

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-512455

(P2023-512455A)

(43)公表日 令和5年3月27日(2023.3.27)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/115(2010.01)	C 1 2 N 15/115	Z 4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	Z N A 4 C 0 8 5
A 6 1 K 39/395(2006.01)	A 6 1 K 39/395	C 4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/7004(2006.01)	A 6 1 K 39/395	L 4 H 0 4 5
A 6 1 K 31/7008(2006.01)	A 6 1 K 31/7004	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全465頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2022-542684(P2022-542684)	(71)出願人	522277559
(86)(22)出願日	令和3年1月8日(2021.1.8)		ライシア セラピューティクス, インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和4年9月9日(2022.9.9)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0
(86)国際出願番号	PCT/US2021/012846		8 0, サウス サンフランシスコ, イースト ジェイミー コート 4 0 0, スイート 2 0 0
(87)国際公開番号	WO2021/142377	(74)代理人	100078282
(87)国際公開日	令和3年7月15日(2021.7.15)		弁理士 山本 秀策
(31)優先権主張番号	63/043,752	(74)代理人	100113413
(32)優先日	令和2年6月24日(2020.6.24)		弁理士 森下 夏樹
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100181674
(31)優先権主張番号	63/043,754		弁理士 飯田 貴敏
(32)優先日	令和2年6月24日(2020.6.24)	(74)代理人	100181641
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 石川 大輔
(31)優先権主張番号	63/043,749		
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 細胞表面受容体結合化合物およびコンジュゲート

(57)【要約】

本開示は、マンノース-6-リン酸受容体 (M6PR) または細胞表面アシアロ糖タンパク質受容体 (ASGPR) などの細胞表面受容体に特異的に結合するリガンド部分を含む化合物のクラスを提供する。細胞表面のM6PRまたはASGPR結合化合物は、受容体が結合した化合物を細胞内に取り込むようにトリガーすることができる。本開示のリガンド部分は、細胞表面受容体、例えば、M6PRまたはASGPRへの特異的結合およびその機能に影響を与えることなく、関心対象の様々な部分に連結することができる。抗体などの生体分子に連結されたリガンド部分のコンジュゲートである化合物も提供され、コンジュゲートは、細胞経路を利用して、細胞表面または細胞外環境から関心対象の特定のタンパク質を除去することができる。コンジュゲートを使用して、隔離および/またはリソソーム分解のために関心対象のポリペプチドを標的化する方法も提供される。

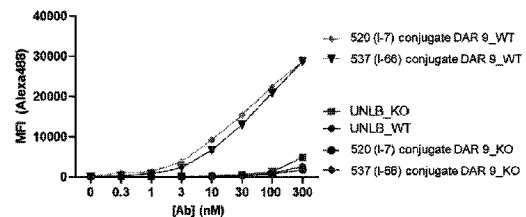


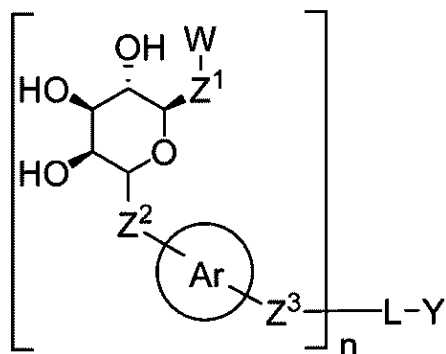
FIG. 26

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (X I) の細胞表面マンノース-6-リン酸受容体 (M 6 P R) 結合化合物：

【化 4 9 0】



(XI)

10

またはその塩であって、
式中、

各 W が、独立して、親水性頭部基であり、

各 Z¹ が、独立して、任意に置換された (C₁ - C₃) アルキレンおよび任意に置換されたエテニレンから選択され、

20

各 Z² が、独立して、O、S、NR^{2 1}、および C(R^{2 2})₂ から選択され、各 R^{2 1} が、独立して、H、および任意に置換された (C₁ - C₆) アルキルから選択され、各 R^{2 2} が、独立して、H、ハロゲン (例えば、F)、および任意に置換された (C₁ - C₆) アルキルから選択され、

各 Ar が、独立して、任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール連結部分 (例えば、任意に置換された、単環式または二環式アリールまたはヘテロアリール) であり、

各 Z³ が、独立して、連結部分であり、

n が、1 ~ 500 であり、

L が、リンカーであり、

30

Y が、関心対象の部分であり、

m が 1 であり、かつ Ar がフェニルである場合、i) L が、少なくとも 16 個の連続する原子の骨格を含み、ii) Y が、生体分子であり、および / または ii) Z³ が、アミド、スルホンアミド、尿素、もしくはチオ尿素である、化合物。

【請求項 2】

各 Ar が、独立して、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたピリジル、任意に置換されたビフェニル、任意に置換されたナフタレン、任意に置換されたトリアゾール、および任意に置換されたフェニレン-トリアゾールから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

40

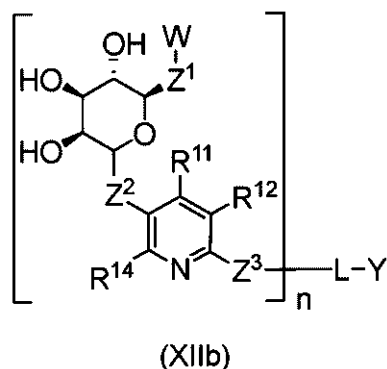
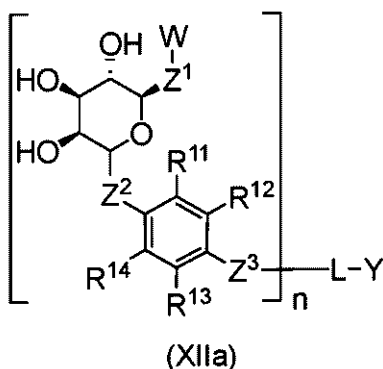
Ar が、任意に置換された 1, 4-フェニレン、任意に置換された 1, 3-フェニレン、または任意に置換された 2, 5-ピリジレンから選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記化合物が、式 (X I I a) または (X I I b) の化合物：

50

【化 4 9 1】



10

またはその塩であって、
式中、

各 $R^{11} \sim R^{14}$ が、独立して、H、ハロゲン、OH、任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキル、任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルコキシ、 $COOH$ 、 NO_2 、 CN 、 NH_2 、 $-N(R^{25})_2$ 、 $-OCOR^{25}$ 、 $-COOR^{25}$ 、 $-CONHR^{25}$ 、および $-NHCOR^{25}$ から選択され、

各 R^{25} が、独立して、H、および任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキルから選択される、請求項 3 に記載の化合物。

20

【請求項 5】

Ar が、任意に置換された縮合二環式アリールまたは縮合二環式ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

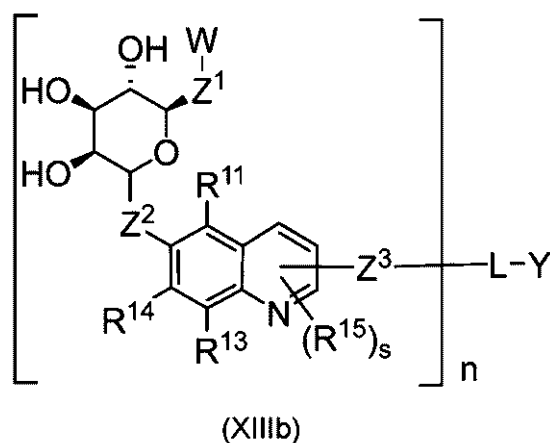
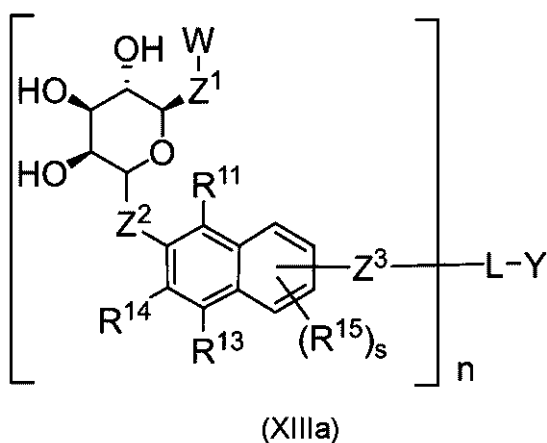
【請求項 6】

Ar が、任意に置換されたナフタレンまたは任意に置換されたキノリンである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記化合物が、式 (XIIIa) または (XIIIb) の化合物：

【化 4 9 2】



30

40

またはその塩であって、
式中、

各 R^{11} および $R^{13} \sim R^{14}$ が、独立して、H、ハロゲン、OH、任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキル、任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルコキシ、 $COOH$ 、 NO_2 、 CN 、 NH_2 、 $-N(R^{25})_2$ 、 $-OCOR^{25}$ 、 $-COOR^{25}$ 、 $-CONHR^{25}$ 、および $-NHCOR^{25}$ から選択され、

s が、0～3であり、

各 R^{25} が、独立して、H、および任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキルから選択

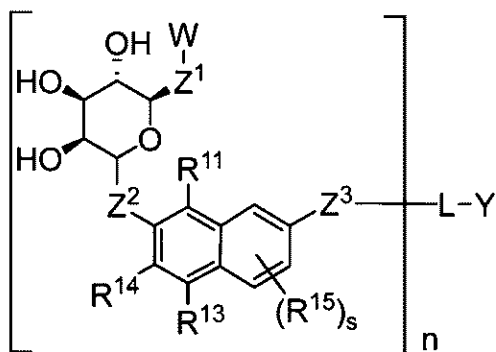
50

される、請求項 6 に記載の化合物。

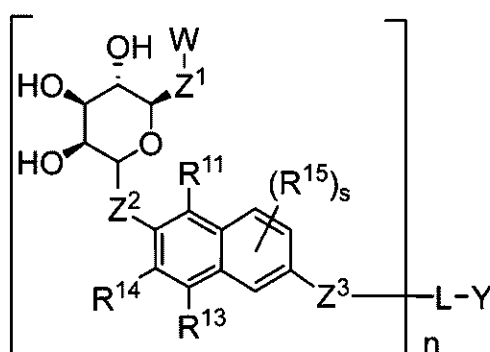
【請求項 8】

前記化合物が、式 (XIIIc) ~ (XIIIh) のうちの 1 つの化合物：

【化 493】

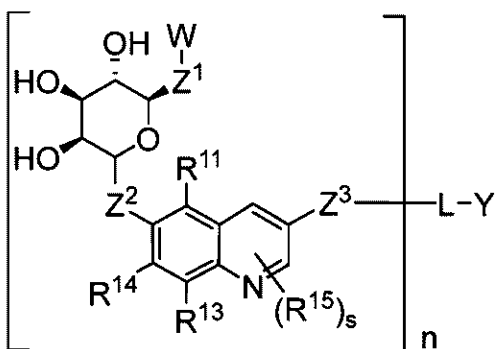


(XIIIc)

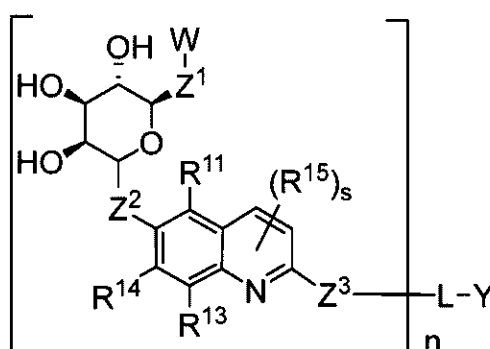


(XIIIId)

10

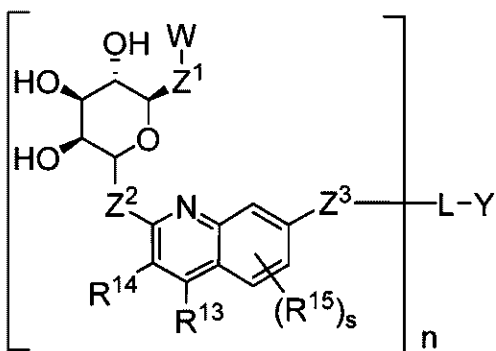


(XIIIe)

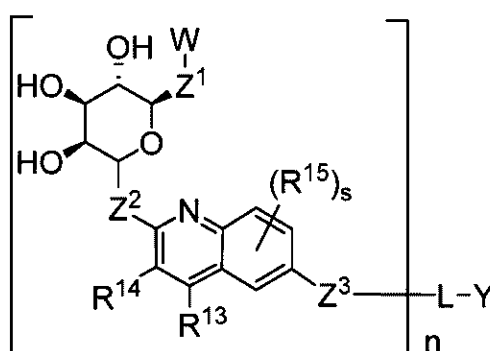


(XIIIIf)

20



(XIIIlg)



(XIIIh)

30

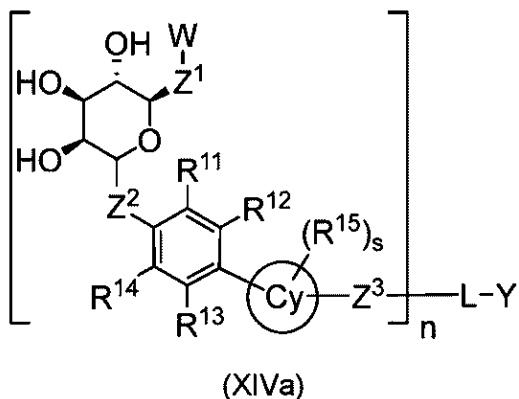
またはその塩である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

A r が、任意に置換された二環式アリールまたは任意に置換された二環式ヘテロアリールであり、前記化合物が、式 (XIVa) の化合物：

40

【化 4 9 4】



10

またはその塩であって、
式中、

各 Cy が、独立して、単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールであり、

各 $R^{11} \sim R^{15}$ が、独立して、H、ハロゲン、OH、任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキル、任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルコキシ、 $COOH$ 、 NO_2 、 CN 、 NH_2 、 $-N(R^{25})_2$ 、 $-OCOR^{25}$ 、 $-COOR^{25}$ 、 $-CONHR^{25}$ 、および $NHCOR^{25}$ から選択され、

20

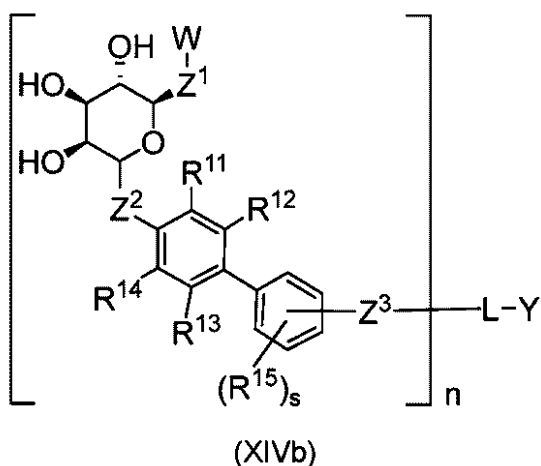
s が、0 ~ 4 であり、

各 R^{25} が、独立して、H、および任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

Ar が、任意に置換されたビフェニルであり、Cy が、任意に置換されたフェニルであり、前記化合物が、式 (XIVb) の化合物：

【化 4 9 5】



30

40

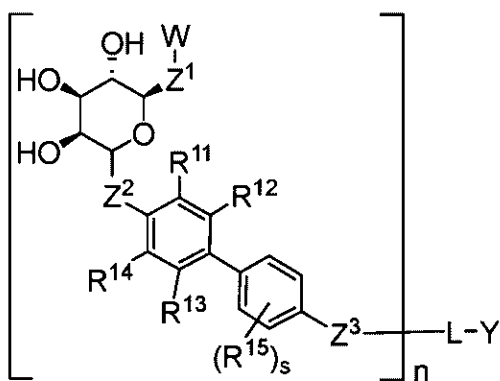
またはその塩である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

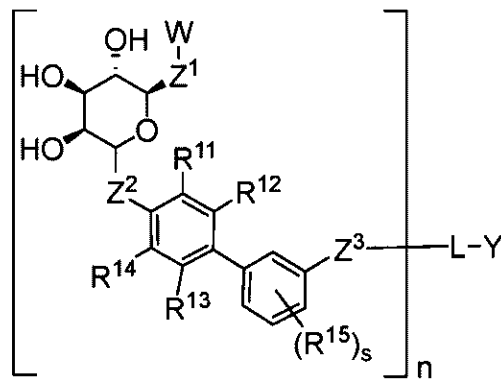
前記化合物が、式 (XIVc) または (XIVd) の化合物：

50

【化 4 9 6】



(XIVc)



(XIVd)

10

またはその塩である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

Ar が、少なくとも 1 つの OH 置換基で置換されている、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R¹¹ ～ R¹⁵ が、各々、H である、請求項 4、6、7、9、および 10 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 14】

R¹¹ ～ R¹⁵ のうちの少なくとも 1 つが、OH である（例えば、少なくとも 2 つが、OH である）、請求項 4、6、7、9、および 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

Z³ が、共有結合、-O-、-NR²³-, -NR²³CO-, -CONR²³-, -NR²³CO₂-, -OCONR²³-, -NR²³C(=X¹)NR²³-, -CR²⁴=N-, -CR²⁴=N-X²、-N(R²³)SO₂-, および -SO₂N(R²³)- から選択され、

X¹ および X² が、O、S、および NR²³ から選択され、

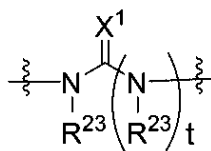
30

R²³ および R²⁴ が、独立して、H、C₍₁₋₃₎-アルキル（例えば、メチル）、および置換された C₍₁₋₃₎-アルキルから選択される、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

Z³ が、以下であり、

【化 4 9 7】



40

式中、

X¹ が、O または S であり、

t が、0 または 1 であり、

各 R²³ が、独立して、H、C₍₁₋₃₎-アルキル（例えば、メチル）、および置換された C₍₁₋₃₎-アルキルから選択される、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

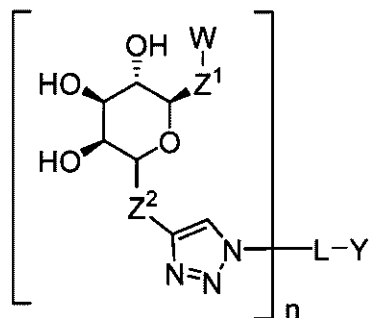
Z³ が、-NH C(=X¹)NH- であり、X¹ が、O または S である、請求項 16 に記載の化合物。

50

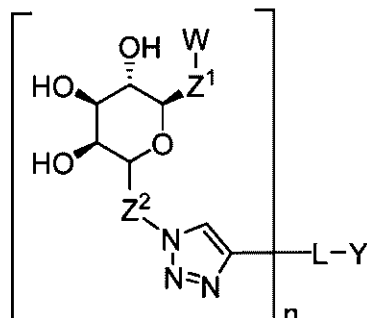
【請求項 18】

A r が、トリアゾールであり、前記化合物が、式 (X I I c) または (X I I d) の化合物である、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物：

【化 4 9 8】



(XVa)



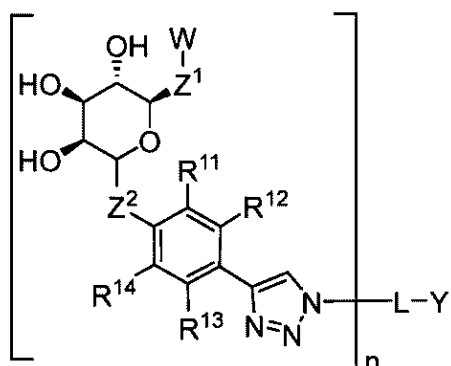
(XVb)

10

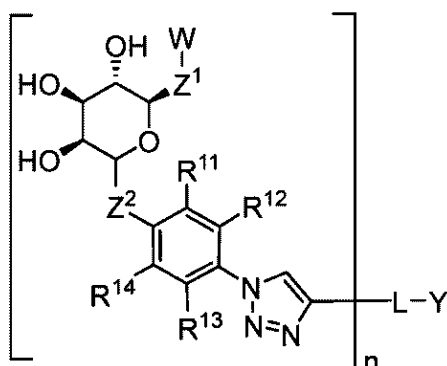
【請求項 19】

Z³ が、任意に置換されたトリアゾールであり、前記化合物が、式 (X I I c) または (X I I d) の化合物：

【化 4 9 9】



(XIlc)



(XIId)

20

30

またはその塩であって、
式中、

各 R¹¹ ～ R¹⁴ が、独立して、H、ハロゲン、OH、任意に置換された (C₁ - C₆) アルキル、任意に置換された (C₁ - C₆) アルコキシ、COOH、NO₂、CN、NH₂、-N(R²⁵)₂、-OCOR²⁵、-COOR²⁵、-CONHR²⁵、および -NHCOR²⁵ から選択され、

各 R²⁵ が、独立して、H、および任意に置換された (C₁ - C₆) アルキルから選択される、請求項 18 に記載の化合物。

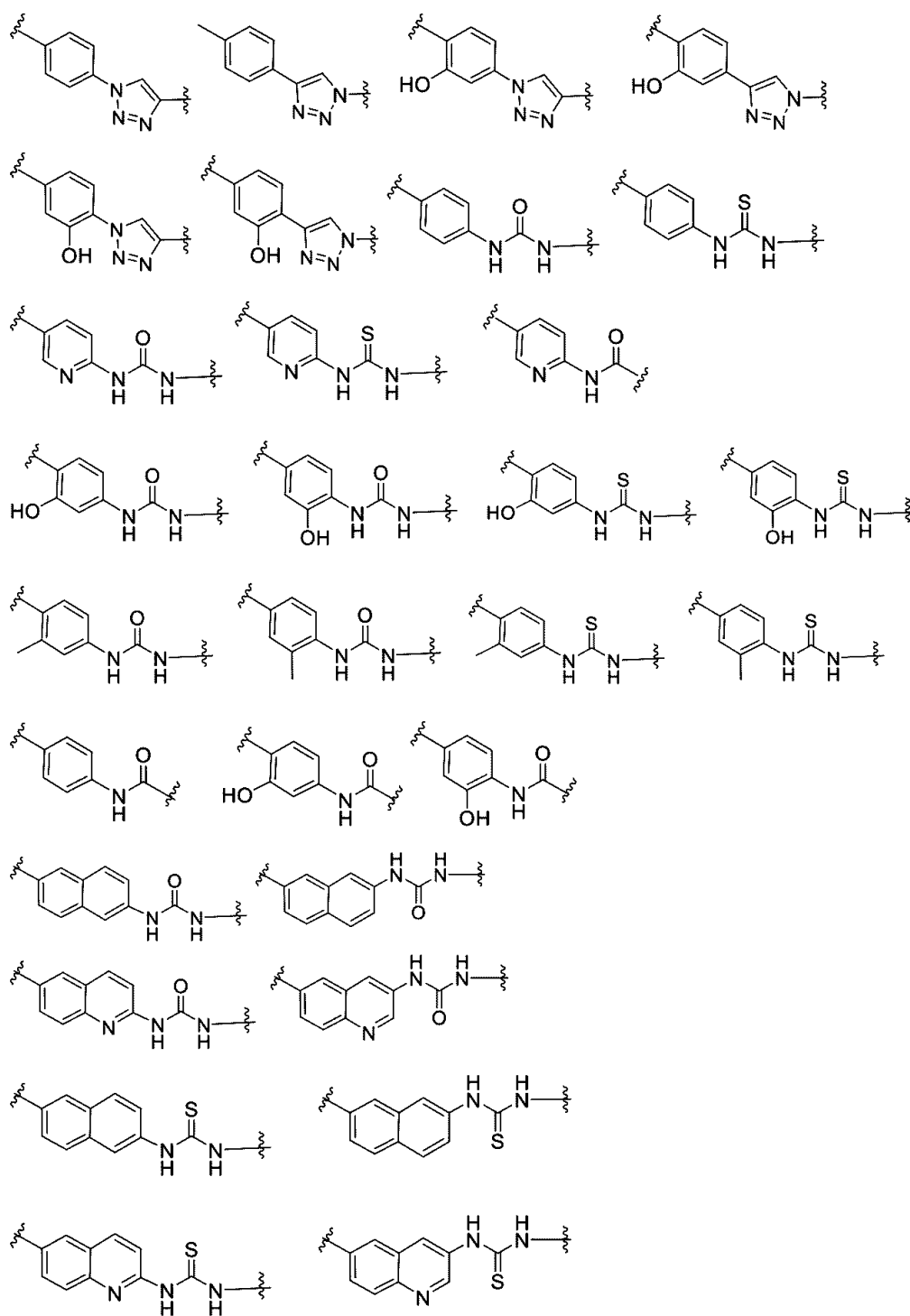
40

【請求項 20】

-Ar-Z³- が、以下から選択される、請求項 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

50

【化 5 0 0 - 1】



10

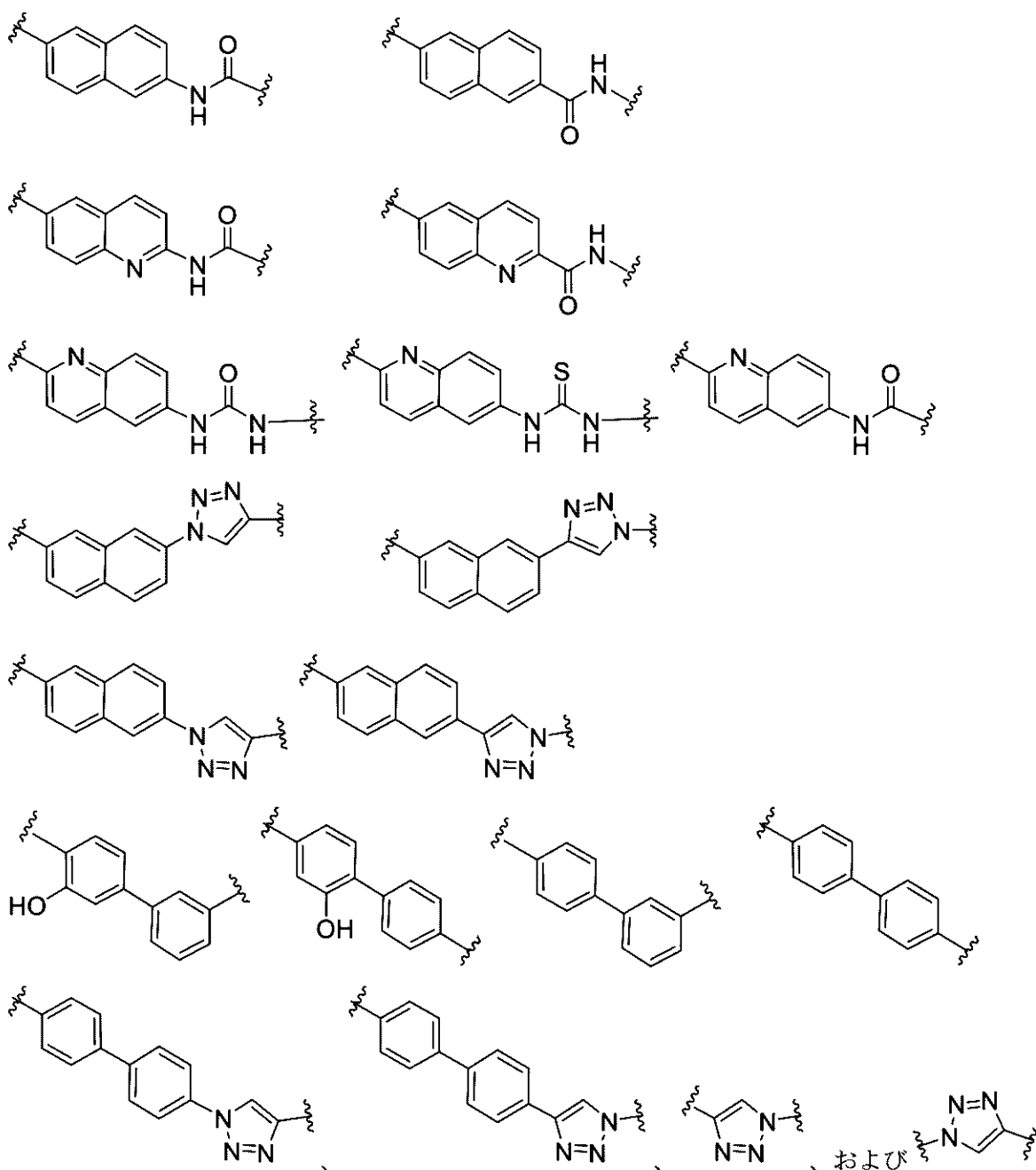
20

30

40

50

【化 5 0 0 - 2】



10

20

30

【請求項 2 1】

mが、少なくとも2であり、Lが、各Ar基をYに共有結合させる分岐リンカーである、請求項1～20のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 2 2】

mが、2～20である（例えば、mが、2または3などの2～6である）、請求項21に記載の化合物。

【請求項 2 3】

mが、20～500（例えば、20～400、20～300、または20～200、または50～500、または100～500）であり、

Lが、 α -アミノ酸ポリマー（例えば、ポリ-L-リジン）であり、数多くの-Ar-Z³-基が、側鎖基を介して（例えば、リジン残基の側鎖アミノ基へのコンジュゲーションを介して）、ポリマー骨格に共有結合している、請求項21に記載の化合物。

【請求項 2 4】

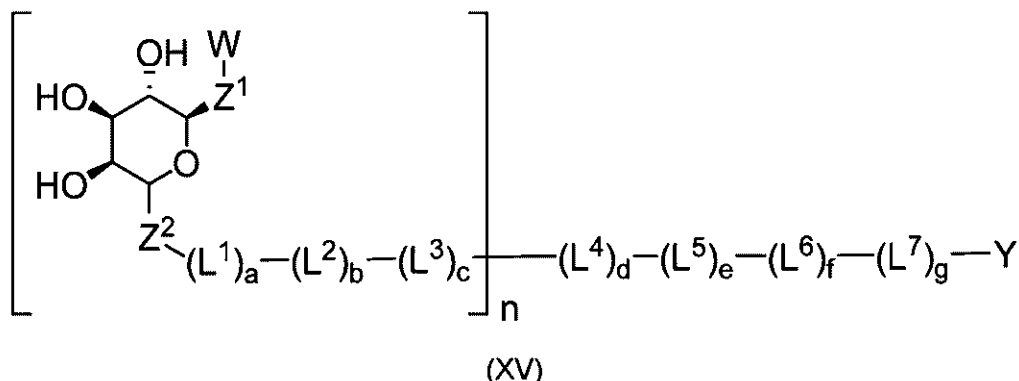
50

mが、少なくとも2であり、各 Z^3 連結部分が、リンカーLを介して、少なくとも16個の連続する原子の鎖によって（例えば、少なくとも20、少なくとも25、または少なくとも30の連続する原子の鎖によって、かつ、場合によっては、最大100の連続した原子の鎖によって）、すべての他の Z^3 結合部分から分離されている、請求項21～23のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項25】

前記化合物が、式(XV)の化合物：

【化509】



10

またはその塩であって、

式中、

nが、1～500であり（例えば、nが、1～20、1～10、1～6、または1～5であり）、

各 $L^1 \sim L^7$ が、独立して、n Z^2 基とYとの間に直鎖または分岐リンカーと一緒に提供する連結部分であり、 $-(L^1)_a-$ が、任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール基である前記連結部分Arを含み、

aが、1または2であり、

b、c、d、e、f、およびgが、各々独立して、0、1、または2である、請求項1～24のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項26】

前記直鎖または分岐リンカーが、少なくとも16個の連続する原子（例えば、少なくとも20個の連続する原子、少なくとも30個の連続する原子、または16～100個の連続する原子）の鎖によって、各 Z^2 およびYを分離する、請求項25に記載の化合物。

【請求項27】

nが、1～20である、請求項25または26に記載の化合物。

【請求項28】

nが、少なくとも2である（例えば、nが、2または3である）、請求項25～27のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項29】

dが、>0であり、 L^4 が、分岐した連結部分であり、各 L^1 連結部分に共有結合している、請求項28に記載の化合物。

【請求項30】

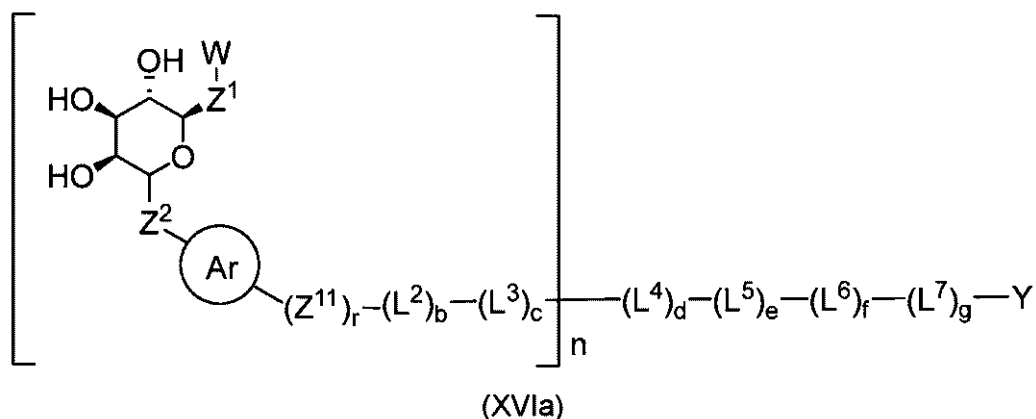
前記化合物が、式(XVIa)の化合物であって、

20

30

40

【化 5 1 0】



10

式中、

Ar が、任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール基（例えば、単環式または二環式または三環式アリールまたはヘテロアリール基）であり、

Z^{1 1} が、連結部分（例えば、共有結合、ヘテロ原子、長さが 1 ～ 3 原子の骨格を有する基、またはトリアゾール）であり、

r が、0 または 1 であり、

n が、1 ～ 6 である、請求項 25 ～ 29 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 31】

Ar が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたピリジル、任意に置換されたビフェニル、任意に置換されたナフタレン、任意に置換されたキノリン、任意に置換されたトリアゾール、任意に置換されたフェニルトリアゾール、任意に置換されたビフェニルトリアゾール、および任意に置換されたナフタレントリアゾールから選択される、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

Ar が、任意に置換された 1, 4-フェニレンである、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 33】

Ar が、少なくとも 1 つのヒドロキシで置換されている、請求項 30 ～ 32 のいずれか一項に記載の化合物。

30

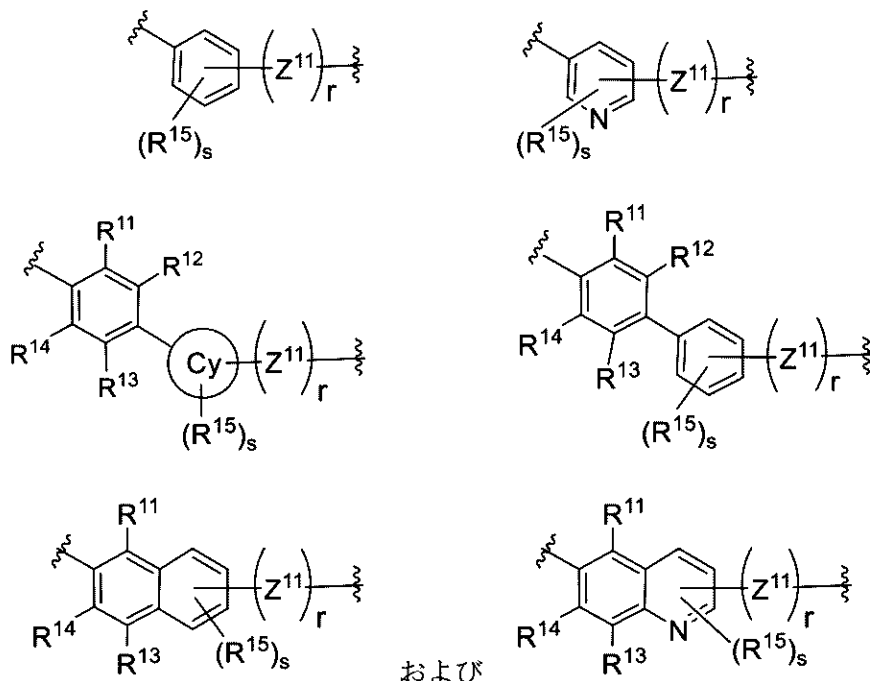
【請求項 34】

L¹ または -Ar-(Z^{1 1})_r- が、以下から選択され、

40

50

【化 5 1 1】



10

20

式中、

Cy が、単環式アリールまたはヘテロアリールであり、

r が、0 または 1 であり、

s が、0 ～ 4 であり、

R¹¹ ～ R¹⁴ および各 R¹⁵ が、独立して、H、ハロゲン、OH、任意に置換された (C₁ - C₆) アルキル、任意に置換された (C₁ - C₆) アルコキシ、COOH、NO₂、CN、NH₂、-N(R²⁵)₂、-OCOR²⁵、-COOR²⁵、-CONHR²⁵、および -NHCOR²⁵ から選択され、各 R²⁵ が、独立して、H、C(1 - 6) - アルキル、および置換された C(1 - 6) - アルキルから選択され、

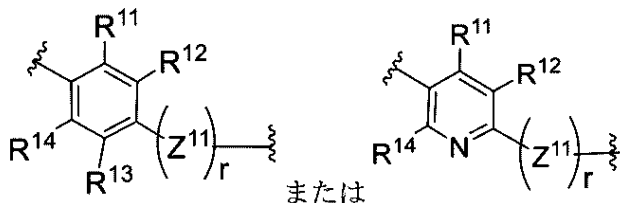
30

Z¹¹ が、共有結合、-O-、-NR²³-、-NR²³CO-、-CONR²³-、-NR²³CO₂-、-OCONR²³、-NR²³C(=X¹)NR²³-、-CR²⁴=N-、-CR²⁴=N-X²-、および任意に置換されたトリアゾールから選択され、X¹ および X² が、O、S、および NR²³ から選択され、R²³ および R²⁴ が、独立して、H、C(1 - 3) - アルキル (例えば、メチル)、および置換された C(1 - 3) - アルキルから選択される、請求項 25 ～ 33 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 35】

L¹ が、以下である、請求項 34 に記載の化合物。

【化 5 1 2】



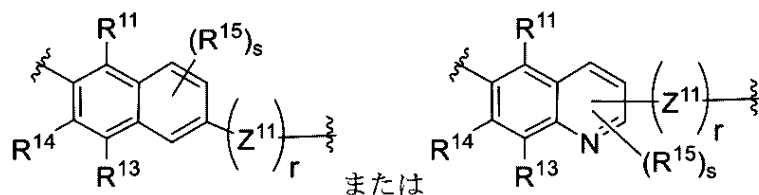
40

【請求項 36】

L¹ が、以下である、請求項 34 に記載の化合物。

50

【化 5 1 3】

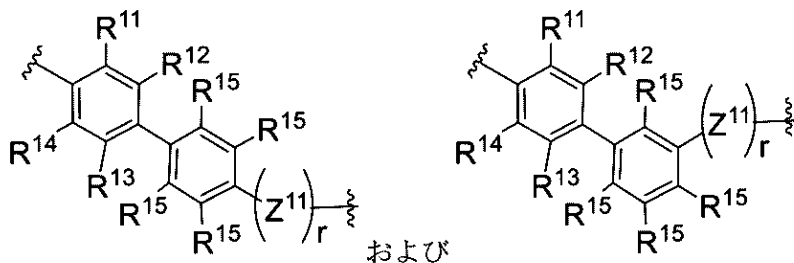


【請求項 3 7】

L¹ が、以下から選択される、請求項 3 4 に記載の化合物。

10

【化 5 1 4】



20

【請求項 3 8】

r が、0 である、請求項 3 4 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 9】

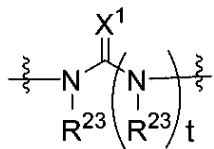
r が、1 であり、Z^{1 1} が、-O-、-NR^{2 3}-、-NR^{2 3}CO-、CONR^{2 3}-、-NR^{2 3}CO₂-、-OCONR^{2 3}-、-NR^{2 3}C(=X¹)NR^{2 3}-、-CR^{2 4}=N-、および -CR^{2 4}=N-X²- から選択され、X¹ および X² が、O、S、および NR^{2 3} から選択され、各 R^{2 3} および R^{2 4} が、独立して、H、C(1-3)-アルキル（例えば、メチル）、および置換された C(1-3)-アルキルから選択される、請求項 3 4 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 4 0】

r が、1 であり、Z^{1 1} が、以下であり、

【化 5 1 5】



式中、

X¹ が、O または S であり、

t が、0 または 1 であり、

40

各 R^{2 3} が、独立して、H、C(1-3)-アルキル（例えば、メチル）、および置換された C(1-3)-アルキルから選択される、請求項 3 4 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 1】

Z^{1 1} が、-NH C(=X¹)NH- であり、X¹ が、O または S である、請求項 4 0 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

r が、1 であり、Z^{1 1} が、トリアゾールである、請求項 3 4 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 3】

50

Y が、小分子、色素、フルオロフォア、単糖、二糖、三糖、および化学選択的ライゲーション基、またはそれらの前駆体から選択される、請求項 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 4】

Y が、生体分子である、請求項 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 5】

前記生体分子が、ペプチド、タンパク質、ポリヌクレオチド、多糖、糖タンパク質、脂質、酵素、抗体、および抗体断片から選択される、請求項 4 4 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

Y が、標的タンパク質に特異的に結合する部分である、請求項 1 ～ 4 5 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 4 7】

前記標的タンパク質が、膜結合タンパク質である、請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 4 8】

前記標的タンパク質が、細胞外タンパク質である、請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 4 9】

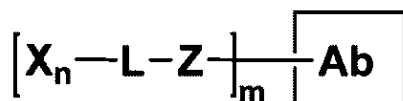
Y が、抗体、抗体断片（例えば、抗体の抗原結合断片）、キメラ融合タンパク質、操作されたタンパク質ドメイン、標的タンパク質の D タンパク質結合剤、アプタマー、ペプチド、酵素基質、および小分子阻害剤またはリガンドから選択される、請求項 4 6 ～ 4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 5 0】

Y が、前記標的タンパク質に特異的に結合する抗体または抗体断片であり、前記化合物が、式 (V a) の化合物：

【化 5 1 6】



(Va)

30

またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、

n が、1 ～ 2 0 であり、

m が、1 ～ 8 0 の平均負荷であり、

A b が、前記標的タンパク質に特異的に結合する前記抗体または抗体断片であり、

Z が、A b の適合基への化学選択的ライゲーション基の共有結合から生じる残基部分である、請求項 4 9 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

Y が、前記標的タンパク質の小分子阻害剤またはリガンドである、請求項 4 9 に記載の化合物。

40

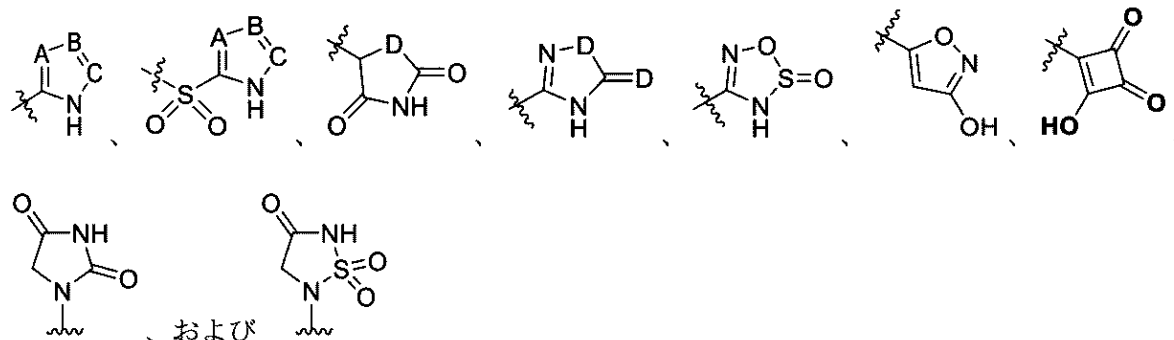
【請求項 5 2】

前記親水性頭部基 W が、 $-OH$ 、 $-CR^2R^2OH$ 、 $-OP=O(OH)_2$ 、 $-SP=O(OH)_2$ 、 $-NR^3P=O(OH)_2$ 、 $-OP=O(SH)(OH)$ 、 $-SP=O(SH)(OH)$ 、 $-OP=S(OH)_2$ 、 $-OP=O(N(R^3)_2)(OH)$ 、 $-OP=O(R^3)(OH)$ 、 $-P=O(OH)_2$ 、 $-P=S(OH)_2$ 、 $-P=O(SH)(OH)$ 、 $-P=S(SH)(OH)$ 、 $P(=O)R^1OH$ 、 $-PH(=O)OH$ 、 $-(CR^2R^2)-P=O(OH)_2$ 、 $-SO_2OH$ （すなわち、 $-SO_3H$ ）、 $-S(O)OH$ 、 $-OSO_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-CONH(OH)$ 、 $-CONH(OR^3)$ 、 $-CONHSO_2R^3$ 、 $-CONHSO_2NR^3R^4$ 、 $-CH(COOH)_2$ 、 $-CR^1R^2COOH$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-S$

50

OR^3R^4 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^3$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-SO_2NHCO$
 R^3 、 $-NHCOR^3$ 、 $-NHC(O)CO_2H$ 、 $-NH SO_2NHR^3$ 、 $-NHC(O)$
 $)NHS(O)_2R^3$ 、 $-NH SO_2R^3$ 、 $-NH SO_3H$ 、

【化 5 1 7】



10

、またはそれらの塩、から選択され、
 式中、

R^1 および R^2 が、独立して、水素、 SR^3 、ハロ、または CN であり、 R^3 および R^4 が、独立して、 H 、 C_1-6 アルキル、または置換された C_1-6 アルキル（例えば、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ ）であり、

A 、 B 、および C が、各々独立して、 CH または N であり、

D が、各々独立して、 O または S である、請求項 1～51 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 53】

W が、 $-P=O(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-COOH$ 、および $-CH(COOH)_2$ 、またはそれらの塩から選択される、請求項 52 に記載の化合物。

【請求項 54】

Z^1 が、 $-(CH_2)_j-$ または $-(C(R^{22})_2)_j-$ であり、各 R^{22} が、独立して、 H 、ハロゲン（例えば、 F ）、および任意に置換された (C_1-C_6) アルキルから選択され、

j が、1～3 である、請求項 1～53 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 55】

Z^1 が、 $-CH=CH-$ である、請求項 1～53 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 56】

Z^2 が、 O または S である、請求項 1～55 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 57】

Z^2 が、 $-NR^{21}-$ である、請求項 1～55 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 58】

Z^2 が、 $-C(R^{22})_2-$ であり、各 R^{22} が、独立して、 H 、ハロゲン（例えば、 F ）、および任意に置換された (C_1-C_6) アルキルから選択される、請求項 1～55 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 59】

Z^1 が、 $-(CH_2)_j-$ 、置換された (C_1-C_3) アルキレン、および $-CH=CH-$ から選択され、

j が、1～3 であり、

Z^2 が、 O および CH_2 から選択される、請求項 1～53 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 60】

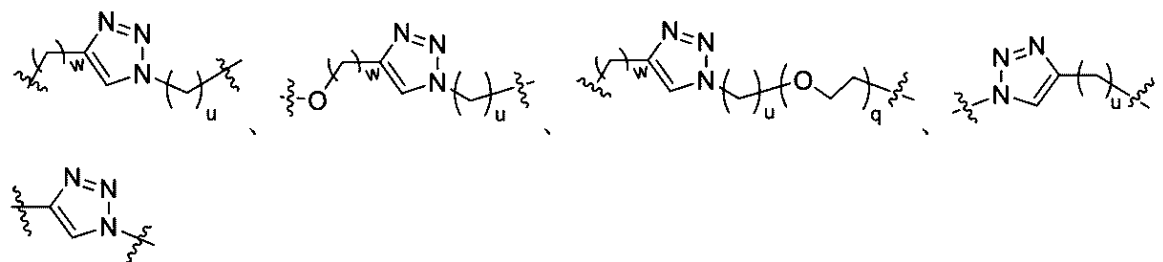
Z^1 が、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、または $-CH_2-CHF-$ であり、

Z^2 が、 O である、請求項 60 に記載の化合物。

【請求項 61】

50

【化 5 1 9】



10

、および $-(OCH_2CH_2)_q-$ から選択され、 q が、1～10であり、 u が、0～10であり、 w が、1～10である、請求項 25～65 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 67】

n が 2 以上である場合、少なくとも 1 つの L^4 が、存在し、分岐した連結部分である、請求項 25～66 のいずれか一項に記載の化合物。

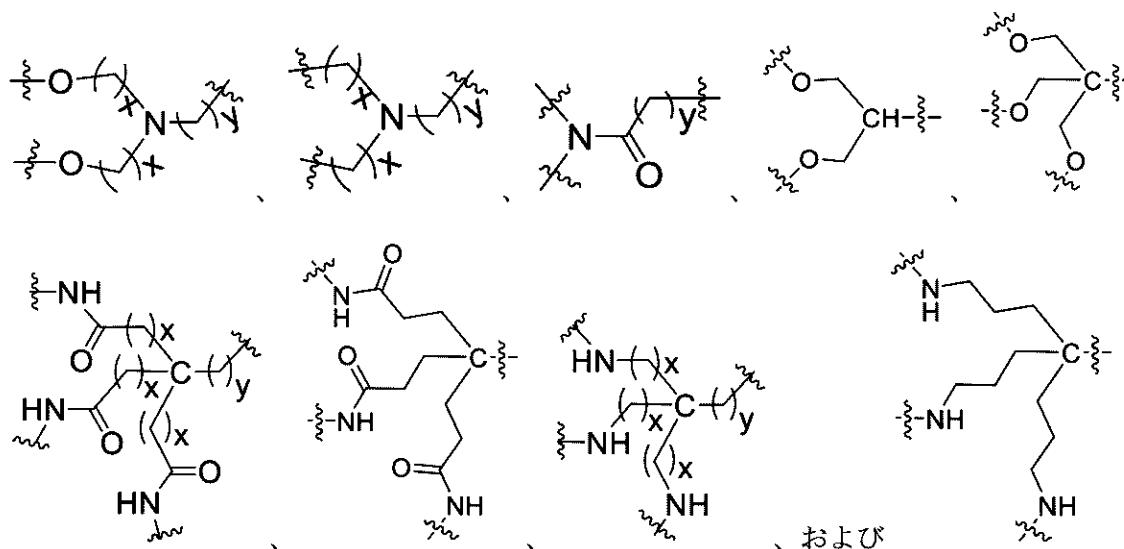
【請求項 68】

各 L^4 が、独立して、

$-OCH_2CH_2-$ 、

【化 5 2 0】

20



30

、から選択され、

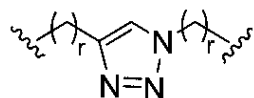
各 x および y が、各々独立して 1～10 である、請求項 25～67 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 69】

各 L^5 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、

40

【化 5 2 1】



、または $-(OCH_2CH_2)_r-$ であり、

各 L^6 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、または $-(OCH_2CH_2)_s-$ であり、

各 L^7 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -

50

アルキレンー、 $-C_{1-6}-$ アルキレンー、 $-(OCH_2CH_2)_t-$ 、または $-OCH_2-$ であり、

r 、 s 、および t が、各々独立して、 $1 \sim 20$ である、請求項25～68のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項70】

a が、1である、請求項25～69のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項71】

b 、 c 、 e 、 f 、および g のうちの少なくとも1つが、0ではない、請求項25～70のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項72】

b または c のうちの少なくとも1つが、0ではなく、 e 、 f 、および g のうちの少なくとも1つが、0ではない、請求項25～71のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項73】

a 、 b 、および c が、各々独立して、1または2である、請求項25～72のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項74】

前記リンカー L が、表2～3の構造のうちのいずれか1つから選択される、請求項1～73のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項75】

前記化合物が、表5～9の化合物から選択される、請求項1～74のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項76】

式(I)の細胞表面受容体結合コンジュゲート：

【化525】



(I)

またはその塩であって、

式中、

X が、細胞表面のアシアロ糖タンパク質受容体(ASGPR)に結合する部分、または細胞表面のマノース-6-リン酸受容体(M6PR)に結合する部分であり、

n が、 $1 \sim 500$ であり(例えば、 n が、 $1 \sim 20$ 、 $1 \sim 10$ 、 $1 \sim 6$ 、または $1 \sim 5$ であり)、

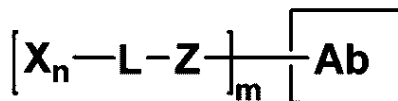
L が、リンカーであり、

Y が、標的タンパク質に特異的に結合する生体分子である、コンジュゲート。

【請求項77】

前記コンジュゲートが、式(V)：

【化526】



(V)

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

n が、 $1 \sim 20$ であり、

m が、 $1 \sim 80$ の平均負荷であり、

10

20

30

40

50

A b が、前記標的タンパク質に特異的に結合する抗体または抗体断片であり、
Z が、A b の適合基への化学選択的ライゲーシオン基の前記共有結合から生じる残基部分である、請求項 76 に記載のコンジュゲート。

【請求項 78】

n が、1 ～ 6 である、請求項 76 または 77 に記載のコンジュゲート。

【請求項 79】

n が、2 以下である、請求項 76 または 77 に記載のコンジュゲート。

【請求項 80】

n が、1 である、請求項 79 に記載のコンジュゲート。

【請求項 81】

n が、少なくとも 2 である、請求項 76 または 77 に記載のコンジュゲート。

【請求項 82】

n が、2 である、請求項 81 に記載のコンジュゲート。

【請求項 83】

n が、3 である、請求項 81 に記載のコンジュゲート。

【請求項 84】

n が、4 である、請求項 81 に記載のコンジュゲート。

【請求項 85】

m が、1 ～ 20 である、請求項 76 ～ 84 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 86】

m が、1 ～ 12 である、請求項 76 ～ 84 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 87】

m が、少なくとも約 2 である、請求項 76 ～ 86 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 88】

m が、少なくとも約 3 である、請求項 76 ～ 86 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 89】

m が、少なくとも約 4 である、請求項 76 ～ 86 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 90】

Z が、A b の 1 つ以上のシステイン残基へのチオール反応性化学選択的ライゲーシオン基の前記共有結合から生じる残基部分である、請求項 77 ～ 89 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

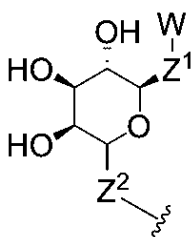
【請求項 91】

Z が、A b の 1 つ以上のシステイン残基へのアミン反応性化学選択的ライゲーシオン基の前記共有結合から生じる残基部分である、請求項 76 ～ 89 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 92】

X が、M6PR に結合する部分であり、式のもの：

【化 527】



またはその塩であって、
式中、

各Wが、独立して、親水性頭部基であり、

各 Z^1 が、独立して、任意に置換された($C_1 - C_3$)アルキレンおよび任意に置換されたエテニレンから選択され、

各 Z^2 が、独立して、O、S、 NR^{21} 、および $C(R^{22})_2$ から選択され、各 R^{21} が、独立して、H、任意に置換された($C_1 - C_6$)アルキルから選択され、各 R^{22} が、独立して、H、ハロゲン(例えば、F)、および任意に置換された($C_1 - C_6$)アルキルから選択される、請求項76～91のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

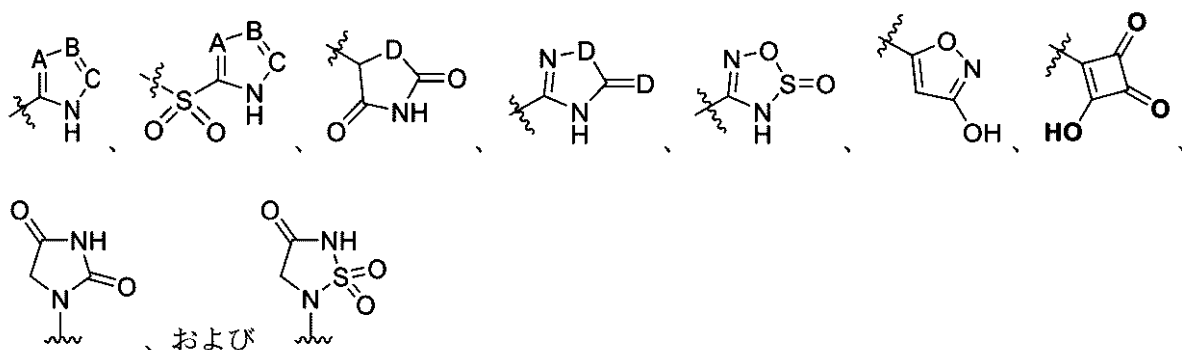
【請求項93】

前記親水性頭部基Wが、 $-OH$ 、 $-CR^2R^2OH$ 、 $-OP=O(OH)_2$ 、 $-SP=O(OH)_2$ 、 $-NR^3P=O(OH)_2$ 、 $-OP=O(SH)(OH)$ 、 $-SP=O(SH)(OH)$ 、 $-OP=S(OH)_2$ 、 $-OP=O(N(R^3)_2)(OH)$ 、 $-OP=O(R^3)(OH)$ 、 $-P=O(OH)_2$ 、 $-P=S(OH)_2$ 、 $-P=O(SH)(OH)$ 、 $-P=S(SH)(OH)$ 、 $P(=O)R^1OH$ 、 $-PH(=O)OH$ 、 $-(CR^2R^2)-P=O(OH)_2$ 、 $-SO_2OH$ (すなわち、 $-SO_3H$)、 $-S(O)OH$ 、 $-OSO_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-CONH(OH)$ 、 $-CONH(OR^3)$ 、 $-CONHSO_2R^3$ 、 $-CONHSO_2NR^3R^4$ 、 $-CH(COOH)_2$ 、 $-CR^1R^2COOH$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SOR^3R^4$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^3$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-SO_2NHCO R^3$ 、 $-NHCOR^3$ 、 $-NHC(O)CO_2H$ 、 $-NHSO_2NHR^3$ 、 $-NHC(O)NHS(O)_2R^3$ 、 $-NHSO_2R^3$ 、 $-NHSO_3H$ 、

10

20

【化528】



30

、またはそれらの塩、から選択され、
式中、

R^1 および R^2 が、独立して、水素、 SR^3 、ハロ、またはCNであり、 R^3 および R^4 が、独立して、H、 $C_1 - 6$ アルキル、または置換された $C_1 - 6$ アルキル(例えば、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$)であり、

A、B、およびCが、各々独立して、CHまたはNであり、

Dが、各々独立して、OまたはSである、請求項92に記載のコンジュゲート。

【請求項94】

40

Wが、 $-P=O(OH)_2$ が、 $-SO_3H$ が、 $-CO_2H$ 、および $-CH(CO_2H)_2$ 、またはそれらの塩から選択される、請求項93に記載のコンジュゲート。

【請求項95】

Z^1 が、 $-(CH_2)_j-$ であり、jが、1～3である、請求項92～94のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項96】

Z^1 が、 $-CH=CH-$ である、請求項92～95のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項97】

Z^2 が、OまたはSである、請求項92～96のいずれか一項に記載のコンジュゲート

50

。

【請求項 98】

Z^2 が、 $-NR^{21}-$ である、請求項 92 ～ 96 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 99】

Z^2 が、 $-C(R^{22})_2-$ である、請求項 92 ～ 96 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 100】

Z^1 が、 $-(CH_2)_j-$ 、置換された (C_1-C_3) アルキレン、および $-CH=CH-$ から選択され、

j が、1 ～ 3 であり、

Z^2 が、O および CH_2 から選択される、請求項 92 ～ 94 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

10

【請求項 101】

Z^1 が、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、または $-CH_2-CHF-$ であり、

Z^2 が、O である、請求項 100 に記載のコンジュゲート。

【請求項 102】

Z^1 が、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、または $-CH_2-CHF-$ であり、

Z^2 が、 CH_2 である、請求項 100 に記載のコンジュゲート。

20

【請求項 103】

Z^1 が、 $-CH=CH-$ であり、

Z^2 が、O である、請求項 100 に記載のコンジュゲート。

【請求項 104】

Z^1 が、 $-CH=CH-$ であり、

Z^2 が、 CH_2 である、請求項 100 に記載のコンジュゲート。

【請求項 105】

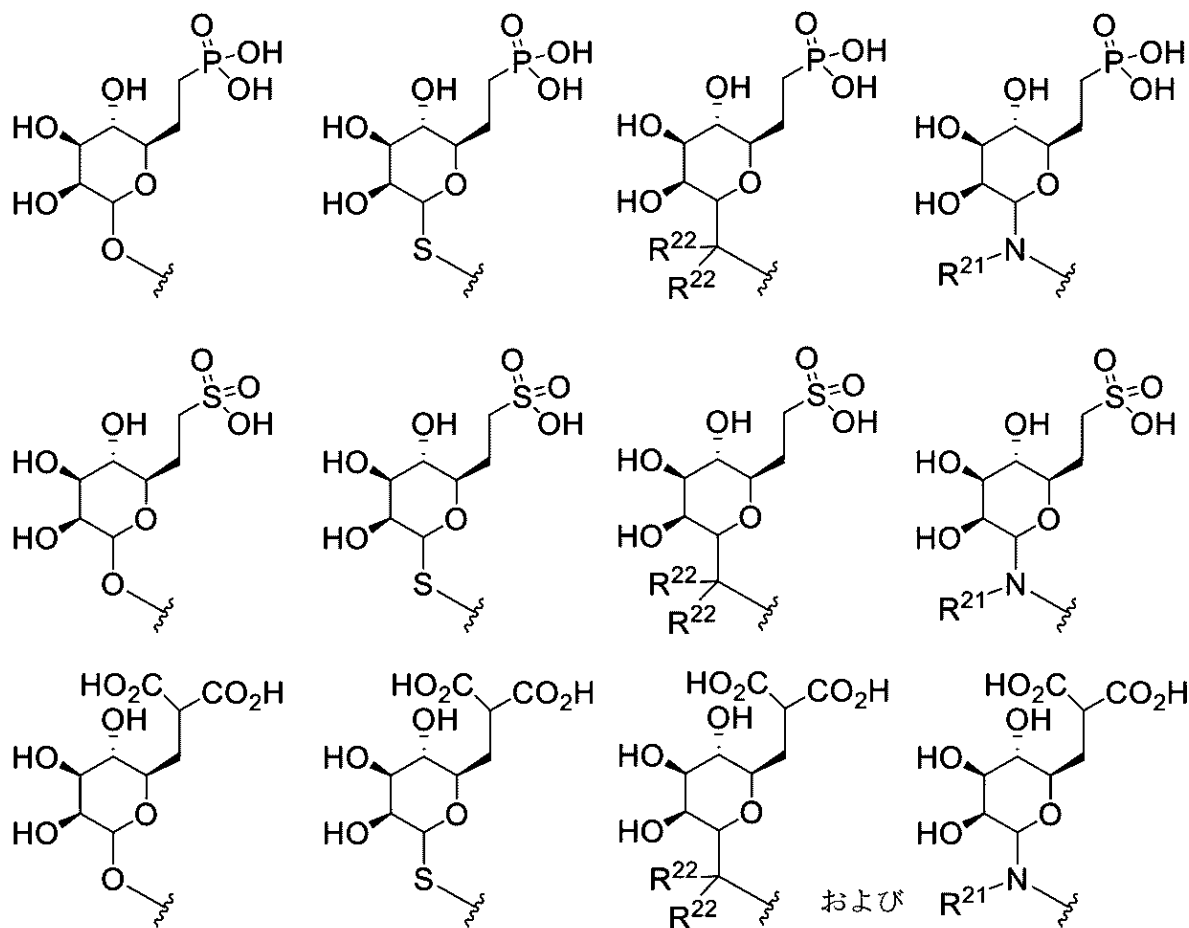
X が、以下から選択される、請求項 92 ～ 104 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

30

40

50

【化 5 2 9】



【請求項 1 0 6】

X が、ASGPR に結合する部分であり、式 (III-a) ~ (III-j) から選択され、

10

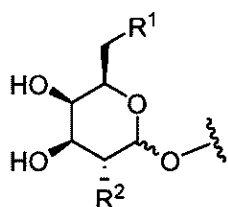
20

30

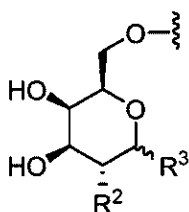
40

50

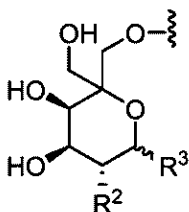
【化 5 3 0】



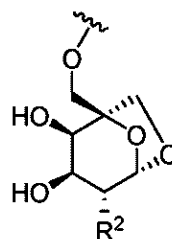
(III-a)



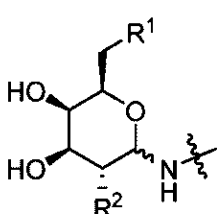
(III-b)



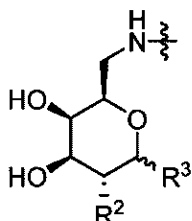
(III-c)



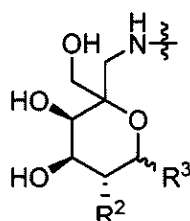
(III-d)



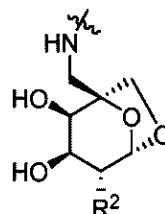
(III-e)



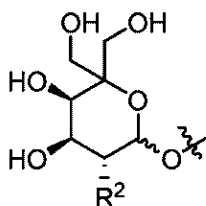
(III-f)



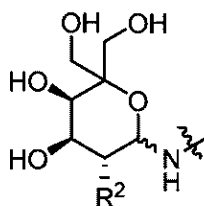
(III-g)



(III-h)



(III-i)

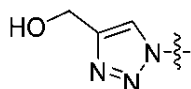


(III-j)

式中、

R^1 が、 $-OH$ 、 $-OC(O)R$ 、および

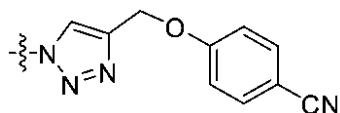
【化 5 3 1】



から選択され、 R が、 C_{1-6} アルキルであり、

R^2 が、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHCOCH_2CF_3$ 、 $-OH$ 、および

【化 5 3 2】



から選択され、

R^3 が、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、および $-OCH_2CH=CH_2$ から選択される、請求項 76～91 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 107】

X が、以下である、請求項 106 に記載のコンジュゲート。

10

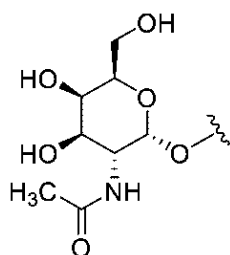
20

30

40

50

【化 5 3 3】

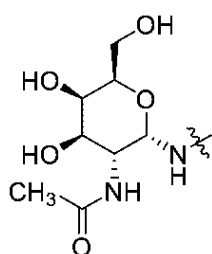


【請求項 1 0 8】

10

X が、以下である、請求項 1 0 6 に記載のコンジュゲート。

【化 5 3 4】

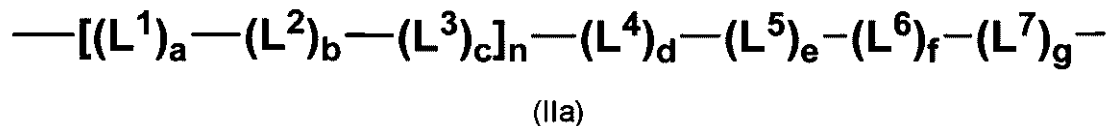


20

【請求項 1 0 9】

前記リンカー L が、式 (II a) のリンカーであり、

【化 5 3 5】



式中、

各 $L^1 \sim L^7$ が、独立して、連結部分であり、X と Y との間に直鎖または分岐リンカーを一緒に提供し、

30

a が、1 または 2 であり、

b、c、d、e、f、および g が、各々独立して、0、1、または 2 であり、

n が、1～6 である（例えば、n が、1～5、または 2～6、または 1、2、もしくは 3 である）、請求項 7 6～1 0 8 に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 1 0】

d が 0 である場合、n が、1 であり、

d が 1 である場合、n が、1～3 であり、

d が 2 である場合、n が、1～6 である、請求項 1 0 9 に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 1 1】

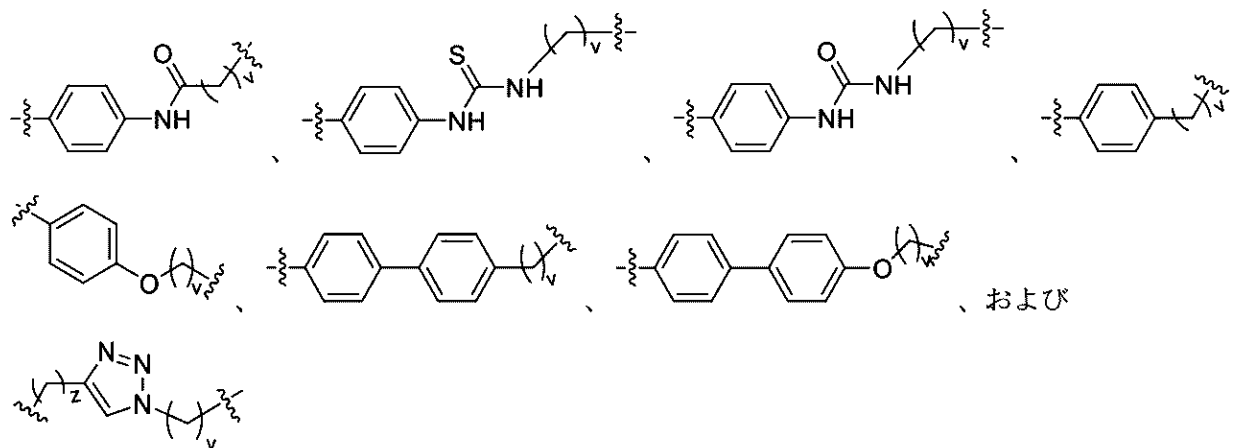
40

$\text{---}(L^1)_a\text{---}$ が、任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール連結部分を含む、請求項 1 0 9 または 1 1 0 に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 1 2】

各 L^1 が、独立して、

【化 5 3 6】



10

、から選択され、 v が、 $0 \sim 10$ であり、 z が、 $0 \sim 10$ である、請求項 111 に記載のコンジュゲート。

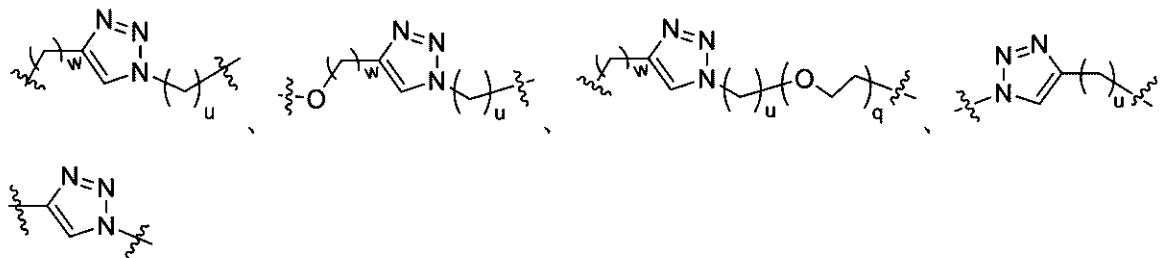
【請求項 113】

各 L^2 が、独立して、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-O(CH_2)_p-$ 、および $-(OCH_2CH_2)_p-$ から選択され、 p が、 $1 \sim 10$ であり、

20

各 L^3 が、独立して、

【化 5 3 7】



30

、および $-(OCH_2CH_2)_q-$ 、から選択され、 q が、 $1 \sim 10$ であり、 u が、 $0 \sim 10$ であり、 w が、 $1 \sim 10$ である、請求項 109～112 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 114】

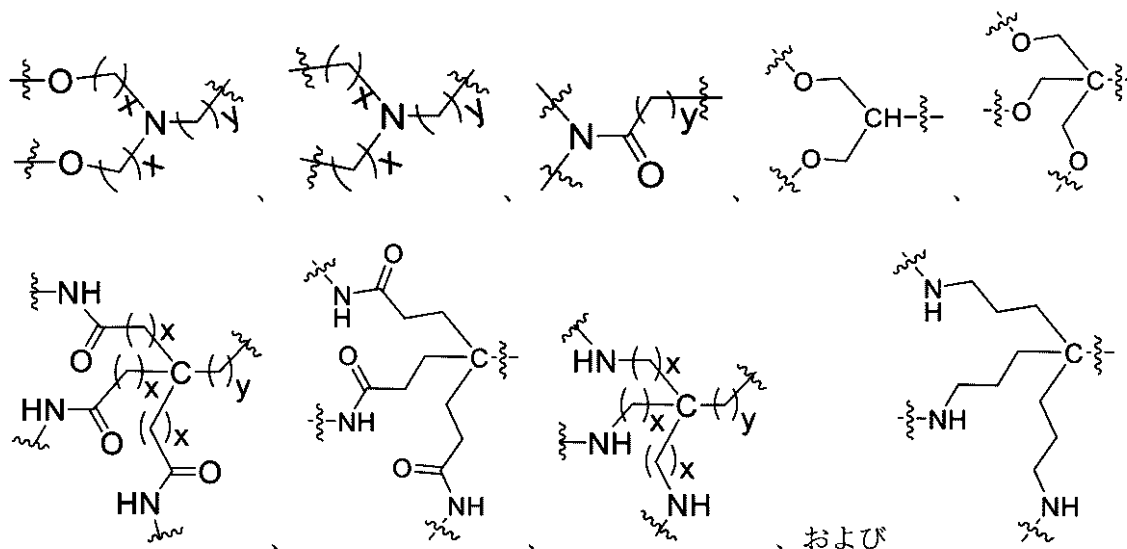
n が 2 以上である場合、少なくとも 1 つの L^4 が、存在し、分岐した連結部分である、請求項 109～113 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 115】

各 L^4 が、独立して、 $-OCH_2CH_2-$ 、

40

【化 5 3 8】



10

、から選択され、

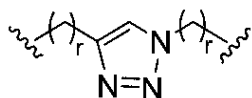
各 x および y が、各々独立して、1～10である、請求項109～114のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

20

【請求項116】

各 L^5 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、

【化 5 3 9】



、または $-(OCH_2CH_2)_r-$ であり、

各 L^6 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、または $-(OCH_2CH_2)_s-$ であり、

30

各 L^7 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-(OCH_2CH_2)_t-$ 、または $-OCH_2-$ であり、

r 、 s 、および t が、各々独立して、1～20である、請求項109～115のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項117】

a が、1である、請求項109～116のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項118】

b 、 c 、 e 、 f 、および g のうちの少なくとも1つが、0ではない、請求項109～117のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

40

【請求項119】

b または c のうちの少なくとも1つが、0ではなく、 e 、 f 、および g のうちの少なくとも1つが、0ではない、請求項109～118のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項120】

a 、 b 、および c が、各々独立して、1または2である、請求項109～119のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項121】

前記リンカー L が、表2～3の構造のうちのいずれか1つから選択される、請求項10

50

9～120のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項122】

前記コンジュゲートが、

i i) 表5～9の構造のうちのいずれか1つの化合物および生体分子のコンジュゲーションに由来するコンジュゲート、

i i i) 表5～9の構造のうちのいずれか1つの化合物およびポリペプチドのコンジュゲーションに由来するコンジュゲート、または

i v) 表5～9の構造のうちのいずれか1つの化合物および抗体または抗体断片のコンジュゲーションに由来するコンジュゲート、から選択される、請求項76または77に記載のコンジュゲート。

【請求項123】

前記抗体または抗体断片が、IgG抗体である、請求項77～122のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項124】

前記抗体または抗体断片が、ヒト化抗体である、請求項77～122のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項125】

前記抗体または抗体断片が、分泌されたまたは可溶性タンパク質に特異的に結合する、請求項77～124のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項126】

前記抗体または抗体断片が、細胞表面受容体に特異的に結合する、請求項77～124のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項127】

M6PRおよびASGPRから選択される細胞表面受容体を含む細胞内に標的タンパク質を内在化する方法であって、

前記細胞および前記標的タンパク質を含む細胞サンプルを、有効量の、請求項1～75のいずれか一項に記載の化合物または請求項76～132のいずれか一項に記載のコンジュゲートと接触させることを含み、前記化合物またはコンジュゲートが、前記標的タンパク質に特異的に結合し、前記細胞表面受容体に特異的に結合して、前記標的タンパク質の細胞取り込みを促進する、方法。

【請求項128】

前記標的タンパク質が、膜結合タンパク質である、請求項127に記載の方法。

【請求項129】

前記標的タンパク質が、細胞外タンパク質である、請求項127に記載の方法。

【請求項130】

前記化合物またはコンジュゲートが、前記標的タンパク質に特異的に結合する抗体または抗体断片(Ab)を含む、請求項127～129のいずれか一項に記載の方法。

【請求項131】

生物学的システムにおける標的タンパク質のレベルを低減させる方法であって、

前記生物学的システムを、有効量の請求項1～75のいずれか一項に記載の化合物、または請求項76～126のいずれか一項に記載のコンジュゲートと接触させることを含み、前記化合物またはコンジュゲートが、前記標的タンパク質に特異的に結合し、前記生物学的システムにおける細胞の細胞表面受容体に特異的に結合して、前記標的タンパク質の細胞取り込みおよび分解を促進する、方法。

【請求項132】

前記生物学的システムが、前記細胞表面受容体M6PRを含む細胞を含む、請求項131に記載の方法。

【請求項133】

前記生物学的システムが、前記細胞表面受容体ASGPRを含む細胞を含む、請求項131に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 3 4】

前記生物学的システムが、ヒト対象である、請求項 1 3 1～1 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 5】

前記生物学的システムが、インビトロ細胞サンプルである、請求項 1 3 1～1 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 6】

前記標的タンパク質が、膜結合タンパク質である、請求項 1 3 1～1 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

前記標的タンパク質が、細胞外タンパク質である、請求項 1 3 7～1 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 8】

標的タンパク質に関連する疾患または障害を治療する方法であって、

それを必要とする対象に、有効量の、請求項 1～7 5 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 7 6～1 2 6 のいずれか一項に記載のコンジュゲートを投与することを含み、前記化合物またはコンジュゲートが、前記標的タンパク質に特異的に結合する、方法。

【請求項 1 3 9】

前記疾患または障害が、炎症性疾患である、請求項 1 3 8 に記載の方法。

【請求項 1 4 0】

前記疾患または障害が、自己免疫疾患である、請求項 1 3 8 に記載の方法。

【請求項 1 4 1】

前記疾患または障害が、がんである、請求項 1 3 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2 0 2 0 年 1 月 1 0 日に出願された米国出願第 6 2 / 9 5 9 , 8 7 7 号、2 0 2 0 年 1 月 1 0 日に出願された米国出願第 6 2 / 9 5 9 , 8 6 2 号、2 0 2 0 年 1 月 1 0 日に出願された米国出願第 6 2 / 9 5 9 , 8 8 2 号、2 0 2 0 年 6 月 2 4 日に出願された米国出願第 6 3 / 0 4 3 , 7 4 9 号、2 0 2 0 年 6 月 2 4 日に出願された米国出願第 6 3 / 0 4 3 , 7 5 2 号、および 2 0 2 0 年 6 月 2 4 日に出願された米国出願第 6 3 / 0 4 3 , 7 5 4 号の利益を主張し、これらの出願は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

電子的に提出された配列リストへの参照

本出願は、2 0 2 0 年 6 月 1 7 日に作成され、1 5 , 9 5 1 バイトのサイズを有する 4 7 9 7 0 W O S e q l i s t と題するテキストファイルとして本出願とともに提出された、参照により組み込まれている。

【背景技術】

【0 0 0 3】

導入

多くの治療薬は、標的タンパク質に作用するために、標的タンパク質の機能的に重要な部位に結合し、それによってそのタンパク質の活性を調節することによって、または多くのモノクローナル抗体薬物のように免疫エフェクターを動員することによって作用する。しかしながら、これらのタンパク質が現在利用可能な治療標的アプローチに容易に従わないため、「創薬が困難 (u n d r u g g a b l e) 」と考えられている未開発のリザーバーが存在する。したがって、より広範囲のタンパク質を標的とすることができる治療法が必要である。

【0 0 0 4】

マンノースー6ーリン酸は、単糖のリガンドで、それらが結合しているリソソーム加水分解酵素の細胞内保持および分泌において重要な役割を果たす。この糖残基が新しく合成された酵素に取り込まれると、酵素がゴルジ装置からリソゾームへと運ばれ、そこで活性化されるようになる。細胞膜に結合した細胞表面のマンノース6リン酸受容体（M6PR）は、そのようなリソソーム酵素の分泌および内在化を含む、多くの生物学的プロセスで役割を果たす。M6PRによるエンドサイトーシスは、マンノース6ーリン酸（M6P）リガンドを有する化合物の細胞への内在化と、リソソームへの輸送を可能にする。

【0005】

細胞表面M6PRへの結合、続いて細胞膜を通過する輸送を提供する代替リガンドは、非常に興味深いものである。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

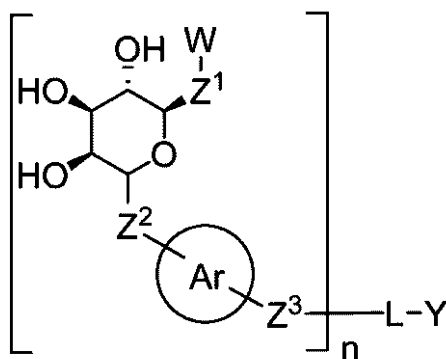
【0006】

本開示は、細胞表面受容体に特異的に結合するリガンド部分を含む化合物のクラスを提供する。いくつかの実施形態において、リガンド部分は、マンノースー6ーリン酸受容体（M6PR）に結合する。いくつかの実施形態において、リガンド部分は、細胞表面アシアロ糖タンパク質受容体（ASGPR）に結合する。細胞表面のM6PRまたはASGPR結合化合物は、受容体が結合した化合物を細胞内に取り込むようにトリガーすることができる。本開示のリガンド部分は、細胞表面受容体、例えば、M6PRまたはASGPRへの特異的結合およびその機能に影響を与えることなく、関心対象の様々な部分に連結することができる。抗体などの生体分子に連結されたリガンド部分のコンジュゲートである化合物も提供され、コンジュゲートは、細胞経路を利用して、細胞表面または細胞外環境から関心対象の特定のタンパク質を除去することができる。例えば、本明細書に記載のコンジュゲートは、細胞のリソソーム内の関心対象の標的分子を隔離および／または分解し得る。そのようなコンジュゲートを含む組成物、およびコンジュゲートを使用して関心対象のポリペプチドを隔離および／またはリソソーム分解の標的にする方法、ならびにコンジュゲートを使用して障害または疾患を治療する方法も、本明細書では提供される。

【0007】

本開示の第1の態様は、式（XI）の細胞表面マンノースー6ーリン酸受容体（M6PR）結合化合物：

【化1】



(XI)

またはその塩を含み、式中、

各Wが、独立して、親水性頭部基であり、

各Z¹が、独立して、任意に置換された（C₁ーC₃）アルキレンおよび任意に置換されたエテニレンから選択され、

各Z²が、独立して、O、S、NR^{2 1}、およびC（R^{2 2}）₂から選択され、各R^{2 1}が、独立して、H、および任意に置換された（C₁ーC₆）アルキルから選択され、各R^{2 2}が、独立して、H、ハロゲン（例えば、F）、および任意に置換された（C₁ーC₆

) アルキルから選択され、

各 A_r が、独立して、任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール連結部分（例えば、任意に置換された、単環式または二環式アリールまたはヘテロアリール）であり、

各 Z^3 が、独立して、連結部分であり、

n が、1～500であり、

L が、リンカーであり、

Y が、関心対象の部分である。

【0008】

本開示の第2の態様は、式(I)の細胞表面受容体結合コンジュゲート：

【化2】



(I)

またはその塩を含み、

式中、

X が、細胞表面のアシアロ糖タンパク質受容体 (ASGPR) に結合する部分、または細胞表面のマノース-6-リン酸受容体 (M6PR) に結合する部分であり、

n が、1～500であり（例えば、 n が、1～20、1～10、1～6、または1～5であり）、

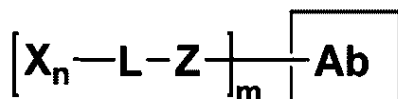
L が、リンカーであり、

Y が、標的タンパク質に特異的に結合する生体分子である。

【0009】

式(I)のいくつかの実施形態において、 Y は、標的タンパク質に特異的に結合する抗体または抗体断片であり、化合物は、式(V)の化合物：

【化3】



(V)

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

n が、1～20であり、

m が、1～80の平均負荷であり、

Ab が、標的タンパク質に特異的に結合する抗体または抗体断片であり、

Z が、 Ab の適合基への化学選択的ライゲーション基の共有結合から生じる残基部分である。

【0010】

本開示の第3の態様は、M6PRおよびASGPRから選択される細胞表面受容体を含む細胞内に標的タンパク質を内在化する方法であって、細胞および標的タンパク質を含む細胞サンプルを、有効量の化合物またはコンジュゲート（例えば、本明細書に記載のように）と接触させることを含み、標的タンパク質に特異的に結合し、細胞表面受容体に特異的に結合して、標的タンパク質の細胞取り込みを促進する、方法を含む。

【0011】

本開示の第4の態様は、生物学的システムにおける標的タンパク質のレベルを低減させる方法であって、生物学的システムを、有効量の化合物またはコンジュゲート（例えば、本明細書に記載される）と接触させることを含み、標的タンパク質に特異的に結合し、生

10

20

30

40

50

物学的システムにおける細胞の細胞表面受容体に特異的に結合して、標的タンパク質の細胞の取り込みおよび分解を促進する、方法を含む。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】 マツズマブー（化合物A）コンジュゲートの代表的なSECクロマトグラム。

【図2】 脱グリコシル化されたマツズマブおよびマツズマブー（化合物A）コンジュゲートのネイティブ質量分析MS分析。

【図3】 マツズマブー（化合物I-7）コンジュゲートの代表的なSECクロマトグラム。

【図4】 脱グリコシル化されたマツズマブおよびマツズマブー（化合物I-7）コンジュゲートのネイティブMS分析。 10

【図5】 アテゾリズマブー（化合物A）コンジュゲートの代表的なSECクロマトグラム。

【図6】 脱グリコシル化されたアテゾリズマブおよびアテゾリズマブー（化合物A）コンジュゲートのネイティブMS分析。

【図7】 セツキシマブー（化合物A）コンジュゲートの代表的なSECクロマトグラム。

【図8】 脱グリコシル化されたセツキシマブおよびセツキシマブー（化合物A）コンジュゲートのネイティブMS分析。

【図9】 セツキシマブー（化合物I-7）コンジュゲートの代表的なSECクロマトグラム。 20

【図10】 脱グリコシル化されたセツキシマブおよびセツキシマブー（化合物I-7）コンジュゲートのネイティブMS分析。

【図11】 抗PD-L1抗体（29E.2A3）-（化合物A）コンジュゲートの代表的なSECクロマトグラム。

【図12-1】 脱グリコシル化された抗PD-L1抗体（29E.2A3）および抗PD-L1抗体（29E.2A3）-（化合物A）コンジュゲートのネイティブMS分析。

【図12-2】 脱グリコシル化された抗PD-L1抗体（29E.2A3）および抗PD-L1抗体（29E.2A3）-（化合物A）コンジュゲートのネイティブMS分析。

【図13】 IgG2a-UNLB-（化合物I-7）コンジュゲートの代表的なSECクロマトグラム。 30

【図14】 脱グリコシル化されたIgG2a-UNLBおよびIgG2a-UNLB-（化合物I-7）コンジュゲートのネイティブMS分析。

【図15】 表面染色により測定されたHeLa親細胞およびM6PR KO細胞の表面EGFRレベルにおけるセツキシマブー（化合物A）およびセツキシマブー（化合物I-7）コンジュゲートの経時的活性。

【図16】 表面染色により測定されたHeLa親細胞およびM6PR KO細胞の表面EGFRレベルにおけるマツズマブー（化合物A）およびマツズマブー（化合物I-7）コンジュゲートの経時的活性。

【図17】 細胞内ウエスタンブロッティングによって測定されたHeLa親およびM6PR KO細胞の総EGFRレベルにおけるセツキシマブー（化合物A）、セツキシマブー（化合物I-7）、マツズマブー（化合物A）、およびマツズマブー（化合物I-7）コンジュゲートの用量反応。 40

【図18】 HeLa親およびM6PR KO細胞の相対的なEGFR正規化レベルにおけるセツキシマブー（化合物A）、セツキシマブー（化合物I-7）、マツズマブー（化合物A）、およびマツズマブー（化合物I-7）コンジュゲートの経時的活性。

【図19A】 非標識対照（図19A）、化合物I-7（図19B）、化合物I-8（図19C）、化合物I-9（図19D）、化合物I-11（図19E）、および化合物I-12（図19F）をM6PRにコンジュゲートしたマツズマブのM6PRに対する結合親和性。M6PRへの結合は、ELISAにより決定された。化合物I-7（dar8）および化合物I-11（dar4）は、それぞれ、最高および最低の結合親和性を示した。R 50

F U：相対蛍光ユニット。

【図19B】非標識対照（図19A）、化合物I-7（図19B）、化合物I-8（図19C）、化合物I-9（図19D）、化合物I-11（図19E）、および化合物I-12（図19F）をM6PRにコンジュゲートしたマツズマブのM6PRに対する結合親和性。M6PRへの結合は、ELISAにより決定された。化合物I-7（dar8）および化合物I-11（dar4）は、それぞれ、最高および最低の結合親和性を示した。R F U：相対蛍光ユニット。

【図19C】非標識対照（図19A）、化合物I-7（図19B）、化合物I-8（図19C）、化合物I-9（図19D）、化合物I-11（図19E）、および化合物I-12（図19F）をM6PRにコンジュゲートしたマツズマブのM6PRに対する結合親和性。M6PRへの結合は、ELISAにより決定された。化合物I-7（dar8）および化合物I-11（dar4）は、それぞれ、最高および最低の結合親和性を示した。R F U：相対蛍光ユニット。

10

【図19D】非標識対照（図19A）、化合物I-7（図19B）、化合物I-8（図19C）、化合物I-9（図19D）、化合物I-11（図19E）、および化合物I-12（図19F）をM6PRにコンジュゲートしたマツズマブのM6PRに対する結合親和性。M6PRへの結合は、ELISAにより決定された。化合物I-7（dar8）および化合物I-11（dar4）は、それぞれ、最高および最低の結合親和性を示した。R F U：相対蛍光ユニット。

【図19E】非標識対照（図19A）、化合物I-7（図19B）、化合物I-8（図19C）、化合物I-9（図19D）、化合物I-11（図19E）、および化合物I-12（図19F）をM6PRにコンジュゲートしたマツズマブのM6PRに対する結合親和性。M6PRへの結合は、ELISAにより決定された。化合物I-7（dar8）および化合物I-11（dar4）は、それぞれ、最高および最低の結合親和性を示した。R F U：相対蛍光ユニット。

20

【図19F】非標識対照（図19A）、化合物I-7（図19B）、化合物I-8（図19C）、化合物I-9（図19D）、化合物I-11（図19E）、および化合物I-12（図19F）をM6PRにコンジュゲートしたマツズマブのM6PRに対する結合親和性。M6PRへの結合は、ELISAにより決定された。化合物I-7（dar8）および化合物I-11（dar4）は、それぞれ、最高および最低の結合親和性を示した。R F U：相対蛍光ユニット。

30

【図20A】個々のr I g G 1抗体コンジュゲートの血清PK分析。マウス血清中の、化合物I-7（dar8）および（dar4）にコンジュゲートしたa I g G 2 a（図20A）、化合物I-11にコンジュゲートしたa I g G 2 aおよび化合物I-11にコンジュゲートしたa I g G 2 a（図20B）、ならびに化合物I-9にコンジュゲートしたa I g G 2 aおよび化合物I-12にコンジュゲートしたa I g G 2 a（図20C）の細胞内レベルを、ELISAを使用して0.5、1、2、6、および24時間で測定した。

【図20B】個々のr I g G 1抗体コンジュゲートの血清PK分析。マウス血清中の、化合物I-7（dar8）および（dar4）にコンジュゲートしたa I g G 2 a（図20A）、化合物I-11にコンジュゲートしたa I g G 2 aおよび化合物I-11にコンジュゲートしたa I g G 2 a（図20B）、ならびに化合物I-9にコンジュゲートしたa I g G 2 aおよび化合物I-12にコンジュゲートしたa I g G 2 a（図20C）の細胞内レベルを、ELISAを使用して0.5、1、2、6、および24時間で測定した。

40

【図20C】個々のr I g G 1抗体コンジュゲートの血清PK分析。マウス血清中の、化合物I-7（dar8）および（dar4）にコンジュゲートしたa I g G 2 a（図20A）、化合物I-11にコンジュゲートしたa I g G 2 aおよび化合物I-11にコンジュゲートしたa I g G 2 a（図20B）、ならびに化合物I-9にコンジュゲートしたa I g G 2 aおよび化合物I-12にコンジュゲートしたa I g G 2 a（図20C）の細胞内レベルを、ELISAを使用して0.5、1、2、6、および24時間で測定した。

【図21】J u r k a t細胞における抗I g G 2 aコンジュゲートの細胞内取り込み。A

50

l e x 4 8 8 でコンジュゲートした抗体を使用してコンジュゲートを検出し、1 時間後および 2 4 時間後に、F A C S によって細胞内蛍光レベルを決定した。

【図 2 2】抗 I g G 2 a の細胞内取り込みは、a I g G 2 a コンジュゲート化合物 I - 7 (d a r 8) の取り込みのパーセンテージとして 2 4 時間後に、1 0 n M で J u r k a t 細胞にコンジュゲートする。

【図 2 3】様々な D A R 負荷を有する例示的な化合物の様々な抗体コンジュゲートに対する M 6 P R 結合アッセイの結果のグラフ。

【図 2 4】細胞蛍光対抗体コンジュゲート濃度のグラフは、例示的な M 6 P R 結合化合物の様々な抗体コンジュゲートが 1 時間のインキュベーション後に J u r k a t 細胞への口バストな取り込みを示したことを示す。

【図 2 5】細胞蛍光対抗体コンジュゲート濃度のグラフは、例示的な M 6 P R または A S G P R 結合化合物の様々な抗体コンジュゲートが 1 時間のインキュベーション後に H e p G 2 細胞への口バストな取り込みを示したことを示す。

【図 2 6】野生型 (W T) K 5 6 2 細胞対 C I - M 6 P R ノックアウト (K O) 細胞における例示的な抗体コンジュゲートの C I - M 6 P R 依存性細胞取り込みを示すグラフ。

【発明を実施するための形態】

【0 0 1 3】

上で要約したように、本開示は、細胞表面受容体に特異的に結合するリガンド部分を含む化合物のクラスを提供する。また、例えば、隔離および／またはリソソーム分解のために、そのような細胞表面受容体、例えば、内在化細胞表面受容体に結合する部分 X を含むコンジュゲートも、本明細書で提供される。ある特定の実施形態において、細胞表面受容体は、マンノース-6-リン酸受容体 (M 6 P R) である。ある特定の実施形態において、細胞表面受容体は、アジアロ糖タンパク質受容体 (A S G P R) である。

【0 0 1 4】

この開示は、式 (I) の化合物：

【化 4】



(I)

またはその塩を含み、式中、

X が、(例えば、本明細書に記載されるように) M 6 P R および A S G P R から選択される細胞表面受容体に結合する部分であり、

n が、1 ~ 5 0 0 であり、

L が、定義された長さのリンカー (例えば、本明細書に記載されるように、一価または多価) であり、

Y が、関心対象の部分 (例えば、本明細書に記載されるように) である。

【0 0 1 5】

本開示の化合物およびコンジュゲートおよび方法は、以下により詳細に記載される。特定のクラスの M 6 P R 結合化合物が、記載されている。また、M 6 P R または A S G P R に結合する細胞表面受容体結合部分 (X) を含む生体分子コンジュゲートも、記載されている。M 6 P R 結合化合物において用途を見出すリンカー (L) および関心対象の部分 (Y)、ならびに生体分子コンジュゲートも、記載されている。本開示の化合物およびコンジュゲートが用途を見出す方法も、記載されている。

【0 0 1 6】

M 6 P R 結合化合物

上で要約したように、本開示は、細胞表面マンノース-6-リン酸受容体 (M 6 P R) に特異的に結合するリガンド部分を含む化合物のクラスを提供する。本開示の M 6 P R リガンド部分は、細胞表面受容体 M 6 P R への特異的結合およびその機能に影響を与えるこ

となく、関心対象の様々な部分に連結することができる。本発明者らは、本開示の化合物が、例えば、細胞のリソソームへの化合物の内在化および隔離、ならびに場合によってはその後のリソソーム分解のために、生物学的システムにおける細胞表面 M 6 P R の機能を利用することができることを実証した。本開示の化合物は、様々な用途で使用されている。

【0017】

本開示の化合物は、細胞表面 M 6 P R、例えば、内在化 M 6 P R 細胞表面受容体に特異的に結合することができる。特定の実施形態において、表面 M 6 P R は、ヒト M 6 P R である。特定の実施形態において、M 6 P R は、ホモサピエンズインスリン様成長因子 2 受容体 (IGF2R) (例えば、NCBI 参照配列: NM_000876.3 を参照) であり、カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体 (CI-MPR) とも称される。M 6 P R は、マンノース-6-リン酸 (M 6 P) 残基でキャップされた N 型糖鎖を持つタンパク質をリソソームに内因的に輸送し、エンドソーム、細胞表面、およびゴルジ複合体の間を循環する。例えば、Ghosh et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003; 4: 202-213 を参照のこと。

10

【0018】

本開示の M 6 P R 結合化合物は、細胞表面受容体 M 6 P R に特異的に結合する部分 (X) を含む。例えば、細胞表面 M 6 P R に特異的に結合するマンノース-6-リン酸 (M 6 P) または M 6 P 類似体もしくは誘導体 (例えば、本明細書に記載されるように)。M 6 P R 結合化合物は、一価または多価 (例えば、二価もしくは三価またはより高い原子価の) であり得、一価の化合物は、単一の M 6 P R リガンド部分を含み、一価の化合物は、2 つ以上のそのような部分を含む。

20

【0019】

そのような X を含む化合物 (例えば、本明細書に記載されるように) は、他の受容体に結合し得、例えば、イムノアッセイまたは当該技術分野において既知の他のアッセイにより決定されるように、より低い親和性で結合し得る。特定の実施形態において、X、またはそのような X を含む本明細書に記載の化合物は、X または化合物またはコンジュゲートは別の細胞表面受容体に結合する場合、親和性よりも少なくとも 2 対数、2.5 対数、3 対数、4 対数またはそれより多くである親和性を有する細胞表面 M 6 P R に特異的に結合する。特定の実施形態において、X、例えば、M 6 P または M 6 P 類似体もしくは誘導体、または X を含む本明細書に記載の化合物は、20 mM 以下の親和性 (K_d) で M 6 P R に特異的に結合する。特定の実施形態において、そのような結合は、約 20 mM 以下、約 10 mM、約 1 mM、約 100 μ M、約 10 μ M、約 1 μ M、約 100 nM、約 10 nM、または 1 nM 以下の親和性 (K_d) を有する。特に断りのない限り、この文脈における「結合する (binds)」、「に結合する (binds to)」、「特異的に結合する (specifically binds)」、または「特異的に結合する (specifically binds to)」は、交換可能に使用される。

30

【0020】

ある特定の実施形態において、M 6 P R 結合部分 X は、M 6 P R 特異的細胞表面受容体に結合し、分子をこの受容体に向ける (または標的にする) ことができる。ある特定の実施形態において、M 6 P R 結合部分 X は、M 6 P R に結合し、リソソームへの内在化および隔離、ならびに／またはその後のリソソーム分解のために、本明細書に記載の化合物またはコンジュゲートに向ける (または標的にする) ことができる。

40

【0021】

いくつかの実施形態において、M 6 P R 結合部分 X は、連結部分を介して環の 5 位に連結されている親水性頭部基を有するマンノース糖環またはその類似体を含む。連結部分は、長さが 1~5、1~4、または 1~3 個の原子などの長さが 1~6 個の原子であり得る。親水性頭部基は、水性または生理学的条件下で水素結合または静電相互作用が帯電しているか、または容易に可能である任意の便利な基であり得る。親水性頭部基は、望ましい安定性を有する M 6 P の 6-リン酸基の構造的または機能的模倣体であり得る。親水性頭

50

部基は、200未満、例えば150未満または100未満のMWを有し得る。いくつかの実施形態において、親水性頭部基は、ホスホネートである。いくつかの実施形態において、親水性頭部基は、チオホスホネートである。いくつかの実施形態において、親水性頭部基は、ホスフェート、チオホスフェート、またはジチオホスフェートである。

【0022】

いくつかの実施形態において、Xのマンノース糖環は、関心対象のM6PR受容体において望ましい結合親和性および活性を有する部分を一緒に提供する、任意に置換されたアリアルまたはヘテロアリアル基に連結されている。複数のM6PR結合部分Xを一緒に連結して、M6PRへの多価結合を提供することができる。M6PR結合部分または複数の部分Xは、関心対象の任意の便利な部分または分子にさらに連結することができる（例えば、本明細書に記載されるように）。

10

【0023】

したがって、式(Ia)のM6PR結合化合物：

【化5】



(Ia)

またはその塩が、本明細書で提供され、
式中、

20

Xが、細胞表面M6PR（例えば、M6PRリガンドまたは結合部分、例えば、本明細書に記載されるように）に結合する部分であり、

nが、1～500であり、

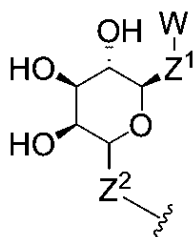
Lが、定義された長さのリンカーであり、

Yが、関心対象の部分である。

【0024】

本開示の化合物のM6PR結合部分(X)は、以下の構造によって記載されるマンノース環またはその類似体を含むことができ：

【化6】



30

式中、

Wが、親水性頭部基であり、

Z¹が、任意に置換された(C₁—C₃)アルキレンおよび任意に置換されたエテニレンから選択され、

40

Z²が、O、S、NR²¹、およびC(R²²)₂から選択され、各R²¹が、独立して、H、任意に置換された(C₁—C₆)アルキルから選択され、各R²²が、独立して、H、ハロゲン（例えば、F）、および任意に置換された(C₁—C₆)アルキルから選択される。

【0025】

M6PR結合部分のマンノース環またはその類似体は、連結部分を介してZ²基に結合することにより、本開示の化合物に組み込むことができる。式(Ia)の化合物において、Z²に結合した基または連結部分は、場合によっては、M6PR結合部分(X)の一部であり、M6PRへの所望の結合を提供するとみなされ得ることが理解される。他の特定の場合において、Z²に結合した基または連結部分は、式(Ia)のリンカーLの一部と

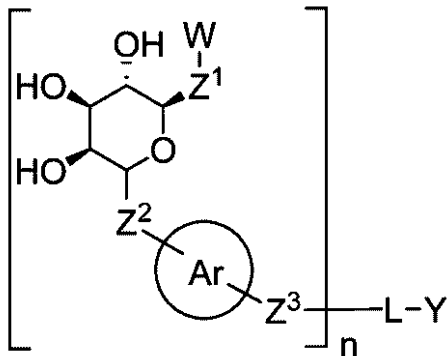
50

みなされ得る。

【0026】

一態様では、式(XI)の細胞表面マンノース-6-リン酸受容体(M6PR)結合化合物：

【化7】



(XI)

またはその塩が、本明細書で提供され、
式中、

各Wが、独立して、親水性頭部基であり、

各Z¹が、独立して、任意に置換された(C₁-C₃)アルキレンおよび任意に置換されたエテニレンから選択され、

各Z²が、独立して、O、S、NR²¹、およびC(R²²)₂から選択され、各R²¹が、独立して、H、任意に置換された(C₁-C₆)アルキルから選択され、各R²²が、独立して、H、ハロゲン(例えば、F)、および任意に置換された(C₁-C₆)アルキルから選択され、

各Arが、独立して、任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール基または連結部分であり、

各Z³が、独立して、連結部分であり、

nが、1~500であり、

Lが、リンカーであり、

Yが、関心対象の部分である。

【0027】

式(XI)のいくつかの実施形態において、nが1であり、かつArがフェニルである場合、i) Lが、少なくとも16個の連続する原子(例えば、少なくとも20個の連続する原子、場合によっては最大約200個の連続する原子)の骨格を含み、ii) Yが、生体分子であり、および/またはiii) Z³が、アミド、スルホンアミド、尿素、もしくはチオ尿素結合部分である。

【0028】

式(XI)のAr基連結部分は、単環式アリールまたは単環式ヘテロアリール基であり得る。式(XI)のいくつかの実施形態において、Arは、5員の単環式ヘテロアリール基である。式(XI)のいくつかの実施形態において、Arは、6員の単環式アリールまたはヘテロアリール基である。式(XI)のAr基連結部分は、二環式アリールまたは二環式ヘテロアリール基などの多環式アリールまたは多環式ヘテロアリール基であり得る。式(XI)のいくつかの実施形態において、Arは、縮合二環式基である。式(XI)のいくつかの実施形態において、Arは、共有結合を介して接続された2つのアリールおよび/またはヘテロアリール単環式環を含む二環式基である。式(XI)のいくつかの実施形態において、Arは、2つの6員環を有する二環式アリールまたは二環式ヘテロアリール基である。式(XI)のいくつかの実施形態において、Arは、共有結合を介して接続されるか、5員環に融合される1つの6員環を有する二環式アリールまたは二環式ヘテロ

アリール基である。

【0029】

式(XI)のいくつかの実施形態において、各Arは、独立して、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたピリジル、任意に置換されたビフェニル、任意に置換されたナフタレン、任意に置換されたキノリン、任意に置換されたトリアゾール、および任意に置換されたフェニレントリアゾールから選択される。式(XI)のいくつかの実施形態において、Arは、少なくとも1つのOH置換基で置換されている。式(XI)のいくつかの実施形態において、Arは、1つ、2つ、またはそれ以上のOH基で置換されている。式(XI)のいくつかの実施形態において、Arは、少なくとも1つの任意に置換された(C₁ - C₆)アルキルで置換されている。

10

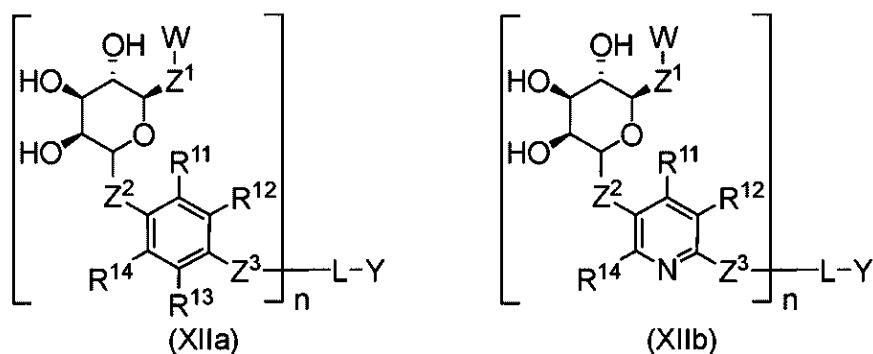
【0030】

式(XI)のいくつかの実施形態において、Arは、任意に置換された1,4-フェニレン、任意に置換された1,3-フェニレン、または任意に置換された2,5-ピリジレンである。

【0031】

式(XI)のいくつかの実施形態において、化合物は、式(XIIa)または(XIIb)の化合物：

【化8】



20

またはその塩であり、

式中、

30

各R¹¹ ~ R¹⁴が、独立して、H、ハロゲン、OH、任意に置換された(C₁ - C₆)アルキル、任意に置換された(C₁ - C₆)アルコキシ、COOH、NO₂、CN、NH₂、-N(R²⁵)₂、-OCOR²⁵、-COOR²⁵、-CONHR²⁵、および-NHCOR²⁵から選択され、

各R²⁵が、独立して、H、および任意に置換された(C₁ - C₆)アルキルから選択される。

【0032】

式(XIIa) ~ (XIIb)のいくつかの実施形態において、R¹¹ ~ R¹⁴は、各々、Hである。式(XIIa) ~ (XIIb)のいくつかの実施形態において、R¹¹ ~ R¹⁴のうちの少なくとも1つは、OHであり、例えば、R¹¹ ~ R¹⁴の1つ、2つまたはそれ以上は、OHである。

40

【0033】

式(XIIa) ~ (XIIb)のいくつかの実施形態において、Z³は、共有結合、-O-、-NR²³、-NR²³CO-、-CONR²³、-NR²³CO₂、-CONR²³、-NR²³C(=X¹)NR²³、-CR²⁴=N-、-CR²⁴=N-X²、-NR²³SO₂、および-SO₂NR²³から選択され、X¹およびX²が、O、S、およびNR²³から選択され、R²³およびR²⁴が、独立して、H、C(1-3)-アルキル(例えば、メチル)、および置換されたC(1-3)-アルキルから選択される。

【0034】

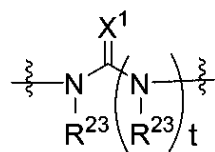
50

式 (X I) ~ (X I I b) のいくつかの実施形態において、 Z^3 は、L への共有結合である。

【0035】

式 (X I) ~ (X I I b) のいくつかの実施形態において、 Z^3 は、任意に置換されたアミド、尿素、またはチオ尿素である。式 (X I) ~ (X I I b) のいくつかの実施形態において、 Z^3 は、以下であり、

【化9】



10

式中、

X^1 が、O または S であり、

t が、0 または 1 であり、

各 R^{23} が、独立して、H、C (1-3) -アルキル (例えば、メチルまたはエチル)、および置換された C (1-3) -アルキルから選択される。 Z^3 のいくつかの実施形態において、 X^1 は、O である。 Z^3 のいくつかの実施形態において、 X^1 は、S である。 Z^3 のいくつかの実施形態において、t は、0 であり、 X^1 は、O であり、したがって、 Z^3 は、アミドである。 Z^3 のいくつかの実施形態において、t は、1 であり、したがって、 Z^3 は、尿素またはチオ尿素である。

20

【0036】

式 (X I) ~ (X I I b) のいくつかの実施形態において、 Z^3 は、 $-N(R^{23})SO_2-$ または $-SO_2N(R^{23})-$ である。

【0037】

式 (X I) ~ (X I I b) のいくつかの実施形態において、 Z^3 は、 $-N(R^{23})CO-$ または $-CON(R^{23})-$ である。

【0038】

式 (X I) ~ (X I I b) のいくつかの実施形態において、 Z^3 は、 $-NH C(=X^1)NH-$ であり、 X^1 は、O または S である。いくつかの実施形態において、 X^1 は、O である。いくつかの実施形態において、 X^1 は、S である。

30

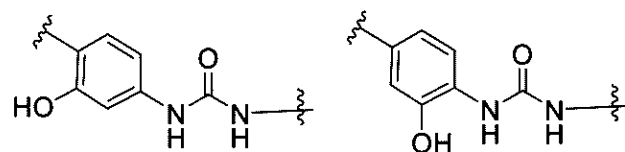
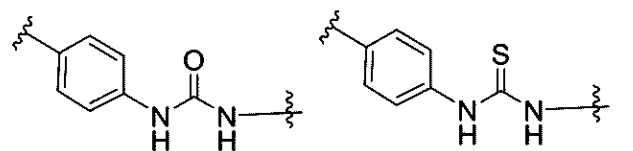
【0039】

式 (X I) ~ (X I I b) のいくつかの実施形態において、 $-Ar-Z^3-$ は、以下から選択される。

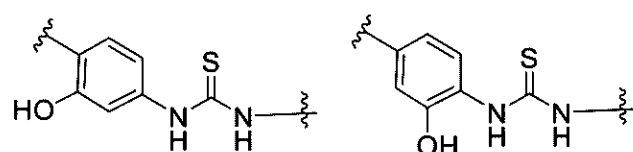
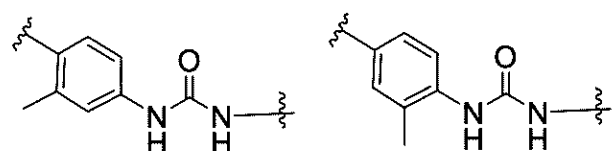
40

50

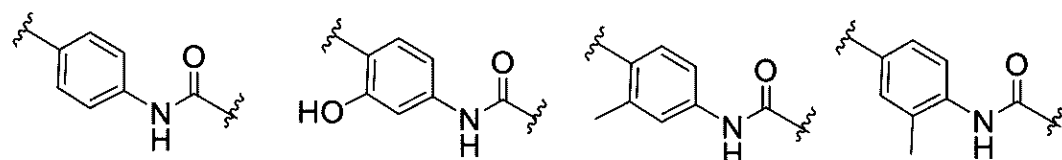
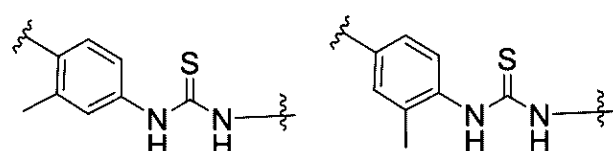
【化 10】



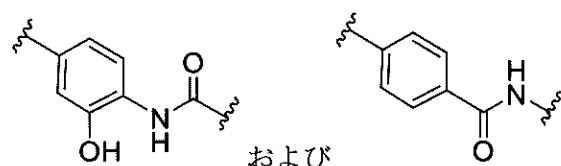
10



20



30



および

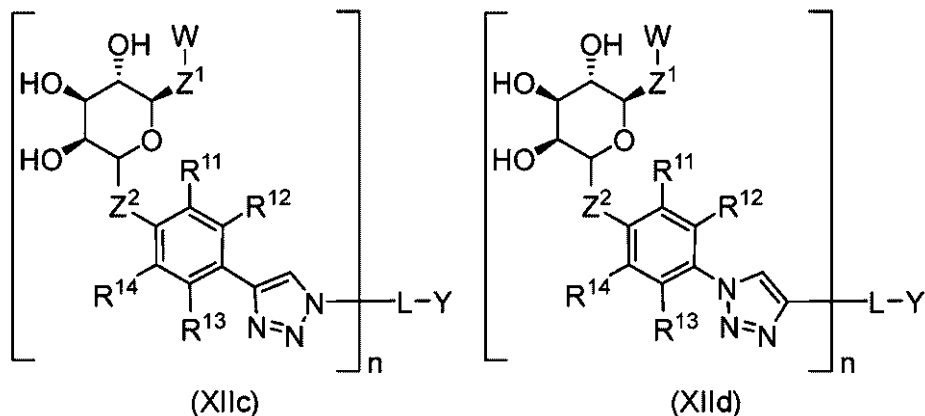
【0040】

式 (X I) ~ (X I I b) のいくつかの実施形態において、 Z^3 は、任意に置換されたトリアゾールである。 Z^3 が、任意に置換されたトリアゾールである場合、それは、化合物のアジド含有前駆体およびアルキン含有前駆体のクリック化学コンジュゲーションから合成的に誘導することができる。したがって、式 (X I I a) ~ (X I I b) のいくつかの実施形態において、化合物は、式 (X I I c) または (X I I d) の化合物：

40

50

【化 1 1】



10

またはその塩であり、
式中、

各 $R^{11} \sim R^{14}$ が、独立して、H、ハロゲン、OH、任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキル、任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルコキシ、COOH、NO₂、CN、NH₂、 $-N(R^{25})_2$ 、 $-OCOR^{25}$ 、 $-COOR^{25}$ 、 $-CONHR^{25}$ 、および $-NHCOR^{25}$ から選択され、

各 R^{25} が、独立して、H、および任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキルから選択される。

20

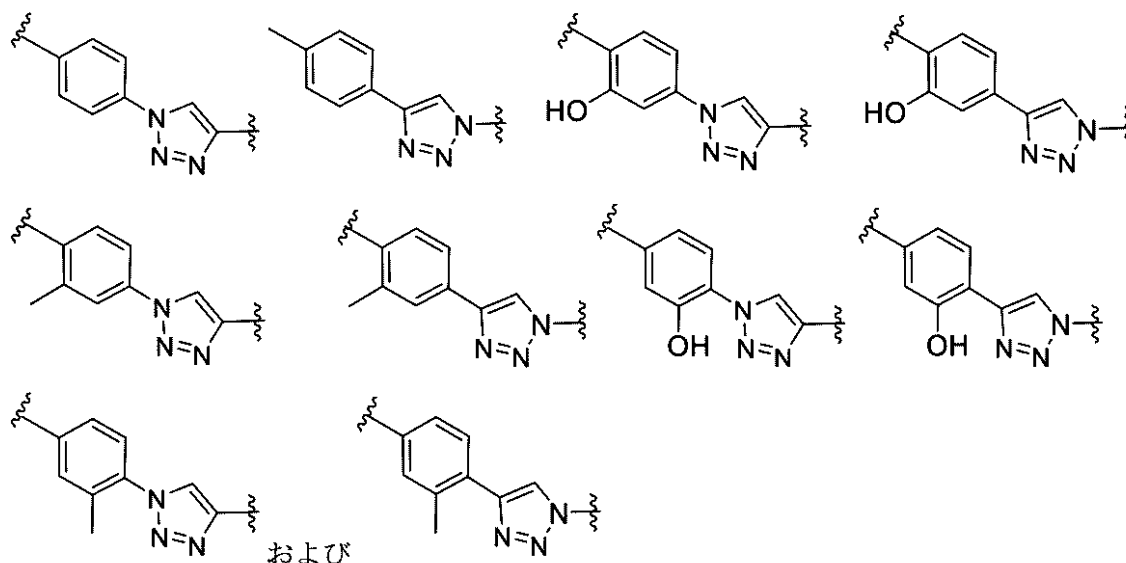
【0041】

式 (XIIc) ~ (XIId) のいくつかの実施形態において、 $R^{11} \sim R^{14}$ は、各々、Hである。式 (XIIc) ~ (XIId) のいくつかの実施形態において、 $R^{11} \sim R^{14}$ のうちの少なくとも1つは、OHであり、例えば、 $R^{11} \sim R^{14}$ のうちの1つ、2つまたはそれ以上は、OHである。

【0042】

式 (XIIc) ~ (XIId) のいくつかの実施形態において、 $-Ar-Z^3-$ は、以下から選択される。

【化 1 2】



30

40

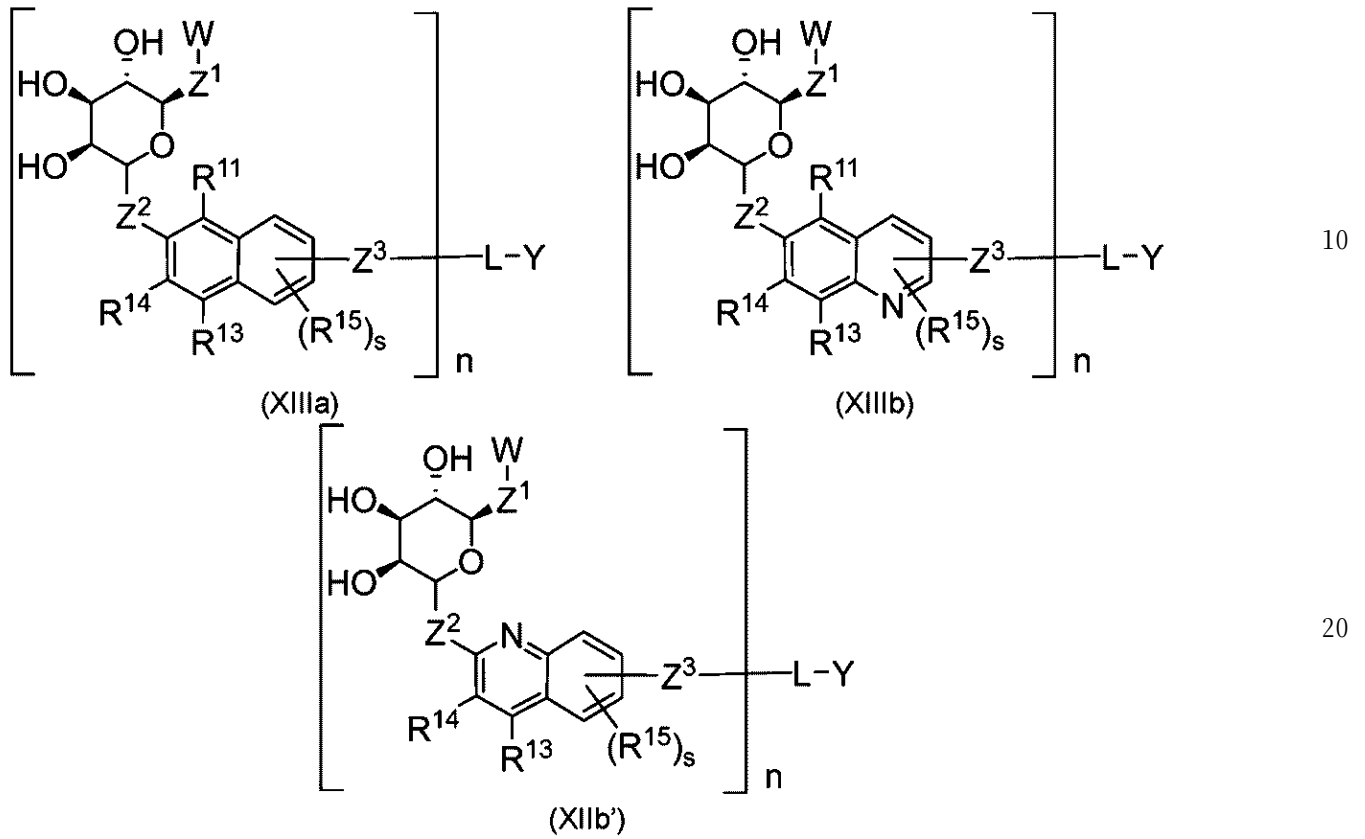
【0043】

式 (XI) のいくつかの実施形態において、Arは、任意に置換された縮合二環式アリールまたはヘテロアリールである。式 (XI) のいくつかの実施形態において、Arは、任意に置換されたナフタレンまたは任意に置換されたキノリンである。式 (XI) のいく

50

つかの実施形態において、化合物は、式 (X I I I a)、(X I I I b)、または (X I I I b') の化合物：

【化 1 3】



またはその塩であり、式中、

各 R^{11} および $R^{13} \sim R^{14}$ が、独立して、H、ハロゲン、OH、任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキル、任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルコキシ、COOH、NO₂、CN、NH₂、 $-N(R^{25})_2$ 、 $-OCOR^{25}$ 、 $-COOR^{25}$ 、 $-CONHR^{25}$ 、および $-NHCOR^{25}$ から選択され、

s が、0～3であり、

各 R^{25} が、独立して、H、および任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキルから選択される。

【0044】

式 (X I I I a) ～ (X I I I b') のいくつかの実施形態において、化合物は、式 (X I I I c) ～ (X I I I h) の化合物：

10

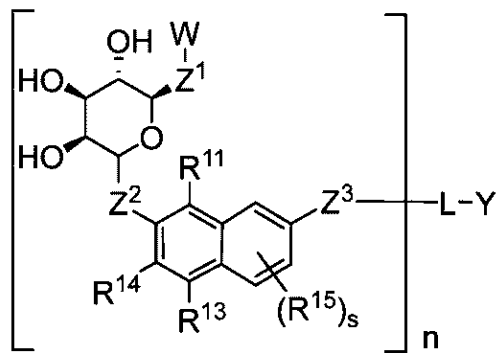
20

30

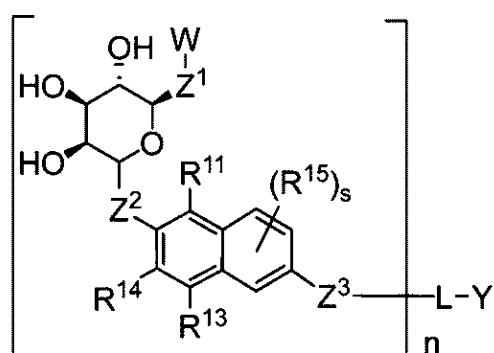
40

50

【化 1 4】

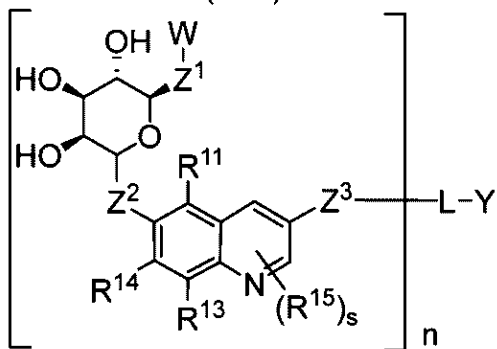


(XIIIc)

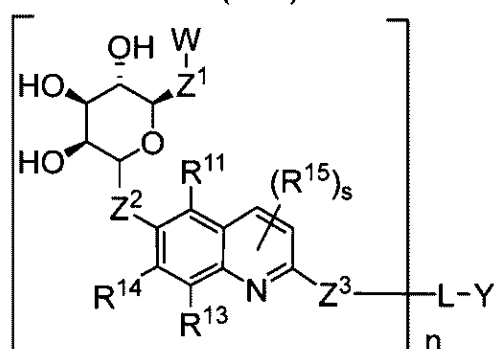


(XIIIId)

10

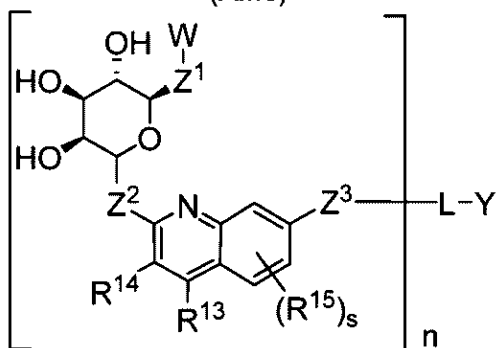


(XIIIe)

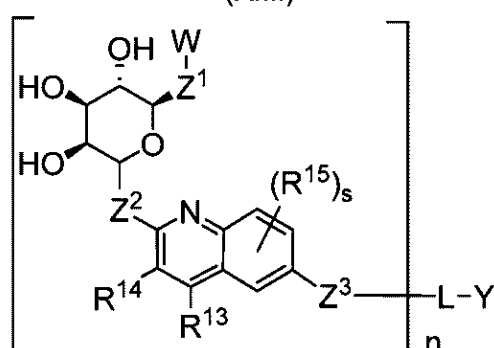


(XIIIIf)

20



(XIIIg)



(XIIIh)

30

またはその塩である。

【0045】

式 (XIIIa) ~ (XIIIh) のいくつかの実施形態において、 $R^{11} \sim R^{14}$ は、各々、Hであり、 s は、0である。式 (XIIIa) ~ (XIIIh) のいくつかの実施形態において、 $R^{11} \sim R^{15}$ のうちの少なくとも1つは、OHであり、例えば、 $R^{11} \sim R^{15}$ のうちの1つ、2つまたはそれ以上は、OHである。

【0046】

式 (XIIIa) ~ (XIIIh) のいくつかの実施形態において、 Z^3 は、共有結合、 $-O-$ 、 $-NR^{23}-$ 、 $-NR^{23}CO-$ 、 $-CONR^{23}-$ 、 $-NR^{23}CO_2-$ 、 $-OCONR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(=X^1)NR^{23}-$ 、 $-CR^{24}=N-$ 、 $-CR^{24}=N-X^2$ 、 $-N(R^{23})SO_2-$ 、および $-SO_2N(R^{23})-$ から選択され、 X^1 および X^2 は、O、S、および NR^{23} から選択され、 R^{23} および R^{24} は、独立して、H、 $C(1-3)$ -アルキル (例えば、メチル)、および置換された $C(1-3)$ -アルキルから選択される。

【0047】

式 (XIIIa) ~ (XIIIh) のいくつかの実施形態において、 Z^3 は、Lへの共有結合である。

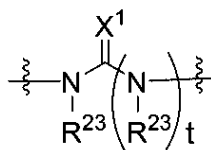
40

50

【0048】

式 (X I I I a) ~ (X I I I h) のいくつかの実施形態において、 Z^3 は、任意に置換されたアミド、尿素、またはチオ尿素である。式 (X I I I a) ~ (X I I I h) のいくつかの実施形態において、 Z^3 は、以下であり、

【化15】



10

式中、

X^1 が、O または S であり、

t が、0 または 1 であり、

各 R^{23} が、独立して、H、C (1-3) -アルキル (例えば、メチルまたはエチル)、および置換された C (1-3) -アルキルから選択される。 Z^3 のいくつかの実施形態において、 X^1 は、O である。 Z^3 のいくつかの実施形態において、 X^1 は、S である。 Z^3 のいくつかの実施形態において、t は、0 であり、 X^1 は、O であり、したがって、 Z^3 は、アミドである。 Z^3 のいくつかの実施形態において、t は、1 であり、したがって、 Z^3 は、尿素またはチオ尿素である。

20

【0049】

式 (X I I I a) ~ (X I I I h) のいくつかの実施形態において、 Z^3 は、 $-N(R^{23})SO_2-$ または $-SO_2N(R^{23})-$ である。

【0050】

式 (X I I I a) ~ (X I I I h) のいくつかの実施形態において、 Z^3 は、 $-N(R^{23})CO-$ または $-CON(R^{23})-$ である。

【0051】

式 (X I I I a) ~ (X I I I h) のいくつかの実施形態において、 Z^3 は、 $-NHC(=X^1)NH-$ であり、 X^1 は、O または S である。いくつかの実施形態において、 X^1 は、O である。いくつかの実施形態において、 X^1 は、S である。

30

【0052】

式 (X I I I a) ~ (X I I I h) のいくつかの実施形態において、 Z^3 は、任意に置換されたトリアゾールである。 Z^3 が、任意に置換されたトリアゾールである場合、それは、化合物のアジド含有前駆体およびアルキン含有前駆体のクリック化学コンジュゲーションから合成的に誘導することができる。

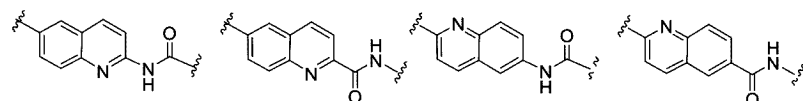
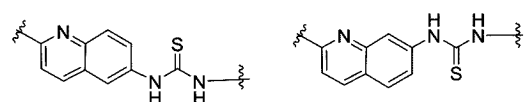
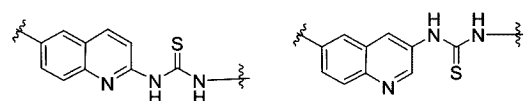
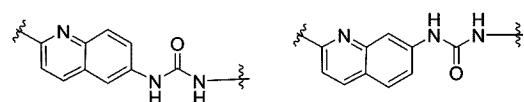
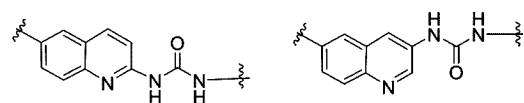
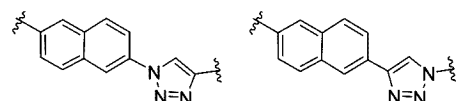
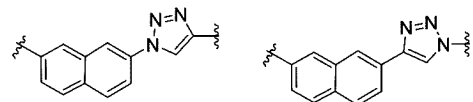
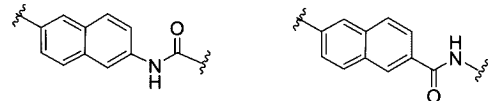
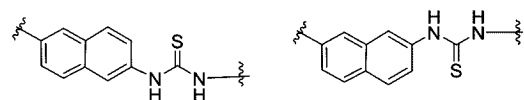
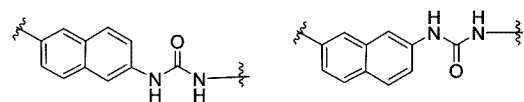
【0053】

式 (X I I I a) ~ (X I I I h) のいくつかの実施形態において、 $-Ar-Z^3-$ は、以下から選択される。

40

50

【化 1 6 - 1】

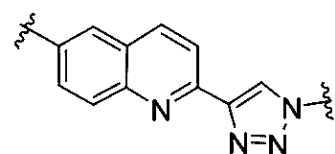
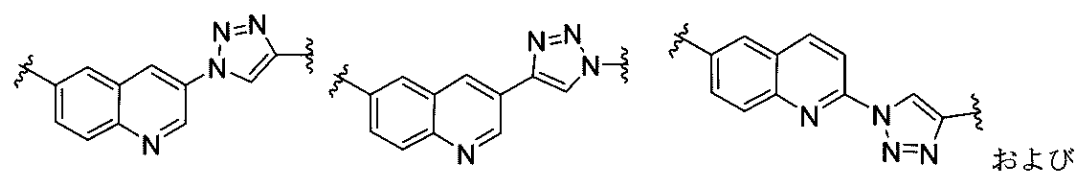


10

20

30

【化 1 6 - 2】



40

および

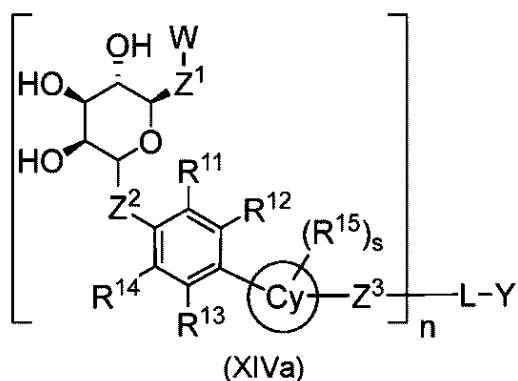
【0054】

式 (X I) のいくつかの実施形態において、Ar は、任意に置換された二環式アリールまたは任意に置換された二環式ヘテロアリールであり、化合物は、式 (X I V a) の化合

50

物、

【化 1 7】



10

またはその塩であり、

式中、

各 Cy が、独立して、単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールであり、

各 $R^{11} \sim R^{15}$ が、独立して、H、ハロゲン、OH、任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキル、任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルコキシ、 $COOH$ 、 NO_2 、 CN 、 NH_2 、 $-N(R^{25})_2$ 、 $-OCOR^{25}$ 、 $-COOR^{25}$ 、 $-CONHR^{25}$ 、および $NHCOR^{25}$ から選択され、

20

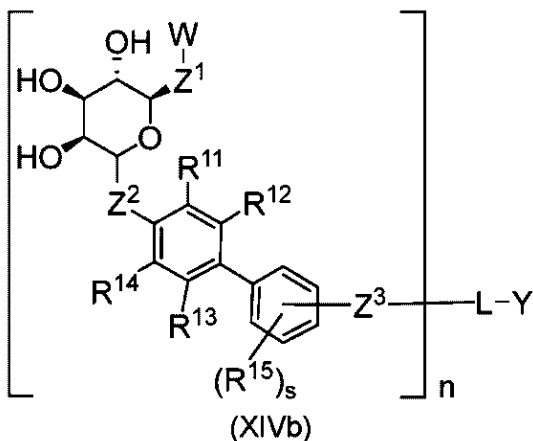
s が、0 ~ 4 であり、

各 R^{25} が、独立して、H、および任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキルから選択される。

【0055】

式 (XIVa) のいくつかの実施形態において、Ar は、任意に置換されたビフェニルであり、Cy は、任意に置換されたフェニルであり、化合物は、式 (XIVb) の化合物：

【化 1 8】



30

40

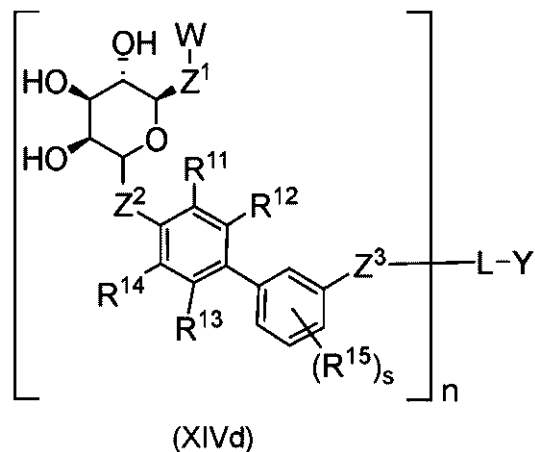
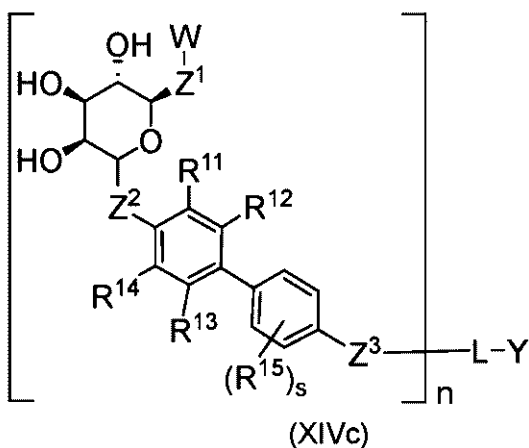
またはその塩である。

【0056】

式 (XIVb) のいくつかの実施形態において、化合物は、式 (XIVc) または (XIVd) の化合物：

50

【化 19】



10

またはその塩である。

【0057】

式 (XI) ~ (XIVd) のいくつかの実施形態において、Ar は、少なくとも 1 つの OH 置換基で置換されている。式 (XI) ~ (XIVd) のいくつかの実施形態において、R¹¹ ~ R¹⁵ は、各々、H である。式 (XI) ~ (XIVd) のいくつかの実施形態において、R¹¹ ~ R¹⁵ の少なくとも 1 つは、OH であり、例えば、R¹¹ ~ R¹⁵ のうちの 1 つ、2 つまたはそれ以上は、OH である。

20

【0058】

式 (XI) ~ (XIVd) のいくつかの実施形態において、Z³ は、共有結合、-O-、-NR²³-, -NR²³CO-, -CONR²³-, -NR²³CO₂-, -OCONR²³-, -NR²³C(=X¹)NR²³-, -CR²⁴=N-, -CR²⁴=N-X²-, -N(R²³)SO₂-, および -SO₂N(R²³)- から選択され、X¹ および X² は、O、S、および NR²³ から選択され、R²³ および R²⁴ は、独立して、H、C(1-3)-アルキル (例えば、メチル)、および置換された C(1-3)-アルキルから選択される。

【0059】

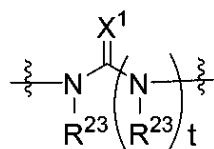
式 (XI) ~ (XIVd) のいくつかの実施形態において、Z³ は、L への共有結合である。

30

【0060】

式 (XI) ~ (XIVd) のいくつかの実施形態において、Z³ は、任意に置換されたアミド、尿素、またはチオ尿素である。式 (XI) ~ (XIVd) のいくつかの実施形態において、Z³ は、以下であり、

【化 20】



40

式中、

X¹ が、O または S であり、

t が、0 または 1 であり、

各 R²³ が、独立して、H、C(1-3)-アルキル (例えば、メチルまたはエチル)、および置換された C(1-3)-アルキルから選択される。Z³ のいくつかの実施形態において、X¹ は、O である。Z³ のいくつかの実施形態において、X¹ は、S である。Z³ のいくつかの実施形態において、t は、0 であり、X¹ は、O であり、したがって、Z³ は、アミドである。Z³ のいくつかの実施形態において、t は、1 であり、したがって

50

て、 Z^3 は、尿素またはチオ尿素である。

【0061】

式(XI)～(XIVd)のいくつかの実施形態において、 Z^3 は、 $-NHC(=X^1)NH-$ であり、 X^1 は、OまたはSである。いくつかの実施形態において、 X^1 は、Oである。いくつかの実施形態において、 X^1 は、Sである。

【0062】

式(XI)～(XIVd)のいくつかの実施形態において、 Z^3 は、 $-N(R^{23})SO_2-$ または $-SO_2N(R^{23})-$ である。

【0063】

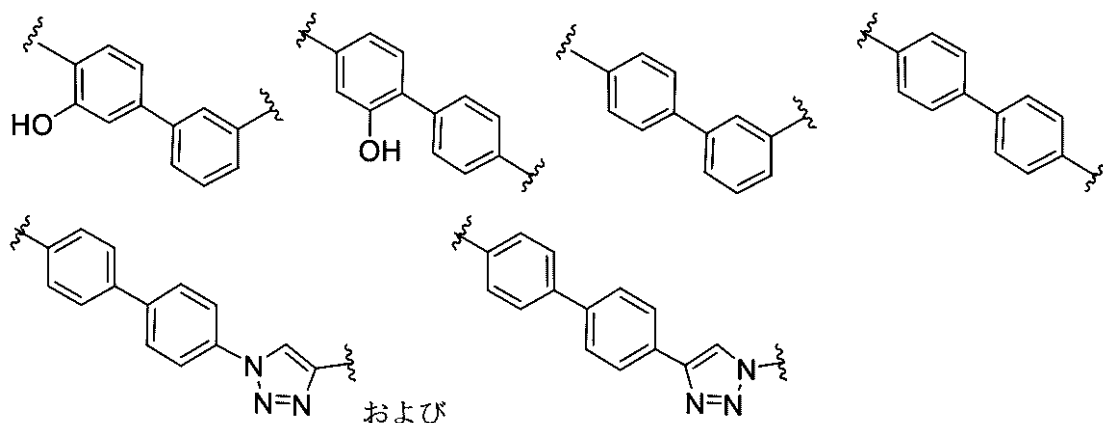
式(XI)～(XIVd)のいくつかの実施形態において、 Z^3 は、任意に置換されたトリアゾールである。 Z^3 が、任意に置換されたトリアゾールである場合、それは、化合物のアジド含有前駆体およびアルキン含有前駆体のクリック化学コンジュゲーションから合成的に誘導することができる。

10

【0064】

式(XI)～(XIVd)のいくつかの実施形態において、 $-Ar-Z^3-$ は、以下から選択される。

【化21】



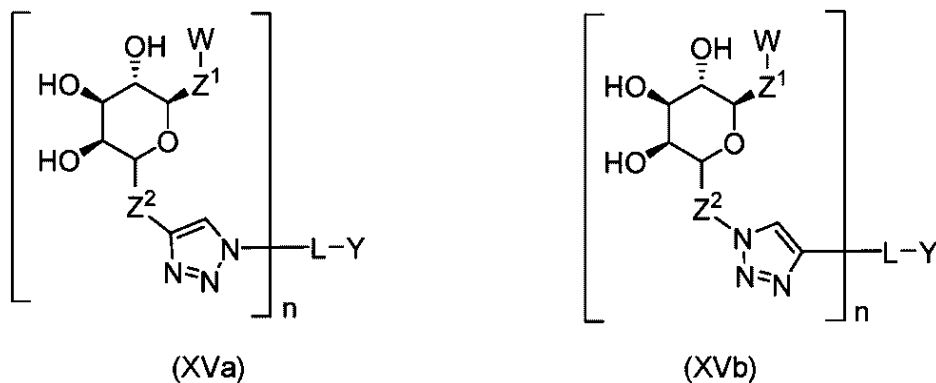
20

30

【0065】

式(XI)のいくつかの実施形態において、Arは、任意に置換された単環式ヘテロアールである。式(XI)のいくつかの実施形態において、Arは、トリアゾールであり、化合物は、式(XVa)または(XVb)の化合物である。

【化22】



40

【0066】

式(XVa)または(XVb)のいくつかの実施形態において、 Z^2 は、OまたはSである。式(XVa)または(XVb)のいくつかの実施形態において、 Z^2 は、 CH_2 である。

50

【0067】

式(XI)～(XVb)のいくつかの実施形態において、nは、少なくとも2であり、Lは、各Ar基をYに共有結合する分岐リンカーである。式(XI)～(XVb)のいくつかの実施形態において、nは、2～20であり、例えば、nは、2～10、2～6、例えば2または3である。

【0068】

式(XI)～(XVb)のいくつかの実施形態において、nは、20～500（例えば、20～400、20～300、または20～200、または50～500、または100～500）であり、Lは、 α -アミノ酸ポリマー（例えば、ポリ-L-リジン）であり、数多くの-Ar-Z³-基が、側鎖基を介して（例えば、リジン残基の側鎖アミノ基へのコンジュゲーションを介して）、ポリマー骨格に共有結合している。

10

【0069】

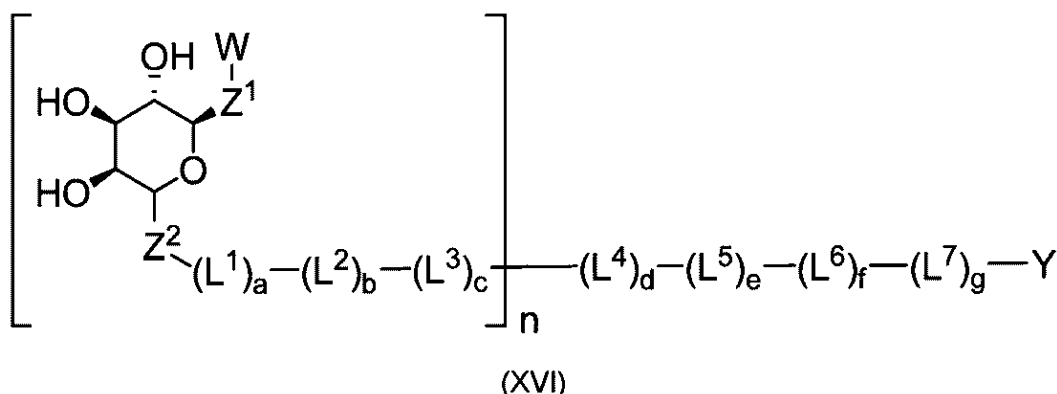
式(XI)～(XVb)のいくつかの実施形態において、nは、少なくとも2であり、各Z³連結部分は、リンカーLを介して、少なくとも16個の連続する原子の鎖によって（例えば、少なくとも20、少なくとも25、または少なくとも30の連続する原子の鎖によって、かつ、場合によっては、最大100の連続した原子の鎖によって）、すべての他のZ³結合部分から分離されている。

【0070】

式(XI)～(XVb)のいくつかの実施形態において、化合物は、式(XVI)の化合物：

20

【化23】



30

またはその塩であり、

式中、

nが、1～500であり、

各L¹～L⁷が、独立して、n Z²基とYとの間に直鎖または分岐リンカーを一緒に提供する連結部分であり、-(L¹)_a-が、任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール基である連結部分Arを含み、

aが、1または2であり、

b、c、d、e、f、およびgが、各々独立して、0、1、または2である。

40

【0071】

式(XVI)のいくつかの実施形態において、直鎖または分岐リンカーは、少なくとも16個の連続する原子（例えば、少なくとも20個の連続する原子、少なくとも30個の連続する原子、または16～100個の連続する原子）の鎖による各Z²およびYを分離する。

【0072】

式(XVI)のいくつかの実施形態において、nは、1～20、例えば、1～10、1～6、または1～5である。式(XVI)のいくつかの実施形態において、nは、少なくとも2であり、例えば、nは、2または3である。式(XVI)のいくつかの実施形態において、dが、>0である場合、L⁴は、分岐した結合部分であり、各L¹連結部分に共

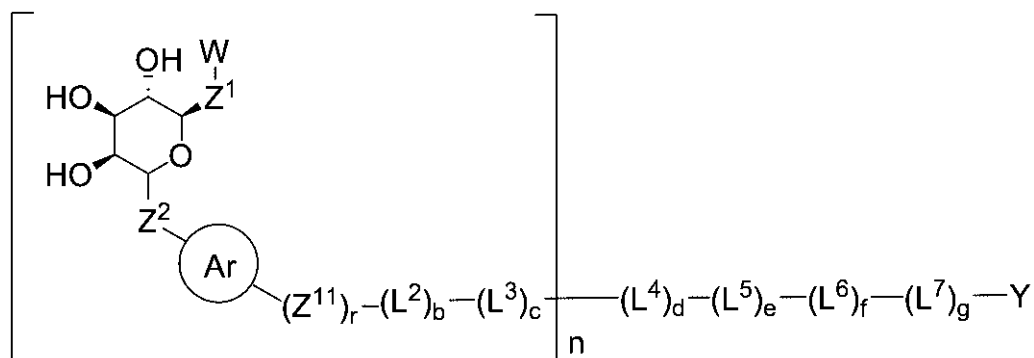
50

有結合している。

【0073】

式(XVI)のいくつかの実施形態において、化合物は、式(XVIa)の化合物であり、

【化24】



10

(XVIa)

式中、

Arが、任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール基であり、

Z¹¹が、連結部分であり、

rが、0または1であり、

nが、1～6である。

20

【0074】

式(XVIa)のいくつかの実施形態において、Z¹¹が、共有結合、ヘテロ原子、長さが1～3原子の骨格を有する基(例えば、—NH—、尿素、チオ尿素、エーテル、アミド)、またはトリアゾールである。

【0075】

式(XVIa)のいくつかの実施形態において、Arは、単環式アリールまたはヘテロアリール基である。式(XVIa)のいくつかの実施形態において、Arは、二環式アリールまたはヘテロアリール基である。式(XVIa)のいくつかの実施形態において、Arは、三環式アリールまたはヘテロアリール基である。式(XVIa)のいくつかの実施形態において、Arは、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたビフェニル、任意に置換されたナフタレン、任意に置換されたトリアゾール、任意に置換されたフェニル—トリアゾール、任意に置換されたビフェニル—トリアゾール、および任意に置換されたナフタレン—トリアゾールから選択される。ある特定の実施形態において、Arは、任意に置換された1,4-フェニレンである。

30

【0076】

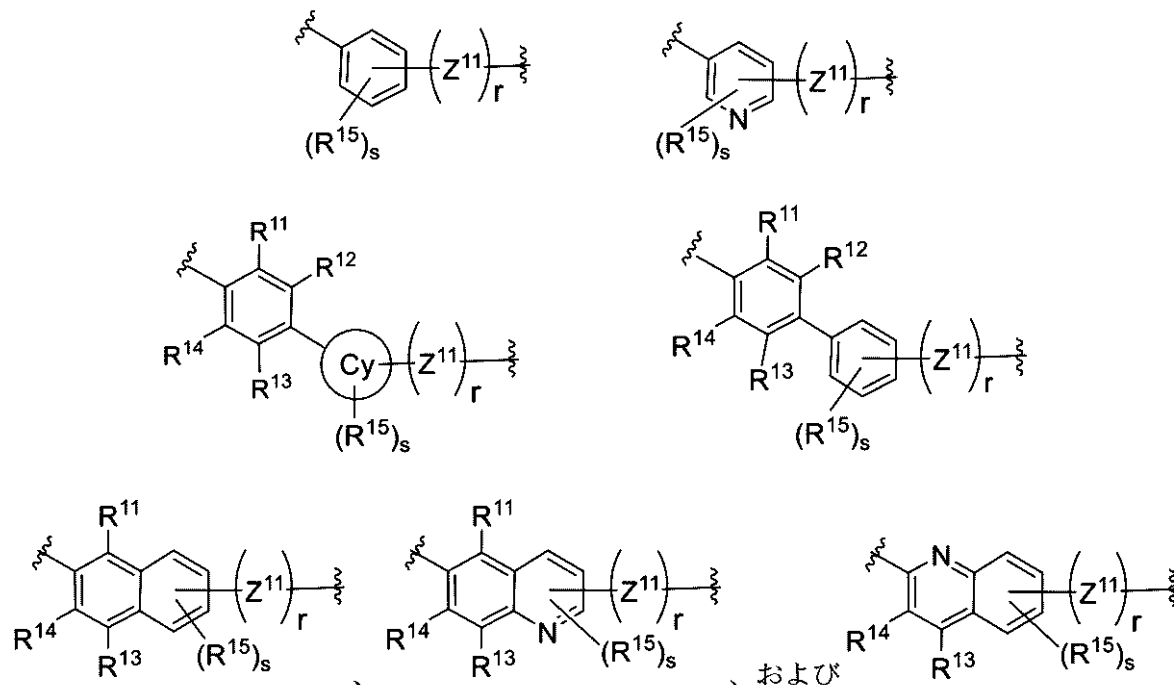
式(XVIa)のいくつかの実施形態において、Arは、少なくとも1つのヒドロキシで置換されている。

【0077】

式(XVI)～(XVIa)のいくつかの実施形態において、L¹または—Ar—(Z¹¹)_r—は、

40

【化 2 5】



10

20

、から選択され、
式中、

Cy が、単環式アリールまたはヘテロアリールであり、

r が、0 または 1 であり、

s が、0 ～ 4（例えば、0 ～ 3、または 0、1、もしくは 2）であり、

R¹¹ ～ R¹⁴ および各 R¹⁵ が、独立して、H、ハロゲン、OH、任意に置換された (C₁ - C₆) アルキル、任意に置換された (C₁ - C₆) アルコキシ、COOH、NO₂、CN、NH₂、-N(R²⁵)₂、-OCOR²⁵、-COOR²⁵、-CONHR²⁵、および -NHCOR²⁵ から選択され、各 R²⁵ が、独立して、H、C(1 - 6) - アルキル、および置換された C(1 - 6) - アルキルから選択され、

30

Z¹¹ が、共有結合、-O-、-NR²³-、-NR²³CO-、-CONR²³-、-NR²³CO₂-、-OCONR²³、-NR²³C(=X¹)NR²³-、-CR²⁴=N-、-CR²⁴=N-X²-、および任意に置換されたトリアゾールから選択され、X¹ および X² が、O、S、および NR²³ から選択され、R²³ および R²⁴ が、独立して、H、C(1 - 3) - アルキル（例えば、メチル）、および置換された C(1 - 3) - アルキルから選択される。

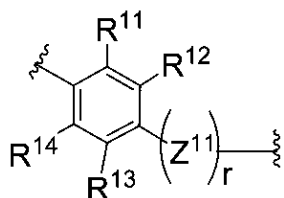
【0078】

いくつかの実施形態において、r が、0 であり、Z¹¹ が、存在しない。いくつかの実施形態において、r が、1 である。

【0079】

式 (XVI) ～ (XVIa) のいくつかの実施形態において、L¹ または -Ar-(Z¹¹)_r- は、以下である。

【化 2 6】



いくつかの実施形態において、r が、0 であり、Z¹¹ が、存在しない。いくつかの実施

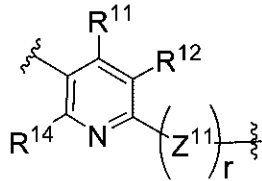
50

形態において、 r が、1である。

【0080】

式(XVI)～(XVIa)のいくつかの実施形態において、 L^1 または $-Ar-(Z^{11})_r-$ は、以下である。

【化27】



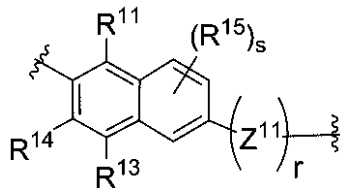
10

いくつかの実施形態において、 r が、0であり、 Z^{11} が、存在しない。いくつかの実施形態において、 r が、1である。

【0081】

式(XVI)～(XVIa)のいくつかの実施形態において、 L^1 または $-Ar-(Z^{11})_r-$ は、以下である。

【化28】



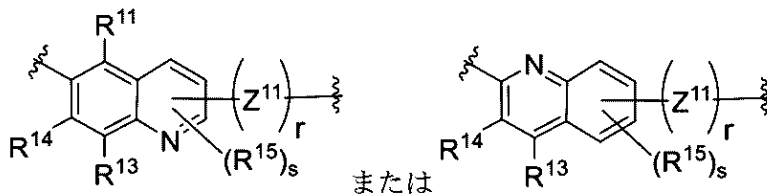
20

いくつかの実施形態において、 r が、0であり、 Z^{11} が、存在しない。いくつかの実施形態において、 r が、1である。

【0082】

式(XVI)～(XVIa)のいくつかの実施形態において、 L^1 または $-Ar-(Z^{11})_r-$ は、以下である。

【化29】



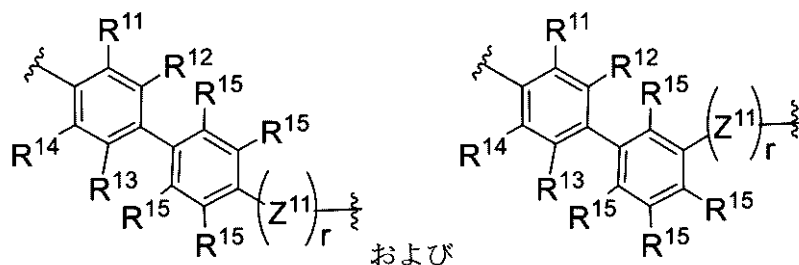
30

いくつかの実施形態において、 r が、0であり、 Z^{11} が、存在しない。いくつかの実施形態において、 r が、1である。

【0083】

式(XVI)～(XVIa)のいくつかの実施形態において、 L^1 または $-Ar-(Z^{11})_r-$ は、以下である。

【化30】



50

【0084】

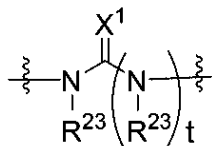
いくつかの実施形態において、 r が、0であり、 Z^{11} が、存在しない。いくつかの実施形態において、 r が、1であり、 Z^{11} が、 $-O-$ 、 $-NR^{23}-$ 、 $-NR^{23}CO-$ 、 $CONR^{23}-$ 、 $-NR^{23}CO_2-$ 、 $-OCONR^{23}-$ 、 $-NR^{23}C(=X^1)NR^{23}-$ 、 $-CR^{24}=N-$ 、 $-CR^{24}=N-X^2-$ 、 $-NR^{23}SO_2-$ 、および $-SO_2NR^{23}-$ から選択され、 X^1 および X^2 が、 O 、 S および NR^{23} から選択され、各 R^{23} および R^{24} が、独立して、 H 、 $C(1-3)$ -アルキル（例えば、メチル）、および置換 $C(1-3)$ -アルキルから選択される。

【0085】

いくつかの実施形態において、 r は、1であり、 Z^{11} は、以下であり、

10

【化31】



式中、

X^1 が、 O または S であり、

t が、0または1であり、

各 R^{23} が、独立して、 H 、 $C(1-3)$ -アルキル（例えば、メチル）、および置換された $C(1-3)$ -アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、 Z^{11} は、 $-NHC(=X^1)NH-$ であり、 X^1 は、 O または S である。いくつかの実施形態において、 r は、1であり、 Z^{11} は、トリアゾールである。

20

【0086】

式(XI)～(XVIa)のいくつかの実施形態において、 Z^3 は、 $-N(R^{23})SO_2-$ または $-SO_2N(R^{23})-$ である。

【0087】

式(XI)～(XVIa)のいくつかの実施形態において、 Z^3 は、 $-N(R^{23})CO-$ または $-CON(R^{23})-$ である。

【0088】

式(XI)～(XVIa)のいくつかの実施形態において、親水性頭部基 W は、帯電している、例えば、水性または生理学的条件下で、塩を形成することができる。式(XI)～(XVIa)のいくつかの実施形態において、親水性頭部基 W は、中性である。

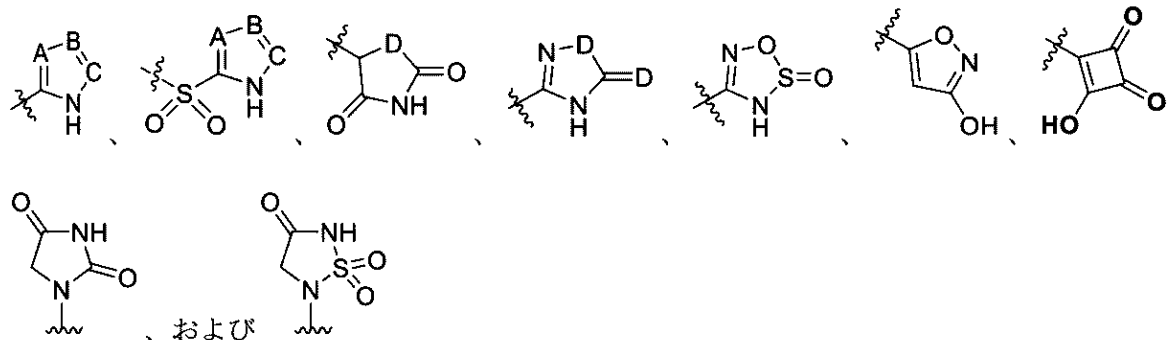
30

【0089】

本明細書に記載の式(XI)～(XVIa)の実施形態のいずれか1つにおいて、親水性頭部基 W は、 $-OH$ 、 $-CR^2R^2OH$ 、 $-OP=O(OH)_2$ 、 $-SP=O(OH)_2$ 、 $-NR^3P=O(OH)_2$ 、 $-OP=O(SH)(OH)$ 、 $-SP=O(SH)(OH)$ 、 $-OP=S(OH)_2$ 、 $-OP=O(N(R^3)_2)(OH)$ 、 $-OP=O(R^3)(OH)$ 、 $-P=O(OH)_2$ 、 $-P=S(OH)_2$ 、 $-P=O(SH)(OH)$ 、 $-P=S(SH)(OH)$ 、 $P(=O)R^1OH$ 、 $-PH(=O)OH$ 、 $-(CR^2R^2)-P=O(OH)_2$ 、 $-SO_2OH$ （すなわち、 $-SO_3H$ ）、 $-S(O)OH$ 、 $-OSO_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-CONH(OH)$ 、 $-CONH(OR^3)$ 、 $-CONHSO_2R^3$ 、 $-CONHSO_2NR^3R^4$ 、 $-CH(COOH)_2$ 、 $-CR^1R^2COOH$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SOR^3R^4$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^3$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-SO_2NHCOR^3$ 、 $-NHCOR^3$ 、 $-NHC(O)CO_2H$ 、 $-NHSO_2NHR^3$ 、 $-NHC(O)NHS(O)_2R^3$ 、 $-NHSO_2R^3$ 、 $-NHSO_3H$ 、

40

【化 3 2】



10

、またはそれらの塩、から選択され、

式中、

R^1 および R^2 が、独立して、水素、 SR^3 、ハロ、または CN であり、 R^3 および R^4 が、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、または置換された C_{1-6} アルキル（例えば、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ ）であり、

A 、 B 、および C が、各々独立して、 CH または N であり、

D が、各々独立して、 O または S である。

【0090】

式 (X I) ~ (X V I a) のいくつかの実施形態において、親水性頭部基 W は、ホスフェートまたはチオホスフェート（例えば、 $-OP=O(OH)_2$ 、 $-SP=O(OH)_2$ 、 $-OP=O(SH)(OH)$ 、 $-SP=O(SH)(OH)$ 、または $-OP=S(OH)_2$ ）である。式 (X I) ~ (X V I a) のいくつかの実施形態において、親水性頭部基 W は、ホスホネートまたはチオホスホネート（例えば、 $-P=O(OH)_2$ 、 $-P=S(OH)_2$ 、 $-P=O(SH)(OH)$ 、もしくは $-P=S(SH)(OH)$ 、またはそれらの塩）である。式 (X I) ~ (X V I a) のいくつかの実施形態において、親水性頭部基 W は、スルホネート（例えば、 $-SO_3H$ またはその塩）である。式 (X I) ~ (X V I a) のいくつかの実施形態において、親水性頭部基 W は、 $-CO_2H$ またはその塩である。式 (X I) ~ (X V I a) のいくつかの実施形態において、親水性頭部基 W は、マロネート（例えば、 $-CH(COOH)_2$ またはその塩）である。

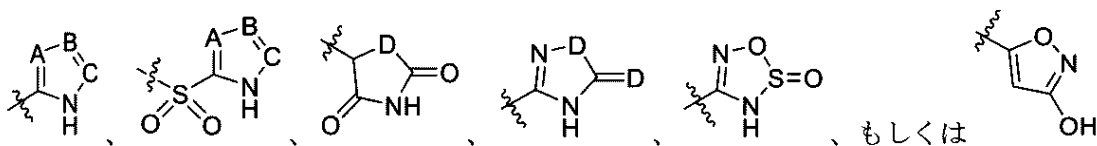
20

30

【0091】

式 (X I) ~ (X V I a) のいくつかの実施形態において、親水性頭部基 W は、以下のような 5 員複素環、

【化 3 3】



40

、またはそれらの塩を含む。

【0092】

例示的な親水性頭部基 W は、表 1 の X 基、および表 5 ~ 7 B の化合物に示されている。

【0093】

式 (X I) ~ (X V I a) のいくつかの実施形態において、親水性頭部基 W をマンノース環に接続する連結部分 (Z^1) は、 $-(CH_2)_j-$ であり、 j は、1 ~ 3 である。いくつかの実施形態において、 j は、2 である。式 (X I) ~ (X V I a) のいくつかの実施形態において、親水性頭部基 W をマンノース環に接続する連結部分 (Z^1) は、 $-CH=CH-$ である。

【0094】

50

式 (X I) ~ (X V I a) のいくつかの実施形態において、マンノース環を Ar 基に接続する連結部分 (Z^2) は、O または S である。式 (X I) ~ (X V I a) のいくつかの実施形態において、 Z^2 は、 $-NR^{21}-$ であり、 R^{21} は、H、任意に置換された (C_1-C_6) アルキルから選択される。式 (X I) ~ (X V I a) のいくつかの実施形態において、 Z^2 は、 $-NH-$ である。式 (X I) ~ (X V I a) のいくつかの実施形態において、 Z^2 は、 $-C(R^{22})_2-$ であり、各 R^{22} は、独立して、H、ハロゲン (例えば、F)、および任意に置換された (C_1-C_6) アルキルから選択される。式 (X I) ~ (X V I a) のいくつかの実施形態において、 Z^2 は、 CH_2 である。式 (X I) ~ (X V I a) のいくつかの実施形態において、 Z^2 は、 $-CF_2-$ または $-C(CH_3)_2-$ である。

10

【0095】

式 (X I) ~ (X V I a) のいくつかの実施形態において、 Z^1 は、 $-(CH_2)_j-$ および $-CH=CH-$ から選択され、 j は、1 ~ 3 であり、 Z^2 は、O および CH_2 から選択される。

【0096】

式 (X I) ~ (X V I a) のいくつかの実施形態において、 Z^1 は、 $-(CH_2)_j-$ であり、 j は、2 であり、 Z^2 は、O である。

【0097】

式 (X I) ~ (X V I a) のいくつかの実施形態において、 Z^1 は、 $-(CH_2)_j-$ であり、 j は、2 であり、 Z^2 は、 CH_2 である。

20

【0098】

式 (X I) ~ (X V I a) のいくつかの実施形態において、 Z^1 は、 $-CH=CH-$ であり、 Z^2 は、O である。

【0099】

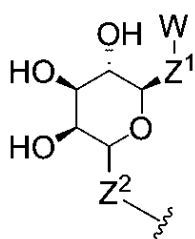
式 (X I) ~ (X V I a) のいくつかの実施形態において、 Z^1 は、 $-CH=CH-$ であり、 Z^2 は、 CH_2 である。

【0100】

上に要約したように、本開示の化合物の (例えば、式 (I a) の) M6PR 結合部分 (X) は、以下の構造によって記載されるマンノース環またはその類似体を含むことができ：

30

【化34】



式中、

W が、親水性頭部基であり、

40

Z^1 が、任意に置換された (C_1-C_3) アルキレンおよび任意に置換されたエテニレンから選択され、

Z^2 が、O、S、 NR^{21} 、および $C(R^{22})_2$ から選択され、各 R^{21} が、独立して、H、任意に置換された (C_1-C_6) アルキルから選択され、各 R^{22} が、独立して、H、ハロゲン (例えば、F)、および任意に置換された (C_1-C_6) アルキルから選択される。

【0101】

M6PR 結合部分のマンノース環またはその類似体は、連結部分を介して Z^2 基に結合することにより、本開示の化合物に組み込むことができる。式 (I a) の化合物において、 Z^2 に結合した基または連結部分は、場合によっては、M6PR 結合部分 (X) の一部

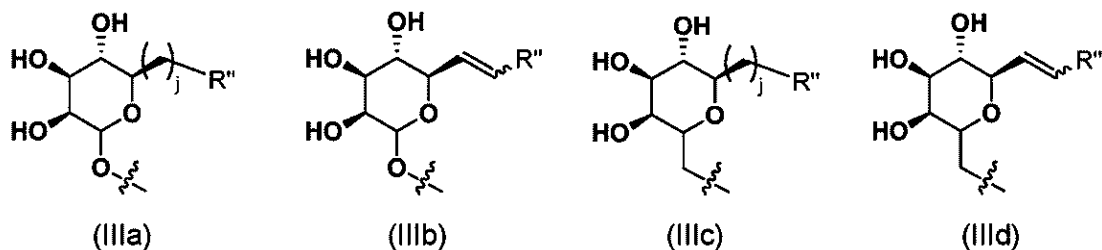
50

であり、M6PRへの所望の結合を提供するとみなされ得ることが理解される。例えば、式(XI)～(XVIa)を参照され、アリールまたはヘテロアリール連結部分は、Z²基を介してマンノース環または類似体に結合している。他の特定の場合において、Z²に結合した基または連結部分は、式(Ia)のリンカーLの一部とみなされ得る。

【0102】

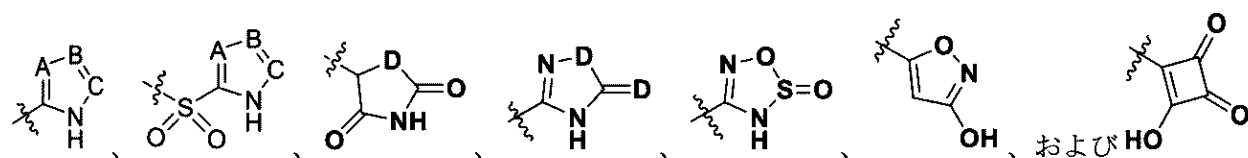
本開示のM6PR結合化合物、例えば、式(Ia)の化合物のいくつかの実施形態において、M6PR結合部分Xは、式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、または(IIId)の群を含む：

【化35】



式中、R'' (例えば、親水性頭部基) は、-OH、-C¹RR²OH、-P(=O)(OH)₂、P(=O)R¹OH、-PH(=O)OH、-(CR¹R²)-P(=O)(OH)₂、-SO₂OH、-S(O)OH、-OSO₂OH、-COOH、-CONH₂、-CONHR³、-CONR³R⁴、-CONH(OH)、-CONH(OR³)、-CONHSO₂R³、-CONHSO₂NR³R⁴、-CH(COOH)₂、-CR¹R²COOH、-SO₂R³、-SOR³R⁴、-SO₂NH₂、-SO₂NHR³、-SO₂NR³R⁴、-SO₂NHCOR³、-NHCOR³、-NHC(O)NHS(O)₂R³、-NH₂SO₂R³、

【化36】



からなる群から選択され、

j が、1～3の整数であり、

R¹およびR²が、各々独立して、水素、ハロ、またはCNであり、

R³およびR⁴が、各々独立して、C₁～6アルキルであり、

A、B、およびCが、各々独立して、CHまたはNであり、Dが、各々独立して、OまたはSである。

【0103】

式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、または(IIId)のいくつかの実施形態において、R'' は、-OH、-C¹RR²OH、-P(=O)(OH)₂、P(=O)R¹OH、-(CR¹R²)-P(=O)(OH)₂、-SO₂OH、-OSO₂OH、-COOH、-CONH₂、-CONHR¹、-CONR³R⁴、-CONHSO₂R³、-CH(COOH)₂、-CR¹R²COOH、-SO₂R³、-SOR³R⁴、-SO₂NH₂、-SO₂NHR³、-SO₂NR³R⁴、-NHCOR³、-NH₂SO₂R³、

10

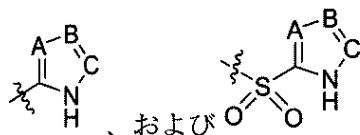
20

30

40

50

【化 3 7】



からなる群から選択され、

j が、1～3の整数であり、

R¹ および R² が、各々独立して、水素、ハロ、またはCNであり、

R³ および R⁴ が、各々独立して、C₁–6アルキルであり、

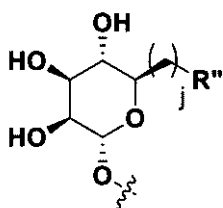
A、B、およびCが、各々独立して、CHまたはNである。

10

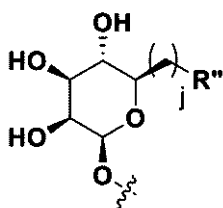
【0104】

ある特定の実施形態において、Xは、式 (III a')、(III a'')、(III b')、(III b'')、(III c')、(III c'')、(III d')、または (III d'') の群：

【化 3 8】

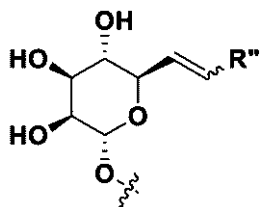


(III a')、

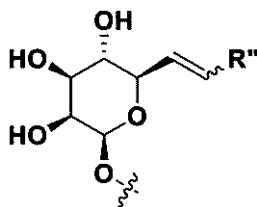


(III a'')、

20

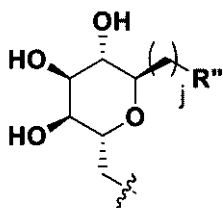


(III b')、

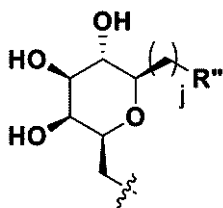


(III b'')、

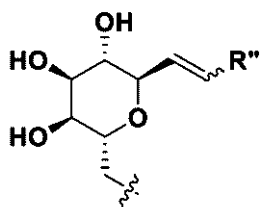
30



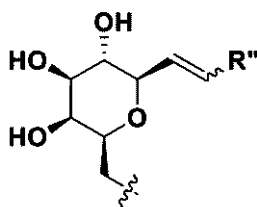
(III c')、



(III c'')、



(III d')、



(III d'')

40

、R' は、本明細書で定義されたとおりであり、j は、1～3の整数である。

【0105】

ある特定の実施形態において、Xは、式 (III a')、(III a'')、(III b')、または (III b'') のXである。ある特定の実施形態において、Xは、式 (III c')、(III c'')、(III d')、または (III d'') のXである。ある特定の実施形態において、Xは、式 (III a') または (III a'') のXである。ある特定の実施形態において、Xは、式 (III b') または (III b'') のXである。ある特 50

定の実施形態において、Xは、式(I I I c')または(I I I c'')のXである。ある特定の実施形態において、Xは、式(I I I d')または(I I I d'')のXである。ある特定の実施形態において、Xは、式(I I I a')のXである。一実施形態において、Xは、式(I I I a'')のXである。ある特定の実施形態において、Xは、式(I I I b')のXである。一実施形態において、Xは、式(I I I b'')のXである。ある特定の実施形態において、Xは、式(I I I c')のXである。一実施形態において、Xは、式(I I I c'')のXである。ある特定の実施形態において、Xは、式(I I I d')のXである。一実施形態において、Xは、式(I I I d'')のXである。ある特定の実施形態において、Xは、式(I I I e)のXである。

【0106】

10

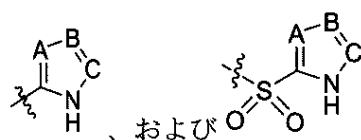
一実施形態において、jは、1または2である。別の実施形態において、jは、2または3である。別の実施形態において、jは、1である。別の実施形態において、jは、2である。さらに別の実施形態において、jは、3である。

【0107】

ある特定の実施形態において、R'は、 $-OH$ 、 $-C^1RR^2OH$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $P(=O)R^1OH$ 、 $-(CR^1R^2)-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_2OH$ 、 $-OSO_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^1$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-CONHSO_2R^3$ 、 $-CH(COOH)_2$ 、 $-CR^1R^2COOH$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SOR^3R^4$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^3$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NHCOR^3$ 、 $-NHOSO_2R^3$ 、

20

【化39】



からなる群から選択され、

R^1 および R^2 が、各々独立して、水素、ハロ、またはCNであり、

R^3 および R^4 が、各々独立して、 C_{1-6} アルキルであり、

A、B、およびCが、各々独立して、CHまたはNである。ある特定の実施形態において、R'は、OHではない。

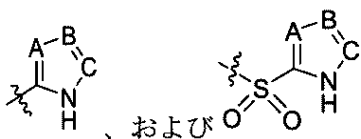
30

【0108】

ある特定の実施形態において、R'は、 $-OH$ 、 $-C^1RR^2OH$ 、 $-P(=O)R^1OH$ 、 $-(CR^1R^2)-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_2OH$ 、 $-OSO_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^1$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-CONHSO_2R^3$ 、 $-CH(COOH)_2$ 、 $-CR^1R^2COOH$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SOR^3R^4$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^3$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NHCOR^3$ 、 $-NHOSO_2R^3$ 、

【化40】

40



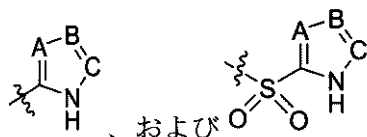
からなる群から選択される。

【0109】

ある特定の実施形態において、R'は、 $-C^1RR^2OH$ 、 $-P(=O)R^1OH$ 、 $-(CR^1R^2)-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_2OH$ 、 $-OSO_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^1$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-CONHSO_2R^3$ 、 $-CH(COO$

50

H) 2 、 $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SOR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NHCOR}^3$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^3$ 、
 【化 4 1】



からなる群から選択される。

【0110】

10

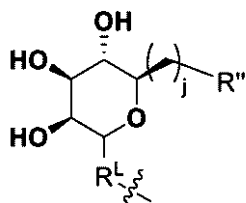
ある特定の実施形態において、 R' は、 $-\text{P}=\text{O}(\text{OH})_2$ 、 $\text{P}(\text{=O})\text{R}^1\text{OH}$ 、および $-(\text{CR}^1\text{R}^2)-\text{P}=\text{O}(\text{OH})_2$ からなる群から選択される。ある特定の実施形態において、 R' は、 $-\text{SO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SOR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、および $-\text{NHSO}_2\text{R}^3$ からなる群から選択される。ある特定の実施形態において、 R' は、 $-\text{OH}$ または $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{OH}$ である。ある特定の実施形態において、 R' は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}(\text{COOH})_2$ 、 $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{COOH}$ 、および $-\text{NHCOR}^3$ からなる群から選択される。

【0111】

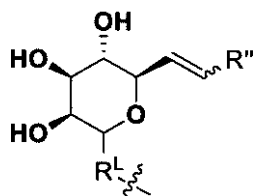
20

式 (I a) のある特定の実施形態において、 X は、式 (III a-1) または (III b-1) の群を含み：

【化 4 2】



(III a-1)



(III b-1)

30

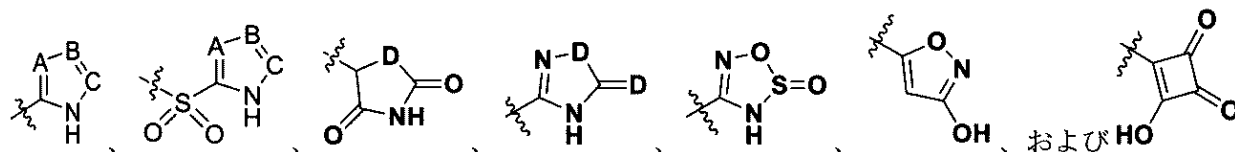
式中、

R^L が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、または $-\text{CH}_2-$ であり、

R' が、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{OH}$ 、 $-\text{P}=\text{O}(\text{OH})_2$ 、 $\text{P}(\text{=O})\text{R}^1\text{OH}$ 、 $-\text{P}(\text{=O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CR}^1\text{R}^2)-\text{P}=\text{O}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CONH}(\text{OH})$ 、 $-\text{CONH}(\text{OR}^3)$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}(\text{COOH})_2$ 、 $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SOR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^3$ 、 $-\text{NHCOR}^3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^3$ 、

40

【化 4 3】



からなる群から選択され、

j が、 $1 \sim 3$ の整数であり、

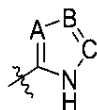
R^1 および R^2 が、各々独立して、水素、ハロ、または CN であり、

50

R^3 および R^4 が、各々独立して、 C_{1-6} アルキルであり、
 A、B、および C が、各々独立して、CH または N であり、
 D が、各々独立して、O または S である。

【0112】

式 (I a) のある特定の実施形態において、X は、式 (III a-1) または (III b-1) の X であり、 R^L が、 $-O-$ である場合、 R'' が、
 【化 4 4】



10

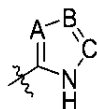
であり、B および C が、N であり、j は、2 である。

【0113】

式 (I a) のある特定の実施形態において、X は、式 (III a-1) または (III b-1) の X であり、 R^L が $-O-$ であり、 R'' が $-C^1RR^2COOH$ である場合、 R^1 および R^2 は、両方とも水素ではない。

【0114】

式 (I a) のある特定の実施形態において、X は、式 (III a-1) または (III b-1) の X であり、 R^L が $-O-$ であり、 R'' が、
 【化 4 5】



20

であり、かつ B および C が、N である場合、j は、2 であり、 R^L が $-O-$ であり、 R'' が $-CR^1R^2COOH$ である場合、 R^1 および R^2 は、両方とも水素ではない。

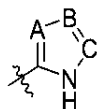
【0115】

式 (I a) のある特定の実施形態において、X は、式 (III a-1) または (III b-1) の X であり、 R^L が $-NH-$ または $-CH_2-$ であり、 R'' および 残りの変数は、式 (I a) について記載されたとおりである。

30

【0116】

式 (I a) のある特定の実施形態において、X は、式 (III a-1) または (III b-1) の X であり、 R' が $-O-$ であり、 R'' が、
 【化 4 6】



であり、かつ B および C が、N である場合、j は、2 であるが、但し、 R' が $-O-$ であり、 R'' が $-C^1RR^2COOH$ である場合、 R^1 および R^2 は、両方とも水素ではない。

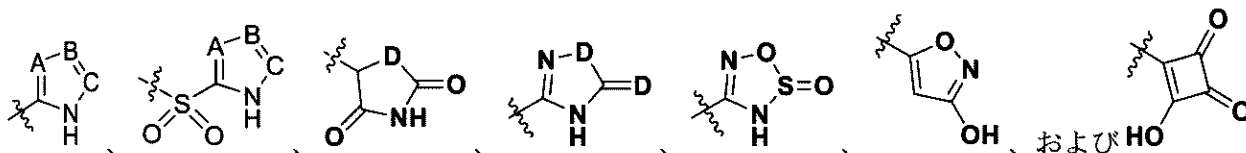
40

【0117】

ある特定の実施形態において、式 (I a) の化合物が、本明細書に提供され、X は、式 (III a-1) または (III b-1) の X であり、 R' は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-CH_2-$ であり、 R'' は、 $-P=O(OH)_2$ 、 $P(=O)R^1OH$ 、 $-PH(=O)OH$ 、 $-(CR^1R^2)-P=O(OH)_2$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-OSO_2OH$ 、 $-CONH(OH)$ 、 $-CONH(OR^3)-CONHSO_2R^3$ 、 $-CONHSO_2NR^3R^4$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SOR^3R^4$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^3$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-SO_2NHCOR^3$ 、 $-NHCOR^3$ 、 $-NHC(O)NHS(O)_2R^3$ 、 $-NHSO_2R^3$ 、

50

【化 4 7】



からなる群から選択され、残りの変数は、式（I a）について記載されたとおりである。

【0118】

M6PRに結合する例示的な部分（X1～X27）、および関心対象のM6PRリガンドを含む本開示の化合物の調製に利用され得るシントンを、表1に示す。

【表1-1】

表1 例示的なM6PR結合リガンド(X)		
M6PR結合化合物の例示的なX		例示的な合成前駆体
#	構造	
X1		
X2		
X3		

10

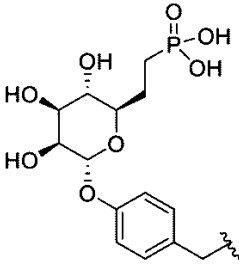
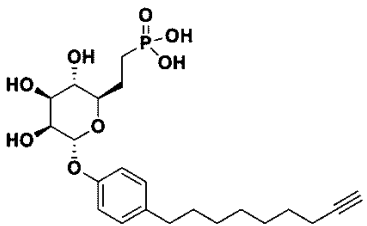
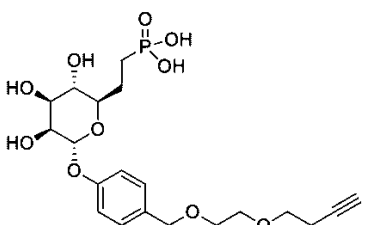
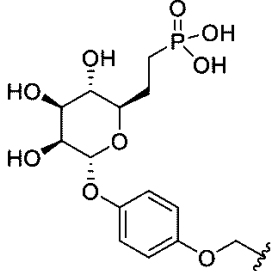
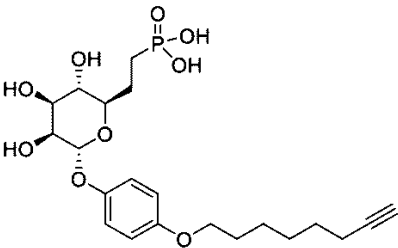
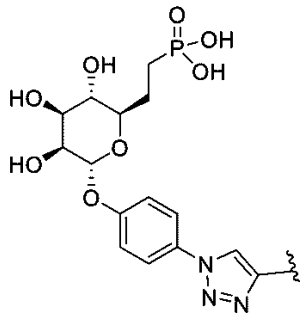
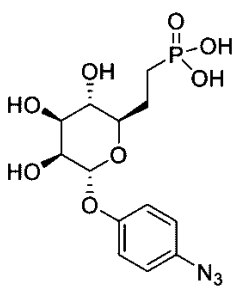
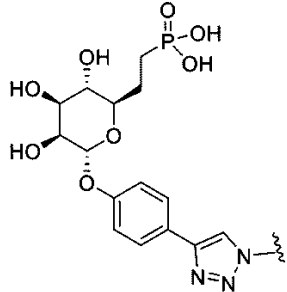
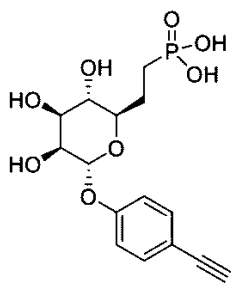
20

