

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6987641号

(P6987641)

(45) 発行日 令和4年1月5日 (2022. 1. 5)

(24) 登録日 令和3年12月3日 (2021. 12. 3)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 47/54 (2017. 01)
C 0 7 F 7/10 (2006. 01)

A 6 1 K 47/54
 C 0 7 F 7/10 W

請求項の数 13 (全 274 頁)

(21) 出願番号	特願2017-559591 (P2017-559591)	(73) 特許権者	513250639
(86) (22) 出願日	平成28年5月12日 (2016. 5. 12)		ブリンクバイオ インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2018-528156 (P2018-528156A)		アメリカ合衆国 フロリダ州 ジュビター
(43) 公表日	平成30年9月27日 (2018. 9. 27)		スクリップス ウェイ 130 ザ ス
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/032177		クリップス リサーチ インスティテュー
(87) 国際公開番号	W02016/183359		ト #2 ビー2
(87) 国際公開日	平成28年11月17日 (2016. 11. 17)	(74) 代理人	110000202
審査請求日	平成31年4月24日 (2019. 4. 24)		新樹グローバル・アイピー特許業務法人
(31) 優先権主張番号	62/160, 575	(72) 発明者	フォアマン, ケネス, ダブリュー,
(32) 優先日	平成27年5月12日 (2015. 5. 12)		アメリカ合衆国, ニューヨーク州 117
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		91, サヤセット, アンダーヒル アペニ
(31) 優先権主張番号	62/173, 002		ュー 8
(32) 優先日	平成27年6月9日 (2015. 6. 9)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

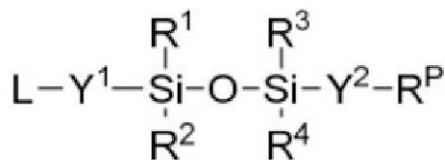
(54) 【発明の名称】 シリコン系薬物複合体及びその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 3】



10

により表されるシリコン系複合体ならびにその薬学的に許容される塩、共結晶、立体異性体、互変異性体、溶媒和化合物及び水和物であって、

式中、

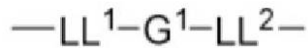
L は、標的細胞または組織内での前記複合体の選択的蓄積を可能にする標的化部分であり、

R^P は、Pであり、

P は、ペイロード部分もしくはペイロードカセットであり、

Y¹ は、式：

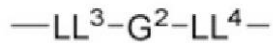
【化 4】



により表され、

Y² は、式：

【化 5】



10

により表され、

G¹ 及び G² は、各々独立して、-ヘテロアリール-、-O-ヘテロアリール-、-NR^a-ヘテロアリール-、-S(O)_w-ヘテロアリール-（式中、wは0、1、または2である）、-NR^a-SO₂-ヘテロアリール-、-SO₂-NR^a-ヘテロアリール-、-フェニル-、-O-フェニル-、-NR^a-フェニル-、-S(O)_w-フェニル-（式中、wは0、1、または2である）、-NR^a-SO₂-フェニル-、-SO₂-NR^a-フェニル-、-C(O)-C₀₋₆アルキル-、-C(O)-O-C₀₋₆アルキル-、-O-C(O)-C₀₋₆アルキル-、-NR^a-C(O)-C₀₋₆アルキル-、-C(O)-NR^a-C₀₋₆アルキル-、及び-NR^a-C₀₋₆アルキル-からなる群から選択される、各々任意選択の触媒部分であり、ここで、-ヘテロアリール-、
 -O-ヘテロアリール-、-NR^a-ヘテロアリール-、-S(O)_w-ヘテロアリール-（式中、wは0、1、または2である）、-NR^a-SO₂-ヘテロアリール-、-SO₂-NR^a-ヘテロアリール-、-フェニル-、-O-フェニル-、-NR^a-フェニル-、-S(O)_w-フェニル-（式中、wは0、1、または2である）、-NR^a-SO₂-フェニル-、-SO₂-NR^a-フェニル-は、任意選択により、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、-COOH、-C(O)-O-C₁₋₆アルキル、-C(O)-NR^aR^b、-NR^a-C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)-NR^a-SO₂-C₁₋₆アルキル、-SO₃H、-SO₂-NR^aR^b、-NR^a-SO₂-C₁₋₆アルキル、及び-SO₂-NR^a-C₁₋₆アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

20

30

LL¹、LL²、LL³、及びLL⁴は、結合及びC₁₋₂₀アルキレンからなる群から各々独立して選択されるスペーサ部分であり、ここで、C₁₋₂₀アルキレンの1つ、2つ、3つ、もしくは4つのメチレン単位は、任意選択により、かつ独立して、C₃₋₈シクロアルキレン、C₂₋₁₀アルケニレンC₂₋₁₀アルキニレン、アリール、ヘテロアリール、アミノ酸、ポリペプチド、-NR^{1Y}、-N(R^{1Y})C(O)-、-C(O)N(R^{1Y})-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-C(=S)-、-C(=NR^{1Y})-、-NR^{1Y}-C₁₋₁₅アルキル-NR^{1Y}-C(O)-、-(CH₂-CH₂-O)_s-、-(O-CH₂-CH₂)_s-、-NR^{1Y}-(CH₂-CH₂-O)_s-C₁₋₆アルキル-NR^{1Y}-C(O)-、-(O-CH₂-CH₂)_s-NR^{1Y}-C(O)-、-S-C₀₋₆アルキル-、-NR^{1Y}-C₁₋₆アルキル-、-N(C₁₋₃アルキル)-C₁₋₆アルキル-NH-C(O)-、-NH-C₁₋₆アルキル-N(C₁₋₃アルキル)-C(O)-、-SO₂-NR^{1Y}-C₀₋₆アルキル-、-N(R^{1Y})SO₂-C₀₋₆アルキル-、-SO₂-ヘテロシクリル-C₀₋₆アルキル-、-ヘテロシクリル-C(O)-、-ヘテロシクリル-C₀₋₆アルキル-NR^{1Y}-C(O)-、-NR^{1Y}-C₀₋₆アルキレン-ヘテロシクリル-C(O)-、-O-C₁₋₆アルキレン-C(O)-、-O-C₁₋₁₅アルキレン-NR^{1Y}-C(O)-、-O-C₁₋₁₅アルキレン-C(O)-NR^{1Y}-、-O-C₁₋₆アルキレン-、天然もしくは非天然のアミノ酸、天然もしくは非天然のオリゴペプチド、天然もしくは非天然のポリペプチド、光開裂可能モチーフ、炭水化物、及び自己犠牲コネクタに置き換えられ、LL¹、LL²、LL³、及

40

50

び LL^4 は、任意選択により置換されており、

各事例で独立して、 R^1 は、H、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環からなる群から選択され、前記シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環は、任意選択により、 $-COOH$ 、尿素、アミジン、グアニジン、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、及びスルホニルアミドから選択される1つ以上の置換基で置換されており、

10

s は、1～15の整数であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、各事例で独立して、 $-Y^1-L$ 、 $-Y^1-P$ 、H、 $-OH$ 、 OR^a 、 C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- NR^aR^b 、 α もしくは β -アミノ酸、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 R^a 、 R^b 、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、アミノ酸、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、オキソ、 $-COOH$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-NHC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)CF_3$ 、 $-C(O)-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、及び $-SO_2-NR^a-C_{1-6}$ アルキル、アミジン、グアニジン、尿素、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、スルホニルアミド、 C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、ならびにフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されており、または、

20

Y^1 、 Y^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の任意の対の組み合わせは、独立して、それらが結合している原子と一緒に、各々、O、S、もしくはNから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～10員の複素環式環を形成し得る（前記4～10員の複素環式環は、任意選択により置換されており、形成される各環は、任意選択により、単一の共有された原子もしくは単一の共有された結合を介して別のものに縮合していてもよい）か、または、

30

R^1 及び R^2 は、それらが結合しているシリコンと一緒に、O、S、もしくはNから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～8員の複素環式環を形成する（前記4～8員の複素環式環は、任意選択により、ハロゲン、シアノ、オキソ、アミノ、及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている）か、または、

Y^1 及び R^1 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくはNから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～8員の複素環式環を形成する（前記4～8員の複素環式環は、任意選択により置換されている）か、または、

40

Y^1 及び R^1 、ならびに R^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくはNから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する7～11員の二環式複素環式環を形成する（前記7～11員の二環式複素環式環は、任意選択により置換されている）か、または、

Y^1 、 R^1 、及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくはNから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する11～15員の三環式複素環式環を形成し（前記11～15員の三環式複素環式環は、任意選択により置換されている）、

R^a 及び R^b は、各事例で独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及びフェニルからなる群から選択される（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニ

50

ル、及びフェニルは、任意選択により置換されていてもよい) か、または、

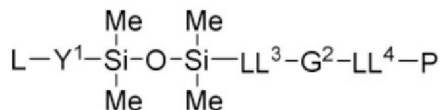
R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、O、S、もしくはNから選択される追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～7員の複素環式環を形成し(前記4～7員の複素環式環は、任意選択により置換されている)、

前記シリコン系複合体が、7～7.5のpHを有する水溶液中で実質的に安定であり、7未満または7.5超のpHを有する水溶液中で加水分解的に開裂して前記複合体から前記ペイロード部分またはペイロードカセットを放出する、シリコン系複合体ならびにその薬学的に許容される塩、共結晶、立体異性体、互変異性体、溶媒和化合物及び水和物。

【請求項2】

【化6】

10



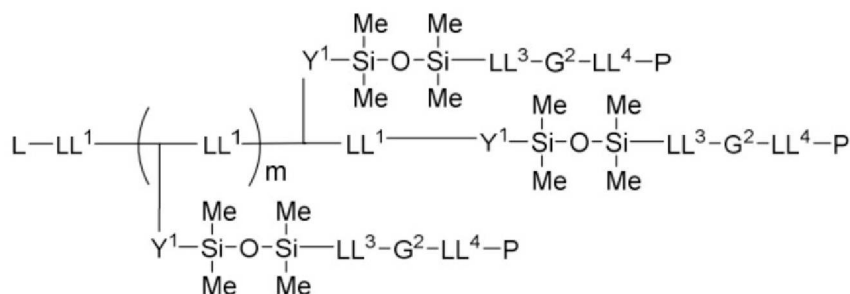
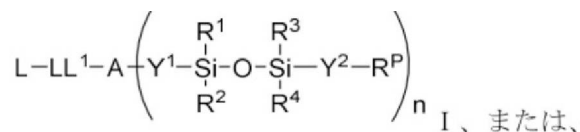
により表され、式中、 G^2 がヘテロアリールである請求項1に記載のシリコン系複合体。

【請求項3】

式：

【化7】

20



I I

30

を有するシリコン系複合体ならびにその薬学的に許容される塩、共結晶、立体異性体、互変異性体、溶媒和化合物及び水和物であって、

式中、

Lは、標的細胞または組織内での前記複合体の選択的蓄積を可能にする標的化部分であり、

Aは、炭素原子、窒素原子、 C_3-6 シクロアルキル、 C_3-6 シクロアルケニル、フェニル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、及び単環式もしくは二環式のヘテロシクリルからなる群から選択されるアダプタ部分であり、

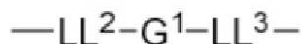
R^p は、Pであり、

Pは、ペイロード部分であり、

Y^1 は、式：

【化8】

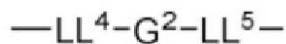
40



により表され、

Y^2 は、式：

【化 9】



により表され、

n は、2 ～ 15 の整数であり、

m は、1 ～ 12 の整数であり、

G¹ 及び G² は、各事例で各々独立して、結合、 $-$ ヘテロアリール $-$ 、 $-O-$ ヘテロアリール $-$ 、 $-NR^a-$ ヘテロアリール $-$ 、 $-S(O)_w-$ ヘテロアリール $-$ （式中、w は 0、1、または 2 である）、 $-NR^a-SO_2-$ ヘテロアリール $-$ 、 $-SO_2-NR^a-$ ヘテロアリール $-$ 、 $-$ フェニル $-$ 、 $-O-$ フェニル $-$ 、 $-NR^a-$ フェニル $-$ 、 $-S(O)_w-$ フェニル $-$ （式中、w は 0、1、または 2 である）、 $-NR^a-SO_2-$ フェニル $-$ 、 $-SO_2-NR^a-$ フェニル $-$ 、 $-C(O)-C_{0-6}$ アルキル $-$ 、 $-C(O)-O-C_{0-6}$ アルキル $-$ 、 $-O-C(O)-C_{0-6}$ アルキル $-$ 、 $-NR^a-C(O)-C_{0-6}$ アルキル $-$ 、 $-C(O)-NR^a-C_{0-6}$ アルキル $-$ 、及び $-NR^a-C_{0-6}$ アルキル $-$ からなる群から選択される、各々任意選択の触媒部分であり、ここで、 $-$ ヘテロアリール $-$ 、 $-O-$ ヘテロアリール $-$ 、 $-NR^a-$ ヘテロアリール $-$ 、 $-S(O)_w-$ ヘテロアリール $-$ （式中、w は 0、1、または 2 である）、 $-NR^a-SO_2-$ ヘテロアリール $-$ 、 $-SO_2-NR^a-$ ヘテロアリール $-$ 、 $-$ フェニル $-$ 、 $-O-$ フェニル $-$ 、 $-NR^a-$ フェニル $-$ 、 $-S(O)_w-$ フェニル $-$ （式中、w は 0、1、または 2 である）、 $-NR^a-SO_2-$ フェニル $-$ 、 $-SO_2-NR^a-$ フェニル $-$ は、任意選択により、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、及び $-SO_2-NR^a-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよく、

LL¹、LL²、LL³、LL⁴、及び LL⁵ は、各事例で各々独立して、結合及び C_{1-20} アルキレンからなる群から選択されるスペーサ部分であり、ここで、 C_{1-20} アルキレンの 1 つ、2 つ、3 つ、もしくは 4 つのメチレン単位は、任意選択により、かつ独立して、 C_{3-8} シクロアルキレン、 C_{2-10} アルケニレン、 C_{2-10} アルキニレン、アリール、ヘテロアリール、アミノ酸、ポリペプチド、 $-NR^{1Y}-$ 、 $-N(R^{1Y})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{1Y})-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR^{1Y})-$ 、 $-NR^{1Y}-C_{1-15}$ アルキル $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_s-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_s-$ 、 $-NR^{1Y}-(CH_2-CH_2-O)_s-C_{1-6}$ アルキル $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_s-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-S-C_{0-6}$ アルキル $-$ 、 $-NR^{1Y}-C_{1-6}$ アルキル $-$ 、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $-C_{1-6}$ アルキル $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル $-N(C_{1-3}$ アルキル) $-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR^{1Y}-C_{0-6}$ アルキル $-$ 、 $-N(R^{1Y})SO_2-C_{0-6}$ アルキル $-$ 、 $-SO_2-$ ヘテロシクリル $-C_{0-6}$ アルキル $-$ 、 $-$ ヘテロシクリル $-C(O)-$ 、 $-$ ヘテロシクリル $-C_{0-6}$ アルキル $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-NR^{1Y}-C_{0-6}$ アルキレン $-$ ヘテロシクリル $-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン $-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-15}$ アルキレン $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-15}$ アルキレン $-C(O)-NR^{1Y}-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン $-$ 、天然もしくは非天然のアミノ酸、天然もしくは非天然のオリゴペプチド、天然もしくは非天然のポリペプチド、光開裂可能モチーフ、炭水化物、及び自己犠牲コネクタに置き換えられ、LL¹、LL²、LL³、LL⁴、及び LL⁵ は、任意選択により置換されており、

各事例で独立して、R^{1Y} は、H、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール

、単環式もしくは二環式の複素環からなる群から選択され、前記シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環は、任意選択により、 $-COOH$ 、尿素、アミジン、グアニジン、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、及びスルホニルアミドから選択される1つ以上の置換基で置換されており、

s は、1～15の整数であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、各事例で独立して、 $-Y^1-L$ 、 $-Y^1-P$ 、 H 、 $-OH$ 、 OR^a 、 C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-NR^aR^b$ 、 α もしくは β $-$ アミノ酸、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 R^a 、 R^b 、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、アミノ酸、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、オキソ、 $-COOH$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-NHC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)CF_3$ 、 $-C(O)-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、及び $-SO_2-NR^a-C_{1-6}$ アルキル、アミジン、グアニジン、尿素、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、スルホニルアミド、 C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、ならびにフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されており、または、

Y^1 、 Y^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の任意の対の組み合わせは、独立して、それらが結合している原子と一緒に、各々、 O 、 S 、もしくは N から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～10員の複素環式環を形成し得る（この4～10員の複素環式環は、任意選択により置換されており、形成される各環は、任意選択により、単一の共有された原子もしくは単一の共有された結合を介して別のものに縮合していてもよい）か、または、

R^1 及び R^2 は、それらが結合しているシリコンと一緒に、 O 、 S 、もしくは N から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～8員の複素環式環を形成する（前記4～8員の複素環式環は、任意選択により、ハロゲン、シアノ、オキソ、アミノ、及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている）か、または、

Y^1 及び R^1 は、それらが結合している原子と一緒に、 O 、 S 、もしくは N から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～8員の複素環式環を形成する（前記4～8員の複素環式環は、任意選択により置換されている）か、または、

Y^1 及び R^1 、ならびに R^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、 O 、 S 、もしくは N から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する7～11員の二環式複素環式環を形成する（前記7～11員の二環式複素環式環は、任意選択により置換されている）か、または、

Y^1 、 R^1 、及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、 O 、 S 、もしくは N から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する11～15員の三環式複素環式環を形成し（前記11～15員の三環式複素環式環は、任意選択により置換されている）、

R^a 及び R^b は、各事例で各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及びフェニルからなる群から選択される（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及びフェニルは、任意選択により置換されている）か、または、

R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、 O 、 S 、もしくは N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～7員の複素環式環を形成し（前記4～7員の複素環式環は、任意選択により置換されている）、

10

20

30

40

50

前記シリコン系複合体が、7～7.5のpHを有する水溶液中で実質的に安定であり、7未満または7.5超のpHを有する水溶液中で加水分解的に開裂して前記複合体から前記ペイロード部分を放出する、シリコン系複合体ならびにその薬学的に許容される塩、共結晶、立体異性体、互変異性体、溶媒和化合物及び水和物。

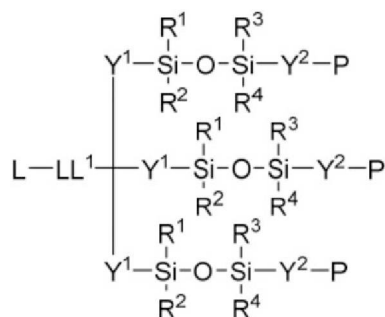
【請求項4】

Aが炭素原子であり、nが3である請求項3に記載のシリコン系複合体。

【請求項5】

式：

【化10】



10

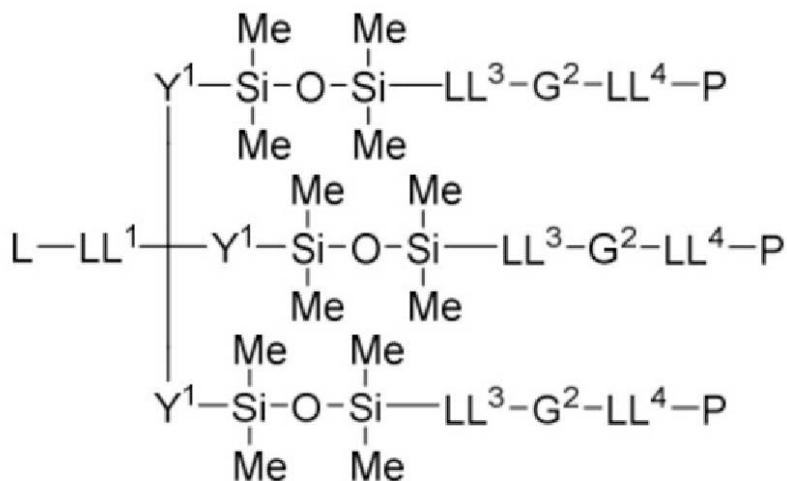
により表される請求項3または4に記載のシリコン系複合体。

20

【請求項6】

式：

【化11】



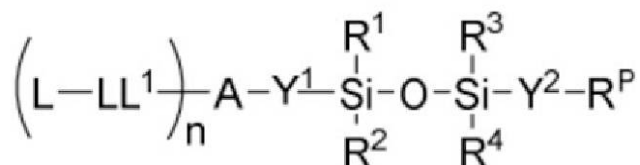
30

により表され、式中、G²がヘテロアリアルである請求項3～5のいずれか一項に記載のシリコン系複合体。

【請求項7】

式：

【化12】



40

を有するシリコン系複合体ならびにその薬学的に許容される塩、共結晶、立体異性体、互変異性体、溶媒和化合物及び水和物であって、

式中、

50

Lは、標的細胞または組織内での前記複合体の選択的蓄積を可能にする標的化部分であり、

Aは、炭素原子、窒素原子、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルケニル、フェニル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、及び単環式もしくは二環式のヘテロシクリルからなる群から選択されるアダプタ部分であり、

R^P は、Pであり、

Pは、ペイロード部分であり、

Y^1 は、式：

【化13】



10

により表され、

Y^2 は、式：

【化14】



により表され、

20

nは、2～15の整数であり、

G^1 及び G^2 は、各々独立して、結合、 $-$ ヘテロアリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-NR^a-$ ヘテロアリール、 $-S(O)_w-$ ヘテロアリール（式中、wは0、1、または2である）、 $-NR^a-SO_2-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-NR^a-$ ヘテロアリール、 $-$ フェニル、 $-O-$ フェニル、 $-NR^a-$ フェニル、 $-S(O)_w-$ フェニル（式中、wは0、1、または2である）、 $-NR^a-SO_2-$ フェニル、 $-SO_2-NR^a-$ フェニル、 $-C(O)-C_{0-6}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{0-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-C_{0-6}$ アルキル、 $-NR^a-C(O)-C_{0-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^a-C_{0-6}$ アルキル、及び $-NR^a-C_{0-6}$ アルキルからなる群から選択される、各々任意選択の触媒部分であり、ここで、 $-$ ヘテロアリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-NR^a-$ ヘテロアリール、 $-S(O)_w-$ ヘテロアリール（式中、wは0、1、または2である）、 $-NR^a-SO_2-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-NR^a-$ ヘテロアリール、 $-$ フェニル、 $-O-$ フェニル、 $-NR^a-$ フェニル、 $-S(O)_w-$ フェニル（式中、wは0、1、または2である）、 $-NR^a-SO_2-$ フェニル、 $-SO_2-NR^a-$ フェニルは、任意選択により、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、及び $-SO_2-NR^a-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

30

40

LL^1 、 LL^2 、 LL^3 、 LL^4 、及び LL^5 は、結合及び C_{1-20} アルキレンからなる群から各々独立して選択されるスペーサ部分であり、ここで、 C_{1-20} アルキレンの1つ、2つ、3つ、もしくは4つのメチレン単位は、任意選択により、かつ独立して、 C_{3-8} シクロアルキレン、 C_{2-10} アルケニレン、 C_{2-10} アルキニレン、アリール、ヘテロアリール、アミノ酸、ポリペプチド、 $-NR^{1Y}-$ 、 $-N(R^{1Y})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{1Y})-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR^{1Y})-$ 、 $-NR^{1Y}-C_{1-15}$ アルキル、 $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_s-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_s-$ 、 $-NR^{1Y}-(CH_2-CH_2-O)_s-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_s-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-S-C$

50

$C_0 - 6$ アルキル、 $-NR^{1Y} - C_1 - 6$ アルキル、 $-N(C_1 - 3 \text{ アルキル}) - C_1 - 6$ アルキル、 $-NH - C(O) -$ 、 $-NH - C_1 - 6$ アルキル、 $-N(C_1 - 3 \text{ アルキル}) - C(O) -$ 、 $-SO_2 - NR^{1Y} - C_0 - 6$ アルキル、 $-N(R^{1Y})SO_2 - C_0 - 6$ アルキル、 $-SO_2 -$ ヘテロシクリル、 $-C_0 - 6$ アルキル、 $-$ ヘテロシクリル、 $-C(O) -$ 、 $-$ ヘテロシクリル、 $-C_0 - 6$ アルキル、 $-NR^{1Y} - C(O) -$ 、 $-NR^{1Y} - C_0 - 6$ アルキレン、 $-$ ヘテロシクリル、 $-C(O) -$ 、 $-O - C_1 - 6$ アルキレン、 $-C(O) -$ 、 $-O - C_1 - 15$ アルキレン、 $-NR^{1Y} - C(O) -$ 、 $-O - C_1 - 15$ アルキレン、 $-C(O) - NR^{1Y} -$ 、 $-O - C_1 - 6$ アルキレン、天然もしくは非天然のアミノ酸、天然もしくは非天然のオリゴペプチド、天然もしくは非天然のポリペプチド、光開裂可能モチーフ、炭水化物、及び自己犠牲コネクタに置き換えられ、 LL^1 、 LL^2 、 LL^3 、 LL^4 、及び LL^5 は、任意選択により置換されており、

10

各事例で独立して、 R^{1Y} は、 H 、 $C_1 - 6$ アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環からなる群から選択され、前記シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環は、任意選択により、 $-COOH$ 、尿素、アミジン、グアニジン、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、及びスルホニルアミドから選択される1つ以上の置換基で置換されており、

20

s は、1～15の整数であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、各事例で独立して、 $-Y^1 - L$ 、 $-Y^1 - P$ 、 H 、 $-OH$ 、 OR^a 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $-O - C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-C_1 - 6$ アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 α もしくは β -アミノ酸、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 R^a 、 R^b 、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、アミノ酸、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-NH(C_1 - 6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - 6 \text{ アルキル})_2$ 、オキソ、 $-COOH$ 、 $-C(O)O - C_1 - 6$ アルキル、 $-O - C(O) - C_1 - 6$ アルキル、 $-NHC(O)C_1 - 6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 - 6$ アルキル、 $-C(O)N(C_1 - 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)CF_3$ 、 $-C(O) - NR^a - SO_2 - C_1 - 6$ アルキル、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2 - NR^aR^b$ 、 $-NR^a - SO_2 - C_1 - 6$ アルキル、及び $-SO_2 - NR^a - C_1 - 6$ アルキル、アミジン、グアニジン、尿素、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、スルホニルアミド、 $C_1 - 6$ アルキル、ヘテロアリール、ならびにフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されており、または、

30

Y^1 、 Y^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の任意の対の組み合わせは、独立して、それらが結合している原子と一緒に、各々、 O 、 S 、もしくは N から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～10員の複素環式環を形成し得る（この4～10員の複素環式環は、任意選択により置換されており、形成される各環は、任意選択により、単一の共有された原子もしくは単一の共有された結合を介して別のものに縮合していてもよい）か、または、

40

R^1 及び R^2 は、それらが結合しているシリコンと一緒に、 O 、 S 、もしくは N から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～8員の複素環式環を形成する（前記4～8員の複素環式環は、任意選択により、ハロゲン、シアノ、オキソ、アミノ、及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている）か、または、

Y^1 及び R^1 は、それらが結合している原子と一緒に、 O 、 S 、もしくは N から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～8員の複素環式環を形成する（前記4～8員の複素環式環は、任意選択により置換されている）か、または、

50

Y^1 及び R^1 、ならびに R^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくはNから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する7～11員の二環式複素環式環を形成する（前記7～11員の二環式複素環式環は、任意選択により置換されている）か、または、

Y^1 、 R^1 、及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくはNから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する11～15員の三環式複素環式環を形成し（前記11～15員の三環式複素環式環は、任意選択により置換されている）、

R^a 及び R^b は、各事例で独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及びフェニルからなる群から選択される（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及びフェニルは、任意選択により置換されていてもよい）か、または、

R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、O、S、もしくはNから選択される追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～7員の複素環式環を形成し（前記4～7員の複素環式環は、任意選択により置換されている）、

前記シリコン系複合体が、7～7.5のpHを有する水溶液中で実質的に安定であり、7未満または7.5超のpHを有する水溶液中で加水分解的に開裂して前記複合体から前記ペイロード部分を放出する、シリコン系複合体ならびにその薬学的に許容される塩、共結晶、立体異性体、互変異性体、溶媒和化合物及び水和物。

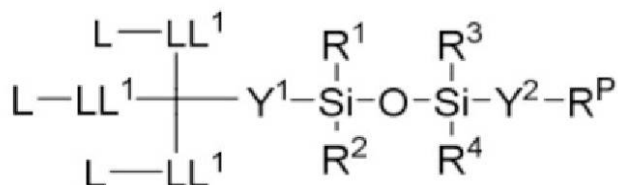
【請求項8】

Aが炭素原子であり、nが3である請求項7に記載のシリコン系複合体。

【請求項9】

式：

【化15】

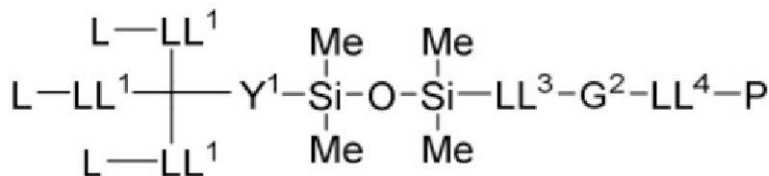


により表される請求項7または8に記載のシリコン系複合体。

【請求項10】

式：

【化16】

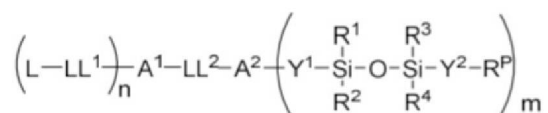


により表され、式中、 G^2 がヘテロアリールである請求項7～9のいずれか一項に記載のシリコン系複合体。

【請求項11】

式：

【化17】



を有するシリコン系複合体ならびにその薬学的に許容される塩、共結晶、立体異性体、互変異性体、溶媒和化合物及び水和物であって、

式中、

L は、標的細胞または組織内での前記複合体の選択的蓄積を可能にする標的化部分であり、

A¹ 及び A² は、各々、炭素原子、窒素原子、C₃ - 6 シクロアルキル、C₃ - 6 シクロアルケニル、フェニル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、及び単環式もしくは二環式のヘテロシクリルからなる群から各々独立して選択されるアダプタ部分であり、

R^P は、P であり、

P は、ペイロード部分であり、

Y¹ は、式：

【化 18】



により表され、

Y² は、式：

【化 19】



により表され、

n は、2 ~ 15 の整数であり、

m は、2 ~ 15 の整数であり、

G¹ 及び G² は、各事例で各々独立して、結合、-ヘテロアリール-、-O-ヘテロアリール-、-NR^a-ヘテロアリール-、-S(O)_w-ヘテロアリール-（式中、w は 0、1、または 2 である）、-NR^a-SO₂-ヘテロアリール-、-SO₂-NR^a-ヘテロアリール-、-フェニル-、-O-フェニル-、-NR^a-フェニル-、-S(O)_w-フェニル-（式中、w は 0、1、または 2 である）、-NR^a-SO₂-フェニル-、-SO₂-NR^a-フェニル-、-C(O)-C₀-6 アルキル-、-C(O)-O-C₀-6 アルキル-、-O-C(O)-C₀-6 アルキル-、-NR^a-C(O)-C₀-6 アルキル-、-C(O)-NR^a-C₀-6 アルキル-、及び -NR^a-C₀-6 アルキル- からなる群から選択される、各々任意選択の触媒部分であり、ここで、-ヘテロアリール-、-O-ヘテロアリール-、-NR^a-ヘテロアリール-、-S(O)_w-ヘテロアリール-（式中、w は 0、1、または 2 である）、-NR^a-SO₂-ヘテロアリール-、-SO₂-NR^a-ヘテロアリール-、-フェニル-、-O-フェニル-、-NR^a-フェニル-、-S(O)_w-フェニル-（式中、w は 0、1、または 2 である）、-NR^a-SO₂-フェニル-、-SO₂-NR^a-フェニル- は、任意選択により、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシ、-COOH、-C(O)-O-C₁-6 アルキル、-C(O)-NR^aR^b、-NR^a-C(O)-C₁-6 アルキル、-C(O)-NR^a-SO₂-C₁-6 アルキル、-SO₃H、-SO₂-NR^aR^b、-NR^a-SO₂-C₁-6 アルキル、及び -SO₂-NR^a-C₁-6 アルキル からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよく、

LL¹、LL²、LL³、LL⁴、及び LL⁵ は、各事例で各々独立して、結合及び C₁-20 アルキレンからなる群から選択されるスペーサ部分であり、ここで、C₁-20 アルキレンの 1 つ、2 つ、3 つ、もしくは 4 つのメチレン単位は、任意選択により、かつ独立して、C₃-8 シクロアルキレン、C₂-10 アルケニレン、C₂-10 アルキニレン、アリール、ヘテロアリール、アミノ酸、ポリペプチド、-NR^{1Y}-、-N(R^{1Y})C(O)-、-C(O)N(R^{1Y})-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-C(=S)-、-C(=NR^{1Y})-、-NR^{1Y}-C₁-15 アルキル-NR^{1Y}-C(O)-、-(CH₂-CH₂-O)_s-、-(O-CH₂-CH₂)_s-、-NR^{1Y}-(CH₂-CH₂-O)_s-C₁-6

10

20

30

40

50

アルキル-NR^{1Y}-C(O)-、-(O-CH₂-CH₂)_s-NR^{1Y}-C(O)-、-S-C₀₋₆アルキル-、-NR^{1Y}-C₁₋₆アルキル-、-N(C₁₋₃アルキル)-C₁₋₆アルキル-NH-C(O)-、-NH-C₁₋₆アルキル-N(C₁₋₃アルキル)-C(O)-、-SO₂-NR^{1Y}-C₀₋₆アルキル-、-N(R^{1Y})SO₂-C₀₋₆アルキル-、-SO₂-ヘテロシクリル-C₀₋₆アルキル-、-ヘテロシクリル-C(O)-、-ヘテロシクリル-C₀₋₆アルキル-NR^{1Y}-C(O)-、-NR^{1Y}-C₀₋₆アルキレン-ヘテロシクリル-C(O)-、-O-C₁₋₆アルキレン-C(O)-、-O-C₁₋₁₅アルキレン-NR^{1Y}-C(O)-、-O-C₁₋₁₅アルキレン-C(O)-NR^{1Y}-、-O-C₁₋₆アルキレン-、天然もしくは非天然のアミノ酸、天然もしくは非天然のオリゴペプチド、天然もしくは非天然のポリペプチド、光開裂可能モチーフ、炭水化物、及び自己犠牲コネクタに置き換えられ、LL¹、LL²、LL³、LL⁴、及びLL⁵は、任意選択により置換されており、

10

各事例で独立して、R^{1Y}は、H、C₁₋₆アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環からなる群から選択され、前記シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環は、任意選択により、-COOH、尿素、アミジン、グアニジン、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、及びスルホニルアミドから選択される1つ以上の置換基で置換されており、

20

sは、1～15の整数であり、

R¹、R²、R³、R⁴は、各事例で独立して、-Y¹-L、-Y¹-P、H、-OH、OR^a、C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、-C₁₋₆アルキル-NR^aR^b、αもしくはβ-アミノ酸、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₆シクロアルキル、R^a、R^b、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、アミノ酸、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、-NH(C₁₋₆アルキル)、-N(C₁₋₆アルキル)₂、オキソ、-COOH、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、-O-C(O)-C₁₋₆アルキル、-NHC(O)C₁₋₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NHC₁₋₆アルキル、-C(O)N(C₁₋₆アルキル)₂、-NHC(O)CF₃、-C(O)-NR^a-SO₂-C₁₋₆アルキル、-SO₃H、-SO₂-NR^aR^b、-NR^a-SO₂-C₁₋₆アルキル、及び-SO₂-NR^a-C₁₋₆アルキル、アミジン、グアニジン、尿素、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、スルホニルアミド、C₁₋₆アルキル、ヘテロアリール、ならびにフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されており、または、

30

Y¹、Y²、R¹、R²、R³、及びR⁴の任意の対の組み合わせは、独立して、それらが結合している原子と一緒に、各々、O、S、もしくはNから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～10員の複素環式環を形成し得る（前記4～10員の複素環式環は、任意選択により置換されており、形成される各環は、任意選択により、単一の共有された原子もしくは単一の共有された結合を介して別のものに縮合していてもよい）か、または、

40

R¹及びR²は、それらが結合しているシリコンと一緒に、O、S、もしくはNから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～8員の複素環式環を形成する（前記4～8員の複素環式環は、任意選択により、ハロゲン、シアノ、オキソ、アミノ、及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている）か、または、

Y¹及びR¹は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくはNから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～8員の複素環式環を形成

50

する（前記 4～8 員の複素環式環は、任意選択により置換されている）か、または、

Y^1 及び R^1 、ならびに R^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 7～11 員の二環式複素環式環を形成する（前記 7～11 員の二環式複素環式環は、任意選択により置換されている）か、または、

Y^1 、 R^1 、及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 11～15 員の三環式複素環式環を形成し（前記 11～15 員の三環式複素環式環は、任意選択により置換されている）、

R^a 及び R^b は、各事例で独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及びフェニルからなる群から選択される（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及びフェニルは、任意選択により置換されていてもよい）か、または、

R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、O、S、もしくは N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 4～7 員の複素環式環を形成し（前記 4～7 員の複素環式環は、任意選択により置換されている）、

前記シリコン系複合体が、7～7.5 の pH を有する水溶液中で実質的に安定であり、7 未満または 7.5 超の pH を有する水溶液中で加水分解的に開裂して前記複合体から前記ペイロード部分を放出する、シリコン系複合体ならびにその薬学的に許容される塩、共結晶、立体異性体、互変異性体、溶媒和化合物及び水和物。

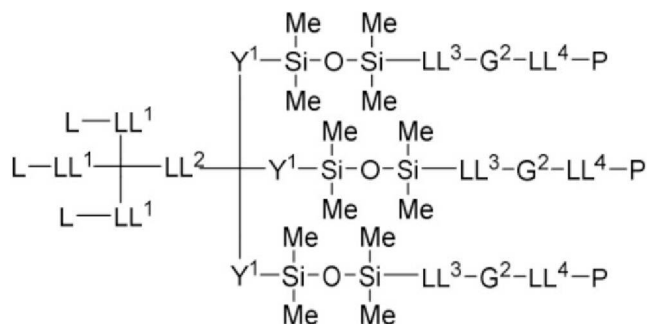
【請求項 12】

A^1 及び A^2 が各々炭素原子であり、m 及び n が各々 3 である請求項 11 に記載のシリコン複合体。

【請求項 13】

式：

【化 20】



により表され、式中、 G^2 がヘテロアリールである請求項 11 または 12 に記載のシリコン系複合体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2015 年 6 月 9 日出願の米国仮出願第 62/173,002 号及び 2015 年 5 月 12 日出願の同第 62/160,575 号の利益ならびに優先権を主張するものであり、これら各々の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

所望の成分を目的の部位に送達するためのデバイス及び方法は、ますます必要性が高まっている。小分子薬、造影剤、及び／または他の生物活性化合物（例えば、ペプチド、ホルモン、タンパク質、及び酵素）などの医薬品または診断薬を送達するための多様な投与の方法及び経路が開発されており、患者に所望の医薬品を送達するための多くの投与経路が知られている。薬物の毒性、及び身体の特定の部分にのみ医薬品を送達することにより

特異的応答を誘発する能力に関する知識が深まるにつれ、医薬品の投与後のその制御放出は、非常に重要な研究分野となっている。

【0003】

活性薬剤の治療有効性は、薬物を細胞に選択的に送達できないことによって限定されることが多い。例えば、現在利用可能な抗がん薬のほとんどは、高度に細胞傷害性であり、がん性細胞と併せて正常細胞を殺滅し得る。したがって、高用量の薬物が使用されると重度の副作用が生じ得る。結果として、現在使用されている抗がん薬のほとんどは、ある程度限定された治療指数を有する。そのような薬用量の限界は、患者におけるがん細胞の完全な根絶を妨げ、多くの患者においてがんの再発につながり得る。薬用量の限界はまた、再発がんが薬物耐性を生じやすくし、ひいては患者の予後を悪化させ得る。同様に、選択的取り込みを観察する能力は、選択的診断につながり得る。例えば、抗がん剤のカクテルを腫瘍に特異的に送達することが必要とされているのと同じ程度に、それらの腫瘍への抗がん剤の送達を様々な撮像技術によって可視化することが継続的に必要とされている。

10

【0004】

より一般的には、ウイルス性、細菌性、炎症性、代謝性、及び神経性の不均衡が関与する疾患の患部組織に薬物を特異的に送達することのできる技術は、重要な治療学的躍進となる。多くの場合、これらの疾患のための治療薬が臨床研究の対象となるには、広い治療域が非常に厳密に必要とされる。これらの治療薬を罹患組織または病原体に直接かつ特異的に送達する部分を導入すれば、治療薬自体の特異性要件が低下する。

【0005】

20

表面上、抗体は、非常に特異的な組織に治療薬を送達するのに役立つ、治療薬のための理想的なカップリングパートナーであるように思われる。しかしながら、ほとんどの抗体-薬物複合体はいくつかの欠点を有する。1つの事例では、結合の確実な操作は困難であり、抗体上の薬物の統計分布しか頻繁に行われない。用いられるリンカー化学では、意図される標的から離れた開裂の潜在性が残る。別の事例では、薬物が抗体に十分すぎるほど結合し、抗体から開裂すること、あるいは開裂されたとすればエンドソームもしくはリソソームを脱することが難しい。その最終結果は、望まれない全身毒性または有効性の欠如のいずれかである。加えて、薬物またはペイロードが均一な様式で開裂または放出されず、それによって薬物またはペイロードの不均一な分布が生じる場合がある。均一に修飾された抗体が罹患組織へ巧みに送達され、その後すぐに薬物が放出され、エンドソームを透過してその治療標的に達することを可能にする技術が切望されている。したがって、活性薬剤を罹患細胞に選択的に送達し、それにより向上した治療指数を提供することを可能にする、新たな治療手法が継続的に必要とされている。

30

【発明の概要】

【0006】

本明細書では、標的細胞または組織に1つ以上のペイロード部分を送達することのできるシリコン系複合体が記載される。想定される複合体は、各々がシリコン-ヘテロ原子に共有結合している2つ以上の非干渉部分を有するシリコン-ヘテロ原子コアと、シリコン-ヘテロ原子コアに直接的または間接的に共有結合した任意選択の触媒部分と、を含む、シリコン系構築物を含み得る。想定される複合体は、標的細胞または組織内での複合体の蓄積を可能にする1つ以上の標的化部分と、1つ以上のペイロード部分（例えば、治療剤、診断剤、または造影剤）と、シリコン-ヘテロ原子コアに共有結合した2つ以上の非干渉部分と、を含んでもよい。

40

【0007】

別の実施形態では、抗体、抗体断片、タンパク質、またはポリペプチドからなる群から選択される生物学的配列を含む、薬学的に許容される薬物複合体が提供され、少なくとも1つの治療剤が、開裂可能なSi-ヘテロ原子部分（例えば、シロキサンまたはシリルエーテル部分）を含有するスペーサによって、この生物学的配列に共有結合している。いくつかの実施形態では、かかる薬物複合体（例えば、抗体薬物複合体）は、7～7.5のpHを有する水溶液中で実質的に安定であり、かつ／または、7未満または7.5超のpH

50

を有する水溶液中で加水分解的に開裂して治療剤を放出する。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】ペイロードの放出を模式化する、想定される複合体の3つの実施形態の加水分解反応スキームを示す。「TM」は標的化部分である。

【0009】

【図2】標的化部分（例えば、リガンド、またはエンドサイトーシス剤）及び複数のペイロード（例えば、薬物）が結合している足場を含有する、想定される複合体を示す。リガンドが示されている場合は、葉酸、RGDもしくはRGD誘導体、DUPAもしくはDUPA誘導体、血管ペプチド（angiopeptide）、ヒアルロン酸、マンノース、またはクロトキシニンであり得る。

10

【0010】

【図3A-3B】例示的な非干渉部分 R^1 及び R^2 、触媒部分、ならびにペイロードと標的化部分（リガンド）との間の例示的な二価スペーサを有する、シロキサン構成の様々な非限定的な実施形態を示す。

【0011】

【図4】葉酸（標的化部分）、スペーサ（PEG単位またはペプチド）、触媒単位（チオピリミジン）、ジシリルエーテルリンカー、及びペイロード（シラ（sila）-カンプトテシン）を含有する、想定される複合体を示す。

【0012】

20

【図5】白金（II）系または白金（IV）系のペイロードを含有する、想定される複合体を示す。

【0013】

【図6】想定されるフルオロフォア-葉酸複合体を示す。

【0014】

【図7】想定されるフルオロフォア/クエンチャー・葉酸複合体を示す。

【0015】

【図8】フルオレセインをフルオロフォアとして使用する、別の想定されるフルオロフォア-葉酸複合体を示す。

【0016】

30

【図9-11】最初の非pH依存性プロテアーゼ酵素開裂に続くペイロードのpH依存性放出の様々な機序及び最終産物を示す。

【0017】

【図12-13】例示的なシリコン系mAb-薬物複合体を示す。

【0018】

【図14】本開示の同種シロキサン/シリルエーテルmAb-薬物複合体の調製のための例示的な経路を示す。

【0019】

【図15A-15C】自己犠牲スペーサを有する特定の本開示の複合体に関するペイロード開裂の例示的な経路を説明する。

40

【0020】

【図16】2つの標的化部分及びペイロードを含む、想定されるジシリルエーテル及びシリルエーテル複合体を示す。

【0021】

【図17】HSP-90（熱ショックタンパク質90）阻害剤であるガネテスピブまたはその誘導体にコネクタを結合するための様々な点を示す。

【0022】

【図18】想定されるHSP-90ガネテスピブ類似体を、カンプトテシンシリコン含有複合体と共に示す。

【0023】

50

【図19】想定されるHSP-90ガネテスピブ類似体を、オーリスタチンFシリコン含有複合体と共に示す。

【0024】

【図20】想定されるHSP-90ガネテスピブ類似体を、DM1シリコン含有複合体と共に示す。

【0025】

【図21】シリコン含有スパーサで修飾された、想定されるマイタンシンペイロード部分を示す。

【0026】

【図22】シリコン含有スパーサで修飾された、想定されるデアセチルビンブラスチンペイロード部分を示す。

10

【0027】

【図23】シリコン含有スパーサで修飾された、想定されるチューブリシンペイロード部分を示す。

【0028】

【図24】シリコン含有スパーサで修飾された、想定されるオーリスタチンペイロード部分を示す。

【0029】

【図25】シリコン含有スパーサで修飾された、想定されるピロロベンゾジアゼピン(PDB)ペイロード部分を示す。

20

【0030】

【図26】シリコン-ヘテロ原子コアがシロキサン(例えば、 $-Si-O-Si-$)である、想定されるシリコン系複合体を示す。

【0031】

【図27】ペイロードカセット構築物内に複数のペイロード部分を有する、想定されるシリコン系複合体を示す。

【発明を実施するための形態】

【0032】

本明細書では、標的細胞または組織に1つ以上のペイロード部分を送達することのできるシリコン系複合体が記載される。想定される複合体は、各々がシリコン-ヘテロ原子に共有結合している2つ以上の非干渉部分を有するシリコン-ヘテロ原子コアと、シリコン-ヘテロ原子コアに直接的または間接的に共有結合した任意選択の触媒部分と、を含む、シリコン系構築物を含み得る。想定される複合体は、標的細胞または組織内での複合体の蓄積を可能にする1つ以上の標的化部分と、1つ以上のペイロード部分(例えば、治療剤、診断剤、または造影剤)と、シリコン-ヘテロ原子コアに共有結合した2つ以上の非干渉部分と、を含んでもよい。本組成物を作製する方法、及び本複合体を投与する方法も記載される。

30

【0033】

例えば、標的細胞または組織に1つ以上のペイロード部分を送達することのできるシリコン系複合体であって、該シリコン系複合体が、

40

a) シリコン系構築物であって、

該複合体が共有結合的に安定であることを2つ以上の非干渉部分の存在が規定するように各々がシリコン-ヘテロ原子コアに共有結合している2つ以上の非干渉部分を有する、シリコン-ヘテロ原子コア、及び、

シリコン-ヘテロ原子コアに直接的または間接的に共有結合した任意選択の触媒部分を含む、シリコン系構築物と、

b) 標的細胞または組織内での該複合体の蓄積を可能にする1つ以上の標的化部分Lであって、各事例のLが、シリコン系構築物に直接的または間接的に共有結合している、標的化部分Lと、

1つ以上のペイロード部分Pであって、各事例のPが、シリコン系構築物に直接的また

50

は間接的に共有結合している、ペイロード部分 P と、を含み、

c) 任意選択の触媒部分が、シリコンーヘテロ原子コアにプロトンを移動させることができ、インビボもしくはインビトロでペイロード P の pH 依存性ペイロード放出をもたらす、シリコン系複合体、または、

その薬学的に許容される塩、共結晶、立体異性体、代謝物、互変異性体、溶媒和化合物、及び水和物が、本明細書に提供される。

【0034】

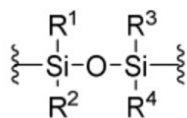
いくつかの実施形態では、本開示のシリコン系複合体は、2つ以上の非干渉部分を含み得、この非干渉部分は、各々同じであっても異なっているように、かつ各々独立して、本複合体の標的化されない細胞取り込みを最低限に抑えるように、かつ／または、例えば、

10

【0035】

特定の実施形態において、本開示のシリコン系複合体は、例えば、

【化1】



により表されるシロキサンであり得るシリコンーヘテロ原子コアを有し得、

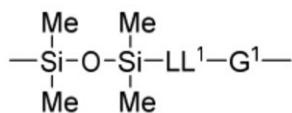
20

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、各々、非干渉部分である。特定の実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、各々独立して、例えば C_{1-4} アルキルから選択され得る。

【0036】

ある実施形態において、本開示のシリコン系複合体は、

【化2】



30

により表されるシリコン系構築物を有し得、

式中、 G^1 は、触媒部分であり、 LL^1 は、シリコンーヘテロ原子コアを触媒部分に結合させる任意選択のリンカー部分である。ある実施形態において、 G^1 は、例えば、ヘテロアリアルであってもよい。いくつかの実施形態では、本開示の触媒部分（複数可）は、ペイロード部分 P が標的細胞または組織内に放出されるようにシリコンーヘテロ原子コアの Si-O 結合を開裂させるように選択され得る。

【0037】

本明細書で想定されるシリコン系複合体は、例えば、25℃で約7～約7.5のpHを有する水溶液中で実質的に安定であり得、また、約7未満または約7.5超のpHを有する水溶液中で加水分解的に開裂して本複合体からペイロード部分を放出する。例えば、患者に投与されると、ペイロード P は、本複合体から開裂され、かつ例えば、標的細胞、組織、もしくは分子標的に放出されるか、送達されるか、または利用可能になり得る。例えば、想定される複合体は、特定のpHにおける特定のの水溶液（例えば、25℃もしくは37℃のインビトロ溶液またはインビボ溶液（例えば、血清、血漿、全血、及び／またはサイトゾル））中で安定であり得、その場合は、例えばインビボの特異的部位でペイロードを放出することができてよい。代替的には、想定される複合体は、最初はpH依存性様式で、例えば還元的または加水分解的な開裂によってペイロードを放出することができてよい。例えば、複合体は、例えば図9～11に示されるように、ペイロード（複数可）を酵素的に（例えばインビボで）放出してもよい。

40

【0038】

50

想定されるシリコン系複合体は、少なくとも1つの標的化部分Lを含み得（例えば、1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の部分を含み得）、これらは、各事例について、二価スペーサ部分Yを介してSi-ヘテロ原子コア（例えば、シロキサンまたはシリルエーテルコア）に共有結合していてもよく、または、例えばシリコン-ヘテロ原子コアのヘテロ原子及び／もしくはSi原子自体に直接結合していてもよい。ペイロード部分Pは、各事例について、二価スペーサ部分Yを介してSi-ヘテロ原子コア（例えば、シロキサンまたはシリルエーテルコア）に共有結合していても、または、例えばシリコン-ヘテロ原子コアのヘテロ原子及び／もしくはSi原子自体に直接結合していてもよい。1つの標的化部分を有する例示的な複合体が図3A～3Bに示され、例示的なビス-標的化部分複合体が図16に示される。

10

【0039】

二価スペーサ（例えば部分Y）は、複合体上に存在するとき、例えば標的細胞及び／または組織に対する標的化部分Lの親和性を最大化するように選択され得、特定の実施形態では、長さ、剛性、及び／もしくは可撓性を最適化するように、または薬物複合体のインビボパラメータ及び物理化学特性（例えば溶解性など）を最適化するように選択されてもよい。二価スペーサ部分は、pH依存性加水分解を可能にするpH感受性触媒部分を含有してもよい。例示的なスペーサは、脂肪族部分及び芳香族部分、または両方の組み合わせを含み得、例えば、各事例について別々に、例えば図3A及び3Bに示される、アルキレン、アルコキシアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、及びビニル部分であり得る（例えば、各事例について、結合、C₁₋₆アルキル、フェニル、ヘテロアリール、C₁₋₆アルキオキシ、及びC₁₋₆アルキオキシ-C₁₋₆アルキルからなる群から各々独立して選択され、任意選択により、例えばハロゲン、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆アルキオキシからなる群から選択される置換基で置換されている）。例示的なスペーサは、天然及び非天然のアミノ酸のペプチド単位、または炭水化物を含んでもよい。ある特定の実施形態では、スペーサは自己犠牲的であり、pH依存性開裂及び／または還元開裂をもたらす得る。自己犠牲的スペースを有する特定の例示的な複合体は、例えば図15に示される。例示的なスペーサは、複数のペイロード（例えば、同じあるいは異なるペイロード）の付加を可能にするアダプタ部分を含み得る。例示的な触媒部分としては、単環式または二環式のヘテロアリール系、例えば、任意選択により置換されているピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリミジン、トリアゾール、テトラゾールなどを挙げることができるが、これらに限定されない。

20

30

【0040】

複合体は、1つ、2つ、またはそれ以上の非干渉部分（例えば、R部分）を含むことができ、非干渉部分の各々は、2つ以上の非干渉部分の存在が安定性をもたらすようにシリコン-ヘテロ原子コアに共有結合しており、かつ任意選択により加水分解プロファイルを最適化するように（例えば、複合体が共有結合的に安定であるように共有結合しており、かつペイロードの放出プロファイルを最適化し得るように）選択される。非干渉部分は、各々同じであっても異なってもよく、各々独立して、複合体の標的化されない細胞取り込みを最低限に抑えるように、かつ／または、ペイロードPが標的細胞または組織内に選択的に放出されるようにPへの結合の開裂のタイミングを最適化するように選択され得る。例えば、1つ以上の非干渉部分は、Pが標的細胞または組織内に放出されるようにSi-O結合開裂を最適化するように選択されてもよい。例えば、シロキサンまたはシリルエーテルコアを有し、特定のpH条件下でペイロードを放出する、例示的な本開示の複合体が図1に示され、非干渉部分は、R¹、R²、R³、及びR⁴により表されている。

40

【0041】

本明細書に開示される複合体は、疾患状態において過剰発現する細胞表面受容体、輸送体、及び抗原のうちの少なくとも1つに各々が選択的に結合するか、またはそれを認識する、標的化部分（例えば、1つ、2つ、または3つ）を含んでもよい。例えば、標的化部分は、細胞表面受容体、細胞表面受容体の同族リガンド、抗原、または細胞壁（例えば、

50

細菌細胞壁)のうちの少なくとも1つに結合することができてよい。

【0042】

例えば、標的化部分は、葉酸受容体、前立腺特異的膜抗原 (PSMA)、白血病SAILにおける表面抗原、インテグリン (integrin) $\alpha_v \beta_3$ 、アシアロ糖タンパク質受容体、ヒドロキシアパタイト、デルタ様タンパク質3 DDL3受容体、受容体ジストログリカン、コレシストキニン (cholescystokinin) 受容体、ソマトスタチン受容体、癌胎児性抗原、受容体チロシンキナーゼ、GPCR、GPCRmAB標的、シグマ受容体、トランスフェリン受容体、マンノース受容体、ビタミン受容体、Trop-2、Notch受容体、CD33、CD44、及びCD206のうちの少なくとも1つに選択的に結合するかまたはそれを認識する、1つ以上のリガンドを含んでもよい。例えば、標的化部分、小分子、ペプチド、ペプチド模倣薬、アプタマー、抗体、及び炭水化物、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択され得る。特定の実施形態における標的化部分、タンパク質 (例えば、抗体または抗体断片)、核酸、脂質、オリゴマー、グリコペプチド、多糖、ポリマー (例えば、デンドリマー)、ナノ粒子、またはそれらの任意の組み合わせである。例えば、ウイルスコートタンパク質が、例えば、特定の細胞表面受容体の同族リガンドとして想定される。

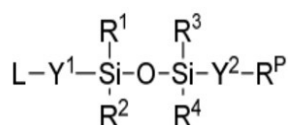
【0043】

本明細書に開示されるシリコン系複合体は、治療剤もしくは診断剤であり得る、例えば、抗原、タンパク質、細胞傷害剤、代謝調節剤、抗炎症剤、抗ウイルス剤、経路調節剤、合成致死複合薬 (synthetic lethal combinations)、siRNA、mRNA、miRNA、エンドソーム回避促進剤 (endosomal escape enhancers)、及び造影剤からなる群から各々選択され得る、1つ、2つ、またはそれ以上のペイロードを含み得る。例えば、各ペイロードは、チェックポイント阻害剤、キナーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、チューブリン阻害剤、ラパマイシン類似体、オーリスタチンF類似体、マイタンシノイド類似体、デュオカルマイシン類似体、カリチアマイシン類似体、DM4類似体、PETトレーサー、放射性トレーサー及びフルオロフォア、光増感剤、ならびに放射線増感剤からなる群から選択され得、例えば、カンプトテシン類似体、ドキソルビシン類似体、ビンカルカロイド類似体、タキサン類似体 (ドセタキセル、パクリタキセル)、ラパマイシン類似体、白金系化学療法薬、及びチューブリン類似体から選択される。想定される複合体のペイロード部分は、いくつかの事例において、例えば、生体分子、例えばタンパク質もしくは特定のタンパク質ドメイン、リボソーム (タンパク質及び核酸から構成される) などの生体細胞の構成要素、または酵素活性部位などに結合することによって、細胞経路を調節する分子であり得る。いくつかの実施形態では、ペイロード部分は、診断剤であり得る。

【0044】

ある実施形態では、式：

【化3】



により表されるシリコン系複合体であって、式中、

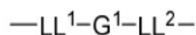
Lは、標的細胞または組織内での該複合体の選択的蓄積を可能にする標的化部分であり、

Pは、ペイロード部分もしくはペイロードカセットであり、

R^pは、P、H、もしくはR⁵であり、

Y^1 は、式：

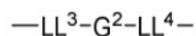
【化 4】



により表され、

Y^2 は、式：

【化 5】



により表され、

G^1 及び G^2 は、各々、 $-$ ヘテロアリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-NR^a-$ ヘテロアリール、 $-S(O)_w-$ ヘテロアリール（式中、 w は0、1、または2である）、 $-NR^a-SO_2-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-NR^a-$ ヘテロアリール、 $-$ フェニル、 $-O-$ フェニル、 $-NR^a-$ フェニル、 $-S(O)_w-$ フェニル（式中、 w は0、1、または2である）、 $-NR^a-SO_2-$ フェニル、 $-SO_2-NR^a-$ フェニル、 $-C(O)-C_{0-6}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{0-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-C_{0-6}$ アルキル、 $-NR^a-C(O)-C_{0-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^a-C_{0-6}$ アルキル、及び $-NR^a-C_{0-6}$ アルキルからなる群から各々独立して選択される任意選択の触媒部分であり、ここで、 $-$ ヘテロアリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-NR^a-$ ヘテロアリール、 $-S(O)_w-$ ヘテロアリール（式中、 w は0、1、または2である）、 $-NR^a-SO_2-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-NR^a-$ ヘテロアリール、 $-$ フェニル、 $-O-$ フェニル、 $-NR^a-$ フェニル、 $-S(O)_w-$ フェニル（式中、 w は0、1、または2である）、 $-NR^a-SO_2-$ フェニル、 $-SO_2-NR^a-$ フェニルは、任意選択により、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、及び $-SO_2-NR^a-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

LL^1 、 LL^2 、 LL^3 、及び LL^4 は、結合及び C_{1-20} アルキレンからなる群から各々独立して選択されるスペーサ部分であり、ここで、 C_{1-20} アルキレンの1つ、2つ、3つ、もしくは4つのメチレン単位は、任意選択により、かつ独立して、 C_{3-8} シクロアルキレン、 C_{2-10} アルケニレン、 C_{2-10} アルキニレン、アリール、ヘテロアリール、アミノ酸、ポリペプチド、 $-NR^1Y-$ 、 $-N(R^1Y)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^1Y)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR^1Y)-$ 、 $-NR^1Y-C_{1-15}$ アルキル、 $-NR^1Y-C(O)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_s-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_s-$ 、 $-NR^1Y-(CH_2-CH_2-O)_s-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR^1Y-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_s-NR^1Y-C(O)-$ 、 $-S-C_{0-6}$ アルキル、 $-NR^1Y-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR^1Y-C_{0-6}$ アルキル、 $-N(R^1Y)SO_2-C_{0-6}$ アルキル、 $-SO_2-$ ヘテロシクリル、 $-C_{0-6}$ アルキル、 $-$ ヘテロシクリル、 $-C(O)-$ 、 $-$ ヘテロシクリル、 $-C_{0-6}$ アルキル、 $-NR^1Y-C(O)-$ 、 $-NR^1Y-C_{0-6}$ アルキレン、 $-$ ヘテロシクリル、 $-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-15}$ アルキレン、 $-NR^1Y-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-15}$ アルキレン、 $-C(O)-NR^1Y-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン、天然もしくは非天然のアミノ酸、天然もしくは非天然のオリゴペプチド、天然もしくは非天然のポリペプチド、光開裂可能モチーフ、炭水化物、及び自己犠牲コネクタに置き換えられ、 LL^1 、 LL^2 、 LL^3 、及び LL^4 は、任意選択により置換されており、

10

20

30

40

50

各事例で独立して、 $R^1 Y$ は、H、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環からなる群から選択され、このシクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環は、任意選択により、 $-COOH$ 、尿素、アミジン、グアニジン、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、及びスルホニルアミドから選択される1つ以上の置換基で置換されており、

s は、1～15の整数であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、各事例で独立して、 $-Y^1-L$ 、 $-Y^1-P$ 、H、 $-OH$ 、 OR^a 、 C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NR^a R^b$ 、 α もしくは β -アミノ酸、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 R^a 、 R^b 、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、アミノ酸、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、オキソ、 $-COOH$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-NHC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)CF_3$ 、 $-C(O)-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2-NR^a R^b$ 、 $-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、及び $-SO_2-NR^a-C_{1-6}$ アルキル、アミジン、グアニジン、尿素、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、スルホニルアミド、 C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、ならびにフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されており、

R^5 は、各事例で独立して、H、 $-OH$ 、 OR^a 、 C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NR^a R^b$ 、 α もしくは β -アミノ酸、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択される（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 R^a 、 R^b 、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、アミノ酸、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、オキソ、 $-COOH$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、アミジン、グアニジン、尿素、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、スルホニルアミド、 C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、及びフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている）か、または、

Y^1 、 Y^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の任意の対の組み合わせは、独立して、それらが結合している原子と一緒に、各々、O、S、もしくはNから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～10員の複素環式環を形成し得る（この4～10員の複素環式環は、任意選択により置換されており、形成される各環は、任意選択により、単一の共有された原子もしくは単一の共有された結合を介して別のものに縮合していてもよい）か、または、

R^1 及び R^2 は、それらが結合しているシリコンと一緒に、O、S、もしくはNから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～8員の複素環式環を形成する（この4～8員の複素環式環は、任意選択により、ハロゲン、シアノ、オキソ、アミノ、及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている）か、または、

Y^1 及び R^1 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくはNから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～8員の複素環式環を形成

10

20

30

40

50

する（この 4～8 員の複素環式環は、任意選択により置換されている）か、または、

Y^1 及び R^1 、ならびに R^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 7～11 員の二環式複素環式環を形成する（この 7～11 員の二環式複素環式環は、任意選択により置換されている）か、または、

Y^1 、 R^1 、及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 11～15 員の三環式複素環式環を形成し（この 11～15 員の三環式複素環式環は、任意選択により置換されている）、

R^a 及び R^b は、各事例について、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及びフェニルからなる群から独立して選択される（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及びフェニルは、任意選択により置換されていてもよい）か、または、

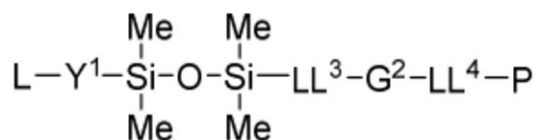
R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、O、S、もしくは N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 4～7 員の複素環式環を形成し（この 4～7 員の複素環式環は、任意選択により置換されている）、

該シリコン系複合体が、7～7.5 の pH を有する水溶液中で実質的に安定であり、7 未満または 7.5 超の pH を有する水溶液中で加水分解的に開裂して該複合体からペイロード部分またはペイロードカセットを放出する、シリコン系複合体、ならびにその薬学的に許容される塩、共結晶、立体異性体、代謝物、互変異性体、溶媒和化合物、及び水和物が、本明細書に提供される。

【0045】

例えば、本明細書に開示される想定されるシリコン系複合体は、式：

【化 6】



により表され得、式中、 G^2 はヘテロアリールである。

【0046】

図 25 は、シリコン-ヘテロ原子コアが例えばシロキサン（例えば、 $-Si-O-Si-$ ）である、想定されるシリコン系複合体を示す。

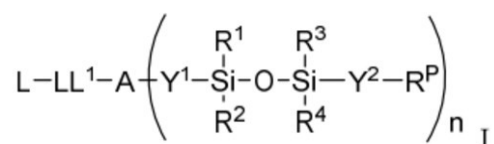
【0047】

複数のペイロード部分、または例えばペイロードカセットを、標的細胞もしくは組織に送達及び／または放出することのできるシリコン系複合体も、本明細書に提供される。例えば、ペイロードは、ペイロードカセットであり得る。例えば、本開示のペイロードカセットは、各シリコン系複合体について複数のペイロード部分の化学量論的付加及び均一な放出を可能にし得る。いくつかの実施形態では、ペイロードカセットは、複数のペイロード部分が直接的または間接的に共有結合する複数の結合点を有する分岐状または直鎖状のアダプタ部分を含み得る。図 26 は、例えば、ペイロードカセット構造物内に複数のペイロード部分を有する、想定されるシリコン系複合体を示す。

【0048】

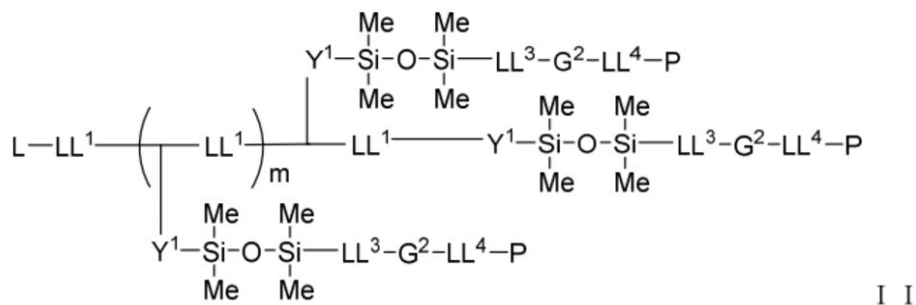
例えば、式：

【化 7】



または、

【化 8】



を有するシリコン系複合体であって、式中、

L は、標的細胞または組織内での該複合体の選択的蓄積を可能にする標的化部分であり、

A は、炭素原子、窒素原子、 $\text{C}_3 - 6$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 - 6$ シクロアルケニル、フェニル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、及び単環式もしくは二環式のヘテロシクリルからなる群から選択されるアダプタ部分であり、

P は、ペイロード部分であり、

R^{P} は、P、H、もしくは R^5 であり、

Y^1 は、式：

【化 9】



により表され、

Y^2 は、式：

【化 10】



により表され、

n は、2 ～ 15 の整数であり、

m は、1 ～ 12 の整数であり、

G^1 及び G^2 は、各々、各事例について、 $-\text{ヘテロアリール}-$ 、 $-\text{O}-\text{ヘテロアリール}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}}-\text{ヘテロアリール}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{w}}-\text{ヘテロアリール}-$ （式中、w は 0、1、または 2 である）、 $-\text{NR}^{\text{a}}-\text{SO}_2-\text{ヘテロアリール}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{a}}-\text{ヘテロアリール}-$ 、 $-\text{フェニル}-$ 、 $-\text{O}-\text{フェニル}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}}-\text{フェニル}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{w}}-\text{フェニル}-$ （式中、w は 0、1、または 2 である）、 $-\text{NR}^{\text{a}}-\text{SO}_2-\text{フェニル}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{a}}-\text{フェニル}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{0-6}\text{アルキル}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{0-6}\text{アルキル}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{0-6}\text{アルキル}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{0-6}\text{アルキル}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{a}}-\text{C}_{0-6}\text{アルキル}-$ 、及び $-\text{NR}^{\text{a}}-\text{C}_{0-6}\text{アルキル}-$ からなる群から各々独立して選択される任意選択の触媒部分であり、ここで、 $-\text{ヘテロアリール}-$ 、 $-\text{O}-\text{ヘテロアリール}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}}-\text{ヘテロアリール}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{w}}-\text{ヘテロアリール}-$ （式中、w は 0、1、または 2 である）、 $-\text{NR}^{\text{a}}-\text{SO}_2-\text{ヘテロアリール}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{a}}-\text{ヘテロアリール}-$ 、 $-\text{フェニル}-$ 、 $-\text{O}-\text{フェニル}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}}-\text{フェニル}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{w}}-\text{フェニル}-$ （式中、w は 0、1、または 2 である）、 $-\text{NR}^{\text{a}}-\text{SO}_2-\text{フェニル}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{a}}-\text{フェニル}-$ は、任意選択により、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $\text{C}_1 - 6$ アルキル、 $\text{C}_1 - 6$ アルコキシ、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_1 - 6$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1 - 6$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{a}}-\text{SO}_2-\text{C}_1 - 6$ アルキル、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}}-\text{SO}_2-\text{C}_1 - 6$ アルキル、及び $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{a}}-\text{C}_1 - 6$ アルキル からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよく、

LL^1 、 LL^2 、 LL^3 、 LL^4 、及び LL^5 は、各事例について、結合及び $\text{C}_1 - 20$ アルキレンからなる群から各々独立して選択されるスペーサ部分であり、ここで、 $\text{C}_1 - 20$ アルキレンの 1 つ、2 つ、3 つ、もしくは 4 つのメチレン単位は、任意選択により、かつ独立して、 $\text{C}_3 - 8$ シクロアルキレン、 $\text{C}_2 - 10$ アルケニレン $\text{C}_2 - 10$ アルキ

10

20

30

40

50

ニレン、アリール、ヘテロアリール、アミノ酸、ポリペプチド、 $-NR^{1Y}-$ 、 $-N(R^{1Y})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{1Y})-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR^{1Y})-$ 、 $-NR^{1Y}-C_{1-15}$ アルキル $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_s-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_s-$ 、 $-NR^{1Y}-(CH_2-CH_2-O)_s-C_{1-6}$ アルキル $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_s-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-S-C_{0-6}$ アルキル、 $-NR^{1Y}-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $-C_{1-6}$ アルキル $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル $-N(C_{1-3}$ アルキル) $-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR^{1Y}-C_{0-6}$ アルキル、 $-N(R^{1Y})SO_2-C_{0-6}$ アルキル、 $-SO_2$ -ヘテロシクリル $-C_{0-6}$ アルキル、ヘテロシクリル $-C(O)-$ 、ヘテロシクリル $-C_{0-6}$ アルキル $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-NR^{1Y}-C_{0-6}$ アルキレン-ヘテロシクリル $-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン $-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-15}$ アルキレン $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-15}$ アルキレン $-C(O)-NR^{1Y}-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン、天然もしくは非天然のアミノ酸、天然もしくは非天然のオリゴペプチド、天然もしくは非天然のポリペプチド、光開裂可能モチーフ、炭水化物、及び自己犠牲コネクタに置き換えられ、 LL^1 、 LL^2 、 LL^3 、 LL^4 、及び LL^5 は、任意選択により置換されており、

10

各事例で独立して、 R^{1Y} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環からなる群から選択され、このシクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環は、任意選択により、 $-COOH$ 、尿素、アミジン、グアニジン、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、及びスルホニルアミドから選択される1つ以上の置換基で置換されており、

20

s は、1～15の整数であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、各事例で独立して、 $-Y^1-L$ 、 $-Y^1-P$ 、 H 、 $-OH$ 、 OR^a 、 C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-NR^aR^b$ 、 α もしくは β -アミノ酸、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 R^a 、 R^b 、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、アミノ酸、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、オキソ、 $-COOH$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-NHC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)CF_3$ 、 $-C(O)-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、及び $-SO_2-NR^a-C_{1-6}$ アルキル、アミジン、グアニジン、尿素、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、スルホニルアミド、 C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、ならびにフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されており、

30

40

R^5 は、各事例で独立して、 H 、 $-OH$ 、 OR^a 、 C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-NR^aR^b$ 、 α もしくは β -アミノ酸、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択される（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 R^a 、 R^b 、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、アミノ酸、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、オキソ、 $-COOH$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-6}$

50

アルキル、 $-C(O)N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、アミジン、グアニジン、尿素、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、スルホニルアミド、 C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、及びフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている)か、または、

Y^1 、 Y^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の任意の対の組み合わせは、独立して、それらが結合している原子と一緒に、各々、O、S、もしくはNから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～10員の複素環式環を形成し得る(この4～10員の複素環式環は、任意選択により置換されており、形成される各環は、任意選択により、単一の共有された原子もしくは単一の共有された結合を介して別のものに縮合していてもよい)か、または、

10

R^1 及び R^2 は、それらが結合しているシリコンと一緒に、O、S、もしくはNから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～8員の複素環式環を形成する(この4～8員の複素環式環は、任意選択により、ハロゲン、シアノ、オキソ、アミノ、及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている)か、または、

Y^1 及び R^1 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくはNから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～8員の複素環式環を形成する(この4～8員の複素環式環は、任意選択により置換されている)か、または、

Y^1 及び R^1 、ならびに R^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくはNから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する7～11員の二環式複素環式環を形成する(この7～11員の二環式複素環式環は、任意選択により置換されている)か、または、

20

Y^1 、 R^1 、及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくはNから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する11～15員の三環式複素環式環を形成し(この11～15員の三環式複素環式環は、任意選択により置換されている)、

R^a 及び R^b は、各事例について、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及びフェニルからなる群から独立して選択される(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及びフェニルは、任意選択により置換されていてもよい)か、または、

R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、O、S、もしくはNから選択される追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～7員の複素環式環を形成し(この4～7員の複素環式環は、任意選択により置換されている)、

30

該シリコン系複合体が、7～7.5のpHを有する水溶液中で実質的に安定であり、7未満または7.5超のpHを有する水溶液中で加水分解的に開裂して該複合体からペイロード部分を放出するシリコン系複合体が、本明細書に提供される。

【0049】

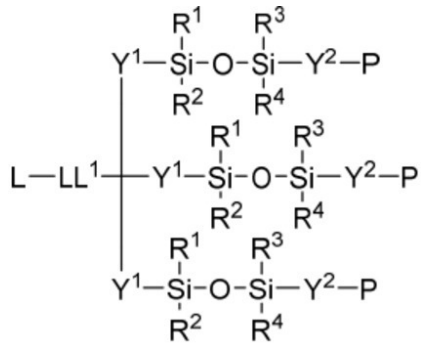
特定の実施形態において、Aは、炭素原子であり得る。特定の実施形態において、nは、3であり得る。特定の実施形態において、Aは、フェニルであり得る。特定の実施形態において、nは、4～15であり得る。

【0050】

40

例えば、本開示のシリコン系複合体は、分岐状であっても直鎖状であってもよく、式：

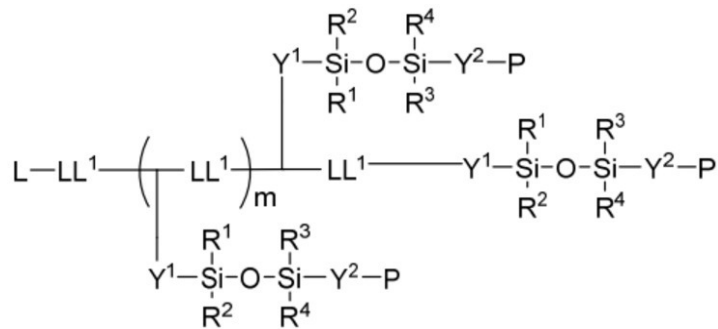
【化 1 1】



10

または

【化 1 2】



20

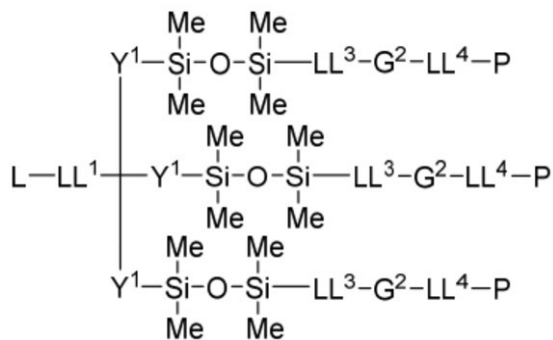
により表され得、

式中、mは、1～12の整数である。

【0051】

例えば、本開示のシリコン系複合体は、式：

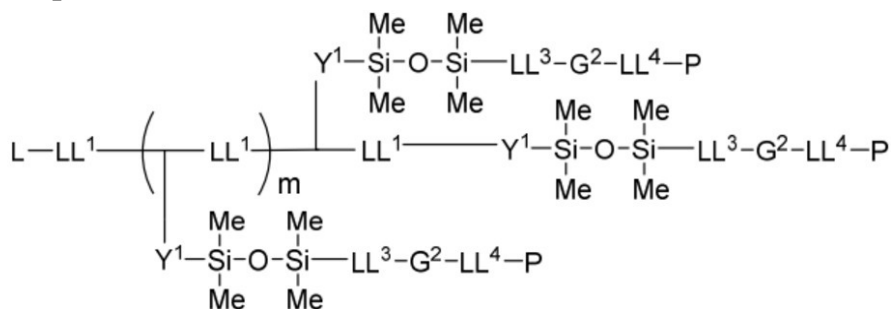
【化 1 3】



30

または

【化 1 4】



40

により表され得、

式中、G²はヘテロアリアルであり、mは1～12の整数である。

【0052】

ある実施形態において、本開示のシリコン系複合体は、異なってもよい複数のペイロードを有し得る。例えば、本複合体に2つ以上のペイロード部分が存在する場合、ペイ

50

ロード部分は異なってもよい。例えば、本複合体に3つのペイロード部分が存在する場合、3つのペイロード部分は異なってもよい。

【0053】

ある実施形態において、本開示のシリコン系複合体は、同じであってもよい複数のペイロードを有し得る。例えば、本複合体に2つ以上のペイロード部分が存在する場合、ペイロード部分は同じであってもよい。例えば、本複合体に3つのペイロード部分が存在する場合、3つのペイロード部分は同じであってもよい。

【0054】

ある実施形態において、本開示のシリコン系複合体のペイロード部分は、各事例で独立して、1つ以上の遺伝子変異を有する標的細胞の死を引き起こすことができるがこの1つ以上の遺伝子変異が不在である細胞の死は引き起こさない合成致死複合薬をもたらすように選択され得る。別の実施形態では、本開示のシリコン系複合体のペイロード部分は、各事例で独立して、1つ以上の遺伝子変異を有する細胞からなる罹患標的組織の死を引き起こすことができるがこの1つ以上の遺伝子変異が不在である細胞からなる組織の死は引き起こさない合成致死複合薬をもたらすように選択され得る。理論により限定されるものではないが、合成致死手法における本開示のシリコン系複合体の使用は、変異またはペイロード部分の作用単独では非致死性であるが変異とペイロード部分の作用との組み合わせが致死性をもたらす事例において有利であり得る。例えば、合成致死は、1つ、2つ、またはそれ以上の遺伝子における変異の組み合わせが細胞死につながるが、これらの遺伝子のうちの1つにしか変異がない場合は細胞死につながらず、それ自体は生存可能であると考えられるときに生じ得る。例えば、本開示のシリコン系複合体を、例えばがん療法のための合成致死手法において使用することは、化学療法及び化学防御薬のオフターゲット効果を低減させる療法を開発する手段をもたらし得る。例として、例えばがん細胞における変異の合成致死パートナーを標的化する本開示のシリコン系複合体は、化学療法薬のオフターゲットの副作用を回避し得る正常細胞に対して毒性でない場合がある。例えば、1つ以上の変異が、例えば、腎癌（例えば、VHL明細胞腎癌）、変異KRASがん、及び乳がん（例えば、トリプルネガティブ乳がん）からなる群から選択されるがんに関連している場合がある。

【0055】

また、例えば、細胞表面受容体に結合する標的化部分の数を増加させることによって結合力を増加させるように、複数の標的化部分を有するシリコン系複合体が、本明細書に提供される。特定の実施形態において、本開示のシリコン系複合体は、例えば、2個～約30個の標的化部分を有し得る。ある実施形態において、各標的化部分は、共有結合を介してスぺーサまたはアダプタに結合していてもよい。治療薬部分が結合し得る例示的なスぺーサ及びアダプタとしては、ペプチド、ペプトイド、PEG、オリゴ糖、ポリマー、及びオリゴマーが挙げられるが、これらに限定されない。標的化部分が結合するスぺーサまたはアダプタは、例えば、オリゴマー楕形ポリマー、デンドリマー、またはデンドリマーウェッジなどの構成を有し得る。特定の実施形態において、複数の標的化部分は、異なる組み合わせで混合して結合させて、腫瘍細胞表面受容体、腫瘍微小環境、及び／または器官組織の異種性を標的化してもよい。いくつかの実施形態では、複数の標的化部分は、エンドソーム破壊剤、細胞透過性ペプチド（CPP）、親水基、アルブミンなどと組み合わせられ得る。

【0056】

ある実施形態において、複数の標的化部分を有する本開示のシリコン系複合体は、例えば、腎臓、脳、肝臓、骨、肺、膀胱、腸管、がん、関節、滑液、マクロファージ、樹状細胞、Th細胞、リンパ系、眼、胸腺、後根神経節（DRG）、及び筋肉系のものを含むがこれらに限定されない、細胞、組織、及び／または器官を標的化し得る。

【0057】

ある実施形態において、本開示のシリコン系複合体は、異なってもよい複数の標的化部分を有し得る。例えば、本複合体に2つ以上の標的化部分が存在する場合、標的化部

10

20

30

40

50

分は異なっているいてもよい。例えば、本複合体に3つの標的化部分が存在する場合、3つの標的化部分は異なっているいてもよい。

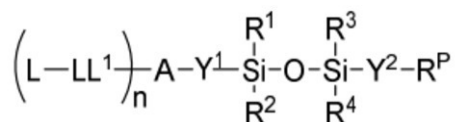
【0058】

ある実施形態において、本開示のシリコン系複合体は、同じであってもよい複数の標的化部分を有し得る。例えば、本複合体に2つ以上の標的化部分が存在する場合、標的化部分は同じであってもよい。例えば、本複合体に3つの標的化部分が存在する場合、3つの標的化部分は同じであってもよい。

【0059】

例えば、本開示のシリコン系複合体は、式：

【化15】



10

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

Lは、標的細胞または組織内での該複合体の選択的蓄積を可能にする標的化部分であり、

Aは、炭素原子、窒素原子、C₃ - 6 シクロアルキル、C₃ - 6 シクロアルケニル、フェニル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、及び単環式もしくは二環式のヘテロシクリルからなる群から選択されるアダプタ部分であり、

20

Pは、ペイロード部分であり、

R^Pは、P、H、もしくはR⁵であり、

Y¹は、式：

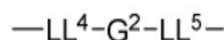
【化16】



により表され、

Y²は、式：

【化17】



30

により表され、

nは、2 ~ 15の整数であり、

G¹及びG²は、各々、結合、-ヘテロアリール-、-O-ヘテロアリール-、-NR^a-ヘテロアリール-、-S(O)_w-ヘテロアリール-（式中、wは0、1、または2である）、-NR^a-SO₂-ヘテロアリール-、-SO₂-NR^a-ヘテロアリール-、-フェニル-、-O-フェニル-、-NR^a-フェニル-、-S(O)_w-フェニル-（式中、wは0、1、または2である）、-NR^a-SO₂-フェニル-、-SO₂-NR^a-フェニル-、-C(O)-C₀₋₆アルキル-、-C(O)-O-C₀₋₆アルキル-、-O-C(O)-C₀₋₆アルキル-、-NR^a-C(O)-C₀₋₆アルキル-、-C(O)-NR^a-C₀₋₆アルキル-、及び-NR^a-C₀₋₆アルキル-からなる群から各々独立して選択される任意選択の触媒部分であり、ここで、-ヘテロアリール-、-O-ヘテロアリール-、-NR^a-ヘテロアリール-、-S(O)_w-ヘテロアリール-（式中、wは0、1、または2である）、-NR^a-SO₂-ヘテロアリール-、-SO₂-NR^a-ヘテロアリール-、-フェニル-、-O-フェニル-、-NR^a-フェニル-、-S(O)_w-フェニル-（式中、wは0、1、または2である）、-NR^a-SO₂-フェニル-、-SO₂-NR^a-フェニル-は、任意選択により、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、-COOH、-C(O)-O-C₁₋₆アルキル、-C(O)-NR^aR^b、-NR^a-C(O)-C₁₋₆ア

40

50

ルキル、 $-C(O)-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、及び $-SO_2-NR^a-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

LL^1 、 LL^2 、 LL^3 、 LL^4 、及び LL^5 は、各事例について、結合及び C_{1-20} アルキレンからなる群から各々独立して選択されるスペーサ部分であり、ここで、 C_{1-20} アルキレンの1つ、2つ、3つ、もしくは4つのメチレン単位は、任意選択により、かつ独立して、 C_{3-8} シクロアルキレン、 C_{2-10} アルケニレン、 C_{2-10} アルキニレン、アリール、ヘテロアリール、アミノ酸、ポリペプチド、 $-NR^{1Y}-$ 、 $-N(R^{1Y})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{1Y})-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR^{1Y})-$ 、 $-NR^{1Y}-C_{1-15}$ アルキル、 $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_s-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_s-$ 、 $-NR^{1Y}-(CH_2-CH_2-O)_s-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_s-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-S-C_{0-6}$ アルキル、 $-NR^{1Y}-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR^{1Y}-C_{0-6}$ アルキル、 $-N(R^{1Y})SO_2-C_{0-6}$ アルキル、 $-SO_2$ -ヘテロシクリル、 $-C_{0-6}$ アルキル、 $-$ ヘテロシクリル、 $-C(O)-$ 、 $-$ ヘテロシクリル、 $-C_{0-6}$ アルキル、 $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-NR^{1Y}-C_{0-6}$ アルキレン、 $-$ ヘテロシクリル、 $-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-15}$ アルキレン、 $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-15}$ アルキレン、 $-C(O)-NR^{1Y}-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン、天然もしくは非天然のアミノ酸、天然もしくは非天然のオリゴペプチド、天然もしくは非天然のポリペプチド、光開裂可能モチーフ、炭水化物、及び自己犠牲コネクタに置き換えられ、 LL^1 、 LL^2 、 LL^3 、 LL^4 、及び LL^5 は、任意選択により置換されており、

各事例で独立して、 R^{1Y} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環からなる群から選択され、このシクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環は、任意選択により、 $-COOH$ 、尿素、アミジン、グアニジン、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、及びスルホニルアミドから選択される1つ以上の置換基で置換されており、

s は、1～15の整数であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、各事例で独立して、 $-Y^1-L$ 、 $-Y^1-P$ 、 H 、 $-OH$ 、 OR^a 、 C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 α もしくは β -アミノ酸、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 R^a 、 R^b 、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、アミノ酸、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、オキソ、 $-COOH$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-NHC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)CF_3$ 、 $-C(O)-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、及び $-SO_2-NR^a-C_{1-6}$ アルキル、アミジン、グアニジン、尿素、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、スルホニルアミド、 C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、ならびにフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されており、

R^5 は、各事例で独立して、 H 、 $-OH$ 、 OR^a 、 C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$

アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-C_1 - 6$ アルキル- $NR^a R^b$ 、 α もしくは β -アミノ酸、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択される（ここで、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 R^a 、 R^b 、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、アミノ酸、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-NH(C_1 - 6$ アルキル)、 $-N(C_1 - 6$ アルキル) $_2$ 、オキソ、 $-COOH$ 、 $-C(O)O-C_1 - 6$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 - 6$ アルキル、 $-C(O)N(C_1 - 6$ アルキル) $_2$ 、アミジン、グアニジン、尿素、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、スルホニルアミド、 $C_1 - 6$ アルキル、ヘテロアリール、及びフェニルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されている）か、または、

10

Y^1 、 Y^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の任意の対の組み合わせは、独立して、それらが結合している原子と一緒に、各々、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 4 ~ 10 員の複素環式環を形成し得る（この 4 ~ 10 員の複素環式環は、任意選択により置換されており、形成される各環は、任意選択により、単一の共有された原子もしくは単一の共有された結合を介して別のものに縮合していてもよい）か、または、

R^1 及び R^2 は、それらが結合しているシリコンと一緒に、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成する（この 4 ~ 8 員の複素環式環は、任意選択により、ハロゲン、シアノ、オキソ、アミノ、及びヒドロキシルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されている）か、または、

20

Y^1 及び R^1 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成する（この 4 ~ 8 員の複素環式環は、任意選択により置換されている）か、または、

Y^1 及び R^1 、ならびに R^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 7 ~ 11 員の二環式複素環式環を形成する（この 7 ~ 11 員の二環式複素環式環は、任意選択により置換されている）か、または、

Y^1 、 R^1 、及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 11 ~ 15 員の三環式複素環式環を形成し（この 11 ~ 15 員の三環式複素環式環は、任意選択により置換されている）、

30

R^a 及び R^b は、各事例について、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、及びフェニルからなる群から独立して選択される（ここで、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、及びフェニルは、任意選択により置換されていてもよい）か、または、

R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、O、S、もしくは N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 4 ~ 7 員の複素環式環を形成し（この 4 ~ 7 員の複素環式環は、任意選択により置換されている）、

本シリコン系複合体は、7 ~ 7.5 の pH を有する水溶液中で実質的に安定であり、7 未満または 7.5 超の pH を有する水溶液中で加水分解的に開裂して本複合体からペイロード部分を放出する。

40

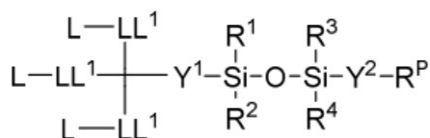
【0060】

特定の実施形態において、A は、炭素原子であり得る。特定の実施形態において、n は、3 であり得る。特定の実施形態において、A は、フェニルであり得る。特定の実施形態において、n は、4 ~ 15 であり得る。

【0061】

例えば、本開示のシリコン系複合体は、式：

【化 1 8】

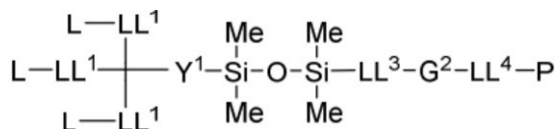


により表されてもよい。

【0062】

例えば、本開示のシリコン系複合体は、式：

【化 1 9】



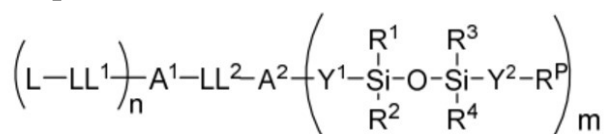
10

により表され得、式中、 G^2 はヘテロアリールである。

【0063】

ある実施形態において、本開示のシリコン系複合体は、式：

【化 2 0】



20

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

L は、標的細胞または組織内での該複合体の選択的蓄積を可能にする標的化部分であり、

A^1 及び A^2 は、各々、炭素原子、窒素原子、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、フェニル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、及び単環式もしくは二環式のヘテロシクリルからなる群から各々独立して選択されるアダプタ部分であり、

P は、ペイロード部分であり、

30

R^{P} は、P、H、もしくは R^5 であり、

Y^1 は、式：

【化 2 1】



により表され、

Y^2 は、式：

【化 2 2】



により表され、

40

n は、2 ～ 15 の整数であり、

m は、2 ～ 15 の整数であり、

G^1 及び G^2 は、各々、各事例について、結合、 $-\text{ヘテロアリール}-$ 、 $-\text{O}-\text{ヘテロアリール}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}}-\text{ヘテロアリール}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{w}}-\text{ヘテロアリール}-$ （式中、w は 0、1、または 2 である）、 $-\text{NR}^{\text{a}}-\text{SO}_2-\text{ヘテロアリール}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{a}}-\text{ヘテロアリール}-$ 、 $-\text{フェニル}-$ 、 $-\text{O}-\text{フェニル}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}}-\text{フェニル}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{w}}-\text{フェニル}-$ （式中、w は 0、1、または 2 である）、 $-\text{NR}^{\text{a}}-\text{SO}_2-\text{フェニル}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{a}}-\text{フェニル}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{0-6}\text{アルキル}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{0-6}\text{アルキル}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{0-6}\text{アルキル}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{0-6}\text{アルキル}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{a}}-\text{C}_{0-6}\text{アルキル}-$ 、及び $-\text{NR}^{\text{a}}-\text{C}_{0-6}$

50

アルキルからなる群から各々独立して選択される任意選択の触媒部分であり、ここで、
 $-ヘテロアリール$ 、 $-O-ヘテロアリール$ 、 $-NR^a-ヘテロアリール$ 、 $-S(O)_w-ヘテロアリール$ (式中、 w は0、1、または2である)、 $-NR^a-SO_2-ヘテロアリール$ 、 $-SO_2-NR^a-ヘテロアリール$ 、 $-フェニル$ 、 $-O-フェニル$ 、 $-NR^a-フェニル$ 、 $-S(O)_w-フェニル$ (式中、 w は0、1、または2である)、 $-NR^a-SO_2-フェニル$ 、 $-SO_2-NR^a-フェニル$ は、任意選択により、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、及び $-SO_2-NR^a-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

10

LL^1 、 LL^2 、 LL^3 、 LL^4 、及び LL^5 は、各事例について、結合及び C_{1-20} アルキレンからなる群から各々独立して選択されるスペーサ部分であり、ここで、 C_{1-20} アルキレンの1つ、2つ、3つ、もしくは4つのメチレン単位は、任意選択により、かつ独立して、 C_{3-8} シクロアルキレン、 C_{2-10} アルケニレン、 C_{2-10} アルキニレン、アリール、ヘテロアリール、アミノ酸、ポリペプチド、 $-NR^{1Y}-$ 、 $-N(R^{1Y})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{1Y})-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR^{1Y})-$ 、 $-NR^{1Y}-C_{1-15}$ アルキル、 $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_s-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_s-$ 、 $-NR^{1Y}-(CH_2-CH_2-O)_s-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_s-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-S-C_{0-6}$ アルキル、 $-NR^{1Y}-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR^{1Y}-C_{0-6}$ アルキル、 $-N(R^{1Y})SO_2-C_{0-6}$ アルキル、 $-SO_2-ヘテロシクリル-C_{0-6}$ アルキル、 $-ヘテロシクリル-C(O)-$ 、 $-ヘテロシクリル-C_{0-6}$ アルキル、 $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-NR^{1Y}-C_{0-6}$ アルキレン、 $-ヘテロシクリル-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-15}$ アルキレン、 $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-15}$ アルキレン、 $-C(O)-NR^{1Y}-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン、天然もしくは非天然のアミノ酸、天然もしくは非天然のオリゴペプチド、天然もしくは非天然のポリペプチド、光開裂可能モチーフ、炭水化物、及び自己犠牲コネクタに置き換えられ、 LL^1 、 LL^2 、 LL^3 、 LL^4 、及び LL^5 は、任意選択により置換されており、

20

30

各事例で独立して、 R^{1Y} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環からなる群から選択され、このシクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環は、任意選択により、 $-COOH$ 、尿素、アミジン、グアニジン、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、及びスルホニルアミドから選択される1つ以上の置換基で置換されており、

40

s は、1～15の整数であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、各事例で独立して、 $-Y^1-L$ 、 $-Y^1-P$ 、 H 、 $-OH$ 、 OR^a 、 C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 α もしくは β -アミノ酸、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 R^a 、 R^b 、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、アミノ酸、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-NH(C_{1-6}$ アル

50

キル)、 $-N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、オキソ、 $-COOH$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-O-C(O)-C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-NHC(O)C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-C(O)N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)CF_3$ 、 $-C(O)-NR^a-SO_2-C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-SO_2-C_{1-6}\text{アルキル}$ 、及び $-SO_2-NR^a-C_{1-6}\text{アルキル}$ 、アミジン、グアニジン、尿素、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、スルホニルアミド、 $C_{1-6}\text{アルキル}$ 、ヘテロアリール、ならびにフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されており、

R^5 は、各事例で独立して、 H 、 $-OH$ 、 OR^a 、 $C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-O-C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $C_{2-6}\text{アルケニル}$ 、 $C_{2-6}\text{アルキニル}$ 、 $C_{3-6}\text{シクロアルキル}$ 、 $-C_{1-6}\text{アルキル}-NR^aR^b$ 、 α もしくは β -アミノ酸、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択される(ここで、 $C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $C_{2-6}\text{アルケニル}$ 、 $C_{3-6}\text{シクロアルキル}$ 、 R^a 、 R^b 、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、アミノ酸、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-NH(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、オキソ、 $-COOH$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-C(O)N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、アミジン、グアニジン、尿素、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、スルホニルアミド、 $C_{1-6}\text{アルキル}$ 、ヘテロアリール、及びフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている)か、または、

Y^1 、 Y^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の任意の対の組み合わせは、独立して、それらが結合している原子と一緒に、各々、 O 、 S 、もしくは N から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4~10員の複素環式環を形成し得る(この4~10員の複素環式環は、任意選択により置換されており、形成される各環は、任意選択により、単一の共有された原子もしくは単一の共有された結合を介して別のものに縮合していてもよい)か、または、

R^1 及び R^2 は、それらが結合しているシリコンと一緒に、 O 、 S 、もしくは N から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4~8員の複素環式環を形成する(この4~8員の複素環式環は、任意選択により、ハロゲン、シアノ、オキソ、アミノ、及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている)か、または、

Y^1 及び R^1 は、それらが結合している原子と一緒に、 O 、 S 、もしくは N から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4~8員の複素環式環を形成する(この4~8員の複素環式環は、任意選択により置換されている)か、または、

Y^1 及び R^1 、ならびに R^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、 O 、 S 、もしくは N から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する7~11員の二環式複素環式環を形成する(この7~11員の二環式複素環式環は、任意選択により置換されている)か、または、

Y^1 、 R^1 、及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、 O 、 S 、もしくは N から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する11~15員の三環式複素環式環を形成し(この11~15員の三環式複素環式環は、任意選択により置換されている)、

R^a 及び R^b は、各事例について、水素、 $C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $C_{2-6}\text{アルケニル}$ 、及びフェニルからなる群から独立して選択される(ここで、 $C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $C_{2-6}\text{アルケニル}$ 、及びフェニルは、任意選択により置換されていてもよい)か、または、

R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、 O 、 S 、もしくは N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4~7員の複素環式環を形成し(この4~7員の複素環式環は、任意選択により置換されている)、

本シリコン系複合体は、7~7.5のpHを有する水溶液中で実質的に安定であり、7未満または7.5超のpHを有する水溶液中で加水分解的に開裂して本複合体からペイロ

10

20

30

40

50

ード部分を放出する。

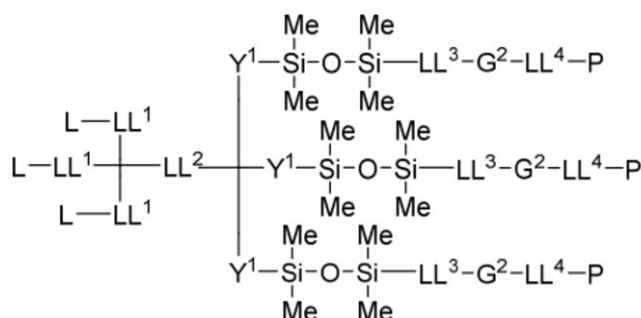
【0064】

特定の実施形態において、 A^1 及び A^2 は各々、炭素原子であり得る。特定の実施形態において、 m 及び n は各々、3 であり得る。

【0065】

例えば、本開示のシリコン系複合体は、式：

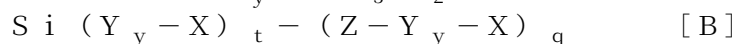
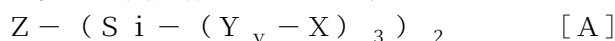
【化23】



により表され得、式中、 G^2 はヘテロアリールである。

【0066】

特定の実施形態において、本開示のシリコン系複合体は、当業者に周知の合成変換によってアセンブルされ得る。例えば、ペイロード部分を二価スペーサ部分に結合させてもよく、かつ／または標的化部分を二価スペーサ部分に結合させてもよく、これは有機合成の当業者に周知の合成変換である。例示的な変換としては、アミド結合形成、サクシニミドもしくはマレイミド上への求核剤の共役付加、「クリック」型反応（すなわち、アジド−アルキン環化付加、Huisgen環化付加）、アルデヒド／ケトン縮合、オキシム（アルドキシム、ケトキシム）、イミン（アルジミン、ケチミン、スルフィニルイミン）、ヒドラゾン（アシルヒドラゾン、カルボキシルヒドラゾン、セミカルバゾン）、ケタール／アセタール、オルトエステル、還元的アミノ化、ピラゾール形成（1,3-ジカルボニル＋ヒドラジン）、Pictet-Spengler（ヒドラジノ&ヒドロキシル／アルコキシ−アミノ）、歪み促進（strain-promoted）アルキン−ニトロソ環化付加、光誘導性テトラゾール−アルケン環化付加、Staudingerライゲーション、Diels-Alder、Michael付加（チオール＋ α , β -不飽和カルボニル）、Caddick Michael付加／脱離（チオール＋ α , β -不飽和プロモ−カルボニル）、アミド、カルバメート、アシルスルホンアミド、スルホニルアミド、チオ尿素、尿素、金属触媒カップリング反応（Pd、Rh、Ru、Re、Cu、Mn、Feなど）、またはスクアリン酸エステルアミドへの付加を挙げることができるが、これらに限定されない。ある実施形態において、式AまたはB：



により表されるシリコン系複合体が提供され、式中、

Yの各事例について、 y は、0 または 1 であり、

q は、0、1、2、3、または 4 であり、

t は、 $(4 - q)$ であり、

Zは、任意選択により置換されているヘテロ原子であり、

Yは、触媒部分Gを任意選択により含んでもよい二価スペーサ部分であり、

Xは、各事例について、少なくとも1つのP及び1つのLが存在するように、P、すなわちペイロード部分、L、すなわち標的化部分、及びRから独立して選択され、

Rは、各事例について、同じであっても異なってもよく、かつ非干渉部分であり、

Gは、−ヘテロアリール−、−O−ヘテロアリール−、−NR^a−ヘテロアリール−、−S(O)_w−ヘテロアリール−（式中、 w は 0、1、または 2 である）、−NR^a−SO₂−ヘテロアリール−、−SO₂−NR^a−ヘテロアリール−、−フェニル−、−O−

10

20

30

40

50

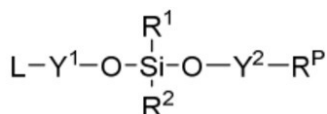
フェニル、 $-\text{NR}^a$ -フェニル、 $-\text{S}(\text{O})_w$ -フェニル（式中、 w は0、1、または2である）、 $-\text{NR}^a-\text{SO}_2$ -フェニル、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^a$ -フェニル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{0-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{0-6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{0-6}$ アルキル、 $-\text{NR}^a-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{0-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a-\text{C}_{0-6}$ アルキル、及び $-\text{NR}^a-\text{C}_{0-6}$ アルキルからなる群から選択される任意選択の触媒部分であり、ここで、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{O}-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{NR}^a$ - $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_w$ - $-\text{ヘテロアリール}$ （式中、 w は0、1、または2である）、 $-\text{NR}^a-\text{SO}_2$ - $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^a$ - $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{フェニル}$ 、 $-\text{O}-\text{フェニル}$ 、 $-\text{NR}^a$ - $-\text{フェニル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_w$ - $-\text{フェニル}$ （式中、 w は0、1、または2である）、 $-\text{NR}^a-\text{SO}_2$ - $-\text{フェニル}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^a$ - $-\text{フェニル}$ は、任意選択により、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ アルキル、及び $-\text{SO}_2-\text{NR}^a-\text{C}_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

10

【0067】

ある実施形態において、式：

【化24】



20

を有する酸開裂可能または塩基開裂可能なシリルエーテル複合体であって、式中、

L は、標的細胞または組織内での該複合体の選択的蓄積を可能にする標的化部分であり、

、

P は、ペイロード部分もしくはペイロードカセットであり、

R^p は、 H 、 P 、もしくは R^3 であり、

Y^1 は、式：

【化25】

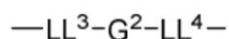


30

により表され、

Y^2 は、式：

【化26】



により表され、

G^1 及び G^2 は、各々、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{O}-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{NR}^a$ - $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_w$ - $-\text{ヘテロアリール}$ （式中、 w は0、1、または2である）、 $-\text{NR}^a-\text{SO}_2$ - $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^a$ - $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{フェニル}$ 、 $-\text{O}-\text{フェニル}$ 、 $-\text{NR}^a$ - $-\text{フェニル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_w$ - $-\text{フェニル}$ （式中、 w は0、1、または2である）、 $-\text{NR}^a-\text{SO}_2$ - $-\text{フェニル}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^a$ - $-\text{フェニル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{0-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{0-6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{0-6}$ アルキル、 $-\text{NR}^a-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{0-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a-\text{C}_{0-6}$ アルキル、及び $-\text{NR}^a-\text{C}_{0-6}$ アルキルからなる群から各々独立して選択される任意選択の触媒部分であり、ここで、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{O}-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{NR}^a$ - $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_w$ - $-\text{ヘテロアリール}$ （式中、 w は0、1、または2である）、 $-\text{NR}^a-\text{SO}_2$ - $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^a$ - $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{フェニル}$ 、 $-\text{O}-\text{フェニル}$ 、 $-\text{NR}^a$ - $-\text{フェニル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_w$ - $-\text{フェニル}$ （式中、 w は0、1、または2である）、 $-\text{NR}^a-\text{SO}_2$ - $-\text{フェニル}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^a$ - $-\text{フェニル}$ は、任意選択により、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ アルキル、及び $-\text{SO}_2-\text{NR}^a-\text{C}_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

40

50

$_2$ -フェニル-、 $-SO_2-NR^a$ -フェニル-は、任意選択により、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、及び $-SO_2-NR^a-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

LL^1 、 LL^2 、 LL^3 、及び LL^4 は、結合及び C_{1-20} アルキレンからなる群から各々独立して選択されるスペーサ部分であり、ここで、 C_{1-20} アルキレンの1つ、2つ、3つ、もしくは4つのメチレン単位は、任意選択により、かつ独立して、 C_{3-8} シクロアルキレン、 C_{2-10} アルケニレン、 C_{2-10} アルキニレン、アリール、ヘテロアリール、アミノ酸、ポリペプチド、 $-NR^{1Y}$ 、 $-N(R^{1Y})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{1Y})-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR^{1Y})-$ 、 $-NR^{1Y}-C_{1-15}$ アルキル- $NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_s-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_s-$ 、 $-NR^{1Y}-(CH_2-CH_2-O)_s-C_{1-6}$ アルキル- $NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_s-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-S-C_{0-6}$ アルキル-、 $-NR^{1Y}-C_{1-6}$ アルキル-、 $-N(C_{1-3}$ アルキル)- C_{1-6} アルキル- $NH-C(O)-$ 、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル- $N(C_{1-3}$ アルキル)- $C(O)-$ 、 $-SO_2-NR^{1Y}-C_{0-6}$ アルキル-、 $-N(R^{1Y})SO_2-C_{0-6}$ アルキル-、 $-SO_2$ -ヘテロシクリル- C_{0-6} アルキル-、 $-ヘテロシクリル-C(O)-$ 、 $-ヘテロシクリル-C_{0-6}$ アルキル- $NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-NR^{1Y}-C_{0-6}$ アルキレン-ヘテロシクリル- $C(O)-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)-$ 、 $-O-C_{1-15}$ アルキレン- $NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-15}$ アルキレン- $C(O)-NR^{1Y}-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン-、天然もしくは非天然のアミノ酸、天然もしくは非天然のオリゴペプチド、天然もしくは非天然のポリペプチド、光開裂可能モチーフ、炭水化物、及び自己犠牲コネクタに置き換えられ、 LL^1 、 LL^2 、 LL^3 、及び LL^4 は、任意選択により置換されており、

各事例で独立して、 R^{1Y} は、H、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環からなる群から選択され、このシクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環は、任意選択により、 $-COOH$ 、尿素、アミジン、グアニジン、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、及びスルホニルアミドから選択される1つ以上の置換基で置換されており、

s は、1~15の整数であり、

R^1 及び R^2 は、各事例で独立して、 $-Y^1-L$ 、 $-Y^1-P$ 、H、 $-OH$ 、 OR^a 、 C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- NR^aR^b 、 α もしくは β -アミノ酸、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 R^a 、 R^b 、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、アミノ酸、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、オキソ、 $-COOH$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、アミジン、グアニジン、尿素、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、スルホニルアミド、 C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、及びフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されており、

R^3 は、各事例で独立して、H、 $-OH$ 、 OR^a 、 C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$

10

20

30

40

50

アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-C_1 - 6$ アルキル- $NR^a R^b$ 、 α もしくは β -アミノ酸、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択される（ここで、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 R^a 、 R^b 、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、アミノ酸、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-NH(C_1 - 6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - 6 \text{ アルキル})_2$ 、オキソ、 $-COOH$ 、 $-C(O)O-C_1 - 6$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 - 6$ アルキル、 $-C(O)N(C_1 - 6 \text{ アルキル})_2$ 、アミジン、グアニジン、尿素、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、スルホニルアミド、 $C_1 - 6$ アルキル、ヘテロアリール、及びフェニルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されている）か、または、

10

Y^1 、 Y^2 、 R^1 、及び R^2 の任意の対の組み合わせは、独立して、それらが結合している原子と一緒に、各々、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 4 ～ 10 員の複素環式環を形成し得る（この 4 ～ 10 員の複素環式環は、任意選択により置換されており、形成される各環は、任意選択により、単一の共有された原子もしくは単一の共有された結合を介して別のものに縮合していてもよい）か、または、

R^1 及び R^2 は、それらが結合しているシリコンと一緒に、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 4 ～ 8 員の複素環式環を形成する（この 4 ～ 8 員の複素環式環は、任意選択により置換されている）か、または、

20

Si に共有結合した任意の 2 つ以上の置換基は、任意選択により、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 4 ～ 8 員の複素環式環と一緒に形成し得る（この 4 ～ 8 員の複素環式環は、任意選択により置換されている；ただし、全ての結合した P が、標的化細胞または組織内への選択的放出に好適な条件下で該複合体から放出され得ることを条件とする）か、または、

Y^1 及び R^1 、または Y^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 4 ～ 8 員の複素環式環を形成する（この 4 ～ 8 員の複素環式環は、任意選択により置換されている）か、または、

Y^1 及び R^1 、ならびに R^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 7 ～ 11 員の二環式複素環式環を形成する（この 7 ～ 11 員の二環式複素環式環は、任意選択により置換されている）か、または、

30

Y^1 、 R^1 、及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 11 ～ 15 員の三環式複素環式環を形成し（この 11 ～ 15 員の三環式複素環式環は、任意選択により置換されている）、

R^a 及び R^b は、各事例について、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、ヘテロアリール、及びフェニルからなる群から独立して選択される（ここで、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、ヘテロアリール、及びフェニルは、任意選択により置換されている）か、または、

40

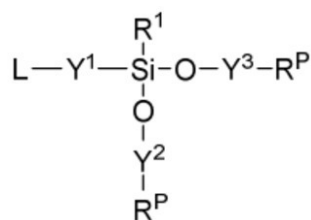
R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、O、S、もしくは N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 4 ～ 7 員の複素環式環を形成し（この 4 ～ 7 員の複素環式環は、任意選択により置換されている）、

該シリルエーテルが、7 ～ 7.5 の pH を有する水溶液中で実質的に安定であり、7 未満または 7.5 超の pH を有する水溶液中で加水分解的に開裂して該複合体からペイロード部分またはペイロードカセットを放出する、シリルエーテル複合体、ならびにその薬学的に許容される塩、共結晶、立体異性体、代謝物、互変異性体、溶媒和化合物、及び水和物が提供される。

【0068】

50

例えば、
【化 27】



ならびにその薬学的に許容される塩、共結晶、立体異性体、代謝物、互変異性体、溶媒和化合物、及び水和物からなる群から選択される、酸開裂可能または塩基開裂可能なシリルエーテル複合体が本明細書に提供され、式中、

10

L は、標的細胞または組織内での該複合体の選択的蓄積を可能にする標的化部分であり、

P は、ペイロード部分もしくはペイロードカセットであり、

R^P は、P または R³ であり、

Y¹ は、式：

【化 28】

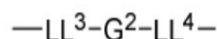


により表され、

20

Y² は、式：

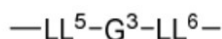
【化 29】



により表され、

Y³ は、式：

【化 30】



により表され、

G¹、G²、及び G³ は、各々、-ヘテロアリール-、-O-ヘテロアリール-、-NR^a-ヘテロアリール-、-S(O)_w-ヘテロアリール-（式中、w は 0、1、または 2 である）、-NR^a-SO₂-ヘテロアリール-、-SO₂-NR^a-ヘテロアリール-、-フェニル-、-O-フェニル-、-NR^a-フェニル-、-S(O)_w-フェニル-（式中、w は 0、1、または 2 である）、-NR^a-SO₂-フェニル-、-SO₂-NR^a-フェニル-、-C(O)-C₀₋₆アルキル-、-C(O)-O-C₀₋₆アルキル-、-O-C(O)-C₀₋₆アルキル-、-NR^a-C(O)-C₀₋₆アルキル-、-C(O)-NR^a-C₀₋₆アルキル-、及び -NR^a-C₀₋₆アルキル- からなる群から各々独立して選択される任意選択の触媒部分であり、ここで、-ヘテロアリール-、-O-ヘテロアリール-、-NR^a-ヘテロアリール-、-S(O)_w-ヘテロアリール-（式中、w は 0、1、または 2 である）、-NR^a-SO₂-ヘテロアリール-、-SO₂-NR^a-ヘテロアリール-、-フェニル-、-O-フェニル-、-NR^a-フェニル-、-S(O)_w-フェニル-（式中、w は 0、1、または 2 である）、-NR^a-SO₂-フェニル-、-SO₂-NR^a-フェニル- は、任意選択により、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、-COOH、-C(O)-O-C₁₋₆アルキル、-C(O)-NR^aR^b、-NR^a-C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)-NR^a-SO₂-C₁₋₆アルキル、-SO₃H、-SO₂-NR^aR^b、-NR^a-SO₂-C₁₋₆アルキル、及び -SO₂-NR^a-C₁₋₆アルキル からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよく、

30

40

LL¹、LL²、LL³、LL⁴、LL⁵、及び LL⁶ は、結合及び C₁₋₂₀アルキレンからなる群から各々独立して選択されるスペーサ部分であり、ここで、C₁₋₂₀ア

50

ルキレンの1つ、2つ、3つ、もしくは4つのメチレン単位は、任意選択により、かつ独立して、 C_{3-8} シクロアルキレン、 C_{2-10} アルケニレン、 C_{2-10} アルキニレン、アリール、ヘテロアリール、アミノ酸、ポリペプチド、 $-NR^{1Y}-$ 、 $-N(R^{1Y})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{1Y})-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR^{1Y})-$ 、 $-NR^{1Y}-C_{1-15}$ アルキル、 $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_s-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_s-$ 、 $-NR^{1Y}-(CH_2-CH_2-O)_s-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_s-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-S-C_{0-6}$ アルキル、 $-NR^{1Y}-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $-C(O)-$ 、 $-SO_2-NR^{1Y}-C_{0-6}$ アルキル、 $-N(R^{1Y})SO_2-C_{0-6}$ アルキル、 $-SO_2$ ヘテロシクリル、 $-C_{0-6}$ アルキル、ヘテロシクリル、 $-C(O)-$ 、ヘテロシクリル、 $-C_{0-6}$ アルキル、 $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-NR^{1Y}-C_{0-6}$ アルキレン、ヘテロシクリル、 $-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-15}$ アルキレン、 $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-15}$ アルキレン、 $-C(O)-NR^{1Y}-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン、天然もしくは非天然のアミノ酸、天然もしくは非天然のオリゴペプチド、天然もしくは非天然のポリペプチド、光開裂可能モチーフ、炭水化物、及び自己犠牲コネクタに置き換えられ、 LL^1 、 LL^2 、 LL^3 、 LL^4 、 LL^5 、及び LL^6 は、任意選択により置換されており、

