

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-542001

(P2024-542001A)

(43)公表日 令和6年11月13日(2024.11.13)

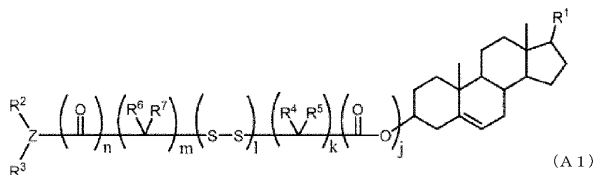
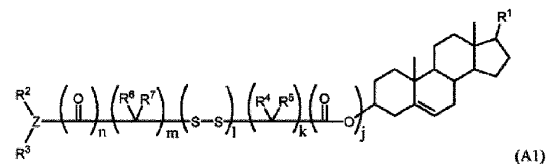
(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 J 9/00 (2006.01)	C 0 7 J 9/00	4 C 0 7 6
C 0 7 C 229/16 (2006.01)	C 0 7 C 229/16	C S P 4 C 0 8 6
C 0 7 F 9/10 (2006.01)	C 0 7 F 9/10	4 C 0 9 1
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	4 H 0 0 6
A 6 1 K 9/51 (2006.01)	A 6 1 K 9/51	4 H 0 5 0
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全486頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2024-525459(P2024-525459)	(71)出願人	513084469
(86)(22)出願日	令和4年10月28日(2022.10.28)		モデルナティエックス インコーポレイ
(85)翻訳文提出日	令和6年6月4日(2024.6.4)		テッド
(86)国際出願番号	PCT/US2022/048223		ModernaTX, Inc.
(87)国際公開番号	WO2023/076598		アメリカ合衆国02142マサチューセ
(87)国際公開日	令和5年5月4日(2023.5.4)		ッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリー
(31)優先権主張番号	63/273,421		ト325
(32)優先日	令和3年10月29日(2021.10.29)	(74)代理人	100145403
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 山尾 憲人
(31)優先権主張番号	63/308,180	(74)代理人	100156144
(32)優先日	令和4年2月9日(2022.2.9)		弁理士 落合 康
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100221534
(31)優先権主張番号	63/395,243		弁理士 藤本 志穂
	最終頁に続く	(72)発明者	シーバーサウド, モヒンドラ
			アメリカ合衆国02142マサチューセ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 脂質アミン

(57)【要約】

細胞への治療的または予防的ペイロードの送達のための脂質ナノ粒子組成物の調製において有用である脂質アミン化合物が提供される。

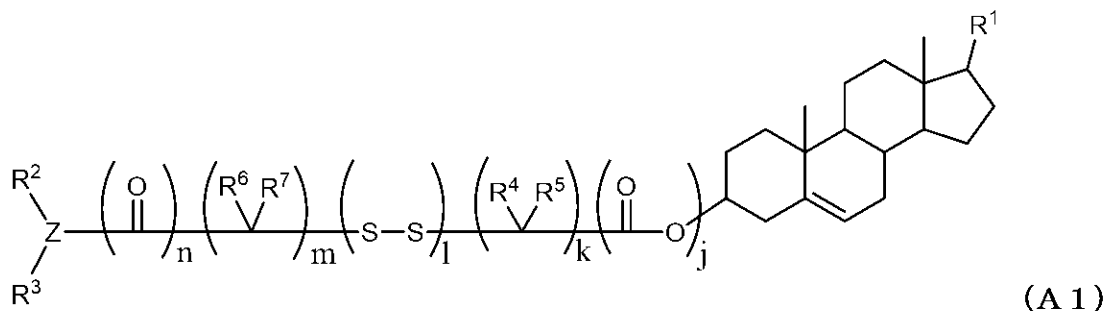


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 A 1 の脂質アミン化合物：

【化 1】



10

またはその塩（式中、

Z は、N または CH であり；

R¹ は、C₁ - 14 アルキル、C₁ - 14 アルケニル、または C₁ - 14 ヒドロキシアルキルであり；R² 及び R³ はそれぞれ、C₂ - 20 アルキルであり、

20

(i) 前記 C₂ - 20 アルキルは、-NR⁸R⁹、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、-NR⁸R⁹ であり；(ii) 前記 C₂ - 20 アルキルの 1、2、3、または 4 個の非末端炭素は、O で任意に置き換えられており；(iii) 前記 C₂ - 20 アルキルの 1、2、3、または 4 個の非末端炭素は、NR¹⁰ で任意に置き換えられており；(iv) 前記 C₂ - 20 アルキルの 1、2、3、または 4 個の非末端炭素は、C(=O) で任意に置き換えられており；(v) 前記 C₂ - 20 アルキルの 1、2、3、または 4 個の非末端炭素は、CR^aR^b で任意に置き換えられており、R^a 及び R^b は、それらが結合した C 原子と一緒に、C₃ - 6 シクロアルキル基を形成し；

30

R² 及び R³ は、同じであるかまたは異なり；または R² 及び R³ は、それらが結合した N 原子と一緒に、1、2、または 3 個の環形成 NR¹⁰ 基を含む 7 ~ 18 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記 7 ~ 18 員ヘテロシクロアルキル基は、C₁ - 4 アルキル、-NR⁸R⁹、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されており；または R²、R³、及び R⁶ は、それらが結合した原子及び任意の介在原子と一緒に、C₁ - 4 アルキル、-NR⁸R⁹、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換された 7 ~ 18 員架橋ヘテロシクロアルキル基を形成し；

40

R⁴、R⁵、R⁶、及び R⁷ はそれぞれ、H、ハロ、及び C₁ - 4 アルキルから独立して選択され；または R⁴ 及び R⁵ は、それらが結合した炭素原子と一緒に、C₃ - 7 シクロアルキル基を形成し；または R⁶ 及び R⁷ は、それらが結合した炭素原子と一緒に、C₃ - 7 シクロアルキル基を形成し；R⁸、R⁹、及び R¹⁰ はそれぞれ、H 及び C₁ - 4 アルキルから独立して選択され；

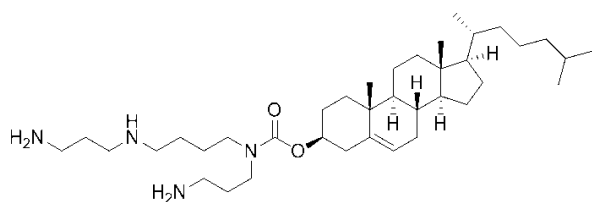
j は、0 または 1 であり；

k は、0、1、2、3、4、5、または 6 であり；

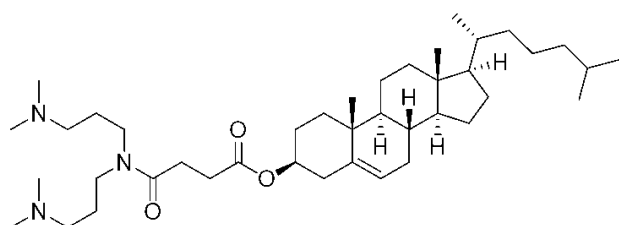
l は、0 または 1 であり；

50

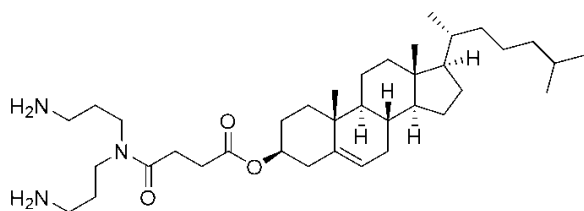
mは、0、1、2、3、4、5、または6であり；
 nは、0または1であり；
 jが0である場合、そのときはしは、1であり、
 j及びしは、両方が0というわけではなく、
 但し、前記化合物は、
 【化2-1】



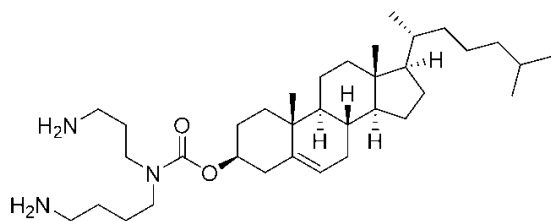
10



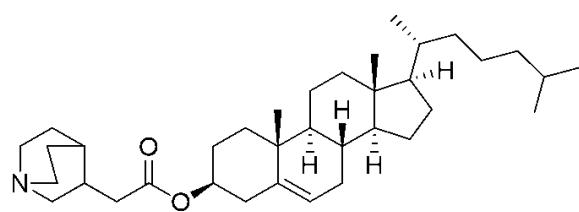
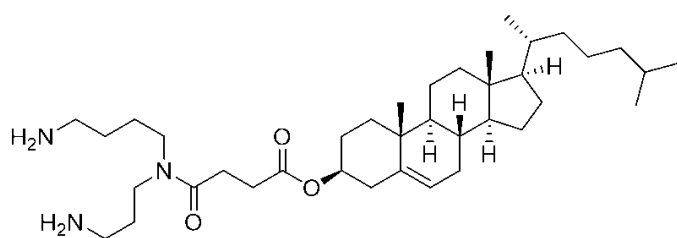
20



30

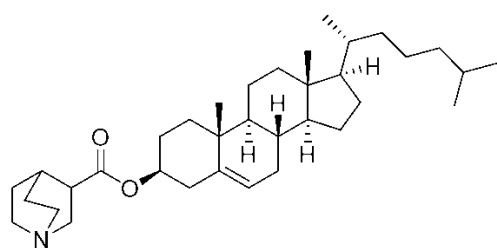


40

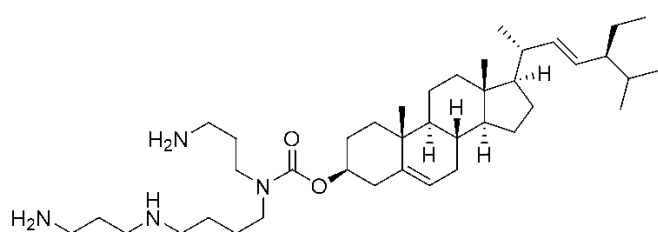


50

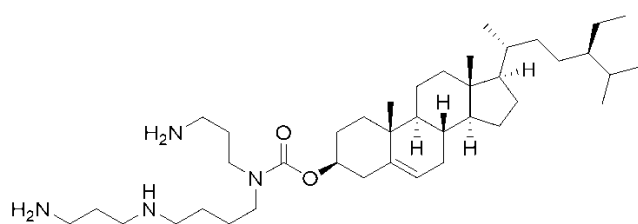
【化 2 - 2】



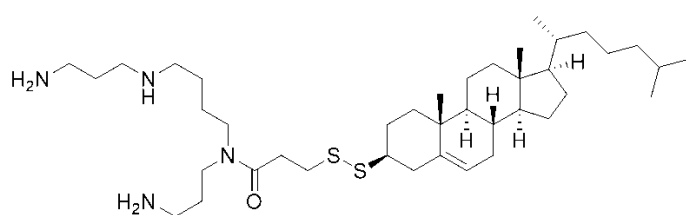
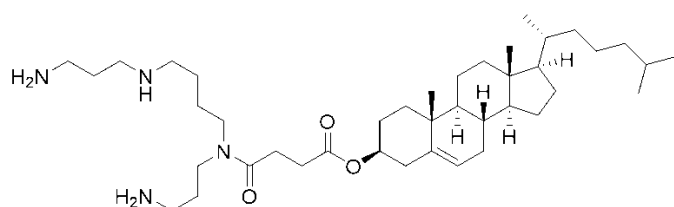
10



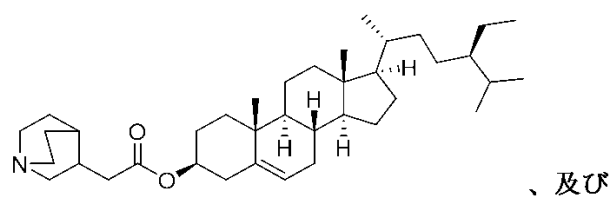
20



30

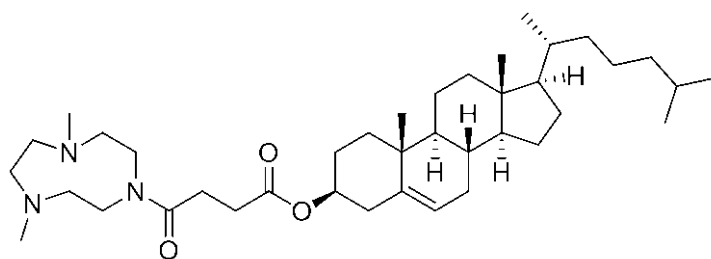


40



50

【化 2 - 3】



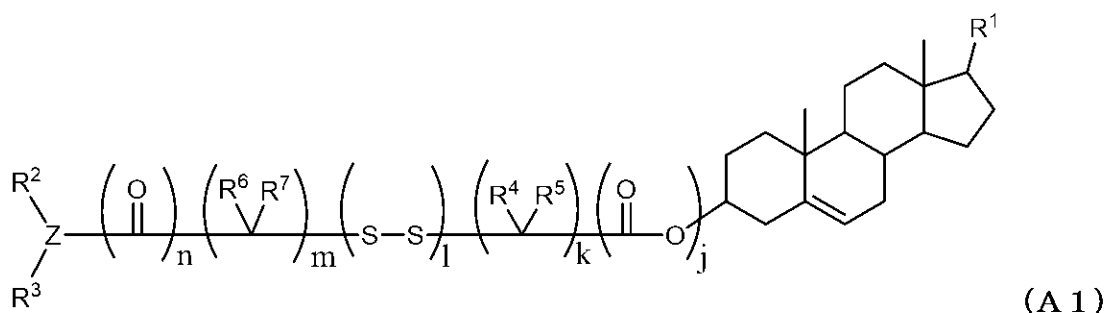
10

以外である)。

【請求項 2】

式 A 1 の脂質アミン化合物：

【化 3】



20

またはその塩（式中、

Z は、N または CH であり；

R¹ は、C₁ - 14 アルキル、C₁ - 14 アルケニル、または C₁ - 14 ヒドロキシアルキルであり；

R² 及び R³ はそれぞれ、C₂ - 20 アルキルであり、

30

(i) 前記 C₂ - 20 アルキルは、-NR⁸R⁹、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、-NR⁸R⁹ であり；

(i i) 前記 C₂ - 20 アルキルの 1、2、3、または 4 個の非末端炭素は、O で任意に置き換えられており；

(i i i) 前記 C₂ - 20 アルキルの 1、2、3、または 4 個の非末端炭素は、NR¹⁰ で任意に置き換えられており；

R² 及び R³ は、同じであるかまたは異なり；

または R² 及び R³ は、それらが結合した N 原子と一緒に、1、2、または 3 個の環形成 NR¹⁰ 基を含む 7 ~ 18 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記 7 ~ 18 員ヘテロシクロアルキル基は、C₁ - 4 アルキル、-NR⁸R⁹、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されており；

40

または R²、R³、及び R⁶ は、それらが結合した原子及び任意の介在原子と一緒に、C₁ - 4 アルキル、-NR⁸R⁹、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換された 7 ~ 18 員架橋ヘテロシクロアルキル基を形成し；

R⁴、R⁵、R⁶、及び R⁷ はそれぞれ、H、ハロ、及び C₁ - 4 アルキルから独立して選択され；

または R⁴ 及び R⁵ は、それらが結合した炭素原子と一緒に、C₃ - 7 シクロアルキル基を形成し；

または R⁶ 及び R⁷ は、それらが結合した炭素原子と一緒に、C₃ - 7 シクロアルキル

50

基を形成し；

R^8 、 R^9 、及び R^{10} はそれぞれ、H 及び C_{1-4} アルキルから独立して選択され；

j は、0 または 1 であり；

k は、0、1、2、3、4、5、または 6 であり；

l は、0 または 1 であり；

m は、0、1、2、3、4、5、または 6 であり；

n は、0 または 1 であり；

j が 0 である場合、そのときは l は、1 であり、

j 及び l は、両方が 0 というわけではなく、

但し、前記化合物は、

10

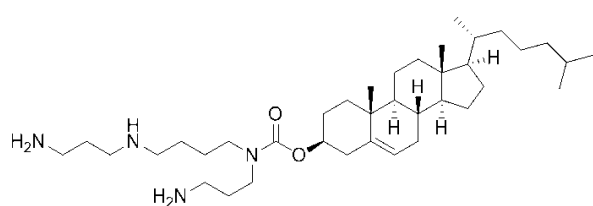
20

30

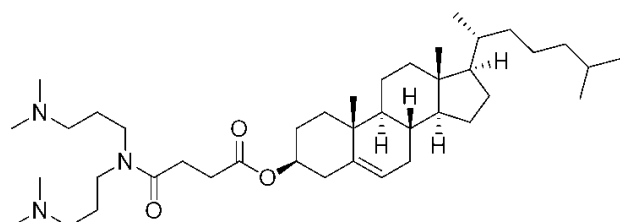
40

50

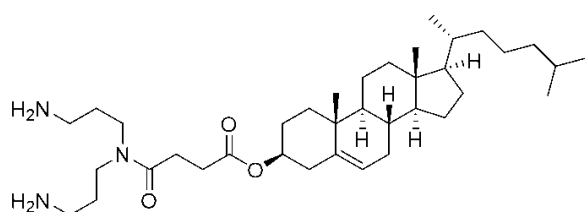
【化 4 - 1】



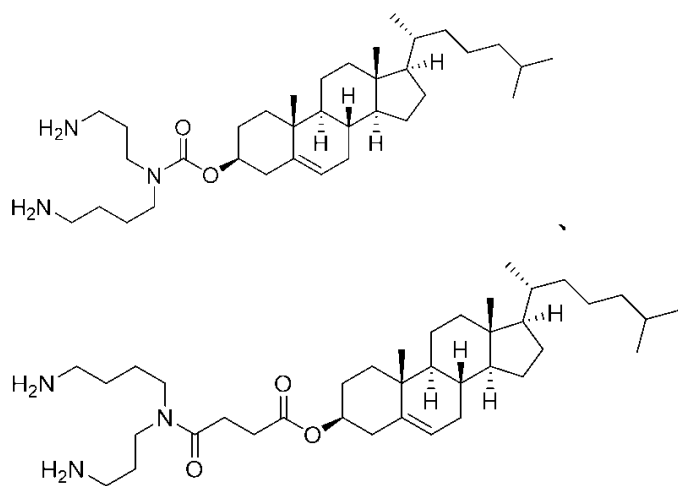
10



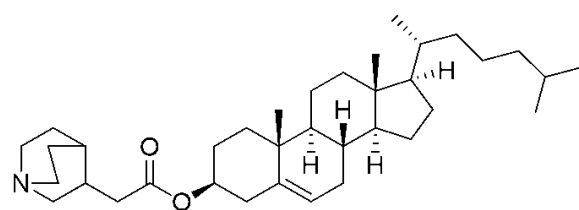
20



30

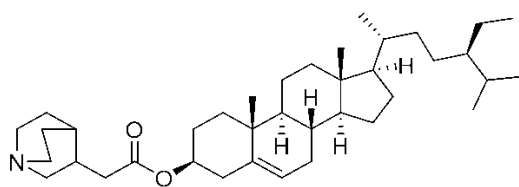
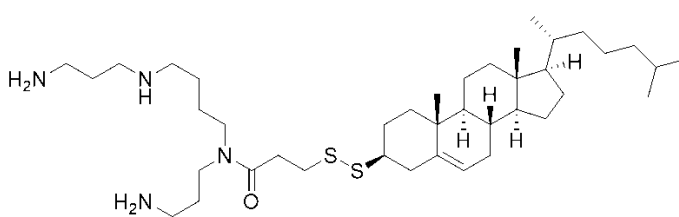
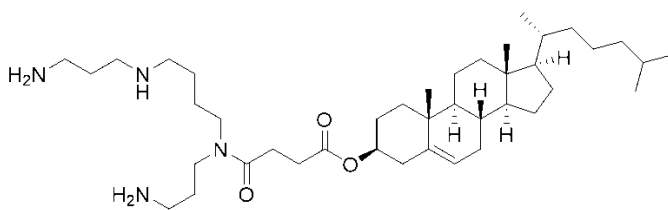
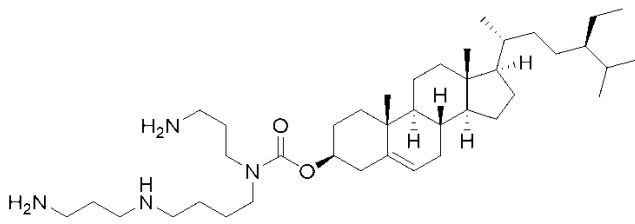
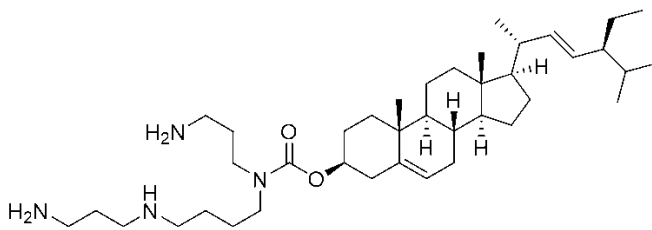
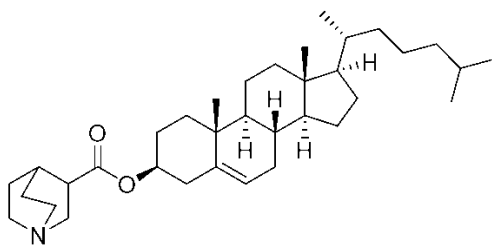


40



50

【化 4 - 2】



、及び

10

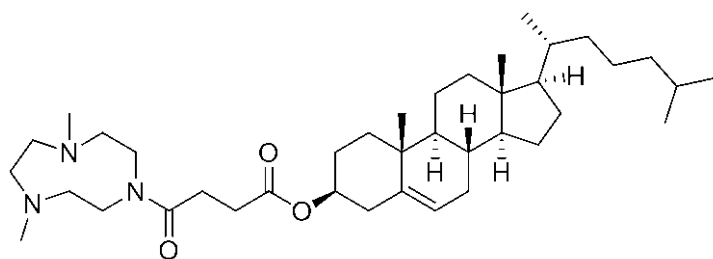
20

30

40

50

【化 4 - 3】



10

以外である)。

【請求項 3】

Z は、N である、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 4】

Z は、CH である、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 5】

R¹ は、C₁ - C₄ アルキルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 6】

R¹ は、C₁ - C₄ ヒドロキシアルキルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

20

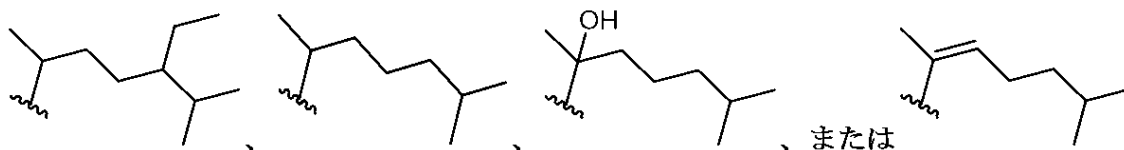
【請求項 7】

R¹ は、C₁ - C₄ アルケニルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 8】

R¹ は、

【化 5】



30

である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

j は、0 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 10】

j は、1 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 11】

k は、0、2、3、または 4 である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

40

【請求項 12】

k は、0 である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 13】

k は、2 である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 14】

k は、3 である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 15】

k は、4 である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

50

【請求項 16】

l は、0 である、請求項 1 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 17】

l は、1 である、請求項 1 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 18】

m は、0、1、2、または 4 である、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 19】

m は、0 である、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 20】

m は、1 である、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 21】

m は、2 である、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 22】

m は、4 である、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 23】

n は、0 である、請求項 1 ～ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 24】

n は、1 である、請求項 1 ～ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 25】

j は、0 であり、k は、0 であり、l は、1 であり、m は、1 であり、n は、1 である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 26】

j は、0 であり、k は、0 であり、l は、1 であり、m は、2 であり、n は、1 である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 27】

j は、0 であり、k は、0 であり、l は、1 であり、m は、4 であり、n は、1 である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 28】

j は、1 であり、k は、0 であり、l は、0 であり、m は、0 であり、n は、0 である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 29】

j は、1 であり、k は、1 であり、l は、0 であり、m は、0 であり、n は、0 である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 30】

j は、1 であり、k は、1 であり、l は、0 であり、m は、0 であり、n は、1 である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 31】

j は、1 であり、k は、1 であり、l は、0 であり、m は、2 であり、n は、0 である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 32】

j は、1 であり、k は、1 であり、l は、1 であり、m は、1 であり、n は、1 である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 33】

j は、1 であり、k は、2 であり、l は、0 であり、m は、0 であり、n は、0 である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 34】

j は、1 であり、k は、2 であり、l は、0 であり、m は、0 であり、n は、1 である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 35】

10

20

30

40

50

j は、1 であり、k は、3 であり、l は、0 であり、m は、0 であり、n は、1 である、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 36】

j は、1 であり、k は、4 であり、l は、0 であり、m は、0 であり、n は、1 である、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 37】

R^2 及び R^3 はそれぞれ、 C_{2-10} アルキルから独立して選択され、

(i) 前記 C_{2-10} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

10

(ii) 前記 C_{2-10} アルキルの 1 または 2 個の非末端炭素は、O で任意に置き換えられており；

(iii) 前記 C_{2-10} アルキルの 1 または 2 個の非末端炭素は、 NR^{10} で任意に置き換えられており；

(iv) 前記 C_{2-10} アルキルの 1 または 2 個の非末端炭素は、 $C(=O)$ で任意に置き換えられており；

(v) 前記 C_{2-10} アルキルの 1 または 2 個の非末端炭素は、 CR^aR^b で任意に置き換えられており、 R^a 及び R^b は、それらが結合した C 原子と一緒に、 C_{3-6} シクロアルキル基を形成する、

請求項 1 及び 3～36 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

20

【請求項 38】

R^2 及び R^3 はそれぞれ、 C_{2-10} アルキルから独立して選択され、

(i) 前記 C_{2-10} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

(ii) 前記 C_{2-10} アルキルの 1 または 2 個の非末端炭素は、O で任意に置き換えられており；

(iii) 前記 C_{2-10} アルキルの 1 または 2 個の非末端炭素は、 NR^{10} で任意に置き換えられている、

請求項 1～36 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

30

【請求項 39】

R^2 及び R^3 の一方は、 C_{2-5} アルキルであり、前記 C_{2-5} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

R^2 及び R^3 の他方は、 C_{7-10} アルキルであり、

(i) 前記 C_{7-10} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

(ii) 前記 C_{7-10} アルキルの 1、2、3、または 4 個の非末端炭素は、O で任意に置き換えられており；

40

(iii) 前記 C_{7-10} アルキルの 1、2、3、または 4 個の非末端炭素は、 NR^{10} で任意に置き換えられており；

(iv) 前記 C_{7-10} アルキルの 1、2、3、または 4 個の非末端炭素は、 $C(=O)$ で任意に置き換えられており；

(v) 前記 C_{7-10} アルキルの 1、2、3、または 4 個の非末端炭素は、 CR^aR^b で任意に置き換えられており、 R^a 及び R^b は、それらが結合した C 原子と一緒に C_{3-6} シクロアルキル基を形成する、

請求項 1 及び 3～36 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 40】

R^2 及び R^3 の一方は、 C_{2-5} アルキルであり、

50

(i) 前記 C_{2-5} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、 OH 、及びハロから独立して選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

R^2 及び R^3 の他方は、 C_{7-10} アルキルであり、

(i) 前記 C_{7-10} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、 OH 、及びハロから独立して選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

(ii) 前記 C_{7-10} アルキルの 1、2、3、または 4 個の非末端炭素は、 O で任意に置き換えられており；

(iii) 前記 C_{7-10} アルキルの 1、2、3、または 4 個の非末端炭素は、 NR^{10} で任意に置き換えられている、

請求項 1～36 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 41】

R^2 及び R^3 の一方は、少なくとも 1 つの $-NR^8R^9$ 基によって置換され、さらに OH 及びハロから選択される 1 または 2 つの基によって任意に置換された C_3 アルキルである、請求項 1～36 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 42】

R^2 及び R^3 は、それらが結合した N 原子と一緒に、1、2、または 3 個の環形成 NR^{10} 基を含む 7～18 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記 7～18 員ヘテロシクロアルキル基は、 C_{1-4} アルキル、 $-NR^8R^9$ 、 OH 、及びハロから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されている、請求項 1～36 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

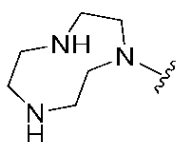
【請求項 43】

R^2 及び R^3 は、それらが結合した N 原子と一緒に、1、2、または 3 個の環形成 NR^{10} 基を含む 8～10 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記 8～10 員ヘテロシクロアルキル基は、 C_{1-4} アルキル、 $-NR^8R^9$ 、 OH 、及びハロから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されている、請求項 1～36 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 44】

R^2 及び R^3 は、それらが結合した N 原子と一緒に式：

【化 6】



のヘテロシクロアルキル基を形成する、請求項 1～36 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 45】

R^2 、 R^3 、及び R^6 は、それらが結合した原子及び任意の介在原子と一緒に、 C_{1-4} アルキル、 $-NR^8R^9$ 、 OH 、及びハロから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換された 7～18 員架橋ヘテロシクロアルキル基を形成する、請求項 1～11、13～24、及び 29～36 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 46】

R^2 、 R^3 、及び R^6 は、それらが結合した原子及び任意の介在原子と一緒に、

10

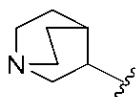
20

30

40

50

【化 7】



から選択される 7～18 員架橋ヘテロシクロアルキル基を形成する、請求項 1～11、13～24、及び 29～36 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 47】

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、H または C_{1-4} アルキルである、請求項 1～11、13～24、及び 29～46 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

10

【請求項 48】

R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、H またはメチルである、請求項 1～11、13～24、及び 29～46 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 49】

R^4 及び R^5 の両方は、H である、請求項 1～11、13～24、及び 29～46 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 50】

R^4 及び R^5 は、 C_{1-4} アルキルである、請求項 1～11、13～24、及び 29～46 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

20

【請求項 51】

R^4 及び R^5 の一方は、H であり、他方は、 C_{1-4} アルキルである、請求項 1～11、13～24、及び 29～46 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 52】

R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、H または C_{1-4} アルキルである、請求項 1～18、20～27、31、32、及び 37～51 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 53】

R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、H またはメチルである、請求項 1～18、20～27、31、32、及び 37～51 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

30

【請求項 54】

R^6 及び R^7 の両方は、H である、請求項 1～18、20～27、31、32、及び 37～51 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 55】

R^6 及び R^7 の両方は、 C_{1-4} アルキルである、請求項 1～18、20～27、31、32、及び 37～51 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 56】

R^6 及び R^7 の一方は、H であり、他方は、 C_{1-4} アルキルである、請求項 1～18、20～27、31、32、及び 37～51 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

40

【請求項 57】

R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、H 及びメチルからそれぞれ独立して選択される、請求項 1～43、45、及び 47～56 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 58】

R^8 及び R^9 は、いずれとも H である、請求項 1～43、45、及び 47～56 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 59】

R^8 及び R^9 は、いずれとも C_{1-4} アルキルである、請求項 1～43、45、及び 47～56 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 60】

50

R^8 及び R^9 は、いずれともメチルである、請求項 1 ～ 43、45、及び 47 ～ 56 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 61】

R^8 及び R^9 の一方は、H であり、他方は、 C_{1-4} アルキルである、請求項 1 ～ 43、45、及び 47 ～ 56 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 62】

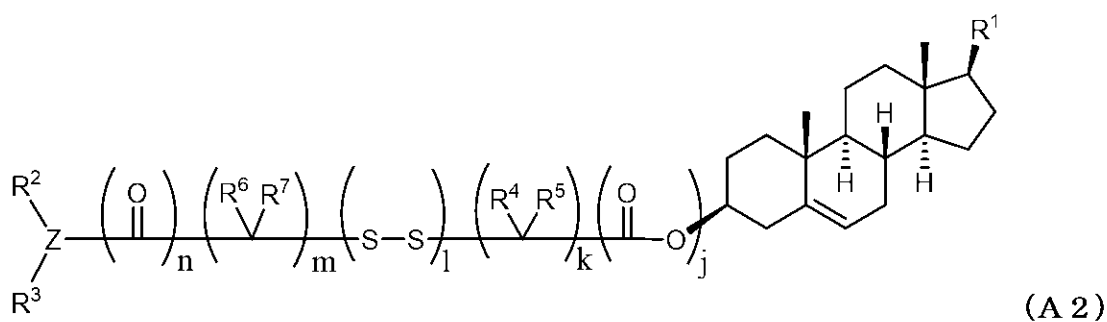
R^{10} は、H である、請求項 1 ～ 43 及び 47 ～ 56 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 63】

式 A2：

【化 8】

10



20

を有する請求項 1 ～ 62 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

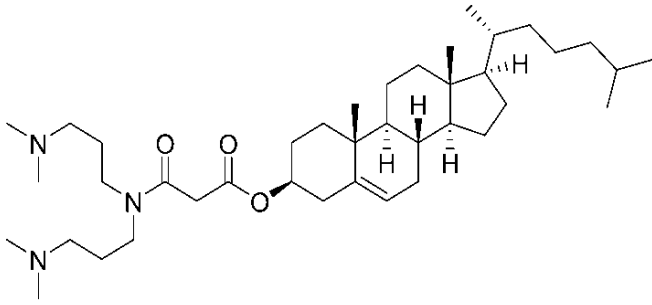
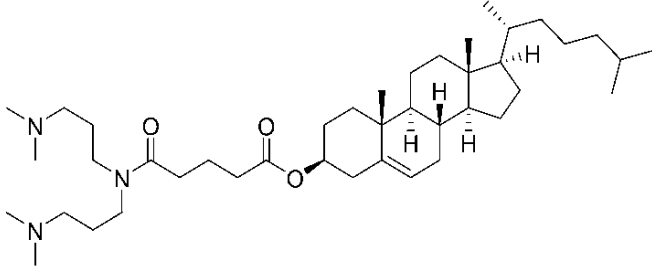
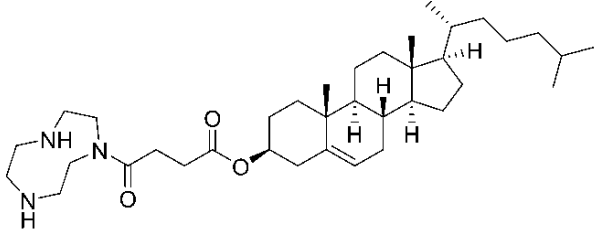
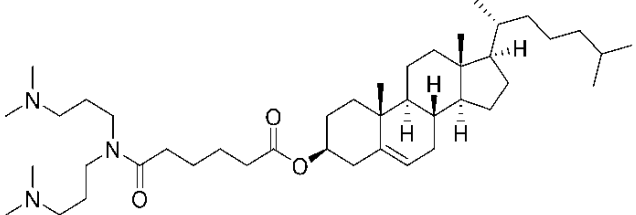
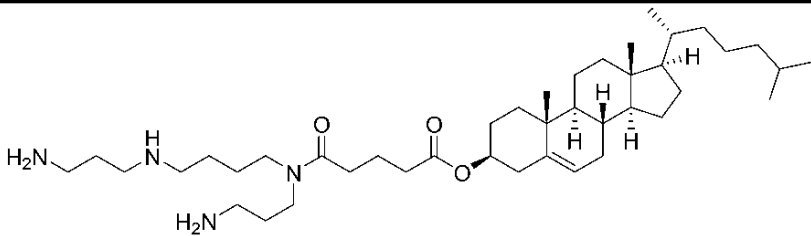
【請求項 64】

30

40

50

【表 1 - 1】

脂質アミ ン番号	構造
SA50	
SA51	
SA56	
SA57	
SA58	

10

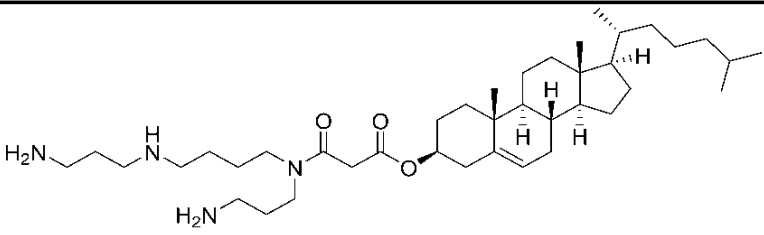
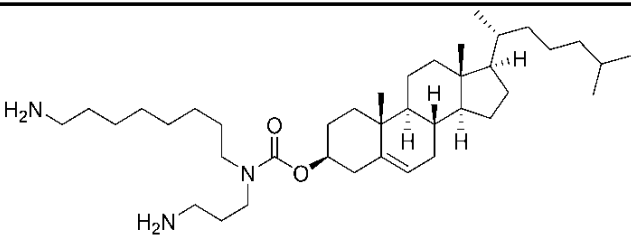
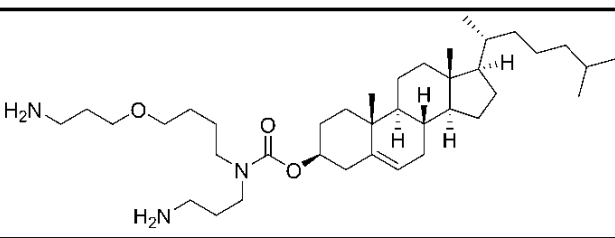
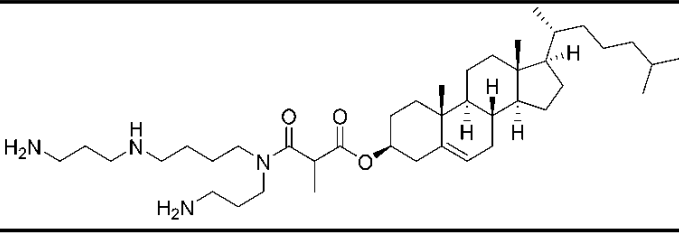
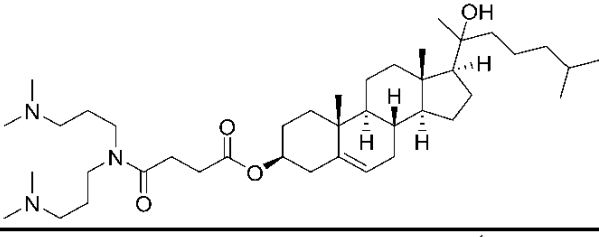
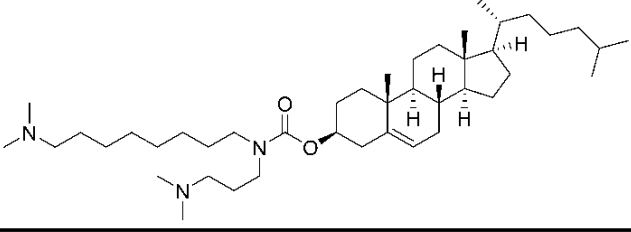
20

30

40

50

【表 1 - 2】

SA59	
SA60	
SA61	
SA62	
SA63	
SA64	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

SA65	
SA66	
SA67	
SA68	
SA69	
SA70	

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

SA71	
SA72	
SA73	
SA74	
SA75	

10

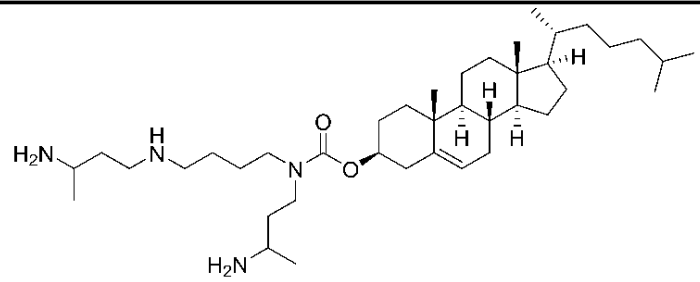
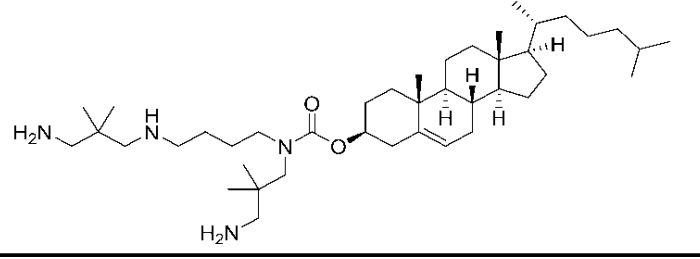
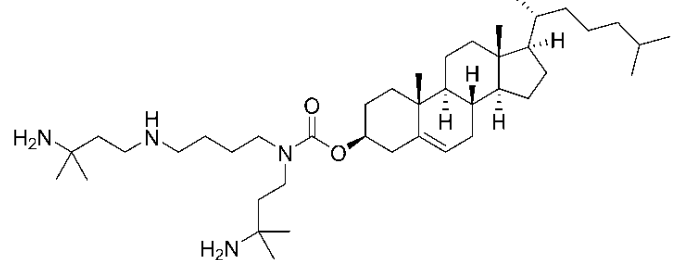
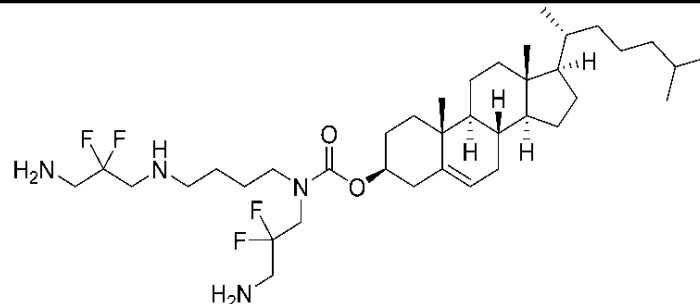
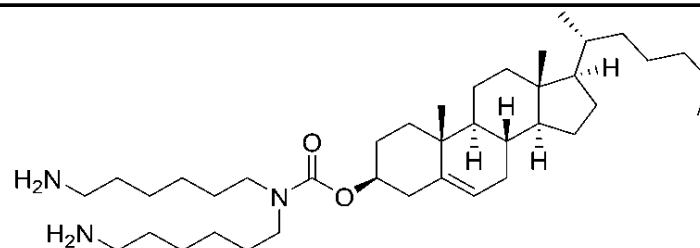
20

30

40

50

【表 1 - 5】

SA76	
SA77	
SA78	
SA79	
SA81	

10

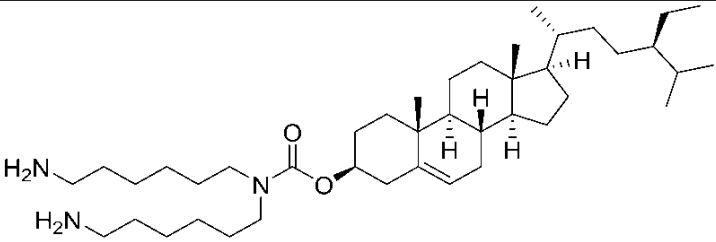
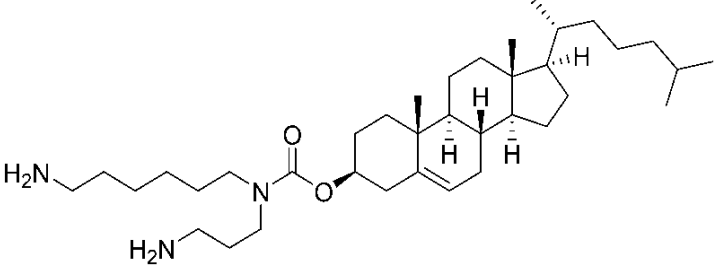
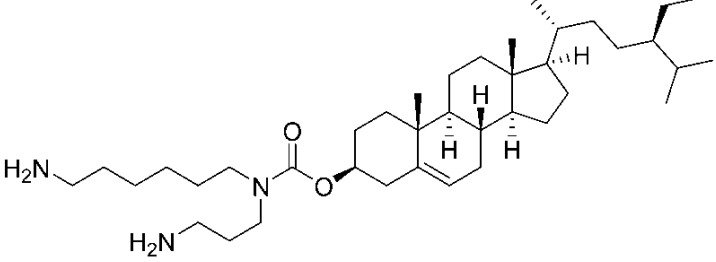
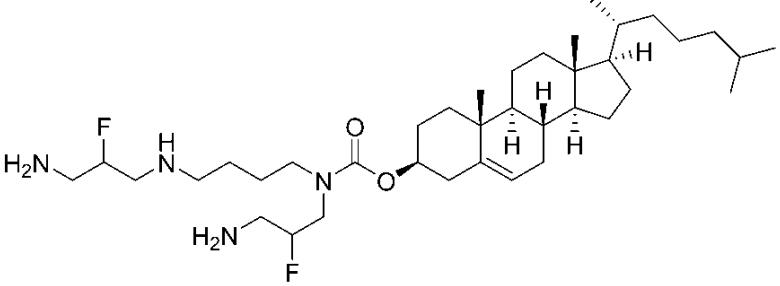
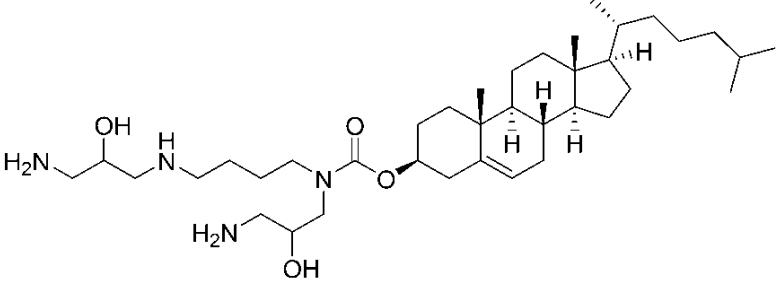
20

30

40

50

【表 1 - 6】

SA82	
SA83	
SA84	
SA87	
SA88	

10

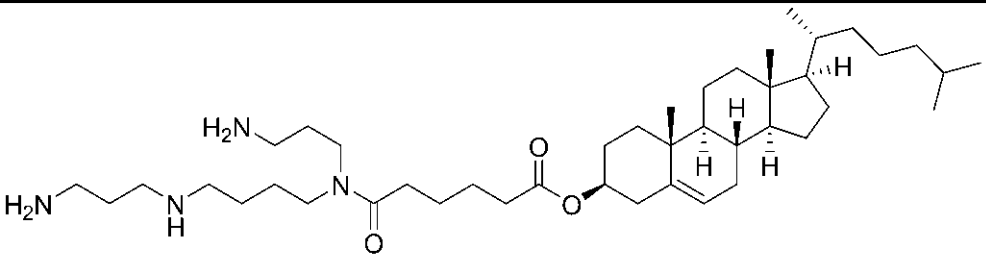
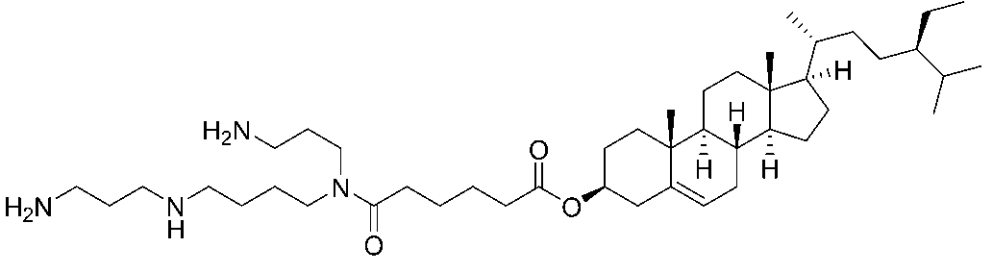
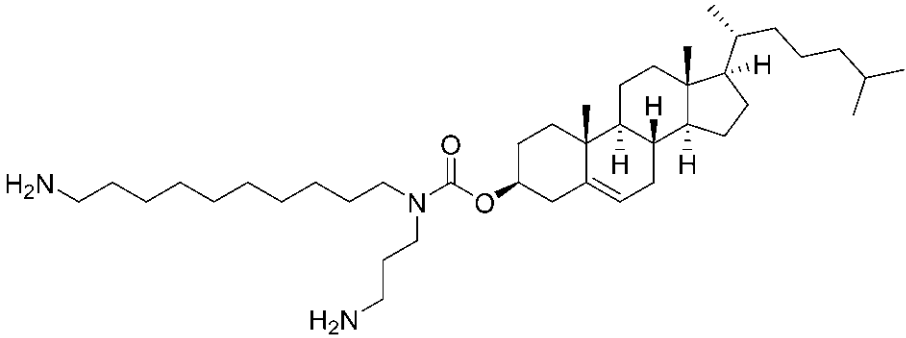
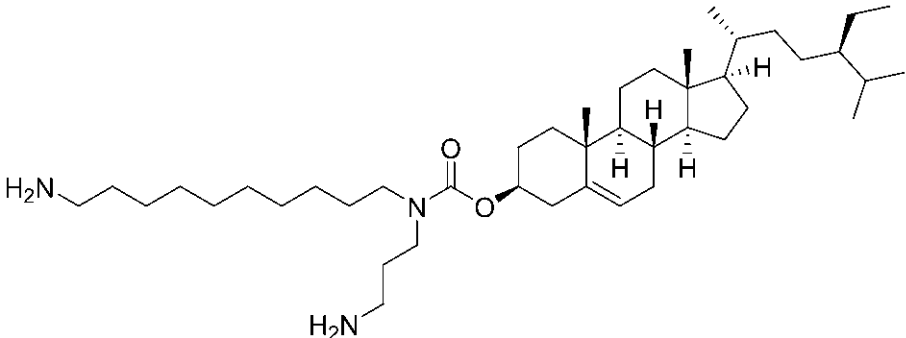
20

30

40

50

【表 1 - 7】

SA89	
SA90	
SA95	
SA96	

10

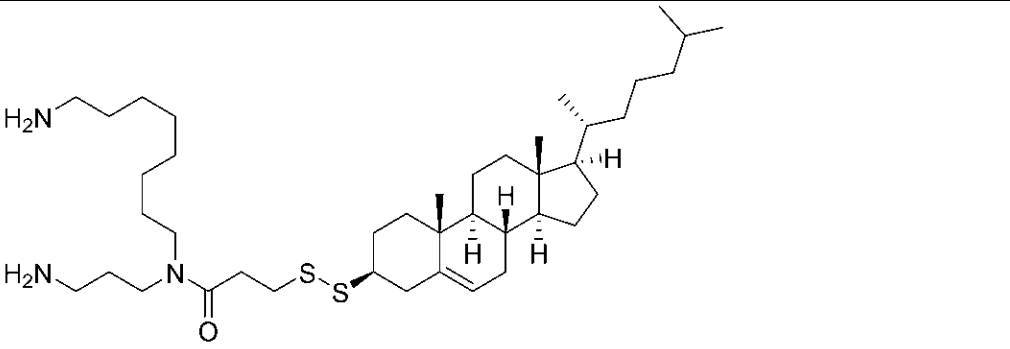
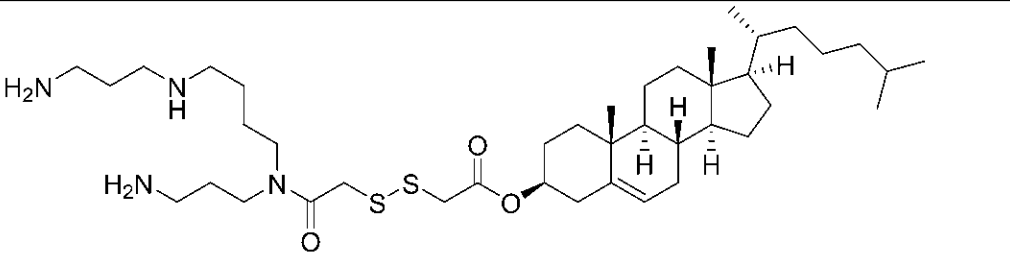
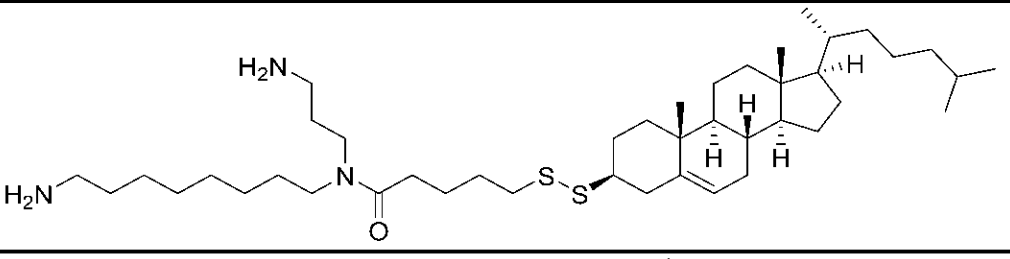
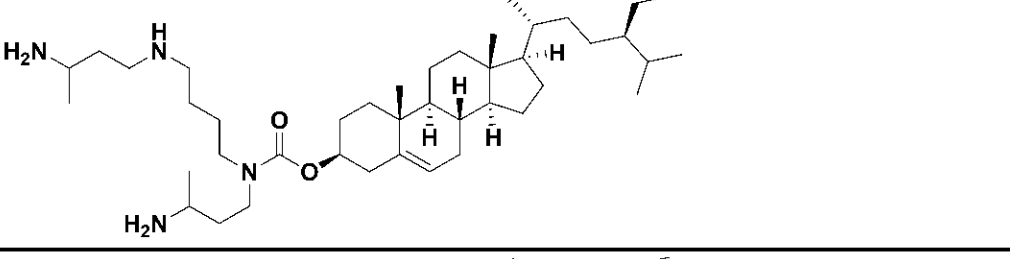
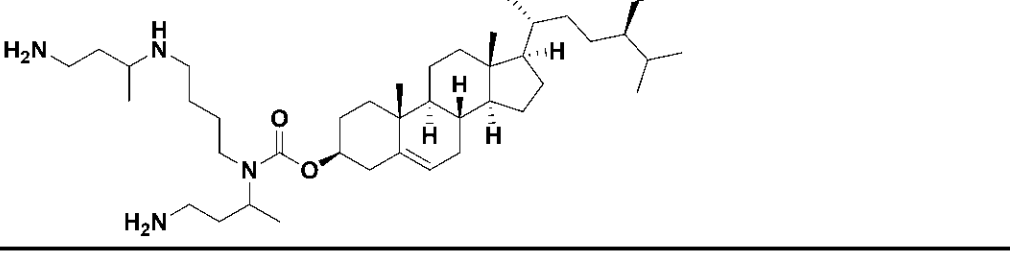
20

30

40

50

【表 1 - 8】

SA97	
SA98	
SA110	
SA111	
SA113	

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

SA114	
SA116	
SA117	
SA119	
SA120	

10

20

30

40

または前述のいずれかの塩から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6 5】

50

【表 2 - 1】

番号	構造
SA118	
SA121	
SA122	
SA123	
SA124	

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

SA125	
SA126	
SA127	
SA128	
SA129	

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

SA130	
SA131	
SA132	
SA133	
SA134	

10

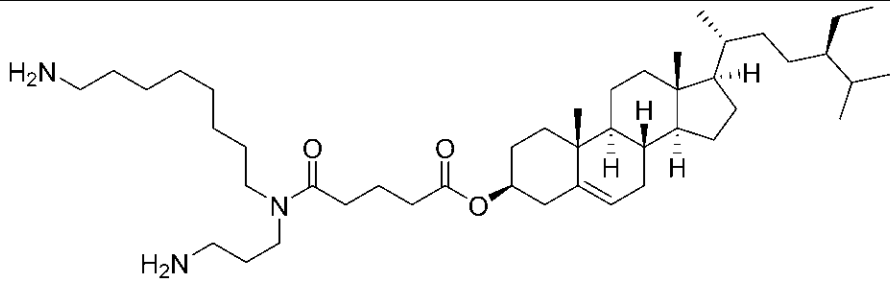
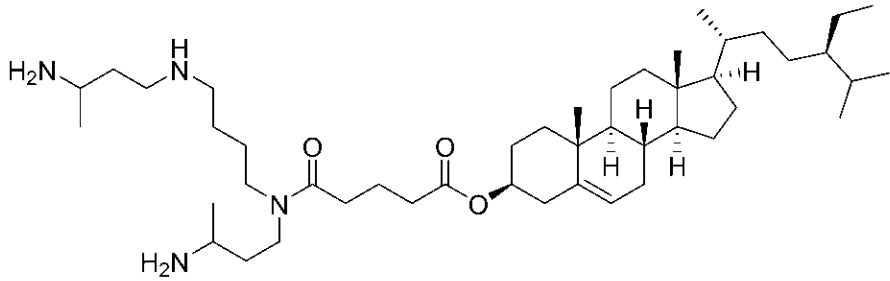
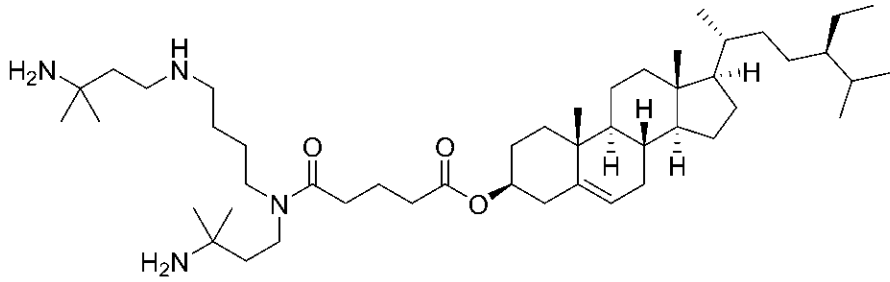
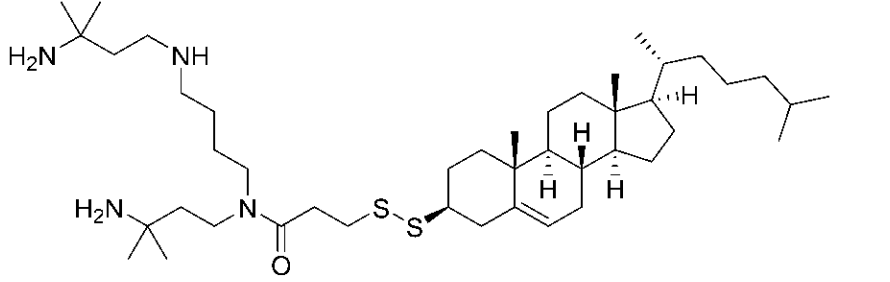
20

30

40

50

【表 2 - 4】

SA135	
SA136	
SA137	
SA138	

10

20

30

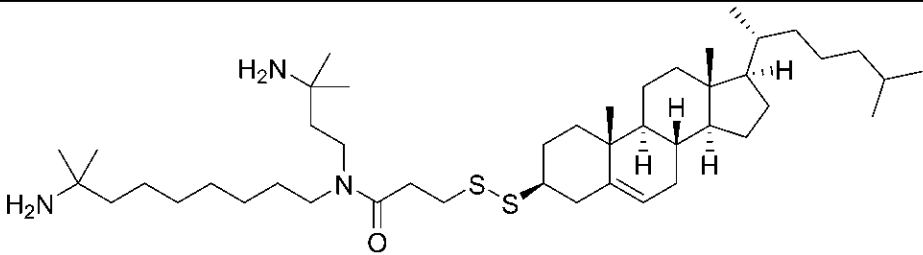
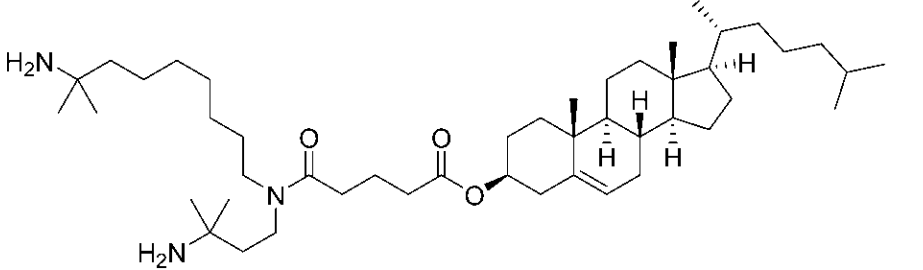
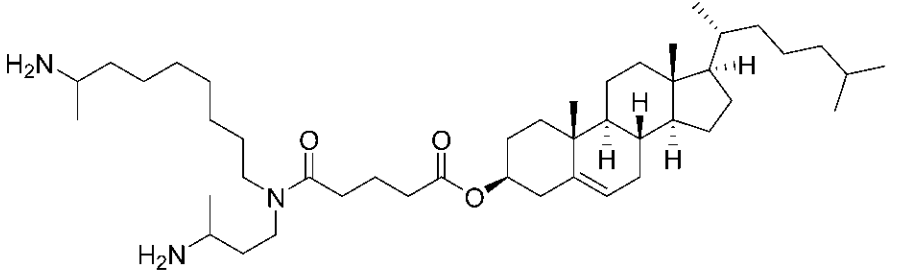
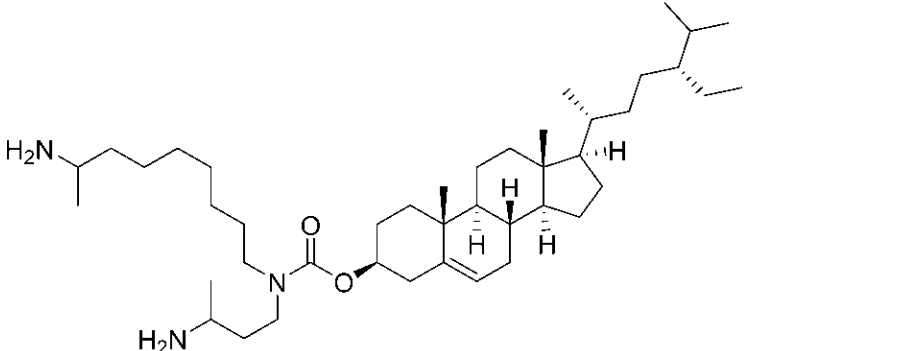
または前述のいずれかの塩から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6 6】

40

50

【表 3 - 1】

番号	構造
SA139	
SA141	
SA142	
SA144	

10

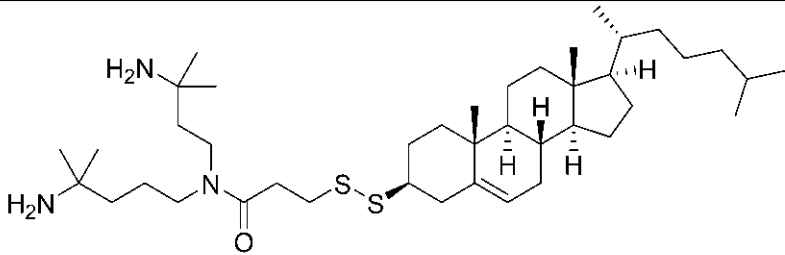
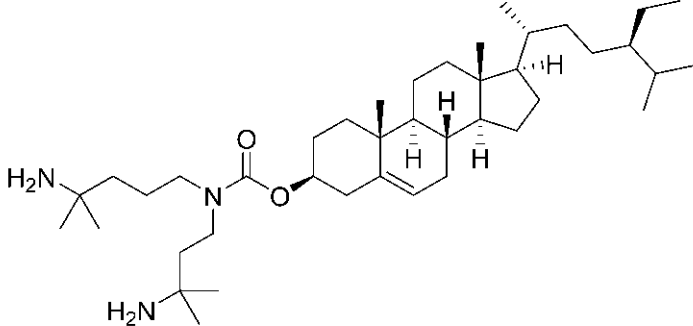
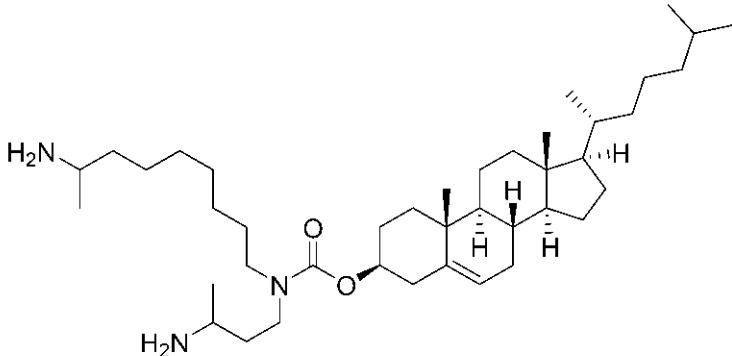
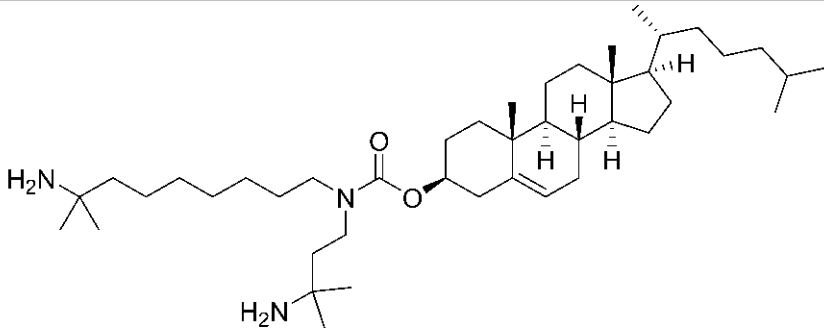
20

30

40

50

【表 3 - 2】

SA145	
SA149	
SA151	
SA152	

10

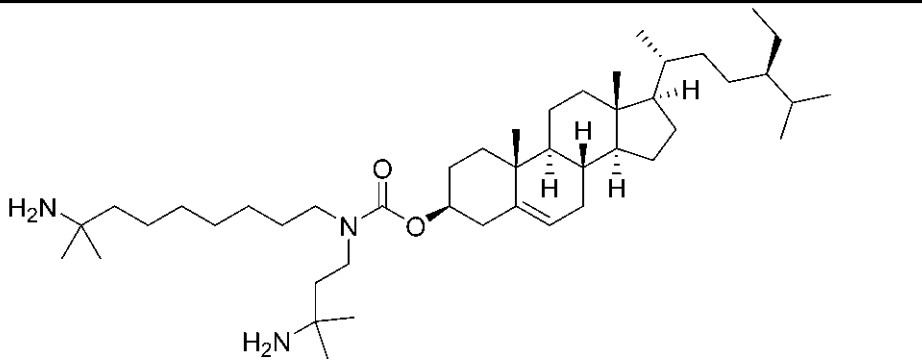
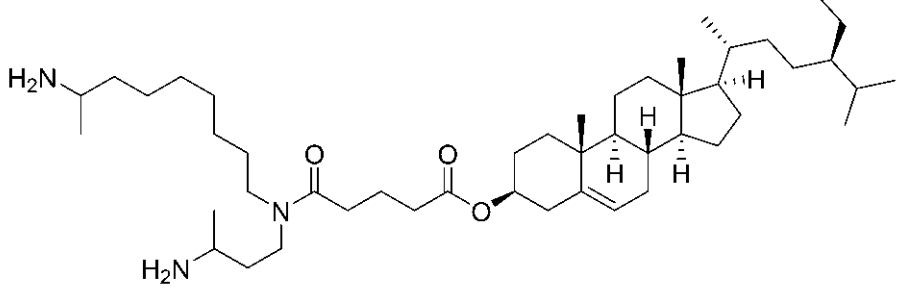
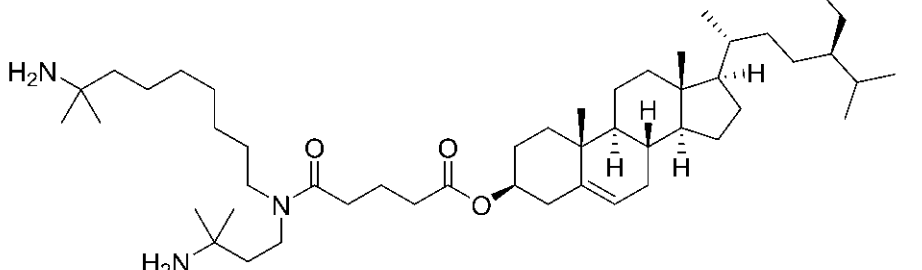
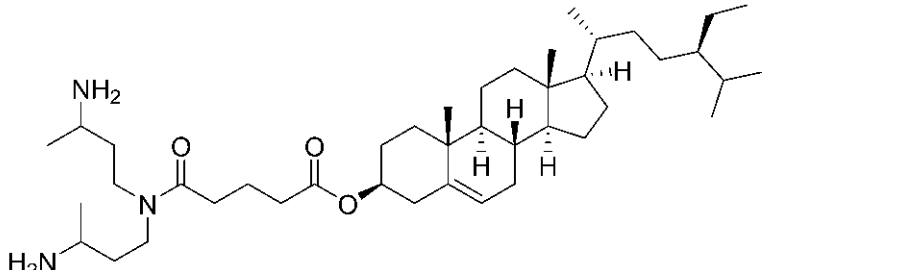
20

30

40

50

【表 3 - 3】

SA153	
SA154	
SA155	
SA156	

10

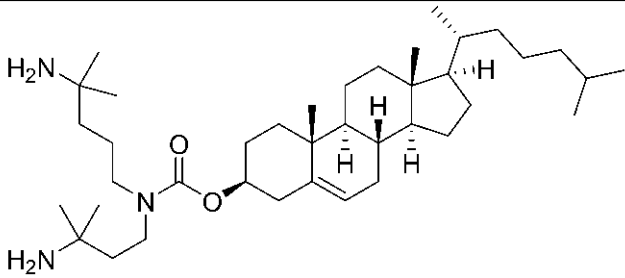
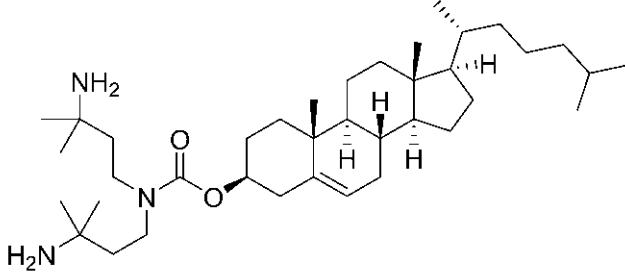
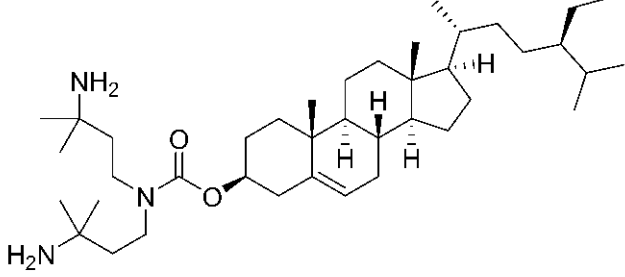
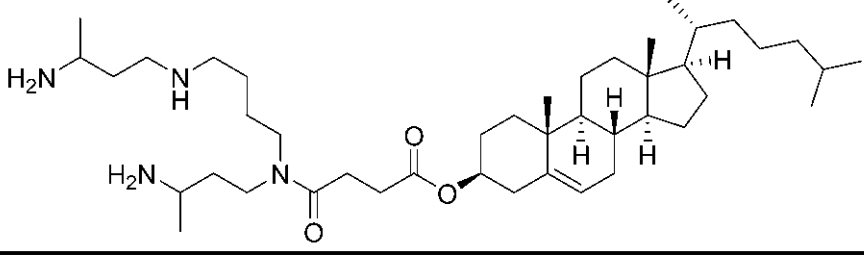
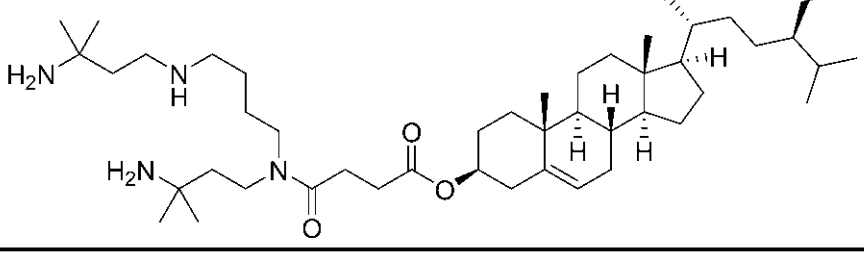
20

30

40

50

【表 3 - 4】

SA157	
SA158	
SA159	
SA160	
SA161	

10

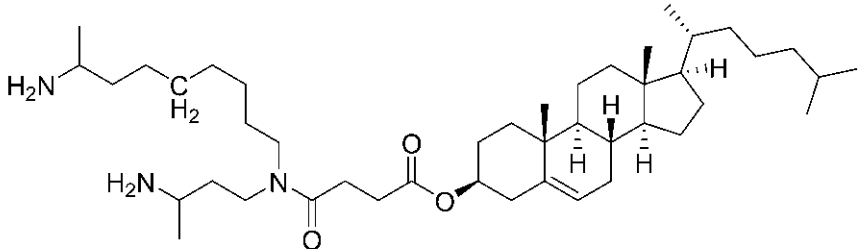
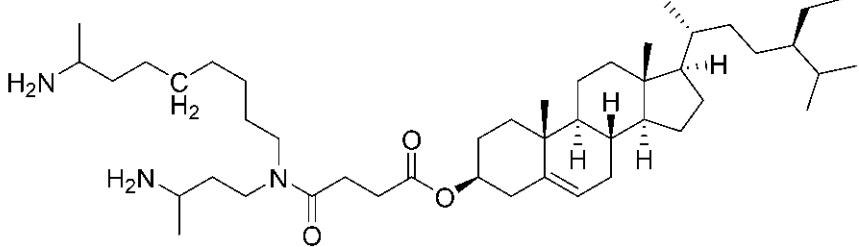
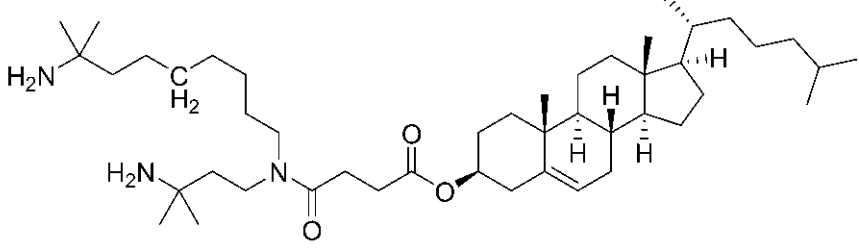
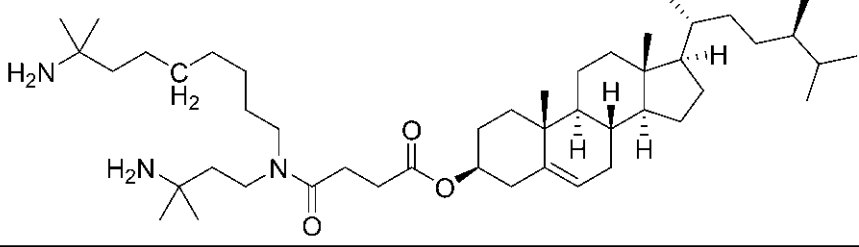
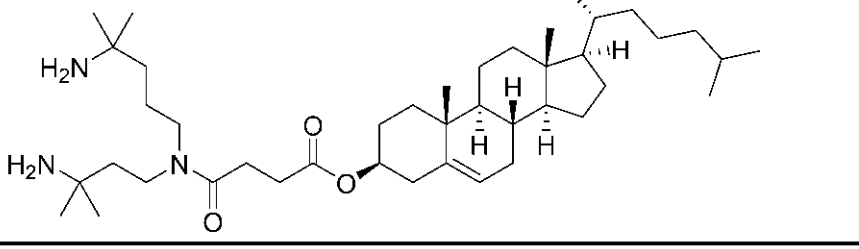
20

30

40

50

【表 3 - 5】

SA162	
SA163	
SA164	
SA165	
SA166	

10

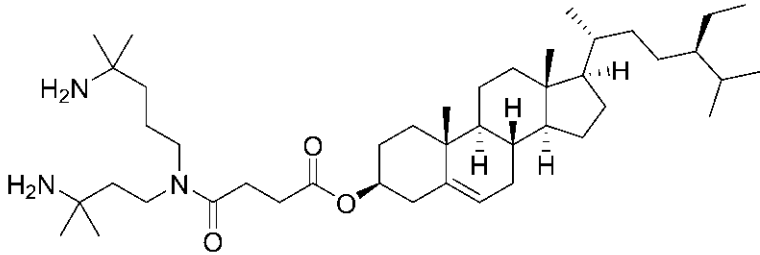
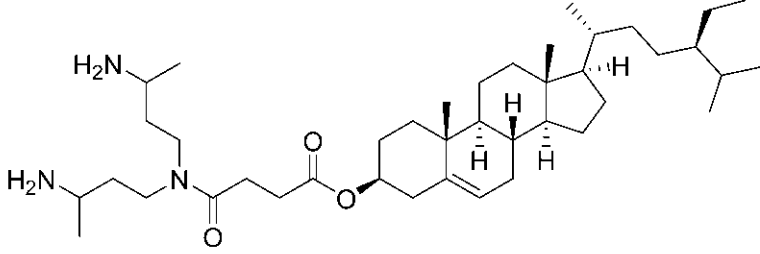
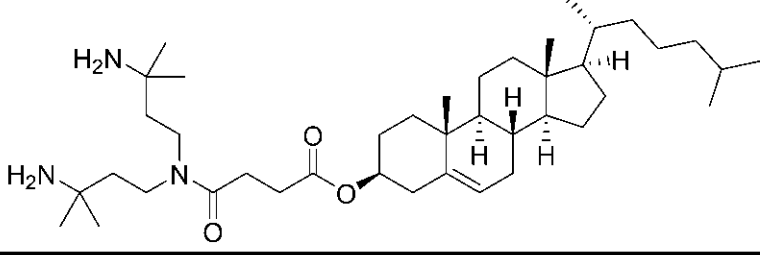
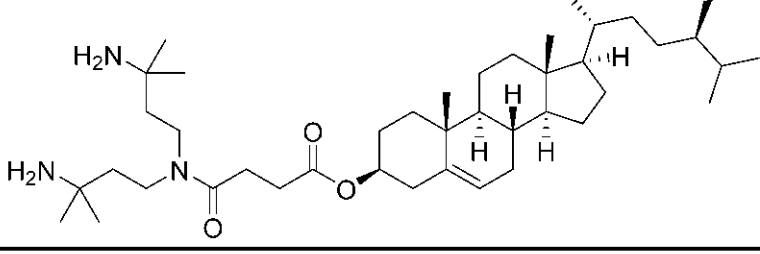
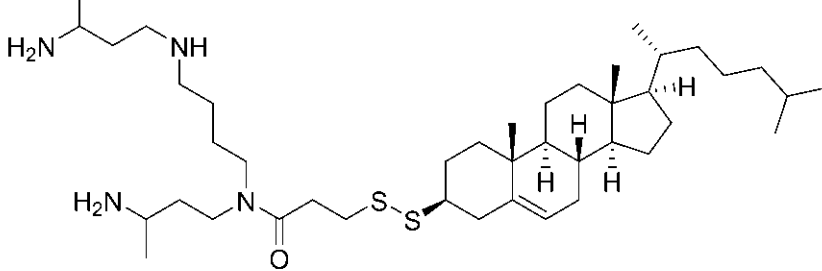
20

30

40

50

【表 3 - 6】

SA167	
SA168	
SA169	
SA170	
SA171	

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

SA172	
SA173	
SA174	
SA175	
SA176	

10

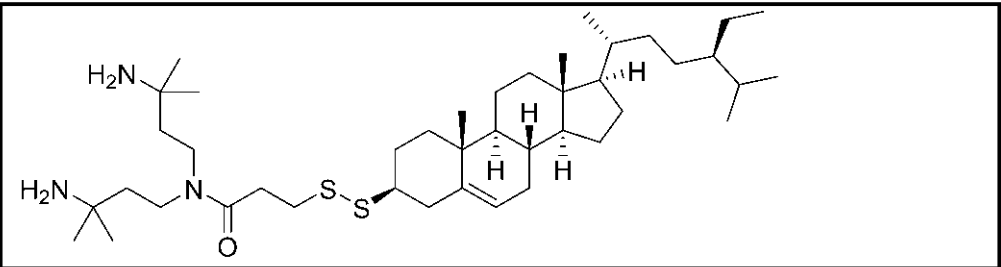
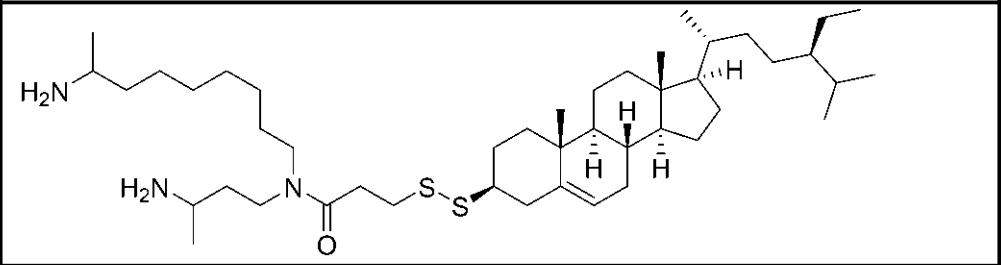
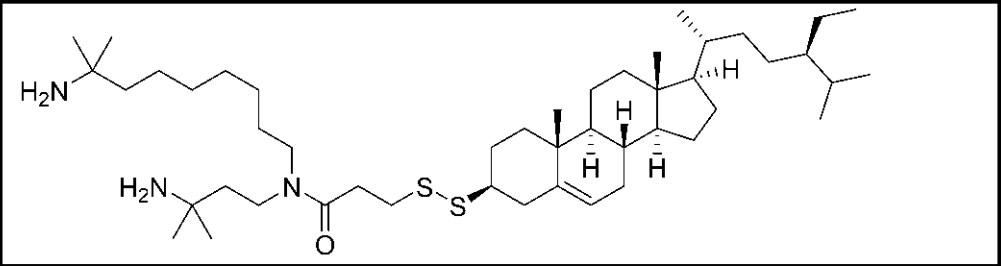
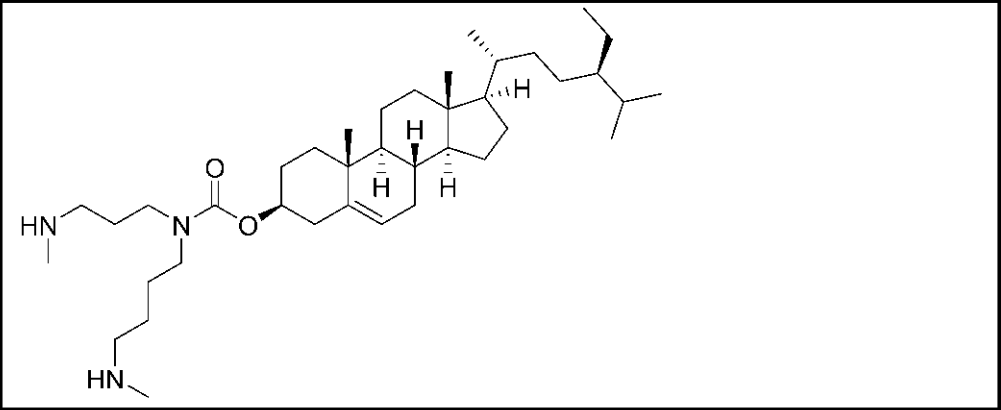
20

30

40

50

【表 3 - 8】

SA177	
SA178	
SA179	
SA180	

10

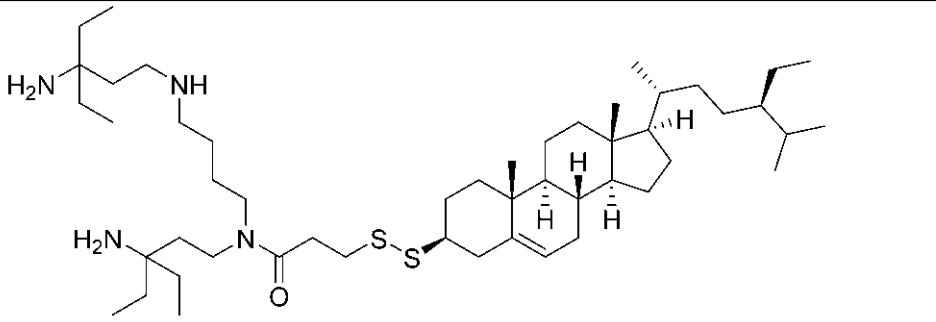
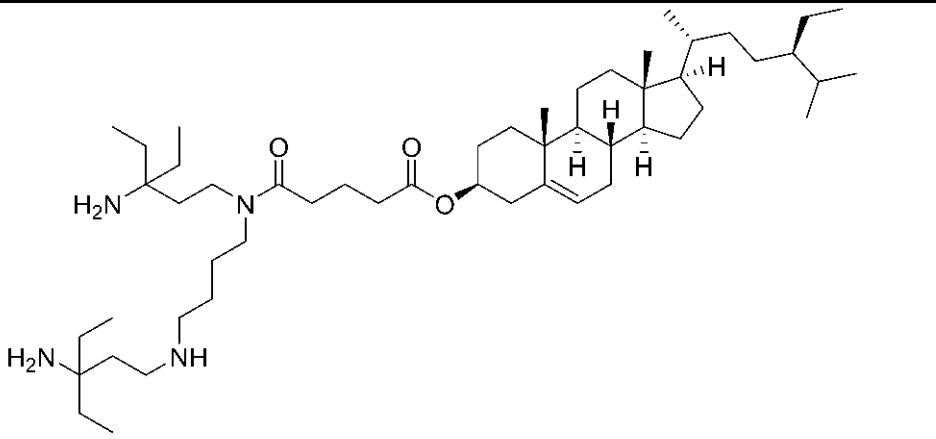
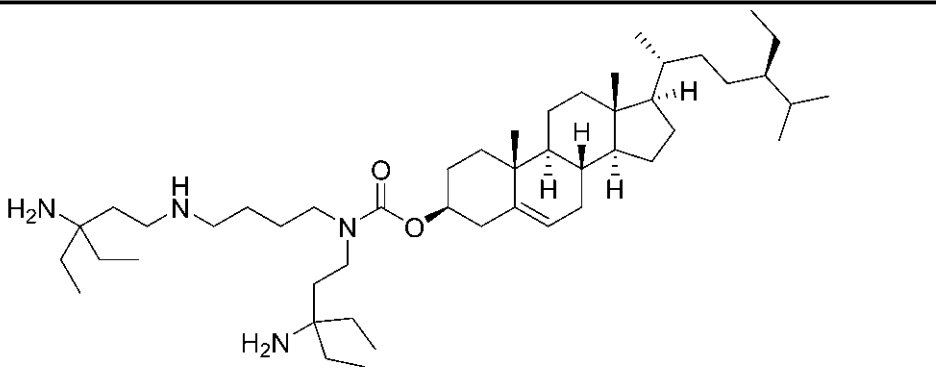
20

30

40

50

【表 3 - 9】

SA181	
SA182	
SA183	

10

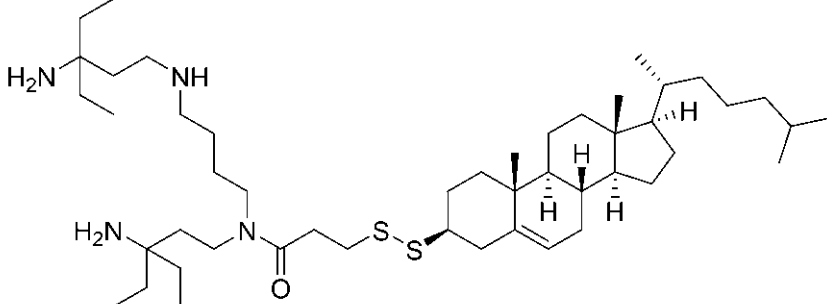
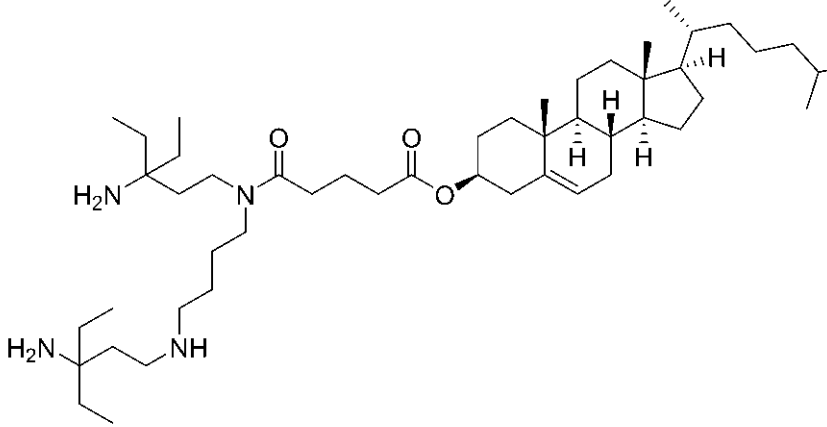
20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

SA184	
SA185	

10

20

または前述のいずれかの塩から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6 7】

請求項 1 ～ 6 6 のいずれか 1 項に記載の脂質アミン化合物、またはその塩を含む脂質ナノ粒子組成物。

【請求項 6 8】

前記脂質ナノ粒子組成物は、

(i) イオン化可能な脂質、

(i i) リン脂質、

(i i i) 構造脂質、及び

(i v) 任意に P E G - 脂質、ならびに

(v) 任意に細胞への送達のためのペイロード

をさらに含む、請求項 6 7 に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項 6 9】

前記脂質アミン対ペイロードの重量比は、約 1 : 1 ～ 約 4 : 1 である、請求項 6 8 に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項 7 0】

前記脂質アミン対ペイロードの重量比は、約 1 . 2 5 : 1、約 2 . 5 : 1、または約 3 . 7 5 : 1 である、請求項 6 8 に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項 7 1】

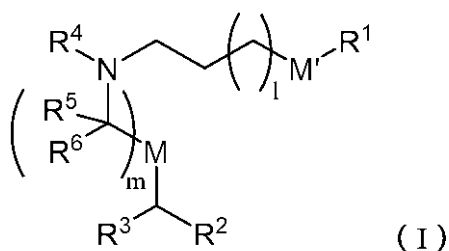
前記イオン化可能な脂質は、式 (I) の化合物：

30

40

50

【化 9】

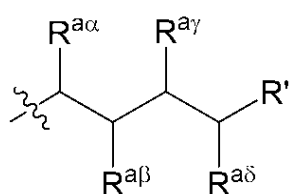


10

またはその N-オキシドもしくは塩（式中、

R^1 は、

【化 10】



20

であり；

【化 11】



は、結合点を示し；

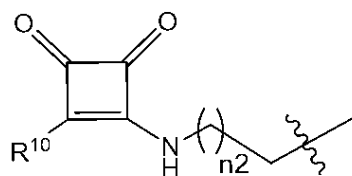
$R^{a\alpha}$ 、 $R^{a\beta}$ 、 $R^{a\gamma}$ 、及び $R^{a\delta}$ は、H、 C_{2-12} アルキル、及び C_{2-12} アルケニルからそれぞれ独立して選択され；

R^2 及び R^3 は、 C_{1-14} アルキル及び C_{2-14} アルケニルからそれぞれ独立して選択され；

30

R^4 は、 $-(CH_2)_nOH$ 及び

【化 12】



40

から選択され、

n は、1、2、3、4、及び 5 から選択され；

【化 13】



は、結合点を示し、

R^{10} は、 $N(R)_2$ であり；

各 R は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H から独立して選択され；

50

n 2 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10から選択され；
 各 R⁵ は、C₁ - 3 アルキル、C₂ - 3 アルケニル、及び H から独立して選択され；
 各 R⁶ は、C₁ - 3 アルキル、C₂ - 3 アルケニル、及び H から独立して選択され；
 M 及び M' は、- C (O) O - 及び - O C (O) - からそれぞれ独立して選択され；
 R' は、C₁ - 12 アルキルまたは C₂ - 12 アルケニルであり；
 l は、1、2、3、4、及び5から選択され；
 m は、5、6、7、8、9、10、11、12、及び13から選択される）

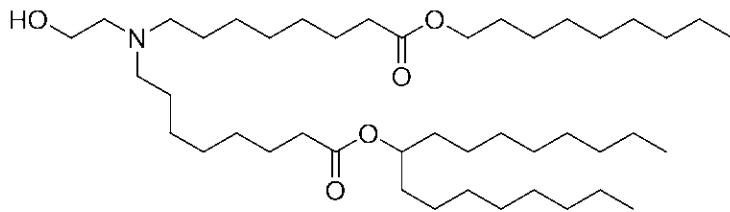
である、請求項 68 ~ 70 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項 72】

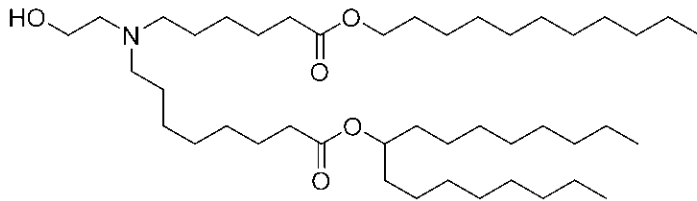
前記イオン化可能な脂質は、

10

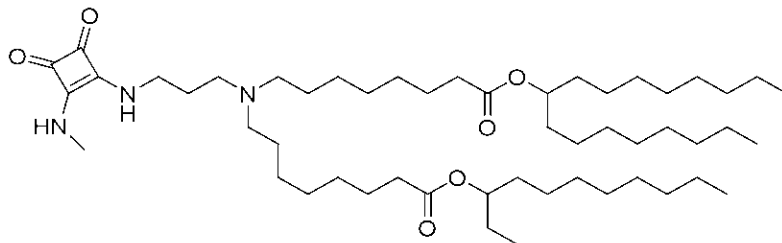
【化 14】



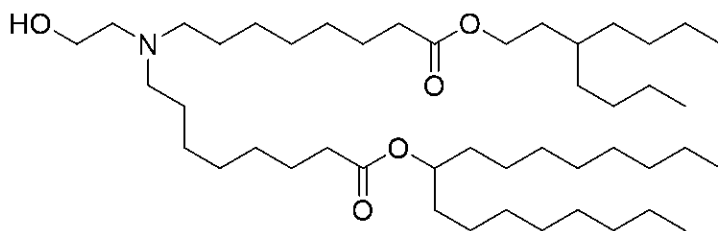
(I L 1) 、



(I L 2) 、



(I L 3) 、または



(I L 4)

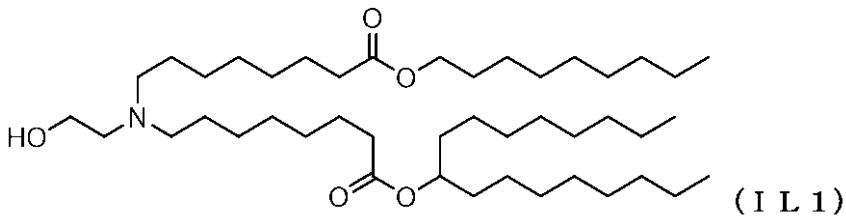
またはその N - オキシドもしくは塩である、請求項 68 ~ 70 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子組成物。

40

【請求項 73】

前記イオン化可能な脂質は、 I L 1 :

【化 1 5】



またはその塩である、請求項 6 8 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子組成物。

10

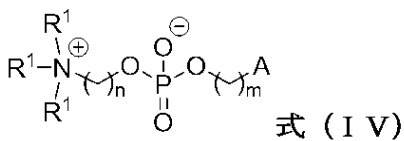
【請求項 7 4】

前記脂質ナノ粒子組成物は、約 3 0 m o l % ~ 約 6 0 m o l % のイオン化可能な脂質を含む、請求項 6 8 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項 7 5】

前記リン脂質は、式 (I V) の化合物：

【化 1 6】



20

またはその塩（式中、

各 R^1 は、独立して、H または任意に置換されたアルキルであり；または任意に 2 つの R^1 は、介在原子と一緒に接続されて任意に置換された単環式シクロアルキルまたは任意に置換された単環式ヘテロシクリルを形成し；または任意に 3 つの R^1 は、介在原子と一緒に接続されて任意に置換された二環式シクロアルキルまたは任意に置換された二環式ヘテロシクリルを形成し；

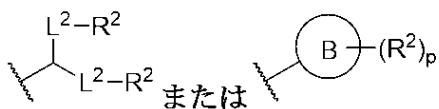
n は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 であり；

m は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 であり；

A は、式：

30

【化 1 7】



のものであり；

L^2 の各例は、独立して、結合または任意に置換された C_{1-6} アルキレンであり、前記任意に置換された C_{1-6} アルキレンの 1 つのメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-N(R^N)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^N C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^N C(O)O-$ 、または $-NR^N C(O)N(R^N)-$ で任意に置き換えられており；

40

R^2 の各例は、独立して、任意に置換された C_{1-30} アルキル、任意に置換された C_{1-30} アルケニル、または任意に置換された C_{1-30} アルキニルであり；任意に R^2 の 1 つ以上のメチレン単位は、独立して、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクリレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、 $-N(R^N)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^N C(O)-$ 、 $-NR^N C(O)N(R^N)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-$

50

OC(O)O⁻、-OC(O)N(R^N)-、-NR^NC(O)O⁻、-C(O)S⁻、
 -SC(O)-、-C(=NR^N)-、-C(=NR^N)N(R^N)-、-NR^NC(=NR^N)-、
 -NR^NC(=NR^N)N(R^N)-、-C(S)-、-C(S)N(R^N)-、-NR^NC(S)-、
 -NR^NC(S)N(R^N)-、-S(O)-、-OS(O)-、-S(O)O⁻、-OS(O)O⁻、
 -OS(O)₂-、-S(O)₂O⁻、-OS(O)₂O⁻、-N(R^N)S(O)-、-S(O)N(R^N)-、
 -N(R^N)S(O)N(R^N)-、-OS(O)N(R^N)-、-N(R^N)S(O)O⁻、-S(O)₂-、
 -N(R^N)S(O)₂-、-S(O)₂N(R^N)-、-N(R^N)S(O)₂N(R^N)-、
 -OS(O)₂N(R^N)-、または-N(R^N)S(O)₂O⁻で置き換えられており；

10

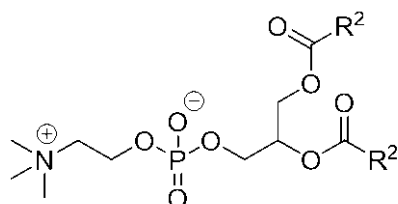
R^Nの各例は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、または窒素保護基であり；

環Bは、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；

pは、1または2であり；

但し、前記化合物は、式：

【化18】



20

(式中、R²の各例は、独立して、非置換アルキル、非置換アルケニル、または非置換アルキニルである)のものではない)

である、請求項68～74のいずれか1項に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項76】

前記リン脂質は、1，2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)、1，2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DOPE)、1，2-ジリノレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DLPC)、1，2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DMPC)、1，2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DOPC)、1，2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DPPC)、1，2-ジウンデカノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DUPC)、1-パルミトイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(POPC)、1，2-ジ-*O*-オクタデセニル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(18:0 Diether PC)、1-オレオイル-2-コレステリルヘミスクシノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(OChemSPC)、1-ヘキサデシル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(C16 Lyso PC)、1，2-ジリノレノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1，2-ジアラキドノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1，2-ジドコサヘキサエノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1，2-ジフィタノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(ME 16:0 PE)、1，2-ジフィタノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(4ME 16:0 PC)、1，2-ジフィタノイル-sn-グリセロ-3-ホスホ- (1'-rac-グリセロール) (ナトリウム塩) (4ME 16:0 PG)、1，2-ジフィタノイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-L-セリン (ナトリウム塩) (4ME 16:0 PS)、1，2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1，2-ジリノレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1，2-ジリノレノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1，2-ジアラ

30

40

50

キドノイル-*s n*-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジドコサヘキサエノイル-*s n*-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジオレオイル-*s n*-グリセロ-3-ホスホ-*r a c*-(1-グリセロール)ナトリウム塩(DOPG)、またはスフィンゴミエリンである、請求項68~74のいずれか1項に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項77】

前記リン脂質は、DSPCである、請求項68~74のいずれか1項に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項78】

前記脂質ナノ粒子組成物は、約5mol%~約15mol%のリン脂質を含む、請求項68~77のいずれか1項に記載の脂質ナノ粒子組成物。

10

【請求項79】

前記構造脂質は、コレステロール、フェコステロール、シトステロール、エルゴステロール、カンペステロール、スチグマステロール、ブラシカステロール、トマチジン、トマチン、ウルソル酸、アルファートコフェロール、ホパノイド、フィトステロール、ステロイド、またはそれらの混合物である、請求項68~78のいずれか1項に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項80】

前記構造脂質は、アルファートコフェロール、コレステロール、 β -シトステロール、またはコレステリルヘミスクシネートである、請求項68~78のいずれか1項に記載の脂質ナノ粒子組成物。

20

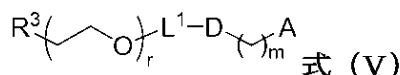
【請求項81】

前記脂質ナノ粒子組成物は、約20mol%~約60mol%の構造脂質を含む、請求項68~80のいずれか1項に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項82】

前記PEG-脂質は、式(V)の化合物：

【化19】



30

またはその塩（式中、

R^3 は、 $-\text{OR}^0$ であり；

R^0 は、水素、任意に置換されたアルキル、または酸素保護基であり；

r は、1~100（両端を含む）の整数であり；

L^1 は、任意に置換された C_{1-10} アルキレンであり、前記任意に置換された C_{1-10} アルキレンの少なくとも1つのメチレンは、独立して、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクリレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^N)-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^N)-$ 、 $-\text{NR}^N\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^N)-$ 、 $-\text{NR}^N\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、または $-\text{NR}^N\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^N)-$ で置き換えられており；

40

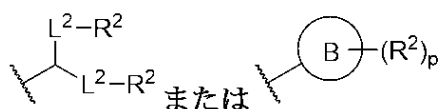
D は、クリックケミストリーによって得られる部位または生理的条件下で切断可能な部位であり；

m は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり；

A は、式：

50

【化 2 0】



のものであり；

L^2 の各例は、独立して、結合または任意に置換された C_{1-6} アルキレンであり、前記任意に置換された C_{1-6} アルキレンの 1 つのメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-N(R^N)$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^NC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^NC(O)O-$ 、または $-NR^NC(O)N(R^N)-$ で任意に置き換えられており；

10

R^2 の各例は、独立して、任意に置換された C_{1-30} アルキル、任意に置換された C_{1-30} アルケニル、または任意に置換された C_{1-30} アルキニルであり；任意に R^2 の 1 つ以上のメチレン単位は、独立して、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクリレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、 $-N(R^N)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^NC(O)-$ 、 $-NR^NC(O)N(R^N)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^N)-$ 、 $-NR^NC(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(=NR^N)-$ 、 $-C(=NR^N)N(R^N)-$ 、 $-NR^NC(=NR^N)-$ 、 $-NR^NC(=NR^N)N(R^N)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^N)-$ 、 $-NR^NC(S)-$ 、 $-NR^NC(S)N(R^N)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)O-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-OS(O)_2O-$ 、 $-N(R^N)S(O)-$ 、 $-S(O)N(R^N)-$ 、 $-N(R^N)S(O)N(R^N)-$ 、 $-OS(O)N(R^N)-$ 、 $-N(R^N)S(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^N)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^N)-$ 、 $-N(R^N)S(O)_2N(R^N)-$ 、 $-OS(O)_2N(R^N)-$ 、または $-N(R^N)S(O)_2O-$ で置き換えられており；

20

R^N の各例は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、または窒素保護基であり；

30

環 B は、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；

p は、1 または 2 である）

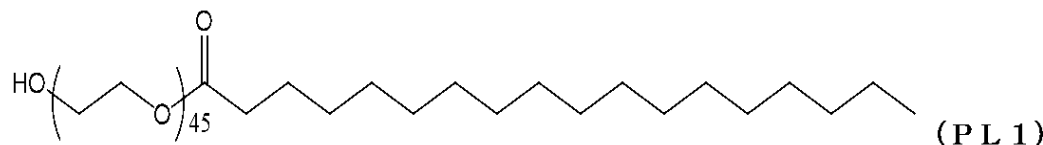
である、請求項 68～81 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項 83】

前記 PEG-脂質は、PEG-c-DOMG、PEG-DMG、PEG-DLPE、PEG DMPE、PEG-DPPC、PEG-DSPE または PL1：

【化 2 1】

40



である、請求項 68～81 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項 84】

前記脂質ナノ粒子組成物は、約 0.1 mol%～約 5.0 mol% の PEG-脂質を含む、請求項 63～78 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子組成物。

【請求項 85】

50

請求項 6 2 ～ 7 9 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子組成物、またはその塩、及び薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物。

【請求項 8 6】

前記組成物は、吸入に好適である、請求項 8 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 7】

ペイロードを細胞に送達する方法であって、前記細胞を請求項 6 7 ～ 8 4 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 8 8】

前記細胞は、気道上皮細胞である、請求項 8 7 に記載の方法。

【請求項 8 9】

治療的または予防的ペイロードを患者に送達する方法であって、請求項 6 7 ～ 8 4 のいずれか 1 項に記載の脂質ナノ粒子組成物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 9 0】

前記治療的または予防的ペイロードは、mRNA である、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記治療的または予防的ペイロードは、前記患者における気道上皮細胞に送達される、請求項 8 9 または 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記脂質ナノ粒子組成物は、鼻腔内、気管支内、または肺投与によって投与される、請求項 8 9 ～ 9 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記脂質ナノ粒子組成物は、ネブライザーまたは吸入具によって投与される、請求項 8 9 ～ 9 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 4】

脂質ナノ粒子組成物を調製するプロセスであって、前記プロセスは、脂質ナノ粒子コアを請求項 1 ～ 6 6 のいずれか 1 項に記載の脂質アミン化合物、またはその塩と接触させることを含む、前記プロセス。

【請求項 9 5】

前記脂質ナノ粒子コアは、

(i) イオン化可能な脂質、

(i i) リン脂質、

(i i i) 構造脂質、及び

(i v) 任意に PEG-脂質

を含む、請求項 9 4 に記載のプロセス。

【請求項 9 6】

前記脂質ナノ粒子コアは、それぞれ総脂質に対して

約 4 0 m o l % ～ 約 5 0 m o l % のイオン化可能な脂質；

約 1 0 m o l % ～ 約 1 2 m o l % のリン脂質；

約 3 7 m o l % ～ 約 4 2 m o l % の構造脂質；及び

約 0 . 2 5 m o l % ～ 約 0 . 7 5 m o l % の PEG-脂質

を含む、請求項 9 5 に記載のプロセス。

【請求項 9 7】

前記脂質ナノ粒子コアは、それぞれ総脂質に対して

約 4 9 m o l % のイオン化可能な脂質；

約 1 1 m o l % ～ 約 1 2 m o l % のリン脂質；

約 3 9 m o l % の構造脂質；及び

約 0 . 5 m o l % の PEG-脂質

を含む、請求項 9 5 に記載のプロセス。

【請求項 9 8】

前記脂質ナノ粒子コアは、細胞への送達のために封入されたペイロードをさらに含む、

10

20

30

40

50

(A 1)

を有する脂質アミンまたはその塩（式中、構成成分メンバーは、本明細書で定義されている）が提供される。

【0006】

また、本明細書では、式 A 1 の脂質アミン、またはその塩を含む脂質ナノ粒子組成物が提供される。

【0007】

また、本明細書では、薬学的に許容可能な担体及び式 A 1 の脂質アミン、またはその塩を含む脂質ナノ粒子組成物を含む医薬組成物が提供される。

【0008】

また、本明細書では、ペイロードを細胞に送達する方法であって、細胞を本明細書に記載の脂質ナノ粒子組成物と接触させることを含む、方法が提供される。 10

【0009】

また、本明細書では、治療的または予防的ペイロードを患者に送達する方法であって、本明細書に記載の脂質ナノ粒子組成物を患者に投与することを含む、方法が提供される。

【0010】

また、本明細書では、脂質ナノ粒子組成物を調製するプロセスであって、プロセスは、脂質ナノ粒子コアを式 A 1 の脂質アミン化合物、またはその塩と接触させることを含む、プロセスが提供される。

【0011】

また、本明細書では、本明細書に記載のプロセスのいずれかの生成物が提供される。 20

【0012】

限定の各々は、様々な実施形態を包含し得る。そのため、任意の 1 つの要素または要素の組み合わせを含む限定の各々は、記載される各態様に含まれ得ることが想定される。本発明は、以下の説明に示され、または図面に示される構築の詳細及び構成要素の配置へのその適用に限定されない。他の実施形態及びその様々な方法で実施されること及び行われることが可能である。

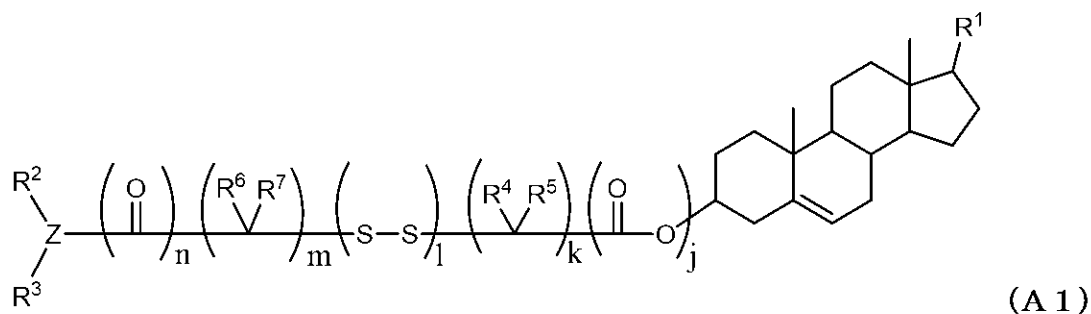
【発明を実施するための形態】

【0013】

本明細書では、式 A 1 の構造：

【化 2】

30



40

を有する脂質アミンまたはその塩（式中、

Z は、N または CH であり；

R¹ は、C₁ - 14 アルキル、C₁ - 14 アルケニル、または C₁ - 14 ヒドロキシアルキルであり；

R² 及び R³ は、それぞれ C₂ - 20 アルキルであり、

(i) C₂ - 20 アルキルは、-NR⁸R⁹、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、-NR⁸R⁹ であり；

(ii) C₂ - 20 アルキルの 1、2、3、または 4 個の非末端炭素は、O で任意に置

50

き換えられており；

(i i i) C_{2-20} アルキルの1、2、3、または4個の非末端炭素は、 NR^{10} で任意に置き換えられており；

(i v) C_{2-20} アルキルの1、2、3、または4個の非末端炭素は、 $C(=O)$ で任意に置き換えられており；

(v) C_{2-20} アルキルの1、2、3、または4個の非末端炭素は、 CR^aR^b で任意に置き換えられており、 R^a 及び R^b は、それらが結合したC原子と一緒に C_{3-6} シクロアルキル基を形成し；

R^2 及び R^3 は、同じであるかまたは異なり；

または R^2 及び R^3 は、それらが結合したN原子と一緒に、1、2、または3個の環形成 NR^{10} 基を含む7～18員ヘテロシクロアルキル基を形成し、7～18員ヘテロシクロアルキル基は、 C_{1-4} アルキル、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されており；

または R^2 、 R^3 、及び R^6 は、それらが結合した原子及び任意の介在原子と一緒に、 C_{1-4} アルキル、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換された7～18員架橋ヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、H、ハロ、及び C_{1-4} アルキルからそれぞれ独立して選択され；