30

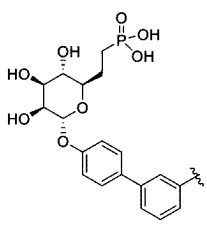
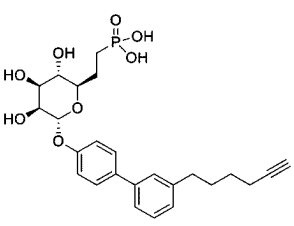
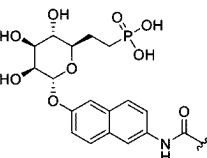
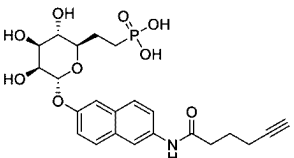
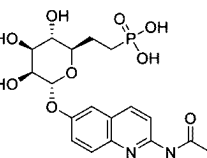
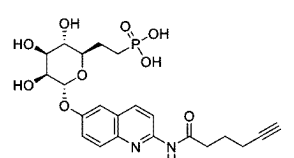
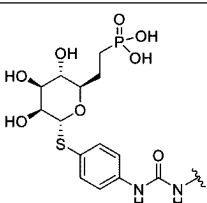
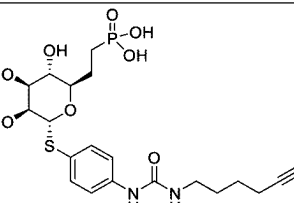
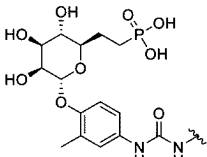
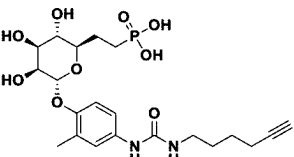
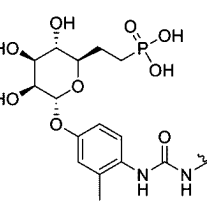
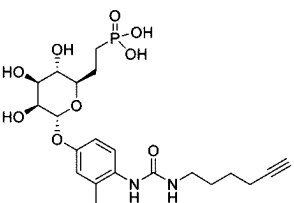
40

50

【表 1 - 2】

X4		 	10
X5			20
X6			30
X7			40

【表 1 - 3】

X8		
X9		
X10		
X11		
X12		
X13		

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

X14		
X15		
X16		
X17		
X18		
X19		

10

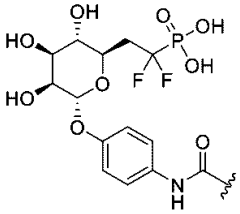
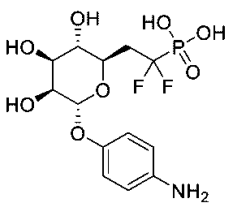
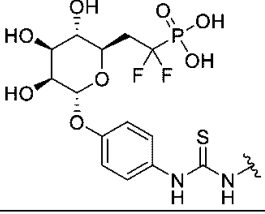
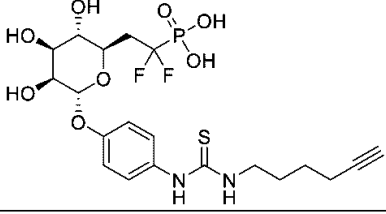
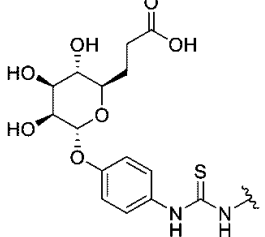
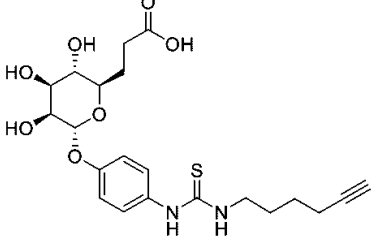
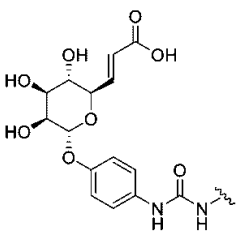
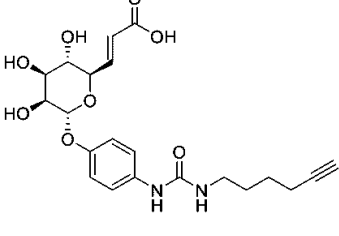
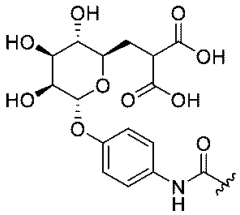
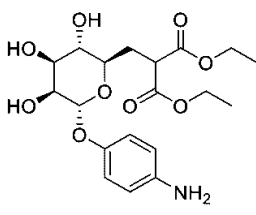
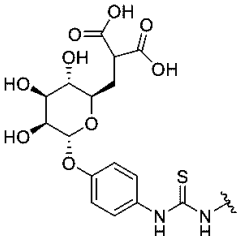
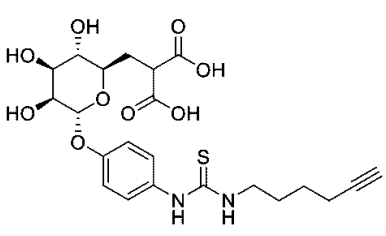
20

30

40

50

【表 1 - 5】

X20		
X21		
X22		
X23		
X24		
X25		

10

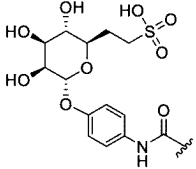
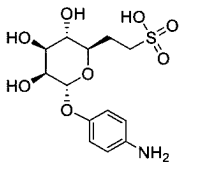
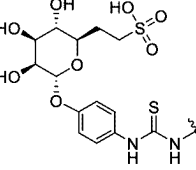
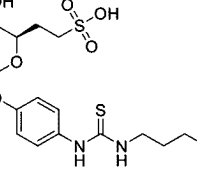
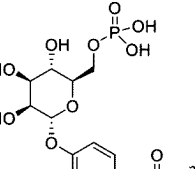
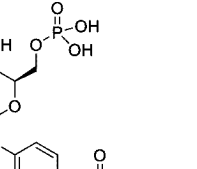
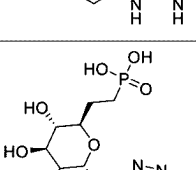
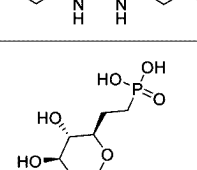
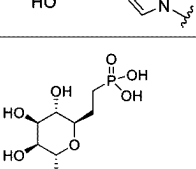
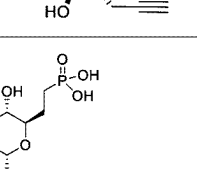
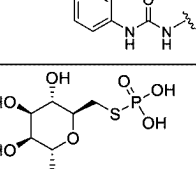
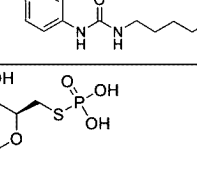
20

30

40

50

【表 1 - 6】

X26		
X27		
X28		
X29		
X30		
X31		

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

X32		
X32		
X33		
X34		
X35		

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

X36		
X37		
X38		
X39		
X40		

10

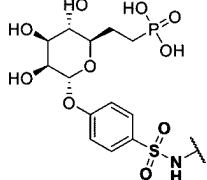
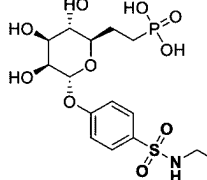
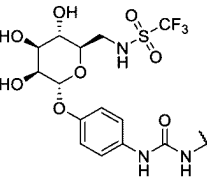
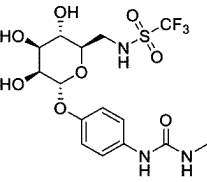
20

30

40

50

【表 1 - 9】

X41		
X42		

10

【0119】

ASGPR 結合化合物

上で要約したように、本開示は、細胞表面アシアロ糖タンパク質受容体（ASGPR）に特異的に結合するリガンド部分を含む化合物のクラスを提供する。

【0120】

「Ashwell Morell 受容体」としても知られている「アシアロ糖タンパク質受容体」（ASGPR）という用語は、曝露された末端ガラクトースまたはN-アセチルガラクトサミン（GalNAc）残基を用いてエンドサイトーシスおよびリソソーム分解を媒介することによって血清糖タンパク質で重要な役割を果たす、主に肝細胞に見られる膜貫通糖タンパク質受容体を意味する。ASGPRは、エンドソームと細胞表面との間を循環する。特定の実施形態において、ASGPRは、ホモサピエンスアシアロ糖タンパク質受容体1（ASGR1）である（例えば、NCBI参照配列：NM_001197216を参照のこと）。

20

【0121】

したがって、式（Ib）のASGPR結合化合物：

【化48】



（Ib）

30

またはその塩が、本明細書で提供され、
式中、

Xが、細胞表面ASGPR（例えば、ASGPRリガンドまたは結合部分、例えば、本明細書に記載されるように）に結合する部分であり、

nが、1～500であり、

Lが、定義された長さのリンカーであり、

Yが、関心対象の部分である。

40

【0122】

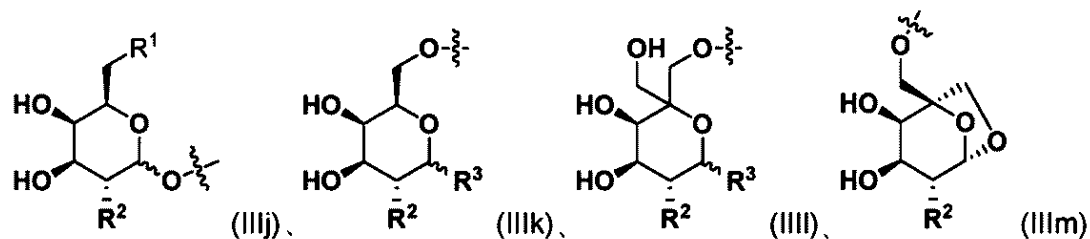
本開示の化合物およびコンジュゲートのASGPR結合部分（X）は、N-アセチルガラクトサミン（GalNAc）、またはGalNAcの類似体もしくは誘導体であり得る。ASGPRに結合することができる様々なリガンドは、本開示の化合物およびコンジュゲートでの使用に適合させることができる。

【0123】

ある特定の実施形態において、各Xは、独立して、式（IIIj）、式（IIIk）、式（III l）、および式（III m）からなる群から選択され：

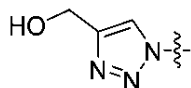
50

【化 4 9】

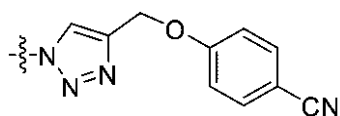
、 R^1 が、 $-OH$ 、 $-OC(O)R$ 、または

10

【化 5 0】

であり、 R が、 C_1-6 アルキルであり、 R^2 が、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHCOCH_2CF_3$ 、 $-OH$ 、および

【化 5 1】



20

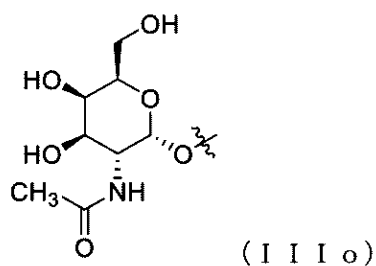
からなる群から選択され、

 R^3 が、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、および $-OCH_2CH=CH_2$ からなる群から選択される。

【0 1 2 4】

ある特定の実施形態において、 X は、式 (III o) の X である。

【化 5 2】

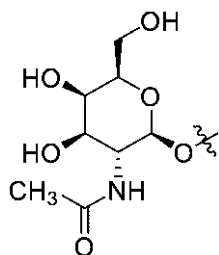


30

【0 1 2 5】

特定の実施形態において、 X は、式の X である。

【化 5 3】



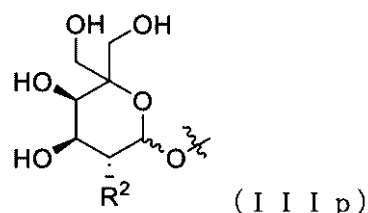
40

【0 1 2 6】

ある特定の実施形態において、 X は、式 (III p) の X である。

50

【化 5 4】

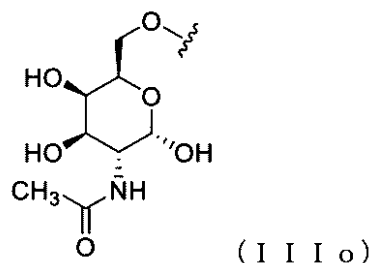


【 0 1 2 7】

ある特定の実施形態において、Xは、式 (I I I o) のXである。

10

【化 5 5】

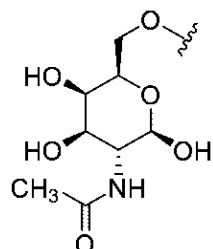


【 0 1 2 8】

ある特定の実施形態において、Xは、式のXである。

20

【化 5 6】

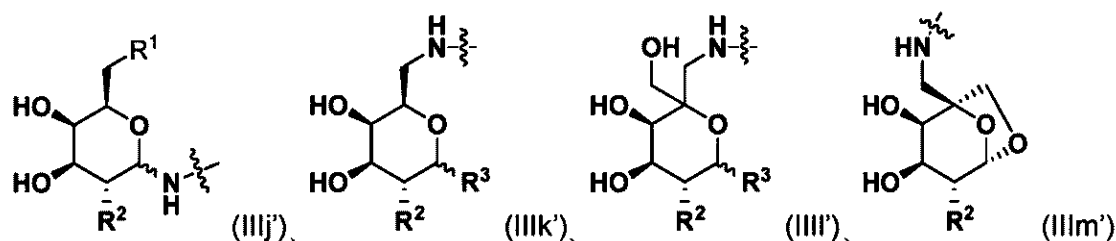


30

【 0 1 2 9】

ある特定の実施形態において、Xは、式 (I I I j ')、式 (I I I k ')、式 (I I I l ')、および式 (I I I m ') からなる群から選択され：

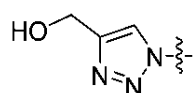
【化 5 7】



40

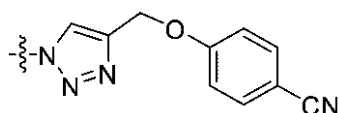
 R^1 が、 $-OH$ 、 $-OC(O)R$ 、または

【化 5 8】

であり、Rが、 C_{1-6} アルキルであり、 R^2 が、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHCOCH_2CF_3$ 、 $-OH$ 、および

50

【化 5 9】



からなる群から選択され、

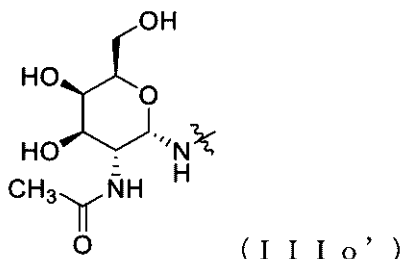
R^3 が、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、および $-OCH_2CH=CH_2$ からなる群から選択される。

【0130】

ある特定の実施形態において、 X は、式 (III o') の X である。

10

【化 6 0】

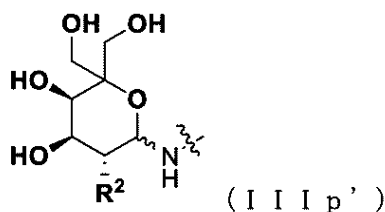


【0131】

ある特定の実施形態において、 X は、式 (III p') の X である。

20

【化 6 1】



【0132】

本明細書に記載の化合物のある特定の実施形態において、各 X は、独立して、式 (III a)、(III b)、(III c)、(III d)、(III e)、(III j)、(III k)、(III l)、(III m)、(III p)、(III j')、(III k')、(III l')、(III m')、および (III p') からなる群から選択される。

30

【0133】

一実施形態において、式 (I b) の化合物は、表 8 の化合物から選択される。一実施形態において、式 (I b) の化合物は、表 9 の化合物から選択される。

【0134】

式 (I b) の例示的な ASGPR 結合化合物を、表 8 ~ 9 に示す。

【0135】

40

リンカー

「リンカー」、「連結部分」、および「連結基」という用語は、交換可能に使用され、リガンドおよび他の関心対象の部分などの 2 つ以上の部分または化合物を共有結合する連結部分を指す。場合によっては、リンカーは、2 価であり、2 つの部分と接続する。場合によっては、リンカーは、3 価またはより高い多価性のリンカーである分岐連結基である。場合によっては、2 つ以上の部分と接続するリンカーは、例えば、2 つ以上の部分の間で測定した場合の長さが、500 原子以下（例えば、400 原子以下、300 原子以下、200 原子以下、100 原子以下、80 原子以下、60 原子以下、50 原子以下、40 原子以下、30 原子以下、またはさらには 20 原子以下）の直鎖または分岐骨格を有する。連結部分は、2 つの基と接続する共有結合、または長さが、1 ~ 500 原子の、例えば、長さ

50

が、約 1、2、3、4、5、6、8、10、12、14、16、18、20、30、40、50、100、150、200、300、400、または 500 個の炭素原子の直鎖または分岐鎖の鎖であり得、リンカーは、直鎖、分岐、環状、または単一の原子であり得る。場合によっては、リンカー骨格の 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ以上、10 つ以上、またはさらに多くの炭素原子は、ヘテロ原子、例えば、硫黄、窒素、または酸素ヘテロ原子で任意に置換され得る。場合によっては、リンカーが PEG 基を含む場合、リンカー骨格のそのセグメントの 3 つおきの原子は、酸素で置換される。骨格原子間の結合は、飽和または不飽和であり得、通常、1 つ、2 つ、または 3 つ以下の不飽和結合が、リンカー骨格に存在する。リンカーは、1 つ以上の置換基、例えば、アルキル、アリール、またはアルケニル基を含み得る。リンカーには、オリゴ（エチレングリコール）、エーテル、チオエーテル、ジスフフィド、アミド、カルボネート、カルバメート、三級アミン、アルキル（直鎖または分岐であり得る）、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、1-メチルエチル（イソプロピル）、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、1,1-ジメチルエチル（*t*-ブチル）などのうちの 1 つ以上が含まれ得るが、これらに限定されない。リンカー骨格は、環状基、例えば、アリール、複素環、シクロアルキル基、または複素環基を含み得、環状基の 2 個以上の原子、例えば、2 個、3 個、または 4 個の原子が、骨格に含まれる。

10

【0136】

いくつかの実施形態において、「リンカー」または連結部分は、2 つの反応性末端を有する分子に由来し、一方は関心対象の部分（Y）、例えば生体分子（例えば抗体）へのコンジュゲーションのためのものであり、もう一方は細胞表面受容体に結合する部分（Xとして表記される）へのコンジュゲーションのためのものである。例えば、細胞表面受容体がマンノース-6-リン酸受容体（M6PR）である場合、その部分は、マンノース-6-リン酸またはマンノース-6-リン酸部分の類似体であり得る。Y がポリペプチドである場合、リンカーのポリペプチド結合反応性末端は、場合によっては、ポリペプチド上のシステインチオールまたはリジンアミン基を介してポリペプチドへのコンジュゲーションが可能である部位であり、したがって、チオール反応性基、例えば、マレイミドもしくはジブromoマレイミド、または本明細書で定義されるもの、または活性エステル（例えば、ペルフルオロフェニルエステルもしくはテトラフルオロフェニルエステル）などのアミン反応性基、または本明細書で定義されるものであり得る。

20

【0137】

本明細書に記載の式のある特定の実施形態において、リンカー L は、1 つ以上の直鎖または分岐鎖炭素部分および／またはポリエーテル（例えば、エチレングリコール）部分（例えば、 $-CH_2CH_2O-$ の繰り返し単位）、および／またはそれらの組み合わせを含む。ある特定の実施形態において、これらのリンカーは、任意に、アミド連結、尿素もしくはチオ尿素連結、カルバメート連結、エステル連結、アミノ連結、エーテル連結、チオエーテル連結、スルフヒドリル連結、または他のヘテロ官能性連結を有する。ある特定の実施形態において、リンカーは、炭素原子、窒素原子、硫黄原子、酸素原子、およびそれらの組み合わせのうちの 1 つ以上を含む。ある特定の実施形態において、リンカーは、エーテル結合、チオエーテル結合、アミン結合、アミド結合、炭素-炭素結合、炭素-窒素結合、炭素-酸素結合、炭素-硫黄結合、およびそれらの組み合わせのうちの 1 つ以上を含む。ある特定の実施形態において、リンカーは、直鎖構造を含む。ある特定の実施形態において、リンカーは、分岐構造を含む。ある特定の実施形態において、リンカーは、環状構造を含む。

30

40

【0138】

ある特定の実施形態において、L は、約 10 Å ~ 約 20 Å の長さである。ある特定の実施形態において、L は、約 15 Å ~ 約 20 Å の長さである。ある特定の実施形態において、L は、約 15 Å の長さである。ある特定の実施形態において、L は、約 16 Å の長さである。ある特定の実施形態において、L は、約 17 Å の長さである。

【0139】

ある特定の実施形態において、L は、約 5 Å ~ 約 500 Å のリンカーである。ある特定

50

の実施形態において、Lは、約10 Å～約400 Åである。ある特定の実施形態において、Lは、約10 Å～約300 Åである。ある特定の実施形態において、Lは、約10 Å～約200 Åである。ある特定の実施形態において、Lは、約10 Å～約100 Åである。ある特定の実施形態において、Lは、約10 Å～約20 Å、約20 Å～約30 Å、約30 Å～約40 Å、約40 Å～約50 Å、約50 Å～約60 Å、約60 Å～約70 Å、約70 Å～約80 Å、約80 Å～約90 Å、または約90 Å～約100 Åである。ある特定の実施形態において、Lは、約5 Å～約500 Åのリンカーであり、Lは、Xに連結された任意に置換されたアリーレン、Xに連結された任意に置換されたヘテロアリーレン、Xに連結された任意に置換されたヘテロシクレン、またはXに連結された任意に置換されたシクロアルキレンを含む。ある特定の実施形態において、Lは、約10 Å～約500 Åのリンカーであり、Lは、Xに連結された任意に置換されたアリーレン、Xに連結された任意に置換されたヘテロアリーレン、Xに連結された任意に置換されたヘテロシクレン、またはXに連結された任意に置換されたシクロアルキレンを含む。ある特定の実施形態において、Lは、約10 Å～約200 Åのリンカーであり、Lは、Xに連結された任意に置換されたアリーレン、Xに連結された任意に置換されたヘテロアリーレン、Xに連結された任意に置換されたヘテロシクレン、またはXに連結された任意に置換されたシクロアルキレンを含む。

10

20

【0140】

ある特定の実施形態において、リンカーLは、4～500個の連続する原子の鎖によってXおよびY（またはZ）を分離する。ある特定の実施形態において、リンカーLは、4～50個の連続する原子の鎖によってXおよびY（またはZ）を分離する。ある特定の実施形態において、リンカーLは、6～50個の連続する原子の鎖によって、11～50個の連続する原子の鎖によって、16～50個の連続する原子の鎖によって、21～50個の連続する原子の鎖によって、26～50個の連続する原子の鎖によって、31～50個の連続する原子の鎖によって、36～50個の連続する原子の鎖によって、41～50個の連続する原子の鎖によって、または46～50個の連続する原子の鎖によって、XおよびY（またはZ）を分離する。ある特定の実施形態において、リンカーLは、6～50個の連続する原子の鎖によってXおよびY（またはZ）を分離する。ある特定の実施形態において、リンカーLは、11～50個の連続する原子の鎖によってXおよびY（またはZ）を分離する。ある特定の実施形態において、リンカーLは、16～50個の連続する原子の鎖によってXおよびY（またはZ）を分離する。ある特定の実施形態において、リンカーLは、21～50個の連続する原子の鎖によってXおよびY（またはZ）を分離する。ある特定の実施形態において、リンカーLは、26～50個の連続する原子の鎖によってXおよびY（またはZ）を分離する。ある特定の実施形態において、リンカーLは、31～50個の連続する原子の鎖によってXおよびY（またはZ）を分離する。ある特定の実施形態において、リンカーLは、36～50個の連続する原子の鎖によってXおよびY（またはZ）を分離する。ある特定の実施形態において、リンカーLは、41～50個の連続する原子の鎖によってXおよびY（またはZ）を分離する。ある特定の実施形態において、リンカーLは、46～50個の連続する原子の鎖によってXおよびY（またはZ）を分離する。

30

40

【0141】

ある特定の実施形態において、リンカーLは、4または5個の連続する原子の鎖によって、6～10個の連続する原子の鎖によって、11～15個の連続する原子の鎖によって、16～20個の連続する原子の鎖によって、21～25個の連続する原子の鎖によって、26～30個の連続する原子の鎖によって、31～35個の連続する原子の鎖によって、36～40個の連続する原子の鎖によって、41～45個の連続する原子の鎖によって、または46～50個の連続する原子の鎖によって、XおよびY（またはZ）を分離する

50

。

【0142】

ある特定の実施形態において、リンカーLは、XおよびY（またはZ）を分離する5～500個の連続する原子の鎖であり、Xに連結された任意に置換されたアリーレン、Xに連結された任意に置換されたヘテロアリーレン、Xに連結された任意に置換されたヘテロシクレン、またはXに連結された任意に置換されたシクロアルキレンを含む。ある特定の実施形態において、リンカーLは、XおよびY（またはZ）を分離する7～500個の連続する原子の鎖であり、Xに連結された任意に置換されたアリーレン、Xに連結された任意に置換されたヘテロアリーレン、Xに連結された任意に置換されたヘテロシクレン、またはXに連結された任意に置換されたシクロアルキレンを含む。ある特定の実施形態において、リンカーLは、XおよびY（またはZ）を分離する10～500個の連続する原子の鎖であり、Xに連結された任意に置換されたアリーレン、Xに連結された任意に置換されたヘテロアリーレン、Xに連結された任意に置換されたヘテロシクレン、またはXに連結された任意に置換されたシクロアルキレンを含む。ある特定の実施形態において、リンカーLは、XおよびY（またはZ）を分離する15～400個の連続する原子の鎖であり、Xに連結された任意に置換されたアリーレン、Xに連結された任意に置換されたヘテロアリーレン、Xに連結された任意に置換されたヘテロシクレン、またはXに連結された任意に置換されたシクロアルキレンを含む。

10

【0143】

ある特定の実施形態において、リンカーLは、XおよびY（またはZ）を分離する5～500個の連続する原子の鎖であり、Xに連結された任意に置換されたアリーレン、またはXに連結された任意に置換されたヘテロアリーレンを含む。ある特定の実施形態において、リンカーLは、XおよびY（またはZ）を分離する7～500個の連続する原子の鎖であり、Xに連結された任意に置換されたアリーレン、またはXに連結された任意に置換されたヘテロアリーレンを含む。ある特定の実施形態において、リンカーLは、XおよびY（またはZ）を分離する10～500個の連続する原子の鎖であり、Xに連結された任意に置換されたアリーレン、またはXに連結された任意に置換されたヘテロアリーレンを含む。ある特定の実施形態において、リンカーLは、XおよびY（またはZ）を分離する15～400個の連続する原子の鎖であり、Xに連結された任意に置換されたアリーレン、またはXに連結された任意に置換されたヘテロアリーレンを含む。

20

30

【0144】

ある特定の実施形態において、リンカーLは、XおよびY（またはZ）を分離する5～500個の連続する原子の鎖であり、Xに連結された任意に置換されたフェニレンを含む。ある特定の実施形態において、リンカーLは、XおよびY（またはZ）を分離する7～500個の連続する原子の鎖であり、Xに連結された任意に置換されたフェニレンを含む。ある特定の実施形態において、リンカーLは、XおよびY（またはZ）を分離する10～500個の連続する原子の鎖であり、Xに連結された任意に置換されたフェニレンを含む。ある特定の実施形態において、リンカーLは、XおよびY（またはZ）を分離する15～400個の連続する原子の鎖であり、Xに連結された任意に置換されたフェニレンを含む。

40

【0145】

ある特定の実施形態において、リンカーLは、XおよびY（またはZ）を分離する16～400個の連続する原子の鎖であり、Xに連結された任意に置換されたアリーレン、Xに連結された任意に置換されたヘテロアリーレン、Xに連結された任意に置換されたヘテロシクロレン、またはXに連結された任意に置換されたシクロアルキレンを含む。

【0146】

リンカーが、M6PR結合部分(X)（例えば、本明細書に記載されるように）のZ²基に直接接続しているとみなされ得ることが理解される。式(XI)のいくつかの実施形態において、リンカーは、Z³基に直接接続しているとみなされ得る。代替的に、式(X

50

【 0 1 4 7 】

【化 6 2】



10

a が、1 または 2 であり、

n が、 1 ~ 5 0 0 である。

【 0 1 4 8 】

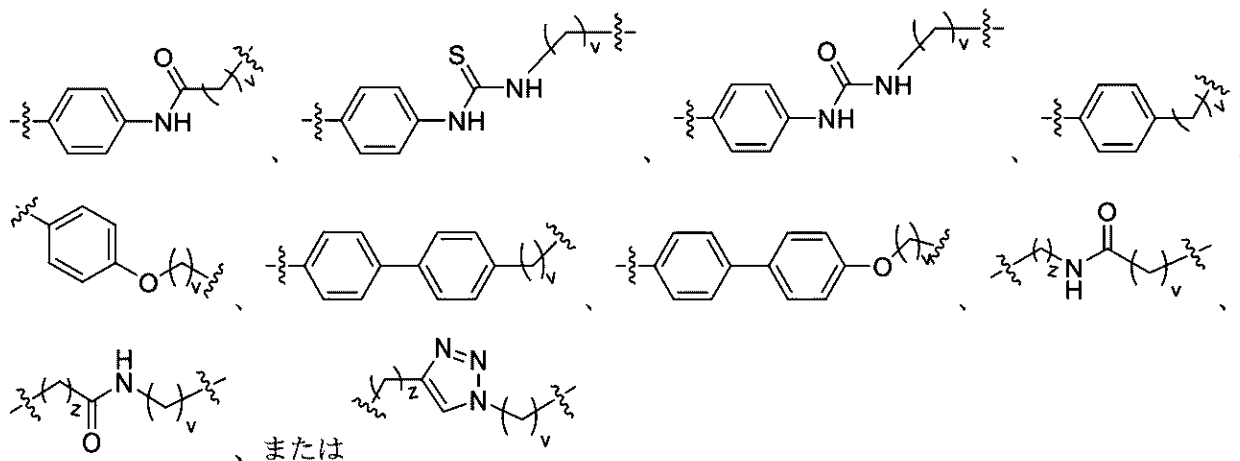
20

【 0 1 4 9 】

30

【 0 1 5 0 】

【化 6 3】



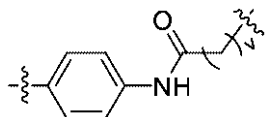
40

50

1、または2である。

【0151】

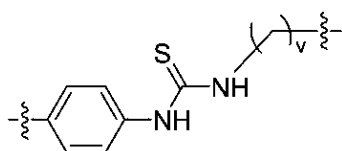
式(IIa)のある特定の実施形態において、 L^1 は、
【化64】



である。

【0152】

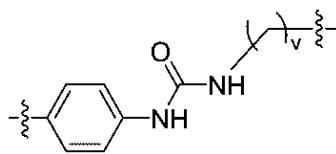
式(IIa)のある特定の実施形態において、 L^1 は、
【化65】



である。

【0153】

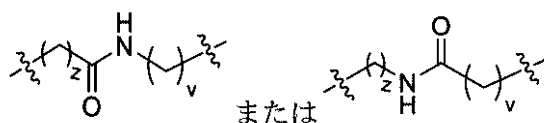
式(IIa)のある特定の実施形態において、 L^1 は、
【化66】



である。

【0154】

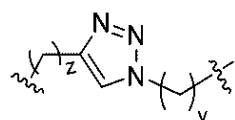
式(IIa)のある特定の実施形態において、 L^1 は、
【化67】



である。

【0155】

式(IIa)のある特定の実施形態において、 L^1 は、
【化68】



である。

【0156】

式(IIa)のある特定の実施形態において、各 L^2 は、独立して、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-(OCH_2)_p-$ 、または $-(OCH_2CH_2)_p-$ であり、 p は、1~20、例えば、1~10、1~6、または1~3、例えば、1または2である。

【0157】

10

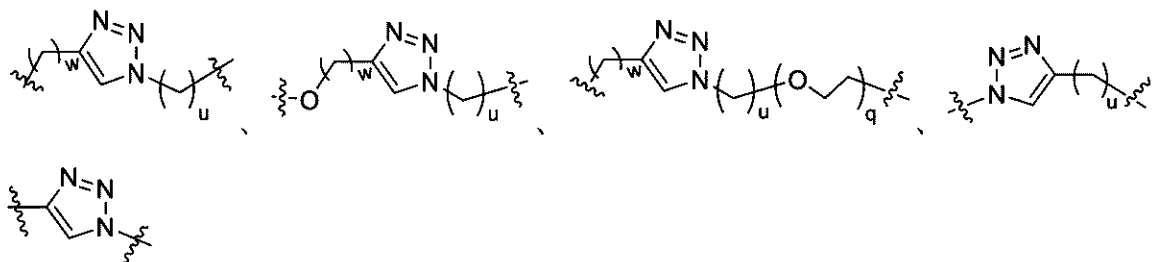
20

30

40

50

式 (I I a) のある特定の実施形態において、各 L^3 は、独立して、
【化 6 9】



10

、または $-(OCH_2CH_2)_q-$ であり、 w および u は、独立して、 $0 \sim 10$ 、例えば、 $1 \sim 10$ 、 $1 \sim 6$ 、または $1 \sim 3$ 、例えば、 1 または 2 であり、 q は、 $1 \sim 20$ 、例えば、 $1 \sim 10$ 、 $1 \sim 6$ 、または $1 \sim 3$ 、例えば、 1 または 2 である。

【0158】

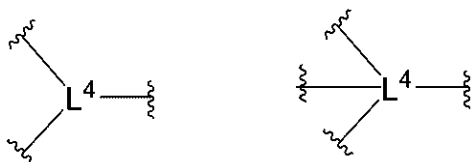
式 (I I a) のいくつかの実施形態において、各 L^4 は、直鎖または分岐した連結部分である。

【0159】

式 (I I a) のいくつかの実施形態において、 L^4 は、分岐した連結部分、例えば、三価の連結部分である。例えば、 L^4 連結部分は、以下の一般式のうちの1つのものであり得る。

20

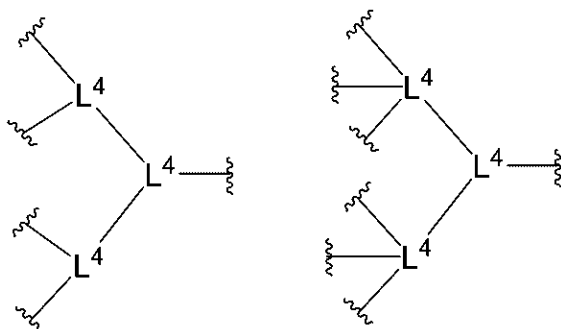
【化 7 0】



【0160】

式 (I I a) のいくつかの実施形態において、分岐した連結部分は、より高い原子価のものであり得、以下の一般式のうちのものの1つによって記載され得：

【化 7 1】



30

、など

任意の2つの L^4 基は、任意の直鎖連結部分（例えば、本明細書に記載されるように）を介して直接連結または接続され得る。

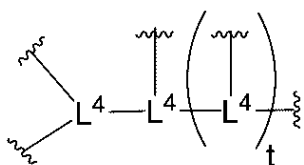
【0161】

式 (I I a) のいくつかの実施形態において、分岐した連結部分は、1つ、2つ、またはそれ以上の L^4 連結部分を含むことができ、各々は、三価部分であり、一緒に連結されると、リガンドの共有結合のための複数の分岐点を提供し、以下の一般式のうちのものの1つによって記載され得：

40

50

【化 7 2】



t は、0～500、例えば、0～100、0～20、または0～10である。

【0162】

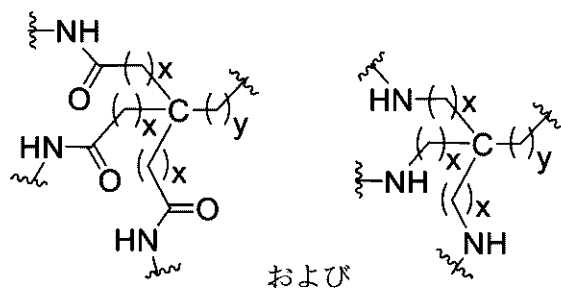
いくつかの実施形態において、分岐した連結部分（例えば、 L^4 ）は、アミノ酸残基（例えば、Asp、Lys、Orn、Glu）、N-置換アミド（ $-N(-)C(=O)-$ ）、三級アミノ、ポリオール（例えば、O-置換グリセロール）などのうちの1つ以上を含む。

10

【0163】

式 (II a) のいくつかの実施形態において、1つ以上の L^4 は、

【化 7 3】



20

から選択され、

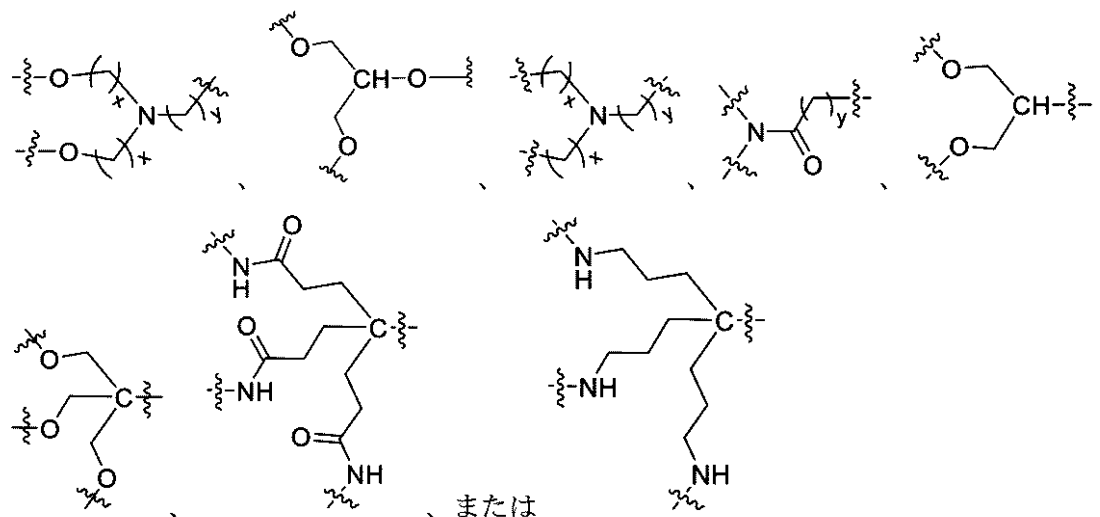
各 x および y は、独立して、1～20である。場合によっては、各 x は、1、2、または3、例えば2である。

【0164】

式 (II a) のいくつかの実施形態において、各 L^4 は、独立して、 $-OCH_2CH_2-$

30

【化 7 4】



40

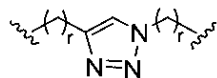
、であり、

各 x および y は、独立して、1～10、例えば、1～6または1～3、例えば、1または2である。

50

【0165】

式 (I I a) のいくつかの実施形態において、各 L^5 は、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、
【化75】



、または $-(OCH_2CH_2)_r-$ であり、各 r は、独立して、 $1 \sim 20$ 、例えば $1 \sim 10$ 、 $1 \sim 6$ 、または $1 \sim 3$ 、例えば、 1 または 2 である。

【0166】

式 (I I a) のいくつかの実施形態において、各 L^6 は、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、または $-(OCH_2CH_2)_s-$ であり、 s は、 $1 \sim 20$ 、例えば、 $1 \sim 10$ 、 $1 \sim 6$ 、または $1 \sim 3$ 、例えば、 1 または 2 である。

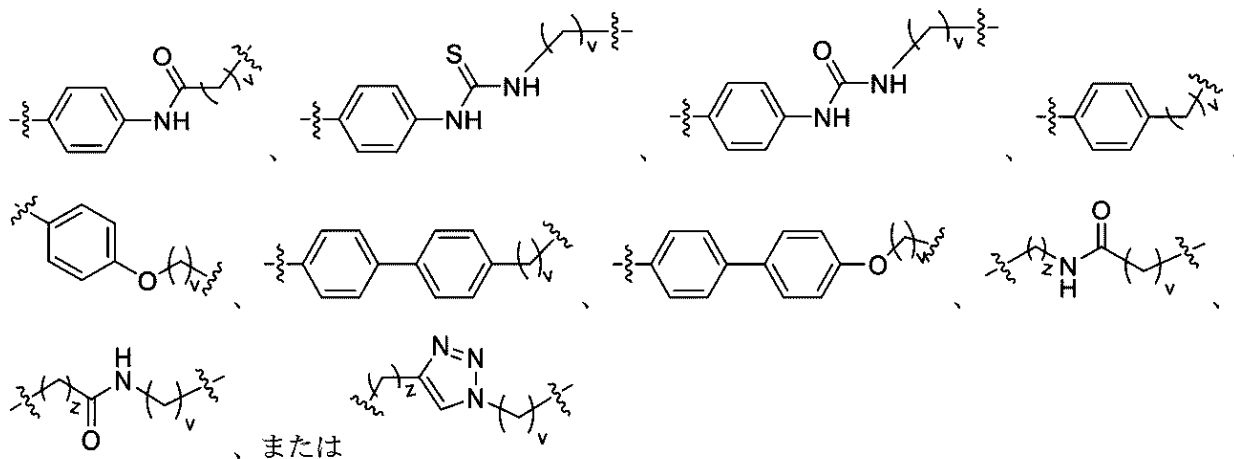
【0167】

式 (I I a) のいくつかの実施形態において、各 L^7 は、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-(OCH_2CH_2)_t-$ 、または $-OCH_2-$ であり、 t は、 $1 \sim 20$ 、例えば、 $1 \sim 10$ 、 $1 \sim 6$ 、または $1 \sim 3$ 、例えば、 1 または 2 である。

【0168】

式 (I I a) のいくつかの実施形態において、
各 L^1 が、独立して、

【化76】



であり、

各 L^2 が、独立して、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-(OCH_2)_p-$ 、または $-(OCH_2CH_2)_p-$ であり、

各 L^3 が、独立して、

10

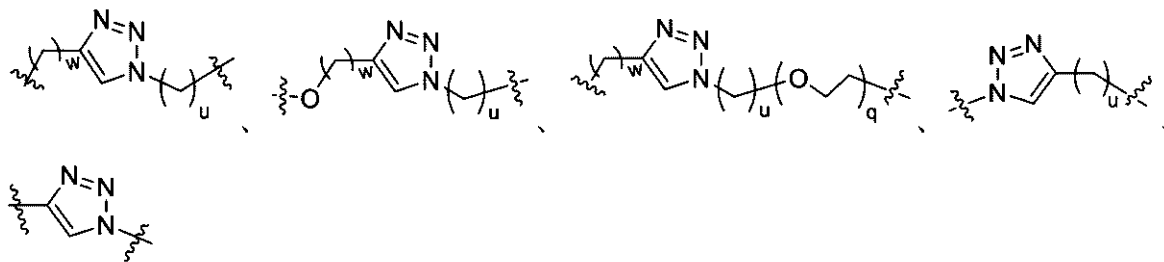
20

30

40

50

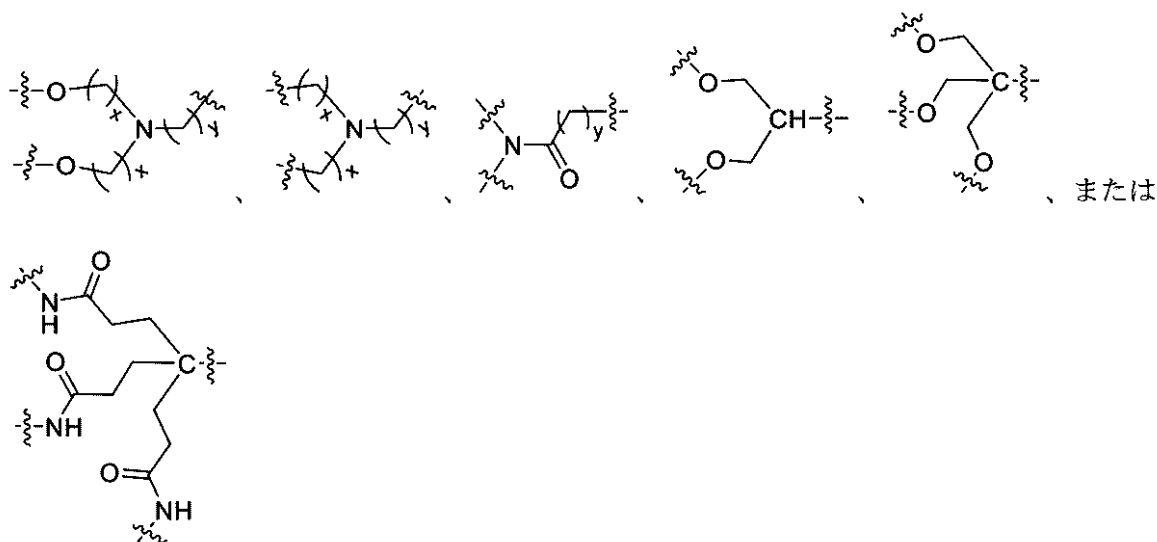
【化 7 7】



10

、または $-(OCH_2CH_2)_q-$ であり、
各 L^4 が、独立して、 $-OCH_2CH_2-$ 、

【化 7 8】

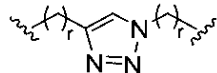


20

であり、

各 L^5 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、

【化 7 9】



、または $-(OCH_2CH_2)_r-$ であり、

各 L^6 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、または $-(OCH_2CH_2)_s-$ であり、

各 L^7 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、

40

$-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-(OCH_2CH_2)_t-$ 、または $-OCH_2-$ であり、
 p 、 q 、 r 、 s 、および t が、各々独立して、 $1 \sim 20$ の整数であり、

a が、 1 または 2 であり、

b 、 c 、 d 、 e 、 f 、および g が、各々独立して、 0 、 1 、または 2 であり、

u 、 v 、 w 、 x 、 y 、および z が、各々独立して、 $1 \sim 10$ の整数であり、

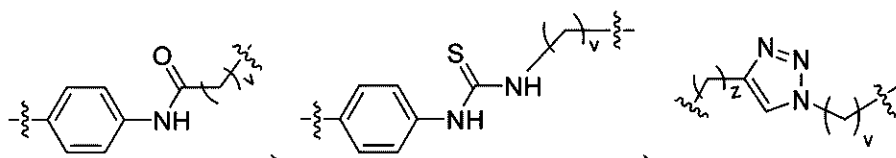
n が、 $1 \sim 5$ の整数であり、 d が 0 である場合、 n が、 1 であり、 d が 1 である場合、 n が、 $1 \sim 3$ の整数であり、 d が 2 である場合、 n が、 $1 \sim 5$ の整数である。

【0169】

式 (I I a) のいくつかの実施形態において、

50

各 L^1 が、独立して、
【化 8 0】



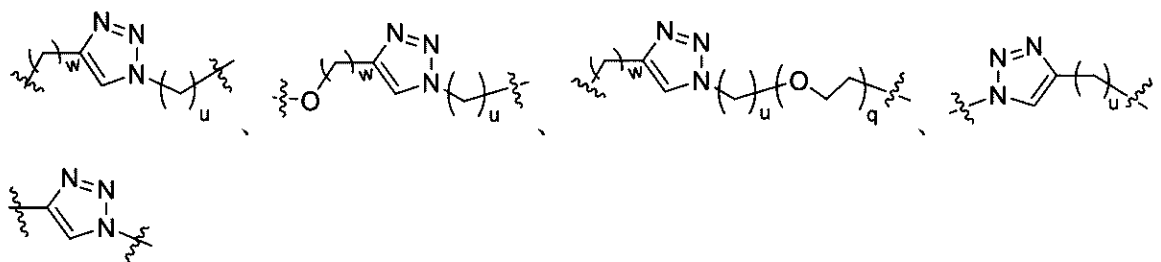
、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-(OCH_2CH_2)_k-$ 、または $-(OCH_2CH_2)_k-(CH_2)_v-$ であり、

10

各 L^2 が、独立して、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-(OCH_2)_p-$ 、または $-(OCH_2CH_2)_p-$ であり、

各 L^3 が、独立して、

【化 8 1】

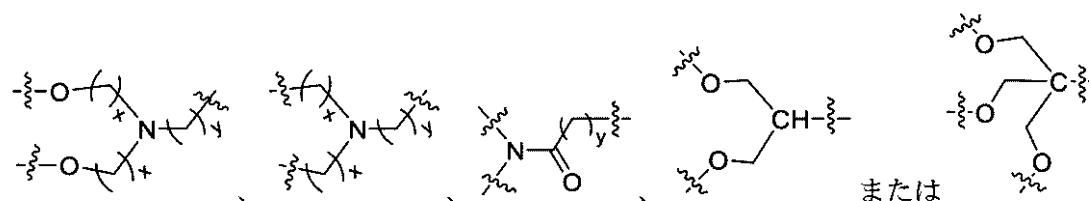


20

、または $-(OCH_2CH_2)_q-$ であり、

各 L^4 が、独立して、 $-OCH_2CH_2-$ 、

【化 8 2】



30

であり、

各 L^5 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-または $-(OCH_2CH_2)_r-$ であり、

各 L^6 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-または $-(OCH_2CH_2)_s-$ であり、

各 L^7 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-(OCH_2CH_2)_t-$ 、または $-OCH_2-$ であり、

40

k 、 p 、 q 、 r 、 s 、および t が、各々独立して、1～20の整数であり、 a が、1または2であり、 b 、 c 、 d 、 e 、 f 、および g が、各々独立して、0、1、または2であり、 u 、 v 、 w 、 x 、 y 、および z が、各々独立して、1～10の整数であり、

n が、1～5の整数であり、 d が0である場合、 n が、1であり、 d が1である場合、 n が、1～3の整数であり、 d が2である場合、 n が、1～5の整数である。

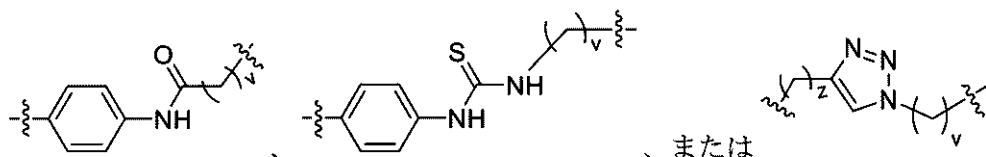
【0170】

式 (II a) のいくつかの実施形態において、

各 L^1 が、独立して、

50

【化 8 3】



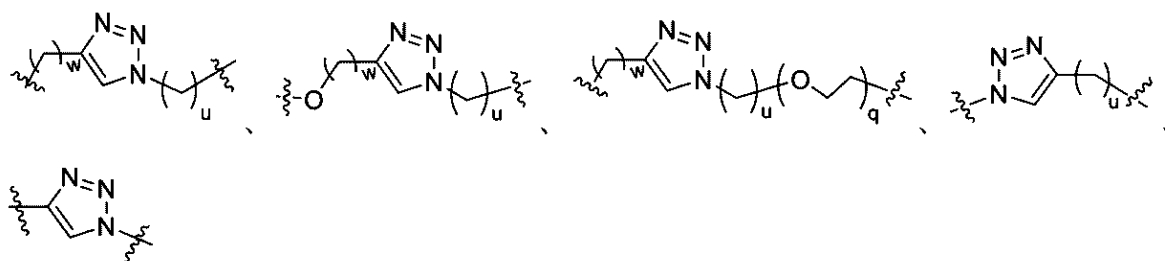
であり、

各 L^2 が、独立して、 $-C_{1-6}-アルキレン-$ 、 $-NHCO-C_{1-6}-アルキレン-$ 、 $-(OCH_2)_p-$ 、または $-(OCH_2CH_2)_p-$ であり、

各 L^3 が、独立して、

10

【化 8 4】

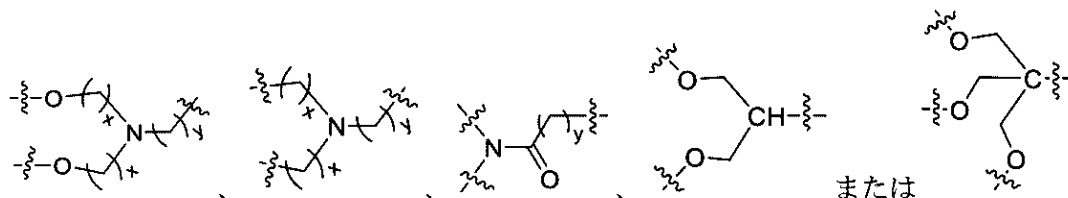


20

、または $-(OCH_2CH_2)_q-$ であり、

各 L^4 が、独立して、 $-OCH_2CH_2-$ 、

【化 8 5】



30

であり、

各 L^5 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}-アルキレン-$ または $-(OCH_2CH_2)_r-$ であり、

各 L^6 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}-アルキレン-$ または $-(OCH_2CH_2)_s-$ であり、

各 L^7 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}-アルキレン-$ 、 $-(OCH_2CH_2)_t-$ 、または $-OCH_2-$ であり、

p 、 q 、 r 、 s 、および t が、各々独立して、1～20の整数であり、 a が、1または2であり、 b 、 c 、 d 、 e 、 f 、および g が、各々独立して、0、1、または2であり、 u 、 v 、 w 、 x 、 y 、および z が、各々独立して、1～10の整数であり、

40

n が、1～5の整数であり、 d が0である場合、 n が、1であり、 d が1である場合、 n が、1～3の整数であり、 d が2である場合、 n が、1～5の整数である。

【0171】

式 (II a) のある特定の実施形態において、 a は、1である。式 (II a) のある特定の実施形態において、 a は、1であり、 b 、 c 、 d 、 e 、 f 、および g は、0である。

【0172】

式 (II a) のある特定の実施形態において、 b 、 c 、 e 、 f 、および g のうちの少なくとも1つは、0ではない。式 (II a) のある特定の実施形態において、 a 、 b 、 c 、および d は、1であり、 e 、 f および g は、0である。式 (II a) のある特定の実施形態において、 a 、 b 、 c 、 d 、および g は、1であり、 e および f は、0である。式 (I

50

I a) のある特定の実施形態において、a、b、d、e、および f は、1 であり、c および g は、0 であり、z は、2 ～ 10 の整数であり、n は、1 ～ 5 の整数である。

【0173】

式 (II a) のある特定の実施形態において、b または c の少なくとも 1 つは、0 ではなく、e、f、および g の少なくとも 1 つは、0 ではない。式 (II a) のある特定の実施形態において、a、b、c、d、e、および f は、1 であり、g は、0 または 1 である。式 (II a) のある特定の実施形態において、a、b、c、d、e、f、および g は、1 である。

【0174】

式 (II a) のある特定の実施形態において、a、b、および c は、各々独立して、1 または 2 である。

10

【0175】

ある特定の実施形態において、k、p、q、r、s、および t は、各々独立して、1 ～ 20 の整数である。ある特定の実施形態において、k、p、q、r、s、および t は、各々独立して、1 ～ 10 の整数である。ある特定の実施形態において、k、p、q、r、s、および t は、各々独立して、1 ～ 5 の整数である。ある特定の実施形態において、k、p、q、r、s、および t は、各々独立して、1 ～ 3 の整数である。

【0176】

ある特定の実施形態において、p、q、r、s、および t は、各々独立して、1 ～ 20 の整数である。ある特定の実施形態において、p、q、r、s、および t は、各々独立して、1 ～ 10 の整数である。ある特定の実施形態において、p、q、r、s、および t は、各々独立して、1 ～ 5 の整数である。ある特定の実施形態において、p、q、r、s、および t は、各々独立して、1 ～ 3 の整数である。

20

【0177】

ある特定の実施形態において、u、v、w、x、y、および z は、各々独立して、1 ～ 10 の整数である。ある特定の実施形態において、u、v、w、x、y、および z は、各々独立して、1 ～ 5 の整数である。ある特定の実施形態において、u、v、w、x、y、および z は、各々独立して、1 ～ 3 の整数である。

【0178】

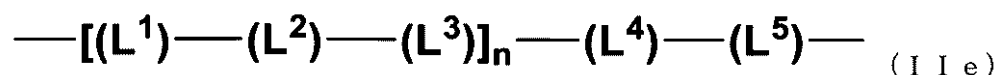
式 (II a) のある特定の実施形態において、n は、1 である。式 (II a) のある特定の実施形態において、n は、2 である。式 (II a) のある特定の実施形態において、n は、3 である。式 (II a) のある特定の実施形態において、n は、4 である。式 (II a) のある特定の実施形態において、n は、5 である。

30

【0179】

さらに別の態様では、式 (I a) または (II a) の化合物が、本明細書で提供され、L は、式 (II e) のリンカーであり：

【化 86】



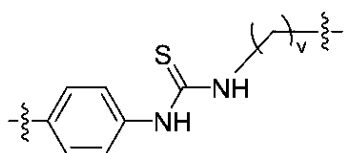
40

、式中、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 L^5 、および n は、本明細書で定義されているとおりである。

【0180】

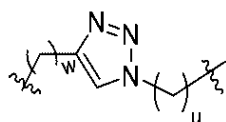
式 (II e) のある特定の実施形態において、 L^1 は、

【化 87】



50

であり、 L^3 は、
【化88】

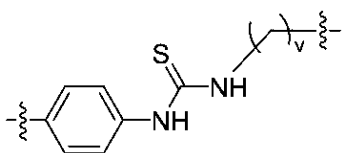


であり、 a は、1であり、 b は、0であり、 c は、1であり、 u は、2であり、 v および
 w の合計は、4である。

【0181】

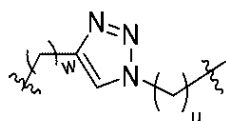
10

式(I I e)のある特定の実施形態において、 L^1 は、
【化89】



であり、 L^2 は、メチレンであり、 L^3 は、
【化90】

20

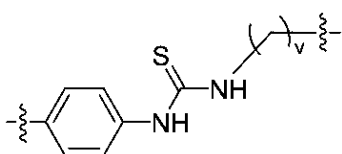


であり、 a は、1であり、 b は、1であり、 c は、1であり、 u は、2であり、 v および
 w の合計は、3である。

【0182】

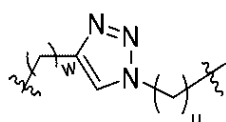
式(I I e)のある特定の実施形態において、 L^1 は、
【化91】

30



であり、 L^2 は、メチレンであり、 L^3 は、
【化92】

40

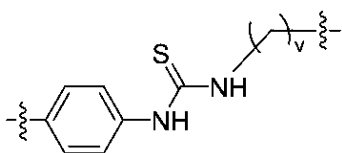


であり、 a は、1であり、 b は、2であり、 c は、1であり、 u は、2であり、 v は、1
であり、および w は、1である。

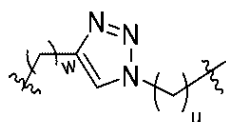
【0183】

式(I I e)のある特定の実施形態において、 L^1 は、
【化93】

50



であり、 L^2 は、エチレンであり、 L^3 は、
【化 9 4】

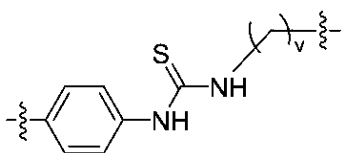


であり、 a は、1 であり、 b は、1 であり、 c は、1 であり、 u は、2 であり、 v は、1 であり、および w は、1 である。

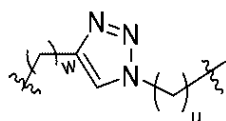
【0184】

10

式 (I I e) のある特定の実施形態において、 L^1 は、
【化 9 5】



であり、 L^2 は、メチレンであり、 L^3 は、
【化 9 6】

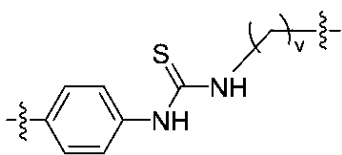


20

であり、 a は、1 であり、 b は、2 であり、 c は、1 であり、 u は、2 であり、 v は、1 であり、および w は、1 である。

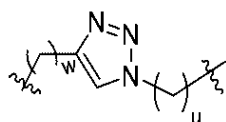
【0185】

式 (I I e) のある特定の実施形態において、 L^1 は、
【化 9 7】



30

であり、 L^3 は、
【化 9 8】



40

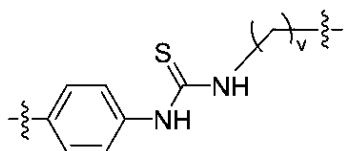
であり、 L^5 は、 $-(OCH_2CH_2)_r-$ であり、 a は、1 であり、 b は、0 であり、 c は、1 であり、 d は、0 であり、 u は、2 であり、 e は、1 であり、ならびに f および g は、0 である。

【0186】

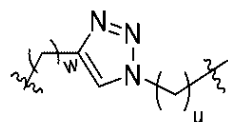
式 (I I e) のある特定の実施形態において、 L^1 は、

50

【化 9 9】

であり、 L^3 は、

【化 1 0 0】



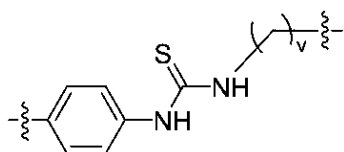
10

であり、 L^5 は、 $-(OCH_2CH_2)_r-$ であり、 a は、1であり、 b は、0であり、 c は、1であり、 d は、1であり、 u は、2であり、 e は、1であり、 f および g は、0であり、 n は、1である。

【0 1 8 7】

式 (I I e) のある特定の実施形態において、 L^1 は、

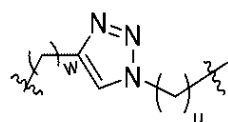
【化 1 0 1】



20

であり、 L^3 は、

【化 1 0 2】



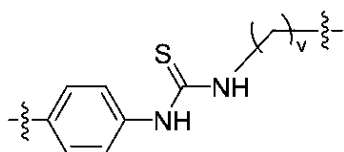
30

であり、 L^5 は、 $-(OCH_2CH_2)_r-$ であり、 a は、1であり、 b は、0であり、 c は、1であり、 d は、1であり、 u は、2であり、 e は、1であり、 f および g は、0であり、 n は、2である。

【0 1 8 8】

式 (I I e) のある特定の実施形態において、 L^1 は、

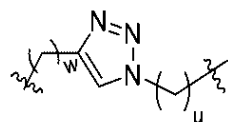
【化 1 0 3】



40

であり、 L^3 は、

【化 1 0 4】



であり、 L^5 は、 $-(OCH_2CH_2)_r-$ であり、 a は、1であり、 b は、0であり、

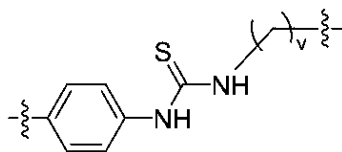
50

c は、1 であり、d は、1 であり、u は、2 であり、e は、1 であり、f および g は、0 であり、n は、3 である。

【0189】

式 (I I e) のある特定の実施形態において、 L^1 は、

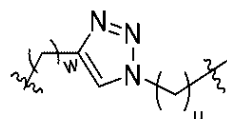
【化105】



10

であり、 L^3 は、

【化106】



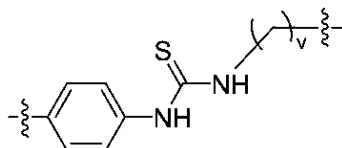
であり、 L^5 は、 $-(OCH_2CH_2)_r-$ であり、a は、1 であり、b は、0 であり、c は、1 であり、d は、1 であり、u は、2 であり、v および w の合計は、4 であり、n は、1、2、または 3 である。

20

【0190】

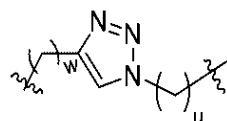
式 (I I e) のある特定の実施形態において、 L^1 は、

【化107】



であり、 L^2 は、メチレンであり、 L^3 は、

【化108】



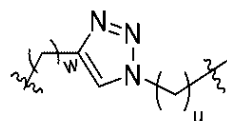
30

であり、 L^5 は、 $-(OCH_2CH_2)_r-$ であり、a は、1 であり、b は、1 であり、c は、1 であり、u は、2 であり、v および w の合計は、3 であり、n は、1、2、または 3 である。

【0191】

式 (I I e) の特定の実施形態において、 L^3 は、

【化109】



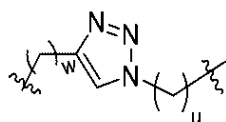
40

であり、 L^5 は、 $-(OCH_2CH_2)_r-$ であり、a は、1 であり、b は、0 であり、c は、1 であり、u は、2 であり、v および w の合計は、4 であり、n は、1、2、または 3 である。

【0192】

50

式 (I I e) の特定の実施形態において、 L^2 は、メチレンであり、 L^3 は、
【化 1 1 0】



であり、 L^5 は、 $-(OCH_2CH_2)_r-$ であり、 a は、1 であり、 b は、1 であり、
 c は、1 であり、 u は、2 であり、 v および w の合計は、3 であり、 n は、1、2、また
は 3 である。

10

【0 1 9 3】

別の態様では、式 (I b) の化合物：

【化 1 1 1】



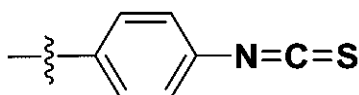
またはその塩、単一の立体異性体、立体異性体の混合物、または同位体形態が、本明細書
で提供され、

式中、

X が、細胞表面のマンノース-6-リン酸受容体 (M6PR) に結合する部分であり、
 Y が、

20

【化 1 1 2】



の構造を有する部分である。

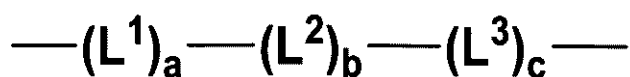
【0 1 9 4】

別の態様では、式 (I a) の化合物が、本明細書で提供され、式中、

L が、以下の式 (I I b) のリンカーであり：

30

【化 1 1 3】

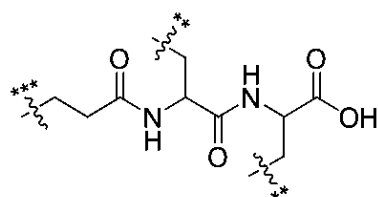


(I I b)

式中、

L^1 が、

【化 1 1 4】



40

であり、

L^2 が、 $-(OCH_2CH_2)_p-$ であり、

L^3 が、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-であり、

p が、1~20の整数であり、 a が、1であり、 b および c が、各々独立して、0 また

50

は 1 であり、
n が、2 であり、
【化 1 1 5】

**
~
~
~

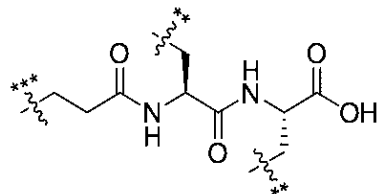
が、X への結合点を表し、
【化 1 1 6】

~
~
~

10

が、 L^2 への結合点を表す。
【0 1 9 5】

いくつかの実施形態において、Y は、化学選択的ライゲーシオン基（例えば、活性エステル、マレイミド、またはイソチオシアネート）である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、
【化 1 1 7】

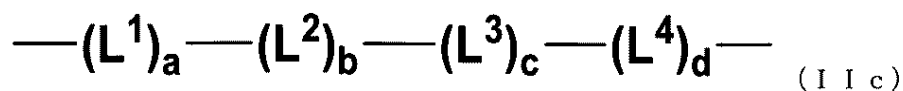


20

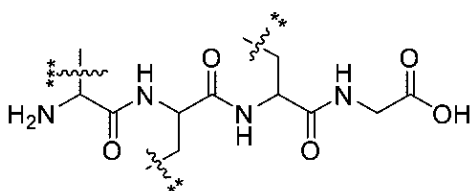
である。
【0 1 9 6】

別の態様では、式 (I a) の化合物が、本明細書で提供され、L は、以下の式 (I I c) のリンカーであり：
【化 1 1 8】

30



式中、
 L^1 が、
【化 1 1 9】

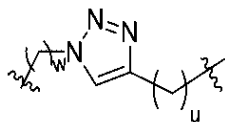


40

であり、
 L^2 が、

50

【化 1 2 0】



であり、

 L^3 が、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-または $-(OCH_2CH_2)_p-$ であり、

 L^4 が、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-または $-(OCH_2CH_2)_q-$ であり、

p および q が、各々独立して、1～20の整数であり、 a が、1であり、 b 、 c 、および d が、各々独立して、0または1であり、 w および u が、各々独立して、1～10の整数であり、

10

【化 1 2 1】



が、X への結合点を表し、

【化 1 2 2】



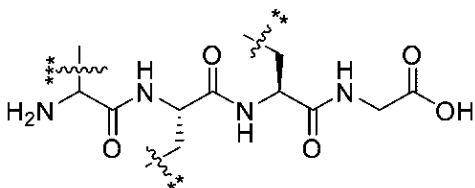
20

が、 L^2 への結合点を表し、 n が、2である。

【0 1 9 7】

いくつかの実施形態において、 Y は、化学選択的ライゲーシオン基（例えば、活性エステル、マレイミド、またはイソチオシアネート）である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化 1 2 3】



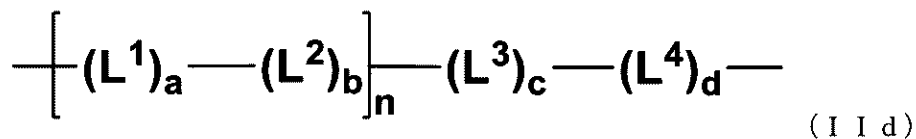
30

である。

【0 1 9 8】

別の態様では、式 (I a) の化合物が、本明細書で提供され、 L は、式 (I I d) のリンカーであり：

【化 1 2 4】



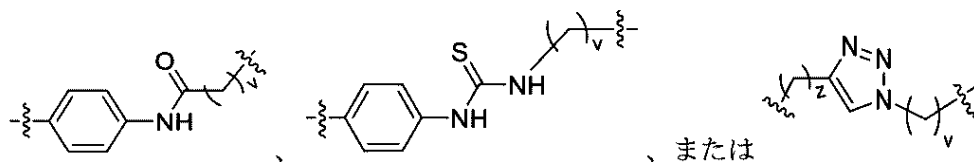
40

式中、

 L^1 が、

50

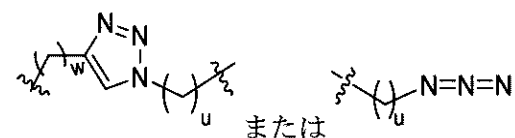
【化 1 2 5】



であり、

 L^2 が、

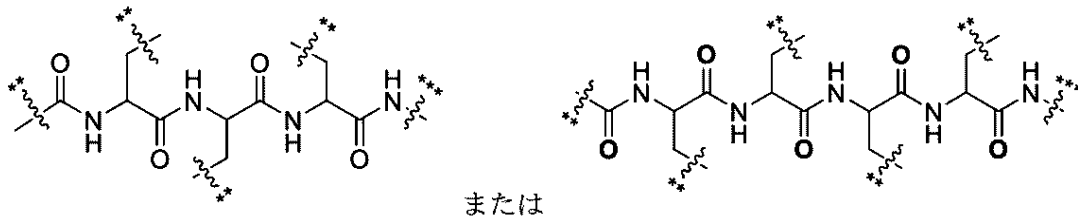
【化 1 2 6】



であり、

 L^3 が、

【化 1 2 7】



であり、

 L^4 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_q-$ であり、

p が、1～20の整数であり、 c が、1であり、 a 、 b 、および d が、各々独立して、0または1であり、 u 、 v 、 w 、および z が、各々独立して、1～10の整数であり、

【化 1 2 8】

**
~
~が、Hまたは L^2 への結合点を表し、

【化 1 2 9】

~
~が、 L^4 への結合点を表し、 n が、1～5の整数である。

【0 1 9 9】

式 (I I d) のいくつかの実施形態において、 Y は、化学選択的ライゲーシオン基である。

【0 2 0 0】

式 (I I d) のある特定の実施形態において、 L^3 は、以下である。

10

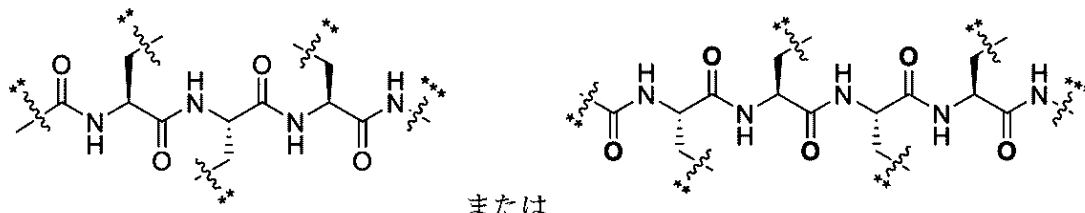
20

30

40

50

【化 1 3 0】



【0 2 0 1】

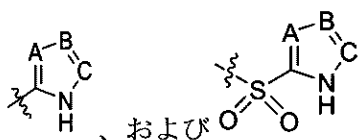
式 (I I d) のある特定の実施形態において、X は、例えば、本明細書に記載されるように、式 (I I I a)、(I I I b)、(I I I c)、または (I I I d) の X である。

式 (I I d) のある特定の実施形態において、X は、例えば、本明細書に記載されるように、式 (I I I a')、(I I I a''), (I I I b'), (I I I b''), (I I I c'), (I I I c''), (I I I d'), または (I I I d'') である。ある特定の実施形態において、X は、式 (I I I a'), (I I I a''), (I I I b'), または (I I I b'') の X である。式 (I I d) のある特定の実施形態において、X は、式 (I I I c'), (I I I c''), (I I I d'), または (I I I d'') の X である。式 (I I d) のある特定の実施形態において、X は、式 (I I I a') または (I I I a'') の X である。式 (I I d) のある特定の実施形態において、X は、式 (I I I b') または (I I I b'') の X である。式 (I I d) のある特定の実施形態において、X は、式 (I I I c') または (I I I c'') の X である。式 (I I d) のある特定の実施形態において、X は、式 (I I I d') または (I I I d'') の X である。式 (I I d) のある特定の実施形態において、X は、式 (I I I a') の X である。式 (I I d) の一実施形態において、X は、式 (I I I a'') の X である。式 (I I d) のある特定の実施形態において、X は、式 (I I I b') の X である。式 (I I d) の一実施形態において、X は、式 (I I I b'') の X である。式 (I I d) のある特定の実施形態において、X は、式 (I I I c') の X である。式 (I I d) の一実施形態において、X は、式 (I I I c'') の X である。式 (I I d) のある特定の実施形態において、X は、式 (I I I d') の X である。式 (I I d) の一実施形態において、X は、式 (I I I d'') の X である。式 (I I d) のある特定の実施形態において、X は、式 (I I I e) の X である。一実施形態において、j は、1 または 2 である。別の実施形態において、j は、2 または 3 である。別の実施形態において、j は、1 である。別の実施形態において、j は、2 である。さらに別の実施形態において、j は、3 である。

【0 2 0 2】

式 (I I d) のある特定の実施形態において、X (例えば、上で記載されるように) は、本明細書に記載の実施形態のうちのいずれか 1 つに記載されたとおりである親水性頭部基 (例えば、R') を含む。式 (I I d) のある特定の実施形態において、X は、-OH、-CR¹R²OH、-P=O(OH)₂、P(=O)R¹OH、-(CR¹R²)-P=O(OH)₂、-SO₂OH、-OSO₂OH、-COOH、-CONH₂、-CONHR¹、-CONR³R⁴、-CONHSO₂R³、-CH(COOH)₂、-CR¹R²COOH、-SO₂R³、-SOR³R⁴、-SO₂NH₂、-SO₂NHR³、-SO₂NR³R⁴、-NHCO³、-NH³SO₂R³、

【化 1 3 1】



からなる群から選択される R' 基を含み、
R¹ および R² が、各々独立して、水素、ハロ、または CN であり、

R^3 および R^4 が、各々独立して、 C_{1-6} アルキルであり、
A、B、および C が、各々独立して、CH または N である。

【0203】

ある特定の実施形態において、 R'' は、 $-P=O(OH)_2$ 、 $P(=O)R^1OH$ 、および $-(CR^1R^2)-P=O(OH)_2$ からなる群から選択される。ある特定の実施形態において、 R'' は、 $-S_2O_2OH$ 、 $-OSO_2OH$ 、 $-CONHSO_2R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SOR^3R^4$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^3$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、および $-NHSO_2R^3$ からなる群から選択される。ある特定の実施形態において、 R'' は、 $-OH$ または $-CR^1R^2OH$ である。ある特定の実施形態において、 R'' は、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^1$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-CH(COOH)_2$ 、 $-CR^1R^2COOH$ 、および $-NHCOR^3$ からなる群から選択される。

10

【0204】

表 2～3 は、本明細書に記載の化合物で使用される様々な例示的なリンカーまたは連結部分を示す。式 (I)～(I I e) または (X I)～(X V I a) のいくつかの実施形態において、化合物は、表 2～3 に示されるリンカーまたは連結部分のうちのいずれか 1 つを含む。

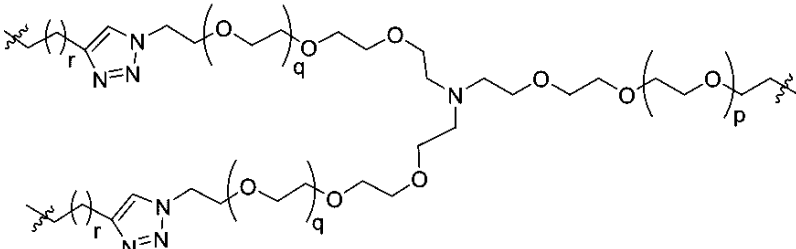
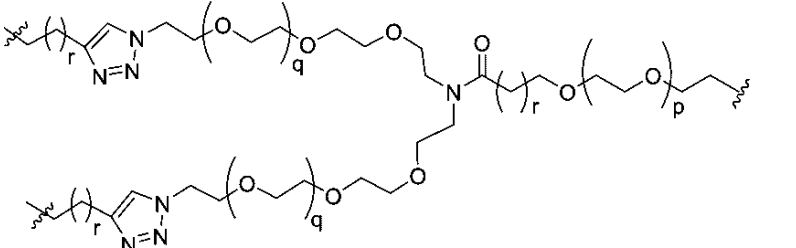
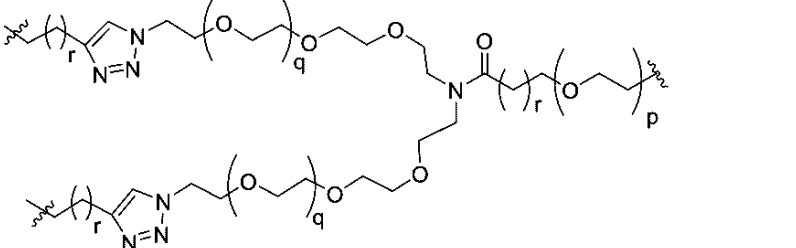
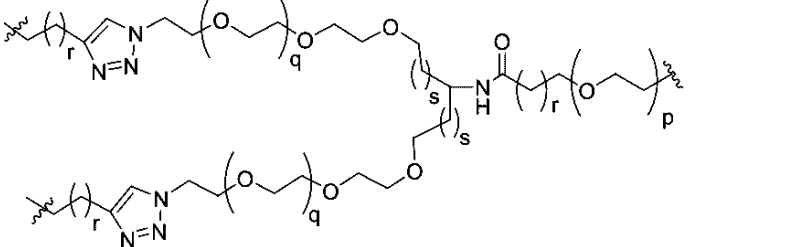
20

30

40

50

【表 3 - 1】

リンカー番号	リンカー構造
11	 rは、0~10であり、qおよびpは、独立して、0~20である
12	 各rは、独立して、0~10であり、qおよびpは、独立して、0~20である
13	 各rは、独立して、0~10であり、qおよびpは、独立して、0~20である
14	 各rは、独立して、0~10であり、sは、0または1であり、qおよびpは、独立して、0~20である

10

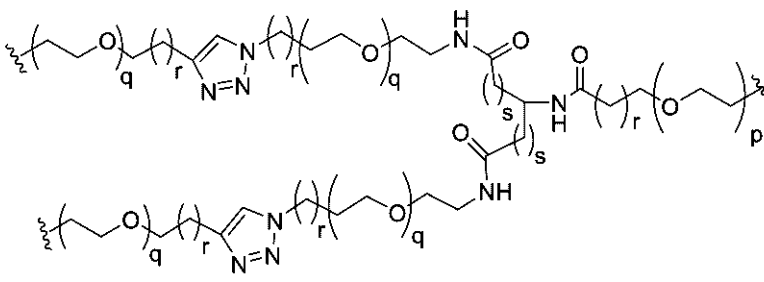
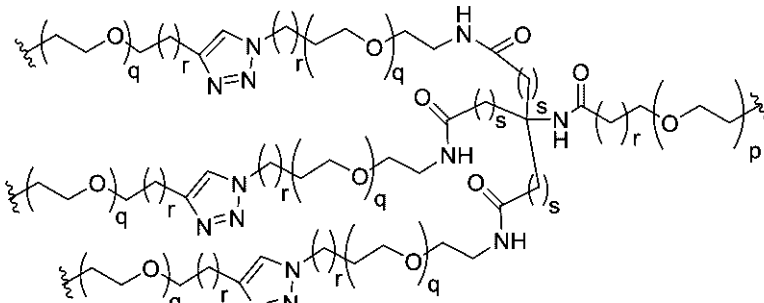
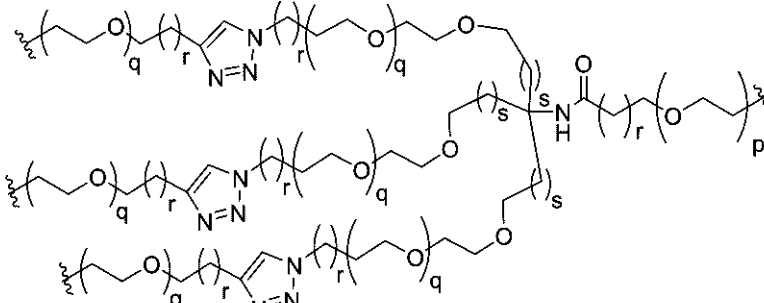
20

30

40

50

【表 3 - 2】

15	 各rは、独立して、0~10であり、sは、0または1であり、各qおよびpは、独立して、0~20である
16	 各rは、独立して、0~10であり、sは、0または1であり、各qおよびpは、独立して、0~20である
17	 各rは、独立して、0~10であり、sは、0または1であり、各qおよびpは、独立して、0~20である

10

20

30

【0205】

関心対象の部分 (Y)

上に要約したように、本開示のM6PRまたはASGPR結合化合物は、一般に、関心対象の連結部分Yを含む。いくつかの実施形態において、関心対象の部分Yは、化学選択的ライゲーション基またはその前駆体であり、化合物は、例えば、本明細書に記載されるように、関心対象の別の部分の適合性のある反応性基への化学選択的ライゲーション基のコンジュゲーションを介した様々なコンジュゲートの調製における使用を見出すことができる。

40

【0206】

化学選択的ライゲーション基

式(I)~(XV Ia)のある特定の実施形態において、Yは、化学選択的ライゲーション基またはその前駆体である。化学選択的ライゲーション基は、第2の部分の適合性基へのコンジュゲーションを可能にする反応性官能を有する基または官能基である。例えば、化学選択的ライゲーション基(またはその前駆体)は、コンジュゲーション化学、例えば、アジド-アルキンクリック化学、銅フリークリック化学、Staudingerライゲーション、テトラジンライゲーション、ヒドラジン-イソ-Pictet-Spengler(HIPS)ライゲーション、システイン反応性ライゲーション化学(例えば、チオール-マレイミド、チオール-ハロアセトアミド、またはアルキンヒドロチオール化)

50

、アミン活性エステルカップリング、還元的アミノ化、ジアルキルスクアレート化学などに関連する一対の基のうちの1つであり得る。

【0207】

2つの部分を連結する際に使用され得る化学選択的ライゲーション基には、アミノ（例えば、ポリペプチドのN末端アミノまたはリジン側鎖基）、アジド、アリールアジド、アルキニル（例えば、エチニルまたはシクロオクチンまたは誘導体）、活性エステル（例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド（NHS）エステル、スルホ-NHSエステルまたはPFPEエステルまたはチオエステル）、ハロアセトアミド（例えば、ヨードアセトアミドまたはブロモアセトアミド）、クロロアセチル、ブロモアセチル、ヒドラジド、マレイミド、ビニルスルホン、2-スルホニルピリジン、シアノ-アルキン、チオール（例えば、システイン残基）、ジスルフィドまたは保護チオール、イソシアナート、イソチオシアナート、アルデヒド、ケトン、アルコキシアミン、ヒドラジド、アミノオキシ、ホスフィン、HIPSHヒドラジニル-インドリル基、またはアザーHIPSHヒドラジニル-ピロロピリジニル基、テトラジン、シクロオクテン、スクアレートなどが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0208】

場合によっては、化学選択的ライゲーション基は、2つの基が好適な条件（例えば、銅フリークリック化学条件）下で接触する場合に、適合性化学基への自然発生的なコンジュゲーションを可能にする。場合によっては、化学選択的ライゲーション基は、2つの基が触媒または他の試薬（例えば、銅触媒クリック化学条件）の存在下で接触する場合に、適合性化学基へのコンジュゲーションを可能にする。

20

【0209】

いくつかの実施形態において、化学選択的ライゲーション基は、光活性ライゲーション基である。例えば、紫外線を照射すると、ジアジリン基は、反応性カルベンを形成することができ、第2の部分のC-H、N-H、およびO-H結合に挿入することができる。

【0210】

場合によっては、Yは、第2の部分の適合性基へのコンジュゲーションを可能にする反応性官能基または官能基の前駆体である。例えば、カルボン酸は、活性エステルの化学選択的ライゲーション基の前駆体である。

【0211】

式(Ia)～(XV Ia)のある特定の実施形態において、Yは、（例えば、適合性のある反応性基を有するポリペプチドのアミノ酸側鎖を用いて）ポリペプチドへの共有結合を形成することができる反応性部分である。反応性部分は、化学選択的ライゲーション基と称され得る。

30

【0212】

式(Ia)～(XV Ia)のある特定の実施形態において、Yは、チオ反応性の化学選択的ライゲーション基である（例えば、表4に記載されるように）。場合によっては、Yは、タンパク質、例えば、Abの1つ以上のシステイン残基へのチオール反応性化学選択的ライゲーション基の共有結合から生じる残基部分Zを生成し得る。

【0213】

式(Ia)～(XV Ia)のある特定の実施形態において、Yは、アミノ反応性化学選択的ライゲーション基である（例えば、表4に記載されるように）。場合によっては、Yは、タンパク質、例えば、Abの1つ以上のシステイン残基へのアミン反応性化学選択的ライゲーション基の共有結合から生じる残基部分Zを生成し得る。

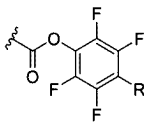
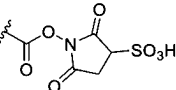
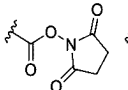
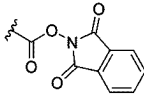
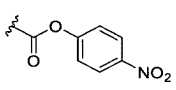
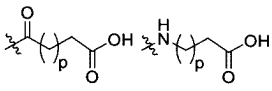
40

【0214】

本開示の化合物での使用に適合させ得る例示的な化学選択的ライゲーション基、およびそれらの合成前駆体を、表4に示す。

50

【表 4－1】

表4:例示的な化学選択的ライゲーシオン基および前駆体	
基	例示的な構造
カルボン酸または 活性エステル	 Jは、-OH、-Cl、-Br、-I、-F、-OH、-O-N-スクシンイミド、-O-(4-ニトロフェニル)、-O-ペンタフルオロフェニル、-O-テトラフルオロフェニル、および-O-C(O)-OR'から選択され、R'は、-C₁-C₈アルキルまたはアリールであり、  Rは、HまたはFであり、   pは、0~6である

10

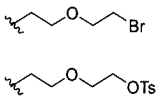
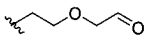
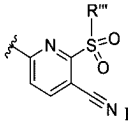
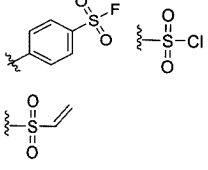
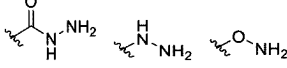
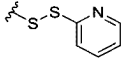
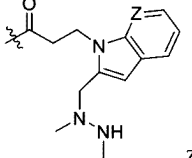
20

30

40

50

【表 4 - 2】

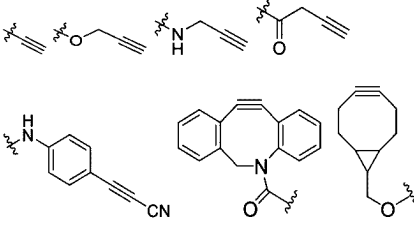
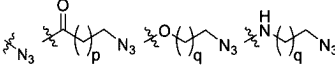
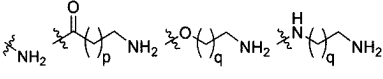
ハロゲン化アルキル トシル酸アルキル	
アルデヒド	
ハロアセトアミドまたは アルファ離脱基 アセトアミド	 Gは、-Cl、-Br、-I、-O-メシル、および-O-トシルから選択される
2-スルホニルピリジン	 R' ' ' は、アルキルである
ジアジリン	
ハロゲン化スルホニル またはビニルスルホン	
ヒドラジド ヒドラジノ ヒドロキシルアミノ	
ピリジジスルフィド	
(HIPS)ヒドラジニル- インドリル基、または (アザ-HIPS)ヒドラジニル- ピロロ-ピリジニル基	 Zは、CHまたはNである

10

20

30

【表 4 - 3】

アルキンまたは シクロオクチン	
アジド	 pは、0~6であり、qは、1~6である
アミン	 pは、0~6であり、qは、1~6である

40

【0215】

表 4 では、

50

【化 1 3 2】

~~~~~

は、連結部分または連結された X 部分への Y の結合点を表し得る。

## 【0 2 1 6】

化学選択的ライゲーション基を有する例示的な化合物

本開示は、以下を含むことができる式 (I a) ~ (I b) の化合物を含む：

(1) 1つ以上の特定の M 6 P R リガンド (X) (例えば、本明細書に記載されるように、例えば、表 1 のリガンド X 1 ~ X 4 2) または特定の A S G P R リガンド (X) (例えば、本明細書に記載されるように)、

10

(2) 1つ以上の連結部分を含むリンカー (例えば、本明細書に記載されるように、例えば、表 2 ~ 3 の連結部分のうちのいずれか 1 つ以上)、および

(3) 化学選択的ライゲーション基 (Y) 例えば、本明細書に記載されるように、例えば、表 4 の基のうちのいずれか 1 つ)。

## 【0 2 1 7】

表 5 ~ 7 B は、化学選択的ライゲーション基を含む本開示のいくつかの例示的な M 6 P R 結合化合物、またはその前駆体を示す。本開示は、表 5 ~ 7 B の例示的な化合物の各々の Y (例えば、本明細書に記載されるように) コンジュゲートを含むことが理解される。例えば、化学選択的ライゲーション基が、標的タンパク質の生体分子または小分子リガンドなどの異なる Y にコンジュゲートされたコンジュゲート。

20

## 【0 2 1 8】

表 8 ~ 9 は、化学選択的ライゲーション基を含む本開示のいくつかの例示的な A S G P R 結合化合物、またはその前駆体を示す。本開示は、表 8 ~ 9 の例示的な化合物の各々の Y (例えば、本明細書に記載されるように) コンジュゲートを含むことが理解される。例えば、化学選択的ライゲーション基が、標的タンパク質の生体分子または小分子リガンドなどの異なる Y にコンジュゲートされたコンジュゲート。

## 【0 2 1 9】

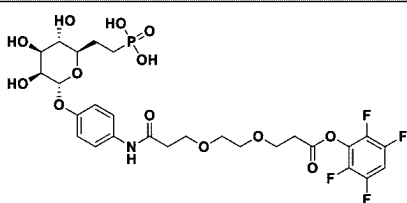
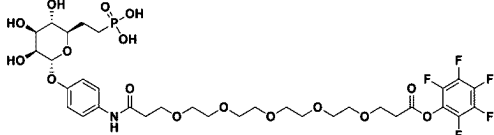
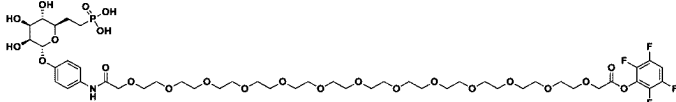
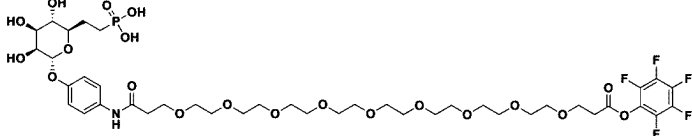
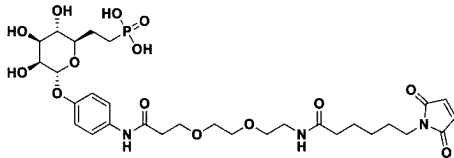
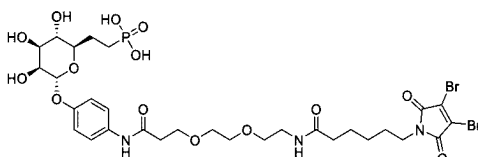
そのような化合物の化学選択的ライゲーション基は、関心対象の別の Y 部分 (例えば、以下に記載されるように) に接続するために使用することができる。これらの化合物のうちのいずれも、化学選択的ライゲーション基ではなく、関心対象の代替の Y 部分 (例えば、以下に記載されるように) を含むように新たに調製することができることが理解される。いくつかの実施形態において、そのような化合物は、コンジュゲート、例えば、標的タンパク質に特異的に結合する生体分子コンジュゲートと称される。

30

40

50

【表 5 - 1】

| 表5:式(XIa)の例示的なM6PR結合化合物 |                                                                                     |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| #                       | 化合物構造                                                                               |
| 501<br>(I-1)            |    |
| 502                     |    |
| 503                     |    |
| 504                     |    |
| 505<br>(I-2)            |   |
| 506                     |  |

10

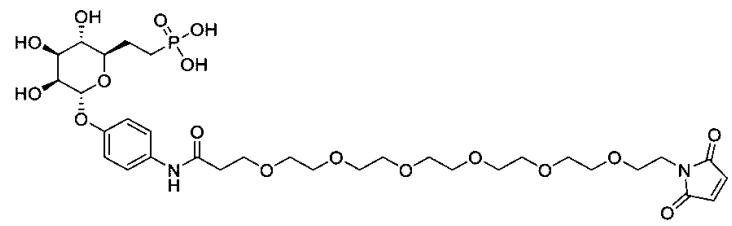
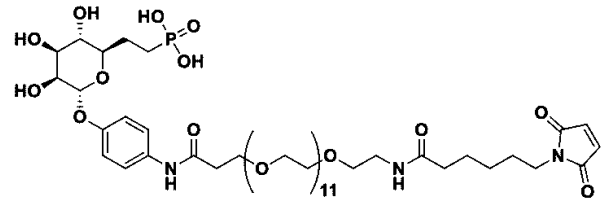
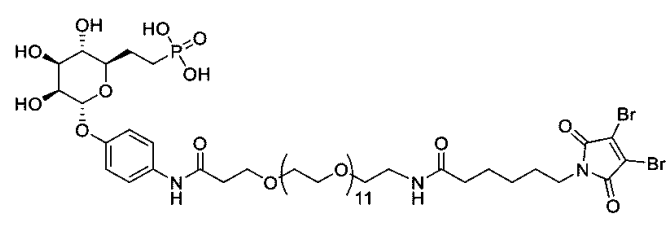
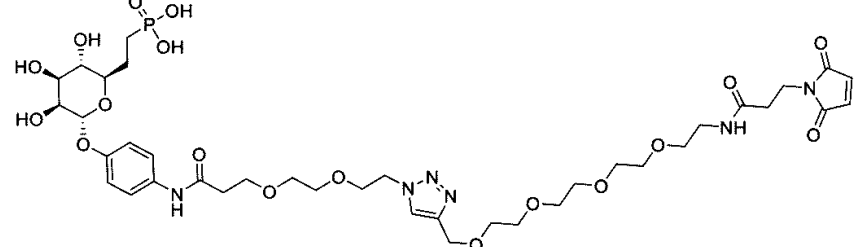
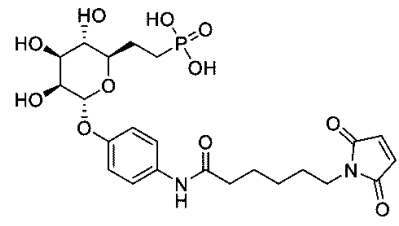
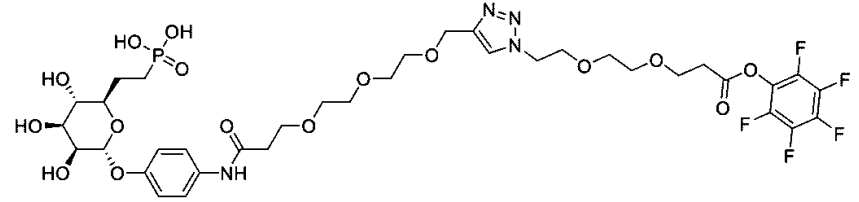
20

30

40

50

【表 5 - 2】

|              |                                                                                      |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 507          |    |
| 508<br>(I-3) |     |
| 509          |     |
| 510          |   |
| 511<br>(I-4) |   |
| 512<br>(I-5) |  |

10

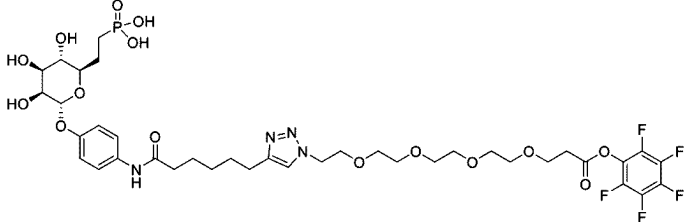
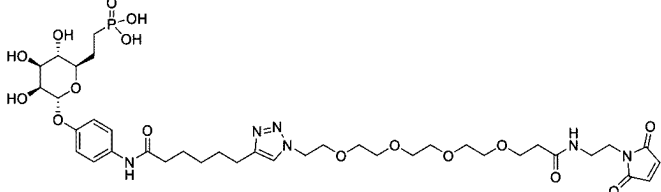
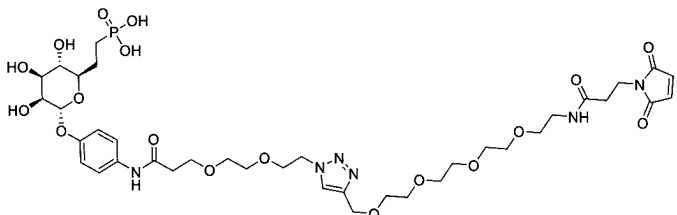
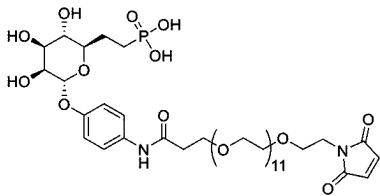
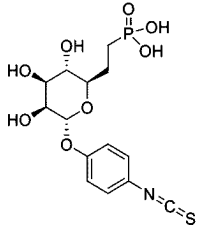
20

30

40

50

【表 5 - 3】

|               |                                                                                     |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 513<br>(I-39) |    |
| 514<br>(I-57) |    |
| 515<br>(I-16) |    |
| 516<br>(I-6)  |   |
| 517           |  |

10

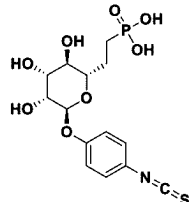
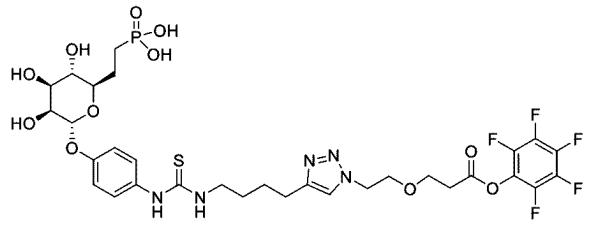
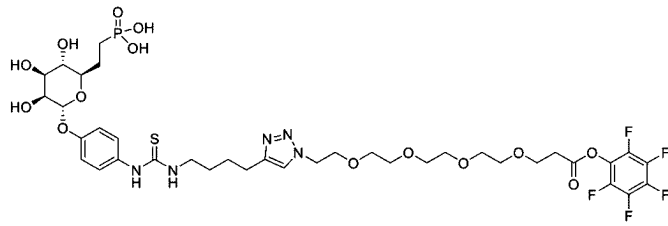
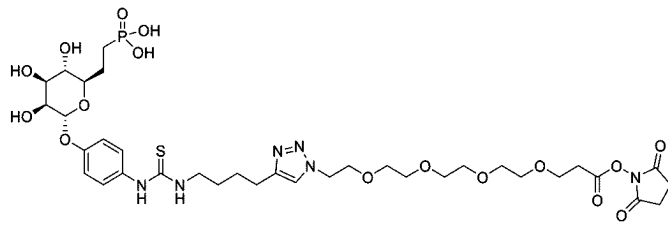
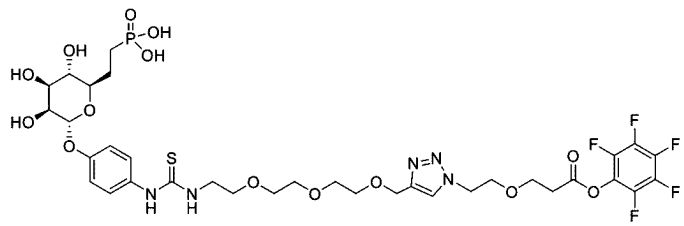
20

30

40

50

【表 5 - 4】

|               |                                                                                     |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 518           |    |
| 519<br>(I-47) |    |
| 520<br>(I-7)  |    |
| 521           |   |
| 522<br>(I-49) |  |

10

20

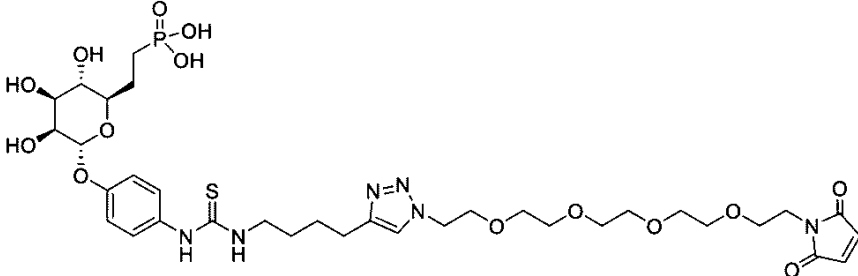
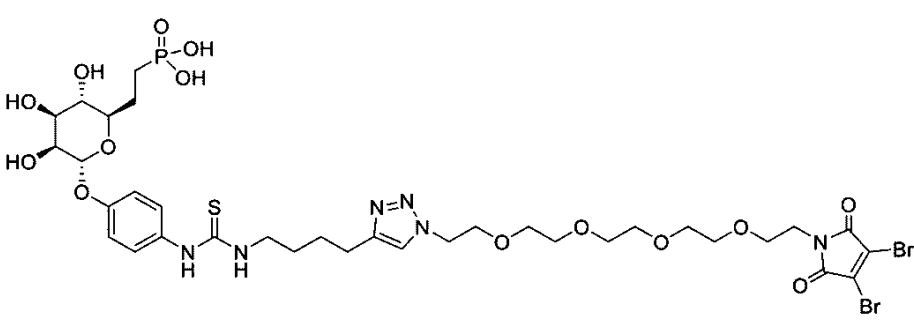
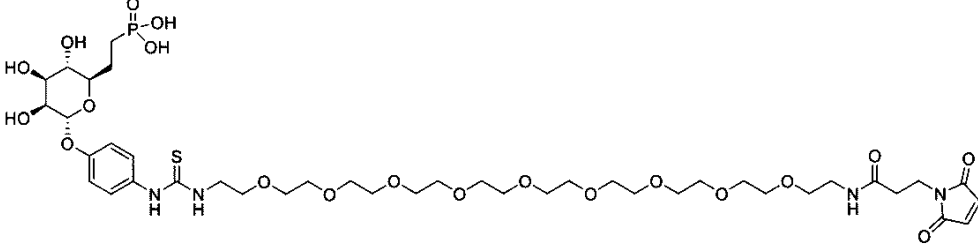
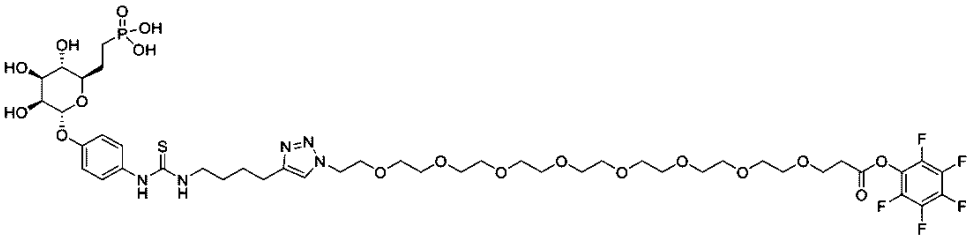
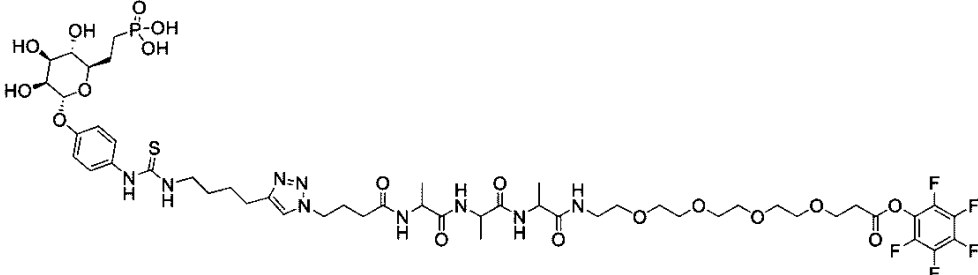
30

40

50



【表 5 - 5】

|               |                                                                                      |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 523<br>(I-17) |    |
| 524<br>(I-18) |    |
| 525           |   |
| 526<br>(I-48) |  |
| 527           |  |

10

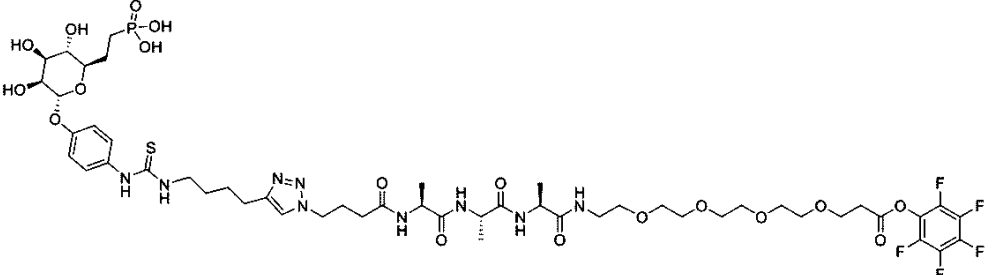
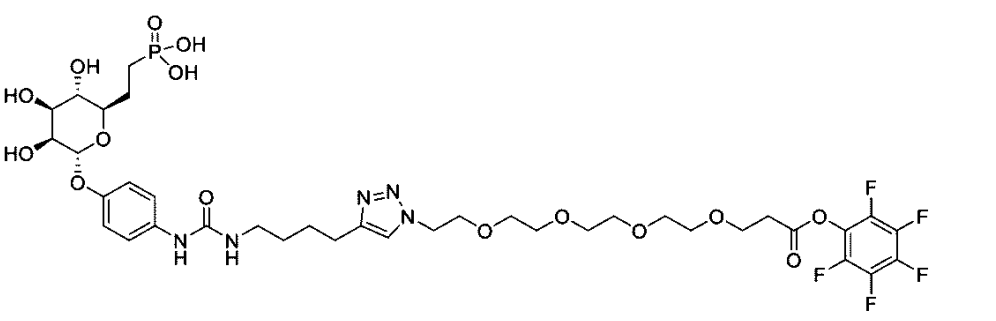
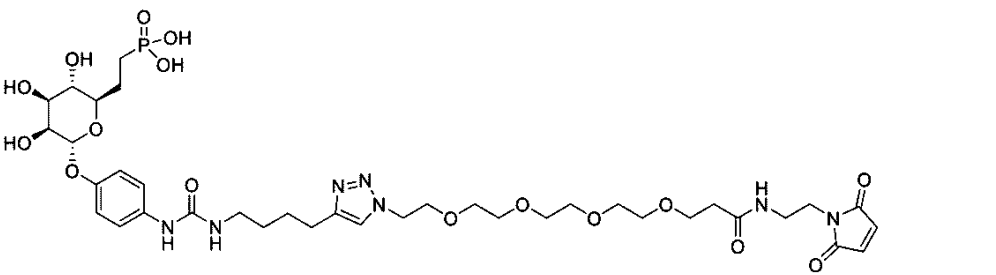
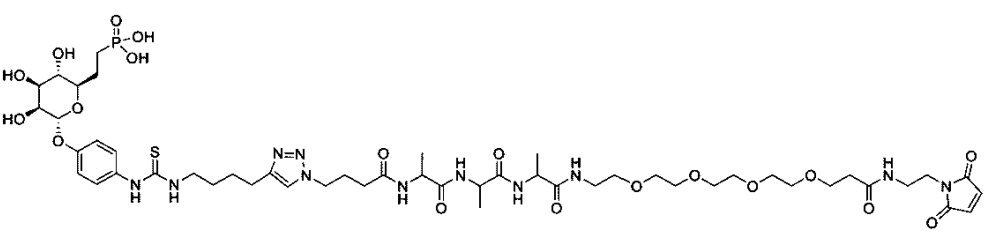
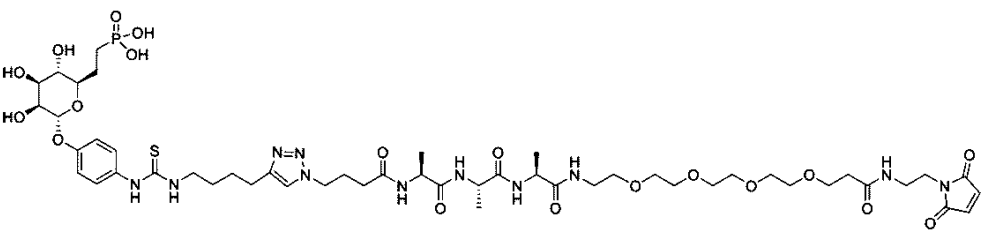
20

30

40

50

【表 5 - 6】

|               |                                                                                      |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 528<br>(I-51) |    |
| 529<br>(I-38) |    |
| 530<br>(I-50) |   |
| 531           |  |
| 532<br>(I-55) |  |

10

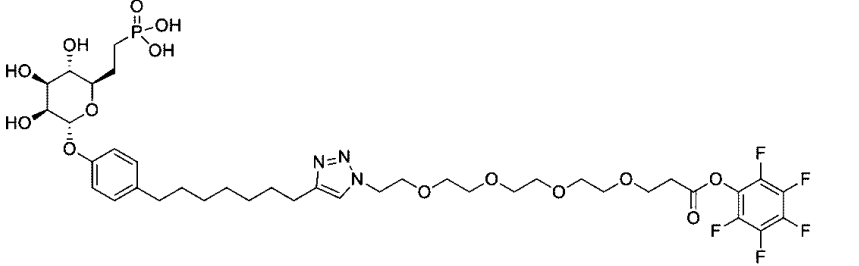
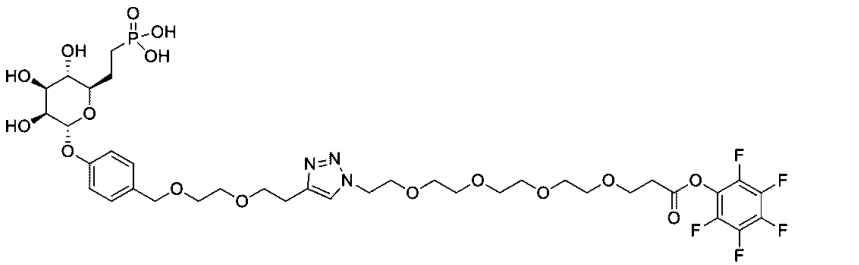
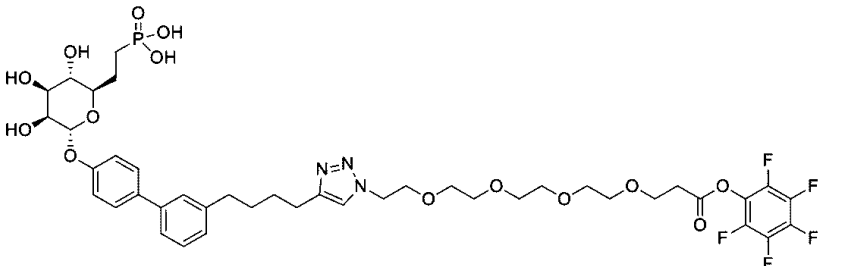
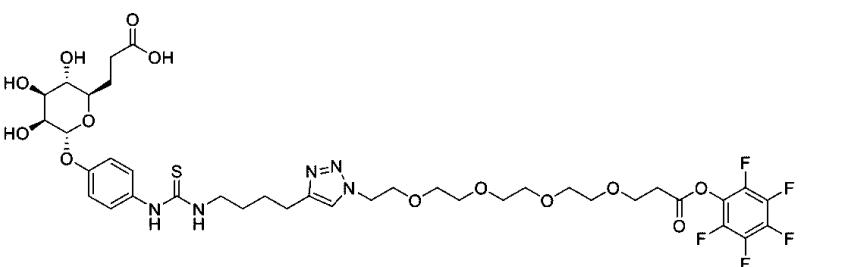
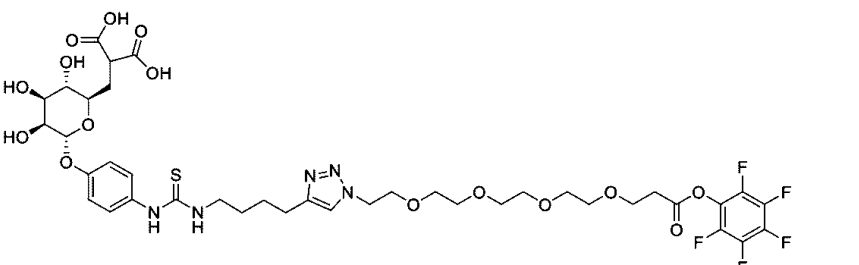
20

30

40

50

【表 5 - 7】

|               |                                                                                      |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 533<br>(I-61) |    |
| 534<br>(I-62) |    |
| 535<br>(I-88) |   |
| 536<br>(I-60) |  |
| 537<br>(I-66) |  |

10

20

30

40

50

【表 5 - 8】

|               |  |
|---------------|--|
| 538<br>(I-64) |  |
| 539<br>(I-65) |  |
| 540           |  |
| 541<br>(I-83) |  |
| 542<br>(I-84) |  |
| 543<br>(I-85) |  |

10

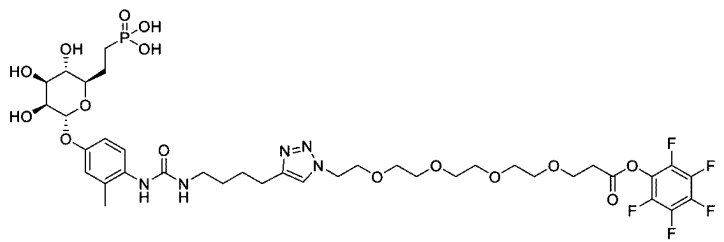
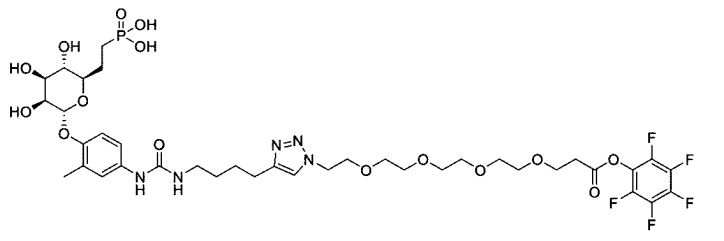
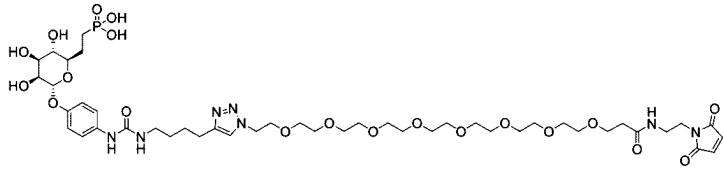
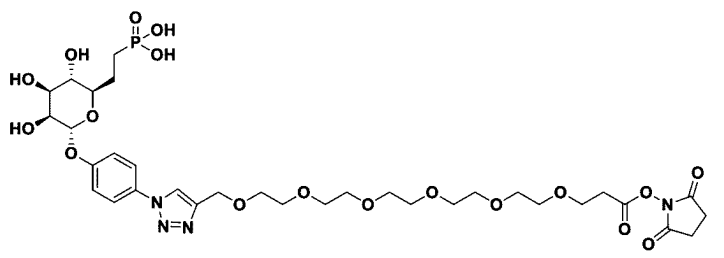
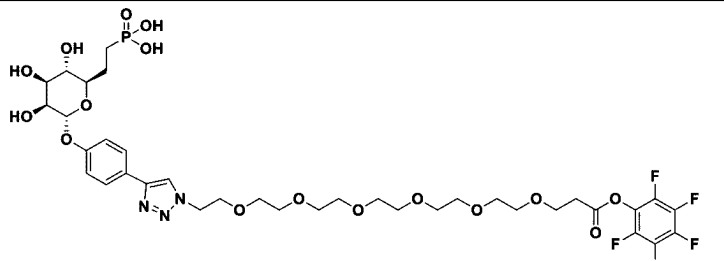
20

30

40

50

【表 5 - 9】

|               |                                                                                     |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 544<br>(I-86) |    |
| 545<br>(I-87) |    |
| 546<br>(I-89) |    |
| 547<br>(I-90) |   |
| 548<br>(I-91) |  |

10

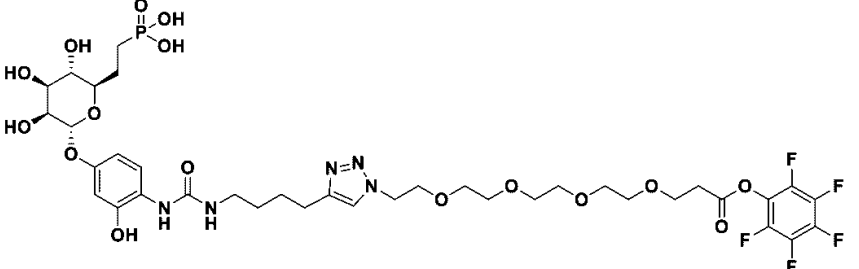
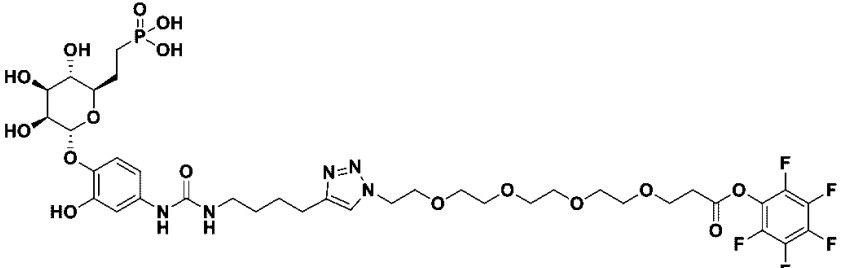
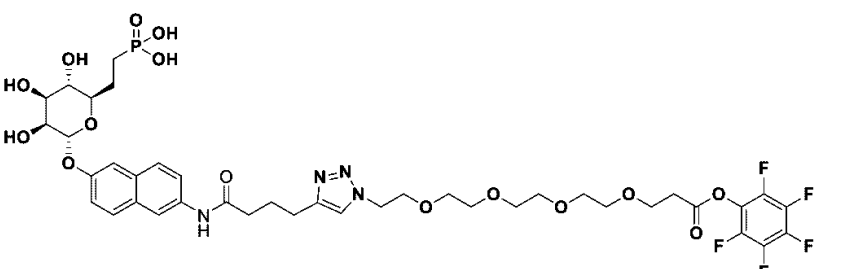
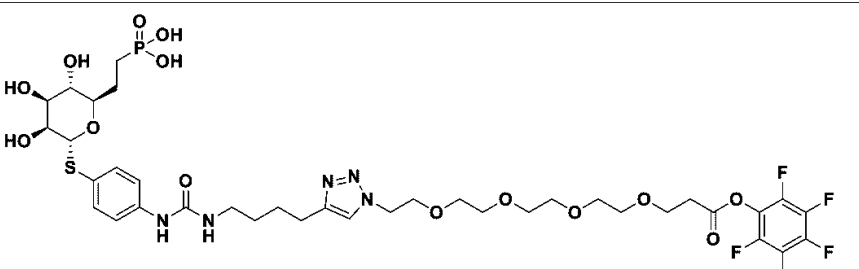
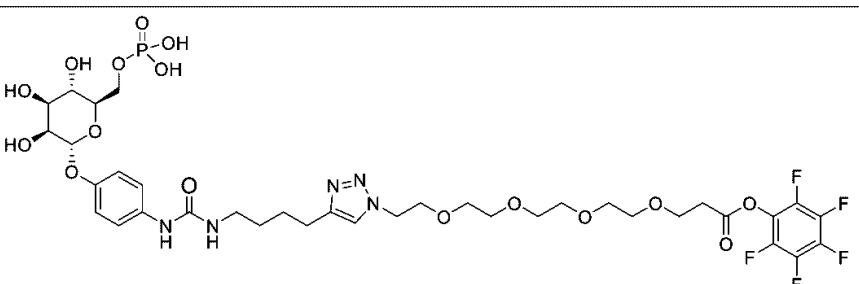
20

30

40

50

【表 5 - 1 0】

|               |                                                                                      |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 549<br>(I-92) |    |
| 550<br>(I-93) |    |
| 551<br>(I-94) |   |
| 552<br>(I-95) |  |
| 553           |  |

10

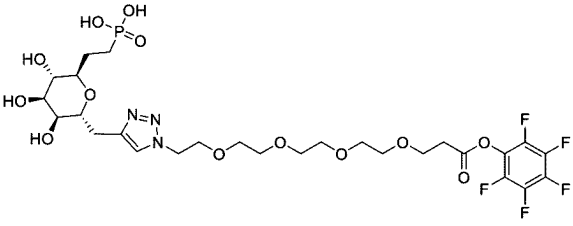
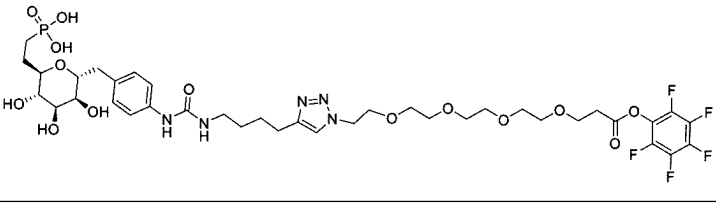
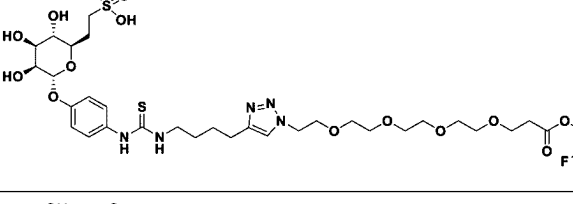
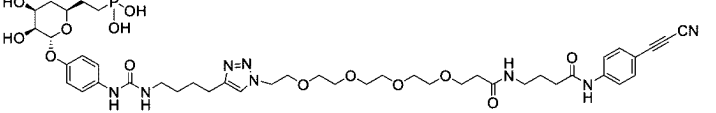
20

30

40

50

【表 5 - 1 1】

|                 |                                                                                    |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 554<br>(I-101B) |   |
| 555             |   |
| 556<br>(I-104)  |   |
| 557<br>(I-103)  |  |

10

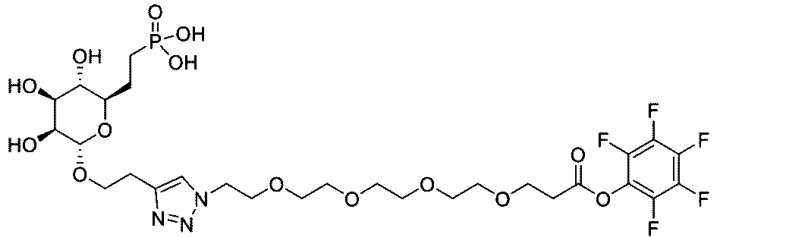
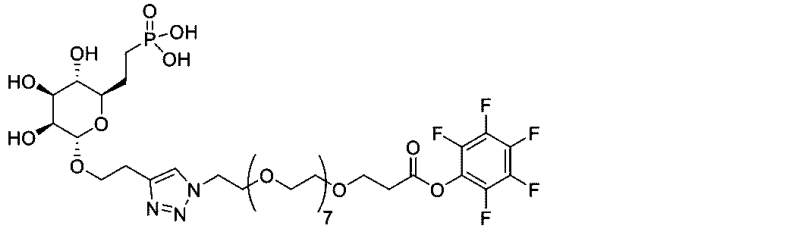
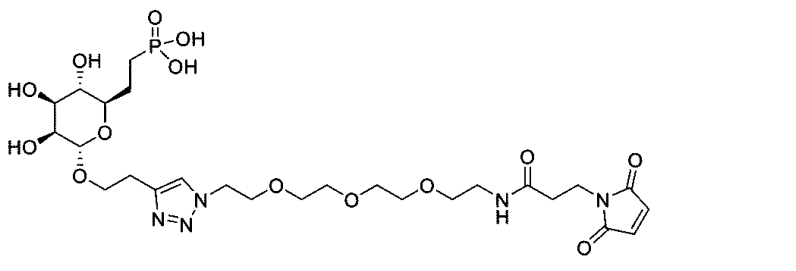
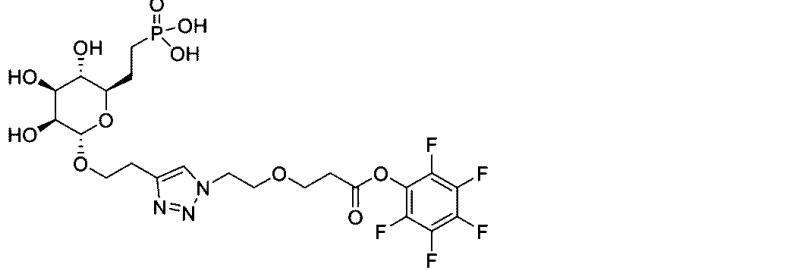
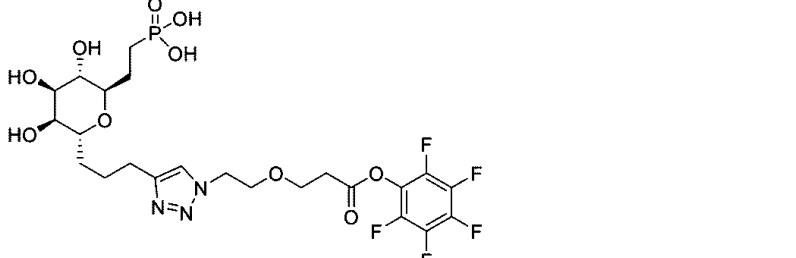
20

30

40

50

【表 6 - 1】

| #             | 化合物構造                                                                                |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 601<br>(I-8)  |    |
| 602<br>(I-9)  |    |
| 603<br>(I-10) |   |
| 604<br>(I-11) |  |
| 605           |  |

10

20

30

40

50



【表 6 - 2】

|               |  |
|---------------|--|
| 606<br>(I-13) |  |
| 607<br>(I-14) |  |
| 608<br>(I-15) |  |
| 609           |  |
| 610           |  |

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

|                                                                                            |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 611                                                                                        |  |
| 612<br>(k=4, l=0)<br>(I-33)<br>613<br>(k=0, l=12)<br>(I-34)<br>614<br>(k=2, l=6)<br>(I-35) |  |
| 615                                                                                        |  |
| 616                                                                                        |  |
| 617                                                                                        |  |

10

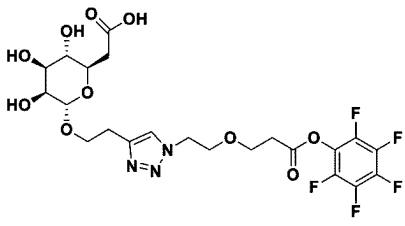
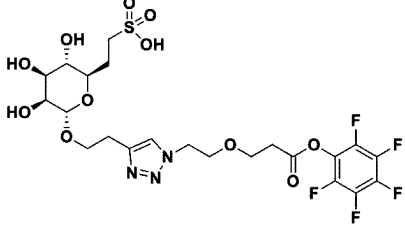
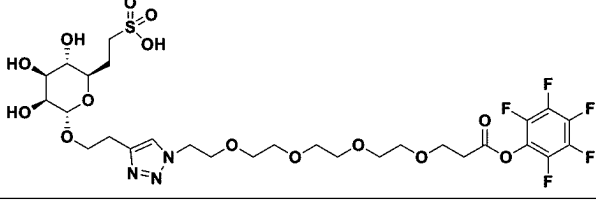
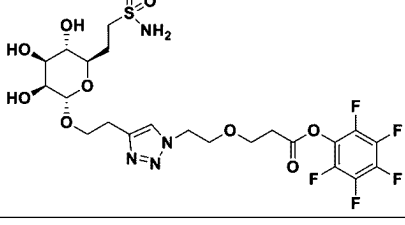
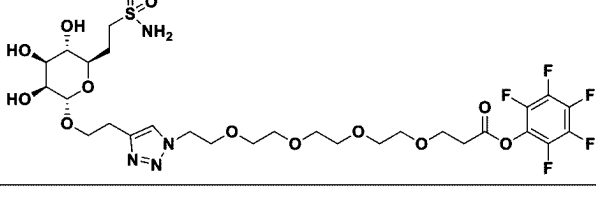
20

30

40

50

【表 6 - 4】

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 618 |    |
| 619 |    |
| 620 |    |
| 621 |   |
| 622 |  |

10

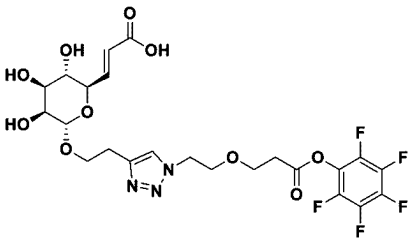
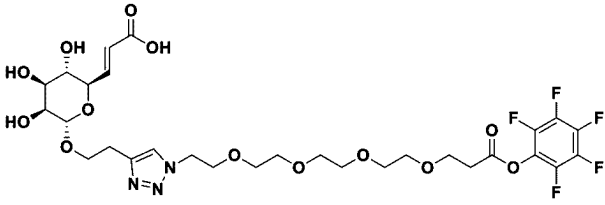
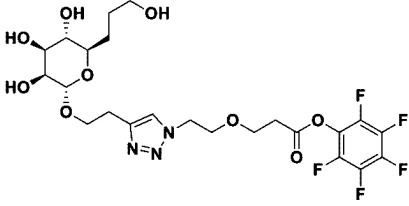
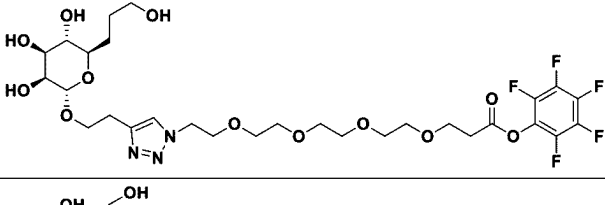
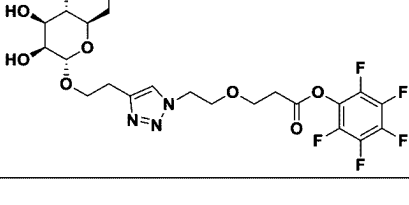
20

30

40

50

【表 6 - 5】

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 623 |    |
| 624 |    |
| 625 |    |
| 626 |   |
| 627 |  |

10

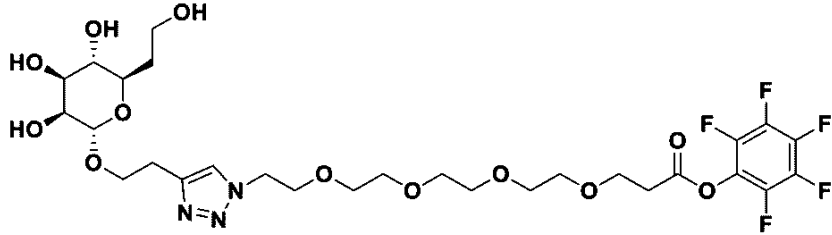
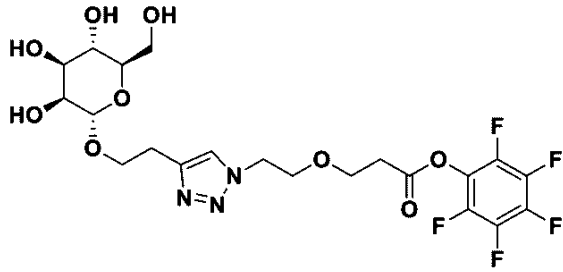
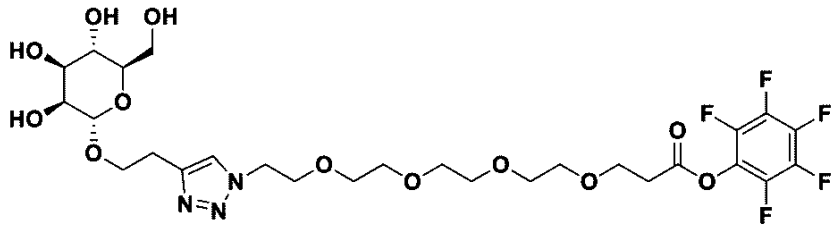
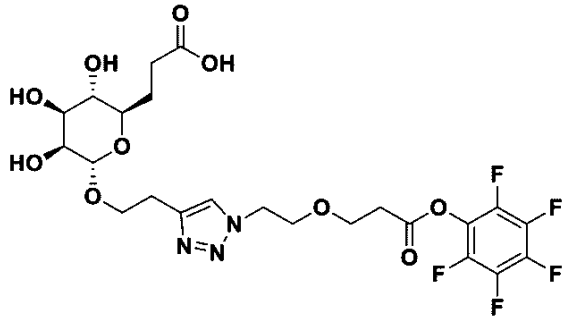
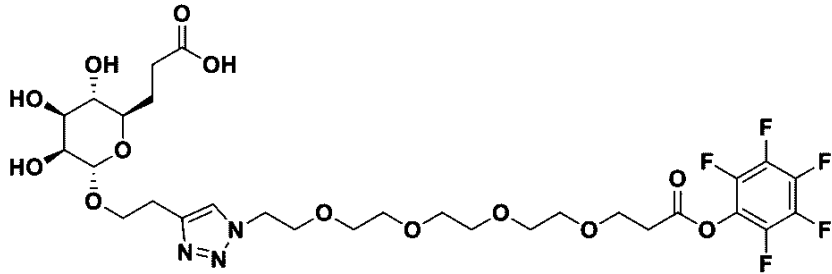
20

30

40

50

【表 6 - 6】

|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 628 |    |
| 629 |     |
| 630 |   |
| 631 |   |
| 632 |  |

10

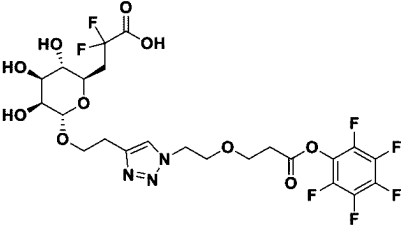
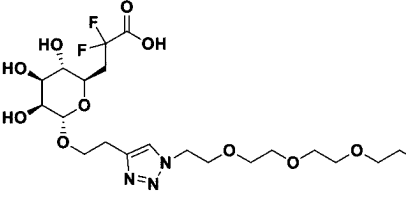
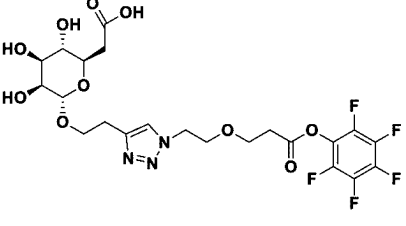
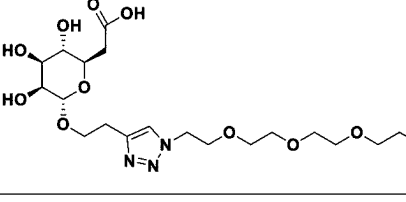
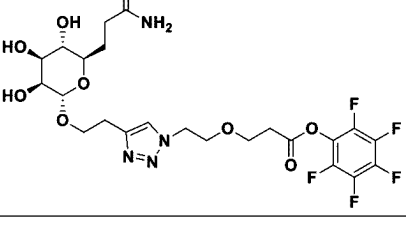
20

30

40

50

【表 6 - 7】

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 633 |    |
| 634 |    |
| 635 |    |
| 636 |   |
| 637 |  |

10

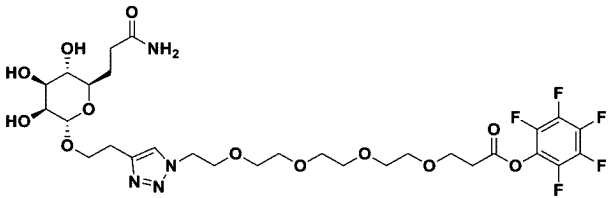
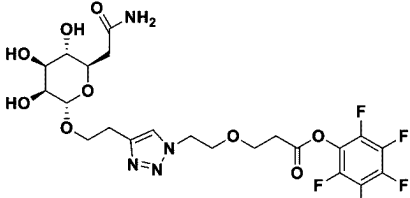
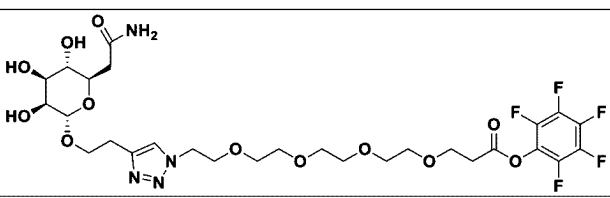
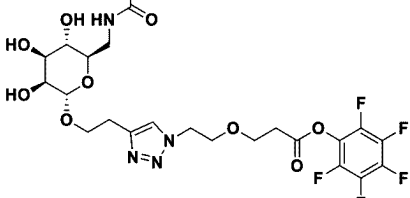
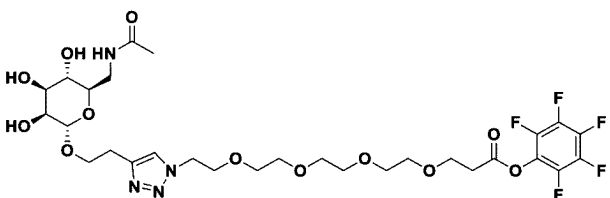
20

30

40

50

【表 6 - 8】

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 638 |    |
| 639 |    |
| 640 |    |
| 641 |   |
| 642 |  |

10

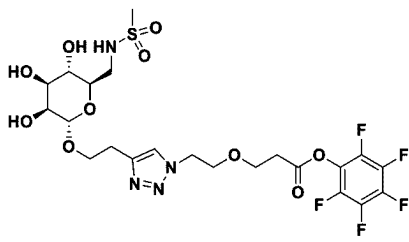
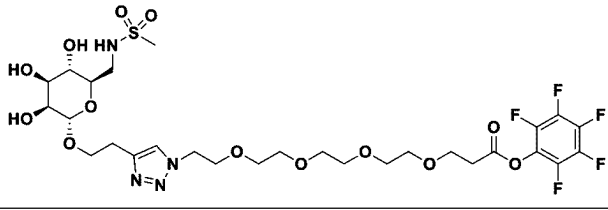
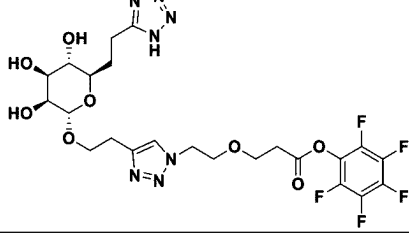
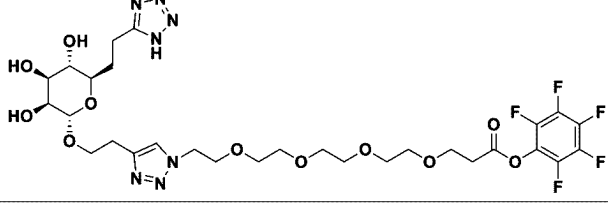
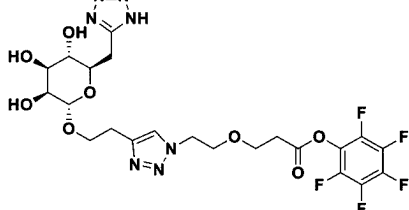
20

30

40

50

【表 6 - 9】

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 643 |    |
| 644 |    |
| 645 |    |
| 646 |   |
| 647 |  |

10

20

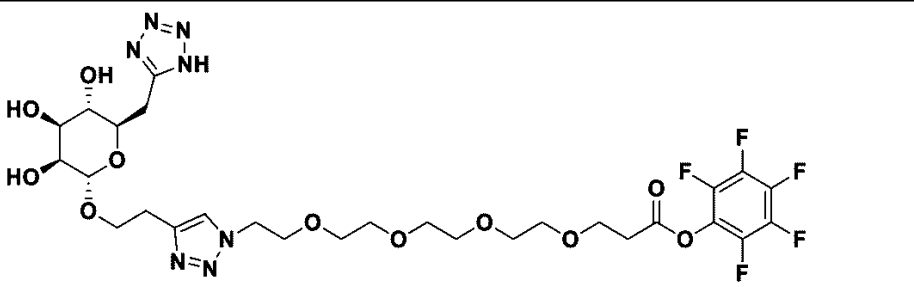
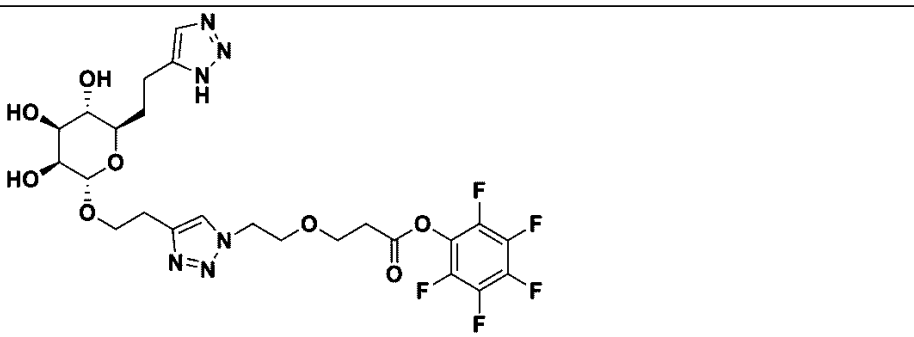
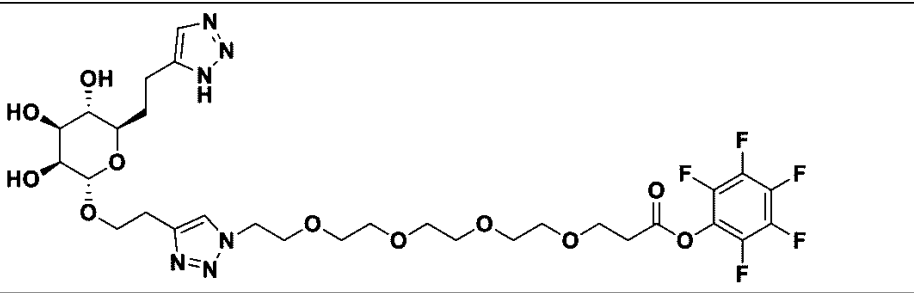
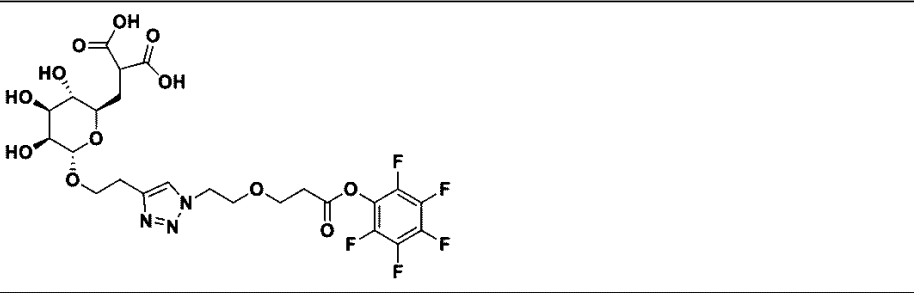
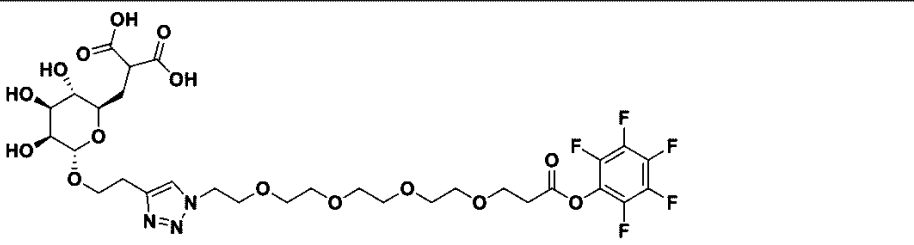
30

40

50



【表 6 - 1 0】

|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 648 |    |
| 649 |    |
| 650 |   |
| 651 |  |
| 652 |  |

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 1】

|               |  |
|---------------|--|
| 653           |  |
| 654           |  |
| 656<br>(I-37) |  |

10

## 【0220】

式 (I a) ~ (I b) のある特定の実施形態において、n は、2 である。式 (I a) ~ (I b) のある特定の実施形態において、n は、2 であり、Y は、化学選択的ライゲーション基である。式 (I a) ~ (I b) のある特定の実施形態において、n は、3 である。式 (I a) ~ (I b) のある特定の実施形態において、n は、3 であり、Y は、化学選択的ライゲーション基である。

20

## 【0221】

例示的な多価 M 6 P R 結合化合物を、表 7 A ~ 7 B に示す。

## 【0222】

例示的な多価 A S G P R 結合化合物を、表 8 ~ 9 に示す。

30

40

50

【表 7 - 1】

| 表7A:化学選択的ライゲーション基を有する多価M6PR結合化合物 |    |
|----------------------------------|----|
| #                                | 構造 |
| 701<br>(I-12)                    |    |
| 702                              |    |
| 703                              |    |
| 704                              |    |

10

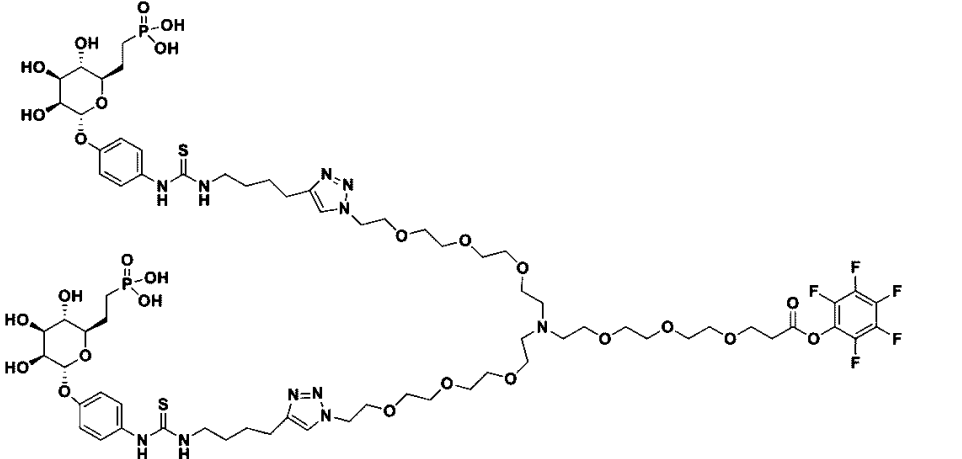
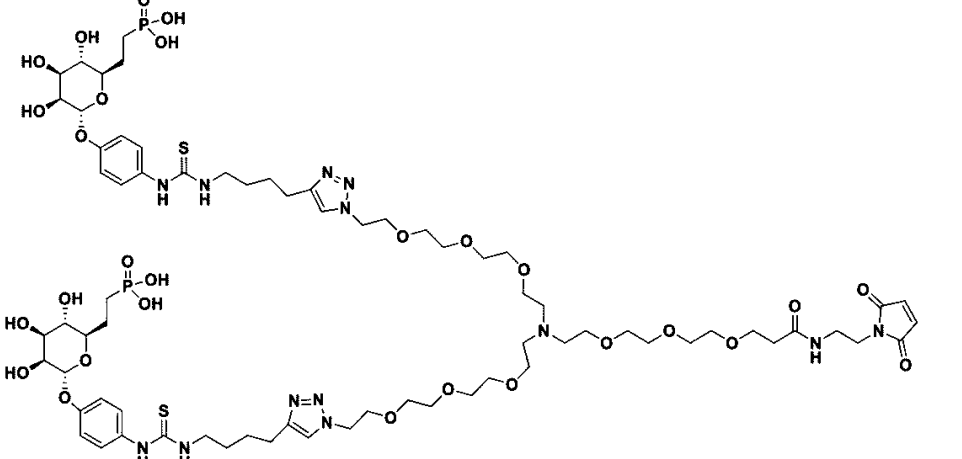
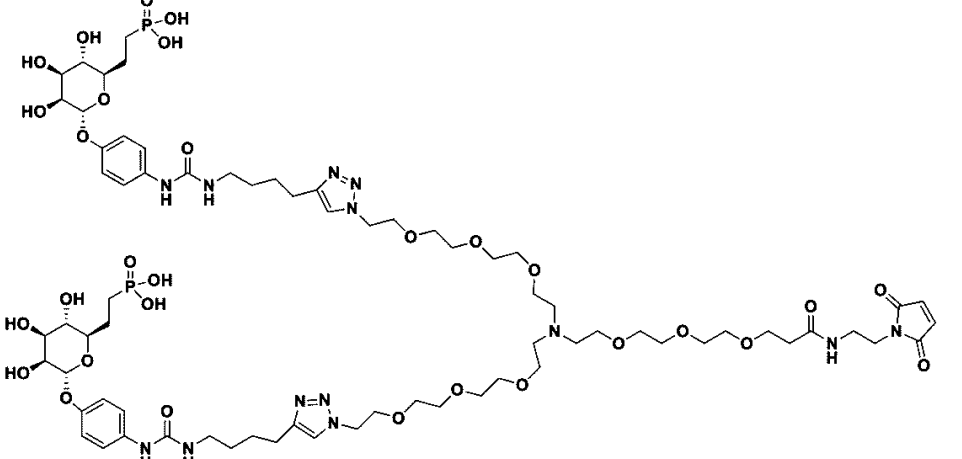
20

30

40

50

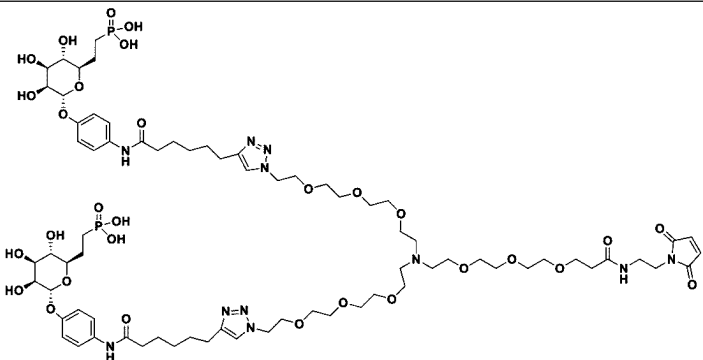
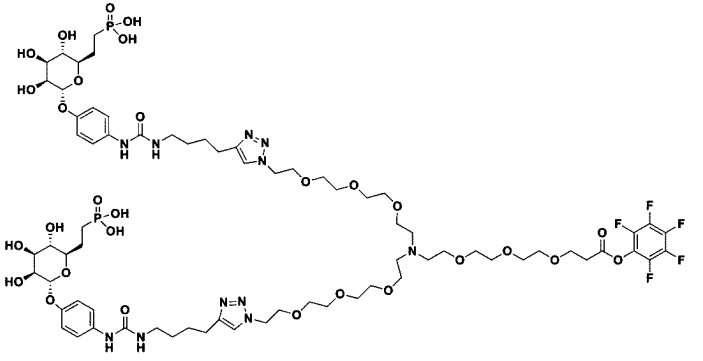
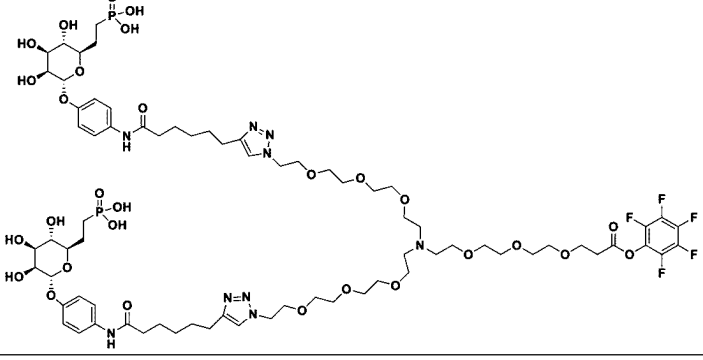
【表 7 - 2】

|                       |                                                                                      |           |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <p>705<br/>(I-40)</p> |    | <p>10</p> |
| <p>706<br/>(I-41)</p> |   | <p>20</p> |
| <p>707<br/>(I-43)</p> |  | <p>30</p> |

40

50

【表 7 - 3】

|               |                                                                                    |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 708<br>(I-58) |   |
| 709<br>(I-42) |   |
| 710<br>(I-53) |  |

10

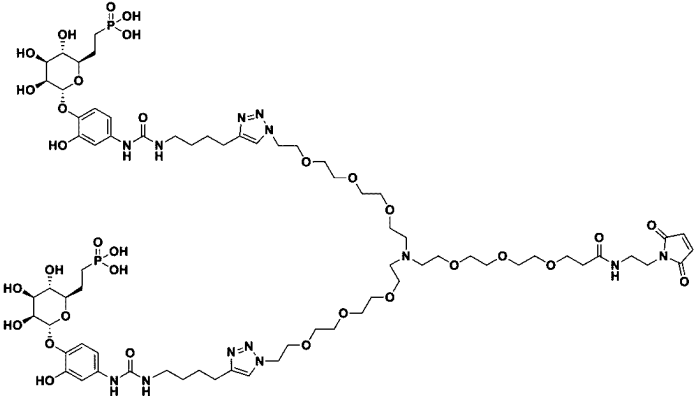
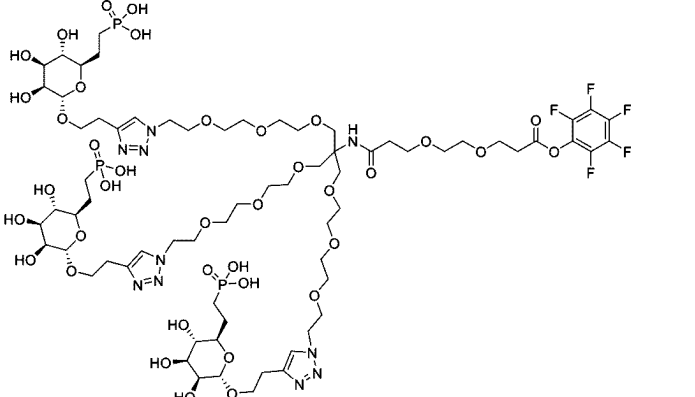
20

30

40

50

【表 7 - 4】

|               |                                                                                    |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 711<br>(I-96) |   |
| 712           |  |

10

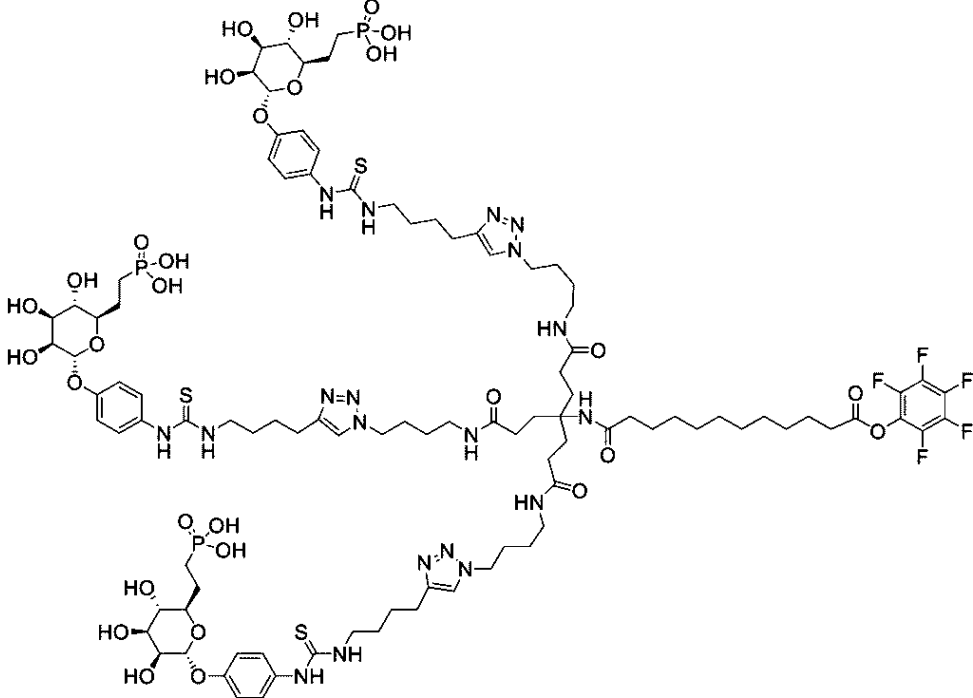
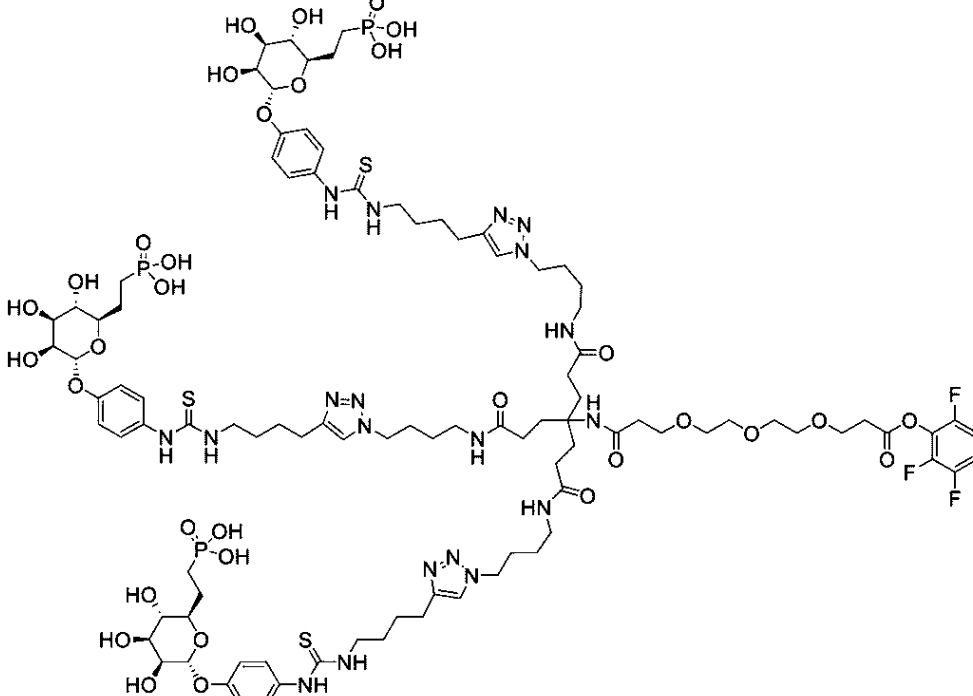
20

30

40

50

【表 7 - 5】

|               |                                                                                     |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 713<br>(I-44) |   |
| 714<br>(I-45) |  |

10

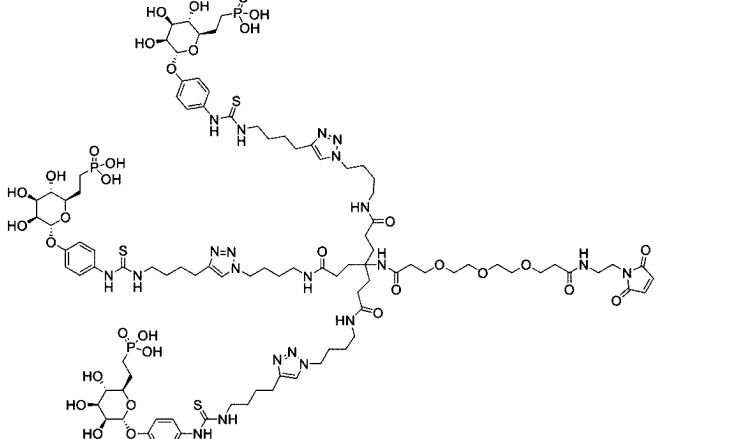
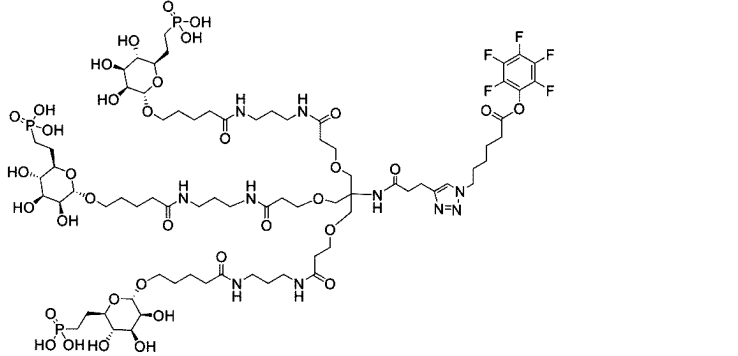
20

30

40

50

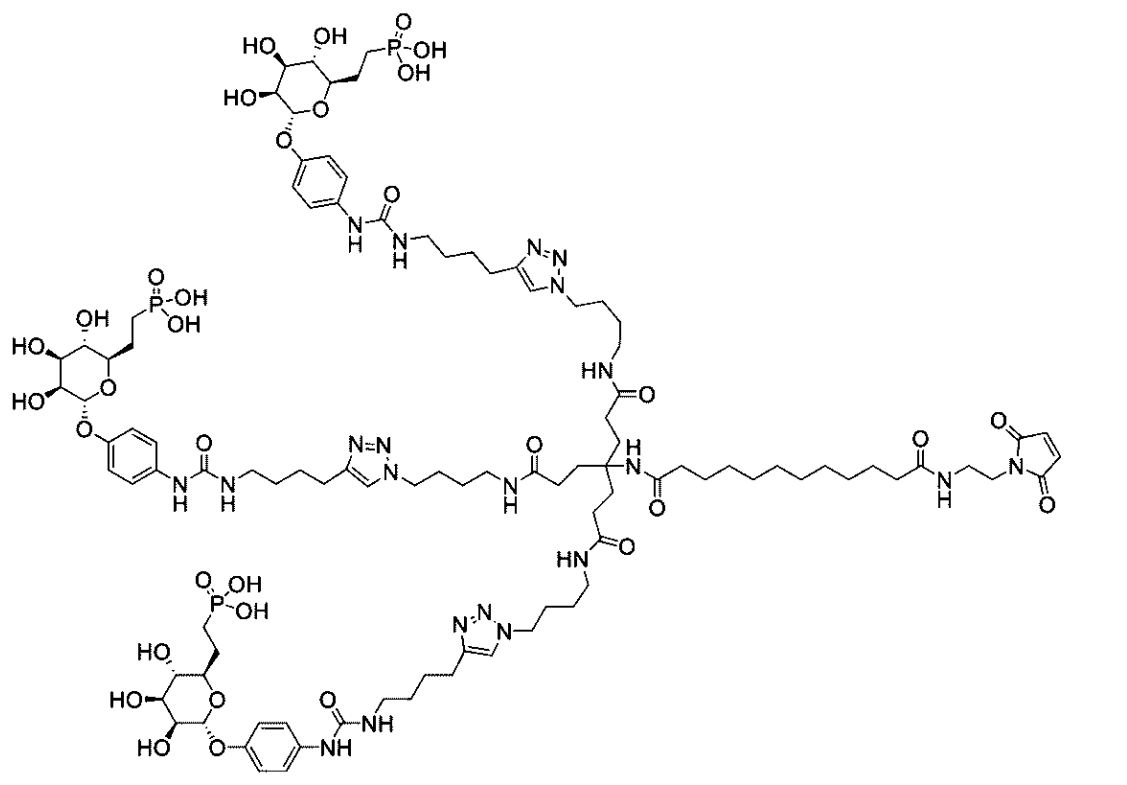
【表 7 - 6】

|               |                                                                                    |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 715<br>(I-54) |   |
| 716           |  |

10

20

【表 7 - 7】

|               |                                                                                      |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 717<br>(I-81) |  |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|

30

40

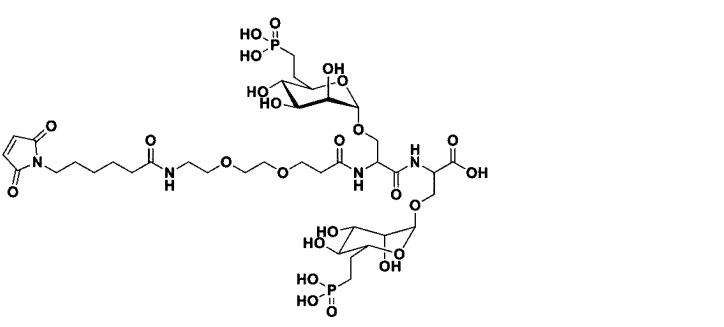
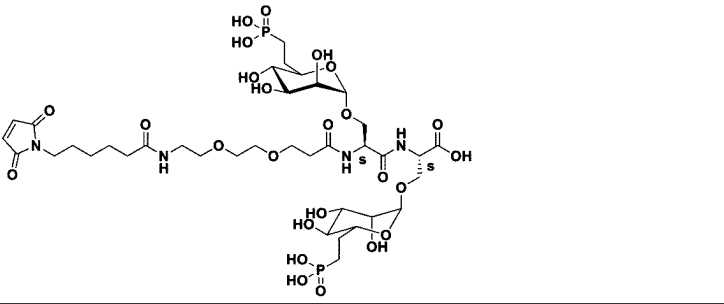
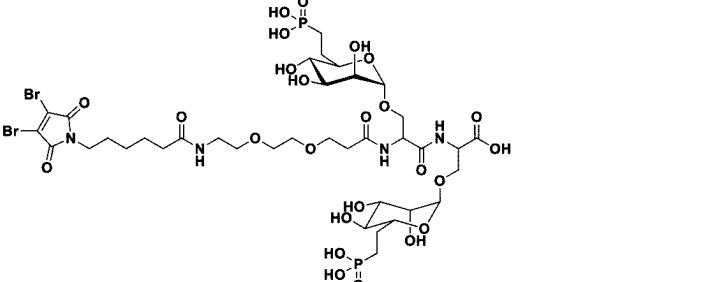


式 (I a) ~ (I b) のある特定の実施形態において、 $n$  は、2 以上（例えば、3 以上、例えば、3、4、5、または6もしくはそれ以上）であり、リンカーは、分岐し、複数の X リガンドへのそれらの側鎖（および任意に末端基）を介した連結を提供するために、配列において一緒に連結され得るアミノ酸連結部分を含む。式 (I a) のある特定の実施形態において、 $n$  は、3 以上であり、 $Y$  は、化学選択的ライゲーシオン基である。式 (I a) のある特定の実施形態において、 $n$  は、4 以上であり、 $Y$  は、化学選択的ライゲーシオン基である。

【0224】

アミノ酸残基連結部分を含む例示的な多価化合物を、表 7 B に示す。

【表 8 - 1】

| #   | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 716 |    |
| 717 |   |
| 718 |  |

10

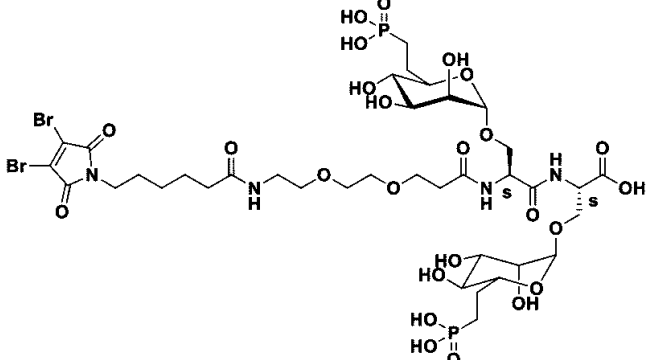
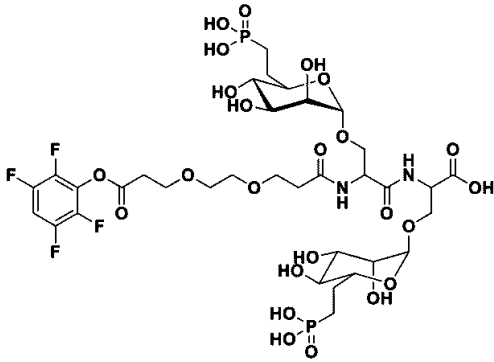
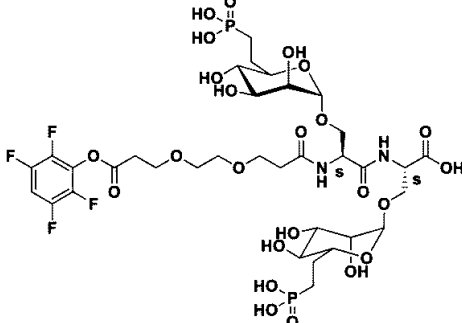
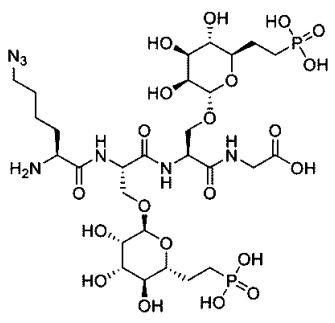
20

30

40

50

【表 8 - 2】

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 719 |    |
| 720 |    |
| 721 |  |
| 722 |  |

10

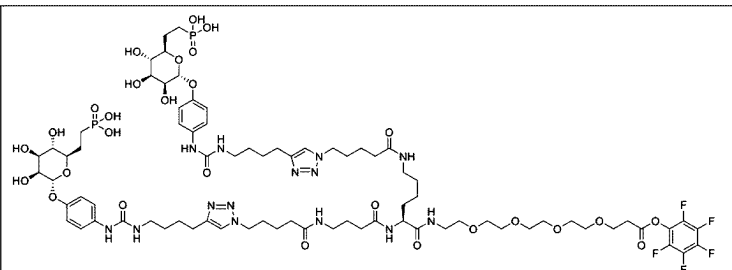
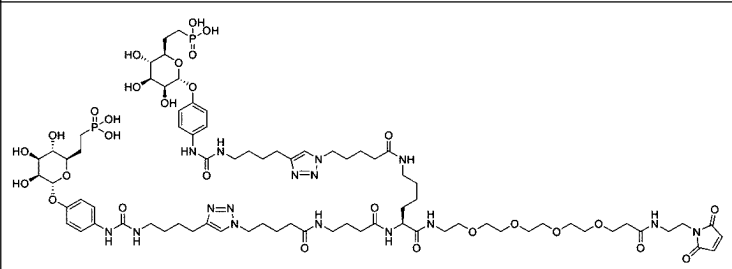
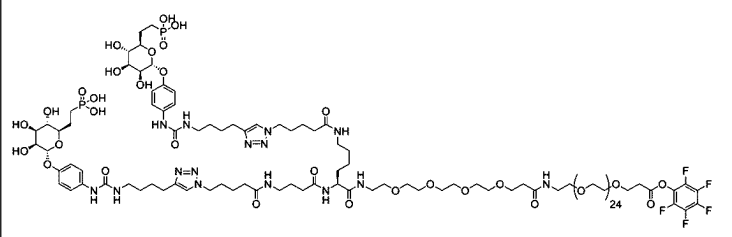
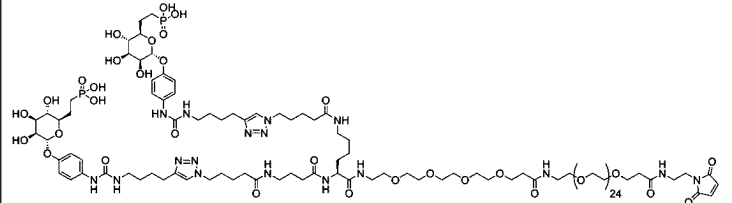
20

30

40

50

【表 8 - 3】

|                |                                                                                     |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 723<br>(I-97)  |    |
| 724<br>(I-98)  |    |
| 725<br>(I-99)  |   |
| 726<br>(I-100) |  |

10

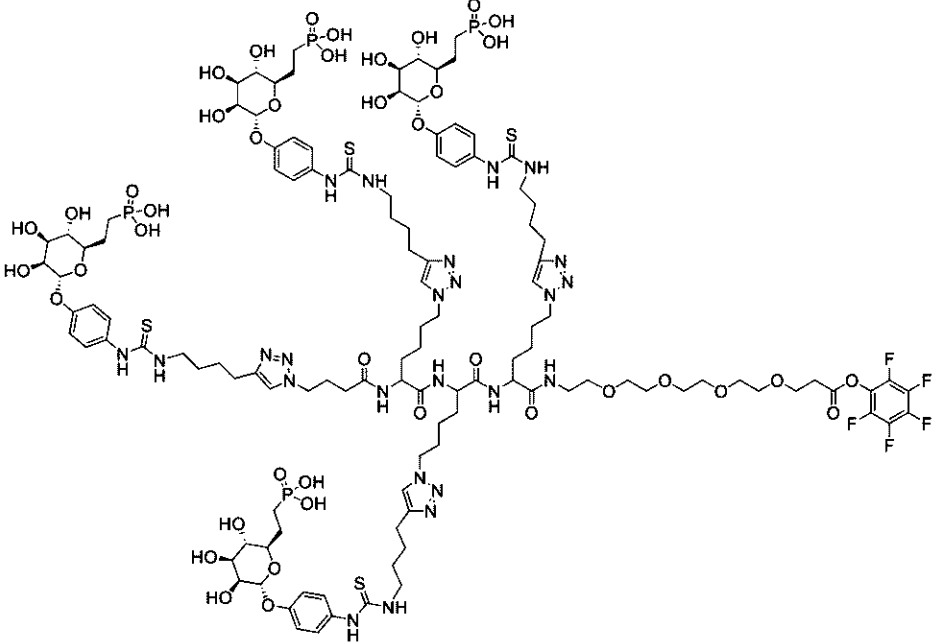
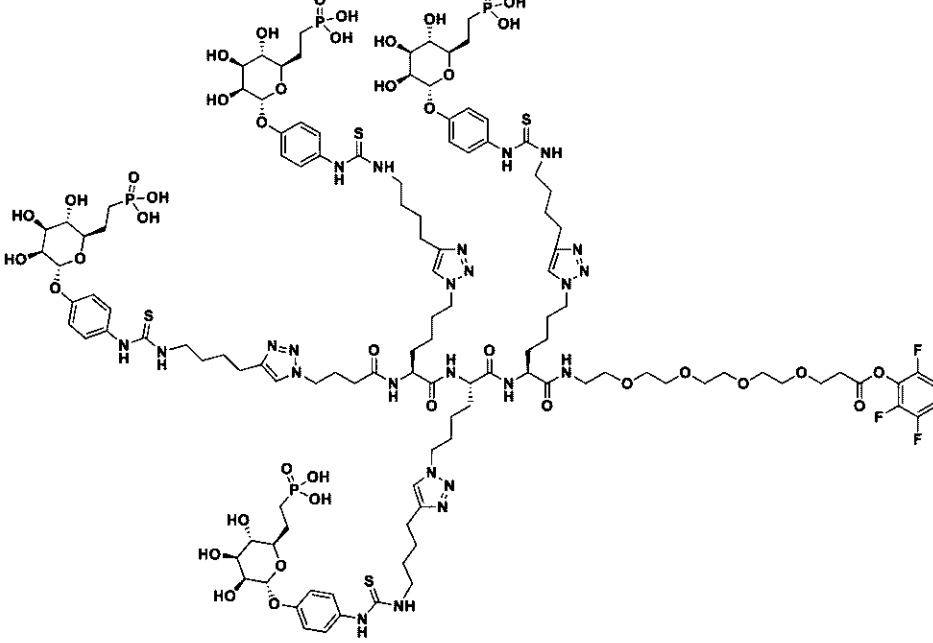
20

30

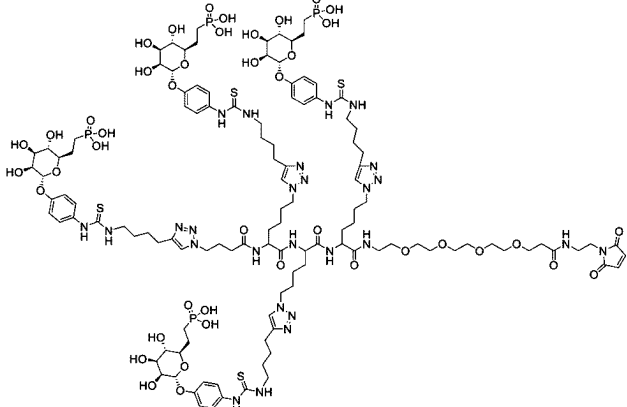
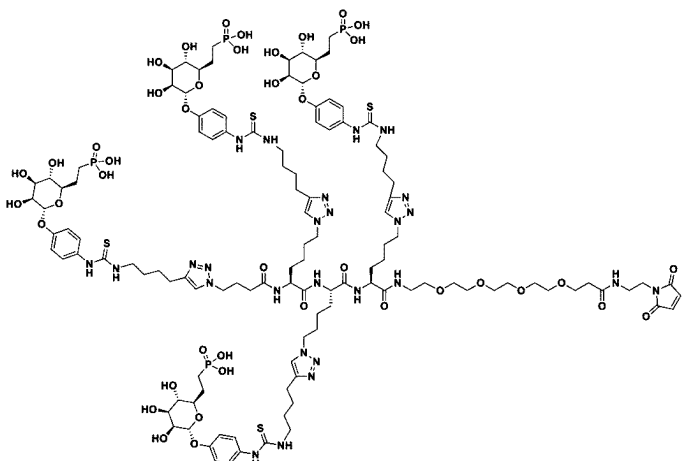
40

50

【表 8 - 4】

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 727           |  <p>Chemical structure 727 is a complex molecule. It features a central core with multiple phosphate groups (P(=O)(OH)OH) and a triazole ring. The molecule is substituted with a perfluorinated phenyl group (C6F5) and a triazole ring. The structure is highly symmetrical and contains several chiral centers.</p>                         |
| 728<br>(I-52) |  <p>Chemical structure 728 (I-52) is a complex molecule, similar to 727. It features a central core with multiple phosphate groups (P(=O)(OH)OH) and a triazole ring. The molecule is substituted with a perfluorinated phenyl group (C6F5) and a triazole ring. The structure is highly symmetrical and contains several chiral centers.</p> |

【表 8 - 5】

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 729           |  <p>Chemical structure of compound 729, a complex molecule featuring multiple phosphate groups, triazole rings, and a long polyether chain. The structure is symmetrical, with two phosphate groups at the ends of the molecule, connected by a central chain containing triazole rings and a long polyether chain.</p>       |
| 730<br>(I-56) |  <p>Chemical structure of compound 730 (I-56), which is similar to compound 729 but includes a central triazole ring and a long polyether chain. The structure is symmetrical, with two phosphate groups at the ends of the molecule, connected by a central chain containing triazole rings and a long polyether chain.</p> |

10

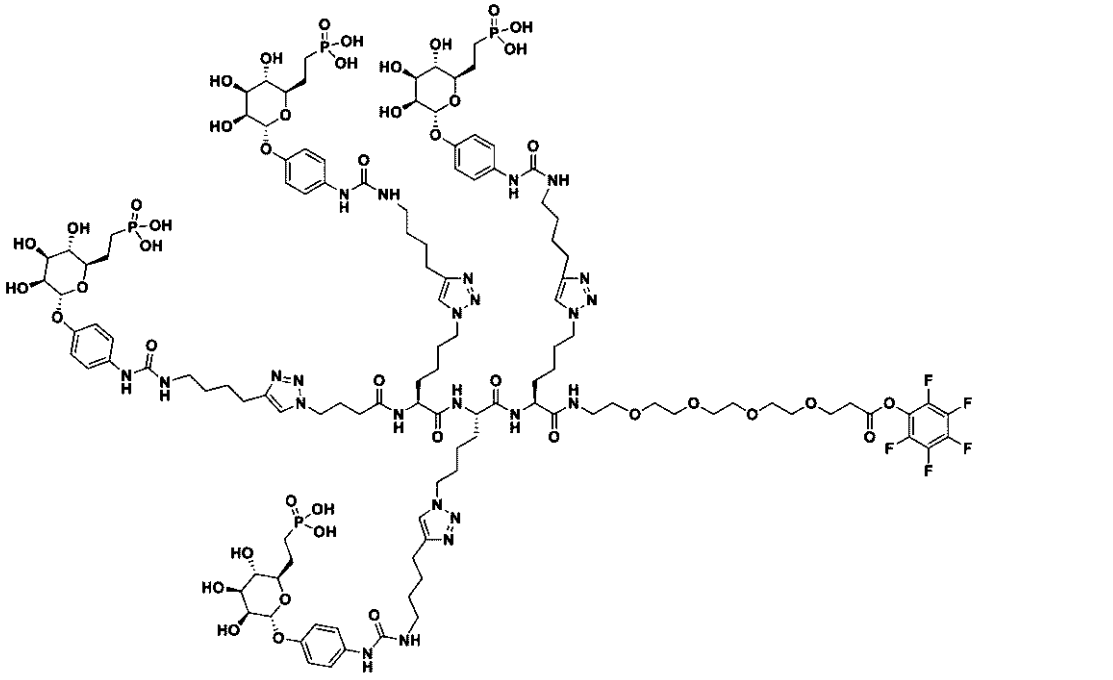
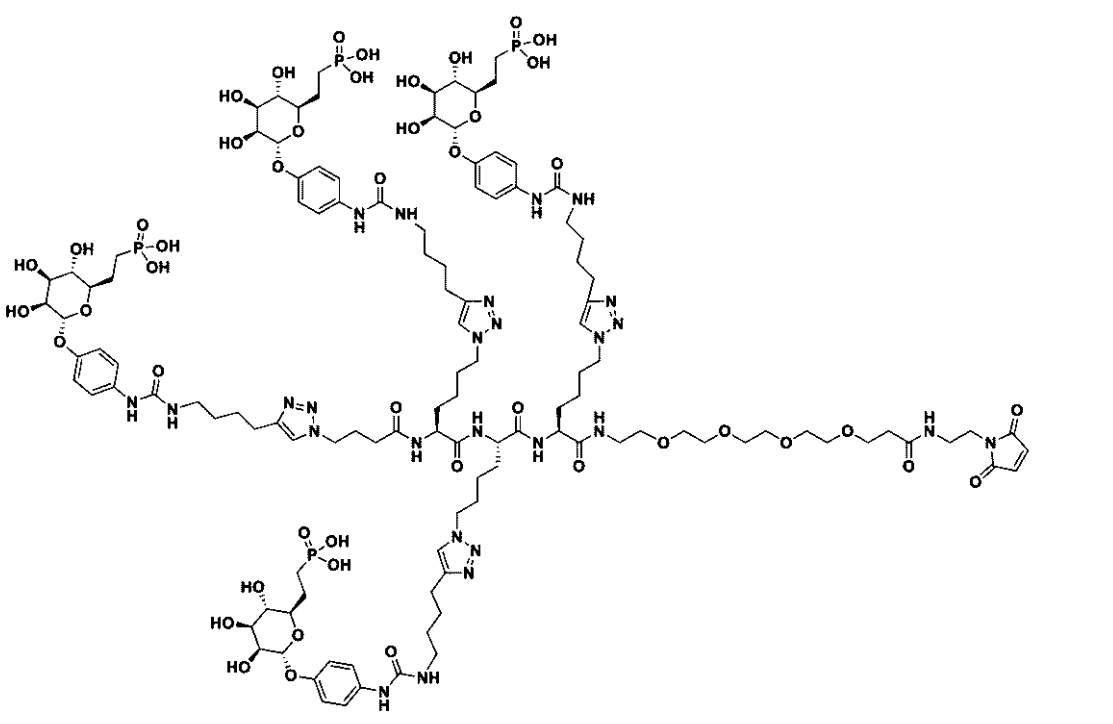
20

30

40

50

【表 8 - 6】

|               |                                                                                     |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 731           |   |
| 732<br>(I-82) |  |

## 【0225】

本開示は、本明細書に記載の化合物のうちのいずれか1つの立体異性体を包含することを意図している。場合によっては、化合物は、D-マンノピラノース環のエナンチオマー、またはその類似体を含む。

## 【0226】

ある特定の実施形態において、化合物は、L-マンノース環類似体を含み、構造：

O=P(O)(O)C[C@H]1O[C@@H](Oc2ccc(N=C=S)cc2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O

を有する。

ある特定の実施形態において、化合物は、 $\beta$ -マンノース環を含み、以下の構、のうちの1つを有する。

O=P(O)(O)C[C@H]1O[C@@H](Oc2ccc(NC(=S)NCCCCc3nn(CCCOCCOCCOCCOCCOC(=O)c4c(F)c(F)c(F)c(F)c4F)cc3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1OOP(=O)(O)CO[C@H]1O[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1Oc2ccc(NC(=O)NCCCCc3cnn(CCOCCOCCOCCOCCOC(=O)c4c(F)c(F)c(F)c(F)c4F)c3)cc2

式 ( I b ) の例示的な A S G P R 結合化合物を、表 8 ～ 9 に示す。

50

【表 9 - 1】

| 表 8:式(Ib)および(IIIj)の ASGPR 結合化合物 |    |
|---------------------------------|----|
| #                               | 構造 |
| 801<br>(I-117)                  |    |
| 802<br>(I-115)                  |    |
| 803                             |    |
| 804                             |    |
| 805                             |    |
| 806<br>(I-112)                  |    |
| 807                             |    |

10

20

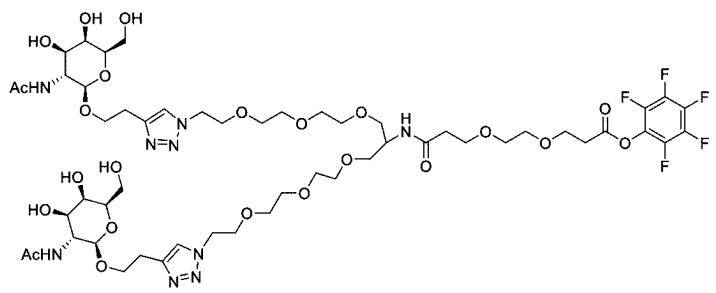
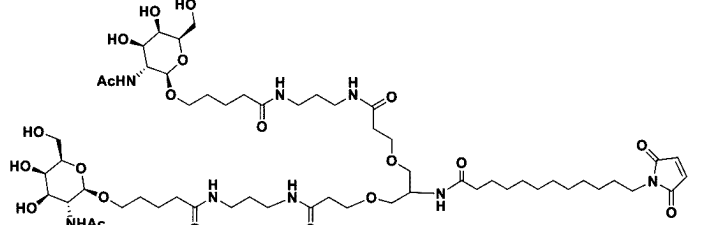
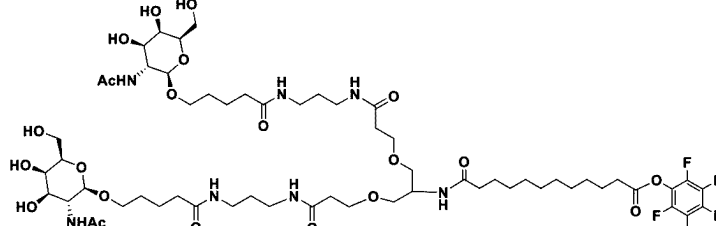
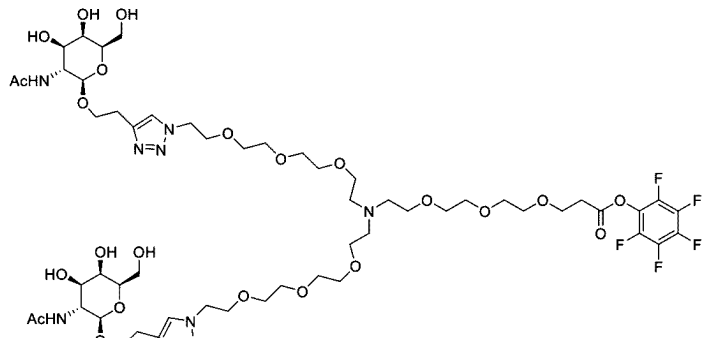
30

40

50



【表 9 - 2】

|                |                                                                                     |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 808            |    |
| 809            |    |
| 810            |   |
| 811<br>(I-111) |  |

10

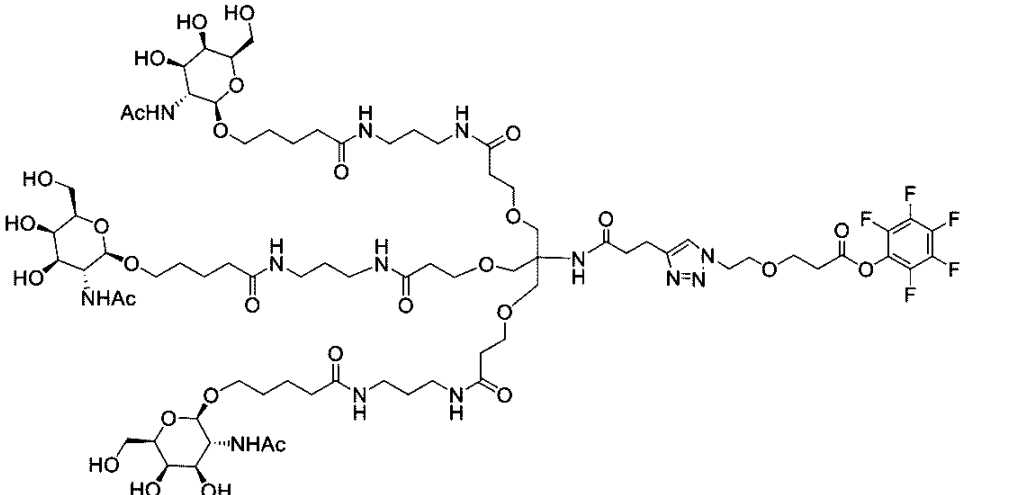
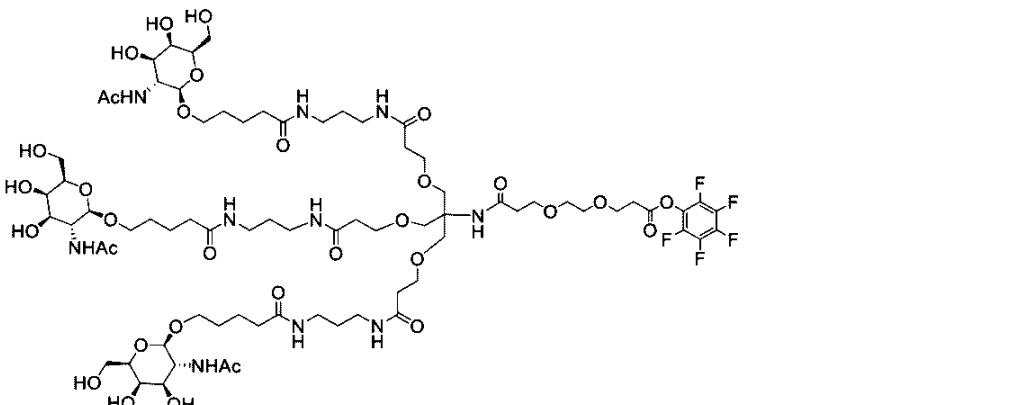
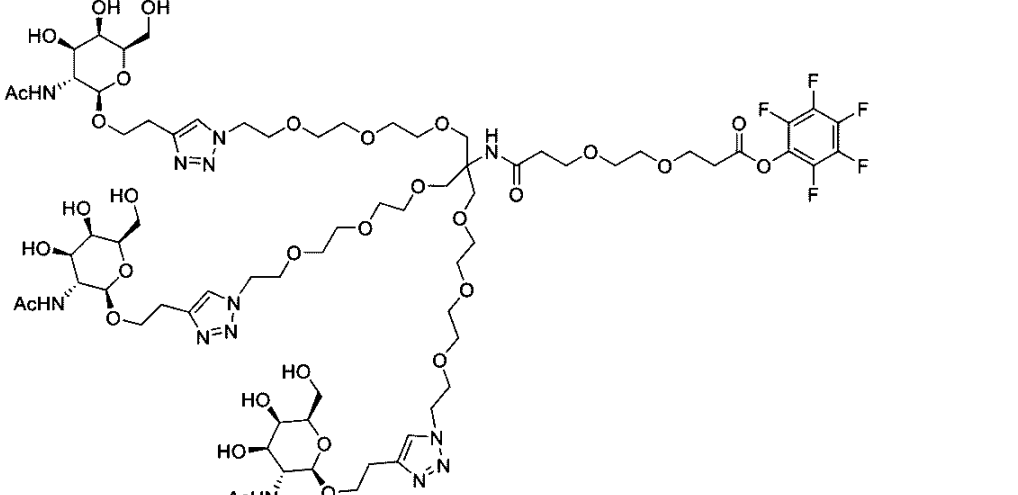
20

30

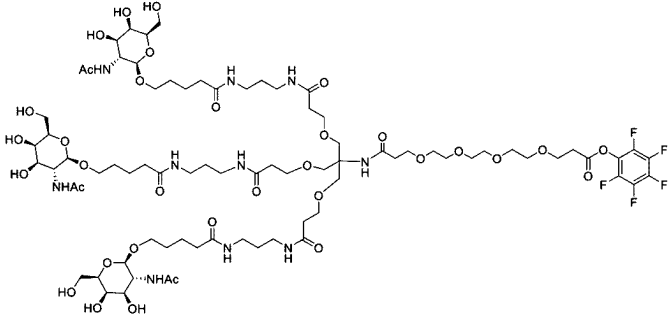
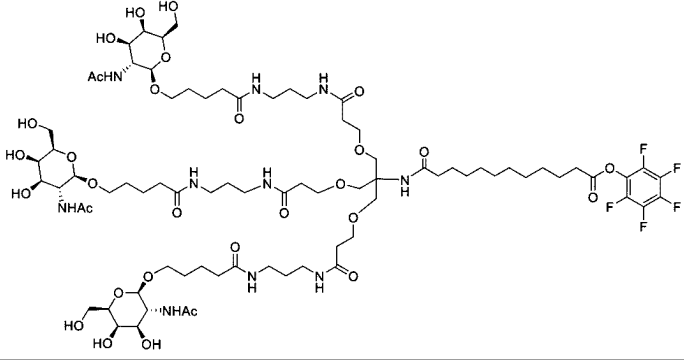
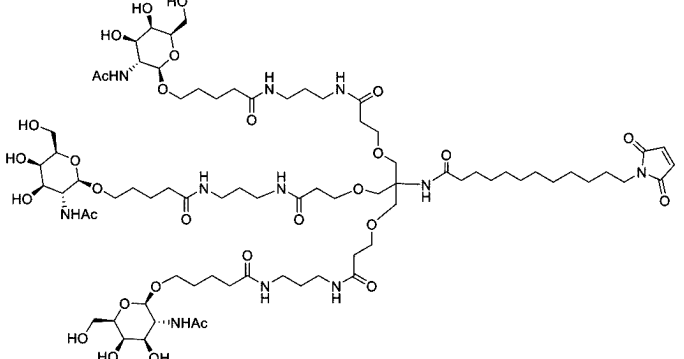
40

50

【表 9 - 3】

|                        |                                                                                      |                     |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <p>812<br/>(I-127)</p> |    | <p>10</p>           |
| <p>813</p>             |   | <p>20</p>           |
| <p>814<br/>(I-107)</p> |  | <p>30</p> <p>40</p> |

【表 9 - 4】

|                |                                                                                    |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 815            |   |
| 816<br>(I-124) |   |
| 817<br>(I-123) |  |

10

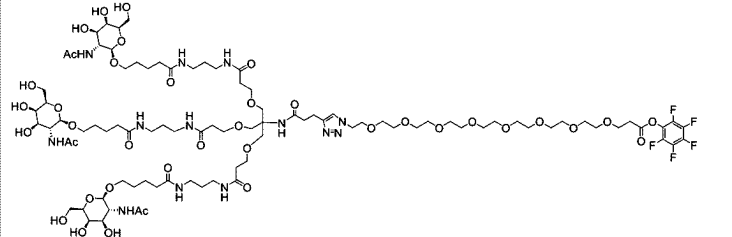
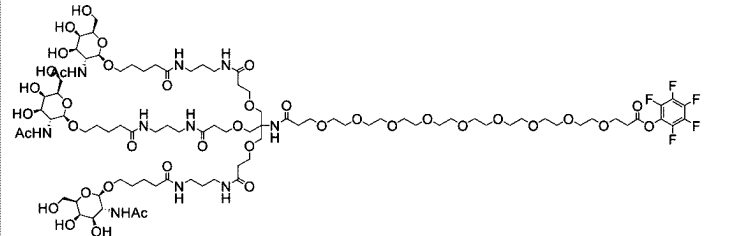
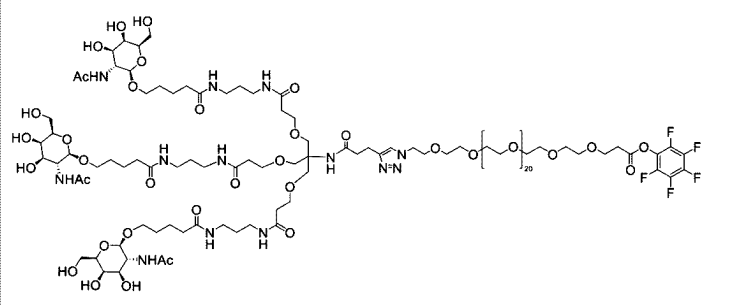
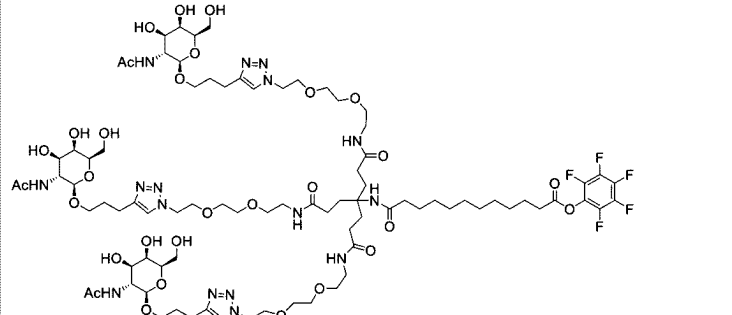
20

30

40

50

【表 9 - 5】

|                |                                                                                     |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 818<br>(I-129) |    |
| 819            |    |
| 820            |   |
| 821<br>(I-135) |  |

10

20

30

40

50

【表 10-1】

| 表 9:式(Ib)および(IIIk)の ASGPR 結合化合物 |    |
|---------------------------------|----|
| #                               | 構造 |
| 901<br>(I-118)                  |    |
| 902<br>(I-116)                  |    |
| 903<br>(I-113)                  |    |
| 904<br>(I-110)                  |    |
| 905<br>(I-108)                  |    |

10

20

30

【表 10-2】

|                |  |
|----------------|--|
| 906<br>(I-136) |  |
|----------------|--|

40

## 【0229】

## コンジュゲート

本開示の化合物は、例えば、関心対象の部分（Y）が分子である場合（例えば、本明細書に記載されるように）、コンジュゲートと称され得る。そのようなコンジュゲートは、本明細書に記載の化合物のうちのいずれか1つの化学選択的ライゲーション基を分子Yの

50

適合性のある反応性基とコンジュゲーションすることによって調製することができる。分子Yの適合性基は、コンジュゲーションの前に修飾によって導入することができるか、または分子内に存在する基であり得る。代替的に、そのようなコンジュゲートは、例えば、リガンドXを結合することができるリンカーを導入するための関心対象のY分子の出発物質の修飾を介して、新たに調製することができる。

【0230】

本開示の態様は、関心対象の部分Yが、小分子、染料、フルオロフォア、単糖、二糖、三糖、および生体分子から選択される、式(I)の化合物を含む。いくつかの実施形態において、Yは、標的タンパク質などの標的分子に特異的に結合する小分子である。

【0231】

本開示の化合物のいくつかの実施形態において、Yは、生体分子である。いくつかの実施形態において、生体分子は、タンパク質、ポリヌクレオチド、多糖、ペプチド、糖タンパク質、脂質、酵素、抗体、および抗体断片から選択される。いくつかの実施形態において、Yは、標的タンパク質などの標的分子に特異的に結合する生体分子である。

【0232】

本開示の化合物は、場合によっては、コンジュゲートと称され得、例えば、関心対象の部分(Y)が生体分子などの分子である場合、コンジュゲートは、化学選択性ライゲーション基と生体分子の適合性基との間のコンジュゲーションまたはカップリング反応から誘導され得る。いくつかの実施形態において、生体分子は、生体分子の天然に存在する基を介してコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、生体分子は、化学選択的コンジュゲーションの前に生体分子に導入される適合性のある官能基を介してコンジュゲートされる。このような場合、XとYとの間の連結部分は、化学選択的ライゲーション化学の産物である残留基(例えば、Z)を組み込む。

【0233】

本開示の態様は、関心対象の部分Yが、標的タンパク質などの標的分子に特異的に結合する部分である、式(Ia)の化合物を含む。標的タンパク質は、膜結合タンパク質または細胞外タンパク質である標的タンパク質であり得る。本開示の化合物のいくつかの実施形態において、Yは、標的タンパク質に特異的に結合する生体分子である。本開示は、特定のM6PRまたはASGPR結合化合物およびそのコンジュゲートを提供する。いくつかの実施形態において、コンジュゲートは、標的タンパク質に特異的に結合する関心対象の部分Yを含み、細胞表面受容体への結合、および最終的な標的タンパク質の分解を介した標的タンパク質の細胞取り込みまたは内在化の方法における使用を見出すことができる。

【0234】

いくつかの実施形態において、Yは、標的タンパク質などの標的分子に特異的に結合するアプタマーである。いくつかの実施形態において、Yは、標的タンパク質などの標的分子に特異的に結合するペプチドまたはタンパク質(例えば、ペプチド結合モチーフ、タンパク質ドメイン、操作されたポリペプチド、または糖タンパク質)である。いくつかの実施形態において、Yは、標的タンパク質などの標的分子に特異的に結合する抗体または抗体断片である。いくつかの実施形態において、Yは、標的タンパク質または標的核酸などの標的分子に特異的に結合するポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドである。

【0235】

いくつかの実施形態において、1つのY生体分子は、リンカーLを介して、細胞表面受容体(例えば、M6PRまたはASGPR)に特異的に結合する単一部分(X)にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、1つのY生体分子は、1つの(X<sub>n</sub>-L)-基にコンジュゲートされ、n=1である場合、(X<sub>n</sub>-L)-基は、一価と称され、n>1である場合、(X<sub>n</sub>-L)-基は、多価(例えば、二価、三価など)と称される。Yが生体分子である式(Ia)のいくつかの実施形態において、Yは、2つ以上の(X<sub>n</sub>-L)-基にコンジュゲートされ得、各(X<sub>n</sub>-L)-基は、それ自体一価または多価(例えば、二価、三価など)であり得ることが理解される。そのような場合、生体分子に対

10

20

30

40

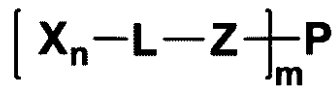
50

する連結された ( $X_n - L$ ) - 基の比率は、2 以上と称され得る。

【0236】

したがって、以下の式 (IVa) のコンジュゲート：

【化135】



(IVa)

10

またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供され、  
式中、

X が、細胞表面 M6PR (例えば、本明細書に記載されるように) に結合する部分、または細胞表面 ASGPR (例えば、本明細書に記載されるように) に結合する部分であり、

L が、リンカー (例えば、本明細書に記載されるように) であり、

n が、1 ~ 500 (例えば、1 ~ 5) の整数であり、

m が、1 ~ 80 の整数であり、

Z が、P への化学選択的ライゲーション基 (Y) の共有結合から生じる残基部分であり、

20

P が、生体分子 (例えば、本明細書に記載されるように標的タンパク質に特異的に結合する生体分子) である。

【0237】

式 (IVa) のいくつかの実施形態において、L は、式 (IIa) ~ (II d) のリンカー (例えば、本明細書に記載されるように) である。式 (IVa) のいくつかの実施形態において、 $X_n - L - Z$  は、式 (XI) ~ (XVI a) の化合物 (例えば、本明細書に記載されるように) に由来し、Y は、化学選択的ライゲーション基である。

【0238】

式 (IVa) において、Z は、生体分子 (P) の適合性のある反応性基への化学選択的ライゲーション基 (Y) の共有結合またはコンジュゲーションから生じる任意の便利な残基部分であり得る。場合によっては、生体分子 (P) の適合性のある反応性基は、自然に、生体分子の一部となり得る基である。場合によっては、生体分子 (P) の適合性のある反応性基は、コンジュゲーション前に生体分子に導入または組み込まれるものである。そのような場合、生体分子 (P) は、生体分子の修正バージョンであり得る。例えば、生体分子の官能基 (例えば、アミノ基、カルボン酸基、またはチオール基) は、適合性のある化学選択的ライゲーション基を導入するために、(例えば、2-ハロアセチル試薬などの化学試薬、または 2-イミノチオランなどを使用して、または、アジド、アルキンなどの化学選択的ライゲーション基を含むリンカー基のカップリングを介して) 修飾され得る。

30

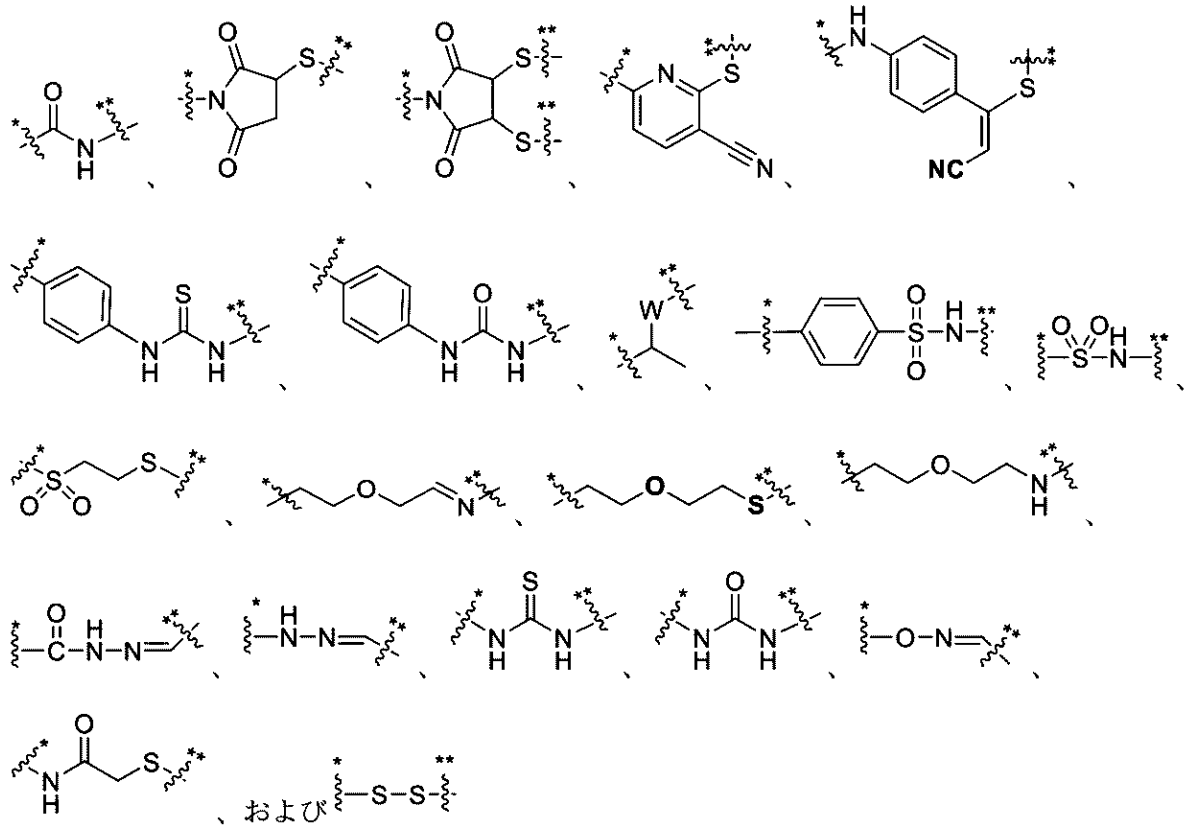
【0239】

式 (IVa) のいくつかの実施形態において、L は、式 (IIa) のリンカー (例えば、本明細書に記載されるように) である。式 (IVa) の特定の実施形態において、Z が

40

50

## 【化 1 3 6】



10

20

からなる群から選択され、

## 【化 1 3 7】



30

が、リンカー L への結合点を表し、

## 【化 1 3 8】



が、P への結合点を表し、

W が、CH<sub>2</sub>、N、O、または S であり、

P が、ポリペプチドである。

## 【0 2 4 0】

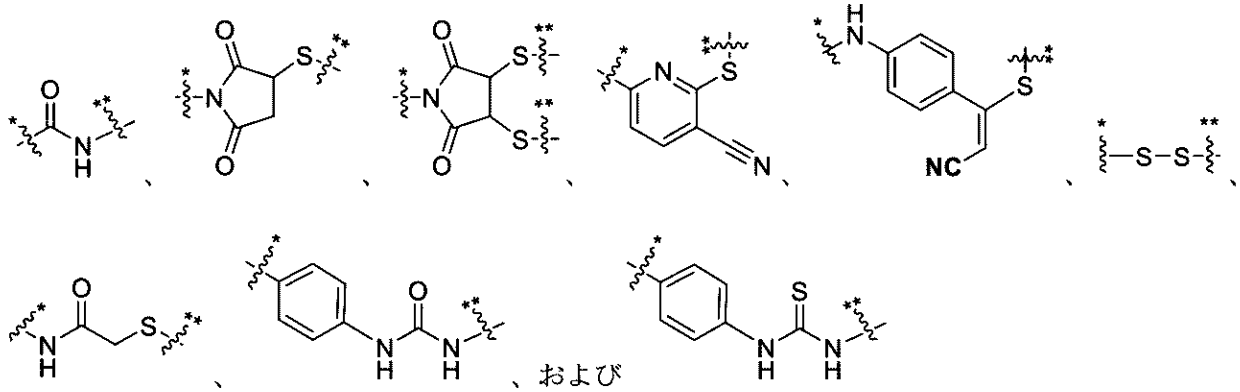
式 (I V a) の特定の実施形態において、Z が、

40

50



【化 1 3 9】



10

からなる群から選択され、

【化 1 4 0】



が、L への結合点を表し、

【化 1 4 1】



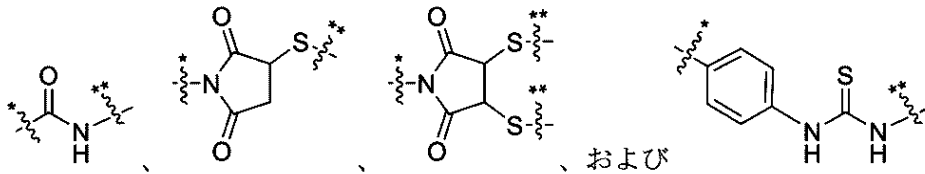
が、P への結合点を表し、

P が、ポリペプチドである。

【0 2 4 1】

式 (I V a) の特定の実施形態において、Z が、

【化 1 4 2】



30

からなる群から選択され、

【化 1 4 3】



が、L への結合点を表し、

【化 1 4 4】



が、P への結合点を表す。いくつかの実施形態において、P は、ポリペプチドである。

【0 2 4 2】

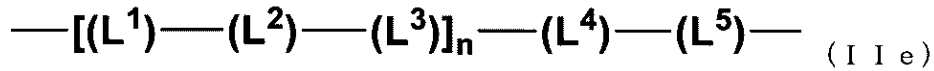
ある特定の実施形態において、n は、1 である。ある特定の実施形態において、n は、2 である。ある特定の実施形態において、n は、3 である。ある特定の実施形態において、n は、4 である。ある特定の実施形態において、n は、5 である。

【0 2 4 3】

50

さらに別の態様では、式（I V a）のコンジュゲートが、本明細書で提供され、Lは、以下の式（I I e）のリンカーであり、

【化 1 4 5】



式中、 $L^1$ 、 $L^2$ 、 $L^3$ 、 $L^4$ 、 $L^5$ 、および  $n$  は、本明細書で定義される。

【0 2 4 4】

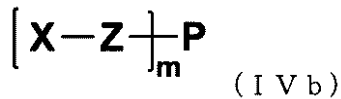
ある特定の実施形態において、Lは、表 1～2 のリンカーから選択される。ある特定の実施形態において、Lは、表 1～2 のリンカーから選択される。

10

【0 2 4 5】

別の態様では、以下の式（I V b）のコンジュゲートが、本明細書で提供され、

【化 1 4 6】



式中、

Xが、細胞表面 M 6 P R（例えば、本明細書に記載されるように）に結合する部分、または細胞表面 A S G P R（例えば、本明細書に記載されるように）に結合する部分であり

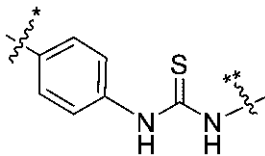
20

、

mが、1～80の整数であり、

Zが、

【化 1 4 7】



の構造を持つ部分であり、

30

【化 1 4 8】



が、Xへの結合点を表し、

【化 1 4 9】



が、Pへの結合点を表し、Pが、生体分子（例えば、本明細書に記載されるように、ポリペプチドなど）である。

40

【0 2 4 6】

式（I V a）または（I V b）のコンジュゲートのある特定の実施形態において、Pは、本明細書で定義されるように、ペプチドまたはタンパク質である。

【0 2 4 7】

式（I V a）または（I V b）のコンジュゲートのある特定の実施形態において、Pは、抗体、抗体断片（例えば、抗体の抗原結合断片）、キメラ融合タンパク質、操作されたタンパク質ドメイン、標的タンパク質のDタンパク質結合剤、およびペプチドから選択される。

【0 2 4 8】

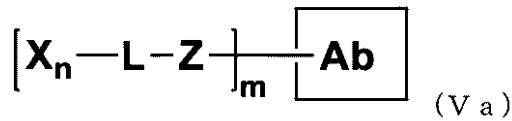
50

式（ⅠⅤa）または（ⅠⅤb）のコンジュゲートの特定の実施形態において、Pは、本明細書で定義されるように、抗体または抗体断片（Ab）である。

【0249】

したがって、別の態様では、以下の式（Ⅴa）のコンジュゲート：

【化150】



10

またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供され、式中、

Xが、細胞表面M6PR（例えば、本明細書に記載されるように）に結合する部分、または細胞表面ASGPR（例えば、本明細書に記載されるように）に結合する部分であり、

Lが、リンカー（例えば、本明細書に記載されるように）であり、

nが、1～5の整数であり、

mが、1～80の整数であり、

Zが、

【化151】

20



の適合性基への化学選択的ライゲーション基（Y）の共有結合から生じる残基部分であり、Abが、抗体または抗体断片である。

【0250】

式（Ⅴa）のいくつかの実施形態において、Lは、式（ⅠⅠa）のリンカー（例えば、本明細書に記載されるように）である。

【0251】

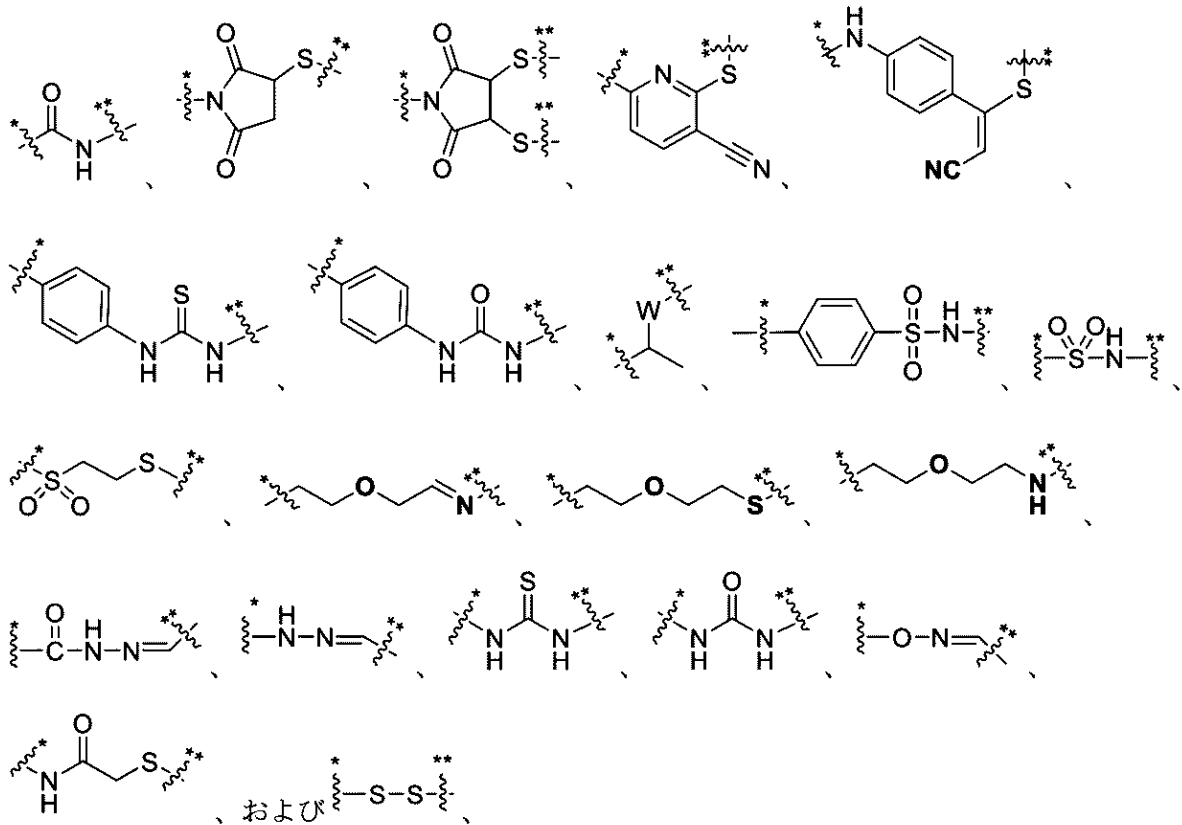
式（Ⅴa）のある特定の実施形態において、Zが、

30

40

50

【化 1 5 2】



10

20

からなる群から選択され、

【化 1 5 3】



が、L への結合点を表し、

【化 1 5 4】



が、

【化 1 5 5】

Ab

への結合点を表し、

W が、CH<sub>2</sub>、N、O、または S であり、

【化 1 5 6】

Ab

が、抗体である。

【0 2 5 2】

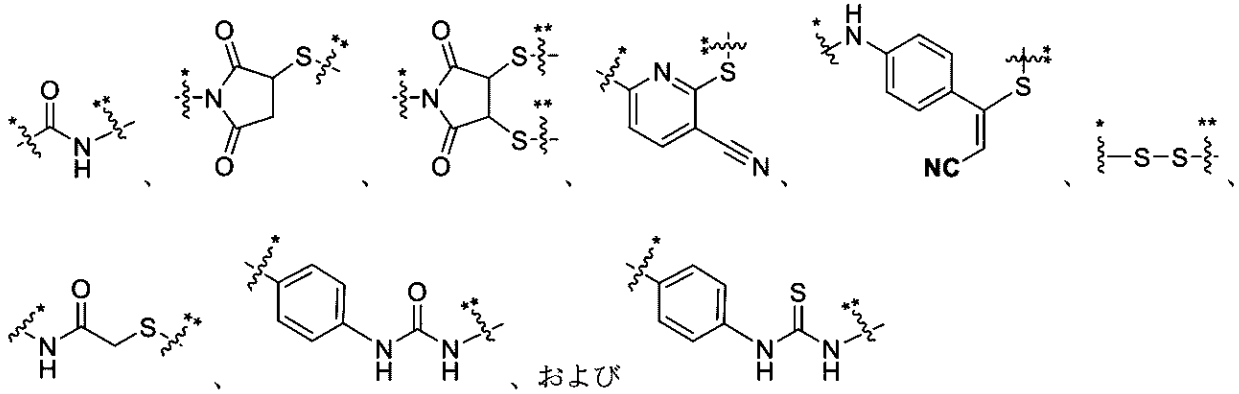
ある特定の実施形態において、Z が、

30

40

50

【化 1 5 7】



10

、からなる群から選択され、

【化 1 5 8】



が、L への結合点を表し、

【化 1 5 9】



が、

【化 1 6 0】



への結合点を表し、

【化 1 6 1】

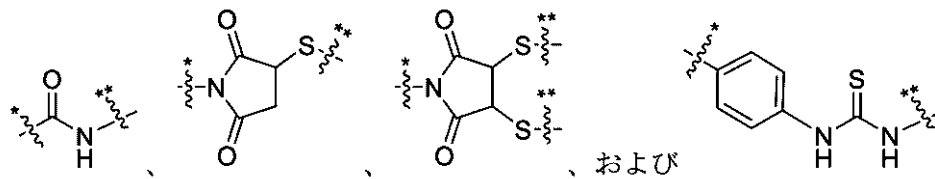


が、抗体である。

【0 2 5 3】

ある特定の実施形態において、Z が、

【化 1 6 2】



40

、からなる群から選択され、

【化 1 6 3】



が、L への結合点を表し、

50

【化 1 6 4】

\*\*  
~

が、

【化 1 6 5】

Ab

への結合点を表し、

【化 1 6 6】

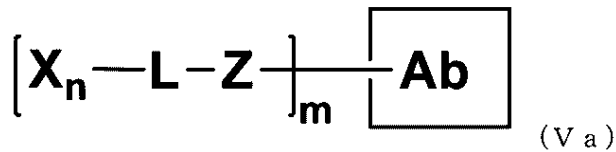
Ab

が、抗体である。

【0 2 5 4】

別の態様では、以下の式 (V a) のコンジュゲート：

【化 1 6 7】

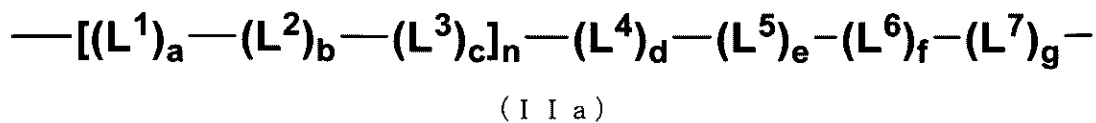


またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供され、

X が、細胞表面 M G P R (例えば、本明細書に記載されるように) に結合する部分、または細胞表面 A S G P R (例えば、本明細書に記載されるように) に結合する部分であり、

L が、以下の式 (I I a) のリンカーであり：

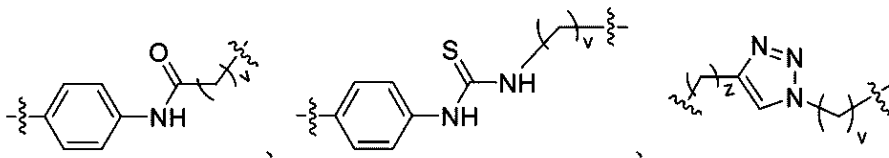
【化 1 6 8】



、および式中、

各  $L^1$  が、独立して、

【化 1 6 9】



、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-(OCH_2CH_2)_k-$ 、または $-(OCH_2CH_2)_k-$   
 $-(CH_2)_v-$ であり、

各  $L^3$  が、独立して、

10

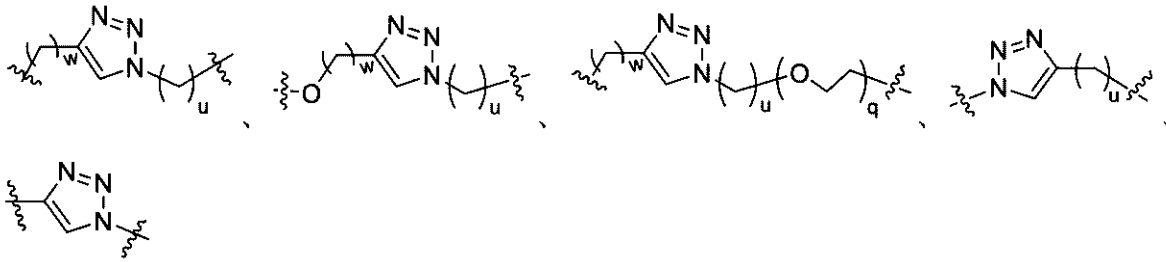
20

30

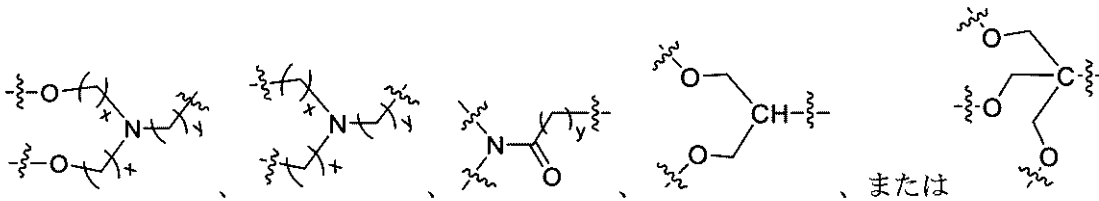
40

50

## 【化 1 7 0】



、または  $-(OCH_2CH_2)_q-$  であり、  
各  $L^4$  が、独立して、 $-OCH_2CH_2-$ 、  
【化 1 7 1】



であり、

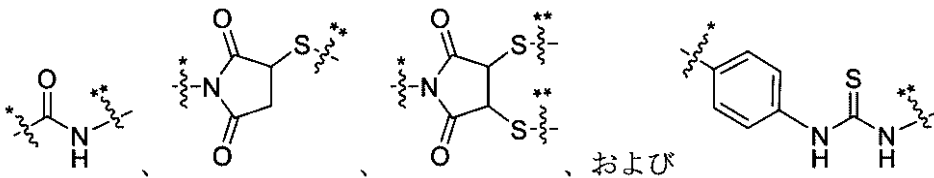
各  $L^5$  が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-または  $-(OCH_2CH_2)_r-$  であり、

各  $L^6$  が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-または  $-(OCH_2CH_2)_s-$  であり、

各  $L^7$  が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-(OCH_2CH_2)_t-$ 、または  $-OCH_2-$  であり、

$p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、および  $t$  が、各々独立して、1～20の整数であり、 $a$  が、1または2であり、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ 、 $e$ 、 $f$ 、および  $g$  が、各々独立して、0、1、または2であり、 $u$ 、 $v$ 、 $w$ 、 $x$ 、 $y$ 、および  $z$  が、各々独立して、1～10の整数であり、 $n$  が、1～5の整数であり、 $d$  が0である場合、 $n$  が、1であり、 $d$  が1である場合、 $n$  が、1～3の整数であり、 $d$  が2である場合、 $n$  が、1～5の整数であり、 $m$  が、1～80の整数であり、 $Z$  が、

## 【化 1 7 2】



、からなる群から選択され、

## 【化 1 7 3】



が、 $L$  への結合点を表し、

## 【化 1 7 4】



10

20

30

40

50

が、

【化 1 7 5】

Ab

への結合点を表し、

【化 1 7 6】

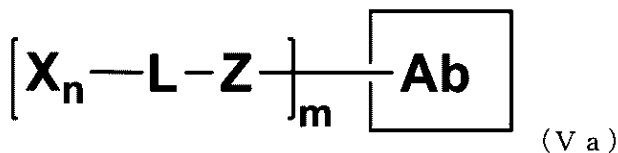
Ab

が、抗体である。

【0 2 5 5】

別の態様では、以下の式 (V a) のコンジュゲート：

【化 1 7 7】

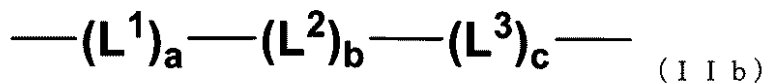


またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供され、式中、

X が、細胞表面 M 6 P R (例えば、本明細書に記載されるように) に結合する部分、または細胞表面 A S G P R (例えば、本明細書に記載されるように) に結合する部分であり、

L が、以下の式 (I I b) のリンカーであり：

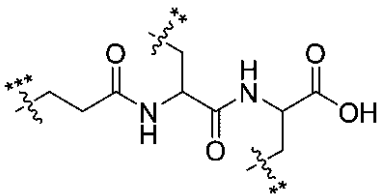
【化 1 7 8】



式中、

$L^1$  が、

【化 1 7 9】



であり、

$L^2$  が、 $-(OCH_2CH_2)_p-$ であり、

$L^3$  が、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-であり、

p が、1～20の整数であり、a が、1であり、b および c が、各々独立して、0 または 1 であり、

n が、2 であり、

m が、1～80の整数であり、

Z が、

10

20

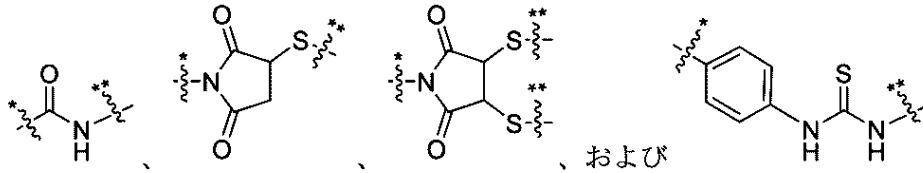
30

40

50



【化 1 8 0】



、からなる群から選択され、

【化 1 8 1】



10

が、L への結合点を表し、

【化 1 8 2】



が、

【化 1 8 3】



20

への結合点を表し、

【化 1 8 4】



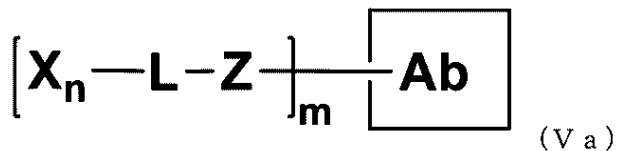
が、抗体である。

【0 2 5 6】

別の態様では、以下の式 (V a) のコンジュゲート：

30

【化 1 8 5】



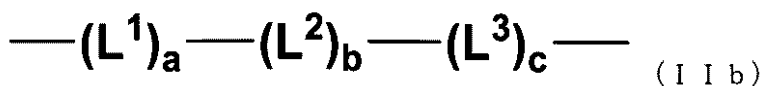
またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供され、式中、

X が、細胞表面 M 6 P R (例えば、本明細書に記載されるように) に結合する部分、または細胞表面 A S G P R (例えば、本明細書に記載されるように) に結合する部分であり、

40

L が、以下の式 (I I b) のリンカーであり：

【化 1 8 6】

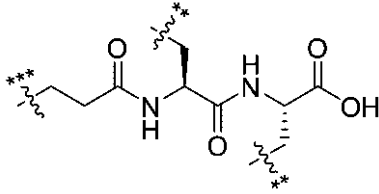


式中、

L<sup>1</sup> が、

50

【化 1 8 7】



であり、

L<sup>2</sup>が、 $-(OCH_2CH_2)_p-$ であり、L<sup>3</sup>が、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-であり、

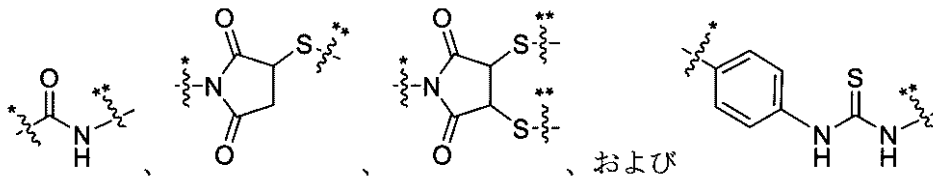
pが、1～20の整数であり、aが、1であり、bおよびcが、各々独立して、0または1であり、

nが、2であり、

mが、1～80の整数であり、

Zが、

【化 1 8 8】



、からなる群から選択され、

【化 1 8 9】



が、Lへの結合点を表し、

【化 1 9 0】



が、

【化 1 9 1】

Ab

への結合点を表し、

【化 1 9 2】

Ab

が、抗体である。

【0 2 5 7】

別の態様では、以下の式 (V a) のコンジュゲート：

10

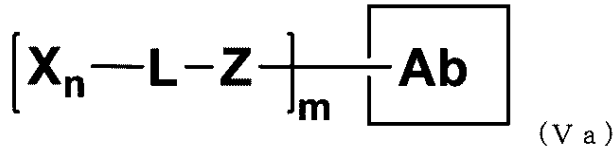
20

30

40

50

【化 1 9 3】



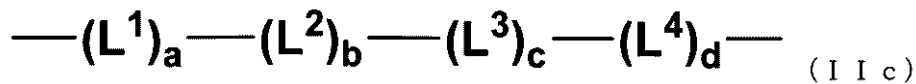
またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供され、式中、

X が、細胞表面 M 6 P R（例えば、本明細書に記載されるように）に結合する部分、または細胞表面 A S G P R（例えば、本明細書に記載されるように）に結合する部分であり、

10

L が、以下の式（I I c）のリンカーであり：

【化 1 9 4】

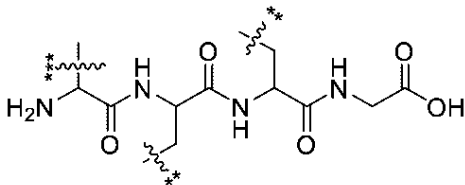


式中、

L<sup>1</sup> が、

【化 1 9 5】

20

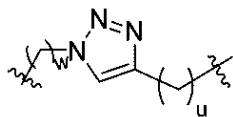


であり、

L<sup>2</sup> が、

【化 1 9 6】

30



であり、

L<sup>3</sup> が、 $-\text{NHCO}-\text{C}_{1-6}-\text{アルキレン}-$ または $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p-$ であり、

L<sup>4</sup> が、 $-\text{NHCO}-\text{C}_{1-6}-\text{アルキレン}-$ または $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_q-$ であり、

p および q が、各々独立して、1～20の整数であり、a が、1であり、b、c、および d が、各々独立して、0または1であり、w および u が、各々独立して、1～10の整数であり、

【化 1 9 7】

40



が、X への結合点を表し、

【化 1 9 8】

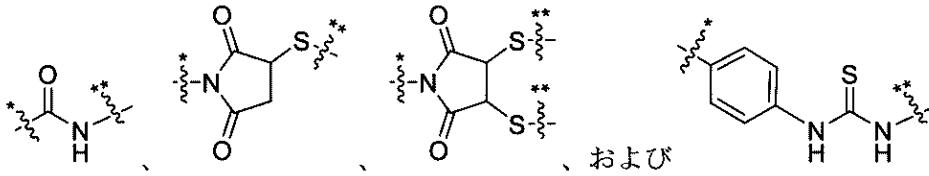


が、L<sup>2</sup> への結合点を表し、

n が、2であり、

50

mが、1～80の整数であり、  
Zが、  
【化199】



、からなる群から選択され、  
【化200】



が、Lへの結合点を表し、  
【化201】



が、  
【化202】



への結合点を表し、  
【化203】

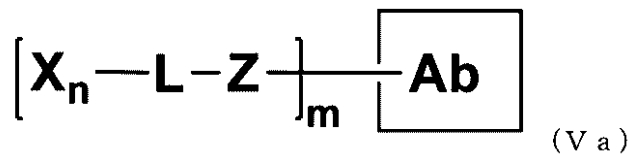


が、抗体である。

【0258】

別の態様では、以下の式(Va)のコンジュゲート：

【化204】

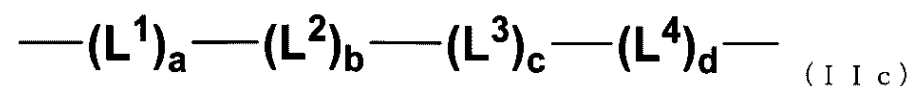


またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供され、式中、

Xが、細胞表面M6PR（例えば、本明細書に記載されるように）に結合する部分、または細胞表面ASGPR（例えば、本明細書に記載されるように）に結合する部分であり、

Lが、以下の式(IIc)のリンカーであり：

【化205】



式中、

L<sup>1</sup>が、

10

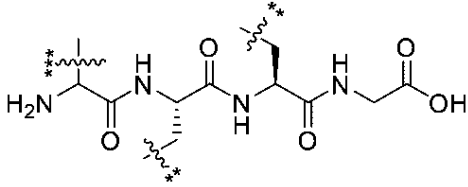
20

30

40

50

【化 2 0 6】

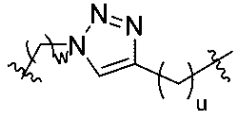


であり、

 $L^2$  が、

10

【化 2 0 7】



であり、

 $L^3$  が、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-または $-(OCH_2CH_2)_p-$ であり、 $L^4$  が、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-または $-(OCH_2CH_2)_q-$ であり、

$p$  および  $q$  が、各々独立して、1～20の整数であり、 $a$  が、1であり、 $b$ 、 $c$ 、および  $d$  が、各々独立して、0または1であり、 $w$  および  $u$  が、各々独立して、1～10の整数であり、

20

【化 2 0 8】



が、X への結合点を表し、

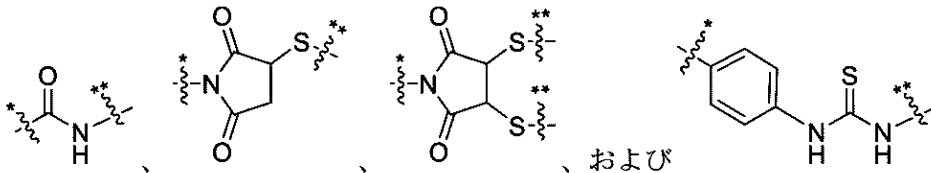
【化 2 0 9】



30

が、 $L^2$  への結合点を表し、 $n$  が、2であり、 $m$  が、1～80の整数であり、 $Z$  が、

【化 2 1 0】



40

、からなる群から選択され、

【化 2 1 1】



が、L への結合点を表し、

50

【化 2 1 2】

\*\*  
~

が、

【化 2 1 3】

Ab

への結合点を表し、

【化 2 1 4】

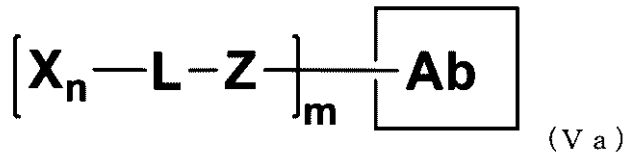
Ab

が、抗体である。

【0 2 5 9】

別の態様では、以下の式 (V a) のコンジュゲート：

【化 2 1 5】

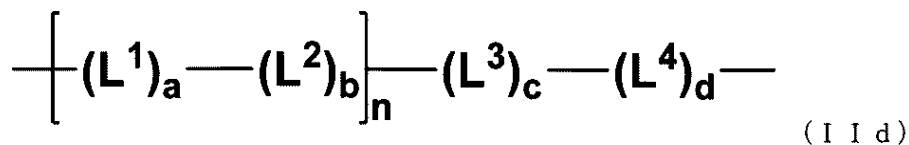


またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供され、式中、

X が、細胞表面 M 6 P R (例えば、本明細書に記載されるように) に結合する部分、または細胞表面 A S G P R (例えば、本明細書に記載されるように) に結合する部分であり、

L が、以下の式 (I I d) のリンカーであり：

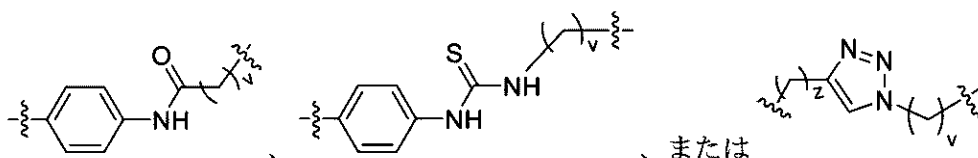
【化 2 1 6】



式中、

L<sup>1</sup> が、

【化 2 1 7】



であり、

L<sup>2</sup> が、

10

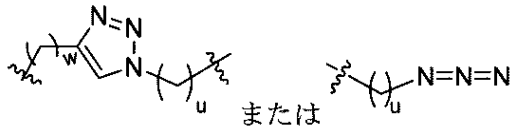
20

30

40

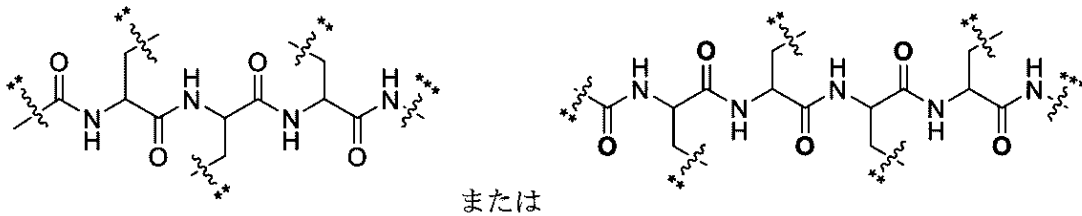
50

【化 2 1 8】



であり、  
L<sup>3</sup>が、

【化 2 1 9】



10

であり、

L<sup>4</sup>が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_q-$ であり、

pが、1～20の整数であり、cが、1であり、a、b、およびdが、各々独立して、0または1であり、u、v、w、およびzが、各々独立して、1～10の整数であり、

20

【化 2 2 0】



が、HまたはL<sup>2</sup>への結合点を表し、

【化 2 2 1】



が、L<sup>4</sup>への結合点を表し、

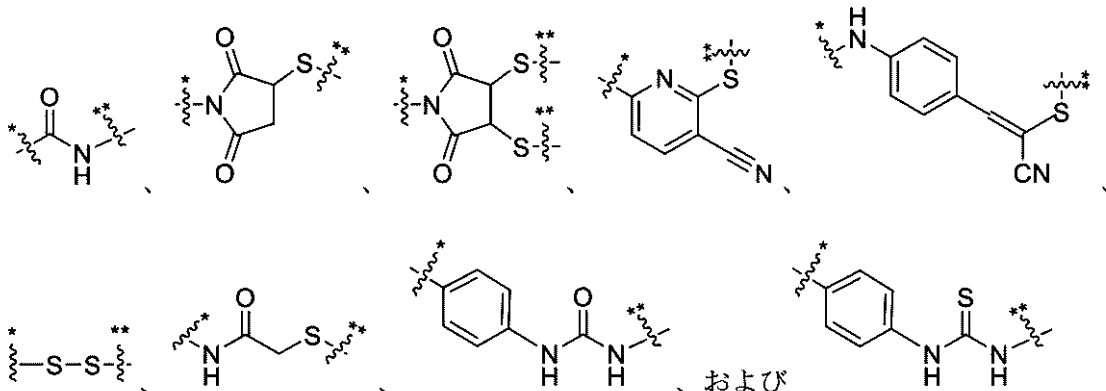
30

nが、1～5の整数であり、

mが、1～80の整数であり、

Zが、

【化 2 2 2】



40

、からなる群から選択され、

50

【化 2 2 3】

\*

が、L への結合点を表し、

【化 2 2 4】

\*\*