10

各事例で独立して、 R^{1Y} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環からなる群から選択され、

20

s は、1～15の整数であり、

R^1 は、各事例で独立して、 $-Y^1-L$ 、 $-Y^1-P$ 、 H 、 $-OH$ 、 OR^a 、 C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 α もしくは β -アミノ酸、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択される（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 R^a 、 R^b 、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、アミノ酸、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、オキソ、 $-COOH$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、アミジン、グアニジン、尿素、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、スルホニルアミド、 C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、及びフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている）か、または、

30

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び R^1 の任意の対の組み合わせは、独立して、それらが結合している原子と一緒に、各々、 O 、 S 、もしくは N から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～10員の複素環式環を形成し得る（この4～10員の複素環式環は、任意選択により置換されており、形成される各環は、任意選択により、単一の共有された原子もしくは単一の共有された結合を介して別のものに縮合していてもよい）か、または、

40

Y^1 及び R^1 は、それらが結合している原子と一緒に、 O 、 S 、もしくは N から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～8員の複素環式環を形成し（この4～8員の複素環式環は、任意選択により、ハロゲン、シアノ、オキソ、アミノ、及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている）、

R^3 は、各事例で独立して、 H 、 $-OH$ 、 OR^a 、 C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 α もしくは β -アミノ酸、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択され（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_2

50

—₆アルケニル、C₃—₆シクロアルキル、R^a、R^b、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、アミノ酸、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、—NH(C₁—₆アルキル)、—N(C₁—₆アルキル)₂、オキソ、—COOH、—C(O)O—C₁—₆、—C(O)NH₂、—C(O)NHC₁—₆アルキル、—C(O)N(C₁—₆アルキル)₂、アミジン、グアニジン、尿素、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、スルホニルアミド、C₁—₆アルキル、ヘテロアリール、及びフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている)、

R^a及びR^bは、各事例について、水素、C₁—₆アルキル、C₂—₆アルケニル、及びフェニルからなる群から独立して選択される(ここで、C₁—₆アルキル、C₂—₆アルケニル、及びフェニルは、任意選択により、1つ以上の置換基で置換されていてもよい)か、または、

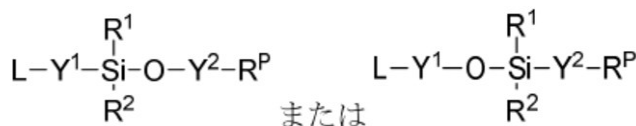
R^a及びR^bは、それらが結合している窒素と一緒に、O、S、もしくはNから選択される追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4〜7員の複素環式環を形成し(この4〜7員の複素環式環は、任意選択により置換されている)、

該シリルエーテルは、7〜7.5のpHを有する水溶液中で実質的に安定であり、7未満または7.5超のpHを有する水溶液中で加水分解的に開裂して該複合体からペイロード部分またはペイロードカセットを放出する。

【0069】

また、ある実施形態において、

【化31】



からなる群から選択される開裂可能なシリルエーテル複合体であって、式中、

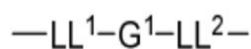
Lは、標的細胞または組織内での該複合体の選択的蓄積を可能にする標的化部分であり、

Pは、ペイロード部分もしくはペイロードカセットであり、

R^Pは、H、P、もしくはR³であり、

Y¹は、式：

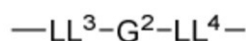
【化32】



により表され、

Y²は、式：

【化33】



により表され、

G¹及びG²は、各々、—ヘテロアリール—、—O—ヘテロアリール—、—NR^a—ヘテロアリール—、—S(O)_w—ヘテロアリール—(式中、wは0、1、または2である)、—NR^a—SO₂—ヘテロアリール—、—SO₂—NR^a—ヘテロアリール—、—フェニル—、—O—フェニル—、—NR^a—フェニル—、—S(O)_w—フェニル—(式中、wは0、1、または2である)、—NR^a—SO₂—フェニル—、—SO₂—NR^a—フェニル—、—C(O)—C₀—₆アルキル—、—C(O)—O—C₀—₆アルキル—、—O—C(O)—C₀—₆アルキル—、—NR^a—C(O)—C₀—₆アルキル—、—C(O)—NR^a—C₀—₆アルキル—、及び—NR^a—C₀—₆アルキル—からなる群から各々独立して選択される任意選択の触媒部分であり、ここで、—ヘテロアリール—、—O—ヘテロアリール—、—NR^a—ヘテロアリール—、—S(O)_w—ヘテロアリール—(式中、wは0、1、または2である)、—NR^a—SO₂—ヘテロアリール—、—SO

10

20

30

40

50

$2-NR^a$ -ヘテロアリール-, -フェニル-, -O-フェニル-, $-NR^a$ -フェニル-, $-S(O)_w$ -フェニル- (式中、wは0、1、または2である)、 $-NR^a-SO_2$ -フェニル-, $-SO_2-NR^a$ -フェニル-は、任意選択により、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、及び $-SO_2-NR^a-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

LL^1 、 LL^2 、 LL^3 、及び LL^4 は、結合及び C_{1-20} アルキレンからなる群から各々独立して選択されるスペーサ部分であり、ここで、 C_{1-20} アルキレンの1つ、2つ、3つ、もしくは4つのメチレン単位は、任意選択により、かつ独立して、 C_{3-8} シクロアルキレン、 C_{2-10} アルケニレン、 C_{2-10} アルキニレン、アリール、ヘテロアリール、アミノ酸、ポリペプチド、 $-NR^{1Y}$ -, $-N(R^{1Y})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{1Y})-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR^{1Y})-$ 、 $-NR^{1Y}-C_{1-15}$ アルキル- $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_s-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_s-$ 、 $-NR^{1Y}-(CH_2-CH_2-O)_s-C_{1-6}$ アルキル- $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_s-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-S-C_{0-6}$ アルキル-, $-NR^{1Y}-C_{1-6}$ アルキル-, $-N(C_{1-3}$ アルキル)- C_{1-6} アルキル- $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル- $-N(C_{1-3}$ アルキル)- $C(O)-$ 、 $-SO_2-NR^{1Y}-C_{0-6}$ アルキル-, $-N(R^{1Y})SO_2-C_{0-6}$ アルキル-, $-SO_2$ -ヘテロシクリル- C_{0-6} アルキル-, $-ヘテロシクリル-C(O)-$ 、 $-ヘテロシクリル-C_{0-6}$ アルキル- $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-NR^{1Y}-C_{0-6}$ アルキレン-ヘテロシクリル- $C(O)-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)-$ 、 $-O-C_{1-15}$ アルキレン- $-NR^{1Y}-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン-, 天然もしくは非天然のアミノ酸、天然もしくは非天然のオリゴペプチド、天然もしくは非天然のポリペプチド、光開裂可能モチーフ、炭水化物、及び自己犠牲コネクタに置き換えられ、 LL^1 、 LL^2 、 LL^3 、及び LL^4 は、任意選択により置換されており、

各事例で独立して、 R^{1Y} は、H、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環からなる群から選択され、

sは、1~15の整数であり、

R^1 及び R^2 は、各事例で独立して、 $-Y^1-L$ 、 $-Y^1-P$ 、H、 $-OH$ 、 OR^a 、 C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $-NR^aR^b$ 、 α もしくは β -アミノ酸、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択され (ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 R^a 、 R^b 、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、アミノ酸、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、オキソ、 $-COOH$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、アミジン、グアニジン、尿素、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、スルホニルアミド、 C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、及びフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている)、

R^3 は、各事例で独立して、H、 $-OH$ 、 OR^a 、 C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $-NR^aR^b$ 、 α もしくは β -アミノ酸、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択される (ここで、 C_{1-6} アルキル、C

10

20

30

40

50

$C_2 - 6$ アルケニル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 R^a 、 R^b 、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、アミノ酸、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $-NH(C_1 - 6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - 6 \text{ アルキル})_2$ 、オキソ、 $-COOH$ 、 $-C(O)O-C_1 - 6$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 - 6$ アルキル、 $-C(O)N(C_1 - 6 \text{ アルキル})_2$ 、アミジン、グアニジン、尿素、スルホンアミド、アシルスルホンアミド、スルホニルアミド、 $C_1 - 6$ アルキル、ヘテロアリール、及びフェニルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されている) か、または、

Y^1 、 Y^2 、 R^1 、及び R^2 の任意の対の組み合わせは、独立して、それらが結合している原子と一緒に、各々、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 4 ~ 10 員の複素環式環を形成し得る (この 4 ~ 10 員の複素環式環は、任意選択により置換されており、形成される各環は、任意選択により、単一の共有された原子もしくは単一の共有された結合を介して別のものに縮合していてもよい) か、または、

10

R^1 及び R^2 は、それらが結合しているシリコンと一緒に、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成する (この 4 ~ 8 員の複素環式環は、任意選択により置換されている) か、または、

Y^1 及び R^1 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 4 ~ 8 員の複素環式環を形成する (この 4 ~ 8 員の複素環式環は、任意選択により置換されている) か、または、

20

Y^1 及び R^1 、ならびに R^1 及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 7 ~ 11 員の二環式複素環式環を形成する (この 7 ~ 11 員の二環式複素環式環は、任意選択により、ハロゲン、シアノ、オキソ、アミノ、及びヒドロキシルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されている) か、または、

Y^1 、 R^1 、及び R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 11 ~ 15 員の三環式複素環式環を形成し (この 11 ~ 15 員の三環式複素環式環は、任意選択により置換されている)、

R^a 及び R^b は、各事例について、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、及びフェニルからなる群から独立して選択される (ここで、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、及びフェニルは、任意選択により置換されていてもよい) か、または、

30

R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、O、S、もしくは N から選択される追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 4 ~ 7 員の複素環式環を形成し (この 4 ~ 7 員の複素環式環は、任意選択により置換されている)、

該シリルエーテルが、少なくとも 7 の pH を有する水溶液中で実質的に安定であり、7 未満の pH を有する水溶液中で加水分解的に開裂して該複合体からペイロード部分またはペイロードカセットを放出する、シリルエーテル複合体、ならびにその薬学的に許容される塩、共結晶、立体異性体、代謝物、互変異性体、溶媒和化合物、及び水和物が、本明細書に提供される。

40

【0070】

特定の実施形態において、ペイロードは、細胞内生体分子標的に結合することができてよい。

【0071】

例示的なシリコン系複合体は、

[illegible]

30

40

50

$_{1-5}$ アルキレン-NR^{1Y}-C(O)-、-O-C₁₋₁₅ アルキレン-C(O)-NR^{1Y}-、-O-C₁₋₆ アルキレン-、天然もしくは非天然のアミノ酸、天然もしくは非天然のオリゴペプチド、天然もしくは非天然のポリペプチド、光開裂可能モチーフ、及び自己犠牲コネクタに置き換えられ、Y¹¹及びY²²及びY³³は、任意選択により置換されており、

各事例で独立して、R^{1Y}は、H、C₁₋₆ アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロハロアルキル、ヘテロハロシクロアルキル、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロビアリール、単環式もしくは二環式の複素環からなる群から選択され、

sは、1～15の整数であり、

R¹は、各事例で独立して、H、Y¹¹-P、Y¹¹-L、-OH、C₁₋₆ アルキル、-O-C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₃₋₆ シクロアルキル、-C₁₋₆ アルキル-NR^aR^b、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₃₋₆ シクロアルキル、R^a、R^b、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、C₁₋₆ アルキル、ヘテロアリール、及びフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されており、

R^a及びR^bは、各事例について、水素、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、及びフェニルからなる群から独立して選択される（ここで、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、及びフェニルは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい）か、または、

R^a及びR^bは、それらが結合している窒素と一緒に、O、S、もしくはNから選択される追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～7員の複素環式環を形成し（この4～7員の複素環式環は、任意選択により、ハロゲン、シアノ、オキソ、アミノ、及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている）、

R^Wは、結合、-C₁₋₄ アルキル-、-O-C₁₋₄ アルキル-、-N(R^a)-C₁₋₄ アルキル-、-C₁₋₄ アルキル-C(O)-、-C(O)-C₁₋₄ アルキル-、-C₁₋₄ アルキル-O-C(O)-、-C(O)-O-C₁₋₄ アルキル-、-NR^a-C(O)-、-C₂₋₆ アルケニル-、-C₂₋₆ アルキニル-、-C₃₋₆ シクロアルキル-、-フェニル-、-ヘテロアリール-、及び-複素環-からなる群から選択され、ここで、C₁₋₄ アルキル、R^a、R^b、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₆ シクロアルキル、フェニル、及びヘテロアリールは、任意選択により、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、-C(O)-C₁₋₄ アルキル、-C(O)-O-C₁₋₄ アルキル、-C(O)-NR^aR^b、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、シクロアルキル、複素環、フェニル、ヘテロアリール、R^a、及びR^bからなる群から選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されていてもよく、このシクロアルキル、複素環、フェニル、またはヘテロアリール部分は、任意選択により、ハロゲン、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、C₁₋₆ アルキル、フェニル、ヘテロアリール、及びアミノから選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されており、

W¹は、各事例で独立して、結合、-C₁₋₄ アルキレン-、-O-C₁₋₄ アルキレン-、-C₁₋₄ アルキレン-C(O)-、-C(O)-C₁₋₄ アルキレン-、-C₁₋₄ アルキレン-N(R^a)-、-N(R^a)-C₁₋₄ アルキレン-、-C₁₋₄ アルキレン-O-C(O)-、-C(O)-O-C₁₋₄ アルキレン-、-NR^a-C(O)-、-C₂₋₆ アルケニレン-、-C₂₋₆ アルキニレン-、-C₃₋₆ シクロアルキレン-、-フェニレン-、-ヘテロアリーレン-、及びヘテロシクレンからなる群から選択され、ここで、C₁₋₄ アルキレン、C₂₋₆ アルケニレン、C₂₋₆ アルキニレン、C₃₋₆ シクロアルキレン、R[']、フェニレン、ヘテロシクレン、及びヘテロアリーレンは、任意選択により、各事例で独立して、C₁₋₄ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₄ アルコキシ、-C(O)-C₁₋₆ アルキル、-C(O)-O-C

10

20

30

40

50

$1-4$ アルキル、シクロアルキル、複素環、フェニル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロスルホキシド、スルホン、スルホンアミド、及びシアノからなる群から選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されており、このシクロアルキル、複素環、フェニル、またはヘテロアリール部分は、任意選択により、ハロゲン、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ヘテロアリール、及びアミノから選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されており、

W^2 は、各事例で独立して、(a) 不在であるか、または (b) $-C_{1-4}$ アルキレン-、 $-O-C_{1-4}$ アルキレン-、 $-S-C_{1-4}$ アルキレン-、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキレン-、 $-N(R')$ $-C_{1-4}$ アルキレン-、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキレン-、及び $-C_{2-6}$ アルケニレン-からなる群から選択され、ここで、 C_{1-4} アルキレン及び C_{2-6} アルケニレンは、任意選択により、各事例で独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-N(R')$ $_2$ 、 $-N(R')$ $_2$ 、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されており、

10

W^3 は、各事例で独立して、 $-C_{1-4}$ アルキレン-、 $-O-C_{1-4}$ アルキレン-、 $-S-C_{1-4}$ アルキレン-、 $-S(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキレン-、 $-N(R')$ $-C_{1-4}$ アルキレン-、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキレン-、及び $-C_{2-6}$ アルケニレン-からなる群から選択され、ここで、 C_{1-4} アルキレン及び C_{2-6} アルケニレンは、任意選択により、各事例で独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-N(R')$ $_2$ 、 $-N(R')$ $_2$ 、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されており、

20

W^5 は、 $-C_{1-4}$ アルキレン-、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $N(R')$ $-$ 、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキレン-、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキレン-、 $-C_{2-6}$ アルケニレン-、 $-C_{2-6}$ アルキニレン-、 $-C_{3-6}$ シクロアルキレン-、ヘテロシクレン-、フェニレン-、及びヘテロアリーレン-からなる群から選択され、ここで、 C_{1-4} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、 C_{3-6} シクロアルキレン、ヘテロシクレン、フェニレン、及びヘテロアリーレンは、任意選択により、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-N(R')$ $_2$ 、 $-N(R')$ $_2$ 、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されており、

30

R^W 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^5 、ならびに Y^{11} 、 Y^{22} 、及び Y^{33} は、任意選択により、ヘテロアリール-、 $-O$ -ヘテロアリール-、 $-NR^a$ -ヘテロアリール-、 $-S(O)_w$ -ヘテロアリール- (式中、 w は0、1、または2である)、 $-NR^a-SO_2$ -ヘテロアリール-、 $-SO_2-NR^a$ -ヘテロアリール-、フェニル-、 $-O$ -フェニル-、 $-NR^a$ -フェニル-、 $-S(O)_w$ -フェニル- (式中、 w は0、1、または2である)、 $-NR^a-SO_2$ -フェニル-、 $-SO_2-NR^a$ -フェニル-、 $-C(O)-C_{0-6}$ アルキル-、 $-C(O)-O-C_{0-6}$ アルキル-、 $-O-C(O)-C_{0-6}$ アルキル-、 $-NR^a-C(O)-C_{0-6}$ アルキル-、 $-C(O)-NR^a-C_{0-6}$ アルキル-、及び $-NR^a-C_{0-6}$ アルキル-からなる群から選択される触媒部分 G を含有してもよく、ここで、ヘテロアリール-、 $-O$ -ヘテロアリール-、 $-NR^a$ -ヘテロアリール-、 $-S(O)_w$ -ヘテロアリール- (式中、 w は0、1、または2である)、 $-NR^a-SO_2$ -ヘテロアリール-、 $-SO_2-NR^a$ -ヘテロアリール-、フェニル-、 $-O$ -フェニル-、 $-NR^a$ -フェニル-、 $-S(O)_w$ -フェニル- (式中、 w は0、1、または2である)、 $-NR^a-SO_2$ -フェニル-、 $-SO_2-NR^a$ -フェニル-は、任意選択により、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)$

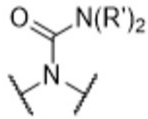
40

50

) $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、及び $-SO_2-NR^a-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよく、

Q^3 は、各事例について、結合、 R^W 、 $-N(R')$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、及び

【化 35】



10

からなる群から独立して選択され、

BB は、各事例で独立して、4～8 員シクロアルキル、複素環、フェニル、ナフチル、またはヘテロアリール部分であり、ここで、シクロアルキル、複素環、フェニル、ナフチル、またはヘテロアリール部分は、任意選択により、 R^{BB} により表される 1 つ、2 つ、3 つ、またはそれ以上の基で置換されており、 R^1 は、各事例で独立して、任意選択により BB に結合していてもよく、

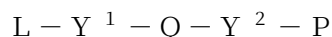
DD は、4～8 員の複素環式環であり、この複素環式環は、任意選択により、 R^{BB} により表される 1 つ、2 つ、3 つ、またはそれ以上の基で置換されており、

各 R^{BB} は、各事例について、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、チオ、オキソ、 $-COOH$ 、 $-CONHR'$ 、置換もしくは非置換の脂肪族、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-N(R^a)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-NR^aR^b$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、複素環、フェニル、フェノキシ、ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキレン-フェニル、 $-C_{1-4}$ アルキレン-ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキレン-ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルケニレン-フェニル、 $-C_{2-6}$ アルケニレン-ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルケニレン-ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキニル-フェニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル-ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される（ここで、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、フェノキシ、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは、任意選択により、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-NR^aR^b$ 、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、シクロアルキル、複素環、フェニル、またはヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ、2 つ、3 つ、またはそれ以上の置換基で置換されている）か、または、2 つの R^{BB} が、それらが結合している原子と一緒に、縮合した 5 員もしくは 6 員のシクロアルキルまたは複素環式の二環式環系を形成し、

R' は、各事例について、水素、置換もしくは非置換の脂肪族、及び置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族からなる群から独立して選択される。

【0072】

別の実施形態では、



により表される薬物複合体、ならびにその薬学的に許容される塩、共結晶、立体異性体、代謝物、互変異性体、溶媒和化合物、及び水和物が本明細書に提供され、式中、

L は、細胞表面受容体に結合することのできる部分であり、

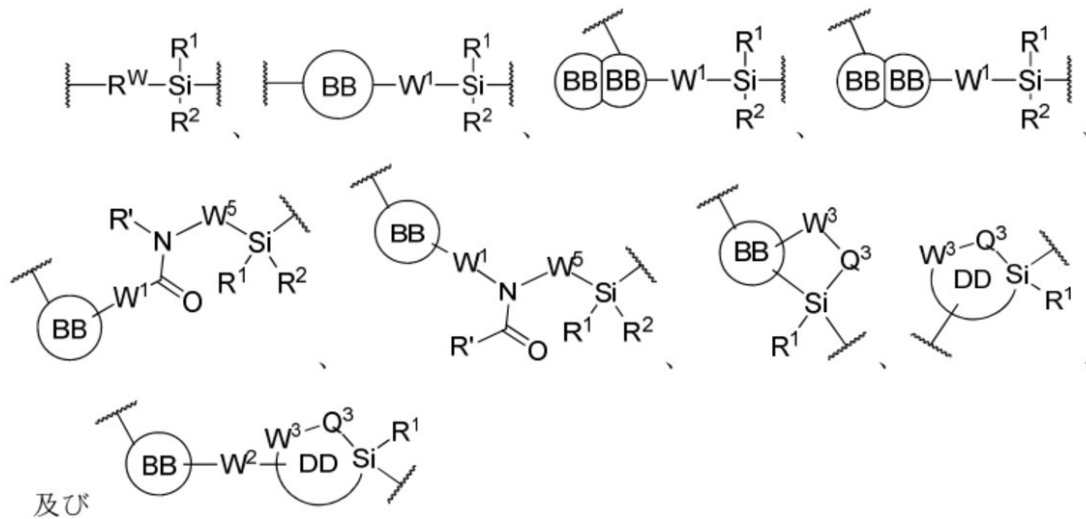
Y^1 及び Y^2 は、各々独立して、結合またはスペーサであり、

P は、ペイロード部分であり、

Q は、

40

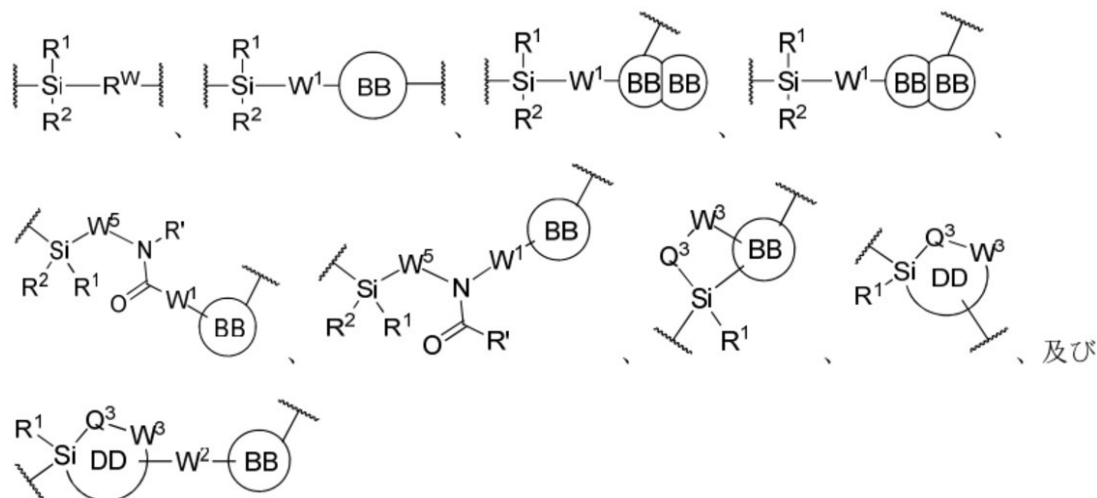
【化 3 6】



10

からなる群から選択される第 1 の基と、

【化 3 7】



20

30

からなる群から選択される第 2 の基と、を含む、シロキサンであり、第 1 の基の Si 及び第 2 の基の Si は、酸素原子によって結合しており、

式中、

R¹ 及び R² は、各事例で独立して、L、H、P、—OH、C₁—₆ アルキル、—O—C₁—₆ アルキル、C₂—₆ アルケニル、C₃—₆ シクロアルキル、—C₁—₆ アルキル—NR^aR^b、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択される（ここで、C₁—₆ アルキル、C₂—₆ アルケニル、C₃—₆ シクロアルキル、R^a、R^b、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、C₁—₆ アルキル、ヘテロアリール、及びフェニルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されている）か、または、R¹ 及び R² は、それらが結合しているシリコンと一緒に、O、S、もしくは N から選択される 1 個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する 4～8 員の複素環式環を形成し得（この 4～8 員の複素環式環は、任意選択により、ハロゲン、シアノ、オキソ、アミノ、及びヒドロキシルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されている）、

40

R^a 及び R^b は、各事例について、水素、C₁—₆ アルキル、C₂—₆ アルケニル、及びフェニルからなる群から独立して選択される（ここで、C₁—₆ アルキル、C₂—₆ アルケニル、及びフェニルは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよい）か、または

50

、
 R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、O、S、もしくはNから選択される追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4～7員の複素環式環を形成し（この4～7員の複素環式環は、任意選択により、ハロゲン、シアノ、オキソ、アミノ、及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている）、

R^W は、結合、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-N(R^a)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル-C(O)-、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル-O-C(O)-、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^a-C(O)-$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-フェニル$ 、 $-ヘテロアリール$ 、及び複素環からなる群から選択され、ここで、 C_{1-4} アルキル、 R^a 、 R^b 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、及びヘテロアリールは、任意選択により、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-NR^a R^b$ 、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、シクロアルキル、複素環、フェニル、ヘテロアリール、 R^a 、及び R^b からなる群から選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されていてもよく、このシクロアルキル、複素環、フェニル、またはヘテロアリール部分は、任意選択により、ハロゲン、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ヘテロアリール、及びアミノから選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されており、

W^1 は、各事例で独立して、結合、 $-C_{1-4}$ アルキレン、 $-O-C_{1-4}$ アルキレン、 $-C_{1-4}$ アルキレン-C(O)-、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキレン、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)-C_{1-4}$ アルキレン、 $-C_{1-4}$ アルキレン-O-C(O)-、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキレン、 $-NR^a-C(O)-$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニレン、 $-C_{2-6}$ アルキニレン、 $-C_{3-6}$ シクロアルキレン、 $-フェニレン$ 、 $-ヘテロアリーレン$ 、及びヘテロシクレンからなる群から選択され、ここで、 C_{1-4} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、 C_{3-6} シクロアルキレン、 R' 、フェニレン、ヘテロシクレン、及びヘテロアリーレンは、任意選択により、各事例で独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキル、シクロアルキル、複素環、フェニル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロスルホキシド、スルホン、スルホンアミド、及びシアノからなる群から選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されており、このシクロアルキル、複素環、フェニル、またはヘテロアリール部分は、任意選択により、ハロゲン、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ヘテロアリール、及びアミノから選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されており、

W^2 は、各事例で独立して、(a) 不在であるか、または (b) $-C_{1-4}$ アルキレン、 $-O-C_{1-4}$ アルキレン、 $-S-C_{1-4}$ アルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキレン、 $-N(R')$ - C_{1-4} アルキレン、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキレン、及び $-C_{2-6}$ アルケニレンからなる群から選択され、ここで、 C_{1-4} アルキレン及び C_{2-6} アルケニレンは、任意選択により、各事例で独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-N(R')_2$ 、 $-N(R')_2$ 、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されており、

W^3 は、各事例で独立して、 $-C_{1-4}$ アルキレン、 $-O-C_{1-4}$ アルキレン、 $-S-C_{1-4}$ アルキレン、 $-S(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキレン、 $-N(R')$ - C_{1-4} アルキレン、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキレン、及び $-C_{2-6}$ アルケニレンからなる群から選択され、ここで、 C_{1-4} アルキレン及び C_{2-6} アルケニレンは、任意選択により、各事例で独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキ

10

20

30

40

50

ル、 $-C(O)-N(R')_2$ 、 $-N(R')_2$ 、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されており、

W^5 は、 $-C_{1-4}$ アルキレンー、 $-C_{1-4}$ アルキレンー $N(R')$ ー、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキレンー、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキレンー、 $-C_{2-6}$ アルケニレンー、 $-C_{2-6}$ アルキニレンー、 $-C_{3-6}$ シクロアルキレンー、ヘテロシクレンー、フェニレンー、及びヘテロアリーレンからなる群から選択され、ここで、 C_{1-4} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、 C_{3-6} シクロアルキレン、ヘテロシクレン、フェニレン、及びヘテロアリーレンは、任意選択により、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-N(R')_2$ 、 $-N(R')_2$ 、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されており、

10

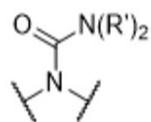
R^W 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^5 、 Y^1 、及び Y^2 は、任意選択により、ヘテロアリールー、 $-O$ -ヘテロアリールー、 $-NR^a$ -ヘテロアリールー、 $-S(O)_w$ -ヘテロアリールー（式中、 w は0、1、または2である）、 $-NR^a-SO_2$ -ヘテロアリールー、 $-SO_2-NR^a$ -ヘテロアリールー、フェニルー、 $-O$ -フェニルー、 $-NR^a$ -フェニルー、 $-S(O)_w$ -フェニルー（式中、 w は0、1、または2である）、 $-NR^a-SO_2$ -フェニルー、 $-SO_2-NR^a$ -フェニルー、 $-C(O)-C_{0-6}$ アルキルー、 $-C(O)-O-C_{0-6}$ アルキルー、 $-O-C(O)-C_{0-6}$ アルキルー、 $-NR^a-C(O)-C_{0-6}$ アルキルー、 $-C(O)-NR^a-C_{0-6}$ アルキルー、及び $-NR^a-C_{0-6}$ アルキルーからなる群から選択される触媒部分Gを含有してもよく、ここで、ヘテロアリールー、 $-O$ -ヘテロアリールー、 $-NR^a$ -ヘテロアリールー、 $-S(O)_w$ -ヘテロアリールー（式中、 w は0、1、または2である）、 $-NR^a-SO_2$ -ヘテロアリールー、 $-SO_2-NR^a$ -ヘテロアリールー、フェニルー、 $-O$ -フェニルー、 $-NR^a$ -フェニルー、 $-S(O)_w$ -フェニルー（式中、 w は0、1、または2である）、 $-NR^a-SO_2$ -フェニルー、 $-SO_2-NR^a$ -フェニルーは、任意選択により、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、及び $-SO_2-NR^a-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

20

30

Q^3 は、各事例について、結合、 R^W 、 $-N(R')$ ー、 $-O$ ー、 $-S$ ー、及びー

【化38】



からなる群から独立して選択され、

40

R' は、各事例について、水素、置換もしくは非置換の脂肪族、及び置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族からなる群から独立して選択され、

BB は、各事例で独立して、4～8員シクロアルキル、複素環、フェニル、ナフチル、またはヘテロアリール部分であり、ここで、シクロアルキル、複素環、フェニル、ナフチル、またはヘテロアリール部分は、任意選択により、 R^{BB} により表される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の基で置換されており、 R^1 は、各事例で独立して、任意選択により BB に結合していてもよく、

DD は、4～8員の複素環式環であり、この複素環式環は、任意選択により、 R^{BB} により表される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の基で置換されており、

各 R^{BB} は、各事例について、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、ア

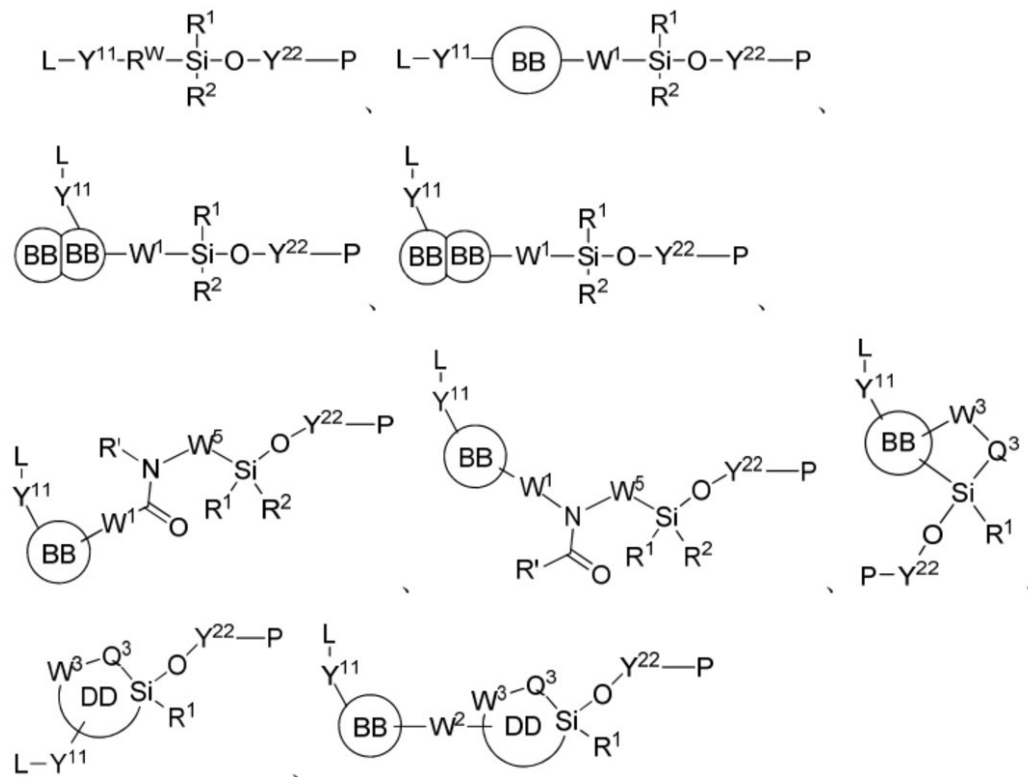
50

ミノ、チオ、オキソ、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONHR}'$ 、置換もしくは非置換の脂肪族、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族、 $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、複素環、フェニル、フェノキシ、ヘテロアリール、 $-\text{C}_{1-4}$ アルキレン-フェニル、 $-\text{C}_{1-4}$ アルキレン-ヘテロアリール、 $-\text{C}_{1-4}$ アルキレン-ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニレン-フェニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニレン-ヘテロアリール、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニレン-ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル-フェニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル-ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される（ここで、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、フェノキシ、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは、任意選択により、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、シクロアルキル、複素環、フェニル、またはヘテロアリールからなる群から選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されている）か、または、2つの R^B が、それらが結合している原子と一緒に、縮合した5員もしくは6員のシクロアルキルまたは複素環式の二環式環系を形成する。

【0073】

ある実施形態において、

【化39】



により表される薬物複合体、ならびにその薬学的に許容される塩、共結晶、立体異性体、代謝物、互変異性体、溶媒和化合物、及び水和物が本明細書に提供され、式中、

Lは、細胞表面受容体に結合することのできる部分であり、

Y^1 及び Y^2 は、各々独立して、結合またはスペーサであり、

Pは、ペイロード部分であり、

R^1 及び R^2 は、各事例で独立して、L、P、H、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^aR^b 、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールからなる群から選択される（ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアル

キル、 R^a 、 R^b 、ヘテロシクリル、フェニル、ナフタレン、及びヘテロアリールは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、及びフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている)か、または、 R^1 及び R^2 は、それらが結合しているシリコンと一緒に、O、S、もしくはNから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4~8員の複素環式環を形成し得(この4~8員の複素環式環は、任意選択により、ハロゲン、シアノ、オキソ、アミノ、及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている)、

R^a 及び R^b は、各事例について、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及びフェニルからなる群から独立して選択される(ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及びフェニルは、任意選択により、ハロゲン、シアノ、オキソ、及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい)か、または、

R^a 及び R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、O、S、もしくはNから選択される追加のヘテロ原子を任意選択により含有する4~7員の複素環式環を形成し(この4~7員の複素環式環は、任意選択により、ハロゲン、シアノ、オキソ、アミノ、及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている)、

R^W は、結合、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-N(R^a)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- $C(O)-$ 、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル-O- $C(O)-$ 、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^a-C(O)-$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-$ フェニル、 $-$ ヘテロアリール、及び複素環からなる群から選択され、ここで、 C_{1-4} アルキル、 R^a 、 R^b 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、及びヘテロアリールは、任意選択により、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-NR^a R^b$ 、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、シクロアルキル、複素環、フェニル、ヘテロアリール、 R^a 、及び R^b からなる群から選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されていてもよく、このシクロアルキル、複素環、フェニル、またはヘテロアリール部分は、任意選択により、ハロゲン、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ヘテロアリール、及びアミノから選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されており、

W^1 は、各事例で独立して、結合、 $-C_{1-4}$ アルキレン、 $-O-C_{1-4}$ アルキレン、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $C(O)-$ 、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキレン、 $-C_{1-4}$ アルキレン-N(R^a)-、 $-N(R^a)-C_{1-4}$ アルキレン、 $-C_{1-4}$ アルキレン-O- $C(O)-$ 、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキレン、 $-NR^a-C(O)-$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニレン、 $-C_{2-6}$ アルキニレン、 $-C_{3-6}$ シクロアルキレン、 $-$ フェニレン、 $-$ ヘテロアリーレン、及びヘテロシクリレンからなる群から選択され、ここで、 C_{1-4} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、 C_{3-6} シクロアルキレン、 R' 、フェニレン、ヘテロシクリレン、及びヘテロアリーレンは、任意選択により、各事例で独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキル、シクロアルキル、複素環、フェニル、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロスルホキシド、スルホン、スルホンアミド、及びシアノからなる群から選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されており、このシクロアルキル、複素環、フェニル、またはヘテロアリール部分は、任意選択により、ハロゲン、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ヘテロアリール、及びアミノから選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されており、

W^2 は、各事例で独立して、(a) 不在であるか、または (b) $-C_{1-4}$ アルキレン、 $-O-C_{1-4}$ アルキレン、 $-S-C_{1-4}$ アルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキレン、 $-N(R')$ - C_{1-4} アルキレン、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキレン、及び $-C_{2-6}$ アルケニレンからなる群から選択され、ここで、

10

20

30

40

50

C_{1-4} アルキレン及び C_{2-6} アルケニレンは、任意選択により、各事例で独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-N(R')_2$ 、 $-N(R')_2$ 、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されており、

W^3 は、各事例で独立して、 $-C_{1-4}$ アルキレンー、 $-O-C_{1-4}$ アルキレンー、 $-S-C_{1-4}$ アルキレンー、 $-S(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキレンー、 $-N(R')-C_{1-4}$ アルキレンー、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキレンー、及び $-C_{2-6}$ アルケニレンーからなる群から選択され、ここで、 C_{1-4} アルキレン及び C_{2-6} アルケニレンは、任意選択により、各事例で独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-N(R')_2$ 、 $-N(R')_2$ 、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されており、

10

W^5 は、 $-C_{1-4}$ アルキレンー、 $-C_{1-4}$ アルキレンー $N(R')-$ 、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキレンー、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキレンー、 $-C_{2-6}$ アルケニレンー、 $-C_{2-6}$ アルキニレンー、 $-C_{3-6}$ シクロアルキレンー、 $-$ ヘテロシクレンー、 $-$ フェニレンー、及びヘテロアリーレンからなる群から選択され、ここで、 C_{1-4} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、 C_{3-6} シクロアルキレン、ヘテロシクレン、フェニレン、及びヘテロアリーレンは、任意選択により、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-N(R')_2$ 、 $-N(R')_2$ 、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されており、

20

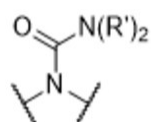
R^W 、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^5 、及び $Y^{2,2}$ は、任意選択により、 $-$ ヘテロアリールー、 $-O-$ ヘテロアリールー、 $-NR^a-$ ヘテロアリールー、 $-S(O)_w-$ ヘテロアリールー（式中、 w は0、1、または2である）、 $-NR^a-SO_2-$ ヘテロアリールー、 $-SO_2-NR^a-$ ヘテロアリールー、 $-$ フェニルー、 $-O-$ フェニルー、 $-NR^a-$ フェニルー、 $-S(O)_w-$ フェニルー（式中、 w は0、1、または2である）、 $-NR^a-SO_2-$ フェニルー、 $-SO_2-NR^a-$ フェニルー、 $-C(O)-C_{0-6}$ アルキルー、 $-C(O)-O-C_{0-6}$ アルキルー、 $-O-C(O)-C_{0-6}$ アルキルー、 $-NR^a-C(O)-C_{0-6}$ アルキルー、 $-C(O)-NR^a-C_{0-6}$ アルキルー、及び $-NR^a-C_{0-6}$ アルキルーからなる群から選択される触媒部分 G を含有してもよく、ここで、 $-$ ヘテロアリールー、 $-O-$ ヘテロアリールー、 $-NR^a-$ ヘテロアリールー、 $-S(O)_w-$ ヘテロアリールー（式中、 w は0、1、または2である）、 $-NR^a-SO_2-$ ヘテロアリールー、 $-SO_2-NR^a-$ ヘテロアリールー、 $-$ フェニルー、 $-O-$ フェニルー、 $-NR^a-$ フェニルー、 $-S(O)_w-$ フェニルー（式中、 w は0、1、または2である）、 $-NR^a-SO_2-$ フェニルー、 $-SO_2-NR^a-$ フェニルーは、任意選択により、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、及び $-SO_2-NR^a-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

30

40

Q^3 は、各事例について、結合、 R^W 、 $-N(R')-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、及び

【化40】



50

からなる群から独立して選択され、

R' は、各事例について、水素、置換もしくは非置換の脂肪族、及び置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族からなる群から独立して選択され、

BBは、各事例で独立して、4～8員シクロアルキル、複素環、フェニル、ナフチル、またはヘテロアリール部分であり、ここで、シクロアルキル、複素環、フェニル、ナフチル、またはヘテロアリール部分は、任意選択により、R^{BB}により表される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の基で置換されており、R^Iは、各事例で独立して、任意選択によりBBに結合していてもよく、

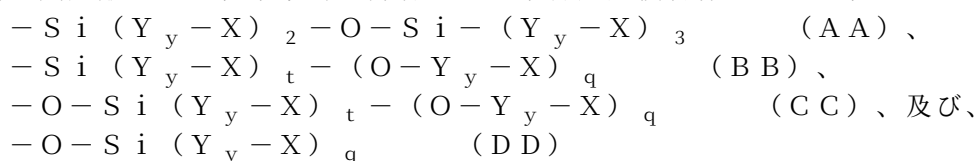
DDは、4～8員の複素環式環であり、この複素環式環は、任意選択により、R^{BB}により表される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の基で置換されており、

各R^{BB}は、各事例について、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、チオ、オキソ、-COOH、-CONHR'、置換もしくは非置換の脂肪族、置換もしくは非置換のヘテロ脂肪族、-C₁₋₄アルキル、-O-C₁₋₄アルキル、-N(R^a)-C₁₋₄アルキル、-C(O)-C₁₋₄アルキル、-C(O)-O-C₁₋₄アルキル、-C(O)-NR^aR^b、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₆シクロアルキル、複素環、フェニル、フェノキシ、ヘテロアリール、-C₁₋₄アルキレン-フェニル、-C₁₋₄アルキレン-ヘテロアリール、-C₁₋₄アルキレン-ヘテロシクリル、-C₂₋₆アルケニレン-フェニル、-C₂₋₆アルケニレン-ヘテロアリール、-C₂₋₆アルケニレン-ヘテロシクリル、-C₂₋₆アルキニル-フェニル、-C₂₋₆アルキニル-ヘテロアリール、-C₂₋₆アルキニル-ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される（ここで、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、フェニル、フェノキシ、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは、任意選択により、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、-C(O)-C₁₋₄アルキル、-C(O)-O-C₁₋₄アルキル、-C(O)-NR^aR^b、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、シクロアルキル、複素環、フェニル、またはヘテロアリールからなる群から選択される1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の置換基で置換されている）か、または、2つのR^{BB}が、それらが結合している原子と一緒に、縮合した5員もしくは6員のシクロアルキルまたは複素環式の二環式環系を形成する。

【0074】

足場ベースの複合体

別の実施形態では、薬学的に許容される薬物送達複合体であって、



からなる群から各々選択される、複数の共有結合部分を有する足場を含む、薬物送達複合体が提供され、式中、

Yの各事例について、yは、0または1であり、

qは、各事例について、0、1、2、または3であり、

tは、(3-q)であり、

Yは、二価スペーサ部分であり、Yは、任意選択により、-ヘテロアリール-、-O-ヘテロアリール-、-NR^a-ヘテロアリール-、-S(O)_w-ヘテロアリール-（式中、wは0、1、または2である）、-NR^a-SO₂-ヘテロアリール-、-SO₂-NR^a-ヘテロアリール-、-フェニル-、-O-フェニル-、-NR^a-フェニル-、-S(O)_w-フェニル-（式中、wは0、1、または2である）、-NR^a-SO₂-フェニル-、-SO₂-NR^a-フェニル-、-C(O)-C₀₋₆アルキル-、-C(O)-O-C₀₋₆アルキル-、-O-C(O)-C₀₋₆アルキル-、-NR^a-C(O)-C₀₋₆アルキル-、-C(O)-NR^a-C₀₋₆アルキル-、及び-NR^a-C₀₋₆アルキル-からなる群から選択される触媒部分Gを含有してもよく、ここで、-ヘテロアリール-、-O-ヘテロアリール-、-NR^a-ヘテロアリール-、-S(O)

w —ヘテロアリールー（式中、 w は0、1、または2である）、 $-NR^a-SO_2-$ ヘテロアリールー、 $-SO_2-NR^a-$ ヘテロアリールー、 $-フェニルー$ 、 $-O-フェニルー$ 、 $-NR^a-フェニルー$ 、 $-S(O)_w-フェニルー$ （式中、 w は0、1、または2である）、 $-NR^a-SO_2-フェニルー$ 、 $-SO_2-NR^a-フェニルー$ は、任意選択により、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、及び $-SO_2-NR^a-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

X は、各事例について、少なくとも1つの P 及び1つの L が存在するように、 P 、すなわちペイロード部分またはペイロードカセット、 L 、すなわち標的化部分、及び R から独立して選択され、

R は、各事例について、同じであっても異なってもよく、かつ非干渉部分である。足場は、各 Si 部分（ AA ）、（ BB ）、（ CC ）、または（ DD ）に複数の結合をもたらす任意の系であり得、例えば、環系、ポリマー、 dendrimer、タンパク質、ナノ粒子、及びウイルスのカプシドから選択することができる。かかる複数標的化部分／ペイロード複合体は、例えば、患者及び／または細胞もしくは分子標的に対して1つより多くの治療薬を促進し得る。いくつかの実施形態では、共有結合した Si 部分及び／もしくはペイロード部分のうちの1つ以上は、開裂可能、例えば、酸開裂可能もしくは塩基開裂可能であり、かつ／あるいは、本複合体は、7～7.5の pH を有する水溶液中で実質的に安定であり、かつ／または、7未満または7.5超の pH を有する水溶液中で加水分解的に開裂してペイロード部分のうちの1つ以上を放出する。

【0075】

抗体—薬物複合体

ある実施形態において、抗体、抗体断片、タンパク質、またはポリペプチドからなる群から選択される生物学的配列を含む、薬学的に許容される薬物複合体が提供され、少なくとも1つの治療剤が、開裂可能な Si —ヘテロ原子部分（例えば、シロキサンまたはシリルエーテル部分）を含有するコネクタによって、この生物学的配列に共有結合している。いくつかの実施形態では、本薬物複合体は、7～7.5の pH を有する水溶液中で実質的に安定であり、かつ／または、25℃もしくは37℃で7未満または7.5超の pH を有する水溶液中で加水分解的に開裂して治療剤を放出する。例として、いくつかの実施形態では、約7～約7.5の pH を有する水溶液は、血清、血漿、全血、またはサイトゾルからなる群から選択され得る。特定の実施形態において、約7未満または約7.5超の pH を有する水溶液は、胆汁液、エンドソーム、リソソーム、または腫瘍もしくは炎症性微小環境からなる群から選択され得る。

【0076】

例えば、天然もしくは非天然のアミノ酸を介してシリルエーテルもしくはシロキサン部分に共有結合した抗体（例えば、モノクローナル抗体）と、シリルエーテルもしくはシロキサン部分のうちの1つ以上に共有結合した任意選択の二価スペーサ部分と、二価スペーサ部分またはシリルエーテルもしくはシロキサン部分に共有結合した1つ以上のペイロード部分と、を含む、提供される薬物複合体。

【0077】

例えば、

抗体— $[スペーサ]-([Si部分] - [スペーサ] - ペイロード)_n$
により表される抗体薬物複合体が、本明細書に提供され、式中、

n は、1、2、またはそれ以上であり、

$[Si部分]$ は、シリルエーテルまたはシロキサン部分から選択され、かつ、各事例の抗体に対し、 Si 部分上の酸素もしくはシリコン原子から抗体上に存在する天然もしくは非天然のアミノ酸に直接的または間接的に共有結合しており、

1つ以上の $[スペーサ]$ 部分は、各事例について、存在しても、不在であってもよい。

例えば、抗体または抗体断片は、1つまたは2つの非天然起源アミノ酸を含有するアミノ酸配列を有してもよい。いくつかの実施形態において、酸開裂可能もしくは塩基開裂可能なコネクタまたはスペーサは、生体直交型部分を使用して抗体に結合する。

【0078】

例えば、

抗体- $[Si(Y_y-X)_2-O-Si-(Y_y-X)_3]_n$ 、

抗体- $[Si(Y_y-X)_t-(O-Y_y-X)_q]_n$ 、

抗体- $[O-Si(Y_y-X)_t-(O-Y_y-X)_q]_n$ 、または、

抗体- $[-O-Si(Y_y-X)_q]_n$

により表される薬物-抗体複合体が、本明細書に提供され、式中、

Yの各事例について、yは、0または1であり、

qは、各事例について、0、1、2、または3であり、

tは、 $(3-q)$ であり、

nは、1、2、またはそれ以上であり、

Yは、二価スペーサ部分であり、Yは、任意選択により、結合、-ヘテロアリール、-O-ヘテロアリール、-NR^a-ヘテロアリール、-S(O)_w-ヘテロアリール（式中、wは0、1、または2である）、-NR^a-SO₂-ヘテロアリール、-SO₂-NR^a-ヘテロアリール、-フェニル、-O-フェニル、-NR^a-フェニル、-S(O)_w-フェニル（式中、wは0、1、または2である）、-NR^a-SO₂-フェニル、-SO₂-NR^a-フェニル、-C(O)-C₀₋₆アルキル、-C(O)-O-C₀₋₆アルキル、-O-C(O)-C₀₋₆アルキル、-NR^a-C(O)-C₀₋₆アルキル、-C(O)-NR^a-C₀₋₆アルキル、及び-NR^a-C₀₋₆アルキルからなる群から選択される触媒部分Gを含有してもよく、ここで、-ヘテロアリール、-O-ヘテロアリール、-NR^a-ヘテロアリール、-S(O)_w-ヘテロアリール（式中、wは0、1、または2である）、-NR^a-SO₂-ヘテロアリール、-SO₂-NR^a-ヘテロアリール、-フェニル、-O-フェニル、-NR^a-フェニル、-S(O)_w-フェニル（式中、wは0、1、または2である）、-NR^a-SO₂-フェニル、-SO₂-NR^a-フェニルは、任意選択により、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、-COOH、-C(O)-O-C₁₋₆アルキル、-C(O)-NR^aR^b、-NR^a-C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)-NR^a-SO₂-C₁₋₆アルキル、-SO₃H、-SO₂-NR^aR^b、-NR^a-SO₂-C₁₋₆アルキル、及び-SO₂-NR^a-C₁₋₆アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

Xは、各事例について、少なくとも1つのPが存在するように、P、すなわちペイロード部分、L、すなわち標的化部分、及びRから独立して選択され、

Rは、各事例について、同じであっても異なってもよく、かつ非干渉部分である。

【0079】

図12は、例示的かつ図解的な異種または同種のシロキサンのmAb-薬物複合体を示す。例えば、シロキサンまたはシリルエーテル部分は、mAbになるように操作された非天然シラノールアミノ酸によって組み込まれるか、または、適切なリンカー化学（アミド、ジスルフィド、エステル）によって、リジン、システイン、もしくはスレオニンなどの天然起源アミノ酸に結合するかのいずれでもよい。シラノールアミノ酸の例示的な操作された組み込みは、n=2の結合を用いる実施形態において本明細書中に例示されている。いくつかの実施形態では、想定されるmAb-薬物複合体は、mAb1つ当たり実質的に同一／再現可能な数のペイロードを有する。

【0080】

図13は、例示的かつ図解的な異種または同種のシリルエーテルmAb-薬物複合体の実施形態を示す。例えば、シリルエーテル部分は、適切な化学を使用してスレオニン及びチロシンなどの天然起源アミノ酸に結合してもよいし、あるいは、シリルエーテル部分は

、mAbになるように操作された非天然のシラノールアミノ酸、または、適切なリンカー化学（アミド、ジスルフィド、エステル）によって、リジン、システイン、スレオニンなどの天然起源アミノ酸に結合した、適切に置換されたシラノール（例えばAr-SiR₃、R₄OH）のいずれかによって組み込まれてもよい。

【0081】

図14は、本開示の実施形態、及び同種のシリコンmAb-薬物複合体に至る経路を図解的に示す。例えば、不可逆性の生体直交型部分を有する非天然アミノ酸が使用され得、このタンパク質が合成されると、シラノールは、生体直交型部分への不可逆的カップリングを介して組み込まれ得る。

【0082】

治療的ペイロード

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

【0083】

様々な実施形態において、ペイロードは、葉酸代謝拮抗薬またはその断片（例えば、テモゾロミド、ミトゾロミド、ナイトロジェンマスタード、エストラムスチン、またはクロロメチン）から選択され得る。

【0084】

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

【0085】

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

10

20

30

40

50

薬拮抗薬（モルヒネ誘導体、オリパビン誘導体、2，6－メタン－3－ベンゾキサシン（benzoxacine）誘導体、モルフィナン誘導体）向知性薬；精神薬／向精神薬、例えば、抗不安鎮静薬（ベンゾジアゼピン、プロパゾオールカルバメート）統合失調症治療薬（フェノチアジン誘導体、チオキサントニン誘導体、他の三環系化合物、ブチロフェノン誘導体及び同配体、ジフェニルブチルアミン誘導体、置換ベンズアミド、アリールピペラジン誘導体、インドール誘導体）、抗うつ薬（三環系化合物、MAO阻害剤）から選択され得る。

【0086】

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

【0087】

様々な実施形態において、ペイロードは、抗炎症剤；抗生物質、例えば、アミノグリコシド、例えば、アミカシン、アプラマイシン、アルベカシン、バンベルマイシン、ブチロシン、ジベカシン、ジヒドロストレプトマイシン、フォーチミシン、ゲンタマイシン、イ

10

20

30

40

50

セパマイシン、カナマイシン、ミクロノマイシン (micronomycin)、ネオマイシン、ネチルマイシン、パロマイシン、リボスタマイシン、シソマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、トロスペクトマイシン；アンフェニコール、例えば、アジダムフェニコール、クロラムフェニコール、フロルフエニコール、及びチアンフェニコール (theimaphenicol)；アンサマイシン、例えば、リファミド、リファンピン、リファマイシン、リファペンチン、リファキシミン； β -ラクタム、例えば、カルバセフェム、カルバペネム、セファロスポリン、セファマイシン (cephamycin)、モノバクタム、オキサフェム (oxaphem)、ペニシリン；リンコサミド、例えば、クリナマイシン (clindamycin)、リンコマイシン；マクロライド、例えば、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン (dirithromycin)、エリスロマイシン；ポリペプチド、例えば、アンホマイシン、バシトラシン、カプレオマイシン；テトラサイクリン、例えば、アピサイクリン、クロルテトラサイクリン、クロモサイクリン；2, 4-ジアミノピリミジン、ニトロフラン、キノロン及びその類似体、スルホンアミド、またはスルホンなどの合成抗細菌剤から選択され得る。

10

【0088】

様々な実施形態において、ペイロードは、ポリエン、例えば、アンホテリシンB、カンジジシン、デルモスタチン、フィリピン、フングクロミン (fungichromin)、ハチマイシン、ハマイシン、ルセンソマイシン、メパルトリシン、ナタマイシン、ニスタチン、ペチロシン、ペリマイシンなどの抗真菌剤；アリルアミン、例えば、ブテナフィン、ナフチフィン、テルビナフィン；イミダゾール、例えば、ビホナゾール、ブトコナゾール、クロダントイン (chlorodantoin)、クロルミダゾール、チオカルバメート、例えば、トルシクラート、トリアゾール、例えば、フルコナゾール、イトラコナゾール、またはテルコナゾールなどの合成抗真菌薬から選択され得る。

20

【0089】

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

30

【0090】

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

40

【0091】

様々な実施形態において、ペイロードは、アクラニル (acranil)、チニダゾール、イプロニダゾール、エチルスチバミン、ペンタミジン、アセタルゾン、アミノトロゾール、アニソマイシン、ニフラテル、チニダゾール、ベンジダゾール (benzidazole)、またはスラミンなどの抗原虫剤から選択され得る。

【0092】

様々な実施形態において、ペイロードは、ドセタキセルまたはパクリタキセル、BEZ 235、テムシロリムス、PLX 4032、シスプラチン、AZD 8055、及びクリゾチニブから選択され得る。

【0093】

様々な実施形態において、ペイロードは、トボテカンまたはイリノテカンであり得る。

50

【0094】

様々な実施形態において、ペイロードは、任意選択によりエンドソーム回避促進剤との組み合わせで、s i R N A、m R N A、またはm i R N Aから選択され得る。

【0095】

様々な実施形態において、ペイロードは、抗原から選択され得る。

【0096】

方法

いくつかの実施形態では、想定される複合体は、治療有効量の1つ以上のペイロードを必要とする患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、ペイロード部分は、50Da～2000Da、いくつかの実施形態では50Da～1500Da、いくつかの実施形態では50Da～1000Da、いくつかの実施形態では50Da～500Daの分子量を有し得る。特定の実施形態において、標的化部分は、2000Da未満、いくつかの実施形態では1000Da未満、いくつかの実施形態では500Da未満の分子量を有し得る。

10

【0097】

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

20

【0098】

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

30

【0099】

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

40

【0100】

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

【0101】

錠剤などの固体組成物を調製するためには、活性主成分を、薬学的担体、例えば、トウ

50

モロコシデンプン、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、またはガムなどの従来の錠剤化成分、及び他の薬学的希釈剤、例えば、水と混合して、化合物またはその無毒の薬学的に許容される塩の均質混合物を含有する、固体の製剤化前組成物（*pre formulation composition*）を形成することができる。これらの製剤化前組成物を均質と呼ぶ場合、活性成分が組成物全体に様に分散しており、したがって、この組成物が錠剤、丸剤、及びカプセルなどの等しく効果的な単位剤形に容易に細分され得ることを意味する。

【0102】

経口投与用の固体剤形（カプセル、錠剤、丸剤、ドラジェ、粉末、顆粒など）では、対象組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体、例えばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなど、及び／または以下のいずれかと混合される：（１）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び／もしくはケイ酸などの充填剤または増量剤、（２）例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及び／またはアカシアなどの結合剤、（３）グリセロールなどの保水剤、（４）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、（５）パラフィンなどの溶解遅延剤、（６）四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、（７）例えば、アセチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、（８）カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、（９）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物などの潤滑剤、ならびに（１０）着色剤。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、本組成物は、緩衝剤を含んでもよい。同様の種類の固形組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用した、軟質及び硬質の充填されたゼラチンカプセルの充填剤として用いられてもよい。

【0103】

非経口投与に好適な薬学的組成物は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬、製剤を意図される受容者の血液と等張にする溶質、または懸濁剤もしくは増粘剤を含有し得る、1つ以上の薬物学的に許容される無菌等張水溶液もしくは非水溶液、分散液、懸濁液、または乳濁液、あるいは使用直前に無菌注射用液または分散液に再構成され得る無菌粉末と組み合わせられた対象組成物を含む。

【0104】

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

【0105】

別の態様では、本開示の複合体と、腸溶性材料と、及び薬学的に許容される担体またはその賦形剤とを含む、腸溶性の薬学的製剤が提供される。腸溶性材料とは、胃の酸性環境において実質的に不溶性であり、かつ特定のpHの腸液中で大部分が可溶性であるポリマーを指す。小腸は、胃と大腸との間の消化管（腸）の部分であり、十二指腸、空腸、及び回腸を含む。十二指腸のpHは約5.5であり、空腸のpHは約6.5であり、遠位回腸のpHは約7.5である。したがって、腸溶性材料は、例えば、約5.0、約5.2、約5.4、約5.6、約5.8、約6.0、約6.2、約6.4、約6.6、約6.8、約7.0、約7.2、約7.4、約7.6、約7.8、約8.0、約8.2、約8.4、約8.6、約8.8、約9.0、約9.2、約9.4、約9.6、約9.8、または約10.0のpHまで可溶性でない。例示的な腸溶性材料としては、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、ポリビニル

アセテートフタレート (P V A P)、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C A S)、トリメリト酸酢酸セルロース、コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸セルロース、酢酸ヘキサヒドロフタル酸セルロース、プロピオン酸フタル酸セルロース、酢酸マレイン酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、メチルメタクリル酸とメチルメタクリレートとのコポリマー、アクリル酸メチル、メチルメタクリレート、及びメタクリル酸のコポリマー、メチルビニルエーテルと無水マレイン酸とのコポリマー (G a n t r e z E S シリーズ)、エチルメタクリレート-メチルメタクリレート-クロロトリメチルアンモニウムエチルアクリレートコポリマー、ゼイン、シェラック、及びコパールコロホリウム (c o p a l c o l l o p h o r i u m) などの天然樹脂、ならびにいくつかの市販の腸溶性分散液系 (例えば、E u d r a g i t L 3 0 D 5 5、E u d r a g i t F S 3 0 D、E u d r a g i t L 1 0 0、E u d r a g i t S 1 0 0、K o l l i c o a t E M M 3 0 D、E s t a c r y l 3 0 D、C o a t e r i c、及びA q u a t e r i c) が挙げられる。上記の材料の各々の溶解性は、既知であるか、またはインビボで容易に決定可能であるかのいずれかである。前述の内容は可能性のある材料の一覧であるが、本開示の恩恵を受ける当業者は、これが包括的でないこと、そして用いられ得る他の腸溶性材料が存在することを理解するであろう。

10

【0106】

本明細書では、追加の活性薬剤、または追加の活性薬剤を投与することを含む、方法及び組成物も想定される。

20

【0107】

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

【0108】

定義

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

30

【0109】

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

【0110】

本明細書において使用される場合、「置換されている」という用語は、有機化合物の容認できる置換基全てを含むよう想定される。広範な態様では、容認できる置換基には、有機化合物の、非環式及び環式、分枝状及び非分枝状、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族の置換基が含まれる。いくつかの実施形態では、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基、及び／または、ヘテロ原子の結合価を満たす本明細書に記載される有機化合物の任意の容認できる置換基を有し得る。置換基の非限定的な例としては、アシル、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアルキルチオ、ヘテロアリールチオ、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-SR_x$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-OR_x$ 、 $-C(O)R_x$ 、 $-CO_2(R_x)$ 、 $-C(O)N(R_x)_2$ 、 $-OC(O)R_x$ 、 $-OCO_2$

40

50

R_x 、 $-OC(O)N(R_x)_2$ 、 $-N(R_x)_2$ 、 $-SOR_x$ 、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-NR_xC(O)R_x$ 、または $-C(R_x)_3$ が挙げられ、式中、 R_x の各事例は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを含むがこれらに限定されず、ここで、上記及び本明細書に記載される脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキル置換基のうちのいずれも、置換されていても非置換であっても、分枝状であっても非分枝状であっても、環式であっても非環式であってもよく、上記及び本明細書に記載されるアリールまたはヘテロアリール置換基のうちのいずれも、置換されていても非置換であってもよい。さらに、本明細書に記載される化合物は、有機化合物の容認できる置換基によっていかようにも限定されないものとする。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される置換基及び変数の組み合わせは、好ましくは、安定な化合物の形成をもたらすものであり得る。本明細書において使用される「安定な」という用語は、製造を可能にするのに十分な安定性を有し、かつ、検出されるのに十分な期間にわたって、好ましくは本明細書に詳述される目的に有用となるのに十分な期間にわたって、化合物の完全性を維持する、化合物を指す。

10

【0111】

本明細書において使用される「アシル」という用語は、カルボニル基を含む部分を指す。いくつかの実施形態では、アシル基は、 $-C(O)R_x$ 、 $-CO_2(R_x)$ 、 $-C(O)N(R_x)_2$ 、 $-OC(O)R_x$ 、 $-OCO_2R_x$ 、及び $-OC(O)N(R_x)_2$ から選択される一般式を有し得、式中、 R_x の各事例は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを含むがこれらに限定されず、ここで、上記及び本明細書に記載される脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキル置換基のうちのいずれも、置換されていても非置換であっても、分枝状であっても非分枝状であっても、環式であっても非環式であってもよく、上記及び本明細書に記載されるアリールまたはヘテロアリール置換基のうちのいずれも、置換されていても非置換であってもよい。

20

【0112】

本明細書において使用される「脂肪族」という用語は、1つ以上の官能基で任意選択により置換されている、飽和及び非飽和の両方、直鎖（すなわち、非分枝状）、分枝状、非環式、環式、または多環式の脂肪族炭化水素を含む。当業者には理解されるように、「脂肪族」は、本明細書において、限定されないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びシクロアルキニル部分を含むよう意図される。本明細書において使用される「ヘテロ脂肪族」という用語は、1つ以上の酸素、硫黄、窒素、リン、またはシリコン原子を、例えば炭素原子の代わりに含有する、脂肪族部分を指す。ヘテロ脂肪族部分は、分枝状、非分枝状、環式、または非環式であり得、モルホリノ、ピロリジニルなどの飽和及び不飽和の複素環を含む。特定の実施形態において、ヘテロ脂肪族部分は、その水素原子のうちの1個以上を、独立して、アシル、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアルキルチオ、ヘテロアリールチオ、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-SR_x$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-OR_x$ 、 $-C(O)R_x$ 、 $-CO_2(R_x)$ 、 $-C(O)N(R_x)_2$ 、 $-OC(O)R_x$ 、 $-OCO_2R_x$ 、 $-OC(O)N(R_x)_2$ 、 $-N(R_x)_2$ 、 $-SOR_x$ 、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-NR_xC(O)R_x$ 、または $-C(R_x)_3$ を含むがこれらに限定されない1つ以上の部分に置き換えることにより置換され、式中、 R_x の各事例は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを含むがこれらに限定されず、ここで、上記及び本明細書に記載される脂肪族、ヘテロ脂肪

30

40

50

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

【0113】

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

【0114】

アリール基及びヘテロアリール基が非置換であっても置換されていてもよく、置換は、その水素原子のうちの1個、2個、3個、またはそれ以上を、独立して、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアルキルチオ、ヘテロアリールチオ、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-C(O)R_x$ 、 $-CO_2(R_x)$ 、 $-CON(R_x)_2$ 、 $-OC(O)R_x$ 、 $-OCO_2R_x$ 、 $-OCON(R_x)_2$ 、 $-N(R_x)_2$ 、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-NR_x(CO)R_x$ を含むがこれらに限定されない部分のうちの任意の1つ以上に置き換えることを含み、式中、 R_x の各事例は、独立して、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを含むがこれらに限定されず、ここで、上記及び本明細書に記載される脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキル置換基のうちのいずれも、置換されていても非置換であっても、分枝状であっても非分枝状であっても、環式であっても非環式であってもよく、上記及び本明細書に記載されるアリールまたはヘテロアリール置換基のうちのいずれも、置換されていても非置換であってもよいことは、理解されるであろう。一般的に適用可能な置換基の追加の例は、本明細書に記載される実施例に示される特定の実施形態によって例証される。

【0115】

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

のが含まれ、ここで、窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意選択により酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は、任意選択により四級化されてもよい。特定の実施形態において、複素環式という用語は、少なくとも1個の環原子が、O、S、及びNからなる群から選択されるヘテロ原子である（ここで、窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意選択により酸化されてもよい）、酸素、硫黄、及び窒素からなる群から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する縮合6員環を含む、二環式または三環式基を含むがこれらに限定されない、非芳香族の5員、6員、もしくは7員の環または多環式基を指し、ここで、(i)各5員環は、0～2個の二重結合を有し、各6員環は、0～2個の二重結合を有し、各7員環は、0～3個の二重結合を有し、(i i)窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意選択により酸化されてもよく、(i i i)窒素ヘテロ原子は、任意選択により四級化されてもよく、(i v)上記の複素環式環のうちのいずれかは、アリールまたはヘテロアリール環に縮合していてもよい。

10

【0116】

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

【0117】

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

20

【0118】

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

30

【0119】

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

40

【0120】

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

【0121】

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

50

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

【0122】

本明細書において使用される「アルキルカルボニル」という用語は、カルボニル基に結合した直鎖状または分枝状のアルキル基（アルキル-C(=O)-）を指す。例示的なアルキルカルボニル基としては、本明細書においてC₁-₆アルキルカルボニル基と称される10
1~6個の原子のアルキルカルボニル基が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なアルキルカルボニル基としては、アセチル、プロパノイル、イソプロパノイル、ブタノイルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0123】

本明細書において使用される「アルキニル」という用語は、本明細書においてそれぞれC₂-₆アルキニル、及びC₃-₆アルキニルと称される、2~6個もしくは3~6個の炭素原子の直鎖状または分枝状基などの、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する、不飽和の直鎖状または分枝状の炭化水素を指す。例示的なアルキニル基としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。20

【0124】

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

【0125】

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

【0126】

本明細書において使用される「シアノ」という用語は、-CNラジカルを指す。

【0127】

本明細書において使用される「シクロアルコキシ」という用語は、酸素に結合したシクロアルキル基（シクロアルキル-O-）を指す。30

【0128】

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

【0129】

本明細書において使用される「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br、またはIを指す。40

【0130】

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

【0131】

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

【0132】

「ヘテロシクリルオキシ」という用語は、ヘテロシクリル-O-基を指す。

【0133】

「ヘテロアリールオキシ」という用語は、ヘテロアリール-O-基を指す。50

【0134】

本明細書において使用される「ヒドロキシ」及び「ヒドロキシル」という用語は、－OHラジカルを指す。

【0135】

本明細書において使用される「オキソ」という用語は、＝Oラジカルを指す。

【0136】

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

【0137】

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

【0138】

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

【0139】

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

【0140】

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

【0141】

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

【0142】

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

【0143】

本明細書において使用される「薬学的に許容される塩（複数可）」という用語は、本組成物中に使用される化合物中に存在し得る酸性基または塩基性基の塩を指す。本組成物に含まれる、本質的に塩基性である化合物は、様々な無機酸及び有機酸と多様な塩を形成することができる。かかる塩基性化合物の薬学的に許容される酸付加塩を調製するために使用され得る酸は、無毒の酸付加塩、すなわち、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、塩化物塩、臭

10

20

30

40

50

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

10

【0144】

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

20

【0145】

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

30

【化41】

.....

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

40

【0146】

「立体異性体」という用語は、本明細書において使用されるとき、全ての幾何異性体、

50

鏡像異性体、またはジアステレオマーからなる。これらの化合物の様々な立体異性体、及びそれらの混合物が、本開示に包含される。

【0147】

本化合物の個々の鏡像異性体及びジアステレオマーは、非対称中心すなわち不斉中心を含有する市販の出発材料から合成的に調製してもよいし、ラセミ混合物を調製した後に当業者に周知の分割法によって調製してもよい。この分割法は、(1) 鏡像異性体の混合物のキラル補助基への結合、得られるジアステレオマーの混合物の再結晶またはクロマトグラフィによる分離、及び光学的に純粋な生成物の補助基からの遊離、(2) 光学活性な分割剤を用いた塩形成、(3) キラル液体クロマトグラフィカラムでの光学鏡像異性体の混合物の直接分離、または(4) 立体選択的な化学試薬または酵素試薬を使用した速度論的分割によって例示される。ラセミ混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィまたはキラル溶媒中での化合物の結晶化などの周知の方法によって、その構成要素である鏡像異性体に分解することもできる。立体選択的合成、すなわち、新たな立体中心の生成中もしくは既存のものの変換中に単一の反応物質が立体異性体の不均等な混合物を形成する化学反応または酵素反応は、当該技術分野で周知である。立体選択的合成は、エナンチオ選択性変換とジアステレオ選択性変換との両方を包含する。F例については、Carreira and Kvaerno, Classics in Stereoselective Synthesis, Wiley-VCH: Weinheim, 2009を参照されたい。

【0148】

本明細書に開示される化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒で溶媒和した形態ならびに溶媒和していない形態で存在することができる。一実施形態において、本化合物は非晶質である。一実施形態において、本化合物は多形である。別の実施形態では、本化合物は、結晶形態である。

【0149】

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

【0150】

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

【0151】

「プロドラッグ」という用語は、本開示の化合物、または本化合物の薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和化合物をもたらしように、インビボで変換される化合物を指す。この変換は、様々な場所において（例えば、腸管腔内において、または腸管、血液、もしくは肝臓の通過の際に）、様々な機序によって（例えば、エステラーゼ、アミダーゼ、ホスファターゼ、酸化的及びまたは還元的な代謝によって）起こり得る。プロドラッグは、当該技術分野で周知である（例えば、Rautio, Kumpulainen, et al, Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255を参照されたい）。例えば、ある化合物またはその化合物の薬学的に許容され

る塩、水和物、もしくは溶媒和化合物がカルボン酸官能基を含有する場合、プロドラッグは、酸基の水素原子を、 $(C_1 - 8)$ アルキル、 $(C_2 - 12)$ アルカノイルオキシメチル、4～9個の炭素原子を有する1-（アルカノイルオキシ）エチル、5～10個の炭素原子を有する1-メチル-1-（アルカノイルオキシ）-エチル、3～6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4～7個の炭素原子を有する1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、5～8個の炭素原子を有する1-メチル-1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、3～9個の炭素原子を有するN-（アルコキシカルボニル）アミノメチル、4～10個の炭素原子を有する1-（N-（アルコキシカルボニル）アミノ）エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、ガンマーブチロラクトン-4-イル、ジ- N 、N- $(C_1 - C_2)$ アルキルアミノ $(C_2 - C_3)$ アルキル（例えばβ-ジメチルアミノエチルなど）、カルバモイル- $(C_1 - C_2)$ アルキル、N、N-ジ $(C_1 - C_2)$ アルキルカルバモイル- $(C_1 - C_2)$ アルキル、及びピペリジノー、ピロリジノー、またはモルホリノ $(C_2 - C_3)$ アルキルなどの基に置き換えることによって形成されるエステルを含み得る。

10

【0152】

同様に、化合物がアルコール官能基を含有する場合、プロドラッグは、アルコール基の水素原子を、 $(C_1 - 6)$ アルカノイルオキシメチル、1- $(C_1 - 6)$ アルカノイルオキシ）エチル、1-メチル-1- $(C_1 - 6)$ アルカノイルオキシ）エチル $(C_1 - 6)$ アルコキシカルボニルオキシメチル、N- $(C_1 - 6)$ アルコキシカルボニルアミノメチル、サクシノイル、 $(C_1 - 6)$ アルカノイル、α-アミノ $(C_1 - 4)$ アルカノイル、アリールアシル、及びα-アミノアシル、またはα-アミノアシル-α-アミノアシル（ここで、各α-アミノアシル基は、独立して、天然起源のL-アミノ酸、 $P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(O(C_1 - C_6) \text{アルキル})_2$ 、またはグリコシル（炭水化物からヘミアセタールのヒドロキシル基を除去することから生じるラジカル）から選択される）などの基に置き換えることによって形成され得る。

20

【0153】

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

30

【実施例】

【0154】

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

40

【0155】

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

50

polar_3min_0_1500 (流量0.8 mL/分)

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

10

non_polar_3min (流量0.8 mL/分)

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

【0156】

酸性移動相の溶離液は、溶媒A (0.1%ギ酸水溶液、pH=2.6) 及び溶媒B (0.1%ギ酸アセトニトリル溶液、pH=2.6) であった。 20

【0157】

塩基性移動相の溶離液は、溶媒A (0.1% NH₄OH水溶液、pH=10.63) 及び溶媒B (100%アセトニトリル) であった。

【0158】

中性移動相の溶離液は、溶媒A (5mMギ酸アンモニウム水溶液、pH=7.7) 及び溶媒B (100%アセトニトリル) であった。

【0159】

わずかに酸性の移動相の溶離液は、溶媒A (10mM酢酸アンモニウム水溶液、pH=6.33) 及び溶媒B (100%アセトニトリル) であった。 30

【0160】

ChromScopeソフトウェアを使用し、UV/Vis検出器、2545 Binary Gradient Module、及びWaters Fraction Collector IIIを備えたWaters 2489 HPLCで、分取高速液体クロマトグラフィ (HPLC) を以下の条件下で行った：分取カラム：XBridge Prep C18 5mm；OBD 19×250mmカラム；カラム温度：25℃；試料温度：25℃。中性移動相の溶離液は、溶媒A (10mM炭酸水素アンモニウム水溶液、5%アセトニトリル、pH=7.4、脱気済み) 及び溶媒B (100%アセトニトリル、脱気済み) であった。勾配溶離方法及び移動相溶離液を以下に示す。

分取HPLC勾配1

40

時間 (分)	流量 (mL/分)	溶媒A (%)	溶媒B (%)
初期	1.8	95	5
5	1.8	90	10
20	1.8	40	60
25	1.8	20	80
30	1.8	10	90
35	1.8	5	95
40	1.8	95	5

50

分取HPLC 勾配 2

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

10

分取HPLC 勾配 3

時間 (分)	流量 (mL/分)	溶媒 A (%)	溶媒 B (%)
初期	1.8	9.5	5
5	1.8	9.0	1.0
20	1.8	7.0	3.0
30	1.8	5.0	5.0
40	1.8	4.0	6.0
45	1.8	2.0	8.0
50	1.8	1.0	9.0
55	1.8	5	9.5
60	1.8	9.5	5

20

30

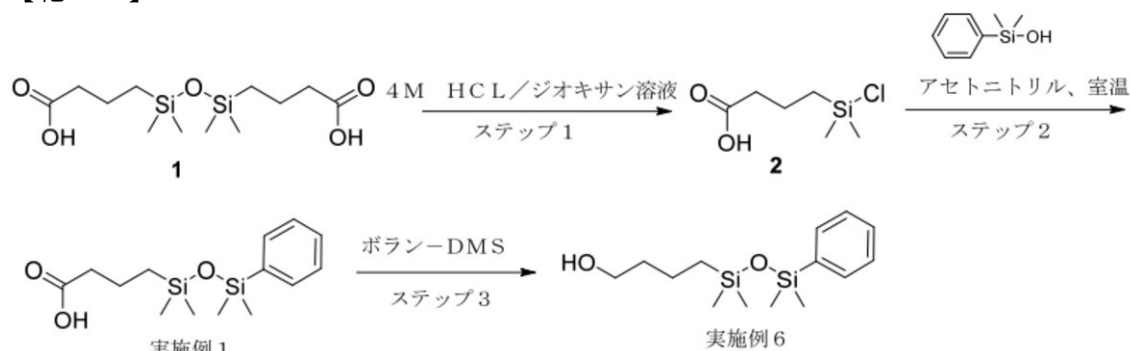
分取HPLC 勾配 4

時間 (分)	流量 (mL/分)	溶媒 A (%)	溶媒 B (%)
初期	1.8	9.5	5
5	1.8	9.0	1.0
10	1.8	8.0	2.0
20	1.8	7.0	3.0
30	1.8	6.0	4.0
40	1.8	5.0	5.0
45	1.8	7.0	3.0
50	1.8	5	9.5
55	1.8	9.5	5

40

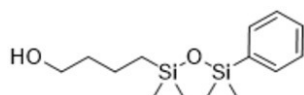
実施例 1 及び実施例 6 :

【化 4 2】



4-（1，1，3，3-テトラメチル-3-フェニルジシロキサニル）ブタン-1-オール [実施例 6]：

【化 4 3】

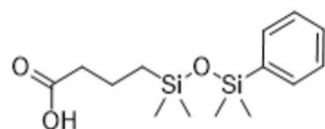


【0161】

4-（1，1，3，3-テトラメチル-3-フェニルジシロキサニル）ブタン酸（1 g、3.37 mmol）の THF 溶液（20 mL）に、ボラン-DMS（0.96 mL、10.1 mmol）を窒素雰囲気下において室温において滴下投入し、1 時間さらに攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、10～15% 酢酸エチル／n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、805 mg（85% 収率）の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ = 7.49（d、J = 3.42 Hz、2H）、7.28-7.40（m、3H）、4.24（t、J = 4.40 Hz、1H）、3.31（d、J = 5.38 Hz、2H）、1.21-1.44（m、4H）、0.43-0.51（m、2H）、0.26（s、6H）、0.00（s、6H）。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ = 7.54（d、J = 3.42 Hz、2H）、7.35-7.40（m、3H）、3.17（q、J = 6.68 Hz、2H）、1.94（s、3H）、1.43-1.52（m、2H）、0.47-0.55（m、2H）、0.33（s、6H）、0.07（s、6H）；MS（ES⁺）：m/z = 263.91 [M-18]；LCMS：t_R = 3.71 分。

4-（1，1，3，3-テトラメチル-3-フェニルジシロキサニル）ブタン酸 [実施例 1]：

【化 4 4】



【0162】

4-（クロロジメチルシリル）ブタン酸（2.3 g、12.7 mmol）のアセトニトリル溶液（115 mL）に、ジメチル（フェニル）シラノール（969 mg、6.36 mmol）を投入し、室温で 2 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、ジエチルエーテル（40 mL）中に溶解させ、濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、40～70% 酢酸エチル／n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、900 mg（24% 収率）の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ = 11.91（br. s、1H）、7.46-7.51（m、2H）、7.28-7.37（m、3H）、2.15（t、J = 7.09 Hz、2H）、1.42-1.53（m、2H）、0.44-0.52（m、2H）、0.25（s、6H）、～0.03（s、6H）。¹H NMR（400 MHz、C

10

20

30

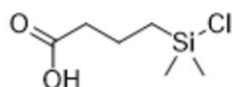
40

50

DC1₃) $\delta = 7.54$ (d、 $J = 3.42$ Hz、2H)、 $7.33 - 7.41$ (m、3H)、 2.35 (t、 $J = 7.34$ Hz、2H)、 1.66 (td、 $J = 7.70$ 、 15.90 Hz、2H)、 $0.54 - 0.63$ (m、2H)、 0.32 (s、6H)、 0.07 (s、6H)；MS (ES+)：m/z = 295.00 [M~H]；LCMS：t_R = 2.13分。

4-(クロロジメチルシリル)ブタン酸(2)：

【化45】



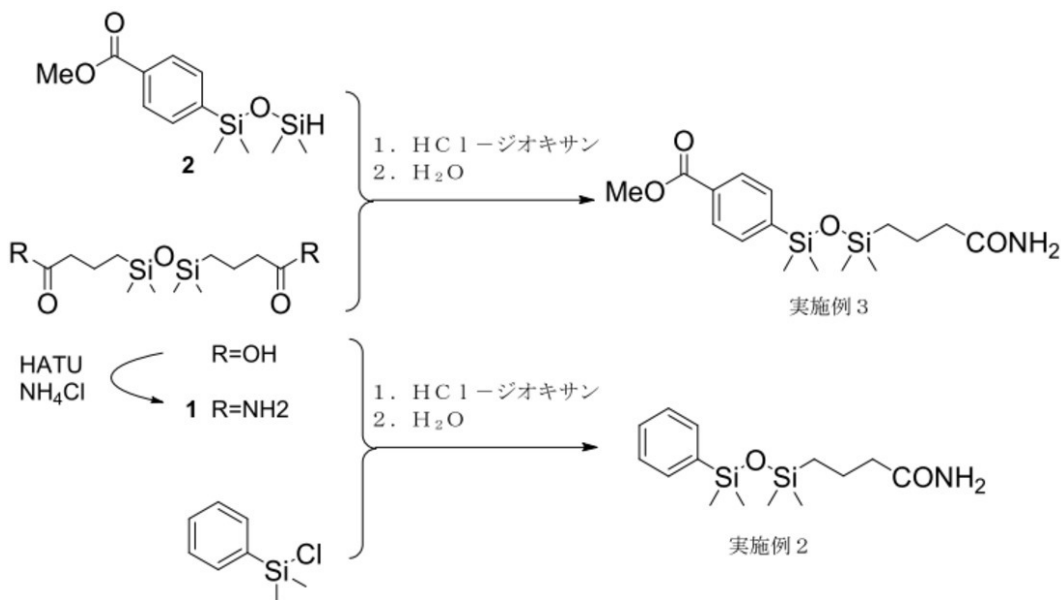
10

【0163】

4,4'-(1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1,3-ジイル)二酪酸(2g、6.52mmol)の4M HCl/ジオキサン溶液(60mL)を、室温で2時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、2.35gの粗製化合物を無色の油としてもたらした。この粗製化合物を、さらなる精製なしで次のステップに使用した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) $\delta = 2.22$ (t、 $J = 7.09$ Hz、2H)、 $1.50 - 1.55$ (m、2H)、 $0.45 - 0.56$ (m、2H)、 0.05 (s、6H)。

実施例2及び実施例3：

【化46】

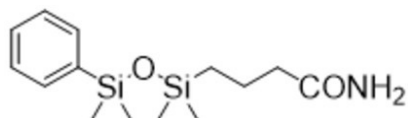


20

30

4-(1,1,3,3-テトラメチル-3-フェニルジシロキサニル)ブタンアミド [実施例2]：

【化47】



40

【0164】

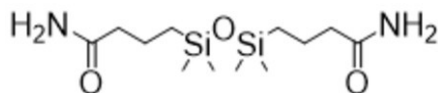
化合物1(3.0g、9.8mmol)のジオキサン溶液(7mL)に、HCl-ジオキサン溶液(5N、5mL)を室温で添加した。この反応混合物を2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。この残渣をACN(5mL×2)と共沸させて過剰な酸を除去し、次にACN(4mL)中に溶解させ、クロロジメチルフェニルシラン(5.0g、29.4mmol)及びH₂O(0.5mL)を順に添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、次に濃縮させた。この粗製生成物を分取HPLCによって精製して、350mg

50

(10%収率)の表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 7.45~7.50 (m、2H)、7.32~7.40 (m、3H)、7.16 (bs、1H)、6.65 (bs、1H)、1.98 (t、 $J=8.2\text{ Hz}$ 、2H)、1.45 (m、2H)、0.45 (m、2H)、0.25 (s、6H)、0.00 (s、6H)。C₁₄H₂₅NO₂Si₂のESI。実測値296.33 [M+H]⁺。

4,4'-(1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1,3-ジイル)ジブタンアミド(1)

【化48】



10

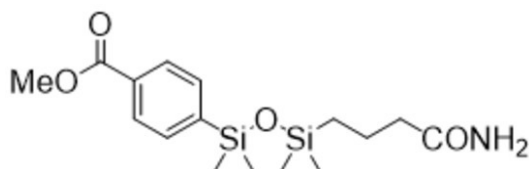
【0165】

1,3-ビス(3-カルボキシプロピル)テトラメチルジシロキサン(3.06 g、9.8 mmol)及び塩化アンモニウム(1.3 g、29.8 mmol)のDMF溶液(50 mL)に、HATU(9.3 g、29.8 mmol)を室温で添加した。DIPEA(3~5 mL)でpHを8~9に調整し、次にこの反応混合物を室温で12時間攪拌し、次に水(200 mL)でクエンチした。この混合物を3時間攪拌し、次に濾過した。固体を収集し、水(20 mL×5)で洗浄し、乾燥させ、濃縮乾固させた。この粗製生成物をシリカゲル(DCM:MeOH=20:1~10:1)でのカラムクロマトグラフィによって精製して、5.1 g(約100%収率)の表題化合物を得た。

20

メチル4-(3-(4-アミノ-4-オキソブチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1-イル)ベンゾエート[実施例3]:

【化49】



【0166】

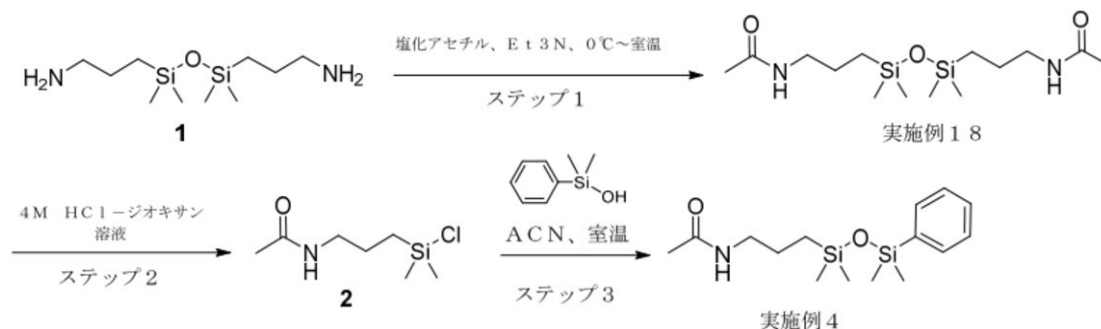
化合物2(3.0 g、11.2 mmol)と1,3-ビス(3-カルボキシプロピル)テトラメチルジシロキサン(3.4 g、11 mmol)との混合物のジオキサン溶液(5 mL)に、HCl-ジオキサン溶液(5 N、10 mL)を室温で添加した。この反応混合物を2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、この残渣をMeCN(10 mL)中に溶解させ、続いてH₂O(約0.5 mL)を添加した。この混合物を3時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮させ、この粗製生成物を分取HPLCによって精製して、500 mg(12%収率)の表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 7.90 (d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、2H)、7.63 (d、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、2H)、7.17 (bs、1H)、6.65 (bs、1H)、3.81 (s、3H)、1.94 (m、2H)、1.45 (m、2H)、0.45 (m、2H)、0.25 (s、6H)、0.00 (s、6H)。C₁₆H₂₇NO₄Si₂のESI。実測値354.73 [M+H]⁺。

30

40

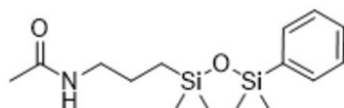
実施例4及び実施例18:

【化 5 0】



N-（3-（1，1，3，3-テトラメチル-3-フェニルジシロキサニル）プロピル）アセトアミド [実施例 4]：

【化 5 1】



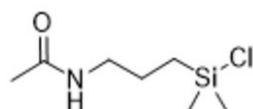
【0167】

N-（3-（クロロジメチルシリル）プロピル）アセトアミド（3 g、15.4 mmol）のアセトニトリル溶液（150 mL）に、ジメチル（フェニル）シラノール（1.17 g、7.74 mmol）を投入し、室温で2時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、ジエチルエーテル中に溶解させ、濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、40～70%酢酸エチル／n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、2 g（42%収率）の表題化合物を無色の油として得た。¹H

NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ = 7.74（br. s、1H）、7.46–7.51（m、2H）、7.31–7.37（m、3H）、2.92（q、J = 6.68 Hz、2H）、1.73（s、3H）、1.34（td、J = 7.70、15.90 Hz、2H）、0.41–0.48（m、2H）、0.26（s、6H）、0.00（s、6H）、¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ = 7.54（d、J = 3.42 Hz、2H）、7.35–7.40（m、3H）、3.17（q、J = 6.68 Hz、2H）、1.94（s、3H）、1.43–1.52（m、2H）、0.47–0.55（m、2H）、0.33（s、6H）、0.07（s、6H）；MS（ES+）：m/z = 310.00 [M+H]⁺；LCMS：t_R = 3.08分。

N-（3-（クロロジメチルシリル）プロピル）アセトアミド（2）：

【化 5 2】



【0168】

N，N'-（（1，1，3，3-テトラメチルジシロキサン-1，3-ジイル）ビス（プロパン-3，1-ジイル））ジアセトアミド（2.6 g、7.81 mmol）のジオキサン：HCl 溶液（4 M、78 mL）を、室温で2時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、3.02 gの粗製化合物を無色の油としてもたらした。この粗製化合物を、さらなる精製なしで次のステップに使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ = 7.89（br. s、1H）、2.99（d、J = 5.38 Hz、2H）、1.80（s、3H）、1.39（td、J = 7.83、15.65 Hz、2H）、0.44–0.50（m、2H）、0.05（s、6H）。

N，N'-（（1，1，3，3-テトラメチルジシロキサン-1，3-ジイル）ビス（プロパン-3，1-ジイル））ジアセトアミド [実施例 18]：

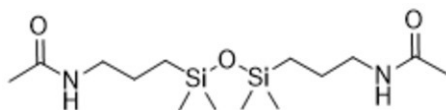
10

20

30

40

【化 5 3】

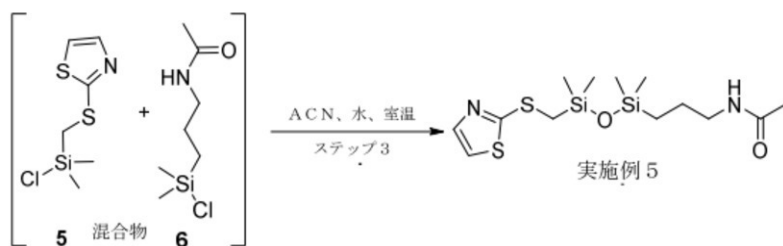
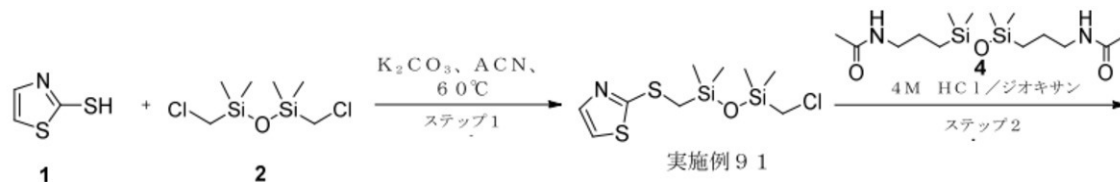


【0169】

0℃の3, 3'-(1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(プロパン-1-アミン)(2 g、8.04 mmol)のジエチルエーテル溶液(100 mL)に、トリエチルアミン(2.8 mL、20.1 mmol)及び塩化アセチル(1.4 mL、19.2 mmol)を投入し、室温で1時間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、この濾液を真空中で濃縮させ、2.67 gの表題化合物を無色の油としてもたらした。この粗製化合物を、さらなる精製なしで次のステップに使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ = 7.77 (br. s、2H)、2.94 (d、J = 6.36 Hz、4H)、1.69–1.83 (m、6H)、1.35 (d、J = 6.85 Hz、4H)、0.36–0.50 (m、4H)、0.00 (s、12H)、¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ = 6.04 (br. s、1H)、3.21 (q、J = 6.68 Hz、4H)、1.93–2.07 (m、6H)、1.53 (td、J = 7.83、15.65 Hz、4H)、0.46–0.55 (m、4H)、0.05 (s、12H)；MS(ESMS+)：m/z = 355.05 [M+Na]⁺；ESMS：t_R = 0.13分、m/z = 377.00 [M+2Na]⁺；ESMS：t_R = 0.15分；MS(ES⁺)：m/z = 333.00 [M+H]⁺；LCMS：t_R = 2.07分。

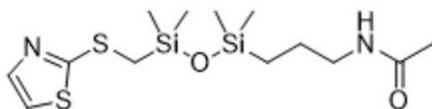
合成スキーム：実施例5及び実施例91

【化 5 4】



N-(3-((1, 1, 3, 3-テトラメチル-3-((チアゾール-2-イルチオ)メチル)ジシロキサン-1, 3-ジイル)プロピル)アセトアミド [実施例5]：

【化 5 5】

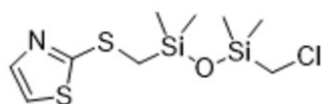


【0170】

2-(((3-(クロロメチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)メチル)チオ)チアゾール(1 g、3.210 mmol)及びN,N'-((1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(プロパン-3, 1-ジイル))ジアセトアミド(1.03 g、3.210 mmol)の4M HCl-ジオキサン溶液(20 mL)を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体5及び6をもたらした。中間体5と6との混合物をアセトニトリル(20 mL)中に溶解させ、続いて水(0.23 mL、12.86 mmol)、DIPEA(3.34 mL、1

9. 29 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0～10%メタノール/DCM溶液で溶出するシリカゲルでのCombi Flashクロマトグラフィによって精製して、535mg (46%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 7.76 (br. s、1H)、7.66 (d、J = 3.42 Hz、1H)、7.60 (d、J = 3.42 Hz、1H)、2.96 (q、J = 6.52 Hz、2H)、1.75 (s、3H)、1.32–1.42 (m、2H)、0.44–0.50 (m、2H)、0.17 (s、6H)、0.05 (s、6H) 2Hプロトン は 溶媒ピークで統合した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ = 7.64 (d、J = 2.45 Hz、1H)、7.20 (d、J = 2.93 Hz、1H)、3.22 (q、J = 6.68 Hz、2H)、2.50 (s、2H)、1.96 (s、3H)、1.60–1.65 (m、2H)、0.51–0.59 (m、2H)、0.23 (s、6H)、0.10 (s、6H)、MS (ES⁺) : m/z = 363.05 [M+H]⁺; LCMS : t_R = 3.16分。2-((3-(クロロメチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1-イル)メチル)チアゾール [実施例91] :

【化56】

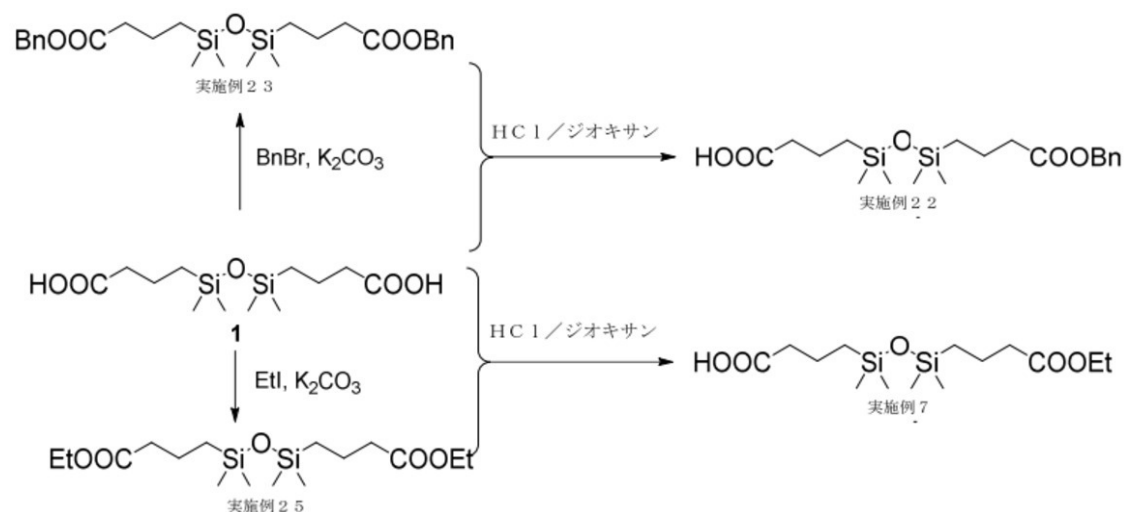


【0171】

チアゾール-2-チオール (2 g、17.09 mmol) のアセトニトリル溶液 (50 mL) に、炭酸カリウム (4.7 g、34.18 mmol) 及び1,3-ビス(クロロメチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン (5.92 g、25.64 mmol) を室温で添加した。この反応混合物をさらに60℃に加熱し、1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、10～20%酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのCombi Flashクロマトグラフィによって精製して、3.4 g (65%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 7.68 (d、J = 3.42 Hz、1H)、7.61 (d、J = 3.42 Hz、1H)、2.87 (s、2H)、2.53 (s、2H)、0.21 (s、6H)、0.17 (s、6H); MS (ES⁺) : m/z = 312.00 [M+H]⁺; LCMS : t_R = 4.15分。

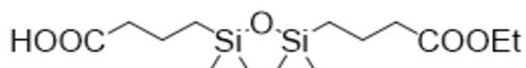
実施例7、実施例22、実施例23、及び実施例25 :

【化57】



4-(3-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)ブタン酸 [実施例7] :

【化58】



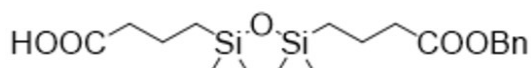
【0172】

化合物1 (1.6 g、5.5 mmol) と実施例25 (2.01 g、5.5 mmol) との混合物のジオキサン溶液 (5 mL) に、HCl-ジオキサン溶液 (5 N、5 mL) を室温で添加した。この混合物を2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、この残渣をACN (5 mL × 2) と共沸させて過剰な酸を除去し、次にACN (4 mL) 中に溶解させ、続いて5滴の水 (約0.2 mL) を添加した。この混合物を0.5時間攪拌した。この反応をLC-MS分析によって完了した。得られた混合物をEtOAc (50 mL) で溶出させ、次にブライン (30 mL × 3) で洗浄し、乾燥させ、濃縮乾固させた。この残渣をシリカゲル (ヘキサン: EtOAc = 10:1 ~ 5:1) でのカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の化合物 (750 mg、41% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ 4.07 (m、2H)、2.30 (m、2H)、2.26 (m、2H)、1.57 ~ 1.63 (m、4H)、1.19 (m、3H)、0.45 ~ 0.53 (m、4H)、0.01 ~ 0.09 (m、12H)。C₁₄H₃₀O₅Si₂のESI。実測値 357.32 [M+Na]⁺ 4-(3-(4-(ベンジルオキシ)-4-オキソブチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1,3-ジイル)ブタン酸 [実施例22]:

10

【化59】

20

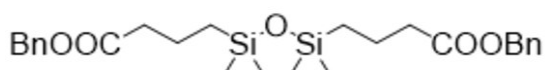


【0173】

実施例6と同じ手順に従って、化合物1及び実施例23から化合物実施例22 (890 mg、55% 収率) を調製した。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): δ 7.36 (m、5H)、5.14 (s、2H)、2.36 ~ 2.43 (m、4H)、1.64 ~ 1.69 (m、4H)、0.52 ~ 0.59 (m、4H)、0.04 ~ 0.09 (m、12H)。C₁₉H₃₂O₅Si₂のESI。実測値 395.5 [M-H]⁻ ジベンジル4,4'-((1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1,3-ジイル)ジブチレート [実施例23]:

30

【化60】

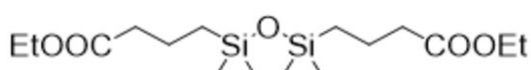


【0174】

化合物1 (2.01 g、6.5 mmol) のACN溶液 (20 mL) に、K₂CO₃ (1.80 g、13 mmol) を室温で添加した。この混合物を60℃で1時間加熱還流した。この混合物にnBr (2.20 g、13 mmol) を添加し、もう1時間還流した。この反応物を室温に冷ました後、固体を濾過した。濾液をEtOAc (50 mL) で希釈し、ブライン (50 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗製生成物をシリカゲル (ヘキサン: EtOAc = 100:1 ~ 80:1) でのカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物 (2.41 g、75% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ 7.30 (m、10H)、5.07 (s、4H)、2.33 (m、4H)、1.62 (m、4H)、0.48 (m、4H)、0.01 (m、12H)。C₂₆H₃₈O₅Si₂のESI。実測値 509.5 [M+Na]⁺ ジエチル4,4'-((1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1,3-ジイル)ジブチレート [実施例25]:

40

【化61】



50

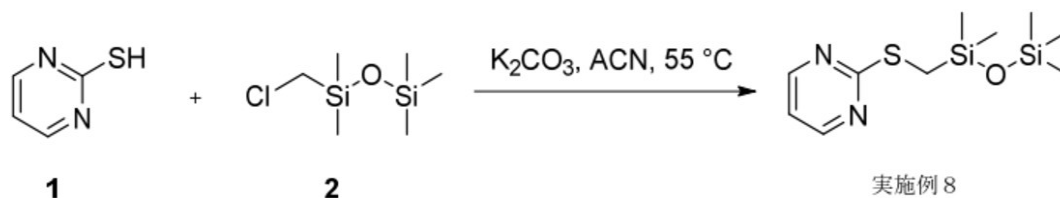
【0175】

化合物1 (4.00 g, 13 mmol) のACN溶液 (40 mL) に、K₂CO₃ (3.62 g, 26 mmol) を室温で添加した。この混合物を60℃で還流させながら加熱し、1時間攪拌した。この混合物を40℃に冷まし、ヨードエタン (4.10 g, 26 mmol) を慎重に添加した。この反応混合物を還流させながらさらに加熱し、2時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷まし、次に濾過して固体を除去した。この濾液を濃縮乾固させた。この残渣をシリカゲル (ヘキサン : EtOAc = 80 : 1) でのカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物 (600 mg, 12% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.06 (m, 4H)、2.26 (m, 4H)、1.59 (m, 4H)、1.20 (m, 4H)、0.89 (m, 12H)。C₁₆H₃₄O₅Si₂ のESI。実測値 385.29 [M+Na]⁺

10

実施例8：

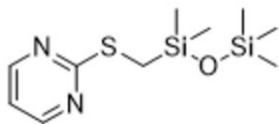
【化62】



2-((1,1,3,3,3-ペンタメチルジシロキサン-2-イル)メチル)チオピリミジン [実施例8]：

20

【化63】



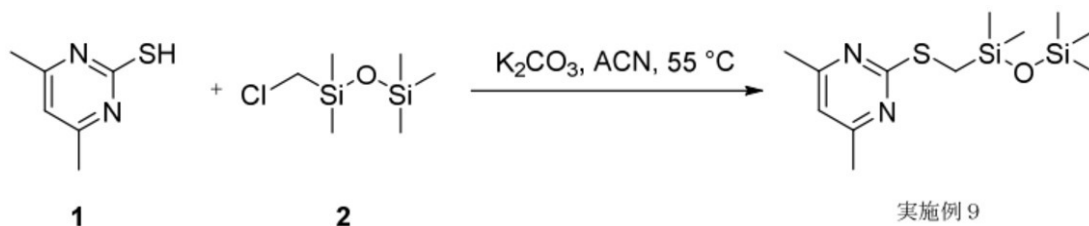
【0176】

ピリミジン-2-チオール (2 g, 17.8 mmol) のアセトニトリル溶液 (60 mL) に、炭酸カリウム (3.69 g, 26.7 mmol) 及び1-(クロロメチル)-1,1,3,3,3-ペンタメチルジシロキサン2 (3.86 g, 19.6 mmol) を室温で投入し、3時間にわたって55℃にさらに加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、ジエチルエーテルで希釈し、15分間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、この濾液を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~5% 酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、3 g (62% 収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.55 (d, J = 4.89 Hz, 2H)、7.12 (t, J = 4.65 Hz, 1H)、2.31 (s, 2H)、0.09 (s, 6H)、0.00 (s, 9H) ; MS (ES⁺) : m/z = 273.05 [M+H]⁺ ; LCMS : t_R = 3.46 分。

30

実施例9：

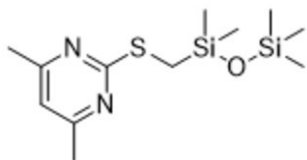
【化64】



40

2,4,6-ジメチル-2-((1,1,3,3,3-ペンタメチルジシロキサン-2-イル)メチル)チオピリミジン [実施例9]：

【化 6 5】

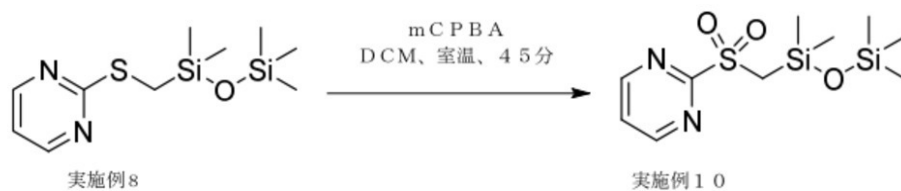


【0177】

4, 6-ジメチルピリミジン-2-チオール (2 g、14.2 mmol) のアセトニトリル溶液 (60 mL) に、炭酸カリウム (2.95 g、21.3 mmol) 及び 1-(クロロメチル)-1, 1, 3, 3, 3-ペンタメチルジシロキサン2 (3.08 g、15.6 mmol) を室温で投入し、3 時間にわたって 55 °C にさらに加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、ジエチルエーテルで希釈し、15 分間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、この濾液を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~5% 酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、3.5 g (82% 収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 6.85 (s、1H)、2.26 (s、8H)、0.07 (s、6H)、0.00 (s、9H)；MS (ES⁺)：m/z = 301.05 [M+H]⁺；LCMS：t_R = 3.81 分。

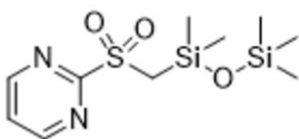
実施例 10：

【化 6 6】



2-((1, 1, 3, 3, 3-ペンタメチルジシロキサニル)メチル)スルホニル)ピリミジン [実施例 10]：

【化 6 7】



【0178】

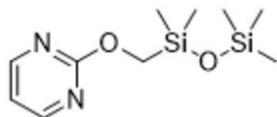
2-((1, 1, 3, 3, 3-ペンタメチルジシロキサニル)メチル)チオ)ピリミジン (2 g、17.8 mmol) の DCM 溶液 (30 mL) に、ロットに分けた 3-クロロベンゾペルオキシ酸 (3.86 g、19.6 mmol) を室温で 15 分間かけて添加し、30 分間さらに攪拌した。この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、有機層を分離させた。分離した有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、20~50% 酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、1.4 g (84% 収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 9.01 (d、J = 4.40 Hz、2H)、7.76 (t、J = 4.89 Hz、1H)、3.26 (s、3H)、0.22 (s、6H)、0.00 (s、9H)。

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ = 8.94 (d、J = 4.40 Hz、2H)、7.52 (t、J = 4.40 Hz、1H)、3.21 (s、2H)、0.42 (s、6H)、0.11 (s、9H)；MS (ES⁺)：m/z = 305.00 [M+H]⁺；LCMS：t_R = 3.17 分。

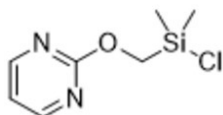
実施例 11：

実施例 13 1 実施例 11

【化 6 9】

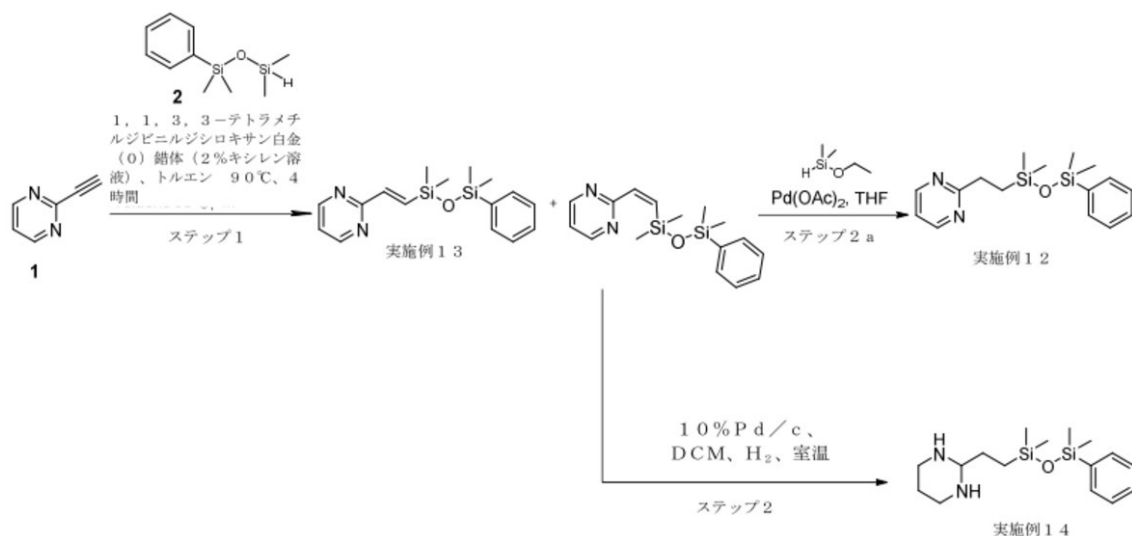


【化 7 0】



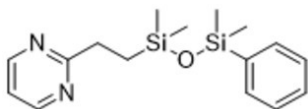
実施例 12、実施例 13、及び実施例 14：

【化 7 1】



2-((2-((1, 1, 3, 3-テトラメチル-3-フェニルジシロキサニル)エチル)ピリミジン[実施例 12] :

【化 7 2】

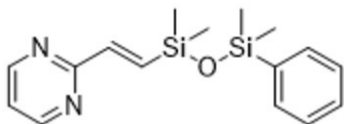


【0181】

(E)-2-((2-((1, 1, 3, 3-テトラメチル-3-フェニルジシロキサニル)ビニル)ピリミジンと(Z)-2-((2-((1, 1, 3, 3-テトラメチル-3-フェニルジシロキサニル)ビニル)ピリミジン(400mg、1.27mmol)との混合物のTHF溶液(4mL)に、エトキシジメチルシラン(397mg、3.81mmol)、酢酸パラジウム(28mg、0.13mmol)を、室温で30分間にわたりアルゴン雰囲気下において投入した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~35%酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、350mg(87%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ=8.65(d、J=4.89Hz、2H)、7.46-7.50(m、2H)、7.31-7.35(m、3H)、7.25(t、J=4.89Hz、1H)、2.80-2.85(m、2H)、0.95-1.00(m、2H)、0.25(s、6H)、0.00(s、6H) ; MS(ES⁺) : m/z=317.05 [M+H]⁺ ; LCMS : t_R=3.79分。

(E)-2-((2-((1, 1, 3, 3-テトラメチル-3-フェニルジシロキサニル)ビニル)ピリミジン[実施例 13] :

【化 7 3】



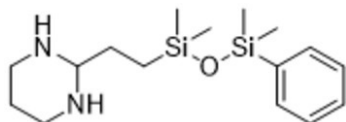
【0182】

2-エチニルピリミジン(2g、19.2mmol)のトルエン溶液(20mL)に、1, 1, 3, 3-テトラメチル-1-フェニルジシロキサン(4.04g、19.2mmol)を投入し、30分間アルゴンでパージした。得られた溶液に、1, 1, 3, 3-テトラメチルジビニルジシロキサン白金(0)錯体をキシレンに溶かした2%溶液(23mL、0.96mmol)を添加し、室温で2時間攪拌した。この反応混合物を4時間にわたって90℃に加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~10%酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロ

マトグラフィによって精製して、2.71 g (45%収率)の表題化合物の無色の油を、シス&トランスの混合物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.80 (br. s、2H)、7.55 (br. s、2H)、7.26–7.43 (m、5H)、6.99 (d、J = 19.07 Hz、1H)、0.34 (br. s、6H)、0.24 (br. s、6H)；MS (ES⁺)：m/z = 315.12 [M+H]⁺；LCMS：t_R = 3.81分。