または R^4 及び R^5 は、それらが結合した炭素原子と一緒に C_{3-7} シクロアルキル基を形成し；

または R^6 及び R^7 は、それらが結合した炭素原子と一緒に C_{3-7} シクロアルキル基を形成し；

R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、H及び C_{1-4} アルキルからそれぞれ独立して選択され；

jは、0または1であり；

kは、0、1、2、3、4、5、または6であり；

lは、0または1であり；

mは、0、1、2、3、4、5、または6であり；

nは、0または1であり；

jが0である場合、そのときはlは、1であり、

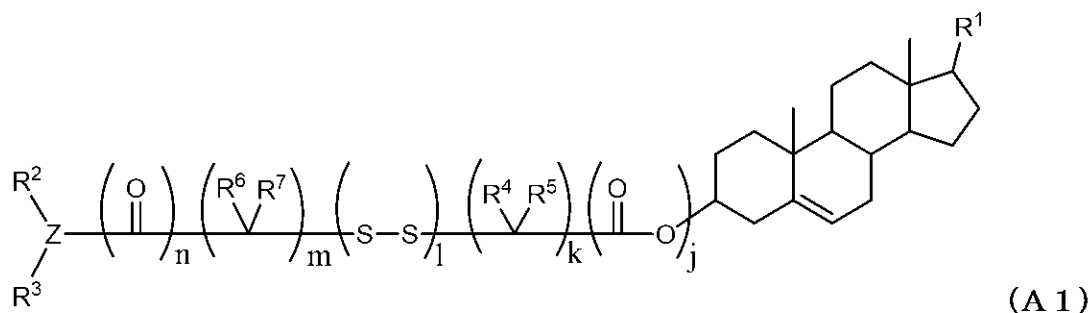
j及びlは、両方が0というわけではない)

である。

【0014】

本明細書では、式A1の構造：

【化3】



を有する脂質アミンまたはその塩（式中、

Zは、NまたはCHであり；

R^1 は、 C_{1-14} アルキル、 C_{1-14} アルケニル、または C_{1-14} ヒドロキシアルキルであり；

R^2 及び R^3 は、 C_{2-20} アルキルであり、

(i) C_{2-20} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基によって置換されており、少なくとも1つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

(ii) C_{2-20} アルキルの1、2、3、または4個の非末端炭素は、Oで任意に置き換えられており；

(iii) C_{2-20} アルキルの1、2、3、または4個の非末端炭素は、 NR^{10} で任意に置き換えられており；

R^2 及び R^3 は、同じであるかまたは異なり；

または R^2 及び R^3 は、それらが結合したN原子と一緒に、1、2、または3個の環形成 NR^{10} 基を含む7～18員ヘテロシクロアルキル基を形成し、7～18員ヘテロシクロアルキル基は、 C_{1-4} アルキル、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換されており；

または R^2 、 R^3 、及び R^6 は、それらが結合した原子及び任意の介在原子と一緒に、 C_{1-4} アルキル、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意に置換された7～18員架橋ヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、H、ハロ、及び C_{1-4} アルキルからそれぞれ独立して選択され；

または R^4 及び R^5 は、それらが結合した炭素原子と一緒に C_{3-7} シクロアルキル基を形成し；

または R^6 及び R^7 は、それらが結合した炭素原子と一緒に C_{3-7} シクロアルキル基を形成し；

R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、H及び C_{1-4} アルキルからそれぞれ独立して選択され；

jは、0または1であり；

kは、0、1、2、3、4、5、または6であり；

lは、0または1であり；

mは、0、1、2、3、4、5、または6であり；

nは、0または1であり；

jが0である場合、そのときはlは、1であり、

j及びlは、両方が0というわけではない）

が提供される。

【0015】

いくつかの実施形態では、化合物は、

10

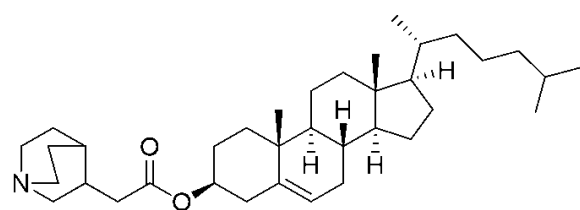
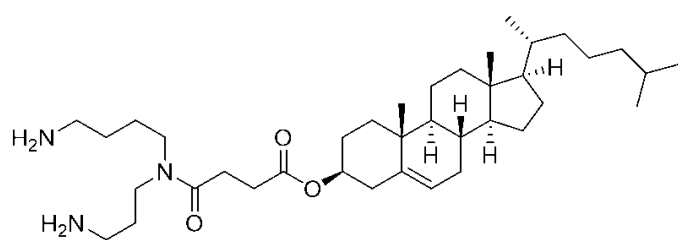
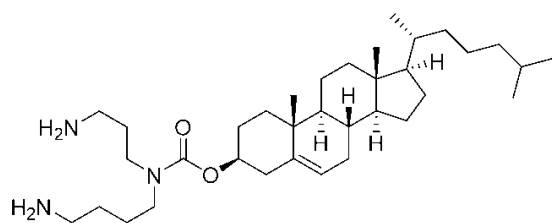
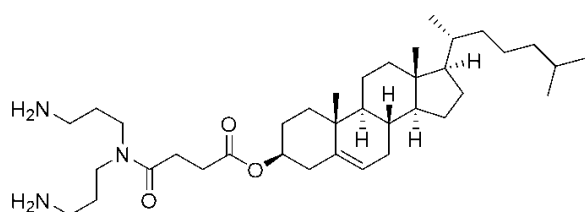
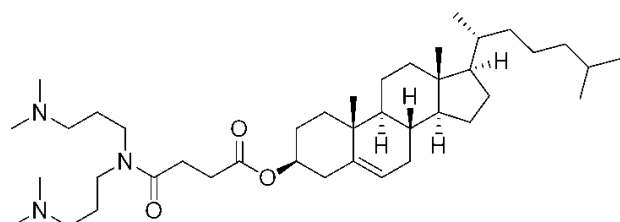
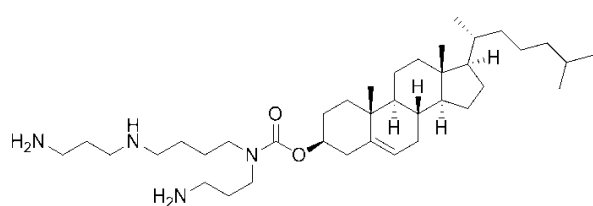
20

30

40

50

【化 4 - 1】



10

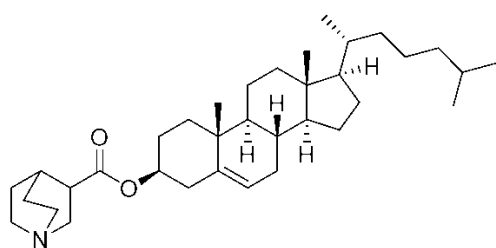
20

30

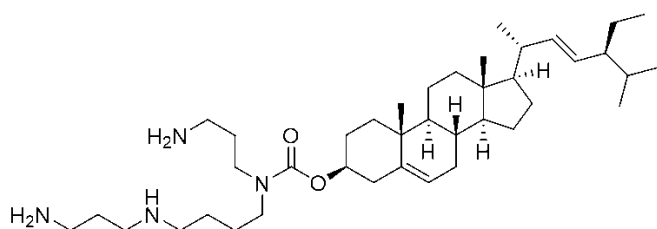
40

50

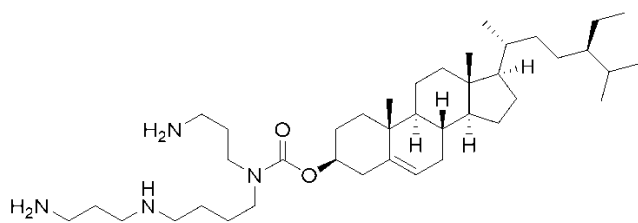
【化 4 - 2】



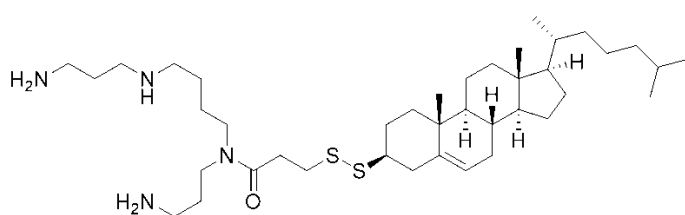
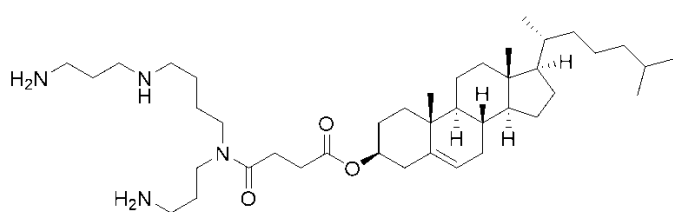
10



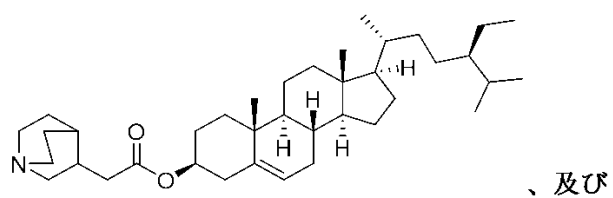
20



30

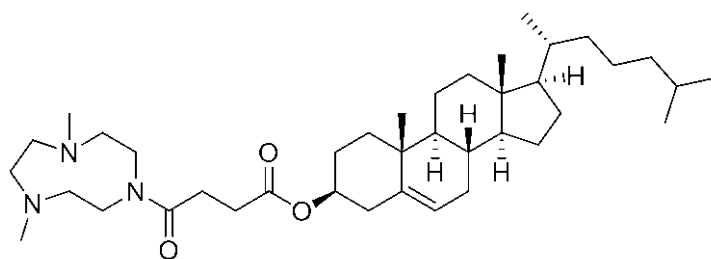


40



50

【化 4 - 3】



10

以外である。

【0016】

いくつかの実施形態では、Zは、Nである。いくつかの実施形態では、Zは、CHである。

【0017】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{1-14} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{3-12} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-12} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{8-10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_8 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{10} アルキルである。

20

【0018】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{1-14} ヒドロキシアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{3-12} ヒドロキシアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-12} ヒドロキシアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{8-10} ヒドロキシアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_8 ヒドロキシアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{10} ヒドロキシアルキルである。

【0019】

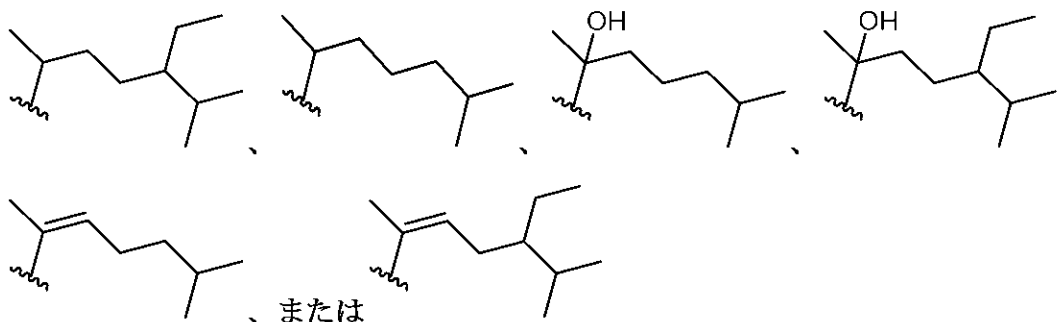
いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{1-14} アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{3-12} アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-12} アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{8-10} アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_8 アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{10} アルケニルである。

30

【0020】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 5】



40

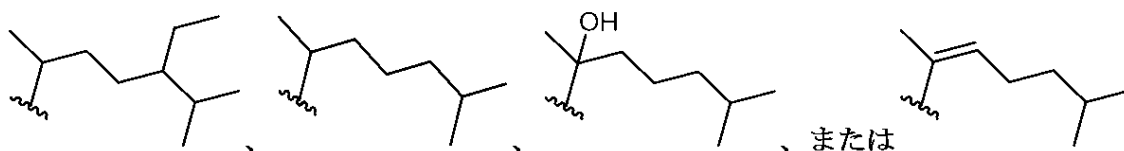
である。

【0021】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

50

【化 6】



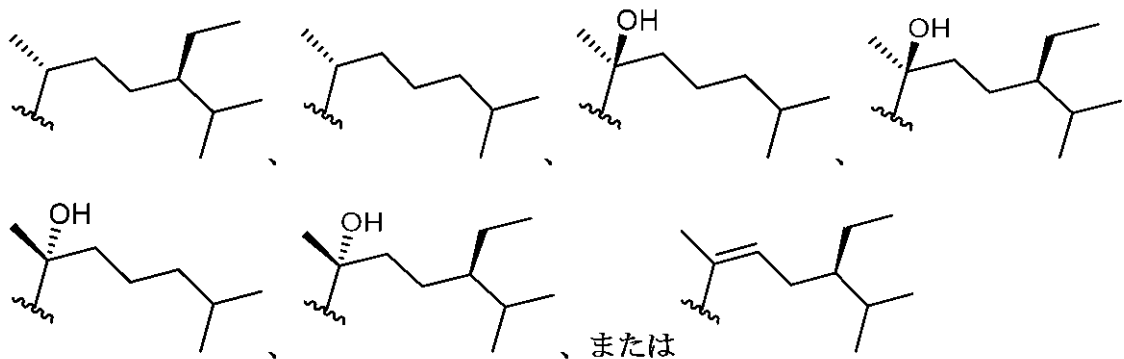
である。

【0022】

10

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 7】



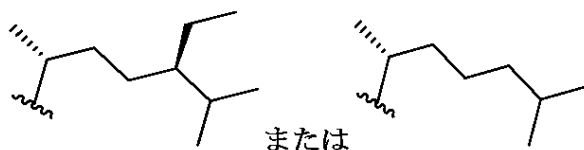
20

である。

【0023】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 8】



30

である。

【0024】

いくつかの実施形態では、 j が 1 である場合、そのときは l は、0 である。

【0025】

いくつかの実施形態では、 j が 0 である場合、そのときは l は、1 である。

40

【0026】

いくつかの実施形態では、 j 及び l の一方が 1 である場合、そのときは他方は 0 である。

【0027】

いくつかの実施形態では、 j は、0 である。いくつかの実施形態では、 j は、1 である。

【0028】

いくつかの実施形態では、 k は、0、1、2、3、または 4 である。いくつかの実施形態では、 k は、0、2、3、または 4 である。いくつかの実施形態では、 k は、0 である。いくつかの実施形態では、 k は、1 である。いくつかの実施形態では、 k は、2 である。

50

。いくつかの実施形態では、 k は、3である。いくつかの実施形態では、 k は、4である。
。いくつかの実施形態では、 k は、5である。いくつかの実施形態では、 k は、6である。

【0029】

いくつかの実施形態では、 l は、0である。いくつかの実施形態では、 l は、1である。

【0030】

いくつかの実施形態では、 m は、0、1、2、または4である。いくつかの実施形態では、 m は、0である。いくつかの実施形態では、 m は、1である。いくつかの実施形態では、 m は、2である。いくつかの実施形態では、 m は、3である。いくつかの実施形態では、 m は、4である。いくつかの実施形態では、 m は、5である。いくつかの実施形態では、 m は、6である。

10

【0031】

いくつかの実施形態では、 n は、0である。いくつかの実施形態では、 n は、1である。

【0032】

いくつかの実施形態では、 j は、0であり、 k は、0であり、 l は、1であり、 m は、1であり、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 j は、0であり、 k は、0であり、 l は、1であり、 m は、2であり、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 j は、0であり、 k は、0であり、 l は、1であり、 m は、4であり、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、0であり、 l は、0であり、 m は、0であり、 n は、0である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、1であり、 l は、0であり、 m は、0であり、 n は、0である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、1であり、 l は、0であり、 m は、0であり、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、1であり、 l は、0であり、 m は、2であり、 n は、0である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、1であり、 l は、1であり、 m は、1であり、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、2であり、 l は、0であり、 m は、0であり、 n は、0である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、2であり、 l は、0であり、 m は、0であり、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、3であり、 l は、0であり、 m は、0であり、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、4であり、 l は、0であり、 m は、0であり、 n は、1である。

20

30

【0033】

いくつかの実施形態では、 k は、1であり、 R^4 及び R^5 の両方は、Hである。いくつかの実施形態では、 k は、1であり、 R^4 及び R^5 の一方は、 C_{1-4} アルキルであり、 R^4 及び R^5 の他方は、Hである。いくつかの実施形態では、 k は、1であり、 R^4 及び R^5 の一方は、メチルであり、 R^4 及び R^5 の他方は、Hである。いくつかの実施形態では、 k は、2であり、各 R^4 及び R^5 は、Hである。いくつかの実施形態では、 k は、2であり、1つの R^4 は、 C_{1-4} アルキルであり、残りの R^4 及び R^5 置換基は、Hである。いくつかの実施形態では、 k は、2であり、1つの R^4 は、メチルであり、残りの R^4 及び R^5 置換基は、Hである。いくつかの実施形態では、 k は、3であり、各 R^4 及び R^5 は、Hである。いくつかの実施形態では、 k は、4であり、各 R^4 及び R^5 は、Hである。

40

【0034】

いくつかの実施形態では、 m は、1であり、 R^6 及び R^7 の両方は、Hである。いくつかの実施形態では、 m は、2であり、各 R^6 及び R^7 は、Hである。いくつかの実施形態では、 m は、4であり、各 R^6 及び R^7 は、Hである。いくつかの実施形態では、 m は、2であり、1つの R^6 は、 R^2 及び R^3 と共に、それらが結合した原子及び任意の介在原子と一緒に、7～18員架橋ヘテロシクロアルキル基を形成し、他の R^6 は、Hであり、 R^7 の両方は、Hである。

50

【0035】

いくつかの実施形態では、 j は、0であり、 k は、0であり、 l は、1であり、 m は、1であり、 R^6 及び R^7 の両方は、Hであり、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 j は、0であり、 k は、0であり、 l は、0であり、 m は、0であり、各 R^6 及び R^7 は、Hであり、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 j は、0であり、 k は、0であり、 l は、0であり、 m は、0であり、各 R^6 及び R^7 は、Hであり、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、1であり、各 R^4 及び R^5 は、Hであり、 l は、0であり、 m は、0であり、 n は、0である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、1であり、 R^4 及び R^5 の一方は、 C_{1-4} アルキルであり、 R^4 及び R^5 の他方は、Hであり、 l は、0であり、 m は、0であり、 n は、0である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、1であり、各 R^4 及び R^5 は、Hであり、 l は、0であり、 m は、0であり、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、2であり、各 R^4 及び R^5 は、Hであり、 l は、0であり、 m は、0であり、 n は、0である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、2であり、1つの R^4 は、 C_{1-4} アルキルであり、残りの R^4 及び R^5 置換基は、Hであり、 l は、0であり、 m は、0であり、 n は、0である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、2であり、各 R^4 及び R^5 は、Hであり、 l は、0であり、 m は、0であり、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、3であり、各 R^4 及び R^5 は、Hであり、 l は、0であり、 m は、0であり、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、4であり、各 R^4 及び R^5 は、Hであり、 l は、0であり、 m は、0であり、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、1であり、各 R^4 及び R^5 は、Hであり、 l は、1であり、 m は、1であり、 R^6 及び R^7 の両方は、Hであり、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、1であり、各 R^4 及び R^5 は、Hであり、 l は、0であり、 m は、2であり、 R^6 の1つは、 R^2 及び R^3 と共に、それらが結合した原子及び任意の介在原子と一緒に、7～18員架橋ヘテロシクロアルキル基を形成し、他の R^6 は、Hであり、 R^7 の両方は、Hであり、 n は、0である。

【0036】

いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、1であり、 R^4 及び R^5 の一方は、メチルであり、 R^4 及び R^5 の他方は、Hであり、 l は、0であり、 m は、0であり、 n は、0である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、1であり、 R^4 及び R^5 の一方は、メチルであり、 R^4 及び R^5 の他方は、Hであり、 l は、0であり、 m は、0であり、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 j は、1であり、 k は、2であり、 R^4 の一方は、メチルであり、残りの R^4 及び R^5 置換基は、Hであり、 l は、0であり、 m は、0であり、 n は、0である。

【0037】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_{2-10} アルキルからそれぞれ独立して選択され、 C_{2-10} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基によって置換されており、少なくとも1つの置換基は、 $-NR^8R^9$ である。

【0038】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_{2-10} アルキルからそれぞれ独立して選択され、

(i) C_{2-10} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基によって置換されており、少なくとも1つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

(ii) C_{2-10} アルキルの1、2、3、または4個の非末端炭素は、Oで任意に置き換えられている。

【0039】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_{2-10} アルキルからそれぞれ独立して選択され、

(i) C_{2-10} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基によって置換されており、少なくとも1つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

(iii) C_{2-10} アルキルの1、2、3、または4個の非末端炭素は、 NR^{10} で任意に置き換えられている。

【0040】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_{2-10} アルキルからそれぞれ独立して選択され、

(i) C_{2-10} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基によって置換されており、少なくとも1つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

(iv) C_{2-10} アルキルの1、2、3、または4個の非末端炭素は、 $C(=O)$ で任意に置き換えられている。

【0041】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_{2-10} アルキルからそれぞれ独立して選択され、

(i) C_{2-20} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基によって置換されており、少なくとも1つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

(v) C_{2-20} アルキルの1、2、3、または4個の非末端炭素は、 CR^aR^b で任意に置き換えられており、 R^a 及び R^b は、それらが結合したC原子と一緒に C_{3-6} シクロアルキル基を形成する。

【0042】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_{2-10} アルキルからそれぞれ独立して選択され、

(i) C_{2-10} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基によって置換されており、少なくとも1つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

(ii) C_{2-10} アルキルの1または2個の非末端炭素は、Oで任意に置き換えられており；

(iii) C_{2-10} アルキルの1または2個の非末端炭素は、 NR^{10} で任意に置き換えられており；

(iv) C_{2-10} アルキルの1または2個の非末端炭素は、 $C(=O)$ で任意に置き換えられており；

(v) C_{2-10} アルキルの1または2個の非末端炭素は、 CR^aR^b で任意に置き換えられており、 R^a 及び R^b は、それらが結合したC原子と一緒に C_{3-6} シクロアルキル基を形成する。

【0043】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_{2-10} アルキルからそれぞれ独立して選択され、

(i) C_{2-10} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基によって置換されており、少なくとも1つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

(ii) C_{2-10} アルキルの1または2個の非末端炭素は、Oで任意に置き換えられている。

【0044】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_{2-10} アルキルからそれぞれ独立して

選択され、

(i) C_{2-10} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

(iii) C_{2-10} アルキルの 1 または 2 個の非末端炭素は、 NR^{10} で任意に置き換えられている。

【0045】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_{2-10} アルキルからそれぞれ独立して選択され、

(i) C_{2-10} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

(iv) C_{2-10} アルキルの 1 または 2 個の非末端炭素は、 $C(=O)$ で任意に置き換えられている。

【0046】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_{2-10} アルキルからそれぞれ独立して選択され、

(i) C_{2-20} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

(v) C_{2-10} アルキルの 1 または 2 個の非末端炭素は、 CR^aR^b で任意に置き換えられており、 R^a 及び R^b は、それらが結合した C 原子と一緒に C_{3-6} シクロアルキル基を形成する。

【0047】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_{2-10} アルキルからそれぞれ独立して選択され、

(i) C_{2-10} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

(ii) C_{2-10} アルキルの 1 または 2 個の非末端炭素は、O で任意に置き換えられており；

(iii) C_{2-10} アルキルの 1 または 2 個の非末端炭素は、 NR^{10} で任意に置き換えられている。

【0048】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_{4-10} アルキルからそれぞれ独立して選択され、

(i) C_{4-10} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

(ii) C_{4-10} アルキルの 1 または 2 個の非末端炭素は、O で任意に置き換えられており；

(iii) C_{4-10} アルキルの 1 または 2 個の非末端炭素は、 NR^{10} で任意に置き換えられており；

(iv) C_{4-10} アルキルの 1 または 2 個の非末端炭素は、 $C(=O)$ で任意に置き換えられており；

(v) C_{4-10} アルキルの 1 または 2 個の非末端炭素は、 CR^aR^b で任意に置き換えられており、 R^a 及び R^b は、それらが結合した C 原子と一緒に C_{3-6} シクロアルキル基を形成する。

【0049】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_{4-10} アルキルからそれぞれ独立して

選択され、

(i) C_{4-10} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

(ii) C_{4-10} アルキルの 1 または 2 個の非末端炭素は、O で任意に置き換えられており；

(iii) C_{4-10} アルキルの 1 または 2 個の非末端炭素は、 NR^{10} で任意に置き換えられている。

【0050】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、 C_{2-5} アルキルであり、
 C_{2-5} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

10

R^2 及び R^3 の他方は、 C_{7-10} アルキルであり、

(i) C_{7-10} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

(ii) C_{7-10} アルキルの 1、2、3、または 4 個の非末端炭素は、O で任意に置き換えられており；

(iii) C_{7-10} アルキルの 1、2、3、または 4 個の非末端炭素は、 NR^{10} で任意に置き換えられており；

20

(iv) C_{7-10} アルキルの 1、2、3、または 4 個の非末端炭素は、 $C(=O)$ で任意に置き換えられており；

(v) C_{7-10} アルキルの 1、2、3、または 4 個の非末端炭素は、 CR^aR^b で任意に置き換えられており、 R^a 及び R^b は、それらが結合した C 原子と一緒に C_{3-6} シクロアルキル基を形成する。

【0051】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、 C_{2-5} アルキルであり、

(i) C_{2-5} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

30

R^2 及び R^3 の他方は、 C_{7-10} アルキルであり、

(i) C_{7-10} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

(ii) C_{7-10} アルキルの 1、2、3、または 4 個の非末端炭素は、O で任意に置き換えられており；

(iii) C_{7-10} アルキルの 1、2、3、または 4 個の非末端炭素は、 NR^{10} で任意に置き換えられている。

【0052】

40

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-20} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-20} アルキルであり、 C_{2-20} アルキルの 1 個の非末端炭素は、 NR^{10} で置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-20} アルキルであり、 C_{2-20} アルキルの 1 個の非末端炭素は、O で置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、1 個の $-NR^8R^9$ 及び 2 個のハロによって置換された C_{2-20} アルキルであり、 C_{2-20} アルキルの 1 個の非末端炭素は、 NR^{10} で置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、1 個の $-NR^8R^9$ 及び 2 個の $-F$ によって置換された C_{2-20} アルキルであり、 C_{2-20} アルキルの 1 個の非末端炭

50

1 個の $-NR^8R^9$ 及び 1 個のハロによって置換された C_{2-20} アルキル、
 1 個の $-NR^8R^9$ 及び 1 個の OH によって置換された C_{2-20} アルキル、及び
 1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-20} アルキルであって、 C_{2-20} アルキルの
 1 個の非末端炭素が、 CR^aR^b で置き換えられており、 R^a 及び R^b が、それらが結
 合した C 原子と一緒に C_{3-6} シクロアルキル基を形成するもの
 から選択される。

【0055】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、1 個の $-NR^8R^9$ によって置換さ
 れた C_{2-20} アルキル、1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-20} アルキルであ
 って、 C_{2-20} アルキルの 1 個の非末端炭素が、 NR^{10} で置き換えられているもの、
 1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-20} アルキルであって、 C_{2-20} アルキル
 の 1 個の非末端炭素が、O で置き換えられているもの、1 個の $-NR^8R^9$ 及び 2 個のハ
 ロによって置換された C_{2-20} アルキルであって、 C_{2-20} アルキルの 1 個の非末端炭
 素が、 NR^{10} で置き換えられているもの、及び 1 個の $-NR^8R^9$ 及び 1 個のハロによ
 って置換された C_{2-20} アルキルであって、 C_{2-20} アルキルの 1 個の非末端炭素が、
 NR^{10} で置き換えられているものから選択され、 R^2 及び R^3 の他方は、1 個の $-NR^8R^9$
 によって置換された C_{2-20} アルキル、1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-20}
 アルキルであって、 C_{2-20} アルキルの 1 個の非末端炭素が、 NR^{10} で置き換
 えられているもの、1 個の $-NR^8R^9$ 及び 2 個のハロによって置換された C_{2-20} ア
 ルキル、1 個の $-NR^8R^9$ 及び 1 個のハロによって置換された C_{2-20} アルキル、及
 び 1 個の $-NR^8R^9$ 及び 1 個の OH によって置換された C_{2-20} アルキルから選択さ
 れる。

【0056】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、1 個の $-NR^8R^9$ によって置換さ
 れた C_{2-10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、1 個
 の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-10} アルキルであり、 C_{2-10} アルキルの 1 個
 の非末端炭素は、 NR^{10} で置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3
 の一方は、1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-10} アルキルであり、 C_{2-10}
 アルキルの 1 個の非末端炭素は、O で置き換えられている。いくつかの実施形態では、
 R^2 及び R^3 の一方は、1 個の $-NR^8R^9$ 及び 2 個のハロによって置換された C_{2-10}
 アルキルであり、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素は、 NR^{10} で置き換えられて
 いる。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、1 個の $-NR^8R^9$ 及び 2 個の
 $-F$ によって置換された C_{2-10} アルキルであり、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭
 素は、 NR^{10} で置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は
 、1 個の $-NR^8R^9$ 及び 2 個のハロによって置換された C_{2-10} アルキルである。い
 くつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、1 個の $-NR^8R^9$ 及び 2 個の $-F$ によ
 って置換された C_{2-10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一
 方は、1 個の $-NR^8R^9$ 及び 1 個のハロによって置換された C_{2-10} アルキルであり
 、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素は、 NR^{10} で置き換えられている。いくつか
 の実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、1 個の $-NR^8R^9$ 及び 1 個の $-F$ によって置
 換された C_{2-10} アルキルであり、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素は、 NR^{10}
 で置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、1 個の $-NR^8R^9$
 及び 1 個のハロによって置換された C_{2-10} アルキルである。いくつかの実施形
 態では、 R^2 及び R^3 の一方は、1 個の $-NR^8R^9$ 及び 1 個の $-F$ によって置換された
 C_{2-10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、1 個の $-NR^8R^9$
 及び 1 個の OH によって置換された C_{2-10} アルキルである。

【0057】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、1 個の $-NR^8R^9$ によって置換さ
 れた C_{2-10} アルキルであり、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素は、 $C(=O)$ で
 置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、2 個の $-NR^8$

R^9 によって置換された C_{2-10} アルキルであり、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素は、 $C(=O)$ で置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-10} アルキルであり、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素は、 NR^{10} で置き換えられており、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素は、 CR^aR^b で置き換えられており、 R^a 及び R^b は、それらが結合した C 原子と一緒に C_{3-6} シクロアルキル基を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-10} アルキルであり、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素は、 CR^aR^b で置き換えられており、 R^a 及び R^b は、それらが結合した C 原子と一緒に C_{3-6} シクロアルキル基を形成する。

【0058】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、

1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-10} アルキル、

1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-10} アルキルであって、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素が、 NR^{10} で置き換えられているもの、

1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-10} アルキルであって、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素が、O で置き換えられているもの、

1 個の $-NR^8R^9$ 及び 2 個のハロゲンによって置換された C_{2-10} アルキルであって、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素が、 NR^{10} で置き換えられているもの、

1 個の $-NR^8R^9$ 及び 1 個のハロゲンによって置換された C_{2-10} アルキルであって、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素が、 NR^{10} で置き換えられているもの、

1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-10} アルキルであって、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素が、 $C(=O)$ で置き換えられているもの、

1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-10} アルキルであって、 C_{2-10} アルキルの 2 個の非末端炭素が、 $C(=O)$ で置き換えられているもの、及び

1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-10} アルキルであって、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素が、 NR^{10} で置き換えられており、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素が、 CR^aR^b で置き換えられており、 R^a 及び R^b が、それらが結合した C 原子と一緒に C_{3-6} シクロアルキル基を形成するもの

から選択され、 R^2 及び R^3 の他方は、

1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-10} アルキル、

1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-10} アルキルであって、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素が、 NR^{10} で置き換えられているもの、

1 個の $-NR^8R^9$ 及び 2 個のハロゲンによって置換された C_{2-10} アルキル、

1 個の $-NR^8R^9$ 及び 1 個のハロゲンによって置換された C_{2-10} アルキル、

1 個の $-NR^8R^9$ 及び 1 個の OH によって置換された C_{2-10} アルキル、及び

1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-10} アルキルであって、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素が、 CR^aR^b で置き換えられており、 R^a 及び R^b が、それらが結合した C 原子と一緒に C_{3-6} シクロアルキル基を形成するもの

から選択される。

【0059】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-10} アルキル、1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-10} アルキルであって、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素が、 NR^{10} で置き換えられているもの、1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-10} アルキルであって、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素が、O で置き換えられているもの、1 個の $-NR^8R^9$ 及び 2 個のハロゲンによって置換された C_{2-10} アルキルであって、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素が、 NR^{10} で置き換えられているもの、及び 1 個の $-NR^8R^9$ 及び 1 個のハロゲンによって置換された C_{2-10} アルキルであって、 C_{2-10} アルキルの 1 個の非末端炭素が、 NR^{10} で置き換えられているものから選択され、 R^2 及び R^3 の他方は、1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C_{2-10} アルキル、1 個の $-NR^8R^9$ によって置換された C

10

20

30

40

50

2-10アルキルであって、C₂₋₁₀アルキルの1個の非末端炭素が、NR¹⁰で置き換えられているもの、1個の-NR⁸R⁹及び2個のハ口によって置換されたC₂₋₁₀アルキル、1個の-NR⁸R⁹及び1個のハ口によって置換されたC₂₋₁₀アルキル、及び1個の-NR⁸R⁹及び1個のOHによって置換されたC₂₋₁₀アルキルから選択される。

【0060】

いくつかの実施形態では、R²及びR³の一方は、

1個の-NR⁸R⁹によって置換されたC₅₋₁₀アルキル、

1個の-NR⁸R⁹によって置換されたC₅₋₁₀アルキルであって、C₅₋₁₀アルキルの1個の非末端炭素が、NR¹⁰で置き換えられているもの、

1個の-NR⁸R⁹によって置換されたC₅₋₁₀アルキルであって、C₅₋₁₀アルキルの1個の非末端炭素が、Oで置き換えられているもの、

1個の-NR⁸R⁹及び2個のハ口によって置換されたC₅₋₁₀アルキルであって、C₅₋₁₀アルキルの1個の非末端炭素が、NR¹⁰で置き換えられているもの、

1個の-NR⁸R⁹及び1個のハ口によって置換されたC₅₋₁₀アルキルであって、C₅₋₁₀アルキルの1個の非末端炭素が、NR¹⁰で置き換えられているもの、及び1個の-NR⁸R⁹によって置換されたC₅₋₁₀アルキルであって、C₂₋₁₀アルキルの1個の非末端炭素が、NR¹⁰で置き換えられており、C₂₋₁₀アルキルの1個の非末端炭素が、CR^aR^bで置き換えられており、R^a及びR^bが、それらが結合したC原子と一緒にC₃₋₆シクロアルキル基を形成するもの

から選択され、R²及びR³の他方は、

1個の-NR⁸R⁹によって置換されたC₃₋₆アルキル、

1個の-NR⁸R⁹によって置換されたC₃₋₆アルキルであって、C₃₋₆アルキルの1個の非末端炭素が、NR¹⁰で置き換えられているもの、

1個の-NR⁸R⁹及び2個のハ口によって置換されたC₃₋₆アルキル、

1個の-NR⁸R⁹及び1個のハ口によって置換されたC₃₋₆アルキル、

1個の-NR⁸R⁹及び1個のOHによって置換されたC₃₋₆アルキル、

1個の-NR⁸R⁹によって置換されたC₃₋₆アルキルであって、C₂₋₁₀アルキルの1個の非末端炭素が、C(=O)で置き換えられているもの、

1個の-NR⁸R⁹によって置換されたC₃₋₆アルキルであって、C₂₋₁₀アルキルの2個の非末端炭素が、C(=O)で置き換えられているもの、及び

1個の-NR⁸R⁹によって置換されたC₃₋₆アルキルであって、C₂₋₁₀アルキルの1個の非末端炭素が、CR^aR^bで置き換えられており、R^a及びR^bが、それらが結合したC原子と一緒にC₃₋₆シクロアルキル基を形成するものから選択される。

【0061】

いくつかの実施形態では、R²及びR³の一方は、1個の-NR⁸R⁹によって置換されたC₅₋₁₀アルキル、1個の-NR⁸R⁹によって置換されたC₅₋₁₀アルキルであって、C₅₋₁₀アルキルの1個の非末端炭素が、NR¹⁰で置き換えられているもの、

1個の-NR⁸R⁹によって置換されたC₅₋₁₀アルキルであって、C₅₋₁₀アルキルの1個の非末端炭素が、Oで置き換えられているもの、1個の-NR⁸R⁹及び2個のハ口によって置換されたC₅₋₁₀アルキルであって、C₅₋₁₀アルキルの1個の非末端炭素が、NR¹⁰で置き換えられているもの、及び1個の-NR⁸R⁹及び1個のハ口によって置換されたC₅₋₁₀アルキルであって、C₅₋₁₀アルキルの1個の非末端炭素が、NR¹⁰で置き換えられているものから選択され、R²及びR³の他方は、1個の-NR⁸R⁹によって置換されたC₃₋₆アルキル、1個の-NR⁸R⁹によって置換されたC₃₋₆アルキルであって、C₃₋₆アルキルの1個の非末端炭素が、NR¹⁰で置き換えられているもの、1個の-NR⁸R⁹及び2個のハ口によって置換されたC₃₋₆アルキル、

1個の-NR⁸R⁹及び1個のハ口によって置換されたC₃₋₆アルキル、及び1個の-NR⁸R⁹及び1個のOHによって置換されたC₃₋₆アルキルから選択される。

1個の-NR⁸R⁹によって置換されたC₃₋₆アルキル、1個の-NR⁸R⁹によって置換されたC₃₋₆アルキルであって、C₃₋₆アルキルの1個の非末端炭素が、NR¹⁰で置き換えられているもの、1個の-NR⁸R⁹及び2個のハ口によって置換されたC₃₋₆アルキル、1個の-NR⁸R⁹及び1個のハ口によって置換されたC₃₋₆アルキル、及び1個の-NR⁸R⁹及び1個のOHによって置換されたC₃₋₆アルキルから選択される。

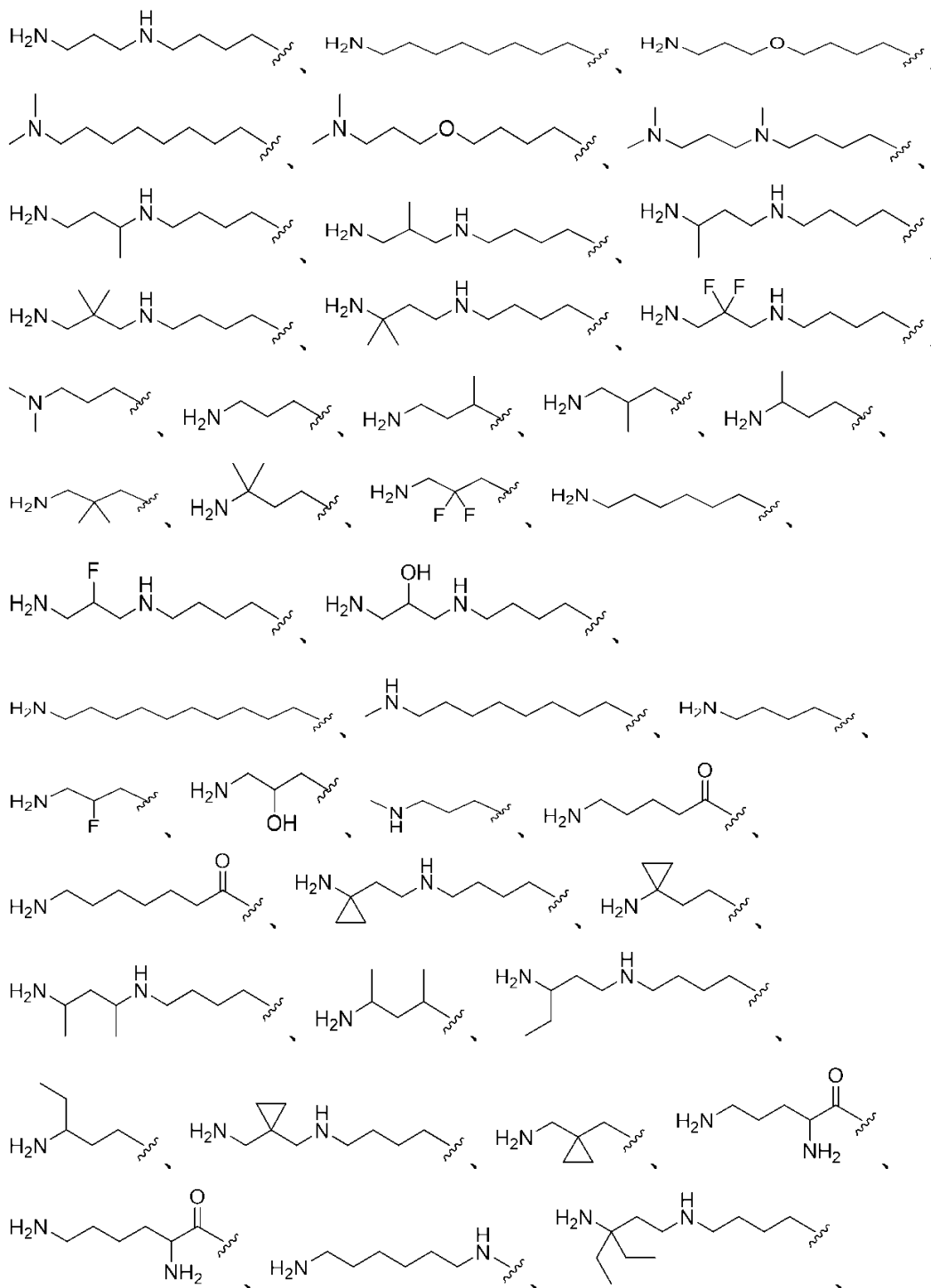
【0062】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、少なくとも1つの $-NR^8R^9$ 基によって置換され、さらにOH及びハロから選択される1または2つの基によって任意に置換された C_3 アルキルである。

【0063】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、

【化9-1】



10

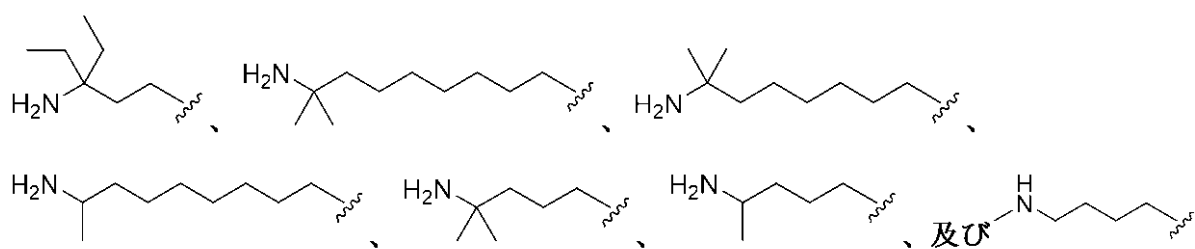
20

30

40

50

【化 9 - 2】



10

から選択される。

【 0 0 6 4】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、

20

30

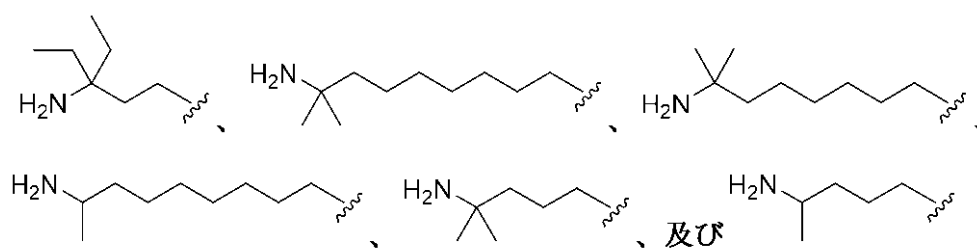
40

50

10



【化 1 0 - 2】



10

から選択される。

【 0 0 6 5】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、

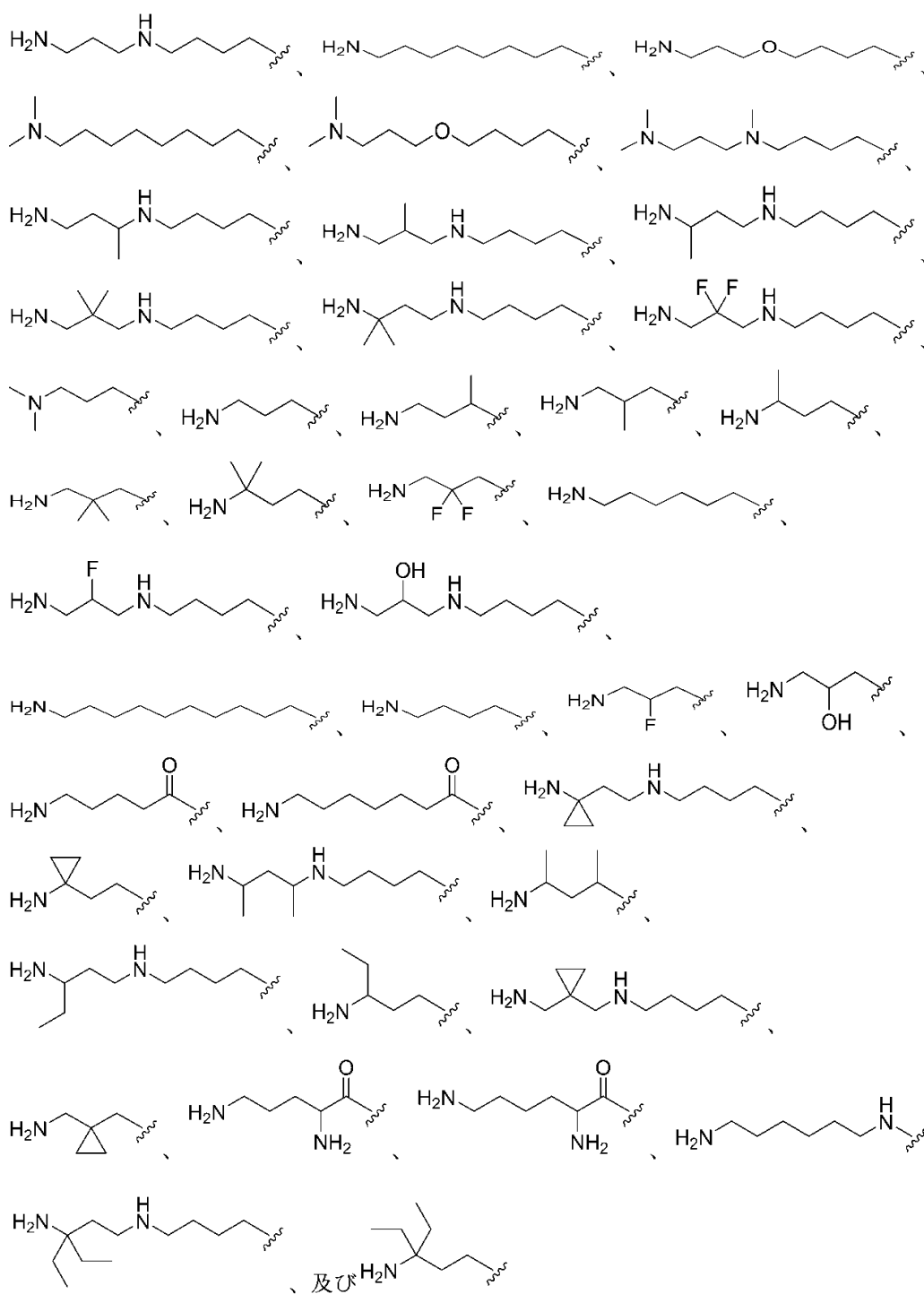
20

30

40

50

【化 1 1】



から選択される。

【0066】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、

10

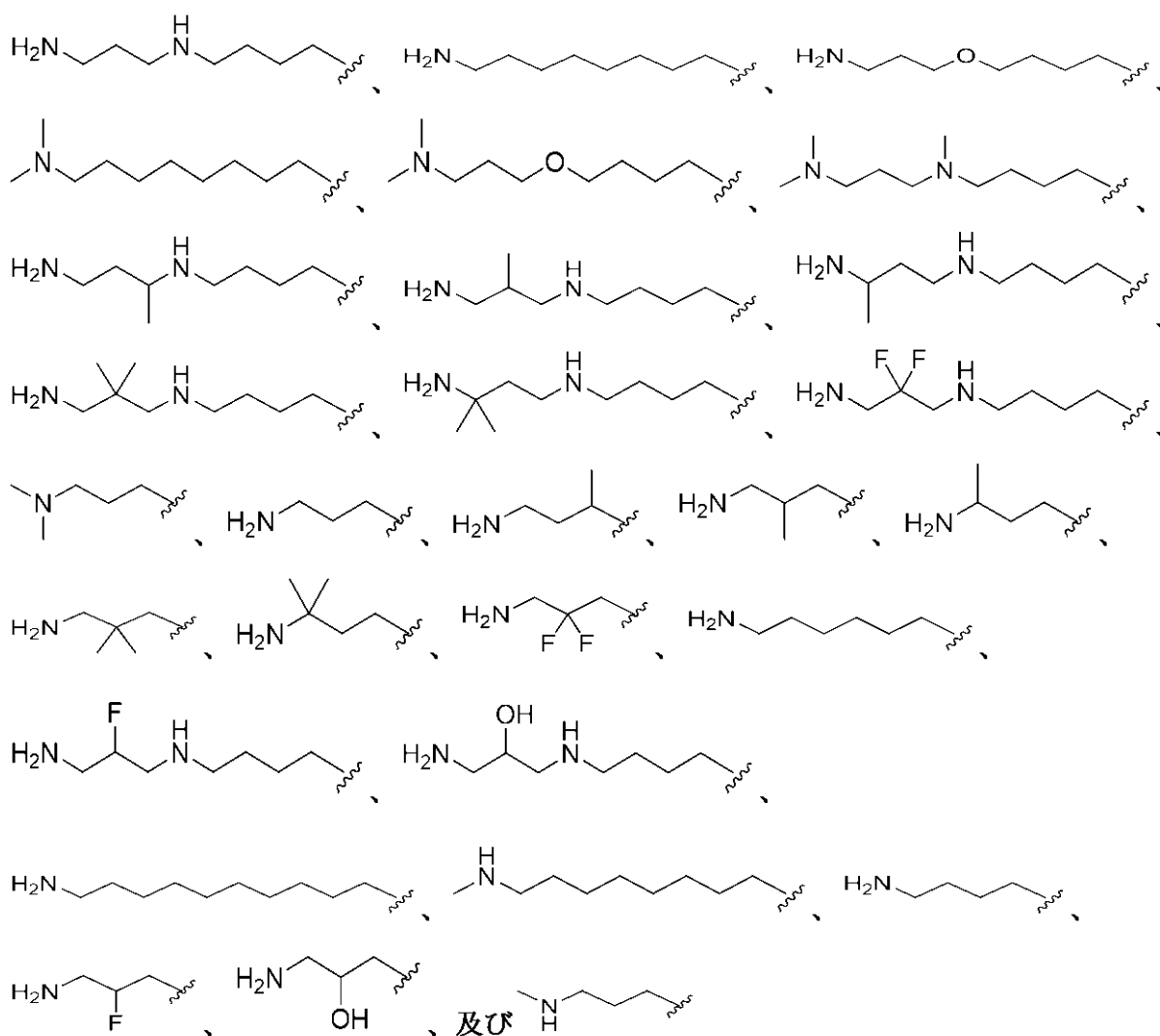
20

30

40

50

【化 1 2】



10

20

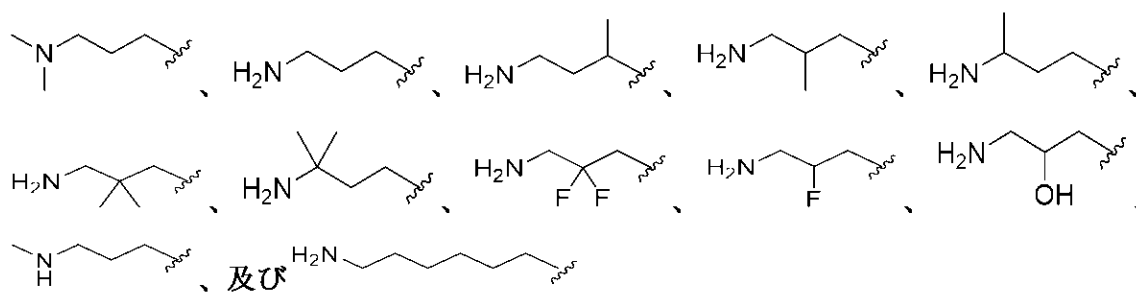
30

から選択される。

【0067】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、

【化 1 3】



40

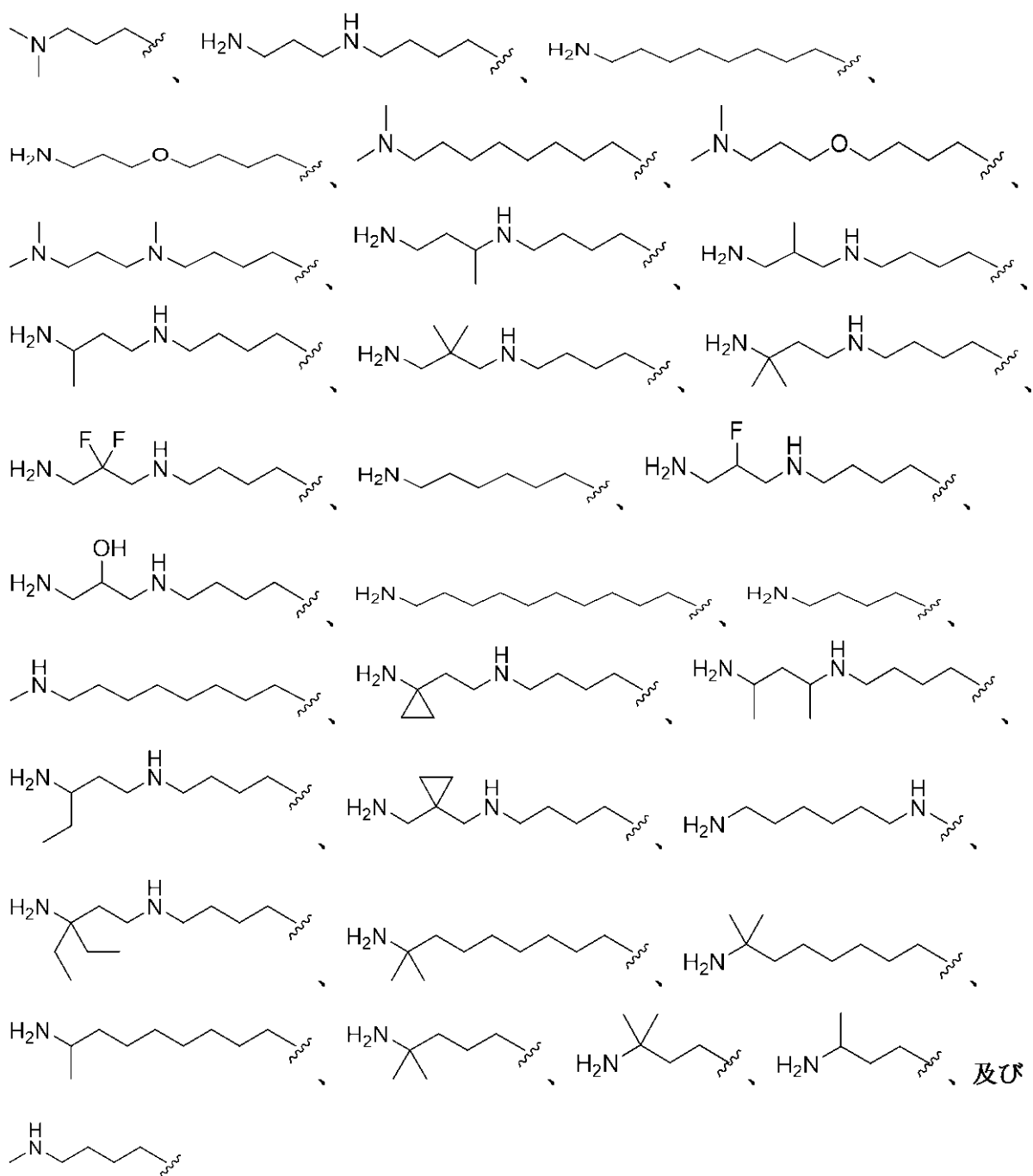
から選択される。

【0068】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、

50

【化 1 6】

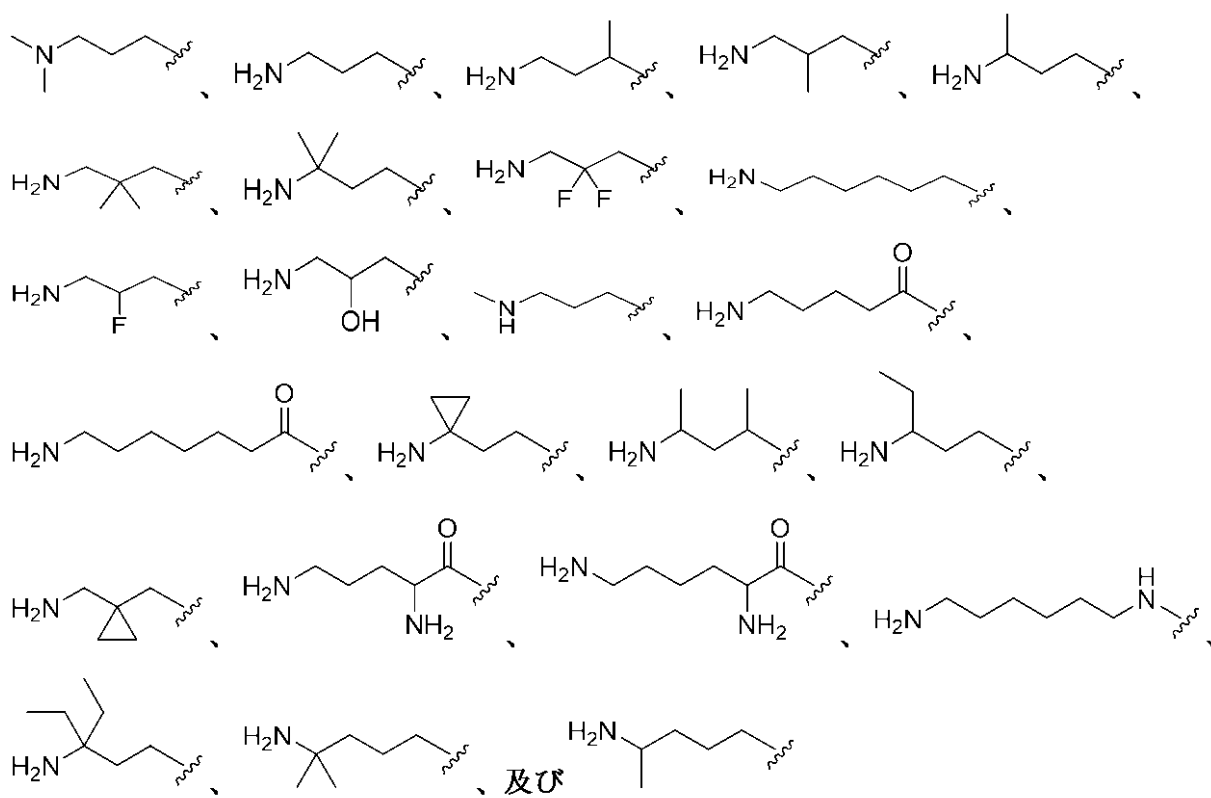


から選択される。

【 0 0 7 0 】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、

【化 1 7】



10

20

から選択され；

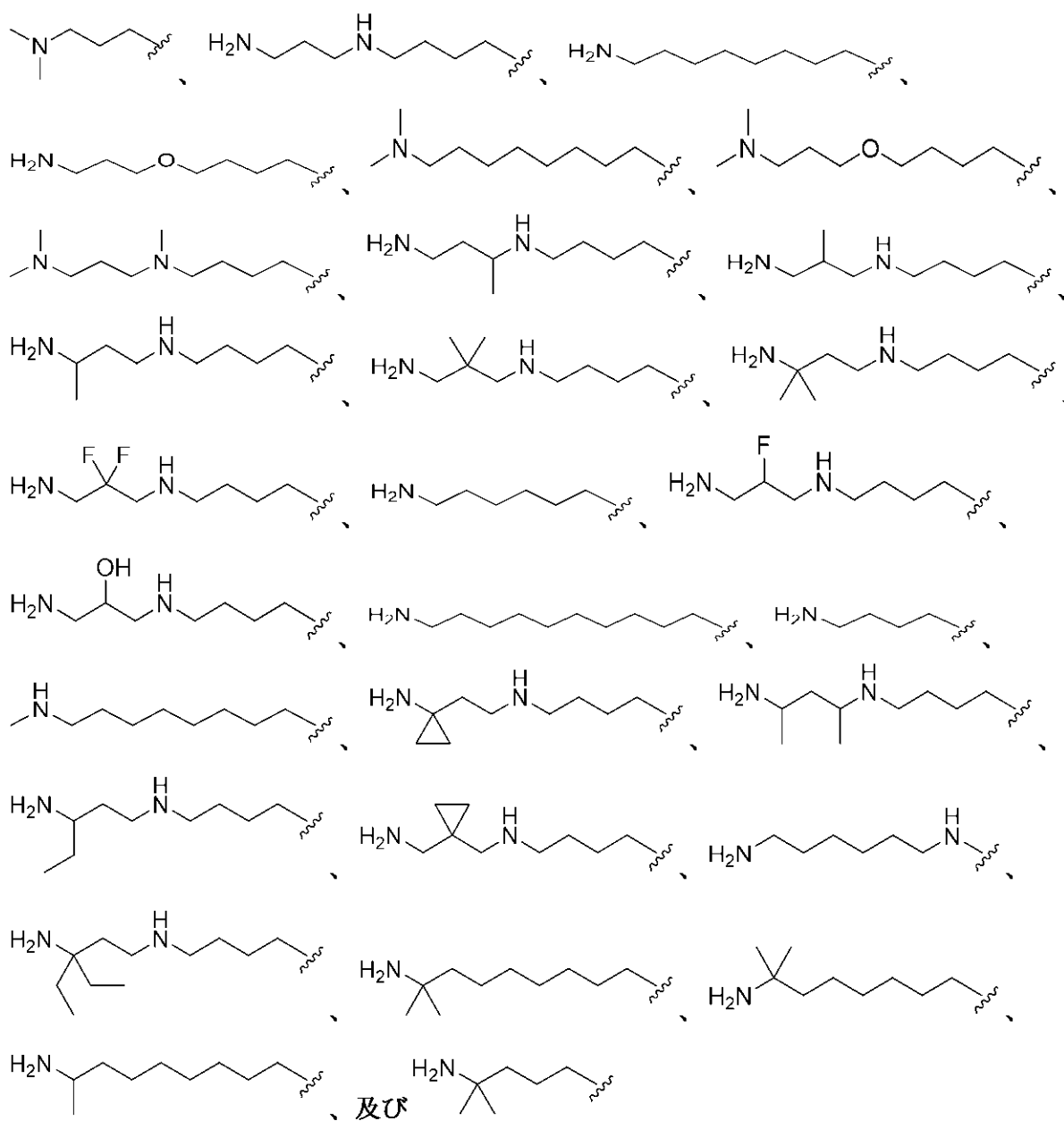
R² 及び R³ の他方は、

30

40

50

【化 1 8】



10

20

30

から選択される。

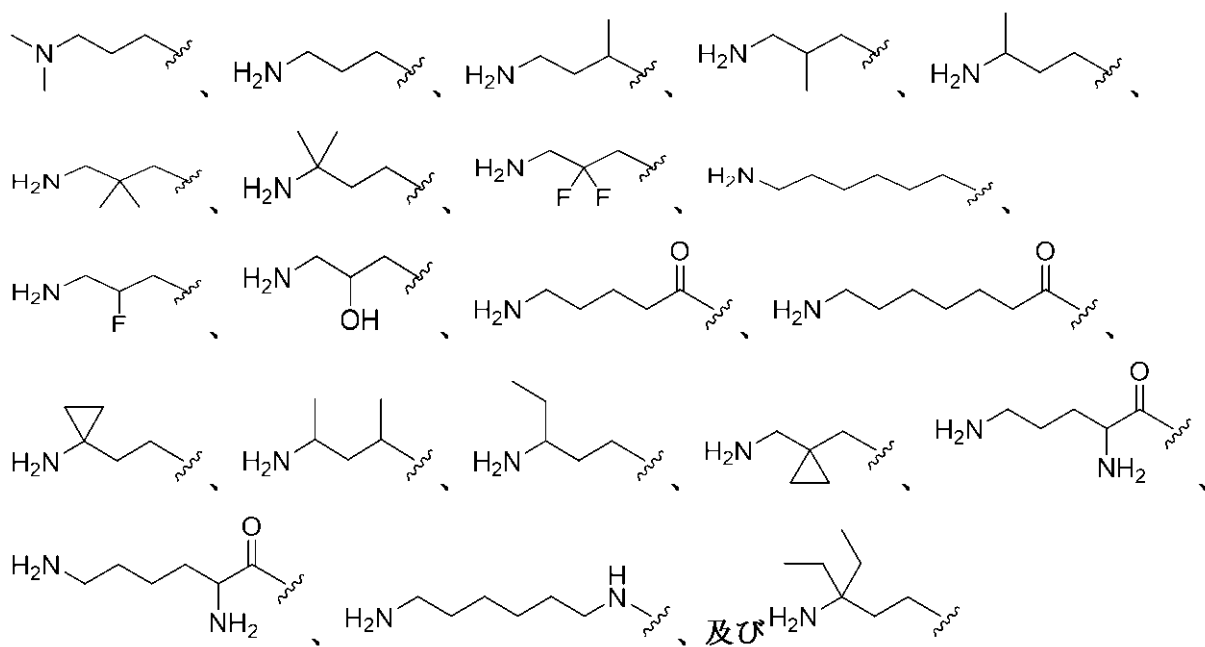
【0071】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、

40

50

【化 19】



10

20

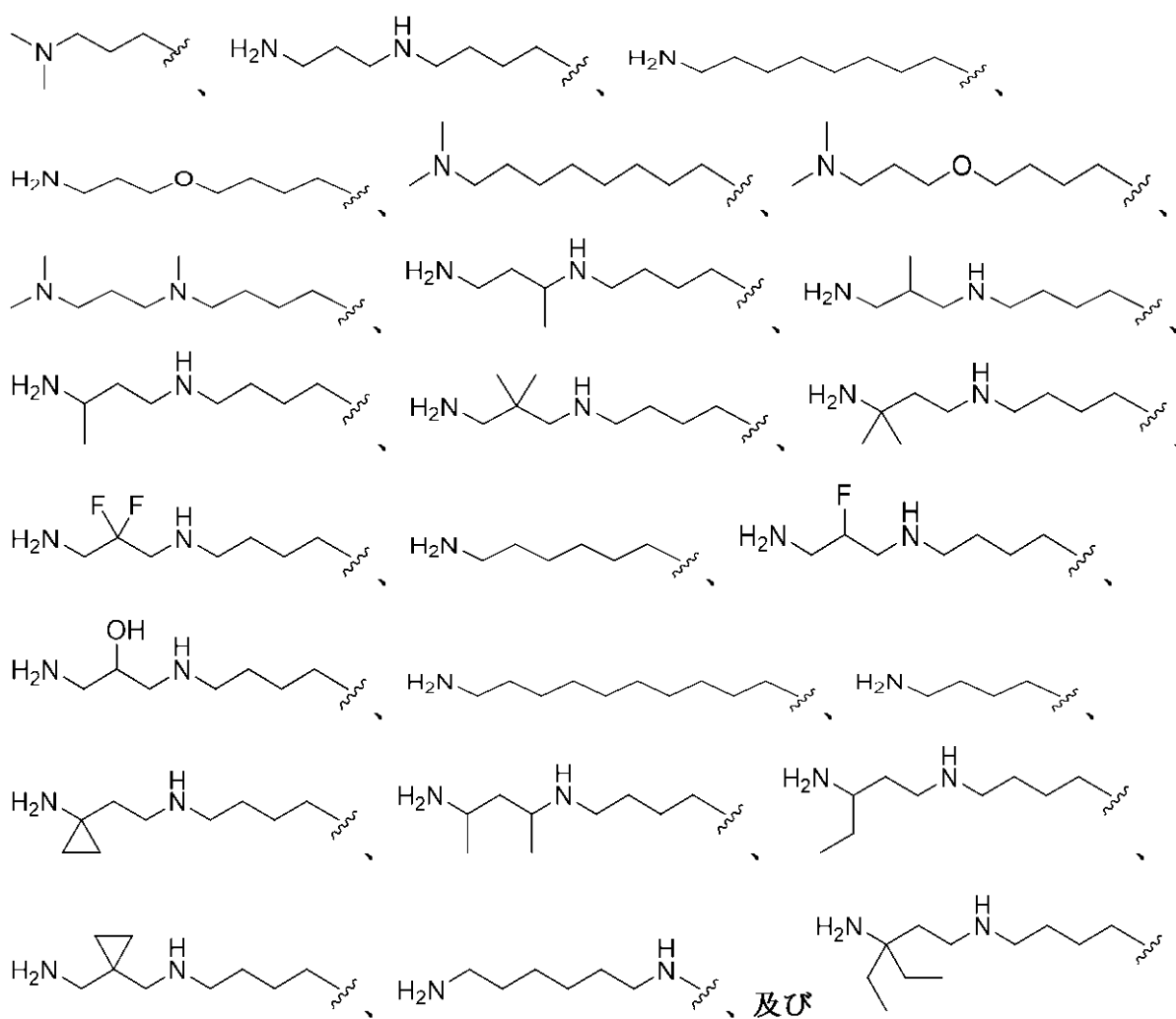
から選択され；
R² 及び R³ の他方は、

30

40

50

【化 2 0】



10

20

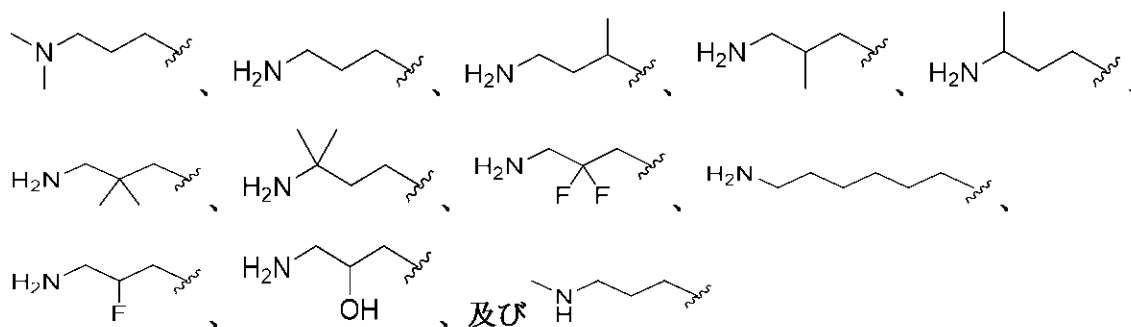
30

から選択される。

【0072】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 の一方は、

【化 2 1】



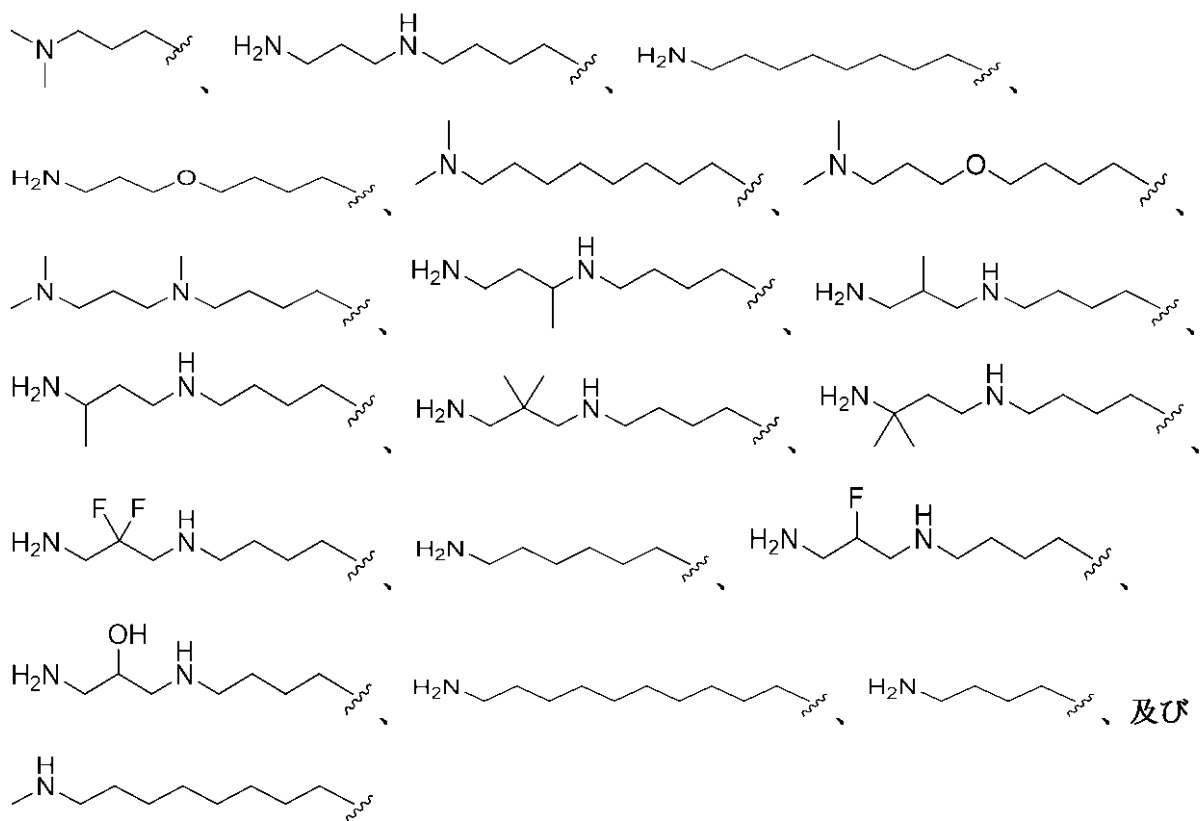
40

から選択され；

 R^2 及び R^3 の他方は、

50

【化 2 2】



10

20

から選択される。

【0073】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、それらが結合した N 原子と一緒に、1、2、または 3 個の環形成 NR^{10} 基を含む 7～18 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、7～18 員ヘテロシクロアルキル基は、 C_{1-4} アルキル、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されている。

30

【0074】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、それらが結合した N 原子と一緒に、1、2、または 3 個の環形成 NR^{10} 基を含む 7～12 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、7～12 員ヘテロシクロアルキル基は、 C_{1-4} アルキル、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されている。

【0075】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、それらが結合した N 原子と一緒に、1、2、または 3 個の環形成 NR^{10} 基を含む 8～10 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、8～10 員ヘテロシクロアルキル基は、 C_{1-4} アルキル、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されている。

40

【0076】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、それらが結合した N 原子と一緒に、1、2、または 3 個の環形成 NCH_3 または NH 基を含む 8～10 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、8～10 員ヘテロシクロアルキル基は、 C_{1-4} アルキル、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換されている。

【0077】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、それらが結合した N 原子と一緒に、1、2、または 3 個の環形成 NCH_3 または NH 基を含む 8～10 員ヘテロシクロアルキル基を

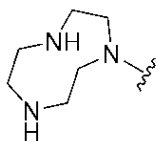
50

形成する。

【0078】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、それらが結合した N 原子と一緒に式：

【化23】



10

を形成する。

【0079】

いくつかの実施形態では、 R^2 、 R^3 、及び R^6 は、それらが結合した原子及び任意の介在原子と一緒に、 C_{1-4} アルキル、 $-NR_8R_9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換された 7～18 員架橋ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0080】

いくつかの実施形態では、 R^2 、 R^3 、及び R^6 は、それらが結合した原子及び任意の介在原子と一緒に、 C_{1-4} アルキル、 $-NR_8R_9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換された 7～13 員架橋ヘテロシクロアルキル基を形成する。

20

【0081】

いくつかの実施形態では、 R^2 、 R^3 、及び R^6 は、それらが結合した原子及び任意の介在原子と一緒に、 C_{1-4} アルキル、 $-NR_8R_9$ 、OH、及びハロから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換された 7～10 員架橋ヘテロシクロアルキル基を形成する。

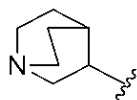
【0082】

いくつかの実施形態では、 R^2 、 R^3 、及び R^6 は、それらが結合した原子及び任意の介在原子と一緒に、7～10 員架橋ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0083】

いくつかの実施形態では、 R^2 、 R^3 、及び R^6 は、それらが結合した原子及び任意の介在原子と一緒に、式：

【化24】



30

を有する 7～18 員架橋ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0084】

いくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、H または C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、H またはメチルである。いくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 の両方は、H である。いくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 の両方は、 C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 の両方は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 の一方は、H であり、 R^4 及び R^5 の他方は、 C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 の一方は、H であり、 R^4 及び R^5 の他方は、メチルである。

【0085】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、H または C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、H またはメ

40

50

チルである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 の両方は、H である。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 の両方は、 C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 の両方は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 の一方は、H であり、 R^6 及び R^7 の他方は、 C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 の一方は、H であり、 R^6 及び R^7 の他方は、メチルである。

【0086】

いくつかの実施形態では、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、H 及びメチルからそれぞれ独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 は、いずれとも H である。いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 は、いずれとも C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 は、いずれともメチルである。いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 の一方は、H であり、 R^8 及び R^9 の他方は、 C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 の一方は、H であり、 R^8 及び R^9 の他方は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、H またはメチルである。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、H である。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、メチルである。

【0087】

いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は、それらが結合した C 原子と一緒に C_3 シクロアルキル基、例えば、シクロプロピルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は、それらが結合した C 原子と一緒に C_4 シクロアルキル基、例えば、シクロブチルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は、それらが結合した C 原子と一緒に C_5 シクロアルキル基、例えば、シクロペンチルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は、それらが結合した C 原子と一緒に C_6 シクロアルキル基、例えば、シクロヘキサチルを形成する。

【0088】

いくつかの実施形態では、

Z は、N または CH であり；

R^1 は、 C_{1-14} アルキル、 C_{1-14} アルケニル、または C_{1-14} ヒドロキシアルキルであり；

R^2 及び R^3 は、それぞれ C_{2-20} アルキルであり、

(i) C_{2-20} アルキルは、 $-NR^8R^9$ 、OH、及びハロゲンから独立して選択される 1 または 2 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、 $-NR^8R^9$ であり；

(ii) C_{2-20} アルキルの 1 個の非末端炭素は、O で任意に置き換えられており；

(iii) C_{2-20} アルキルの 1 個の非末端炭素は、 NR^{10} で任意に置き換えられており；

(iv) C_{2-20} アルキルの 1 個の非末端炭素は、 $C(=O)$ で任意に置き換えられており；

(v) C_{2-20} アルキルの 1 個の非末端炭素は、 CR^aR^b で任意に置き換えられており、 R^a 及び R^b は、それらが結合した C 原子と一緒に C_{3-6} シクロアルキル基を形成し；

R^2 及び R^3 は、同じであるかまたは異なり；

または R^2 及び R^3 は、それらが結合した N 原子と一緒に、2 個の環形成 NR^{10} 基を含む 7 ~ 18 員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^4 は、H 及び C_{1-4} アルキルから選択され；

R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ H であり；

R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、H 及び C_{1-4} アルキルからそれぞれ独立して選択され；

j は、0 または 1 であり；

k は、0、1、2、3、または 4 であり；

l は、0 または 1 であり；

m は、0、1、2、または 4 であり；

n は、0 または 1 であり；

j が 0 である場合、そのときは l は、1 であり、

j 及び l は、両方が 0 というわけではない。

【0089】

いくつかの実施形態では、

Z は、N または CH であり；

R¹ は、C₁₋₁₄ アルキル、C₁₋₁₄ アルケニル、または C₁₋₁₄ ヒドロキシアルキルであり；

R² 及び R³ は、それぞれ C₂₋₂₀ アルキルであり、

(i) C₂₋₂₀ アルキルは、-NR⁸R⁹、OH、及びハロから独立して選択される 1 または 2 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、-NR⁸R⁹ であり；

(ii) C₂₋₂₀ アルキルの 1 個の非末端炭素は、O で任意に置き換えられており；

(iii) C₂₋₂₀ アルキルの 1 個の非末端炭素は、NR¹⁰ で任意に置き換えられており；

R² 及び R³ は、同じであるかまたは異なり；

または R² 及び R³ は、それらが結合した N 原子と一緒に、2 個の環形成 NR¹⁰ 基を含む 7 ~ 18 員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

R⁴ は、H 及び C₁₋₄ アルキルから選択され；

R⁵、R⁶、及び R⁷ は、それぞれ H であり；

R⁸、R⁹、及び R¹⁰ は、H 及び C₁₋₄ アルキルからそれぞれ独立して選択され；

j は、0 または 1 であり；

k は、0、1、2、3、または 4 であり；

l は、0 または 1 であり；

m は、0、1、2、または 4 であり；

n は、0 または 1 であり；

j 及び l は、両方が 0 というわけではなく、

j が 0 である場合、そのときは l は、1 である。

【0090】

いくつかの実施形態では、

Z は、N であり；

R¹ は、C₁₋₁₄ アルキル、C₁₋₁₄ アルケニル、または C₁₋₁₄ ヒドロキシアルキルであり；

R² 及び R³ は、それぞれ C₂₋₂₀ アルキルであり、

(i) C₂₋₂₀ アルキルは、-NR⁸R⁹、OH、及びハロから独立して選択される 1 または 2 個の置換基によって置換されており、少なくとも 1 つの置換基は、-NR⁸R⁹ であり；

(ii) C₂₋₂₀ アルキルの 1 個の非末端炭素は、O で任意に置き換えられており；

(iii) C₂₋₂₀ アルキルの 1 個の非末端炭素は、NR¹⁰ で任意に置き換えられており；

R² 及び R³ は、同じであるかまたは異なり；

または R² 及び R³ は、それらが結合した N 原子と一緒に、2 個の環形成 NR¹⁰ 基を含む 7 ~ 18 員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

R⁴ は、H 及び C₁₋₄ アルキルから選択され；

R⁵、R⁶、及び R⁷ は、それぞれ H であり；

R⁸、R⁹、及び R¹⁰ は、H 及び C₁₋₄ アルキルからそれぞれ独立して選択され；

j は、0 または 1 であり；

k は、0、1、2、3、または 4 であり；

l は、0 または 1 であり；

m は、0、1、または 4 であり；

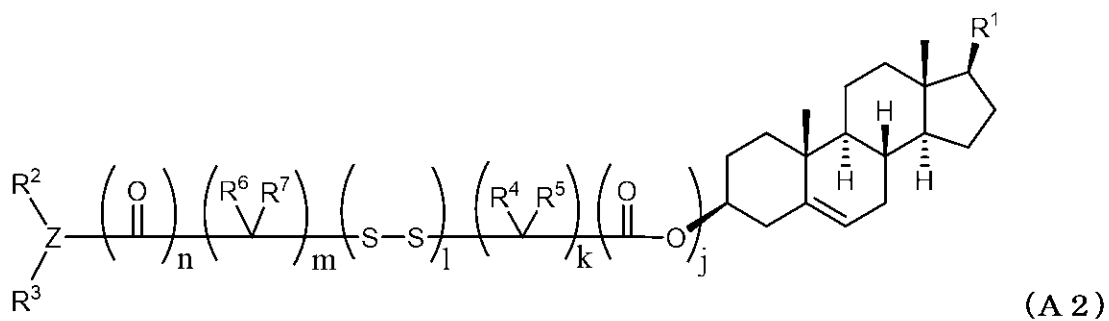
n は、0 または 1 であり；

j 及び l は、両方が 0 というわけではなく、
j が 0 である場合、そのときは l は、1 である。

【0091】

いくつかの実施形態では、式 A 1 の化合物は、式 A 2 の化合物：

【化 2 5】



またはその塩である。

【0092】

いくつかの実施形態では、式 A 1 の化合物は、式 A 3 ~ A 1 5 の化合物：

10

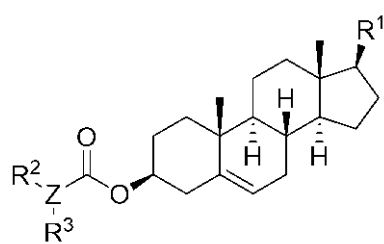
20

30

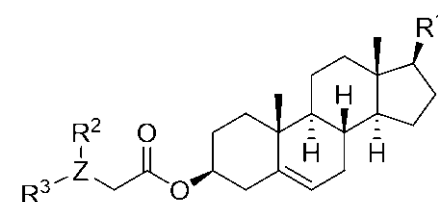
40

50

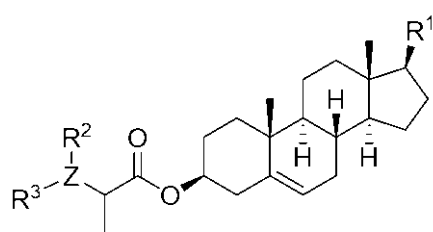
【化 2 6 - 1】



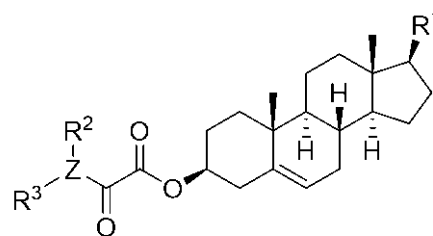
(A 3) 、



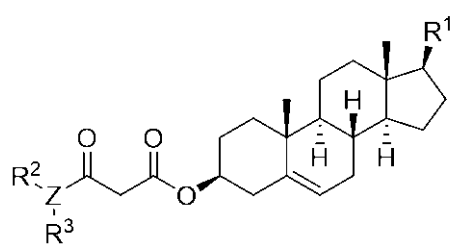
(A 4) 、



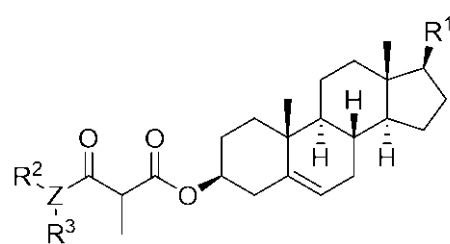
(A 5) 、



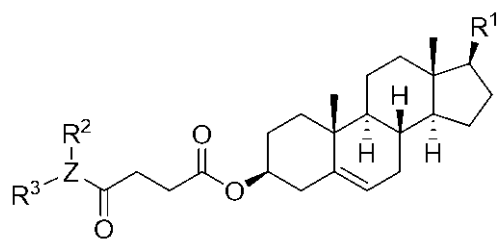
(A 6) 、



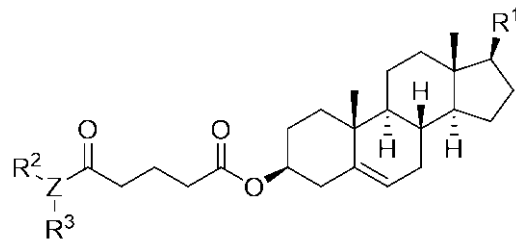
(A 7) 、



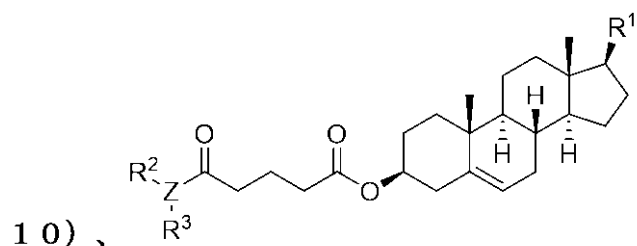
(A 8) 、



(A 9) 、



(A



1 0) 、

(A 1 1) 、

10

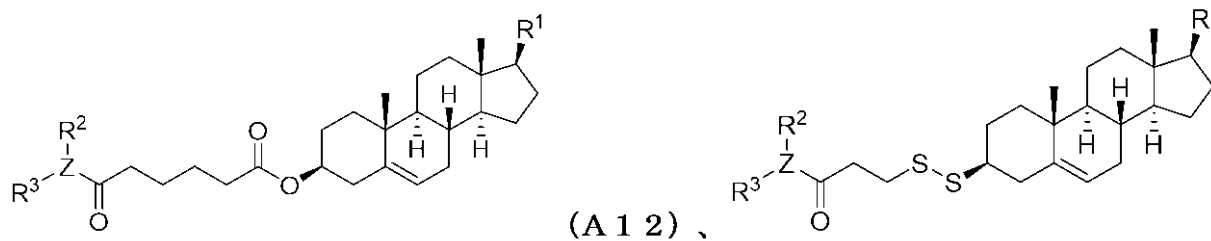
20

30

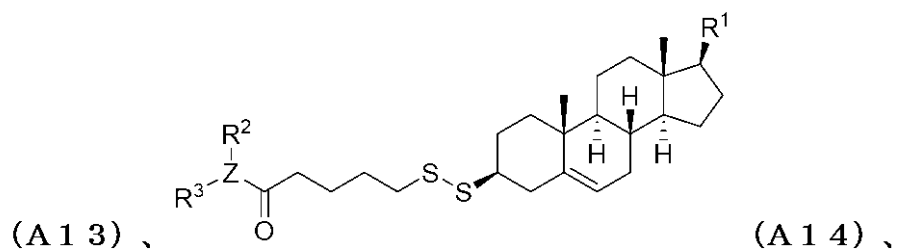
40

50

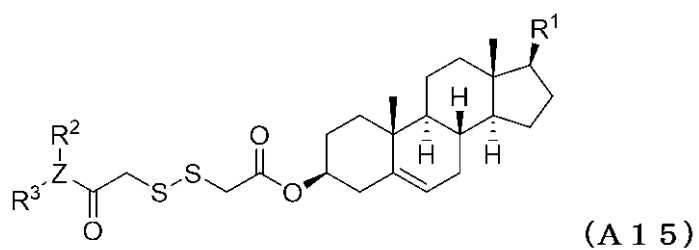
【化 2 6 - 2】



10



20



またはその塩から選択される。

【 0 0 9 3】

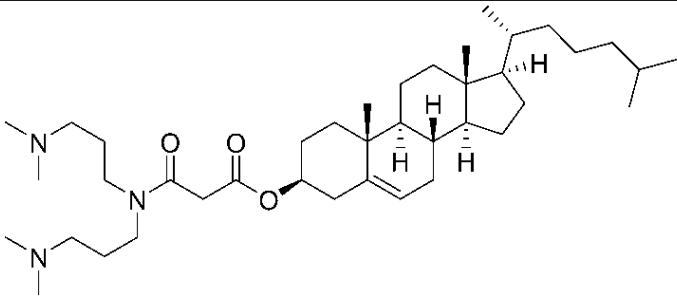
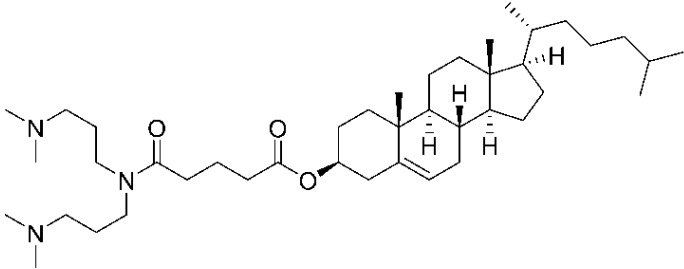
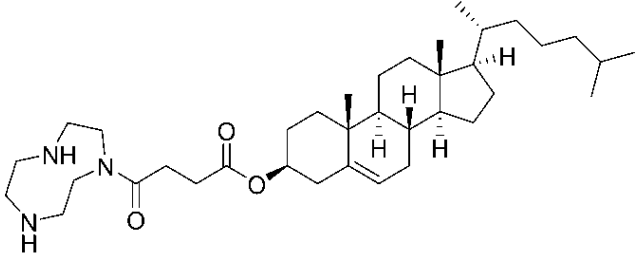
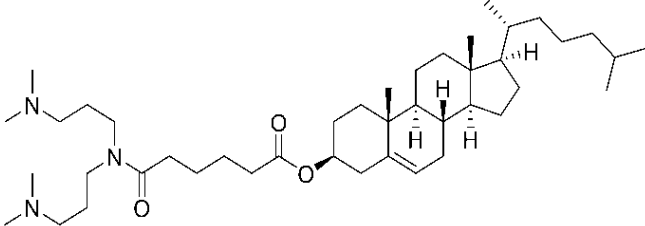
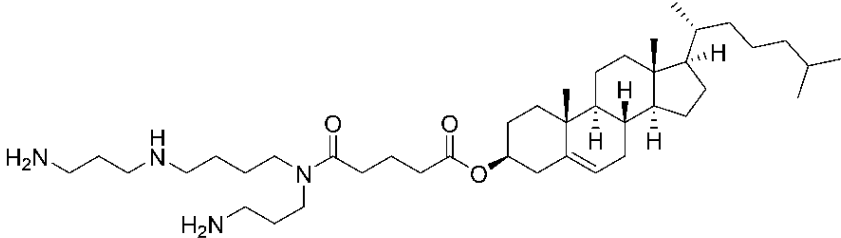
いくつかの実施形態では、式 A 1 の化合物は、

30

40

50

【表 1 - 1】

番号	構造
SA50	
SA51	
SA56	
SA57	
SA58	

10

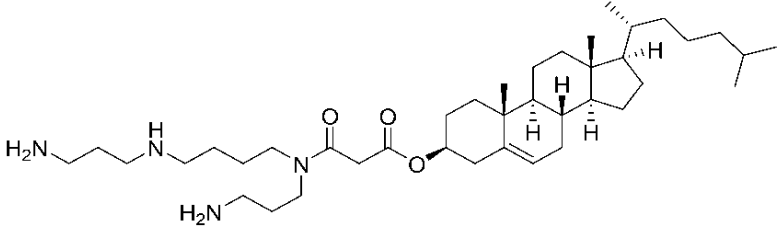
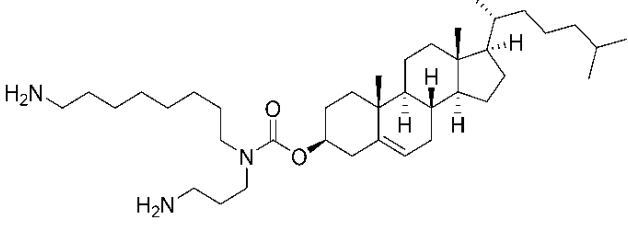
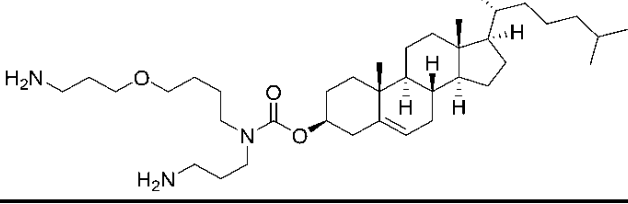
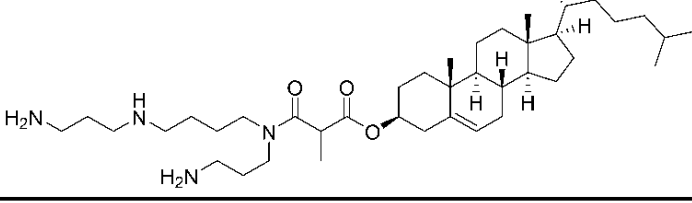
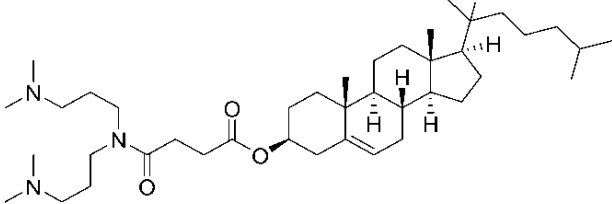
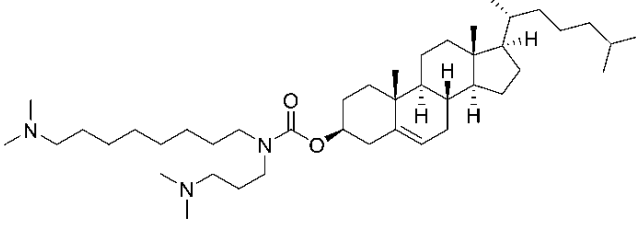
20

30

40

50

【表 1 - 2】

SA59	
SA60	
SA61	
SA62	
SA63	
SA64	

10

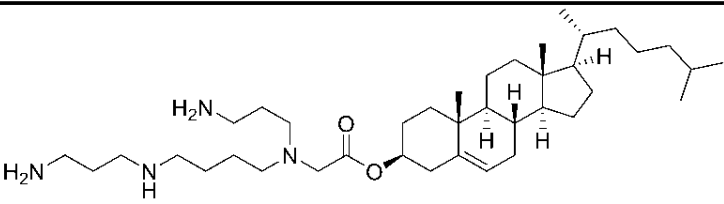
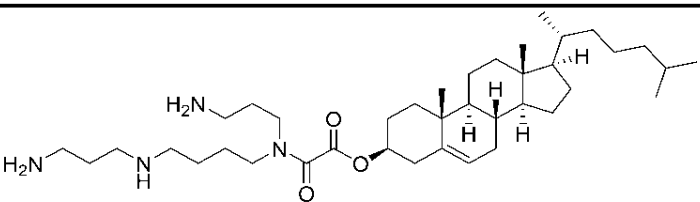
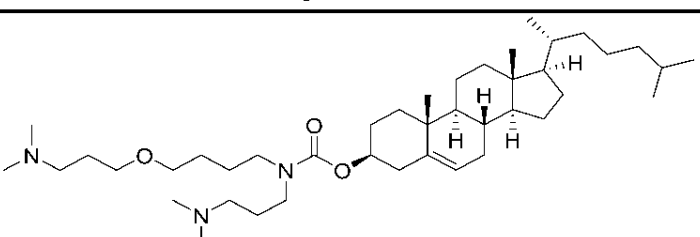
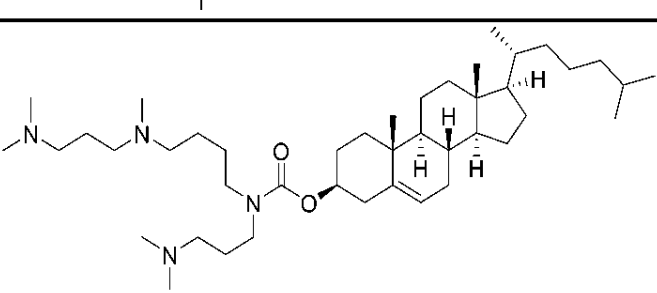
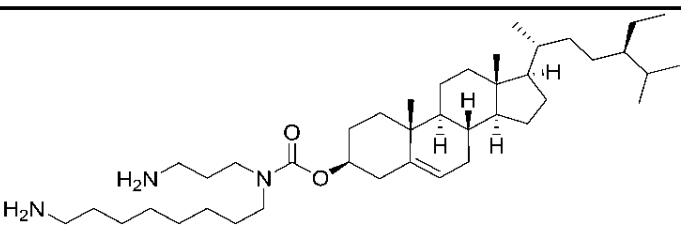
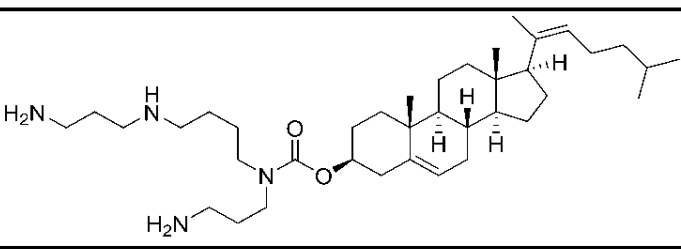
20

30

40

50

【表 1 - 3】

SA65	
SA66	
SA67	
SA68	
SA69	
SA70	

10

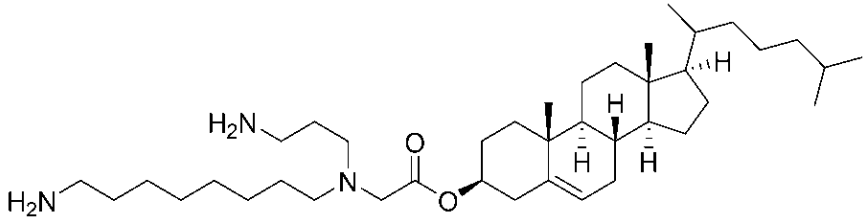
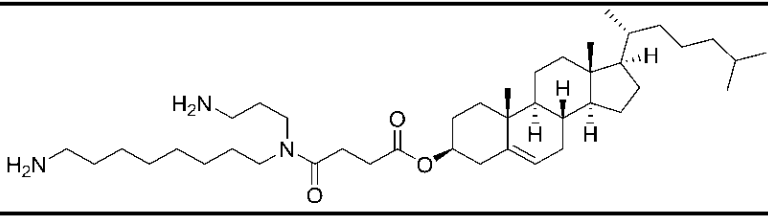
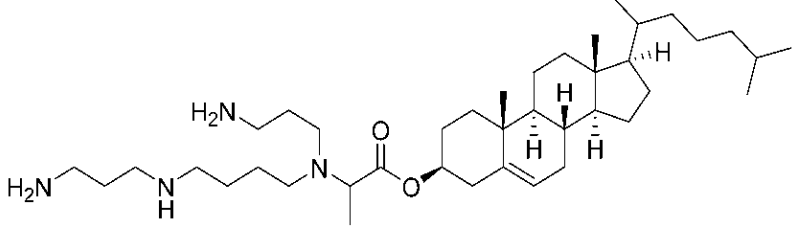
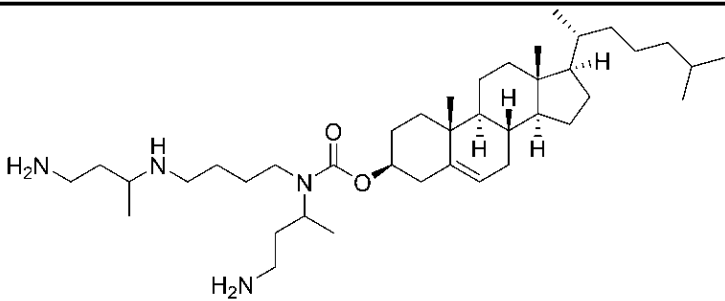
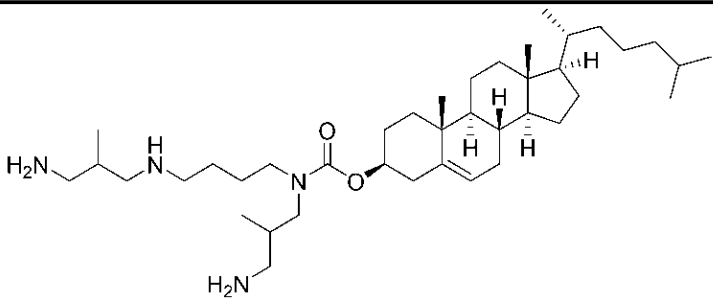
20

30

40

50

【表 1 - 4】

SA71	
SA72	
SA73	
SA74	
SA75	

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

SA76	
SA77	
SA78	
SA79	
SA81	

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

SA82	
SA83	
SA84	
SA87	
SA88	

10

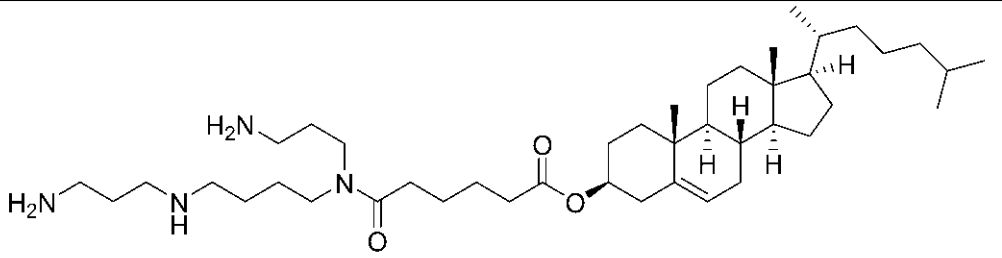
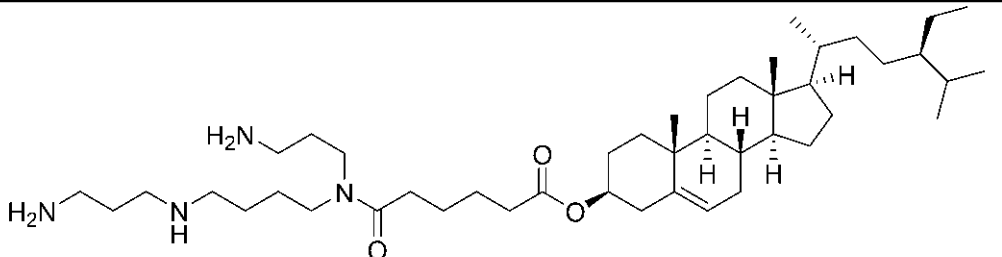
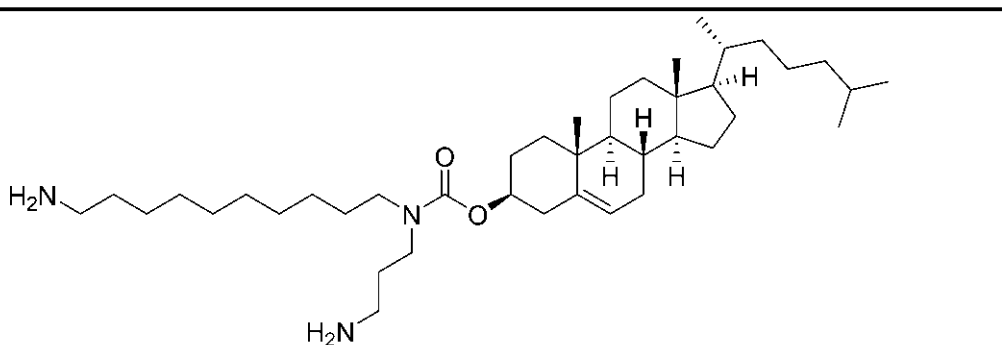
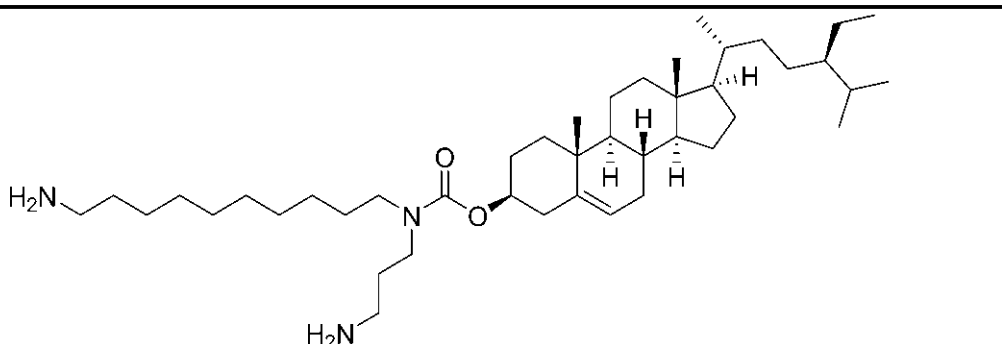
20

30

40

50

【表 1 - 7】

SA89	
SA90	
SA95	
SA96	

10

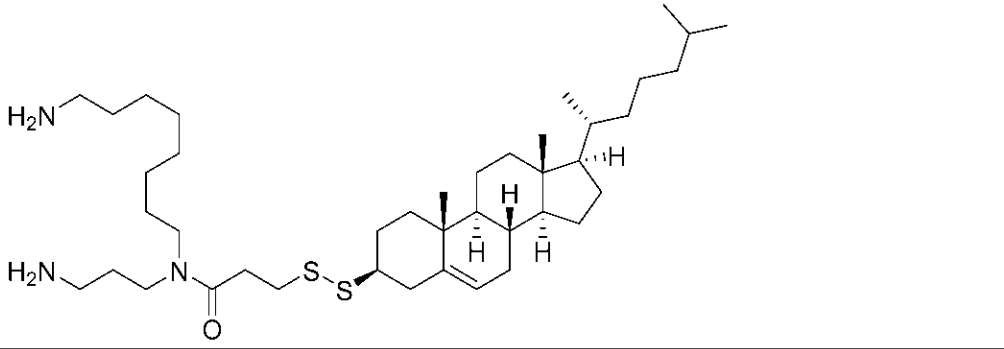
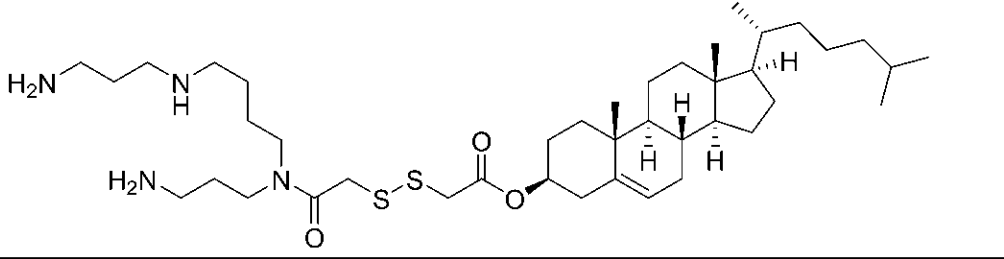
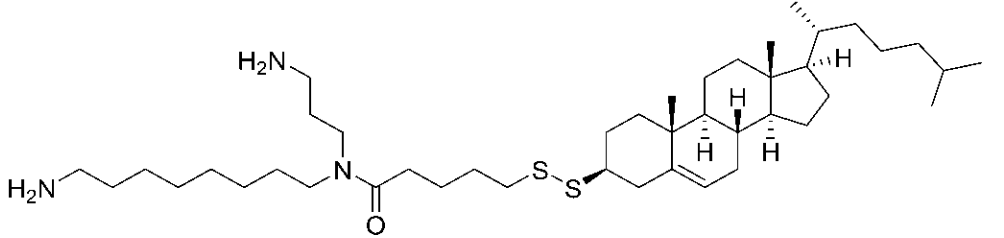
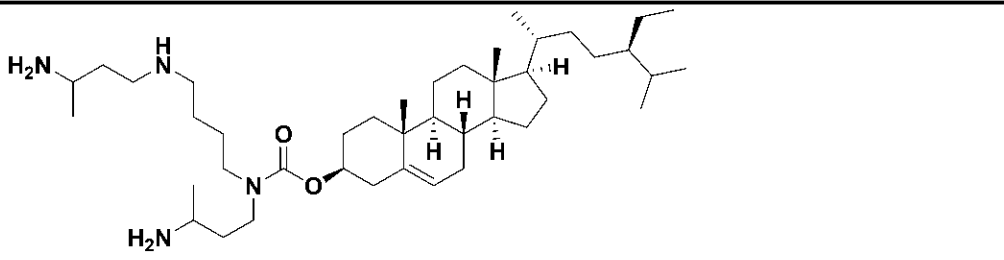
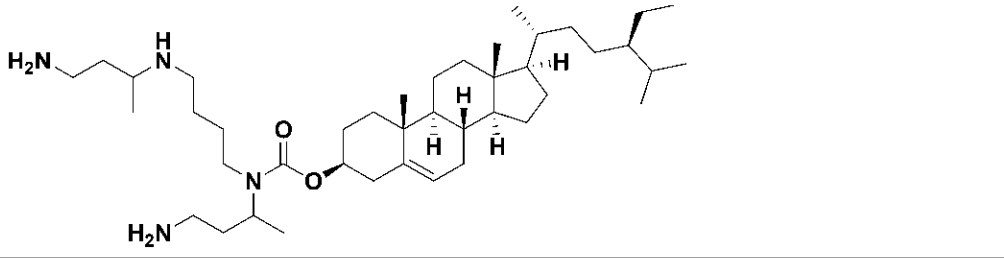
20