~~~~~

が、

【化 2 2 5】



への結合点を表し、

【化 2 2 6】

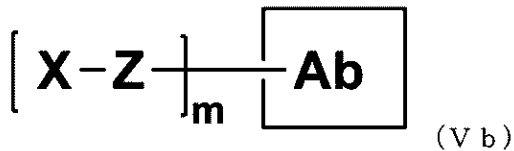


が、抗体である。

【0 2 6 0】

別の態様では、以下の式 (V b) のコンジュゲート：

【化 2 2 7】



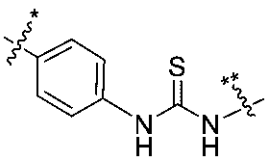
またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供され、式中、

X が、細胞表面 M 6 P R (例えば、本明細書に記載されるように) に結合する部分、または細胞表面 A S G P R (例えば、本明細書に記載されるように) に結合する部分であり、

m が、1 ~ 8 0 の整数であり、

Z が、

【化 2 2 8】



の構造を持つ部分であり、

【化 2 2 9】

*

が、X への結合点を表し、

10

20

30

40

50

【化 2 3 0】

**
~
~

が、

【化 2 3 1】

Ab

への結合点を表し、

【化 2 3 2】

Ab

が、抗体である。

【0 2 6 1】

式 (I V a)、(I V b)、(V a)、および／または (V b) のコンジュゲートのある特定の実施形態において、X は、本明細書に記載されるように、M 6 P R 結合部分であり、例えば、式 (X I) ~ (X V I a)、または式 (I I I a)、(I I I b)、(I I I c)、もしくは (I I I d) の X である。式 (I V a)、(I V b)、(V a)、および／または (V b) のコンジュゲートのある特定の実施形態において、X は、表 1 および 5 ~ 7 のリガンドおよび化合物のうちのいずれか 1 つに記載されるように、M 6 P R 結合部分である。

10

20

【0 2 6 2】

式 (I V a)、(I V b)、(V a)、および／または (V b) のコンジュゲートのある特定の実施形態において、X は、例えば、本明細書に記載されるように、A S G P R 結合部分であり、例えば、式 (I I I a')、(I I I a''), (I I I b'), (I I I b''), (I I I c'), (I I I c''), (I I I d'), または (I I I d'') の X である。式 (I V a)、(I V b)、(V a)、および／または (V b) のコンジュゲートのある特定の実施形態において、X は、表 8 ~ 9 の化合物のうちのいずれか 1 つに記載されるように、A S G P R 結合部分である。式 (I V a)、(I V b)、(V a)、および／または (V b) のコンジュゲートのある特定の実施形態において、X は、式 (I I I a')、(I I I a''), (I I I b'), または (I I I b'') の X である。式 (I V a)、(I V b)、(V a)、および／または (V b) のコンジュゲートのある特定の実施形態において、X は、式 (I I I c'), (I I I c''), (I I I d'), または (I I I d'') の X である。式 (I V a)、(I V b)、(V a)、および／または (V b) のコンジュゲートのある特定の実施形態において、X は、式 (I I I a') または (I I I a'') の X である。式 (I V a)、(I V b)、(V a)、および／または (V b) のコンジュゲートのある特定の実施形態において、X は、式 (I I I b') または (I I I b'') の X である。式 (I V a)、(I V b)、(V a)、および／または (V b) のコンジュゲートのある特定の実施形態において、X は、式 (I I I c') または (I I I c'') の X である。式 (I V a)、(I V b)、(V a)、および／または (V b) のコンジュゲートのある特定の実施形態において、X は、式 (I I I d') または (I I I d'') の X である。

30

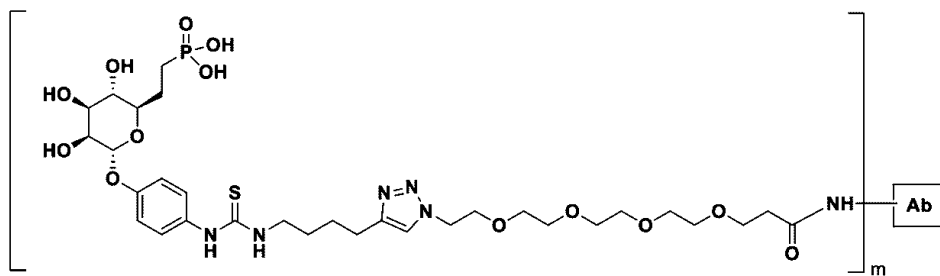
40

【0 2 6 3】

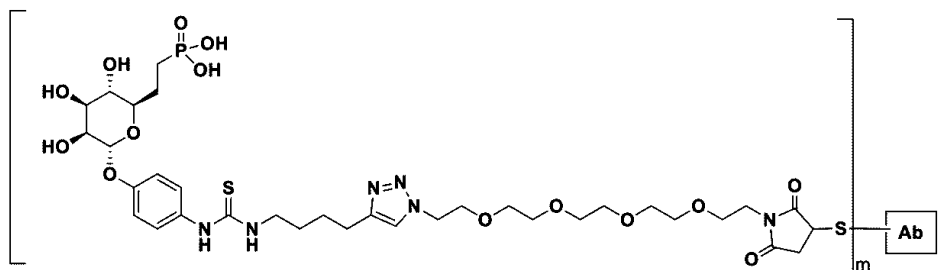
ある特定の実施形態において、式 (I V a)、(I V b)、(V a)、および／または (V b) のコンジュゲートは、

50

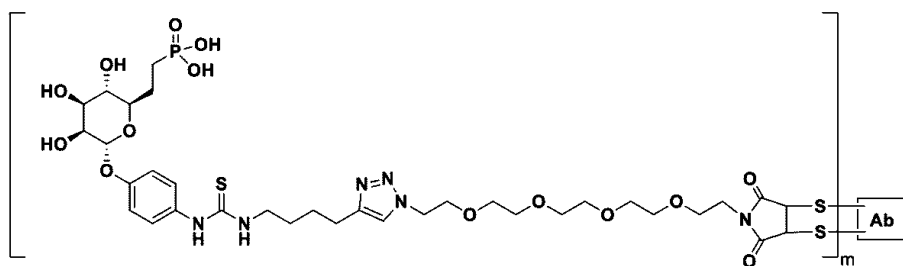
【化 2 3 3 - 1】



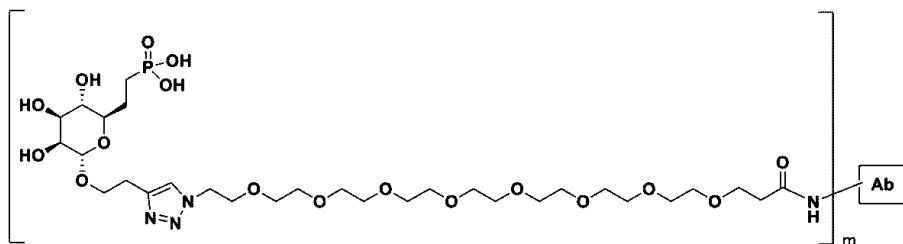
10



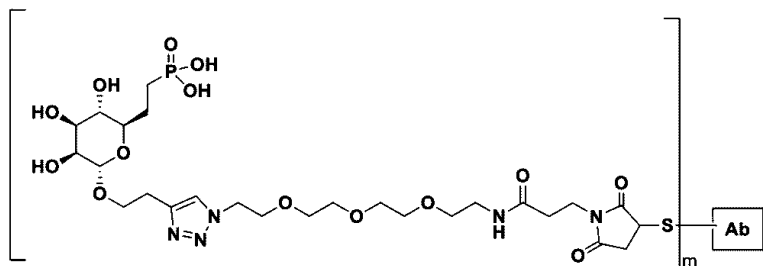
20



30

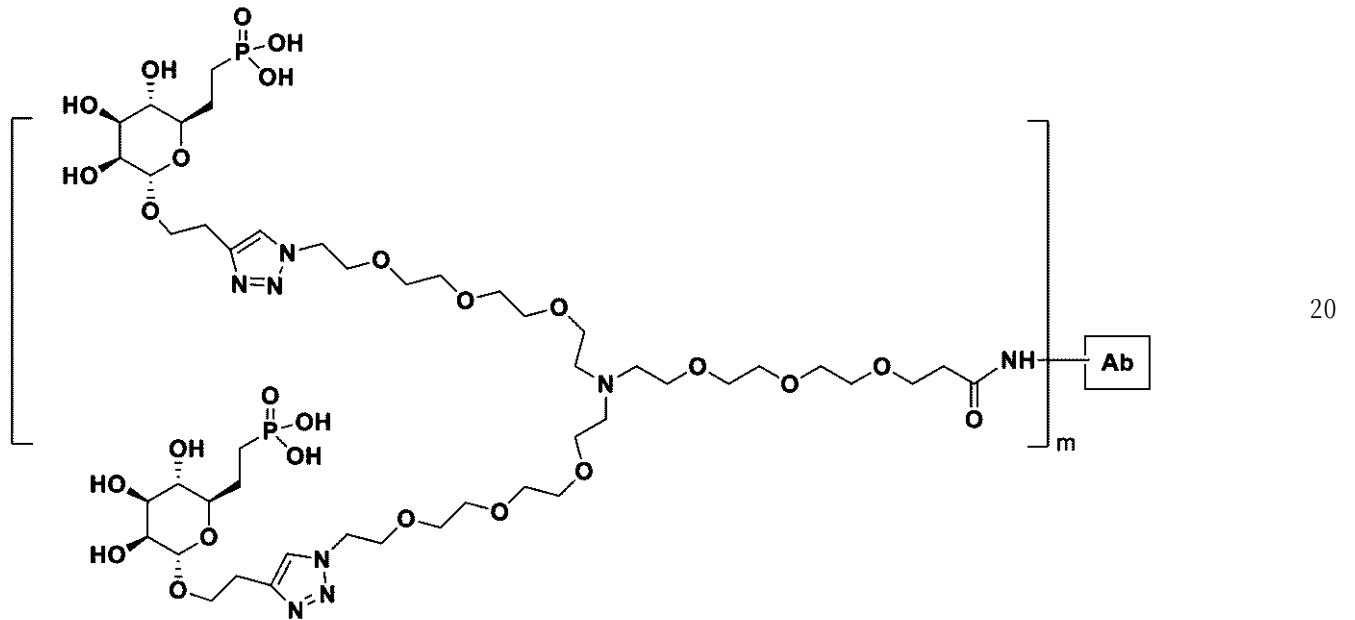
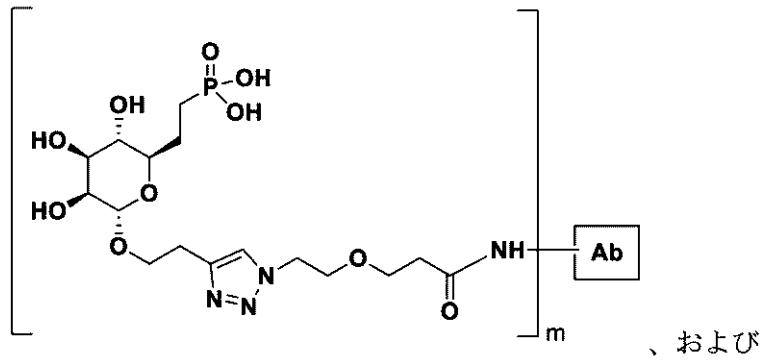


40



50

【化 2 3 3 - 2】



、またはそれらの薬学的に許容される塩、からなる群から選択され、
式中、

mが、1～80の整数であり、

【化 2 3 4】

Ab

が、抗体である。

【0 2 6 4】

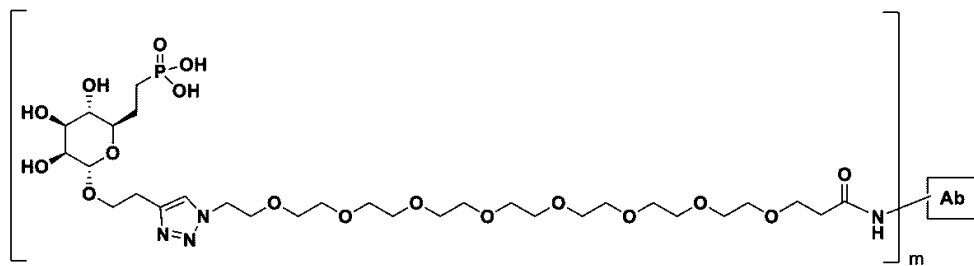
ある特定の実施形態において、式 (IVa)、(IVb)、(Va)、および／または
(Vb) のコンジュゲートは、

30

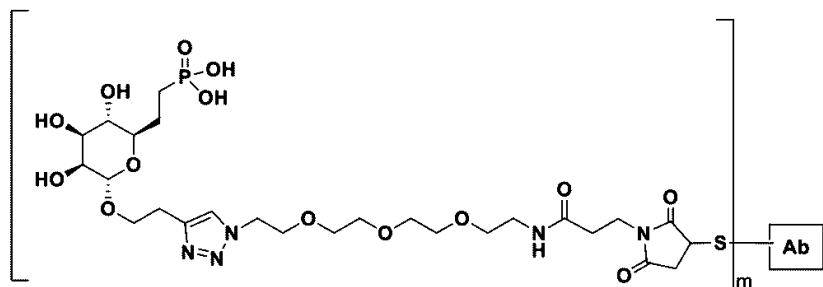
40

50

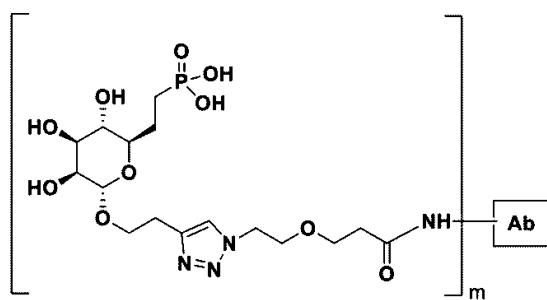
【化 2 3 5】



10

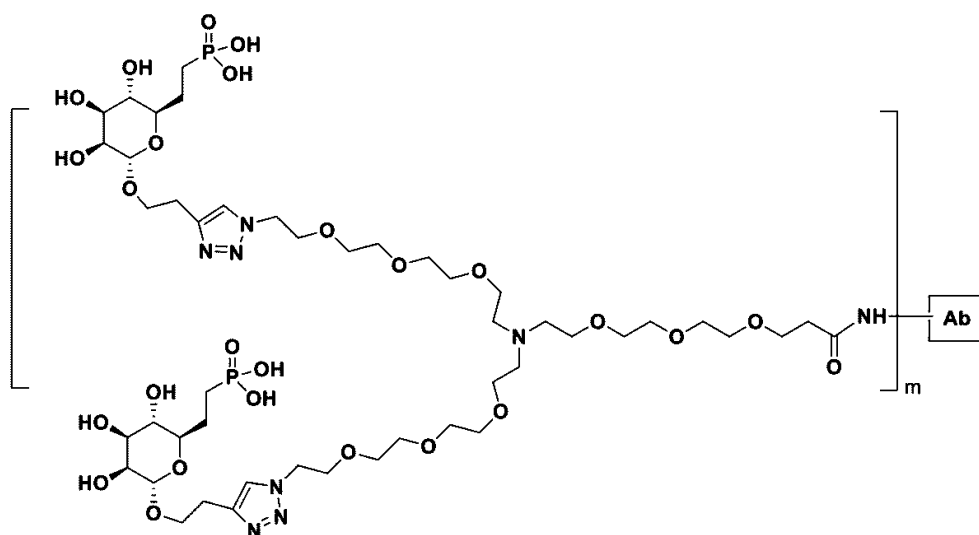


20



、および

30



40

、またはそれらの薬学的に許容される塩、からなる群から選択され、
式中、
mが、1～80の整数であり、

【化 2 3 6】

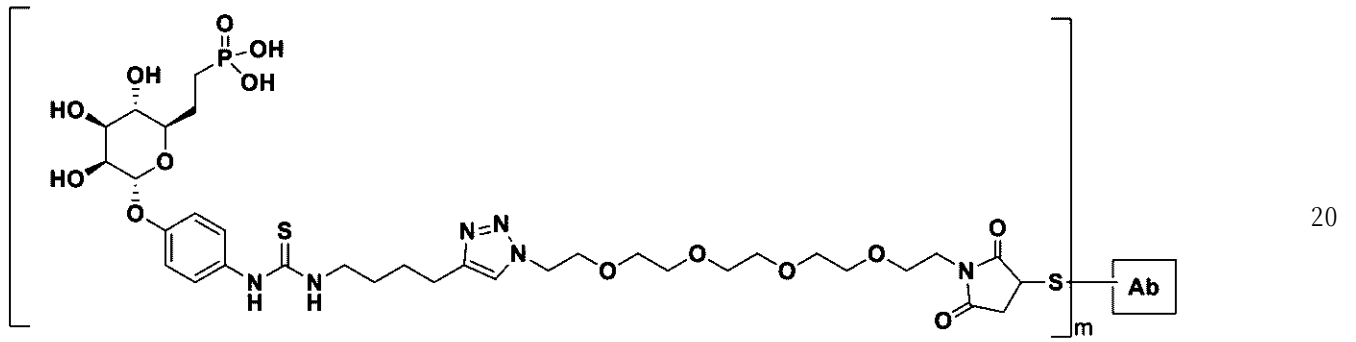
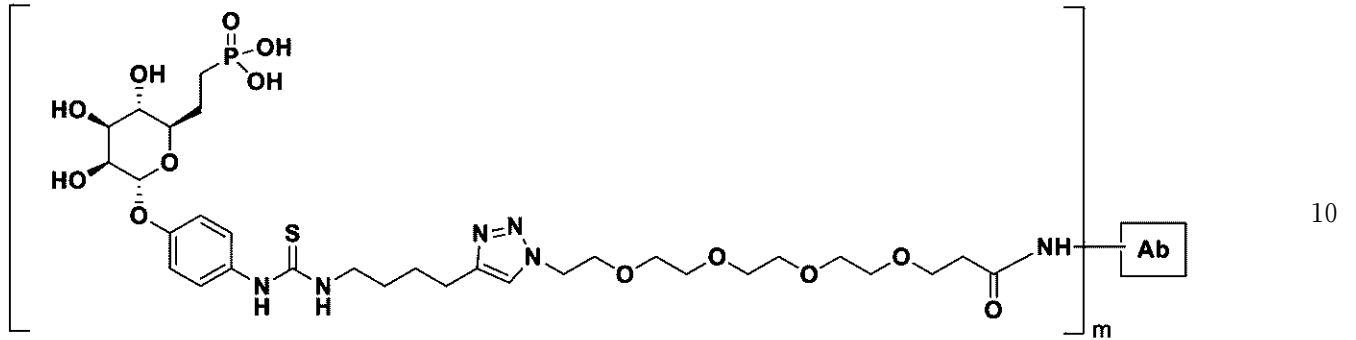


が、抗体である。

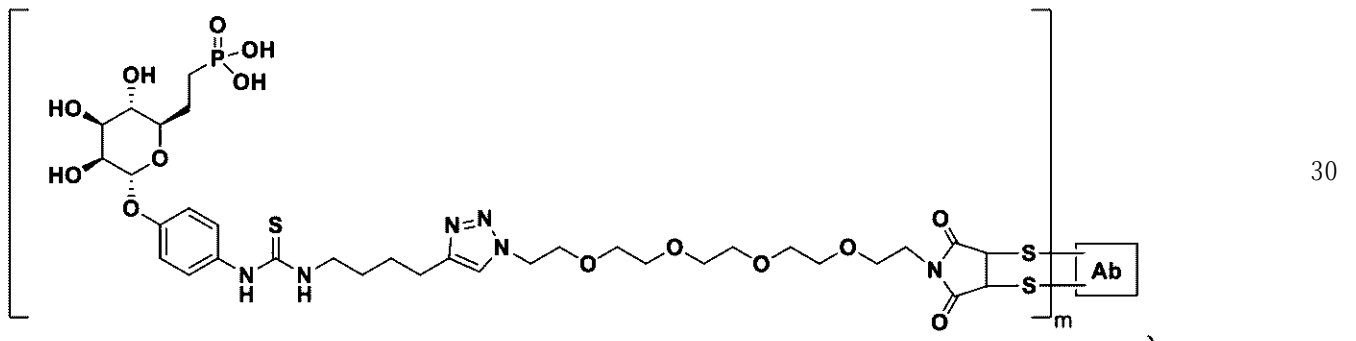
【0 2 6 5】

50

ある特定の実施形態において、式 (IV a)、(IV b)、(V a)、および／または (V b) のコンジュゲートは、
【化 2 3 7】



および



またはそれらの薬学的に許容される塩、からなる群から選択され、
式中、
m が、1 ～ 80 の整数であり、
【化 2 3 8】

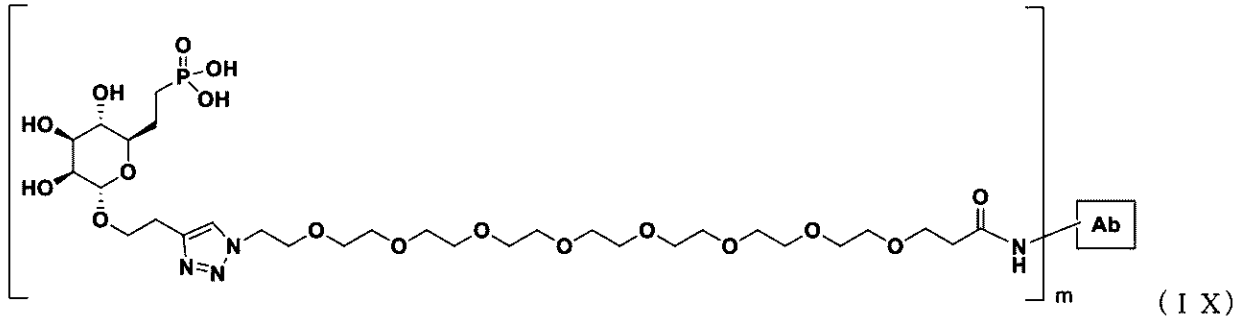
Ab

が、抗体である。

【0 2 6 6】

ある特定の実施形態において、式 (IV a)、(IV b)、(V a)、および／または (V b) のコンジュゲートは、以下の式 (IX) を有するか、

【化 2 3 9】



10

またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、

mが、1～4の整数であり、

【化 2 4 0】

Ab

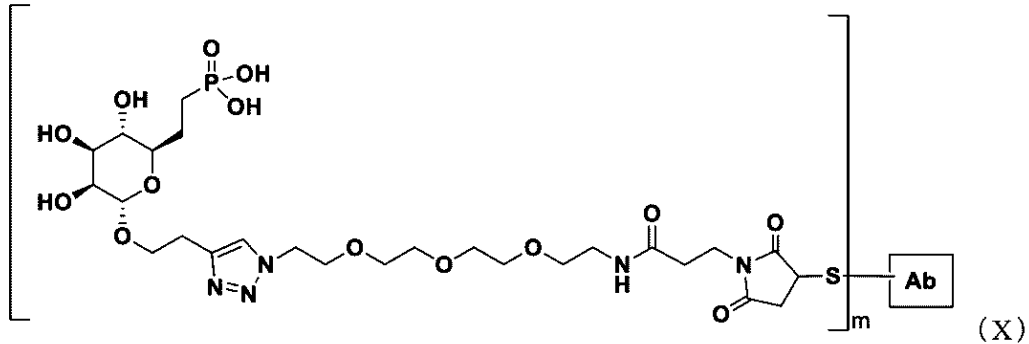
が、抗体である。

【0 2 6 7】

20

ある特定の実施形態において、式 (IV a)、(IV b)、(V a)、および／または
(V b) のコンジュゲートは、以下の式 (X) を有するか、

【化 2 4 1】



30

またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、

mが、1～4の整数であり、

【化 2 4 2】

Ab

が、抗体である。

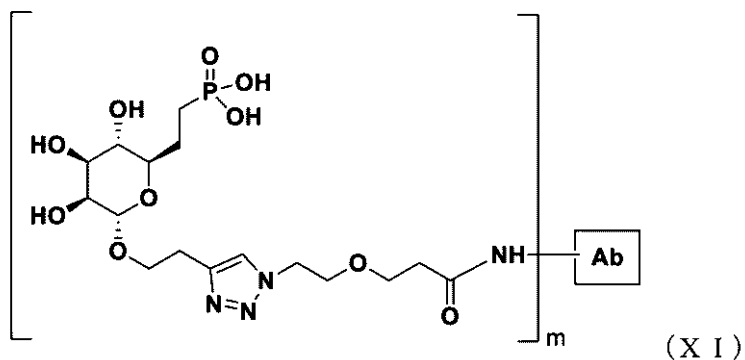
【0 2 6 8】

40

ある特定の実施形態において、式 (IV a)、(IV b)、(V a)、および／または
(V b) のコンジュゲートは、以下の式 (XI) を有するか、

50

【化 2 4 3】



10

またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、
mが、1～4の整数であり、

【化 2 4 4】



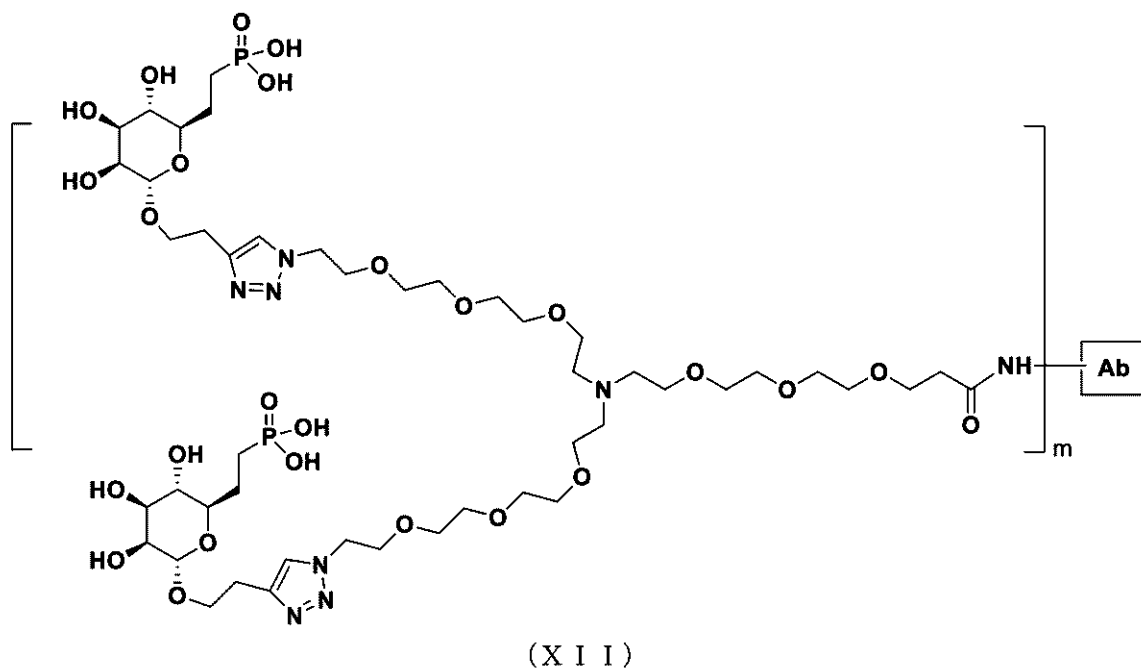
20

が、抗体である。

【0 2 6 9】

ある特定の実施形態において、式 (I V a)、(I V b)、(V a)、および／または (V b) のコンジュゲートは、以下の式 (X I I) を有するか、

【化 2 4 5】



30

、またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、
mが、1～4の整数であり、

【化 2 4 6】



40

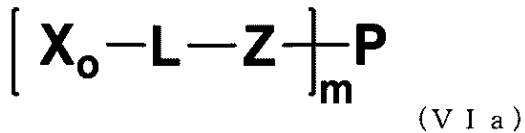
が、抗体である。

50

【 0 2 7 0 】

別の態様では、以下の式 (V I a) のコンジュゲート：

【化 2 4 7】



またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供され、
式中、

10

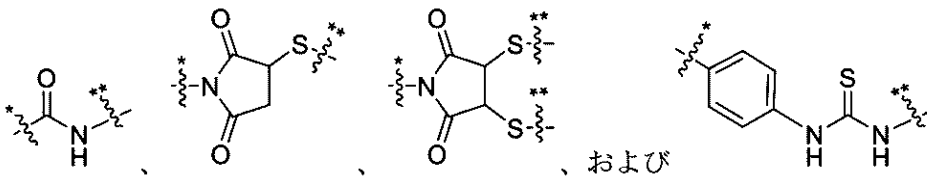
o が、1 ~ 10 の整数であり、

m が、1 ~ 80 の整数であり、

L が、リンカーであり、

Z が、

【化 2 4 8】



20

からなる群から選択され、

【化 2 4 9】



が、L への結合点を表し、

【化 2 5 0】



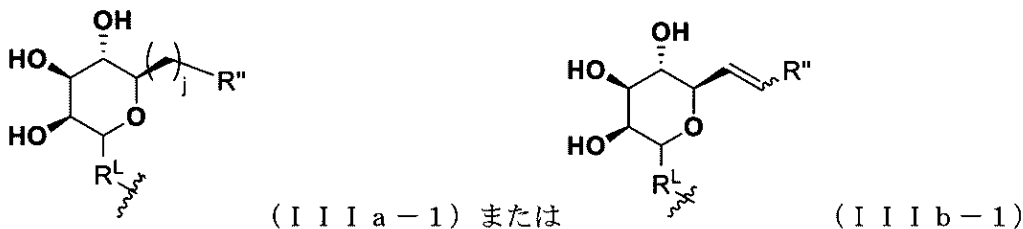
30

が、P への結合点を表し、

P が、ポリペプチドであり、

X が、

【化 2 5 1】



40

であり、

 R^L が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{CH}_2-$ であり、

R'' が、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}^1\text{RR}^2\text{OH}$ 、 $-\text{P}=\text{O}(\text{OH})_2$ 、 $\text{P}(\text{=O})\text{R}^1\text{OH}$ 、 $-\text{PH}(\text{=O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CR}^1\text{R}^2)-\text{P}=\text{O}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CONH}(\text{OH})$ 、 $-\text{CONH}(\text{OR}^3)$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}(\text{COOH})_2$ 、 $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SOR}^3\text{R}^4$ 、

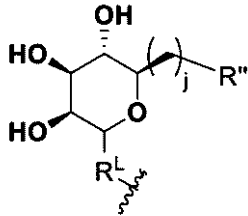
50

【化 2 5 7】

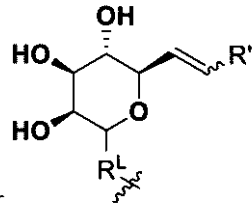
**
~

が、P への結合点を表し、
P が、ポリペプチドであり、
X が、

【化 2 5 8】



(III a-1) または



(III b-1)

10

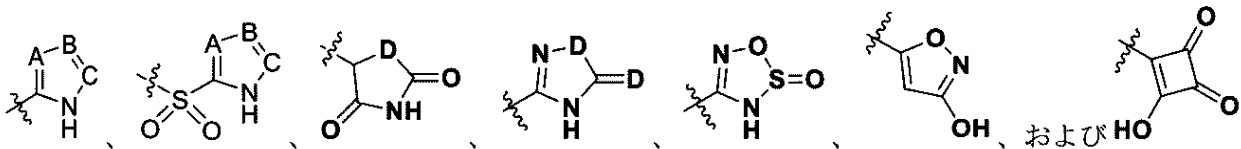
であり、

R^L が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{CH}_2-$ であり、

R' ' が、 $-\text{P}=\text{O}(\text{OH})_2$ 、 $\text{P}(=\text{O})\text{R}^1\text{OH}$ 、 $-\text{PH}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CR}^1\text{R}^2)-\text{P}=\text{O}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}\text{R}^3$ 、 $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CONH}(\text{OH})$ 、 $-\text{CONH}(\text{OR}^3)$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SOR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^3$ 、 $-\text{NHCOR}^3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^3$ 、

20

【化 2 5 9】



30

からなる群から選択され、

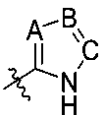
j が、1 ~ 3 の整数であり、

R¹ および R² が、各々独立して、水素、ハロ、または CN であり、R³ および R⁴ が、各々独立して、C₁-6 アルキルであり、

A、B、および C が、各々独立して、CH または N であり、

D が、各々独立して、O または S であり、n、l、および Y が、式 (I a) について記載されたとおりであるが、但し、R^L が、 $-\text{O}-$ であり、R' ' が、

【化 2 6 0】



40

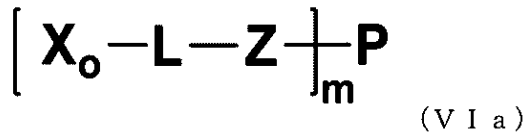
であり、B および C が、N である場合、j が、2 であるが、但し、R^L が、 $-\text{O}-$ であり、R' ' が、 $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{COOH}$ である場合、R¹ および R² が、両方とも水素ではない。

【0 2 7 2】

別の態様では、以下の式 (VI a) のコンジュゲート：

50

【化 2 6 1】



またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供され、
式中、

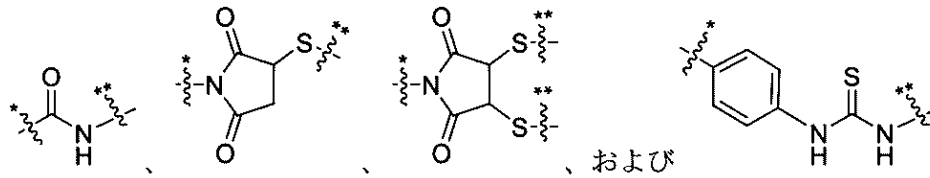
o が、1 ～ 10 の整数であり、

m が、1 ～ 80 の整数であり、

L が、リンカーであり、

Z が、

【化 2 6 2】



からなる群から選択され、

【化 2 6 3】



が、 L への結合点を表し、

【化 2 6 4】

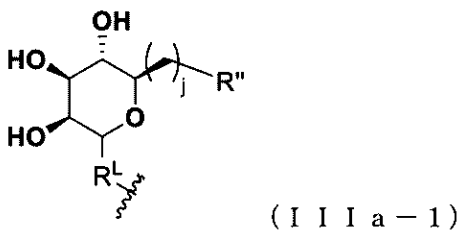


が、 P への結合点を表し、

P が、ポリペプチドであり、

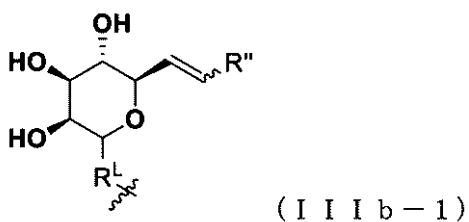
X が、

【化 2 6 5】



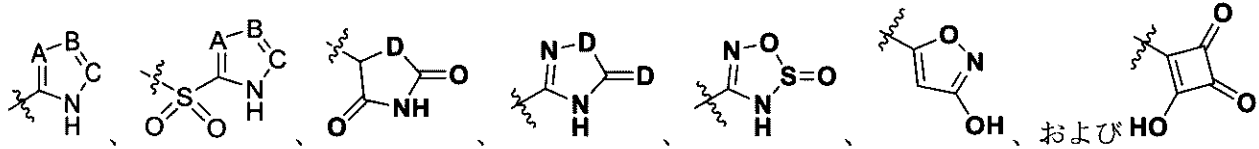
または

【化 2 6 6】



、であり、

R^L が、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、または $-CH_2-$ であり、
 R' が、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $P(=O)R^1OH$ 、 $-PH(=O)OH$ 、 $-(CR^1R^2)-P(=O)(OH)_2$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-OSO_2OH$ 、 $-CONH(OH)$ 、 $-CONH(OR^3)$ 、 $-CONHSO_2R^3$ 、 $-CONHSO_2NR^3R^4$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SOR^3R^4$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^3$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-SO_2NHCOR^3$ 、 $-NHCOR^3$ 、 $-NHC(O)NHS(O)_2R^3$ 、 $-NHSO_2R^3$ 、
 【化 2 6 7】



10

からなる群から選択され、

j が、1～3の整数であり、

R^1 および R^2 が、各々独立して、水素、ハロ、または CN であり、

R^3 および R^4 が、各々独立して、 C_{1-6} アルキルであり、

A、B、および C が、各々独立して、CH または N であり、

D が、各々独立して、O または S である。

【0 2 7 3】

20

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるそれらのリンカー構造を有するコンジュゲートは、細胞表面受容体に対してより弱い結合親和性を有する。いかなる特定の機構または理論にも拘束されるものではないが、そのようなより弱い結合親和性は、コンジュゲートのより長い半減期に修正され得、本明細書に記載されるコンジュゲートの薬物動態特性を調整（例えば、修飾）するのに有用であり得る。ある特定の実施形態において、そのようなより弱い結合コンジュゲートは、依然として十分にロバスト取り込みを有する。

【0 2 7 4】

「薬学的に許容される」という用語は、動物、およびより具体的にはヒトに使用するために、連邦政府または州政府の規制当局によって承認されているか、または米国薬局方、欧州薬局方、もしくは他の一般的に認められている薬局方に記載されていることを意味する。

30

【0 2 7 5】

「薬学的に許容される塩」という用語は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしに、ヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに好適である塩を指す。薬学的に許容される塩は、当該技術分野でよく知られている。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977) において、薬学的に許容される塩について詳細に説明している。塩は、コンジュゲート化合物の最終的な単離および精製の際にその場で、または化合物の遊離塩基官能基を好適な有機酸と反応させることによって別々に調製することができる。薬学的に許容される塩の例には、非毒性酸付加塩、または塩酸、臭化水素酸、リン酸などの無機酸、または酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸などの有機酸で形成されたアミノ基の塩が含まれるが、これらに限定されない。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、クエン酸塩、ジグルコネート、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ホルメート、フマル酸塩、グルコン酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、乳酸塩、ラウ酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、吉草酸塩などが挙げられるが、これらに限定されない。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩には、ナトリ

40

50

ウム、リチウム、カリウム、カルシウム、またはマグネシウム塩などが含まれる。さらなる薬学的に許容される塩には、非毒性アンモニウム、4級アンモニウム、ならびに対イオン、例えば、ハロゲン化物、水酸化物、カルボキシレート、スルフェート、ホスフェート、ナイトレート、1～6個の炭素原子を有するアルキル基（例えば、C₁₋₆アルキル）、スルホネート、およびアリールスルホネートを使用して形成されたアミンカチオンが含まれる。

【0276】

ポリペプチド（P）、例えば抗体（Ab）および化合物（X_n-L-Y）のコンジュゲートは、BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、sulfo-EMCS、sulfo-GMBS、sulfo-KMUS、sulfo-MBS、sulfo-SIAB、sulfo-SMCC、sulfo-SMPB、およびSVSB（スクシンイミジル（4-ビニルスルホン））ベンゾエートなどの様々な二機能性タンパク質カップリング剤を使用して作製することができる。本開示はさらに、本明細書に記載のコンジュゲートが、当該技術分野で開示される任意の好適な方法を使用して調製され得ることを企図する（例えば、Bioconjugate Techniques（Hermanson ed., 2d ed. 2008）を参照のこと）。

【0277】

本明細書に記載のコンジュゲートのある特定の実施形態において、Lは、アミド結合を介して、Pのリジン残基に結合する。本明細書に記載のコンジュゲートのある特定の実施形態において、Lは、チオエーテル結合を介して、Pのシステイン残基に結合する。本明細書に記載のコンジュゲートのある特定の実施形態において、Lは、上記のように、アミド結合を介して、Abのリジン残基に結合する。本明細書に記載のコンジュゲートのある特定の実施形態において、Lは、上記のように、チオエーテル結合を介して、Abのシステイン残基に結合する。本明細書に記載のコンジュゲートのある特定の実施形態において、Lは、2つのチオエーテル結合を介して、Abの2つのシステイン残基に結合し、2つのシステイン残基は、上記のように、Abの開放したシステイン-システインジスルフィド結合に由来する。ある特定の実施形態において、開放したシステイン-システインジスルフィド結合は、鎖間ジスルフィド結合である。

【0278】

本明細書に記載のコンジュゲートのある特定の実施形態において、Lが、アミド結合を介して、Pのリジン残基に結合する場合、mは、1～80の整数である。本明細書に記載のコンジュゲートのある特定の実施形態において、Lが、チオエーテル結合を介して、Pのシステイン残基に結合する場合、mは、1～8の整数である。

【0279】

ある特定の実施形態において、ポリペプチドPまたは抗体Abへのコンジュゲーションは、部位特異的コンジュゲーションを介し得る。部位特異的コンジュゲーションは、例えば、均一な負荷と、潜在的に変化した抗原結合または薬物動態を有するコンジュゲート亜集団の最小化をもたらし得る。ある特定の実施形態において、例えば、コンジュゲーションは、ポリペプチドまたは抗体上の位置、例えば、反応性チオール基を提供し、ポリペプチドまたは抗体の折り畳みおよび集合を破壊しないか、または、ポリペプチドもしくは抗原結合を変更する抗体の重鎖および／または軽鎖上の位置でのシステイン置換の操作を含み得る（例えば、Junutula et al., J. Immunol. Meth. 2008; 332: 41-52、およびJunutula et al., Nature Biotechnol. 2008; 26: 925-32を参照されたく、WO2006/034488（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）も参照されたい。別の非限定的なアプローチでは、セレノシステインを、終止コドンUGAを終結からセレノシステイン挿入へと再コード化することによってポリペプチドまたは抗体配列中に共翻訳的に挿入し、他の天然アミノ酸の存在下においてセレノシステインの求核性セレノール基での部位特異的な共有結合コンジュゲーションが可能になるようにする（例えば、Hofer

et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2008; 105: 12451-56、および Hofer et al., Biochemistry 2009; 48 (50): 12047-57を参照されたい)。ポリペプチドまたは抗体への部位特異的コンジュゲーションを可能にするさらに他の非限定的技術には、例えば、特定の連結部位でp-アセチルフェニルアラニン (p-アセチル-Phe)、p-アジドメチル-N-フェニルアラニン (p-アジドメチル-Phe)、およびアジドリジン (アジド-Lys) を含む非天然アミノ酸の操作が含まれ、酵素を媒介したコンジュゲーションのために、例えば、LPXTG、LLQGA、シアル酸、およびGlcNacの独自の機能タグを操作することをさらに含むことができる。Jackson, Org. Process Res. Dev. 2016; 20: 852-866、および Tsuchikama and An, Protein Cell 2018; 9 (1): 33-46を参照されたく、これらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が組み込まれる。US 2019/0060481 A1 および US 2016/0060354 A1 も参照されたく、これらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が組み込まれる。そのような方法論はすべて、本明細書に記載のコンジュゲートの作製に関連して使用することが企図される。

10

20

30

40

50

【0280】

本明細書に記載のポリペプチド (例えば、抗体) への式 (Ia) および (Ib) の化合物の負荷は、式 (IVa)、(IVb)、(Va)、および/または (Vb) において「m」によって表され、コンジュゲート分子当たりの「X_n-L-」または「X_n-」の平均ユニット数である。本明細書で使用される場合、「DAR」という用語は、「m」の平均値またはコンジュゲートの負荷を指す。「X_n-L-」または「X_n-」の各ユニット当たりの「X」部分 (例えば、M6P部分) の数は、式 (IVa)、(IVb)、(Va)、および/または (Vb) において「n」によって表される。本明細書で使用される場合、「原子価 (複数可)」という用語は、ユニット当たりの「X」部分の数 (「n」) を指す。負荷、またはDARは、コンジュゲート分子当たりの「X」部分の数と必ずしも同等ではないことが理解される。例として、ユニット当たり1つの「X」部分 (n=1、原子価は「1」) があり、コンジュゲート当たり1つの「X_n-L-」ユニット (m=1) がある場合、1×1=コンジュゲート当たり1つの「X」部分がある。しかしながら、ユニット当たり2つの「X」部分 (n=2、原子価は「2」) があり、コンジュゲート当たり4つの「X_n-L-」ユニット (m=4) がある場合、2×4=コンジュゲート当たり8「X」部分がある。したがって、本明細書に記載のコンジュゲートの場合、コンジュゲート分子当たりの「X」部分の総数は、n×mである。本明細書で使用される場合、「総原子価 (複数可)」という用語は、コンジュゲート分子当たりの「X」部分の総数 (n×m; 総原子価) を指す。

【0281】

DAR (負荷) は、コンジュゲート当たり1~80ユニットの範囲である。本明細書で提供されるコンジュゲートは、ユニットの範囲、例えば、1~80とコンジュゲートされたポリペプチド、抗体、または抗原結合断片の集合体を含み得る。コンジュゲーション反応からのコンジュゲートの調製におけるポリペプチドまたは抗体当たりの平均ユニット数は、質量分析などの従来手段によって特徴付けられ得る。mに関するDAR (負荷) の定量的分布も、決定され得る。場合によっては、mが特定の値である均質なコンジュゲートの分離、精製、および特性評価は、電気泳動などの手段によって達成され得る。

【0282】

ある特定の実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートのDARは、1~80の範囲である。ある特定の実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートのDARは、1~70の範囲である。ある特定の実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートのDARは、1~60の範囲である。ある特定の実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートのDARは、1~50の範囲である。ある特定の実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートのDARは、1~40の範囲である。ある特定の実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートのDARは、1~

の範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、3 ~ 20、3 ~ 19、3 ~ 18、3 ~ 17、3 ~ 16、3 ~ 15、3 ~ 14、または 3 ~ 13 の範囲である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 1 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 2 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 3 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 4 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 3 . 8 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 5 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 6 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 7 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 8 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 9 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 10 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 11 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 12 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 13 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 14 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 15 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 16 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 17 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 18 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 19 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 20 である。

10

20

【0286】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 25 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 30 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 35 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 40 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 50 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 60 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 70 である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートの D A R は、約 80 である。

30

【0287】

ある特定の実施形態において、理論上の最大ユニットよりも少ないユニットが、コンジュゲーション反応の間に、ポリペプチド、例えば、抗体にコンジュゲートされる。ポリペプチドは、例えば、化合物またはリンカー試薬と反応しないリジン残基を含み得る。一般に、例えば、抗体には、薬物ユニットに連結され得る多くの遊離および反応性システインチオール基が含まれず、実際、抗体のほとんどのシステインチオール残基は、ジスルフィド架橋として存在する。ある特定の実施形態において、抗体は、部分的または全体的な還元条件下で、ジチオトレイトール (D T T) またはトリカルボニルエチルホスフィン (T C E P) などの還元剤で還元されて、反応性システインチオール基を生成し得る。ある特定の実施形態において、抗体は、リジンまたはシステインなどの反応性求核基を明らかにするために、変性条件に供される。いくつかの実施形態において、化合物は、抗体上のリジン残基を介してコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、リンカーユニットまたは薬物ユニットは、抗体上のシステイン残基を介してコンジュゲートされる。

40

【0288】

50

ある特定の実施形態において、ユニットに結合するアミノ酸は、抗体の重鎖にある。ある特定の実施形態において、ユニットに結合するアミノ酸は、抗体の軽鎖にある。ある特定の実施形態において、ユニットに結合するアミノ酸は、抗体のヒンジ領域にある。ある特定の実施形態において、ユニットに結合するアミノ酸は、抗体のFc領域にある。ある特定の実施形態において、ユニットに結合するアミノ酸は、抗体の定常領域（例えば、重鎖のCH1、CH2、もしくはCH3、または軽鎖のCH1）にある。さらに他の実施形態において、ユニットまたは薬物ユニットに結合するアミノ酸は、抗体のVHフレームワーク領域にある。さらに他の実施形態において、ユニットに結合するアミノ酸は、抗体のVLフレームワーク領域にある。

【0289】

コンジュゲートのDAR（負荷）は、例えば、（i）ポリペプチドと比較して化合物またはコンジュゲーション試薬のモル過剰を制限すること、（ii）コンジュゲーション反応時間または温度を制限すること、（iii）システインチオール修飾に対する部分的または限定的な還元条件、（iv）リンカー-薬物結合の数および／または位置の調節のためにシステイン残基の数および位置が修飾されるような、組換え技術によるポリペプチドのアミノ酸配列の操作（WO2006/034488（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）で開示されるように調製されるチオマブなど）によって、異なる方法で制御され得る。

【0290】

本明細書に記載のコンジュゲートの調製が、ポリペプチド、例えば抗体に結合される1つ以上のユニットの分布を有するコンジュゲートの混合物をもたらすことが理解されるべきである。個々のコンジュゲート分子は、質量分析によって混合物中で同定され得、HPLC、例えば、当該技術分野で知られているそのような方法を含む疎水性相互作用クロマトグラフィーによって分離され得る。ある特定の実施形態において、単一のDAR（負荷）値を有する均質なコンジュゲートは、電気泳動またはクロマトグラフィーによってコンジュゲーション混合物から単離され得る。

【0291】

ポリペプチド（P）：

ある特定の実施形態において、コンジュゲートのポリペプチド（P）は、関心対象の可溶性（例えば、分泌された）ポリペプチドに結合するポリペプチドを含む。ある特定の実施形態において、例えば、関心対象のポリペプチドは、細胞表面受容体に結合するリガンドであり、Pは、細胞表面受容体のリガンド結合部分、例えば、細胞表面受容体の細胞外ドメイン、例えば、細胞表面受容体の細胞外ドメインのリガンド-結合ドメインを含む。ある特定の実施形態において、関心対象のポリペプチドは、細胞表面受容体であり、Pは、細胞表面受容体に結合するリガンド、またはリガンドの受容体結合部分を含む。

【0292】

関心対象のポリペプチドに結合するポリペプチド（P）は、この文脈において「結合」として結合することは、当業者によって理解される。例えば、P、例えば、抗体、またはそのようなPを含む本明細書に記載のコンジュゲートは、他のポリペプチドに、一般に、例えば、イムノアッセイまたは当該技術分野で知られている他のアッセイによって決定されるより低い親和性で結合し得る。特定の実施形態において、P、または関心対象のポリペプチドに特異的に結合するそのようなPを含む本明細書に記載のコンジュゲートは、Pまたはコンジュゲートが別のポリペプチドに結合する場合、親和性よりも少なくとも2対数、2.5対数、3対数、4対数またはそれより多くである親和性を有する関心対象のポリペプチドに結合する。別の特定の実施形態において、P、またはそのようなPを含む本明細書に記載のコンジュゲートは、関心対象のポリペプチド以外のポリペプチドに特異的に結合しない。特定の実施形態において、P、またはPを含む本明細書に記載のコンジュゲートは、20mM以下の親和性（ K_d ）で関心対象のポリペプチドに特異的に結合する。特定の実施形態において、そのような結合は、約20mM、約10mM、約1mM、約100μM、約10μM、約1μM、約100nM、約10nM、または約1nM以下の

10

20

30

40

50

親和性 (K_d) を有する。特に断りのない限り、この文脈における「結合する (binds)」、「に結合する (binds to)」、「特異的に結合する (specifically binds)」、または「特異的に結合する (specifically binds to)」は、交換可能に使用される。

【0293】

ある特定の実施形態において、例えば、関心対象のポリペプチドは、細胞表面受容体であり、Pは、細胞表面タンパク質、例えば、細胞表面受容体の細胞外ドメインに結合する抗体を含む。他の実施形態において、例えば、関心対象のポリペプチドは、関心対象の可溶性（例えば、分泌された）ポリペプチド、例えば、細胞表面受容体ポリペプチドのリガンドであり、Pは、リガンドに結合する抗体を含む。

10

【0294】

ポリペプチドは、L-アミノ酸、D-アミノ酸、またはその両方を含み得、当該技術分野で知られている様々なアミノ酸修飾または類似体のうちのいずれかを含み得る。有用な修飾には、例えば、末端アセチル化、アミド化、メチル化などが含まれる。

【0295】

ある特定の実施形態において、ポリペプチド (P) は、約10、約20、約30、約40、約50、約100、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、約500、約550、約600、約650、約700、約750、約800、約850、約900、または約950アミノ酸を含む。

【0296】

ある特定の実施形態において、ポリペプチド (P) は、約10~50、約50~100、約100~150、約150~200、約200~250、約250~300、約300~350、約350~400、約400~450、約450~500、約500~600、約600~700、約700~800、約800~900、または約900~1000アミノ酸を含む。

20

【0297】

ある特定の実施形態において、コンジュゲートは、抗体Abを含む。ある特定の実施形態において、Abは、モノクローナル抗体である。ある特定の実施形態において、Abは、ヒト抗体である。ある特定の実施形態において、Abは、ヒト化抗体である。ある特定の実施形態において、Abは、キメラ抗体である。ある特定の実施形態において、Abは、2つの重鎖および2つの軽鎖を含む完全長抗体である。ある特定の実施形態において、Abは、IgG抗体であり、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4抗体である。ある特定の実施形態において、Abは、単鎖抗体である。さらに他の実施形態において、Abは、抗体の抗原結合断片、例えば、Fab断片である。

30

【0298】

ある特定の実施形態において、抗体は、がん抗原に特異的に結合する。

【0299】

ある特定の実施形態において、抗体は、肝細胞抗原に特異的に結合する。

【0300】

ある特定の実施形態において、抗体は、マクロファージ上に提示された抗原に特異的に結合する。

40

【0301】

ある特定の実施形態において、抗体は、無傷の補体またはその断片に特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、無傷の補体またはその断片内の1つ以上の免疫優勢エピトープに特異的に結合する。

【0302】

ある特定の実施形態において、抗体は、細胞表面受容体に特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、細胞表面受容体リガンドに特異的に結合する。

【0303】

ある特定の実施形態において、抗体は、上皮成長因子 (EGF) タンパク質、例えば、

50

ヒト EGF に特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、EGF タンパク質内の 1 つ以上の免疫優勢エピトープに特異的に結合する。

【0304】

ある特定の実施形態において、抗体は、上皮成長因子受容体 (EGFR) タンパク質、例えば、ヒト EGFR に特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、EGFR タンパク質内の 1 つ以上の免疫優勢エピトープに特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、セツキシマブに存在する CDR を含む。別のある特定の実施形態において、抗体は、セツキシマブに存在する可変軽鎖および可変重鎖を含む。ある特定の実施形態において、抗体は、セツキシマブである。ある特定の実施形態において、抗体は、マツズマブに存在する CDR を含む。別のある特定の実施形態において、抗体は、マツズマブに存在する可変軽鎖および可変重鎖を含む。ある特定の実施形態において、抗体は、マツズマブである。

10

【0305】

ある特定の実施形態において、抗体は、血管内皮増殖因子 (VEGF) タンパク質、例えば、ヒト VEGF タンパク質に特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、VEGF タンパク質内の 1 つ以上の免疫優勢エピトープに特異的に結合する。

【0306】

ある特定の実施形態において、抗体は、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) タンパク質、例えば、ヒト VEGFR タンパク質に特異的に結合する。特定の実施形態において、抗体は、血管内皮増殖因子受容体 2 (VEGFR2) タンパク質、例えば、ヒト VEGFR2 タンパク質に特異的に結合する。他の特定の実施形態において、抗体は、血管内皮増殖因子受容体 3 (VEGFR3) タンパク質、例えば、ヒト VEGFR3 タンパク質に特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、VEGFR タンパク質、VEGFR2 タンパク質、または VEGFR3 タンパク質内の 1 つ以上の免疫優勢エピトープに特異的に結合する。

20

【0307】

ある特定の実施形態において、抗体は、線維芽細胞成長因子 (FGF)、例えば、ヒト FGF に特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、FGF タンパク質内の 1 つ以上の免疫優勢エピトープに特異的に結合する。

【0308】

ある特定の実施形態において、抗体は、線維芽細胞成長因子受容体 (FGFR)、例えば、ヒト FGFR に特異的に結合する。特定の実施形態において、抗体は、線維芽細胞成長因子受容体 2 (FGFR2) タンパク質、例えば、ヒト FGFR2 タンパク質、例えば、FGFR2b タンパク質に特異的に結合する。他の特定の実施形態において、抗体は、線維芽細胞成長因子受容体 3 (FGFR3) タンパク質、例えば、ヒト FGFR3 タンパク質に特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、FGFR タンパク質、FGFR2 タンパク質、または FGFR3 タンパク質内の 1 つ以上の免疫優勢エピトープに特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、ボファタマブに存在する CDR を含む。別のある特定の実施形態において、抗体は、ボファタマブに存在する可変軽鎖および可変重鎖を含む。特定の実施形態において、ボファタマブである。ある特定の実施形態において、抗体は、ベマリツズマブに存在する CDR を含む。別のある特定の実施形態において、抗体は、ベマリツズマブに存在する可変軽鎖および可変重鎖を含む。特定の実施形態において、ベマリツズマブである。

30

40

【0309】

ある特定の実施形態において、抗体は、受容体チロシンキナーゼ cMET タンパク質に特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、受容体チロシンキナーゼ cMET タンパク質内の 1 つ以上の免疫優勢エピトープに特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、オナルツズマブ (MetMAb; 例えば、CAS 番号 133766-06-9 を参照されたい) に存在する CDR を含む。ある特定の実施形態において、抗体は、オナルツズマブに存在する可変軽鎖および重鎖を含む。ある特定の実施形態にお

50

いて、抗体は、オナルツズマブである。ある特定の実施形態において、抗体は、エミベツズマブ（LY2875358；例えば、CAS番号1365287-97-3を参照されたい）に存在するCDRを含む。ある特定の実施形態において、抗体は、エミベツズマブに存在する可変軽鎖および重鎖を含む。ある特定の実施形態において、抗体は、エミベツズマブである。ある特定の実施形態において、抗体は、CD47タンパク質、例えば、ヒトCD47タンパク質に特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、CD47タンパク質内の1つ以上の免疫優勢エピトープに特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、Hu5F9-G4（5F9）に存在するCDRを含む。別のある特定の実施形態において、抗体は、Hu5F9-G4（5F9）に存在する可変軽鎖および可変重鎖を含む。特定の実施形態において、Hu5F9-G4（5F9）である。

10

【0310】

ある特定の実施形態において、抗体は、免疫チェックポイント阻害剤に特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、免疫チェックポイント阻害剤内の1つ以上の免疫優勢エピトープに結合する。

【0311】

ある特定の実施形態において、抗体は、プログラム死タンパク質、例えば、ヒトPD-1に特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、PD-1タンパク質内の1つ以上の免疫優勢エピトープに特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、ニボルマブに存在するCDRを含む。別のある特定の実施形態において、抗体は、ニボルマブに存在する可変軽鎖および可変重鎖を含む。特定の実施形態において、抗体は、ニボウマブである。ある特定の実施形態において、抗体は、ペムブロリズマブに存在するCDRを含む。別のある特定の実施形態において、抗体は、ペムブロリズマブに存在する可変軽鎖および可変重鎖を含む。特定の実施形態において、抗体は、ペムブロリズマブである。

20

【0312】

ある特定の実施形態において、抗体は、プログラム死リガンド-1（PD-L1）タンパク質、例えば、ヒトPD-L1に特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、PD-L1タンパク質内の1つ以上の免疫優勢エピトープに特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、アテゾリズマブに存在するCDRを含む。別のある特定の実施形態において、抗体は、アテゾリズマブに存在する可変軽鎖および可変重鎖を含む。特定の実施形態において、抗体は、アテゾリズマブである。ある特定の実施形態において、抗体は、29E.2A3（BioXCell）に存在するCDRを含む。別のある特定の実施形態において、抗体は、29E.2A3に存在する可変軽鎖および可変重鎖を含む。特定の実施形態において、抗体は、29E.2A3である。

30

【0313】

ある特定の実施形態において、抗体は、TIM3に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、TIM3内の1つ以上の免疫優勢エピトープに結合する。

【0314】

ある特定の実施形態において、抗体は、レクチンに特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、レクチン内の1つ以上の免疫優勢エピトープに特異的に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、SINGLECに結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、SINGLEC内の1つ以上の免疫優勢エピトープに結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、サイトカイン受容体に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、サイトカイン受容体内の1つ以上の免疫優勢エピトープに結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、sIL6Rに結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、sIL6R内の1つ以上の免疫優勢エピトープに結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、サイトカインに結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、サイトカイン内の1つ以上の免疫優勢エピトープに結合する。さらにある特定の実施形態において、抗体は、MCP-1、TNF（例えば、TNFアルファ）、IL1a、IL1b、IL4、IL5、IL6、IL12／IL23、IL13、IL17、またはp4

40

50

0に結合する。さらにある特定の実施形態において、抗体は、MCP-1、TNF（例えば、TNFアルファ）、IL1a、IL1b、IL4、IL5、IL6、IL12/IL23、IL13、IL17、またはp40内の1つ以上の免疫優勢エピトープに結合する。

【0315】

ある特定の実施形態において、抗体は、主要組織適合遺伝子（例えば、MHCクラスIまたはクラスII分子）に結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、主要組織適合遺伝子（例えば、MHCクラスIまたはクラスII分子）内の1つ以上の免疫優勢エピトープに結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、ベータ2ミクログロブリンに結合する。ある特定の実施形態において、抗体は、ベータ2ミクログロブリン内の1つ以上の免疫優勢エピトープに結合する。

10

【0316】

例示的な抗EGFR抗体（例えば、セツキシマブ、CAS番号205923~56-4を参照）の重鎖および軽鎖配列を、表Aに示す。

表A：

重鎖

QVQLKQSGPGLVQPSSQLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQS
PGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPTFTSRLSINKDNSKKSQVFF
KMNSLQSNDAIYYCARALTYYDYEFAFWGQGTLVTVSAA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSLVVTVPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQ
KSLSLSLSPGK

20

（配列番号1）

軽鎖

DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQR
TNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVES
EDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

30

（配列番号2）

【0317】

抗EGFR抗体（例えば、マツズマブ、NCBIアクセッション番号3C09H__Hおよび3C09__L、CAS番号339186-68-4を参照）の例示的なFab断片の重鎖および軽鎖配列を、表Bに示す。

40

表B：

重鎖Fab

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHWMHWVRQA
PGQGLEWIGEFNPSNGRTNYNEKFKSKATMTVDSTNTAY
MELSSLRSEDTAVYYCASRDYDYAGRYFDYWGGQGTLLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSLVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKKVEPKS

50

(配列番号 3)

軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASSSVTYMYWYQQKPG
KAPKLLIYDTSNLAGSVPSRFSGSGSGTDYTFITISSLQPE
DIATYYCQQWSSHIFTFGQGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGE

(配列番号 4)

【0318】

例示的な抗PD-L1抗体(例えば、アテゾリズマブ、CAS番号138723-44-3を参照)の重鎖および軽鎖配列を、表Cに示す。

表C:

重鎖

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQA
PGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAY
LQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVSVTVPSSSLGTQTYI
CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGEVHNAAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD
SDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQK
SLSLSPGK

(配列番号 5)

軽鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPG
GKAPKLLIYSASFLLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTITISSLQPE
EDFATYYCQQYLYHPATFGQGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
LSSPVTKSFNRGEC

(配列番号 6)

【0319】

薬学的組成物

別の実施形態において、本明細書で開示される1つ以上のコンジュゲートおよび薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物が、本明細書で提供される。

【0320】

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される薬学的組成物は、薬学的に許容される担体中に、治療有効量の明細書で提供されるコンジュゲートのうちの1つ以上、および任意に1つ以上の追加の予防薬または治療薬を含む。薬学的組成物は、本明細書に記載の疾患もしくは障害またはその1つ以上の症状の予防、治療、管理、または改善に有用であり得る。

【0321】

本明細書で提供されるコンジュゲートの投与に好適な薬学的担体には、特定の投与様式に好適であることが当業者に公知の任意のそのような担体が含まれる。

【0322】

本明細書に記載のコンジュゲートは、組成物中の唯一の薬学的に活性な成分として製剤

10

20

30

40

50

することができるか、または他の活性成分と組み合わせることができる。

【0323】

ある特定の実施形態において、コンジュゲートは、非経口投与用の滅菌溶液もしくは懸濁液中の溶液、懸濁液、粉末、徐放性製剤、またはエリキシル剤などの1つ以上の好適な薬学的製剤に、または経皮パッチ製剤および乾燥粉末吸入剤として製剤化される。

【0324】

本明細書で提供される組成物において、本明細書に記載されるコンジュゲートは、好適な薬学的担体と混合され得る。組成物中のコンジュゲートの濃度は、例えば、投与時に、本明細書に記載の状態もしくは障害またはその症状を治療、予防、または改善する量の送達のために有効であり得る。

【0325】

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される薬学的組成物は、単回投与のために製剤化される。組成物を製剤化するために、治療された状態が軽減され、予防される、または1つ以上の症状を改善するような有効な濃度で、コンジュゲートの重量分率を、選択された担体中に溶解、懸濁、分散、または別の方法で混合する。

【0326】

本明細書で提供される薬学的組成物中のコンジュゲートの濃度は、例えば、コンジュゲートの物理化学的特性、投与スケジュール、および投与される量、ならびに当業者に公知の他の要因に依存するであろう。

【0327】

本明細書に記載の薬学的組成物は、好適な量の化合物またはその薬学的に許容される誘導体を含む滅菌の非経口（例えば、静脈内）溶液または懸濁液などの単位剤形において、対象、例えば、ヒトまたは動物（例えば、哺乳動物）への投与のために提供される。薬学的組成物はまた、好適な量のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される誘導体を含む経口もしくは経鼻溶液または懸濁液および油水エマルジョンを含む、単位剤形において、ヒトおよび動物への投与のために提供される。コンジュゲートは、ある特定の実施形態において、単位剤形または複数剤形で製剤化および投与される。本明細書で使用される単位用量形態は、ヒトまたは動物（例えば、哺乳動物）の対象に好適である、当該技術分野で公知であるように個別に包装された、物理的に別個の単位を指す。各単位用量は、必要な薬学的担体、ビヒクル、または希釈剤と関連して、所望の治療効果を生み出すのに十分な所定量のコンジュゲートを含む。単位用量の例には、アンプルおよびシリンジ、ならびに個々にパッケージされたカプセルが含まれる。単位用量形態は、分割して、またはその倍数単位で投与することができる。複数回用量形態は、分離された単位投与形態において投与される、単一の容器にパッケージされた複数の同一の単位投与形態である。複数回用量形態の例には、バイアル、カプセル剤の瓶、または瓶が含まれる。したがって、特定の態様では、複数回用量形態は、パッケージでは分離されていない複数の単位用量である。

【0328】

ある特定の実施形態において、本明細書のコンジュゲートは、液体薬学的製剤中にある。液体の薬学的に投与可能な製剤は、例えば、コンジュゲートおよび任意の薬学的アジュバントを、例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、グリコールなどの担体に溶解させるか、分散させるか、または他の方法で混合し、それによって溶液または懸濁液を形成させることによって調製することができる。ある特定の実施形態において、投与される本明細書で提供される薬学的組成物はまた、例えば、湿潤剤、乳化剤、可溶化剤、およびpH緩衝剤などの、少量の非毒性補助物質を含有し得る。

【0329】

そのような剤形を調製する実際の方法は、公知であるか、またはこの分野における当業者に明らかになり、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2012) 22nd ed., Pharmaceutical Press, Philadelphia, PAを参照されたい。0.005%~100%の範囲の抗体を含有し、残りは非毒性担体で構成される剤形または組

10

20

30

40

50

成物を、作製することができる。

【0330】

非経口投与は、ある特定の実施形態において、皮下、筋肉内、または静脈内のいずれかの注射を特徴とし、本明細書においても企図される。注射剤は、液体溶液もしくは懸濁液として従来の形態で、注射の前に液体中の溶液もしくは懸濁液に好適な固体形態で、またはエマルジョンとして調製することができる。注射剤、溶液、およびエマルジョンはまた、1つ以上の賦形剤も含有する。好適な賦形剤は、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロール、またはエタノールである。他の投与経路は、腸内投与、脳内投与、経鼻投与、動脈内投与、心臓内投与、骨内注入、髄腔内投与、および腹腔内投与を含み得る。

10

【0331】

非経口投与のための調製物としては、注射用に準備された滅菌溶液、滅菌乾燥可溶性生成物、例えば使用直前に溶媒と組み合わせるよう準備された凍結乾燥粉末、例えば皮下錠剤、注射用に準備された滅菌懸濁液、使用直前にビヒクルと組み合わせられるよう準備された滅菌乾燥不溶性生成物、および滅菌乳濁液が挙げられる。溶液は、水性または非水性のいずれかであり得る。

【0332】

静脈内投与される場合、好適な担体には、生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）、ならびに増粘剤および可溶化剤、例えば、グルコース、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコール、ならびにそれらの混合物を含む溶液が含まれる。

20

【0333】

非経口製剤に用いられる薬学的に許容される担体には、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤、等張剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁および分散剤、乳化剤、金属イオン封鎖剤またはキレート剤、ならびに他の薬学的に許容される物質が含まれる。

【0334】

薬学的担体には、水混和性ビヒクル用のエチルアルコール、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコール、ならびにpH調整用の水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸または乳酸も含まれる。

【0335】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載のコンジュゲートを含む滅菌水溶液の静脈内または動脈内注入は、有効な投与様式である。別の実施形態は、所望の薬理学的作用を生じるために必要に応じて注射される、本明細書に記載のコンジュゲートを含む滅菌水性もしくは油性溶液または懸濁液である。

30

【0336】

ある特定の実施形態において、薬学的製剤は、凍結乾燥粉末であり、これは、溶液、乳濁液、および他の混合物として投与するために再構成され得る。それらはまた、固体またはゲルとして再構成され、製剤化され得る。

【0337】

凍結乾燥粉末は、本明細書で提供されるコンジュゲートを好適な溶媒に溶解することによって調製される。いくつかの実施形態において、凍結乾燥粉末は、滅菌である。好適な溶媒は、粉末または粉末から調製された再構成溶液の安定性または他の薬理学的要素を改善する賦形剤を含有し得る。用いられ得る賦形剤には、デキストロース、ソルビタル、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロース、または他の好適な薬剤が含まれるが、これらに限定されない。好適な溶媒はまた、リン酸クエン酸塩、リン酸ナトリウム、もしくはリン酸カリウムなどの緩衝剤、またはある特定の実施形態において、ほぼ中性pHで、当業者に知られている他のそのような緩衝剤も含有し得る。溶液のその後の滅菌濾過、次いで当業者に既知の標準条件下での凍結乾燥により、製剤の例が提供される。ある特定の実施形態において、得られた溶液は、凍結乾燥のためにバイアルに配分される。凍結乾燥粉末は、適切な条件下で、例えば、約4℃～室温で貯蔵され得る。

40

50

【0338】

この凍結乾燥粉末の注射用蒸留水による再構成によって非経口投与に用いられる製剤が得られる。再構成の場合には、凍結乾燥粉末を滅菌水または他の好適な担体に加える。

【0339】

ある特定の実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートは、局所投与または局所適用のために、例えば眼における、例えば皮膚および粘膜への局所適用のために、ゲル、クリーム、およびローションの形態で、ならびに眼への適用のために、または大槽内または脊髄内適用のために、製剤化され得る。局所投与は、経皮送達のために、および、眼または粘膜への投与のためにも、あるいは吸入療法のために企図されている。活性化化合物を単独で、または他の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせた鼻腔溶液も、投与され得る。

10

【0340】

使用および方法：

一態様では、本明細書に記載のコンジュゲートを使用して、細胞の表面から関心対象のポリペプチド（標的タンパク質）を除去する方法が、本明細書で提供される。一態様では、本明細書に記載のコンジュゲートを使用して、細胞外環境から関心対象のポリペプチド（標的タンパク質）を除去する方法が、本明細書で提供される。例えば、一実施形態において、本明細書に記載のコンジュゲートを使用して、細胞のリソソーム内の標的タンパク質を隔離することにより、細胞の表面から関心対象のポリペプチド（標的タンパク質）を除去する方法が、本明細書で提供される。別の実施形態において、本明細書に記載のコンジュゲートを使用して、細胞のリソソーム内の標的タンパク質を隔離することにより、細胞の細胞外空間（細胞外環境）から関心対象のポリペプチド（標的タンパク質）を除去する方法が、本明細書で提供される。別の実施形態において、本明細書に記載のコンジュゲートを使用して、細胞のリソソーム内の標的タンパク質を隔離し、標的タンパク質を分解することにより、細胞の表面から関心対象のポリペプチド（標的タンパク質）を除去する方法が、本明細書で提供される。別の実施形態において、本明細書に記載のコンジュゲートを使用して、細胞のリソソーム内の標的タンパク質を隔離し、標的タンパク質を分解することにより、細胞の細胞外空間（細胞外環境）から関心対象のポリペプチド（標的タンパク質）を除去する方法が、本明細書で提供される。

20

【0341】

標的タンパク質の除去は、細胞表面または細胞外空間からの標的タンパク質の減少もしくは枯渇、または細胞外環境、すなわち、細胞表面上または細胞外環境の標的タンパク質の量の減少もしくは枯渇を指し得る。いくつかの実施形態において、この方法は、生物学的システムまたは細胞サンプル中の標的タンパク質の量またはレベルを低減する方法である。

30

【0342】

一態様では、本明細書に記載のコンジュゲートを使用して、細胞のリソソーム内の関心対象のポリペプチド（標的タンパク質）を隔離する方法が、本明細書で提供される。一態様では、本明細書に記載のコンジュゲートを使用して、細胞のリソソーム内の関心対象のポリペプチド（標的タンパク質）を隔離し、関心対象のポリペプチドを分解する方法が、本明細書で提供される。

40

【0343】

一態様では、本明細書に記載のコンジュゲートを使用して、関心対象のポリペプチド（標的タンパク質）を分解する方法が、本明細書で提供される。

【0344】

一態様では、細胞のリソソーム経路を介した分解によって本明細書に記載の関心対象のポリペプチド（標的タンパク質）を枯渇させる方法が、本明細書で提供される。

【0345】

別の態様では、本明細書に記載の関心対象のポリペプチド（標的タンパク質）を、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載のコンジュゲートもしくは薬学的に許容さ

50

れる塩、または本明細書に記載の薬学的組成物を投与することによって枯渇させる方法が、本明細書で提供される。ある特定の実施形態において、対象は、哺乳動物（例えば、ヒト）である。

【0346】

ある特定の実施形態において、標的タンパク質は、膜結合タンパク質である。ある特定の実施形態において、標的タンパク質は、細胞外タンパク質である。

【0347】

ある特定の実施形態において、標的タンパク質は、VEGFタンパク質、EGFRタンパク質、VEGFRタンパク質、PD-L1タンパク質、FGFR2タンパク質、またはFGFR3タンパク質である。

【0348】

別の態様では、対象、例えば、それを必要とするヒトに、有効量の本明細書に記載のコンジュゲートもしくは薬学的に許容される塩、または本明細書に記載の薬学的組成物を投与することによって疾患または障害を治療する方法が、本明細書で提供される。

【0349】

「投与する (administer)」、「投与 (administration)」、または「投与すること (administering)」という用語は、例えば、粘膜、局所、皮内、非経口、静脈内、筋肉内送達、および／または本明細書に記載されているか、もしくは当該技術分野で知られている物理的送達の任意の他の方法により、物質（例えば、本明細書で提供されるコンジュゲートまたは薬学的組成物）を対象または患者（例えば、ヒト）に注入するか、またはさなければ物理的に送達する動作を指す。特定の実施形態において、投与は、静脈内注入によるものである。

【0350】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、所与の状態、障害または疾患、および／またはそれに関連する症状を治療、診断、予防する、その発症を遅延させる、その重症度および／または期間を減少させる、および／または改善させるのに十分な治療剤（例えば、本明細書で提供されるコンジュゲートまたは薬学的組成物）の量を指す。これらの用語はまた、所与の疾患の前進もしくは進行を軽減、減速、もしくは改善させる、所与の疾患を再発する、発症もしくは開始を軽減、減速、もしくは改善させる、および／または別の治療法の予防的もしくは治療的効果を改善もしくは増強させる、または別の治療法への架け橋として機能させるのに必要な量も包含する。いくつかの実施形態において、本明細書で使用される「有効量」はまた、特定の結果を達成するための本明細書に記載されるコンジュゲートの量を指す。

【0351】

ある特定の実施形態において、障害または疾患ががんである場合、「有効量」または「治療有効量」は、がん罹患しているヒトに投与された場合、がんのための治療を行うのに十分である、本明細書で提供されるコンジュゲートまたは薬学的組成物の量を意味する。がんの「治療」または「治療」には、以下のうちの1つ以上が含まれる：

- (1) がんの増殖を制限／阻害すること、例えば、その発生を制限すること、
- (2) がんの拡大を低減させること／予防すること、例えば、転移を低減させること／予防すること、
- (3) がんを軽減すること、例えば、がんの退行を引き起こすこと、
- (4) がんの再発を減らすこと／防ぐこと、ならびに
- (5) がんの症状を和らげること。

【0352】

「対象」および「患者」という用語は、交換可能に使用される。対象は、非霊長類（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ヤギ、ウサギ、ラット、マウスなど）または霊長類（例えば、サルおよびヒト）、例えば、ヒトなどの哺乳動物であり得る。ある特定の実施形態において、対象は、本明細書で提供される疾患または障害と診断された哺乳動物、例えばヒトである。別の実施形態において、対象は、本明細書で提供される疾患または障

10

20

30

40

50

害を発症するリスクのある哺乳動物、例えばヒトである。特定の実施形態において、対象は、ヒトである。

【0353】

「治療法（複数可）」という用語は、疾患もしくは障害もしくはその症状（例えば、本明細書で提供される疾患もしくは障害、またはそれに関連する1つ以上の症状もしくは状態）の予防、治療、管理、または改善に使用することができる任意のプロトコル、方法、組成物、製剤、および／または薬剤を指し得る。ある特定の実施形態において、「治療法（複数可）」という用語は、薬物療法、補助療法、放射線、手術、生物学的療法、支持療法、および／または疾患もしくは障害もしくはその1つ以上の症状の治療、管理、予防、または改善に有用な他の治療法を指す。ある特定の実施形態において、「治療法」という用語は、本明細書に記載のコンジュゲートまたはその薬学的組成物以外の治療法を指す。

10

【0354】

ある特定の実施形態において、疾患または障害は、リソソーム経路による分解による標的タンパク質の枯渇によって治療される。

【0355】

ある特定の実施形態において、疾患または障害は、ある特定のタンパク質、例えば、可溶性タンパク質、例えば、分泌タンパク質、細胞表面タンパク質（例えば、細胞表面受容体タンパク質、例えば、チロシンキナーゼ受容体、可溶性サイトカイン受容体、および免疫チェックポイント受容体、例えば、EGFR、VEGFR、FGFR、およびPD-L1）、レクチン、補体、リポタンパク質、輸送タンパク質、MHCクラスIおよびクラスII分子、サイトカイン、ケモカイン、および／または受容体、または前述の任意の断片もしくはサブユニットの枯渇によって治療される。

20

【0356】

ある特定の実施形態において、疾患または障害は、がんである。

【0357】

ある特定の実施形態において、がんは、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、胆管がん、子宮内膜がん、肝細胞がん、腎臓がん、メラノーマ、骨髄性新生物、非小細胞肺癌（NSCLC）、ユーイング肉腫、およびホジキンリンパ腫からなる群から選択される。

【0358】

ある特定の実施形態において、がんは、固形腫瘍である。

30

【0359】

ある特定の実施形態において、疾患または障害は、炎症性または自己免疫疾患である。

【0360】

ある特定の実施形態において、疾患または障害は、炎症性疾患である。

【0361】

ある特定の実施形態において、疾患または障害は、自己免疫疾患である。

【0362】

定義

「タンパク質」および「ポリペプチド」という用語は、交換可能に使用される。タンパク質は、アミノ酸以外の部分（例えば、糖タンパク質などであり得る）を含み得、および／またはそうでなければ処理もしくは修飾され得る。当業者は、「タンパク質」が、細胞によって生成されるような完全なタンパク質鎖（シグナル配列の有無にかかわらず）であり得るか、またはそのタンパク質部分であり得ることを理解するであろう。当業者は、タンパク質が、例えば、非共有結合または共有結合して、例えば、1つ以上のジスルフィド結合によって連結されているか、または他の手段によって結合されている、1つを超えるタンパク質鎖を含むことがあり得ることを理解するであろう。ポリペプチドは、L-アミノ酸、D-アミノ酸、またはその両方を含み得、当技術分野で知られている様々なアミノ酸修飾または類似体のうちのいずれかを含み得る。有用な修飾には、例えば、末端アセチル化、アミド化、メチル化などが含まれる。いくつかの実施形態において、タンパク質は、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、合成アミノ酸、およびそれらの組み合わせを含み得る

40

50

。いくつかの実施形態において、タンパク質は、抗体、抗体断片、それらの生物学的に活性な部分、および／またはその特徴的な部分である。

【0363】

「抗体」および「免疫グロブリン」という用語は、当該技術分野の用語であり、本明細書で交換可能に使用され得、抗原に特異的に結合する抗原結合部位を有する分子を指す。

【0364】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載の単離された抗体（例えば、モノクローナル抗体）、または関心対象のタンパク質、例えば、EGFRに特異的に結合するその抗原結合断片は、例えば、リンカーを介して1つ以上のリソソーム標的化部分にコンジュゲートされる。

【0365】

「抗原」は、抗体が特異的に結合することができるエピトープを含有する部分または分子である。したがって、抗原も、抗体によって特異的に結合される。特定の実施形態において、本明細書に記載の抗体が結合する抗原は、関心対象のタンパク質、例えば、EGFR（例えば、ヒトEGFR）、またはその断片、または例えば、EGFR（例えば、ヒトEGFR）の細胞外ドメインである。

【0366】

「エピトープ」は、当該技術分野で知られている用語であり、抗体が特異的に結合することができる抗原の局所領域を指す。エピトープは、隣接するアミノ酸の直線状エピトープであり得るか、または抗原の2つ以上の非隣接領域からのアミノ酸を含み得る。

【0367】

抗体結合の文脈における「結合する（binds）」、「結合する（binds to）」、「特異的に結合する（specifically binds）」、または「特異的に結合する（specifically binds to）」という用語は、そのような結合が当業者によって理解されるように、抗原（例えば、エピトープ）に結合する抗体を指す。例えば、抗原に特異的に結合する分子は、他のポリペプチドに、一般に、例えば、イムノアッセイ、Biacore（商標）、KinExA 3000機器（Sapidyne Instruments, Boise, ID）または当該技術分野で知られている他のアッセイによって決定されるより低い親和性で結合し得る。特定の実施形態において、抗原に特異的に結合する分子は、分子が別の抗原に結合する場合、 K_d よりも少なくとも2対数、2.5対数、3対数、4対数より低い親和性（ K_d ）（より高い親和性）を有する抗原に結合する。別の特定の実施形態において、抗原に特異的に結合する分子は、他のタンパク質と交差反応しない。EGFRが関心対象のタンパク質である別の特定の実施形態において、抗原に特異的に結合する分子は、他の非EGFRタンパク質と交差反応しない。

【0368】

抗体には、例えば、モノクローナル抗体、組換え産生抗体、単一特異性抗体、多重特異性抗体（二重特異性抗体を含む）、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、合成抗体、2つの重鎖および2つの軽鎖分子を含む四量体抗体、抗体軽鎖モノマー、抗体重鎖モノマー、抗体軽鎖ダイマー、抗体重鎖ダイマー、抗体軽鎖／抗体重鎖対、2つの軽鎖／重鎖対（例えば、同一の対）を有する抗体、イントラボディ、ヘテロコンジュゲート抗体、シングルドメイン抗体、一価抗体、二価抗体（一特異性または二特異性二価抗体を含む）、単鎖抗体、または単鎖Fv（scFv）、ラクダ化抗体、アフイボディ、Fab断片、F(ab')断片、F(ab')₂断片、ジスルフィド結合Fv（sdFv）、抗イディオタイプ（抗Id）抗体（例えば、抗抗Id抗体を含む）、および上記のうちのいずれかのエピトープ結合断片が含まれ得る。

【0369】

抗体は、免疫グロブリン分子の任意のタイプ（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、もしくはIgY）、任意のクラス（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、もしくはIgA2）、または任意のサブクラス（例えば、IgG

10

20

30

40

50

2 a)もしくはIgG 2 b)であり得る。ある特定の実施形態において、本明細書に記載の抗体は、IgG抗体（例えば、ヒトIgG）、またはクラス（例えば、ヒトIgG 1、IgG 2、IgG 3、もしくはIgG 4）、またはそのサブクラスである。

【0370】

特定の実施形態において、抗体は、2つの重（H）鎖／軽（L）鎖対を含む4鎖抗体ユニットであり、H鎖のアミノ酸配列は、同一であり、L鎖のアミノ酸配列は、同一である。特定の実施形態において、HおよびL鎖は、定常領域、例えば、ヒト定常領域を含む。さらにより具体的な実施形態において、そのような抗体のL鎖定常領域は、カッパまたはラムダ軽鎖定常領域、例えば、ヒトカッパまたはラムダ軽鎖定常領域である。別の特定の実施形態において、そのような抗体のH鎖定常領域は、ガンマ重鎖定常領域、例えば、ヒトガンマ重鎖定常領域を含む。特定の実施形態において、そのような抗体は、IgG定常領域、例えば、ヒトIgG定常領域を含む。

10

【0371】

「一定領域」または「一定ドメイン」という用語は、当該技術分野の周知の抗体用語（「Fc」と呼ばれることもある）であり、抗体部分、例えば、抗体の抗原への結合には直接関与しないが、Fc受容体との相互作用などの様々なエフェクター機能を示し得る、軽鎖および／または重鎖カルボキシル末端部分を指す。これらの用語は、免疫グロブリン可変ドメインと比較して一般により保存されたアミノ酸配列を有する免疫グロブリン分子の一部を指す。

【0372】

抗体に関して使用される場合の「重鎖」という用語は、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、それぞれ、例えば、IgG 1、IgG 2、IgG 3、およびIgG 4のIgGのサブクラスを含む、抗体のIgA、IgD、IgE、IgG、およびIgMクラスを発生させる任意の異なるタイプ、例えば、アルファ（α）、デルタ（δ）、エプシロン（ε）、ガンマ（γ）、およびミュー（μ）を指すことができる。

20

【0373】

抗体に関して使用される場合の「軽鎖」という用語は、任意の異なるタイプ、例えば、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、ラムダ（λ）のカッパ（κ）を指すことができる。軽鎖アミノ酸配列は、当該技術分野でよく知られている。特定の実施形態において、軽鎖は、ヒト軽鎖である。

30

【0374】

「モノクローナル抗体」という用語は、均一または実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指すよく知られた技術用語である。「モノクローナル」という用語は、抗体を作製するための任意の特定の方法に限定されない。一般に、モノクローナル抗体の集団は、細胞、細胞の集団、または細胞株によって生成され得る。特定の実施形態において、本明細書で使用される「モノクローナル抗体」は、単一細胞（例えば、ハイブリドーマまたは組換え抗体を産生する宿主細胞）によって産生される抗体であり、抗体は、例えば、ELISA、または当該技術分野もしくは本明細書で提供される実施例で知られている他の抗原結合もしくは競合結合アッセイによって決定されるように、エピトープに特異的に結合する。特定の実施形態において、モノクローナル抗体は、キメラ抗体またはヒト化抗体であり得る。ある特定の実施形態において、モノクローナル抗体は、一価抗体または多価（例えば、二価）抗体である。特定の実施形態において、モノクローナル抗体は、単一特異性または多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）である。

40

【0375】

「可変領域」または「可変ドメイン」という用語は、抗体の一部、一般には、軽鎖または重鎖の一部、典型的には、アミノ末端から成熟重鎖の約110～120個のアミノ酸および成熟軽鎖の約90～100個のアミノ酸を指す。可変領域は、フレームワーク領域（FR）に隣接する相補性決定領域（CDR）を含む。一般には、CDRおよびFRの空間的定位は、N末端からC末端の方向において、次のとおりである：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。任意の特定の機序または理論に拘束される

50

ことを望まないが、軽鎖および重鎖のCDRは、抗体と抗原との相互作用およびエピトープに対する抗体の特異性に主に関与していると考えられている。特定の実施形態において、本明細書に記載の抗体のアミノ酸位置の番号付けは、Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242などの場合、EUインデックスに従う。ある特定の実施形態において、可変領域は、ヒト可変領域である。

【0376】

ある特定の態様では、抗体のCDRは、(i) Kabat番号付けシステム (Kabat et al. (1971) Ann. NY Acad. Sci. 190:382-391およびKabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242)、または(ii) 本明細書において「Chothia CDRs」として称される、Chothia番号付けスキーム (例えば、Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol., 196:901-917、Al-Lazikani et al., 1997, J. Mol. Biol., 273:927-948、Chothia et al., 1992, J. Mol. Biol., 227:799-817、Tramontano et al., 1990, J. Mol. Biol. 215 (1):175-82、米国特許第7,709,226号、およびMartin, A., "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains," in Antibody Engineering, Kontermann and Dubel, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin (2001)を参照されたい)、または(iii) 例えば、Lefranc, 1999, The Immunologist, 7:132-136およびLefranc et al., 1999, Nucleic Acids Res., 27:209-212 (「IMGT CDRs」)に記載されるように、IMMUNOGENETICS (IMGT)番号付けシステム、または(iv) 例えば、MacCallum et al., 1996, J. Mol. Biol., 262:732-745に記載されるように、本明細書において「AbM CDR」と称される、AbM番号付けシステムに従って決定され得る。また、例えば、Martin, A., "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains," in Antibody Engineering, Kontermann and Dubel, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin (2001)、または(v) 本明細書において「接触CDR」と称される、接触番号付けシステム (接触定義は、利用可能な複雑な結晶構造 (bioinf.org.uk/abs)の分析に基づいている) (例えば、MacCallum et al., 1996, J. Mol. Biol., 262:732-745)を参照されたい)も参照されたい。

【0377】

「全長抗体」、「インタクトな抗体」、および「全抗体」という用語は、本明細書では、実質的にインタクトな形態の抗体を指すために互換的に使用され、以下に定義される抗体断片ではない。これらの用語は、特に、Fc領域を含む重鎖を有する抗体を指す。

【0378】

「抗体断片」は、インタクトな抗体の一部のみを含み、その部分は、インタクトな抗体に存在する場合、その部分に通常関連する機能の少なくとも1、2、3、およびほとんどまたはすべてを保持する。一態様では、抗体断片は、インタクトな抗体の抗原結合部位を

含み、したがって、抗原に結合する能力を保持する。別の態様では、Fc領域を含む抗体断片などの抗体断片は、インタクトな抗体に存在する場合、通常はFc領域に関連する生物学的機能のうちの少なくとも1つを保持する。このような機能は、FcRn結合、抗体半減期調整、コンジュゲート機能、および補体結合を含み得る。別の態様では、抗体断片は、インタクトな抗体と実質的に同様のインビボ半減期を有する一価抗体である。例えば、そのような抗体断片は、断片にインビボ安定性を与えることができるFc配列に連結された抗原結合アーム上に含み得る。

【0379】

「アルキル」は、1～10個の炭素原子を含む直鎖または分岐状の飽和炭化水素基を意味し、ある特定の実施形態において、1～6個の炭素原子を含む。ある特定の実施形態において、アルキルは、1～4個の炭素原子（「C₁₋₄アルキル」）を含む。ある特定の実施形態において、アルキルは、1～3個の炭素原子（「C₁₋₃アルキル」）を含む。ある特定の実施形態において、アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、またはn-デシルを含む。

【0380】

「アルキル」とは、1～10個の炭素原子を含む直鎖または分岐状の飽和二価炭化水素基を意味する。ある特定の実施形態において、アルキレンは、1～6個の炭素原子（「C₁₋₆アルキレン」）を含む。

【0381】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨード基を意味する。

【0382】

「CN」は、シアノ基を意味する。

【0383】

特に明記しない限り、化合物が代替の互変異性体、位置異性体、および／または立体異性体をとることができる場合、すべての代替異性体は、特許請求される主題の範囲内に含まれることが意図されている。例えば、化合物が特定の光学異性体D-またはL-として記載される場合、両方の光学異性体が本明細書に含まれることが意図されている。例えば、化合物が2つの互変異性形態のうちの1つを有すると記載される場合、両方の互変異性体が本明細書に含まれることが意図されている。したがって、本明細書で提供される化合物は、鏡像異性的に純粋であり得るか、または立体異性体またはジアステレオマー混合物であり得る。本明細書で提供される化合物は、キラル中心を含み得る。そのようなキラル中心は、(R)または(S)配置のいずれかであり得るか、またはそれらの混合物であり得る。本明細書で提供される化合物のキラル中心は、インビボでエピマー化を受け得る。したがって、当業者は、その(R)形態の化合物の投与が、インビボでエピマー化を受ける化合物について、その(S)形態の化合物の投与と同等であることを認識するであろう。

【0384】

本開示はまた、放射性であるかどうかにかかわらず、本開示による化合物のすべての好適な同位体バリエーションも包含する。本開示による化合物の同位体バリエーションは、本開示による化合物内の少なくとも1つの原子が、同じ原子番号であるが、自然状態で通常または主に見られる原子質量とは異なる原子質量を有する別の原子に交換された化合物を意味すると理解される。本開示による化合物に組み込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素、例えば、²H（重水素）、³H（トリチウム）、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁶Cl、⁸²Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹²⁹I、および¹³¹Iの同位体である。本開示による化合物の特定の同位体バリエーション、特に1つ以上の放射性同位体が組み込まれている同位体バリエーションは、例えば、作用機序または体内の活性化合物分布の試験に有益であり得る。³

H、 ^{14}C 、および／または ^{18}F 同位体で標識された化合物は、この目的に好適である。加えて、例えば重水素の同位体の組み込みは、化合物のより大きな代謝安定性の結果としての特定の治療的有用性、例えば、体内での半減期の延長または必要とされる活性用量の減少をもたらし得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物の水素原子は、重水素原子で置き換えることができる。ある特定の実施形態において、化学基に適用される「重水素化」は、他に示されない限り、その天然存在度よりも実質的に多い量の重水素が同位体的に濃縮されている化学基を指す。本開示による化合物の同位体バリエーションは、例えば、以下に記載される方法および実施例において、その中の特定の試薬および／または出発化合物の対応する同位体修飾を使用することによって、様々に調製され得る。

10

【0385】

したがって、本明細書に記載の実施形態のうちのいずれも、塩、単一の立体異性体、立体異性体の混合物、および／または化合物の同位体形態を含むことを意味する。

【0386】

特に明記しない限り、「約」または「およそ」という用語は、当業者によって決定される特定の値の許容可能な誤差を意味し、これは、その値がどのように測定されるかまたは決定されるかに一部依存する。ある特定の実施形態において、「約」または「およそ」という用語は、標準偏差が1、2、または3以内を意味する。ある特定の実施形態において、「約」または「およそ」という用語は、所定の値または範囲の10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.25%、0.2%、0.1%、または0.05%以内を意味する。整数が必要である、ある特定の実施形態において、「約」という用語は、所与の値または範囲のプラスまたはマイナス10%以内を意味し、最も近い整数に切り上げまたは切り下げられる。

20

【0387】

本明細書の記載において、化学名と化学構造との間に何らかの不一致がある場合、化学構造が優先されるものとする。

【0388】

追加の実施形態

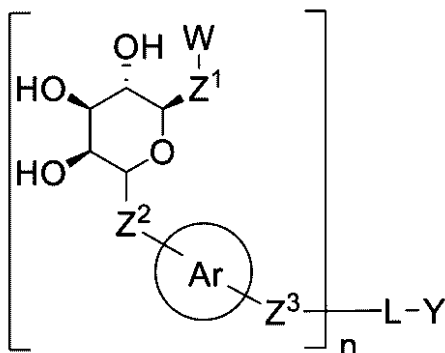
本開示の態様は、以下の条項に記載されている。

【0389】

条項1．式(XI)の細胞表面マンノース-6-リン酸受容体(M6PR)結合化合物：

30

【化268】



40

(XI)

またはその塩であり、

式中、

各Wが、独立して、親水性頭部基であり、

各 Z^1 が、独立して、任意に置換された($C_1 - C_3$)アルキレンおよび任意に置換されたエテニレンから選択され、

50

各 Z^2 が、独立して、O、S、 NR^{21} 、および $C(R^{22})_2$ から選択され、各 R^{21} が、独立して、H、および任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキルから選択され、各 R^{22} が、独立して、H、ハロゲン（例えば、F）、および任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキルから選択され、

各 Ar が、独立して、任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール連結部分（例えば、任意に置換された、単環式または二環式アリールまたはヘテロアリール）であり、

各 Z^3 が、独立して、連結部分であり、

n が、1 ~ 500 であり、

L が、リンカーであり、

Y が、関心対象の部分であり、

m が 1 であり、かつ Ar がフェニルである場合、i) L が、少なくとも 16 個の連続する原子の骨格を含み、ii) Y が、生体分子であり、および / または ii) Z^3 が、アミド、スルホンアミド、尿素、もしくはチオ尿素である、化合物。

10

【0390】

条項 2. 各 Ar が、独立して、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたピリジル、任意に置換されたビフェニル、任意に置換されたナフタレン、任意に置換されたトリアゾール、および任意に置換されたフェニレンートリアゾールから選択される、条項 1 に記載の化合物。

【0391】

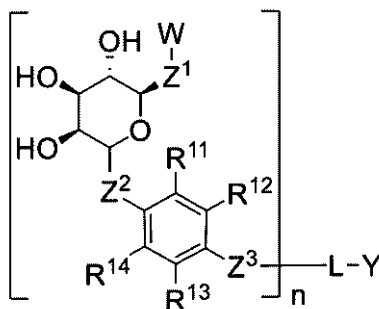
条項 3. Ar が、任意に置換された 1, 4-フェニレン、任意に置換された 1, 3-フェニレン、または任意に置換された 2, 5-ピリジレンから選択される、条項 2 に記載の化合物。

20

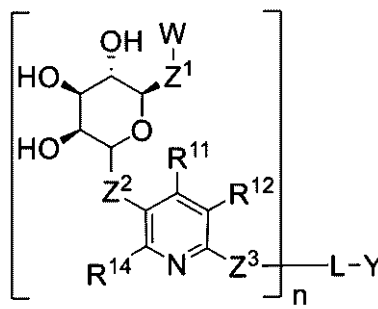
【0392】

条項 4. 化合物が、式 (XII a) または (XII b) の化合物：

【化 269】



(XII a)



(XII b)

30

またはその塩であり、

式中、

各 $R^{11} \sim R^{14}$ が、独立して、H、ハロゲン、OH、任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキル、任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルコキシ、COOH、NO₂、CN、NH₂、 $-N(R^{25})_2$ 、 $-OCOR^{25}$ 、 $-COOR^{25}$ 、 $-CONHR^{25}$ 、および $-NHCOR^{25}$ から選択され、

40

各 R^{25} が、独立して、H、および任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキルから選択される、条項 3 に記載の化合物。

【0393】

条項 5. Ar が、任意に置換された縮合二環式アリールまたは縮合二環式ヘテロアリールである、条項 1 に記載の化合物。

【0394】

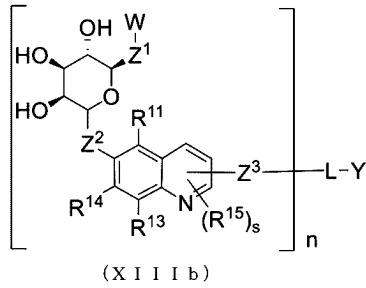
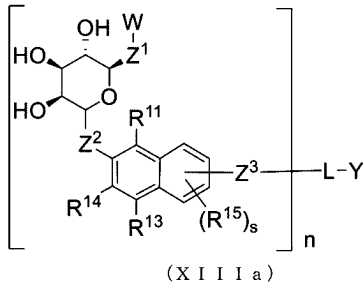
条項 6. Ar が、任意に置換されたナフタレンまたは任意に置換されたキノリンである、条項 5 に記載の化合物。

50

【 0 3 9 5 】

条項 7 . 化合物が、式 (X I I I a) または (X I I I b) の化合物 :

【 化 2 7 0 】



10

またはその塩であり、

式中、

各 R^{11} および $R^{13} \sim R^{14}$ が、独立して、H、ハロゲン、OH、任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキル、任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルコキシ、COOH、 NO_2 、CN、 NH_2 、 $-N(R^{25})_2$ 、 $-OCOR^{25}$ 、 $-COOR^{25}$ 、 $-CONHR^{25}$ 、および $-NHCOR^{25}$ から選択され、

s が、0 ~ 3 であり、

各 R^{25} が、独立して、H、および任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキルから選択される、条項 6 に記載の化合物。

20

【 0 3 9 6 】

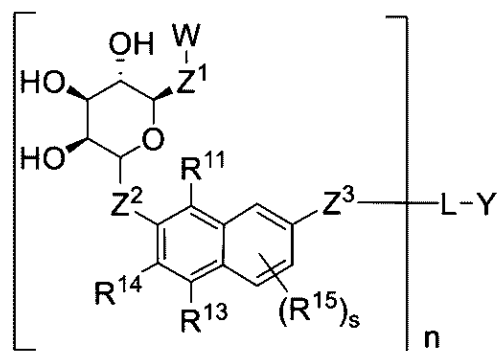
条項 8 . 化合物が、式 (X I I I c) ~ (X I I I h) のうちの 1 つの化合物 :

30

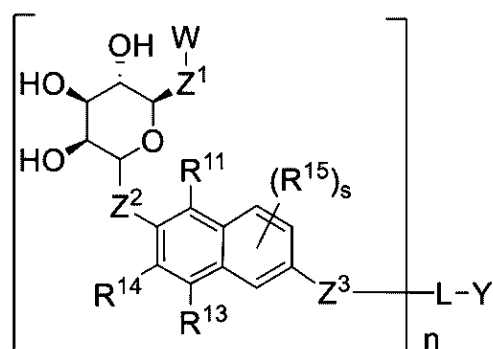
40

50

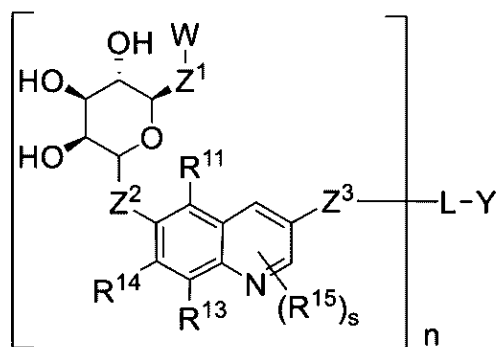
【化 2 7 1】



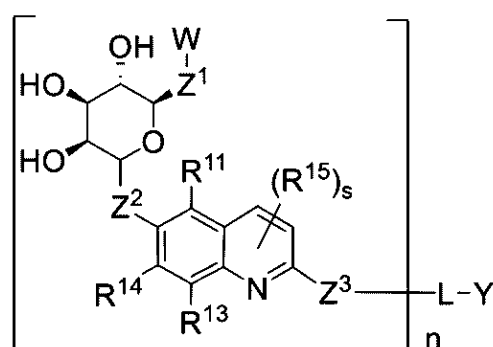
(XIII c)



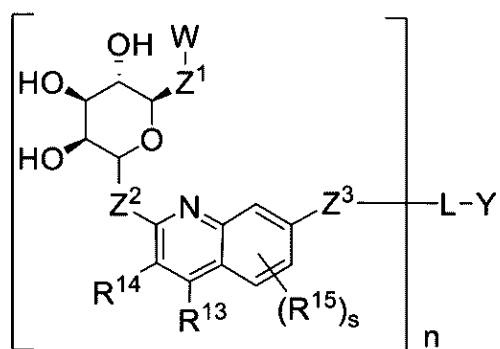
(XIII d)



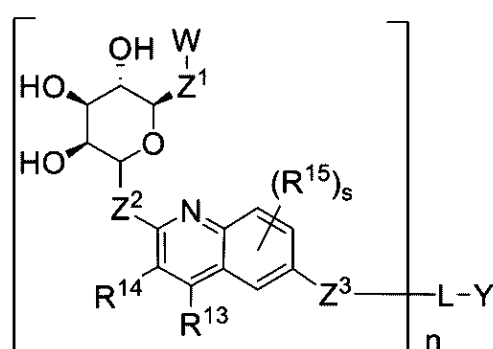
(XIII e)



(XIII f)



(XIII g)



(XIII h)

またはその塩である、条項 7 に記載の化合物。

【0397】

条項 9. Ar が、任意に置換された二環式アリールまたは任意に置換された二環式ヘテロアリールであり、化合物が、式 (XIV a) の化合物：

10

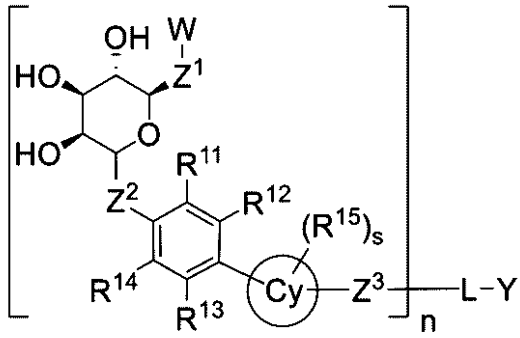
20

30

40

50

【化 2 7 2】



(XIV a)

10

またはその塩であり、
式中、

各 Cy が、独立して、単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールであり、

各 $R^{11} \sim R^{15}$ が、独立して、H、ハロゲン、OH、任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキル、任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルコキシ、 $COOH$ 、 NO_2 、 CN 、 NH_2 、 $-N(R^{25})_2$ 、 $-OCOR^{25}$ 、 $-COOR^{25}$ 、 $-CONHR^{25}$ 、および $NHCOR^{25}$ から選択され、

20

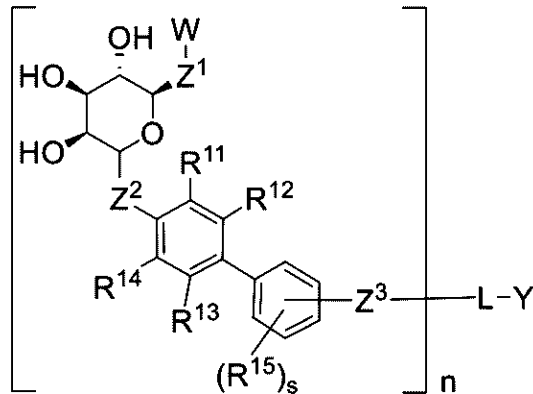
s が、0 ~ 4 であり、

各 R^{25} が、独立して、H、および任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキルから選択される、条項 1 に記載の化合物。

【0398】

条項 10. Ar が、任意に置換されたビフェニルであり、Cy が、任意に置換されたフェニルであり、化合物が、式 (XIV b) の化合物：

【化 2 7 3】



(XIV b)

30

40

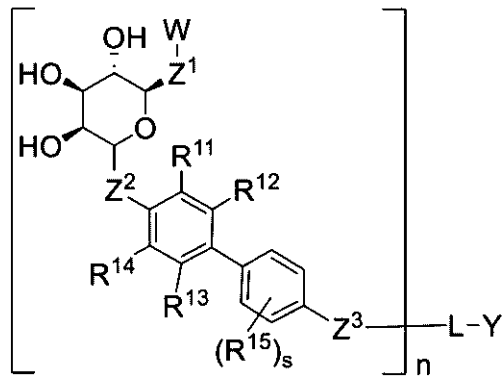
またはその塩である、条項 9 に記載の化合物。

【0399】

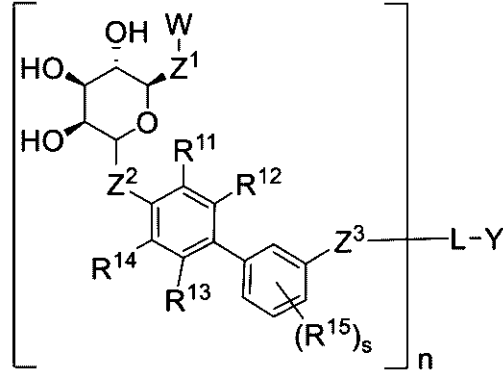
条項 11. 化合物が、式 (XIV c) または (XIV d) の化合物：

50

【化 2 7 4】



(XIVc)



(XIVd)

10

またはその塩である、条項 10 に記載の化合物。

【0400】

条項 12. Ar が、少なくとも 1 つの OH 置換基で置換されている、条項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【0401】

条項 13. R¹¹ ~ R¹⁵ が、各々、H である、条項 4、6、7、9、および 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【0402】

条項 14. R¹¹ ~ R¹⁵ のうちの少なくとも 1 つが、OH である（例えば、少なくとも 2 つが、OH である）、条項 4、6、7、9、および 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【0403】

条項 15. Z³ が、共有結合、-O-、-NR²³-, -NR²³CO-, -CONR²³-, -NR²³CO₂-, -OCONR²³-, -NR²³C(=X¹)NR²³-, -CR²⁴=N-, -CR²⁴=N-X²、-N(R²³)SO₂-, および -SO₂N(R²³)- から選択され、

30

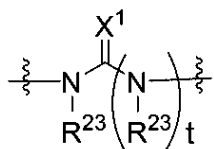
X¹ および X² が、O、S、および NR²³ から選択され、

R²³ および R²⁴ が、独立して、H、C₍₁₋₃₎-アルキル（例えば、メチル）、および置換された C₍₁₋₃₎-アルキルから選択される、条項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【0404】

条項 16. Z³ が、以下であり、

【化 2 7 5】



40

式中、

X¹ が、O または S であり、

t が、0 または 1 であり、

各 R²³ が、独立して、H、C₍₁₋₃₎-アルキル（例えば、メチル）、および置換された C₍₁₋₃₎-アルキルから選択される、条項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【0405】

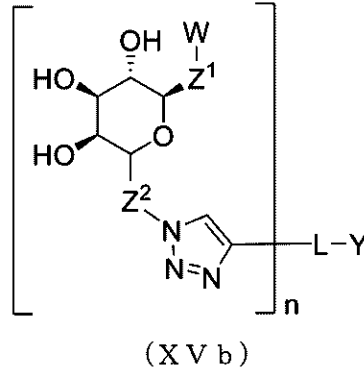
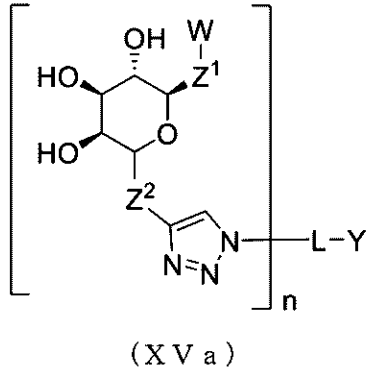
50

条項 17. Z^3 が、 $-NHC(=X^1)NH-$ であり、 X^1 が、O または S である、条項 16 に記載の化合物。

【0406】

条項 18. Ar が、トリアゾールであり、化合物が、式 (XII c) または (XII d) の化合物である、条項 1～14 のいずれか一項に記載の化合物。

【化276】



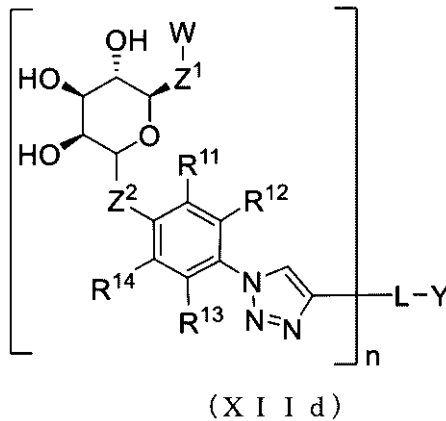
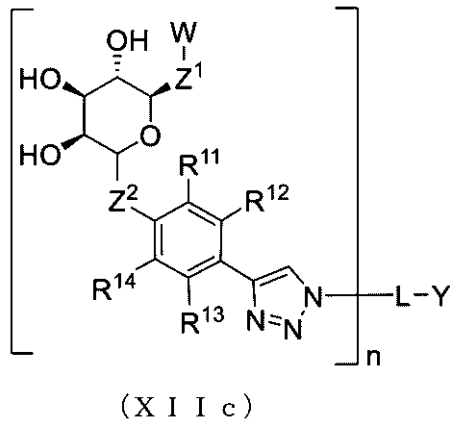
10

【0407】

条項 19. Z^3 が、任意に置換されたトリアゾールであり、化合物が、式 (XII c) または (XII d) の化合物：

20

【化277】



30

またはその塩であり、
式中、

各 $R^{11} \sim R^{14}$ が、独立して、H、ハロゲン、OH、任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキル、任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルコキシ、 $COOH$ 、 NO_2 、 CN 、 NH_2 、 $-N(R^{25})_2$ 、 $-OCOR^{25}$ 、 $-COOR^{25}$ 、 $-CONHR^{25}$ 、および $NHCOR^{25}$ から選択され、

各 R^{25} が、独立して、H、および任意に置換された ($C_1 - C_6$) アルキルから選択される、条項 18 に記載の化合物。

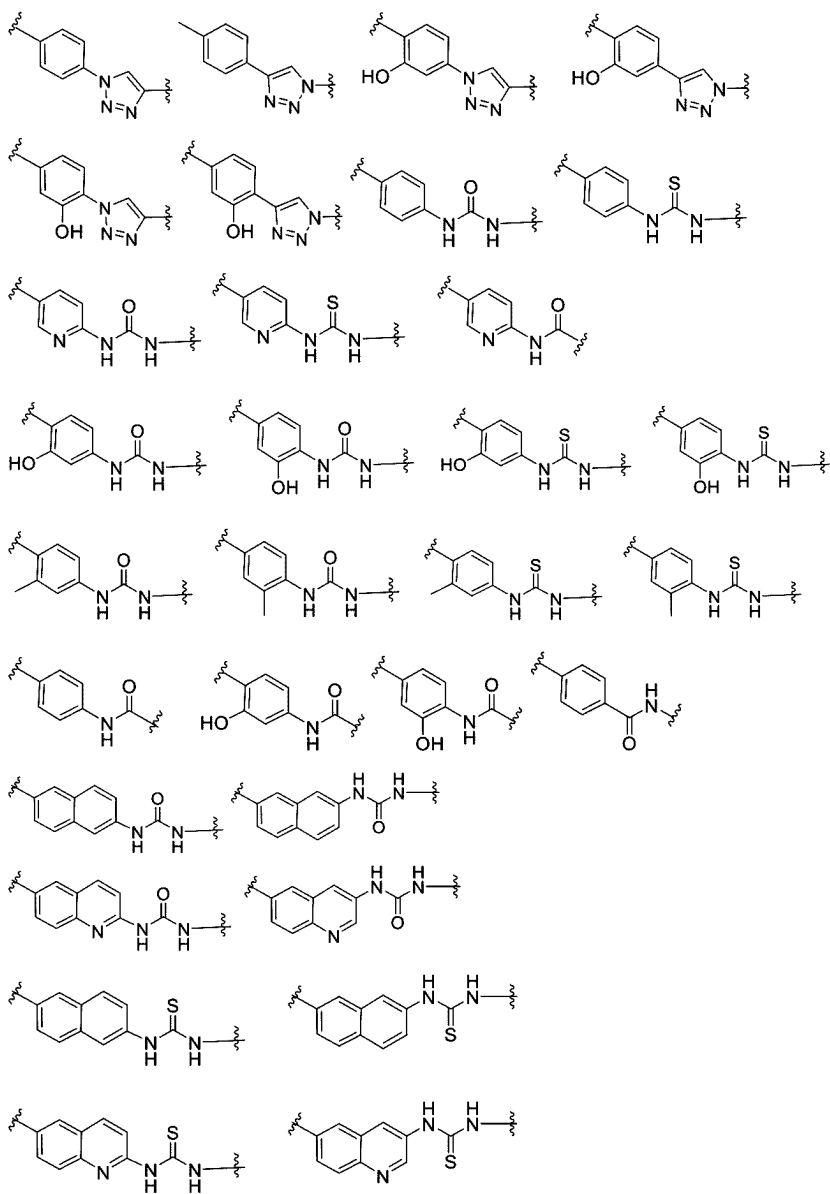
40

【0408】

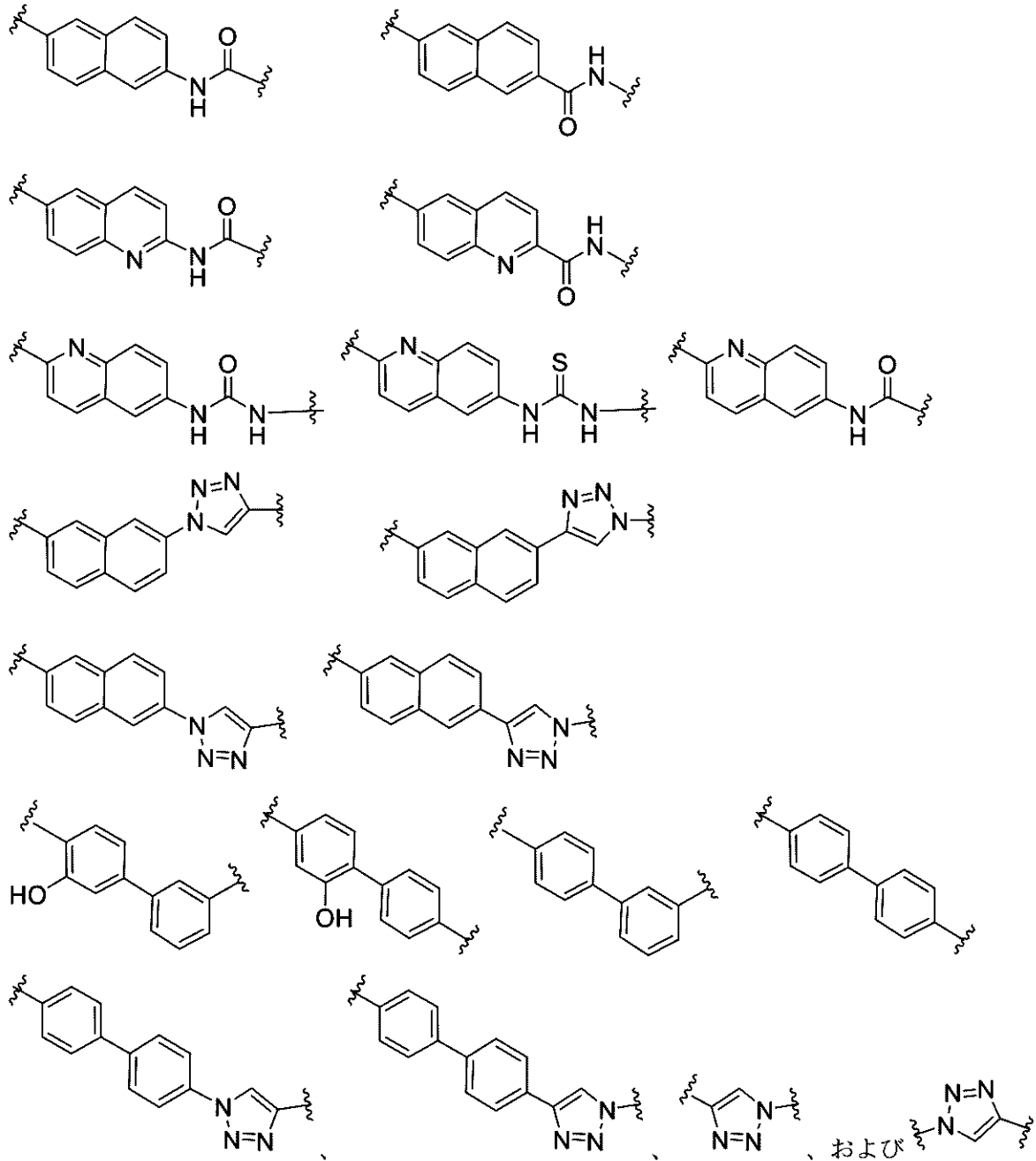
条項 20. $-Ar-Z^3-$ が、以下から選択される、条項 1～19 のいずれか一項に記載の化合物。

50

【化 2 7 8 - 1】



【化 2 7 8 - 2】



10

20

30

【0 4 0 9】

条項 2 1 . m が、少なくとも 2 であり、L が、各 Ar 基を Y に共有結合させる分岐リンカーである、条項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【0 4 1 0】

条項 2 2 . m が、2 ～ 2 0 である（例えば、m が、2 または 3 などの 2 ～ 6 である）、条項 2 1 に記載の化合物。

【0 4 1 1】

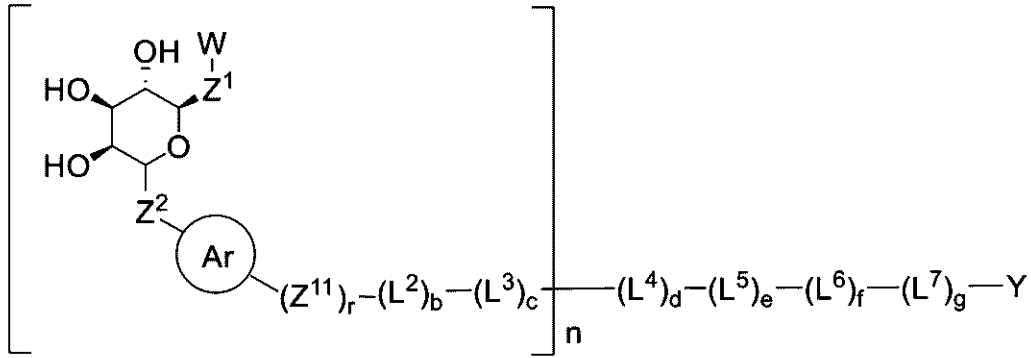
条項 2 3 . m が、2 0 ～ 5 0 0（例えば、2 0 ～ 4 0 0、2 0 ～ 3 0 0、または 2 0 ～ 2 0 0、または 5 0 ～ 5 0 0、または 1 0 0 ～ 5 0 0）であり、

L が、 α -アミノ酸ポリマー（例えば、ポリ-L-リジン）であり、数多くの -Ar- Z^3 -基が、側鎖基を介して（例えば、リジン残基の側鎖アミノ基へのコンジュゲーションを介して）、ポリマー骨格に共有結合している、条項 2 1 に記載の化合物。

【0 4 1 2】

50

【化 2 8 0】



10

式中、

Ar が、任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール基（例えば、単環式または二環式または三環式アリールまたはヘテロアリール基）であり、

Z^{1 1} が、連結部分（例えば、共有結合、ヘテロ原子、長さが 1 ～ 3 原子の骨格を有する基、またはトリアゾール）であり、

r が、0 または 1 であり、

n が、1 ～ 6 である、条項 2 5 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【0 4 1 9】

条項 3 1. Ar が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたピリジル、任意に置換されたビフェニル、任意に置換されたナフタレン、任意に置換されたキノリン、任意に置換されたトリアゾール、任意に置換されたフェニルトリアゾール、任意に置換されたビフェニルトリアゾール、および任意に置換されたナフタレントリアゾールから選択される、条項 3 0 に記載の化合物。

【0 4 2 0】

条項 3 2. Ar が、任意に置換された 1, 4-フェニレンである、条項 3 1 に記載の化合物。

【0 4 2 1】

30

条項 3 3. Ar が、少なくとも 1 つのヒドロキシで置換されている、条項 3 0 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物。

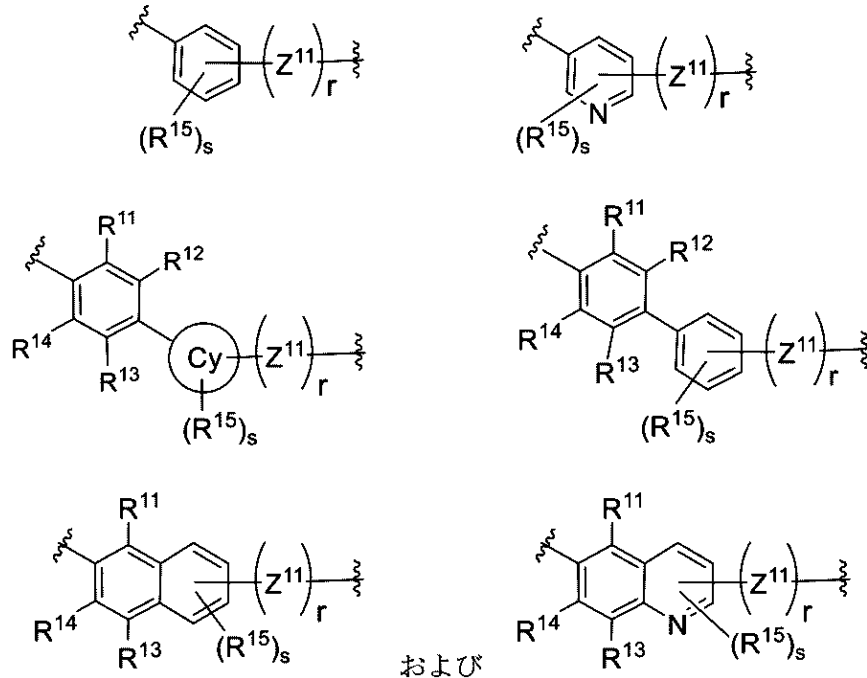
【0 4 2 2】

条項 3 4. L¹ または -Ar-(Z^{1 1})_r- が、以下から選択され、

40

50

【化 2 8 1】



10

20

式中、

Cy が、単環式アリールまたはヘテロアリールであり、

r が、0 または 1 であり、

s が、0 ～ 4 であり、

R¹¹ ～ R¹⁴ および各 R¹⁵ が、独立して、H、ハロゲン、OH、任意に置換された (C₁ - C₆) アルキル、任意に置換された (C₁ - C₆) アルコキシ、COOH、NO₂、CN、NH₂、-N(R²⁵)₂、-OCOR²⁵、-COOR²⁵、-CONHR²⁵、および -NHCOR²⁵ から選択され、各 R²⁵ が、独立して、H、C(1 - 6) - アルキル、および置換された C(1 - 6) - アルキルから選択され、

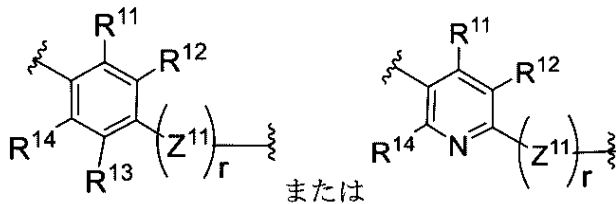
30

Z¹¹ が、共有結合、-O-、-NR²³-、-NR²³CO-、-CONR²³-、-NR²³CO₂-、-OCONR²³、-NR²³C(=X¹)NR²³-、-CR²⁴=N-、-CR²⁴=N-X²-、および任意に置換されたトリアゾールから選択され、X¹ および X² が、O、S、および NR²³ から選択され、R²³ および R²⁴ が、独立して、H、C(1 - 3) - アルキル (例えば、メチル)、および置換された C(1 - 3) - アルキルから選択される、条項 25 ～ 33 のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 2 3】

条項 35. L¹ が、以下である、条項 34 に記載の化合物。

【化 2 8 2】



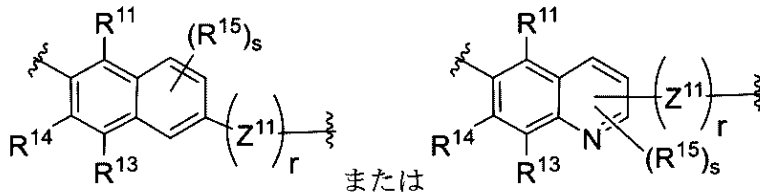
40

【0 4 2 4】

条項 36. L¹ が、以下である、条項 34 に記載の化合物。

50

【化 2 8 3】

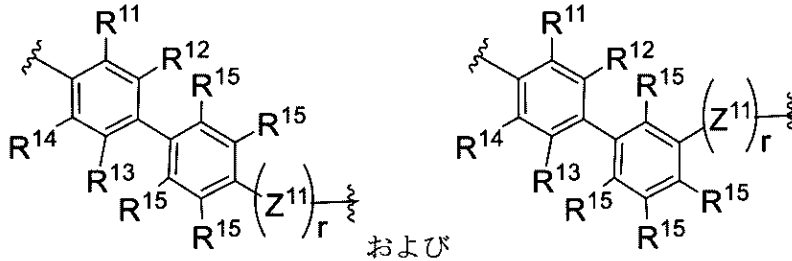


【0 4 2 5】

条項 3 7. L^1 が、以下から選択される、条項 3 4 に記載の化合物。

10

【化 2 8 4】



【0 4 2 6】

条項 3 8. r が、0 である、条項 3 4 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【0 4 2 7】

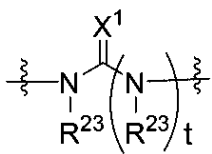
条項 3 9. r が、1 であり、 Z^{11} が、 $-O-$ 、 $-NR^{23}-$ 、 $-NR^{23}CO-$ 、 $CONR^{23}-$ 、 $-NR^{23}CO_2-$ 、 $-OCONR^{23}-$ 、 $-NR^{23}C(=X^1)NR^{23}-$ 、 $-CR^{24}=N-$ 、および $-CR^{24}=N-X^2-$ から選択され、 X^1 および X^2 が、O、S、および NR^{23} から選択され、各 R^{23} および R^{24} が、独立して、H、C (1-3) -アルキル (例えば、メチル)、および置換された C (1-3) -アルキルから選択される、条項 3 4 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 2 8】

条項 4 0. r が、1 であり、 Z^{11} が、以下であり、

30

【化 2 8 5】



式中、

X^1 が、O または S であり、

t が、0 または 1 であり、

各 R^{23} が、独立して、H、C (1-3) -アルキル (例えば、メチル)、および置換された C (1-3) -アルキルから選択される、条項 3 4 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【0 4 2 9】

条項 4 1. Z^{11} が、 $-NH C(=X^1)NH-$ であり、 X^1 が、O または S である、条項 4 0 に記載の化合物。

【0 4 3 0】

条項 4 2. r が、1 であり、 Z^{11} が、トリアゾールである、条項 3 4 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 3 1】

条項 4 3. Y が、小分子、色素、フルオロフォア、単糖、二糖、三糖、および化学選択

50

的ライゲーシオン基、またはそれらの前駆体から選択される、条項 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 3 2】

条項 4 4 . Y が、生体分子である、条項 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 3 3】

条項 4 5 . 生体分子が、ペプチド、タンパク質、ポリヌクレオチド、多糖、糖タンパク質、脂質、酵素、抗体、および抗体断片から選択される、条項 4 4 に記載の化合物。

【0 4 3 4】

条項 4 6 . Y が、標的タンパク質に特異的に結合する部分である、条項 1 ～ 4 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 3 5】

条項 4 7 . 標的タンパク質が、膜結合タンパク質である、条項 4 6 に記載の化合物。

【0 4 3 6】

条項 4 8 . 標的タンパク質が、細胞外タンパク質である、条項 4 6 に記載の化合物。

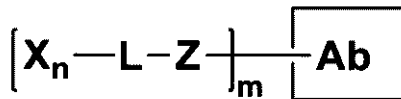
【0 4 3 7】

条項 4 9 . Y が、抗体、抗体断片（例えば、抗体の抗原結合断片）、キメラ融合タンパク質、操作されたタンパク質ドメイン、標的タンパク質の D タンパク質結合剤、アプタマー、ペプチド、酵素基質、および小分子阻害剤またはリガンドから選択される、条項 4 6 ～ 4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 3 8】

条項 5 0 . Y が、標的タンパク質に特異的に結合する抗体または抗体断片であり、化合物が、式 (V a) の化合物：

【化 2 8 6】



(V a)

またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、

n が、1 ～ 2 0 であり、

m が、1 ～ 8 0 の平均負荷であり、

Ab が、標的タンパク質に特異的に結合する抗体または抗体断片であり、

Z が、Ab の適合基への化学選択的ライゲーシオン基の共有結合から生じる残基部分である、条項 4 9 に記載の化合物。

【0 4 3 9】

条項 5 1 . Y が、標的タンパク質の小分子阻害剤またはリガンドである、条項 4 9 に記載の化合物。

【0 4 4 0】

条項 5 2 . 親水性頭部基 W が、 $-OH$ 、 $-CR^2R^2OH$ 、 $-OP=O(OH)_2$ 、 $-SP=O(OH)_2$ 、 $-NR^3P=O(OH)_2$ 、 $-OP=O(SH)(OH)$ 、 $-SP=O(SH)(OH)$ 、 $-OP=S(OH)_2$ 、 $-OP=O(N(R^3)_2)(OH)$ 、 $-OP=O(R^3)(OH)$ 、 $-P=O(OH)_2$ 、 $-P=S(OH)_2$ 、 $-P=O(SH)(OH)$ 、 $-P=S(SH)(OH)$ 、 $P(=O)R^1OH$ 、 $-PH(=O)OH$ 、 $-(CR^2R^2)-P=O(OH)_2$ 、 $-SO_2OH$ （すなわち、 $-SO_3H$ ）、 $-S(O)OH$ 、 $-OSO_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-CONH(OH)$ 、 $-CONH(OR^3)$ 、 $-CONHSO_2R^3$ 、 $-CONHSO_2NR^3R^4$ 、 $-CH(COOH)_2$ 、 $-CR^1R^2COOH$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SOR^3R^4$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^3$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-SO_2N$

10

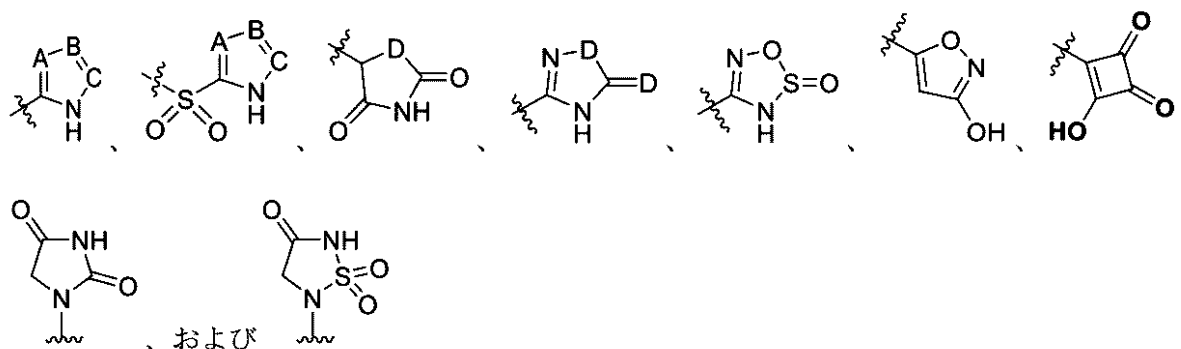
20

30

40

50

H COR^3 、 $-\text{NH COR}^3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NH SO}_2\text{NHR}^3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NH SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NH SO}_3\text{H}$ 、
 【化 2 8 7】



10

、またはそれらの塩、から選択され、
 式中、

R^1 および R^2 が、独立して、水素、 SR^3 、ハロ、または CN であり、 R^3 および R^4 が、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、または置換された C_{1-6} アルキル（例えば、 $-\text{CF}_3$ または $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ）であり、

A 、 B 、および C が、各々独立して、 CH または N であり、

20

D が、各々独立して、 O または S である、条項 1～51 のいずれか一項に記載の化合物。

【0441】

条項 53. W が、 $-\text{P}=\text{O}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{COOH}$ 、および $-\text{CH}(\text{COOH})_2$ 、またはそれらの塩から選択される、条項 52 に記載の化合物。

【0442】

条項 54. Z^1 が、 $-(\text{CH}_2)_j-$ または $-(\text{C}(\text{R}^{22})_2)_j-$ であり、各 R^{22} が、独立して、 H 、ハロゲン（例えば、 F ）、および任意に置換された (C_{1-6}) アルキルから選択され、

j が、1～3 である、条項 1～53 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【0443】

条項 55. Z^1 が、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ である、条項 1～53 のいずれか一項に記載の化合物。

【0444】

条項 56. Z^2 が、 O または S である、条項 1～55 のいずれか一項に記載の化合物。

【0445】

条項 57. Z^2 が、 $-\text{NR}^{21}-$ である、条項 1～55 のいずれか一項に記載の化合物。

【0446】

条項 58. Z^2 が、 $-\text{C}(\text{R}^{22})_2-$ であり、各 R^{22} が、独立して、 H 、ハロゲン（例えば、 F ）、および任意に置換された (C_{1-6}) アルキルから選択される、条項 1～55 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【0447】

条項 59. Z^1 が、 $-(\text{CH}_2)_j-$ 、置換された (C_{1-3}) アルキレン、および $-\text{CH}=\text{CH}-$ から選択され、

j が、1～3 であり、

Z^2 が、 O および CH_2 から選択される、条項 1～53 のいずれか一項に記載の化合物。

【0448】

条項 60.