2-(2-(1,1,3,3-テトラメチル-3-フェニルジシロキサニル)エチル)ヘキサヒドロピリミジン [実施例14]：

【化74】



10

【0183】

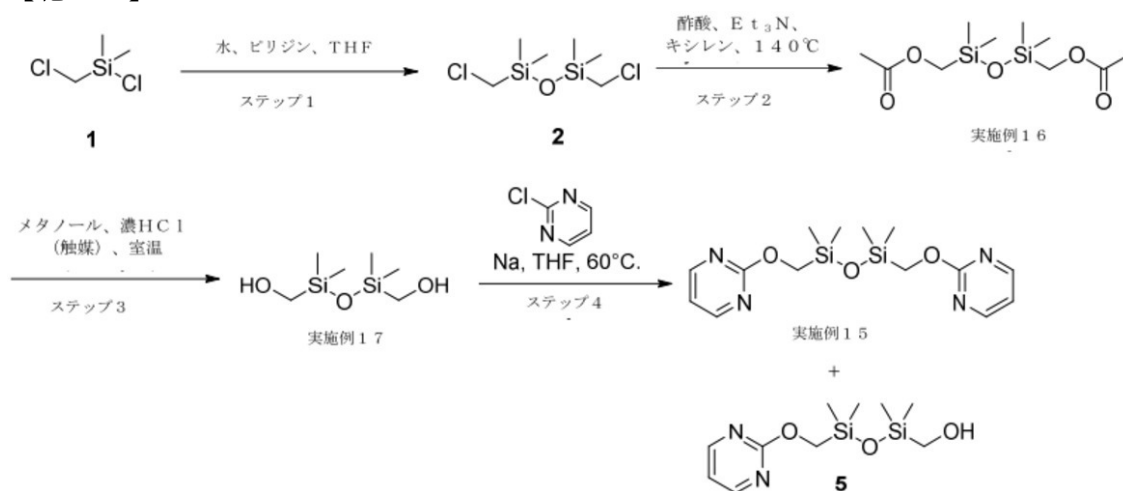
(E)-2-(2-(1,1,3,3-テトラメチル-3-フェニルジシロキサニル)ビニル)ピリミジンと(Z)-2-(2-(1,1,3,3-テトラメチル-3-フェニルジシロキサニル)ビニル)ピリミジン(300 mg、0.95 mmol)との混合物のDCM溶液(6 mL)に、室温でアルゴン雰囲気下において10% Pd/C(30 mg、10% w/w)を添加した。得られた溶液を、室温で6時間にわたり水素雰囲気下において攪拌した。この反応混合物をCeliteのパッドで濾過し、この濾液を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~35%酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、261 mg (85%収率)の表題化合物を白色の半固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 9.47 (br. s、2H)、7.49 (dd、J = 1.96、6.85 Hz、2H)、7.32–7.39 (m、3H)、3.23 (t、J = 5.62 Hz、4H)、2.30 (dd、J = 4.65、8.56 Hz、2H)、1.73–1.81 (m、2H)、1.15–1.25 (m、1H)、0.78–0.86 (m、2H)、0.28 (s、6H)、0.05 (s、6H)；MS (ES⁺)：m/z = 322.10 [M+]⁺；LCMS：t_R = 2.32分。

20

実施例15、実施例16、及び実施例17：

30

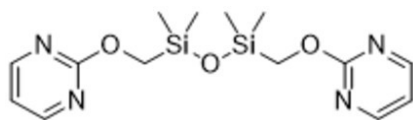
【化75】



40

1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ビス((ピリミジン-2-イルオキシ)メチル)ジシロキサン [実施例15]：

【化 76】

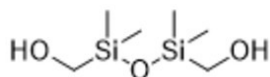


【0184】

(1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル) ジメタノール (1 g、5.14 mmol) 及び 2-クロロピリミジン (1.17 g、10.2 mmol) の THF 溶液 (10 mL) に、ナトリウム (236 mg、10.2 mmol) を室温で添加し、30 分にわたり 60 °C に加熱した。この反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、Celite のパッドで濾過し、この濾液を真空中で濃縮させて粗製化合物 (PLF-B-65 と Int-5 との混合物) をもたらし、これを、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィ、続いて逆相 Combiflash カラムクロマトグラフィによって精製及び分離して、625 mg (35 % 収率) の表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.54–8.59 (m、4H)、7.08 (d、J = 1.96 Hz、2H)、3.97 (d、J = 1.47 Hz、4H)、0.15 (d、J = 1.96 Hz、12H)、¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ = 8.50 (d、J = 2.45 Hz、4H)、6.87–6.91 (m、2H)、4.03 (s、4H)、0.24 (s、12H)；MS (ES⁺)：m/z = 351.10 [M+H]⁺；LCMS：t_R = 3.12 分。

(1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル) ジメタノール [実施例 17]：

【化 77】

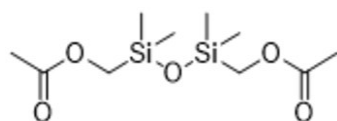


【0185】

(1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル) ビス(メチレン)ジアセテート (12 g、43.1 mmol) のメタノール溶液 (480 mL) に、濃 HCl (1.2 mL) を室温で添加し、24 時間攪拌した。この反応混合物を固形の炭酸水素ナトリウムと共に攪拌し、真空中で濃縮させ、この残渣をエーテル中で攪拌し、濾過した。この濾液を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0～5 % メタノール / DCMS 溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、7.5 g (90 % 収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 3.99–4.05 (m、2H)、3.01 (s、4H)、0.00 (s、12H)、¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ = 3.34 (s、4H)、0.15 (s、12H)；MS (ES⁺)：m/z = 195.00 [M+]⁺；LCMS：t_R = 1.60 分。

(1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル) ビス(メチレン)ジアセテート [実施例 17]：

【化 78】



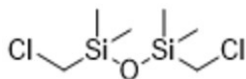
【0186】

酢酸 (6.9 mL、121.1 mmol) のキシレン溶液 (140 mL) に、トリエチルアミン (16.9 mL、121.1 mmol)、1, 3-ビス(クロロメチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン (14 g、60.5 mmol) を室温で投入し、14 時間にわたって 140 °C に加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、ジエチル

エーテルで希釈させ、沈殿した固体を濾過した。この濾液を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、5～15%酢酸エチル／*n*-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、12.6g (75%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400MHz、DMSO-*d*₆) δ = 3.60 (s、4H)、1.94 (s、6H)、0.06 (s、12H)；¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ = 3.71 (s、4H)、2.06 (s、6H)、0.16 (s、12H)。

1, 3-ビス(クロロメチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン(2)：

【化79】



10

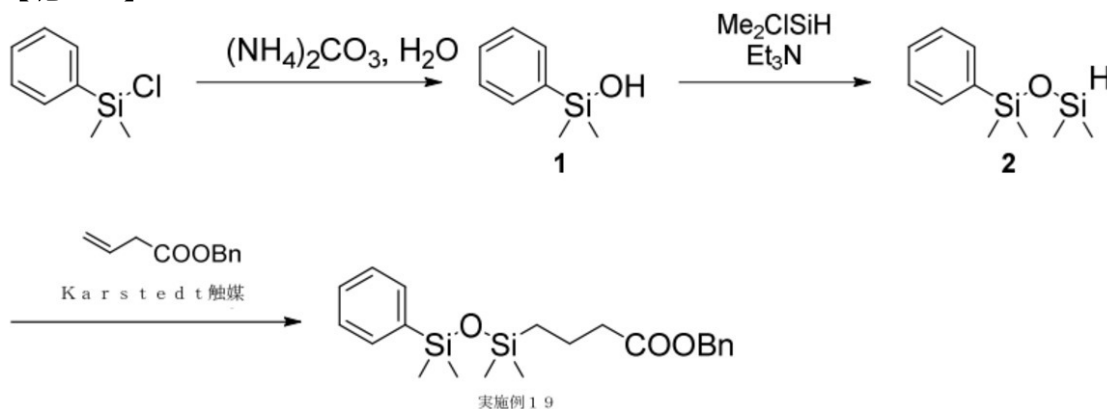
【0187】

氷冷ピリジン(12.4mL、139.7mmol)及びH₂O(1.25mL、69.8mmol)のTHF溶液(600mL)に、クロロ(クロロメチル)ジメチルシラン(20g、139.7mmol)を滴下投入し、室温で1時間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、この濾液を真空中で濃縮させて、14.4gの表題化合物を無色の油として得た。この粗製化合物を、さらなる精製または分析なしで次のステップに使用した。

実施例19：

【化80】

20



30

ベンジル4-(1, 1, 3, 3-テトラメチル-3-フェニルジシロキサニル)ブタノエート[実施例19]：

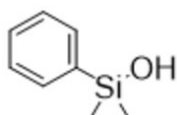
【0188】

触媒量のKarstedt触媒(白金-ジビニルテトラメチルジシロキサン錯体のキシレン溶液、Pt約2%、10mg)を、化合物2(2.1g、10mmol)及びベンジル2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)アクリレート(1.7g、10mmol)の乾燥トルエン溶液(5mL)に添加した。この反応混合物を、70℃で2時間にわたり窒素雰囲気下で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、この残渣をシリカゲル(ヘキサン：EtOAc=50：1)でのフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物(2.7g、70.0%収率)を油として得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃)：δ 7.45～7.50 (m、2H)、7.20～7.40 (m、9H)、5.06 (s、2H)、2.28 (t、J=7.6Hz、2H)、1.60 (m、2H)、0.50 (m、2H)、0.00 (m、6H)。

40

ジメチル(フェニル)シラノール(1)

【化81】



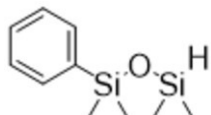
50

【0189】

炭酸アンモニウム（5.7 g、59.3 mmol）を含むエーテル（50 mL）及び飽和NaCl水溶液（20 mL）の急速に攪拌した懸濁液に、クロロジメチル（フェニル）シラン（5.0 g、29 mmol）を室温で5分かけて滴下添加した。この反応混合物をさらに10分間攪拌し、次に分離させた。そして水性層をエーテル（10 mL×3）で再抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮させて、1（4.5 g、約100%収率）を得、これを、さらなる精製なしで次のステップに使用した。

1, 1, 3, 3-テトラメチル-1-フェニルジシロキサン（2）

【化82】



10

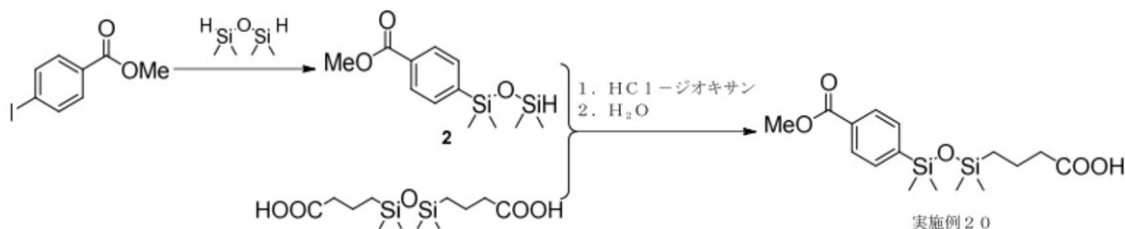
【0190】

化合物1（4.5 g、29 mmol）及びトリエチルアミン（5.9 g、58 mmol）を含むDCMの攪拌溶液（20 mL）に、クロロジメチルシラン（2.8 g、29 mmol）を室温で添加した。この反応混合物を30分間攪拌した。この混合物を飽和NaCl水溶液（10 mL×2）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮させて、2（3.5 g、57.6%収率）を得、これを、さらなる精製なしで次のステップに使用した。

20

実施例20：

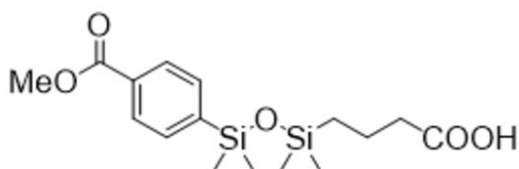
【化83】



4-（3-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン）ブタン酸〔実施例20〕：

30

【化84】



【0191】

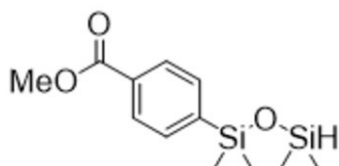
化合物3（2.6 g、9 mmol）と1, 3-ビス（3-カルボキシプロピル）テトラメチルジシロキサン（3.4 g、11 mmol）との混合物のジオキサン溶液（5 mL）に、HCl-ジオキサン溶液（5 N、10 mL）を室温で添加した。この反応混合物を2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。この残渣をACN（10 mL）中に溶解させ、続いてH₂O（約0.5 mL）を添加した。この混合物を3時間攪拌した。溶媒を回転蒸発によって除去した。この粗製生成物をシリカゲル（ヘキサン：EtOAc = 20：1）でのカラムクロマトグラフィによって精製して、所望物（3.0 g、88.3%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ 7.93（d、J = 8.4 Hz、2H）、7.53（d、J = 8.4 Hz、2H）、3.85（s、3H）、2.28（t、2H）、1.58（m、2H）、0.51（m、2H）、0.35（s、6H）、0.04（s、6H）。C₁₆H₂₆O₅Si₂のESI。実測値353.29 [M-H]⁻。

40

メチル4-〔ジメチルシリルオキシ（ジメチル）シリル〕ベンゾエート（2）

50

【化 8 5】

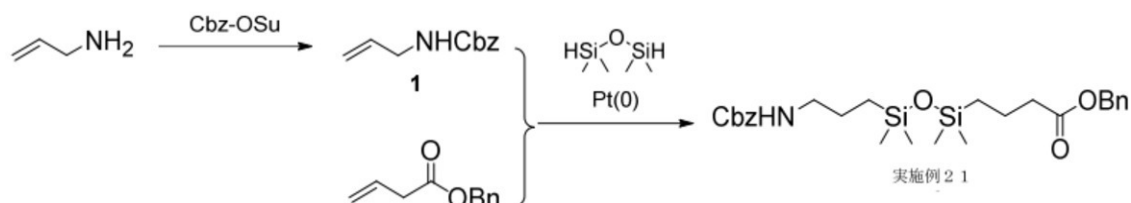


【0192】

メチル 4-ヨードベンゾエート (3.0 g、11 mmol) の乾燥トルエン溶液 (15 mL) に、DIEA (2.95 g、23 mmol) を添加し、続いて、Pd (P (t Bu)₃)₂ (291 mg、0.57 mmol) 及び 1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン (2.3 g、17 mmol) を、窒素雰囲気下において 0 °C で添加した。この反応混合物を 2 時間攪拌し、次に水 (20 mL) でクエンチした。有機相を分離させ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮乾固させて化合物 1 (2.6 g、88.1 % 収率) を得、これを、さらなる精製なしで次のステップに使用した。

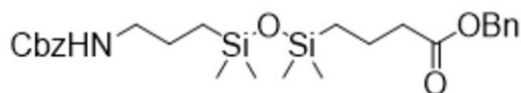
実施例 21:

【化 8 6】



ベンジル 4- (3- (3- ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) プロピル) - 1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン] ブタノエート [実施例 21] :

【化 8 7】

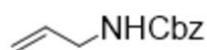


【0193】

化合物 1 (1.9 g、10.0 mmol) とジメチルシリルオキシ (ジメチル) シラン (1.3 g、10.0 mmol) との混合物のトルエン溶液 (5 mL) に、Pt (0) (Karstedt 触媒、15 mg) を、窒素雰囲気下において室温で添加した。その後、この混合物にベンジルブター 3-エノエート (1.8 g、10.0 mmol) を添加した。この反応混合物を 80 °C に加熱し、2 時間攪拌した。反応が完了したことを GC-MS 分析によって判断し、次に濃縮させた。この粗製生成物をシリカゲル (ヘキサン: EtOAc = 40:1) でのカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物 (1.2 g、64.5 % 収率) を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : δ 7.33 ~ 7.38 (m、10H)、5.12 ~ 5.14 (m、4H)、4.93 (s、1H)、3.17 (m、2H)、2.40 (m、2H)、1.68 (m、3H)、1.52 (m、2H)、0.95 (d、J = 7.5 Hz、1H)、0.51 ~ 0.57 (m、4H)、0.05 ~ 0.13 (m、12H)。C₂₆H₃₉NO₅Si₂ の ESI。実測値 502.5 [M+H]⁺。

ベンジルアリルカルバメート (1)

【化 8 8】



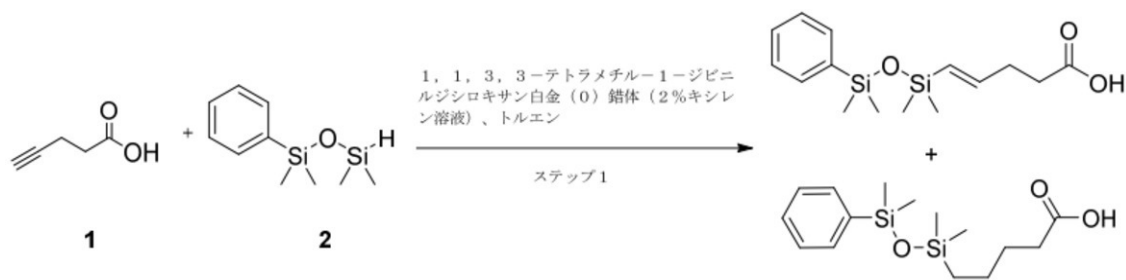
【0194】

アリルアミン (2.7 g、54 mmol) 及び Na₂CO₃ (12.5 g、118 mmol) を含むアセトニトリル (50 mL) 及び H₂O (100 mL) の懸濁液に、Cbz-OSu (13.7 g、58.8 mmol) を室温で添加した。この反応混合物を 2 時間

攪拌し、次に H_2O (100 mL) で希釈した。この混合物を EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮させて化合物 1 (9.1 g、88.2% 収率) を得た。

実施例 24 :

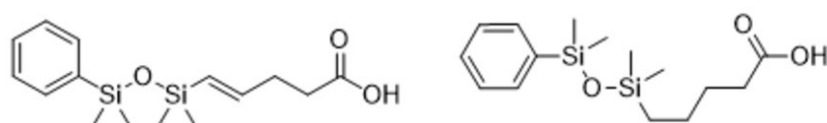
【化 89】



実施例 24

(E) 及び (Z) - 5 - (1, 1, 3, 3 - テトラメチル - 3 - フェニルジシロキサンニル) ペンタ - 4 - エン酸 [実施例 24] :

【化 90】

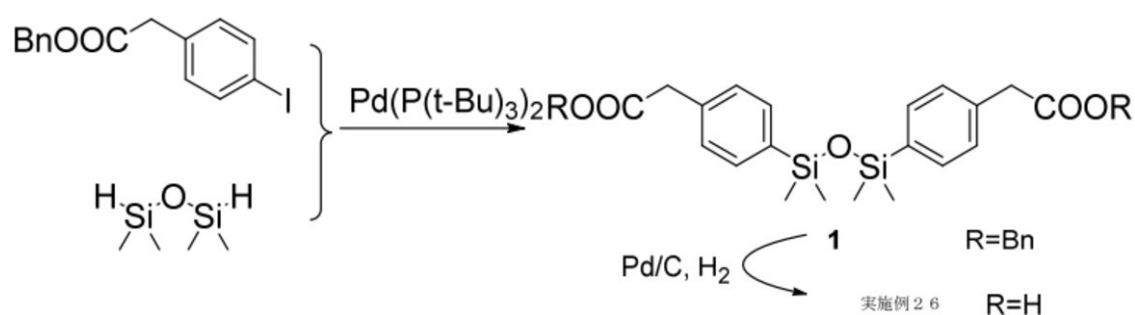


【0195】

ペンタ - 4 - イン酸 (1 g、10.19 mmol) のトルエン溶液 (10 mL) に、1, 1, 3, 3 - テトラメチル - 1 - フェニルジシロキサン (2.14 g、10.19 mmol) を投入し、室温で 30 分間アルゴンでパージした。得られた溶液に、1, 1, 3, 3 - テトラメチル - 1 - ジビニルジシロキサン白金 (0) 錯体をキシレンに溶かした 2% 溶液 (12.1 mL、0.51 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、5 ~ 20% 酢酸エチル / n - ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、2.5 g (80% 収率) の表題化合物のトランス - シス異性体を無色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.97 (br. s、2H)、7.26 - 7.49 (m、10H)、6.02 (d、 J = 18.59 Hz、2H)、5.46 - 5.58 (m、2H)、2.22 (d、 J = 15.65 Hz、8H)、0.20 及び 0.22 (2s、12H)、0.01 及び 0.03 (2s、12H)、 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 7.33 - 7.59 (m、10H)、6.09 (d、 J = 19.07 Hz、2H)、5.55 - 5.72 (m、2H)、2.45 (d、 J = 14.67 Hz、8H)、0.34 及び 0.32 (2s、12H)、0.15 及び 0.13 (2s、12H) ; MS (ESI⁺) : m/z = 291.00 [$\text{M}-18$]⁺ ; LCMS : t_R = 3.42 分。

実施例 26 :

【化 91】



10

20

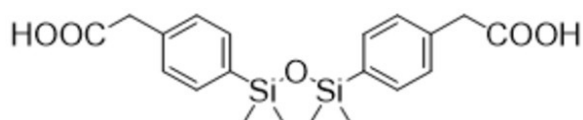
30

40

50

2, 2'-((1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(4, 1-フェニレン))二酢酸 [実施例 26] :

【化 9 2】

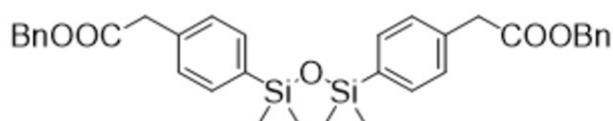


【0196】

化合物 1 (900 mg、1.5 mmol) を室温でメタノール (20 mL) 中に溶解させ、続いて Pd/C (10%、500 mg) を添加した。この反応物を H₂ 下で 5 時間攪拌した。この混合物を濾過し、この濾液を濃縮乾固させて、所望の生成物 (403 mg、66.8% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) : δ 7.46 (d、J = 8.0 Hz、4H)、7.25 (d、J = 8.0 Hz、4H)、3.56 (s、4H)、0.30 (s、12H)。C₂₀H₂₆O₅Si₂ の ESI。実測値 401.47 [M-H]⁻。

ジベンジル 2, 2'-((1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(4, 1-フェニレン))ジアセテート (1)

【化 9 3】

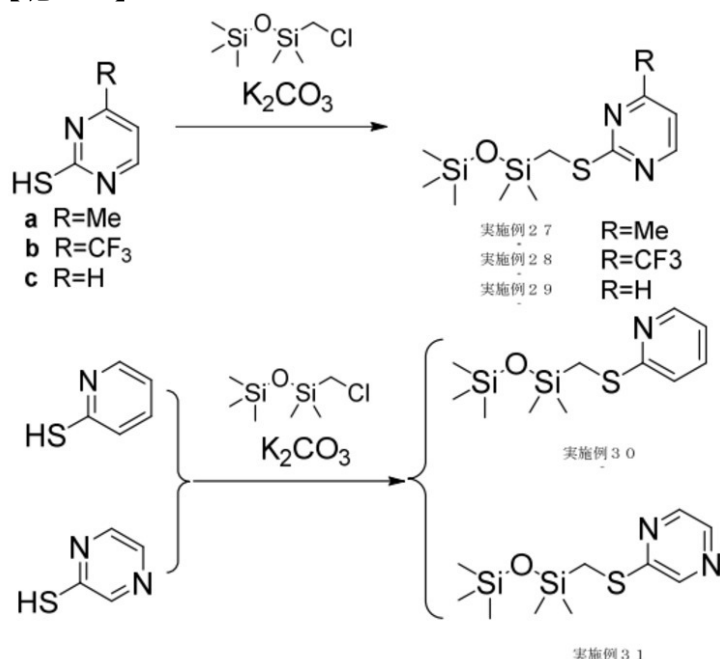


【0197】

化合物ベンジル 2-(4-ヨードフェニル)アセテート (1.15 g、3 mmol) を、1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン (225 mg、1.5 mmol) の THF 溶液 (40 mL) に窒素雰囲気下で添加した。その後、この混合物に Pd(P(t-Bu)₃)₂ (4 mg) を添加し、続いて DIEA (800 mg、6.5 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。この混合物を濃縮乾固させ、この残渣を分取 HPLC によって精製して、1 (975 mg、65% 収率) を得た。

実施例 27、実施例 28、実施例 29、実施例 30、及び実施例 31 :

【化 9 4】



4-メチル-2-((1, 1, 3, 3, 3-ペンタメチルジシロキサニル)メチル)チオピリミジン [実施例 27] :

10

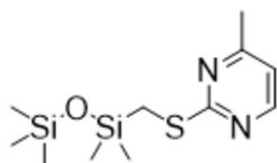
20

30

40

50

【化 9 5】

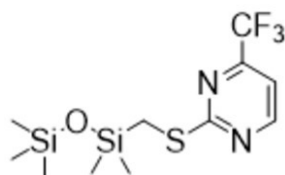


【0198】

4-メチルピリミジン-2-チオール (2.5 g、15.4 mmol) 及び 18-クラウン-6 (0.21 g、0.8 mmol) のトルエン溶液 (50 mL) に、 K_2CO_3 (4.3 g、31 mmol) を添加した。この混合物を 120℃ で 1 時間攪拌した。次に、クロロメチルペンタメチルジシロキサン (3.0 g、15.2 mmol) 及び NaI (0.12 g、0.8 mmol) を添加した。この混合物を 120℃ でもう 4 時間攪拌した。室温に冷ました後、固体を濾過した。この濾液を濃縮乾固させた。この残渣をシリカゲル (EtOAc / ヘキサン = 1 : 50 ~ 1 : 30) でのフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物 (3.1 g、68.2% 収率) を得た。 1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 8.24 ~ 8.25 (d、 $J = 5.2$ Hz、1H)、6.68 ~ 6.70 (d、 $J = 5.2$ Hz、1H)、2.33 (s、3H)、2.31 (s、2H)、0.10 (s、6H)、0.00 (s、9H)。 $C_{11}H_{22}N_2OSSi_2$ の ESI。実測値 287.63 [M+H]⁺。

2-((1, 1, 3, 3, 3-ペンタメチルジシロキサニル)メチル)チオ)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン [実施例 28] :

【化 9 6】

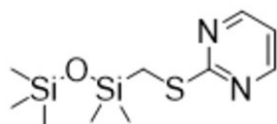


【0199】

実施例 27 を合成するためのものと同じ手順に従って、4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-チオールから実施例 28 (1.6 g、75.3% 収率) を調製した。 1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 8.62 ~ 8.64 (d、 $J = 4.8$ Hz、1H)、7.14 ~ 7.15 (d、 $J = 4.8$ Hz、1H)、2.34 (s、2H)、0.10 (s、6H)、0.00 (s、9H)。 $C_{11}H_{19}F_3N_2OSSi_2$ の ESI。実測値 341.41 [M+H]⁺。

2-((1, 1, 3, 3, 3-ペンタメチルジシロキサニル)メチル)チオ)ピリミジン [実施例 29] :

【化 9 7】



【0200】

化合物実施例 27 と同じ手順に従って、ピリミジン-2-チオールから実施例 29 (5.6 g、78.8% 収率) を調製した。 1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 8.42 (s、1H)、8.41 (s、1H)、6.83 ~ 6.86 (t、1H)、2.31 (s、2H)、0.10 (s、6H)、0.00 (s、9H)。 $C_{10}H_{20}N_2OSSi_2$ の ESI。実測値 273.58 [M+H]⁺。

2-((1, 1, 3, 3, 3-ペンタメチルジシロキサニル)メチル)チオ)ピリジン [実施例 30] :

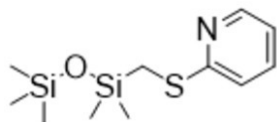
10

20

30

40

【化 9 8】



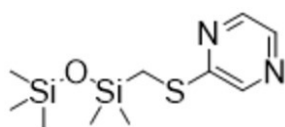
【0 2 0 1】

化合物実施例 27 と同じ手順に従って、ピリジン-2-チオールから実施例 30 (1.6 g、75.6% 収率) を調製した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 8.31 (m、1H)、7.34~7.38 (m、1H)、7.10~7.16 (m、1H)、6.83~6.87 (m、1H)、2.28 (s、2H)、0.10 (s、6H)、0.00 (s、9H)。C₁₁H₂₁NOSSi₂ の ESI。実測値 272.2 [M+H]⁺。

10

2-((1,1,3,3,3-ペンタメチルジシロキサニル)メチル)チオ)ピラジン [実施例 31] :

【化 9 9】



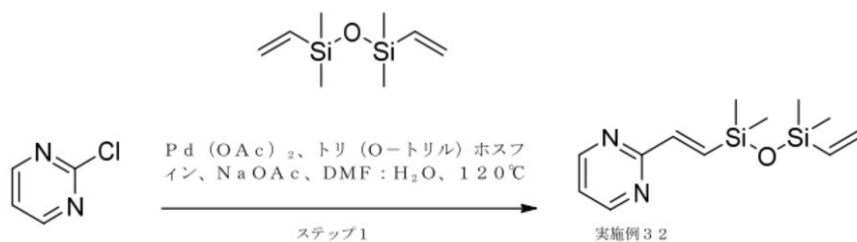
【0 2 0 2】

化合物実施例 27 と同じ手順に従って、ピラジン-2-チオールから実施例 31 (3.5 g、75.3% 収率) を調製した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 8.39~8.40 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.25~8.26 (m、1H)、8.07~8.08 (d、J=2.4 Hz、1H)、2.26 (s、2H)、0.10 (s、6H)、0.00 (s、9H)。C₁₀H₂₀N₂OSSi₂ の ESI。実測値 273.65 [M+H]⁺。

20

実施例 32 :

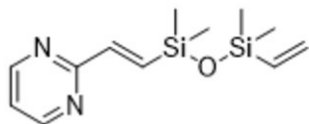
【化 1 0 0】



30

(E)-2-((2-((1,1,3,3-テトラメチル-3-ビニルジシロキサニル)ビニル)ピリミジン [実施例 32] :

【化 1 0 1】



40

【0 2 0 3】

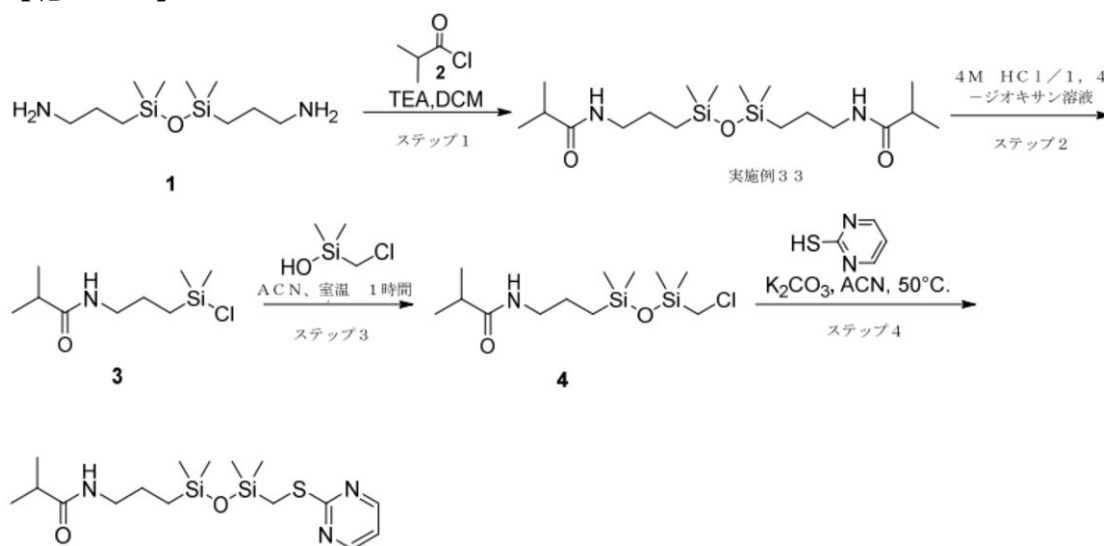
2-クロロピリミジン (10 g、87.3 mmol) の DMF 溶液 (200 mL) に、1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジビニルジシロキサン (24.4 g、131.0 mmol)、酢酸パラジウム (1.96 g、8.73 mmol)、トリ(tert-ブチル)ホスフィン (5.3 g、17.4 mmol)、及び酢酸ナトリウム (21.4 g、262.0 mmol) の H₂O 溶液 (10 mL) を室温で投入し、14 時間にわたって 120°C に加熱した。この反応混合物を H₂O 及び DCM で希釈し、形成された乳濁液を Celite のパッドで濾過した。分離した有機層を H₂O で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥さ

50

せ、濾過し、真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィ、続いてCombiflashカラムクロマトグラフィによって精製して、3.40g (15%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.80 (d, J = 4.89 Hz, 2H)、7.38 (t, J = 4.89 Hz, 1H)、7.30 (d, J = 19.07 Hz, 1H)、6.98 (d, J = 18.59 Hz, 1H)、6.10–6.17 (m, 1H)、5.97 (dd, J = 3.91, 14.67 Hz, 1H)、5.73–5.81 (m, 1H)、0.24 (s, 6H)、0.16 (s, 6H)、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.60–8.77 (m, 2H)、7.38 (d, J = 19.07 Hz, 1H)、7.12 (d, J = 8.80 Hz, 2H)、6.09–6.22 (m, 1H)、5.95 (d, J = 14.18 Hz, 1H)、5.71–5.79 (m, 1H)、0.26 (s, 6H)、0.18 (s, 6H); MS (ES⁺): m/z = 265.07 [M+H]⁺; LCM S: t_R = 3.72分。

実施例33及び実施例34:

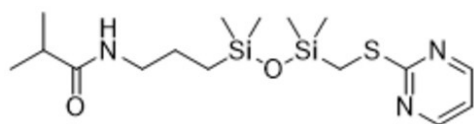
【化102】



実施例34

N-(3-(1,1,3,3-テトラメチル-3-((ピリミジン-2-イルチオ)メチル)ジシロキサニル)プロピル)イソブチルアミド [実施例34]:

【化103】



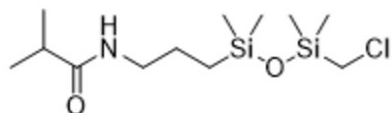
【0204】

ピリミジン-2-チオール (91 mg, 0.81 mmol) のアセトニトリル溶液 (10 mL) に、炭酸カリウム (111 mg, 0.81 mmol) 及び N-(3-(3-(クロロメチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)プロピル)イソブチルアミド (250 mg, 0.81 mmol) を室温で投入し、3時間にわたって 50°C にさらに加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、20~40% 酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、280 mg (90%収率)の無色の油を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.57 (d, J = 4.89 Hz, 2H)、7.62 (br. s, 1H)、7.14 (t, J = 4.89 Hz, 1H)、2.89–2.97 (m, 2H)、2.32 (s, 2H)、2.20–2.29 (m, 1H)、1.33 (td, J = 7.70, 15.90 Hz, 2H)、0.92 (d, J = 6.85 Hz, 6H)、0.39–0.47 (m, 2H)、0.11 (s, 6H)、0.050 (s, 6H)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.51 (d, J = 3.91 Hz, 2H)、6.95 (br. s, 1H)、3.22 (d, J = 6.36 Hz, 2H)、2.42 (s, 2H)、2.27–2.37 (m, 1H)、1.54 (d, J = 7.34 Hz, 2H)、1.15 (d, J = 6.36 Hz, 6H)、0.50–0.58 (m, 2H)、0.21 (s, 6H)、0.09 (s, 6H); MS (ESI): m/z = 385.85 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; LCMS: t_R = 3.43 分。

N-(3-(3-(クロロメチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1-イル)プロピル)イソブチルアミド (4):

【化104】



10

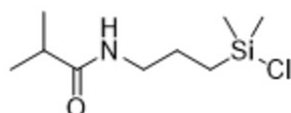
【0205】

N-(3-(クロロジメチルシリル)プロピル)イソブチルアミド (569 mg, 2.57 mmol) のアセトニトリル溶液 (10 mL) に、(クロロメチル)ジメチルシラノール (319 mg, 2.57 mmol) を投入し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、ジエチルエーテル中に溶解させ、濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、10～40%酢酸エチル/ n -ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、557 mg (70%収率) の表題化合物を無色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.62 (br. s, 1H)、2.88–2.96 (m, 2H)、2.78 (s, 2H)、2.21–2.29 (m, 1H)、1.27–1.36 (m, 2H)、0.91 (d, J = 6.85 Hz, 6H)、0.39–0.46 (m, 2H)、0.09 (s, 6H)、0.00 (s, 6H)。

20

N-(3-(クロロジメチルシリル)プロピル)イソブチルアミド (3):

【化105】



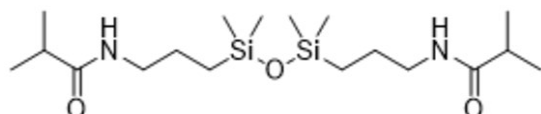
30

【0206】

N, N'-(1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(プロパン-3, 1-ジイル)ビス(2-メチルプロパンアミド) (1 g, 2.57 mmol) のジオキサン:HCl 溶液 (4 M, 10 mL) を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、569 mg の表題化合物を無色の油としてもたらした。この粗製化合物を、さらなる精製及び分析なしで次のステップに使用した。

N, N'-(1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(プロパン-3, 1-ジイル)ビス(2-メチルプロパンアミド) [実施例33]:

【化106】



40

【0207】

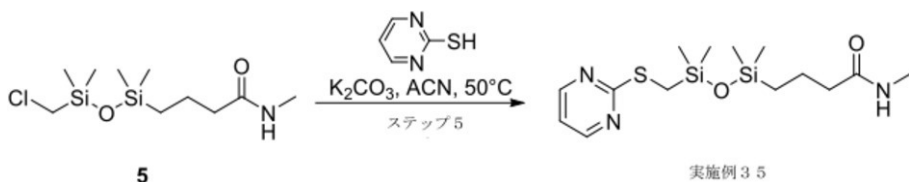
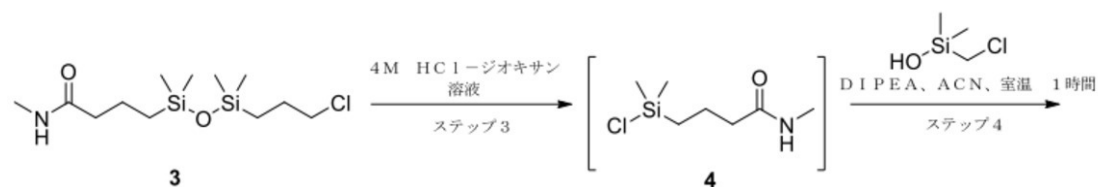
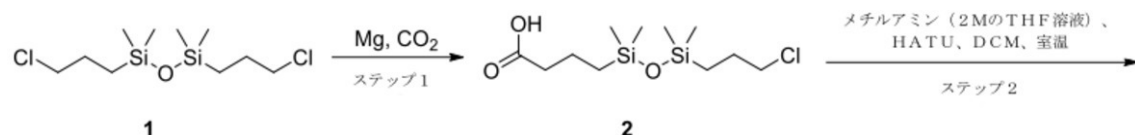
0℃の3, 3'-(1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(プロパン-1-アミン) (1 g, 4.03 mmol) のDCM溶液 (10 mL) に、トリエチルアミン (1.4 mL, 10.0 mmol) 及び塩化イソブチリル (0.92 mL, 8.80 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、この濾液を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、

50

10～40%酢酸エチル／*n*-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、1.25g(80%収率)の表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-*d*₆) δ=7.66(br.s、2H)、2.95(d、J=6.36Hz、4H)、2.29(t、J=6.60Hz、2H)、1.31-1.40(m、4H)、0.95(d、J=6.85Hz、12H)、0.38-0.47(m、4H)、0.00(s、12H)；MS-ELSD(ES⁺)：m/z=411.00[M+Na]⁺；LCMS：t_R=2.72分。

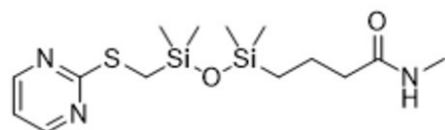
実施例35：

【化107】



N-メチル-4-(1,1,3,3-テトラメチル-3-((ピリミジン-2-イルチオ)メチル)ジシロキサニル)ブタンアミド [実施例35]：

【化108】

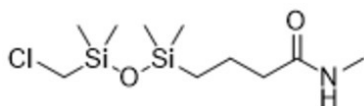


【0208】

4-(3-(クロロメチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)-N-メチルブタンアミド(200mg、0.71mmol)のアセトニトリル溶液(10mL)に、炭酸カリウム(147mg、1.06mmol)及びピリミジン-2-チオール(79mg、0.71mmol)を室温で投入し、2時間にわたって50℃に加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、酢酸エチルで希釈し、15分間攪拌した。この固体を濾過し、この濾液を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、40～50%酢酸エチル／*n*-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、58mg(23%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-*d*₆) δ=8.57(d、J=4.89Hz、2H)、7.61(br.s、1H)、7.14(t、J=4.89Hz、1H)、2.49(d、J=4.40Hz、2H)、2.33(s、2H)、1.99(t、J=7.34Hz、2H)、1.41-1.50(m、3H)、0.39-0.46(m、2H)、0.11(s、6H)、0.00(s、6H)；MS(ESMS)：m/z=380.00[M+Na]⁺。

4-(3-(クロロメチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)-N-メチルブタンアミド(5)：

【化109】



【0209】

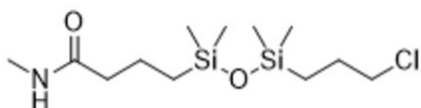
4-(3-(3-クロロプロピル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)-N-メチルブタンアミド(450mg、1.45mmol)のジオキサン：HCl溶液(4M、10mL)を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製のクロロ中間体をもたらし、これを精製せずにさらに使用した。この粗製中間体をアセトニトリル(10mL)中に溶解させ、続いてDIEA(0.5mL、2.91mmol)及び(クロロメチル)ジメチルシラノール(361mg、2.91mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、30～60%酢酸エチル／n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、204mg(50%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ=7.66(br. s、1H)、2.54(d、J=4.40Hz、3H)、2.05(t、J=7.34Hz、2H)、1.66-1.76(m、1H)、1.46-1.56(m、2H)、0.56-0.63(m、1H)、0.43-0.51(m、2H)、0.15(s、3H)、0.06(s、6H)、0.04(s、3H)。

10

4-(3-(3-クロロプロピル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)-N-メチルブタンアミド(3)：

20

【化110】



【0210】

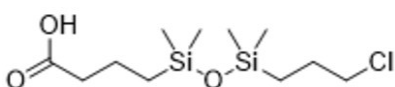
4-(3-(3-クロロプロピル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)ブタン酸(750mg、2.53mmol)のジクロロメタン溶液(10mL)に、炭酸カリウム(699mg、5.06mmol)、HATU(1.24g、3.29mmol)、2Mメチルアミン／THF溶液(2.5mL、5.06mmol)を投入し、室温で3時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、30～60%酢酸エチル／n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、469mg(60%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ=7.62(br. s、1H)、3.56(t、J=5.96Hz、2H)、2.51(br. s、3H)、2.01(t、J=6.68Hz、2H)、1.68(d、J=6.68Hz、2H)、1.47(d、J=6.68Hz、2H)、0.57(d、J=8.11Hz、2H)、0.43(d、J=7.63Hz、2H)、0.01(br. s、12H)。

30

4-(3-(3-クロロプロピル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)ブタン酸(2)：

40

【化111】



【0211】

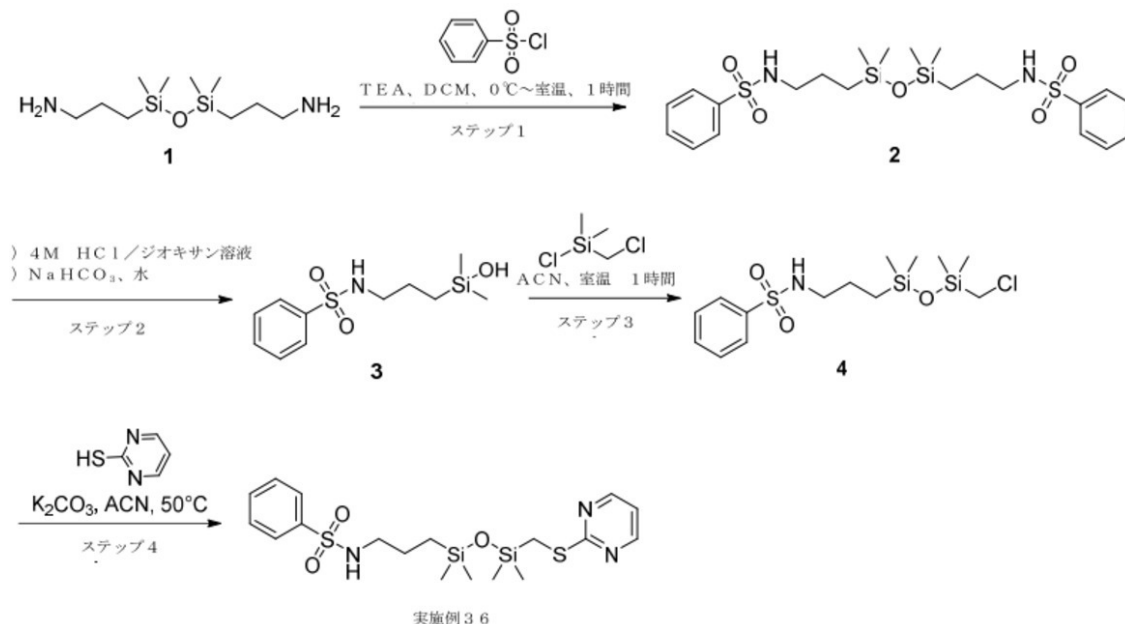
マグネシウム(183mg、7.65mmol)のTHF溶液(10mL)に、ひとつまみのヨウ素及び1,3-ビス(3-クロロプロピル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン(1g、3.48mmol)を室温で滴下添加し、2時間にわたって60℃にさらに加熱した。得られた溶液をゆっくりと-78℃に冷却し、ドライアイス投入した。この反応混合物を室温に温め、希塩酸溶液でクエンチし、酢酸エチル(3×25mL

50

）で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、40～50%酢酸エチル／*n*-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、772mg（75%収率）の表題化合物を無色の油として得た。 ^1H NMR（400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ = 11.95（br. s、1H）、3.52–3.66（m、3H）、2.21（t、 J = 6.44Hz、2H）、1.53（d、 J = 6.68Hz、2H）、0.47–0.63（m、5H）、0.04（br. s、12H）。

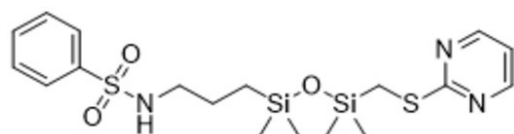
実施例36：

【化112】



N-（3-（1，1，3，3-テトラメチル-3-（（ピリミジン-2-イルチオ）メチル）ジシロキサニル）プロピル）ベンゼンスルホンアミド〔実施例36〕：

【化113】

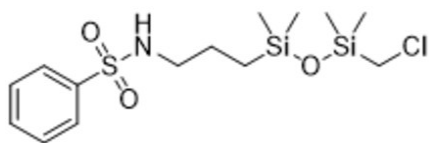


【0212】

N-（3-（3-（クロロメチル）-1，1，3，3-テトラメチルジシロキサニル）プロピル）ベンゼンスルホンアミド（600mg、1.57mmol）のアセトニトリル溶液（10mL）に、炭酸カリウム（326mg、2.36mmol）及びピリミジン-2-チオール（177mg、1.57mmol）を室温で投入し、3時間にわたって50℃に加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、酢酸エチルで希釈し、15分間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、この濾液を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、20～40%酢酸エチル／*n*-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、359mg（50%収率）の表題化合物を無色の油として得た。 ^1H NMR（400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ = 8.63（d、 J = 4.89Hz、2H）、7.79（d、 J = 6.85Hz、2H）、7.55–7.66（m、4H）、7.20（t、 J = 4.89Hz、1H）、2.67–2.75（m、2H）、2.36（s、2H）、1.36（td、 J = 7.83、15.65Hz、2H）、0.38–0.48（m、2H）、0.14（s、6H）、0.00（s、6H）；MS（ELSD）： m/z = 411.00 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ；LCMS： t_R = 2.72分。

N-（3-（3-（クロロメチル）-1，1，3，3-テトラメチルジシロキサニル）プロピル）ベンゼンスルホンアミド（4）：

【化 1 1 4】

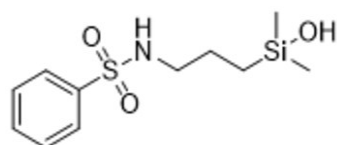


【0 2 1 3】

N-(3-(ヒドロキシジメチルシリル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド (600 mg、2.19 mmol) のアセトニトリル溶液 (10 mL) に、クロロ (クロロメチル) ジメチルシラン (312 mg、2.19 mmol) を投入し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、15～25%酢酸エチル／n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、626 mg (75%収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 7.78 (d、J = 6.20 Hz、2H)、7.60 (d、J = 6.20 Hz、4H)、2.81 (br. s、2H)、2.71 (d、J = 5.72 Hz、2H)、1.35 (br. s、2H)、0.43 (d、J = 7.15 Hz、2H)、0.11 (br. s、6H)、0.00 (br. s、6H)。

N-(3-(ヒドロキシジメチルシリル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド (3) :

【化 1 1 5】

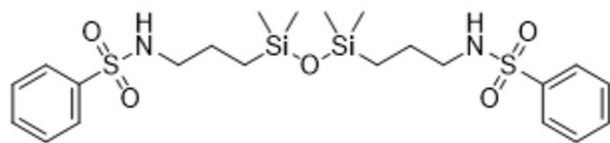


【0 2 1 4】

N, N'-(1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(プロパン-3, 1-ジイル)ジベンゼンスルホンアミド (1 g、1.89 mmol) の 4M HCl / ジオキサン溶液 (10 mL) を、室温で30分間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製のクロロ中間体をもたらし、これを精製せずにさらに使用した。この粗製中間体に、炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を添加し、室温で30分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、20～40%酢酸エチル／n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、672 mg (65%収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 7.85 (d、J = 6.68 Hz、2H)、7.67 (d、J = 7.15 Hz、4H)、5.36 (br. s、1H)、2.77 (d、J = 6.20 Hz、2H)、1.43 (br. s、2H)、0.45 (d、J = 7.15 Hz、2H)、0.00 (br. s、6H)。

N, N'-(1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(プロパン-3, 1-ジイル)ジベンゼンスルホンアミド (2) :

【化 1 1 6】



【0 2 1 5】

0℃の3, 3'-(1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(プロパン-1-アミン) (1 g、4.03 mmol) のジクロロメタン溶液 (50 mL) に、トリエチルアミン (1.4 mL、10.08 mmol) 及び塩化ベンゼンスルホニル (1.56 g、8.87 mmol) を投入し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、ジエチルエーテルで希釈し、15分間攪拌した。この固体を濾過し、この濾液を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、15～25%酢

10

20

30

40

50

実施例 37、実施例 38、実施例 39、及び実施例 40：

Int-4
アルデヒド

ステップ 1
 K_2CO_3 , ACN, 60°C
1時間

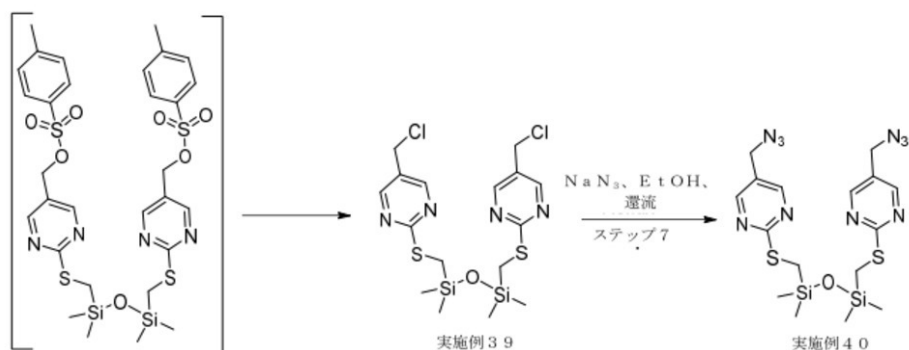
Int-5

ステップ 2
 NaBH_4 , EtOH

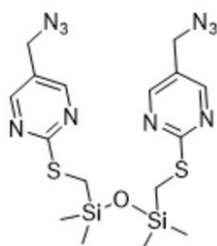
ステップ 3
 TsCl , DIPEA, DCM, 0~室温

実施例 37

実施例 38



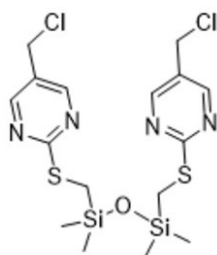
【化 1 1 8】



1, 3-ビス((5-(クロロメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン (1 g、3.267 mmol) のエタノール溶液 (50 mL) に、アジ化ナトリウム (1.84 g、6.535 mmol) を添加し、2 時間加熱還流した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製の残渣をもたらし、これをジエチルエーテル中で攪拌した。この懸濁液を濾過し、この濾液を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、酢酸エチル/n-ヘキサンで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、1.1 g (90% 収率) の表題化合物を灰白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.65 (s、4 H)、4.49 (s、4 H)、2.41 (s、4 H)、0.18 (s、12 H)；MS (ES⁺)：m/z = 256.00/256.05 モノマー [M+H]⁺；LCMS：t_R = 2.54/3.74 分。

1, 3-ビス ((5-(クロロメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン〔実施例 39〕:

【化 1 1 9】

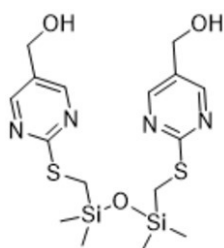


【0 2 1 7】

(((1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (スルファンジイル)) ビス (ピリミジン-2, 5-ジイル)) ジメタノール (15 g、33.93 mmol) の DCM 溶液 (200 mL) を 0℃ に冷却し、DIP EA (17.7 mL、101.8 mmol) 及び塩化トシル (14.2 g、67.87 mmol) を窒素雰囲気下で投入し、室温で 5 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、30～70% 酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、8.12 g (50% 収率) の表題化合物を灰白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.69 (s、4H)、4.77 (s、4H)、2.41 (s、4H)、0.18 (s、12H) ; MS (ES⁺) : m/z = 248.95 モノマー [M+H]⁺、231.00 モノマー [M-18]⁺ ; LCMS : t_R = 2.62 / 3.82 分。

(((1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (スルファンジイル)) ビス (ピリミジン-2, 5-ジイル)) ジメタノール [実施例 38] :

【化 1 2 0】

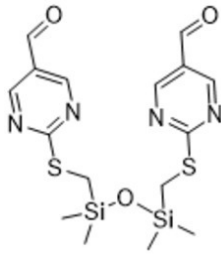


【0 2 1 8】

2, 2'-(((1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (スルファンジイル)) ビス (ピリミジン-5-カルバルデヒド) (22 g、50.22 mmol) のエタノール溶液 (150 mL) を 0℃ に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (1.89 g、50.22 mmol) を投入し、次に室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、40～100% 酢酸エチルで溶出するシリカゲルでのシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、15.54 (70% 収率) の表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.54 (s、4H)、5.34 (t、J = 5.55 Hz、2H)、4.46 (d、J = 5.31 Hz、4H)、2.40 (s、4H)、0.18 (s、12H) ; MS (ES⁺) : m/z = 443.20 [M+H]⁺ / 465.25 [M+Na]⁺ ; LCMS : t_R = 1.99 / 2.81 分。

2, 2'-(((1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (スルファンジイル)) ビス (ピリミジン-5-カルバルデヒド) [実施例 37] :

【化 1 2 1】

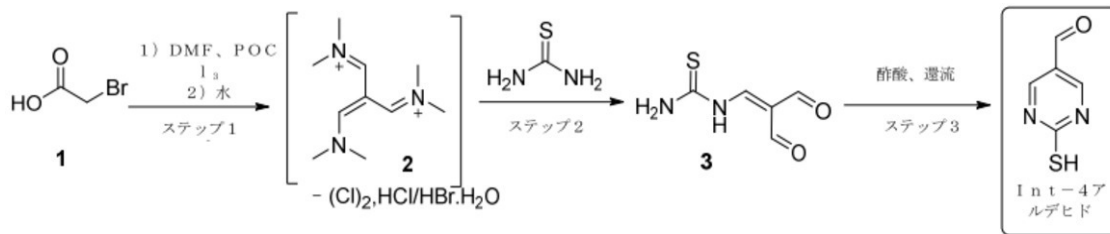


【0 2 1 9】

2-メルカプトピリミジン-5-カルバルデヒド (34.5 g、246.4 mmol) のアセトニトリル溶液 (100 mL) に、炭酸カリウム (102 g、739.2 mmol) 及び (クロロメチル) (エトキシ) ジメチルシラン (37.6 g、246.4 mmol) を添加し、60℃で1時間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、20～50%酢酸エチル／*n*-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、22.11 g (35%収率) の表題化合物を灰白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ = 9.93 (s、2H)、8.94 (s、4H)、2.43 (s、4H)、0.14 (s、12H) ; MS (ES⁺) : *m/z* = 229.00 モノマー [M+H]⁺ ; LCMS : *t*_R = 3.52 分。

Int-4 アルデヒド :

【化 1 2 2】

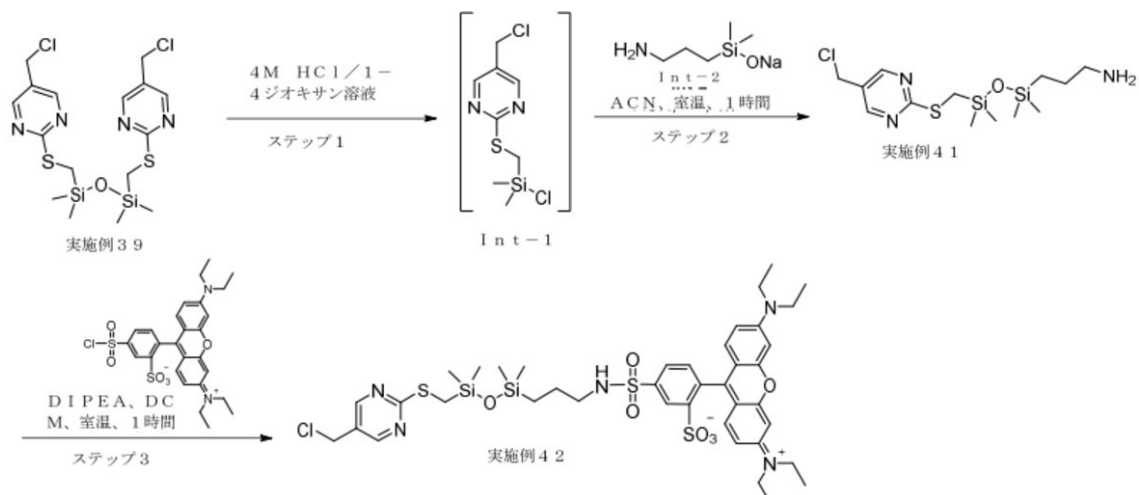


【0 2 2 0】

Int-4 アルデヒド (2-メルカプトピリミジン-5-カルバルデヒド) を、次の文献の調製法に従って調製した : Organic Letters 2014, 16, 1282-1285, 2014。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ = 14.33 (br. s、1H)、9.76 (s、1H)、8.70 (br. s、2H)、3.33 (br. s、1H)。

実施例 4 1 及び実施例 4 2 :

【化 1 2 3】



5-(N-(3-(3-((5-(クロロメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチ

10

20

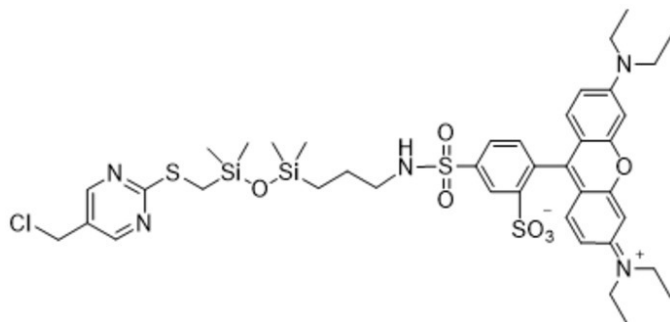
30

40

50

ル) - 1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル) プロピル) スルファモイル) - 2 - (6 - (ジエチルアミノ) - 3 - (ジエチルイミノ) - 3H-キサンテン-9-イル) ベンゼンスルホネート [実施例42] :

【化124】



10

【0221】

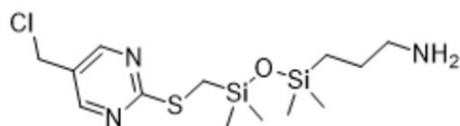
3 - (3 - ((5 - (クロロメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル) - 1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル) プロパン-1-アミン (40 mg、0.109 mmol) のDCM溶液 (5 mL) に、DIPEA (28 mg、0.20 mmol) 及び 5 - (クロロスルホニル) - 2 - (6 - (ジエチルアミノ) - 3 - (ジエチルイミノ) - 3H-キサンテン-9-イル) ベンゼンスルホネート (63 mg、0.101 mmol) を室温で添加し、1時間攪拌した。反応の完了をLCMSによって監視した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~10%メタノール/DCM溶液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、29 mg (30%収率) の表題化合物を青紫色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.65 (s、2H)、8.37-8.38 (m、1H)、7.87-7.91 (m、2H)、7.42 (d、J = 7.83 Hz、1H)、6.94-6.98 (m、3H)、6.90 (d、J = 1.47 Hz、2H)、4.73 (s、2H)、3.55-3.67 (m、8H)、2.75-2.83 (m、1H)、2.36 (s、2H)、1.44 (td、J = 7.70、15.90 Hz、2H)、1.14-1.21 (m、12H)、0.77-0.84 (m、2H)、0.43-0.51 (m、2H)、0.11-0.15 (m、6H)、0.01-0.04 (m、6H) ; MS (ES⁺) : m/z = 904.55 [M+H]⁺ ; LCMS : t_R = 3.66 分。

20

30

3 - (3 - ((5 - (クロロメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル) - 1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル) プロパン-1-アミン [実施例41] :

【化125】



【0222】

1, 3-ビス((5 - (クロロメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル) - 1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル) (1 g、2.0 mmol) の4M HCl/ジオキサン溶液 (20 mL) を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製反応混合物をもたらした。この粗製物をアセトニトリル (50 mL) 中に溶解させ、続いて75 mg 及び (3-アミノプロピル) ジメチルシラノレートナトリウム (638 mg、2.0 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~10%メタノール/DCM溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、500 mg (35%収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.69 (s、1H)、7.77 (br. s、1H)、4.76 (s、2H)、3.34 (br. s、2H)、2.89-3.03 (m、2H)、2.66-2.79 (m、1

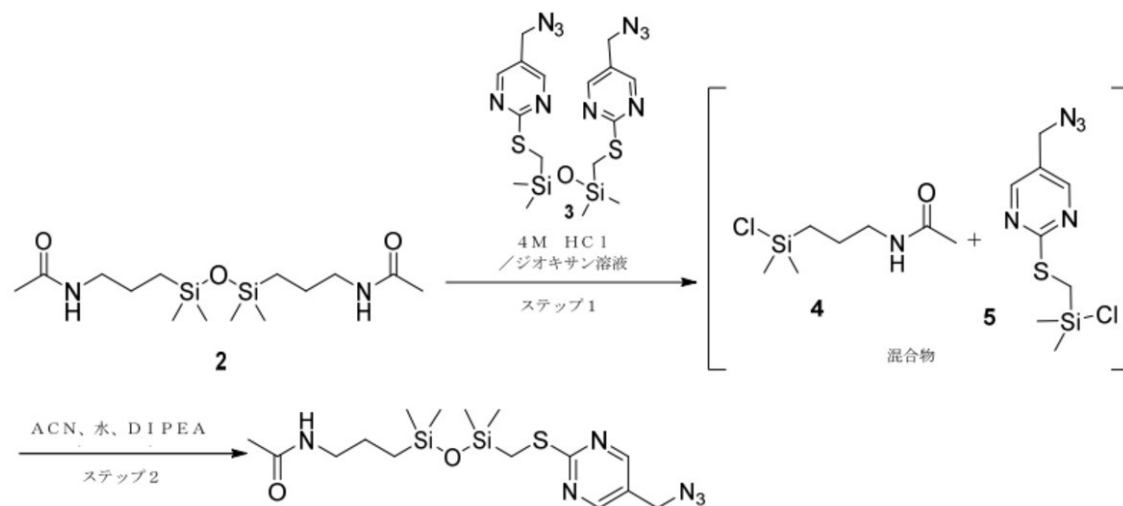
40

50

H)、2.40 (d、J=3.91 Hz、1H)、1.47-1.61 (m、1H)、0.92-1.00 (m、2H)、0.48-0.56 (m、1H)、0.17 (d、J=2.45 Hz、6H)、0.07 (d、J=4.89 Hz、6H)；MS (ES+)：m/z=364.10 [M+H]⁺；LCMS：t_R=2.20分。

実施例43：

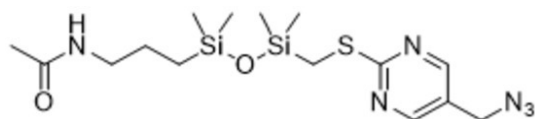
【化126】



実施例43

N-(3-(3-((5-(アジドメチル)ピリジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン)プロピル)アセトアミド [実施例43]：

【化127】

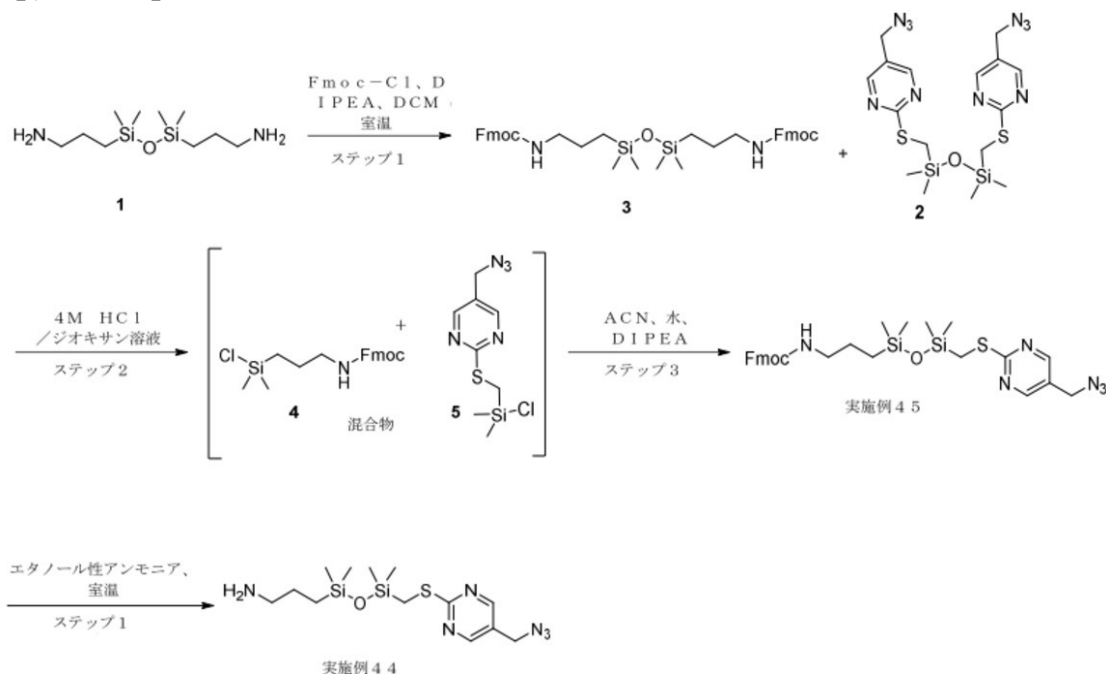


【0223】

N,N'-((1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1,3-ジイル)ビス(プロパン-3,1-ジイル))ジアセトアミド(400mg、1.2mmol)及び1,3-ビス((5-(アジドメチル)ピリジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン(592mg、1.2mmol)の4M HCl/ジオキサン溶液(10mL)を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、2-((3-(クロロジメチルシリル)プロピル)アミノ)-2-オキソエタン-1-イリウム(4)と5-(アジドメチル)-2-((クロロジメチルシリル)メチル)チオ)ピリジン(5)との粗製混合物をもたらした。この粗製混合物をアセトニトリル(10mL)中に溶解させ、水(43mg、2.4mmol)、続いてDIPEA(2.46g、7.2mmol)を投入し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、40~70%酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、280mg(73%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ=8.65(s、2H)、7.78(br. s、1H)、4.48(s、2H)、2.91-3.00(m、2H)、2.38(s、2H)、1.75(s、3H)、1.32-1.41(m、2H)、0.42-0.49(m、2H)、0.15(s、6H)、0.03(s、6H)；MS(ES+)：m/z=413.09 [M+H]⁺；LCMS：t_R=3.26分。

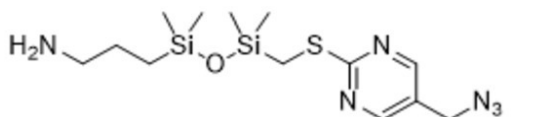
実施例44及び実施例45：

【化 1 2 8】



3-((3-((5-(アジドメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)プロパン-1-アミン [実施例 4 4] :

【化 1 2 9】

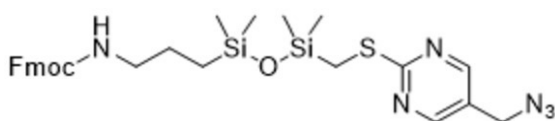


【0 2 2 4】

(9H-フルオレン-9-イル)メチル(3-((3-((5-(アジドメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)プロピル)カルバメート (3.4 g、5.734 mmol) の溶液に、エタノール性アンモニア (40 mL) を投入し、室温で15時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、この粗製化合物を、0~10%アンモニア飽和メタノール/DCM溶液で溶出する Combiflash カラムクロマトグラフィによって精製して、1.10 g (52% 収率) の表題化合物を薄茶色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.67 (s、2H)、4.51 (s、2H)、2.45-2.52 (m、4H)、2.39-2.43 (m、2H)、1.31-1.41 (m、2H)、0.46-0.53 (m、2H)、0.18 (s、6H)、0.06 (s、6H) ; MS (ES⁺) : m/z = 371.20 [M+H]⁺ ; LCMS : t_R = 2.23 分。

(9H-フルオレン-9-イル)メチル(3-((3-((5-(アジドメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)プロピル)カルバメート [実施例 4 5] :

【化 1 3 0】



【0 2 2 5】

1,3-ビス((5-(アジドメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン (2.50 g、3.45 mmol) とビス((9H-フルオレン-9-イル)メチル)((1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)プロピル)カルバメート [実施例 4 5] :

10

20

30

40

50

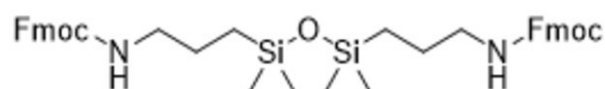
1, 3-ジイル)ビス(プロパン-3, 1-ジイル)ジカルバメート(1.7 g、3.45 mmol)との混合物の溶液を、4M HCl/ジオキサン溶液(30 mL)中に溶解させ、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、4と5との粗製混合物をもたらした。この4と5との混合物をアセトニトリル(30 mL)中に溶解させ、次に、水(124 mg、6.91 mmol)、DIPEA(2.6 g、20.7 mmol)を投入し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、10~25%酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、3.40 g(85%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ = 8.50 (s、2H)、7.78-7.83 (m、2H)、7.64 (d、J = 7.34 Hz、2H)、7.41-7.47 (m、2H)、7.32-7.38 (m、2H)、4.44 (d、J = 6.85 Hz、2H)、4.34 (s、2H)、4.23-4.30 (m、1H)、3.18-3.26 (m、2H)、2.47 (s、2H)、1.53-1.61 (m、1H)、1.28-1.33 (m、2H)、0.55-0.63 (m、2H)、0.27 (s、6H)、0.15 (s、6H)、MS (ES⁺): m/z = 593.35 [M+H]⁺; LCMS: t_R = 4.03分。

10

ビス((9H-フルオレン-9-イル)メチル)((1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(プロパン-3, 1-ジイル)ジカルバメート(3):

【化131】

20



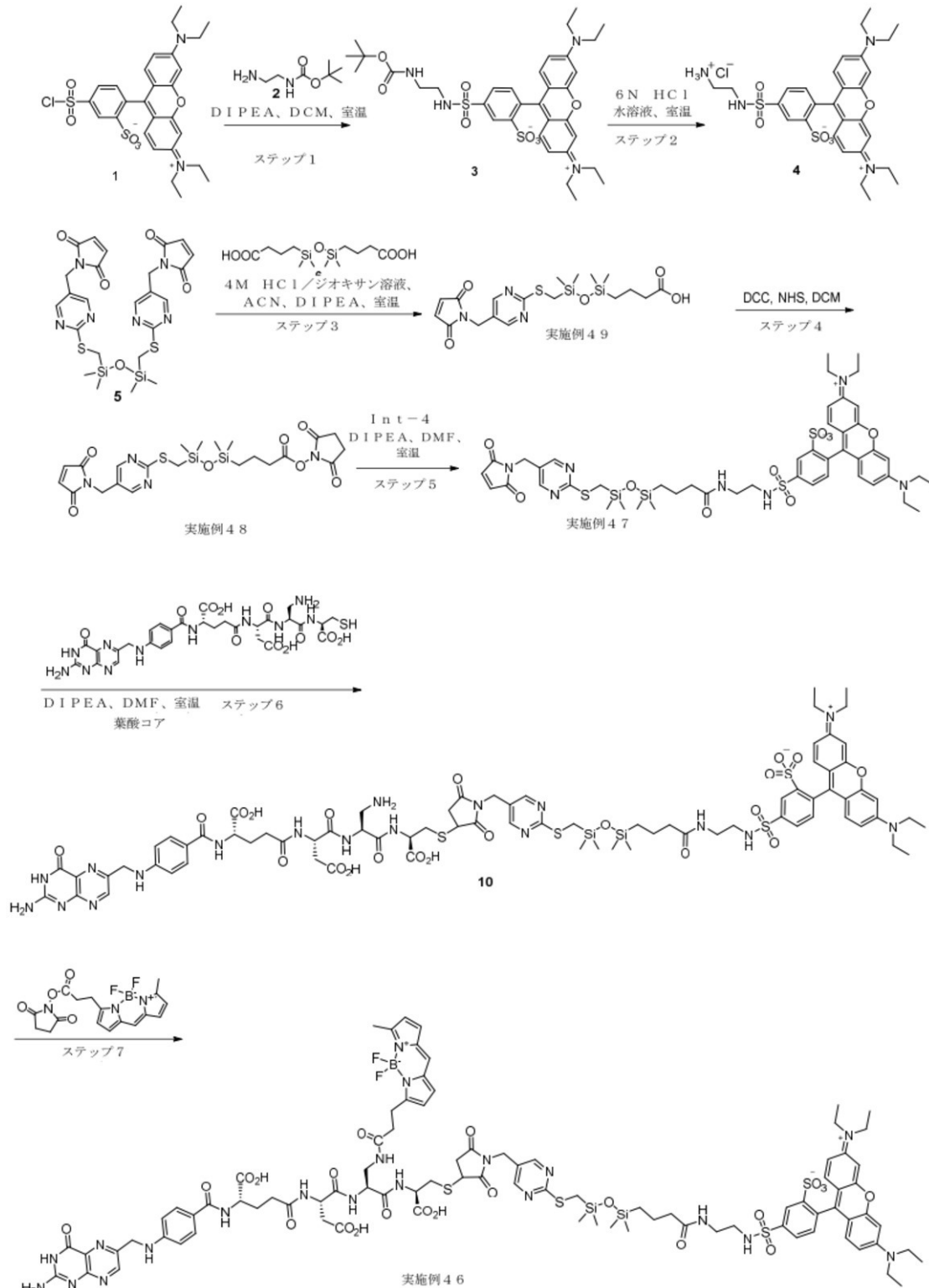
【0226】

3, 3'-(1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(プロパン-1-アミン)(3 g、12 mmol)のDCM溶液(60 mL)に、DIPEA(4.68 g、36 mmol)及びFmoc-Cl(6.8 g、26.6 mmol)を投入し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。この有機層を10%メタノール/DCM溶液で希釈し、真空中で濃縮させ、粗製化合物をもたらした。この粗製化合物をメタノール中で攪拌し、濾過し、乾燥させて、7.96 g(95%収率)の表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ = 7.89 (d、J = 7.34 Hz、4H)、7.68 (d、J = 7.34 Hz、4H)、7.38-7.44 (m、4H)、7.32 (t、J = 7.34 Hz、4H)、4.29 (d、J = 6.85 Hz、4H)、4.21 (d、J = 6.36 Hz、2H)、4.04 (q、J = 7.17 Hz、2H)、2.95 (q、J = 6.52 Hz、4H)、1.41 (td、J = 7.58、15.16 Hz、4H)、0.43-0.50 (m、4H)、0.04 (s、12H)。

30

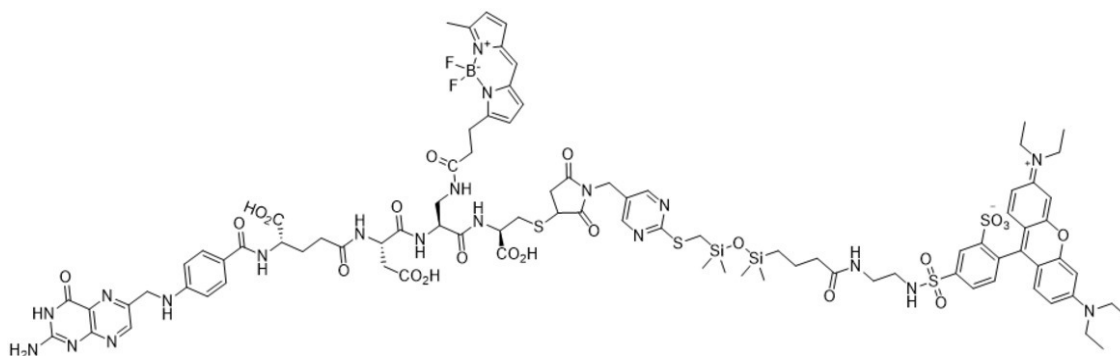
実施例46、実施例47、実施例48、及び実施例49:

【化 1 3 2】



5 - (N - (2 - (4 - (3 - (((5 - ((3 - (((3 S, 8 S, 11 S, 14 R) - 1 - (4 - (((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) メチル) アミノ) フェニル) - 3, 14 - ジカルボキシ - 8 - (カルボキシメチル) - 11 - ((3 - (5, 5 - ジフルオロ - 7 - メチル - 5H - 514, 614 - ジピロロ [1, 2 - c : 2', 1' - f] [1, 3, 2] ジアザボリニン - 3 - イル) プロパンアミド) メチル) - 1, 6, 9, 12 - テトラオキソ - 2, 7, 10, 13 - テトラアザペンタデカン - 15 - イル) チオ) - 2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサンイル) ブタンアミド) エチル) スルファモイル) - 2 - (6 - (ジエチルアミノ) - 3 - (ジエチル

イミノ) - 3H-キサンテン-9-イル) ベンゼンスルホネート [実施例 46] :
【化 133】



10

【0227】

5-(N-(2-(4-(3-((5-((3-((3S, 8S, 11S, 14R)-1-(4-((2-アミノ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)アミノ)フェニル)-11-(アミノメチル)-3, 14-ジカルボキシ-8-(カルボキシメチル)-1, 6, 9, 12-テトラオキソ-2, 7, 10, 13-テトラアザペンタデカン-15-イル)チオ)-2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル)ブタンアミド)エチル)スルファモイル)-2-(6-(ジエチルアミノ)-3-(ジエチルイミノ)-3H-キサンテン-9-イル)ベンゼンスルホネート (68.8 mg、0.0386 mmol) の溶液に、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル 3-(5, 5-ジフルオロ-7-メチル-5H-514, 614-ジピロロ [1, 2-c:2', 1'-f] [1, 3, 2] ジアザポリニン-3-イル)プロパノエート (18 mg、0.0463 mmol) を室温で投入し、2時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、酢酸エチルでの倍散によって精製して、30 mg (38%収率) の表題化合物を青紫色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.64 (br. s、2H)、8.51 (br. s、1H)、8.41 (br. s、1H)、8.05-8.22 (m、4H)、7.94 (d、J = 8.31 Hz、2H)、7.60-7.68 (m、2H)、7.48 (d、J = 7.83 Hz、1H)、7.03 (d、J = 8.80 Hz、2H)、6.90-7.01 (m、4H)、6.62 (d、J = 7.83 Hz、2H)、6.26-6.34 (m、2H)、5.43 (br. s、2H)、4.60 (br. s、2H)、4.44-4.56 (m、5H)、4.26 (br. s、4H)、4.13 (br. s、2H)、4.04 (d、J = 7.34 Hz、5H)、3.48-3.70 (m、16H)、3.16 (d、J = 8.80 Hz、3H)、2.84-3.12 (m、11H)、2.68 (br. s、3H)、2.29-2.35 (m、2H)、2.25 (br. s、2H)、1.98-2.10 (m、4H)、1.51 (br. s、3H)、1.17-1.28 (m、8H)、0.85 (d、J = 6.36 Hz、2H)、0.46 (d、J = 8.31 Hz、2H)、0.14 (s、6H)、0.04 (s、6H)、MS (ES⁺): m/z = 1028 [M/2 + H]⁺; LCMS: t_R = 2.97 分。

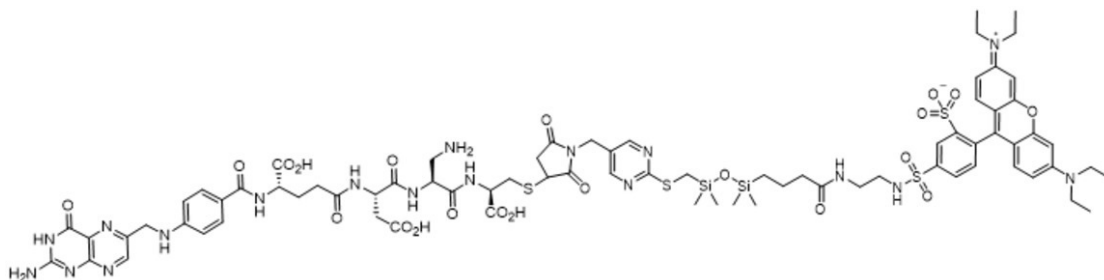
20

30

40

5-(N-(2-(4-(3-((5-((3-((3S, 8S, 11S, 14R)-1-(4-((2-アミノ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)アミノ)フェニル)-11-(アミノメチル)-3, 14-ジカルボキシ-8-(カルボキシメチル)-1, 6, 9, 12-テトラオキソ-2, 7, 10, 13-テトラアザペンタデカン-15-イル)チオ)-2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル)ブタンアミド)エチル)スルファモイル)-2-(6-(ジエチルアミノ)-3-(ジエチルイミノ)-3H-キサンテン-9-イル)ベンゼンスルホネート (10) :

【化 1 3 4】

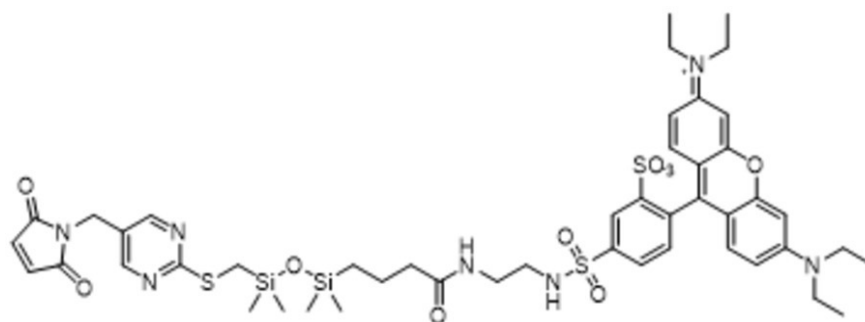


【0 2 2 8】

2-(6-(ジエチルアミノ)-3-(ジエチルイミノ)-3H-キサンテン-9-イル)-5-(N-(2-(4-(3-((5-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)ブタンアミド)エチル)スルファモイル)ベンゼンスルホネート(40mg、0.0386mmol)のDMF溶液(1.5mL)に、DIPEA(0.02mL、0.115mmol)及びN5-((S)-1-((S)-3-アミノ-1-((R)-1-カルボキシ-2-メルカプトエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-3-カルボキシ-1-オキソプロパン-2-イル)-N2-(4-((2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)アミノ)ベンゾイル)-L-グルタミン(28.6mg、0.0385mmol)を投入し、室温で1時間攪拌した。この粗製反応混合物を、ワークアップまたはさらなる精製なしで次のステップに直接使用した。MS(ES⁺):m/z=891.48[M/2+H]⁺;LCMS:t_R=2.39分。

2-(6-(ジエチルアミノ)-3-(ジエチルイミノ)-3H-キサンテン-9-イル)-5-(N-(2-(4-(3-((5-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)ブタンアミド)エチル)スルファモイル)ベンゼンスルホネート[実施例47]:

【化 1 3 5】



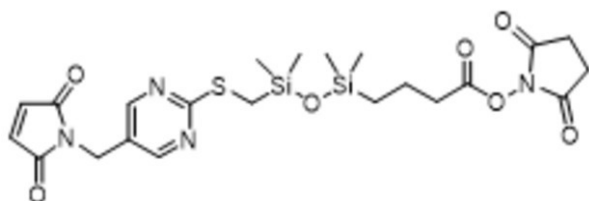
【0 2 2 9】

2,5-ジオキソピロリジン-1-イル4-(3-((5-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)ブタノエート(100mg、0.181mmol)のDMF溶液(2mL)に、DIPEA(0.09mL、0.545mmol)及び5-(N-(2-アンモニオエチル)スルファモイル)-2-(6-(ジエチルアミノ)-3-(ジエチルイミノ)-3H-キサンテン-9-イル)ベンゼンスルホン酸塩化物(110mg、0.181mmol)を投入し、室温で4時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~10%メタノール/DCM溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、100mg(53%収率)の表題化合物を青紫色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ=8.49(s、2H)、8.38(d、J=1.47H

z、1H)、7.98 (t、J=5.62 Hz、1H)、7.89 (dd、J=1.47、7.83 Hz、1H)、7.83 (t、J=5.62 Hz、1H)、7.44 (d、J=8.31 Hz、1H)、6.94–7.04 (m、6H)、6.91 (d、J=1.96 Hz、2H)、4.55 (s、2H)、3.56–3.67 (m、8H)、3.07–3.14 (m、3H)、2.82–2.91 (m、3H)、2.57 (s、2H)、2.27–2.34 (m、3H)、2.03 (t、J=7.34 Hz、3H)、1.47 (td、J=7.70、15.90 Hz、3H)、1.20–1.24 (m、2H)、0.78–0.86 (m、2H)、0.40–0.49 (m、3H)、0.11 (s、6H)、–0.02 (s、6H) ; MS (ES⁺) : m/z = 1037.15 [M+H]⁺ ; LCMS : t_R = 3.29 分。

10

2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル4-(3-((5-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル)ブタノエート [実施例49] : 【化136】



20

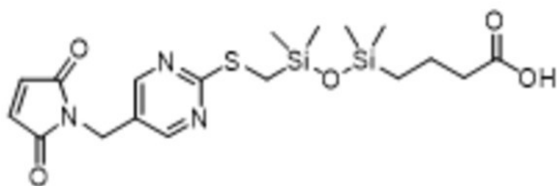
【0230】

4-(3-((5-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル)ブタン酸 (270 mg、0.597 mmol) のDCM溶液 (5 mL) に、DCC (135 mg、0.657 mmol) 及びN-ヒドロキシサクシニミド (75 mg、0.657 mmol) を投入し、室温で15時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~5%メタノール/DCM溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、222 mg (68%収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.50 (s、2H)、7.03 (s、2H)、4.55 (s、2H)、2.78 (s、4H)、2.60–2.66 (m、2H)、2.35 (s、2H)、1.59–1.68 (m、2H)、0.56–0.62 (m、2H)、0.14 (s、6H)、0.03 (s、6H) ; MS (ES⁺) : m/z = 550.80 [M+H]⁺ ; LCMS : t_R = 3.39 分。

30

4-(3-((5-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル)ブタン酸 [実施例48] :

【化137】



40

【0231】

1, 1'-(((((1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(メチレン))ビス(スルファンジイル))ビス(ピリミジン-2, 5-ジイル))ビス(メチレン))ビス(1H-ピロール-2, 5-ジオン) (400 mg、0.666 mmol) 及び4, 4'-((1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)二酪酸 (203 mg、0.666 mmol) の溶液に、4M HCl/ジオキサン溶

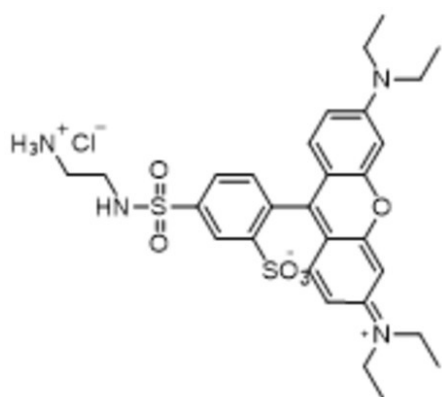
50

液（10 mL）を投入し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体をもたらした。この粗製中間体をアセトニトリル（20 mL）中に溶解させ、続いてDIEA（0.69 mL、3.999 mmol）及び水（20 mL）を添加し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0～5%メタノール／DCM溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、270 mg（90%収率）の表題化合物を白色の固体として得た。

^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ = 11.93（s、1H）、8.53（s、2H）、7.06（s、2H）、4.58（s、2H）、2.37（s、2H）、2.20（t、 J = 7.09 Hz、2H）、1.47–1.59（m、2H）、0.47–0.56（m、2H）、0.17（s、6H）、0.05（s、6H）；MS（ES $^+$ ）： m/z = 454.18 [M+H] $^+$ ；LCMS： t_R = 3.26分。

5-（N-（2-アンモニオエチル）スルファモイル）-2-（6-（ジエチルアミノ）-3-（ジエチルイミノ）-3H-キサンテン-9-イル）ベンゼンスルホン酸塩化物（4）：

【化138】

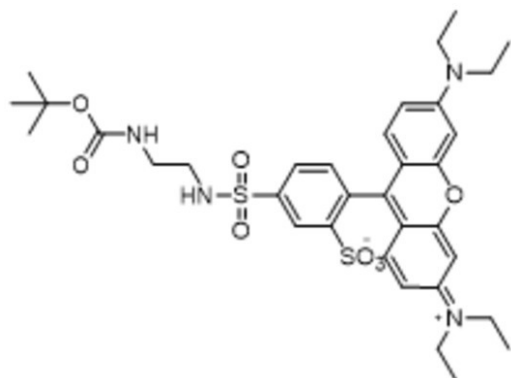


【0232】

5-（N-（2-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）スルファモイル-2-（6-（ジエチルアミノ）-3-（ジエチルイミノ）-3H-キサンテン-9-イル）ベンゼンスルホネート（170 mg、0.242 mmol）の6N HCl水溶液（4 mL）を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて、116 mg（80%収率）の表題化合物を暗赤色の固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ = 8.45（d、 J = 1.47 Hz、1H）、8.26（t、 J = 5.62 Hz、1H）、7.96–7.99（m、1H）、7.92（br. s、2H）、7.53（d、 J = 7.83 Hz、1H）、7.01–7.06（m、2H）、6.94–6.99（m、3H）、4.00–4.07（m、1H）、3.59–3.72（m、7H）、3.39（s、2H）、3.06–3.13（m、2H）、2.95（d、 J = 5.38 Hz、2H）、1.15–1.26（m、12H）；MS（ES $^+$ ）： m/z = 601.40 [M+H] $^+$ ；LCMS： t_R = 1.99分。

5-（N-（2-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）スルファモイル-2-（6-（ジエチルアミノ）-3-（ジエチルイミノ）-3H-キサンテン-9-イル）ベンゼンスルホネート（3）：

【化 1 3 9】



10

【0 2 3 3】

5-(クロロスルホニル)-2-(6-(ジエチルアミノ)-3-(ジエチルイミノ)-3H-キサンテン-9-イル)ベンゼンスルホネート(170mg、0.242mmol)のDMF溶液(4mL)に、DIPEA(0.18mL、1.03mmol)及びtert-ブチル(2-アミノエチル)カルバメート(55.4mg、0.346mmol)を投入し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~5%メタノール/DCM溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、179mg(74%収率)の表題化合物をピンク色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ=8.41(s、1H)、8.02(t、J=5.87Hz、1H)、7.93(d、J=7.83Hz、1H)、7.48(d、J=7.83Hz、1H)、6.97-7.06(m、4H)、6.94(s、2H)、6.87(br. s、1H)、3.58-3.70(m、8H)、2.99-3.06(m、2H)、2.85-2.91(m、2H)、1.37(s、9H)、1.21(t、J=6.85Hz、12H)；MS(ES⁺)：m/z=701.35[M+H]⁺；LCMS：t_R=2.92分。

20

実施例 50：

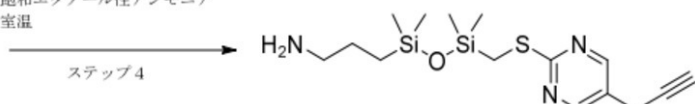
【化 1 4 0】



30



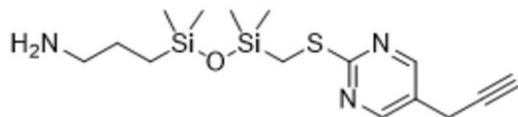
40

飽和エタノール性アンモニア
室温

50

3-(1, 1, 3, 3-テトラメチル-3-((5-(プロパー-2-イン-1-イル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)ジシロキサニル)プロパン-1-アミン [実施例 50] :

【化 1 4 1】

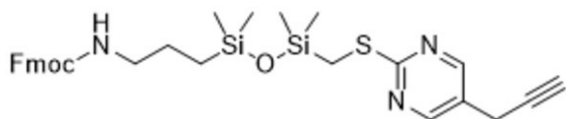


【0 2 3 4】

(9H-フルオレン-9-イル)メチル(3-(1, 1, 3, 3-テトラメチル-3-((5-(プロパー-2-イン-1-イル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)ジシロキサニル)プロピル)カルバメート(2.50 g、4.347 mmol)の飽和エタノール性アンモニア溶液(50 mL)を、室温で15時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製化合物を、0~10%アンモニア飽和メタノール/DCM溶液で溶出するCombiflashカラムクロマトグラフィによって精製して、250 mg(16%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ=8.52(s、2H)、6.36(t、J=6.85 Hz、1H)、5.39(d、J=6.85 Hz、2H)、2.46(d、J=6.85 Hz、2H)、2.38(s、2H)、1.66(br. s、2H)、1.29-1.38(m、2H)、0.44-0.51(m、2H)、0.16(s、6H)、0.05(s、6H); MS(ES⁺): m/z=354.15 [M+H]⁺; LCMS: t_R=2.33分。

(9H-フルオレン-9-イル)メチル(3-(1, 1, 3, 3-テトラメチル-3-((5-(プロパー-2-イン-1-イル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)ジシロキサニル)プロピル)カルバメート(6) :

【化 1 4 2】

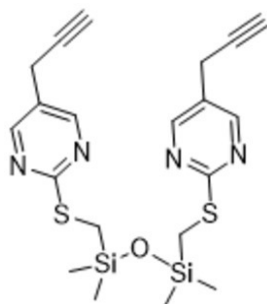


【0 2 3 5】

1, 1, 3, 3-テトラメチル-1, 3-ビス((5-(プロパー-2-イン-1-イル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)ジシロキサン(2.48 g、5.050 mmol)とビス((9H-フルオレン-9-イル)メチル)((1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(プロパン-3, 1-ジイル))ジカルバメート(3.50 g、5.05 mmol)との混合物の4M HCl/ジオキサン溶液(35 mL)を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体4及び5をもたらした。4と5との混合物をアセトニトリル(350 mL)中に溶解させ、続いて水(0.90 mL、5.05 mmol)及びDIPEA(2.63 mL、15.15 mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~40%酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィによって精製して、2.50 g(86%収率)の表題化合物を無色の油として得た。MS(ES⁺): m/z=576.45 [M+H]⁺; LCMS: t_R=3.98分。

1, 1, 3, 3-テトラメチル-1, 3-ビス((5-(プロパー-2-イン-1-イル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)ジシロキサン(2) :

【化 1 4 3】

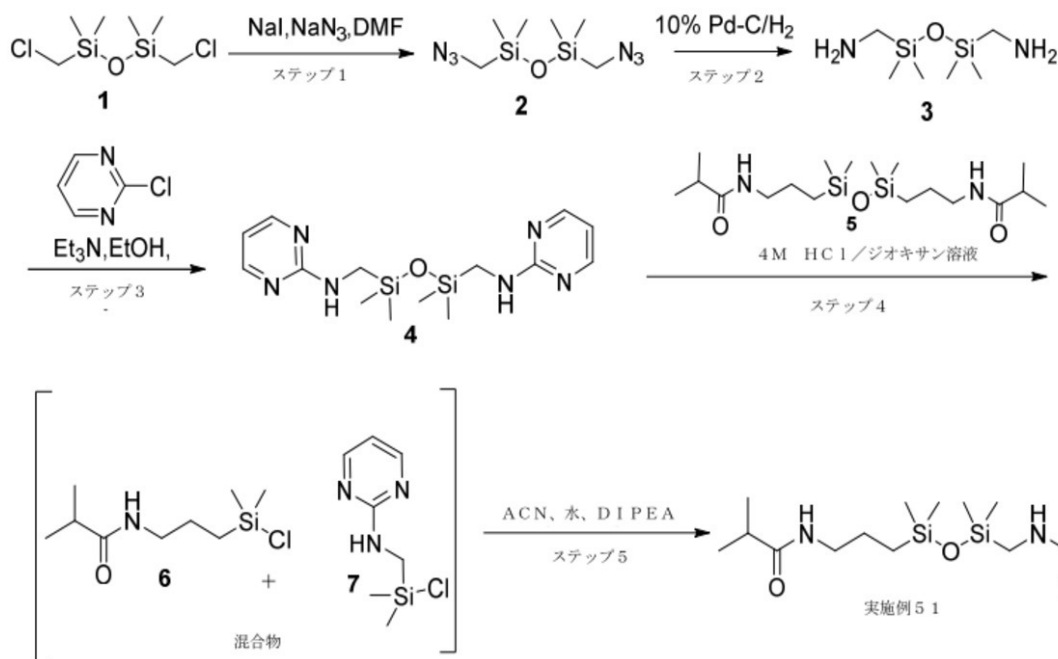


【0 2 3 6】

1, 3-ビス（（（5-（クロロメチル）ピリミジン-2-イル）チオ）メチル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン（6 g、12.52 mmol）のTHF溶液（200 mL）に、ヨウ化銅（4.76 g、25.05 mmol）及び臭化エチニルマグネシウム（9.6 g、75.15 mmol）を室温で添加した。この反応混合物を70℃でさらに加熱還流し、もう12時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、水（50 mL）で希釈し、真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0～20%酢酸エチル／n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、3.70 g（60%収率）の表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ = 8.53（s、4H）、3.59（d、J = 2.45 Hz、4H）、3.13（t、J = 2.45 Hz、2H）、2.37（s、4H）、0.15（s、12H）。

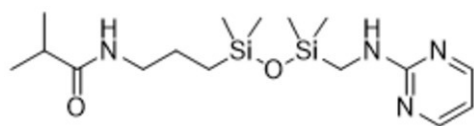
実施例 51：

【化 1 4 4】



N-（3-（1, 1, 3, 3-テトラメチル-3-（（ピリミジン-2-イルアミノ）メチル）ジシロキサニル）プロピル）イソブチルアミド [実施例 51]：

【化 1 4 5】



【0 2 3 7】

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

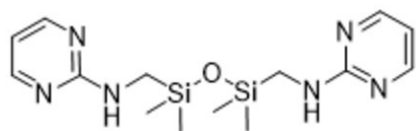
メチレン))ビス(ピリミジン-2-アミン)(500mg、1.436mmol)とN, N'-((1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(プロパン-3, 1-ジイル))ビス(2-メチルプロパンアミド)(567mg、1.436mmol)との混合物の4M HCl/ジオキサン溶液(15mL)を、室温で1時間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体6及び7をもたらした。6と7との混合物をアセトニトリル(50mL)中に溶解させ、続いて水(0.051mL、2.80mmol)、DIPEA(2.2g、17.05mmol)を添加し、室温で1時間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~30%酢酸エチル/n-ヘキサン溶液を用いたシリカでのクロマトグラフィによって精製して、160mg(30%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ=8.21(d、J=4.40Hz、2H)、7.62-7.69(m、1H)、6.82(t、J=5.14Hz、1H)、6.48(t、J=4.89Hz、1H)、2.97(q、J=6.85Hz、2H)、2.75(d、J=5.38Hz、2H)、2.31(quin、J=6.85Hz、1H)、1.32-1.42(m、2H)、0.97(d、J=6.85Hz、6H)、0.40-0.48(m、2H)、0.11(s、6H)、0.01(s、6H); MS(ES⁺): m/z=184.08[M/2+H]⁺; LCMS: t_R=1.42分。

10

N, N'-((1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(メチレン))ビス(ピリミジン-2-アミン)(4):

【化146】

20



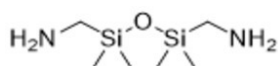
【0238】

(1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ジメタンアミン(3g、15.35mmol)のエタノール溶液(10mL)に、トリエチルアミン(12.8mL、92.10mmol)及び2-クロロピリミジン(3.5g、30.70mmol)を室温で投入した。この反応混合物を2時間にわたって60℃にさらに加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~10%メタノール/DCM溶液で溶出するCombiflashカラムクロマトグラフィによって精製して、3.2g(60%収率)の表題化合物を無色の油として得た。MS(ES⁺): m/z=184.00[M/2+18]⁺; LCMS: t_R=1.34分。

30

(1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ジメタンアミン(3):

【化147】



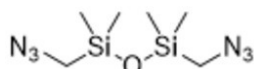
【0239】

1, 3-ビス(アジドメチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン(4.5g、18.41mmol)のメタノール性アンモニア溶液(150mL)に、10% Pd/C(450mg、10重量%)をアルゴン雰囲気下で投入した。この反応混合物を、水素雰囲気下において室温のオートクレープ内で2時間撹拌した。この反応混合物をCeliteのパッドで濾過し、メタノールで洗浄した。この濾液を真空中で濃縮させて、2.86g(90%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ=2.48(br. s、4H)、2.01(s、2H)、0.06(3、12H)。

40

1, 3-ビス(アジドメチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン(2):

【化 1 4 8】

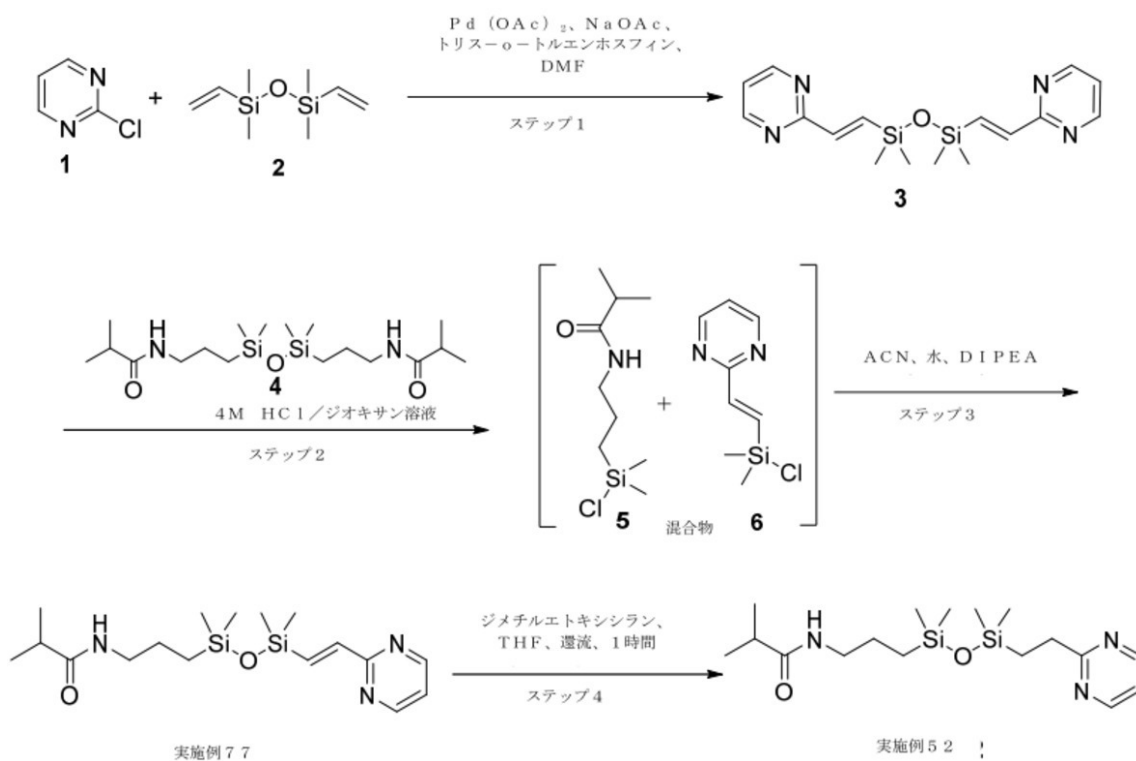


【0 2 4 0】

1, 3-ビス(クロロメチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン (5 g、21.64 mmol) の DMF 溶液 (50 mL) に、アジ化ナトリウム (3 g、47.61 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (7 g、47.61 mmol) を室温で投入した。この反応混合物を 12 時間にわたって 90 °C にさらに加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、この残渣をエーテル (50 mL) 中で攪拌し、濾過した。この濾液を真空中で濃縮させて、4.40 g (85 % 収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 2.76 (s、4H)、0.09 (s、12H)。

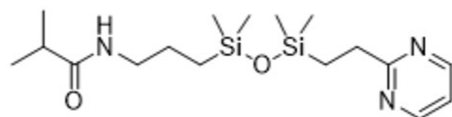
実施例 52 及び実施例 77：

【化 1 4 9】



N-(3-(1, 1, 3, 3-テトラメチル-3-(2-(ピリミジン-2-イル)エチル)ジシロキサニル)プロピル)イソブチルアミド [実施例 52]：

【化 1 5 0】



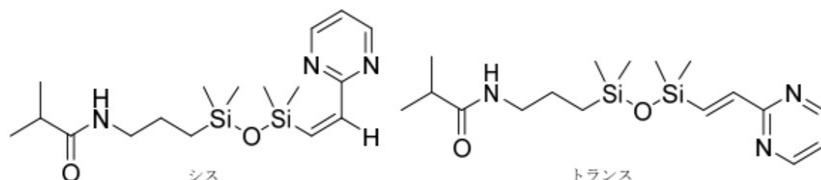
【0 2 4 1】

((E)-N-(3-(1, 1, 3, 3-テトラメチル-3-(2-(ピリミジン-2-イル)ビニル)ジシロキサニル)プロピル)イソブチルアミド (600 mg、1.643 mmol) の THF 溶液 (20 mL) に、Pd(OAc)₂ (73 mg、0.328 mmol) 及びジメチルエトキシシラン (512 mg、4.931 mmol) を投入し、室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製化合物を、0~10 % アンモニア飽和メタノール/DCM 溶液で溶出するシリカゲルでの Combi Flash クロマトグラフィによって精製して、90 mg (15 % 収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.72 (d、J = 4.0

8.9 Hz、2H)、7.70 (br. s、1H)、7.32 (t、J=4.89 Hz、1H)、2.99 (q、J=6.52 Hz、2H)、2.83–2.92 (m、2H)、2.28–2.36 (m、1H)、1.39 (td、J=7.83、15.65 Hz、2H)、0.95–1.04 (m、8H)、0.44–0.50 (m、2H)、0.05 (s、12H)；MS (ES⁺)：m/z=182.95 モノマー [M+H]⁺；LCMS：t_R=1.89/2.12 分。

(E)-N-(3-(1,1,3,3-テトラメチル-3-(2-(ピリミジン-2-イル)ビニル)ジシロキサン)プロピル)イソブチルアミド [実施例 77]：

【化 151】



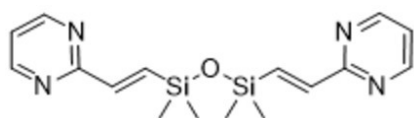
【0242】

1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ビス((E)-2-(ピリミジン-2-イル)ビニル)ジシロキサン (1 g、2.923 mmol) と N,N'-((1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1,3-ジイル)ビス(プロパン-3,1-ジイル))ビス(2-メチルプロパンアミド) (1.13 g、2.923 mmol) との混合物の 4 M

HCl/ジオキサン溶液 (20 mL) を、室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体 5 及び 6 をもたらした。5 と 6 との混合物をアセトニトリル (50 mL) 中に溶解させ、続いて水 (0.105 mL、5.846 mmol) 及び DIPEA (3 mL、17.54 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~10% 酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでの Combi Flash クロマトグラフィによって精製して、1.02 g (48% 収率) の表題化合物 (シスとトランスとの混合物) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = (シスとトランスとの混合物) 8.81 (d、J=4.89 Hz、2H)、8.77 (t、J=5.38 Hz、2H)、7.68 (br. s、2H)、7.39 (q、J=4.40 Hz、4H)、7.27–7.36 (m、1H)、6.96–7.06 (m、1H)、4.02–4.12 (m、1H)、3.44 (dt、J=3.42、15.16 Hz、2H)、3.08–3.19 (m、2H)、3.00 (q、J=6.36 Hz、4H)、2.32 (td、J=6.30、13.33 Hz、2H)、1.38–1.46 (m、4H)、0.98 (s、6H)、0.97 (s、6H)、0.20–0.32 (m、12H)、0.07–0.12 (m、12H)；MS (ES⁺)：m/z=366.15 [M+H]⁺；LCMS：t_R=3.22/3.31 分。

1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ビス((E)-2-(ピリミジン-2-イル)ビニル)ジシロキサン (3)：

【化 152】



【0243】

2-クロロピリミジン (5 g、43.85 mmol) の DMF 溶液 (95 mL) に、1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジビニルジシロキサン (4.07 g、21.92 mmol)、酢酸ナトリウム (10.8 g、131.5 mmol)、酢酸パラジウム (982 mg、4.385 mmol)、及び トリス-オ-トルエンホスフィン (2.6 g、8.771 mmol) を室温で添加した。この反応混合物を 120 °C で 14 時間さらに加熱還流し、水で希釈し、Celite のパッドで濾過した。分離した有機層を水で洗浄し、

10

20

30

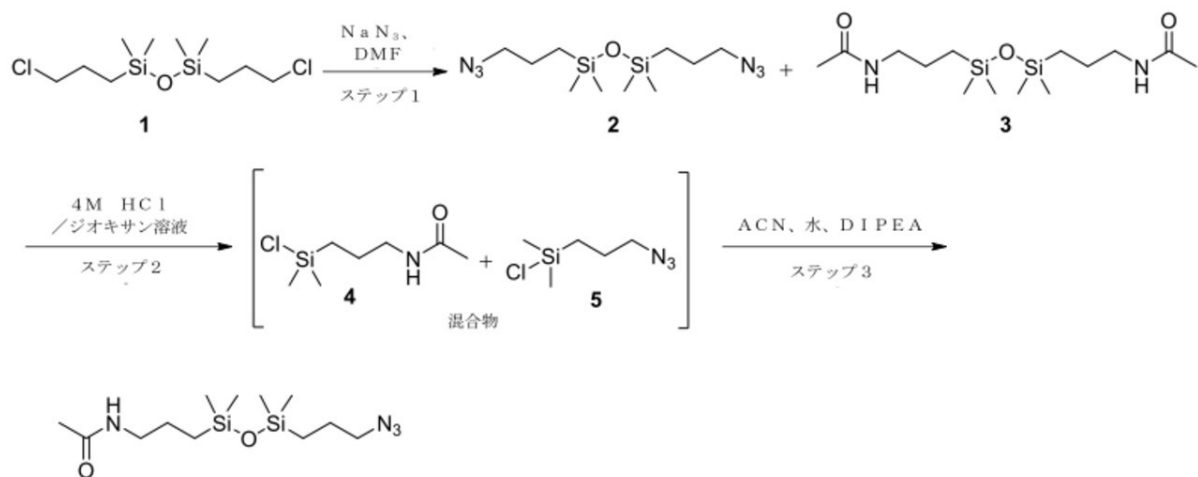
40

50

分離させた。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0～20%酢酸エチル／*n*-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのCombiFlashカラムクロマトグラフィによって精製して、3.15g(21%収率)の表題化合物を無色の油として得た。MS(ES^+): $m/z=342.55$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; LCMS: 181.08(モノマー); $t_R=2.1$ 分。

実施例53:

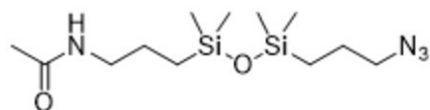
【化153】



実施例53

N-(3-(3-(3-アジドプロピル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1-yl)プロピル)アセトアミド [実施例53]:

【化154】

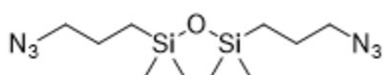


【0244】

1,3-ビス(3-アジドプロピル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン(361mg、1.2mmol)とN,N'-((1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1,3-ジイル)ビス(プロパン-3,1-ジイル))ジアセトアミド(400mg、1.2mmol)との混合物の溶液を4M HCl/ジオキサン溶液(10mL)中に溶解させ、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、4と5との粗製混合物をもたらした。この粗製混合物に、アセトニトリル(10mL)及び水(43mg、2.4mmol)、続いてDIPEA(931mg、7.2mmol)を投入し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、20～40%酢酸エチル／*n*-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィでのクロマトグラフィによって精製して、280mg(73%収率)の表題化合物を無色の油として得た。 ^1H NMR(400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) $\delta=7.80$ (br. s、1H)、3.28(t、 $J=6.85\text{Hz}$ 、2H)、2.93–3.01(m、2H)、1.76(s、3H)、1.49–1.58(m、2H)、1.32–1.41(m、2H)、0.50–0.55(m、2H)、0.42–0.49(m、2H)、0.05(s、6H)、0.03(s、6H); (ESMS): $m/z=339.00$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 及び360.85 [$\text{M}+\text{ACN}$] $^+$

1,3-ビス(3-アジドプロピル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン(2):

【化155】



【0245】

10

20

30

40

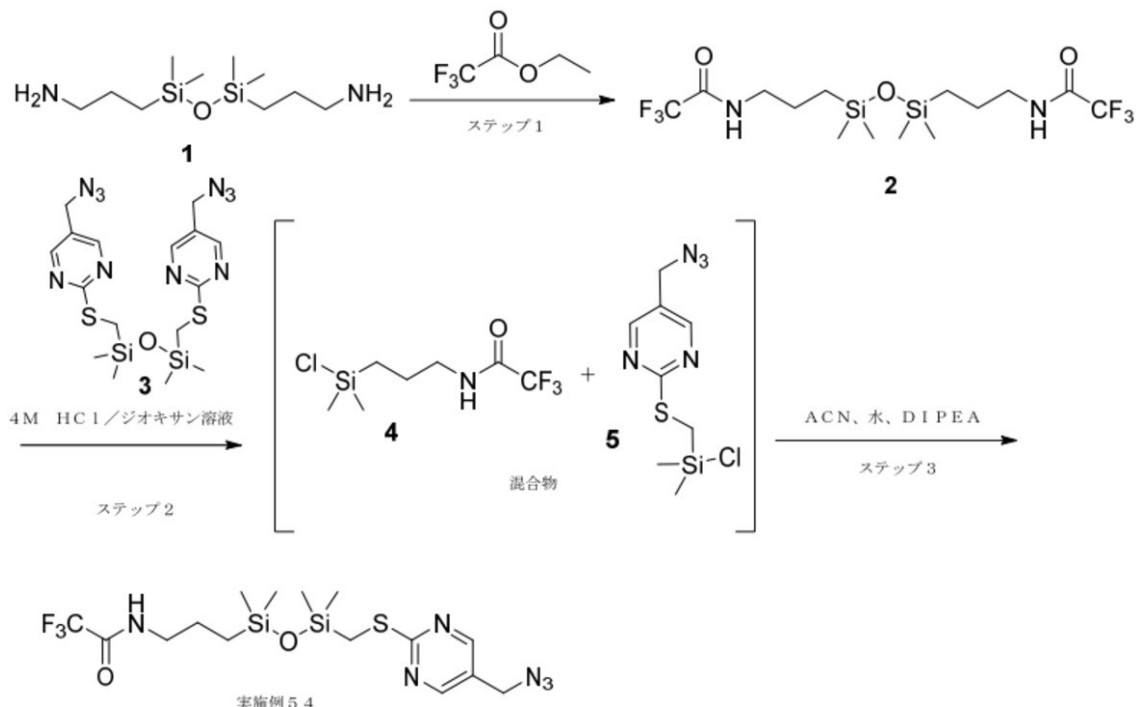
50

1, 3-ビス(3-クロロプロピル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン(3 g、10.4 mmol)のDMF溶液(30 mL)に、アジ化ナトリウム(1.49 g、22.9 mmol)を投入し、90℃で12時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、反応混合物をジエチルエーテル中に溶解させた。沈殿物をフリット漏斗で濾去し、この濾液を真空中で濃縮させて、2.80 g(90%収率)の表題化合物を無色の油として得た。

^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ = 3.28(t、 J = 6.85 Hz、4H)、1.49–1.59(m、4H)、0.49–0.57(m、4H)、0.06(s、12H)。

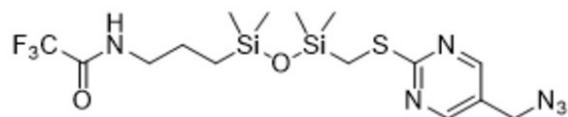
実施例54：

【化156】



N-(3-((3-((3-((3-azidomethyl)pyrimidin-2-yl)thio)propyl)-1,1,3,3-tetramethyldisilyl)propan-2,2,2-trifluoroacetamide) [実施例54]：