30

40

50

【表 1 - 8】

SA97	
SA98	
SA110	
SA111	
SA113	

10

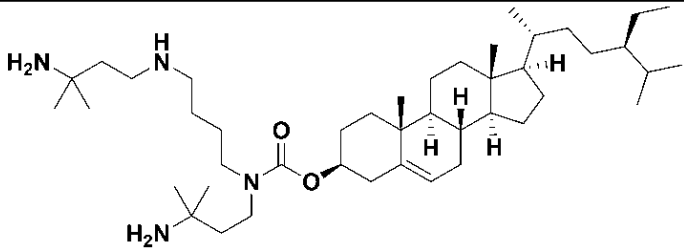
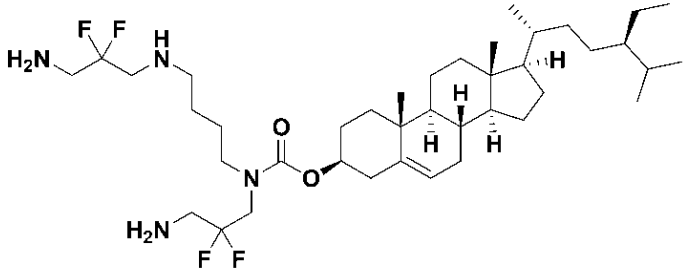
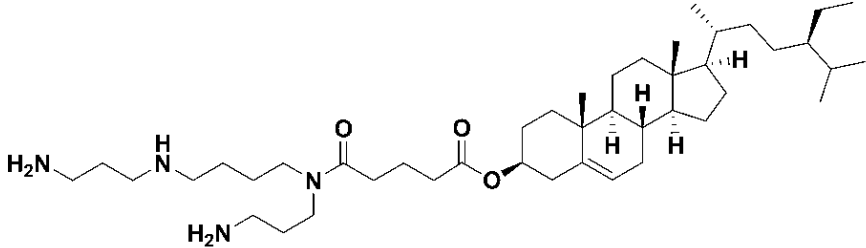
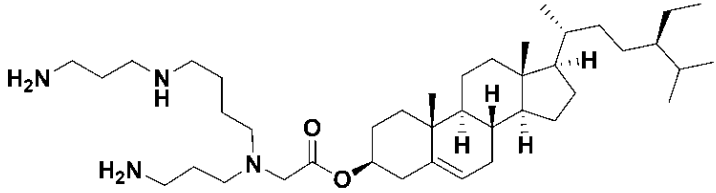
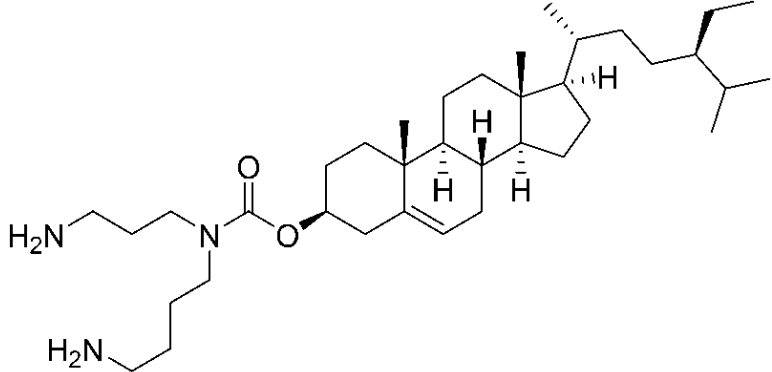
20

30

40

50

【表 1 - 9】

SA114	
SA116	
SA117	
SA119	
SA120	

10

20

30

40

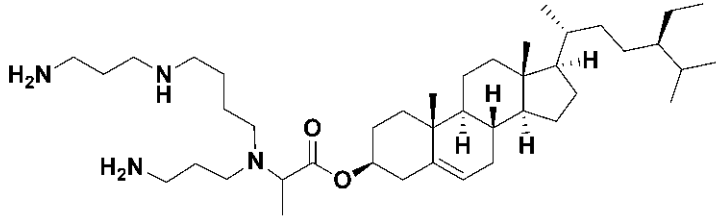
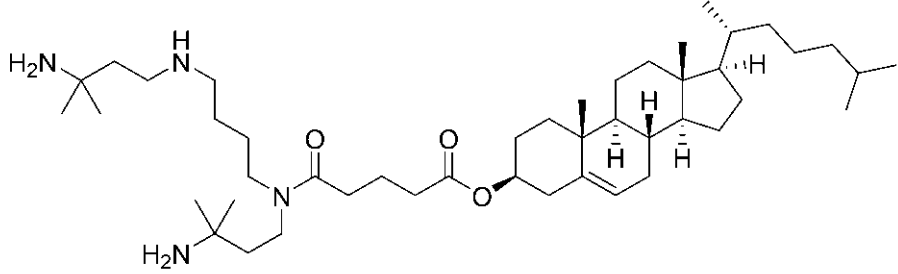
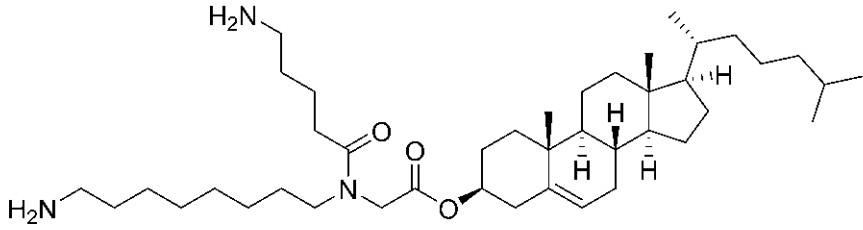
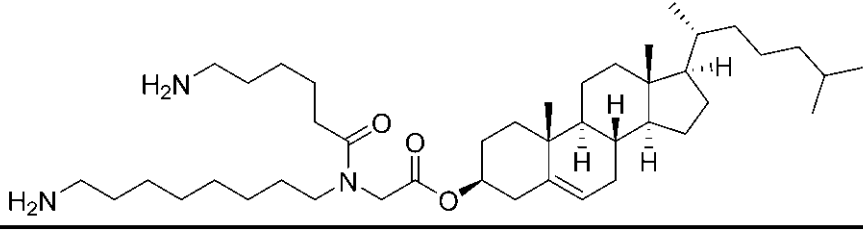
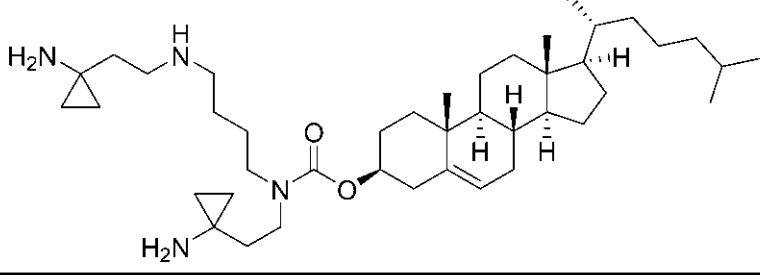
または前述のいずれかの塩から選択される。

【0094】

いくつかの実施形態では、式 A 1 の化合物は、

50

【表 2 - 1】

番号	構造
SA118	
SA121	
SA122	
SA123	
SA124	

10

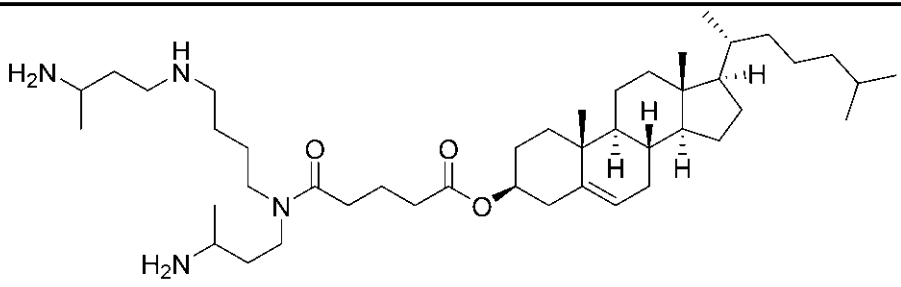
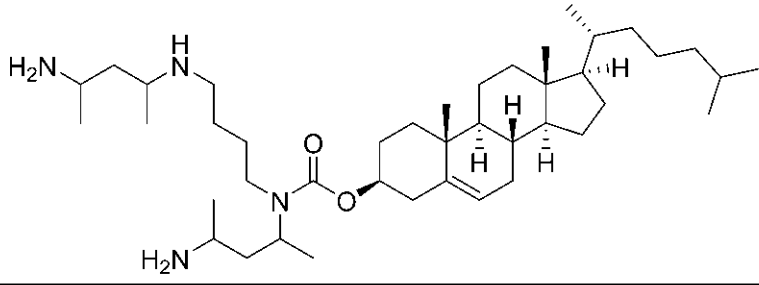
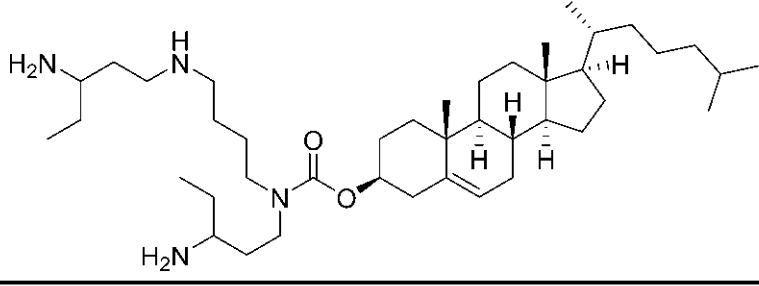
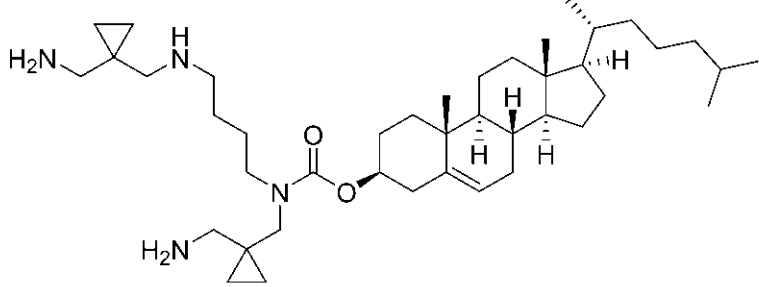
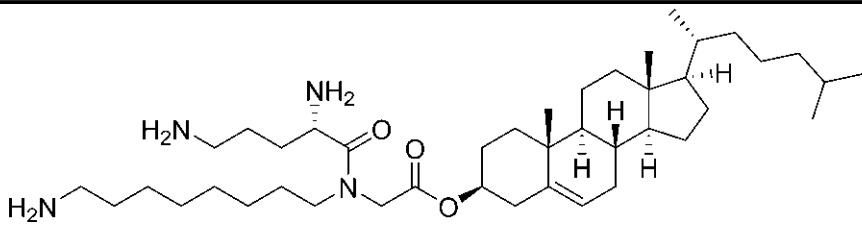
20

30

40

50

【表 2 - 2】

SA125	
SA126	
SA127	
SA128	
SA129	

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

SA130	
SA131	
SA132	
SA133	
SA134	

10

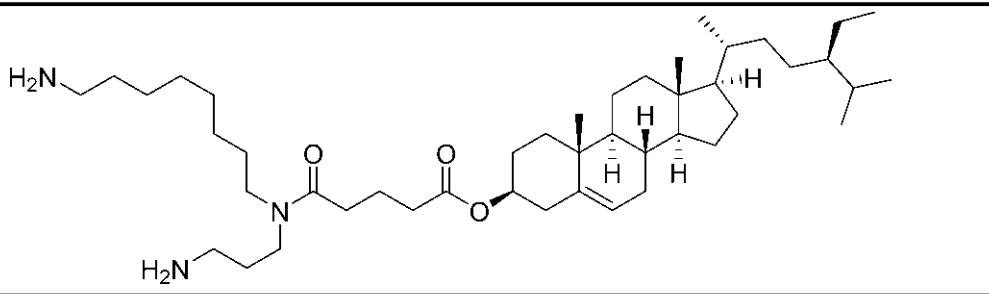
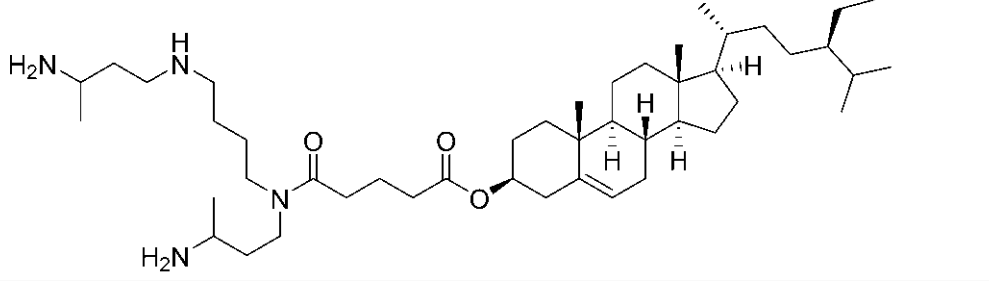
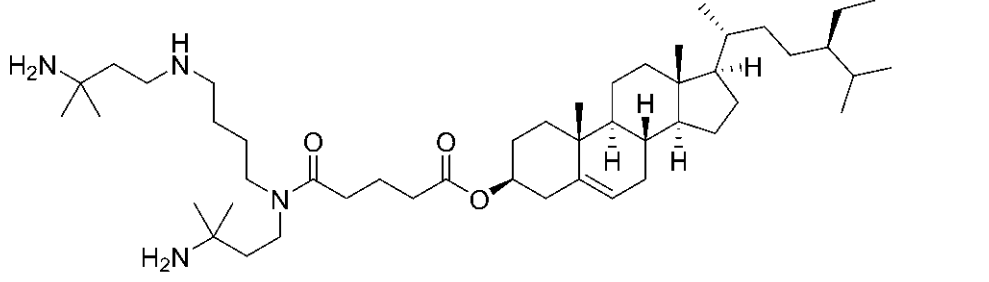
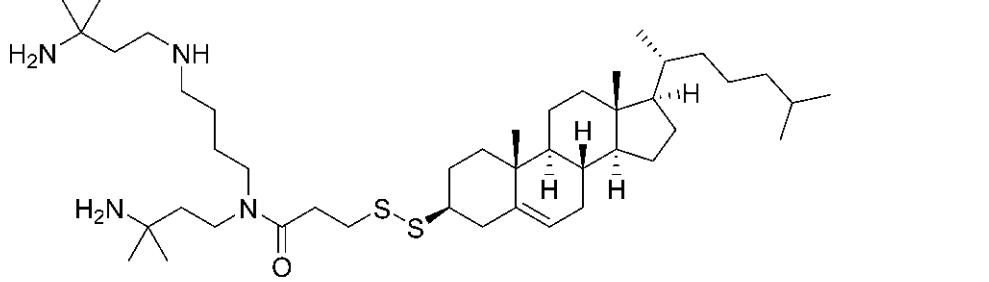
20

30

40

50

【表 2 - 4】

SA135	
SA136	
SA137	
SA138	

10

20

30

または前述のいずれかの塩から選択される。

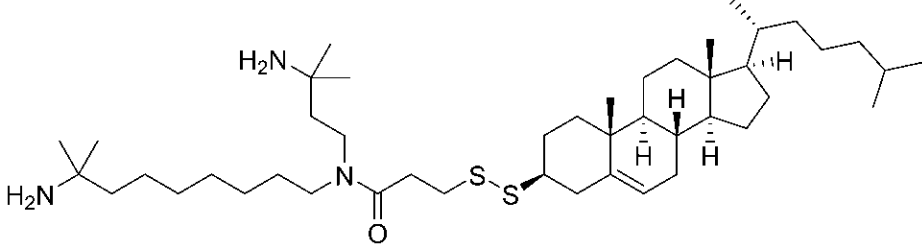
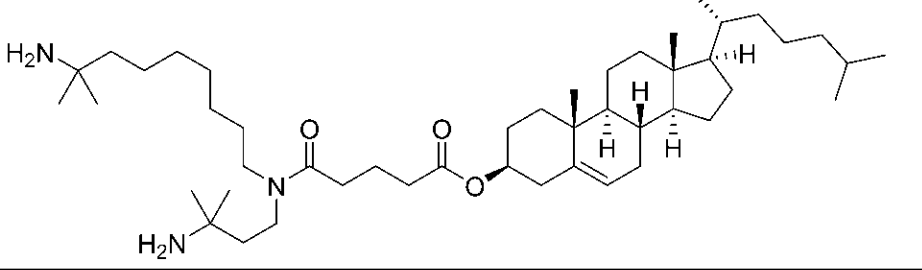
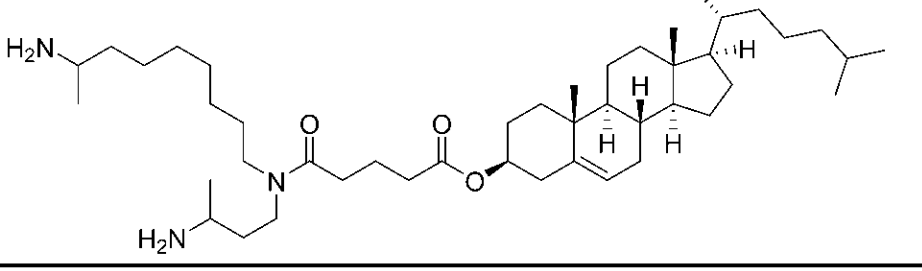
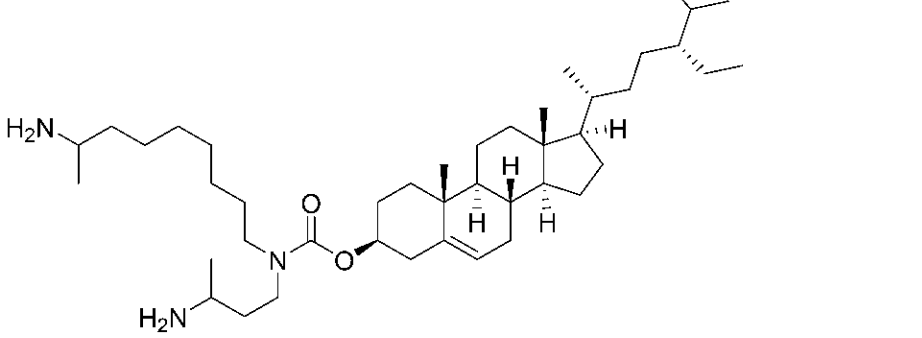
【0095】

いくつかの実施形態では、式 A 1 の化合物は、

40

50

【表 3 - 1】

番号	構造
SA139	
SA141	
SA142	
SA144	

10

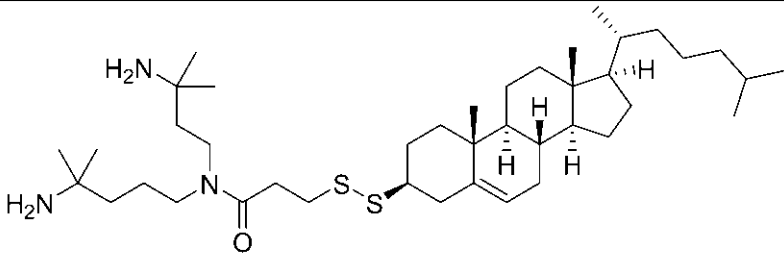
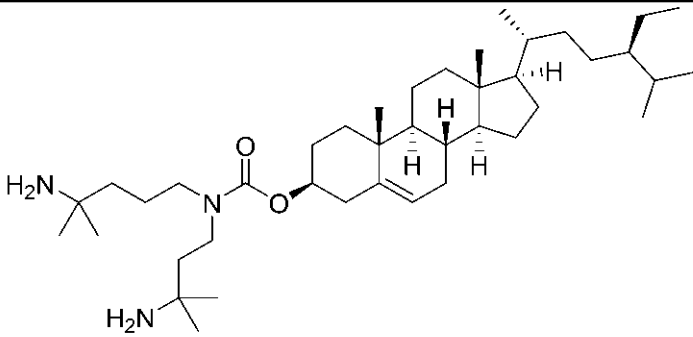
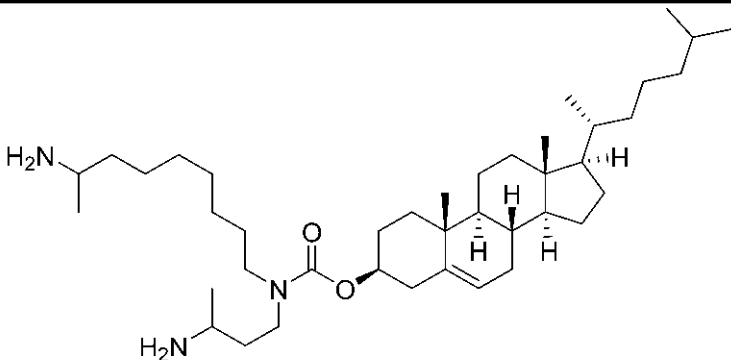
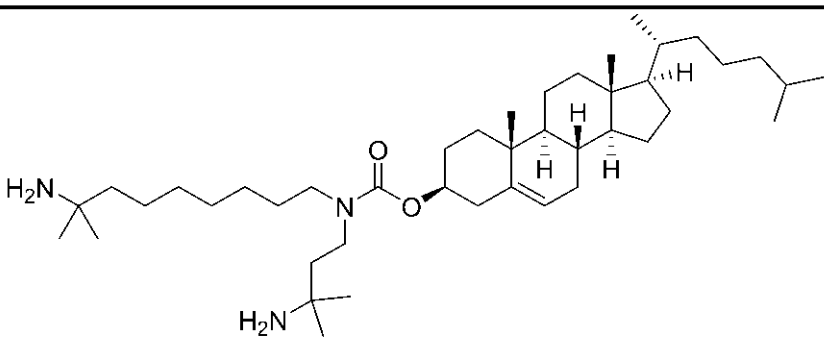
20

30

40

50

【表 3 - 2】

SA145	
SA149	
SA151	
SA152	

10

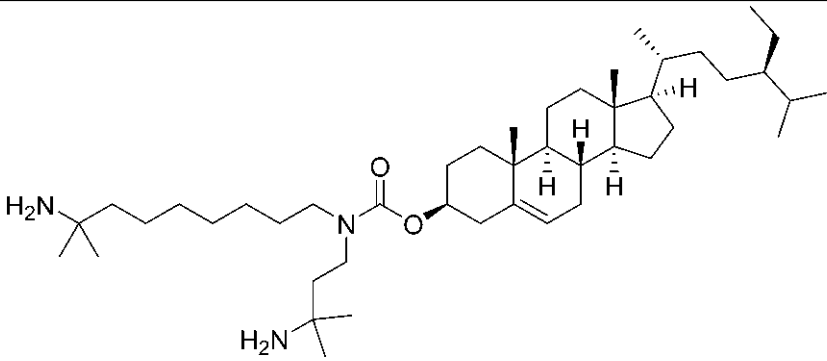
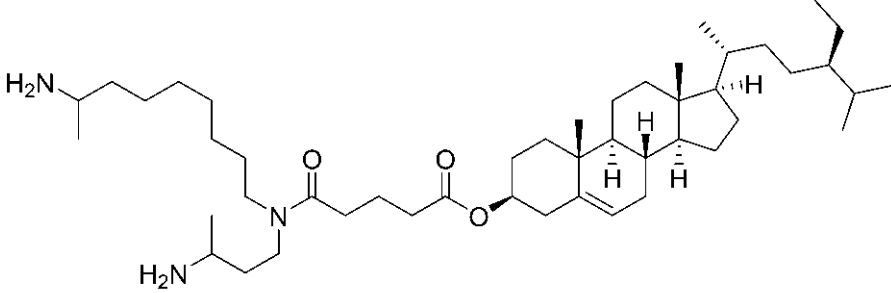
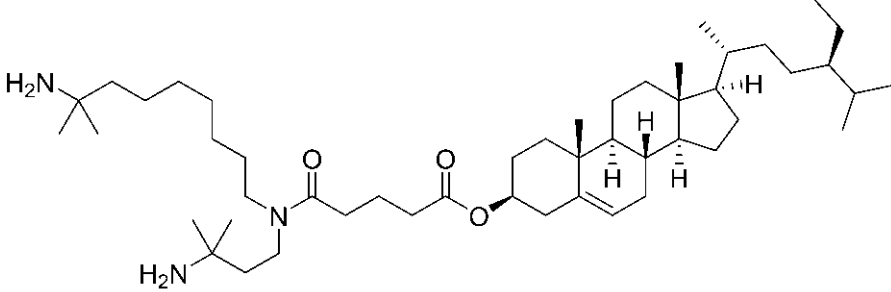
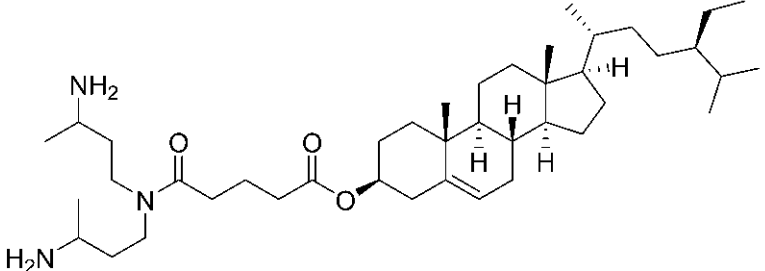
20

30

40

50

【表 3 - 3】

SA153	
SA154	
SA155	
SA156	

10

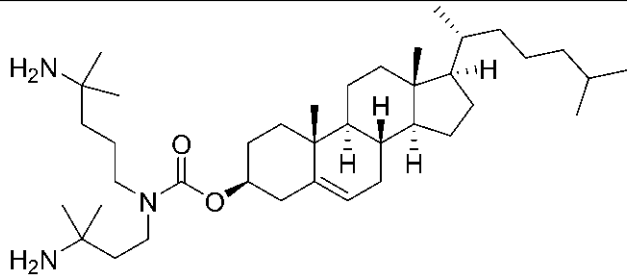
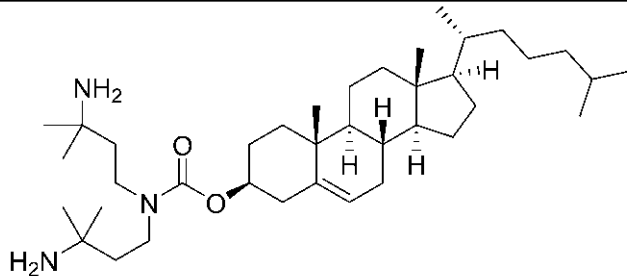
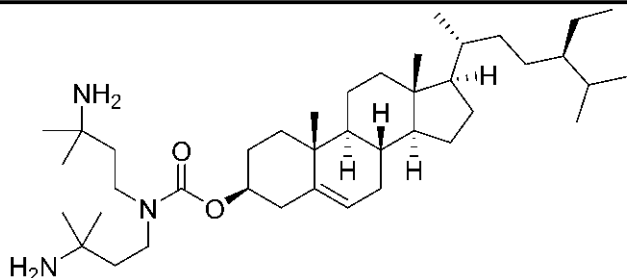
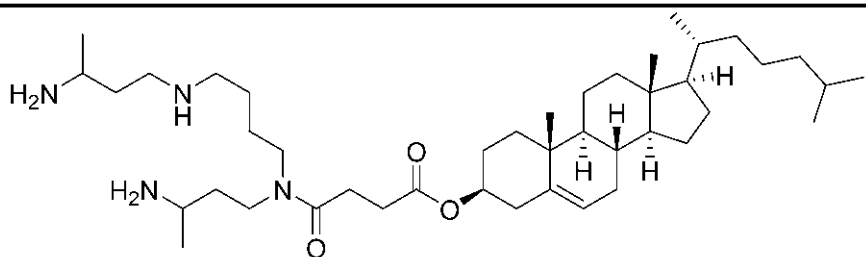
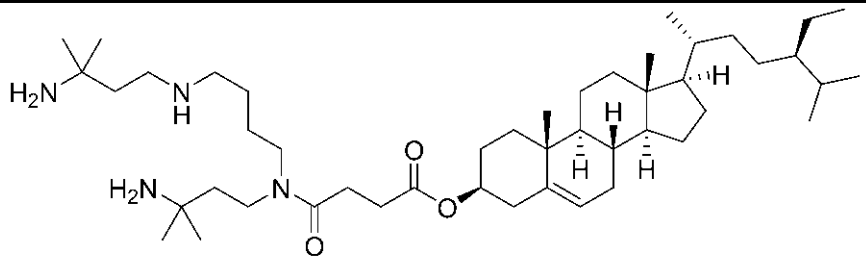
20

30

40

50

【表 3 - 4】

SA157	
SA158	
SA159	
SA160	
SA161	

10

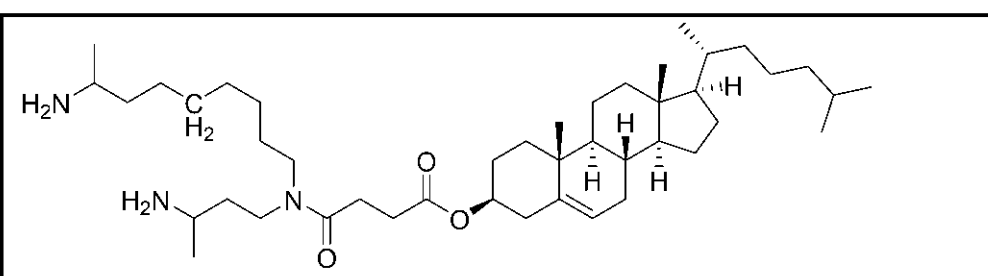
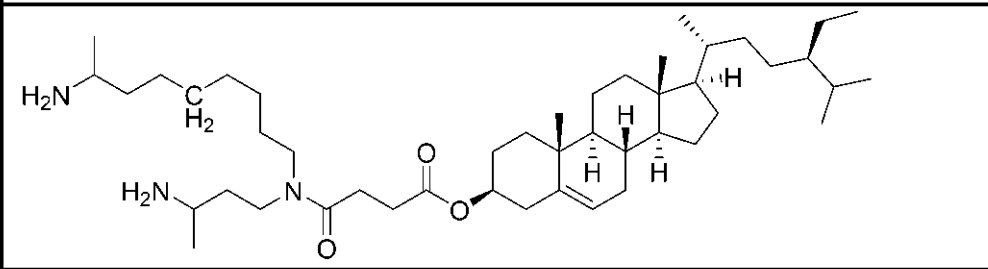
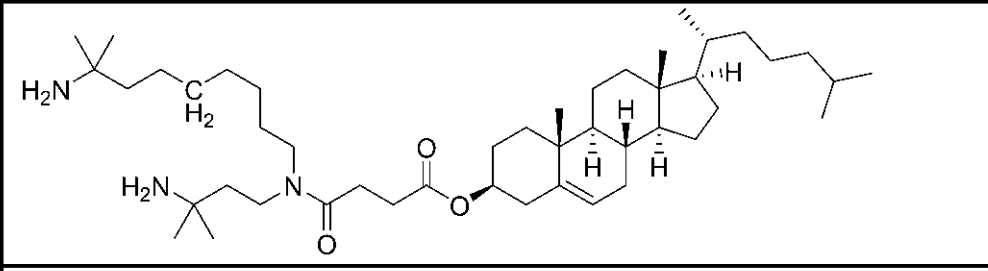
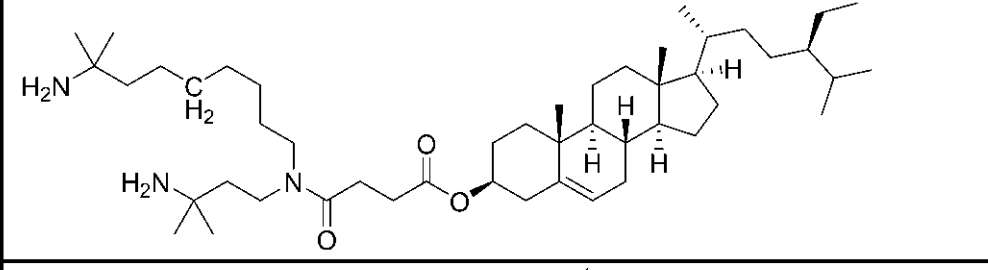
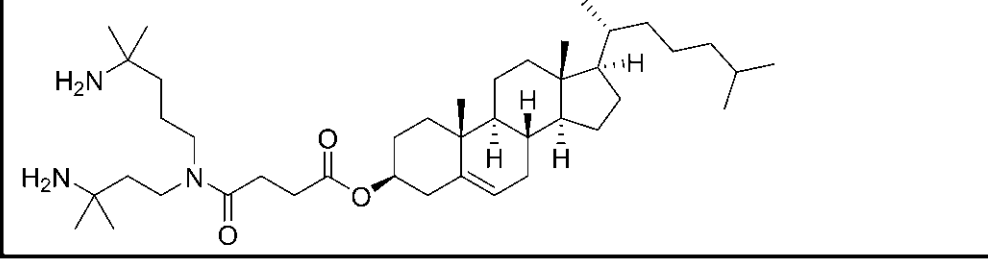
20

30

40

50

【表 3 - 5】

SA162	
SA163	
SA164	
SA165	
SA166	

10

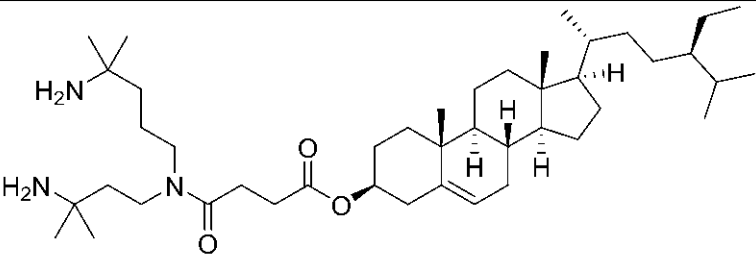
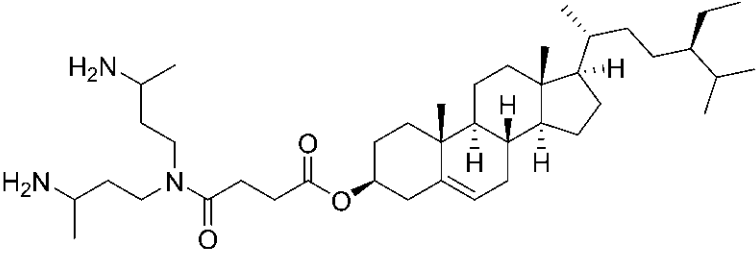
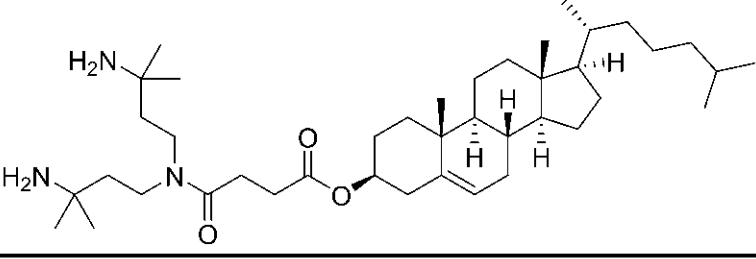
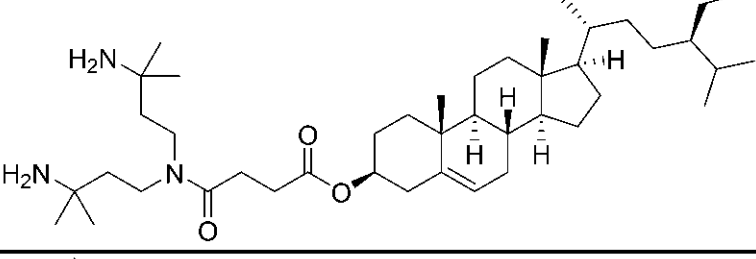
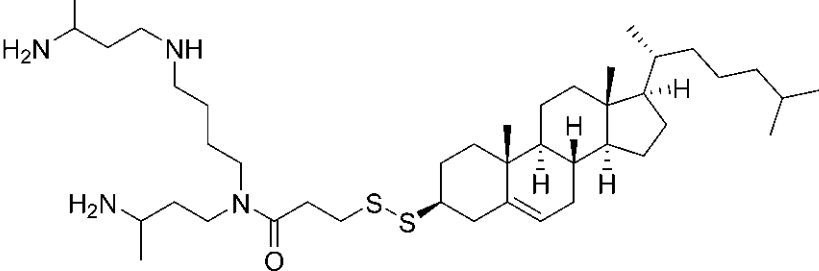
20

30

40

50

【表 3 - 6】

SA167	
SA168	
SA169	
SA170	
SA171	

10

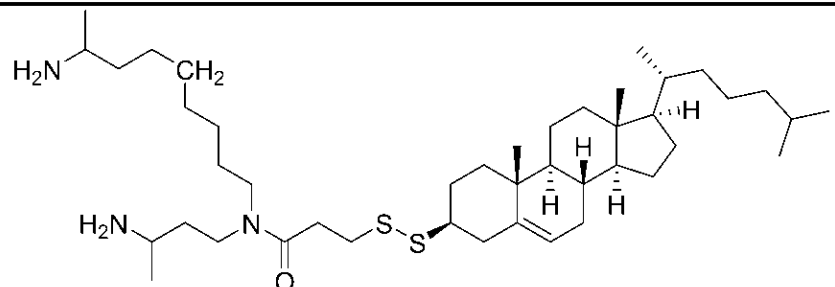
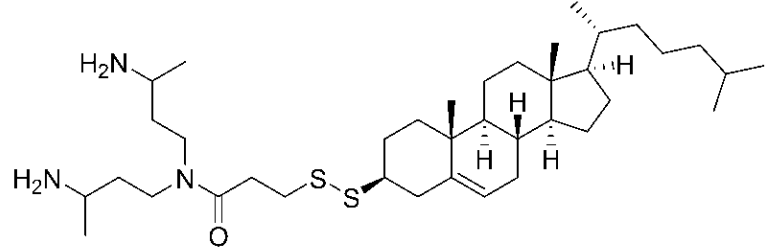
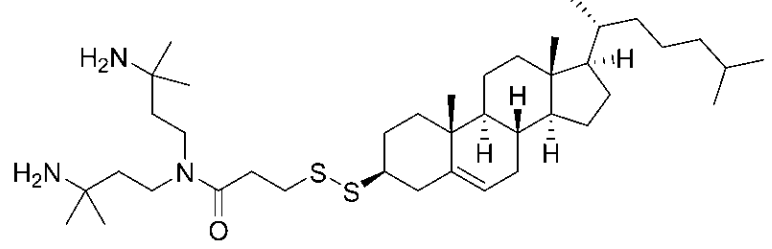
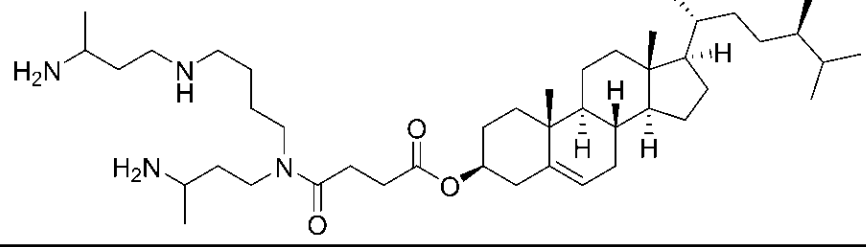
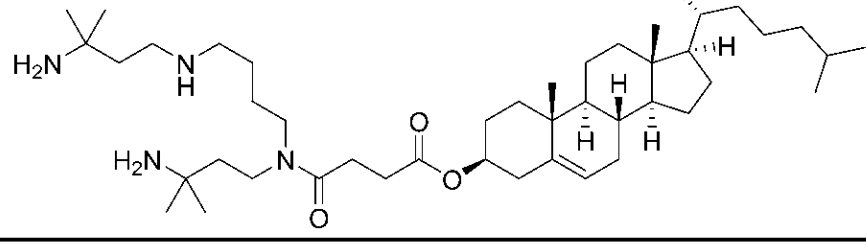
20

30

40

50

【表 3 - 7】

SA172	
SA173	
SA174	
SA175	
SA176	

10

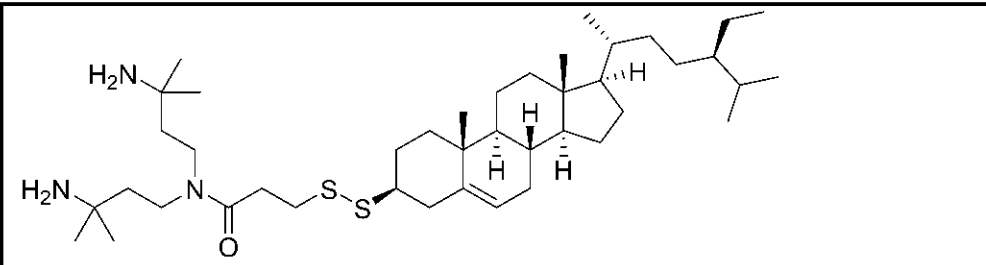
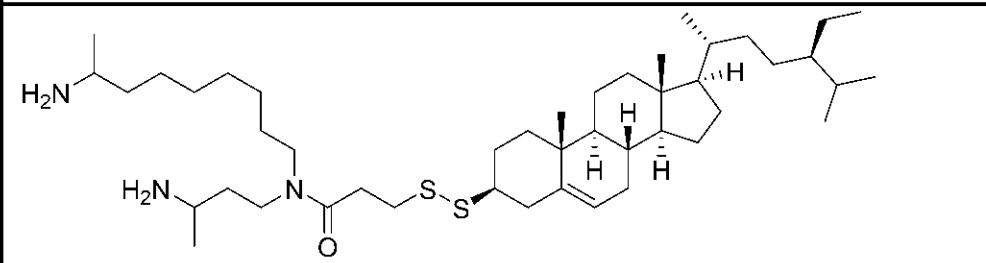
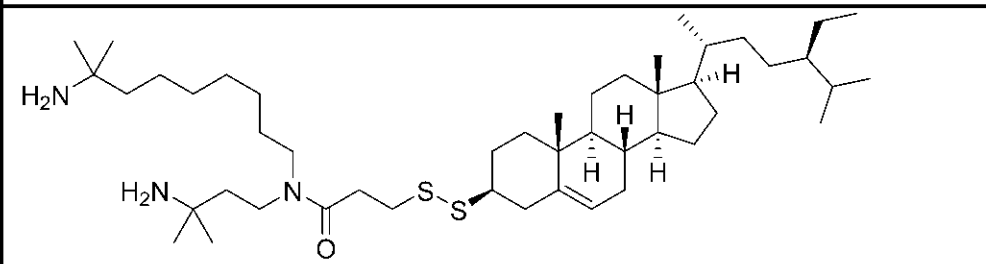
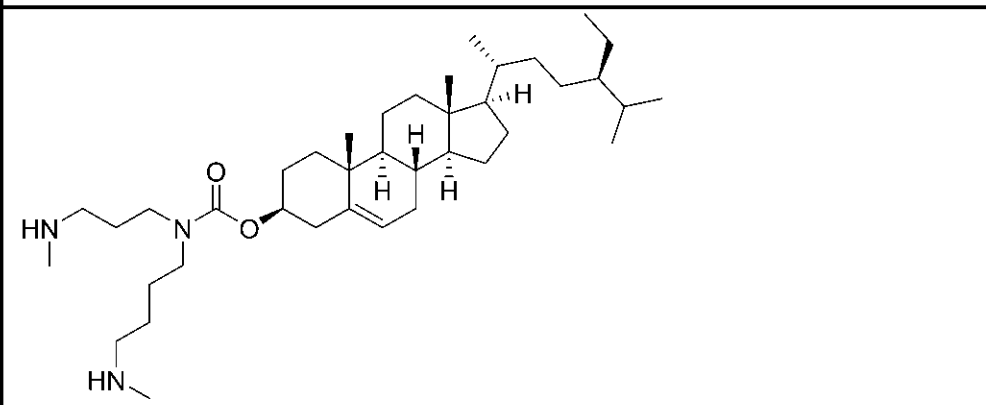
20

30

40

50

【表 3 - 8】

SA177	
SA178	
SA179	
SA180	

10

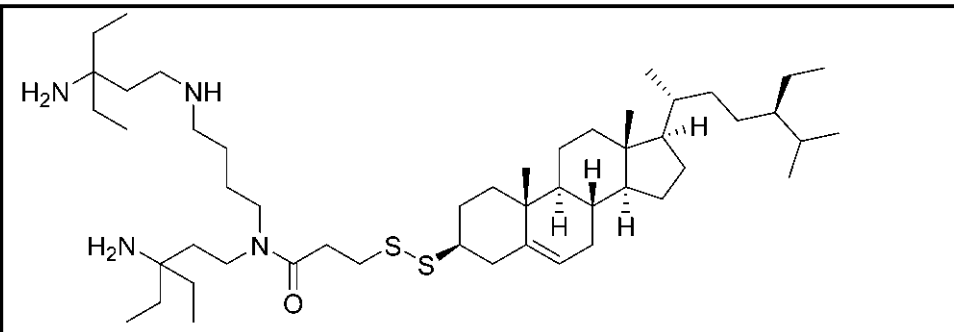
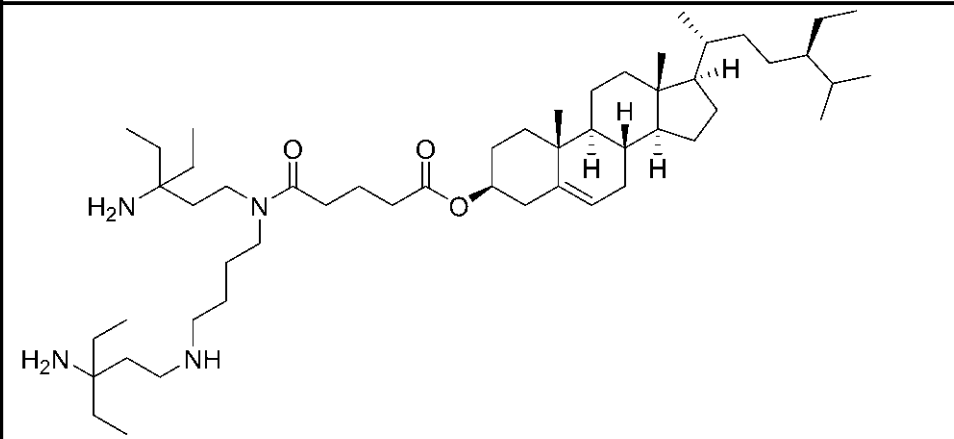
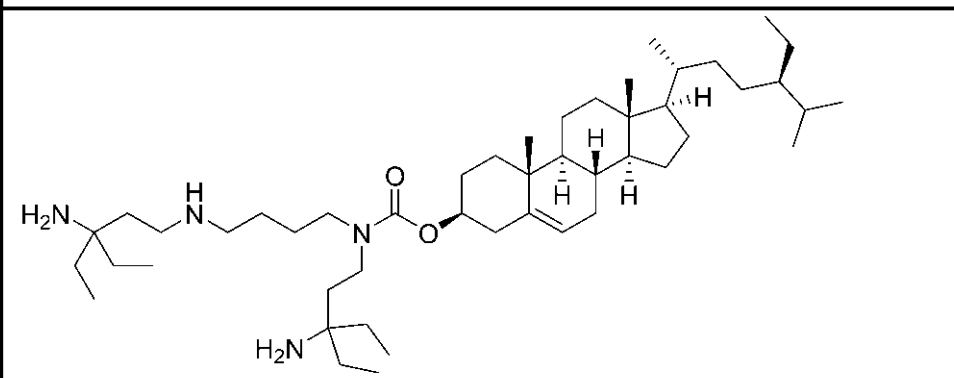
20

30

40

50

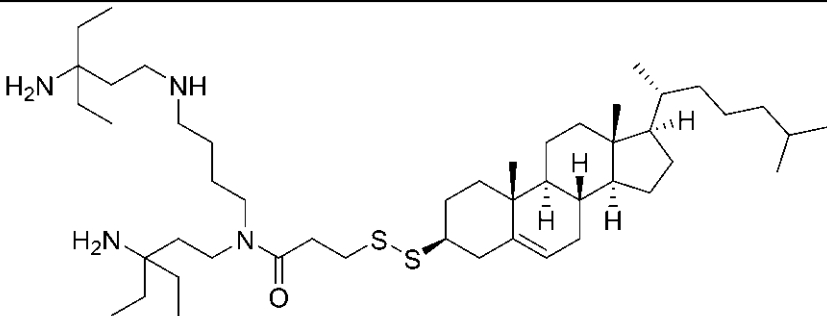
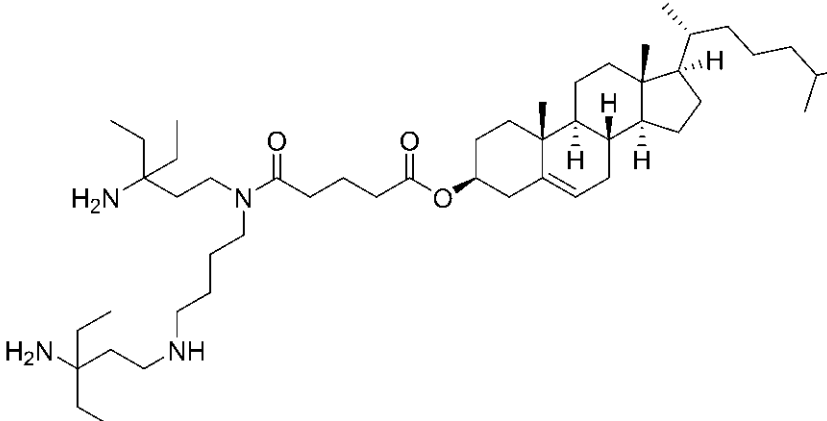
【表 3 - 9】

SA181		10
SA182		20
SA183		30

40

50

【表 3 - 1 0】

SA184	
SA185	

10

20

または前述のいずれかの塩から選択される。

【0096】

明確性のため、別個の実施形態との関連で記載される本明細書に記載の所定の特徴はまた、単一の実施形態において組み合わせで提供され得ることが理解される。逆に、簡潔性のため、単一の実施形態との関連で記載される本明細書に記載の様々な特徴はまた、別々にまたは任意の好適な副次的組み合わせで提供され得る。

30

【0097】

脂質ナノ粒子組成物

本明細書に開示される脂質アミン、例えば、式 A 1 の脂質アミンを含む脂質ナノ粒子 (LNP) 組成物がさらに提供される。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子組成物は、脂質アミンに加えて、イオン化可能な脂質、リン脂質、構造脂質、及び PEG-脂質のうちの少なくとも1つをさらに含む。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子組成物の脂質ナノ粒子は、ペイロードが搭載される。いくつかの実施形態では、脂質アミンは、主に、脂質ナノ粒子組成物の脂質ナノ粒子の外側表面上に配置される。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子組成物は、生理的 pH で中性を超えるゼータ電位を有する。

40

【0098】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子組成物は、

- (i) イオン化可能な脂質、
- (ii) リン脂質、
- (iii) 構造脂質、
- (iv) 任意に PEG-脂質、
- (v) 任意に細胞への送達のためのペイロード、及び
- (vi) 本明細書に開示される脂質アミン、例えば、式 A 1 の脂質アミン

を含む。

【0099】

50

脂質ナノ粒子組成物は、ヘルパー脂質、安定化剤、塩、緩衝液、及び溶媒を含むがこれらに限定されない追加の成分をさらに含み得る。ヘルパー脂質は、非カチオン性脂質である。ヘルパー脂質は、少なくとも8個の炭素及び少なくとも1つの極性頭部基部位の少なくとも1つの脂肪酸鎖を含み得る。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子コアは、中性pHで中性の電荷を有する。

【0100】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子組成物における脂質アミン対ペイロードの重量比は、約0.1:1~約15:1、約0.2:1~約10:1、約1:1~約10:1、約1:1~約8:1、約1:1~約7:1、約1:1~約6:1、約1:1~約5:1、約1:1~約4:1、または約1.25:1~約3.75:1である。いくつかの実施形態では、脂質アミン対ペイロードの重量比は、約1.25:1、約2.5:1、または約3.75:1である。いくつかの実施形態では、脂質アミン対ペイロードのモル比は、約0.1:1~約20:1、約1.5:1~約10:1、約1.5:1~約9:1、約1.5:1~約8:1、約1.5:1~約7:1、約1.5:1~約6:1、または約1.5:1~約5:1である。いくつかの実施形態では、脂質アミン対ペイロードのモル比は、約1.5:1、約2:1、約3:1、約4:1、または約5:1である。

【0101】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子組成物は、約5mV~約20mVのゼータ電位を有するものとして特性化される。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子組成物は、約5mV~約15mVのゼータ電位を有する。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子組成物は、約5mV~約10mVのゼータ電位を有する。ゼータ電位は、コロイド状分散液の表面電荷を測定する。ゼータ電位の大きさは、分散液中の同様に荷電した隣接粒子間の静電反発力の程度を示す。ゼータ電位は、Wyatt Technologies Mobius Zeta Potential装置で測定され得る。この装置は、「超並列位相解析光散乱」またはMP-PALSの原理によって移動度及びゼータ電位を特性化する。この測定は、1つの検出角度のみを使用し、かつ操作のためにより高い電圧を必要とするISO法13099-1:2012よりも感度が高く、誘導される応力が低い。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の空の脂質ナノ粒子組成物脂質のゼータ電位は、MP-PALSの原理を用いる装置を使用して測定される。ゼータ電位は、Malvern Zetasizer (Nano ZS) で測定され得る。

【0102】

いくつかの実施形態では、脂質アミンの約80%超、約90%超、または約95%超は、脂質ナノ粒子組成物の脂質ナノ粒子上の表面上にある。

【0103】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子組成物は、約0.4未満、約0.3未満または約0.2未満の多分散性値を有する。いくつかの実施形態では、LNPは、約0.1~約1、約0.1~約0.5または約0.1~約0.3の多分散性値を有する。

【0104】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子組成物の脂質ナノ粒子は、約40nm~約150nm、約50nm~約100nm、約60nm~約120nm、約60nm~約100nm、または約60nm~約80nmの平均直径を有する。

【0105】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子組成物の脂質ナノ粒子のラウルダンの一般分極は、約0.6以上である。いくつかの実施形態では、LNPは、約6nmを超える、または約7nmを超えるd間隔を有する。

【0106】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子組成物の脂質ナノ粒子の少なくとも約50%、少なくとも約75%、少なくとも約90%、少なくとも約95%は、閾値分極レベルを超える表面流動性値を有する。

【0107】

10

20

30

40

50

イオン化可能な脂質

本明細書で使用される場合、用語「イオン化可能な脂質」は、当該技術分野でその普通の意味を有し、1つ以上の荷電した部位を含む脂質を指し得る。いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、正に荷電または負に荷電している場合がある。例えば、イオン化可能な脂質は、より低いpHで正に荷電している場合があり、その場合、それは「カチオン性脂質」と称され得る。所定の実施形態では、イオン化可能な脂質分子は、アミン基を含み得、イオン化可能なアミノ脂質と称され得る。本明細書で使用される場合、「荷電した部位」は、形式的電荷、例えば、一価（+1、または-1）、二価（+2、または-2）、三価（+3、または-3）等を保有する化学的部位である。荷電した部位は、アニオン性（すなわち、負に荷電している）またはカチオン性（すなわち、正に荷電している）であり得る。正に荷電した部位の例には、アミン基（例えば、第1級、第2級、及び／または第3級アミン）、アンモニウム基、ピリジニウム基、グアニジン基、及びイミダゾリウム基が含まれる。特定の実施形態では、荷電した部位は、アミン基を含む。負に荷電した基またはその前駆体の例には、カルボキシレート基、スルホネート基、スルフェート基、ホスホネート基、ホスフェート基、ヒドロキシル基等が含まれる。荷電した部位の電荷は、いくつかの場合では、環境条件に応じて様々であり得、例えば、pHの変化は、部位の電荷を改変する場合があり、及び／または部位を荷電させるまたは荷電させない場合がある。通常、分子の電荷密度は、所望により選択され得る。

10

【0108】

用語「荷電した」または「荷電した部位」は、分子上の「部分的負電荷」または「部分的正電荷」を指さないことが理解されるべきである。用語「部分的負電荷」及び「部分的正電荷」には、当該技術分野におけるその普通の意味が与えられる。「部分的負電荷」は、電子密度が結合の1つの原子から引き寄せられるように分極する結合を官能基が含み、原子上に部分的負電荷を生成する場合に生じ得る。当業者は、通常、このように分極され得る結合を認識するであろう。

20

【0109】

いくつかの実施形態では、LNPは、約30mol%～約60mol%、約35mol%～約55mol%、約40mol%～約50mol%、または約45mol%～約50mol%のイオン化可能な脂質を含む。

【0110】

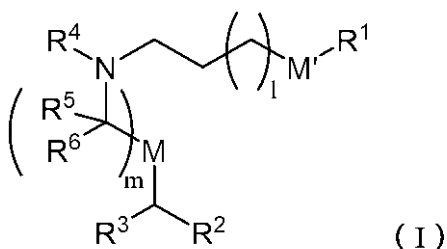
いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、イオン化可能なアミノ脂質である。一実施形態では、イオン化可能なアミノ脂質は、リンカー構造を介して接続された正に荷電した親水性頭部及び疎水性尾部を有し得る。

30

【0111】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式(I)の化合物：

【化27】

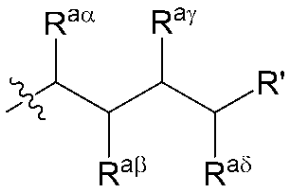


40

またはそのN-オキシドもしくは塩（式中、
R¹は、

50

【化 2 8】



であり；

【化 2 9】

10



は、結合点を示し；

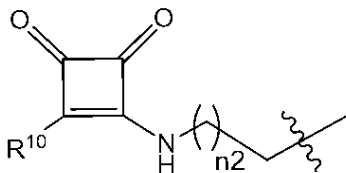
$R^{\alpha\alpha}$ 、 $R^{\alpha\beta}$ 、 $R^{\alpha\gamma}$ 、及び $R^{\alpha\delta}$ は、 H 、 C_{2-12} アルキル、及び C_{2-12} アルケニルからそれぞれ独立して選択され；

R^2 及び R^3 は、 C_{1-14} アルキル及び C_{2-14} アルケニルからそれぞれ独立して選択され；

R^4 は、 $-(CH_2)_nOH$ 及び

20

【化 3 0】



から選択され、

n は、1、2、3、4、及び 5 から選択され；

30

【化 3 1】



は、結合点を示し、

R^{10} は、 $N(R)_2$ であり；

各 R は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H から独立して選択され；

n_2 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び 10 から選択され；

各 R^5 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H から独立して選択され；

40

各 R^6 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H から独立して選択され；

M 及び M' は、 $-C(O)O-$ 及び $-OC(O)-$ からそれぞれ独立して選択され；

R' は、 C_{1-12} アルキルまたは C_{2-12} アルケニルであり；

l は、1、2、3、4、及び 5 から選択され；

m は、5、6、7、8、9、10、11、12、及び 13 から選択される）

である。

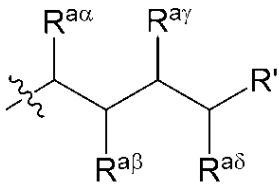
【0 1 1 2】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式 (I) の化合物、またはその N -オキシドもしくは塩 (式中、

R^1 は、

50

【化 3 2】



であり；

【化 3 3】

10



は、結合点を示し；

$R^{\alpha\alpha}$ 、 $R^{\alpha\beta}$ 、 $R^{\alpha\gamma}$ 、及び $R^{\alpha\delta}$ は、それぞれ H であり；

R^2 及び R^3 は、それぞれ C_{1-14} アルキルであり；

R^4 は、 $-(CH_2)_nOH$ であり；

n は、2 であり；

各 R^5 は、H であり；

20

各 R^6 は、H であり；

M 及び M' は、それぞれ $-C(O)O-$ であり；

R' は、 C_{1-12} アルキルであり；

l は、5 であり；

m は、7 である）

である。

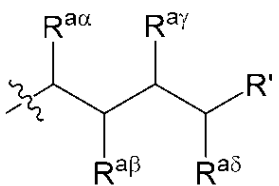
【0 1 1 3】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式 (I) の化合物、またはその N-オキシドもしくは塩（式中、

R^1 は、

30

【化 3 4】



であり；

【化 3 5】

40



は、結合点を示し；

$R^{\alpha\alpha}$ 、 $R^{\alpha\beta}$ 、 $R^{\alpha\gamma}$ 、及び $R^{\alpha\delta}$ は、それぞれ H であり；

R^2 及び R^3 は、それぞれ C_{1-14} アルキルであり；

R^4 は、 $-(CH_2)_nOH$ であり；

n は、2 であり；

各 R^5 は、H であり；

50

各 R^6 は、H であり；
 M 及び M' は、それぞれ $-C(O)O-$ であり；
 R' は、 C_{1-12} アルキルであり；
 l は、3 であり；
 m は、7 である）

である。

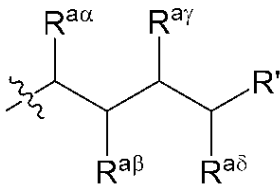
【0114】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式 (I) の化合物、またはその N-オキシドもしくは塩（式中、

R^1 は、

10

【化36】



であり；

【化37】

20

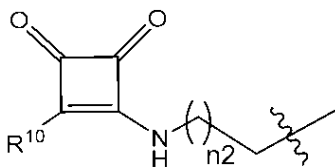


は、結合点を示し；

$R^{a\alpha}$ は、 C_{2-12} アルキルであり；
 $R^{a\beta}$ 、 $R^{a\gamma}$ 、及び $R^{a\delta}$ は、それぞれ H であり；
 R^2 及び R^3 は、それぞれ C_{1-14} アルキルであり；
 R^4 は、

【化38】

30



であり；

R^{10} は、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ であり；
 n_2 は、2 であり；
 各 R^5 は、H であり；
 各 R^6 は、H であり；
 M 及び M' は、それぞれ $-C(O)O-$ であり；
 R' は、 C_{1-12} アルキルであり；
 l は、5 であり；
 m は、7 である）

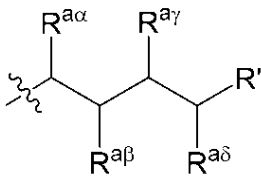
である。

【0115】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式 (I) の化合物、またはその N-オキシドもしくは塩（式中、

50

R¹ は、
【化 3 9】



であり；
【化 4 0】

10



は、結合点を示し；

R^α、R^β、及び R^δ は、それぞれ H であり；

R^γ は、C₂₋₁₂ アルキルであり；

R² 及び R³ は、それぞれ C₁₋₁₄ アルキルであり；

R⁴ は、-(CH₂)_nOH であり；

20

n は、2 であり；

各 R⁵ は、H であり；

各 R⁶ は、H であり；

M 及び M' は、それぞれ -C(O)O- であり；

R' は、C₁₋₁₂ アルキルであり；

l は、5 であり；

m は、7 である）

である。

【0 1 1 6】

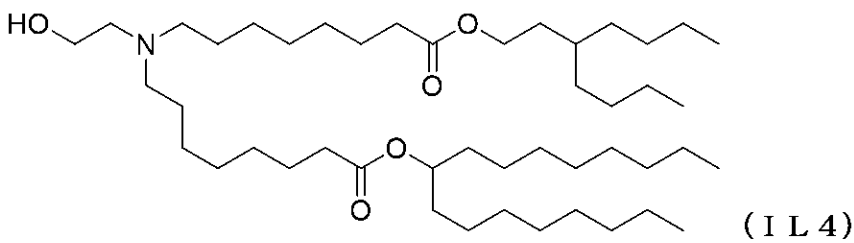
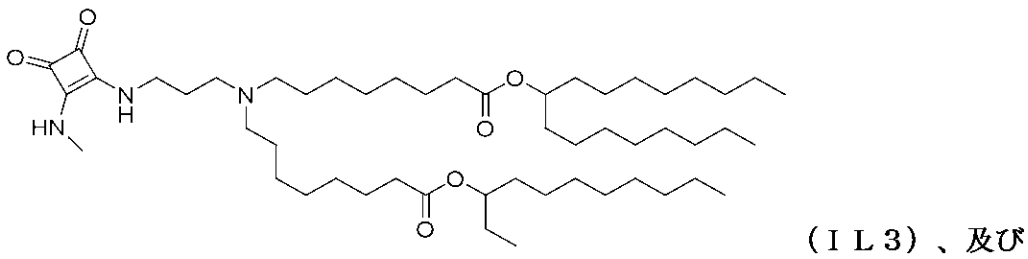
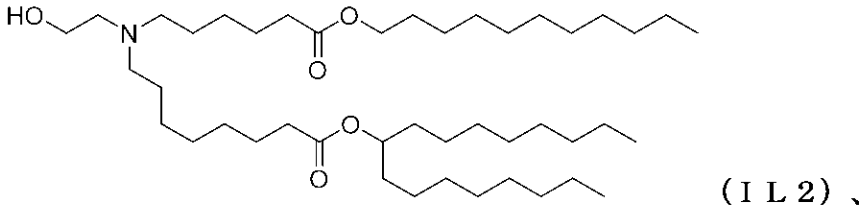
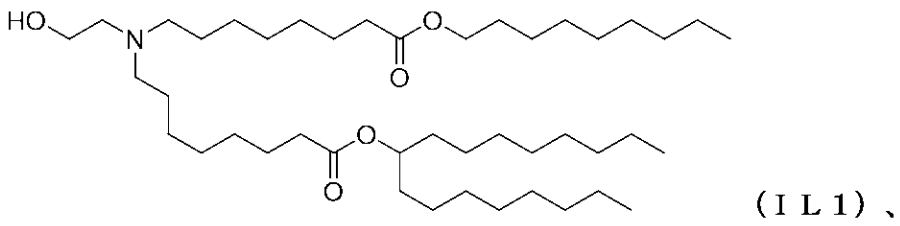
いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、

30

40

50

【化 4 1】

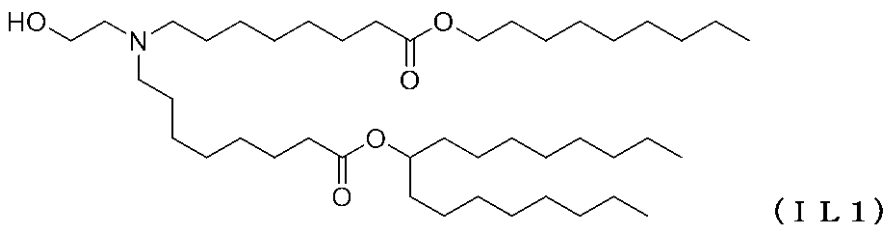


またはその N-オキシドもしくは塩から選択される。

【0 1 1 7】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、化合物：

【化 4 2】

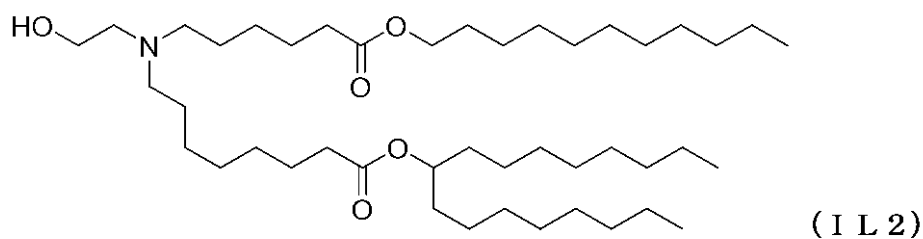


またはその N-オキシドもしくは塩である。

【0 1 1 8】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、化合物：

【化 4 3】



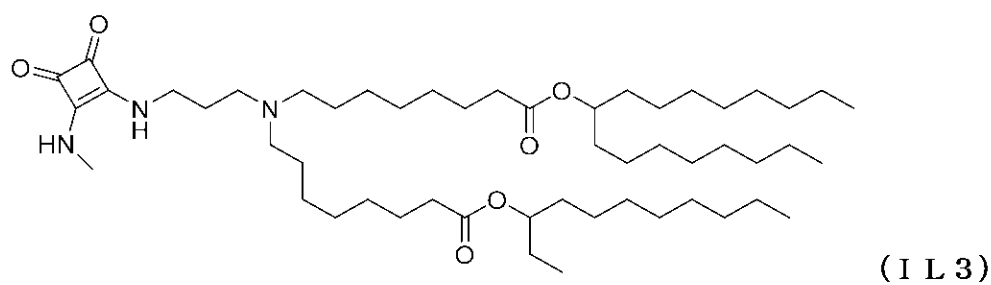
10

またはその N - オキシドもしくは塩である。

【 0 1 1 9】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、化合物：

【化 4 4】



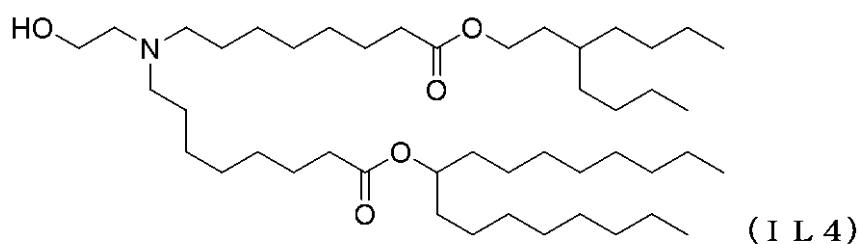
20

またはその N - オキシドもしくは塩である。

【 0 1 2 0】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、化合物：

【化 4 5】



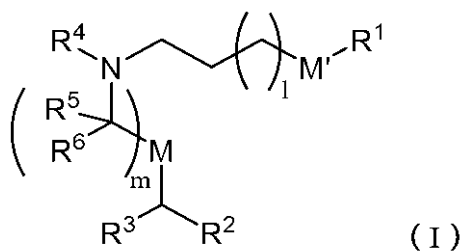
30

またはその N - オキシドもしくは塩である。

【 0 1 2 1】

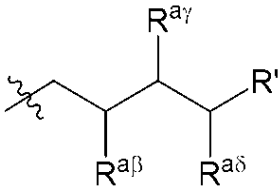
いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式 (I) の化合物：

【化 4 6】



50

またはその N-オキシドもしくは塩（式中、
 R^1 は、
 【化 4 7】



10

であり；
 【化 4 8】



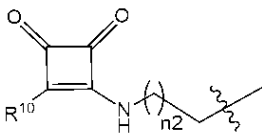
は、結合点を示し；

$R^{\alpha\beta}$ 、 $R^{\alpha\gamma}$ 、及び $R^{\alpha\delta}$ は、H、 C_{2-12} アルキル、及び C_{2-12} アルケニルからそれぞれ独立して選択され；

R^2 及び R^3 は、 C_{1-14} アルキル及び C_{2-14} アルケニルからそれぞれ独立して選択され；

20

R^4 は、 $-(CH_2)_nOH$ 及び
 【化 4 9】



から選択され、
 【化 5 0】

30



は、結合点を示し；

n は、1、2、3、4、及び 5 から選択され；

R^{10} は、 $N(R)_2$ であり；

各 R は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H から独立して選択され；

n_2 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び 10 から選択され；

40

各 R^5 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H から独立して選択され；

各 R^6 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H から独立して選択され；

M 及び M' は、 $-C(O)O-$ 及び $-OC(O)-$ からそれぞれ独立して選択され；

R' は、 C_{1-12} アルキルまたは C_{2-12} アルケニルであり；

l は、1、2、3、4、及び 5 から選択され；

m は、5、6、7、8、9、10、11、12、及び 13 から選択される）

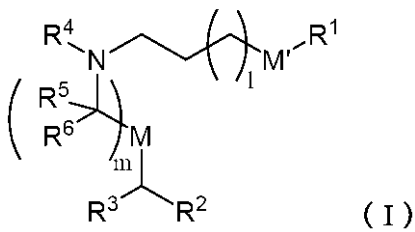
である。

【0122】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式 (I) の化合物：

50

【化 5 1】

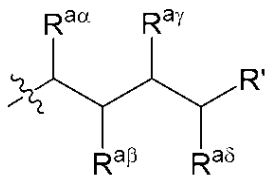


またはその N-オキシドもしくは塩（式中、

10

R^1 は、

【化 5 2】



であり；

20

【化 5 3】



は、結合点を示し；

$R^{a\alpha}$ 、 $R^{a\beta}$ 、 $R^{a\gamma}$ 、及び $R^{a\delta}$ は、H、 C_{2-12} アルキル、及び C_{2-12} アルケニルからそれぞれ独立して選択され；

R^2 及び R^3 は、 C_{1-14} アルキル及び C_{2-14} アルケニルからそれぞれ独立して選択され；

30

R^4 は、 $-(CH_2)_nOH$ であり、 n は、1、2、3、4、及び 5 から選択され；

各 R^5 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H から独立して選択され；

各 R^6 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H から独立して選択され；

M 及び M' は、 $-C(O)O-$ 及び $-OC(O)-$ からそれぞれ独立して選択され；

R' は、 C_{1-12} アルキルまたは C_{2-12} アルケニルであり；

l は、1、2、3、4、及び 5 から選択され；

m は、5、6、7、8、9、10、11、12、及び 13 から選択される）

である。

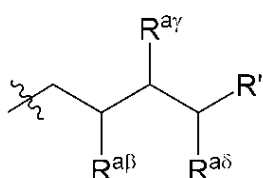
【0123】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式 (I) の化合物、またはその N-オキシドもしくは塩（式中、

40

R^1 は、

【化 5 4】



50

であり；
【化 5 5】



は、結合点を示し；
 $R^{a\beta}$ 、 $R^{a\gamma}$ 、及び $R^{a\delta}$ は、それぞれ H であり；
 R^2 及び R^3 は、それぞれ C_{1-14} アルキルであり；
 R^4 は、 $-(CH_2)_nOH$ であり；
 n は、2 であり；
各 R^5 は、H であり；
各 R^6 は、H であり；
 M 及び M' は、それぞれ $-C(O)O-$ であり；
 R' は、 C_{1-12} アルキルであり；
 l は、5 であり；
 m は、7 である）

10

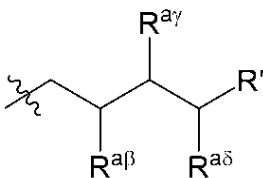
である。

【0124】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式（I）の化合物、またはその N-
オキシドもしくは塩（式中、

20

R^1 は、
【化 5 6】



30

であり；
【化 5 7】



は、結合点を示し；
 $R^{a\beta}$ 、 $R^{a\gamma}$ 、及び $R^{a\delta}$ は、それぞれ H であり；
 R^2 及び R^3 は、それぞれ C_{1-14} アルキルであり；
 R^4 は、 $-(CH_2)_nOH$ であり；
 n は、2 であり；
各 R^5 は、H であり；
各 R^6 は、H であり；
 M 及び M' は、それぞれ $-C(O)O-$ であり；
 R' は、 C_{1-12} アルキルであり；
 l は、3 であり；
 m は、7 である）

40

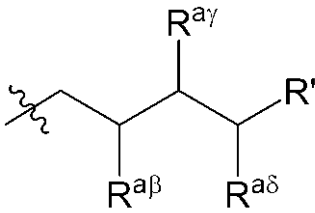
である。

【0125】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式（I）の化合物、またはその N-

50

オキシドもしくは塩（式中、
 R^1 は、
 【化 5 8】



10

であり；
 【化 5 9】



は、結合点を示し；
 $R^{\alpha\beta}$ 及び $R^{\alpha\delta}$ は、H であり；
 $R^{\alpha\gamma}$ は、 C_{2-12} アルキルであり；
 R^2 及び R^3 は、それぞれ C_{1-14} アルキルであり；
 R^4 は、 $-(CH_2)_nOH$ であり；
 n は、2 であり；
 各 R^5 は、H であり；
 各 R^6 は、H であり；
 M 及び M' は、それぞれ $-C(O)O-$ であり；
 R' は、 C_{1-12} アルキルであり；
 l は、5 であり；
 m は、7 である）

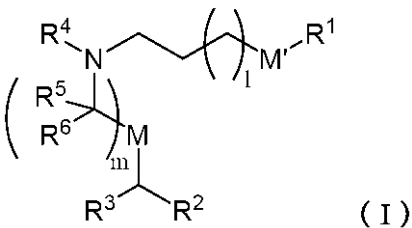
20

である。

30

【0 1 2 6】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式（I）の化合物：
 【化 6 0】

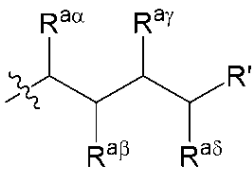


40

またはその N-オキシドもしくは塩（式中、
 R^1 は、

50

【化 6 1】



であり；

【化 6 2】

10



は、結合点を示し；

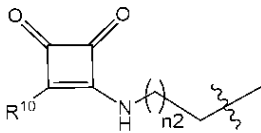
$R^{a\alpha}$ 、 $R^{a\beta}$ 、 $R^{a\gamma}$ 、及び $R^{a\delta}$ は、 H 、 C_{2-12} アルキル、及び C_{2-12} アルケニルからそれぞれ独立して選択され；

R^2 及び R^3 は、 C_{1-14} アルキル及び C_{2-14} アルケニルからそれぞれ独立して選択され；

R^4 は、

20

【化 6 3】



であり、

【化 6 4】

30



は、結合点を示し；

R^{10} は、 $N(R)_2$ であり；

各 R は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H から独立して選択され；

n_2 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び 10 から選択され；

各 R^5 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H から独立して選択され；

各 R^6 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H から独立して選択され；

M 及び M' は、 $-C(O)O-$ 及び $-OC(O)-$ からそれぞれ独立して選択され；

40

R' は、 C_{1-12} アルキルまたは C_{2-12} アルケニルであり；

l は、1、2、3、4、及び 5 から選択され；

m は、5、6、7、8、9、10、11、12、及び 13 から選択される）

である。

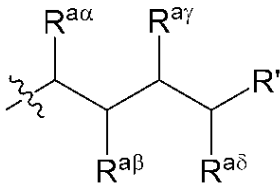
【0 1 2 7】

いくつかの実施形態では、

R^1 は、

50

【化 6 5】



であり；

【化 6 6】

10

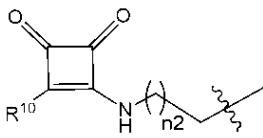


は、結合点を示し；

 $R^{a\beta}$ 、 $R^{a\gamma}$ 、及び $R^{a\delta}$ は、それぞれ H であり； $R^{a\alpha}$ は、 C_{2-12} アルキルであり； R^2 及び R^3 は、それぞれ C_{1-14} アルキルであり； R^4 は、

【化 6 7】

20



であり；

【化 6 8】

30



は、結合点を示し；

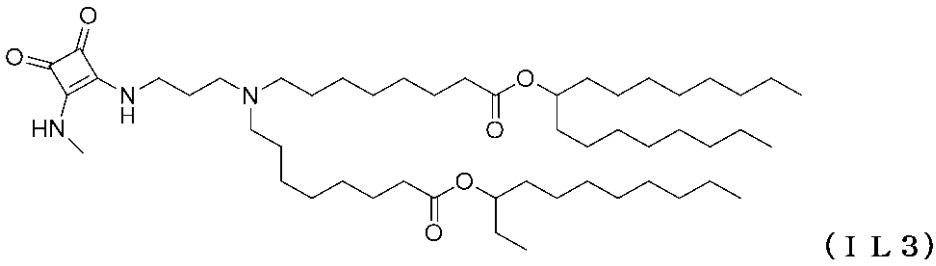
 R^{10} は、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ であり； n_2 は、2 であり；各 R^5 は、H であり；各 R^6 は、H であり； M 及び M' は、それぞれ $-C(O)O-$ であり； R' は、 C_{1-12} アルキルであり； l は、5 であり； m は、7 である。

【0128】

いくつかの実施形態では、式 (I) のイオン化可能な脂質は、

40

【化 6 9】



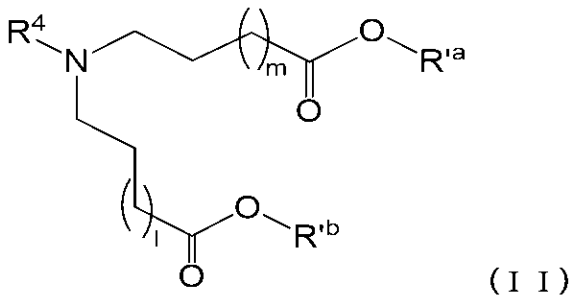
10

またはその N-オキシドもしくは塩である。

【 0 1 2 9】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式 (I I) の化合物：

【化 7 0】



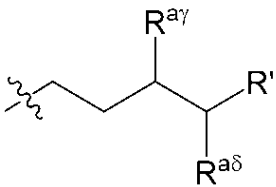
20

またはその N-オキシドもしくは塩（式中、

R^{1a} は、 R 分岐状または R 環状であり；

R 分岐状は、

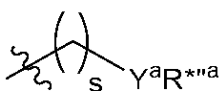
【化 7 1】



30

であり、 R 環状は、

【化 7 2】



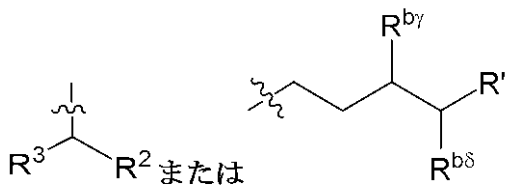
40

であり；

R^{1b} は、

50

【化 7 3】



であり；

10

【化 7 4】



は、結合点を示し；

$R^{a\gamma}$ 及び $R^{a\delta}$ は、 H 、 C_{1-12} アルキル、及び C_{2-12} アルケニルからそれぞれ独立して選択され、 $R^{a\gamma}$ 及び $R^{a\delta}$ のうちの少なくとも 1 つは、 C_{1-12} アルキル及び C_{2-12} アルケニルから選択され；

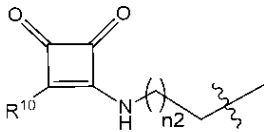
$R^{b\gamma}$ 及び $R^{b\delta}$ は、 H 、 C_{1-12} アルキル、及び C_{2-12} アルケニルからそれぞれ独立して選択され、 $R^{b\gamma}$ 及び $R^{b\delta}$ のうちの少なくとも 1 つは、 C_{1-12} アルキル及び C_{2-12} アルケニルから選択され；

20

R^2 及び R^3 は、 C_{1-14} アルキル及び C_{2-14} アルケニルからそれぞれ独立して選択され；

R^4 は、 $-(CH_2)_nOH$ 及び

【化 7 5】



30

から選択され、

【化 7 6】



は、結合点を示し；

n は、1、2、3、4、及び 5 から選択され；

40

R^{10} は、 $N(R)_2$ であり；

各 R は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H から独立して選択され；

n_2 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び 10 から選択され；

各 R' は、独立して、 C_{1-12} アルキルまたは C_{2-12} アルケニルであり；

Y^a は、 C_{3-6} 炭素環であり；

R^{*a} は、 C_{1-15} アルキル及び C_{2-15} アルケニルから選択され；

s は、2 または 3 であり；

m は、1、2、3、4、5、6、7、8、及び 9 から選択され；

l は、1、2、3、4、5、6、7、8、及び 9 から選択される）

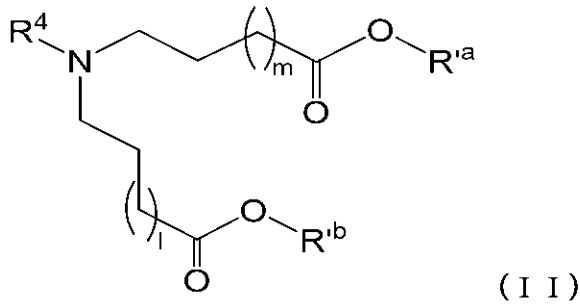
である。

50

【 0 1 3 0 】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式（ I I ）の化合物：

【化 7 7 】



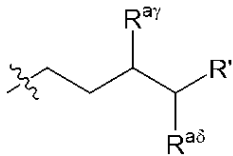
10

またはその N-オキシドもしくは塩（式中、

R'a は、R 分岐状または R 環状であり；

R 分岐状は、

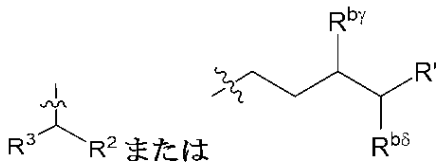
【化 7 8 】



20

であり、R'δ は、

【化 7 9 】



30

であり；

【化 8 0 】



は、結合点を示し；

40

R'aγ 及び R'aδ は、H、C₁₋₁₂アルキル、及び C₂₋₁₂アルケニルからそれぞれ独立して選択され、R'aγ 及び R'aδ のうちの少なくとも1つは、C₁₋₁₂アルキル及び C₂₋₁₂アルケニルから選択され；

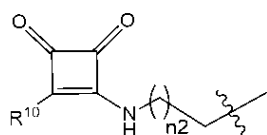
R'bγ 及び R'bδ は、H、C₁₋₁₂アルキル、及び C₂₋₁₂アルケニルからそれぞれ独立して選択され、R'bγ 及び R'bδ のうちの少なくとも1つは、C₁₋₁₂アルキル及び C₂₋₁₂アルケニルから選択され；

R² 及び R³ は、C₁₋₁₄アルキル及び C₂₋₁₄アルケニルからそれぞれ独立して選択され；

R⁴ は、- (CH₂)_nOH 及び

50

【化 8 1】



から選択され、

【化 8 2】



は、結合点を示し；

n は、 1、 2、 3、 4、 及び 5 から選択され；

 R^{10} は、 $N(R)_2$ であり；

各 R は、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 3 アルケニル、及び H から独立して選択され；

n_2 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10から選択され；

各 R' は、独立して、C₁₋₁₂ アルキルまたは C₂₋₁₂ アルケニルであり；

mは、1、2、3、4、5、6、7、8、及び9から選択され；

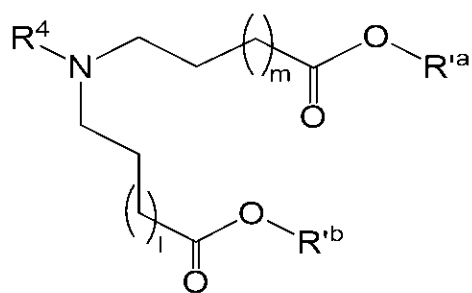
しは、1、2、3、4、5、6、7、8、及び9から選択される)

である。

【 0 1 3 1 】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式 (II) の化合物：

【化 8 3】



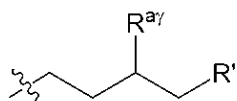
(I I)

またはその N-オキシドもしくは塩（式中、

$R^{\prime a}$ は、 R 分岐状または R 環状であり；

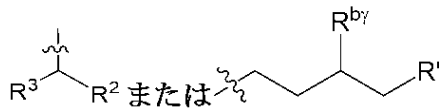
R 分岐状は、

【化 8 4】



であり、 R^b は、

【化 8 5】



であり；

【化 8 6】



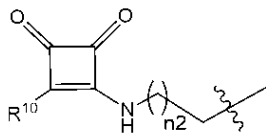
は、結合点を示し；

R^{ay} 及び R^{by} は、 C_{1-12} アルキル及び C_{2-12} アルケニルからそれぞれ独立して選択され；

R^2 及び R^3 は、 C_{1-14} アルキル及び C_{2-14} アルケニルからそれぞれ独立して選択され；

R^4 は、 $-(CH_2)_nOH$ 及び

【化 8 7】



から選択され、

【化 8 8】



は、結合点を示し；

n は、1、2、3、4、及び 5 から選択され；

R^{10} は、 $N(R)_2$ であり；

各 R は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H から独立して選択され； n_2 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び 10 から選択され；

各 R' は、独立して、 C_{1-12} アルキルまたは C_{2-12} アルケニルであり；

m は、1、2、3、4、5、6、7、8、及び 9 から選択され；

l は、1、2、3、4、5、6、7、8、及び 9 から選択される）

である。

【0132】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式 (II) の化合物：

10

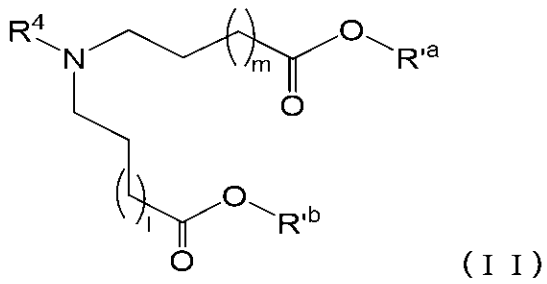
20

30

40

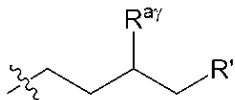
50

【化 8 9】



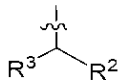
10

またはその N-オキッドもしくは塩（式中、
 R^a は、 R 分岐状または R 環状であり；
 R 分岐状は、
 【化 9 0】



20

であり、 R^b は、
 【化 9 1】



であり；
 【化 9 2】

30



は、結合点を示し；

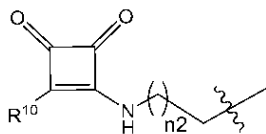
R^ay は、 C_{1-12} アルキル及び C_{2-12} アルケニルから選択され；

R^2 及び R^3 は、 C_{1-14} アルキル及び C_{2-14} アルケニルからそれぞれ独立して選択され；

R^4 は、 $-(CH_2)_nOH$ 及び

【化 9 3】

40



から選択され、

50

【化 9 4】



は、結合点を示し；

n は、1、2、3、4、及び 5 から選択され；

 R^{10} は、 $N(R)_2$ であり；各 R は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H から独立して選択され；

n 2 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び 10 から選択され；

 R' は、 C_{1-12} アルキルまたは C_{2-12} アルケニルであり；

m は、1、2、3、4、5、6、7、8、及び 9 から選択され；

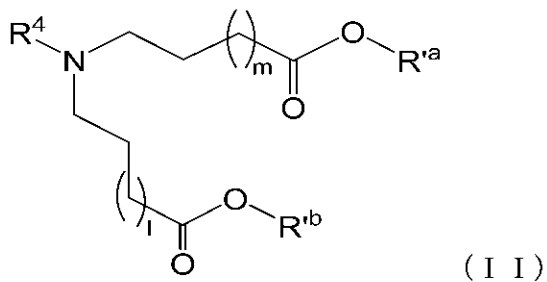
l は、1、2、3、4、5、6、7、8、及び 9 から選択される）

である。

【0133】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式 (II) の化合物：

【化 9 5】

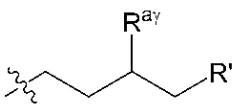


またはその N-オキシドもしくは塩（式中、

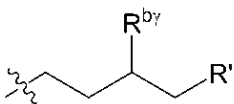
 R^{1a} は、R 分岐状または R 環状であり；

R 分岐状は、

【化 9 6】

であり、 R^{1b} は、

【化 9 7】



であり；

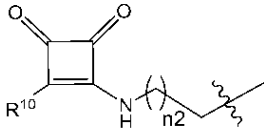
【化 9 8】



は、結合点を示し；

R^{ay} 及び R^{by} は、 $C_1 - 12$ アルキル 及び $C_2 - 12$ アルケニル からそれぞれ独立して選択され；

R^4 は、 $-(CH_2)_nOH$ 及び
【化 99】



10

から選択され、
【化 100】



は、結合点を示し；

n は、1、2、3、4、及び 5 から選択され；

R^{10} は、 $N(R)_2$ であり；

各 R は、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 3$ アルケニル、及び H から独立して選択され；

20

n_2 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び 10 から選択され；

各 R' は、独立して、 $C_1 - 12$ アルキル または $C_2 - 12$ アルケニル であり；

m は、1、2、3、4、5、6、7、8、及び 9 から選択され；

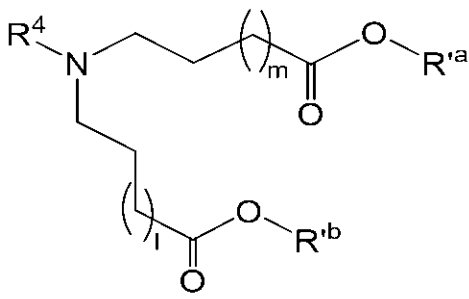
l は、1、2、3、4、5、6、7、8、及び 9 から選択される）

である。

【0134】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式 (II) の化合物：

【化 101】



30

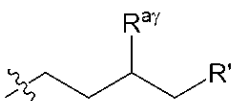
またはその N -オキシドもしくは塩（式中、

$R^{a'}$ は、 R 分岐状 または R 環状 であり；

40

R 分岐状 は、

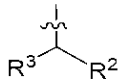
【化 102】



であり、 $R^{b'}$ は、

50

【化 1 0 3】



であり；

【化 1 0 4】



10

は、結合点を示し；

 R^a は、 C_{1-12} アルキル及び C_{2-12} アルケニルから選択され； R^2 及び R^3 は、 C_{1-14} アルキル及び C_{2-14} アルケニルからそれぞれ独立して選択され； R^4 は、 $-(CH_2)_nOH$ であり、 n は、1、2、3、4、及び 5 から選択され； R' は、 C_{1-12} アルキルまたは C_{2-12} アルケニルであり； m は、1、2、3、4、5、6、7、8、及び 9 から選択され； l は、1、2、3、4、5、6、7、8、及び 9 から選択される）

20

である。

【0 1 3 5】

いくつかの実施形態では、 m 及び l は、4、5、及び 6 からそれぞれ独立して選択される。いくつかの実施形態では、 m 及び l は、それぞれ 5 である。

【0 1 3 6】

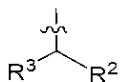
いくつかの実施形態では、各 R' は、独立して、 C_{1-12} アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R' は、独立して、 C_{2-5} アルキルである。

【0 1 3 7】

いくつかの実施形態では、 R^b は、

【化 1 0 5】

30

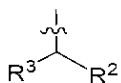
であり、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、 C_{1-14} アルキルである。

【0 1 3 8】

いくつかの実施形態では、 R^b は、

【化 1 0 6】

40

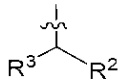
であり、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、 C_{6-10} アルキルである。

【0 1 3 9】

いくつかの実施形態では、 R^b は、

50

【化 1 0 7】



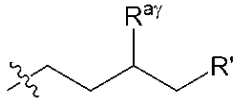
であり、 R^2 及び R^3 は、それぞれ C_8 アルキルである。

【0 1 4 0】

いくつかの実施形態では、 R 分岐状は、

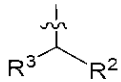
【化 1 0 8】

10



であり、 R^{yb} は、

【化 1 0 9】



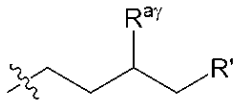
20

であり、 R^{ay} は、 C_{1-12} アルキルであり、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、 C_6-10 アルキルである。

【0 1 4 1】

いくつかの実施形態では、 R 分岐状は、

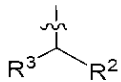
【化 1 1 0】



30

であり、 R^{yb} は、

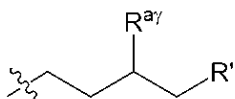
【化 1 1 1】



であり、 R^{ay} は、 C_{2-6} アルキルであり、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、 C_6-10 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R 分岐状は、

40

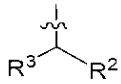
【化 1 1 2】



であり、 R^{yb} は、

50

【化 1 1 3】

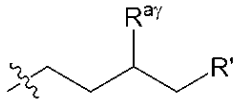


であり、 R^{ay} は、 C_{2-6} アルキルであり、 R^2 及び R^3 は、それぞれ C_8 アルキルである。

【0 1 4 2】

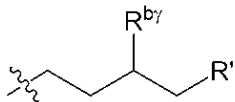
いくつかの実施形態では、 R 分岐状は、

【化 1 1 4】



であり、 R^{yb} は、

【化 1 1 5】

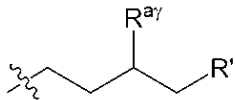


であり、 R^{ay} 及び R^{by} は、それぞれ C_{1-12} アルキルである。

【0 1 4 3】

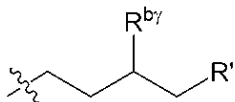
いくつかの実施形態では、 R 分岐状は、

【化 1 1 6】



であり、 R^{yb} は、

【化 1 1 7】



であり、 R^{ay} 及び R^{by} は、それぞれ C_{2-6} アルキルである。

【0 1 4 4】

いくつかの実施形態では、 m 及び l は、4、5、及び6からそれぞれ独立して選択され、各 R' は、独立して、 C_{1-12} アルキルである。いくつかの実施形態では、 m 及び l は、それぞれ5であり、各 R' は、独立して、 C_{2-5} アルキルである。

【0 1 4 5】

いくつかの実施形態では、 R 分岐状は、

10

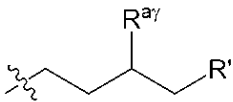
20

30

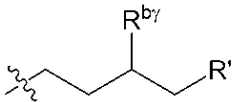
40

50

【化 1 1 8】

であり、 R^{yb} は、

【化 1 1 9】



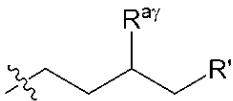
10

であり、 m 及び l は、4、5、及び 6 からそれぞれ独立して選択され、各 R' は、独立して、 C_{1-12} アルキルであり、 R^{ay} 及び R^{by} は、それぞれ C_{1-12} アルキルである。

【0 1 4 6】

いくつかの実施形態では、 R 分岐状は、

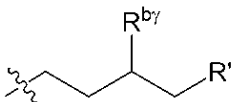
【化 1 2 0】



20

であり、 R^{yb} は、

【化 1 2 1】



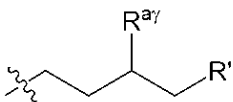
30

であり、 m 及び l は、それぞれ 5 であり、各 R' は、独立して、 C_{2-5} アルキルであり、 R^{ay} 及び R^{by} は、それぞれ C_{2-6} アルキルである。

【0 1 4 7】

いくつかの実施形態では、 R 分岐状は、

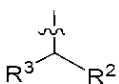
【化 1 2 2】



40

であり、 R^{yb} は、

【化 1 2 3】



であり、 m 及び l は、4、5、及び 6 からそれぞれ独立して選択され、 R' は、 C_{1-12} アルキルであり、 R^{ay} は、 C_{1-12} アルキルであり、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して

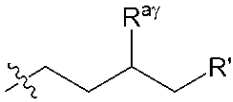
50

、C₆ - 10 アルキルである。

【0148】

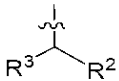
いくつかの実施形態では、R 分岐状は、

【化124】



であり、R^{yb}は、

【化125】

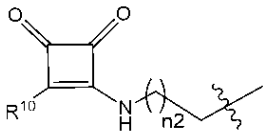


であり、m 及び l は、それぞれ 5 であり、R' は、C₂ - 5 アルキルであり、R^{ay} は、C₂ - 6 アルキルであり、R² 及び R³ は、それぞれ C₈ アルキルである。

【0149】

いくつかの実施形態では、R⁴ は、

【化126】

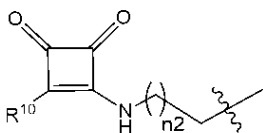


であり、R¹⁰ は、NH (C₁ - 6 アルキル) であり、n₂ は、2 である。

【0150】

いくつかの実施形態では、R⁴ は、

【化127】

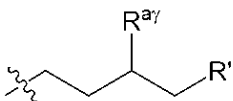


であり、R¹⁰ は、NH (CH₃) であり、n₂ は、2 である。

【0151】

いくつかの実施形態では、R 分岐状は、

【化128】



であり、R^{yb}は、

10

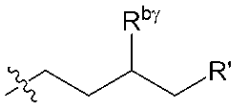
20

30

40

50

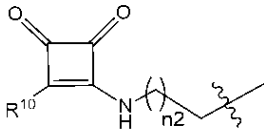
【化 1 2 9】



であり； m 及び l は、4、5、及び6からそれぞれ独立して選択され；各 R' は、独立して、 C_{1-12} アルキルであり； $R^{a\gamma}$ 及び $R^{b\gamma}$ は、それぞれ C_{1-12} アルキルであり； R^4 は、

【化 1 3 0】

10



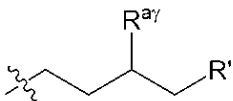
であり、 R^{10} は、 NH (C_{1-6} アルキル) であり、 n_2 は、2である。

【0 1 5 2】

いくつかの実施形態では、 R 分岐状は、

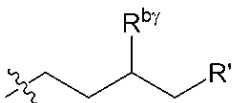
【化 1 3 1】

20



であり、 R^{yb} は、

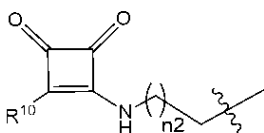
【化 1 3 2】



30

であり、 m 及び l は、それぞれ5であり、各 R' は、独立して、 C_{2-5} アルキルであり、 $R^{a\gamma}$ 及び $R^{b\gamma}$ は、それぞれ C_{2-6} アルキルであり、 R^4 は、

【化 1 3 3】



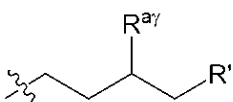
40

であり、 R^{10} は、 NH (CH_3) であり、 n_2 は、2である。

【0 1 5 3】

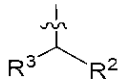
いくつかの実施形態では、 R 分岐状は、

【化 1 3 4】

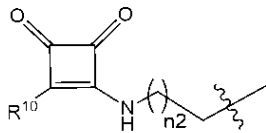


50

であり、 R^{1b} は、
【化135】

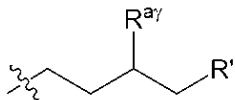


であり、 m 及び l は、4、5、及び6からそれぞれ独立して選択され、 R' は、 C_{1-12} アルキルであり、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、 C_{6-10} アルキルであり、 R^{ay} は、 C_{1-12} アルキルであり、 R^4 は、
【化136】

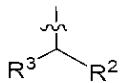


であり、 R^{10} は、NH (C_{1-6} アルキル) であり、 n_2 は、2である。
【0154】

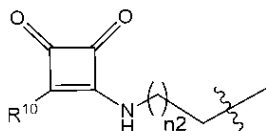
いくつかの実施形態では、 R 分岐状は、
【化137】



であり、 R^{1b} は、
【化138】



であり、 m 及び l は、それぞれ5であり、 R' は、 C_{2-5} アルキルであり、 R^{ay} は、 C_{2-6} アルキルであり、 R^2 及び R^3 は、それぞれ C_8 アルキルであり、 R^4 は、
【化139】



であり、 R^{10} は、NH (CH_3) であり、 n_2 は、2である。
【0155】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-(CH_2)_nOH$ であり、 n は、2、3、または4である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-(CH_2)_nOH$ であり、 n は、2である。

【0156】

いくつかの実施形態では、 R 分岐状は、

10

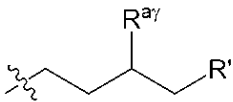
20

30

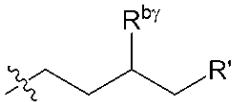
40

50

【化 1 4 0】

であり、 R^{yb} は、

【化 1 4 1】



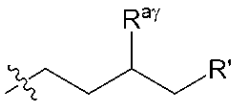
10

であり、 m 及び l は、4、5、及び 6 からそれぞれ独立して選択され、各 R' は、独立して、 C_{1-12} アルキルであり、 R^{ay} 及び R^{by} は、それぞれ C_{1-12} アルキルであり、 R^4 は、 $-(CH_2)_nOH$ であり、 n は、2、3、または 4 である。

【0 1 5 7】

いくつかの実施形態では、 R 分岐状は、

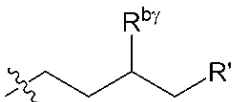
【化 1 4 2】



20

であり、 R^{yb} は、

【化 1 4 3】



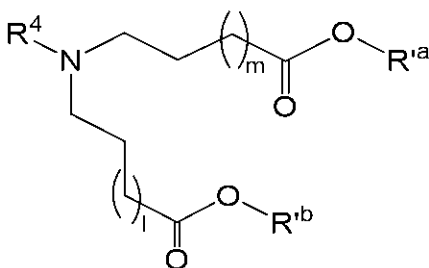
30

であり、 m 及び l は、それぞれ 5 であり、各 R' は、独立して、 C_{2-5} アルキルであり、 R^{ay} 及び R^{by} は、それぞれ C_{2-6} アルキルであり、 R^4 は、 $-(CH_2)_nOH$ であり、 n は、2 である。

【0 1 5 8】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式 (I I) の化合物：

【化 1 4 4】



(I I)

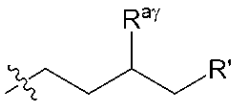
40

またはその N-オキシドもしくは塩（式中、

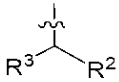
 R^{ia} は、 R 分岐状または R 環状であり； R 分岐状は、

50

【化 1 4 5】

であり、 R^{ab} は、

【化 1 4 6】



であり；

【化 1 4 7】



は、結合点を示し；

 $R^{a\gamma}$ は、 C_{1-12} アルキルであり； R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、 C_{1-14} アルキルであり； R^4 は、 $-(CH_2)_nOH$ であり、 n は、1、2、3、4、及び 5 から選択され； R' は、 C_{1-12} アルキルであり； m は、4、5、及び 6 から選択され； l は、4、5、及び 6 から選択される）

である。

【0 1 5 9】

いくつかの実施形態では、 m 及び l は、それぞれ 5 であり、 n は、2、3、または 4 である。

【0 1 6 0】

いくつかの実施形態では、 R' は、 C_{2-5} アルキルであり、 $R^{a\gamma}$ は、 C_{2-6} アルキルであり、 R^2 及び R^3 は、それぞれ C_{6-10} アルキルである。

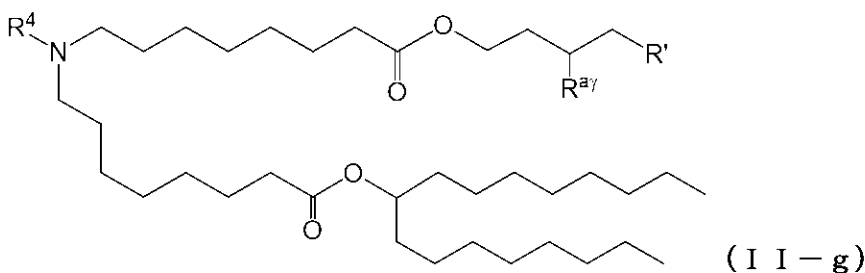
【0 1 6 1】

いくつかの実施形態では、 m 及び l は、それぞれ 5 であり、 n は、2、3、または 4 であり、 R' は、 C_{2-5} アルキルであり、 $R^{a\gamma}$ は、 C_{2-6} アルキルであり、 R^2 及び R^3 は、それぞれ C_{6-10} アルキルである。

【0 1 6 2】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式 (II-g) の化合物：

【化 1 4 8】



10

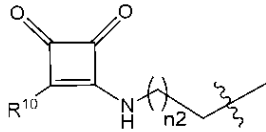
20

30

40

50

またはその N-オキシドもしくは塩（式中、
 R^{ay} は、 $C_2 - 6$ アルキルであり；
 R' は、 $C_2 - 5$ アルキルであり；
 R^4 は、 $-(CH_2)_n OH$ 及び
 【化 1 4 9】



10

から選択され、
 【化 1 5 0】

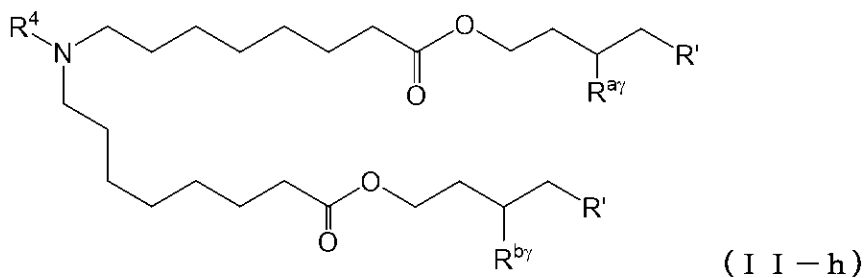


は、結合点を示し、
 n は、3、4、及び 5 から選択され；
 R^{10} は、 $-NH(C_1 - 6 \text{ アルキル})$ であり；
 n_2 は、1、2、及び 3 から選択される）
 である。

20

【0 1 6 3】

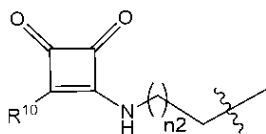
いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式（I I-h）の化合物：
 【化 1 5 1】



30

またはその N-オキシドもしくは塩（式中、
 R^{ay} 及び R^{by} は、それぞれ独立して、 $C_2 - 6$ アルキルであり；
 各 R' は、独立して、 $C_2 - 5$ アルキルであり；
 R^4 は、 $-(CH_2)_n OH$ 及び
 【化 1 5 2】

40



から選択され、

50

【化 1 5 3】



は、結合点を示し、

n は、3、4、及び5から選択され；

R^{10} は、 $-NH(C_{1-6}\text{アルキル})$ であり；

n_2 は、1、2、及び3から選択される）

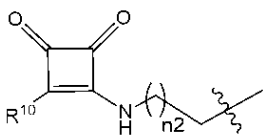
である。

10

【0 1 6 4】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【化 1 5 4】



であり、

20

R^{10} は、 $NH(CH_3)$ であり、 n_2 は、2である）

である。

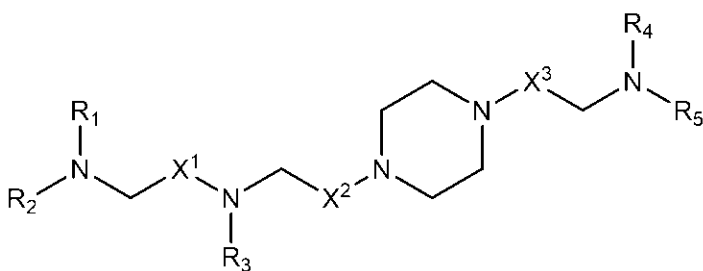
【0 1 6 5】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-(CH_2)_2OH$ である。

【0 1 6 6】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、式 (I I I) を有する化合物：

【化 1 5 5】



(I I I)

30

またはそのN-オキシドもしくは塩（式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、 C_{5-20} アルキル、 C_{5-20} アルケニル、 $-R''MR'$ 、 $-R^*YR''$ 、 $-YR''$ 、及び $-R^*OR''$ から独立して選択され；

40

各Mは、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR')O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、アリール基、及びヘテロアリール基から独立して選択され；

X^1 、 X^2 、及び X^3 は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CHR-$ 、 $-CHY-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(O)-$ 、 $-C(O)O-CH_2-$ 、 $-OC(O)-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(O)O-$ 、 $-CH_2-OC(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(S)-$ 、及び $-CH(SH)-$ からそれぞれ独立して選択され；

各Yは、独立して、 C_{3-6} 炭素環であり；

50

各 R^* は、 C_{1-12} アルキル及び C_{2-12} アルケニルから独立して選択され；

各 R は、 C_{1-3} アルキル及び C_{3-6} 炭素環から独立して選択され；

各 R' は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、及び H から独立して選択され；

各 R'' は、 C_{3-12} アルキル及び C_{3-12} アルケニルから独立して選択され、

i) X^1 、 X^2 、及び X^3 のうちの少なくとも1つは、 $-CH_2-$ ではなく；及び／または

ii) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 のうちの少なくとも1つは、 $-R''MR'$ である）

である。

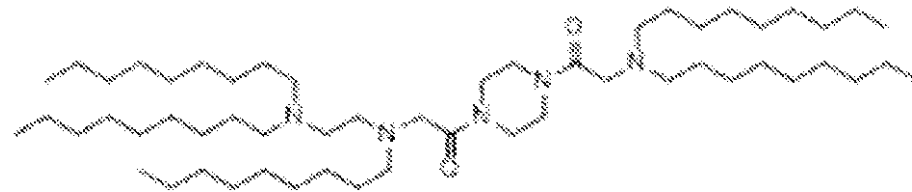
【0167】

いくつかの実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、それぞれ C_{5-20} アルキルであり； X^1 は、 $-CH_2-$ であり； X^2 及び X^3 は、それぞれ $-C(O)-$ である。

【0168】

いくつかの実施形態では、式 (III) の化合物は、

【化156】



(I L 5)