50

Z^1 が、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、または $-CH_2-CHF-$ であり、
 Z^2 が、O である、条項 60 に記載の化合物。

【0449】

条項 61. Z^1 が、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、または $-CH_2-CHF-$ であり、

Z^2 が、 CH_2 である、条項 60 に記載の化合物。

【0450】

条項 62. Z^1 が、 $-CH=CH-$ であり、

Z^2 が、O である、条項 60 に記載の化合物。

【0451】

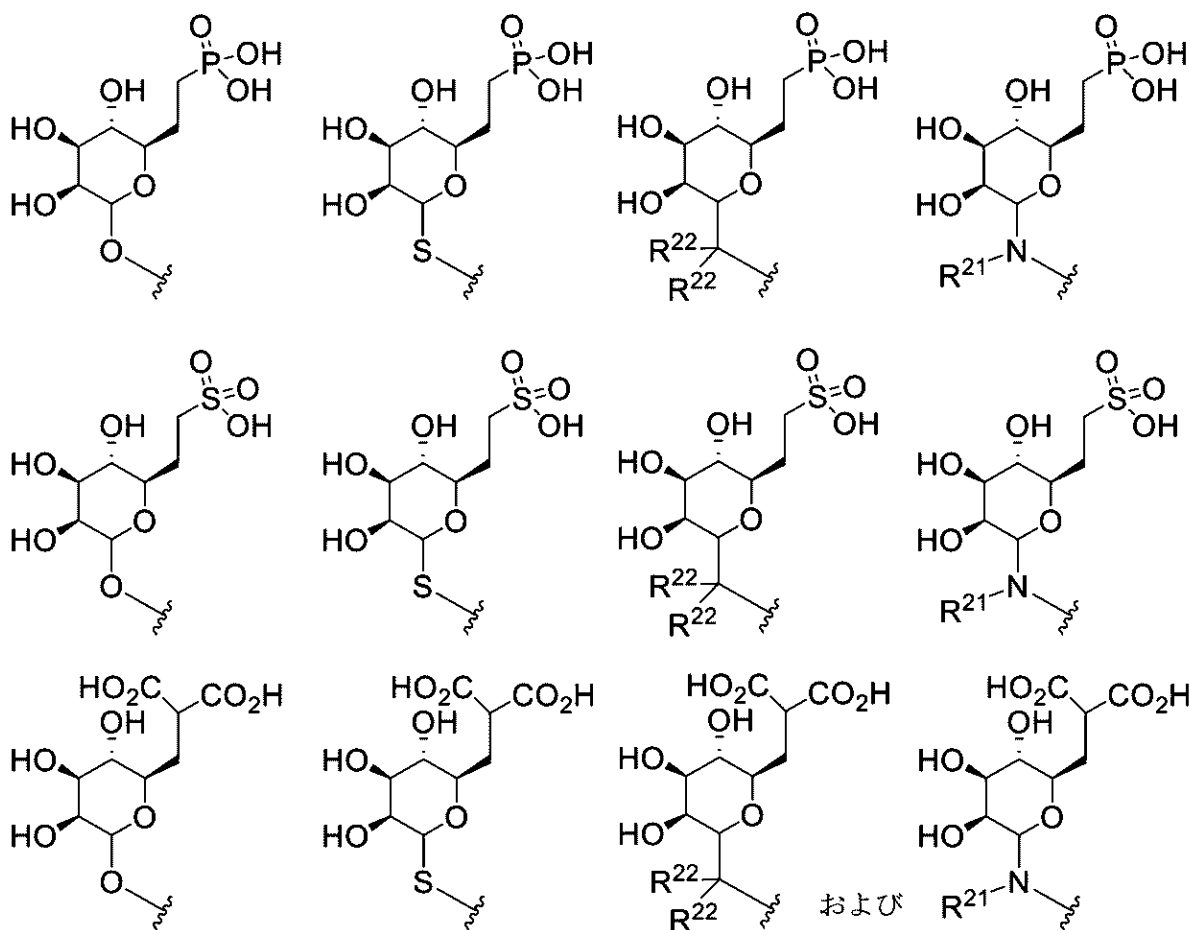
条項 63. Z^1 が、 $-CH=CH-$ であり、

Z^2 が、 CH_2 である、条項 60 に記載の化合物。

【0452】

条項 64. X が、以下から選択される、条項 1～63 のいずれか一項に記載の化合物。

【化288】



10

20

30

40

【0453】

条項 65. n が、1～6 であり（例えば、n が、1～5、または 2～6、または 1、2、もしくは 3 であり）、

d が 0 である場合、n が、1 であり、

d が 1 である場合、n が、1～3 であり、

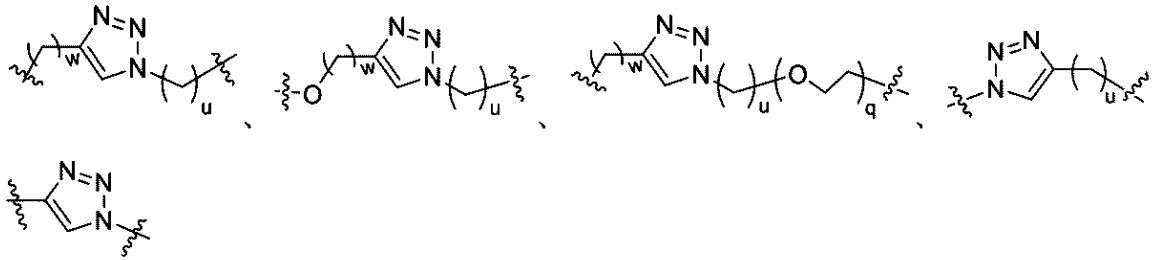
d が 2 である場合、n が、1～6 である、条項 25～64 のいずれか一項に記載の化合物。

【0454】

条項 66. 各 L² が、独立して、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-NHCO-C_{1-6}-$

50

アルキレンー、 $-\text{CONH}-\text{C}_{1-6}$ -アルキレンー、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$ 、および
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p-$ から選択され、 p が、 $1 \sim 10$ であり、
 各 L^3 が、独立して、
 【化 2 8 9】



10

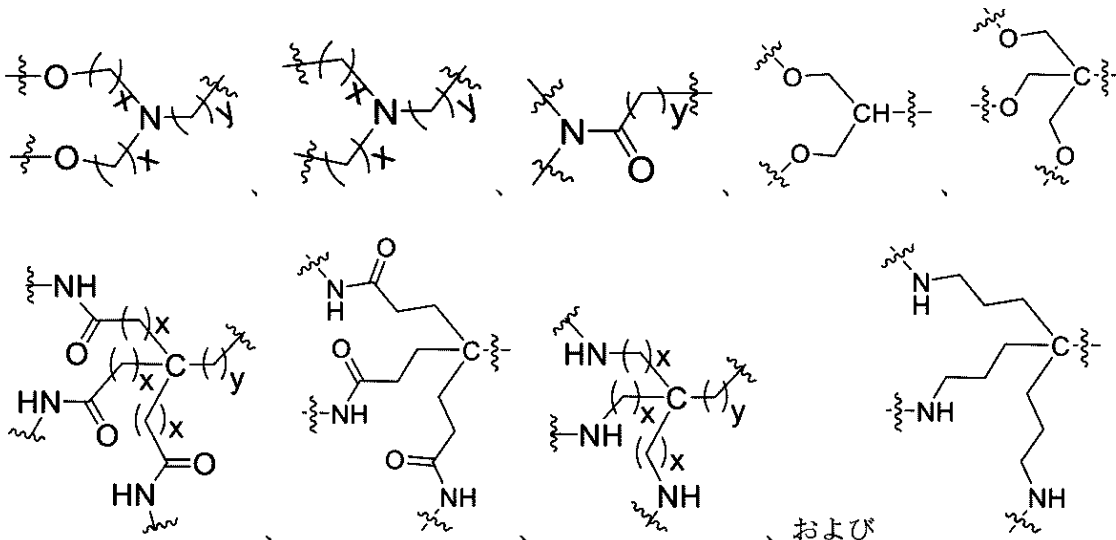
、および $-\text{OCH}_2\text{CH}_2)_q-$ 、から選択され、 q が、 $1 \sim 10$ であり、 u が、 $0 \sim 10$ であり、 w が、 $1 \sim 10$ である、条項 2 5 ～ 6 5 のいずれか一項に記載の化合物。
 【0 4 5 5】

条項 6 7. n が 2 以上である場合、少なくとも 1 つの L^4 が、存在し、分岐した連結部分である、条項 2 5 ～ 6 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 5 6】

条項 6 8. 各 L^4 が、独立して、
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、
 【化 2 9 0】

20



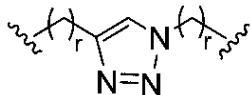
30

、から選択され、
 各 x および y が、各々独立して、 $1 \sim 10$ である、条項 2 5 ～ 6 7 のいずれか一項に記載
 の化合物。

40

【0 4 5 7】

条項 6 9. 各 L^5 が、独立して、 $-\text{NHCO}-\text{C}_{1-6}$ -アルキレンー、 $-\text{CONH}-\text{C}_{1-6}$ -アルキレンー、 $-\text{C}_{1-6}$ -アルキレンー、
 【化 2 9 1】



、または $-\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r-$ であり、

50

各 L^6 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}-$ アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}-$ アルキレン-、 $-C_{1-6}-$ アルキレン-、または $-(OCH_2CH_2)_s-$ であり、

各 L^7 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}-$ アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}-$ アルキレン-、 $-C_{1-6}-$ アルキレン-、 $-(OCH_2CH_2)_t-$ 、または $-OCH_2-$ であり、

r 、 s 、および t が、各々独立して、1～20である、条項25～68のいずれか一項に記載の化合物。

【0458】

条項70. a が、1である、条項25～69のいずれか一項に記載の化合物。

【0459】

条項71. b 、 c 、 e 、 f 、および g のうちの少なくとも1つが、0ではない、条項25～70のいずれか一項に記載の化合物。

【0460】

条項72. b または c の少なくとも1つが、0ではなく、 e 、 f 、および g のうちの少なくとも1つが、0ではない、条項25～71のいずれか一項に記載の化合物。

【0461】

条項73. a 、 b 、および c が、各々独立して、1または2である、条項25～72のいずれか一項に記載の化合物。

【0462】

条項74. リンカー L が、表2～3の構造のうちのいずれか1つから選択される、条項1～73のいずれか一項に記載の化合物。

【0463】

条項75. 化合物が、表5～9の化合物から選択される、条項1～74のいずれか一項に記載の化合物。

【0464】

条項76. 式(I)の細胞表面受容体結合コンジュゲート：

【化292】



(I)

またはその塩であり、

式中、

X が、細胞表面のアシアロ糖タンパク質受容体 (ASGPR) に結合する部分、または細胞表面のマンノース-6-リン酸受容体 (M6PR) に結合する部分であり、

n が、1～500であり (例えば、 n が、1～20、1～10、1～6、または1～5であり)、

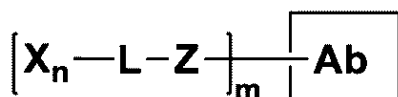
L が、リンカーであり、

Y が、標的タンパク質に特異的に結合する生体分子である、コンジュゲート。

【0465】

条項77. コンジュゲートが、式(V)：

【化293】



(V)

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

n が、1 ～ 20 であり、

m が、1 ～ 80 の平均負荷であり、

A b が、標的タンパク質に特異的に結合する抗体または抗体断片であり、

Z が、A b の適合基への化学選択的ライゲーション基の共有結合から生じる残基部分である、条項 76 に記載のコンジュゲート。

【0466】

条項 78 . n が、1 ～ 6 である、条項 76 または 77 に記載のコンジュゲート。

【0467】

条項 79 . n が、2 以下である、条項 76 または 77 に記載のコンジュゲート。

【0468】

条項 80 . n が、1 である、条項 79 に記載のコンジュゲート。

【0469】

条項 81 . n が、少なくとも 2 である、条項 76 または 77 に記載のコンジュゲート。

【0470】

条項 82 . n が、2 である、条項 81 に記載のコンジュゲート。

【0471】

条項 83 . n が、3 である、条項 81 に記載のコンジュゲート。

【0472】

条項 84 . n が、4 である、条項 81 に記載のコンジュゲート。

【0473】

条項 85 . m が、1 ～ 20 である、条項 76 ～ 84 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0474】

条項 86 . m が、1 ～ 12 である、条項 76 ～ 84 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0475】

条項 87 . m が、少なくとも約 2 である、条項 76 ～ 86 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0476】

条項 88 . m が、少なくとも約 3 である、条項 76 ～ 86 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0477】

条項 89 . m が、少なくとも約 4 である、条項 76 ～ 86 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0478】

条項 90 . Z が、A b の 1 つ以上のシステイン残基へのチオール反応性化学選択的ライゲーション基の共有結合から生じる残基部分である、条項 77 ～ 89 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0479】

条項 91 . Z が、A b の 1 つ以上のシステイン残基へのアミン反応性化学選択的ライゲーション基の共有結合から生じる残基部分である、条項 76 ～ 89 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0480】

条項 92 . X が、M6PR に結合する部分であり、式の X :

10

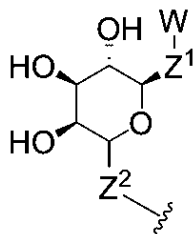
20

30

40

50

【化 2 9 4】



またはその塩であり、

式中、

各Wが、独立して、親水性頭部基であり、

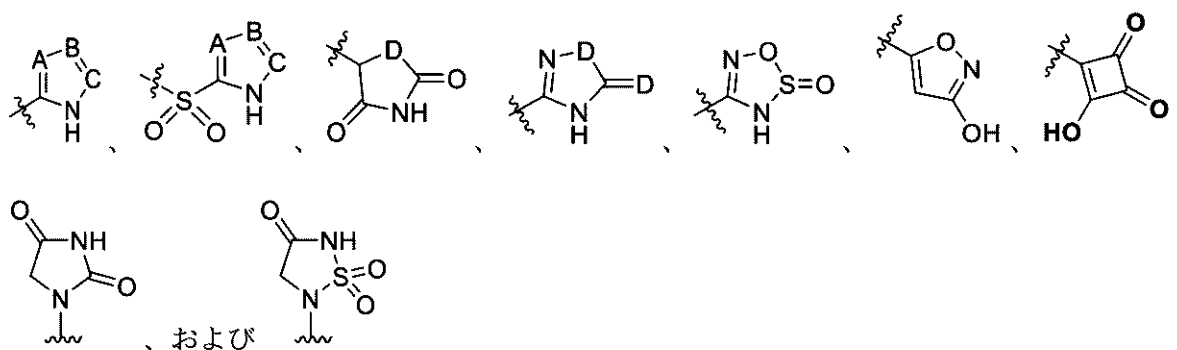
各Z¹が、独立して、任意に置換された(C₁ - C₃)アルキレンおよび任意に置換されたエテニレンから選択され、

各Z²が、独立して、O、S、NR^{2 1}、およびC(R^{2 2})₂から選択され、各R^{2 1}が、独立して、H、任意に置換された(C₁ - C₆)アルキルから選択され、各R^{2 2}が、独立して、H、ハロゲン(例えば、F)、および任意に置換された(C₁ - C₆)アルキルから選択される、条項76～91のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0481】

条項93. 親水性頭部基Wが、-OH、-CR²R²OH、-OP=O(OH)₂、-SP=O(OH)₂、-NR³P=O(OH)₂、-OP=O(SH)(OH)、-SP=O(SH)(OH)、-OP=S(OH)₂、-OP=O(N(R³)₂)(OH)、-OP=O(R³)(OH)、-P=O(OH)₂、-P=S(OH)₂、-P=O(SH)(OH)、-P=S(SH)(OH)、P(=O)R¹OH、-PH(=O)OH、-(CR²R²)-P=O(OH)₂、-SO₂OH(すなわち、-SO₃H)、-S(O)OH、-OSO₂OH、-COOH、-CN、-CONH₂、-CONHR³、-CONR³R⁴、-CONH(OH)、-CONH(OR³)、-CONHSO₂R³、-CONHSO₂NR³R⁴、-CH(COOH)₂、-CR¹R²COOH、-SO₂R³、-SOR³R⁴、-SO₂NH₂、-SO₂NHR³、-SO₂NR³R⁴、-SO₂NHCOR³、-NHCOR³、-NHC(O)CO₂H、-NHSO₂NHR³、-NHC(O)NHS(O)₂R³、-NHSO₂R³、-NHSO₃H、

【化 2 9 5】



、またはそれらの塩、から選択され、

式中、

R¹およびR²が、独立して、水素、SR³、ハロ、またはCNであり、R³およびR⁴が、独立して、H、C₁ - 6アルキル、または置換されたC₁ - 6アルキル(例えば、-CF₃または-CH₂CF₃)であり、

A、B、およびCが、各々独立して、CHまたはNであり、

Dが、各々独立して、OまたはSである、条項92に記載のコンジュゲート。

【0482】

10

20

30

40

50

条項 94. W が、 $-P=O(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-CO_2H$ 、および $-CH(CO_2H)_2$ 、またはそれらの塩から選択される、条項 93 に記載のコンジュゲート。

【0483】

条項 95. Z^1 が、 $-(CH_2)_j-$ であり、 j が、1～3 である、条項 92～94 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0484】

条項 96. Z^1 が、 $-CH=CH-$ である、条項 92～95 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0485】

条項 97. Z^2 が、 O または S である、条項 92～96 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

10

【0486】

条項 98. Z^2 が、 $-NR^{21}-$ である、条項 92～96 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0487】

条項 99. Z^2 が、 $-C(R^{22})_2-$ である、条項 92～96 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0488】

条項 100. Z^1 が、 $-(CH_2)_j-$ 、置換された (C_1-C_3) アルキレン、および $-CH=CH-$ から選択され、

20

j が、1～3 であり、

Z^2 が、 O および CH_2 から選択される、条項 92～94 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0489】

条項 101. Z^1 が、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、または $-CH_2-CHF-$ であり、

Z^2 が、 O である、条項 100 に記載のコンジュゲート。

【0490】

条項 102. Z^1 が、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、または $-CH_2-CHF-$ であり、

30

Z^2 が、 CH_2 である、条項 100 に記載のコンジュゲート。

【0491】

条項 103. Z^1 が、 $-CH=CH-$ であり、 Z^2 が、 O である、条項 100 に記載のコンジュゲート。

【0492】

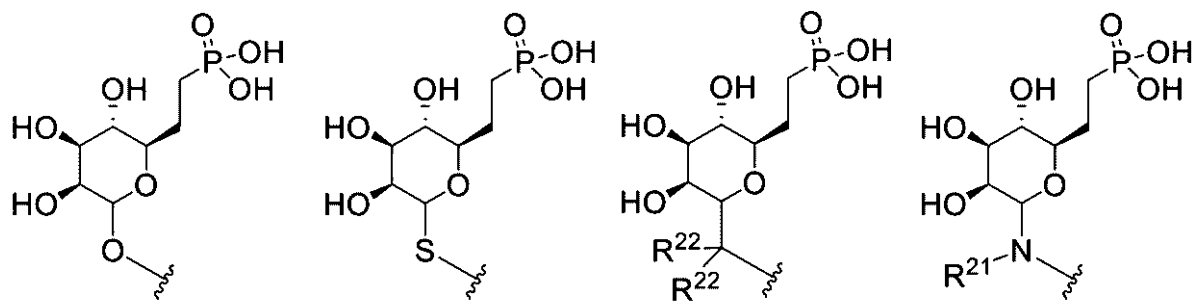
条項 104. Z^1 が、 $-CH=CH-$ であり、 Z^2 が、 CH_2 である、条項 100 に記載のコンジュゲート。

【0493】

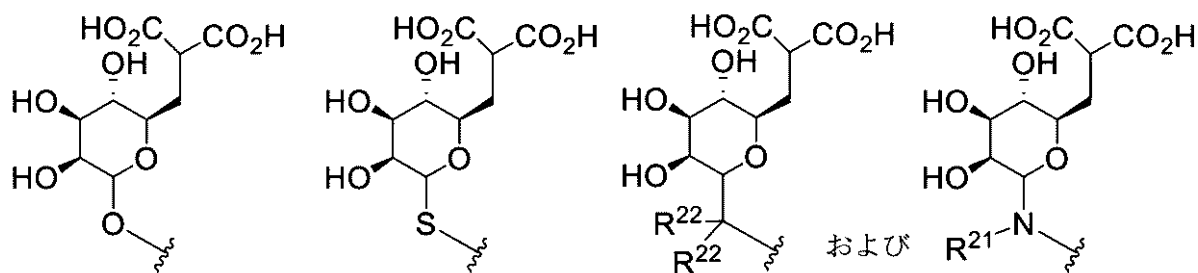
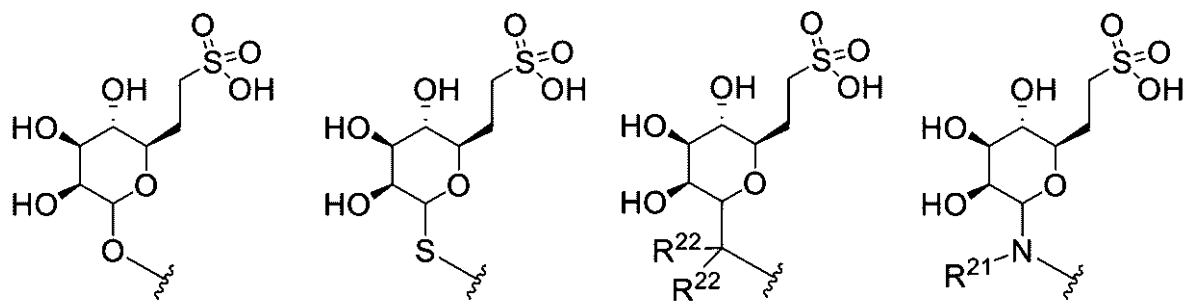
条項 105. X が、以下から選択される、条項 92～104 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

40

【化 2 9 6】



10



20

【 0 4 9 4】

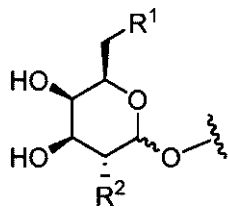
条項 1 0 6 . X が、A S G P R に結合する部分であり、式 (I I I - a) ~ (I I I - j) から選択され：

30

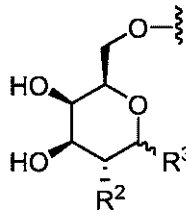
40

50

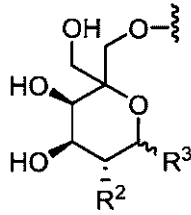
【化 2 9 7】



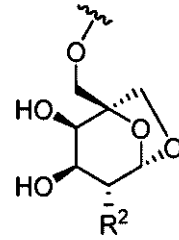
(III-a)



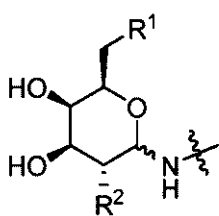
(III-b)



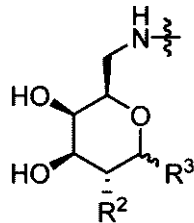
(III-c)



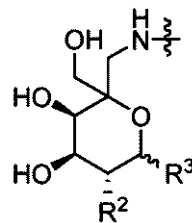
(III-d)



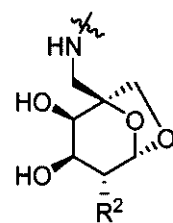
(III-e)



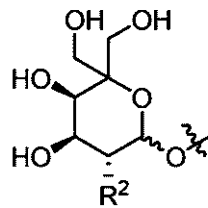
(III-f)



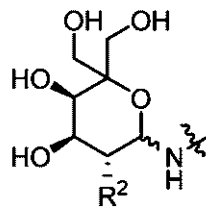
(III-g)



(III-h)



(III-i)

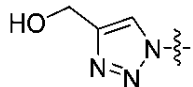


(III-j)

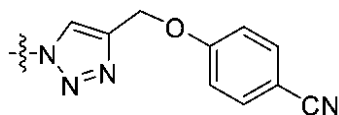
式中、

 R^1 が、 $-OH$ 、 $-OC(O)R$ 、および

【化 2 9 8】

から選択され、 R が、 C_{1-6} アルキルであり、 R^2 が、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHCOCH_2CF_3$ 、 $-OH$ 、および

【化 2 9 9】



から選択され、

 R^3 が、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、および $-OCH_2CH=CH_2$ から選択される、条項 76～91 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0 4 9 5】

条項 107. X が、以下である、条項 106 に記載のコンジュゲート。

10

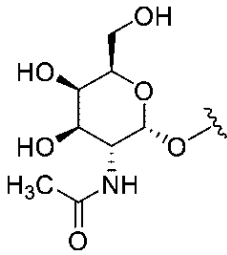
20

30

40

50

【化 3 0 0】

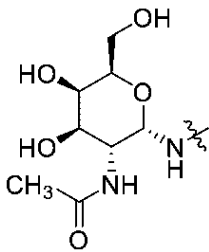


【 0 4 9 6】

10

条項 1 0 8 . X が、以下である、条項 1 0 6 に記載のコンジュゲート。

【化 3 0 1】

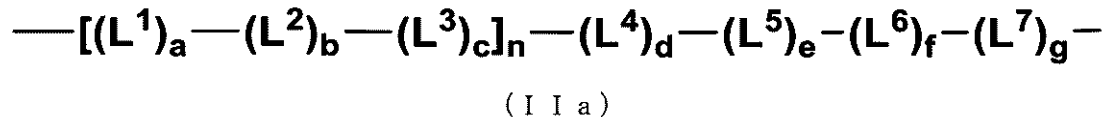


20

【 0 4 9 7】

条項 1 0 9 . リンカー L が、式 (I I a) のリンカーであり、

【化 3 0 2】



式中、

各 $L^1 \sim L^7$ が、独立して、連結部分であり、X と Y との間に直鎖または分岐リンカーを一緒に提供し、

30

a が、1 または 2 であり、

b、c、d、e、f、および g が、各々独立して、0、1、または 2 であり、

n が、1 ~ 6 である（例えば、n が、1 ~ 5、または 2 ~ 6、または 1、2、もしくは 3 である）、条項 7 6 ~ 1 0 8 に記載のコンジュゲート。

【 0 4 9 8】

条項 1 1 0 . d が 0 である場合、n が、1 であり、

d が 1 である場合、n が、1 ~ 3 であり、

d が 2 である場合、n が、1 ~ 6 である、条項 1 0 9 に記載のコンジュゲート。

【 0 4 9 9】

40

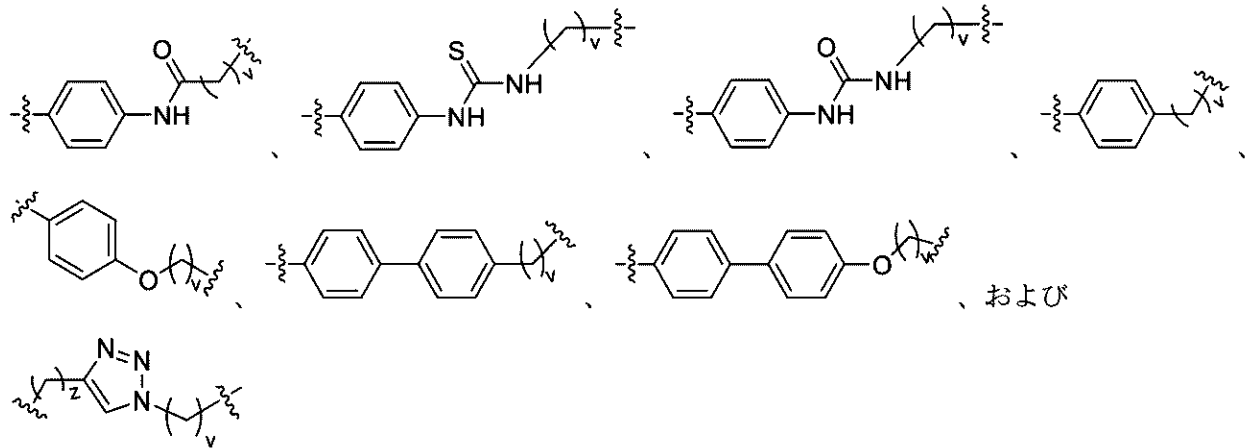
条項 1 1 1 . $\text{---}(L^1)_a\text{---}$ が、任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール連結部分を含む、条項 1 0 9 または 1 1 0 に記載のコンジュゲート。

【 0 5 0 0】

条項 1 1 2 . 各 L^1 が、独立して、

50

【化 3 0 3】



10

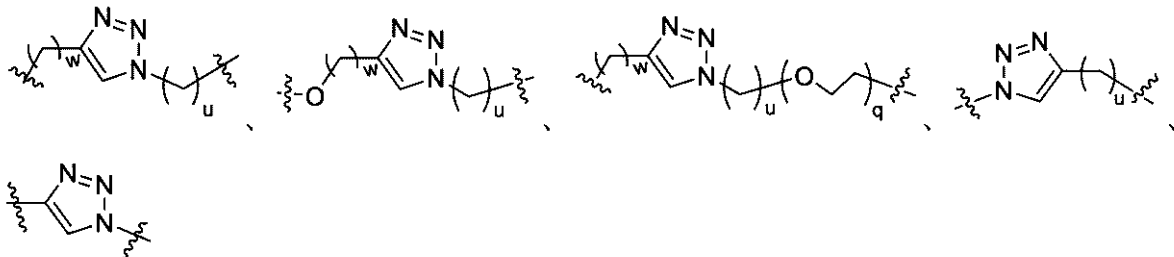
、から選択され、 v が、 $0 \sim 10$ であり、 z が、 $0 \sim 10$ である、条項 1 1 1 に記載のコンジュゲート。

【0 5 0 1】

条項 1 1 3 . 各 L^2 が、独立して、 $-C_{1-6}-$ アルキレン-、 $-NHCO-C_{1-6}-$ アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}-$ アルキレン-、 $-O(CH_2)_p-$ 、および $(OCH_2CH_2)_p-$ から選択され、 p が、 $1 \sim 10$ であり、
各 L^3 が、独立して、

20

【化 3 0 4】



30

、および $(OCH_2CH_2)_q-$ 、から選択され、 q が、 $1 \sim 10$ であり、 u が、 $0 \sim 10$ であり、 w が、 $1 \sim 10$ である、条項 1 0 9 ~ 1 1 2 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0 5 0 2】

条項 1 1 4 . n が 2 以上である場合、少なくとも 1 つの L^4 が、存在し、分岐した連結部分である、条項 1 0 9 ~ 1 1 3 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

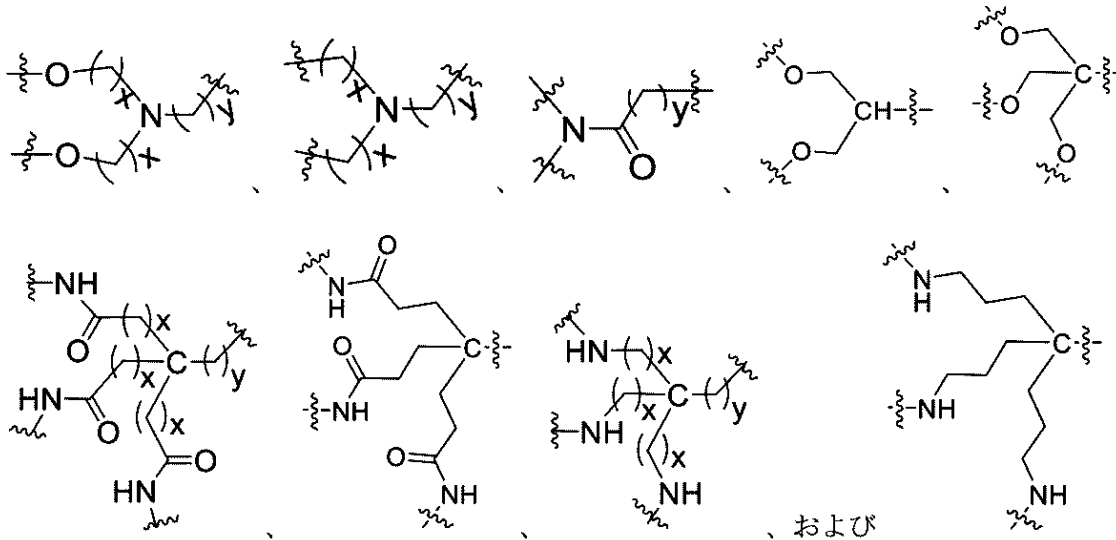
【0 5 0 3】

条項 1 1 5 . 各 L^4 が、独立して、
 $-OCH_2CH_2-$ 、

40

50

【化 3 0 5】



、から選択され、

各 x および y が、各々独立して、1～10である、条項109～114のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

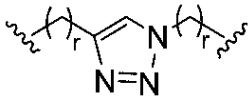
20

【0504】

条項116.

各 L^5 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、

【化 3 0 6】



、または $-(OCH_2CH_2)_r-$ であり、

30

各 L^6 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、または $-(OCH_2CH_2)_s-$ であり、

各 L^7 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-(OCH_2CH_2)_t-$ 、または $-OCH_2-$ であり、

r 、 s 、および t が、各々独立して、1～20である、条項109～115のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0505】

条項117. a が、1である、条項109～116のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

40

【0506】

条項118. b 、 c 、 e 、 f 、および g の少なくとも1つが、0ではない、条項109～117のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0507】

条項119. b または c の少なくとも1つが、0ではなく、 e 、 f 、および g の少なくとも1つが、0ではない、条項109～118のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0508】

条項120. a 、 b 、および c が、各々独立して、1または2である、条項109～119のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0509】

50

条項 1 2 1 . リンカー L が、表 2 ～ 3 の構造のうちのいずれか 1 つから選択される、条項 1 0 9 ～ 1 2 0 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【 0 5 1 0 】

条項 1 2 2 . コンジュゲートが、

i i) 表 5 ～ 9 の構造のうちのいずれか 1 つの化合物および生体分子のコンジュゲーションに由来するコンジュゲート、

i i i) 表 5 ～ 9 の構造のうちのいずれか 1 つの化合物およびポリペプチドのコンジュゲーションに由来するコンジュゲート、または

i v) 表 5 ～ 9 の構造のうちのいずれか 1 つの化合物および抗体または抗体断片のコンジュゲーションに由来するコンジュゲート、から選択される、条項 7 6 または 7 7 に記載のコンジュゲート。

【 0 5 1 1 】

条項 1 2 3 . 抗体または抗体断片が、I g G 抗体である、条項 7 7 ～ 1 2 2 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【 0 5 1 2 】

条項 1 2 4 . 抗体または抗体断片が、ヒト化抗体である、条項 7 7 ～ 1 2 2 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【 0 5 1 3 】

条項 1 2 5 . 抗体または抗体断片が、分泌されたまたは可溶性タンパク質に特異的に結合する、条項 7 7 ～ 1 2 4 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【 0 5 1 4 】

条項 1 2 6 . 抗体または抗体断片が、細胞表面受容体に特異的に結合する、条項 7 7 ～ 1 2 4 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【 0 5 1 5 】

条項 1 2 7 . M 6 P R および A S G P R から選択される細胞表面受容体を含む細胞内に標的タンパク質を内在化する方法であって、細胞および標的タンパク質を含む細胞サンプルを、有効量の、請求項 1 ～ 7 5 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 7 6 ～ 1 3 2 のいずれか一項に記載のコンジュゲートと接触させることを含み、化合物またはコンジュゲートが、標的タンパク質に特異的に結合し、細胞表面受容体に特異的に結合して、標的タンパク質の細胞取り込みを促進する、方法。

【 0 5 1 6 】

条項 1 2 8 . 標的タンパク質が、膜結合タンパク質である、条項 1 2 7 に記載の方法。

【 0 5 1 7 】

条項 1 2 9 . 標的タンパク質が、細胞外タンパク質である、条項 1 2 7 に記載の方法。

【 0 5 1 8 】

条項 1 3 0 . 化合物またはコンジュゲートが、標的タンパク質に特異的に結合する抗体または抗体断片 (A b) を含む、条項 1 2 7 ～ 1 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【 0 5 1 9 】

条項 1 3 1 . 生物学的システムにおける標的タンパク質のレベルを低減させる方法であって、生物学的システムを、有効量の、条項 1 ～ 7 5 のいずれか一項に記載の化合物または条項 7 6 ～ 1 2 6 のいずれか一項に記載のコンジュゲートと接触させることを含み、化合物またはコンジュゲートが、標的タンパク質に特異的に結合し、生物学的システムにおける細胞の細胞表面受容体に特異的に結合して、標的タンパク質の細胞取り込みおよび分解を促進する、方法。

【 0 5 2 0 】

条項 1 3 2 . 生物学的システムが、細胞表面受容体 M 6 P R を含む細胞を含む、条項 1 3 1 に記載の方法。

【 0 5 2 1 】

条項 1 3 3 . 生物学的システムが、細胞表面受容体 A S G P R を含む細胞を含む、条項 1 3 1 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【 0 5 2 2 】

条項 1 3 4 . 生物学的システムが、ヒト対象である、条項 1 3 1 ~ 1 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【 0 5 2 3 】

条項 1 3 5 . 生物学的システムが、インビトロ細胞サンプルである、条項 1 3 1 ~ 1 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【 0 5 2 4 】

条項 1 3 6 . 標的タンパク質が、膜結合タンパク質である、条項 1 3 1 ~ 1 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【 0 5 2 5 】

条項 1 3 7 . 標的タンパク質が、細胞外タンパク質である、条項 1 3 7 ~ 1 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【 0 5 2 6 】

条項 1 3 8 . 標的タンパク質に関連する疾患または障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の、条項 1 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の化合物または条項 7 6 ~ 1 2 6 のいずれか一項に記載のコンジュゲートを投与することを含み、化合物またはコンジュゲートが、標的タンパク質に特異的に結合する、方法。

【 0 5 2 7 】

条項 1 3 9 . 疾患または障害が、炎症性疾患である、条項 1 3 8 に記載の方法。

【 0 5 2 8 】

条項 1 4 0 . 疾患または障害が、自己免疫疾患である、条項 1 3 8 に記載の方法。

【 0 5 2 9 】

条項 1 4 1 . 疾患または障害が、がんである、条項 1 3 8 に記載の方法。

【 0 5 3 0 】

条項 1 5 1 . 式 (I) の化合物：

【 化 3 0 7 】

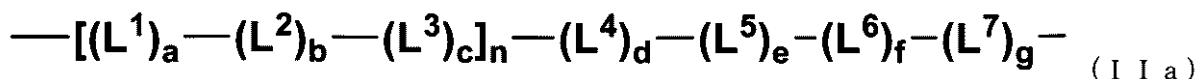


またはその塩、単一の立体異性体、立体異性体の混合物、または同位体形態であって、式中、

X が、細胞表面に結合する部分であり、

L が、以下の式 (I I a) のリンカーであり：

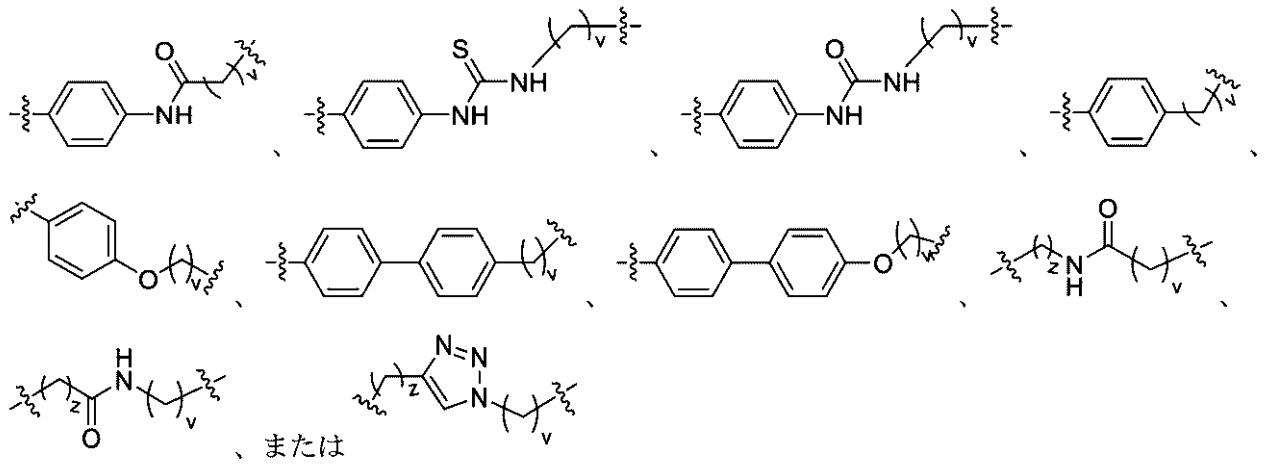
【 化 3 0 8 】



式中、

各 L^1 が、独立して、

【化 3 0 9】



10

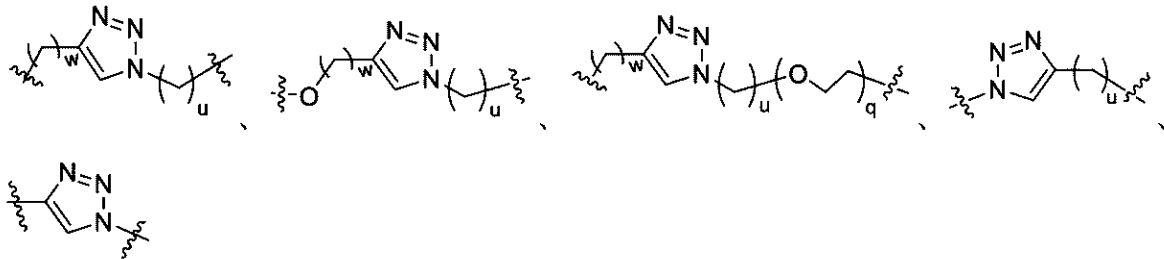
であり、

各 L^2 が、独立して、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-(OCH_2)_p-$ 、または $-(OCH_2CH_2)_p-$ であり、

各 L^3 が、独立して、

20

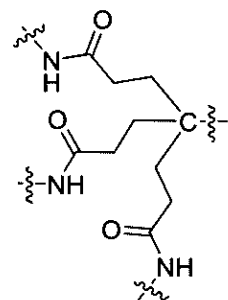
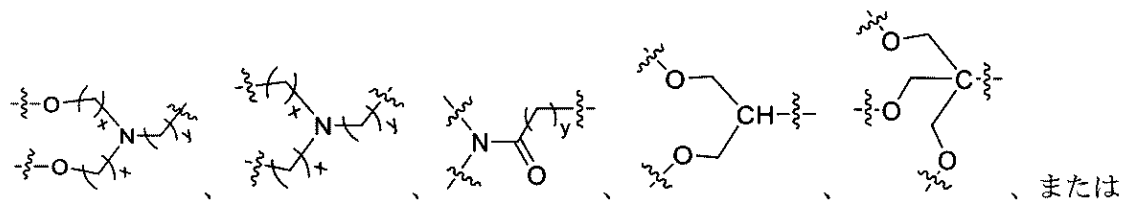
【化 3 1 0】

、または $-(OCH_2CH_2)_q-$ であり、

30

各 L^4 が、独立して、 $-OCH_2CH_2-$ 、

【化 3 1 1】



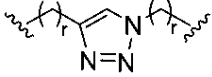
40

であり、

各 L^5 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、

50

—C₁₋₆—アルキレン—、
【化 3 1 2】



、または—(OCH₂CH₂)_r—であり、

各 L⁶ が、独立して、—NHCO—C₁₋₆—アルキレン—、—CONH—C₁₋₆—アルキレン—、

—C₁₋₆—アルキレン—、または—(OCH₂CH₂)₅—であり、

各 L⁷ が、独立して、—NHCO—C₁₋₆—アルキレン—、—CONH—C₁₋₆—アルキレン—、

—C₁₋₆—アルキレン—、—(OCH₂CH₂)_t—、または—OCH₂—であり、

p、q、r、s、および t が、各々独立して、1～20の整数であり、a が、1または2であり、b、c、d、e、f、および g が、各々独立して、0、1、または2であり、u、v、w、x、y、および z が、各々独立して、1～10の整数であり、

n が、1～5の整数であり、d が0である場合、n が、1であり、d が1である場合、n が、1～3の整数であり、d が2である場合、n が、1～5の整数であり、

Y が、

10

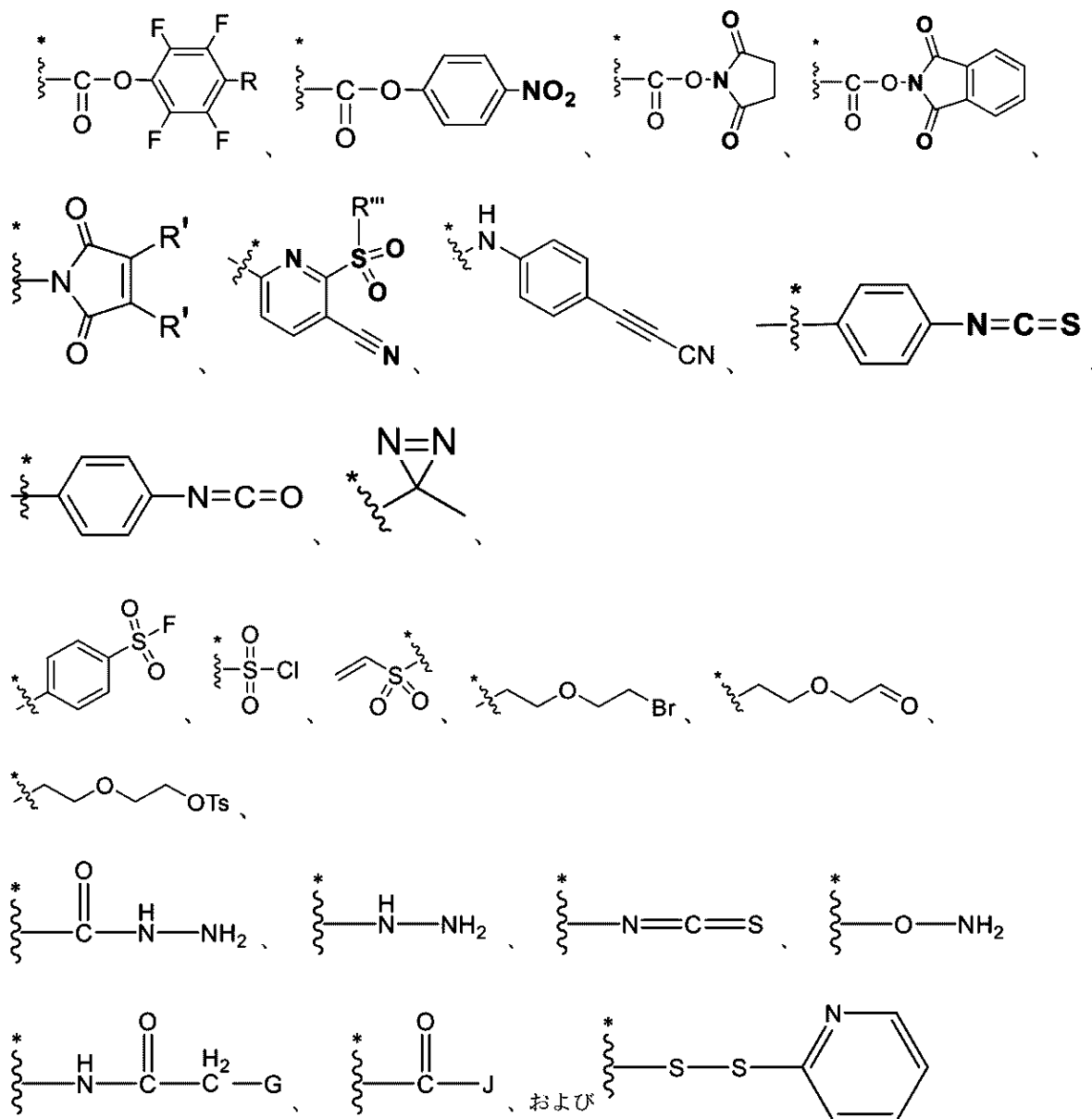
20

30

40

50

【化 3 1 3】



10

20

30

、からなる群から選択される部分であり、

【化 3 1 4】

*

が、L への結合点を表し、

R が、水素またはフッ素であり、

各 R' が、独立して、水素またはハロゲンであり、

G が、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-O$ -メシル、および $-O$ -トシルから選択され、

J が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -N-スクシンイミド、 $-O$ - (4-ニトロフェニル)、 $-O$ -ペンタフルオロフェニル、 $-O$ -テトラフルオロフェニル、および $-OC(O)-OR^J$ から選択され、 R^J が、 $-C_1-C_8$ アルキルまたは $-アリール$ である、化合物。

【0531】

条項 152. 細胞表面受容体が、細胞表面マンノース-6-リン酸受容体 (M6PR) である、条項 151 に記載の化合物。

40

50

【0532】

条項153．細胞表面受容体が、細胞表面アシアロ糖タンパク質受容体（ASGPR）である、条項151に記載の化合物。

【0533】

条項154．aが、1である、条項151に記載の化合物。

【0534】

条項155．b、c、e、f、およびgのうちの少なくとも1つが、0ではない、条項151に記載の化合物。

【0535】

条項156．bまたはcの少なくとも1つが、0ではなく、e、f、およびgの少なくとも1つが、0ではない、条項151に記載の化合物。

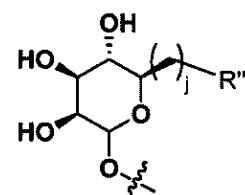
【0536】

条項157．a、b、およびcが、各々独立して、1または2である、条項151に記載の化合物。

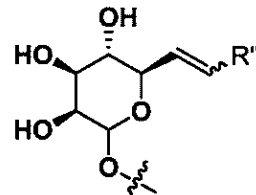
【0537】

条項158．各Xが、独立して、式（IIIIa）、（IIIIb）、（IIIIc）、（IIId）、（IIIIj）、（IIIIk）、（IIIIl）、および（IIIIIm）からなる群から選択され、

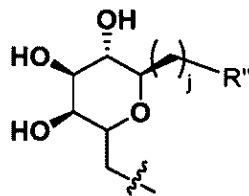
【化315】



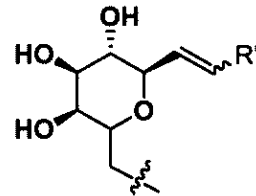
(IIIa)、



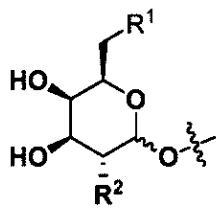
(IIIb)、



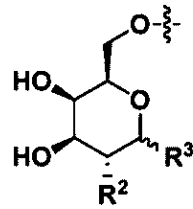
(IIIc)、



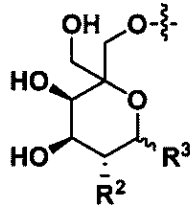
(IIId)、



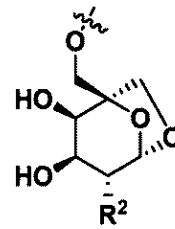
(IIIj)、



(IIIk)、



(IIIl)、



(IIIm)

、式（IIIIa）、（IIIIb）、（IIIIc）、または（IIId）において、
 R'' が、 $-OH$ 、 $-C^1R^2OH$ 、 $-P=O(OH)_2$ 、 $P(=O)R^1OH$ 、 $-PH(=O)OH$ 、 $-(C^1R^2)-P=O(OH)_2$ 、 $-SO_2OH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-OSO_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-CONH(OH)$ 、 $-CONH(OR^3)$ 、 $-CONHSO_2R^3$ 、 $-CONHSO_2NR^3R^4$ 、 $-CH(COOH)_2$ 、 $-C^1R^2COOH$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SOR^3R^4$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^3$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-SO_2NHCOR^3$ 、 $-NHCOR^3$ 、 $-NHC(O)NHS(O)_2R^3$ 、 $-NHSO_2R^3$ 、

10

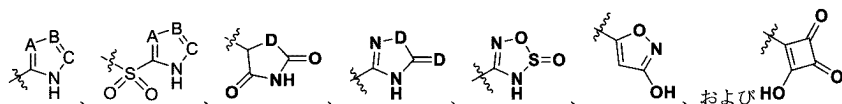
20

30

40

50

【化 3 1 6】



からなる群から選択され、

j が、1～3の整数であり、

R¹ および R² が、各々独立して、水素、ハロ、または C N であり、

R³ および R⁴ が、各々独立して、C₁ - 6 アルキルであり、

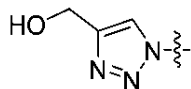
A、B、および C が、各々独立して、C H または N であり、

D が、各々独立して、O または S であり、

式 (I I I j)、(I I I k)、(I I I l)、または (I I I m) において、

R¹ が、-OH、-OC(O)R、または

【化 3 1 7】

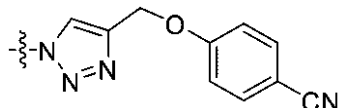


であり、R が、C₁ - 6 アルキルであり、

R² が、-NHCOCH₃、-NHCOCF₃、

-NHCOCH₂CF₃、-OH、および

【化 3 1 8】



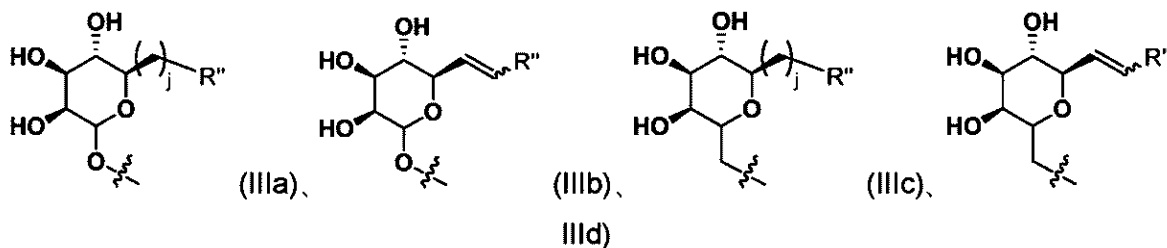
からなる群から選択され、

R³ が、-H、-OH、-CH₃、-OCH₃、および -OCH₂CH=CH₂ からなる群から選択される、条項 1 5 1 に記載の化合物。

【0 5 3 8】

条項 1 5 9. 各 X が、独立して、式 (I I I a)、(I I I b)、(I I I c)、および (I I I d) からなる群から選択され、

【化 3 1 9】



式中、

R', ' が、-OH、-C¹RR²OH、-P=O(OH)₂、P(=O)R¹OH、-PH(=O)OH、-(CR¹R²)-P=O(OH)₂、-SO₂OH、-S(O)OH、-OSO₂OH、-COOH、-CONH₂、-CONHR³、-CONR³R⁴、-CONH(OH)、-CONH(OR³)、-CONHSO₂R³、-CONHSO₂NR³R⁴、-CH(COOH)₂、-CR¹R²COOH、-SO₂R³、-SOR³R⁴、-SO₂NH₂、-SO₂NHR³、-SO₂NR³R⁴、-SO₂NHCOR³、-NHCOR³、-NHC(O)NHS(O)₂R³、-NHSO₂R³、

10

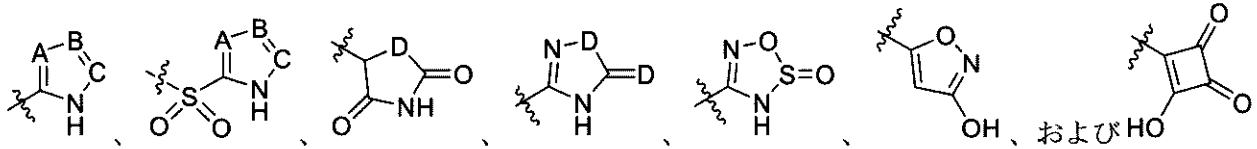
20

30

40

50

【化 3 2 0】



からなる群から選択され、

j が、1～3の整数であり、

R¹ および R² が、各々独立して、水素、ハロ、または CN であり、

R³ および R⁴ が、各々独立して、C₁–6 アルキルであり、

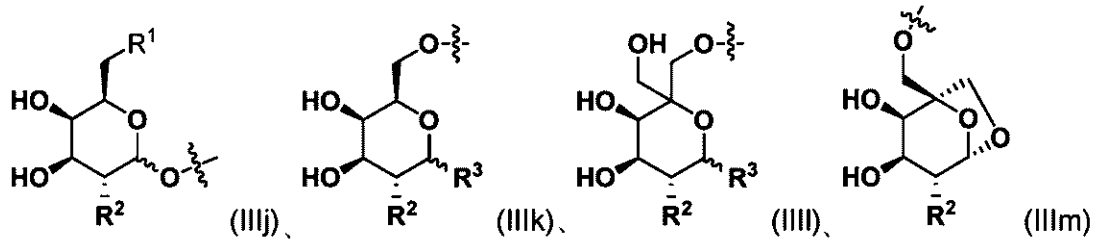
A、B、および C が、各々独立して、CH または N であり、

D が、各々独立して、O または S である、条項 151 に記載の化合物。

【0539】

条項 160. 各 X が、独立して、式 (IIIj)、(IIIk)、(IIIl)、および (IIIm) からなる群から選択され、

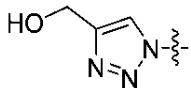
【化 3 2 1】



式中、

R¹ が、–OH、–OC(O)R、または

【化 3 2 2】

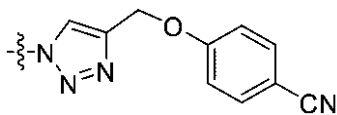


であり、R が、C₁–6 アルキルであり、

R² が、–NHCOCH₃、–NHCOCF₃、

–NHCOCH₂CF₃、–OH、および

【化 3 2 3】



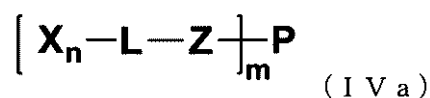
からなる群から選択され、

R³ が、–H、–OH、–CH₃、–OCH₃、および –OCH₂CH=CH₂ からなる群から選択される、条項 151 に記載の化合物。

【0540】

条項 161. 以下の式 (IVa) のコンジュゲート：

【化 3 2 4】



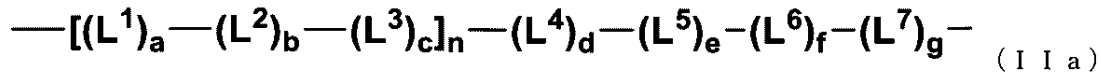
またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

X が、細胞表面受容体に結合する部分であり、

L が、以下の式 (I I a) のリンカーであり：

【化 3 2 5】

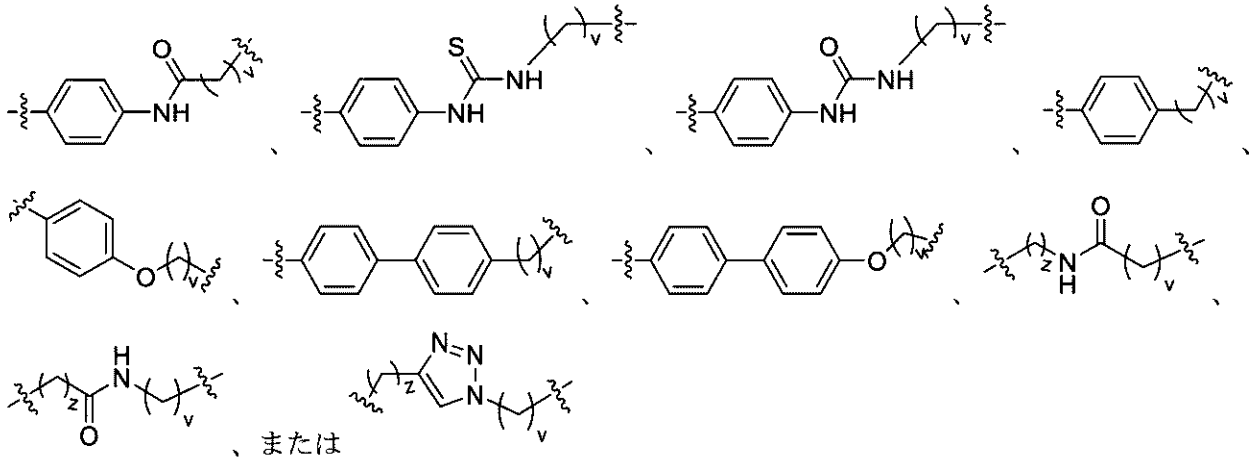


式中、

各 L^1 が、独立して、

10

【化 3 2 6】



20

であり、

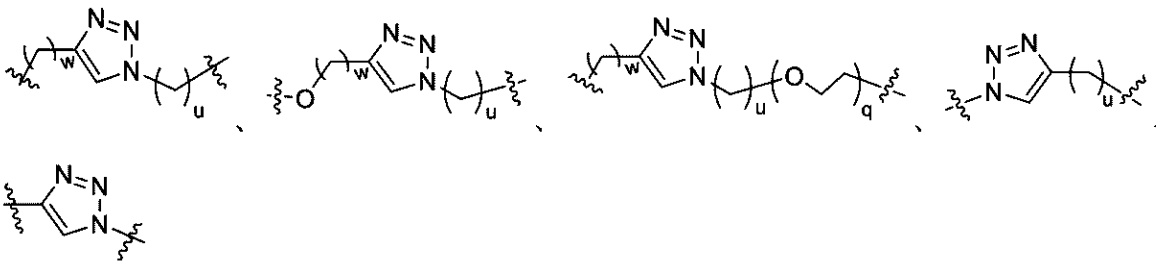
各 L^2 が、独立して、 $\text{---C}_{1-6}\text{---}$ アルキレン --- 、 $\text{---NHCO---C}_{1-6}\text{---}$ アルキレン ---

、 $\text{---CONH---C}_{1-6}\text{---}$ アルキレン --- 、 $\text{---(OCH}_2\text{)}_p\text{---}$ 、または $\text{---(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_p\text{---}$ であり、

各 L^3 が、独立して、

【化 3 2 7】

30



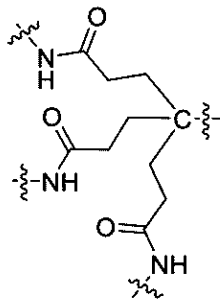
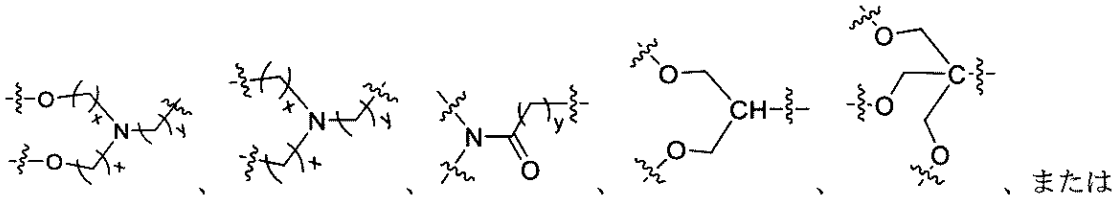
、または $\text{---(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_q\text{---}$ であり、

40

各 L^4 が、独立して、 $\text{---OCH}_2\text{CH}_2\text{---}$ 、

50

【化 3 2 8】



10

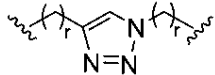
であり、

各 L^5 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、

20

$-C_{1-6}$ -アルキレン-、

【化 3 2 9】



、または $-(OCH_2CH_2)_r-$ であり、

各 L^6 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、

$-C_{1-6}$ -アルキレン-、または $-(OCH_2CH_2)_5-$ であり、

各 L^7 が、独立して、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 C_{1-6} -アルキレン-、 $-(OCH_2CH_2)_t-$ 、または $-OCH_2-$ であり、

30

p 、 q 、 r 、 s 、および t が、各々独立して、1～20の整数であり、 a が、1または2であり、 b 、 c 、 d 、 e 、 f 、および g が、各々独立して、0、1、または2であり、 u 、 v 、 w 、 x 、 y 、および z が、各々独立して、1～10の整数であり、

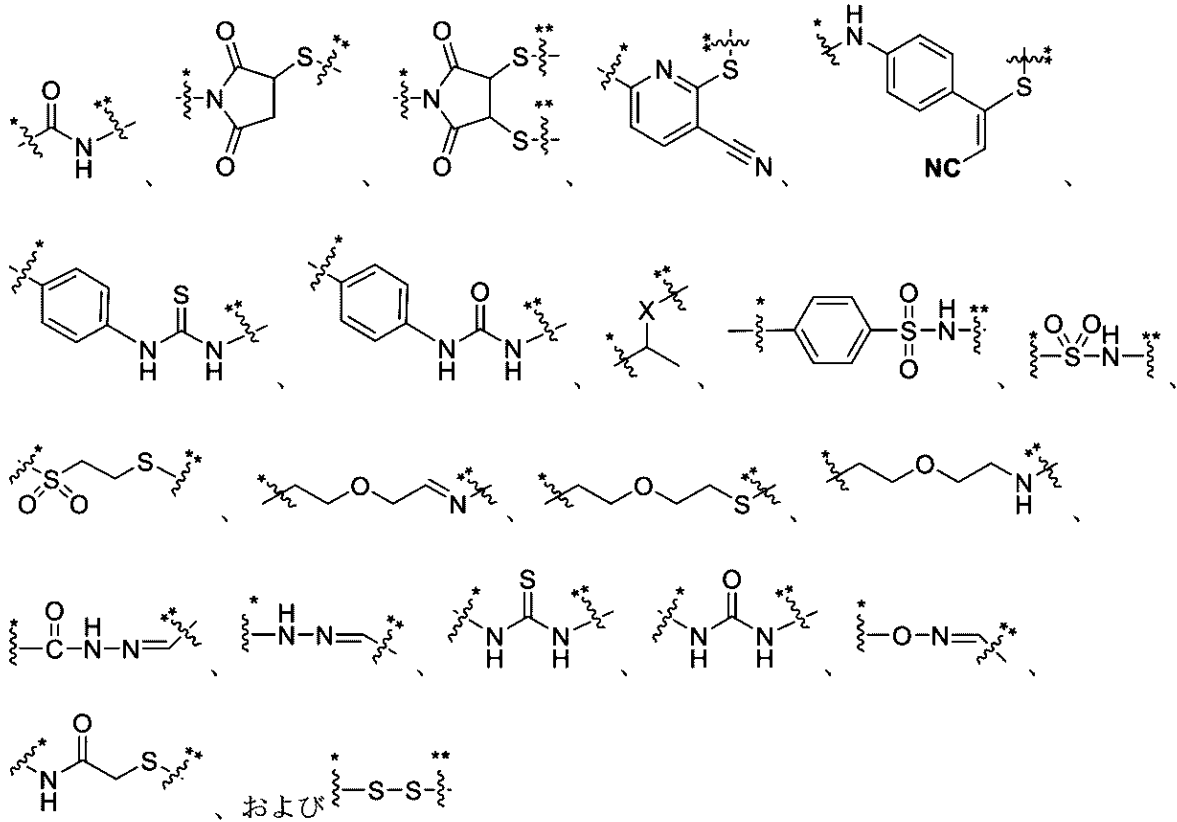
n が、1～5の整数であり、 d が0である場合、 n が、1であり、 d が1である場合、 n が、1～3の整数であり、 d が2である場合、 n が、1～5の整数であり、

Z が、

40

50

【化 3 3 0】



、からなる群から選択され、

【化 3 3 1】

$$\begin{array}{c} * \\ | \\ \text{---} \end{array}$$

が、L への結合点を表し、

【化 3 3 2】

$$\begin{array}{c} ** \\ | \\ \text{---} \end{array}$$

が、P への結合点を表し、

X が、CH₂、NH、O、または S であり、

P が、ポリペプチドである、コンジュゲート。

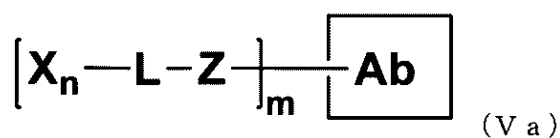
【0 5 4 1】

条項 1 6 2 . P が、抗体または抗体の抗原結合断片を含む、条項 1 6 1 に記載のコンジュゲート。

【0 5 4 2】

条項 1 6 3 . 以下の式 (V a) のコンジュゲート :

【化 3 3 3】



またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

10

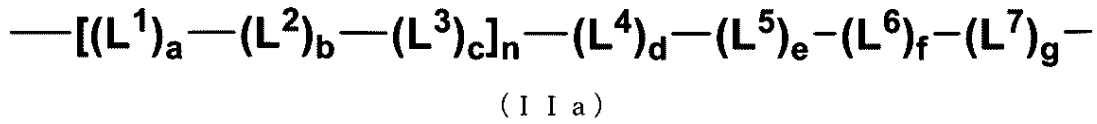
20

30

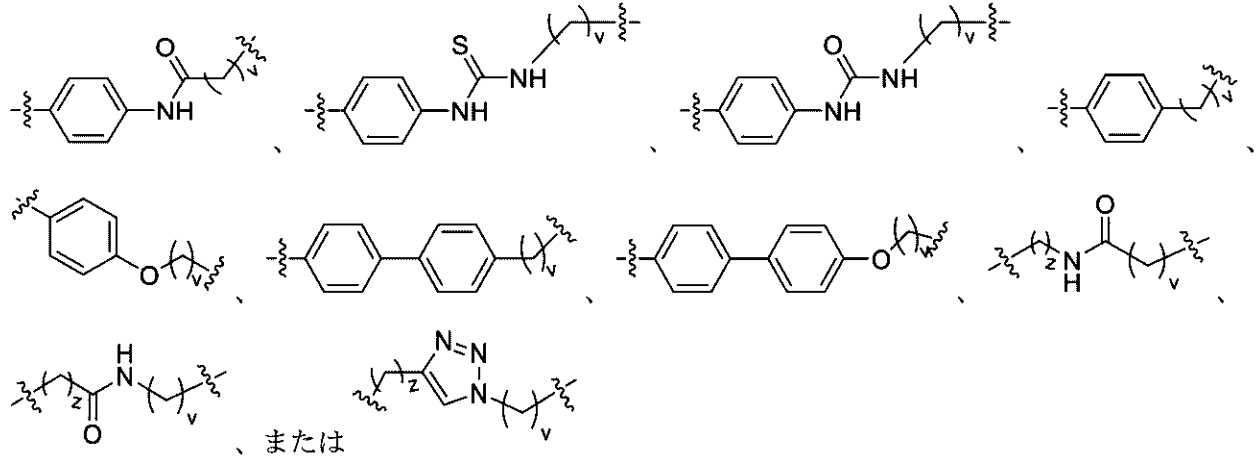
40

50

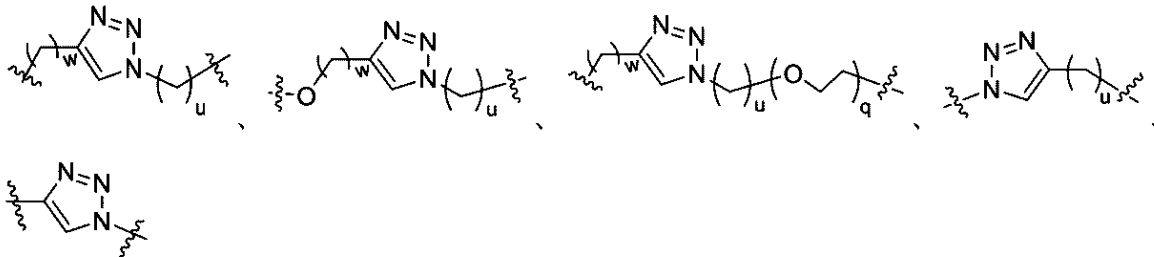
X が、細胞表面受容体に結合する部分であり、
L が、以下の式 (I I a) のリンカーであり：
【化 3 3 4】



、および式中、
各 L^1 が、独立して、
【化 3 3 5】



であり、
各 L^2 が、独立して、 $-\text{C}_{1-6}\text{-アルキレン-}$ 、 $-\text{NHCO}-\text{C}_{1-6}\text{-アルキレン-}$ 、 $-\text{CONH}-\text{C}_{1-6}\text{-アルキレン-}$ 、 $-(\text{OCH}_2)_p\text{-}$ 、または $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p\text{-}$ であり、
各 L^3 が、独立して、
【化 3 3 6】



、または $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_q\text{-}$ であり、
各 L^4 が、独立して、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、

10

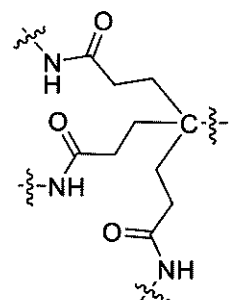
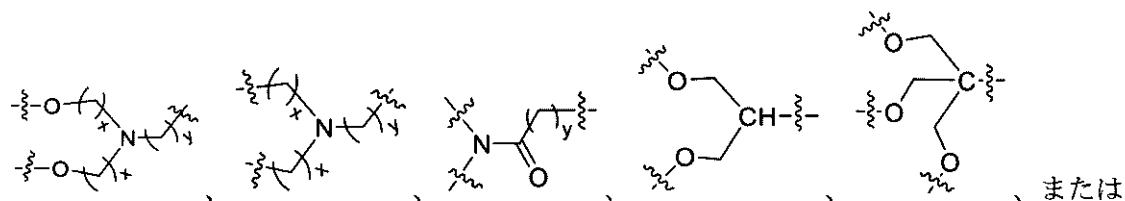
20

30

40

50

【化 3 3 7】



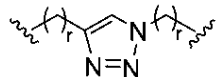
10

であり、

各 L^5 が、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、

20

【化 3 3 8】



、または $-(OCH_2CH_2)_r-$ であり、

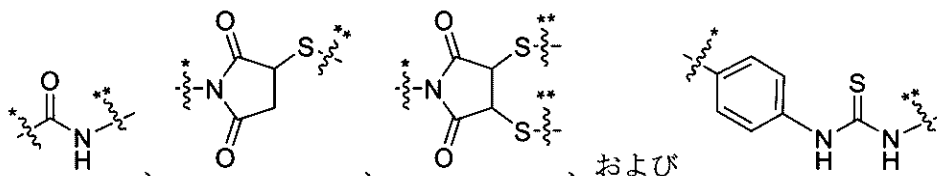
各 L^6 が、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、または $-(OCH_2CH_2)_s-$ であり、

各 L^7 が、 $-NHCO-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-CONH-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-、 $-(OCH_2CH_2)_t-$ 、または $-OCH_2-$ であり、
 p 、 q 、 r 、 s 、および t が、各々独立して、1～20の整数であり、 a が、1または2
 であり、 b 、 c 、 d 、 e 、 f 、および g が、各々独立して、0、1、または2であり、 u
 、 v 、 w 、 x 、 y 、および z が、各々独立して、1、2、3、4、5、または6であり、
 n が、1～5の整数であり、 d が0である場合、 n が、1であり、 d が1である場合、 n
 が、1～3の整数であり、 d が2である場合、 n が、1～5の整数であり、
 m が、1～8の整数であり、

30

Z が、

【化 3 3 9】



40

、からなる群から選択され、

【化 3 4 0】



が、 L への結合点を表し、

50

【化 3 4 1】

**
~

が、

【化 3 4 2】

Ab

への結合点を表し、

【化 3 4 3】

Ab

が、抗体である、コンジュゲート。

【0 5 4 3】

条項 1 6 4 . 細胞表面受容体が、細胞表面マンノース-6-リン酸受容体 (M 6 P R) である、条項 1 6 1 ~ 1 6 3 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

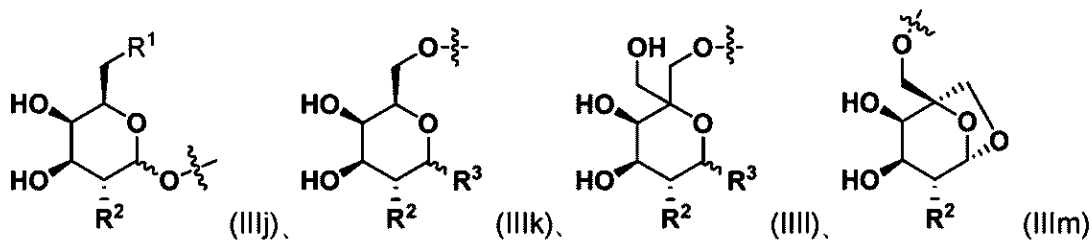
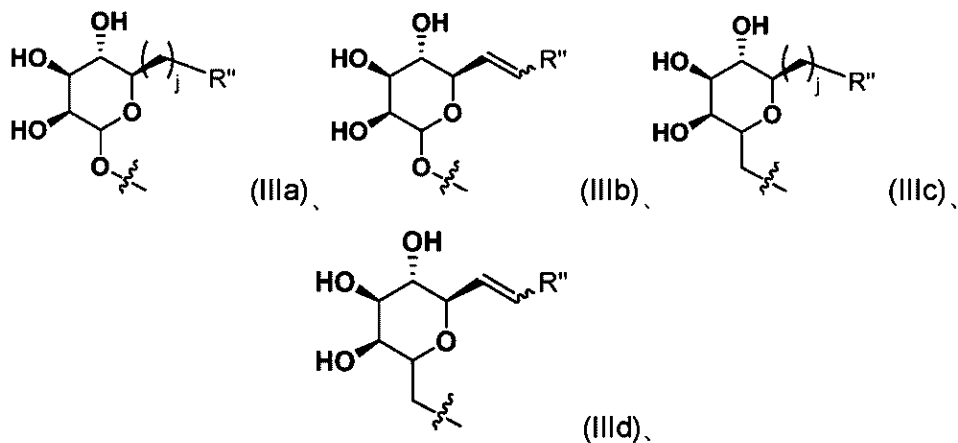
【0 5 4 4】

条項 1 6 5 . 細胞表面受容体が、細胞表面アシアロ糖タンパク質受容体 (A S G P R) である、条項 1 6 1 ~ 1 6 3 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0 5 4 5】

条項 1 6 6 . 各 X が、独立して、式 (I I I a)、(I I I b)、(I I I c)、(I I I d)、(I I I j)、(I I I k)、(I I I l)、および (I I I m) からなる群から選択され、

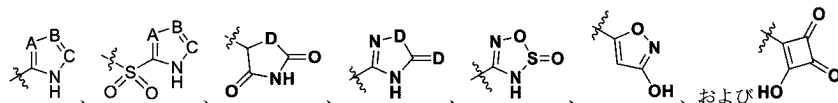
【化 3 4 4】



式 (I I I a)、(I I I b)、(I I I c)、または (I I I d) において、
 R'' が、 $-OH$ 、 $-C^1R^2OH$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $P(=O)R^1OH$ 、 $-PH(=O)OH$ 、 $-(CR^1R^2)-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_2OH$ 、 $-S(O)OH$ 、

$-\text{OSO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CONH}(\text{OH})$ 、 $-\text{CONH}(\text{OR}^3)$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}(\text{COOH})_2$ 、 $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SOR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^3$ 、 $-\text{NHCOR}^3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^3$ 、

【化345】



10

からなる群から選択され、

j が、1～3の整数であり、

R^1 および R^2 が、各々独立して、水素、ハロ、または CN であり、

R^3 および R^4 が、各々独立して、 C_{1-6} アルキルであり、

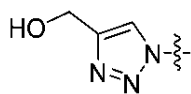
A、B、および C が、各々独立して、CH または N であり、

D が、各々独立して、O または S であり、

式 (IIIj)、(IIIk)、(IIIl)、または (III m) において、

R^1 が、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、または

【化346】



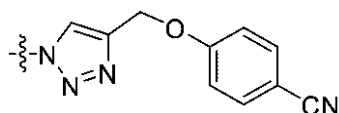
20

であり、R が、 C_{1-6} アルキルであり、

R^2 が、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCF}_3$ 、

$-\text{NHCOCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、および

【化347】



30

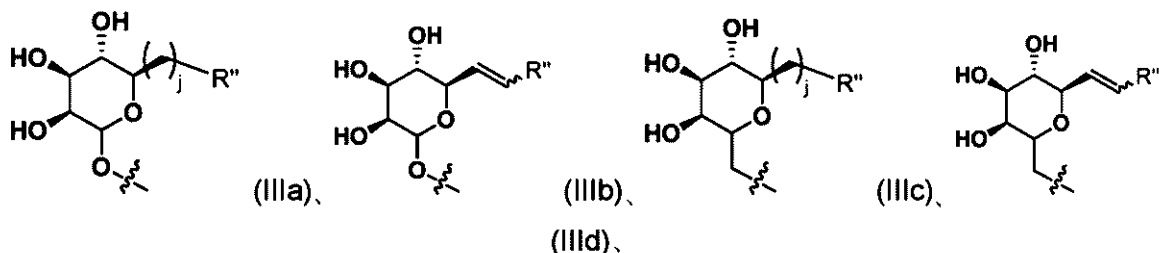
からなる群から選択され、

R^3 が、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、および $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ からなる群から選択される、条項 161～165 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0546】

条項 167. 各 X が、独立して、式 (IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、および (III d) からなる群から選択され、

【化348】



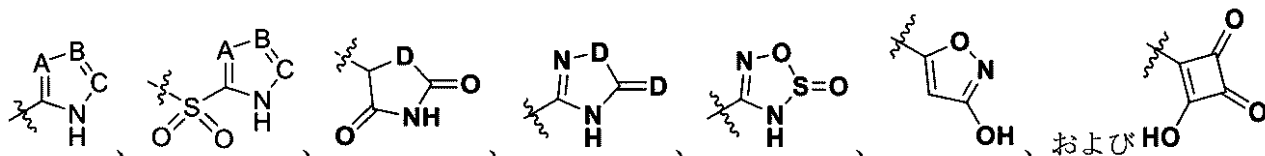
40

式中、

R' が、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}^1\text{RR}^2\text{OH}$ 、 $-\text{P}=\text{O}(\text{OH})_2$ 、 $\text{P}(\text{=O})\text{R}^1\text{OH}$ 、 $-\text{PH}(\text{=O})\text{OH}$ 、 $-(\text{C}^1\text{R}^2)-\text{P}=\text{O}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CONH}(\text{OH})$ 、 $-\text{CONH}(\text{OR}^3)$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{NR}$

50

$^3R^4$ 、 $-\text{CH}(\text{COOH})_2$ 、 $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SOR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^3$ 、 $-\text{NHCOR}^3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^3$ 、
 【化 3 4 9】



10

、からなる群から選択され、

j が、1～3の整数であり、

R^1 および R^2 が、各々独立して、水素、ハロ、または CN であり、

R^3 および R^4 が、各々独立して、 C_{1-6} アルキルであり、

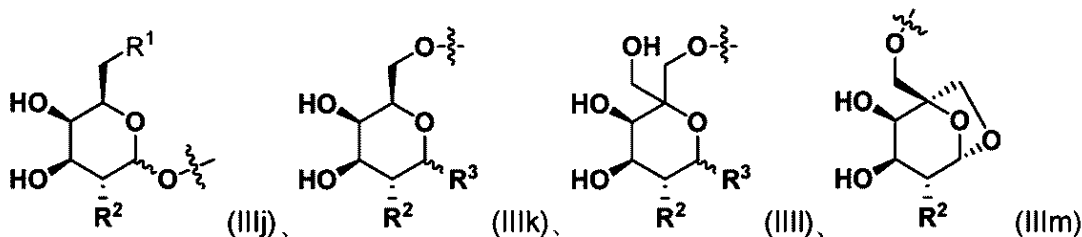
A、B、および C が、各々独立して、CH または N であり、

D が、各々独立して、O または S である、条項 161～165 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0547】

条項 168. 各 X が、独立して、式 (IIIj)、(IIIk)、(IIIl)、および (III m) からなる群から選択され、

【化 3 5 0】

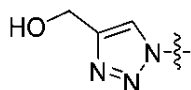


20

、式中、

R^1 が、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、または

【化 3 5 1】

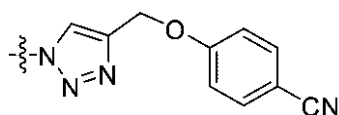


であり、R が、 C_{1-6} アルキルであり、

R^2 が、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCF}_3$ 、

$-\text{NHCOCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、および

【化 3 5 2】



30

からなる群から選択され、

R^3 が、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、および $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ からなる群から選択される、条項 161～165 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0548】

条項 169. 条項 161～168 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたは薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

【0549】

40

50

条項 170. m が、4～8 の整数である、条項 169 に記載の薬学的組成物。

【0550】

条項 171. m が、4 である、条項 170 に記載のコンジュゲートまたは薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物。

【0551】

条項 172. 抗体が、IgG 抗体である、条項 163～168 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0552】

条項 173. 抗体が、ヒト化抗体である、条項 163～168 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0553】

条項 174. 抗体が、分泌されたまたは可溶性タンパク質に特異的に結合する、条項 163～168 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0554】

条項 175. 抗体が、細胞表面受容体に特異的に結合する、条項 163～168 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0555】

条項 176. 抗体が、プログラム死リガンド-1 (PD-L1) タンパク質に特異的に結合する、条項 163～168 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0556】

条項 177. 抗体が、血管内皮増殖因子 (VEGF) タンパク質に特異的に結合する、条項 163～168 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0557】

条項 178. 抗体が、線維芽細胞成長因子受容体 2 (FGFR2) タンパク質または線維芽細胞成長因子受容体 3 (FGFR3) タンパク質に特異的に結合する、条項 163～168 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0558】

条項 179. 抗体が、セツキシマブである、条項 163～168 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0559】

条項 180. 抗体が、マツズマブである、条項 163～168 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0560】

条項 181. 抗体が、アテゾリズマブである、条項 163～168 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0561】

条項 182. 疾患または障害を必要とする対象に、有効量の、条項 163～168 のいずれか一項に記載のコンジュゲートもしくは薬学的に許容される塩または条項 169 に記載の薬学的組成物を投与することによって疾患または障害を治療する、方法。

【0562】

条項 183. 疾患または障害が、炎症性疾患である、条項 182 に記載の方法。

【0563】

条項 184. 疾患または障害が、自己免疫疾患である、条項 182 に記載の方法。

【0564】

条項 185. 疾患または障害が、がんである、条項 182 に記載の方法。

【実施例】

【0565】

この節の実施例は、限定ではなく、説明の目的のために提供されている。

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1】

略語／頭字語

頭字語/略語	意味
Ab	抗体
AF647	Alexa Fluor 647
BCA	ビシンコニン酸
BMPS	3-マレイミドプロピオン酸 N-ヒドロキシスクシンイミドエステル
BSA	ウシ血清アルブミン
Ctx	セツキシマブ
DAPI	4',6-ジアミジノ-2-フェニルインドール
DAR	薬物対抗体比
DBU	1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデク-7-エン
DCC	N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド
DCM	ジクロロメタン
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド
DMEM	ダルベッコ修飾イーグル培地
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DOL	標識度
DTNB	5,5'-ジチオビス-(2-ニトロ安息香酸)
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
EGFR	上皮成長因子受容体
EMCS	6-マレイミドカブロン酸 N-スクシンイミジルエステル
FACS	フローサイトメトリー染色
FBS	ウシ胎児血清
HBVS	1,6-ヘキサニビス-ビニルスルホン
HEPES	(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸)
HIC	疎水性相互作用クロマトグラフィー
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
GMBS	4-マレイミド酪酸 N-ヒドロキシスクシンイミドエステル
IgG	免疫グロブリン G
KO	ノックアウト
LC-SMCC	スクシンイミジル-4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート
M6P	マンノース-6-リン酸

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

頭字語/略語	意味
M6PR	マンノース-6-リン酸受容体
MBS	m-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル
MFI	平均蛍光強度
MPBH	4-(4-N-マレイミドフェニル)酪酸ヒドラジド塩酸塩
MS	質量分析
Mtz	マツズマブ
NMP	N-メチル-2-ピロリドン
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
PEG	ポリエチレングリコール
PFA	パラホルムアルデヒド
RIPA	放射性免疫沈降アッセイ
RT	室温
SBAP	スクシンイミジル 3-(プロモアセトアミド)プロピオネート
SEC	サイズ排除クロマトグラフィー
SIA	スクシンイミジルヨードアセテート
SIAB	スクシンイミジル(4-ヨードアセチル)アミノベンゾエート
SMCC	スクシンイミジル-4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート
SMPB	スクシンイミジル 4-(p-マレイミドフェニル)ブチレート
SMPH	スクシンイミジル 6-((p-マレイミドプロピオンアミド)ヘキサノエート)
Sulfo-EMCS	N-ε-マレイミドカプロイル-オキシスルホスクシンイミドエステル
Sulfo-GMBS	N-γ-マレイミドブチリル-オキシスルホスクシンイミドエステル
Sulfo-KMUS	N-κ-マレイミドウンデカノイル-オキシスルホスクシンイミドエステル
Sulfo-MBS	m-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスルホスクシンイミドエステル
Sulfo-SIAB	スルホスクシンイミジル(4-ヨードアセチル)アミノベンゾエート
Sulfo-SMCC	4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシリック 3-スルホ-n ヒドロキシスクシンイミドエステル
Sulfo-SMPB	スルホスクシンイミジル 4-(N-マレイミドフェニル)ブチレート
SVSB	スクシンイミジル-(4-ビニルスルホン)ベンゾエート
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TCEP	トリス(2 カルボキシエチル)ホスフィン
Ts	トシル

【表 1 1 - 3】

頭字語/略語	意味
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー
w/v	重量/体積

化合物の調製

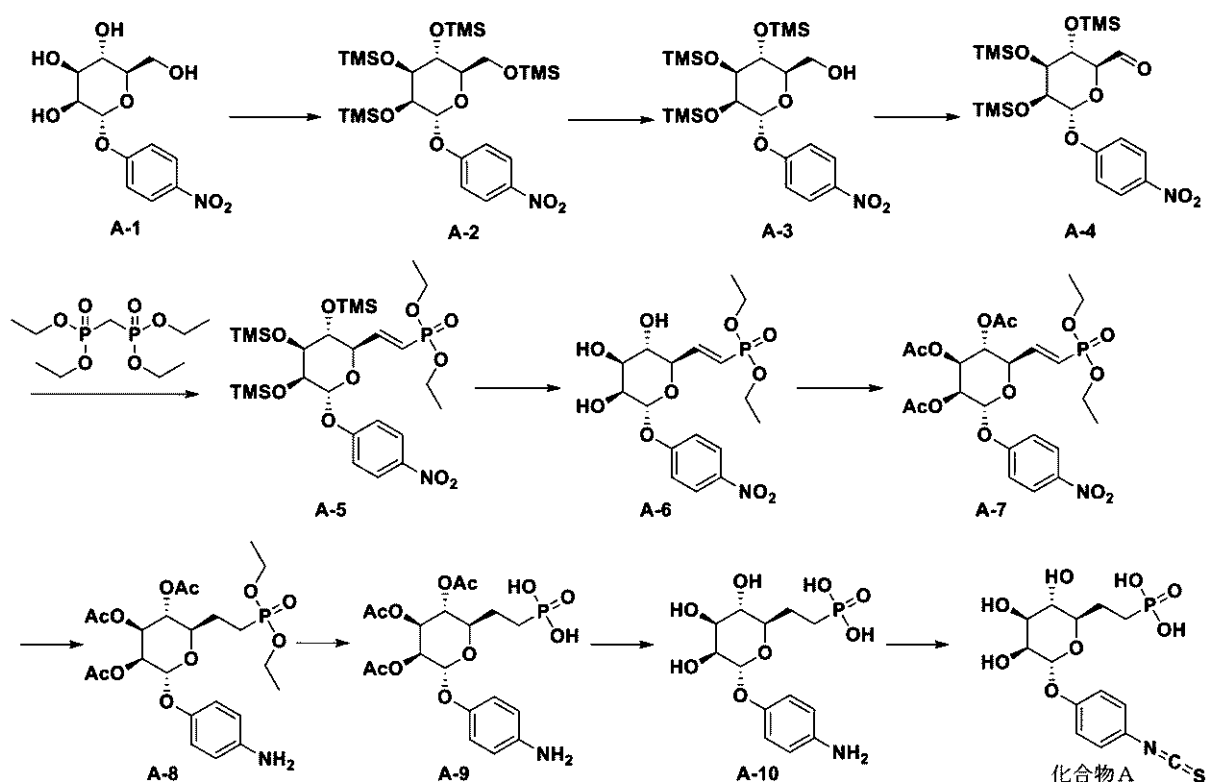
以下は、本明細書に記載の化合物をどのように調製および試験することができるかの例示的なスキームおよび実施例である。実施例はいくつかの実施形態のみを表すことができるが、以下の実施例は、例示であり、限定的ではないことを理解されたい。すべての置換基は、別途指示のない限り、すでに定義されたとおりである。試薬および出発材料は、当業者にとって容易に入手可能である。記載された経路の各々についての特定の合成ステップは、異なる方法で、または異なるスキームからのステップと組み合わせて、本明細書に記載の化合物を調製するために組み合わせられ得る。

【0567】

マンノース-6-リン酸 (M6P) リガンド

化合物 A. (2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-イソチオシアナトフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (化合物 A) の合成

【化353】



【0568】

((2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(4-ニトロフェノキシ)-6-(((トリメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイル)トリス(オキシ)トリス(トリメチルシラン) (A-2)

【0569】

DMF (500 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-2-(ヒドロキシメチル)-6-(4-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリオール (A-1) (1.0 当量、26.0 g、86.37 mmol) の溶液を、0 °C に冷却した。次いで、トリエチルアミン (6.4 当量、288 mL、552.0 mmol) およびトリメチルシリルクロリド (24.0 当量 70 mL、2071.0 mmol) を、窒素雰囲気下で上記の溶液に加えた。得られた混合物を、窒素下で、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチルと水との間で分配した。水層を、酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 5 % 酢酸エチル) により精製して、中間体 A-2 を無色油として得

た。収量：36.8 g (72.3%) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (dd, $J=12.36$, 3.16 Hz, 2H), 7.16 (dd, $J=12.4$, 3.12 Hz, 2H), 5.37 (d, $J=2.36$ Hz, 1H), 3.99–3.87 (m, 3H), 3.72–3.69 (m, 2H), 3.50–3.48 (m, 1H), 0.2–0.07 (m, 36H)。

【0570】

((2R, 3R, 4S, 5S, 6R)–6–(4–ニトロフェノキシ)–3, 4, 5–トリス((トリメチルシリル)オキシ)テトラヒドロ–2H–ピラン–2–イル)メタノール (A–3)

【0571】

DCM：メタノール (8：2 比、100 mL) の混合物中の中間体 A–2 (1.0 当量、10.0 g、16.97 mmol) の攪拌溶液に、酢酸アンモニウム (1.5 当量、1.96 g、25.46 mmol) を、窒素下で、室温で加えた。得られた混合物を、窒素下で、室温で16時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチルと水との間で分配した。水層を、酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中20～30%酢酸エチル) により精製して、中間体 A–3 を白色固体として得た。収量：7.0 g (80%) ; LC–MS m/z 516.13 [M–1][–]。

【0572】

((2S, 3R, 4S, 5S, 6R)–6–(4–ニトロフェノキシ)–3, 4, 5–トリス((トリメチルシリル)オキシ)テトラヒドロ–2H–ピラン–2–カルバルデヒド (A–4)

【0573】

DCM (5 mL) 中の塩化オキサリル (1.1 当量、0.5 mL、5.31 mmol) の攪拌溶液に、DCM (5 mL) 中の DMSO (2.2 当量、0.76 mL、10.62 mmol) の溶液を5分にわたって–78℃で加えた。–78℃で20分間攪拌した後、DCM (10 mL) 中の中間体 A–3 (1.0 当量、2.5 g、4.83 mmol) の溶液を混合物に加えた。反応混合物を–78℃で60分間さらに攪拌し、続いてトリエチルアミン (5.0 当量、3.4 mL、24.15 mmol) を加えた。得られた混合物を、1時間にわたって室温に到達させた。濁った混合物を DCM で希釈し、水で洗浄し、続いてブライン溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高真空下で濃縮して、中間体 A–4 (2.2 g、粗製) を薄茶色のゲルとして得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

【0574】

ジエチル ((E)–2–((2R, 3R, 4S, 5S, 6R)–6–(4–ニトロフェノキシ)–3, 4, 5–トリス((トリメチルシリル)オキシ)テトラヒドロ–2H–ピラン–2–イル)ビニル)ホスホネート (A–5)

【0575】

乾燥 THF (20 mL) 中のテトラエチルメチレンビス (ホスホネート) (1.5 当量、1.85 g、6.40 mmol) の攪拌懸濁液を、–78℃に冷却し、ヘキサン 2.0 M 中の $n\text{-BuLi}$ (1.25 当量、2.6 mL、5.33 mmol) を加えた。得られた混合物を、–78℃で1時間攪拌し、次いで乾燥 THF (10 mL) 中の中間体 A–4 (1.0 当量、2.2 g、4.27 mmol) を–78℃で加えた。浴を取り除き、反応混合物を室温にし、12時間攪拌し続けた。飽和 NH_4Cl 水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で洗浄し、続いて飽和ブライン溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の30～40%酢酸エチル) により精製して、中間体 A–5 を無色のゲルとして得た。収量 (1.3 g、48%) ; LC–MS m/z 650.57 [M+1]⁺。

【0576】

ジエチル ((E)–2–((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)–3, 4, 5–トリヒド

10

20

30

40

50

ロキシ-6-(4-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ビニル)
)ホスホネート(A-6)

【0577】

メタノール(15 mL)中の中間体A-5(1.0当量、1.3 g、1.54 mmol)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で、Dowex 50WX8水素型を室温に加えた。得られた混合物を、窒素下、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を真空下で濃縮して、ジエチル((E)-2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ビニル)ホスホネート(6)を白色固体として得た。収量: 0.78 g (90%); LC-MS m/z 434.17 [M+1]⁺。

10

【0578】

((2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-((E)-2-(ジエトキシホスホリル)ビニル)-6-(4-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート(A-7)

【0579】

ピリジン(10 mL)中の中間体A-6(1.00当量、0.78 g、1.80 mmol)の攪拌溶液に、窒素下で、無水酢酸(10.0当量、1.8 mL、18.0 mmol)を0℃で滴加した。冷却浴を取り除き、得られた混合物を、窒素下で、室温で16時間攪拌した。ピリジンを高真空で除去し、残渣を酢酸エチルと水性1N HClとの間で分配した。水層を、酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン中の2.5%メタノール)により精製して、中間体A-7を白色固体として得た。収量: 1.0 g (100%); LC-MS m/z 560.17 [M+1]⁺。

20

【0580】

((2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(4-アミノフェノキシ)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート(A-8)

【0581】

メタノール(15 mL)中の中間体A-7(1.0当量、1.0 g、1.78 mmol)の攪拌溶液に、10%パラジウム炭素(0.200 g)を、窒素下で、室温に加えた。得られた混合物を、水素ガス圧(100 psi)下で、室温で16時間攪拌した。反応混合物をセライト床で濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を真空下で濃縮して、中間体A-8を褐色の粘性ゲルとして得た。収量: 0.700 g (73.6%); LC-MS m/z 532.21 [M+1]⁺。

30

【0582】

(2-((2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-6-(4-アミノフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(A-9)

【0583】

アセトニトリル(15 mL)中の中間体A-8(1.00当量、2.0 g、5.73 mmol)の攪拌溶液に、窒素下で、プロモトリメチルシラン(5.0当量、3.8 mL、28.65 mmol)を0℃で滴加した。冷却浴を取り出し、得られた混合物を、窒素下で、室温で16時間攪拌した。揮発性物質をロータリーエバポレーターで除去し、残渣を高真空下で乾燥させた。粗残渣をジエチルエーテルで粉碎し、高真空下で乾燥させて、中間体A-9を褐色固体として得た。収量: 2.2 g、粗製。LC-MS m/z 476.0 [M+1]⁺。

40

【0584】

(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-アミノフェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(A-10)

50

【0585】

メタノール：水（8：2、15 mL）の混合物中の中間体A-9（1.0当量、2.0 g、4.21 mmol）の攪拌溶液に、窒素下で、トリエチルアミン（5.0当量、2.93 mL、21.05 mmol）を0℃で滴加した。冷却浴を取り出し、得られた混合物を、室温で16時間攪拌した。メタノールをロータリーエバポレーターで除去し、残渣を高真空下で乾燥させた。残渣を水中に取り込み、分取HPLC（5 mM 酢酸アンモニウムを含む水中の2～10%アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、中間体A-10を褐色固体として得た。収量：0.350 g（25%）；LC-MS m/z 348.0 [M-H]⁻。

【0586】

（2-（（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-（4-イソチオシアナトフェノキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）エチル）ホスホン酸（化合物A）

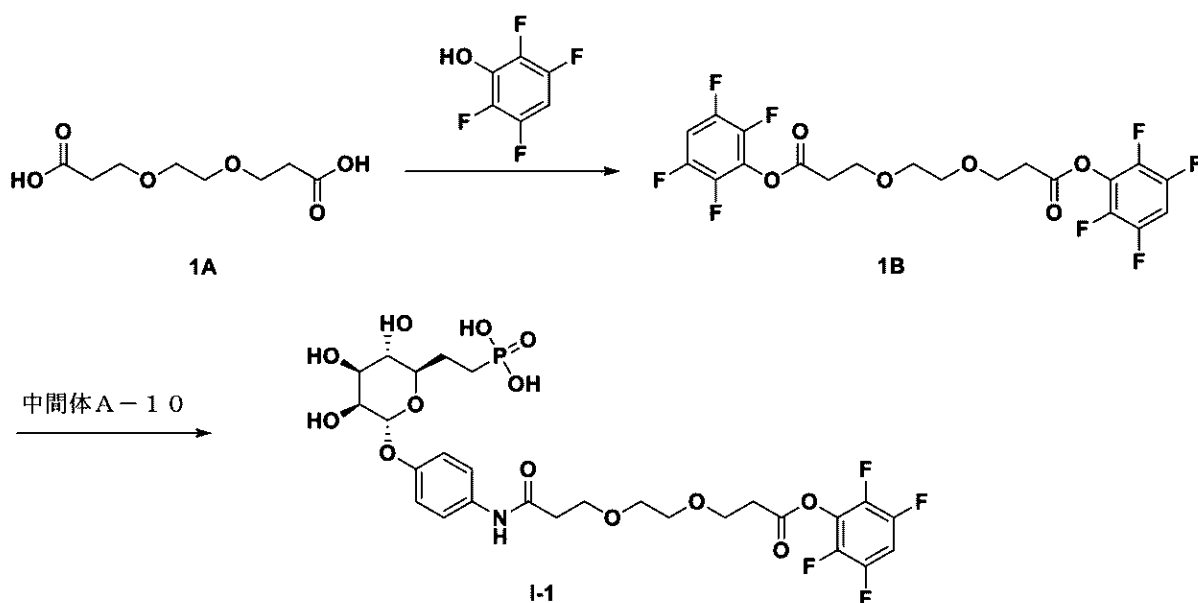
【0587】

エタノール：水（7：3）（20 mL）の混合物中の中間体A-10（1.0当量、1.75 g、5.01 mmol）の攪拌溶液に、窒素下で、チオホスゲン（5.00当量、1.92 mL、25.05 mmol）を0℃で滴加した。冷却浴を取り出し、得られた混合物を、窒素下で、室温で3時間攪拌した。揮発性物質をロータリーエバポレーターで除去し、残渣を高真空下で乾燥させた。残渣を水中に取り込み、分取HPLC（5.0 mmolの酢酸アンモニウムを含む水中の20～40%アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物Aを白色固体として得た。収量：0.135 g（6.8%）LC-MS m/z 392.08 [M+1]⁺；¹H NMR（400 MHz, D₂O）δ 7.32（d, J=8.92 Hz, 2H）, 7.12（d, J=8.96 Hz, 2H）, 5.57（s, 1H）, 4.13（s, 1H）, 3.96（dd, J=9.16, 3.44 Hz, 1H）, 3.59–3.48（m, 2H）, 2.03–1.88（m, 1H）, 1.68–1.54（m, 2H）, 1.27–1.15（m, 1H）。

【0588】

実施例1：化合物I-1の合成

【化354】



【0589】

酢酸エチル（4 mL）中の3, 3'-（エタン-1, 2-ジイルビス（オキシ））ジプロピオン酸（1A）（1.0当量、0.200 g、0.96 mmol）および2, 3, 5

、6-テトラフルオロフェノール（2.0当量、0.315g、1.9mmol）の溶液を、0℃で冷却し、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量、0.44mL、2.8mmol）を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライト床で濾過し、セライト床を酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲル（100～200メッシュ）およびヘキサン中の0～10%酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物1Bを無色の粘性液体として得た。収量：0.370g、76.1%；LC-MS m/z 500.96 [M-1]⁻。

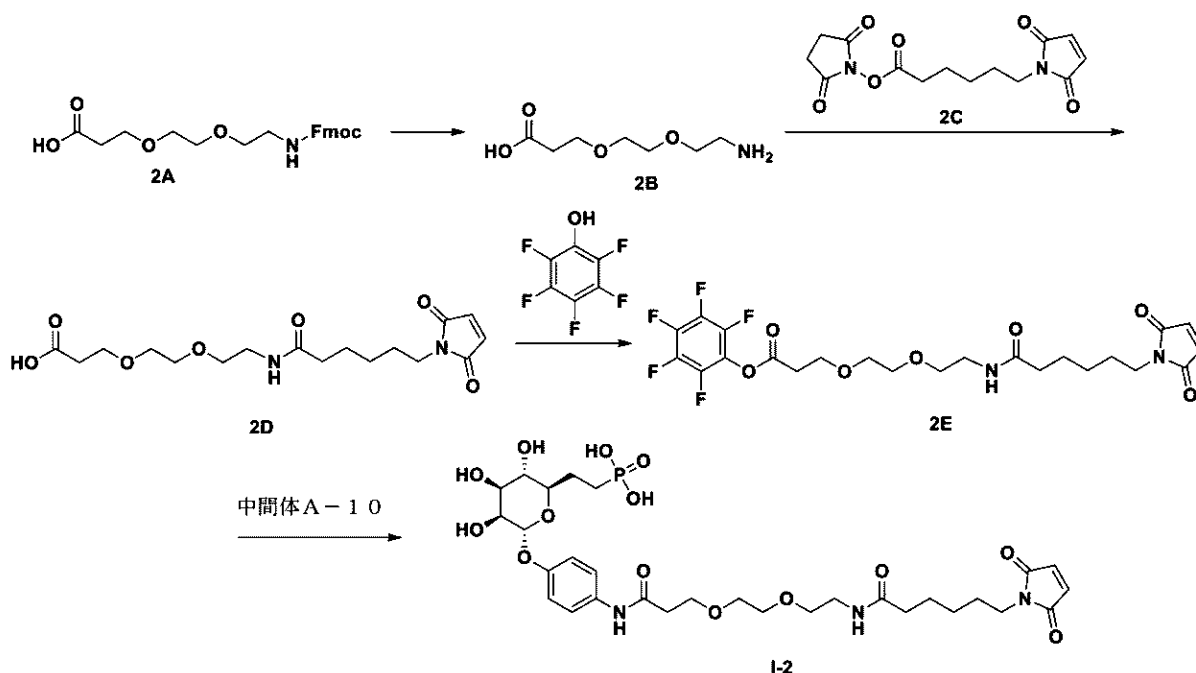
【0590】

中間体A-10（1.0当量、0.040g、0.11mmol）をジメチルスルホキシド（1mL）に溶解し、トリエチルアミン（10.0当量、0.15mL、1.1mmol）を加えた。別のバイアルにおいて、化合物1B（5.0当量、0.276g、0.55mmol）をジメチルスルホキシド（1mL）に溶解し、前の混合物をこの混合物に滴加した（30分間にわたって）。反応混合物を、室温で5分間攪拌した。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC（0.1%TFAを含む水中の25～45%アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-1をオフホワイト色の固体として得た。収量：0.002g、2.5%；LC-MS m/z 686.25 [M+1]⁺；¹H NMR（400MHz，D₂O）δ 7.35（d，J=8.88Hz，2H），7.29-7.23（m，1H），7.07（d，J=8.96Hz，2H），5.50（s，1H），4.13（bs，1H），3.98-3.95（m，1H），3.91（t，J=5.64Hz，2H），3.86（t，J=5.72Hz，2H），3.72（s，4H），3.58（d，J=7.32Hz，2H），2.96（t，J=5.76Hz，2H），2.66（t，J=5.8Hz，2H），2.03-2.00（m，1H），1.74-1.63（m，2H），1.32-1.26（m，1H）。

【0591】

実施例2：化合物I-2の合成

【化355】



【0592】

アセトニトリル（16mL）中の1-（9H-フルオレン-9-イル）-3-オキソ-2，7，10-トリオキサ-4-アザトリデカン-13-オイック酸（2A）（2.0g

、5.00 mmol)の攪拌溶液に、ピペリジン(4 mL)を加え、反応混合物を1時間攪拌した。反応の進行を、TLCによりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を濃縮して粗製にした。粗製物をヘキサンで洗浄し、乾燥させて、化合物2Bをオフホワイト色の半固体として得た。収量：0.85 g、96%；LC-MS m/z 178.06 $[M+1]^+$ 。

【0593】

N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)中の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノエート(2C)(1.0 g、3.24 mmol)および化合物2B(0.86 g、4.87 mmol)の攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.46 mL、8.11 mmol)を加え、反応混合物を3時間攪拌した。反応の進行を、LC-MSによりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を分取HPLC(70%の5 mM酢酸アンモニウム中の30%ACNを使用するXBSカラム)により精製して、化合物2Dを褐色油として得た。収量：0.6 g、43%；LC-MS m/z 371.22 $[M+1]^+$ 。

【0594】

酢酸エチル(10 mL)中の化合物2D(0.35 g、0.945 mmol)およびペンタフルオロフェノール(0.17 g、0.945 mmol)の攪拌溶液に、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.13 g、1.04 mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行を、TLCおよびLC-MSによりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物をフィルターカートリッジで濾過し、少量の酢酸エチル(2 mL)で洗浄し、不活性雰囲気下で、減圧下で濃縮して、粗化合物2Eを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。収量：0.2 g、(粗製物)；LC-MS m/z 537.19 $[M+1]^+$ 。

【0595】

ジメチルスルホキシド(2 mL)中の中間体A-10(0.05 g、0.14 mmol)、粉末分子篩および化合物2E(0.11 g、0.21 mmol)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(0.04 g、0.42 mmol)を滴加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行を、LC-MSによりモニタリングした。反応混合物を分取HPLC(60%の5 mM酢酸アンモニウム中の40%ACNを使用するXB-C-18カラム)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-2を白色固体として得た。収量：0.03 g、31%；LC-MS m/z 702.31 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, D_2O) δ 7.37 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.77 (s, 2H), 5.52 (d, $J=1.48$ Hz, 1H), 5.20 (bs, 1H), 4.14-4.13 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.85 (t, $J=5.88$ Hz, 2H), 3.72-3.66 (m, 6H), 3.60-3.55 (m, 4H), 3.42 (t, $J=6.96$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J=5.28$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J=5.84$ Hz, 2H), 2.10 (t, $J=7.32$ Hz, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 4H)。

【0596】

実施例3：化合物I-3の合成

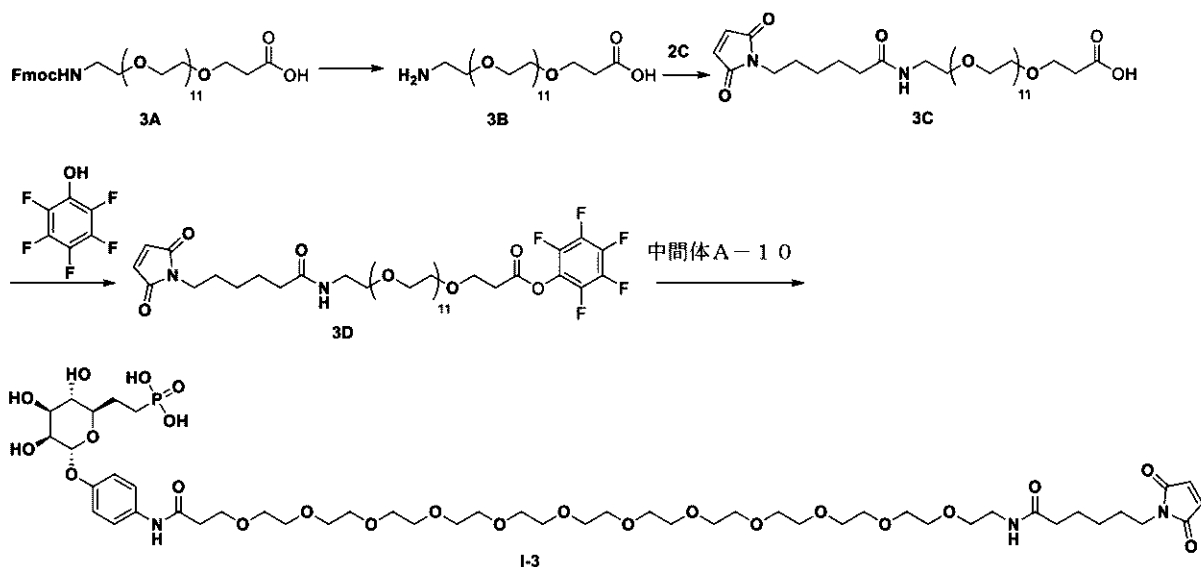
10

20

30

40

【化 3 5 6】



10

【0 5 9 7】

ピペリジン (1 mL) を、アセトニトリル (9 mL) 中の 1-(9H-フルオレン-9-イル)-3-オキソ-2, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカオキサ-4-アザトリテトラコンタン-43-オイック酸 (3A) (1.0 g、1.19 mmol) の攪拌溶液に室温で加え、反応を 1 時間維持した。反応の進行を、TLC によりモニタリングした。完了後、反応混合物を濃縮して、粗残渣を得た。残渣をヘキサン (10 mL × 4) で洗浄し、真空下で乾燥させて、化合物 3B (0.700 g、95%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、ジメチルスルホキシド-d₆) δ 3.60–3.45 (m, 48 H), 2.75 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.28 (t, J = 6.7 Hz, 2 H)。

20

【0 5 9 8】

室温で、N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の化合物 3B (0.600 g、0.971 mmol) および 2C (0.449 g、1.46 mmol) の攪拌溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.448 mL、2.43 mmol) を加え、反応物を 3 時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、濃厚な残渣を得た。残渣を、5 mM 酢酸アンモニウム緩衝液を含む水中の溶離液 20~45% アセトニトリルを含む X B-C 18 (19 × 250 mm) 10 μ カラムを使用する分取 HPLC により精製した。所望の画分を合わせ、凍結乾燥して、化合物 3C を淡黄色の油として得た。LC-MS m/z 809.5 [M-1]⁻: 収量: 0.433 g、55%。

30

【0 5 9 9】

酢酸エチル (5 mL) 中の化合物 3C (0.15 g、0.185 mmol) およびペンタフルオロフェノール (0.040 g、0.222 mmol) の攪拌溶液に、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (0.028 g、0.222 mmol) を 0°C で加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を、TLC および LC-MS によりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物中のジイソプロピル尿素によって観察された固体をフィルターカートリッジで濾過し、少量の酢酸エチル (2 mL) で洗浄し、真空下で濃縮して、粗化合物 3D を得、これを次のステップのためにさらに精製しなかった。LC-MS m/z 994.5 [M+H₂O]⁺: 収量: 0.120 g、66%。

40

【0 6 0 0】

ジメチルスルホキシド (0.5 mL) 中の中間体 A-10 (0.032 g、0.091 mmol) を、ジメチルスルホキシド (0.5 mL) 中の化合物 3D (0.099 g、0.101 mmol) の攪拌溶液に室温で滴加し、5 分間攪拌した。トリエチアミン (0.013 g、0.137 mmol) を反応混合物に加え、反応を室温で 16 時間維持し、続

50

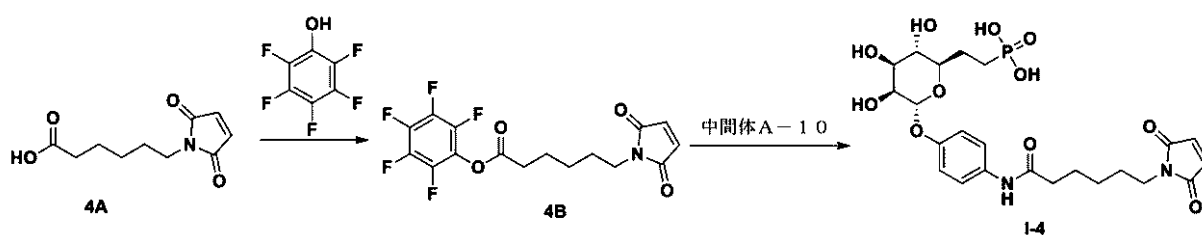
いて 0.1% TFA を含む水中の溶離液 40~60% アセトニトリルを含む Sunfire C18 (19×250mm) 10μ カラムを使用した分取 HPLC を行った。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、所望の化合物 I-3 (0.011g、収率 10%) を濃厚なシロップとして得た。LC-MS m/z 1142.6 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.27 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.83 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.20–4.15 (m, 1H), 4.05–3.98 (m, 1H), 3.88 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.75–3.58 (m, 4H), 3.49 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.23 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.10–1.98 (m, 1H), 1.75–1.55 (m, 6H), 5.56 (s, 1H), 1.38–1.20 (m, 2H)。

10

【0601】

実施例 4：化合物 I-4 の合成

【化 357】



20

【0602】

酢酸エチル (50mL) 中の 6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサン酸 (4A) (1.0当量、2.5g、11.8mmol) および 2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェノール (1.0当量、2.17g、11.8mmol) の溶液を 0℃ で冷却し、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (1.1当量、2.0mL、12.9mmol) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物をセライト床で濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲル (100~200メッシュ) およびヘキサン中の 0~25% 酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 4B を白色固体として得た。収量：3.50g、79.5%；LC-MS m/z 377.99 $[M+1]^+$ 。

30

【0603】

中間体 A-10 (1.0当量、0.050g、0.14mmol) をジメチルスルホキシド (1mL) に溶解し、トリエチルアミン (3.0当量、0.06mL、0.42mmol) および化合物 4B (2.0当量、0.105g、0.28mmol) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取 HPLC (5mM 酢酸アンモニウムを含む水中の 8~15% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 I-4 をオフホワイト色の固体として得た。収量：0.006g、8.0%；LC-MS m/z 543.27 $[M+1]^+$ ； ^1H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.35 (d, $J=8.96$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.77 (s, 2H), 5.58 (d, $J=1.64$ Hz, 1H), 4.17–4.16 (m, 1H), 4.02–3.95 (m, 1H), 3.63–3.57 (m, 2H), 3.52 (t, $J=6.84$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J=7.24$ Hz, 2H), 2.06–1.98 (m, 1H), 1.74–1.58 (m, 6H), 1.37–1.22 (m, 3H)。

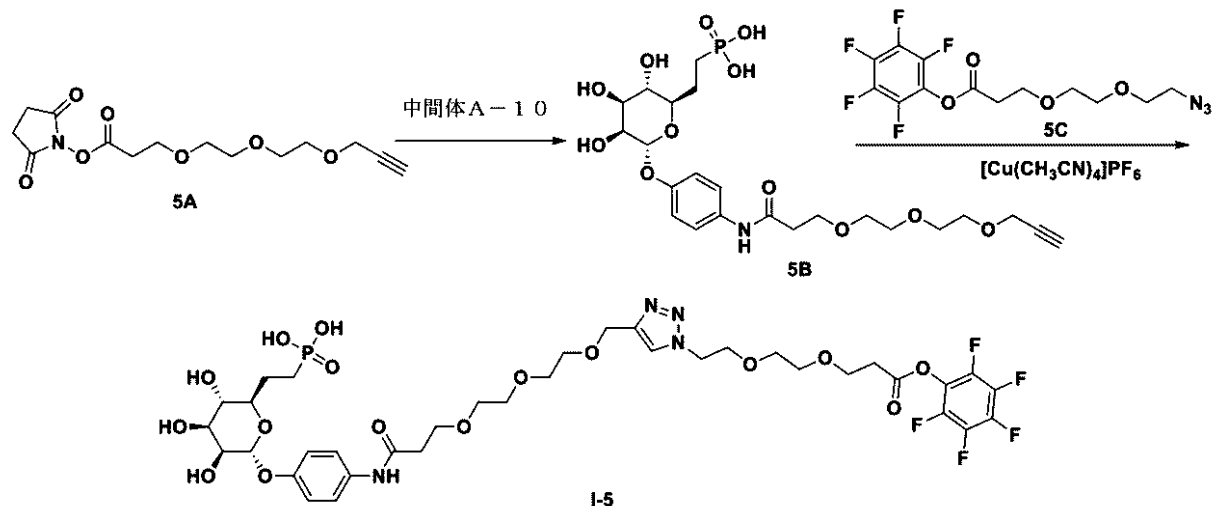
40

【0604】

実施例 5：化合物 I-5 の合成

50

【化 3 5 8】



10

【0 6 0 5】

ジメチルスルホキシド (1.0 mL) において、分子篩 (粉末、触媒担体、ナトリウム Y ゼオライト、Aldrich カタログ番号 334448) を加え、続いて中間体 A-10 (1.0 当量、0.060 g、0.172 mmol)、トリエチルアミン (3.0 当量、0.074 mL、0.515 mmol)、および 2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 3-(2-(2-(プロプ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノエート (5A) (1.0 当量、0.053 g、0.172 mmol) を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 14~33% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 5B をオフホワイト色の粘着性固体として得た。収量: 0.018 g、17.93%; LC-MS m/z 548.32 $[\text{M}+1]^+$ 。

20

【0 6 0 6】

ジメチルスルホキシド (0.6 mL) 中の化合物 5B (1.0 当量、0.018 g、0.032 mmol) および ペルフルオロフェニル 3-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)プロパノエート (5C) (1.2 当量、0.014 g、0.039 mmol) の溶液を、室温で 5 分間攪拌した。次いで、テトラキス (アセトニトリル) 銅 (I) ヘキサフルオロホスフェート (2.8 当量、0.034 g、0.092 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 40~60% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 I-5 を白色固体として得た。収量: 0.015 g、48.67%; LC-MS m/z 917.37 $[\text{M}+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.97 (s, 1H), 7.36 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.59-4.55 (m, 2H), 4.15-4.14 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 3H), 3.87-3.81 (m, 4H), 3.70-3.57 (m, 14H), 2.97 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.00 (bs, 1H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.33 (bs, 1H)。

30

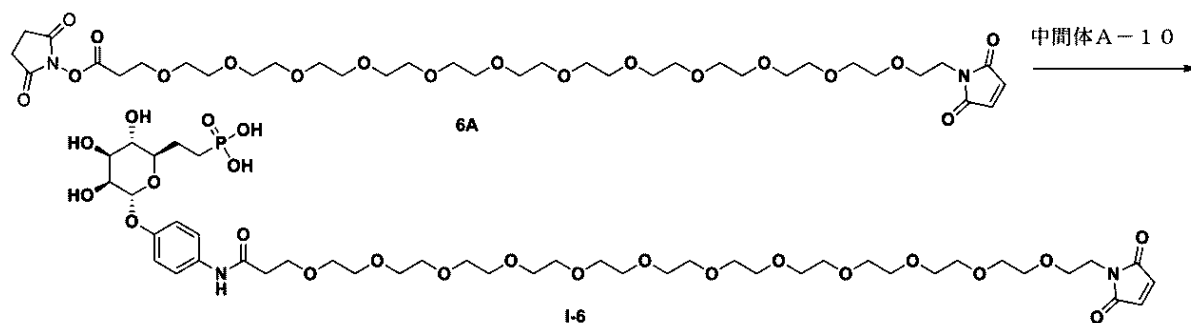
40

【0 6 0 7】

実施例 6: 化合物 I-6 の合成

50

【化 3 5 9】



10

【0 6 0 8】

ジメチルスルホキシド (2 mL) 中の中間体 A-10 (0.02 g、0.057 mmol)、粉末分子篩、および 2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-ドデカオキサノナトリアコンタン-39-オエート (6A) 0.07 g、0.085 mmol の攪拌溶液に、トリエチルアミン (0.018 g、0.172 mmol) を滴加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を、LC-MS によりモニタリングした。反応混合物を分取 HPLC (30% ACN および 70% H₂O 中の 0.1% TFA を使用する Xselect-フェニルヘキシル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 I-6 を白色固体として得た。収量：0.0065 g、11%；LC-MS m/z 1029.58 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.86 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 5.88 Hz, 2H), 3.71–3.61 (m, 50H), 2.69 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.15–1.95 (m, 1H), 1.75–1.61 (m, 2H), 1.43–1.25 (m, 1H)。

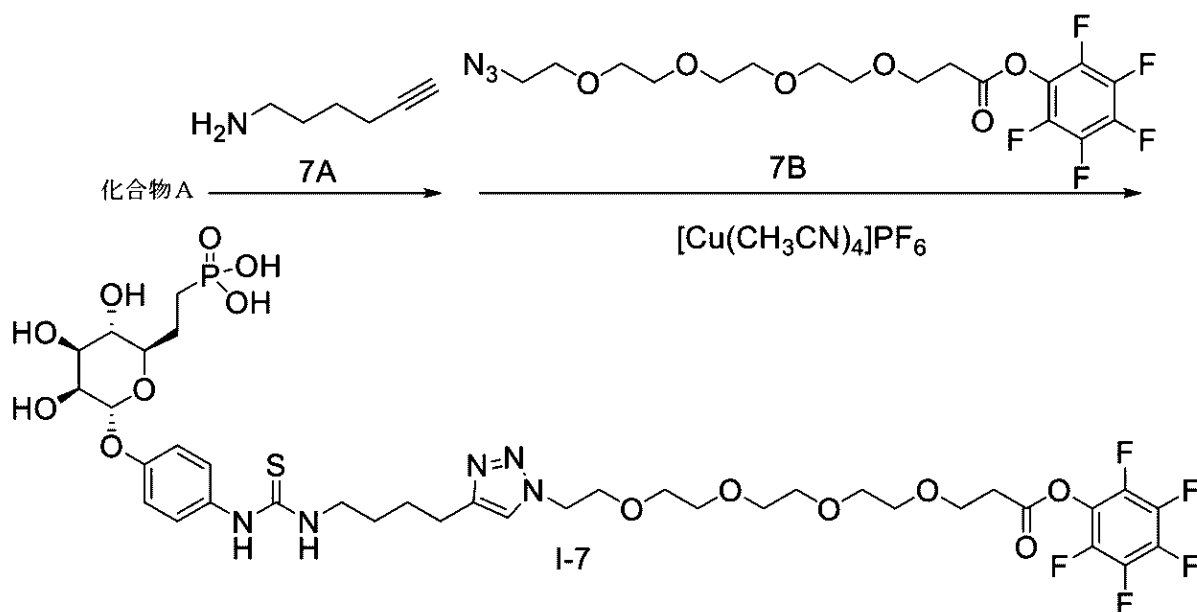
20

【0 6 0 9】

実施例 7：化合物 I-7 の合成

30

【化 3 6 0】



40

【0 6 1 0】

NMP (0.15 mL) 中のヘキシ-5-エン-1-アミン (7A) (1.20 当量、

50

3.9 mg、0.0405 mmol) の溶液を、攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内で化合物A (1.00当量、13.2 mg、0.0337 mmol) に加えた。得られた混合物に蓋をして、室温で30分間攪拌した(固体をゆっくりと溶解して、透明な黄色の溶液を得た)。NMP (0.20 mL) 中のアジド-PEG4-ペンタフルオロフェノールエステル(7B) (1.50当量、23.1 mg、0.0506 mmol) の溶液を加え、続いてテトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(3.00当量、37.7 mg、0.101 mmol) を加えた。得られた透明な暗黄色の溶液に蓋をして、室温で30分間攪拌した。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC (0.1% TFAを含む水中の15~60%アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-7を白色固体として得た。収量: 11.1 mg、35%; LC-MS m/z 946.5 $[M+1]^+$; ^1H NMR (300 MHz, D_2O を含むDMSO- d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.25 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.86-3.68 (m, 5H), 3.67-3.23 (m, 17H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.00-1.81 (m, 1H), 1.69-1.41 (m, 6H), 1.30-1.07 (m, 1H)。

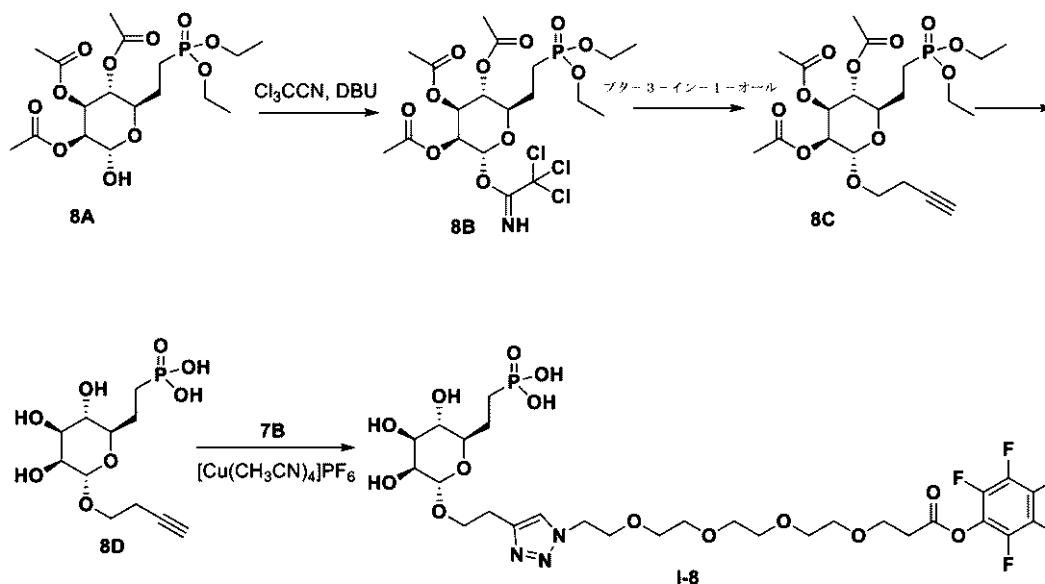
10

【0611】

実施例8: 化合物I-8の合成

【化361】

20



30

【0612】

DBU (0.05当量、0.025 mL、0.168 mmol) を、窒素下で、DCM (30 mL) 中の(2R, 3R, 4S, 5S, 6S)-2-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)-6-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート(8A) (1.00当量、1.48 g、3.36 mmol) およびトリクロロアセトニトリル(10.0当量、3.4 mL、33.6 mmol) の攪拌溶液に0℃で加えた。得られた混合物を、窒素下で、0℃で攪拌した。さらに、DBU (0.0500当量、0.025 mL、0.168 mmol) を加え、冷却浴を取り除いた。得られた混合物を、室温で45分間攪拌した。溶媒の大部分をロータリーエバポレーターで取り除いた。残渣を、ジクロロメタン中の0.1%トリエチルアミンで事前に平衡化したシリカゲルローディングカラムにロードし、シリカゲルクロマトグラフィー(30%酢酸エチル/ヘキサン中の0.1%トリエチルアミンで事前に平衡化したカラム)(ヘキサン中の30~100%酢酸エチル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、ロータリーエ

40

50

バポレーターで濃縮した。残渣を乾燥ジクロロメタンから2回取り除き、高真空下で30分間乾燥させ、次いで窒素下で -80°C で保存して、化合物8Bを無色の半固体として得た。収量：1.26 g、64%； ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 8.74 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.34 (t, $J=11.2\text{ Hz}$, 1H), 5.20 (t, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 4.16–4.00 (m, 4H), 4.00–3.88 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.95–1.64 (m, 4H), 1.31 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 6H)。

【0613】

化合物8B (1.00当量、1.25 g、2.14 mmol) を、窒素下で攪拌しながら乾燥DCM (10 mL) に溶解した。ブター3-エン-1-オール (2.00当量、0.32 mL、4.28 mmol) を加え、得られた混合物を窒素下で攪拌しながら -78°C に冷却した。ジクロロメタン (5 mL) 中の三フッ化ホウ素ジエチルエーテル (0.500当量、0.13 mL、1.07 mmol) の溶液をゆっくりと加えた。 -78°C の冷却浴を取り除き、反応混合物を窒素下で50分間ゆっくりと温めた。反応混合物を水/氷浴で冷却し、窒素下で、 0°C でさらに30分間攪拌し、次いで後処理した。反応混合物を、ジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。水層を、ジクロロメタンで再度抽出した。合わせた有機物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の20~100%酢酸エチル) により精製して、化合物8Cを無色の粘性油として得た。収量：408 mg、39%；LC-MS m/z 493.4 [M+1] $^{+}$ ； ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 5.35–5.19 (m, 2H), 5.09 (t, $J=9.9\text{ Hz}$, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.21–3.98 (m, 4H), 3.91–3.68 (m, 2H), 3.64–3.50 (m, 1H), 2.55–2.44 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.07–1.62 (m, 5H), 1.32 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 6H)。

【0614】

プロモトリメチルシラン (5.00当量、0.47 mL、3.57 mmol) を、窒素下で、MeCN (7 mL) 中の化合物8C (1.00当量、352 mg、0.715 mmol) の攪拌溶液に 0°C でゆっくりと加えた。冷却浴を取り除き、得られた混合物を、窒素下で、室温で3.5時間攪拌した。揮発性物質をロータリーエバポレーターで除去し、残渣を高真空下で短時間乾燥させた。残渣を、窒素下で攪拌しながらメタノール (7 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (メタノール中25重量%) (2.50当量、0.41 mL、1.79 mmol) を加えた。得られた混合物を、窒素下で、室温で1時間攪拌した。酢酸 (3.00当量、0.12 mL、2.14 mmol) を加え、次いで揮発性物質をロータリーエバポレーターで除去した。残渣を水中に取り込み、分取HPLC (0.1% TFAを含む水中の0~15%アセトニトリル) により精製した。溶媒の大部分を 30°C のロータリーエバポレーターで除去し、次いで残りを凍結乾燥して乾固させて、化合物8Dを白色固体として得た。収量：208 mg、94%；LC-MS m/z 311.3 [M+1] $^{+}$ ； ^1H NMR (300 MHz, 酸化ジユウテリウム) δ 4.88–4.80 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.84–3.70 (m, 2H), 3.70–3.56 (m, 2H), 3.48 (t, $J=9.7\text{ Hz}$, 1H), 2.57–2.44 (m, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.15–1.61 (m, 4H)。

【0615】

化合物8D (1.00当量、10.0 mg、0.032 mmol) およびアジド-PEG4-ペンタフルオロフェノールエステル7B (1.20当量、17.7 mg、0.039 mmol) を、攪拌しながらNMP (0.3 mL) に溶解した。2分後、テトラキス (アセトニトリル) 銅 (I) ヘキサフルオロホスフェート (2.80当量、33.6 mg、0.090 mmol) を加えた。得られた淡黄色の溶液に蓋をして、室温で30分間攪拌した (ゆっくりとより緑色に変化した)。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢

10

20

30

40

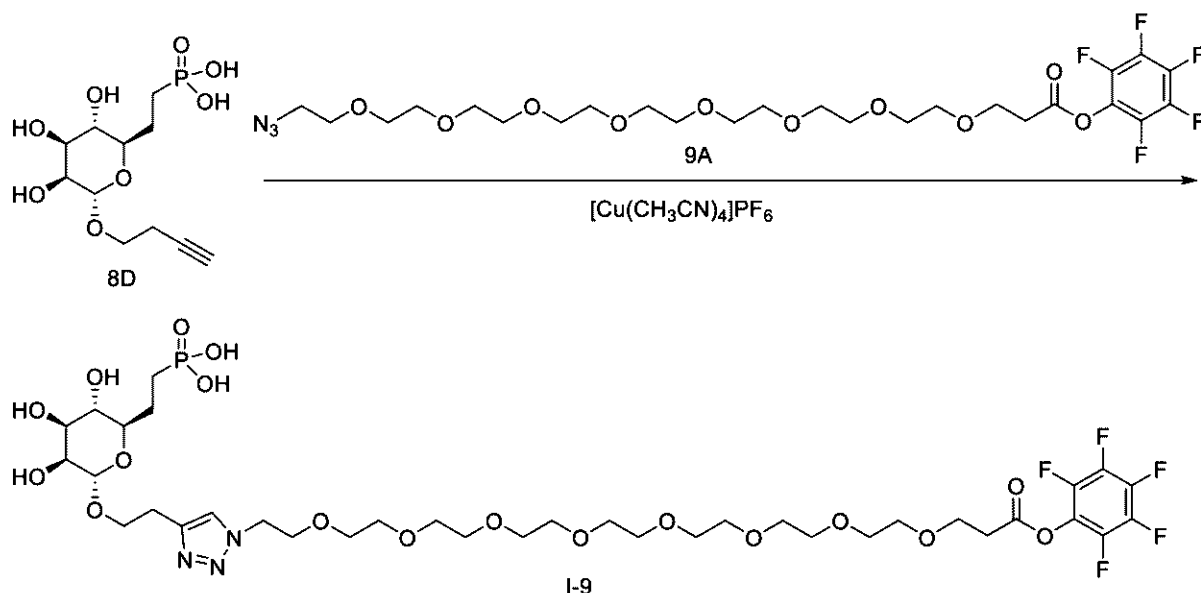
50

酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC（0.1% TFAを含む水中の15～65%アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-8を白色固体として得た。収量：12.3mg、50%；LC-MS m/z 768.5 [M+1]⁺；¹H NMR（300MHz，DMSO-d₆）δ 7.81（s，1H），4.59（s，1H），4.44（bs，2H），3.60–3.30（m，17H），3.27–2.76（m，9H），2.01–1.84（m，1H），1.77–1.58（m，1H），1.56–1.32（m，2H）。

【0616】

実施例9：化合物I-9の合成

【化362】



【0617】

化合物8D（1.00当量、9.8mg、0.0316mmol）およびアジド-PEG8-ペンタフルオロフェノールエステル（9A）（1.20当量、24.0mg、0.0379mmol）を、攪拌しながらNMP（0.3000mL）に溶解した。2分後、テトラキス（アセトニトリル）銅（I）ヘキサフルオロホスフェート（2.80当量、33.0mg、0.0884mmol）を加えた。得られた淡黄色の溶液に蓋をして、室温で30分間攪拌した（ゆっくりとより緑色に変化した）。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC（0.1% TFAを含む水中の15～65%アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-9を白色固体として得た。収量：18.9mg、63%；LC-MS m/z 944.6 [M+1]⁺；¹H NMR（300MHz，D₂Oを含むDMSO-d₆）δ 7.81（s，1H），4.59（s，1H），4.44（s，2H），3.86–3.29（m，34H），3.29–2.69（m，8H），2.01–1.80（m，1H），1.80–1.57（m，1H），1.56–1.30（m，2H）。

【0618】

実施例10：化合物I-10の合成

10

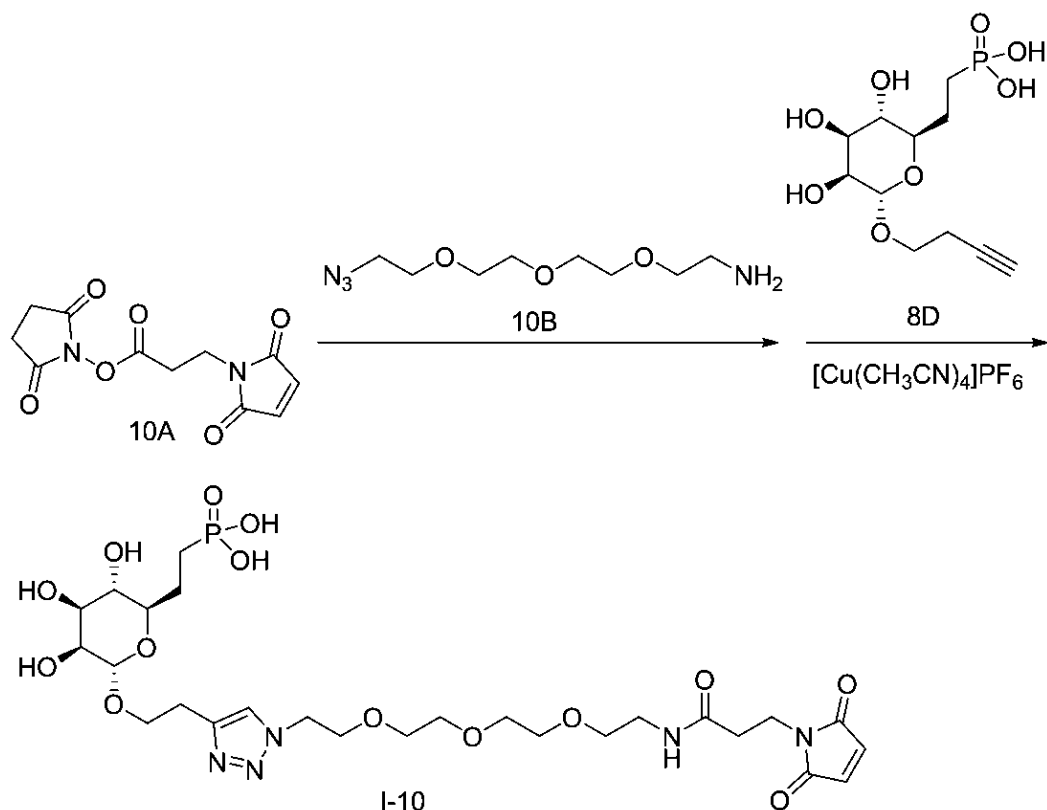
20

30

40

50

【化 3 6 3】



10

20

【0 6 1 9】

NMP (0.3000 mL) 中のアジド-PEG3-アミン (10B) (1.30 当量、14.3 mg、0.0654 mmol) の溶液を、攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内で2,5-ジオキソピロリジン-1-イル3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパノエート (10A) (1.30 当量、17.4 mg、0.0654 mmol) に加えた。得られた無色透明の溶液に蓋をして、室温で30分間攪拌し、次いで攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内で化合物8D (1.00 当量、15.6 mg、0.0503 mmol) に加えた。2分後、テトラキス(アセトニトリル)銅 (I) ヘキサフルオロホスフェート (2.80 当量、52.5 mg、0.141 mmol) を加えた。得られた淡黄色の溶液に蓋をして、室温で30分間攪拌した。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC (0.1% TFAを含む水中の5~40%アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-10を白色固体として得た。収量：17.7 mg、52%；LC-MS m/z 680.5 $[M+1]^+$ ； ^1H NMR (300 MHz, D_2O を含むDMSO- d_6) δ 7.81 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.63-3.26 (m, 15H), 3.26-2.70 (m, 9H), 2.36-2.21 (m, 2H), 2.05-1.83 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 1H), 1.54-1.30 (m, 2H)。

30

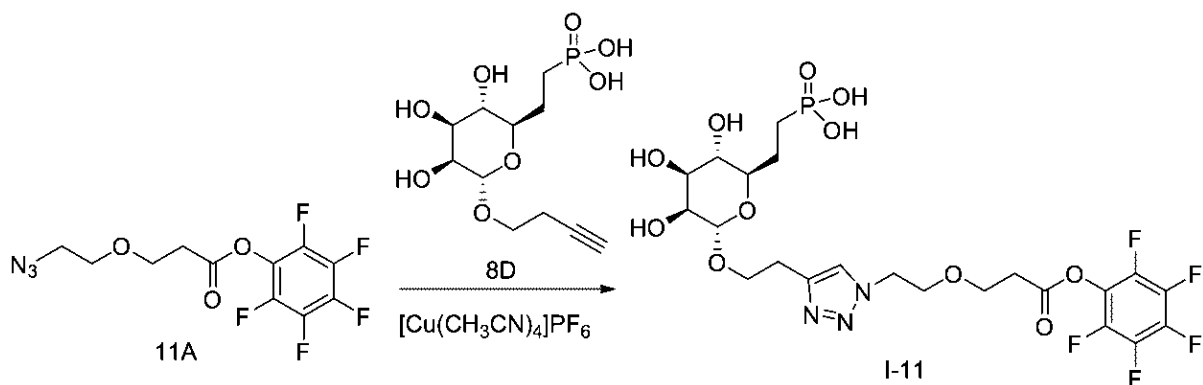
40

【0 6 2 0】

実施例 11：化合物 I-11 の合成

50

【化 3 6 4】



10

【0 6 2 1】

化合物 8 D (1 . 0 0 当量、1 3 . 4 m g、0 . 0 4 3 2 m m o l) およびアジドー P E G 1 - ペンタフルオロフェノールエステル (1 1 A) (1 . 2 0 当量、1 6 . 9 m g、0 . 0 5 1 8 m m o l) を、攪拌しながら N M P (0 . 3 0 0 0 m L) に溶解した。2 分後、テトラキス (アセトニトリル) 銅 (I) ヘキサフルオロホスフェート (2 . 8 0 当量、4 5 . 1 m g、0 . 1 2 1 m m o l) を加えた。得られた淡黄色の溶液に蓋をして、室温で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を、N M P、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取 H P L C (0 . 1 % T F A を含む水中の 1 0 ~ 5 0 % アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 I - 1 1 を白色固体として得た。収量 : 1 4 . 9 m g、5 4 % ; L C - M S m / z 6 3 6 . 4 [M + 1] + ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D ₂ O を含む D M S O - d ₆) δ 7 . 7 5 (s , 1 H) , 4 . 5 7 (s , 1 H) , 4 . 5 1 - 4 . 3 5 (m , 2 H) , 3 . 8 4 - 3 . 6 5 (m , 5 H) , 3 . 6 0 - 3 . 4 5 (m , 2 H) , 3 . 4 1 - 3 . 2 9 (m , 1 H) , 3 . 2 1 (t , J = 9 . 3 H z , 1 H) , 3 . 1 5 - 3 . 0 3 (m , 1 H) , 3 . 0 3 - 2 . 8 8 (m , 2 H) , 2 . 8 8 - 2 . 7 4 (m , 2 H) , 2 . 0 2 - 1 . 8 2 (m , 1 H) , 1 . 7 9 - 1 . 5 9 (m , 1 H) , 1 . 5 6 - 1 . 2 8 (m , 2 H) 。

20

【0 6 2 2】

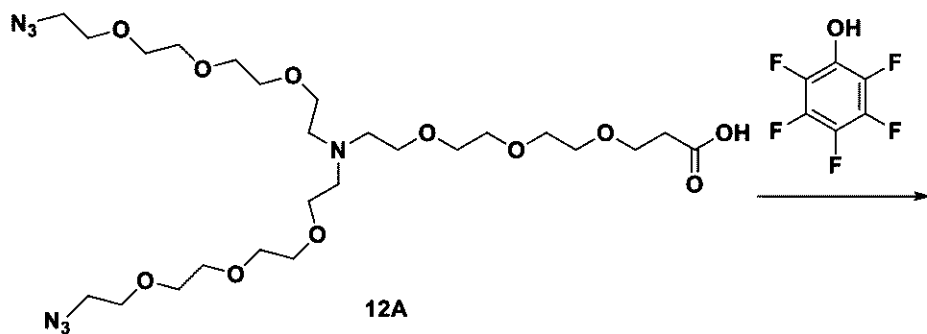
実施例 1 2 : 化合物 I - 4 の合成

30

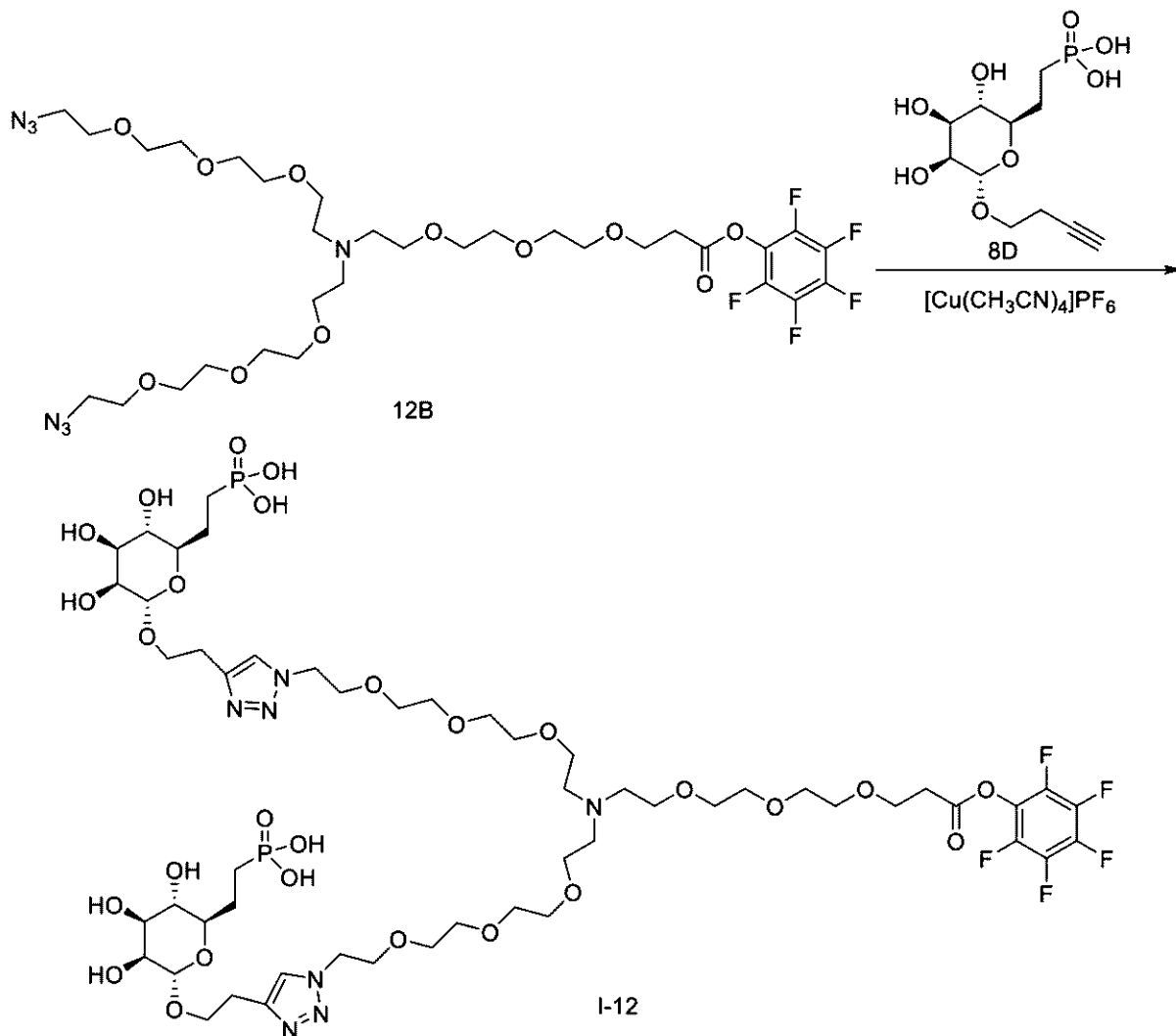
40

50

【化 3 6 5】



10



20

30

【0 6 2 3】

N-(酸-PEG3)-N-ビス(PEG3-アジド)(12A)(1.00当量、18.3mg、0.0293mmol)およびN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)(1.00当量、6.1mg、0.0293mmol)を、NMP(0.1mL)に攪拌しながら溶解した。5分後、NMP(0.2mL)中の2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェノール(1.50当量、8.1mg、0.0440mmol)の溶液を加えた。得られた透明な溶液に蓋をして、室温で2時間攪拌し、その時点で触媒量のDMAPを加えた(白色の沈殿物がゆっくりと形成される)。16時間後および23時間後、さらにDCC(3mg+1mg)を加えた。24時間後、得られた混合物を、攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内で化合物8D(2.00当量、18.2mg、0.0587mmol)に加えた。2分後、テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホス

40

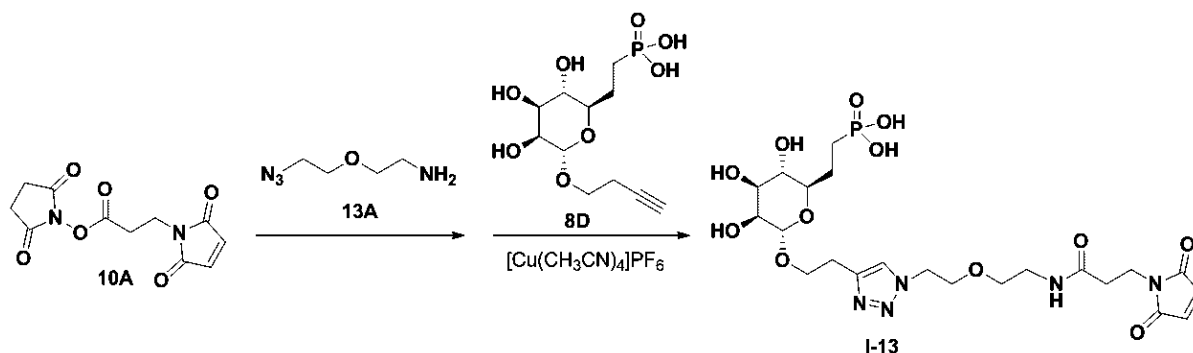
50

フェート（５．００当量、５４．７ｍｇ、０．１４７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた淡黄色の溶液に蓋をして、室温で３０分間撹拌した。反応混合物を、ＮＭＰ、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡを含む水中の１０～４０％アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物Ｉ－１２を白色固体として得た。収量：８．７ｍｇ、２１％；ＬＣ－ＭＳ m/z １４１０．９ $[M+1]^+$ ； ^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ， D_2O を含む $DMSO-d_6$ ） δ ７．８１（ｓ，２Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），４．４５（ｓ，４Ｈ），３．８７－２．７６（ｍ，５０Ｈ），２．０３－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．２９（ｍ，４Ｈ）。

【０６２４】

実施例１３：化合物Ｉ－１３の合成

【化３６６】



【０６２５】

ＮＭＰ（０．３０００ｍＬ）中のアジド－ＰＥＧ１－アミン（１３Ａ）（１．３０当量、８．５ｍｇ、０．０６４９ｍｍｏｌ）の溶液を、撹拌棒を備えた１ドラムバイアル内で化合物１０Ａ（１．３０当量、１７．３ｍｇ、０．０６４９ｍｍｏｌ）に加えた。得られた無色透明の溶液に蓋をして、室温で３０分間撹拌し、次いで撹拌棒を備えた１ドラムバイアル内で化合物８Ｄ（１．００当量、１５．５ｍｇ、０．０５００ｍｍｏｌ）に加えた。２分後、テトラキス（アセトニトリル）銅（Ｉ）ヘキサフルオロホスフェート（２．８０当量、５２．１ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた淡黄色の溶液に蓋をして、室温で３０分間撹拌した。反応混合物を、ＮＭＰ、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡを含む水中の５～３０％アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物Ｉ－１３を白色固体として得た。収量：１５．０ｍｇ、５１％；ＬＣ－ＭＳ m/z ５９２．４ $[M+1]^+$ ； ^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ， D_2O を含む $DMSO-d_6$ ） δ ７．８１（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），４．６０（ｓ，１Ｈ），４．５２－４．３６（ｍ，２Ｈ），３．８０－３．５１（ｍ，６Ｈ），３．４２－３．２９（ｍ，３Ｈ），３．２７－３．０３（ｍ，５Ｈ），２．９１－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．３３（ｍ，２Ｈ）。

【０６２６】

実施例１４：化合物Ｉ－１４の合成

10

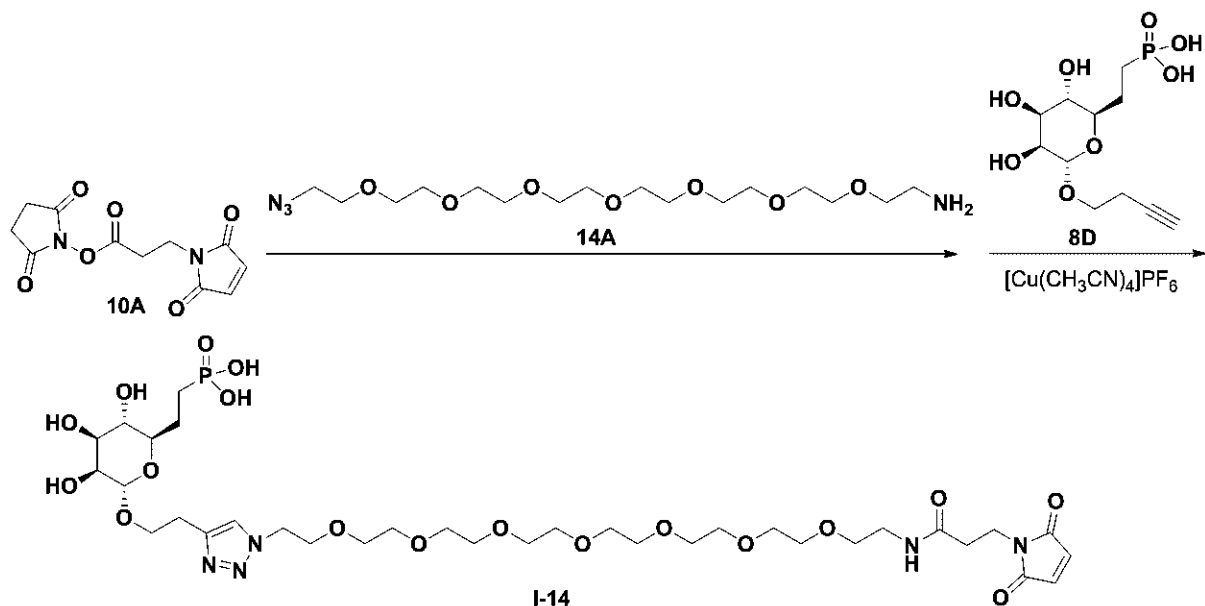
20

30

40

50

【化 3 6 7】



10

【0 6 2 7】

NMP (0.3000 mL) 中のアジド-PEG7-アミン (14A) (1.00 当量、16.9 mg、0.0429 mmol) の溶液を、攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内で化合物 10A (1.00 当量、11.4 mg、0.0429 mmol) に加えた。得られた無色透明の溶液に蓋をして、室温で30分間攪拌し、次いで攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内で化合物 8D (1.00 当量、13.3 mg、0.0429 mmol) に加えた。2分後、テトラキス(アセトニトリル)銅 (I) ヘキサフルオロホスフェート (2.80 当量、44.7 mg、0.120 mmol) を加えた。得られた淡黄色の溶液に蓋をして、室温で30分間攪拌した。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC (0.1% TFAを含む水中の5~35%アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 I-14 を白色固体として得た。収量: 8.6 mg、23%; LC-MS m/z 856.5 [M+1]⁺; ¹H NMR (300 MHz, D₂Oを含むDMSO-d₆) δ 8.04 (bs, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.52-4.38 (m, 2H), 3.84-3.66 (m, 4H), 3.52-3.28 (m, 29H), 3.28-3.04 (m, 5H), 2.85 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.03-1.86 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.56-1.29 (m, 2H)。

20

30

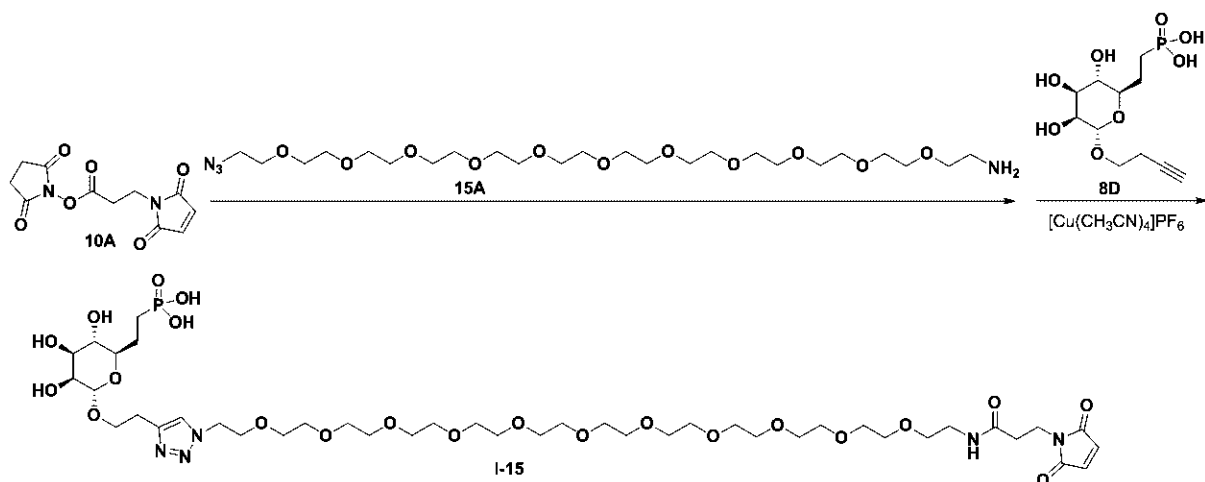
【0 6 2 8】

実施例 15: 化合物 I-15 の合成

40

50

【化 3 6 8】



10

【0 6 2 9】

NMP (0.3000 mL) 中のアジド-PEG11-アミン (15A) (1.00 当量、24.8 mg、0.0435 mmol) の溶液を、攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内で化合物10A (1.00 当量、11.6 mg、0.0435 mmol) に加えた。得られた無色透明の溶液に蓋をして、室温で30分間攪拌し、次いで攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内で化合物8D (1.00 当量、13.5 mg、0.0435 mmol) に加えた。2分後、テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート (2.80 当量、45.4 mg、0.122 mmol) を加えた。得られた淡黄色の溶液に蓋をして、室温で30分間攪拌した。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC (0.1% TFAを含む水中の5~35%アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-15を無色の半固体として得た。収量：17.2 mg、38%；LC-MS m/z 1032.6 $[M+1]^+$ ； ^1H NMR (300 MHz, D_2O を含むDMSO- d_6) δ 7.81 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.50-4.36 (m, 2H), 3.91-3.65 (m, 19H), 3.62-3.27 (m, 30H), 3.27-3.03 (m, 5H), 2.91-2.78 (m, 2H), 2.30 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.99-1.85 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.55-1.33 (m, 2H)。

20

30

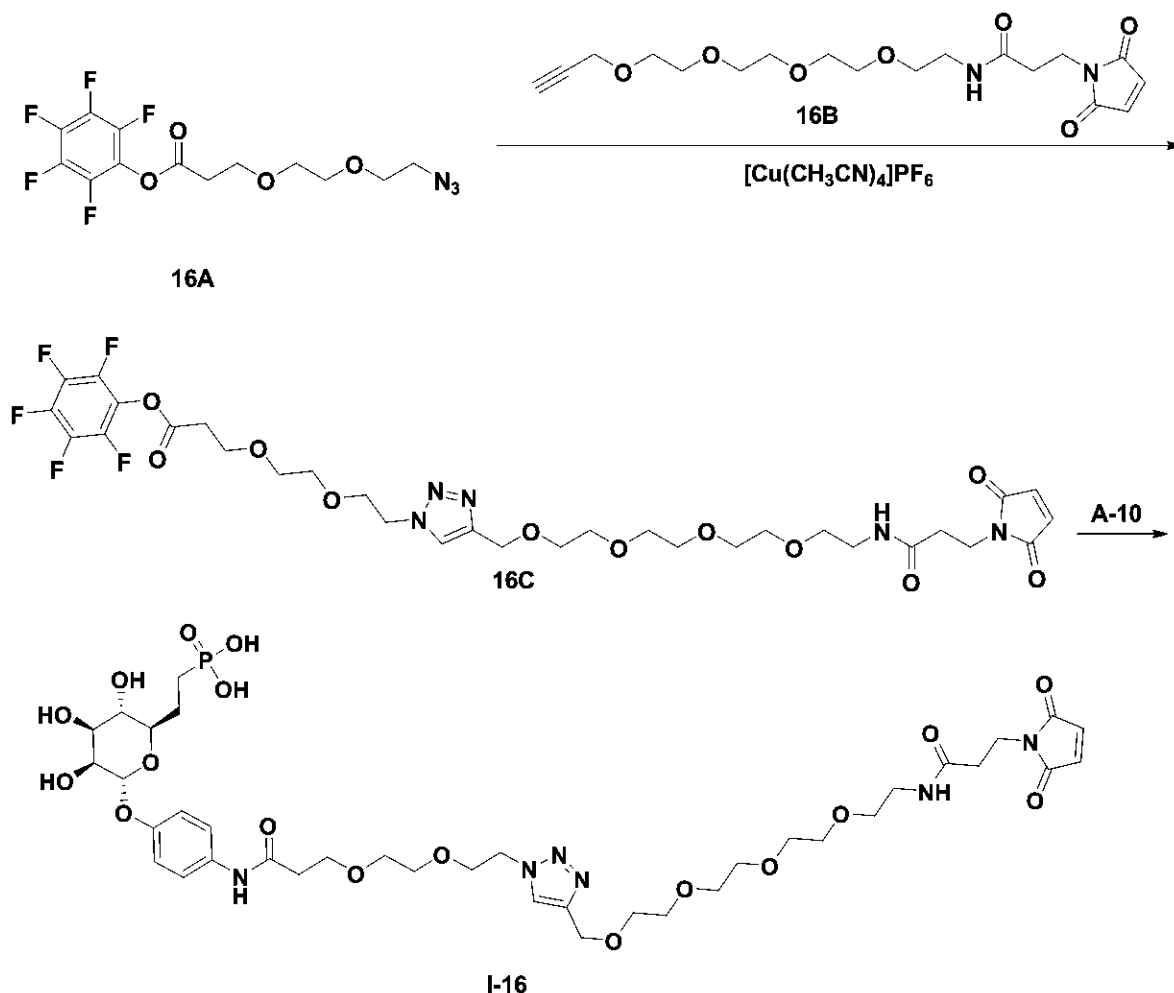
【0 6 3 0】

実施例16：化合物I-16の合成

40

50

【化 3 6 9】



10

20

【0 6 3 1】

ジメチルスルホキシド（4 mL）中のペルフルオロフェニル 3-（2-（2-アジドエトキシ）エトキシ）プロパノエート（16A）（1.0 当量、0.200 g、0.542 mmol）の溶液に、3-（2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル）-N-（3,6,9,12-テトラオキサペンタデカ-14-イン-1-イル）プロパンアミド（16B）（1.5 当量、0.311 g、0.812 mmol）を加え、5 分間攪拌し、次いでテトラキス（アセトニトリル）銅（I）ヘキサフルオロホスフェート（2.8 当量、0.565 g、1.52 mmol）を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取 HPLC（0.1% TFA を含む水中の 45~75% アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 16C を無色の粘性液体として得た。収量：0.045 g、10.88%；LC-MS m/z 752.33 $[\text{M}+1]^+$ 。

30

40

【0 6 3 2】

ジメチルスルホキシド（0.6 mL）において、分子篩（粉末、触媒担体、ナトリウム Y ゼオライト、Aldrich カタログ番号 334448）を加え、続いて中間体 A-10（1.0 当量、0.019 g、0.054 mmol）、トリエチルアミン（3.0 当量、0.023 mL、0.163 mmol）、および化合物 16C（1.1 当量、0.045 g、0.059 mmol）を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取 HPLC（0.1% TFA を含む水中の 13~23% アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 I-16 をオフホワイト色の固体として得た。収量：0.008 g、15.82%；LC-MS m/z 917.33 $[\text{M}+1]^+$ ； ^1H NMR（400

50

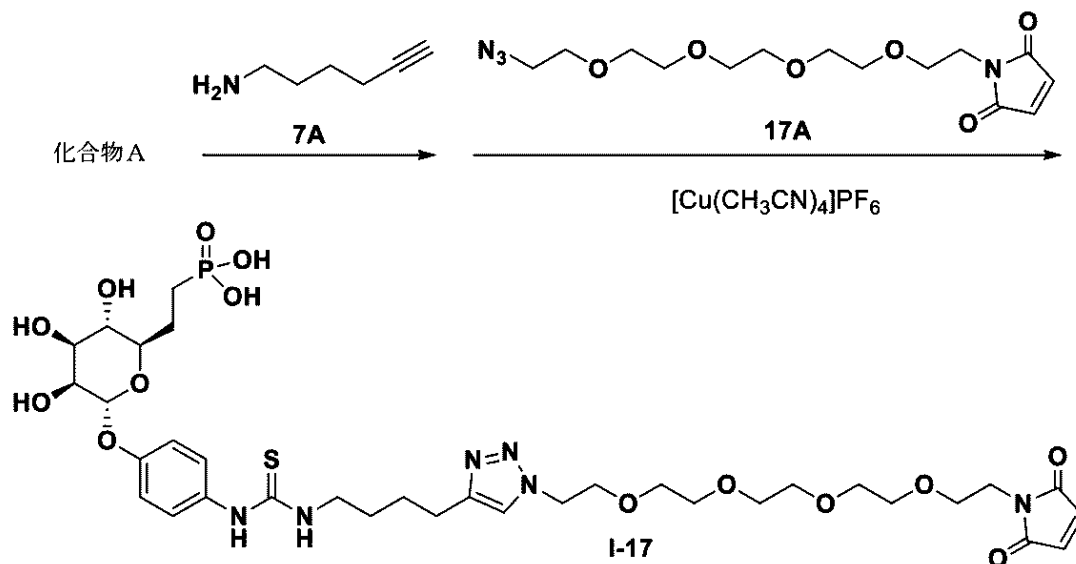
MHz, D₂O) δ 7.98 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.56–4.54 (m, 2H), 4.17–4.16 (m, 1H), 4.00–3.98 (m, 1H), 3.94 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.82–3.75 (m, 4H), 3.68–3.58 (m, 18H), 3.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.15–1.90 (m, 1H), 1.80–1.60 (m, 2H), 1.40–1.25 (m, 1H)。

【0633】

実施例 17：化合物 I-17 の合成

10

【化 370】



20

【0634】

化合物 I-17 は、化合物 7B の代わりに 1-(14-アジド-3, 6, 9, 12-テトラオキサテトラデシル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン (17A) を使用して、化合物 I-7 について記載された手順を使用して合成される。

30

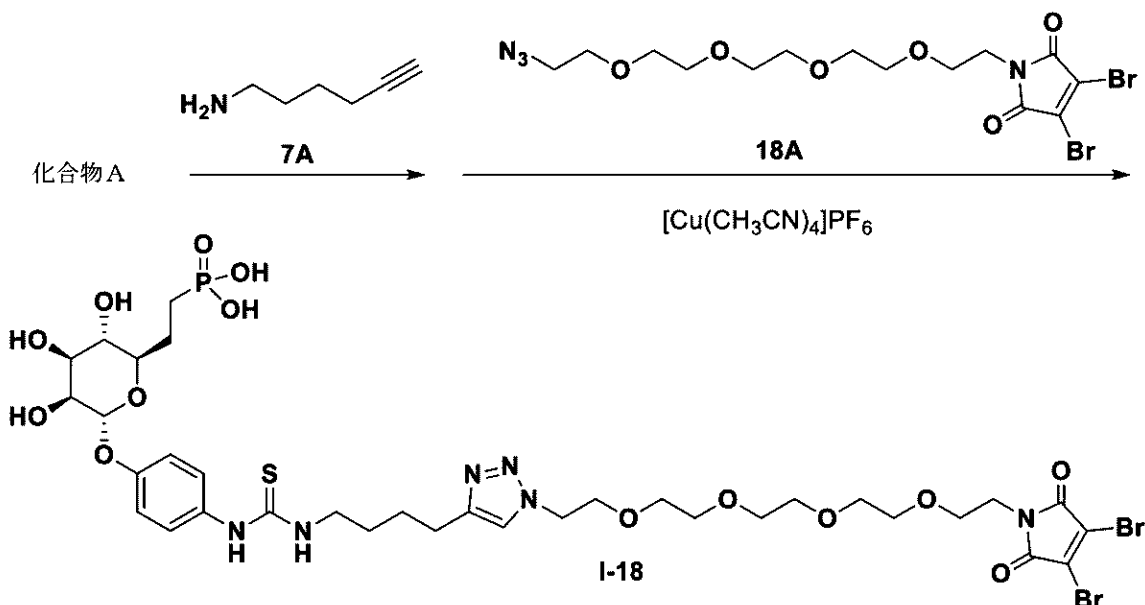
【0635】

実施例 18：化合物 I-18 の合成

40

50

【化 3 7 1】



10

【0 6 3 6】

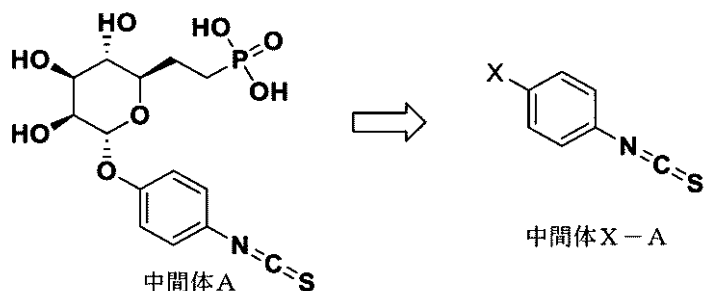
化合物 I-18 は、化合物 7 B の代わりに 1- (14-アジド-3, 6, 9, 12-テトラオキサテトラデシル)-3, 4-ジブromo-1H-ピロール-2, 5-ジオン (18 A) を使用して、化合物 I-7 について記載された手順を使用して合成される。

20

【0 6 3 7】

実施例 19：中間体 X-A、X-B、および X-C の合成

【化 3 7 2】

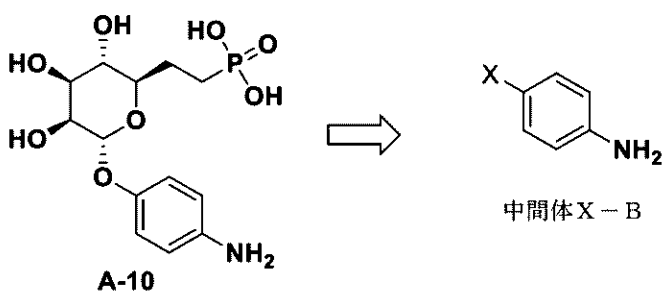


30

【0 6 3 8】

中間体 X-A は、マンノース 6-リン酸の代わりに化合物 X-H を出発物質として使用して、中間体 A について記載された手順を使用して合成される。

【化 3 7 3】



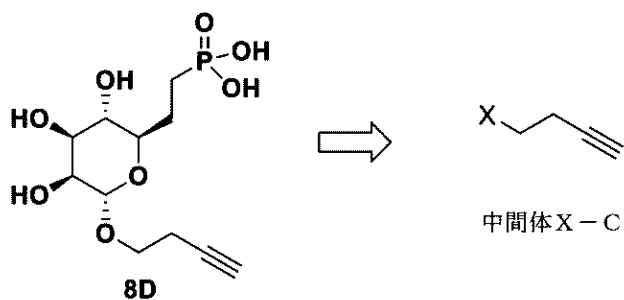
40

【0 6 3 9】

中間体 X-B は、マンノース 6-リン酸の代わりに X-H を出発物質として使用して、中間体 A-10 について記載された手順を使用して合成される。

50

【化 3 7 4】



10

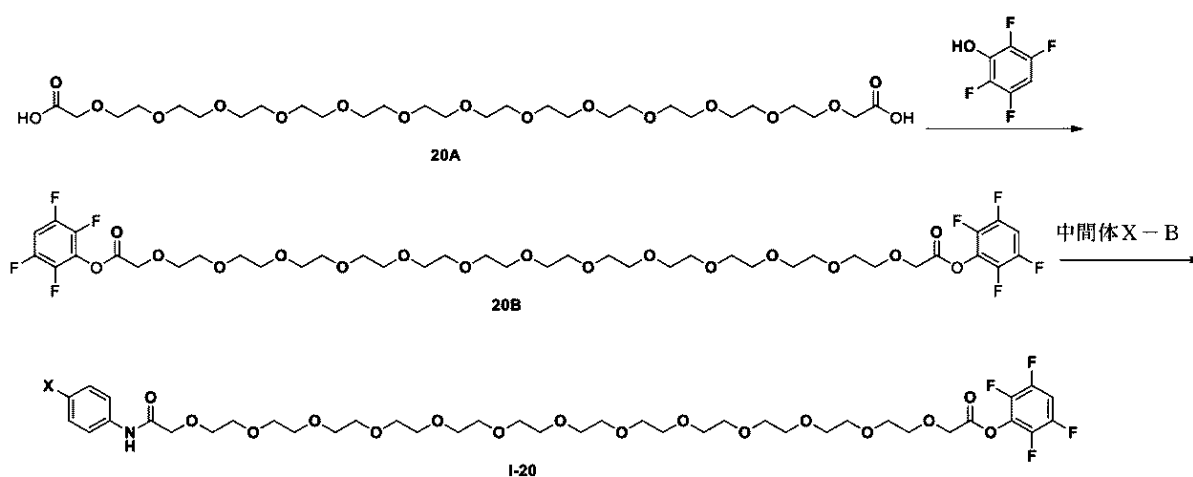
【 0 6 4 0】

中間体 X-C は、マンノース 6-リン酸の代わりに出発物質として X-H を使用して、化合物 8D について記載された手順を使用して合成される。

【 0 6 4 1】

実施例 20

【化 3 7 5】



20

30

【 0 6 4 2】

化合物 20B は、化合物 1A の代わりに化合物 20A を使用して、化合物 1B について記載された手順を使用することによって合成される。

【 0 6 4 3】

化合物 I-20 は、化合物 1B および中間体 A-10 の代わりに化合物 20B および中間体 X-B を使用して、化合物 1 について記載された手順を使用することによって合成される。