【化157】



【0246】

N, N'-(1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(プロパン-3, 1-ジイル)ビス(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)(447 mg、0.9 mmol)及び1, 3-ビス((3-((3-azidomethyl)pyrimidin-2-yl)thio)propyl)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン(400 mg、0.9 mmol)の溶液に、4M HCl/ジオキサン溶液(10 mL)を投入し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、4と5との粗製混合物をもたらし、これに、アセトニトリル(10 mL)及び水(32 mg、1.8 mmol)、続いてDIPEA(703 mg、5.45 mmol)を投入し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~40%酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィによって精製して、249 mg(59%収率)の表題化合物を無色の油として得た。 ^1H NMR(400 MHz、DM

10

20

30

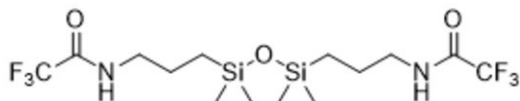
40

50

SO-d₆) δ = 9.39 (br. s, 1H)、8.62–8.66 (m, 2H)、4.48 (s, 2H)、3.12 (q, J = 6.85 Hz, 2H)、2.38 (s, 2H)、1.41–1.52 (m, 2H)、0.43–0.51 (m, 2H)、0.15 (s, 6H)、0.04 (s, 6H) ; MS (ES⁺) : m/z = 467.14 [M+H]⁺ ; LCMS : t_R = 3.63 分。

N, N' – ((1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(プロパン-3, 1-ジイル))ビス(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド) (2) :

【化158】



10

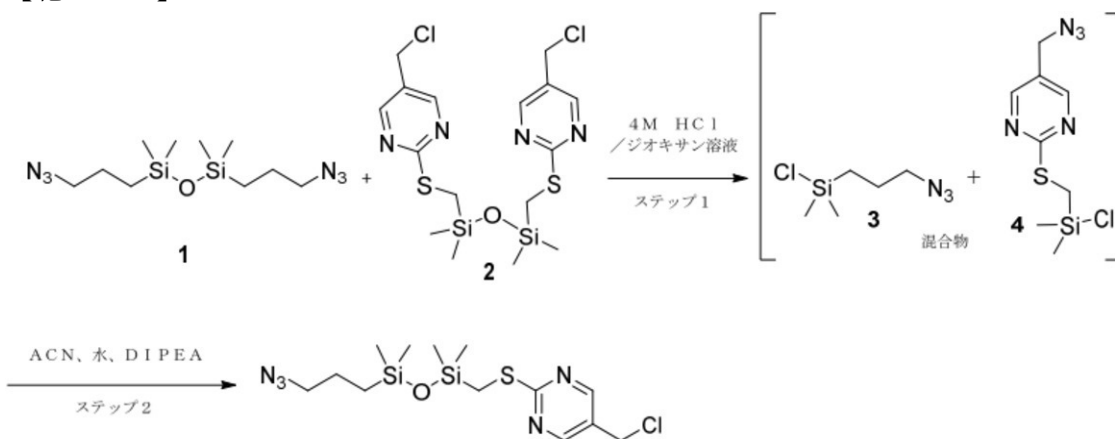
【0247】

3, 3' – ((1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(プロパン-1-アミン)) (1 g, 4.03 mmol) の溶液に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸エチル (1.70 g, 12.09 mmol) を投入し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で乾燥するまで濃縮させて、1.76 g (80% 収率) の表題化合物を無色の油として得た。この粗製化合物をさらなる精製なしで次のステップに直接使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.40 (br. s, 2H)、3.13 (q, J = 6.85 Hz, 4H)、1.47 (td, J = 7.83, 15.65 Hz, 4H)、0.42–0.50 (m, 4H)、0.03 (s, 12H)。

20

実施例 55 :

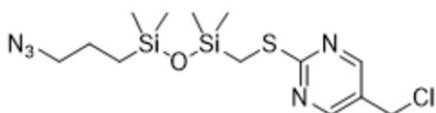
【化159】



30

2 – ((3 – (3-アジドプロピル) – 1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル)メチル)チオ – 5 – (クロロメチル)ピリミジン [実施例 55] :

【化160】



40

【0248】

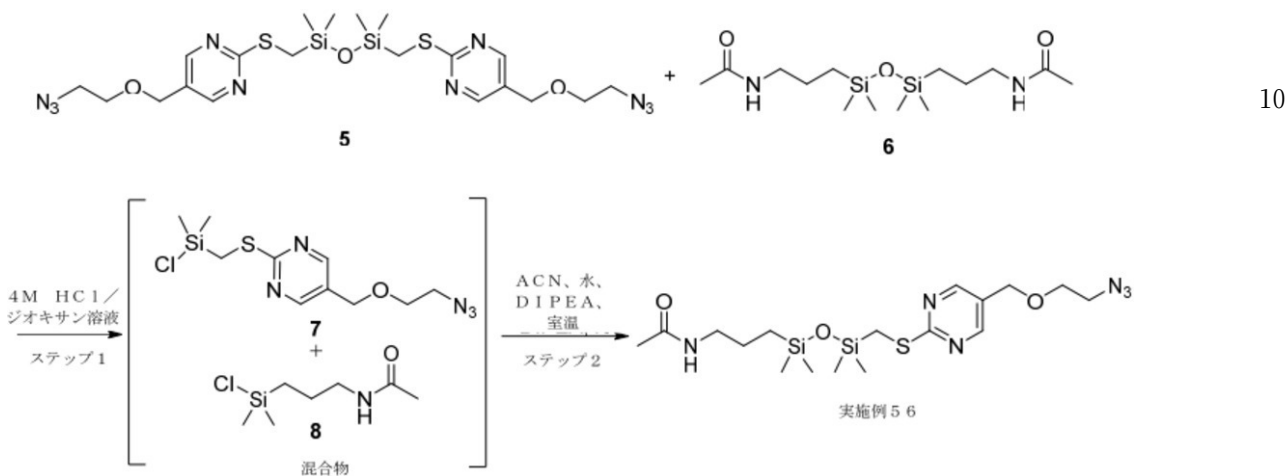
1, 3-ビス(3-アジドプロピル) – 1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン (2.0 g, 6.66 mmol) と 1, 3-ビス((5 – (クロロメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル – 1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン (3.19 g, 6.66 mmol) との混合物の 4M HCl / ジオキサン溶液 (50 mL) を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、3と4との粗製混合物をもたらす、混合物アセトニトリル (20 mL) 及び水 (239 mg, 13.32 mmol)、及び DIPEA (10.3 g, 79.9 mmol) を投入し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらす、これを、0 ~ 20% 酢酸エチル / n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィによって精製して、3.4

50

0 g (85%収率)の表題化合物を無色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.64 (s、2H)、4.71 (s、2H)、3.20 (t、 J = 6.85 Hz、2H)、2.34 (s、2H)、1.42–1.52 (m、2H)、0.44–0.50 (m、2H)、0.11 (s、6H)、0.00 (s、6H)；MS (ES^+)： m/z = 389.80 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ；LCMS： t_R = 4.11分。

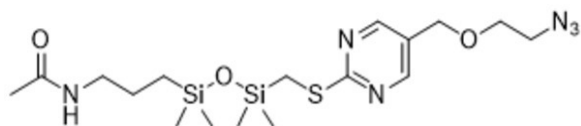
実施例 56：

【化161】



N-((3-((3-((5-((2-アジドエトキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン)プロピル)アセトアミド [実施例 56]：

【化162】



【0249】

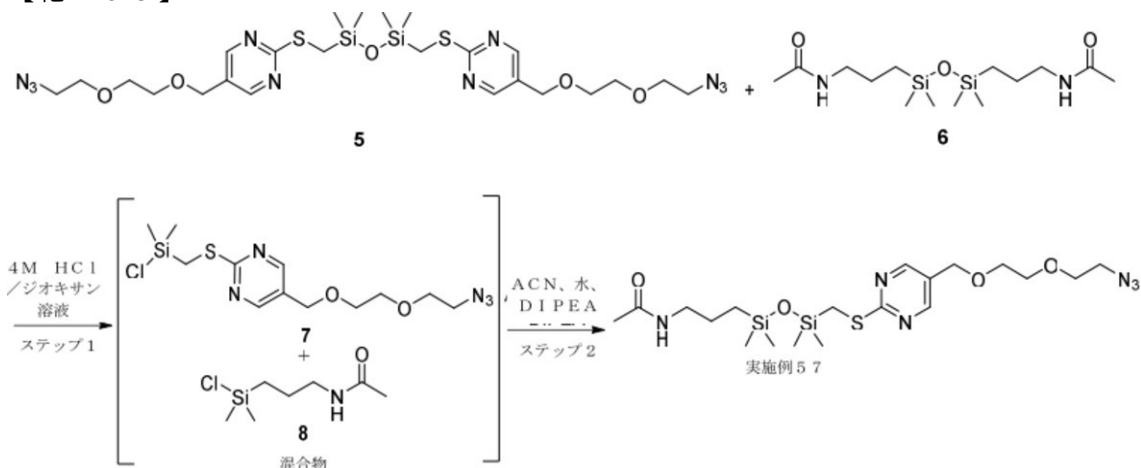
4M HCl / ジオキサン溶液 (20 mL) 中に溶解した、1,3-ビス((5-((2-アジドエトキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン (500 mg、0.862 mmol) と N,N'-((1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1,3-ジイル)ビス(プロパン-3,1-ジイル))ジアセトアミド (286 mg、0.862 mmol) との混合物の溶液を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体7及び8をもたらした。7と8との粗製混合物に、アセトニトリル (60 mL) 及び水 (0.031 mL、17.24 mmol)、続いて DIPEA (0.89 mL、51.72 mmol) を投入し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらした。これを、0~70%酢酸エチル / n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィによって精製して、595 mg (75%収率)の表題化合物を無色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.58 (s、2H)、7.77 (br. s、1H)、4.51 (s、2H)、3.64 (t、 J = 4.65 Hz、2H)、3.42 (t、 J = 4.65 Hz、2H)、2.95 (q、 J = 6.36 Hz、2H)、2.35–2.40 (m、2H)、1.73–1.78 (m、3H)、1.31–1.41 (m、2H)、0.42–0.50 (m、2H)、0.15 (s、6H)、0.04 (s、6H)；MS (ES^+)： m/z = 457.29 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ；LCMS： t_R = 3.25分。

実施例 57：

30

40

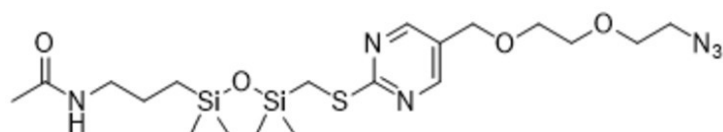
【化 1 6 3】



10

N-（3-（3-（（5-（（2-（2-アジドエトキシ）エトキシ）メチル）ピリミジン-2-イル）チオ）メチル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン）プロピル）アセトアミド [実施例 57] :

【化 1 6 4】



20

【0 2 5 0】

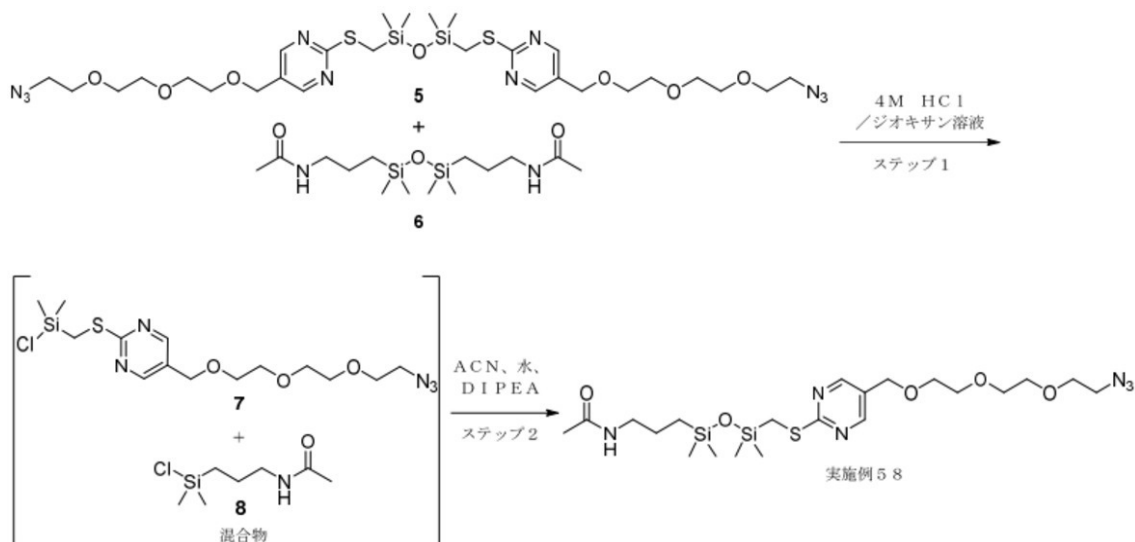
1, 3-ビス（（5-（（2-（2-アジドエトキシ）エトキシ）メチル）ピリミジン-2-イル）チオ）メチル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン（500 mg、0.748 mmol）とN, N'-（（1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル）ビス（プロパン-3, 1-ジイル））ジアセトアミド（248 mg、0.748 mmol）との混合物の4M HCl / ジオキサン溶液（20 mL）を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体7及び8をもたらした。中間体7と8との混合物に、アセトニトリル（60 mL）及び水（0.026 mL、1.497 mmol）、続いてDIPEA（0.39 mL、2.24 mmol）を投入し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~10%メタノール / DCM溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、530 mg（71%収率）の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ = 8.60（s、2H）、7.79（br. s、1H）、4.49（s、2H）、3.62-3.57（m、6H）、3.37-3.42（m、2H）、2.93-3.02（m、2H）、2.40（s、2H）、1.78（s、3H）、1.35-1.45（m、2H）、0.45-0.53（m、2H）、0.18（s、6H）、0.07（s、6H）；MS（ES⁺）：m/z = 501.37 [M+H]⁺；LCMS：t_R = 3.21分。

30

実施例 58：

40

【化 1 6 5】

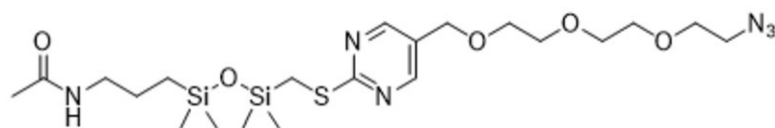


10

N-（3-（3-（（5-（（2-（2-（2-アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）メチル）ピリミジン-2-イル）チオ）メチル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル）プロピル）アセトアミド [実施例 58] :

【化 1 6 6】

20



【0 2 5 1】

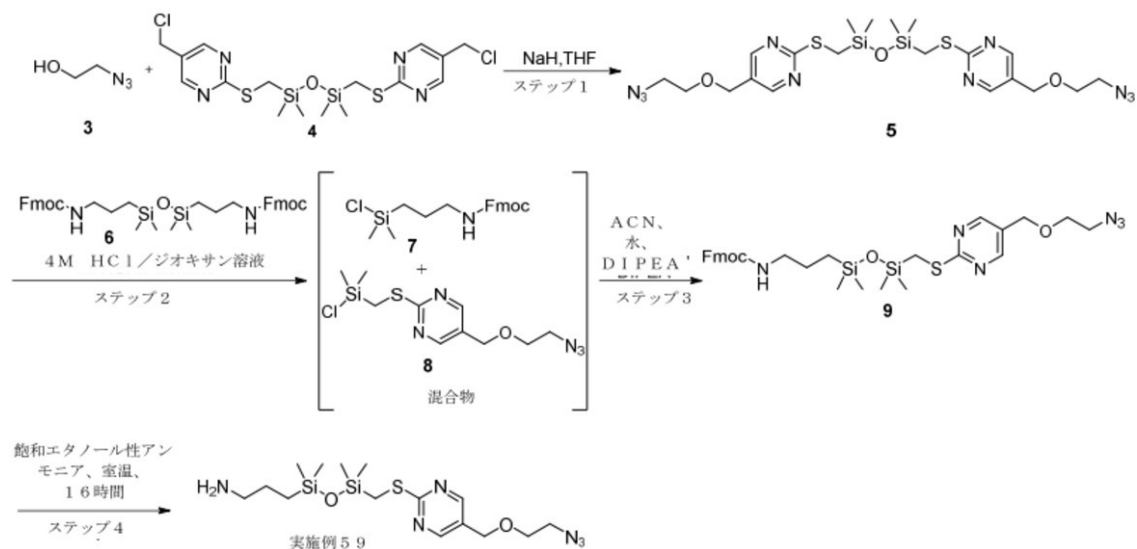
4M HCl / ジオキサン溶液 (20 mL) 中に溶解した、1, 3-ビス（（（5-（（2-（2-（2-アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）メチル）ピリミジン-2-イル）チオ）メチル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン (600 mg、0.797 mmol) と N, N'-（（1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル）ビス（プロパン-3, 1-ジイル））ジアセトアミド (263 mg、0.797 mmol) との混合物の溶液を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体 7 及び 8 をもたらした。中間体 7 と 8 との混合物に、アセトニトリル (60 mL) 及び水 (0.014 mL、0.797 mmol)、続いて DIPEA (306 mg、2.393 mmol) を投入し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~10% メタノール / DCM 溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、430 mg (50% 収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.60 (s, 2H)、7.79 (s, 1H)、4.49 (s, 2H)、3.53-3.64 (m, 10H)、3.37-3.43 (m, 2H)、2.94-3.03 (m, 2H)、2.40 (s, 2H)、1.78 (s, 3H)、1.35-1.45 (m, 2H)、0.45-0.53 (m, 2H)、0.18 (s, 6H)、0.07 (s, 6H); MS (ES⁺): m/z = 545.30 [M+H]⁺; LCMS: t_R = 3.19 分。

実施例 59:

30

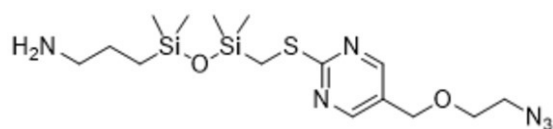
40

【化 1 6 7】



3-((3-((5-((2-アジドエトキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1-イル)プロパン-1-アミン [実施例 5 9] :

【化 1 6 8】

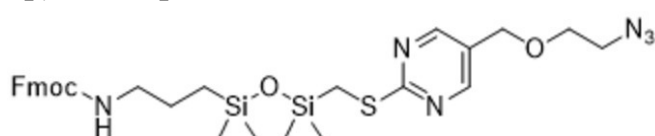


【0 2 5 2】

(9H-フルオレン-9-イル)メチル(3-((3-((5-((2-アジドエトキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1-イル)プロピル)カルバメート(4.4 g、6.068 mmol)の飽和エタノール性アンモニア溶液(132 mL)を、室温で16時間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製化合物を、0~10%アンモニア飽和メタノール/DCM溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、1.1 g(36%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ=8.62(s, 2H)、4.54(s, 2H)、3.64-3.69(m, 2H)、3.43-3.47(m, 2H)、2.46-2.50(m, 2H)、2.40(s, 2H)、1.73-2.25(m, 2H)、1.30-1.41(m, 2H)、0.46-0.54(m, 2H)、0.18(s, 6H)、0.07(s, 6H); MS(ES⁺): m/z=415.15 [M+H]⁺; LCMS: t_R=2.31分。

(9H-フルオレン-9-イル)メチル(3-((3-((5-((2-アジドエトキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1-イル)プロピル)カルバメート(9) :

【化 1 6 9】



【0 2 5 3】

1,3-ビス((5-((2-アジドエトキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン(4.0 g、6.896 mmol)とビス((9H-フルオレン-9-イル)メチル)((1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1,3-ジイル)ビス(プロパン-3,1-ジイル))ジカルバメート

10

20

30

40

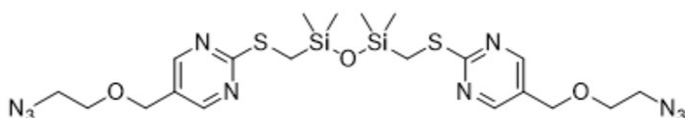
50

ト (4.7 g、6.896 mmol) との混合物の 4 M HCl / ジオキサン溶液 (100 mL) を、室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体 7 及び 8 をもたらした。中間体 7 と 8 との混合物をアセトニトリル (300 mL) 中に溶解させ、続いて水 (0.25 mL、13.79 mmol) 及び DIPEA (7.2 mL、41.37 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0 ~ 70 % 酢酸エチル / n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、4.40 g (50.6 % 収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.59 (s、2H)、7.89 (d、J = 7.34 Hz、2H)、7.69 (d、J = 7.34 Hz、2H)、7.37–7.45 (m、2H)、7.27–7.35 (m、3H)、4.48–4.57 (m、2H)、4.25–4.32 (m、2H)、4.18–4.24 (m、1H)、3.63–3.68 (m、2H)、3.41–3.46 (m、2H)、2.95 (q、J = 6.36 Hz、2H)、2.36–2.42 (m、2H)、1.42 (td、J = 7.46、15.41 Hz、2H)、0.44–0.52 (m、2H)、0.17 (s、6H)、0.06 (s、6H)；MS (ES⁺)：m/z = 637.90 [M+H]⁺；LCMS：t_R = 4.00 分。

10

1, 3-ビス((5-((2-アジドエトキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン (5)：

【化 170】



20

【0254】

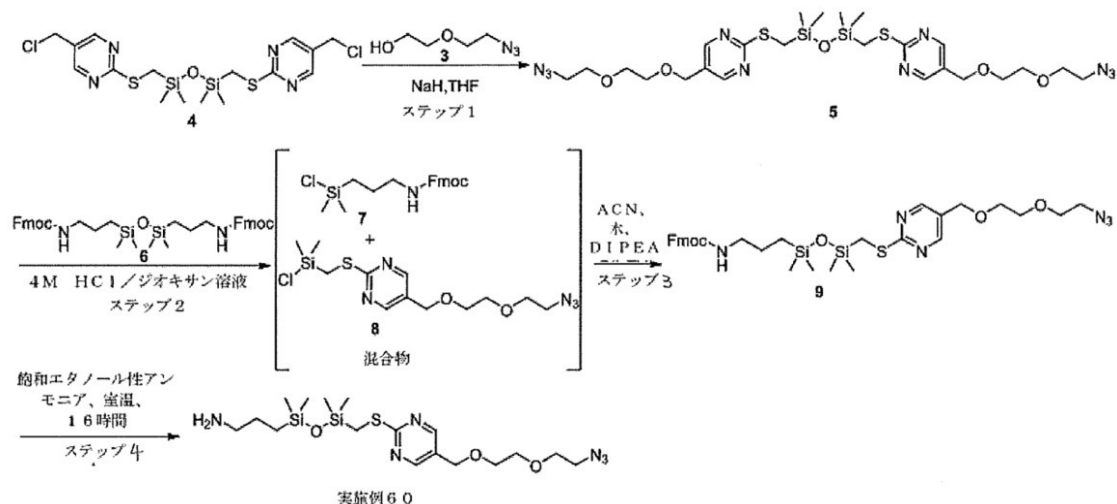
0 °C の 2-アジドエタン-1-オール (2.40 g、28.70 mmol) の THF 溶液 (300 mL) に、水素化ナトリウム (1.37 g、34.44 mmol) を投入し、0 °C で 30 分間攪拌した。次に、この反応混合物に、1, 3-ビス((5-(クロロメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン (5.50 g、11.48 mmol) を投入し、得られた溶液を 0 °C でもう 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0 ~ 100 % 酢酸エチル / n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、5.94 mg (60 % 収率) の表題化合物を無色の油として得た。

30

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.70 (s、2H)、8.59 (s、2H)、4.78 (s、2H)、4.52 (s、2H)、3.64–3.67 (m、2H)、3.58 (br. s、2H)、3.41–3.46 (m、2H)、3.24–3.28 (m、1H)、2.41 (d、J = 2.93 Hz、4H)、1.95–2.01 (m、1H)、0.18 (s、12H)。

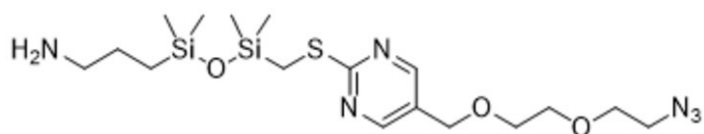
実施例 60：

【化 1 7 1】



3-((3-((5-((2-((2-アジドエトキシ)エトキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)プロパン-1-アミン [実施例 60] :

【化 1 7 2】

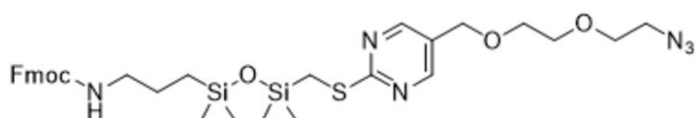


【0 2 5 5】

(9H-フルオレン-9-イル)メチル(3-((3-((5-((2-((2-アジドエトキシ)エトキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)プロピル)カルバメート (3.80 g、5.24 mmol) の飽和エタノール性アンモニア溶液 (76 mL) を、室温で 15 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製化合物を、0~10%アンモニア飽和メタノール/DCM 溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、950 mg (39% 収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.60 (s、2H)、4.50 (s、2H)、3.59-3.64 (m、6H)、3.37-3.43 (m、2H)、2.46-2.50 (m、2H)、2.40 (s、2H)、1.76 (br. s、2H)、1.32-1.41 (m、2H)、0.47-0.53 (m、2H)、0.18 (s、6H)、0.07 (s、6H); MS (ES⁺): m/z = 459.79 [M+H]⁺; LCMS: t_R = 2.23 分。

(9H-フルオレン-9-イル)メチル(3-((3-((5-((2-((2-アジドエトキシ)エトキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)プロピル)カルバメート (9) :

【化 1 7 3】



【0 2 5 6】

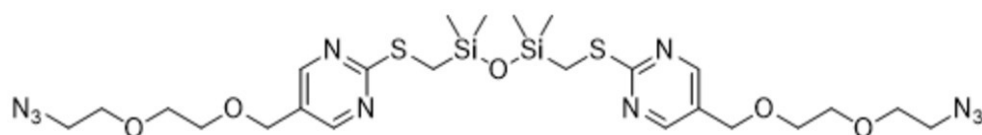
1,3-ビス((5-((2-((2-アジドエトキシ)エトキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン (3.70 g、5.538 mmol) とビス((9H-フルオレン-9-イル)メチル)((1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1,3-ジイル)ビス(プロパン-3,1-ジイル))ジカルバメート (3.80 g、5.538 mmol) との混合物の 4M HCl /

ジオキサン溶液（100 mL）を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体7及び8をもたらした。中間体7と8との混合物をアセトニトリル（300 mL）中に溶解させ、続いて水（0.199 mL、11.07 mmol）及びDIP EA（5.76 mL、33.23 mmol）を添加し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0～10%メタノール／DCM溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、3.8 g（50.6%収率）の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ = 8.57（s、2H）、7.89（d、J = 7.34 Hz、2H）、7.69（d、J = 7.34 Hz、2H）、7.39–7.45（m、2H）、7.25–7.35（m、3H）、4.48（s、2H）、4.29（d、J = 6.85 Hz、2H）、4.17–4.24（m、1H）、3.57–3.63（m、6H）、3.35–3.41（m、2H）、2.95（q、J = 6.85 Hz、2H）、2.39（s、2H）、1.42（td、J = 7.76、15.28 Hz、2H）、0.44–0.52（m、2H）、0.17（s、6H）、0.06（s、6H）；MS（ES⁺）：m/z = 681.48 [M+H]⁺；LCMS：t_R = 3.97分。

10

1, 3-ビス（（（5-（（2-（2-アジドエトキシ）エトキシ）メチル）ピリミジン-2-イル）チオ）メチル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン（5）：

【化174】



20

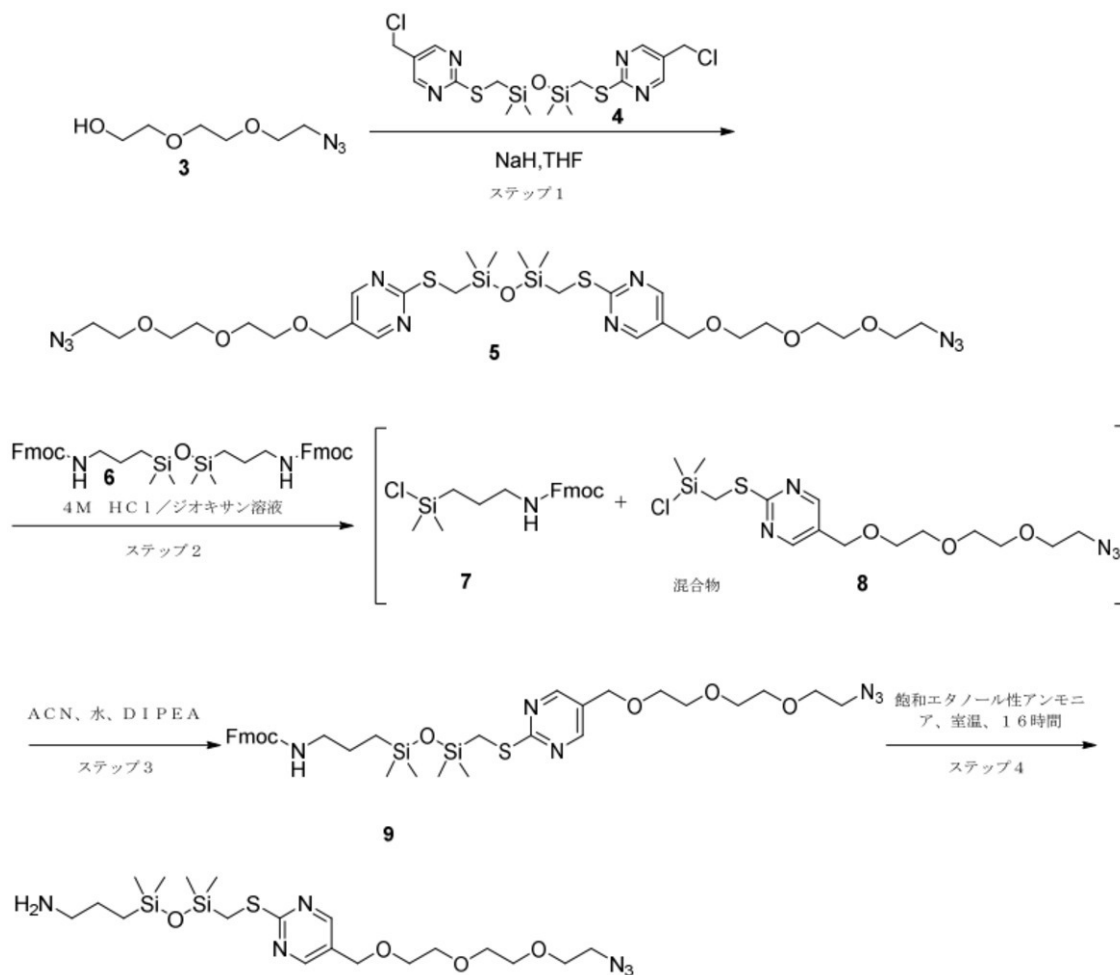
【0257】

0℃の2-（2-アジドエトキシ）エタン-1-オール（3.76 g、28.70 mmol）のTHF溶液（300 mL）に、水素化ナトリウム（1.37 g、57.08 mmol）を投入し、0℃で30分間攪拌した。次に、冷却した反応混合物に、1, 3-ビス（（（5-（クロロメチル）ピリミジン-2-イル）チオ）メチル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン（5.5 g、11.40 mmol）を投入し、0℃でさらに1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0～5%メタノール／DCM溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、4.4 g（58%収率）の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ = 8.55–8.60（m、4H）、4.60（t、J = 5.38 Hz、4H）、4.48（s、4H）、3.44–3.53（m、12H）、2.40（s、2H）、2.35（s、2H）、0.18（s、6H）、0.13（s、6H）；MS（ES⁺）：m/z = 334.10 [M/2+H]⁺；LCMS：t_R = 2.65分。

30

実施例61：

【化 1 7 5】



10

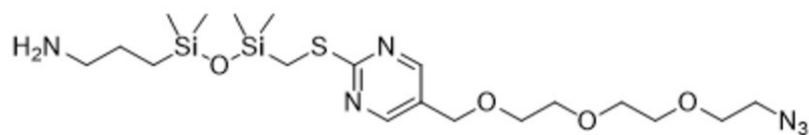
20

実施例 6 1

3-((3-((5-((2-((2-((2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1-イル)プロパン-1-アミン [実施例 6 1] :

30

【化 1 7 6】



【0 2 5 8】

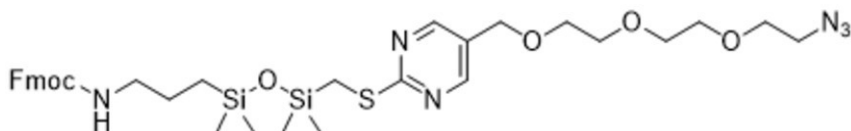
(9H-フルオレン-9-イル)メチル 3-((3-((5-((2-((2-((2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1-イル)プロピル)カルバメート (3.69 g、5.089 mmol) の飽和エタノール性アンモニア溶液 (73.8 mL) を、室温で 16 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製化合物を、0~10%メタノール/DCM 溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、1.1 g (44% 収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.60 (s、2H)、4.49 (s、2H)、3.53-3.63 (m、10H)、3.36-3.42 (m、2H)、2.47-2.50 (m、2H)、2.40 (s、2H)、1.77-1.93 (m、2H)、1.31-1.40 (m、2H)、0.47-0.53 (m、2H)、0.18 (s、6H)、0.07 (s、6H) ; MS (ES⁺) : m/z = 503.37 [M+H]⁺ ; LCMS : t_R = 2.21 分。

40

50

(9H-フルオレン-9-イル)メチル(3-(3-((5-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)プロピル)カルバメート(9):

【化177】



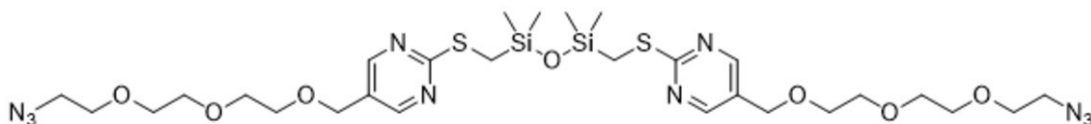
【0259】

1,3-ビス((5-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン(4.89g、6.459mmol)とビス((9H-フルオレン-9-イル)メチル)((1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1,3-ジイル)ビス(プロパン-3,1-ジイル))ジカルバメート(4.30g、6.459mmol)との混合物の4M HCl/ジオキサン溶液(50mL)を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体7及び8をもたらした。中間体7と8との混合物をアセトニトリル(150mL)中に溶解させ、続いて水(0.114mL、6.459mmol)及びDIP EA(3.3mL、19.37mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、70~100%酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、3.69mg(82%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H

NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ=8.56(s、2H)、7.88(d、J=7.34Hz、2H)、7.67(d、J=7.34Hz、2H)、7.36-7.43(m、2H)、7.31(t、J=7.34Hz、2H)、7.27(br. s、1H)、4.45(s、2H)、4.27(d、J=6.85Hz、2H)、4.20(d、J=6.36Hz、1H)、3.51-3.60(m、10H)、3.34-3.39(m、2H)、2.90-2.98(m、2H)、2.38(s、2H)、1.34-1.45(m、2H)、0.43-0.50(m、2H)、0.15(s、6H)、0.05(s、6H); MS(ES⁺): m/z=725.51 [M+H]⁺; LCMS: t_R=3.97分。

1,3-ビス((5-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン(5):

【化178】



【0260】

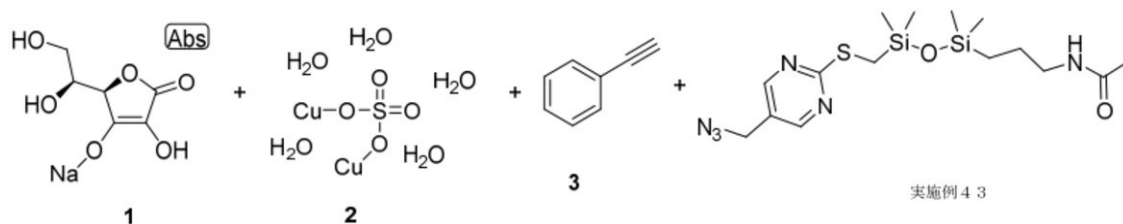
2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エタン-1-オール(2.3g、13.14mmol)のTHF溶液(500mL)を0℃に冷却し、水素化ナトリウム(1.62g、39.42mmol)を投入し、0℃で30分間攪拌した。この反応物に、1,3-ビス((5-(クロロメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン(6.5g、13.14mmol)を投入し、0℃でさらに1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~5%メタノール/DCM溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、5.94g(60%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H

NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ=8.57(s、4H)、4.57(t、J=5.62Hz、2H)、4.47(s、4H)、3.46-3.63(m、22H)、2.41(s、4H)、0.18(s、12H); MS(ES⁺): m/z=380.

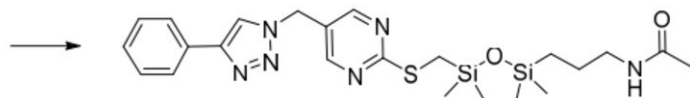
00 [M/2+H]⁺; LCMS: t_R = 3.66分。

実施例62:

【化179】



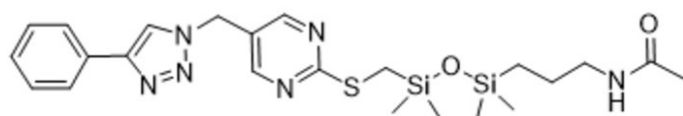
10



実施例62

N-(3-(1,1,3,3-テトラメチル-3-((5-(4-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)ジシロキサンイル)プロピル)アセトアミド [実施例62]:

【化180】



20

【0261】

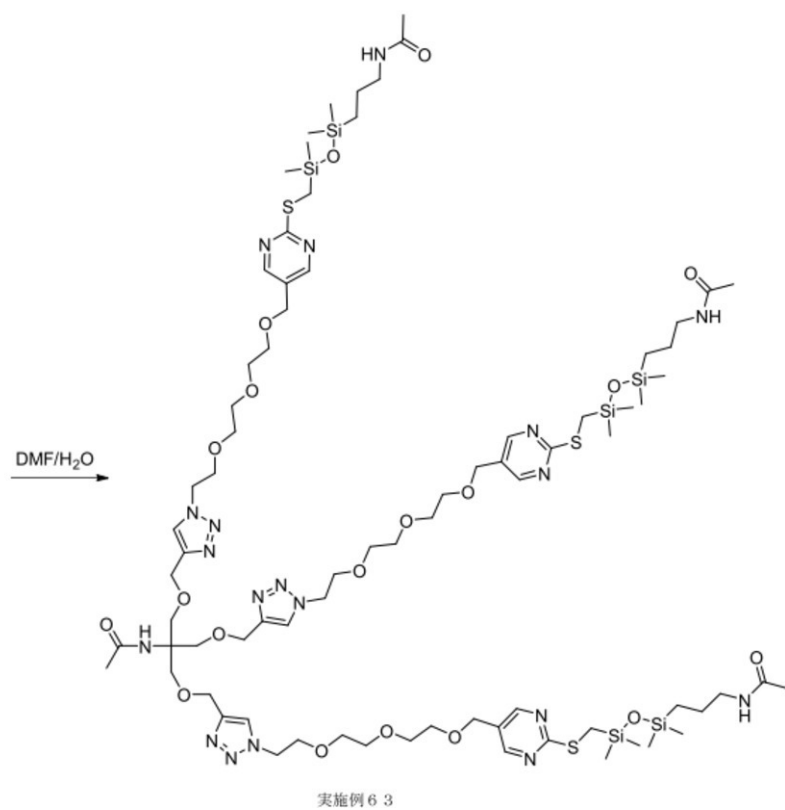
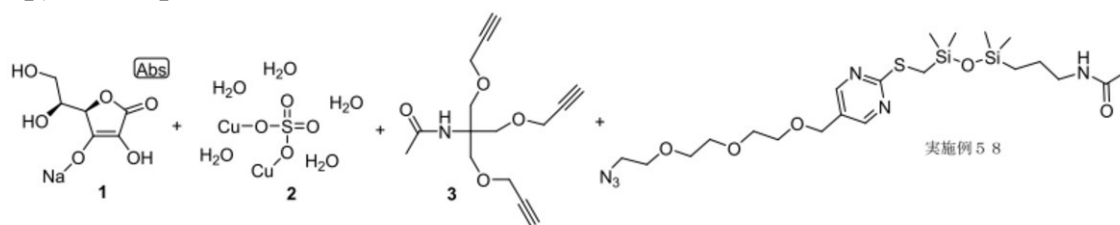
エチニルベンゼン (14.85 mg、0.145 mmol) 及び N-(3-(3-((5-(アジドメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサンイル)プロピル)アセトアミド (実施例43、50 mg、0.121 mmol) の溶液を、DMF (121 µl) 中に溶解させた。この反応混合物に、アスコルビン酸ナトリウム (24.00 mg、0.121 mmol) の水溶液 (121 µl) を投入し、続いて、硫酸銅五水和物 (28.5 mg、0.091 mmol) の水溶液 (121 µl) を添加した。5分後、反応が完了し、この反応物をワークアップした。この反応混合物を DCM と水とに分配し、分離させた。この水性を DCM (3×) で抽出し、合わせた DCM 画分を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮させた。この粗製物を、シリカゲル [DCM 中 0% の (10% NH₄OH/MeOH) ~ DCM 中 8% の (10% NH₄OH/MeOH) で溶出する 4 g カートリッジ] での ISCO クロマトグラフィによって精製し、17.3 mg (27.7% 収率) の表題化合物を透明無色の油としてもたらした。¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ (ppm) 8.55 (s, 2H)、7.79-7.83 (m, 2H)、7.78 (s, 1H)、7.40-7.46 (m, 2H)、7.31-7.38 (m, 1H)、5.54 (s, 2H)、3.16-3.23 (m, 2H)、2.96 (s, 1H)、2.89 (s, 1H)、2.41 (s, 2H)、1.97 (s, 3H)、1.66 (s, 2H)、1.45-1.55 (m, 2H)、1.26 (s, 4H)、0.48-0.55 (m, 2H)、0.21 (s, 6H)、0.08 (s, 6H)、MS (ES⁺): m/z = 515.34 [M+H]⁺; LCMS: t_R = 2.20 分 [polar_3min_1500]。

30

40

実施例63:

【化 1 8 1】



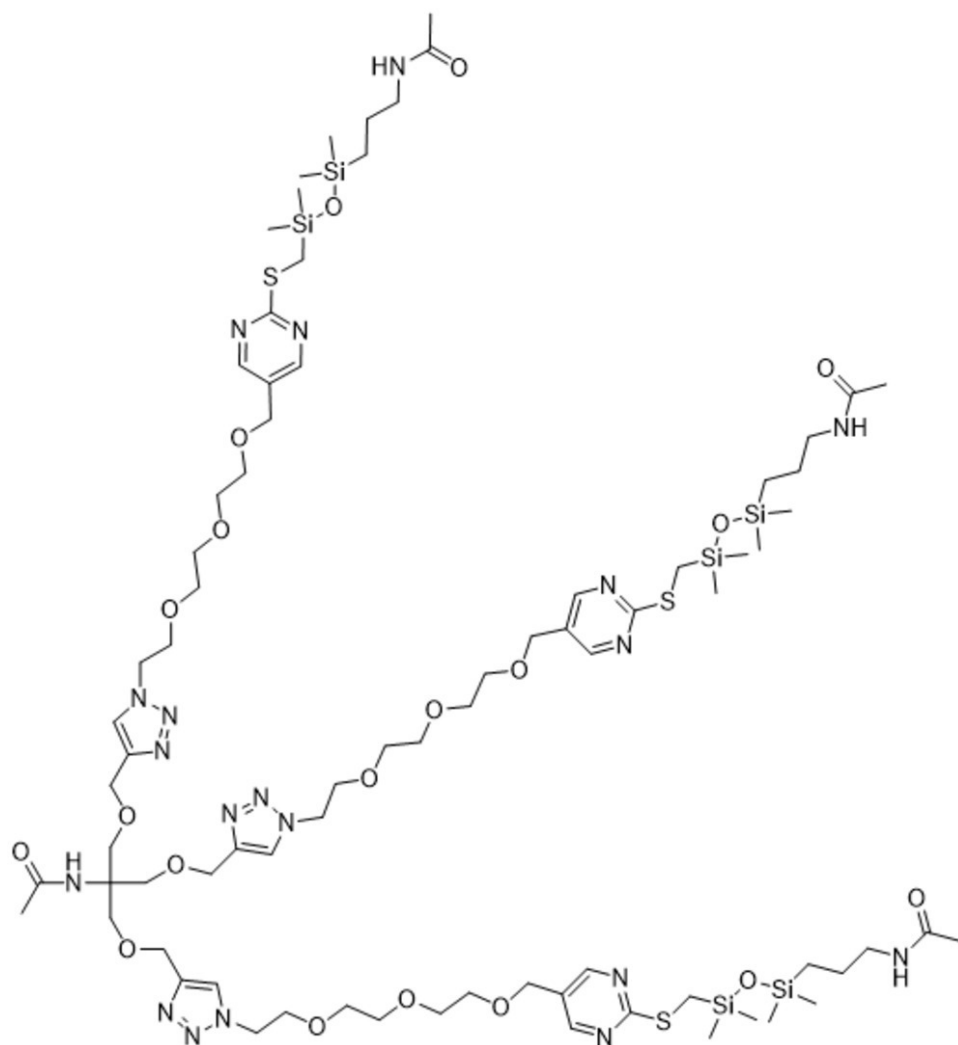
[実施例 6 3] :

10

20

30

【化 1 8 2】



【0 2 6 2】

N-(1, 3-ビス(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)-2-((プロパー-2-イン-1-イルオキシ)メチル)プロパン-2-イル)アセトアミド(10.00mg、0.036mmol)及びN-(3-(3-((5-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル)プロピル)アセトアミド〔実施例58〕(60.9mg、0.112mmol)の溶液を、DMF(36.1μl)中に溶解させた。この反応混合物に、アスコルビン酸ナトリウム(7.14mg、0.036mmol)の水溶液(36.1μl)を投入し、続いて、硫酸銅五水和物(8.47mg、0.027mmol)の水溶液(36.1μl)を添加した。15分後、この反応混合物をLCMSにより点検し、所望の生成物と一致する質量を有することを見出した。この反応混合物をDCMと水とに分配し、分離させた。この水性をDCM(3×)で抽出し、合わせた画分をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて粗製物をもたらし、これを、シリカゲル[DCM中0%の(10% NH₄OH/MeOH)~DCM中8%の(10% NH₄OH/MeOH)で溶出する4gカートリッジ]でのISCOクロマトグラフィによって精製し、11.000mg(15.96%収率)の表題化合物を透明無色の油としてもたらした。¹H NMR(クロロホルム-d、400MHz):δ(ppm)8.50(s、6H)、7.71(s、3H)、6.28(s、1H)、5.73-5.86(m、3H)、4.57(s、6H)、4.54(t、J=5.2Hz、6H)、4.50(s、6H)、3.86-3.90(m、6H)、3.81(s、6H)、3.63(d、J=10.9Hz、23H)、3.18-3.25(m、6H)、2.41(s、6H)、1.97(s、9H)、1.93(s、3H)、1.77(s、8H)、1.48-1.

10

20

30

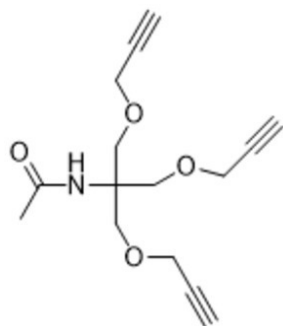
40

50

5.7 (m, 6H)、0.50–0.57 (m, 6H)、0.21 (s, 18H)、0.09 (s, 18H)、MS (ES+) : m/z = 1911.43、1912.44。1913.23 [M+H]⁺; LCMS : t_R = 2.31分 [polar_3min_1500]。

N-(1, 3-ビス(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)-2-((プロパー-2-イン-1-イルオキシ)メチル)プロパン-2-イル)アセトアミド(3) :

【化183】



10

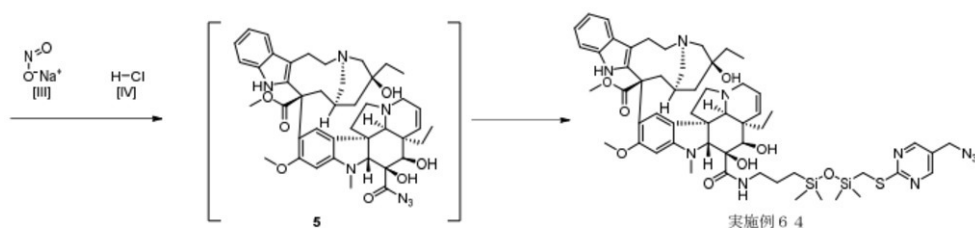
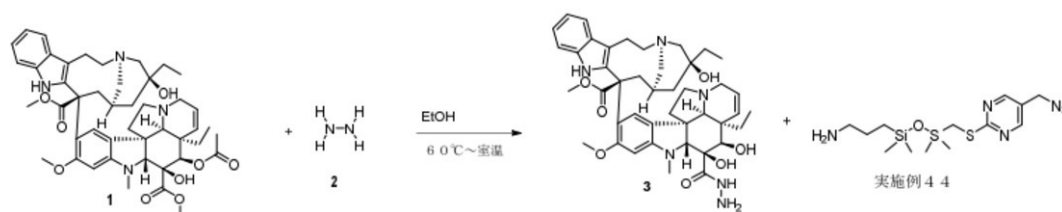
【0263】

表題化合物を、次の文献に記載のように調製した：J. Org. Chem., 2008, 73, 5602–56–5。

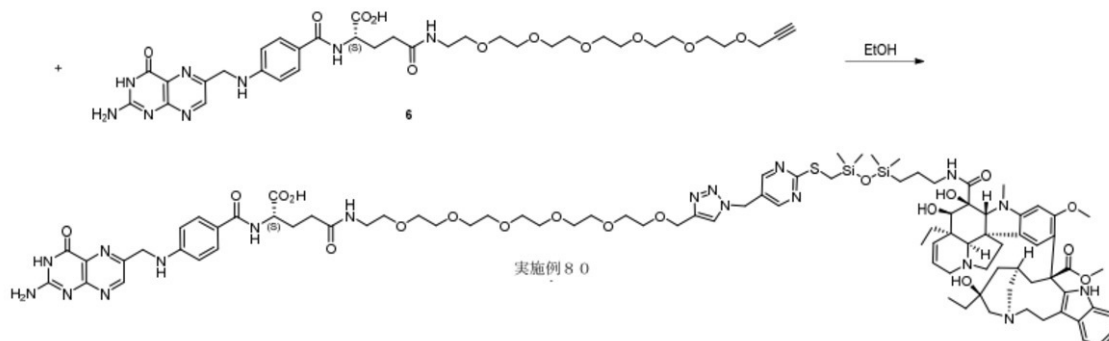
実施例64及び実施例80 :

20

【化184】



30

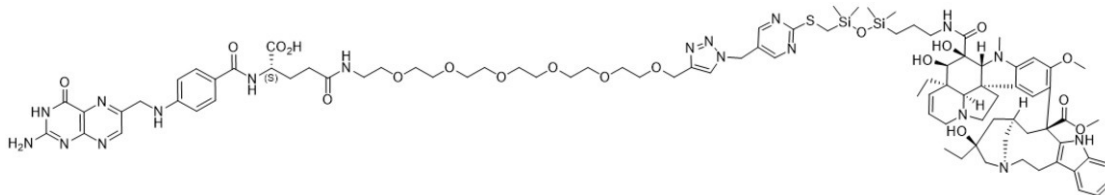


40

(S)-24-(4-((2-アミノ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)アミノ)ベンズアミド-1-(1-((2-((3-(3-(3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR)-3a-エチル-9-((3S, 5S, 7S, 9S)-5-エチル-5-ヒドロキシ-9-(メトキシカルボニル)-1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-2H-3, 7-メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4-b]インドール-9-イル)-4, 5-ジヒドロキシ-8-メトキシ-

50

6-メチル-3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12-オクタヒドロ-1H-インドリジノ[8, 1-cd]カルバゾール-5-カルボキサミド)プロピル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン(メチル)チオ)ピリミジン-5-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-2, 1-オキソ-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキサー-20-アザペンタコサン-25-オイック酸[実施例80]:
【化185】



10

【0264】

エッペンドルフバイアルに、DMF (219 μ l) を、(S)-26-(4-((2-アミノ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)アミノ)ベンズアミド)-23-オキソ-4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサオキサー-22-アザヘプタコサ-1-イン-27-オイック酸 (15.87 mg, 0.021 mmol) と、(3R, 5S, 7R, 9S)-メチル9-((3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR)-5-((3-(3-((5-(アジドメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン(メチル)プロピル)カルバモイル)-3a-エチル-4, 5-ジヒドロキシ-8-メトキシ-6-メチル-3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12-オクタヒドロ-1H-インドリジノ[8, 1-cd]カルバゾール-9-イル)-5-エチル-5-ヒドロキシ-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-1H-3, 7-メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4-b]インドール-9-カルボキシレート (18.2 mg, 0.016 mmol) との混合物中に添加した。両方の反応物質を溶解させるために、さらなるDMF (219 μ L) を添加した。このバイアルを窒素ガスでパージし、蓋をし、5分間超音波処理した。次に、新しく調製したアスコルビン酸ナトリウム (100 mM 水溶液、32.9 μ L, 3.29 μ mol) の水溶液 (55 μ L) を添加し、続いて、新しく調製した硫酸銅五水和物 (100 mM 水溶液、32.9 μ L, 3.29 μ mol) の水溶液 (55 μ L) を添加した。このバイアルを窒素ガスでパージし、蓋をし、5分間超音波処理し、室温にてシェーカーで攪拌した。黄色の懸濁液が形成された。反応が進行するにつれ、さらなる固体を溶液に入れた。2.5時間後、LCMSは、主に生成物を示した。反応を停止させた。全体を1.5 mLのDMSO中に溶解させ、真空を用いてISCO固体充填フィルタプラグに通した。残渣については、約0.5 mLのDMSOで溶解させ、同じフィルタプラグに通した。合わせた濾液 (2 mL) を、逆相分取HPLCによって精製した。10 mM炭酸水素アンモニウム水溶液及びMeCN移動相を勾配1での逆相分取HPLCに使用して、凍結乾燥後に6.15 mg (20.2%収率) の表題化合物を薄黄色の固体を得た。酸性移動相及び[polar_3min_0_1500]の方法を使用した1.51分間のLCMS (M+2)=1851.2、(M+2)/2=926.0、(M+3)/3=617.7、(M+4)/4=463.6。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.01-0.09 (m, 7H) 0.16 (s, 7H) 0.43-0.55 (m, 2H) 0.63 (brs, 1H) 0.70-0.88 (m, 7H) 1.09-1.37 (m, 7H) 1.38-1.66 (m, 5H) 1.81-2.09 (m, 6H) 2.16 (brd, J=7.07 Hz, 2H) 2.27-2.43 (m, 6H) 2.60-2.77 (m, 8H) 2.89 (brd, J=9.85 Hz, 2H) 3.01-3.22 (m, 15H) 3.43-3.57 (m, 18H) 3.71 (s, 5H) 3.83 (brd, J=5.81 Hz, 1H) 3.91-4.11 (m, 3H) 4.23 (brs, 1H) 4.43-4.55 (m, 4H) 5.52-5.73 (m, 5H) 6.19 (s, 1H) 6.44 (s, 1H) 6.54-6.70 (m, 3H) 6.86-7.05 (m, 5H) 7.26 (

20

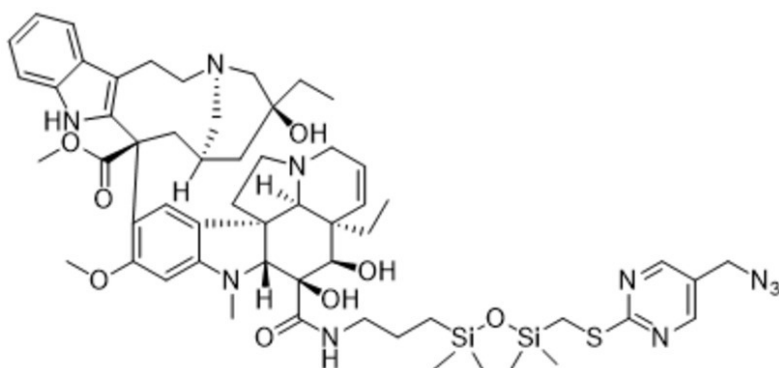
30

40

50

d、J=8.08 Hz、1H) 7.37 (d、J=7.83 Hz、1H) 7.63 (br d、J=8.34 Hz、2H) 7.77 (br t、J=5.68 Hz、1H) 7.89 (br s、1H) 8.09 (br s、1H) 8.20 (s、1H) 8.48–8.73 (m、4H) 9.33 (s、1H)。MS (ES+) : m/z = (M+2) = 1851.2、(M+2)/2 = 926.0、(M+3)/3 = 617.7、(M+4)/4 = 463.6。[M+H]⁺ ; LCMS : t_R = 1.51分 [polar_3min_1500]。メチル (3R, 5S, 7R, 9S) – 9 – ((3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) – 5 – ((3 – (3 – ((5 – (アジドメチル) ピリミジン – 2 – イル) チオ) メチル) – 1, 1, 3, 3 – テトラメチルジシロキサニル) プロピル) カルバモイル) – 3a – エチル – 4, 5 – ジヒドロキシ – 8 – メトキシ – 6 – メチル – 3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12 – オクタヒドロ – 1H – インドリジノ [8, 1 – cd] カルバゾール – 9 – イル) – 5 – エチル – 5 – ヒドロキシ – 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 – オクタヒドロ – 2H – 3, 7 – メタノ [1] アザシクロウンデシノ [5, 4 – b] インドール – 9 – カルボキシレート [実施例 64] :

【化 186】



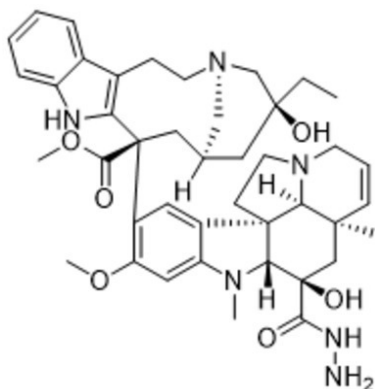
【0265】

(3R, 5S, 7R, 9S) – メチル 5 – エチル – 9 – ((3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) – 3a – エチル – 5 – (ヒドラジンカルボニル) – 4, 5 – ジヒドロキシ – 8 – メトキシ – 6 – メチル – 3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12 – オクタヒドロ – 1H – インドリジノ [8, 1 – cd] カルバゾール – 9 – イル) – 5 – ヒドロキシ – 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 – オクタヒドロ – 1H – 3, 7 – メタノ [1] アザシクロウンデシノ [5, 4 – b] インドール – 9 – カルボキシレート (200 mg、0.260 mmol) のアセトニトリル溶液 (3.34 mL) を –10℃ に冷却し、1M HCl 水溶液 (12.33 mL、12.33 mmol) を投入し、–10℃ に維持し、次に、固体亜硝酸ナトリウム (41.3 mg、0.598 mmol) を投入した (注 : NaNO₂ を添加すると、色が淡黄色 / 無色から黄味がかった茶色に変化した)。10 分後、この黄味がかった茶色の溶液を、冷たい飽和 NaHCO₃ 溶液の滴下添加 (約 13.2 mL の NaHCO₃ の添加) で pH 約 8.00 に調整した。この溶液を DCM (5 × 10 mL) で迅速に抽出し、合わせた有機層をブライン (1 × 20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、約 8.00 mL ~ 10 mL に濃縮させ、0℃ に冷却し、3 – (3 – ((5 – (アジドメチル) ピリミジン – 2 – イル) チオ) メチル) – 1, 1, 3, 3 – テトラメチルジシロキサニル) プロパン – 1 – アミン [実施例 44] (96 mg、0.260 mmol) の DCM 溶液 (8.0 mL) を投入し、0℃ で 2 時間攪拌させた。この反応混合物を真空中で濃縮させ、薄褐色の固体をもたらした。この粗製物を、シリカゲル [ISCO Combiflash、DCM 中 0% の (10% 7N NH₃ / MeOH) ~ 8% の (10% 7N NH₃ / MeOH) で溶出する 12 g の Gold カートリッジでのクロマトグラフィによってさらに精製し、127 mg (44% 収率) の表題化合物を薄黄色の発泡固体としてもたらした。¹H NMR (クロロホルム – d、400 MHz) : δ (ppm) 9.47–9.59 (m、1H)、8.49 (s、2H)、8.04 (s、1H)、7.54 (d、J=8.1 Hz、1H)、7.15–7.21 (m

、3 H)、7.08–7.14 (m、1 H)、6.61 (s、1 H)、6.08 (s、1 H)、5.84 (s、2 H)、4.34 (s、2 H)、4.19 (d、J=4.8 Hz、1 H)、3.92–4.03 (m、1 H)、3.78 (s、3 H)、3.63–3.74 (m、1 H)、3.61 (s、3 H)、3.38–3.45 (m、2 H)、3.07–3.37 (m、8 H)、2.83–2.89 (m、1 H)、2.79–2.83 (m、5 H)、2.62 (s、1 H)、2.60 (d、J=4.8 Hz、1 H)、2.37–2.50 (m、4 H)、2.24–2.33 (m、1 H)、1.98–2.10 (m、1 H)、1.68–1.83 (m、2 H)、1.52–1.60 (m、4 H)、1.45–1.51 (m、1 H)、1.37–1.45 (m、1 H)、1.21–1.36 (m、4 H)、0.87–1.00 (m、7 H)、0.85 (br d、J=6.1 Hz、1 H)、0.54–0.62 (m、2 H)、0.19–0.25 (m、6 H)、0.10 (s、6 H)、MS (ES+) : m/z = 1107.61、1108.56 [M+H]⁺; LCMS : t_R = 1.62 分 [polar_3min_1500]。

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

【化 187】



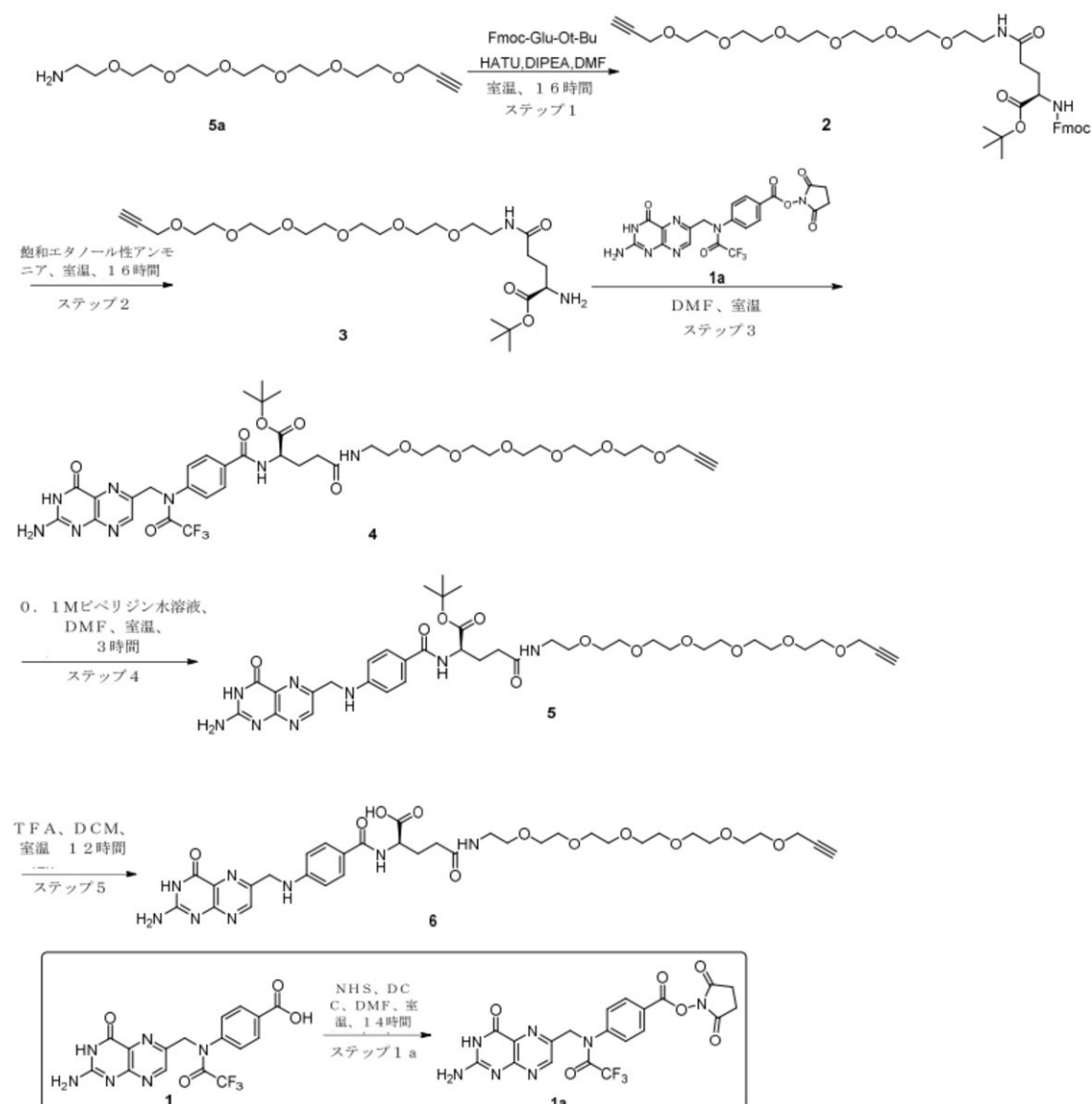
【0266】

ヒドラジン (12.77 mL、407 mmol) のエタノール溶液 (15.03 mL) に、(3 a R, 3 a 1 R, 4 R, 5 S, 5 a R, 10 b R) – メチル 4 – アセトキシ – 3 a – エチル – 9 – ((3 R, 5 S, 7 R, 9 S) – 5 – エチル – 5 – ヒドロキシ – 9 – (メトキシカルボニル) – 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 – オクタヒドロ – 1 H – 3, 7 – メタノ [1] アザシクロウンデシノ [5, 4 – b] インドール – 9 – イル) – 5 – ヒドロキシ – 8 – メトキシ – 6 – メチル – 3 a, 3 a 1, 4, 5, 5 a, 6, 11, 12 – オクタヒドロ – 1 H – インドリジノ [8, 1 – c d] カルバゾール – 5 – カルボキシレート、硫酸塩 (2.5 g、2.75 mmol) を投入し、N₂ 雰囲気下で 60℃ に加熱した。この反応混合物を 16 時間にわたって 60℃ に加熱し、次に室温でさらに 6 時間攪拌した。この反応混合物を、90 mL の HPLC グレード水に注ぎ、この水性を 5 × 90 mL の DCM で抽出し、合わせた有機画分を、水 1 × 90 mL 及び ブライン 1 × 120 mL で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて粗製生成物をもたらした。これを、シリカゲル [ISCO Combiflash、100% DCM ~ DCM 中 8% の 7 N NH₃/MeOH の勾配で溶出する 12 g の金カートリッジ] でのカラムクロマトグラフィによってさらに精製し、1.42 g (67.1% 収率) の表題化合物を灰白色の固体としてもたらした。¹H NMR (DMSO-d₆、400 MHz) : δ (

ppm) 9.31 (s, 1H)、8.87–9.03 (m, 1H)、8.81 (brs, 1H)、8.33 (s, 1H)、7.37 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.26 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)、6.96–7.04 (m, 1H)、6.88–6.95 (m, 1H)、6.45 (s, 1H)、6.20 (s, 1H)、5.76 (s, 2H)、5.66–5.72 (m, 1H)、5.54–5.62 (m, 1H)、4.23 (brd, $J=3.8$ Hz, 2H)、4.12 (brd, $J=3.5$ Hz, 1H)、4.05 (brd, $J=15.2, 13.6$ Hz, 1H)、3.90–3.97 (m, 2H)、3.82 (d, $J=6.1$ Hz, 1H)、3.65–3.78 (m, 4H)、3.54 (s, 3H)、3.36 (s, 1H)、3.26 (brd, $J=14.1$ Hz, 1H)、3.03–3.22 (m, 4H)、2.89 (brdd, $J=14.4, 4.5$ Hz, 1H)、2.61–2.77 (m, 6H)、2.28–2.42 (m, 2H)、1.97–2.05 (m, 1H)、1.88–1.97 (m, 1H)、1.74 (s, 2H)、1.51–1.66 (m, 2H)、1.25–1.38 (m, 2H)、1.12–1.21 (m, 3H)、0.71–0.85 (m, 6H)、0.56–0.67 (m, 1H)、MS (ES⁺): $m/z=769.40, 770.41$ [$M+H$]⁺; LCMS: $t_R=132$ 分 [polar_3min_1500]。

化合物 6:

【化 188】



(R)-26-(4-((2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)アミノ)ベンズアミド)-23-オキソ-4,7,10,13,16,

10

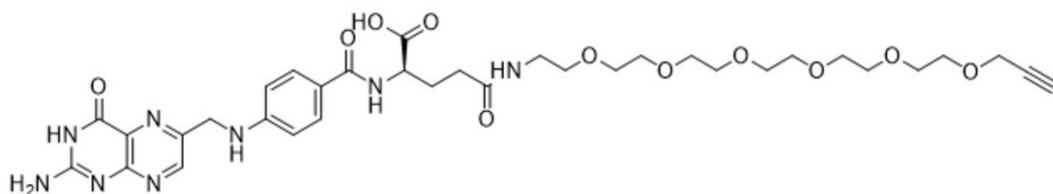
20

30

40

50

19-ヘキサオキサー-22-アザヘプタコサー-1-イン-27-オイック酸(6):
【化189】

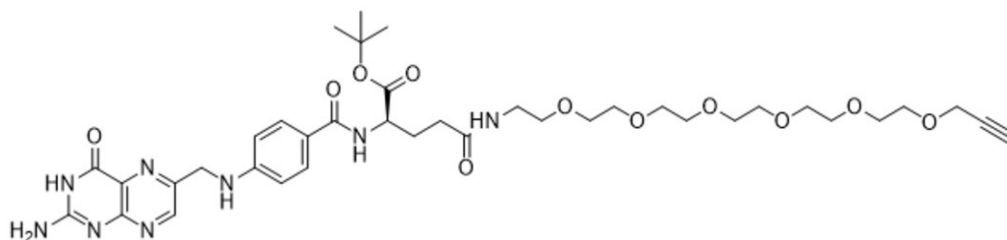


【0267】

tert-ブチル(R)-26-(4-((2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)アミノ)ベンズアミド)-23-オキソ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサー-22-アザヘプタコサー-1-イン-27-オエート5(1.66g、2.080mmol)のDCM溶液(50mL)に、トリフルオロ酢酸(50mL)を投入し、室温で12時間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、逆相Combiflashカラムクロマトグラフィ(アセトニトリル:水:0.1% TFA)によって精製して、650mg(42%収率)の表題化合物を黄色の個体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ=12.49(s、1H)、8.66(s、1H)、8.20(d、J=7.34Hz、1H)、7.87-7.94(m、1H)、7.65(d、J=8.31Hz、2H)、7.12(br. s、2H)、6.63(d、J=8.31Hz、2H)、4.49(s、2H)、4.22-4.32(m、1H)、4.13(d、J=2.45Hz、2H)、3.45-3.56(m、20H)、3.43(t、J=2.20Hz、1H)、3.36(t、J=5.87Hz、2H)、3.17(q、J=5.87Hz、2H)、2.14-2.24(m、2H)、1.99-2.08(m、1H)、1.84-1.96(m、1H); MS(ES⁺): m/z=743.41 [M+H]⁺; LCMS: t_R=1.83分。

tert-ブチル(R)-26-(4-((2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)アミノ)ベンズアミド)-23-オキソ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサー-22-アザヘプタコサー-1-イン-27-オエート(5):

【化190】



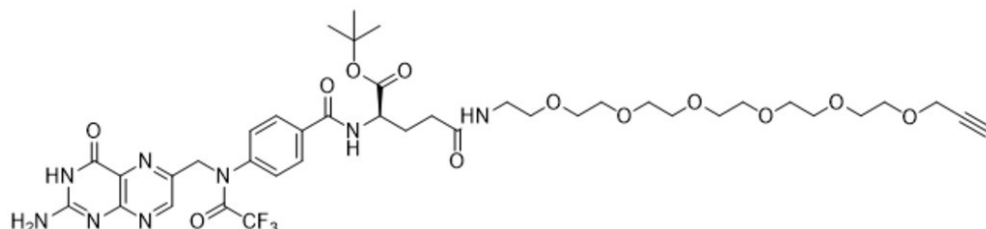
【0268】

tert-ブチル(R)-26-(4-(N-((2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド)ベンズアミド)-23-オキソ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサー-22-アザヘプタコサー-1-イン-27-オエート(2.0g、2.237mmol)のDMF溶液(40mL)に、0.1Mピペリジン溶液(40mL)を投入し、室温で3時間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製化合物をもたらした。この粗製化合物をジエチルエーテル(40mL)中で10分間撹拌し、固体を濾過し、ジエチルエーテル(20mL)で洗浄し、乾燥させて、1.60g(90%収率)の表題化合物を黄色の個体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ=8.64(s、1H)、8.16-8.21(m、1H)、7.91(t、J=5.62Hz、1H)、7.64(d、J=8.31Hz、2H)、6.95(t、J=5.87Hz、1H)、6.6

3 (d、 $J=8.80\text{ Hz}$ 、2H)、4.48 (d、 $J=5.38\text{ Hz}$ 、2H)、4.16–4.23 (m、1H)、4.13 (d、 $J=1.96\text{ Hz}$ 、2H)、3.45–3.57 (m、20H)、3.13–3.20 (m、2H)、2.93–2.98 (m、2H)、2.14–2.23 (m、2H)、1.85–2.03 (m、2H)、1.52–1.64 (m、4H)、1.39 (s、9H)；MS (ES⁺)： $m/z=799.40$ [M+H]⁺；LCMS： $t_R=2.20$ 分。

tert-ブチル(R)-26-(4-(N-((2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド)ベンゾアミド)-23-オキソ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサ-22-アザヘプタコサ-1-イン-27-オエト(4)：

【化191】

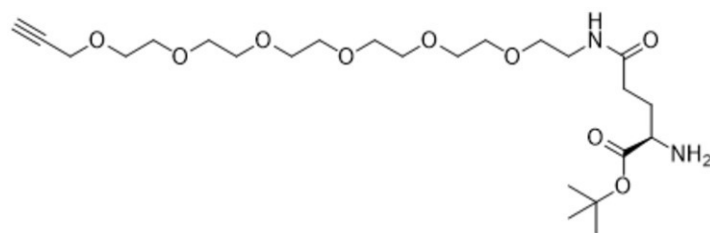


【0269】

2,5-ジオキソピロリジン-1-イル4-(N-((2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド)ベンゾエート(2.10g、4.158mmol)及びtert-ブチル(R)-26-アミノ-23-オキソ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサ-22-アザヘプタコサ-1-イン-27-オエト(2.09g、4.158mmol)のDMF溶液(40mL)に、窒素雰囲気下で4時間にわたりDIPEA(1.44mL、8.316mmol)を添加した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製化合物をもたらした。この粗製化合物をジエチルエーテル(250mL)中で15分間攪拌し、沈殿した固体を濾過し、ジエチルエーテル(100mL)で洗浄し、乾燥させて、3.25g(87%収率)の表題化合物を灰白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) $\delta=8.73-8.78$ (m、1H)、8.62 (s、1H)、7.89 (d、 $J=7.34\text{ Hz}$ 、3H)、7.63 (d、 $J=7.83\text{ Hz}$ 、2H)、6.88 (s、3H)、5.11 (br. s、2H)、4.20–4.28 (m、1H)、4.13 (s、2H)、3.45–3.58 (m、17H)、3.38 (dd、 $J=5.87$ 、12.23 Hz、4H)、3.13–3.22 (m、2H)、2.17–2.28 (m、2H)、1.84–2.09 (m、4H)、1.40 (s、9H)；MS (ES⁺)： $m/z=895.30$ [M+H]⁺；LCMS： $t_R=2.48$ 分。

tert-ブチル(R)-26-アミノ-23-オキソ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサ-22-アザヘプタコサ-1-イン-27-オエト(3)：

【化192】



【0270】

封管内のtert-ブチル(R)-26-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-23-オキソ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサ-22-アザヘプタコサ-1-イン-27-オエト(9g、12.39mmol

10

20

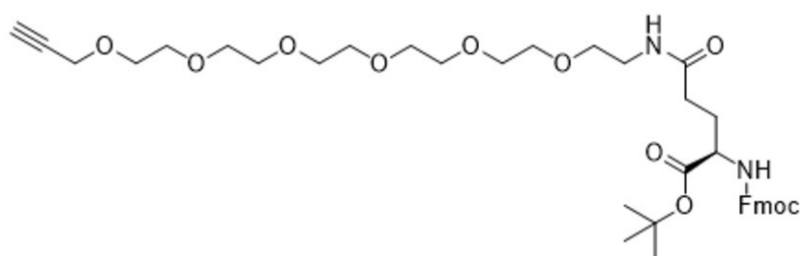
30

40

50

の飽和エタノール性アンモニア溶液（50 mL）を、室温で16時間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0～10%メタノール／DCM溶液で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、4.68 g（75%収率）の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz、DMF SO-d₆）δ = 6.65（s、1H）、6.08（s、2H）、4.21（d、J = 2.45 Hz、2H）、3.59–3.72（m、19H）、3.54–3.57（m、2H）、3.42–3.48（m、2H）、3.34（dd、J = 4.65、9.05 Hz、1H）、2.42–2.46（m、1H）、2.31–2.37（m、2H）、2.05–2.15（m、1H）、1.73–1.83（m、2H）、1.46（s、9H）；MS（ES⁺）：m/z = 505.00 [M+H]⁺；LCMS：t_R = 2.46分。
tert-ブチル（R）-26-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ-23-オキソ-4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサオキサー22-アザヘプタコサー1-イン-27-オエート（2）：

【化193】



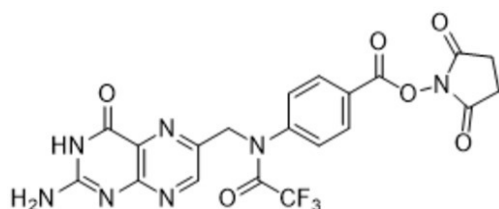
【0271】

3, 6, 9, 12, 15, 18-ヘキサオキサヘニコサー20-イン-1-アミン（7 g、21.94 mmol）のDMF溶液（25 mL）に、Fmoc-Glu-Ot-Bu（mg、21.94 mmol）、HATU（12.5 g、32.91 mmol）、及びDIPEA（4.2 mL、32.91 mmol）を投入し、室温で16時間撹拌した。この反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0～5%メタノール／DCM溶液で溶出するCombiflashでのカラムクロマトグラフィによって精製して、9.2 g（58%収率）の表題化合物を灰白色の半固体として得た。

¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ = 7.77（d、J = 7.34 Hz、2H）、7.59–7.64（m、2H）、7.38–7.43（m、2H）、7.29–7.35（m、2H）、6.57（br. s、1H）、5.78（d、J = 7.83 Hz、1H）、4.39（dq、J = 7.34、10.76 Hz、2H）、4.22（t、J = 7.09 Hz、2H）、4.19（d、J = 2.45 Hz、2H）、3.59–3.70（m、20H）、3.53–3.57（m、2H）、3.41–3.47（m、2H）、2.43（t、J = 2.45 Hz、1H）、2.22–2.32（m、2H）、1.47（s、9H）、1.23–1.27（m、2H）；MS（ES⁺）：m/z = 727.51 [M+H]⁺；LCMS：t_R = 3.18分。

2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル4-（N-（（2-アミノ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロプテリジン-6-イル）メチル）-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド）ベンゾエート（1a）：

【化194】



【0272】

10

20

30

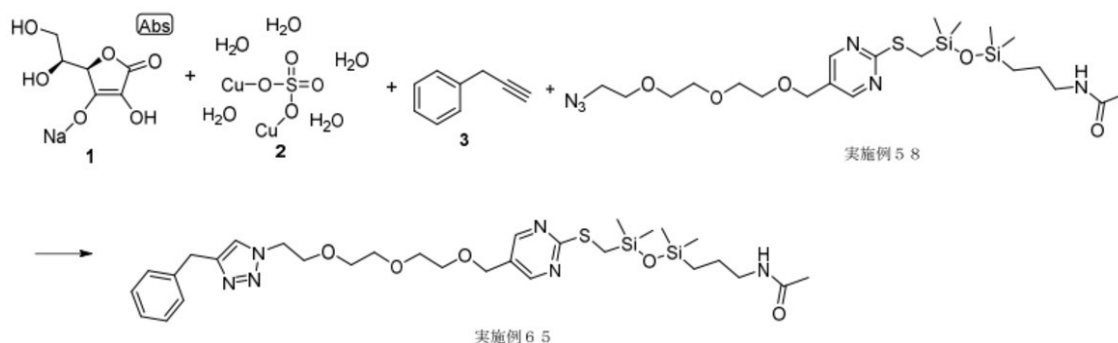
40

50

4- (N- ((2-アミノ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロプテリジン-6-イル) メチル) -2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド) 安息香酸 (550 mg、1.348 mmol) のDMF溶液 (20 mL) に、NHS (186 mg、1.617 mmol)、DCC (333 mg、1.617 mmol) を投入し、室温で14時間撹拌した。この反応混合物を水 (25 mL) でクエンチし、濾過し、水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させて粗製化合物 (580 mg) をもたらした。この粗製化合物を、室温で1時間にわたりメタノール (25 mL) 中で撹拌した。この固体を濾過し、メタノール (5 mL) で洗浄し、乾燥させて、350 mg (51% 収率) の表題化合物を灰白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.47 (br. s、1H)、8.65 (s、1H)、8.16 (d、J = 8.31 Hz、2H)、7.80 (d、J = 8.31 Hz、2H)、5.57 (d、J = 7.82 Hz、2H)、2.89 (br. s、2H)、1.68-1.76 (m、2H)、1.57-1.66 (m、2H) ; MS (ES⁺) : m/z = 506.30 [M+H]⁺ ; LCMS : t_R = 2.22 分。

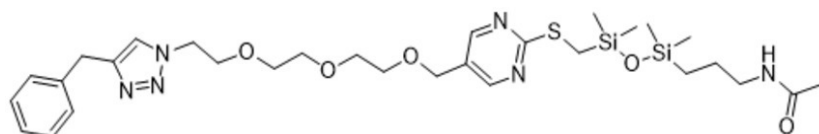
実施例 65 :

【化 195】



N- (3- (3- ((5- ((2- (2- (2- (4-ベンジル-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) メチル) ピリミジン-2-イル) チオ) メチル) -1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサンイル) プロピル) アセトアミド [実施例 65] :

【化 196】



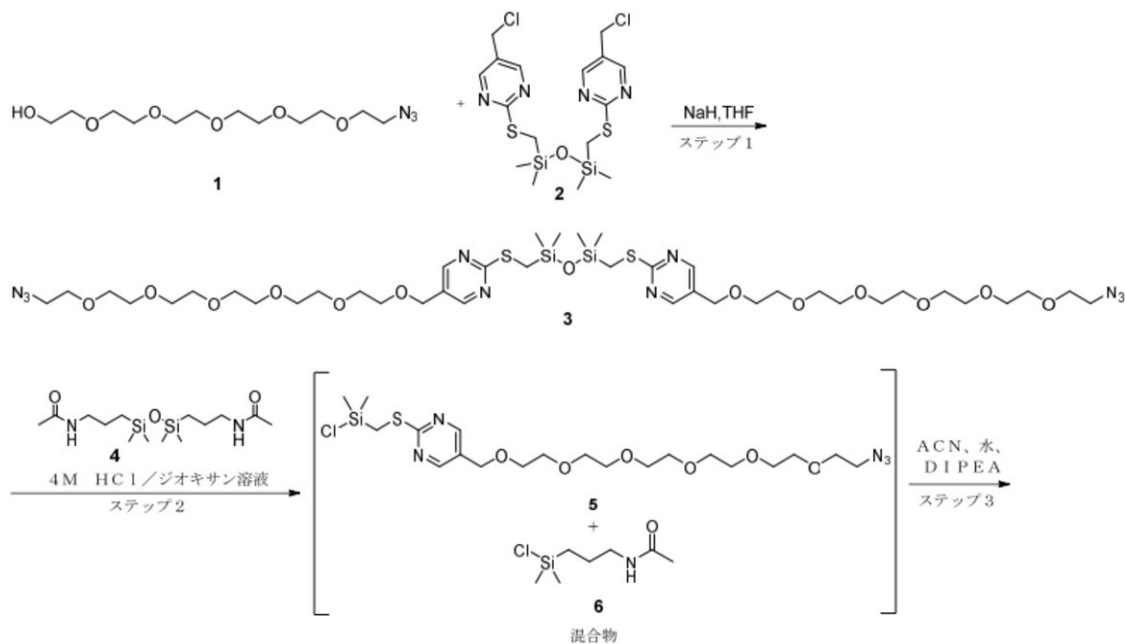
【0273】

N- (3- (3- ((5- ((2- (2- (2- アジドエトキシ) エトキシ) エトキシ) メチル) ピリミジン-2-イル) チオ) メチル) -1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサンイル) プロピル) アセトアミド [実施例 58] (30 mg、0.055 mmol) 及びプロパー-2-イン-1-イルベンゼン (6.72 mg、0.058 mmol) の溶液を、DMF (55.1 μl) 中に溶解させ、アスコルビン酸ナトリウム (10.91 mg、0.055 mmol) の水溶液 (55.1 μl) を投入し、続いて、硫酸銅五水和物 (12.94 mg、0.041 mmol) の水溶液 (55.1 μl) を添加し、30分間撹拌させた。この反応混合物をDCMと水とに分配し、分離させた。この水性をDCM (3×) で抽出し、合わせた有機画分をブライン (1×) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させ、24 mg (66% 収率) の表題化合物を淡黄色の油としてもたらした。¹H NMR (クロロホルム-d、400 MHz) : δ (ppm) 8.38 (s、2H)、7.06-7.23 (m、5H)、5.57 (br s、1H)、4.32-4.44 (m、4H)、3.98 (s、2H)、3.74 (t、J = 5.2 Hz、2H)、3.42-3.53 (m、8H)、3.07-3.18 (m、2H)、2.31 (s、2H)、1.84-1.93 (m、3H)、1.36-1.47 (m、2H)、0.3

8-0.50 (m, 2H)、0.09-0.14 (m, 6H)、-0.06-0.02 (m, 6H)、MS (ES+) : m/z = 661.41 [M+H]⁺; LCMS : t_R = 2.17 分 [polar_3min_1500]。

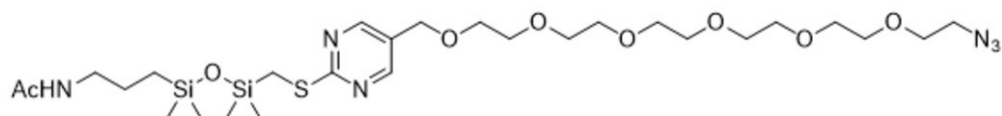
実施例 66 :

【化 197】



N-(3-(3-((5-(19-アジド-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキサノナデシル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン)プロピル)アセトアミド [実施例 66] :

【化 198】



【0274】

1, 3-ビス((5-(19-アジド-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキサノナデシル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン (4.90 g、4.799 mmol) 及び N, N'-((1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(プロパン-3, 1-ジイル))ジアセトアミド (3.30 g、4.799 mmol) の 4M HCl/ジオキサン溶液 (100 mL) を、室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体 5 及び 6 をもたらした。中間体 5 及び 6 をアセトニトリル (250 mL) 中に溶解させ、続いて水 (250 mL) 及び DIPEA (4.90 mL、28.79 mmol) を添加し、室温でもう 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、50~80% 酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでの Combiflash クロマトグラフィによって精製して、3.56 g (55% 収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.60 (s、2H)、7.76-7.82 (m、1H)、4.47-4.51 (m、2H)、3.49-3.64 (m、22H)、3.37-3.42 (m、2H)、2.94-3.02 (m、2H)、2.36-2.42 (m、2H)、1.78 (s、3H)、1.34-1.45 (m、2H)、0.44-0.53 (m、2H)、0.18 (s、6H)、0

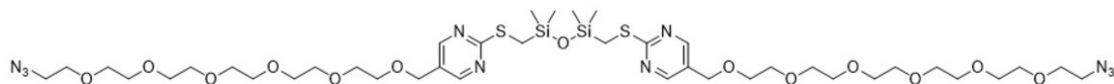
40

50

． 07 (s、6H) ; MS (ES⁺) : m/z = 676.70 [M+H]⁺ ; LCMS : t_R = 3.27 分。

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

【化199】



【0275】

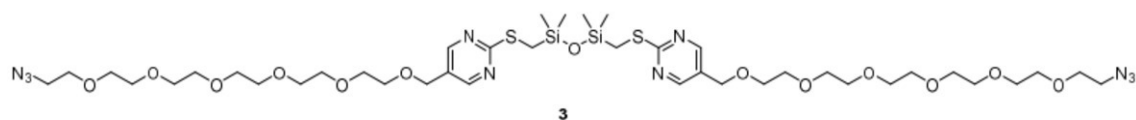
10

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

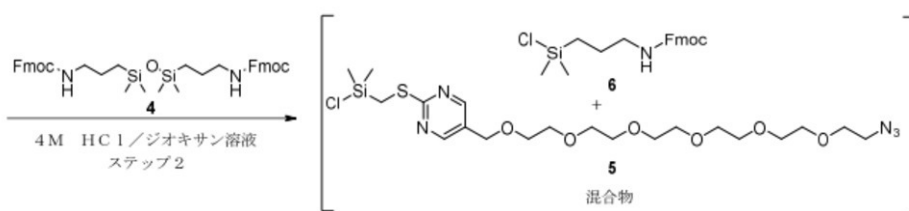
20

実施例67:

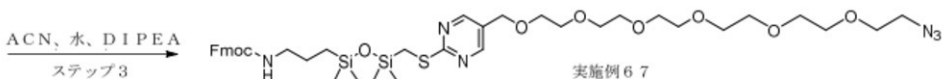
【化200】



3



30

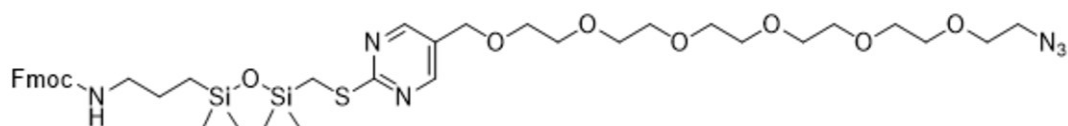


実施例 67

(9H-フルオレン-9-イル) メチル (3- (3- ((5- (19-アジド-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキサノナデシル) ピリミジン-2-イル) チオ) メチル) -1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン (2)) プロピル) カルバメート [実施例67] :

40

【化201】



【0276】

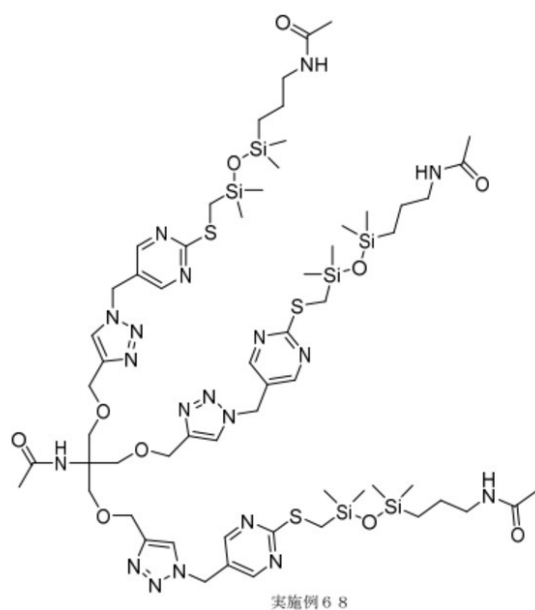
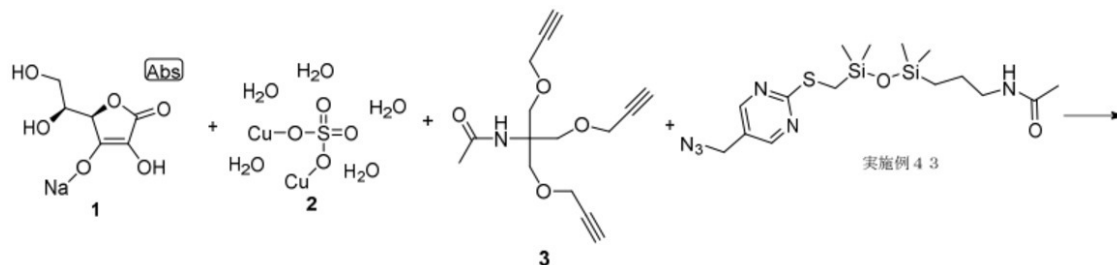
1, 3-ビス (((5- (19-アジド-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキ

50

サノナデシル) ピリミジン-2-イル) チオ) メチル) -1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン (1 g、0.979 mmol) 及びビス ((9H-フルオレン-9-イル) メチル) ((1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル) ビス (プロパン-3, 1-ジイル)) ジカルバメート (325 mg、0.979 mmol) の 4 M HCl/ジオキサン溶液 (30 mL) を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体5及び6をもたらした。中間体5と6との混合物をアセトニトリル (50 mL) 中に溶解させ、続いて水 (0.07 mL、3.917 mmol)、DIPEA (1.01 mL、5.876 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、50~80%酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するCombiflashカラムクロマトグラフィによって精製して、584 mg (35%収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.54 (s、2H)、7.85 (d、J = 7.34 Hz、2H)、7.64 (d、J = 7.34 Hz、2H)、7.34-7.40 (m、2H)、7.25-7.31 (m、3H)、4.43 (s、2H)、4.25 (d、J = 6.85 Hz、2H)、4.13-4.19 (m、1H)、3.45-3.57 (m、20H)、3.34 (t、J = 5.14 Hz、2H)、3.28 (s、2H)、2.91 (q、J = 6.68 Hz、2H)、2.35 (s、2H)、1.33-1.44 (m、2H)、0.41-0.47 (m、2H)、0.13 (s、6H)、0.02 (s、6H) ; MS (ES⁺) : m/z = 856.65 [M+H]⁺ ; LCMS : t_R = 4.07分。

実施例68 :

【化202】



【0277】

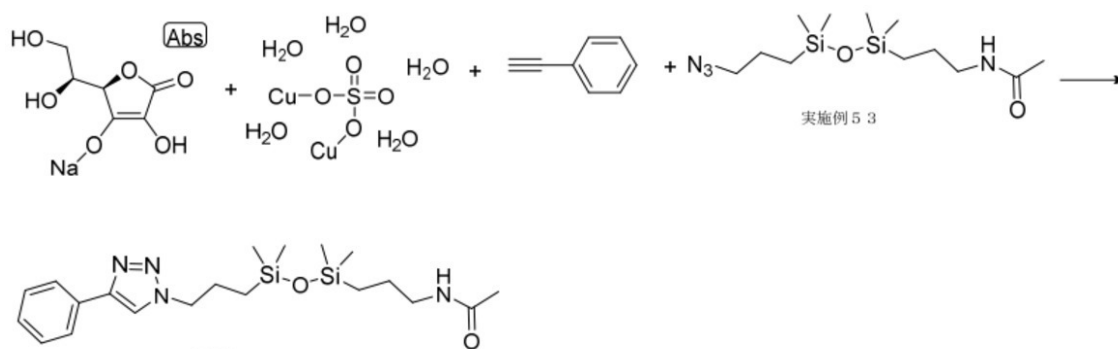
tert-ブチル (1, 3-ビス ((4-エチニルベンジル) オキシ) -2- ((4-エチニルベンジル) オキシ) メチル) プロパン-2-イル) カルバメート (10.00 mg、0.018 mmol) 及びN-(3-(3-((4-(アジドメチル) フェニル) チオ) メチル) -1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン) プロピル) アセトア

ミド (22.59 mg, 0.055 mmol) の溶液を、DMF (40.0 μ l) 中に溶解させた。この反応混合物に、アスコルビン酸ナトリウム (1.757 mg, 8.87 μ mol) の水溶液 (80 μ l) を投入し、続いて、硫酸銅五水和物 (2.78 mg, 8.87 μ mol) の水溶液 (80 μ l) を添加した。5 分後、この反応混合物を DCM と水とに分配し、分離させた。この水性を DCM (3 $\times$) で抽出し、合わせた有機画分を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させた。得られた粗製材料を、シリカゲル [DCM 中 0% の (10% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$) ~ DCM 中 8% の (10% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$) で溶出する 4 g カートリッジ] での ISCO クロマトグラフィによって精製し、11 mg (20.13% 収率) の表題化合物を透明無色の油としてもたらした。¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ (ppm) 8.55 (s, 6H)、7.69 (s, 3H)、5.96 (s, 1H)、5.65–5.82 (m, 3H)、5.52 (s, 6H)、4.58 (s, 6H)、3.76 (s, 6H)、3.14–3.25 (m, 7H)、2.40 (s, 6H)、1.96 (s, 9H)、1.91 (s, 3H)、1.71 (s, 7H)、1.46–1.56 (m, 7H)、0.49–0.55 (m, 6H)、0.20 (s, 18H)、0.08 (s, 18H)、MS (ES+) : m/z = 1514.96, 1516.02 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; LCMS : t_R = 2.27 分 [non polar_3 min]。

10

実施例 69 :

【化 203】

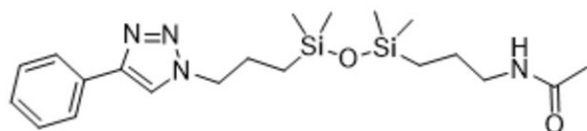


20

N-(3-(1,1,3,3-テトラメチル-3-(3-(4-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロピル)ジシロキサニル)プロピル)アセトアミド [実施例 69] :

30

【化 204】



【0278】

フェニルアセチレン (5 μ L, 0.046 mmol) 及び N-(3-(3-(3-アジドプロピル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)プロピル)アセトアミド (21.6 mg, 0.068 mmol) を、DMF (114 μ L) 中に溶解させた。アスコルビン酸ナトリウム (2.71 mg, 0.014 mmol) の水溶液 (114 μ L)、続いて硫酸銅五水和物 (1.43 mg, 4.55 μ mol) の水溶液 (114 μ L) を添加した。このバイアルを窒素ガスでパージし、蓋をし、5 分間超音波処理し、室温にてシェーカーで攪拌した。青色の溶液は、1 分間で黄色の固体になった。10 分後、反応物を水でクエンチした。この生成物を EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させた。この粗製物を、50 : 50 ~ 30 : 70 の Hex : EtOAc で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ (固体充填) によって精製して、14 mg (73.4% 収率) の表題化合物を透明のフィルムとして得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.04–0.06

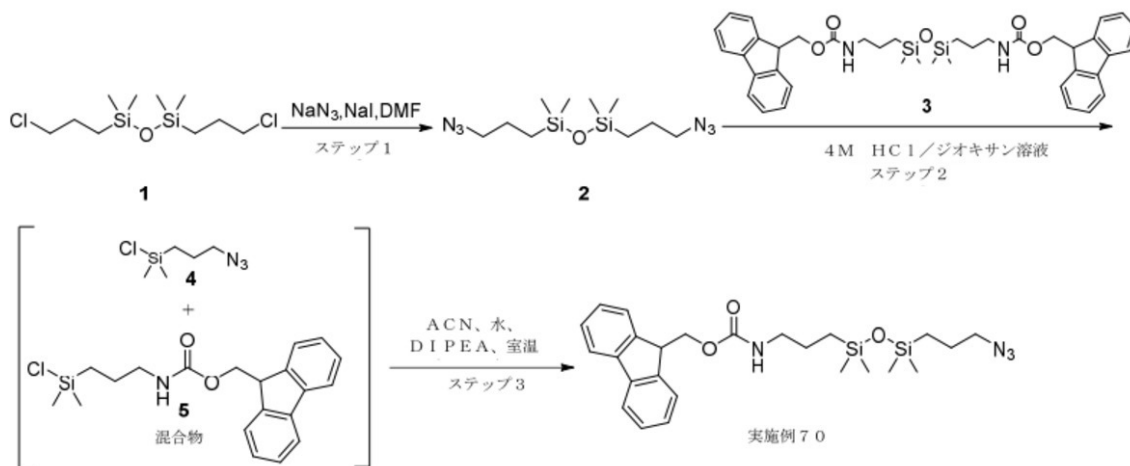
40

50

(m, 6H) 0.07–0.09 (m, 6H) 0.43–0.62 (m, 4H) 1.40–1.57 (m, 2H) 1.92–2.08 (m, 5H) 3.14–3.31 (m, 2H) 4.39 (t, J=7.07 Hz, 2H) 7.31–7.38 (m, 1H) 7.41–7.48 (m, 2H) 7.79 (s, 1H) 7.82–7.88 (m, 2H)、MS (ES⁺): m/z=419.36 [M+H]⁺; LCMS: t_R=2.22分 [polar _3min_0_1500]。

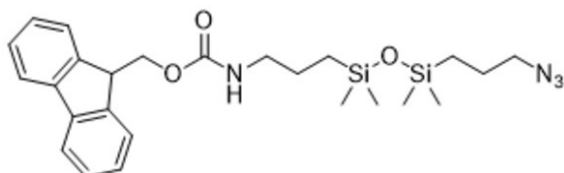
実施例70:

【化205】



(9H-フルオレン-9-イル)メチル(3-(3-(3-アジドプロピル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン)プロピル)カルバメート [実施例70]:

【化206】



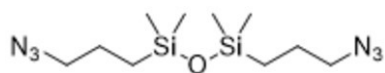
【0279】

1,3-ビス(3-アジドプロピル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン(400mg、1.333mmol)及びビス((9H-フルオレン-9-イル)メチル)((1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1,3-ジイル)ビス(プロパン-3,1-ジイル))ジカルバメート(923mg、1.333mmol)の4M HCl/ジオキサン溶液(30mL)を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体4及び5をもたらした。中間体4及び5をアセトニトリル(50mL)中に溶解させ、続いて水(0.95mL)及びDIPEA(1.34mL、7.999mmol)を添加し、室温でもう1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、10~30%酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのCombiflashカラムクロマトグラフィによって精製して、541mg(41%収率)の表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ=7.84–7.90(m, 2H)、7.67(d, J=7.34 Hz, 2H)、7.37–7.42(m, 2H)、7.30(t, J=7.58 Hz, 2H)、7.23–7.27(m, 1H)、4.27(d, J=6.85 Hz, 2H)、4.20(d, J=6.36 Hz, 1H)、3.26(t, J=6.85 Hz, 2H)、2.93(q, J=6.52 Hz, 2H)、1.48–1.57(m, 2H)、1.39(td, J=7.64, 15.53 Hz, 2H)、0.49–0.55(m, 2H)、0.41–0.48(m, 2H)、0.04(s, 6H)、0.03(s, 6H); MS(ES⁺): m/z=338 [M+H]⁺モノマー; LCMS: t_R=4.39分。

1,3-ビス(3-アジドプロピル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン(2

) :

【化207】

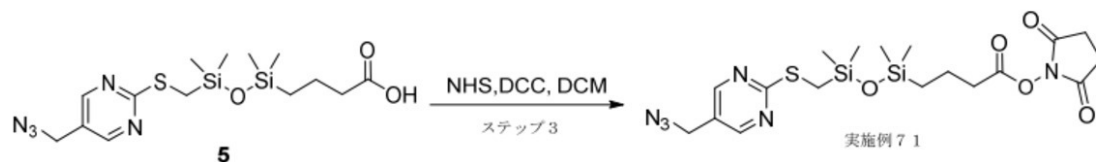
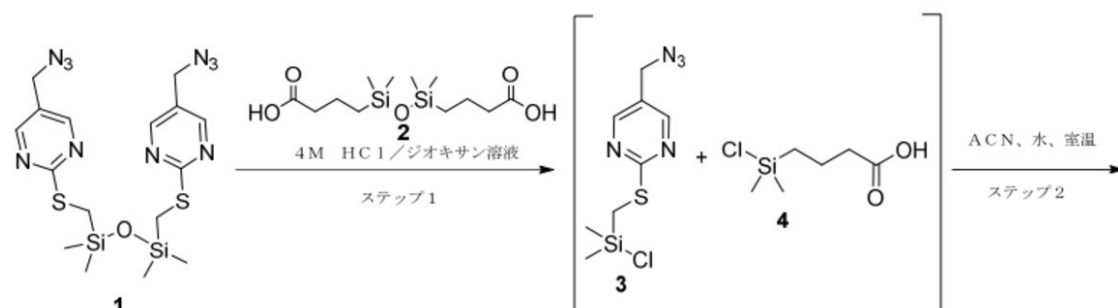


【0280】

1, 3-ビス(3-クロロプロピル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン(1 g、3.484 mmol)のDMF溶液(20 mL)に、ヨウ化ナトリウム(1.03 g、6.912 mmol)及びアジ化ナトリウム(566 mg、8.707 mmol)を室温で投入した。この反応混合物を14時間にわたって90℃に加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、この残渣を水で希釈し、DCM(3×)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて、810 mg(78%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ=3.26-3.31(m、4H)、1.49-1.59(m、4H)、0.50-0.56(m、4H)、0.06(s、12H)。

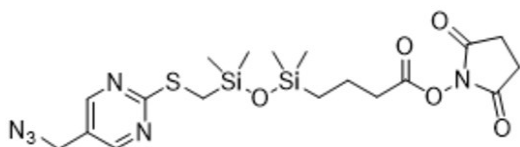
実施例71:

【化208】



2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル4-(3-((5-(アジドメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル)ブタン酸 [実施例71] :

【化209】

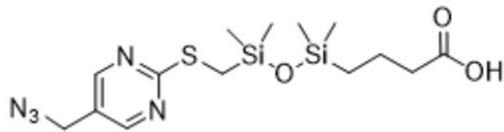


【0281】

4-(3-((5-(アジドメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル)ブタン酸(1 g、3.007 mmol)のDCM溶液(20 mL)に、DCC(619 mg、3.007 mmol)及びN-ヒドロキシサクシニミド(345 mg、3.007 mmol)を投入し、室温でもう2時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、アセトニトリルで希釈し、再濃縮させた。このスラリーを冷却し、固体を濾過し、洗浄した。この濾液を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、10~30%酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するCombiflashカラムクロマトグラフィによって精製して、1.2 g(81%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ=8.64(s、2H)、4.47(s、2H)、2.78(s、4H)、2.64(t、J=6

． 85 Hz、2 H)、2.38 (s、2 H)、1.58–1.69 (m、2 H)、0.56–0.63 (m、2 H)、0.12–0.17 (m、6 H)、0.02–0.06 (m、6 H)；MS (ES+)：m/z = 497.29；LCMS：t_R = 3.58 分。
4-(3-((5-(アジドメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)ブタン酸(5)：

【化210】



10

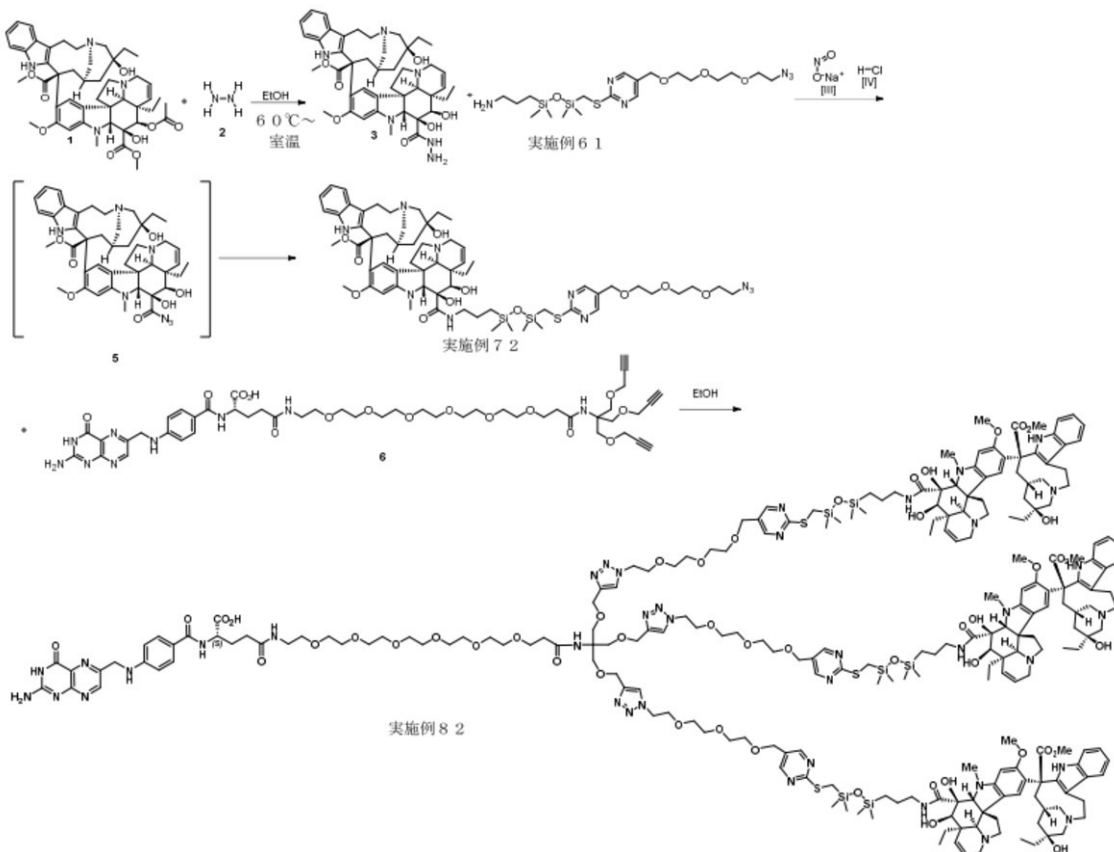
【0282】

1,3-ビス((5-(アジドメチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン(1.5 g、3.048 mmol)及び4,4'-((1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1,3-ジイル)二酪酸(932 mg、3.048 mmol)の4M HCl/ジオキサン溶液(30 mL)を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体3及び4をもたらした。中間体3及び4をアセトニトリル(200 mL)中に溶解させ、続いて水(0.11 mL、6.097 mmol)及びDIPEA(3.09 mL、18.29 mmol)を添加し、室温でもう1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、10~30%酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのCombiFlashカラムクロマトグラフィによって精製して、1.2 g(50%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.95 (s、1 H)、8.67 (s、2 H)、4.50 (s、2 H)、2.39–2.44 (m、2 H)、2.22 (dt、J = 3.67、7.21 Hz、2 H)、1.48–1.60 (m、2 H)、0.52 (td、J = 4.59、12.35 Hz、2 H)、0.18 (s、6 H)、0.06 (s、6 H)。

20

実施例72及び実施例82

【化211】



30

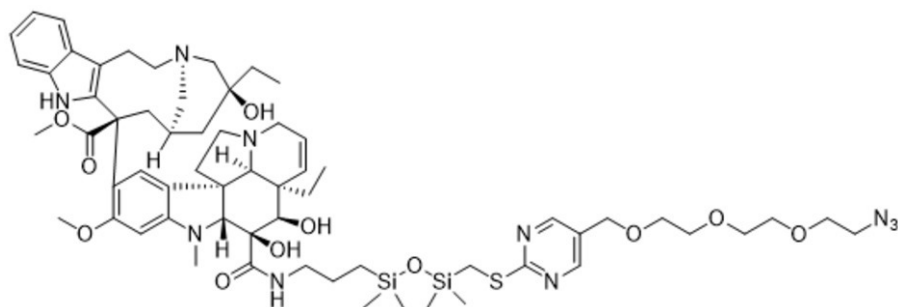
40

50

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

【化 2 1 2】

10



【0 2 8 3】

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

20

30

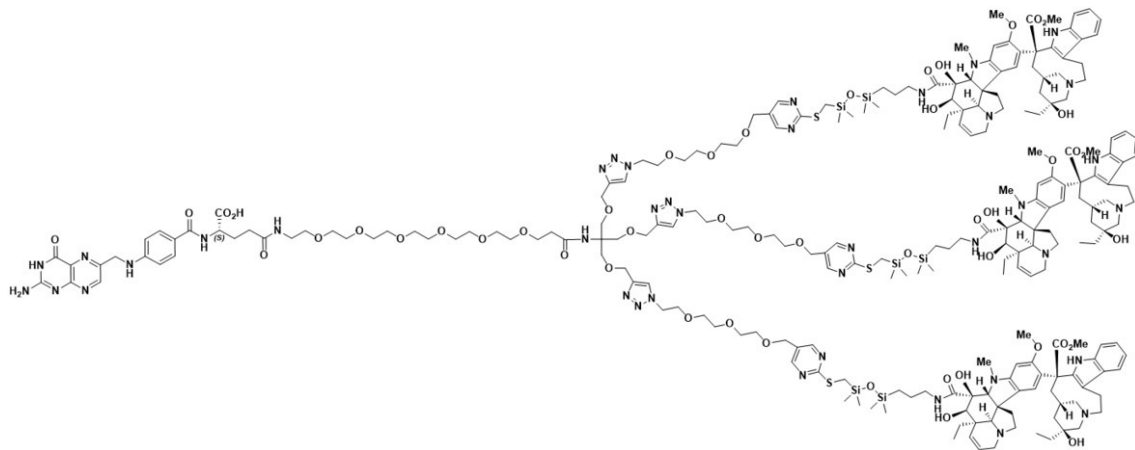
40

50

m、7H)、2.30–2.42 (m、4H)、1.89–2.05 (m、2H)、1.42–1.65 (m、4H)、1.12–1.36 (m、5H)、0.69–0.85 (m、6H)、0.57–0.68 (m、1H)、0.46–0.55 (m、2H)、0.17 (s、6H)、0.07 (s、6H)、MS (ES+) : m/z = 1240.00、1240.90 [M+H]⁺; LCMS : t_R = 1.65分 [polar_3min_1500]。

(31S)–31–(4–((2–アミノ–4–オキソ–3,4–ジヒドロプテリジン–6–イル)メチル)アミノ)ベンズアミド)–1–(1–(2–(2–(2–((3–(3–(3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)–3a–エチル–9–((5S,7S,9S)–5–エチル–5–ヒドロキシ–9–(メトキシカルボニル)–1,4,5,6,7,8,9,10–オクタヒドロ–2H–3,7–メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5,4–b]インドール–9–イル)–4,5–ジヒドロキシ–8–メトキシ–6–メチル–3a,3a1,4,5,5a,6,11,12–オクタヒドロ–1H–インドリジノ[8,1–cd]カルバゾール–5–カルボキサミド)プロピル)–1,1,3,3–テトラメチルジシロキサニル)メチル)チオ)ピリミジン–5–イル)メトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–4–イル)–4,4–ビス((1–(2–(2–(2–(2–((3–(3–(3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)–3a–エチル–9–((5S,7S,9S)–5–エチル–5–ヒドロキシ–9–(メトキシカルボニル)–1,4,5,6,7,8,9,10–オクタヒドロ–2H–3,7–メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5,4–b]インドール–9–イル)–4,5–ジヒドロキシ–8–メトキシ–6–メチル–3a,3a1,4,5,5a,6,11,12–オクタヒドロ–1H–インドリジノ[8,1–cd]カルバゾール–5–カルボキサミド)プロピル)–1,1,3,3–テトラメチルジシロキサニル)メチル)チオ)ピリミジン–5–イル)メトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–4–イル)メトキシ)メチル)–6,28–ジオキソ–2,9,12,15,18,21,24–ヘプタオキサー–5,27–ジアザドトリアコンタン–32–オイック酸 [実施例82] :

【化213】



【0284】

エッペンドルフバイアルに、DMF (134 μL) を、(S)–33–(4–((2–アミノ–4–オキソ–3,4–ジヒドロプテリジン–6–イル)メチル)アミノ)ベンズアミド)–8,30–ジオキソ–6,6–ビス((プロパー–2–イン–1–イルオキシ)メチル)–4,11,14,17,20,23,26–ヘプタオキサー–7,29–ジアザテトラトリアコンタ–1–イン–34–オイック酸 (10mg、10.06 μmol) と、(5S,7S,9S)–メチル9–((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)–5–((3–(3–((5–((2–(2–(2–アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)メチル)ピリミジン–2–イル)チオ)メチル)–1,1,3,3–テトラメチルジシロキサニル)プロピル)カルバモイル)–3a–エチル–4,5–ジヒドロ