である。

【0169】

リン脂質

リン脂質は、本明細書で定義される場合、リン酸基を含む任意の脂質である。リン脂質は、非陽カチオン性脂質のサブセットである。LNP コアには、1つ以上のリン脂質、例えば、1つ以上の（多）不飽和脂質が含まれ得る。リン脂質は、1つ以上の脂質二重層へと構築し得る。通常、リン脂質には、リン脂質部位及び1つ以上の脂肪酸部位が含まれ得る。リン脂質部位は、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジン酸、2-リソホスファチジルコリン、及びスフィンゴミエリンからなる非限定的な群から選択され得る。脂肪酸部位は、ラウリン酸、ミリスチン酸、ミリストレイン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ-リノレン酸、エルカ酸、フィタン酸、アラキジン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ベヘン酸、ドコサペンタエン酸、及びドコサヘキサエン酸からなる非限定的な群から選択され得る。分岐、酸化、環化、及びアルキンを含む修飾及び置換を有する天然種を含む非天然種も企図される。例えば、リン脂質は、1つ以上のアルキン（例えば、1つ以上の二重結合が三重結合で置き換えられたアルケニル基）で官能化され、またはそれに架橋され得る。適切な反応条件下で、アルキン基は、アジドへの曝露により銅触媒化環状付加を受け得る。そのような反応は、膜透過または細胞認識を容易化するためにナノ粒子組成物の脂質二重層を官能化する際にまたはナノ粒子組成物を有用な成分、例えば、標的化または画像化部位（例えば、色素）にコンジュゲートする際に有用であり得る。

【0170】

いくつかの実施形態では、LNP は、約 5 mol % ~ 約 15 mol %、約 8 mol % ~ 約 13 mol %、または約 10 mol % ~ 約 12 mol % のリン脂質を含む。

【0171】

いくつかの実施形態では、リン脂質は、式 (IV) の化合物：

10

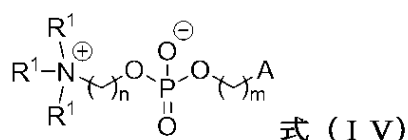
20

30

40

50

【化 1 5 7】



またはその塩（式中、

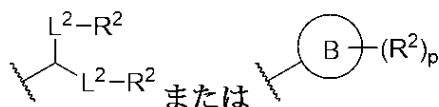
各 R^1 は、独立して、 H または任意に置換されたアルキルであり；または任意に 2 つの R^1 は、介在原子と一緒に接続されて任意に置換された単環式シクロアルキルまたは任意に置換された単環式ヘテロシクリルを形成し；または任意に 3 つの R^1 は、介在原子と一緒に接続されて任意に置換された二環式シクロアルキルまたは任意に置換された二環式ヘテロシクリルを形成し；

n は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 であり；

m は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 であり；

A は、式：

【化 1 5 8】



のものであり；

L^2 の各例は、独立して、結合または任意に置換された C_{1-6} アルキレンであり、任意に置換された C_{1-6} アルキレンの 1 つのメチレン単位は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^N)-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^N)-$ 、 $-\text{NR}^N\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^N)-$ 、 $-\text{NR}^N\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、または $-\text{NR}^N\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^N)-$ で任意に置き換えられており；

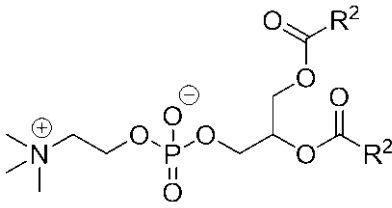
R^2 の各例は、独立して、任意に置換された C_{1-30} アルキル、任意に置換された C_{1-30} アルケニル、または任意に置換された C_{1-30} アルキニルであり；任意に R^2 の 1 つ以上のメチレン単位は、独立して、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクリレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、 $-\text{N}(\text{R}^N)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^N)-$ 、 $-\text{NR}^N\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^N\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^N)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^N)-$ 、 $-\text{NR}^N\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$ 、 $-\text{SC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^N)-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^N)\text{N}(\text{R}^N)-$ 、 $-\text{NR}^N\text{C}(=\text{NR}^N)-$ 、 $-\text{NR}^N\text{C}(=\text{NR}^N)\text{N}(\text{R}^N)-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^N)-$ 、 $-\text{NR}^N\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NR}^N\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^N)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^N)\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^N)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^N)\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^N)-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{N}(\text{R}^N)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^N)\text{S}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^N)\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^N)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^N)\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^N)-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^N)-$ 、または $-\text{N}(\text{R}^N)\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$ で置き換えられており；

R^N の各例は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、または窒素保護基であり；

環 B は、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；

p は、1 または 2 であり；

但し、化合物は、式：
【化 1 5 9】



10

(式中、 R^2 の各例は、独立して、非置換アルキル、非置換アルケニル、または非置換アルキニルである) のものではない) である。

【0 1 7 2】

いくつかの実施形態では、リン脂質は、1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (DSPC)、1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (DOPE)、1, 2-ジリノレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (D LPC)、1, 2-ジミリストイル-sn-グリセロ-ホスホコリン (DMPC)、1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (DOPC)、1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (DPPC)、1, 2-ジウンデカノイル-sn-グリセロ-ホスホコリン (DUPC)、1-パルミトイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (POPC)、1, 2-ジオクタデセニル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (18:0 Diether PC)、1-オレオイル-2-コレステリルヘミスクシノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (OChems PC)、1-ヘキサデシル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (C16 Lyso PC)、1, 2-ジリノレノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1, 2-ジアラキドノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1, 2-ジドコサヘキサエノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1, 2-ジフィタノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (ME 16.0 PE)、1, 2-ジフィタノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (4ME 16:0 PC)、1, 2-ジフィタノイル-sn-グリセロ-3-ホスホ- (1'-rac-グリセロール) (ナトリウム塩) (4ME 16:0 PG)、1, 2-ジフィタノイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-L-セリン (ナトリウム塩) (4ME 16:0 PS)、1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジリノレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジリノレノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジアラキドノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジドコサヘキサエノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-rac- (1-グリセロール) ナトリウム塩 (DOPG)、及びスフィンゴミエリンから選択される。

20

30

40

【0 1 7 3】

いくつかの実施形態では、リン脂質は、DSPC、DOPE、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、リン脂質は、DSPCである。いくつかの実施形態では、リン脂質は、DOPEである。いくつかの実施形態では、リン脂質は、4ME 16:0 PE、4ME 16:0 PC、4ME 16:0 PG、4ME 16:0 PS、またはそれらの組み合わせである。

【0 1 7 4】

いくつかの実施形態では、リン脂質は、N-ラウロイル-D-エリスロースフィンガニルホスホリルコリンである。

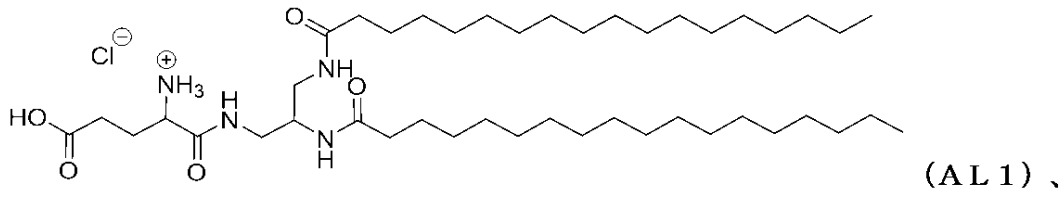
【0 1 7 5】

代替的脂質

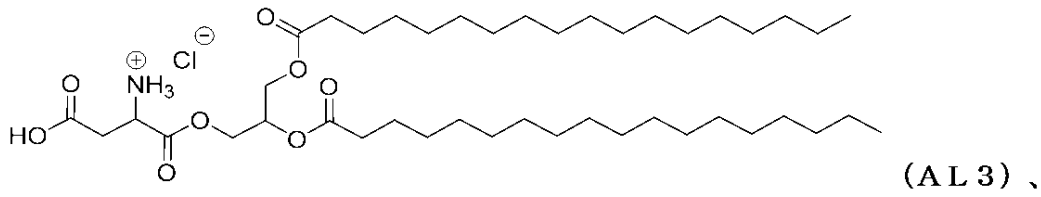
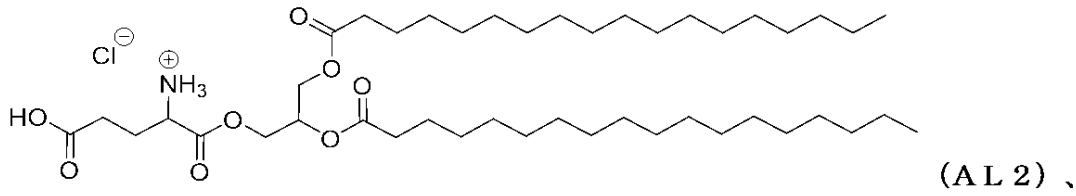
50

所定の実施形態では、代替的脂質は、リン脂質の代わりに使用される。そのような代替的脂質の非限定的な例には、以下が含まれる：

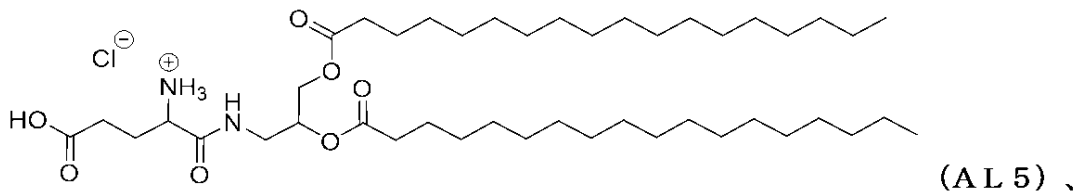
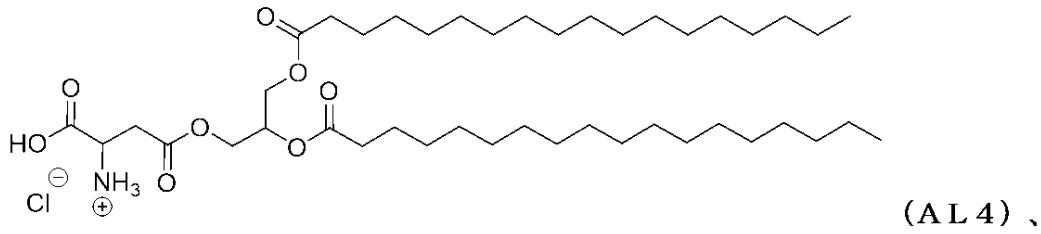
【化 1 6 0 - 1】



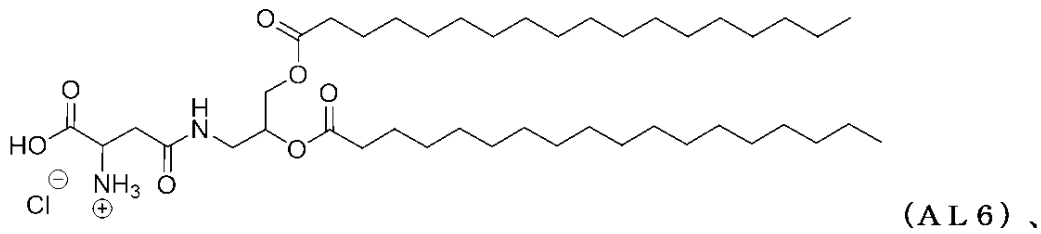
10



20



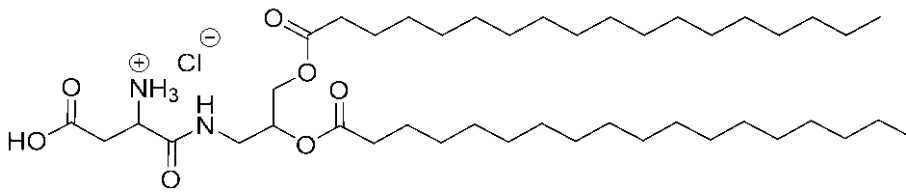
30



40

及び

【化 1 6 0 - 2】



(AL 7)。

【0 1 7 6】

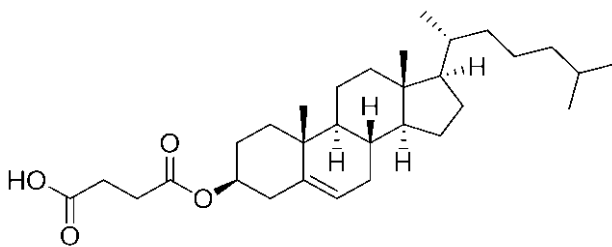
構造脂質

LNPコアには、1つ以上の構造脂質が含まれ得る。脂質ナノ粒子における構造脂質の組み込みは、粒子における他の脂質の凝集の軽減を補助し得る。構造脂質は、コレステロール、フェコステロール、シトステロール、エルゴステロール、カンペステロール、スチグマステロール、ブラシカステロール、トマチジン、トマチン、ウルソル酸、アルファートコフェロール、ホパノイド、フィトステロール、ステロイド、及びそれらの混合物を含むがこれらに限定されない群から選択され得る。いくつかの実施形態では、構造脂質は、ステロールである。本明細書で定義される場合、「ステロール」は、ステロイドアルコールからなるステロイドの副次群である。

【0 1 7 7】

いくつかの実施形態では、構造脂質は、アルファートコフェロールである。所定の実施形態では、構造脂質は、ステロイドである。所定の実施形態では、構造脂質は、コレステロールである。所定の実施形態では、構造脂質は、コレステロールのアナログである。いくつかの実施形態では、構造脂質は、 β -シトステロールである。所定の実施形態では、構造脂質は、コレステリルヘミスクシネートである。コレステリルヘミスクシネートは、以下の構造：

【化 1 6 1】



を有する。

【0 1 7 8】

いくつかの実施形態では、LNPは、約20mol%～約60mol%、約30mol%～約50mol%、または約35mol%～約40mol%の構造脂質を含む。いくつかの実施形態では、LNPは、約35mol%の構造脂質を含む。いくつかの実施形態では、LNPは、約40mol%構造脂質を含む。

【0 1 7 9】

PEG及びPEG修飾された脂質

LNPコアには、PEG修飾された脂質等、ポリエチレングリコール（PEG）を含む1つ以上の分子が含まれ得る。そのような種は、代替的に、PEG化脂質と称され得る。PEG-脂質は、ポリエチレングリコールで修飾された脂質である。PEG-脂質は、PEG修飾されたホスファチジルエタノールアミン、PEG修飾されたホスファチジン酸、PEG修飾されたセラミド、PEG修飾されたジアシルグリセロール、PEG修飾されたジアシルグリセロール、PEG修飾されたジアルキルグリセロール、及びそれらの混合物

10

20

30

40

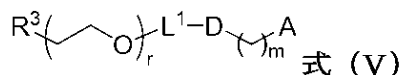
50

を含む非限定的な群から選択され得る。

【0180】

いくつかの実施形態では、PEG脂質は、式(V)の化合物：

【化162】



またはその塩（式中、

R^3 は、 ---OR^0 であり；

R^0 は、水素、任意に置換されたアルキル、または酸素保護基であり；

r は、1～100（両端を含む）の整数であり；

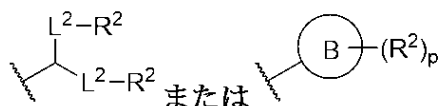
L^1 は、任意に置換された C_{1-10} アルキレンであり、任意に置換された C_{1-10} アルキレンの少なくとも1つのメチレンは、独立して、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクリレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、 ---O--- 、 $\text{---N(R}^N\text{)---}$ 、 ---S--- 、 ---C(O)--- 、 $\text{---C(O)N(R}^N\text{)---}$ 、 $\text{---NR}^N\text{C(O)---}$ 、 ---C(O)O--- 、 ---OC(O)--- 、 ---OC(O)O--- 、 $\text{---OC(O)N(R}^N\text{)---}$ 、 $\text{---NR}^N\text{C(O)O---}$ 、または $\text{---NR}^N\text{C(O)N(R}^N\text{)---}$ で置き換えられており；

D は、クリックケミストリーによって得られる部位または生理的条件下で切断可能な部位であり；

m は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり；

A は、式：

【化163】



のものであり；

L^2 の各例は、独立して、結合または任意に置換された C_{1-6} アルキレンであり、任意に置換された C_{1-6} アルキレンの1つのメチレン単位は、 ---O--- 、 $\text{---N(R}^N\text{)---}$ 、 ---S--- 、 ---C(O)--- 、 $\text{---C(O)N(R}^N\text{)---}$ 、 $\text{---NR}^N\text{C(O)---}$ 、 ---C(O)O--- 、 ---OC(O)--- 、 ---OC(O)O--- 、 $\text{---OC(O)N(R}^N\text{)---}$ 、 $\text{---NR}^N\text{C(O)O---}$ 、または $\text{---NR}^N\text{C(O)N(R}^N\text{)---}$ で任意に置き換えられており；

R^2 の各例は、独立して、任意に置換された C_{1-30} アルキル、任意に置換された C_{1-30} アルケニル、または任意に置換された C_{1-30} アルキニルであり；任意に R^2 の1つ以上のメチレン単位は、独立して、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクリレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、 $\text{---N(R}^N\text{)---}$ 、 ---O--- 、 ---S--- 、 ---C(O)--- 、 $\text{---C(O)N(R}^N\text{)---}$ 、 $\text{---NR}^N\text{C(O)---}$ 、 $\text{---NR}^N\text{C(O)N(R}^N\text{)---}$ 、 ---C(O)O--- 、 ---OC(O)--- 、 ---OC(O)O--- 、 $\text{---OC(O)N(R}^N\text{)---}$ 、 $\text{---NR}^N\text{C(O)O---}$ 、 ---C(O)S--- 、 ---SC(O)--- 、 $\text{---C(=NR}^N\text{)---}$ 、 $\text{---C(=NR}^N\text{)N(R}^N\text{)---}$ 、 $\text{---NR}^N\text{C(=NR}^N\text{)---}$ 、 $\text{---NR}^N\text{C(=NR}^N\text{)N(R}^N\text{)---}$ 、 ---C(S)--- 、 $\text{---C(S)N(R}^N\text{)---}$ 、 $\text{---NR}^N\text{C(S)---}$ 、 $\text{---NR}^N\text{C(S)N(R}^N\text{)---}$ 、 ---S(O)--- 、 ---OS(O)--- 、 ---S(O)O--- 、 ---OS(O)O--- 、 $\text{---OS(O)}_2\text{---}$ 、 $\text{---S(O)}_2\text{O---}$ 、 $\text{---OS(O)}_2\text{O---}$ 、 $\text{---N(R}^N\text{)S(O)---}$ 、 $\text{---S(O)N(R}^N\text{)---}$ 、 $\text{---N(R}^N\text{)S(O)N(R}^N\text{)---}$ 、 $\text{---OS(O)N(R}^N\text{)---}$ 、 $\text{---N(R}^N\text{)S(O)O---}$ 、 ---S(O)

2-、-N(R^N)S(O)₂-、-S(O)₂N(R^N)-、-N(R^N)S(O)₂N(R^N)-、-OS(O)₂N(R^N)-、または-N(R^N)S(O)₂O-で置き換えられており；

R^Nの各例は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、または窒素保護基であり；

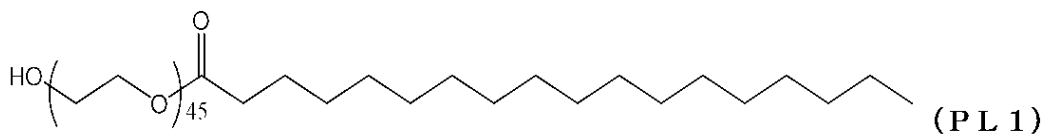
環Bは、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；

pは、1または2である）である。

【0181】

いくつかの実施形態では、PEG脂質は、PEG-c-DOMG、PEG-DMG、PEG-DLPE、PEG-DMPE、PEG-DPPC、またはPEG-DSPEである。いくつかの実施形態では、PEG脂質は、PEG-DMGである。いくつかの実施形態では、PEG脂質は、PEG-DMG 2kである。いくつかの実施形態では、PEG脂質は、構造：

【化164】

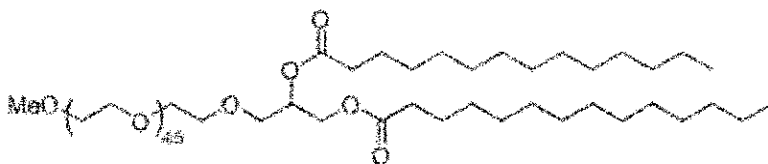


を有する。

【0182】

DMG-PEG 2kは、以下の構造：

【化165】



を有する。

【0183】

いくつかの実施形態では、PEG修飾された脂質は、PEG-DMGの修飾された形態である。

【0184】

一実施形態では、PEG-脂質は、国際公開番号WO2012099755（その内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載のPEG化脂質であり得る。

【0185】

本明細書に記載のPEG-脂質のいずれかは、PEG鎖上で1つ以上のヒドロキシル基を含むように（OH-PEG-脂質）または脂質上で1つ以上のヒドロキシル基を含むように（PEG-脂質-OH）修飾され得る。いくつかの実施形態では、PEG-脂質は、OH-PEG-脂質である。いくつかの実施形態では、OH-PEG-脂質は、PEG鎖の末端でヒドロキシル基を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のPEG-脂質は、PEG鎖上で1つ以上のアルキル基を含むように修飾され得る（アルキル-PEG-脂質）。いくつかの実施形態では、アルキル-PEG-脂質は、メトキシ-PEG-脂質である。

【0186】

いくつかの実施形態では、LNPは、約0.1mol%～約5.0mol%、約0.5

10

20

30

40

50

mol%～約5.0mol%、約1.0mol%～約5.0mol%、約1.0mol%～約2.5mol%、約0.5mol%～約2.0mol%、または約1.0mol%～約1.5mol%のPEG-脂質を含む。いくつかの実施形態では、LNPは、約1.5mol%または約3.0mol%のPEG-脂質を含む。

【0187】

本明細書で提供されるLNPの一部は、ゼロまたは低いレベルのPEG-脂質を含む。いくつかのLNPは、0.5mol%未満のPEG-脂質を含む。

【0188】

いくつかの実施形態では、PEGは、安定化剤として使用される。いくつかの実施形態では、PEG安定化剤は、PEG-脂質である。いくつかの実施形態では、LNPは、0.5mol%未満のPEG安定化剤を含む。

【0189】

ペイロード分子

本開示の脂質ナノ粒子組成物は、多様な異なるペイロードを細胞に送達するために使用され得る。ペイロードは、そのような細胞において治療的または予防的効果を媒介する（例えば、直接的に媒介するまたはバイスタンダー効果を介する）ことが可能な治療的または予防的薬剤であり得る。典型的には、組成物によって送達されるペイロードは、核酸であるが、非核酸剤、例えば、小分子、化学療法薬、ペプチド、ポリペプチド及び他の生物学的分子も本開示に包含される。送達され得る核酸には、DNAベースの分子（すなわち、デオキシリボヌクレオチドを含む）及びRNAベースの分子（すなわち、リボヌクレオチドを含む）が含まれる。さらに、核酸は、分子の天然に存在する形態または分子の化学的に修飾された形態（例えば、1つ以上の修飾されたヌクレオチドを含む）であり得る。

【0190】

一実施形態では、治療剤または予防剤は、タンパク質発現を向上させる（すなわち、増加させる、刺激する、上方制御する）薬剤である。タンパク質発現を向上させるために使用され得る治療的または予防的薬剤のタイプの非限定的な例には、RNA、mRNA、dsRNA、CRISPR/Cas9技術、ssDNA及びDNA（例えば、発現ベクター）が含まれる。

【0191】

一実施形態では、治療的または予防的薬剤は、タンパク質発現を低減する（すなわち、減少させる、阻害する、下方制御する）薬剤である。タンパク質発現を低減するために使用され得る治療剤または予防剤のタイプの非限定的な例には、マイクロRNA結合部位（複数可）（miR結合部位）を組み込んでいるmRNA、マイクロRNA（miRNA）、アンタゴミール、小（短）干渉RNA（siRNA）（ショートマー及びダイサー基質RNAを含む）、RNA干渉（RNAi）分子、アンチセンスRNA、リボザイム、小ヘアピンRNA（shRNA）、ロック核酸（LNA）及びCRISPR/Cas9技術が含まれる。

【0192】

一実施形態では、治療剤または予防剤は、ペプチド治療剤である。一実施形態では、治療剤または予防剤は、ポリペプチド治療剤である。いくつかの実施形態では、治療的または予防的薬剤は、分泌タンパク質；膜結合タンパク質；もしくは細胞内タンパク質、またはそのペプチド、ポリペプチドもしくは生物学的に活性な断片をコードするmRNAを含む。

【0193】

いくつかの実施形態では、ペイロードの少なくとも約50%、少なくとも約75%、少なくとも約90%、または少なくとも約95%は、脂質ナノ粒子内に封入される。いくつかの実施形態では、ペイロードの約50%～約99%、約65%～約99%、約75%～約95%、または約80%～約95%は、脂質ナノ粒子内に封入される。

【0194】

細胞

LNPは、ペイロード分子を細胞の集団に送達するため使用され得る。いくつかの実施形態では、LNPは、細胞の集団と接触させられる。いくつかの実施形態では、細胞集団の約10%以上、15%以上、20%以上、または30%以上は、LNPが細胞集団と接触させられた場合、LNPを蓄積している。いくつかの実施形態では、細胞集団の約1%~約75%、約5%~約50%、約10%~約40%、または約15%~約25%は、LNPが細胞集団と接触させられた場合、LNPを蓄積している。

【0195】

いくつかの実施形態では、細胞の集団における細胞の約5%以上、約10%以上、または約20%以上は、LNPが細胞の集団と接触させられた場合、ペイロードを発現する。いくつかの実施形態では、細胞の集団における細胞の約0.5%~約50%、約1%~約40%、約3%~約20%、または約5%~約15%は、LNPが細胞の集団と接触させられた場合、ペイロードを発現する。

【0196】

いくつかの実施形態では、細胞集団は、上皮細胞集団である。いくつかの実施形態では、細胞集団は、呼吸器上皮細胞集団である。いくつかの実施形態では、呼吸器上皮細胞集団は、肺細胞集団である。いくつかの実施形態では、呼吸器上皮細胞集団は、鼻細胞集団である。いくつかの実施形態では、呼吸器上皮細胞集団は、肺胞上皮細胞集団である。いくつかの実施形態では、呼吸器上皮細胞集団は、気管支上皮細胞集団である。いくつかの実施形態では、呼吸器上皮細胞集団は、HBE集団である。いくつかの実施形態では、細胞集団は、HeLa集団である。

【0197】

医薬組成物及び製剤

本開示は、本明細書に記載のLNPのいずれかを含む医薬組成物及び製剤を提供する。

【0198】

医薬組成物または製剤は、1つ以上の追加の活性物質、例えば、治療的及び／または予防的に活性な物質を任意に含み得る。本開示の医薬組成物または製剤は、無菌及び／またはパイロジェン非含有であり得る。薬学的製剤の製剤化及び／または製造における一般的考慮事項は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に見られ得る。いくつかの実施形態では、組成物は、ヒト、ヒト患者または対象に投与される。本開示の目的のため、語句「活性成分」は通常、本明細書に記載されるように送達されるポリヌクレオチドまたはポリペプチドペイロードを含むナノ粒子を指す。

【0199】

本明細書に記載の製剤及び医薬組成物は、薬理学の分野において知られているまたは後に開発される任意の方法によって調製され得る。通常、そのような調製方法には、ナノ粒子を添加剤及び／または1つ以上の他の付随成分と関連付けさせる工程、及び次いで、必要なまたは所望の場合、生成物を所望の単一または複数用量単位に分割、成形、及び／または包装する工程が含まれる。

【0200】

本開示による医薬組成物または製剤は、バルクで、単一単位用量として、及び／または複数の単一単位用量として調製、包装、及び／または販売され得る。本明細書で 사용되는場合、「単位用量」は、既定量の活性成分を含む医薬組成物の個別の量を指す。活性成分の量は通常、対象に投与されるであろう活性成分の投薬量、及び／または、例えば、そのような投薬量の2分の1または3分の1等の、そのような投薬量の好都合な分数に等しい。

【0201】

本開示による医薬組成物における活性成分、薬学的に許容可能な添加剤、及び／または任意の追加の成分の相対量は、処置される対象の同一性、サイズ、及び／または状態に応じて及びさらに組成物が投与される経路に応じて様々であり得る。

【0202】

本明細書で提供される医薬組成物及び製剤の記載は主に、ヒトへの投与に好適な医薬組成物及び製剤に向けられているが、そのような組成物は通常、任意の他の動物、例えば、非ヒト動物、例えば、非ヒト哺乳動物への投与に好適であることが当業者によって理解されるであろう。

【0203】

薬学的に許容可能な添加剤には、本明細書で使用される場合、所望の特定の投薬形態に好適であるあらゆる溶媒、分散媒体、または他の液体ビヒクル、分散または懸濁助剤、希釈剤、顆粒化及び／または分散剤、表面活性剤、等張剤、増粘または乳化剤、防腐剤、結合剤、滑沢剤または油、着色、甘味または香味剤、安定化剤、抗酸化剤、抗菌または抗真菌剤、オスモル濃度調整剤、pH調整剤、緩衝液、キレート剤、抗凍結剤、及び／または増量剤が含まれるがこれらに限定されない。医薬組成物を製剤化するための様々な添加剤及び組成物を調製するための技術は、当該技術分野で知られている（The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006 (その全体が参照により本明細書に組み込まれる)を参照されたい)。

【0204】

例示的な希釈剤には、炭酸カルシウムまたはナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール等、及び／またはそれらの組み合わせが含まれるがこれらに限定されない。

【0205】

例示的な顆粒化及び／または分散剤には、デンプン、アルファ化デンプン、または微結晶性デンプン、アルギン酸、グアーガム、寒天、ポリ（ビニルピロリドン）、（ポビドン）、架橋ポリ（ビニルピロリドン）（クロスポビドン）、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロース）、マグネシウムアルミニウムシリケート（VEEGUM（登録商標））、ラウリル硫酸ナトリウム等、及び／またはそれらの組み合わせが含まれるがこれらに限定されない。

【0206】

例示的な表面活性剤及び／または乳化剤には、天然乳化剤（例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドラックス、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックス、及びレシチン）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン [TWEEN（登録商標）80]、モノパルミチン酸ソルビタン [SPAN（登録商標）40]、モノオレイン酸グリセリル、ポリオキシエチレンエステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えば、CREMOPHOR（登録商標））、ポリオキシエチレンエーテル（例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル [BRIJ（登録商標）30]）、PLUORINC（登録商標）F68、POLOXAMER（登録商標）188等及び／またはそれらの組み合わせが含まれるがこれらに限定されない。

【0207】

例示的な結合剤には、デンプン、ゼラチン、糖類（例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖液、ラクトース、ラクチトール、マンニトール）、アミノ酸（例えば、グリシン）、天然及び合成ガム（例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム）、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等、及びそれらの組み合わせが含まれるがこれらに限定されない。

【0208】

酸化は、mRNAのための、特に液体mRNA製剤のための潜在的分解経路である。酸化を予防するために、抗酸化剤が製剤に添加され得る。例示的な抗酸化剤には、アルファ

10

20

30

40

50

トコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ベンジルアルコール、ブチル化ヒドロキシアニソール、m-クレゾール、メチオニン、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸ナトリウムまたはカリウム、プロピオン酸、プロピルガレート、アスコルビン酸ナトリウム等、及びそれらの組み合わせが含まれるがこれらに限定されない。

【0209】

例示的なキレート剤には、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、クエン酸一水和物、エデト酸二ナトリウム、フマル酸、リンゴ酸、リン酸、エデト酸ナトリウム、酒石酸、エデト酸三ナトリウム等、及びそれらの組み合わせが含まれるがこれらに限定されない。

【0210】

例示的な抗菌または抗真菌剤には、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウムまたはナトリウム、ソルビン酸カリウムまたはナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ソルビン酸等、及びそれらの組み合わせが含まれるがこれらに限定されない。

【0211】

例示的な防腐剤には、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ベータ-カロテン、クエン酸、アスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシアニソール、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（SLES）等、及びそれらの組み合わせが含まれるがこれらに限定されない。

【0212】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド溶液のpHは、安定性を改善するためにpH5～pH8で維持される。pHをコントロールするための例示的な緩衝液には、リン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、コハク酸ナトリウム、ヒスチジン（またはヒスチジン-HCl）、リンゴ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム等、及び／またはそれらの組み合わせが含まれ得るがこれらに限定されない。

【0213】

例示的な滑沢剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、水素化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムまたはマグネシウム等、及びそれらの組み合わせが含まれるがこれらに限定されない。

【0214】

本明細書に記載の医薬組成物は、凍結中に本明細書に記載のポリヌクレオチドを安定化するために抗凍結剤を含有し得る。例示的な抗凍結剤には、マンニトール、スクロース、トレハロース、ラクトース、グリセロール、デキストロース等、及びそれらの組み合わせが含まれるがこれらに限定されない。

【0215】

本明細書に記載の医薬組成物は、凍結乾燥したポリヌクレオチド製剤に増量剤を含有して、「薬学的にエレガントな」ケーキを生成し、長期（例えば、36ヶ月）保存中に凍結乾燥したポリヌクレオチドを安定化し得る。本開示の例示的な増量剤には、スクロース、トレハロース、マンニトール、グリシン、ラクトース、ラフィノース、及びそれらの組み合わせが含まれ得るがこれらに限定されない。

【0216】

組成物は、液体形態または固体形態であり得る。いくつかの実施形態では、組成物または製剤は、液体形態である。いくつかの実施形態では、組成物は、吸入に好適である。組成物は、肺管に投与され得る。エアロゾル化薬学的製剤は、好ましくは多数の市販のデバイスを使用して、肺に送達され得る。

【0217】

組成物は、好適な方法、例えば、鼻腔内点滴、気管内注入、及び気管内注射によって気道に投与され得る。いくつかの実施形態では、組成物またはナノ粒子は、鼻腔内、気管支

10

20

30

40

50

内、または肺投与によって投与される。例えば、組成物及びナノ粒子は、ネブライザーまたは吸入具によって投与される。

【0218】

いくつかの実施形態では、組成物は、エアロゾル化薬学的製剤の吸入によって肺に送達される。吸入は、対象の鼻及び／または口を介して行われ得る。投与は、吸入しながらの製剤の自己投与によって、または人工呼吸器を付けている対象への人工呼吸器を介する製剤の投与によって行われ得る。肺に製剤を送達するための例示的なデバイスには、乾燥粉末吸入具、加圧計量用量吸入具、ネブライザー、及び電気流体力学的エアロゾルデバイスが含まれるがこれらに限定されない。

【0219】

液体製剤は、加圧計量用量吸入具（pMDI）を使用して患者の肺に投与され得る。pMDIには通常、少なくとも2つの構成要素：液体製剤が1つ以上の推進剤と組み合わせて加圧下で保持されるキャニスター、及びキャニスターを保持し、作動させるために使用される容器が含まれる。キャニスターは、製剤の単一または複数の用量を含有し得る。キャニスターには、バルブ、典型的には計量バルブが含まれ得、そこからキャニスターの含有物が排出され得る。エアロゾル化薬物は、力をキャニスターに適用してそれを容器に押し、それによりバルブを開き、薬物粒子を容器出口を介してバルブから運ばせることによってpMDIから分配される。キャニスターからの排出により、液体製剤は噴霧化され、エアロゾルを形成する。pMDIは、典型的には、1つ以上の推進剤を用いてキャニスターの含有物を加圧し、容器出口から液体製剤を推進させ、エアロゾルを形成する。任意の好適な推進剤が利用され得る。推進剤は、多様な形態を取り得る。例えば、推進剤は、圧縮ガスまたは液化ガスであり得る。

【0220】

液体製剤はまた、ネブライザーを使用して投与され得る。ネブライザーは、好ましくは、5ミクロンの空気動学的中央粒子径未満の直径を有し、下気道に吸入され得る小さな液滴のミストまたは群に液体製剤を変換する液体エアロゾル生成器である。このプロセスは、噴霧化と呼ばれる。液滴は、エアロゾル群が吸入された場合、1つ以上の活性剤を鼻、上気道または深部肺に運ぶ。空気式（ジェット）ネブライザー及び電気機械的ネブライザーを含むがこれらに限定されないネブライザーの任意のタイプが製剤を患者に投与するために使用され得る。圧縮（ジェット）ネブライザーは、液体製剤の噴霧化のための駆動力としての加圧ガス供給物を使用する。圧縮ガスは、周囲の液体製剤を取り込み、それを薄い膜またはフィラメントに剪断する低圧力を生成するためにノズルまたはジェットを介して送達される。膜またはフィラメントは、不安定であり、小さな液滴に分解し、これは、圧縮ガス流によって吸気に運ばれる。液滴ブルームに挿入されたバッフルは、より大きな液滴を排除し、それらをバルク液体リザーバに戻す。電気機械的ネブライザーは、液体製剤を噴霧化するために電氣的に生成された機械力を使用する。例えば、超音波周波数で液体製剤を振動させることによって、または薄い膜における小さな穴を介してバルク液体を押し進めることによって、電気機械的駆動力が適用され得る。力は、薄い液体膜またはフィラメント流を生成し、これは、小さな液滴に分解してゆっくり動くエアロゾル流を形成し、これは、吸気流に取り込まれ得る。液体製剤はまた、電気流体力学的（EHD）エアロゾルデバイスを使用して投与され得る。EHDエアロゾルデバイスは、電気エネルギーを使用して液体薬物溶液または懸濁液をエアロゾル化する。

【0221】

乾燥粉末吸入具（DPI）は、典型的には、後に対象によって吸入され得る容器内の乾燥粉末の群を生成するためにガスの破裂等のメカニズムを使用する。DPIでは、投与される用量は、非加圧乾燥粉末の形態で保存され、吸入具の作動により、粉末の粒子は、対象によって吸入される。いくつかの場合では、圧縮ガス（すなわち、推進剤）は、加圧計量用量吸入具（pMDI）と同様に、粉末を分配するために用られ得る。いくつかの場合では、DPIは呼吸で作動し得、これは、エアロゾルが吸気に対して正確な反応で生成されることを意味する。典型的には、乾燥粉末吸入具は、咳の誘発を回避するために吸入当

10

20

30

40

50

たり数十ミリグラム未満の用量で投与する。D P Iの例には、T u r b o h a l e r（登録商標）吸入具（A s t r a z e n e c a, W i l m i n g t o n, D e l.）、C l i c k h a l e r（登録商標）吸入具（I n n o v a t a, R u d d i n g t o n, N o t t i n g h a m, U K L）、D i s k u s（登録商標）吸入具（G l a x o, G r e e n f o r d, M i d d l e s e x, U K）、E a s y H a l e r（登録商標）（O r i o n, E x p o o, F I）、E x u b e r a（登録商標）吸入具（P f i z e r, N e w Y o r k, N. Y.）、Q d o s e（登録商標）吸入具（M i c r o d o s e, M o n m o u t h J u n c t i o n, N. J.）、及びS p i r o s（登録商標）吸入具（D u r a, S a n D i e g o, C a l i f.）が含まれる。

【0222】

10

医薬組成物は、いくつかの実施形態では、1つ以上の症状の軽減によって測定される場合、例えば、欠損タンパク質を補充するまたは置き換えるためにまたは望ましくないタンパク質の発現を低減するために正常な遺伝子産物の発現のおかげで、所望の生物学的効果、例えば、治療的または予防的効果を引き起こすために有効な量で投与される。製剤は、ペイロードを送達するために、例えば、呼吸器及び非呼吸器上皮細胞の頂端膜にL N Pを送達するために有効な量で投与され得る。

【0223】

使用方法

脂質アミン化合物は、ペイロードが搭載され、細胞、例えば、患者における細胞に疾患の処置のために投与され得る脂質ナノ粒子組成物を調製するために使用され得る。したがって、本明細書では、例えば、細胞を本明細書に開示される脂質ナノ粒子組成物と接触させることによってペイロードを細胞に送達する方法が提供される。

20

【0224】

いくつかの実施形態では、細胞は、上皮細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、気道上皮細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、呼吸器上皮細胞である。呼吸器上皮細胞は、例えば、肺細胞、鼻細胞、肺胞上皮細胞、または気管支上皮細胞であり得る。いくつかの実施形態では、細胞は、H B E細胞またはH e L a集団である。いくつかの実施形態では、細胞は、患者におけるものである。

【0225】

いくつかの実施形態では、ペイロードは、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドである。ポリヌクレオチドには、リボ核酸（R N A）、デオキシリボ核酸（D N A）、トレオース核酸（T N A）、グリコール核酸（G N A）、ペプチド核酸（P N A）、ロック核酸（ β -D-リボ構成を有するL N A、 α -L-リボ構成を有する α -L N A（L N Aのジアステレオマー）、2'-アミノ官能化を有する2'-アミノ-L N A、及び2'-アミノ官能化を有する2'-アミノ- α -L N Aを含むL N A）、エチレン核酸（E N A）、シクロヘキセニル核酸（C e N A）またはそれらのハイブリッドもしくは組み合わせが含まれるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、m R N A、r R N A、またはt R N Aである。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、m R N Aである。

30

【0226】

脂質ナノ粒子組成物は、鼻腔内、気管支内、または肺投与によって患者に投与され得る。例えば、組成物及びナノ粒子は、ネブライザーまたは吸入具によって投与され得る。

40

【0227】

当業者によって理解されるように、本明細書に開示される脂質アミンは、追加の用途を有する。例えば、脂質アミンは、炎症性疾患を処置するために使用され得る。脂質アミンはまた、抗菌剤として使用され得る。

【0228】

キット及びデバイス

本開示は、本開示の請求されるナノ粒子を好都合に及び／または有効に使用するための多様なキットを提供する。典型的には、キットは、使用者が対象（複数可）の複数の処置

50

を実施すること及び／または複数の実験を実施することを可能とするために十分な量及び／または数の成分を含むであろう。

【0229】

一態様では、本開示は、本開示のナノ粒子を含むキットを提供する。

【0230】

キットは、包装及び指示書及び／または製剤組成物を形成するための送達剤をさらに含み得る。送達剤は、生理食塩水、緩衝液、リポイドまたは本明細書に開示される任意の送達剤を含み得る。一実施形態では、そのようなキットは、投与デバイス、例えば、ネブライザーまたは吸入具をさらに含む。

【0231】

LNPを調製するプロセス

本開示はまた、脂質ナノ粒子組成物を調製するプロセスであって、本明細書に開示される脂質ナノ粒子コアを本明細書に開示される脂質アミンと接触させることを含む、プロセスを提供する。

【0232】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子組成物を調製するプロセスは、

(a) 核酸ペイロードを、

(1) イオン化可能な脂質、

(2) リン脂質、

(3) 構造脂質、及び

(4) 任意にPEG-脂質

を含む脂質溶液と混合し、充填された脂質ナノ粒子 (fLNP) コアをもたらすこと；及び

(c) fLNPコアを脂質アミンと接触させること
を含む。

【0233】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子を調製するプロセスは、

(a)

(1) イオン化可能な脂質、

(2) リン脂質、

(3) 構造脂質、及び

(4) 任意にPEG-脂質

を含む脂質溶液を混合し、空の脂質ナノ粒子 (eLNP) コアをもたらすこと；

(b) eLNPコアを核酸ペイロードと接触させ、fLNPを形成すること；及び

(c) fLNPコアを脂質アミンと接触させること

を含む。

【0234】

いくつかの実施形態では、混合は、水性緩衝溶液をさらに含む。いくつかの実施形態では、水性緩衝溶液は、約3.5～約4.5のpHを有する。さらなる実施形態では、水性緩衝溶液は、約4のpHを有する。いくつかの実施形態では、水性緩衝溶液は、約4.6～約6.5のpHを有する。いくつかの実施形態では、水性緩衝溶液は、約5のpHを有する。

【0235】

いくつかの実施形態では、水性緩衝溶液は、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、またはトリス緩衝液を含み得る。いくつかの実施形態では、水性緩衝溶液は、酢酸緩衝液またはクエン酸緩衝液を含む。さらなる実施形態では、水性緩衝溶液は、酢酸緩衝液、例えば、酢酸ナトリウム緩衝液である。

【0236】

いくつかの実施形態では、水性緩衝溶液は、約30mMを超える緩衝液濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性緩衝溶液は、約40mMを超える緩衝液濃度を有する。い

10

20

30

40

50

くつかの実施形態では、水性緩衝溶液は、約 30 mM～約 100 mM の緩衝液濃度を有する。いくつかの実施形態では、水性緩衝溶液は、約 40 mM～約 75 mM の緩衝液濃度を有する。さらなる実施形態では、水性緩衝溶液は、約 33 mM、約 37.5 mM、または約 45 mM の緩衝液濃度を有する。

【0237】

いくつかの実施形態では、水性緩衝溶液は、約 15 mM 以下、約 10 mM 以下、または約 5 mM 以下のイオン強度を有し得る。いくつかの実施形態では、水性緩衝溶液は、約 0.1 mM～約 15 mM、約 0.1 mM～約 10 mM、または約 0.1 mM～約 5 mM のイオン強度を有する。

【0238】

いくつかの実施形態では、脂質溶液は、約 5～約 100 mg/mL、約 15～約 35 mg/mL、約 20～約 30 mg/mL、または約 24 mg/mL の脂質濃度を有する。

【0239】

脂質溶液は、有機溶媒、例えば、アルコール、例えば、エタノールをさらに含み得る。有機溶媒は、体積で約 1%～約 50%、約 5%～約 40%、または約 10%～約 33% の量で存在し得る。さらなる実施形態では、溶媒は、体積で 100% エタノールまたは 95% を超えるエタノールである。

【0240】

いくつかの実施形態では、脂質溶液は、総脂質に対して約 30 mol%～約 60 mol%、約 35 mol%～約 55 mol%、または約 40 mol%～約 50 mol% のイオン化可能な脂質を含む。いくつかの実施形態では、脂質溶液は、総脂質に対して約 5 mol%～約 15 mol%、約 8 mol%～約 13 mol%、または約 10 mol%～約 12 mol% のリン脂質を含む。いくつかの実施形態では、脂質溶液は、総脂質に対して約 30 mol%～約 50 mol%、約 35 mol%～約 45 mol%、または約 37 mol%～約 42 mol% の構造脂質を含む。いくつかの実施形態では、脂質溶液は、総脂質に対して約 0.1 mol%～約 2 mol%、約 0.1 mol%～約 1 mol%、または約 0.25 mol%～約 0.75 mol% の PEG-脂質を含む。

【0241】

いくつかの実施形態では、脂質溶液は、それぞれ総脂質に対して約 40 mol%～約 50 mol% のイオン化可能な脂質；約 10 mol%～約 12 mol% のリン脂質；約 37 mol%～約 42 mol% の構造脂質；及び約 0.25 mol%～約 0.75 mol% の PEG-脂質を含む。

【0242】

いくつかの実施形態では、脂質溶液は、それぞれ総脂質に対して約 49 mol% のイオン化可能な脂質；約 11 mol%～約 12 mol% のリン脂質；約 39 mol% の構造脂質；及び約 0.5 mol% の PEG-脂質を含む。

【0243】

脂質溶液及び緩衝溶液の混合は、脂質ナノ粒子の沈殿及び本明細書に記載の空の脂質ナノ粒子組成物の調製をもたらす。沈殿は、コントロール可能な様式で脂質（エタノール中）を好適な抗溶媒（すなわち、水）に導入し、脂質粒子内に液体過飽和及び自発的沈殿を誘導するために、例えば、高エネルギーミキサー（例えば、T-ジャンクション、制約衝突噴流、マイクロ流体ミキサー、ボルテックスミキサー）を使用してエタノール滴下沈殿によって行われ得る。いくつかの実施形態では、混合は、複数口ボルテックスミキサーで行われる。いくつかの実施形態では、混合は、WO 2014/172045 に記載されているように、マイクロ流体ミキサーで行われる。混合工程は、周囲温度でまたは、例えば

10

20

30

40

50

、約 30℃未満、約 28℃未満、約 26℃未満、約 25℃未満、約 24℃未満、約 22℃未満、または約 20℃未満の温度で実施され得る。

【0244】

いくつかの実施形態では、混合は、ナノ沈殿を含む。ナノ沈殿は、ナノ粒子が、動的混合及び後続の成熟及び連続的希釈によってそれらの個々の脂質成分から自己構築される単位操作である。この単位操作には、3つの個々の工程：水性及び有機投入物の混合、ナノ粒子の成熟、及びコントロールされた滞留時間後の希釈が含まれる。これらの工程の継続的特質のため、それらは、1単位操作とみなされる。単位操作には、1つのインライン成熟工程：水性緩衝液と脂質ストック溶液との混合、コントロールされた滞留時間を介する成熟、及びナノ粒子の希釈を用いる3つの液体流の継続的なインラインの組み合わせが含まれる。ナノ沈殿自体は、水溶液とエタノールに溶解した脂質ストック溶液との連続的な高エネルギーの組み合わせを可能とするように設計された、スケールが適切なミキサー内で生じる。水溶液及び脂質ストック溶液の両方は、この操作を通して同時に混合ハードウェアに連続的に流れる。脂質を溶解したまま維持するエタノール含有量は急激に低減され、脂質はすべて互いに沈殿する。よって、粒子は、混合チャンバーにおいて自己構築される。単位操作の目的の1つは、溶液をエタノールを含まない十分に水性の緩衝液に交換すること、及びナノ粒子の標的濃度に到達させることである。これは、エタノールが完全に除去されてから、まず標的処理濃度に到達させること、次いでダイアフィルトレーションを使用すること、及び次いで（必要に応じて）最終濃縮工程によって達成され得る。

【0245】

いくつかの実施形態では、脂質アミンと接触させられる脂質ナノ粒子コアは、PEG-脂質を含む。いくつかの実施形態では、脂質アミンと接触させられる脂質ナノ粒子コアは、PEG-脂質を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、PEG-脂質は、脂質アミンとの接触前に、または脂質アミンとの接触後に脂質アミンと一緒に脂質ナノ粒子に添加される。いくつかの実施形態では、PEG-脂質は、安定化剤として使用される。

【0246】

いくつかの実施形態では、工程（b）の接触は、約3.5～約6.5のpHで行われる。いくつかの実施形態では、組み合わせることは、約5のpHで行われる。いくつかの実施形態では、空の脂質ナノ粒子組成物のpHは、空の脂質ナノ粒子組成物をペイロードと組み合わせる前に約4.5～約5.5に調整される。いくつかの実施形態では、空の脂質ナノ粒子組成物のpHは、空の脂質ナノ粒子組成物をペイロードと組み合わせる前に約5に調整される。

【0247】

核酸ペイロードは、（i）核酸、例えば、DNAまたはRNA（例えば、mRNA）、及び（ii）酸性pH、例えば、約3～約6、約4～約6、または約5～約6のpHを維持することが可能な緩衝液を含む核酸溶液として提供され得る。いくつかの実施形態では、核酸溶液のpHは、約5である。

【0248】

いくつかの実施形態では、核酸溶液の緩衝液は、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、またはトリス緩衝液である。いくつかの実施形態では、緩衝液は、酢酸緩衝液またはクエン酸緩衝液である。さらなる実施形態では、緩衝液は、酢酸緩衝液、例えば、酢酸ナトリウム緩衝液である。核酸溶液の緩衝液濃度は、約5mM～約140mMであり得る。いくつかの実施形態では、緩衝液濃度は、約20mM～約100mM、約30mM～約70mM、または約40mM～約50mMである。いくつかの実施形態では、緩衝液濃度は、約42.5mMである。

【0249】

核酸溶液には、核酸が約0.05～約5.0mg/mL、0.05～約2.0mg/mL、約0.05～約1.0mg/mL、約0.1～約0.5mg/mL、または約0.2～約0.3mg/mLの濃度で含まれ得る。いくつかの実施形態では、核酸濃度は、約0.25mg/mLである。

【0250】

高エネルギーミキサー（例えば、T-ジャンクション、制約衝突噴流、マイクロ流体ミキサー、ボルテックスミキサー）が工程（b）の接触のために使用され得る。いくつかの実施形態では、組み合わせることは、複数口ボルテックスミキサーで行われる。いくつかの実施形態では、組み合わせることは、WO2014/172045に記載されているように、マイクロ流体ミキサーで行われる。組み合わせる工程は、周囲温度でまたは、例えば、約30℃未満、約28℃未満、約26℃未満、約25℃未満、約24℃未満、約22℃未満、または約20℃未満の温度で実施され得る。

【0251】

いくつかの実施形態では、LNPコアと脂質アミンとの接触は、脂質アミンを非イオン性添加剤に溶解することを含む。いくつかの実施形態では、非イオン性添加剤は、マクロゴール15-ヒドロキシステアレート（HS15）、1,2-ジミリスチル-rac-グリセロール-3-メトキシポリエチレングリコール-2000（PEG-DMG-2K）、PL1、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン〔TWEEN（登録商標）80〕、及びd-α-トコフェロールポリエチレングリコールスクシネート（TPGS）から選択される。いくつかの実施形態では、非イオン性添加剤は、マクロゴール15-ヒドロキシステアレート（HS15）である。

【0252】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子コアと脂質アミンとの接触は、緩衝溶液に溶解した脂質アミンを含む。いくつかの実施形態では、緩衝液は、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、またはトリス緩衝液である。いくつかの実施形態では、緩衝溶液は、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）である。いくつかの実施形態では、緩衝溶液は、トリスベースの緩衝液である。いくつかの実施形態では、緩衝溶液濃度は、約5mM～約100mM、約5mM～約50mM、約10mM～約30mM、または約20mMである。

【0253】

いくつかの実施形態では、脂質アミン溶液は、約7～約8、または約7.5のpHを有する。いくつかの実施形態では、脂質アミン溶液の濃度は、約0.1～約50mg/mL、約1～約30mg/mL、約1～約10mg/mL、または約2～約3mg/mLである。

【0254】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子組成物は、搭載後及び中和前にコントロールされた滞留時間を介して成熟を受ける。いくつかの実施形態では、滞留時間は、約5～約120秒、約10～約90秒、約20～約70秒、約30～約60秒、約30秒、約45秒、または約60秒である。

【0255】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子組成物は、中和後及びカチオン性剤の添加前にコントロールされた滞留時間を介して成熟を受ける。いくつかの実施形態では、滞留時間は、約1～約30秒、約2～約20秒、約5～約15秒、約7～約12秒、または約10秒である。

【0256】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子組成物を調製するプロセスは、
組成物を希釈緩衝液で希釈すること；
組成物のpHを調整すること；
1つ以上の表面作用剤を組成物に添加すること；
組成物を濾過すること；
組成物を濃縮すること；
組成物の緩衝液を交換すること；
抗凍結剤を組成物に添加すること；及び
オスモル濃度修飾剤を組成物に添加すること
から選択される1つ以上の追加の工程をさらに含む。

【0257】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子組成物を調製するプロセスは、上で列挙された工程のうちの1、2、3、4、5、6、7つ、またはすべてをさらに含み得る。いくつかの工程は、繰り返され得る。工程は、列挙された順序で行われ得るが、そうである必要はない。工程の各々は、先行の実施された工程に起因する組成物に関する作用を指す。例えば、プロセスが1つ以上の表面作用剤を組成物に添加する工程を含む場合、そのときは表面作用剤は、先の工程に起因する組成物に添加され、先の工程は、上記で列挙された工程のいずれかであり得る。

【0258】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の工程は、組成物のpHを約7～約8のpHに調整することを含む。いくつかの実施形態では、pHは、約7.5のpHに調整される。

【0259】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の工程は、（例えば、脂質アミンに加えて）さらなる表面作用剤を充填された脂質ナノ粒子に添加することである。表面作用剤は、ナノ粒子内及び／またはその表面上に（例えば、コーティング、吸着、共有結合、または他のプロセスによって）配置され得る。表面作用剤には、PEG誘導体（例えば、PEG-DMG）、脂質アミン（例えば、ステロールアミン及び関連するもの）、陰イオン性タンパク質（例えば、ウシ血清アルブミン）、界面活性剤（例えば、陽イオン性界面活性剤、例えば、ジメチルジオクタデシルアンモニウムブロミド）、糖類または糖誘導体（例えば、シクロデキストリン）、核酸、ポリマー（例えば、ヘパリン、ポリエチレングリコール、及びポロキサマー）、粘液溶解剤（例えば、アセチルシステイン、ヨモギ、ブロメライン、パpain、クレロデンドラム、ブロムヘキシン、カルボシステイン、エブラジノン、メスナ、アンブロキシソール、ソブレロール、ドミオドール、レトステイン、ステプロニン、チオプロニン、ゲルソリン、チモシンβ4、ドルナーゼアルファ、ネルテネキシン、及びエルドステイン）、及びDNase（例えば、rhDNase）が含まれ得るがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、さらなる表面作用剤は、PEG脂質、例えば、PEG-DMGである。いくつかの実施形態では、さらなる表面作用剤は、脂質アミンと一緒に提供される。いくつかの実施形態では、さらなる表面作用剤は、脂質アミン溶液において脂質アミンと一緒に存在する。いくつかの実施形態では、さらなる表面作用剤は、約0.1～約50mg/mL、約1～約10mg/mL、または約1～約3mg/mLの濃度を有するPEG-脂質である。

【0260】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の工程は、オスモル濃度修飾剤を組成物に添加することを含む。オスモル濃度修飾剤は、塩または糖であり得る。いくつかの実施形態では、オスモル濃度修飾剤は、糖である。糖は、限定されないが、グルコース、フルクトース、ガラクトース、スクロース、ラクトース、マルトース、及びデキストロースから選択され得る。いくつかの実施形態では、オスモル濃度修飾剤は、塩である。塩は、無機塩、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、または塩化マグネシウムであり得る。いくつかの実施形態では、無機塩は、塩化ナトリウムである。いくつかの実施形態では、塩は、4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-エタンスルホン酸ナトリウム塩である。塩は、約100～約500mM、約200～約400mM、約250～約350mM、または約300mMの塩濃度を有する塩溶液として提供され得る。塩溶液のpHは、約7～約8であり得る。塩溶液は、例えば、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、またはトリス緩衝液を含む緩衝液をさらに含み得る。緩衝液濃度は、例えば、約0.1mM～約100mM、約0.5mM～約90mM、約1.0mM～約80mM、約2mM～約70mM、約3mM～約60mM、約4mM～約50mM、約5mM～約40mM、約6mM～約30mM、約7mM～約20mM、約8mM～約15mM、または約9mM～約12mMであり得る。

【0261】

抗凍結剤は、約 0.1 mM～約 100 mM、約 0.5 mM～約 90 mM、約 1.0 mM～約 80 mM、約 2 mM～約 70 mM、約 3 mM～約 60 mM、約 4 mM～約 50 mM、約 5 mM～約 40 mM、約 6 mM～約 30 mM、約 7 mM～約 20 mM、約 8 mM～約 15 mM、または約 9 mM～約 12 mM の緩衝液濃度を有する水性緩衝液を含み得る水性抗凍結剤溶液の添加によって充填されたナノ粒子組成物に添加され得る。いくつかの実施形態では、緩衝液濃度は、約 1～20 mM、約 1～約 10 mM、または約 5 mM である。いくつかの実施形態では、抗凍結剤溶液における緩衝液は、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、またはトリス緩衝液を含む。いくつかの実施形態では、緩衝液は、酢酸緩衝液またはクエン酸緩衝液である。さらなる実施形態では、緩衝液は、酢酸緩衝液、例えば、酢酸ナトリウムである。いくつかの実施形態では、抗凍結剤溶液の pH は、約 7～約 8、例えば、約 7.5 である。いくつかの実施形態では、抗凍結剤溶液は、重量で約 40%～約 90%、約 50%～約 85%、約 60%～約 80%、または約 70% のスクロースを含む。

10

【0262】

いくつかの実施形態では、プロセスには、組成物を希釈緩衝液で希釈する工程がさらに含まれる。希釈緩衝液は、約 0.1 mM～約 100 mM、約 0.5 mM～約 90 mM、約 1.0 mM～約 80 mM、約 2 mM～約 70 mM、約 3 mM～約 60 mM、約 4 mM～約 50 mM、約 5 mM～約 40 mM、約 6 mM～約 30 mM、約 7 mM～約 20 mM、約 8 mM～約 15 mM、または約 9 mM～約 12 mM の緩衝液濃度を有する水性緩衝液であり得る。いくつかの実施形態では、緩衝液濃度は、約 30 mM～約 75 mM、約 30 mM～約 60 mM、または約 30 mM～約 50 mM である。いくつかの実施形態では、希釈緩衝液は、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、またはトリス緩衝液を含む。いくつかの実施形態では、希釈緩衝液は、酢酸緩衝液またはクエン酸緩衝液を含む。さらなる実施形態では、希釈緩衝液は、酢酸緩衝液、例えば、酢酸ナトリウムである。いくつかの実施形態では、希釈緩衝液の pH は、約 3～約 7、約 3～約 6、約 3～約 5、約 4、約 5、約 5.5、または約 6 である。いくつかの実施形態では、希釈緩衝液は、空の脂質ナノ粒子組成物と核酸溶液との組み合わせ中に使用される水性緩衝液におけるものと同じ緩衝液を含む。

20

【0263】

いくつかの実施形態では、プロセスには、組成物を濾過する工程；組成物を濃縮する工程；及び組成物の緩衝液を交換する工程のうちの任意の 1 つ以上がさらに含まれる。濾過、濃縮、及び緩衝液交換工程は、タンジェンシャルフロー濾過（TFF）で達成され得る。残留有機溶媒は、濾過工程によって除去され得る。

30

【0264】

いくつかの実施形態では、緩衝液交換は、緩衝液濃度を上昇または低下させることによって、緩衝液組成を変化させることによって、または pH を変化させることによって充填された脂質ナノ粒子組成物の組成物を変化させ得る。

【0265】

いくつかの実施形態では、濃縮工程は、組成物における充填された脂質ナノ粒子の濃度を増加させ得る。

40

【0266】

いくつかの実施形態では、充填された脂質ナノ粒子組成物を調製するプロセスは、少なくとも組成物の pH を約 7～約 8（例えば、約 pH 7.5）の pH に調整する工程；及びオスモル濃度修飾剤（例えば、無機塩）を組成物に添加する工程をさらに含む。

【0267】

いくつかの実施形態では、充填された脂質ナノ粒子組成物を調製するプロセスは、少なくとも組成物の pH を約 7～約 8（例えば、約 pH 7.5）の pH に調整する工程；表面作用剤を組成物に添加する工程；及びオスモル濃度修飾剤（例えば、無機塩）を組成物に添加する工程をさらに含む。

【0268】

50

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子組成物を調製するプロセスは、

(i) 組成物の pH を約 7 ～ 約 8 の pH に調整すること；

(ii) 1 つ以上の表面作用剤を組成物に添加すること；

(iii) 組成物を濃縮すること；

(iv) 無機塩を組成物に添加すること；及び

(v) 組成物を希釈すること

をさらに含み得る。

【0269】

合成

当業者によって理解されるように、本明細書で提供される化合物（その塩及び立体異性体を含む）は、既知の有機合成技術を使用して調製され得、多数の可能な合成経路のいずれか、例えば、以下のスキームにおいて提供されるものに従って合成され得る。

10

【0270】

本明細書に記載の化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒中で行われ得る。好適な溶媒は、反応が行われる温度（例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸点までの範囲であり得る温度）で出発物質（反応物）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1 つの溶媒または複数の溶媒の混合物中に行われ得る。特定の反応工程に応じて、特定の反応工程のための好適な溶媒は、当業者によって選択され得る。

【0271】

表現「周囲温度」または「室温」または「rt」は、本明細書で使用される場合、当該技術分野で理解されており、通常、反応が行われる部屋のおおよその温度、例えば、約 20 °C ～ 約 30 °C の温度である温度、例えば、反応温度を指す。

20

【0272】

本明細書に記載の化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を伴い得る。保護及び脱保護、ならびに適切な保護基の選択のための必要性は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学は、例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999) で見られ得る。

30

【0273】

反応は、当該技術分野で知られている任意の好適な方法に従ってモニタリングされ得る。例えば、生成物形成は、分光手段、例えば、核磁気共鳴分光法（例えば、¹H または ¹³C）、赤外分光法、分光光度法（例えば、UV 可視）、質量分析によって、またはクロマトグラフィー法、例えば、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、液体クロマトグラフィー質量分析（LCMS）、または薄層クロマトグラフィー（TLC）によってモニタリングされ得る。化合物は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）及び順相シリカクロマトグラフィーを含む多様な方法によって当業者によって精製され得る。

【0274】

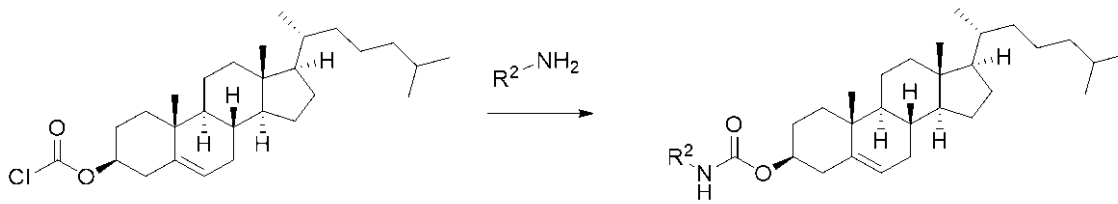
式 A 1 の化合物は、例えば、以下のスキームに示されるプロセスを使用して調製され得る：

40

【0275】

スキーム 1

【化 1 6 6】

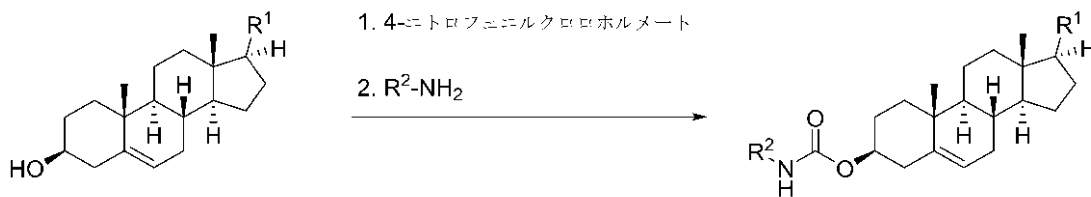


式 A 1 の化合物は、スキーム 1 に概説される合成経路を介して調製され得る。コレステリルクロロホルメートとアミンとの間の適切な反応が式 A 1 の化合物に対する前駆体または式 A 1 の化合物を生成するために好適な条件下で行われ得る。

【 0 2 7 6】

スキーム 2

【化 1 6 7】

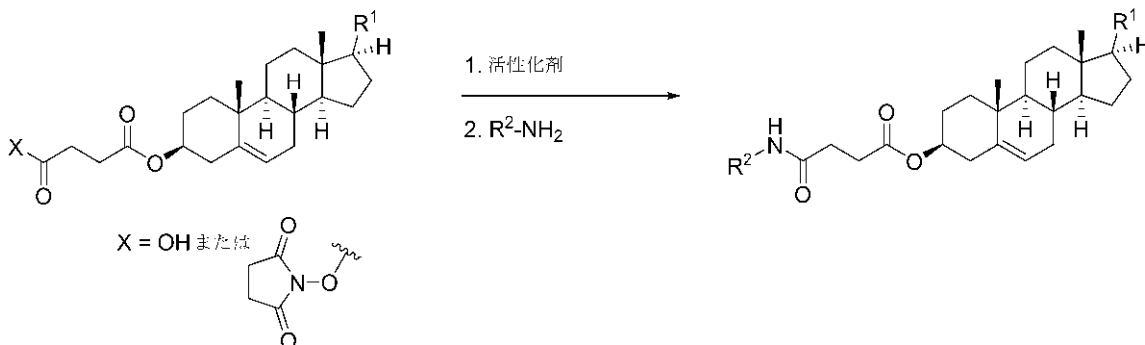


式 A 1 の化合物は、スキーム 2 に概説される合成経路を介して調製され得る。コレステロールまたはコレステロール誘導体（例えば、スチグマステロール）と 4-ニトロフェニルクロロホルメートとの間の適切な反応が好適な条件下（例えば、トリエチルアミン及び 4-ジメチルアミノピリジンを使用する）で行われ得る。前記反応の生成物は、式 A 1 の化合物に対する前駆体または式 A 1 の化合物を生成するために好適な条件下（例えば、トリエチルアミンを使用する）でアミンと反応させられ得る。

【 0 2 7 7】

スキーム 3

【化 1 6 8】



式 A 1 の化合物は、スキーム 3 に概説される合成経路を介して調製され得る。コレステロールヘミスクシネートまたはコレステロール誘導体ヘミスクシネートと活性化剤との間の適切な反応が好適な条件下で行われ得る。前記反応の生成物は、式 A 1 の化合物に対する前駆体または式 A 1 の化合物を生成するために好適な条件下でアミンと反応させられ得る。

【 0 2 7 8】

10

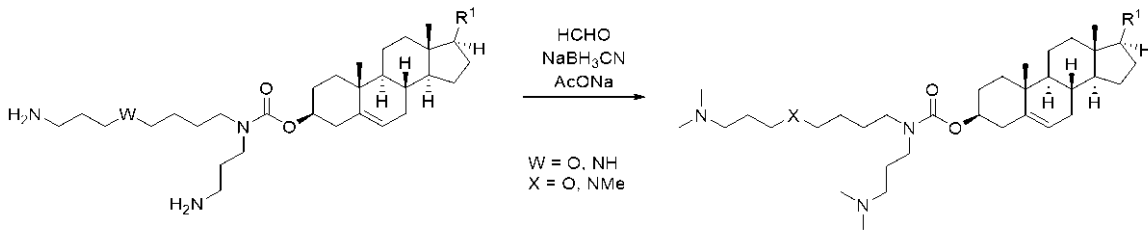
20

30

40

50

スキーム 4
【化 1 6 9】



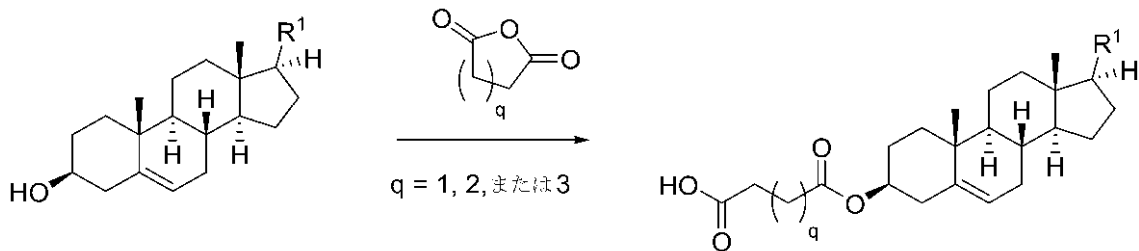
10

式 A 1 の化合物は、スキーム 4 に概説される合成経路を介して調製され得る。式 A 1 の化合物、 HCHO 、 NaBH_3CN 、及び AcONa の間の適切な反応が式 A 1 の化合物を生成するために好適な条件下で行われ得る。

【0 2 7 9】

スキーム 5

【化 1 7 0】



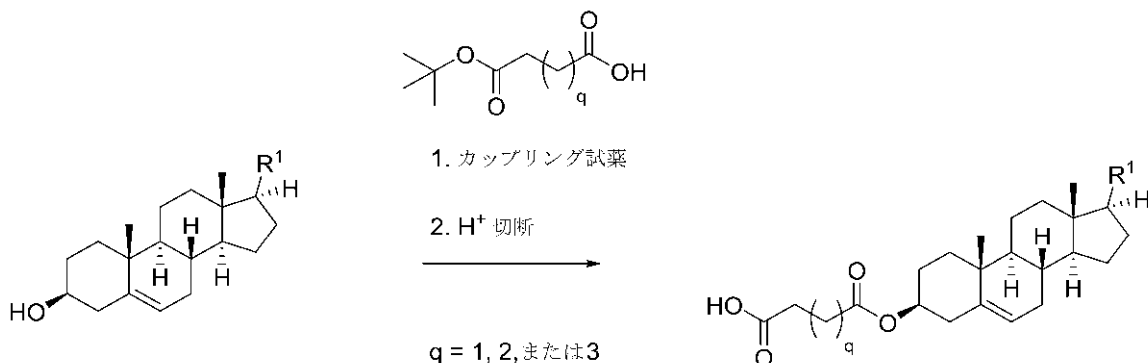
20

式 A 1 の化合物に対する前駆体は、スキーム 5 に概説される合成経路を介して調製され得る。コレステロールまたはコレステロール誘導体（例えば、スチグマステロール）の間の適切な反応が好適な条件下（例えば、トリエチルアミン及び 4-ジメチルアミノピリジンを使用する）で行われ得る。前記反応の生成物は、式 A 1 の化合物に対する前駆体を得るために好適な条件下（例えば、トリエチルアミンを使用する）でアミンと反応させられ得る。

【0 2 8 0】

スキーム 6

【化 1 7 1】



40

式 A 1 の化合物に対する前駆体は、スキーム 5 に概説される合成経路を介して調製され得る。コレステロールまたはコレステロール誘導体（例えば、スチグマステロール）と b o c -ヘミエステルとの間の適切な反応が好適な条件下で行われ得る。前記反応の生成物

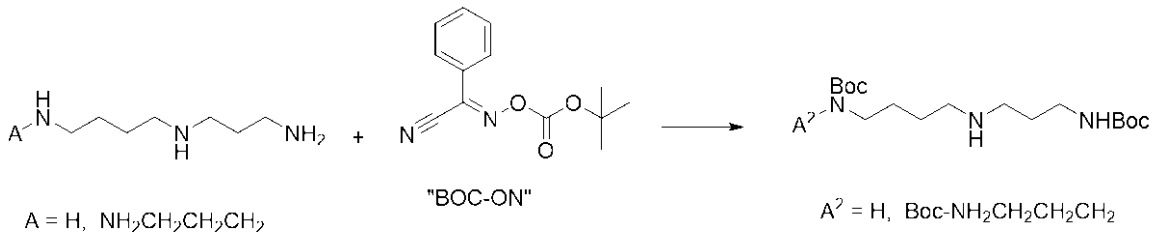
50

は、好適な条件下で反応させられて式 A 1 の化合物に対する前駆体が得られ得る。

【 0 2 8 1 】

スキーム 7

【 化 1 7 2 】



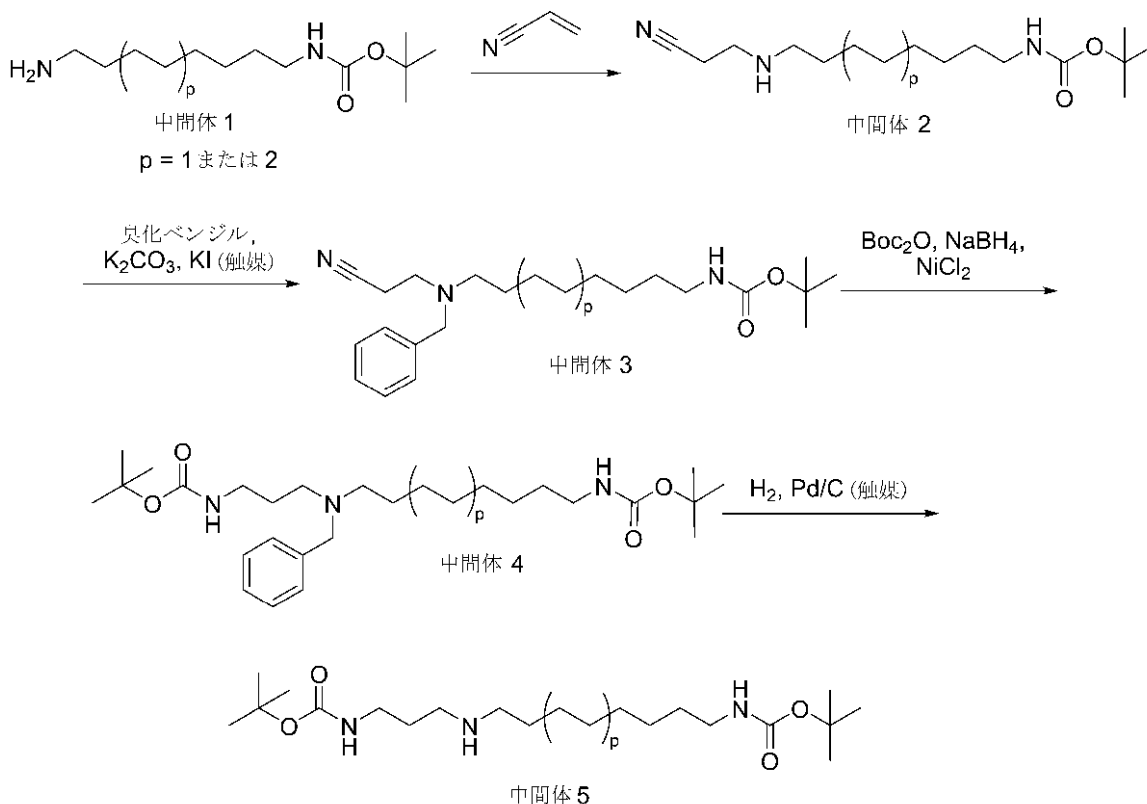
10

式 A 1 の化合物の合成のための中間体は、スキーム 7 に概説される合成経路を介して調製され得る。スペルミジンまたはスペルミンと (E) - N - ((t e r t - ブトキシカルボニル) オキシ) ベンズイミドイルシアン化物 (B O C - O N) との間の適切な反応が式 A 1 の化合物の合成のための中間体を得るために好適な条件下で行われ得る。

【 0 2 8 2 】

スキーム 8

【 化 1 7 3 】



30

40

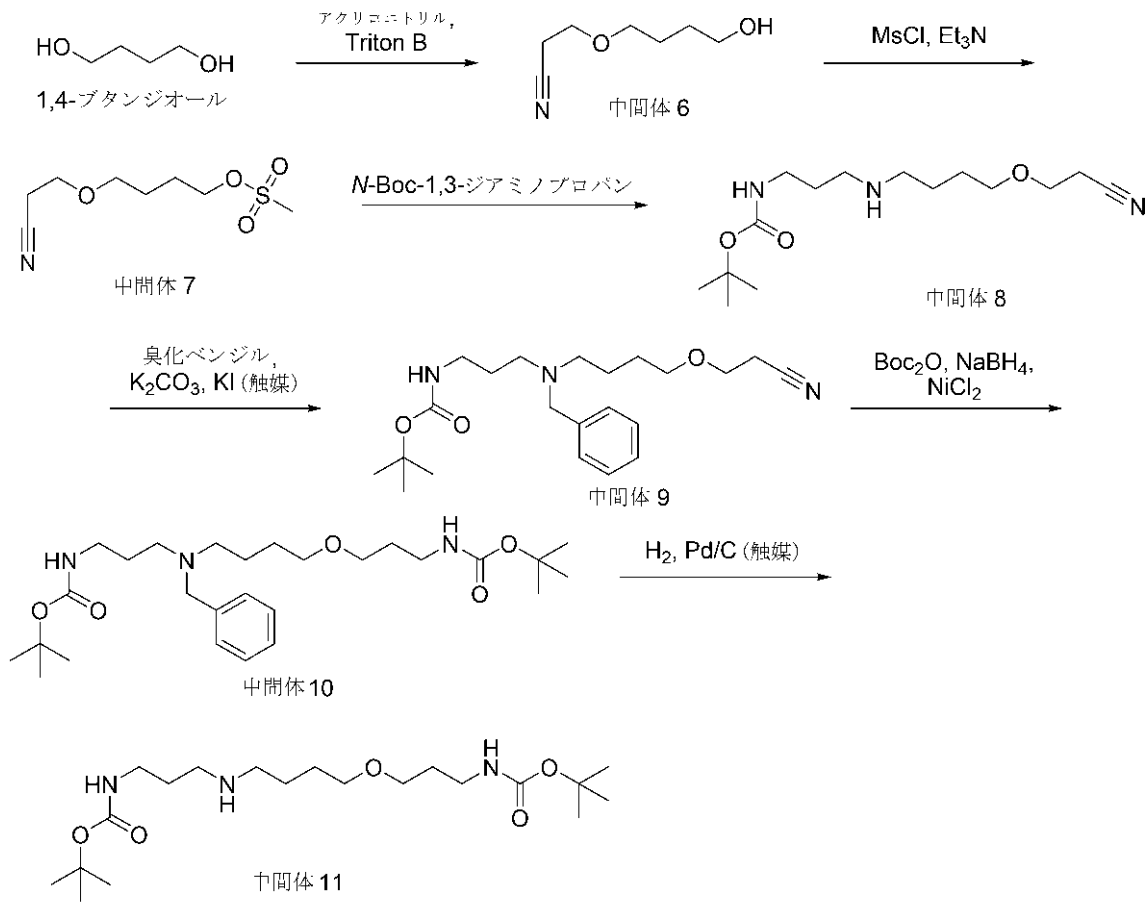
式 A 1 の化合物の合成のための中間体は、スキーム 8 に概説される合成経路を介して調製され得る。中間体 1 とアクリロニトリルとの間の適切な反応が、好適な条件下で行われて中間体 2 が得られ得る。中間体 2 は、好適な条件下（例えば、K₂CO₃ 及び KI 等）で臭化ベンジルと反応させられて中間体 3 が得られ得る。中間体 3 は、好適な条件下（例えば、NaBH₄ 及び NiCl₂ 等）で Boc₂O と反応させられて中間体 4 が得られ得る。中間体 4 のベンジル基は、好適な条件下（H₂ 及び Pd / C 等）で除去されて中間体 5 が得られ得る。

50

【 0 2 8 3 】

スキーム 9

【 化 1 7 4 】



式 A 1 の化合物の合成のための中間体は、スキーム 9 に概説される合成経路を介して調製され得る。1, 4-ブタンジオールとアクリロニトリルとの間の適切な反応が好適な条件下（例えば、Triton B 等）で行われて中間体 6 が得られ得る。中間体 6 は、好適な条件下（例えば、トリエチルアミン等）で塩化メタンスルホニルと反応させられて中間体 7 が得られ得る。中間体 7 は、好適な条件下で N-Boc-1, 3-ジアミノプロパンと反応させられて中間体 8 が得られ得る。中間体 8 は、好適な条件下（例えば、K₂CO₃ 及び KI 等）で臭化ベンジルと反応させられて中間体 9 が得られ得る。中間体 9 は、好適な条件下（例えば、NaBH₄ 及び NiCl₂ 等）で Boc₂O と反応させられて中間体 10 が得られ得る。中間体 10 のベンジル基は、好適な条件下（例えば、H₂ 及び Pd/C 等）で除去されて中間体 11 が得られ得る。

【 0 2 8 4 】

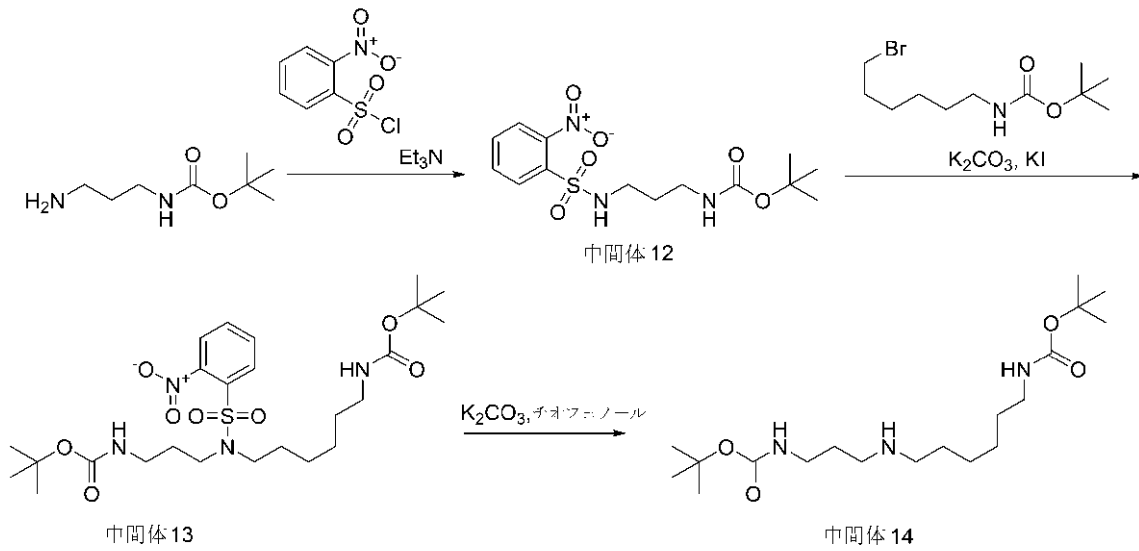
スキーム 10

30

40

50

【化 1 7 5】



式 A 1 の化合物の合成のための中間体は、スキーム 1 0 に概説される合成経路を介して調製され得る。好適な条件下（例えば、トリエチルアミン等）での N - B o c - 1 , 3 - ジアミノプロパンと 2 - ニトロベンゼンスルホニルクロリドとの間の適切な反応により中間体 1 2 が得られる。中間体 1 2 は、好適な条件下（例えば、 K_2CO_3 及び KI 等）で tert - ブチル N - （6 - ブロモヘキシル）カルバメートと反応させられて中間体 1 3 が得られ得る。2 - ニトロベンゼンスルホニル基は、好適な条件下（例えば、 K_2CO_3 及びチオフェノール等）で除去されて中間体 1 4 が得られ得る。

【 0 2 8 5】

スキーム 1 1 1

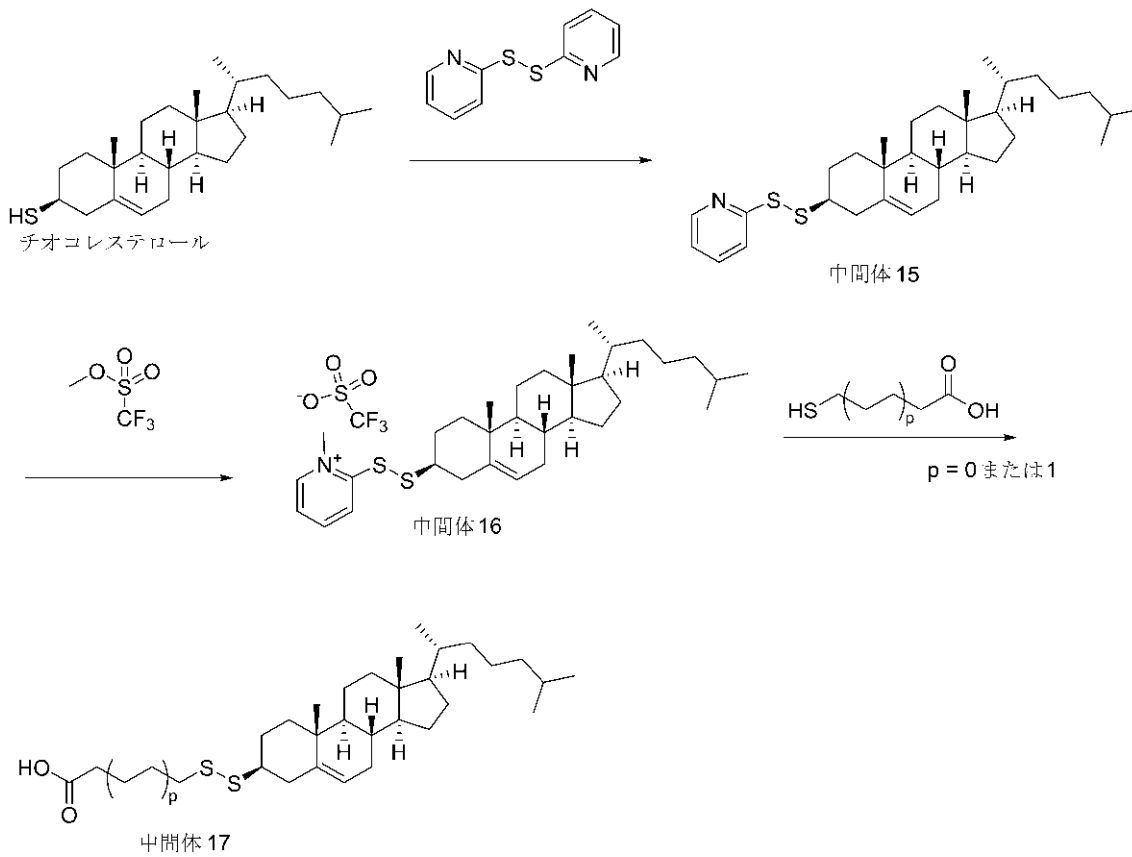
20

30

40

50

【化 1 7 6】



式 A 1 の化合物の合成のための中間体は、スキーム 1 1 に概説される合成経路を介して調製され得る。好適な条件下でのチオコレステロールと 2, 2'-ジピリジルジスルフィドとの間の適切な反応により中間体 1 5 が得られる。中間体 1 5 は、好適な条件下でメチルトリフルオロメタンスルホネート（メチルトリフラート）と反応させられて中間体 1 6 が得られ得る。中間体 1 6 は、適切なメルカプトカルボン酸と反応させられて中間体 1 7 が提供され得る。

【0 2 8 6】

スキーム 1 2

10

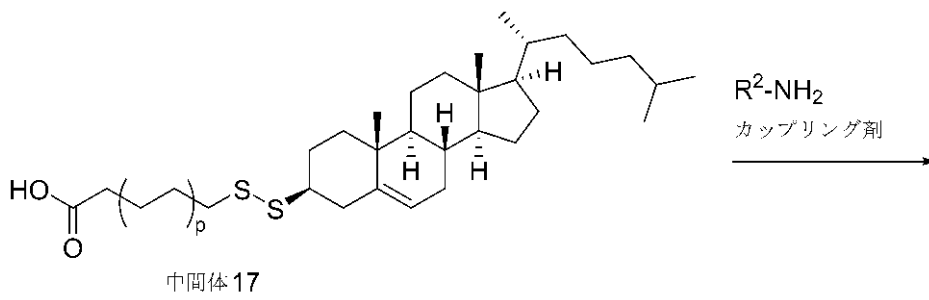
20

30

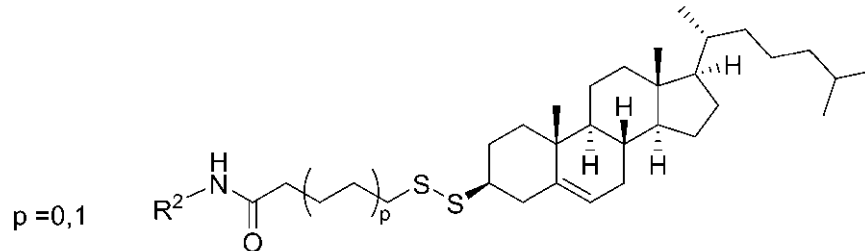
40

50

【化 1 7 7】



10



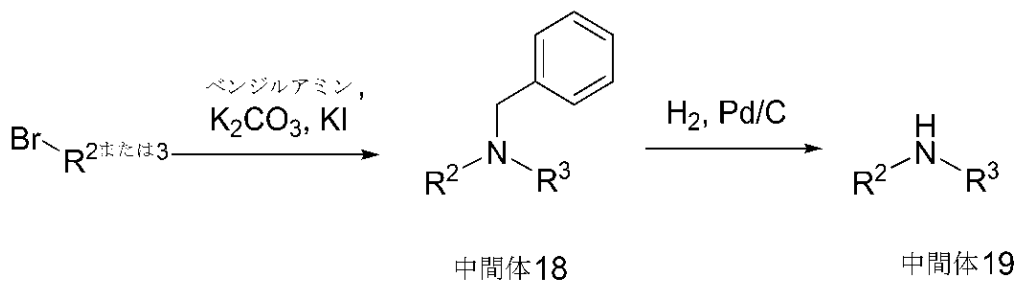
式 A 1 の化合物は、スキーム 1 2 に概説される合成経路を介して調製され得る。中間体 1 7 とアミンとの間の適切な反応が好適な条件下で（例えば、カップリング剤を使用して）行われて式 A 1 の化合物に対する前駆体または式 A 1 の化合物が生成され得る。

20

【 0 2 8 7】

スキーム 1 3

【化 1 7 8】



30

式中、 $R^2 = R^3$

式 A 1 の化合物の合成のための中間体は、スキーム 1 3 に概説される合成経路を介して調製され得る。好適な条件下（例えば、 K_2CO_3 及び KI 等）でのベンジルアミンとアルキルハライドとの間の適切な反応により中間体 1 8 が得られる。中間体 1 8 のベンジル基は、好適な条件下（例えば、 H_2 及び Pd / C 等）で除去されて中間体 1 9 が得られる。

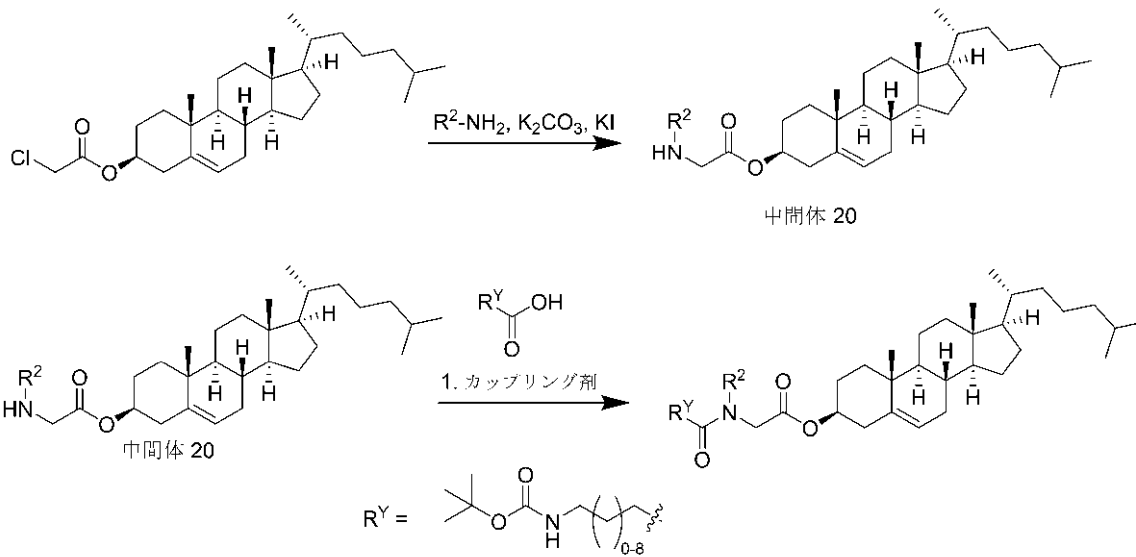
40

【 0 2 8 8】

スキーム 1 4

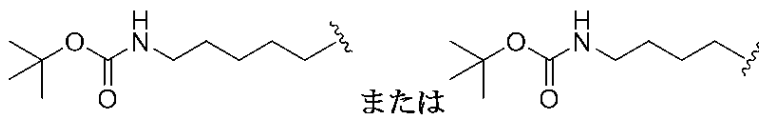
50

【化 1 7 9】



式 A 1 の化合物または式 A 1 の化合物の合成のための前駆体は、スキーム 1 4 に概説される合成経路を介して調製され得る。好適な条件下（例えば、 K_2CO_3 及び KI を使用する等）でのコレステロールクロロアセートとアミンとの間の適切な反応により中間体 2 0 が得られる。中間体 2 0 は、好適な条件下で適切なカルボン酸と反応させられて式 A 1 の前駆体化合物または式 A 1 の化合物が得られ得る。いくつかの実施形態では、 R^Y は、

【化 1 8 0】



である。

【0 2 8 9】

スキーム 1 5

10

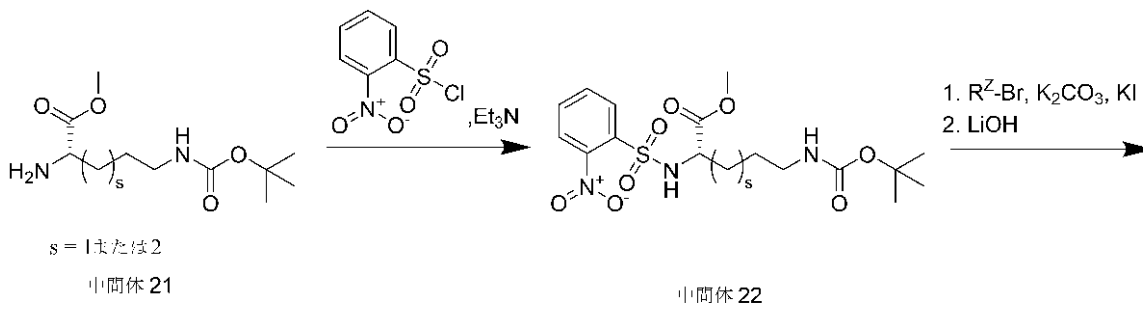
20

30

40

50

【化 1 8 1】



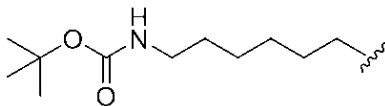
10



式 A 1 の化合物に対する前駆体は、スキーム 1 5 に概説される合成経路を介して調製され得る。中間体 2 1 と塩化ノシルとの間の適切な反応が好適な条件下（例えば、トリエチルアミン等）で行われて中間体 2 2 が得られ得る。中間体 2 2 は、好適な条件下（例えば、 K_2CO_3 及び KI 等）で臭化アルキルと反応させられて中間体 2 3 が得られ得る。いくつかの実施形態では、 R^Z は、

20

【化 1 8 2】

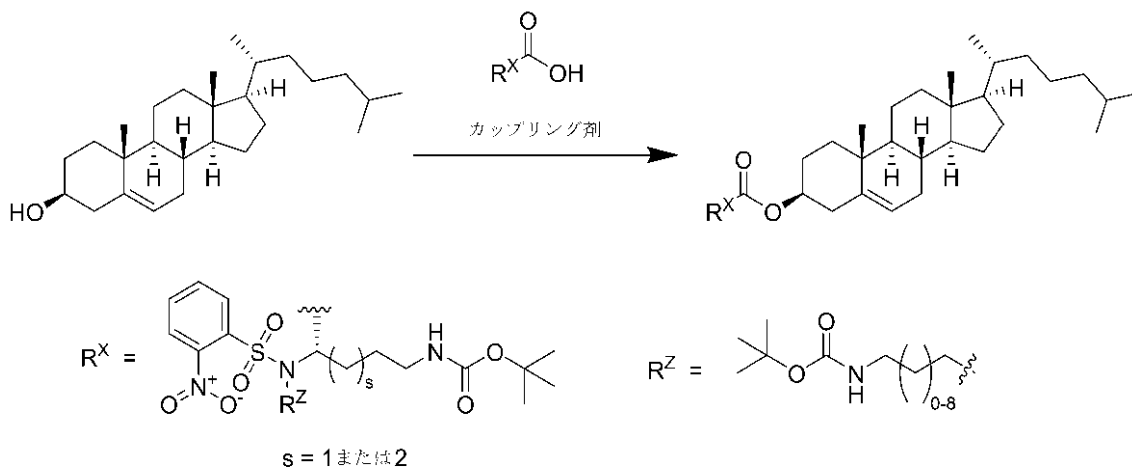


である。

【0 2 9 0】

スキーム 1 6

【化 1 8 3】

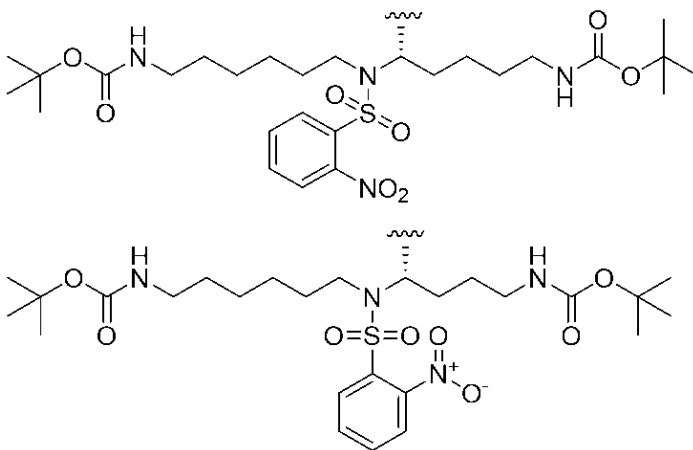


40

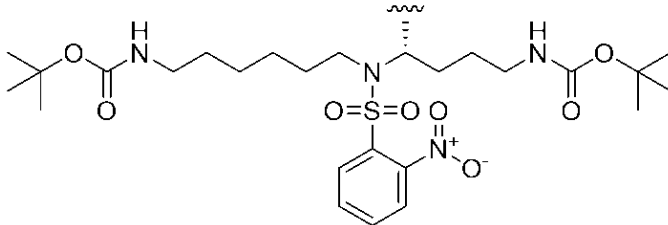
式 A 1 の化合物に対する前駆体は、スキーム 1 6 に概説される合成経路を介して調製され得る。コレステロールとカルボン酸との間の適切な反応がカップリング剤の存在下で好適な条件下で行われ得る。前記反応の生成物は、好適な条件下で反応させられて式 A 1 の

50

化合物または式 A 1 の化合物の前駆体が得られ得る。いくつかの実施形態では、 R^X は、
【化 1 8 4】



または

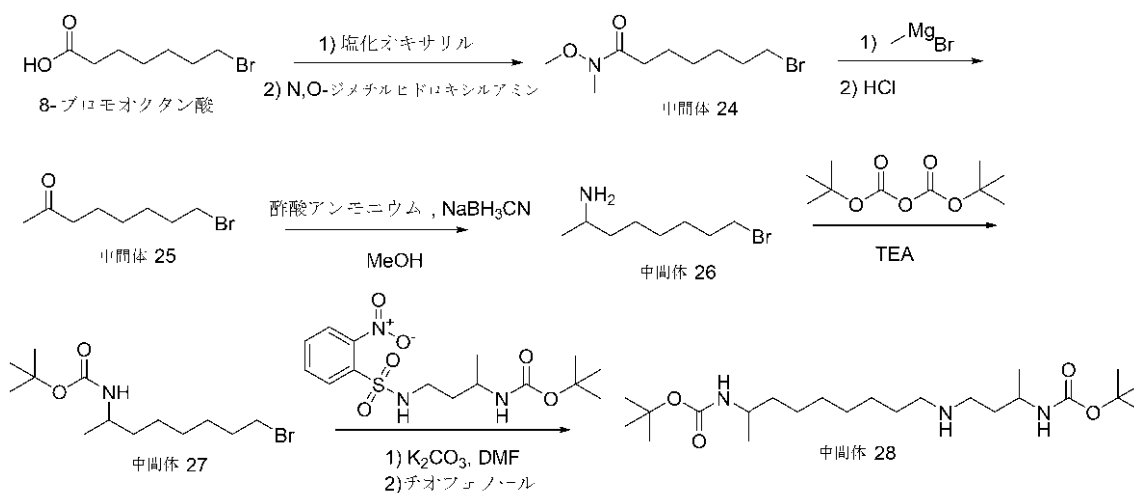


である。

【0 2 9 1】

スキーム 1 7

【化 1 8 5】



式 A 1 の化合物の合成のための中間体は、スキーム 1 7 に概説される合成経路を介して調製され得る。8-ブロモオクタン酸、塩化オキサリル、及び N, O-ジメチルヒドロキシルアミンの間の適切な反応が好適な条件下（例えば、DCM 中の触媒 DMF 等）で行われて中間体 2 4 が得られ得る。中間体 2 4 は、好適な条件下で臭化メチルマグネシウム及び HCl と反応させられて中間体 2 5 が得られ得る。中間体 2 5 は、好適な条件下で酢酸アンモニウム及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムと反応させられて中間体 2 6 が得られ得る。中間体 2 6 は、好適な条件下（例えば、トリエチルアミン（TEA）等）で BOC 無水物と反応させられて中間体 2 7 が得られ得る。中間体 2 7 は、好適な条件下（例えば、 K_2CO_3 、 $BnBr$ 、及びチオフェノール等）で tert-ブチル（4-（（2-ニトロフェニル）スルホンアミド）ブタン-2-イル）カルバメート（中間体 1 2 と同様に調製）と反応させられて中間体 2 8 が得られ得る。

【0 2 9 2】

スキーム 1 8

10

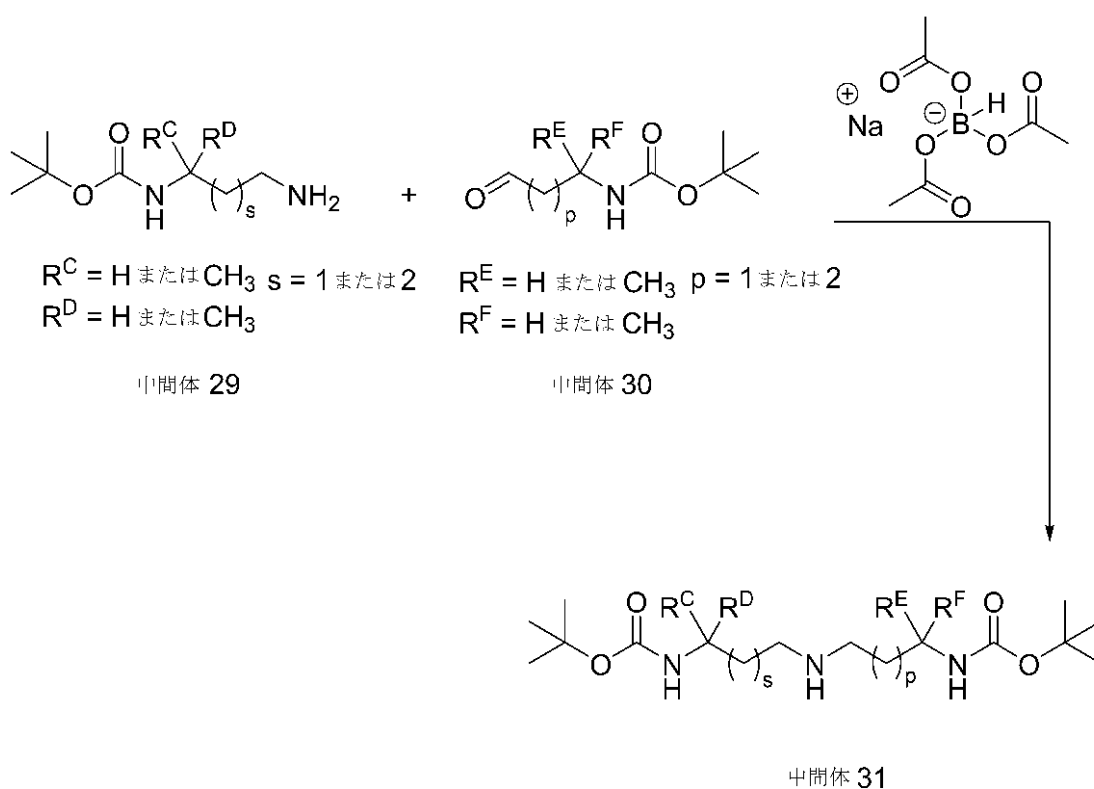
20

30

40

50

【化 1 8 6】



式 A 1 の化合物の合成のための中間体は、スキーム 1 8 に概説される合成経路を介して調製され得る。好適な条件下（例えば、乾燥 MeOH 中のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド等）での中間体 2 9 と 3 0 との間の適切な反応により中間体 3 1 が得られる。

【 0 2 9 3】

スキーム 1 9

10

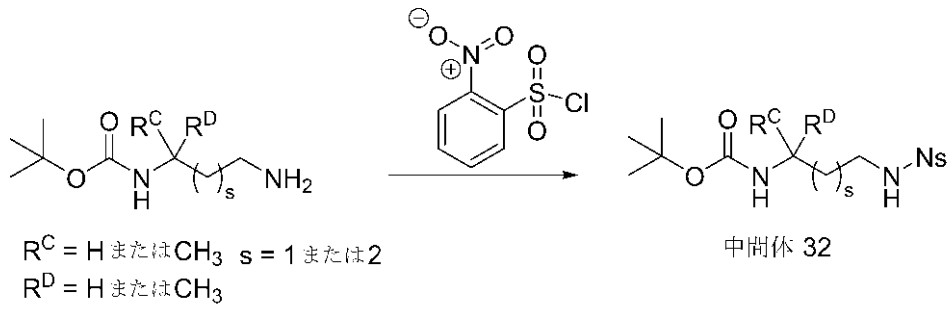
20

30

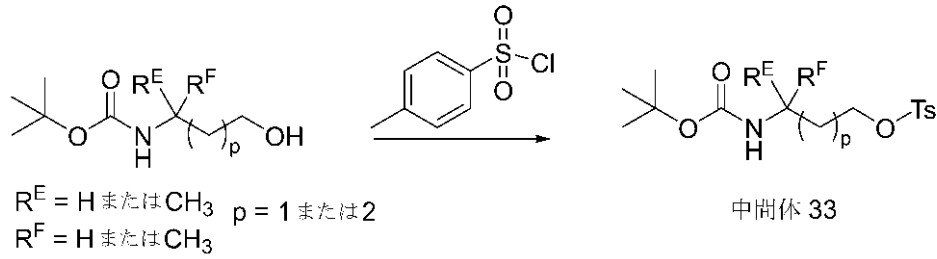
40

50

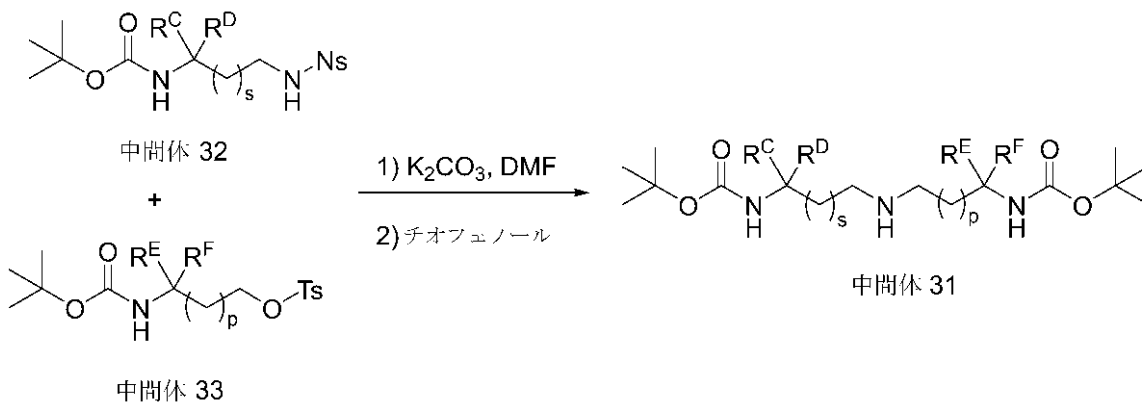
【化 1 8 7】



10



20



30

式 A 1 の化合物の合成のための中間体は、スキーム 19 に概説される合成経路を介して調製され得る。中間体 29 と 2-ニトロベンゼンスルホニルクロリドとの間の適切な反応が好適な条件下（例えば、DCM 中のトリエチルアミン等）で行われて中間体 32 が得られ得る。中間体 30A は、好適な条件下で p-トルエンスルホニルクロリドと反応させられて中間体 33 が得られ得る。中間体 32 は、好適な条件下（例えば、 K_2CO_3 、BnBr、及びチオフェノール等）で中間体 33 と反応させられて中間体 31 が得られ得る。