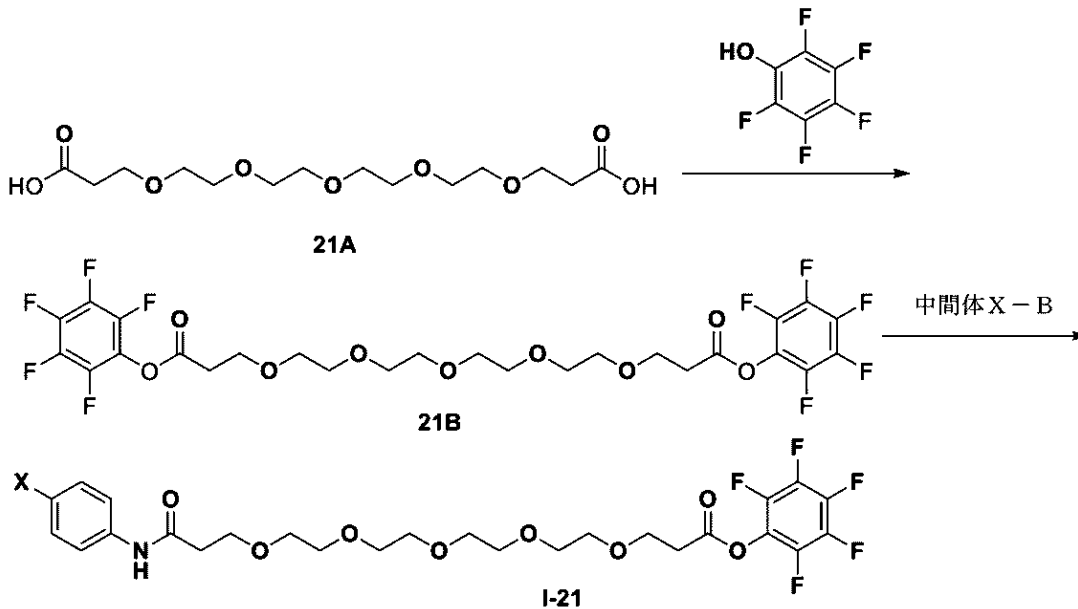
【 0 6 4 4】

実施例 21

40

50

【化 3 7 6】



10

【 0 6 4 5】

化合物 2 1 B は、化合物 1 A および 2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェノールの代わりに化合物 2 1 A およびペンタフルオロフェノールを使用して、化合物 1 B について記載された手順を使用することによって合成される。

20

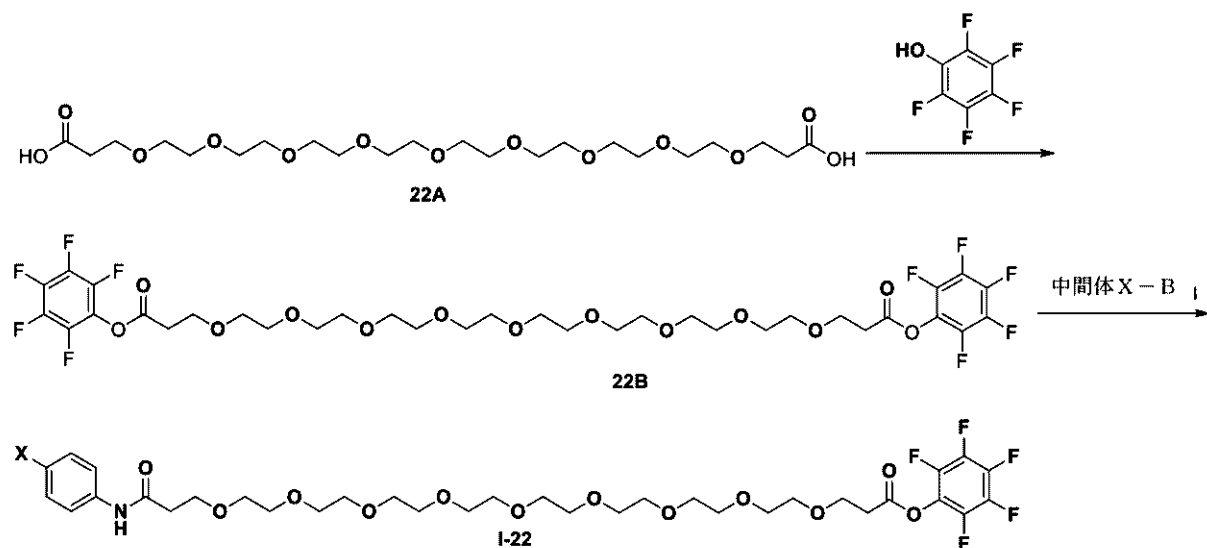
【 0 6 4 6】

化合物 I-2 1 は、化合物 1 B および中間体 A-1 0 の代わりに化合物 2 1 B および中間体 X-B を使用して、化合物 1 について記載された手順を使用することによって合成される。

【 0 6 4 7】

実施例 2 2

【化 3 7 7】



30

40

【 0 6 4 8】

化合物 2 2 B は、化合物 1 A および 2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェノールの代わりに化合物 2 2 A およびペンタフルオロフェノールを使用して、化合物 1 B について記載された手順を使用することによって合成される。

【 0 6 4 9】

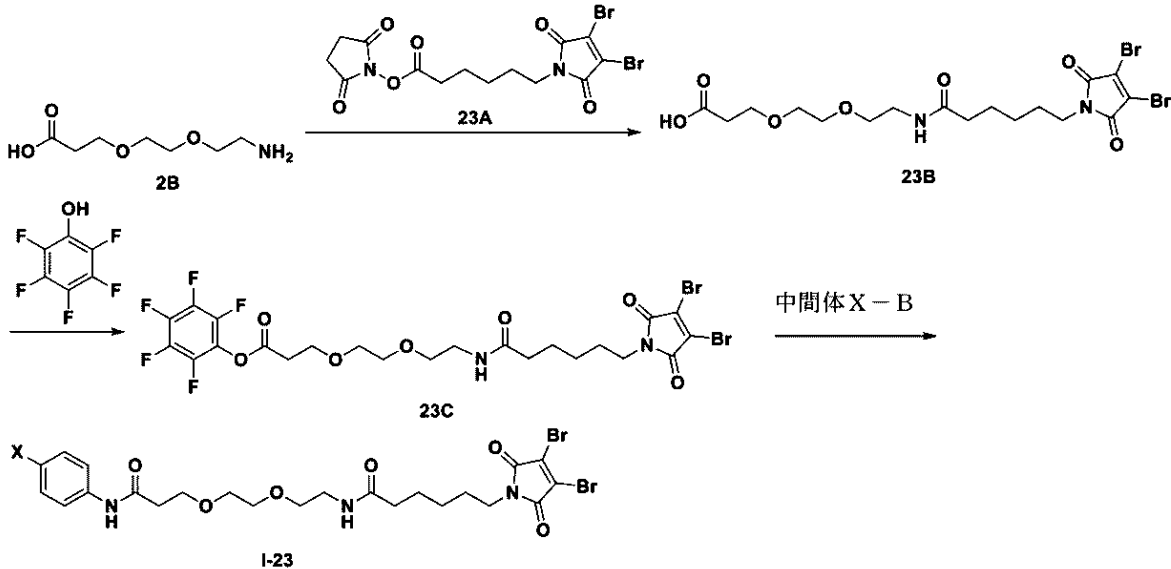
50

化合物 I-22 は、化合物 1B および中間体 A-10 の代わりに化合物 22B および中間体 X-B を使用して、化合物 1 について記載された手順を使用することによって合成される。

【0650】

実施例 23

【化378】



10

20

【0651】

化合物 23B および 23C は、化合物 2C および 2D の代わりに化合物 23A および 23B を使用して、化合物 2D および 2E について記載された手順を使用することによって合成される。

【0652】

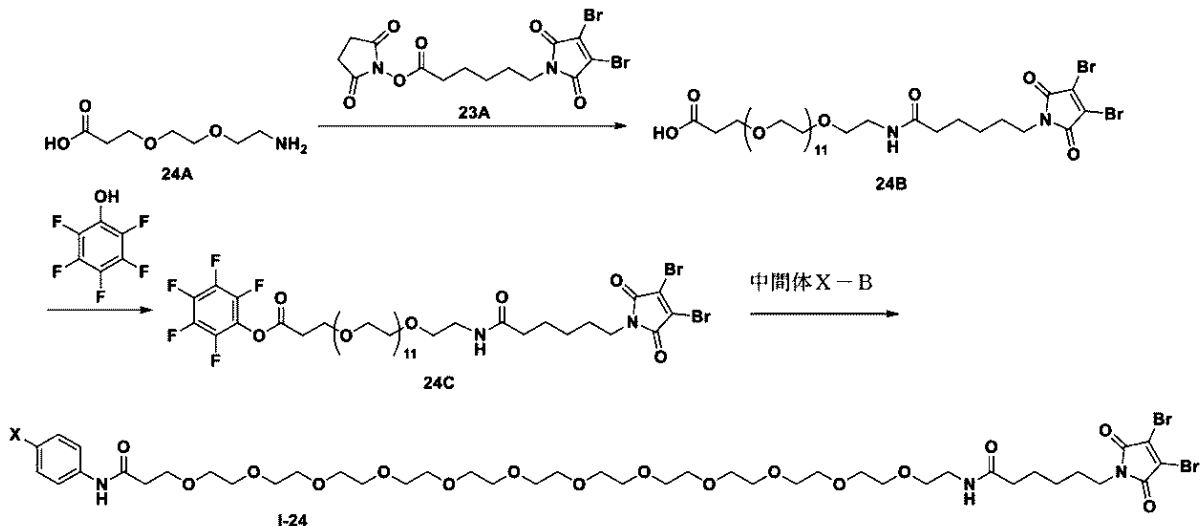
化合物 I-23 は、化合物 2E および中間体 A-10 の代わりに化合物 23C および中間体 X-B を使用して、化合物 2 について記載された手順を使用することによって合成される。

30

【0653】

実施例 24

【化379】



40

【0654】

化合物 24B および 24C は、化合物 2B、2C、および 2D の代わりに化合物 24A

50

、23A、および24Bを使用して、化合物2Dおよび2Eについて記載された手順を使用することによって合成される。

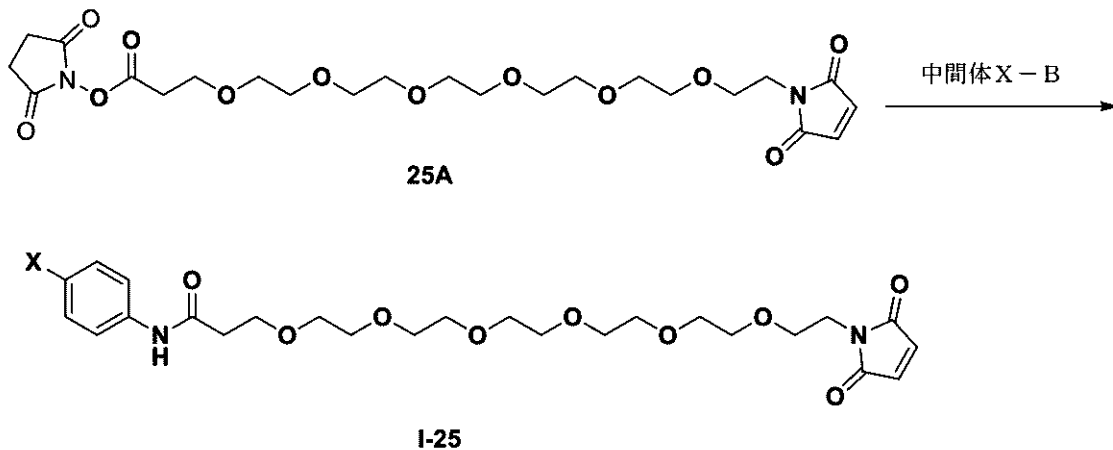
【0655】

化合物I-24は、化合物2Eおよび中間体A-10の代わりに化合物24Cおよび中間体X-Bを使用して、化合物2について記載された手順を使用することによって合成される。

【0656】

実施例25

【化380】



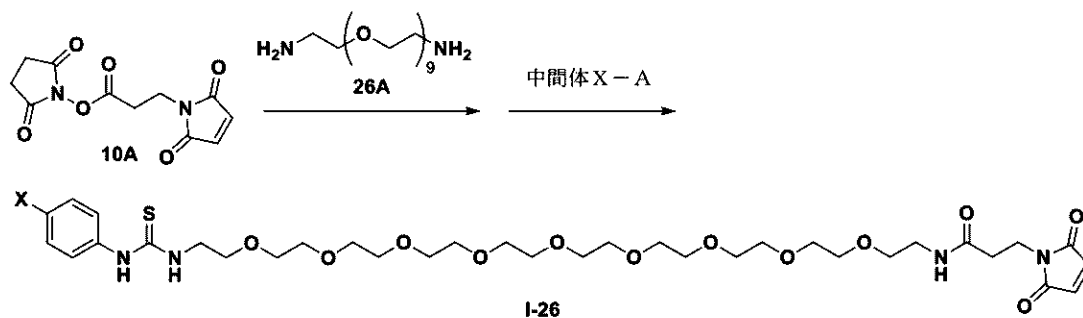
【0657】

化合物I-25は、化合物6Aおよび中間体A-10の代わりに化合物25Aおよび中間体X-Bを使用して、化合物I-6について記載された手順を使用することによって合成される。

【0658】

実施例26

【化381】



【0659】

化合物I-26は、化合物13A、8D、およびテトラキス（アセトニトリル）銅（I）ヘキサフルオロホスフェートの代わりに化合物26Aおよび中間体X-Aを使用して、化合物I-13について記載された手順を使用することによって合成される。

【0660】

実施例27

10

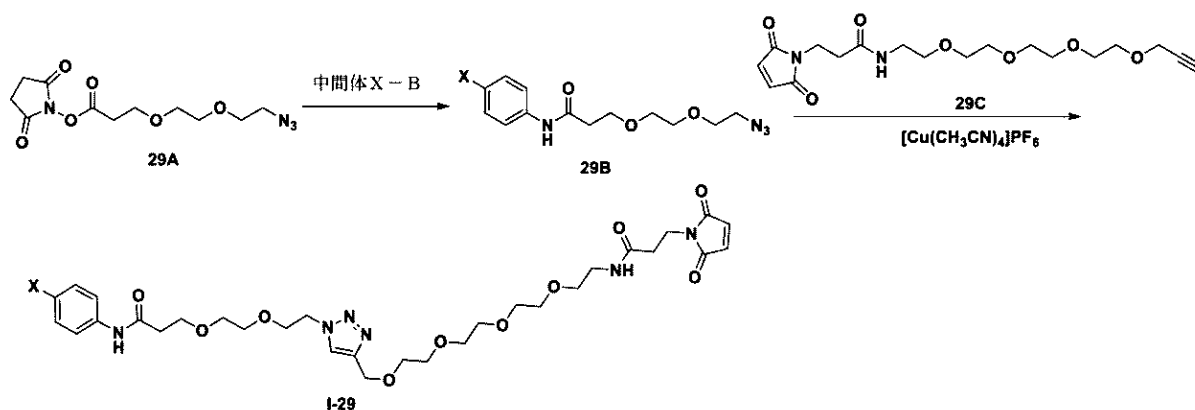
20

30

40

50

【化 3 8 4】



10

【 0 6 6 5】

化合物 2 9 B は、化合物 5 A および中間体 A - 1 0 の代わりに化合物 2 9 A および中間体 X - B を使用して、化合物 5 B について記載された手順を使用することによって合成される。

【 0 6 6 6】

化合物 I - 2 9 は、化合物 5 B および 5 C の代わりに化合物 2 9 B および 2 9 C を使用して、化合物 I - 5 について記載された手順を使用することによって合成される。

20

【 0 6 6 7】

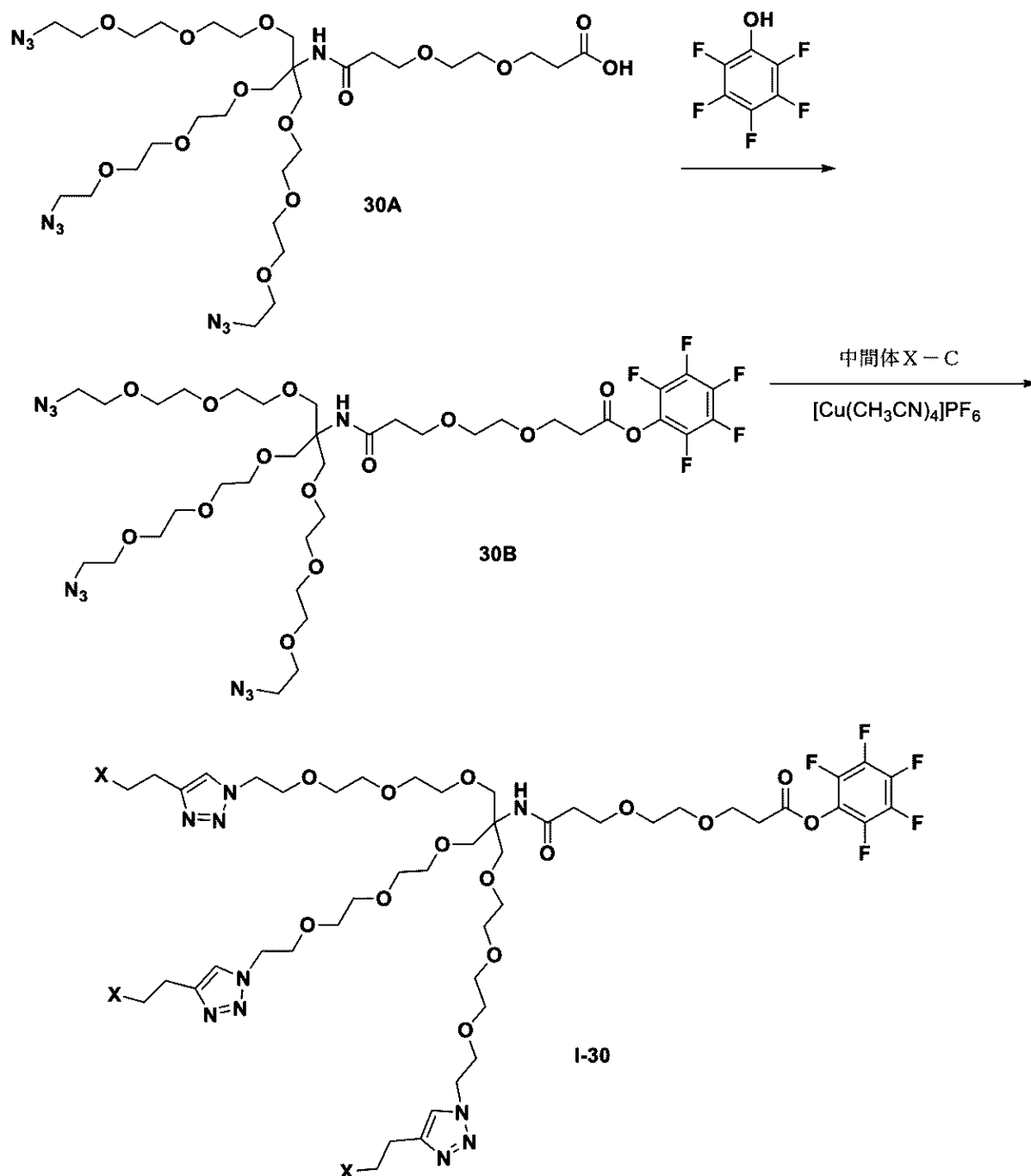
実施例 3 0

30

40

50

【化 3 8 5】



10

20

30

40

【0 6 6 8】

化合物 3 0 B は、化合物 1 2 A の代わりに化合物 3 0 A を使用して、化合物 1 2 B について記載された手順を使用することによって合成される。

【0 6 6 9】

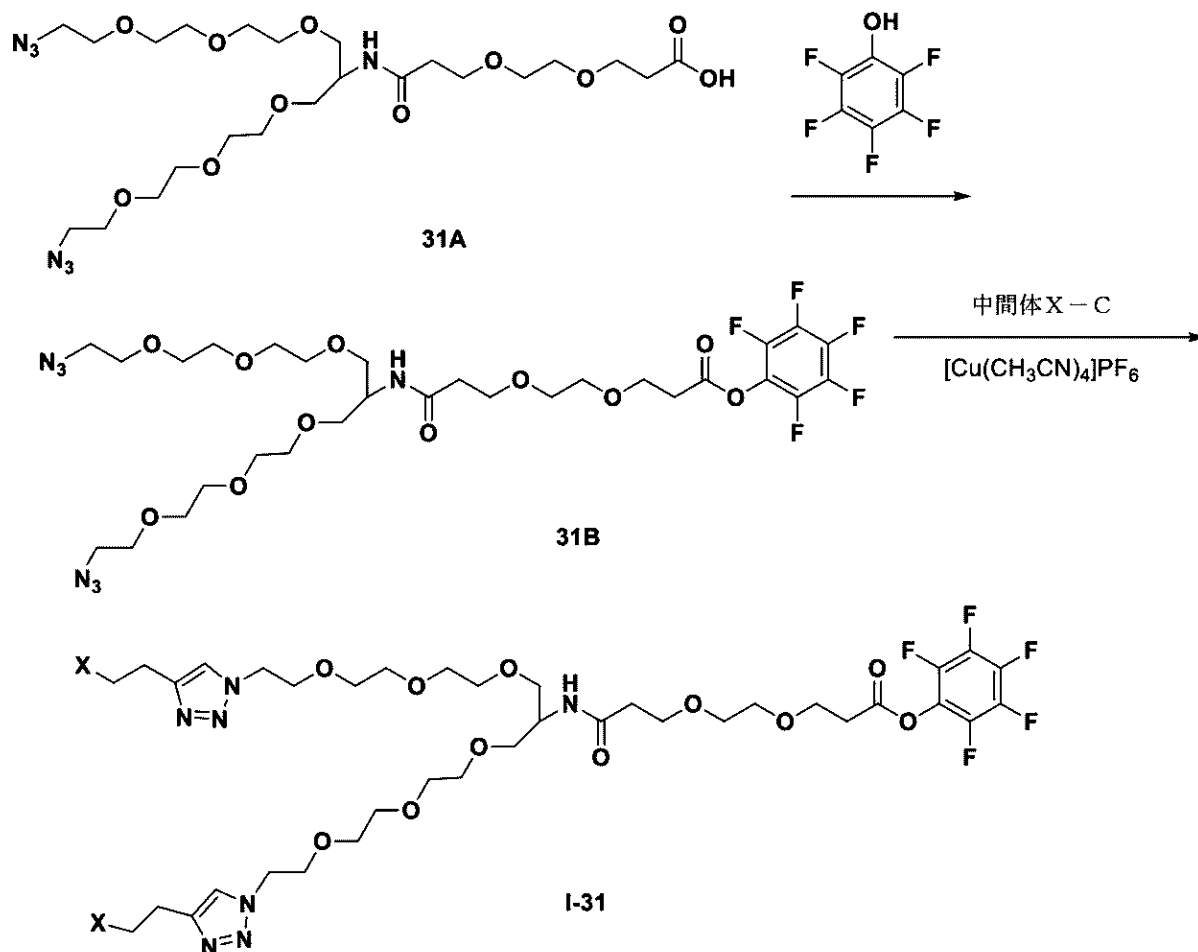
化合物 I - 3 0 は、化合物 1 2 B および 8 D の代わりに化合物 3 0 B および 中間体 X - C を使用して、化合物 I - 1 2 について記載された手順を使用することによって合成される。

【0 6 7 0】

実施例 3 1

50

【化 3 8 6】



10

20

【0 6 7 1】

化合物 3 1 B は、化合物 1 2 A の代わりに化合物 3 1 A を使用して、化合物 1 2 B について記載された手順を使用することによって合成される。

30

【0 6 7 2】

化合物 I-3 1 は、化合物 1 2 B および 8 D の代わりに化合物 3 1 B および 中間体 X-C を使用して、化合物 I-1 2 について記載された手順を使用することによって合成される。

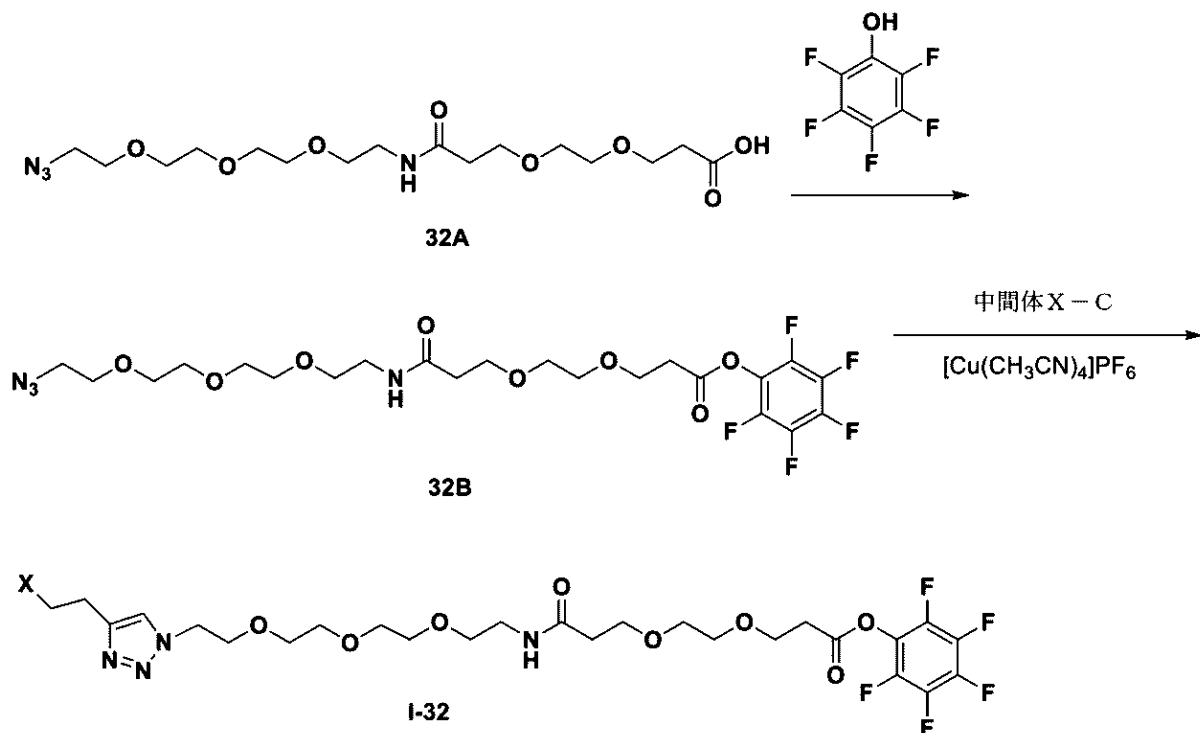
【0 6 7 3】

実施例 3 2

40

50

【化 3 8 7】



10

20

【0 6 7 4】

化合物 3 2 B は、化合物 1 2 A の代わりに化合物 3 2 A を使用して、化合物 1 2 B について記載された手順を使用することによって合成される。

【0 6 7 5】

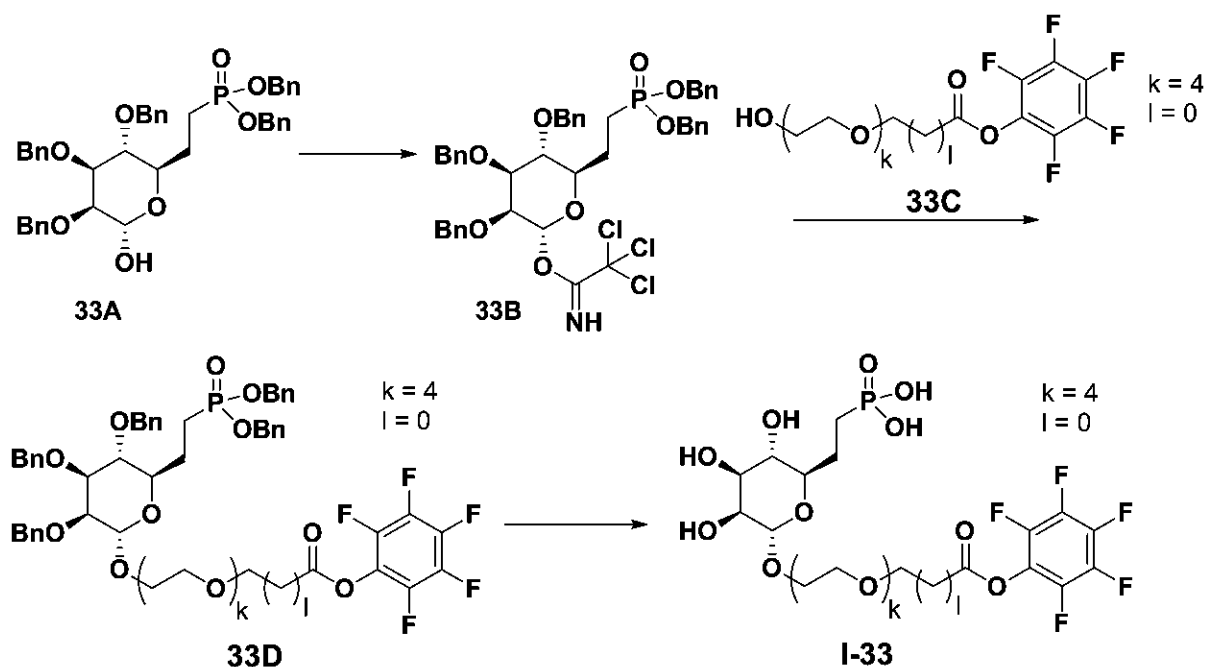
化合物 I-3 2 は、化合物 1 2 B および 8 D の代わりに化合物 3 2 B および 中間体 X-C を使用して、化合物 I-1 2 について記載された手順を使用することによって合成される。

【0 6 7 6】

30

実施例 3 3：化合物 I-3 3 の合成

【化 3 8 8】



40

50

【0677】

DBU (0.1 当量) を、窒素下で、DCM中のジベンジル (2-((2R, 3R, 4S, 5S, 6S)-3, 4, 5-トリス(ベンジルオキシ)-6-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホネート (33A) (1.00 当量) およびトリクロロアセトニトリル (10.0 当量) の攪拌溶液に 0℃で加える。得られた混合物を、LC-MSが化合物 33B への完全な変換を示すまで、窒素下で、0℃で攪拌する。溶媒の大部分を、ロータリーエバポレーターで取り除く。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物 33B を得る。化合物 33B (1.00 当量) を、窒素下で攪拌しながら乾燥 DCM に溶解する。ペルフルオロフェニル 14-ヒドロキシ-3, 6, 9, 12-テトラオキサテトラデカノエート (33C) (2.00 当量) を加え、得られた混合物を窒素下で攪拌しながら -78℃に冷却する。ジクロロメタン中の三フッ化ホウ素ジエチルエーテル (0.500 当量) の溶液をゆっくりと加える。-78℃の冷却浴を取り除き、反応混合物を、窒素下で、ゆっくりと 0℃に温め、次いで後処理する。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物 33D を得る。化合物 33D (1 当量) を、攪拌しながら乾燥酢酸エチルに溶解する。パラジウム炭素 (0.05 当量) を加え、得られた混合物を、LC-MSが化合物 I-33 への完全な変換を示すまで、水素バルーン下で激しく攪拌する。得られた混合物をセライトで濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、逆相分取 HPLC により精製して、化合物 I-33 を得る。

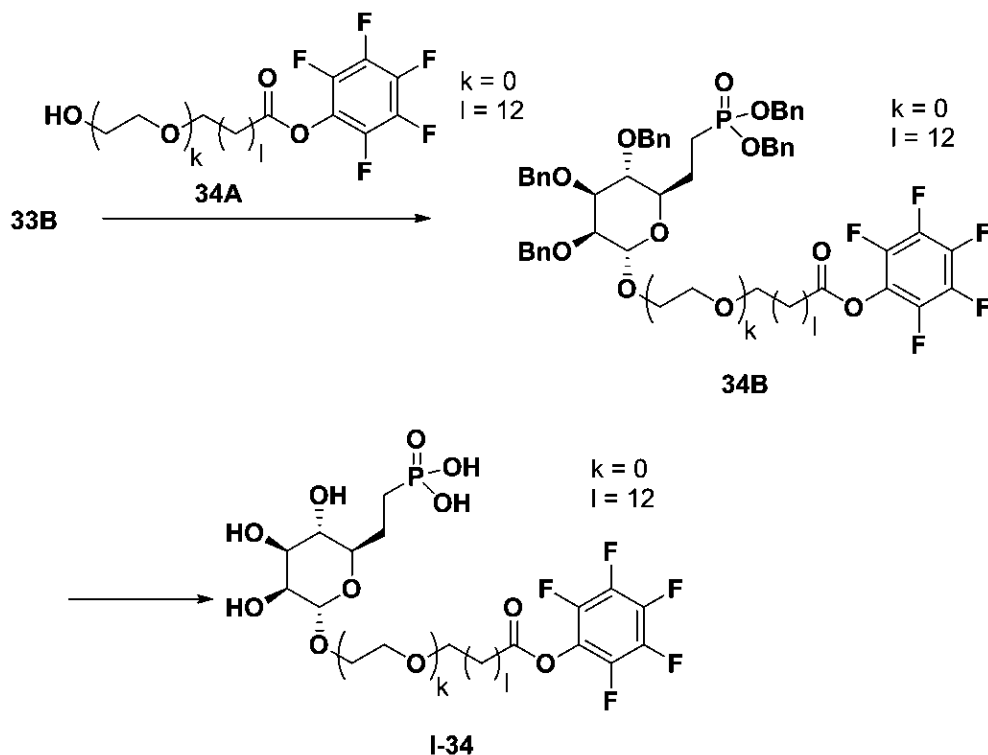
10

【0678】

実施例 34：化合物 I-34 の合成

20

【化 389】



30

40

【0679】

化合物 33B (1.00 当量) を、窒素下で攪拌しながら乾燥 DCM に溶解する。ペルフルオロフェニル 14-ヒドロキシテトラデカノエート (34A) (2.00 当量) を加え、得られた混合物を、窒素下で攪拌しながら -78℃に冷却する。ジクロロメタン中の三フッ化ホウ素ジエチルエーテル (0.500 当量) の溶液をゆっくりと加える。-78℃の冷却浴を取り除き、反応混合物を、窒素下で、ゆっくりと 0℃に温め、次いで後処理する。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物 34B を得る。化合物 34B (1 当量) を、攪拌しながら乾燥酢酸エチルに溶解する。パラジウム炭素 (0

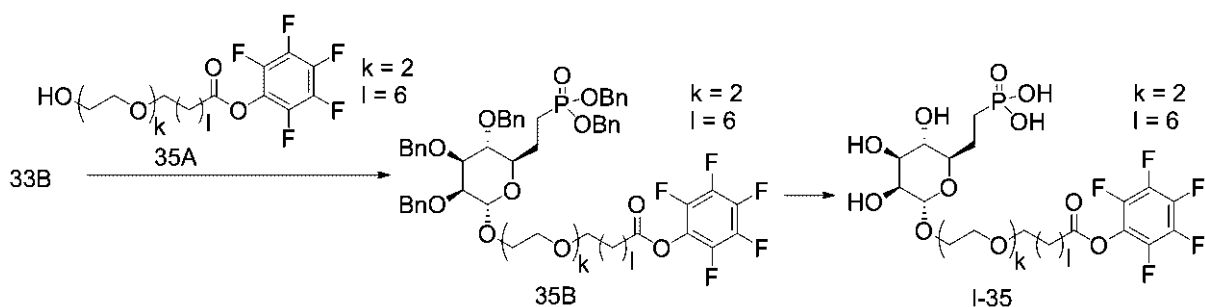
50

． 0.5 当量) を加え、得られた混合物を、LC-MS が化合物 I-34 への完全な変換を示すまで、水素バルーン下で激しく攪拌する。得られた混合物をセライトで濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、逆相分取 HPLC により精製して、化合物 I-34 を得る。

【0680】

実施例 35：化合物 I-35 の合成

【化390】



10

【0681】

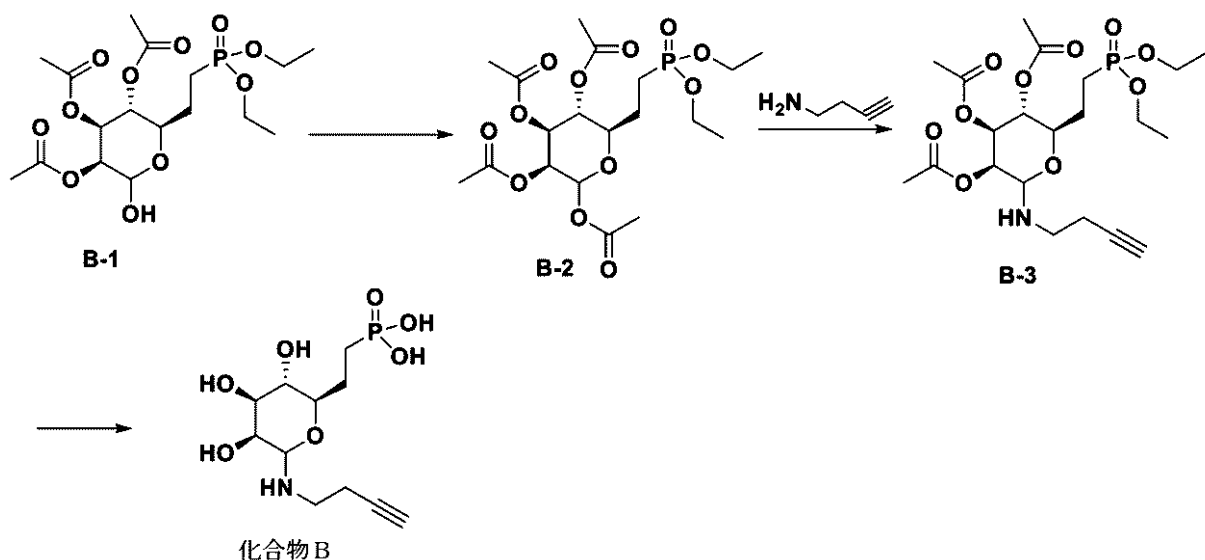
化合物 33B (1.00 当量) を、窒素下で攪拌しながら乾燥 DCM に溶解する。ペルフルオロフェニル 8-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)オクタノエート (35A) (2.00 当量) を加え、得られた混合物を窒素下で攪拌しながら -78 °C に冷却する。ジクロロメタン中の三フッ化ホウ素ジエチルエーテル (0.500 当量) の溶液をゆっくりと加える。-78 °C の冷却浴を取り除き、反応混合物を、窒素下で、ゆっくりと 0 °C に温め、次いで後処理する。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物 35B を得る。化合物 35B (1 当量) を、攪拌しながら乾燥酢酸エチルに溶解する。パラジウム炭素 (0.05 当量) を加え、得られた混合物を、LC-MS が化合物 I-35 への完全な変換を示すまで、水素バルーン下で激しく攪拌する。得られた混合物をセライトで濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、逆相分取 HPLC により精製して、化合物 I-35 を得る。

20

【0682】

実施例 36：化合物 B の合成

【化391】



40

【0683】

化合物 B は、ブト-3-イン-1-オールの代わりにブト-3-イン-1-アミンを使用して、化合物 8D について記載された手順を使用して合成される。

50

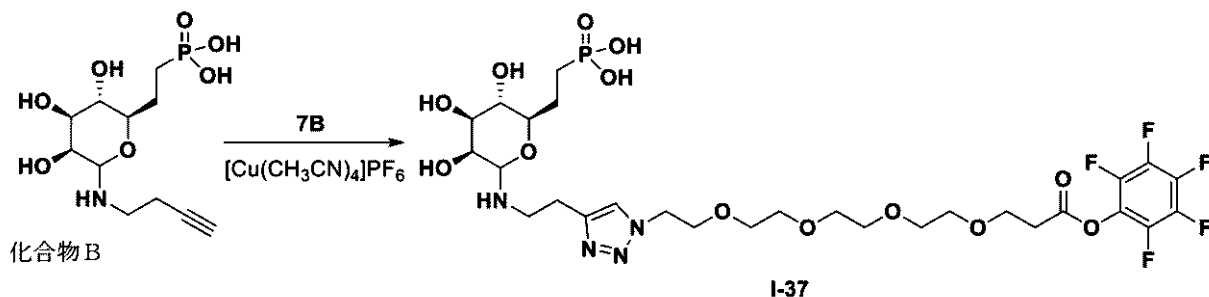
【0684】

代替的に、中間体 B-2 は、過剰の無水酢酸中の中間体 B-1 の溶液にピリジンを加えることによって調製され得る。得られた混合物を、20℃で16時間攪拌する。反応溶液を真空中で濃縮し、残留するピリジンをトルエンとの共沸蒸留、続いて高真空乾燥により除去して、中間体 B-2 を得る。

【0685】

実施例 37：化合物 I-37 の合成

【化392】



10

【0686】

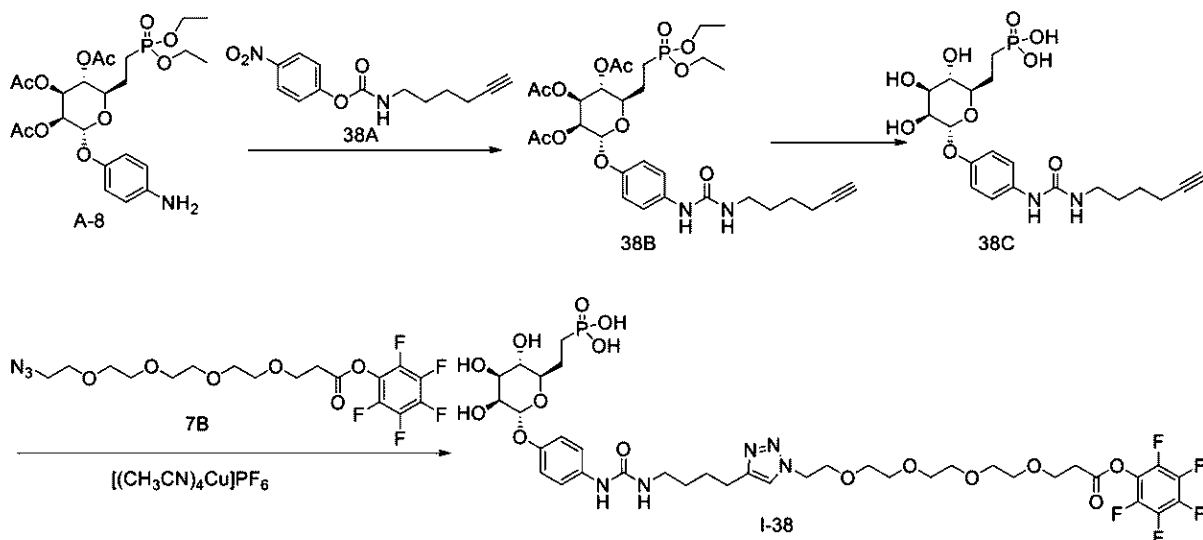
化合物 I-37 は、化合物 8D の代わりに化合物 B を使用して、化合物 I-8 について記載された手順を使用して合成される。

20

【0687】

実施例 38：化合物 I-38 の合成

【化393】



30

【0688】

中間体 A-8 (1.00 当量、218 mg、0.398 mmol) を含む丸底フラスコに、(4-ニトロフェニル) N-ヘキサ-5-イニルカルバメート (38A) (1.80 当量、188 mg、0.717 mmol) および無水 DCM (4 mL) を加えた。反応溶液に、トリエチルアミン (2.08 当量、0.11 mL、0.826 mmol) を加え、溶液を 40℃で16時間攪拌した。次いで、反応混合物をジクロロメタン (30 mL) で希釈し、水性 NaOH、水、およびブラインで洗浄した。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製し、メタノール/クロロホルムで溶出して、化合物 38B を得た。収量：154 mg、58%) ; LCMS m/z 655.6 [M+1]⁺。

50

【0689】

化合物38B (1.00当量、170mg、0.260mmol)を含む窒素パージした丸底フラスコに、アセトニトリル(4mL)を加えた。TMSBr (5.00当量、0.18mL、1.30mmol)を滴加する前に、溶液を窒素下で0℃に冷却した。冷却浴を取り除き、得られた混合物を、窒素下で、室温で攪拌した。2時間のLCMSは、SMが残っておらず、生成物M+H=599.6が観察されたことを示す。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣を高真空下で乾燥させた。得られた中間体、2-[(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-6-[4-(ヘキサ-5-イニルカルバモイルアミノ)フェノキシ]テトラヒドロピラン-2-イル]エチルホスホン酸(155mg、0.259mmol、収率99.72%)を、メタノール(3mL)に溶解した。窒素下の攪拌溶液に、MeOH中の25重量%のNaOMe (2.50当量、0.14mL、0.649mmol)を加えた。得られた混合物を、窒素下で、室温で50分間攪拌した。LCMSは、ほとんどの出発物質が残っていることがわかった。MeOH中の25重量%のNaOMeの別のアリコート(2.50当量、0.14mL、0.649mmol)を加え、20℃で1時間以上攪拌した。酢酸(13.5当量、0.20mL、3.50mmol)を加え、溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。残渣をDMSOに取り込み、分取HPLC(0.1%TFAを含む水中の0~35%アセトニトリル)により精製した。精製された生成物画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物38Cを白色固体として得た。収量：45mg、37%；LCMS m/z 473.6 [M+1] +。

10

20

【0690】

窒素パージしたガラスバイアルに、攪拌棒を備えた化合物38C (1.00当量、19.0mg、0.0402mmol)を入れた。バイアルに、NMP(1mL)中の化合物7B (1.20当量、22.1mg、0.0483mmol)の溶液を加え、続いて[(CH₃CN)₄Cu]PF₆ (2.50当量、37.5mg、0.101mmol)を加えた。得られた透明な黄色の溶液に蓋をして、室温で30分間攪拌した。LCMS分析により、反応が完了していることがわかった。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、30分間の実行にわたって分取HPLC(0.1%TFAを含む水中の15~65%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-38を白色固体として得た。収量：12mg、37%；LCMS m/z 930.5 [M+1] +；¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆ D₂O) δ 7.77 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.42 (t, J=5.1Hz, 2H), 3.89-3.25 (m, 20H), 3.05 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.95 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.59 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.02-1.82 (m, 1H), 1.70-1.33 (m, 6H), 1.30-1.05 (m, 1H)。

30

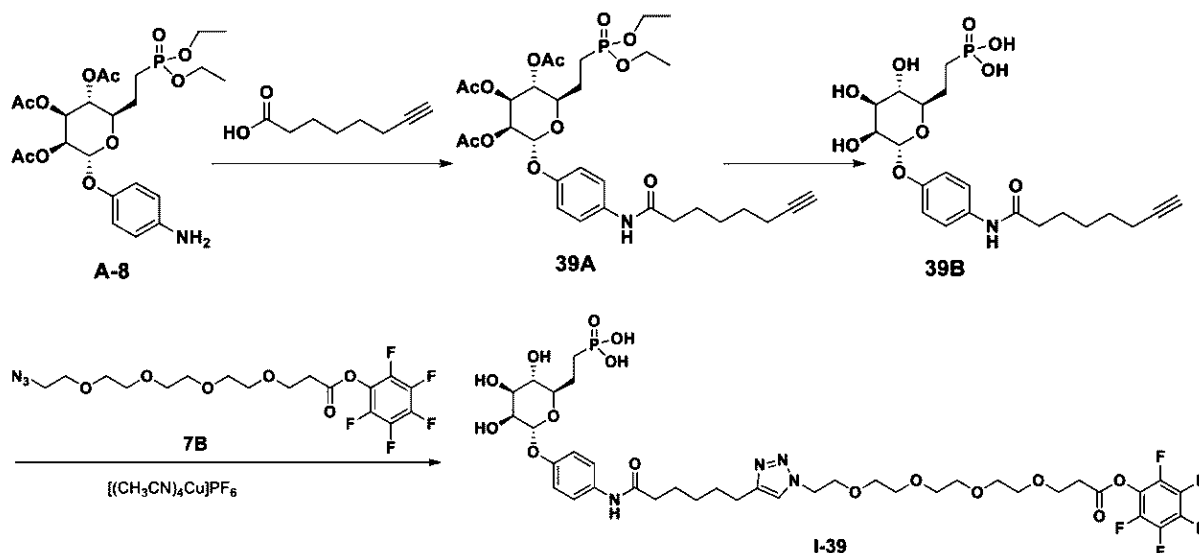
【0691】

実施例39：化合物I-39の合成

40

50

【化 3 9 4】



10

【0 6 9 2】

窒素パージした丸底フラスコに、オクトー7-イノイン酸（1.66当量、82.6 mg、0.589 mmol）、DMF（3 mL）、およびHATU（1.50当量、203 mg、0.534 mmol）を加えた。1 mLのDMF中の中間体A-8（1.00当量、195 mg、0.356 mmol）を加える前に、反応溶液を20℃で20分間攪拌した。LCMSによる分析の前に、反応溶液を20℃で24時間攪拌した。反応溶液をEtOAc（30 mL）で希釈し、飽和NH₄Cl水溶液（20 mL）、次いで飽和NaCl水溶液（20 mL）で洗浄した。分配したEtOAc相を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を得、これを100% Hxから75% EtOAc/Hxの移動相を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより15分間にわたって精製して、化合物39Aを得た。収量：182 mg、76%；LCMS m/z 653.6 [M+1]⁺。

20

【0 6 9 3】

化合物39A（1.00当量、182 mg、0.278 mmol）および無水アセトニトリル（1 mL）を含む窒素パージした丸底フラスコに、窒素下でTMSBr（5.00当量、0.18 mL、1.39 mmol）を0℃で加えた。冷却浴を取り除き、得られた混合物を、窒素下で、室温で3.5時間攪拌した。LCMS分析では、開始試薬が残っていないことが示す。揮発性物質をロータリーエバポレーターで除去し、残渣を高真空下で短時間乾燥させた。残渣を、窒素下で攪拌しながらメタノール（1 mL）に溶解し、MeOH中の25重量%のナトリウムメトキシド（2.50当量、0.15 mL、0.696 mmol）を加えた。得られた混合物を、窒素下で、室温で30分間攪拌した。反応混合物に、酢酸（5.00当量、0.080 mL、1.39 mmol）を加え、揮発性物質を真空中で除去した。残渣をDMSOに取り込み、逆相分取HPLC（0.1% TFAを含む水中の0~35%アセトニトリル）により精製して、精製した画分を得た。合わせた画分を、凍結乾燥して乾固させて、化合物39Bを白色固体として得た。収量：65 mg、50%；LCMS m/z 472.3 [M+1]⁺。

30

40

【0 6 9 4】

磁気攪拌棒を備えた窒素パージされたガラスバイアルに、化合物39Bを加えた。バイアルに、NMP（1 mL）中の化合物7B（1.20当量、34.9 mg、0.0764 mmol）の溶液を加え、続いて[(CH₃CN)₄Cu]PF₆（2.50当量、59.3 mg、0.159 mmol）を加えた。得られた透明な黄色の溶液に蓋をして、室温で30分間攪拌した。LCMS分析により、出発物質が残っていないことがわかった。反応混合物を、NMP（0.3 mL）、エタノール（0.3 mL）、および酢酸（0.3 mL）を加えて希釈し、EtOAc（30 mL）で抽出した。抽出液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を得、これを100% Hxから75% EtOAc/Hxの移動相を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより15分間にわたって精製して、化合物I-39を得た。収量：15 mg、40%；LCMS m/z 1015.5 [M+1]⁺。

50

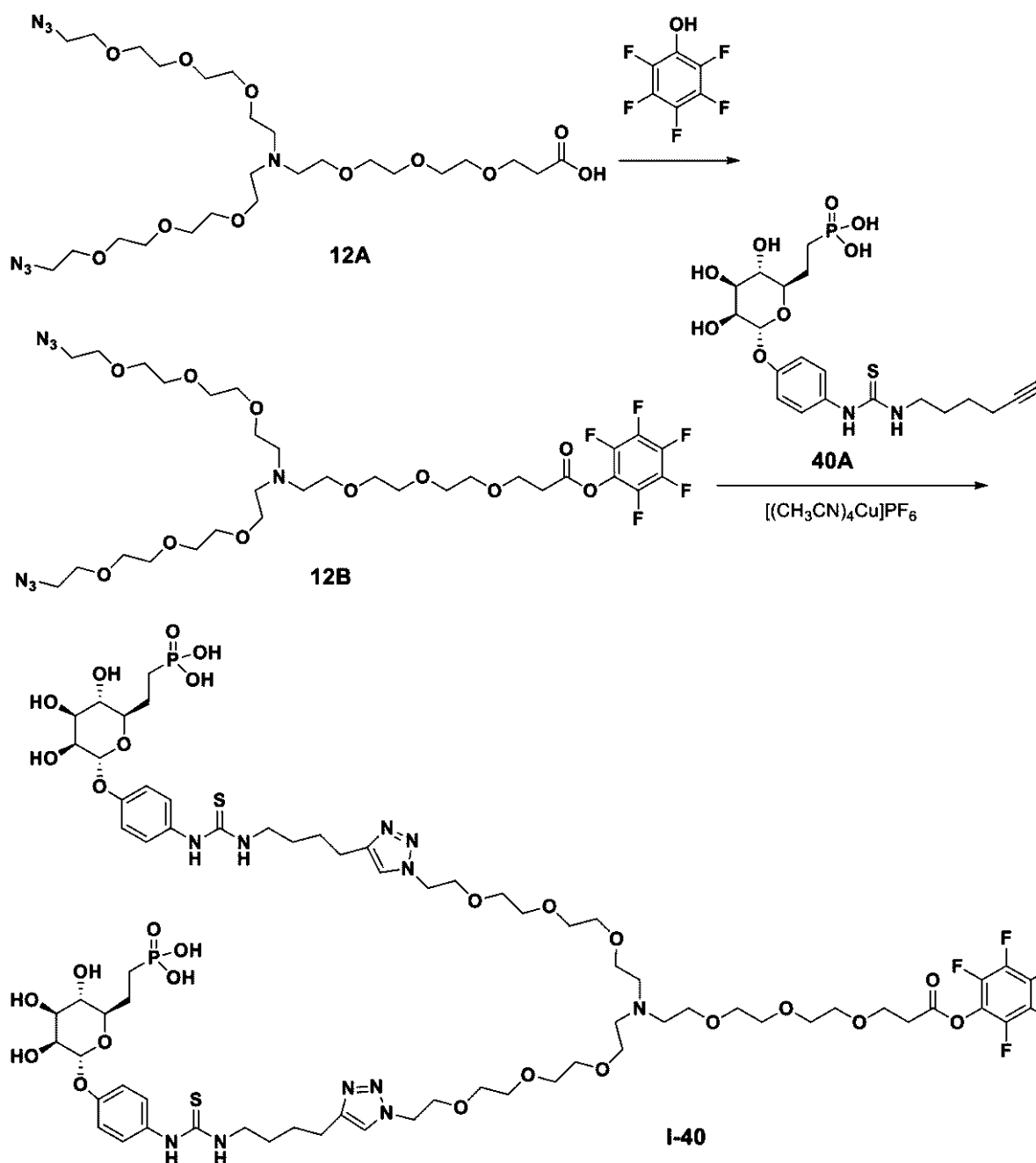
L) の混合物で希釈し、濾過し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 15~65% アセトニトリル) により精製して、精製した画分を得た。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 I-39 を白色固体として得た。収量: 55 mg、59%; LCMS m/z 929.6 $[M+1]^+$; ^1H NMR (300 MHz, D_2O を含む $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.76 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.41 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.86–2.87 (m, 22H), 2.64–2.53 (m, 2H), 2.23 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.99–1.80 (m, 1H), 1.68–1.40 (m, 6H), 1.37–1.05 (m, 3H)。

【0695】

10

実施例 40: 化合物 I-40 の合成

【化 395】



20

30

40

【0696】

THF (2.5 mL) 中の化合物 12A (1.00 当量、500 mg、0.802 mmol)

50

o l) の攪拌溶液に、DCC (1.50 当量、248 mg、1.20 mmol)、THF (1 mL) 中の 2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノール (1.70 当量、251 mg、1.36 mmol) の溶液、次いで 4-ジメチルアミノピリジン (0.0300 当量、2.9 mg、0.0241 mmol) を順次加えた。得られた混合物に蓋をして、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物を Et₂O で希釈し、濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を DCM に取り込み、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 0~100% アセトニトリル) により精製して、化合物 12B を黄色油として得た。収量：258 mg、41%；LCMS m/z 790.7 [M+1]⁺；¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 3.87 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.74-3.56 (m, 16H), 3.39 (t, J=5.1 Hz, 4H), 2.94 (t, J=6.2 Hz, 2H)。

10

【0697】

NMP (0.6 mL) 中の化合物 40A (2.20 当量、36.1 mg、0.0738 mmol) の溶液を、攪拌棒を備えた 1 ドラムバイアル内で化合物 12B (1.00 当量、26.5 mg、0.0336 mmol) に加えた。得られた溶液を攪拌し、[(CH₃CN)₄Cu]PF₆ (5.00 当量、62.5 mg、0.168 mmol) を加えた。得られた淡黄色の溶液に蓋をして、室温で 25 分間攪拌した。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 15~40% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 I-40 を白色固体として得た。収量：38.9 mg、66%；LCMS m/z 1765.9 [M-1]⁻；¹H NMR (300 MHz, D₂O を含む DMSO-d₆) δ 7.81 (s, 2H), 7.19 (d, J=8.5 Hz, 4H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 4H), 5.33 (s, 2H), 4.43 (t, J=5.2 Hz, 4H), 3.90-3.23 (m, 54H), 2.97 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.69-2.34 (m, 4H), 2.01-1.81 (m, 2H), 1.73-1.40 (m, 12H), 1.34-1.10 (m, 2H)。

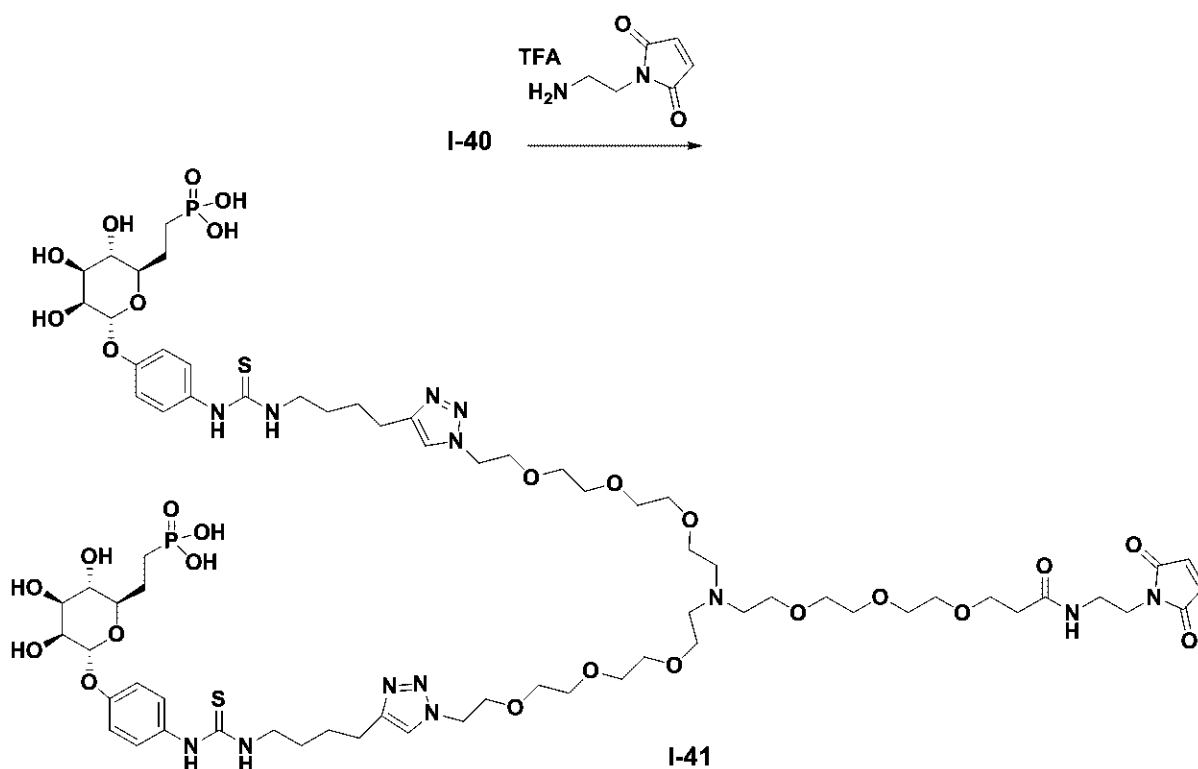
20

【0698】

実施例 41：化合物 I-41 の合成

【化396】

30



40

50

【0699】

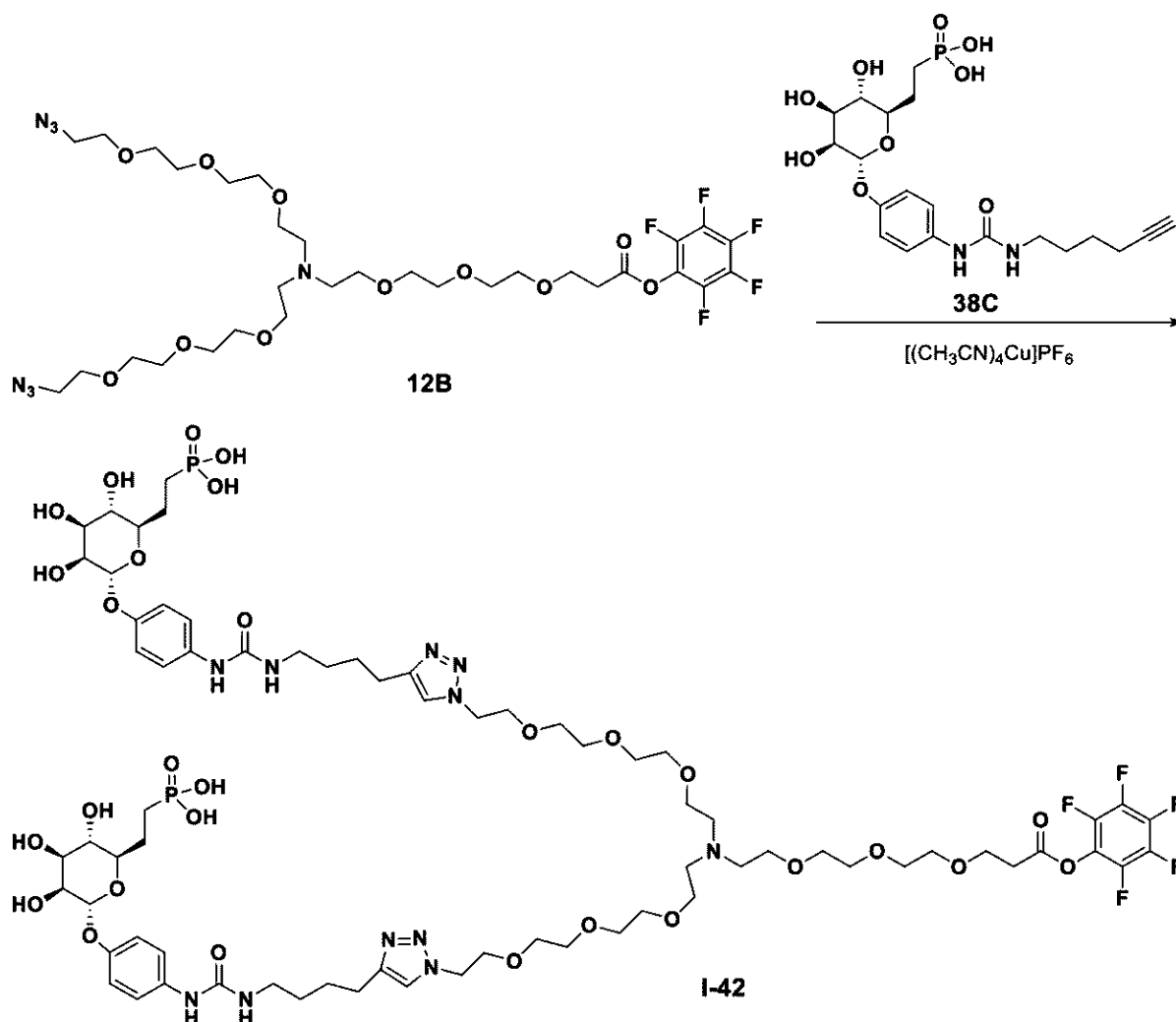
攪拌棒を備えたバイアル中の化合物 I-40 (1.00 当量、32.7 mg、0.0185 mmol) に、NMP (1 mL) 中の 1-(2-アミノエチル)-1H-ピロール-2,5-ジオン TFA 塩 (1.15 当量、5.4 mg、0.0213 mmol) および DIPEA (3.00 当量、0.0097 mL、0.0555 mmol) の溶液を加えた。得られた透明な淡黄色の溶液に蓋をして、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を酢酸で希釈し、濾過し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 10~30% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 I-41 を淡黄色の固体として得た。収量: 18.5 mg、58%; LCMS m/z 1722.0 [M-1]⁻; ¹H NMR (300 MHz, D₂O を含む DMSO-d₆) δ 7.82 (s, 2H), 7.26-7.09 (m, 4H), 7.00 (d, J=8.5 Hz, 4H), 6.90 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.52-4.32 (m, 4H), 3.99-2.94 (m, 58H), 2.69-2.57 (m, 4H), 2.20 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.99-1.81 (m, 2H), 1.73-1.39 (m, 12H), 1.33-1.08 (m, 2H)。

10

【0700】

実施例 42: 化合物 I-42 の合成

【化397】



20

30

40

【0701】

NMP (0.4 mL) 中の化合物 38C (2.00 当量、35.9 mg、0.0760 mmol) の溶液を、攪拌棒を備えた 1 ドラムバイアル内で化合物 12B (1.00 当量、30.0 mg、0.0380 mmol) に加えた。得られた溶液を攪拌し、[(CH₃

50

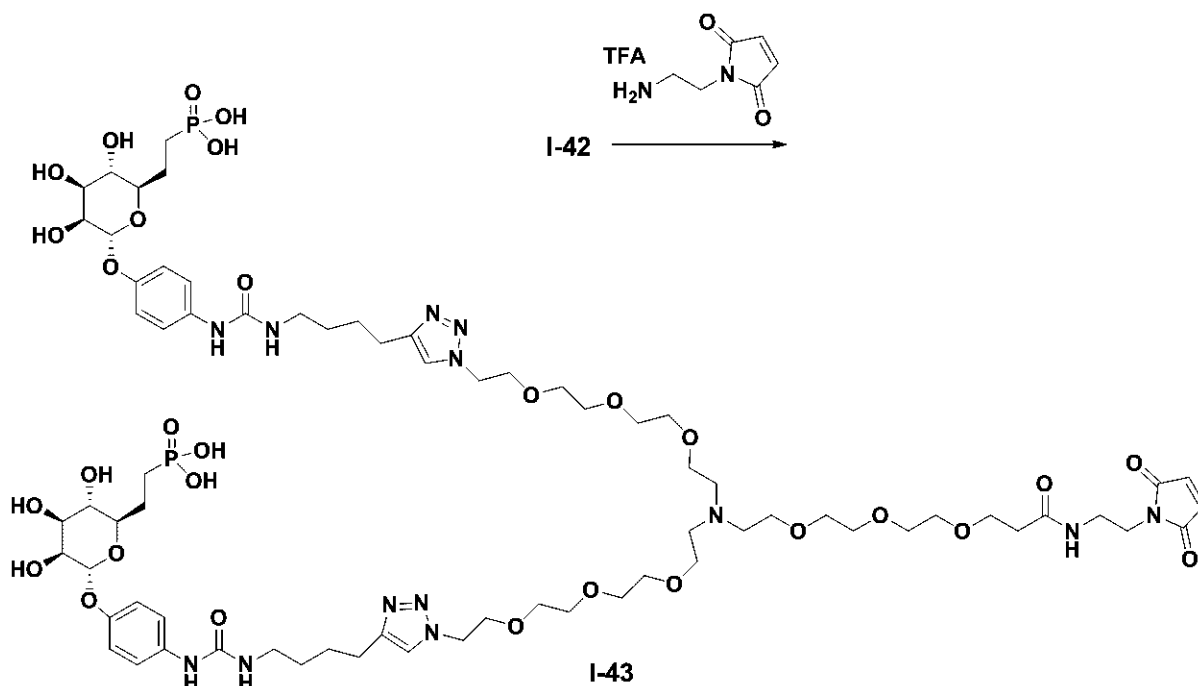
CN)₄Cu]PF₆ (5.00当量、70.8mg、0.190mmol)を加えた。得られた溶液に蓋をして、室温で25分間攪拌した。反応混合物を酢酸で希釈し、濾過し、分取HPLC (0.1%TFAを含む水中の15~40%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-42を白色固体として得た。収量:40.0mg、61%; LCMS m/z 1734.0 [M-1]⁻; ¹H NMR (300MHz, D₂Oを含むDMSO-d₆) δ 7.77 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.5Hz, 4H), 6.88 (d, J=8.6Hz, 4H), 5.23 (s, 2H), 4.42 (t, J=5.1Hz, 4H), 3.92-3.23 (m, 48H), 3.05 (t, J=6.2Hz, 4H), 2.95 (t, J=5.8Hz, 4H), 2.59 (t, J=7.5Hz, 4H), 2.03-1.81 (m, 2H), 1.68-1.33 (m, 12H), 1.29-1.07 (m, 2H)。

10

【0702】

実施例43: 化合物I-43の合成

【化398】



20

30

【0703】

攪拌棒を備えたバイアル中の化合物I-42 (1.00当量、26.1mg、0.0150mmol)に、NMP (0.5mL)中の1-(2-アミノエチル)-1H-ピロロール-2, 5-ジオンTFA塩 (1.15当量、4.4mg、0.0173mmol)およびDIPEA (3.00当量、0.0079mL、0.0451mmol)の溶液を加えた。得られた溶液に蓋をして、室温で30分間攪拌した。反応混合物を酢酸で希釈し、濾過し、分取HPLC (0.1%TFAを含む水中の10~25%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-43を白色固体として得た。収量:17.0mg、67%; LCMS m/z 1690.0 [M-1]⁻; ¹H NMR (300MHz, D₂Oを含むDMSO-d₆) δ 7.76 (s, 2H), 7.23 (d, J=8.7Hz, 4H), 6.97-6.80 (m, 6H), 5.24 (s, 2H), 4.48-4.33 (m, 4H), 4.04-2.95 (m, 58H), 2.59 (t, J=7.4Hz, 4H), 2.19 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.01-1.81 (m, 2H), 1.69-1.32 (m, 12H), 1.32-1.07 (m, 2H)。

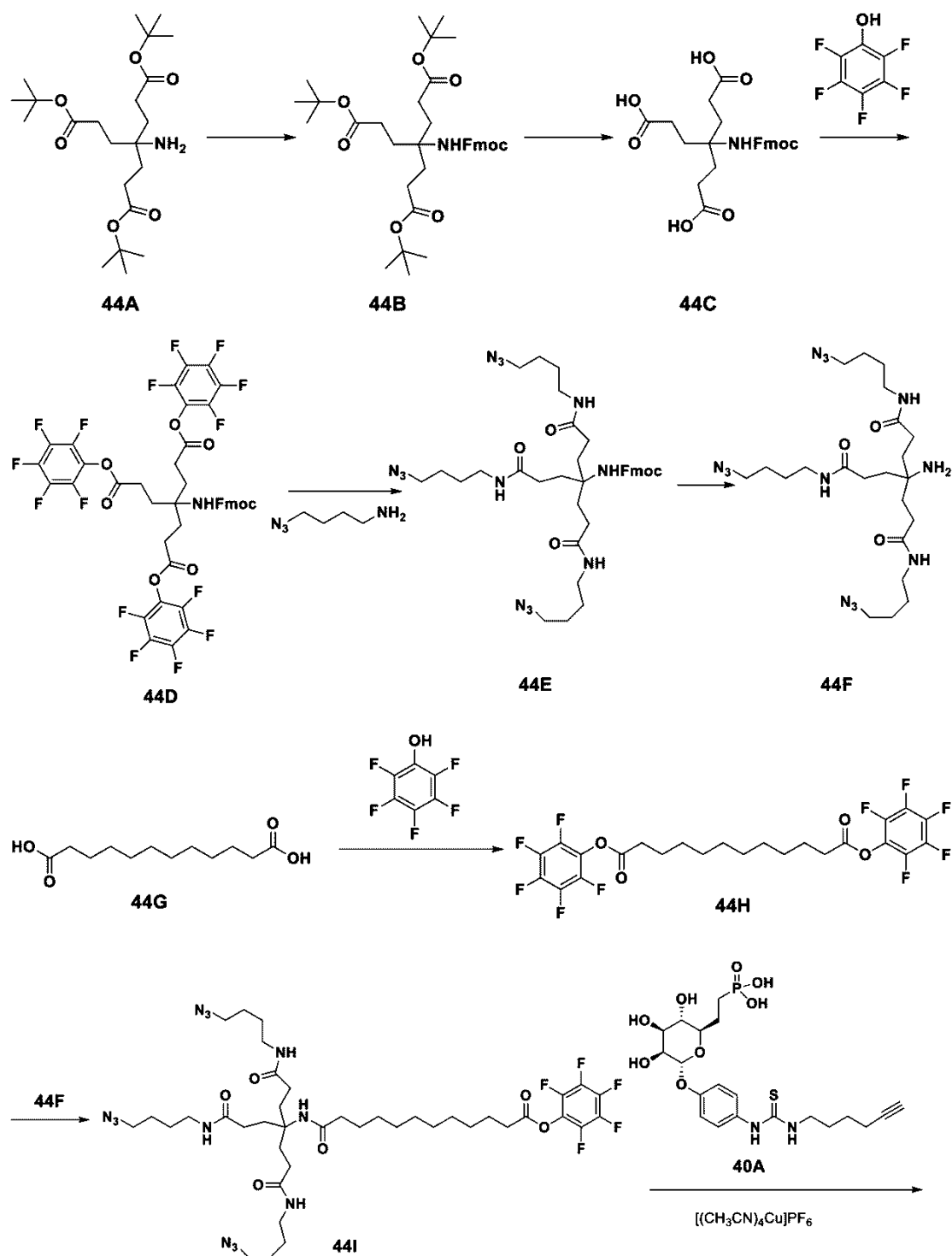
40

【0704】

実施例44: 化合物I-44の合成

50

【化 3 9 9 - 1】



10

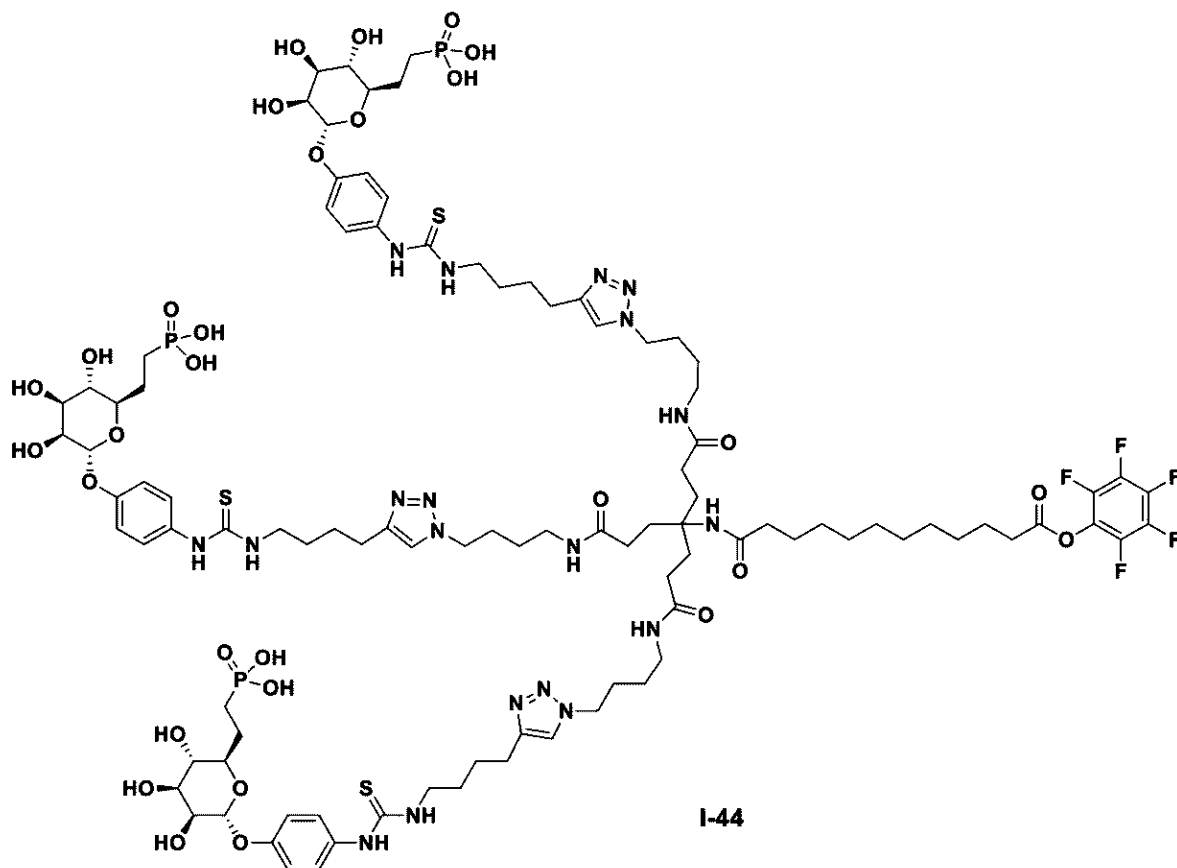
20

30

40

50

【化 3 9 9 - 2】



10

20

【0705】

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中のジ-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 (44A) (1.00 当量、1.01 g、2.43 mmol) の攪拌した混合物に、水中の 1 M 炭酸ナトリウム (1.50 当量、3.6 mL、3.65 mmol)、次いで 1, 4-ジオキサン (4 mL) 中の FMOC-Cl (1.20 当量、755 mg、2.92 mmol) の溶液を 0℃で加えた。冷却浴を取り除き、得られた混合物を、室温で 2 時間激しく攪拌した。反応混合物を、酢酸エチルとブラインとの間で分配した。有機物を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~30% 酢酸エチル) により精製して、化合物 44B を白色の泡状固体として得た。収量：1.50 g、97%；LCMS m/z 660.6 $[M+Na]^+$ ； ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.76 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.36 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 2.25-2.12 (m, 6H), 1.98-1.83 (m, 6H), 1.43 (s, 27H)。

30

40

【0706】

DCM (10 mL) 中の化合物 44B (1.00 当量、1.50 g、2.35 mmol) の攪拌溶液に、水 (0.5 mL)、次いで TFA (3 mL) を 0℃で加えた。得られた混合物を室温まで温め、次いで室温で 18 時間攪拌した。さらに TFA (2 mL) を加え、室温でさらに 26 時間攪拌を続けた。揮発性物質をロータリーエバポレーターで除去した。残渣を乾燥トルエンから 2 回濃縮乾固し、次いで高真空下で乾燥させて、化合物 44C を白色固体として得た。収量：1.19 g。LCMS m/z 470.4 $[M+1]^+$ ； ^1H NMR (300 MHz, D_2O を含む DMSO-d₆) δ 7.86 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J=7.$

50

4 H z , 2 H) , 7 . 3 0 (t , J = 7 . 9 H z , 2 H) , 4 . 2 8 - 4 . 1 1 (m , 3 H) , 2 . 1 9 - 2 . 0 0 (m , 6 H) , 1 . 8 7 - 1 . 6 6 (m , 6 H) 。

【 0 7 0 7 】

化合物 4 4 C (1 . 0 0 当量、5 4 9 m g、1 . 1 7 m m o l)、4 - ジメチルアミノピリジン (0 . 0 2 0 0 当量、2 . 9 m g、0 . 0 2 3 4 m m o l)、D C C (3 . 3 0 当量、7 9 6 m g、3 . 8 6 m m o l)、ペンタフルオロフェノール (3 . 5 0 当量、7 5 3 m g、4 . 0 9 m m o l)、および D M F (2 . 5 m L) を、攪拌棒を備えたシンチレーションバイアル内で混合し、蓋をして、室温で 4 時間攪拌した。D M F (1 m L) 中のさらに D C C (4 8 2 m g、2 . 3 4 m m o l) およびペンタフルオロフェノール (4 3 0 m g、2 . 3 4 m m o l) を加え、得られた混合物に蓋をして、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、濾過した。濾液をブラインで 3 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 5 0 % 酢酸エチル) により精製して、化合物 4 4 D およびペンタフルオロフェノールを淡黄色の油として得た。収量 : 1 . 5 4 g。この材料は、さらに精製することなく次のステップに進んだ。

10

【 0 7 0 8 】

4 - アジドブタン - 1 - アミン (m T B E 中 0 . 5 M) (4 . 0 0 当量、8 . 7 m L、4 . 3 4 m m o l) を T H F (1 0 m L) 中の化合物 4 4 D (1 . 0 0 当量、1 . 5 0 g、1 . 0 9 m m o l) の攪拌溶液に室温に加えた。得られた透明な溶液に蓋をして、室温で 2 時間攪拌した。揮発性物質の大部分を、室温でロータリーエバポレーターで除去した。残渣を D C M を備えたシリカゲルローディングカラムにロードし、シリカゲルクロマトグラフィー (D C M 中の 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル)、次いで (D C M 中の 0 ~ 1 0 % メタノール) により精製して、化合物 4 4 E を無色のろう状固体として得た。収量 : 6 2 4 m g、7 6 % ; L C M S m / z 7 5 8 . 6 [M + 1] + ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , クロロホルム - d) δ 7 . 7 7 (d , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 7 . 6 0 (d , J = 7 . 4 H z , 2 H) , 7 . 4 1 (t , J = 7 . 4 H z , 2 H) , 7 . 3 1 (t , J = 7 . 4 H z , 2 H) , 6 . 0 8 (b s , 3 H) , 5 . 6 7 (b s , 1 H) , 4 . 3 7 (d , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 4 . 1 8 (t , J = 6 . 7 H z , 1 H) , 3 . 3 4 - 3 . 1 3 (m , 1 2 H) , 2 . 2 4 - 2 . 0 9 (m , 6 H) , 2 . 0 4 - 1 . 8 5 (m , 6 H) , 1 . 6 6 - 1 . 4 7 (m , 1 2 H) 。

20

30

【 0 7 0 9 】

ジエチルアミン (2 0 . 0 当量、1 . 7 m L、1 6 . 3 m m o l) を、メタノール (8 m L) 中の化合物 4 4 E (1 . 0 0 当量、6 1 9 m g、0 . 8 1 7 m m o l) の攪拌溶液に加えた。得られた透明な溶液に蓋をして、室温で 1 6 時間攪拌した。揮発性物質をロータリーエバポレーターで除去した。メタノール (1 0 m L) を加え、揮発性物質をロータリーエバポレーターで再び除去した。これを再度繰り返して、ジエチルアミンを除去した。残渣をメタノールに取り込み、P h e n o m e n e x からの 5 g S t r a t a X - C イオン交換カラムにロードした。カラムを、アセトニトリル、メタノール、次いでメタノール中の 5 % 水酸化アンモニウムで順次溶出した。所望の生成物を含む画分を合わせ、ロータリーエバポレーターで濃縮し、高真空下で乾燥させて、純度 9 0 % の化合物 4 4 F を黄色油として得た。収量 : 4 8 3 m g、9 9 % ; L C M S m / z 5 3 6 . 8 [M + 1] + ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , クロロホルム - d) δ 6 . 3 3 (t , J = 5 . 8 H z , 3 H) , 3 . 4 8 (s , 2 H) , 3 . 3 6 - 3 . 1 7 (m , 1 2 H) , 2 . 3 3 - 2 . 1 2 (m , 6 H) , 1 . 7 4 - 1 . 5 1 (m , 1 8 H) 。

40

【 0 7 1 0 】

T H F (1 0 m L) 中のドデカン二酸 (4 4 G) (1 . 0 0 当量、6 1 0 m g、2 . 6 5 m m o l) の攪拌溶液に、窒素下で、T H F (1 m L) 中のペンタフルオロフェノール溶液 (2 . 5 0 当量、1 . 2 2 g、6 . 6 2 m m o l)、E D C · H C l (2 . 2 0 当量、1 . 1 2 g、5 . 8 3 m m o l)、次いで D I P E A (2 . 5 0 当量、1 . 2 m L、6 . 6 2 m m o l) を順次加えた。得られた白色混合物を、窒素下で、室温で 4 時間攪拌し

50

た。反応混合物を、酢酸エチルと水中の1N HClとの間で分配した。有機物を、ブラインで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～50%酢酸エチル）により精製して、化合物44Hを白色固体として得た。収量：1.04g、70%；¹H NMR（300MHz，クロロホルム-d）δ2.66（t，J=7.4Hz，4H），1.77（p，J=7.2Hz，4H），1.48-1.22（m，12H）。

【0711】

化合物44F（1.00当量、66.3mg、0.111mmol）、化合物44H（3.00当量、188mg、0.334mmol）、DIPEA（5.00当量、0.097mL、0.557mmol）、および1，4-ジオキサン（0.2500mL）を、
10 攪拌棒を備えた密閉可能な容器内で合わせ、密閉し、攪拌し、加熱ブロックを用いて80℃で30分間加熱した。室温まで冷却した後、揮発性物質をロータリーエバポレーターで30℃で除去した。残渣を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物に取り込み、濾過し、分取HPLC（0.1%TFAを含む水中の30～90%アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物44Iを黄色のろう状固体として得た。収量：27.8mg、27%；LCMS m/z 914.7 [M+1]⁺；¹H NMR（300MHz，クロロホルム-d）δ7.53（s，1H），6.46（t，J=6.1Hz，3H），3.38-3.13（m，12H），2.66（t，J=7.5Hz，2H），2.35-2.11（m，8H），2.09-1.94（m，6H），1.84-1.69（m，2H），1.66-1.51（m，14
20 H），1.44-1.22（m，12H）。

【0712】

化合物40A（3.20当量、52.5mg、0.107mmol）、化合物44I（1.00当量、30.7mg、0.0336mmol）、およびNMP（0.6mL）を、攪拌付きの1ドラムバイアル内で合わせ、蓋をして、室温で攪拌した。5分後、[(CH₃CN)₄Cu]PF₆（7.00当量、87.6mg、0.235mmol）を加えた。得られた淡黄色の溶液に蓋をして、室温で1時間攪拌した。反応混合物は、ゆっくりとより緑色に変化した。反応混合物を、NMPおよび酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC（0.1%TFAを含む水中の20～60%アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-44を白色固体として得た。収量：29.1mg、36%；¹H NMR（300MHz，D₂Oを含むDMSO-d₆）δ7.84（s，3H），7.13（d，J=8.5Hz，6H），7.00（d，J=8.4Hz，6H），5.34（s，3H），4.27（bs，6H），3.72-2.37（m，42H），2.10-1.00（m，56H）。

【0713】

実施例45：化合物I-45の合成

10

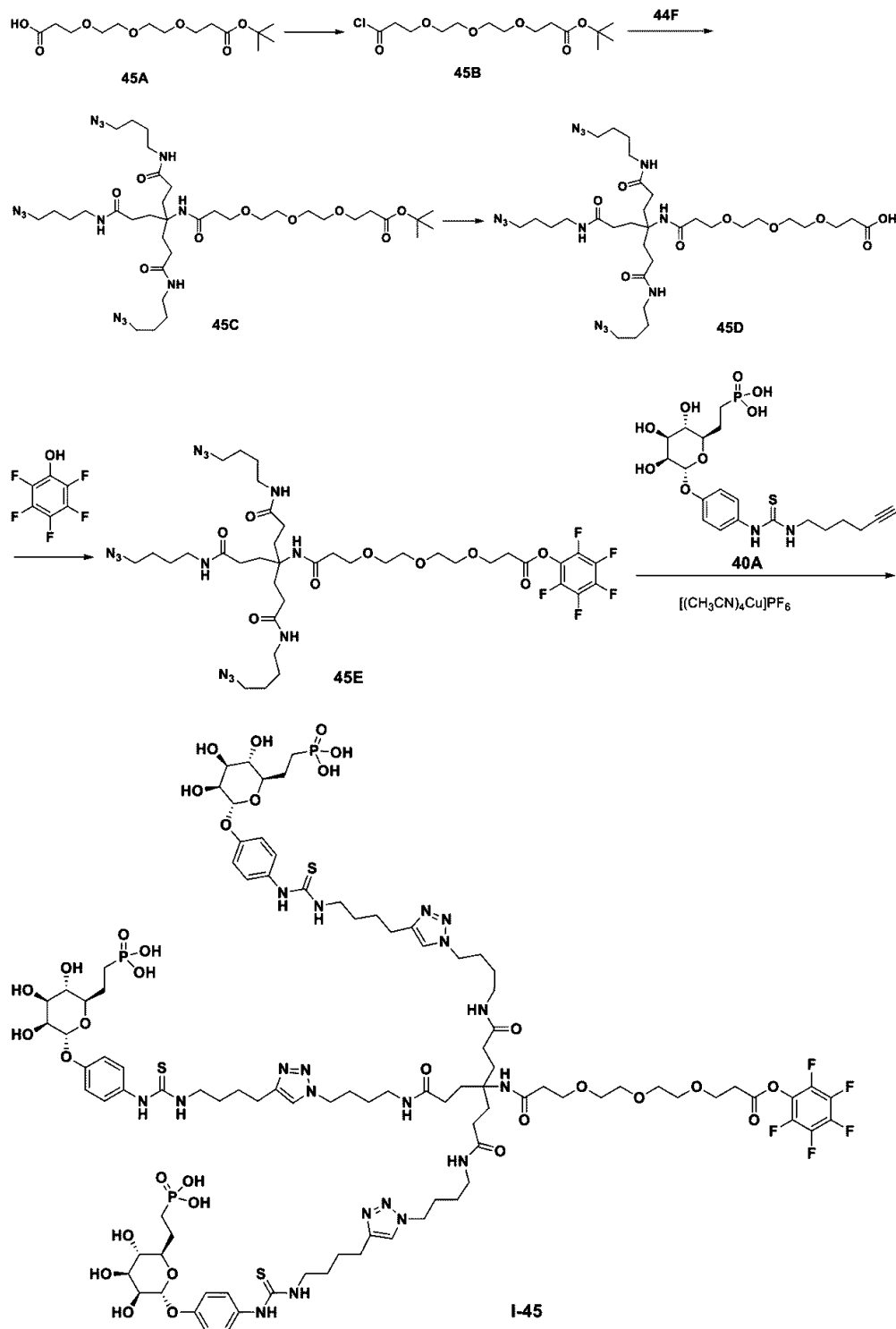
20

30

40

50

【化 4 0 0】



10

20

30

40

【0 7 1 4】

室温でDCM (1 mL) 中の2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 7, 10, 13-テトラオキサヘキサデカン-16-オイック酸 (45A) (1.00当量、102 mg、0.333 mmol) の攪拌溶液に、窒素下で、塩化オキサリル (塩化メチレン中2 M) (1.15当量、0.19 mL、0.383 mmol)、次いでDMF (1マイクロリットル) を室温に加えた。得られた透明な溶液を、窒素下で、室温で40分間攪拌した。激しい泡立ちが観察された。揮発性物質を、高速窒素流で吹き飛ばした。残渣を高真空下で乾燥させて、化合物45Bを黄色油として得、これを精製せずに次のステップで使用した。

【0 7 1 5】

50

DCM (0.2000 mL) 中の化合物 44F (1.00 当量、62.0 mg、0.104 mmol) および DIPEA (6.00 当量、0.11 mL、0.625 mmol) の溶液を、攪拌棒を備えた 1 ドラムバイアル内で化合物 45B (3.00 当量、102 mg、0.313 mmol) に加えた。得られた黄色の溶液に蓋をして、室温で 30 分間攪拌した。揮発性物質を、高速窒素流で吹き飛ばした。残渣を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物に取り込み、濾過し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 20 ~ 100% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、ロータリーエバポレーターで 30 °C でかなり濃縮し、残りを凍結乾燥して乾固させて、化合物 45C を無色油として得た。収量: 72.3 mg、84%; LCMS m/z 824.7 [M+1]⁺; ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.03 (bs, 1H), 6.74 (bs, 2H), 5.96 (bs, 1H), 3.76–3.52 (m, 12H), 3.33–3.13 (m, 12H), 2.48 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.29–2.11 (m, 6H), 2.08–1.87 (m, 6H), 1.68–1.46 (m, 12H), 1.43 (s, 9H)。
[0716]

TFA (3 mL) を、攪拌棒を備えた丸底フラスコ内で化合物 45C 1.00 当量、70.9 mg、0.0861 mmol) に加えた。得られた溶液に蓋をして、室温で 3 時間攪拌し、次いですべての揮発性物質を、ロータリーエバポレーターで除去した。残渣を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物に取り込み、濾過し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 15 ~ 80% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 45D を無色油として得た。収量: 42.5 mg、64%; LCMS m/z 768.7 [M+1]⁺; ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 7.08 (bs, 1H), 3.84–3.49 (m, 12H), 3.39–3.11 (m, 12H), 2.60 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.33–2.16 (m, 6H), 2.10–1.90 (m, 6H), 1.69–1.45 (m, 12H)。

[0717]

化合物 45D (1.00 当量、37.4 mg、0.0487 mmol)、DCC (1.80 当量、18.1 mg、0.0877 mmol)、ペンタフルオロフェノール (2.50 当量、22.4 mg、0.122 mmol)、DMAP (0.0200 当量、0.12 mg、0.000974 mmol)、および DMF (0.3000 mL) を、攪拌棒を備えた 1 ドラムバイアル内で合わせ、蓋をして、室温で 3 時間攪拌した。さらに DCC (10 mg、0.048 mmol) を加えた。得られた混合物に蓋をして、室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 20 ~ 90% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 45E を無色油として得た。収量: 36.1 mg、79%; LCMS m/z 934.7 [M+1]⁺; ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.03 (bs, 1H), 6.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 3.85 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.67–3.57 (m, 8H), 3.34–3.16 (m, 12H), 2.93 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.29–2.15 (m, 6H), 2.05–1.90 (m, 6H), 1.67–1.47 (m, 12H)。

[0718]

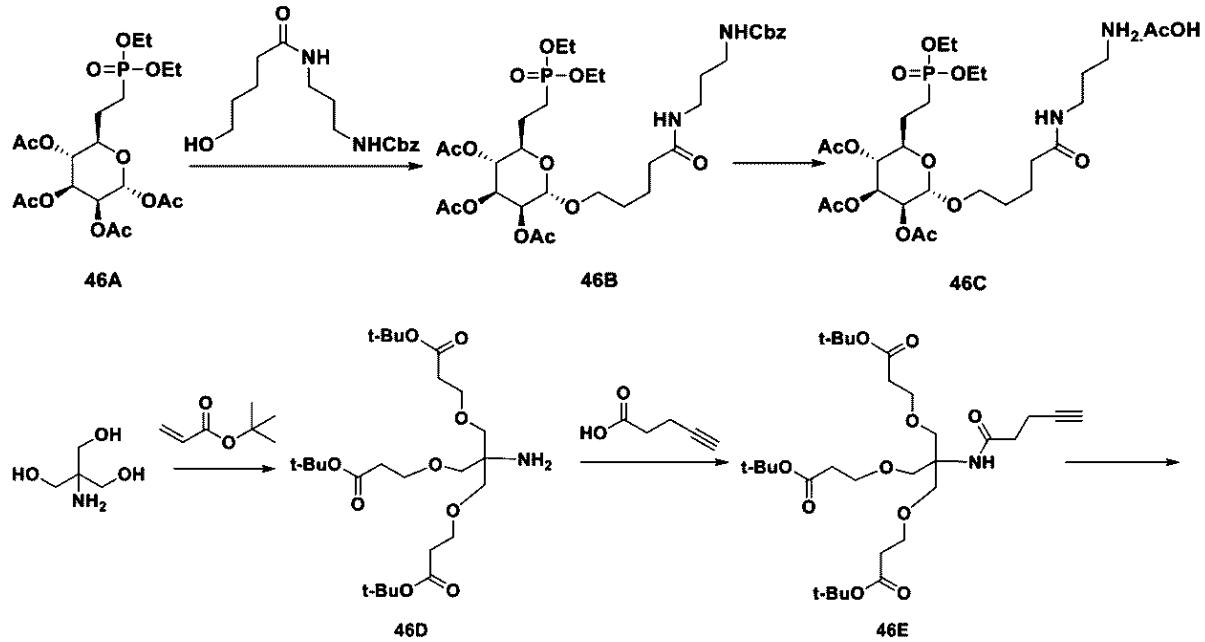
化合物 40A (3.00 当量、56.6 mg、0.116 mmol)、化合物 45E (1.00 当量、36.1 mg、0.0387 mmol)、および NMP (0.6000 mL) を、攪拌棒を備えた 1 ドラムバイアル内で合わせ、蓋をして、室温で攪拌した。5 分後、[(CH₃CN)₄Cu]PF₆ (7.00 当量、101 mg、0.271 mmol) を加えた。得られた淡黄色の溶液に蓋をして、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物は

、ゆっくりとより緑色に変化した。反応混合物を、NMPおよび酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC（0.1% TFAを含む水中の20～55%アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-45を白色固体として得た。収量：54.1mg、58%；¹H NMR（300MHz，D₂Oを含むDMSO-d₆）δ 7.83（s，3H），7.13（d，J=8.5Hz，6H），7.00（d，J=8.6Hz，6H），5.34（s，3H），4.26（bs，6H），3.88-2.87（m，40H），2.64-2.53（m，6H），2.04-1.40（m，40H），1.36-1.11（m，8H）。

【0719】

実施例46：化合物I-46の合成

【化401-1】



10

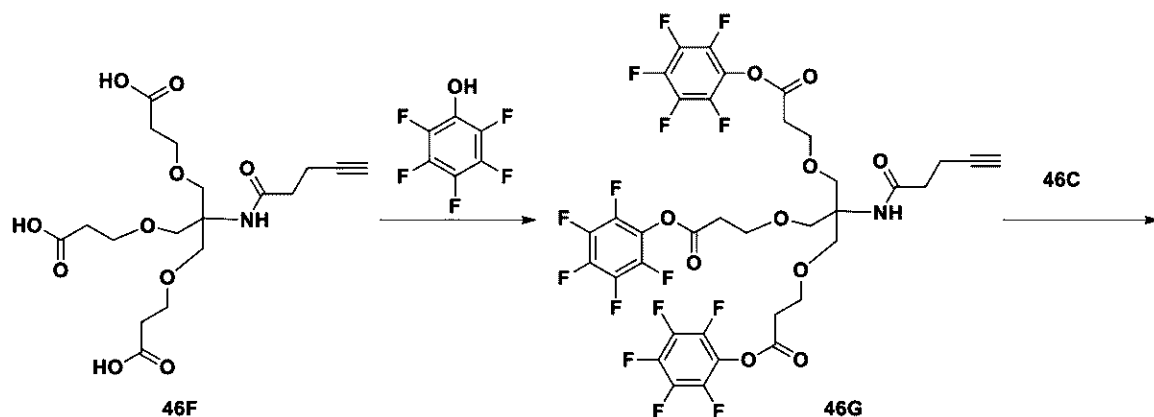
20

30

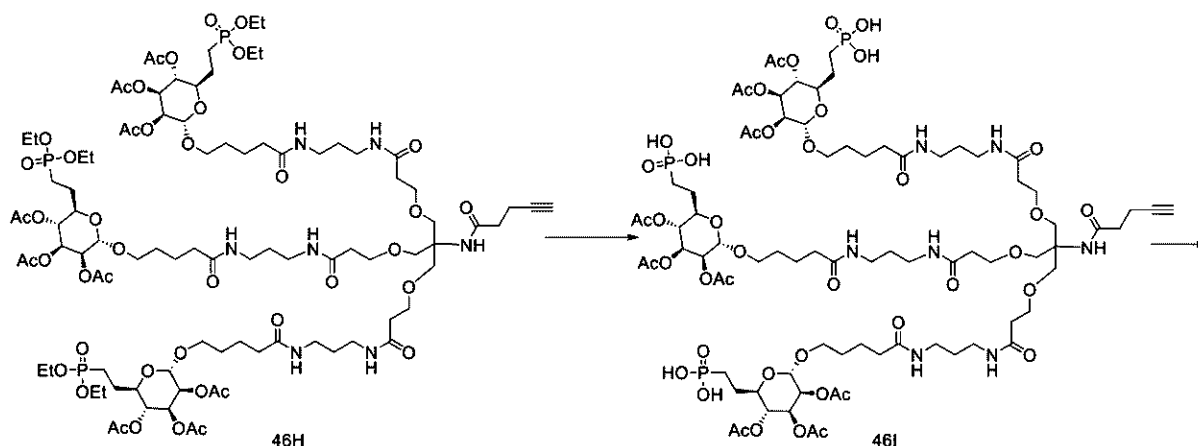
40

50

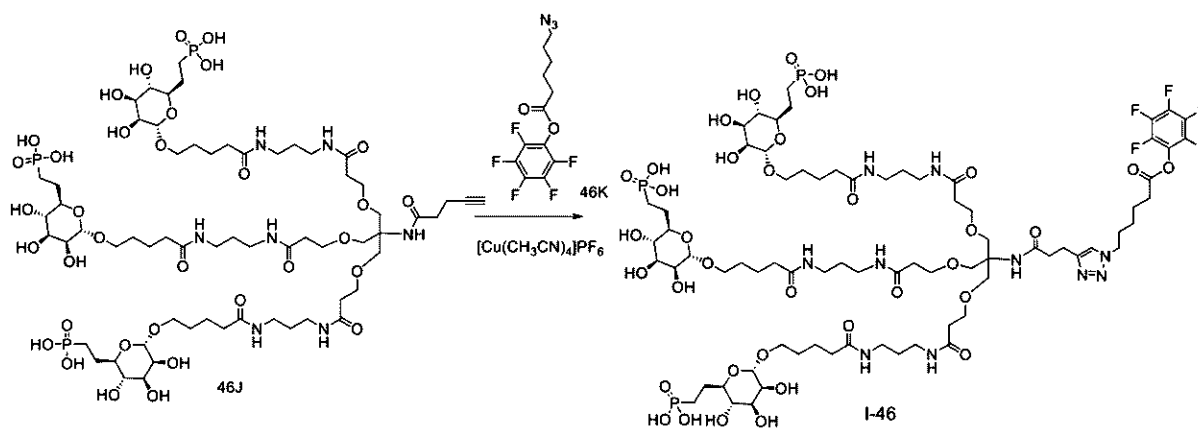
【化 4 0 1 - 2】



10



20



30

【0 7 2 0】

DCM (100 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 6 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2, 3, 4, 5 - テトライルテトラアセテート (46A) の溶液 (1.0 当量、5.00 g、10.4 mmol) およびベンジル (3 - (5 - ヒドロキシペンタンアミド) プロピル) カルバメート (2.0 当量、6.39 g、20.7 mmol) の溶液を、0℃で冷却し、BF₃・Et₂O (12.0 当量、15.4 mL、124.0 mmol) を滴加し、反応混合物を 50℃で 16 時間加熱した。反応を、LCMS によりモニタリングした。完了後、反応混合物を 0℃で冷却し、トリエチルアミンで中和した。次いで、反応混合物を DCM で希釈し、水で洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これを C-18 カラムおよび水中の 20 ~ 50 % アセトニトリルを使用する逆カラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 46B を無色の粘性液体として得た。収量：3.10 g、35.83 %；LCMS m/z 731.29 [M+1]⁺。

40

50

【0721】

メタノール（26 mL）中の化合物46B（1.0当量、2.6 g、3.56 mmol）の溶液に、酢酸（2.6 mL）およびパラジウム炭素（10%）（1.3 g）を加え、反応混合物を、水素ガス雰囲気下で、室温で3時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、乾燥させて、化合物46Cを無色の粘性液体として得た。収量：3.1 g（粗製物）；LCMS m/z 597.27 $[M+1]^+$

【0722】

DMSO（76 mL）中の2-アミノ-2-（ヒドロキシメチル）プロパン-1,3-ジオール（1.1当量、19.0 g、157.0 mmol）の溶液を、0℃で冷却し、NaOH溶液（5M）（4.0 mL）およびtert-ブチルアクリレート（10.0当量、251.0 mL、1570.0 mmol）を滴加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応を、ELSDによりモニタリングした。完了後、水を反応混合物に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物46Dを無色の粘性液体として得た。収量：76.0 g、95.83%；LCMS m/z 506.33 $[M+1]^+$ 。

10

【0723】

DMF（200 mL）中の化合物46D（1.0当量、20.0 g、39.6 mmol）およびペント-4-イノイック酸（1.1当量、4.27 g、43.5 mmol）の溶液に、EDC·HCl（1.5当量、11.4 g、59.3 mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（1.5当量、9.03 g、59.3 mmol）、およびNMP（2.0当量、7.84 mL、79.1 mmol）を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。完了後、水を反応混合物に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物46Eを無色の粘性液体として得た。収量：12.0 g、44.87%；LCMS m/z 586.35 $[M+1]^+$ 。

20

【0724】

ギ酸（105 mL）中の化合物46E（1.0当量、10.5 g、17.9 mmol）の溶液を、室温で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を濃縮し、乾燥させて、化合物46Fを無色の粘性液体として得た。収量：9.7 g（粗製物）；LCMS m/z 418.16 $[M+1]^+$ 。

30

【0725】

酢酸エチル（26 mL）中の化合物46F（1.0当量、2.6 g、6.2 mmol）の溶液を、0℃で冷却し、ペンタフルオロフェノール（3.0当量、3.4 g、18.6 mmol）およびDIC（4.0当量、3.8 mL、24.8 mmol）を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。完了後、反応混合物をセライト床で濾過し、セライト床を酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物46Gを無色の粘性液体として得た。収量：3.6 g、63.2%；LCMS m/z 916.12 $[M+1]^+$ 。

【0726】

DMF（22 mL）中の化合物46F（1.0当量、1.1 g、1.2 mmol）および化合物46C（4.0当量、3.1 g、4.81 mmol）の溶液を、室温で1時間攪拌した。反応を、LCMSによりモニタリングした。完了後、反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄し（3～4回）、乾燥させて、化合物46Hを薄茶色の粘性液体として得た。収量：2.5 g（粗製物）；LCMS m/z 1076.95 $[(M/2)+1]^+$

40

【0727】

DCM（25 mL）中の化合物46H（1.0当量、2.5 g、1.16 mmol）の溶液を、0℃で冷却し、ピリジン（30.0当量、3.0 mL、34.8 mmol）およびTMSBr（30.0当量、4.6 mL、34.8 mmol）を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。完了後、反応混合物を水でクエンチし、濃縮して、粗製物を得た。

50

粗製物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC（5 mM酢酸アンモニウムを含む水中の20～42%アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物46Iを薄茶色の粘着性固体として得た。収量：0.500 g、21.73%；LCMS m/z 993.4 [(M/2) + 1]⁺。

【0728】

メタノール（6 mL）中の化合物46I（1.0当量、0.620 g、0.31 mmol）の溶液に、ナトリウムメトキシド（メタノール中の25%溶液）（10.0当量、0.76 mL、3.1 mmol）を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。完了後、反応混合物をDowex 50WX8水素型（200～400メッシュ）で中和し、シリンジフィルターで濾過した。濾液を濃縮し、乾燥させて、化合物46Jを薄橙色の固体として得た。収量：0.500 g、83.66%；LCMS m/z 803.8 [(M/2) + 1]⁺。

10

【0729】

DMSO（0.5 mL）中の化合物46J（1.0当量、0.025 g、0.015 mmol）の溶液に、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル6-アジドヘキサノエート（1.2当量、0.006 g、0.018 mmol）を加え、5分間攪拌した。次いで、[(CH₃CN)₄Cu]PF₆（2.8当量、0.016 g、0.043 mmol）を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC（0.1% TFAを含む水中の25～55%アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-46をオフホワイト色の固体として得た。収量：0.0035 g、11.6%；LCMS m/z 965.68 [(M/2) + 1]⁺；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.87（t, J = 4.8 Hz, 3H）, 7.82–7.78（m, 4H）, 7.20–7.17（m, 1H）, 4.54（s, 3H）, 4.30（t, J = 7.2 Hz, 3H）, 3.70（bs, 1H）, 3.56–3.52（m, 6H）, 3.39–3.25（m, 25H）, 3.22（d, J = 6.4 Hz, 8H）, 3.02（bs, 13H）, 2.78（t, J = 7.6 Hz, 3H）, 2.41（t, J = 8.0 Hz, 2H）, 2.27（t, J = 6.0 Hz, 6H）, 2.10–2.06（m, 6H）, 2.05–1.98（m, 3H）, 1.84–1.77（m, 3H）, 1.74–1.64（m, 6H）, 1.60–1.39（m, 25H）, 1.35–1.28（m, 3H）。

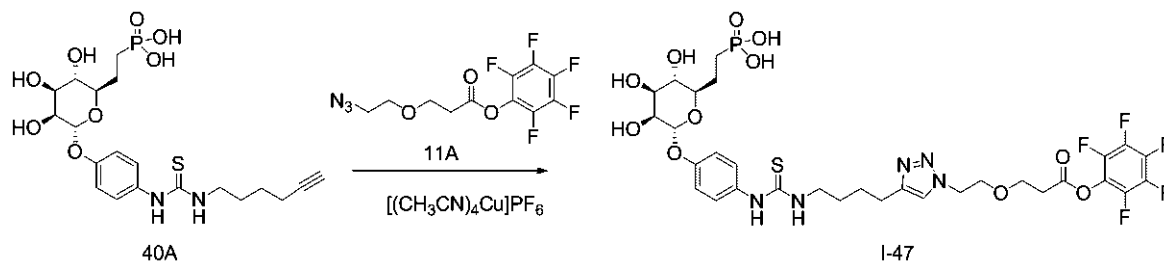
20

30

【0730】

実施例47：化合物I-47の合成

【化402】



40

【0731】

攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内で化合物40A（1.00当量、28.6 mg、0.0585 mmol）に、NMP（0.6 mL）中の化合物11A（1.20当量、22.8 mg、0.0703 mmol）の溶液を加え、続いて[(CH₃CN)₄Cu]PF₆（2.50当量、54.6 mg、0.146 mmol）を加えた。得られた透明な黄色の溶液に蓋をして、室温で20分間攪拌した。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC（0.1% TFAを含む水中の15～50%アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-47を白色固体として得た。収量：35.8 mg、75%；LC

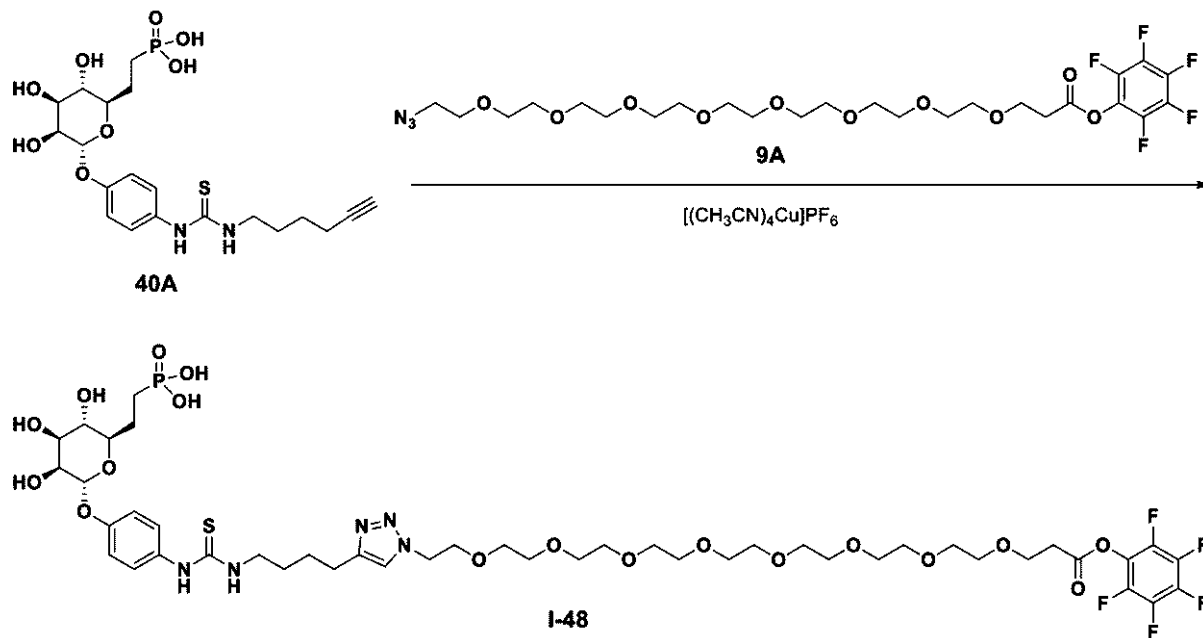
50

MS m/z 814.4 $[M+1]^+$; ^1H NMR (300 MHz, D_2O を含む $DMSO-d_6$) δ 7.73 (s, 1H), 7.31–7.15 (m, 2H), 7.04–6.85 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.45 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.89–3.23 (m, 8H), 3.03–2.91 (m, 2H), 2.62–2.39 (m, 4H), 2.00–1.81 (m, 1H), 1.71–1.39 (m, 6H), 1.32–1.09 (m, 1H)。

【0732】

実施例48：化合物I-48の合成

【化403】



10

20

【0733】

攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内で化合物40A (1.00当量、39.9 mg、0.0817 mmol) に、NMP (0.6 mL) 中の化合物9A (1.20当量、62.1 mg、0.0980 mmol) の溶液を加え、続いて $[(CH_3CN)_4Cu]PF_6$ (2.50当量、76.1 mg、0.204 mmol) を加えた。得られた透明な黄色の溶液に蓋をして、室温で20分間攪拌した。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC (0.1% TFAを含む水中の15~50% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-48を白色固体として得た。収量：64.4 mg、70%；LCMS m/z 1122.6 $[M+1]^+$; ^1H NMR (300 MHz, D_2O を含む $DMSO-d_6$) δ 7.80 (s, 1H), 7.25 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.44 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.85–3.20 (m, 36H), 2.99 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.67–2.37 (m, 4H), 2.02–1.82 (m, 1H), 1.70–1.38 (m, 6H), 1.30–1.05 (m, 1H)。

30

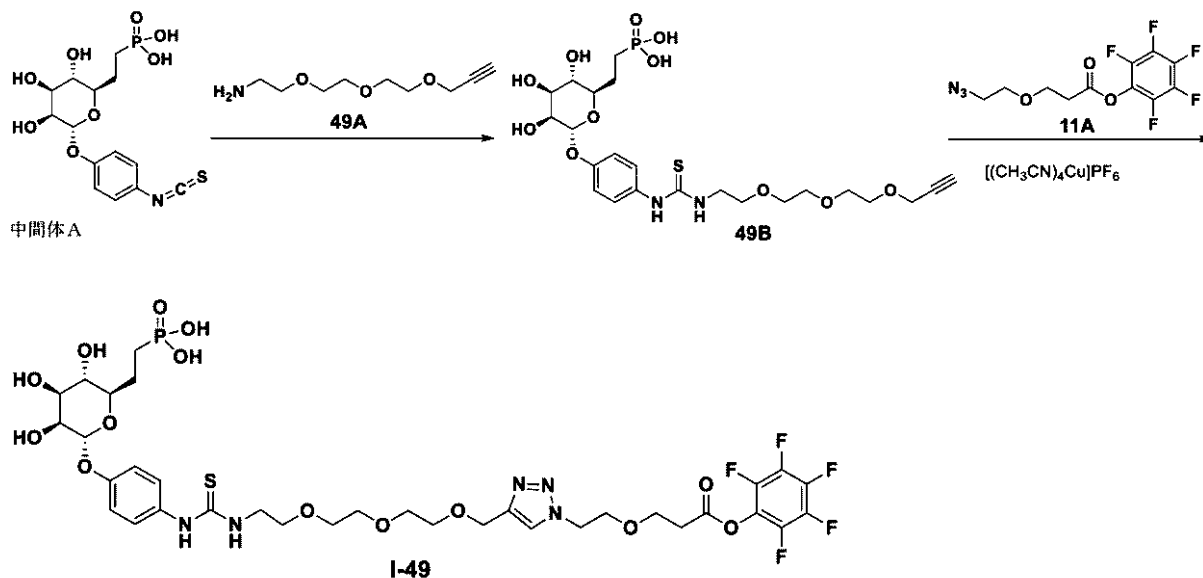
40

【0734】

実施例49：化合物I-49の合成

50

【化 4 0 4】



10

【0 7 3 5】

NMP (0.6 mL) 中の 2-(2-(2-(プロプ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ)エタン-1-アミン (49A) (1.40 当量、30.7 mg、0.164 mmol) の溶液を、攪拌棒を備えた 1 ドラムバイアル内で中間体 A (1.00 当量、45.8 mg、0.117 mmol) に加えた。得られた混合物に蓋をして、室温で 18 時間攪拌した。固体は、ゆっくりと溶解して、透明な黄色の溶液を得た。反応混合物を、エタノールおよび酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 10~30% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせた。溶媒の大部分を、29℃のロータリーエバポレーターで除去し、残りを凍結乾燥して乾固させて、化合物 49B を白色固体として得た。収量：47.7 mg、70%；LCMS m/z 579.4 $[M+1]^+$ ； ^1H NMR (300 MHz, D_2O を含む $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.28 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.16–4.05 (m, 2H), 3.85–3.76 (m, 1H), 3.74–3.41 (m, 13H), 3.40–3.24 (m, 3H), 2.02–1.82 (m, 1H), 1.72–1.40 (m, 2H), 1.34–1.07 (m, 1H)

20

30

【0 7 3 6】

攪拌棒を備えた 1 ドラムバイアル内で化合物 49B (1.00 当量、43.2 mg、0.0747 mmol) に、NMP (0.6 mL) 中の化合物 11A (1.20 当量、29.1 mg、0.0896 mmol) の溶液を加え、続いて $[(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{Cu}]\text{PF}_6$ (2.50 当量、69.6 mg、0.187 mmol) を加えた。得られた透明な黄色の溶液に蓋をして、室温で 20 分間攪拌した。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 15~50% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 I-49 を白色固体として得た。収量：44.2 mg、66%；LCMS m/z 904.4 $[M+1]^+$ ； ^1H NMR (300 MHz, D_2O を含む $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.57–4.40 (m, 4H), 3.89–3.22 (m, 18H), 2.98 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.59–2.35 (m, 2H), 2.02–1.82 (m, 1H), 1.73–1.41 (m, 2H), 1.34–1.11 (m, 1H)。

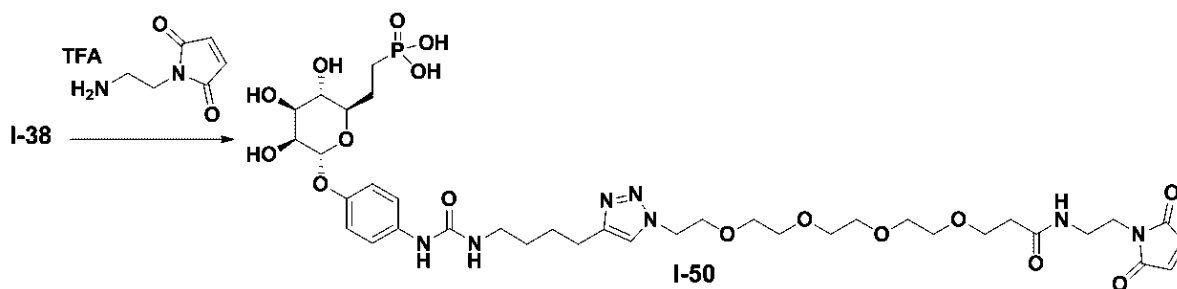
40

【0 7 3 7】

50

実施例 50：化合物 I-50 の合成

【化 405】



10

【0738】

攪拌棒を備えたバイアル内の化合物 I-38 (1.00 当量、37.4 mg、0.0402 mmol) に、NMP (0.5 mL) 中の 1-(2-アミノエチル)-1H-ピロール-2,5-ジオン TFA 塩 (1.15 当量、11.8 mg、0.0463 mmol) および DIPEA (3.00 当量、0.021 mL、0.121 mmol) の溶液を加えた。得られた透明な淡黄色の溶液に蓋をして、室温で 20 分間攪拌した。反応混合物を酢酸で希釈し、濾過し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 10~35% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 I-50 を白色固体として得た。収量：25.8 mg、72%；LCMS m/z 886.6 $[M+1]^+$ ； ^1H NMR (300 MHz, D_2O を含む $DMSO-d_6$) δ 7.78 (s, 1H), 7.29–7.18 (m, 2H), 6.95–6.81 (m, 4H), 5.24 (s, 1H), 4.42 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.97–3.25 (m, 22H), 3.21–3.11 (m, 2H), 3.05 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.66–2.54 (m, 2H), 2.25–2.14 (m, 2H), 2.03–1.81 (m, 1H), 1.69–1.34 (m, 6H), 1.31–1.07 (m, 1H)。

20

【0739】

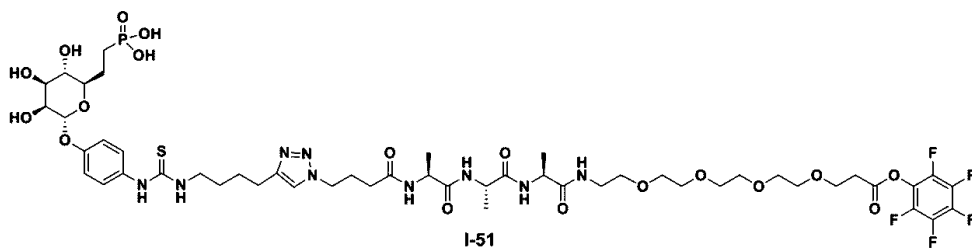
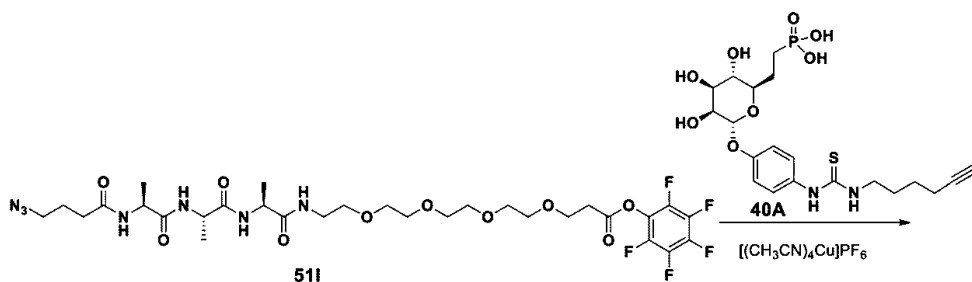
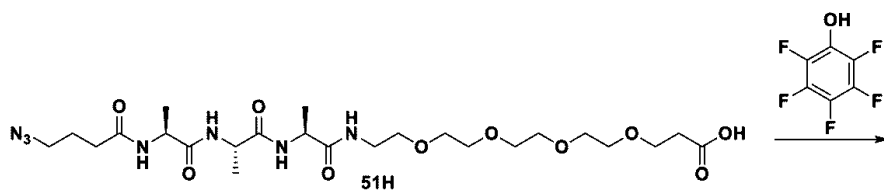
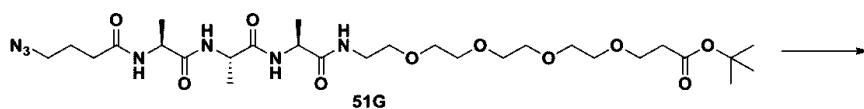
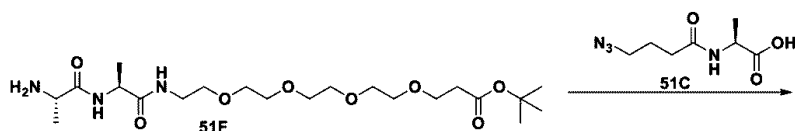
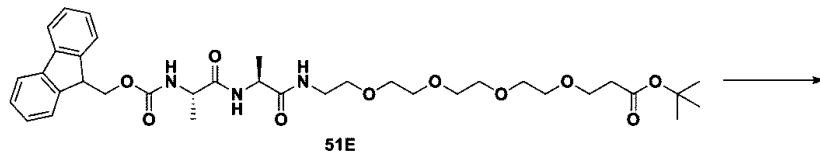
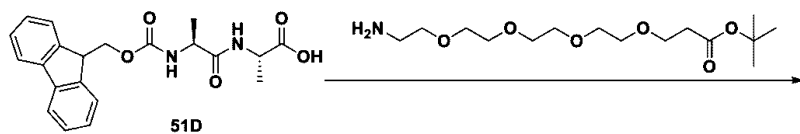
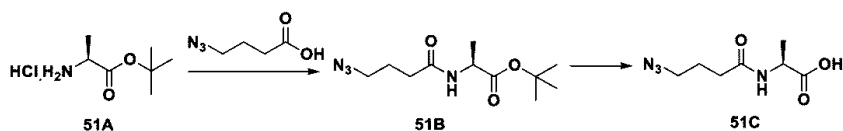
実施例 51：化合物 I-51 の合成

30

40

50

【化 4 0 6】



【0 7 4 0】

0℃のTHF (30mL) 中のtert-ブチルL-アラニネート塩酸塩 (51A) (2.80g、0.015mol) および4-アジドブタン酸 (2.0g、0.015mol) を、DIPEA (7.84mL、0.045mol) および(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 (8.80g、0.017mol) に加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌し、減圧下で濃縮して、テトラヒドロフランを除去した。得られた粗残渣を、溶離液としてヘキサン中の30~50%酢酸エチルで生成物を溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物51Bを淡黄色の粘着性ガムとして得た。収量：2.90g (73%)

10

20

30

40

50

); LCMS m/z 257.15 $[M+1]^+$.

【0741】

DCM (20.0 mL) 中の化合物 51B (2.90 g、0.011 mol) の溶液に、1,4-ジオキサン (10.0 mL) 中の 4N HCl を 0℃ で加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥させて、化合物 51C を淡黄色の粘着性ガムとして得た。収量: 2.10 g (92.71%) LCMS m/z 201.15 $[M+1]^+$.

【0742】

THF (30 mL) 中の ((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル-L-アラニル-L-アラニン (51D) (2.50 g、6.54 mmol) および tert-ブチル 1-アミノ-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカン-15-オエート (2.10 g、6.54 mmol) の溶液に、DIPEA (3.42 mL、19.62 mmol) および (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 (4.08 g、7.84 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合物を、室温で 6 時間攪拌した。完了後、反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。水層を酢酸エチルで再抽出し、合わせた酢酸エチル層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、溶離液として DCM 中の 5~7% メタノール中で生成物を溶出するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、化合物 51E を淡黄色の粘着性ガムとして得た。収量: 3.60 g (80%); LCMS m/z 686.35 $[M+1]^+$

【0743】

N,N-DMF (15.00 mL) 中の化合物 51E (3.60 g、5.25 mmol) の溶液に、ピペリジン (5 mL) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。TLC は、出発物質の消費を示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、淡黄色の粘着性ガムを得た。得られた淡黄色の粘着性ガムをジエチルエーテル、ペンタンで粉碎し、高真空下で乾燥させて、化合物 51F を淡黄色の粘着性ガムとして得た。収量: 2.10 g (86.00%); ELS D-MS m/z 464.3 $[M+1]^+$.

【0744】

THF (30 mL) 中の化合物 51F (2.40 g、5.18 mmol) の溶液に、化合物 51C (1.55 g、7.77 mmol)、DIPEA (2.71 mL、15.5 mmol)、および 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 (2.33 g、6.21 mmol) を 0℃ で加えた。次いで、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。水を加えることにより反応混合物をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、溶離液として DCM 中の 8~10% メタノール中で生成物を溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによりカラム精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、化合物 51G をオフホワイト色の固体として得た。収量: 1.47 g (44%); LCMS m/z 646.2 $[M+1]^+$.

【0745】

DCM (10 mL) 中の化合物 51G (1.47 g、2.28 mmol) の溶液に、1,4-ジオキサン (5.69 mL) 中の 4M 塩酸を 0℃ で加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、ペンタンで粉碎し、高真空下で乾燥させて、化合物 51H をオフホワイト色の固体として得た。収量: 1.30 g (96.85%); LCMS m/z 590.30 $[M+1]^+$

【0746】

DMF ((20 mL) 中の化合物 51H (0.60 g、1.02 mmol) の溶液に、ペンタフルオロフェノール (0.281 g、1.52 mmol) および DIC (0.24 mL、1.52 mmol) を加え、次いで、反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。ELS

D-M Sは、所望の生成物の形成および出発物質の存在を示したので、ペンタフルオロフェノール（0.281 g、1.52 mmol）およびDIPEA（0.24 mL、1.52 mmol）を反応混合物に再び加え、反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、DMFを除去し、得られた粗製物を分取HPLC（0.1%酢酸を含む水中の45～65%アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥させて、化合物51Iをオフホワイト色の固体として得た。収量：0.368 g（47.86%）；LCMS m/z 756.43 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ 8.09（d， $J=7.20$ Hz，1H），8.00（d， $J=7.20$ Hz，1H），7.84–7.80（m，2H），4.24–4.16（m，3H），3.76（t， $J=6.0$ Hz，2H），3.55–3.49（m， $J=12$ H），3.38（t， $J=6.0$ Hz，2H），3.30（s，2H），3.23–3.15（m，2H），3.02（t， $J=5.60$ Hz，2H），2.19（t， $J=7.20$ Hz，2H），1.73（quin， $J=7.20$ Hz，2H），1.21–1.16（m，9 H）。

10

【0747】

化合物40A（1.05当量、15.3 mg、0.0313 mmol）に、化合物51I（1.00当量、22.5 mg、0.0298 mmol）、およびNMP（0.35 mL）を、撹拌付きの1ドラムバイアル内で合わせ、蓋をして、室温で撹拌した。5分後、 $[(CH_3CN)_4Cu]PF_6$ （2.50当量、27.7 mg、0.0744 mmol）を加えた。得られた淡黄色の溶液に蓋をして、室温で20分間撹拌した。反応混合物は、ゆっくりとより緑色に変化した。反応混合物を、NMPおよび酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC（0.1%TFAを含む水中の15～60%アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-51を白色固体として得た。収量：25.4 mg、70%；LCMS m/z 1244.7 $[M+1]^+$ ； ^1H NMR（300 MHz， D_2O を含むDMSO- d_6 ） δ 7.82（s，1H），7.24（d， $J=8.2$ Hz，2H），6.98（d， $J=8.7$ Hz，2H），5.32（s，1H），4.28（t， $J=6.9$ Hz，2H），4.22–4.07（m，3H），3.88–2.89（m，26H），2.67–2.38（m，2H），2.15–2.04（m，2H），2.04–1.83（m，3H），1.67–1.41（m，6H），1.32–1.03（m，10H）。

20

30

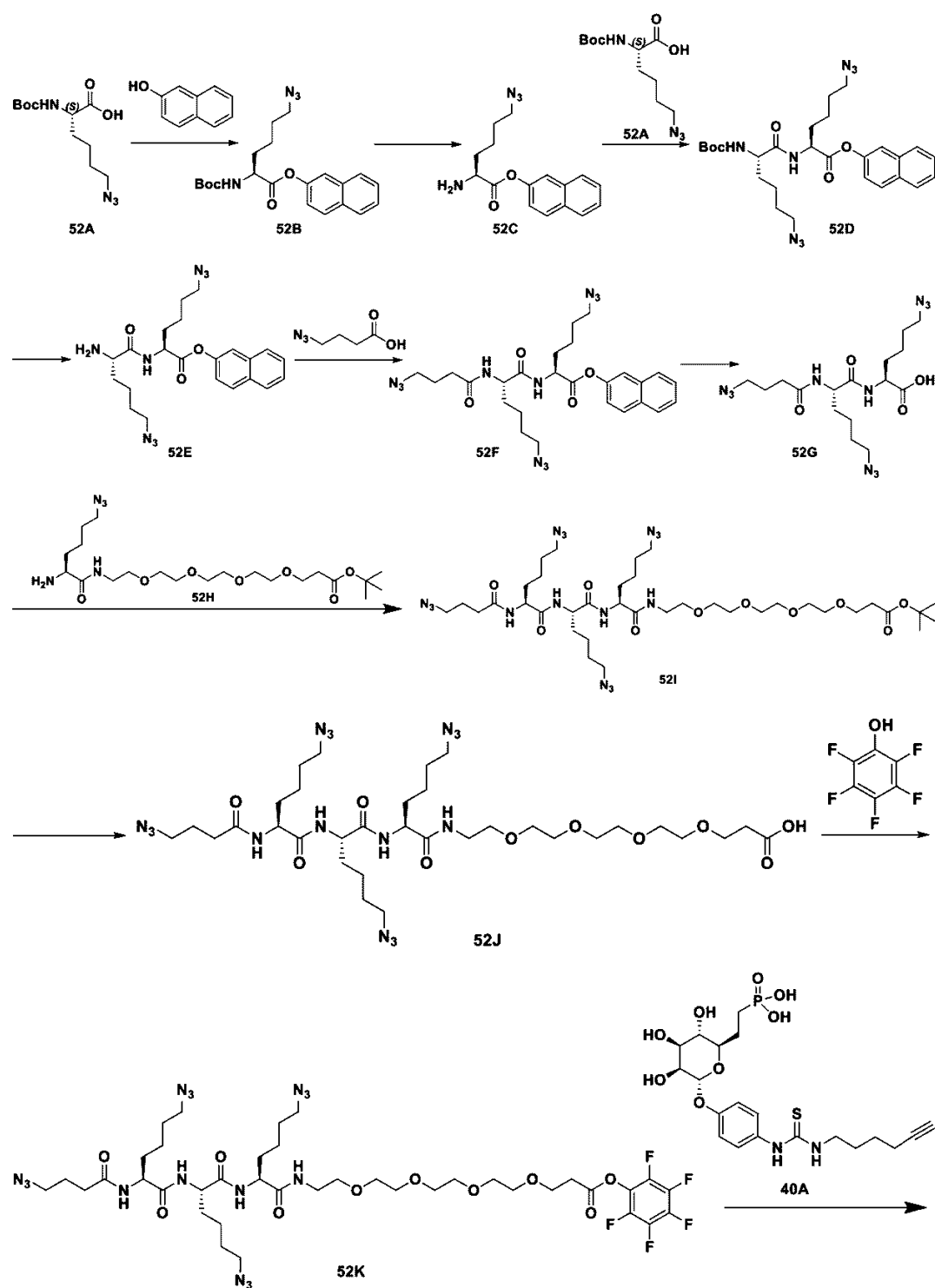
【0748】

実施例52：化合物I-52の合成

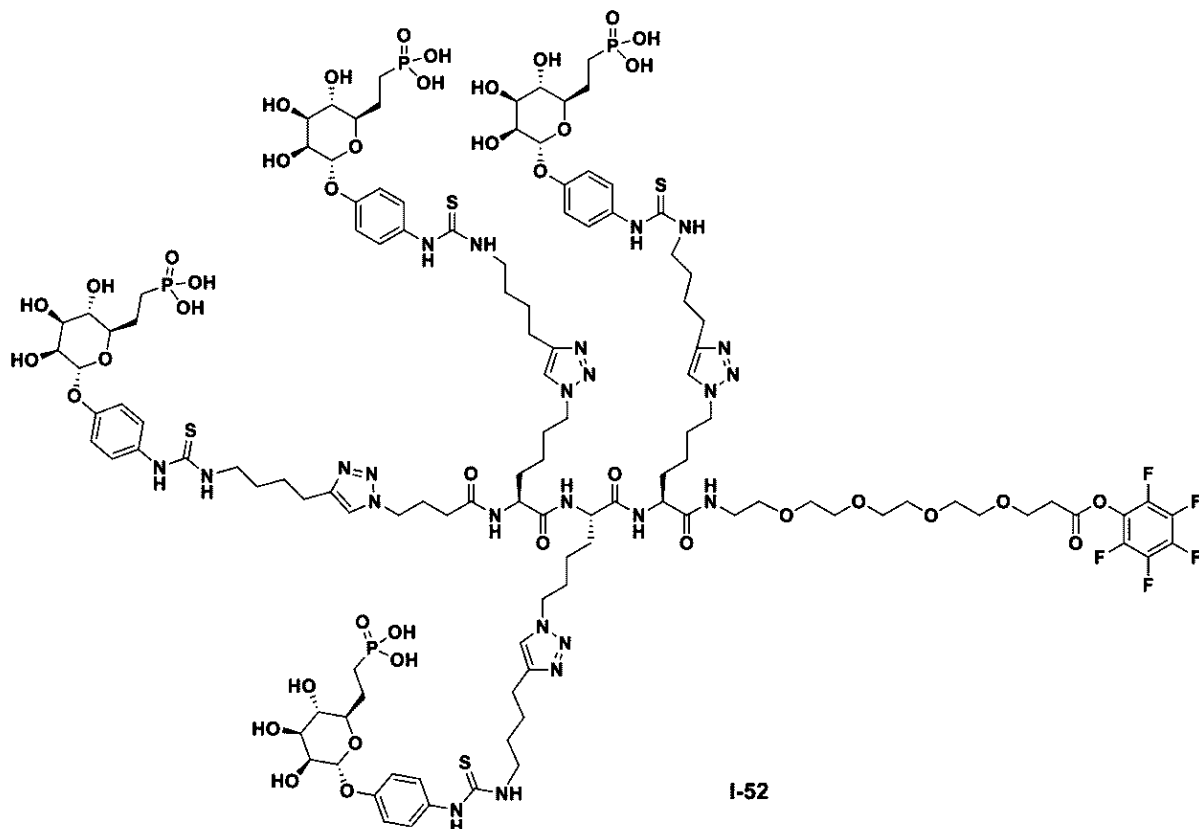
40

50

【化 4 0 7 - 1】



【化 4 0 7 - 2】



10

20

【0 7 4 9】

DCM (15.0 mL) 中の N2-(tert-ブトキシカルボニル)-N6-ジアゾ-L-リジン (52A) (1.0 当量、2.0 g、7.34 mmol) の溶液に、ナフタレン-2-オール (1.2 当量、1.27 g、8.81 mmol)、(プロパン-2-イル)({[(プロパン-2-イル)イミノ]メチリデン})アミン (1.1 当量、1.38 mL、8.81 mmol)、および N,N-ジメチルピリジン-4-アミン (0.1 当量、0.897 g、0.734 mmol) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。完了後、反応混合物を水で希釈し、DCM で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高真空下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、ヘキサン中の 20% 酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 52B をオフホワイト色の固体として得た。収量：(2.50 g、84%)；LCMS m/z 399.2 $[M+1]^+$ 。

30

【0 7 5 0】

DCM (5.00 mL) 中の化合物 52B (1.0 当量、2.5 g、6.27 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (3.0 mL) を室温で加えた。得られた混合物を、窒素下、室温で 2 時間攪拌した。完了後、反応混合物を濃縮し、乾燥させて、化合物 52C を淡黄色の粘性液体として得た。収量：(1.80 g、95%)；LCMS m/z 299.15 $[M+1]^+$ 。

40

【0 7 5 1】

THF (20 mL) 中の化合物 52C (1.0 当量、1.80 g、6.03 mmol) の溶液に、化合物 52A (1.2 当量、1.97 g、7.24 mmol)、HATU (1.5 当量、3.44 g、9.05 mmol) およびエチルビス(プロパン-2-イル)アミン (3.0 当量、3.34 mL、18.1 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を、窒素下で、室温で 16 時間攪拌した。完了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高真空下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、ヘキサン中の 30% 酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマト

50

グラフィーにより精製して、化合物 5 2 D を淡黄色の半固体として得た。収量：(1.8 g、55%)；LCMS m/z 553.3 $[M+1]^+$
【0752】

DCM (10 mL) 中の化合物 5 2 D (1.0 当量、1.50 g、2.71 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (5.0 mL) を室温に加えた。得られた混合物を、窒素下、室温で 2 時間攪拌した。完了後、反応混合物を濃縮し、乾燥させて、化合物 5 2 E を淡黄色の粘性液体として得た。収量：(1.0 g、81%)；LCMS m/z 453.01 $[M+1]^+$ 。

【0753】

DCM (10 mL) 中の化合物 5 2 E (1.0 当量、1.0 g、2.20 mmol) の溶液に、4-アジドブタン酸 (1.0 当量、0.285 g、2.20 mmol)、1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-オール (1.0 当量、0.298 g、2.20 mmol)、エチルビス(プロパン-2-イル)アミン (1.0 当量、0.38 mL、2.20 mmol)、EDC·HCl (1.0 当量、0.423 g、2.20 mmol) を室温に加えた。得られた混合物を、窒素下で、室温で 16 時間攪拌した。完了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高真空下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、ヘキサン中の 40~50% 酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 5 2 F を淡黄色の半固体として得た。収量：(0.60 g、48%)；LCMS m/z 564.3 $[M+1]^+$ 。

10

20

【0754】

THF (3.00 mL)、メタノール (3.00 mL)、および水 (0.5 mL) 中の化合物 5 2 F (1.0 当量、0.60 g、1.06 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (3.0 当量、0.105 g、3.19 mmol) を室温に加えた。得られた混合物を、室温で 3 時間攪拌した。完了後、反応混合物を 1N HCl 溶液 (pH=4) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高真空下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、DCM 中の 3~5% メタノールを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 5 2 G をオフホワイト色の半固体として得た。収量：(0.080 g、17%)；LCMS m/z 438.3 $[M+1]^+$

【0755】

テトラヒドロフラン (1.0 mL) 中の化合物 5 2 G (1.0 当量、0.080 g、0.183 mmol) の溶液に、テトラヒドロフラン (1.0 mL) に溶解した tert-ブチル(S)-18-アミノ-22-アジド-17-オキソ-4, 7, 10, 13-テトラオキサー-16-アザドコサノエート (52H) (1.0 当量、0.087 g、0.183 mmol) を加え、HATU (1.2 当量、0.0834 g、0.219 mmol) およびエチルビス(プロパン-2-イル)アミン (3.0 当量、0.095 mL、0.549 mmol) を室温に加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、DCM 中の 5~6% メタノールを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 5 2 I を淡黄色の固体として得た。収量：(0.130 g、71.4%)；LCMS m/z 895.5 $[M+1]^+$ 。

30

40

【0756】

DCM (2.0 mL) 中の化合物 5 2 I (1.0 当量、0.120 g、0.134 mmol) の攪拌溶液に、1, 4 ジオキサン (2.0 mL) 中の 4N HCl を室温に加え、得られた混合物を室温で 8 時間攪拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物を得、粗製物を n-ペンタンで粉碎し、乾燥させて、化合物 5 2 J を淡黄色の粘着性固体として得た。収量：(0.10 g、80%)；LCMS m/z 839.2 $[M+1]^+$ 。

【0757】

DMF (2.0 mL) 中の化合物 5 2 J (1.0 当量、0.100 g、0.119 mmol)

50

ol) の溶液を、0℃で冷却し、ペンタフルオロフェノール (5.0 当量、0.109 g、0.596 mmol) および DIC (5.0 当量、0.094 mL、0.596 mmol) を室温に加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 70~75% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 52 K をオフホワイト色の固体として得た。収量: 0.043 g、36%; LC-MS m/z 1005.56 $[M+1]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.98–7.95 (m, 2H), 7.79 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.26–4.19 (m, 3H), 3.78 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.54–3.49 (m, 12H), 3.40 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.32–3.15 (m, 12H), 3.03 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.22 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.77–1.71 (m, 2H), 1.70–1.63 (m, 3H), 1.51–1.49 (m, 10H), 1.31–1.29 (m, 7H)。

10

【0758】

化合物 40 A (4.40 当量、15.0 mg、0.0306 mmol)、化合物 52 K (1.00 当量、7.0 mg、0.00697 mmol)、および NMP (0.3 mL) を、攪拌棒を備えた 1 ドラムバイアル内で合わせ、蓋をして、室温で攪拌した。5 分後、 $[(CH_3CN)_4Cu]PF_6$ (10.0 当量、26.0 mg、0.0697 mmol) を加えた。得られた淡黄色の溶液に蓋をして、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物は、ゆっくりとより緑色になった。反応混合物を、NMP および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 15~50% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 I-52 を白色固体として得た。収量: 14.4 mg、70%; ^1H NMR (300 MHz, D_2O を含む DMSO- d_6) δ 7.87–7.73 (m, 4H), 7.21–7.05 (m, 8H), 7.05–6.91 (m, 8H), 5.34 (s, 4H), 4.36–4.05 (m, 11H), 3.95–2.90 (m, 44H), 2.68–2.51 (m, 10H), 2.18–1.37 (m, 42H), 1.33–1.04 (m, 10H)。

20

【0759】

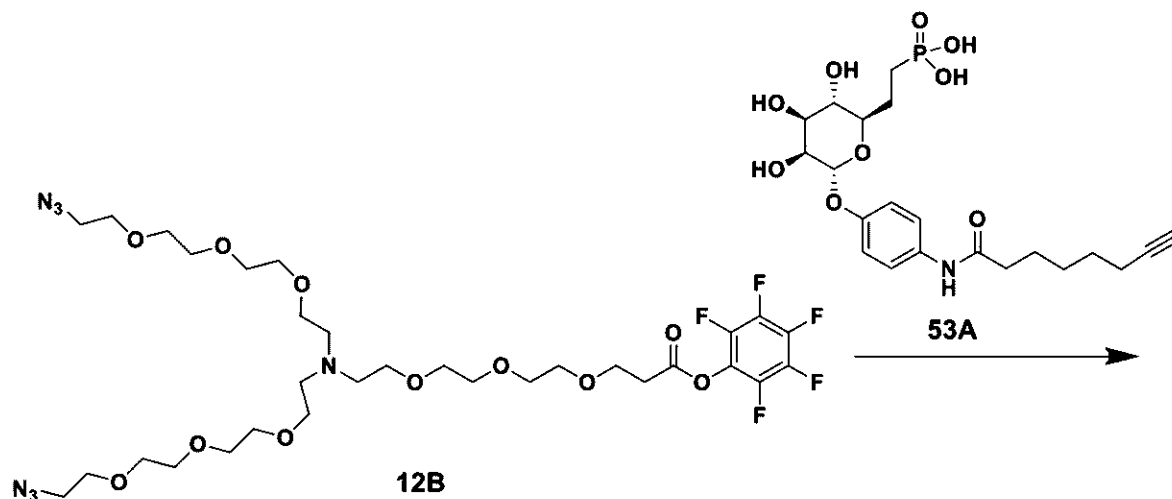
実施例 53: 化合物 I-53 の合成

30

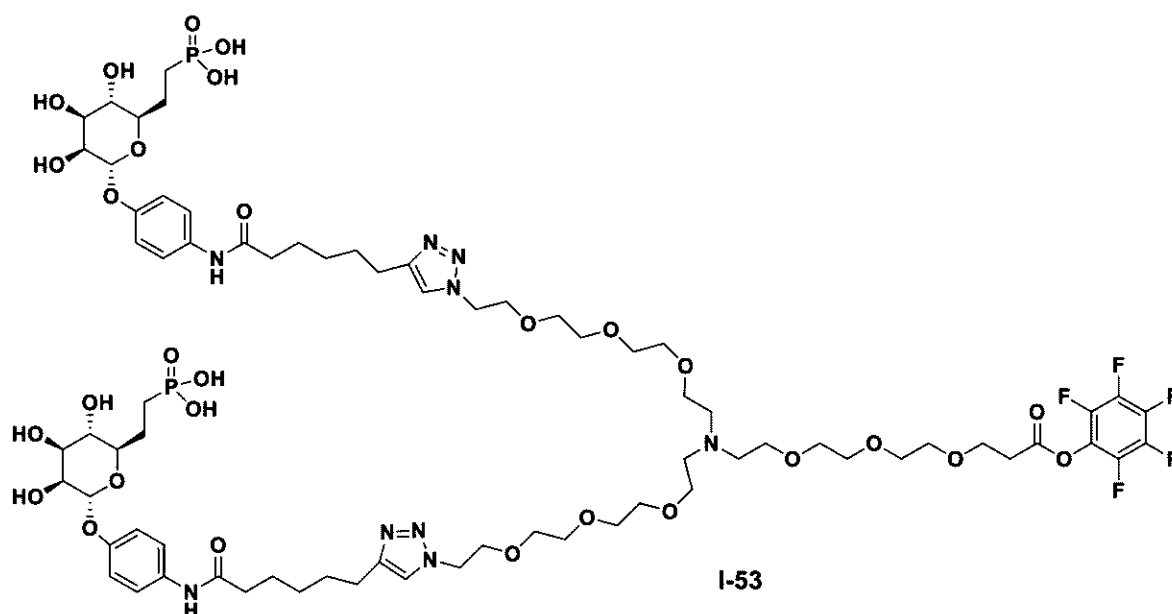
40

50

【化 4 0 8】



10



20

30

【0 7 6 0】

化合物 I-53 は、化合物 52 K および化合物 40 A の代わりに化合物 12 B および (2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-(オクト-7-インアミド)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (53 A) を使用して、化合物 I-52 について記載された手順を使用して合成される。

【0 7 6 1】

ペルフルオロフェニル 1-アジド-12-(2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-3, 6, 9, 15, 18, 21-ヘキサオキサー-12-アザテトラコサン-24-オエト (化合物 12 B) の合成

40

【0 7 6 2】

THF (2.5 mL) 中の 1-アジド-12-(2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-3, 6, 9, 15, 18, 21-ヘキサオキサー-12-アザテトラコサン-24-オイック酸 (1.00 当量、500 mg、0.802 mmol) の攪拌溶液に、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.50 当量、248 mg、1.20 mmol)、THF (1 mL) 中の 2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノール (1.70 当量、251 mg、1.36 mmol)、次いで 4-ジメチルアミノピリジン (0.0300 当量、2.9 mg、0.0241 mmol) を順次加えた

50

。得られた混合物に蓋をして、室温で17時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をジクロロメタンに取り込み、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の0～100%アセトニトリル）により精製して、ペルフルオロフェニル1-アジド-12-（2-（2-（2-（2-アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）-3,6,9,15,18,21-ヘキサオキサ-12-アザテトラコサン-24-オエート（2）を黄色油として得た。収量：258mg、41%；LCMS m/z 790.7 [M+1]⁺；¹H NMR（300MHz，クロロホルム-d） δ 3.87（t，J=6.2Hz，2H），3.74-3.56（m，16H），3.39（t，J=5.1Hz，4H），2.94（t，J=6.2Hz，2H）。

10

【0763】

化合物I-53の合成。

NMP中の（2-（（2R，3S，4S，5S，6R）-3,4,5-トリヒドロキシ-6-（4-（オクト-7-インアミド）フェノキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）エチル）ホスホン酸（2a、2.20当量）の溶液を、攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内のペルフルオロフェニル1-アジド-12-（2-（2-（2-（2-アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）-3,6,9,15,18,21-ヘキサオキサ-12-アザテトラコサン-24-オエート（2、1.00当量）に加える。得られた溶液を攪拌し、テトラキス（アセトニトリル）銅（I）ヘキサフルオロホスフェート（5.00当量）を加える。得られた溶液に蓋をして、室温で25分間攪拌する。反応混合物を酢酸で希釈し、濾過し、分取HPLCにより精製する。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、（2-（（2R，3S，4S，5S，6R）-3,4,5-トリヒドロキシ-6-（4-（6-（1-（24）-オキソ-12-（2-（2-（2-（2-（4-（6-オキソ-6-（（4-（（2R，3S，4S，5S，6R）-3,4,5-トリヒドロキシ-6-（2-ホスホノエチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）フェニル）アミノ）ヘキシル）-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）-24-（ペルフルオロフェノキシ）-3,6,9,15,18,21-ヘキサオキサ-12-アザテトラコシル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）ヘキサアンアミド）フェノキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）エチル）ホスホン酸（化合物I-53）を得る。

20

30

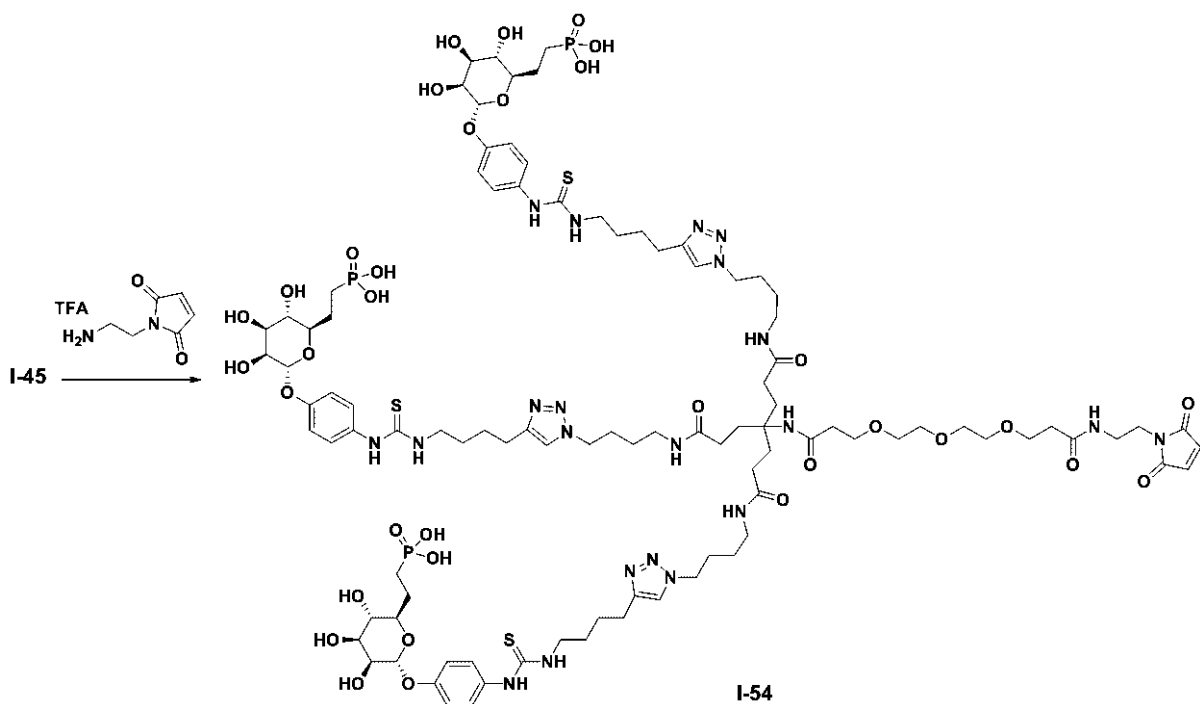
【0764】

実施例54：化合物I-54の合成

40

50

【化 4 0 9】



10

20

【 0 7 6 5】

化合物 I-54 は、化合物 I-38 の代わりに化合物 I-45 を使用して、化合物 I-50 について記載された手順を使用して合成される。

【 0 7 6 6】

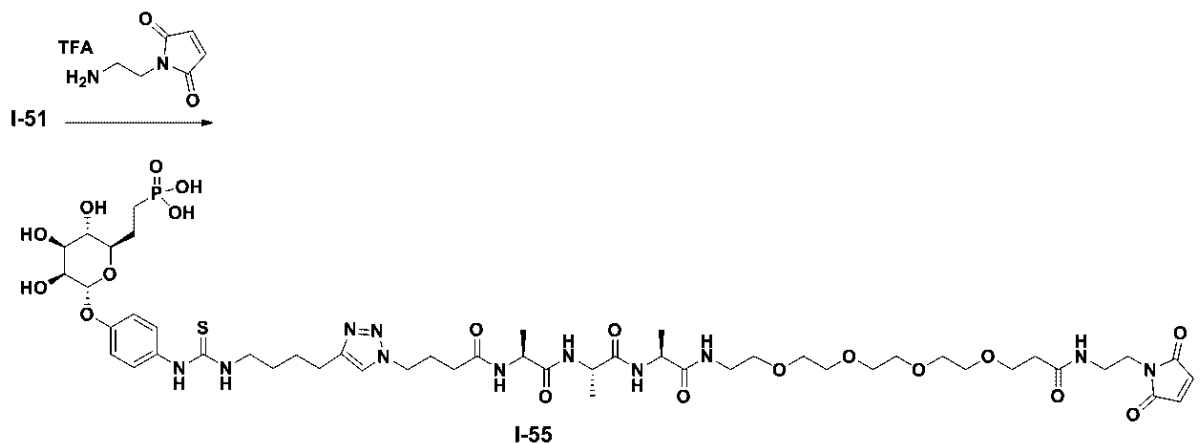
攪拌棒を備えたバイアル内の I-45 (1.00 当量) に、NMP 中の 1-(2-アミノエチル)-1H-ピロール-2,5-ジオン TFA 塩 (1.15 当量) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.00 当量) の溶液を加える。得られた溶液に蓋をして、室温で 30 分間攪拌する。反応混合物を酢酸で希釈し、濾過し、分取 HPLC により精製する。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 I-54 を得る。

30

【 0 7 6 7】

実施例 55：化合物 I-55 の合成

【化 4 1 0】



40

【 0 7 6 8】

化合物 I-55 は、化合物 I-38 の代わりに化合物 I-52 を使用して、化合物 I-50 について記載された手順を使用して合成される。

【 0 7 6 9】

50

攪拌棒を備えたバイアル内の（２－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（４－（３－（４－（１－（（１８Ｓ，２１Ｓ，２４Ｓ）－１８，２１，２４－トリメチル－１，１７，２０，２３，２６－ペンタオキソ－１－（ペルフルオロフェノキシ）－４，７，１０，１３－テトラオキサ－１６，１９，２２，２５－テトラアザノナコサン－２９－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ブチル）チオウレイド）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（Ｉ－５１、１．００当量）に、ＮＭＰ中の１－（２－アミノエチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオンＴＦＡ塩（１、１．１５当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．００当量）の溶液を加える。得られた溶液に蓋をして、室温で２０分間

攪拌する。反応混合物を酢酸で希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣにより精製する。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、（２－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（４－（３－（４－（１－（（２１Ｓ，２４Ｓ，２７Ｓ）－１－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２１，２４，２７－トリメチル－４，２０，２３，２６，２９－ペンタオキソ－７，１０，１３，１６－テトラオキサ－３，１９，２２，２５，２８－ペンタアザドトリアコンタン－３２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ブチル）チオウレイド）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（化合物Ｉ－５５）を得る。

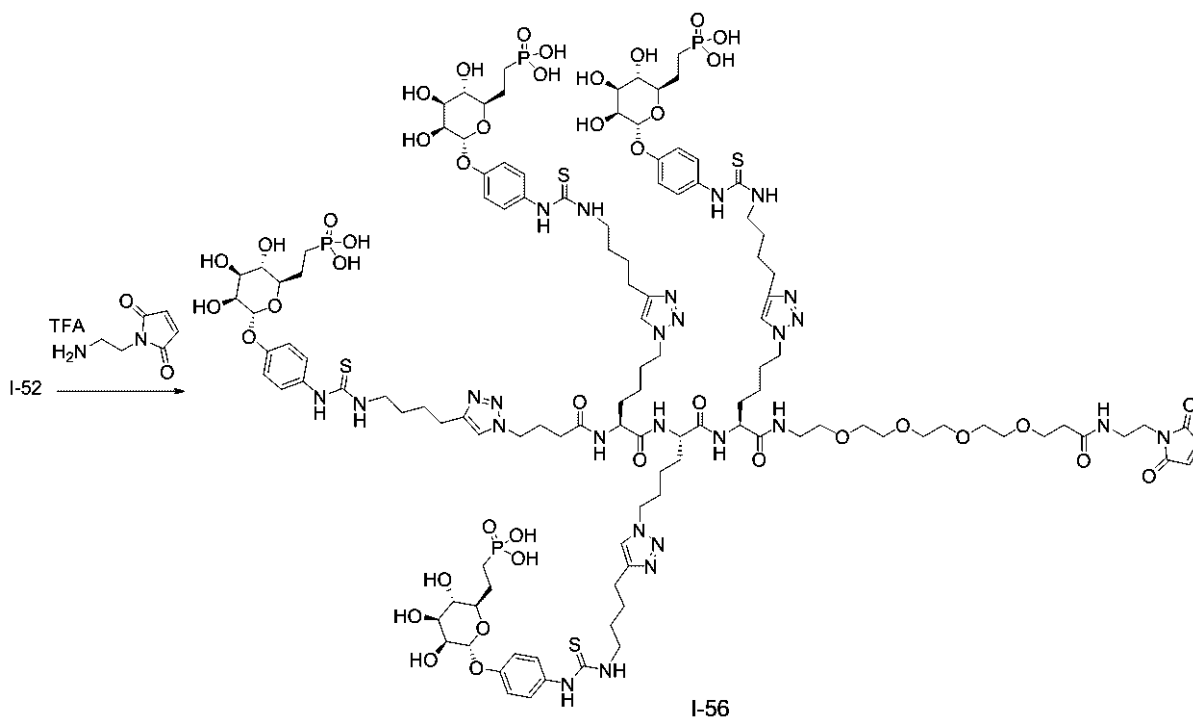
10

【０７７０】

実施例５６：化合物Ｉ－５６の合成

20

【化４１１】



30

40

【０７７１】

化合物Ｉ－５６は、化合物Ｉ－３８の代わりに化合物Ｉ－５２を使用して、化合物Ｉ－５０について記載された手順を使用して合成される。

【０７７２】

攪拌棒を備えたバイアル内の（２－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（４－（３－（４－（１－（（１８Ｓ，２１Ｓ，２４Ｓ）－１，１７，２０，２３，２６－ペンタオキソ－１－（ペルフルオロフェノキシ）－１８，２１，２４－トリス（４－（４－（４－（３－（４－（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（２－ホスホノエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラ

50

ン-2-イル)オキシ)フェニル)チオウレイド)ブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル)-4,7,10,13-テトラオキサ-16,19,22,25-テトラアザノナコサン-29-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブチル)チオウレイド)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(Ⅰ-52、1.00当量)に、NMP中の1-(2-アミノエチル)-1H-ピロール-2,5-ジオンTFA塩(1、1.15当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.00当量)の溶液を加える。得られた溶液に蓋をして、室温で20分間攪拌する。反応混合物を酢酸で希釈し、濾過し、分取HPLCにより精製する。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(2-((2R,3S,4S,5S,6R)-6-(4-(3-(4-(1-((21S,24S,27S)-1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-4,20,23,26,29-ペンタオキソ-21,24,27-トリス(4-(4-(4-(3-(4-(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(2-ホスホノエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)チオウレイド)ブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル)-7,10,13,16-テトラオキサ-3,19,22,25,28-ペンタアザドトリアコンタン-32-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブチル)チオウレイド)フェノキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物Ⅰ-56)を得る。

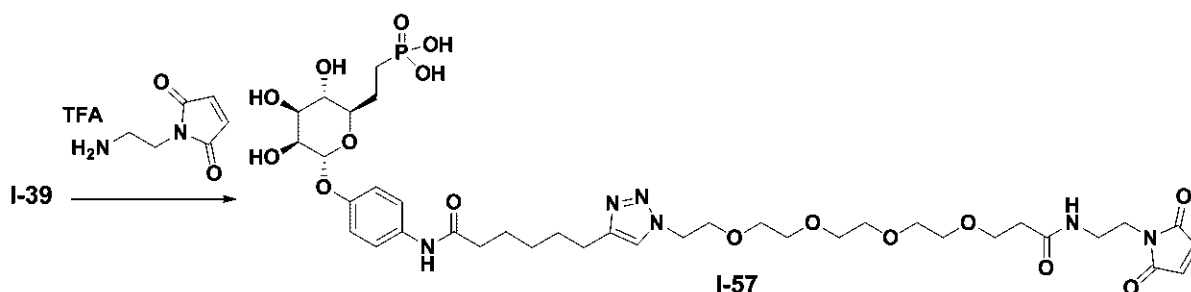
10

20

【0773】

実施例57：化合物Ⅰ-57の合成

【化412】



30

【0774】

化合物Ⅰ-57は、化合物Ⅰ-38の代わりに化合物Ⅰ-39を使用して、化合物Ⅰ-50について記載された手順を使用して合成される。

【0775】

(2-((2R,3S,4S,5S,6R)-6-(4-(6-(1-(18-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-15-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-16-アザオクタデシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ヘキサナムイド)フェノキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物Ⅰ-57)の合成

40

【0776】

攪拌棒を備えたバイアル内の(2-((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(4-(6-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ)-3,6,9,12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ヘキサナムイド)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(Ⅰ-39、1.00当量)に、NMP中の1-(2-アミノエチル)-1H-ピロール-2,5-ジオンTFA塩(1、1.15当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.00当量)の溶液を加える。得られた溶液に蓋をして、室温で30分間攪拌する。反応混合物を酢酸で希釈し、濾過し、分取HPLCにより精製する。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(2-((2R,

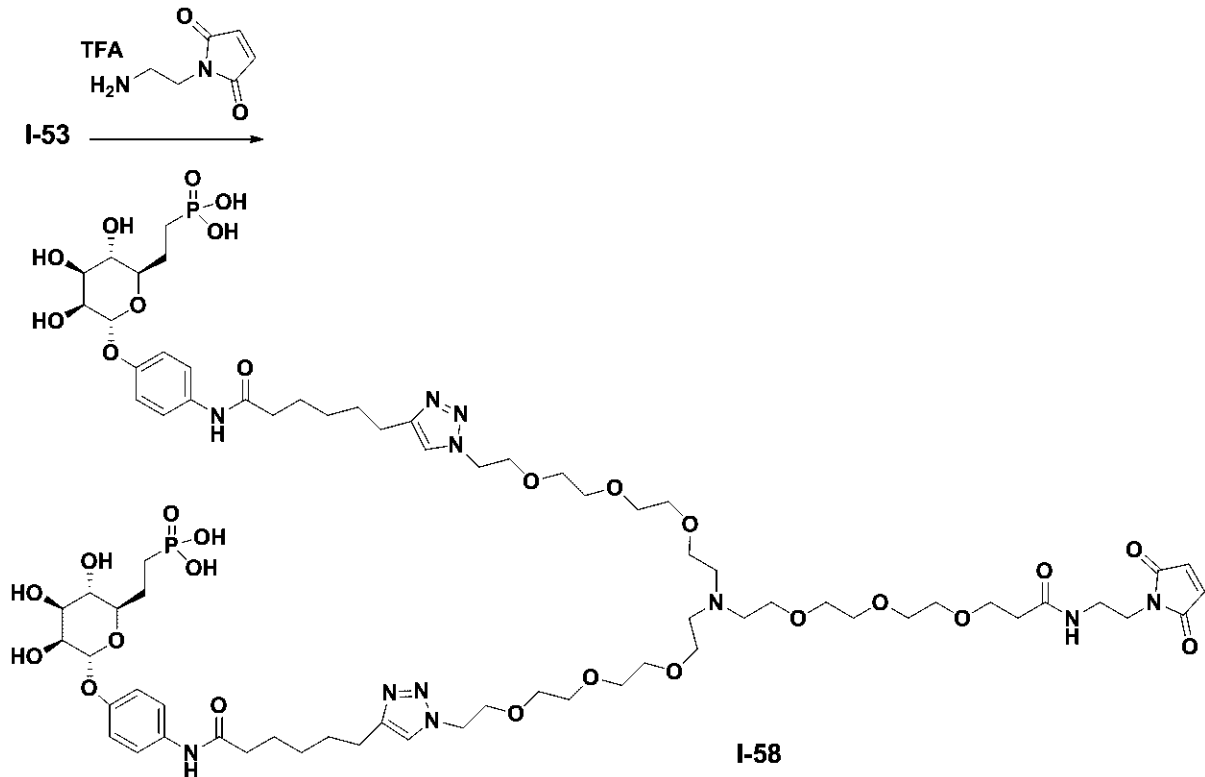
50

3 S, 4 S, 5 S, 6 R) - 6 - (4 - (6 - (1 - (18 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 15 - オキソ - 3, 6, 9, 12 - テトラオキサ - 16 - アザオクタデシル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ヘキサナムイド) フェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (化合物 I - 57) を得る。

【0777】

実施例 58 : 化合物 I - 58 の合成

【化 413】



【0778】

化合物 I - 58 は、化合物 I - 38 の代わりに化合物 I - 53 を使用して、化合物 I - 50 について記載された手順を使用して合成された。

【0779】

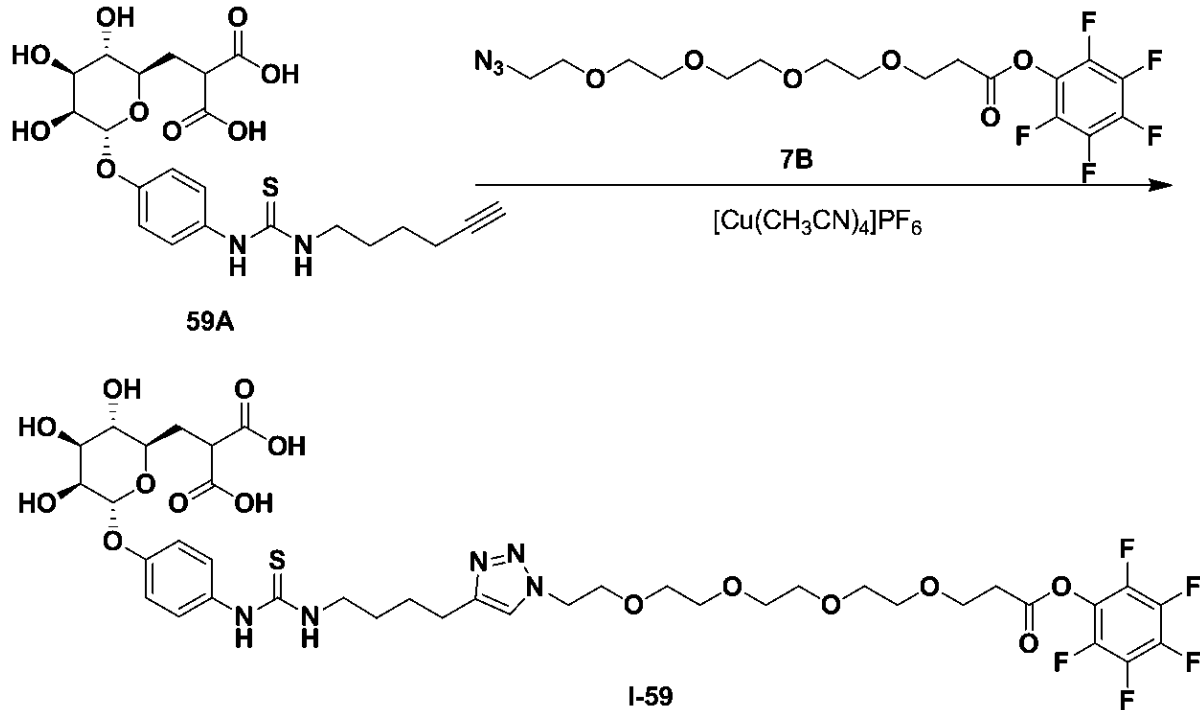
攪拌棒を備えたバイアル内の (2 - ((2 R, 3 S, 4 S, 5 S, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (4 - (6 - (1 - (24 - オキソ - 12 - (2 - (2 - (2 - (2 - (4 - (6 - オキソ - 6 - ((4 - ((2 R, 3 S, 4 S, 5 S, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (2 - ホスホノエチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) ヘキシル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) - 24 - (ペルフルオロフェノキシ) - 3, 6, 9, 15, 18, 21 - ヘキサオキサ - 12 - アザテトラコシル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ヘキサナムイド) フェノキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (I - 53、1.00 当量) に、NMP 中の 1 - (2 - アミノエチル) - 1 H - ピロール - 2, 5 - ジオン TFA 塩 (1.15 当量) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (3.00 当量) の溶液を加える。得られた溶液に蓋をして、室温で 30 分間攪拌する。反応混合物を酢酸で希釈し、濾過し、分取 HPLC により精製する。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(2 - ((2 R, 3 S, 4 S, 5 S, 6 R) - 6 - (4 - (6 - (1 - (27 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 24 - オキソ - 12 - (2 - (2 - (2 - (2 - (4 - (6 - オキソ - 6 - ((4 - ((2 R, 3 S, 4 S, 5 S, 6 R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (2 - ホスホノエチル) テトラヒドロ -

2 H-ピラン-2-イル) オキシ) フェニル) アミノ) ヘキシル) - 1 H-1, 2, 3-
 トリアゾール-1-イル) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) - 3, 6, 9, 15,
 18, 21-ヘキサオキサ-12, 25-ジアザヘプタコシル) - 1 H-1, 2, 3-
 トリアゾール-4-イル) ヘキサンアミド) フェノキシ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ
 テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) エチル) ホスホン酸 (化合物 I-58) を得る
 。

【0780】

実施例 59：化合物 I-59 の合成

【化 414】



【0781】

窒素でパージしたガラスバイアルに、化合物 7 B (1.30 当量、24.0 mg、0.0524 mmol) を加え、次いで NMP (0.90 mL) を加え、続いて [(CH₃CN)₄Cu]PF₆ (2.50 当量、37.6 mg、0.101 mmol) を攪拌しながら加えた。化合物 59 A (1.00 当量、20.0 mg、0.0403 mmol) を加えた。得られた淡黄色の溶液に蓋をして、室温で攪拌した。15 分の LCMS は、完全な変換を示す。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 10~50% アセトニトリル) で 20 分間実行して精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 I-59 (18 mg、収率 47%) を白色固体として得た。LCMS m/z 954.5 [M+1]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.41 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.84-2.81 (m, 25H), 2.65-2.20 (m, 3H), 1.75-1.41 (m, 5H)。

【0782】

実施例 60：化合物 I-60 の合成

10

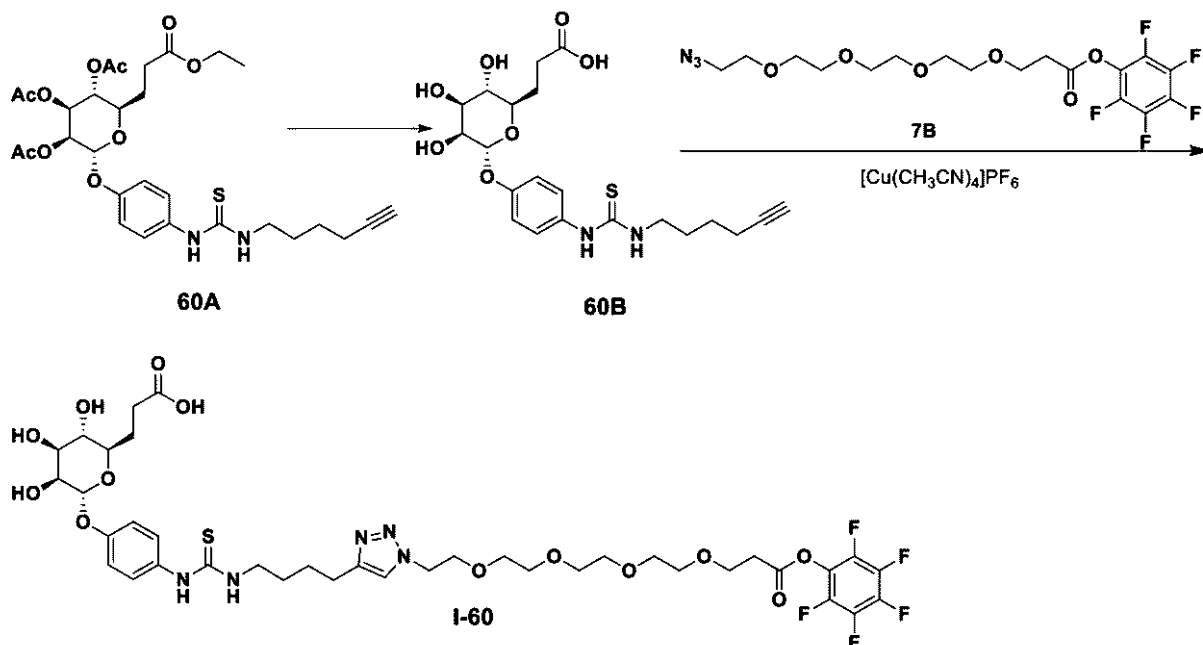
20

30

40

50

【化 4 1 5】



10

【0783】

丸底フラスコに、(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル) - 6 - (4 - (3 - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) チオウレイド) フェノキシ) テトラヒドロフラン - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (60A) (1.00 当量、244 mg、0.491 mmol) および THF (4 mL) を加えた。攪拌溶液に、3 M LiOH 水溶液 (10.4 当量、1.7 mL、5.10 mmol) を加えた。反応溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を、EtOAc (30 mL) および NH₄Cl 水溶液で希釈した。有機相を分配し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。生成物化合物 60B (210 mg、収率 91%) を、さらに精製することなく次のステップで使用した。LC-MS m/z 453.6 [M+1]⁺。

20

30

【0784】

窒素でパージされたガラスバイアルに、化合物 7B (1.30 当量、75.9 mg、0.166 mmol) を加えた。バイアルに、NMP (0.90 mL) を加え、続いて [(CH₃CN)₄Cu]PF₆ (2.50 当量、119 mg、0.319 mmol) を攪拌しながら加えた。化合物 60B (1.00 当量、58.0 mg、0.128 mmol) を加え、得られた淡黄色の溶液に蓋をして、室温で攪拌した。30 分後、LCMS により反応が完了したことがわかった。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、20 分間の実行にわたって分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 10 ~ 50% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 I-60 (44 mg、収率 38) を白色固体として得た。LCMS m/z 910.6 [M+H]⁺。

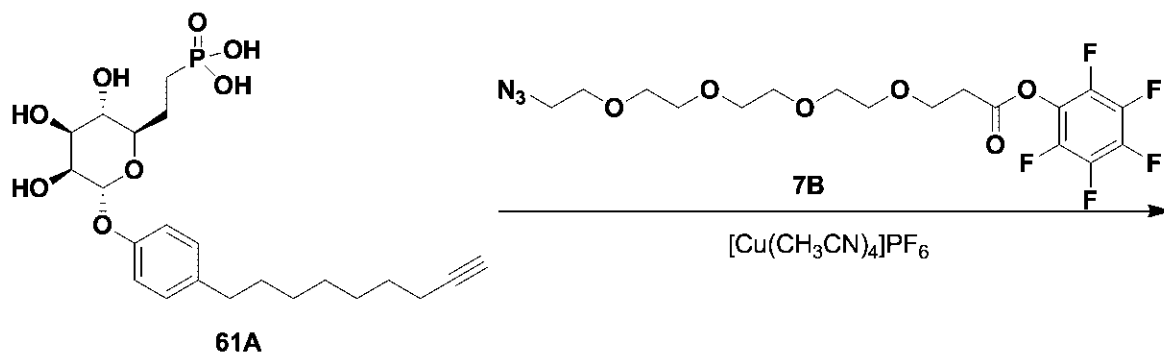
40

【0785】

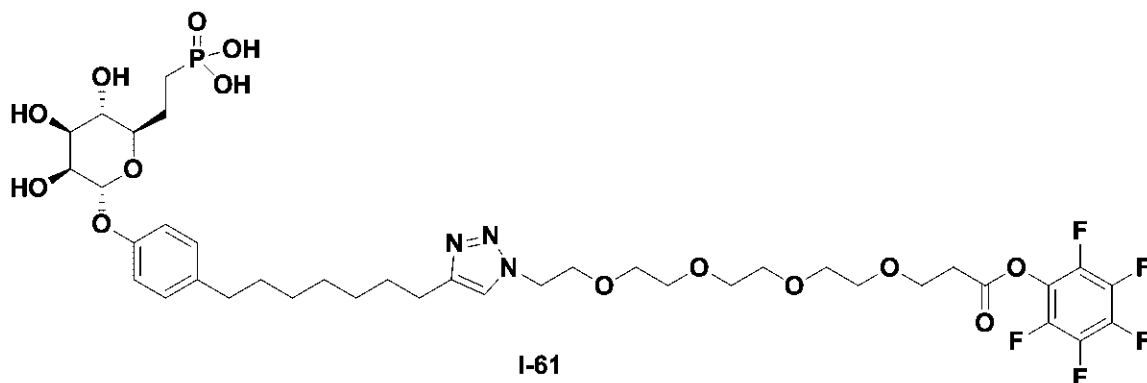
実施例 61：化合物 I-61 の合成

50

【化 4 1 6】



10



20

【0 7 8 6】

化合物 I-61 は、化合物 60B の代わりに化合物 61A を使用して、化合物 I-60 について記載された手順を使用して合成される。

【0 7 8 7】

攪拌棒を備えた 1 ドラムバイアル内で (2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-(ノン-8-イン-1-イル)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (1.00 当量、30.7 mg、0.0672 mmol) に、NMP (0.5 mL) 中のペルフルオロフェニル 1-アジド-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-15-オエート (1.1.20 当量、36.9 mg、0.0806 mmol) の溶液を加え、続いてテトラキス(アセトニトリル)銅 (I) ヘキサフルオロホスフェート (2.50 当量、62.6 mg、0.168 mmol) を加えた。得られた透明な黄色の溶液に蓋をして、室温で 25 分間攪拌した (ゆっくりとより緑色になった)。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 15~60% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-(7-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ)-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ヘプチル)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (化合物 I-61) を白色固体として得た。収量: 33.8 mg、55%; LCMS m/z 914.5 $[\text{M}+1]^+$; ^1H NMR (300 MHz, D_2O を含む $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.74 (s, 1H), 7.06 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.40 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.82-3.67 (m, 5H), 3.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.54-3.24 (m, 14H), 2.93 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.59-2.37 (m, 4H), 1.95-1.79 (m, 1H), 1.63-1.38 (m, 6H), 1.31-1.06 (m, 7H)。

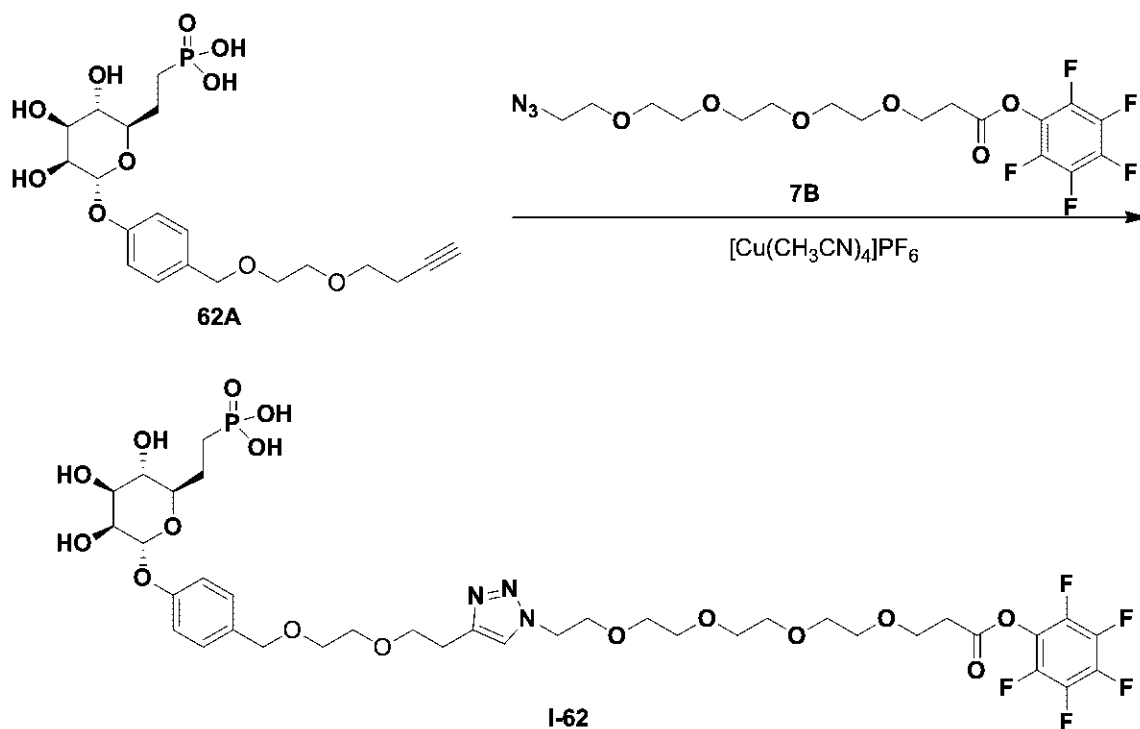
30

40

【0 7 8 8】

50

実施例 62：化合物 I-62 の合成
【化 417】



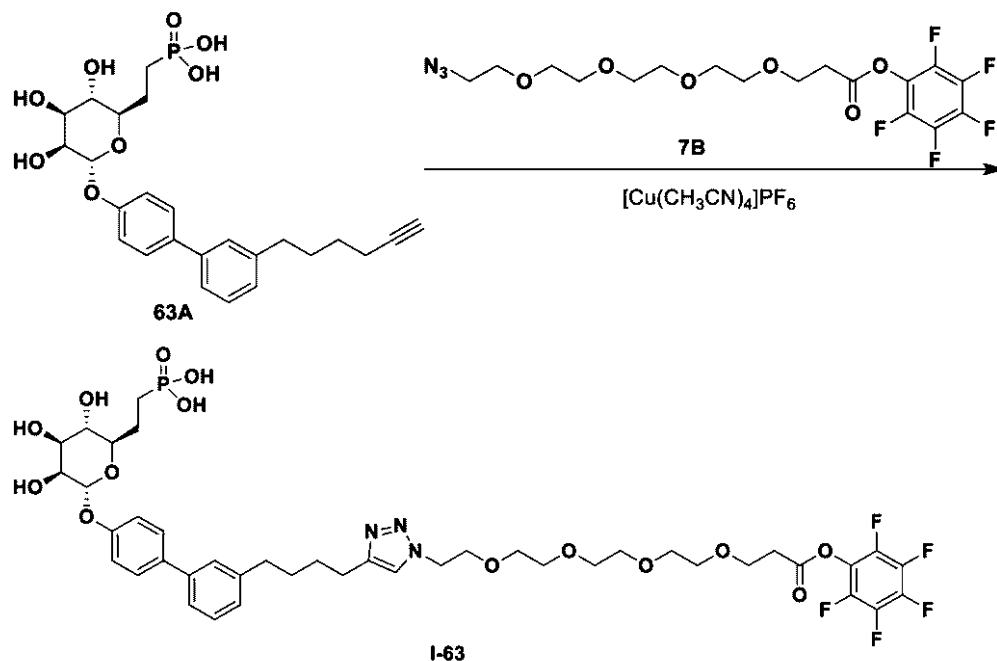
【0789】

化合物 I-62 は、化合物 60B の代わりに化合物 62A を使用して、化合物 I-60 について記載された手順を使用して合成される。

【0790】

実施例 63：化合物 I-63 の合成

【化 418】



【0791】

化合物 I-63 は、化合物 60B の代わりに化合物 63A を使用して、化合物 I-60 について記載された手順を使用して合成される。

10

20



40

50

テトラヒドロフラン（90 mL）中の1-ブromo-3-ヨードベンゼン（1、16.8 g、1.0当量、59.4 mmol）の溶液に、ペント-4-イン-1-オール（1a、5 g、1.0当量、59.4 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（25.1 mL、3