キシ-8-メトキシ-6-メチル-3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12-オクタヒドロ-1H-インドリジノ [8, 1-cd] カルバゾール-9-イル)-5-エチル-5-ヒドロキシ-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-1H-3, 7-メタノ [1] アザシクロウンデシノ [5, 4-b] インドール-9-カルボキシレート (43.6 mg, 0.035 mmol) との混合物に添加した。両方の反応物質を溶解させるために、さらなる DMF (134 μ L) を添加した。全体を窒素ガスでパージし、蓋をし、5 分間超音波処理した。次に、新しく調製したアスコルビン酸ナトリウムの溶液 (100 mM 水溶液、40.2 μ L, 4.02 μ mol) を添加し、続いて、新しく調製した硫酸銅五水和物の溶液 (100 mM 水溶液、20.12 μ L, 2.01 μ mol) を添加した。全体を窒素ガスでパージし、蓋をし、5 分間超音波処理し、室温にてシェーカーで 10 攪拌した。1.5 時間後、LCMS は、両方の SM を主に示したが、多くの粘着性固体がエッペンドルフバイアルに付着していた。さらなるアスコルビン酸ナトリウム (100 mM 水溶液、80 μ L, 8 μ mol) 及び硫酸銅五水和物 (100 mM 水溶液、40 μ L, 4 μ mol) を添加した。15 分後、反応を停止させた。真空を用いて、全体を ISCO 固体充填フィルタプラグに通した。残渣については、約 0.5 mL の DMSO で溶解させ、同じフィルタプラグに通した。合わせた濾液 (1.7 mL) を逆相分取 HPLC [勾配 2] によって精製し、2.12 mg (4.47% 収率) の表題化合物を淡黄色の固体としてもたらした。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.32 (s, 1H) 8.63 (s, 1H) 8.56 (s, 2H) 7.98 (s, 2H) 7.69-7.85 (m, 1H) 7.61 (brd, J=8.08 Hz, 1H) 7.32-7.49 (m, 1H) 7.16-7.32 (m, 1H) 6.85-7.13 (m, 3H) 6.63 (brd, J=8.84 Hz, 1H) 6.44 (s, 1H) 6.19 (s, 1H) 5.76 (brs, 1H) 5.63-5.73 (m, 1H) 5.49-5.63 (m, 1H) 5.39 (brd, J=7.58 Hz, 1H) 4.37-4.67 (m, 9H) 3.87-4.15 (m, 7H) 3.74-3.87 (m, 6H) 3.71 (s, 5H) 3.63 (brs, 5H) 3.41-3.57 (m, 26H) 3.21-3.27 (m, 1H) 3.00-3.21 (m, 4H) 2.89 (brd, J=10.36 Hz, 1H) 2.70 (s, 4H) 2.63 (brd, J=14.15 Hz, 2H) 2.53-2.58 (m, 1H) 2.29-2.40 (m, 3H) 1.86-2.03 (m, 1H) 1.59 (brdd, J=13.39, 7.33 Hz, 1H) 1.47 (dt, J=15.85, 7.61 Hz, 2H) 1.20-1.36 (m, 3H) 1.16 (brd, J=7.83 Hz, 3H) 0.67-0.86 (m, 5H) 0.63 (brs, 1H) 0.45-0.58 (m, 2H) 0.16 (s, 5H) 0.00-0.11 (m, 7H)。MS (ES+) : m/z = (M+3)/3 = 1571.9、(M+4)/4 = 1179.4、(M+5)/5 = 943.7、(M+6)/6 = 786.6; LCMS : t_R = 1.58 分 [polar__3min__1500]。 30

化合物 6 :

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

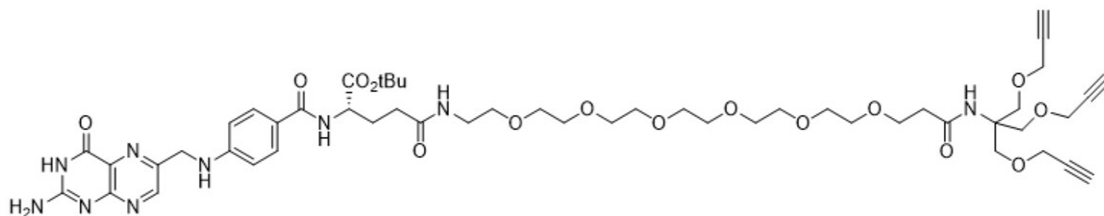
Nc1nc2n(cnc2n1)CNc3ccc(cc3NC(=O)[C@H](CC(=O)NCOCCOCCOCCOCCOCCOCCOCC(=O)N[C@@H]4COC(C#C)OC(C#C)OC4)C(=O)c5ccc(NC6=NC=NC=C6N)cc5

tert-ブチル(S)-33-(4-((2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)アミノ)ベンズアミド)-8,30-ジオキソ-6

、6-ビス（（プロパー-2-イン-1-イルオキシ）メチル）-4，11，14，17，20，23，26-ヘプタオキサー-7，29-ジアザテトラトリアコンター1-イン-34-オエート（2.2 g、2.095 mmol）のDCM溶液（25 mL）に、トリフルオロ酢酸（25 mL）を投入し、室温で12時間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製化合物をもたらした。この粗製化合物を逆相Combiflashカラムクロマトグラフィ（アセトニトリル：水：0.1% TFA）によって精製して、91 mg（4%収率）の表題化合物を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ=12.44（br. s、2H）、11.56（br. s、2H）、8.71（s、1H）、8.20（br. s、1H）、7.96（br. s、1H）、7.71（d、J=8.31 Hz、2H）、7.37（br. s、1H）、6.97-7.03（m、2H）、6.70（d、J=8.31 Hz、2H）、4.55（d、J=5.38 Hz、1H）、4.31（br. s、1H）、4.18（br. s、4H）、3.71（s、4H）、3.35-3.65（m、31H）、3.23（d、J=5.38 Hz、2H）、2.35-2.42（m、2H）、2.24（d、J=6.36 Hz、2H）、2.04-2.19（m、1H）、1.87-2.00（m、1H）、MS（ES⁺）：m/z=994.55 [M+H]⁺；LCMS：t_R=2.23分。

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

【化216】



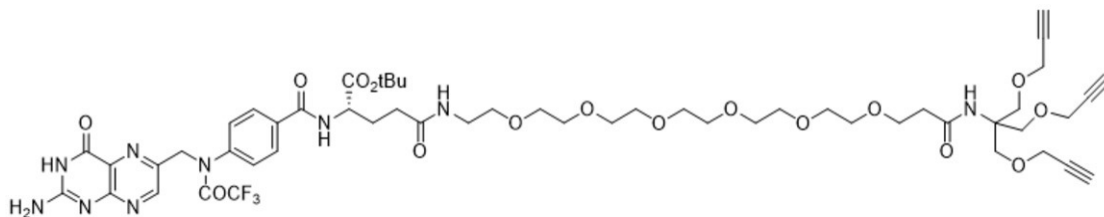
【0286】

tert-ブチル（S）-33-（4-（N-（（2-アミノ-4-オキソ-3，4-ジヒドロプテリジン-6-イル）メチル）-2，2，2-トリフルオロアセトアミド）ベンズアミド）-8，30-ジオキソ-6，6-ビス（（プロパー-2-イン-1-イルオキシ）メチル）-4，11，14，17，20，23，26-ヘプタオキサー-7，29-ジアザテトラトリアコンター1-イン-34-オエート（2.9 g、2.530 mmol）のDMF溶液（25 mL）に、ピペリジンの0.1 M溶液（50 mL）を投入し、室温で3時間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製化合物をもたらした。この粗製化合物をジエチルエーテル（40 mL）中で10分間撹拌し、固体を濾過し、ジエチルエーテル（20 mL）で洗浄し、乾燥させて、2.2 g（83%収率）の表題化合物を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ=8.64（s、1H）、8.17（d、J=7.34 Hz、1H）、7.95（s、2H）、7.89（t、J=5.38 Hz、1H）、7.64（d、J=8.80 Hz、2H）、7.30（s、1H）、6.89-6.94（m、2H）、6.64（d、J=8.80 Hz、2H）、4.48（d、J=5.87 Hz、2H）、4.17-4.23（m、1H）、4.11（d、J=1.47 Hz、4H）、3.65（s、4H）、3.55（t、J=6.36 Hz、2H）、3.35-3.51（m、27H）、3.14-3.21（m、2H）、2.32（t、J=6.11 Hz、2H）、2.19（dd、J=7.09、11.49 Hz、2H）、1.81-2.03（m、2H）、1.44-1.61（m、2H）、1.39（s、9H）；MS（ES⁺）：m/z=1050.00 [M]⁺；LCMS：t_R=1.90分。

tert-ブチル（S）-33-（4-（N-（（2-アミノ-4-オキソ-3，4-ジ

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

【化217】



10

【0287】

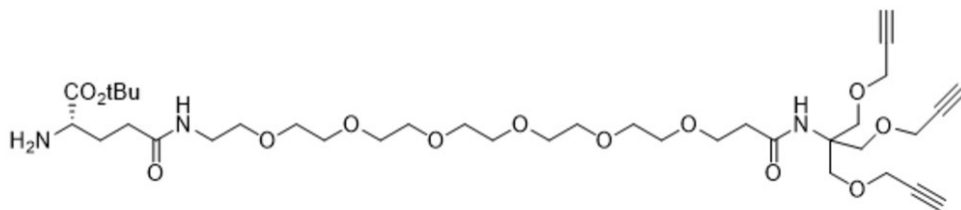
2,5-ジオキソピロリジン-1-イル4-(N-((2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド)ベンゾエート(1.5g、2.913mmol)及びtert-ブチル(S)-33-アミノ-8,30-ジオキソ-6,6-ビス((プロパー2-イン-1-イルオキシ)メチル)-4,11,14,17,20,23,26-ヘプタオキサ-7,29-ジアザテトラトリアコンター1-イン-34-オエート(2.2g、2.913mmol)のDMF溶液(25mL)に、窒素雰囲気下で4時間にわたりDIPEA(1.01mL、5.826mmol)を添加した。この反応混合物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

20

30

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

【化218】



40

【0288】

tert-ブチル(S)-33-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-8,30-ジオキソ-6,6-ビス((プロパー2-イン-1-イルオキシ)メチル)-4,11,14,17,20,23,26-ヘプタオキサ-7,29-ジアザテトラトリアコンター1-イン-34-オエート(3.8g、3.885mmol)のジエチルアミン溶液(50mL)を、窒素雰囲気下で12時間にわたり室温で攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~15

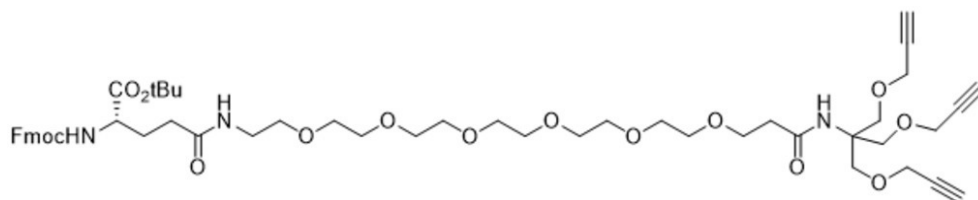
50

%アンモニア飽和メタノール／DCM溶液で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、2.2 g (75%収率)の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.15 (d, J = 2.45 Hz, 6H)、3.83 (s, 6H)、3.70–3.75 (m, 3H)、3.62–3.69 (m, 19H)、3.59 (t, J = 5.14 Hz, 2H)、3.48–3.50 (m, 2H)、3.42–3.47 (m, 2H)、2.80 (s, 6H)、2.42–2.49 (m, 6H)、1.49 (s, 9H)。

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

10

【化219】



【0289】

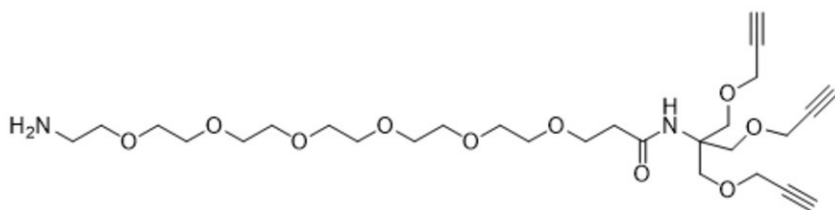
1-アミノ-N-(1,3-ビス(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)-2-((プロパー-2-イン-1-イルオキシ)メチル)プロパン-2-イル)-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサヘンイコサン-21-アミド (1.71 g, 4.035 mmol) のDCM溶液 (50 mL) に、(R)-4-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5-(tert-ブトキシ)-5-オキソペンタン酸 (2.3 g, 4.035 mmol)、HATU (2.3 g, 6.052 mmol)、及び DIPEA (1.4 mL, 8.070 mmol) を投入し、室温で16時間攪拌した。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

30

40

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

【化 2 2 0】

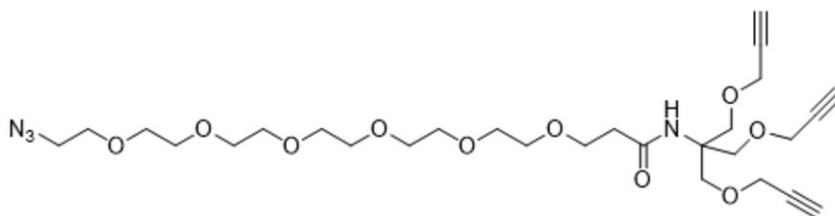


【0 2 9 0】

1-アジド-N-(1, 3-ビス(プロパー2-イン-1-イルオキシ)-2-((プロパー2-イン-1-イルオキシ)メチル)プロパン-2-イル)-3, 6, 9, 12, 15, 18-ヘキサオキサヘンイコサン-21-アミド(3.2 g、5.369 mmol)のTHF:H₂O溶液(4:1、62.5 mL)に、TPP(4.22 g、16.11 mmol)を投入し、室温で14時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~10%メタノール/DCM溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、2.35 g(77%収率)の表題化合物を薄黄色の油として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ=6.37(s、1H)、4.13-4.17(m、6H)、3.84(s、6H)、3.71(t、J=5.87 Hz、2H)、3.61-3.68(m、23H)、3.48-3.53(m、2H)、2.86(t、J=5.38 Hz、2H)、2.43-2.46(m、4H)。

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

【化 2 2 1】

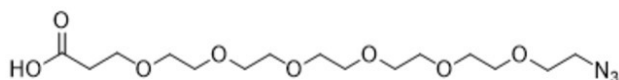


【0 2 9 1】

1-アジド-3, 6, 9, 12, 15, 18-ヘキサオキサヘンイコサン-21-オイック酸(2.6 g、6.860 mmol)のDCM溶液(50 mL)に、塩化オキサリル(0.87 mL、10.29 mmol)及び触媒DMF(3滴)を投入し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体の酸塩化物をもたらし、これを、さらなる反応のために単離せずに直接使用した。0℃の得られた溶液に、DIPEA(4.7 mL、27.44 mmol)及び1, 3-ビス(プロパー2-イン-1-イルオキシ)-2-((プロパー2-イン-1-イルオキシ)メチル)プロパン-2-アミン(2.28 g、6.860 mmol)を添加し、室温で2時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて、3.6 g(88%収率)の表題化合物を淡黄色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ=6.59(s、1H)、4.13-4.19(m、6H)、3.82-3.89(m、6H)、3.61-3.71(m、25H)、3.39(t、J=4.89 Hz、2H)、2.43-2.48(m、2H)、1.47-1.52(m、2H)。

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

【化 2 2 2】

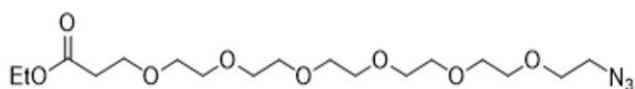


【0 2 9 2】

0℃のエチル 1-アジド-3, 6, 9, 12, 15, 18-ヘキサオキサヘンイコサン-21-オエート (5 g、12.27 mmol) の THF:H₂O 溶液 (4:1、40 mL) に、水酸化リチウム (1.47 g、61.35 mmol) を投入し、室温で 2 時間撹拌した。反応混合物溶媒を蒸発させ、水層を DCM で洗浄した。分離した水層を 2 N HCl 溶液で酸性化させ、10% メタノール/DCM 溶液で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、1~10% メタノール/DCM 溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、3.8 g (80% 収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ = 3.79 (t、J = 5.87 Hz、2H)、3.63-3.71 (m、23H)、3.40 (t、J = 4.89 Hz、2H)、2.61 (t、J = 5.87 Hz、2H)。

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

【化 2 2 3】

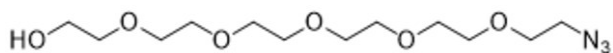


【0 2 9 3】

0℃の 17-アジド-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサヘプタデカン-1-オール (10 g、32.57 mmol) の THF 溶液 (100 mL) に、30 分間かけて水素化ナトリウム (1.94 g、48.85 mmol) を投入した。続いて、エチル 3-ブロモプロパノエート (5 mL、39.08 mmol) を同じ温度で添加し、2 時間撹拌した。この反応混合物を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。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、1~3% メタノール/DCM 溶液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、5.2 g (40% 収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ = 4.11-4.19 (m、2H)、3.73-3.79 (m、2H)、3.60-3.70 (m、21H)、3.36-3.43 (m、2H)、2.56-2.62 (m、2H)、1.26 (t、J = 7.09 Hz、3H)。

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

【化 2 2 4】

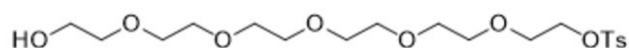


【0 2 9 4】

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

17-ヒドロキシ-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサヘプタデシル 4-メチルベン

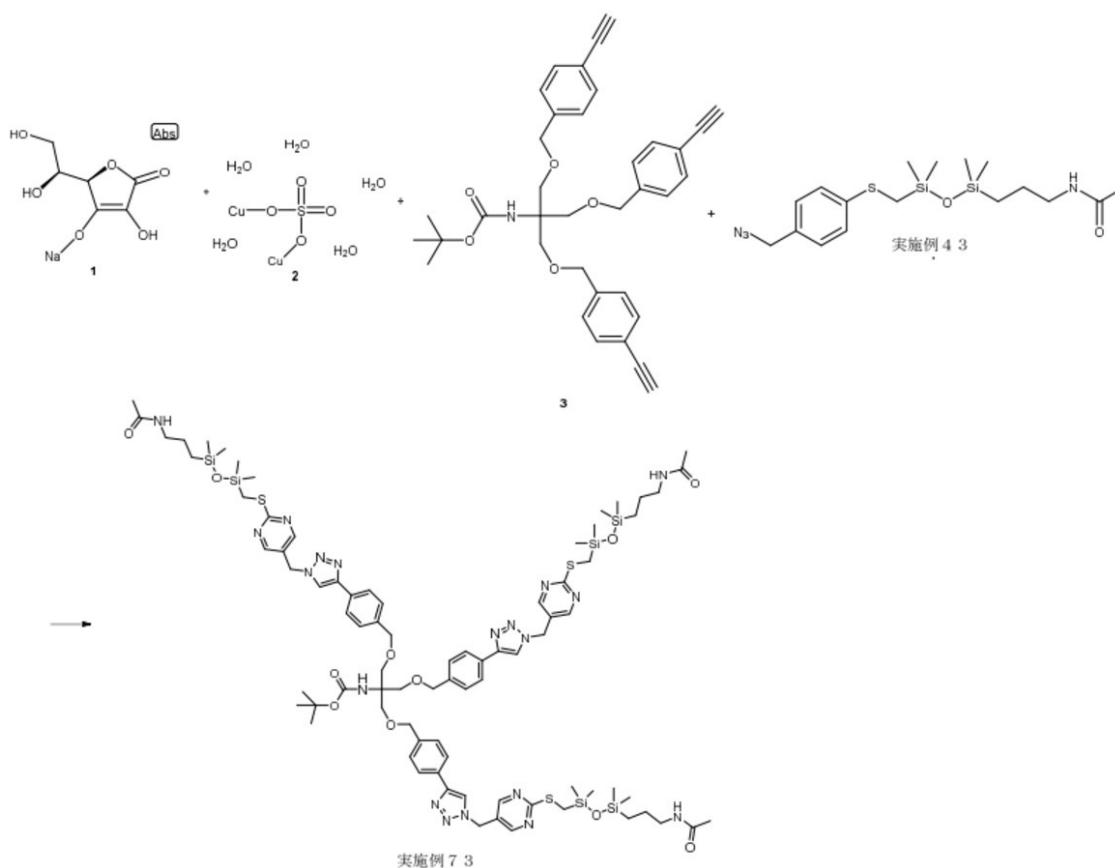
【化 2 2 5】



0℃の3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサヘプタデカン-1, 17-ジオール (25 g、88.59 mmol) のDCM溶液 (900 mL) に、酸化銀 (30.5 g、132.88 mmol)、ヨウ化カリウム (2.94 g、17.71 mmol)、及び塩化トシル (18.51 g、97.44 mmol) を投入し、0℃で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、DCMで洗浄し、濾液を真空中で濃縮させて粗製化合物をもらし、これを、1~3%メタノール/DCM溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、16 g (41%収率) の表題化合物を淡黄色の油として得た。¹H

10

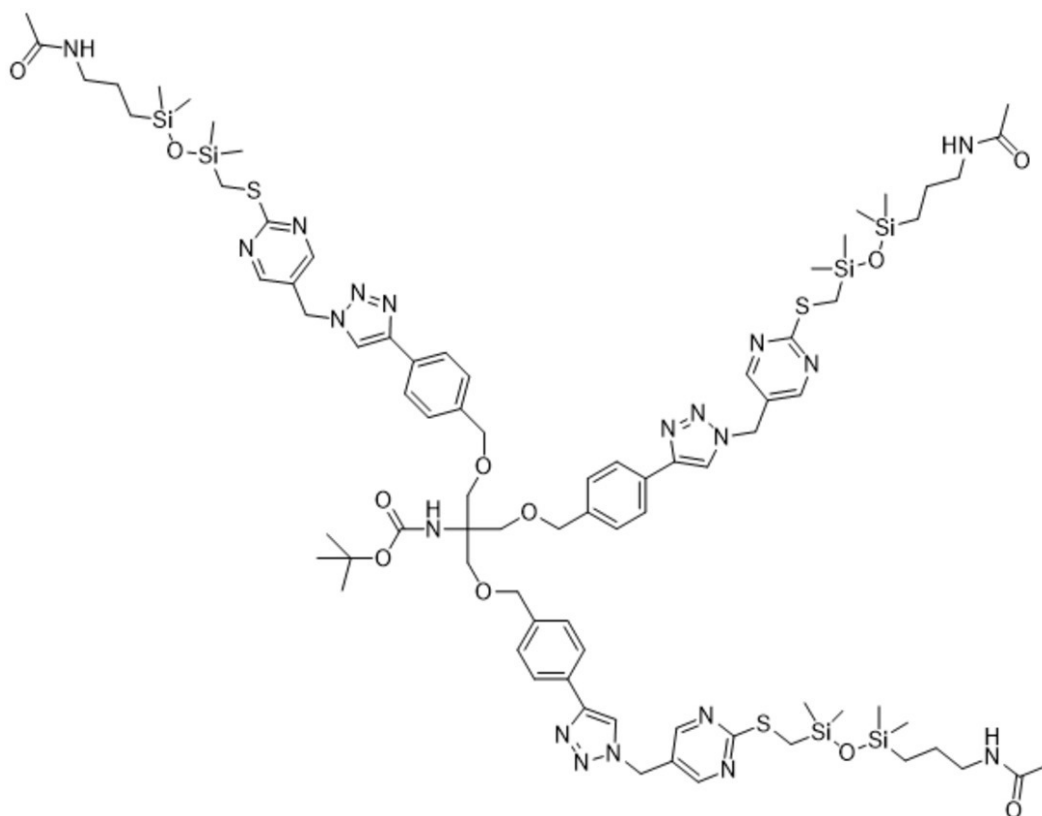
【化 2 2 6】



实例 7.3

tert-ブチル(1, 3-ビス((4-(1-(2-(3-(3-アセトアミドプロピル))-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサンル)メチル)チオ)ピリミジン-5-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)オキシ)-2-(((4-(1-(2-(3-(3-アセトアミドプロピル))-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサンル)メチル)チオ)ピリミジン-5-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)オキシ)メチル)プロパン-2-イル)カルバメート〔実施例73〕:

【化 2 2 7】

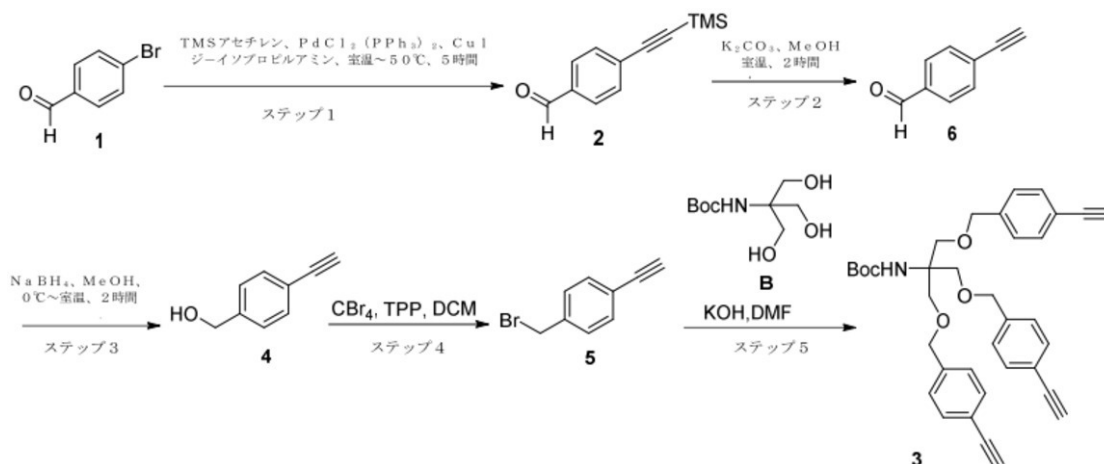


【0 2 9 6】

tert-ブチル (1, 3-ビス ((4-エチニルベンジル) オキシ) -2- ((4-エチニルベンジル) オキシ) メチル) プロパン-2-イル) カルバメート (10.00 mg、0.018 mmol) 及び N-(3-(3-((4-(アジドメチル) フェニル) チオ) メチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1-イル) プロピル) アセトアミド (22.59 mg、0.055 mmol) の溶液を、DMF (40.0 µl) 中に溶解させた。この反応混合物に、アスコルビン酸ナトリウム (1.757 mg、8.87 µmol) の水溶液 (80 µl) を投入し、続いて、硫酸銅五水和物 (2.78 mg、8.87 µmol) の水溶液 (80 µl) を添加した。(注：形成された反応混合物は、硫酸銅を添加すると茶色に変わり、次に黄色のゲル沈殿物に変わった)。5分後、この反応混合物を LCMS により点検し、所望の生成物と一致する質量を有することを見出した。この反応混合物を DCM と水とに分配し、分離させた。この水性を DCM (3×) で抽出し、合わせた有機画分を LCMS により点検し、これにより、生成物の質量と一致するピーク、及び sm アジド (sm azide) と一致するピークが示された。この粗製物を、シリカゲル [DCM 中 0% の (10% NH₄OH/MeOH) ~ DCM 中 8% の (10% NH₄OH/MeOH) で溶出する 4 g カートリッジ] での ISCO クロマトグラフィによって精製し、12 mg (37.5% 収率) の表題化合物を透明無色の油としてもたらした。¹H NMR (クロロホルム-d、400 MHz) : δ (ppm) 8.59 (s、6H)、7.90 (s、3H)、7.65-7.70 (m、6H)、7.26-7.27 (m、3H)、7.23-7.26 (m、3H)、5.64-5.72 (m、2H)、5.55 (s、6H)、4.49-4.53 (m、6H)、3.75-3.81 (m、6H)、3.16-3.23 (m、6H)、2.40 (s、6H)、1.96 (s、9H)、1.58 (s、17H)、1.46-1.56 (m、6H)、1.43 (s、9H)、0.47-0.57 (m、5H)、0.21 (s、18H)、0.08 (s、18H)、MS (ES+) : 1802.66 m/z = [M+H]⁺; LCMS : t_R = 2.55 分 [polar_3min_0_1500]。

化合物 3 :

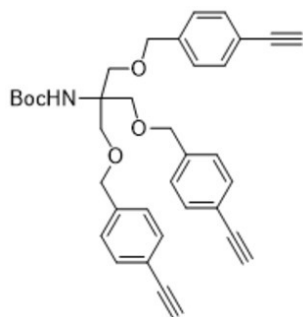
【化 2 2 8】



10

tert-ブチル (1, 3-ビス ((4-エチニルベンジル) オキシ) -2- ((4-エチニルベンジル) オキシ) メチル) プロパン-2-イル) カルバメート (3) :

【化 2 2 9】



20

【0 2 9 7】

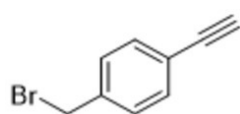
0℃のtert-ブチル (1, 3-ジヒドロキシ-2- (ヒドロキシメチル) プロパン-2-イル) カルバメート (800mg、3.619mmol) のDMF溶液 (5mL) に、1- (ブロモメチル) -4-エチニルベンゼン5 (4.21g、21.71mmol) 及び粉末状水酸化カリウム (1.18g、21.71mmol) を、30分間かけて少量に分けて投入した。この反応混合物を室温に到達させ、14時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~5%メタノール/DCM溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、1.52g (75%収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ=7.44 (d、J=7.82Hz、6H)、7.21 (d、J=7.82Hz、6H)、4.96 (s、1H)、4.47-4.50 (m、6H)、3.76 (s、6H)、3.07 (s、3H)、1.41 (s、9H) ; MS (ES⁺) : m/z=564.55 [M+H]⁺ ; LCMS : t_R=3.94分。

30

1- (ブロモメチル) -4-エチニルベンゼン (5) :

40

【化 2 3 0】



【0 2 9 8】

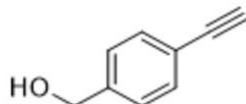
0℃のトリフェニルホスフィン (11.8g、45.45mmol) のDCM溶液 (100mL) に、(4-エチニルフェニル) メタノール (3g、22.72mmol) 、四臭化炭素 (15g、45.45mmol) 、及び2, 6ルチジン (13.2mL、113.5mmol) のDCM溶液 (mL) を投入した。この反応混合物を室温に到達させ、16時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、ジエチルエーテルで希釈し、15

50

分間攪拌した。析出した固体を濾過し、この濾液を2N HCl溶液及び水で洗浄した。分離した有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0～5%酢酸エチル／n-ヘキサン溶液で溶出するCombiflashでのカラムクロマトグラフィによって精製して、3g(70%収率)の表題化合物を黄色の油として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ=7.46(d、J=8.31Hz、2H)、7.35(d、J=7.83Hz、2H)、4.47(s、2H)、3.10(s、1H)。

(4-エチニルフェニル)メタノール(4)：

【化231】



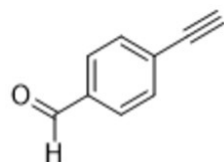
【0299】

0℃の4-エチニルベンズアルデヒド(3.8g、29.23mmol)のメタノール溶液(80mL)に、水素化ホウ素ナトリウム(2.2g、58.46mmol)を少量に分けて投入した。この反応混合物を室温に到達させ、2時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、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。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて、3.47g(90%収率)の表題化合物を薄黄色の油として得た。

¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ=7.49(d、J=7.83Hz、2H)、7.33(d、J=7.82Hz、2H)、4.71(s、2H)、3.07(s、1H)。

4-エチニルベンズアルデヒド(6)：

【化232】

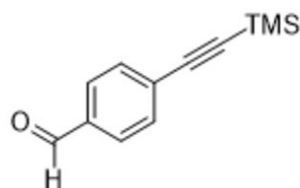


【0300】

4-((トリメチルシリル)エチニル)ベンズアルデヒド(7.5g、37.12mmol)のメタノール溶液(100mL)に、炭酸カリウム(512mg、3.712mmol)を投入し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、酢酸エチルで希釈し、分離した有機層を水で洗浄した。分離した有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0～20%酢酸エチル／n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、1.2g(81%収率)の表題化合物を淡黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ=10.02(s、1H)、7.85(d、J=7.83Hz、2H)、7.64(d、J=8.31Hz、2H)、3.30(s、1H)。

4-((トリメチルシリル)エチニル)ベンズアルデヒド(2)：

【化233】



【0301】

4-ブロモベンズアルデヒド(10g、54.64mmol)のジイソプロピルアミン溶液(500mL)に、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(380mg、0.546mmol)及びヨウ化銅(205mg、1.09mmol)を投入

10

20

30

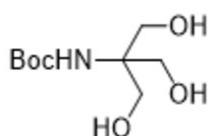
40

50

し、20分間脱気した。この反応混合物を0℃に冷却し、続いて、トリメチルシリルアセチレン（11.2 mL、81.06 mmol）を30分間滴下添加した。この反応混合物を室温に到達させ、3時間さらに還流した。この反応混合物を室温に冷まし、形成されたHBr塩を濾過した。この濾液を真空中で濃縮させ、酢酸エチルで希釈し、1N HCl溶液、続いて飽和炭酸水素ナトリウム及び水で洗浄した。分離した有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0～5%酢酸エチル／n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、7.7 g（70%収率）の表題化合物を灰白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ = 10.00（s、1H）、7.82（d、J = 8.31 Hz、2H）、7.60（d、J = 7.83 Hz、2H）、0.27（s、9H）；MS（ES+）：m/z = 244.16 [M+H]⁺；LCMS：t_R = 3.58分。
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（B）：

10

【化234】



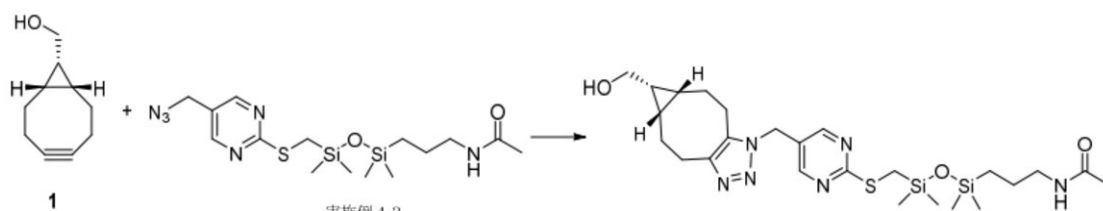
【0302】

Boc無水物（81.2 mL、619.0 mmol）のtert-ブタノール溶液（150 mL）に、2-アミノ-2-（ヒドロキシメチル）プロパン-1,3-ジオールA（50 g、413.00 mmol）のtert-ブタノール：メタノール混合溶液（1：1、250 mL）を投入し、室温で24時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、白色の粉末としての粗製残渣をもたらし、これを、エタノール中での再結晶によって精製して、45.6 g（50%収率）の表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ = 5.74（s、1H）、4.45–4.51（m、3H）、3.52（d、J = 5.87 Hz、6H）、1.37（s、9H）。

20

実施例74：

【化235】



実施例43

実施例74

30

【0303】

N-（3-（3-（（5-（アジドメチル）ピリミジン-2-イル）チオ）メチル）-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル）プロピル）アセトアミド（15.93 mg、0.039 mmol）のアセトニトリル／水3：1混合溶液0.766 mLに、（1R,8S,9s）-ビシクロ[6.1.0]ノナ-4-イン-9-イルメタノール（5.8 mg、0.039 mmol）を投入し、室温で一晩攪拌した。この粗製反応混合物を真空中で濃縮させ、次に、シリカゲル、ISCO、4 g金カートリッジ[100% DCM～DCM中5%の（10% 7N NH₃/MeOH）で溶出]でのクロマトグラフィによって精製し、13.7 mg（63%収率）の表題化合物を濃い透明無色の油としてもたらした。¹H NMR（クロロホルム-d、400 MHz）：δ（ppm）8.38（s、2H）、5.60（br s、1H）、5.41（s、2H）、3.61–3.82（m、2H）、3.18–3.24（m、2H）、3.09–3.17（m、1H）、2.80–2.97（m、2H）、2.63（ddd、J = 16.1、10.5、3.4 Hz、1H）、2.39（s、2H）、2.11–2.30（m、2H）、1.97（s、3

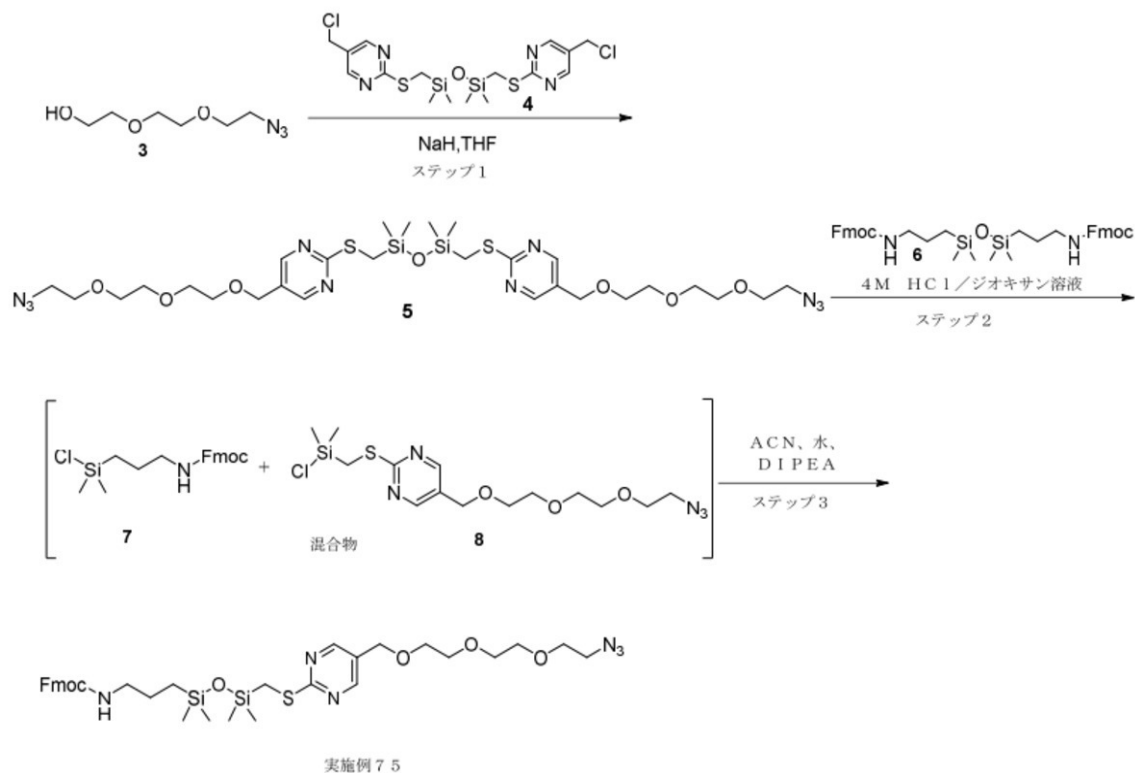
40

50

H)、1.46-1.60 (m、4H)、1.41 (br s、1H)、1.26 (s、1H)、1.20 (dt、J=16.5、8.4Hz、1H)、1.04 (ddd、J=10.8、8.9、5.1Hz、1H)、0.76-0.97 (m、2H)、0.49-0.58 (m、2H)、0.20 (s、6H)、0.08 (s、6H)、MS (ES+) : m/z=563.45 [M+H]⁺; LCMS : t_R=1.93分 [polar_3min_1500]。

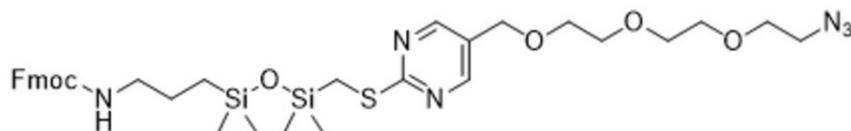
実施例75:

【化236】



(9H-フルオレン-9-イル)メチル(3-(3-((5-((2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1-プロピル)カルバメート [実施例75]

【化237】

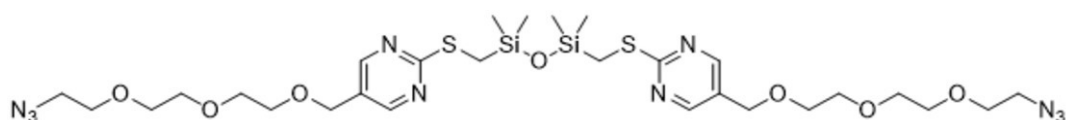


【0304】

1,3-ビス((5-((2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン(4.89g、6.459mmol)とビス((9H-フルオレン-9-イル)メチル)((1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1,3-ジイル)ビス(プロパン-3,1-ジイル))ジカルバメート(4.30g、6.459mmol)との混合物の4M HCl/ジオキサン溶液(50mL)を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体7及び8をもたらした。中間体7と8との混合物をアセトニトリル(150mL)中に溶解させ、続いて水(0.114mL、6.459mmol)、DIPEA(3.3mL、19.37mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、70~100%酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのCombiflashカラム

10

【化 2 3 8】

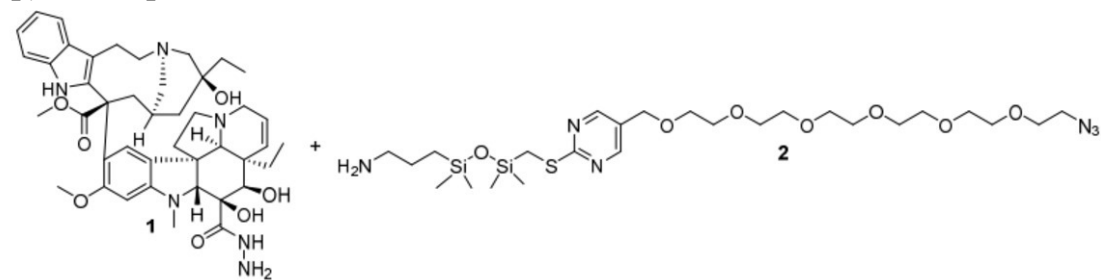


20

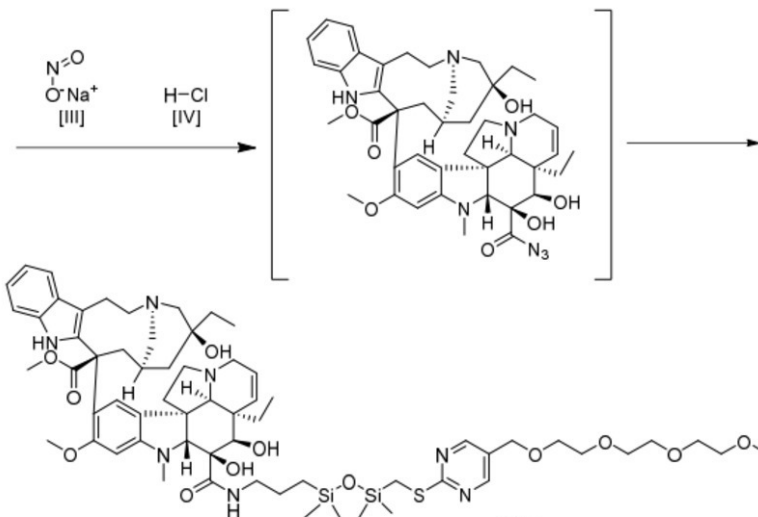
30

实施例 76:

【化 2 3 9】



10



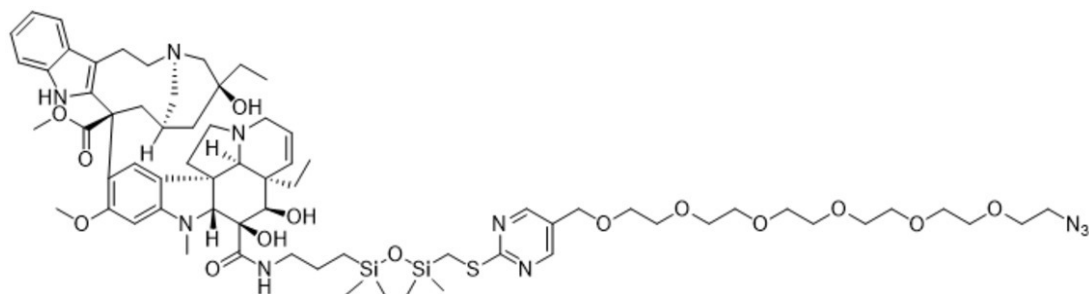
20

実施例 7 6

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

30

【化 2 4 0】



40

【0 3 0 6】

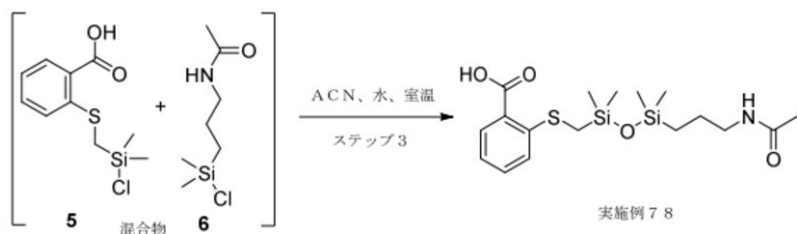
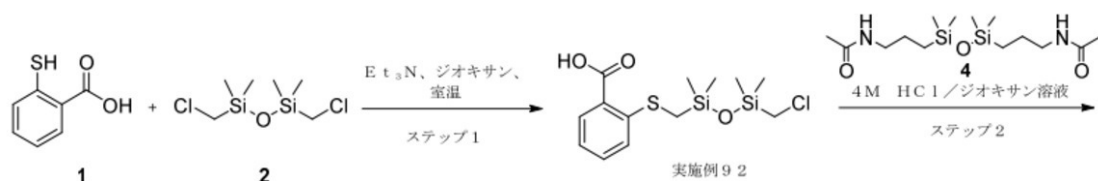
(3 R, 5 S, 7 R, 9 S) - メチル 5 - エチル - 9 - ((3 a R, 3 a 1 R, 4 R, 5 S, 5 a R, 1 0 b R) - 3 a - エチル - 5 - (ヒドラジンカルボニル) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3 a, 3 a 1, 4, 5, 5 a, 6, 1 1, 1 2 - オクタヒドロ - 1 H - インドリジノ [8, 1 - c d] カルバゾール - 9 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 1 0 - オクタヒドロ - 1 H - 3, 7 - メタノ [1] アザシクロウンデシノ [5, 4 - b] インドール - 9 - カルボキシレート (2 0 0 mg、0. 2 6 0 mmol) のアセトニトリル溶液 (3. 3 4 ml) 及び 1 M HCl 水溶液 (1 2. 3 3 ml、1 2. 3 3 mmol) を、- 1 0 °C に冷却し、次に固体亜硝酸ナ

50

トリウム (41.3 mg, 0.598 mmol) を投入した。10 分後、この黄味があった茶色の溶液を、冷たい飽和 NaHCO_3 溶液の滴下添加 (約 13.2 mL の NaHCO_3 の添加) で pH 約 8.00 に調整した。この溶液を DCM (5 × 10 mL) で迅速に抽出し、合わせた有機層をブライン (1 × 20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、約 8.00 mL ~ 10 mL に濃縮させ、0 °C に冷却し、3-((3-((5-(19-アジド-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキサノナデシル)ピリジン-2-イル)チオ)メチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1-イル)プロパン-1-アミン (165 mg, 0.260 mmol) の DCM 溶液 8.0 mL を投入し、0 °C で 2 時間攪拌させた。この反応混合物を真空中で濃縮させ、薄褐色の固体をもたらした。この粗製物を、シリカゲル [ISCO Combiflash、DCM 中 0 % の (10 % 7 N NH_3 / MeOH) ~ 8 % の (10 % 7 N NH_3 / MeOH) で溶出する 12 g の Gold カートリッジでのクロマトグラフィによって精製し、137 mg (38.4 % 収率) の表題化合物を薄オレンジ色の発泡固体としてもたらした。¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ (ppm) 9.54 (s, 1H)、8.50 (s, 2H)、8.04 (br s, 1H)、7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.15-7.23 (m, 3H)、7.06-7.13 (m, 1H)、6.61 (s, 1H)、6.08 (s, 1H)、5.83 (s, 2H)、4.51 (s, 2H)、4.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、3.90-4.03 (m, 1H)、3.76-3.81 (m, 3H)、3.64-3.72 (m, 24H)、3.57-3.63 (m, 4H)、3.37-3.41 (m, 3H)、3.18-3.35 (m, 6H)、3.09-3.16 (m, 2H)、2.79-2.90 (m, 6H)、2.58-2.64 (m, 2H)、2.37-2.49 (m, 4H)、2.22-2.32 (m, 1H)、1.97-2.11 (m, 1H)、1.69-1.83 (m, 2H)、1.17-1.66 (m, 13H)、0.86-1.00 (m, 7H)、0.84 (br d, J = 6.1 Hz, 1H)、0.53-0.62 (m, 2H)、0.17-0.24 (m, 6H)、0.10 (s, 6H)、MS (ES+) : m/z = 1371.50、1372.57 [M+H]⁺; LCMS : t_R = 1.63 分 [polar_3min_1500]。

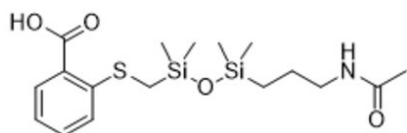
実施例 77 :

【化 241】



2-((3-((3-アセトアミドプロピル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1-イル)メチル)チオ)安息香酸 [実施例 78] :

【化 242】



【0307】

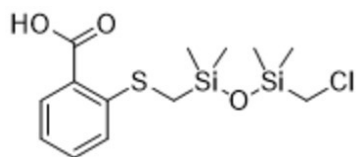
2-((3-(クロロメチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル)メチル)チオ安息香酸 (1 g、2.873 mmol) と N,N'-((1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(プロパン-3, 1-ジイル))ジアセトアミド (954 mg、2.873 mmol) との混合物の 4M HCl/ジオキサン溶液 (50 mL) を、室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体 5 及び 6 をもたらした。中間体 5 と 6 との混合物をアセトニトリル (20 mL) 中に溶解させ、続いて水 (0.21 mL、11.78 mmol) 及び DIPEA (3.1 mL、17.24 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~10% メタノール/DCM 溶液で溶出するシリカゲルでの Combiflash クロマトグラフィによって精製して、917 mg (40% 収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 12.86 (s、1H)、7.83 (d、J = 7.82 Hz、1H)、7.74 (s、1H)、7.43-7.53 (m、2H)、7.13-7.18 (m、1H)、2.92-2.99 (m、2H)、2.10 (s、2H)、1.74 (s、3H)、1.33-1.42 (m、2H)、0.45-0.51 (m、2H)、0.18 (s、6H)、0.06 (s、6H)、MS (ES⁺): m/z = 400.10 [M+H]⁺; LCMS: t_R = 3.19 分。

10

2-((3-(クロロメチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル)メチル)チオ安息香酸 [実施例 92]:

【化 243】

20



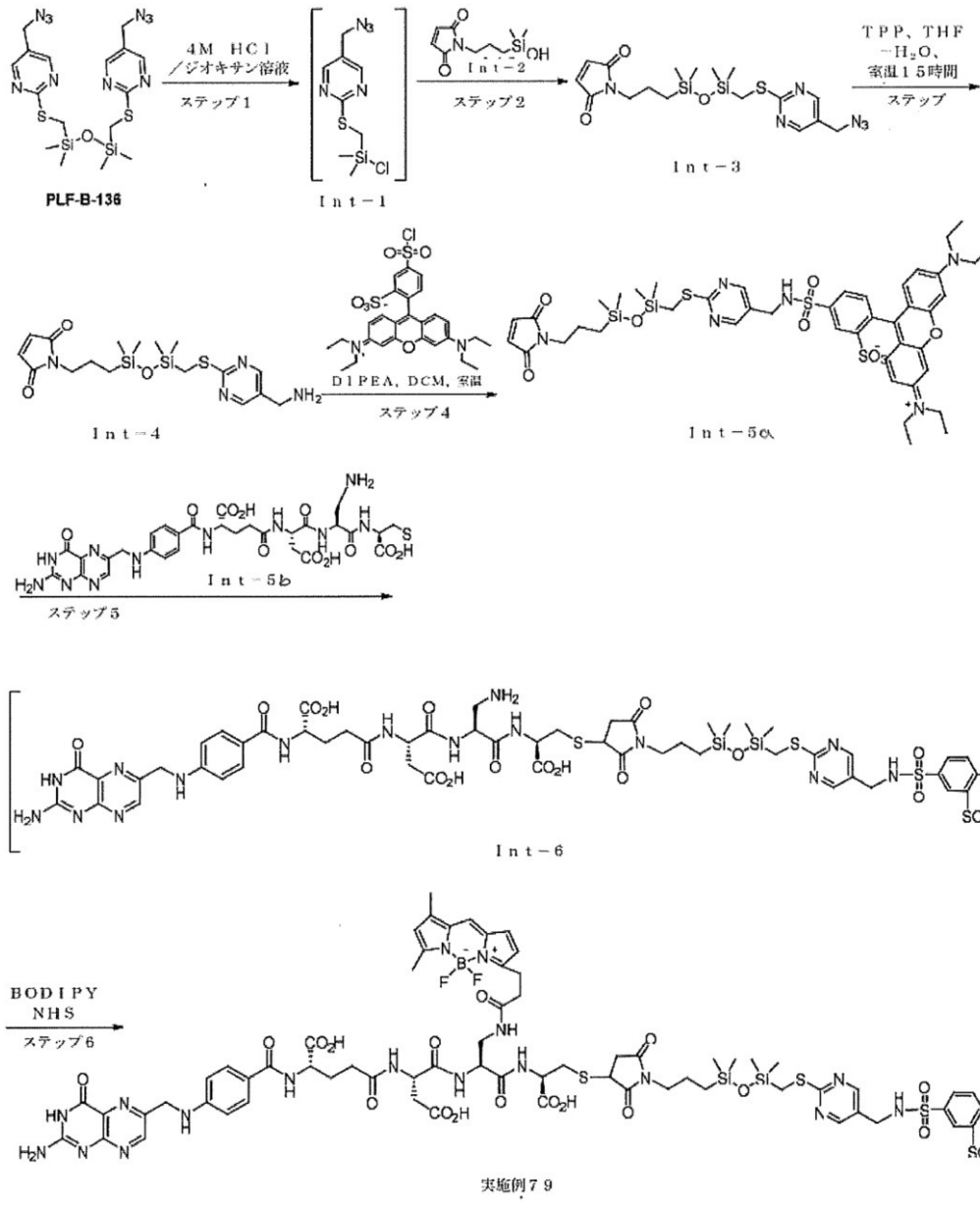
【0308】

2-メルカプト安息香酸 (2 g、12.98 mmol) の 1, 4-ジオキサン溶液 (50 mL) に、トリエチルアミン (3.3 mL、25.97 mmol) 及び 1, 3-ビス(クロロメチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン (5.9 g、25.89 mmol) を添加し、室温で 4 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~10% メタノール/DCM 溶液で溶出するシリカゲルでの Combiflash カラムクロマトグラフィによって精製して、1.80 g (41% 収率) の表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 12.92 (s、1H)、7.88 (d、J = 7.83 Hz、1H)、7.47-7.58 (m、2H)、7.20 (t、J = 7.34 Hz、1H)、2.92 (s、2H)、2.18 (s、2H)、0.25 (s、6H)、0.21 (s、6H)、MS (ES⁺): m/z = 224.95 モノマー [M+H]⁺; LCMS: t_R = 3.74 分。

30

実施例 79:

【化 2 4 4】



10

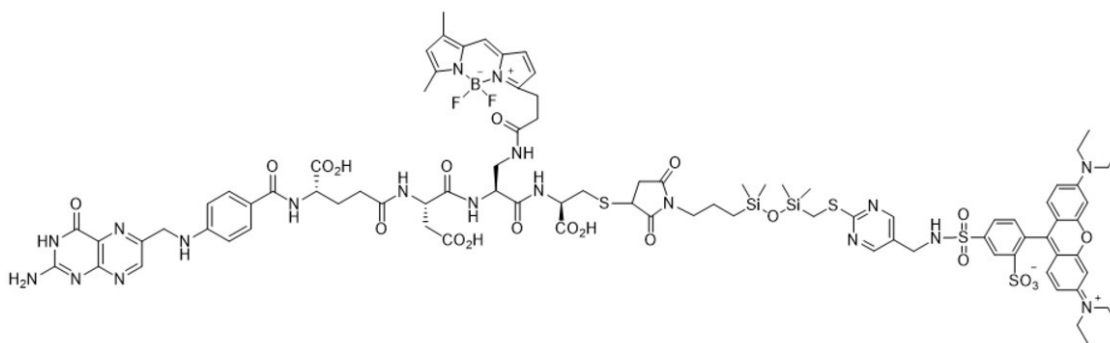
20

30

40

5 - (N - ((2 - ((3 - (3 - (3 - ((3 S, 8 S, 11 S, 14 R) - 1 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) メチル) アミノ) フェニル) - 3, 14 - ジカルボキシ - 8 - (カルボキシメチル) - 11 - ((3 - (5, 5 - ジフルオロ - 7, 9 - ジメチル - 5 H - 4 l 4, 5 l 4 - ジピロロ [1, 2 - c : 2', 1' - f] [1, 3, 2] ジアザボリニン - 3 - イル) プロパンアミド) メチル) - 1, 6, 9, 12 - テトラオキソ - 2, 7, 10, 13 - テトラアザペンタデカン - 15 - イル) チオ) - 2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサンイル) メチル) チオ) ピリミジン - 5 - イル) メチル) スルファモイル) - 2 - (6 - (ジエチルアミノ) - 3 - (ジエチルイミノ) - 3 H - キサンテン - 9 - イル) ベンゼンスルホネート [実施例 7 9] :

【化 2 4 5】



10

【0 3 0 9】

5-(N-((2-((3-(3-(3-((3S, 8S, 11S, 14R)-1-(4-((2-アミノ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)アミノ)フェニル)-11-(アミノメチル)-3, 14-ジカルボキシ-8-(カルボキシメチル)-1, 6, 9, 12-テトラオキソ-2, 7, 10, 13-テトラアザペンタデカン-15-イル)チオ)-2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)プロピル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1-イル)メチル)チオ)ピリミジン-5-イル)メチル)スルファモイル)-2-(6-(ジエチルアミノ)-3-(ジエチルイミノ)-3H-キサンテン-9-イル)ベンゼンスルホネート (17.62 mg, 10.30 mmol) の DMF 溶液に、室温で 1 時間攪拌した Bodipy NHS エステルを添加した。TLC は、出発材料の消費を示した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体をもたらし、アセトニトリルでの倍散によって精製して、35 mg (粗製) の表題化合物を青紫色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.98 (s, 1H), 12.45 (s, 1H), 12.28 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 8.62 (br. s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (br. s, 2H), 8.26 (s, 2H), 8.20 (d, J = 6.36 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 6.36 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.85 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 7.60–7.68 (m, 4H), 7.40 (d, J = 7.34 Hz, 1H), 6.85–7.06 (m, 8H), 6.61 (d, J = 7.34 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 19.56 Hz, 2H), 4.45 (br. s, 4H), 4.25–4.38 (m, 4H), 4.13 (br. s, 2H), 3.98 (d, J = 16.63 Hz, 2H), 3.55–3.70 (m, 8H), 3.02–3.07 (m, 2H), 2.84–2.89 (m, 2H), 2.65 (br. s, 3H), 2.32 (d, J = 10.27 Hz, 4H), 2.22 (br. s, 6H), 1.82–2.11 (m, 8H), 1.42–1.46 (m, 2H), 1.12–1.27 (m, 12H), 0.10 (br. s, 6H), 0.03 (br. s, 6H); MS (ES⁺): m/z = 993.40 [M + H]⁺; LCMS: t_R = 3.07 分。

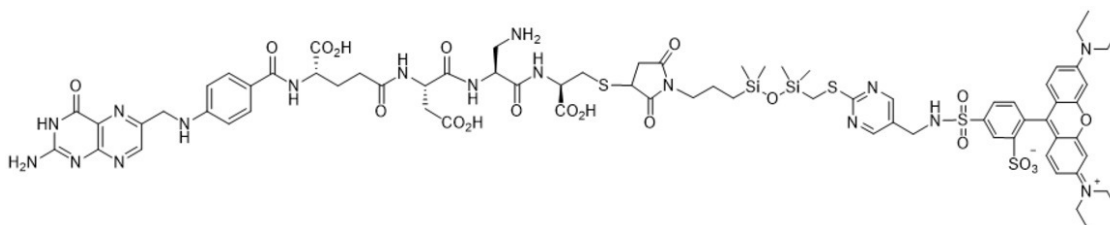
20

30

5-(N-((2-((3-(3-(3-((3S, 8S, 11S, 14R)-1-(4-((2-アミノ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)アミノ)フェニル)-11-(アミノメチル)-3, 14-ジカルボキシ-8-(カルボキシメチル)-1, 6, 9, 12-テトラオキソ-2, 7, 10, 13-テトラアザペンタデカン-15-イル)チオ)-2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)プロピル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1-イル)メチル)チオ)ピリミジン-5-イル)メチル)スルファモイル)-2-(6-(ジエチルアミノ)-3-(ジエチルイミノ)-3H-キサンテン-9-イル)ベンゼンスルホネート (6) :

40

【化 2 4 6】

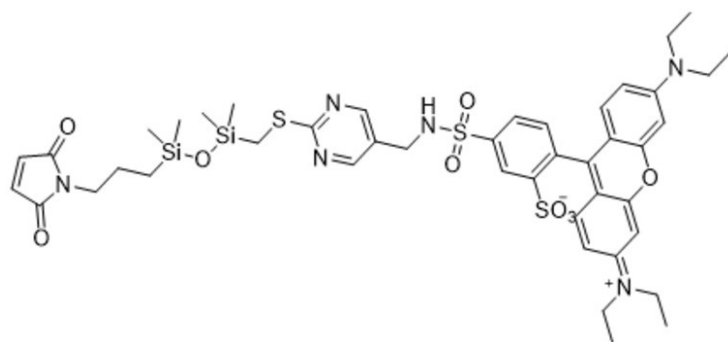


【0 3 1 0】

2-(6-(ジエチルアミノ)-3-(ジエチルイミノ)-3H-キサンテン-9-イル)-5-(N-((2-((3-(3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロピル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサニル)メチル)チオ)ピリミジン-5-イル)メチル)スルファモイル)ベンゼンスルホネート (10 mg、0.01 mmol) 及び N5-((S)-1-((S)-3-アミノ-1-((R)-1-カルボキシ-2-(11-スルファニル)エチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-3-カルボキシ-1-オキソプロパン-2-イル)-N2-(4-((2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)アミノ)ベンゾイル)-L-グルタミン (7.7 mg、0.01 mmol) の DMF 溶液 (1 mL) に、DIPEA (0.01 mL、0.04 mmol) を室温で添加し、1 時間攪拌した。反応を LCMS によって監視した (80% の所望の生成物 6 を示した)。この反応混合物を、ワークアップなしで次のステップにそのまま使用した。MS (ES⁺): m/z = 857.15 [M/2+H]⁺; LCMS: t_R = 2.47 分。

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

【化 2 4 7】



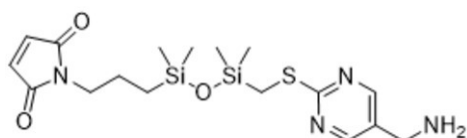
【0 3 1 1】

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

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

ジオン（４）：

【化２４８】

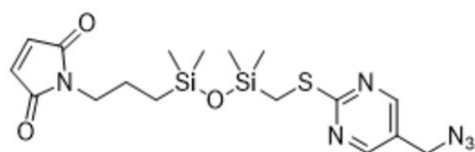


【０３１２】

１－（３－（３－（（５－（アジドメチル）ピリミジン－２－イル）チオ）メチル）－１，１，３，３－テトラメチルジシロキサニル）プロピル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（７５０ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ：Ｈ_２Ｏ溶液（２．２５：０．７５ 10
ｍＬ）に、ＴＰＰ（１．３ｇ、４．９９ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１０時間攪拌した。反応の完了をＴＬＣによって監視した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、０～１０％メタノール／ＤＣＭ溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、３００ｍｇ（４２％収率）の表題化合物を無色の油として得た。ＭＳ（ＥＳ⁺）：ｍ／ｚ＝４２４．６７〔Ｍ＋Ｈ〕⁺

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

【化２４９】

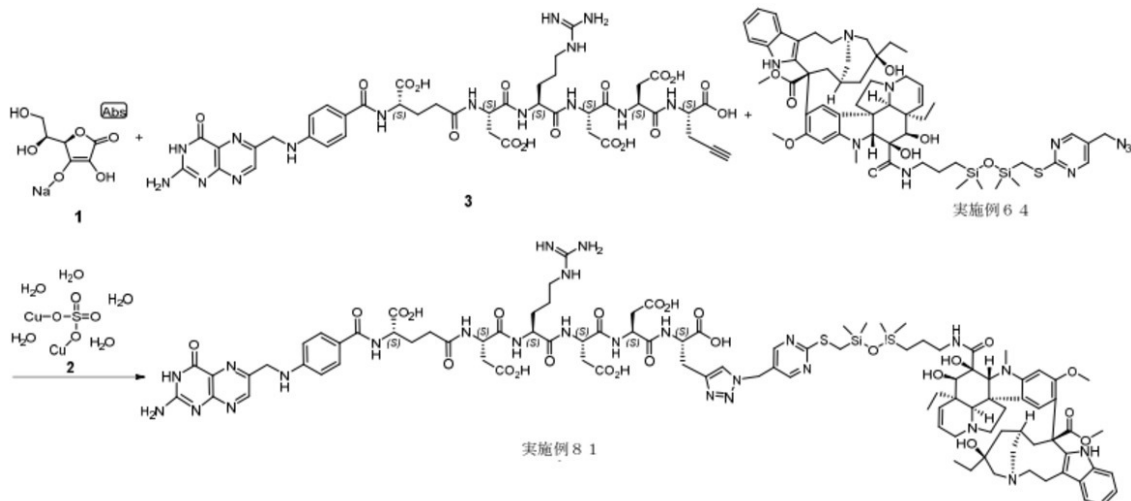


【０３１３】

１，３－ビス（（５－（アジドメチル）ピリミジン－２－イル）チオ）メチル）－１，１，３，３－テトラメチルジシロキサン（１ｇ、２．０３ｍｍｏｌ）の４Ｍ ＨＣｌ／ジオキサン溶液（２０ｍＬ）を、室温で１時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体Ｉｎｔ－１をもたらした。粗製中間体Ｉｎｔ－１（１．１ｇ、４．０２ 30
ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２０ｍＬ）中に溶解させ、１－（３－（ヒドロキシジメチルシリル）プロピル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン２（８６５ｍｇ、４．０６ｍｍｏｌ）を添加し、トリエチルアミン（１．０９ｍＬ、８．０５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、０～４０％酢酸エチル／ｎ－ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、７５０ｍｇ（８２％収率）の表題化合物を無色の油として得た。ＭＳ（ＥＳ⁺）：ｍ／ｚ＝４５０．６６〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

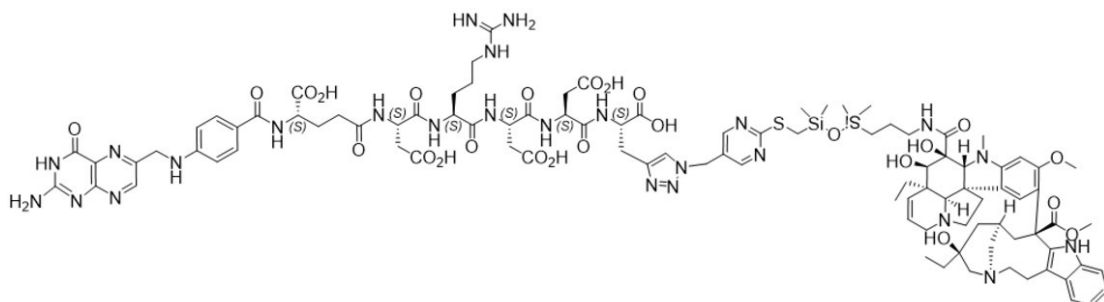
実施例８１：

【化 2 5 0】



(2S, 5S, 8S, 11S, 14S, 19S) - 19 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) メチル) アミノ) ベンズアミド) - 5, 8, 14 - トリス (カルボキシメチル) - 2 - ((1 - ((2 - ((3 - (3 - ((3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) - 3a - エチル - 9 - ((3S, 5S, 7S, 9S) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 9 - (メトキシカルボニル) - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1H - 3, 7 - メタノ [1] アザシクロウンデシノ [5, 4 - b] インドール - 9 - イル) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12 - オクタヒドロ - 1H - インドリジノ [8, 1 - cd] カルバゾール - 5 - カルボキサミド) プロピル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサニル) メチル) チオ) ピリミジン - 5 - イル) メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) メチル) - 11 - (3 - グアニジノプロピル) - 4, 7, 10, 13, 16 - ペンタオキソ - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタアザイコサン - 1, 20 - 二酸 [実施例 81] :

【化 2 5 1】



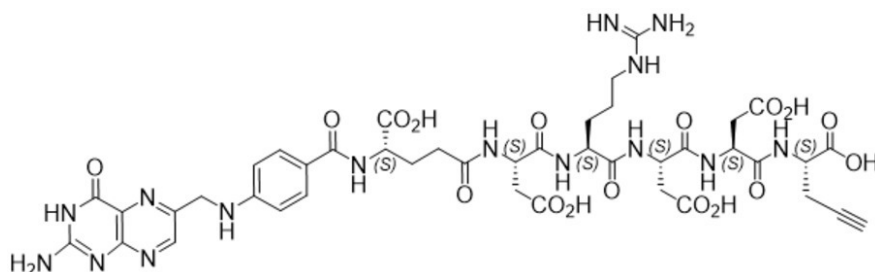
【0 3 1 4】

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

1H-3, 7-メタノ [1] アザシクロウンデシノ [5, 4-b] インドール-9-カルボキシレート (18.14mg, 0.016mmol) との混合物に室温で添加した。このバイアルを窒素ガスでパージし、蓋をし、5分間超音波処理した。次に、新しく調製したアスコルビン酸ナトリウムの溶液 (100mM水溶液、32.8μL、3.28μmol) を添加し、続いて、新しく調製した硫酸銅五水和物の溶液 (100mM水溶液、32.8μL、3.28μmol) を添加した。全体を窒素ガスでパージし、蓋をし、5分間超音波処理し、室温にてシェーカーで攪拌した。1時間後、LCMSは、主に生成物を示した。反応を停止させた。真空を用いて、全体をISCO固体充填フィルタプラグに通した。残渣については、約0.5mLのDMSOで溶解させ、同じフィルタプラグに通した。合わせた濾液 (2mL) を逆相分取HPLC [勾配1] によって精製し、凍結乾燥後に 10.3mg (29.3%収率) の表題化合物を淡黄色の固体としてもたらした。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.52-8.70 (m, 4H) 8.45 (brs, 1H) 8.25 (brd, J=6.32Hz, 1H) 8.17 (brs, 1H) 7.98 (s, 1H) 7.72-7.90 (m, 2H) 7.63 (m, J=8.84Hz, 2H) 7.54 (brs, 1H) 7.35-7.43 (m, 1H) 7.12-7.33 (m, 2H) 6.85-7.11 (m, 6H) 6.62 (m, J=8.84Hz, 2H) 6.43 (s, 1H) 6.20 (s, 1H) 5.68 (brdd, J=10.36, 5.56Hz, 1H) 5.48-5.61 (m, 3H) 4.53-4.79 (m, 2H) 4.42-4.53 (m, 3H) 4.25-4.41 (m, 3H) 4.16 (brd, J=5.31Hz, 2H) 3.94-4.10 (m, 3H) 3.89 (brs, 1H) 3.74-3.85 (m, 3H) 3.62-3.74 (m, 5H) 3.51-3.62 (m, 7H) 3.03-3.33 (m, 36H) 2.93 (brs, 4H) 2.64-2.78 (m, 7H) 2.53-2.64 (m, 2H) 2.21-2.47 (m, 10H) 1.80-2.05 (m, 5H) 1.39-1.65 (m, 7H) 1.13-1.39 (m, 6H) 0.64-0.86 (m, 7H) 0.44-0.61 (m, 2H) 0.16 (s, 6H) -0.03-0.14 (m, 8H)、MS (ES⁺): m/z = [M+2] = 1073.3、[M+3] / 3 = 716.1、[M+4] / 4 = 537.4; LCMS: t_R = 1.74分 [polar_3min_0_1500]。

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

【化252】



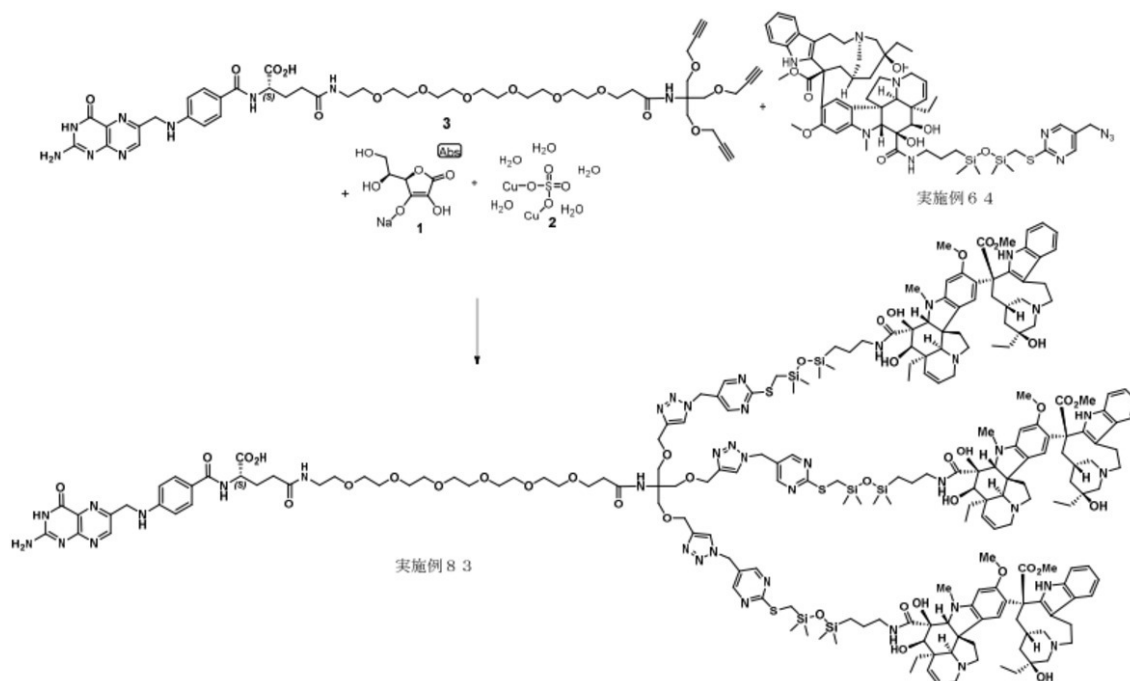
【0315】

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

letters 16. 19 (2006) : 5093-5096. (2) Vlahov, Iontcho R., et al. "Design and regioselective synthesis of a new generation of targeted chemotherapeutics. Part II: Folic acid conjugates of tubulysins and their hydrazides." Bioorganic & medicinal chemistry letters 18. 16 (2008) : 4558-4561. ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 8. 65 (s、1H) 8. 25 (brd、 $J=7.33\text{Hz}$ 、1H) 8. 04-8. 18 (m、4H) 7. 95 (d、 $J=7.58\text{Hz}$ 、1H) 7. 82 (brd、 $J=7.83\text{Hz}$ 、1H) 7. 67 (d、 $J=8.84\text{Hz}$ 、2H) 7. 35 (brs、1H) 6. 96 (brs、3H) 6. 65 (d、 $J=8.84\text{Hz}$ 、3H) 4. 45-4. 66 (m、6H) 4. 15-4. 36 (m、4H) 3. 04 (brd、 $J=6.57\text{Hz}$ 、4H) 2. 83-2. 90 (m、1H) 2. 65-2. 80 (m、4H) 2. 54-2. 64 (m、4H) 2. 31 (brt、 $J=7.96\text{Hz}$ 、3H) 1. 80-2. 08 (m、3H) 1. 63-1. 78 (m、2H) 1. 38-1. 59 (m、4H)。 ^{19}F NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm -73. 74。 MS (ES $^+$) : $m/z=1038.3$ [M+H] $^+$ 、520.0 [M+2H] $^+$ /2; LCMS : $t_R=1.19$ 分 [polar_3min_1500]。

実施例 83 :

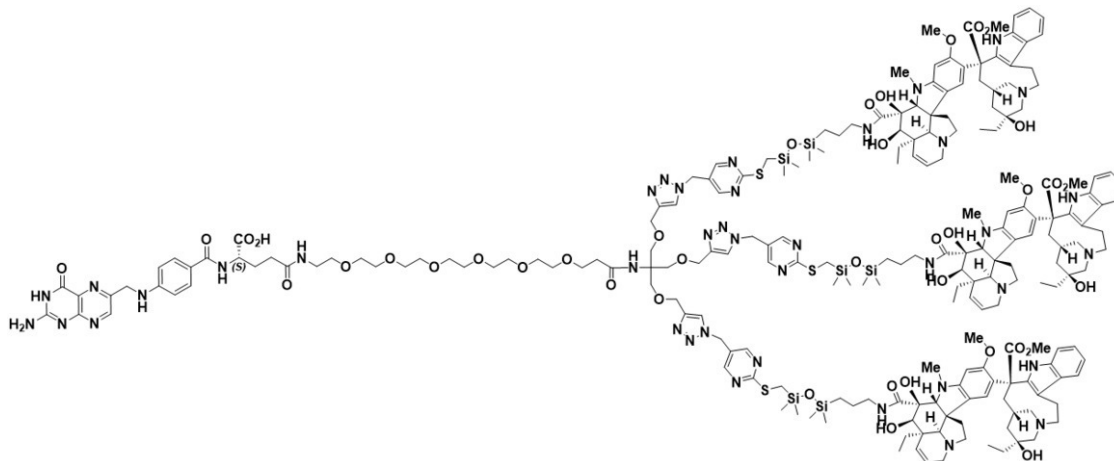
【化 253】



(31S)-31-(4-((2-amino-4-oxo-3,4-dihydropteridin-6-yl)methyl)amino)benzamide-1-(1-((3-(3-(3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-3a-ethyl-9-((5S,7S,9S)-5-ethyl-5-hydroxy-9-(methoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2H-3,7-metano[1]azasikloウンデシノ[5,4-b]インドール-9-yl)-4,5-dihydroxy-8-methoxy-6-methyl-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-octahydro-1H-インドリジノ[8,1-cd]カルバゾール-5-カルボキサミド)プロピル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-yl)-4,4-bis((1-((2-((3-(3-(3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-3a-ethyl-9-((5S,7S,9S)-5-ethyl-5-hydroxy-9-(methoxycarbonyl)-

1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-2H-3, 7-メタノ [1] アザシクロウンデシノ [5, 4-b] インドール-9-イル) -4, 5-ジヒドロキシ-8-メトキシ-6-メチル-3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12-オクタヒドロ-1H-インドリジノ [8, 1-cd] カルバゾール-5-カルボキサミド) プロピル) -1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル) メチル) チオ) ピリミジン-5-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メトキシ) メチル) -6, 28-ジオキソ-2, 9, 12, 15, 18, 21, 24-ヘプタオキサ-5, 27-ジアザドトリアコンタン-32-オイック酸 [実施例 83] :

【化 254】



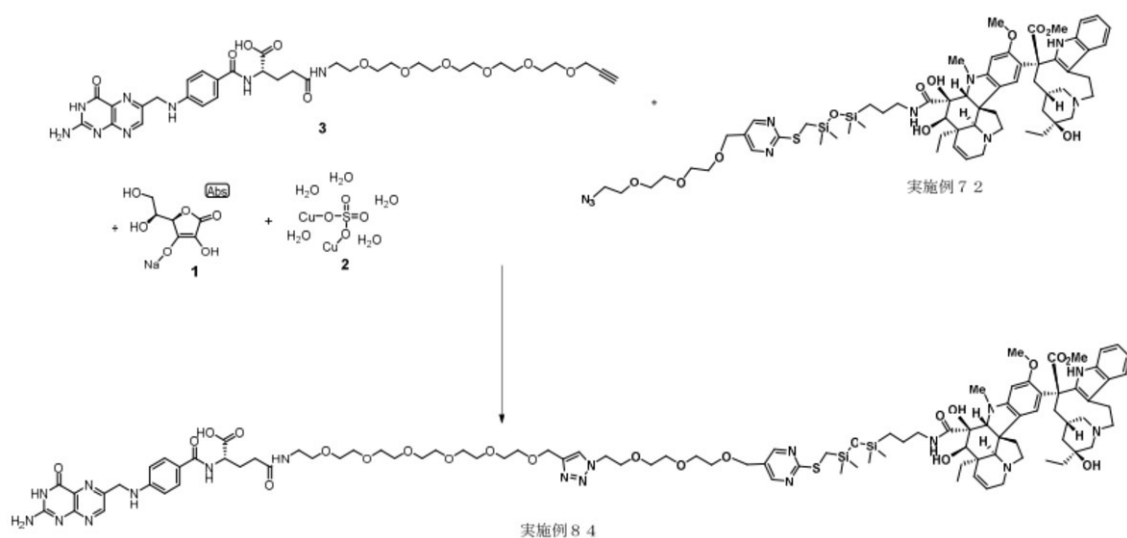
【0316】

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

H) 7.36 (brd, $J=7.58$ Hz, 3H) 7.26 (brd, $J=7.83$ Hz, 3H) 6.84–7.04 (m, 7H) 6.63 (d, $J=8.59$ Hz, 1H) 6.53–6.71 (m, 1H) 6.56 (s, 1H) 6.44 (s, 2H) 6.19 (s, 2H) 5.50–5.80 (m, 11H) 4.40–4.52 (m, 8H) 3.91–4.11 (m, 11H) 3.82 (brd, $J=5.81$ Hz, 2H) 3.71 (s, 15H) 3.38–3.62 (m, 61H) 2.96–3.22 (m, 21H) 2.88 (brd, $J=10.61$ Hz, 4H) 2.59–2.77 (m, 17H) 2.22–2.41 (m, 11H) 1.86–2.14 (m, 7H) 1.39–1.64 (m, 12H) 1.10–1.37 (m, 28H) 0.67–0.90 (m, 21H) 0.63 (brs, 3H) 0.42–0.54 (m, 6H) 0.15 (s, 18H) –0.02–0.08 (m, 21H), MS (ES⁺): m/z = $[M+3]/3=1439.3$, $[M+4]/4=1080.4$, $[M+5]/5=864.4$, $[M+6]/6=720.5$; LCM S: $t_R=1.52$ 分 [polar_3min_0_1500]

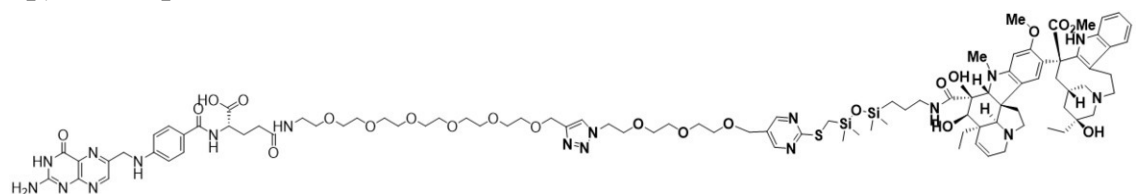
実施例 84:

【化 255】



(24S)–24–(4–((2–アミノ–4–オキソ–3,4–ジヒドロプテリジン–6–イル)メチル)アミノ)ベンズアミド)–1–(1–(2–(2–(2–((3–(3–(3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)–3a–エチル–9–(5S,7S,9S)–5–エチル–5–ヒドロキシ–9–(メトキシカルボニル)–2,4,5,6,7,8,9,10–オクタヒドロ–1H–3,7–メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5,4–b]インドール–9–イル)–4,5–ジヒドロキシ–8–メトキシ–6–メチル–3a,3a1,4,5,5a,6,11,12–オクタヒドロ–1H–インドリジノ[8,1–cd]カルバゾール–5–カルボキサミド)プロピル)–1,1,3,3–テトラメチルジシロキサンイル)メチル)チオ)ピリミジン–5–イル)メトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–4–イル)–21–オキソ–2,5,8,11,14,17–ヘキサオキサ–20–アザペンタコサン–25–オイック酸 [実施例 84]

【化 256】



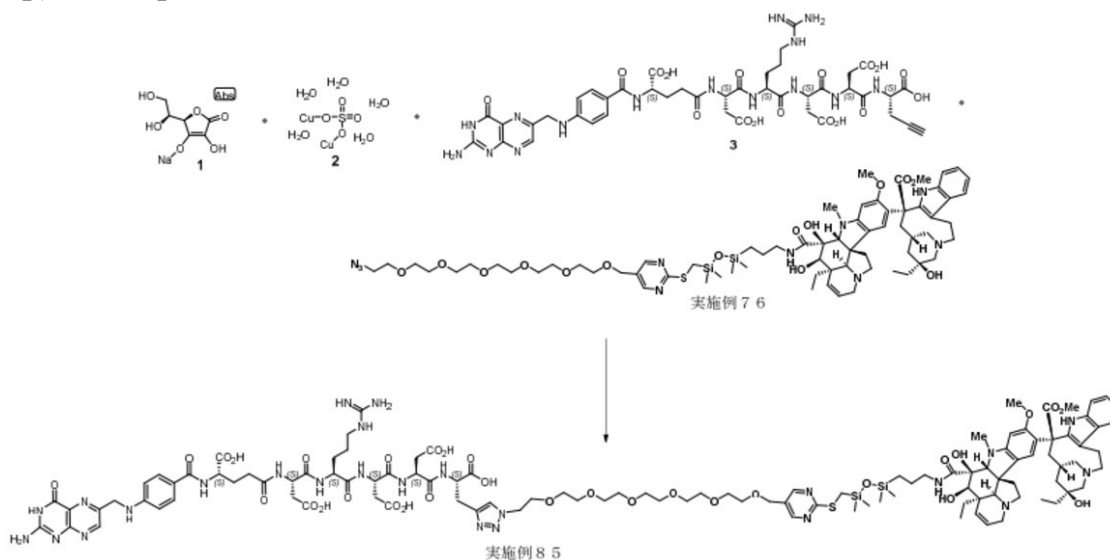
【0317】

実施例 80 と同様の手順を使用し、DMF (26 μ L)、(S)–26–(4–((2–アミノ–4–オキソ–3,4–ジヒドロプテリジン–6–イル)メチル)アミノ)ベ

ンズアミド) - 23-オキソ-4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサオキサ-22-
 アザヘプタコサ-1-イン-27-オイック酸 (2 mg、2.69 μmol)、(5S,
 7S, 9S)-メチル9-((3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR)-5-
 -((3-(3-((5-((2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エトキシ
)メチル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシ
 ロキサニル)プロピル)カルバモイル)-3a-エチル-4, 5-ジヒドロキシ-8-メ
 トキシ-6-メチル-3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12-オクタヒドロ-1
 H-インドリジノ[8, 1-cd]カルバゾール-9-イル)-5-エチル-5-ヒドロ
 キシ-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-1H-3, 7-メタノ[1]
 アザシクロウンデシノ[5, 4-b]インドール-9-カルボキシレート (5.01 mg
 、4.04 μmol)、アスコルビン酸ナトリウム (新しく調製した100 mM水溶液、
 5.39 μl 、0.539 μmol)、水 (13.46 μL)、硫酸銅五水和物 (新しく
 調製した100 mM水溶液、2.69 μl 、0.269 μmol)、及び水 (13.46
 μL)を使用して、実施例84を合成した。この試料を逆相HPLC [勾配1] によって
 精製し、凍結乾燥後に1.29 mg (24.2%収率)の表題化合物を淡黄色の固体とし
 てもたらした。酸性移動相及び方法polar_3min_0_1500 (流量0.8 mL/分)
 を使用したLCMSにより、98.0%純度 (保持時間=1.56分) が示され
 、表題化合物が確認された。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 9
 .33 (s, 1H) 8.47-8.73 (m, 4H) 8.04 (s, 1H) 7.95 (b
 rs, 1H) 7.78 (s, 1H) 7.59 (brd, J=8.08 Hz, 2H) 7.3
 7 (d, J=7.83 Hz, 1H) 7.26 (d, J=8.34 Hz, 1H) 6.86-
 7.08 (m, 4H) 6.56-6.73 (m, 3H) 6.44 (s, 1H) 6.19 (s,
 1H) 5.50-5.78 (m, 2H) 4.39-4.58 (m, 9H) 3.67-
 4.03 (m, 13H) 3.42-3.62 (m, 30H) 2.99-3.19 (m, 1
 H) 2.94-3.22 (m, 6H) 2.89 (brd, J=10.61 Hz, 1H) 2
 .58-2.79 (m, 6H) 2.28-2.42 (m, 4H) 1.77-2.20 (m
 、5H) 1.07-1.66 (m, 10H) 0.58-0.89 (m, 7H) 0.52 (b
 rd, J=7.58 Hz, 2H) 0.17 (s, 6H) 0.06 (s, 8H)、MS (E
 S⁺): m/z = [M+2]/2 = 992.2、[M+3]/3 = 661.8; LCM
 S: t_R = 1.52分 [polar_3min_0_1500]

実施例85:

【化257】



(2S, 5S, 8S, 11S, 14S, 19S)-19-(4-(((2-アミノ-4-
 オキソ-3, 4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)アミノ)ベンズアミド)-5
 , 8, 14-トリス(カルボキシメチル)-2-((1-(1-(2-(((3-(3-

10

20

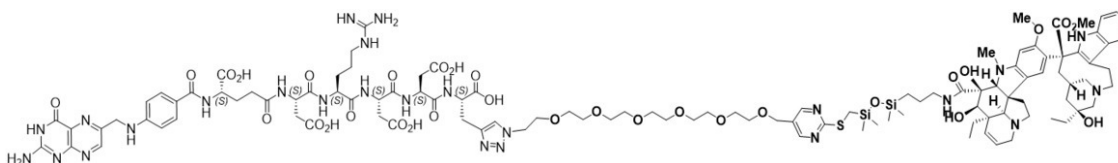
30

40

50

((3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) - 3a-エチル-9-((5S, 7S, 9S) - 5-エチル-5-ヒドロキシ-9-(メトキシカルボニル)-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-1H-3, 7-メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4-b]インドール-9-イル)-4, 5-ジヒドロキシ-8-メトキシ-6-メチル-3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12-オクタヒドロ-1H-インドリジノ[8, 1-cd]カルバゾール-5-カルボキサミド)プロピル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル)メチル)チオ)ピリミジン-5-イル)-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキサノナデカン-19-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル)-11-(3-グアニジノプロピル)-4, 7, 10, 13, 16-ペンタオキソ-3, 6, 9, 12, 15-ペンタアザイコサン-1, 20-二酸 [実施例 85] :

【化 258】



【0318】

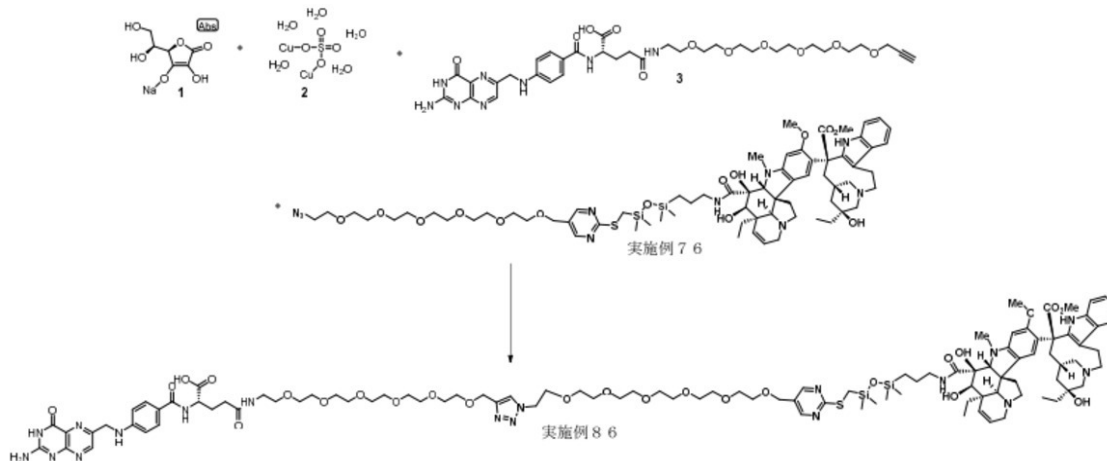
エッペンドルフバイアルに、DMSO (377 μ L) を、(2S, 5S, 8S, 11S, 14S, 19S) - 19-(4-((2-アミノ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロプロテリジン-6-イル)メチル)アミノ)ベンズアミド)-5, 8, 14-トリス(カルボキシメチル)-11-(3-グアニジノプロピル)-4, 7, 10, 13, 16-ペンタオキソ-2-(プロパー-2-イン-1-イル)-3, 6, 9, 12, 15-ペンタアザイコサン-1, 20-二酸 (15.66 mg、0.015 mmol) と、(5S, 7S, 9S) - メチル-9-((3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR) - 5-((3-(3-((5-(19-アジド-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキサノナデシル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル)プロピル)カルバモイル)-3a-エチル-4, 5-ジヒドロキシ-8-メトキシ-6-メチル-3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12-オクタヒドロ-1H-インドリジノ[8, 1-cd]カルバゾール-9-イル)-5-エチル-5-ヒドロキシ-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-1H-3, 7-メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4-b]インドール-9-カルボキシレート (20.7 mg、0.015 mmol) との混合物に室温で添加した。直ちに、固体が溶液から析出し、反応混合物が緑色になった。全体を窒素ガスでバージし、蓋をし、5分間超音波処理した。次に、新しく調製したアスコルビン酸ナトリウムの溶液 (100 mM 水溶液、30.2 μ L、3.02 μ mol)、続いて、新しく調製した硫酸銅五水和物の溶液 (100 mM 水溶液、15.09 μ L、1.509 μ mol)。全体を窒素ガスでバージし、蓋をし、5分間超音波処理し、室温にてシェーカーで攪拌した。暗茶色の均質溶液が形成された。1時間後、さらなるアスコルビン酸ナトリウム (100 mM 水溶液、30.2 μ L、3.02 μ mol)、続いて硫酸銅五水和物 (100 mM 水溶液、15.09 μ L、1.509 μ mol)。反応が不完全であったため、さらなるアルキン SM (8 mg)、アスコルビン酸ナトリウム (100 mM 水溶液、30.2 μ L、3.02 μ mol)、及び硫酸銅五水和物 (100 mM 水溶液、15.09 μ L、1.51 μ mol) を添加し、もう1時間攪拌した。反応を停止させ、全体を1 mL のDMSOで希釈し、真空を用いてISCO固体充填フィルタプラグに通した。残りの残渣を約0.3 mL のDMSOで溶解させ、同じフィルタプラグに通し、合わせた濾液 (2 mL) を逆相分取HPLC [勾配1] によって精製し、凍結乾燥後に9.55 mg (26.3% 収率) の表題化合物を淡黄色の固体としてもたらした。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 10.08 (br s, 1H) 9.34 (s, 1H) 8.55-8.68 (m, 3H) 8.15-8.54 (m, 5H) 7.73-7.94 (m, 2H) 7.64 (br d, J = 7.33 Hz, 2

H) 7. 51 (b r s、1H) 7. 37 (b r d、J=7. 83Hz、1H) 7. 26 (d、J=8. 08Hz、1H) 6. 87-7. 18 (m、5H) 6. 62 (b r d、J=8. 08Hz、2H) 6. 44 (s、1H) 6. 19 (s、1H) 5. 65-5. 74 (m、1H) 5. 57 (b r d、J=10. 36Hz、1H) 4. 25-4. 65 (m、10H) 3. 92-4. 20 (m、2H) 3. 67-3. 89 (m、11H) 2. 83-3. 63 (m、91H) 2. 58-2. 78 (m、9H) 2. 19-2. 43 (m、13H) 1. 73-2. 10 (m、9H) 1. 10-1. 66 (m、16H) 0. 59-0. 85 (m、7H) 0. 45-0. 56 (m、2H) 0. 17 (s、6H) 0. 06 (s、6H)、MS (ES⁺): m/z = [M+2] / 2 = 1206. 4、[M+3] / 3 = 804. 2; LCMS: t_R = 1. 50分 [polar_3min_0_1500]

10

実施例 86:

【化 259】

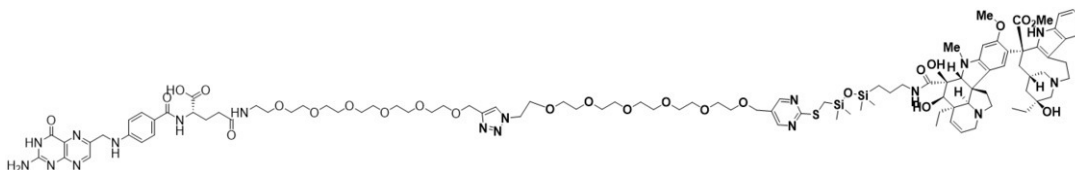


20

(24S)-24-(4-((2-アミノ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)アミノ)ベンズアミド)-1-(1-(1-(2-((3-(3-(3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR)-3a-エチル-9-((5S, 7S, 9S)-5-エチル-5-ヒドロキシ-9-(メトキシカルボニル)-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-1H-3, 7-メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4-b]インドール-9-イル)-4, 5-ジヒドロキシ-8-メトキシ-6-メチル-3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12-オクタヒドロ-1H-インドリジノ[8, 1-cd]カルバゾール-5-カルボキサミド)プロピル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル)メチル)チオ)ピリミジン-5-イル)-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキサノナデカン-19-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-21-オキソ-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキサ-20-アザペンタコサン-25-オイック酸 [実施例 86]:

30

【化 260】



40

【0319】

エッペンドルフバイアルに、DMSO (359 μL) を、(S)-26-(4-((2-アミノ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロプテリジン-6-イル)メチル)アミノ)ベンズアミド)-23-オキソ-4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサオキサ-22-アザヘプタコサ-1-イン-27-オイック酸 (12. 0mg、0. 016mmol) と、(5S, 7S, 9S)-メチル9-((3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR)-5-((3-(3-(3-(3aR, 3a1R, 4R, 5S, 5aR, 10bR)-3a-エチル-9-((5S, 7S, 9S)-5-エチル-5-ヒドロキシ-9-(メトキシカルボニル)-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-1H-3, 7-メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4-b]インドール-9-イル)-4, 5-ジヒドロキシ-8-メトキシ-6-メチル-3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12-オクタヒドロ-1H-インドリジノ[8, 1-cd]カルバゾール-5-カルボキサミド)プロピル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル)メチル)チオ)ピリミジン-5-イル)-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキサノナデカン-19-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-21-オキソ-2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキサ-20-アザペンタコサ-25-オイック酸 [実施例 86] と、

50

-ヘキサオキサノナデシル)ピリミジン-2-イル)チオ)メチル)-1, 1, 3, 3-
 テトラメチルジシロキサニル)プロピル)カルバモイル)-3a-エチル-4, 5-ジヒ
 ドロキシ-8-メトキシ-6-メチル-3a, 3a1, 4, 5, 5a, 6, 11, 12-
 オクタヒドロ-1H-インドリジノ[8, 1-cd]カルバゾール-9-イル)-5-エ
 チル-5-ヒドロキシ-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-1H-3,
 7-メタノ[1]アザシクロウンデシノ[5, 4-b]インドール-9-カルボキシレ
 ト(22.2mg、0.016mmol)との混合物中に添加した。全体を窒素ガスでパ
 ージし、蓋をし、5分間超音波処理した。次に、新しく調製したアスコルビン酸ナトリウ
 ムの溶液(100mM水溶液、32.3μL、3.23μmol)、続いて、新しく調製
 した硫酸銅五水和物の添加の溶液(100mM水溶液、16.2μL、1.62μmol)

10

)。暗茶色の均質溶液が形成された。全体を窒素ガスでパージし、蓋をし、5分間超音波
 処理し、室温にてシェーカーで攪拌した。1時間後、さらなるアスコルビン酸ナトリウム
 (100mM水溶液、32.3μL、3.23μmol)及び硫酸銅五水和物(100m
 M水溶液、16.2μL、1.62μmol)を添加した。1時間後、反応を停止させた
 。全体を2.5mLのDMSOで希釈し、真空を用いてISCO固体充填フィルタプラグ
 に通し、この残渣を約0.3mLのDMSOで溶解させ、同じフィルタプラグに通した。
 合わせた濾液(3mL)を逆相分取HPLC[勾配1]によって精製し、凍結乾燥後に9
 .55mg(28.0%収率)の表題化合物を淡黄色の固体としてもたらした。¹H N
 MR(400MHz、DMSO-d₆)δppm8.64(s, 1H)8.58(s, 2
 H)8.04(s, 1H)7.64(brd, J=8.34Hz, 1H)7.37(d,

20

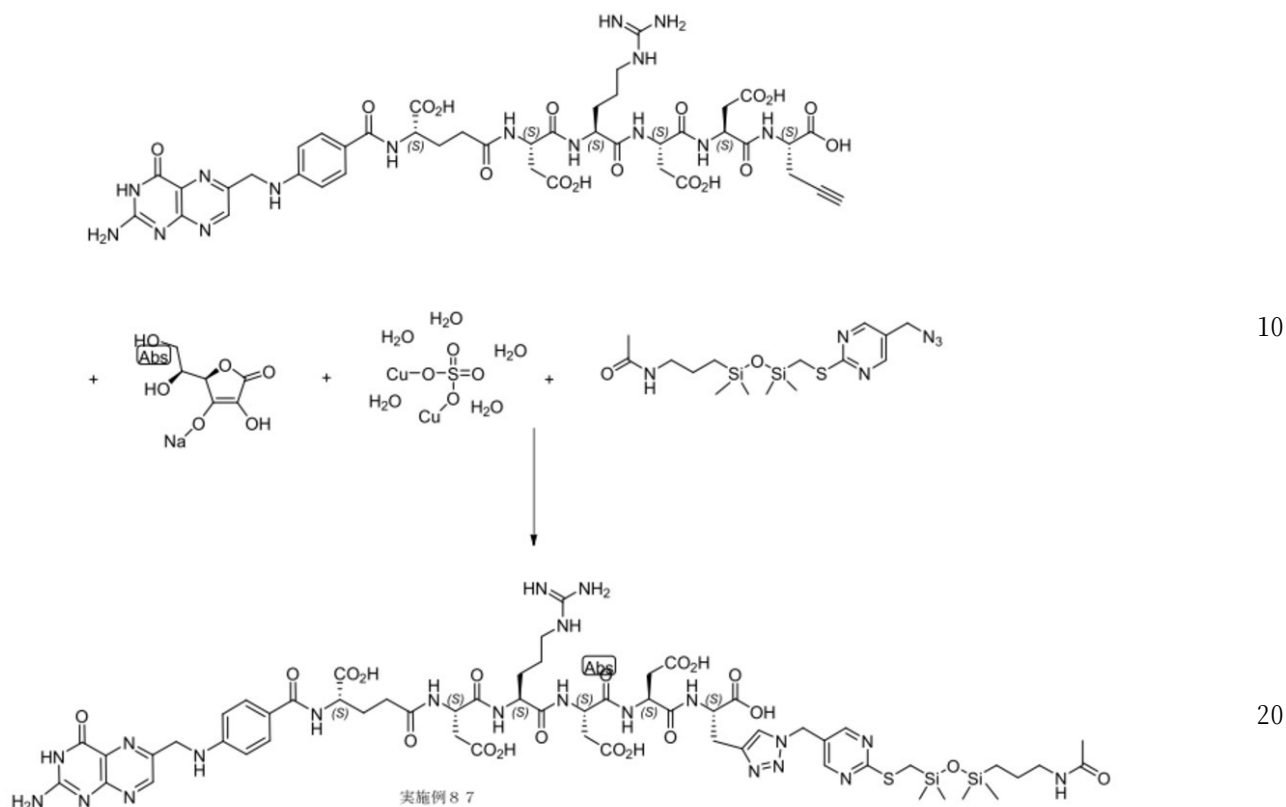
J=8.08Hz, 1H)7.26(d, J=7.83Hz, 1H)6.87-7.03
 (m, 4H)6.64(brd, J=8.59Hz, 2H)5.66-5.71(m, 1
 H)4.44-4.52(m, 8H)3.89-4.09(m, 3H)3.69-3.8
 4(m, 8H)3.65(brd, J=9.09Hz, 1H)3.42-3.56(m,
 49H)3.01-3.26(m, 6H)2.90(brd, J=17.18Hz, 2H
)2.61-2.78(m, 6H)2.30-2.46(m, 4H)2.17(brs,
 2H)1.85-2.07(m, 4H)1.54-1.63(m, 2H)1.48(br
 dd, J=15.66, 7.83Hz, 2H)1.21-1.35(m, 2H)1.13
 -1.21(m, 3H)0.70-0.84(m, 6H)0.64(brs, 1H)0.
 46-0.54(m, 2H)0.17(s, 6H)0.06(s, 7H)、MS(ES⁺

30

):m/z=[M+2]/2=1058.1、[M+3]/3=705.8;LCMS:
 t_R=1.57分[polar_3min_0_1500]。

実施例87:

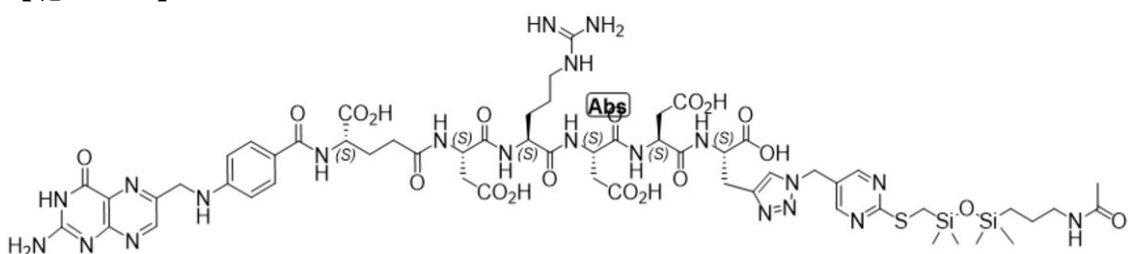
【化 2 6 1】



(2S, 5S, 8S, 11S, 14S, 19S) - 2 - ((1 - ((2 - ((3 - (3-アセトアミドプロピル) - 1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル) メチル) チオ) ピリミジン-5-イル) メチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル) - 19 - (4 - ((2-アミノ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロプテリジン-6-イル) メチル) アミノ) ベンズアミド) - 5, 8, 14-トリス(カルボキシメチル) - 11 - (3-グアニジノプロピル) - 4, 7, 10, 13, 16-ペンタオキソ-3, 6, 9, 12, 15-ペンタアザイコサン-1, 20-二酸 [実施例 87] :

30

【化 2 6 2】



【0 3 2 0】

エッペンドルフバイアルに、DMF (323 μL) を、(2S, 5S, 8S, 11S, 14S, 19S) - 19 - (4 - ((2-アミノ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロプテリジン-6-イル) メチル) アミノ) ベンズアミド) - 5, 8, 14-トリス(カルボキシメチル) - 11 - (3-グアニジノプロピル) - 4, 7, 10, 13, 16-ペンタオキソ-2 - (プロパー-2-イン-1-イル) - 3, 6, 9, 12, 15-ペンタアザイコサン-1, 20-二酸 (32.7 mg、0.032 mmol) と、N - (3 - (3 - ((5 - (アジドメチル) ピリミジン-2-イル) チオ) メチル) - 1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル) プロピル) アセトアミド (10 mg、0.024 mmol) との混合物中に添加した。アルキン SM を溶解させるために、さらなる DMF (323 μL) を添加した。全体を窒素ガスでパージし、蓋をし、5 分間超音波処理した。次に、新しく調製したアスコルビン酸ナトリウム (100 mM 水溶液、48.5 μl、4.85 μm

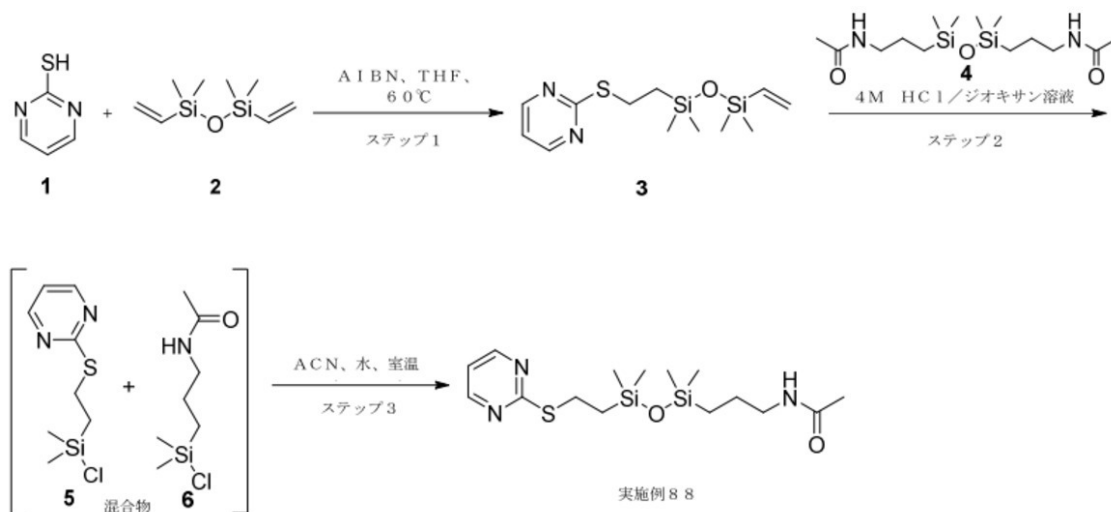
40

50

0.1) の水溶液 (55 μ L) を添加し、続いて、硫酸銅五水和物 (100 mM 水溶液、48.5 μ L、4.85 μ mol) の水溶液 (55 μ L) を添加した。全体を窒素ガスでパージし、蓋をし、5 分間超音波処理し、室温にてシェーカーで攪拌した。反応が進行するにつれ、さらなる固体を溶液の中に入れた。2.5 時間後、反応を停止させた。全体を 1.5 mL の DMSO で希釈し、真空を用いて ISCO 固体充填フィルタプラグに通した。この残渣を約 0.5 mL の DMSO で溶解させ、同じフィルタプラグに通し、合わせた濾液 (2 mL) を逆相分取 HPLC [勾配 1] によって精製し、凍結乾燥後に 6 mg (17.1% 収率) の表題化合物を淡黄色の固体としてもたらした。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ ppm 0.04 (s, 6H) 0.15 (s, 6H) 0.36–0.58 (m, 2H) 1.25–1.53 (m, 3H) 1.92 (br s, 2H) 2.22–2.42 (m, 3H) 2.88–3.05 (m, 3H) 4.24–4.70 (m, 6H) 5.55 (br s, 2H) 6.62 (br s, 2H) 6.86–7.30 (m, 4H) 7.35–7.72 (m, 3H) 7.75–8.09 (m, 3H) 8.13–8.52 (m, 2H) 8.62 (br s, 4H) 10.07 (br s, 1H)。 (C₅₇H₇₉N₂IO₁₉SSi₂ – 計算値：79 Hs、観測値：52 Hs、一部は水ピークに隠れているか水と交換している場合がある)、MS (ES⁺) : m/z = 1451.3 [M+2]、726.3 [M+2] / 2; LCMS : t_R = 1.53 分 [polar_3min_0_1500]。

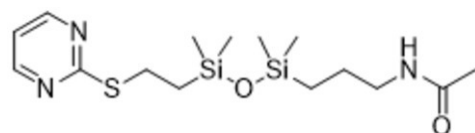
実施例 88 :

【化 263】



N-((3-((1, 1, 3, 3-テトラメチル-3-(2-(ピリミジン-2-イルチオ)エチル)ジシロキサニル)プロピル)アセトアミド [実施例 88] :

【化 264】



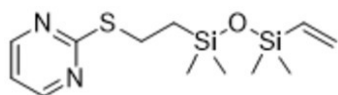
【0321】

2-((2-((1, 1, 3, 3-テトラメチル-3-ビニルジシロキサニル)エチル)チオ)ピリミジン (500 mg、1.677 mmol) と N,N'-((1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル)ビス(プロパン-3, 1-ジイル))ジアセトアミド (570 mg、1.677 mmol) との混合物の 4M HCl / ジオキサン溶液 (25 mL) を、室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体 5 及び 6 をもたらした。中間体 5 と 6 との混合物をアセトニトリル (20 mL) 中に溶解させ、続いて水 (0.12 mL、6.711 mmol) 及び DIPEA (1.85 mL、10.06 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空

中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0～10%メタノール／DCM溶液で溶出するシリカゲルでのCombi Flashクロマトグラフィによって精製して、510mg（41%収率）の表題化合物を薄黄色の油として得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ=8.55（d、J=4.89Hz、2H）、7.72（br. s、1H）、7.09–7.15（m、1H）、3.04–3.11（m、2H）、2.88–2.96（m、2H）、1.72（s、3H）、1.27–1.38（m、2H）、0.89–0.97（m、2H）、0.39–0.46（m、2H）、0.05（s、6H）、0.00（s、6H）；MS（ES⁺）：m/z=372.10 [M+H]⁺；LCMS：t_R=3.20分。

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

【化265】

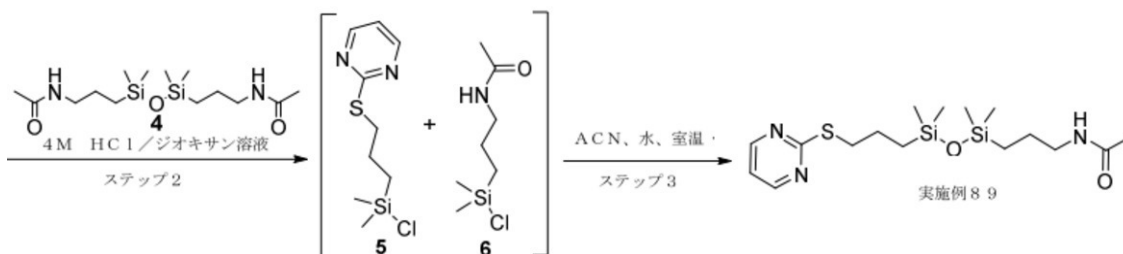
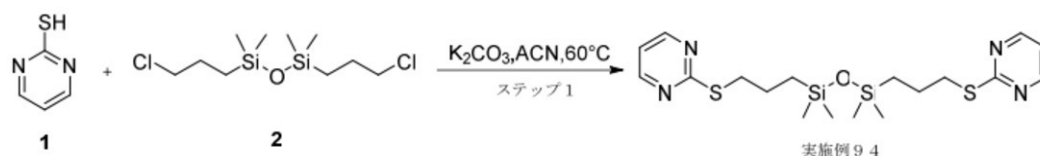


【0322】

ピリミジン-2-チオール（1g、8.928mmol）及び1, 1, 3, 3-テトラメチル-1, 3-ジビニルジシロキサン（3.32g、17.85mmol）のTHF溶液（50mL）に、AIBN（146mg、0.892mmol）及びシリカ（100mg、10%w/w）を室温で添加した。得られた溶液を60℃で4時間加熱還流した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0～100%酢酸エチル／n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのCombi Flashクロマトグラフィによって精製して、1g（40%収率）の表題化合物を無色の油として得た。MS（ES⁺）：m/z=299.05 [M+H]⁺；LCMS：t_R=3.71、3.87、及び3.97分。

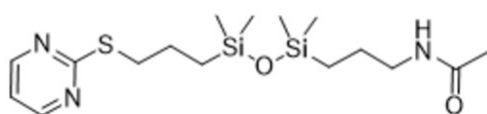
実施例89及び実施例94

【化266】



N-（3-（1, 1, 3, 3-テトラメチル-3-（3-（ピリミジン-2-イルチオ）プロピル）ジシロキサニル）プロピル）アセトアミド [実施例89]：

【化267】

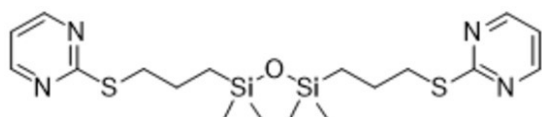


【0323】

1, 1, 3, 3-テトラメチル-1, 3-ビス（3-（ピリミジン-2-イルチオ）プロピル）ジシロキサン（1g、2.283mmol）とN, N'-（（1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル）ビス（プロパン-3, 1-ジイル））ジアセトアミド（757mg、2.283mmol）との混合物の4M HCl／ジオキサン