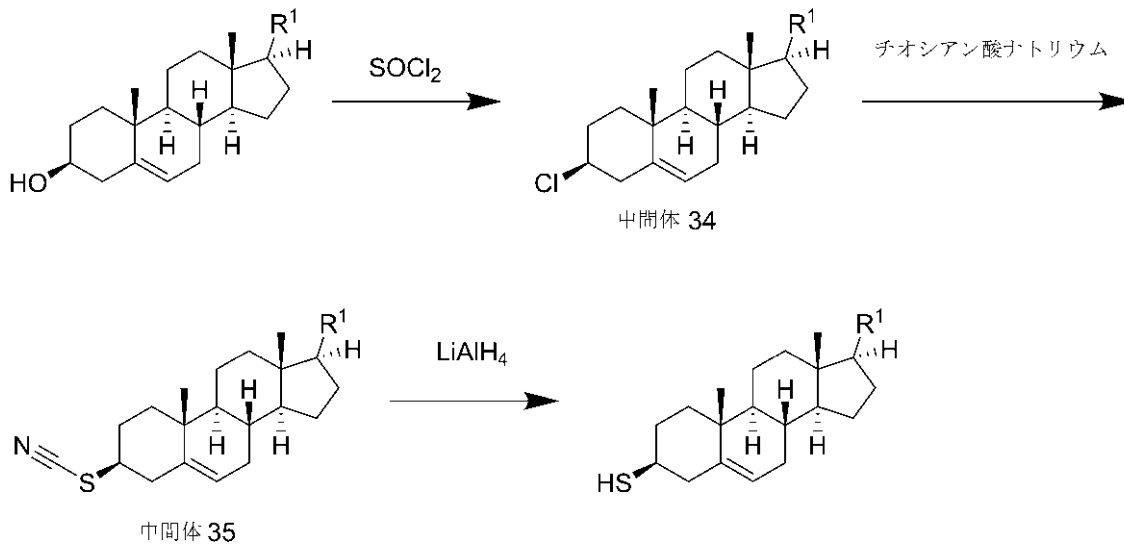
40

【0 2 9 4】

スキーム 20

50

【化 1 8 8】



式 A 1 の化合物の合成のための中間体は、スキーム 2 0 に概説される合成経路を介して調製され得る。好適な条件下でのコレステロールまたはコレステロール誘導体（例えば、シトステロール）と塩化チオニルとの間の適切な反応により中間体 3 4 が提供される。中間体 3 4 は、好適な条件下でチオシアン酸ナトリウムと反応させられて中間体 3 5 が得られ得る。中間体 3 5 は、好適な条件下で水素化アルミニウムリチウムと反応させられてチオコレステロールまたはチオコレステロール誘導体（例えば、チオシトステロール）が得られ得る。

【 0 2 9 5】

スキーム 2 1

10

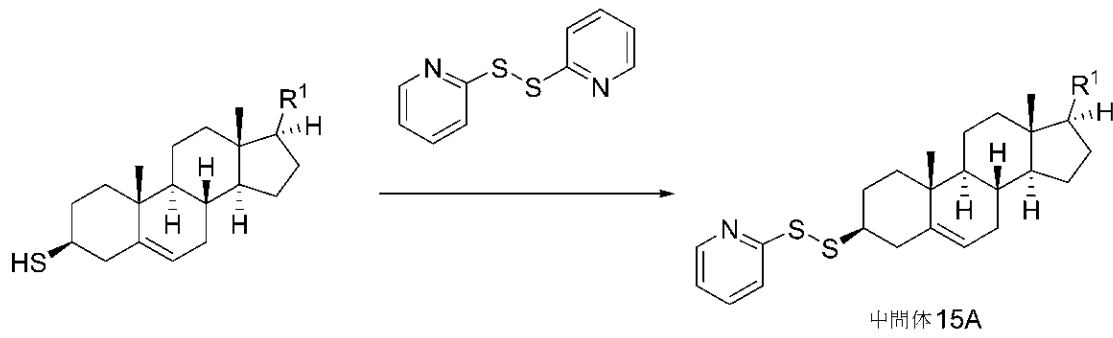
20

30

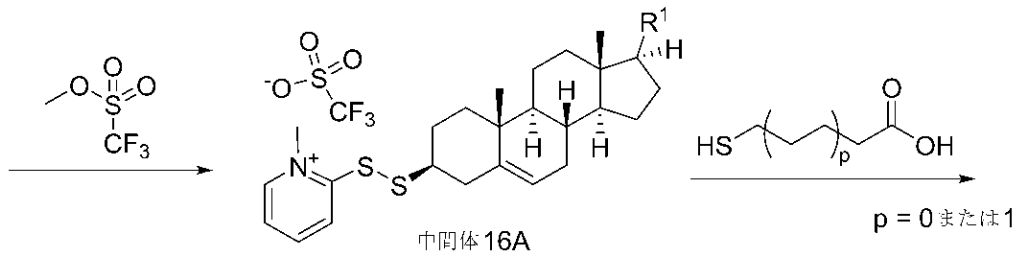
40

50

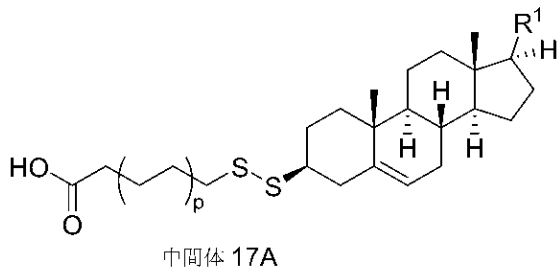
【化 1 8 9】



10



20



式 A 1 の化合物の合成のための中間体は、スキーム 2 1 に概説される合成経路を介して調製され得る。好適な条件下でのチオコレステロールまたはチオコレステロール誘導体（例えば、チオシトステロール）と 2, 2'-ジピリジルジスルフィドとの間の適切な反応により中間体 1 5 A が得られる。中間体 1 5 A は、好適な条件下でメチルトリフルオロメタンスルホネート（メチルトリフラート）と反応させられて中間体 1 6 A が得られ得る。中間体 1 6 A は、適切なメルカプトカルボン酸と反応させられて中間体 1 7 A が提供され得る。

30

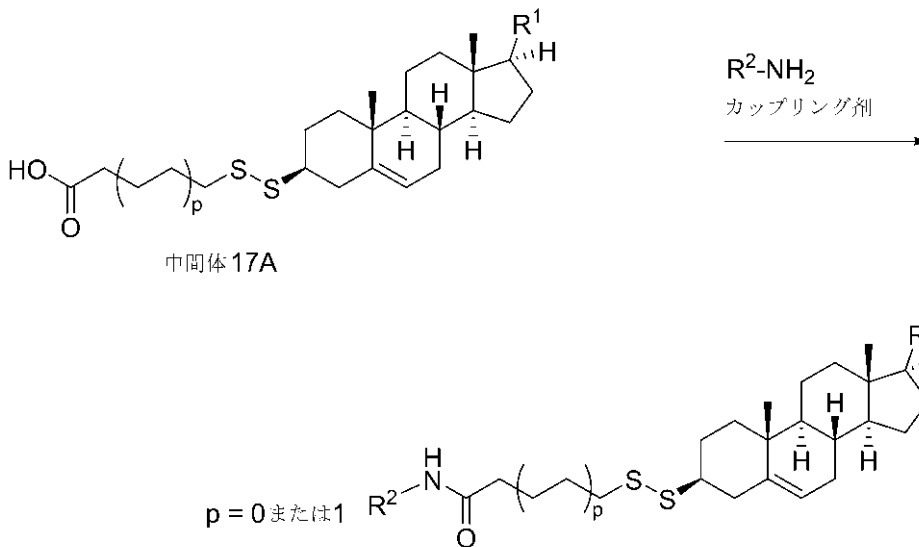
【0 2 9 6】

スキーム 2 2

40

50

【化 1 9 0】



10

式 A 1 の化合物は、スキーム 2 2 に概説される合成経路を介して調製され得る。中間体 1 7 A とアミンとの間の適切な反応が好適な条件下で（例えば、カップリング剤を使用し

20

【0 2 9 7】

定義

本開示がより容易に理解され得るように、所定の用語が最初に定義される。本出願において使用される場合、別途本明細書で明示的に提供される場合を除き、以下の用語の各々は、以下に示される意味を有するものとする。追加の定義が本出願を通して示される。

【0 2 9 8】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において、単数形「a」、「an」及び「the」には、文脈が別途明らかに示さない限り、複数の指示対象が含まれる。用語「a」（または「an」）、ならびに用語「1つ以上」、及び「少なくとも1つ」は、本明細書で互換的に使用され得る。所定の態様では、用語「a」または「an」は、「単一」を意味する。他の態様では、用語「a」または「an」には、「2つ以上」または「複数」が含まれる。

30

【0 2 9 9】

用語「及び／または」は、2つの特定された特徴または成分の各々の特定の開示（他方の有無にかかわらず）として解釈される。よって、用語「及び／または」は、本明細書で「A 及び／または B」等の語句において使用される場合、「A 及び B」、「A または B」、「A」（単独）、及び「B」（単独）を含むことが意図される。同様に、用語「及び／または」は、「A、B、及び／または C」等の語句において使用される場合、以下の態様：A、B、及び C；A、B、または C；A または C；A または B；B または C；A 及び C；A 及び B；B 及び C；A（単独）；B（単独）；及び C（単独）の各々を包含することが意図される。

40

【0 3 0 0】

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術的及び科学的用語は、本開示が関連する分野における当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。例えば、the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 及び the Oxford Dictionary Of B

50

iochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Pressは、本開示において使用される用語の多くの一般的辞書を当業者に提供する。

【0301】

態様が「含む」という言葉を用いて本明細書に記載されている箇所ではいずれも、「からなる」及び／または「から本質的になる」の観点から記載される他の類似する態様も提供される。

【0302】

単位、接頭辞、及び記号は、それらの国際単位系（SI）で認められた形態で示される。数値範囲は、範囲を定義する数を含む。値の範囲が記述される場合、その範囲の記述された上限と下限との間の各介在整数値、及びその各分数もまた、そのような値間の各副次的範囲と一緒に、具体的に開示されることが理解されるべきである。任意の範囲の上限及び下限は、独立して、範囲に含まれ、または範囲から除外され得、各範囲は、いずれかの限度が含まれる場合、いずれの限度も含まれない場合、または両方の限度が含まれる場合も本開示に包含される。値が明白に記述されている場合、記述された値とおおよそ同じ量（quantity）または量（amount）である値も本開示の範囲内であることが理解されるべきである。組み合わせが開示される場合、その組み合わせの要素の各副次的組み合わせもまた具体的に開示され、本開示の範囲内である。逆に、異なる要素または要素の群が個々に開示される場合、それらの組み合わせも開示される。本開示の任意の要素が複数の代替物を有するものとして開示される場合、各代替物が、単独でまたは他の代替物との任意の組み合わせで除外される本開示の例も本明細書によって開示される；本開示の複数の要素は、そのような除外を有し得、そのような除外を有する要素のすべての組み合わせは、本明細書によって開示される。

【0303】

用語「約」は、明細書及び請求項を通して数値に関連して使用される場合、当業者によく知られており、許容可能な正確性の間隔を示す。そのような正確性の間隔は、例えば、±10%である。

【0304】

本明細書で使用される場合、用語「動物」は、動物界の任意のメンバーを指す。いくつかの実施形態では、「動物」は、任意の発達段階におけるヒトを指す。いくつかの実施形態では、「動物」は、任意の発達段階における非ヒト動物を指す。所定の実施形態では、非ヒト動物は、哺乳動物（例えば、げっ歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類、またはブタ）である。いくつかの実施形態では、動物には、哺乳動物、鳥類、爬虫類、両生類、魚類、及びワームが含まれるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、動物は、トランスジェニック動物、遺伝子的に操作された動物、またはクローンである。

【0305】

本明細書で使用される場合、用語「化合物」は、示される構造のすべての立体異性体及び同位体を含むことを意味する。本明細書で使用される場合、用語「立体異性体」は、化合物の任意の幾何異性体（例えば、cis及びtrans異性体）、エナンチオマー、またはジアステレオマーを意味する。本開示は、立体異性的に純粋な形態（例えば、幾何的に純粋、エナンチオマー的に純粋、またはジアステレオマー的に純粋）ならびにエナンチオマー及び立体異性混合物、例えば、ラセミ体を含む、本明細書に記載の化合物のあらゆる立体異性体を包含する。化合物のエナンチオマー及び立体異性混合物ならびにそれらをそれらの成分のエナンチオマーまたは立体異性体に分割する手段は、よく知られている。

「同位体」は、同じ原子番号を有するが、核における中性子の異なる数に起因する異なる質量数を有する原子を指す。例えば、水素の同位体には、トリチウム及び重水素が含まれる。さらに、本開示の化合物、塩、または複合体は、慣用の方法によって溶媒和物及び水和物を形成するために溶媒または水分子と組み合わせで調製され得る。

【0306】

本明細書で使用される場合、用語「接触させること」は、2つ以上の実体間の物理的接続を確立することを意味する。例えば、細胞（例えば、哺乳動物細胞）をナノ粒子組成物と接触させることは、細胞及びナノ粒子が物理的接続を共有するようにされることを意味する。*in vivo* 及び *ex vivo* の両方で細胞を外部実体と接触させる方法は、生物学的分野でよく知られている。例えば、ナノ粒子組成物及び哺乳動物内に位置する細胞を接触させることは、投与経路（例えば、静脈内、筋肉内、皮内、及び皮下）によって実施され得、様々な量のナノ粒子組成物を伴い得る。その上、複数の細胞は、ナノ粒子組成物によって接触させられ得る。

【0307】

接触させることのさらなる例は、ナノ粒子と脂質アミンとの間である。（例えば、ペイロードが充填されたまたは空の）ナノ粒子及び脂質アミンを接触させることは、脂質アミンがナノ粒子との相互作用を形成し得るように、ナノ粒子の表面が脂質アミンとの物理的接続に置かれることを意味し得る。いくつかの実施形態では、ナノ粒子及び脂質アミンと接触させることは、例えば、ナノ粒子の表面で開始する、ナノ粒子への脂質アミンの挿入をもたらす。いくつかの実施形態では、用語「層状化」、「コーティング」、及び「付加後」及び「付加」は、ナノ粒子を脂質アミンと接触させることに関して「接触させること」を意味するために使用され得る。

【0308】

本明細書で使用される場合、用語「送達すること」は、実体を目的地に提供することを意味する。例えば、ポリヌクレオチドを対象に送達することは、ポリヌクレオチドを含むナノ粒子組成物を対象に（例えば、静脈内、筋肉内、皮内、または皮下経路によって）投与することを伴い得る。哺乳動物または哺乳動物細胞へのナノ粒子組成物の投与は、1つ以上の細胞をナノ粒子組成物と接触させることを伴い得る。

【0309】

本明細書で使用される場合、「送達剤」は、少なくとも部分的に、標的とされる細胞へのポリヌクレオチドの *in vivo*、*in vitro*、または *ex vivo* 送達を容易化する任意の物質を指す。

【0310】

本明細書で使用される場合、用語「ジアステレオマー」は、互いに鏡像ではなく、かつ互いに重ね合わせることができない立体異性体を意味する。

【0311】

本明細書で使用される場合、薬剤の「有効な量」という用語は、有益なまたは所望の結果、例えば、臨床的結果を達成するために十分なその量であり、このように、「有効な量」は、適用される文脈に依存する。例えば、タンパク質欠損症を処置する薬剤を投与することとの関連で、薬剤の有効な量は、例えば、薬剤の投与を伴わずに観察される症状の重症度と比較した場合、タンパク質欠損症に関連する兆候及び症状を改善、低減、排除、または予防するために十分なタンパク質を発現する mRNA の量である。用語「有効な量」は、「有効用量」、「治療的に有効な量」、または「治療的に有効な用量」と互換的に使用され得る。

【0312】

本明細書で使用される場合、用語「エナンチオマー」は、少なくとも80%（すなわち、少なくとも90%の1つのエナンチオマー及び最大で10%の他のエナンチオマー）、少なくとも90%、または少なくとも98%の光学的純度またはエナンチオマー余剰（当該技術分野で標準的な方法によって決定される）を有する、本開示の化合物の各々の個々の光学的に活性な形態を意味する。

【0313】

本明細書で使用される場合、用語「封入する」は、取り囲むこと、包囲すること、組み込むこと、または包装することを意味する。

【0314】

本明細書で使用される場合、「封入効率」は、ナノ粒子組成物の調製において使用され

10

20

30

40

50

るポリヌクレオチドの初期総量と比べた、ナノ粒子組成物の一部となるポリヌクレオチドの量を指す。例えば、組成物に最初に提供されたポリヌクレオチドの合計 100 mg のうち 97 mg のポリヌクレオチドがナノ粒子組成物に封入された場合、封入効率は、97% として与えられ得る。本明細書で使用される場合、「封入」は、完全な、実質的な、または部分的な取り囲み、閉じ込め、包囲、または包装を指し得る。

【0315】

本明細書で使用される場合、「上皮細胞」には、上皮に由来する細胞が含まれる。例示的な上皮細胞は、呼吸器上皮細胞、鼻上皮細胞、肺胞上皮細胞、肺上皮細胞、または気管支上皮細胞である。いくつかの実施形態では、上皮細胞は、ヒト気管支上皮 (HBE) 細胞である。いくつかの実施形態では、上皮細胞は、*in vitro* 細胞である。いくつかの実施形態では、上皮細胞は、*in vivo* 細胞である。

10

【0316】

本明細書で使用される場合、核酸配列の「発現」は、以下の事象のうちの 1 つ以上を指す：(1) (例えば、転写による) DNA 配列からの mRNA 鋳型の生成；(2) (例えば、スプライシング、編集、5' キャップ形成、及び／または 3' 末端プロセッシングによる) mRNA 転写産物の mRNA 転写産物のプロセッシング；(3) ポリペプチドまたはタンパク質への mRNA の翻訳；及び(4) ポリペプチドまたはタンパク質の翻訳後修飾。

【0317】

本明細書で使用される場合、用語「*ex vivo*」は、生物 (例えば、動物、植物、もしくは微生物またはその細胞もしくは組織) 外で生じる事象を指す。*ex vivo* 事象は、天然 (例えば、*in vivo*) 環境から最小限に改変された環境において起こり得る。

20

【0318】

本明細書で使用される場合、用語「ヘルパー脂質」は、脂質性部位 (脂質層、例えば、脂質二重層への挿入のため) 及び極性部位 (脂質層の表面での生理学的溶液との相互作用のため) を含む化合物または分子を指す。典型的にはヘルパー脂質は、リン脂質である。ヘルパー脂質の機能は、アミノ脂質を「補い」、二重層の融合性を増加させること及び／または例えば、細胞に送達される核酸のエンドソーム脱出の容易化を補助することである。ヘルパー脂質はまた、LNP の表面に対する肝要な構成成分と考えられる。

【0319】

本明細書で使用される場合、用語「*in vitro*」は、生物 (例えば、動物、植物、または微生物) 内ではなく、人工環境において、例えば、試験管または反応容器において、細胞培養において、ペトリ皿中等において生じる事象を指す。

30

【0320】

本明細書で使用される場合、用語「*in vivo*」は、生物 (例えば、動物、植物、もしくは微生物またはその細胞もしくは組織) 内で生じる事象を指す。

【0321】

用語「イオン化可能なアミノ脂質」には、例えば、1、2、3、またはそれを超える脂肪酸または脂肪アルキル鎖及び少なくとも 1 つの pH 調整可能なアミノ頭部基 (例えば、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ頭部基) を示す本明細書を通して記載されるそれらの脂質が含まれる。イオン化可能なアミノ脂質は、典型的には、アミノ頭部基の pK_a を下回る pH でプロトン化しており (すなわち、正に荷電しており)、 pK_a を上回る pH で実質的に荷電していない。そのようなイオン化可能なアミノ脂質には、DLin-MC3-DMA (MC3) 及び (13Z, 165Z)-N, N-ジメチル-3-ノニドコサ-13-16-ジエン-1-アミン (L608) が含まれるがこれらに限定されない。

40

【0322】

本明細書で使用される場合、用語「異性体」は、本開示の任意の化合物の任意の互変異性体、立体異性体、エナンチオマー、またはジアステレオマーを意味する。本開示の化合物は、1 つ以上のキラル中心及び／または二重結合を有し、そのため、立体異性体、例えば、二重結合異性体 (すなわち、幾何 E/Z 異性体) またはジアステレオマー (例えば、

50

エナンチオマー（すなわち、（+）または（-））または *cis/trans* 異性体）として存在し得ることが認識される。本開示によれば、本明細書に示される化学的構造、及びそのため、本開示の化合物は、対応する立体異性体のすべて、すなわち、立体異性的に純粋な形態（例えば、幾何的に純粋、エナンチオマー的に純粋、またはジアステレオマー的に純粋）ならびにエナンチオマー及び立体異性混合物、例えば、ラセミ体の両方を包含する。本開示の化合物のエナンチオマー及び立体異性混合物は、典型的には、よく知られている方法、例えば、キラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高速液体クロマトグラフィー、化合物をキラル塩複合体として結晶化すること、または化合物をキラル溶媒中で結晶化することによってそれらの成分エナンチオマーまたは立体異性体に分割され得る。エナンチオマー及び立体異性体はまた、よく知られている不斉合成法によって立体異性的にまたはエナンチオマー的に純粋な中間体、試薬、及び触媒から得られ得る。

10

【0323】

本明細書で使用される場合、「脂質ナノ粒子コア」は、付加後に追加の成分の層、例えば、脂質アミン及び／または PEG-脂質または他の脂質が付加され得る脂質ナノ粒子である。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子コアは、（i）イオン化可能な脂質、（ii）リン脂質、（iii）構造脂質、及び（iv）任意に PEG-脂質を含む。さらなる実施形態では、脂質ナノ粒子コアは、（i）イオン化可能な脂質、（ii）リン脂質、（iii）構造脂質、及び（iv）PEG-脂質を含む。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子コアは、ペイロードを含有し得る。

【0324】

本明細書で使用される場合、「リンカー」または「リンカー構造」は、原子の群、例えば、10～1,000個の原子を指し、原子または基、例えば、限定されないが、炭素、アミノ、アルキルアミノ、酸素、硫黄、スルホキシド、スルホニル、カルボニル、及びイミンを含み得る。リンカーは、第1の末端で核酸塩基または糖部位上で修飾されたヌクレオシドまたはヌクレオチドに、及び第2の末端でペイロード、例えば、検出可能または治療剤に結合され得る。リンカーは、核酸配列への組み込みを妨害しないように十分な長さのものであり得る。リンカーは、任意の有用な目的のために、例えば、ポリヌクレオチド多量体（例えば、2つ以上のキメラポリヌクレオチド分子または I/V/T ポリヌクレオチドの連結を介する）またはポリヌクレオチドコンジュゲートを形成するために、及び本明細書に記載されるようにペイロードを投与するために使用され得る。化学基に組み込まれ得るリンカーの例には、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、エーテル、チオエーテル、エステル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アリール、またはヘテロシクリルが含まれるがこれらに限定されず、これらの各々は、本明細書に記載されるように、任意に置換され得る。リンカーの例には、不飽和アルカン、ポリエチレングリコール（例えば、エチレンまたはプロピレングリコールモノマー単位、例えば、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、トリエチレングリコール、トリプロピレングリコール、テトラエチレングリコール、またはテトラエチレングリコール）、及びデキストランポリマー及びその誘導体が含まれるがこれらに限定されない。他の例には、還元剤または光分解を使用して切断され得るリンカー内の切断可能な部位、例えば、ジスルフィド結合（-S-S-）またはアゾ結合（-N=N-）等が含まれるがこれらに限定されない。選択的に切断可能な結合の非限定的な例には、例えば、トリス（2-カルボキシエチル）ホスフィン（TCPEP）、または他の還元剤、及び／または光分解の使用によって切断され得るアミド結合、及び、例えば、酸性または塩基性加水分解によって切断され得るエステル結合が含まれる。

20

30

40

【0325】

本明細書で使用される場合、「肺細胞」には、肺に由来する細胞が含まれる。肺細胞は、例えば、肺上皮細胞、気道基底細胞、気管支外分泌細胞、肺神経内分泌細胞、肺胞細胞、または気道上皮細胞であり得る。いくつかの実施形態では、肺細胞は、*in vitro* 細胞である。いくつかの実施形態では、肺細胞は、*in vivo* 細胞である。

【0326】

50

用語「核酸」には、その最も広い意味で、ヌクレオチドのポリマーを含む任意の化合物及び／または物質が含まれる。これらのポリマーは、しばしばポリヌクレオチドと称される。本開示の例示的な核酸またはポリヌクレオチドには、リボ核酸（RNA）、デオキシリボ核酸（DNA）、トレオース核酸（TNA）、グリコール核酸（GNA）、ペプチド核酸（PNA）、ロック核酸（β-D-リボ構成を有するLNA、α-L-リボ構成を有するα-LNA（LNAのジアステレオマー）、2'-アミノ官能化を有する2'-アミノ-LNA、及び2'-アミノ官能化を有する2'-アミノ-α-LNAを含むLNA）、エチレン核酸（ENA）、シクロヘキセニル核酸（CeNA）またはそれらのハイブリッドもしくは組み合わせが含まれるがこれらに限定されない。

【0327】

10

本明細書で使用される場合、「患者」は、処置を求め得るもしくは必要であり得る、処置を必要とする、処置を受けている、治療を受けるであろう対象、または特定の疾患もしくは病態のための訓練を受けた専門家によるケア下にある対象を指す。

【0328】

語句「薬学的に許容可能な」は、合理的な利益／リスク比に見合った、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わずに、ヒト及び動物の組織との接触において使用するために好適な、合理的な医学的判断の範囲内であるそれらの化合物、物質、組成物、及び／または投薬形態を指すために本明細書で用いられる。

【0329】

語句「薬学的に許容可能な添加剤」は、本明細書で使用される場合、本明細書に記載の化合物以外の任意の成分（例えば、活性化合物を懸濁または溶解することが可能なビヒクル）であって、患者において実質的に非毒性かつ非炎症性である特性を有するものを指す。添加剤には、例えば、抗付着剤、抗酸化剤、結合剤、コーティング剤、圧縮補助剤、崩壊剤、色素（着色剤）、軟化剤、乳化剤、賦形剤（希釈剤）、膜形成剤またはコーティング剤、香料、芳香剤、流動促進剤（流動性向上剤）、滑沢剤、防腐剤、印刷インク、吸着剤、懸濁または分散剤、甘味料、及び水和水が含まれ得る。

20

【0330】

本開示の薬学的に許容可能な塩には、例えば、非毒性無機または有機酸から形成された親化合物の従来の非毒性塩が含まれる。本開示の薬学的に許容可能な塩は、従来の化学的方法によって塩基性または酸性部位を含有する親化合物から合成され得る。通常、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水中もしくは有機溶媒中、またはその2つの混合物中で反応させることによって調製され得る；通常、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。好適な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth (eds.), Wiley-VCH, 2008、及びBerge et al., Journal of Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977)（これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に見られる。

30

40

【0331】

用語「溶媒和物」は、本明細書で使用される場合、好適な溶媒の分子が結晶格子に組み込まれた本開示の化合物を意味する。好適な溶媒は、投与される投薬量で生理的に耐容可能である。例えば、溶媒和物は、有機溶媒、水、またはそれらの混合物を含む溶液からの結晶化、再結晶化、または沈殿によって調製され得る。水が溶媒である場合、溶媒和物は、「水和物」と称される。

【0332】

用語「ポリヌクレオチド」は、本明細書で使用される場合、リボヌクレオチド、デオキシリボヌクレオチド、それらのアナログ、またはそれらの混合物を含む任意の長さのヌク

50

レオチドのポリマーを指す。この用語は、分子の一次構造を指す。よって、その用語には、三本、二本及び一本鎖デオキシリボ核酸（「DNA」）、ならびに三本、二本及び一本鎖リボ核酸（「RNA」）が含まれる。それにはまた、ポリヌクレオチドの修飾された形態（例えば、アルキル化、及び／またはキャッピングによる）、及び非修飾形態が含まれる。より具体的には、用語「ポリヌクレオチド」には、ポリデオキシリボヌクレオチド（2-デオキシ-D-リボースを含有する）、tRNA、rRNA、hRNA、siRNA及びmRNA（スプライシングされているかいないかにかかわらず）を含むポリリボヌクレオチド（D-リボースを含有する）、プリンまたはピリミジン塩基のN-またはC-グリコシドである任意の他のタイプのポリヌクレオチド、及び非ヌクレオチド（normal nucleotide）骨格を含有する他のポリマー、例えば、ポリアミド（例えば、ペプチド核酸「PNA」）及びポリモルホリノポリマー、及び他の合成配列特異的核酸ポリマー（但し、ポリマーは、DNA及びRNAに見られるような塩基対合及び塩基積層を可能とする構成で核酸塩基を含有する）が含まれる。特定の態様では、ポリヌクレオチドは、mRNAを含む。他の態様では、mRNAは、合成mRNAである。いくつかの態様では、合成mRNAは、少なくとも1つの非天然核酸塩基を含む。いくつかの態様では、所定のクラスのすべての核酸塩基は、非天然核酸塩基で置き換えられている（例えば、本明細書に開示されるポリヌクレオチドにおけるすべてのウリジンは、非天然核酸塩基、例えば、5-メトキシウリジンで置き換えられ得る）。いくつかの態様では、ポリヌクレオチド（例えば、合成RNAまたは合成DNA）は、天然核酸塩基のみ、すなわち、合成DNAの場合はA（アデノシン）、G（グアノシン）、C（シチジン）、及びT（チミジン）、または合成RNAの場合はA、C、G、及びU（ウリジン）を含む。

10

20

【0333】

当業者は、本明細書に開示されるコドンマップにおけるT塩基が、DNAに存在する一方で、T塩基は、対応するRNAにおいてU塩基によって置き換えられるであろうことを理解するであろう。例えば、DNA形態、例えば、ベクターまたはin-vitro翻訳（IVT）テンプレートの本明細書に開示されるコドン-ヌクレオチド配列は、その対応する転写されたmRNAにおいてベースとなるUとして転写されるそのT塩基を有するであろう。この点において、コドン最適化されたDNA配列（Tを含む）及びそれらの対応するmRNA配列（Uを含む）の両方は、本開示のコドン最適化されたヌクレオチド配列とみなされる。当業者はまた、同等のコドンマップが、非天然塩基を有する置き換えられた1つ以上の塩基によって生成され得ることを理解するであろう。よって、例えば、TTCコドン（DNAマップ）は、UUCコドン（RNAマップ）に相当するであろうが、これはひいては、ΨΨCコドン（Uがシュードウリジンで置き換えられたRNAマップ）に相当するであろう。

30

【0334】

標準的なA-T及びG-C塩基対は、チミジンのN3-H及びC4-オキシとアデノシンのN1及びC6-NH2との間のそれぞれ、及びシチジンのC2-オキシ、N3及びC4-NH2とグアノシンのC2-NH2、N'-H及びC6-オキシとの間のそれぞれの水素結合の形成を可能とする条件を形成する。よって、例えば、グアノシン（2-アミノ-6-オキシ-9-β-D-リボフラノシル-プリン）は、イソグアノシン（2-オキシ-6-アミノ-9-β-D-リボフラノシル-プリン）を形成するように修飾され得る。そのような修飾は、シトシンとの標準的な塩基対をもはや有効に形成しないヌクレオチド塩基をもたらす。しかしながら、イソシトシン（1-β-D-リボフラノシル-2-アミノ-4-オキシ-ピリミジン）を形成するためのシトシン（1-β-D-リボフラノシル-2-オキシ-4-アミノ-ピリミジン）の修飾は、グアノシンと有効に塩基対合しないであろうが、イソグアノシンと塩基対を形成するであろう修飾されたヌクレオチドをもたらす（Collinsらの米国特許第5,681,702号）。イソシトシンは、Sigma Chemical Co.（St. Louis, Mo.）から利用可能である；イソシチジンは、Switzer et al.（1993）Biochemistry 32:10489-10496及びそこで引用されている参考文献によって記載される方

40

50

法によって調製され得る；2'-デオキシ-5-メチル-イソシチジンは、Tor et al., 1993, J. Am. Chem. Soc. 115: 4461-4467 及びそこで引用されている参考文献の方法によって調製され得る；イソグアニンヌクレオチドは、Switzer et al., 1993 (上掲)、及び Mantsch et al., 1993, Biochem. 14: 5593-5601 によって記載される方法を使用して、または Collins の米国特許第 5,780,610 号に記載の方法によって調製され得る。他の非天然塩基対は、2,6-ジアミノピリミジン及びその相補体（1-メチルピラゾロー [4,3] ピリミジン-5,7-(4H,6H)-ジオンの合成のための Piccirilli et al., 1990, Nature 343: 33-37 に記載の方法によって合成され得る。Leach et al. (1992) J. Am. Chem. Soc. 114: 3675-3683 及び Switzer et al., (上掲) に記載のもの等の、独自の塩基対を形成する他のそのような修飾されたヌクレオチド単位が知られている。

10

【0335】

用語「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」は、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指すために本明細書で互換的に使用される。ポリマーは、修飾されたアミノ酸を含み得る。その用語はまた、天然でまたは介入；例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、または任意の他の操作もしくは修飾、例えば、標識成分とのコンジュゲーションによって修飾されたアミノ酸ポリマーを包含する。その定義にはまた、例えば、アミノ酸の1つ以上のアナログ（例えば、非天然アミノ酸、例えば、ホモシステイン、オルニチン、p-アセチルフェニルアラニン、D-アミノ酸、及びクレアチンを含む）を含有するポリペプチド、ならびに当該技術分野で知られている他の修飾が含まれる。

20

【0336】

その用語は、本明細書で使用される場合、任意のサイズ、構造、または機能のタンパク質、ポリペプチド、及びペプチドを指す。ポリペプチドには、コードされるポリヌクレオチド生成物、天然に存在するポリペプチド、合成ポリペプチド、ホモログ、オルソログ、パラログ、断片ならびに前述のものの他の均等物、バリエーション、及びアナログが含まれる。ポリペプチドは、モノマーであり得、または多分子複合体、例えば、二量体、三量体または四量体であり得る。それらはまた、単鎖または多鎖ポリペプチドを含み得る。最も一般的にはジスルフィド結合は、多鎖ポリペプチドに見られる。ポリペプチドという用語はまた、1つ以上のアミノ酸残基が、対応する天然に存在するアミノ酸の人工化学的アナログであるアミノ酸ポリマーにも適用され得る。いくつかの実施形態では、「ペプチド」は、50アミノ酸長以下、例えば、約5、10、15、20、25、30、35、40、45、または50アミノ酸長であり得る。

30

【0337】

本明細書で使用される場合、用語「予防すること」は、感染症、疾患、障害及び／または病態の開始を部分的または完全に遅延させること；特定の感染症、疾患、障害、及び／または病態の1つ以上の兆候及び症状、特徴、または臨床的徴候の開始を部分的または完全に遅延させること；特定の感染症、疾患、障害、及び／または病態の1つ以上の兆候及び症状、特徴、または徴候の開始を部分的または完全に遅延させること；感染症、特定の疾患、障害及び／または病態からの進行を部分的または完全に遅延させること；及び／または感染症、疾患、障害、及び／または病態に関連する病理を発症するリスクを低下させることを指す。

40

【0338】

本明細書で使用される場合、「予防」は、疾患の広がりを防止するために使用される治療剤または作用過程を指す。

【0339】

用語「塩」には、任意のアニオン性及びカチオン性複合体が含まれる。薬学的に許容可能な塩は、上述される非毒性塩のサブセットを表す。

50

【0340】

「対象」または「個体」または「動物」または「患者」または「哺乳動物」は、診断、予後診断、または療法が所望である任意の対象、特に哺乳動物対象を意味する。哺乳動物対象には、ヒト、家庭用動物、牧場動物、動物園動物、スポーツ動物、ペット動物、例えば、イヌ、ネコ、モルモット、ウサギ、ラット、マウス、ウマ、ウシ、ウシ；霊長類、例えば、類人猿、サル、オランウータン、及びチンパンジー；イヌ科動物、例えば、イヌ及びオオカミ；ネコ科動物、例えば、ネコ、ライオン、及びトラ；ウマ科動物、例えば、ウマ、ロバ、及びシマウマ；クマ、食用動物、例えば、ウシ、ブタ、及びヒツジ；有蹄動物、例えば、シカ及びキリン；齧歯類、例えば、マウス、ラット、ハムスター及びモルモット等が含まれるがこれらに限定されない。所定の実施形態では、哺乳動物は、ヒト対象である。他の実施形態では、対象は、ヒト患者である。特定の実施形態では、対象は、処置を必要とするヒト患者である。

10

【0341】

本明細書で使用される場合、用語「実質的に」は、対象となる特徴または特性の全体のまたはほぼ全体の度合または程度を示す定性的状態を指す。生物学的分野における当業者は、生物学的及び化学的特徴が、完全に至る、及び／または完全性まで進行する、または絶対的な結果を達成する、または回避することは、仮にあるとしても稀であることを理解するであろう。そのため、用語「実質的に」は、多くの生物学的及び化学的特徴に固有の完全性の潜在的欠如を捕捉するために本明細書で使用される。

【0342】

疾患、障害、及び／または病態「に罹患している」個体は、疾患、障害、及び／または病態の1つ以上の兆候及び症状と診断されており、またはそれを呈する。

20

【0343】

疾患、障害、及び／または病態「に罹りやすい」個体は、疾患、障害、及び／または病態の兆候及び症状があると診断されておらず、及び／またはそれを示し得ないが、疾患またはその兆候及び症状を発症する傾向を保有する。いくつかの実施形態では、疾患、障害、及び／または病態（例えば、がん）に罹りやすい個体は、以下のうちの1つ以上によって特性化され得る：（1）疾患、障害、及び／または病態の発症に関連する遺伝子変異；（2）疾患、障害、及び／または病態の発症に関連する遺伝子多型；（3）疾患、障害、及び／または病態に関連するタンパク質及び／または核酸の増加した及び／または減少した発現及び／または活性；（4）疾患、障害、及び／または病態の発症に関連する習慣及び／または生活様式；（5）疾患、障害、及び／または病態の家族歴；及び（6）疾患、障害、及び／または病態の発症に関連する微生物への曝露及び／またはそれによる感染症。いくつかの実施形態では、疾患、障害、及び／または病態に罹りやすい個体は、疾患、障害、及び／または病態を発症するであろう。いくつかの実施形態では、疾患、障害、及び／または病態に罹りやすい個体は、疾患、障害、及び／または病態を発症しないであろう。

30

【0344】

用語「合成」は、人の手によって生成、調製、及び／または製造されることを意味する。本開示のポリヌクレオチドまたは他の分子の合成は、化学的または酵素的であり得る。

40

【0345】

用語「治療的または予防的薬剤」は、対象に投与された場合、治療、診断、及び／または予防効果を有し、及び／または所望の生物学的及び／または薬理学的効果を発揮する薬剤を指す。例えば、ポリペプチドをコードするmRNAは、治療的または予防的薬剤であり得る。

【0346】

本明細書で使用される場合、用語「治療的に有効な量」は、感染症、疾患、障害、及び／または病態に罹患しているまたは罹りやすい対象に投与された場合、感染症、疾患、障害、及び／または病態を処置するために、その兆候及び症状を改善するために、それを診断するために、それを予防するために、及び／またはその開始を遅延させるために十分に

50

ある、送達される薬剤（例えば、核酸、薬物、治療剤、診断剤、予防剤等）の量を意味する。

【0347】

処置すること、処置、療法：本明細書で使用される場合、用語「処置すること」または「処置」または「療法」は、疾患の1つ以上の兆候及び症状または特徴を部分的または完全に軽減すること、良くすること、改善すること、緩和すること、その発症を遅延させること、その進行を阻害すること、その重症度を低減すること、及び／またはその発生頻度を低減することを指す。例えば、疾患を「処置すること」は、疾患に関連する兆候及び症状を減弱させること、患者の寿命を延長させる（生存率を増加させる）こと、疾患の重症度を低減すること、疾患の開始を予防することまたは遅延させること等を指し得る。処置は、疾患、障害、及び／または病態に関連する病理を発症するリスクを低下させる目的のために、疾患、障害、及び／または病態の兆候を示さない対象に、及び／または疾患、障害、及び／または病態の早期兆候のみを示す対象に投与され得る。

10

【0348】

用語「 n 員」（ n は整数である）は、典型的には、環形成原子の数が n である部位における環形成原子の数を表す。例えば、ピペリジニルは、6員ヘテロシクロアルキル環の例であり、ピラゾリルは、5員ヘテロアリール環の例であり、ピリジルは、6員ヘテロアリール環の例であり、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンは、10員シクロアルキル基の例である。

【0349】

本明細書で使用される場合、語句「任意に置換された」は、置換されていないことまたは置換されていることを意味する。置換基は、独立して選択され、置換は、任意の化学的にアクセス可能な位置におけるものであり得る。本明細書で使用される場合、用語「置換された」は、水素原子が除去され、置換基によって置き換えられていることを意味する。単一の二価置換基、例えば、オキソは、2つの水素原子を置き換え得る。所与の原子における置換は、価数によって制限されることが理解されるべきである。

20

【0350】

定義を通して、用語「 C_{n-m} 」は、端点を含む範囲を示し、 n 及び m は、整数であり、炭素の数を示す。例には、 C_{1-4} 、 C_{1-6} 等が含まれる。

【0351】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる用語「 C_{n-m} アルキル」は、 $n \sim m$ 個の炭素を有する直鎖または分岐状であり得る飽和炭化水素基を指す。アルキル部位の例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル；高級ホモログ、例えば、2-メチル-1-ブチル、 n -ペンチル、3-ペンチル、 n -ヘキシル、1, 2, 2-トリメチルプロピル等の化学基が含まれるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個の炭素原子、1～4個の炭素原子、1～3個の炭素原子、または1～2個の炭素原子を含有する。

30

【0352】

本明細書で使用される場合、「 C_{n-m} アルケニル」は、1つ以上の二重炭素-炭素結合を有し、かつ $n \sim m$ 個の炭素を有するアルキル基を指す。例示的なアルケニル基には、エテニル、 n -プロペニル、イソプロペニル、 n -ブテニル、 sec -ブテニル等が含まれるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルケニル部位は、2～6個、2～4個、または2～3個の炭素原子を含有する。

40

【0353】

本明細書で使用される場合、「 C_{n-m} アルキニル」は、1つ以上の三重炭素-炭素結合を有し、かつ $n \sim m$ 個の炭素を有するアルキル基を指す。例示的なアルキニル基には、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イル等が含まれるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキニル部位は、2～6、2～4、または2～3個の炭素原子を含有する。

50

【0354】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる用語「 C_n-m アルキレン」は、 $n \sim m$ 個の炭素有する二価アルキル連結基を指すために用いられる。アルキレン基の例には、エタン-1, 1-ジイル、エタン-1, 2-ジイル、プロパン-1, 1-ジイル、プロパン-1, 3-ジイル、プロパン-1, 2-ジイル、ブタン-1, 4-ジイル、ブタン-1, 3-ジイル、ブタン-1, 2-ジイル、2-メチルプロパン-1, 3-ジイル等が含まれるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキレン部位は、2~6、2~4、2~3、1~6、1~4、または1~2個の炭素原子を含有する。

【0355】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる用語「 C_n-m アルコキシ」は、式-O-アルキルの基（アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素有する）を指すために用いられる。例示的なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、 n -プロポキシ及びイソプロポキシ）、ブトキシ（例えば、 n -ブトキシ及びtert-ブトキシ）等が含まれるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1~6、1~4、または1~3個の炭素原子を有する。

【0356】

本明細書で使用される場合、用語「 C_n-m ヒドロキシアアルキル」は、ヒドロキシ（-OH）基で置換されたアルキル基を指す。

【0357】

本明細書で使用される場合、用語「 C_n-m アルキルアミノ」は、式-NH（アルキル）の基（アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素有する）を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1~6、1~4、または1~3個の炭素有する。アルキルアミノ基の例には、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-プロピルアミノ（例えば、N-（ n -プロピル）アミノ及びN-イソプロピルアミノ）、N-ブチルアミノ（例えば、N-（ n -ブチル）アミノ及びN-（tert-ブチル）アミノ）等が含まれるがこれらに限定されない。

【0358】

本明細書で使用される場合、用語「アミノ」は、式-NH₂の基を指す。

【0359】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる用語「アリール」は、単環式または多環式（例えば、2、3または4個の縮合環を有する）であり得る芳香族炭化水素基を指すために用いられる。用語「 C_n-m アリール」は、 $n \sim m$ 個の環炭素原子を有するアリール基を指す。アリール基には、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニル等が含まれる。いくつかの実施形態では、アリール基は、6~10個の炭素有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、フェニルまたはナフチルである。

【0360】

本明細書で使用される場合、「ハロ」は、F、Cl、Br、またはIを指す。いくつかの実施形態では、ハロは、F、Cl、またはBrである。いくつかの実施形態では、ハロは、Fである。

【0361】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、環化アルキル及び／またはアルケニル基を含む非芳香族環状炭化水素を指す。シクロアルキル基には、単または多環式（例えば、2、3または4個の縮合環を有する）基及びスピロ環が含まれ得る。シクロアルキル基の環形成炭素原子は、オキソまたはスルフィド（例えば、C（O）またはC（S））によって任意に置換され得る。シクロアルキルの定義にはまた、シクロアルキル環に縮合された（すなわち、それと共通する結合を有する）1つ以上の芳香族環を有する部位、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン等のベンゾまたはチエニル誘導体が含まれる。縮合芳香族環を含有するシクロアルキル基は、縮合芳香族環の環形成原子を含む任意の環形

10

20

30

40

50

成原子を介して結合され得る。シクロアルキル基は、3、4、5、6、7、8、9、または10個の環形成炭素 (C_{3-10}) を有し得る。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 C_{3-10} 単環式または二環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 C_{3-7} 単環式シクロアルキルである。例示的なシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル等が含まれる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

【0362】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、硫黄、酸素、及び窒素から選択される少なくとも1つのヘテロ原子環員を有する単環式または多環式芳香族複素環を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール環は、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール部位における任意の環形成Nは、N-オキシドであり得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子環員を有する5～10員単環式または二環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1または2個のヘテロ原子環員を有する5～6員単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5員または6員ヘテロアリール環である。5員ヘテロアリール環は、5個の環原子を有する環を有するヘテロアリールであり、1個以上の（例えば、1、2、または3個の）環原子は、N、O、及びSから独立して選択される。例示的な5員環ヘテロアリールは、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、及び1,3,4-オキサジアゾリルである。6員ヘテロアリール環は、6個の環原子を有する環を有するヘテロアリールであり、1個以上の（例えば、1、2、または3個の）環原子は、N、O、及びSから独立して選択される。例示的な6員環ヘテロアリールは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル及びピリダジニルである。

【0363】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」は、O、N、またはSから選択される1つ以上の環形成ヘテロ原子を有する非芳香族単環式または多環式複素環を指す。ヘテロシクロアルキルには、単環式4、5、6、7、8、9または10員ヘテロシクロアルキル基が含まれる。ヘテロシクロアルキル基にはまた、スピロ環が含まれ得る。例示的なヘテロシクロアルキル基には、ピロリジン-2-オン、1,3-イソオキサゾリジン-2-オン、ピラニル、テトラヒドロフラン、オキセタニル、アゼチジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、アゼパニル、ベンザザペン等が含まれる。ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子及びヘテロ原子は、オキソまたはスルフィド（例えば、C(O)、S(O)、C(S)、またはS(O)₂等）によって任意に置換され得る。ヘテロシクロアルキル基は、環形成炭素原子または環形成ヘテロ原子を介して結合され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、0～3個の二重結合を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、0～2個の二重結合を含有する。ヘテロシクロアルキルの定義にはまた、シクロアルキル環に縮合された（すなわち、それと共通する結合を有する）1つ以上の芳香族環を有する部位、例えば、ピペリジン、モルホリン、アゼピン等のベンゾまたはチエニル誘導体が含まれる。縮合芳香族環を含有するヘテロシクロアルキル基は、縮合芳香族環の環形成原子を含む任意の

10

20

30

40

50

環形成原子を介して結合され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1または2個のヘテロ原子を有し、かつ1個以上の酸化環員を有する単環式4～6員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を有し、かつ1個以上の酸化環員を有する単環式または二環式4～10員ヘテロシクロアルキルである。

【0364】

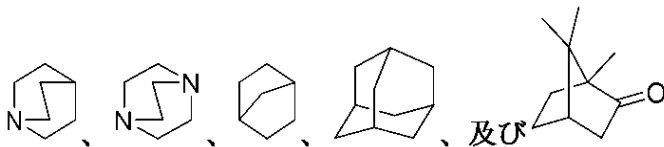
所定の箇所で、定義または実施形態は、特定の環（例えば、アゼチジン環、ピリジン環等）を指す。別途示されない限り、これらの環は、原子の価数が超えない限り、任意の環員に結合され得る。例えば、アゼチジン環は、環の任意の位置で結合され得る一方で、ピリジン-3-イル環は、3位で結合され得る。

10

【0365】

本明細書で使用される場合、「架橋環」または「架橋環基」は、3つ以上の原子を共有する少なくとも2つの接続された環を有する環状系である。架橋環は、炭素環式環またはヘテロシクロアルキル環であり得る。例示的な架橋環には、

【化191】



20

が含まれる。

【0366】

範囲が与えられる場合、端点が含まれる。さらに、別途示されない限りまたは別途文脈及び当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表される値は、文脈が別途明らかに示していない限り、範囲の下限の単位の10分の1まで、本開示の異なる実施形態において記述された範囲内の任意の特定の値または副次的範囲を想定し得ることを理解されたい。

【0367】

また、先行技術に入る本開示の任意の特定の実施形態は、請求項の任意の1つ以上から明白に除外され得ることが理解されるべきである。そのような実施形態は、当業者に知られているものとみなされるので、それらは、除外が本明細書に明白に示されない場合であっても除外され得る。本開示の組成物の任意の特定の実施形態（例えば、任意の核酸またはそれによってコードされるタンパク質；任意の生成方法；任意の使用方法等）は、先行技術の存在に関連するかどうかにかかわらず、任意の理由で、任意の1つ以上の請求項から除外され得る。

30

【0368】

本明細書で引用されるすべての引用源、例えば、参考文献、刊行物、データベース、データベースエントリ、及び技術は、引用において明示的に記述されていない場合であっても、参照により本出願に組み込まれる。引用源及び本出願の記述が矛盾する場合、本出願における記述が優先するものとする。

40

【0369】

セクション及び表の見出しは、限定することは意図されていない。

【実施例】

【0370】

略語：

A C N：アセトニトリル

A q.：水性

B o c₂O：ジ-tert-ブチルピロカルボネート

50

DBU：1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エン

BnBr：臭化ベンジル

DCC：N，N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

DCM：ジクロロメタン

DMAP：4-ジメチルアミノピリジン

DMF：ジメチルホルムアミド

EtOAc：酢酸エチル

h：時（複数可）

LCMS：液体クロマトグラフィー-質量分析

MTBE：メチルtert-ブチルエーテル

PMA：ホスホモリブデン酸

Soln.：溶液

rt：室温

THF：テトラヒドロフラン

TLC：薄層クロマトグラフィー

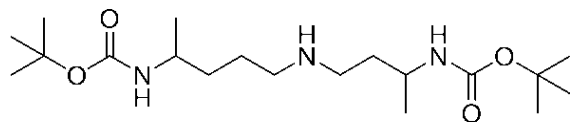
【0371】

実施例1

式A1による化合物の合成

中間体A：tert-ブチル（5-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）アミノ）ペンタン-2-イル）カルバメート

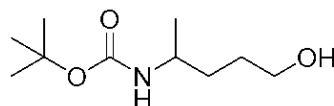
【化192】



【0372】

工程1：tert-ブチル（5-ヒドロキシペンタン-2-イル）カルバメート

【化193】



0℃で窒素下で攪拌している乾燥DCM（30mL）中のジ-tert-ブチルジカルボネート（2.45mL、10.66mmol）の溶液に4-アミノペンタン-1-オール（1.00g、9.69mmol）を10分にわたって滴下して添加した。溶液を室温に徐々に温め、攪拌を3日にわたって継続した。その後、次いで溶媒を真空下で除去し、得られた残渣をDCMに取り入れ、0～100%EtOAcのグラジエントでヘキサン中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、真空中で濃縮してtert-ブチル（5-ヒドロキシペンタン-2-イル）カルバメートを油として得た（0.86g、4.23mmol、43.6%）。UPLC/ELSD：RT=0.28分。MS（ES）：C₁₀H₂₁NO₃についてm/z（MH⁺）204.3。¹H NMR（300MHz，CDCl₃）δ 4.51（br. s，1H），3.62（t，3H），2.59（br. s，1H），1.53（m，4H），1.42（s，9H），1.12（d，3H，J = 6 Hz）。

【0373】

工程2：4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ペンチル4-メチルベンゼンスルホネート

10

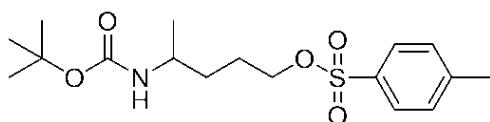
20

30

40

50

【化 1 9 4】

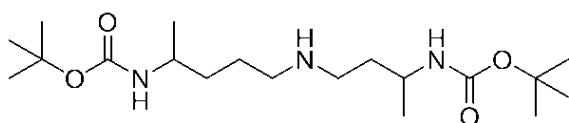


窒素下で攪拌している乾燥 DCM (30 mL) 中の tert-ブチル (5-ヒドロキシペンタン-2-イル) カルバメート (0.86 g、4.23 mmol) の溶液にトリエチルアミン (2.95 mL、21.15 mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.10 g、0.85 mmol)、及び p-トルエンスルホニルクロリド (1.61 g、8.46 mmol) を添加した。溶液を室温で一晩攪拌し、この間にそれは暗赤色に変わった。次いで混合物を DCM でさらに希釈し、水 (1×30 mL)、飽和水性重炭酸ナトリウム (1×30 mL) 及びブライン (1×30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して暗茶色の油とした。油を DCM に取り入れ、0~50% EtOAc のグラジエントでヘキサン中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンチル 4-メチルベンゼンスルホネートを薄茶色の油として得た (0.97 g、2.72 mmol、64.3%)。UPLC/ELSD: RT: 1.02 分。MS (ES): C₁₇H₂₇NO₅S について m/z (MH⁺) 358.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, 2H, J = 6 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 6 Hz), 4.32 (br. s, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.55 (br. s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.69 (br. m, 2H), 1.41 (s, 11H), 1.06 (d, 3H, J = 6 Hz)。

【0374】

工程 3: tert-ブチル (5-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)アミノ)ペンタン-2-イル) カルバメート

【化 1 9 5】



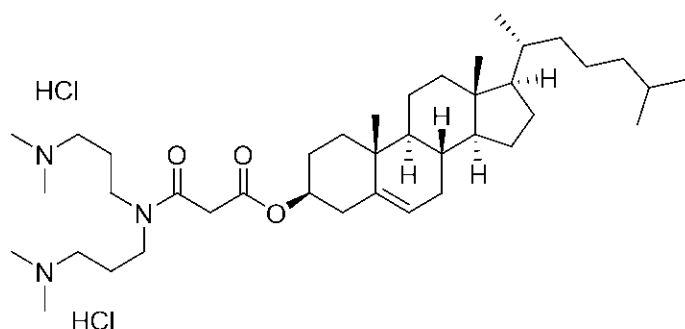
窒素下で室温で攪拌している乾燥 DMF (20 mL) 中の tert-ブチル N-[4-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)ブタン-2-イル]カルバメート (0.97 g、2.61 mmol) の溶液に 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンチル 4-メチルベンゼンスルホネート (1.03 g、2.87 mmol) 及び炭酸カリウム (1.08 g、7.82 mmol) を添加した。溶液を 100℃ に温め、48 時間攪拌した。次いで、反応物を 30 mL の水でクエンチし、50 mL の EtOAc で希釈した。有機層を分離し、水性層を EtOAc (3×30 mL) で抽出した。有機層をすべて組み合わせ、水 (1×50 mL) 及びブライン (1×50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色の油とした。油を DCM に取り入れ、0~100% EtOAc のグラジエントでヘキサン中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して油とした。油を 20 mL の DMF に取り入れ、これにチオフェノール (1.03 mL、10.03 mmol) 及び炭酸カリウム (1.08 g、7.82 mmol) を添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、塩を遠沈によって混合物から除去し、上清を濃縮して残渣とした。残渣を 40 mL の DCM に取り入れ、水 (2×10 mL) 及びブライン (2×10 mL) で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油を DCM に取り入れ、0~50% の (50:45:5 の DCM/MeOH/NH₄OH) のグラ

ジエントでDCM中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮してtert-ブチル(5-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバメートを無色の油として得た(0.34g、0.91mmol、34.93%)。UPLC/ELSD:RT:0.28分。MS(ES):C₁₉H₃₉N₃O₄についてm/z(MH⁺)374.4。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 4.91(br. m, 1H), 4.67(br. m, 1H), 3.70(br. m, 2H), 3.40(s, 2H), 2.72(t, 1H), 2.58(br. m, 3H), 2.41(br. s, 4H), 1.50(br. m, 5H), 1.41(s, 19H), 1.10(d, 6H, J = 6 Hz)。

【0375】

A. 化合物SA50: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル3-(ビス(3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-3-オキソプロパノエート二塩酸塩

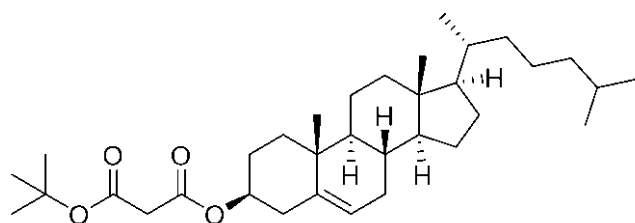
【化196】



【0376】

工程1: tert-ブチル((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)マロネート

【化197】



窒素下で攪拌しているジクロロメタン(20mL)中のコレステロール(4.00g、10.14mmol)及び3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロパノ酸(2.39mL、15.21mmol)の溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(2.95g、15.21mmol)を添加した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン(5.36mL、30.41mmol)を20分にわたって滴下して添加した。得られた混合物を室温に徐々に温め、一晚進行させた。次いで混合物をジクロロメタンで150mLに希釈し、水(1×70mL)、飽和水性重炭酸ナトリウム(2×70mL)、及びブライン(1×70mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して黄色の油を得た。油をジクロロメタ

ンに取り入れ、ヘキサン中の0～25%酢酸エチルのグラジエントでシリカで精製してtert-ブチル((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)マロネート(4.99g、9.44mmol、93.1%)を油として得た。UPLC/ELSD:RT:3.36分。MS(ES):C₃₄H₅₆O₄についてm/z(MH⁺)529.8。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.41(m, 1H), 4.67(m, 1H), 3.27(s, 2H), 2.38(d, 2H), 1.91(br. m, 10H), 1.49(s, 12H), 1.35(br. m, 6H), 1.04(br. m, 17H), 0.91(d, 3H, J = 3 Hz), 0.87(d, 3H, J = 3 Hz), 0.70(s, 3H)。

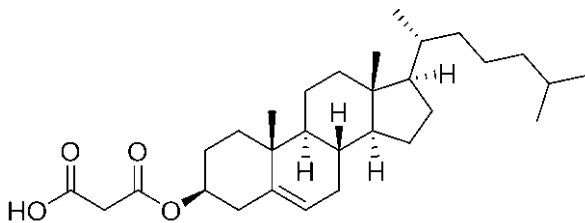
10

【0377】

工程2: 3-(((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)オキシ)-3-オキソプロパン酸

【化198】

20



0℃で窒素下で攪拌しているジクロロメタン(50mL)中のtert-ブチル((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)マロネート(4.99g、9.44mmol)の溶液にトリフルオロ酢酸(10.85mL、141.63mmol)を20分にわたって滴下して添加した。透明な薄黄色の反応混合物を室温に徐々に温め、一晚進行させた。翌朝、反応物を20mLの5%水性重炭酸ナトリウム溶液で0℃でクエンチした。有機物を分離し、追加の10mLの5%水性重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して白色の固体を得た。固体をジクロロメタンに取り入れ、ヘキサン中の0～60%酢酸エチルのグラジエントでシリカで精製して3-(((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)オキシ)-3-オキソプロパン酸(3.12g、6.61mmol、70.0%)を白色の固体として得た。UPLC/ELSD:RT:2.97分。MS(ES):C₃₀H₄₈O₄についてm/z(MH⁺)473.7。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 10.99(br. s, 1H), 5.42(m, 1H), 4.73(m, 1H), 3.45(s, 2H), 2.37(d, 2H, J = 9 Hz), 1.89(br. m, 5H), 1.35(br. m, 18H), 1.05(s, 5H), 0.94(d, 4H, J = 2 Hz), 0.89(d, 6H, J = 2 Hz), 0.70(s, 3H)。

30

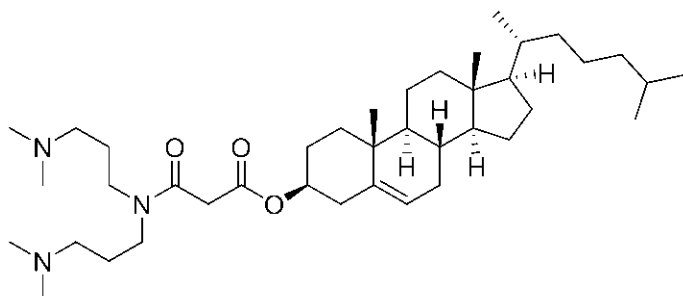
40

【0378】

工程3: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメ

50

チル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル3-(ビス(3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-3-オキソプロパノエート
【化199】



10

窒素下で攪拌しているジクロロメタン (60 mL) 中の3-(((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10,13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) オキシ)-3-オキソプロパン酸 (3.12 g、6.61 mmol) の溶液にテトラメチルジプロピレントリアミン (2.30 mL、9.81 mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.08 g、0.65 mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.90 g、9.81 mmol) を添加した。反応混合物を0℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン (3.46 mL、19.62 mmol) を20分にわたって滴下して添加した。混合物を室温に徐々に温め、一晚進行させた。次いで溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム (1×50 mL) 及びブライン (1×50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をジクロロメタンに取り入れ、ジクロロメタン中の0~60%の(9:1のメタノール/濃水性水酸化アンモニウム) のグラジエントでシリカで精製して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10,13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル3-(ビス(3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-3-オキソプロパノエート (1.82 g、2.84 mmol、43.4%) を黄色の油として得た。UPLC/ELSD: RT: 1.85分。MS (ES): C₄₀H₇₁N₃O₃についてm/z (MH⁺) 643.0。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.39 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.35 (br. m, 4H), 2.37 (br. m, 6H), 2.22 (d, 12H, J = 3 Hz), 1.50 (br. m, 28H), 1.02 (br. s, 5H), 0.92 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.88 (d, 6H, J = 9 Hz), 0.68 (s, 3H)。

20

30

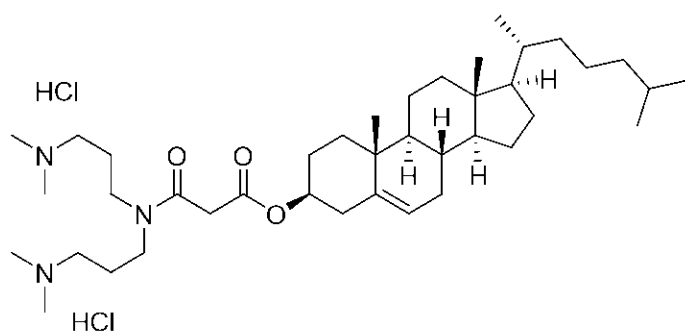
40

【0379】

工程4: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10,13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル3-(ビス(3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-3-オキソプロパノエート二塩酸塩

50

【化 2 0 0】



10

ジエチルエーテル（4.3 mL）及びイソプロパノール（0.22 mL）中の（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル3-（ビス（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-3-オキソプロパノエート（0.22 g、0.32 mmol）の溶液に塩酸（イソプロパノール中に5.5 M、0.37 mL、1.85 mmol）を滴下して添加した。混合物を0℃に冷却し、30分間激しく攪拌し、その後、白色の沈殿物を真空濾過を介して濾過し、低温エーテルで繰り返し洗浄した。残渣を真空中で乾燥させて（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル3-（ビス（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-3-オキソプロパノエート二塩酸塩を白色のワックス状の固体として得た（0.11 g、0.15 mmol、46.6%）。UPLC/ELSD：RT：1.81分。MS（ES）：C₄₀H₇₃Cl₂N₃O₃について m/z（MH⁺）627.99。¹H NMR（300 MHz, CD₃OD）δ：ppm 5.41（br. s, 1H）, 4.64（br. m, 1H）, 3.57（br. m, 7H）, 3.33（br. s, 2H）, 3.20（br. m, 5H）, 2.93（d, 15H, J = 6 Hz）, 2.40（d, 2H, J = 9 Hz）, 2.05（br. m, 12H）, 1.55（br. m, 14H）, 1.20（br. m, 13H）, 1.07（s, 7H）, 0.98（d, 5H, J = 6 Hz）, 0.91（d, 7H, J = 6 Hz）, 0.74（s, 3H）。

20

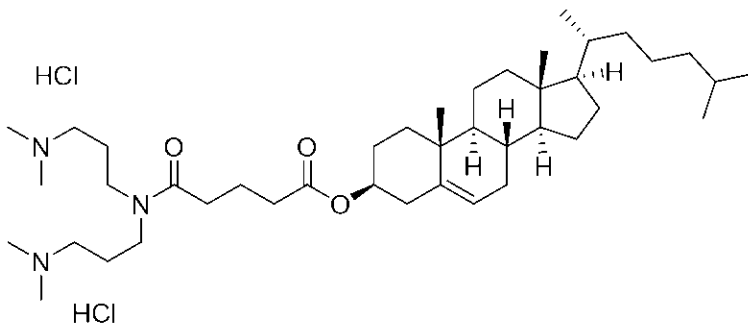
30

【0380】

B. 化合物SA51：（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-（ビス（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-5-オキソペンタノエート二塩酸塩

40

【化 2 0 1】

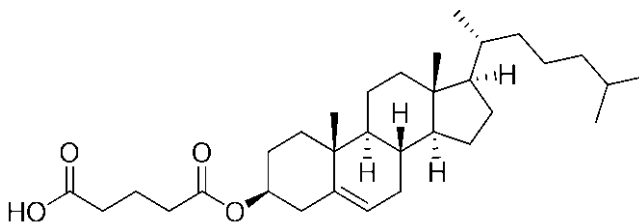


10

【0 3 8 1】

工程 1 : 5 - (((3 S , 8 S , 9 S , 1 0 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 7 R) - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 1 7 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) オキシ) - 5 - オキソペンタン酸

【化 2 0 2】



20

窒素下で攪拌しているアセトン (5 0 m L) 中のコレステロール (5 . 0 0 g 、 1 2 . 6 7 m m o l) の溶液に無水グルタル酸 (2 . 6 3 g 、 2 2 . 8 1 m m o l) 及びトリエチルアミン (3 . 2 1 m L 、 2 2 . 8 1 m m o l) を添加した。反応混合物を 5 6 ° C で還流し、白色のスラリーから無色の透明な溶液に変わり、還流下で 3 日間進行させた。その後、溶液を室温に冷却し、真空下で濃縮し、1 5 0 m L のジクロロメタンに取り入れた。次いでこれを 0 . 5 M の H C l (1 × 1 0 0 m L) 及び飽和水性塩化アンモニウム (1 × 1 0 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して白色の固体を得た。固体をジクロロメタンに取り入れ、ヘキサン中の 0 ~ 5 0 % 酢酸エチルのグラジエントでシリカで精製して 5 - (((3 S , 8 S , 9 S , 1 0 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 7 R) - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 1 7 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) オキシ) - 5 - オキソペンタン酸 (6 . 0 1 1 g 、 1 2 . 0 0 m m o l 、 9 4 . 7 %) を白色の固体として得た。U P L C / E L S D : R T : 2 . 9 6 分。M S (E S) : C ₃₂H₅₂O₄ について m / z (M H ⁺) 5 0 1 . 7 。¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) δ : p p m 5 . 4 0 (m , 1 H) , 4 . 6 6 (m , 1 H) , 2 . 4 5 (b r . m , 5 H) , 2 . 0 1 (b r . m , 3 H) , 1 . 8 5 (b r . m , 3 H) , 1 . 3 4 (b r . m , 2 2 H) , 0 . 9 4 (d , 3 H , J = 6 H z) , 0 . 8 8 (d , 6 H , J = 9 H z) , 0 . 7 0 (s , 3 H) 。

30

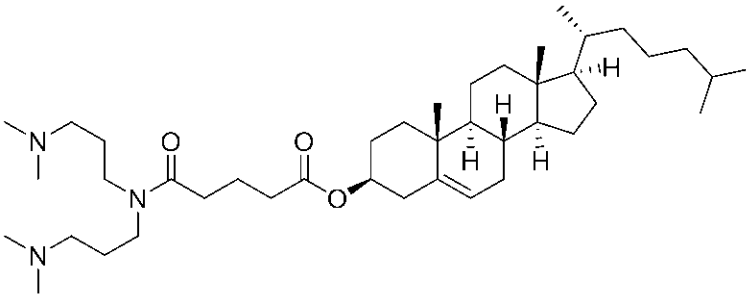
40

【0 3 8 2】

工程 2 : (3 S , 8 S , 9 S , 1 0 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 7 R) - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 1 7 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 5 - (ビス (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) アミ

50

ノ) -5-オキソペンタノエート
【化203】



窒素下で攪拌しているジクロロメタン（100 mL）中の5-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル）オキシ）-5-オキソペンタン酸（6.01 g、11.88 mmol）の溶液にテトラメチルジプロピレントリアミン（4.19 mL、17.82 mmol）、ジメチルアミノピリジン（0.15 g、1.19 mmol）、及び1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（3.45 g、17.83 mmol）を添加した。溶液を0℃に冷却し、次いでジイソプロピルエチルアミン（6.29 mL、35.65 mmol）を滴下して添加した。反応混合物を室温に徐々に温め、一晚進行させた。溶液をジクロロメタンでさらに希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム（1×100 mL）及びブライン（1×100 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油を得た。物質をジクロロメタンに取り入れ、ジクロロメタン中の0～60%の（9：1のメタノール：水性水酸化アンモニウム）のグラジエントでシリカで精製して（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-（ビス（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-5-オキソペンタノエート（2.30 g、11.88 mmol、28.9%）を油として得た。UPLC/ELSD：RT：2.02分。MS（ES）：C₄₂H₇₅N₃O₃についてm/z（MH⁺）671.1。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ：ppm 5.36（m, 1H）, 4.60（m, 1H）, 3.33（br. m, 5H）, 2.39（br. m, 12H）, 2.23（d, 11H, J = 6 Hz）, 1.99（br. m, 4H）, 1.84（br. m, 3H）, 1.71（br. m, 5H）, 1.33（br. m, 11H）, 1.14（br. m, 7H）, 1.02（s, 6H）, 0.92（d, 3H, J = 6 Hz）, 0.87（d, 5H, J = 9 Hz）, 0.68（s, 3H）。

【0383】

工程3：（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-（ビス（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-5-オキソペンタノエート二塩酸塩

10

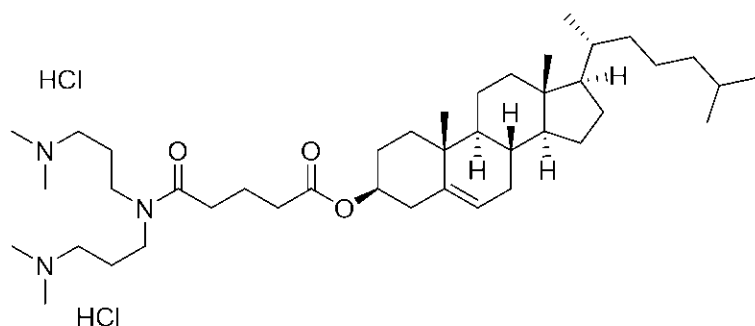
20

30

40

50

【化 2 0 4】



10

ジエチルエーテル（4.6 mL）及びイソプロパノール（0.23 mL）中の（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-（ビス（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-5-オキソペンタノエート（0.23 g、0.33 mmol）の溶液に塩酸（イソプロパノール中に5.5 M、0.37 mL、1.85 mmol）を滴下して添加した。混合物を0℃に冷却し、30分間激しく攪拌し、その後、白色の沈殿物を真空濾過を介して濾過し、低温エーテルで繰り返し洗浄した。残渣を真空中で乾燥させて（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-（ビス（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-5-オキソペンタノエート二塩酸塩を白色のワックス状の固体（0.12 g、0.16 mmol、49.5%）として得た。UPLC/ELSD：RT：1.86分。MS（ES）：C₄₂H₇₇Cl₂N₃O₃についてm/z（MH⁺）671.81。¹H NMR（300 MHz, CD₃OD）δ：ppm 5.41（br. s, 1H）, 4.55（br. m, 1H）, 3.54（t, 5H, J = 6 Hz）, 3.24（br. m, 6H）, 2.94（d, 14H, J = 6 Hz）, 2.55（t, 2H, J = 6 Hz）, 2.43（t, 2H, J = 6 Hz）, 2.35（d, 2H, J = 9 Hz）, 2.05（br. m, 6H）, 1.90（br. m, 6H）, 1.55（br. m, 12H）, 1.19（br. m, 10H）, 1.07（s, 7H）, 0.98（d, 4H, J = 6 Hz）, 0.90（d, 7H, J = 6 Hz）, 0.74（s, 3H）。

20

30

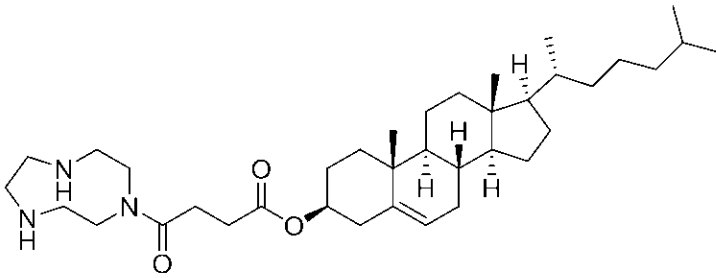
【0384】

C. 化合物SA56：（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-オキソ-4-（1, 4, 7-トリアゾナン-1-イル）ブタノエート

40

50

【化 2 0 5】

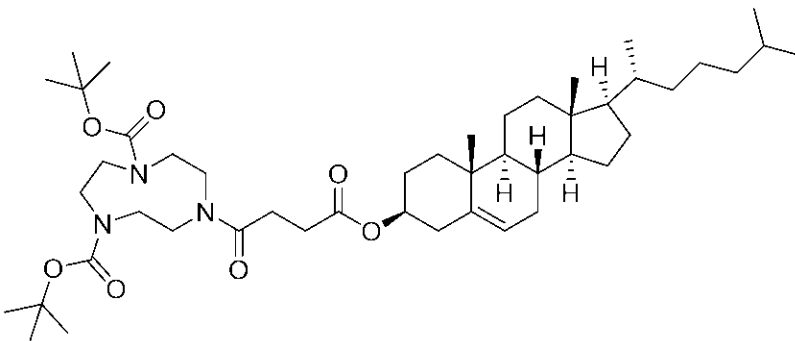


10

【0 3 8 5】

工程 1：ジ-tert-ブチル 7-（4-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル）オキシ）-4-オキソブタノイル）-1, 4, 7-トリアゾナン-1, 4-ジカルボキシレート

【化 2 0 6】



20

DCM（1.4 mL）中のコレステリルヘミスукシネート（100 mg、0.205 mmol）、1, 4-ジ-tert-ブチル 1, 4, 7-トリアゾナン-1, 4-ジカルボキシレート（Enamine, Monmouth Junction, NJ）（0.068 g、0.20 mmol）、及び DMAP（触媒）の攪拌溶液に 1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（0.060 g、0.31 mmol）を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、TLC によってモニタリングした。21.5 時間で水（1.5 mL）を添加した。16 時間を攪拌した後、追加の水（10 mL）を添加した。次いで混合物を DCM（2×15 mL）で抽出した。組み合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM 中の 0～4% MeOH）を介して精製してジ-tert-ブチル 7-（4-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル）オキシ）-4-オキソブタノイル）-1, 4, 7-トリアゾナン-1, 4-ジカルボキシレート（130 mg、0.163 mmol、79.3%）を透明な油として提供した。UPLC/ELSD：RT=3.41 分。MS（ES）：C₄₇H₇₉N₃O₇ について m/z=1619.2 [2M+Na]⁺；¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）：δ 5.33-5.39（m, 1H），4.52-4.68（m, 1H），3.18-3.79（br. m, 12H），2.49-2.71（m, 4H），2.24-2.39（m, 2H），1.74-2.06（br. m, 5H），0.93-1.71（br. m, 39H），1.01（

30

40

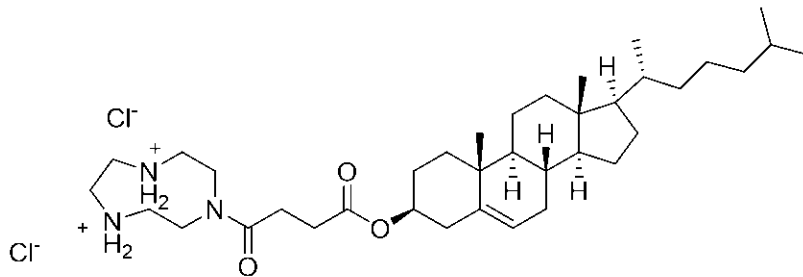
50

s, 3H), 0.91 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.87 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.67 (s, 3H)。

【0386】

工程2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-オキソ-4-(1, 4, 7-トリアゾナン-1-イル)ブタノエート二塩酸塩

【化207】

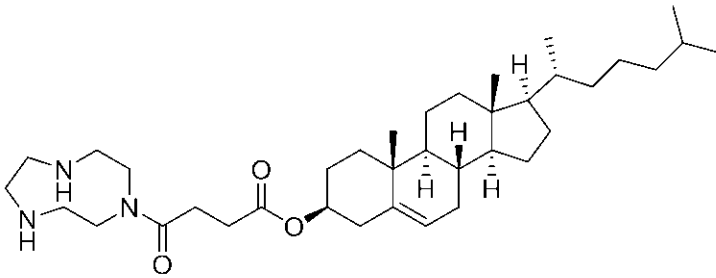


iPrOH (2.0 mL) 中のジ-tert-ブチル7-(4-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)オキシ)-4-オキソブタノイル)-1, 4, 7-トリアゾナン-1, 4-ジカルボキシレート (123 mg、0.154 mmol) の溶液に iPrOH 中の 5~6 N の HCl (0.18 mL) を添加した。反応混合物を 40 °C で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。17 時間で、追加の iPrOH (2.0 mL) 及び iPrOH 中の 5~6 N の HCl (0.06 mL) を添加した。41 時間で、反応混合物を室温に冷却し、ACN (4 mL) を添加した。固体を真空濾過によって収集し、ACN ですすいで (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-オキソ-4-(1, 4, 7-トリアゾナン-1-イル)ブタノエート二塩酸塩 (0.082 g、0.11 mmol、73.8%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT = 2.30 分。MS (ES): C₃₇H₆₃N₃O₃ について m/z = 598.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.36 (br. s, 2H), 10.11 (br. s, 2H), 5.34-5.43 (m, 1H), 4.50-4.65 (m, 1H), 3.97-4.29 (m, 4H), 3.64-3.95 (m, 6H), 3.41-3.61 (m, 2H), 2.66-2.84 (m, 2H), 2.45-2.65 (m, 2H), 2.21-2.40 (m, 2H), 1.75-2.08 (br. m, 5H), 0.94-1.70 (br. m, 21H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.87 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.68 (s, 3H)。

【0387】

工程3: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-オキソ-4-(1, 4, 7-トリアゾナン-1-

イル) ブタノエート
【化208】



10

(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 4-オキソ-4-(1, 4, 7-トリアゾナン-1-イル) ブタノエート二塩酸塩 (0. 054 g、0. 075 mmol) を5%水性 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) に懸濁し、次いでDCM (3×10 mL) で抽出した。K₂CO₃ (約100 mg) を水性層に添加した。水性層をDCM (2×10 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 4-オキソ-4-(1, 4, 7-トリアゾナン-1-イル) ブタノエート (0. 023 g、0. 037 mmol、50. 0%) を白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5. 33-5. 40 (m, 1H), 4. 54-4. 70 (m, 1H), 3. 41-3. 57 (m, 4H), 2. 99-3. 15 (m, 4H), 2. 72-2. 84 (m, 4H), 2. 58-2. 72 (m, 4H), 2. 24-2. 39 (m, 2H), 1. 74-2. 19 (br. m, 7H), 0. 94-1. 70 (br. m, 21H), 1. 01 (s, 3H), 0. 91 (d, 3H, J = 6. 5 Hz), 0. 87 (d, 3H, J = 6. 6 Hz), 0. 86 (d, 3H, J = 6. 6 Hz), 0. 67 (s, 3H)。UPLC/ELSD: RT=2. 39分。MS (ES): C₃₇H₆₃N₃O₃ について m/z = 598. 6 [M+H]⁺。

20

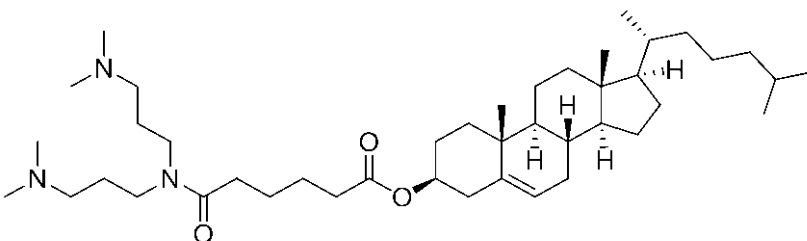
30

【0388】

D. 化合物 SA57: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 6-(ビス (3-(ジメチルアミノ) プロピル) アミノ)-6-オキソヘキサノエート

40

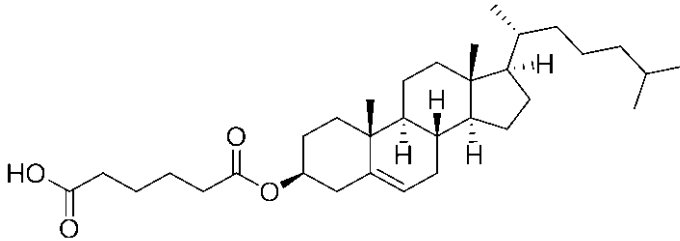
【化209】



50

【0389】

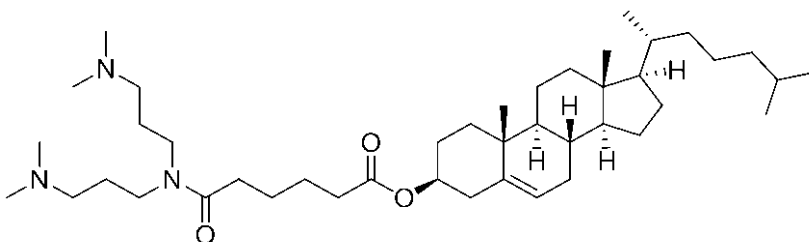
工程1：6-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)オキシ)-6-オキソヘキサン酸
【化210】



窒素下で攪拌しているジクロロメタン(50 mL)中のコレステロール(5.00 g、12.93 mmol)の溶液に無水アジピン酸(1.66 g、12.93 mmol)を添加した。次いで、ピリジン(3.97 mL、28.45 mmol)を10分にわたって滴下して添加した。反応混合物を40℃で加熱して還流し、一晚進行させた。次いで、混合物を室温に冷却し、濃縮して黄色の油とした。油をジクロロメタンに取り入れ、追加の後処理をせずにヘキサン中の0~30%酢酸エチルのグラジエントでシリカで精製して6-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)オキシ)-6-オキソヘキサン酸(1.97 g、3.83 mmol、29.6%)を白色の固体として得た。UPLC/ELSD: RT: 3.09分。MS(ES): C₃₃H₅₄O₄についてm/z (MH⁺) 515.7。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 12.15 (br. s, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.63 (br. m, 1H), 2.40 (br. m, 6H), 2.00 (br. m, 2H), 1.85 (br. m, 3H), 1.70 (br. m, 4H), 1.34 (br. m, 19H), 1.03 (s, 6H), 0.93 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.88 (d, 6H, J = 6 Hz), 0.69 (s, 3H)。

【0390】

工程2：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル 6-(ビス(3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-6-オキソヘキサノエート
【化211】

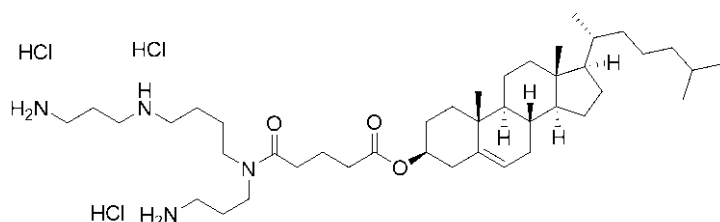


窒素下で攪拌しているジクロロメタン(25 mL)中の6-((3S, 8S, 9S,

10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13-ジメチル-17-((R) - 6-メチルヘプタン-2-イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) オキシ) - 6-オキソヘキサノ酸 (1.00 g、1.92 mmol) の溶液にテトラメチルジプロピレントリアミン (0.68 mL、2.89 mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.02 g、0.19 mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.56 g、2.89 mmol) を添加した。得られた溶液を0℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン (1.02 mL、5.77 mmol) を滴下して添加した。混合物を室温に徐々に温め、一晚進行させた。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム (1×10 mL) 及びブライン (1×10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、ジクロロメタン中の0～60%の(8:2:0.1のジクロロメタン/メタノール/濃水性水酸化アンモニウム) のグラジエントでシリカで精製して¹H NMRによって(3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13-ジメチル-17-((R) - 6-メチルヘプタン-2-イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル6-(ビス(3-(ジメチルアミノ) プロピル) アミノ) - 6-オキソヘキサノエートを黄色の油として得たので、物質をジクロロメタン中の0～25%の(8:2:0.1のジクロロメタン/メタノール/濃水性水酸化アンモニウム) のグラジエントを使用してシリカで再度精製して(3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13-ジメチル-17-((R) - 6-メチルヘプタン-2-イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル6-(ビス(3-(ジメチルアミノ) プロピル) アミノ) - 6-オキソヘキサノエートを薄黄色の油として得た(0.38 g、0.54 mmol、28.2%)。UPLC/ELSD: RT: 2.11分。MS (ES): C₄₃H₇₇N₃O₃についてm/z (MH⁺) 685.1。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.40 (m, 3H), 5.20 (m, 1H), 4.40 (br. m, 1H), 3.22 (m, 4.48), 2.58 (s, 3H), 2.38 (t, 2H, J = 9 Hz), 2.26 (s, 6H), 2.20 (d, 3H, J = 9 Hz), 2.14 (br. s, 9H), 1.49 (br. m, 24H), 0.95 (br. m, 7H), 0.85 (s, 5H), 0.75 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.70 (d, 5H, J = 9 Hz), 0.51 (s, 3H)。

【0391】

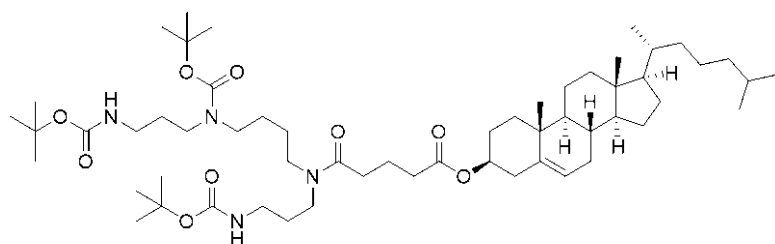
E. 化合物SA58: (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13-ジメチル-17-((R) - 6-メチルヘプタン-2-イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル5-((3-アミノプロピル) (4-(3-アミノプロピル) アミノ) ブチル) アミノ) - 5-オキソペンタノエート三塩酸塩【化212】



【0392】

工程1: (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13-ジメ

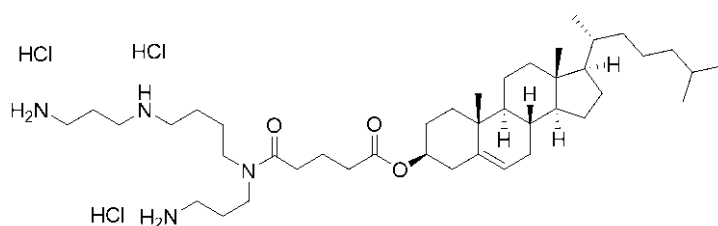
チル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル9-(tert-ブトキシカルボニル)-14-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-2,2-ジメチル-4,15-ジオキソ-3-オキサ-5,9,14-トリアザノナデカン-19-オエート
【化213】



窒素下で攪拌しているジクロロメタン (20 mL) 中の5-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10,13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) オキシ)-5-オキソペンタン酸 (0.76 g、1.49 mmol) の溶液にtert-ブチル (3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル (4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)ブチル)カルバメート (0.75 g、1.49 mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.02 g、0.15 mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.43 g、2.24 mmol) を添加した。得られた溶液を0℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン (0.79 mL、4.48 mmol) を滴下して添加した。混合物を室温に徐々に温め、一晚進行させた。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム (1×10 mL) 及びブライン (1×10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、ヘキサン中の0~60%酢酸エチルのグラジエントでシリカで精製して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10,13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル9-(tert-ブトキシカルボニル)-14-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-2,2-ジメチル-4,15-ジオキソ-3-オキサ-5,9,14-トリアザノナデカン-19-オエートを薄黄色の油として得た (0.71 g、0.72 mmol、48.2%)。UPLC/ELSD: RT: 3.37分。MS (ES): C₅₇H₁₀₀N₄O₉についてm/z (MH⁺) 986.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.39 (m, 2H), 4.64 (br. m, 1H), 3.27 (br. m, 11H), 2.38 (br. m, 6H), 1.86 (br. m, 13H), 1.46 (br. d, 32H), 1.15 (br. m, 11H), 1.03 (s, 5H), 0.94 (d, 3H, J = 9 Hz), 0.88 (d, 5H, J = 9 Hz), 0.70 (s, 3H)。
【0393】

工程2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10,13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル5-((3-アミノプロピル) (4-(3-アミノプロピル)アミノ)ブチル)アミノ)-5-オキソペンタノエート三塩酸塩

【化 2 1 4】

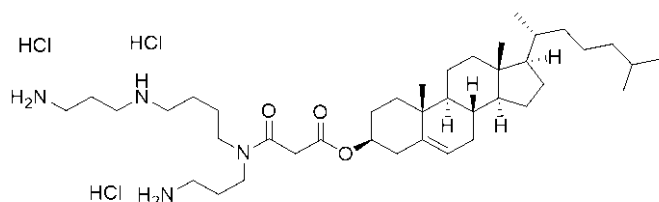


窒素下で攪拌している 2-プロパノール (10 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 9-(tert-ブトキシカルボニル)-14-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-2, 2-ジメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザノナデカン-19-オエート (0.71 g、0.72 mmol) の溶液に塩酸 (2-プロパノール中に 5.5 M、1.44 mL、7.20 mmol) を滴下して添加した。混合物を 45 °C に加熱し、一晚攪拌した。次いで、溶液を室温に冷却し、アセトニトリル (5 mL) を混合物に添加した。次いでそれを超音波処理して、沈殿した固体をフラスコの側部から除去した。超音波処理後に 30 分間攪拌した後、固体を真空濾過によって濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 5-((3-アミノプロピル)(4-((3-アミノプロピル)アミノ)ブチル)アミノ)-5-オキソペンタノエート三塩酸塩を薄紫色の固体として得た (0.39 g、0.47 mmol、65.6%)。UPLC/ELSD: RT: 1.68 分。MS (ES): C₄₂H₇₉Cl₃N₄O₃ について m/z (MH⁺) 686.1。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: ppm 5.40 (s, 1H), 4.90 (br. s, 9H), 4.55 (br. s, 1H), 3.33 (br. m, 12H), 2.32 (br. 6H), 2.16 (br. m, 2H), 2.05 (s, 5H), 1.91 (br. m, 10H), 1.54 (br. m, 7H), 1.39 (br. m, 4H), 1.17 (d, 8H, J = 6 Hz), 1.06 (s, 5H), 0.97 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.90 (d, 6H, J = 6 Hz), 0.73 (s, 3H)。

【0394】

F. 化合物 SA59: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 3-((3-アミノプロピル)(4-((3-アミノプロピル)アミノ)ブチル)アミノ)-3-オキソプロパノエート三塩酸塩

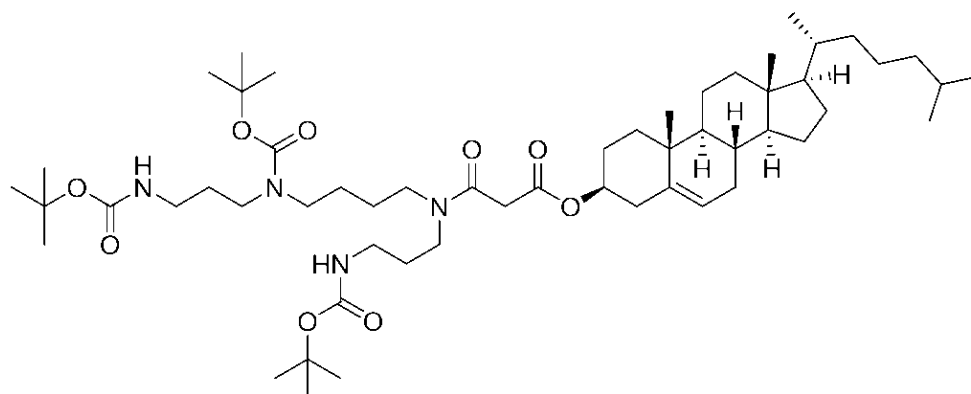
【化 2 1 5】



【0395】

工程1：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル9-(tert-ブトキシカルボニル)-14-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-2, 2-ジメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザヘプタデカン-17-オエート

【化216】



10

20

窒素下で攪拌しているジクロロメタン(20mL)中の3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)オキシ)-3-オキソプロパン酸(0.70g、1.47mmol)の溶液にtert-ブチル(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)(4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)ブチル)カルバメート(0.74g、1.47mmol)、ジメチルアミノピリジン(0.02g、0.15mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.43g、2.20mmol)を添加した。得られた溶液を0℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン(0.78mL、4.40mmol)を滴下して添加した。混合物を室温に徐々に温め、一晚進行させた。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、水(3×20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、ヘキサン中の0~60%酢酸エチルのグラジエントでシリカで精製して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル9-(tert-ブトキシカルボニル)-14-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-2, 2-ジメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザヘプタデカン-17-オエートを薄黄色の油として得た(1.13g、1.18mmol、80.4%)。UPLC/ELSD: RT: 3.29分。MS(ES): C₅₅H₉₆N₄O₉についてm/z(MH⁺) 958.4。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.39(m, 2H), 4.70(br. m, 2H), 3.26(br. m, 13H), 2.37(d, 2H, J = 6 Hz), 1.86(br. m, 16H), 1.45(br. s, 28H), 1.23(br. m, 12H), 1.03(s, 4H), 0.94(d, 3H, J = 6 Hz), 0.88(d, 5H, J = 6 Hz), 0.69(s, 3H)。

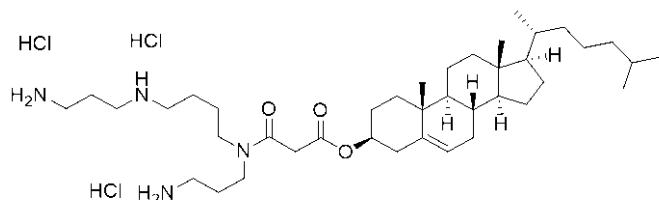
30

40

【0396】

50

工程 2 : (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 3 - ((3 - アミノプロピル) (4 - ((3 - アミノプロピル) アミノ) ブチル) アミノ) - 3 - オキソプロパノエート三塩酸塩
【化 2 1 7】



10

窒素下で攪拌している 2 - プロパノール (15 mL) 中の (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 9 - (tert - ブトキシカルボニル) - 14 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチル - 4, 15 - ジオキソ - 3 - オキサ - 5, 9, 14 - トリアザヘプタデカン - 17 - オエート (1. 13 g、1. 18 mmol) の溶液に塩酸 (2 - プロパノール中に 5. 5 M、2. 36 mL、11. 79 mmol) を滴下して添加した。混合物を 40 °C に加熱し、一晚進行させた。次いで、アセトニトリル (5 mL) を添加し、溶液を、すべての固体がフラスコの側部から移動するまで超音波処理した。超音波処理後の 30 分の攪拌後に、固体を真空濾過によって濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空下で乾燥させて (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 3 - ((3 - アミノプロピル) (4 - ((3 - アミノプロピル) アミノ) ブチル) アミノ) - 3 - オキソプロパノエート三塩酸塩を薄紫色の固体として得た (0. 52 g、0. 64 mmol、54. 4%)。UPLC / ELSD : RT : 1. 57 分。MS (ES) : C₄₀H₇₅N₄O₃ について m / z (MH⁺) 657. 2。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ : ppm 5. 42 (m, 1 H), 4. 88 (br. s, 11 H), 4. 60 (m, 1 H), 3. 33 (br. m, 16 H), 2. 39 (d, 2 H, J = 3 Hz), 1. 55 (br. m, 40 H), 0. 96 (d, 4 H, J = 6 Hz), 0. 90 (d, 6 H, J = 6 Hz), 0. 74 (s, 3 H)。

20

30

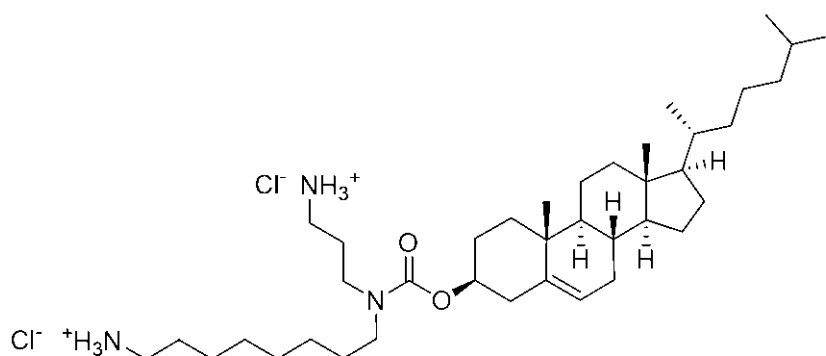
【0397】

G. 化合物 SA60 : (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (8 - アミノオクチル) (3 - アミノプロピル) カルバメート二塩酸塩

40

50

【化 2 1 8】

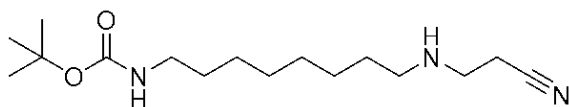


10

【0 3 9 8】

工程 1: *tert*-ブチル N- {8- [(2-シアノエチル) アミノ] オクチル} カルバメート

【化 2 1 9】



20

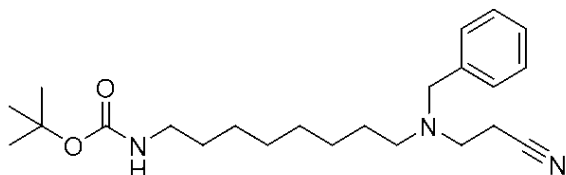
水 (100 mL) 中の *tert*-ブチル N- (8-アミノオクチル) カルバメート (2.50 g、10.2 mmol) のホイルカバーされた攪拌懸濁液にアクリロニトリル (1.00 mL、15.3 mmol) を添加した。懸濁液を室温で攪拌し、TLCによってモニタリングした。26時間で、反応混合物を5%水性 NaHCO₃ 溶液 (200 mL) で希釈し、次いで EtOAc (3×100 mL) で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM中の0~10% MeOH) を介して精製して *tert*-ブチル N- {8- [(2-シアノエチル) アミノ] オクチル} カルバメート (1.833 g、6.163 mmol、60.2%) を黄色の油として提供した。UPLC/ELSD: RT=0.28分。MS (ES): m/z=197.9 [(M+H) - (CH₃)₂C=CH₂-CO₂]⁺ C₁₆H₃₁N₃O₂; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.50 (br. s, 1H), 3.09 (dt, 2H, 6.6, 6.5 Hz), 2.92 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.62 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 2.51 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 1.18-1.58 (m, 13H), 1.44 (s, 9H)。

30

【0 3 9 9】

工程 2: *tert*-ブチル N- {8- [ベンジル (2-シアノエチル) アミノ] オクチル} カルバメート

【化 2 2 0】



40

ACN (17.5 mL) 中の *tert*-ブチル N- {8- [(2-シアノエチル) アミノ] オクチル} カルバメート (0.870 g、2.92 mmol)、炭酸カリウム (0.

50

808 g、5.85 mmol)、臭化ベンジル(0.40 mL、3.4 mmol)、及びヨウ化カリウム(0.097 g、0.58 mmol)の混合物を65℃で撹拌した。反応をLCMSによってモニタリングした。3時間で、反応混合物を室温に冷却し、セライトのパッドを介して濾過し、MTBEですすぎ、濃縮した。残渣を5%水性NaHCO₃溶液(50 mL)に取り入れ、次いでMTBE(3×30 mL)で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~40% EtOAc)を介して精製してtert-ブチルN-{8-[ベンジル(2-シアノエチル)アミノ]オクチル}カルバメート(0.783 g、2.02 mmol、69.1%)を透明な油として提供した。UPLC/ELSD: RT=0.44分。MS(ES): C₂₃H₃₇N₃O₂についてm/z=331.9 [(M+H)-(CH₃)₂C=CH₂]⁺。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 7.21-7.39 (m, 5H), 4.49 (br. s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.09 (dt, 2H, J=6.5, 6.2 Hz), 2.78 (t, 2H, J=6.9 Hz), 2.48 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.39 (t, 2H, J=7.0 Hz), 1.38-1.54 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.19-1.36 (m, 8H)。

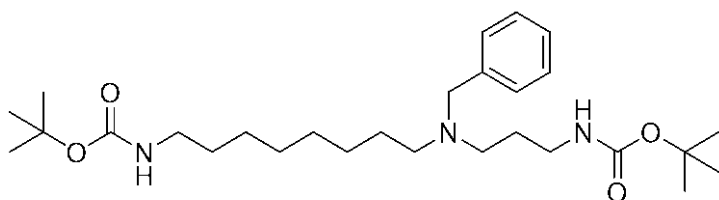
10

【0400】

工程3: tert-ブチルN-{3-[ベンジル({8-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]オクチル})アミノ]プロピル}カルバメート

20

【化221】



MeOH(8.8 mL)中のtert-ブチルN-{8-[ベンジル(2-シアノエチル)アミノ]オクチル}カルバメート(0.492 g、1.27 mmol)の撹拌溶液にジ-tert-ブチルジカルボネート(0.693 g、3.17 mmol)及び塩化ニッケル(II)六水和物(0.030 g、0.13 mmol)を添加した。反応混合物を氷浴において0℃に冷却し、次いでNaBH₄(0.336 g、8.89 mmol)を部分ずつ30分にわたって添加して黒色の懸濁液を得た(注意: 添加中に激しいガス発生が生じる)。反応混合物を室温で撹拌し、LCMSによってモニタリングした。17.3時間で、ジエチレントリアミン(0.15 mL、1.4 mmol)を滴下して添加し、反応混合物を室温で撹拌した。30分後、追加のジエチレントリアミン(0.15 mL)を添加した。1.5時間後、反応混合物を濃縮し、5%水性NaHCO₃溶液に取り入れ、EtOAc(3×)で抽出した。組み合わせた有機物を5%水性NaHCO₃溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の20~65% EtOAc)を介して精製してtert-ブチルN-{3-[ベンジル({8-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]オクチル})アミノ]プロピル}カルバメート(0.512 g、1.04 mmol、82.0%)を透明な油として提供した。UPLC/ELSD: RT=0.92分。MS(ES): C₂₈H₄₉N₃O₄についてm/z=492.5 [M+H]⁺; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 7.19-7.35 (m, 5H), 5.52 (br. s, 1H), 4.49 (br. s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.00-3.22 (m, 4H), 2.46 (t, 2H, J=6.2 Hz), 2.36 (t, 2H, J=7.4 Hz), 1.56-1.68 (m, 2H), 1.36-1.55 (m, 22H), 1.18-1.33 (m, 8H)。

30

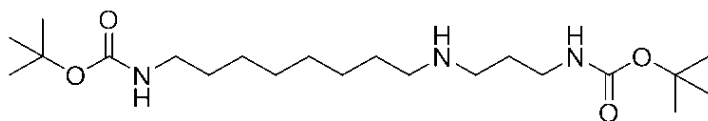
40

50

【0401】

工程4: *tert*-ブチル N-[3-({8-[(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ] オクチル} アミノ) プロピル] カルバメート

【化222】



10

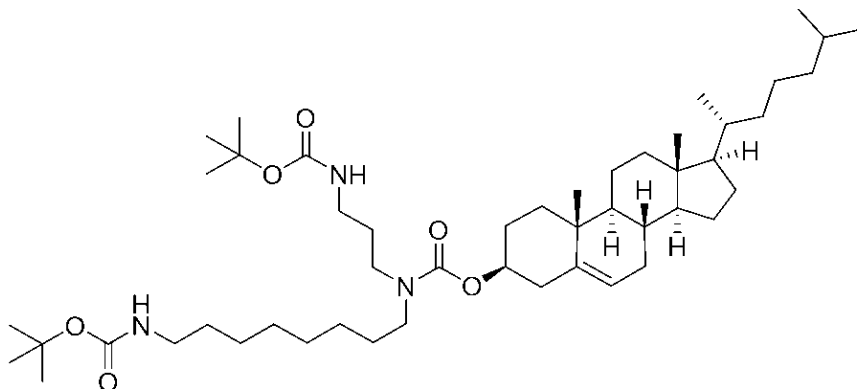
エタノール (10 mL) 中の *tert*-ブチル N-[3-[ベンジル ({8-[(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ] オクチル}) アミノ] プロピル] カルバメート (0.496 g、1.01 mmol) 及び 10% Pd/C (0.429 g、0.202 mmol) の溶液を H₂ のバルーン下で攪拌した。反応を TLC によってモニタリングした。3 時間で、反応混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、セライトのパッドを介して濾過し、EtOAc ですすいだ。濾液を濃縮し、EtOAc に取り入れ、0.45 µm シリンジフィルターを使用して濾過した。濾過された有機物を濃縮して *tert*-ブチル N-[3-({8-[(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ] オクチル} アミノ) プロピル] カルバメート (0.323 g、0.805 mmol、79.8%) をオフホワイト色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT=0.59 分。MS (ES): C₂₁H₄₃N₃O₄ について m/z = 402.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.17 (br. s, 1H), 4.50 (br. s, 1H), 3.20 (dt, 2H, J = 6.0, 6.0 Hz), 3.09 (dt, 2H, J = 6.5, 6.4 Hz), 2.67 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.58 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 1.89 (br. s, 1H), 1.59–1.74 (m, 2H), 1.37–1.55 (m, 22H), 1.21–1.37 (m, 8H)。

20

【0402】

工程5: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペント[a]ヘテロシクリル-3-イル (8-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) オクチル) (3-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) カルバメート

30



40

コレステロール 4-ニトロフェニルカルボネート (0.300 g、0.544 mmol)、*tert*-ブチル N-[3-({8-[(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ] オクチル} アミノ) プロピル] カルバメート (0.240 g、0.598 mmol)、及

50

びトリエチルアミン (0.12 mL、0.85 mmol) を CHCl_3 (4.8 mL) 中で組み合わせた。反応混合物を 50°C で攪拌し、TLC によってモニタリングした。20.25 時間で、tert-ブチル N-[3-({8-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] オクチル} アミノ) プロピル] カルバメート (77 mg) 及びトリエチルアミン (0.04 mL) を添加した。反応混合物を 60°C で攪拌した。95 時間で、反応混合物を室温に冷却し、DCM (20 mL) で希釈し、水 (25 mL) で洗浄した。水性層を DCM (2×20 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~30%) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (8-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) オクチル) (3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) カルバメート (0.398 g、0.489 mmol、89.9%) を透明な油として提供した。UPLC/ELSD: RT=3.47 分。MS (ES): $\text{C}_{49}\text{H}_{87}\text{N}_3\text{O}_6$ について $m/z = 836.5$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.22–5.43 (m, 2H), 4.40–4.84 (m, 2H), 3.00–3.39 (br. m, 8H), 2.21–2.44 (m, 2H), 1.73–2.07 (br. m, 5H), 0.93–1.71 (br. m, 53H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.67 (s, 3H)。

10

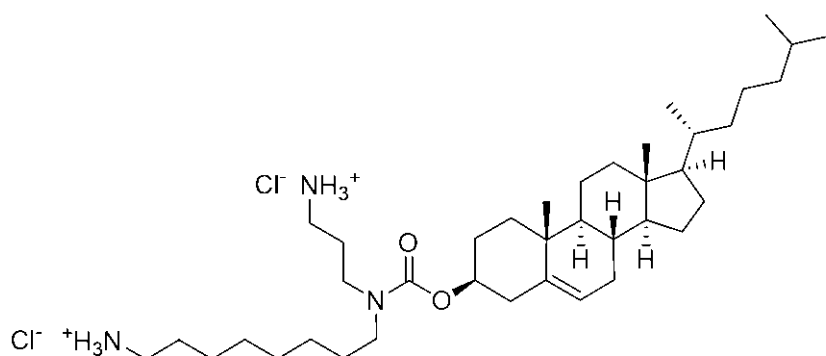
20

【0403】

工程 6: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (8-アミノオクチル) (3-アミノプロピル) カルバメート二塩酸塩

【化 224】

30



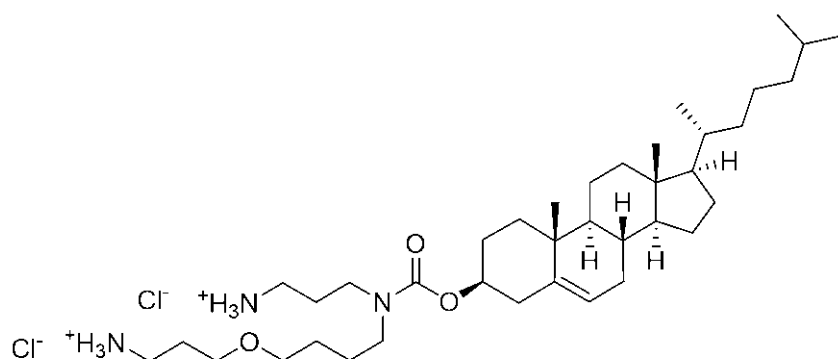
40

iPrOH (2.5 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (8-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) オクチル) (3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) カルバメート (0.395 g、0.485 mmol) の溶液に iPrOH 中の 5~6 N の HCl (0.7 mL) を添加した。反応混合物を 40°C で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。17.5 時間で、反応混合物を室温に冷却した。ACN (5 mL) を添加し、懸濁液を 15 分間攪拌し、固体を 2:1 の ACN:iPrOH ですすいで真

50

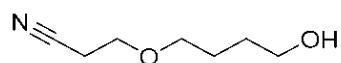
空濾過によって収集して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (8-アミノオクチル) (3-アミノプロピル) カルバメート二塩酸塩 (0.249 g、0.356 mmol、73.4%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT=1.97分。MS (ES): $C_{39}H_{73}Cl_2N_3O_2$ について $m/z = 614.4 [M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00-8.64 (br. m, 6H), 5.33-5.44 (m, 1H), 4.39-4.56 (m, 1H), 2.93-3.54 (br. m, 8H), 2.20-2.43 (m, 2H), 1.69-2.16 (br. m, 10H), 0.93-1.66 (br. m, 30H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 0.87 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.68 (s, 3H)。【0404】

H. 化合物 SA61: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (4-(3-アミノプロポキシ) ブチル) (3-アミノプロピル) カルバメート二塩酸塩
【化225】



【0405】

工程1: 3-(4-ヒドロキシブトキシ)プロパンニトリル
【化226】



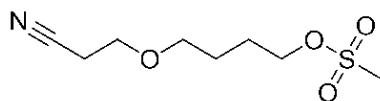
1, 4-ブタンジオール (8.0 mL、91 mmol) 及びベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド (0.20 mL、1.3 mmol、水中に40 wt%) の溶液にアクリロニトリル (3.0 mL、46 mmol) を添加した。反応混合物をホイルでカバーしながら室温で攪拌し、TLCによってモニタリングした。2時間で、反応混合物を水 (150 mL) で希釈し、1:1のヘキサン/MTBE (50 mL) 及びEtOAc (3×50 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の50~100%) を介して精製して3-(4-ヒドロキシブトキシ)プロパンニトリル (1.374 g、9.596 mmol、21.0%) を黄色の油として提供した。UPLC/ELSD: RT=0.20分。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.67 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.66 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.5

0-3.57 (m, 2H), 2.60 (t, 2H, 6.4 Hz), 1.60-1.76 (m, 5H)。

【0406】

工程2：4-(2-シアノエトキシ)ブチルメタンスルホネート

【化227】



10

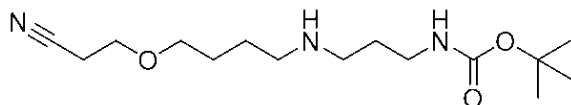
DCM (10 mL) 中の3-(4-ヒドロキシブトキシ)プロパンニトリル (1.00 g、6.98 mmol) 及びトリエチルアミン (1.5 mL、11 mmol) の攪拌溶液を氷浴において0℃に冷却し、次いで塩化メタンスルホニル (0.60 mL、7.8 mmol) を滴下して添加した。反応をTLCによってモニタリングした。反応混合物を徐々に室温とした。2時間で、反応混合物を氷浴において0℃に冷却し、追加の塩化メタンスルホニル (0.06 mL) を添加した。2時間10分で、水 (10 mL) を添加し、反応混合物を室温で5分間攪拌した。この後、5%水性NaHCO₃溶液 (50 mL) を添加し、次いで反応混合物をDCM (3×30 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して4-(2-シアノエトキシ)ブチルメタンスルホネート (1.556 g、7.032 mmol、定量的) を黄色の油として提供した。物質をさらなる精製をせずに次の工程に用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.64 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.54 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.01 (s, 3H), 2.59 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 1.81-1.93 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H)。

20

【0407】

工程3：tert-ブチルN-(3-{[4-(2-シアノエトキシ)ブチル]アミノ}プロピル)カルバメート

【化228】



30

tert-ブチルN-(3-アミノプロピル)カルバメート (4.272 g、24.52 mmol)、4-(2-シアノエトキシ)ブチルメタンスルホネート (1.550 g、7.005 mmol)、及びEtOH (16 mL) の溶液を65℃で攪拌した。反応をTLCによってモニタリングした。4時間で、反応混合物を室温に冷却した。21.5時間で、反応混合物を濃縮し、次いでEtOAc (75 mL) 及び水 (75 mL) の混合物に取り入れた。層を分離し、水性物をEtOAc (50 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を水 (3×) 及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM中の0~20%の(MeOH中の5%濃水性NH₄OH)) を介して精製してtert-ブチルN-(3-{[4-(2-シアノエトキシ)ブチル]アミノ}プロピル)カルバメート (1.396 g、4.662 mmol、66.6%) を黄色の油として提供した。UPLC/ELSD: RT=0.22分。MS (ES): C₁₅H₂₉N₃O₃についてm/z=243.8 [(M+H)-t-Bu]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.19 (br. s, 1H), 3.64 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.50 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.20 (dt, 2H, J = 6.2, 5.9 Hz), 2.67 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.61 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 2.59

40

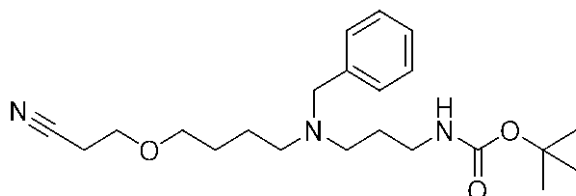
50

(t, 2H, J = 6.4 Hz), 1.48–1.70 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.10 (br. s, 1H)。

【0408】

工程4: tert-ブチルN-(3-{ベンジル[4-(2-シアノエトキシ)ブチル]アミノ}プロピル)カルバメート

【化229】



10

ACN (20 mL) 中の tert-ブチルN-(3-{[4-(2-シアノエトキシ)ブチル]アミノ}プロピル)カルバメート (1.380 g、4.609 mmol)、炭酸カリウム (1.274 g、9.218 mmol)、及びヨウ化カリウム (0.150 g、0.904 mmol) の混合物に臭化ベンジル (0.63 mL、5.3 mmol) を添加した。反応混合物を 65℃ で攪拌し、TLC によってモニタリングした。2.5 時間で、反応混合物を室温に冷却し、ACN ですすいでセライトのパッドを介して濾過し、濾液を濃縮した。残渣を 5% 水性 NaHCO₃ 溶液 (約 50 mL) に取り入れ、次いで MTBE (2×25 mL)、及び EtOAc (25 mL) で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 30~70%) を介して精製して tert-ブチルN-(3-{ベンジル[4-(2-シアノエトキシ)ブチル]アミノ}プロピル)カルバメート (1.372 g、3.522 mmol、76.4%) を黄色の油として提供した。UPLC/ELSD: RT=0.29 分。MS (ES): C₂₂H₃₅N₃O₃ について m/z = 390.0 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.20–7.39 (m, 5H), 5.41 (br. s, 1H), 3.60 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.51 (s, 2H), 3.38–3.47 (m, 2H), 3.15 (dt, 2H, J = 5.8, 5.6 Hz), 2.56 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.47 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 2.35–2.43 (m, 2H), 1.51–1.69 (m, 6H), 1.44 (s, 9H)。

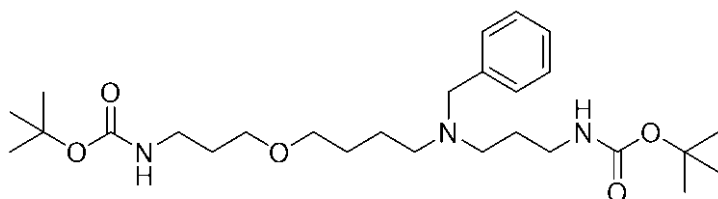
20

30

【0409】

工程5: tert-ブチルN-{3-[ベンジル(4-{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロポキシ}ブチル)アミノ]プロピル}カルバメート

【化230】



40

MeOH (23 mL) 中の tert-ブチルN-(3-{ベンジル[4-(2-シアノエトキシ)ブチル]アミノ}プロピル)カルバメート (1.357 g、3.484 mmol) の攪拌溶液にジ-tert-ブチルジカルボネート (1.901 g、8.709 mmol) 及び塩化ニッケル (II) 六水和物 (0.083 g、0.35 mmol) を添加した。反応混合物を氷浴において 0℃ に冷却し、次いで NaBH₄ (0.923 g、24.