． 0 当量、178 mmol) およびヨウ化銅 (I) (1.13 g、0.1 当量、5.94 mmol) を加え、反応混合物をアルゴンガス流で15 分間パージした。次いで、テトラキス (トリフェニルホスファン) パラジウム (3.43 g、0.05 当量、2.97 mmol) を反応混合物に加え、反応混合物を室温で16 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。酢酸エチル層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムを使用し、溶離液としてヘキサン中の10～30 % 酢酸エチルで生成物を溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、5- (3-プロモフェニル) ペント-4-イン-1-オール (2) を茶色があった粘着性ガムとして得た。収量：14.0 g、98.5 % ; LC-MS m/z 239.26 [M+1]⁺ 10

【0794】

5- (4'- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) - [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) ペント-4-イン-1-オール (3) の合成

1, 4-ジオキササン (120 mL) 中の5- (3-プロモフェニル) ペント-4-イン-1-オール (2、6.95 g、1.3 当量、29.1 mmol) の溶液に、水 (30.0 mL) 中の4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- [4- (オキサン-2-イルオキシ) フェニル] -1, 3, 2-ジオキサボロラン (2a、6.80 g、1.0 当量、22.4 mmol) および炭酸カリウム溶液 (9.27 g、3 当量、67.2 mmol) を加え、反応混合物をアルゴンガスで15 分間パージした。次いで、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) : DCM (0.912 g、0.05 当量、1.12 mmol) を加え、反応混合物を95 °C で4 時間攪拌した。水を加えることにより反応混合物をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムを使用し、溶離液としてヘキサン中の10～30 % 酢酸エチルで生成物を溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、5- (4'- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) - [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) ペント-4-イン-1-オール (3) を無色の粘着性ガムとして得た。収量：4.90 g、65.15 % ; LC-MS m/z 337.21 [M+1]⁺ 20

【0795】

5- (4'- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) - [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) ペンタン-1-オール (4) の合成 30

メタノール (10 mL) 中の5- (4'- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) - [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) ペント-4-イン-1-オール (3、0.25 g、0.74 mmol) の溶液に、10 % パラジウム炭素 (0.080 g) を加え、次いで反応混合物を、水素雰囲気下で、室温で16 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、得られた濾液を減圧下で濃縮して、5- (4'- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) - [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) ペンタン-1-オール (4) を無色の粘着性ガムとして得た。収量：0.24 g、94.86 % ; LC-MS m/z 339.17 [M-1]⁻ 40

【0796】

5- (4'- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) - [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) ペンタナール (5) の合成

ジクロロメタン (5 mL) 中の5- (4'- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) - [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) ペンタン-1-オール (4、0.470 g、1.0 当量、1.38 mmol) の溶液に、クロロクロム酸ピリジニウム (0.446 g、1.5 当量、2.07 mmol) を0 °C で加え、反応混合物を室温で4 時間攪拌した。完了後、反応混合物をセライトパッドで濾過し、エーテルで洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮し、得られた粗製物をシリカゲルカラムおよび溶離液としてヘキサン中の10～20 % 酢酸エチルを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精 50

製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、5-(4'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ペンタナール(5)を無色の粘着性ガムとして得た。収量:0.290g、62.07%; LC-MS m/z 339.22 [M-1]⁻

【0797】

2-(3'-(ヘキサ-5-イン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(6)の合成

メタノール(15.0mL)中の5-(4'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ペンタナール(5、0.29g、1.0当量、0.857mmol)の溶液に、アセトニトリル中の炭酸カリウム(0.296g、2.5当量、2.14mmol)および10%ジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホネート(5a、3.29mL、2.0当量、1.71mmol)を0℃で加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。冷水を加えることにより反応混合物をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。得られた粗化合物を、シリカゲルカラムを使用し、溶離液としてヘキサン中の0~20%酢酸エチルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、2-(3'-(ヘキサ-5-イン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(6)を無色の粘着性ガムとして得た。収量:0.25g、87%; LC-MS m/z 353.25 [M+18]⁺

【0798】

3'-(ヘキサ-5-イン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-オール(7)の合成

メタノール(3.00mL)中の2-(3'-(ヘキサ-5-イン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(6、0.25g、0.747mmol)の溶液に、p-トルエンスルホン酸(0.014g、0.1当量、0.074mmol)を0℃で加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンと重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。分離したジクロロメタン層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムおよび溶離液としてヘキサン中の5~15%酢酸エチルを使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、3'-(ヘキサ-5-イン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-オール(7)を無色の粘着性ガムとして得た。収量:0.16g、85%; LC-MS m/z 249.12 [M-1]⁻

【0799】

(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)-6-(3'-(ヘキサ-5-イン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイソトリアセテート(8)の合成

乾燥ジクロロメタン(20mL)中の(2R,3S,4S,5R,6R)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2,3,4,5-テトライルテトラアセテート(7a、1.45g、1.5当量、3.00mmol)および3'-(ヘキサ-5-イン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-オール(7、0.50g、1.0当量、2.00mmol)の溶液に、活性化分子篩(100mg)を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、三フッ化ホウ素エーテル(1.48mL、6当量、12.0mmol)を反応混合物にゆっくりと加え、反応混合物を室温に戻し、50℃で16時間攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタンと重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。ジクロロメタン層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムおよび溶離液としてジクロロメタン中の30~50%酢酸エチルを使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。

所望の画分を減圧下で濃縮して、(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - ((3' - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (8) を淡黄色の粘着性ガムとして得た。収量: 0.70 g、52% ; LC-MS m/z 673.39 [M+1]⁺

【0800】

(2 - ((2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - ((3' - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (9) の合成

ジクロロメタン (30.00 mL) 中の (2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - ((3' - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (8、0.720 g、1.0 当量、1.07 mmol) の攪拌溶液に、ピリジン (1.30 mL、15 当量、16.1 mmol) およびプロモトリメチルシラン (1.39 mL、10 当量、10.7 mmol) を 0℃ で加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。完了後、反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。得られたジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、(2 - ((2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - ((3' - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (9) を淡黄色の粘着性ガムとして得た。収量: 0.60 g、90.92% ; LC-MS m/z 615.11 [M-1]⁻

【0801】

(2 - ((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 6 - ((3' - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) の合成 オキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (化合物 63A) の合成

メタノール (10.0 mL) 中の (2 - ((2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - ((3' - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (9、0.630 g、1 当量、1.02 mmol) の溶液に、ナトリウムメトキシド溶液 (25%、0.66 mL、3 当量、3.06 mmol) を 0℃ で加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。LCMS は、所望の化合物の形成を示した。反応混合物を冷却し、Dowex 50W X8 水素型を pH 6 まで中和し、焼結フラスコで濾過した。得られた濾液を、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、0.1% トリフルオロ酢酸を含む水中の 38~53% アセトニトリルを使用する逆相分取 HPLC により精製した (0~10 分)。所望の画分を合わせ、凍結乾燥させて、(2 - ((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 6 - ((3' - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) オキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (化合物 63A) をオフホワイト色の固体として得た。収量: 0.246 g、49.09% ; LC-MS m/z 491.13 [M+1]⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 3H), 5.43 (s, 1H), 5.07-4.78 (bm, 3H), 3.84 (s, 1H), 3.67-3.65 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 2H), 2.74 (bs, 1H), 2.64 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 2.21-2.17 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 4H), 1.22-1.12 (m, 1H)。

【0802】

実施例 64: (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 3,

10



ジクロロメタン（50 mL）中の（（2R, 3R, 4S, 5S, 6S）-3, 4, 5-トリス（ベンジルオキシ）-6-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メタノール（1、1.0当量、5.0 g、10.8 mmol）の攪拌溶液に、2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン（1.8当量、3.32 g、16.1 mmol）およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物（1.5当量、2.35 mL、14.0 mmol）を-40℃で加え、反応混合物を同じ温度で1時間攪拌した。反応の進行を、TLCによりモニタリングした。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗

生成物を、ヘキサン中の15～50%酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより直ちに精製して、((2R, 3R, 4S, 5S, 6S)-3, 4, 5-トリス(ベンジルオキシ)-6-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチルトリフルオロメタンスルホネート(2)を淡黄色のゲルとして得、次の反応に直ちに使用した。

【0804】

ジエチル(1, 1-ジフルオロ-2-((2R, 3R, 4S, 5S, 6S)-3, 4, 5-トリス(ベンジルオキシ)-6-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホネート(3)の合成

テトラヒドロフラン(25 mL)中のジエチル(ジフルオロメチル)ホスホネート(2a、4.0当量、5.30 g、28.2 mmol)および[ビス(ジメチルアミノ)ホスホリル]ジメチルアミン(4.0当量、5.05 g、28.2 mmol)の攪拌溶液に、テトラヒドロフラン中のリチウムジ-イソプロピルアミド(LDA) 2M(4.0当量、14.1 mL、28.2 mmol)を-78℃で滴加し、同じ温度で30分間攪拌した後、テトラヒドロフラン(25 mL)中の((2R, 3R, 4S, 5S, 6S)-3, 4, 5-トリス(ベンジルオキシ)-6-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチルトリフルオロメタンスルホネート(2、1.0当量、4.20 g、7.04 mmol)を滴加した。反応混合物を、-78℃で1時間攪拌した。反応の進行を、TLCによりモニタリングした。完了後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、ヘキサン中の15～50%酢酸エチルを用いたシリカゲルから溶出することを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ジエチル(1, 1-ジフルオロ-2-((2R, 3R, 4S, 5S, 6S)-3, 4, 5-トリス(ベンジルオキシ)-6-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホネート(3)を褐色油として得た。収量：2.40 g、(49%) LCMS m/z 655.3 $[M+1]^+$ 。

【0805】

(3S, 4S, 5R, 6R)-3-(ベンジルオキシ)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)-2, 2-ジフルオロエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2, 4, 5-トリイルトリアセテート(4)の合成

無水酢酸(80.0当量、83.4 mL、882 mmol)および酢酸(132.0当量、83.3 mL、1.46 mol)中のジエチル{1, 1-ジフルオロ-2-[(2R, 3R, 4S, 5S, 6S)-3, 4, 5-トリス(ベンジルオキシ)-6-メトキシオキサン-2-イル]エチル}ホスホネート(1.0当量、7.0 g、11.0 mmol)の攪拌溶液に、硫酸(6.5当量、3.82 mL、71.7 mmol)を0℃で加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行を、TLCによりモニタリングした。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗製物を、ヘキサン中の30～50%酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(3S, 4S, 5R, 6R)-5-(ベンジルオキシ)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)-2, 2-ジフルオロエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2, 3, 4-トリイルトリアセテート(4)を無色のシロップとして得た。収量：3.20 g、(51%) ; LCMS m/z 566.3 $[M+1]^+$ 。

【0806】

(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-5-(ベンジルオキシ)-2-(2-(ジエトキシホスホリル)-2, 2-ジフルオロエチル)-6-(4-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4-ジイルジアセテート(5)の合成

ジクロロメタン(40 mL)中の(3S, 4S, 5R, 6R)-3-(ベンジルオキシ)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)-2, 2-ジフルオロエチル)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 (4, 1.0 当量、3.20 g、5.65 mmol) の攪拌溶液に、4-ニトロフェノール (4a, 3.0 当量、2.36 g、16.9 mmol) を加え、続いてトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (1.0 当量、1.03 mL、5.65 mmol) を加え、反応混合物を 0℃で 4 時間攪拌した。反応の進行を、TLC によりモニタリングした。反応の完了後、混合物を氷水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、ヘキサン中の 30~80% 酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-5-(ベンジルオキシ)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)-2, 2-ジフルオロエチル)-2-(4-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2 H-ピラン-3, 4-ジイルジアセテート (5) を茶色のシロップとして得た。収量：2.45 g、(67.1%) ; LCMS m/z 663.20 [M+18]⁺。

10

【0807】

(2-(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(ベンジルオキシ)-6-(4-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル)-1, 1-ジフルオロエチル)ホスホン酸 (6) の合成

ジクロロメタン (25 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-5-(ベンジルオキシ)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)-2, 2-ジフルオロエチル)-2-(4-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2 H-ピラン-3, 4-ジイルジアセテート (5, 1.0 当量、1.00 g、1.55 mmol) の攪拌溶液に、ピリジン (10.0 当量、1.25 mL 15.5 mmol)、続いてブロモトリメチルシラン (10.0 当量、2.0 mL、15.5 mmol) を 0℃で加え、反応混合物を 16 時間攪拌した。反応混合物を、LC-MS によりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を氷水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製物を得た。粗製物をジエチルエーテルで粉砕し、乾燥させて、(2-(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-4, 5-ジアセトキシ-3-(ベンジルオキシ)-6-(4-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル)-1, 1-ジフルオロエチル)ホスホン (6) 酸をオフホワイト色の固体として得た。収量：0.83 g、(90%) ; LCMS m/z 588.2 [M-1]⁻。

20

【0808】

(2-(2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-5-(ベンジルオキシ)-3, 4-ジヒドロキシ-6-(4-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル)-1, 1-ジフルオロエチル)ホスホン酸 (7) の合成

メタノール (30 mL) およびジクロロメタン (10 mL) に 0℃で溶解した (2-(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-4, 5-ジアセトキシ-3-(ベンジルオキシ)-6-(4-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル)-1, 1-ジフルオロエチル)ホスホン酸 (6, 1.0 当量、1.10 g、18.7 mmol) の攪拌溶液に、メタノール中の 25 w/v % ナトリウムメトキシド (10.0 当量、1.07 mL、18.7 mmol) を滴加した。反応混合物を、室温で攪拌した。3 時間後、反応混合物を Dowex-50 水素型 (pH 7 まで) で中和し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、(2-(2R, 3S, 4R, 5S, 6R)-3-(ベンジルオキシ)-4, 5-ジヒドロキシ-6-(4-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル)-1, 1-ジフルオロエチル)ホスホン酸 (7) の粗製物をオフホワイト色の固体として得た。収量：0.618 g、(66%) ; LCMS m/z 504.13 [M-1]⁻。

30

40

【0809】

(2-(2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-アミノフェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル)-1, 1-ジフルオロエチル)ホスホン酸 (8) の合成

メタノール (10 mL) 中の {2-[(2R, 3S, 4R, 5S, 6R)-3-(ベンジルオキシ)-4, 5-ジヒドロキシ-6-(4-ニトロフェノキシ)オキサン-2-イ

50

ル] - 1, 1-ジフルオロエチル} ホスホン酸 (7、1.0 当量、0.55 g、1.10 mmol) の攪拌溶液に、10%パラジウム炭素 (0.27 g) および 20% Pd (OH)₂ (0.27 g) を加え、水素ガスでパージし、水素雰囲気下で、室温で 5 時間攪拌した。次いで、反応混合物を、シリンジフィルター (NY 0.45 μm) で濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて、{2-[(2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-アミノフェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシオキサン-2-イル]-1, 1-ジフルオロエチル} ホスホン酸 (8) の粗製物を得た。粗生成物を、さらに精製することなく次の反応に直接使用した。収量：0.31 g、(40.8%) ; LCMS m/z 386.1 [M+1]⁺

【0810】

(1, 1-ジフルオロ-2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)チオウレイド)フェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル) ホスホン酸 (化合物 64A) の合成
N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の {2-[(2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-アミノフェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシオキサン-2-イル]-1, 1-ジフルオロエチル} ホスホン酸 (8、1.0 当量、0.31 g、0.815 mmol) および N, N-ジメチルピリジン-4-アミン (4.0 当量、0.39 g、3.26 mmol) の攪拌溶液に、N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の 6-イソチオシアナトヘキサ-1-イン (8a、3.0 当量、0.34 g、2.45 mmol) の溶液を 0℃で加えた。次いで、反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 10~30% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、{1, 1-ジフルオロ-2-[(2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-{[(ヘキサ-5-イン-1-イル)カルバモチオイル]アミノ}フェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシオキサン-2-イル]エチル} ホスホン酸 (白色固体として) (64A) を白色固体として得た。収量：0.059 g、13.8% ; LCMS m/z 523.1 [M-1]⁻

【0811】

2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-(3-(4-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ)-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)チオウレイド)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エタン-1-スルホン酸 (I-64) の合成

ジメチルスルホキシド (1.5 mL) 中の (1, 1-ジフルオロ-2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)チオウレイド)フェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル) ホスホン酸 (64A、1.0 当量、0.055 g、0.090 mmol)、ペルフルオロフェニル 1-アジド-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-15-オエート (9a、1.0 当量、0.041 g、0.090 mmol) を加え、5 分間攪拌した。次いで、テトラキス (アセトニトリル) 銅 (I) ヘキサフルオロホスフェート (2.8 当量、0.093 g、0.253 mmol) を加え、反応混合物を室温で 20 分間攪拌した。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 50~65% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(1, 1-ジフルオロ-2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-(3)-(4-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ)-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)チオウレイド)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル) ホスホン酸 (I-64) を白色固体として得た。収量：0.032 g、33% ; LCMS m/z 982.4 [M+1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (s, 1H), 7.81 (

10

20

30

40

50

s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 5.06 (s, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 4.45 (t, J = 10.0 Hz, 2 H), 3.87–3.74 (m, 7 H), 3.67 (t, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.54–3.51 (m, 3 H), 3.49–3.30 (m, 13 H), 3.01 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.66–2.50 (m, 4 H), 2.07–1.95 (m, 1 H), 1.63 1.57 (m, 4 H)。

【0812】

実施例65：2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-(3-(4-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ)-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)チオウレイド)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エタン-1-スルホン酸(化合物I-65)の合成

10

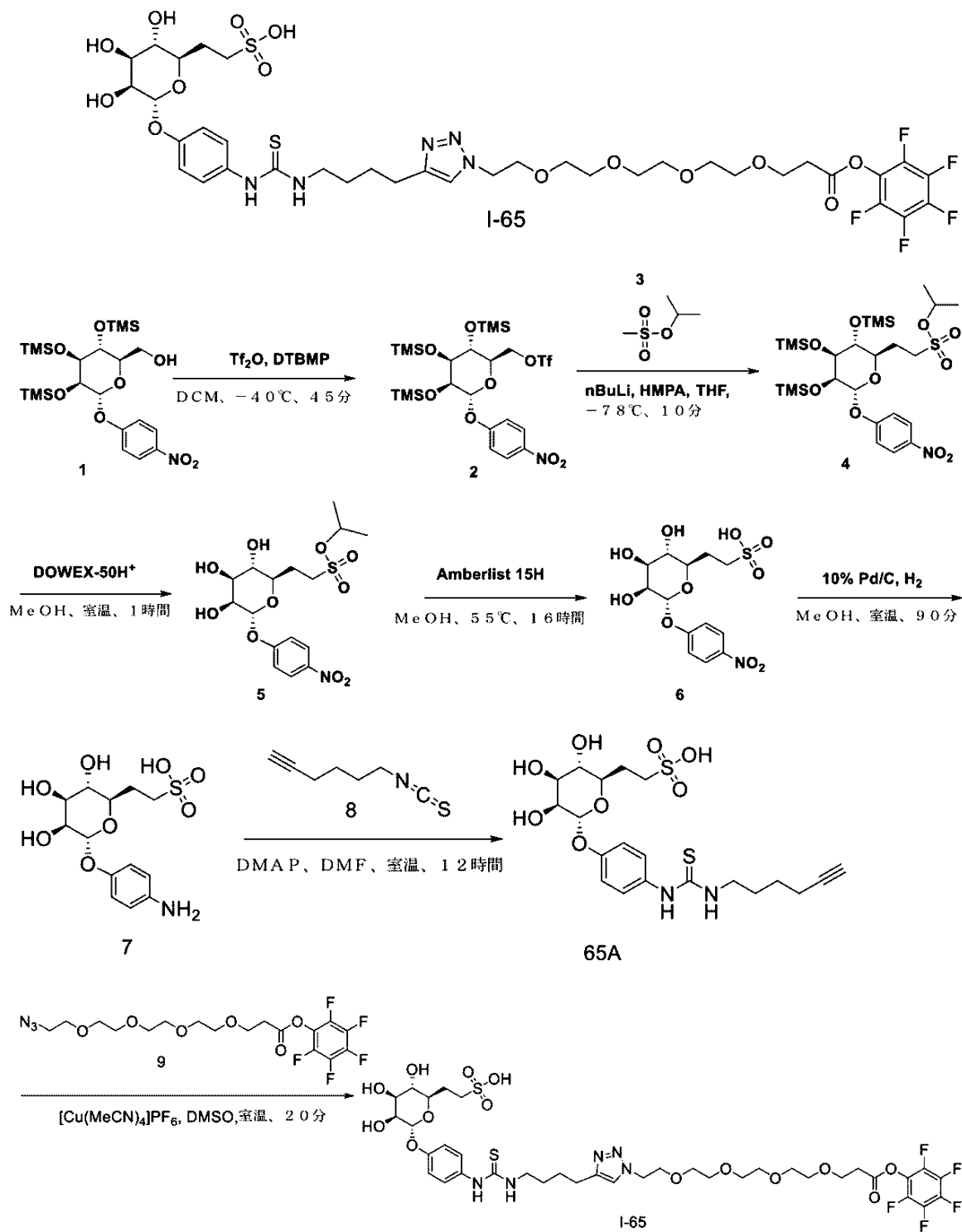
20

30

40

50

【化 4 2 1】



【0813】

((2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 6 - (4-ニトロフェノキシ) - 3, 4, 5-トリス ((トリメチルシリル) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メチルトリフルオロメタンスルホネート (2) の合成。

ジクロロメタン (40.0 mL) 中の [(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 6 - (4-ニトロフェノキシ) - 3, 4, 5-トリス [(トリメチルシリル) オキシ] オキサシ-2-イル] メタノール (1.40 g、7.73 mmol) および 2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン (3.17 g、15.45 mmol) の攪拌溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.69 mL、10.04 mmol) を、窒素雰囲気

下で、 -40°C で滴加した。 -40°C で1時間攪拌した後、TLCは、完全な変換を示した。次いで、揮発性物質を蒸発させ、粗製物（（2R, 3R, 4S, 5S, 6R）-6-（4-ニトロフェノキシ）-3, 4, 5-トリス（（トリメチルシリル）オキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチルトリフルオロメタンスルホネート（2）を、次の反応に直接使用した。

【0814】

イソプロピル2-（（2R, 3R, 4S, 5S, 6R）-6-（4-ニトロフェノキシ）-3, 4, 5-トリス（（トリメチルシリル）オキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）エタン-1-スルホネート（4）の合成

n-BuLi（12.3 mL、30.8 mmol、ヘキサン中2.5 M溶液）を、乾燥テトラヒドロフラン（60.0 mL）中のイソプロピルメチルスルホネート（3.75 mL、30.8 mmol）および[ビス（ジメチルアミノ）ホスホリル]ジメチルアミン（6.69 mL、38.5 mmol）の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で、 -78°C で滴加した。30分後、乾燥テトラヒドロフラン（40.0 mL）中の[（2R, 3R, 4S, 5S, 6R）-6-（4-ニトロフェノキシ）-3, 4, 5-トリス[（トリメチルシリル）オキシ]オキサン-2-イル]メチルトリフルオロメタンスルホネート（2、5.0 g、7.69 mmol）の予め冷却溶液を反応混合物に加えた。10分後、反応混合物を、塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。反応混合物を酢酸エチル（50.0 mL）で2回抽出し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機画分を集め、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、真空下で蒸発させた。粗塊を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の15%酢酸エチルを使用）により精製して、プロパン-2-イル2-〔（2R, 3R, 4S, 5S, 6R）-6-（4-ニトロフェノキシ）-3, 4, 5-トリス[（トリメチルシリル）オキシ]オキサン-2-イル]エタン-1-スルホネート（4）を黄色がかった固体として得た。収量：2.4 g、49%；LCMS m/z 655.3 $[M+18]^+$ 。

【0815】

イソプロピル2-（（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-（4-ニトロフェノキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）エタン-1-スルホネート（5）の合成

メタノール（80 mL）中のプロパン-2-イル2-〔（2R, 3R, 4S, 5S, 6R）-6-（4-ニトロフェノキシ）-3, 4, 5-トリス[（トリメチルシリル）オキシ]オキサン-2-イル]エタン-1-スルホネート（4、1.7 g、2.66 mmol）の攪拌溶液に、DOWEX-50H（10 g）を加えた。室温で1時間攪拌した後、樹脂を濾過し、メタノールで洗浄し、収集したメタノール部分を真空下で蒸発させた。次いで、粗反応塊をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の10%メタノールを使用）により精製して、プロパン-2-イル2-〔（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-（4-ニトロフェノキシ）オキサン-2-イル]エタン-1-スルホネート（5）を白色泡状物として得た。収量：0.845 g、75%；LCMS m/z 420.1 $[M-1]^-$ 。

【0816】

2-（（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-（4-ニトロフェノキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）エタン-1-スルホン酸（6）の合成

メタノール（60 mL）中のプロパン-2-イル2-〔（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-（4-ニトロフェノキシ）オキサン-2-イル]エタン-1-スルホネート（5、1.15 g、2.73 mmol）の攪拌溶液に、Amberlist-15H（20 g）を加え、 55°C で16時間加熱した。次いで、樹脂を濾過し、メタノールで洗浄し、収集したメタノール部分を真空下で蒸発させた。粗生成物を、逆相カラムクロマトグラフィー（水中の1~2%アセトニトリルを用いてC18カラムから溶出）により精製した。所望の生成物を含む画分を収集し、凍結乾燥して、2-〔

(2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-ニトロフェノキシ)オキサン-2-イル] エタン-1-スルホン酸 (6) を白色固体として得た。

収量: 0.776 g、75%; LCMS m/z 378.0 [M-1]⁻

【0817】

2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 6-(4-アミノフェノキシ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) エタン-1-スルホン酸 (7) の合成

メタノール-水 (10 mL、9:1、v/v) 中の 2-[(2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-ニトロフェノキシ) オキサン-2-イル] エタン-1-スルホン酸 (6、0.103 g、0.272 mmol) の攪拌溶液に、10% Pd/C (200.0 mg) を加え、水素ガスでパージし、水素雰囲気下で室温で90分間保持した。次いで、反応混合物を、NY0.45 μm フィルターで濾過した。次いで、揮発性物質を減圧下で蒸発させて、2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 6-(4-アミノフェノキシ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) エタン-1-スルホン酸 (7) を白色の泡状物として得た。収量: 0.092 g、96%; LCMS m/z 350.0 [M+1]⁺

10

【0818】

2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル) チオウレイド) フェノキシ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) エタン-1-スルホン酸 (65A) の合成

20

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 2-[(2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 6-(4-アミノフェノキシ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシオキサン-2-イル] エタン-1-スルホン酸 (7、0.179 g、0.512 mmol) および N, N-ジメチルピリジン-4-アミン (0.188 g、1.54 mmol) の攪拌溶液に、N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の 6-イソチオシアナトヘキサ-1-イン (8、0.214 mg、1.54 mmol) の溶液を 0℃ で加えた。次いで、反応混合物を室温で12時間攪拌した。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 15~47% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル) チオウレイド) フェノキシ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) エタン-1-スルホン酸 (化合物 65A) を白色固体として得た。収量: 0.080 g、32%; LCMS m/z 489.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) 7.26-7.23 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.01 (d, , J=9.6 Hz, 1H), 3.68 (t, , J=9.6 Hz, 1H), 3.62-3.55 (m, 3H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 4H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.68 (brs, 2H), 1.53 (brs, 2H)。

30

【0819】

2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-(3-(4-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ) - 3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブチル) チオウレイド) フェノキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) エタン-1-スルホン酸 (化合物 E-65) の合成

40

ジメチルスルホキシド (0.5 mL) 中の 2-[(2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 6-(4-{ [(ヘキサ-5-イン-1-イル) カルバモチオイル] アミノ} フェノキシ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシオキサン-2-イル] エタン-1-スルホン酸 (65A 0.031 g、0.063 mmol) の攪拌溶液に、ジメチルスルホキシド (0.5 mL) 中の 2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル 1-アジド-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-15-オエート (9、0.029 g、0.063 mmol) の

50

溶液を -10°C で加え、窒素ガスを反応混合物中で1分間パージした。 Λ^1 -銅(I)テトラキス(アセトニトリル)六フッ化物 λ^5 -ホスファンペンタウド(0.066 g 、 2.8 当量、 0.178 mmol)を 10°C で加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した。LCMSは所望の化合物の形成を示した。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC(0.1% TFAを含む水中の $30\sim 70\%$ アセトニトリル)により精製して、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル3-{2-[2-({20-[4-(2-{[(2R, 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)オキサ-2-イル]オキシ}エチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-3, 6, 9, 12, 15, 18-ヘキサオキサコサン-1-イル}カルバモイル)エトキシ]エトキシ}プロパノエート(I-65)を白色固体として得た。収量: 20.0 mg 、 33% ; LCMS m/z 946.4 [$M+1$] $^{+}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , D_2O) 7.90 (s, 1H), $7.20-7.18$ (m, 4H), 5.63 (s, 1H), 4.60 (brs, 2H), 4.19 (s, 1H), $4.03-3.93$ (m, 5H), $3.71-3.55$ (m, 16H), 3.07 (brs, 2H), 2.92 (brs, 1H), 2.77 (s, 2H), $2.64-2.63$ (1H), 2.25 (brs, 1H), 1.88 (brs, 1H), $1.74-1.59$ (m, 4H)。

【0820】

実施例66: 2-(((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-(3-(4-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ)-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)チオウレイド)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)マロン酸(化合物I-66)の合成

10

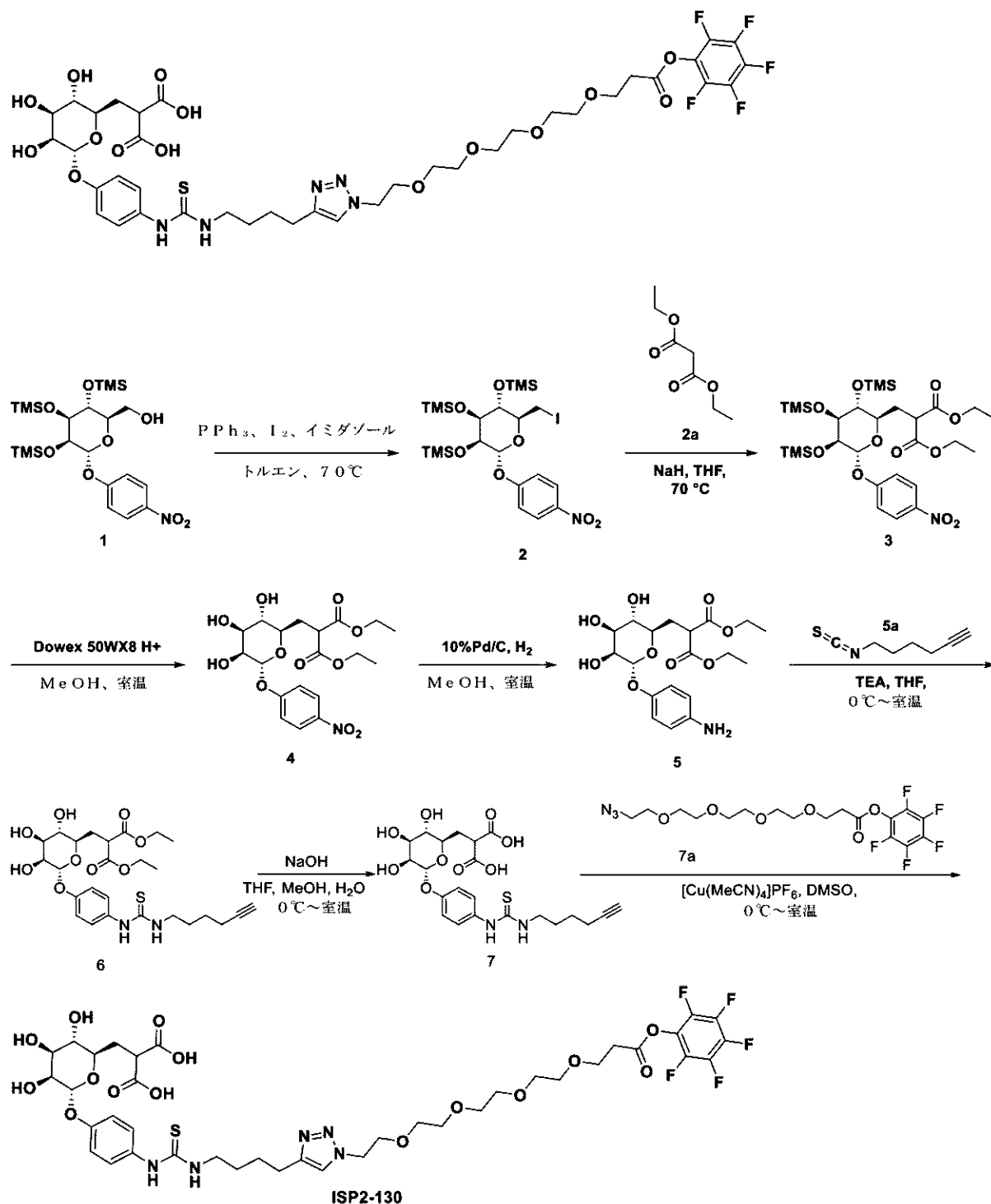
20

30

40

50

【化 4 2 2】



10

20

30

40

50

【0 8 2 1】

((2S, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (ヨードメチル) - 6 - (4 - ニトロフェノキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイル) トリス (オキシ)) トリス (トリメチルシラン) (2) の合成

トルエン (15 mL) 中の ((2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 6 - (4 - ニトロフェノキシ) - 3, 4, 5 - トリス ((トリメチルシリル) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) メタノール (1.00 g, 1.0 当量, 1.93 mmol)、1H - イミダゾール (0.394 g, 3 当量, 5.79 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.503 g, 1.0 当量, 1.93 mmol)、およびヨウ素 (0.61 g, 2.5 当量, 4.83 mmol) の溶液を、 70°C に加熱し、この温度でさらに 12 時間攪拌

した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水を加えることによりクエンチした。酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗残渣を得、これをシリカゲルカラムおよび溶離液として0～3%酢酸エチル-ヘキサンを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、((2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(ヨードメチル)-6-(4-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイル)トリス(オキシ)トリス(トリメチルシラン)(2)をオフホワイト色の固体として得た。収量：590mg、49%；LC-MS m/z 628.0 [M+1]⁺。

【0822】

ジエチル2-((2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-6-(4-ニトロフェノキシ)-3, 4, 5-トリリス((トリメチルシリル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)マロネート(3)の合成

乾燥テトラヒドロフラン(20mL)中のジエチルマロネート(1.99g、3当量、12.4mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(0.497g、3当量、12.4mmol)を加え、10分間攪拌した。乾燥テトラヒドロフラン(10mL)中の((2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(ヨードメチル)-6-(4-ニトロフェノキシ)テトラヒドロフラン-2H-3, 4, 5-トリイル)トリス(オキシ)トリス(トリメチルシラン)(2、2.60g、1.0当量、4.14mmol)を反応混合物にゆっくりと加え、反応混合物を70℃で24時間攪拌した。TLCおよびLCMSは、出発物質の存在および所望の生成物の形成を示した。冷水を加えることにより反応混合物をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、シリカゲルカラム(40g)および溶離液としてヘキサン中の3～10%酢酸エチルの勾配を使用するコンビフラッシュにより精製して、出発物質((2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(ヨードメチル)-6-(4-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイル)トリス(オキシ)トリス(トリメチルシラン)(2、1.20g)を回収し、所望の化合物ジエチル2-((2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-6-(4-ニトロフェノキシ)-3, 4, 5-トリリス((トリメチルシリル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)マロネート(3)を淡色黄色の粘着性ガムとして得た。収量：1.40g、51.2%；LC-MS m/z 658.2 [M-1]⁻。

【0823】

ジエチル2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシー-6-(4-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)マロネート(4)の合成

メタノール(20.0mL)中のジエチル2-((2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-6-(4-ニトロフェノキシ)-3, 4, 5-トリリス((トリメチルシリル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)マロネート(3、1.90g、1.0当量、2.88mmol)の溶液に、Dowex 50W X8水素型(0.10g)を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。焼結ガラス漏斗で濾過した反応混合物および得られた濾液を、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラム(12g)および溶離液としてジクロロメタン中の4～5%メタノールを使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ジエチル2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシー-6-(4-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)マロネート(4)を淡黄色の固体として得た。収量：0.80g、62.6%；LC-MS m/z 442.2 [M-1]⁻。

【0824】

ジエチル2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-アミノフェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)マロネート(5)の合成

10

20

30

40

50

メタノール（15 mL）中のジエチル 2-（（（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-（4-ニトロフェノキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチル）マロネート（4、0.80 g、1.0 当量、1.80 mmol）の溶液に、10% Pd/C（0.20 g）を加え、反応混合物を、水素雰囲気下で、室温で 3 時間攪拌した。TLC は、出発物質の消費を示した。反応混合物をセライトパッドで濾過して、触媒を除去し、濾液を減圧下で濃縮して、純粋なジエチル 2-（（（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-6-（4-アミノフェノキシ）-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチル）マロネート（5）を淡黄色の固体として得た。収量：0.62 g、83.1%；LC-MS m/z 414.1 [M+1]⁺。

【0825】

ジエチル 2-（（（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-6-（4-（3-（ヘキサ-5-イン-1-イル）チオウレイド）フェノキシ）-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチル）マロネート（6）の合成

テトラヒドロフラン（10.0 mL）中のジエチル 2-（（（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-6-（4-アミノフェノキシ）-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチル）マロネート（5、0.40 g、1.0 当量、0.96 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（0.337 mL、2.5 当量、2.42 mmol）を 0℃で加え、6-イソチオシアナトヘキサ-1-イン（5a、0.337 g、2.5 当量、2.42 mmol）をテトラヒドロフラン（3 mL）に溶解した。次いで、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムを使用し、溶離液としてジクロロメタン中の 5% メタノール中の生成物を溶出するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、ジエチル 2-（（（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-6-（4-（3-（ヘキサ-5-イン-1-イル）チオウレイド）フェノキシ）-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチル）マロネート（6）を淡黄色の固体として得た。収量：0.283 g、50.2%；LC-MS m/z 553.3 (M+1)⁺

【0826】

2-（（（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-6-（4-（3-（ヘキサ-5-イン-1-イル）チオウレイド）フェノキシ）-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチル）マロン酸（7）の合成

テトラヒドロフラン（10.0 mL）およびメタノール（1.0 mL）中のジエチル 2-（（（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-6-（4-（3-（ヘキサ-5-イン-1-イル）チオウレイド）フェノキシ）-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチル）マロネート（6、0.28 g、1.0 当量、0.512 mmol）の溶液に、水（0.5 mL）中の NaOH（0.041 g、2 当量、1.02 mmol）の溶液を 0℃で加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。LCMS は、所望の化合物の形成を示した。反応混合物を 2N 塩酸で pH 6 に中和し、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を逆相分取 HPLC（0.1% トリフルオロ酢酸を含む水中の 20~30% アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、22-（（（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-6-（4-（3-（ヘキサ-5-イン-1-イル）チオウレイド）フェノキシ）-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチル）マロン酸（7）をオフホワイト色の固体として得た。収量：0.12 g、47.9%；LC-MS m/z 497.2 (M+1)⁺

【0827】

2-（（（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-（4-（3-（4-（1-（15-オキソ-15-（ペルフルオロフェノキシ））-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ブチル）チオウレイド）フェノキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチル）マロン酸（化合物 I-66）の合成

10

20

30

40

50

ジメチルスルホキシド（0.80 mL）中の2-（（（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-6-（4-（3-（ヘキサ-5-イン-1-イル）チオウレイド）フェノキシ）-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチル）マロン酸（7.0.020 g、0.040 mmol）の溶液に、ペルフルオロフェニル1-アジド-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-15-オエート（0.018 g、0.040 mmol）およびテトラキス（アセトニトリル）銅（I）ヘキサフルオロホスフェート（0.037 g、0.1 mmol）を加えた。反応混合物を、室温で10分間攪拌した。反応混合物を、0.1%トリフルオロ酢酸緩衝液を含む水中の42~60%アセトニトリルの勾配で生成物を溶出する逆相分取HPLCにより直接精製して、2-（（（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-6-（4-（3-（4-（1-（15-オキソ-15-（ペルフルオロフェノキシ）-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ブチル）チオウレイド）フェノキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチル）マロン酸（化合物I-66）を淡黄色の固体として得た。収量：0.012 g、31%；LC-MS m/z 954.3 $[M+1]^+$ ； ^1H -NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 9.31（bs, 1H），7.81（s, 1H），7.44（bs, 1H），7.23-7.21（m, 2H），6.95（d, $J=8.8$ Hz, 2H），5.25（s, 1H），4.46-4.43（m, 1H），3.79-3.74（m, 4H），3.62-3.57（m, 1H），3.53-3.47（m, 15H），3.32（bs, 5H），3.23-3.19（m, 1H），3.03-3.00（m, 2H），2.66-2.60（m, 2H），2.36-2.32（m, 1H），1.71-1.56（m, 6H）。

10

20

30

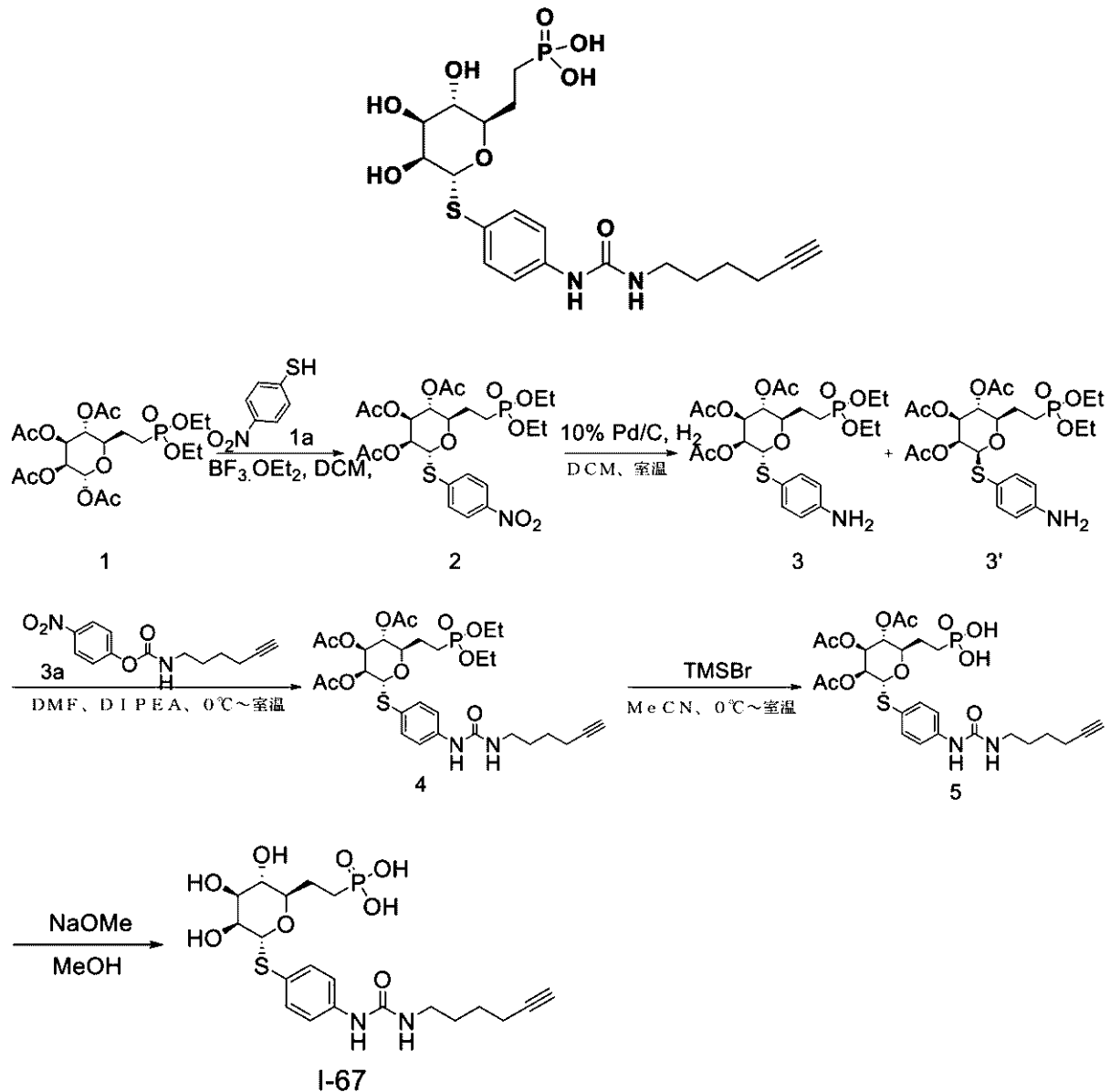
40

50

【0828】

実施例67：（2-（（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-6-（（4-（3-（ヘキサ-5-イン-1-イル）ウレイド）フェニル）チオ）-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）エチル）ホスホン酸（化合物I-67）

【化 4 2 3】



10

20

30

【0829】

(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - ((4-ニトロフェニル) チオ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (2) の合成

ジクロロメタン (80 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 6 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2, 3, 4, 5-テトライルトリアセテート (1, 1.0 当量、6.0 g、12.4 mmol) および 4-ニトロチオフェノール (5.0 当量、9.65 g、62.2 mmol) の攪拌溶液に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル (10.0 当量、15.2 mL、124 mmol) を 0°C で加えた。反応混合物を、室温で 16 時間攪拌した。その後、反応混合物を氷水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和重炭酸塩溶液、続いて水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、溶離液としてヘキサン中の 50 ~ 100% 酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、 $\alpha : \beta$ 異性体 (7 : 3) (2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - ((4-ニトロフェニル) チオ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (2) を無色の粘着性固体として得た

40

50

。収量：4.0 g、55.7%；LC-MS, m/z . 578.14 $[M+1]^+$ 。

【0830】

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((4-アミノフェニル)チオ) - 6 - (2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート(3)の合成：

ジクロロメタン(15.0 mL)中の(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (2-(ジエトキシホスホリル)エチル) - 6 - ((4-ニトロフェニル)チオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート(2, 1.0当量、1.2 g、2.08 mmol)の攪拌溶液に、10%パラジウム炭素(0.62 g、50 w/w%)を加え、反応混合物を水素(バルーン圧力)下で、室温で16時間攪拌した。反応の進行を、LC-MSおよびTLCによりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物をシリンジフィルターで濾過した。濾液を、減圧浴温度<35℃)下で濃縮して、 α ： β 異性体(7：3)(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((4-アミノフェニル)チオ) - 6 - (2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート(α 異性体)および(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((4-アミノフェニル)チオ) - 6 - (2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート(β 異性体)の粗混合物を得た。粗混合物を、(0.1% TFAを含む水中の10~35% MeCN)を使用する分取HPLCにより精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((4-アミノフェニル)チオ) - 6 - (2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート(3)をオフホワイト色の固体として得た。収量：0.65 g、57%、 α 異性体；0.2 g、18%、 β 異性体 LC-MS, m/z . 547.97 $[M+1]^+$ 。

10

20

【0831】

(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (2-(ジエトキシホスホリル)エチル) - 6 - ((4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)フェニル)チオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート(4)の合成

N, N-ジメチルホルムアミド(5.0 mL)中の(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((4-アミノフェニル)チオ) - 6 - (2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート(3, 1.0当量、0.65 g、1.19 mmol)の溶液に、N, N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)中のN, N-ジイソプロピルエチルアミン(1.0当量、0.20 mL、1.19 mmol)および4-ニトロフェニルヘキサ-5-イン-1-イルカルバメート(3a, 1.20当量、0.37 g、1.42 mmol)溶液を加えた。反応混合物を、室温で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、水中の20~50%アセトニトリルを使用する逆相(Aq C-18カラム)カラムクロマトグラフィーにより精製した。画分を、酢酸エチルで抽出し、分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (2-(ジエトキシホスホリル)エチル) - 6 - ((4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)フェニル)チオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート(4)を褐色の粘着性固体として得た。収量：0.33 g、41.4%；LC-MS, m/z . 671.2 $[M+1]^+$ 。

30

40

【0832】

(2-(2-(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 3, 4, 5-トリアセトキシ-6 - ((4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)フェニル)チオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(5)の合成

ジクロロメタン(8.0 mL)、ピリジン(10.0当量、0.30 mL、3.73 mmol)、およびプロモトリメチルシラン(10.0当量、0.49 mL、3.73 mmol)中の(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (2-(ジエトキシホスホリル)エ

50

チル) - 6 - ((4 - (3 - (ヘキサ-5-イン-1-イル) ウレイド) フェニル) チオ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (4, 1.0 当量、0.25 g、0.373 mmol) の攪拌溶液に、0℃で加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。その後、反応混合物を氷水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。それを、ジエチルエーテルでさらに洗浄し、乾燥させて、(2 - ((2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 3, 4, 5-トリアセトキシ-6 - ((4 - (3 - (ヘキサ-5-イン-1-イル) ウレイド) フェニル) チオ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) エチル) ホスホン酸 (5) をオフホワイト色の固体として得た。収量：0.16 g、69.84%；LC-MS, m/z. 614.93 [M+1]⁺。

10

【0833】

(2 - ((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 6 - ((4 - (3 - (ヘキサ-5-イン-1-イル) ウレイド) フェニル) チオ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) エチル) ホスホン酸 (化合物 I-67) の合成

メタノール (5.0 mL) 中の (2 - ((2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 3, 4, 5-トリアセトキシ-6 - ((4 - (3 - (ヘキサ-5-イン-1-イル) ウレイド) フェニル) チオ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) エチル) ホスホン酸 (1.0 当量、0.16 g、0.260 mmol) の攪拌溶液に、メタノール (5.0 mL) 中のナトリウムメトキシド 25w/v% (7.0 当量、0.40 mL、1.82 mmol) を滴加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。その後、反応混合物をDowex水素型 (200~400メッシュ) でpH7に中和した。次いで、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗物質を、(0.1% TFAを含む水中の50~80% MeCNを含むC18カラムから溶出) を使用する分取HPLCにより精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(2 - ((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 6 - ((4 - (3 - (ヘキサ-5-イン-1-イル) ウレイド) フェニル) チオ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) エチル) ホスホン酸 (I-67) を白色固体として得た。収量：0.058 g、45.61%；LC-MS, m/z. 488.9 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.18 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H) 5.10 (brs, 1H), 4.79 (brs, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.70 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, J=9.2, 3.2 Hz, 1H), 3.39-3.29 (m, 2H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.76 (t, J=2.8 Hz, 1H), 2.20-2.17 (m, 2H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.63-1.31 (m, 7H)。

20

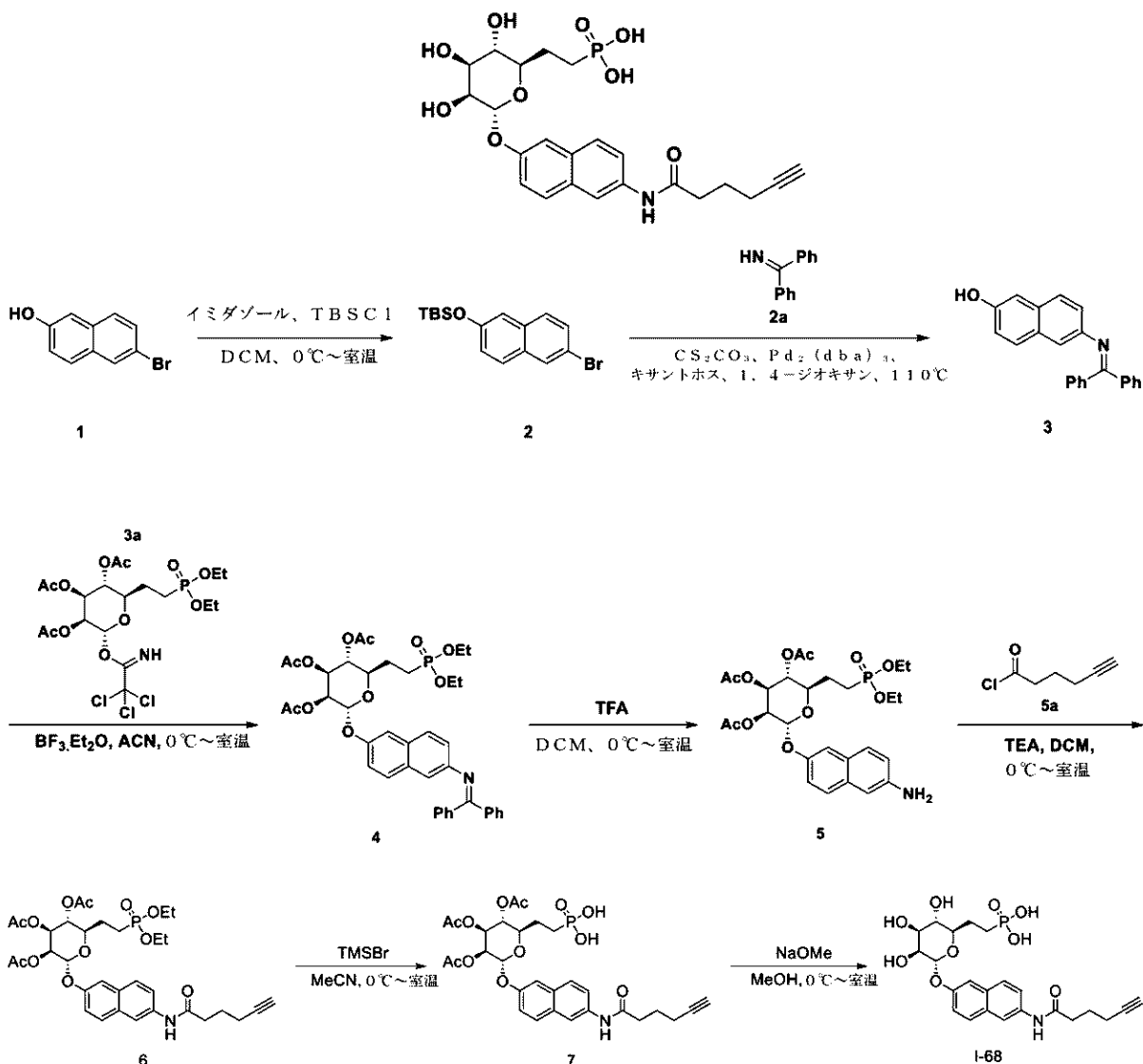
30

【0834】

実施例68：(2 - ((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 6 - ((6 - (ヘキサ-5-インアミド) ナフタレン-2-イル) オキシ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) エチル) ホスホン酸 (化合物 I-68) の合成

40

【化 4 2 4】



【0835】

((6-ブロモナフタレン-2-イル) オキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン (2) の合成:

ジクロロメタン (50.0 mL) 中の 6-ブロモナフタレン-2-オール (1, 10.0 g、1.0 当量、44.8 mmol) の攪拌溶液に、1H-イミダゾール (6.1 g、2.0 当量、89.7 mmol) を加え、混合物を 0℃ に冷却した。次いで、tert-ブチル (クロロ) ジメチルシラン (6.76 g、1.0 当量、44.8 mmol) をゆっくりと加えた。反応混合物を、室温で 30 分間攪拌し、次いでジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルカラム (ヘキサン中の 5% 酢酸エチルで溶出する) を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、((6-ブロモナフタレン-2-イル) オキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン (2) をオフホワイト色の固体として得た。収量: 12.0 g、79.3%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.09 (s, 1H), 7.79 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.22 (s, 6H)。

【0836】

10

20

30

40

50

6-((ジフェニルメチレン)アミノ)ナフタレン-2-オール(3)の合成:

1,4-ジオキサン(40.0 mL)、ジフェニルメタンイミン(2.15 g、1.0 当量、11.9 mmol)、および炭酸セシウム(5.41 g、1.40 当量、16.6 mmol)中の((6-プロモナフタレン-2-イル)オキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(2.4.0 g、1.0 当量、11.9 mmol)の攪拌溶液に、室温で加えた。アルゴンガスを反応混合物中で10分間パージし、次いでキサントホス(0.685 g、0.1 当量、1.19 mmol)およびトリス(1,5-ジフェニルペンター-1,4-ジエン-3-オン)ジパラジウム(0.543 g、0.05 当量、0.593 mmol)を加えた。次いで、反応混合物を予熱した(110℃で)加熱浴に移し、反応物を12時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗生成物を、シリカゲルカラム(ヘキサン中の30~40%酢酸エチル)を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、6-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]ナフタレン-2-オール(3)を黄色固体として得た。収量:(0.80 g、20.8%); LCMS, m/z 322.1 [M-1]⁻。

10

[0837]

(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)-6-((6-((ジフェニルメチレン)アミノ)ナフタレン-2-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート(4)の合成:

ジクロロメタン(10.0 mL)中の(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)-6-(2,2,2-トリクロロ-1-イミノエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート(3a、1.50 g、1.0 当量、2.57 mmol)および6-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]ナフタレン-2-オール(3、0.830 g、2.57 mmol)の冷却(-78℃)攪拌溶液に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル(0.633 mL、2 当量、5.13 mmol)を-78℃で加え、次いで、反応混合物を0℃で4時間攪拌した。その後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中の30~40%酢酸エチル)により精製して、(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)-6-((6-((ジフェニルメチレン)アミノ)ナフタレン-2-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート(4)を黄色固体として得た。収量:0.80 g、42.0%; LC-MS, m/z 746.3 [M+1]⁺。

20

30

[0838]

(2R,3S,4S,5R,6R)-2-((6-アミノナフタレン-2-イル)オキシ)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート(5)の合成:

ジクロロメタン(15.0 mL)中の(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)-6-((6-((ジフェニルメチレン)アミノ)ナフタレン-2-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート(4、0.80 g、1.0 当量、1.07 mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(3.00 mL)を0℃で加え、反応混合物を室温で6時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。粗化合物を、ジエチルエーテルおよびペンタン溶媒で粉砕することにより精製して、(2R,3S,4S,5R,6R)-2-((6-アミノナフタレン-2-イル)オキシ)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート(5)を褐色固体として得た。収量:0.75 g、60.0%; LC-MS, m/z 581.9, [M+1]⁺。

40

[0839]

(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)-6

50

ー（（６－（ヘキサ－５－インアミド）ナフタレン－２－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（６）の合成：

ジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中の２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（（６－アミノナフタレン－２－イル）オキシ）－６－（２－（ジエトキシホスホリル）エチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（５、０．８０ｇ、１．０当量、１．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．５８０ｍＬ、３．０当量、４．１３ｍｍｏｌ）およびヘキサ－５－イノイルクロリド（５ａ、０．２６９ｇ、１．５０当量、２．０６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を室温で４時間撹拌した。水を反応混合物に加え、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムを使用する（ジクロロメタン中の３～４％メタノールを使用する）フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－２－（２－（ジエトキシホスホリル）エチル）－６－（（６－（ヘキサ－５－インアミド）ナフタレン－２－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（６）を褐色固体として得た。収量：０．７０ｇ、４５．０％；ＬＣ－ＭＳ， m/z ６７６．０〔 $M+1$ 〕⁺。

10

【０８４０】

（２－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－（（６－（ヘキサ－５－インアミド）ナフタレン－２－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（７）の合成：

ジクロロメタン（１０．０ｍＬ）、ピリジン（２．５１ｍＬ、３０当量、３１．１ｍｍｏｌ）、およびブromotrimethylsilane（２．７３ｍＬ、２０当量、２０．７ｍｍｏｌ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－２－（２－（ジエトキシホスホリル）エチル）－６－（（６－（ヘキサ－５－インアミド）ナフタレン－２－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（６、０．７０ｇ、１．０当量、１．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で加え、反応混合物を室温で３時間撹拌し、その後、水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（２－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－（（６－（ヘキサ－５－インアミド）ナフタレン－２－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（７）を淡黄色の粘着性ガムとして得た。収量：０．５０ｇ、７７．９％；ＬＣ－ＭＳ， m/z ６１８．２〔 $M-1$ 〕⁻。

20

30

【０８４１】

（２－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（６－（ヘキサ－５－インアミド）ナフタレン－２－イル）オキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（化合物Ｉ－６８）の合成：

メタノール（５．０ｍＬ）中の（２－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－（（６－（ヘキサ－５－インアミド）ナフタレン－２－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（７、０．５０ｇ、０．８０７ｍｍｏｌ）の溶液に、２５％ナトリウムメトキシド溶液（０．０１８ｍＬ、０．１当量、０．０８１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。その後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗化合物を得、これを分取ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡを含む水中の３０～４０％アセトニトリルを用いたＣ１８カラムから溶出する）により精製した。所望の画分を、凍結乾燥して、（２－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（６－（ヘキサ－５－インアミド）ナフタレン－２－イル）オキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（化合物Ｉ－６８）を白色固体として得た。収量：（０．１８８ｇ、４７．２％）ＬＣ－ＭＳ， m/z ４９４．１〔 $M+1$ 〕⁺。¹H NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ d_6 ） δ １０．０６（s，１H），８．２３（s，１H），７．７６－７．７２（m，２H），７．５２（dd，J＝８．８，２．０Ｈｚ，１H），７．４２（d，J＝２．４Ｈｚ，１H），７．２０（dd，J＝９．２，２．４Ｈｚ，１H），５．５１（d，J＝１．６Ｈｚ

40

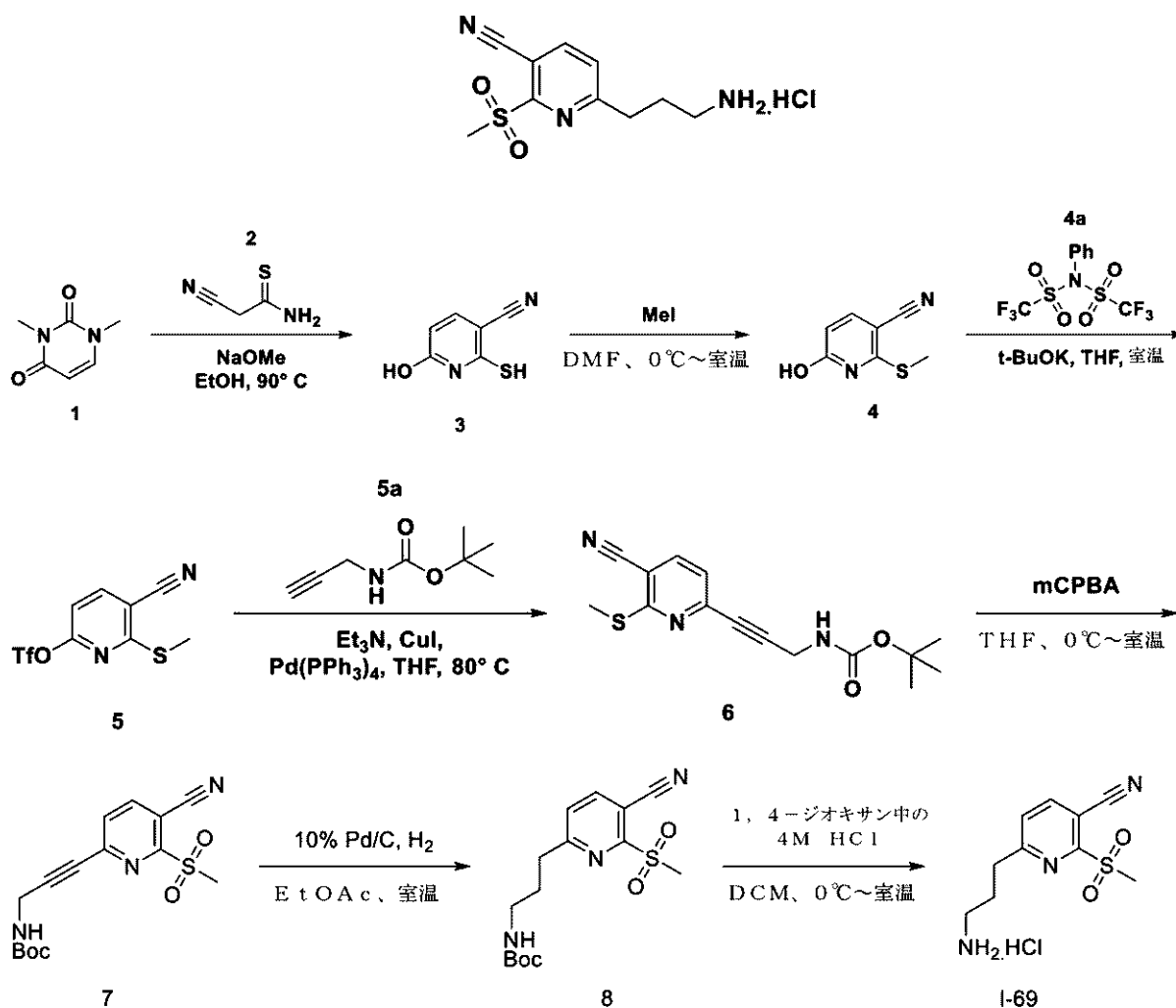
50

, 1 H), 3.88–3.87 (m, 1 H), 3.68 (dd, J = 8.4, 3.2 Hz, 1 H), 3.39–3.34 (m, 4 H), 2.83 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 2.46 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.24 (td, J = 6.8, 2.4 Hz, 2 H), 1.96–1.93 (m, 1 H), 1.82–1.75 (m, 2 H), 1.63–1.48 (m, 2 H), 1.17–1.05 (m, 1 H)。

【0842】

実施例 69：6-（3-アミノプロピル）-2-（メチルスルホニル）ニコチノニトリル塩酸塩（I-69）。

【化425】



【0843】

6-ヒドロキシ-2-メルカプトニコチノニトリル（3）の合成

エタノール（150 mL）中の1,3-ジメチルピリミジン-2,4-ジオン（1、1.0当量、14.0 g、99.9 mmol）の溶液に、メタノール中の25%ナトリウムメトキシド（2.0当量、44.0 mL、200 mmol）および2-シアノエタンチオアミド（2、1.0当量、10.0 g、99.9 mmol）を室温に加え、得られた反応混合物を90°Cで8時間攪拌した。完了後、溶媒を濃縮し、残渣をアセトンで粉砕し、沈殿した固体を濾過し、真空下で乾燥させて、ナトリウム6-ヒドロキシ-2-メルカプトニコチノニトリル（3）を淡黄色の固体として得た。収量：13.0 g、74.75%；LCMS m/z 151.2 [M-1]⁻。

【0844】

6-ヒドロキシ-2-（メチルチオ）ニコチノニトリル（4）の合成

N,N-ジメチルホルムアミド（130 mL）中の6-ヒドロキシ-2-メルカプトニ

コチノニトリル（3、1.0当量、13.0g、74.6mmol）の溶液に、ヨードメタン（4.65mL、1.0当量、74.6mmol）を0℃で加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高真空下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、ヘキサン中の20～30%酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、6-ヒドロキシ-2-（メチルチオ）ニコチノニトリル（4）を淡黄色の固体として得た。収量：4.0g、32.24%；LCMS m/z 167.1 [M+1]⁺。

【0845】

5-シアノ-6-（メチルチオ）ピリジン-2-イルトリフルオロメタンスルホナート（5）の合成

10

テトラヒドロフラン（60.0mL）中の1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-（（トリフルオロメチル）スルホニル）メタンスルホンアミド（4a、10.3g、1.2当量、28.9mmol）の溶液に、カリウム2-メチルプロパン-2-オレート（28.9mL、1.2当量、28.9mmol）および6-ヒドロキシ-2-（メチルチオ）ニコチノニトリル（4、1.0当量、4.0g、24.1mmol）を室温で加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高真空下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、ヘキサン中の20～30%酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-シアノ-6-（メチルスルファニル）ピリジン-2-イルトリフルオロメタンスルホナート（5）をオフホワイト色の固体として得た。収量：5.80g、80.8%；LCMS m/z 299.3 [M+1]⁺。

20

【0846】

tert-ブチル（3-（5-シアノ-6-（メチルチオ）ピリジン-2-イル）プロプ-2-イン-1-イル）カルバメート（6）の合成

テトラヒドロフラン（40.0mL）中の5-シアノ-6-（メチルチオ）ピリジン-2-イルトリフルオロメタンスルホナート（5、1.0当量、5.80g、19.4mmol）の溶液に、tert-ブチルプロプ-2-イン-1-イルカルバメート（5a、3.32g、1.1当量、21.4mmol）およびトリエチルアミン（8.43mL、3当量、58.3mmol）を室温で、反応混合物を窒素雰囲気下で脱気した。パラジウム（2+）ビス（トリフェニルホスファン）ジクロリド（0.682g、0.05当量、0.972mmol）およびヨウ化銅（I）（0.37g、0.1当量、1.94mmol）を加えた。反応混合物を、80℃で3時間攪拌した。完了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高真空下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、ヘキサン中の20～30%酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル（3-（5-シアノ-6-（メチルチオ）ピリジン-2-イル）プロプ-2-イン-1-イル）カルバメート（6）を淡黄色の固体として得た。収量：3.50g、59.32%；LCMS m/z 304.2 [M+1]⁺。

30

【0847】

40

tert-ブチル（3-（5-シアノ-6-（メチルスルホニル）ピリジン-2-イル）プロプ-2-イン-1-イル）カルバメート（7）の合成

テトラヒドロフラン（30mL）中のtert-ブチル（3-（5-シアノ-6-（メチルチオ）ピリジン-2-イル）プロプ-2-イン-1-イル）カルバメート（6、1.0当量、3.30g、10.9mmol）の溶液に、3-クロロベンゼン-1-カルボペルオキシ酸（8.64g、3当量、32.6mmol）を0℃で加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高真空下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、ヘキサン中の30～50%酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル（3-（5-シアノ-6-（メチルス

50

ルホニル)ピリジン-2-イル)プロプ-2-イン-1-イル)カルバメート(7)を淡黄色の油として得た。収量:2.0g、42.21%; LCMS m/z 336.4 [$M+1$]⁺。

【0848】

tert-ブチル(3-(5-シアノ-6-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)プロピル)カルバメート(8)の合成

酢酸エチル(30.0mL)中のtert-ブチル(3-(5-シアノ-6-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)プロプ-2-イン-1-イル)カルバメート(7、1.0当量、2.0g、5.96mmol)の溶液に、10%パラジウム炭素(1.0g)を室温に加え、反応混合物を、水素雰囲気下で、室温で3時間攪拌した。完了後、反応混合物をセライト床で濾過し、濾液を濃縮し、真空下で乾燥させて、tert-ブチル(3-(5-シアノ-6-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)プロピル)カルバメート(8)を淡黄色の粘性液体として得た。収量:1.00g、42.98%; LCMS m/z 336.4 [$M+1$]⁺。

10

【0849】

6-(3-アミノプロピル)-2-(メチルスルホニル)ニコチノニトリル塩酸塩(I-69)の合成

ジクロロメタン(10.0mL)中のtert-ブチルN-[3-(5-シアノ-6-メタンスルホニルピリジン-2-イル)プロピル]カルバメート(8、1.00g、2.95mmol)の溶液に、1,4-ジオキサン(6.00mL)中の4M HClを0℃で加えた。得られた反応混合物を、室温で4時間攪拌した。完了後、溶媒を濃縮し、乾燥させて、粗製物を得、粗製物をジエチルエーテルおよびn-ペンタンで洗浄し、乾燥させて、6-(3-アミノプロピル)-2-メタンスルホニルピリジン-3-カルボニトリル塩酸塩(I-69)をオフホワイト色の固体として得た。収量:0.785g、96.62%; LC-MS m/z 240.07 [$M+1$]⁺; ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.59(d, J=8.0Hz, 1H), 7.91(bs, 3H), 7.85(d, J=8.0Hz, 1H), 3.56(s, 1H), 3.47(s, 3H), 3.04(t, J=7.2Hz, 1H), 2.87-2.82(m, 2H), 2.06-1.99(m, 2H)。

20

【0850】

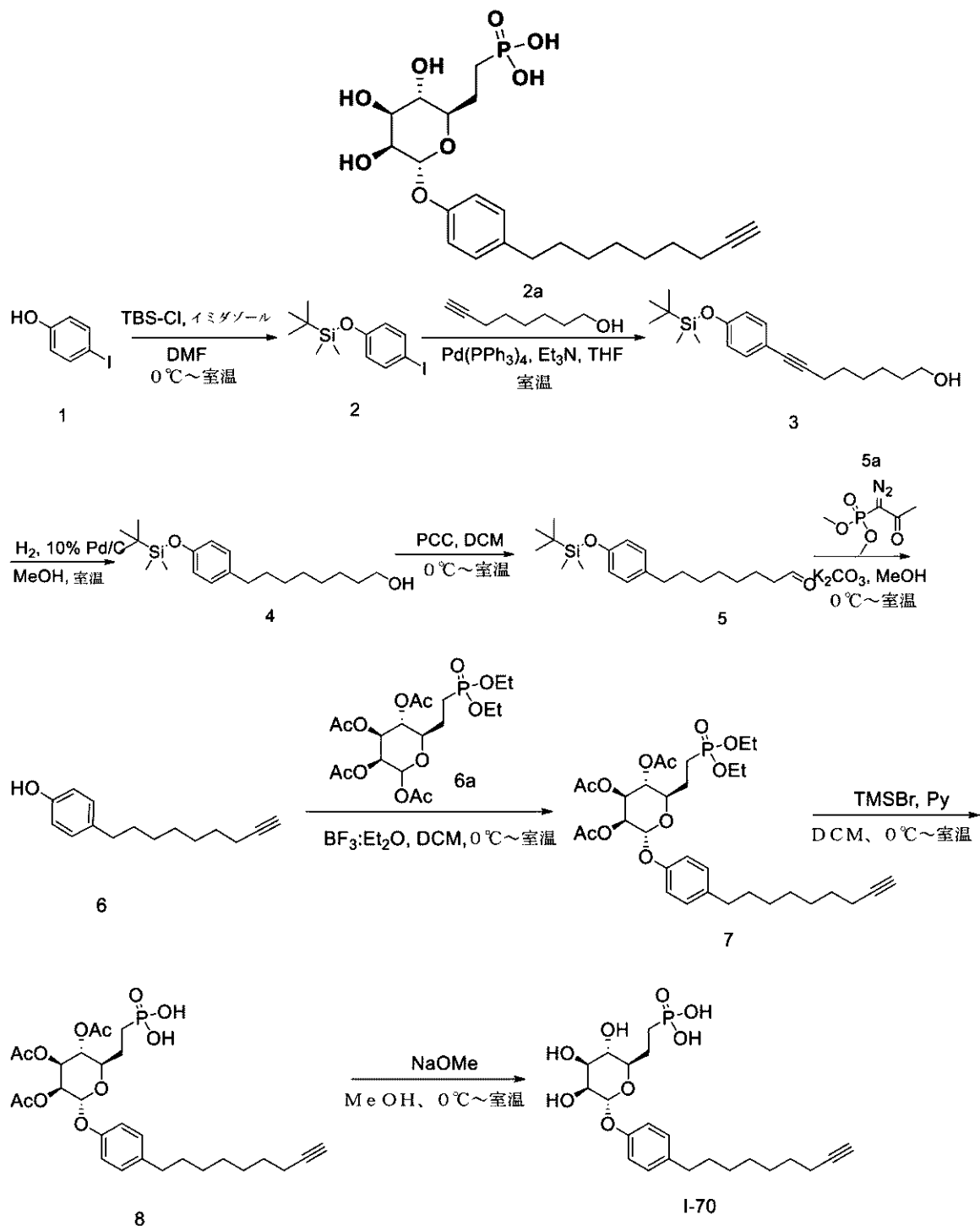
実施例70: (2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-(ノン8-イン-1-イル)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-70)

30

40

50

【化 4 2 6】



【0851】

tert-ブチル(4-ヨードフェノキシ)ジメチルシラン(2)の合成:

ジメチルホルムアミド(75.00mL)中の4-ヨードフェノール(1、10g、1.0当量、45.5mmol)およびイミダゾール(7.74g、2.50当量、114mmol)の攪拌溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(10.3g、1.5当量、68.2mmol)を0℃で少しずつ加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。完了後、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムを使用して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得、これを溶離液としてヘキサン中の5～10%酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムでのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、tert-ブチル(4-ヨ-

ドフェノキシ)ジメチルシラン(2)を無色油として得た。収量：14.0g、92.14%；¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, J=8.40Hz, 2H), 6.60 (d, J=8.40Hz, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.18 (s, 6H)。

【0852】

8-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)オクト-7-イン-1-オール(3)の合成

テトラヒドロフラン(120.0mL)中のtert-ブチル(4-ヨードフェノキシ)ジメチルシラン(2、7.95g、1.0当量、23.8mmol)の溶液に、オクト-7-イン-1-オール(2a、3.00g、1.0当量、23.8mmol)、トリエチルアミン(10.0mL、3.0当量、71.3mmol)、およびヨウ化銅(I)(0.45g、0.1当量、2.38mmol)を加え、反応混合物をアルゴンガス流で15分間パージした。テトラキス(トリフェニルホスファン)パラジウム(1.37g、0.05当量、1.19mmol)を反応混合物に加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。酢酸エチル層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の10~30%酢酸エチルで生成物を溶出するシリカゲルカラム上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、8-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)オクト-7-イン-1-オール(3)を褐色の粘着性ガムとして得た。収量：5.20g、65.78%；LCMS m/z 333.30 [M+1]⁺

【0853】

8-{4-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]フェニル}オクタン-1-オール(4)の合成

メタノール(30mL)中の8-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)オクト-7-イン-1-オール(3、4.00g、1.0当量、12.0mmol)の溶液に、10%パラジウム炭素(0.400g)を加え、次いで反応混合物を、水素雰囲気下で、室温で16時間攪拌した。反応の完了を、LCMSによりモニタリングした。反応混合物をセライトパッドで濾過し、得られた濾液を減圧下で濃縮して、8-{4-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]フェニル}オクタン-1-オール(4)を無色の粘着性ガムとして得た。収量：3.90g、96%；¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.00 (d, J=8.00Hz, 2H), 6.73 (d, J=8.40Hz, 2H), 3.65-3.58 (m, 2H), 2.51 (d, J=8.00Hz, 2H), 1.55 (bs, 2H), 1.47 (bs, 2H), 1.31 (bs, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.18 (s, 6H)。

【0854】

8-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)オクタナール(5)の合成

ジクロロメタン(100mL)中の8-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)オクタン-1-オール(4、3.90g、1.0当量、11.6mmol)の溶液に、ピリジニウムクロクロメート(3.25g、1.3当量、15.1mmol)を0℃で加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。TLCは、生成物の形成を示した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、エーテルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた粗製物を、カラム精製し、溶離液としてヘキサン中の5%酢酸エチルへのヘキサン中の化合物を溶出した。所望の画分を減圧下で濃縮して、8-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)オクタナール(5)を無色油として得た。収量：2.60g、57.90%；LCMS m/z 335.35 [M+1]⁺

【0855】

4-(ノン-8-イン-1-イル)フェノール(6)の合成

メタノール(20.0mL)中の8-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オ

キシ) フェニル) オクタナール (5、0.65 g、1.0 当量、1.94 mmol) の溶液に、アセトニトリル (5a、7.46 mL、2 当量、3.89 mmol) 中の炭酸カリウム (0.805 g、3 当量、5.83 mmol) および 10% ジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホネートを 0℃ で加え、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。冷水を加えることにより反応混合物をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。得られた粗化合物を、シリカゲルカラムを使用し、ヘキサン中の 5~20% 酢酸エチル中の化合物を溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、4-(ノン-8-イン-1-イル) フェノール (6) を無色の粘着性ガムとして得た。収量: 0.350 g、83.28%; LCMS m/z 215.19 [M-1]⁻

10

【0856】

(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)-6-(4-(ノン-8-イン-1-イル)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリルトリアセテート (7) の合成

ジクロロメタン (8.0 mL) 中の 4-(ノン-8-イン-1-イル) フェノール (6、0.30 g、1.0 当量、1.39 mmol) および (3S, 4S, 5R, 6R)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2, 3, 4, 5-テトライルテトラアセテート (6a、0.669 g、1.0 当量、1.39 mmol) の攪拌溶液に、活性化分子篩 (0.100 g) を加え、反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、三フッ化ホウ素エーテル (1.03 mL、6 当量、8.32 mmol) を反応混合物に加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、ジクロロメタンと重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。ジクロロメタン層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムを使用して、溶離液としてジクロロメタン中の 30~50% 酢酸エチル中で生成物を溶出するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)-6-(4-(ノン-8-イン-1-イル)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリルトリアセテート (7) を無色の粘着性ガムとして得た。収量: 0.35 g、33.87%; LCMS m/z 639.49 [M+1]⁺

20

30

【0857】

(2-(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-6-(4-(ノン-8-イン-1-イル)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (8) の合成

ジクロロメタン (7.00 mL) 中の (2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)-6-(4-(ノン-8-イン-1-イル)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリルトリアセテート (7、0.35 g、1.0 当量、0.546 mmol) の攪拌溶液に、ピリジン (0.663 mL、15 当量、8.22 mmol) およびプロモトリメチルシラン (0.711 mL、10 当量、5.48 mmol) を 0℃ で加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、反応を LCMS でモニタリングした。完了後、反応混合物を水で希釈し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物をジエチルエーテルで希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、(2-(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-6-(4-(ノン-8-イン-1-イル)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (8) を淡黄色の粘着性ガムとして得た。収量: 0.25 g、78%; LCMS m/z 581.35 [M-1]⁻

40

【0858】

(2-(2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-(ノン-8-イン-1-イル)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (化合物 I-70) の合成

50

メタノール（４．０ｍＬ）中の（２－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－（４－（ノン－８－イン－１－イル）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（８．０．２５ｇ、１．０当量、０．４２９ｍｍｏｌ）の溶液に、ナトリウムメトキシド溶液（２５％、３当量、０．２７ｍＬ、１．２８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を室温で３時間攪拌した。ＬＣＭＳは、所望の化合物の形成を示した。反応混合物を冷却し、Ｄｏｗｅｘ ５０ＷＸ８水素型で中和し、焼結フラスコで濾過した。得られた濾液を、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を分取ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡを含む水中の３０～６２％アセトニトリル）により精製して、（２－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（４－（ノン－８－イン－１－イル）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（化合物Ｉ－７０）をオフホワイト色の固体として得た。収量：０．０７５ｇ、３８．２９％、ＬＣＭＳ m/z ４５７．３１ [$M+1$]⁺¹H NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－*d*６） δ ７．０８（*d*，*J*＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（*d*，*J*＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．００－４．７４（*m*，３Ｈ），３．７９（*s*，１Ｈ），３．６３－３．６０（*m*，１Ｈ），３．３９－３．２８（*m*，６Ｈ），２．７２（*t*，*J*＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１４－２．１０（*m*，２Ｈ），１．９１（*bs*，１Ｈ），１．６２－１．５１（*m*，４Ｈ），１．４３－１．４０（*m*，２Ｈ），１．３０－１．１７（*m*，７Ｈ））。

10

【０８５９】

実施例 ７１：（２－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（４－（オクター７－イン－１－イルオキシ）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（化合物Ｉ－７１）の合成

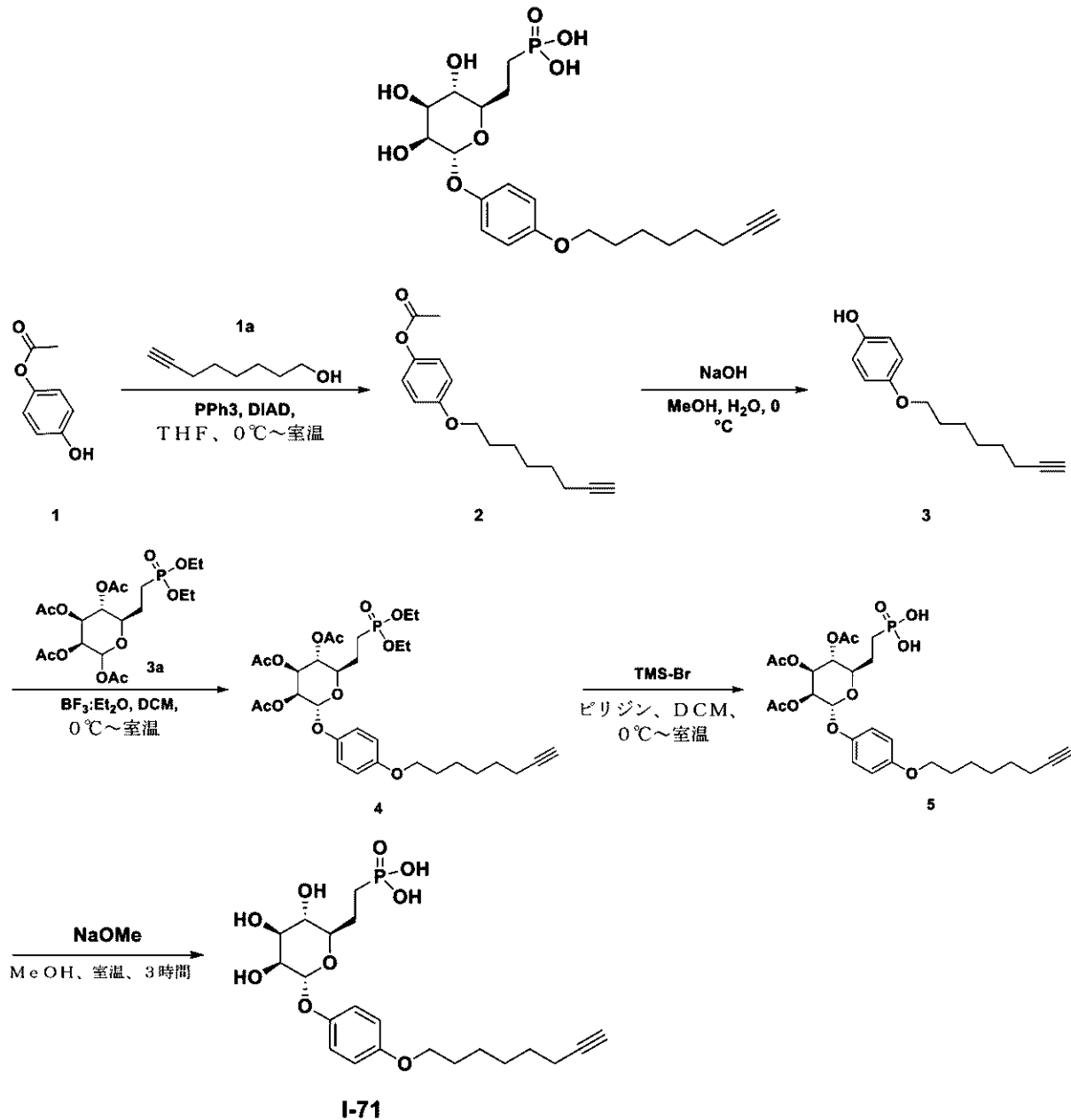
20

30

40

50

【化 4 2 7】



10

20

30

【0860】

4-（オクタ-7-イン-1-イルオキシ）フェニルアセテート（2）の合成

テトラヒドロフラン（50 mL）中の4-ヒドロキシフェニルアセテート（1、5.0 g、1.0当量、0.032 mol）およびオクタ-7-イン-1-オール（1a、4.14 g、1.0当量、0.032 mol）の攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン（9.22 g、1.1当量、0.035 mol）およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート（7.11 g、1.1当量、0.035 mol）を0℃で加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗化合物を得た。粗化合物を、シリカゲルカラムおよび溶離液としてヘキサン中の5～7%酢酸エチルを使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、4-（オクタ-7-イン-1-イルオキシ）フェニルアセテート（2）を無色の液体として得た。収量：6.0 g、70.13%；LC-MS m/z 259.18 [M-1]⁻。

40

【0861】

50

4-（オクタ-7-イン-1-イルオキシ）フェノール（3）の合成

メタノール（36.0 mL）中の4-（オクタ-7-イン-1-イルオキシ）フェニルアセテート（2.6.0 g、1.0当量、0.023 mol）の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム（1.84 g、2.0当量、0.046 mol）を水（24.0 mL）に0℃で溶解し、反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。完了後、反応混合物を、減圧下で濃縮し、次いで水で希釈し、化合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、4-（オクタ-7-イン-1-イルオキシ）フェノール（3）をオフホワイト色の固体として得た。収量：5.0 g、99.38%；LC-MS m/z 217.14 [M-1]⁻。

【0862】

（2R, 3R, 4S, 5S, 6R）-2-（2-（ジエトキシホスホリル）エチル）-6-（4-（オクタ-7-イン-1-イルオキシ）フェノキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート（4）の合成

ジクロロメタン（10.0 mL）中の4-（オクタ-7-イン-1-イルオキシ）フェノール（3.0905 g、3.0当量、4.15 mmol）および（2R, 3S, 4S, 5R, 6R）-6-（2-（ジエトキシホスホリル）エチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2, 3, 4, 5-テトライルテトラアセテート（3a、1.0 g、1.0当量、1.39 mmol）の攪拌溶液に、活性化分子篩（0.10 g）を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、三フッ化ホウ素エーテル（2.76 mL、6当量、12.4 mmol）を反応混合物に加え、反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物を冷却し、ジクロロメタンと重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。ジクロロメタン層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の50~60%酢酸エチル中の生成物を溶出するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（2R, 3R, 4S, 5S, 6R）-2-（2-（ジエトキシホスホリル）エチル）-6-（4-（オクタ-7-イン-1-イルオキシ）フェノキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート（4）をオフホワイト色の固体として得た。収量：0.60 g、45.18%；LC-MS m/z 641.26 [M+1]⁺。

【0863】

（2-（（2R, 3R, 4S, 5S, 6R）-3, 4, 5-トリアセトキシ-6-（4-（オクタ-7-イン-1-イルオキシ）フェノキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）エチル）ホスホン酸（5）の合成

ジクロロメタン（10.0 mL）中の（2R, 3R, 4S, 5S, 6R）-2-（2-（ジエトキシホスホリル）エチル）-6-（4-（オクタ-7-イン-1-イルオキシ）フェノキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート（4、0.600 g、1.0当量、0.937 mmol）の攪拌溶液に、ピリジン（0.741 mL、10.0当量、9.37 mmol）を0℃に加え、5分間攪拌した。プロモトリメチルシラン（1.24 mL、10.0当量、9.37 mmol）を、反応混合物に滴加した。反応を室温で3時間攪拌し、反応をLCMSによりモニタリングした。反応混合物を、水およびジクロロメタンで希釈した。ジクロロメタン層を分離し、水層をジクロロメタンで再抽出した。合わせたジクロロメタンを無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（2-（（2R, 3R, 4S, 5S, 6R）-3, 4, 5-トリアセトキシ-6-（4-（オクタ-7-イン-1-イルオキシ）フェノキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）エチル）ホスホン酸（5）を黄色の液体として得た。収量0.500 g、84.31%；LC-MS m/z 583.44 [M-1]⁻。

【0864】

（2-（（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-（4-（オクタ-7-イン-1-イルオキシ）フェノキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）エチル）ホスホン酸（化合物I-71）の合成

10

20

30

40

50

メタノール（6.00 mL）中の（2-（（2R, 3R, 4S, 5S, 6R）-3, 4, 5-トリアセトキシ-6-（4-（オクタ-7-イン-1-イルオキシ）フェノキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）エチル）ホスホン酸（5.0.50 g、1.0当量、0.856 mmol）の溶液に、ナトリウムメトキシド溶液（0.94 mL、5.0当量、4.280 mmol）を0℃で滴加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。完了後、反応物をDowex 50WX8水素型でクエンチし、焼結漏斗で濾過した。得られた濾液を、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗化合物を逆相分取HPLC（0.1% TFAを含む水中の37~57%アセトニトリル）により精製して、（2-（（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-（4-（オクタ-7-イン-1-イルオキシ）フェノキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）エチル）ホスホン酸（化合物I-71）をオフホワイト色の固体として得た。収量：0.202 g、51.51%；LCMS m/z 459.27 [M+1]⁺, ¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 6.94（d, J=9.2 Hz, 2H）, 6.88（d, J=9.2 Hz, 2H）, 5.23（d, J=1.2 Hz, 1H）, 4.98（bs, 1H）, 4.72（bs, 1H）, 3.88（t, J=6.4 Hz, 2H）, 3.79（s, 1H）, 3.60（d, J=4.8 Hz, 1H）, 3.34-3.30（m, 2H）, 2.73（t, J=2.4 Hz, 1H）, 2.17-2.13（m, 2H）, 1.96-1.93（m, 1H）, 1.66（t, J=6.4 Hz, 2H）, 1.62-1.40（m, 9H）, 1.23-1.12（m, 1H）。

10

20

【0865】

実施例72：（2-（（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-（4-（3-（4-（1-（2-（2-（3-（2-（3-オキソ-3-（ペルフルオロフェノキシ）プロボキシ）エチル）フェノキシ）エトキシ）エチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ブチル）チオウレイド）フェノキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）エチル）ホスホン酸（化合物I-72）

30

40

50

10



30

40

N, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 中の 3-(2-ヒドロキシエチル) フェノール (1.350 g、1.0 当量、25.3 mmol) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (7.00 g、2 当量、50.7 mmol) を加え、反応混合物を 0℃ に冷却した。次いで、臭化ベンジル (6.02 mL、2 当量、50.7 mmol) をゆっくりと加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。完了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルカラムおよび溶離液としてヘキサン中の 20% 酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)エタン-1-オール (2) を無色の粘着性ガムとして得た。収量：5.0 g、86%；LC-MS m/z 229.20 $[M+1]^+$ 。

50

【0867】

tert-ブチル3-(3-(ベンジルオキシ)フェネトキシ)プロパノエート(3)の合成

ジメチルスルホキシド(20.0 mL)中の2-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]エタン-1-オール(2.5.00 g、21.9 mmol)の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム(1.31 g、1.5当量、32.9 mmol)を水(10.0 mL)に溶解し、tert-ブチルプロペ-2-エノエート(9.57 mL、3当量、65.7 mmol)およびテトラブチルアンモニウムヨード(1.62 g、0.2当量、4.38 mmol)を0℃で加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。完了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルカラムおよび溶離液としてヘキサン中の20%酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、tert-ブチル3-(3-(ベンジルオキシ)フェネトキシ)プロパノエート酸(3)を無色の粘着性ガムとして得た。収量：7.0 g、89%；LC-MS m/z 355.29 [M-1]⁻。

10

【0868】

tert-ブチル3-(3-ヒドロキシフェネトキシ)プロパノエート(4)の合成

メタノール(50 mL)中のtert-ブチル3-(3-(ベンジルオキシ)フェネトキシ)プロパノエート(3.7.00 g、19.6 mmol)の溶液に、10%パラジウム炭素(0.80 g)を加え、反応混合物を、水素雰囲気下で3時間攪拌した。完了後、反応混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、tert-ブチル3-(3-ヒドロキシフェネトキシ)プロパノエート(4)を無色の粘着性ガムとして得た。収量：4.2 g、80%；LC-MS m/z 267.25 [M+1]⁺

20

【0869】

tert-ブチル3-(3-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)フェネトキシ)プロパノエート(5)の合成

N,N-ジメチルホルムアミド(5.00 mL)中のtert-ブチル3-(3-ヒドロキシフェネトキシ)プロパノエート(4.0.700 g、2.63 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(1.09 g、3当量、7.88 mmol)および2-(2-アジドエトキシ)エチルメタンスルホネート(4a、0.660 g、1.2当量、3.15 mmol)を加え、反応混合物を80℃で17時間加熱した。TLCは、出発物質の消費を示した。反応混合物を冷却し、水を加えることによりクエンチし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムを使用し、溶離液としてヘキサン中の15~20%酢酸エチルで生成物を溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、tert-ブチル3-(3-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)フェネトキシ)プロパノエート(5)を無色の液体として得た。収量：0.50 g、50%；LC-MS m/z 397.40 [M+18]⁺。

30

【0870】

3-(3-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)フェネトキシ)プロパン酸(72A)の合成

ジクロロメタン(5.00 mL)中のtert-ブチル3-(3-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)フェネトキシ)プロパノエート(5.0.400 g、1.05 mmol)の溶液に、1,4-ジオキサン(5 mL)中の4N塩酸を0℃で加え、反応混合物を室温で16時間攪拌し、完了後、反応混合物を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルカラムおよび溶離液としてヘキサン中の40%酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、3-(3-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)フェネトキシ)プロパン酸(化合物72A)を無色の粘着性ガムとして得た。収量：0.183 g、53%；LC-MS m/z 324.21 [M+18]⁺。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.15 (s, 1H

40

50

), 7.19–7.16 (m, 1H), 6.80–6.75 (m, 3H), 4.07 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.78–3.75 (m, 2H), 3.66 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.61–3.54 (m, 4H), 3.43–3.40 (m, 2H), 2.75 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 6.40 Hz, 2H)。

【0871】

ペルフルオロフェニル 3-(3-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)フェネトキシ)プロパノエート (7) の合成

酢酸エチル (2.0 mL) 中の 3-(3-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)フェネトキシ)プロパン酸 (化合物 72A、0.200 g、0.619 mmol) の溶液に、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (0.097 mL、0.619 mmol) およびペンタフルオロフェノール (6.0.102 g、0.9 当量、0.557 mmol) を 0℃ で加え、反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応混合物をセライト床で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムを使用し、溶離液としてヘキサン中の 0~10% 酢酸エチル中の化合物を溶出するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、ペルフルオロフェニル 3-(3-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)フェネトキシ)プロパノエート (7) を無色の粘着性ガムとして得た。収量: 0.13 g、43%; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22–7.17 (m, 1H), 6.82–6.76 (m, 3H), 4.13–4.08 (m, 2H), 3.87–3.79 (m, 4H), 3.76–3.73 (m, 2H), 3.69–3.62 (m, 2H), 3.43–3.40 (m, 2H), 2.93–2.84 (m, 4H)。

【0872】

(2-(2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-(3-(4-(1-(2-(2-(3-(2-(3-オキソ-3-(ペルフルオロフェノキシ)プロボキシ)エチル)フェノキシ)エトキシ)エチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)チオウレイド)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (化合物 I-72) の合成

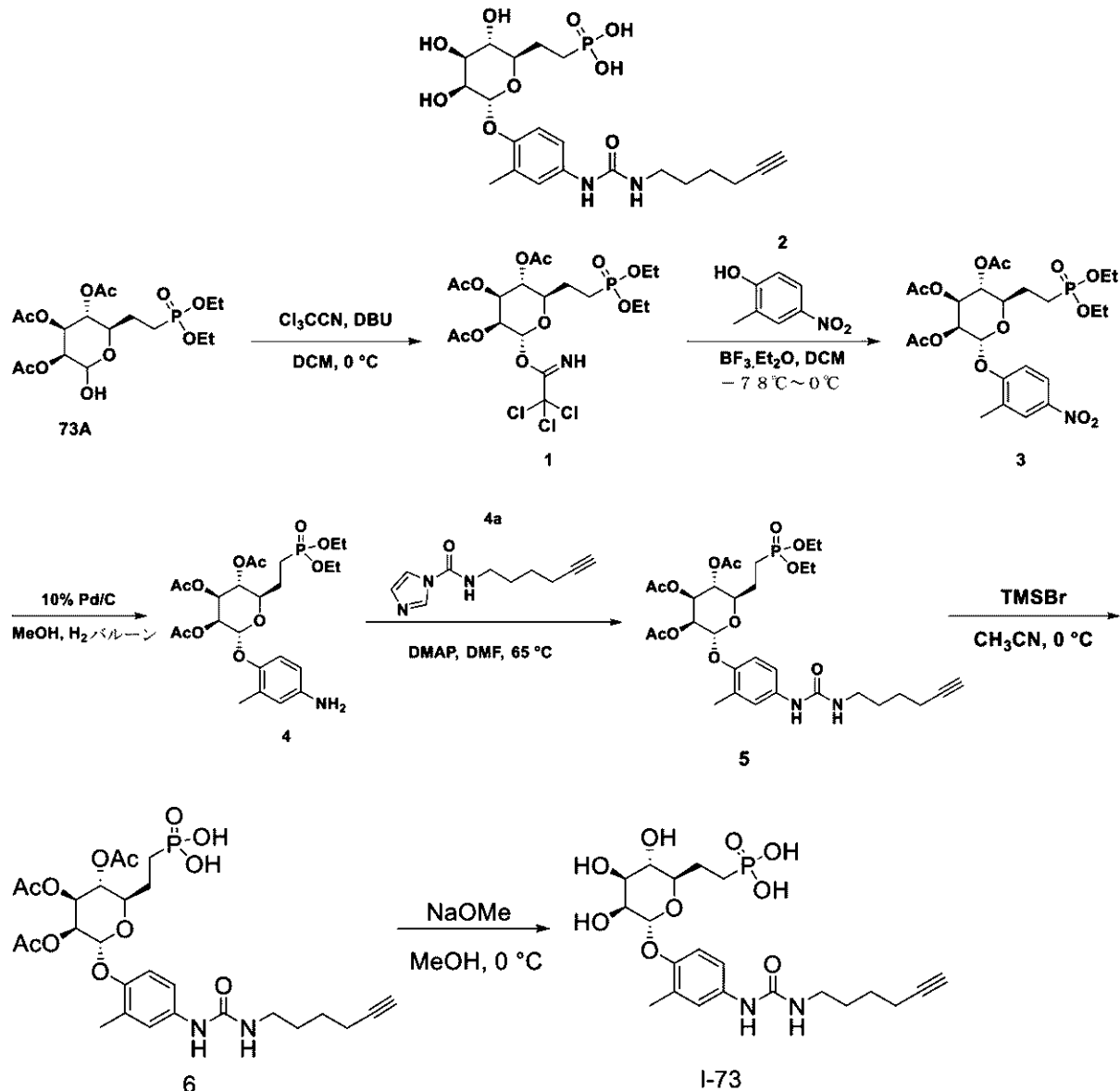
ジメチルスルホキシド (1.0 mL) 中の (2-(2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)チオウレイド)フェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (7a、0.043 g、0.088 mmol) の溶液に、ジメチルスルホキシド (0.5 mL) 中のペルフルオロフェニル 3-(3-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)フェネトキシ)プロパノエート (7、0.043 g、1.0 当量、0.088 mmol) を加え、反応混合物を 0℃ に冷却した。テトラキス(アセトニトリル)銅 (I) ヘキサフルオロホスフェート (0.082 g、2.5 当量、0.220 mmol) を反応混合物に加え、反応混合物を室温で 15 分間撹拌した。完了後、反応混合物を、0.1% TFA を含む水中の 30~70% アセトニトリルを使用する逆相分取 HPLC により精製した。所望の画分を凍結乾燥させて、(2-(2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-(3-(4-(1-(2-(2-(3-(2-(3-オキソ-3-(ペルフルオロフェノキシ)プロボキシ)エチル)フェノキシ)エトキシ)エチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)チオウレイド)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (化合物 I-72) をオフホワイト色の固体として得た。収量: 0.021 g、24%; LC-MS m/z 978.36 [M+1]⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (bs, 1H), 7.25 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.80–6.78 (m, 2H), 6.73 (d, J = 9.20 Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.48 (t, J = 5.20 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.00 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.20 Hz, 2H), 3.80 (bs, 1H), 3.77–3.70 (m, 4H), 3.64–3.56 (m, 3H), 3.44

(bs, 2H), 3.36–3.28 (m, 2H), 3.01 (t, J=5.60 Hz, 2H), 2.77 (t, J=7.20 Hz, 2H), 2.59 (t, J=6.80 Hz, 2H), 1.96–1.92 (m, 1H), 1.55 (bs, 6H), 1.26–1.15 (m, 1H)。

【0873】

実施例73：(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)-2-メチルフェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-73)の合成

【化429】



【0874】

(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(2-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)-6-(2, 2, 2-トリクロロ-1-イミノエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート(1)の合成

1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.085 mL、0.568 mmol)を、ジクロロメタン(30.0 mL)中の[(2R, 3R, 4S, 5S, 6S)-4, 5-ジアセトキシ-2-(2-ジエトキシホスホリルエチル)-6-ヒドロキシ-テトラヒドロピラン-3-イル]アセテート(73A、2.5 g、5.68 mmol)

10

20

30

40

50

l) およびトリクロロアセトニトリル (5.69 mL、56.8 mmol) の攪拌溶液に、窒素下で、0℃で加えた。得られた混合物を、窒素下で、0℃で攪拌した。30分での TLC (100% 酢酸エチル) は、極性の低いスポットへの変換を示す。ほとんどの溶媒を、ロータリーエバポレーターで除去した。残渣を、ジクロロメタン中の 0.1% トリエチルアミンで事前に平衡化したシリカゲルローディングカラムにロードし、シリカゲルクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル/ジクロロメタン中の 0.1% トリエチルアミンで事前に平衡化したカラム) (ジクロロメタン中の 20~100% 酢酸エチル) により精製して、(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - (2, 2, 2 - トリクロロ - 1 - イミノエトキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (1) を無色の半固体化合物として得た。収量: 2.8 g、84.35%。

10

【0875】

(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - (2 - メチル - 4 - ニトロフェノキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (3) の合成

[(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 4, 5 - ジアセトキシー - 2 - (2 - ジエトキシホスホリルエチル) - 6 - (2, 2, 2 - トリクロロエタンイミドイル) オキシーテトラヒドロピラン - 3 - イル] アセテート (1, 2.8 g、4.79 mmol) を、窒素下で攪拌しながら、乾燥ジクロロメタン (25 mL) に溶解した。2 - メチル - 4 - ニトロフェノール (2, 1.83 g、12.0 mmol) を加え、得られた透明な溶液を、窒素下で攪拌しながら -78℃に冷却した。三フッ化ホウ素ジエチルエーテル (0.44 mL、3.59 mmol) をゆっくりと加えた。-78℃の冷却浴を取り除き、0℃の冷却浴に交換した。鮮黄色はすぐに消えた。反応は、白く濁った混合物である。反応混合物を、0℃で2時間攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。水層を、ジクロロメタンで再度抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の 20~100% 酢酸エチル) により精製して、(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - (2 - メチル - 4 - ニトロフェノキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (3) を粘性液体として得た。収量: 1.5 g、54.43%; LC-MS m/z 576.5 [M+1]⁺。

20

30

【0876】

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 4, 5 - ビス (アセチルオキシ) - 2 - (4 - アミノ - 2 - メチルフェノキシ) - 6 - [2 - (ジエトキシホスホリル) エチル] オキサ - 3 - イルアセテート (4) の合成

メタノール (20.0 mL) 中の (2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 3, 5 - ビス (アセチルオキシ) - 2 - [2 - (ジエトキシホスホリル) エチル] - 6 - (2 - メチル - 4 - ニトロフェノキシ) オキサ - 4 - イルアセテート (3, 1.50 g、2.61 mmol) の溶液に、10% パラジウム炭素 (0.6 g) を加えた。反応混合物を、水素雰囲気下で、室温で1時間攪拌した。完了後、反応混合物をシリンジフィルターで濾過し、濾液を濃縮して、乾燥させて、(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 4, 5 - ビス (アセチルオキシ) - 2 - (4 - アミノ - 2 - メチルフェノキシ) - 6 - [2 - (ジエトキシホスホリル) エチル] オキサ - 3 - イルアセテート (4) を淡いピンク色の液体として得た。収量: 1.2 g、84.4%; LC-MS m/z 546.46 [M+1]⁺。

40

【0877】

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 4, 5 - ビス (アセチルオキシ) - 6 - [2 - (ジエトキシホスホリル) エチル] - 2 - (4 - {[(ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) カルバモイル] アミノ} - 2 - メチルフェノキシ) オキサ - 3 - イルアセテート (5) の合成

N, N - ジメチルホルムアミド (15.0 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 4, 5 - ビス (アセチルオキシ) - 2 - (4 - アミノ - 2 - メチルフェノキシ) - 6

50

ー [2- (ジエトキシホスホリル) エチル] オキサ-3-イルアセテート (4、1.20 g、2.20 mmol) の溶液に、N- (ヘキサ-5-イン-1-イル) -1H-イミダゾール-1-カルボキサミド (4a、0.505 g、2.64 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (0.269 g、2.20 mmol) を加えた。反応混合物を、60℃で24時間攪拌した。完了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカメッシュ：100~200；(溶出：ジクロロメタン中3~5%メタノール)) により精製して、(2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-4, 5-ビス (アセチルオキシ) -6- [2- (ジエトキシホスホリル) エチル] -2- (4- { [(ヘキサ-5-イン-1-イル) カルバモイル] アミノ} -2-メチルフェノキシ) オキサ-3-イルアセテート (5) を淡黄色の粘着性液体として得た。収量：1.10 g、74.78%；LC-MS m/z 669.2 $[M+1]^+$ 。

10

【0878】

{2- [(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリス (アセチルオキシ) -6- (4- { [(ヘキサ-5-イン-1-イル) カルバモイル] アミノ} -2-メチルフェノキシ) オキサ-2-イル] エチル} ホスホン酸 (6) の合成

アセトニトリル (15.0 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-4, 5-ビス (アセチルオキシ) -6- [2- (ジエトキシホスホリル) エチル] -2- (4- { [(ヘキサ-5-イン-1-イル) カルバモイル] アミノ} -2-メチルフェノキシ) オキサ-3-イルアセテート (5、1.10 g、1.65 mmol) の溶液に、ブロモトリメチルシラン (1.09 mL、8.23 mmol) を0℃で加えた。反応混合物を、室温で5時間攪拌した。完了 (LCMSによるモニタリング) 後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粘着性の塊を得、これをジエチルエーテルで粉砕して、{2- [(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリス (アセチルオキシ) -6- (4- { [(ヘキサ-5-イン-1-イル) カルバモイル] アミノ} -2-メチルフェノキシ) オキサ-2-イル] エチル} ホスホン酸 (6) を粗化合物として得、これをさらに精製することなく、次のステップにそのまま使用した。収量：1.0 g (粗製物)；LCMS m/z 613.3 $[M+1]^+$ 。

20

【0879】

{2- [(2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6- (4- { [(ヘキサ-5-イン-1-イル) カルバモイル] アミノ} -2-メチルフェノキシ) -3, 4, 5-トリヒドロキシオキサ-2-イル] エチル} ホスホン酸 (化合物I-73) の合成

30

メタノール (10.0 mL) 中の {2- [(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリス (アセチルオキシ) -6- (4- { [(ヘキサ-5-イン-1-イル) カルバモイル] アミノ} -2-メチルフェノキシ) オキサ-2-イル] エチル} ホスホン酸 (6、1.00 g、1.63 mmol) の溶液に、ナトリウムメチラート (0.49 mL、8.16 mmol) を0℃で加えた。反応混合物を、0℃~室温で30分間攪拌した。完了 (LCMSによるモニタリング) 後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗生成物を、(0.1% TFAを含む水中の20~50%アセトニトリル) を使用する分取HPLCにより精製して、{2- [(2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6- (4- { [(ヘキサ-5-イン-1-イル) カルバモイル] アミノ} -2-メチルフェノキシ) -3, 4, 5-トリヒドロキシオキサ-2-イル] エチル} ホスホン酸 (化合物I-73) をオフホワイト色の固体として得た。収量：0.47 g、59.94%；487.5 $[M+1]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.18 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.03 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.00 (bs, 2H), 4.72 (bs, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.64 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.05 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.18 (t, $J=4.0$ Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.95 (b

40

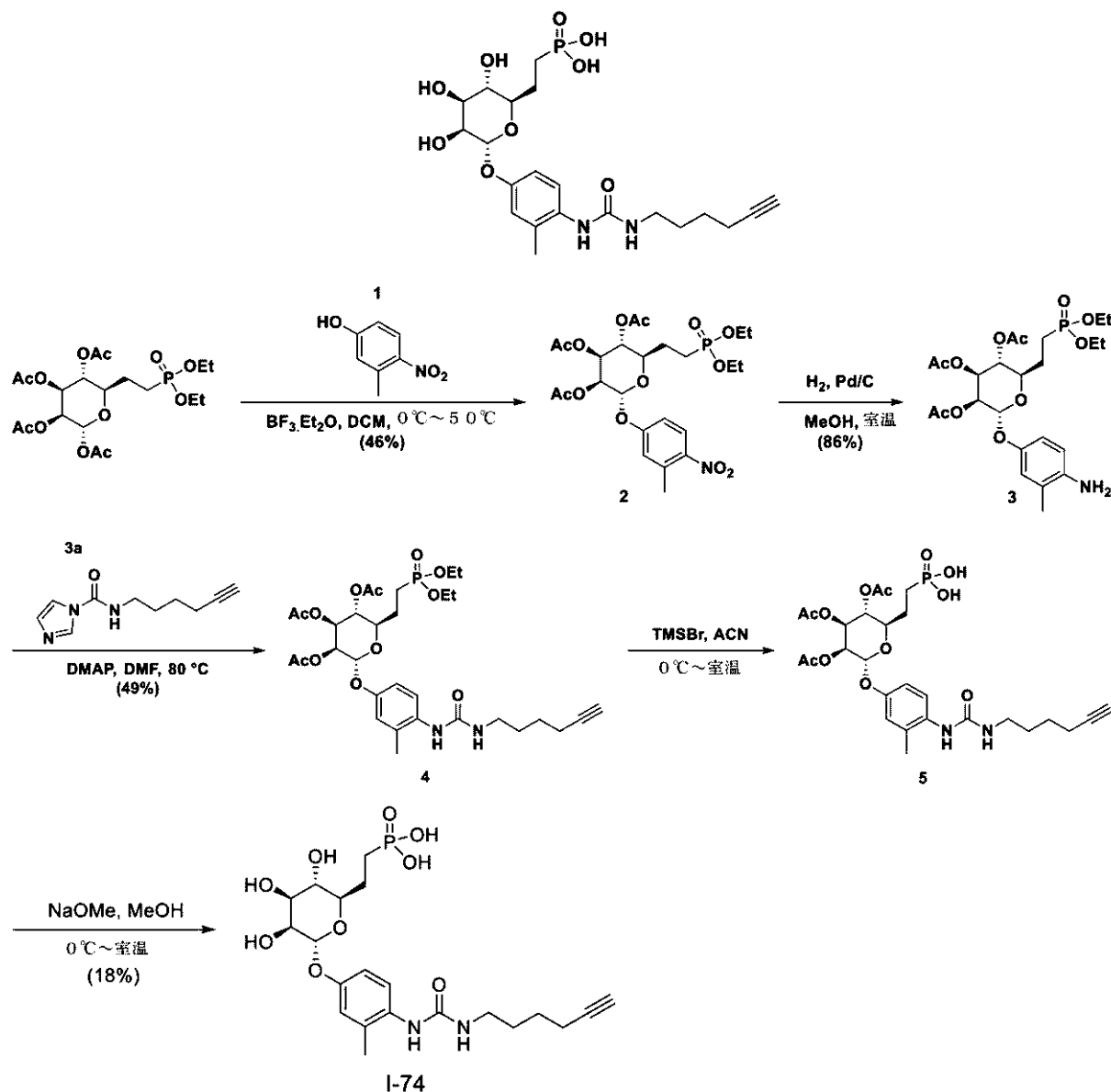
50

s, 1H), 1.65–1.58 (m, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.23–1.13 (m, 1H)。

【0880】

実施例74：(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)-3-メチルフェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-74)

【化430】



【0881】

(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)-6-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート(2)の合成

ジクロロメタン(20mL)中の(2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2, 3, 4, 5-テトライルトリアセテート(1.0当量、2.0g、4.15mmol)および3-メチル-4-ニトロフェノール(1.2.0当量、1.27g、8.29mmol)の溶液を0°Cで冷却し、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル(5.0当量、2.67mL、20.7mmol)を滴加し、反応混合物を50°Cで16時間加熱した。完了後、反応混合物を0°Cで冷却し、飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無

水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲル（１００～２００メッシュ）およびジクロロメタン中の０～４０％酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－２－（２－（ジエトキシホスホリル）エチル）－６－（３－メチル－４－ニトロフェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリルトリアセテート（２）を褐色の粘性液体として得た。収量：１．１ｇ、４６．１％；ＬＣＭＳ m/z ５７６．３５ $[M+1]^+$ 。

【０８８２】

（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（４－アミノ－３－メチルフェノキシ）－６－（２－（ジエトキシホスホリル）エチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリルトリアセテート（３）の合成

メタノール（１１ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－２－（２－（ジエトキシホスホリル）エチル）－６－（３－メチル－４－ニトロフェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリルトリアセテート（２、１．０当量、１．１ｇ、１．９１ｍｍｏｌ）の溶液に、パラジウム炭素（１０％）（０．５００ｇ）を加え、反応混合物を、水素ガス雰囲気下で、室温で２時間撹拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮および乾燥させて、（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（４－アミノ－３－メチルフェノキシ）－６－（２－（ジエトキシホスホリル）エチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリルトリアセテート（３）を褐色の粘性液体として得た。収量：０．９００ｇ、８６．４１％；ＬＣＭＳ m/z ５４６．２９ $[M+1]^+$ 。

【０８８３】

（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－２－（２－（ジエトキシホスホリル）エチル）－６－（４－（３－（ヘキサ－５－イン－１－イル）ウレイド）－３－メチルフェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリルトリアセテート（４）の合成

N，N－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－２－（４－アミノ－３－メチルフェノキシ）－６－（２－（ジエトキシホスホリル）エチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリルトリアセテート（３、１．０当量、０．６００ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）の溶液に、N－（ヘキサ－５－イン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド（３ａ、１．２当量、０．２５２ｇ、１．３２ｍｍｏｌ）および４－ジメチルアミノピリジン（１．０当量、０．１３４ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１６時間加熱した。完了後、反応混合物を冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲル（１００～２００メッシュ）およびジクロロメタン中の０～５％メタノールを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－２－（２－（ジエトキシホスホリル）エチル）－６－（４－（３－（ヘキサ－５－イン－１－イル）ウレイド）－３－メチルフェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリルトリアセテート（４）を無色の粘性液体として得た。収量：０．３８０ｇ、４９．２９％；ＬＣＭＳ m/z ６６９．４７ $[M+1]^+$ 。

【０８８４】

（２－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリアセトキシー－６－（４－（３－（ヘキサ－５－イン－１－イル）ウレイド）－３－メチルフェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（５）の合成

ジクロロメタン（１２ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－２－（２－（ジエトキシホスホリル）エチル）－６－（４－（３－（ヘキサ－５－イン－１－イル）ウレイド）－３－メチルフェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリルトリアセテート（４、１．０当量、０．６００ｇ、０．８９７ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で冷却し、プロモトリメチルシラン（８．０当量、０．９４ｍＬ、７．１８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で９時間撹拌した。反応を、ＬＣＭＳによりモニタリングした。完了後、反応混合物を濃縮し、乾燥させて、（２－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリアセトキシー－６－（４－（３－（ヘキサ－５－イン－１－イル）ウレイド

10

20

30

40

50

) - 3 - メチルフェノキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (5) を褐色の粘性液体として得た。収量: 0.590 g (粗製物); LCMS m/z 613.27 $[M+1]^+$ 。

【0885】

(2 - ((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 6 - (4 - (3 - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) ウレイド) - 3 - メチルフェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (化合物 I - 74) の合成

メタノール (6 mL) 中の (2 - ((2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - (4 - (3 - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) ウレイド) - 3 - メチルフェノキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (5、1.0 当量、0.590 g、0.963 mmol) の溶液を、0℃で冷却し、ナトリウムメトキシド (メタノール中の 25% 溶液) (10.0 当量、2.36 mL、9.63 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。完了後、反応混合物を濃縮して、粗製物を得、これをアセトニトリルで希釈し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 23 ~ 41% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(2 - ((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 6 - (4 - (3 - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) ウレイド) - 3 - メチルフェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (化合物 I - 74) をオフホワイト色の固体として得た。収量: 0.085 g、18.11%; LCMS m/z 487.13 $[(M/2)+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.79 - 6.76 (m, 1H), 6.35 - 6.34 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.99 - 4.73 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.61 - 3.59 (m, 1H), 3.35 - 3.30 (m, 2H), 3.07 - 3.06 (m, 2H), 2.77 - 2.75 (m, 1H), 2.18 (bs, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.96 - 1.95 (m, 1H), 1.60 - 1.57 (m, 1H), 1.48 (s, 5H), 1.23 - 1.14 (m, 1H)。

【0886】

実施例 75: (2 - ((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 6 - ((6 - (3 - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) ウレイド) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (化合物 I - 75)

10

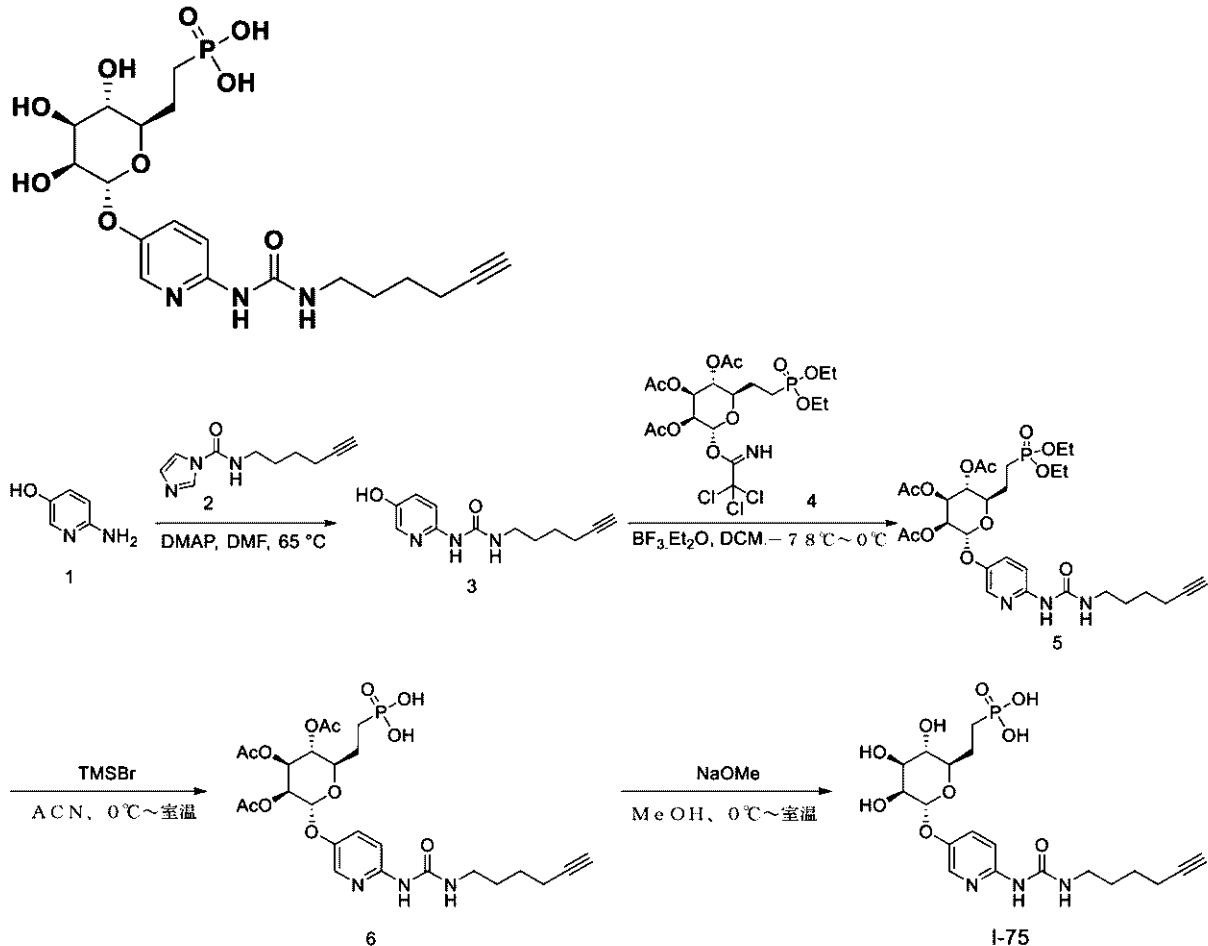
20

30

40

50

【化 4 3 1】



【0887】

3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)尿素(3)の合成:

N,N-ジメチルホルムアミド(15.0 mL)中の6-アミノピリジン-3-オール(1、1.5 g、13.6 mmol)の溶液に、N-(ヘキサ-5-イン-1-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド(2、2.6 g、13.6 mmol)およびN,N-ジメチルピリジン-4-アミン(1.66 g、13.6 mmol)を加えた。反応混合物を、65 °Cで16時間攪拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物をカラムクロマトグラフィー(シリカメッシュ:100~200;溶出:ジクロロメタン中の2~5%メタノール)により精製して、3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)尿素(3)を黄色の固体として得た。収量:0.9 g、28.32%;LC-MS m/z 234.12 [M+1]⁺。

【0888】

(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)-6-((6-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)ピリジン-3-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリルトリアセテート(5)の合成:

不活性雰囲気中で、(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)-6-(2,2,2-トリクロロ-1-イミノエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリルトリアセテート(4、1.0 g、1.71 mmol)を、乾燥ジクロロメタン(10.0 mL)に溶解し、室温で攪拌した。3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)尿素(3、0.4 g、1.71 mmol)を、前の溶液に加え、得られた透明な溶液を、窒素下で攪拌しながら-78 °Cに冷却した。三フッ化ホウ素ジエチルエーテル(0.21 mL、1.71 mmol)を

、反応容器に滴加し、 -78°C の冷却浴を 0°C の冷却浴に交換した。反応混合物を 0°C で4時間攪拌し、反応の進行を、TLCおよびLC-MSによりモニタリングした。完了後、反応混合物を 0°C で飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタンと水層との間で分配した。水層を、ジクロロメタン ($2 \times 10 \text{ mL}$) で再度抽出した。分離した有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の10%メタノール) で精製して、(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - ((6 - (3 - (ヘキサ-5-イン-1-イル) ウレイド) ピリジン-3-イル) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (5) を粘性液体として得た。収量: 0.12 g、10.7%; LC-MS m/z 656.25 $[M+1]^+$ 。

10

【0889】

(2 - ((2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 3, 4, 5-トリアセトキシ-6 - ((6 - (3 - (ヘキサ-5-イン-1-イル) ウレイド) ピリジン-3-イル) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) エチル) ホスホン酸 (6) の合成

アセトニトリル (10体積) 中の (2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - ((6 - (3 - (ヘキサ-5-イン-1-イル) ウレイド) ピリジン-3-イル) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (5、1.0当量) の溶液に、プロモトリメチルシラン (5.0当量) を 0°C で加える。反応混合物を室温で5時間攪拌し、進行を、TLCおよびLC-MSによりモニタリングする。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗塊を得る。粗製物をジエチルエーテルで洗浄し、デカントして、(2 - ((2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 3, 4, 5-トリアセトキシ-6 - ((6 - (3 - (ヘキサ-5-イン-1-イル) ウレイド) ピリジン-3-イル) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) エチル) ホスホン酸 (6) を得る。LC-MS m/z 600.19 $[M+1]^+$ 。

20

【0890】

(2 - ((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 6 - ((6 - (3 - (ヘキサ-5-イン-1-イル) ウレイド) ピリジン-3-イル) オキシ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) エチル) ホスホン酸 (化合物I-75) の合成

メタノール (10体積) 中の (2 - ((2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 3, 4, 5-トリアセトキシ-6 - ((6 - (3 - (ヘキサ-5-イン-1-イル) ウレイド) ピリジン-3-イル) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) エチル) ホスホン酸 (6、1.0当量) の溶液に、ナトリウムメトキシド (10.0当量) を 0°C で加える。反応混合物を室温で30分間攪拌し、進行を、TLCによりモニタリングする。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物を得る。粗製物を分取HPLCにより精製して、ジベンジル (2 - ((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 6 - ((6 - (3 - (ヘキサ-5-イン-1-イル) ウレイド) ピリジン) - 3-イル) オキシ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) エチル) ホスホン酸 (化合物I-75) を得る。LC-MS m/z 474.15 $[M+1]^+$ 。

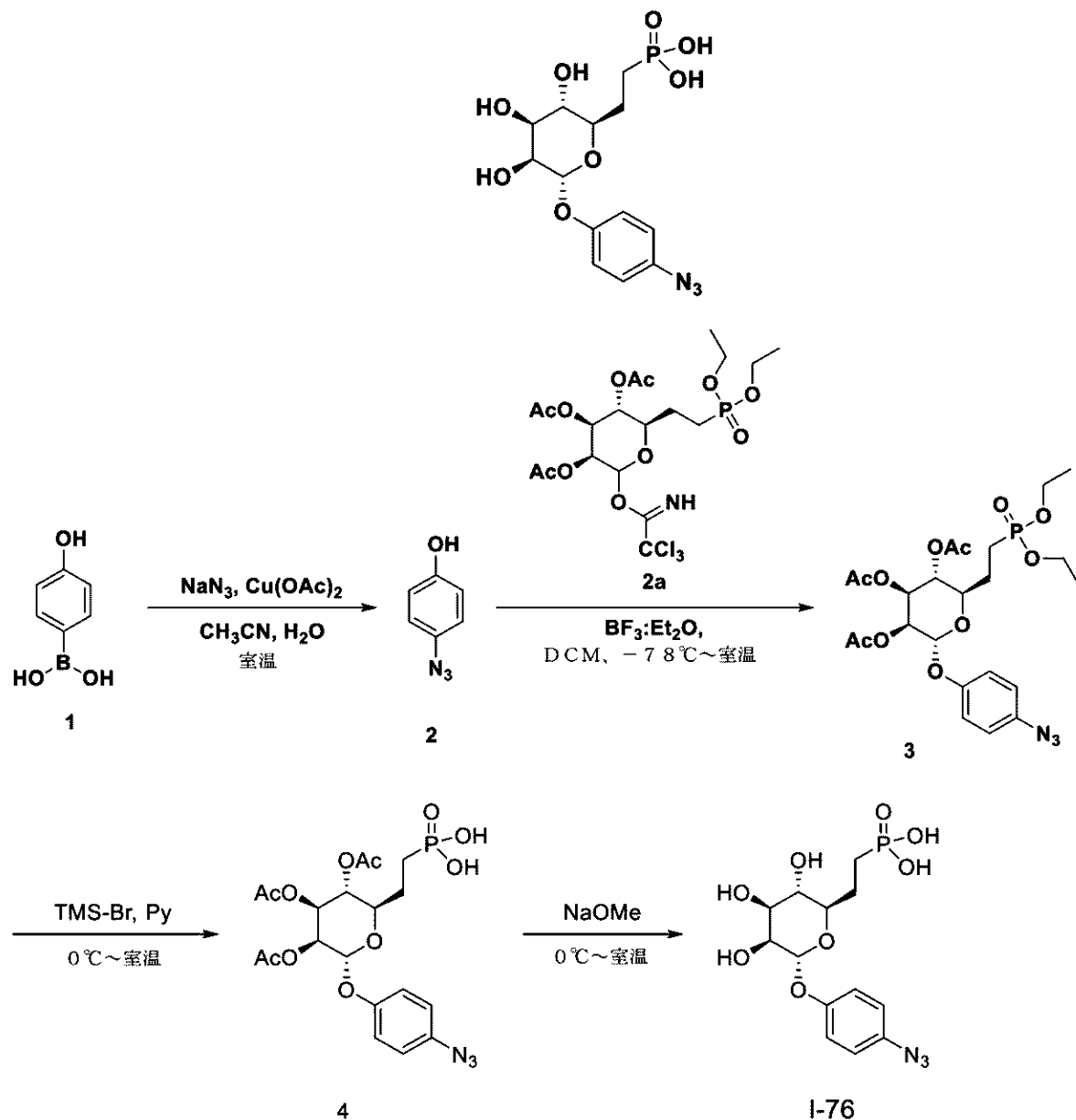
30

【0891】

実施例76: (2 - ((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 6 - (4-アジドフェノキシ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) エチル) ホスホン酸 (化合物I-76)

40

【化 4 3 2】



10

20

30

【0892】

4-アジドフェノール (2) の合成：

酢酸銅 (18.0 mL) および水 (18.0 mL) の混合物中の化合物 (4-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (1、3.00 g、1 当量、21.8 mmol) およびアジドナトリウム (2.12 g、1.5 当量、32.6 mmol) の溶液に、酢酸銅 (II) (0.39 g、0.1 当量、32.6 mmol) を加え、反応混合物を、空気下で、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで再抽出した。合わせた酢酸エチル層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の 20～30% 酢酸エチル中で生成物を溶出するシリカゲルカラムでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、4-アジドフェノール (2) を褐色がかった粘着性ガムとして得た。収量：1.80 g、61%；LCMS m/z 194.23 [M+60]⁻。

40

【0893】

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (4-アジドフェノキシ) - 6 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリア

50

セテート (3) の合成

乾燥ジクロロメタン (10 mL) 中の 4-アジドフェノール (2, 0.324 g, 2.0 当量、2.39 mmol) および [(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-4, 5-ジアセトキシ-2-(2-ジエトキシホスホリルエチル)-6-(2, 2, 2-トリクロロエタニミドイル)オキシ-テトラヒドロピラン-3-イル]アセテート (2a, 0.700 g, 1.0 当量、1.20 mmol) の溶液に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル (0.111 mL, 0.75 当量、0.898 mmol) を -78℃ でゆっくりと加え、反応混合物を室温に戻し、16 時間攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。水層を、ジクロロメタンで再抽出した。合わせた有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、粗残渣を得た。得られた粗生成物を、溶離液としてジクロロメタン中の 40~50% 酢酸エチル中で生成物を溶出するシリカゲルカラムでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(4-アジドフェノキシ)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (3) を褐色がかった粘着性ガムとしてを得た。収量: 0.45 g, 67.43%; LCMS m/z 558.19 [M+1]⁺。

10

【0894】

(2-(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-6-(4-アジドフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (4) の合成

20

ジクロロメタン (10.0 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(4-アジドフェノキシ)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (3, 0.450 g, 1.0 当量、0.807 mmol) の溶液に、ピリジン (0.977 mL, 15 当量、12.1 mmol) およびブロモトリメチルシラン (1.07 mL, 10 当量、8.07 mmol) を 0℃ で加え、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。LCMS は、出発物質の消費を示した。反応混合物を 0℃ に冷却し、冷水を加えることによりクエンチした。ジクロロメタン層を分離し、水層をジクロロメタンで再抽出し、合わせたジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(2-(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-6-(4-アジドフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (4) を褐色がかった粘着性ガムとして得た。収量: 0.45 g, 80%; LCMS m/z 500.23 [M-1]⁻。

30

【0895】

(2-(2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-アジドフェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (化合物 I-76) の合成

メタノール (5.0 mL) 中の (2-(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-6-(4-アジドフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (4, 0.405 g, 1.0 当量、0.807 mmol) の溶液に、ナトリウムメチラート (25% 溶液、0.533 mL, 3 当量、2.42 mmol) を 0℃ で加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。LCMS は、出発物質の消費を示した。反応混合物を Dowex 50WX8 水素型で中和し、焼結漏斗で濾過した。得られた濾液を、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、0.1% トリフルオロ酢酸を含む水中の 13%~35% のアセトニトリルを使用する逆相分取 HPLC により精製して、(2-(2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-アジドフェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (化合物 I-76) をクリーム色の固体として得た。収量: 0.172 g, 56.78%; LCMS m/z 376.15 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (bs, 1H), 7.10-7.04 (m, 5H), 5.05-4.77 (bm, 3H), 3.81 (s, 1H), 3.61 (d, J=8.0 H

40

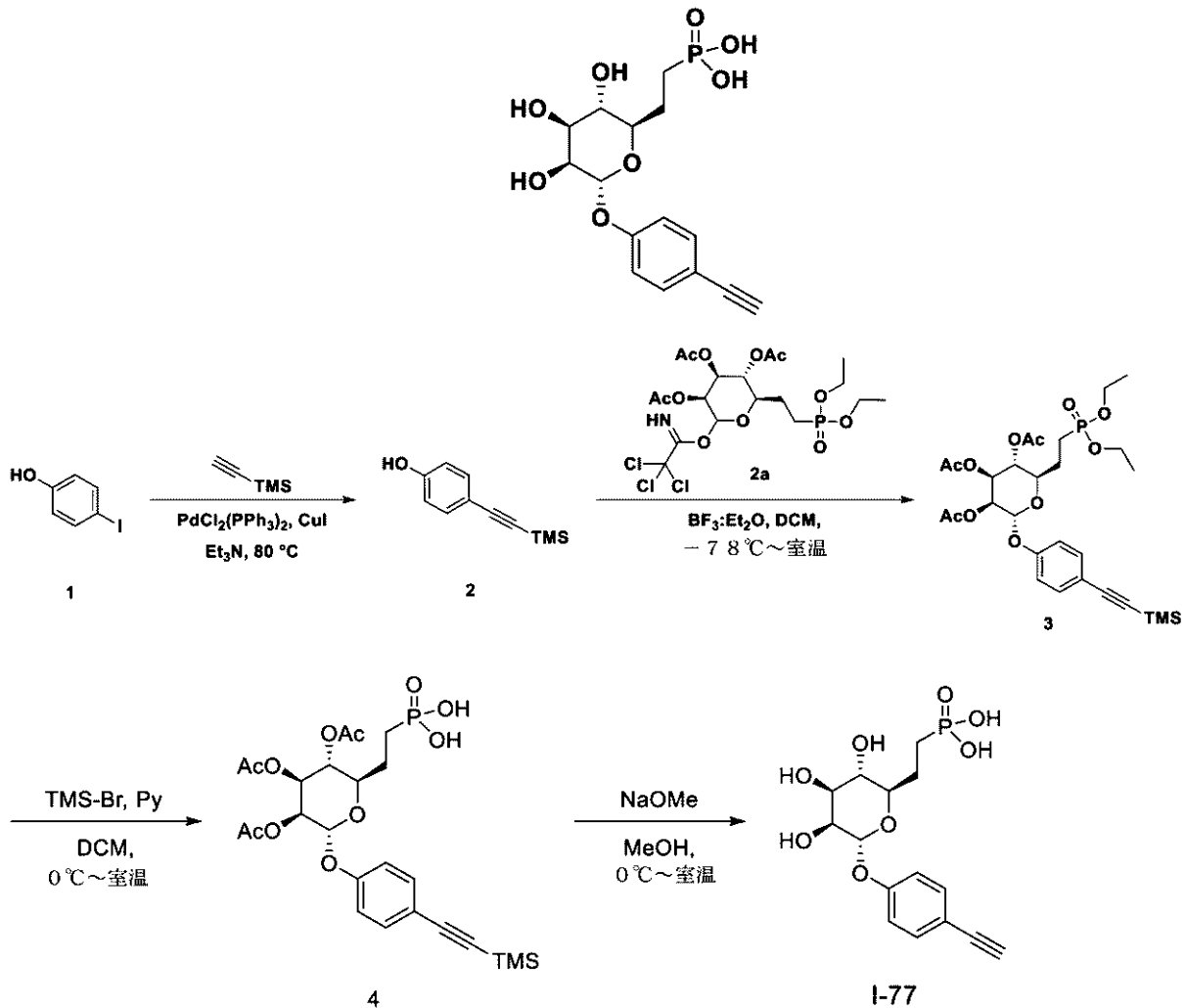
50

z , 1 H), 3.35–3.22 (m, 3 H), 1.95–1.92 (bm, 1 H), 1.61–1.45 (m, 2 H), 1.17–1.05 (m, 1 H)。

【0896】

実施例 77: (2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-エチニルフェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (化合物 I-77)

【化 433】



【0897】

4-((トリメチルシリル)エチニル)フェノール (2) の合成

トリエチルアミン (54.0 mL) 中の 4-ヨードフェノール (1.30 g、1.0 当量、13.6 mmol、1 当量) の溶液に、ヨウ化銅 (I) (0.077 g、0.409 mmol、0.03 当量) を加え、窒素ガスを、反応混合物で 10 分間パージした。続いて、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (0.287 g、0.409 mmol、0.03 当量) およびトリメチルシリルアセチレン (3.0 mL、20.5 mmol、1.5 当量) を、反応混合物に加え、反応混合物を 80 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。得られた粗残渣を、シリカゲルカラムおよび溶離液としてヘキサン中の 10~20% 酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、4-[[2-((トリメチルシリル)エチニル)]フェノール (2) を褐色がかった粘着性ガムとして得た。収量: 2.58 g (99%); LCMS m/z 189.07 ($M-1$)⁻。

【0898】

(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)-6

ー（４－（（トリメチルシリル）エチニル）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（３）の合成

乾燥ジクロロメタン（２０．０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，５－ビス（アセチルオキシ）－２－〔２－（ジエトキシホスホリル）エチル〕－６－〔（２，２，２－トリクロロエタンイミドイル）オキシ〕オキサ－４－イルアセテート（２ａ、１．４０ｇ、１．０当量、２．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、４－〔２－（トリメチルシリル）エチニル〕フェノール（２、０．９１１ｇ、２．０当量、４．７９ｍｍｏｌ）を加え、得られた溶液を－７８℃に冷却した。三フッ化ホウ素ジエチルエーテル（０．２２２ｍＬ、０．７５当量、１．８０ｍｍｏｌ）をゆっくりと加え、反応混合物を室温に戻し、１６時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を冷却し、ジクロロメタンと重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。ジクロロメタン層を分離し、水層をジクロロメタンで再抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムおよび溶離液としてジクロロメタン中の２０～３０％酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－２－（２－（ジエトキシホスホリル）エチル）－６－（４－（（トリメチルシリル）エチニル）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（３）を淡黄色の粘着性ガムとして得た。収量：０．７１０ｇ、４８．４％；ＬＣＭＳ m/z ６１３．２８ $[M+1]^+$ 。

【０８９９】

（２－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－（４－（（トリメチルシリル）エチニル）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（４）の合成

ジクロロメタン（１５．０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－２－（２－（ジエトキシホスホリル）エチル）－６－（４－（（トリメチルシリル）エチニル）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（３、０．６１０ｇ、１．０当量、０．９９６ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン（１．２１ｍＬ、１５当量、１４．９ｍｍｏｌ）およびブロモトリメチルシラン（１．３１ｍＬ、１０当量、９．９６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を室温で４時間攪拌した。ＬＣＭＳは、出発物質の消費を示した。反応混合物を０℃に冷却し、冷水を加えることによりクエンチした。ジクロロメタン層を分離し、水層をジクロロメタンで再抽出した。合わせたジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（２－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－（４－（（トリメチルシリル）エチニル）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（４）を褐色がかった粘着性ガムとして得た。収量：０．５１ｇ、９２．３％；ＬＣＭＳ m/z ５５５．３８ $[M-1]^-$ 。

【０９００】

（２－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（４－エチニルフェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（化合物Ｉ－７７）の合成

メタノール（８．００ｍＬ）中の（２－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－（４－（（トリメチルシリル）エチニル）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（４、０．５１０ｇ、１．０当量、０．９１６ｍｍｏｌ）の溶液に、ナトリウムメチラート（０．６０５ｍＬ、３当量、２．７５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を室温で４分間攪拌した。反応混合物を冷却し、Dowex ５０Ｗ X ８水素型をｐＨ６まで加えることによりクエンチし、焼結漏斗で濾過した。得られた濾液を、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、水中の１０～３５％アセトニトリルおよび０．１％ＴＦＡを使用する逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、（２－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（４－エチニルフェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（化合物Ｉ－７７）をクリーム色の固体として得た。収量：０．２１３

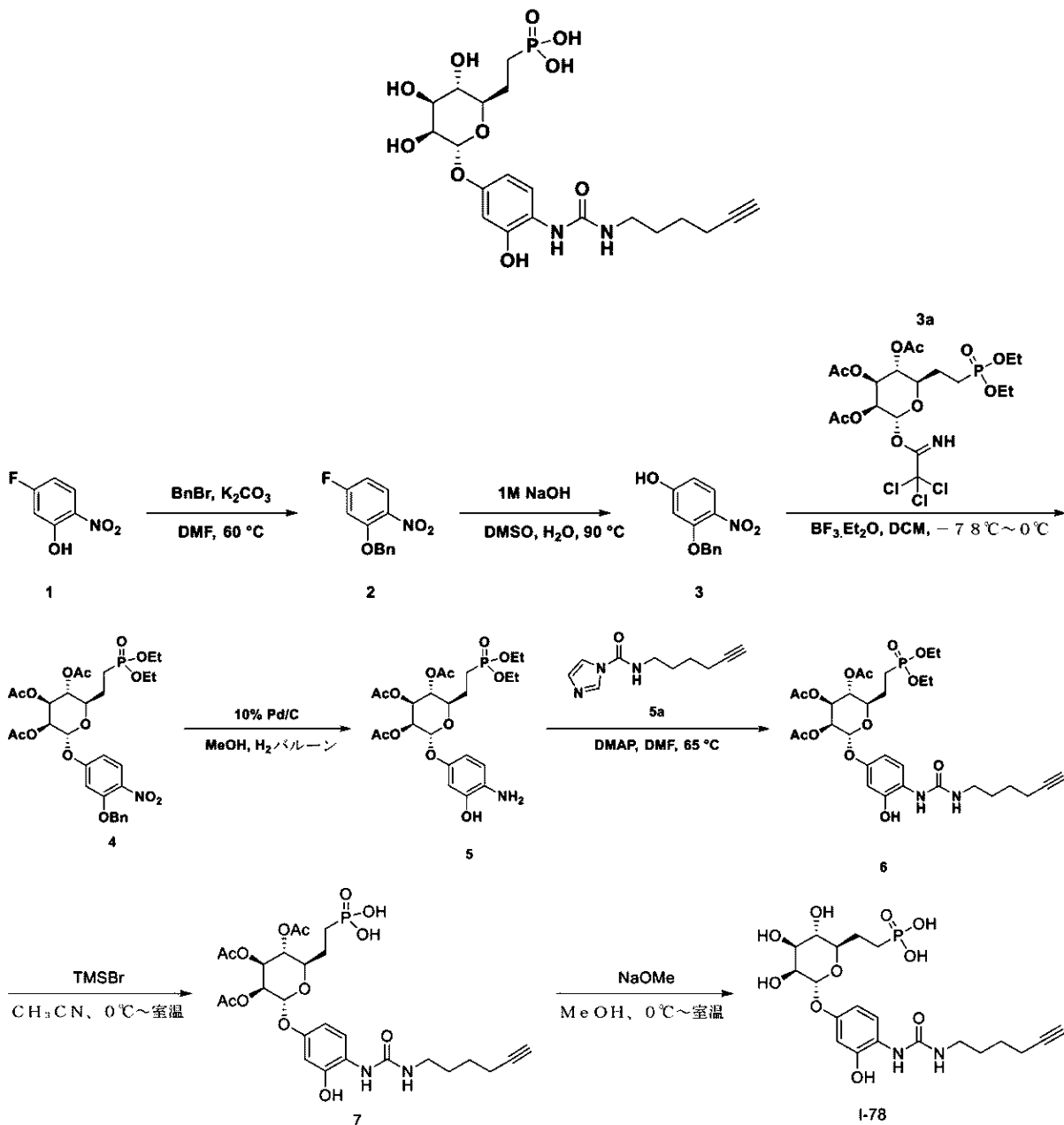
g、64%；LCMS m/z 359.06 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (bs, 1H), 7.41 (d, $J=8.80$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=8.80$ Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 5.08–4.78 (bm, 3H), 4.05 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.62 (d, $J=6.40$ Hz, 1H), 3.35–3.19 (m, 3H), 1.92 (bs, 1H), 1.60–1.49 (m, 2H), 1.14–1.05 (m, 1H)。

【0901】

実施例78：(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)-3-ヒドロキシフェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-78)の合成

10

【化434】



20

30

40

【0902】

2-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-1-ニトロベンゼン(2)の合成

N, N-ジメチルホルムアミド(50.0 mL)中の5-フルオロ-2-ニトロフェノール(1、5.00 g、1.0当量、31.8 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(5.

50

28 g、1.20 当量、38.2 mmol) および臭化ベンジル (4.16 mL、35.0 mmol) を加え、反応混合物を 60 °C で 3 時間加熱した。完了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-1-ニトロベンゼン (2) を黄色の固体として得、これをさらに精製することなく次のステップにそのまま使用した。収量: 8.0 g、99.64%; LC-MS m/z 248.2 $[M+1]^+$ 。

【0903】

3-(ベンジルオキシ)-4-ニトロフェノール (3) の合成

ジメチルスルホキシド (35.00 mL) 中の 2-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-1-ニトロベンゼン (2、7.00 g、28.3 mmol) の溶液に、水 (35.0 mL) 中の 1 M 水酸化ナトリウム溶液を加えた。反応混合物を、80 °C で 18 時間撹拌した。完了 (TLC によるモニタリング) 後、反応混合物を、1 M 塩酸 (10 mL) で pH 3 ~ 4 になるまで酸性化し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、ヘキサン中の 15 ~ 20 % 酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカメッシュ 100 ~ 200 メッシュ) により精製して、3-(ベンジルオキシ)-4-ニトロフェノール (3) を黄色の固体として得た。収量: 4.10 g、59.05%; LC-MS m/z 246.2 $[M+1]^+$ 。

10

【0904】

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-4, 5-ビス(アセチルオキシ)-2-[3-(ベンジルオキシ)-4-ニトロフェノキシ]-6-[2-(ジエトキシホスホリル)エチル]オキサン-3-イルアセテート (4) の合成

[(2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-4, 5-ジアセトキシ-2-(2-ジエトキシホスホリルエチル)-6-(2, 2, 2-トリクロロエタンイミドイル)オキシ-テトラヒドロピラン-3-イル]アセテート (3a、0.25 g、1.0 当量 0.428 mmol) を、窒素下で撹拌しながら乾燥ジクロロメタン (2.5 mL) に溶解した。3-(ベンジルオキシ)-4-ニトロフェノール (3、0.105 g、1.0 当量、0.428 mmol) を加え、得られた透明な溶液を、窒素下で撹拌しながら -78 °C に冷却した。三フッ化ホウ素ジエチルエーテル (0.052 mL、1.0 当量、0.428 mmol) をゆっくりと加えた。-78 °C の冷却浴を取り除き、0 °C の冷却浴に交換した。反応混合物を、0 °C で 2 時間撹拌した。反応混合物を、ジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。水層を、ジクロロメタンで再度抽出した。合わせた有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の 5 ~ 10 % メタノール) により精製して、(2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-4, 5-ビス(アセチルオキシ)-2-[3-(ベンジルオキシ)-4-ニトロフェノキシ]-6-[2-(ジエトキシホスホリル)エチル]オキサン-3-イルアセテート (4) を粘性液体として得た。収量: 0.12 g (LCMS による純度約 65%); LC-MS m/z 668.6 $[M+1]^+$ 。

20

30

【0905】

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(4-アミノ-3-ヒドロキシフェノキシ)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (5) の合成

メタノール (10 体積) 中の (2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-4, 5-ビス(アセチルオキシ)-2-[3-(ベンジルオキシ)-4-ニトロフェノキシ]-6-[2-(ジエトキシホスホリル)エチル]オキサン-3-イルアセテート (4、1.0 当量) の溶液に、10 % パラジウム炭素 (定量) を加える。反応混合物を、水素雰囲気下で、室温で 3 時間撹拌する。完了後、反応混合物をシリンジフィルターで濾過し、濾液を濃縮して、乾燥させて、(2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(4-アミノ-3-ヒドロキシフェノキシ)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (5) を得た。LC-MS m/z 548.1

40

50

5 $[M+1]^+$ 。

【0906】

(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - (4 - (3 - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) ウレイド) - 3 - ヒドロキシフェノキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイソトリアセテート (6) の合成

N, N - ジメチルホルムアミド (10 体積) 中の (2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 4, 5 - ビス (アセチルオキシ) - 2 - (4 - アミノ - 2 - メチルフェノキシ) - 6 - [2 - (ジエトキシホスホリル) エチル] オキサ - 3 - イルアセテート (5, 1.0 当量) の溶液に、N - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) - 1H - イミダゾール - 1 - カルボキサミド (5a, 1.2 当量) および 4 - ジメチルアミノピリジン (1.0 当量) を加える。反応混合物を、60℃で24時間攪拌する。完了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得る。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカメッシュ: 100~200) および溶離液としてジクロロメタン中の5~10%メタノールにより精製して、(2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - (4 - (3 - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) ウレイド) - 3 - ヒドロキシフェノキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイソトリアセテート (6) を得る。LC-MS m/z 671.25 $[M+1]^+$ 。

10

【0907】

(2 - ((2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - (4 - (3 - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) ウレイド) - 3 - ヒドロキシフェノキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (7) の合成

アセトニトリル (10 体積) 中の (2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 2 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - (4 - (3 - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) ウレイド) - 3 - ヒドロキシフェノキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイソトリアセテート (6, 1.0 当量) の溶液に、プロモトリメチルシラン (5.0 当量) を0℃で加える。反応混合物を、室温で5時間攪拌する。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粘性の塊を得、これをジエチルエーテルで粉砕して、(2 - ((2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - 4 - (3 - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) ウレイド) - 3 - ヒドロキシフェノキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (7) を粗化合物として得、これをさらに精製することなく次のステップにそのまま使用する。LC-MS m/z 615.15 $[M+1]^+$ 。

20

30

【0908】

(2 - ((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 6 - (4 - (3 - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) ウレイド) - 3 - ヒドロキシフェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (化合物 I - 78) の合成

メタノール (10 体積) 中の (2 - ((2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - (4 - (3 - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) ウレイド) - 3 - ヒドロキシフェノキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (7, 1.0 当量) を、ナトリウムメチラート (10.0 当量) に0℃で加える。反応混合物を、0℃~室温で30分間攪拌する。完了後、反応混合物をDowex 50WX8水素型によりpH6~7になるまで中和し、濾過する。濾液を、減圧下で濃縮して、粗製物を得る。粗製物を逆相分取HPLCにより精製して、(2 - ((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 6 - (4 - (3 - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) ウレイド) - 3 - ヒドロキシフェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (化合物 I - 78) を得る。LC-MS m/z 489.16 $[M+1]^+$ 。

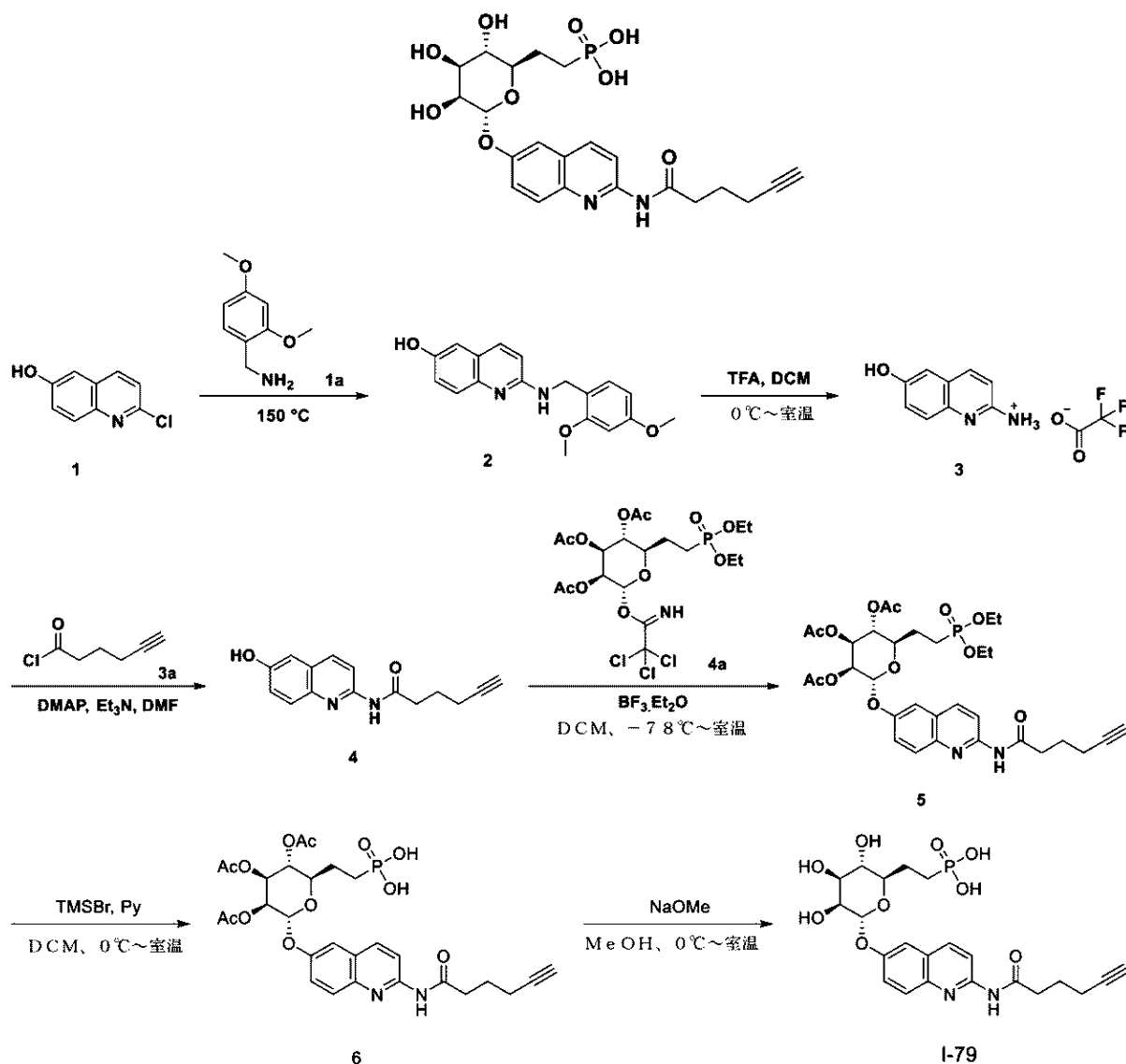
40

【0909】

実施例 79: (2 - ((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 6 - ((2 - (ヘキサ - 5 - インアミド) キノリン - 6 - イル) オキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒド

50

ロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-79)
【化435】



10

20

30

【0910】

2-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)キノリン-6-オール(2)の合成

2-クロロキノリン-6-オール(1、1.0g、1.0当量、5.57mmol)および(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン(1a、1.67mL、2.0当量、11.1mmol)の溶液を、150℃で16時間加熱し、反応の進行を、TLCおよびLC-MSにより確認した。完了後、反応を濃縮し、観察し、粗残渣を、シリカゲルカラムおよび溶離液としてヘキサン中の30~40%酢酸エチルを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)キノリン-6-オール(2)を淡黄色の固体として得た。収量：0.72g(40.1%)；LCMS m/z 311.18 ($M+1$)⁺。

40

【0911】

2-アミノキノリン-6-オールトリフルオロ酢酸塩(3)の合成

ジクロロメタン(0.5mL)中の2-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)キノリン-6-オール(2、0.10g、0.32mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.5mL)を0℃で加え、反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、2-アミノキノリン-6-オールトリフルオロ酢酸塩(3)を淡黄色の固体として得た。収量：0.080g、91.0%；LCMS m/z 160.86 [$M+$

50

1] +。

【0912】

N-（6-ヒドロキシキノリン-2-イル）ヘキサ-5-インアミド（4）の合成

N，N-ジメチルホルムアミド中の2-アミノキノリン-6-オールトリフルオロ酢酸塩（3、1.0当量）の溶液に、トリエチルアミン（0.12 mL、3.0当量、0.87 mmol）およびN，N-ジメチルピリジン-4-アミン（0.2当量）を加える。反応混合物を0℃に冷却し、ヘキサ-5-イノイルクロリド（3a、0.045 g、1.2当量、0.34 mmol）を反応混合物に加え、16時間攪拌し、TLCおよびLC-MSにより完了をモニタリングする。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配する。酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで再抽出する。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗残渣を得る。得られた粗残渣を、シリカゲルカラムおよび溶離液としてヘキサン中の20～50%酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、N-（6-ヒドロキシキノリン-2-イル）ヘキサ-5-インアミド（4）を得る。LCMS m/z 255.10 [M+1]⁺。

10

【0913】

（2R，3R，4S，5S，6R）-2-（2-（ジエトキシホスホリル）エチル）-6-（（2-（ヘキサ-5-インアミド）キノリン-6-イル）オキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3，4，5-トリイルトリアセテート（5）の合成

乾燥ジクロロメタン中の（2R，3R，4S，5S，6R）-2-（2-（ジエトキシホスホリル）エチル）-6-（2，2，2-トリクロロ-1-イミノエトキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3，4，5-トリイルトリアセテート（4a、1.0当量）の溶液に、N-（6-ヒドロキシキノリン-2-イル）ヘキサ-5-インアミド（4、2.0当量）を加え、得られた溶液を-78℃に冷却する。三フッ化ホウ素ジエチルエーテル（0.75当量）をゆっくりと加え、反応混合物を室温に戻し、16時間攪拌する。反応の完了後、反応を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタンと水相との間で分配する。水層をジクロロメタンで再抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（（2R，3R，4S，5S，6R）-2-（2-（ジエトキシホスホリル）エチル）-6-（（2-（ヘキサ-5-インアミド）キノリン-6-イル）オキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3，4，5-トリイルトリアセテート（5）を得る。LCMS m/z 677.24 [M+1]⁺。

20

30

【0914】

（2-（（2R，3R，4S，5S，6R）-3，4，5-トリアセトキシー-6-（（2-（ヘキサ-5-インアミド）キノリン-6-イル）オキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）エチル）ホスホン酸（6）の合成

ジクロロメタン中の（（2R，3R，4S，5S，6R）-2-（2-（ジエトキシホスホリル）エチル）-6-（（2-（ヘキサ-5-インアミド）キノリン-6-イル）オキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3，4，5-トリイルトリアセテート（5、1.0当量）の溶液に、ピリジン（15当量）およびブromotrimethylsilane（10当量）を0℃で加え、反応混合物を室温で4時間攪拌する。LCMSは、出発物質の消費を示した。反応混合物を0℃に冷却し、冷水を加えることによりクエンチする。ジクロロメタン層を分離し、水層をジクロロメタンで再抽出する。合わせたジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（2-（（2R，3R，4S，5S，6R）-3，4，5-トリアセトキシー-6-（（2-（ヘキサ-5-インアミド）キノリン-6-イル）オキシ）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）エチル）ホスホン酸（6）を得る。LCMS m/z 621.18 [M+1]⁺。

40

【0915】

（2-（（2R，3S，4S，5S，6R）-6-（4-エチニルフェノキシ）-3，4，5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）エチル）ホスホン酸（化合物I-79）の合成

50

メタノール中の(2-((2R, 3R, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-6-((2-(ヘキサ-5-インアミド)キノリン-6-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(6、1.0当量)の溶液に、ナトリウムメチラート(3.0当量)を0℃で加え、反応混合物を室温で4時間攪拌する。反応混合物を冷却し、Dowex(登録商標)50W X8水素型を中性pHまで加えることによりクエンチし、焼結漏斗で濾過する。得られた濾液を、減圧下で濃縮して、粗生成物を得る。得られた粗生成物を逆相分取HPLCにより精製して、(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-エチニルフェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-79)を得る。LCMS m/z 495.14 [M+1]⁺。

10

【0916】

実施例80：(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)-2-ヒドロキシフェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-80)の合成

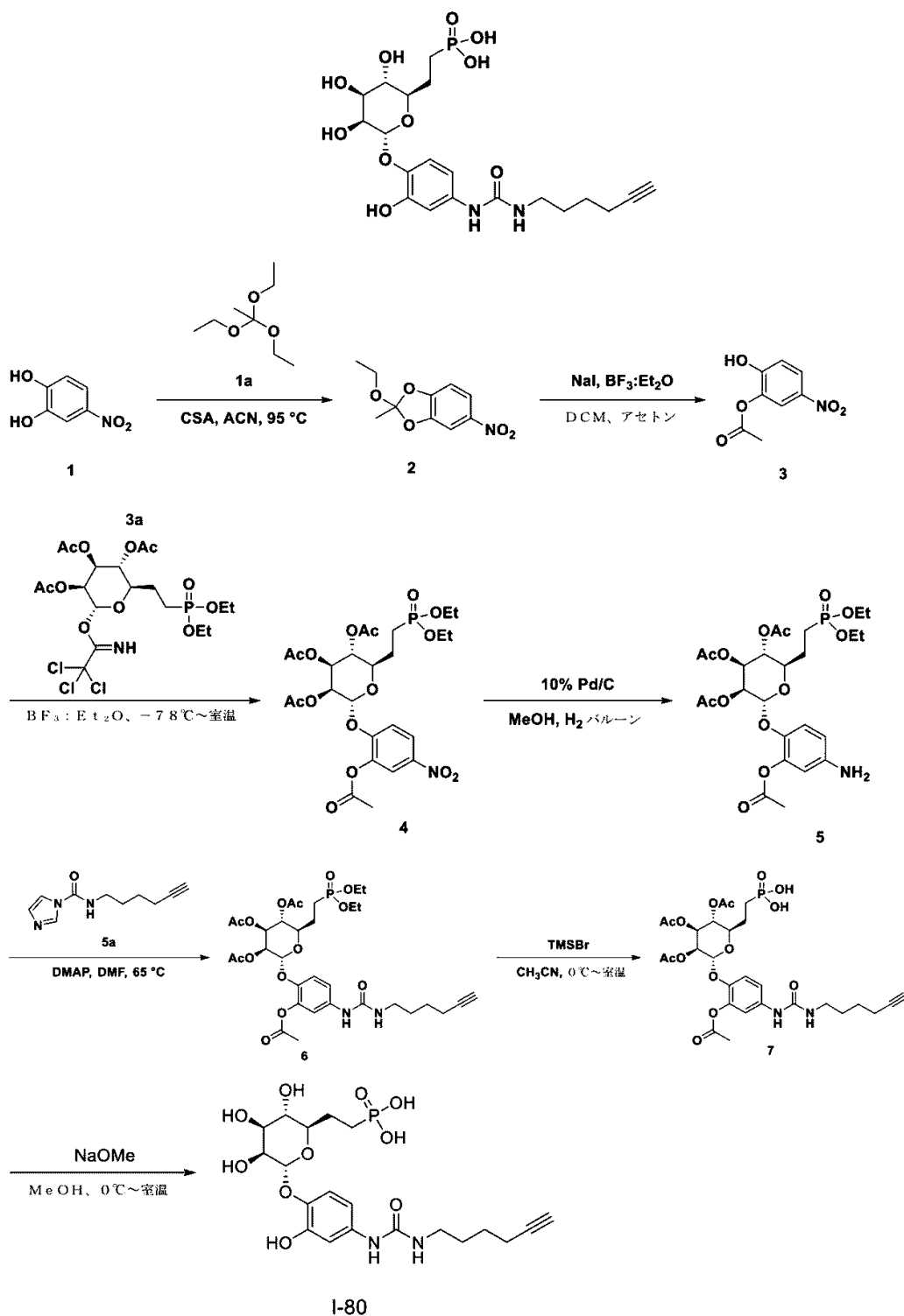
20

30

40

50

【化 4 3 6】



10

20

30

40

【0917】

2-エトキシ-2-メチル-5-ニトロベンゾ[d][1,3]ジオキソール(2)の合成

アセトニトリル(20.0 mL)中の4-ニトロベンゼン-1,2-ジオール(1、2.0 g、12.9 mmol)の溶液に、カンファースルホン酸(0.449 g、0.019 mmol)および1,1,1-トリエトキシエタン(23.8 mL、129 mmol)を加えた。反応混合物を、95 °Cで18時間攪拌した。完了(TLCによるモニタリング)後、反応混合物を濃縮して、粗製物を得、これをヘキサン中の0~10%酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュシリカ)により精製して、

50

2-メトキシ-2-メチル-5-ニトロ-2H-1,3-ベンゾジオキソール(2)を白色固体として得た。収量:1.0g、34.44%。LCMS m/z 226.07 [$M+1$]⁺。

【0918】

2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニルアセテート(3)の合成

ジクロロメタン(5mL)中の2-エトキシ-2-メチル-5-ニトロベンゾ[d][1,3]ジオキソール(2、1.00g、1.0当量、4.4mmol)の溶液に、アセトン(5.0mL)中のヨウ化ナトリウム(1.97g、3当量、13.2mmol)の無水溶液、および三フッ化ホウ素エーテラート(0.72mL、1.33当量、5.85mmol)を、窒素下で、0℃で加える。0℃で5分後、水(20mL)およびジクロロメタン(20mL)を加える。層を分離し、水層を逆抽出した後、合わせたジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニルアセテート(3)を得る。LCMS m/z 198.09 [$M+1$]⁺。

10

【0919】

(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-アセトキシ-4-ニトロフェノキシ)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート(4)の合成

乾燥ジクロロメタン(10mL)中の[(2R,3R,4S,5S,6R)-4,5-ジアセトキシ-2-(2-ジエトキシホスホリルエチル)-6-(2,2,2-トリクロロエタンイミドイル)オキシ-テトラヒドロピラン-3-イル]アセテート(3a、1.0g、1.0当量、1.71mmol)の溶液に、窒素下で攪拌しながら、2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニルアセテート(3、0.33g、1.0当量、1.71mmol)を加え、得られた透明な溶液を、窒素下で攪拌しながら-78℃に冷却する。三フッ化ホウ素ジエチルエーテル(0.24g、1.0当量、1.71mmol)をゆっくりと加える。-78℃の冷却浴を取り除き、0℃の冷却浴に交換する。反応混合物を、0℃で2時間攪拌する。反応混合物を、ジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配する。水層を、ジクロロメタンで再度抽出する。合わせた有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-アセトキシ-4-ニトロフェノキシ)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート(4)を得る。LCMS m/z 620.17 [$M+1$]⁺。

20

30

【0920】

(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-アセトキシ-4-アミノフェノキシ)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート(5)の合成

メタノール(5.0mL)中の(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-アセトキシ-4-ニトロフェノキシ)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート(4、0.50g、1.0当量、0.807mmol)の溶液に、10%パラジウム炭素(0.20g)を加える。反応混合物を、水素雰囲気下で、室温で3時間攪拌する。完了後、反応混合物をシリンジフィルターで濾過し、濾液を濃縮して、乾燥させて、(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-アセトキシ-4-アミノフェノキシ)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート(5)を得る。LCMS m/z 590.14 [$M+1$]⁺。

40

【0921】

(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-アセトキシ-4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)フェノキシ)-6-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート(6)の合成

N,N-ジメチルホルムアミド(5.0mL)中の(2R,3S,4S,5R,6R)

50

ー 2 ー (2 ー アセトキシー 4 ー アミノフェノキシ) ー 6 ー (2 ー (ジエトキシホスホリル) エチル) テトラヒドロー 2 H ー ピランー 3 , 4 , 5 ー トリイルトリアセテート (5 , 0 . 5 0 g , 1 . 0 当量 , 0 . 8 4 m m o l) の溶液に、N ー (ヘキサー 5 ー インー 1 ー イル) ー 1 H ー イミダゾールー 1 ー カルボキサミド (5 a , 0 . 1 9 2 g , 1 . 2 当量 , 1 . 0 0 8 m m o l) および 4 ー ジメチルアミノピリジン (0 . 1 0 2 g , 1 . 0 当量 , 0 . 8 4 m m o l) を加える。反応混合物を、6 0 ° C で 2 4 時間攪拌する。完了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得る。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカメッシュ : 1 0 0 ~ 2 0 0) により精製して、(2 R , 3 S , 4 S , 5 R , 6 R) ー 2 ー (2 ー アセトキシー 4 ー (3 ー (ヘキサー 5 ー インー 1 ー イル) ウレイド) フェノキシ) ー 6 ー (2 ー (ジエトキシホスホリル) エチル) テトラヒドロー 2 H ー ピランー 3 , 4 , 5 ー トリイルトリアセテート (6) を得る。LCMS m/z 713.16 [M+1]⁺。

10

【0922】

(2 ー ((2 R , 3 R , 4 S , 5 S , 6 R) ー 3 , 4 , 5 ー トリアセトキシー 6 ー (2 ー アセトキシー 4 ー (3 ー (ヘキサー 5 ー インー 1 ー イル) ウレイド) フェノキシ) テトラヒドロー 2 H ー ピランー 2 ー イル) エチル) ホスホン酸 (7) の合成

アセトニトリル (5 . 0 m L) 中の (2 R , 3 S , 4 S , 5 R , 6 R) ー 2 ー (2 ー アセトキシー 4 ー (3 ー (ヘキサー 5 ー インー 1 ー イル) ウレイド) フェノキシ) ー 6 ー (2 ー (ジエトキシホスホリル) エチル) テトラヒドロー 2 H ー ピランー 3 , 4 , 5 ー トリイルトリアセテート (6 , 0 . 5 0 g , 1 . 0 当量 , 0 . 7 0 2 m m o l) の溶液に、ブロモトリメチルシラン (0 . 4 6 m L , 5 . 0 当量 , 3 . 5 1 m m o l) を 0 ° C で加える。反応混合物を、室温で 5 時間攪拌する。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粘性の塊を得、これをジエチルエーテルで粉碎して、(2 ー ((2 R , 3 R , 4 S , 5 S , 6 R) ー 3 , 4 , 5 ー トリアセトキシー 6 ー (2 ー アセトキシー 4 ー (3 ー (ヘキサー 5 ー インー 1 ー イル) ウレイド) フェノキシ) テトラヒドロー 2 H ー ピランー 2 ー イル) エチル) ホスホン酸 (7) を粗化合物として得、これをさらに精製することなく次のステップにそのまま使用する。LCMS m/z 657.20 [M+1]⁺。

20

【0923】

(2 ー ((2 R , 3 S , 4 S , 5 S , 6 R) ー 6 ー (4 ー (3 ー (ヘキサー 5 ー インー 1 ー イル) ウレイド) ー 2 ー ヒドロキシフェノキシ) ー 3 , 4 , 5 ー トリヒドロキシテトラヒドロー 2 H ー ピランー 2 ー イル) エチル) ホスホン酸 (化合物 I ー 8 0) の合成

メタノール (5 . 0 m L) 中の (2 ー ((2 R , 3 R , 4 S , 5 S , 6 R) ー 3 , 4 , 5 ー トリアセトキシー 6 ー (2 ー アセトキシー 4 ー (3 ー (ヘキサー 5 ー インー 1 ー イル)) ウレイド) フェノキシ) テトラヒドロー 2 H ー ピランー 2 ー イル) エチル) ホスホン酸 (7 , 0 . 5 0 g , 1 . 0 当量 , 0 . 7 6 m m o l) の溶液に、ナトリウムメチラート (0 . 4 9 m L , 1 0 . 0 当量 , 2 . 2 8 m m o l) を 0 ° C で加える。反応混合物を、0 ° C ~ 室温で 3 時間攪拌する。完了後、反応混合物を Dowex 50WX8 水素型で中和し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得る。粗製物を逆相分取 HPLC により精製して、(2 ー ((2 R , 3 S , 4 S , 5 S , 6 R) ー 6 ー (4 ー (3 ー (ヘキサー 5 ー インー 1 ー イル) ウレイド) ー 2 ー ヒドロキシフェノキシ) ー 3 , 4 , 5 ー トリヒドロキシテトラヒドロー 2 H ー ピランー 2 ー イル) エチル) ホスホン酸 (化合物 I ー 8 0) を得る。LCMS m/z 489.07 [M+1]⁺。

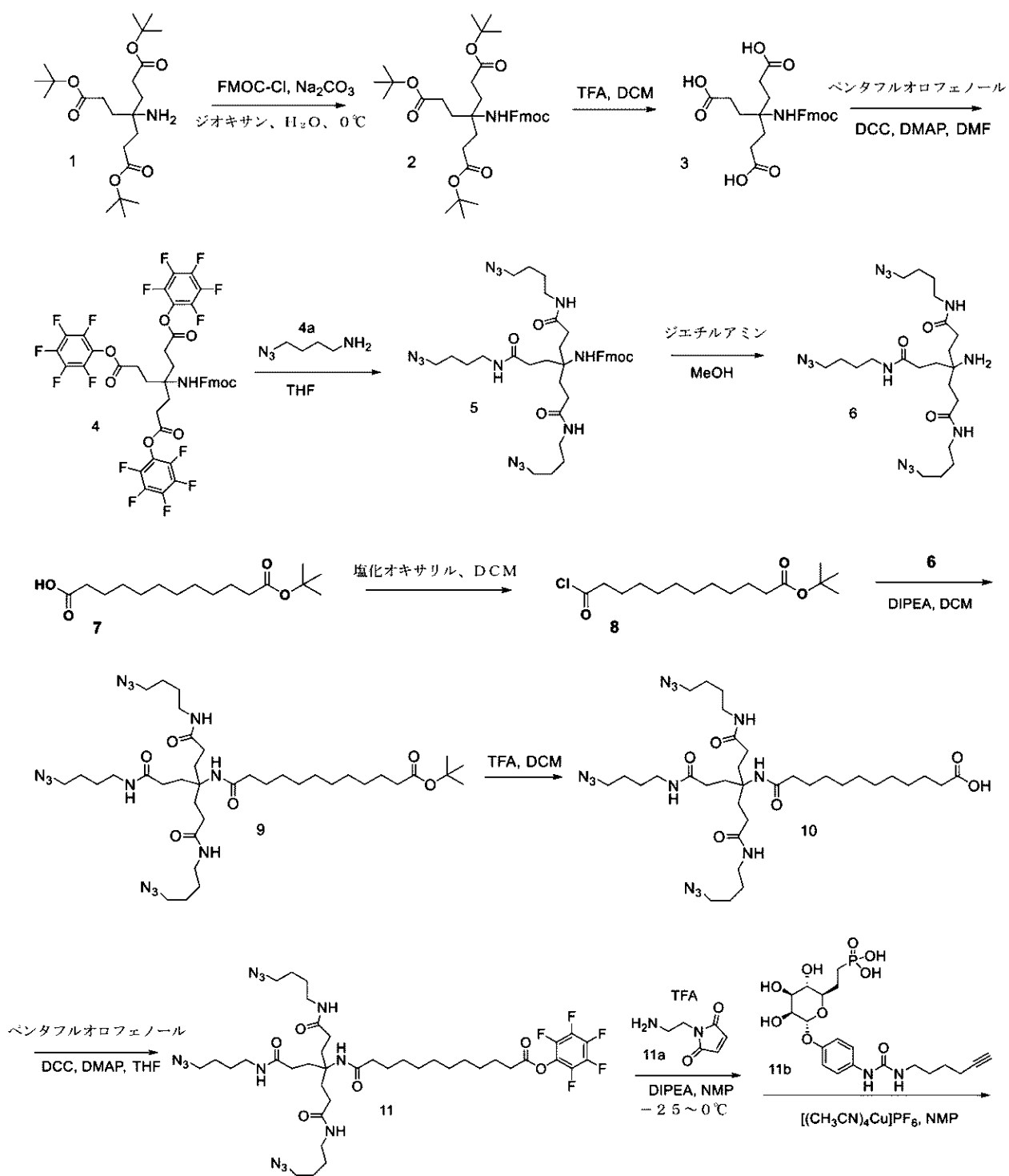
30

40

【0924】

実施例 81 : 化合物 I ー 81 の合成

【化 4 3 7 - 1】



10

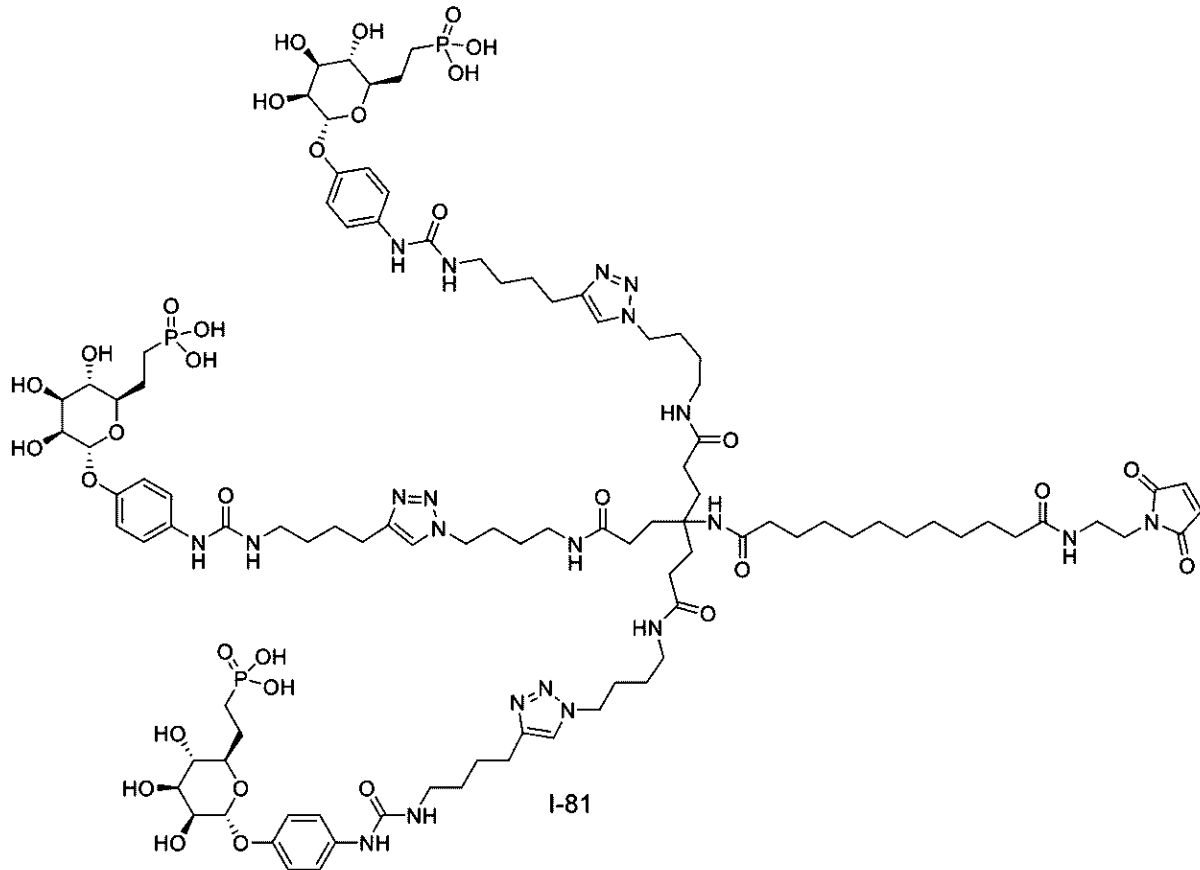
20

30

40

50

【化 4 3 7 - 2】



【0925】

ジ-tert-ブチル 4-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)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 (2) の合成

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中のジ-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 (1, 1.00 当量、1.01 g、2.43 mmol) の攪拌した混合物に、水中の 1 M 炭酸ナトリウム (1.50 当量、3.6 mL、3.65 mmol)、次いで 1, 4-ジオキサン (4 mL) 中の FMOC-Cl (1.20 当量、755 mg、2.92 mmol) の溶液を 0℃ で加えた。冷却浴を取り除き、得られた混合物を、室温で 2 時間激しく攪拌した。反応混合物を、酢酸エチルとブラインとの間で分配した。有機物を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 30% 酢酸エチル) により精製して、ジ-tert-ブチル 4-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)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 (2) を白色の泡状固体として得た。収量：1.50 g、97%；LCMS m/z 660.6 $[M+Na]^+$ ； ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.76 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.36 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 2.25-2.12 (m, 6H), 1.98-1.83 (m, 6H), 1.43 (s, 27H)。

【0926】

4-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-(2-カルボキシエチル)ヘプタン二酸 (3) の合成

DCM (10 mL) 中のジ-tert-ブチル 4-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-(2-カルボキシエチル)ヘプタン二酸 (3) の合成

ル)メトキシ)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(2、1.00当量、1.50g、2.35mmol)の攪拌溶液に、水(0.5mL)、次いでTFA(3mL)を0℃で加えた。得られた混合物を室温まで温め、次いで室温で18時間攪拌した。さらにTFA(2mL)を加え、室温でさらに26時間攪拌を続けた。揮発性物質をロータリーエバポレーターで除去した。残渣を乾燥トルエンから2回濃縮乾固し、次いで高真空下で乾燥させて、4 - ((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 4 - (2-カルボキシエチル)ヘプタン二酸(3)を白色固体として得た。収量: 1.19g。LCMS 470.4 m/z [M+1]⁺; ¹H NMR(300MHz, D₂Oを含むDMSO-d₆) δ 7.86(d, J=7.5Hz, 2H), 7.68(d, J=7.5Hz, 2H), 7.39(t, J=7.4Hz, 2H), 7.30(t, J=7.9Hz, 2H), 4.28-4.11(m, 3H), 2.19-2.00(m, 6H), 1.87-1.66(m, 6H)。

10

【0927】

ビス(ペルフルオロフェニル)4 - ((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 4 - (3-オキソ-3-(ペルフルオロフェノキシ)プロピル)ヘプタンジオエート(4)の合成

4 - ((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 4 - (2-カルボキシエチル)ヘプタン二酸(3、1.00当量、549mg、1.17mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(0.0200当量、2.9mg、0.0234mmol)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(3.30当量、796mg、3.86mmol)、ペンタフルオロフェノール(3.50当量、753mg、4.09mmol)、およびDMF(2.5mL)を、攪拌棒を備えたシンチレーションバイアルで攪拌し、蓋をして、室温で4時間攪拌した。さらに、DMF(1mL)中のN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(482mg、2.34mmol)およびペンタフルオロフェノール(430mg、2.34mmol)を加え、得られた混合物に蓋をして、室温で2時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、濾過した。濾液をブラインで3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~50%酢酸エチル)により精製して、ビス(ペルフルオロフェニル)4 - ((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 4 - (3-オキソ-3-(ペルフルオロフェノキシ)プロピル)ヘプタンジオエート(4)およびペンタフルオロフェノールを淡黄色油として得た。収量: 1.54g。この材料は、さらに精製することなく次のステップに進んだ。

20

30

【0928】

(9H-フルオレン-9-イル)メチル(1,7-ビス((4-アジドブチル)アミノ) - 4 - (3 - ((4-アジドブチル)アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 1,7-ジオキソヘプタン-4-イル)カルバメート(5)の合成

4-アジドブタン-1-アミン(4a、mTBE中0.5M)(4.00当量、8.7mL、4.34mmol)を、THF(10mL)中のビス(ペルフルオロフェニル)4 - ((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 4 - (3-オキソ-3-(ペルフルオロフェノキシ)プロピル)ヘプタンジオエート(4、1.00当量、1.50g、1.09mmol)の攪拌溶液に室温で加えた。得られた透明な溶液に蓋をし、室温で2時間攪拌した。揮発性物質の大部分を、室温でロータリーエバポレーターで除去した。残渣をジクロロメタンを備えたシリカゲルローディングカラムにロードし、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン中の0~100%酢酸エチル)、次いで(ジクロロメタン中の0~10%メタノール)により精製して、(9H-フルオレン-9-イル)メチル(1,7-ビス((4-アジドブチル)アミノ) - 4 - (3 - ((4-アジドブチル)アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 1,7-ジオキソヘプタン-4-イル)カルバメート(5)を無色のワックス状の固体として得た。収量: 624mg、76%; LCMS m/z 758.6 [M+1]⁺; ¹H NMR(300MHz, クロロ

40

50

ホルム-d) δ 7.77 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 6.08 (bs, 3H), 5.67 (bs, 1H), 4.37 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.34-3.13 (m, 12H), 2.24-2.09 (m, 6H), 2.04-1.85 (m, 6H), 1.66-1.47 (m, 12H)。

【0929】

4-アミノ-N1, N7-ビス(4-アジドブチル)-4-(3-((4-アジドブチル)アミノ)-3-オキソプロピル)ヘプタンジアミド(6)の合成

ジエチルアミン(20.0当量、1.7mL、16.3mmol)を、メタノール(8mL)中の(9H-フルオレン-9-イル)メチル(1, 7-ビス((4-アジドブチル)アミノ)-4-(3-((4-アジドブチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1, 7-ジオキソヘプタン-4-イル)カルバメート(5、1.00当量、619mg、0.817mmol)の攪拌溶液に加えた。得られた透明な溶液に蓋をして、室温で16時間攪拌した。揮発性物質をロータリーエバポレーターで除去した。メタノール(10mL)を加え、揮発性物質をロータリーエバポレーターで再び除去した。これを再度繰り返して、ジエチルアミンを除去した。残渣をメタノールに取り込み、Phenomenexからの5g Strata X-Cイオン交換カラムにロードした。カラムを、アセトニトリル、メタノール、次いでメタノール中の5%水酸化アンモニウムで順次溶出した。所望の生成物を含む画分を合わせ、ロータリーエバポレーターで濃縮し、高真空下で乾燥させて、純度90%の4-アミノ-N1, N7-ビス(4-アジドブチル)-4-(3-((4-アジドブチル)アミノ)-3-オキソプロピル)ヘプタネジアミド(6)を黄色油として得た。収量: 483mg、99%; LCMS m/z 536.8 $[M+1]^+$; ^1H NMR (300MHz, クロロホルム-d) δ 6.33 (t, $J=5.8$ Hz, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.36-3.17 (m, 12H), 2.33-2.12 (m, 6H), 1.74-1.51 (m, 18H)。

【0930】

tert-ブチル12-クロロ-12-オキソドデカノエート(8)の合成

DCM(7mL)中の12-(tert-ブトキシ)-12-オキソドデカン酸(7、1.00当量、975mg、3.40mmol)の攪拌溶液に、窒素下で、DMF(5マイクロリットル)、次いで塩化オキサリル(塩化メチレン中2M)(1.15当量、2.0mL、3.91mmol)を室温に加えた。得られた透明な溶液を、窒素下で、室温で1時間攪拌した。激しい泡立ちが観察された。さらに、塩化オキサリル(塩化メチレン中2M)(1.0mL、2.0mmol)を加え、得られた混合物を、窒素下で、室温で30分間攪拌し、次いで揮発性物質をロータリーエバポレーターで除去した。残渣を高真空下で乾燥させて、黄色油を得て、これを精製せずに次のステップで使用した。

【0931】

tert-ブチル12-((1, 7-ビス((4-アジドブチル)アミノ)-4-(3-((4-アジドブチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1, 7-ジオキソヘプタン-4-イル)アミノ)-12-オキソドデカノエート(9)の合成

DCM(4mL)中の4-アミノ-N1, N7-ビス(4-アジドブチル)-4-(3-((4-アジドブチル)アミノ)-3-オキソプロピル)ヘプタンジアミド(6、1.00当量、707mg、1.19mmol)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(6.00当量、1.2mL、7.13mmol)の溶液を、窒素下で、DCM(4mL)中のtert-ブチル12-クロロ-12-オキソドデカノエート(8、3.00当量、1.09g、3.56mmol)の攪拌溶液に0℃に加えた。得られた黄色の溶液に蓋をして、室温で30分間攪拌した。揮発性物質を、ロータリーエバポレーターで除去した。残渣を酢酸に取り込み、逆相フラッシュクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含む水中の10~100%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、ロータリーエバポレーターで30℃で濃縮し、残渣を高真空下で乾燥させて、tert-

ブチル 12-((1,7-ビス((4-アジドブチル)アミノ)-4-(3-((4-アジドブチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1,7-ジオキソヘプタン-4-イル)アミノ)-12-オキソデカノエート(9)を無色油として得た。収量: 596 mg、62%; LCMS m/z 804.8 $[M+1]^+$ 。

【0932】

12-((1,7-ビス((4-アジドブチル)アミノ)-4-(3-((4-アジドブチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1,7-ジオキソヘプタン-4-イル)アミノ)-12-オキソデカン酸(10)の合成

tert-ブチル 12-((1,7-ビス((4-アジドブチル)アミノ)-4-(3-((4-アジドブチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1,7-ジオキソヘプタン-4-イル)アミノ)-12-オキソデカノエート(9、1.00当量、592 mg、0.736 mmol)を、DCM(4 mL)に攪拌しながら溶解し、次いで0℃に冷却した。水(2滴)を加え、次いでTFA(2 mL)をフラスコの側面にゆっくりと加えた。冷却浴を取り除き、得られた透明な溶液を室温で1時間20分間攪拌した。揮発性物質を、ロータリーエバポレーターで除去した。残渣を酢酸に取り込み、逆相フラッシュクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含む水中の10~100%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、ロータリーエバポレーターで濃縮し、高真空下で乾燥させて、12-((1,7-ビス((4-アジドブチル)アミノ)-4-(3-((4-アジドブチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1,7-ジオキソヘプタン-4-イル)アミノ)-12-オキソデカン酸(10)を無色油として得た。収量: 440 mg、80%; LCMS m/z 748.7 $[M+1]^+$; ^1H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.13 (bs, 1H), 6.68 (bs, 3H), 3.37-3.16 (m, 12H), 2.38-2.20 (m, 8H), 2.15 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.08-1.96 (m, 6H), 1.72-1.49 (m, 16H), 1.41-1.18 (m, 12H)。

【0933】

ペルフルオロフェニル 12-((1,7-ビス((4-アジドブチル)アミノ)-4-(3-((4-アジドブチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1,7-ジオキソヘプタン-4-イル)アミノ)-12-オキソデカノエート(11)の合成

THF(2.5 mL)中の12-((1,7-ビス((4-アジドブチル)アミノ)-4-(3-((4-アジドブチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1,7-ジオキソヘプタン-4-イル)アミノ)-12-オキソデカン酸(10、1.00当量、436 mg、0.583 mmol)の攪拌溶液に、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.50当量、180 mg、0.874 mmol)、THF(1 mL)中の2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェノール(1.50当量、161 mg、0.874 mmol)の溶液、次いで4-ジメチルアミノピリジン(0.0200当量、1.4 mg、0.0117 mmol)を順次加えた。得られた混合物に蓋をして、室温で1.5時間攪拌した。さらに、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(107 mg、0.52 mmol)を加え、室温でさらに21.5時間攪拌を続けた。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を酢酸に取り込み、逆相フラッシュクロマトグラフィー(0.1%ギ酸を含む水中の10~100%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、ペルフルオロフェニル 12-((1,7-ビス((4-アジドブチル)アミノ)-4-(3-((4-アジドブチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1,7-ジオキソヘプタン-4-イル)アミノ)-12-オキソデカノエート(11)を無色のワックスとして得た。収量: 431 mg、81%; LCMS m/z 914.7 $[M+1]^+$; ^1H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.18 (bs, 1H), 6.14 (bs, 3H), 3.38-3.14 (m, 12H), 2.66 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.30-1.92 (m, 14H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.68-1.49 (m, 14H), 1.45-1.20 (m, 12H)。

【0934】

化合物I-81の合成

NMP (0.3 mL) 中の1-(2-アミノエチル)-1H-ピロール-2,5-ジオンTFA塩(11a、1.00当量、6.8 mg、0.0268 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.30当量、0.0061 mL、0.0348 mmol)の溶液を、DMF (0.3 mL) 中のペルフルオロフェニル12-((1,7-ビス((4-アジドブチル)アミノ)-4-(3-((4-アジドブチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1,7-ジオキソヘプタン-4-イル)アミノ)-12-オキソドデカノエート(11、1.00当量、24.5 mg、0.0268 mmol)の攪拌溶液に-25℃で加えた。得られた混合物に蓋をして、攪拌し、30分かけて室温までゆっくりと温めた。室温まで温めた後、(2-((2R,3S,4S,5S,6R)-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)フェノキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(11b、3.20当量、40.5 mg、0.0858 mmol)を加えた。得られた溶液を室温で3分間攪拌し、次いでテトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(7.50当量、74.9 mg、0.201 mmol)を加えた。得られた淡黄色の溶液に蓋をして、室温で25分間攪拌した。ゆっくりと緑色に変化した。反応混合物を、NMPおよび酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC(0.1%TFAを含む水中の10~50%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(化合物I-81)を白色固体として得た。収量：14.1 mg、23%；¹H NMR(300 MHz, D₂Oを含むDMSO-d₆) δ 7.77(s, 3H), 7.29-7.17(m, 6H), 6.94-6.82(m, 8H), 5.24(s, 3H), 4.24(t, J=6.8 Hz, 6H), 3.84-3.77(m, 3H), 3.65-3.54(m, 3H), 3.45-2.88(m, 20H), 2.63-2.54(m, 6H), 2.05-1.03(m, 70H)。

10

20

【0935】

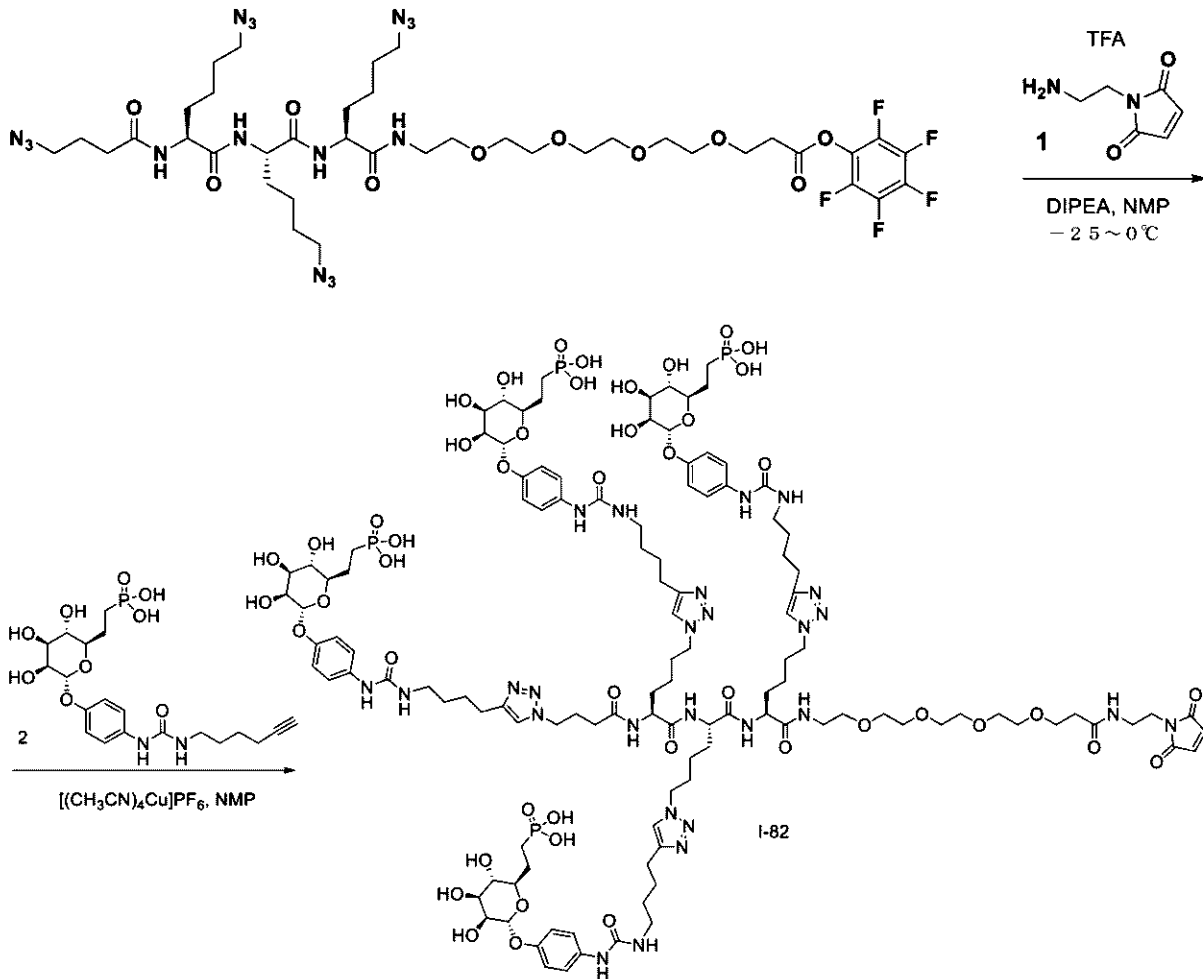
実施例82：化合物I-82の合成

30

40

50

【化 4 3 8】



10

20

【0936】

NMP (0.4 mL) 中の 1-(2-アミノエチル)-1H-ピロール-2,5-ジオン TFA 塩 (1.10 当量、5.6 mg、0.0221 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.30 当量、0.0046 mL、0.0261 mmol) の溶液を、DMF (0.6 mL) 中の ペルフルオロフェニル (18S, 21S, 24S)-29-アジド-18, 21, 24-トリス (4-アジドブチル)-17, 20, 23, 26-テトラオキソ-4, 7, 10, 13-テトラオキサ-16, 19, 22, 25-テトラアザノナコサノエート (1.00 当量、20.2 mg、0.0201 mmol) の攪拌溶液に -25°C で加えた。得られた混合物に蓋をして、攪拌し、30 分かけて 0°C までゆっくりと温めた。冷却浴を取り除き、(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)フェノキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (2.5.00 当量、47.5 mg、0.101 mmol) を加え、得られた混合物に蓋をして、3 分間攪拌した後、テラキス (アセトニトリル) 銅 (I) ヘキサフルオロホスフェート (20.0 当量、150 mg、0.402 mmol) を加えた。得られた淡黄色の溶液に蓋をして、室温で 25 分間攪拌した。(ゆっくりと緑色に変化した)。反応混合物を、NMP、酢酸、および TFA の混合物で希釈し、濾過し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 5~35% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(化合物 I-82) を白色固体として得た。収量: 22.8 mg、40%; ^1H NMR (300 MHz, D_2O を含む $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.81-7.70 (m, 4H), 7.29-7.17 (m, 8H), 6.94-6.82 (m, 10H), 5.24 (s, 4H), 4.31-4.05 (m, 11H), 3.84-3.