溶液 (50 mL) を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体5及び6をもたらした。中間体5と6との混合物をアセトニトリル (50 mL) 中に溶解させ、続いて水 (0.16 mL、9.132 mmol) 及びDIPEA (2.4 mL、13.69 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~10%メタノール/DCM溶液で溶出するシリカゲルでのCombi Flashクロマトグラフィによって精製して、788 mg (45%収率) の表題化合物を薄黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.61 (d、J = 4.89 Hz、2H)、7.78 (br. s、1H)、7.19 (t、J = 4.89 Hz、1H)、3.10 (t、J = 7.09 Hz、2H)、2.95 (q、J = 6.85 Hz、2H)、1.77 (s、3H)、1.63–1.73 (m、2H)、1.29–1.40 (m、2H)、0.60–0.68 (m、2H)、0.40–0.47 (m、2H)、0.04 (s、6H)、0.00 (s、6H) ; MS (ES⁺) : m/z = 386.10 [M+H]⁺ ; LCMS : t_R = 3.34分。1, 1, 3, 3-テトラメチル-1, 3-ビス (3- (ピリミジン-2-イルチオ) プロピル) ジシロキサン [実施例94] :

【化268】

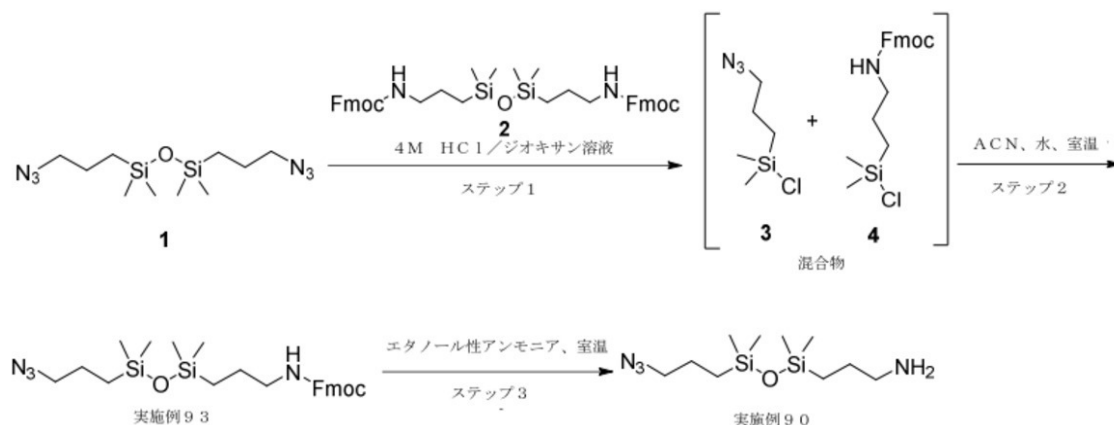


【0324】

ピリミジン-2-チオール (2 g、17.85 mmol) のアセトニトリル溶液 (50 mL) に、炭酸カリウム (7.39 g、53.57 mmol) 及び1, 3-ビス (3-クロロプロピル) -1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン (2.3 g、8.035 mmol) を室温で添加し、4時間にわたって60℃にさらに加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、DCMで希釈し、無機材料を濾過した。この濾液を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~20%酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのCombi Flashクロマトグラフィによって精製して、2.3 g (30%収率) の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 8.59 (d、J = 4.89 Hz、4H)、7.17 (t、J = 4.89 Hz、2H)、3.06 (t、J = 7.09 Hz、4H)、1.60–1.70 (m、4H)、0.58–0.65 (m、4H)、0.01 (s、12H)、MS (ES⁺) : m/z = 439.15 [M+H]⁺ ; LCMS : t_R = 4.13分。

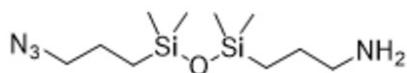
実施例90及び実施例93 :

【化269】



3- (3- (3-アジドプロピル) -1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサニル) プロパン-1-アミン [実施例90] :

【化 2 7 0】



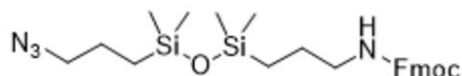
【0 3 2 5】

(9H-フルオレン-9-イル)メチル(3-(3-(3-アジドプロピル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1-プロピル)カルバメート(1g、2.016mmol)の飽和エタノール性アンモニア溶液(50mL)を、室温で14時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製化合物を、0~10%アンモニア飽和メタノール/DCM溶液で溶出するシリカゲルでのCombi Flashクロマトグラフィによって精製して、375mg(68%収率)の表題化合物を薄黄色の油として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ=3.24(t、J=6.85Hz、2H)、2.67(t、J=7.09Hz、2H)、1.57-1.66(m、2H)、1.40-1.49(m、4H)、0.48-0.59(m、4H)、0.07(s、6H)、0.06(s、6H); MS(ES⁺): m/z=275.00 [M+H]⁺; LCMS: t_R=5.55分。

10

(9H-フルオレン-9-イル)メチル(3-(3-(3-アジドプロピル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1-プロピル)カルバメート [実施例93]:

【化 2 7 1】



20

【0 3 2 6】

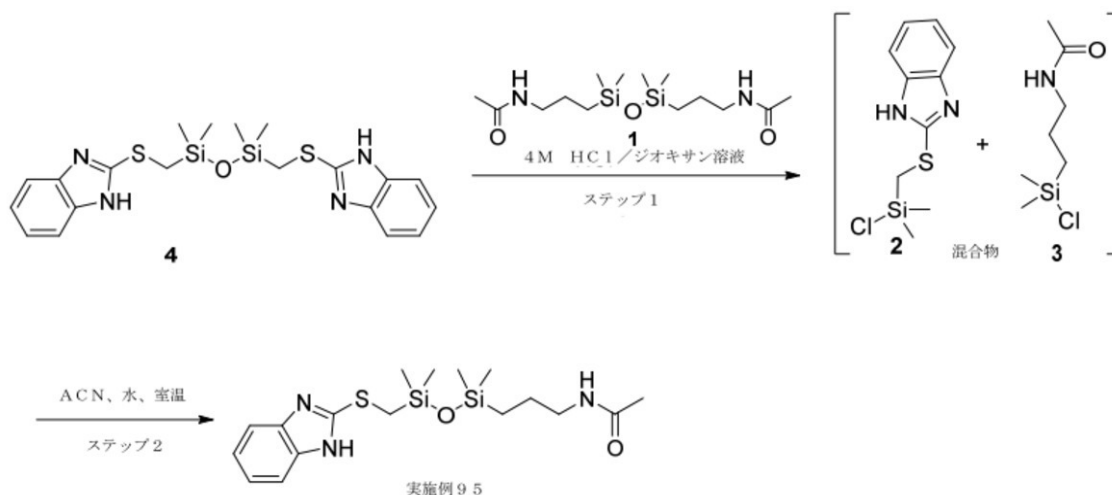
1,3-ビス(3-アジドプロピル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン(1g、3.333mmol)とビス((9H-フルオレン-9-イル)メチル)((1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン-1,3-ジイル)ビス(プロパン-3,1-ジイル))ジカルバメート(2.3g、3.333mmol)との混合物の4M HCl/ジオキサン溶液(50mL)を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体3及び4をもたらした。中間体3と4との混合物をアセトニトリル(20mL)中に溶解させ、続いて水(0.24mL、13.33mmol)及びDIPEA(3.7mL、19.99mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0~70%酢酸エチル/n-ヘキサン溶液で溶出するシリカゲルでのCombi Flashクロマトグラフィによって精製して、1.48g(45%収率)の表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ=7.88(d、J=7.34Hz、2H)、7.67(d、J=7.34Hz、2H)、7.37-7.45(m、2H)、7.24-7.35(m、3H)、4.28(d、J=6.85Hz、2H)、4.20(d、J=6.85Hz、1H)、3.26(t、J=6.85Hz、2H)、2.94(q、J=6.68Hz、2H)、1.48-1.57(m、2H)、1.39(td、J=7.64、15.53Hz、2H)、0.42-0.56(m、4H)、0.04(s、6H)、0.03(s、6H); MS(ES⁺): m/z=497.00 [M+H]⁺; LCMS: t_R=4.58分。

30

40

実施例95:

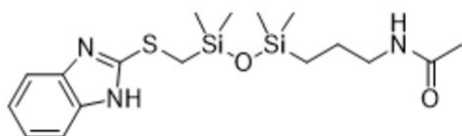
【化 2 7 2】



10

N-（3-（3-（（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）チオ）メチル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン）プロピル）アセトアミド [実施例 9 5]
:

【化 2 7 3】



20

【0 3 2 7】

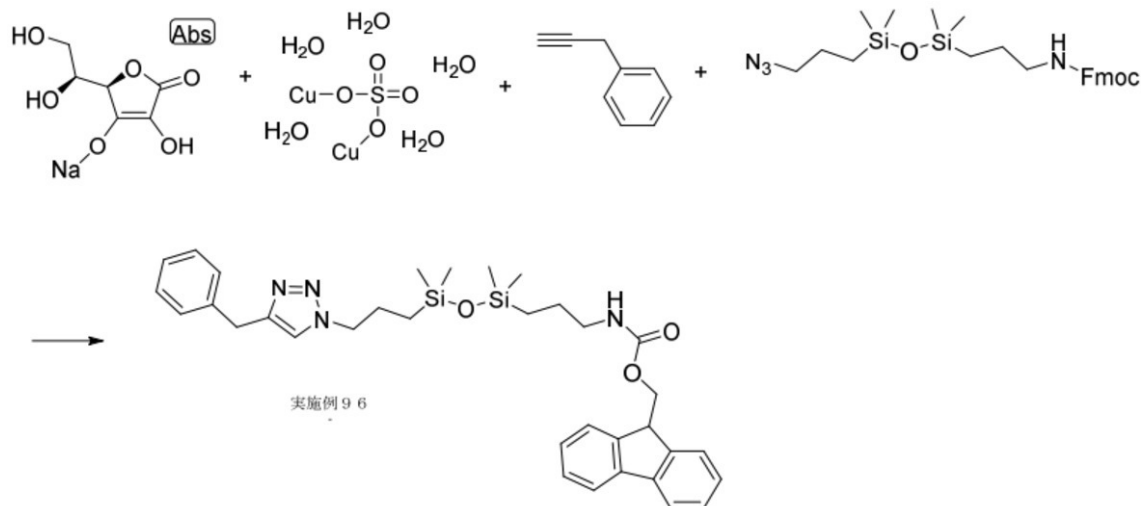
1, 3-ビス（（（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）チオ）メチル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン（250 mg、0.545 mmol）及びN, N'-（（1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン-1, 3-ジイル）ビス（プロパン-3, 1-ジイル））ジアセトアミド 1（181 mg、0.545 mmol）の4M HCl/ジオキサン溶液（20 mL）を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させ、粗製中間体 2 及び 3 をもたらした。中間体 2 と 3 との混合物をアセトニトリル（30 mL）中に溶解させ、続いて水（0.4 mL、2.183 mmol）及びDIPEA（0.6 mL、3.275 mmol）を添加し、室温でもう1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮させて粗製化合物をもたらし、これを、0～5%メタノール/DCM溶液で溶出するシリカゲルでのCombi Flashカラムクロマトグラフィによって精製して、129 mg（30%収率）の表題化合物を無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ=12.45（s、1H）、7.82（br. s、1H）、7.47-7.51（m、1H）、7.32-7.37（m、1H）、7.07-7.13（m、2H）、2.99（q、J=6.85 Hz、2H）、2.57（s、2H）、1.78（s、3H）、1.36-1.46（m、2H）、0.48-0.54（m、2H）、0.20（s、6H）、0.09（s、6H）；MS（ES⁺）：m/z=239.00 モノマー [M+H]⁺；LCMS：t_R=1.65 分。

30

40

実施例 9 6：

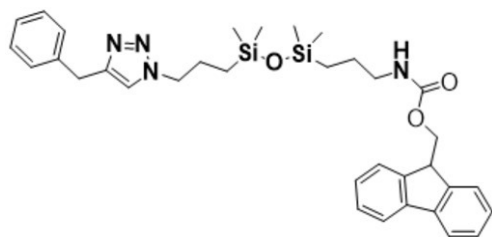
【化 2 7 4】



10

(9H-フルオレン-9-イル)メチル(3-(3-(3-(4-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロピル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサンイル)プロピル)カルバメート [実施例 9 6] :

【化 2 7 5】



20

【0 3 2 8】

エッペンドルフバイアルに、DMF (171 μ L) を、(9H-フルオレン-9-イル)メチル(3-(3-(3-アジドプロピル)-1,1,3,3-テトラメチルジシロキサンイル)プロピル)カルバメート (17 mg、0.034 mmol) と、3-フェニル-1-プロピン (5.11 mL、0.041 mmol) との混合物に添加した。両方の反応物質を溶解させるために、さらなるDMF (171 mL) を添加した。このバイアルを窒素ガスでパージし、蓋をし、5分間超音波処理した。アスコルビン酸ナトリウム (100 mM水溶液、68.4 μ L、6.84 μ mol) の水溶液 (171 μ L) を添加し、続いて、硫酸銅五水和物 (100 mM水溶液、34.2 μ L、3.42 μ mol) の水溶液 (171 μ L) を添加した。このバイアルを窒素ガスでパージし、蓋をし、5分間超音波処理し、室温にてシェーカーで撹拌した。黄色の懸濁液が形成され、5分後、反応物を水でクエンチした。この生成物をEtOAc (3 $\times$ 15 mL) で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ガラスウールのプラグで濾過し、真空中で濃縮させた。この粗製物は、70:30~30:70のHex:EtOAcで溶出するシリカゲル [ISCO Combi-Flash、4 gカートリッジ] でのカラムクロマトグラフィ (固体充填) による精製であり、8 mg (38.1%収率) の表題化合物を無色の油として得た。LCMS (ESI+)、3分運転、20~90%勾配、保持時間=2.45 m/z=613.51 [M+1]⁺。 ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 0.05 (d、J=2.78 Hz、10H) 0.19 (br d、J=2.53 Hz、1H) 0.44-0.55 (m、4H) 0.80-0.97 (m、1H) 1.13-1.38 (m、2H) 1.40-1.54 (m、2H) 1.58 (s、6H) 1.71-1.97 (m、3H) 2.06 (s、1H) 3.16 (q、J=6.57 Hz、2H) 4.09 (s、2H) 4.17-4.32 (m、3H) 4.40 (d、J=7.07 Hz、2H) 5.06 (br s、1H) 7.14 (s、1H) 7.19-7.34 (m、7H) 7.40 (t、

30

40

50

$J = 7.33 \text{ Hz}$ 、 2 H) $7.53 - 7.68 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$ $7.77 \text{ (d, } J = 7.58 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ 、 $\text{MS (ES}^+ \text{)} : m/z = [M+2] / 2 = 1058.1$ 、 $[M+3] / 3 = 705.8$; $\text{LCMS} : t_R = 1.57 \text{ 分}$ [polar_3min_0_1500]

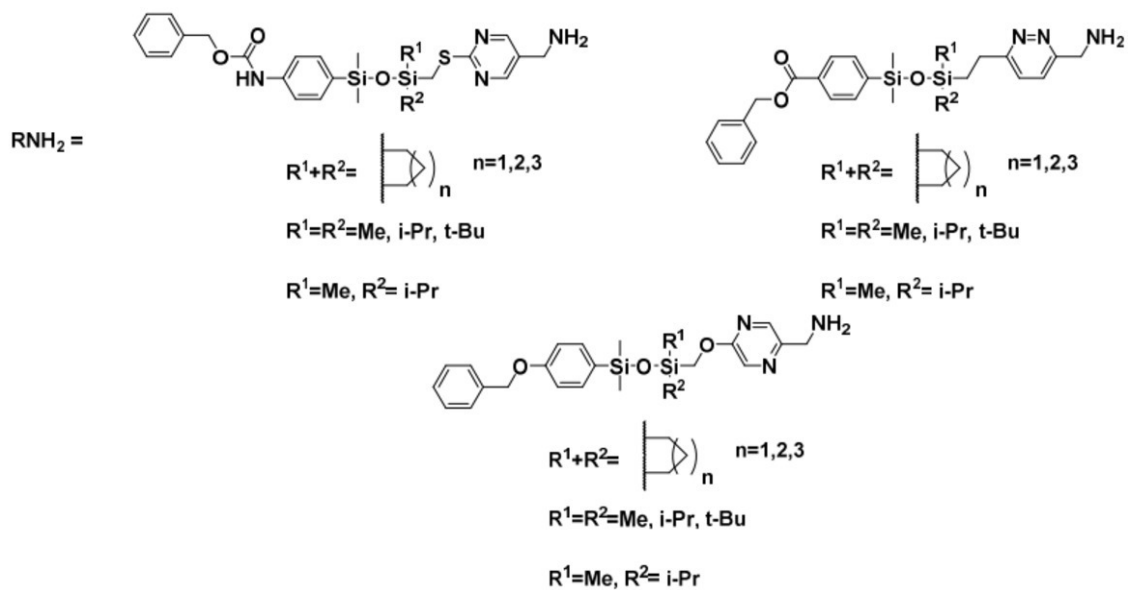
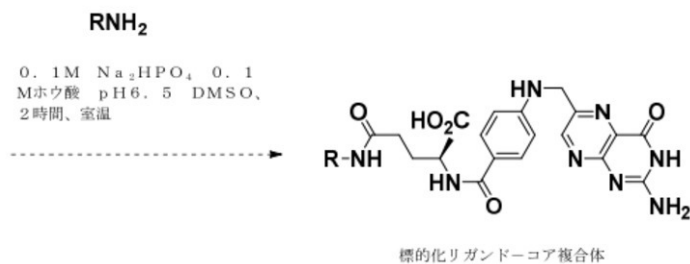
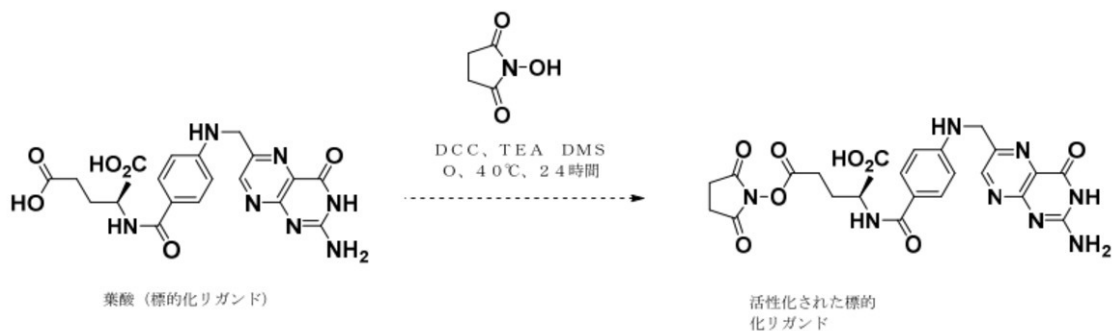
実施例 97 : 複合体の合成 :

【0329】

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

【化276】

スキーム 1。

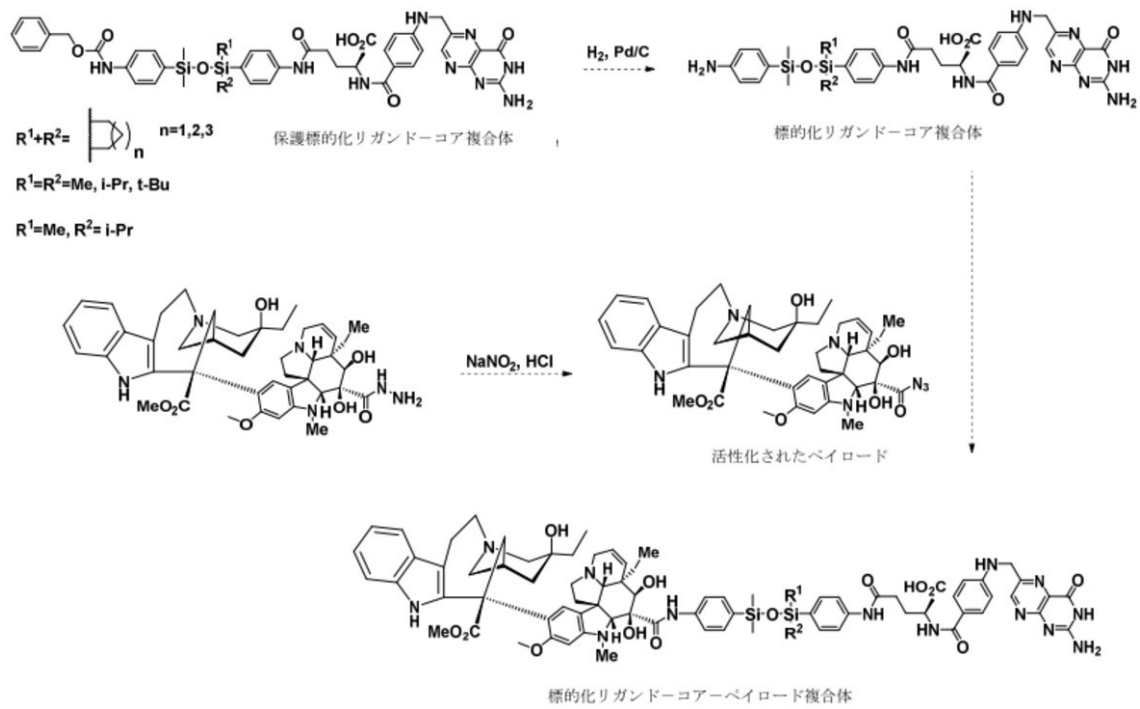


【0330】

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

【化 2 7 7】

スキーム 2。



10

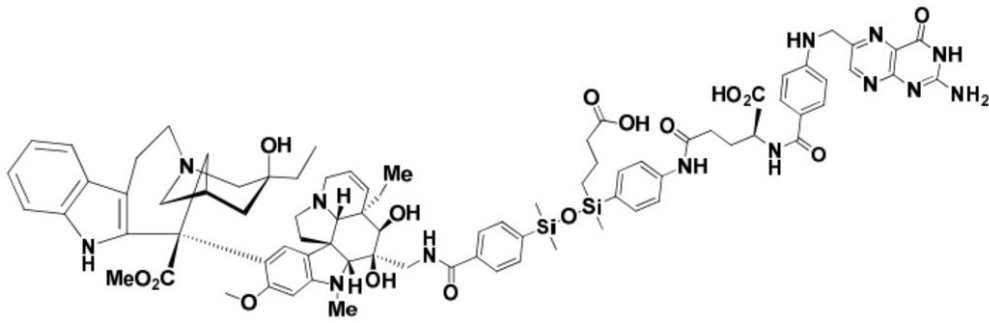
20

実施例 98：ビンブラスチン-葉酸複合体：

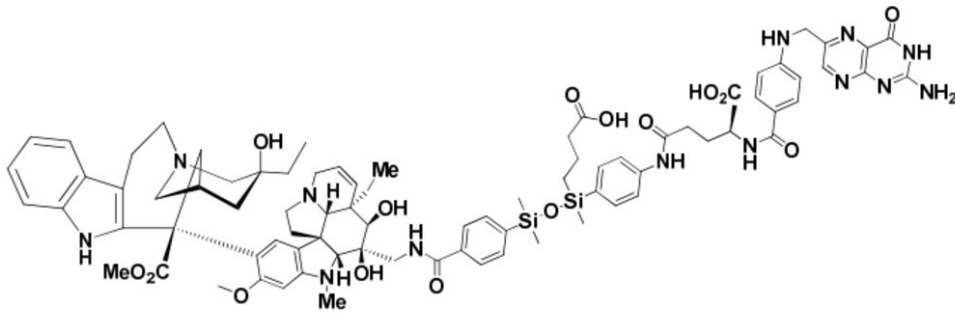
【0331】

ビンブラスチンペイロード及び葉酸標的化部分を有するシロキサン複合体は、実施例 97 に記載の経路に従って合成される。

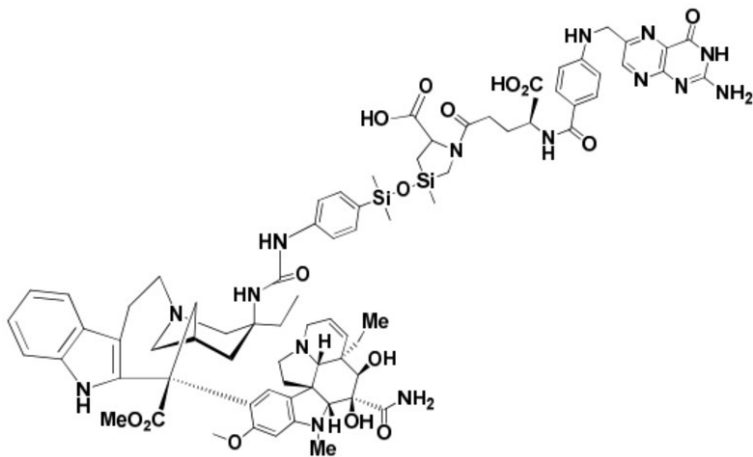
【化 2 7 8】



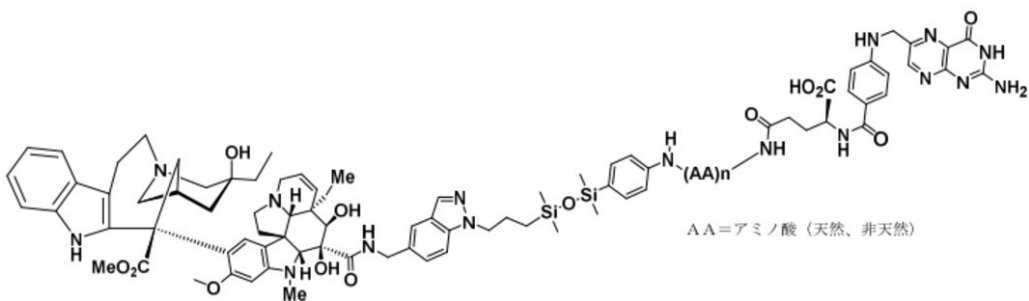
10



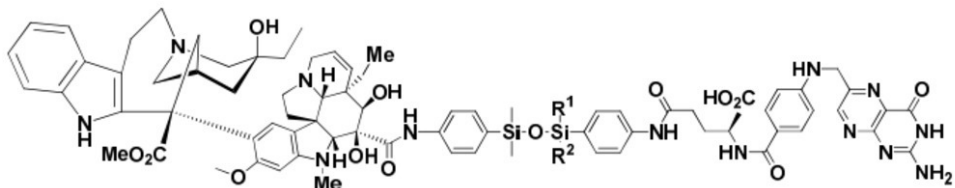
20



30



40



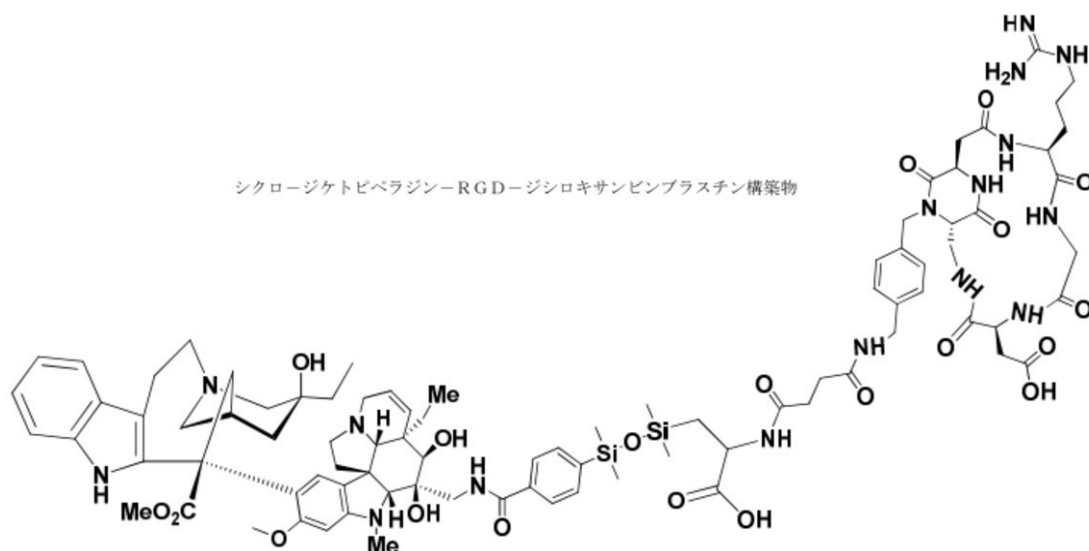
実施例 99：ビンブラスチン-アルギニルグリシルアスパラギン酸（ビンブラスチン-RGD）複合体：

【0332】

ビンブラスチンペイロード及びRGD標的化部分を有するシロキサン複合体は、実施例 97に記載の経路に従って合成される。

50

【化 2 7 9】



10

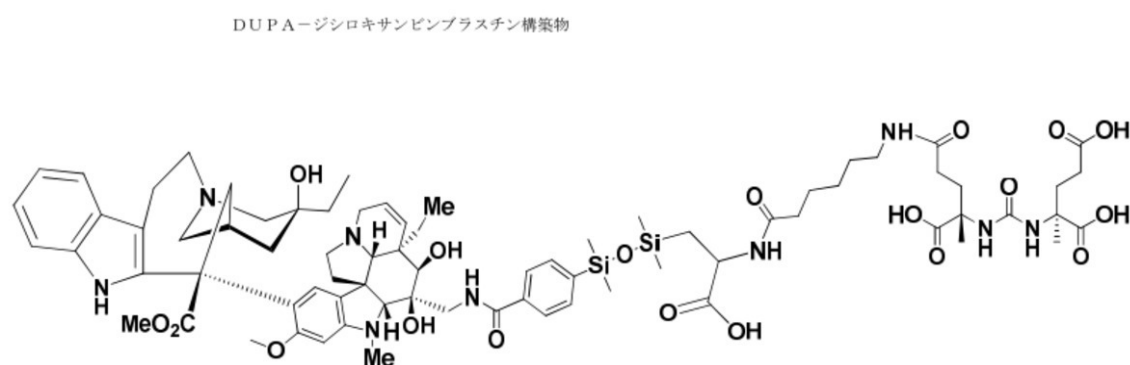
実施例 100：ビンブラスチン-2-[3-(1,3-ジカルボキシプロピル)ウレイド]
ペンタン二酸（ビンブラスチン-DUPA）複合体：

【0333】

ビンブラスチンペイロード及びDUPA標的化部分を有するシロキサン複合体は、実施
例 97 に記載の経路に従って合成される。

20

【化 2 8 0】



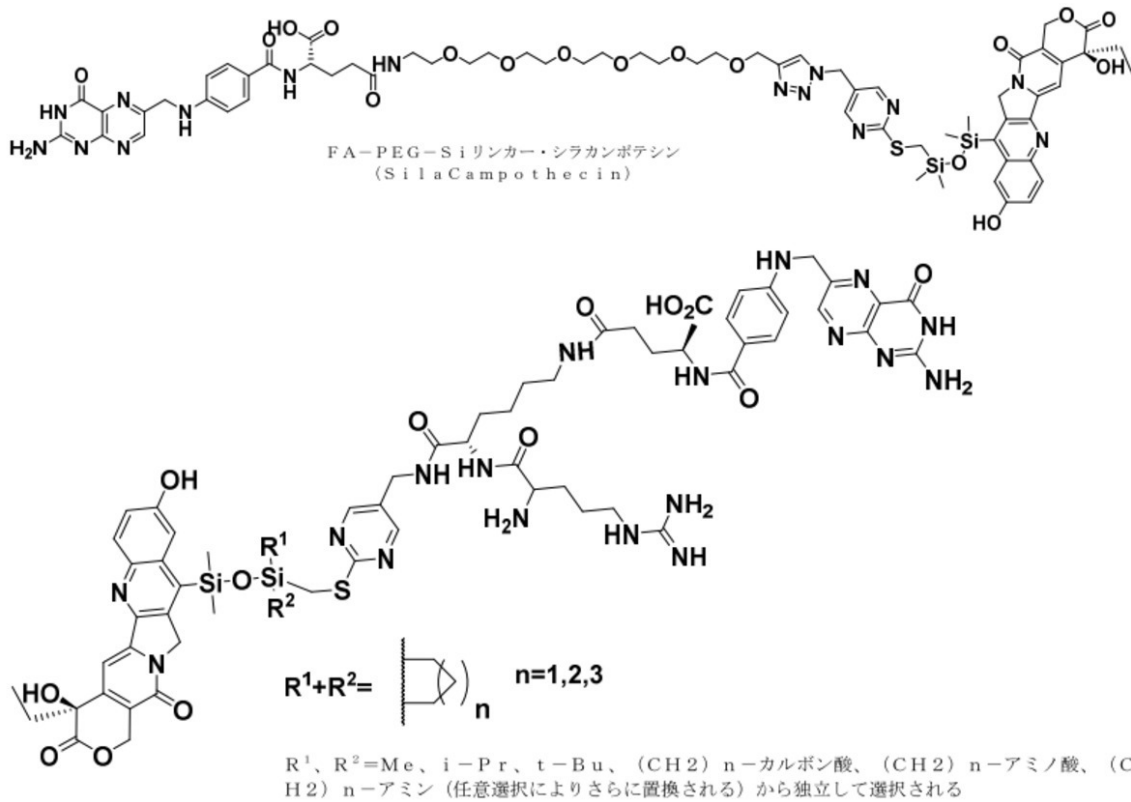
30

実施例 101：カンプトテシン-葉酸複合体：

【0334】

カンプトテシンペイロード及び葉酸標的化部分を有するシロキサン複合体は、実施例 9
7 に記載の経路に従って合成される。

【化 2 8 1】

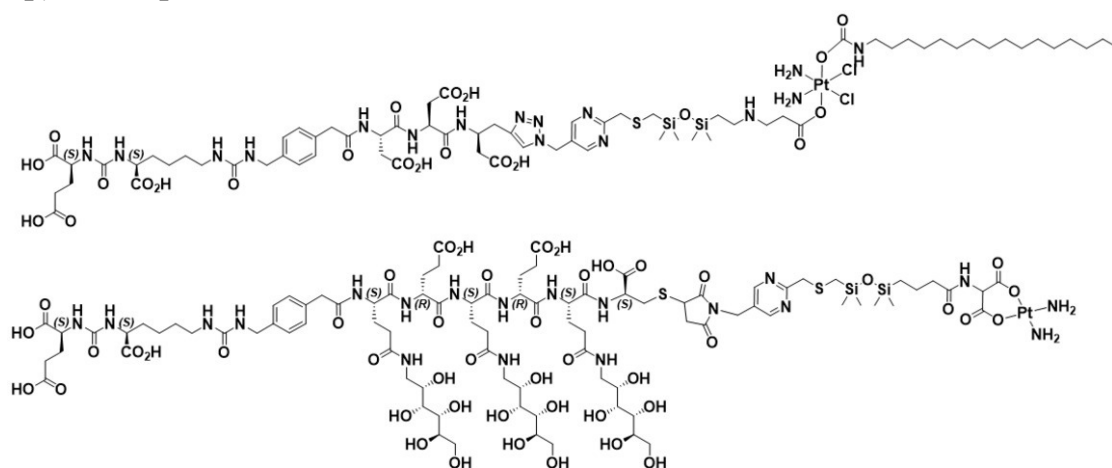


実施例 102：白金（I I）－葉酸複合体及び白金（I V）－DUPA酸複合体：

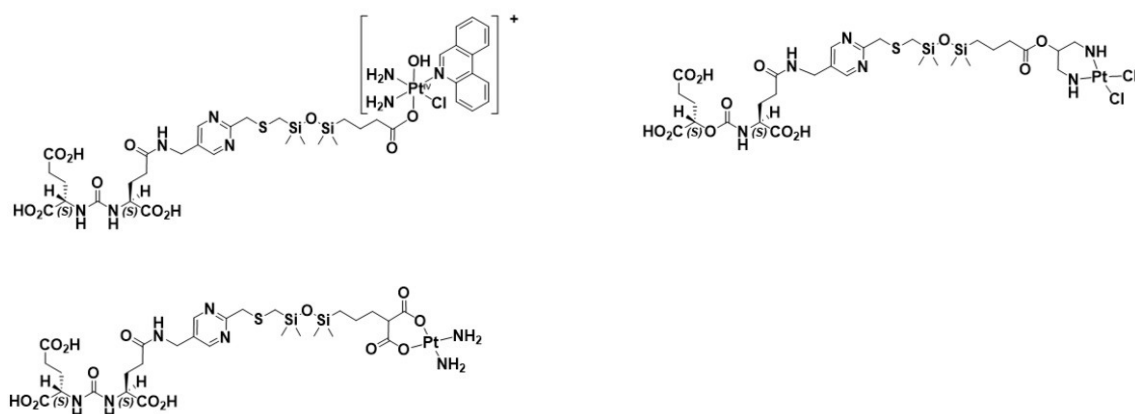
【0335】

白金（I I）及び白金（I V）ペイロードならびにDUPA標的化部分を有するシロキサン複合体は、実施例 97に記載の経路に従って合成される。これらの複合体を以下に図示する。

【化 2 8 2】



10



20

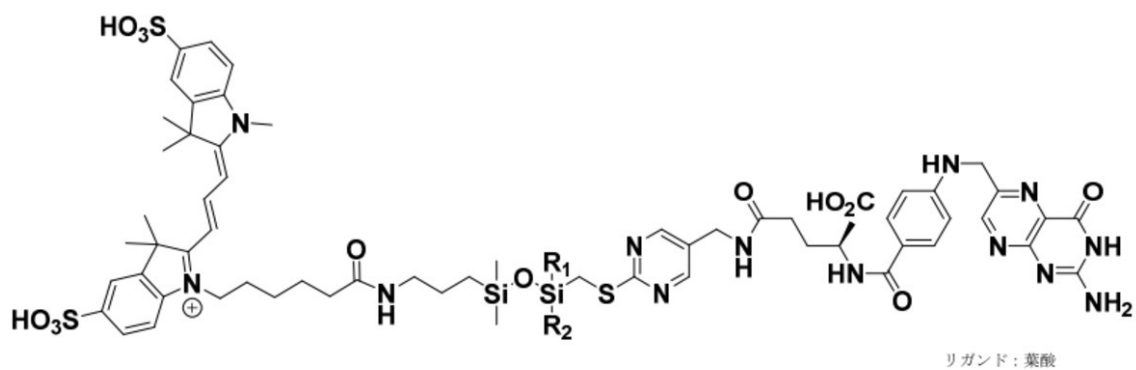
実施例 103：フルオロフォア／クエンチャー・葉酸複合体：

【0336】

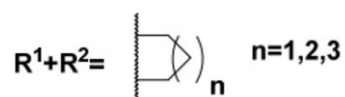
フルオロフォア (fluorophore) / クエンチャーペイロード及び葉酸標的化部分を有するシロキサン複合体は、実施例 97 に記載の経路に従って合成される。これらの複合体を以下に図示する。

30

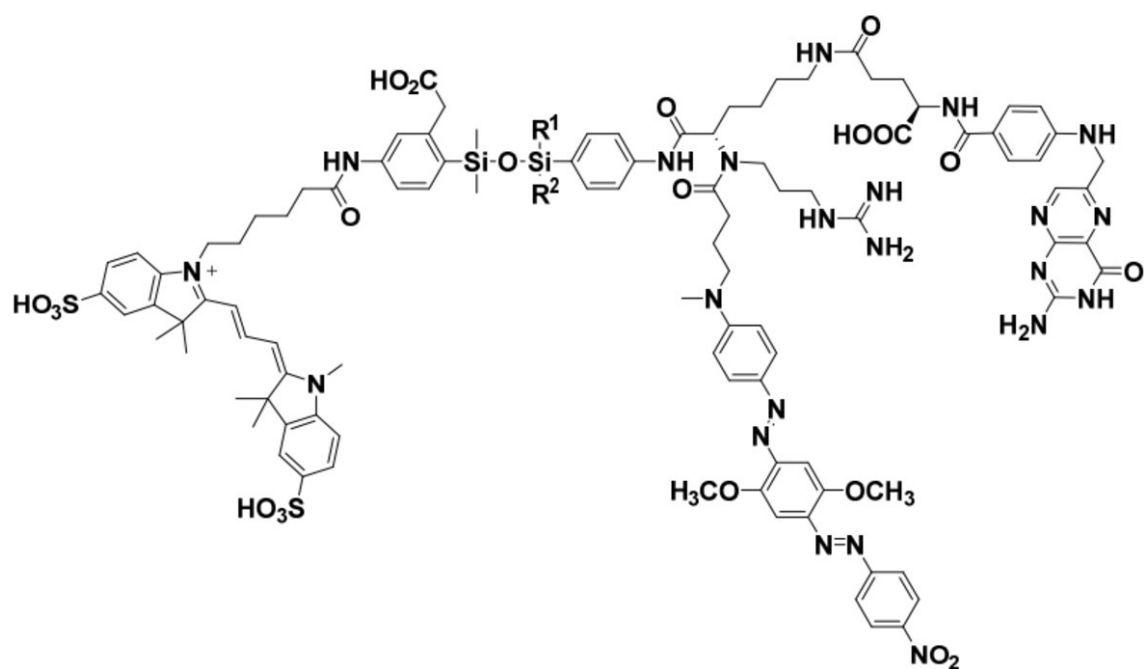
【化 2 8 3】



10



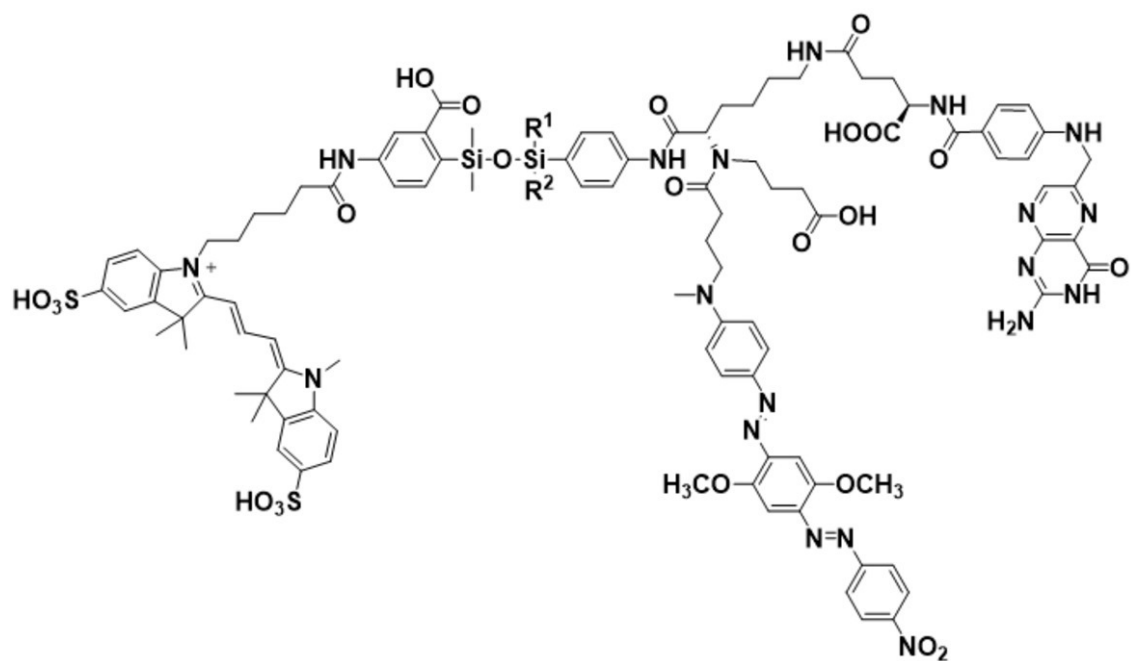
R^1 、 R^2 =Me、i-Pr、t-Bu、 $(CH_2)_n$ -カルボン酸、 $(CH_2)_n$ -アミノ酸、 $(CH_2)_n$ -アミン (任意選択によりさらに置換される) から独立して選択される



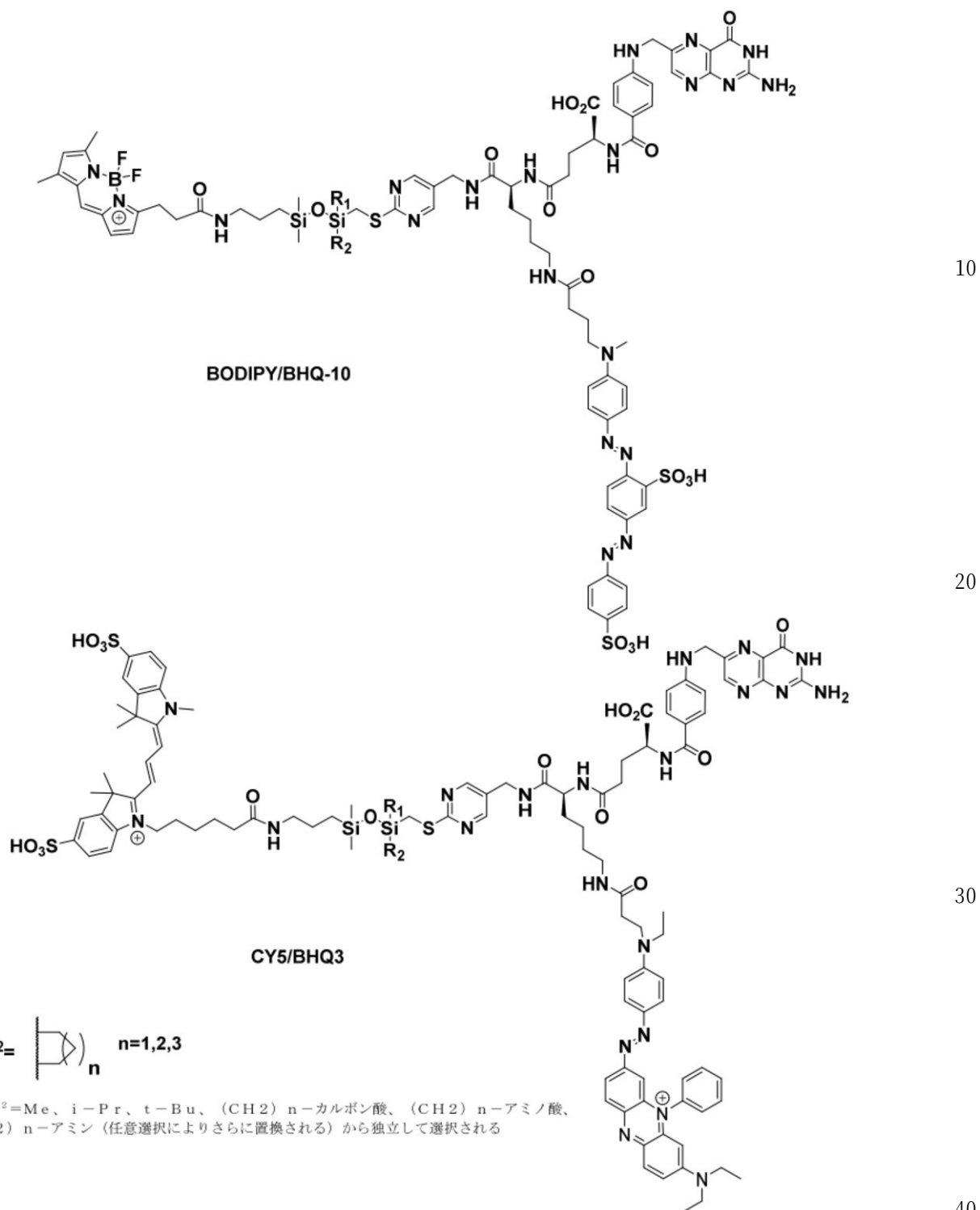
20

30

【化 2 8 4】



【化 2 8 5】

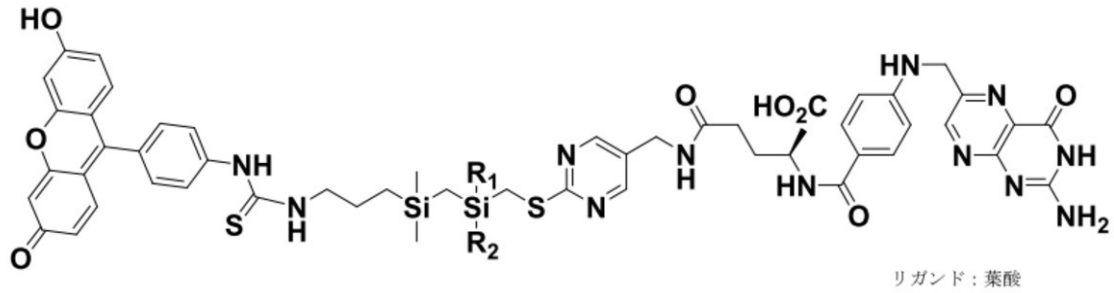


実施例 104：フルオレセインー葉酸複合体：

【0337】

フルオレセインペイロード及び葉酸標的化部分を有するシロキサン複合体は、実施例 97 に記載の経路に従って合成される。これらの複合体を以下に図示する。

【化 2 8 6】



10



$R^1, R^2 = \text{Me}, i\text{-Pr}, t\text{-Bu}, (\text{CH}_2)_n\text{-カルボン酸}, (\text{CH}_2)_n\text{-アミノ酸}, (\text{CH}_2)_n\text{-アミン}$ (任意選択によりさらに置換される) から独立して選択される

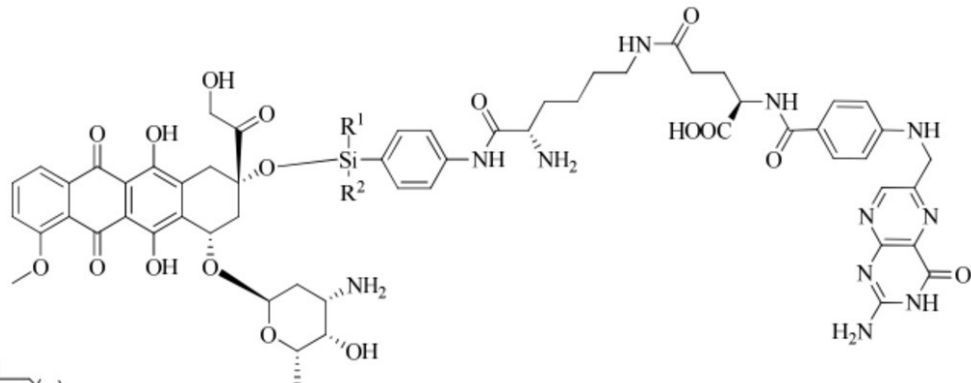
実施例 105：シリルジエーテル及びシリルモノエーテル複合体：

【0 3 3 8】

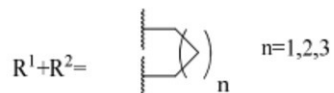
ペイロード及び標的化部分を有するシリルジエーテルならびにシリルモノエーテル複合体は、実施例 97 に記載の経路に従って合成される。これらの複合体を以下に図示する。

20

【化 2 8 7】

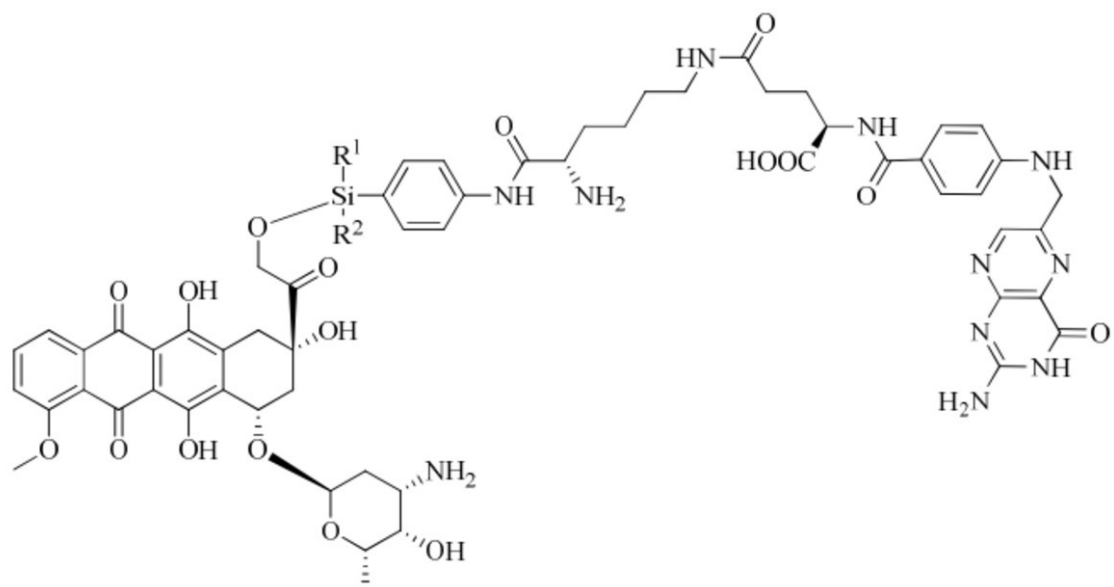


30

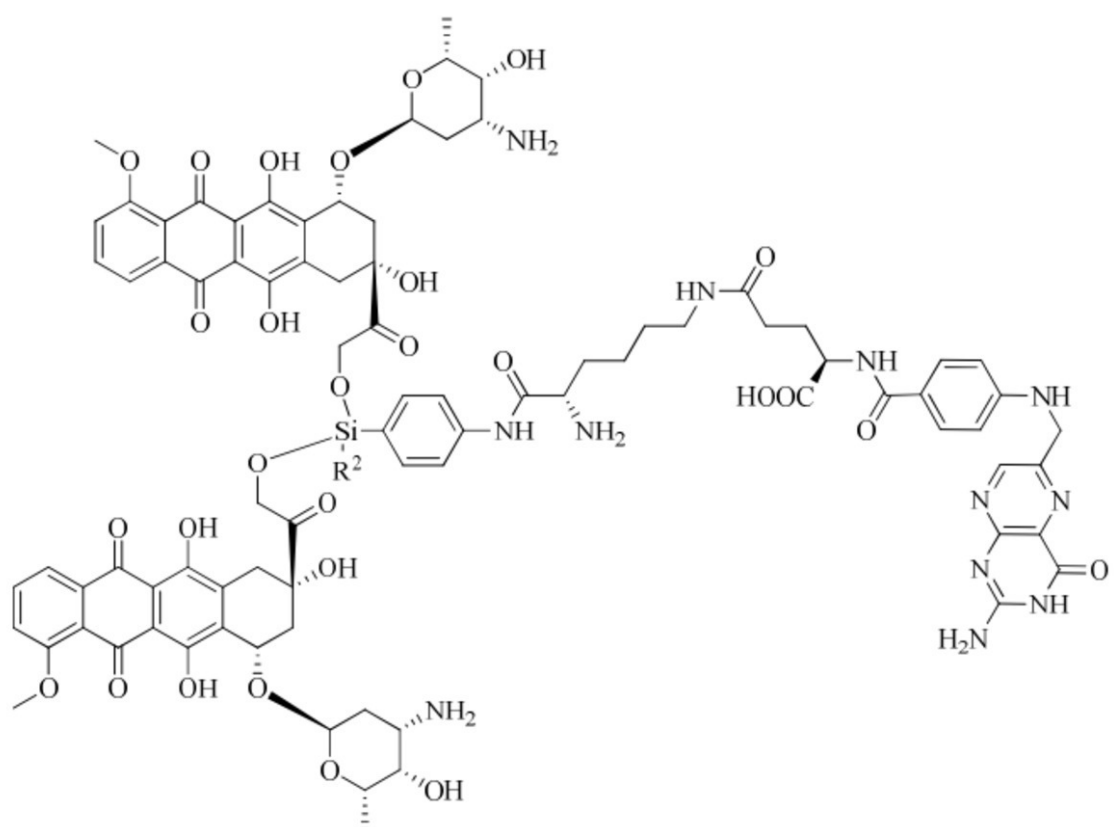


$R^1, R^2 = \text{Me}, i\text{-Pr}, t\text{-Bu}, (\text{CH}_2)_n\text{-カルボン酸}, (\text{CH}_2)_n\text{-アミノ酸}, (\text{CH}_2)_n\text{-アミン}$ (任意選択によりさらに置換される) から独立して選択される

【化 2 8 8】



10



20

30

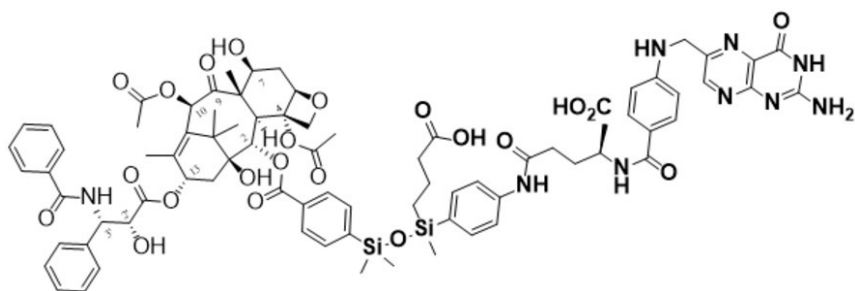
実施例 106：パクリタキセル-葉酸複合体：

40

【0339】

パクリタキセルペイロード及び葉酸標的化部分を有するシロキサン複合体は、実施例 97 に記載の経路に従って合成される。これらの複合体を以下に図示する。

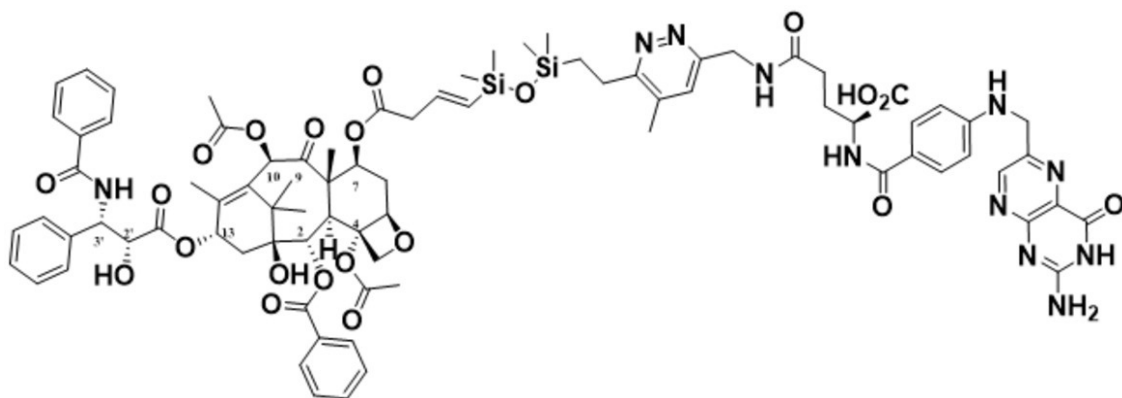
【化 2 8 9】



(パクリタキセル C 2 位における結合)

10

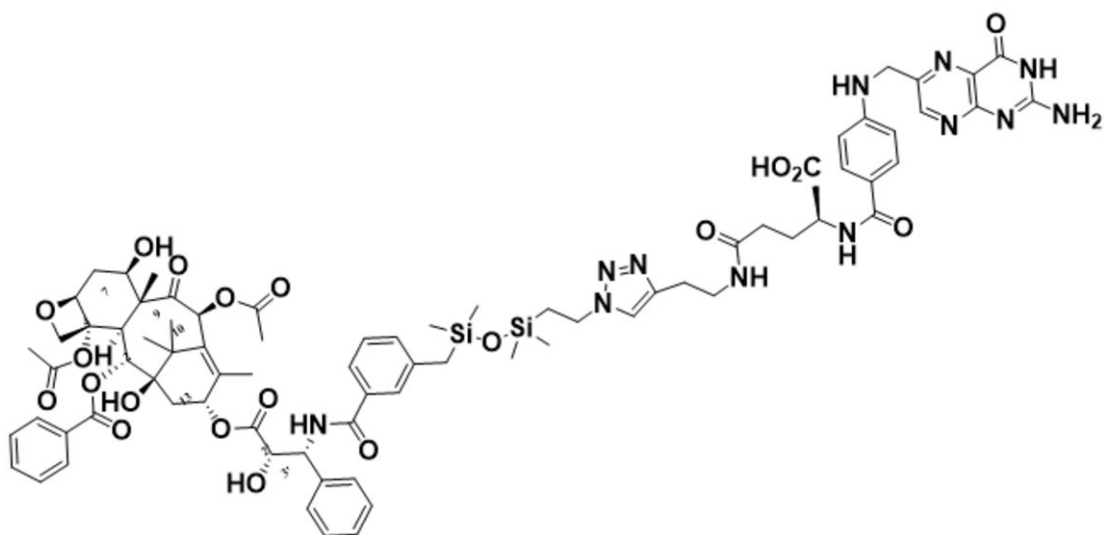
【化 2 9 0】



(パクリタキセル C 7 位における結合)

20

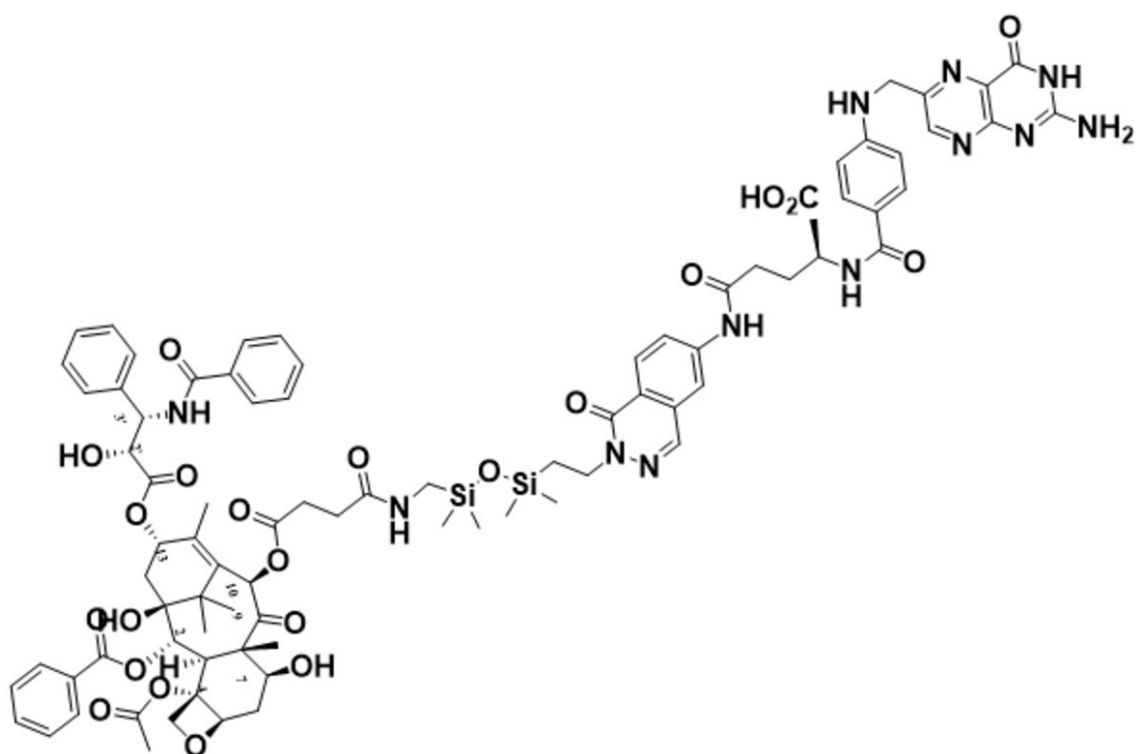
【化 2 9 1】



(パクリタキセル C 3 ' 位における結合)

30

【化 2 9 2】

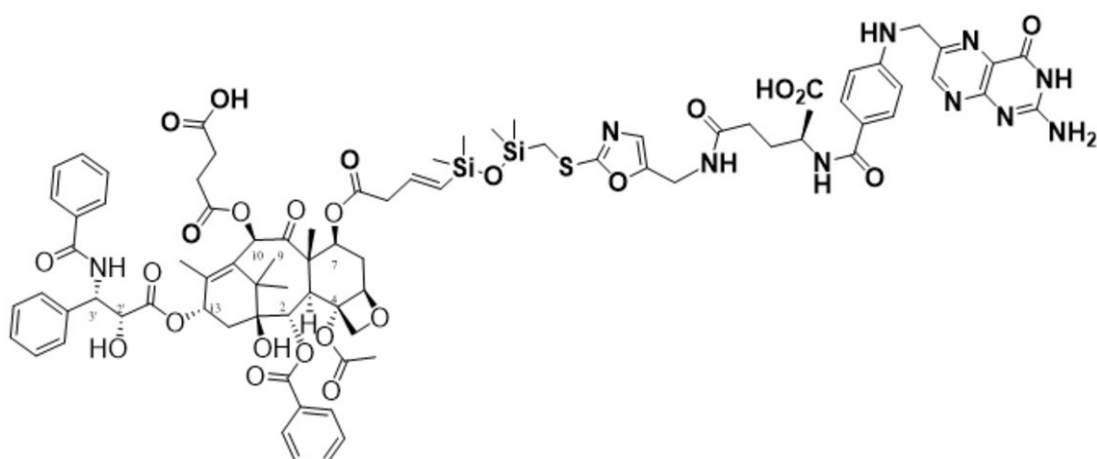


10

20

(パクリタキセル C 10 位における結合)

【化 2 9 3】



30

(パクリタキセル C 7 位における結合及びパクリタキセル C 10 位における修飾を有する C 10 / C 7 ハイブリッド)。

実施例 107：加水分解研究：

【0340】

表 1 は、シリコンリンカー構築物及び複合体の代表的な加水分解データを示す。

40

【0341】

表 1.

化合物	pH 7.4 における T1/2 (分)	pH 5.0 における T1/2 (分)	コメント
実施例 1	> 1 4 4 0	1 0 0	a
実施例 7	> 1 4 4 0	2 0	a
実施例 8	1 4 4 0	5	a
実施例 9	2 4 0 0	2 5	a
実施例 10	3 5	3 5	a
実施例 15	> 2 4 0	2 5	a
実施例 27	> 1 2 0	1 2	a
実施例 28	ND	> 1 2 0	a
実施例 31	ND	3 0	a
実施例 34	> 1 2 0	2	a
実施例 79	> 1 0 8 0	1 0 0	a
実施例 62	> 1 8 0	2 0	b
実施例 63	> 1 0 8 0	6 0	b
実施例 69	> 3 6 0	2 4 0	b
実施例 73	> 1 0 8 0	1 0 8 0	b
実施例 80	1 4 4 0	4 5	b
実施例 81	1 4 4 0	3 5	b
実施例 82	> 1 4 4 0	6 0	a
実施例 83	> 1 4 4 0	NA	a

^a 水UPLC/MSを使用して2% DMSOを含むHEPES緩衝液中で37℃において行われた実験。

^b 水UPLC/MSを使用して2% DMSOを含むHEPES緩衝液中で20℃において行われた実験。

【0342】

実施例 108：エンドサイトーシス及びSi-O開裂を実証する撮像研究：

上に示した実施例 79 は、葉酸受容体標的化リガンドと、スパーサ部分と、シロキサンコアと、シロキサンコアのいずれかの側に位置する2つの異なる蛍光色素（BODIPY及びローダミン）とを含有する。葉酸受容体アルファを発現するKB細胞を、葉酸不含培地で培養した。これらの細胞を、50 nMの実施例 79 と共に氷上で30分間インキュベートし、新鮮な培養培地で洗浄し、次に、所望の時間にわたって37℃の培地でインキュベートした。Zeiss LSM 780レーザー走査顕微鏡を用いた共焦点顕微鏡法を使用して、両方の色素の結末を同時に監視した。撮像研究により、赤色及び緑色のシグナルの共局在、ならびに細胞表面上の蛍光色素の重なりによって可視化されているように、 $t = 0$ においてインタクトな実施例 79 が細胞表面上の葉酸受容体に結合したことが明らかとなり、それにより、本シリコン系複合体の葉酸受容体特異的結合が示された。 $t = 30$ 分において、BODIPY及びローダミンの蛍光シグナル、ならびに細胞内部（すなわち、エンドソーム内部）の色素の重なりによって可視化されているように、インタクトな実施例 79 の細胞内へのエンドサイトーシスが観察された。 $t = 30$ 分において、2つの蛍光色素の色分離によって可視化されているように、シロキサンコアの開裂が観察された。

【0343】

実施例 109：細胞データ：

化合物を添加する1日前に、培養下のKB細胞を、10% FBSを含む葉酸塩不含RPMI培地中に5,000細胞/ウェルの密度で、白色透明底の96ウェル組織培養プレ

ート内に播種した。細胞を血球計数器で視覚的に計数し、それに従って希釈して、所望の密度を得た。37℃のインキュベータ内の加湿CO₂雰囲気中で、細胞を24時間インキュベートさせた。消費された培地を吸引し、濃度が0.3～2000nMの範囲であり、かつ最終的なDMSO濃度が0.1%である化合物の3倍段階希釈物を含む、100μLの新鮮な培地を補充した。化合物を含まないブランクウェルも、0.1% DMSOを含む培地で処理した。細胞を2時間インキュベートし、新鮮な培地で4回洗浄した。37℃のインキュベータにおいて、100μLの新鮮な葉酸塩不含RPMI中で、プレートにさらに70時間インキュベートした。70時間の最後に、消費された培地を除去し、新鮮な培地で細胞を1回洗浄し、次に100μLのPBS中に懸濁させた。100μLの構成されたCell titer-glo試薬を各ウェルに加え、製造業者のプロトコルに従ってVICTORプレートリーダーを用いて発光を記録した。

10

【0344】

表2は、シロキサン系複合体のEC50値を示す。

表2.

化合物	EC50
実施例80	約265nM
実施例81	約156nM
実施例82	約193nM

【0345】

表3は、48時間におけるシリコン系複合体での細胞殺滅パーセントを示す。

表3.

化合物	殺滅% (48時間)
実施例80	84
実施例81	86
実施例82	80

20

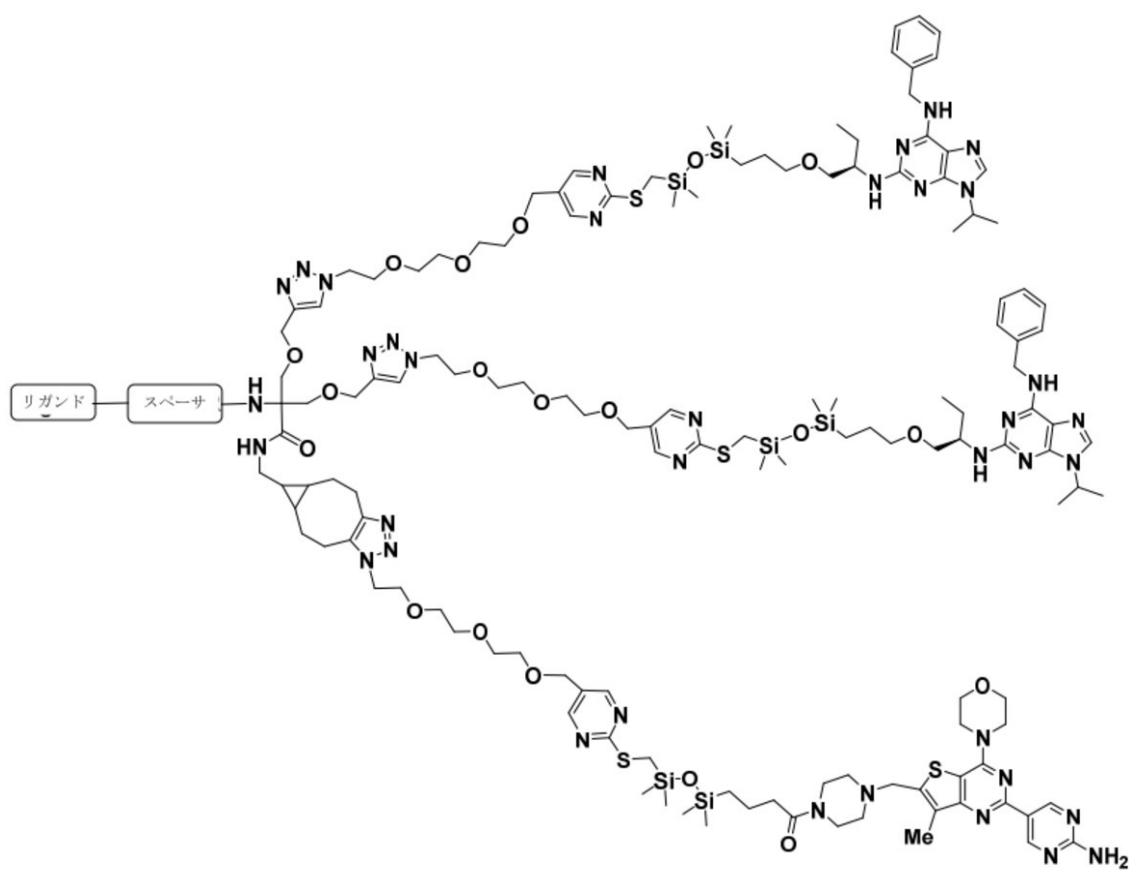
実施例110：合成致死ペイロード複合体 (Synthetic lethal payload combinations)：

【0346】

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

30

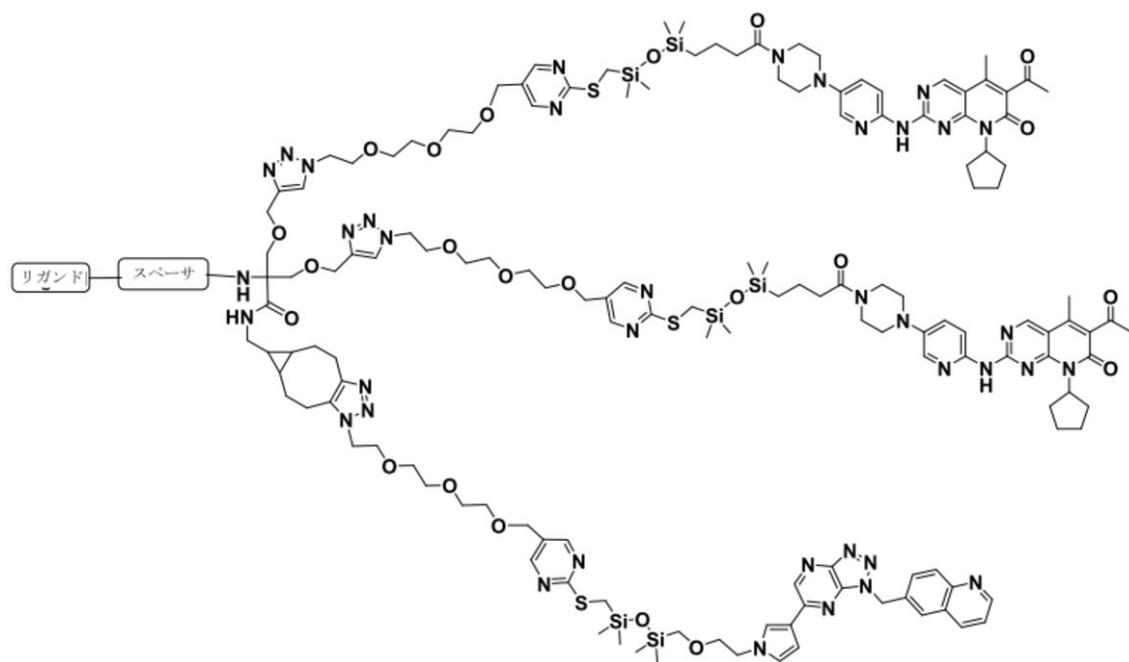
【化 2 9 4】



10

20

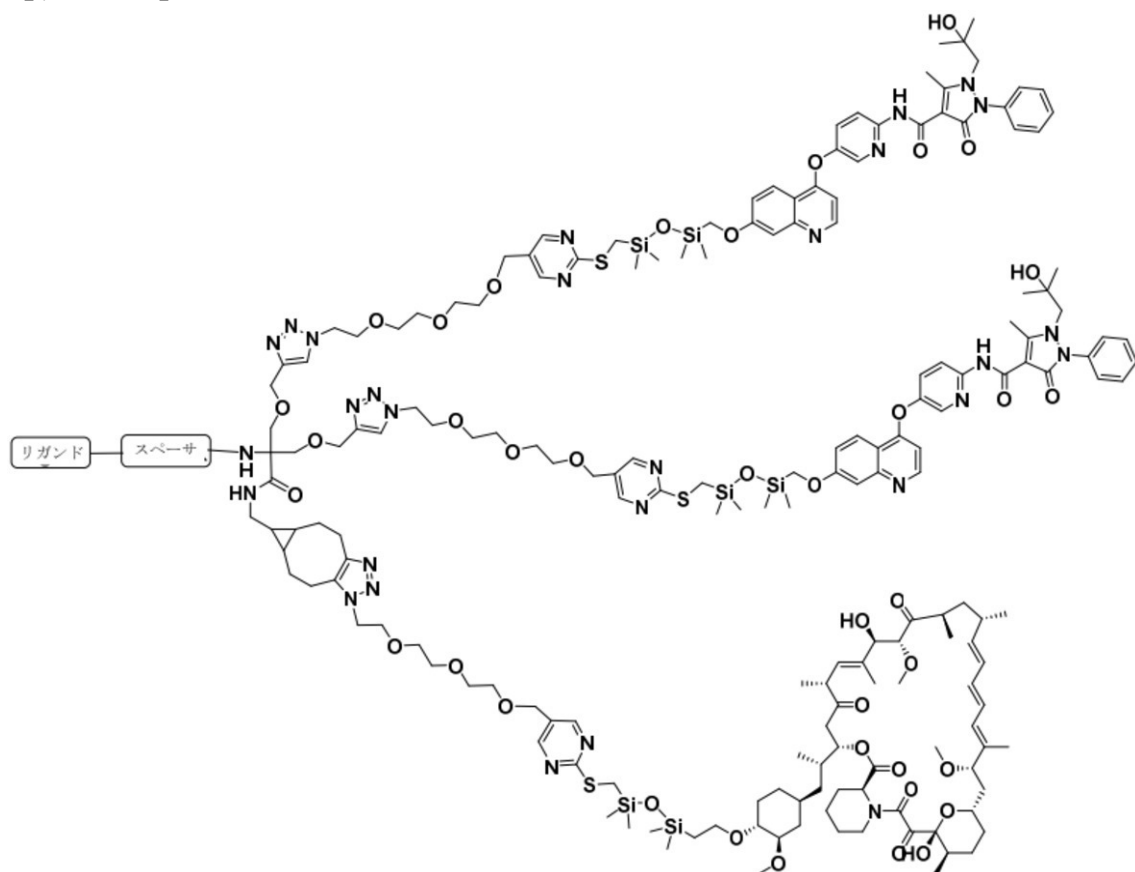
【化 2 9 5】



30

40

【化 2 9 6】



【0 3 4 7】

例えば、標的化リガンドとして葉酸を使用した、合成致死ペイロード複合物の送達によってトリプルネガティブ乳がんを治療するためのシリコン系複合体は、以下のものを含む。

The figure displays the chemical structures of two ligands, 1 and 2, and their corresponding metal-organic frameworks (MOFs), 1 and 2. The ligands are shown as long, flexible chains with various functional groups, including amide, ether, and thioether. The MOFs are shown as 3D frameworks with the ligands acting as linkers between metal nodes.

Ligand 1: A long, flexible chain with a central amide group (NH-CO-NH) and two thioether groups (S-Si). The chain is terminated by a 1,2,3,4,5-pentakisubstituted benzene ring with a fluorine atom and a 1,2,3,4,5-pentakisubstituted benzene ring with a fluorine atom.

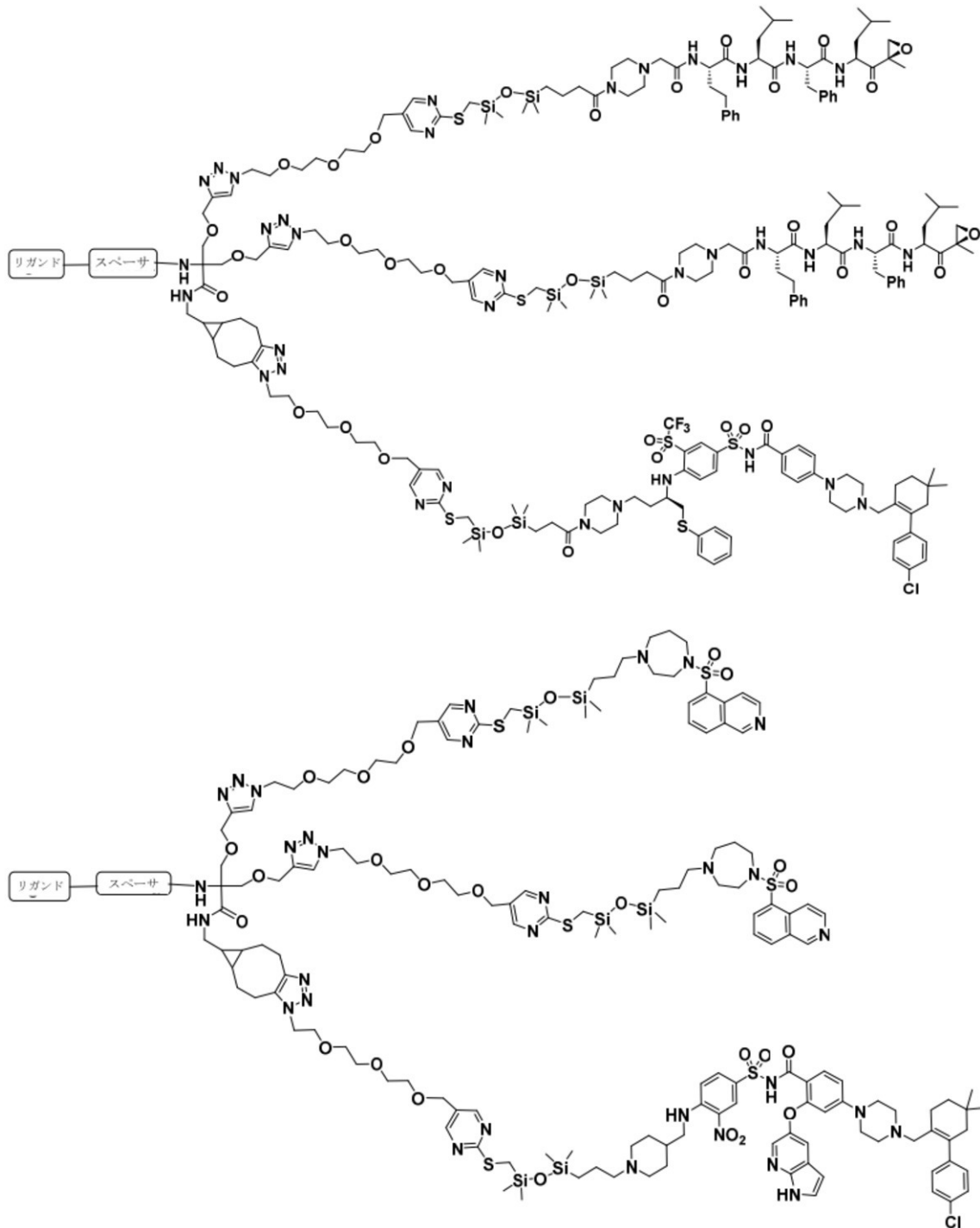
Ligand 2: A long, flexible chain with a central amide group (NH-CO-NH) and two thioether groups (S-Si). The chain is terminated by a 1,2,3,4,5-pentakisubstituted benzene ring with a fluorine atom and a 1,2,3,4,5-pentakisubstituted benzene ring with a fluorine atom.

MOF 1: A 3D framework with the ligands acting as linkers between metal nodes. The framework is composed of metal nodes (represented by circles) and organic linkers (represented by lines).

MOF 2: A 3D framework with the ligands acting as linkers between metal nodes. The framework is composed of metal nodes (represented by circles) and organic linkers (represented by lines).

例えば、EGFR標的化手法によって、変異KRASがんを治療するためのシリコン系複合体は、以下のものを含む。

【化 2 9 8】



10

20

30

【0 3 4 9】

実施例 1 1 1：複数の標的化部分：

40

上記のように、想定される本開示のシリコン系複合体は、細胞表面受容体に結合する標的化部分の数を増加させることによって結合力を増加させるように、複数の標的化部分を含有してもよい。標的化部分は、表 4 の縦列 1 に示される細胞、組織、及び器官に対して標的化される。標的化部分は、表 4 の縦列 2 に示される受容体に結合し、結合する標的化部分は括弧内に示されている。

表 4.

細胞／組織／器官	受容体 [リガンド]
脳	BBBにおける輸送体 [クロロトキシシン]、BBBにおける輸送体 [(PhPr o) ₄]、LRP1 [血管ペプチド]、
腎臓	葉酸受容体 α [葉酸塩]、メガリン [(KKEEE) ₃ K]、メガリン [リゾチーム]、
肝臓	アシアロ糖タンパク質受容体ASGPR [トリス-Ga l N A c]、LDLR [LDL]
骨	ヒドロキシアパタイト [ビスホスホネート]、
肺	デルタ様タンパク質3 D L L 3受容体 [D D L 3抗体]
膀胱	S L I T R K 6 (S L I T R K 6-抗体)
腸管	経口投薬されたシリコン系複合体は、腸内で開裂して、腸管に移動するシラノールを与え、シラノールは腸管内で吸収され活性である。腸管内標的は、末梢限定の μ -オピオイド受容体 [オピオイド P E G-シラノール]、塩素イオンチャネル、グアニジンシクラーゼ受容体 [グアニジンシクラーゼシラノール] であり得る
がん	葉酸受容体 α [葉酸塩]、前立腺特異的膜抗原P S M A [D U P A]、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 受容体 [R G D]、受容体ジストログリカン [ラミニン、アグリニン、ピカチュリン、ビグリカン]、コレシストキニン (c h o l e s c y s t o k i n i n) 受容体C C K R [コレシストキニン拮抗薬]、炭酸脱水酵素IX (C A I X) [炭酸脱水酵素阻害剤]、アンドロゲン受容体 [アンドロゲン拮抗薬]、エストロゲン受容体 [エストロゲン拮抗薬、エストラジオール]、CD206 [ヒト化CD206抗体]、CD44 [ヒアルロン酸、ヒト化CD44抗体]、CD22 [抗CD22一本鎖可変断片s c F v]、CD33 [ヒト化抗CD33抗体]、c M E T受容体 [c M E T阻害剤]、白血病S A I Lにおける表面抗原 [S A I L抗体]、H e r - 2受容体 [H e r c e p t i n]、トランスフェリン受容体T f R [トランスフェリンm A b]、糖タンパク質N M B g p N M B [ヒト化抗g p N M Bモノクローナル抗体]、T r o p - 2 [抗T r o p - 2-抗体]、黄体化ホルモン放出ホルモン受容体 [黄体化ホルモン放出ホルモン]、マトリックスメタロプロテアーゼ2受容体M M P - 2 [クロロトキシシンC T X]、H S P 9 0 [H S P 9 0阻害剤]、ソマトスタチン受容体 (サブタイプ2、3、5) [ソマトスタチン類似体：オクトレオチド、ランレオチド]
関節／滑液	葉酸受容体 α [葉酸塩]、[アルブミン]、CD44 [ヒアルロン酸、ヒト化CD44抗体]、
マクロファージ	CD206 [CD206抗体、M a n o c e p t]、CD44 [ヒアルロン酸、ヒト化CD44抗体]、
樹状細胞	N Y - E S O - 1抗原 [D E C 2 0 5 m A b]、
リンパ系	CD206 [CD206抗体、L y m p h o s e e k]、
筋肉系	O C T N 2輸送体

【0350】

インテグリン受容体に結合するシリコン系複合体は、以下のものを含む。

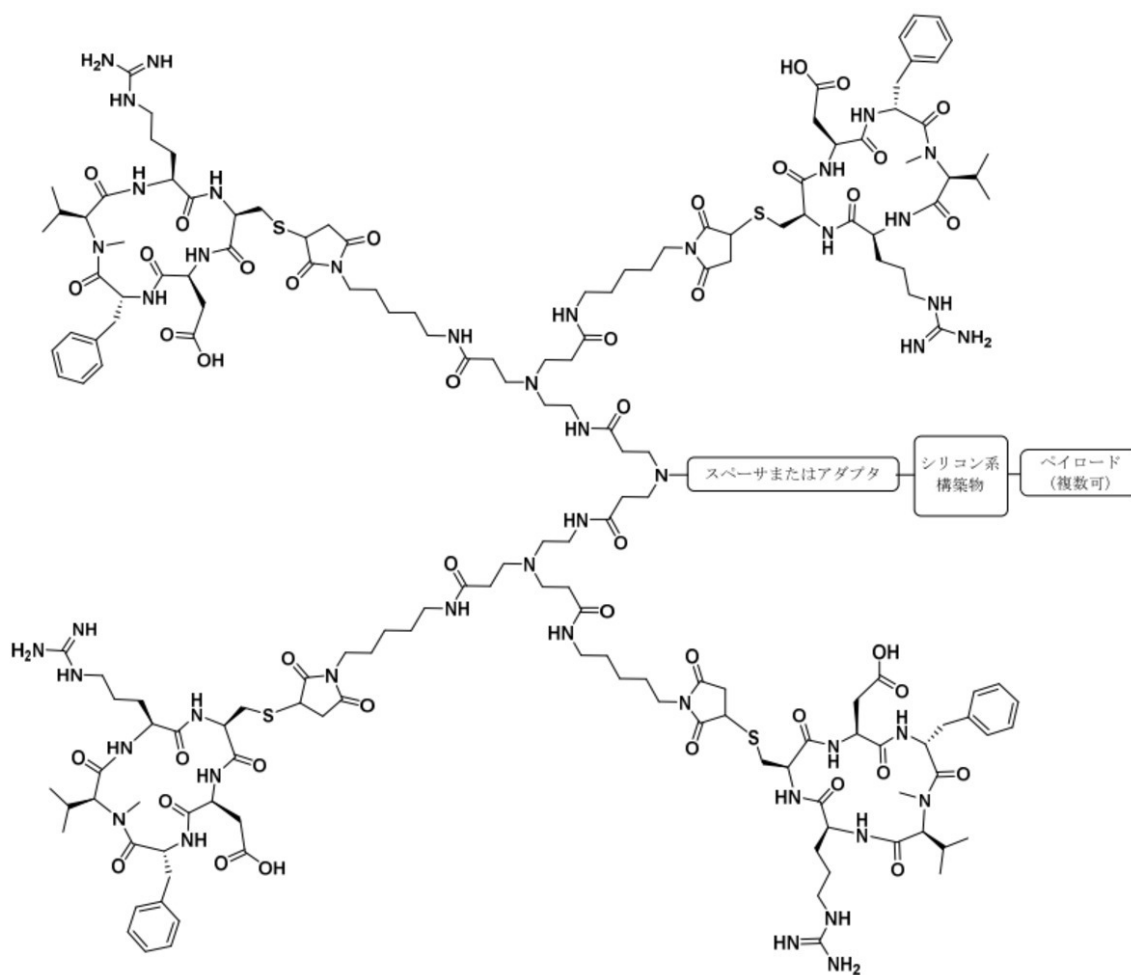
10

20

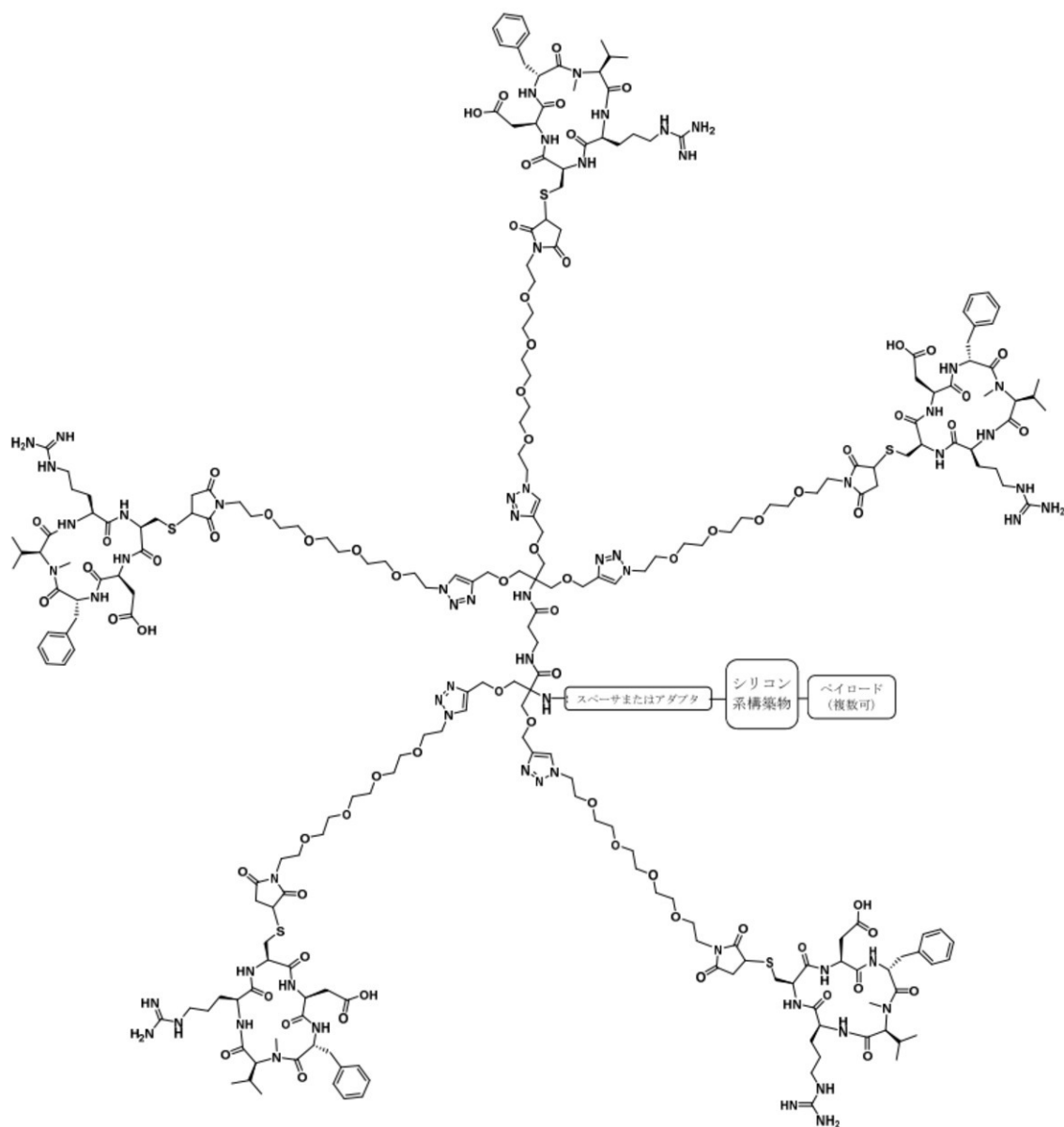
30

40

【化 2 9 9】



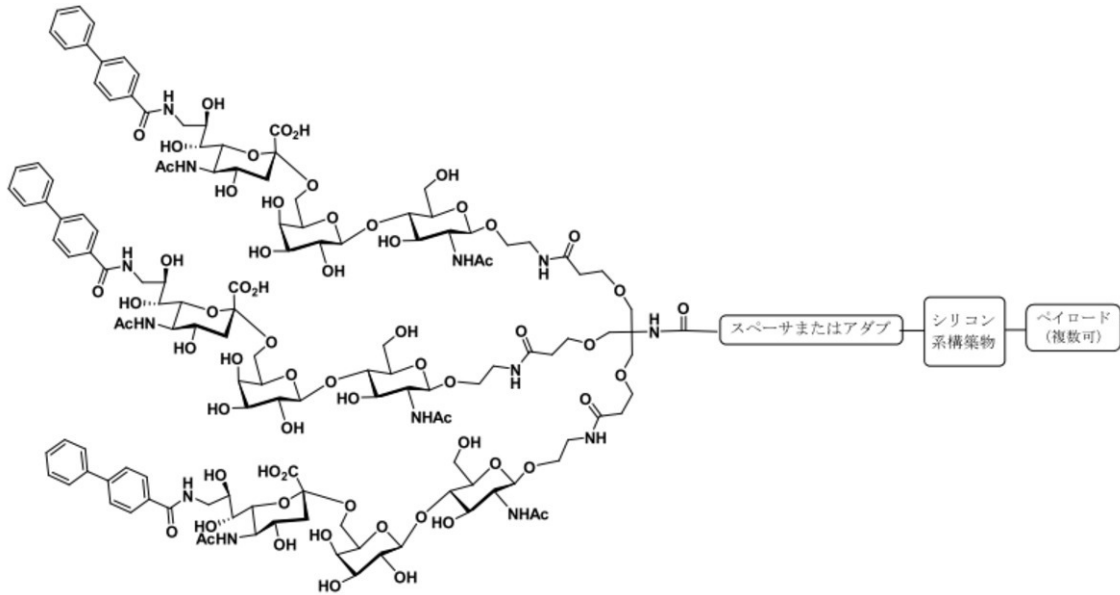
【化 3 0 0】



【 0 3 5 1】

BCRシグナル伝達の制御因子であるCD22受容体 (Siglec-2) に結合する、トリス-BPC-NeuAc α 2-6Gal β 1-4GlcNAc 標的化部分を有するシリコン系複合体は、以下のものを含む。

【化 3 0 1】



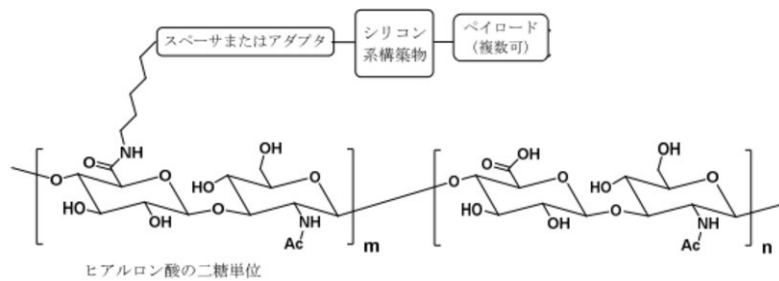
10

【 0 3 5 2】

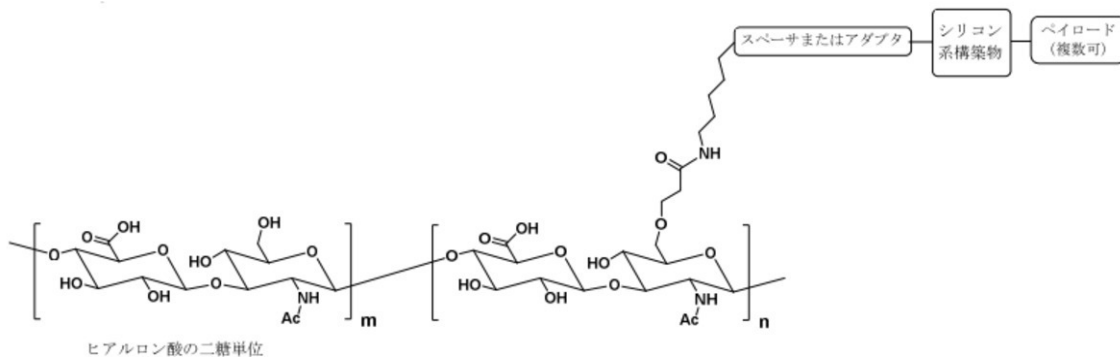
C D 4 4 受容体に結合するヒアルロン酸標的化部分のオリゴマー糖類を有するシリコン系複合体は、以下のものを含む。

20

【化 3 0 2】



ヒアルロン酸の二糖単位



ヒアルロン酸の二糖単位

30

【 0 3 5 3】

葉酸受容体に結合する葉酸塩標的化部分を有するシリコン系複合体は、以下のものを含む。

40

スベーターまたはアダプタ

シリコン系 構築物

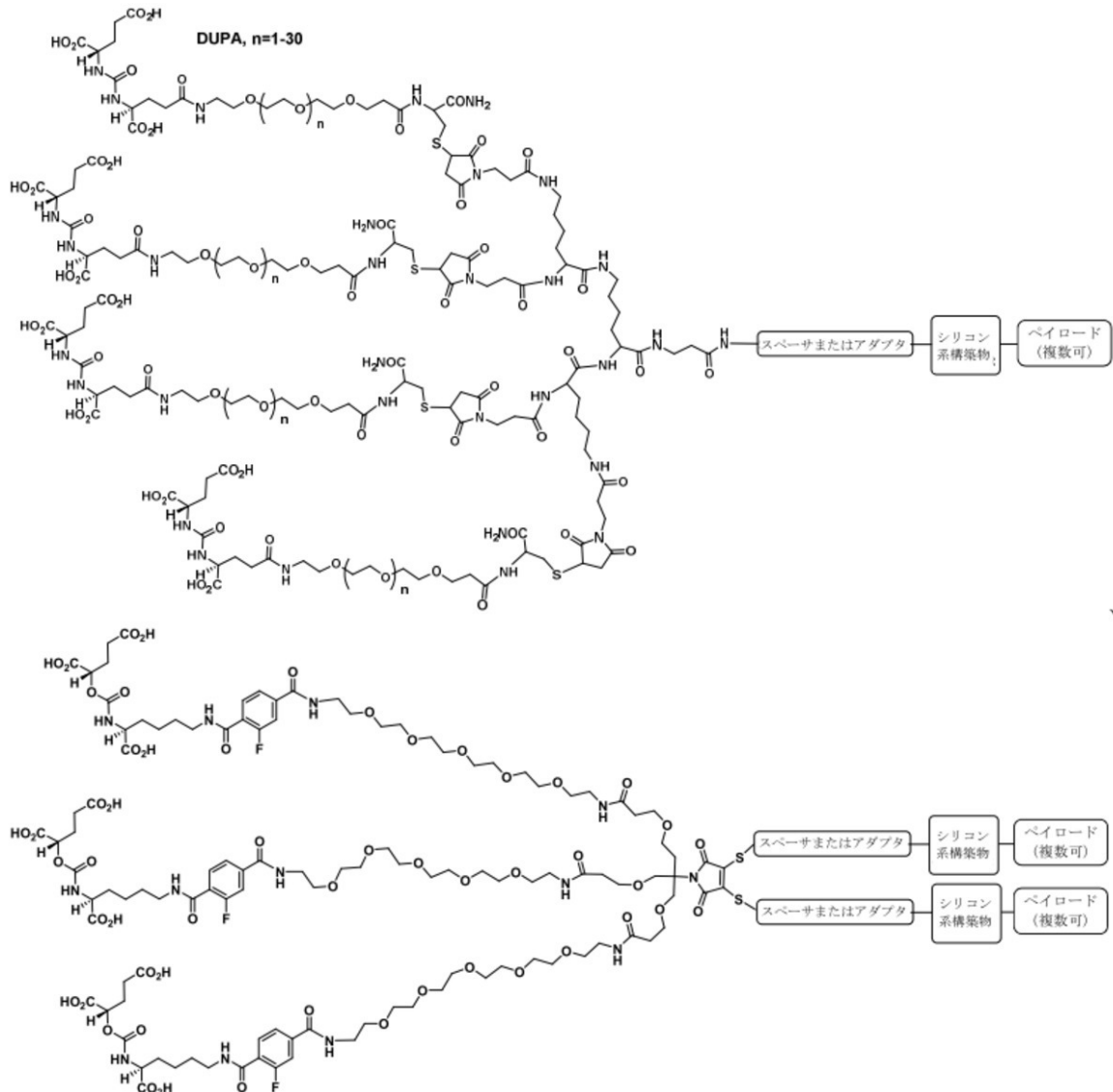
ペイロード (複数可)

[illegible]

PSMA（前立腺特異的膜抗原）に結合する尿素系DUPA標的化部分を有するシリコン系複合体は、以下のものを含む。

40

【化 3 0 4】



10

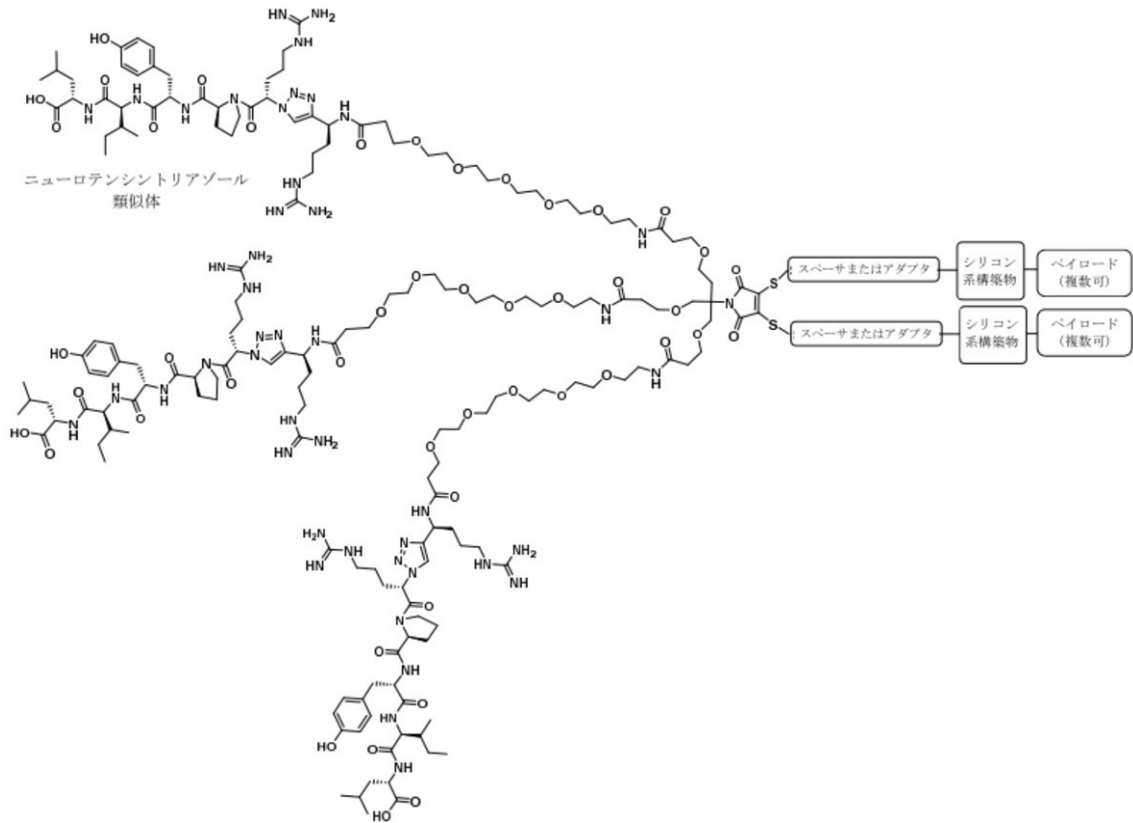
20

30

【 0 3 5 5】

低密度受容体関連タンパク質 1 (LRP1) に結合するニューロテンシン (NT) トリアゾール類似体を有するシリコン系複合体は、以下のものを含む。

【化 3 0 5】



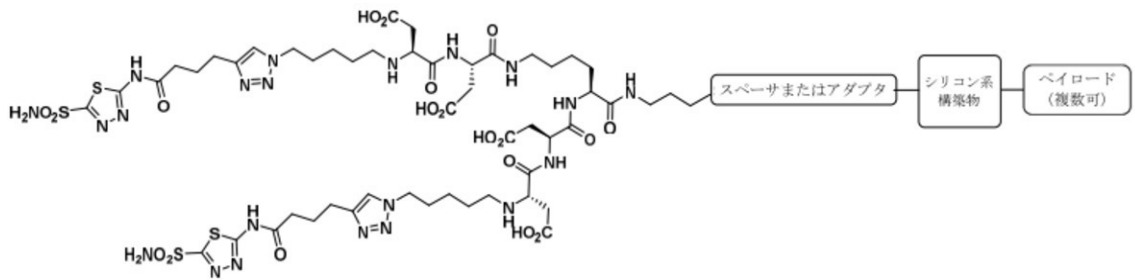
10

20

【 0 3 5 6】

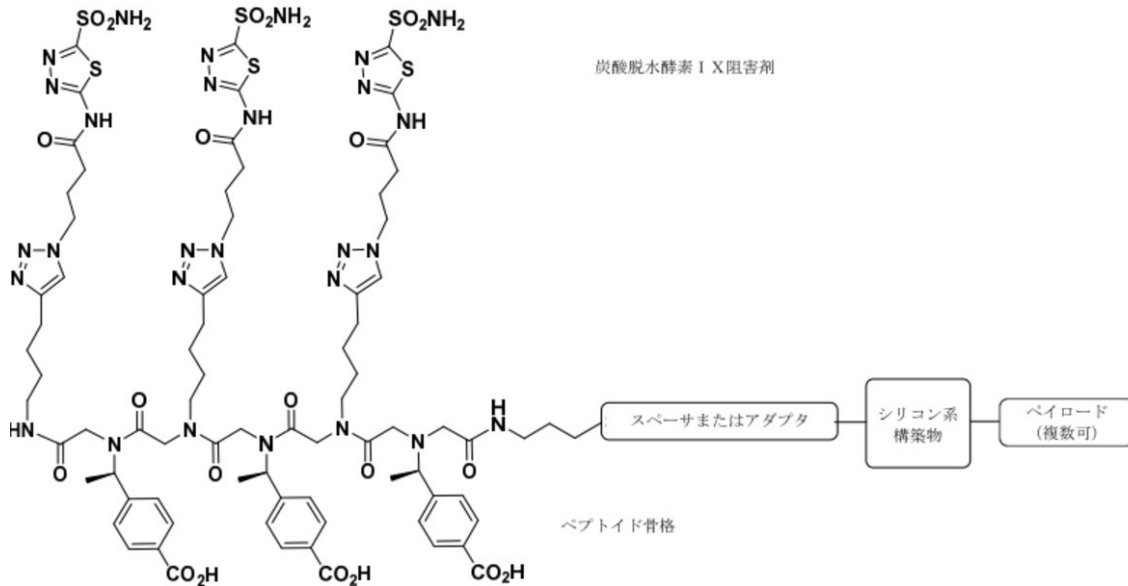
炭酸脱水酵素 I X (C A I X) 受容体に結合する炭酸脱水酵素 I X 標的化部分を有するシリコン系複合体は、以下のものを含む。

【化 3 0 6】



30

【化 3 0 7】



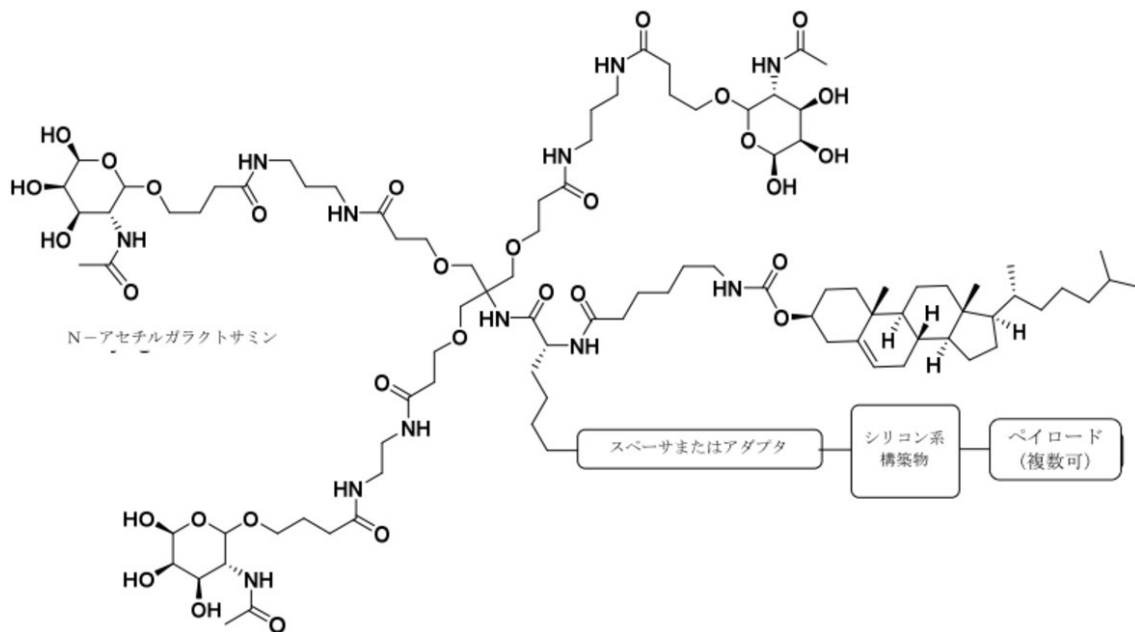
10

【 0 3 5 7】

肝細胞内のアシアロ糖タンパク質受容体のためのホーミング剤として GalNAc (N-アセチル-D-ガラクトサミン) 標的化部分を有するシリコン系複合体は、以下のものを含む。