50

4 mmol) を 40 分にわたって部分ずつ添加した (注意: 添加中に激しいガス発生が生じる)。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。17.25 時間で、反応混合物を氷浴において 0℃ に冷却し、次いで NaBH₄ (500 mg) を 30 分にわたって部分ずつ添加した。反応混合物を室温で攪拌した。18.5 時間で、反応混合物を氷浴において 0℃ に冷却し、次いで NaBH₄ (100 mg) を添加した。反応混合物を 0℃ で攪拌した。19.5 時間で、NaBH₄ (101 mg) を添加した。20.5 時間で、NaBH₄ (102 mg) を添加した。21.5 時間で、Boc₂O (850 mg) 及び NaBH₄ (103 mg) を添加した。反応混合物を徐々に室温とした。40.5 時間で、ジエチレントリアミン (0.55 mL、5.1 mmol) を滴下して添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。この後、反応混合物を濃縮し、5% 水性 NaHCO₃ 溶液に取り入れ、DCM (3×) で抽出した。二相性混合物を濃縮して揮発性有機物を除去し、次いで混合物を MTBE (3×) で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 0~7% の (MeOH 中の 5% 濃水性 NH₄OH)) を介して精製して tert-ブチル N- {3- [ベンジル (4- {3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロポキシ} ブチル) アミノ] プロピル} カルバメート (0.836 g、1.69 mmol、48.6%) を薄黄色の油として提供した。UPLC/ELSD: RT=0.65 分。MS (ES): C₂₇H₄₇N₃O₅ について m/z = 494.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.19–7.38 (m, 5H), 5.43 (br. s, 1H), 4.87 (br. s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.43 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.31–3.39 (m, 2H), 3.06–3.26 (m, 4H), 2.46 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 2.35–2.43 (m, 2H), 1.49–1.79 (br. m, 8H), 1.44 (s, 18H)。

10

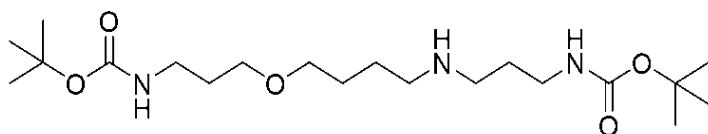
20

[0410]

工程 6: tert-ブチル N- {3- [4- ({3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル} アミノ) ブトキシ] プロピル} カルバメート

[化 231]

30



EtOH (10 mL) 中の tert-ブチル N- {3- [ベンジル (4- {3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロポキシ} ブチル) アミノ] プロピル} カルバメート (0.825 g、1.67 mmol) 及び 10% Pd/C (0.711 g、0.334 mmol) の溶液を H₂ のバルーン下で攪拌した。反応を TLC によってモニタリングした。18 時間で、反応混合物を EtOAc (40 mL) で希釈し、次いで EtOAc ですすいでセライトのパッドを介して濾過した。濾液を濃縮し、EtOAc に取り入れ、0.45 μm シリンジフィルターを使用して濾過した。濾過された有機物を濃縮して tert-ブチル N- {3- [4- ({3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル} アミノ) ブトキシ] プロピル} カルバメート (0.636 g、1.58 mmol、94.3%) を黄色の油として提供した。UPLC/ELSD: RT=0.40 分。MS (ES): C₂₀H₄₁N₃O₅ について m/z = 404.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.20 (br. s, 1H), 4.91 (br. s, 1H), 3.47 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.41 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 3.13–3.23 (m, 4H), 2.67 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.61 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.48–1.80 (br. m, 9H), 1.44 (s, 18H)。

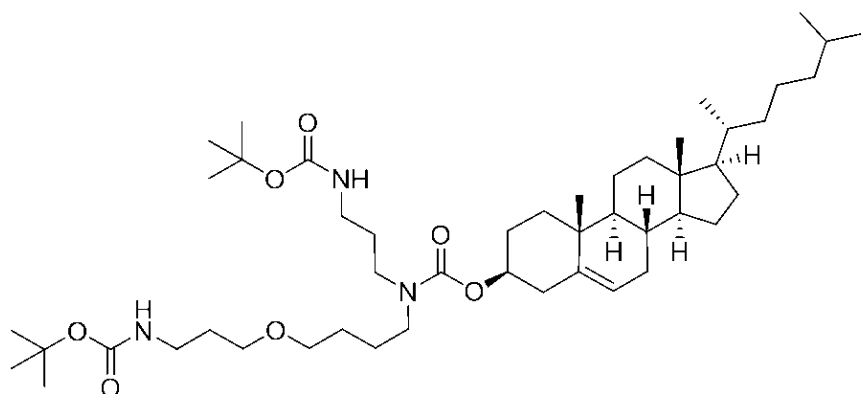
40

50

【0411】

工程7：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロポキシ)ブチル(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピルカルバメート

【化232】

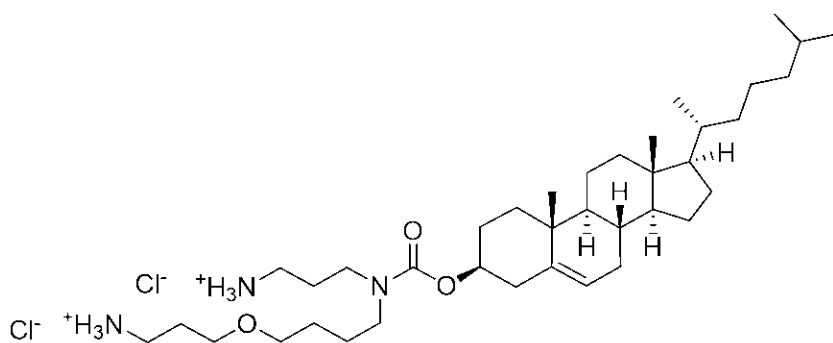


PhMe (10 mL) 中のコレステロール 4-ニトロフェニルカルボネート (0.663 g、1.20 mmol)、tert-ブチル N-{3-[4-({3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}アミノ)ブトキシ]プロピル}カルバメート (0.630 g、1.56 mmol)、及びトリエチルアミン (0.50 mL、3.6 mmol) の溶液を 90℃ で攪拌した。反応を LCMS によってモニタリングした。18 時間で、反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣を DCM (50 mL) に溶解し、次いで水 (3×30 mL) で洗浄した。有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20~60%) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロポキシ)ブチル(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピルカルバメート (0.825 g、1.01 mmol、84.2%) を粘着性の白色の発泡体として提供した。UPLC/ELSD: RT=3.39 分。MS (ES): C₄₈H₈₅N₃O₇ について m/z = 839.2 [M+Na]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.34-5.43 (m, 1H), 5.30 (br. s, 1H), 4.73-5.00 (m, 1H), 4.41-4.59 (m, 1H), 3.46 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.41 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.00-3.36 (br. m, 8H), 2.20-2.43 (m, 2H), 0.93-2.09 (br. m, 34H), 1.43 (s, 18H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.86 (d, 6H, J = 6.5 Hz), 0.67 (s, 3H)。

【0412】

工程8：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(4-(3-アミノプロポキシ)ブチル)(3-アミノプロピル)カルバメート二塩酸塩

【化 2 3 3】



10

iPrOH (6.0 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (4-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)プロポキシ)ブチル) (3-((tert-butoxycarbonyl)amino)プロピル) カルバメート (0.809 g、0.991 mmol) の攪拌溶液に iPrOH 中の 5~6 N の HCl (1.4 mL) を添加した。反応混合物を 40℃で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。15.5 時間で、反応混合物を室温に冷却した。ACN (18 mL) を反応混合物に添加し、懸濁液を室温で 10 分間攪拌した。この後、固体を真空濾過によって収集し、3:1 の ACN/iPrOH ですすいで (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (4-(3-アミノプロポキシ)ブチル) (3-アミノプロピル) カルバメート二塩酸塩 (0.609 g、0.828 mmol、83.6%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT = 2.00 分。MS (ES): C₃₈H₆₉N₃O₃ について m/z = 617.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.51-8.82 (m, 3H), 8.05 (br. s, 3H), 5.33-5.42 (m, 1H), 4.42-4.57 (m, 1H), 3.63 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 2.97-3.58 (br. m, 10H), 2.19-2.43 (m, 2H), 0.93-2.13 (br. m, 34H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.67 (s, 3H)。

20

30

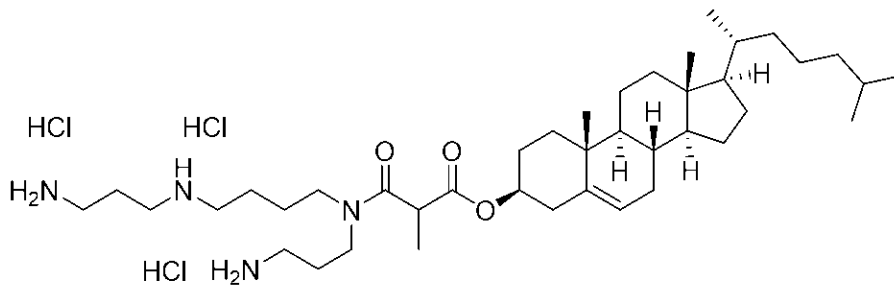
【0413】

I. 化合物 SA62: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 3-((3-アミノプロピル) (4-((3-アミノプロピル) アミノ) ブチル) アミノ) -2-メチル-3-オキソプロパノエート三塩酸塩

40

50

【化 2 3 4】

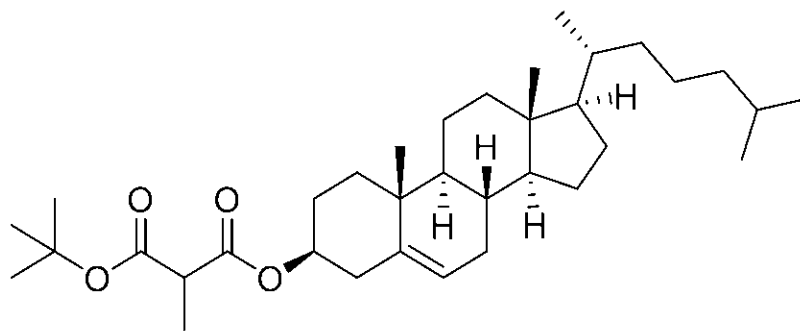


10

【0 4 1 4】

工程 1 : 1 - (t e r t - ブチル) 3 - ((3 S , 8 S , 9 S , 1 0 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 7 R) - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 1 7 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) 2 - メチルマロネート

【化 2 3 5】



20

窒素下で攪拌しているジクロロメタン (5 0 m L) 中のコレステロール (1 . 8 5 g 、 4 . 6 9 m m o l) 及び 3 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - メチル - 3 - オキソプロパン酸 (0 . 9 6 m L 、 5 . 6 3 m m o l) の溶液に 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1 . 3 6 g 、 7 . 0 3 m m o l) を添加した。次いで反応混合物を 0 ° C に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン (2 . 4 8 m L 、 1 4 . 0 7 m m o l) を 2 0 分 に わ た っ て 滴 下 し て 添 加 し た 。 得 ら れ た 混 合 物 を 室 温 に 徐 々 に 温 め 、 一 晩 進 行 さ せ た 。 次 い で 混 合 物 を ジ ク ロ ロ メ タ ン で 1 5 0 m L に 希 釈 し 、 水 (1 × 7 0 m L) 、 飽 和 水 性 重 炭 酸 ナ ト リ ウ ム (2 × 7 0 m L) 、 及 び ブ ラ イ ン (1 × 7 0 m L) で 洗 浄 し 、 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 真 空 中 で 濃 縮 し て 黄 色 の 油 を 得 た 。 油 を ジ ク ロ ロ メ タ ン に 取 り 入 れ 、 ヘ キ サ ン 中 の 0 ~ 2 5 % 酢 酸 エ チ ル の グ ラ ジ エ ン ト で シ リ カ で 精 製 し て 1 - (t e r t - ブチル) 3 - ((3 S , 8 S , 9 S , 1 0 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 7 R) - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 1 7 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) 2 - メチルマロネートを油として得た (1 . 6 2 g 、 2 . 9 9 m m o l 、 6 3 . 7 %) 。 U P L C / E L S D : R T : 3 . 4 1 分 。 M S (E S) : C ₃₅H₅₈O₄ について m / z (M H ⁺) 5 4 3 . 8 。 ¹H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) δ : p p m 5 . 3 1 (m , 1 H) , 4 . 5 8 (b r . m , 1 H) , 3 . 2 1 (q , 1 H , J = 6 H z) , 2 . 2 7 (d , 2 H , J = 9 H z) , 1 . 8 7 (b r . m , 6 H) , 1 . 5 0 (b r . m , 6 H) , 1 . 3 9 (s , 1 2 H) , 1 . 2 8 (b r . m , 1 2 H) , 1 . 0 7 (b r . m , 8 H) , 0 . 9 5 (s , 4 H) , 0 . 9 1 (d , 2 H , J = 6

30

40

50

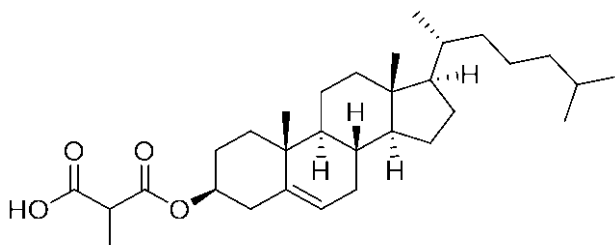
H z), 0.86 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.80 (d, 8H, J = 6 Hz), 0.61 (s, 3H)。

【0415】

工程2: 3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) オキシ)-2-メチル-3-オキソプロパン酸

【化236】

10



ジクロロメタン (50 mL) 中の 1-(tert-ブチル) 3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) 2-メチルマロネート (1.62 g、2.99 mmol) の溶液を 0℃ に冷却した。この溶液にトリフルオロ酢酸 (3.43 mL、44.79 mmol) を 20 分にわたって滴下して添加した。反応混合物を室温に徐々に温め、5 時間進行させ、薄桃色に徐々に変わった。粗製反応混合物を真空中で濃縮して桃色の固体とし、DCM に取り入れ、ヘキサン中の 0~40% 酢酸エチルのグラジエントでシリカで精製して 3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) オキシ)-2-メチル-3-オキソプロパン酸を白色の固体として得た (1.05 g、2.16 mmol、72.2%)。UPLC/ELSD: RT: 3.02 分。MS (ES): C₃₁H₅₀O₄ について m/z (MH⁺) 487.7。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 11.03 (br. s, 1H), 5.40 (br. d, 1H), 4.72 (br. m, 1H), 3.49 (q, 1H, J = 6 Hz), 2.38 (d, 2H, J = 9 Hz), 2.01 (br. m, 5H), 1.61 (br. m, 5H), 1.50 (d, 5H, J = 6 Hz), 1.27 (br. m, 12H), 1.04 (s, 5H), 0.95 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.90 (d, 6H, J = 6 Hz), 0.70 (s, 3H)。

20

30

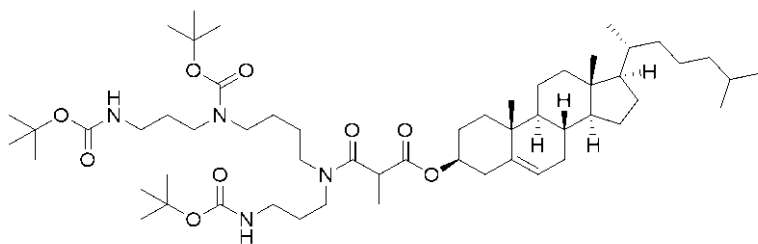
【0416】

工程3: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 9-(tert-ブトキシカルボニル)-14-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル)-2, 2, 16-トリメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザヘプタデカン-17-オエート

40

50

【化 2 3 7】

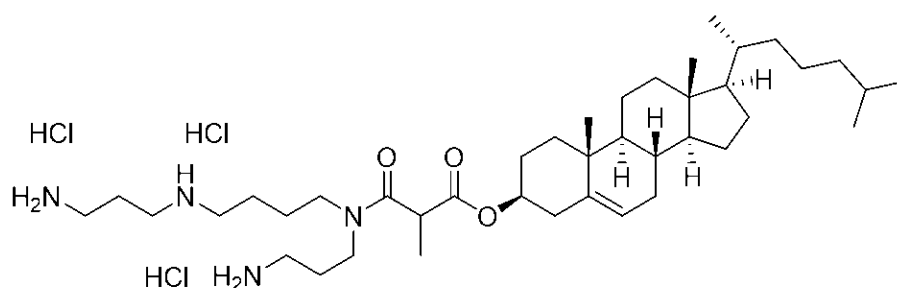


窒素下で攪拌しているジクロロメタン（10 mL）中の3-（（（3S，8S，9S，10R，13R，14S，17R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル）オキシ）-2-メチル-3-オキソプロパン酸（0.50 g、1.02 mmol）の溶液にtert-ブチル（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（4-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）ブチル）カルバメート（0.72 g、1.42 mmol）、ジメチルアミノピリジン（0.01 g、0.10 mmol）、及び1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（0.30 g、1.53 mmol）を添加した。得られた溶液を0℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン（0.54 mL、3.05 mmol）を滴下して添加した。混合物を室温に徐々に温め、一晚進行させた。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、水（3×10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油を得た。油をDCMに取り入れ、ヘキサン中の0～60%酢酸エチルのグラジエントでシリカで精製して（3S，8S，9S，10R，13R，14S，17R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル9-（tert-ブトキシカルボニル）-14-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）-2，2，16-トリメチル-4，15-ジオキソ-3-オキサ-5，9，14-トリアザヘプタデカン-17-オエートを薄黄色の油として得た（0.18 g、0.19 mmol、18.2%）。UPLC/ELSD：RT：3.26分。MS（ES）：C₅₆H₉₈N₄O₉についてm/z（MH⁺）972.4。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）δ：ppm 5.36（br. s，1H），4.58（br. m，1H），4.10（q，1H，J = 6 Hz），3.36（br. m，13H），2.26（br. m，3H），2.01（s，4H），1.80（br. m，10H），1.43（br. m，47H），1.23（t，4H，J = 9 Hz），1.08（br. m，7H），0.97（s，8H），0.90（d，4H，J = 9 Hz），0.84（d，6H，J = 6 Hz），0.65（s，3H）。

【0417】

工程4：（3S，8S，9S，10R，13R，14S，17R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル3-（（3-アミノプロピル）（4-（（3-アミノプロピル）アミノ）ブチル）アミノ）-2-メチル-3-オキソプロパノエート三塩酸塩

【化 2 3 8】



10

窒素下で攪拌しているイソプロパノール（10 mL）中の（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル9-（tert-ブトキシカルボニル）-14-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）-2，2，16-トリメチル-4，15-ジオキソ-3-オキサ-5，9，14-トリアザヘプタデカン-17-オエート（0.18 g、0.19 mmol）の溶液に塩酸（イソプロパノール中に5.5 M、0.37 mL、1.85 mmol）を滴下して添加した。混合物を45℃に加熱し、一晚攪拌した。次いで、溶液を室温に冷却し、アセトニトリル（5 mL）を混合物に添加した。次いでそれを超音波処理して、沈殿した固体をフラスコの側部から除去した。超音波処理後に30分間攪拌した後、固体を真空濾過によって濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル3-（（3-アミノプロピル）（4-（（3-アミノプロピル）アミノ）ブチル）アミノ）-2-メチル-3-オキソプロパノエート三塩酸塩を白色の固体として得た（0.06 g、0.07 mmol、38.7%）。UPLC/ELSD：RT：1.70分。MS（ES）：C₄₁H₇₇Cl₃N₄O₃についてm/z（MH⁺）672.1。¹H NMR（300 MHz，CD₃OD）δ：ppm 5.41（s，1H），4.88（br. m，10H），4.58（br. m，1H），3.92（br. m，1H），3.56（br. m，4H），3.33（s，3H），3.10（br. m，8H），2.34（br. m，2H），2.05（br. m，15H），1.54（br. m，8H），1.38（br. m，8H），1.17（d，9H，J = 6 Hz），1.06（s，6H），0.97（d，4H，J = 6 Hz），0.90（d，6H，J = 6 Hz），0.73（s，3H）。

20

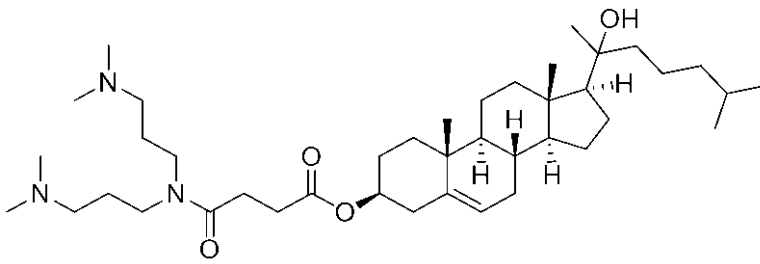
30

【0418】

J. 化合物 SA 63：（3 S，8 S，9 S，10 R，13 S，14 S，17 S）-17-（2-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン-2-イル）-10，13-ジメチル-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル4-（ビス（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-4-オキソブタノエート

40

【化 2 3 9】

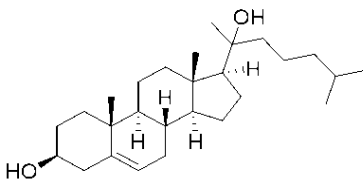


10

【0 4 1 9】

工程 1：(3S, 8S, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S) - 17 - (2 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - オール

【化 2 4 0】



20

マグネシウムくず (2.21 g、90.87 mmol) 及びヨウ素 (1.54 g、6.06 mmol) の混合物を真空及び窒素で 2 回パージし、次いで窒素下で保持した。この混合物に乾燥テトラヒドロフラン (50 mL) を添加し、窒素下で攪拌した。この混合物に 1 - ブロモ - 4 - メチルペンタン (8.82 mL、60.58 mmol) を 10 分にわたって滴下して添加し、次いで反応を 1 時間室温で進行させた。その後、反応混合物を 66 °C で 3 時間還流し、この間に灰色の反応スラリーがいくつかの未溶解マグネシウムを伴って透明な無色の溶液に変わった。次いで反応物を 0 °C に冷却、その際に溶液は再度濁った。0 °C で、乾燥テトラヒドロフラン (25 mL) 中のプレグネノロン (5.75 g、18.17 mmol) の溶液を 1 時間にわたって滴下して添加し、この間に反応混合物は固形化した。その後、溶液を室温に温め、追加の 50 mL のテトラヒドロフランを添加し、反応を 30 °C で一晩継続させ、この間に固形化した混合物は、追加の溶媒中で攪拌しながらより小さな片へと分解した。反応を翌日に飽和水性塩化アンモニウム (50 mL) でクエンチし、次いで 100 mL の酢酸エチルで希釈した。水性層を分離し、100 mL の酢酸エチルで再度抽出した。次いで有機層を組み合わせ、水 (1 × 100 mL) 及びブライン (1 × 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。得られた残渣を DCM に取り入れ、ヘキサン中の 0 ~ 50 % 酢酸エチルのグラジエントでシリカで精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S) - 17 - (2 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - オールを白色の固体として得た (2.68 g、6.64 mmol、36.6%)。UPLC / ELSD: RT: 2.13 分。MS (ES): C₂₇H₄₆O₂ について m/z (MH⁺) 403.7。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.36 (br. d, 1H, J = 6 Hz), 3.54 (br. m, 1H), 2.29 (br. m, 2H), 2.06 (br. m, 2H), 1.85 (br. m, 16H), 1.29 (s, 6H), 1.17 (br. m, 6H), 1.03 (s, 6H), 0.88 (d, 10H, J = 6 Hz)。

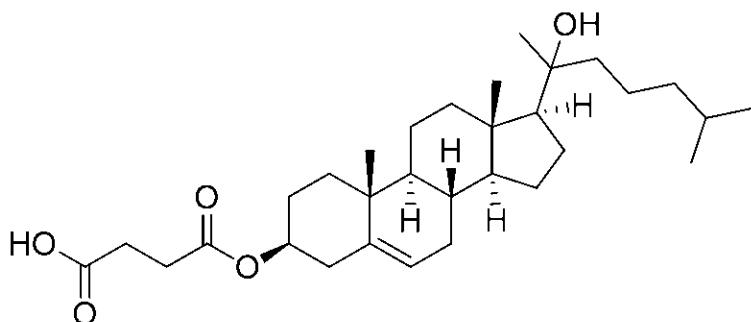
30

40

50

【0420】

工程2：4-((3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*S*, 14*S*, 17*S*)-17-(2-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ヘテロシクリル-3-イル)オキシ)ブタン酸
【化241】



10

窒素下で攪拌しているジクロロメタン(10 mL)中の(3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*S*, 14*S*, 17*S*)-17-(2-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ヘテロシクリル-3-オール(0.50 g、1.24 mmol)の溶液に無水コハク酸(0.12 g、1.24 mmol)を添加した。次いでピリジン(0.17 mL、1.24 mmol)を室温で滴下して添加し、混合物を40℃で一晩還流し、その際にすべての固体が溶解した。翌日、TLCは、不完全な変換を明らかにし、ジメチルアミノピリジン(0.05 g、0.41 mmol)及び無水コハク酸(0.03 g、0.25 mmol)を添加してから、反応混合物を一晩40℃で再度還流した。翌朝、混合物を真空中で濃縮して黄色の油とした。黄色の油をジクロロメタンに取り入れ、ヘキサン中の0~30%酢酸エチルのグラジエントでシリカで精製して4-((3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*S*, 14*S*, 17*S*)-17-(2-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ヘテロシクリル-3-イル)オキシ)ブタン酸を白色の固体として得た(0.27 g、0.54 mmol、43.3%)。UPLC/ELSD: RT: 2.20分。MS(ES): $C_{31}H_{50}O_5$ について m/z (MH^+) 503.8. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 6.60 (br. s, 1H), 5.38 (br. s, 1H), 4.64 (br. m, 1H), 4.13 (q, 1H, $J = 6$ Hz), 2.66 (dd, 4H, $J = 6$ Hz), 2.33 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 2.05 (br. m, 2H), 1.84 (br. m, 3H), 1.51 (br. m, 12H), 1.28 (br. m, 8H), 1.13 (br. m, 5H), 1.02 (s, 4H), 0.86 (d, 10H, $J = 6$ Hz)。

20

30

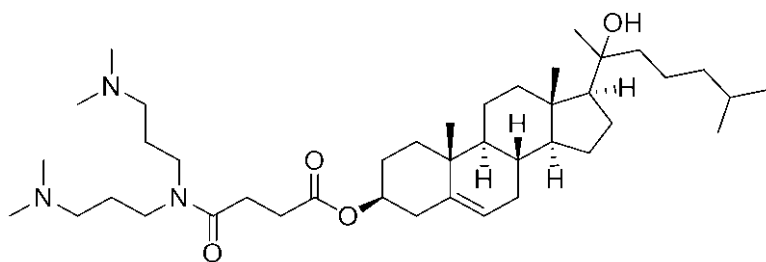
40

【0421】

工程3：(3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*S*, 14*S*, 17*S*)-17-(2-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ヘテロシクリル-3-イル 4-(ビス(3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-4-オキソブタノエート

50

【化 2 4 2】



10

窒素下で攪拌しているジクロロメタン（10 mL）中の4-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S）-17-（2-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル）オキシ）ブタン酸（0.35 g、0.68 mmol）の溶液にテトラメチルジプロピレントリアミン（0.24 mL、1.02 mmol）、ジメチルアミノピリジン（0.01 g、0.07 mmol）、及び1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（0.20 g、1.02 mmol）を添加した。得られた溶液を0℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン（0.36 mL、2.04 mmol）を滴下して添加した。混合物を室温に徐々に温め、一晚進行させた。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム（1×10 mL）及びブライン（1×10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油を得た。油をDCMに取り入れ、DCM中の0～60%の（80：19：1のDCM/MeOH/NH₄OH）のグラジエントでシリカで精製して（3S, 8S, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S）-17-（2-ヒドロキシ-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-（ビス（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-4-オキソブタノエートを薄黄色の油として得た（0.07 g、0.09 mmol、13.6%）。UPLC/ELSD：RT：1.25分。MS（ES）：C₄₁H₇₃N₃O₄についてm/z（MH⁺）673.0。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ：ppm 5.37（br. s, 1H），4.64（br. m, 1H），3.35（br. t, 4H, J = 9 Hz），2.64（s, 4H），2.28（br. m, 6H），2.22（s, 12H），1.83（br. m, 4H），1.60（br. m, 15H），1.28（br. s, 7H），1.13（br. m, 5H），1.02（s, 4H），0.89（d, 9H, J = 6 Hz）。

20

30

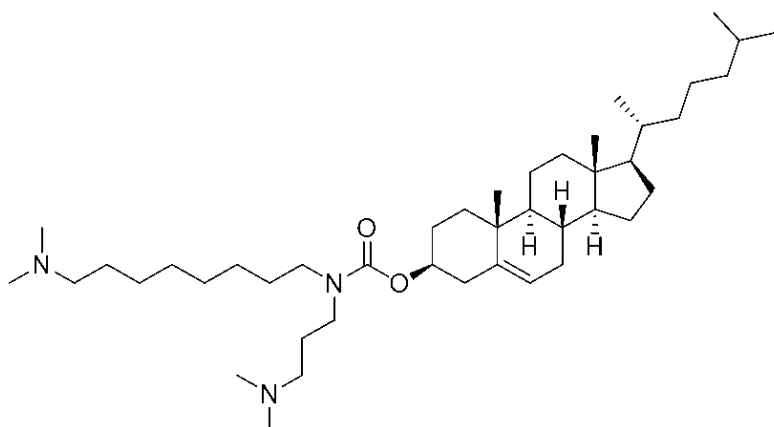
【0422】

K. 化合物SA64：（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（8-（ジメチルアミノ）オクチル）（3-（ジメチルアミノ）プロピル）カルバメート

40

50

【化 2 4 3】



10

室温の6 mLのメタノール中の(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(8-アミノオクチル)(3-アミノプロピル)カルバメート(105 mg、0.15 mmol)及び酢酸ナトリウム三水和物(208 mg、1.53 mmol)の溶液にホルムアルデヒド(0.12 mL、水中に37 wt%、1.53 mmol)及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム(96.1 mg、1.53 mmol)を添加した。溶液を室温で16時間攪拌し、この後、LCMSによって残存した出発アミノステロイドはなかった。混合物を2 Mの水性NaOH溶液で希釈し、DCMで3回抽出した。有機物を組み合わせ、ブラインで1回洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中の0~50%の(DCM中の1%濃水性NH₄OH及び20% MeOHの混合物))によって濾過して3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(8-(ジメチルアミノ)オクチル)(3-(ジメチルアミノ)プロピル)カルバメート(63.2 mg、0.091 mmol、60%)を無色の油として得た。UPLC/ELSD: RT=2.14分。MS(ES): C₄₃H₈₀N₃O₂についてm/z (MH⁺) 671.2。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.35 (d, 1H, J = 5 Hz); 4.48 (セブテット, 1H, J = 5 Hz); 3.19 (s, 4H); 2.39-2.27 (m, 12H); 2.25 (s, 6H); 2.22 (s, 6H); 2.03-1.63 (m, 8H); 1.58-1.04 (m, 23H); 1.00 (s, 6H); 0.90 (d, 3H, J = 6 Hz); 0.86 (d, 3H, J = 1 Hz); 0.84 (d, 3H, J = 1 Hz); 0.66 (s, 3H)。

20

30

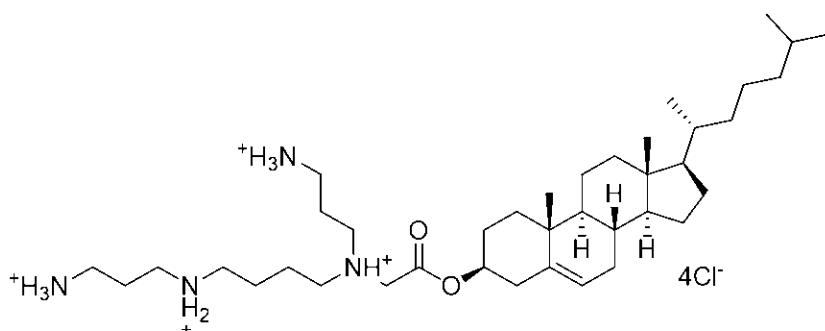
40

【0 4 2 3】

L. 化合物SA65: ((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イルN-(3-アミノプロピル)-N-(4-((3-アミノプロピル)アミノ)ブチル)グリシネート四塩酸塩

50

【化 2 4 4】

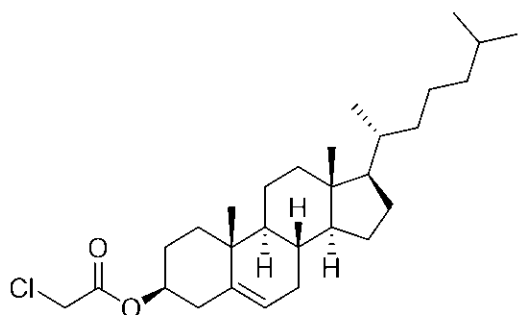


10

【0 4 2 4】

工程 1：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 2 - クロロアセテート

【化 2 4 5】



20

コレステロール (2 g、5.17 mmol)、クロロ酢酸 (573 mg、5.69 mmol)、DMAP (63 mg、0.52 mmol)、及び DCC (1.17 g、5.69 mmol) を 10 mL の DCM に溶解した。溶液を室温で 17 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を酢酸エチルで洗浄した。濾過された溶液を濃縮し、酢酸エチルに溶解した。有機層を水及びブラインで 1 回洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 40 % 酢酸エチル) によって精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 2 - クロロアセテート (0.71 g、1.53 mmol、30 %) を白色の固体として得た。UPLC / ELSD: RT = 3.43 分。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 5.40 (d, 1H, $J = 5$ Hz); 4.48 (セプテット, 1H, $J = 4$ Hz); 4.03 (s, 2H); 2.36 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 2.06 - 1.77 (m, 5H); 1.64 - 1.05 (m, 21H); 1.02 (s, 3H); 0.91 (d, 3H, $J = 6$ Hz); 0.88 (s, 3H); 0.86 (s, 3H); 0.68 (s, 3H)。

30

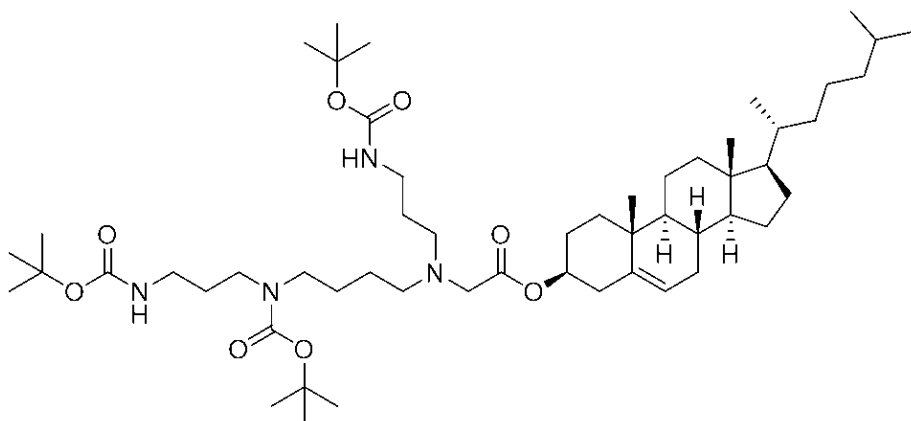
40

【0 4 2 5】

工程 2：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 9 - (tert-ブトキシカルボニル) - 14 - (3

50

－（（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）－２，２－ジメチル－４－オキソ－３－オキサ－５，９，１４－triazaヘキサデカン－１６－オエート
【化２４６】



10

室温の 7.5 mL のアセトニトリル中の（3*S*，8*S*，9*S*，10*R*，13*R*，14*S*，17*R*）－10，13－ジメチル－17－（（*R*）－6－メチルヘプタン－2－イル）－2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17－テトラデカヒドロ－1*H*－シクロペンタ[a]ヘテロシクリル－3－イル2－クロロアセテート（350 mg、0.75 mmol）及び NaI（113 mg、0.75 mmol）の溶液に 7.5 mL のアセトニトリル中の *tert*－ブチル N－{3－[（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ]プロピル}－N－[4－（{3－[（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ]プロピル}アミノ）ブチル]カルバメート（378 mg、0.75 mmol）及び N，N－ジイソプロピルエチルアミン（0.2 mL、1.13 mmol）の溶液を添加した。溶液を 60℃ で 18 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで 1 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM 中の 0～100% の（DCM 中の 1% NH₄OH、20% MeOH の混合物））によって精製して（3*S*，8*S*，9*S*，10*R*，13*R*，14*S*，17*R*）－10，13－ジメチル－17－（（*R*）－6－メチルヘプタン－2－イル）－2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17－テトラデカヒドロ－1*H*－シクロペンタ[a]ヘテロシクリル－3－イル9－（*tert*－ブトキシカルボニル）－14－（3－（（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）－2，2－ジメチル－4－オキソ－３－オキサ－５，９，１４－triazaヘキサデカン－１６－オエート（590 mg、0.63 mmol、84%）を無色の油として得た。UPLC/ELSD：RT＝2.94 分。MS（ES）：C₅₄H₉₇N₄O₈ について m/z（MH⁺）930.0。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）δ：ppm 5.36（d，1H，J＝5 Hz）；5.27（br s，1H）；4.80（br s，1H）；4.74－4.57（m，1H）；3.40（br s，1H）；3.31－2.99（m，7H）；2.75（br s，3H）；2.31（d，2H，J＝8 Hz）；2.06－1.03（m，64H）；1.00（s，3H）；0.91（d，3H，J＝6 Hz）；0.87（s，3H）；0.85（s，3H）；0.67（s，3H）。

20

30

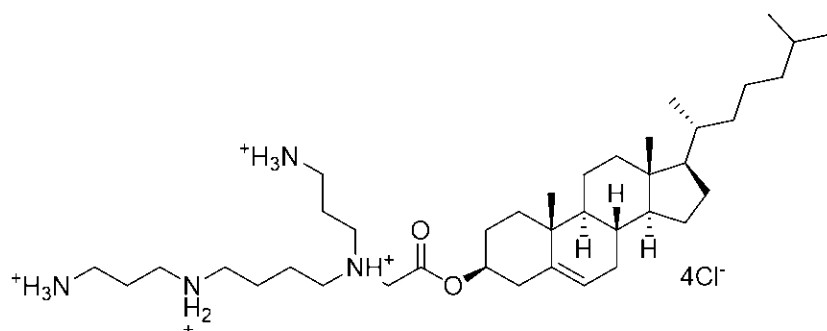
40

【0426】

工程 3：（3*S*，8*S*，9*S*，10*R*，13*R*，14*S*，17*R*）－10，13－ジメチル－17－（（*R*）－6－メチルヘプタン－2－イル）－2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17－テトラデカヒドロ－1*H*－シクロペンタ[a]ヘテロシクリル－3－イル N－（3－アミノプロピル）－N－（4－（（3－アミノプロピル）アミノ）ブチル）グリシネート四塩酸塩

50

【化 2 4 7】



10

イソプロパノール（15 mL）中の（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル9-（tert-ブトキシカルボニル）-14-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）-2, 2-ジメチル-4-オキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザヘキサデカン-16-オエート（590 mg、0.64 mmol）の溶液にイソプロパノール中の5 MのHCl溶液（15 mL、6.4 mmol）を添加した。溶液を40℃で41時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、アセトニトリル（15 mL）で希釈した。得られた固体を遠沈（5000 g、5分）によって沈殿させた。上清を除去し、ペレットを真空下で乾燥させて（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イルN-（3-アミノプロピル）-N-（4-（（3-アミノプロピル）アミノ）ブチル）グリシネート（350 mg、0.45 mmol、71%）を白色の粉末として得た。UPLC/ELSD：RT=1.83分。MS（ES）：C₃₉H₇₃N₄O₂についてm/z（[M-3HCl-Cl]⁺）629.6。¹H NMR（300 MHz, CD₃OD）δ：ppm 5.43（d, 1H, J = 4 Hz）；4.80-4.66（m, 1H）；4.28（s, 2H）；3.49-3.33（m, 4H）；3.22-3.02（m, 8H）；2.43（d, 2H, J = 7 Hz）；2.28-1.09（m, 29H）；1.06（s, 3H）；0.95（d, 3H, J = 6 Hz）；0.89（s, 3H）；0.87（s, 3H）；0.73（s, 3H）。

20

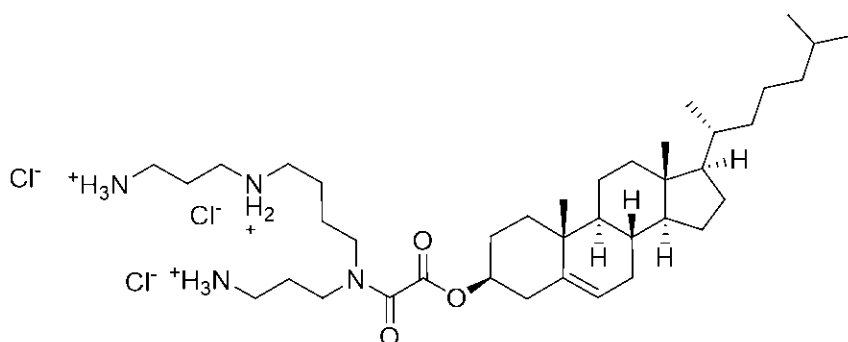
30

【0427】

M. 化合物SA66：（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル2-（（3-アミノプロピル）（4-（（3-アミノプロピル）アミノ）ブチル）アミノ）-2-オキソアセテート三塩酸塩

40

【化 2 4 8】

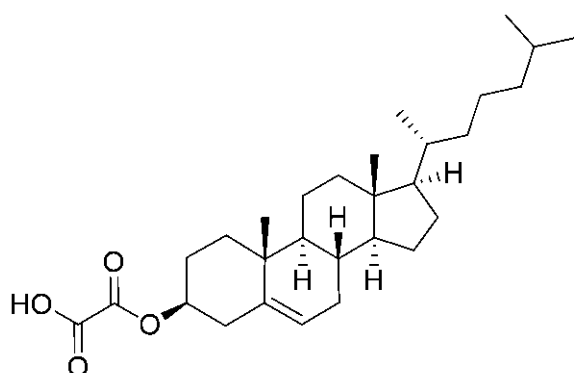


10

【0 4 2 8】

工程 1 : 2 - (((3 S , 8 S , 9 S , 1 0 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 7 R) - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 1 7 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) オキシ) - 2 - オキソ酢酸

【化 2 4 9】



20

30

氷浴において 0 °C に冷却された Et₂O (6 . 5 mL) 及び DCM (2 . 0 mL) の混合物中のコレステロール (0 . 5 0 0 g 、 1 . 2 9 mmol) の攪拌溶液に塩化オキサリル (0 . 2 3 mL 、 2 . 7 mmol) を徐々に滴下して添加した。反応混合物を徐々に室温にし、TLC によってモニタリングした。24 時間で、反応混合物を氷浴において 0 °C に冷却し、次いで水 (3 . 0 mL) を滴下して添加した (注意 : 添加中に激しいガス発生が生じた) 。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで層を分離した。水性層を Et₂O (3 ×) で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して 2 - (((3 S , 8 S , 9 S , 1 0 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 7 R) - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 1 7 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) オキシ) - 2 - オキソ酢酸 (0 . 5 3 4 g 、 1 . 1 6 mmol 、 9 0 . 0 %) を白色の固体として提供した。UPLC / ELSD : RT = 2 . 9 5 分。¹H NMR (3 0 0 MHz , CDCl₃) : δ 5 . 6 8 (br . s , 1 H) , 5 . 3 8 - 5 . 4 6 (m , 1 H) , 4 . 7 5 - 4 . 8 9 (m , 1 H) , 2 . 3 5 - 2 . 6 1 (m , 2 H) , 1 . 7 0 - 2 . 1 1 (br . m , 6 H) , 0 . 9 3 - 1 . 6 5 (br . m , 2 0 H) , 1 . 0 4 (s , 3 H) , 0 . 9 2 (d , 3 H , J = 6 . 5 Hz) , 0 . 8 7 (d , 3 H , J = 6 . 6 Hz) , 0 . 8 6 (d , 3 H , J = 6 . 5 Hz) , 0 . 6 8 (s , 3 H) 。

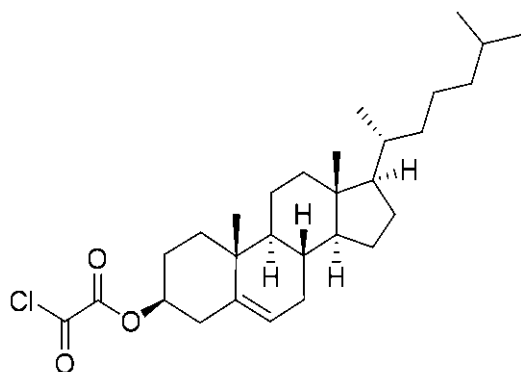
40

【0 4 2 9】

工程 2 : (3 S , 8 S , 9 S , 1 0 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 7 R) - 1 0 , 1 3 - ジメ

50

チル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル2-クロロ-2-オキソアセテート
【化250】



10

DCM (2 mL) 中の2-(((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) オキシ)-2-オキソ酢酸 (0.100 g、0.218 mmol) 及びDMF (触媒) の溶液に塩化オキサリル (0.03 mL、0.4 mmol) を徐々に滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。40分で、反応混合物を濃縮し、次いでPhMeから再濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル2-クロロ-2-オキソアセテートを黄色の固体として提供した。物質を定量的収率を想定してさらなる精製をせずに用いた。

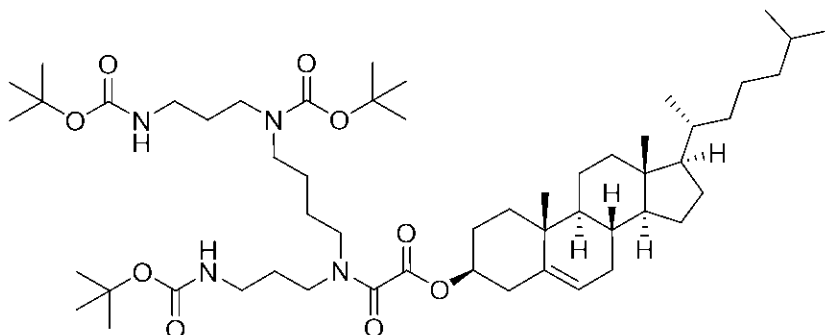
20

【0430】

工程3: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル9-(tert-ブトキシカルボニル)-14-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-2,2-ジメチル-4,15-ジオキソ-3-オキサ-5,9,14-トリアザヘキサデカン-16-オエート

30

【化251】



40

氷浴において0℃に冷却されたトルエン (2.0 mL) 中の(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,

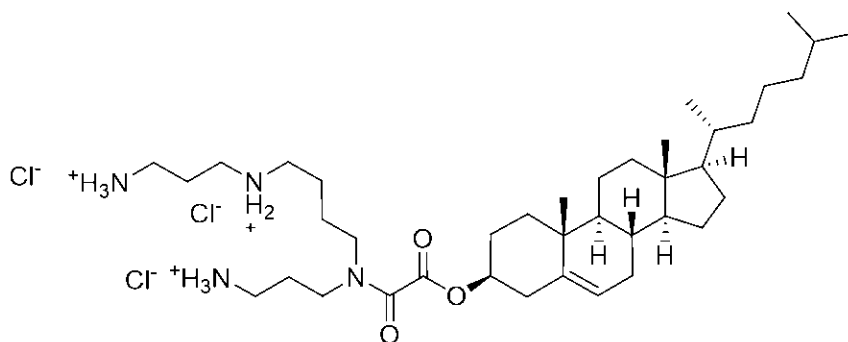
50

16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 2-クロロ-2-オキソアセテート (0.104 g、0.218 mmol) 及びトリエチルアミン (0.10 mL、0.71 mmol) の攪拌溶液にトルエン (0.75 mL) 中の tert-ブチル N- {3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル} -N- [4- ({3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル} アミノ) ブチル] カルバメート (0.150 g、0.298 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。30分で、反応混合物を50℃で攪拌した。17時間で、反応混合物を室温に冷却し、次いで濃縮した。残渣をDCMに取り入れ、5%水性 NaHCO₃ 溶液で洗浄した。有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~50%) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -10, 13-ジメチル-17- ((R) -6-メチルヘプタン-2-イル) -2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 9- (tert-ブトキシカルボニル) -14- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) -2, 2-ジメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザヘキサデカン-16-オエート (0.138 g、0.146 mmol、67.1%) を黄色の油として提供した。UPLC/ELSD: RT=3.33分。MS (ES): C₅₄H₉₄N₄O₉ について m/z = 844.4 [(M+H) - (CH₃)₂C=CH₂-CO₂]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.38-5.45 (m, 1H), 5.21 (br. s, 1H), 4.65-4.87 (m, 2H), 3.32-3.47 (m, 2H), 3.02-3.31 (br. m, 10H), 2.35-2.53 (m, 2H), 0.94-2.08 (br. m, 34H), 1.46 (s, 9H), 1.44 (s, 18H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.87 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.68 (s, 3H)。

【0431】

工程4: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -10, 13-ジメチル-17- ((R) -6-メチルヘプタン-2-イル) -2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 2- ((3-アミノプロピル) (4- ((3-アミノプロピル) アミノ) ブチル) アミノ) -2-オキソアセテート三塩酸塩

【化252】



iPrOH (1.3 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -10, 13-ジメチル-17- ((R) -6-メチルヘプタン-2-イル) -2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 9- (tert-ブトキシカルボニル) -14- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) -2, 2-ジメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザヘキサデカン

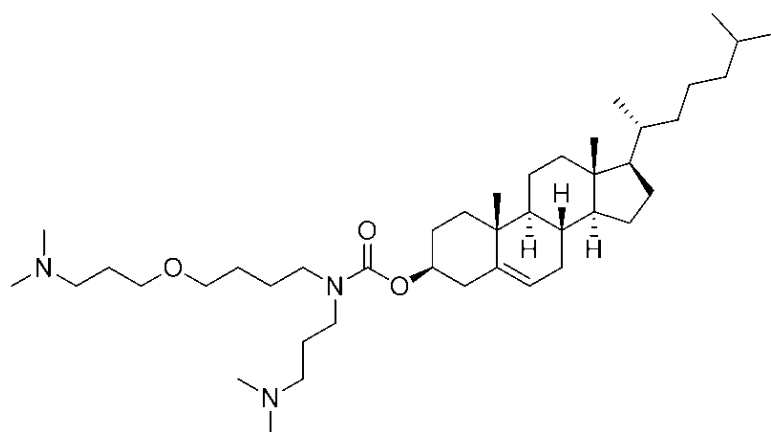
-16-オエート (0.132 g、0.140 mmol) の攪拌溶液に iPrOH 中の 5
 ~6 N の HCl (0.28 mL) を添加した。反応混合物を 40℃ で攪拌し、LCMS
 によってモニタリングした。18 時間で、反応混合物を室温に冷却した。ACN (3 mL)
 を反応混合物に添加し、懸濁液を室温で 1 時間攪拌した。この後、固体を真空濾過によっ
 て収集して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -10, 13-ジメ
 チル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 1
 0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペン
 タ [a] ヘテロシクリル-3-イル 2-((3-アミノプロピル) (4-((3-アミノ
 プロピル) アミノ) ブチル) アミノ)-2-オキソアセテート三塩酸塩 (0.085 g、
 0.10 mmol、73.2%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: R
 T=1.70 分。MS (ES): C₃₉H₇₀N₄O₃ について m/z = 643.8 [M
 +H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 5.42-5.51 (m
 , 1H), 4.72-4.85 (m, 1H), 3.34-3.61 (br. m,
 4H), 3.04-3.19 (br. m, 6H), 2.92-3.01 (m, 2H
), 2.37-2.54 (m, 2H), 0.98-2.19 (br. m, 34H)
 , 1.08 (s, 3H), 0.96 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.89
 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.89 (d, 3H, J = 6.6 Hz),
 0.74 (s, 3H)。

10

【0432】

N. 化合物 SA67: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -10
 , 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7
 , 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H
 -シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (4-(3-(ジメチルアミノ) プロポ
 キシ) ブチル) (3-(ジメチルアミノ) プロピル) カルバメート
 【化253】

20



30

室温の 5.8 mL のメタノール中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 1
 7R) -10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2
 , 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカ
 ヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (4-(3-アミノプロポ
 キシ) ブチル) (3-アミノプロピル) カルバメート (100 mg、0.15 mmol)
 及び酢酸ナトリウム三水和物 (197.5 mg、1.45 mmol) の溶液にホルムアル
 デヒド (0.11 mL、水中に 37 wt%、1.45 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素
 ナトリウム (91.2 mg、1.45 mmol) を添加した。溶液を室温で 6 時間攪拌し
 、この後、LCMS によって残存した出発アミノステロールはなかった。混合物を 2 M の
 水性 NaOH 溶液で希釈し、DCM で 3 回抽出した。有機物を組み合わせ、ブラインで 1
 回洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラ

40

50

フィー（DCM中の0～20%の（DCM中の1% NH₄OH及び20% MeOHの混合物））によって精製して（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（4-（3-（ジメチルアミノ）プロポキシ）ブチル）（3-（ジメチルアミノ）プロピル）カルバメート（35.6mg、0.051mmol、35%）を無色の油として得た。UPLC/ELSD：RT=2.01分。MS（ES）：C₄₂H₇₈N₃O₃についてm/z（MH⁺）673.0。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ：ppm 5.36（d, 1H, J = 5 Hz）；4.49（セブテット, 1H, J = 5 Hz）；3.48-3.37（m, 4H）；3.23（s, 4H）；2.48-2.30（m, 12H）；2.28（s, 6H）；2.24（s, 6H）；2.04-1.66（m, 10H）；1.64-1.04（m, 15H）；1.01（s, 6H）；0.91（d, 3H, J = 6 Hz）；0.87（d, 3H, J = 1 Hz）；0.85（d, 3H, J = 1 Hz）；0.67（s, 3H）。

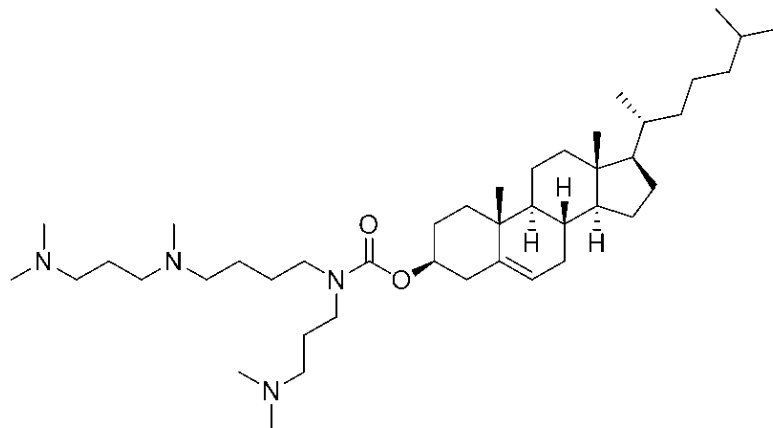
10

【0433】

O. 化合物SA68：（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（3-（ジメチルアミノ）プロピル）（4-（（3-（ジメチルアミノ）プロピル）（メチル）アミノ）ブチル）カルバメート

20

【化254】



30

室温の2mLのメタノール中の（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（3-アミノプロピル）（4-（（3-アミノプロピル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩（144mg、0.2mmol）及び酢酸ナトリウム三水和物（162.3mg、1.19mmol）の溶液にホルムアルデヒド（0.094mL、水中に37wt%、1.19mmol）及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（75mg、1.19mmol）を添加した。溶液を室温で17時間攪拌し、この後、LCMSによって残存した出発アミノステロールはなかった。混合物を2Mの水性NaOH溶液で希釈し、DCMで3回抽出した。有機物を組み合わせ、ブラインで1回洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM中の0～20%の（DCM中の2%濃水性NH₄OH及び20% MeOHの混合物））によって精製して（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）

40

50

-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラ
 デカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-(ジメチルアミ
 ノ) プロピル) (4-(3-(ジメチルアミノ) プロピル) (メチル) アミノ) ブチル
) カルバメート (31.7 mg、0.044 mmol、22%) を無色の油として得た。
 UPLC/ELSD: RT=1.71分。MS (ES): $C_{43}H_{81}N_4O_2$ について
 m/z (MH^+) 685.6。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm
 5.36 (d, 1H, $J = 5$ Hz); 4.49 (セプテット, 1H, $J = 5$
 Hz); 3.47 (s, 4H); 3.22 (s, 4H); 2.38-2.24 (m,
 12H); 2.22 (s, 6H); 2.21 (s, 6H); 2.20 (s, 3H)
 ; 2.05-1.95 (m, 2H); 1.72-1.06 (m, 23H); 1.01
 (s, 6H); 0.91 (d, 3H, $J = 6$ Hz); 0.87 (d, 3H, J
 = 1 Hz); 0.85 (d, 3H, $J = 1$ Hz); 0.67 (s, 3H)。

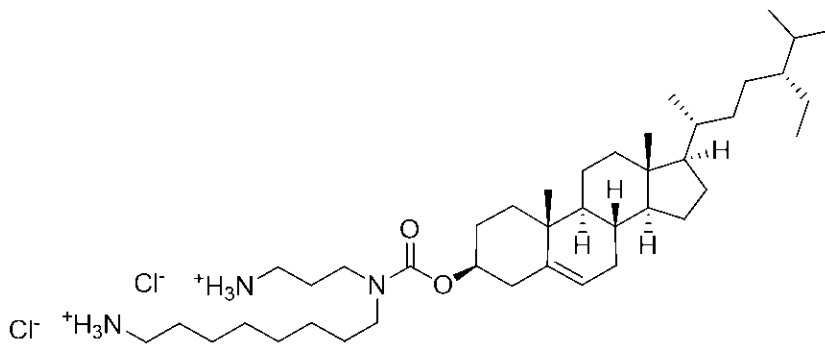
10

【0434】

P. 化合物 SA69: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-
 -(2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメ
 チル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テ
 トラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (8-アミノオク
 チル) (3-アミノプロピル) カルバメート二塩酸塩

【化255】

20



30

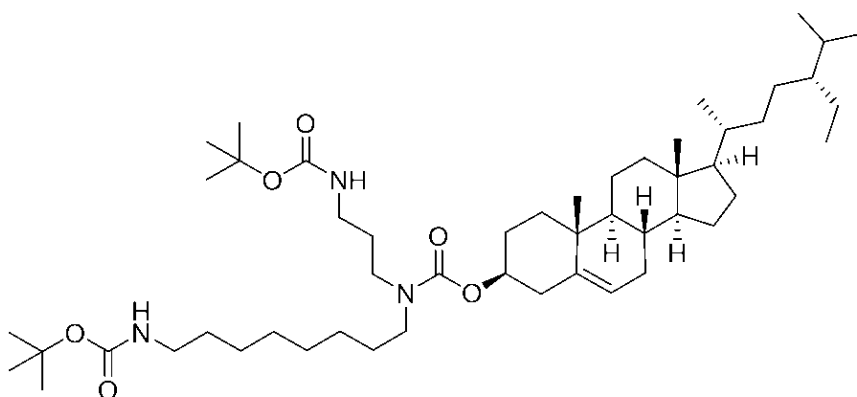
【0435】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R,
 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3,
 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒド
 ロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (8-((tert-ブトキシ
 カルボニル) アミノ) オクチル) (3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プ
 ロピル) カルバメート

40

50

【化 2 5 6】



10

β-シトステロール 4-ニトロフェニルカルボネート (0.300 g、0.517 mmol)、tert-ブチル N-[3-({8-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]オクチル}アミノ)プロピル]カルバメート (0.260 g、0.647 mmol)、及びトリエチルアミン (0.22 mL、1.6 mmol) を PhMe (4.5 mL) 中で組み合わせた。反応混合物を 90℃で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。18.25 時間で、反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣を DCM (20 mL) に取り入れ、水 (3×) で洗浄した。有機層を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20~50%) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクチル) (3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)カルバメート (0.327 g、0.388 mmol、75.0%) を白色の発泡体として提供した。UPLC/ELSD: RT=3.74 分。MS (ES): C₅₁H₉₁N₃O₆ について m/z = 842.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.15–5.47 (m, 2H), 4.40–4.86 (m, 2H), 2.98–3.41 (br. m, 8H), 2.20–2.45 (m, 2H), 1.76–2.12 (br. m, 5H), 0.89–1.75 (br. m, 54H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.77–0.88 (m, 9H), 0.68 (s, 3H)。

20

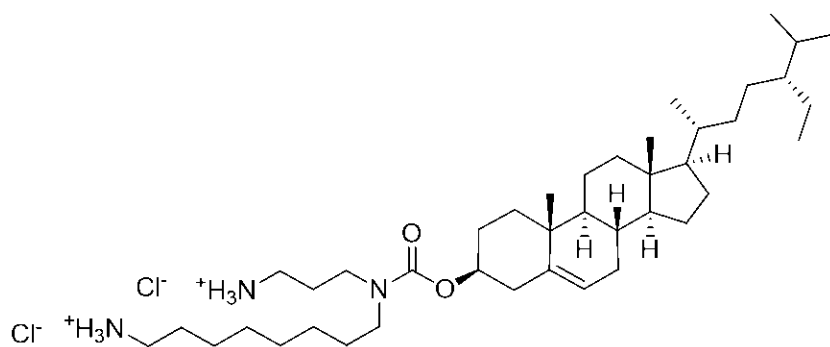
30

【0436】

工程 2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (8-アミノオクチル) (3-アミノプロピル)カルバメート二塩酸塩

40

【化 2 5 7】



10

iPrOH (4.0 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (8 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) オクチル) (3 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) カルバメート (0.315 g、0.374 mmol) の溶液に iPrOH 中の 5 ~ 6 N の HCl (0.53 mL) を添加した。反応混合物を 40 °C で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。18 時間で、反応混合物を室温に冷却し、ACN (12 mL) を添加した。固体を真空濾過を介して収集し、3 : 1 の ACN / iPrOH ですすいで (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (8 - アミノオクチル) (3 - アミノプロピル) カルバメート二塩酸塩 (0.236 g、0.309 mmol、82.5%) を白色の固体として提供した。UPLC / ELSD : RT = 3.54 分。MS (ES) : $\text{C}_{41}\text{H}_{77}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ について $m/z = 342.6$ [$\text{M} + 2\text{Na}$] $^{2+}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.33 (br. s, 3H), 8.22 (br. s, 3H), 5.31 - 5.42 (m, 1H), 4.38 - 4.53 (m, 1H), 2.92 - 3.53 (br. m, 8H), 2.20 - 2.42 (m, 2H), 1.72 - 2.17 (br. m, 10H), 0.94 - 1.71 (br. m, 31H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 0.77 - 0.89 (m, 9H), 0.68 (s, 3H)。

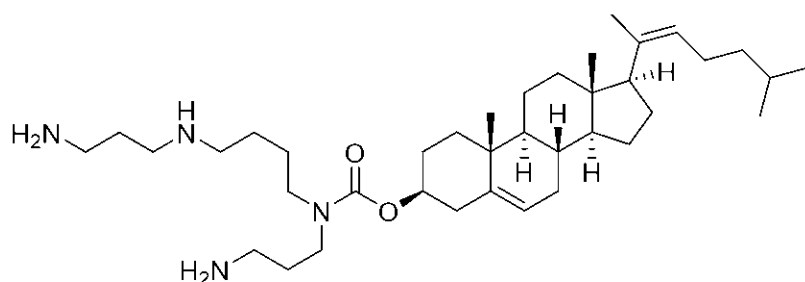
20

30

【0 4 3 7】

Q. 化合物 SA70

【化 2 5 8】



40

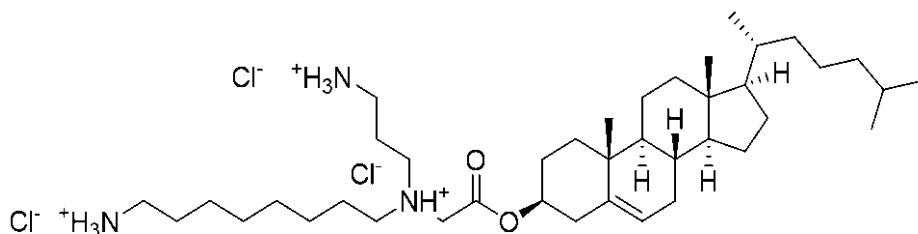
SA70 (ヒドロキシコレステロールからの (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テ

50

トラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-アミノプロピル) (4-((3-アミノプロピル) アミノ) ブチル) カルバメートアナログオレフィン脱離副生成物)

R. 化合物 S A 7 1 : (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) -10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル N-(8-アミノオクチル)-N-(3-アミノプロピル) グリシネート三塩酸塩
【化 2 5 9】

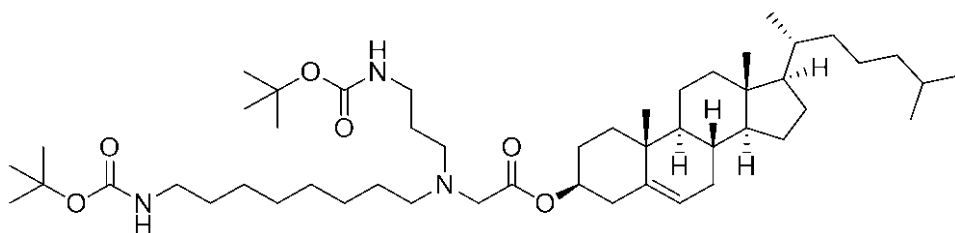
10



【0 4 3 8】

工程 1 : (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) -10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル N-(8-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) オクチル)-N-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) グリシネート
【化 2 6 0】

20



30

コレステリルクロロアセテート (0.227 g、0.490 mmol)、tert-ブチル N-[3-({8-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] オクチル} アミノ) プロピル] カルバメート (0.236 g、0.589 mmol)、炭酸カリウム (0.136 g、0.980 mmol)、及びヨウ化カリウム (0.008 g、0.05 mmol) を THF (3.5 mL) 中で組み合わせた。反応混合物を 65 °C で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。4 時間で、反応混合物を 60 °C で攪拌した。93 時間で、反応混合物を室温に冷却した。反応混合物を濃縮し、次いで DCM に取り入れた。有機物を水で洗浄し、疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20~50%) を介して精製して (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) -10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル N-(8-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) オクチル)-N-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) グリシネート (0.318 g、0.384 mmol、78.3%) を透明な油として提供した。UPLC/ELSD : RT = 3.62 分。MS (ES) : C₅₀H₈₉N₃O₆ について m/z = 829

40

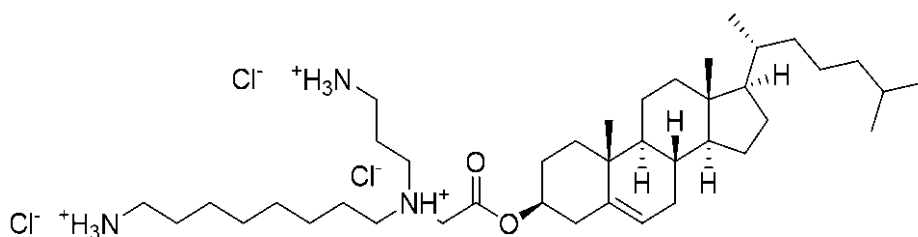
50

. 0 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.45 (br. s, 1H), 5.35–5.41 (m, 1H), 4.58–4.72 (m, 1H), 4.50 (br. s, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.20 (dt, 2H, J = 5.7, 6.0 Hz), 3.09 (dt, 2H, J = 6.4, 5.8 Hz), 2.59 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.50 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.28–2.36 (m, 2H), 1.75–2.08 (br. m, 5H), 0.94–1.70 (br. m, 53H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.87 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.68 (s, 3H)。
【0439】

10

工程2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イルN–(8–アミノオクチル)–N–(3–アミノプロピル)グリシネート三塩酸塩
【化261】

20



iPrOH (4.0 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イルN–(8–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)オクチル)–N–(3–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)グリシネート (0.310 g、0.374 mmol) の溶液に iPrOH 中の 5～6 N の HCl (0.53 mL) を添加した。反応混合物を 40℃ で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。21.75 時間で、反応混合物を室温に冷却し、ACN (12 mL) を添加した。固体を真空濾過を介して収集し、3:1 の ACN/iPrOH ですすいで (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イルN–(8–アミノオクチル)–N–(3–アミノプロピル)グリシネート三塩酸塩 (0.208 g、0.248 mmol、66.4%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT=1.83 分。MS (ES): C₄₀H₇₃N₃O₂ について m/z = 335.4 [M+2Na]²⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.72 (br. s, 1H), 8.41 (br. s, 3H), 8.27 (br. s, 3H), 5.38–5.48 (m, 1H), 4.59–4.82 (m, 1H), 2.91–4.42 (br. m, 10H), 2.22–2.72 (br. m, 4H), 1.72–2.18 (br. m, 10H), 0.93–1.70 (br. m, 28H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, J = 5.5 Hz), 0.86 (d, 6H, J = 6.5 Hz), 0.67 (s, 3H)。
【0440】

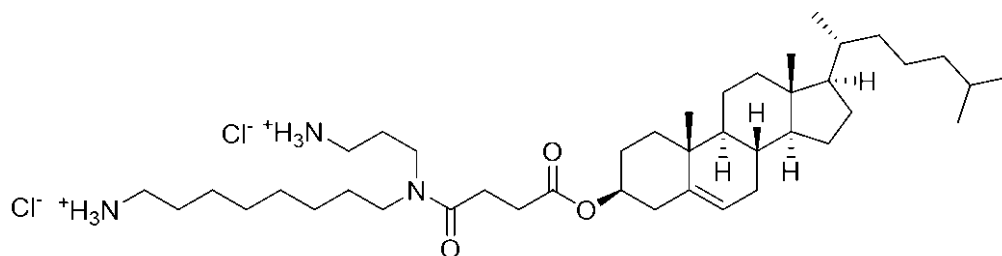
30

40

S. 化合物 SA72: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10

50

， 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-((8-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクチル)(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソブタノエート二塩酸塩
【化262】

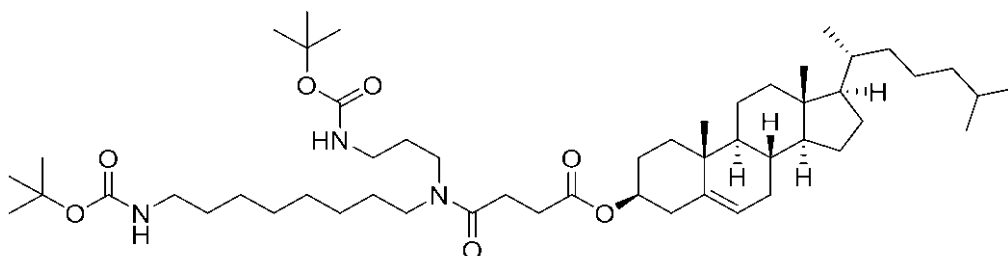


10

【0441】

工程1：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10,13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-((8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクチル)(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)-4-オキソブタノエート
【化263】

20



30

THF (3.0 mL) 中の (-)-コレステロール NHS スクシネート (0.300 g、0.514 mmol) の攪拌溶液に THF (1.0 mL) 中の tert-ブチル N-[3-({8-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]オクチル}アミノ)プロピル]カルバメート (0.258 g、0.642 mmol) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。19 時間で、反応混合物を 50℃ で攪拌した。23 時間で、反応混合物を室温に冷却し、次いで濃縮した。残渣を DCM に取り入れ、水で洗浄した。有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20~50%) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10,13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-((8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクチル)(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)-4-オキソブタノエート (0.315 g、0.362 mmol、70.4%) を白色の発泡体として提供した。UPLC/ELSD: RT=3.96 分。MS (ES): C₅₂H₉₁N₃O₇ について m/z=871.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.27-5.46 (m, 2H), 4.39-4.76 (m, 2H), 2.95-3.48 (br. m, 8H), 2.53-2.72 (m, 4H), 2.24-2.39 (m, 2H), 1.75-2.06 (br. m, 5H),

40

50

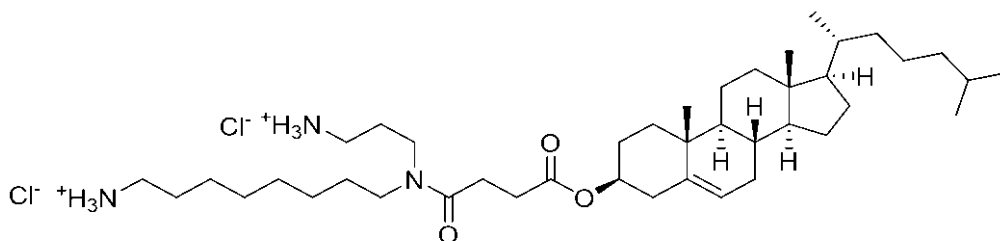
0.93–1.70 (br. m, 53H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.67 (s, 3H)。

【0442】

工程2：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イル4–((8–アミノオクチル)(3–アミノプロピル)アミノ)–4–オキソブタノエート二塩酸塩

【化264】

10



iPrOH (4mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イル4–((8–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)オクチル)(3–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)–4–オキソブタノエート (0.307g、0.347mmol) の溶液に iPrOH 中の 5～6N の HCl (0.49mL) を添加した。反応混合物を 40℃で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。21.75 時間で、反応混合物を室温に冷却し、次いで ACN (16mL) を添加した。固体を真空濾過を介して収集し、4：1 の ACN/iPrOH ですすいで (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イル4–((8–アミノオクチル)(3–アミノプロピル)アミノ)–4–オキソブタノエート二塩酸塩 (0.169g、0.214mmol、61.8%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD：RT=2.15 分。MS (ES)：C₄₂H₇₅N₃O₃ について $m/z = 336.0$ [M+2H]²⁺；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)：δ 8.01–8.61 (m, 6H), 5.31–5.42 (m, 1H), 4.51–4.69 (m, 1H), 2.92–3.68 (br. m, 8H), 2.62 (s, 4H), 2.21–2.39 (m, 2H), 1.71–2.20 (br. m, 10H), 0.94–1.70 (br. m, 30H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.86 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz), 0.67 (s, 3H)。

20

30

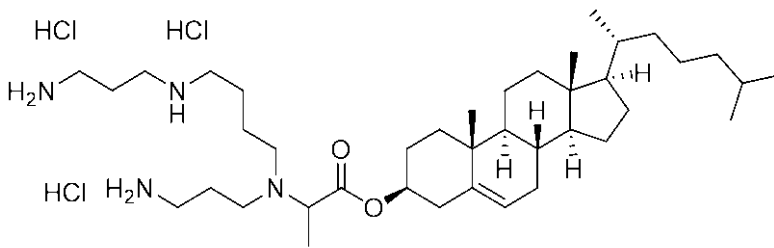
40

【0443】

T. 化合物 SA73：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イルN–(3–アミノプロピル)–N–(4–((3–アミノプロピル)アミノ)ブチル)アラニネート三塩酸塩

50

【化 2 6 5】

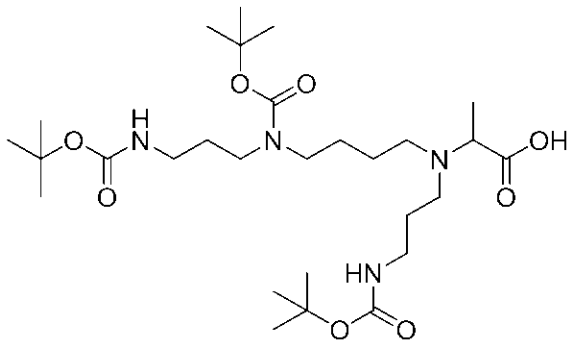


10

【0 4 4 4】

工程 1：9-（tert-ブトキシカルボニル）-14-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）-2, 2, 15-トリメチル-4-オキソ-3-オキサー-5, 9, 14-トリアザヘキサデカン-16-酸

【化 2 6 6】



20

窒素下で攪拌しているメタノール（10 mL）中の tert-ブチル（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（4-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）ブチル）カルバメート（0.83 g、1.65 mmol）及び水酸化カリウム（0.37 g、6.60 mmol）の溶液に 2-ブロモプロピオン酸（0.30 mL、3.30 mmol）を滴下して室温で添加した。得られた溶液を 60℃ に加熱し、一晚進行させた。翌日、溶液を濃縮して油とした。油をジクロロメタンに取り入れ、ヘキサン中の 0～60% 酢酸エチルのグラジエントでシリカで精製して 9-（tert-ブトキシカルボニル）-14-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）-2, 2, 15-トリメチル-4-オキソ-3-オキサー-5, 9, 14-トリアザヘキサデカン-16-酸を油として得た（0.13 g、0.22 mmol、13.2%）。UPLC/ELSD：RT：2.73 分。MS（ES）：C₂₈H₅₄N₄O₈ について m/z（MH⁺）575.8。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ：ppm 7.31（br. s, 1H），5.72（br. s, 1H），3.17（br. m, 13H），1.90（br. m, 2H），1.64（br. m, 7H），1.40（s, 26H）。

30

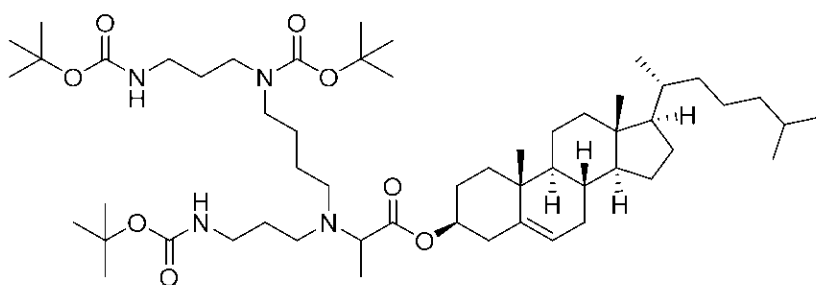
40

【0 4 4 5】

工程 2：（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル 9-（tert-ブトキシカルボニル）-14-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）-2, 2, 15-トリメチル-4-オキソ-3-オキサー-5, 9, 14-トリアザヘキサデカン-16-オエート

50

【化 2 6 7】



10

窒素下で攪拌しているジクロロメタン（10 mL）中のコレステロール（0.10 g、0.26 mmol）及び9-（tert-ブトキシカルボニル）-14-（3-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）-2,2,15-トリメチル-4-オキソ-3-オキサ-5,9,14-トリアザヘキサデカン-16-酸（0.13 g、0.22 mmol）の溶液にジメチルアミノピリジン（0.01 g、0.04 mmol）及び1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（0.06 g、0.33 mmol）を添加した。得られた溶液を0℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン（0.12 mL、0.65 mmol）を滴下して添加した。混合物を室温に徐々に温め、一晚進行させた。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、水（1×10 mL）、飽和水性重炭酸ナトリウム（1×10 mL）及びブライン（1×10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、ヘキサン中の0～25%酢酸エチルのグラジエントでシリカで精製して（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10,13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル9-（tert-ブトキシカルボニル）-14-（3-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）-2,2,15-トリメチル-4-オキソ-3-オキサ-5,9,14-トリアザヘキサデカン-16-オエトを無色の油として得た（0.05 g、0.05 mmol、21.9%）。UPLC/ELSD：RT：2.83分。MS（ES）：C₅₅H₉₈N₄O₈についてm/z（MH⁺）944.4。化合物は、以下の反応のために必要とされる貴重な物質を失わないようにH-NMRによって分析しなかった。

20

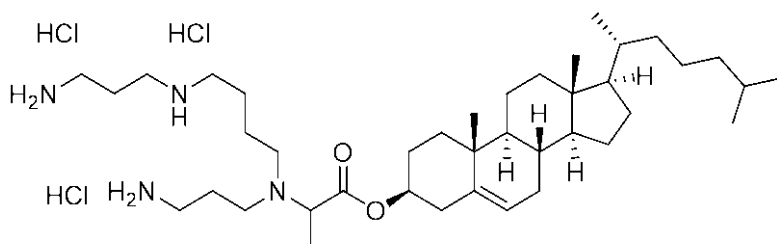
30

【0446】

工程3：（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10,13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イルN-（3-アミノプロピル）-N-（4-（（3-アミノプロピル）アミノ）ブチル）アラニネート三塩酸塩

【化 2 6 8】

40



窒素下で攪拌している2-プロパノール（5 mL）中の（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10,13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタ

50

ン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル9-(tert-ブトキシカルボニル)-14-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-2, 2, 15-トリメチル-4-オキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザヘキサデカン-16-オエート (0.05 g、0.05 mmol) の溶液に塩酸 (2-プロパノール中に5.5 M、0.10 mL、0.48 mmol) を滴下して添加した。混合物を45℃に加熱し、一晚攪拌した。次いで、溶液を室温に冷却し、アセトニトリル (3 mL) を混合物に添加した。次いでそれを超音波処理して、沈殿した固体をフラスコの側部から除去した。超音波処理後に30分間攪拌した後、固体を真空濾過によって濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イルN-(3-アミノプロピル)-N-(4-((3-アミノプロピル)アミノ)ブチル)アラニネート三塩酸塩を白色の固体として得た (0.03 g、0.03 mmol、62.8%)。UPLC/ELSD: RT: 1.51分。MS (ES): C₄₀H₇₇Cl₃N₄O₂についてm/z (MH⁺) 644.1。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: ppm 5.54 (br. s, 1H), 4.50 (br. m, 1H), 3.33 (br. d, 8H), 3.12 (br. m, 9H), 2.45 (br. m, 2H), 2.00 (br. m, 15H), 1.55 (br. m, 17H), 1.19 (br. m, 14H), 0.96 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.90 (d, 7H, J = 6 Hz), 0.74 (s, 3H)。

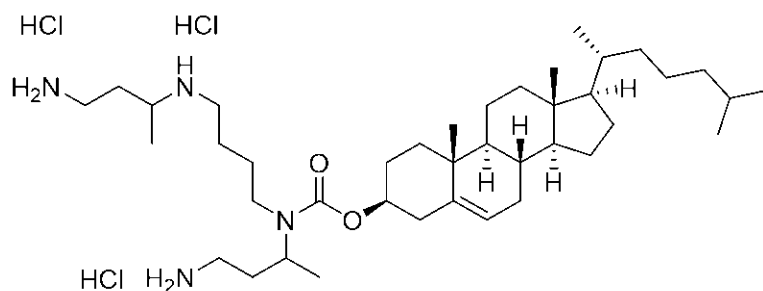
10

20

【0447】

U. 化合物SA74: (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル(4-アミノブタン-2-イル)(4-((4-アミノブタン-2-イル)アミノ)ブチル)カルバメート三塩酸塩
【化269】

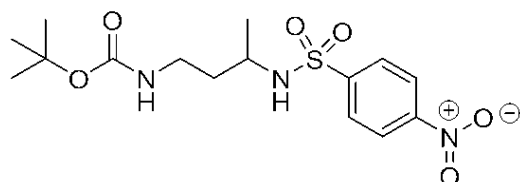
30



【0448】

工程1: tert-ブチル(3-((4-ニトロフェニル)スルホンアミド)ブチル)カルバメート
【化270】

40



50

窒素下で攪拌している乾燥 DCM (15 mL) 中の tert-ブチル (3-アミノブチル) カルバメート (1.00 g、5.31 mmol) の溶液にトリエチルアミン (0.89 mL、6.37 mmol) を添加した。溶液を 0℃ に冷却し、次いで 5 mL の乾燥 DCM 中の 4-ニトロベンゼンスルホンクロリド (1.30 g、5.84 mmol) の溶液を 30 分にわたって滴下して添加した。反応を 0℃ で 1 時間、次いで室温でさらに 3 時間進行させた。次いで混合物を追加の 10 mL の DCM で希釈し、1 M 水性重炭酸ナトリウム (2×15 mL)、水 (1×15 mL)、10% 水性クエン酸 (2×15 mL)、水 (1×15 mL)、及びブライン (2×15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して tert-ブチル (3-((4-ニトロフェニル)スルホンアミド)ブチル) カルバメートを白色の固体として得た (1.95 g、5.22 mmol、98.3%)。UPLC/ELSD: RT=0.54 分。MS (ES): C₁₅H₂₃N₃O₆S について m/z (MH⁺) 374.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 8.07 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.81 (br. s, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.98 (d, 3H, J = 6 Hz)。

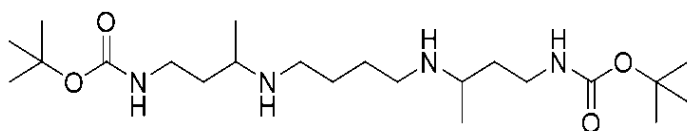
10

【0449】

工程 2: ジ-tert-ブチル ((ブタン-1, 4-ジイルビス (アザネジル)) ビス (ブタン-3, 1-ジイル)) ジカルバメート

【化 271】

20



窒素下で攪拌している乾燥 DMF (20 mL) 中の tert-ブチル (3-((4-ニトロフェニル)スルホンアミド)ブチル) カルバメート (1.95 g、5.22 mmol) の溶液に炭酸カリウム (2.10 g、15.17 mmol) 及び 1, 4-ジヨードブタン (0.33 mL、2.49 mmol) を添加した。溶液を 40℃ に加熱し、一晚進行させた。翌朝、臭化ベンジル (0.25 mL、2.06 mmol) を添加し、反応を室温で 24 時間進行させた。次いで、チオフェノール (0.98 mL、9.57 mmol)、炭酸カリウム (1.03 g、7.46 mmol)、及び追加の 5 mL の乾燥 DMF を添加し、反応を再度一晚進行させた。翌朝、塩を複数ラウンドの遠沈を介して上清から除去し、DMF ですすいだ。組み合わせた上清を真空中で濃縮して油を得、これを 40 mL の DCM に取り入れ、水 (2×10 mL) 及びブライン (2×5 mL) で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油を DCM に再度取り入れ、0~60% の (70:20:10 の DCM/MeOH/濃水性水酸化アンモニウム) のグラジエントで DCM 中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、濃縮してジ-tert-ブチル ((ブタン-1, 4-ジイルビス (アザネジル)) ビス (ブタン-3, 1-ジイル)) ジカルバメートを無色の油として得た (0.76 g、1.77 mmol、71.0%)。UPLC/ELSD: RT=0.42 分。MS (ES): C₂₂H₄₆N₄O₄ について m/z (MH⁺) 431.6。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.47 (m, 2H), 3.24 (br. m, 4H), 2.74 (br. m, 4H), 2.55 (m, 2H), 1.53 (m, 10H), 1.44 (s, 18H), 1.09 (d, 6H, J = 6 Hz)。

30

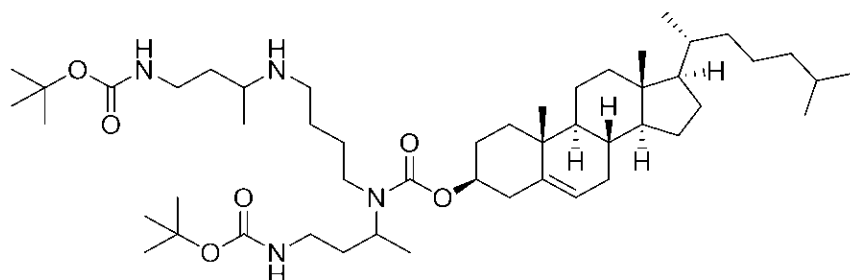
40

【0450】

工程 3: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペン

50

タ [a] ヘテロシクリル-3-イル (4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン-2-イル) (4-((4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン-2-イル)アミノ)ブチル)カルバメート
 【化 2 7 2】

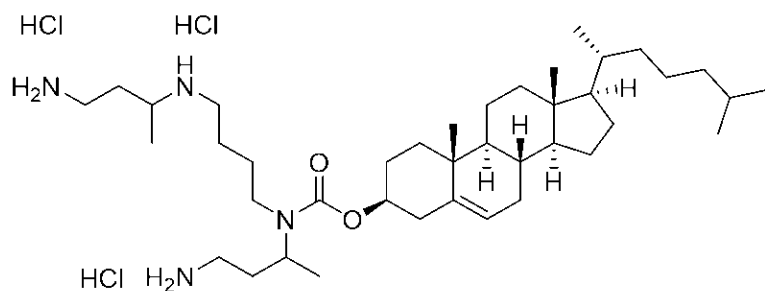


窒素下で攪拌している乾燥トルエン (10 mL) 中のジ-tert-ブチル ((ブタン-1, 4-ジイルビス (アザネジル)) ビス (ブタン-3, 1-ジイル)) ジカルバメート (0.49 g、1.15 mmol) の溶液にトリエチルアミン (0.48 mL、3.43 mmol) を添加した。次いで、(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (4-ニトロフェニル) カルボネート (0.63 g、1.15 mmol) を添加し、溶液を 90 °C に加熱し、一晚進行させた。翌朝、反応混合物を室温に冷却し、溶液を水 (3 × 10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油を得た。油を DCM に取り入れ、0 ~ 30 % の (80 : 19 : 1 の DCM / MeOH / 濃水性水酸化アンモニウム) のグラジエントで DCM 中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン-2-イル) (4-((4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン-2-イル)アミノ)ブチル)カルバメートを無色の油として得た (0.78 g、0.92 mmol、80.6%)。UPLC / ELSD : RT = 2.62 分。MS (ES) : C₅₀H₉₀N₄O₆ について m/z (MH⁺) 844.3。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : ppm 5.28 (m, 1H), 3.14 (br. m, 5H), 2.59 (m, 4H), 2.25 (m, 3H), 1.90 (br. m, 7H), 1.46 (br. m, 22H), 1.34 (s, 23H), 1.09 (br. m, 28H), 0.83 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.79 (d, 7H, J = 6 Hz), 0.59 (s, 3H)。

【0451】

工程 4 : (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (4-アミノブタン-2-イル) (4-((4-アミノブタン-2-イル)アミノ)ブチル)カルバメート三塩酸塩

【化 2 7 3】



10

窒素下で攪拌しているイソプロパノール（10 mL）中の（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル（4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン-2-イル）（4-（（4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン-2-イル）アミノ）ブチル）カルバメート（0.78 g、0.92 mmol）の溶液に塩酸（イソプロパノール中に 5 N、1.85 mL、9.23 mmol）を滴下して添加した。溶液を 40℃ に加熱し、一晚進行させた。翌朝、乾燥アセトニトリル（6 mL）を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに 1 時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて SA 74（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル（4-アミノブタン-2-イル）（4-（（4-アミノブタン-2-イル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩を白色の固体として得た（0.57 g、0.73 mmol、78.8%）。UPLC/ELSD：RT=1.67 分。MS（ES）：C₄₀H₇₇Cl₃N₄O₂ について m/z（MH⁺）753.4。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）δ：ppm 5.42（m，1H），4.49（br. m，1H），4.12（br. m，1H），3.45（br. m，1H），3.33（s，2H），3.24（br. m，2H），3.13（br. m，4H），2.90（br. m，2H），2.41（d，2H，J = 3 Hz），2.32（br. m，1H），1.93（br. m，19H），1.43（d，6H，J = 6 Hz），1.31（d，5H，J = 6 Hz），1.08（br. m，12H），0.97（d，4H，J = 6 Hz），0.90（d，6H，J = 6 Hz），0.75（s，3H）。

20

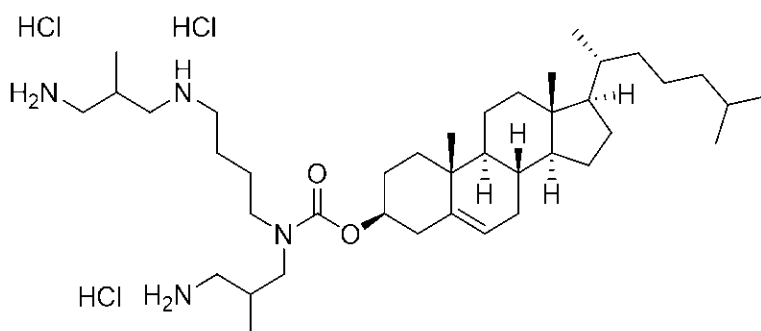
30

【0 4 5 2】

V. 化合物 SA 75：（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル（3-アミノ-2-メチルプロピル）（4-（（3-アミノ-2-メチルプロピル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩

40

【化 2 7 4】

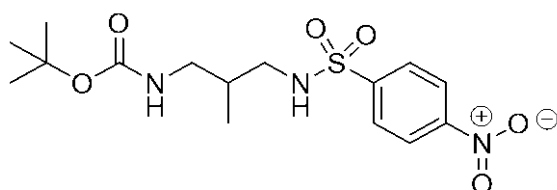


10

【0 4 5 3】

工程 1: *tert*-ブチル (2-メチル-3-((4-ニトロフェニル)スルホンアミド)プロピル)カルバメート

【化 2 7 5】



20

窒素下で攪拌している乾燥 DCM (15 mL) 中の *tert*-ブチル (3-アミノ-2-メチルプロピル)カルバメート (1.00 g、5.31 mmol) の溶液にトリエチルアミン (0.89 mL、6.37 mmol) を添加した。溶液を 0℃ に冷却し、次いで 5 mL の乾燥 DCM 中の 4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (1.30 g、5.84 mmol) の溶液を 30 分にわたって滴下して添加した。反応を 0℃ で 1 時間、次いで室温でさらに 3 時間進行させた。次いで混合物を追加の 10 mL の DCM で希釈し、1 M 水性重炭酸ナトリウム (2×15 mL)、水 (1×15 mL)、10% 水性クエン酸 (2×15 mL)、水 (1×15 mL)、及びブライン (2×15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して *tert*-ブチル (2-メチル-3-((4-ニトロフェニル)スルホンアミド)プロピル)カルバメートを白色の固体として得た (2.20 g、5.90 mmol、定量的)。UPLC/ELSD: RT=0.58 分。MS (ES): C₁₅H₂₃N₃O₆S について m/z (MH⁺) 374.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 8.12 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 6.20 (br. s, 1H), 4.82 (br. s, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.04 (m, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.91 (d, 3H, J = 6 Hz)。

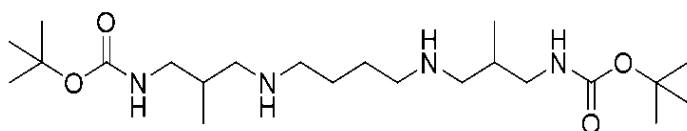
30

40

【0 4 5 4】

工程 2: ジ-*tert*-ブチル ((ブタン-1, 4-ジイルビス (アザネジル))ビス (2-メチルプロパン-3, 1-ジイル))ジカルバメート

【化 2 7 6】



50

窒素下で攪拌している乾燥DMF（20 mL）中のtert-ブチル（2-メチル-3-（（4-ニトロフェニル）スルホンアミド）プロピル）カルバメート（2.20 g、5.90 mmol）の溶液に炭酸カリウム（2.37 g、17.14 mmol）及び1,4-ジオードブタン（0.37 mL、2.81 mmol）を添加した。溶液を40℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、臭化ベンジル（0.28 mL、2.33 mmol）を添加し、反応を室温で24時間進行させた。次いで、チオフェノール（1.11 mL、10.82 mmol）、炭酸カリウム（1.17 g、8.43 mmol）、及び追加の5 mLの乾燥DMFを添加し、反応を再度一晚進行させた。翌朝、塩を複数ラウンドの遠沈を介して上清から除去し、DMFですすいだ。組み合わせた上清を真空中で濃縮して油とし、これを40 mLのDCMに取り入れ、水（2×10 mL）及びブライン（2×5 mL）で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに再度取り入れ、0～60%の（70：20：10のDCM／MeOH／濃水性水酸化アンモニウム）のグラジエントでDCM中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、濃縮してジ-tert-ブチル（（ブタン-1,4-ジイルビス（アザネジル））ビス（2-メチルプロパン-3,1-ジイル））ジカルバメートを無色の油として得た（0.85 g、1.97 mmol、70.0%）。UPLC／ELSD：RT=0.43分。MS（ES）：C₂₂H₄₆N₄O₄についてm/z（MH⁺）431.6。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ：ppm 5.76（m, 1H），2.93（m, 2H），2.73（m, 2H），2.28（m, 8H），1.56（m, 4H），1.28（s, 4H），1.18（s, 17H），0.66（d, 6H, J = 6 Hz）。

10

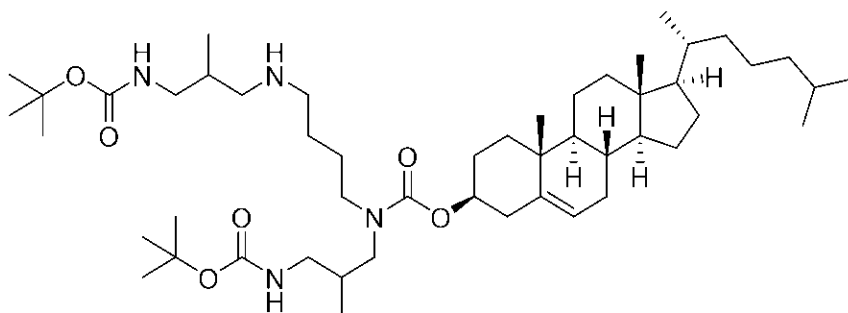
20

【0455】

工程3：（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-メチルプロピル）（4-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-メチルプロピル）アミノ）ブチル）カルバメート

【化277】

30



40

窒素下で攪拌している乾燥トルエン（20 mL）中のジ-tert-ブチル（（ブタン-1,4-ジイルビス（アザネジル））ビス（2-メチルプロパン-3,1-ジイル））ジカルバメート（1.06 g、2.45 mmol）の溶液にトリエチルアミン（0.86 mL、6.13 mmol）を添加した。次いで、（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（4-ニトロフェニル）カルボネート（1.13 g、2.04 mmol）を添加し、溶液を90℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、反応混合物を室温に冷却し、溶液を水（3×10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、

50

0～30%の(80:19:1のDCM/MeOH/濃水性水酸化アンモニウム)のグラジエントでDCM中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロピル)(4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロピル)アミノ)ブチル)カルバメートを無色の油として得た(1.08g、1.28mmol、62.8%)。UPLC/ELSD:RT=2.52分。MS(ES):C₅₀H₉₀N₄O₆についてm/z(MH⁺)844.3。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.29(m, 1H), 4.42(br. m, 1H), 3.07(br. m, 5H), 2.87(m, 3H), 2.51(m, 4H), 2.25(br. m, 2H), 1.79(br. m, 7H), 1.46(m, 8H), 1.34(s, 18H), 1.05(br. m, 10H), 0.94(s, 5H), 0.82(m, 14H), 0.59(s, 3H)。

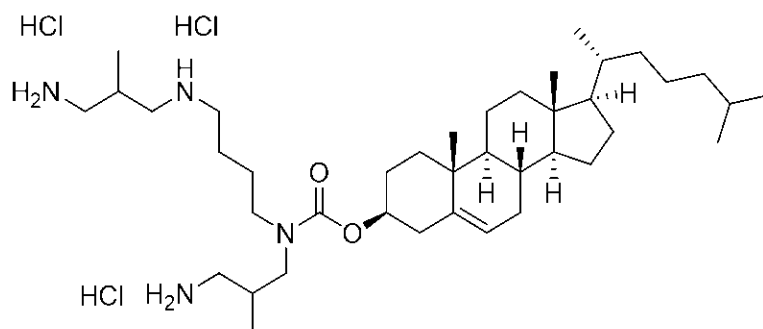
10

【0456】

工程4:(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-アミノ-2-メチルプロピル)(4-((3-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ)ブチル)カルバメート三塩酸塩

20

【化278】



30

窒素下で攪拌しているイソプロパノール(10mL)中の(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロピル)(4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロピル)アミノ)ブチル)カルバメート(1.08g、1.28mmol)の溶液に塩酸(イソプロパノール中に5N、2.57mL、12.83mmol)を滴下して添加した。溶液を40℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、乾燥アセトニトリル(6mL)を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに1時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させてSA75(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-アミノ-2-メチルプロピル)(4-((3-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ)ブチル)カルバメート三塩酸塩を白色の固体として得た(0.66g、0.85mmol、66.1%)

40

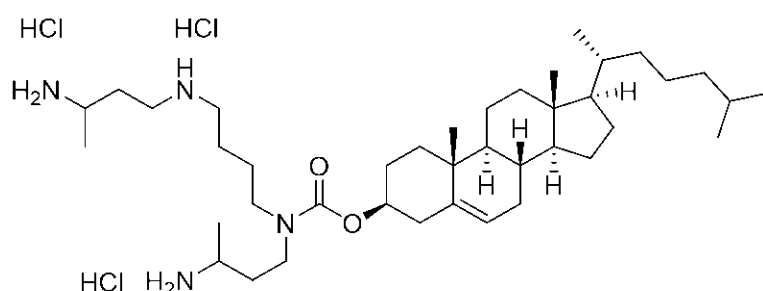
50

）。UPLC／ELSD：RT＝1.59分。MS（ES）：C₄₀H₇₇Cl₃N₄O₂についてm/z（MH⁺）753.4。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）δ：ppm 5.42（m，1H），4.46（br. m，1H），3.33（br. m，4H），3.12（br. m，5H），2.95（m，4H），2.40（d，3H，J＝9 Hz），1.75（br. m，19H），1.20（br. m，9H），1.08（m，8H），0.97（d，4H，J＝6 Hz），0.89（d，6H，J＝6 Hz），0.75（s，3H）。

【0457】

W. 化合物SA76：（3S，8S，9S，10R，13R，14S，17R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（3-アミノブチル）（4-（（3-アミノブチル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩

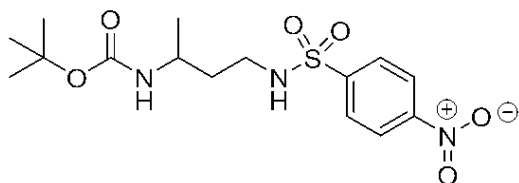
【化279】



【0458】

工程1：tert-ブチル（4-（（4-ニトロフェニル）スルホンアミド）ブタン-2-イル）カルバメート

【化280】



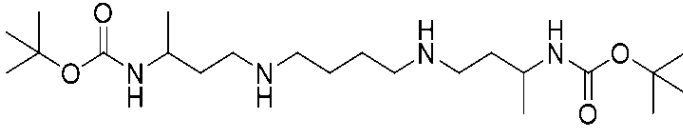
窒素下で攪拌している乾燥DCM（15 mL）中のtert-ブチル（4-アミノブタン-2-イル）カルバメート（1.00 g、5.31 mmol）の溶液にトリエチルアミン（0.89 mL、6.37 mmol）を添加した。溶液を0℃に冷却し、次いで5 mLの乾燥DCM中の4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド（1.30 g、5.84 mmol）の溶液を30分にわたって滴下して添加した。反応を0℃で1時間、次いで室温でさらに3時間進行させた。次いで混合物を追加の10 mLのDCMで希釈し、1 M水性重炭酸ナトリウム（2×15 mL）、水（1×15 mL）、10%水性クエン酸（2×15 mL）、水（1×15 mL）、及びブライン（2×15 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮してtert-ブチル（4-（（4-ニトロフェニル）スルホンアミド）ブタン-2-イル）カルバメートを白色の固体として得た（1.47 g、3.94 mmol、74.1%）。UPLC／ELSD：RT＝0.61分。MS（ES）：C₁₅H₂₃N₃O₆Sについてm/z（MH⁺）374.4。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）δ：ppm 8.00（m，1H），7.81（m，2H），7.73（m，2H），6.15（br. s，1H），4.27（br. s，1H），3.64（br. s，1H），3.19（br. s，1H），2.95

(br. s, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.30 (s, 10H), 1.00 (d, 3H, J = 6 Hz)。

【0459】

工程2：ジ-tert-ブチル（（ブタン-1，4-ジイルビス（アザネジル））ビス（ブタン-4，2-ジイル））ジカルバメート

【化281】



10

窒素下で攪拌している乾燥DMF（20mL）中のtert-ブチル（4-（（4-ニトロフェニル）スルホンアミド）ブタン-2-イル）カルバメート（1.47g、3.94mmol）の溶液に炭酸カリウム（1.58g、11.44mmol）及び1，4-ジヨードブタン（0.25mL、1.88mmol）を添加した。溶液を40℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、臭化ベンジル（0.19mL、1.56mmol）を添加し、反応を室温で24時間進行させた。次いで、チオフェノール（0.74mL、7.22mmol）、炭酸カリウム（0.78g、5.62mmol）、及び追加の5mLの乾燥DMFを添加し、反応を再度一晚進行させた。翌朝、塩を複数ラウンドの遠沈を介して上清から除去し、DMFですすいだ。組み合わせた上清を真空中で濃縮して油とし、これを40mLのDCMに取り入れ、水（2×10mL）及びブライン（2×5mL）で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに再度取り入れ、0～60%の（70：20：10のDCM／MeOH／濃水性水酸化アンモニウム）のグラジエントでDCM中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、濃縮してジ-tert-ブチル（（ブタン-1，4-ジイルビス（アザネジル））ビス（ブタン-4，2-ジイル））ジカルバメートを無色の油として得た（0.17g、0.40mmol、21.2%）。UPLC／ELSD：RT=0.45分。MS（ES）：C₂₂H₄₆N₄O₄についてm/z（MH⁺）431.6。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）δ：ppm 4.94（m，1H），3.66（m，5H），2.66（m，8H），1.66（m，8H），1.39（s，18H），1.10（d，6H，J = 9 Hz）。

