規定時点（1日目、2日目、6日目、9日目、14日目、及び 21日目）に採血して血漿中 TTR レベルの最大低下度及び薬理活性の持続期間を決定した。

40

【0747】

分析：血漿試料中の TTR タンパク質レベルは、製造者の説明に従って Abnova Prealbumin (Mouse) ELISA キット (Cedar Lane、カタログ番号 KA2070) を使用して決定した。個々の血漿試料について血漿中の TTR タンパク質値を計算し、各群の平均値を決定した。こうした平均値から、対照に対する TTR タンパク質レベル (PBS 処理動物に対する%) を決定した。

【0748】

結果：実験データは表 29-1 に示される。値は、処理後 1日目、2日目、6日目、9日目、14日目、及び 21日目の TTR タンパク質レベル (%) (PBS 対照に対するもの) を表す。

50

【0749】

結論： $\geq 10 \text{ mg/kg}$ のポリマーと組み合わせてリガンドで処理した動物では、リガンドのみで処理した動物と比較して標的mRNAのノックダウンが著しく増加した。ポリマーの用量を漸増させると、 10 mg/kg 以上のポリマー用量でエンドソーム脱出が増進し、この増進は、特に、複合体用量が低い場合（例えば、 0.05 mg/kg ）に生じることが実証された。ポリマー用量を 30 mg/kg に増加させると、 $0.05 \text{ mg/kg} \sim 0.50 \text{ mg/kg}$ の複合体用量で同様のTTRノックダウンが観測された。活性発現の迅速化及び効果持続期間の延長も観測された。

【表3-1】

さまざまな量のポリマーの存在下または非存在下でリガンドを単回皮下投与した後のマウスにおける血漿中TTRタンパク質レベル
TTRタンパク質データは、PBSで処理したマウスの値に対するパーセントとして表される。

リガンド用量 (mg/kg)	ポリマー用量 (mg/kg)	1日目	2日目	6日目	9日目	14日目	21日目
2.5	0	52.1	8.8	5.1	6.8		
0.05	0	102.6	74.8	90.8	99.0		
0.05	0.3	106.2	100.8	93.0	92.5		
0.05	1	93.5	92.6	73.5	92.3		
0.05	3	103.7	78.9	82.3	94.3		
0.05	10	60.8	12.8	26.0	30.6		

【表3-2】

0.05	30	25.3	3.3	2.0	2.4		
0.50	0	77.1	41.3	32.5	44.6	56.2	79.7
0.50	0.3	92.9	30.9	29.2	38.8	51.1	79.4
0.50	1	77.5	33.2	26.7	41.1	43.0	67.3
0.50	3	70.3	16.6	18.6	28.0	38.9	65.0
0.50	10	30.5	3.1	2.4	5.1	3.0	16.8
0.50	30	26.3	3.2	2.0	2.4	1.7	1.8

【0750】

刊行物、特許、及び特許文書はすべて、参照によって個別に組み込まれる場合と同様に、参照によって本明細書に組み込まれる。本発明は、さまざまな具体的かつ好ましい実施形態及び手法に関して説明されている。しかしながら、本発明の趣旨及び範囲を逸脱することなく、多くの変形及び改変が実施可能であることを理解されたい。

【配列表】

0007588855000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- 887

(72)発明者 ホーランド, リチャード ジェイ
 カナダ国 ヴィクトリア 4ティール5 ブリティッシュ コロンビア ヴァンクーヴァー グレート ノーザン ウェイ 155-887

(72)発明者 ジャッジ, アダム
 アメリカ合衆国 ワシントン州 98110 ベインブリッジ アイランド ホーリー ウェイ エヌイー 1074

(72)発明者 ラム, キェウ モン
 カナダ国 ヴィクトリア 4ティール5 ブリティッシュ コロンビア ヴァンクーヴァー グレート ノーザン ウェイ 155-887

審査官 高橋 樹理

(56)参考文献 国際公開第2017/177326 (WO, A1)
 特表2018-509387 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
 A61K
 C12N 15/88
 Caplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)