20

【化 3 0 8】



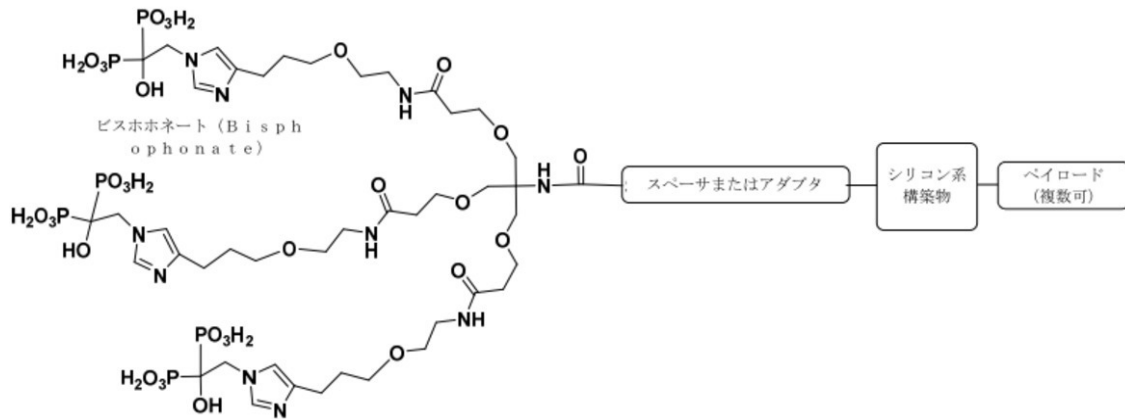
30

【 0 3 5 8】

受容体媒介性エンドサイトーシスを伴わずに骨ヒドロキシアパタイトを標的化する、ビスホスホネート標的化部分を有するシリコン系複合体は、以下のものを含む。

40

【化 3 0 9】

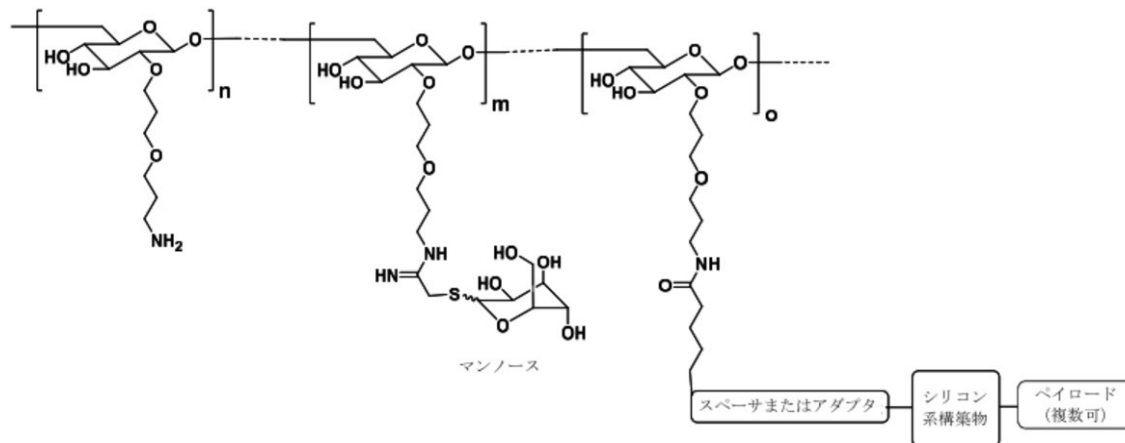


10

【 0 3 5 9】

陽性疾患関連マクロファージに関連する CD 2 0 6 に結合するマンノース標的化部分を有するシリコン系複合体は、以下のものを含む。

【化 3 1 0】

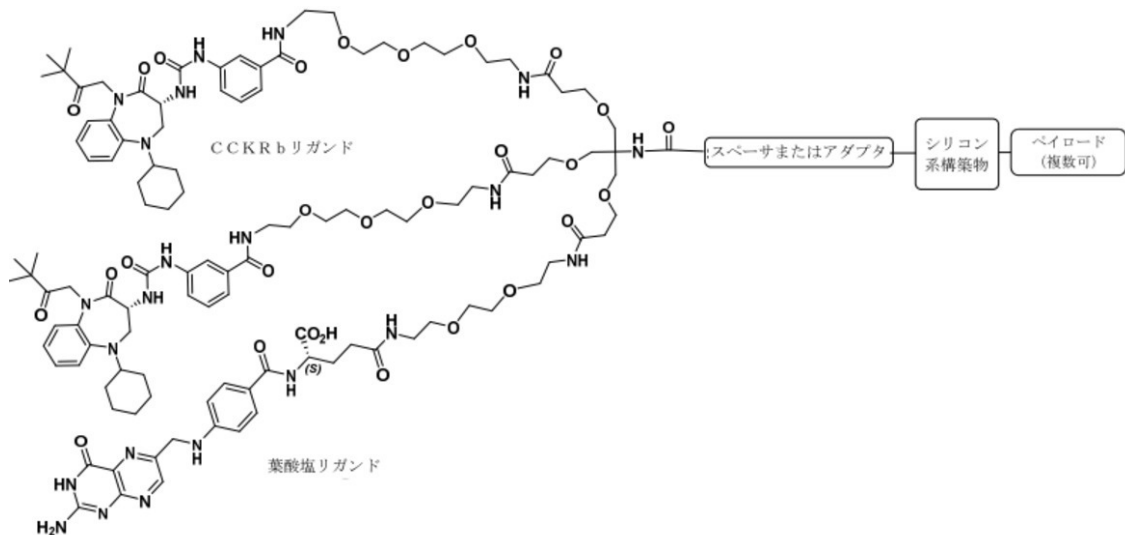


20

【 0 3 6 0】

CCRb 及び葉酸受容体に結合する、混合した CCRb リガンド及び葉酸塩標的化部分を有するシリコン系複合体は、以下のものを含む。

【化 3 1 1】



40

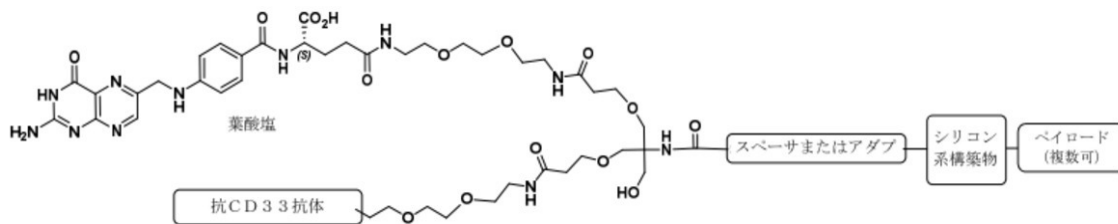
【 0 3 6 1】

葉酸塩及び CD 3 3 受容体に結合する、混合した葉酸塩標的化部分及び抗 CD 3 3 抗体

50

標的化部分を有するシリコン系複合体は、以下のものを含む。

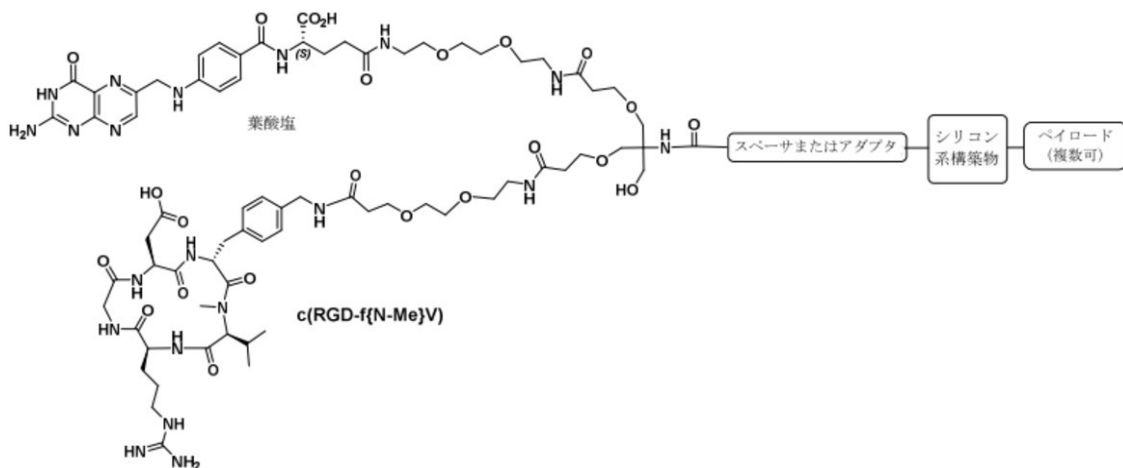
【化 3 1 2】



【0 3 6 2】

葉酸塩及びインテグリン受容体に結合する、混合した葉酸塩標的化部分及び R G D 標的化部分を有するシリコン系複合体は、以下のものを含む。

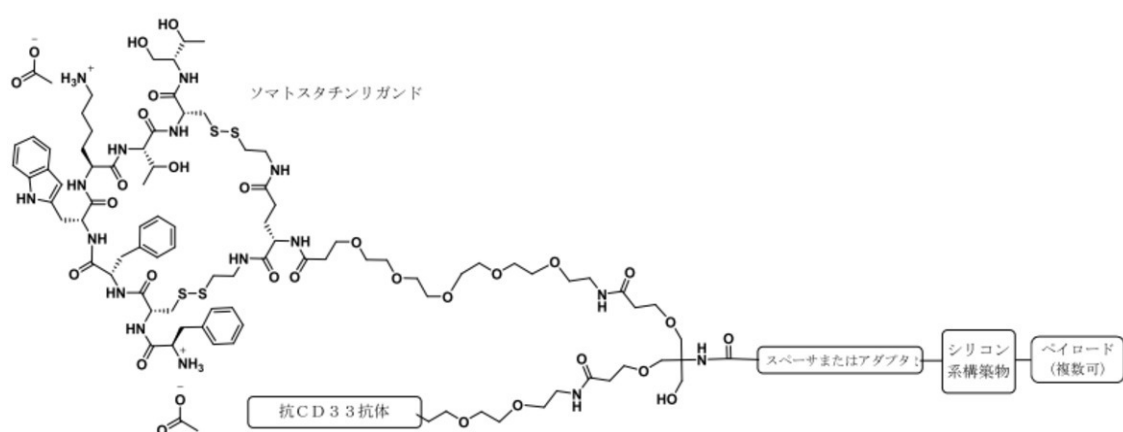
【化 3 1 3】



【0 3 6 3】

Gタンパク質結合ソマトスタチン及びC D 3 3 受容体に結合する、混合したソマトスタチン標的化部分及び抗C D 3 3 抗体標的化部分を有するシリコン系複合体は、以下のものを含む。

【化 3 1 4】



【0 3 6 4】

実施例 1 1 2：触媒部分：

上記のように、想定される本開示のシリコン系複合体は、シリコンーヘテロ原子コア（例えば、シロキサン）に直接的または間接的に共有結合した1つ以上の任意選択の触媒部分を含有してもよい。ある実施形態において、本開示の触媒部分は、二価であり得る。特定の実施形態において、本開示の触媒部分（複数可）は、ペイロード部分が標的細胞または組織内に放出されるようにシロキサンの Si-O 結合の結合開裂を最適化するように選択され得る。例えば、本開示の触媒部分（複数可）は、約 7 未満または約 7.5 超の pH

10

20

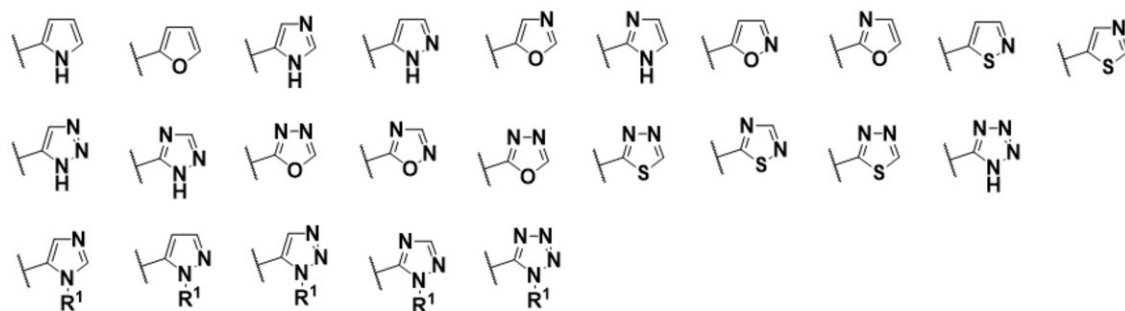
30

40

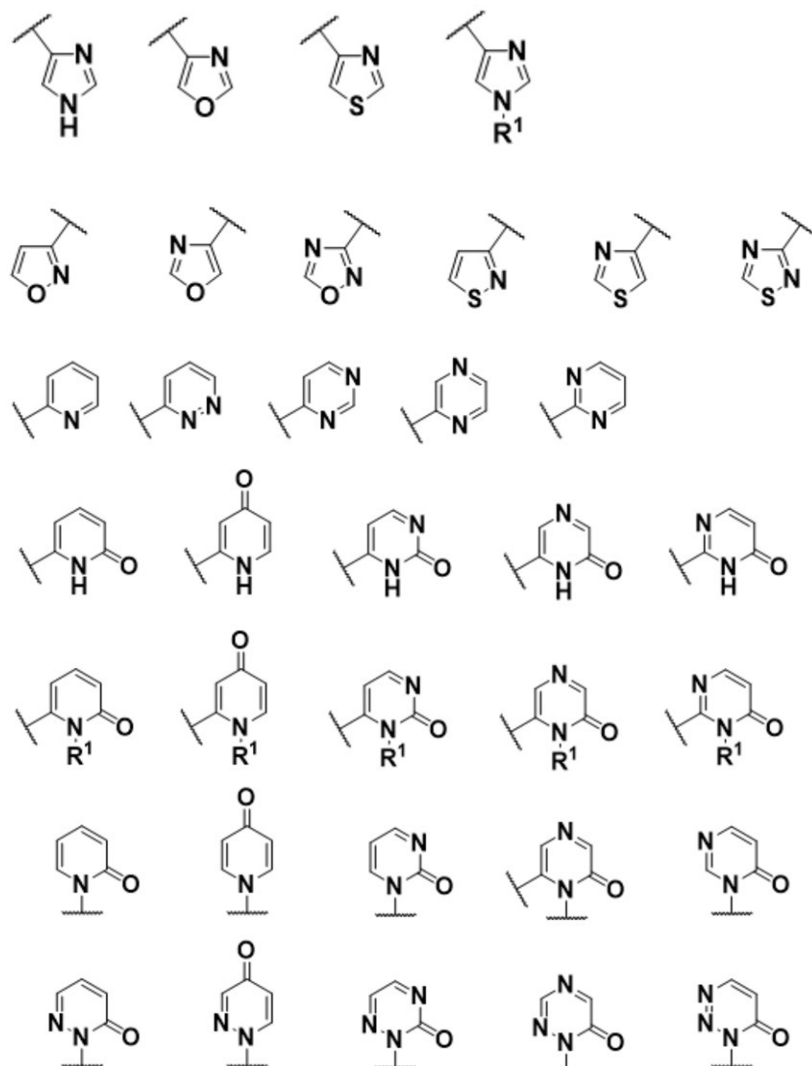
50

において本複合体からのペイロード部分のpH感受性放出を促進するように選択されてもよい。例示的な触媒部分としては、単環式または二環式のヘテロアリアル系、例えば、任意選択により置換されているピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリミジン、トリアゾール、テトラゾールなどを挙げることができるが、これらに限定されない。例えば、触媒部分は、以下のものを含み得るが、これらに限定されない。

【化315-1】



【化315-2】

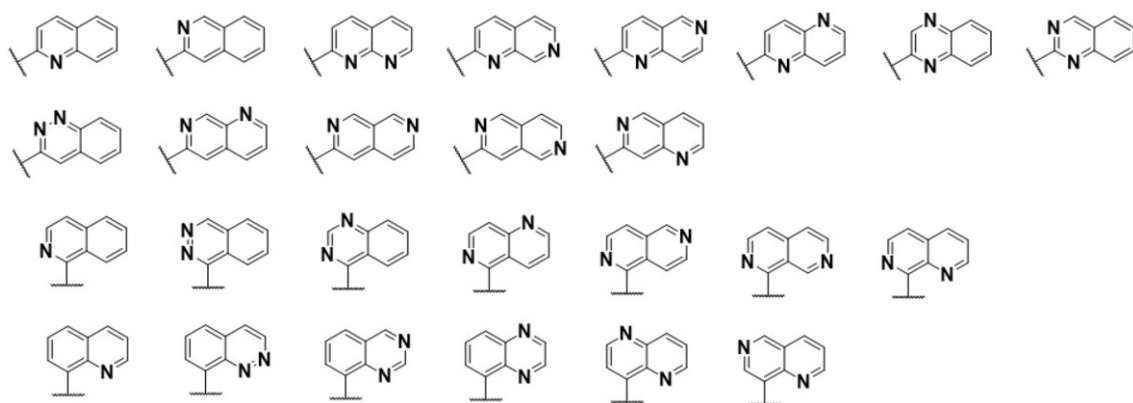


10

20

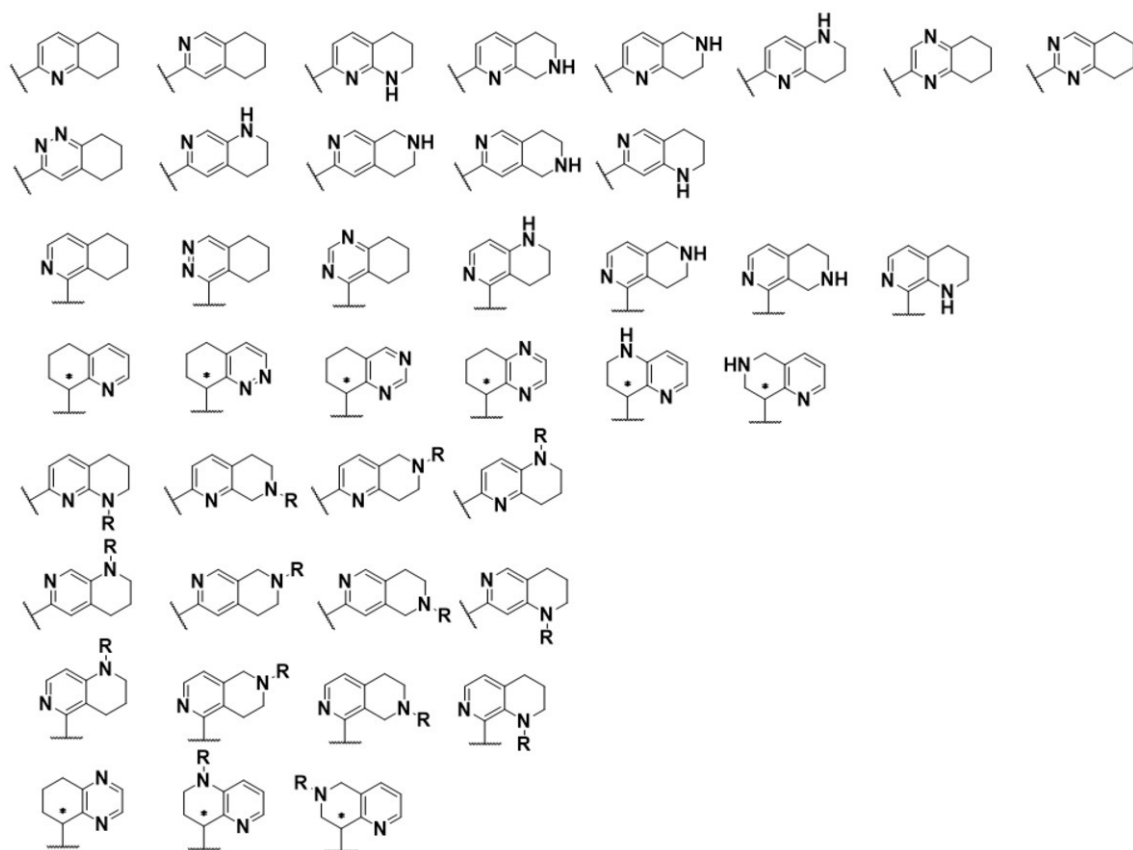
30

40



10

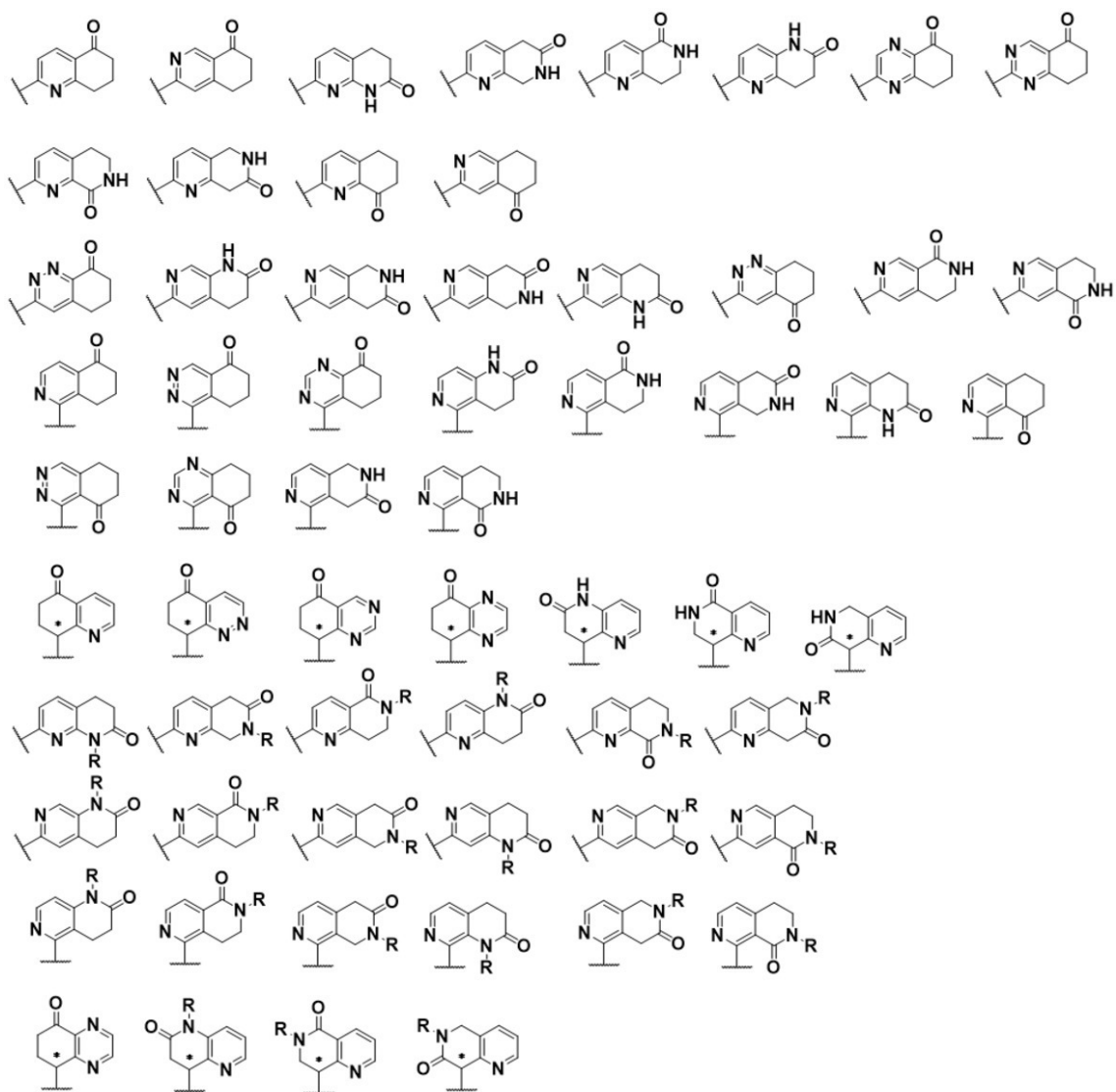
【化 3 1 5 - 3】



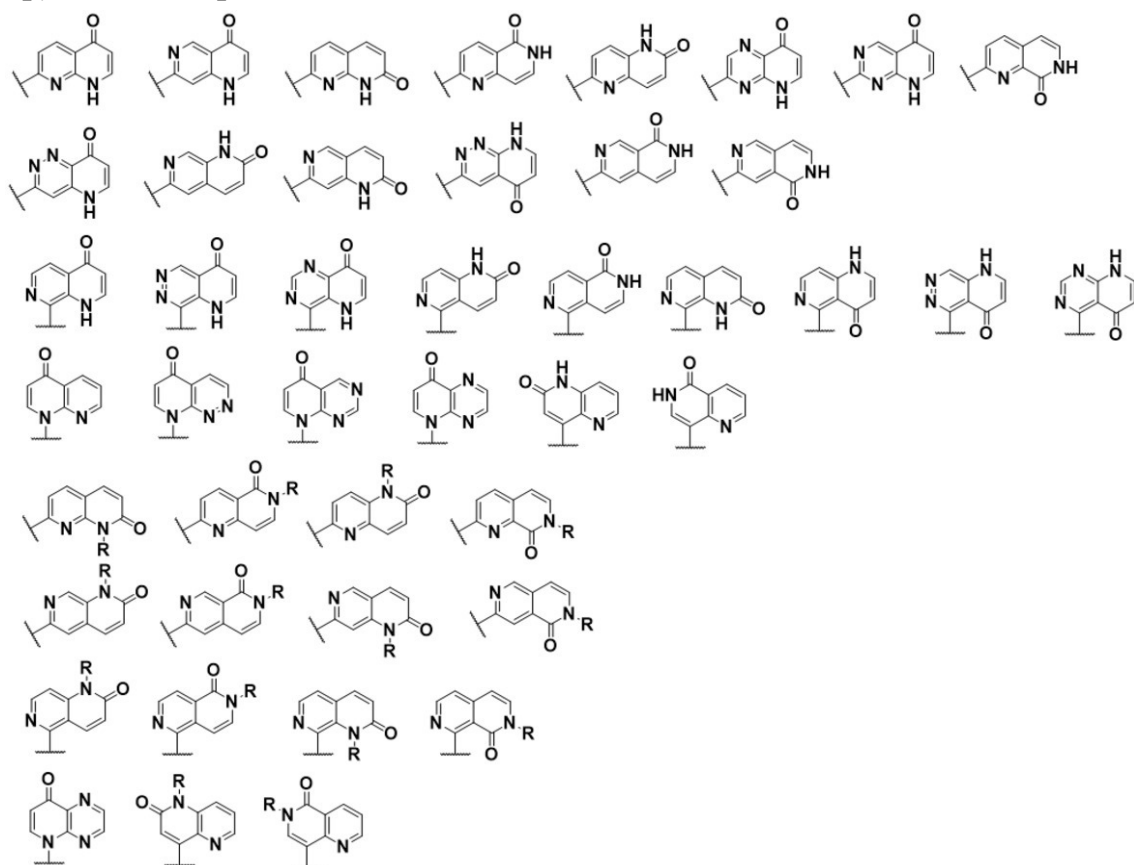
20

30

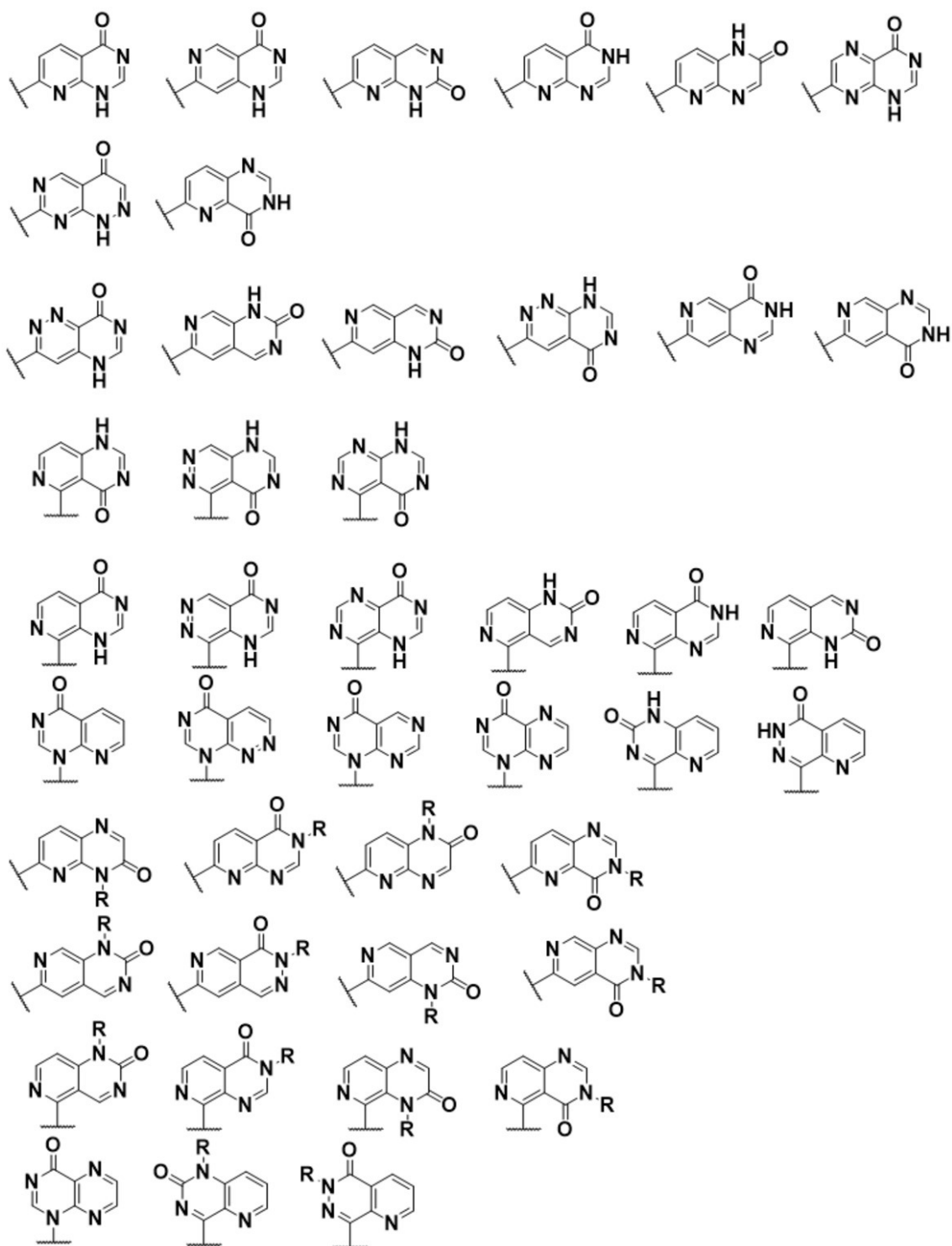
【化 3 1 5 - 4】



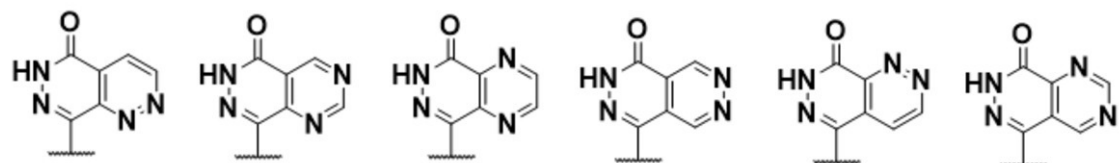
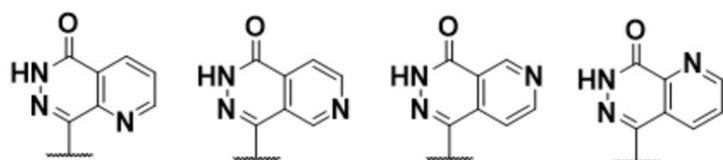
【化 3 1 5 - 5】



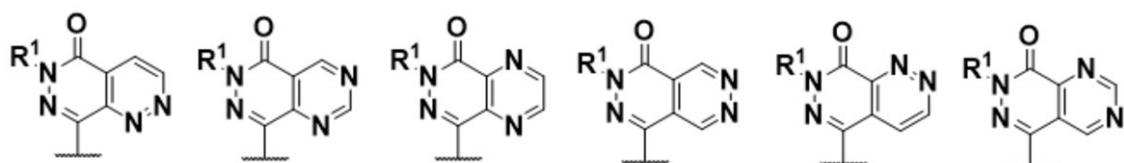
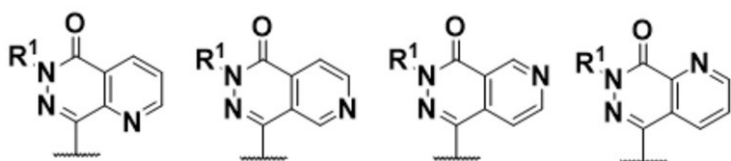
【化 3 1 5 - 6】



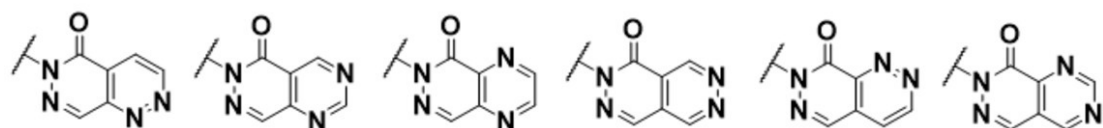
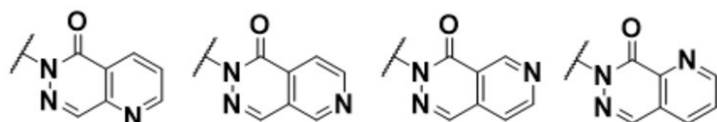
【化 3 1 5 - 7】



10

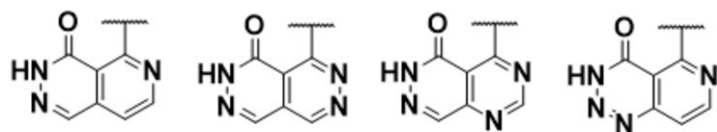
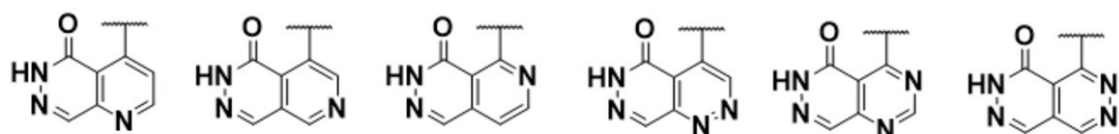


20

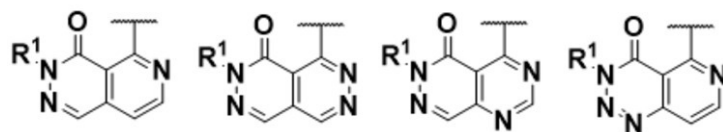
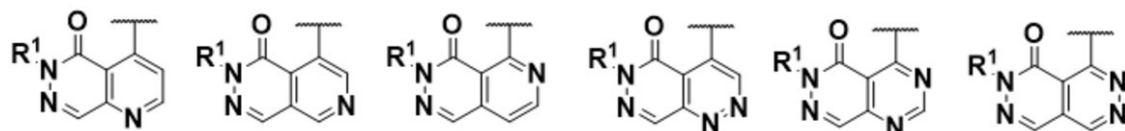


30

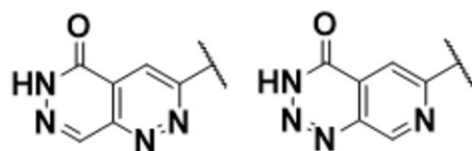
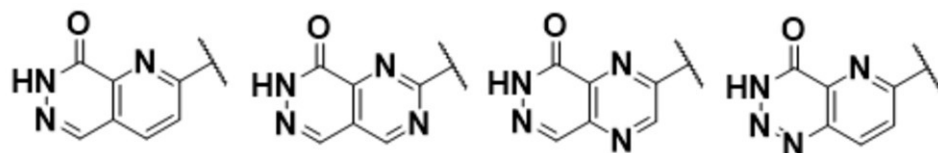
【化 3 1 5 - 8】



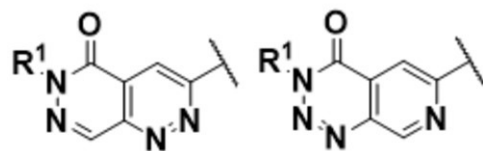
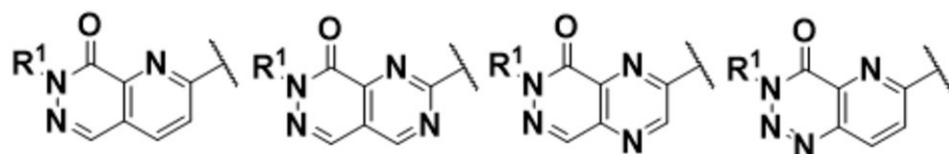
10



20

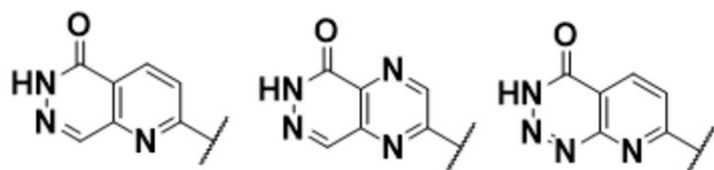
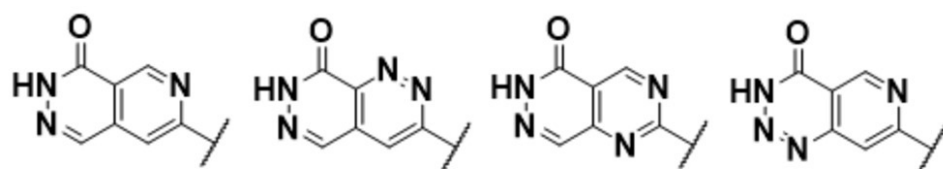


30

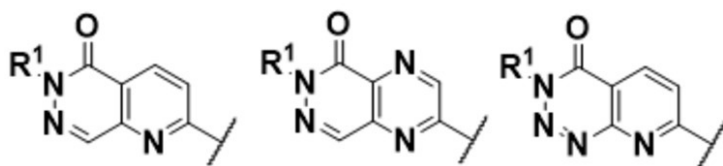
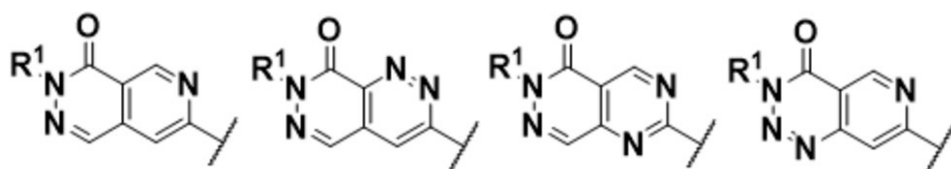


40

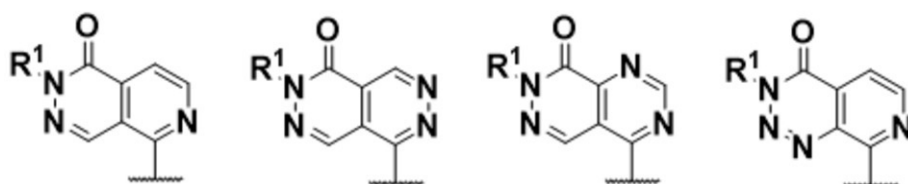
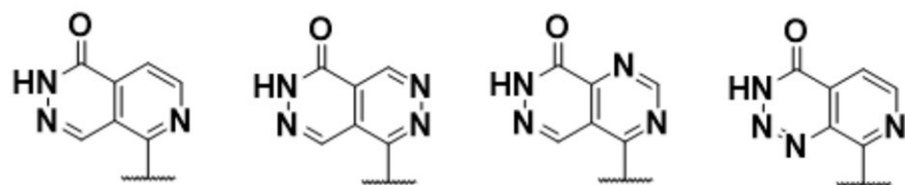
【化 3 1 5 - 9】



10

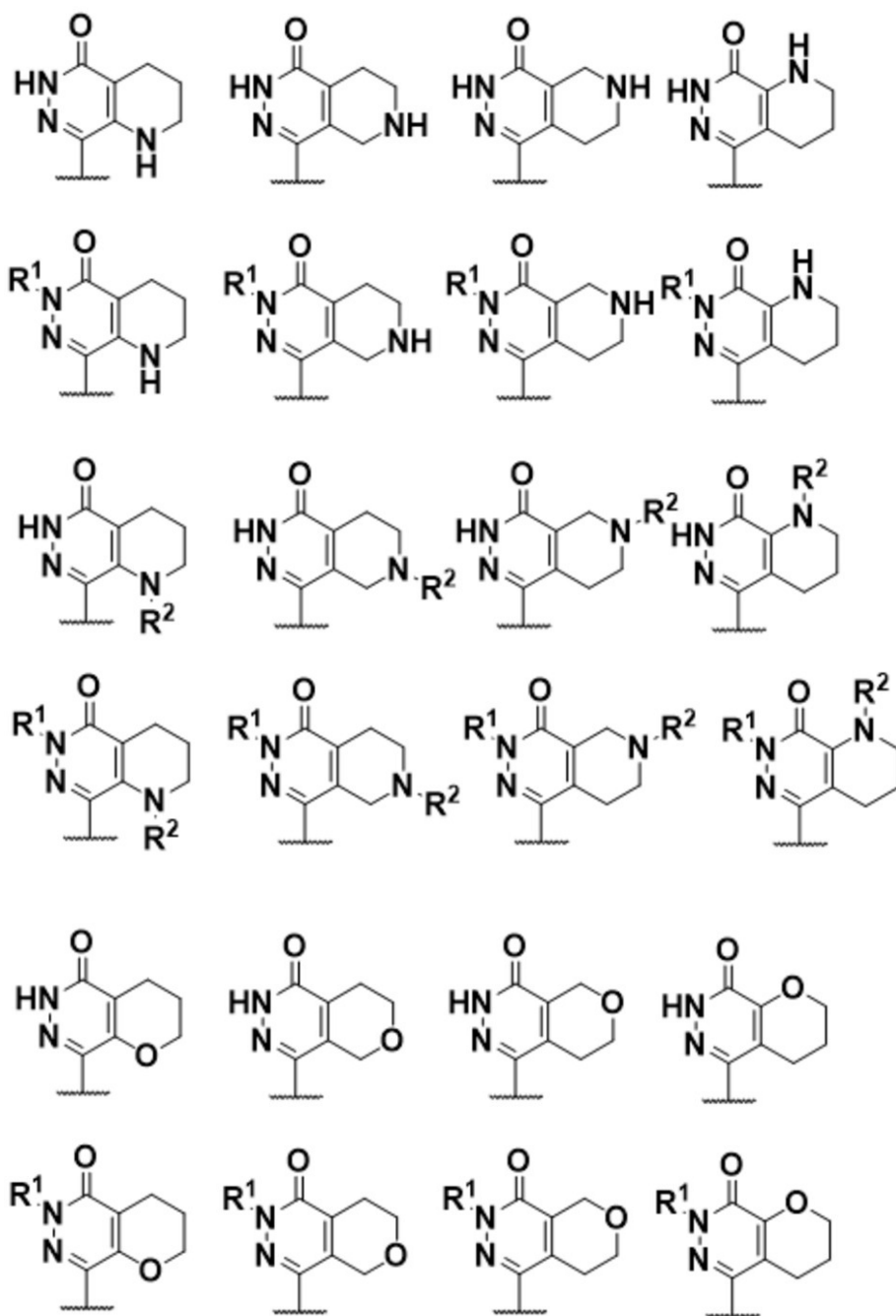


20



30

【化 3 1 5 - 1 0】

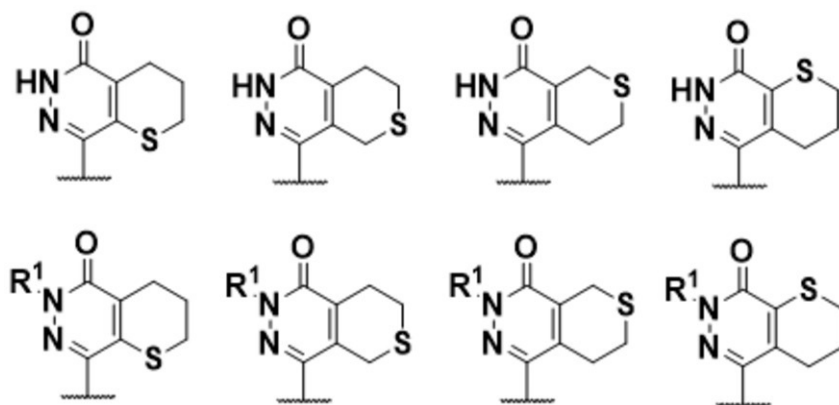


10

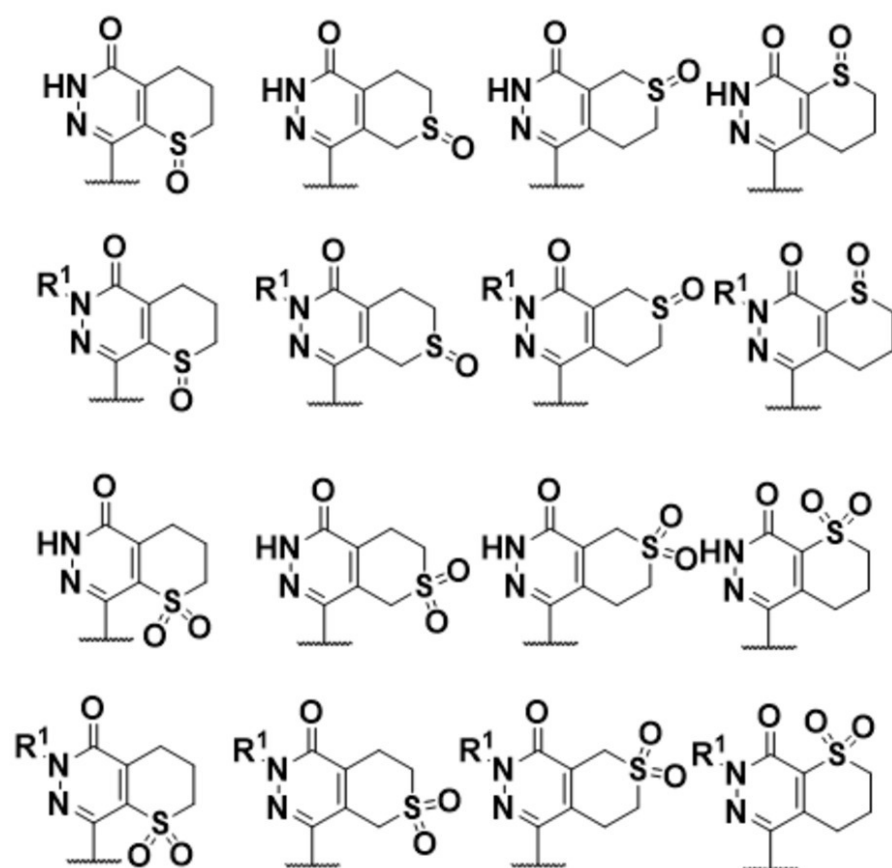
20

30

【化 3 1 5 - 1 1】



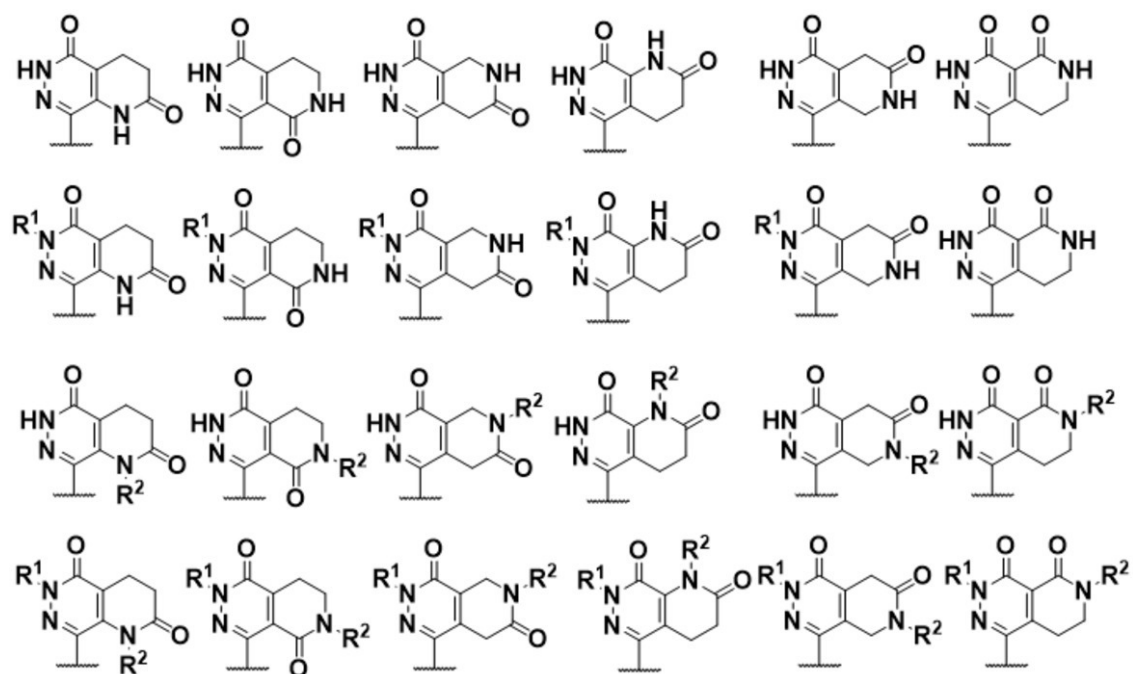
40



10

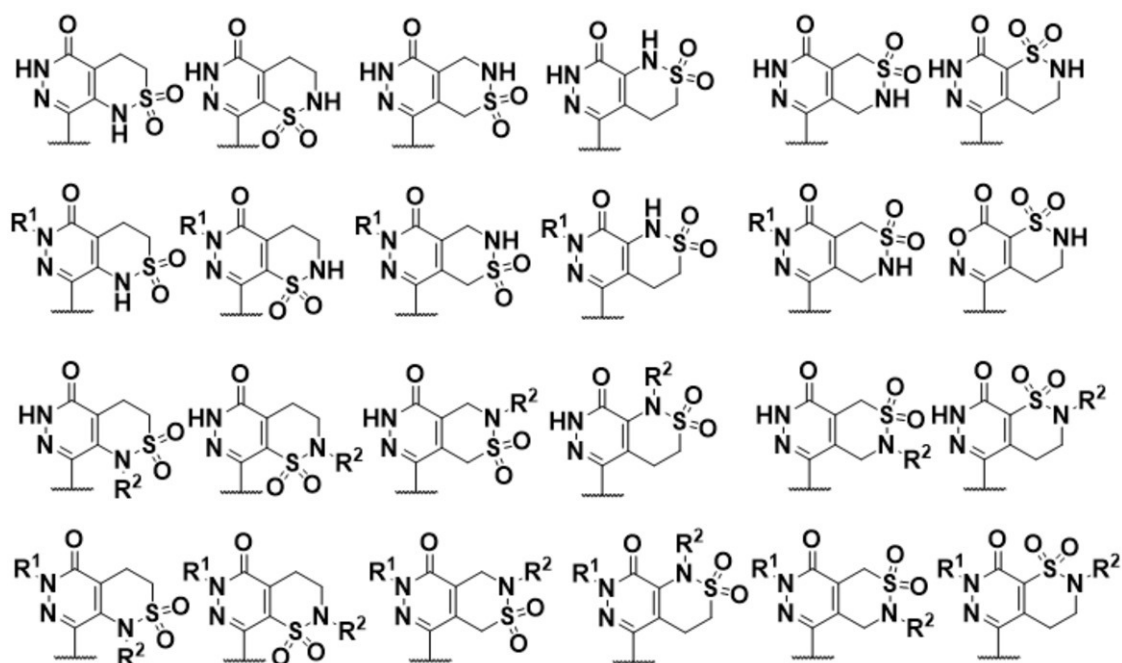
20

【化 3 1 5 - 1 2】



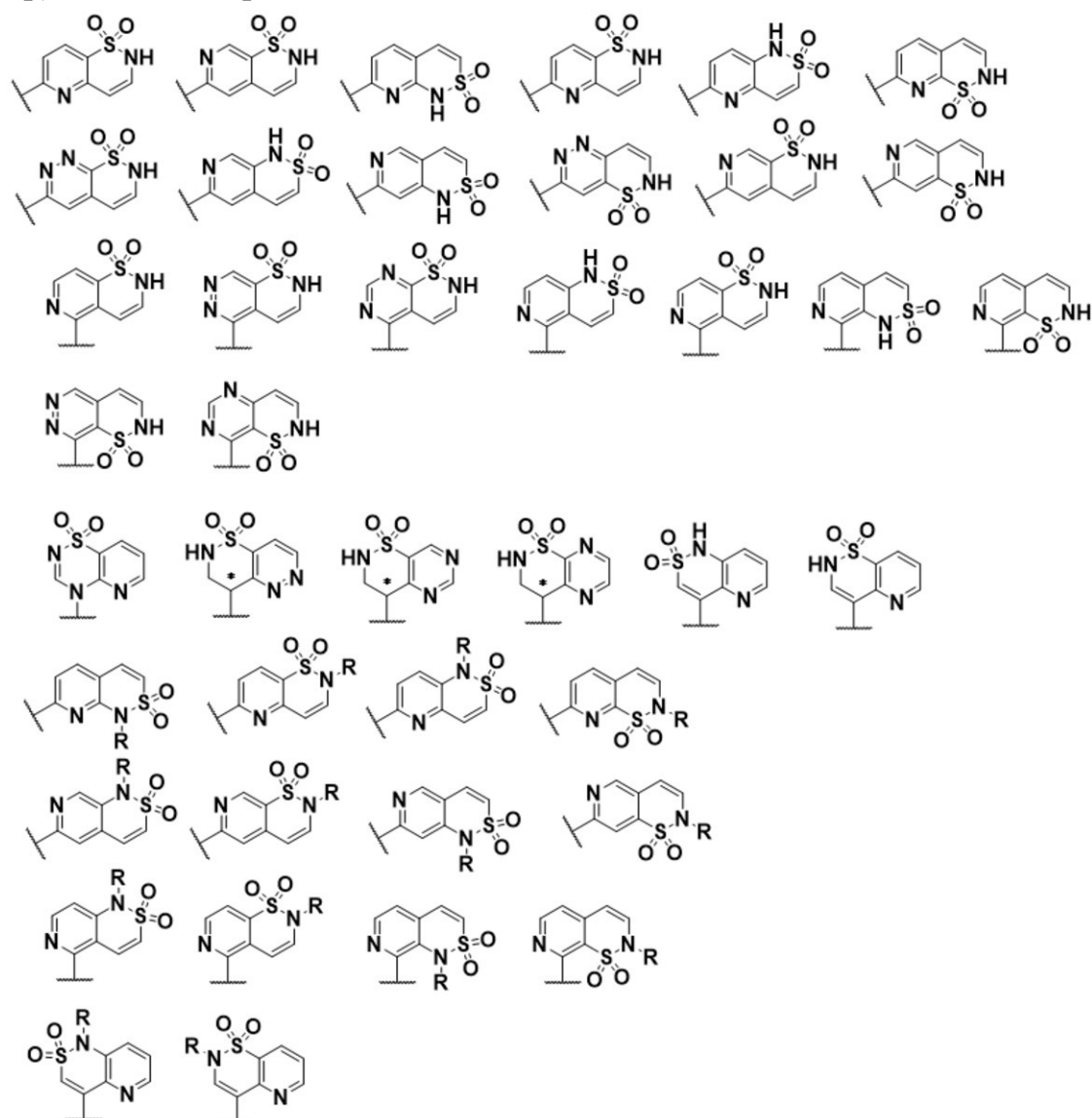
30

40



10

【化 3 1 5 - 1 3】

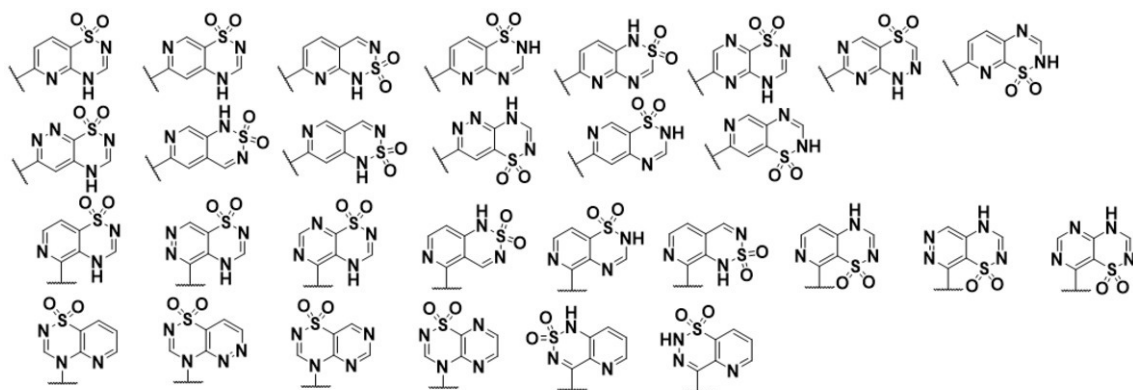


20

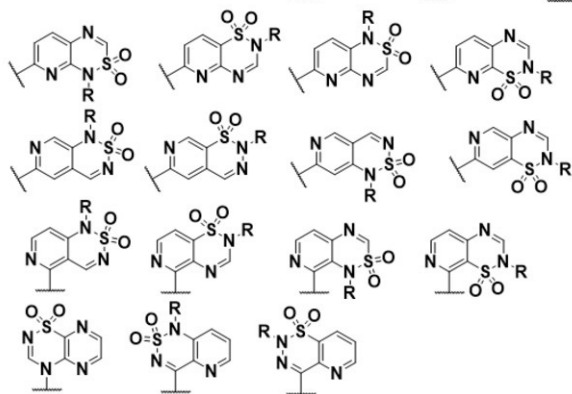
30

40

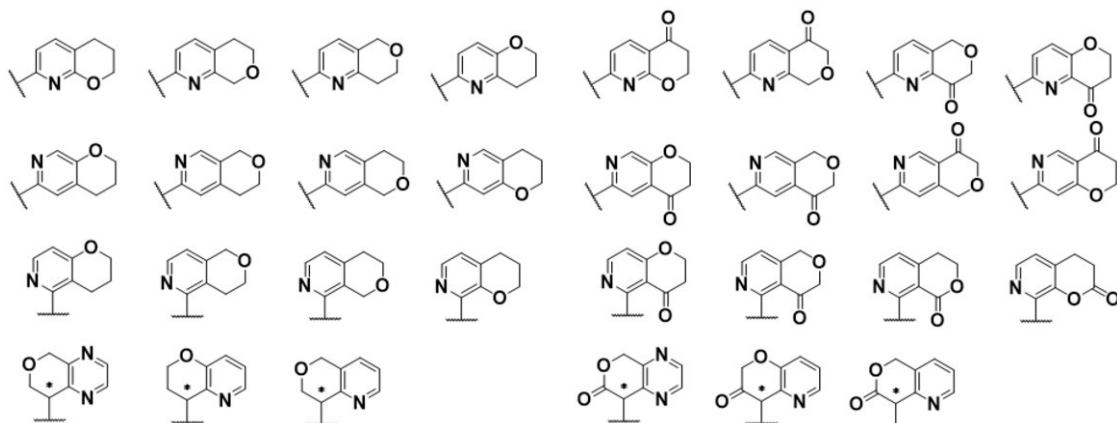
【化 3 1 5 - 1 4】



10

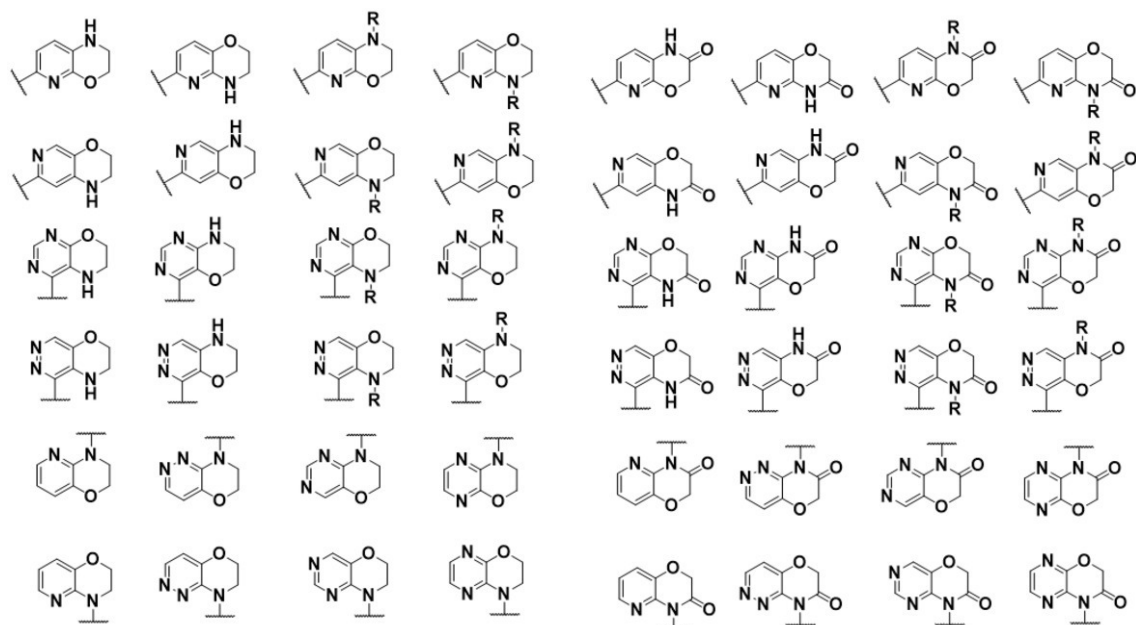


20

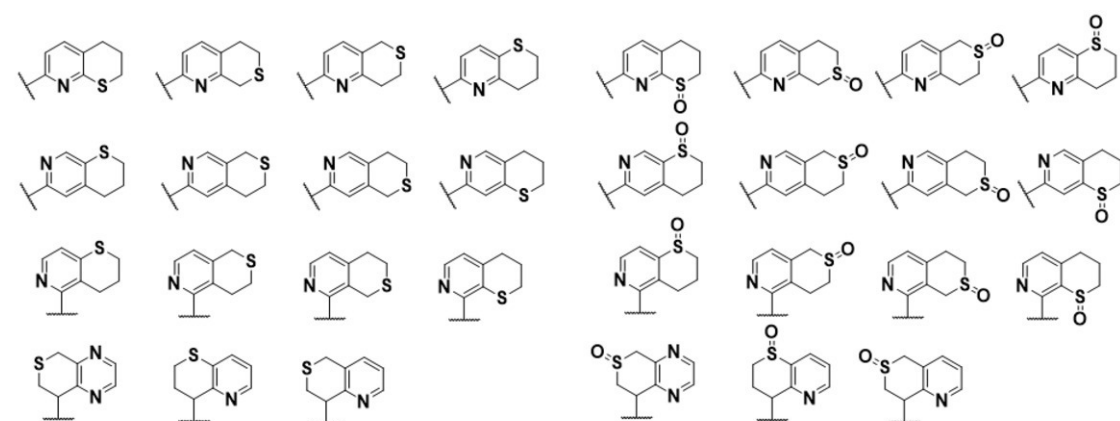


30

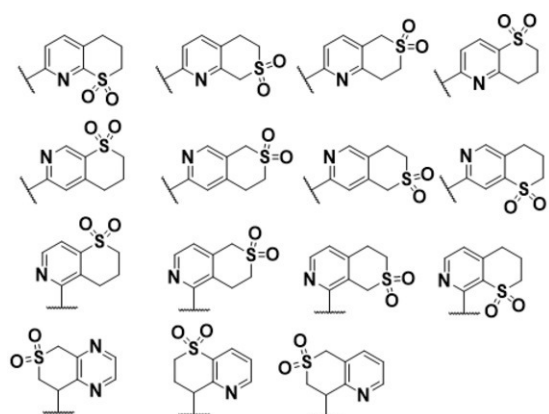
【化 3 1 5 - 1 5】



10

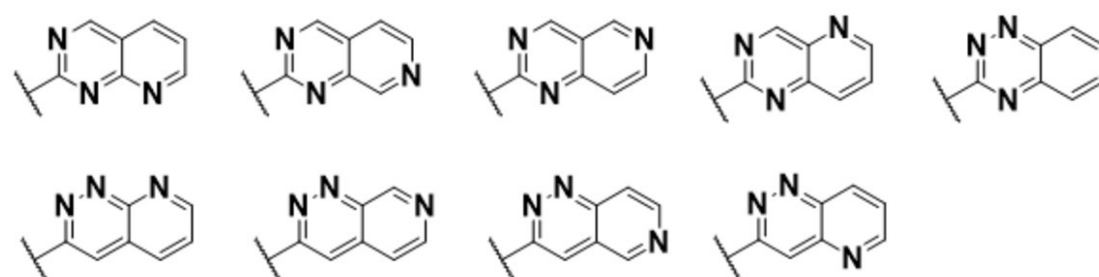


20



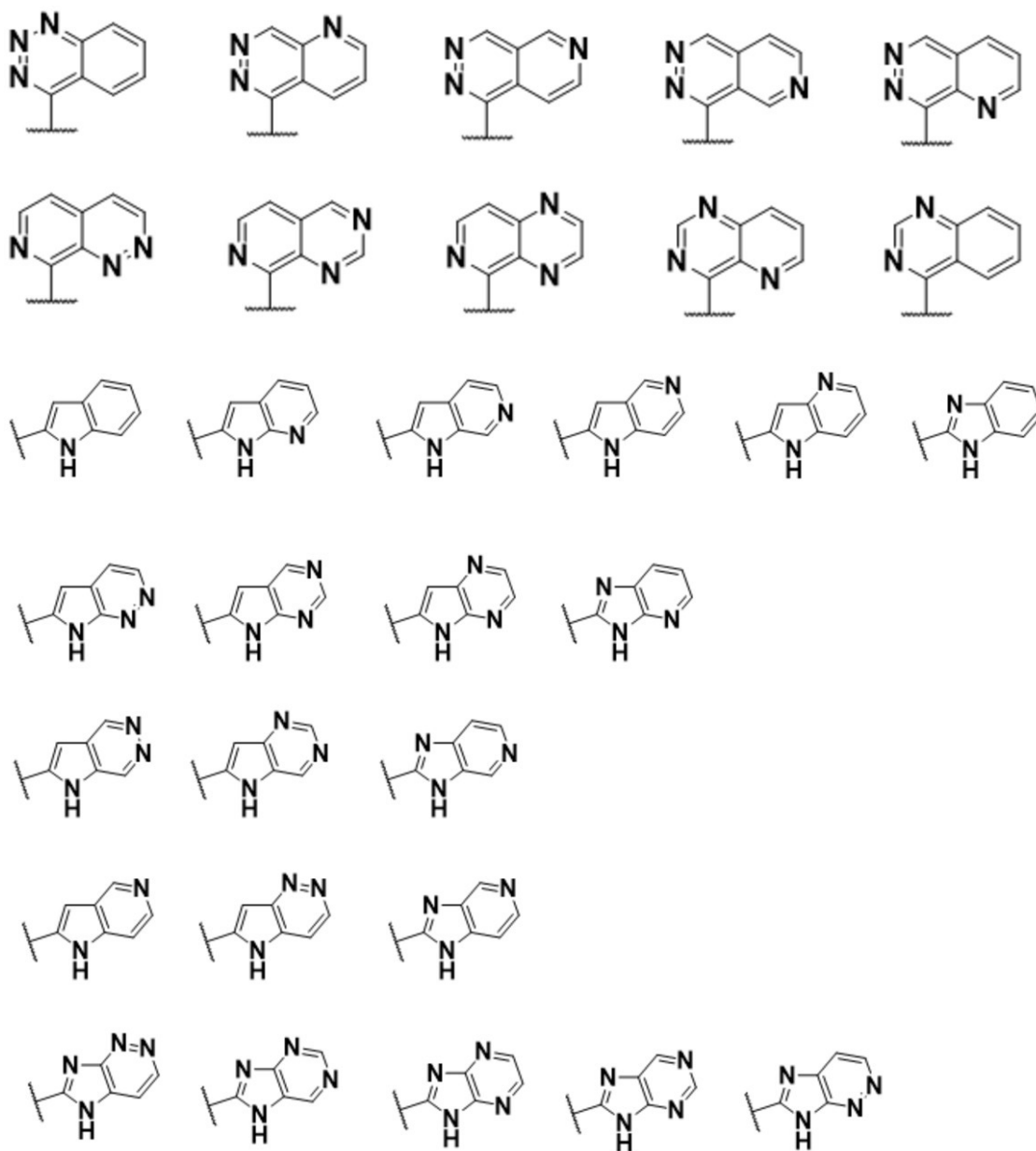
30

【化 3 1 5 - 1 6】

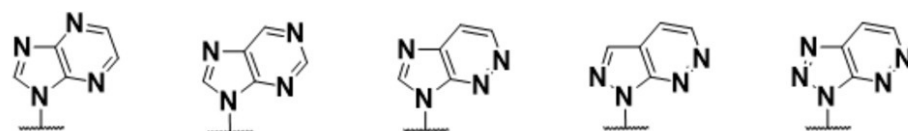
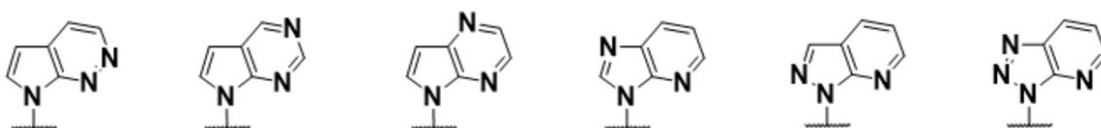
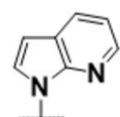
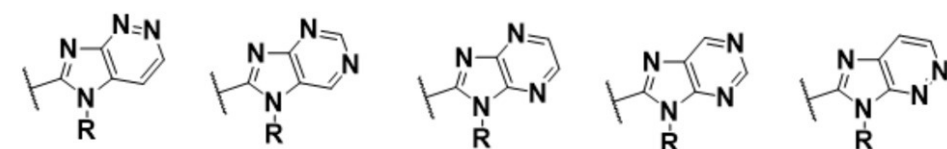
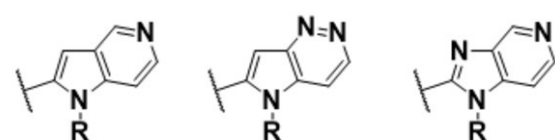
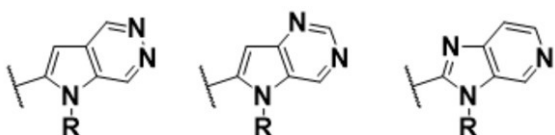
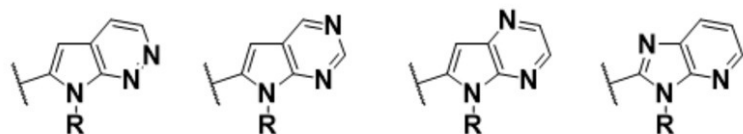
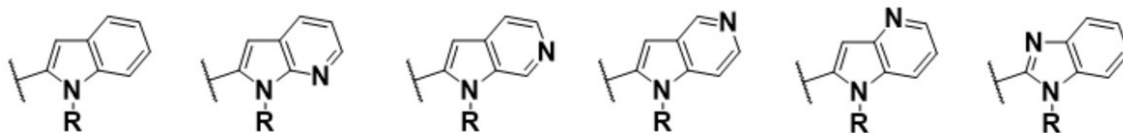


40

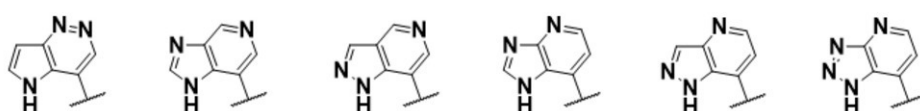
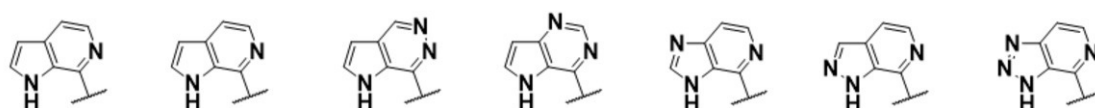
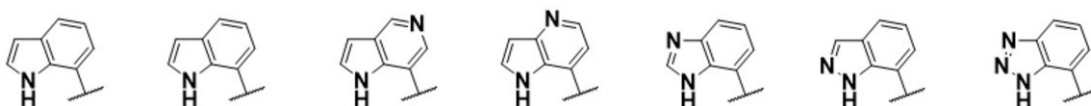
50



【化 3 1 5 - 1 7】



【化 3 1 5 - 1 8】



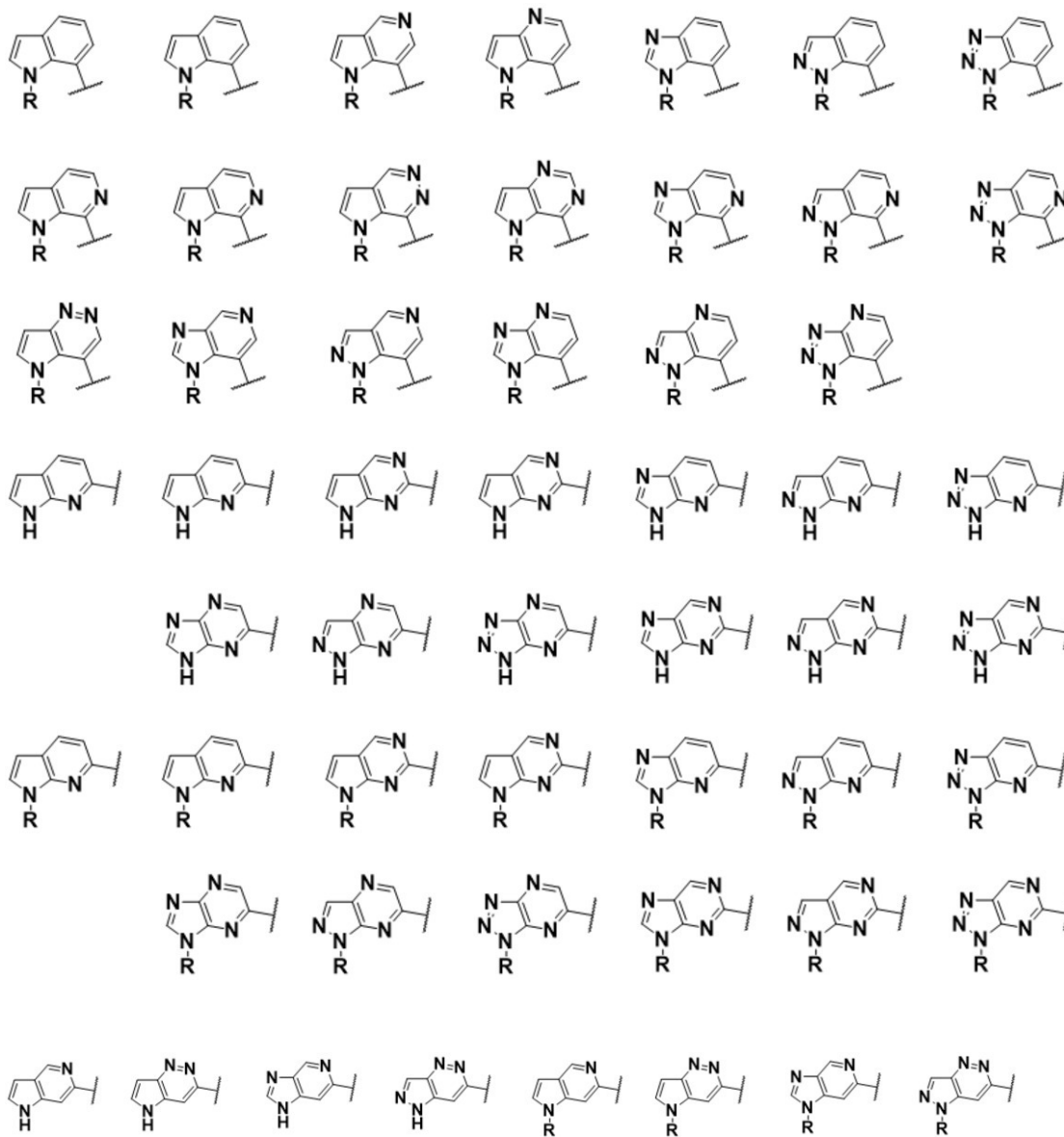
10

20

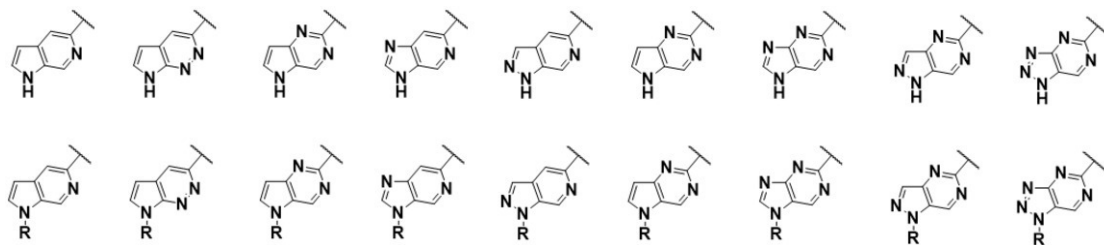
30

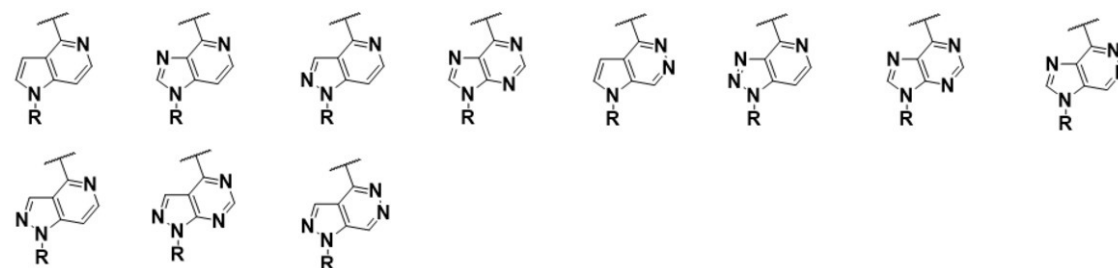
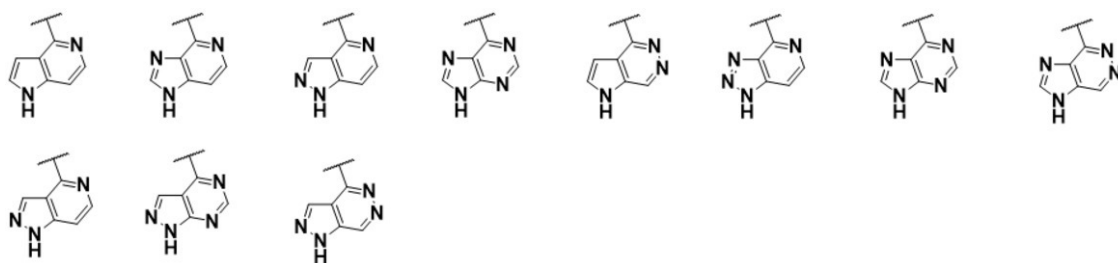
40

50

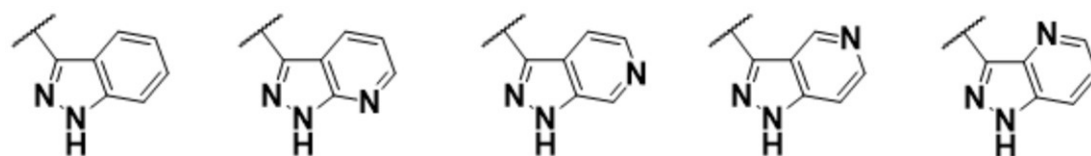


【化 3 1 5 - 1 9】

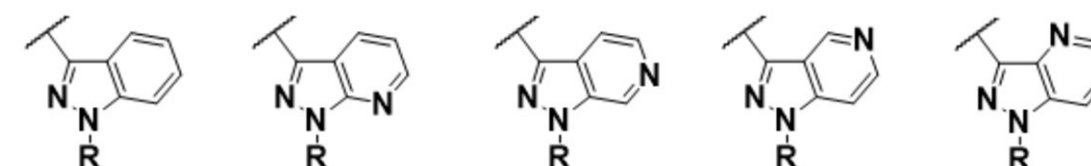
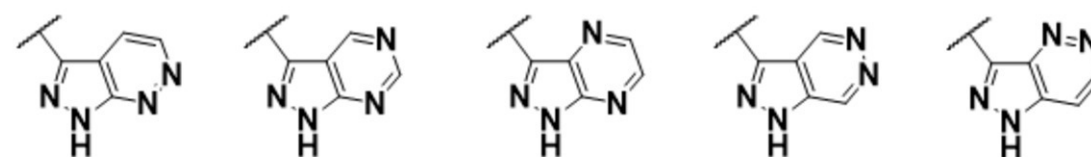




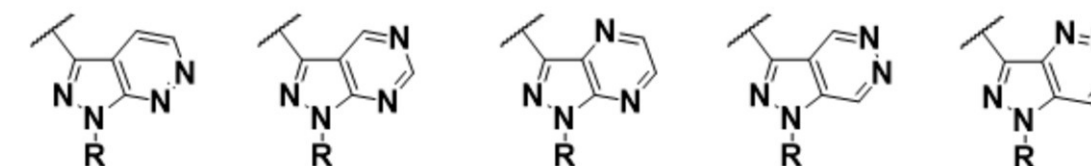
10



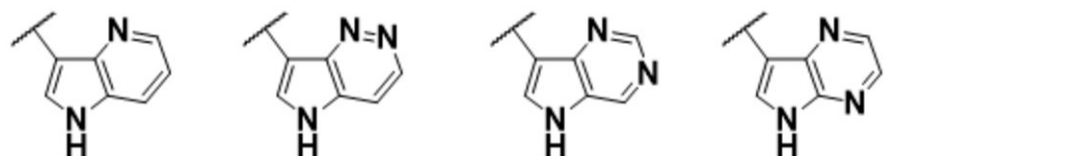
20



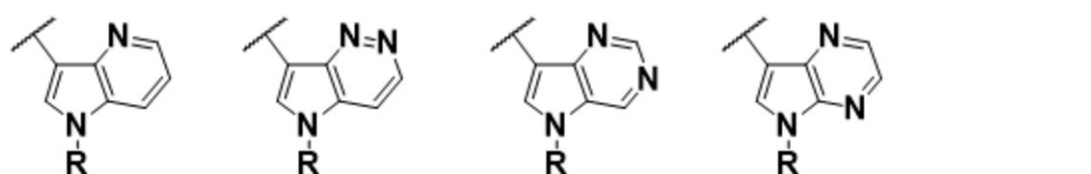
30

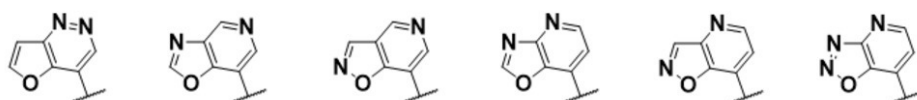
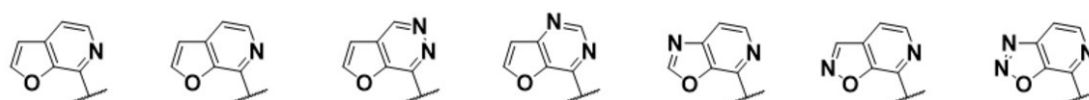
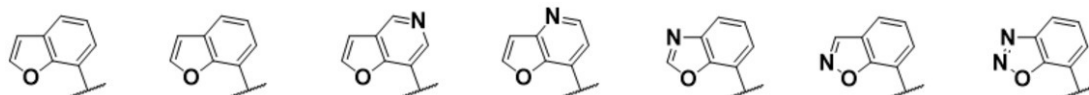
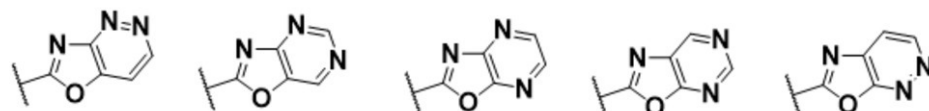
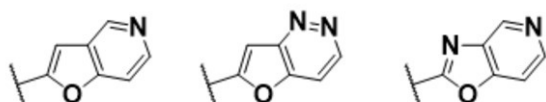
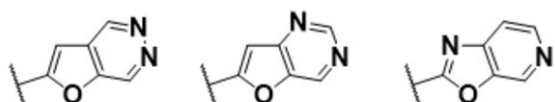
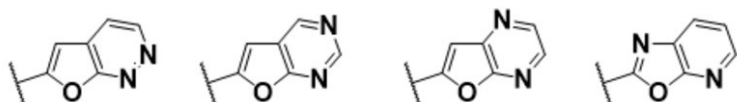
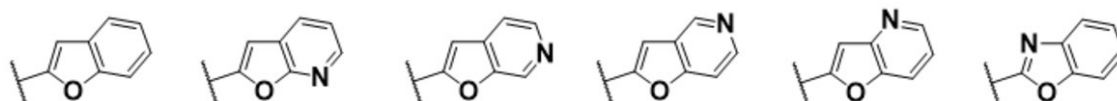


【化 3 1 5 - 2 0】

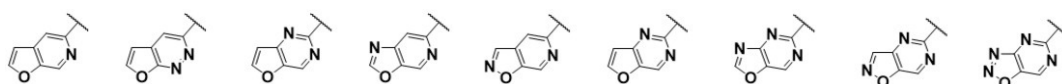
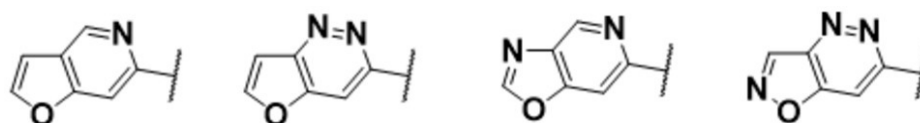
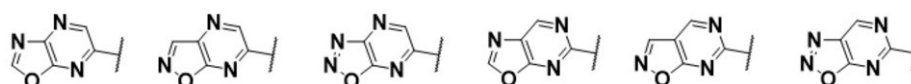
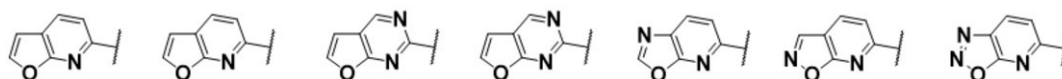


40





【化 3 1 5 - 2 1】



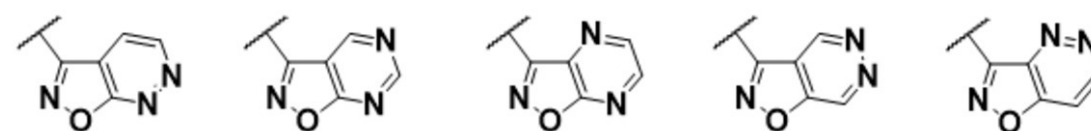
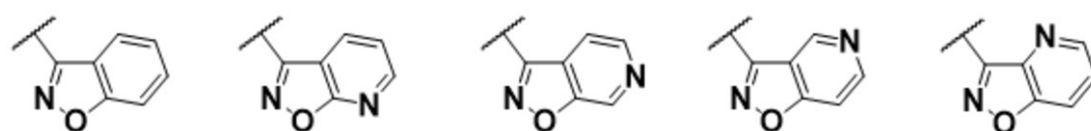
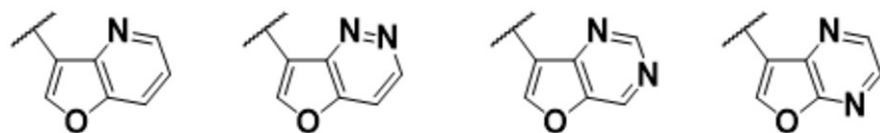
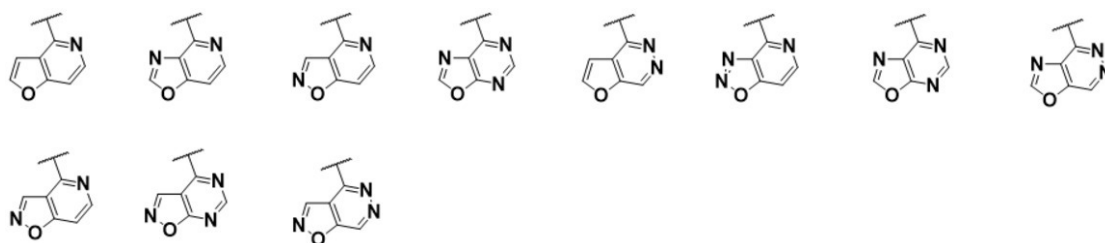
10

20

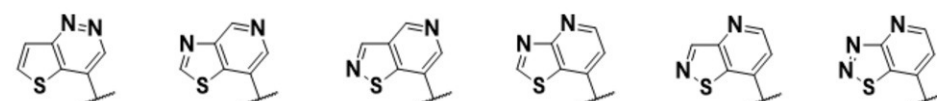
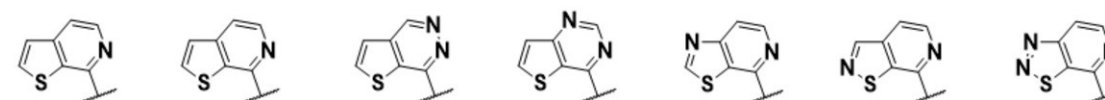
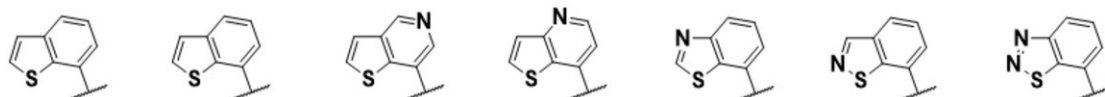
30

40

50



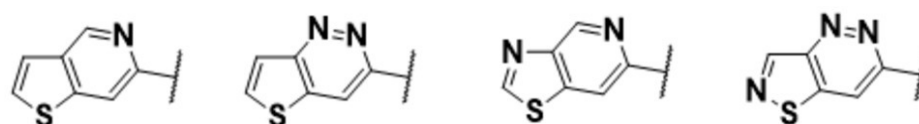
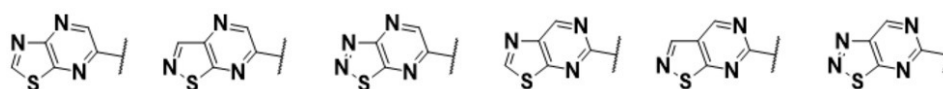
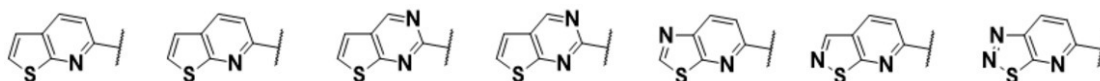
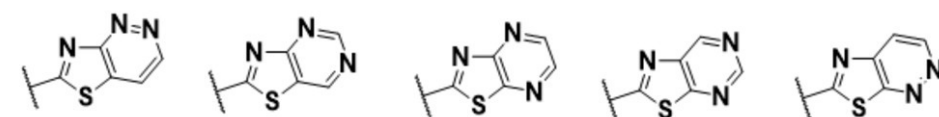
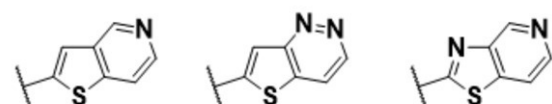
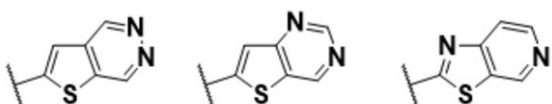
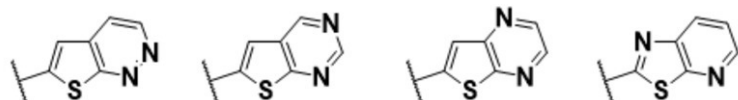
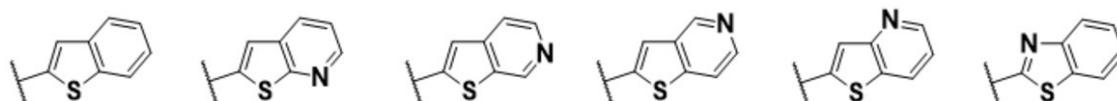
【化 3 1 5 - 2 2】



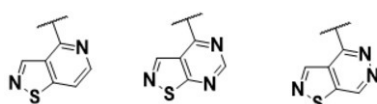
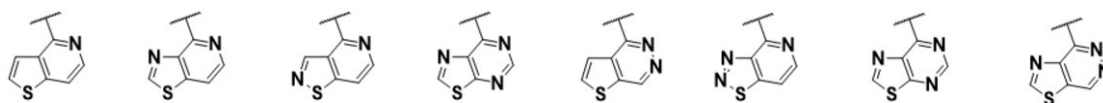
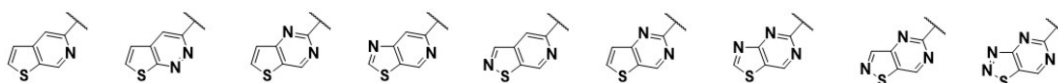
10

20

30



【化 3 1 5 - 2 3】

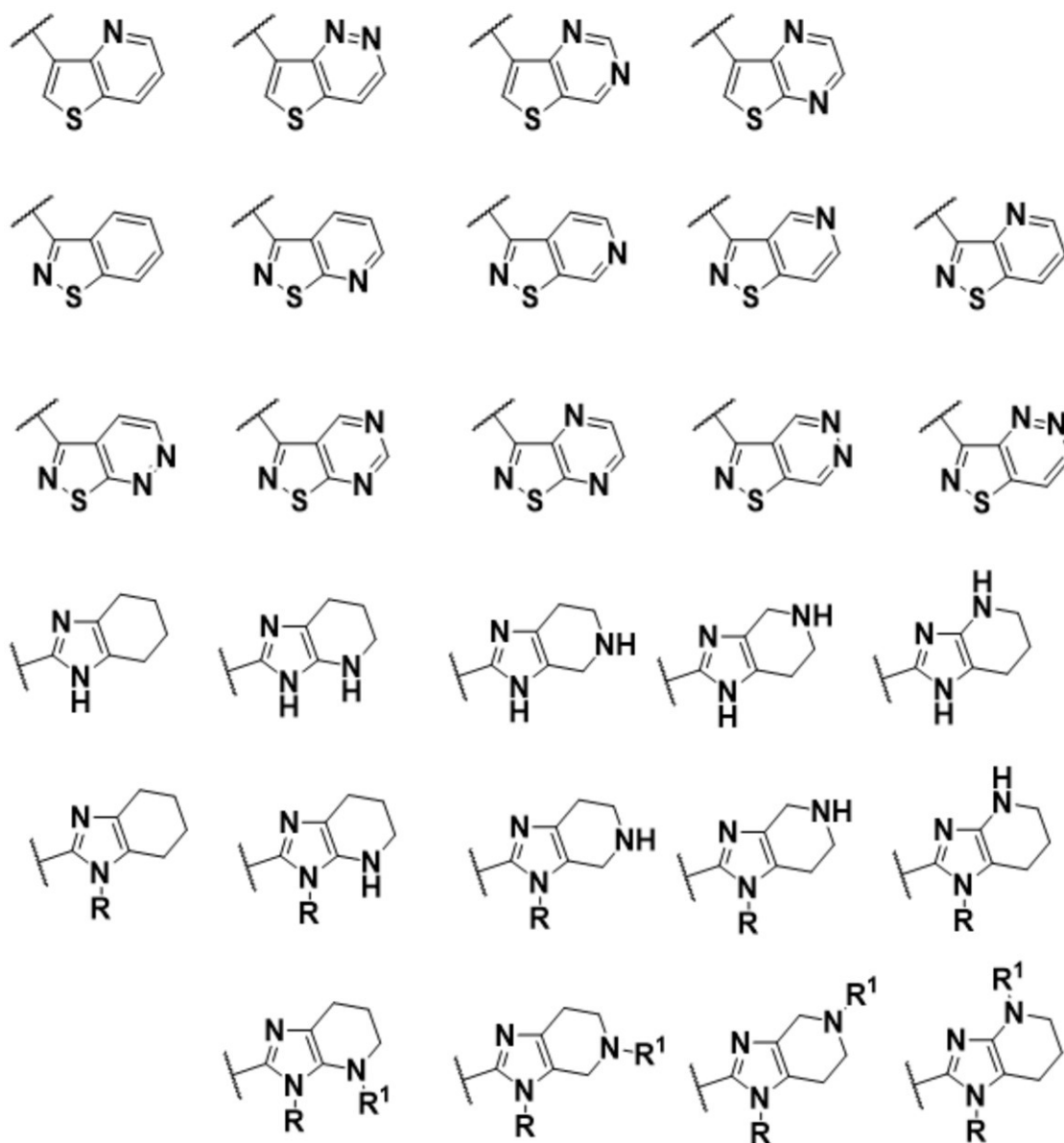


10

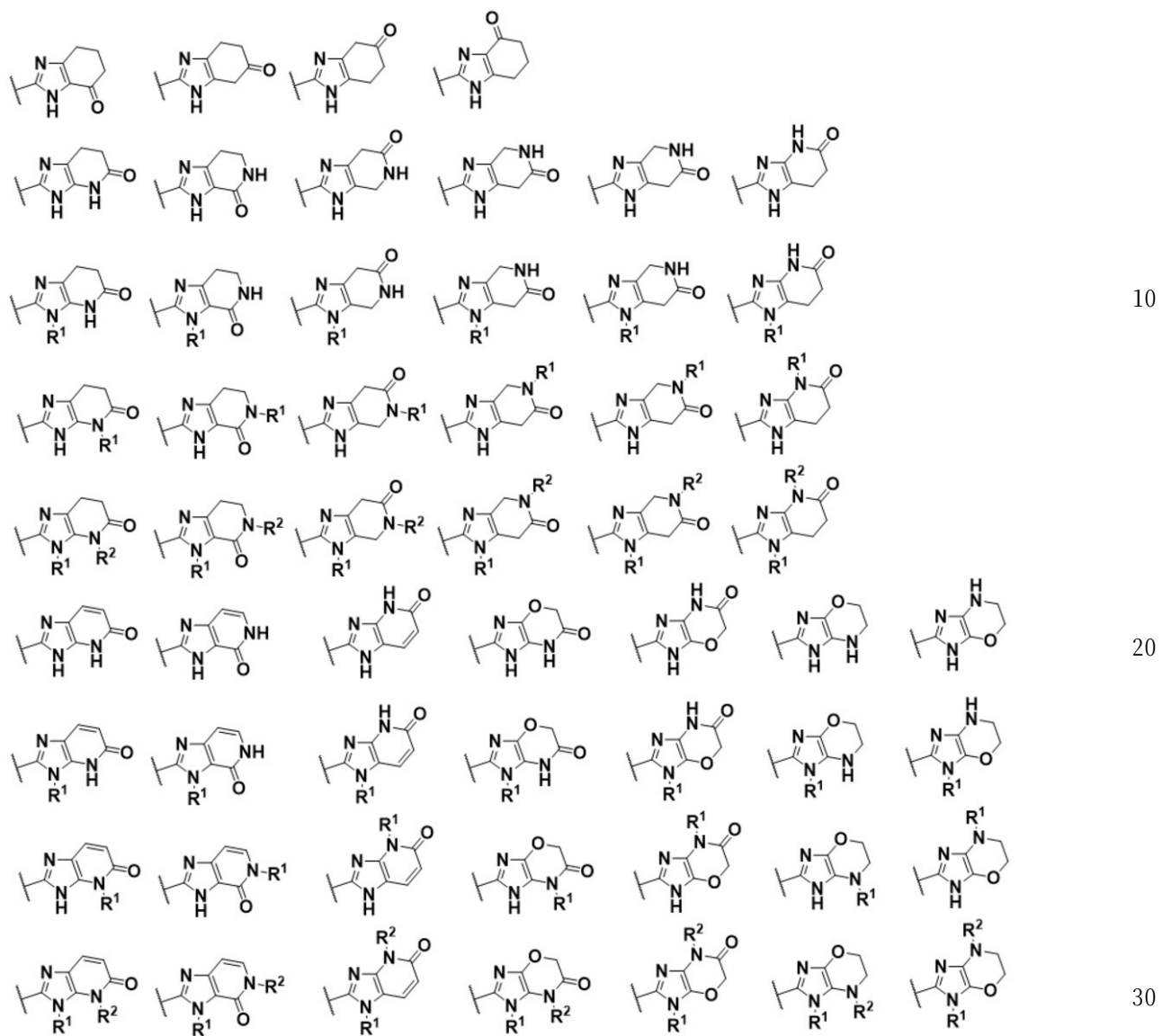
20

30

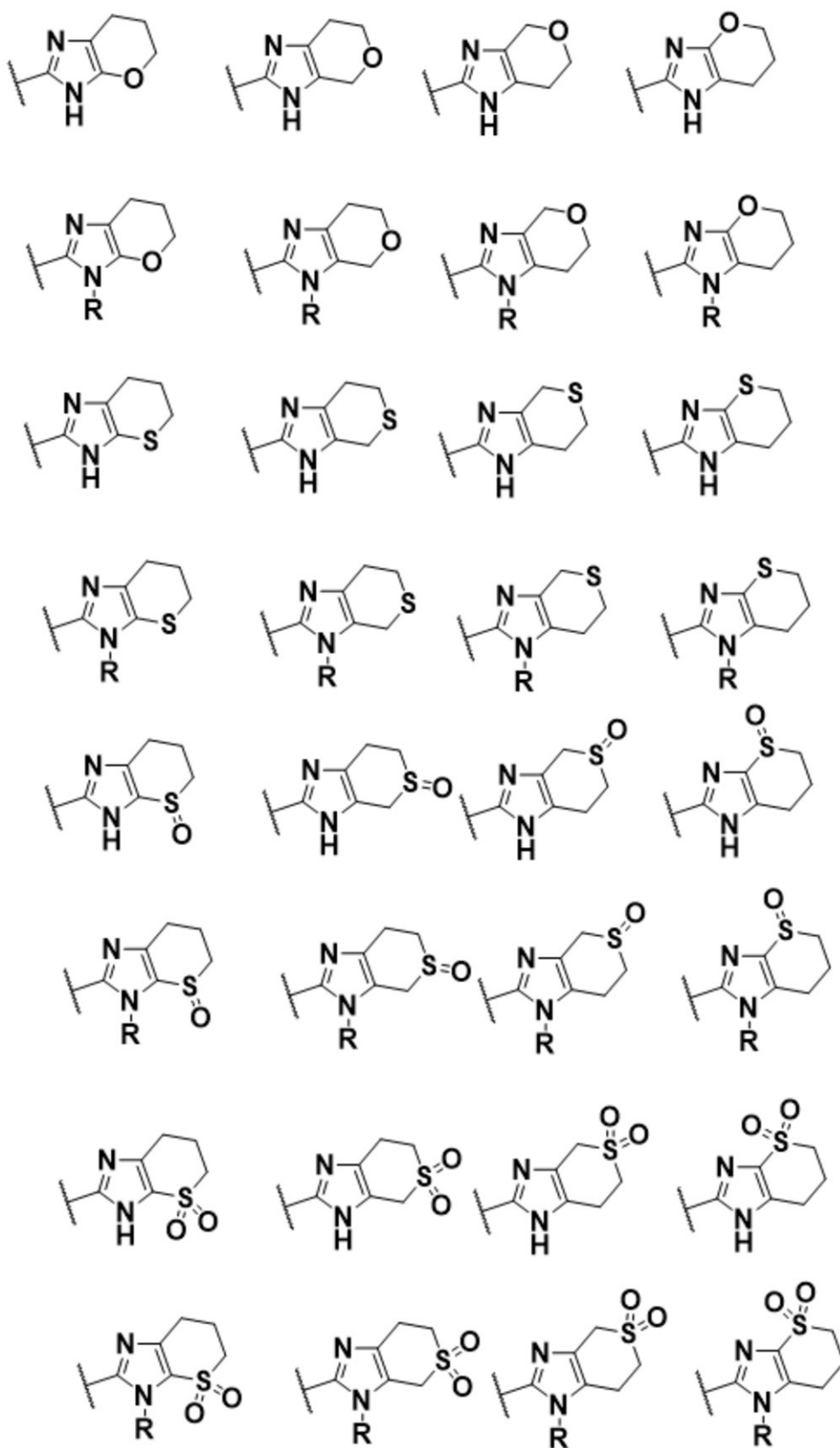
40



【化 3 1 5 - 2 4】



【化 3 1 5 - 2 5】



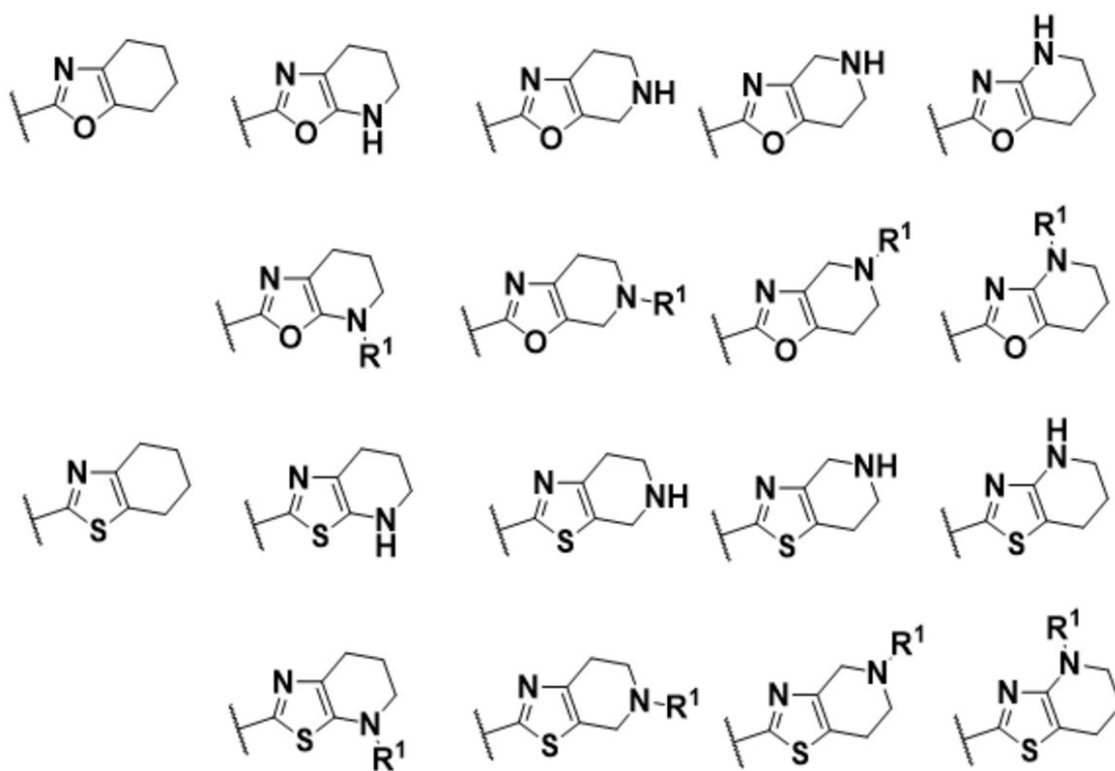
10

20

30

40

【化 3 1 5 - 2 6】



10

20

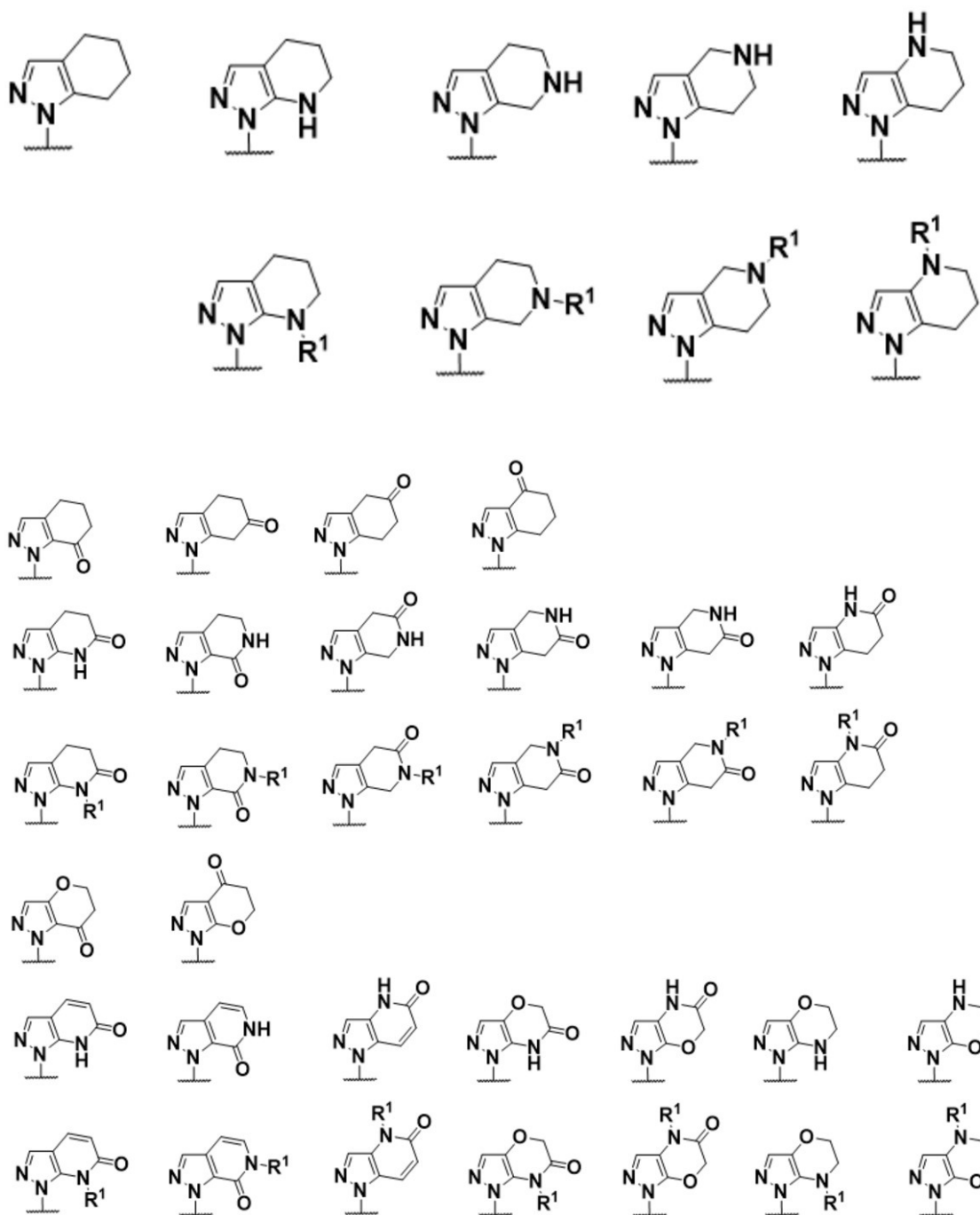
【化 3 1 5 - 2 7】



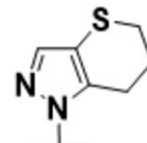
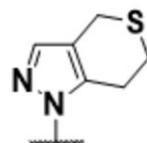
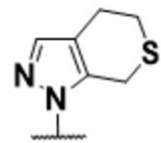
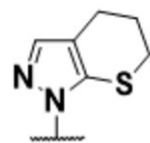
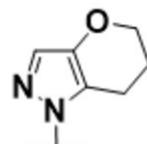
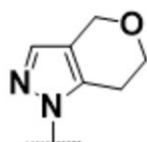
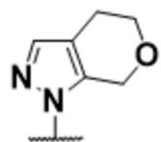
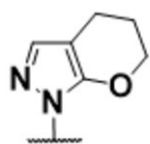
[illegible]

40

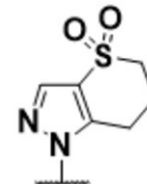
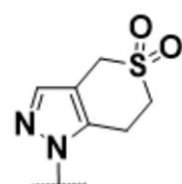
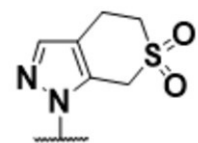
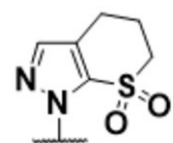
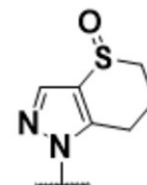
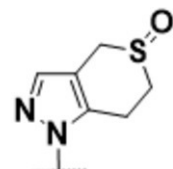
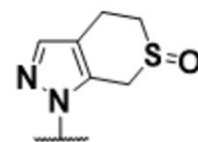
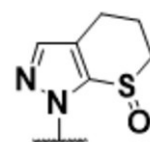
【化 3 1 5 - 2 9】



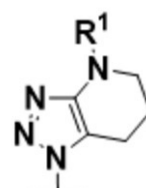
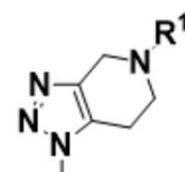
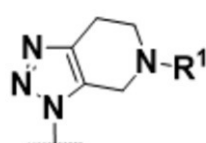
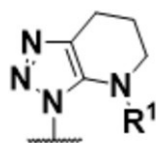
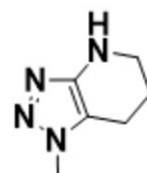
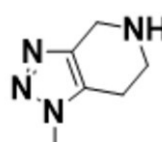
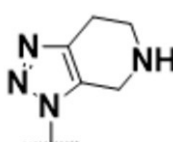
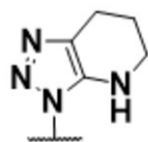
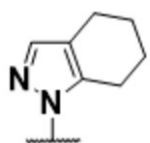
【化 3 1 5 - 3 0】