30

40

50

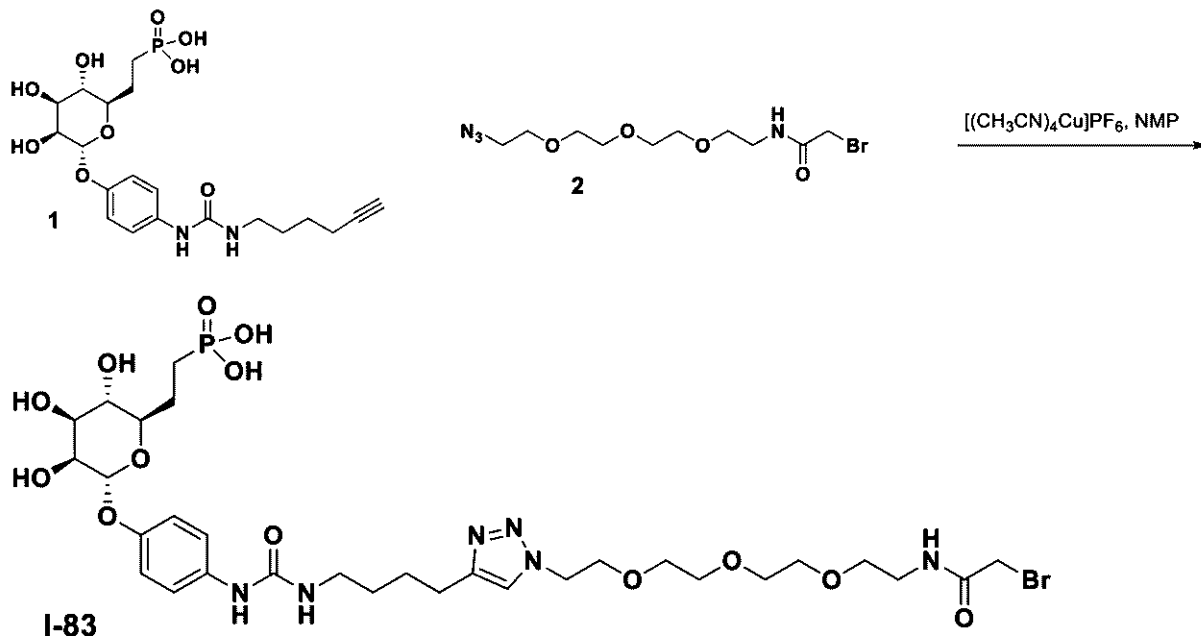
7.5 (m, 4H), 3.67–3.55 (m, 4H), 3.54–2.94 (m, 3.5H), 2.59–2.53 (m, 8H), 2.19 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.15–2.04 (m, 2H), 2.04–1.81 (m, 6H), 1.79–1.04 (m, 4.6H)。

【0937】

実施例 83：(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-(3-(4-(1-(1-ブromo-2-オキソ-6, 9, 12-トリオキサ-3-アザテトラデカン-14-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)ウレイド)フェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物 I-83)の合成

10

【化 439】



20

【0938】

攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内で(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-(3-(4-(1-(1-ブromo-2-オキソ-6, 9, 12-トリオキサ-3-アザテトラデカン-14-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)ウレイド)フェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(1、1.00当量、25.0mg、0.0529mmol)に、NMP(0.4mL)中のN-(2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-2-ブromoアセトアミド(2、1.15当量、20.6mg、0.0609mmol)の溶液、続いてテトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(2.50当量、49.3mg、0.132mmol)を加えた。得られた透明な薄緑色の溶液に蓋をして、室温で20分間攪拌した。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC(0.1% TFAを含む水中の10~35%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-(3-(4-(1-(1-ブromo-2-オキソ-6, 9, 12-トリオキサ-3-アザテトラデカン-14-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)ウレイド)フェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物 I-83)を白色固体として得た。収量：26.9mg、62.6%；LCMS m/z 813.4 $[M+1]^+$ ； ^1H NMR(300MHz, D_2O を含むDMSO- d_6) δ 7.78(s, 1H), 7.24(d, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.90(d, $J=7.7$ Hz, 2H), 5.29–5.21(m, 1H), 4.50–4.38(m, 2H), 3.84–3.74(m, 3H), 3.64–3.57(m, 1H), 3.55–2.

30

40

50

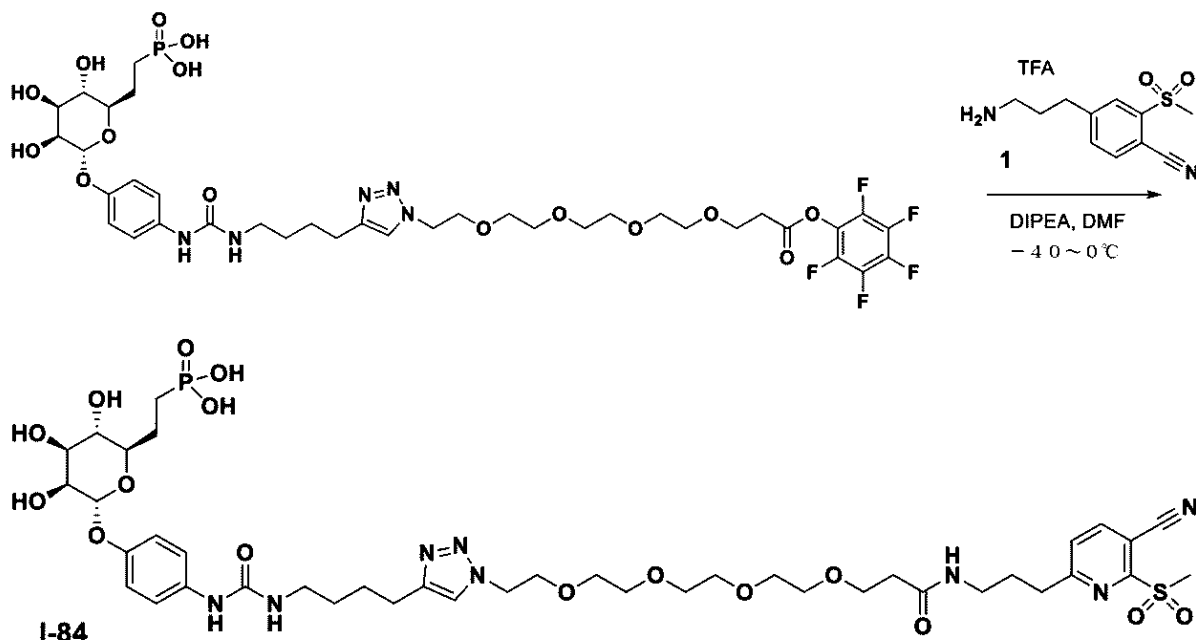
9.6 (m, 1.8 H), 2.60 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 1.98–1.84 (m, 1 H), 1.63–1.37 (m, 5 H), 1.30–1.09 (m, 2 H)。

【0939】

実施例84：(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-(3-(4-(1-(19-(5-シアノ-6-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-15-オキソ-3, 6, 9, 12-テトラオキサ-16-アザノナデシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)ウレイド)フェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-84)の合成

【化440】

10



20

【0940】

DMF (0.5 mL) 中の 4-(3-アミノプロピル)-2-(メチルスルホニル)ベンズニトリル TFA 塩 (1、1.10 当量、12.5 mg、0.0355 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (13.0 当量、0.073 mL、0.419 mmol) の溶液を、DMF (0.5 mL) 中の (2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-(3-(4-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ)-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)ウレイド)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (1.00 当量、30.0 mg、0.0323 mmol) の溶液に -40 °C で加え、反応物を 20 分かけて 0 °C までゆっくりと温めた。反応混合物を酢酸 (0.3 mL) で希釈し、濾過し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 10~30% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(化合物 I-84) (24 mg、0.025 mmol、収率 77%) を白色固体として得た。LCMS m/z 985.6 $[M+1]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 8.43–8.36 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.75–7.68 (m, 1 H), 7.23 (d, $J=7.0$ Hz, 2 H), 6.89 (d, $J=9.0$ Hz, 2 H), 5.28–5.20 (m, 1 H), 4.47–4.37 (m, 2 H), 3.84–3.78 (m, 1 H), 3.78–3.69 (m, 2 H), 3.65–3.50 (m, 3 H), 3.48–3.27 (m, 1.7 H), 3.13–2.99 (m, 5 H), 2.87 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.59 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 2.26 (t, $J=6.2$ Hz, 2 H), 1.98–1.76 (m, 3 H), 1.62–1.37 (m, 5 H), 1.28–1.15 (

30

40

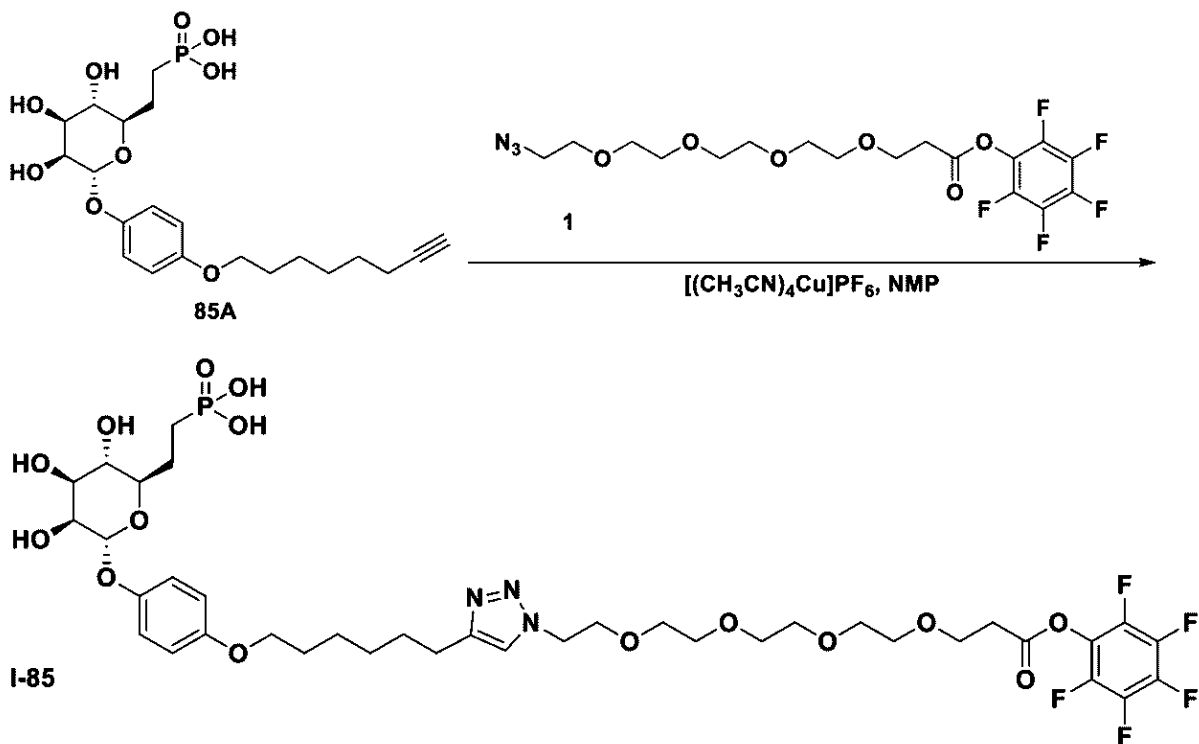
50

m, 1 H)。

【0941】

実施例 85：(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-((6-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ))-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ヘキシル)オキシ)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物 I-85)の合成

【化 4 4 1】



【0942】

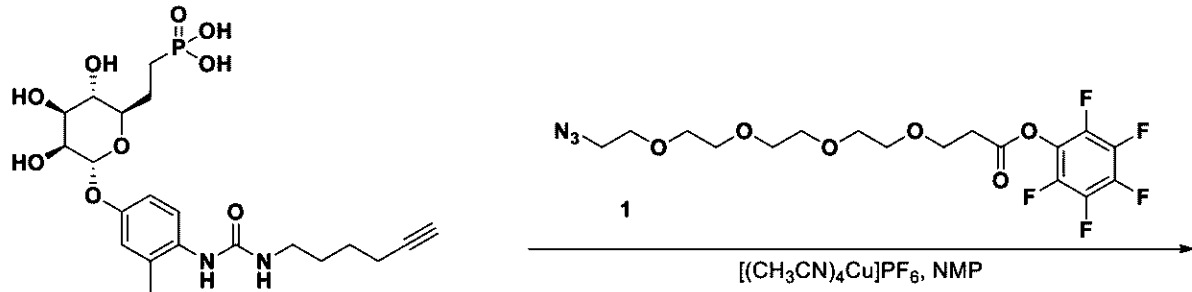
攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内で(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-(オクタ-7-イン-1-イルオキシ)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(85A、1.00当量、36.0mg、0.0786mmol)に、NMP(0.5mL)中のペルフルオロフェニル1-アジド-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-15-オエト(1.1.20当量、43.1mg、0.0943mmol)の溶液、続いて、テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート((2.50当量、73.3mg、0.197mmol)を加えた。得られた透明な黄色の溶液に蓋をして、室温で20分間攪拌した(ゆっくりと緑色に変化した)。反応物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC(0.1% TFAを含む水中の15~60%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、((2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-((6-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ))-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ヘキシル)オキシ)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物 I-85)を白色固体として得た。収量：39.8mg、55%；LCMS m/z 916.5 [M+1]⁺；¹H NMR(300MHz, D₂Oを含むDMSO-d₆) δ 7.75(s, 1H), 6.92(d, J=8.1Hz, 2H), 6.80(d, J=8.5Hz, 2H), 5.19(s, 1H), 4.41(t, J=4.8Hz, 2H), 3.85-3.67(m, 7H), 3.64-3.53(m, 1H), 3

． 5 4 - 3 . 3 7 (m , 1 2 H) , 3 . 3 1 (d , J = 6 . 3 H z , 2 H) , 2 . 9 3 (t , J = 5 . 9 H z , 2 H) , 2 . 5 6 (t , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 1 . 9 9 - 1 . 8 0 (m , 1 H) , 1 . 7 0 - 1 . 0 4 (m , 1 1 H) 。

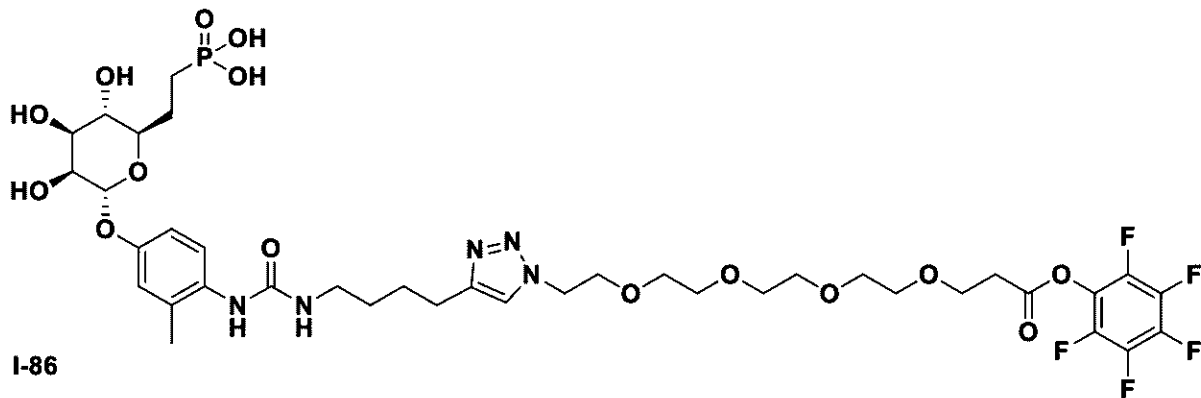
【 0 9 4 3 】

実施例 8 6 : (2 - ((2 R , 3 S , 4 S , 5 S , 6 R) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (3 - メチル - 4 - (3 - (4 - (1 - (1 5 - オキソ - 1 5 - (ペルフルオロフェノキシ) - 3 , 6 , 9 , 1 2 - テトラオキサペンタデシル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ブチル) ウレイド) フェノキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (化合物 I - 8 6)

【 化 4 4 2 】



86A



I-86

【 0 9 4 4 】

攪拌棒を備えた 1 ドラムバイアル内で (2 - ((2 R , 3 S , 4 S , 5 S , 6 R) - 6 - (4 - (3 - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) ウレイド) - 3 - メチルフェノキシ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (1 . 0 0 当量、2 9 . 9 m g、0 . 0 6 1 4 m m o l) に、NMP (0 . 5 m L) 中のペルフルオロフェニル 1 - アジド - 3 , 6 , 9 , 1 2 - テトラオキサペンタデカン - 1 5 - オエート (1、1 . 2 0 当量、3 3 . 7 m g、0 . 0 7 3 7 m m o l) の溶液、続いて、テトラキス (アセトニトリル) 銅 (I) ヘキサフルオロホスフェート (2 . 5 0 当量、5 7 . 2 m g、0 . 1 5 4 m m o l) を加えた。得られた透明な黄色の溶液に蓋をして、室温で 2 0 分間攪拌した (ゆっくりと緑色に変化した) 。反応物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取 HPLC (0 . 1 % TFA を含む水中の 1 5 ~ 4 5 % アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(2 - ((2 R , 3 S , 4 S , 5 S , 6 R) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (3 - メチル - 4 - (3 - (4 - (1 - (1 5 - オキソ - 1 5 - (ペルフルオロフェノキシ) - 3 , 6 , 9 , 1 2 - テトラオキサペンタデシル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ブチル) ウレイド) フェノキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (化合物 I - 8 6) を白色固体として得た。収量 : 3 7 . 4 m g、6 5 % ; L C M S m / z 9 4 4 . 5 [M + 1] + ; ¹ H N M R (3

10

20

30

40

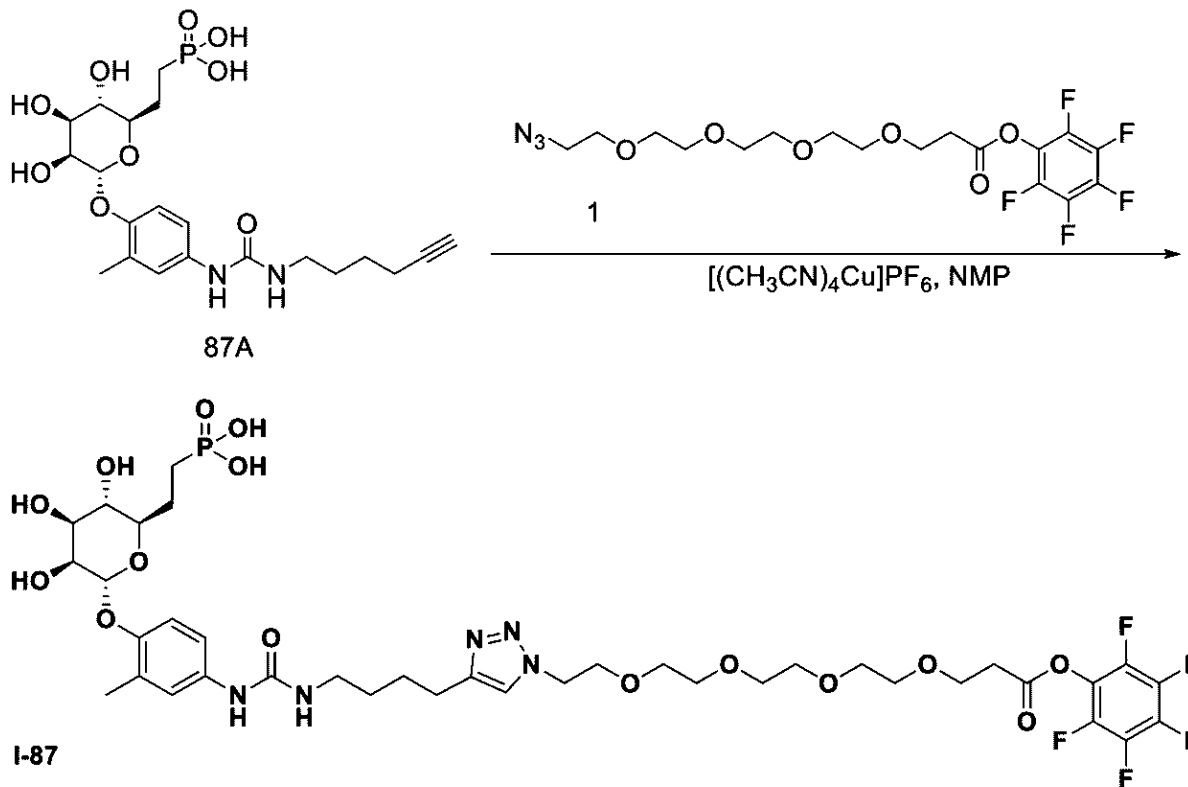
50

00 MHz, D₂Oを含むDMSO-d₆) δ 7.77 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.42 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.97–3.68 (m, 5H), 3.64–3.56 (m, 1H), 3.54–3.38 (m, 12H), 3.35–3.27 (m, 2H), 3.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.98–2.89 (m, 2H), 2.59 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.98–1.81 (m, 1H), 1.69–1.34 (m, 6H), 1.31–1.10 (m, 1H)。

【0945】

実施例 87: (2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(2-メチル-4-(3-(4-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ)-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)ウレイド)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (化合物 I-87) の合成

【化 4 4 3】



【0946】

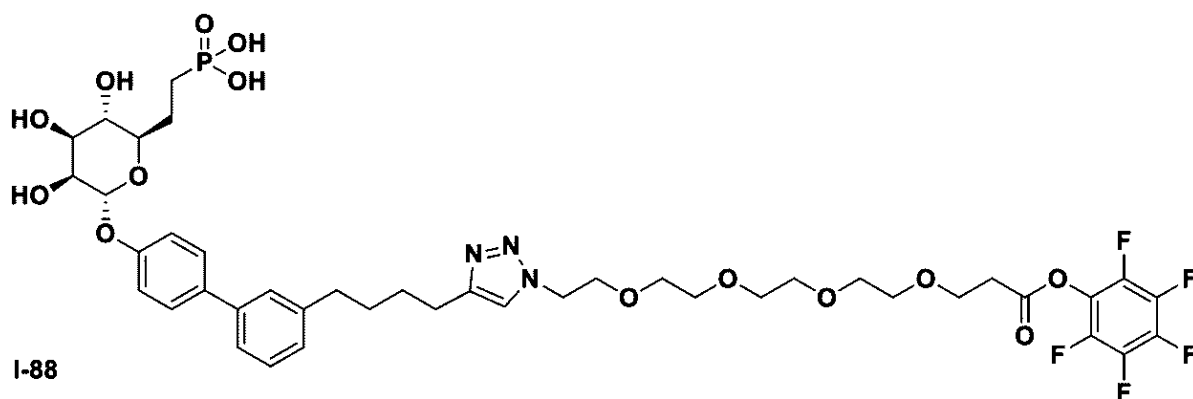
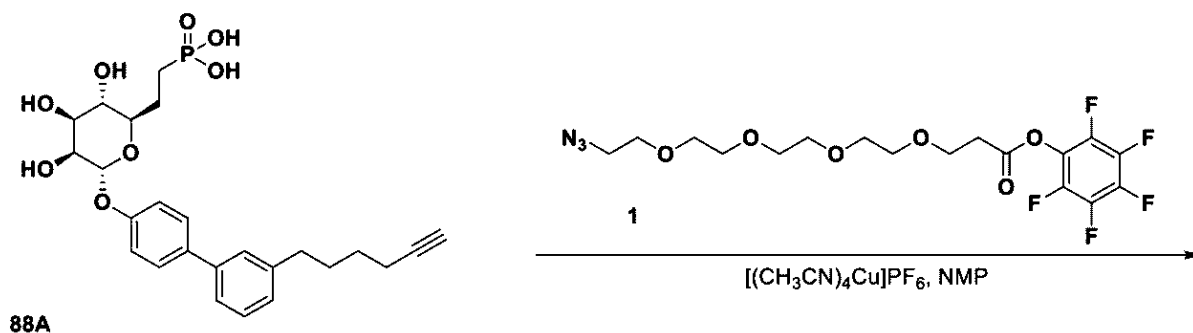
攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内で(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)-2-メチルフェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (87A、1.00当量、29.9mg、0.0615mmol)に、NMP (0.5 mL)中のペルフルオロフェニル1-アジド-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-15-オエート (1、1.20当量、33.8mg、0.0739mmol)の溶液、続いて、テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート (2.50当量、57.4mg、0.154mmol)を加えた。得られた透明な黄色の溶液に蓋をして、室温で20分間攪拌した(ゆっくりと緑色に変化した)。反応物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC (0.1% TFAを含む水中の15~45%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5

ートリヒドロキシ-6-(2-メチル-4-(3-(4-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ)-3,6,9,12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブチル)ウレイド)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-87)を白色固体として得た。収量:39.8mg、69%; LCMS m/z 944.5 $[M+1]^+$; ^1H NMR (300MHz, D_2O を含むDMSO- d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.41 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.97-3.68 (m, 5H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.55-3.39 (m, 12H), 3.37-3.22 (m, 2H), 3.02 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.71-1.33 (m, 6H), 1.30-1.09 (m, 1H)。

【0947】

実施例88: (2-((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-((3'-(4-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ)-3,6,9,12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-88)

【化444】



【0948】

攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内で(2-((2R,3S,4S,5S,6R)-6-((3'-(ヘキサ-5-イン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(88A、1.00当量、31.0mg、0.0632mmol)に、NMP(0.5mL)中のペルフルオロフェニル1-アジド-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカン-15-オエト(1、1.20当量、34.7mg、0.0758mmol)の溶液、続いて、テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェー

ト (2.50 当量、58.9 mg、0.158 mmol) を加えた。得られた透明な黄色の溶液に蓋をして、室温で20分間攪拌した (ゆっくりと緑色に変化した)。反応物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC (0.1% TFAを含む水中の20~80%アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(化合物I-88) を白色固体として得た。収量: 40.5 mg、68%; LCMS 948.5 m/z [M+1]⁺; ¹H NMR (300 MHz, D₂Oを含むDMSO-d₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 5.39 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.79–3.58 (m, 5H), 3.53–3.23 (m, 15H), 2.92 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.68–2.56 (m, 4H), 2.01–1.80 (m, 1H), 1.68–1.43 (m, 6H), 1.28–1.06 (m, 1H)。

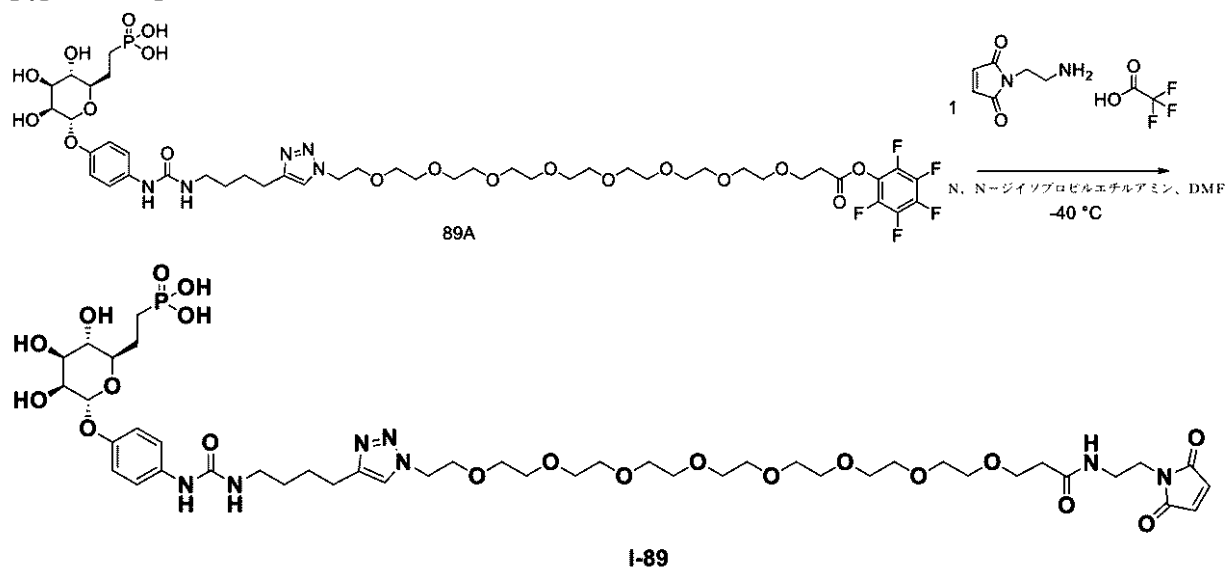
10

【0949】

実施例89: (2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-(3-(4-(1-(30-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-27-オキソ-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24-オクタオキサ-28-アザトリアコンチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)ウレイド)フェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (化合物I-89)

20

【化445】



30

【0950】

DMF (0.3 mL) 中の1-(2-アミノエチル)-1H-ピロール-2, 5-ジオンTFA塩 (1.10 当量、11.2 mg、0.0443 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.00 当量、0.021 mL、0.121 mmol) の溶液を、DMF (0.3 mL) 中の(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-(3-(4-(1-(27-オキソ-27-(ペルフルオロフェノキシ)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24-オクタオキサヘプタコシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)ウレイド)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (89A、1.00 当量、44.5 mg、0.0402 mmol) の攪拌溶液に-40 °Cで加えた。冷却浴をゆっくりと温めた。得られた溶液を40分間攪拌した。冷却浴の最終温度は-5 °Cであった。反応物を酢酸 (0.4 mL) で希釈し、濾過し、分取HPLC (0.1% TFAを含む水中の10~30%アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-(3

40

50

－（４－（１－（３０－（２，５）－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２８－アザトリアコンチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ブチル）ウレイド）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（化合物Ⅰ－８９）を淡黄色の固体として得た。収量：２４．２ｍｇ、５７％；ＬＣＭＳ m/z １０６２．６ $[M+1]^+$ ； ^1H NMR（３００ MHz， D_2O を含む $DMSO-d_6$ ） δ ７．７８（s，１Ｈ），７．２４（d， $J=8.5$ Hz，２Ｈ），６．９９－６．７９（m，４Ｈ），５．２４（s，１Ｈ），４．４２（bs，２Ｈ），３．７９－３．７０（m，４Ｈ），３．６４－３．５５（m，１Ｈ），３．５６－３．３６（m，３１Ｈ），３．３５－３．２８（m，２Ｈ），３．２３－３．１２（m，２Ｈ），３．１１－２．９９（m，２Ｈ），２．６７－２．５５（m，２Ｈ），２．２４－２．１２（m，２Ｈ），２．０２－１．７７（m，１Ｈ），１．７１－１．３４（m，６Ｈ），１．３２－１．０４（m，１Ｈ）。

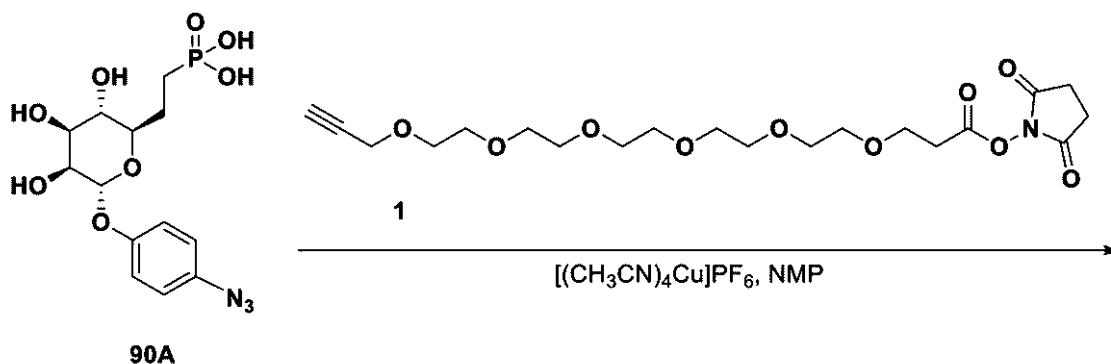
10

【０９５１】

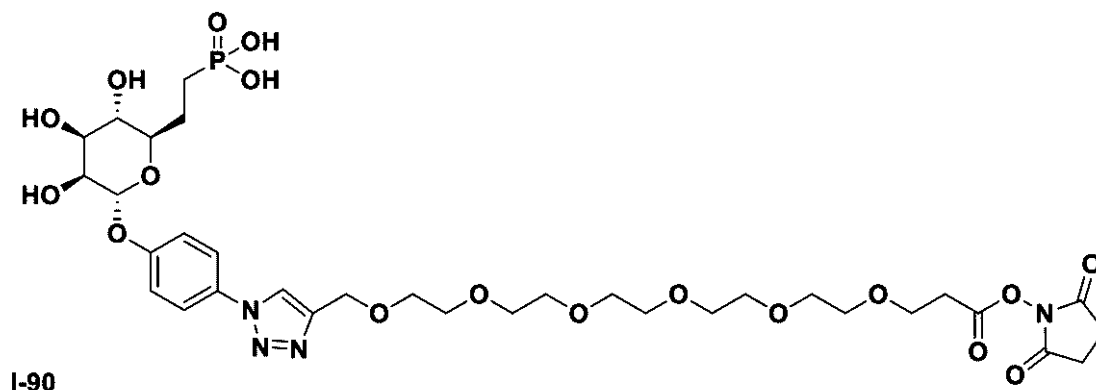
実施例 ９０：（２－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（４－（４－（２０－（（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ）－２０－オキソ－２，５，８，１１，１４，１７－ヘキサオキササイコシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（化合物Ⅰ－９０）

20

【化 ４ ４ ６】



30



40

【０９５２】

攪拌棒を備えた１ドラムバイアル内で（２－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（４－アジドフェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（９０Ａ、１．００当量、２５．３ｍｇ、０．０６７５ mmol）に、NMP（０．５ mL）中の２，５－ジオキソピロリジン－１－イル ４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサオキサドコス－２１－イノエート（１、１．２０当量、３６．１ｍｇ、０．０８１０ mmol）の溶液、続いて、テトラキス（アセトニトリル）銅（Ⅰ）ヘキサフルオロホスフェート（２．５０当量、６２．９ｍｇ、０．１６９ mmol）

50

o l)を加えた。得られた透明なバーガンディー溶液に蓋をして、室温で20分間撹拌した(ゆっくりと緑色に変化した)。反応は、生成物への90%の変換を示した。さらに、テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(2.50当量、62.9mg、0.169mmol)を加え、溶液をさらに20分間撹拌した。反応物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC(0.1% TFAを含む水中の15~40%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-(4-(20-((2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)-20-オキソ-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキササイコシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-90)を白色固体として得た。収量: 32.3mg、58%; LCMS m/z 821.5 [M+1]⁺; ¹H NMR (300MHz, D₂Oを含むDMSO-d₆) δ 8.58 (s, 1H), 7.83-7.71 (m, 2H), 7.29-7.17 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 3H), 3.62-3.23 (m, 21H), 2.85 (t, J=5.9Hz, 2H), 2.77 (s, 4H), 2.00-1.82 (m, 1H), 1.70-1.40 (m, 2H), 1.27-1.03 (m, 1H)。

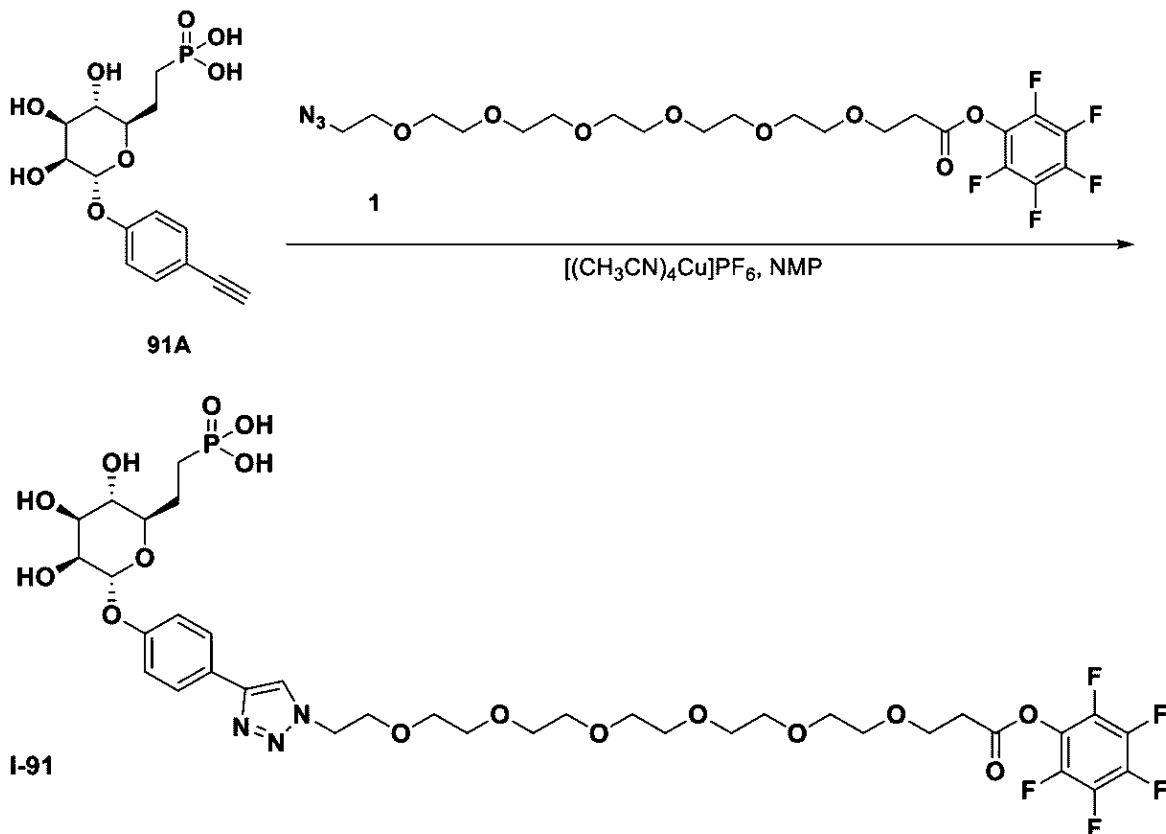
10

【0953】

実施例91: (2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-(1-(21-オキソ-21-(ペルフルオロフェノキシ)-3, 6, 9, 12, 15, 18-ヘキサオキサヘニコシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-91)

20

【化447】



30

40

【0954】

撹拌棒を備えた1ドラムバイアル内で(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-

50

ー（４－エチニルフェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（９１Ａ、１．００当量、２５．５ｍｇ、０．０７１１ｍｍｏｌ）に、ＮＭＰ（０．５ｍＬ）中のペルフルオロフェニル１－アジド－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサヘニコサン－２１－オエート（１、１．２０当量、４６．５ｍｇ、０．０８５３ｍｍｏｌ）の溶液、続いて、テトラキス（アセトニトリル）銅（Ⅰ）ヘキサフルオロホスフェート（２．５０当量、６６．２ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた透明な黄色の溶液に蓋をして、室温で２０分間攪拌した（ゆっくりと緑色に変化した）。反応物を、ＮＭＰ、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡを含む水中の２０～６０％アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、（２－（（２
１０
Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（４－（１－（２１
－オキソ－２１－（ペルフルオロフェノキシ）－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサ
オキサヘニコシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）フェノキシ）テトラ
ヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（化合物Ⅰ－９１）を白色固体と
して得た。収量：４３．７ｍｇ、６８％；ＬＣＭＳ m/z ９０４．５ $[M+1]^+$ ；
 ^1H NMR（３００ＭＨｚ， D_2O を含むＤＭＳＯ－ d_6 ） δ ８．３５（ｓ，１Ｈ），
７．７３（ｄ， $J=8.0$ Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｄ， $J=8.3$ Ｈｚ，２Ｈ），５．
４０（ｓ，１Ｈ），４．５１（ｔ， $J=5.0$ Ｈｚ，２Ｈ），３．８５－３．７９（ｍ，
３Ｈ），３．７２（ｔ， $J=5.8$ Ｈｚ，２Ｈ），３．６４（ｄｄ， $J=8.8$ ，３．４
Ｈｚ，１Ｈ），３．５３－３．２３（ｍ，２２Ｈ），２．９４（ｔ， $J=5.8$ Ｈｚ，２
２０
Ｈ），２．０１－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．２８－
１．００（ｍ，１Ｈ）。

【０９５５】

実施例 ９２：（２－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキ
シ－６－（３－ヒドロキシ－４－（３－（４－（１－（１５－オキソ－１５－（ペルフル
オロフェノキシ）－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデシル）－１Ｈ－１，２，３
－トリアゾール－４－イル）ブチル）ウレイド）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラ
ン－２－イル）エチル）ホスホン酸（化合物Ⅰ－９２）

10

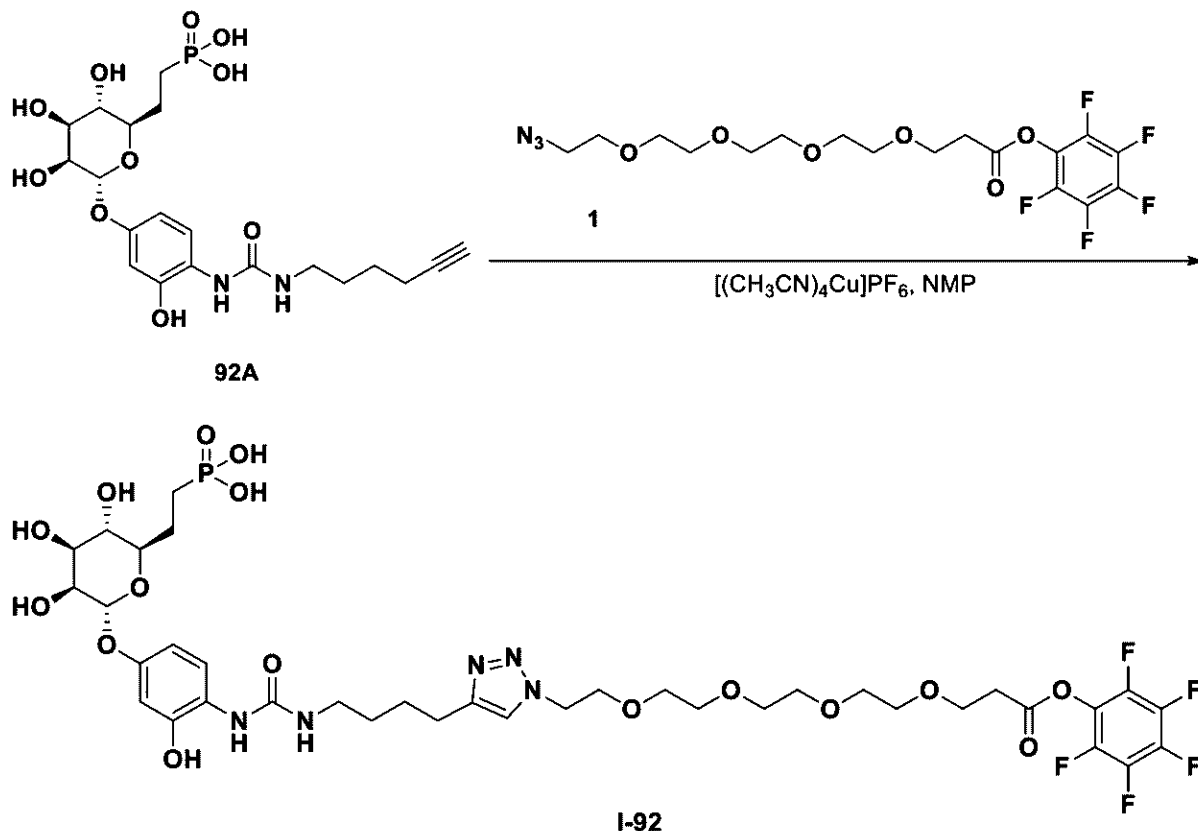
20

30

40

50

【化 4 4 8】



10

20

【0 9 5 6】

攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内で(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) -6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)-3-ヒドロキシフェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(92A、1.00当量、30.4mg、0.0622mmol)に、NMP(0.5mL)中のペルフルオロフェニル1-アジド-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-15-オエート(1、1.20当量、34.2mg、0.0747mmol)の溶液、続いて、テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(2.50当量、58.0mg、0.156mmol)を加えた。得られた透明な琥珀色の溶液に蓋をして、室温で20分間攪拌した(ゆっくりと緑色に変化した)。反応物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC(0.1% TFAを含む水中の15~60%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R) -3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-4-(3-(4-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ)-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)ウレイド)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-92)を白色固体として得た。収量: 42.0mg、71%; LCMS m/z 946.5 [M+1]⁺; ¹H NMR(300MHz, D₂Oを含むDMSO-d₆) δ 7.77(s, 1H), 7.57(d, J=8.8Hz, 1H), 6.53-6.45(m, 1H), 6.43-6.32(m, 1H), 5.19(s, 1H), 4.41(t, J=5.0Hz, 2H), 3.80-3.68(m, 5H), 3.61-3.54(m, 1H), 3.53-3.38(m, 12H), 3.33-3.27(m, 2H), 3.04(t, J=6.9Hz, 2H), 2.93(t, J=5.8Hz, 2H), 2.59(t, J=7.4Hz, 2H), 2.00-1.83(m, 1H), 1.74-1.34(m, 6H), 1.34-1.12(m, 1H)。

30

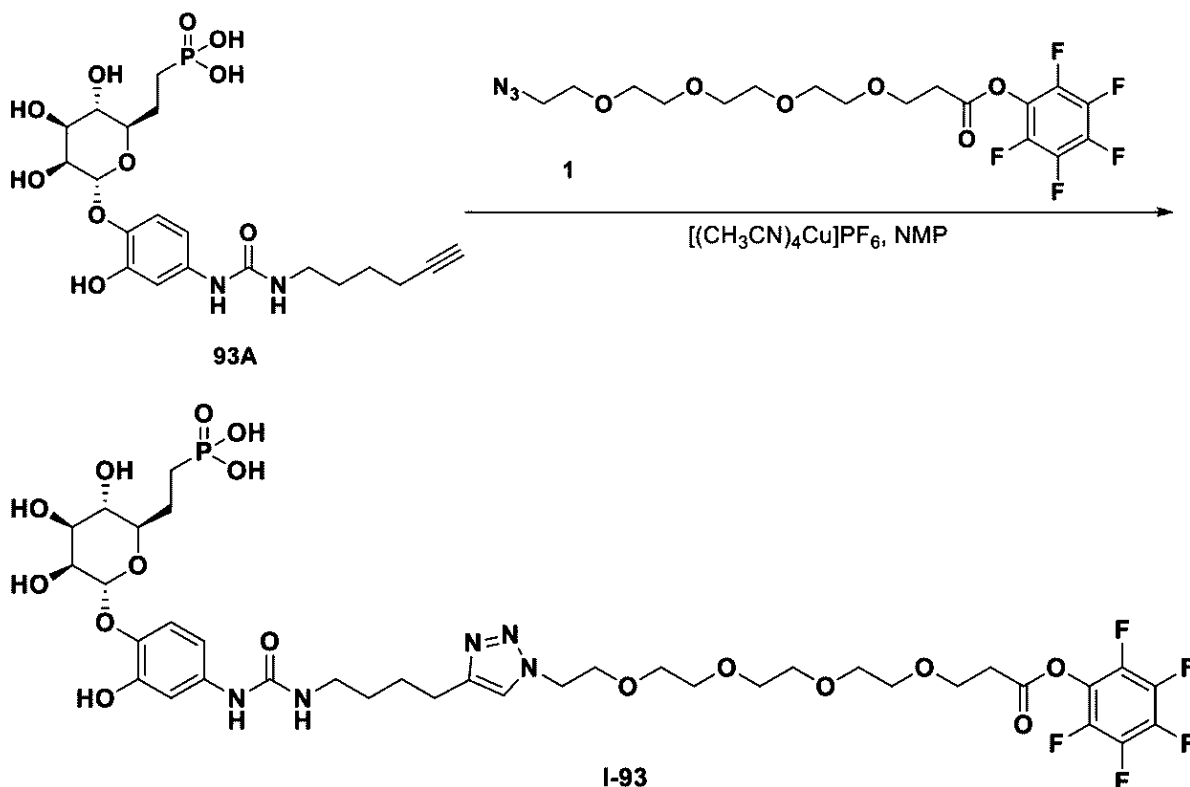
40

50

【0957】

実施例93：(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(2-ヒドロキシ-4-(3-(4-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ)-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)ウレイド)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-93)

【化449】



10

20

【0958】

攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内で(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)-2-ヒドロキシフェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(93A、1.00当量、30.3mg、0.0620mmol)に、NMP(0.5mL)中のペルフルオロフェニル1-アジド-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-15-オエート(1、1.20当量、34.0mg、0.0744mmol)、続いて、テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(2.50当量、57.8mg、0.155mmol)を加えた。得られた透明な橙色の溶液に蓋をして、室温で20分間攪拌した(緑色に変化した)。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC(0.1% TFAを含む水中の15~60%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(2-ヒドロキシ-4-(3-(4-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ)-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)ウレイド)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-93)を白色固体として得た。収量：43.6mg、74%；LCMS m/z 946.5 [M+1]⁺；¹H NMR (300MHz, D₂Oを含むDMSO-d₆) δ 7.77 (s, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.83 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.64-6.54 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.41 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.88-

30

40

50

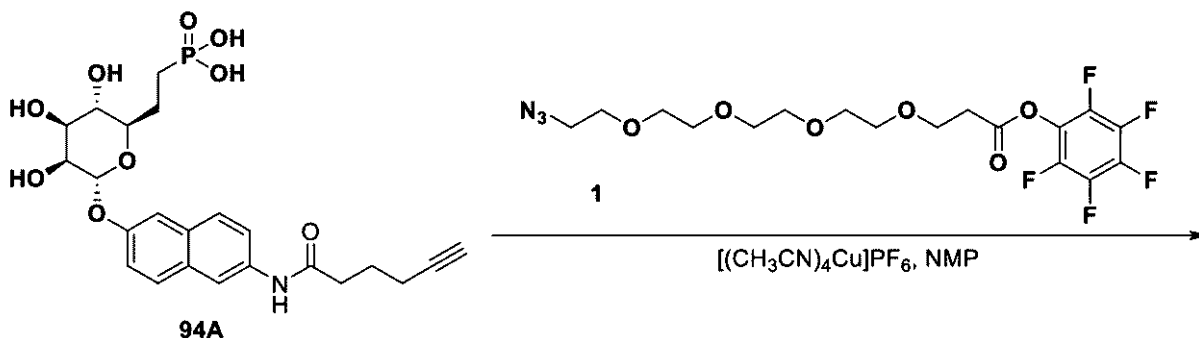
3.85 (m, 1H), 3.79–3.60 (m, 5H), 3.57–3.36 (m, 13H), 3.30 (t, J=9.4 Hz, 1H), 3.03 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.03–2.88 (m, 2H), 2.59 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.02–1.81 (m, 1H), 1.69–1.14 (m, 7H)。

【0959】

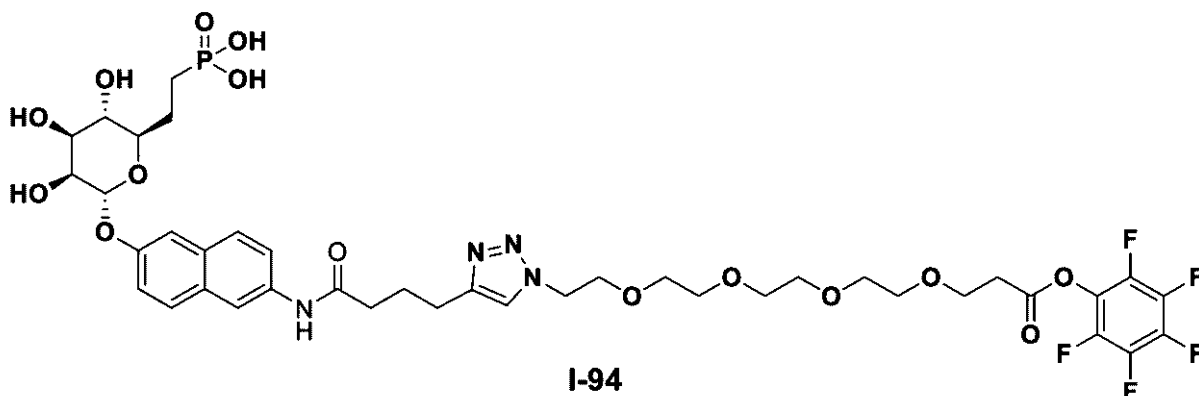
実施例94：(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-((6-(4-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ)-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ナフタレン-2-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-94)

10

【化450】



20



30

【0960】

攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内で(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-((6-(ヘキサ-5-インアミド)ナフタレン-2-イル)オキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(1.00当量、25.1mg、0.0509mmol)に、NMP(0.4mL)中のペルフルオロフェニル1-アジド-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-15-オエート(1.1.20当量、27.9mg、0.0610mmol)の溶液、続いて、テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(2.50当量、47.4mg、0.127mmol)を加えた。得られた無色の溶液に蓋をし、室温で20分間攪拌した(ゆっくりと緑色に変化した)。反応物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC(0.1% TFAを含む水中の20~70%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-((6-(4-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ)-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ナフタレン-2-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-94)を白色固体として得た。収量：36.7mg、76%；

40

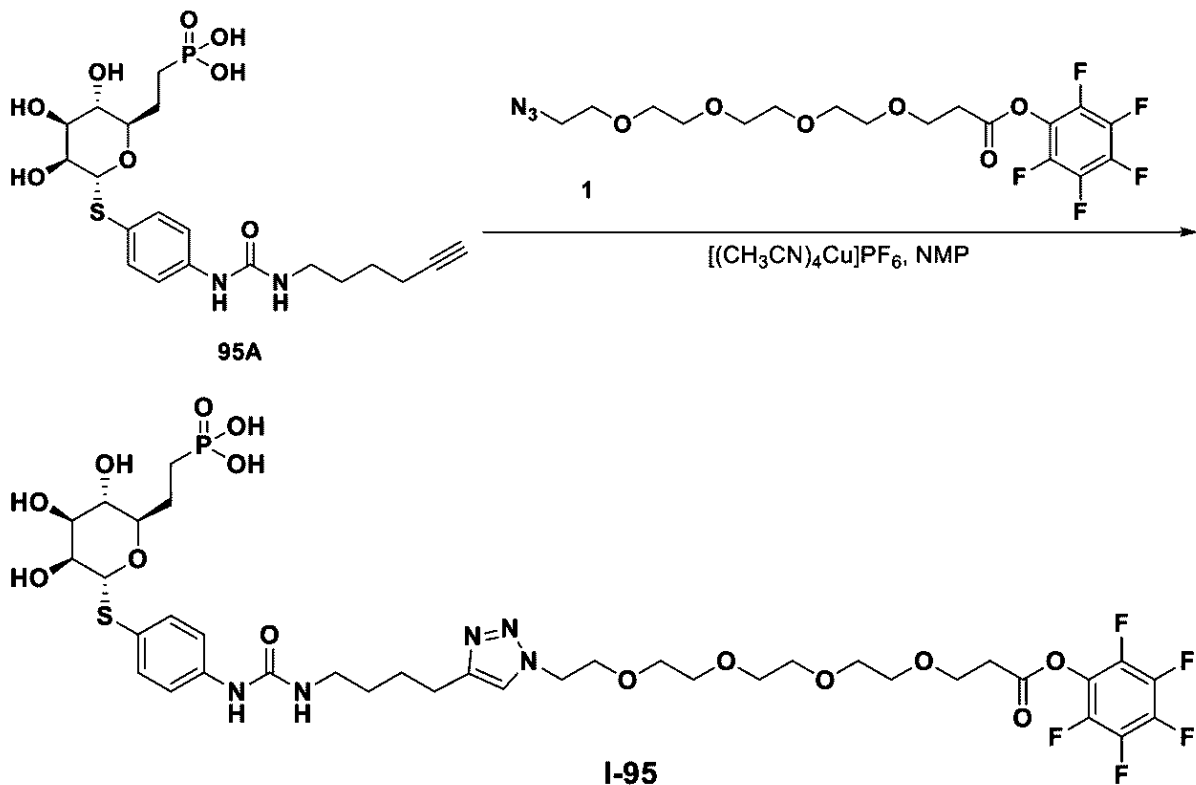
50

LCMS m/z 951.5 $[M+1]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 with D_2O) δ 8.15 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.43 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.79–3.63 (m, 5H), 3.52–3.27 (m, 15H), 2.91 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.97–1.82 (m, 3H), 1.70–1.39 (m, 2H), 1.24–1.01 (m, 1H)。

【0961】

実施例95：(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-((4-(3-(4-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ)-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)ウレイド)フェニル)チオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-95)

【化451】



【0962】

攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内で(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-((4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)フェニル)チオ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(95A、1.00当量、25.5 mg、0.0522 mmol)に、NMP(0.4 mL)中のペルフルオロフェニル1-アジド-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-15-オエート(1、1.20当量、28.6 mg、0.0626 mmol)の溶液、続いて、テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(2.50当量、48.6 mg、0.131 mmol)を加えた。得られた無色の溶液に蓋をし、室温で20分間攪拌した(ゆっくりと緑色に変化した)。反応物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC(0.1% TFAを含む水中の20~70%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥し

て乾固させて、(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-((4-(3-(4-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ)-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)ウレイド)フェニル)チオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-95)を白色固体として得た。収量：36.3mg、74%；LCMS m/z 946.5 [M+1]⁺；¹H NMR (300MHz, D₂Oを含むDMSO-d₆) δ 7.77 (s, 1H), 7.36-7.23 (m, 4H), 5.14 (s, 1H), 4.42 (t, J=4.9Hz, 2H), 3.90-3.64 (m, 6H), 3.55-3.37 (m, 13H), 3.32 (t, J=9.3Hz, 1H), 3.06 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.95 (t, J=5.5Hz, 2H), 2.59 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.04-1.87 (m, 1H), 1.64-1.27 (m, 7H)。

10

【0963】

実施例96：(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-((4-(3-(4-(1-(27-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-12-(2-(2-(2-(2-(4-(4-(3-(3-ヒドロキシ-4-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(2-ホスホノエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)ウレイド)ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-24-オキソ-3, 6, 9, 15, 18, 21-ヘキサオキサ-12, 25-ジアザヘプタコシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)ウレイド)-2-ヒドロキシフェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-96)

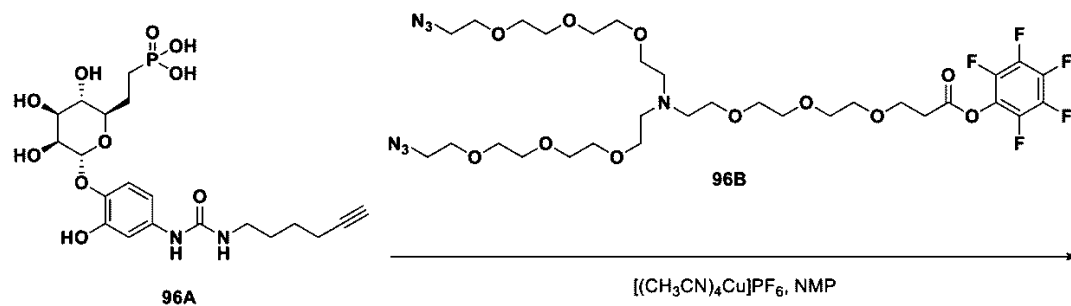
20

30

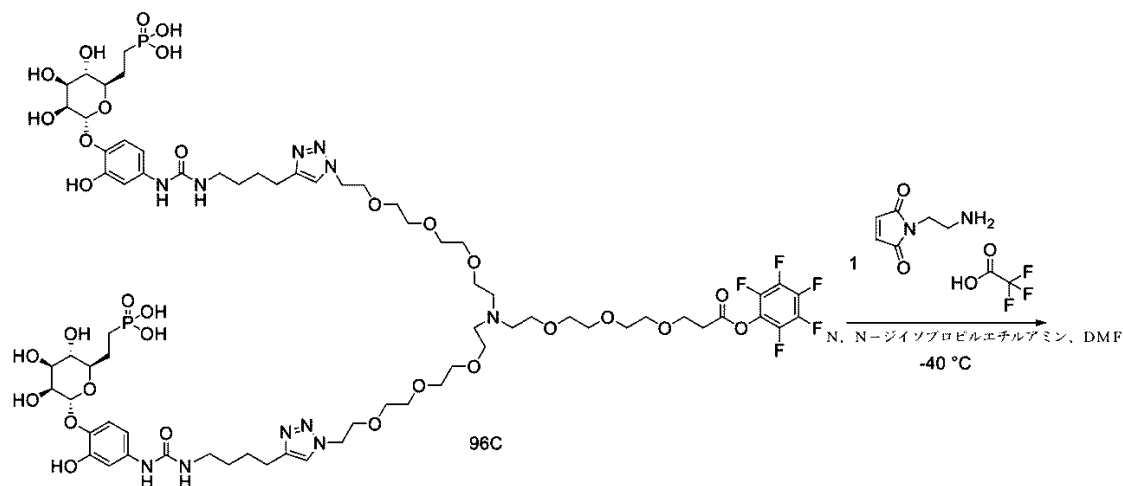
40

50

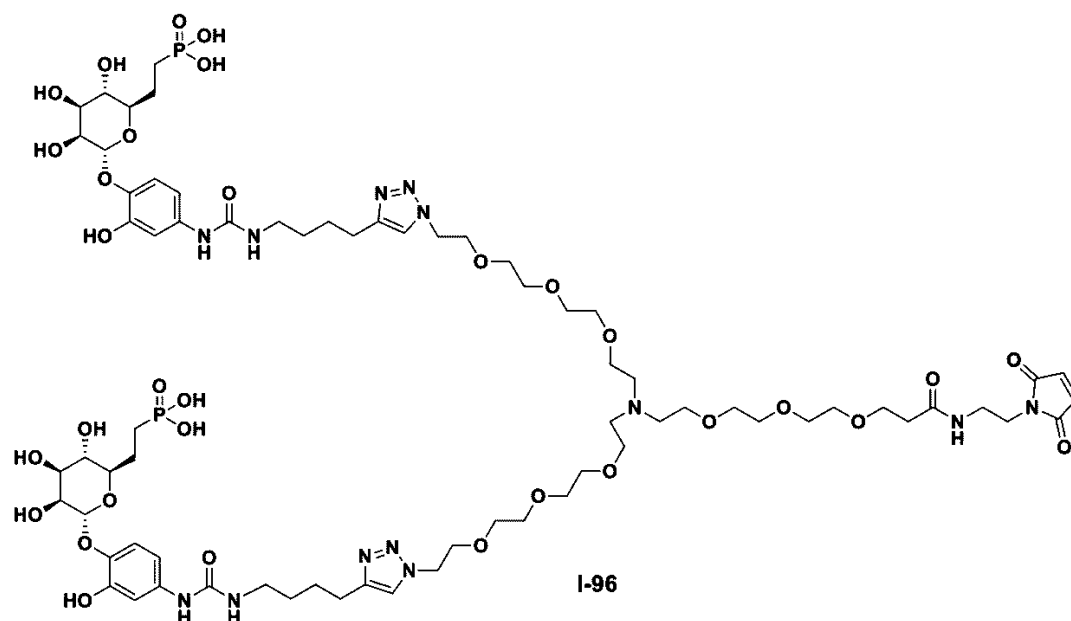
【化 4 5 2】



10



20



30

40

【0 9 6 4】

NMP (0.6 mL) 中の (2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)-2-ヒドロキシフェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (96A、2.10 当量、48.0 mg、0.0982 mmol) の溶液を、攪拌棒を備えた 1 ドラムバイアル内でペルフルオロフェニル 1-アジド-12-(2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-3, 6, 9, 15, 18, 21-ヘキサオキサ-12-アザテトラコサン-24-オエート (96B、1.00 当量、36.9 mg、0.0467 mmol)、続いて、テトラキス(アセトニトリル)銅 (I) へ

50

キサフルオロホスフェート（５．００当量、８７．１ｍｇ、０．２３４ｍｍｏｌ）に加えた。得られた透明な橙色の溶液に蓋をして、室温で１５分間撹拌した（ゆっくりとより緑色に変化した）。反応混合物を、酢酸で希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡを含む水中の１５～４０％アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、（９６Ｃ）を白色固体として得た。収量：３７．２ｍｇ、４５％；ＬＣＭＳ m/z １７６５．９〔Ｍ－１〕－； ^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ， D_2O を含む $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ７．７４（ｓ，２Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），６．８４（ｄ， $J=8.8\text{ Hz}$ ，２Ｈ），６．５９（ｄ， $J=8.6\text{ Hz}$ ，２Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），４．４０（ｂｓ，４Ｈ），３．８８（ｂｓ，２Ｈ），３．７９－３．５７（ｍ，１４Ｈ），３．５６－３．２４（ｍ，３４Ｈ），３．０９－２．９６（ｍ，４Ｈ），２．９６－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．６３－２．５３（ｍ，４Ｈ），２．０１－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．２１（ｍ，１４Ｈ）。

10

【０９６５】

DMF（０．１ｍＬ）中の１－（２－アミノエチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオンＴＦＡ塩（１．１．０５当量、３．７ｍｇ、０．０１４７ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．００当量、０．００７３ｍＬ、０．０４２１ｍｍｏｌ）の溶液を、DMF（０．４ｍＬ）中の（２－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（２－ヒドロキシ－４－（３－（４－（１－（１２－（２－（２－（２－（２－（４－（４－（３－（３－ヒドロキシ－４－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（２－ホスホノエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）ウレイド）ブチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）－２４－オキソ－２４－（ペルフルオロフェノキシ）－３，６，９，１５，１８，２１－ヘキサオキサ－１２－アザテトラコシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ブチル）ウレイド）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）エチル）ホスホン酸（９６Ｃ、１．００当量、２４．８ｍｇ、０．０１４０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素下で、－４０℃で加えた。得られた透明な反応溶液を、２５分間ゆっくりと温めながら、窒素下で激しく撹拌した。目視検査は、溶液が、撹拌棒が動かない透明で粘着性のあるゲルに変化したことを示した。反応混合物を、３９分および－１１．４℃で冷却浴から取り出した。その後まもなく、撹拌棒は、撹拌を再開し、タイマーをリセットした。１０分後、反応は、生成物への４５％の変換を示した。DMF（０．１ｍＬ）中の１－（２－アミノエチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオンＴＦＡ塩（０．６５当量、２．３１ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．８５当量、０．００４ｍＬ、０．０２６ｍｍｏｌ）の追加の溶液を、撹拌した反応混合物に、窒素下で、－２０℃で加えた。反応混合物を、冷却浴から取り出し、室温で温めながら窒素下で激しく撹拌した。反応を、５０分で停止させた。反応混合物を、酢酸で希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡを含む水中の５～３０％アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、（化合物Ｉ－９６）を白色固体として得た。収量：１０．６ｍｇ、４４％；ＬＣＭＳ m/z １７２２．１〔Ｍ－１〕－； ^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ， D_2O を含む $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ７．７５（ｓ，２Ｈ），６．９８（ｓ，２Ｈ），６．８８－６．７９（ｍ，４Ｈ），６．５９（ｄ， $J=8.6\text{ Hz}$ ，２Ｈ），５．１１（ｓ，２Ｈ），４．４５－４．３５（ｍ，４Ｈ），３．８７（ｂｓ，２Ｈ），３．７６－３．６０（ｍ，１２Ｈ），３．５５－３．２５（ｍ，３８Ｈ），３．２０－３．１１（ｍ，２Ｈ），３．０８－２．９６（ｍ，４Ｈ），２．６３－２．５４（ｍ，４Ｈ），２．２５－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．１２（ｍ，１４Ｈ）。

20

30

40

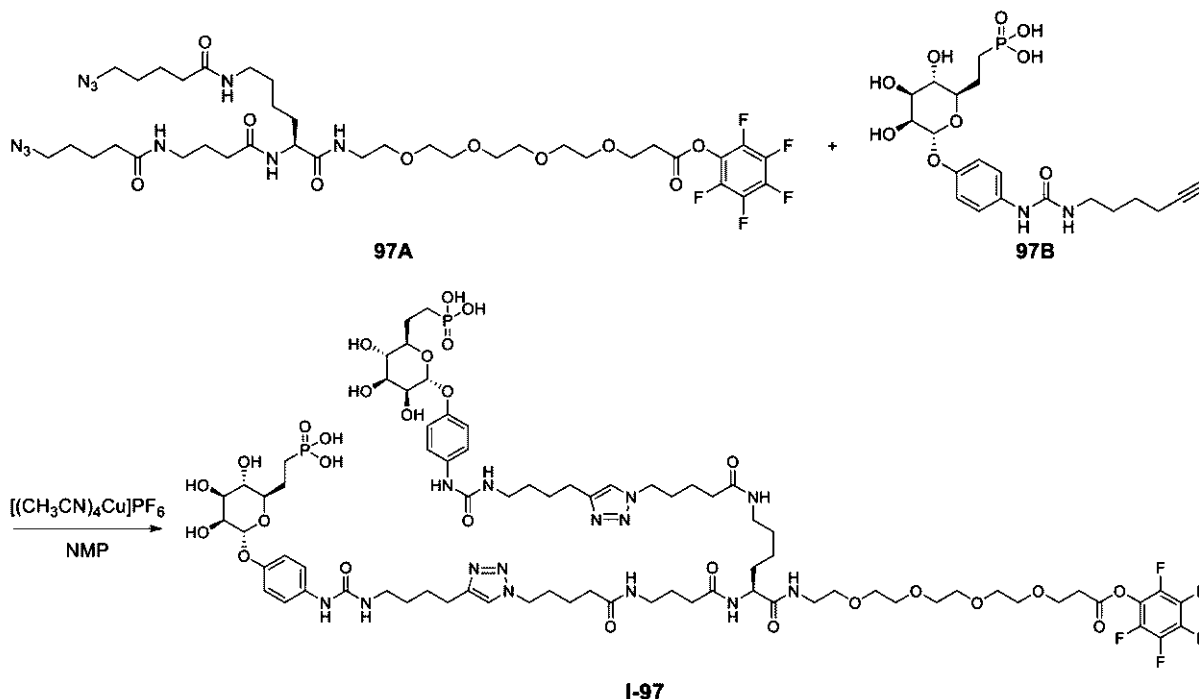
【０９６６】

実施例 ９７：（２－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（４－（３－（４－（１－（（Ｓ）－１，１７，２０，２５－テトラオキソ－１－（ペルフルオロフェノキシ）－１８－（４－（５－（４－（４－（３－（４－（（２

50

R, 3 S, 4 S, 5 S, 6 R) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(2-ホスホノエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)ウレイド)ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ペンタンアミド)ブチル)-4, 7, 10, 13-テトラオキサー-16, 19, 24-トリアザノナコサン-29-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)ウレイド)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-97)

【化453】



【0967】

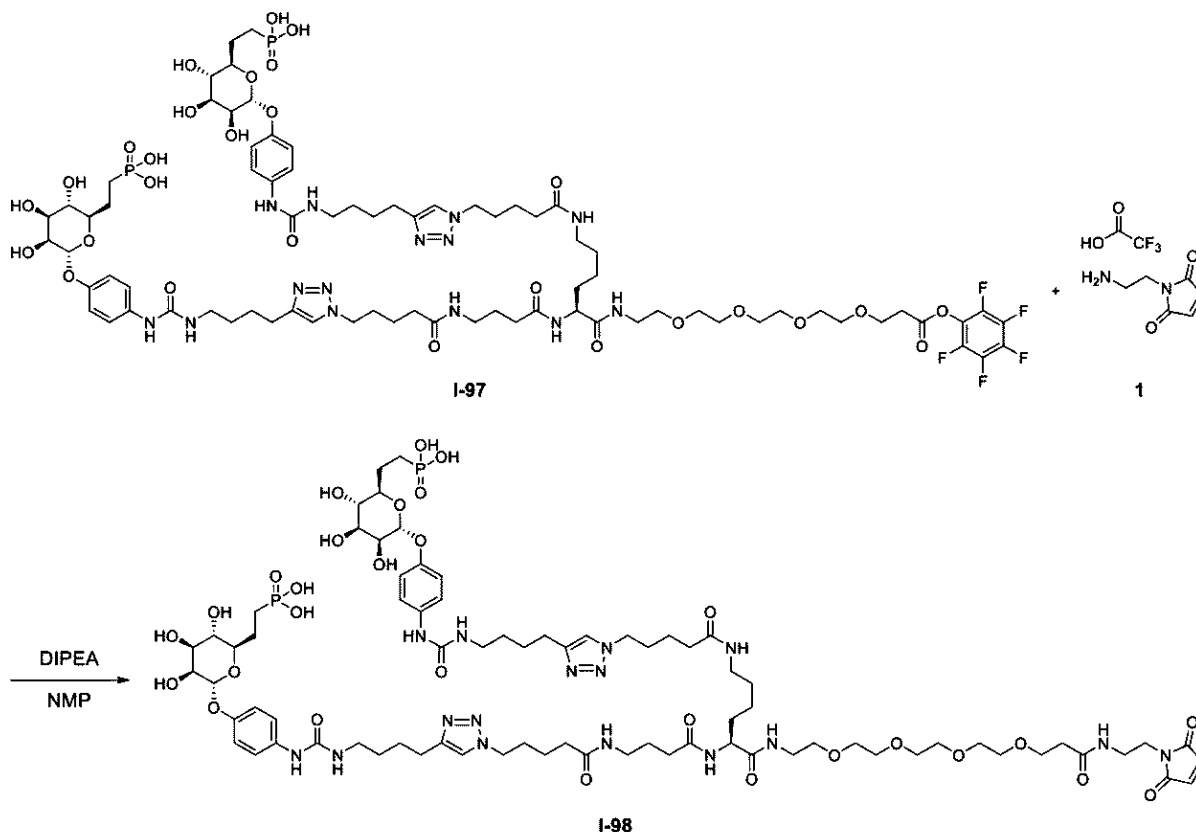
NMP (0.5 mL) 中の (2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)フェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキソテトラヒドロの溶液-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(97B、2.05 当量、33.5 mg、0.0709 mmol) の溶液を、攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内でペルフルオロフェニル(S)-29-アジド-18-(4-(5-アジドペンタンアミド)ブチル)-17, 20, 25-トリオキソ-4, 7, 10, 13-テトラオキサー-16, 19, 24-トリアザノナコサノエート(97A、1.00 当量、31.0 mg、0.0346 mmol) に加えた。得られた溶液を数分間攪拌した後、テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(5.00 当量、64.6 mg、0.173 mmol) を加えた。得られた黄緑色の溶液に蓋をして、室温で20分間攪拌した。残渣をAcOHで希釈し、濾過し、分取HPLC(0.1% TFAを含む水中の15~60%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-(3-(4-(1-((S)-1, 17, 20, 25-テトラオキソ-1-(ペルフルオロフェノキシ)-18-(4-(5-(4-(4-(3-(4-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(2-ホスホノエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)ウレイド)ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ペンタンアミド)ブチル)-4, 7, 10, 13-テトラオキサー-16, 19, 24-トリアザノナコサン-29-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)ウレイド)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-97)を白色固体として得た。収量: 45 mg、71%; LCMS m/z 1840.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (300 MHz, D₂Oを含むDMSO-d₆) δ 7.84 (s, 2H), 7.3

0 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 6.95 (d, J = 9.1 Hz, 4H), 5.30 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 4.18–4.13 (m, 1H), 3.88–3.64 (m, 4H), 3.61–3.32 (m, 18H), 3.30–2.93 (m, 14H), 2.68–2.61 (m, 4H), 2.20–2.06 (m, 5H), 2.03–1.90 (m, 1H), 1.84–1.17 (m, 32H)。

【0968】

実施例98：(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-(4-(3-(4-(1-((S)-1-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-4, 20, 23, 28-テトラオキソ-21-(4-(5-(4-(4-(3-(4-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(2-ホスホノエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)ウレイド)ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ペンタンアミド)ブチル)-7, 10, 13, 16-テトラオキサ-3, 19, 22, 27-テトラアザドトリアコンタン-32-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)ウレイド)フェノキシ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-98)

【化454】



【0969】

攪拌棒を備えたバイアル内で(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(4-(3-(4-(1-((S)-1, 17, 20, 25-テトラオキソ-1-(ペルフルオロフェノキシ)-18-(4-(5-(4-(4-(3-(4-((2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(2-ホスホノエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)ウレイド)ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ペンタンアミド)ブチル)-4, 7, 10, 13-テトラオキサ-16, 19, 24-トリアザノナコサン-29-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブチル)ウレイド)フェノキシ)

テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(I-97、1.00当量、35.0mg、0.0190mmol)に、NMP(0.5mL)中の1-(2-アミノエチル)-1H-ピロール-2,5-ジオンTFA塩(1、1.15当量、5.6mg、0.0219mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.00当量、0.0099mL、0.0571mmol)の溶液を、-20℃で加えた。得られた透明な溶液に蓋をし、攪拌し、1時間にわたって徐々に温めた。反応物をAcOHで希釈し、濾過し、分取HPLC(0.1%TFAを含む水中の10~30%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(2-((2R,3S,4S,5S,6R)-6-(4-(3-(4-(1-((S)-1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル))-4,20,23,28-テトラオキソ-21-(4-(5-(4-(4-(3-(4-((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(2-ホスホノエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)ウレイド)ブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ペンタンアミド)ブチル)-7,10,13,16-テトラオキサ-3,19,22,27-テトラアザドトリアコンタン-32-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブチル)ウレイド)フェノキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-98)を白色固体として得た。収量:19mg、55%;LCMS m/z 1796.0[M+1]⁺;¹H NMR(300MHz, D₂Oを含むDMSO-d₆) δ 7.75(s, 2H), 7.21(d, J=8.9Hz, 4H), 6.91-6.80(m, 6H), 5.21(d, J=1.9Hz, 2H), 4.22(t, J=6.9Hz, 4H), 4.11-4.04(m, 1H), 3.61-3.53(m, 2H), 3.51-3.23(m, 22H), 3.18-2.89(m, 14H), 2.60-2.51(m, 4H), 2.16(t, J=6.5Hz, 2H), 2.09-1.83(m, 6H), 1.77-1.10(m, 32H)。

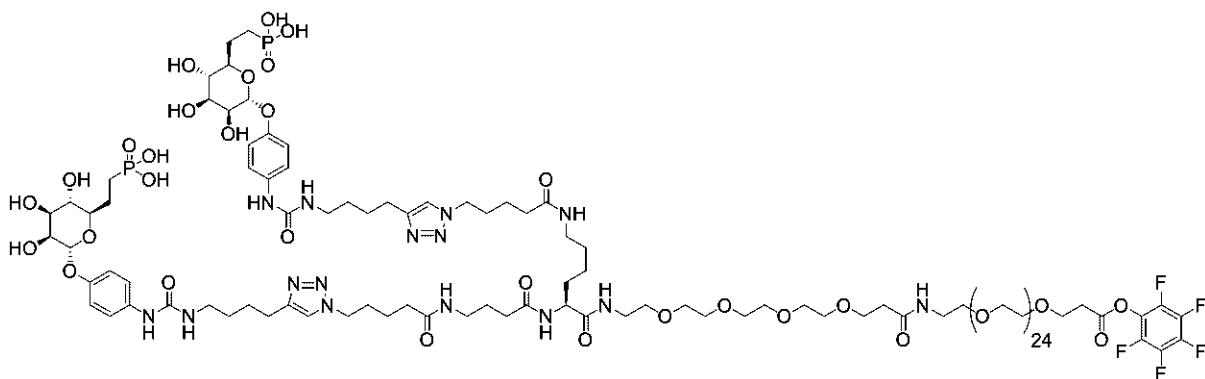
10

20

【0970】

実施例99:化合物I-99

【化455】



30

【0971】

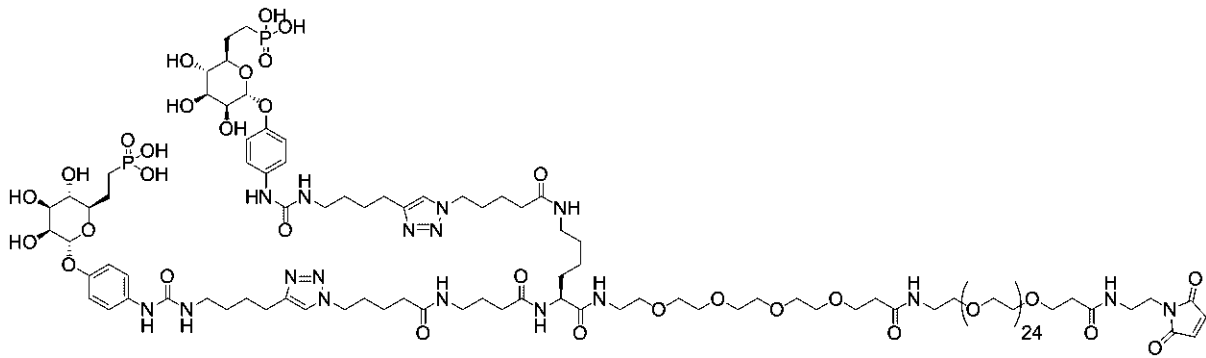
化合物I-99は、本明細書に記載されているものと同様の方法に従って、化合物97Bから調製された。化合物I-99を白色固体として。収量:99mg;¹H NMR(300MHz, D₂Oを含むDMSO-d₆) δ 7.78(s, 2H), 7.25(d, J=8.5Hz, 4H), 6.89(d, J=8.5Hz, 4H), 5.24(s, 2H), 4.30-4.20(m, 4H), 4.16-4.07(m, 1H), 3.48(d, J=20.2Hz, 116H), 3.34(dd, J=16.8, 6.0Hz, 8H), 3.20-3.15(m, 2H), 3.08-2.92(m, 8H), 2.59(t, J=7.4Hz, 4H), 2.30(t, J=6.4Hz, 2H), 1.96-1.12(m, 38H)。

40

【0972】

50

実施例 100：化合物 I-100
【化 456】



10

【0973】

化合物 I-100 は、本明細書に記載されているものと同様の方法に従って、化合物 I-99 から調製された。白い固体として。収量：27 mg；¹H NMR (300 MHz, D₂Oを含む DMSO-d₆) δ 8.03 (br, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.00–6.92 (m, 6H), 5.30 (s, 2H), 4.31 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 4.20–4.14 (m, 1H), 3.70–3.36 (m, 120H), 3.28–3.19 (m, 6H), 3.17–2.98 (m, 10H), 2.65 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.36 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.27 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.19–2.08 (m, 6H), 2.02–1.18 (m, 32H)。

20

【0974】

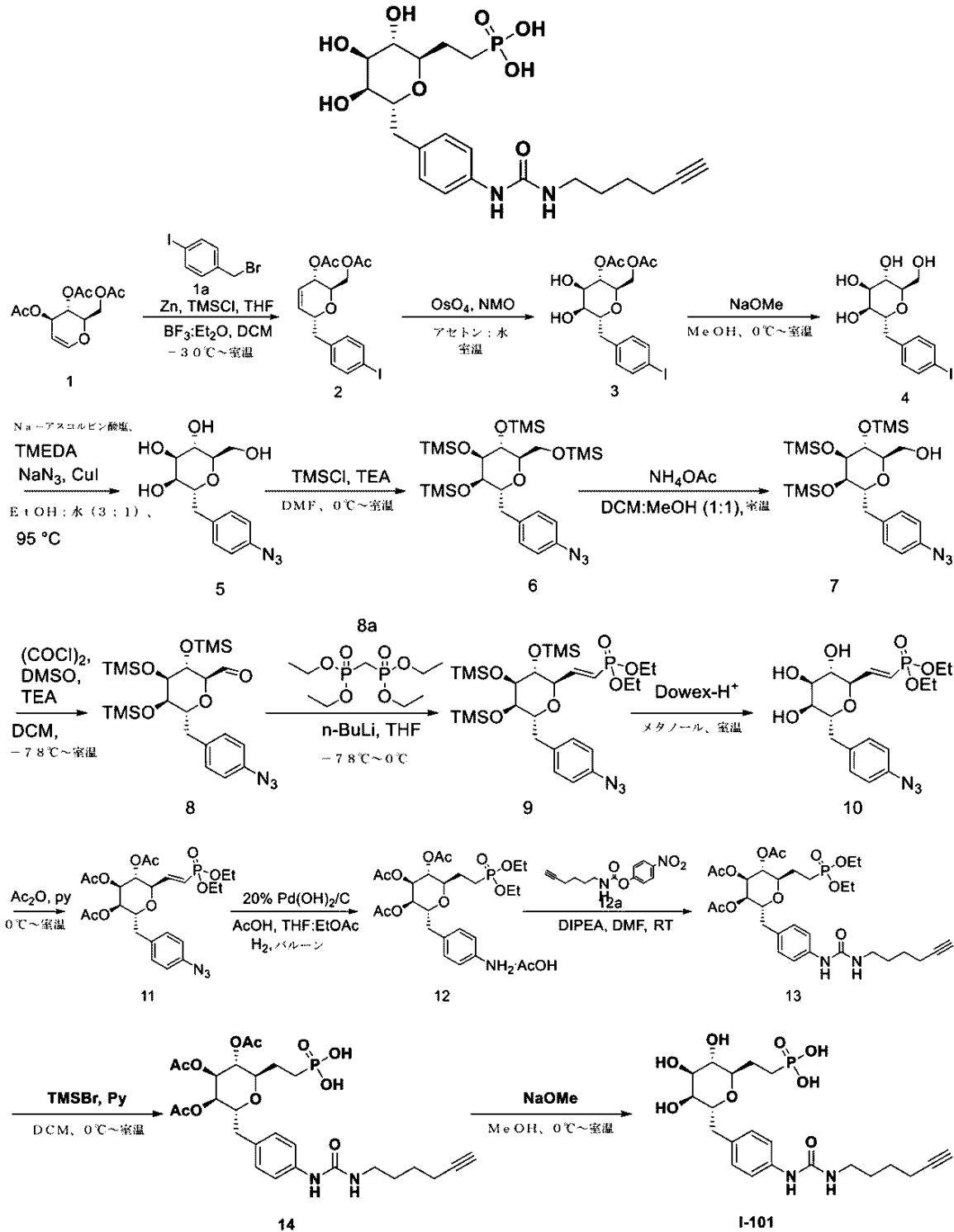
実施例 101A：(2-((2R, 3S, 4R, 5S, 6R)-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)ベンジル)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸 (化合物 I-101) の合成

30

40

50

【化 4 5 7】



10

20

30

40

【0975】

((2R, 3S, 6R) - 3-アセトキシ-6-(4-ヨードベンジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メチルアセレート (2) の合成:

亜鉛末 (8.01 g、2.0 当量、123 mmol) を、真空下で、ヒートガンで 5 分間加熱し、真空下で室温まで冷却した。乾燥テトラヒドロフラン (10.0 mL) および 1,2-ジブromoエタン (0.422 mL、0.08 当量、4.90 mmol) を、室温で亜鉛末に加え、得られたスラリーを、10 分間攪拌しながら窒素下で 60 °C に加熱した。スラリーを室温に冷却し、クロロトリメチルシラン (0.468 mL、0.06 当量、3.69 mmol) を前のスラリーに加えた。次いで、得られたスラリーをさらに 10 分

50

間攪拌し、0℃に冷却した。乾燥テトラヒドロフラン（40.0 mL）中の4-ヨードベンジルブロミド（18.20 g、1.0当量、61.3 mmol）の溶液を、暗所でアルゴン下、0℃で活性亜鉛の攪拌した懸濁液に1時間にわたって滴加した。添加後、混合物を室温まで温め、沈降させた。亜鉛酸塩溶液を気密注射器を介して未反応の亜鉛から移し、アルゴンでパージしたフラスコに入れ、溶媒を真空（浴温35℃）で除去した。乾燥ジクロロメタン（40.0 mL）を残渣に加え、溶液を暗所でアルゴン下で-30℃に冷却した。乾燥ジクロロメタン（20.0 mL）中の（2R, 3S, 4R）-2-（アセトキシメチル）-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン-3, 4-ジイルジアセテート（10.0 g、0.6当量、36.8 mmol）の溶液を、亜鉛酸塩を加え、続いてBF₃・OEt₂（22.6 mL、3.0当量、184 mmol）を加えた。混合物を0℃に直ちに温め、15分間攪拌した。反応混合物を室温に温め、次いでジクロロメタン（80 mL）で希釈し、ブライン（20 mL）で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル-軽質石油、1:3）により精製して、表題化合物（（2R, 3S, 6R）-3-アセトキシ-6-（4-ヨードベンジル）-3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチルアセテート（2）を無色油として得た。収量：7.10 g（44.9%）；LCMS, m/z 371.21 [M-OAc]⁺。

10

【0976】

（（2R, 3S, 4R, 5S, 6R）-3-アセトキシ-4, 5-ジヒドロキシ-6-（4-ヨードベンジル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチルアセテート（3）の合成：

20

N-メチルモルホリンN-オキシド（2.25 g、1.2当量、19.2 mmol）、次いでオスmiumテトラオキシド（水中4.0重量%、10.2 mL、0.1当量、1.60 mmol）を、アセトン-水（5:1、80.0 mL）中の[（2R, 3S, 6R）-3-（アセチルオキシ）-6-[(4-ヨードフェニル)メチル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル]メチルアセテート（2, 6.90 g、1.0当量、16.0 mmol）の攪拌溶液に室温に加えた。24時間後、TLC（酢酸エチル-軽質石油、3:2）は、出発物質（R_f 0.8）が残っていないことを示し、新しいスポットが生成された（R_f 0.1）。水（5 mL）中のメタ重亜硫酸ナトリウム（0.610 g、0.2当量、3.21 mmol）を加え、混合物を0.5時間激しく攪拌した。酢酸エチル（50 mL）を加え、混合物をセライトを通して分液漏斗に濾過し、ブライン（10 mL）で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶離液勾配、酢酸エチル-軽質石油、酢酸エチルに対して2:1）により精製して、（（2R, 3S, 4R, 5S, 6R）-3-アセトキシ-4, 5-ジヒドロキシ-6-（4-ヨードベンジル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチルアセテート（3）を白色固体として得た。収量：6.00 g（80.5%）；LCMS m/z 482.13 [M+18]⁺。

30

【0977】

（2R, 3S, 4R, 5S, 6R）-2-（ヒドロキシメチル）-6-（4-ヨードベンジル）テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリオール（4）の合成：

40

（（2R, 3S, 4R, 5S, 6R）-3-アセトキシ-4, 5-ジヒドロキシ-6-（4-ヨードベンジル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メチルアセテート（3, 6.00 g、1.0当量、12.92 mmol）をメタノール（60.0 mL）に溶解し、0℃に冷却した後、ナトリウムメトキシド（0.287 mL、0.1当量、1.29 mmol、メタノール中の25 w/v%溶液）を加えた。反応混合物を、室温で15分間攪拌し、TLCを確認した。反応の完了後、Dowex-50w X8-水素型を中性pHまで加え、次いで反応塊を焼結により濾過し、真空中で濃縮して、（2R, 3S, 4R, 5S, 6R）-2-（ヒドロキシメチル）-6-（4-ヨードベンジル）テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリオールをオフホワイト色の固体として得た。収量：4

50

． 10 g (83.4%)。LCMS m/z 381.18 $[M+H]^+$ 。

【0978】

(2R, 3S, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4 - アジドベンジル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (5) の合成：

密閉フラスコ中でエタノール：水 (50.0 mL、7：3) 中の (2R, 3S, 4R, 5S, 6R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (4 - ヨードベンジル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (4, 4.0 g、1.0 当量、10.5 mmol)、ジヨード銅 (1.67 g、0.5 当量、5.26 mmol)、アジドナトリウム (1.37 g、2.0 当量、21.0 mmol)、[2 - (ジメチルアミノ) エチル] ジメチルアミン (0.476 mL、0.3 当量、3.16 mmol)、およびアスコルビン酸ナトリウム (0.625 g、0.3 当量、3.16 mmol) の混合物を、アルゴン下で 95℃ に加熱し、反応の進行を、LCMS によりモニタリングした。24 時間後、反応物を真空下で濃縮乾固し、粗製物をメタノールに溶解し、焼結ガラス漏斗で濾過し、濃縮し、真空下で乾燥させて、(2R, 3S, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4 - アジドベンジル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (5) を白色固体として得た。収量：3.10 g (99.7%) LCMS m/z 294.57 $[M-1]^-$ 。

10

【0979】

((2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 2 - (4 - アジドベンジル) - 6 - ((トリメチルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイル) トリス (オキシ) トリス (トリメチルシラン) (6) の合成：

20

N, N - ジメチルホルムアミド (40.0 mL) 中の (2R, 3S, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4 - アジドベンジル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (5, 1.0 当量、3.0 g、10.16 mmol) の攪拌溶液を、0℃ に冷却した。次いで、トリエチルアミン (6.4 当量、288 mL、552.0 mmol) およびトリメチルシリルクロリド (24.0 当量 70 mL、2071.0 mmol) を、それぞれ、窒素雰囲気下で上記の溶液に加えた。得られた混合物を、窒素下で、室温で 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物を、酢酸エチルと水との間で分配した。水層を、酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0～5% 酢酸エチル) により精製して、((2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 2 - (4 - アジドベンジル) - 6 - ((トリメチルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイル) トリス (オキシ) トリス (トリメチルシラン) (6) を白色固体として得た。収量：2.78 g (46.3%) ; LCMS m/z 584.17 $[M+1]^+$ 。

30

【0980】

((2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (4 - アジドベンジル) - 3, 4, 5 - トリス ((トリメチルシリル) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) メタノール (7) の合成：

DCM：MeOH (1：1、30 mL) の混合物中の ((2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 2 - (4 - アジドベンジル) - 6 - ((トリメチルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイル) トリス (オキシ) トリス (トリメチルシラン) (6, 1.0 当量、2.7 g、4.62 mmol) の攪拌溶液に、酢酸アンモニウム (1.5 当量、0.534 g、6.93 mmol) を、窒素下で、室温で加えた。得られた混合物を、窒素下で、室温で 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物を、酢酸エチルと水との間で分配した。水層を、酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20～30% 酢酸エチル) により精製して、((2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (4 - アジドベンジル) - 3, 4, 5 - トリス ((トリメチルシリル) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) メタノール (7) を濃厚なシロップとして得た。収量：2.08 g (87%) ; LCMS m/z 510.13 $[M-1]^-$ 。

40

50

【0981】

(2S, 3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (4-アジドベンジル) - 3, 4, 5-トリス
((トリメチルシリル) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルバルデヒド (8)
の合成:

DCM (5 mL) 中の塩化オキサリル (1.1 当量、0.371 mL、4.30 mmol) の攪拌溶液に、ジクロロメタン (5 mL) 中のジメチルスルホキシド (2.2 当量、0.611 mL、8.60 mmol) の溶液を5分にわたって-78℃で加えた。-78℃で20分間攪拌した後、ジクロロメタン (10 mL) 中の ((2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (4-アジドベンジル) - 3, 4, 5-トリス ((トリメチルシリル) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メタノール (7.1.0 当量、2.0 g、3.91 mmol) の溶液を混合物に加えた。反応混合物を-78℃で60分間さらに攪拌し、続いてトリエチルアミン (5.0 当量、2.75 mL、19.5 mmol) を加えた。得られた混合物を、1時間にわたって室温に到達させた。濁った混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、続いてブライン溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高真空下で濃縮して、(2S, 3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (4-アジドベンジル) - 3, 4, 5-トリス ((トリメチルシリル) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルバルデヒド (8) を淡褐色のゲルとして得た。収量 (2.4 g、粗製物)、これを次のステップで直接使用した。

10

【0982】

ジエチル ((E) - 2 - ((2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (4-アジドベンジル) - 3, 4, 5-トリス ((トリメチルシリル) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) ビニル) ホスホネート (9) の合成:

20

乾燥四面体 (50 mL) 中のテトラエチルメチレンビス (ホスホネート) (8a、1.5 当量、1.96 mL、7.06 mmol) の攪拌懸濁液を、-78℃に冷却し、n-BuLi 溶液 (1.5 当量、2.94 mL、7.06 mmol、ヘキサン中 2.4 M) を加えた。得られた混合物を、-78℃で1時間攪拌し、次いで、乾燥四面体 (10 mL) 中の (2S, 3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (4-アジドベンジル) - 3, 4, 5-トリス ((トリメチルシリル) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルバルデヒド (8、1.0 当量、2.40 g、4.71 mmol) を-78℃で加えた。浴を取り除き、反応混合物を室温に到達させ、12時間攪拌し続けた。塩化アンモニウムの飽和水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で洗浄し、続いてブライン溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の30~40%酢酸エチル) により精製して、ジエチル ((E) - 2 - ((2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (4-アジドベンジル) - 3, 4, 5-トリス ((トリメチルシリル) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) ビニル) ホスホネート (9) を無色のゲルとして得た。収量 (2.0 g、65%) ; LCMS m/z 644.5 [M+1]⁺。

30

【0983】

ジエチル ((E) - 2 - ((2R, 3S, 4R, 5S, 6R) - 6 - (4-アジドベンジル) - 3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) ビニル) ホスホネート (10) の合成:

40

メタノール (15 mL) 中のジエチル ((E) - 2 - ((2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 6 - (4-アジドベンジル) - 3, 4, 5-トリス ((トリメチルシリル) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) ビニル) ホスホネート (9、1.0 当量、2.0 g、3.11 mmol) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で、Dowex-50W X8 (0.50 g) を室温で加えた。得られた混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を真空下で濃縮して、ジエチル ((E) - 2 - ((2R, 3S, 4R, 5S, 6R) - 6 - (4-アジドベンジル) - 3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) ビニル) ホスホネート (10) をオフホワイト色の固体として得た。収量: 1.10 g (83%) ; LC-MS ; m/z, 426.47 [

50

M-1] 。

【0984】

(2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 2 - (4-アジドベンジル) - 6 - ((E) - 2 - (ジエトキシホスホリル) ビニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (11) の合成:

ピリジン (10 mL) 中のジエチル ((E) - 2 - ((2R, 3S, 4R, 5S, 6R) - 6 - (4-アジドベンジル) - 3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) ビニル) ホスホネート (10、1.00 当量、0.89 g、2.08 mmol) の攪拌溶液に、無水酢酸 (15.0 当量、2.95 mL、31.2 mmol) を、窒素下で、0℃で滴加した。冷却浴を取り除き、得られた混合物を、窒素下で、室温で 16 時間攪拌した。揮発性物質を高真空で除去し、残渣を、酢酸エチルと水性 1N-HCl との間で分配した。水層を、酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の 30% 酢酸エチル) により精製して、(2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 2 - (4-アジドベンジル) - 6 - ((E) - 2 - (ジエトキシホスホリル) ビニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (11) を濃厚なシロップとして得た。収量: 1.0 g (93%); LC-MS, m/z 554.54 [M+1]⁺。

10

【0985】

(2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 2 - (4-アミノベンジル) - 6 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテートアセテート (12) の合成:

テトラヒドロフラン: 酢酸エチル (1:1、15 mL) 中の (2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 2 - (4-アジドベンジル) - 6 - ((E) - 2 - (ジエトキシホスホリル) ビニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (11、1.00 当量、1.0 g、1.90 mmol) の攪拌溶液に、20% 炭素上水酸化パラジウム (0.50 g) および氷酢酸 (1.5 当量、0.162 mL、2.83 mmol) を、窒素下で、室温で加えた。得られた混合物を、水素ガス圧 (10 psi) 下で、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をセライト床で濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を真空下で濃縮して、(2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 2 - (4-アミノベンジル) - 6 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテートアセテート (12) を褐色の粘着性ゲルとして得た。収量: 1.0 g (粗製物); LCMS m/z 530.21 [M+1]⁺。

20

30

【0986】

((2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 2 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - (4 - (3 - (ヘキサ-5-イン-1-イル) ウレイド) ベンジル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (13) の合成:

N, N-ジメチルホルムアミド (7.0 mL) 中の (2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 2 - (4-アミノベンジル) - 6 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテートアセテート (12、1.0 当量、1.00 g、1.89 mmol) の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.0 当量、0.20 mL、1.19 mmol)、および N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 中の 4-ニトロフェニル ヘキサ-5-イン-1-イルカルバメート (5.0 当量、1.65 mL、9.44 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。これを、溶離液として水中の 20~50% アセトニトリルを使用する逆相 (Ag C-18 カラム) カラムクロマトグラフィーにより精製した。画分を、酢酸エチルで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 2 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - (4 - (3 - (ヘキサ-5-イン-1-イル) ウレイド) ベンジル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (13) を褐色の粘着性固体として得た。収量: 1.1 g (89%); LCMS

40

50

m/z 653.21 $[M+1]^+$ 。

【0987】

(2-((2R, 3R, 4R, 5R, 6R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)ベンジル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(14)の合成:

ジクロロメタン(10.0 mL)中の(2R, 3R, 4R, 5R, 6R)-2-(2-(ジエトキシホスホリル)エチル)-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)ベンジル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート(13、1.0当量、1.0 g、1.53 mmol)の攪拌溶液に、ピリジン(10.0当量、1.35 mL、15.32 mmol)を0℃に冷却し、ブロモトリメチルシラン(10.0当量、1.68 mL、15.32 mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を氷水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮して、オフホワイト色の固体を得た。それを、ジエチルエーテルでさらに洗浄し、乾燥させて、(2-((2R, 3R, 4R, 5R, 6R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)ベンジル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(14)をオフホワイト色の固体として得た。収量: 0.87 g (95%); LCMS m/z 595.21 $[M-1]^-$ 。

10

【0988】

(2-((2R, 3S, 4R, 5S, 6R)-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)ベンジル)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-101)の合成:

(2-((2R, 3R, 4R, 5R, 6R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)ベンジル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(14、0.48 g、1.0当量、0.816 mmol)を、メタノール(10.0 mL)に溶解し、0℃に冷却し、続いて、ナトリウムメトキシド(0.18 mL、1.0当量、0.816 mmol、メタノール中の25 w/v%溶液)を加えた。反応物を室温で15分間攪拌し、続いてTLCを行った。反応の完了後、中性のpHが得られるまで、Dowex-50wX8-水素型を加えた。反応物を焼結ガラス漏斗で濾過し、真空中で濃縮し、(0.1% TFA緩衝液を含む水中の30~45%アセトニトリル)を用いた逆相分取HPLC精製により精製して、(2-((2R, 3S, 4R, 5S, 6R)-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)ベンジル)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-101)を得た。収量0.015 g、(4%); LCMS, m/z 471.18 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.27 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.21 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 3H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.76-1.74 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 1H)。

20

30

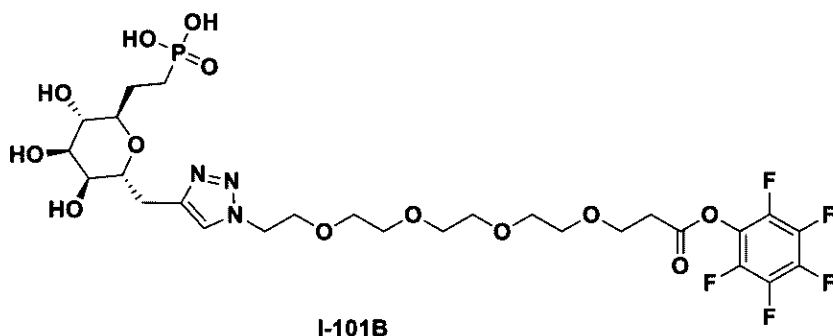
40

【0989】

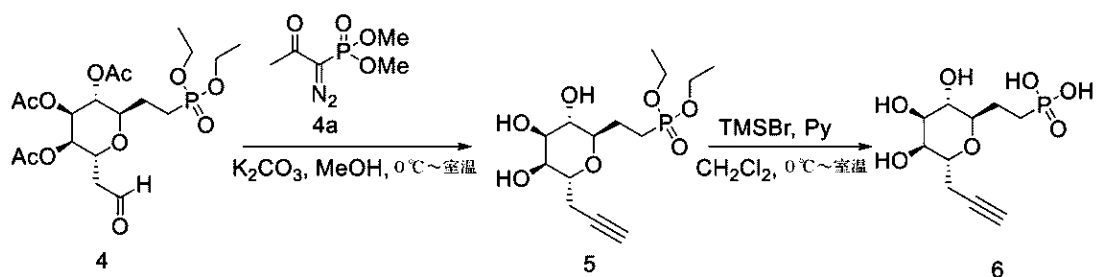
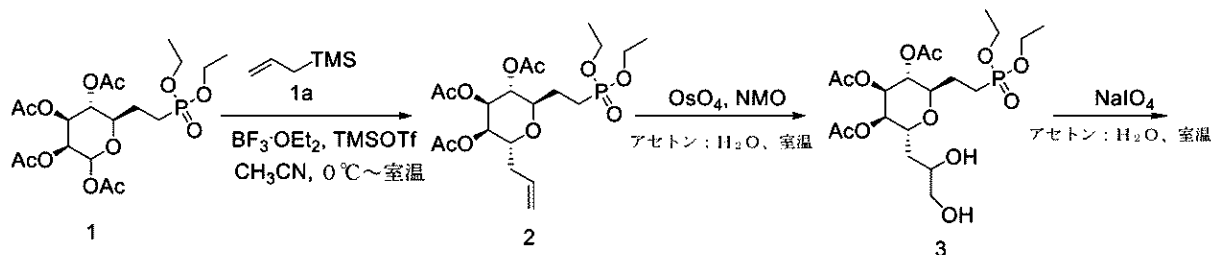
実施例101B: (2-((2R, 3S, 4R, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ)-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-101B)

50

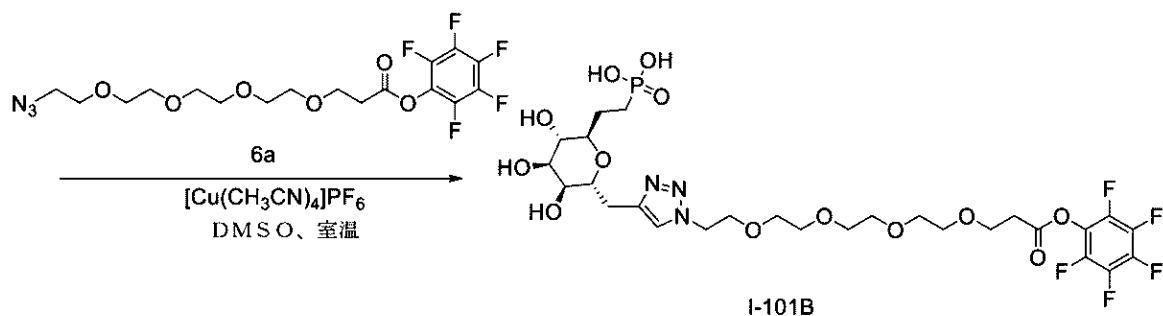
【化 4 5 8】



10



20



30

【0990】

(2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 2 - アリル - 6 - (2 - (ジエトキシホスホリル)エチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルテトラアセテート (2) の合成:

アセトニトリル (40 mL) 中の ((3S, 4S, 5R, 6R) - 6 - (2 - (ジエトキシホスホリル)エチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2, 3, 4, 5 - テトライルテトラアセテート (1、1.0 当量、4.3 g、8.91 mmol) の攪拌溶液に、アリルトリメチルシラン (1a、4.0 当量、5.67 mL、35.7 mmol) を加え、続いて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル (4.0 当量、4.4 mL、35.7 mmol) およびトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (0.3 当量、0.485 mL、2.67 mmol) を、窒素雰囲気下で、0°C で順次加えた。次いで、反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。その後、反応混合物を氷冷飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ入れ、ジクロロメタンで抽出した。有機部分をブラインで再度洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の 10% メタノールを使用) により精製して、(2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 2 - アリル - 6 -

40

50

(2- (ジエトキシホスホリル) エチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリルトリアセテート (2) を淡黄色のシロップとして得た。収量: 3.48 g、84.0%、LCMS m/z 465.0 $[M+1]^+$ 。

【0991】

(2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 2 - (2- (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - (2, 3-ジヒドロキシプロピル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリルトリアセテート (3) の合成:

N-メチルモルホリンN-オキシド (1.5当量、0.397 g、1.5当量、3.39 mmol)、続いてオスミウムテトラオキシド (0.1当量、1.44 mL、0.226 mmol、水中4.0重量%) を、アセトン-水 (5:1、30.0 mL) 中の (2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 2 - アリル-6 - (2- (ジエトキシホスホリル) エチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリルトリアセテート (2、1.0当量、1.05 g、2.26 mmol) の攪拌溶液に、室温で加えた。2時間後、TLCは、出発物質の完全な消費を示し、より低いスポットが生成された (TLCの観察に基づいて)。混合物を、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機部分を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、粗製物 (2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 2 - (2- (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - (2, 3)-ジヒドロキシプロピル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリルトリアセテート (3) を得、これを、次のステップに直接使用した。

【0992】

(2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 2 - (2- (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - (2-オキソエチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリルトリアセテート (4) の合成:

アセトン: 水 (2:1、20 mL) の混合物中の粗製物 (2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 2 - (2- (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - (2, 3-ジヒドロキシプロピル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリルトリアセテート (3、1.2 g、2.41 mmol) の攪拌溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (2当量、1.03 g、4.81 mmol) を0℃で加え、次いで室温で攪拌した。室温で2時間攪拌した後、TLCは、出発物質の完全な消費を示し、極性の低い新しいスポットがTLC上に生成された。次いで、酢酸エチルを反応混合物に加え、酢酸エチルで抽出した。有機部分を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、次いでこれをジクロロメタン中の7~10%メタノールを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 2 - (2- (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - (2-オキソエチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリルトリアセテート (4) を無色のシロップとして得た。収量: 0.91 g、81.0%。LCMS m/z 467.1 $[M+1]^+$ 。

【0993】

ジエチル (2- ((2R, 3S, 4R, 5S, 6R) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ-6 - (プロプ-2-イン-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) エチル) ホスホネート (5) の合成:

メタノール (25.0 mL) 中の (2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 2 - (2- (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - (2-オキソエチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリルトリアセテート (4、1.00当量、0.91 g、1.95 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (3当量、0.809 g、5.85 mmol)、ジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホネート (4a、2当量、0.75 g、3.9 mmol) を0℃で加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。TLCは、極性スポットの形成を示した。次いで、揮発性物質を真空中で蒸発させて、粗反応塊を得、これをジクロロメタン中の10~12%メタノールを使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ジエチル (2- ((2R, 3S, 4R, 5S, 6R) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ-6 - (プロプ-2-イン-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピ

ラン-2-イル)エチル)ホスホネート(5)を無色のシロップとして得た。収量:0.35 g、53.3%。LCMS m/z 337.0 $[M+1]^+$ 。

【0994】

(2-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(プロプ-2-イン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(6)の合成:

ジクロロメタン(15.0 mL)中のジエチル(2-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(プロプ-2-イン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホネート(5、1.0当量、0.35 g、1.04 mmol)の攪拌溶液に、ピリジン(10.0当量、0.838 mL、10.4 mmol)およびプロモトリメチルシラン(10.0当量、1.37 mL、10.4 mmol)を0℃で加え、反応混合物を室温で攪拌した。16時間後、揮発性物質を蒸発させ、粗塊を分取HPLC(0.1% TFAを含む水中の40~60%アセトニトリルを使用して、C18カラムから溶出)により精製した。所望の化合物を含む画分を収集し、凍結乾燥して、(2-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(プロプ-2-イン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(6)をオフホワイト色の固体として得た。収量:0.101 g、34.64% LCMS m/z 281.0 $[M+1]^+$ 。

10

【0995】

(2-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ)-3,6,9,12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-101B)の合成:

ジメチルスルホキシド(3 mL)中の2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル1-アジド-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカン-15-オエート(1.1当量、0.156 g、0.342 mmol)の溶液、(2-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(プロプ-2-イン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(6、1.0当量、0.087 g、0.310 mmol)、テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(2.8当量、0.324 g、0.869 mmol)を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。その後、酢酸(0.5 mL)を加え、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC(0.1% TFAを含む水中の23~41%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(2-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(1-(15-オキソ-15-(ペルフルオロフェノキシ)-3,6,9,12-テトラオキサペンタデシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸を得た。収量:0.101 g、44.1%、LCMS, m/z 738.20 $[M+1]^+$; ^1H NMR(400 MHz, D_2O 交換を含むDMSO- d_6) δ 4.44 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 4H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.53-3.46 (m, 13H), 3.29-3.28 (m, 2H), 2.97 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.86 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.82 (bs, 1H), 1.57 (bs, 1H), 1.46-1.31 (m, 2H)。

30

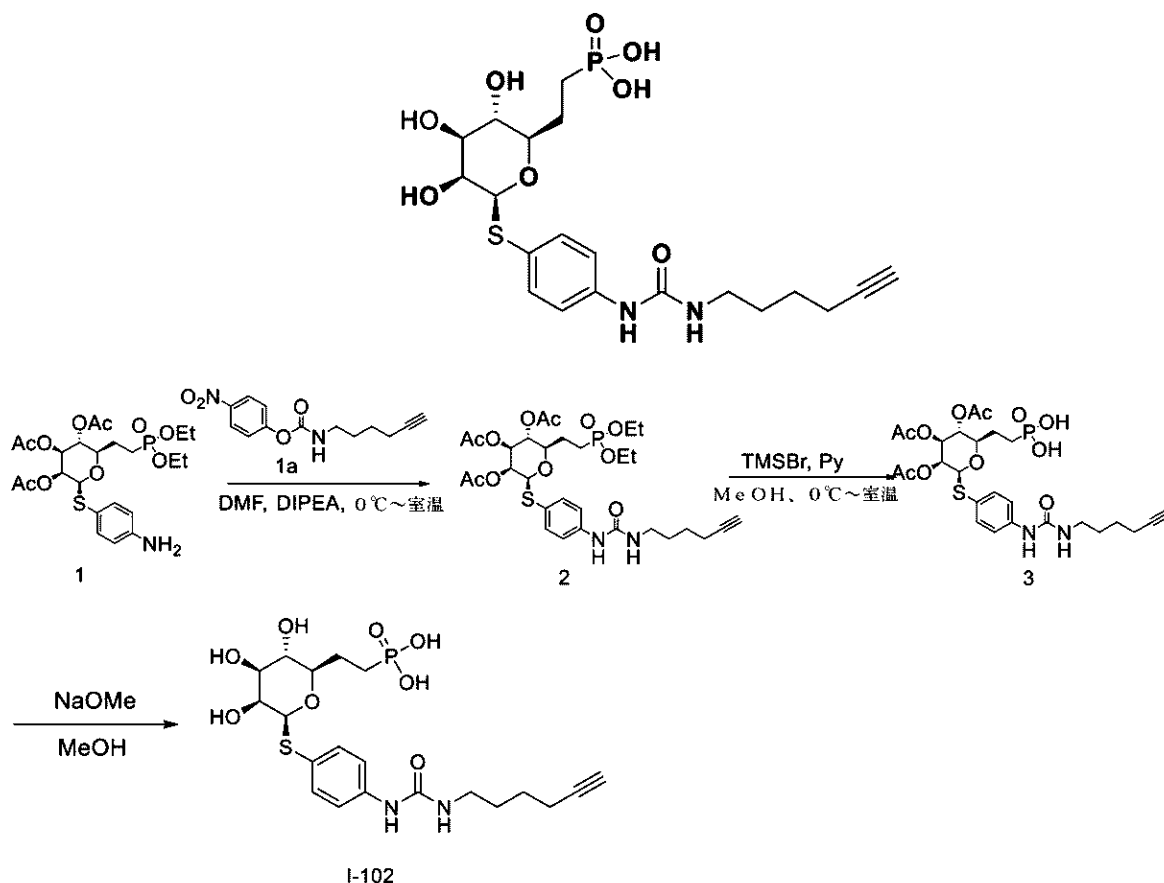
40

【0996】

実施例102: (2-((2R,3S,4S,5S,6S)-6-(4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)フェニル)チオ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-102)

50

【化 4 5 9】



10

20

【0997】

(2R, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - ((4 - (3 - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) ウレイド) フェニル) チオ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (2) の合成

N, N - ジメチルホルムアミド (12.0 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((4 - アミノフェニル) チオ) - 6 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (1, 1.0 当量、1.04 g、1.90 mmol) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2.0 当量、0.663 mL、3.80 mmol) および 4 - ニトロフェニル ヘキサ - 5 - イン - 1 - イルカルバメート (1a、2.0 当量、0.996 g、3.80 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を、LCMS によりモニタリングした。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、溶離液として水中の 20 ~ 50 % アセトニトリルを使用する逆相 (C-18 カラム) カラムクロマトグラフィーにより精製した。画分を、酢酸エチルで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(2R, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - ((4 - (3 - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) ウレイド) フェニル) チオ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (2) を褐色の粘着性固体として得た。収量：0.65 g (52.5 %) LCMS m/z. 671.22 [M+1]⁺。

30

40

【0998】

(2 - ((2R, 3R, 4S, 5S, 6S) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - ((4 - (3 - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) ウレイド) フェニル) チオ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) エチル) ホスホン酸 (3) の合成

ジクロロメタン (8.0 mL) 中の (2R, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - (ジエトキシホスホリル) エチル) - 6 - ((4 - (3 - (ヘキサ - 5 - イン - 1 - イル) ウレイド) フェニル) チオ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (2) を褐色の粘着性固体として得た。収量：0.65 g (52.5 %) LCMS m/z. 671.22 [M+1]⁺。

50

ウレイド) フェニル) チオ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (2, 1.0当量、0.25g、0.373mmol) の攪拌溶液に、ピリジン (10.0当量、0.30mL、3.73mmol) を0℃に冷却し、プロモトリメチルシラン (10.0当量、0.49mL、3.73mmol) を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を氷水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、オフホワイト色の固体を得た。それを、ジエチルエーテルでさらに洗浄し、乾燥させて、(2-((2R, 3R, 4S, 5S, 6S)-3, 4, 5-トリアセトキシ-6-((4-(3-(ヘキサ-5-イン)-1-イル)ウレイド)フェニル)チオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(3)をオフホワイト色の固体として得た。収量: 0.16g (69.8%) LCMS m/z. 614.93 [M+1]⁺。

10

【0999】

(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6S)-6-((4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)フェニル)チオ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-102)の合成

メタノール(3mL)中の(2-((2R, 3R, 4S, 5S, 6S)-3, 4, 5-トリアセトキシ-6-((4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)フェニル)チオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(3, 1.0当量、0.08g、0.142mmol)の攪拌溶液に、メタノール中のナトリウムメトキシド25w/v% (7.0当量、0.21mL、0.991mmol)をこの溶液に滴加し、反応混合物を室温で攪拌した。反応の進行を、LCMSによりモニタリングした。2時間後、反応混合物をDowex-水素型(200~400メッシュ)(pH7まで)で中和した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、0.1%TFAを含む水中の50~80%アセトニトリルを用いてC18カラムから溶出する分取HPLCにより精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、(2-((2R, 3S, 4S, 5S, 6S)-6-((4-(3-(ヘキサ-5-イン-1-イル)ウレイド)フェニル)チオ)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)ホスホン酸(化合物I-102)を白色固体として得た。収量: 0.016g、23.1%; LC-MS m/z. 489.17 [M+1]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.16 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.93 (bs, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.31 (dd, J=3.2, 9.2Hz, 1H), 3.22 (t, J=9.2Hz, 1H), 3.08 (dd, J=6.0, 11.6Hz, 2H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.77 (t, J=2.8Hz, 1H), 2.20-2.16 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.54-1.41 (m, 6H)。

20

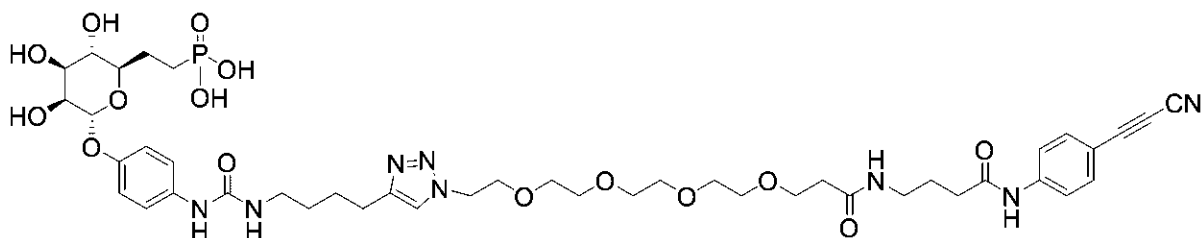
30

【1000】

実施例103: 2-[(2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-[4-[4-[1-[2-[2-[2-[2-[3-[[4-[4-(2-シアノエチニル)アニリノ]-4-オキソブチル]アミノ]-3-オキソプロポキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]トリアゾール-4-イル]ブチルカルバモイルアミノ]フェノキシ]-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イル]エチルホスホン酸(I-103)の合成

40

【化 4 6 0】



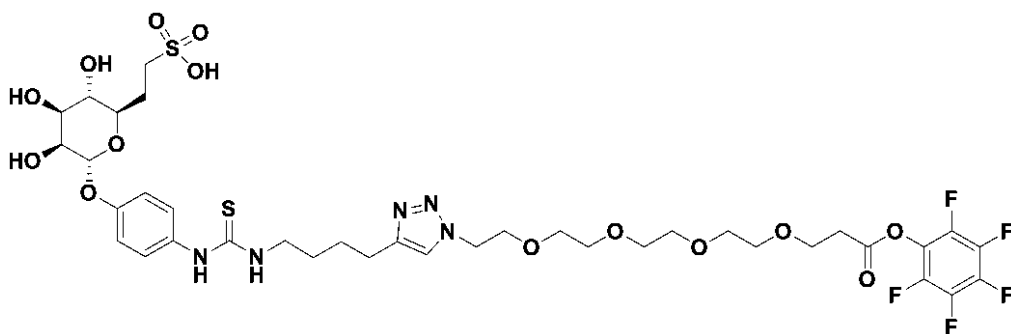
【1 0 0 1】

N₂でパージしたガラスバイアルに、NMP（1 mL）中の4-〔3-〔2-〔2-〔2-（2-アジドエトキシ）エトキシ〕エトキシ〕エトキシ〕プロパノイルアミノ〕-N-〔4-（2-シアノエチニル）フェニル〕ブタンアミド（1.05当量、20.0 mg、0.0400 mmol）の溶液を加え、続いてテトラキス（アセトニトリル）銅（I）ヘキサフルオロホスフェート（2.50当量、35.5 mg、0.0953 mmol）を加えた。得られた透明な黄色の溶液に蓋をして、室温で30分間攪拌した。LCMS分析により、反応が完了していることがわかった。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC（0.1% TFAを含む水中の15~65%アセトニトリル）（Big分取、30分間実行、製品を44%除去）により精製し、所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、所望の生成物2-〔（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-6-〔4-〔4-〔1-〔2-〔2-〔2-〔2-〔3-〔〔4-〔4-（2-シアノエチニル）アニリノ〕-4-オキソブチル〕アミノ〕-3-オキソプロポキシ〕エトキシ〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕トリアゾール-4-イル〕ブチルカルバモイルアミノ〕フェノキシ〕-3, 4, 5-トリヒドロキシ-テトラヒドロピラン-2-イル〕エチルホスホン酸を白色固体として得た。収量：19 mg、48%。¹H NMR（300 MHz, DMSO）δ 10.36（s, 1H）, 8.25（s, 1H）, 7.90（d, J=5.5 Hz, 1H）, 7.82（s, 1H）, 7.74（s, 4H）, 7.29（d, J=9.0 Hz, 2H）, 6.91（d, J=9.0 Hz, 2H）, 6.07（s, 1H）, 5.26（d, J=1.8 Hz, 1H）, 4.46（t, J=5.2 Hz, 2H）, 3.95-3.75（m, 2H）, 3.75-3.55（m, 8H）, 3.49（d, J=2.3 Hz, 1H）, 3.32（d, J=6.7 Hz, 2H）, 3.08（t, J=6.0 Hz, 4H）, 2.63（t, J=7.4 Hz, 2H）, 2.33（dt, J=17.6, 6.9 Hz, 4H）, 1.71（p, J=6.9 Hz, 2H）, 1.65-1.55（m, 1H）, 1.47（d, J=7.8 Hz, 2H）。LC-MS m/z 974 [M+1]⁺。

【1 0 0 2】

実施例 104：2-〔（2R, 3S, 4S, 5S, 6R）-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-〔4-〔4-〔1-〔2-〔2-〔2-〔2-〔3-オキソ-3-（2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノキシ）プロポキシ〕エトキシ〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕トリアゾール-4-イル〕ブチルカルバモチオイルアミノ〕フェノキシ〕テトラヒドロピラン-2-イル〕エタンスルホン酸（I-104）の合成

【化 4 6 1】



10

20

30

40

50

【1003】

N₂でパージしたガラスバイアルに、攪拌棒を用いて2-[(2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-6-[4-(ヘキサ-5-イニルカルバモチオイルアミノ)フェノキシ]-3, 4, 5-トリヒドロキシ-テトラヒドロピラン-2-イル]エタンスルホン酸(1.00当量、11.0mg、0.0225mmol)を加えた。バイアルに、NMP(2mL)中のアジド-PEG4-PFPエステル(1.26当量、13.0mg、0.0284mmol)の溶液を加え、続いてテトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(2.50当量、21.0mg、0.0563mmol)を加えた。得られた透明な黄色の溶液に蓋をして、室温で30分間攪拌した。LCMS分析により、反応が完了していることがわかった。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLC(0.1% TFAを含む水中の15~65%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、所望の生成物2-[(2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-[4-[4-[1-[2-[2-[2-[2-[3-オキソ-3-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノキシ)プロポキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]トリアゾール-4-イル]ブチルカルバモチオイルアミノ]フェノキシ]テトラヒドロピラン-2-イル]エタンスルホン酸を白色固体として得た。収量: 9.5mg、収率42%。¹H NMR(300MHz, DMSO) δ 9.28(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.24(d, J=8.3Hz, 2H), 6.97(d, J=8.4Hz, 2H), 5.31(s, 1H), 4.46(t, J=5.2Hz, 2H), 3.77(q, J=6.2, 5.7Hz, 6H), 3.55-3.40(m, 16H), 3.33(q, J=7.8, 6.1Hz, 2H), 3.02(t, J=5.9Hz, 2H), 2.62(d, J=7.0Hz, 2H), 2.10(q, J=14.4, 14.0Hz, 2H), 1.58(s, 5H)。LC-MS m/z 947[M+1]⁺。

10

20

【1004】

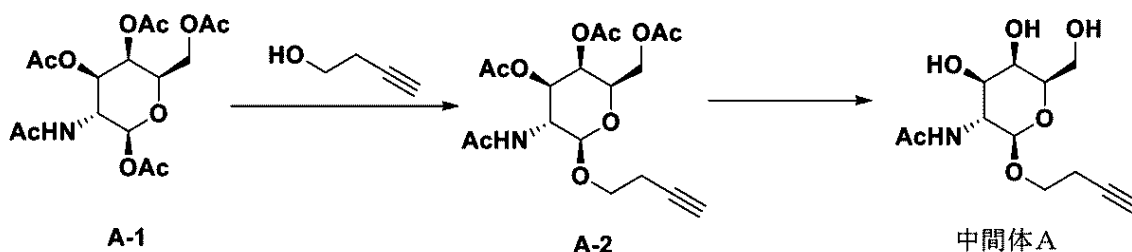
ASGPRリガンド-リンカーの実施例

ASGPRの実施例105

[(2R, 3R, 4R, 5R, 6R)-3, 4-ビス(アセチルオキシ)-6-(ブター-3-イン-1-イルオキシ)-5-アセトアミドオキサ-2-イル]酢酸メチル(中間体A)の合成

30

【化462】



【1005】

活性化された4 Å分子篩(5.0g)および[(2R, 3R, 4R, 5R, 6S)-3, 4, 6-トリス(アセチルオキシ)-5-アセトアミドオキサ-2-イル]メチルアセテート(A-1)(5.0g、12.8mmol)に、ジクロロメタン(50mL)を加え、室温で5分間攪拌し、続いてブター-3-イン-1-オール(2.92mL、3.0当量、38.5mmol)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌し、次いで0℃に冷却した。トリフルオロホウ酸ジエチル(4.75mL、38.5mmol)を、上記の反応混合物に滴加し、室温で10分間再び攪拌し、続いて51℃で5時間還流した。TLCは、反応の完了を確認し、トリエチルアミンを加えて、トリフルオロホウ酸ジエチルを(中性pHまで)クエンチし、セライト床で濾過し、続いてロータリーエバポレーターで濃縮した。得られた濃厚な残渣を、溶離液としてジクロロメタン中の60~75%酢酸エ

40

50

チルを用いたシリカゲルカラム精製により精製し、中間体 A-2 をオフホワイト色の発泡体として得た。収量：4.50 g、87%； $R_f = 0.45$ （ジクロロメタン中の 7.5%メタノール）；LC-MS m/z 400.0 $[M+1]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 11.2, 3.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.14–4.09 (m, 2H), 3.99–3.90 (m, 3H), 3.71–3.65 (m, 1H), 2.49–2.47 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

【1006】

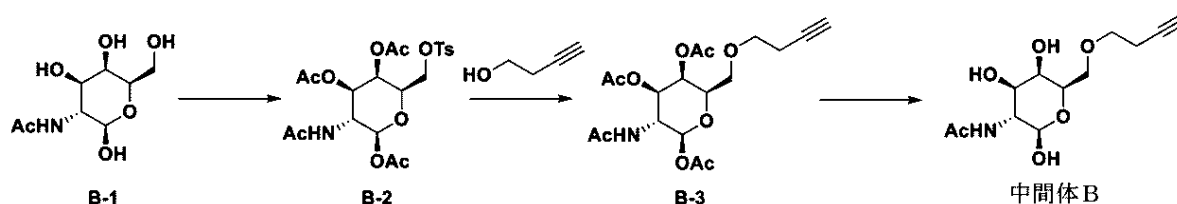
中間体 A-2 (7.8 g、17.5 mmol) をメタノール (50 mL) に溶解し、0℃に冷却した。メタノール中のナトリウムメトキシド 25 w/v% (2.48 mL、11.3 mmol) をこの溶液に滴加し、反応を室温で 3 時間維持した。TLCを確認し、反応の完了後、1N HCl を滴加して、ナトリウムメトキシドをクエンチした。メタノールを蒸発させ、得られた残渣をジエチルエーテル (30 mL × 4) で洗浄した。得られた粗残渣を、分取 HPLC (0.1% TFAH を含む水中の 5~20% アセトニトリル) により精製して、中間体 A を白色固体として得た。収量：2.6 g、84%；LC-MS m/z 274.0 $[M+1]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.97–3.86 (m, 3H), 3.82–3.73 (m, 5H), 2.49–2.44 (m, 2H), 2.04 (s, 3H)。

【1007】

A S G P R の実施例 106

N-((2R, 3R, 4R, 5R, 6R)-6-((ブタ-3-イン-1-イルオキシ)メチル)-2,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトアミド (中間体 B) の合成

【化 463】



【1008】

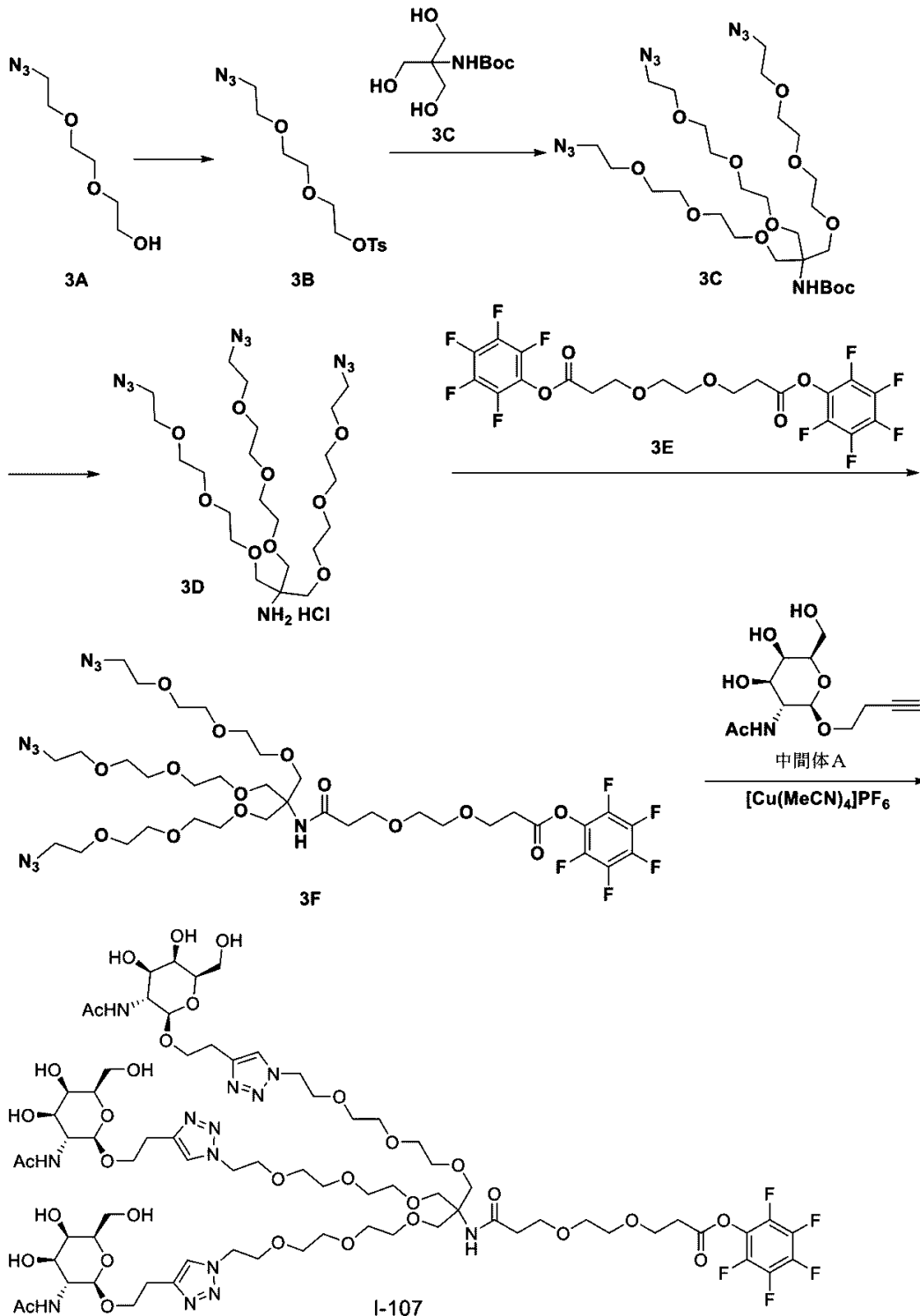
ジクロロメタン中の p-トルエンスルホニルコリド (1.1 当量) の溶液を、ジクロロメタン中の N-((2R, 3R, 4R, 5R, 6R)-2,4,5-トリヒドロキシ-6-((ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アセトアミド (B-1) (1 当量) の攪拌溶液に 0℃でゆっくりと加える。反応混合物を室温に温め、LC-MS によってモニタリングして、所望の一級アルコールトシレート (中間体 B-2) の完全な形成を示す。ピリジン (3.5 当量) を加え、続いて無水酢酸 (3.1 当量) を加える。反応混合物を室温で攪拌し、LC-MS によってモニタリングして、中間体 B-2 の完全な形成を示し、シリカゲルクロマトグラフィーによって単離する。水素化ナトリウム (1.1 当量) を、テトラヒドロフラン中のブタ-3-イン-1-オール (1.1 当量) の攪拌溶液に 0℃で加える。0℃で 10 分間攪拌した後、テトラヒドロフラン中の中間体 B-2 (1 当量) の溶液を加える。得られた混合物を室温に温め、LC-MS によってモニタリングして、中間体 B-3 の完全な形成を示し、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって単離する。メタノール中のナトリウムメトキシド (3 当量) を、メタノール中の中間体 B-3 (1 当量) の攪拌溶液に 0℃で加える。得られた混合物を、LC-MS が中間体 B への完全な変換を示すまで 0℃で攪拌し、これを逆相クロマトグラフィーによって分離する。

【1009】

A S G P R の実施例 107

三価 GalNAc リガンド A ペルフルオロフェニルエステル（化合物 I-107）の合成

【化 464】



【1010】

ジクロロメタン中の p-tert-ブチルエンスルホニルクロリド（1.1 当量）の溶液を、ジクロロメタン中の 2-（2-（2-アジドエトキシ）エトキシ）エタン-1-オール（3A）（1 当量）およびピリジン（1.2 当量）の攪拌溶液に加えた。得られた混合物を室温で攪拌し、LC-MS によってモニタリングして、化合物 3B の完全な形成を示し、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって単離する。水素化ナトリウムを、THF 中の t e

tert-ブチル (1, 3-ジヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-2-イル)カルバメート (3C) (1当量) および化合物 3B (3.3当量) の攪拌混合物に -78℃で加える。LC-MSが化合物 3C への完全な変換を示し、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって単離するまで、冷却浴を取り除き、得られた混合物を、室温で攪拌する。ジエチルエーテル中の HCl (3当量) を、室温で、ジクロロメタン中の tert-化合物 3C (1当量) の攪拌溶液に加える。LC-MSが完全な変換を示すまで、得られた混合物を、室温で攪拌し、次いで揮発性物質をロータリーエバポレーターで除去して、化合物 3D を得る。ジイソプロピルエチルアミン (2当量) を、室温でジクロロメタン中の化合物 3D (1当量) の攪拌溶液に加える。LC-MSが化合物 3F への完全な変換を示し、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより単離するまで、ビス(ペルフルオロフェニル) 3, 3'-(エタン-1, 2-ジイルビス(オキシ))ジプロピオネート (3E) (1.1当量) を加え、得られた混合物を室温で攪拌する。化合物 3F (1当量) および中間体 A (1当量) を、室温で DMSO に攪拌しながら溶解する。LC-MSが化合物 I-107 への完全な変換を示し、これを逆相分取 HPLC により精製し、続いて凍結乾燥するまで、テトラキス(アセトニトリル)銅 (I) テトラフルオロボレート (3当量) を加え、得られた混合物を室温で攪拌する。

10

20

30

40

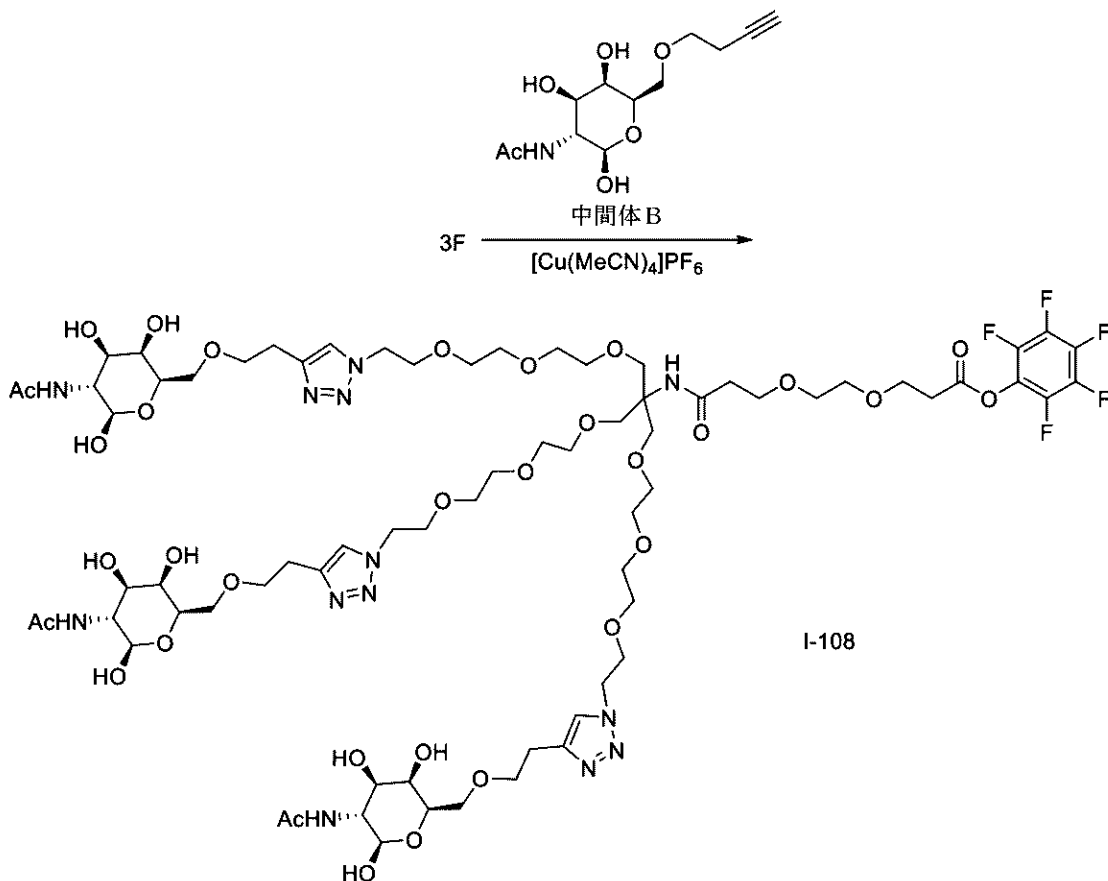
50

【1011】

ASGPR の実施例 108

三価 GalNAc リガンド B ペルフルオロフェニルエステル (化合物 I-108) の合成

【化 465】



【1012】

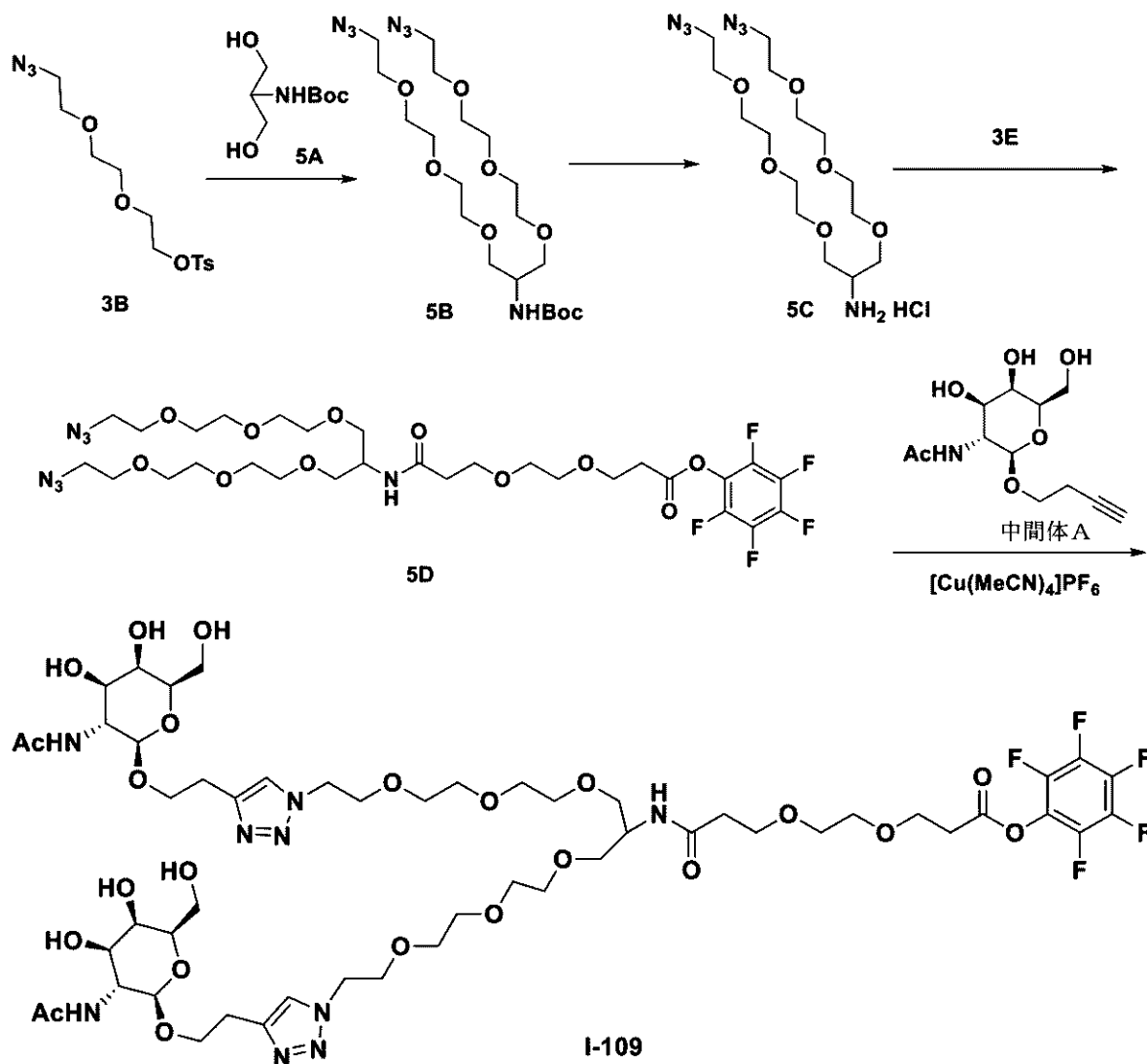
化合物 3F (1当量) および中間体 B (1当量) を、室温で DMSO に攪拌しながら溶解する。LC-MSが化合物 I-108 への完全な変換を示し、これを逆相分取 HPLC により精製し、続いて凍結乾燥するまで、テトラキス(アセトニトリル)銅 (I) テトラフルオロボレート (3当量) を加え、得られた混合物を室温で攪拌する。

【1013】

A S G P R の実施例 109

二価 Ga l N A c リガンド A ペルフルオロフェニルエステル（化合物 I - 109）の合成

【化 466】



10

20

30

【1014】

水素化ナトリウムを、THF中のtert-ブチル（1，3-ジヒドロキシプロパン-2-イル）カルバメート（5A）（1当量）および化合物3B（3.3当量）の攪拌混合物に-78℃で加える。LC-MSが化合物5Bへの完全な変換を示し、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって単離するまで、冷却浴を取り除き、得られた混合物を、室温で攪拌する。ジエチルエーテル中のHCl（3当量）を、室温で、ジクロロメタン中の化合物5B（1当量）の攪拌溶液に加える。LC-MSが完全な変換を示すまで、得られた混合物を、室温で攪拌し、次いで揮発性物質をロータリーエバポレーターで除去して、化合物5Cを得る。ジイソプロピルエチルアミン（2当量）を、室温でジクロロメタン中の化合物5C（1当量）の攪拌溶液に加える。LC-MSが化合物5Dへの完全な変換を示し、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより単離するまで、ビス（ペルフルオロフェニル）3，3'-（エタン-1，2-ジイルビス（オキシ））ジプロピオネート（化合物3E）（1.1当量）を加え、得られた混合物を室温で攪拌する。化合物5D（1当量）および中間体A（1当量）を、室温でDMSOに攪拌しながら溶解する。LC-MSが化合物I-5への完全な変換を示し、これを逆相分取HPLCにより精製し、続いて凍結

40

50

乾燥するまで、テトラキス（アセトニトリル）銅（I）テトラフルオロボレート（3当量）を加え、得られた混合物を室温で撹拌する。

【1015】

上記の合成後に、41mgの化合物I-109を得た。LC-MS m/z 1336.7 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.87 (s, 2H), 4.65–4.61 (m, 4H), 4.47 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.23–4.11 (m, 2H), 4.01–3.91 (m, 10H), 3.88–3.82 (m, 10H), 3.81 (s, 1H), 3.79–3.77 (m, 4H), 3.76–3.73 (m, 12H), 3.72–3.68 (m, 14H), 3.63–3.55 (m, 6H), 3.09 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.00 (t, J=6.4 Hz, 4H), 1.88 (s, 6H)。

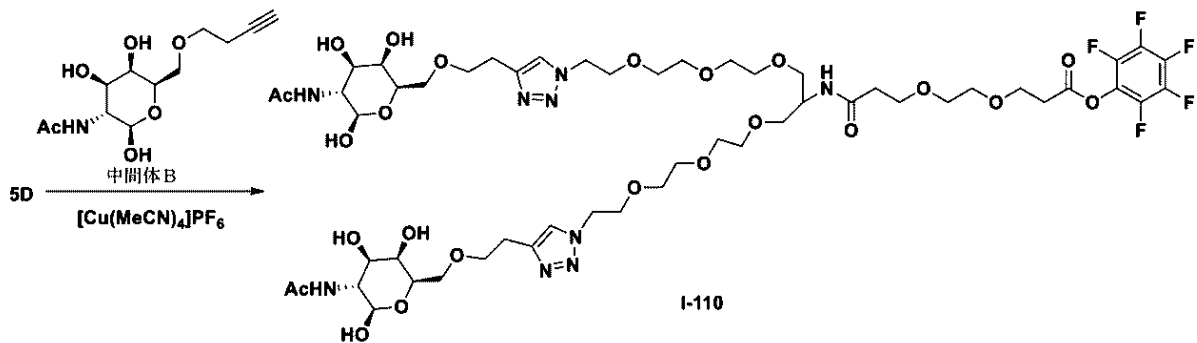
10

【1016】

ASGPRの実施例110

二価GalNAcリガンドBペルフルオロフェニルエステル（化合物I-106）の合成

【化467】



20

【1017】

化合物5D（1当量）および中間体B（1当量）を、室温でDMSOに撹拌しながら溶解する。LC-MSが化合物I-110への完全な変換を示し、これを逆相分取HPLCにより精製し、続いて凍結乾燥するまで、テトラキス（アセトニトリル）銅（I）テトラフルオロボレート（3当量）を加え、得られた混合物を室温で撹拌する。

30

【1018】

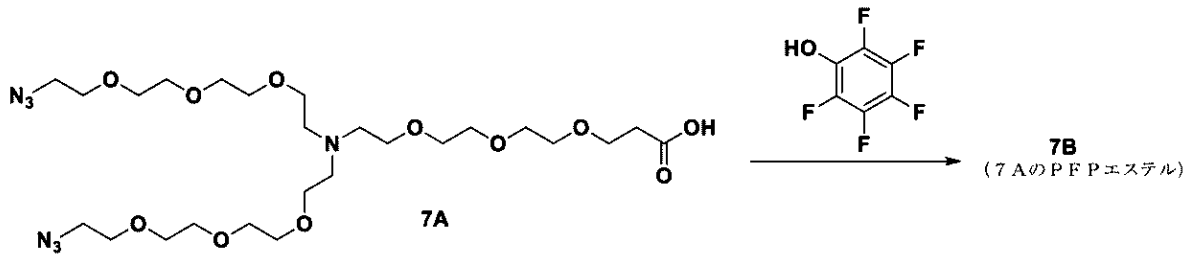
ASGPRの実施例111

二価GalNAcリガンドAペルフルオロフェニルエステル（化合物I-111）の合成

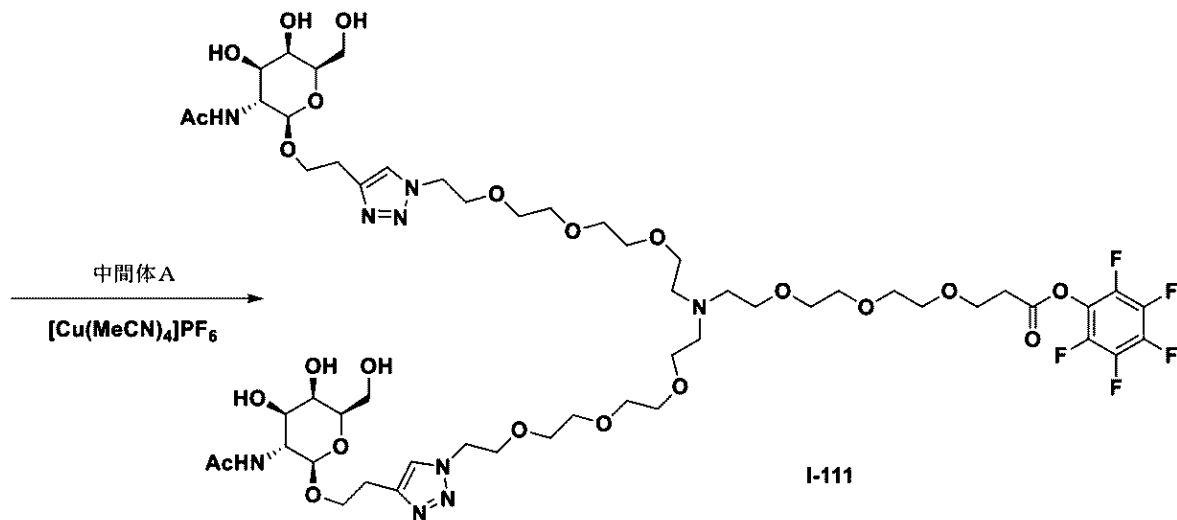
40

50

【化 4 6 8】



10



20

【1019】

N-(酸-PEG3)-N-ビス(PEG3-アジド)(7A)(1.00当量)およびDIPC(1.00当量)を、NMPに攪拌しながら溶解する。5分後、NMP中の2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェノール(1.50当量)の溶液を加える。得られた透明な溶液に蓋をし、室温で2時間攪拌し、その時点で触媒量のDMAPを加える。24時間後、得られた混合物を、攪拌棒を備えた1ドラムバイアル内で中間体A(2.00当量)に加える。2分後、テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(5.00当量、54.7mg、0.147mmol)を加える。得られた淡黄色の溶液に蓋をして、室温で30分間攪拌する。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLCにより精製する。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-111を得る。

30

【1020】

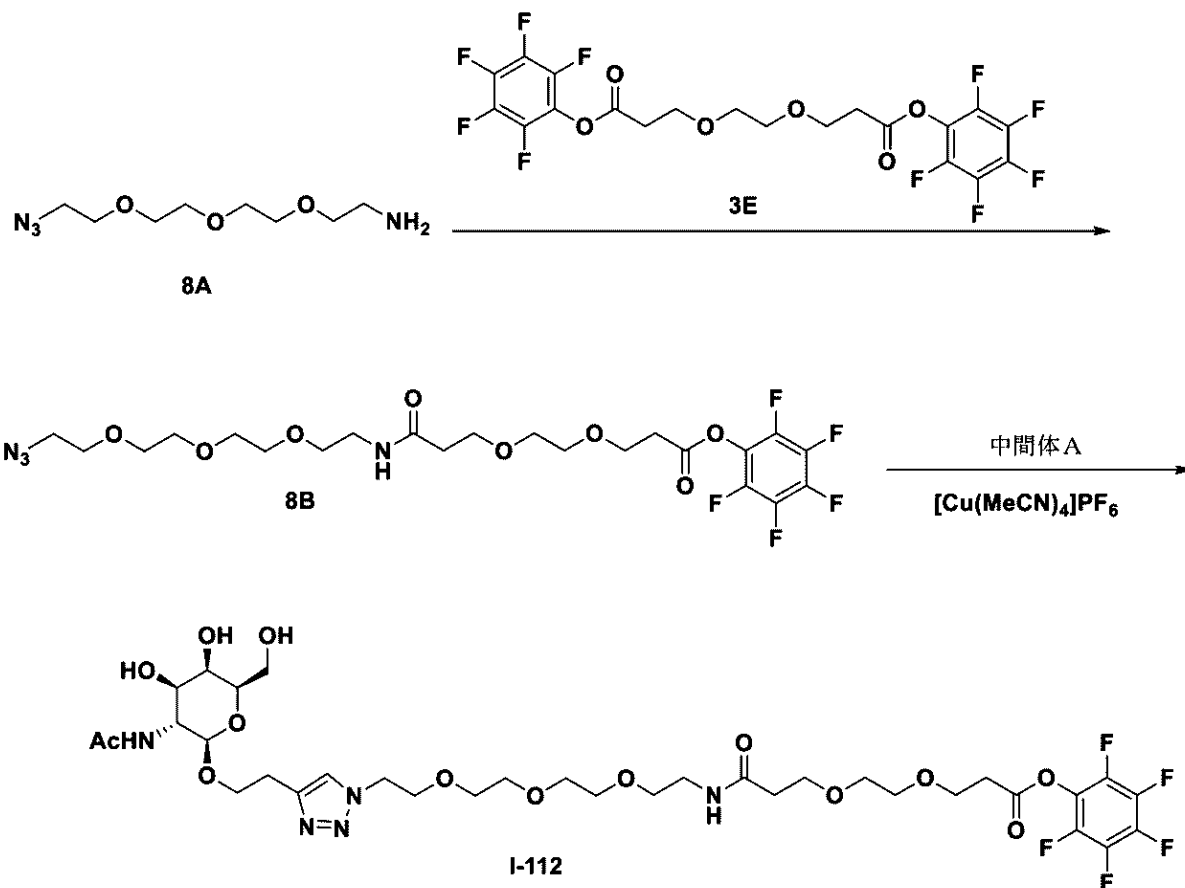
ASGPRの実施例112

GalNa cリガンドAペルフルオロフェニルエステル(化合物I-112)の合成

40

50

【化 4 6 9】



10

20

【1 0 2 1】

NMP中のビス(ペルフルオロフェニル)3,3'-(エタン-1,2-ジイルビス(オキシ))ジプロピオネート(化合物3E)(1当量)の溶液を、NMP中の2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)エタン-1-アミン(8A)(1当量)の溶液に加える。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、次いで中間体A(1当量)に加える。5分間攪拌した後、テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(3当量)を加える。得られた混合物を室温で30分間攪拌する。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取HPLCにより精製する。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-8を得る。

30

【1 0 2 2】

化合物I-8を、以下の代替ステップで合成した。

【1 0 2 3】

テトラヒドロフラン(5mL、10体積)中の化合物3E(1.0当量、0.50g、0.929mmol)の溶液に、化合物8A(1.0当量、0.203g、0.929mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.0当量、0.34mL、1.86mmol)を加えた。反応混合物を、室温で2時間攪拌した。反応の進行を、LCMSによりモニタリングした。完了したときに、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、逆相分取HPLC(0.1%TFAを含む水中55~65%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、ペルフルオロフェニル1-アジド-13-オキソ-3,6,9,16,19-ペンタオキサ-12-アザドコサン-22-オエート(化合物8B)を無色の粘性液体として得た。収量:0.130g、23%; LCMS m/z 573.25 [M+1]⁺。

40

【1 0 2 4】

ジメチルスルホキシド(2mL)中の化合物8B(1.0当量、0.070g、0.1

50

22 mmol) の溶液に、中間体 A (1.0 当量、0.0334 g、0.122 mmol) を加えた。テトラキス (アセトニトリル) 銅 (I) ヘキサフルオロホスフェート (2.5 当量、0.100 g、0.306 mmol) を加える前に、反応混合物を 5 分間攪拌した。反応混合物を、室温で 1 時間攪拌した。反応の進行を、LCMS によりモニタリングした。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 35 ~ 55% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 I-112 を無色の粘性液体として得た。収量：0.015 g、14.5%；LCMS m/z 846.33 $[M+1]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, D₂O) 7.83 (s, 1H), 4.60–4.58 (m, 2H), 4.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.17–4.13 (m, 1H), 3.97–3.90 (m, 5H), 3.88–3.72 (m, 6H), 3.70–3.49 (m, 16H), 3.37–3.34 (m, 2H), 3.05 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.84 (s, 3H)。

10

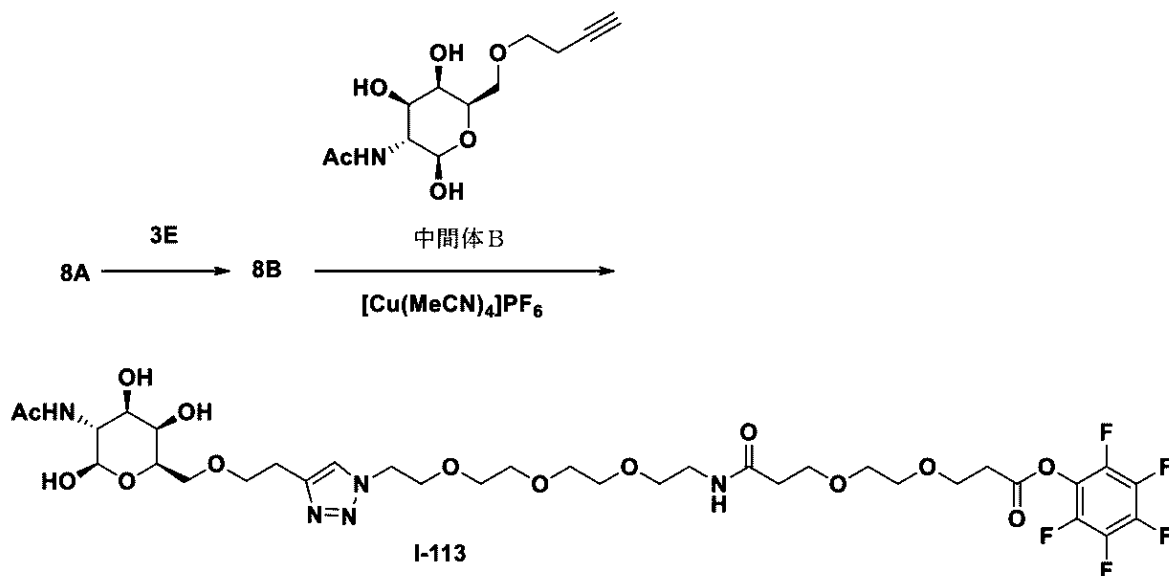
【1025】

ASGPR の実施例 113

ペルフルオロフェニル 1-(4-(2-(2-(2R, 3R, 4R, 5R, 6R)-5-アセトアミド-3, 4, 6-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メトキシ)エチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-13-オキソ-3, 6, 9, 16, 19-ペンタオキサ-12-アザドコサン-22-オエト (化合物 I-113) の合成

20

【化 470】



30

【1026】

NMP 中のビス (ペルフルオロフェニル) 3, 3'-(エタン-1, 2-ジイルビス (オキシ)) ジプロピオネート (化合物 3E) (1 当量) の溶液を、NMP 中の 2-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エタン-1-アミン (8A) (1 当量) の溶液に加える。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで中間体 B (1 当量) に加える。5 分間攪拌した後、テトラキス (アセトニトリル) 銅 (I) ヘキサフルオロホスフェート (3 当量) を加える。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌する。反応混合物を、NMP、エタノール、および酢酸の混合物で希釈し、濾過し、分取 HPLC により精製する。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 I-113 を得る。

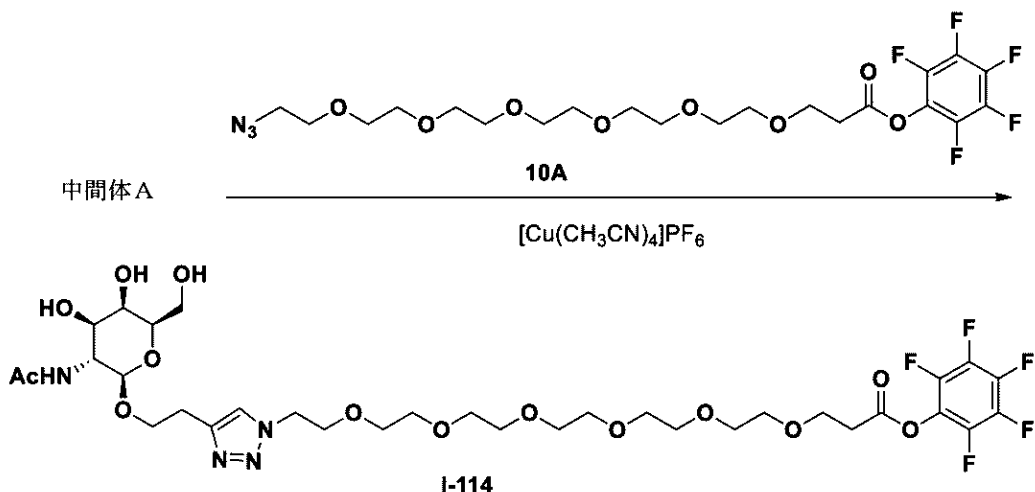
40

【1027】

ASGPR の実施例 114：化合物 I-114 の合成

50

【化 4 7 1】



10

【1 0 2 8】

ジメチルスルホキシド (1 mL) 中のペルフルオロフェニル 1-アジド-3, 6, 9, 12, 15, 18-ヘキサオキサヘニコサン-21-オエート (10A) (1.0 当量、0.0998 g、0.183 mmol) の溶液に、中間体 A (1.0 当量、0.050 g、0.183 mmol) を加え、5 分間攪拌した。次いで、テトラキス (アセトニトリル) 銅 (I) ヘキサフルオロホスフェート (2.5 当量、0.170 g、0.457 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応の進行を、LC-MS によりモニタリングした。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取 HPLC (0.1% 酢酸を含む水中の 30~45% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 I-114 をオフホワイト色の固体として得た。収量：0.022 g、14.1%；LC-MS m/z 819.24 $[\text{M}+1]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.81 (s, 1H), 4.57–4.55 (m, 2H), 4.40 (d, $J=19.2$ Hz, 1H), 4.16–4.11 (m, 1H), 3.94–3.85 (m, 6H), 3.80–3.73 (m, 3H), 3.71–3.59 (m, 22H), 3.04 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.81 (s, 3H)。

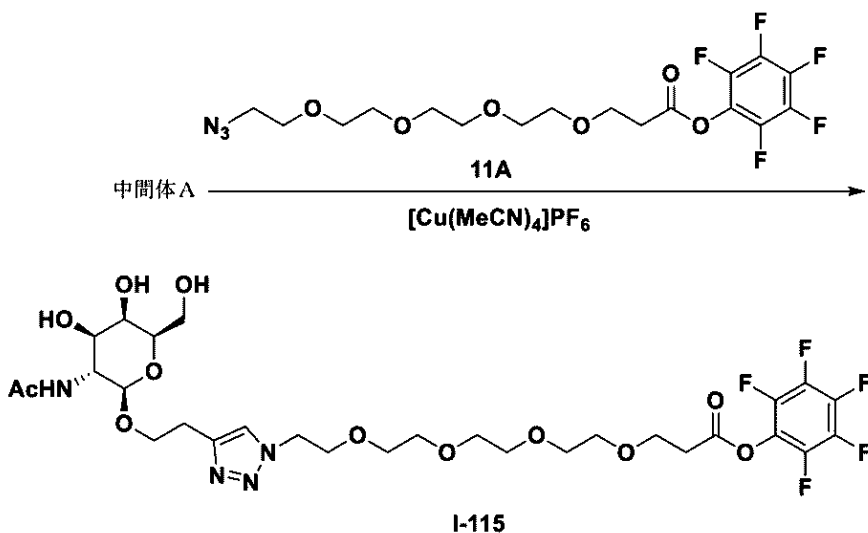
20

30

【1 0 2 9】

ASGPR の実施例 115：化合物 I-115 の合成

【化 4 7 2】



40

【1 0 3 0】

50

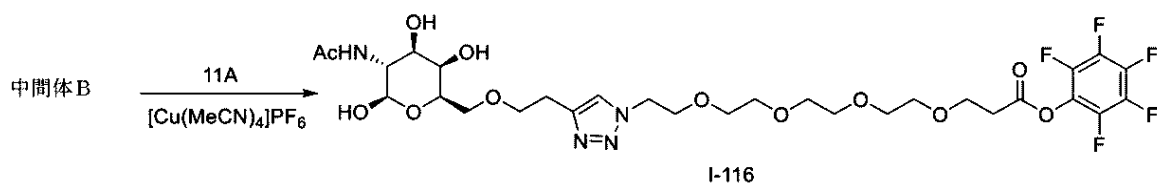
ジメチルスルホキシド（2 mL）中の2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル1-アジド-3, 6, 9, 12-テトラオキサヘキサデカン-16-オエート（11A）（86.2 mg、183 μ mol）の溶液に、中間体A（50.0 mg、183 μ mol）を加え、5分間攪拌し、次いでテトラキス（アセトニトリル）銅（I）ヘキサフルオロホスフェート（0.168 g、0.512 mmol）を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC（0.1% TFAを含む水中の35～55%アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-115を無色の粘性液体として得た。収量：0.015 g、11%；LC-MS m/z 731.2 [M+1]⁺；¹H NMR（400 MHz, D₂O） δ 7.82（2, 1H），4.60–4.57（m, 2H），4.43（d, J=8.1 Hz, 1H），4.20–4.12（m, 1H），3.96–3.90（m, 4H），3.85–3.57（m, 17H），3.25–3.15（m, 1H），3.08–3.04（m, 2H），2.98–2.94（m, 2H），1.83（s, 3H），1.27（t, J=7.16, 2H）。