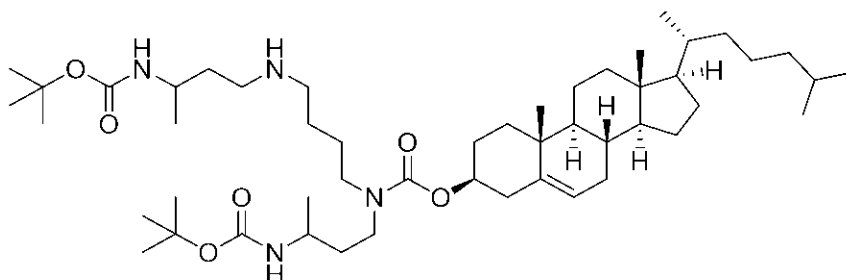
20

30

【0460】

工程3：（3S，8S，9S，10R，13R，14S，17R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペント[a]ヘテロシクリル-3-イル（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）（4-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）アミノ）ブチル）カルバメート

【化282】



40

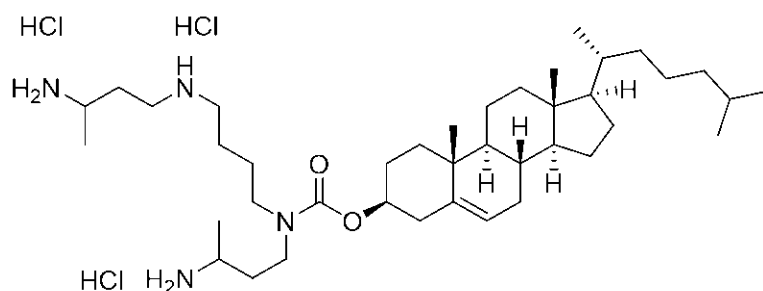
50

窒素下で攪拌している乾燥トルエン（5 mL）中のジ-tert-ブチル（（ブタン-1, 4-ジイルビス（アザネジル））ビス（ブタン-4, 2-ジイル））ジカルバメート（0.17 g、0.40 mmol）の溶液にトリエチルアミン（0.15 mL、1.08 mmol）を添加した。次いで、（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（4-ニトロフェニル）カルボネート（0.20 g、0.36 mmol）を添加し、溶液を90℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、反応混合物を室温に冷却し、溶液を水（3×10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0～30%の（80：19：1のDCM／MeOH／濃水性水酸化アンモニウム）のグラジエントでDCM中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮して（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）（4-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）アミノ）ブチル）カルバメートを無色の油として得た（0.13 g、0.16 mmol、43.0%）。UPLC／ELSD：RT=2.77分。MS（ES）：C₅₀H₉₀N₄O₆についてm/z（MH⁺）844.3。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ：ppm 5.36（m, 1H）, 4.89（m, 1H）, 4.50（m, 2H）, 3.67（br. m, 2H）, 3.22（br. m, 4H）, 2.59（m, 4H）, 2.33（m, 2H）, 1.98（br. m, 6H）, 1.54（br. m, 15H）, 1.43（s, 22H）, 1.34（m, 5H）, 1.14（m, 14H）, 1.02（s, 7H）, 0.82（m, 14H）, 0.91（d, 4H, J = 6 Hz）, 0.86（d, 6H, J = 6 Hz）, 0.67（s, 3H）。

【0461】

工程4：（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（3-アミノブチル）（4-（（3-アミノブチル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩

【化283】



窒素下で攪拌しているイソプロパノール（10 mL）中の（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）（4-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）アミノ）ブチル）カルバメート（0.13 g、0

． 16 mmol) の溶液に塩酸 (イソプロパノール中に 5 N、0.31 mL、1.55 mmol) を滴下して添加した。溶液を 40 °C に加熱し、一晚進行させた。翌朝、乾燥アセトニトリル (6 mL) を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに 1 時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて SA 76 (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-アミノブチル) (4-((3-アミノブチル) アミノ) ブチル) カルバメート三塩酸塩を白色の固体として得た (0.06 g、0.07 mmol、47.9%)。UPLC/ELSD: RT=1.49 分。MS (ES): C₄₀H₇₇Cl₃N₄O₂ について m/z (MH⁺) 753.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.42 (m, 1H), 4.48 (br. m, 1H), 3.47 (br. m, 2H), 3.33 (br. m, 7H), 3.17 (m, 4H), 2.40 (d, 2H, J = 9 Hz), 2.05 (br. m, 8H), 1.62 (br. m, 10H), 1.39 (d, 8H, J = 9 Hz), 1.16 (d, 7H, J = 6 Hz), 1.08 (br. m, 5H), 0.98 (d, 3H, J = 6 Hz), 0.91 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.74 (s, 3H)。

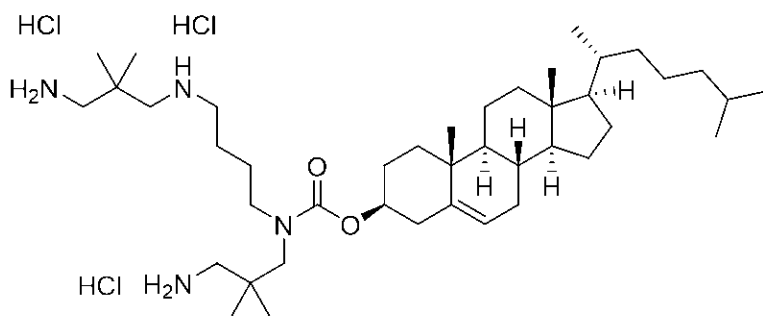
10

【0462】

X. 化合物 SA 77: (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル) (4-((3-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ) ブチル) カルバメート三塩酸塩

20

【化284】



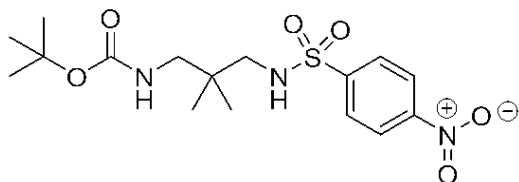
30

【0463】

工程 1: tert-ブチル (2, 2-ジメチル-3-((4-ニトロフェニル)スルホンアミド)プロピル) カルバメート

40

【化285】



窒素下で攪拌している乾燥 DCM (15 mL) 中の tert-ブチル (3-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル) カルバメート (1.00 g、4.94 mmol) の溶液にトリ

50

エチルアミン (0.83 mL、5.93 mmol) を添加した。溶液を 0℃ に冷却し、次いで 5 mL の乾燥 DCM 中の 4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (1.20 g、5.44 mmol) の溶液を 30 分にわたって滴下して添加した。反応を 0℃ で 1 時間、次いで室温でさらに 3 時間進行させた。次いで混合物を追加の 10 mL の DCM で希釈し、1 M 水性重炭酸ナトリウム (2×15 mL)、水 (1×15 mL)、10% 水性クエン酸 (2×15 mL)、水 (1×15 mL)、及びブライン (2×15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して *tert*-ブチル (2, 2-ジメチル-3-((4-ニトロフェニル)スルホンアミド)プロピル)カルバメートを白色の固体として得た (2.00 g、5.15 mmol、104.1%)。UPLC/ELSD: RT=0.85 分。MS (ES): C₁₆H₂₅N₃O₆S について m/z (MH⁺) 388.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 8.10 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 6.54 (br. s, 1H), 4.86 (br. s, 1H), 2.99 (d, 2H, J = 6 Hz), 2.81 (d, 2H, J = 9 Hz), 1.41 (s, 9H), 0.90 (s, 6H)。

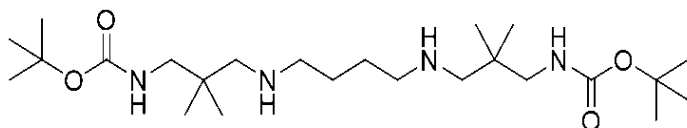
10

【0464】

工程 2: ジ-*tert*-ブチル ((ブタン-1, 4-ジイルビス (アザネジル))ビス (2, 2-ジメチルプロパン-3, 1-ジイル))ジカルバメート

【化 286】

20



窒素下で攪拌している乾燥 DMF (20 mL) 中の *tert*-ブチル (2, 2-ジメチル-3-((4-ニトロフェニル)スルホンアミド)プロピル)カルバメート (2.00 g、5.15 mmol) の溶液に炭酸カリウム (2.07 g、14.96 mmol) 及び 1, 4-ジヨードブタン (0.32 mL、2.45 mmol) を添加した。溶液を 40℃ に加熱し、一晚進行させた。翌朝、臭化ベンジル (0.24 mL、2.04 mmol) を添加し、反応を室温で 24 時間進行させた。次いで、チオフェノール (0.97 mL、9.44 mmol)、炭酸カリウム (1.02 g、7.36 mmol)、及び追加の 5 mL の乾燥 DMF を添加し、反応を再度一晚進行させた。翌朝、塩を複数ラウンドの遠沈を介して上清から除去し、DMF ですすいだ。組み合わせた上清を真空中で濃縮して油を得、これを 40 mL の DCM に取り入れ、水 (2×10 mL) 及びブライン (2×5 mL) で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油を DCM に再度取り入れ、0~60% の (70:20:10 の DCM/MeOH/濃水性水酸化アンモニウム) のグラジエントで DCM 中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、濃縮してジ-*tert*-ブチル ((ブタン-1, 4-ジイルビス (アザネジル))ビス (2, 2-ジメチルプロパン-3, 1-ジイル))ジカルバメートを無色の油として得た (0.63 g、1.38 mmol、56.3%)。UPLC/ELSD: RT=0.46 分。MS (ES): C₂₄H₅₀N₄O₄ について m/z (MH⁺) 459.7。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.84 (m, 2H), 2.82 (d, 4H, J = 6 Hz), 2.39 (br. s, 4H), 2.22 (s, 4H), 1.33 (br. m, 4H), 1.24 (s, 18H), 0.70 (s, 12H)。

30

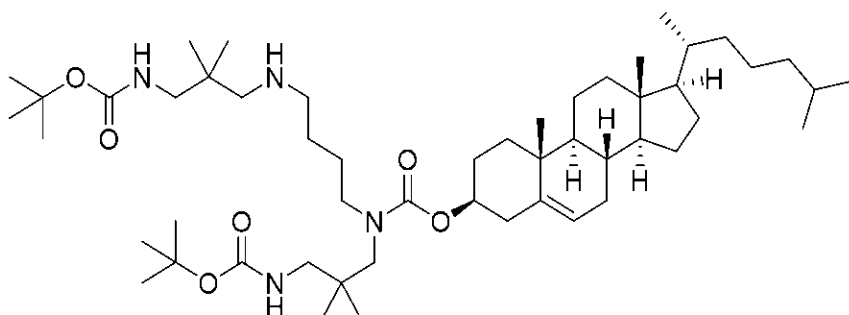
40

【0465】

工程 3: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)

50

－２，２－ジメチルプロピル）（４－（（３－（（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）－２，２－ジメチルプロピル）アミノ）ブチル）カルバメート
 【化２８７】



10

窒素下で攪拌している乾燥トルエン（１０ｍＬ）中のジ－*tert*－ブチル（（ブタン－１，４－ジイルビス（アザネジル））ビス（２，２－ジメチルプロパン－３，１－ジイル））ジカルバメート（０．６６ｇ、１．４３ｍｍｏｌ）の溶液にトリエチルアミン（０．５５ｍＬ、３．９０ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、（３*S*，８*S*，９*S*，１０*R*，１３*R*，１４*S*，１７*R*）－１０，１３－ジメチル－１７－（（*R*）－６－メチルヘプタン－２－イル）－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１*H*－シクロペンタ［*a*］ヘテロシクリル－３－イル（４－ニトロフェニル）カルボネート（０．７２ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）を添加し、溶液を９０℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、反応混合物を室温に冷却し、溶液を水（３×１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をＤＣＭに取り入れ、０～３０％の（８０：１９：１のＤＣＭ／ＭｅＯＨ／濃水性水酸化アンモニウム）のグラジエントでＤＣＭ中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、濃縮して（３*S*，８*S*，９*S*，１０*R*，１３*R*，１４*S*，１７*R*）－１０，１３－ジメチル－１７－（（*R*）－６－メチルヘプタン－２－イル）－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１*H*－シクロペンタ［*a*］ヘテロシクリル－３－イル（３－（（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）－２，２－ジメチルプロピル）（４－（（３－（（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）－２，２－ジメチルプロピル）アミノ）ブチル）カルバメートを無色の油として得た（０．３９ｇ、０．４５ｍｍｏｌ、３４．７％）。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．７７分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ_{５２}Ｈ_{９４}Ｎ_４Ｏ_６についてｍ／ｚ（*M*Ｈ⁺）８７２．３。^１Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ_３）δ：ｐｐｍ ５．３８（*m*，１*H*），５．０９（*m*，１*H*），４．２３（*m*，１*H*），２．９２（*br. m*，２*H*），２．７２（*m*，６*H*），２．２７（*m*，２*H*），２．１０（*m*，４*H*），１．７０（*m*，５*H*），１．２８（*br. m*，８*H*），１．１４（*s*，２１*H*），１．０５（*m*，４*H*），０．８５（*m*，８*H*），０．７４（*s*，７*H*），０．６０（*br. m*，２２*H*），０．３９（*s*，４*H*）。

20

30

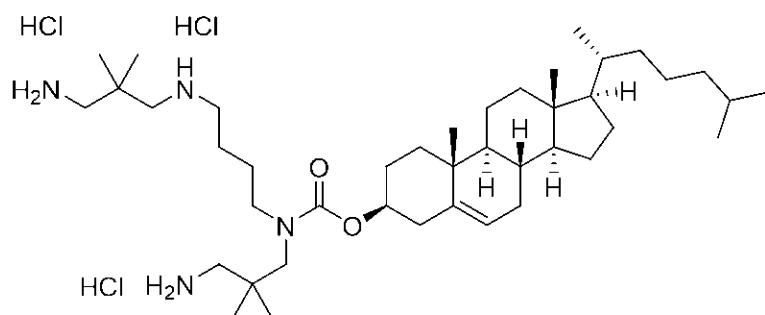
40

【０４６６】

工程４：（３*S*，８*S*，９*S*，１０*R*，１３*R*，１４*S*，１７*R*）－１０，１３－ジメチル－１７－（（*R*）－６－メチルヘプタン－２－イル）－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１*H*－シクロペンタ［*a*］ヘテロシクリル－３－イル（３－アミノ－２，２－ジメチルプロピル）（４－（（３－アミノ－２，２－ジメチルプロピル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩

50

【化 2 8 8】



10

窒素下で攪拌しているイソプロパノール（10 mL）中の（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2, 2-ジメチルプロピル）（4-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2, 2-ジメチルプロピル）アミノ）ブチル）カルバメート（0.39 g、0.45 mmol）の溶液に塩酸（イソプロパノール中に5 N、0.90 mL、4.51 mmol）を滴下して添加した。溶液を40℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、乾燥アセトニトリル（6 mL）を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに1時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル（3-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル）（4-（（3-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩を白色の固体SA77として得た（0.21 g、0.26 mmol、58.0%）。UPLC/ELSD：RT=1.49分。MS（ES）：C₄₂H₈₁Cl₃N₄O₂についてm/z（MH⁺）781.5。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ：ppm 5.42（m, 1H）, 4.51（br. m, 1H）, 3.33（br. m, 5H）, 3.08（d, 6H, J = 9 Hz）, 2.73（m, 2H）, 2.42（d, 2H, J = 6 Hz）, 1.75（br. m, 16H）, 1.39（br. m, 4H）, 1.22（br. m, 11H）, 1.09（br. m, 11H）, 0.97（d, 4H, J = 6 Hz）, 0.90（d, 6H, J = 6 Hz）, 0.74（s, 3H）。

20

30

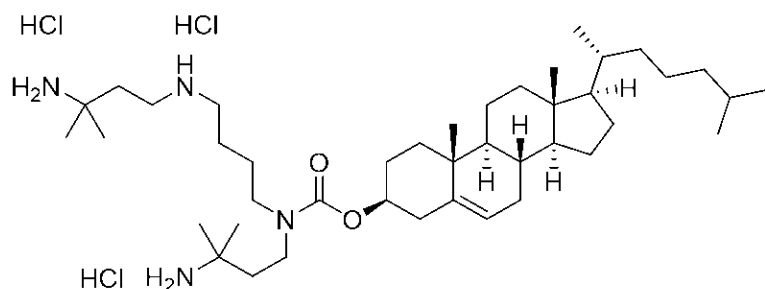
【0467】

Y. 化合物SA78：（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル（3-アミノ-3-メチルブチル）（4-（（3-アミノ-3-メチルブチル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩

40

50

【化 2 8 9】

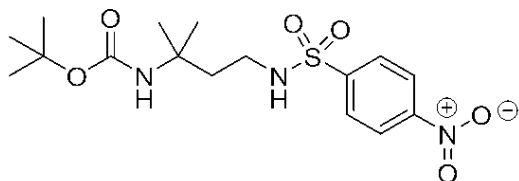


10

【0 4 6 8】

工程 1 : *tert*-ブチル (2-メチル-4-((4-ニトロフェニル)スルホンアミド)ブタン-2-イル)カルバメート

【化 2 9 0】



20

窒素下で攪拌している乾燥 DCM (15 mL) 中の *tert*-ブチル (4-アミノ-2-メチルブタン-2-イル)カルバメート (1.00 g、4.94 mmol) の溶液にトリエチルアミン (0.83 mL、5.93 mmol) を添加した。溶液を 0℃ に冷却し、次いで 5 mL の乾燥 DCM 中の 4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (1.20 g、5.44 mmol) の溶液を 30 分にわたって滴下して添加した。反応を 0℃ で 1 時間、次いで室温でさらに 3 時間進行させた。次いで混合物を追加の 10 mL の DCM で希釈し、1 M 水性重炭酸ナトリウム (2×15 mL)、水 (1×15 mL)、10% 水性クエン酸 (2×15 mL)、水 (1×15 mL)、及びブライン (2×15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して *tert*-ブチル (2-メチル-4-((4-ニトロフェニル)スルホンアミド)ブタン-2-イル)カルバメートを白色の固体として得た (1.86 g、4.79 mmol、96.9%)。UPLC/ELSD: RT=0.69 分。MS (ES): C₁₆H₂₅N₃O₆S について m/z (MH⁺) 388.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 8.10 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 5.46 (br. s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.15 (q, 2H), 1.94 (t, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.23 (s, 6H)。

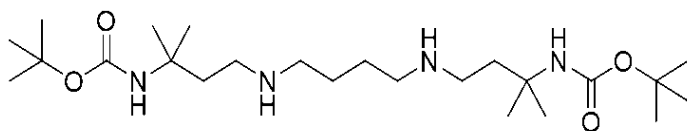
30

【0 4 6 9】

工程 2 : ジ-*tert*-ブチル ((ブタン-1, 4-ジイルビス (アザネジル))ビス (2-メチルブタン-4, 2-ジイル))ジカルバメート

40

【化 2 9 1】



窒素下で攪拌している乾燥 DMF (20 mL) 中の *tert*-ブチル (2-メチル-4-((4-ニトロフェニル)スルホンアミド)ブタン-2-イル)カルバメート (1.8

50

6 g、4.79 mmol) の溶液に炭酸カリウム (1.92 g、13.92 mmol) 及び 1, 4-ジオードブタン (0.30 mL、2.28 mmol) を添加した。溶液を 40 °C に加熱し、一晚進行させた。翌朝、臭化ベンジル (0.23 mL、1.89 mmol) を添加し、反応を室温で 24 時間進行させた。次いで、チオフェノール (0.90 mL、8.78 mmol)、炭酸カリウム (0.95 g、6.84 mmol)、及び追加の 5 mL の乾燥 DMF を添加し、反応を再度一晚進行させた。翌朝、塩を複数ラウンドの遠沈を介して上清から除去し、DMF ですすいだ。組み合わせた上清を真空中で濃縮して油とし、これを 40 mL の DCM に取り入れ、水 (2 × 10 mL) 及びブライン (2 × 5 mL) で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油を DCM に再度取り入れ、0 ~ 60 % の (70 : 20 : 10 の DCM / MeOH / 濃水性水酸化アンモニウム) のグラジエントで DCM 中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮してジ-tert-ブチル ((ブタン-1, 4-ジイルビス (アザネジル)) ビス (2-メチルブタン-4, 2-ジイル)) ジカルバメートを無色の油として得た (0.57 g、1.24 mmol、54.3%)。UPLC/ELSD: RT = 0.46 分。MS (ES): C₂₄H₅₀N₄O₄ について m/z (MH⁺) 459.7。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.94 (m, 2H), 2.61 (m, 8H), 1.92 (br. m, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.45 (br. m, 4H), 1.32 (s, 18H), 1.21 (s, 12H)。

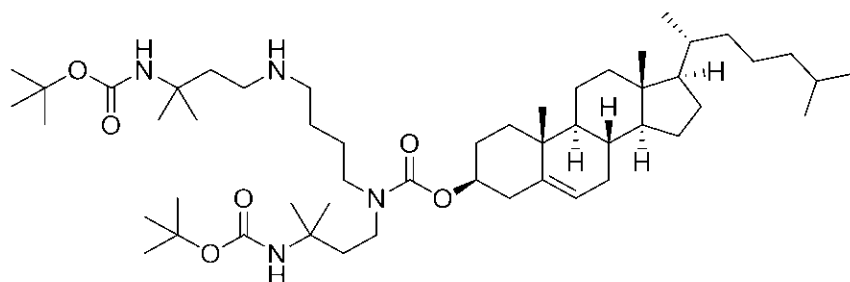
10

【0470】

20

工程 3: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-メチルブチル) (4-((3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-メチルブチル) アミノ) ブチル) カルバメート

【化 292】



30

窒素下で攪拌している乾燥トルエン (10 mL) 中のジ-tert-ブチル ((ブタン-1, 4-ジイルビス (アザネジル)) ビス (2-メチルブタン-4, 2-ジイル)) ジカルバメート (0.68 g、1.48 mmol) の溶液にトリエチルアミン (0.57 mL、4.03 mmol) を添加した。次いで (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (4-ニトロフェニル) カルボネート (0.74 g、1.34 mmol) を添加し、溶液を 90 °C に加熱し、一晚進行させた。翌朝、反応混合物を室温に冷却し、溶液を水 (3 × 10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油を DCM に取り入れ、0 ~ 30 % の (80 : 19 : 1 の DCM / MeOH / 濃水性水酸化アンモニウム) のグラジエントで DCM 中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 1

40

50

0, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)(4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)アミノ)ブチル)カルバメートを無色の油として得た(0.57g、0.65mmol、48.3%)。UPLC/ELSD: RT=2.65分。MS(ES): C₅₂H₉₄N₄O₆についてm/z (MH⁺) 872.3。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.99 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.11 (br. m, 4H), 2.59 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.77 (m, 7H), 1.58 (m, 2H), 1.44 (br. m, 12H), 1.32 (s, 18H), 1.20 (d, 16H, J = 9 Hz), 1.01 (m, 9H), 0.92 (s, 6H), 0.82 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.75 (d, 6H, J = 9 Hz), 0.57 (s, 3H)。

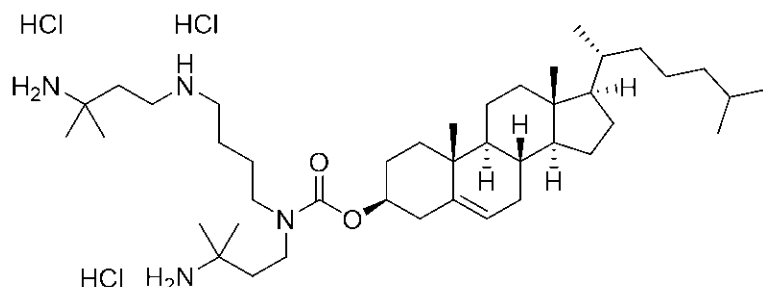
10

【0471】

工程4: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-アミノ-3-メチルブチル)(4-((3-アミノ-3-メチルブチル)アミノ)ブチル)カルバメート三塩酸塩

20

【化293】



30

窒素下で攪拌しているイソプロパノール(10mL)中の(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)(4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)アミノ)ブチル)カルバメート(0.57g、0.65mmol)の溶液に塩酸(イソプロパノール中に5N、1.30mL、6.50mmol)を滴下して添加した。溶液を40℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、乾燥アセトニトリル(6mL)を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに1時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させてSA78(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-アミノ-3-メチルブチル)(4-((3-アミノ-3-メチルブチル)アミノ)ブチル)カルバメート三塩酸塩を白色の固体として得た(0.35g、0.44mmol、67.2%)。UPLC/ELSD: RT=1.50分。MS(ES): C₄₂H₈₁Cl₃N₄O₂についてm/z (MH⁺) 781.5。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.43 (m, 1H), 4.44 (br. m, 1H), 3.33 (br. m,

40

50

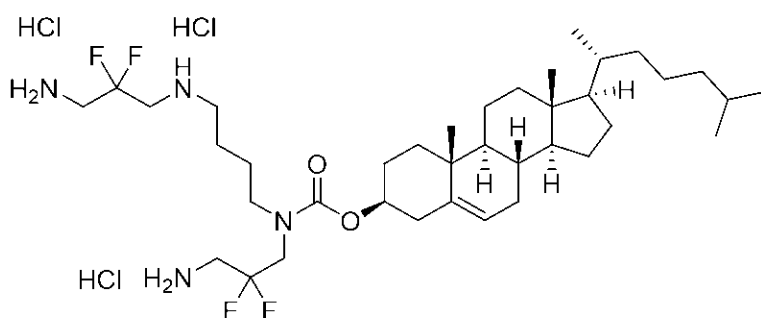
5 H), 3.15 (br. m, 3 H), 2.38 (m, 2 H), 2.16 (br. m, 8 H), 1.74 (br. m, 10 H), 1.43 (br. m, 14 H), 1.17 (d, 9 H, $J = 6$ Hz), 1.08 (br. m, 5 H), 0.98 (d, 4 H, $J = 6$ Hz), 0.90 (d, 6 H, $J = 6$ Hz), 0.74 (s, 3 H)。

【0472】

Z. 化合物 SA79: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-アミノ-2, 2-ジフルオロプロピル)(4-((3-アミノ-2, 2-ジフルオロプロピル)アミノ)ブチル)カルバメート三塩酸塩

10

【化294】

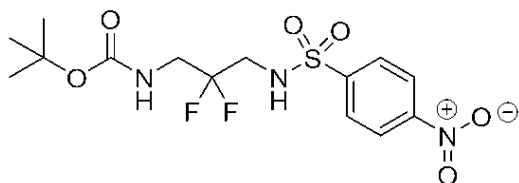


20

【0473】

工程1: tert-ブチル(2, 2-ジフルオロ-3-((4-ニトロフェニル)スルホンアミド)プロピル)カルバメート

【化295】



30

窒素下で攪拌している乾燥DCM(15 mL)中のtert-ブチル(3-アミノ-2, 2-ジフルオロプロピル)カルバメート(0.95 g、4.52 mmol)の溶液にトリエチルアミン(0.76 mL、5.42 mmol)を添加した。溶液を0℃に冷却し、次いで5 mLの乾燥DCM中の4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(1.10 g、4.97 mmol)の溶液を30分にわたって滴下して添加した。反応を0℃で1時間、次いで室温でさらに3時間進行させた。次いで混合物を追加の10 mLのDCMで希釈し、1 M水性重炭酸ナトリウム(2×15 mL)、水(1×15 mL)、10%水性クエン酸(2×15 mL)、水(1×15 mL)、及びブライン(2×15 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮してtert-ブチル(2, 2-ジフルオロ-3-((4-ニトロフェニル)スルホンアミド)プロピル)カルバメートを白色の固体として得た(1.66 g、4.19 mmol、92.6%)。UPLC/ELSD: RT=0.61分。MS(ES): C₁₄H₁₉F₂N₃O₆Sについてm/z(MH⁺) 396.4。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 8.15 (m, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 7.73 (m, 2 H), 6.68 (br. s, 1 H), 5.02 (br. s, 1 H), 3.55 (br. m, 4 H), 1.45 (s,

40

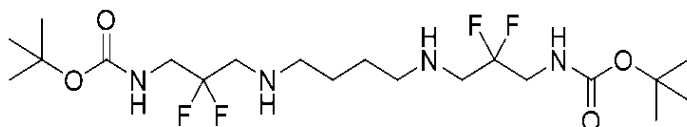
50

9 H)。

【0474】

工程2：ジ-tert-ブチル（（ブタン-1，4-ジイルビス（アザネジル））ビス（2，2-ジフルオロプロパン-3，1-ジイル））ジカルバメート

【化296】



10

窒素下で攪拌している乾燥DMF（20 mL）中のtert-ブチル（2，2-ジフルオロ-3-（（4-ニトロフェニル）スルホンアミド）プロピル）カルバメート（1.65 g、4.18 mmol）の溶液に炭酸カリウム（1.68 g、12.14 mmol）及び1，4-ジヨードブタン（0.26 mL、1.99 mmol）を添加した。溶液を40℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、臭化ベンジル（0.20 mL、1.65 mmol）を添加し、反応を室温で24時間進行させた。次いでチオフェノール（0.78 mL、7.67 mmol）、炭酸カリウム（0.83 g、5.97 mmol）、及び追加の5 mLの乾燥DMFを添加し、反応を再度一晚進行させた。翌朝、塩を複数ラウンドの遠沈を介して上清から除去し、DMFですすいだ。組み合わせた上清を真空中で濃縮して油とし、これを40 mLのDCMに取り入れ、水（2×10 mL）及びブライン（2×5 mL）で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに再度取り入れ、0～60%の（70：20：10のDCM／MeOH／濃水性水酸化アンモニウム）のグラジエントでDCM中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、濃縮してジ-tert-ブチル（（ブタン-1，4-ジイルビス（アザネジル））ビス（2，2-ジフルオロプロパン-3，1-ジイル））ジカルバメートを無色の油として得た（0.50 g、1.07 mmol、53.3%）。UPLC／ELSD：RT=0.39分。MS（ES）：C₂₀H₃₈F₄N₄O₄についてm/z（MH⁺）475.5。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）δ：ppm 5.14（m，2H），3.25（m，4H），2.62（m，4H），2.33（br. m，4H），1.18（br. m，4H），1.12（s，18H）。

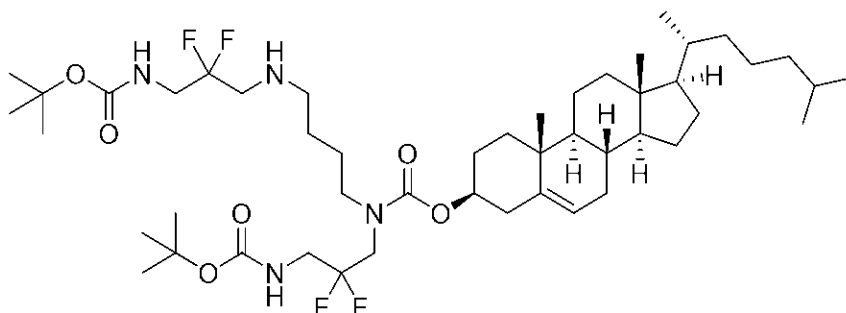
20

30

【0475】

工程3：（3S，8S，9S，10R，13R，14S，17R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2，2-ジフルオロプロピル）（4-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2，2-ジフルオロプロピル）アミノ）ブチル）カルバメート

【化297】

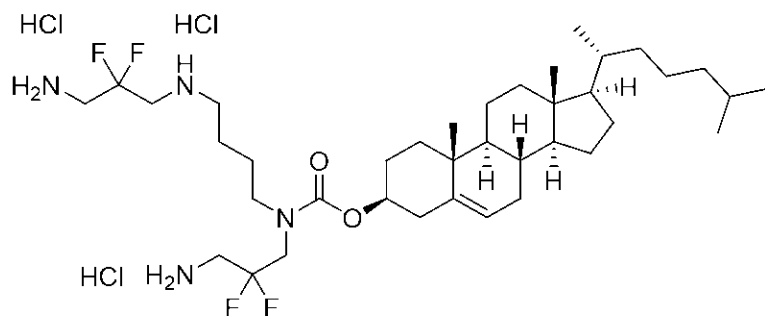


40

50

窒素下で撹拌している乾燥トルエン（10 mL）中のジ-tert-ブチル（（ブタン-1, 4-ジイルビス（アザネジル））ビス（2, 2-ジフルオロプロパン-3, 1-ジイル））ジカルバメート（0.64 g、1.35 mmol）の溶液にトリエチルアミン（0.52 mL、3.68 mmol）を添加した。次いで（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（4-ニトロフェニル）カルボネート（0.68 g、1.23 mmol）を添加し、溶液を90℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、反応混合物を室温に冷却し、溶液を水（3×10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0～30%の（80：19：1のDCM／MeOH／濃水性水酸化アンモニウム）のグラジエントでDCM中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、濃縮して（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2, 2-ジフルオロプロピル）（4-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2, 2-ジフルオロプロピル）アミノ）ブチル）カルバメートを無色の油として得た（0.12 g、0.13 mmol、10.7%）。UPLC／ELSD：RT=2.63分。MS（ES）：C₄₈H₈₂F₄N₄O₆についてm/z（MH⁺）888.2。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ：ppm 5.61（m, 1H）, 5.31（m, 1H）, 4.98（m, 1H）, 4.55（br. m, 1H）, 3.63（br. m, 5H）, 3.32（m, 2H）, 2.97（t, 2H）, 2.69（t, 2H）, 2.36（m, 2H）, 2.05（br. m, 5H）, 1.60（br. m, 5H）, 1.46（s, 2H）, 1.15（m, 6H）, 1.04（s, 5H）, 0.93（d, 3H, J = 6 Hz）, 0.89（d, 5H, J = 6 Hz）, 0.69（s, 3H）。【0476】

工程4：（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（3-アミノ-2, 2-ジフルオロプロピル）（4-（（3-アミノ-2, 2-ジフルオロプロピル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩【化298】



窒素下で撹拌しているイソプロパノール（10 mL）中の（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2, 2-ジフルオロプロピル）（4-

((3- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -2, 2-ジフルオロプロピル) アミノ) ブチル) カルバメート (0.12 g、0.13 mmol) の溶液に塩酸 (イソプロパノール中に5 N、0.26 mL、1.31 mmol) を滴下して添加した。溶液を40℃に加熱し、一晩進行させた。翌朝、乾燥アセトニトリル (6 mL) を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに1時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) -10, 13-ジメチル-17- ((R) -6-メチルヘプタン-2-イル) -2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-アミノ-2, 2-ジフルオロプロピル) (4- ((3-アミノ-2, 2-ジフルオロプロピル) アミノ) ブチル) カルバメート三塩酸塩を白色の固体 SA 79 として得た (0.05 g、0.06 mmol、42.8%)。UPLC/ELSD: RT=1.52 分。MS (ES): C₃₈H₆₉Cl₃F₄N₄O₂ について m/z (MH⁺) 797.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.43 (m, 1H), 4.49 (br. m, 1H), 3.94 (br. m, 7H), 3.77 (br. m, 4H), 3.33 (m, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.76 (br. m, 23H), 1.18 (d, 12H, J = 6 Hz), 1.08 (br. m, 6H), 0.98 (d, 4H, J = 9 Hz), 0.91 (d, 6H, J = 6 Hz), 0.75 (s, 3H)。

10

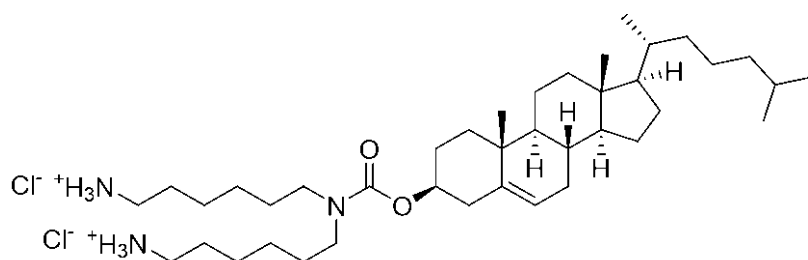
20

【0477】

AA. 化合物 SA 81: (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) -10, 13-ジメチル-17- ((R) -6-メチルヘプタン-2-イル) -2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イルビス (6-アミノヘキシル) カルバメート二塩酸塩

【化299】

30

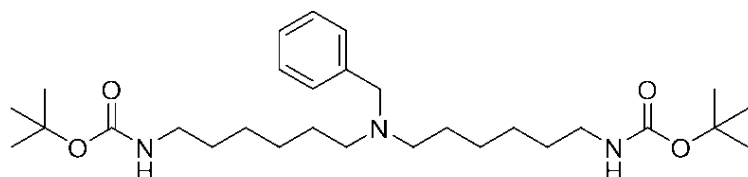


【0478】

工程1: tert-ブチル N- {6- [ベンジル ({6- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ヘキシル}) アミノ] ヘキシル} カルバメート

【化300】

40



ジメチルホルムアミド (7.5 mL) 中の tert-ブチル N- (6-ブロモヘキシル) カルバメート (2.694 g、9.613 mmol)、炭酸カリウム (1.898 g、13.73 mmol)、及びヨウ化カリウム (0.152 g、0.915 mmol) の懸濁液にベンジルアミン (0.50 mL、4.6 mmol) を添加した。反応混合物を50

50

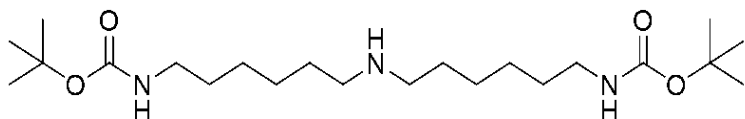
℃で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。23.5時間で、反応混合物を室温に冷却し、次いでメチルtert-ブチルエーテル(150mL)で希釈した。希釈された混合物を水(4×)及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の20~70%メチルtert-ブチルエーテル)を介して精製してtert-ブチルN-{6-[ベンジル({6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキシル})アミノ]ヘキシル}カルバメート(2.144g、4.239mmol、92.6%)を透明な油として提供した。UPLC/ELSD:RT=0.87分。MS(ES):C₂₉H₅₁N₃O₄についてm/z=506.70[M+H]⁺; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 7.17-7.37(m, 5H), 4.50(br. s, 2H), 3.52(s, 2H), 3.08(dt, 4H, J=6.5, 6.2 Hz), 2.37(t, 4H, J=7.2 Hz), 1.37-1.51(m, 8H), 1.44(s, 18H), 1.22-1.33(m, 8H)。

10

【0479】

工程2: tert-ブチルN-[6-({6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキシル}アミノ)ヘキシル]カルバメート

【化301】



20

tert-ブチルN-{6-[ベンジル({6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキシル})アミノ]ヘキシル}カルバメート(2.12g、4.192mmol)及び10%Pd/C(0.892g、0.419mmol)をエタノール(35mL)中で組み合わせ、次いでH₂のバルーン下で室温で攪拌した。反応をTLCによってモニタリングした。19時間で、反応混合物を酢酸エチルですすいでセライトのパッドを介して濾過した。濾液を濃縮し、酢酸エチルに取り入れ、0.45μmのPTFEフリットを介して濾過し、濃縮してtert-ブチルN-[6-({6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキシル}アミノ)ヘキシル]カルバメート(1.537g、3.698mmol、88.2%)をオフホワイト色の固体として提供した。UPLC/ELSD:RT=0.62分。MS(ES):C₂₂H₄₅N₃O₄についてm/z=416.60[M+H]⁺; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 4.51(br. s, 2H), 3.10(dt, 4H, J=6.4, 6.4 Hz), 2.57(t, 4H, J=7.1 Hz), 1.13-1.57(br. m, 17H), 1.44(s, 18H)。

30

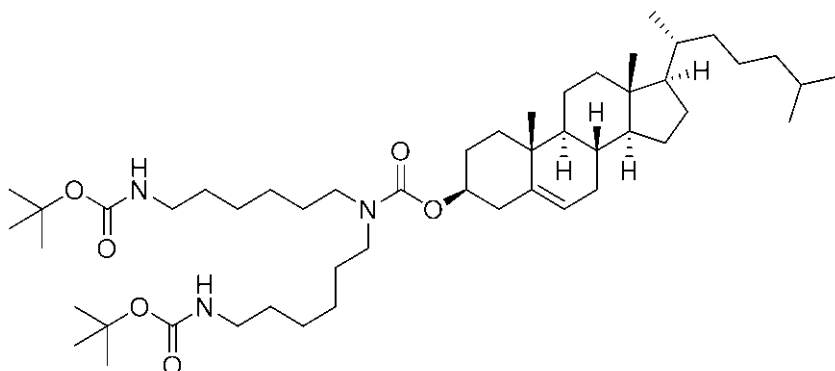
【0480】

工程3: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イルビス(6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキシル)カルバメート

40

50

【化 3 0 2】



10

コレステロール 4-ニトロフェニルカルボネート (0.200 g、0.362 mmol)、tert-ブチル N-[6-({6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキシル}アミノ)ヘキシル]カルバメート (0.188 g、0.453 mmol)、及びトリエチルアミン (0.15 mL、1.08 mmol) をトルエン (3.5 mL) 中で組み合わせた。反応混合物を 90℃ で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。17 時間で、反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン (30 mL) で希釈し、5% 水性 NaHCO₃ 溶液 (3 × 25 mL) で洗浄した。有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~50% 酢酸エチル) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イルビス (6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキシル)カルバメート (0.286 g、0.345 mmol、95.3%) を透明な油として提供した。

20

【0481】

UPLC/ELSD: RT=3.53 分。MS (ES): C₅₀H₈₉N₃O₆ について m/z=728.94 [(M+H)-(CH₃)₂C=CH₂-CO₂]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.33-5.42 (m, 1H), 4.41-4.64 (m, 3H), 2.99-3.28 (m, 8H), 2.20-2.41 (m, 2H), 1.75-2.08 (m, 5H), 0.93-1.67 (br. m, 37H), 1.44 (s, 18H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, J=6.4 Hz), 0.87 (d, 3H, J=6.6 Hz), 0.86 (d, 3H, J=6.5 Hz), 0.68 (s, 3H)。

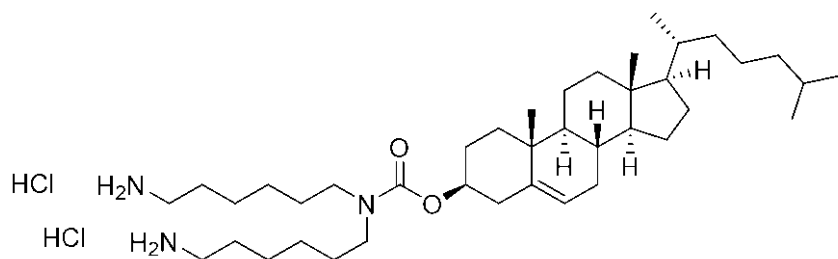
30

【0482】

工程 4: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イルビス (6-アミノヘキシル)カルバメート二塩酸塩

40

【化 3 0 3】



イソプロパノール（3.5 mL）中の（3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*）-10, 13-ジメチル-17-（（*R*）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ヘテロシクリル-3-イルビス（6-（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキシル）カルバメート（0.280 g、0.338 mmol）の溶液にイソプロパノール中の5～6*N*のHCl（0.52 mL）を添加した。反応混合物を40℃で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。18時間で、反応混合物を室温に冷却し、次いでアセトニトリル（10.5 mL）を添加した。懸濁液を氷浴において0℃に冷却した。次いで固体を低温の3：1のアセトニトリル／イソプロパノールですすいで真空濾過によって収集して（3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*）-10, 13-ジメチル-17-（（*R*）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ヘテロシクリル-3-イルビス（6-アミノヘキシル）カルバメート二塩酸塩（0.179 g、0.251 mmol、74.4%）を白色の固体として提供した。

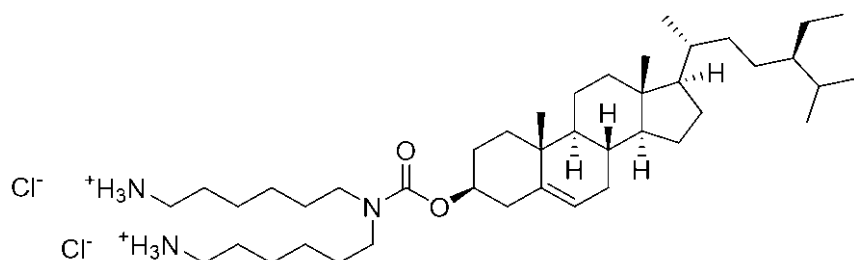
【0483】

UPLC／ELSD：RT=2.09分。MS（ES）：C₄₀H₇₃N₃O₂についてm/z=335.49 [(M+2H)+CH₃CN]²⁺；¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）：δ 5.36–5.44（m, 1H），4.33–4.48（m, 1H），3.25（t, 4H, J=7.2 Hz），2.92（t, 4H, J=7.6 Hz），2.24–2.39（m, 2H），1.79–2.12（m, 5H），0.97–1.73（br. m, 37H），1.05（s, 3H），0.95（d, 3H, J=6.4 Hz），0.88（d, 3H, J=6.5 Hz），0.88（d, 3H, J=6.6 Hz），0.73（s, 3H）。

【0484】

AB. 化合物SA82：（3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*）-17-（（2*R*, 5*R*）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ヘテロシクリル-3-イルビス（6-アミノヘキシル）カルバメート二塩酸塩

【化 3 0 4】



10

20

30

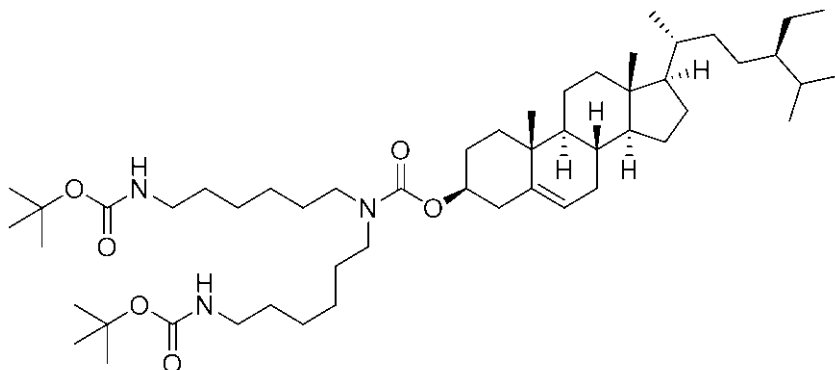
40

50

【0485】

工程1：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イルビス (6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキシル) カルバメート

【化305】



10

β - シトステロール 4 - ニトロフェニルカルボネート (0.200 g、0.345 mmol)、tert - ブチル N - [6 - ({6 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ヘキシル} アミノ) ヘキシル] カルバメート (0.179 g、0.431 mmol)、トリエチルアミン (0.15 mL、1.1 mmol) をトルエン (3.5 mL) 中で組み合わせた。反応混合物を 90℃ で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。17 時間で、反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン (約 30 mL) で希釈し、5% 水性 NaHCO₃ 溶液 (3 × 25 mL) で洗浄した。組み合わせた洗浄物をジクロロメタン (25 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 40% 酢酸エチル) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イルビス (6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキシル) カルバメート (0.259 g、0.302 mmol、87.7%) を透明な油として提供した。

20

30

【0486】

UPLC / ELSD : RT = 3.63 分。MS (ES) : C₅₂H₉₃N₃O₆ について m/z = 857.26 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 5.33 - 5.42 (m, 1H), 4.41 - 4.61 (m, 3H), 3.02 - 3.28 (m, 8H), 2.19 - 2.42 (m, 2H), 1.76 - 2.08 (m, 5H), 0.88 - 1.73 (br. m, 38H), 1.44 (s, 18H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.79 - 0.89 (m, 9H), 0.68 (s, 3H)。

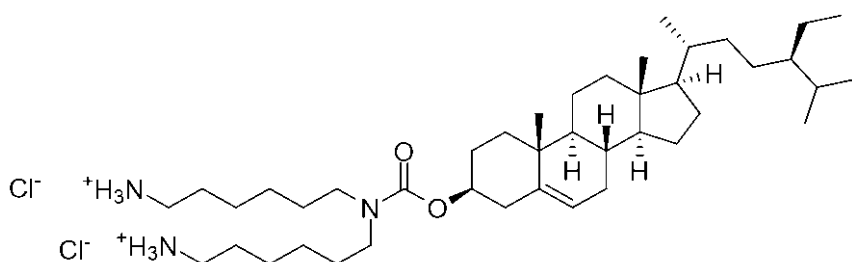
40

【0487】

工程2：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イルビス (6 - アミノヘキシル) カルバメート二塩酸塩

50

【化 3 0 6】



10

イソプロパノール（3.2 mL）中の（3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*）-17-（（2*R*, 5*R*）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イルビス（6-（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキシル）カルバメート（0.256 g、0.299 mmol）の溶液にイソプロパノール中の5～6*N*のHCl（0.45 mL）を添加した。反応混合物を40℃で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。18時間で、反応混合物を室温に冷却し、次いでアセトニトリル（9.6 mL）を添加した。懸濁液を氷浴において0℃に冷却し、固体を低温の3：1のアセトニトリル／イソプロパノールですすいで真空濾過によって収集して（3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*）-17-（（2*R*, 5*R*）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イルビス（6-アミノヘキシル）カルバメート二塩酸塩（0.167 g、0.216 mmol、72.1%）を白色の固体として提供した。UPLC／ELSD：RT=2.23分。MS（ES）：C₄₂H₇₇N₃O₂についてm/z=349.94 [(M+2H)+CH₃CN]²⁺；¹H NMR（300 MHz, CD₃OD）：δ 5.36–5.54（m, 1H），4.33–4.48（m, 1H），3.25（t, 4H, J=7.1 Hz），2.92（t, 4H, J=7.6 Hz），2.25–2.39（m, 2H），1.79–2.13（m, 5H），0.91–1.76（br. m, 38H），1.05（s, 3H），0.96（d, 3H, J=6.4 Hz），0.81–0.91（m, 9H），0.73（s, 3H）。

20

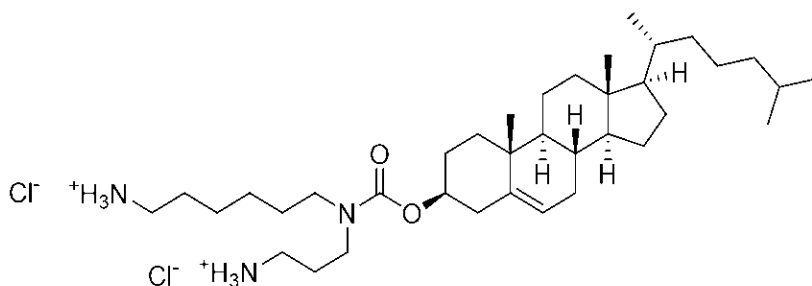
30

【0488】

AC. 化合物SA83：（3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*）-10, 13-ジメチル-17-（（*R*）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル（6-アミノヘキシル）（3-アミノプロピル）カルバメート二塩酸塩

【化 3 0 7】

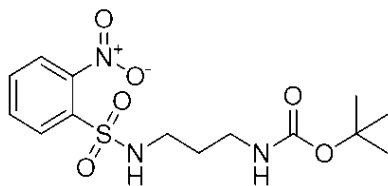
40



【0489】

50

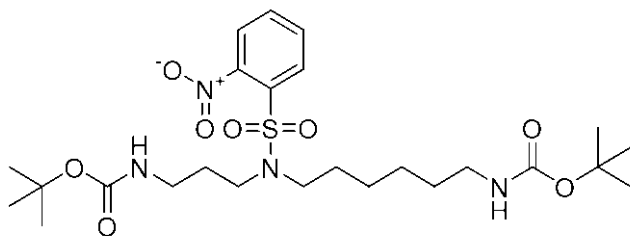
工程 1: *tert*-ブチル N-[3-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)プロピル]カルバメート
【化 308】



氷浴において 0℃ に冷却されたジクロロメタン (40 mL) 中の *tert*-ブチル N-(3-アミノプロピル)カルバメート (1.50 g、8.35 mmol) 及びトリエチルアミン (1.50 mL、10.7 mmol) の攪拌溶液にジクロロメタン (10 mL) 中の 2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (2.00 g、8.75 mmol) の溶液を添加漏斗を介して 15 分にわたって滴下して添加した。この後、反応混合物を攪拌しながら室温に徐々に温めた。反応を TLC によってモニタリングした。23 時間で、反応混合物をジクロロメタン (50 mL) で希釈し、次いで 5% 水性クエン酸で洗浄した。有機物を疎水性フリットに通過させ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20~50% 酢酸エチル) を介して精製して *tert*-ブチル N-[3-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)プロピル]カルバメート (2.611 g、7.265 mmol、87.0%) を粘性の薄黄色の油として提供した。UPLC/ELSD: RT=0.54 分。MS (ES): $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ について $m/z = 304.14$ [(M+H) - (CH₃)₂C=CH₂]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.09–8.17 (m, 1H), 7.81–7.89 (m, 1H), 7.68–7.77 (m, 2H), 5.86 (br. s, 1H), 4.66 (br. s, 1H), 3.21 (dt, 2H, J = 6.2, 6.2 Hz), 3.15 (dt, 2H, J = 6.4, 6.4 Hz), 1.63–1.76 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

【0490】

工程 2: *tert*-ブチル N-[3-(N-{6-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキシル} 2-ニトロベンゼンスルホンアミド)プロピル]カルバメート
【化 309】



ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の *tert*-ブチル N-[3-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)プロピル]カルバメート (1.000 g、2.782 mmol)、炭酸カリウム (0.769 g、5.56 mmol)、及びヨウ化カリウム (0.046 g、0.28 mmol) の攪拌混合物にジメチルホルムアミド (1.0 mL) 中の *tert*-ブチル N-(6-ブロモヘキシル)カルバメート (0.858 g、3.06 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。20.3 時間で、反応混合物を 50℃ に加熱した。25 時間で、反応混合物を室温に冷却した。反応混合物をメチル *tert*-ブチルエーテル及び水で希釈した。層を分離し、有機物を水 (4×) 及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシ

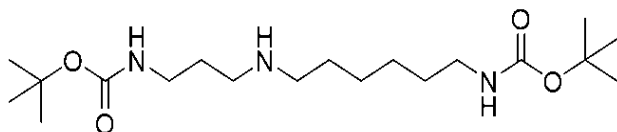
リカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の10～85%メチルtert-ブチルエーテル）を介して精製してtert-ブチルN-[3-(N-{6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキシル}2-ニトロベンゼンスルホンアミド)プロピル]カルバメート（1.399g、2.504mmol、90.0%）を透明な油として提供した。UPLC/ELSD:RT=1.43分。MS(ES):C₂₅H₄₂N₄O₈Sについてm/z=403.26[(M+H)-2[(CH₃)₂C=CH₂]-CO₂]⁺; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 7.96-8.04(m, 1H), 7.58-7.73(m, 3H), 4.84(br. s, 1H), 4.50(br. s, 1H), 3.35(t, 2H, J=7.0 Hz), 3.25(t, 2H, J=7.6 Hz), 3.15(td, 2H, J=6.3, 6.2 Hz), 3.06(td, 2H, J=6.7, 6.5 Hz), 1.68-1.79(m, 2H), 1.34-1.60(m, 4H), 1.44(s, 18H), 1.20-1.33(m, 4H)。

10

【0491】

工程3: tert-ブチルN-[3-({6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキシル} アミノ)プロピル]カルバメート

【化310】



20

tert-ブチルN-[3-(N-{6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキシル}2-ニトロベンゼンスルホンアミド)プロピル]カルバメート（1.391g、2.490mmol）、炭酸カリウム（1.032g、7.469mmol）、及びチオフェノール（0.39mL、3.82mmol）をジメチルホルムアミド（20mL）中で組み合わせた。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。18時間で、反応混合物をメチルtert-ブチルエーテルですすいでセライトのパッドを介して濾過した。濾液を飽和水性NaHCO₃溶液、水（3×）、及びブラインで洗浄した。有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の0～20%の（メタノール中の5%濃水性NH₄OH））を介して精製してtert-ブチルN-[3-({6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキシル} アミノ)プロピル]カルバメート（0.889g、2.38mmol、95.6%）を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD:RT=0.42分。MS(ES):C₁₉H₃₉N₃O₄についてm/z=374.38[M+H]⁺; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 5.15(br. s, 1H), 4.52(br. s, 1H), 3.19(dt, 2H, J=5.9, 5.9 Hz), 3.10(dt, 2H, J=6.4, 6.4 Hz), 2.66(t, 2H, J=6.6 Hz), 2.57(t, 2H, J=7.0 Hz), 1.59-1.71(m, 2H), 1.24-1.55(m, 9H), 1.44(s, 18H)。

30

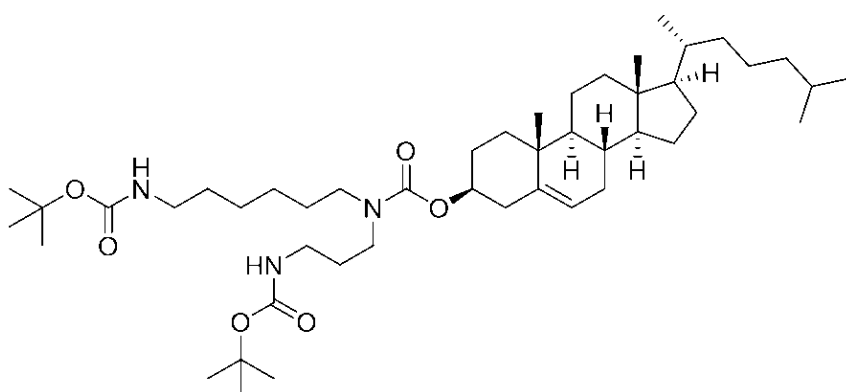
40

【0492】

工程4: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキシル)(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)カルバメート

50

【化 3 1 1】



10

コレステロール 4-ニトロフェニルカルボネート (0.200 g、0.362 mmol)、tert-ブチル N-[3-({6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキシル} アミノ)プロピル]カルバメート (0.169 g、0.453 mmol)、及びトリエチルアミン (0.15 mL、1.1 mmol) をトルエン (3.5 mL) 中で組み合わせた。反応混合物を 90℃ で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。17 時間で、反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン (30 mL) で希釈し、5% 水性 NaHCO₃ 溶液 (3×30 mL) で洗浄した。有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20~50% 酢酸エチル) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキシル) (3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)カルバメート (0.240 g、0.305 mmol、84.2%) を透明な油として提供した。UPLC/ELSD: RT=3.43 分。MS (ES): C₄₇H₈₃N₃O₆ について m/z=687.36 [(M+H)-(CH₃)₂C=CH₂-CO₂]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.17-5.44 (m, 2H), 4.40-4.86 (m, 2H), 2.98-3.40 (br. m, 8H), 2.19-2.44 (m, 2H), 1.74-2.10 (m, 5H), 0.93-1.73 (br. m, 31H), 1.44 (s, 18H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, J=6.4 Hz), 0.86 (d, 3H, J=6.6 Hz), 0.86 (d, 3H, J=6.6 Hz), 0.68 (s, 3H)。

20

30

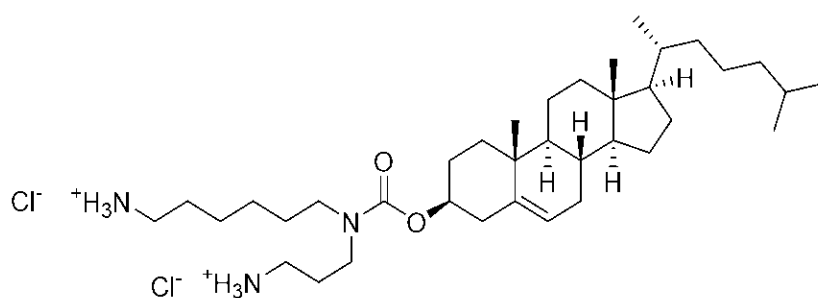
【0493】

工程 5: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (6-アミノヘキシル) (3-アミノプロピル)カルバメート二塩酸塩

40

50

【化 3 1 2】



10

イソプロパノール（2.8 mL）中の（3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*）-10, 13-ジメチル-17-（（*R*）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ヘテロシクリル-3-イル（6-（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキシル）（3-（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）カルバメート（0.234 g、0.298 mmol）の溶液にイソプロパノール中の5～6*N*のHCl（0.42 mL）を添加した。反応混合物を40℃で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。17時間で、反応混合物を室温に冷却し、次いでアセトニトリル（8.4 mL）を添加した。懸濁液を室温で1時間攪拌し、次いで固体を低温の3：1のアセトニトリル／イソプロパノールですすいで真空濾過によって収集して（3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*）-10, 13-ジメチル-17-（（*R*）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ヘテロシクリル-3-イル（6-アミノヘキシル）（3-アミノプロピル）カルバメート二塩酸塩（0.177 g、0.264 mmol、88.8%）を白色の固体として提供した。UPLC／ELSD：RT=1.98分。MS（ES）：C₃₇H₆₇N₃O₂について*m/z*=314.63 [(*M*+2*H*)+CH₃CN]²⁺; ¹H NMR（300 MHz, CD₃OD）：δ 5.35–5.44（*m*, 1*H*），4.36–4.52（*m*, 1*H*），3.37（*t*, 2*H*, *J*=6.8 Hz），3.28（*t*, 2*H*, *J*=7.6 Hz），2.88–2.99（*m*, 4*H*），2.26–2.46（*m*, 2*H*），1.78–2.14（*m*, 7*H*），0.98–1.75（*br. m*, 29*H*），1.06（*s*, 3*H*），0.95（*d*, 3*H*, *J*=6.4 Hz），0.88（*d*, 3*H*, *J*=6.6 Hz），0.88（*d*, 3*H*, *J*=6.6 Hz），0.73（*s*, 3*H*）。

20

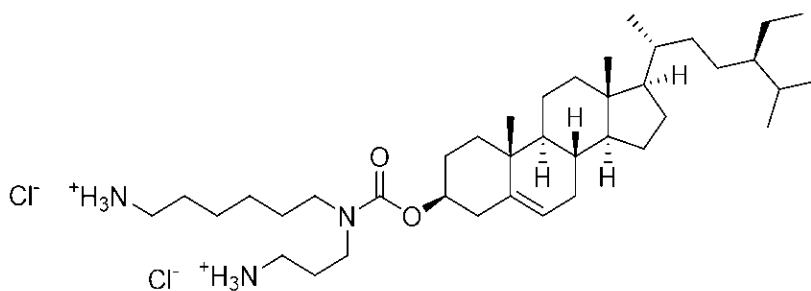
30

【0494】

AD. 化合物SA84：（3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*）-17-（（2*R*, 5*R*）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ヘテロシクリル-3-イル（6-アミノヘキシル）（3-アミノプロピル）カルバメート二塩酸塩

40

【化 3 1 3】



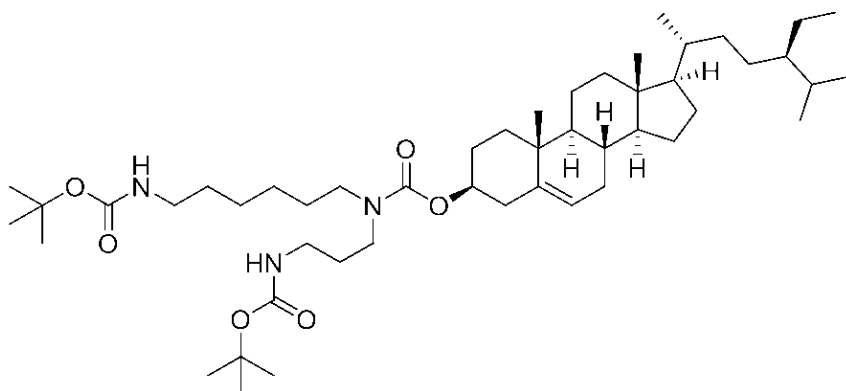
10

【0 4 9 5】

工程 1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキシル) (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) カルバメート

【化 3 1 4】

20



30

β - シトステロール 4 - ニトロフェニルカルボネート (0.200 g、0.345 mmol)、tert - ブチル N - [3 - ({6 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ヘキシル} アミノ) プロピル] カルバメート (0.161 g、0.431 mmol)、及びトリエチルアミン (0.15 mL、1.1 mmol) をトルエン (3.5 mL) 中で組み合わせた。反応混合物を 90 °C で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。17 時間で、反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン (30 mL) で希釈し、5 % 水性 NaHCO₃ 溶液 (3 × 30 mL) で洗浄した。有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20 ~ 50 % 酢酸エチル) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキシル) (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) カルバメート (0.218 g、0.268 mmol、77.6 %) を透明な油として提供した。UPLC / ELSD: RT = 3.55 分。MS (ES): C₄₉H₈₇N₃O₆ について m/z = 715.12 [(M+H) - (CH₃)₂C=CH₂-CO₂]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.13 - 5.44 (m, 2H), 4.35 - 4.88 (m, 2H), 2.98

40

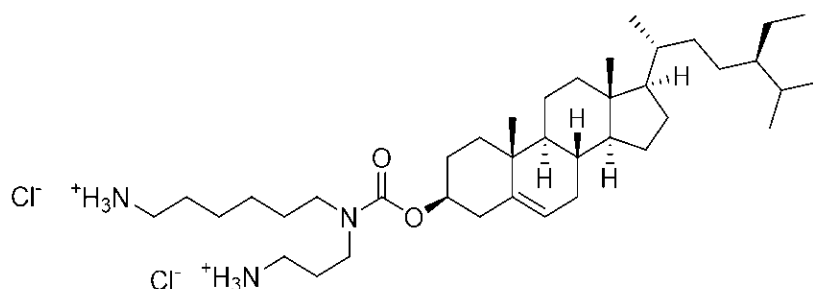
50

−3.40 (br. m, 8H), 2.20−2.45 (m, 2H), 1.76−2.09 (m, 5H), 0.88−1.75 (br. m, 32H), 1.44 (s, 18H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.78−0.89 (m, 9H), 0.68 (s, 3H)。

【0496】

工程2：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)−17−((2R, 5R)−5−エチル−6−メチルヘプタン−2−イル)−10, 13−ジメチル−2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17−テトラデカヒドロ−1H−シクロペンタ[a]ヘテロシクリル−3−イル(6−アミノヘキシル)(3−アミノプロピル)カルバメート二塩酸塩
【化315】

10



20

イソプロパノール(2.6mL)中の(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)−17−((2R, 5R)−5−エチル−6−メチルヘプタン−2−イル)−10, 13−ジメチル−2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17−テトラデカヒドロ−1H−シクロペンタ[a]ヘテロシクリル−3−イル(6−((tert−ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキシル)(3−((tert−ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)カルバメート(0.213g、0.262mmol)の溶液にイソプロパノール中の5〜6NのHCl(0.38mL)を添加した。反応混合物を40℃で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。17時間で、反応混合物を室温に冷却し、次いでアセトニトリル(7.8mL)を添加した。懸濁液を室温で1時間攪拌し、次いで固体を低温の3：1のアセトニトリル／イソプロパノールですすいで真空濾過によって収集して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)−17−((2R, 5R)−5−エチル−6−メチルヘプタン−2−イル)−10, 13−ジメチル−2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17−テトラデカヒドロ−1H−シクロペンタ[a]ヘテロシクリル−3−イル(6−アミノヘキシル)(3−アミノプロピル)カルバメート二塩酸塩(0.169g、0.232mmol、88.8%)を白色の固体として提供した。UPLC／ELSD：RT=2.17分。MS(ES)：C₃₉H₇₁N₃O₂についてm/z=328.70[(M+2H)+CH₃CN]²⁺；¹H NMR(300 MHz, CD₃OD)：δ 5.36−5.45 (m, 1H), 4.36−5.53 (m, 1H), 3.37 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.28 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.88−2.98 (m, 4H), 2.26−2.43 (m, 2H), 1.80−2.12 (m, 7H), 0.91−1.77 (br. m, 30H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.82−0.91 (m, 9H), 0.73 (s, 3H)。

30

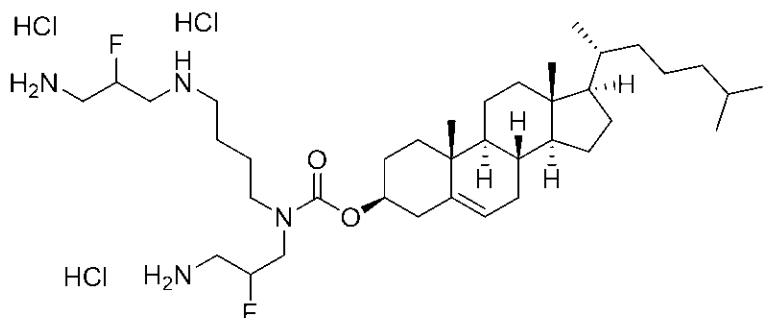
40

【0497】

AE. 化合物SA87：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)−10, 13−ジメチル−17−((R)−6−メチルヘプタン−2−イル)−2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17−テトラデカヒドロ−1H−シクロペンタ[a]ヘテロシクリル−3−イル(3−アミノ−2−フルオロプロピル

50

【化 3 1 6】

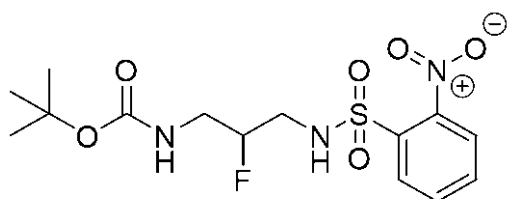


10

【 0 4 9 8 】

工程 1: tert-ブチル (2-フルオロ-3-((2-ニトロフェニル)スルホンアミド)プロピル)カルバメート

【化 3 1 7】



20

窒素下で攪拌している乾燥DCM (15 mL) 中のtert-ブチル (3-アミノ-2-フルオロプロピル) カルバメート (1.00 g、5.20 mmol) の溶液にトリエチルアミン (0.87 mL、6.24 mmol) を添加した。溶液を0℃に冷却し、次いで5 mL の乾燥DCM 中の2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (1.27 g、5.72 mmol) の溶液を30分にわたって滴下して添加した。反応を0℃で1時間、次いで室温でさらに3時間進行させた。次いで混合物を追加の10 mL のDCM で希釈し、1 M 水性重炭酸ナトリウム (2×15 mL)、水 (1×15 mL)、10% 水性クエン酸 (2×15 mL)、水 (1×15 mL)、及びブライン (2×15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮してtert-ブチル (2-フルオロ-3-((2-ニトロフェニル) スルホンアミド) プロピル) カルバメートを白色の固体として得た (1.93 g、5.14 mmol、98.7%)。UPLC/ELSD: RT=1.76分。MS (ES): C₁₄H₂₀FN₃O₆S について m/z (MH⁺) 378.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 8.15 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 6.14 (br. s, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.39 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

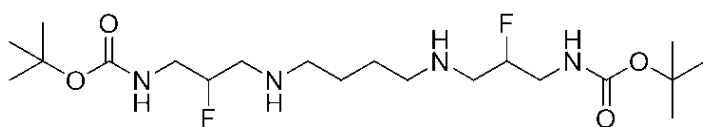
30

40

【 0 4 9 9 】

工程 2 : ジー t e r t - ブチル ((ブタン - 1 , 4 - ジイルビス (アザネジル)) ビス (2 - フルオロプロパン - 3 , 1 - ジイル)) ジカルバメート

【化 3 1 8】

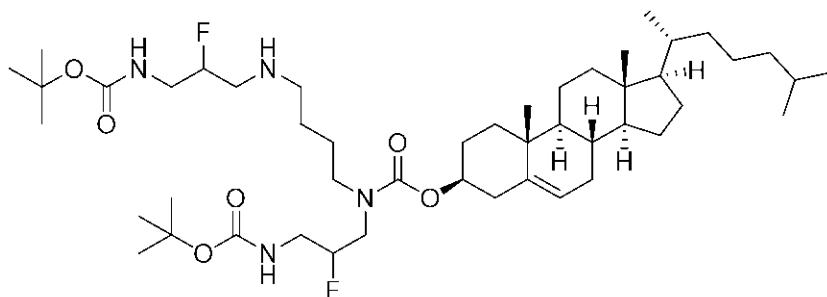


窒素下で攪拌している乾燥 DMF (20 mL) 中の tert-ブチル (2-フルオロ-3-((2-ニトロフェニル)スルホンアミド)プロピル)カルバメート (1.94 g、5.14 mmol) の溶液に炭酸カリウム (2.06 g、14.92 mmol) 及び 1, 4-ジヨードブタン (0.32 mL、2.45 mmol) を添加した。溶液を 40℃ に加熱し、一晚進行させた。翌朝、臭化ベンジル (0.24 mL、2.03 mmol) を添加し、反応を室温で 8 時間進行させた。次いで、チオフェノール (0.96 mL、9.42 mmol)、炭酸カリウム (1.01 g、7.34 mmol)、及び追加の 5 mL の乾燥 DMF を添加し、反応を再度一晚進行させた。翌朝、塩を複数ラウンドの遠沈を介して上清から除去し、DMF ですすいだ。組み合わせた上清を真空中で濃縮して油を得、これを 40 mL の DCM に取り入れ、水 (2×10 mL) 及びブライン (2×5 mL) で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油を DCM に再度取り入れ、0 ~ 80% の (75 : 20 : 5 の DCM / MeOH / 濃水性水酸化アンモニウム) のグラジエントで DCM 中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、濃縮してジ-tert-ブチル ((ブタン-1, 4-ジイルビス (アザネジル))ビス (2-フルオロプロパン-3, 1-ジイル))ジカルバメートを無色の油として得た (0.77 g、1.76 mmol、72.0%)。UPLC / ELSD : RT = 0.34 分。MS (ES) : C₂₀H₄₀F₂N₄O₄ について m/z (MH⁺) 439.6。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : ppm 5.11 (m, 2H), 4.73 (br. s, 1H), 4.56 (br. s, 1H), 3.36 (m, 3H), 2.75 (br. m, 9H), 1.51 (m, 5H), 1.43 (s, 18H)。

【0500】

工程 3 : (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R) - 6-メチルヘプタン-2-イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-フルオロプロピル) (4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-フルオロプロピル)アミノ)ブチル)カルバメート

【化 3 1 9】



窒素下で攪拌している乾燥トルエン (20 mL) 中のジ-tert-ブチル ((ブタン-1, 4-ジイルビス (アザネジル))ビス (2-フルオロプロパン-3, 1-ジイル))ジカルバメート (0.73 g、1.67 mmol) の溶液にトリエチルアミン (0.59 mL、4.18 mmol) を添加した。次いで、(3S, 8S, 9S, 10R, 13R

， 14 S， 17 R） - 10， 13 - ジメチル - 17 - （（ R ） - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル） - 2， 3， 4， 7， 8， 9， 10， 11， 12， 13， 14， 15， 16， 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル（ 4 - ニトロフェニル）カルボネート（ 0.77 g、 1.39 mmol）を添加し、溶液を 90℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、反応混合物を室温に冷却し、トルエンで希釈し、水（ 3 × 15 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油を得た。油を DCM に取り入れ、 0 ~ 30 % の（ 80 : 19 : 1 の DCM / MeOH / 濃水性水酸化アンモニウム）のグラジエントで DCM 中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、濃縮して（ 3 S， 8 S， 9 S， 10 R， 13 R， 14 S， 17 R） - 10， 13 - ジメチル - 17 - （（ R ） - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル） - 2， 3， 4， 7， 8， 9， 10， 11， 12， 13， 14， 15， 16， 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル（ 3 - （（ tert - ブトキシカルボニル）アミノ） - 2 - フルオロプロピル）（ 4 - （（ 3 - （（ tert - ブトキシカルボニル）アミノ） - 2 - フルオロプロピル）アミノ）ブチル）カルバメートを無色の油として得た（ 0.76 g、 0.89 mmol、 64.1 %）。UPLC / ELS D : RT = 2.62 分。MS (ES) : C₄₈H₈₄F₂N₄O₆ について m/z (MH⁺) 852.3。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : ppm 5.89 (m, 1H), 4.98 (br. m, 1H), 4.76 (br. m, 1H), 4.60 (m, 2H), 3.42 (br. m, 9H), 2.86 (d, 1H, J = 6 Hz), 2.78 (m, 1H), 2.65 (m, 3H), 2.35 (m, 2H), 1.90 (br. m, 6H), 1.58 (br. m, 10H), 1.46 (s, 25H), 1.35 (m, 4H), 1.15 (br. m, 10H), 1.04 (s, 6H), 0.94 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.78 (d, 6H, J = 6 Hz), 0.70 (s, 3H)。

10

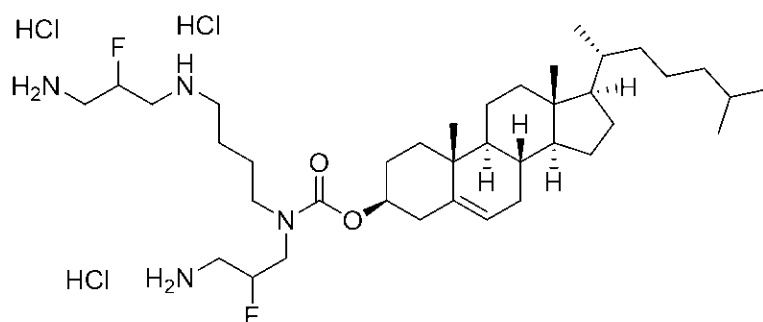
20

【 0501】

工程 4 : （ 3 S， 8 S， 9 S， 10 R， 13 R， 14 S， 17 R） - 10， 13 - ジメチル - 17 - （（ R ） - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル） - 2， 3， 4， 7， 8， 9， 10， 11， 12， 13， 14， 15， 16， 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル（ 3 - アミノ - 2 - フルオロプロピル）（ 4 - （（ 3 - アミノ - 2 - フルオロプロピル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩

30

【 化 320】



40

窒素下で攪拌しているイソプロパノール（ 10 mL）中の（ 3 S， 8 S， 9 S， 10 R， 13 R， 14 S， 17 R） - 10， 13 - ジメチル - 17 - （（ R ） - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル） - 2， 3， 4， 7， 8， 9， 10， 11， 12， 13， 14， 15， 16， 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル（ 3 - （（ tert - ブトキシカルボニル）アミノ） - 2 - フルオロプロピル）（ 4 - （（ 3 - （（ tert - ブトキシカルボニル）アミノ） - 2 - フルオロプロピル）アミノ）ブチル）カルバメート（ 0.76 g、 0.89 mmol）の溶液に塩酸（イソプロパノール中に 5 N、 1.79 mL、 8.93 mmol）を滴下して添加した。溶液を 40℃に加熱し

50

、一晚進行させた。翌朝、乾燥アセトニトリル（6 mL）を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに1時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて（3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル（3-アミノ-2-フルオロプロピル）（4-（（3-アミノ-2-フルオロプロピル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩を白色の固体として得た（0.54 g、0.67 mmol、75.4%）。UPLC/ELSD: RT=1.65分。MS (ES): $C_{38}H_{71}Cl_3F_2N_4O_2$ について m/z (MH^+) 651.7。 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ : ppm 5.41 (m, 1H), 5.22 (br. m, 1H), 4.48 (br. m, 1H), 3.43 (br. m, 7H), 3.34 (s, 4H), 3.17 (m, 4H), 2.41 (d, 2H, $J = 3$ Hz), 2.05 (br. m, 6H), 1.75 (br. m, 17H), 1.16 (br. m, 13H), 0.95 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.91 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 0.74 (s, 3H)。

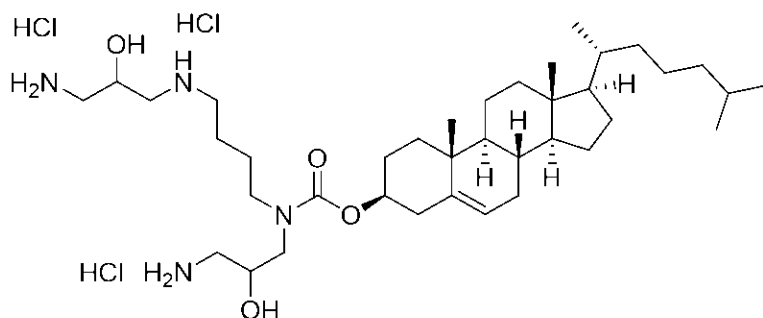
10

【0502】

AF. 化合物 SA88: (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R)-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル（3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル）（4-（（3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩

20

【化321】



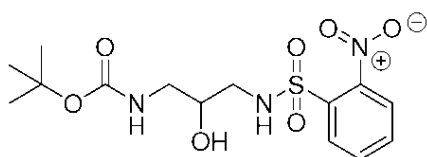
30

【0503】

工程1: tert-ブチル（2-ヒドロキシ-3-（（2-ニトロフェニル）スルホンアミド）プロピル）カルバメート

【化322】

40



窒素下で攪拌している乾燥DCM（200 mL）中のtert-ブチル（3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル）カルバメート（10.51 g、55.27 mmol）の溶液にトリエチルアミン（9.24 mL、66.37 mmol）を添加した。溶液を0℃に冷却し、次いで100 mLの乾燥DCM中の2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド（12.

50

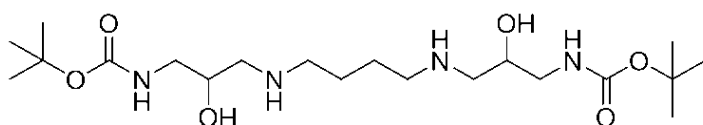
25 g、55.27 mmol) の溶液を30分にわたって滴下して添加した。反応を0℃で1時間、次いで室温でさらに3時間進行させた。次いで混合物を追加の10 mLのDCMで希釈し、1 M水性重炭酸ナトリウム(2×100 mL)、水(1×100 mL)、10%水性クエン酸(2×100 mL)、水(1×100 mL)、及びブライン(2×100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮してtert-ブチル(2-ヒドロキシ-3-((2-ニトロフェニル)スルホンアミド)プロピル)カルバメートを白色の固体として得た(17.54 g、46.73 mmol、84.5%)。UPLC/ELSD: RT=1.23分。MS(ES): C₁₄H₂₁N₃O₇Sについてm/z (MH⁺) 376.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 8.13 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 6.01 (br. s, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.29 (m, 4H), 3.12 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

10

【0504】

工程2: ジ-tert-ブチル((ブタン-1,4-ジイルビス(アザネジル))ビス(2-ヒドロキシプロパン-3,1-ジイル))ジカルバメート

【化323】



20

窒素下で攪拌している乾燥DMF(40 mL)中のtert-ブチル(2-ヒドロキシ-3-((2-ニトロフェニル)スルホンアミド)プロピル)カルバメート(4.00 g、10.66 mmol)の溶液に炭酸カリウム(4.28 g、30.95 mmol)及び1,4-ジヨードブタン(0.67 mL、5.07 mmol)を添加した。溶液を40℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、臭化ベンジル(0.50 mL、4.21 mmol)を添加し、反応を室温で16時間進行させた。次いで、チオフェノール(2.00 mL、19.54 mmol)、炭酸カリウム(2.10 g、15.22 mmol)、及び追加の5 mLの乾燥DMFを添加し、反応を再度一晚進行させた。翌朝、塩を複数ラウンドの遠沈を介して上清から除去し、DMFですすいだ。組み合わせた上清を真空中で濃縮して油とし、これを40 mLのDCMに取り入れ、水(2×10 mL)及びブライン(2×5 mL)で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油を得た。油をDCMに再度取り入れ、0~60%の(70:20:10のDCM/MeOH/濃水性水酸化アンモニウム)のグラジエントでDCM中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮してジ-tert-ブチル((ブタン-1,4-ジイルビス(アザネジル))ビス(2-ヒドロキシプロパン-3,1-ジイル))ジカルバメートを無色の油として得た(1.12 g、2.58 mmol、50.8%)。UPLC/ELSD: RT=0.20分。MS(ES): C₂₀H₄₂N₄O₆についてm/z (MH⁺) 435.6。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.47 (m, 2H), 4.72 (br. s, 1H), 3.76 (br. s, 2H), 3.47 (m, 9H), 3.22 (m, 3H), 3.05 (m, 3H), 2.62 (br. m, 8H), 1.53 (m, 5H), 1.42 (s, 18H)。

30

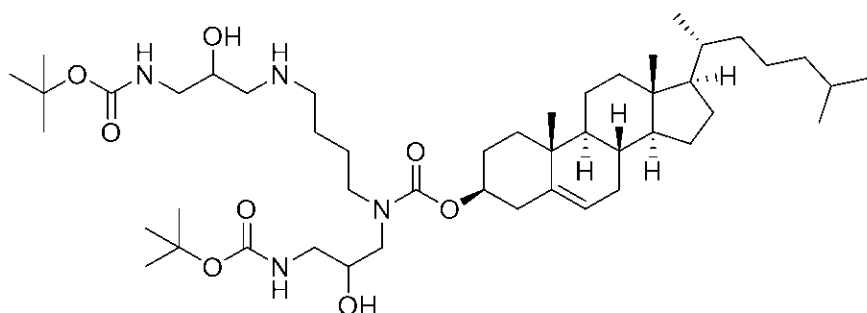
40

【0505】

工程3: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10,13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-ヒドロキシプロピル)(4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ブチル)カルバメート

50

【化 3 2 4】



10

窒素下で攪拌している乾燥トルエン（20 mL）中のジ-tert-ブチル（（ブタン-1, 4-ジイルビス（アザネジル））ビス（2-ヒドロキシプロパン-3, 1-ジイル））ジカルバメート（1.12 g、2.58 mmol）の溶液にトリエチルアミン（0.91 mL、6.44 mmol）を添加した。次いで、（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（4-ニトロフェニル）カルボネート（1.19 g、2.15 mmol）を添加し、溶液を90℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、反応混合物を室温に冷却し、トルエンで希釈し、水（3×15 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0～30%の（80：19：1のDCM／MeOH／濃水性水酸化アンモニウム）のグラジエントでDCM中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮して（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-ヒドロキシプロピル）（4-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-ヒドロキシプロピル）アミノ）ブチル）カルバメートを無色の油として得た（0.08 g、0.09 mmol、4.1%）。UPLC／ELSD：RT=2.45分。MS（ES）：C₄₈H₈₆N₄O₈についてm/z（MH⁺）848.3。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ：ppm 5.32（m, 2H）, 5.07（br. m, 1H）, 4.43（br. m, 1H）, 3.77（m, 2H）, 3.25（br. m, 6H）, 2.95（m, 4H）, 2.56（m, 4H）, 2.26（m, 2H）, 1.90（m, 5H）, 1.47（m, 9H）, 1.37（s, 18H）, 1.07（m, 11H）, 0.95（s, 6H）, 0.86（d, 4H, J = 6 Hz）, 0.78（d, 5H, J = 6 Hz）, 0.61（s, 3H）。

20

30

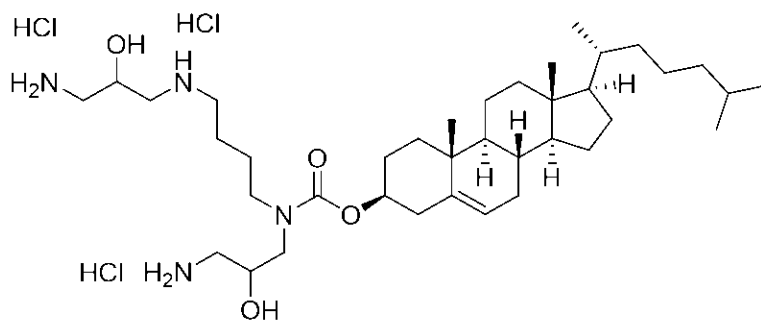
【0506】

40

工程4：（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル）（4-（（3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩

50

【化 3 2 5】



10

窒素下で攪拌しているイソプロパノール（5 mL）中の（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-ヒドロキシプロピル）（4-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-ヒドロキシプロピル）アミノ）ブチル）カルバメート（0.08 g、0.09 mmol）の溶液に塩酸（イソプロパノール中に5 N、0.18 mL、0.89 mmol）を滴下して添加した。溶液を40℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、乾燥アセトニトリル（6 mL）を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに1時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル（3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル）（4-（（3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩を白色の固体として得た（0.04 g、0.04 mmol、49.3%）。UPLC/ELSD：RT=1.53分。MS（ES）：C₃₈H₇₃Cl₃N₄O₄についてm/z（MH⁺）648.2。¹H NMR（300 MHz，MeOD）δ：ppm 5.42（m，1H），4.45（br. m，1H），4.26（br. m，1H），4.08（br. m，1H），3.44（m，3H），3.13（m，9H），2.41（d，2H，J=3 Hz），2.05（s，3H），1.92（m，3H），1.55（br. m，13H），1.16（br. m，11H），0.97（d，3H，J=6 Hz），0.91（d，5H，J=6 Hz），0.74（s，3H）。

20

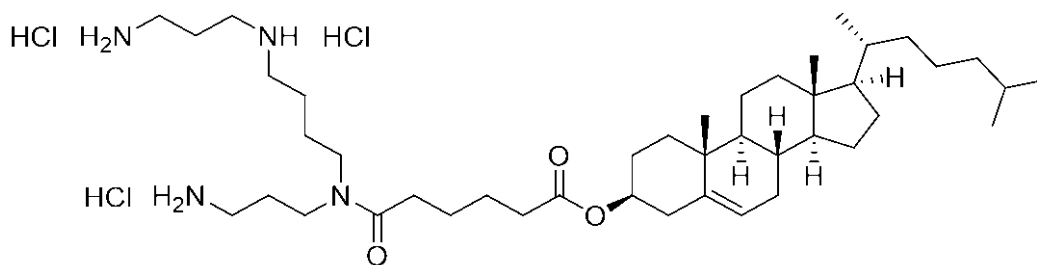
30

【0507】

AG. 化合物 SA89：（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル6-（（3-アミノプロピル）（4-（（3-アミノプロピル）アミノ）ブチル）アミノ）-6-オキソヘキサノエート三塩酸塩

40

【化 3 2 6】

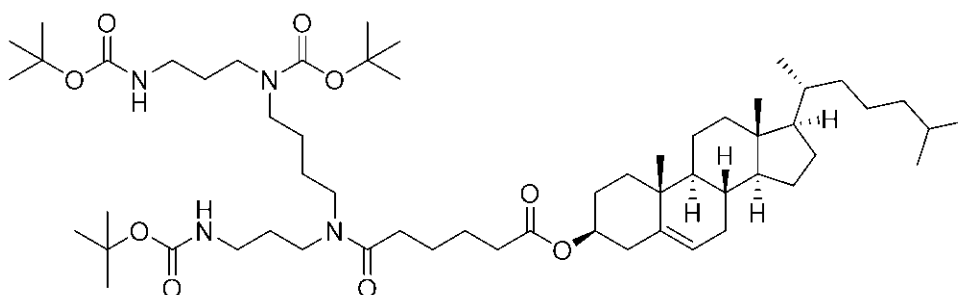


10

【0 5 0 8】

工程 1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R) - 6-メチルヘプタン-2-イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 9-(tert-ブトキシカルボニル) - 14-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) - 2, 2-ジメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザイコサン-20-オエート

【化 3 2 7】



20

窒素下で攪拌している乾燥 DCM (10 mL) 中の 6-(((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R) - 6-メチルヘプタン-2-イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) オキシ) - 6-オキソヘキサン酸 (0.40 g、0.77 mmol) の溶液に tert-ブチル (3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) (4-((3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) アミノ) ブチル) カルバメート (0.43 g、0.85 mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.02 g、0.15 mmol)、及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.22 g、1.15 mmol) を添加した。得られた溶液を 0℃ に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン (0.41 mL、2.31 mmol) を滴下して添加した。混合物を室温に徐々に温め、一晚進行させた。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム (1×10 mL) 及びブライン (1×10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油を DCM に取り入れ、ヘキサン中の 0~80% 酢酸エチルのグラジエントでシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R) - 6-メチルヘプタン-2-イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 9-(tert-ブトキシカルボニル) - 14-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) - 2, 2-ジメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザイコサン-20-オエートを薄黄色の油として得た (0.59 g、0.59 mmol、77.0%)。UPLC/ELSD: RT: 3.4

30

40

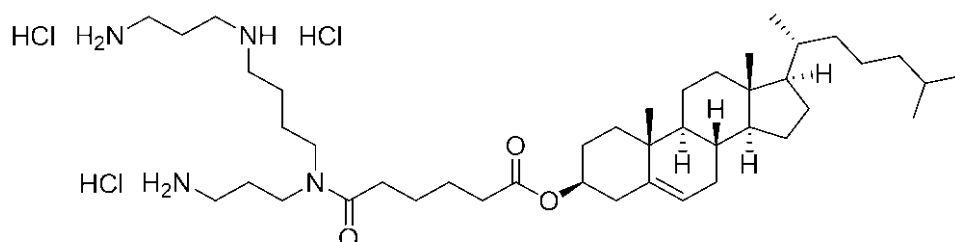
50

0分。MS (ES) : $C_{58}H_{102}N_4O_9$ について m/z (MH^+) 1000.4。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 5.25 (m, 1H), 4.47 (br. m, 1H), 4.00, (q, 1H), 3.12 (br. m, 12H), 2.20 (br. m, 6H), 1.91 (br. m, 8H), 1.54 (br. m, 16H), 1.31 (br. s, 33H), 1.13 (br. m, 13H), 0.90 (s, 6H), 0.81 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.73 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 0.56 (s, 3H)。

【0509】

工程2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 6-((3-アミノプロピル)(4-((3-アミノプロピル)アミノ)ブチル)アミノ)-6-オキソヘキサノエート三塩酸塩

【化328】



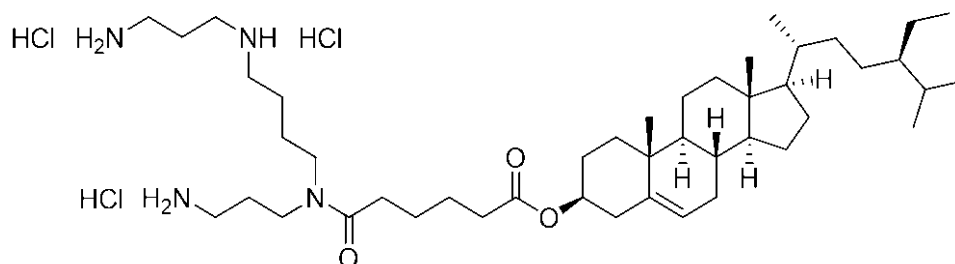
窒素下で攪拌しているイソプロパノール (10 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 9-(tert-ブトキシカルボニル)-14-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-2, 2-ジメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザイコサン-20-オエート (0.59 g、0.59 mmol) の溶液に塩酸 (イソプロパノール中に 5 N、1.19 mL、5.92 mmol) を滴下して添加した。溶液を 40 °C に加熱し、一晩進行させた。翌朝、乾燥アセトニトリル (15 mL) を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに 1 時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 6-((3-アミノプロピル)(4-((3-アミノプロピル)アミノ)ブチル)アミノ)-6-オキソヘキサノエート三塩酸塩を白色の固体として得た (0.36 g、0.43 mmol、71.7%)。UPLC/ELSD: RT=1.75 分。MS (ES) : $C_{43}H_{81}Cl_3N_4O_3$ について m/z (MH^+) 700.1。 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ : ppm 5.40 (m, 1H), 4.54 (br. m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.52 (br. m, 4H), 3.33 (s, 1H), 3.12 (m, 9H), 2.49 (br. m, 2H), 2.36 (br. m, 5H), 2.17 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.67 (br. m, 30H), 1.16 (d, 14H, $J = 6$ Hz), 1.07 (s, 6H), 0.98 (d, 5H, $J = 6$ Hz), 0.89 (d, 7H, $J = 6$ Hz), 0.74 (s, 3H)。

【0510】

AH. 化合物 SA90 (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17

－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－６－メチルヘプタン－２－イル）－１０，１３－ジメチル－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］ヘテロシクリル－３－イル ６－（（３－アミノプロピル）（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）ブチル）アミノ）－６－オキソヘキサノエート三塩酸塩

【化３２９】



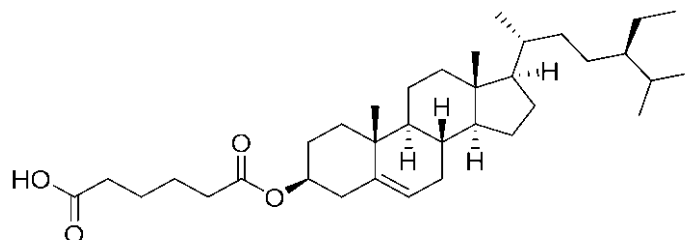
10

【０５１１】

工程１：６－（（（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１７－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－６－メチルヘプタン－２－イル）－１０，１３－ジメチル－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］ヘテロシクリル－３－イル）オキシ）－６－オキソヘキサノ酸

20

【化３３０】



30

窒素下で攪拌している乾燥ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のシトステロール（０．４４ｇ、１．０１ｍｍｏｌ）の溶液にオキセパン－２，７－ジオン（０．１３ｇ、１．０１ｍｍｏｌ）を添加し、続いてピリジン（０．３１ｍＬ、２．２２ｍｍｏｌ）を滴下して添加した。次いで溶液を４０℃で一晩還流し、この間にすべての固体が溶解した。翌日、混合物を室温に冷却し、濃縮して黄色の油とし、ＤＣＭに取り入れ、さらなる後処理をせずにシリカで精製した。シリカカラムを０～３０％ＥｔＯＡｃのグラジエントでヘキサン中で実行した。生成物含有画分をプールし、濃縮して６－（（（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１７－（（２Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－６－メチルヘプタン－２－イル）－１０，１３－ジメチル－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］ヘテロシクリル－３－イル）オキシ）－６－オキソヘキサノ酸を白色の固体として得た（０．１２ｇ、０．２１ｍｍｏｌ、２１．０％）。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ：３．２３分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ₃₅Ｈ₅₈Ｏ₄についてｍ／ｚ（ＭＨ⁺）５４３．８。¹Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ₃）δ：ｐｐｍ ５．３６（ｍ，１Ｈ），３．５４（ｂｒ．ｍ，１Ｈ），２．２８，（ｍ，２Ｈ），２．０４（ｂｒ．ｍ，３Ｈ），１．８６（ｂｒ．ｍ，３Ｈ），１．４９（ｂｒ．ｍ，１９Ｈ），１．０２（ｓ，６Ｈ），０．９４（ｄ，５Ｈ，Ｊ＝６ Ｈｚ），０．８６（ｑ，１０Ｈ），０．６９（ｓ，３Ｈ）。

40

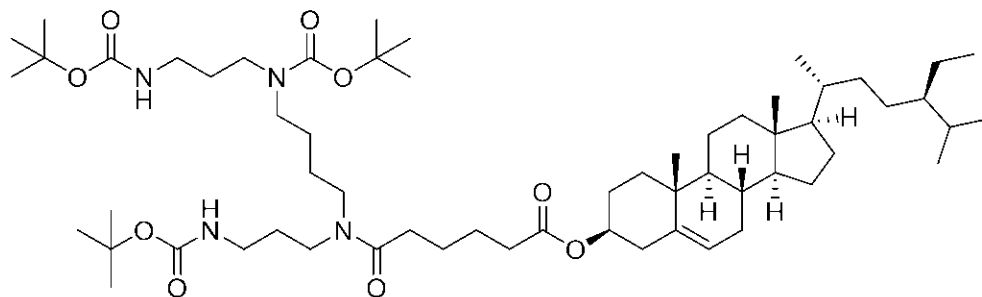
【０５１２】

工程２：（３Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－１７－（（２Ｒ，

50

5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 9 - (tert - ブトキシカルボニル) - 14 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチル - 4, 15 - ジオキソ - 3 - オキサ - 5, 9, 14 - トリアザイコサン - 20 - オエート

【化 3 3 1】



10

窒素下で攪拌している乾燥 DCM (10 mL) 中の 6 - ((3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 17 - ((2 R, 5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) オキシ) - 6 - オキソヘキサン酸 (0.12 g、0.21 mmol) の溶液に tert - ブチル (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) (4 - ((3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) アミノ) ブチル) カルバメート (0.13 g、0.25 mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.01 g、0.04 mmol)、及び 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.08 g、0.42 mmol) を添加した。得られた溶液を 0℃ に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL、0.64 mmol) を滴下して添加した。混合物を室温に徐々に温め、一晚進行させた。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム (1 × 10 mL) 及びブライン (1 × 10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油を得た。油を DCM に取り入れ、ヘキサン中の 0 ~ 80 % 酢酸エチルのグラジエントでシリカで精製して (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 17 - ((2 R, 5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 9 - (tert - ブトキシカルボニル) - 14 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチル - 4, 15 - ジオキソ - 3 - オキサ - 5, 9, 14 - トリアザイコサン - 20 - オエートを薄黄色の油として得た (0.15 g、0.14 mmol、67.5%)。UPLC / ELSD: RT: 3.91 分。MS (ES): C₆₀H₁₀₆N₄O₉ について m/z (MH⁺) 1028.5。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.38 (m, 2H), 4.59 (br. m, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.24 (br. m, 11H), 2.32 (br. m, 6H), 1.67 (br. m, 17H), 1.47 (s, 32H), 1.25 (br. m, 11H), 1.03 (s, 6H), 0.94 (d, 4H, J = 9 Hz), 0.86 (q, 8H, J = 9 Hz), 0.69 (s, 3H)。

20

30

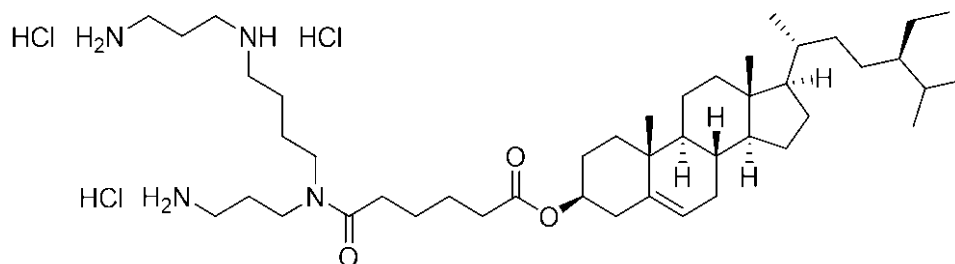
40

【0513】

工程 3: (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 17 - ((2 R, 5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3

50

， 4， 7， 8， 9， 10， 11， 12， 13， 14， 15， 16， 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル6-((3-アミノプロピル)(4-((3-アミノプロピル)アミノ)ブチル)アミノ)-6-オキソヘキサノエート三塩酸塩
【化332】



10

窒素下で攪拌しているイソプロパノール (5 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル9-(tert-ブトキシカルボニル)-14-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-2, 2-ジメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザイコサン-20-オエート (0.15 g、0.14 mmol) の溶液に塩酸 (イソプロパノール中に 5 N、0.29 mL、1.43 mmol) を滴下して添加した。溶液を 40℃ に加熱し、一晚進行させた。翌朝、乾燥アセトニトリル (10 mL) を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに 1 時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて ((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル6-((3-アミノプロピル)(4-((3-アミノプロピル)アミノ)ブチル)アミノ)-6-オキソヘキサノエート三塩酸塩を白色の固体として得た (0.06 g、0.06 mmol、43.9%)。UPLC/ELSD: RT=1.97 分。MS (ES): C₄₅H₈₅Cl₃N₄O₃ について m/z (MH⁺) 728.1。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ: ppm 5.41 (m, 1H), 4.87 (br. m, 9H), 4.55 (br. m, 1H), 3.46 (m, 3H), 3.33 (s, 1H), 3.10 (m, 6H), 2.35 (br. m, 6H), 2.04 (s, 5H), 1.68 (br. m, 15H), 1.21 (m, 9H), 1.06 (s, 4H), 0.97 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.86 (q, 7H, J = 6 Hz), 0.74 (s, 3H)。

20

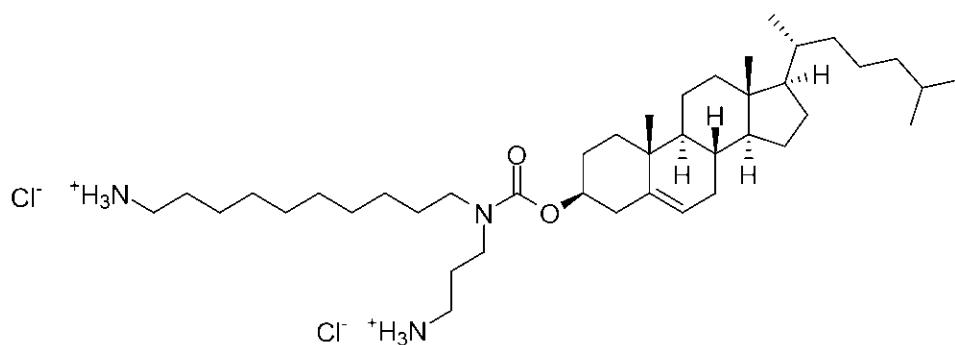
30

【0514】

AI. 化合物 SA95: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (10-アミノデシル) (3-アミノプロピル) カルバメート二塩酸塩

40

【化 3 3 3】

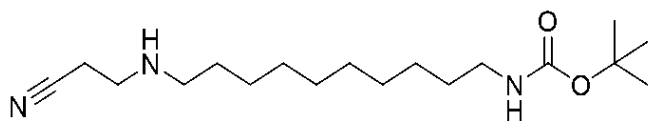


10

【0 5 1 5】

工程 1 : *tert*-ブチル N- {10- [(2-シアノエチル) アミノ] デシル} カルバメート

【化 3 3 4】



20

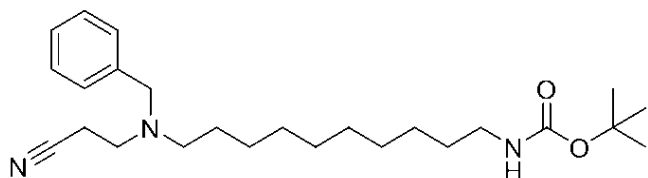
tert-ブチル N- (10-アミノデシル) カルバメート (1.500 g、5.506 mmol)、水 (15 mL)、及びグライム (15 mL) の懸濁液にトライトン B (触媒) を添加した。懸濁液を 50℃ で攪拌し、次いでアクリロニトリル (0.40 mL、6.1 mmol) を添加した。反応混合物を 50℃ で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。16 時間で、反応混合物を室温に冷却した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン (100 mL) 及び 5% 水性 NaHCO_3 溶液 (100 mL) で希釈した。水性層をジクロロメタン (3×30 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の 0~10% のメタノール) を介して精製して *tert*-ブチル N- {10- [(2-シアノエチル) アミノ] デシル} カルバメート (1.328 g、3.150 mmol、57.2%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT=0.53 分。MS (ES): $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$ について $m/z = 326.48$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.49 (br. s, 1H), 3.09 (dt, 2H, $J = 6.5, 6.3$ Hz), 2.93 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.62 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 2.52 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.22–1.54 (m, 17H), 1.44 (s, 9H)。

30

【0 5 1 6】

工程 2 : *tert*-ブチル N- {10- [ベンジル (2-シアノエチル) アミノ] デシル} カルバメート

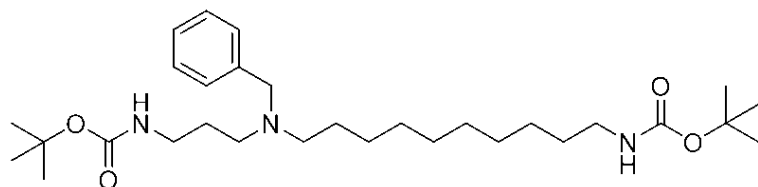
【化 3 3 5】



50

アセトニトリル (18 mL) 中の *tert*-ブチル N- {10- [(2-シアノエチル) アミノ] デシル} カルバメート (1.209 g、2.867 mmol) 及び炭酸カリウム (0.793 g、5.74 mmol) の攪拌懸濁液に臭化ベンジル (0.43 mL、3.6 mmol) を添加した。反応混合物を 70 °C で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。16 時間で、反応混合物を室温に冷却し、次いでアセトニトリルですすいでセライトのパッドを介して濾過した。濾液を濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~50% 酢酸エチル) を介して精製して *tert*-ブチル N- {10- [ベンジル (2-シアノエチル) アミノ] デシル} カルバメート (1.283 g、定量的) を透明な油として提供した。UPLC/ELSD: RT=0.74 分。MS (ES): C₂₅H₄₁N₃O₂ について m/z = 416.47 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.20–7.42 (m, 5H), 4.48 (br. s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.10 (td, 2H, J = 6.6, 6.3 Hz), 2.78 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.48 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.39 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 1.39–1.58 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.21–1.35 (m, 12H)。【0517】

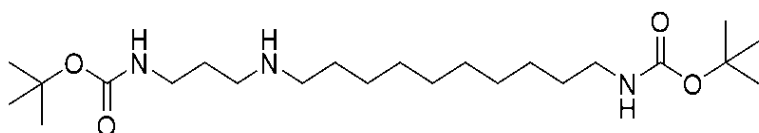
工程 3: *tert*-ブチル N- {3- [ベンジル ({10- [(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ] デシル}) アミノ] プロピル} カルバメート
【化 336】



tert-ブチル N- {10- [ベンジル (2-シアノエチル) アミノ] デシル} カルバメート (0.050 g、0.12 mmol)、ジ-*tert*-ブチルジカルボネート (0.053 g、0.24 mmol)、及び塩化ニッケル (II) (0.016 g、0.12 mmol) をエタノール (1.0 mL) 中で組み合わせた。攪拌された反応混合物を氷浴において 0 °C に冷却し、次いで水素化ホウ素ナトリウム (0.014 g、0.36 mmol) を添加した。反応混合物を室温にし、LCMS によってモニタリングした。21 時間で、ジエチレントリアミン (0.03 mL、0.3 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いでセライトのパッドを介して濾過した。濾液を濃縮し、5% 水性 NaHCO₃ 溶液 (25 mL) に懸濁し、酢酸エチル (3×15 mL) で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の 0~7% のメタノール) を介して精製して *tert*-ブチル N- {3- [ベンジル ({10- [(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ] デシル}) アミノ] プロピル} カルバメート (0.040 g、0.077 mmol、64.0%) を透明な油として提供した。UPLC/ELSD: RT=1.25 分。MS (ES): C₃₀H₅₃N₃O₄ について m/z = 520.77 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.19–7.39 (m, 5H), 5.52 (br. s, 1H), 4.49 (br. s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.01–3.22 (m, 4H), 2.46 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.37 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 1.37–1.68 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.15–1.35 (m, 12H)。【0518】

工程 4: *tert*-ブチル N- [3- ({10- [(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ] デシル} アミノ) プロピル] カルバメート

【化 3 3 7】

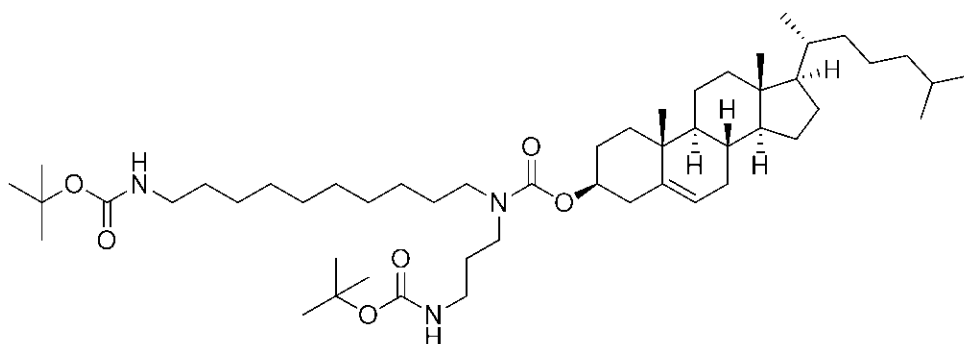


tert-ブチルN-〔3-〔ベンジル（{10-〔（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕デシル}）アミノ〕プロピル〕カルバメート（0.340 g、0.654 mmol）及び10% Pd/C（0.139 g、0.065 mmol）をエタノール（5.1 mL）中で組み合わせ、次いでH₂のバルーン下で室温で攪拌した。反応をLCMSによってモニタリングした。18時間で、反応混合物を酢酸エチル（10 mL）で希釈し、次いで酢酸エチルですすいでセライトのパッドを介して濾過した。濾液を濃縮し、酢酸エチルに取り入れ、0.45 μmのPTFEシリンジフィルターを介して濾過し、濃縮してtert-ブチルN-〔3-（{10-〔（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕デシル}アミノ）プロピル〕カルバメート（0.238 g、0.554 mmol、84.7%）を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD：RT=0.97分。MS（ES）：C₂₃H₄₇N₃O₄についてm/z=430.42 [M+H]⁺；¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）：δ 5.17（br. s，1H），4.49（br. s，1H），3.20（dt，2H，J=6.1，6.0 Hz），3.09（dt，2H，J=6.6，6.4 Hz），2.67（t，2H，J=6.6 Hz），2.58（t，2H，J=7.1 Hz），1.17-1.76（br. m，19H），1.44（s，18H）。