10

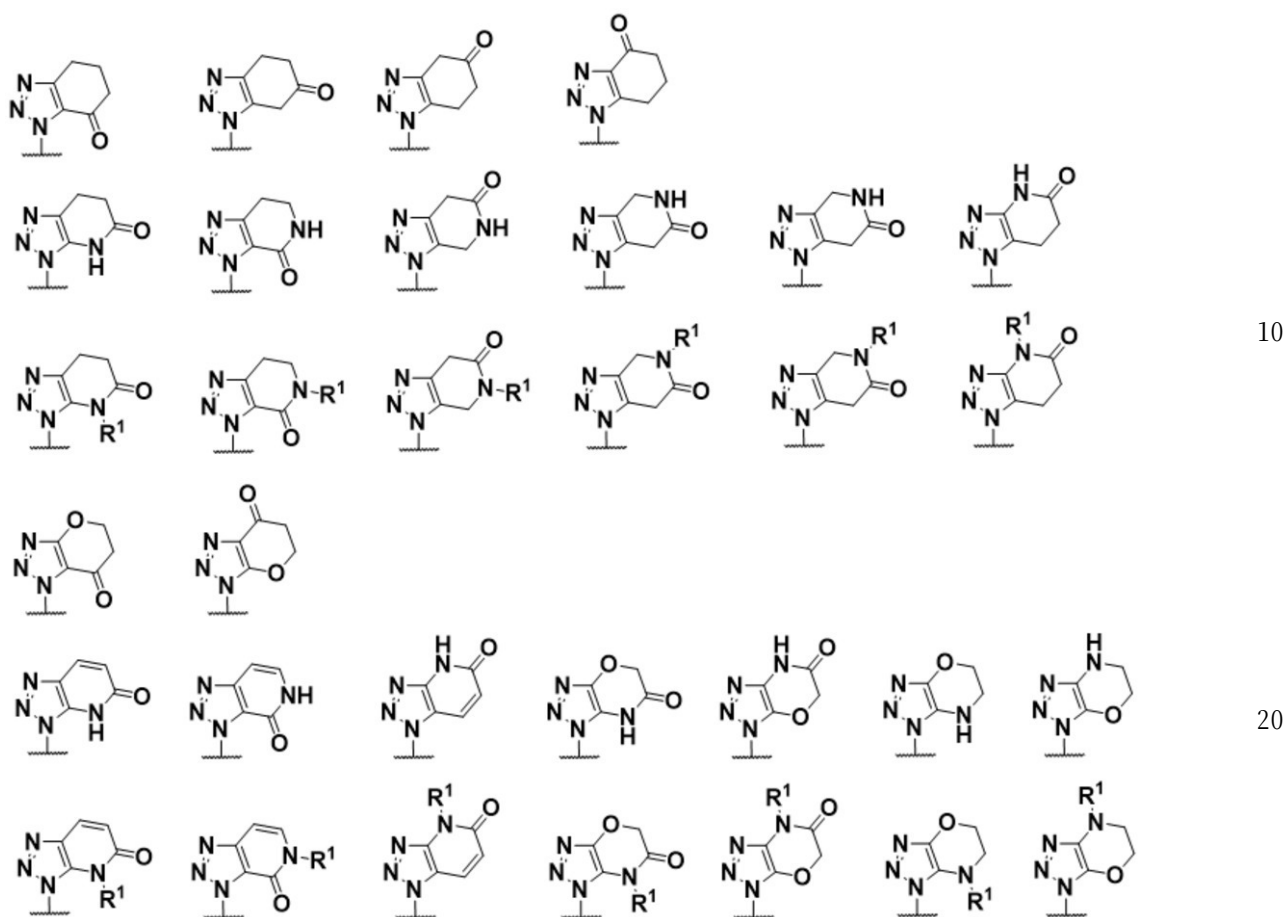


20

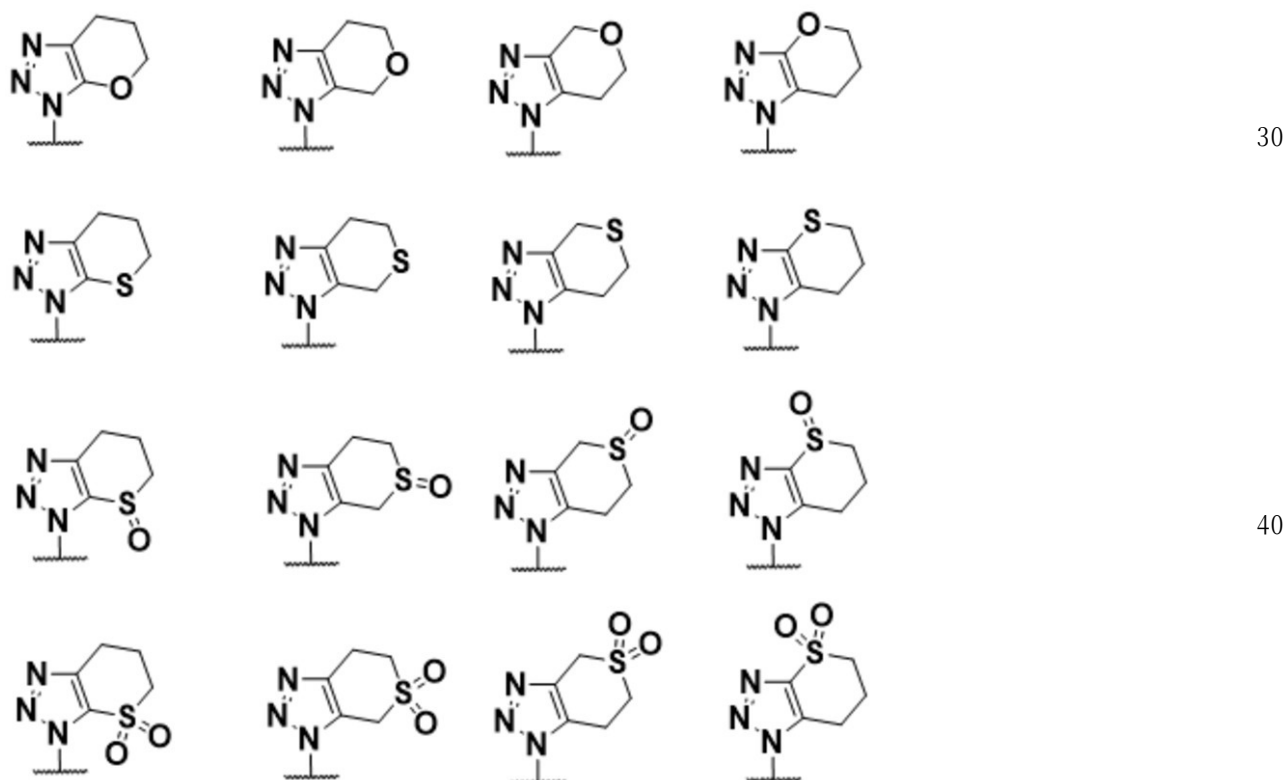


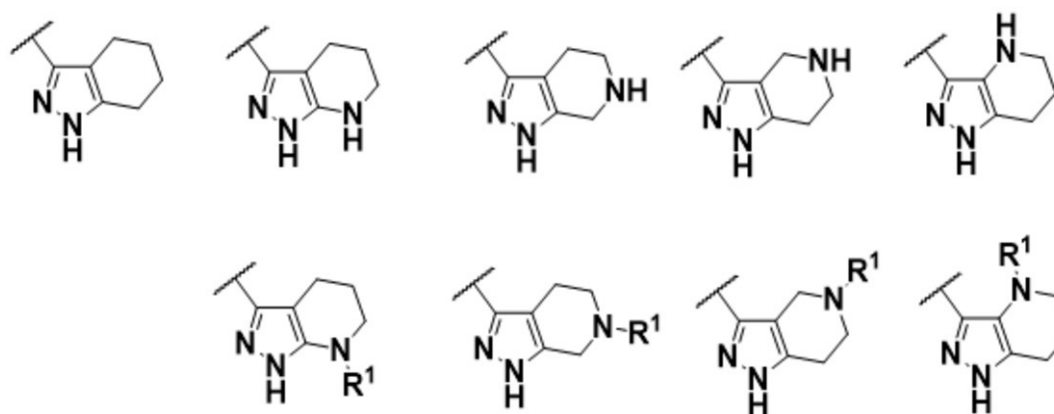
30

【化 3 1 5 - 3 1】



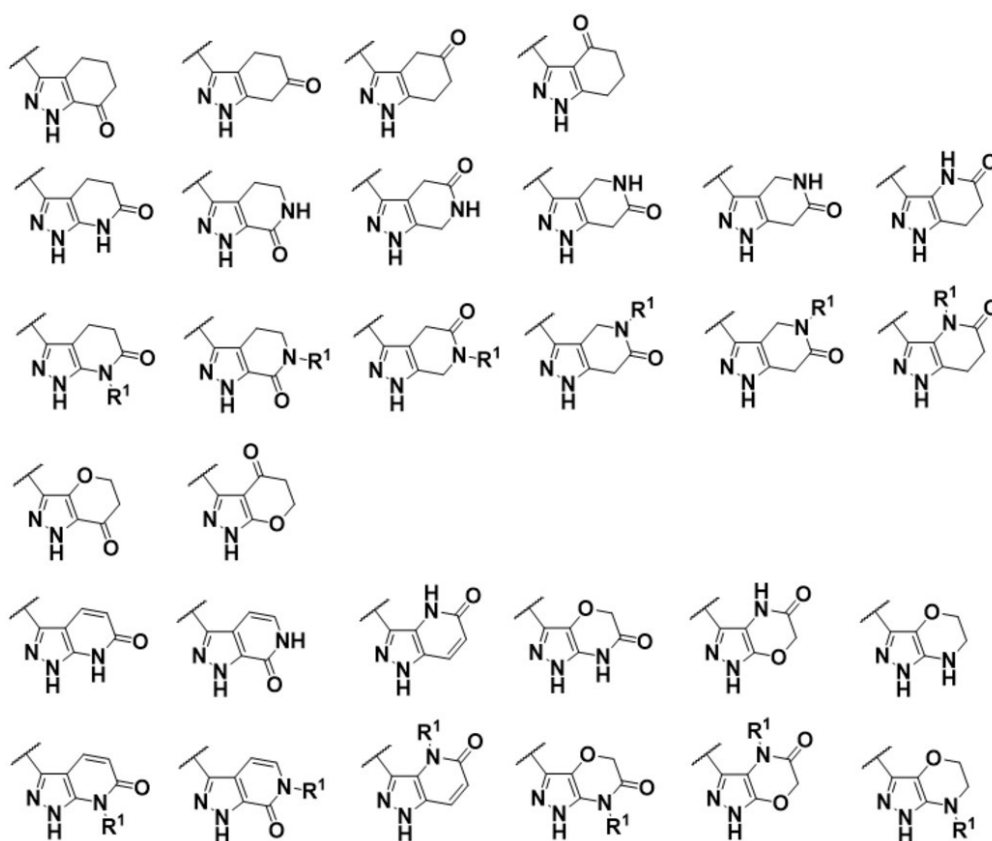
【化 3 1 5 - 3 2】





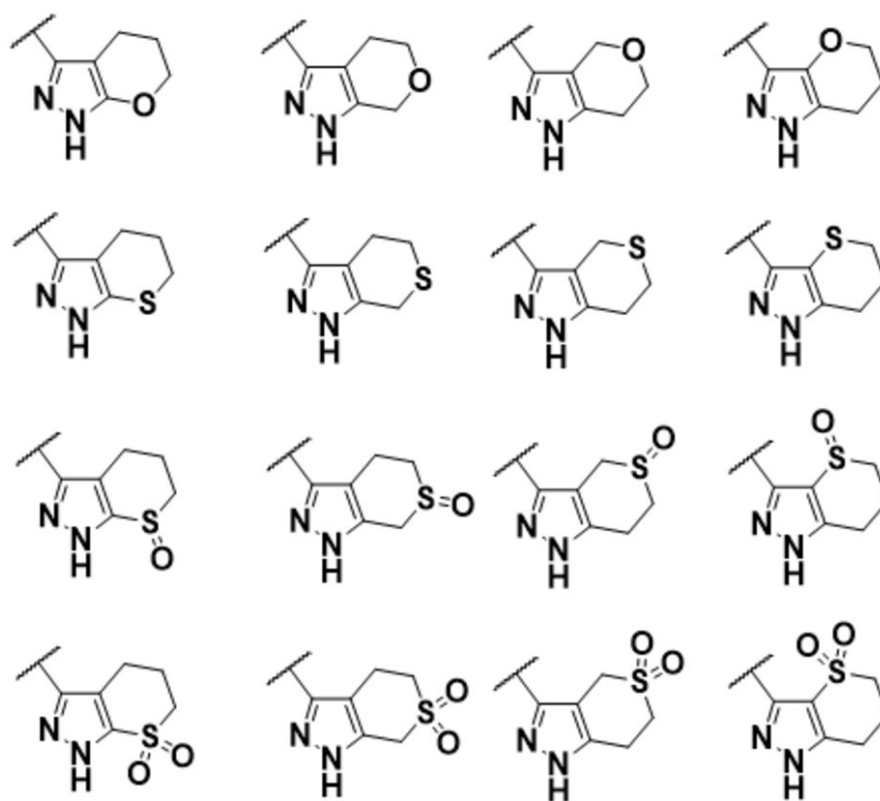
10

【化 3 1 5 - 3 3】

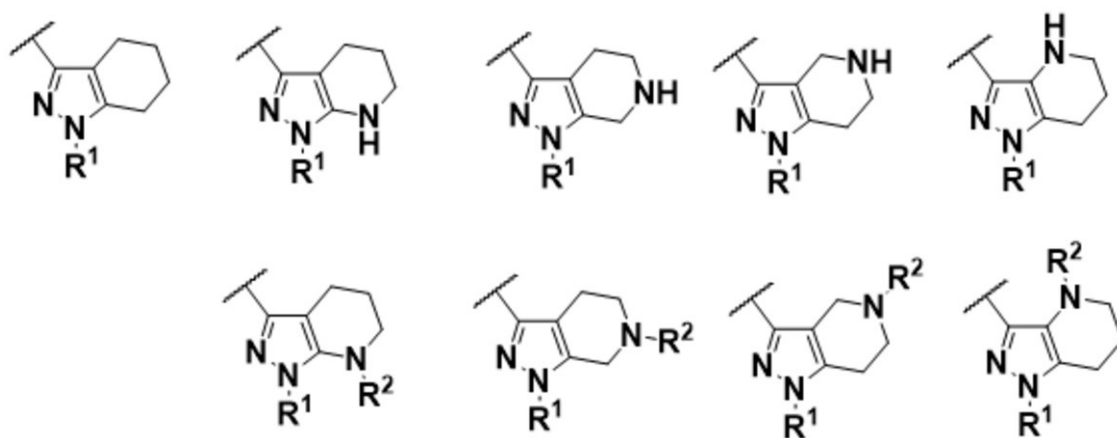


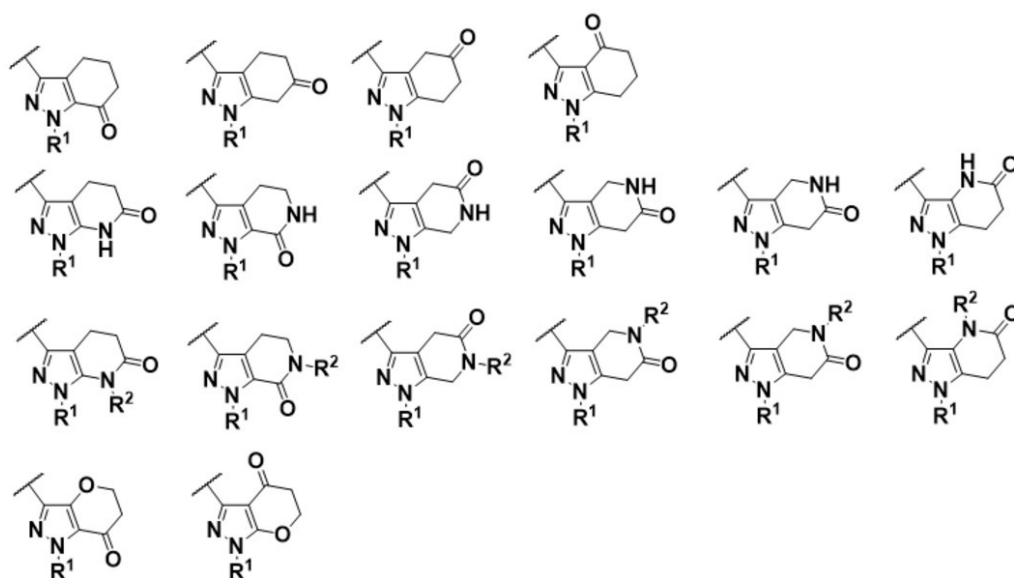
20

30

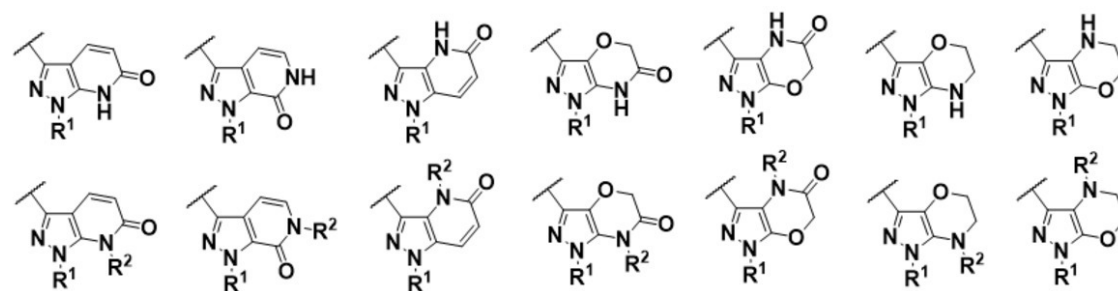


【化 3 1 5 - 3 4】



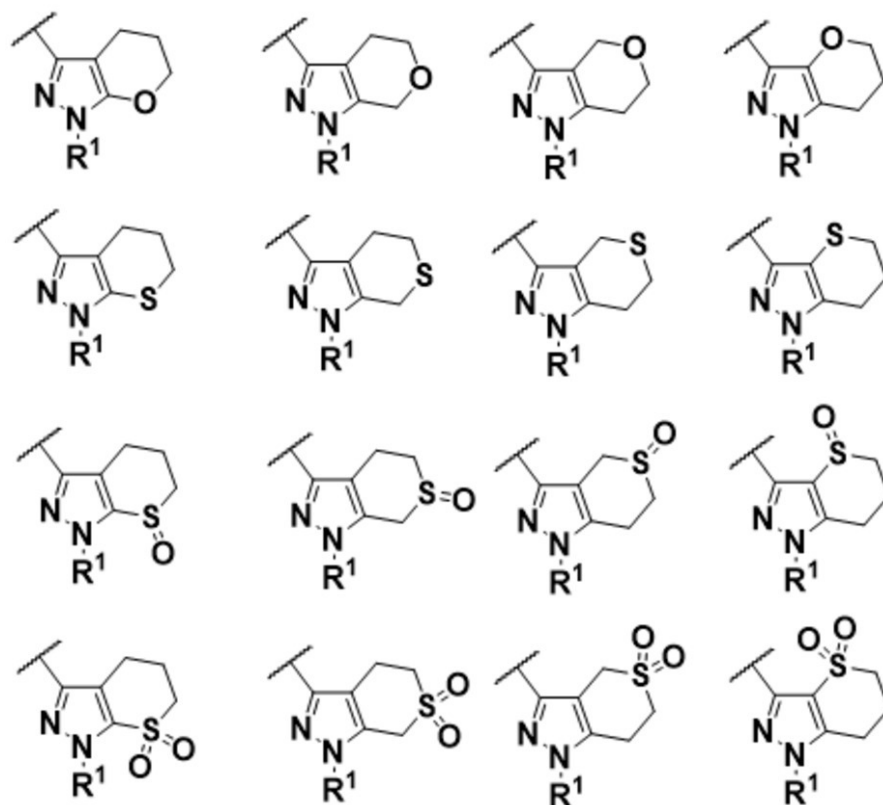


10



20

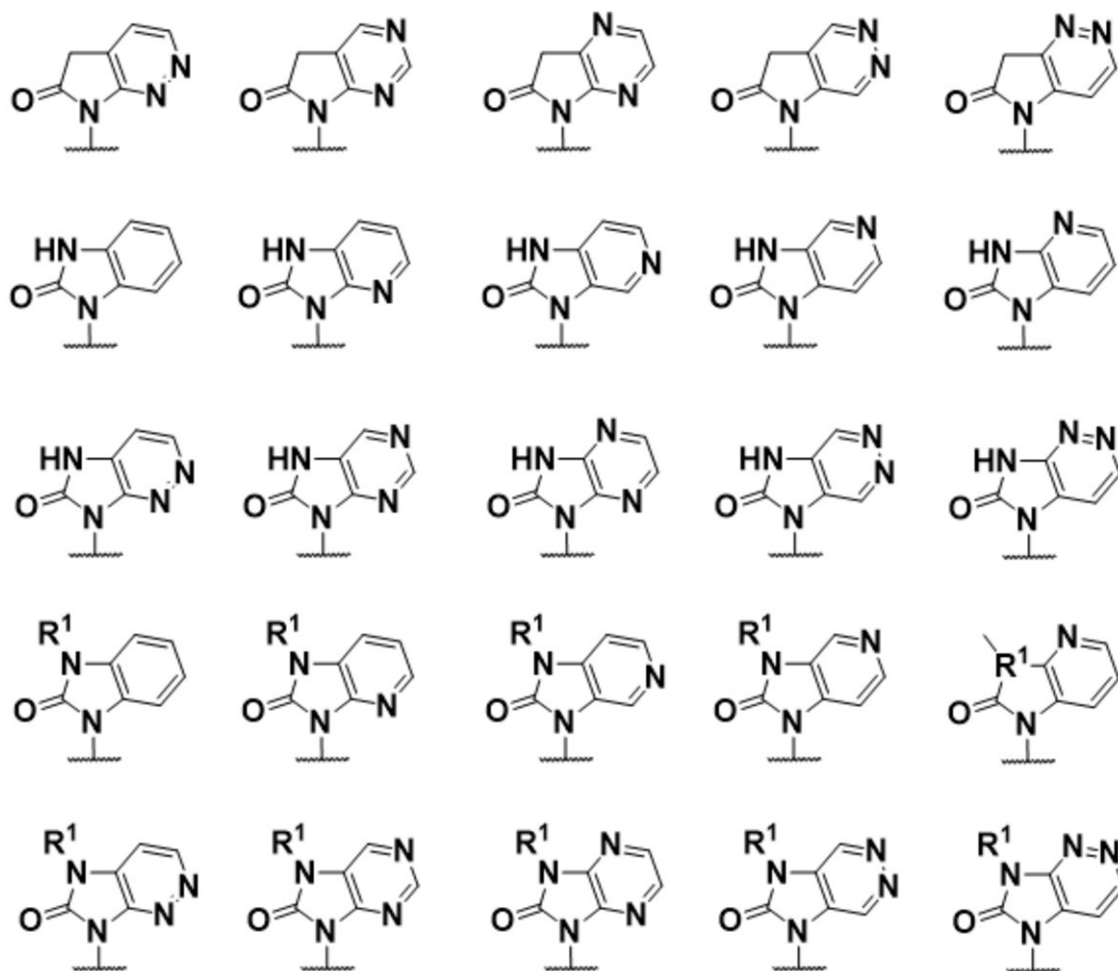
【化 3 1 5 - 3 5】



30

40

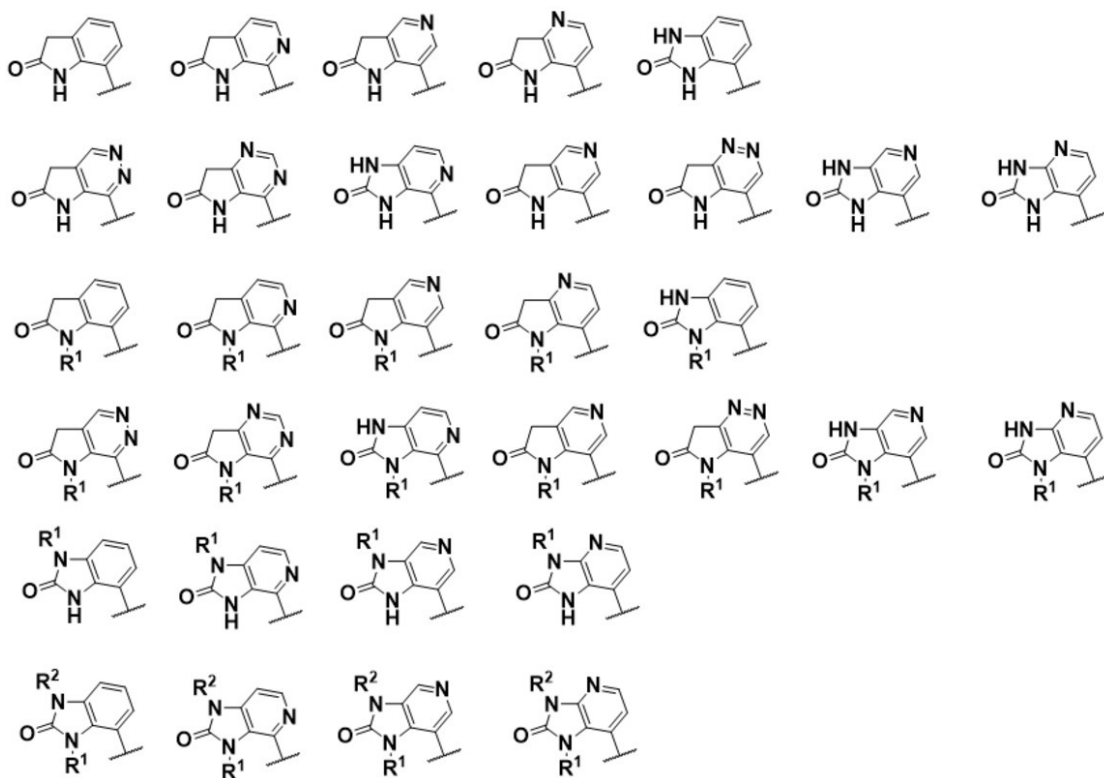
【化 3 1 5 - 3 6】



10

20

【化 3 1 5 - 3 7】



30

40

50

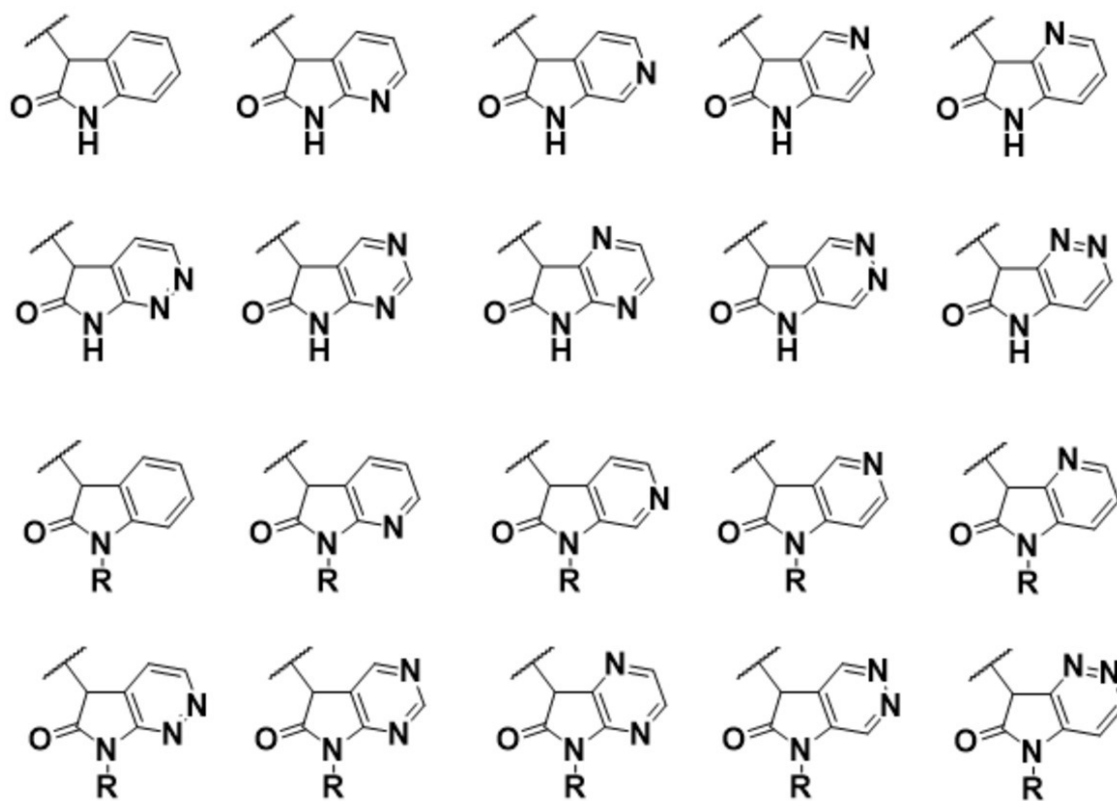


【化 3 1 5 - 3 8】

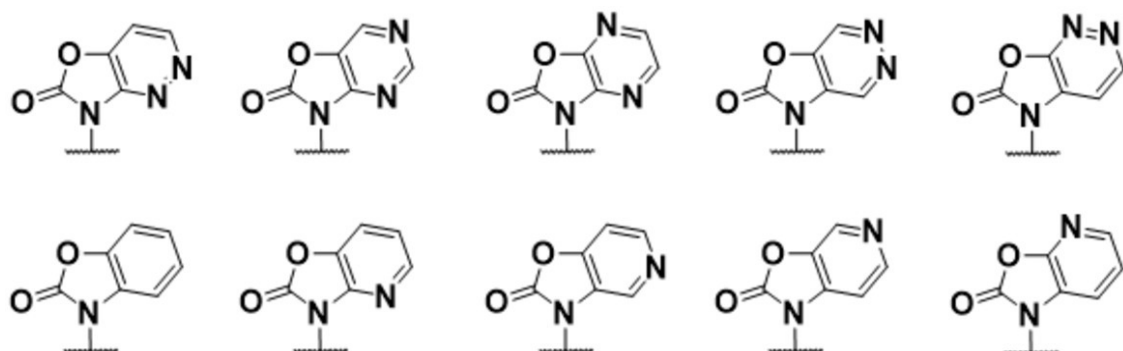


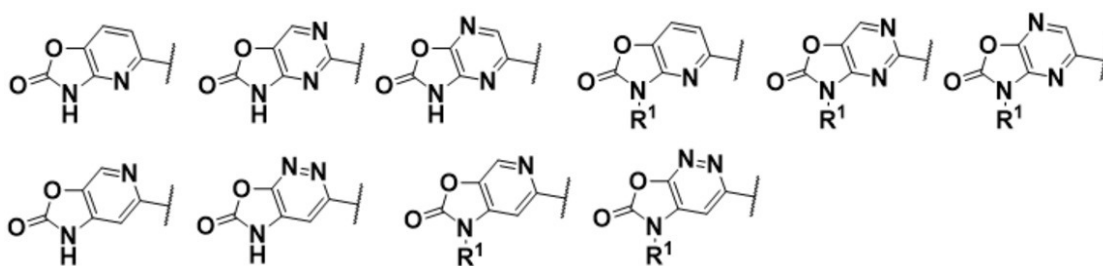
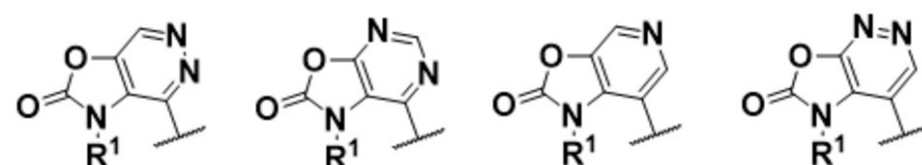
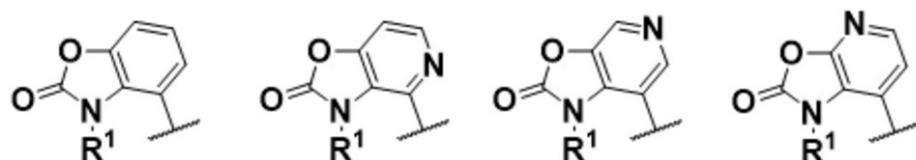
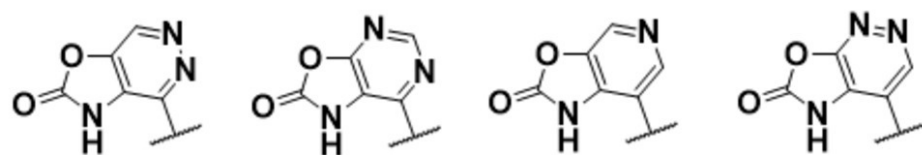
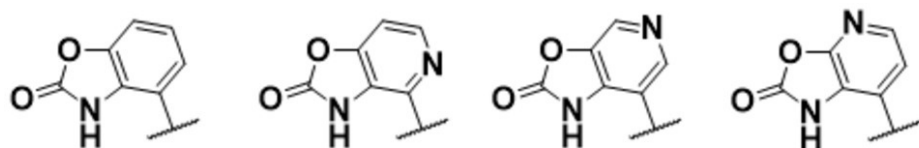
30

40

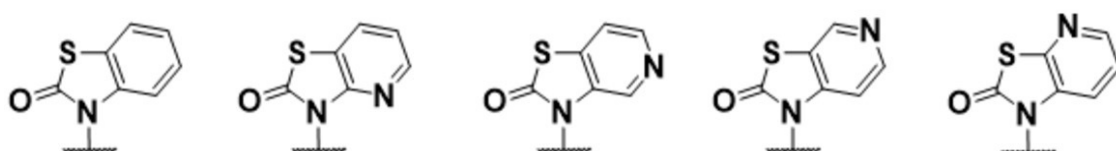
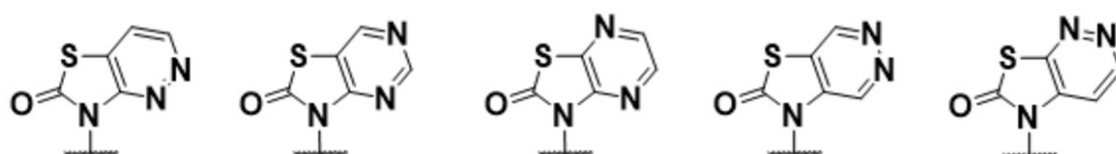


【化 3 1 5 - 3 9】





【化 3 1 5 - 4 0】

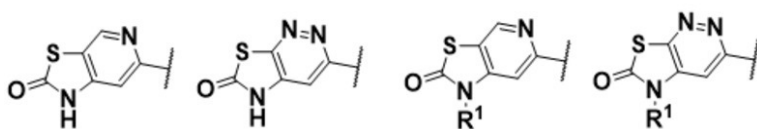
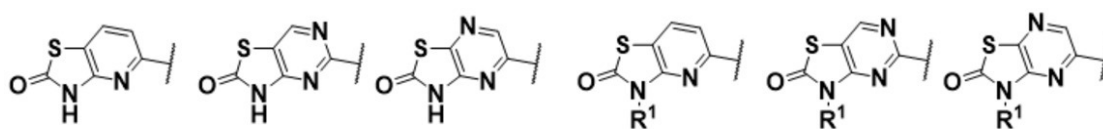
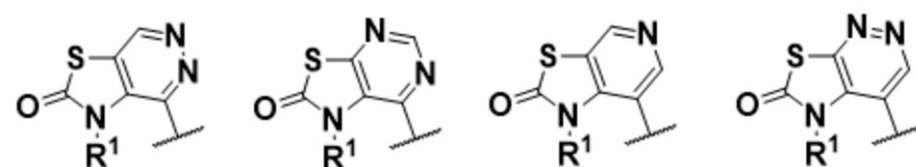
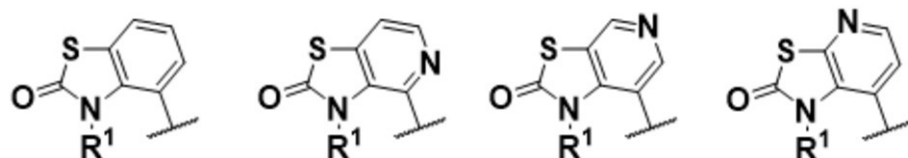
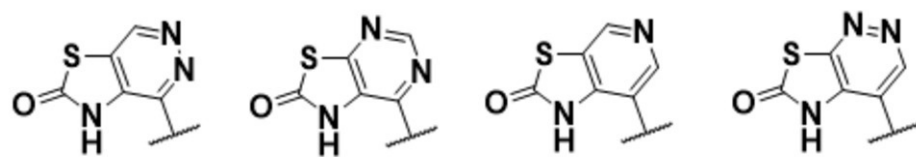
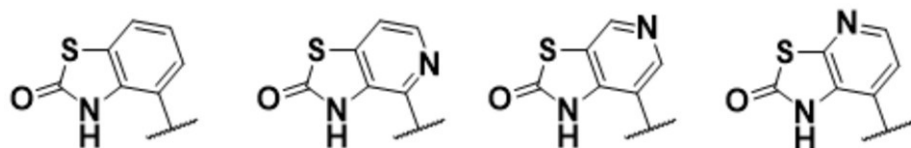


10

20

30

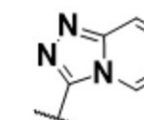
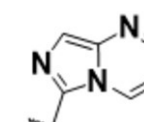
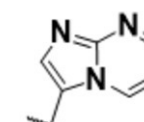
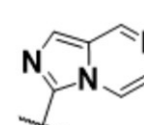
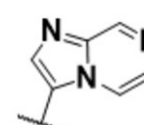
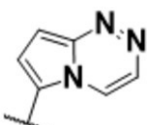
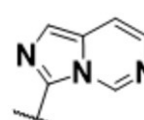
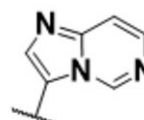
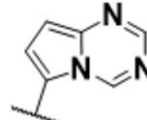
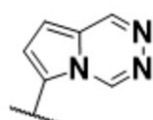
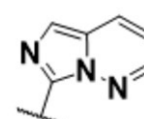
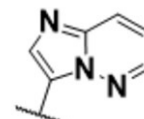
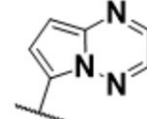
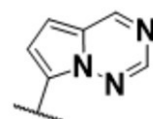
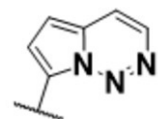
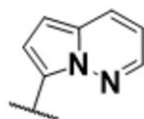
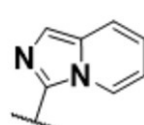
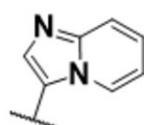
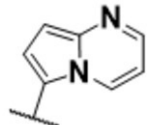
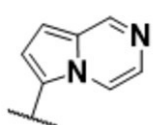
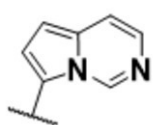
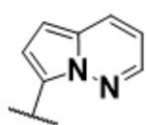
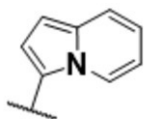
40



10

20

【化 3 1 5 - 4 1】

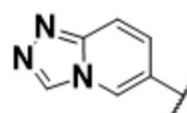
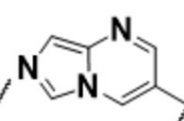
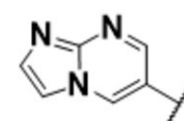
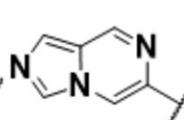
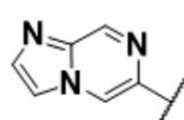
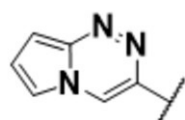
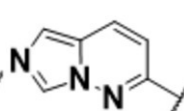
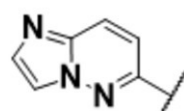
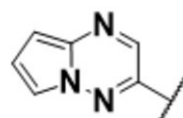
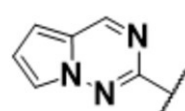
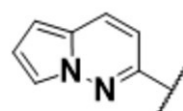
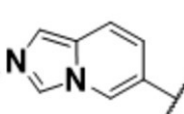
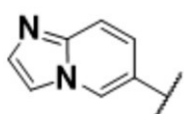
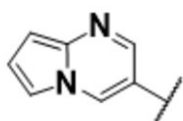
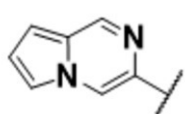
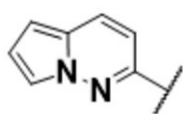
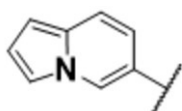


10

20

30

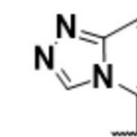
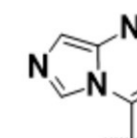
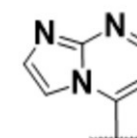
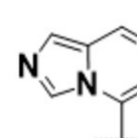
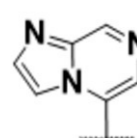
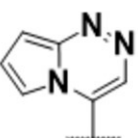
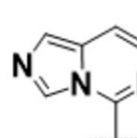
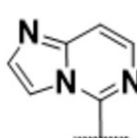
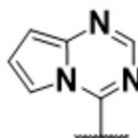
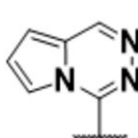
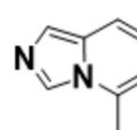
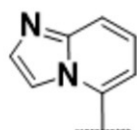
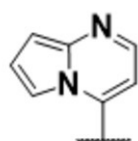
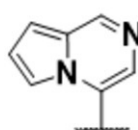
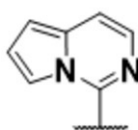
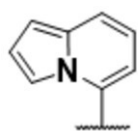
【化 3 1 5 - 4 2】



10

20

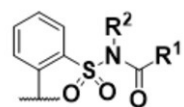
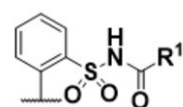
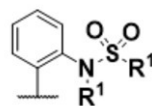
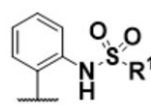
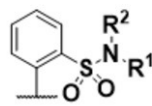
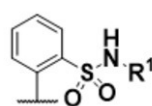
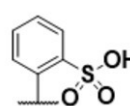
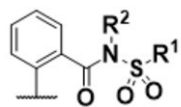
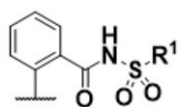
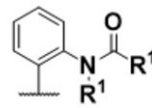
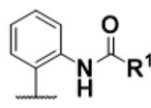
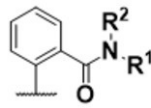
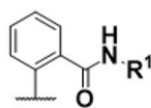
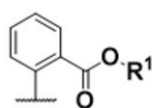
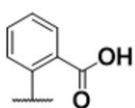
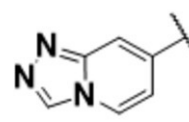
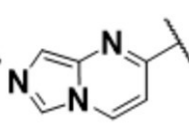
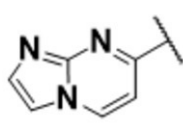
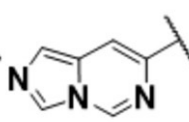
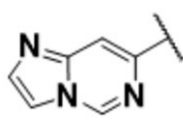
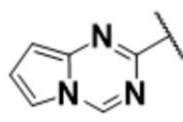
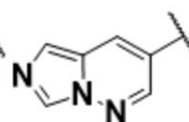
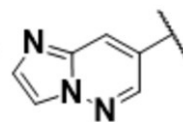
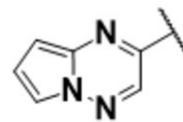
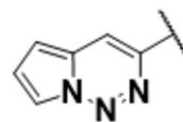
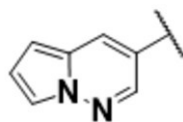
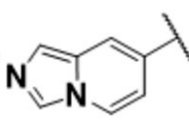
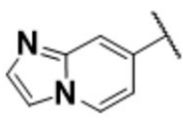
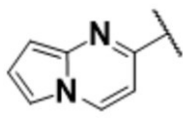
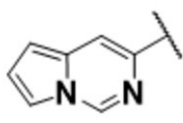
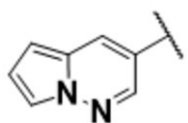
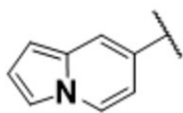
【化 3 1 5 - 4 3】



10

20

【化 3 1 5 - 4 4】



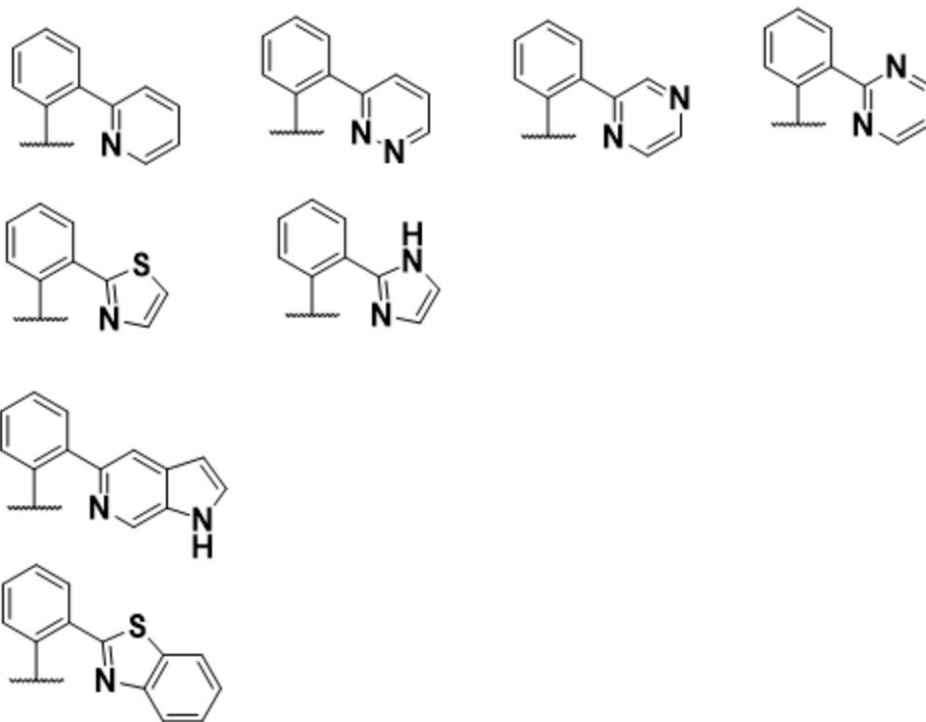
10

20

30

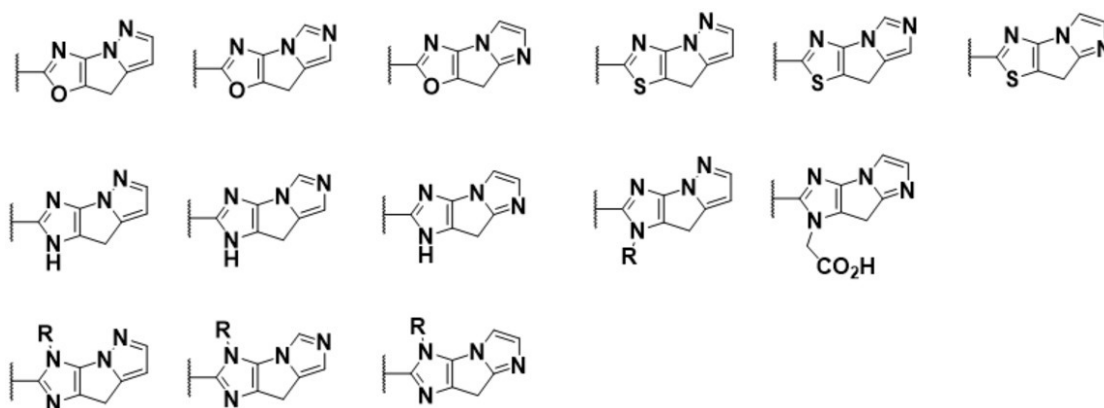
40

【化 3 1 5 - 4 5】



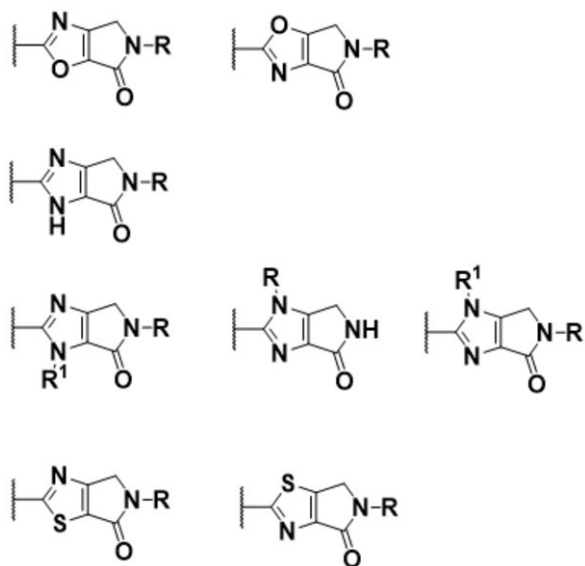
10

20

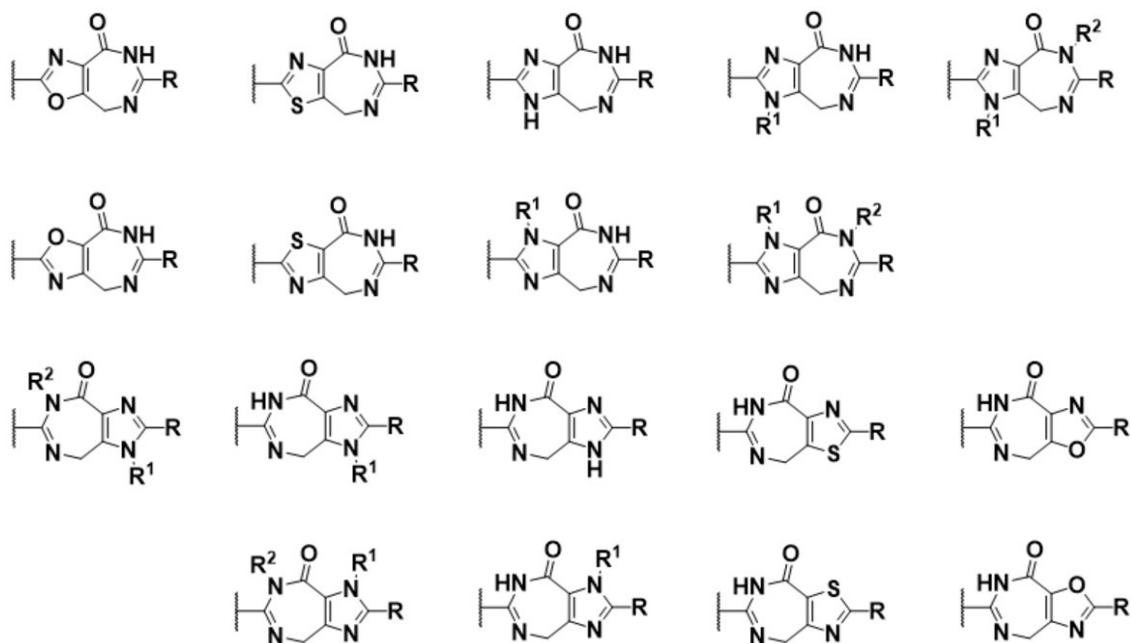


30

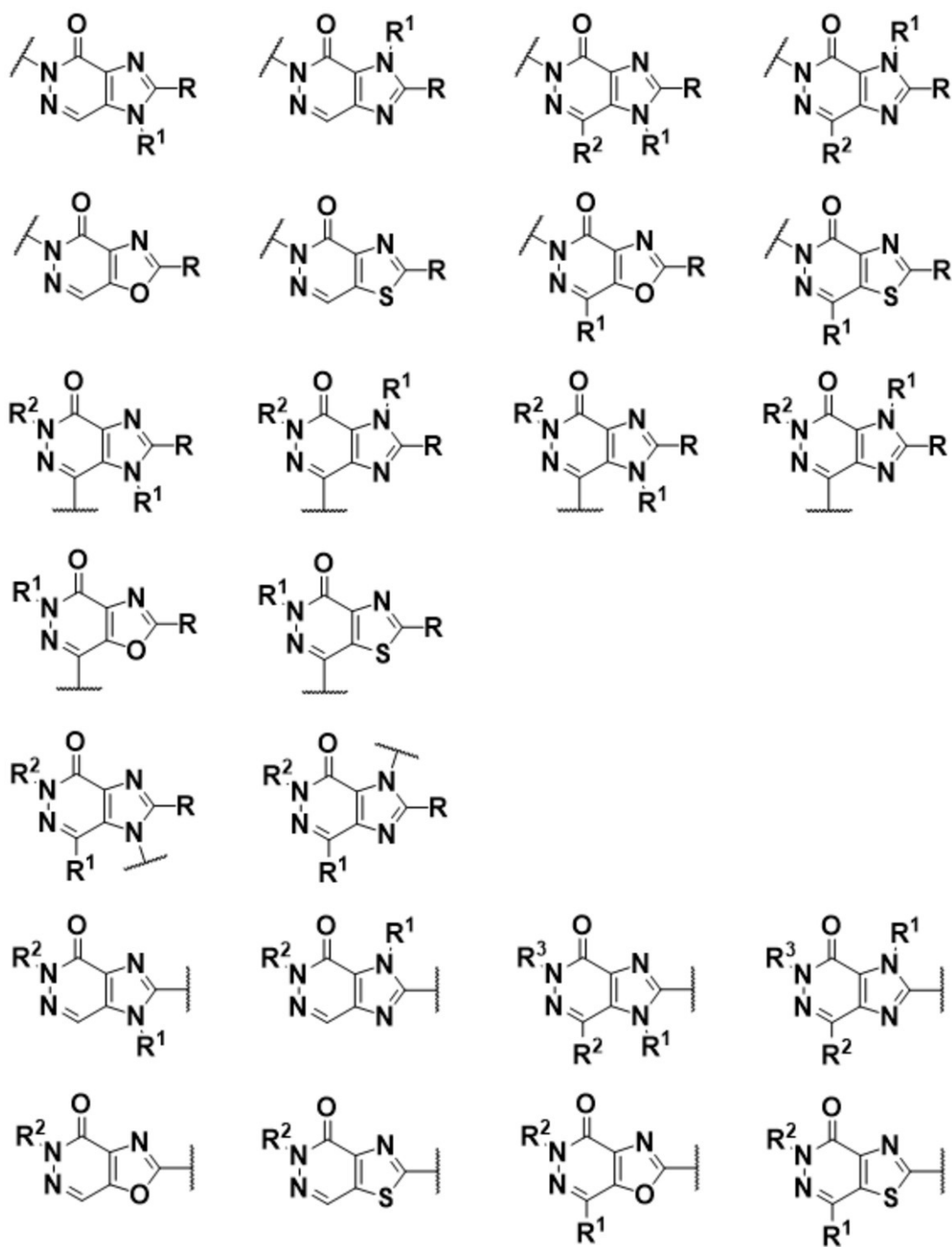
【化 3 1 5 - 4 6】



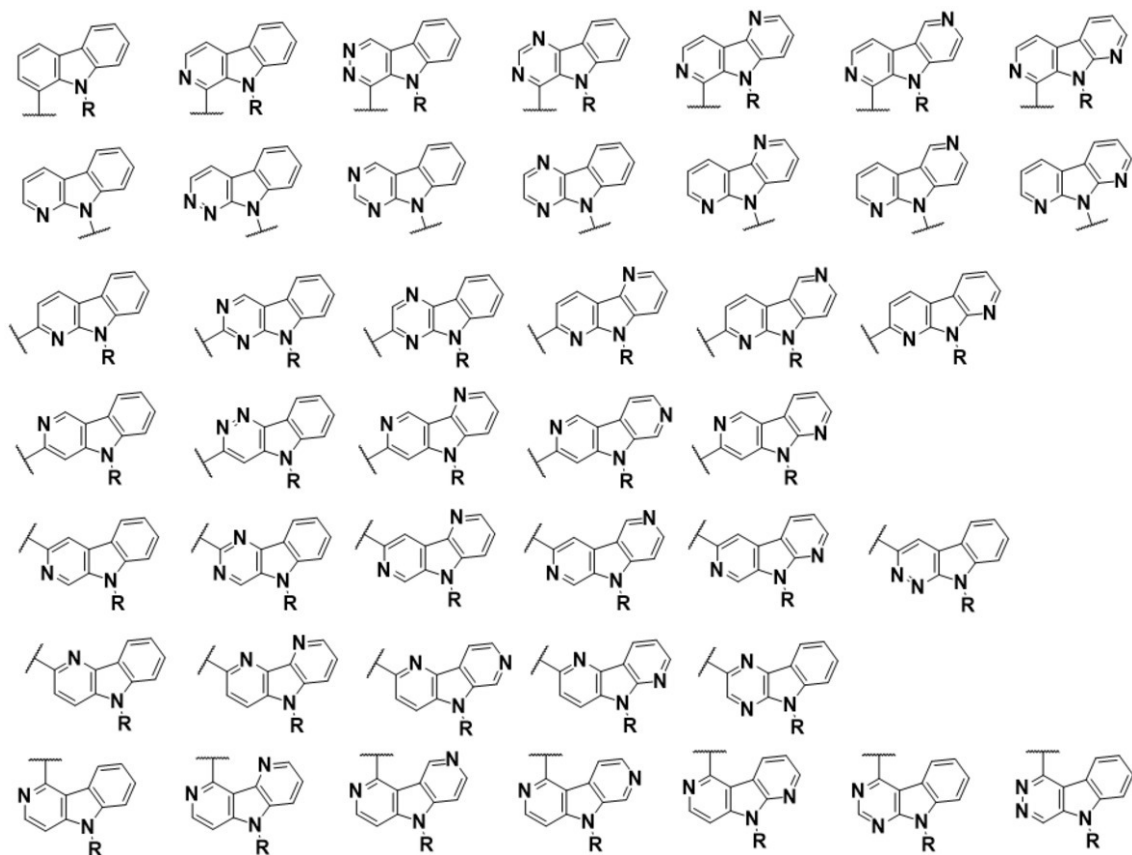
40



【化 3 1 5 - 4 7】

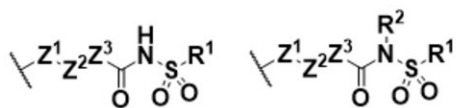
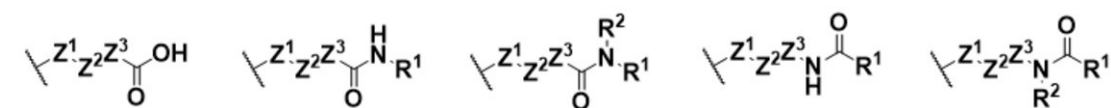


【化 3 1 5 - 4 8】

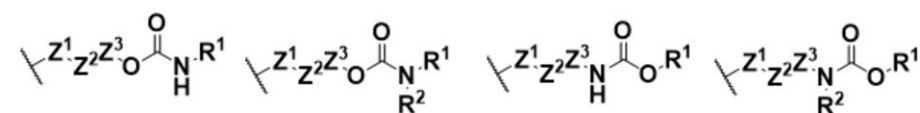
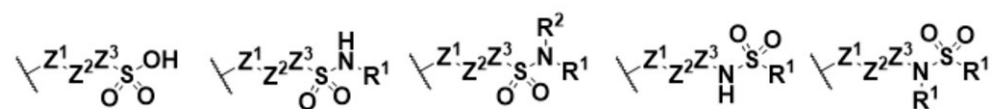


10

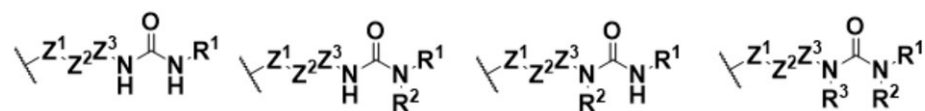
20



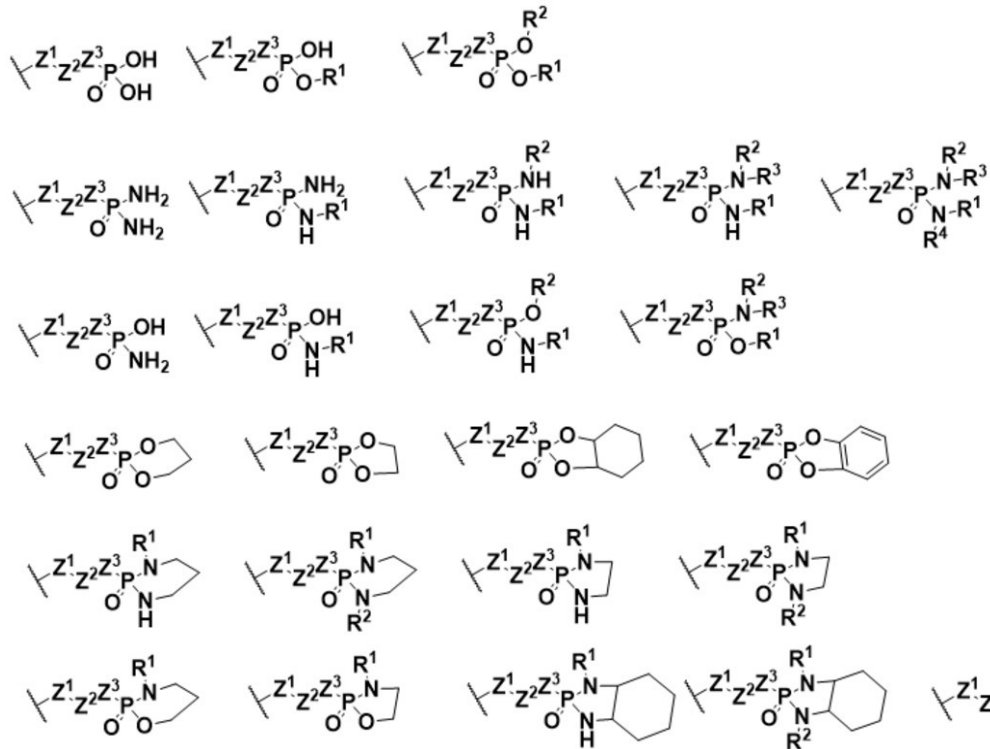
30



40



【化 3 1 5 - 4 9】



10

20

(式中、R、R¹、R²、R³、及びR⁴は、各事例で独立して、水素、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、及びフェニルからなる群から選択され得る (または、R¹ 及び R⁴、もしくは R³ 及び R² は、一緒になって複素環を形成し、Z¹、Z²、及び Z³ は、各事例で独立して、結合、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、及びフェニルからなる群から選択され得、ここで、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、及びフェニルは、任意選択により置換されていてよい。)

【0365】

参照による組み込み

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

30

【0366】

均等物

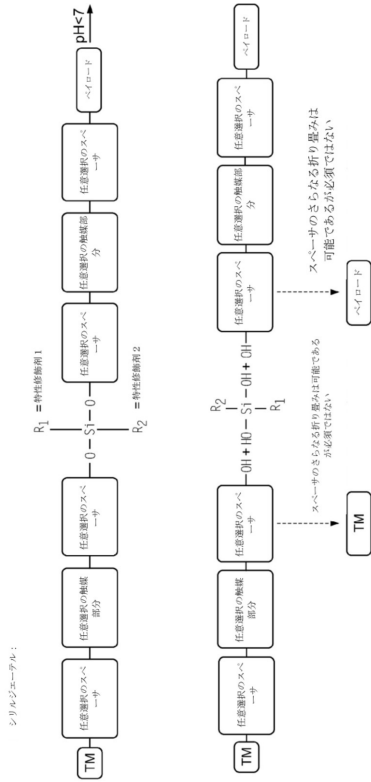
特定の実施形態を詳解してきたが、上記の明細は例証であり制限的ではない。本明細書を概観すれば、多くの変形形態が当業者に明らかとなるであろう。実施形態の全範囲は、請求項をそれらの均等物の全範囲と併せて参照し、また本明細書をかかると併せて参照することによって決定されるべきである。

【0367】

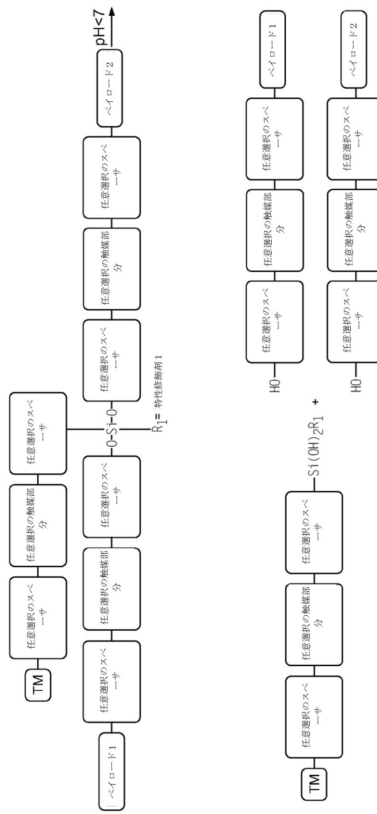
別段の指示がない限り、本明細書及び請求項において使用される成分の量、反応条件などを表す数字は全て、全ての事例において「約」という用語で修飾されていると理解されるものとする。したがって、別段の指示がない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメータは、達成が求められる所望の特性に応じて異なり得る近似値である。

40

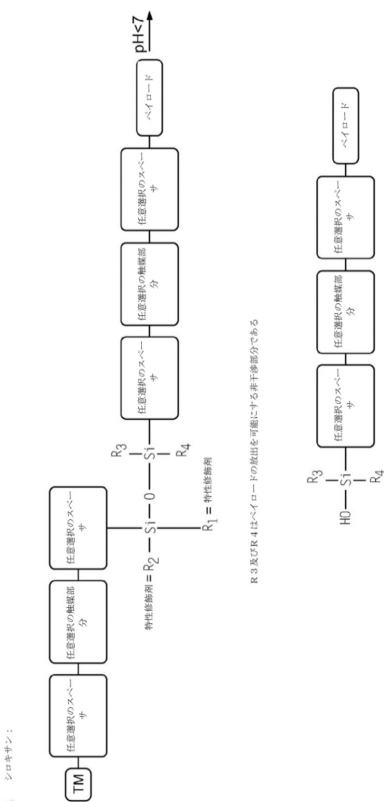
【図 1 - 1】



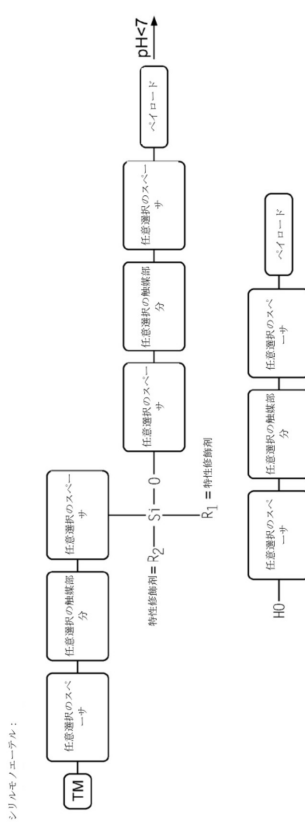
【图 1-2】



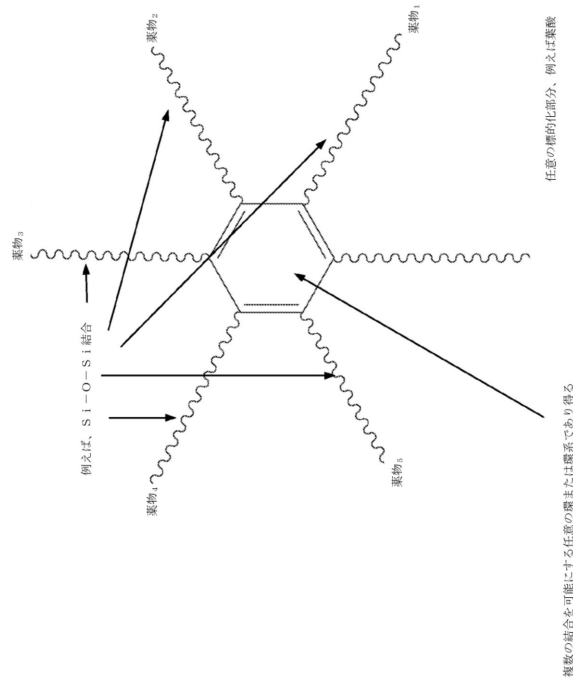
【図 1 - 3】



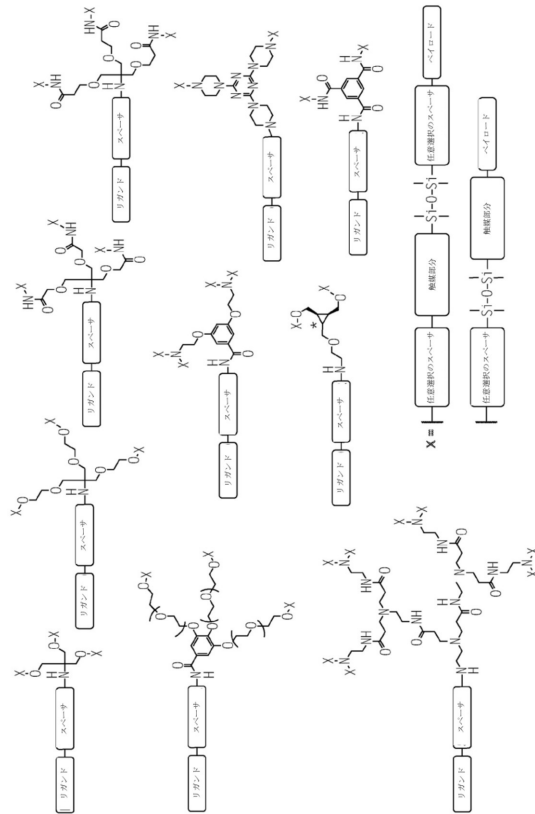
【図 1 - 4】



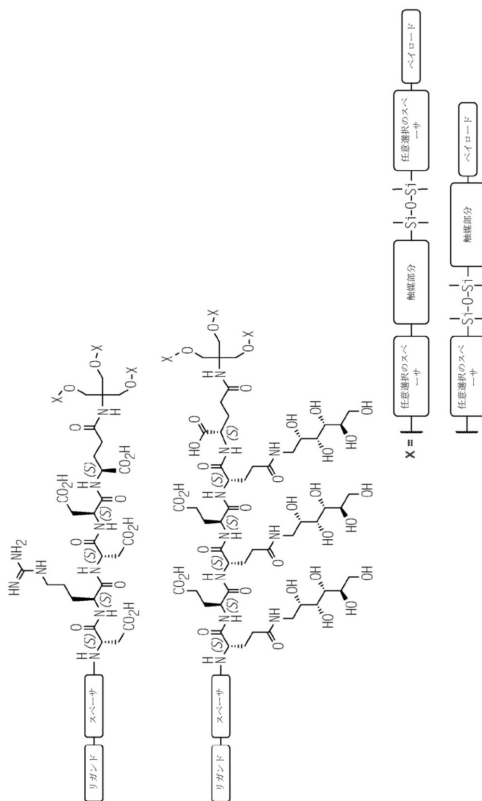
【図 2 - 1】



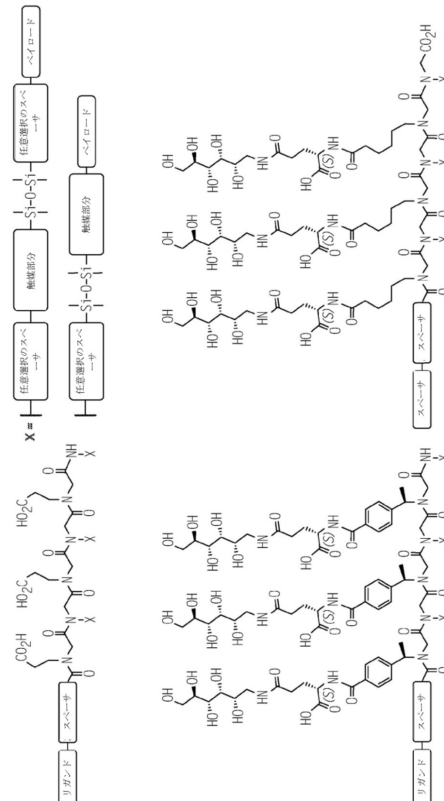
【図 2 - 2】



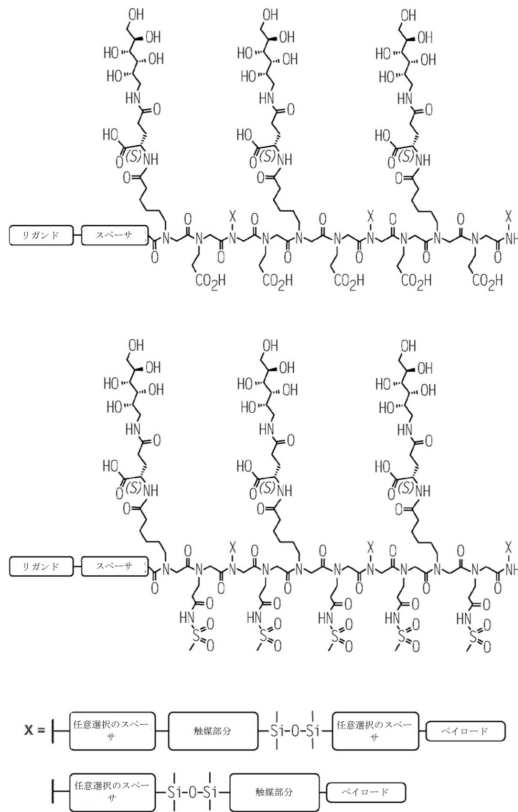
【図 2 - 3】



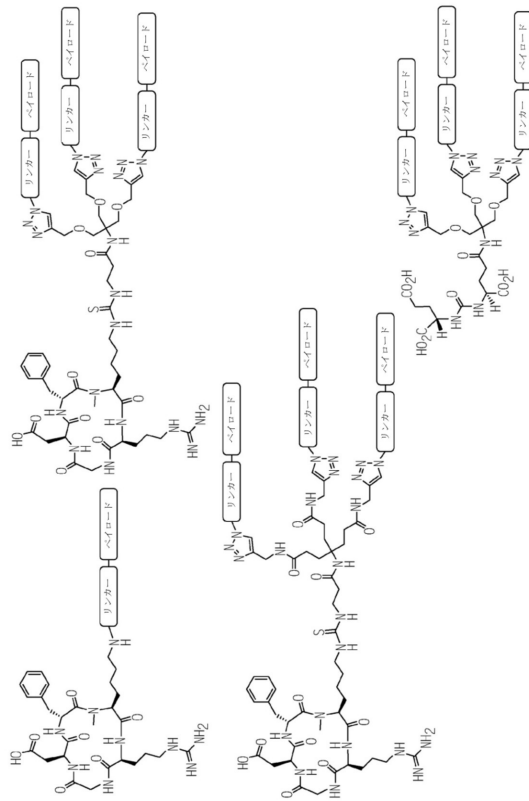
【図 2 - 4】



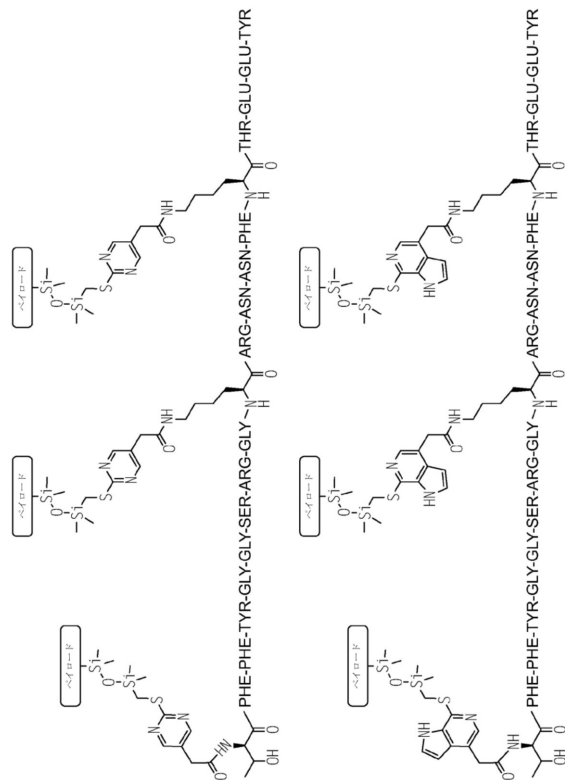
【図 2-5】



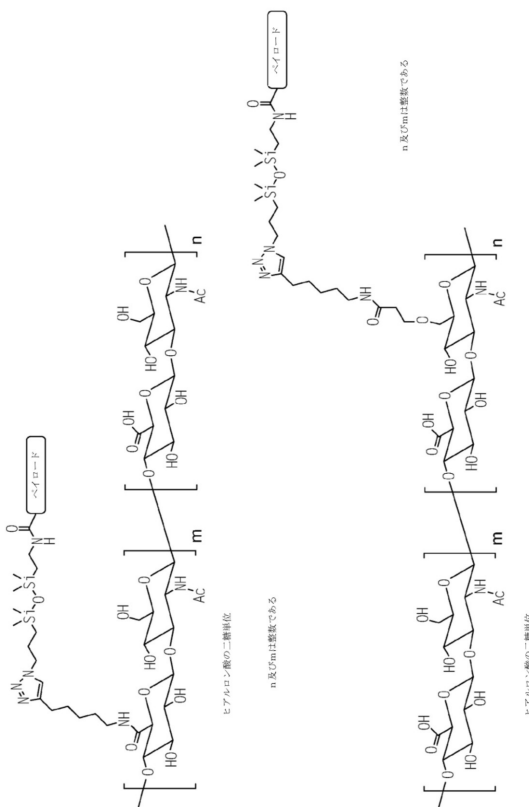
【図 2-6】



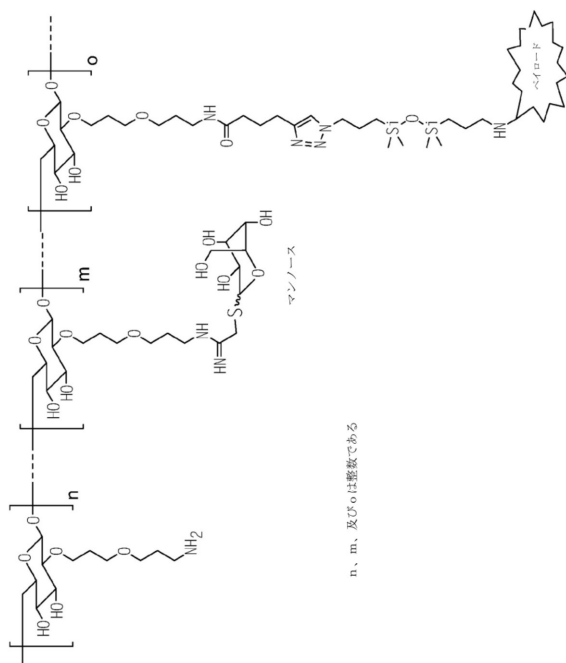
【図 2-7】



【図 2-8】

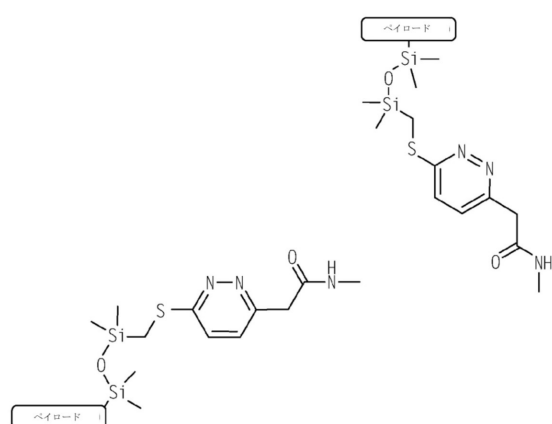


【图 2-9】



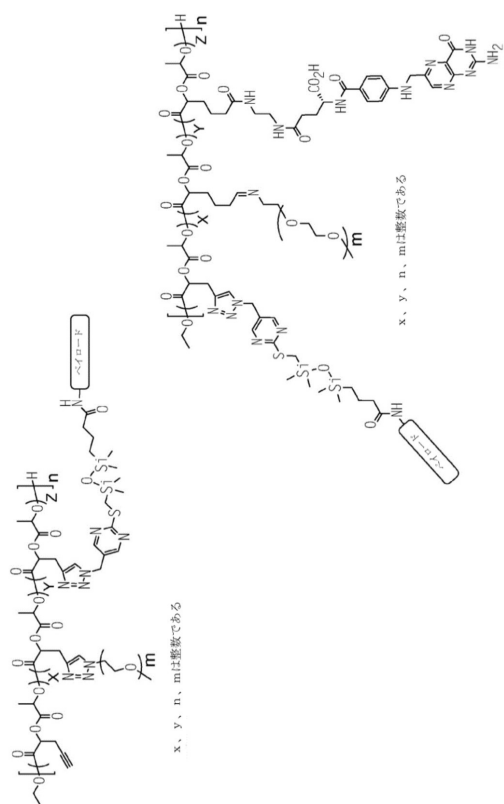
m, m , 及び o は整数である

【図 2-10】



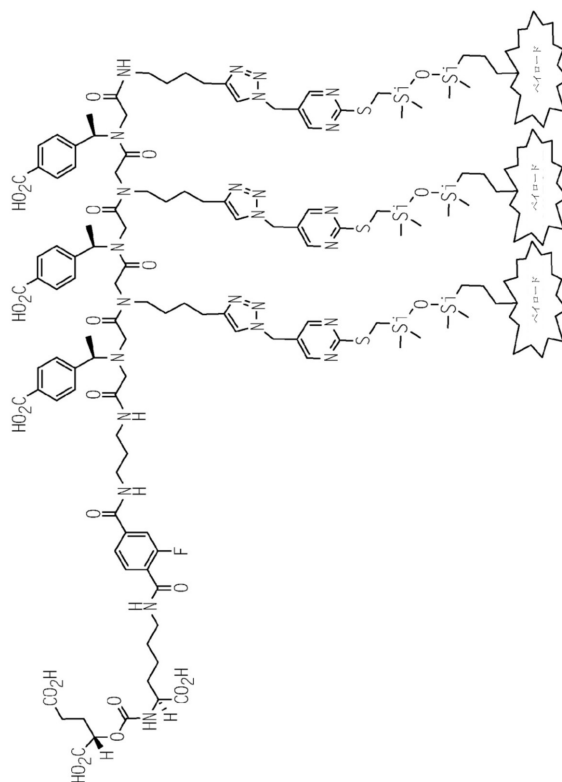
クロトキシン 画像出典: TOXIN 201
2, 4, 1082

【图 2-1-1】

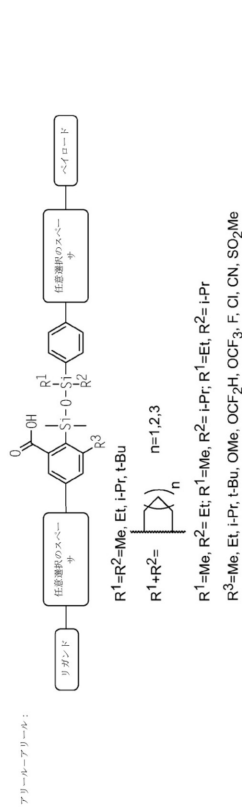


x, y, n, m は整数である

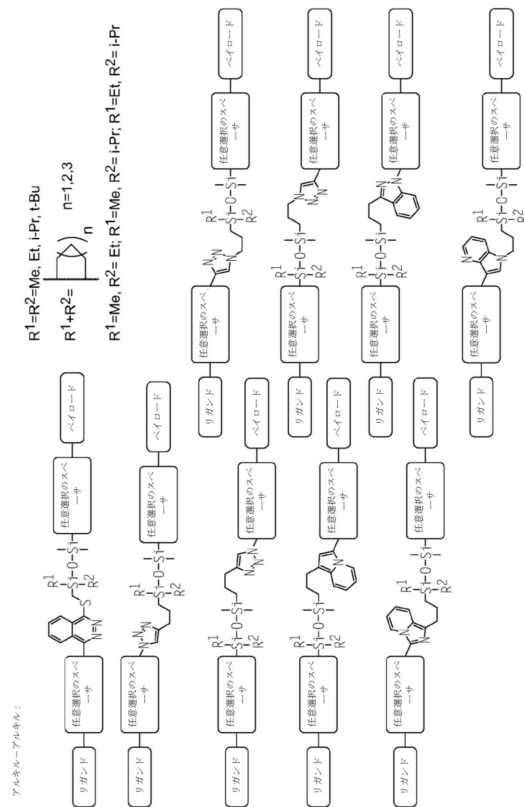
【图 2-12】



【図 3 A-1】

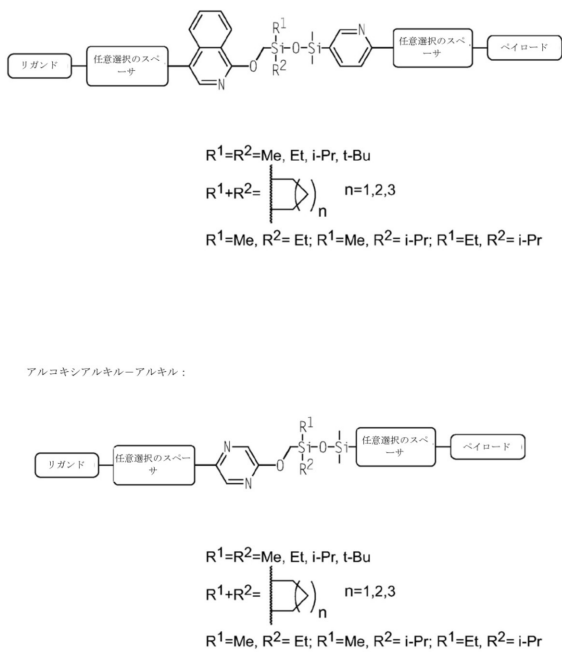


【図 3 A-2】

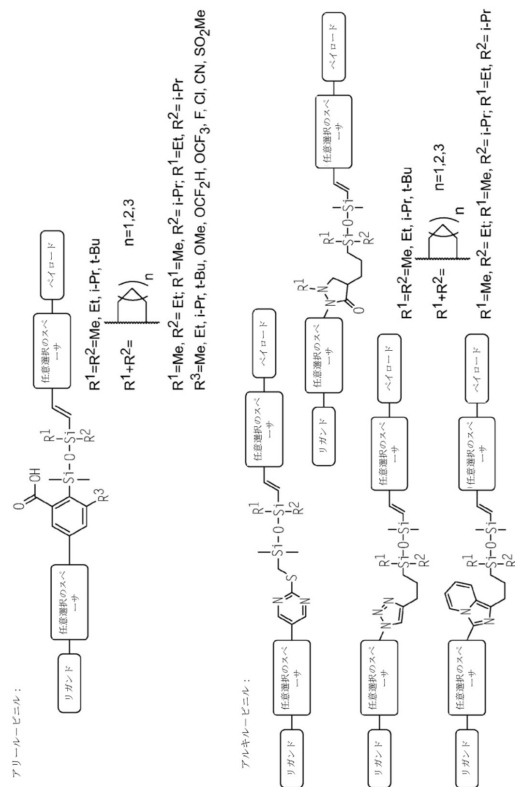


【図 3 A-3】

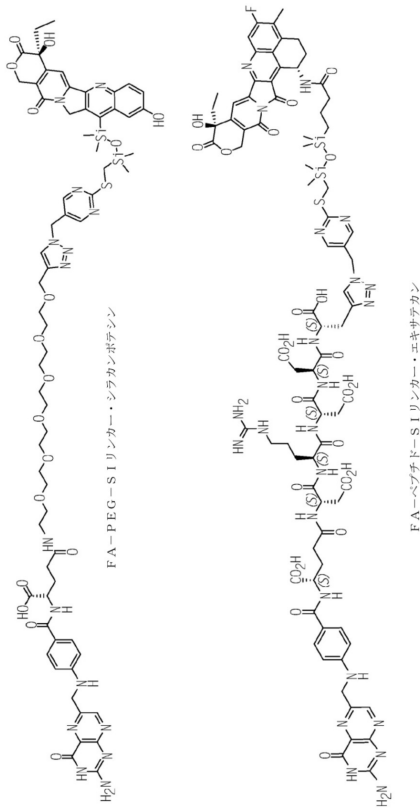
アルコキシアルキル-アリアル：



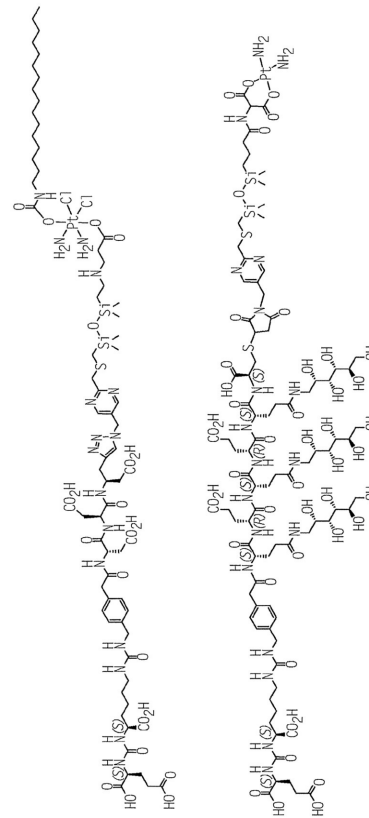
【図 3 B】



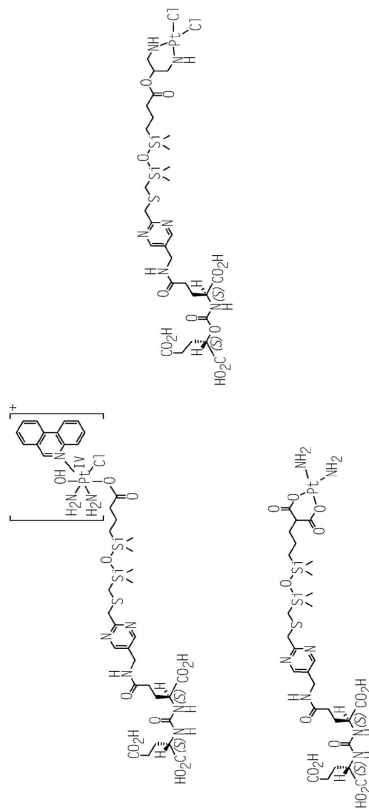
【図 4】



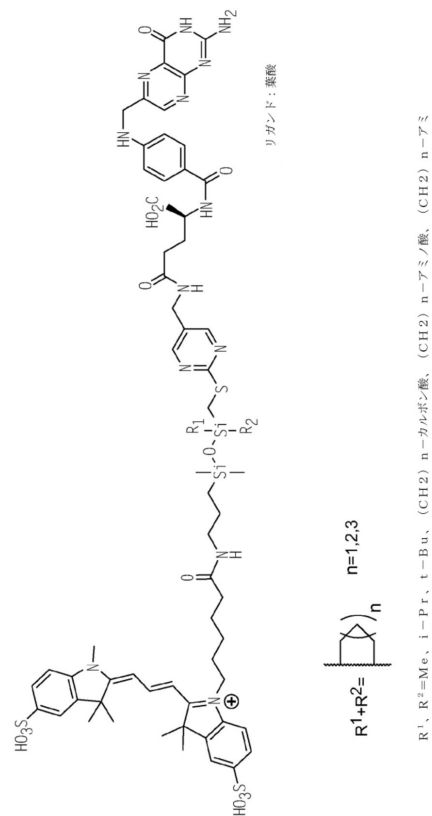
【図 5 - 1】



【図 5 - 2】

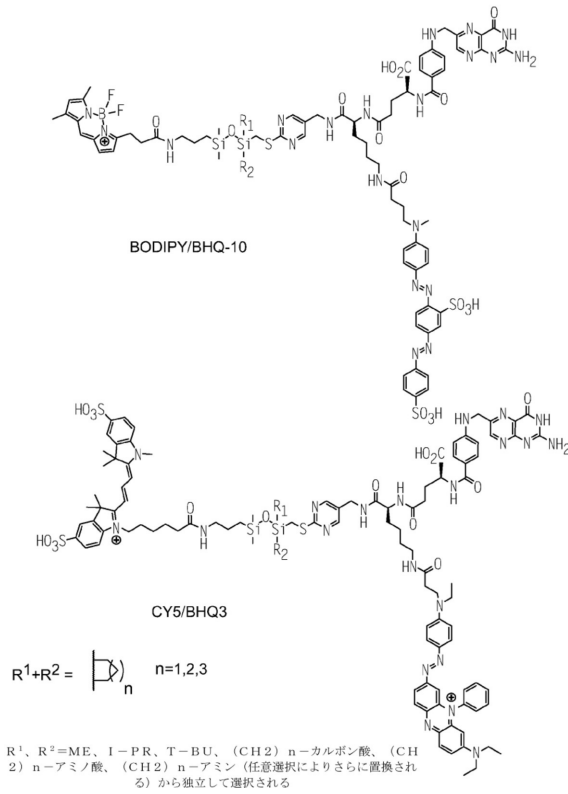


【図 6】

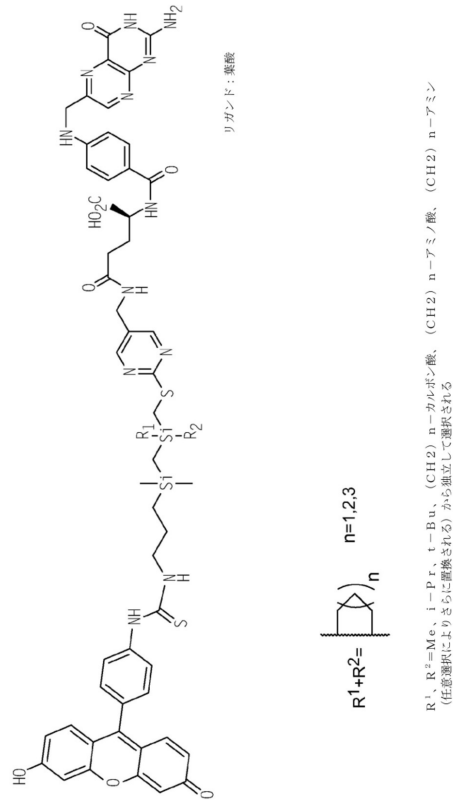


ン（任意選択によりさらに置換される）から独立して選択される

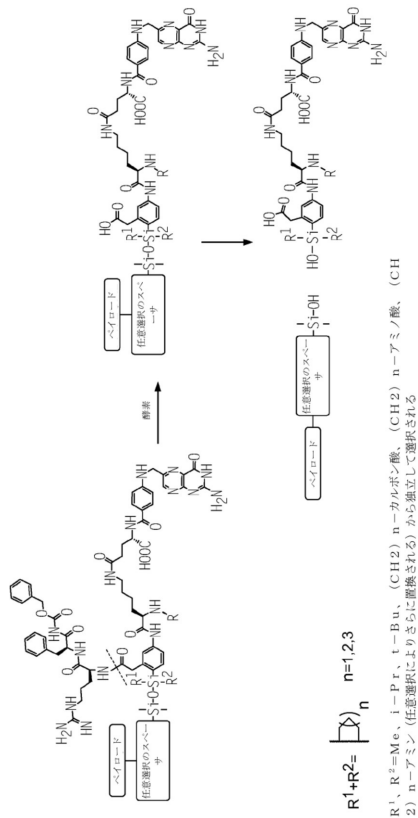
【図 7】



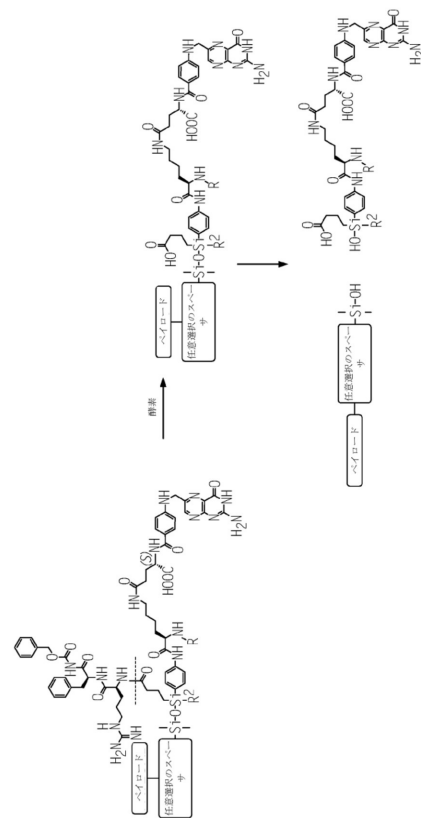
【図 8】



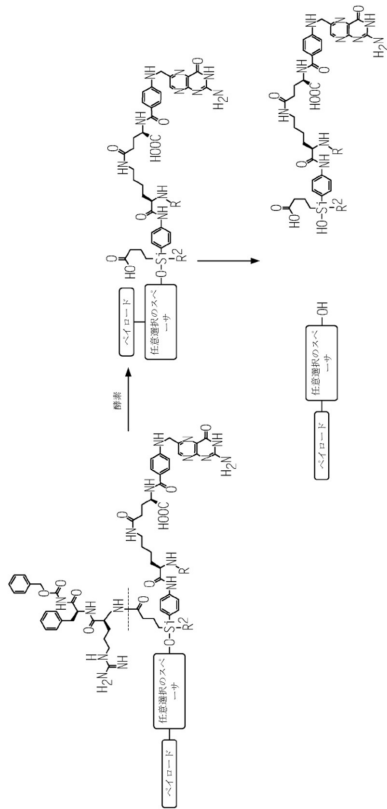
【図 9】



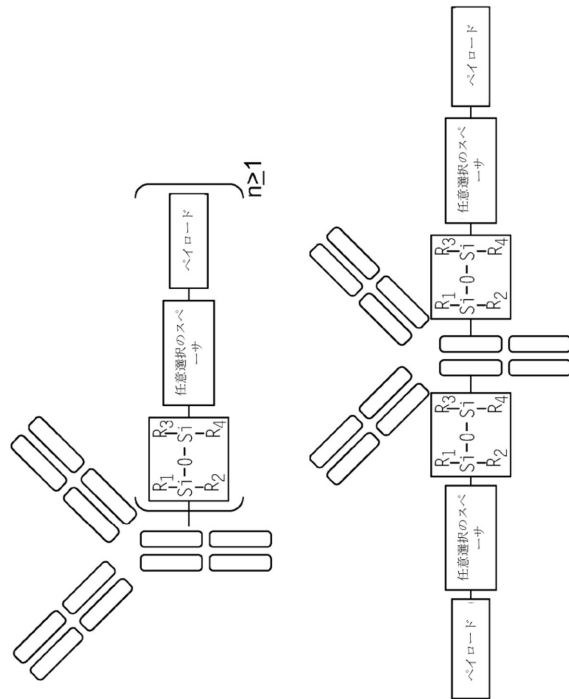
【図 10】



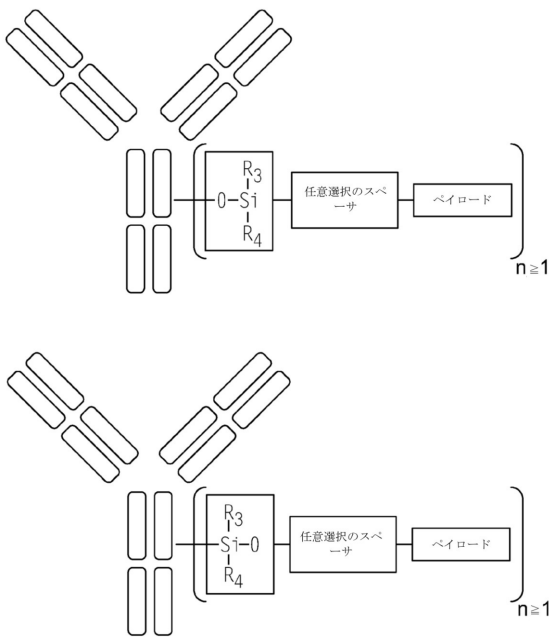
【図 1 1】



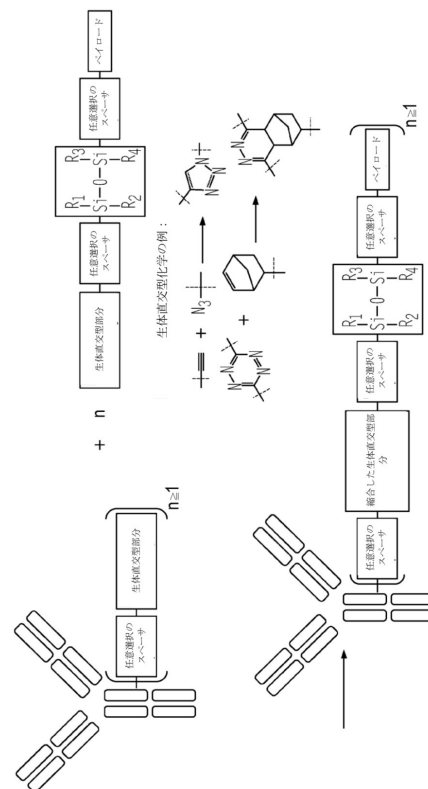
【図 1 2】



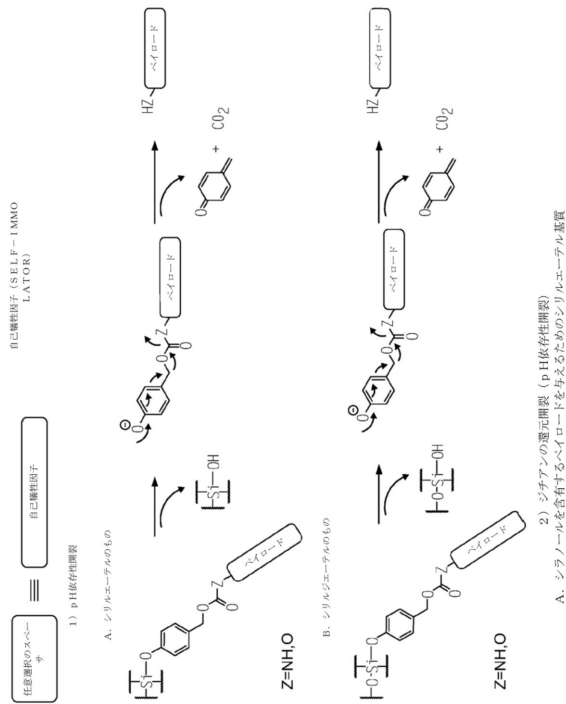
【図 1 3】



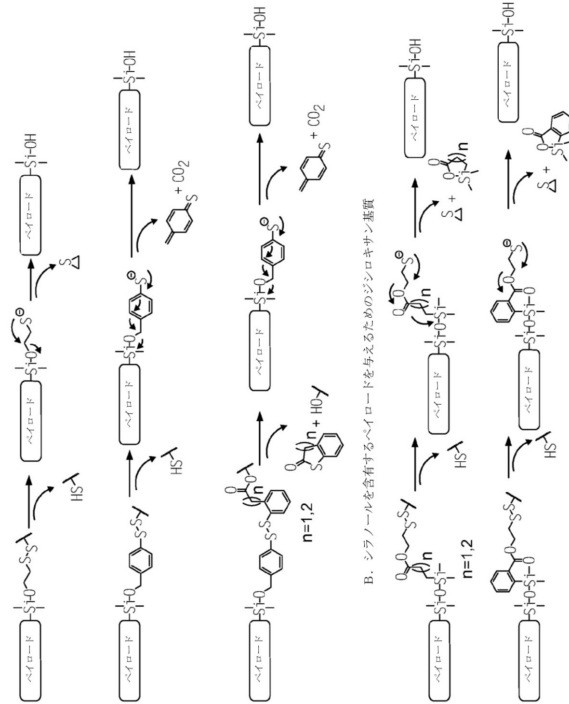
【図 1 4】



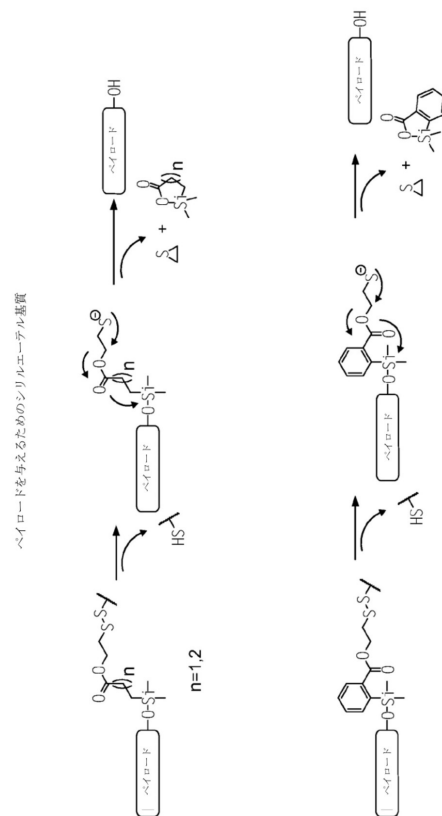
【図 15 A】



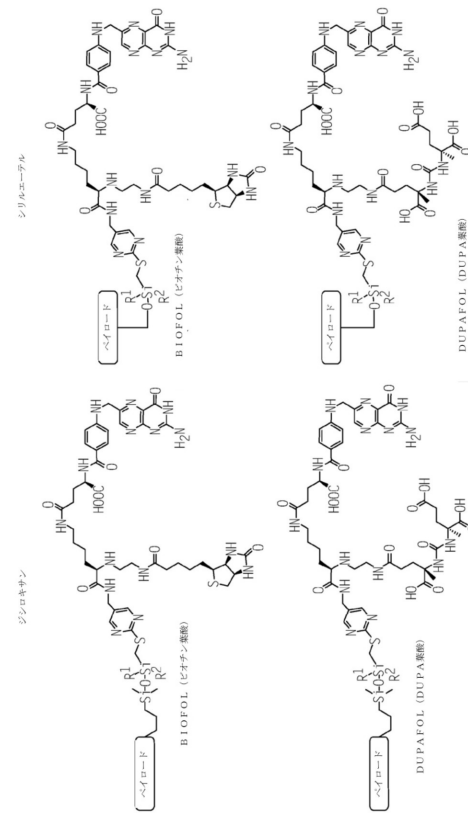
【図 15 B】



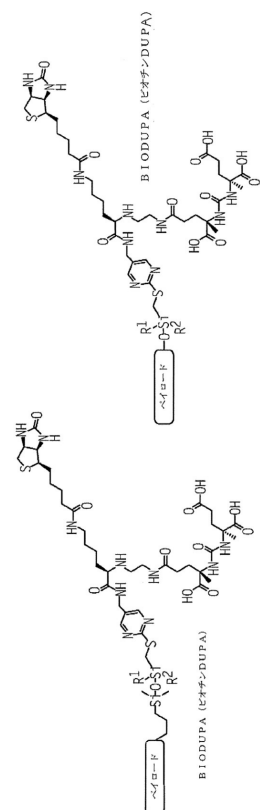
【図 15 C】



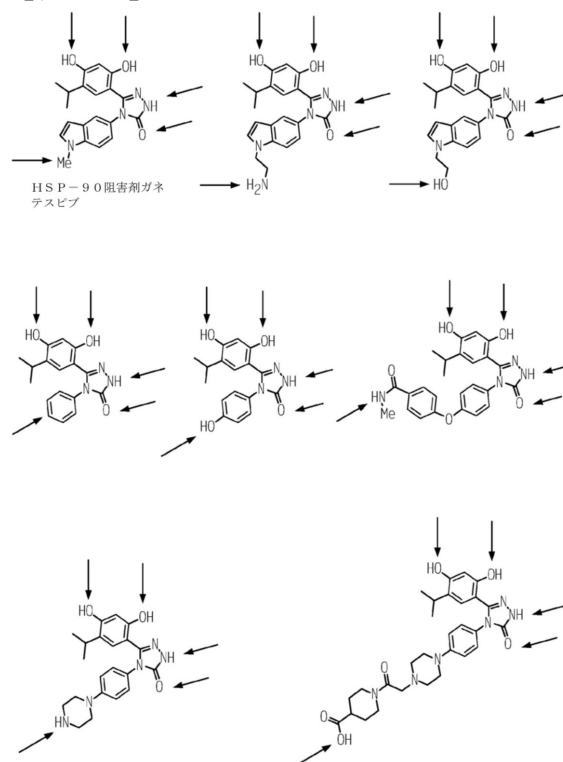
【図 16 - 1】



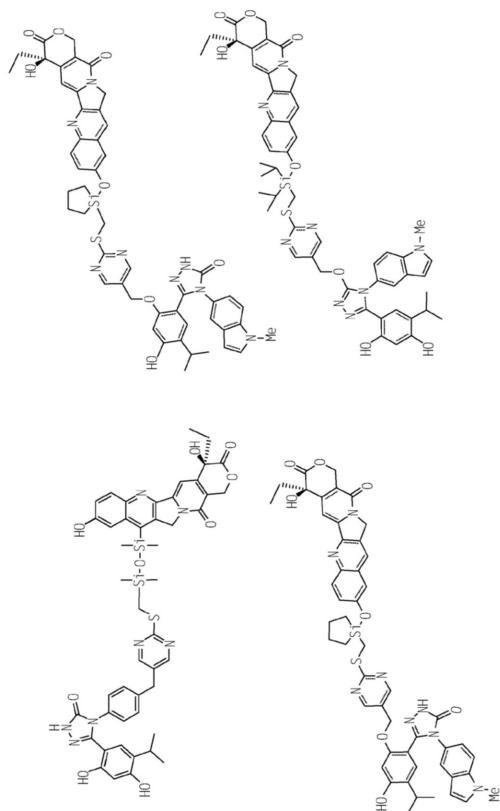
【図 16-2】



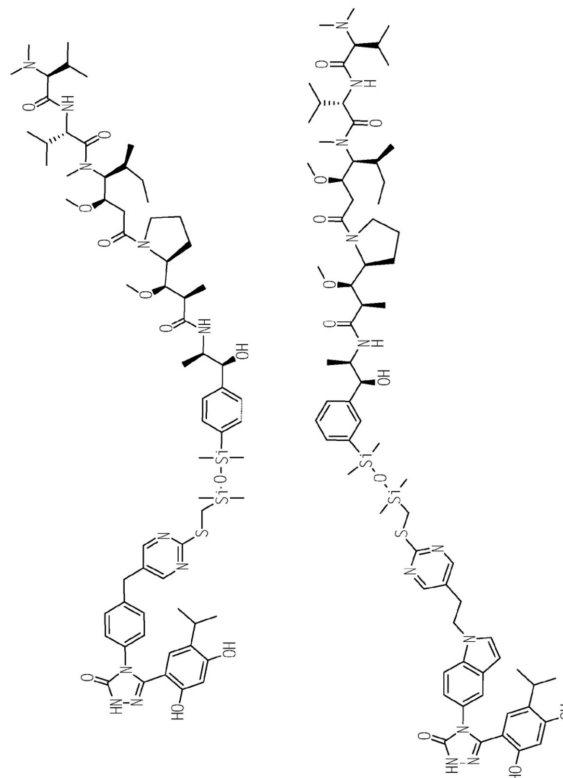
【図 17】



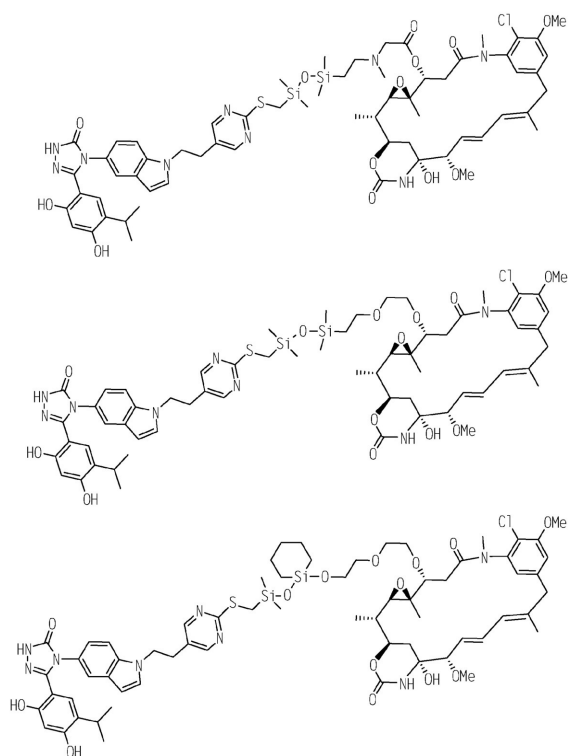
【図 18】



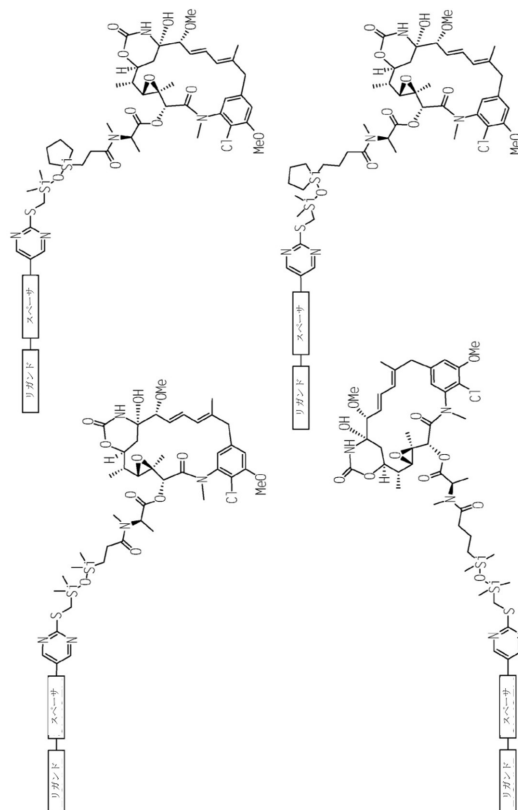
【図 19】



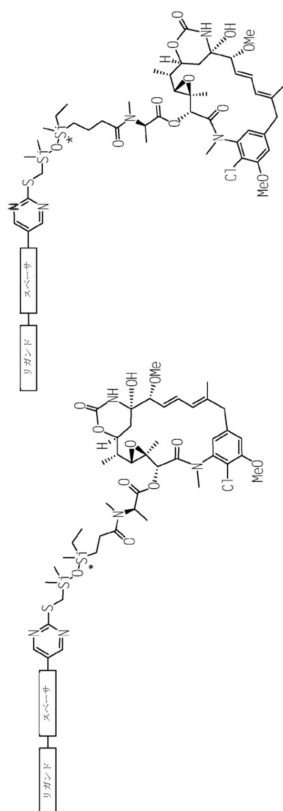
【図 20】



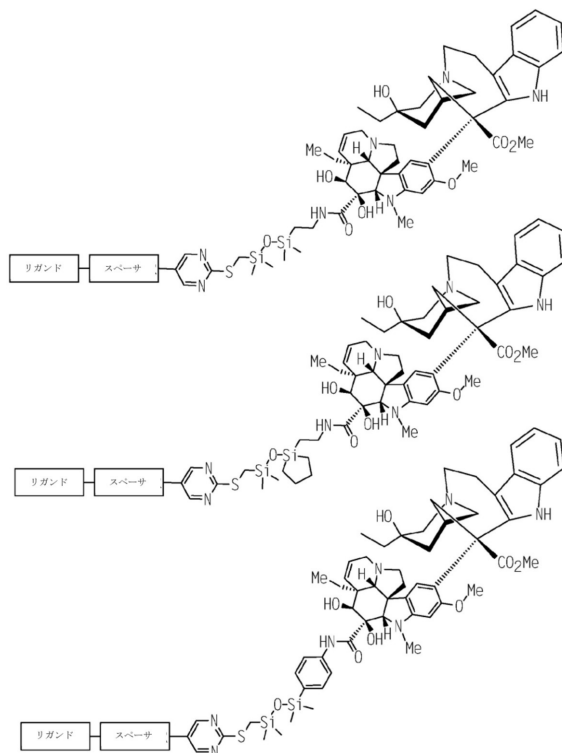
【図 21-1】



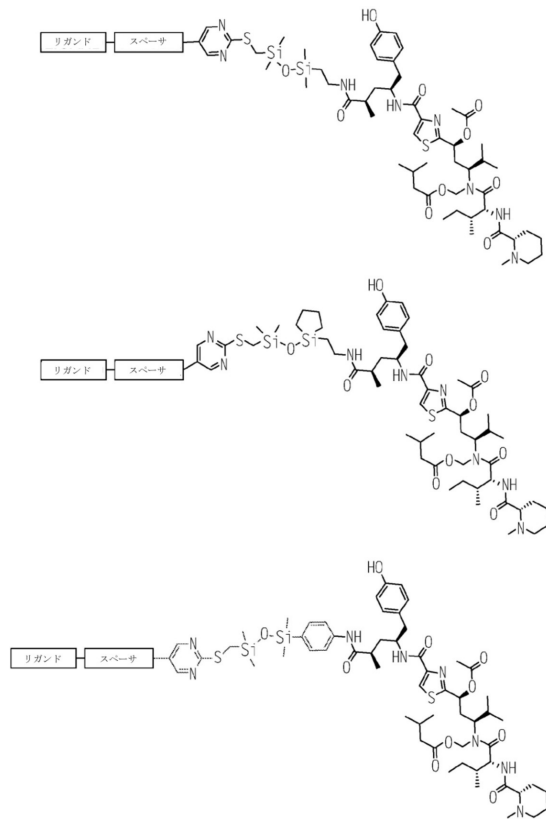
【図 21-2】



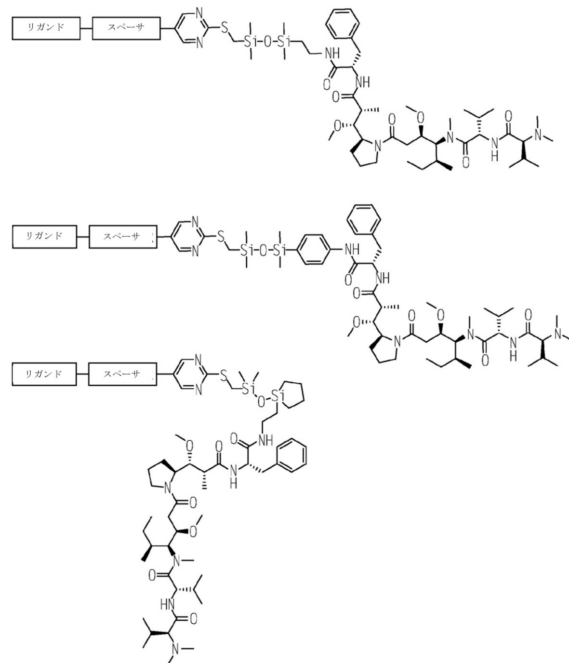
【図 22】



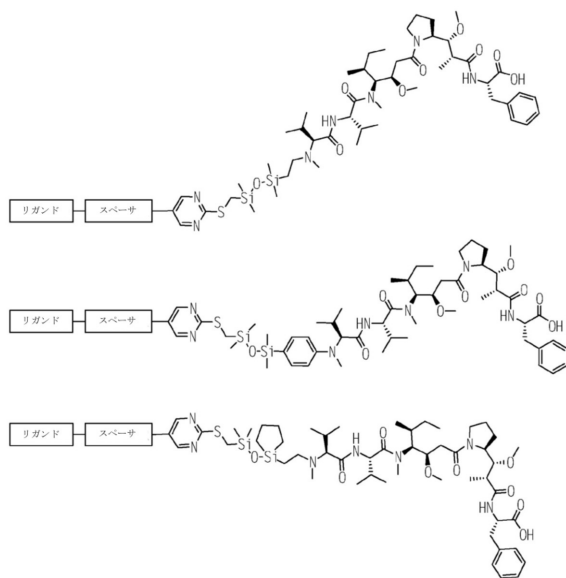
【図 23】



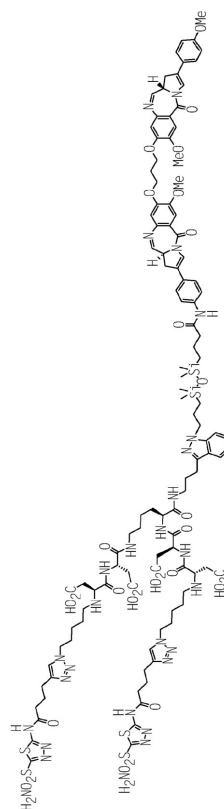
【図 24-1】



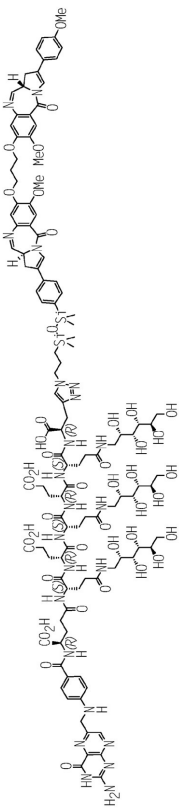
【図 24-2】



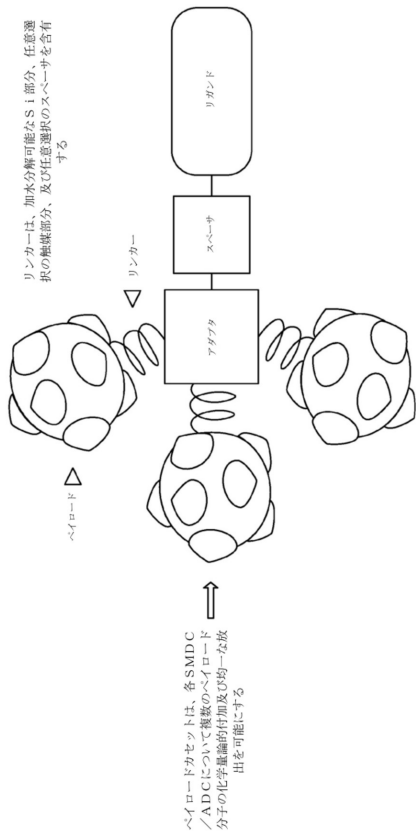
【図 25-1】



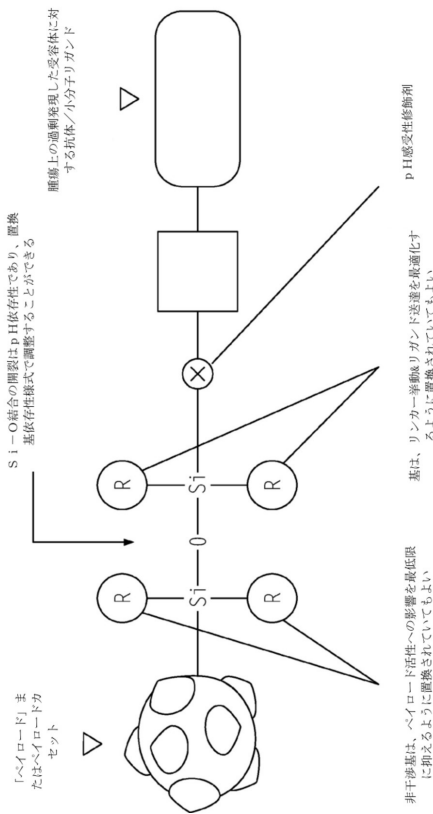
【図 25-2】



【図 27】



【図 26】



フロントページの続き

- (72)発明者 グエン, ハン, ニョー
アメリカ合衆国, フロリダ州 33458, ジュピター, ストーンブライアー ブルヴァード, 1
32
- (72)発明者 オフォリ, レスリー, オダム
アメリカ合衆国, フロリダ州 33458, ジュピター, ウエスト ホイットニー ドライブ 5
00
- (72)発明者 ワナー, ユッタ
アメリカ合衆国, フロリダ州 33480, パーム ビーチ, オリアンダー アベニュー 227
- (72)発明者 ワーナー, ダグラス, エス.
アメリカ合衆国, フロリダ州 33404, ウエスト パーム ビーチ, パンブー ロード 31
2

審査官 一宮 里枝

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2014/0274951 (US, A1)
Biomaterials, 2011年, Vol.32, pp.3030-3041

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 9/00-9/72
A61K 47/00-47/69
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)