10

【1031】

ASGPRの実施例116：化合物I-116の合成

【化473】



20

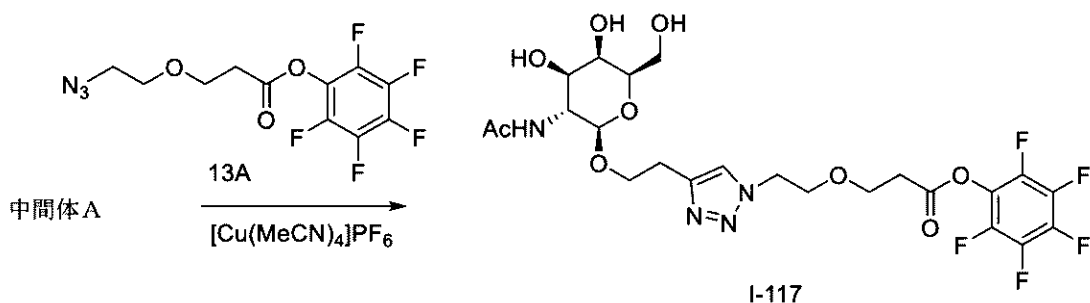
【1032】

化合物11A（1当量）および中間体B（1当量）を、室温でDMSOに攪拌しながら溶解する。LC-MSが化合物I-116への完全な変換を示し、これを逆相分取HPLCにより精製し、続いて凍結乾燥するまで、テトラキス（アセトニトリル）銅（I）テトラフルオロボレート（3当量）を加え、得られた混合物を室温で攪拌する。

【1033】

ASGPRの実施例117：化合物I-117の合成

【化474】



40

【1034】

化合物13A（1当量）および中間体A（1当量）を、室温でDMSOに攪拌しながら溶解する。LC-MSが化合物I-113への完全な変換を示し、これを逆相分取HPLCにより精製し、続いて凍結乾燥するまで、テトラキス（アセトニトリル）銅（I）テトラフルオロボレート（3当量）を加え、得られた混合物を室温で攪拌する。

【1035】

化合物I-117を、以下の代替ステップで合成した。ジメチルスルホキシド（2 mL）中のペルフルオロフェニル3-（2-アジドエトキシ）プロパノエート（化合物13A）（1.0当量、0.07 g、0.220 mmol）の溶液に、中間体A（1.0当量、0.06 g、0.220 mmol）を加えて、5分間攪拌した。次いで、テトラキス（ア

50

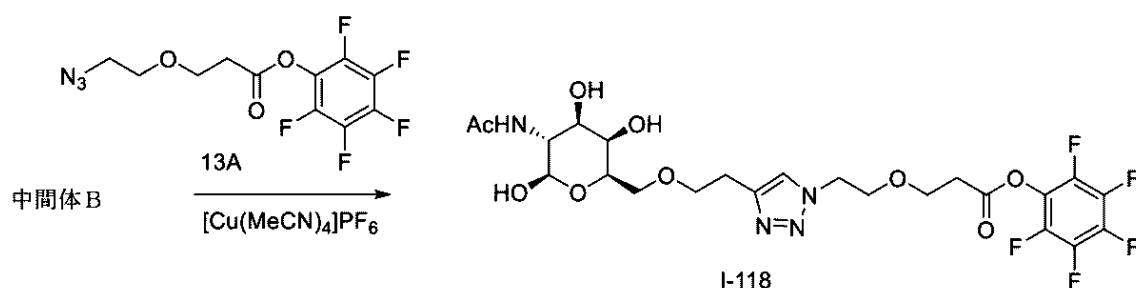
セトニトリル) 銅 (I) ヘキサフルオロホスフェート (2.5 当量、0.204 g、0.549 mmol) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応の進行を、LCMS によりモニタリングした。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取 HPLC (0.1% 酢酸を含む水中の30~52% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 I-117 を白色固体として得た。収量: 0.020 g、15%; LC-MS m/z 599.1 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.75 (s, 1H), 4.78–4.57 (m, 2H), 4.39 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.15–4.08 (m, 2H), 3.99 (t, $J=4.6$ Hz, 2H), 3.90–3.86 (m, 3H), 3.81–3.72 (m, 4H), 3.67–3.64 (m, 2H), 2.97 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.83 (s, 3H)。

10

【1036】

ASGPR の実施例 118: 化合物 I-118 の合成

【化 475】



20

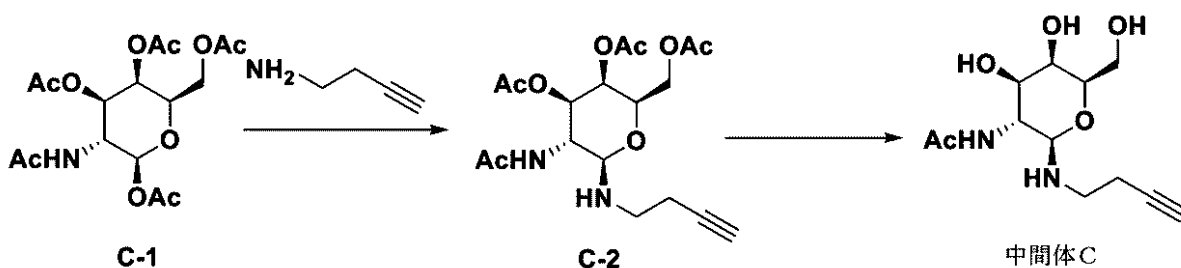
【1037】

化合物 13A (1 当量) および中間体 B (1 当量) を、室温で DMSO に攪拌しながら溶解する。LC-MS が化合物 I-118 への完全な変換を示し、これを逆相分取 HPLC により精製し、続いて凍結乾燥するまで、テトラキス (アセトニトリル) 銅 (I) テトラフルオロボレート (3 当量) を加え、得られた混合物を室温で攪拌する。

【1038】

ASGPR の実施例 119: 中間体 C の合成

【化 476】



30

【1039】

活性化 4 Å 分子篩および [(2R, 3R, 4R, 5R, 6S)-3, 4, 6-トリス (アセチルオキシ)-5-アセトアミドオキサシ-2-イル] メチルアセテート (C-1) (1 当量) に、ジクロロメタンを加える。反応溶液に、ブター-3-イン-1-アミン (3 当量) を加える。トリフルオロホウ酸ジエチル (2 当量) を加える前に、反応混合物を 0 °C に冷却する。反応物を、室温で攪拌し、次いで 16 時間加熱還流する。水性 NaHCO₃ を加えて、トリフルオロホウ酸ジエチルをクエンチし、DCM 層を分配し、MgSO₄ で乾燥させる。溶液を濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮する。溶離液としてジクロロメタン中の 60~75% 酢酸エチルを用いたシリカゲルカラム精製を使用して、中間体 C-2 を得る。

40

【1040】

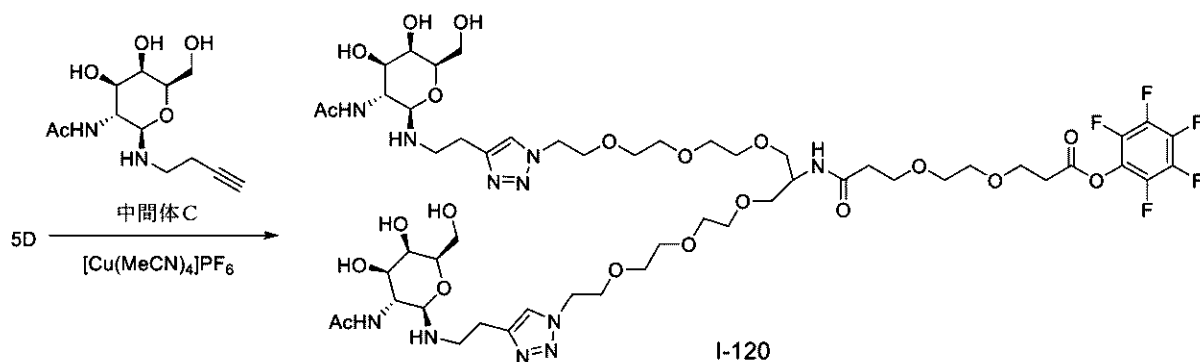
50

中間体 C-2 (1 当量) をメタノールに溶解し、0 °C に冷却する。メタノール中のナトリウムメトキシド 25 w / v % (10 当量) を、この溶液に滴加する。反応を、室温で 3 時間維持する。反応の完了後、1 N HCl を滴加して、ナトリウムメトキシドをクエンチする。メタノールを蒸発させ、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄する。得られた粗残渣を、分取 HPLC (0.1 % TFAH を含む水中の 5 ~ 20 % アセトニトリル) により精製して、中間体 C を得る。

【1041】

ASGPR の実施例 120 : 化合物 I-120 の合成

【化 477】



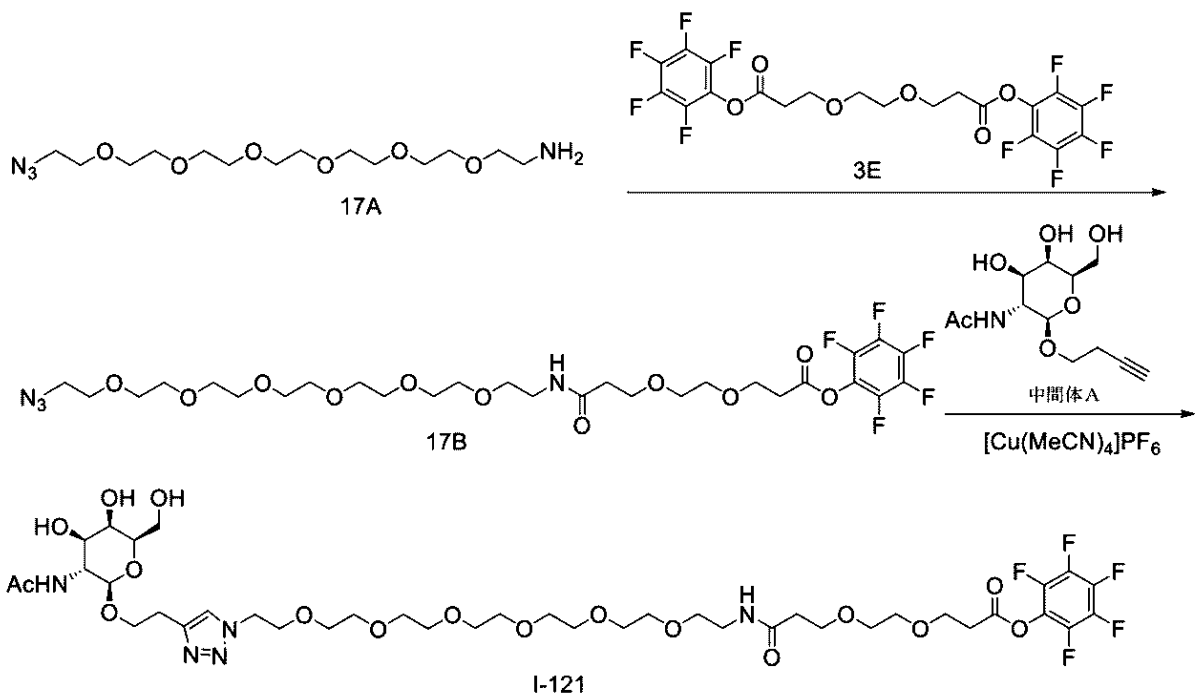
【1042】

化合物 5D (1 当量) および中間体 C (1 当量) を、室温で DMSO に攪拌しながら溶解する。LC-MS が化合物 I-120 への完全な変換を示し、これを逆相分取 HPLC により精製し、続いて凍結乾燥するまで、テトラキス (アセトニトリル) 銅 (I) テトラフルオロボレート (3 当量) を加え、得られた混合物を室温で攪拌する。

【1043】

ASGPR の実施例 121 : 化合物 I-121 の合成

【化 478】



【1044】

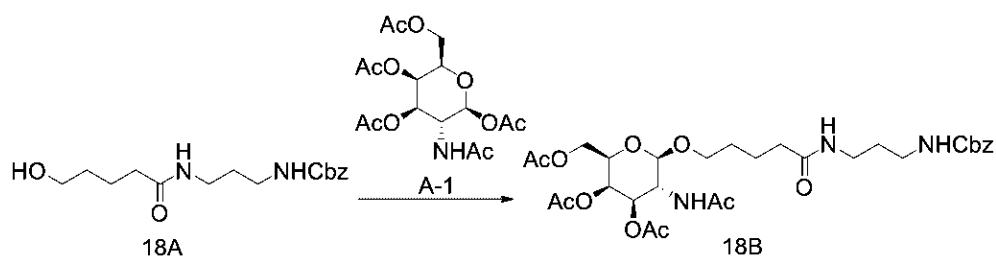
化合物 17B は、化合物 8A の代わりに化合物 17A を使用して、化合物 8B について記載された手順を使用して合成された。化合物 I-121 は、化合物 8B (32 mg) の

代わりに化合物 17B を使用して、化合物 I-8 について記載された手順を使用して合成された。LC-MS m/z 978.3 [M+1]⁺。

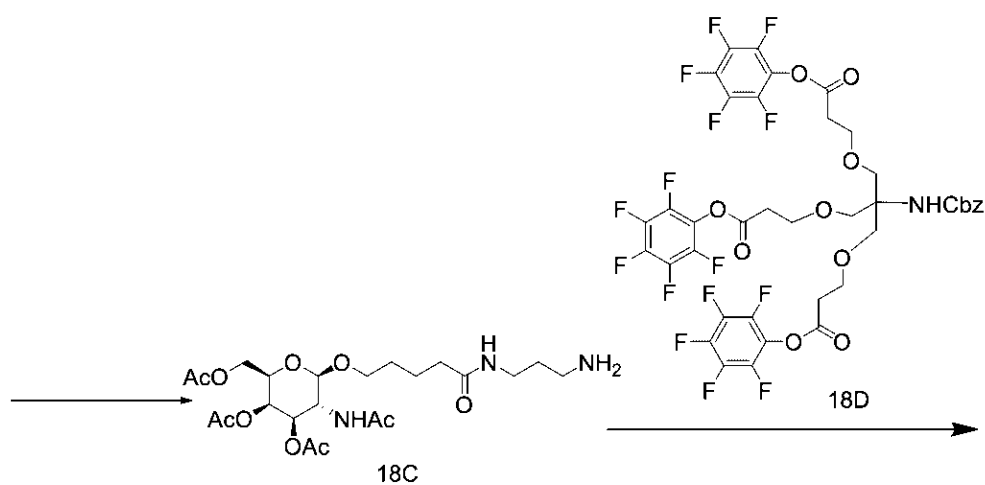
【1045】

ASGPR の実施例 122：化合物 I-122 の合成

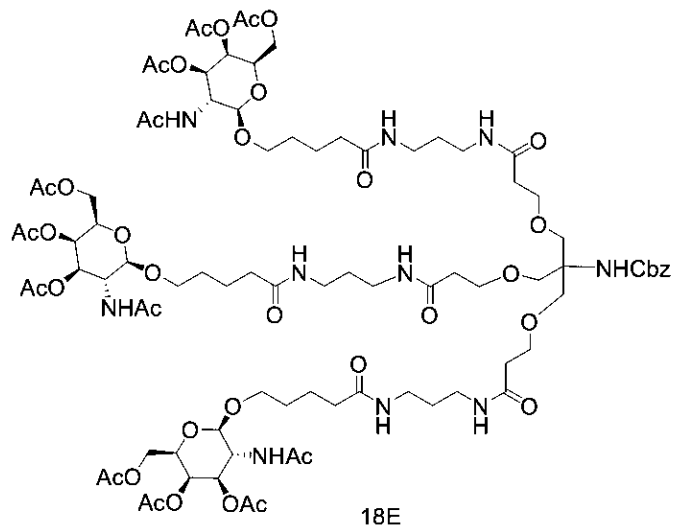
【化 479-1】



10



20

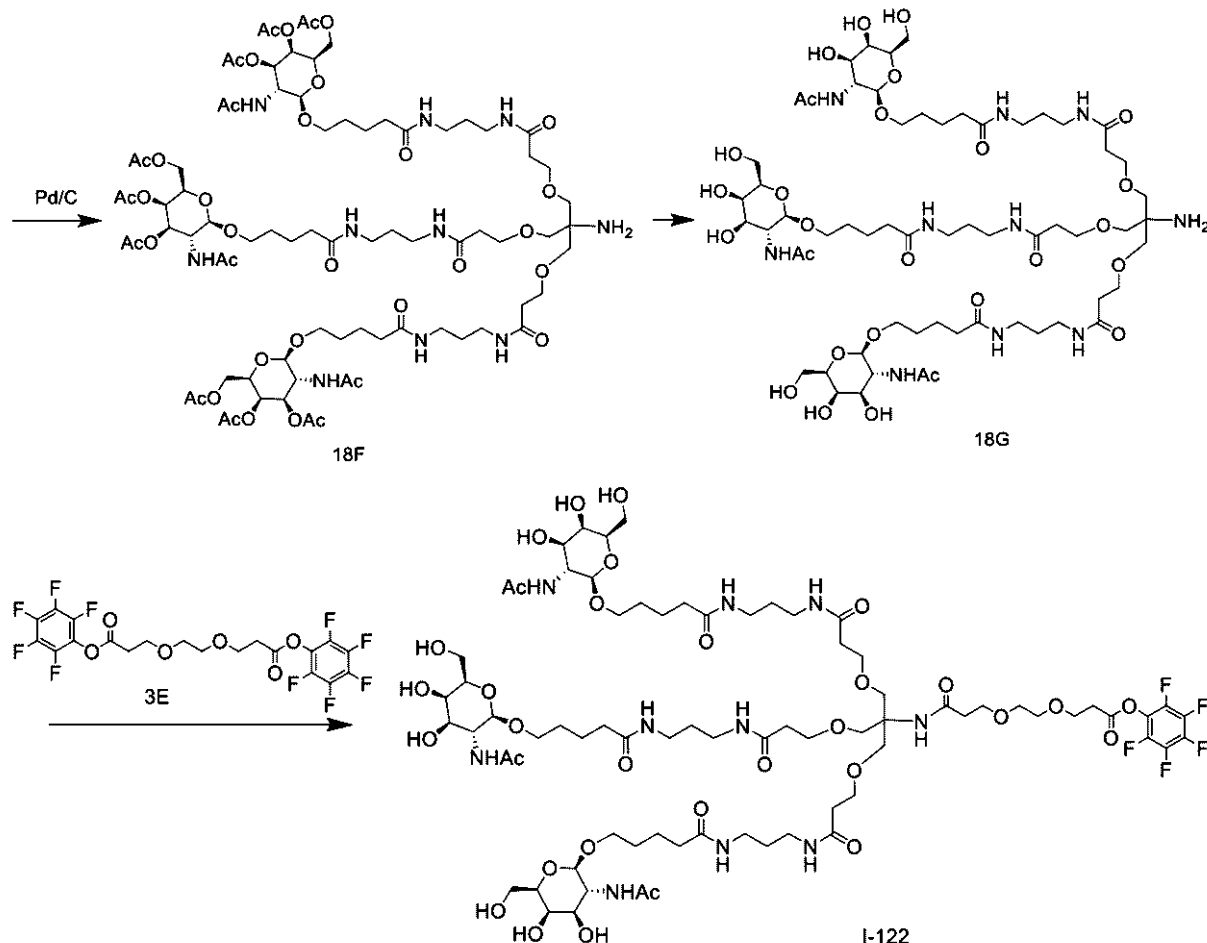


30

40

50

【化 4 7 9 - 2】



10

20

【1046】

ジクロロメタン（50.0 mL）中の化合物 A-1（1.0 当量、5.05 g、13.0 mmol）およびベンジル N-[3-(5-ヒドロキシペンタンアミド)プロピル]カルバメート（化合物 18A）（1.0 当量、4.00 g、13.0 mmol）の溶液に、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート（1.1 当量、2.52 mL、14.3 mmol）を室温で滴加した。反応混合物を、40℃で5時間攪拌した。完了後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高真空下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、水中の0～30%アセトニトリルを使用する逆相クロマトグラフィーにより精製して、化合物 18B を黄色の粘性液体として得た。収量：（5.80 g、70.12%）；LCMS m/z 638.2 [M+1]⁺

30

【1047】

メタノール（40.0 mL）中の化合物 18B（1.0 当量、4.80 g、7.53 mmol）の溶液に、10%パラジウム炭素（1.60 g）を加え、水素雰囲気下で、室温で4時間攪拌した。完了後、反応混合物をシリンジフィルターで濾過し、濾液を濃縮し、乾燥させて、粗製物を得た。粗製物をジエチルエーテルで粉砕して、化合物 18C を淡黄色の粘性液体として得た。収量：（3.4 g、80.73%）；LCMS m/z 504.37 [M+1]⁺。

40

【1048】

N,N-ジメチルホルムアミド（30.0 mL）中の2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル 3-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-[3-オキソ-3-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェノキシ)プロポキシ]-2-{[3-オキソ-3-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェノキシ)プロポキシ]メチル

50

｝プロポキシ)プロパノエート(18D)(1.0当量、1.20g、1.24mmol)および化合物18C(3.0当量、1.87g、3.71mmol)の溶液を、室温で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を濃縮し、乾燥させて、粗製物を得た。粗製物を、ジクロロメタン中の20%メタノールを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物18Eを淡黄色の粘性液体として得た。収量：(1.60g、67.05%)；LCMS m/z 1926.78 $[M-1]^-$ 。

【1049】

メタノール(20mL)および酢酸(1.0mL)中の化合物18E(1.0当量、1.60g、0.830mmol)の溶液に、10%パラジウム炭素(250mg)を加えた。反応混合物を、水素雰囲気下で、室温で16時間攪拌した。完了後、反応混合物をセライト床で濾過し、濾液を濃縮し、真空下で乾燥させて、化合物18Fを淡黄色の粘性液体として得た。収量：1.45g(粗製物)；LCMS m/z 1794.05 $[M+1]^+$ 。

10

【1050】

メタノール(10mL)中の化合物18F(1.0当量、1.45g、0.808mmol)の溶液に、25%ナトリウムメチレート溶液(8.0当量、1.45mL、6.47mmol)を0℃で加えた。反応混合物を、室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を濃縮し、乾燥させて、粗製物を得た。粗製物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC(0.1%TFAを含む水中の30%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物18Gをオフホワイト色の半固体として得た。収量：(0.20g、17.4%)；LCMS m/z 1415.77 $[M+1]^+$ 。

20

【1051】

ジメチルスルホキシド(1.00mL)中の化合物18G(1.0当量、0.090g、0.0636mmol)の溶液に、化合物3E(1.0当量、0.030g、0.0636mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC(0.1%酢酸を含む水中の42%アセトニトリル(0~13分))により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-122をオフホワイト色の固体として得た。収量：0.004g、3.55%；LC-MS m/z 1769.93 $[M+1]^+$ ； ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.84(b s, 3H), 7.73(b s, 3H), 7.63(d, J=9.2Hz, 3H), 7.13(s, 1H), 4.58-4.54(m, 4H), 4.47(b s, 3H), 4.22(d, J=8.8Hz, 3H), 3.77-3.67(m, 12H), 3.53-3.52(m, 30H), 3.32-3.27(m, 4H), 3.02(b s, 14H), 2.29(t, J=6.0Hz, 6H), 2.05(t, J=7.2Hz, 6H), 1.79(s, 9H), 1.50-1.41(m, 18H)。

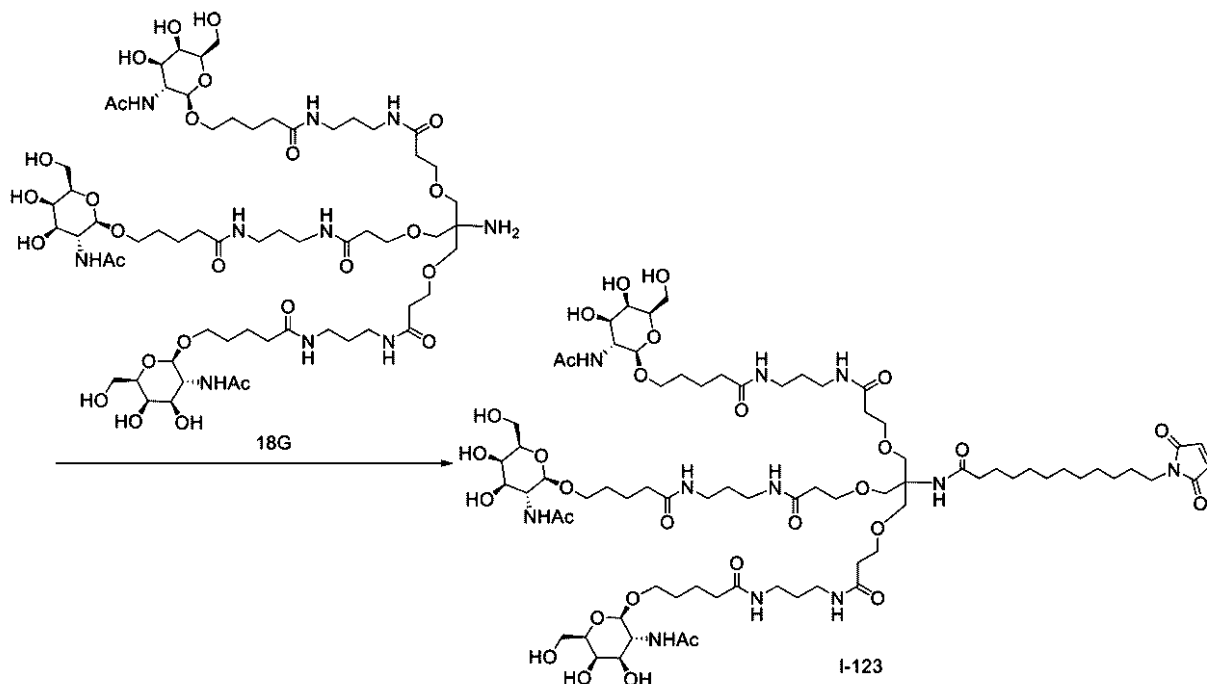
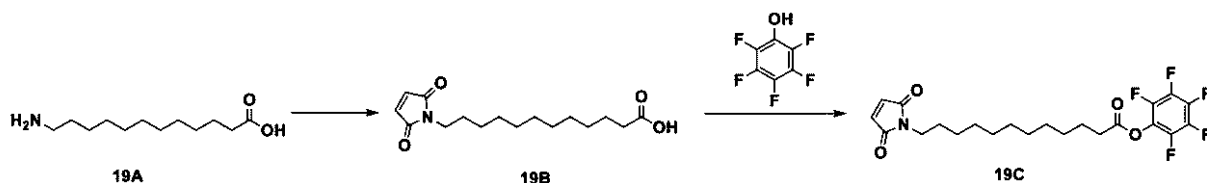
30

【1052】

ASGPRの実施例123：N-[1,3-ビス(2-{[3-(5-{[(2R,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)オキサン-2-イル]オキシ}ペンタンアミド)プロピル]カルバモイル}エトキシ)-2-[(2-{[3-(5-{[(2R,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)オキサン-2-イル]オキシ}ペンタンアミド)プロピル]カルバモイル}エトキシ)メチル]プロパン-2-イル]-12-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ドデカンアミド(化合物I-123)の合成

40

【化 4 8 0】



【1 0 5 3】

酢酸 (15.00 mL) 中の 12-アミノドデカン酸 (19A) (2.00 g、9.29 mmol) の溶液に、2,5-ジヒドロフラン-2,5-ジオン (1.09 g、11.1 mmol) を加え、反応混合物を 120℃ で 16 時間還流した。完了後、反応混合物を真空下で濃縮して、粗化合物を得、これをシリカゲルおよび溶離液としてジクロロメタン中の 5% メタノールを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 19B をオフホワイト色の固体として得た。収量：1.60 g (57.17%) ; LCMS m/z 294.3 [M-1]⁻。

【1 0 5 4】

テトラヒドロフラン (15.00 mL) 中の化合物 19B (0.300 g、1.02 mmol) の溶液に、ペンタフルオロフェノール (168 mg、0.914 mmol) およびジイソプロピルメタンジイミン (0.192 mL、1.22 mmol) を 0℃ で加えた。次いで、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。完了後、反応混合物を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルおよび溶離液としてヘキサン中の 5% ~ 7% 酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 19C をオフホワイト色の固体として得た。収量：0.250 g (53.34%) ELSD-MS m/z 479.0 [M+18]⁺。

【1 0 5 5】

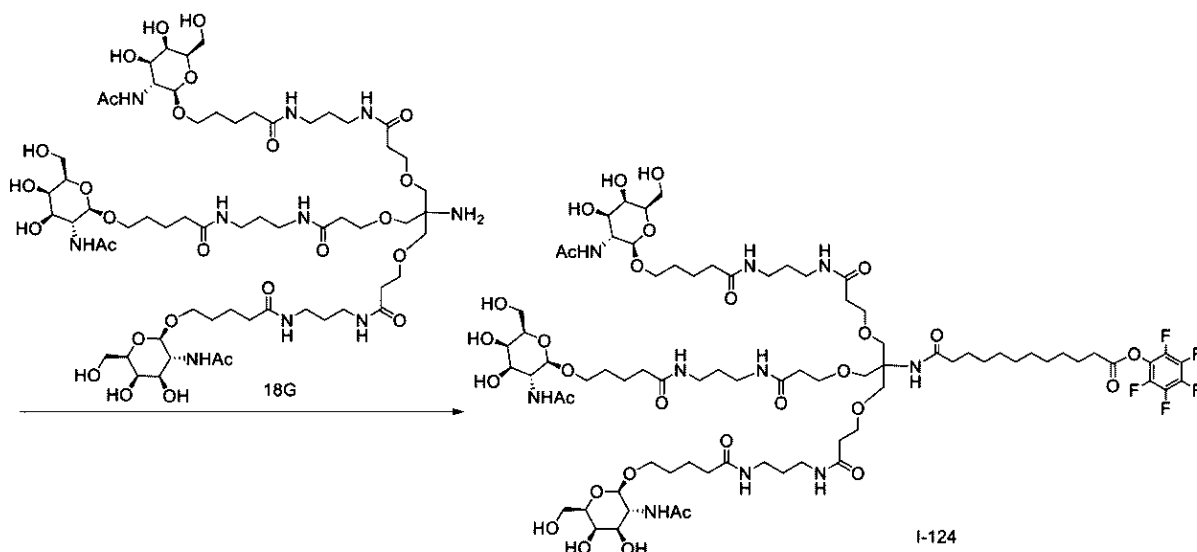
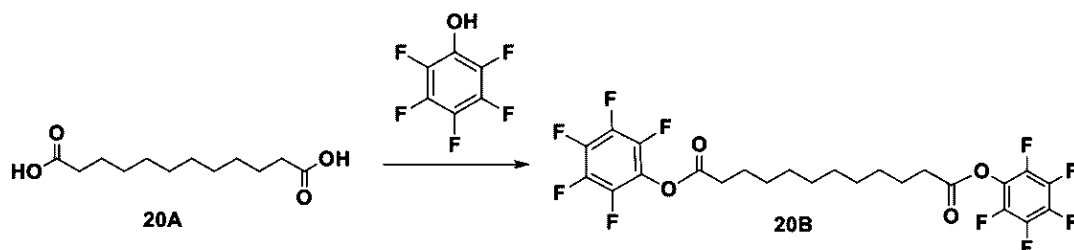
ジメチルスルホキシド (1.0 mL) 中の化合物 18G (0.060 g、0.04 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.015 mL、0.084 mmol) および化合物 19C (0.019 g、0.04 mmol) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取 HPLC (0.1% TFA を含む水中の 25 ~ 45% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物 I-123 をオフホワイト色の固体として得た。収量：0.0035 g、4.88% ; LC-MS m/z 1692.93 [

$M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (t, $J=5.2$ Hz, 3H), 7.73 (t, $J=6.0$ Hz, 3H), 7.61 (d, $J=9.6$ Hz, 3H), 6.98 (s, 3H), 4.57–4.53 (m, 7H), 4.22 (d, $J=8.4$ Hz, 3H), 3.72–3.63 (m, 9H), 3.55–3.51 (m, 20H), 3.37–3.27 (m, 10H), 3.04–3.01 (m, 12H), 2.29 (t, $J=6.4$ Hz, 6H), 2.05 (t, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.81 (bs, 8H), 1.51–1.41 (m, 24H), 1.21 (s, 14H).

【1056】

ASGPRの実施例124：化合物I-124の合成

【化481】



【1057】

0℃で酢酸エチル(10.00 mL)中のドデカン二酸(20A)(1.00 g、4.34 mmol)の溶液に、ペンタフルオロフェノール(1.60 g、8.68 mmol)およびジイソプロピルメタンジイミン(1.91 mL、13.0 mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。完了後、反応混合物をセライト床で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。得られた粗化合物を、溶離液としてヘキサン中の5%酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物20Bをオフホワイト色の固体として得た。収量：1.00 g(40.95%)；LCMS m/z 580.39 $[M+18]^+$ 。

【1058】

ジメチルスルホキシド(1.0 mL)中の化合物18G(45.0 mg、0.031 mmol)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.016 mL、0.093 mmol)および化合物20B(17.9 mg、0.031 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を分取HPLC(0.1%トリフルオロ酢酸を含む水中の40~60%アセトニトリル)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-124をオフホワイト色の固体として得た。収量：0.006 g(10.52%)；LCMS m/z 1793.94 [

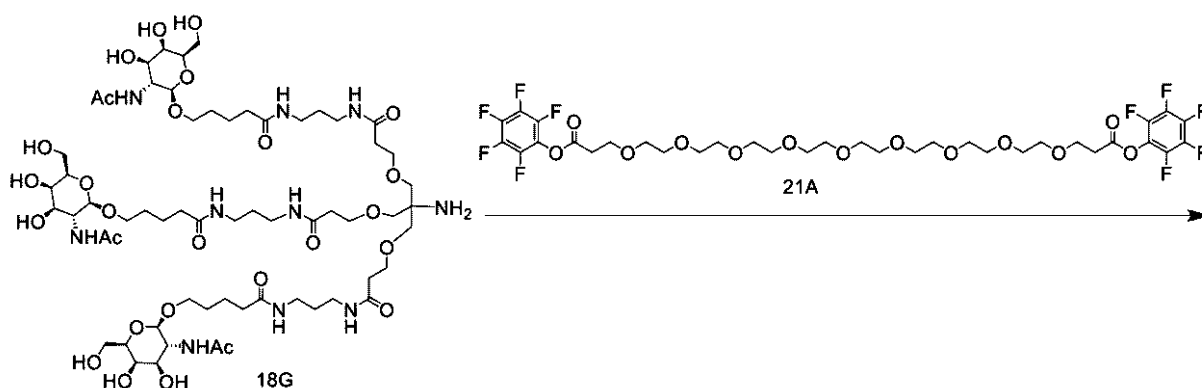
$M+1]^+$, 897.99 $[M/2+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (t, $J=5.6$ Hz, 3H), 7.73 (t, $J=5.2$ Hz, 3H), 7.60 (d, $J=9.2$ Hz, 3H), 6.99 (s, 1H), 4.57–4.47 (m, 6H), 4.46 (d, $J=4.4$ Hz, 3H), 4.21 (d, $J=8.4$ Hz, 3H), 3.70–3.63 (m, 9H), 3.55–3.49 (m, 21H), 3.32–3.28 (m, 4H), 3.02 (t, $J=5.6$ Hz, 12H), 2.76 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.27 (t, $J=6.4$ Hz, 6H), 2.03 (t, $J=7.2$ Hz, 8H), 1.79 (s, 9H), 1.70–1.67 (m, 2H), 1.52–1.41 (m, 20H), 1.23 (bs, 14H).

【1059】

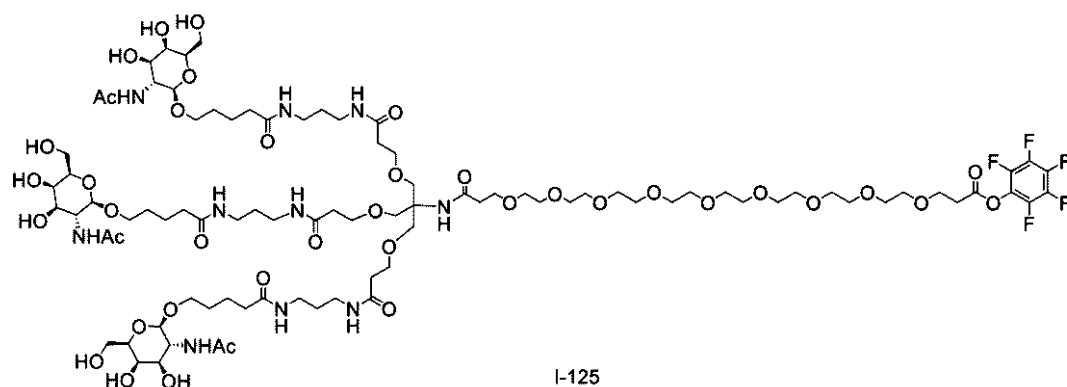
10

ASGPRの実施例125：化合物I-125の合成

【化482】



20



30

【1060】

ジメチルスルホキシド (1.00 mL) 中の化合物 18G (1.0 当量、0.10 g、0.070 mmol) の溶液に、エチルビス (プロパン-2-イル) アミン (3.0 当量、39.1 μL 、0.212 mmol) およびビス (2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル) 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28-ノナオキサヘントリアコンタン二酸 (21A) (1.0 当量、0.0598 g、0.070 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC (0.1% 酢酸を含む水中の50% アセトニトリル (0~10分)) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-125をオフホワイト色の固体として得た。収量：0.006 g、4.09%；LC-MS m/z 1039.74 $[M/2+1]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.45 (d, $J=8.4$ Hz, 3H), 3.96–3.83 (m, 11H), 3.80–3.58 (m, 61H), 3.24–3.19 (m, 12H), 3.10 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.52–2.47 (m, 8H), 2.27 (t, $J=6.0$ Hz, 6H), 2.02 (s, 9H), 1.75–1.70 (m, 6H), 1.58–1.50 (m, 12H), 1.35–1.34 (m, 1H)。

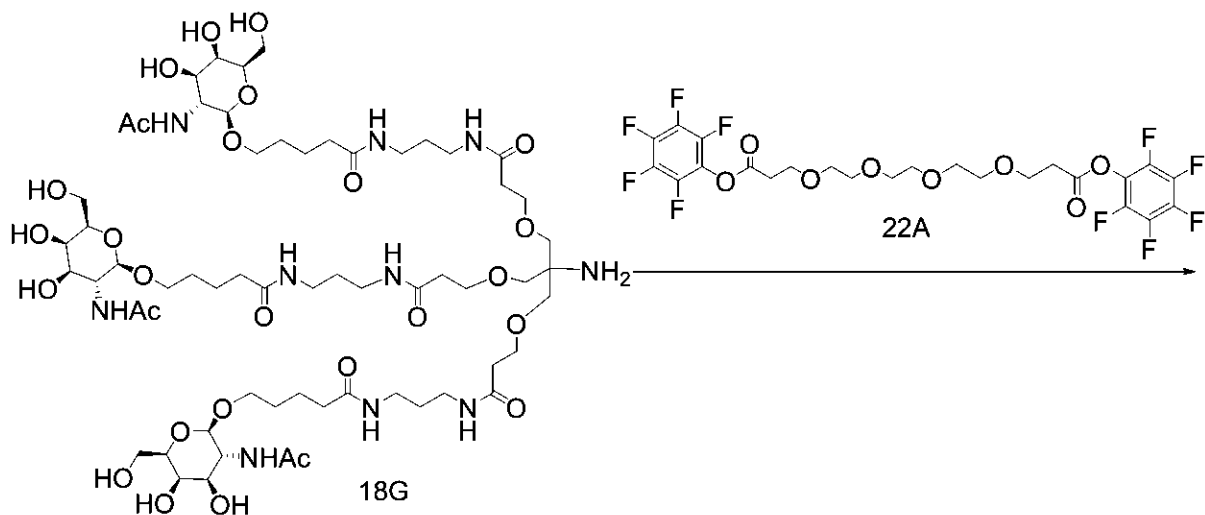
40

50

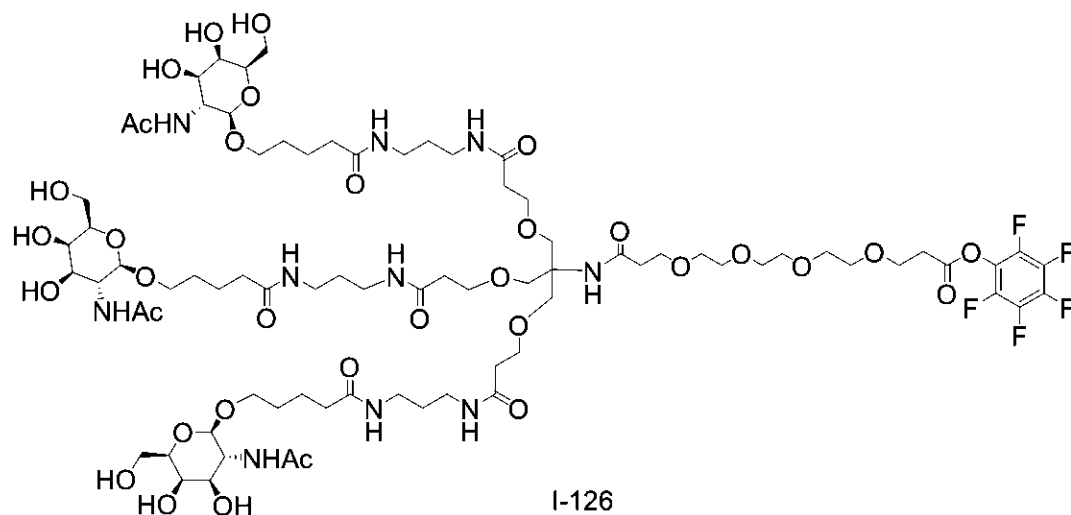
【1061】

A S G P Rの実施例126：化合物I-126の合成

【化483】



10



20

30

【1062】

N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 中の化合物 18 G (0.05 g、0.035 mmol) およびビス (2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル) 4, 7, 10, 13-テトラオキサヘキサデカンジオート (22 A) 0.022 g、0.035 mmol の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.031 mL、0.177 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で12時間攪拌した。反応混合物をアセトニトリルで希釈し、濾過し、分取HPLC (0.1% 酢酸アンモニウムを含む水中の13~45% アセトニトリル) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-126を白色固体として得た。収量：0.009 g、13.71%。MS (ESI) m/z , 1858 $[M+1]^+$, 729 $[M/2+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (t, $J=5.6$ Hz, 3 H), 7.35 (t, $J=5.2$ Hz, 3 H), 7.61 (d, $J=8.8$ Hz, 3 H), 7.13 (s, 1 H), 4.59–4.54 (m, 6 H), 4.46 (d, $J=4.4$ Hz, 3 H), 4.21 (d, $J=8.4$ Hz, 3 H), 3.76–3.70 (m, 2 H), 3.67–3.63 (m, 10 H), 3.55–3.46 (m, 34 H), 3.14 (s, 2 H), 3.32–3.28 (m, 2 H), 3.02 (t, $J=6$ Hz, 16 H), 2.27 (t, $J=6$ Hz, 6 H), 2.03 (t, $J=7.2$ Hz, 6 H), 1.79 (s, 9 H), 1.51–1.39 (m, 20 H)。

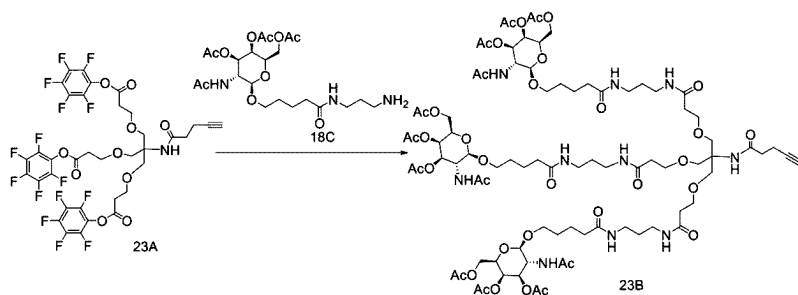
40

50

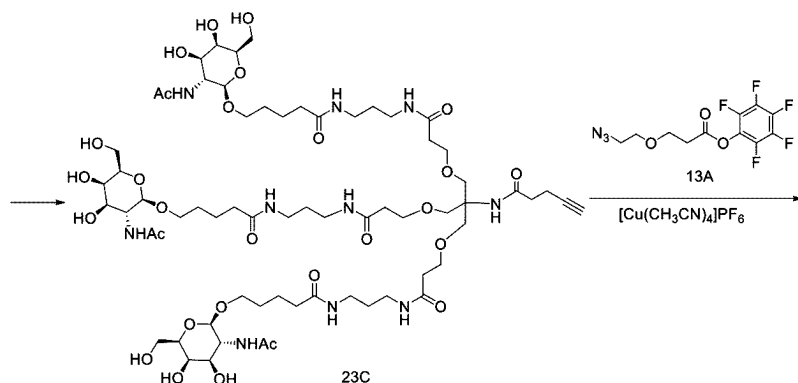
【1063】

A S G P Rの実施例127：化合物I-127の合成

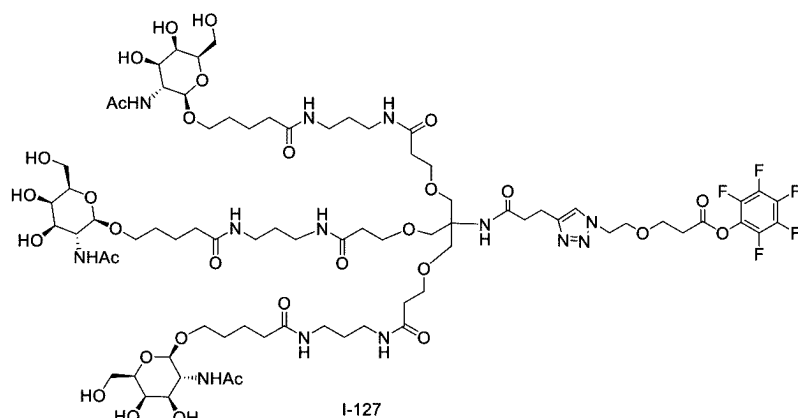
【化484】



10



20



30

【1064】

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中のビス (ペルフルオロフェニル) 3, 3'-((2-((3-オキソ-3-(ペルフルオロフェノキシ)プロポキシ)メチル)-2-(ペント-4-インアミド)プロパン-1, 3-ジイル)ビス(オキシ))ジプロピオネート (23A) (1.0当量、0.500 g、0.54 mmol) および化合物 18C (4.0当量、1.3 g、2.16 mmol) の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (6.0当量、0.59 mL、3.24 mmol) を加え、反応混合物を室温で16時間撹拌した。完了後、反応混合物を濃縮し、乾燥させて、化合物 23B を薄褐色の粘性液体として得た。収量：3.0 g (粗製物)、E L S D m/z 937.4 [(M/2) + 1]⁺。

40

【1065】

メタノール (10 mL) 中の化合物 23B (1.0当量、3.0 g、1.60 mmol) の溶液に、ナトリウムメトキシド (メタノール中の25%溶液) (10.0当量、3.92 mL、16.0 mmol) を加え、反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応を、E L S Dによりモニタリングした。完了後、反応混合物をDowex 50WX8水素型 (200~400メッシュ) で中和し、濾過した。濾液を濃縮して、粗製物を得て、これを

50

アセトニトリルで希釈し、分取HPLC（水中の13～25%アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物23Cをオフホワイト色の固体として得た。収量：0.380 g、15.45%；LCMS m/z 748.35 $[(M/2)+1]^+$ 。

【1066】

ジメチルスルホキシド（1.0 mL）中の化合物23C（1.0当量、0.040 g、0.026 mmol）の溶液に、化合物13A（1.2当量、0.010 g、0.032 mmol）を加え、5分間攪拌した。次いで、テトラキス（アセトニトリル）銅（I）ヘキサフルオロホスフェート（2.8当量、0.027 g、0.074 mmol）を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC（0.1% TFAを含む水中の20～45%アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-127をオフホワイト色の固体として得た。収量：0.008 g、16.6%；LCMS m/z 911.31 $[(M/2)+1]^+$ ； ^1H NMR（400 MHz， D_2O ） δ 7.71（s，1H），4.57–4.54（m，3H），4.39（d， $J=8.4$ Hz，4H），3.94（t， $J=8.4$ Hz，2H），3.91–3.79（m，10H），3.76–3.72（m，5H），3.69–3.67（m，2H），3.65–3.63（m，10H），3.58（bs，5H），3.55–3.52（m，4H），3.18–3.13（m，12H），2.95（t， $J=5.2$ Hz，2H），2.81（t， $J=6.8$ Hz，2H），2.49–2.46（m，2H），2.44–2.41（m，6H），2.19–2.17（m，6H），1.98（s，9H），1.69–1.62（m，6H），1.60–1.49（m，12H）。

【1067】

ASGPRの実施例128：化合物I-128の合成

10

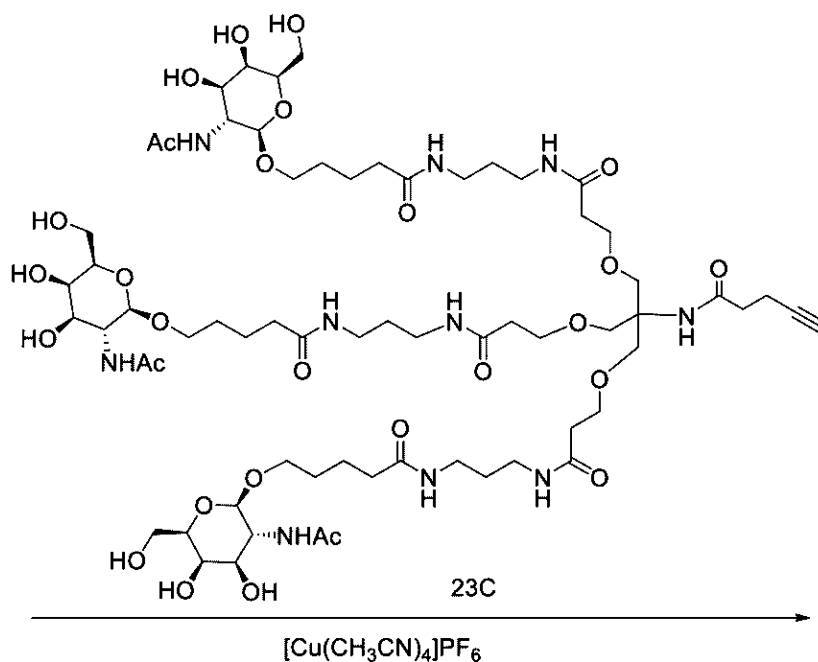
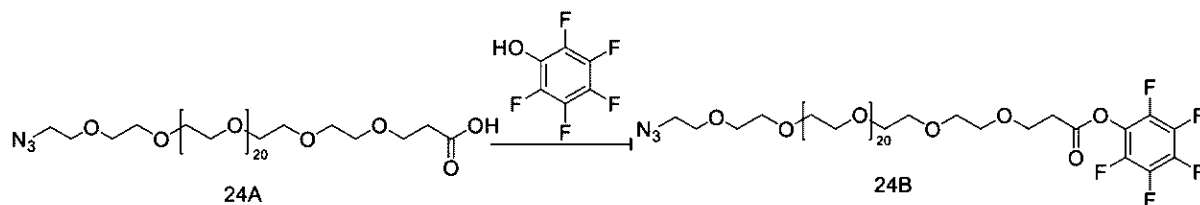
20

30

40

50

【化 4 8 5】



10

20

30

40

50

【1 0 6 8】

ジクロロメタン (1.0 mL) 中の 1-アジド-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, 72-テトラコサオキサペンタヘプタコンタン-75-オイック酸 (24A) (1.0 当量、0.050 g、0.042 mmol) の溶液に、ペンタフルオロフェノール (1.1 当量、0.008 g、0.046 mmol) および N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (1.5 当量、0.008 g、0.064 mmol) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。完了後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、シリンジフィルターで濾過し、濾液を濃縮し、乾燥させて、化合物 24B を無色の粘着性固体として得た。収量：0.070 g (粗製物)、LCMS m/z 669.8 [(M/2) + 1]⁺。

【1069】

ジメチルスルホキシド（0.5 mL）中の化合物23C（1.0当量、0.030 g、0.016 mmol）の溶液に、化合物24B（2.0当量、0.042 g、0.032 mmol）を加え、5分間攪拌した。次いで、テトラキス（アセトニトリル）銅（I）ヘキサフルオロホスフェート（2.8当量、0.016 g、0.044 mmol）を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC（0.1% TFAを含む水中の27～62%アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-128を無色の粘性性固体として得た。収量：0.012 g、25.93%；LCMS m/z 1417.18 $[(M/2)+1]^+$ ； ^1H NMR（400 MHz， D_2O ） δ 7.82（s，1H），4.56（bs，3H），4.40（d， $J=8.4$ Hz，4H），3.90–3.82（m，14H），3.75–3.70（m，5H），3.67–3.49（m，111H），3.17（d， $J=6.4$ Hz，12H），3.05（t， $J=5.2$ Hz，2H），2.92（t， $J=7.6$ Hz，2H），2.57（t， $J=6.0$ Hz，2H），2.43（bs，6H），2.20（bs，6H），1.99（s，9H），1.71–1.66（m，6H），1.54（bs，12H）。

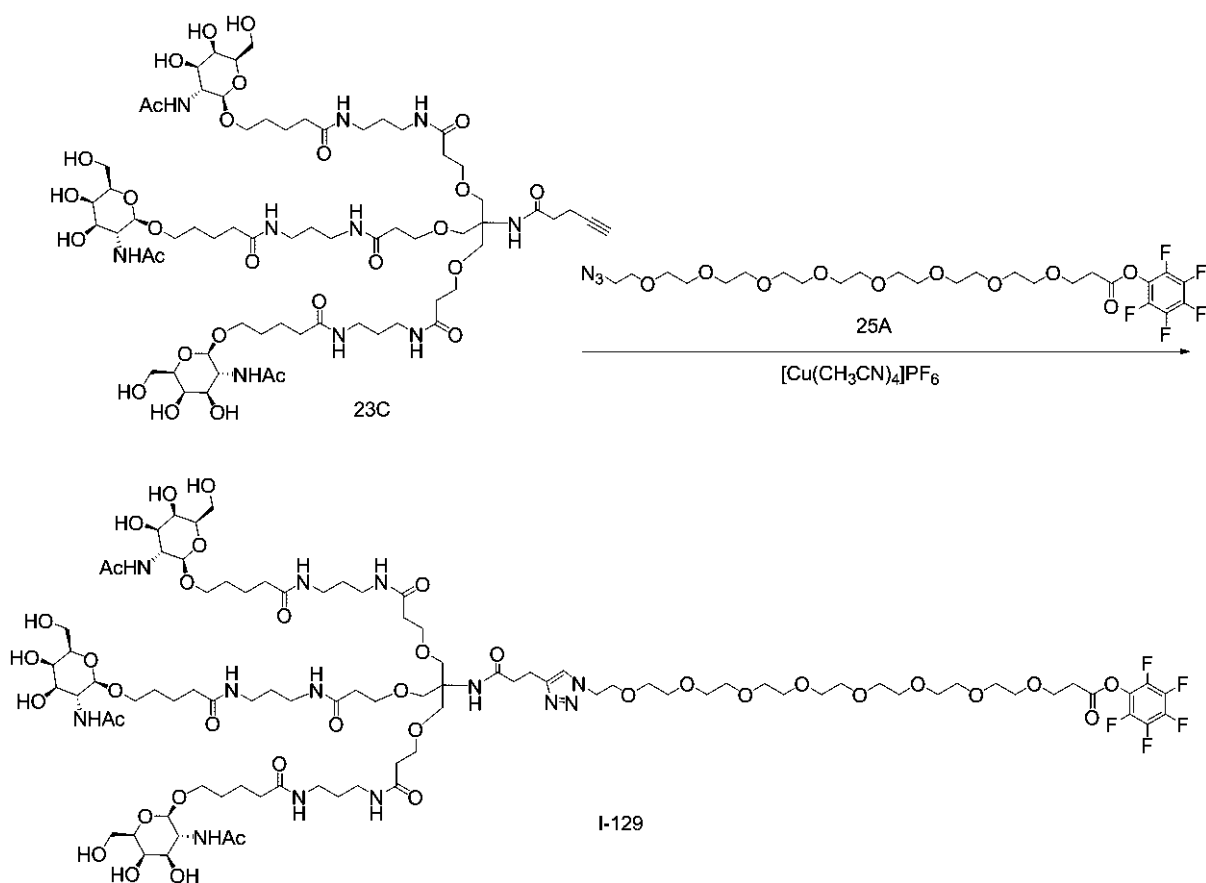
10

【1070】

ASGPRの実施例129：化合物I-129の合成

【化486】

20



30

40

【1071】

ジメチルスルホキシド（1.0 mL）中の化合物23C（1.0当量、0.060 g、0.040 mmol）の溶液に、ペルフルオロフェニル1-アジド-3,6,9,12,15,18,21,24-オクタオキサヘプタコサン-27-オエート（25A）（1.1当量、0.028 g、0.044 mmol）を加え、5分間攪拌した。次いで、テトラキス（アセトニトリル）銅（I）ヘキサフルオロホスフェート（2.8当量、0.041 g、0.112 mmol）を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。完了後、反応混

50

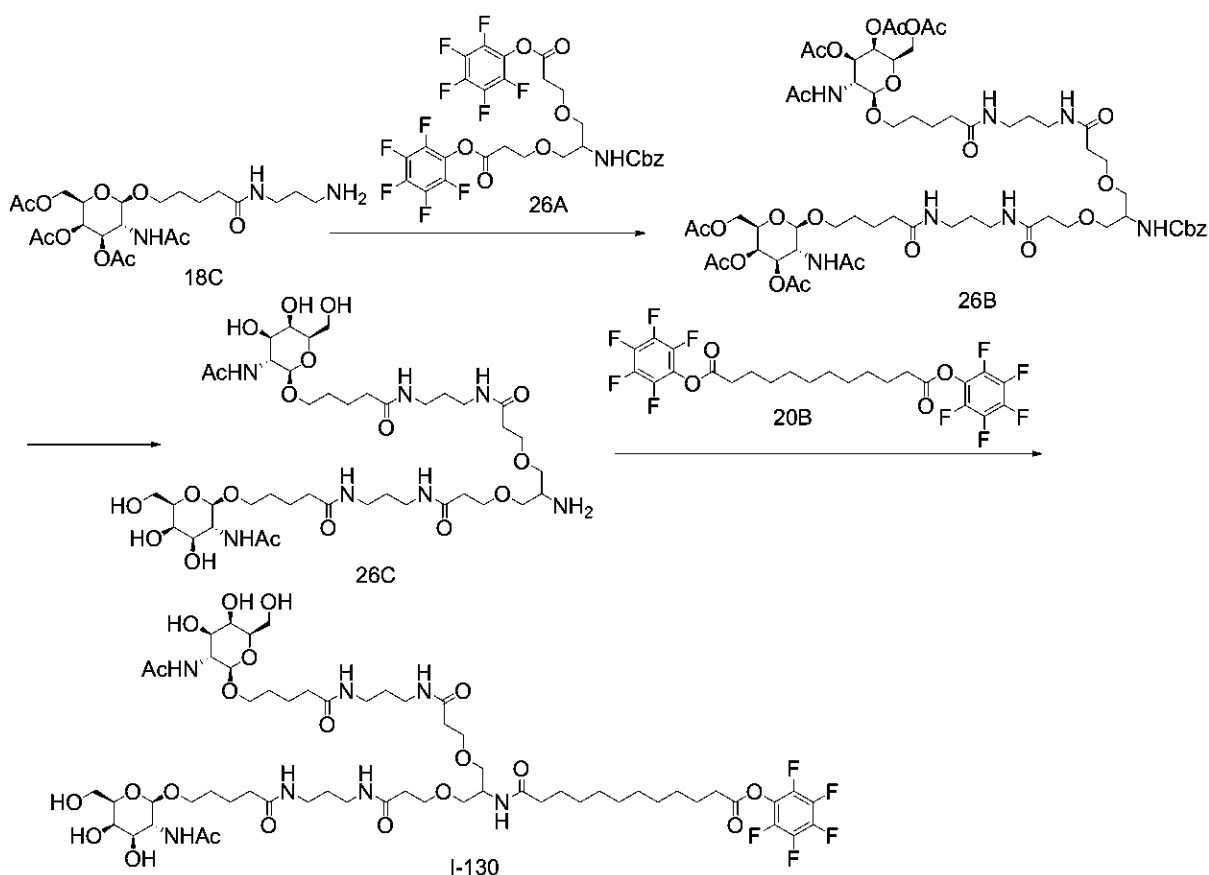
化合物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC（0.1% TFAを含む水中の27～58%アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、化合物I-129を無色の粘着性固体として得た。収量：0.006 g、6.44%；LCMS m/z 1065.25 [(M/2) + 1]⁺；¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.81 (s, 1H), 4.55 (bs, 2H), 4.39 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 3.89–3.82 (m, 12H), 3.78–3.74 (m, 5H), 3.71–3.58 (m, 51H), 3.19–3.14 (m, 12H), 3.04 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (bs, 6H), 2.21–2.10 (m, 6H), 1.98 (s, 9H), 1.66 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 1.53 (bs, 12H)。

10

【1072】

ASGPRの実施例130：化合物I-130の合成

【化487】



20

30

【1073】

化合物26Bは、化合物18Dの代わりに化合物26Aを使用して、化合物18Eについて記載された手順を使用することによって合成される。

40

【1074】

メタノール中の化合物26Bおよび酢酸（1.0当量）の攪拌溶液に、20%パラジウム炭素（10%）を0℃で加える。得られた混合物を、0℃で攪拌し、水素ガス下で、室温で3時間温める。反応混合物をセライト床で濾過し、メトアニル（methanol）で洗浄し、濾液を真空下で濃縮して、化合物26Cを得る。

【1075】

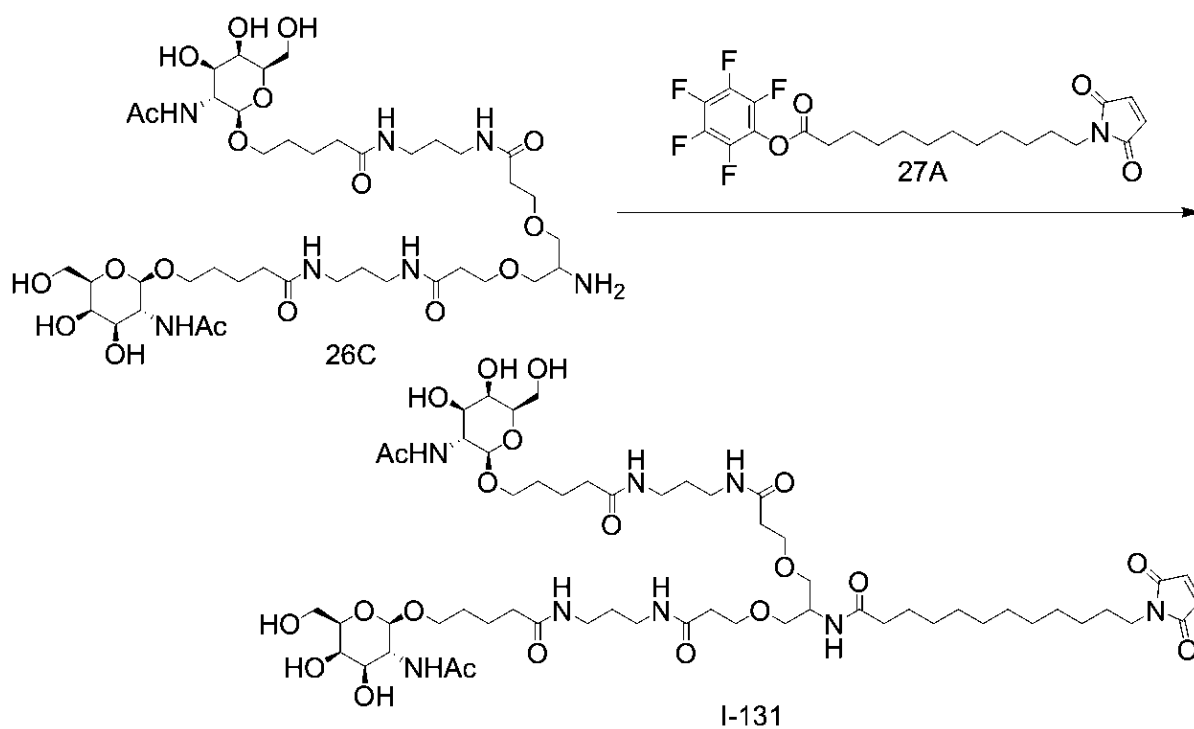
化合物I-130は、化合物18Gおよび3Eの代わりに化合物26Cおよび20Bを使用して、化合物I-122について記載された手順を使用することによって合成される。

50

【 1 0 7 6 】

A S G P R の実施例 1 3 1 : 化合物 I - 1 3 1 の合成

【 化 4 8 8 】



10

20

【 1 0 7 7 】

化合物 I - 1 3 1 は、化合物 2 0 B の代わりに化合物 2 7 A を使用して、化合物 I - 1 3 0 について記載された手順を使用することによって合成される。

【 1 0 7 8 】

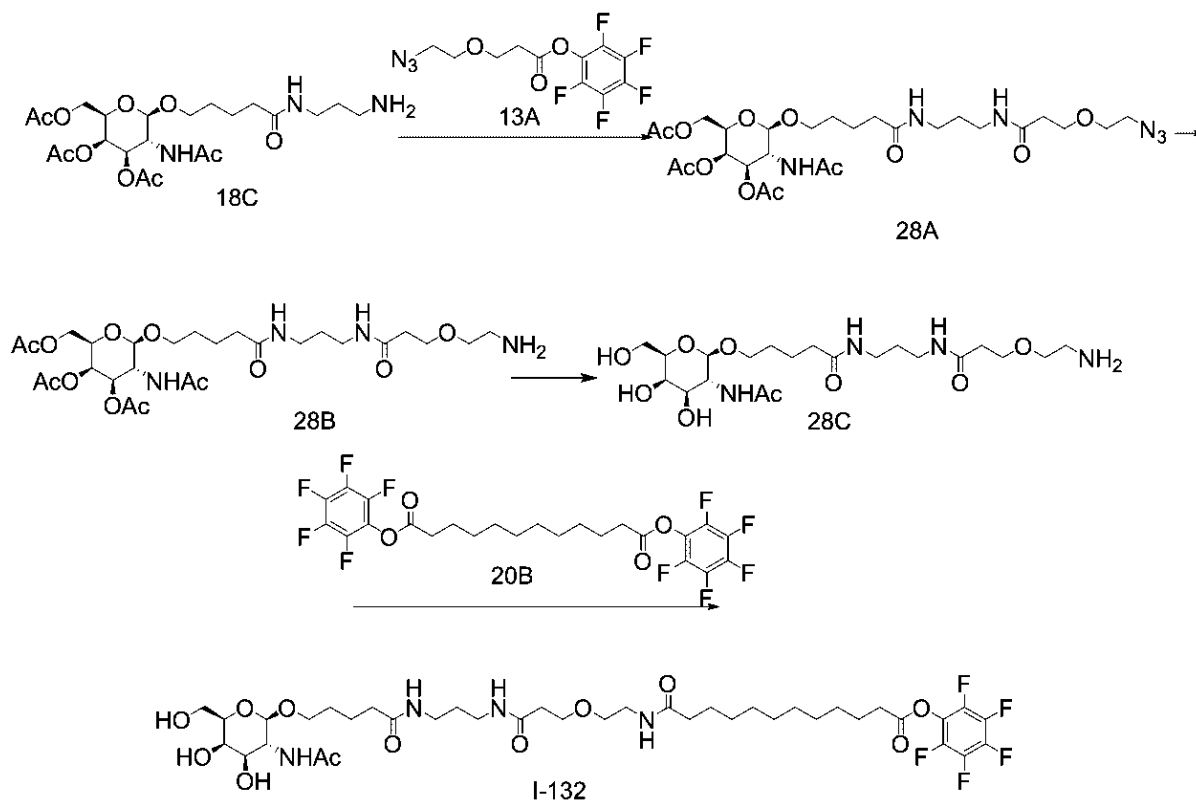
A S G P R の実施例 1 3 2 : 化合物 I - 1 3 2 の合成

30

40

50

【化 4 8 9】



10

20

【1 0 7 9】

化合物 2 8 A は、化合物 1 8 G および 1 9 C の代わりに化合物 1 8 C および 1 3 A を使用して、化合物 I - 1 2 3 について記載された手順を使用することによって合成される。

【1 0 8 0】

メタノール中の化合物 2 8 B の攪拌溶液に、2 0 % パラジウム炭素 (0 . 0 5 g) を室温で加える。得られた混合物を、水素ガス下で、室温で 1 6 時間攪拌する。反応混合物をセライト床で濾過し、メトアニル (m e t h o a n l) で洗浄し、濾液を真空下で濃縮して、化合物 2 8 B を得る。

30

【1 0 8 1】

化合物 2 8 C および I - 1 3 2 は、化合物 2 6 B および 2 6 C の代わりに化合物 2 8 B および 2 8 C を使用して、化合物 2 6 C および I - 2 6 について記載された手順を使用することによって合成される。

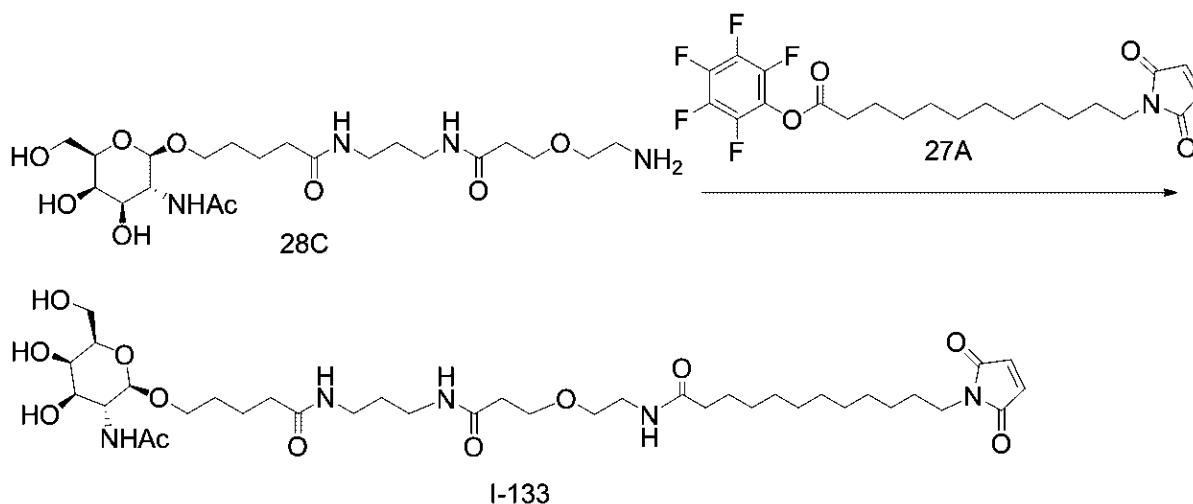
【1 0 8 2】

A S G P R の実施例 1 3 3 A : 化合物 I - 1 3 3 の合成

40

50

【化 4 9 0】



10

【1 0 8 3】

化合物 I-133 は、化合物 26C の代わりに化合物 28C を使用して、化合物 I-131 について記載された手順を使用することによって合成される。

【1 0 8 4】

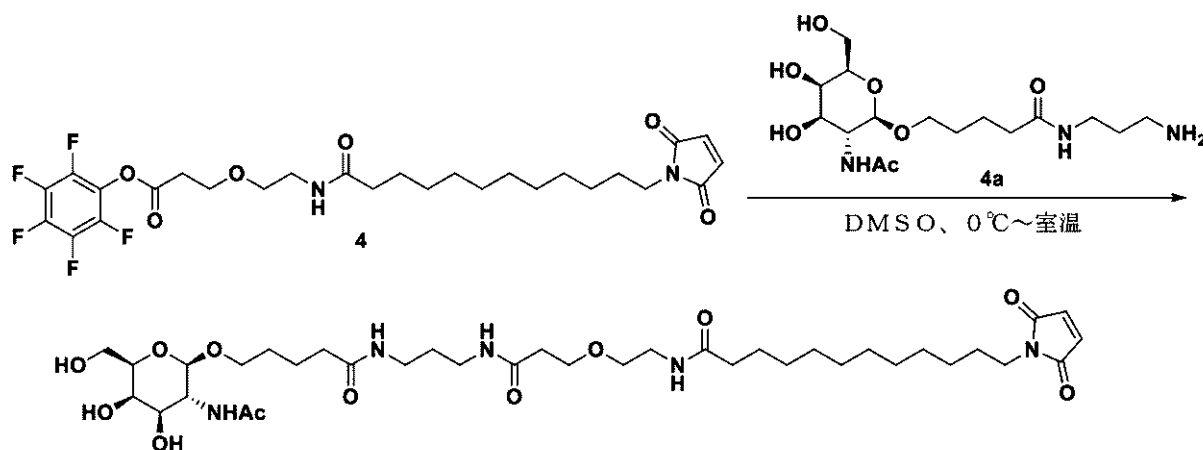
A S G P R の実施例 133B: N-(2-(3-(3-(5-(2R, 3R, 4R, 5R, 6R)-3-アセトアミド-4, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ペンタンアミド)プロピル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エチル)-12-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ドデカンアミド (化合物 I-133) の合成

20

【1 0 8 5】

代替的に、化合物 I-133 は、以下の手順により合成される。

【化 4 9 1】



30

40

【1 0 8 6】

tert-ブチル 3-(2-(12-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ドデカンアミド)エトキシ)プロパノエートの合成:

アセトニトリル (3.00 mL) 中の tert-ブチル 3-(2-アミノエトキシ)プロパノエート (0.20 g、1.0 当量、1.06 mmol) の攪拌溶液に、ペルフルオロフェニル 12-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ドデカンエート (0.488 g、1.0 当量、1.06 mmol) を 0°C で加え、室温で 3 時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、ヘキサン中の 40% 酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル 3-(2-(12-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ドデカンア

50

ミド) エトキシ) プロパノエートをオフホワイト色の固体として得た。収量：0.30 g、60.0%。LCMS; m/z 467.3 $[M+1]^+$ 。

【1087】

3-(2-(12-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ドデカンアミド)エトキシ)プロパン酸の合成：

ジクロロメタン(1.00 mL)中のtert-ブチル3-(2-(12-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ドデカンアミド)エトキシ)プロパノエート(0.10 g、1.0当量、0.214 mmol)の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸(1.00 mL)を0℃で加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物3-(2-(12-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ドデカンアミド)エトキシ)プロパン酸(3)を無色の液体として得た。粗製は、次のステップのためにそのまま進められた。収量：0.07 g(粗製物)。LCMS; m/z 411.3 $[M+1]^+$ 。

10

【1088】

ペルフルオロフェニル3-(2-(12-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ドデカンアミド)エトキシ)プロパノエート(4)の合成

テトラヒドロフラン(1.00 mL)中の3-(2-(12-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ドデカンアミド)エトキシ)プロパン酸(0.070 g、1.0当量、0.171 mmol)の攪拌溶液に、ペンタフルオロフェノール(0.031 g、1.0当量、0.171 mmol)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.043 g、2当量、0.341 mmol)を0℃で加え、室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルカラムを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中の20%酢酸エチルで溶出)により精製して、ペルフルオロフェニル3-(2-(12-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ドデカンアミド)エトキシ)プロパノエート(4)(収量：0.070 g、71.0%)を白色固体として得た；LCMS; m/z 577.02 $[M+1]^+$ 。

20

【1089】

N-(2-(3-((3-(5-((2R,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)ペンタンアミド)プロピル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エチル)-12-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ドデカンアミド(化合物I-133)の合成

30

ジメチルスルホキシド(1.0 mL)中のペルフルオロフェニル3-(2-(12-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ドデカンアミド)エトキシ)プロパノエート(4、0.070 g、1.0当量、0.121 mmol)の攪拌溶液に、5-((2R,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)-N-(3-アミノプロピル)ペンタンアミド(4a、0.045 g、1.0当量、0.121 mmol)を0℃で加え、反応混合物を室温で20分間攪拌した。次いで、反応混合物を分取HPLC(0.1% TFA緩衝液を使用する水中の50~60%アセトニトリル)により精製して、N-(2-(3-((3-(5-((2R,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)ペンタンアミド)プロピル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エチル)-12-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ドデカンアミド(化合物I-133)を白色固体として得た；収量：0.010 g、10.7%、LC-MS; m/z 770.43 $[M+1]^+$ 。¹H NMR(400 MHz, D₂O交換を有するDMSO-d₆) δ 6.93(s, 2H), 4.19(d, J=8.4 Hz, 1H), 3.60-3.57(m, 2H), 3.57(t, J=6.4 Hz, 2H), 3.53-3.44(m, 2H), 3.40-3.27(m

40

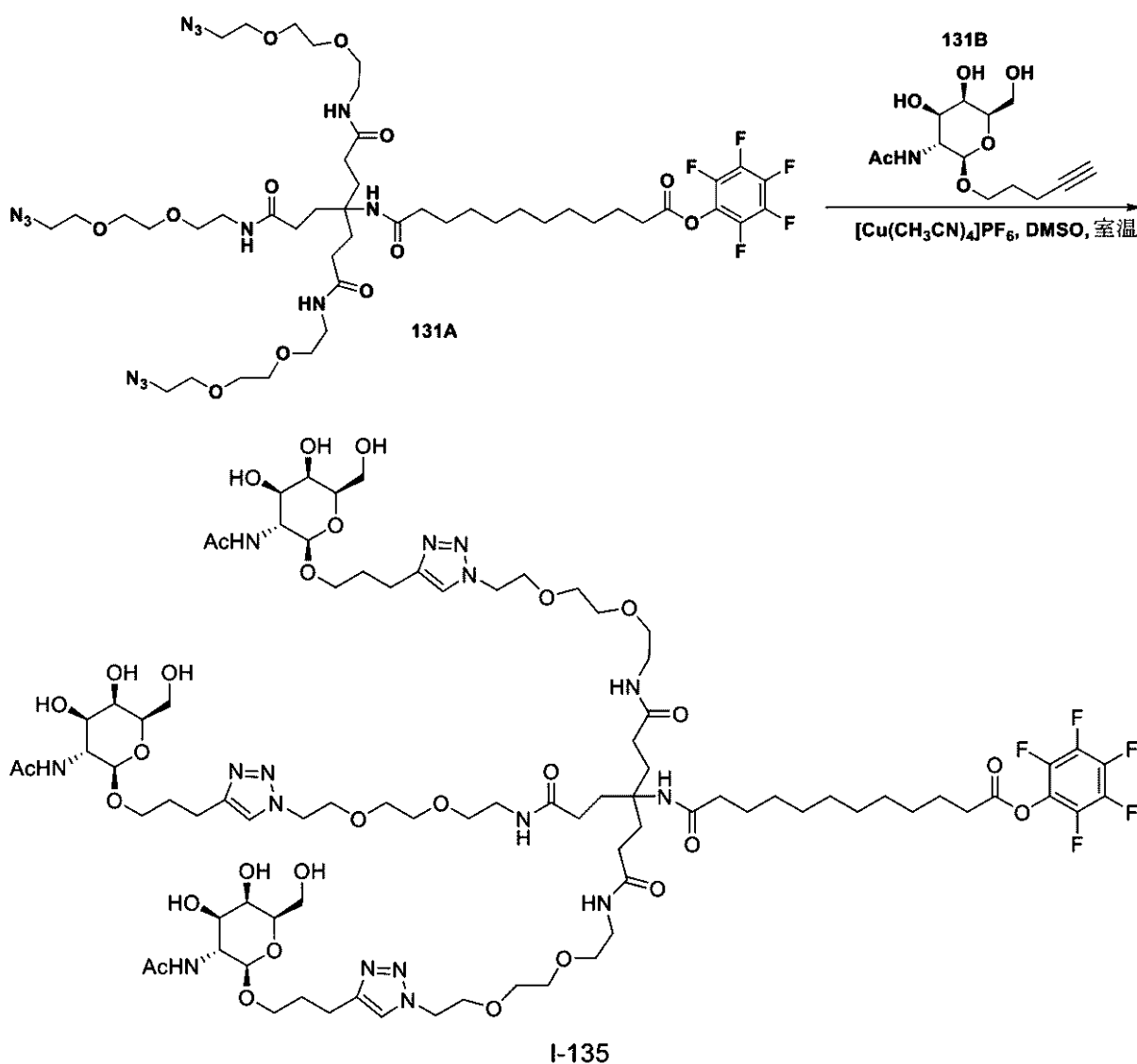
50

, 7 H), 3.15–3.13 (m, 2 H), 3.01 (br s, 4 H), 2.28 (t, J = 6 Hz, 2 H), 2.02 (br t, J = 7 Hz, 4 H), 1.78 (s, 3 H), 1.46 (m, 9 H), 1.18 (br m, 15 H)。

【1090】

ASGPRの実施例135：ペルフルオロフェニル1-(4-(3-((2R, 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)プロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-13,13-ビス(3-((2-(2-(2-(4-(3-((2R, 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)プロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-10,15-ジオキソ-3,6-ジオキサ-9,14-ジアザヘキサコサン-26-オエート(化合物I-135)

【化492】



【1091】

ジメチルスルホキシド(2.0 mL)中のペルフルオロフェニル1-アジド-13,13-ビス(3-((2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-3-オキソプロピル)-10,15-ジオキソ-3,6-ジオキサ-9,14-ジアザヘキサコサン-26-オエート(131A、1.0当量、0.095 g、0.086 mmol)の溶液に、N-((2R, 3R, 4R, 5R, 6R)-4,5-ジヒドロキシ-6-(

ヒドロキシメチル) - 2 - (ペント - 4 - イン - 1 - イルオキシ) テトラヒドロ - 2 H -
 ピラン - 3 - イル) アセトアミド (131B、3.0当量、0.074g、0.26mm
 ol) を加え、5分間攪拌した。次いで、テトラキス (アセトニトリル) 銅 (I) ヘキサ
 フルオロホスフェート (8.4当量、0.272g、0.729mmol) を加え、反応
 混合物を室温で1時間攪拌した。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取H
 PLC (0.1% TFAを含む水中の33~53%アセトニトリル) により精製した。所
 望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、ペルフルオロフェニル1 - (4 - (3 - ((2R, 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) プロピル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 13, 13 - ビス (3 - ((2 - (2 - (2 - (4 - (3 - ((2R, 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) プロピル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) エトキシ) エチル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 10, 15 - ジオキソ - 3, 6 - ジオキサ - 9, 14 - ジアザヘキサコサン - 26 - オエート (化合物I - 135) をオフ
 ホワイト色の固体として得た。収量: 0.036g、19.2%; LCMS m/z 978.89 [(M/2) + 1]⁺; ¹H NMR (400MHz, D₂Oを有するDMSO - d₆) δ 7.76 (s, 3H), 4.42 (t, J = 5.2Hz, 6H), 4.22 (d, J = 8.8Hz, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 11H), 3.63 - 3.62 (m, 3H), 3.54 - 3.46 (m, 13H), 3.43 - 3.42 (m, 8H), 3.40 - 3.37 (m, 4H), 3.35 - 3.24 (m, 10H), 3.12 (t, J = 5.6Hz, 6H), 2.71 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.61 - 2.57 (m, 6H), 2.05 - 1.92 (m, 7H), 1.79 (s, 9H), 1.76 - 1.73 (m, 10H), 1.62 - 1.60 (m, 2H), 1.45 - 1.41 (m, 2H), 1.36 - 1.29 (m, 2H), 1.25 - 1.16 (m, 10H)。
 【1092】

ASGPRの実施例136: ペルフルオロフェニル1 - (4 - ((2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 5 - アセトアミド - 3, 4 - ジヒドロキシ - 6 - メトキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) メトキシ) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 13, 13 - ビス (3 - ((2 - (2 - (2 - (4 - ((2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 5 - アセトアミド - 3, 4 - ジヒドロキシ - 6 - メトキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) メトキシ) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ) エトキシ) エチル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 10, 15 - ジオキソ - 3, 6 - ジオキサ - 9, 14 - ジアザヘキサコサン - 26 - オエート (化合物I - 136)

10

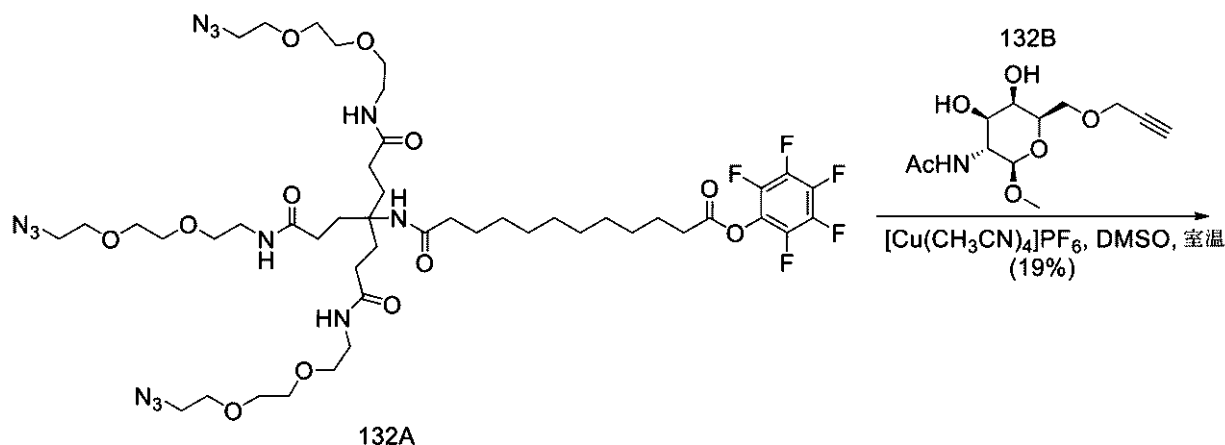
20

30

40

50

【化 4 9 3】



10

20

30

40

50

【1 0 9 3】

ジメチルスルホキシド（3 mL）中のペルフルオロフェニル 1-アジド-13, 13-ビス（3-（（2-（2-（2-アジドエトキシ）エトキシ）エチル）アミノ）-3-オキソプロピル）-10, 15-ジオキソ-3, 6-ジオキサ-9, 14-ジアザヘキサコサン-26-オエート（132A、1.0当量、0.160 g、0.146 mmol）の溶液に、N-（（2R, 3R, 4R, 5R, 6R）-4, 5-ジヒドロキシ-2-メトキシ-6-（（プロプ-2-イン-1-イルオキシ）メチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）アセトアミド（132B、3.0当量、0.120 g、0.439 mmol）およびテトラキス（アセトニトリル）銅（I）ヘキサフルオロホスフェート（8.4当量、0.458 g、1.23 mmol）を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。完了後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC（0.1% TFAを含む水中の30～57%アセトニトリルを含むC18カラムから溶出）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して乾固させて、ペルフルオロフェニル 1-（4-（（（2R, 3R, 4R, 5R, 6R）-5-アセトアミド-3, 4-ジヒドロキシ-6-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メトキシ）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）-13, 13-ビス（3-（（2-（2-（2-（4-（（（2R, 3R, 4R, 5R, 6R）-5-アセトアミド-3, 4-ジヒドロキシ-6-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）メトキシ）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）エトキシ）エトキシ）エチル）アミノ）-3-オキソプロピル）-10, 15-ジオキソ-3, 6-ジオキサ-9, 14-ジアザヘキサコサン

－26－オエート（化合物I－136）をオフホワイト色の固体として得た。収量：0.055 g、19.6%；LCMS m/z 957.74 $[(M/2)+1]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (s, 3H), 7.81–7.80 (m, 2H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 4.54 (d, $J=4.4$ Hz, 5H), 4.50 (t, $J=5.2$ Hz, 6H), 4.16 (d, $J=8.4$ Hz, 3H), 3.80 (t, $J=5.2$ Hz, 8H), 3.76–3.69 (m, 4H), 3.63–3.56 (m, 12H), 3.52–3.49 (m, 14H), 3.47–3.44 (m, 11H), 3.29 (s, 9H), 3.20 (s, 1H), 3.15 (d, $J=6.0$ Hz, 8H), 2.76 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.03–1.96 (m, 9H), 1.83–1.76 (m, 11H), 1.71–1.63 (m, 2H), 1.45–1.40 (m, 2H), 1.36–1.32 (m, 2H), 1.28–1.20 (m, 12H)。

10

【1094】

コンジュゲーション実施例：

実施例137：イソチオシアネートベースのリガンドーリンカー化合物と抗EGFRおよび抗PD-L1抗体とのコンジュゲーション

この実施例は、イソチオシアネートベースのリガンドーリンカー化合物（例えば、化合物A）と抗EGFR抗体（例えば、マツズマブ、セツキシマブ）および抗PD-L1抗体（例えば、アテゾリズマブ、抗PD-L1（29E.2A3））のリジン残基の一級アミンとのコンジュゲーションのための一般的なプロトコルを提供する。このようにして得られたコンジュゲートを、表2に示す。

20

【1095】

抗体を、5 mg/mLの濃度で100 mM重炭酸ナトリウム緩衝液pH 9.0に緩衝液交換し、その後、約30当量のイソチオシアネートベースのリガンドーリンカー化合物（例えば、化合物A；DMSO中の20 mMストック溶液として新たに調製）を加え、10 rpmのチューブリボルバー内で周囲温度で一晩インキュベートした。

【1096】

抗体当たり平均8つのリガンドーリンカー部分を含むコンジュゲートを、PD-10脱塩カラム（GE Healthcare）を使用して精製し、30 kDaの分子量カットオフを有するAmicon Ultraの15 mL遠心フィルターを使用して最終コンジュゲートをpH 7.4 PBSに製剤化した。

30

【1097】

実施例138：ペルフルオロフェノキシベースのリガンドーリンカー化合物と抗EGFRおよびIgG抗体とのコンジュゲーション

この実施例は、ペルフルオロフェノキシベースのリガンドーリンカー化合物（例えば、化合物I-7）と抗EGFR抗体（例えば、マツズマブ、セツキシマブ）およびIgG抗体（例えば、IgG2a-UNLB）のリジン残基の一級アミンとのコンジュゲーションのための一般的なプロトコルを提供する。このようにして得られたコンジュゲートを、表2に示す。

【1098】

抗体を、5 mg/mLの濃度で50 mMリン酸ナトリウム緩衝液pH 8.0に緩衝液交換し、その後、約22当量のペルフルオロフェノキシベースのリガンドーリンカー化合物（例えば、化合物I-7；DMSO中の20 mMストック溶液として新たに調製）を加え、10 rpmのチューブリボルバー内で周囲温度で3時間インキュベートした。

40

【1099】

抗体当たり平均8つのリガンドーリンカー部分を含むコンジュゲートを、PD-10脱塩カラム（GE Healthcare）を使用して精製し、30 kDaの分子量カットオフを有するAmicon Ultraの15 mL遠心フィルターを使用して最終コンジュゲートをpH 7.4 PBSに製剤化した。

【1100】

50

実施例 139：質量分析による DAR 値の決定

この実施例は、実施例 137 および 138 に記載されているように調製されたコンジュゲートの DAR 値を決定するための方法を提供する。DAR 値を決定するために、10 μg の抗体（非コンジュゲートまたはコンジュゲート）を、2 μL の非還元変性緩衝液（10X、New England Biolabs）で 75℃ で 10 分間処理した。次いで、変性した抗体溶液を、1.5 μL の Rapid-PNGase F（New England Biolabs）を加えることにより脱グリコシル化し、50℃ で 10 分間インキュベートした。脱グリコシル化されたサンプルを、水で 50 倍に希釈し、Xevo G2-S QToF 質量分析計にインターフェースされた Waters ACQUITY UPLC で分析した。デコンボリューションされた質量は、Waters MassLynx 4.2 ソフトウェアを使用して得られた。DAR 値は、以下の式を使用して、各負荷種に対応するピーク強度の加重平均を使用して計算された。

$$DAR = \sum (\text{薬物負荷 } n \text{ を有する各 Ab の薬物負荷分布 (\%)}) (n) / 100$$

【1101】

実施例 137 および 138 に記載されているように調製されたコンジュゲートの DAR 値を、表 10 に示す。

【1102】

実施例 140：SEC 法によるコンジュゲートの純度の決定

実施例 137 および 138 に記載されるように調製されたコンジュゲートの純度は、0.2 M リン酸ナトリウム、0.2 M 塩化カリウム、15 w/v のイソプロパノール、pH 6.8 の移動相を用いた 20 分間アイソクラティック法を使用するサイズ排除高速液体クロマトグラフィー（SEC-HPLC）によって決定された。TSK gel Super SW3000 カラムに、0.35 mL/分の一定流量で、10 μL の注入量をロードした。単量体コンジュゲート種の純度を計算するために、溶出時間に基づいてクロマトグラフを統合した。実施例 137 および 138 に記載されているように調製されたコンジュゲートの LC-MS データを、図 1～図 14 に示す。

【表 12】

表 10

コンジュゲート名	抗体	リガンド-リンカー (化合物番号)	DAR (MS による)	純度 (SEC による)
マツズマブ-(化合物 A)	マツズマブ	化合物 A	8.5	>98%
マツズマブ-(化合物 I-7)	マツズマブ	化合物 I-7	7.92	>98%
アテゾリズマブ-(化合物 A)	アテゾリズマブ	化合物 A	12.1	>96%
セツキシマブ-(化合物 A)	セツキシマブ	化合物 A	7.8	>97%
セツキシマブ-(化合物 I-7)	セツキシマブ	化合物 I-7	7.72	>98%
抗 PD-L1(29E.2A3)-(化合物 A)	抗 PD-L1(29E.2A3)	化合物 A	7.9~8.5	>96%
IgG2a-UNLB-(化合物 I-7)	IgG2a-UNLB	化合物 I-7	7.93	>99%

10

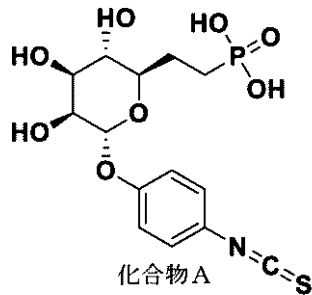
20

30

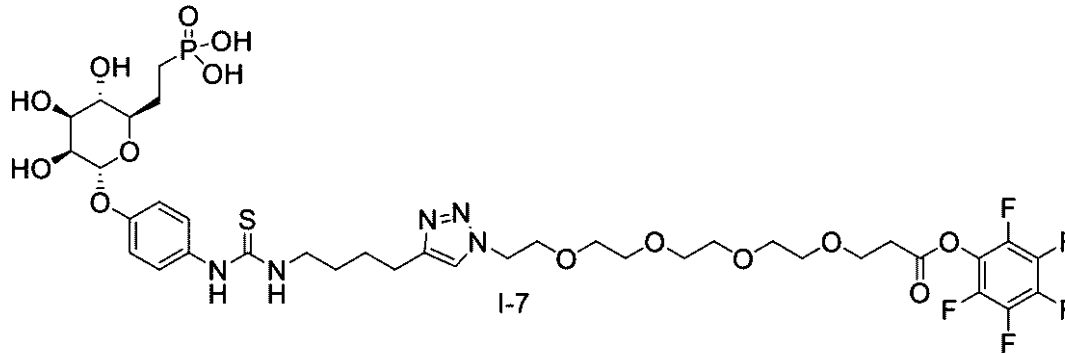
40

50

【化 4 9 4】



10



20

【1 1 0 3】

実施例 1 4 1：抗体のジスルフィド還元および抗体へのリガンドーリンカーコンジュゲーション

この実施例は、本明細書に記載の抗体のジスルフィド還元、および本明細書に記載のリガンドーリンカー化合物への還元された抗体のコンジュゲーションのための例示的なプロトコルを提供する。

【1 1 0 4】

プロトコル：

抗体のジスルフィド還元

- A) 抗体を、PBS、pH 7.4 で 15 mg/mL (0.1 mM IgG) に希釈する。
- B) H₂O 中のトリス (2 カルボキシエチル) ホスフィン (TCEP) の新しい 20 mM (5.7 mg/mL) ストック溶液を調製する。
- C) 上記のステップ B) からの 25 μL の TCEP ストック溶液を、上記のステップ A) からの 1 mL の抗体に加える (0.5 mM の最終濃度 TCEP)。
- D) 37 °C で 2 時間インキュベートする (5, 5'-ジチオビス- (2-ニトロ安息香酸) (DTNB) テストを使用して遊離チオールを確認する)。
- E) 還元抗体を 4 本のチューブ (各 250 μL) に分注する。

30

【1 1 0 5】

抗体へのリガンドーリンカーコンジュゲーション

- A) DMSO 中のリガンドーリンカー化合物の 10 mM ストック溶液を調製する (DMA、DMF、または CH₃CN も許容される)。
- B) 5 当量の上記のステップ A) の 12.5 μL ストック溶液を、還元抗体の各チューブに加える (0.5 mM の最終濃度のリガンドーリンカー化合物ストック溶液)。
- C) 室温で 4 °C で 4 時間一晩インキュベートし、DTNB テストを使用して遊離チオールを確認する。
- D) 分析的疎水性相互作用クロマトグラフィー (HIC) を実行して、DAR および均一性を決定する。

40

【1 1 0 6】

生物学的実施例：

50

実施例 142：試薬、緩衝液、および培地

この実施例は、本明細書に記載のプロトコルで使用される試薬、緩衝液、および培地を提供する。

【1107】

試薬

HeLa細胞 (Sigma、#93021013)
 セツキシマブ (R&D systems)
 マツズマブ (R&D systems)
 Alexafluor 647 標識キット (Invitrogen)
 Amicon フィルター、30 kDa のカットオフ (Sigma Millipore) 10
 DAPI (Invitrogen)
 PFA (16% パラホルムアルデヒド水溶液、Electron Microscopy Sciences)
 BSA (ウシ血清アルブミン; Sigma Millipore)
 TrypLE (Invitrogen)
 Accutase (Invitrogen)
 ウサギ抗 EGFR (CST)
 マウス抗 β -アクチン (SCB)
 ロバ抗ウサギ 800CW (Licor)
 ロバ抗マウス 680RD (Licor) 20
 オデッセイインターセプトブロッキング緩衝液 (Licor)
 エレクトロポレーションエンハンサー (IDT)
 tracrRNA (IDT)
 Amaxa エレクトロポレーター (Lonza)
 SE 緩衝液 (Lonza)
 16 ウェルエレクトロポレーションキュベット (Lonza)
 M6P (D-マンノース-6リン酸二ナトリウム塩水和物; Sigma)
 M6Pn (マンノース-6ホスホネート)
 PBS (リン酸緩衝生理食塩水; ThermoFisher)

【1108】

FACS 緩衝液
 1×PBS 中
 2% FBS (Invitrogen)、2mM EDTA (Invitrogen)、
 25mM HEPES (Invitrogen)
 0.2 μ M 滅菌濾過

【1109】

増殖培地
 基礎培地：DMEM+L-Glut+ピルビン酸ナトリウム (Invitrogen)
 添加剤：10% FBS (Invitrogen)、1× Anti-Anti (Invitrogen) 40
 0.2 μ M 滅菌濾過

【1110】

実施例 143：CI-M6PR (IGFR2) CRISPR KO の生成

この実施例は、M6PR ノックアウト (KO) 細胞を生成するためのプロトコルを提供する。細胞を PBS で洗浄し、TrypLE を使用して剥離した。トリプシンを不活性化するために、培地をフラスコに加えた。細胞を収集して、計数した。次いで、合計 1×10^6 個の細胞を、 $300 \times g$ で 5 分間遠心分離した。細胞ペレットを PBS で 1 回洗浄し、 $300 \times g$ で 5 分間遠心分離した。細胞ペレットを、サプリメント 1 およびエレクトロポレーションエンハンサー (最終 5μ M) を添加した Lonza SE 緩衝液に再懸濁した。PCR チューブ内で等体積の 100μ M の crRNA および tracrRNA を組み

合わせるにより、CRISPR RNP反応を開始した。サーモサイクラーを使用して、この混合物を、95℃に5分間加熱し、室温までゆっくりと冷却させた。アニーリングしたsgRNA産物を、TrueCut Cas9と組み合わせ、室温で15分間インキュベートした。SE緩衝液に再懸濁した細胞を、RNP反応と混合し、5分間インキュベートした。次いで、反応内容物全体を、16ウェルエレクトロポレーションキュベットの単一ウェルに入れた。Lonza Amaxa細胞を使用して、コードCA-163でパルスした。パルス後、細胞を、10cmの皿にプレーティングした。RNPの6日後、細胞の一部を収集し、溶解物を調製して、ウェスタンによるノックアウトを試験した。

【1111】

実施例144：Alexa Fluor 647コンジュゲーション

10

セツキシマブ、マツズマブ、およびヒトIgGアイソタイプ抗体は、Alexa Fluor（商標）647タンパク質標識キット（Invitrogen）を製造元のプロトコルに従って使用して、Alexa Fluor 647にコンジュゲートした。簡言すれば、標識する抗体を、PBS中で2mg/mLに希釈し、全体積を500μLにした。15 DOL（標識度）を、フルオロフォアとのコンジュゲートのために使用した。Amicon 30kDaフィルターをPBSで事前に湿潤することにより遊離色素を除去した。インキュベーション後、コンジュゲーション反応をフィルターに加え、高速で10分間回転させた。次いで、保持した溶液をPBSに再懸濁して、最終体積を1mLにし、4℃で無期限に保存した。

【1112】

20

実施例145：表面染色によるEGFR/IgGレベルの測定

この実施例は、表面染色によって測定されたHeLa親細胞およびM6PR KO細胞における表面EGFRおよびIgGレベル上のセツキシマブ（化合物A）、セツキシマブ（化合物I-7）、マツズマブ（化合物A）、およびマツズマブ（化合物I-7）コンジュゲートの経時的活性を測定するためのプロトコルを提供する。

【1113】

ー1日目

1e6 HeLa親細胞またはM6PR KO細胞を、6ウェルプレートの2mLの培地にプレーティングした。

【1114】

30

0日目

培地を、1.5mLの新たな培地と交換した。

【1115】

PBS、非コンジュゲート抗体、およびm6Pコンジュゲート抗体を、それぞれのウェルに最終濃度20nMで加えた。

【1116】

1/2/3日目

培地を、ウェルから吸引し、PBSで3回洗浄した。750μLの酵素フリー解離緩衝液を加え、細胞を氷上で剥離させた。

【1117】

40

細胞をチューブに収集し、300xgで4℃で5分間スピンドウンした。

【1118】

細胞をPBSに再懸濁し、体積を2本のチューブに均等に分割した。

【1119】

すべてのチューブを、300xgで4℃で5分間回転させた。1セットである、PBSを吸引し、ペレットを-80℃で凍結した。

【1120】

もう1つのセットであるPBSを吸引し、冷FACS緩衝液で2回洗浄した。

【1121】

最終洗浄後、ペレットを、300μLのFACS緩衝液に再懸濁した。

50

【1122】

300 μ L の懸濁液を、96 ウェルプレート の 3 つのウェル（各 100 μ L）に分割した。

セット 1 : C t x : : A F 6 4 7 を 1 : 1 0 0 で希釈し、氷上で暗所で 1 時間インキュベートする。

セット 2 : M t z : : A F 6 4 7 を 1 : 1 0 0 で希釈し、氷上で暗所で 1 時間インキュベートする。

セット 3 : 2 μ g / mL のヤギ抗ヒト I g G P E を、氷上で暗所で 1 時間インキュベートする。

【1123】

細胞を、1000 x g で、4 °C で 3 分間スピンドウンし、液体をデカントした。細胞ペレットを、200 μ L の冷 F A C S 緩衝液に再懸濁した。合計 3 回繰り返した。

【1124】

最終洗浄およびデカントの後、細胞を、D A P I を含む 100 μ L の冷 F A C S 緩衝液（最終 25 μ g / mL）に再懸濁した。

【1125】

次いで、染色された細胞を、B i o r a d Z E 5 で分析した。

【1126】

図 15 は、表面染色により測定されたヘラ親細胞および M 6 P R K O 細胞の表面 E G F R レベルに対するセツキシマブー（化合物 A）およびセツキシマブー（化合物 I - 7）コンジュゲートの経時的活性を示す。

【1127】

図 16 は、表面染色によって測定されたヘラ親細胞および M 6 P R K O 細胞の表面 E G F R レベルに対するマツズマブー（化合物 A）およびマツズマブー（化合物 I - 7）コンジュゲートの経時的活性を示す。

【1128】

これらの結果は、本明細書に記載のコンジュゲートが膜 E G F R の減少を誘導し得ることを示す。

【1129】

実施例 146 : フローサイトメトリーによる生細胞 E G F R 表面染色

この実施例は、フローサイトメトリーを使用した表面染色によって測定された表面 E G F R レベルに対するマツズマブー（化合物 A）またはマツズマブー（化合物 I - 7）コンジュゲートの効果を決定するための代替プロトコルを提供する。

【1130】

H e l a 親細胞または M 6 P R（カチオン非依存性マンノース 6 - リン酸受容体）ノックアウト（M 6 P R K O）細胞を、6 ウェルプレートにプレーティングし、ビヒクル（P B S）、非コンジュゲート抗 E G F R 抗体（マツズマブ、M t z）、またはマツズマブー（化合物 A）もしくはマツズマブー（化合物 I - 7）コンジュゲートで、示された期間処理した。

【1131】

インキュベーション後、培地を吸引し、細胞を P B S で 3 回洗浄し、A c c u t a s e を使用して持ち上げ、300 x g で、5 分間遠心分離してペレット化した。細胞を、冷 F A C S 緩衝液に再懸濁し、残りの染色手順の間冷たく保持した。細胞の一部は、染色されていない対照として染色手順から除外された。細胞を、ヒト I g G アイソタイプ A F 6 4 7 またはセツキシマブー A F 6 4 7 コンジュゲートのいずれかで氷上で暗所で 1 時間染色した。次いで、細胞を、300 x g で、4 °C で 5 分間回転させ、冷 F A C S 緩衝液で合計 3 回洗浄した。最終洗浄後、細胞を、D A P I を含む 100 μ L の F A C S 緩衝液に再懸濁し、5 μ g / mL の最終濃度で加えた。細胞は、B i o R a d Z E 5 フローサイトメーターを使用して分析され、データは、F l o w J o ソフトウェアを使用して分析された。細胞を最初にゲートして、破片、ダブレット、および死細胞（D A P I 陰性）を除去

10

20

30

40

50

した。EGFR細胞表面レベルは、AF647平均蛍光強度(MFI)に基づいて決定された。

【1132】

親Hela細胞では、M6Pnコンジュゲート抗体(セツキシマブー(化合物A)、セツキシマブー(化合物I-7)、マツズマブー(化合物A)、およびマツズマブー(化合物I-7))で処理すると、非コンジュゲート抗体(CtxまたはMtz)で処理した細胞と比較してEGFRの細胞表面レベルが低減した。細胞表面EGFRの低減は、M6PRノックアウト(M6PR KO)細胞では生じなかったため、M6PRに依存した。

【1133】

これらの結果は、本明細書に記載のコンジュゲートによる細胞の処理が、標的細胞表面受容体の減少を誘導し得ることを示す。

【1134】

実施例147: ウェスタンブロッティングによる総EGFRレベルの測定

この実施例は、従来のウェスタンブロッティングによって測定されたHela親細胞およびM6PR KO細胞における総EGFRレベル上のセツキシマブー(化合物A)、セツキシマブー(化合物I-7)、マツズマブー(化合物A)、およびマツズマブー(化合物I-7)コンジュゲートの経時的活性を測定するためのプロトコルを提供する。

【1135】

上記の実施例からのすべての時点を収集したら、すべての細胞ペレットを、50 µLの放射性免疫沈降アッセイ(RIPA)緩衝液(+プロテアーゼ/ホスファターゼ阻害剤+ヌクレアーゼ)に再懸濁した。

【1136】

溶解物を、氷上で1時間インキュベートした。

【1137】

次いで、溶解物を、高速で4℃で10分間回転させた。

【1138】

40 µLの透明な溶解物を、96ウェルプレートに移した。

【1139】

すべての溶解物濃度は、BCAアッセイ(1:3希釈)を使用して計算した。

【1140】

希釈剤としてRIPAを使用して、すべての溶解物を、2 mg/mLに等化した。

【1141】

次いで、等体積(15 µL)の溶解物を、LDSサンプル緩衝液(3×LDS+2.5×還元剤)と混合した。

【1142】

サンプルを、98℃で数分間インキュベートし、放冷した。

【1143】

サンプルを、ボルテックスし、スピンドウンした。

【1144】

15 µLのサンプルを、26ウェルのビストリス4~12% midiゲルにローディングした。

【1145】

ゲルを、180 Vで20分間泳動させた。

【1146】

iBlot 2(20 V定数、7分間)を使用して、ゲルをニトロセルロース膜に転写した。

【1147】

膜をPBSで1回洗浄した後、Odysseyブロッキング緩衝液に、振とうしながら、室温で1時間入れた。

【1148】

10

20

30

40

50

一次抗体であるマウス抗 β -アクチン (S C B) およびウサギ抗 E G F R (C S T) を、ブロッッキング緩衝液で 1 : 1 0 0 0 に希釈し、振とうしながら、4℃で一晩インキュベートした。

【1149】

膜を、P B S - T (T w e e n 2 0 0.1%) で3回洗浄し、各洗浄で少なくとも5分間洗浄した。

【1150】

二次抗体である抗マウス 6 8 0 r d および抗ウサギ 8 0 0 c w を、ブロッッキング緩衝液で 1 : 5 0 0 0 に希釈し、振とうしながら、室温で1時間インキュベートした。

【1151】

膜を、P B S - T (T w e e n 2 0 0.1%) で3回洗浄し、各洗浄で少なくとも5分間洗浄した。

【1152】

膜は、l i c o r o d y s s e y スキャナーを使用して画像化された。

【1153】

実施例 1 4 2 : 細胞内ウエスタンブロッティングによる総 E G F R レベルの測定

この実施例は、細胞内ウエスタンブロッティングによって測定された H e l a 親および M 6 P R K O 細胞の総 E G F R レベルにおけるセツキシマブー (化合物 A)、セツキシマブー (化合物 I - 7)、マツズマブー (化合物 A)、およびマツズマブー (化合物 I - 7) コンジュゲートの用量反応を測定するためのプロトコルを提供する。

【1154】

- 1 日目

3 e 4 H e l a 親細胞または M 6 P R K O 細胞を、透明な底の黒い壁の 9 6 ウェルプレート (C o s t a r 3 6 0 3) にウェル当たり 1 0 0 μ L でプレーティングした。

【1155】

0 日目

培地をデカントし、1 0 0 μ L の新鮮な培地をウェルに戻した。

【1156】

5 0 μ L の非コンジュゲート抗体および m 6 P コンジュゲート抗体の 3 倍用量反応を、それぞれのウェルに加えた。

【1157】

8 0 n M の最終開始濃度、1 : 2 希釈。E G F は、5 0 n g / m L の最終濃度で3つのウェルに加えた。

【1158】

2 日目

培地をデカントし、ウェルを P B S で3回洗浄した。

【1159】

ウェルを、P B S 中の 4 % P F A で室温で15分間固定した。

【1160】

ウェルを P B S で3回洗浄した。

【1161】

細胞を、P B S 中の 0.2 % t r i t o n - x 1 0 0 で15分間透過処理した。合計3回繰り返した。

【1162】

細胞を、0.2 % t r i t o n - x 1 0 0 を含む O d y s s e y ブロッッキング緩衝液で室温で1時間ブロックした。

【1163】

細胞を、ブロック緩衝液中のヤギ抗 E G F R (A F 2 3 1、R & D、最終 1 μ g / m L) で4℃で一晩染色した。

【1164】

細胞を、PBS-T (Tween 20 0.1%) で3回洗浄した。

【1165】

細胞を、ロバ抗ヤギ800CW二次(1:200)およびCellTag 700(1:500)で、暗所で、室温で1時間ブロッキング緩衝液で染色した。

【1166】

細胞を、PBS-T (Tween 20 0.1%) で3回洗浄した。

【1167】

最後の洗浄をデカントし、プレートを一パータオルにブロットして、残留液を除去した。

【1168】

プレートは、Licor スキャナー (3mm オフセット) で画像化した。

【1169】

図17は、細胞内ウエスタンブロッティングによって測定されたHeLa親およびM6PR KO細胞の総EGFRレベルにおけるセツキシマブー (化合物A)、セツキシマブー (化合物I-7)、マツズマブー (化合物A)、およびマツズマブー (化合物I-7) コンジュゲートの用量反応を示す。

【1170】

M6Pnでコンジュゲートした抗EGFR抗体 (セツキシマブー (化合物A)、セツキシマブー (化合物I-7)、マツズマブー (化合物A)、およびマツズマブー (化合物I-7)) は、非コンジュゲート抗体のみと比較して、細胞EGFRの用量依存的な減少を示した。EGFRの減少は、親のHeLa細胞で観察されたため、M6PRに依存したが、M6PRを欠く細胞 (M6PR KO) では観察されなかった。

【1171】

これらの結果は、上記の実施例の結果と一致しており、本明細書に記載のコンジュゲートによる細胞の処理が、標的細胞表面受容体の減少を誘導し得ることを示す。

【1172】

実施例143: 免疫細胞化学によって評価された細胞EGFRタンパク質レベルの測定

この実施例は、免疫細胞化学によって評価された細胞のEGFRタンパク質レベルにおけるM6Pnでコンジュゲートした抗EGFR抗体 (MtzまたはCtxのいずれか) の効果を決定するための代替プロトコルを提供する。

【1173】

HeLa親細胞またはM6PR (カチオン非依存性マンノース6-リン酸受容体) ノックアウト (M6PR KO) 細胞を、6ウェルプレートにプレーティングし、ビヒクル (PBS)、非コンジュゲート抗EGFR抗体 (マツズマブ、Mtz)、またはマツズマブー (化合物A) もしくはマツズマブー (化合物I-7) コンジュゲートで、37°Cで24時間処理した。インキュベーション後、培地を吸引し、細胞をPBSで3回洗浄した。細胞を、4% PFAで室温で10分間固定し、PBSで3回洗浄した後、PBS中の5% BSAで室温で1時間ブロックした。細胞を、PBS中の0.2% Triton-X100で15分間透過処理した。洗浄後、細胞を、ブロッキング緩衝液中のヤギ抗EGFR (AF321; R&D Systems) で4°Cで一晩染色した。洗浄後、細胞を、抗ヤギ800CW二次またはCellTag 700で染色し、Licor スキャナーで画像化した。

【1174】

M6Pnでコンジュゲートした抗EGFR抗体 (セツキシマブー (化合物A)、セツキシマブー (化合物I-7)、マツズマブー (化合物A)、およびマツズマブー (化合物I-7)) は、非コンジュゲート抗体のみと比較して、細胞EGFRの用量依存的な減少を示した。EGFRの減少は、親のHeLa細胞で観察されたため、M6PRに依存したが、M6PRを欠く細胞 (M6PR KO) では観察されなかった。

【1175】

これらの結果は、上記の実施例の結果と一致しており、本明細書に記載のコンジュゲー

10

20

30

40

50

トによる細胞の処理が、標的細胞表面受容体の減少を誘導し得ることを示す。

【1176】

実施例144：ヒトCⅠ-M6PR結合アッセイ

Nunc 黒色固体底MaxiSorpプレートを、50 μ LのPBS中の1 μ g/mLの組換えヒトCⅠ-M6PRタンパク質（R&D、6418-GR-050）でコーティングして、4℃で一晩インキュベートした。翌日、コーティングをデカントし、プレートをPBSで3回洗浄した。ウェルを、350 μ Lの3%BSA-PBSで室温で1時間ブロックした。ブロッキング溶液を除去し、マツズマブコンジュゲート（マツズマブー化合物Ⅰ-7（d4）、マツズマブー化合物Ⅰ-7（d8）、マツズマブー化合物Ⅰ-8（d4）、マツズマブー化合物Ⅰ-9（d4）、マツズマブー化合物Ⅰ-11（d4）、およびマツズマブー化合物Ⅰ-12（d4））およびそれらのそれぞれのアイソタイプ対照（試験されたリガンドーリンカー化合物にコンジュゲートしたヒトIgG（bioxcels、BP0297））を、3%BSA-PBSで希釈した。50 μ Lの希釈コンジュゲートをプレートに加え、室温で2時間インキュベートした。インキュベーション後、プレート内の溶液をデカントし、350 μ Lの0.05%PBS-Tween20で3回洗浄し、きれいなペーパータオルで洗浄するたびにプレートを乾燥させた。3%BSA-PBSで0.2 μ g/mLに希釈した50 μ LのペルオキシダーゼAffiniPureマウス抗ヒトIgG（Jackson Immuno、209-035-088）をプレートに加え、暗所で、室温で1時間インキュベートした。インキュベーション後、プレート内の溶液をデカントし、350 μ Lの0.05%PBS-Tween20で3回洗浄し、きれいなペーパータオルで洗浄するたびにプレートを乾燥させた。QuantaBlu蛍光発生ペルオキシダーゼ基質（ThermoFisher、15169）は、製造業者の提案に従って調製し、室温で平衡化した。50 μ LのQuantaBlu溶液をウェルに加え、室温で5～10分間インキュベートした。インキュベーション後、Perkin Elmer EnVisionで、励起および発光にそれぞれ測光340およびウンベリフェロン460フィルターセットを使用して、プレートを読み取った。GraphPad Prismを使用して、データ分析および非線形カーブフィッティングを実行した。図19A～19Fは、試験されたコンジュゲートの様々な結合親和性を示し、化合物Ⅰ-7（d8）および化合物Ⅰ-11（d4）は、それぞれ、最高および最低の結合親和性を示す。

【1177】

図23は、様々なDAR負荷を有する例示的な化合物の様々な抗体コンジュゲートに対するM6PR結合アッセイの結果のグラフを示す。図23のEC50値を、表11に示す。追加のM6PR結合アッセイからのさらなる結果を、表12に示す。

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 11:M6PR 結合アッセイにおける EC50 値		
化合物のコンジュゲート #	平均負荷 DAR	EC50(nM)
520(I-7)	4	0.2214
520(I-7)	2	2.603
520(I-7)	9	0.2173
537(I-66)	9	3.361
513(I-39)	9	0.1861
529(I-38)	9.5	0.1943
519(I-47)	9.5	0.2663
522(I-49)	11	0.2274
526(I-48)	10	0.1863
528(I-51)	9.5	0.1988

10

【表 1 4】

表 12:M6PR 結合アッセイにおける EC50 値		
化合物のコンジュゲート#	平均負荷 DAR	EC50(nM)
520(I-7)	4	0.4118
728(I-52)	6	0.2799
528(I-51)	2	4.440
528(I-51)	8	0.3009
537(I-66)	8	2.310
706(I-41)	(マレイミド-Cys コンジュゲート)	0.2709

20

30

【1 1 7 8】

実施例 1 4 5：様々な結合親和性の r I g G 1 抗体コンジュゲートの血清薬物動態分析
 これまでの実施例で説明した r I g G 1 (抗 I g G 2 a) 抗体コンジュゲートの薬物動態分析を、マウスで実施した。特に、C 5 7 B 6 マウスに、各 r I g G 1 抗体コンジュゲートを 1 0 μ g / マウス (1 群当たり 5 匹のマウス) で静脈内投与した。0 . 5、1、2、6、および 2 4 時間後に採血し、製造業者の指示に従って E L I S A キット (A b c a m) を使用して、血清 r I g G 1 を分析した。サンプルは、3 つのプレートすべてに含まれる非コンジュゲート r I g G 1 対照 (U N L B - 抗 - I g G 2 a r I g G 1) を使用して 3 つの異なるプレートにわたって実行した。図 2 0 A ~ 2 0 C は、化合物 I - 7 (d a r 8) および (d a r 4) にコンジュゲートした a I g G 2 a (図 2 0 A)、化合物 I - 1 0 にコンジュゲートした a I g G 2 a、および化合物 I - 1 1 にコンジュゲートした a I g G 2 a (図 2 0 B)、ならびに化合物 I - 9 にコンジュゲートした a I g G 2 a および化合物 I - 1 2 にコンジュゲートした a I g G 2 a (図 2 0 C) の血清レベルを経時的に示す。

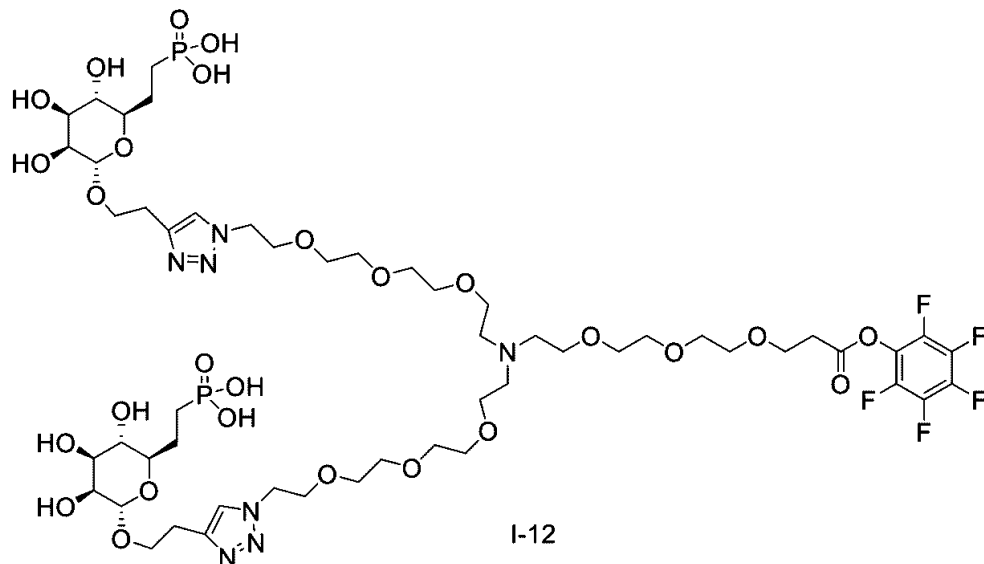
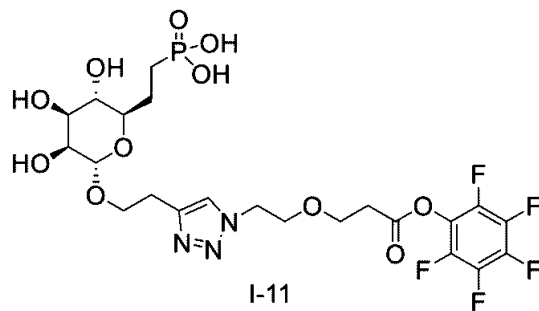
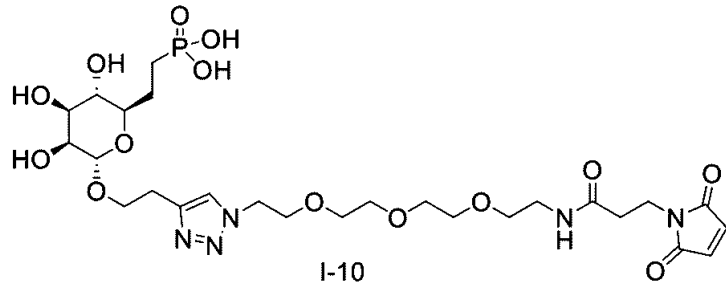
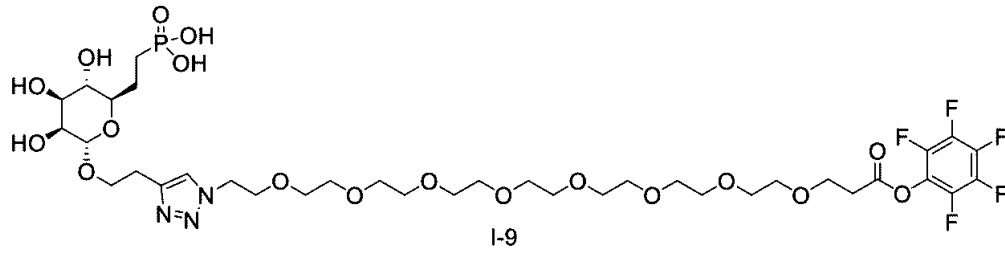
40

【1 1 7 9】

図 2 0 A ~ 2 0 C に示されるように、これらの結果は、化合物 I - 7 と比較して M 6 P R への結合親和性が弱い化合物 I - 9、I - 1 0、I - 1 1、および I - 1 2 などのリガンドリンカーのコンジュゲートがより長い半減期を示すことを示し、したがって、コンジュゲートの薬物動態特性を調整するのに役立ち得る。

50

【化 4 9 5】



【1180】

実施例 146：様々な結合親和性のコンジュゲートは、経時的に細胞への Ig G 2 a の取り込みを媒介する

抗 Ig G 2 a コンジュゲートは、以下のように、Ig G 2 a - A l e x a 4 8 8 に結合した：等しいモル比の抗 Ig G 2 a および Ig G 2 a - A l e x a 4 8 8 を、室温で 30 分間、組織培養培地に加えた。得られた抗 Ig G 2 a : Ig G 2 a 抗体 - A l e x a 4 8 8 組成物を Jurkat 細胞 (100 k 細胞 / ウェル当たり 50 u l、n = 2) に加え、A l e x a 4 8 8 蛍光レベルを、フローサイトメトリーにより 1 時間および 24 時間で、(A l e x a 4 8 8 測定を介して) 測定した。A l e x a 4 8 8 が細胞内に蓄積するため

、これは、細胞による細胞内への総取り込みを経時的に測定する方法を示す。図 2 1 は、1 時間および 2 4 時間での a I g G 2 a の細胞内レベルが、化合物 I - 7 (d a r 8) および (d a r 4) 、化合物 I - 1 0 、化合物 I - 1 1 、化合物 I - 9 、および化合物 I - 1 2 をコンジュゲートすることを示す。図 2 2 は、2 4 時間後の 1 0 n M の J u r k a t 細胞への試験されたコンジュゲートの細胞内取り込みを、a I g G 2 a コンジュゲート-化合物 I - 7 (d a r 8) の取り込みのパーセンテージとして示す。これらのデータは、化合物 I - 9 、I - 1 0 、I - 1 1 、および I - 1 2 などの化合物 I - 7 よりも M 6 P R への結合親和性が弱いリガンドリンカーのコンジュゲートが依然として十分にロバストな取り込みを示し、したがって、コンジュゲートの薬物動態特性を調整しながら、依然として取り込みを仲介するのに役立ち得る。

10

【 1 1 8 1 】

図 2 4 は、例示的な M 6 P R 結合化合物の様々な抗体コンジュゲートが、1 時間のインキュベーション後に J u k a t 細胞へのロバストな取り込みを示したことを示す、細胞蛍光対抗体コンジュゲート濃度のグラフを示す。コンジュゲート化合物 5 1 9 (I - 4 7) (D A R 1 0) 、5 2 8 (I - 5 1) (D A R 9) 、5 2 2 (I - 4 9) (D A R 1 1) 、5 2 9 (I - 3 8) (D A R 1 0) 、5 3 7 (I - 6 6) (D A R 9) 、および 5 1 3 (I - 3 9) (D A R 9) はすべて、強い細胞への取り込みを示した。平均負荷 D A R 9 を有するコンジュゲート化合物 5 2 8 (I - 5 1) は、より低い平均負荷 D A R 2 を有するコンジュゲート化合物 5 2 8 (I - 5 1) よりも多くの取り込みを示した。

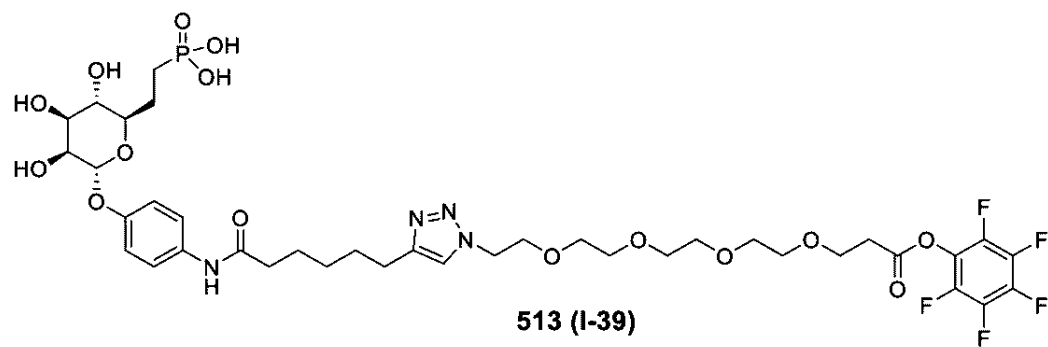
20

30

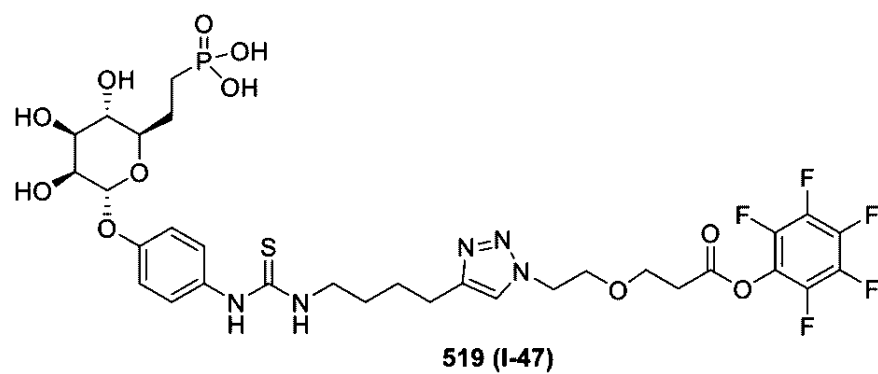
40

50

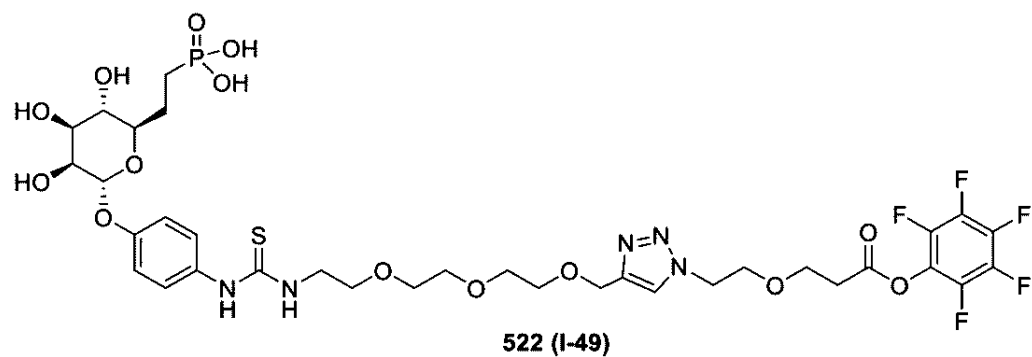
【化 4 9 6 - 1】



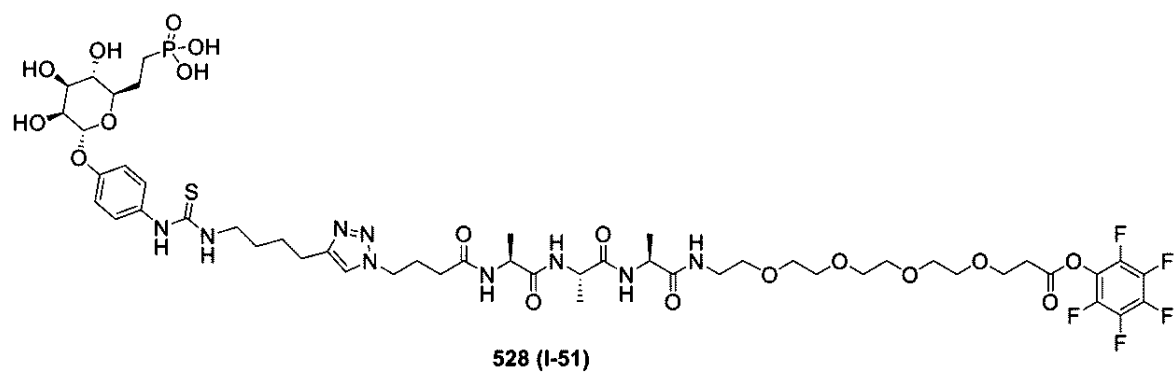
10



20



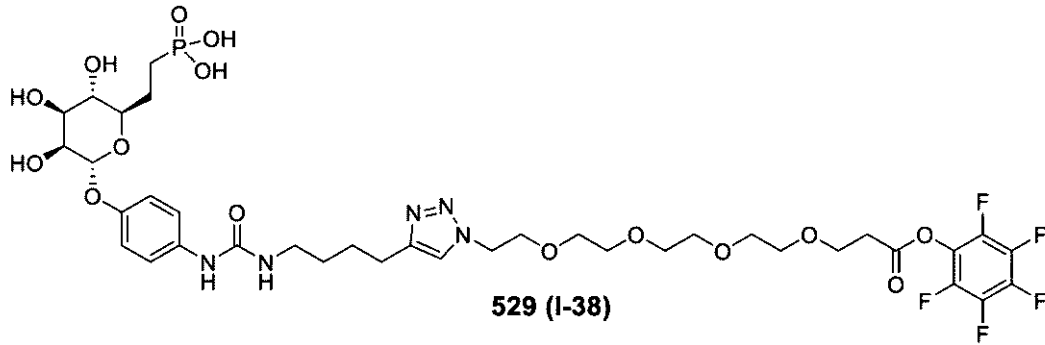
30



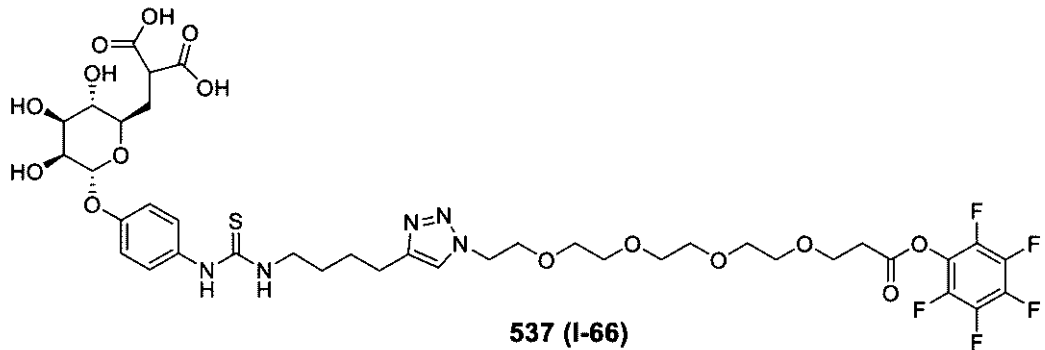
40

50

【化 4 9 6 - 2】



10



20

【1182】

実施例 147：M6PR または ASGPR 結合化合物のコンジュゲートは、ヒト肝がん細胞への IgG2a の取り込みを媒介する

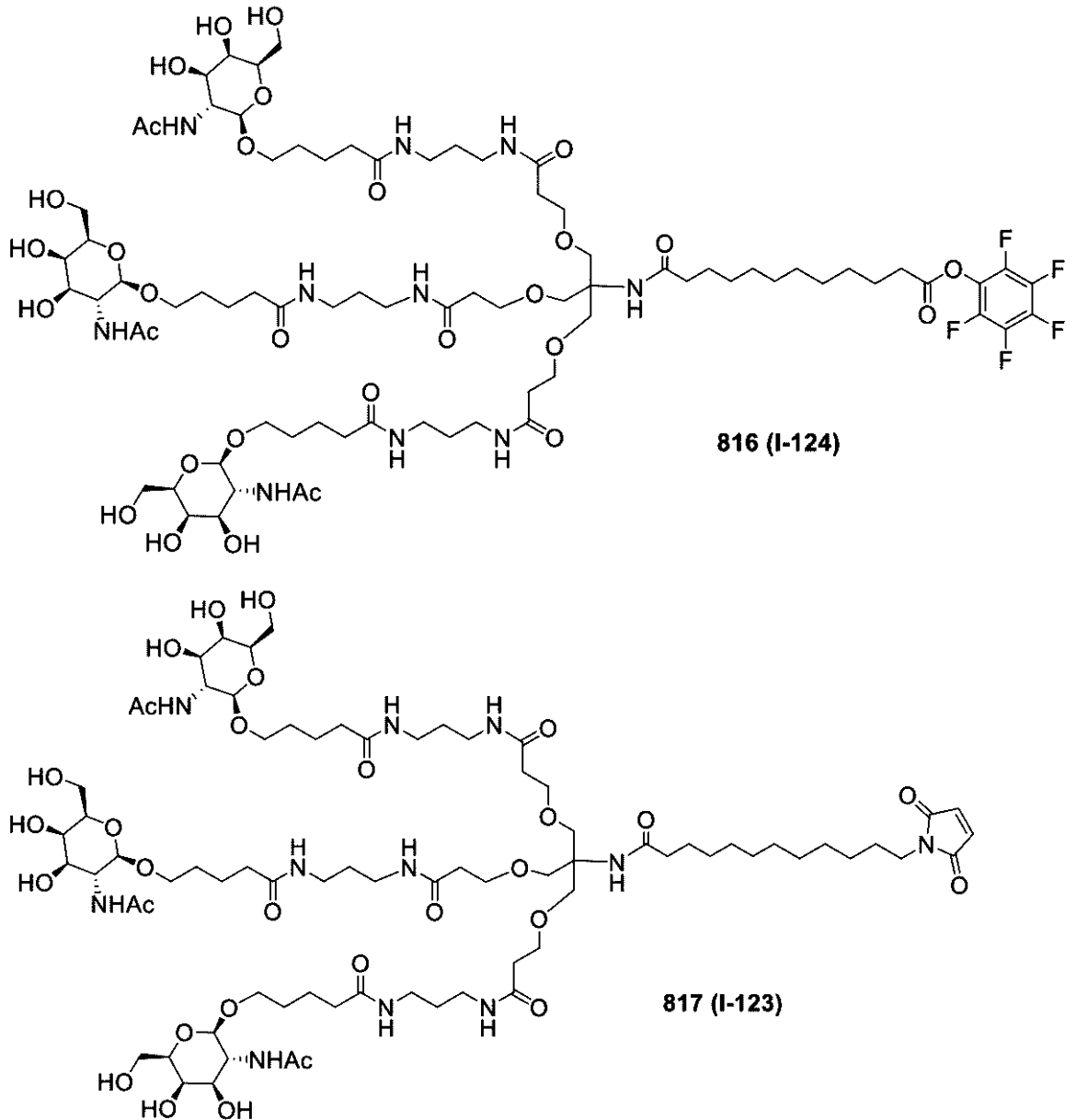
例示的な M6PR または ASGPR 結合化合物の抗体コンジュゲートの取り込みを、実施例 79 に記載されたものと同様の方法を使用して、Hep G2 細胞において評価した。図 25 は、例示的な M6PR または ASGPR 結合化合物の様々な抗体コンジュゲートが、1 時間のインキュベーション後に Hep G2 細胞へのロバストな取り込みを示したことを示す、細胞蛍光対抗体コンジュゲート濃度のグラフを示す。化合物 816 (ASGPR 化合物 I-124) (平均負荷 DAR6)、化合物 817 (ASGPR 化合物 I-123) (平均負荷 DAR4)、および化合物 520 (I-7) (平均負荷 DAR4) のコンジュゲートは、同等の Hep G2 細胞への取り込みを示した。

30

40

50

【化 4 9 7】



【1183】

実施例 148：K562 WT または KO 細胞における C I - M 6 P R を媒介した取り込み

例示的な化合物 520 (I-7) (平均負荷 D A R 9) 対例示的な化合物 537 (I-66) (平均負荷 D A R 9) のオマルザマブ抗体コンジュゲートの取り込みを、上記と同様の方法を使用して、野生型 (WT) K562 細胞および C I - M 6 P R ノックアウト (KO) 細胞において評価した。図 26 は、コンジュゲートの濃度を変化させた場合の対照 (U N L B) に対する細胞への取り込みのグラフを示す。

【1184】

特定の実施形態を、理解の明確のため、例示および実施例によってある程度詳細に記載したが、本発明の教示を考慮することにより、添付の請求の範囲の趣旨または範囲から逸脱することなく、ある特定の変化および改変が、本発明に対してなされ得ることは、容易に明らかであろう。

【1185】

したがって、前述したものは、本発明の原理を単に示したに過ぎない。本明細書には明確には記載されないか、示されていないが、本発明の原理を具体化する、かつその趣旨お

10

20

30

40

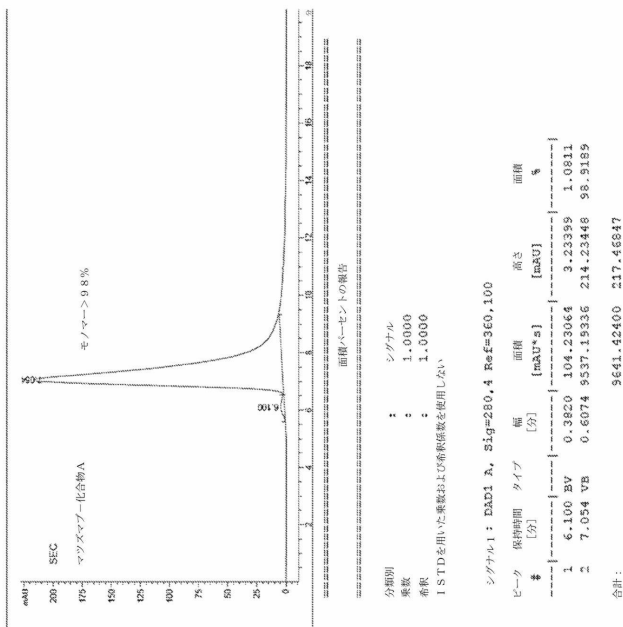
50

よび範囲に含められる、様々なアレンジを考案することができる。さらに、本明細書に列挙されるすべての実施例および条件付き言語は、主に読み手が本発明の原理および発明者によって技術を促進するために与えられた概念を理解することを助けるように意図されており、このような特別に列挙される例および条件に限定されることはないと解釈されるべきである。さらに、本発明の原理、態様、および実施形態を列挙する本明細書のすべての陳述、ならびにそれらの特定の実施例は、その構造上および機能上の両方の等価物を包含することが意図されている。さらに、かかる等価物には、現在公知の等価物と、将来開発される等価物、すなわち、構造にかかわらず、同じ機能を果たす、開発された任意の要素との両方が含まれることが意図されている。本発明の範囲は、したがって、本明細書に示され、記載される例示的な実施形態に限定されることを意図されない。むしろ、本発明の範囲および趣旨は、添付の特許請求の範囲によって具体化される。

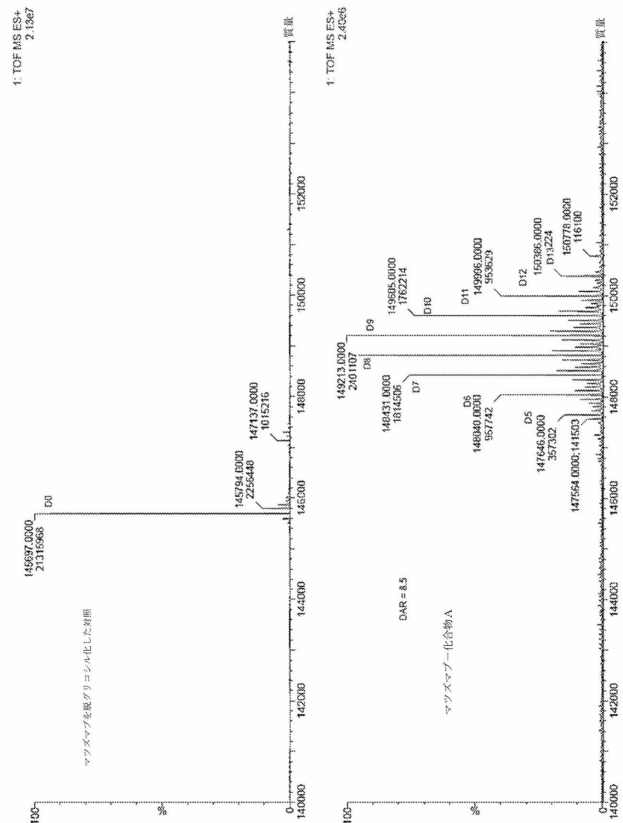
10

【図面】

【図 1】



【図 2】



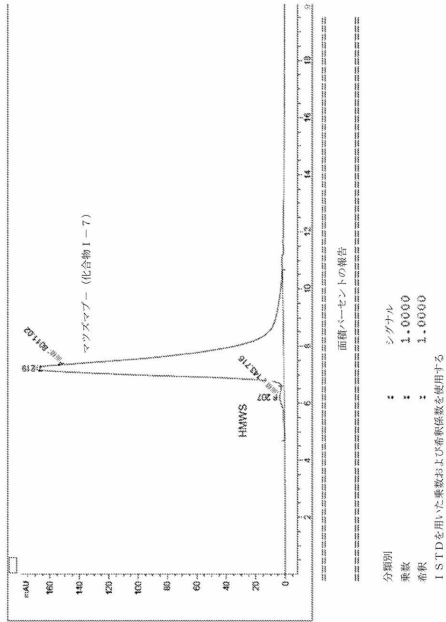
20

30

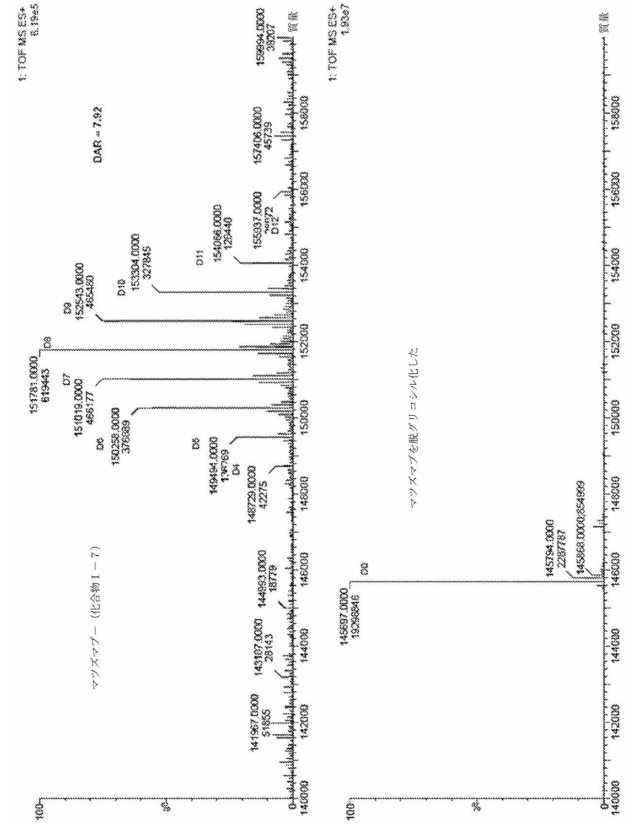
40

50

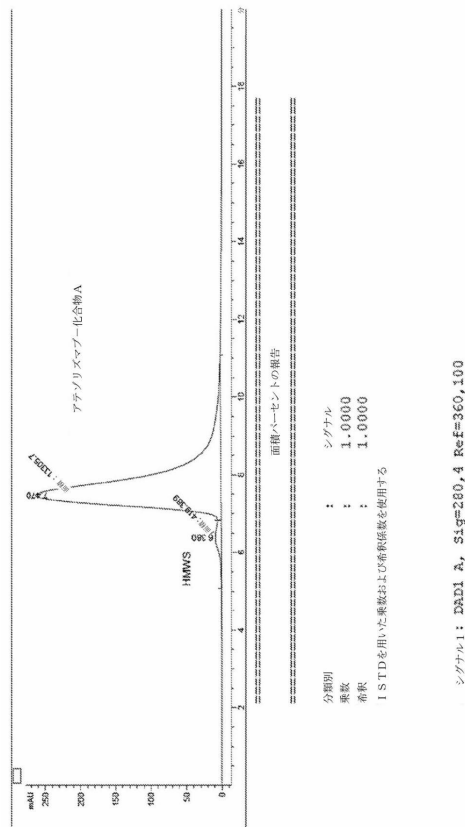
【図 3】



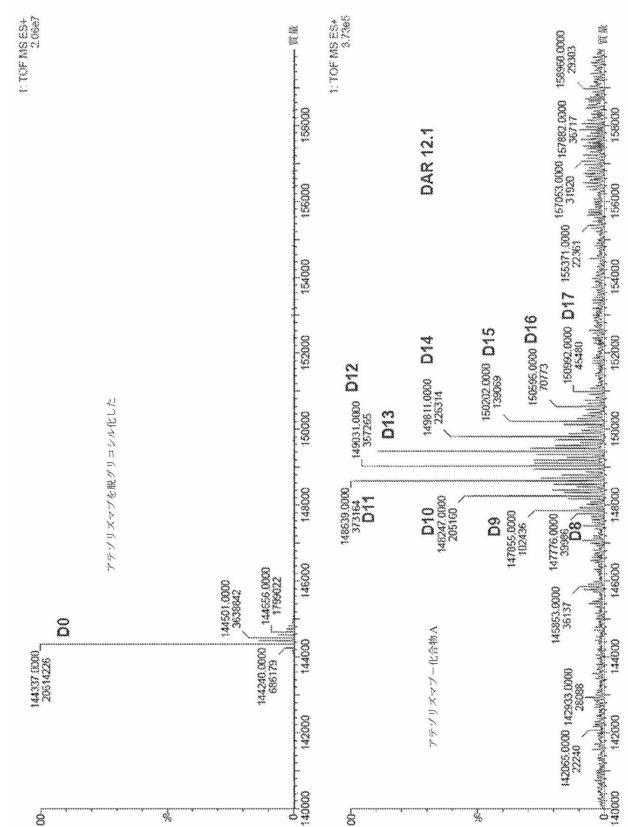
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

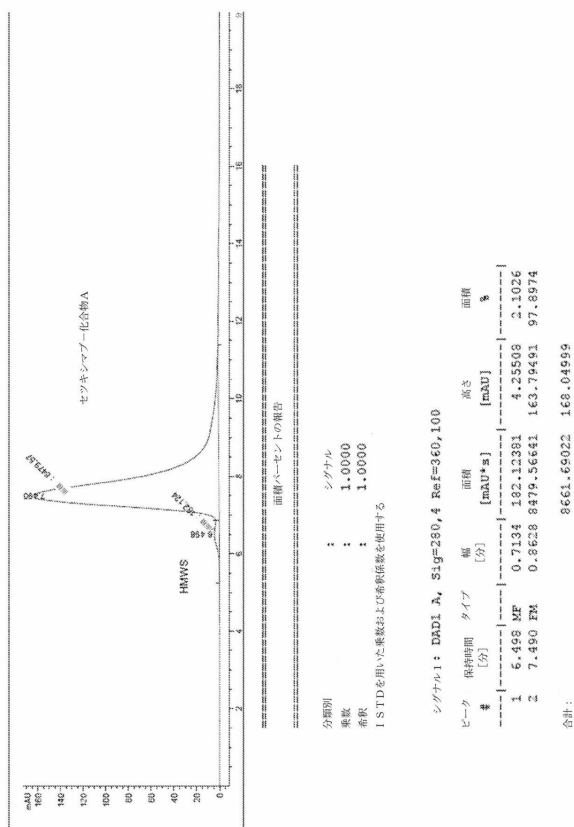
20

30

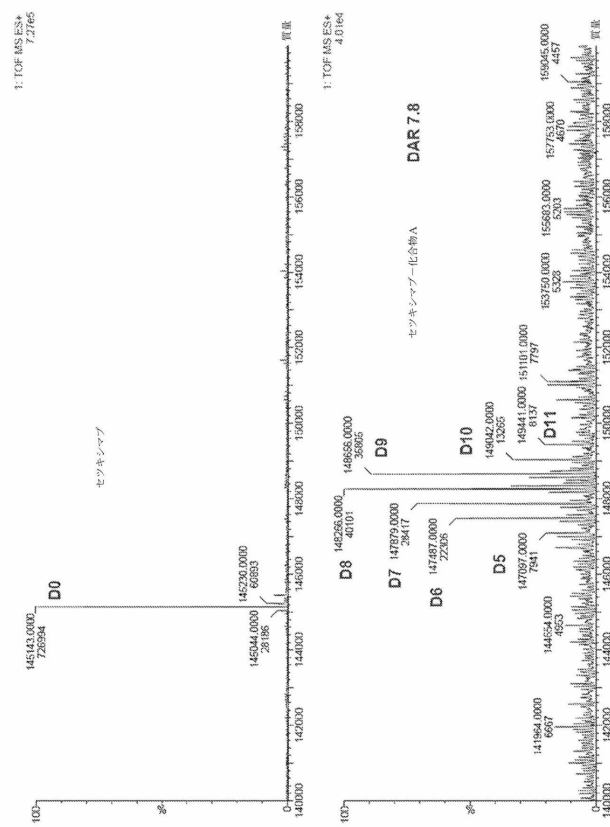
40

50

【図 7】



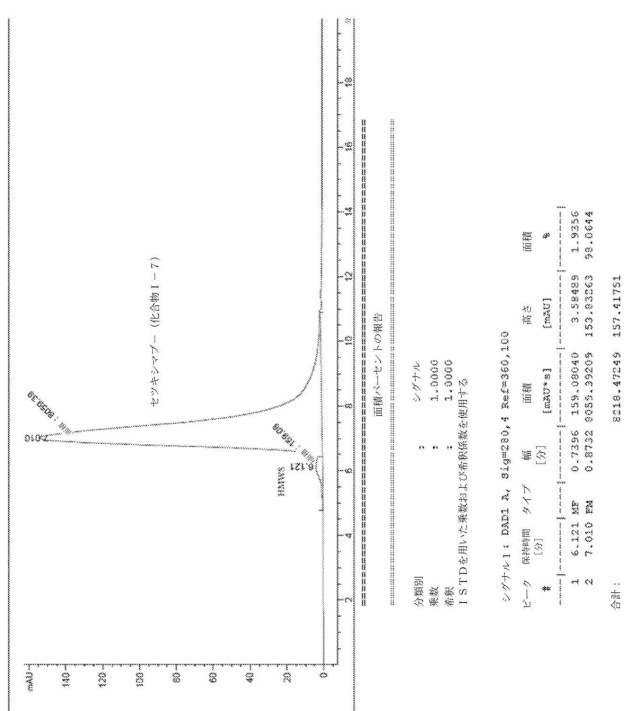
【図 8】



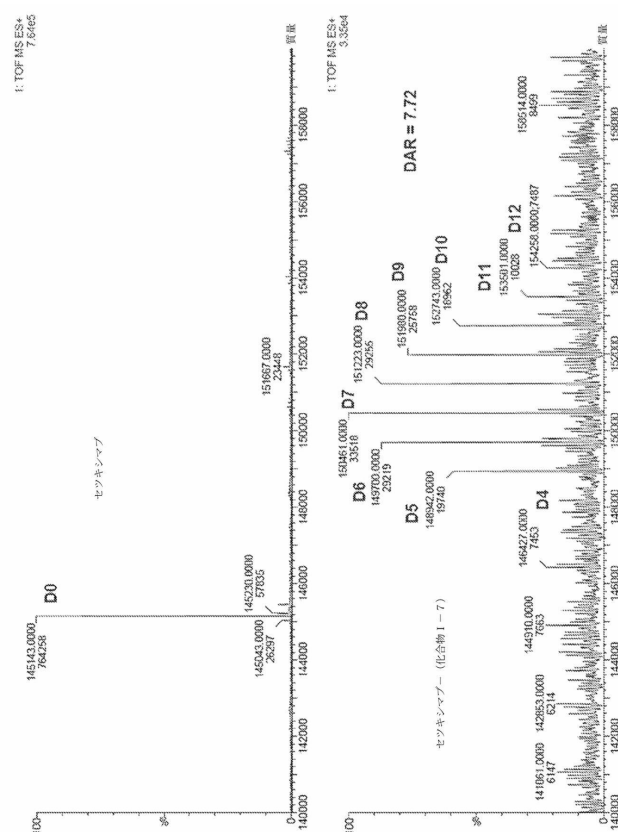
10

20

【図 9】



【図 10】

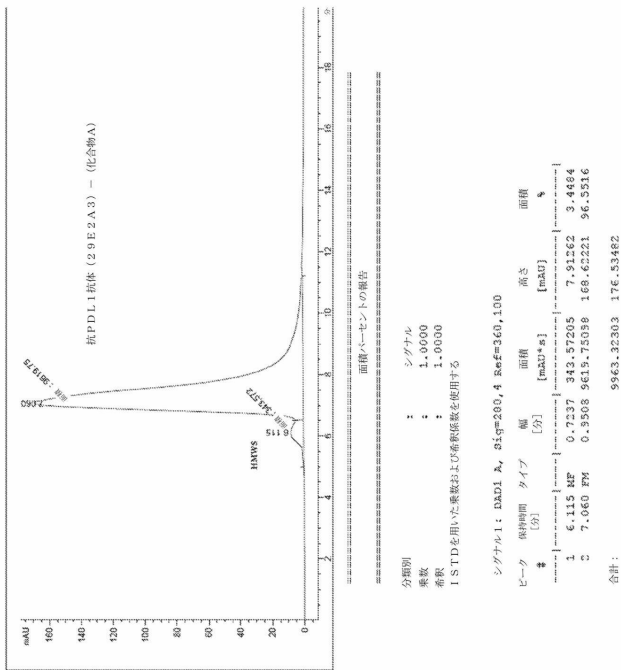


30

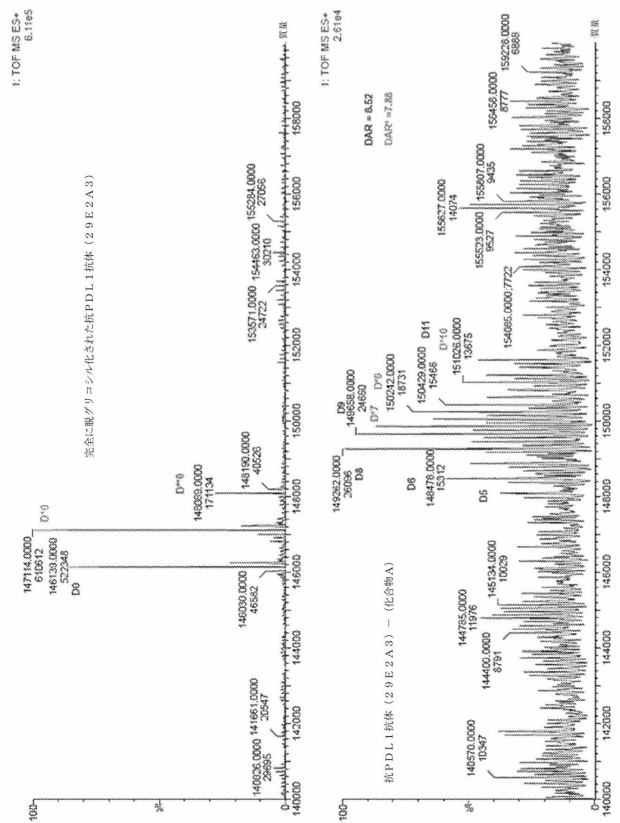
40

50

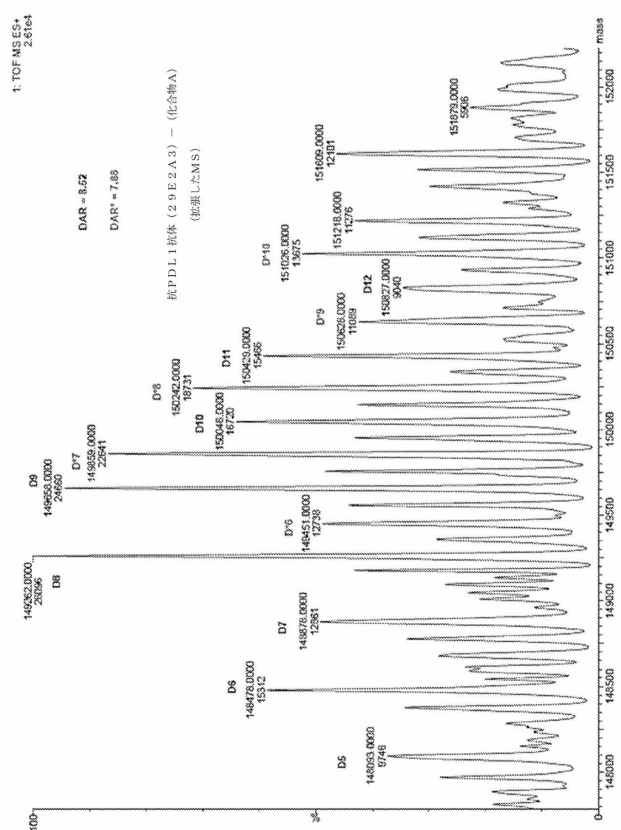
【図 1 1】



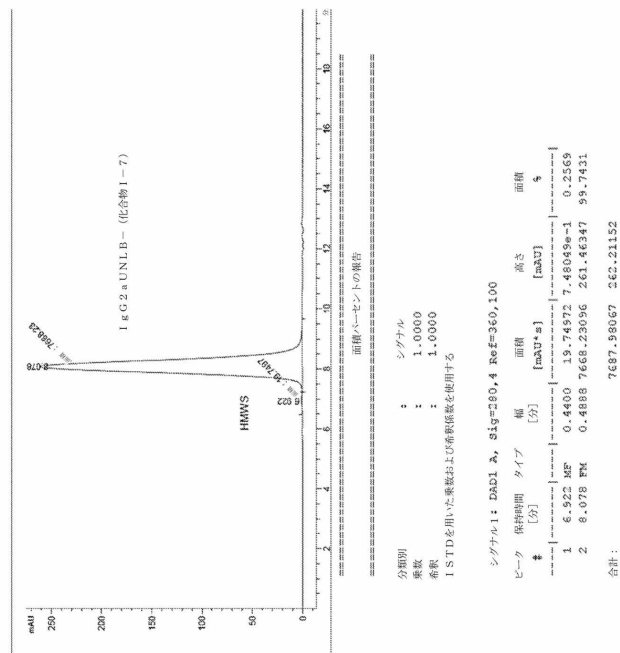
【図 1 2 - 1】



【図 1 2 - 2】



【図 1 3】



10

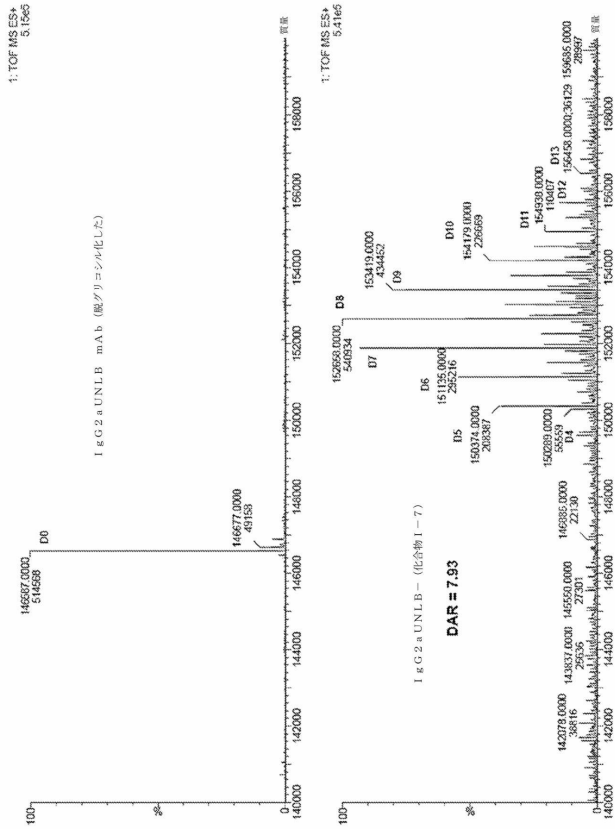
20

30

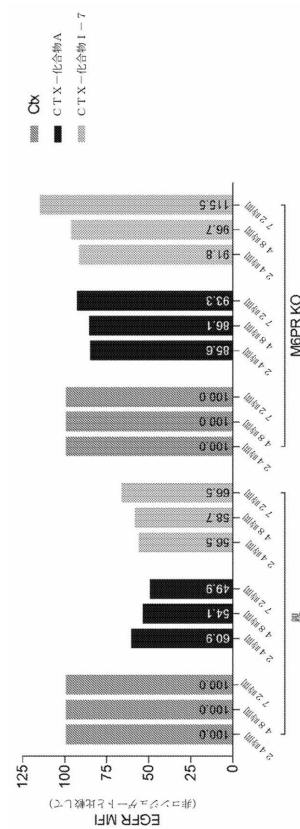
40

50

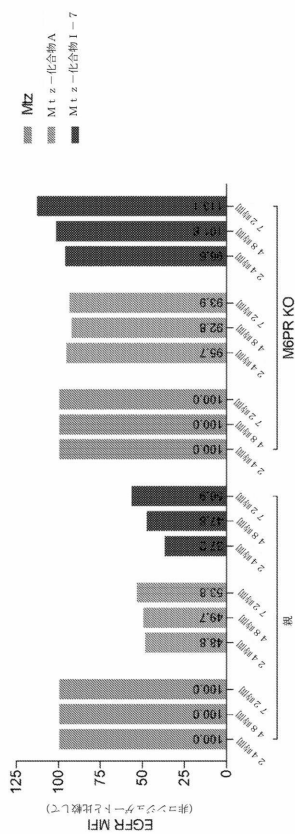
【図 14】



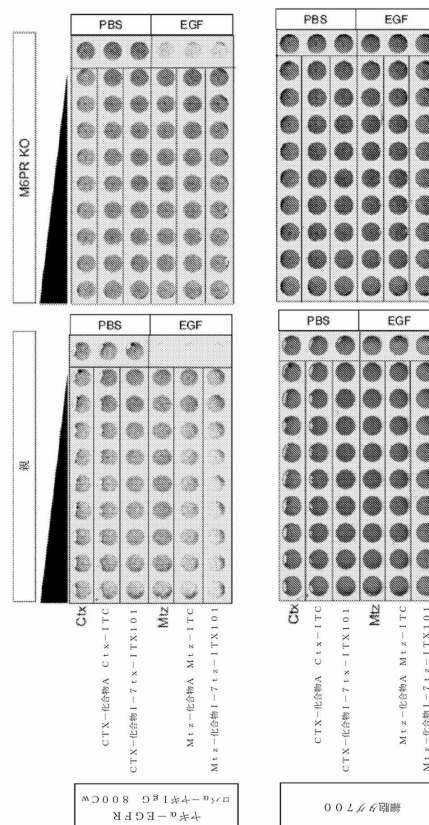
【圖 15】



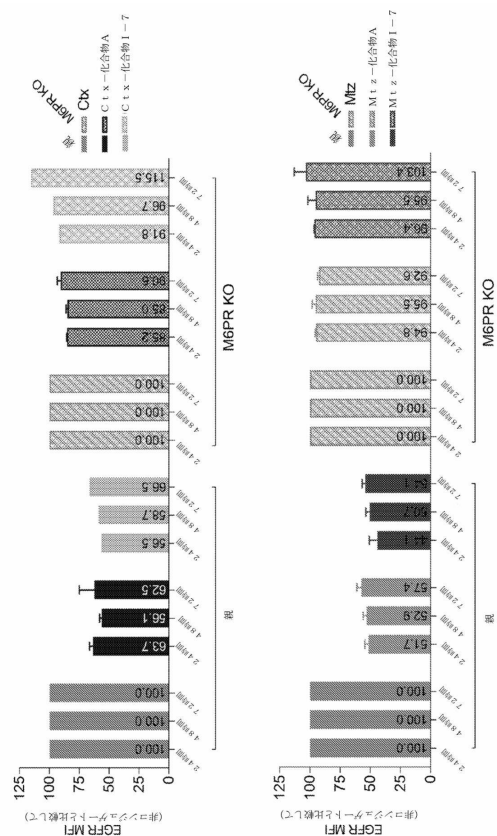
【図 16】



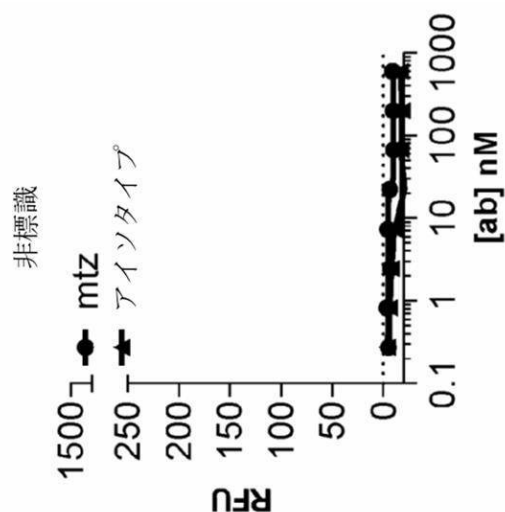
【圖 17】



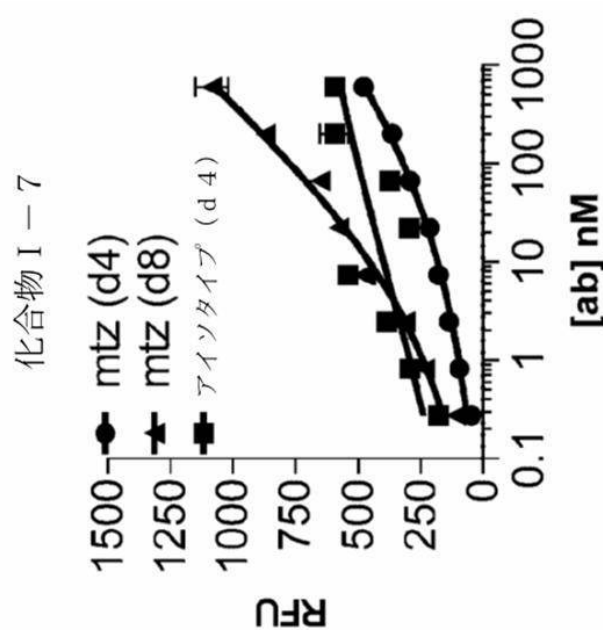
【圖 18】



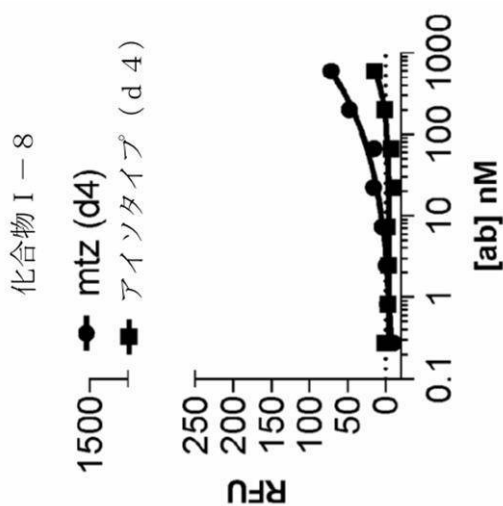
【図 19 A】



【図 19 B】



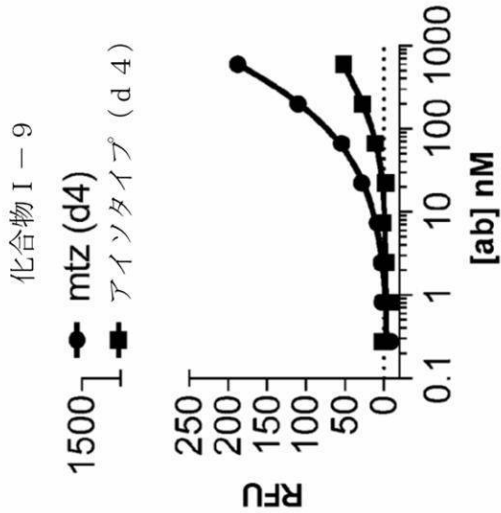
【図 19 C】



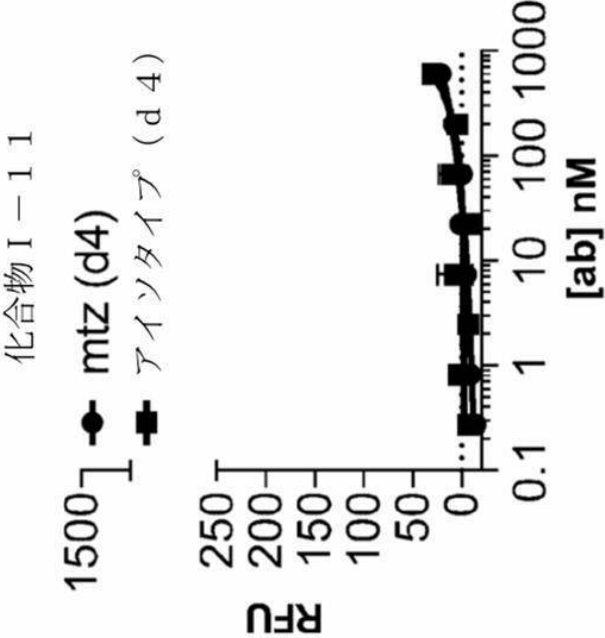
30

40

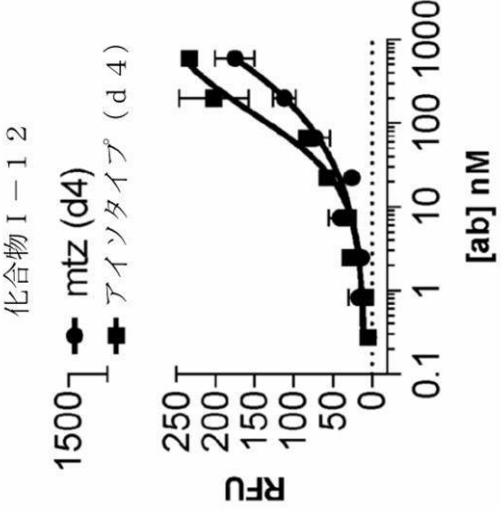
【図 1 9 D】



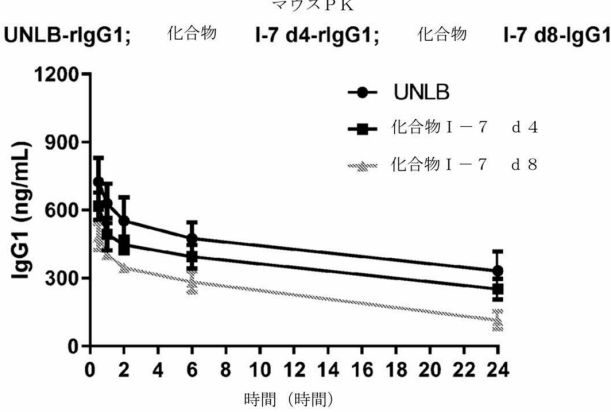
【図 1 9 E】



【図 1 9 F】



【図 2 0 A】



10

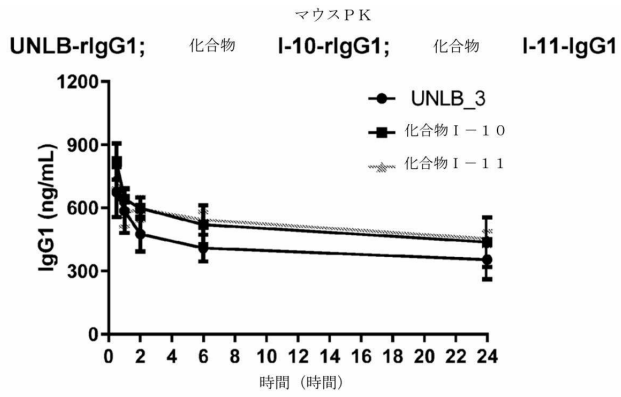
20

30

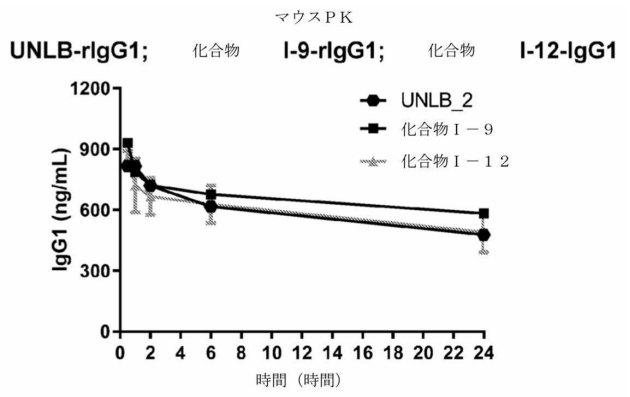
40

50

【図 20 B】

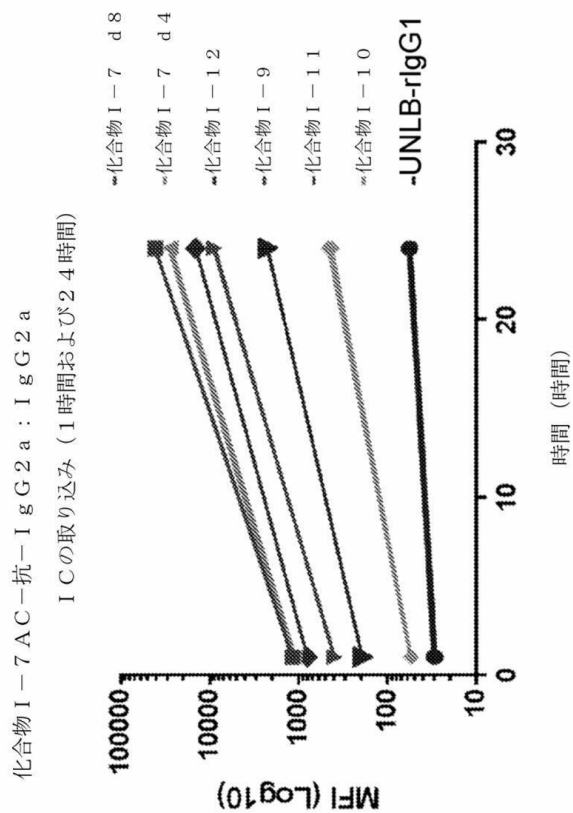


【図 20 C】

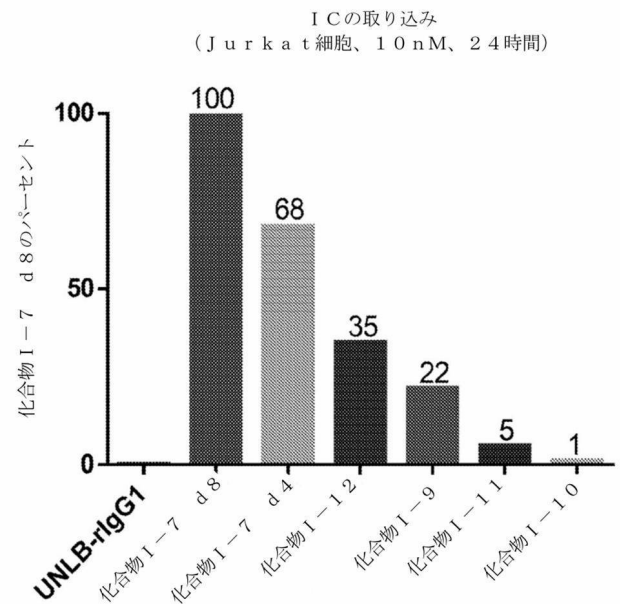


10

【図 21】



【図 22】



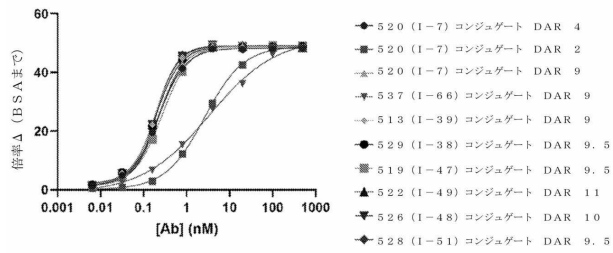
20

30

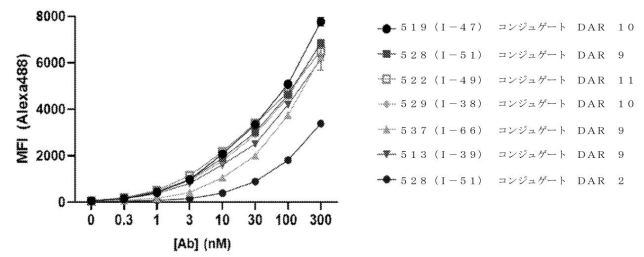
40

50

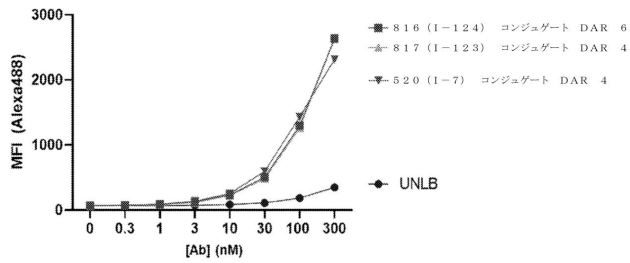
【図 2 3】



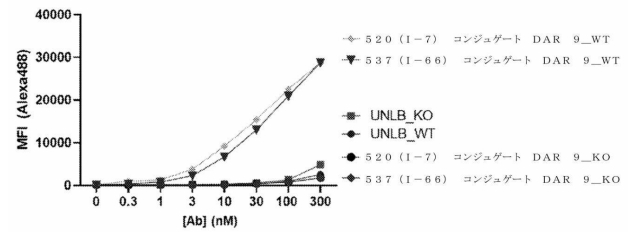
【図 2 4】



【図 2 5】



【図 2 6】



【配列表】

202351245500001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/12846

Box No. I	Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)
1.	With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing: a. ☒ forming part of the international application as filed: ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file. ☐ on paper or in the form of an image file. b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file. c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only: ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)). ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713). 2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished. 3. Additional comments:

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/12846

Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: 1. ☐ Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 2. ☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 3. ☒ Claims Nos.: 15-75, 85-121 and 123-141 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box No. III	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.	

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/12846

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 31/70; C07H 15/00; A61K 47/68; A61P 35/00 (2021.01)

CPC - A61K 31/70; C07H 15/00; A61K 47/6835; A61K 47/6849; A61K 47/6897

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	YANG et al. 'HPMA Polymer-Based Site-Specific Delivery of Oligonucleotides to Hepatic Stellate Cells', Bioconjugate Chem. 2009, Vol 20. pp. 213-221. abstract; pg. 213, Col 2, para 3 to pg. 214, para 1, Figure 1	1-4;13/4;76;(78-84)/76 5-11; 12; (13-14)/ (6,7,9,10); 14/4; 77; (78-84)/77; 122
Y	LIU, C. (2015). Design, Synthesis and Evaluation of Bivalent Inhibitors of Trehalose-6-phosphate Phosphatase, Doctor of Philosophy Dissertation, the University of New Mexico. pg. 28, para 1; pg. 88, Scheme 4.5; pg. 108	5-11; 12/(5-10); (13-14)/(6,7,9,10)
Y	US 2015/0084334 A1 (PRANA BIOTECHNOLOGY LIMITED) 02 April 2015 (02.04.2015) para [0032];[0100];[0120]-[0121]; pg. 72	12; 14
Y	US 2010/0247548 A1 (SHEPARD et al.) 30 September 2010 (30.09.2010) para [0027];[0036];[0039]-[0042]	77 ; (80-84)/77 ; 122/77
Y	YE et al. Targeted Delivery of a Triplex-Forming Oligonucleotide to Hepatic Stellate Cells in Biochemistry, 2005, Vol. 44, pp. 4466-4476. abstract; pg. 4467, Figure 1	122

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 MARCH 2021

Date of mailing of the international search report

03 May 2021

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Lee Young

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 K 16/28 (2006.01)
C 0 7 K 16/46 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/7008
C 0 7 K 16/28
C 0 7 K 16/46

テーマコード (参考)

(32)優先日 令和2年6月24日(2020.6.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/959,862

(32)優先日 令和2年1月10日(2020.1.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/959,877

(32)優先日 令和2年1月10日(2020.1.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/959,882

(32)優先日 令和2年1月10日(2020.1.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

2. T R I T O N

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ブッシュ, ブレット ブラッドリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, イースト ジェイミーコート 400, スイート 200, ライシア セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 アーンスト, ジャスティン トーマス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, イースト ジェイミーコート 400, スイート 200, ライシア セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 パッカー, ガリック ケー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, イースト ジェイミーコート 400, スイート 200, ライシア セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ルイス, ジェイソン ジー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, イースト ジェイミーコート 400, スイート 200, ライシア セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 タートル, エリック ディー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, イースト ジェイミーコート 400, スイート 200, ライシア セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

F ターム (参考) 4C076 AA95 CC05 CC07 CC27 EE41 EE59 FF68

F ターム (参考)	4C085	AA13 AA14 AA25 AA26 BB36 CC22 EE01
	4C086	AA01 AA02 AA03 EA01 EA02 MA01 MA04 NA13 ZB08 ZB11 ZB26
	4H045	AA10 AA11 AA30 BA51 CA40 DA75 EA20