【0519】

工程5：（3S，8S，9S，10R，13R，14S，17R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペント[a]ヘテロシクリル-3-イル（10-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）デシル）（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）カルバメート

【化 3 3 8】



コレステロール4-ニトロフェニルカルボネート（0.112 g、0.203 mmol）、tert-ブチルN-〔3-（{10-〔（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕デシル}アミノ）プロピル〕カルバメート（0.103 g、0.240 mmol）、及びトリエチルアミン（0.088 mL、0.63 mmol）をトルエン（3.0 mL）中で組み合わせた。反応混合物を90℃で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。17時間で反応混合物を100℃で加熱した。20時間でDMAP（触媒）を添加した。41時間で反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン（20 mL）で希釈し、次いで5%水性NaHCO₃溶液（3×）で洗浄した。有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の1

0～30%酢酸エチル)を介して精製して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(10-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)デシル)(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)カルバメート(0.157g、0.186mmol、91.9%)を透明な油として提供した。UPLC/ELSD:RT=3.72分。MS(ES):C₅₁H₉₁N₃O₆についてm/z=743.62[(M+H)-(CH₃)₂C=CH₂-CO₂]⁺; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 5.20-5.43(m, 2H), 4.40-4.83(m, 2H), 3.02-3.37(m, 8H), 2.21-2.43(m, 2H), 1.75-2.10(m, 5H), 0.93-1.75(br. m, 39H), 1.44(s, 9H), 1.44(s, 9H), 1.02(s, 3H), 0.92(d, 3H, J=6.4 Hz), 0.87(d, 3H, J=6.5 Hz), 0.86(d, 3H, J=6.5 Hz), 0.68(s, 3H)。

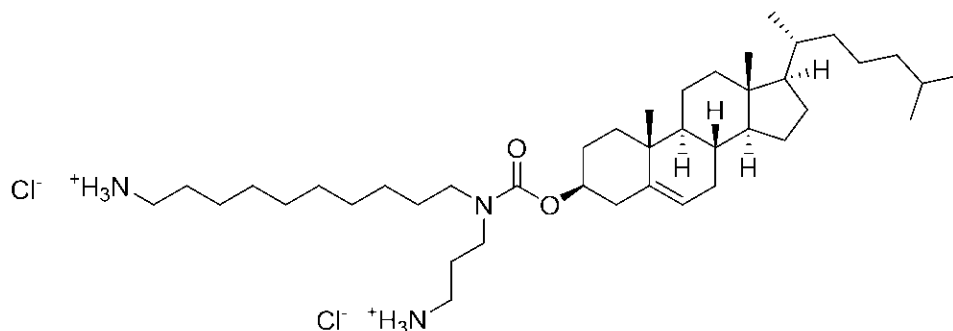
10

【0520】

工程6:(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(10-アミノデシル)(3-アミノプロピル)カルバメート二塩酸塩

20

【化339】



30

イソプロパノール(2.5mL)中の(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(10-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)デシル)(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)カルバメート(0.154g、0.183mmol)の溶液にイソプロパノール中の5～6NのHCl(0.28mL)を添加した。反応混合物を40℃で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。17時間で反応混合物を室温に冷却し、次いでアセトニトリル(7.5mL)を添加した。固体を低温の3:1のアセトニトリル/イソプロパノールですすいで真空濾過によって収集して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(10-アミノデシル)(3-アミノプロピル)カルバメート二塩酸塩(0.080g、0.11mmol、59.2%)を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD:RT=2.23分。MS(ES):C₄₁H₇₅N₃O₂についてm/z=342.41[(M+2H)+CH₃CN]²⁺; ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD): δ 5.35-5.4

40

50

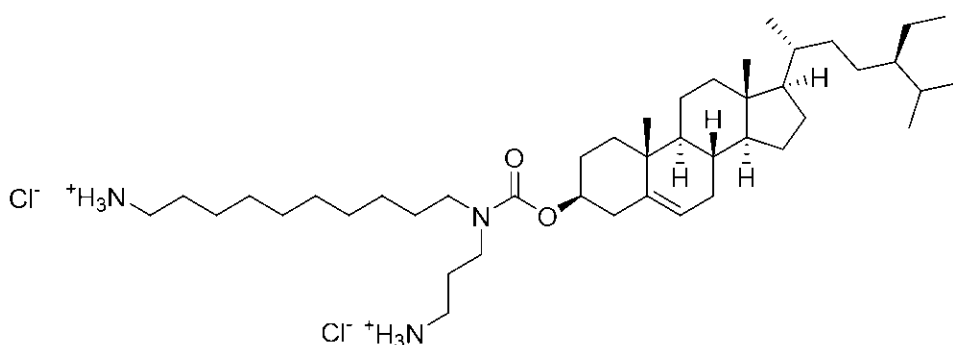
5 (m, 1H), 4.36–4.51 (m, 1H), 3.36 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.26 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.87–2.98 (m, 4H), 2.27–2.43 (m, 2H), 1.78–2.12 (m, 7H), 0.97–1.73 (br. m, 37H), 1.06 (s, 3H), 0.95 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.88 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.88 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.73 (s, 3H)。

【0521】

A J. 化合物 SA96: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–17–((2R, 5R)–5–エチル–6–メチルヘプタン–2–イル)–10, 13–ジメチル–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] ヘテロシクリル–3–イル (10–アミノデシル) (3–アミノプロピル) カルバメート二塩酸塩

10

【化340】



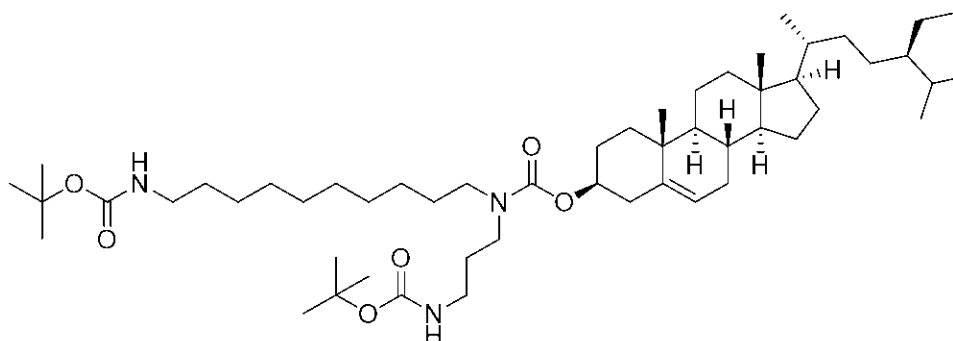
20

【0522】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–17–((2R, 5R)–5–エチル–6–メチルヘプタン–2–イル)–10, 13–ジメチル–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] ヘテロシクリル–3–イル (10–((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)デシル) (3–((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル) カルバメート

30

【化341】



40

β–シトステロール 4–ニトロフェニルカルボネート (0.140 g、0.241 mmol)、tert–ブチル N–[3–({10–[(tert–ブトキシカルボニル)アミノ]デシル}アミノ)プロピル]カルバメート (0.119 g、0.277 mmol)、及びトリエチルアミン (0.10 mL、0.75 mmol) をトルエン (3.5 mL) 中で組み合わせた。反応混合物を 90℃ で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。17 時間で反応混合物を 100℃ に加熱した。20 時間で DMAP (触媒) を添加した。41 時間で反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン (20 mL) で希釈し、次いで 5

50

%水性 NaHCO_3 溶液 (3×) で洗浄した。有機物を疎水性フリットに通過させ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 10~30% 酢酸エチル) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (10 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) デシル) (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) カルバメート (0.187 g、0.215 mmol、89.0%) を透明な油として提供した。UPLC/ELSD: RT = 3.80 分。MS (ES): $\text{C}_{53}\text{H}_{95}\text{N}_3\text{O}_6$ について $m/z = 770.03$ [(M+H) - (CH_3)₂C=CH₂-CO₂]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.18 - 5.43 (m, 2H), 4.40 - 4.83 (m, 2H), 2.97 - 3.41 (m, 8H), 2.21 - 2.44 (m, 2H), 1.76 - 2.13 (m, 5H), 0.87 - 1.74 (br. m, 40H), 1.44 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.78 - 0.87 (m, 9H), 0.68 (s, 3H)。

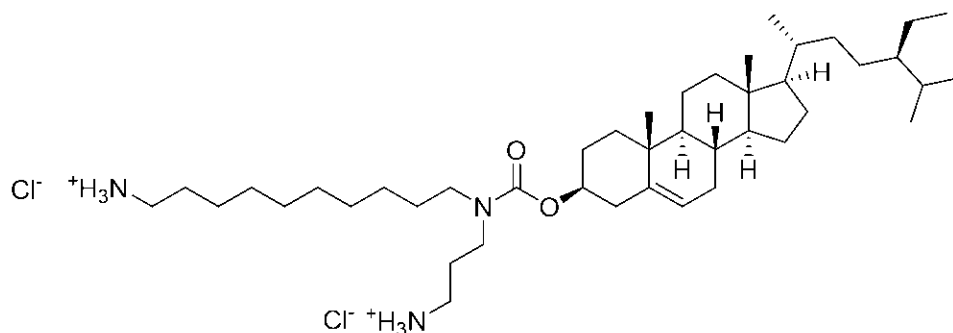
10

【0523】

工程 2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (10 - アミノデシル) (3 - アミノプロピル) カルバメート二塩酸塩

20

【化 342】



30

イソプロパノール (2.5 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (10 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) デシル) (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) カルバメート (0.182 g、0.209 mmol) の溶液にイソプロパノール中の 5~6 N の HCl (0.28 mL) を添加した。反応混合物を 40℃ で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。17 時間で反応混合物を室温に冷却し、次いでアセトニトリル (8.25 mL) を添加した。混合物を濃縮した。メチル tert - ブチルエーテル (約 10 mL) を添加した。混合物を濃縮した。残渣をイソプロパノール (1.5 mL) に溶解し、次いでアセトニトリル (10 mL) に滴下して添加した。混合物を濃縮した。アセトニトリル/メチル tert - ブチルエーテル/イソプロパノール (85:10:5、約 10 mL) を添加した。混合物を濃縮した。残渣をイソプロパノール (1.5 mL) に溶解し、次いで 3:1 のヘキサン/酢酸エチル (10 mL) に滴下して添加した。混合物を濃縮した。残渣をイソプロパノール (1.5 mL) に溶解し、次いで 9:1 のアセトニトリル/エタノール (10 mL) を添加した。次いでア

40

50

セトニトリル (10 mL) を添加した。上清をデカントし、固体を真空下で乾燥させて (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (10 - アミノデシル) (3 - アミノプロピル) カルバメート二塩酸塩 (0.075 g、0.089 mmol、42.7%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT = 2.34 分。MS (ES): $C_{43}H_{79}N_3O_2$ について $m/z = 356.73 [(M+2H) + CH_3CN]^2+$; 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 5.36 - 5.46 (m, 1H), 4.36 - 4.52 (m, 1H), 3.36 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.26 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.87 - 2.98 (m, 4H), 2.27 - 2.44 (m, 2H), 1.80 - 2.12 (m, 7H), 0.91 - 1.77 (br. m, 38H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.79 - 0.91 (m, 9H), 0.73 (s, 3H)。

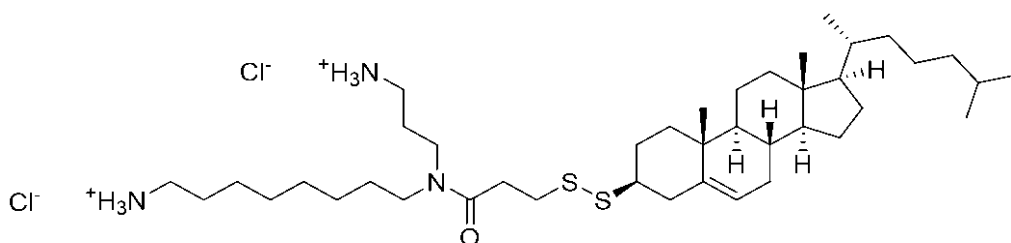
10

【0524】

A K. 化合物 SA97: N - (8 - アミノオクチル) - N - (3 - アミノプロピル) - 3 - (((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファニル) プロパンアミド二塩酸塩

20

【化343】

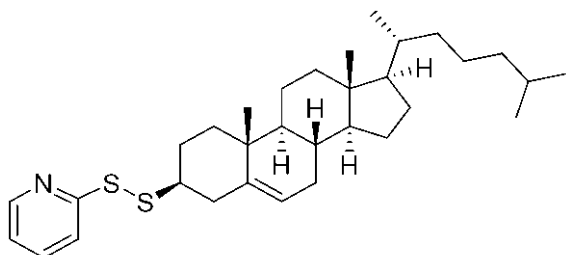


30

【0525】

工程 1: 2 - (((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファニル) ピリジン

【化344】



40

チオコレステロール (2.000 g、4.966 mmol) 及び 2, 2' - ジピリジルジスルフィド (1.204 g、5.463 mmol) をクロロホルム (12.5 mL) 中で組み合わせた。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。20 時間で反応混合物を濃縮し、次いでメタノール (35 mL) を添加した。得られた混合物を 2 時間放置した。この後、固体を乳鉢及び乳棒によってスラリーとしてメタノールで粉

50

碎し、次いで固体を真空濾過によって収集して2-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニール)ピリジン(1.812g、3.540mmol、71.3%)を薄褐色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT=3.45分。MS(ES): C₃₂H₄₉N₂S₂についてm/z=512.62 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.39-8.49 (m, 1H), 7.72-7.83 (m, 1H), 7.57-7.69 (m, 1H), 7.01-7.12 (m, 1H), 5.27-5.43 (m, 1H), 2.70-2.88 (m, 1H), 2.20-2.47 (m, 2H), 0.78-2.11 (br. m, 38H), 0.66 (s, 3H)。

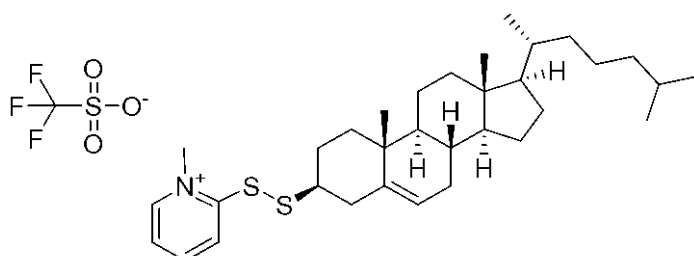
10

【0526】

工程2: 2-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニール)-1-メチルピリジン-1-イウムトリフルオロメタンスルホネート

【化345】

20



ジクロロメタン(3.5mL)及びヘプタン(35mL)中の2-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニール)ピリジン(1.807g、3.530mmol)の溶液にメチルトリフルオロメタンスルホネート(0.40mL、3.5mmol)を10分にわたって滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌し、TLCによってモニタリングした。4時間で追加のトリフルオロメタンスルホネート(0.08mL)を滴下して添加した。4時間40分で固体をヘプタンですすいで真空濾過を介して収集して2-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニール)-1-メチルピリジン-1-イウムトリフルオロメタンスルホネート(2.011g、2.975mmol、84.3%)をオフホワイト色の固体として提供した。¹H NMR (300 MHz, CD₃CN): δ 8.51-8.63 (m, 2H), 8.30-8.41 (m, 1H), 7.66-7.75 (m, 1H), 5.34-5.45 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.87-3.06 (m, 1H), 2.33-2.49 (m, 2H), 0.78-2.08 (br. m, 38H), 0.69 (s, 3H)。

30

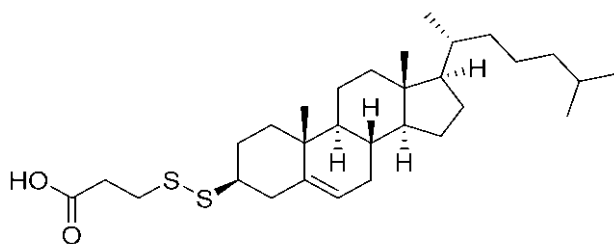
40

【0527】

工程3: 3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8

50

， 9 ， 10 ， 11 ， 12 ， 13 ， 14 ， 15 ， 16 ， 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファニール) プロパン酸
【化 3 4 6】



10

ジメチルホルムアミド (6.5 mL) 中の 2 - (((3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファニール) - 1 - メチルピリジン - 1 - イウムトリフルオロメタンスルホネート (1.000 g、1.479 mmol) の混合物に 3 - メルカプトプロピオン酸 (0.14 mL、1.6 mmol) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。21 時間で追加の 3 - メルカプトプロピオン酸 (0.02 mL) を添加した。24 時間で水 (8 mL) を添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで超音波処理した。固体を水ですすいで真空濾過によって収集した。次いで浸潤固体をジクロロメタンに溶解し、疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。アセトニトリル (40 mL) を残渣に添加し、これを次いで超音波処理した。固体を真空濾過によって収集して 3 - (((3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファニール) プロパン酸 (0.541 g、1.07 mmol、72.2%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT = 3.26 分。; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.32 (br. s, 1H), 5.31 - 5.40 (m, 1H), 2.86 - 2.95 (m, 2H), 2.75 - 2.84 (m, 2H), 2.59 - 2.73 (m, 1H), 2.23 - 2.41 (m, 2H), 1.74 - 2.08 (m, 5H), 0.93 - 1.70 (br. m, 21H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.87 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.68 (s, 3H)。

20

30

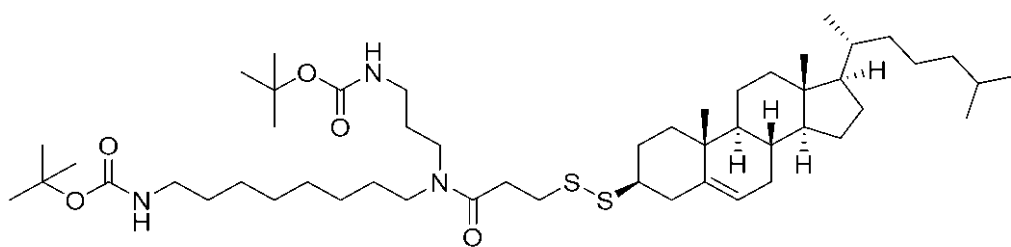
【0528】

工程 4: tert-ブチル (3 - (N - (8 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) オクチル) - 3 - (((3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファニール) プロパンアミド) プロピル) カルバメート

40

50

【化 3 4 7】



10

ジクロロメタン (6.0 mL) 中の 3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファネイル) プロパン酸 (0.200 g、0.395 mmol)、tert-ブチル N-[3-{8-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] オクチル} アミノ] プロピル] カルバメート (0.222 g、0.552 mmol)、及び N-ヒドロキシスクシンイミド (0.068 g、0.59 mmol) の混合物にジシクロヘキシルカルボジイミド (0.138 g、0.671 mmol) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。17 時間で、追加の N-ヒドロキシスクシンイミド (15 mg) 及びジシクロヘキシルカルボジイミド (35 mg) を添加した。5 日で反応混合物をジクロロメタンですすいでセライトのパッドを介して濾過した。濾液を濃縮し、9:1 のヘキサン/酢酸エチル (10 mL) に取り入れ、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 10~50% 酢酸エチル) を介して精製して tert-ブチル (3-(N-(8-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) オクチル)-3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファネイル) プロパンアミド) プロピル] カルバメート (0.203 g、0.228 mmol、57.8%) を透明な油として提供した。UP LC/ELSD: RT=3.61 分。MS (ES): C₅₁H₉₁N₃O₅S₂ について m/z=790.32 [(M+H)-(CH₃)₂C=CH₂-CO₂]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.24-5.42 (m, 2H), 4.42-4.67 (m, 1H), 2.91-3.48 (br. m, 10H), 2.57-2.78 (m, 3H), 2.27-2.38 (m, 2H), 0.93-2.09 (br. m, 40H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, J=6.4 Hz), 0.87 (d, 3H, J=6.5 Hz), 0.86 (d, 3H, J=6.6 Hz), 0.68 (s, 3H)。

20

30

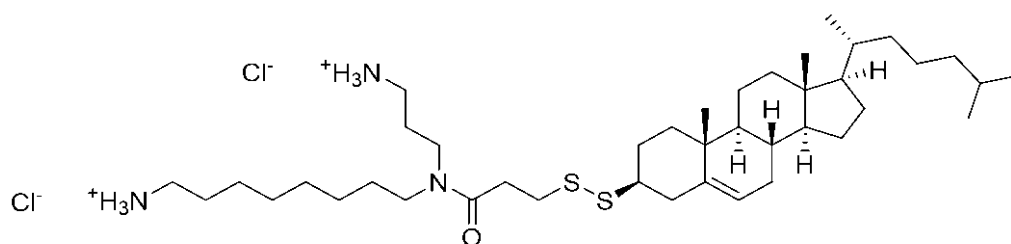
【0529】

40

工程 5: N-(8-アミノオクチル)-N-(3-アミノプロピル)-3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファネイル) プロパンアミド二塩酸塩

50

【化 3 4 8】



10

イソプロパノール（3.0 mL）中のtert-ブチル（3-（N-（8-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）オクチル）-3-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファニル）プロパンアミド）プロピル）カルバメート（0.200 g、0.225 mmol）の混合物にイソプロパノール中の5～6 NのHCl（0.32 mL）を添加した。反応混合物を40℃で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。17時間で反応混合物を室温に冷却し、次いでアセトニトリル（9 mL）を添加した。物質を濃縮し、次いで4：1のアセトニトリル／メタノール（10 mL）に取り入れた。懸濁液をメタノールですすいで濾過した。濾液を濃縮し、19：1のアセトニトリル／エタノール（10 mL）でトリチュレートし、メタノールに溶解し、濃縮してN-（8-アミノオクチル）-N-（3-アミノプロピル）-3-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファニル）プロパンアミド二塩酸塩（0.126 g、0.154 mmol、68.4%）を白色の固体として提供した。UPLC／ELSD：RT=2.28分。MS（ES）：C₄₁H₇₅N₃O₅S₂についてm/z=366.60 [(M+2H)+CH₃CN]²⁺。

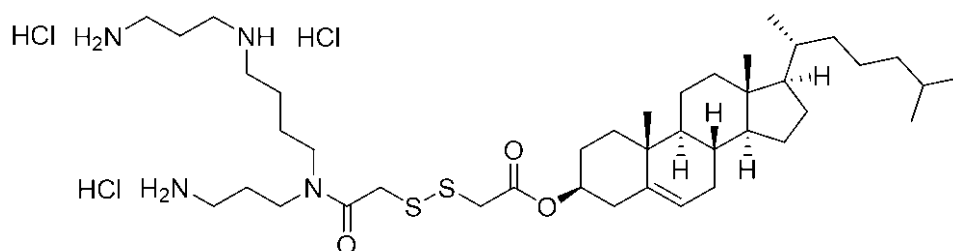
20

30

【0530】

AL. 化合物SA98（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル2-（（2-（（3-アミノプロピル）（4-（（3-アミノプロピル）アミノ）ブチル）アミノ）-2-オキソエチル）ジスルファニル）アセテート三塩酸塩

【化 3 4 9】



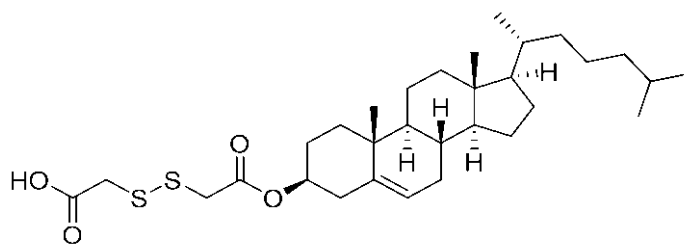
40

【0531】

工程1：2-（（2-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-

50

10



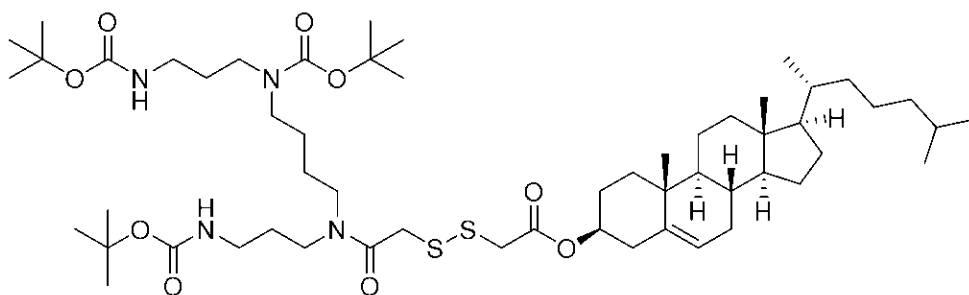
20

30

40

工程 2 : (3 S , 8 S , 9 S , 1 0 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 7 R) - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 1 7 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 1 2 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 7 - (3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) - 1 9 , 1 9 - ジメチル - 6 , 1 7 - ジオキソ - 1 8 - オキサ - 3 , 4 - ジチア - 7 , 1 2 , 1 6 - トリアザイコサノエート

【化 3 5 1】



10

窒素下で攪拌している乾燥 DCM (5 mL) 中の 2-((2-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)オキシ)-2-オキソエチル)ジスルファニール)酢酸 (0.30 g、0.55 mmol) の溶液に tert-ブチル (3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル) (4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)ブチル)カルバメート (0.41 g、0.82 mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.03 g、0.27 mmol)、及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.26 g、1.36 mmol) を添加した。反応を室温で一晩進行させた。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム (1×10 mL) 及びブライン (1×10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油を DCM に取り入れ、ヘキサン中の 0~80% 酢酸エチルのグラジエントでシリカで精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル 12-((tert-ブトキシカルボニル)-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-19, 19-ジメチル-6, 17-ジオキソ-18-オキサ-3, 4-ジチア-7, 12, 16-トリアザイコサノエートを薄黄色の油として得た (0.33 g、0.31 mmol、57.6%)。UPLC/ELSD: RT: 3.46 分。MS (ES): C₅₆H₉₈N₄O₉S₂ について m/z (MH⁺) 1036.5。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.33 (m, 2H), 4.61 (br. m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.29 (br. m, 11H), 2.28 (d, 2H, J = 6 Hz), 1.81 (br. m, 6H), 1.50 (s, 26H), 1.20 (br. m, 11H), 0.97 (s, 5H), 0.88 (d, 3H, J = 6 Hz), 0.82 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.63 (s, 3H)。

20

30

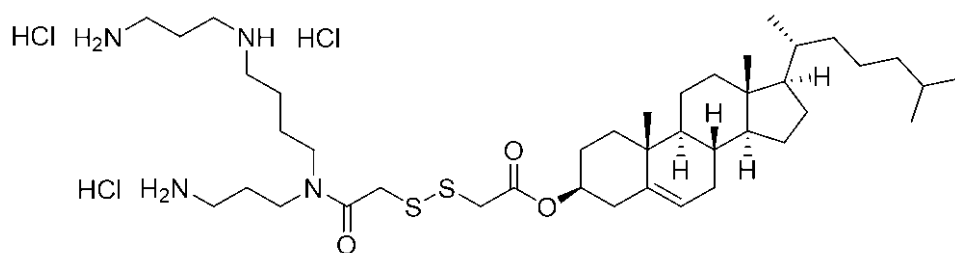
【0533】

40

工程 3: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル 2-((2-((3-アミノプロピル) (4-((3-アミノプロピル)アミノ)ブチル)アミノ)-2-オキソエチル)ジスルファニール)アセテート三塩酸塩

50

【化 3 5 2】



窒素下で攪拌しているイソプロパノール（5 mL）中の（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 12-（tert-ブトキシカルボニル）-7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）-19，19-ジメチル-6，17-ジオキソ-18-オキサ-3，4-ジチア-7，12，16-トリアザイコサノエート（0.33 g、0.31 mmol）の溶液に塩酸（イソプロパノール中に 5 N、0.63 mL、3.14 mmol）を滴下して添加した。溶液を 40℃ に加熱し、一晚進行させた。翌朝、溶液を室温に冷却し、乾燥アセトニトリル（10 mL）を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに 1 時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 2-（（2-（（3-アミノプロピル）（4-（（3-アミノプロピル）アミノ）ブチル）アミノ）-2-オキソエチル）ジスルファニール）アセテート三塩酸塩を白色の固体として得た（0.21 g、0.22 mmol、70.0 %）。UPLC / ELSD：RT = 2.00 分。MS（ES）：C₄₁H₇₇Cl₃N₄O₃S₂ について m/z（MH⁺）735.7。¹H NMR（300 MHz，MeOD）δ：ppm 5.43（m，1H），4.60（br. m，1H），3.90（m，2H），3.67（s，2H），3.53（m，5H），3.33（s，2H），3.11（m，9H），2.39（m，2H），1.98（br. m，10H），1.55（br. m，13H），1.39（m，7H），1.18（br. m，6H），1.08（s，6H），0.98（d，4H，J = 6 Hz），0.91（d，6H，J = 6 Hz），0.75（s，3H）。

【0534】

AM. 化合物 SA110：N-（8-アミノオクチル）-N-（3-アミノプロピル）-5-（（（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファニール）ペンタンアミド二塩酸塩

10

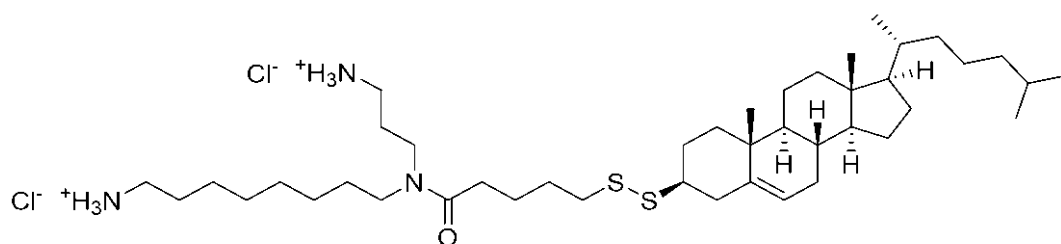
20

30

40

50

【化 3 5 3】

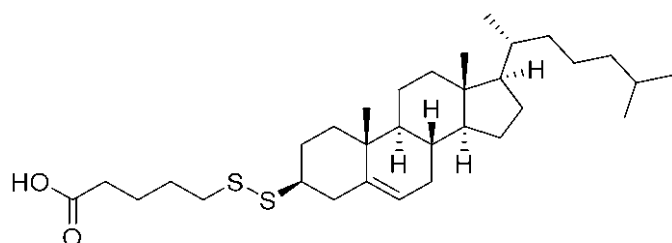


10

【 0 5 3 5 】

工程 1 : 5 - ((3 S , 8 S , 9 S , 10 R , 13 R , 14 S , 17 R) - 10 , 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファネイル) ペンタン酸

【化 3 5 4】



20

ジメチルホルムアミド（4.5 mL）中の2-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファネイル）-1-メチルピリジン-1-イウムトリフルオロメタンスルホネート（1.000 g、1.479 mmol）の攪拌混合物にジメチルホルムアミド（2.0 mL）中の5-スルファニルペンタン酸（0.208 g、1.55 mmol）を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。15時間で追加のジメチルホルムアミド（0.5 mL）中の5-スルファニルペンタン酸（60 mg）を添加した。40時間で水（20 mL）を添加し、反応混合物を室温で15分間攪拌し、次いで超音波処理した。固体を真空濾過によって収集し、水ですすいだ。固体をジクロロメタンに溶解し、疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。アセトニトリル（25 mL）を残渣に添加し、懸濁液を超音波処理した。固体を真空濾過によって収集し、低温アセトニトリルで穏やかにすすいで5-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファネイル）ペンタン酸（0.604 g、1.13 mmol、76.3%）を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT=3.47分; ¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）: δ 10.10（br. s, 1H）, 5.30-5.48（m, 1H）, 2.57-2.77（m, 3H）, 2.22-2.46（m, 4H）, 0.94-2.08（br. m, 30H）, 1.01（s, 3H）, 0.92（d, 3H, J = 6.5 Hz）, 0.87（d, 3H, J = 6.6 Hz）, 0.86（d, 3H, J = 6.6 Hz）, 0.68（s, 3H）。

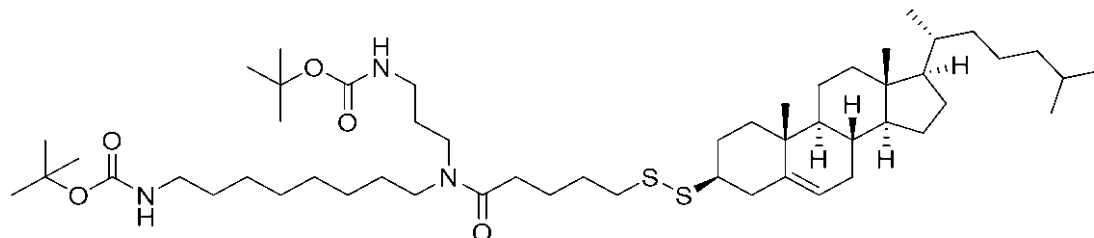
30

40

【 0 5 3 6 】

50

工程 2: *tert*-ブチル (8- (N- (3- ((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) -5- (((3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*) -10, 13-ジメチル-17- ((*R*) -6-メチルヘプタン-2-イル) -2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファネイル) ペンタンアミド) オクチル) カルバメート
【化 3 5 5】



10

ジクロロメタン (7.5 mL) 中の 5- (((3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*) -10, 13-ジメチル-17- ((*R*) -6-メチルヘプタン-2-イル) -2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファネイル) ペンタン酸 (0.250 g、0.467 mmol)、*tert*-ブチル N- [3- ({8- [(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ] オクチル} アミノ) プロピル] カルバメート (0.263 g、0.654 mmol)、及び N-ヒドロキシスクシンイミド (0.081 g、0.70 mmol) の混合物にジシクロヘキシルカルボジイミド (0.164 g、0.795 mmol) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。50 時間で N-ヒドロキシスクシンイミド (34 mg) 及びジシクロヘキシルカルボジイミド (72 mg) を添加した。92 時間でヘキサン (38 mL) を添加し、次いで反応混合物を 5:1 のヘキサン/ジクロロメタンですすいでセライトのパッドを介して濾過した。濾液を濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 10~50% 酢酸エチル) を介して精製して *tert*-ブチル (8- (N- (3- ((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) -5- (((3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*) -10, 13-ジメチル-17- ((*R*) -6-メチルヘプタン-2-イル) -2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファネイル) ペンタンアミド) オクチル) カルバメート (0.210 g、0.229 mmol、48.9%) を透明な油として提供した。UPLC/ELSD: RT = 3.53 分。MS (ES): C₅₃H₉₅N₃O₅S₂ について m/z = 919.93 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.23-5.48 (m, 2H), 4.38-4.67 (m, 1H), 2.99-3.45 (br. m, 8H), 2.56-2.76 (m, 3H), 2.22-2.41 (m, 4H), 0.93-2.08 (br. m, 44H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.87 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.68 (s, 3H)。

20

30

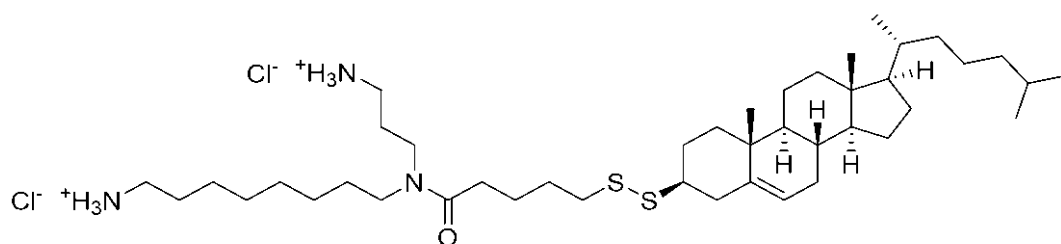
40

【0537】

工程 3: N- (8-アミノオクチル) -N- (3-アミノプロピル) -5- (((3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*) -10, 13-ジメチル-17- ((*R*) -6-メチルヘプタン-2-イル) -2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファネイル) ペンタンアミド二塩酸塩

50

【化 3 5 6】



10

イソプロパノール（3.0 mL）中の *tert*-ブチル（8-（N-（3-（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）-5-（（（3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*）-10, 13-ジメチル-17-（（*R*）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファニール）ペンタンアミド）オクチル）カルバメート（0.208 g、0.226 mmol）の混合物にイソプロパノール中の5～6 NのHCl（0.32 mL）を添加した。反応混合物を40℃で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。24時間で反応混合物をメタノール（3 mL）で希釈し、メタノールですすいで濾過した。濾液を濃縮し、次いで残渣を19：1のアセトニトリル／エタノール（2×3 mL）でトリチュレートした。残渣をメタノールに溶解し、次いで濃縮してN-（8-アミノオクチル）-N-（3-アミノプロピル）-5-（（（3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*）-10, 13-ジメチル-17-（（*R*）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファニール）ペンタンアミド二塩酸塩を白色の発泡体として提供した（0.111 g、0.140 mmol、62.0%）。UPLC／ELSD：RT=2.28分。MS（ES）：C₄₃H₇₉N₃O₂S₂についてm/z=359.81 [M+2H]²⁺。

20

【0538】

¹H NMR（300 MHz, DMSO, スペクトルで見られるように報告される）：δ 7.67–8.29（m, 8.78 H），5.25–5.43（m, 1 H），3.14–3.43（m, 7.91 H），2.58–2.86（m, 10.97 H），2.17–2.39（m, 5.35 H），0.79–2.07（br m, 84.51 H），0.61–0.70（m, 3.34 H）。

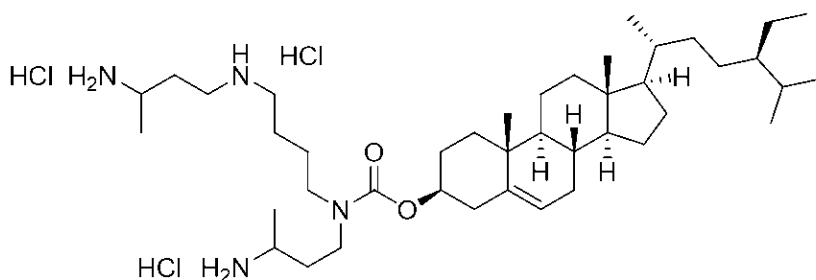
30

【0539】

AN. 化合物SA111（3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*）-17-（（2*R*, 5*R*）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ヘテロシクリル-3-イル（3-アミノブチル）（4-（（3-アミノブチル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩

40

【化 3 5 7】



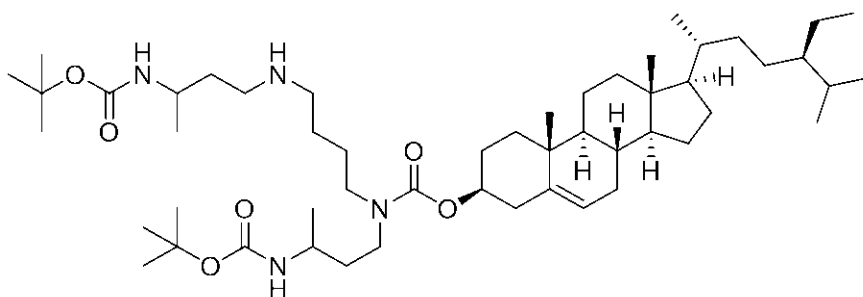
10

【0 5 4 0】

工程 1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) (4 - ((3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) アミノ) ブチル) カルバメート

【化 3 5 8】

20



30

窒素下で攪拌している乾燥トルエン (10 mL) 中のジ-tert-ブチル ((ブタン - 1, 4 - ジイルビス (アザネジル)) ビス (ブタン - 4, 2 - ジイル)) ジカルバメート (0.33 g、0.77 mmol) の溶液にトリエチルアミン (0.32 mL、2.30 mmol) を添加した。次いで、(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (4 - ニトロフェニル) カルボネート (0.44 g、0.77 mmol) を添加し、溶液を 90 °C に加熱し、一晚進行させた。翌朝、反応混合物を室温に冷却し、トルエンで希釈し、水 (3 × 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油を DCM に取り入れ、0 ~ 70 % の (70 : 25 : 5 の DCM / MeOH / 濃水性水酸化アンモニウム) のグラジエントで DCM 中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) (4 - ((3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) アミノ) ブチル) カルバメートを薄黄色の油として得た (0.41 g、0.48 mmol、62.0%)。UPLC / ELS D: RT = 2.76 分。MS (ES): C₅₂H₉₄N₄O₆ について m/z (MH⁺) 872.3。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.08 (

40

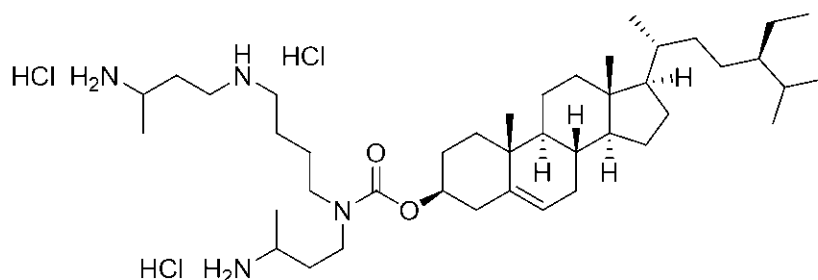
50

m, 1H), 4.67 (br. m, 1H), 4.19 (br. m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.90 (br. m, 4H), 2.29 (m, 4H), 2.05 (m, 4H), 1.69 (m, 6H), 1.35 (br. m, 14H), 1.14 (br. s, 17H), 0.99 (br. m, 6H), 0.86 (d, 9H, J = 6 Hz), 0.73 (s, 5H), 0.64 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.55 (q, 8H, J = 6 Hz), 0.38 (s, 3H)。

【0541】

工程2：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (3 - アミノブチル) (4 - (3 - アミノブチル) アミノ) ブチル) カルバメート三塩酸塩
【化359】

10



20

窒素下で攪拌しているイソプロパノール (7 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) (4 - ((3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) アミノ) ブチル) カルバメート (0.41 g、0.48 mmol) の溶液に塩酸 (イソプロパノール中に 5 N、0.95 mL、4.75 mmol) を滴下して添加した。溶液を 40 °C に加熱し、一晚進行させた。翌朝、乾燥アセトニトリル (10 mL) を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに 1 時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (3 - アミノブチル) (4 - ((3 - アミノブチル) アミノ) ブチル) カルバメート三塩酸塩を白色の固体として得た (0.30 g、0.36 mmol、74.8%)。UPLC / ELSD : RT = 1.50 分。MS (ES) : C₄₂H₈₁Cl₃N₄O₂ について m/z (MH⁺) 672.3。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ : ppm 5.41 (m, 1H), 4.48 (br. m, 1H), 3.48 (br. m, 2H), 3.33 (s, 7H), 3.17 (m, 3H), 2.39 (d, 2H, J = 3 Hz), 1.92 (br. m, 8H), 1.73 (br. m, 10H), 1.37 (br. m, 9H), 1.17 (d, 4H, J = 6 Hz), 1.07 (s, 5H), 0.98 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.86 (q, 8H, J = 6 Hz), 0.74 (s, 3H)。

30

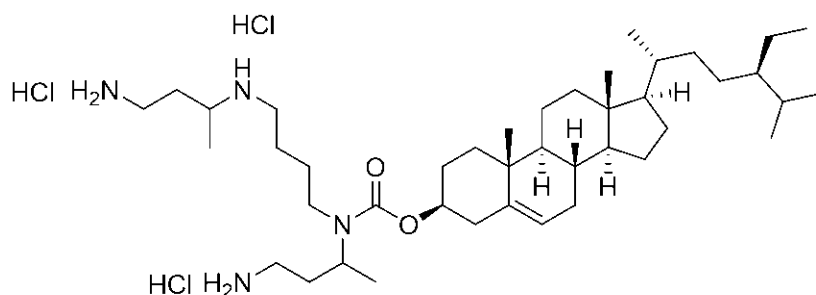
40

【0542】

AO. 化合物 SA113 : (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -

50

17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(4-アミノブタン-2-イル)(4-((4-アミノブタン-2-イル)アミノ)ブチル)カルバメート三塩酸塩
【化360】

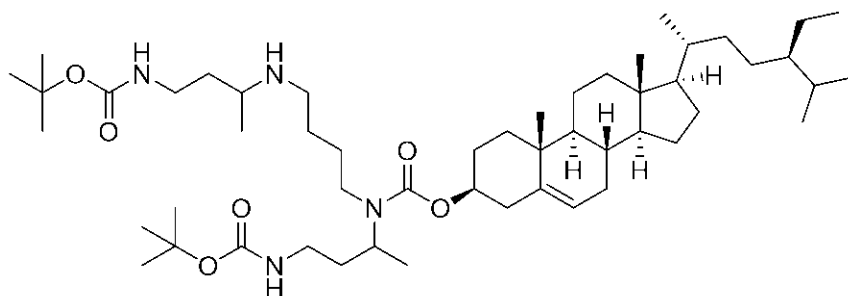


10

【0543】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン-2-イル(4-((4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン-2-イル)アミノ)ブチル)カルバメート
【化361】

20



30

窒素下で攪拌している乾燥トルエン(10 mL)中のジ-tert-ブチル((ブタン-1, 4-ジイルビス(アザネジル))ビス(ブタン-3, 1-ジイル))ジカルバメート(0.19 g、0.43 mmol)の溶液にトリエチルアミン(0.18 mL、1.31 mmol)を添加した。次いで、(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(4-ニトロフェニル)カルボネート(0.25 g、0.44 mmol)を添加した。溶液を90℃に加熱し、48時間進行させた。次いで、反応混合物を室温に冷却し、トルエンで希釈し、水(3×20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油を得た。油をDCMに取り入れ、0~80%の(70:25:5のDCM/MeOH/濃水性水酸化アンモニウム)のグラジエントでDCM中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロ

40

50

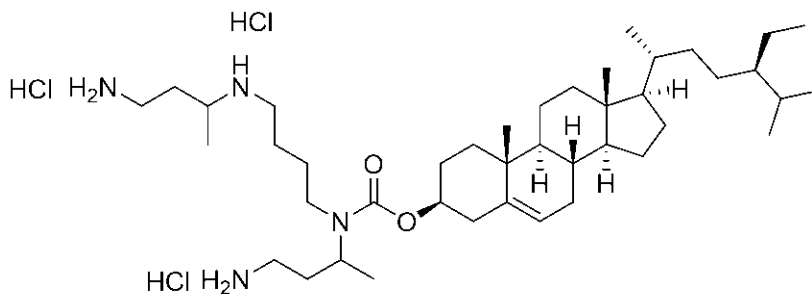
シクリル-3-イル(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン-2-イル)(4-((4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン-2-イル)アミノ)ブチル)カルバメートを薄黄色の油として得た(0.16g、0.18mmol、41.0%)。UPLC/ELSD:RT=2.50分。MS(ES):C₅₂H₉₄N₄O₆についてm/z(MH⁺)872.3。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.34(br. m, 2H), 4.48(br. m, 1H), 4.17(br. m, 1H), 3.15(br. m, 6H), 2.48(br. m, 7H), 1.95(br. m, 7H), 1.51(br. m, 15H), 1.39(s, 25H), 1.11(br. m, 15H), 1.04(d, 5H, J = 6 Hz), 0.98(s, 6H), 0.89(d, 6H, J = 6 Hz), 0.78(q, 10H, J = 6 Hz), 0.64(s, 3H)。

10

【0544】

工程2:(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(4-アミノブタン-2-イル)(4-((4-アミノブタン-2-イル)アミノ)ブチル)カルバメート三塩酸塩
【化362】

20



窒素下で攪拌しているイソプロパノール(5mL)中の(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン-2-イル)(4-((4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン-2-イル)アミノ)ブチル)カルバメート(0.16g、0.18mmol)の溶液に塩酸(イソプロパノール中に5N、0.36mL、1.80mmol)を滴下して添加した。溶液を40℃に加熱し、一晩進行させた。翌朝、乾燥アセトニトリル(10mL)を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに1時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(4-アミノブタン-2-イル)(4-((4-アミノブタン-2-イル)アミノ)ブチル)カルバメート三塩酸塩を白色の固体として得た(0.11g、0.13mmol、72.0%)。UPLC/ELSD:RT=1.69分。MS(ES):C₄₂H₈₁Cl₃N₄O₂についてm/z(MH⁺)673.2。¹H NMR(300 MHz, MeOD) δ: ppm 5.43(m, 1H), 4.47(br. m, 1H), 4.12(m, 1H), 3.43(br. m, 1H), 3.33(s, 4H), 3.24(br. m, 2H), 3.13(m, 5H), 2.91(br. m, 2H), 2.41(d, 2H, J = 3 Hz), 1.99(br. m, 10H)

30

40

50

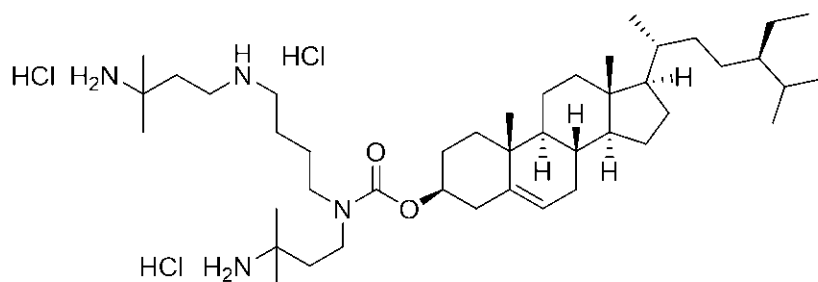
, 1.76 (br. m, 12H), 1.43 (d, 6H, J = 6 Hz), 1.31 (d, 6H, J = 6 Hz), 1.18 (br. m, 6H), 1.08 (s, 6H), 0.99 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.89 (q, 9H, J = 6 Hz), 0.75 (s, 3H)。

【0545】

AP. 化合物SA114 (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (3 - アミノ - 3 - メチルブチル) (4 - ((3 - アミノ - 3 - メチルブチル) アミノ) ブチル) カルバメート三塩酸塩

10

【化363】



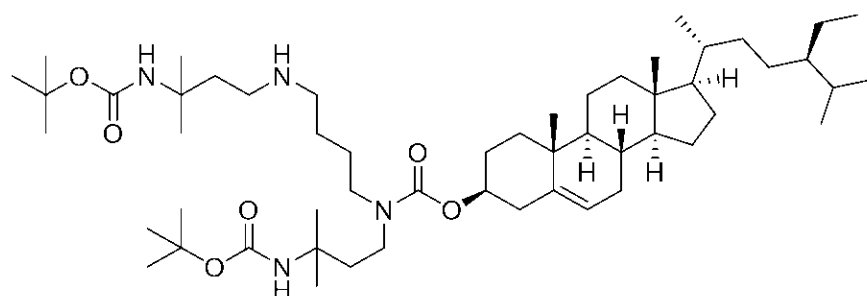
20

【0546】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブチル) (4 - ((3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブチル) アミノ) ブチル) カルバメート

【化364】

30



40

窒素下で攪拌している乾燥トルエン (10 mL) 中のジ-tert-ブチル ((ブタン - 1, 4 - ジイルビス (アザネジル)) ビス (2 - メチルブタン - 4, 2 - ジイル)) ジカルバメート (0.30 g、0.65 mmol) の溶液にトリエチルアミン (0.32 mL、2.30 mmol) を添加した。次いで、(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (4 - ニトロフェニル) カルボネート (0.38 g、0.65 mmol) を添加し、溶液を 90 °C に加熱し、一晚進行させた。翌朝、反応混合物を室温に冷却し、トルエンで希釈し、水 (3 × 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油

50

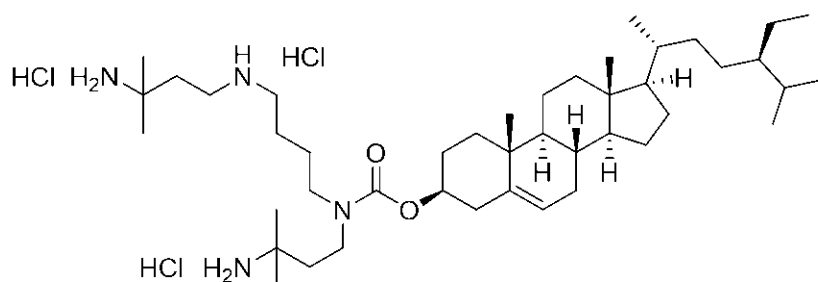
とした。油をDCMに取り入れ、0～70%の(70:25:5のDCM/MeOH/濃水性水酸化アンモニウム)のグラジエントでDCM中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–17–((2R, 5R)–5–エチル–6–メチルヘプタン–2–イル)–10, 13–ジメチル–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イル(3–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)–3–メチルブチル)(4–((3–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)–3–メチルブチル)アミノ)ブチル)カルバメートを薄黄色の油として得た(0.36g、0.40mmol、60.5%)。UPLC/ELSD:RT=2.86分。MS(ES):C₅₄H₉₈N₄O₆についてm/z(MH⁺)900.3。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.63(m, 1H), 5.09(m, 1H), 5.01(s, 1H), 4.22(br. m, 2H), 2.93(br. m, 4H), 2.40(t, 2H), 2.32(t, 2H), 2.05(br. m, 2H), 1.59(br. m, 7H), 1.26(br. m, 13H), 1.14(s, 20H), 1.02(d, 16H, J = 9 Hz), 0.84(br. m, 9H), 0.73(s, 6H), 0.65(d, 6H, J = 6 Hz), 0.56(q, 10H, J = 6 Hz), 0.39(s, 3H)。

10

【0547】

工程2:(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–17–((2R, 5R)–5–エチル–6–メチルヘプタン–2–イル)–10, 13–ジメチル–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イル(3–アミノ–3–メチルブチル)(4–((3–アミノ–3–メチルブチル)アミノ)ブチル)カルバメート三塩酸塩【化365】

20



30

窒素下で攪拌しているイソプロパノール(7mL)中の(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–17–((2R, 5R)–5–エチル–6–メチルヘプタン–2–イル)–10, 13–ジメチル–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イル(3–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)–3–メチルブチル)(4–((3–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)–3–メチルブチル)アミノ)ブチル)カルバメート(0.36g、0.40mmol)の溶液に塩酸(イソプロパノール中に5N、0.79mL、3.96mmol)を滴下して添加した。溶液を40℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、乾燥アセトニトリル(10mL)を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに1時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–17–((2R, 5R)–5–エチル–6–メチルヘプタン–2–イル)–10, 13–ジメチル–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イル(3–アミノ–3–メチルブチル)(4–((3–アミノ–3–メチルブチル

40

50

）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩を白色の固体として得た（0.24 g、0.27 mmol、69.3%）。UPLC／ELSD：RT=1.50分。MS（ES）：C₄₄H₈₅Cl₃N₄O₂についてm/z（MH⁺）700.3。¹H NMR（300 MHz，MeOD）δ：ppm 5.42（m，1H），4.44（br. m，1H），3.94（m，1H），3.48（br. m，2H），3.33（br. m，8H），3.15（m，4H），2.40（d，2H，J = 3 Hz），2.12（br. m，10H），1.74（br. m，12H），1.42（d，16H，J = 6 Hz），1.18（d，11H，J = 6 Hz），1.08（s，6H），0.98（d，5H，J = 6 Hz），0.87（q，9H，J = 6 Hz），0.75（s，3H）。

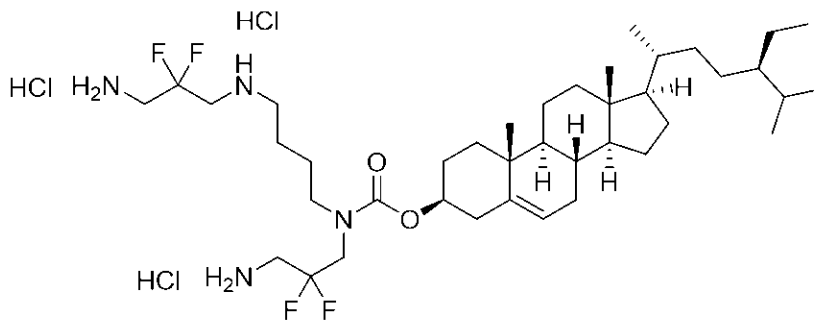
10

【0548】

AQ. 化合物SA116：（3S，8S，9S，10R，13R，14S，17R）-17-（（2R，5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10，13-ジメチル-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（3-アミノ-2，2-ジフルオロプロピル）（4-（（3-アミノ-2，2-ジフルオロプロピル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩

【化366】

20



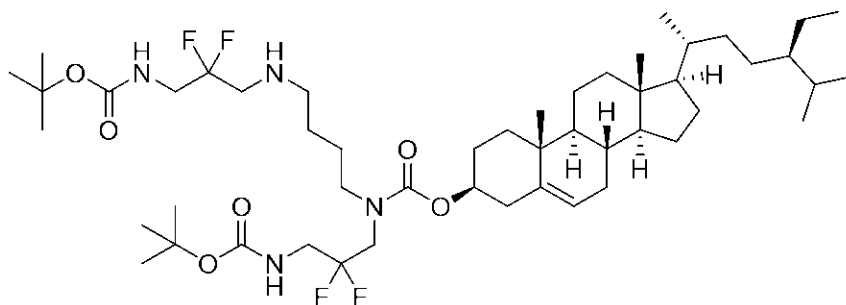
【0549】

30

工程1：（3S，8S，9S，10R，13R，14S，17R）-17-（（2R，5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10，13-ジメチル-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2，2-ジフルオロプロピル）（4-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2，2-ジフルオロプロピル）アミノ）ブチル）カルバメート

【化367】

40



窒素下で攪拌している乾燥トルエン（10 mL）中のジ-tert-ブチル（（ブタン

50

-1, 4-ジイルビス(アザネジル))ビス(2, 2-ジフルオロプロパン-3, 1-ジイル))ジカルバメート(0.37 g、0.78 mmol)の溶液にトリエチルアミン(0.33 mL、2.33 mmol)を添加した。次いで、(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(4-ニトロフェニル)カルボネート(0.45 g、0.78 mmol)を添加した。溶液を90℃に加熱し、48時間進行させた。次いで、反応混合物を室温に冷却し、トルエンで希釈し、水(3×20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0~80%の(70:25:5のDCM/MeOH/濃水性水酸化アンモニウム)のグラジエントでDCM中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2, 2-ジフルオロプロピル)(4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2, 2-ジフルオロプロピル)アミノ)ブチル)カルバメートを薄黄色の油として得た(0.05 g、0.06 mmol、7.3%)。UPLC/ELSD: RT = 2.77分。MS(ES): C₅₀H₈₆F₄N₄O₆についてm/z (MH⁺) 916.3。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.61 (br. m, 1H), 5.41 (br. m, 1H), 5.00 (br. m, 1H), 4.55 (br. m, 1H), 3.65 (br. m, 4H), 3.33 (br. m, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.69 (t, 1H), 2.36 (br. m, 2H), 1.87 (br. m, 4H), 1.59 (br. m, 7H), 1.46 (s, 17H), 1.14 (br. m, 14H), 1.04 (s, 5H), 0.95 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.86 (q, 8H, J = 6 Hz), 0.70 (s, 3H)。

10

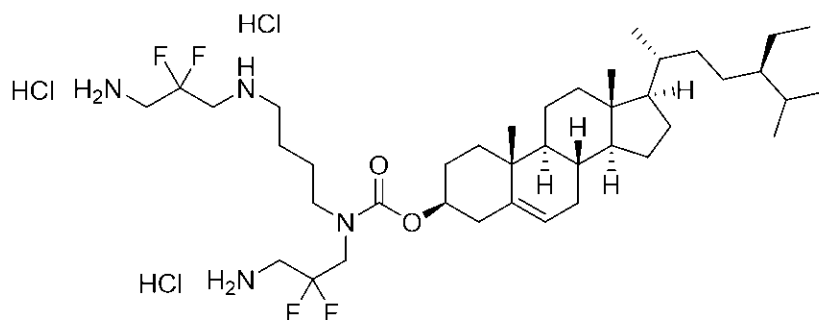
20

【0550】

工程2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-アミノ-2, 2-ジフルオロプロピル)(4-((3-アミノ-2, 2-ジフルオロプロピル)アミノ)ブチル)カルバメート三塩酸塩

30

【化368】



40

窒素下で攪拌しているイソプロパノール(5 mL)中の(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 1

50

3, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2,2-ジフルオロプロピル) (4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2,2-ジフルオロプロピル)アミノ)ブチル)カルバメート (0.05 g、0.06 mmol) の溶液に塩酸 (イソプロパノール中に 5 N、0.11 mL、0.57 mmol) を滴下して添加した。溶液を 40℃ に加熱し、一晚進行させた。翌朝、乾燥アセトニトリル (10 mL) を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに 1 時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) -17-((2 R, 5 R) -5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) -10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-アミノ-2,2-ジフルオロプロピル) (4-((3-アミノ-2,2-ジフルオロプロピル)アミノ)ブチル)カルバメート三塩酸塩を白色の固体として得た (0.04 g、0.04 mmol、77.1%)。UPLC/ELSD: RT=1.63 分。MS (ES): $C_{40}H_{73}Cl_3F_4N_4O_2$ について m/z (MH^+) 716.1。 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ : ppm 5.32 (m, 1H), 4.38 (br. m, 1H), 3.81 (br. m, 6H), 3.33 (br. m, 4H), 3.22 (s, 5H), 3.08 (br. m, 2H), 2.28 (d, 2H, $J = 3$ Hz), 1.93 (br. m, 5H), 1.54 (br. m, 9H), 1.26 (br. m, 6H), 1.06 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 0.97 (s, 5H), 0.87 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.77 (q, 7H, $J = 6$ Hz), 0.63 (s, 3H)。

10

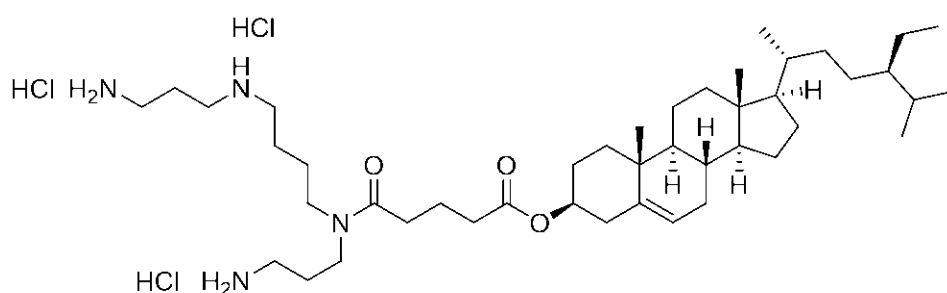
20

【0551】

AR. 化合物 SA117: (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) -17-((2 R, 5 R) -5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) -10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 5-((3-アミノプロピル) (4-((3-アミノプロピル)アミノ)ブチル)アミノ) -5-オキソペンタノエート三塩酸塩

【化369】

30



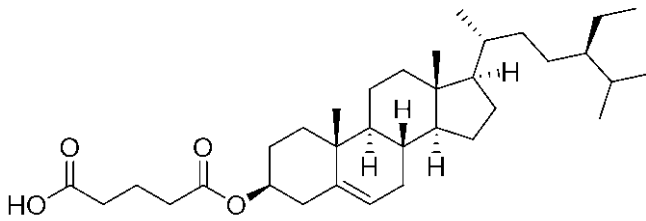
40

【0552】

工程1: 5-((3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) -17-((2 R, 5 R) -5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) -10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) オキシ) -5-オキソペンタン酸

50

【化 3 7 0】

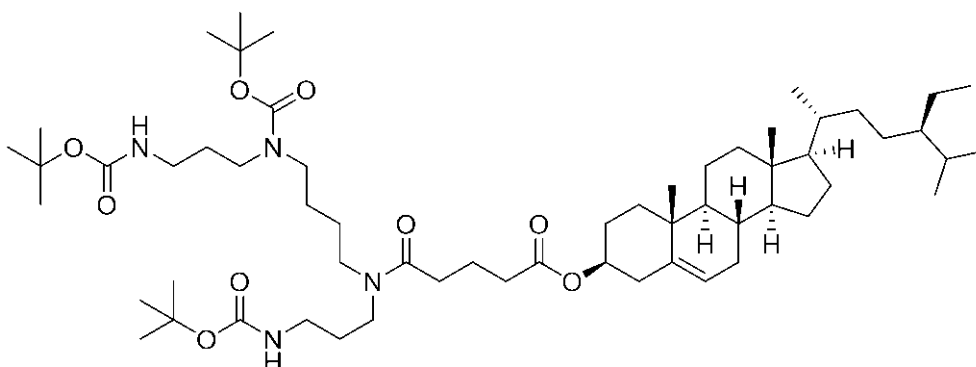


窒素下で攪拌しているアセトン（30 mL）中のシトステロール（2.50 g、5.71 mmol）の溶液に無水グルタル酸（1.17 g、10.28 mmol）及びトリエチルアミン（1.43 mL、10.28 mmol）を添加した。反応混合物を56℃で還流し、白色のスラリーから無色の透明な溶液に変わり、還流下で3日間進行させた。次いで溶液を室温に冷却し、真空下で濃縮し、150 mLのジクロロメタンに取り入れた。次いでこれを0.5 MのHCl（1×100 mL）、飽和水性塩化アンモニウム（1×100 mL）、及び水（1×100 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して白色の固体を得た。固体をジクロロメタンに取り入れ、ヘキサン中の0～80%酢酸エチルのグラジエントでシリカで精製して5-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-17-（（2R, 5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル）オキシ）-5-オキソペンタン酸を白色の固体として得た（2.33 g、4.40 mmol、77.1%）。UPLC/ELSD: RT: 3.30分。MS (ES): C₃₄H₅₆O₄についてm/z (MH⁺) 529.8。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.38 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.31 (br. m, 3H), 2.07 (br. m, 3H), 1.98 (br. m, 3H), 1.50 (br. m, 7H), 1.26 (br. m, 12H), 1.03 (s, 5H), 0.93 (d, 6H, J = 6 Hz), 0.85 (q, 10H, J = 6 Hz), 0.70 (s, 3H)。

【0553】

工程2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル 9-(tert-ブトキシカルボニル)-14-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-2, 2-ジメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザノナデカン-19-オエト

【化 3 7 1】

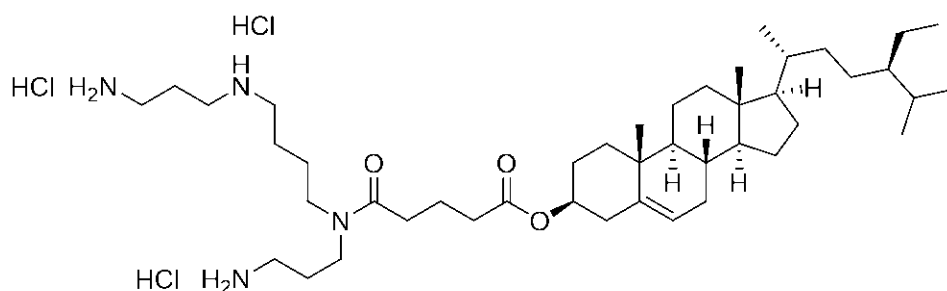


窒素下で攪拌している乾燥DCM (25 mL) 中の5-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)オキシ)-5-オキソペンタン酸 (1.50 g、2.81 mmol) の溶液にtert-ブチル(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)(4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)ブチル)カルバメート (1.41 g、2.81 mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.04 g、0.28 mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.09 g、5.62 mmol) を添加した。得られた溶液を0℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン (1.49 mL、8.42 mmol) を滴下して添加した。混合物を室温に徐々に温め、48時間進行させた。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム (1×20 mL) 及びブライン (1×20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0～80%の(70:25:5のDCM/MeOH/NH₄OH)のグラジエントでDCM中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル9-((tert-ブトキシカルボニル)-14-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-2, 2-ジメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザノナデカン-19-オエトを薄黄色の油として得た (0.41 g、0.40 mmol、14.3%)。UPLC/ELSD: RT: 3.29分。MS (ES): C₄₉H₁₀₄N₄O₉についてm/z (MH⁺) 1014.5。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.41 (m, 2H), 4.52 (br. m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.16 (br. m, 13H), 2.29 (br. m, 7H), 1.75 (br. m, 21H), 1.35 (d, 33H, J = 6 Hz), 1.09 (br. m, 12H), 0.93 (s, 7H), 0.85 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.76 (q, 9H, J = 6 Hz), 0.59 (s, 3H)。

【0554】

工程3: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((3-アミノプロピル)(4-((3-アミノプロピル)アミノ)ブチル)アミノ)-5-オキソペンタノエート三塩酸塩

【化372】



窒素下で攪拌しているイソプロパノール (5 mL) 中の(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン

-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル9-(tert-ブトキシカルボニル)-14-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-2, 2-ジメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザノナデカン-19-オエート (0.41 g、0.40 mmol) の溶液に塩酸 (イソプロパノール中に5 N、0.80 mL、4.01 mmol) を滴下して添加した。溶液を40℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、乾燥アセトニトリル (15 mL) を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに1時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R)-17-((2 R, 5 R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル5-((3-アミノプロピル)(4-((3-アミノプロピル)アミノ)ブチル)アミノ)-5-オキソペンタノエート三塩酸塩を白色の固体として得た (0.24 g、0.27 mmol、66.1%)。UPLC/ELSD: RT=1.64分。MS (ES): C₄₄H₈₃Cl₃N₄O₃についてm/z (MH⁺) 714.3。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ: ppm 5.40 (m, 1H), 4.56 (br. m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.52 (br. m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.15 (br. m, 6H), 2.42 (br. m, 5H), 1.91 (br. m, 10H), 1.54 (br. m, 7H), 1.32 (br. m, 7H), 1.17 (d, 4H, J = 6 Hz), 1.06 (s, 4H), 0.97 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.88 (q, 7H, J = 6 Hz), 0.74 (s, 3H)。

10

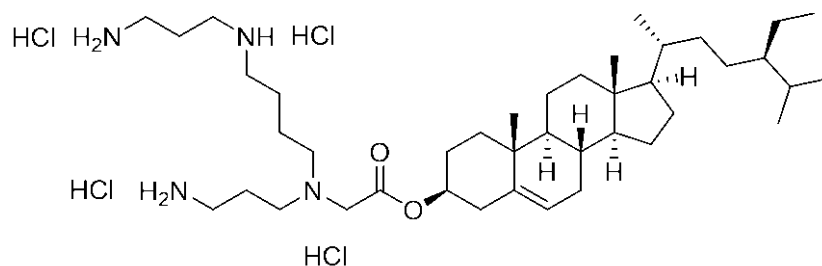
20

【0555】

AS. 化合物SA119: (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R)-17-((2 R, 5 R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イルN-(3-アミノプロピル)-N-(4-((3-アミノプロピル)アミノ)ブチル)グリシネート四塩酸塩

30

【化373】



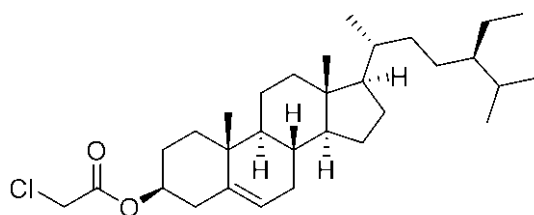
40

【0556】

工程1: (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R)-17-((2 R, 5 R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル2-クロロアセテート

50

【化 3 7 4】



乾燥ジクロロエタン（22.84 mL）中のシトステロール（2.00 g、2.57 mmol）の溶液にDBU（2.05 mL、13.70 mmol）を添加した。反応を0℃に冷却し、5 mLのジクロロエタン中の塩化クロロアセチル（0.73 mL、9.13 mmol）の溶液を反応混合物に滴下して添加し、透明な無色の溶液から濁った暗茶色の混合物への変化を引き起こした。混合物を室温に徐々に温め、一晚攪拌した。翌朝、TLCは、不完全な反応進行を示唆したので、混合物を再度0℃に冷却し、追加の0.50 mLのDBU及び0.20 mLの塩化クロロアセチルを添加した。混合物を室温に温め、反応は、2時間後にTLCによって完全であった。混合物を0℃に再度冷却し、30 mLの水を添加した。室温に温めることにより、水性層を分離させ、DCM（3×30 mL）で洗浄し、すべての有機層を組み合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して茶色の油を得た。油をDCMに取り入れ、0～20% EtOAcのグラジエントでヘキサン中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-17-（（2R, 5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル2-クロロアセテートを白色の固体として得た（1.40 g、2.84 mmol、62.2%）。UPLC/ELSD: RT: 3.49分。MS (ES): C₃₁H₅₁ClO₂についてm/z (MH⁺) 492.2。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.41 (m, 1H), 4.70 (br. m, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.40 (d, 2H, J = 6 Hz), 1.93 (br. m, 5H), 1.52 (br. m, 7H), 1.20 (br. m, 11H), 1.05 (s, 6H), 0.96 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.85 (q, 9H, J = 6 Hz), 0.70 (s, 3H)。

【0557】

工程2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-（（2R, 5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル9-（tert-ブトキシカルボニル）-14-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）-2, 2-ジメチル-4-オキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザヘキサデカン-16-オエート

10

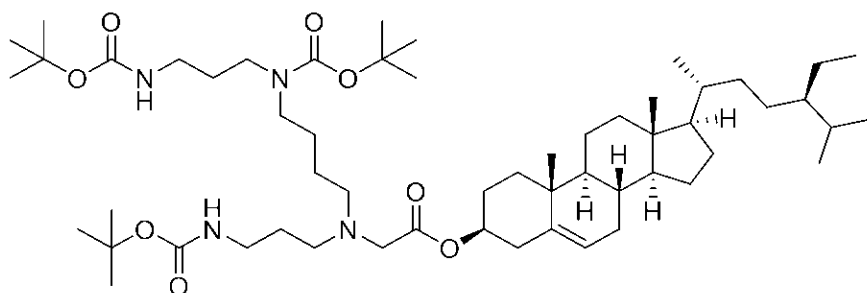
20

30

40

50

【化 3 7 5】



10

(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 2 - クロロアセテート (0.51g、1.04mmol) 及び tert - ブチル (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) (4 - ((3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) アミノ) ブチル) カルバメート (0.71g、1.41mmol) の両方をバイアル中で組み合わせ、真空及び窒素の3サイクルでパージした。次いで、それらを乾燥 THF (10.42mL) に取り入れ、トリエチルアミン (0.29mL、2.09mmol) を添加した。窒素下で攪拌している混合物を 65℃ に加熱し、48時間攪拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (30mL) 及び飽和水性重炭酸ナトリウム (30mL) で希釈した。水性層を分離し、EtOAc (3×30mL) で抽出した。すべての有機層を組み合わせ、ブライン (1×20mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色の油とした。油を DCM に取り入れ、0～70% EtOAc のグラジエントでヘキサン中でシリカで精製した。生成物含有画分を組み合わせ、濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 9 - (tert - ブトキシカルボニル) - 14 - (3 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル - 2, 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 3 - オキサ - 5, 9, 14 - トリアザヘキサデカン - 16 - オエートを薄黄色の油として得た (0.47g、0.49mmol、46.8%)。UPLC/ELSD: RT: 2.90分。MS (ES): C₅₆H₁₀₀N₄O₈ について m/z (MH⁺) 958.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.39 (m, 1H), 4.64 (br. m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.26 (br. m, 9H), 2.60 (m, 4H), 2.35 (d, 2H, J = 6 Hz), 2.05 (br. m, 6H), 1.65 (br. m, 8H), 1.47 (br. s, 30H), 1.20 (br. m, 11H), 1.03 (s, 5H), 0.95 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.86 (q, 8H, J = 6 Hz), 0.69 (s, 3H)。

20

30

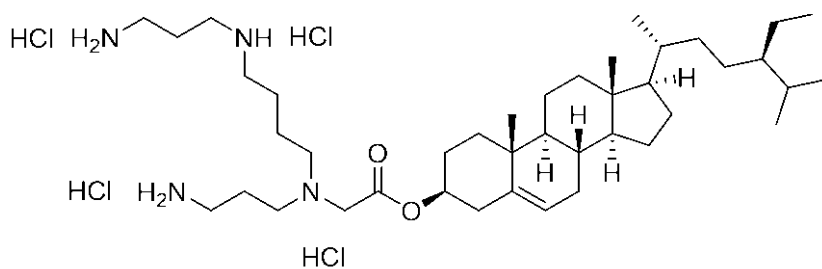
40

【0558】

工程 3: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル N - (3 - アミノプロピル) - N - (4 - ((3 - アミノプロピル) アミノ) ブチル) グリシネート四塩酸塩

50

【化 3 7 6】



10

窒素下で攪拌しているイソプロパノール（7 mL）中の（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-17-（（2 R，5 R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10，13-ジメチル-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 9-（tert-ブトキシカルボニル）-14-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）-2，2-ジメチル-4-オキソ-3-オキサ-5，9，14-トリアザヘキサデカン-16-オエート（0.47 g、0.49 mmol）の溶液に塩酸（イソプロパノール中に5 N、1.17 mL、5.85 mmol）を滴下して添加した。溶液を40℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、溶液を室温に冷却し、乾燥アセトニトリル（15 mL）を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに1時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-17-（（2 R，5 R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10，13-ジメチル-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル N-（3-アミノプロピル）-N-（4-（（3-アミノプロピル）アミノ）ブチル）グリシネート四塩酸塩を白色の固体として得た（0.36 g、0.41 mmol、83.5%）。UPLC/ELSD：RT=1.71分。MS（ES）：C₄₁H₈₀Cl₄N₄O₂についてm/z（MH⁺）658.1。¹H NMR（300 MHz，MeOD）δ：ppm 5.42（m，1H），4.73（br. m，2H），4.30（br. m，2H），3.93（m，1H），3.32（br. m，6H），3.10（br. m，8H），2.43（br. s，2H），2.17（br. m，4H），2.03（br. m，10H），1.53（br. m，8H），1.31（br. m，9H），1.15（d，6H，J=6 Hz），1.05（s，6H），0.95（d，5H，J=6 Hz），0.86（q，9H，J=6 Hz），0.72（s，3H）。

20

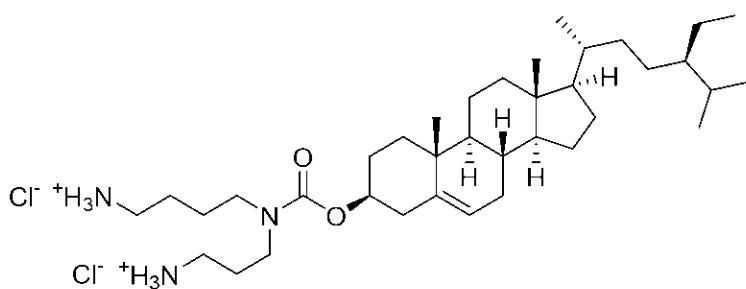
30

【0559】

AT. 化合物 SA120：（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-17-（（2 R，5 R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10，13-ジメチル-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル（4-アミノブチル）（3-アミノプロピル）カルバメート二塩酸塩

40

【化 3 7 7】



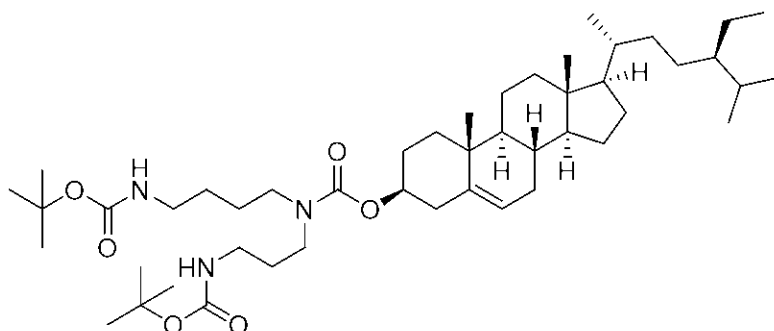
10

【0 5 6 0】

工程 1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) カルバメート

【化 3 7 8】

20



30

β - シトステロール 4 - ニトロフェニルカルボネート (0.200 g、0.345 mmol)、tert - ブチル N - [3 - ({4 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ブチル} アミノ) プロピル] カルバメート (0.155 g、0.448 mmol)、及びトリエチルアミン (0.15 mL、1.1 mmol) をトルエン (3.5 mL) 中で組み合わせた。反応混合物を 90 °C で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。21 時間で反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン (20 mL) で希釈し、5 % 水性 NaHCO₃ 溶液 (3 × 10 mL) で洗浄した。有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 10 ~ 50 % 酢酸エチル) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) カルバメート (0.210 g、0.267 mmol、77.4 %) を白色の発泡体として提供した。UPLC / ELSD: RT = 3.37 分。MS (ES): C₄₇H₈₃N₃O₆ について m/z = 787.67 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.10 - 5.44 (m, 2H), 4.42 - 4.89 (m, 2H), 3.01 - 3.40 (br. m, 8H), 2.22 - 2.42 (m, 2H), 1.76 - 2.09 (m, 5H), 0.88 - 1.75 (br. m, 28H), 1.44 (s, 18H), 1.02 (s, 3H),

40

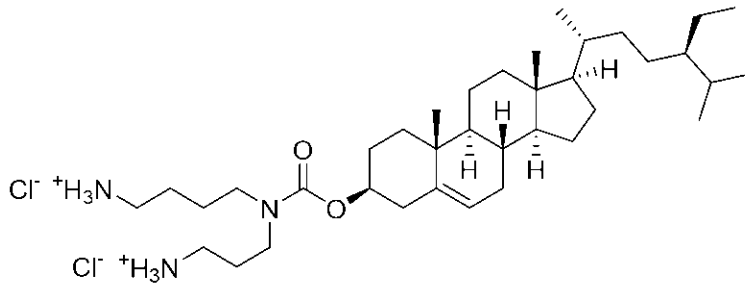
50

0.92 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.78–0.88 (m, 9H), 0.68 (s, 3H)。

【0561】

工程2：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–17–((2R, 5R)–5–エチル–6–メチルヘプタン–2–イル)–10, 13–ジメチル–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] ヘテロシクリル–3–イル (4–アミノブチル) (3–アミノプロピル) カルバメート二塩酸塩

【化379】



イソプロパノール (3.0 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–17–((2R, 5R)–5–エチル–6–メチルヘプタン–2–イル)–10, 13–ジメチル–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] ヘテロシクリル–3–イル (4–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル) (3–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル) カルバメート (0.203 g、0.258 mmol) の溶液にイソプロパノール中の5～6 NのHCl (0.37 mL) を添加した。反応混合物を40℃で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。24時間でアセトニトリル (9 mL) を添加し、反応混合物を5分間攪拌した。この後固体を3：1のアセトニトリル／イソプロパノールですすいで真空濾過によって収集して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–17–((2R, 5R)–5–エチル–6–メチルヘプタン–2–イル)–10, 13–ジメチル–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] ヘテロシクリル–3–イル (4–アミノブチル) (3–アミノプロピル) カルバメート二塩酸塩 (0.151 g、0.218 mmol、84.4%) を白色の固体として提供した。UPLC／ELSD：RT=1.93分。MS (ES)：C₃₇H₆₇N₃O₂ について m/z = 586.67 [M+H]⁺；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD)：δ 5.38–5.47 (m, 1H), 4.39–4.55 (m, 1H), 3.28–3.46 (m, 4H), 2.91–3.06 (m, 4H), 2.31–2.47 (m, 2H), 1.83–2.14 (m, 7H), 0.93–1.79 (br. m, 26H), 1.08 (s, 3H), 0.98 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.82–0.93 (m, 9H), 0.75 (s, 3H)。

【0562】

AU. 化合物SA118：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–17–((2R, 5R)–5–エチル–6–メチルヘプタン–2–イル)–10, 13–ジメチル–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] ヘテロシクリル–3–イル N–(3–アミノプロピル)–N–(4–((3–アミノプロピル)アミノ)ブチル) アラニネート四塩酸塩

10

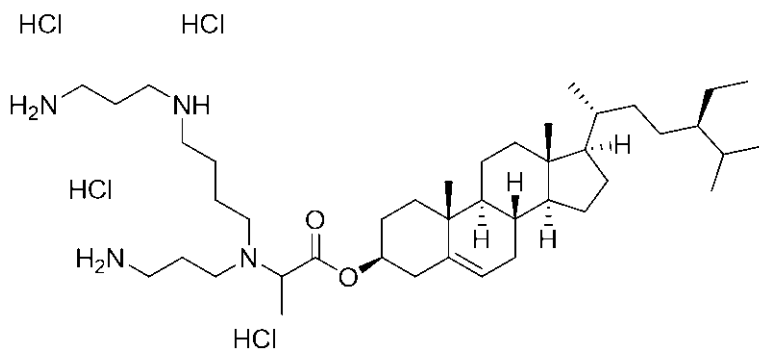
20

30

40

50

【化 3 8 0】



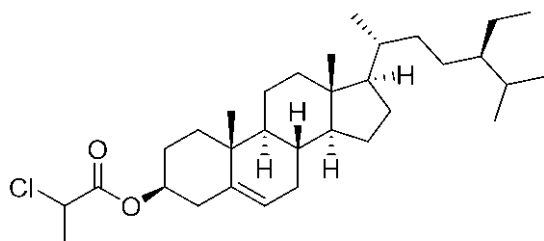
10

【0 5 6 3】

工程 1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 2 - クロロプロパノエート

【化 3 8 1】

20



窒素下で攪拌している乾燥 DCM (15 mL) 中の β -シトステロール (1.25 g、2.85 mmol) の溶液に 1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデス-7-エン (1.28 mL、8.56 mmol) を添加した。反応物を 0℃ に冷却し、5 mL の乾燥 DCM 中の 2 - 塩化クロロプロパノイル (0.55 mL、5.71 mmol) の溶液を 20 分にわたって滴下して添加し、溶液を透明な無色の混合物から濁った暗茶色の混合物に変化させた。反応混合物を室温に徐々に温め、一晚進行させた。翌朝、反応は、薄層クロマトグラフィー (7:3 のヘキサン/酢酸エチル、PMA 染色) により不完全であるようであったので、反応混合物を再度 0℃ に冷却し、追加の 0.50 mL の 1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデス-7-エンを添加した。反応物を室温に温めた。1 時間後、反応は、TLC によって完了しているようであった。反応混合物を 0℃ に冷却し、20 mL の水でクエンチした。混合物が室温に温まった後、層を分離し、水性層を DCM (3 × 30 mL) で抽出した。すべての有機層を組み合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して暗茶色の油とした。油を取り入れ、0 ~ 20% 酢酸エチルのグラジエントでヘキサン中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 2 - クロロプロパノエートを白色の固体として得た (1.12 g、2.22 mmol、77.7%)。UPLC/ELSD: RT = 3.39 分。MS (ES): $C_{32}H_{53}ClO_2$ について m/z (MH⁺) 506.2。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : ppm 5.44 (m, 1H), 4.48 (br. m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.33 (br. m, 5H), 3.1

30

40

50

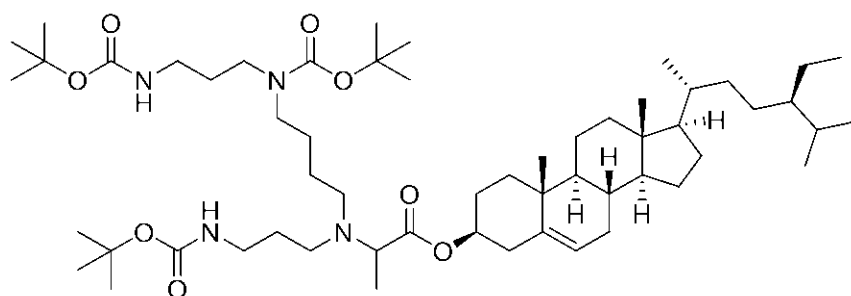
1 (br. m, 8H), 2.45 (br. m, 7H), 1.99 (br. m, 7H), 1.68 (br. m, 11H), 1.37 (br. m, 9H), 1.15 (d, 8H, $J = 6$ Hz), 1.08 (s, 6H), 0.95 (d, 5H, $J = 6$ Hz), 0.86 (q, 9H), 0.74 (s, 3H)。

【0564】

工程2：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 9 - (tert - ブトキシカルボニル) - 14 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) - 2, 2, 15 - トリメチル - 4 - オキソ - 3 - オキサ - 5, 9, 14 - トリアザヘキサデカン - 16 - オエート

10

【化382】



20

窒素下で攪拌している乾燥THF (22 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 2 - クロロプロパノエート (1.12 g、2.22 mmol) 及び tert - ブチル N - {3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル} - N - [4 - ({3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル} アミノ) ブチル] カルバメート (1.34 g、2.66 mmol) の溶液にトリエチルアミン (0.62 mL、4.43 mmol) を添加した。混合物を 65 °C に加熱し、1 週間進行させ、この間に、LCMS によってモニタリングしたときに極めて少量の生成物が形成された。1 週間後、混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0 ~ 50 % 酢酸エチルのグラジエントでヘキサン中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 9 - (tert - ブトキシカルボニル) - 14 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) - 2, 2, 15 - トリメチル - 4 - オキソ - 3 - オキサ - 5, 9, 14 - トリアザヘキサデカン - 16 - オエートを薄黄色の油として得た (0.09 g、0.10 mmol、4.4%)。UPLC / ELSD : RT = 2.79 分。MS (ES) : C₅₇H₁₀₂N₄O₈ について m/z (MH⁺) 972.5。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : ppm 5.31 (m, 1H), 4.54 (br. m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.07 (br. m, 7H), 2.52 (br. m, 4H), 2.23 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 1.77 (br. m, 6H), 1.54 (br. m, 9H), 1.36 (d, 30H, $J = 9$ Hz), 1.17 (br. m, 14H), 0.95 (s, 5H), 0.86 (d, 5H, $J = 6$ Hz), 0.75 (q, 8H), 0.61 (s, 3H)。

30

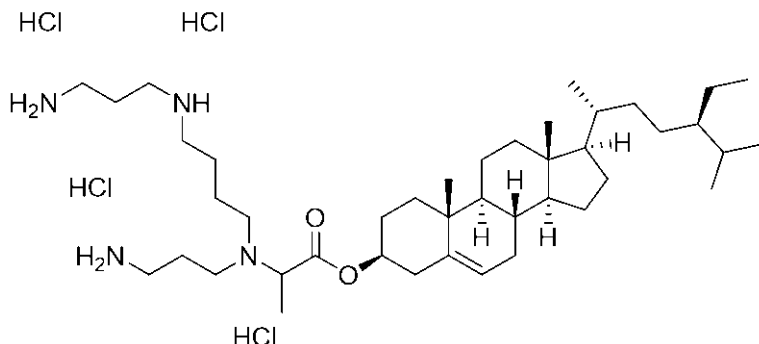
40

50

【0565】

工程3：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル N - (3 - アミノプロピル) - N - (4 - ((3 - アミノプロピル) アミノ) ブチル) アラニネート四塩酸塩

【化383】



10

窒素下で攪拌しているイソプロパノール (5 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 9 - (tert - ブトキシカルボニル) - 14 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) - 2, 2, 15 - トリメチル - 4 - オキソ - 3 - オキサ - 5, 9, 14 - トリアザヘキサデカン - 16 - オエト (0.09 g、0.10 mmol) の溶液に塩酸 (イソプロパノール中に 5 N、0.19 mL、0.97 mmol) を滴下して添加した。溶液を 40℃ に加熱し、一晚進行させた。翌朝、混合物を室温に冷却し、乾燥アセトニトリル (20 mL) を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに 1 時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル N - (3 - アミノプロピル) - N - (4 - ((3 - アミノプロピル) アミノ) ブチル) アラニネート四塩酸塩を白色の固体として得た (0.07 g、0.07 mmol、76.9%)。UPLC/ELSD: RT = 1.61 分。MS (ES): C₄₂H₈₂Cl₄N₄O₂ について m/z (MH⁺) 672.2。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ: ppm 5.44 (m, 1H), 4.48 (br. m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.32 (s, 5H), 3.11 (br. m, 8H), 2.27 (br. m, 7H), 1.99 (br. m, 7H), 1.68 (br. m, 11H), 1.37 (br. m, 9H), 1.15 (d, 8H, J = 6 Hz), 1.08 (s, 6H), 0.95 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.86 (q, 9H), 0.74 (s, 3H)。

20

30

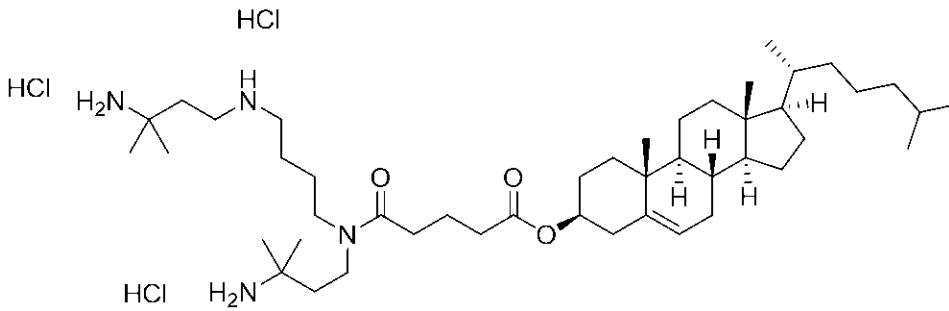
40

【0566】

AV. 化合物 SA121: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 5 - ((3 - アミノ - 3 - メチルブチル) (4 - ((3 - アミノ - 3 - メチルブチル) アミノ) ブチル) アミノ) - 5 - オキ

50

ソペンタノエート三塩酸塩
【化 3 8 4】



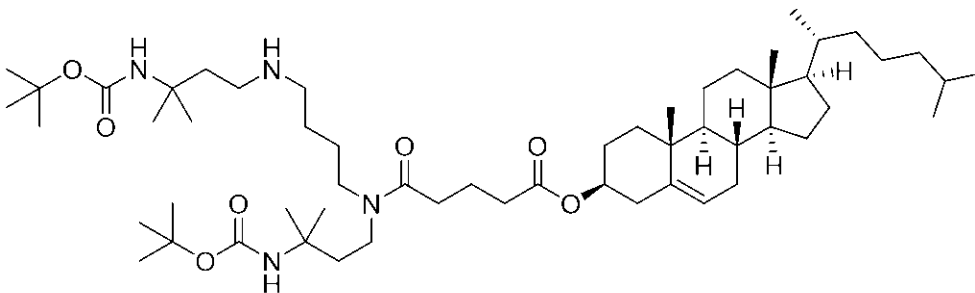
10

【0 5 6 7】

工程 1：(3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 14 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブチル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 4, 15 - ジオキソ - 3 - オキサ - 5, 9, 14 - トリアザノナデカン - 19 - オエート

20

【化 3 8 5】



30

窒素下で攪拌している乾燥 DCM (10 mL) 中の 5 - { [(1 R, 3 a S, 3 b S, 7 S, 9 a R, 9 b S, 11 a R) - 9 a, 11 a - ジメチル - 1 - [(2 R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル] - 1 H, 2 H, 3 H, 3 a H, 3 b H, 4 H, 6 H, 7 H, 8 H, 9 H, 9 b H, 10 H, 11 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 7 - イル] オキシ} - 5 - オキソペンタン酸 (0.23 g, 0.45 mmol) の溶液に tert - ブチル N - (4 - { [4 - ({3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブチル} アミノ) ブチル] アミノ} - 2 - メチルブタン - 2 - イル) カルバメート (0.23 g, 0.49 mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.01 g, 0.09 mmol)、及び 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.17 g, 0.89 mmol) を添加した。得られた溶液を 0 °C に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン (0.24 mL, 1.34 mmol) を滴下して添加した。混合物を室温に徐々に温め、一晚進行させた。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム (1 × 20 mL) 及びブライン (1 × 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油を DCM に取り入れ、0 ~ 80 % の (70 : 25 : 5 の DCM / MeOH / NH₄OH) のグラジエントで DCM 中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 14 - (3 - ((tert -

40

50

tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3-メチルブチル) - 2, 2, 6, 6-テトラメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザノナデカン-19-オエートを薄黄色の油として得た (0.09 g、0.09 mmol、20.2%)。UPLC/ELSD: RT: 2.74 分。MS (ES): $C_{56}H_{100}N_4O_7$ について m/z (MH^+) 942.4。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 5.30 (m, 1H), 4.52 (br. m, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.93 (s, 1H), 2.61 (t, 2H), 2.54 (t, 2H), 2.29 (br. m, 6H), 1.87 (br. m, 10H), 1.62 (m, 3H), 1.49 (m, 6H), 1.36 (d, 24H, $J = 3$ Hz), 1.23 (br. m, 17H), 1.06 (br. m, 7H), 0.94 (s, 7H), 0.85 (d, 4H, $J = 9$ Hz), 0.81 (d, 7H, $J = 9$ Hz), 0.61 (s, 3H)。

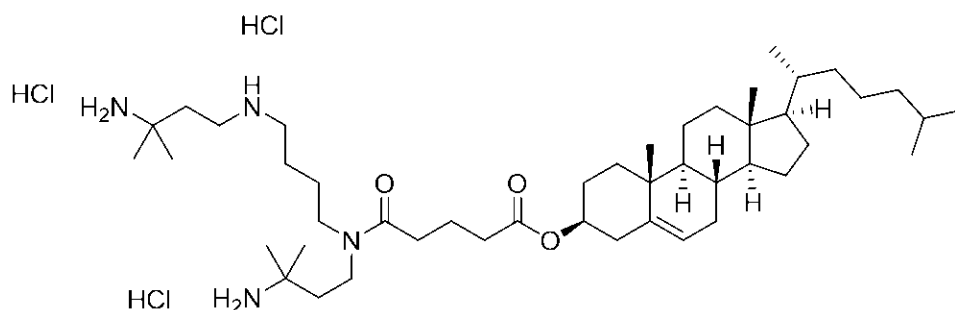
10

【0568】

工程2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R) - 6-メチルヘプタン-2-イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 5-((3-アミノ-3-メチルブチル) (4-((3-アミノ-3-メチルブチル) アミノ) ブチル) アミノ) - 5-オキソペンタノエート三塩酸塩

20

【化386】



30

窒素下で攪拌しているイソプロパノール (5 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R) - 6-メチルヘプタン-2-イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 14-((3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3-メチルブチル) - 2, 2, 6, 6-テトラメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザノナデカン-19-オエート (0.06 g、0.06 mmol) の溶液に塩酸 (イソプロパノール中に 5 N、0.12 mL、0.61 mmol) を滴下して添加した。溶液を 42 °C に加熱し、一晚進行させた。翌朝、乾燥アセトニトリル (15 mL) を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに 1 時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R) - 6-メチルヘプタン-2-イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 5-((3-アミノ-3-メチルブチル) (4-((3-アミノ-3-メチルブチル) アミノ) ブチル) アミノ) - 5-オキソペンタノエート三塩酸塩を白色の固体として得た (0.03 g、0.04 mmol、58.0%)。UPLC/ELSD: RT = 1.62 分。MS (ES): $C_{46}H_{87}Cl_3N_4O_3$ について m/z (MH^+) 742.3。 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ : ppm 5.42 (m, 1H), 4.57 (br. m,

40

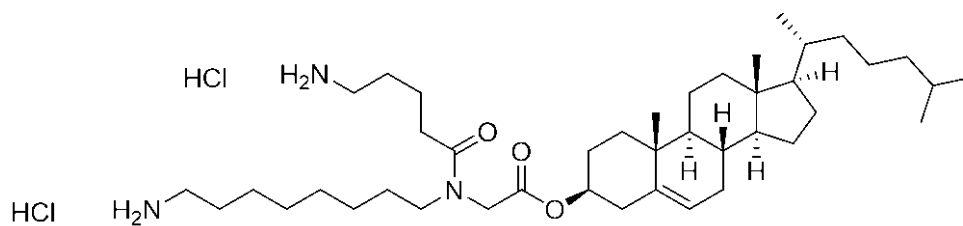
50

1 H), 3.48 (m, 4 H), 3.33 (br. m, 3 H), 3.16 (br. m, 4 H), 2.48 (br. m, 5 H), 2.14 (m, 2 H), 1.91 (br. m, 10 H), 1.54 (br. m, 6 H), 1.42 (br. m, 14 H), 1.16 (m, 6 H), 1.06 (s, 5 H), 0.97 (d, 3 H, J = 6 Hz), 0.91 (q, 5 H, J = 6 Hz), 0.74 (s, 3 H)。

【0569】

AW. 化合物 SA122: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル N-(8-アミノオクチル)-N-(5-アミノペンタノイル) グリシネート二塩酸塩

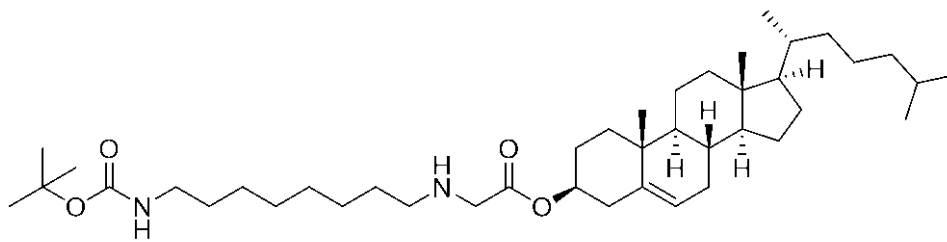
【化387】



【0570】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (8-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) オクチル) グリシネート

【化388】



tert-ブチル N-(8-アミノオクチル) カルバメート (0.994 g、4.07 mmol)、コレステリルクロロアセテート (1.000 g、2.159 mmol)、ヨウ化カリウム (0.072 g、0.43 mmol) 及び炭酸カリウム (0.597 g、4.32 mmol) を密閉チューブ内でジオキサン (15 mL) 中で組み合わせた。反応混合物を LCMS によってモニタリングした。反応混合物を攪拌しながら 140℃ で 3 時間マイクロ波で照射した。反応混合物を攪拌しながら 150℃ で 3 時間マイクロ波で照射し、室温に冷却し、EtOAc ですすいでセライトのパッドを介して濾過した。濾液を濃縮し、次いで DCM (100 mL) に取り入れた。有機物を水で洗浄し、疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 30~70%) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (8-((tert

(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) オクチル) グリシネート (0.993 g、1.48 mmol、68.5%) を粘性の琥珀色の油として提供した。UPLC/ELSD: RT = 2.56 分。MS (ES): $C_{42}H_{74}N_2O_4$ について $m/z = 672.06$ [$M+H$]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.35–5.43 (m, 1H), 4.60–4.76 (m, 1H), 4.50 (br. s, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.99–3.17 (m, 2H), 2.69 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.28–2.40 (m, 2H), 1.72–2.08 (m, 5H), 0.93–1.71 (br. m, 33H), 1.44 (s, 9H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.87 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.68 (s, 3H)。

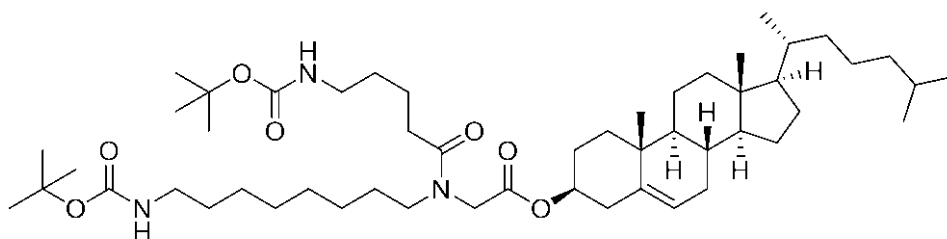
10

【0571】

工程2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] ヘテロシクリル–3–イルN–(8–((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) オクチル)–N–(5–((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ペンタノイル) グリシネート

【化389】

20



(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] ヘテロシクリル–3–イル (8–((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) オクチル) グリシネート (0.150 g、0.224 mmol)、5–[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ペンタン酸 (0.058 g、0.268 mmol)、及び DMAP (触媒) を DCM (3.0 mL) 中で組み合わせた。反応混合物を氷浴において 0℃ に冷却し、次いで 1–エチル–3–(3–ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.064 g、0.34 mmol) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。20 時間で、反応混合物を氷浴において 0℃ に冷却し、次いで水 (3 mL) を添加した。二相性混合物を DCM (5 mL) で希釈した。層を分離し、水性物を DCM (5 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20–60%) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] ヘテロシクリル–3–イルN–(8–((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) オクチル)–N–(5–((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ペンタノイル) グリシネート (0.185 g、0.213 mmol、95.1%) を透明な油として提供した。UPLC/ELSD: RT = 3.27 分。MS (ES): $C_{52}H_{91}N_3O_7$ について $m/z = 872.43$ [$M+H$]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.32–5.47 (m, 1H), 4.29–4.7

30

40

50

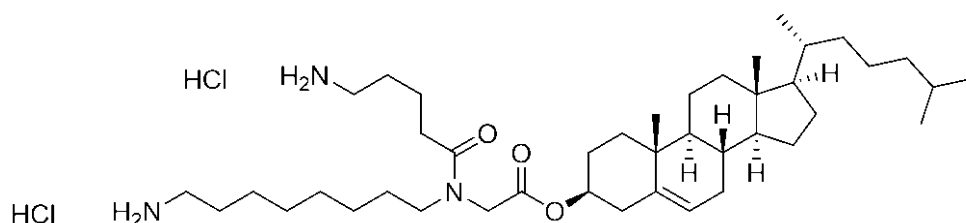
8 (m, 3H), 3.92–4.06 (m, 2H), 3.23–3.42 (m, 2H), 3.01–3.21 (m, 4H), 2.18–2.45 (m, 4H), 1.05–2.10 (br. m, 60H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 0.87 (d, 6H, J = 6.5 Hz), 0.68 (s, 3H)。

【0572】

工程3：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] ヘテロシクリル–3–イルN–(8–アミノオクチル)–N–(5–アミノペンタノイル)グリシネート二塩酸塩

10

【化390】



20

iPrOH (3.5 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] ヘテロシクリル–3–イルN–(8–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)オクチル)–N–(5–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタノイル)グリシネート (0.237 g、0.272 mmol) の溶液に iPrOH 中の 5～6 N の HCl (0.39 mL) を添加した。反応混合物を 40℃ で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。16 時間で、反応混合物を室温に冷却し、次いで ACN (10.5 mL) を添加した。固体を 3：1 の ACN / iPrOH ですすいで真空濾過によって収集して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] ヘテロシクリル–3–イルN–(8–アミノオクチル)–N–(5–アミノペンタノイル)グリシネート二塩酸塩 (0.150 g、0.185 mmol、68.1%) を白色の固体として提供した。UPLC / ELSD : RT = 1.94 分。MS (ES) : C₄₂H₇₅N₃O₃ について m/z = 336.11 [M+2H]²⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO) : δ 7.90 (br. s, 6H), 5.31–5.40 (m, 1H), 4.39–4.61 (m, 1H), 3.89–4.24 (m, 2H), 3.18–3.39 (m, 2H), 2.65–2.88 (m, 4H), 2.13–2.41 (m, 4H), 1.70–2.05 (m, 5H), 0.91–1.67 (br. m, 37H), 0.98 (s, 3H), 0.89 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.84 (d, 6H, J = 6.5 Hz), 0.65 (s, 3H)。

30

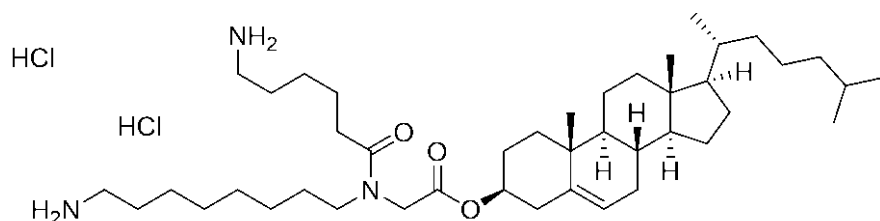
40

【0573】

AX. 化合物 SA123 : (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] ヘテロシクリル–3–イルN–(6–アミノヘキサノイル)–N–(8–アミノオクチル)グリシネート二塩酸塩

50

【化 3 9 1】

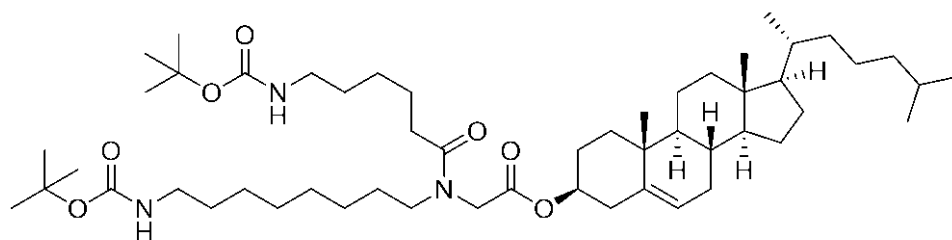


【0 5 7 4】

10

工程 1：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル N-(6-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサノイル) - N-(8-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) オクチル) グリシネート

【化 3 9 2】



20

(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (8-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) オクチル) グリシネート (0.200 g、0.298 mmol)、6-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ヘキサノ酸 (0.090 g、0.39 mmol)、及び DMAP (触媒) を DCM (4.0 mL) 中で組み合わせた。反応混合物を氷浴において 0℃ に冷却し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.086 g、0.45 mmol) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。20 時間で、反応混合物を氷浴において 0℃ に冷却し、次いで水 (4 mL) を添加した。二相性混合物を DCM (5 mL) で希釈した。層を分離し、水性物を DCM (5 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20~60%) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル N-(6-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサノイル) - N-(8-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) オクチル) グリシネート (0.260 g、0.294 mmol、98.6%) を透明な油として提供した。UPLC/ELSD: RT=3.28 分。MS (ES): C₅₃H₉₃N₃O₇ について m/z=885.39 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.27-5.51 (m, 1H), 4.28-4.76 (m, 3H), 3.94-4.05 (m, 2H), 3.23-3.41 (m, 2H), 3.02-3.20 (m, 4H), 2.16-2.43 (m, 4H), 0.93-

30

40

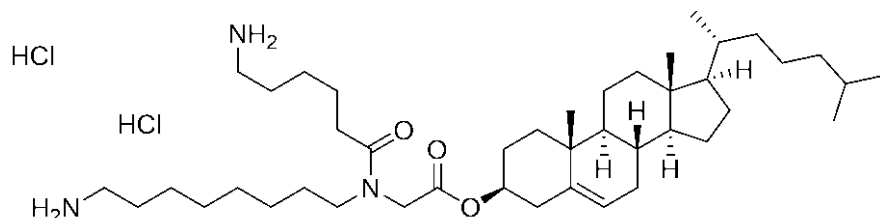
50

2.11 (br. m, 65H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.87 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.63–0.75 (m, 3H)。

【0575】

工程2：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イルN–(6–アミノヘキサノイル)–N–(8–アミノオクチル)グリシネート二塩酸塩

【化393】



iPrOH (4.0 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イルN–(6–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサノイル)–N–(8–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)オクチル)グリシネート (0.251 g、0.284 mmol) の溶液に iPrOH 中の 5–6 N の HCl (0.40 mL) を添加した。反応混合物を 40℃ で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。16 時間で、反応混合物を室温に冷却し、次いで ACN (12 mL) を添加した。固体を 3：1 の ACN/iPrOH ですすいで真空濾過によって収集して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イルN–(6–アミノヘキサノイル)–N–(8–アミノオクチル)グリシネート二塩酸塩 (0.163 g、0.198 mmol、69.8%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD：RT=1.97 分。MS (ES)：C₄₃H₇₇N₃O₃ について m/z = 343.02 [M+2H]²⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD)：δ 5.37–5.47 (m, 1H), 4.51–4.70 (m, 1H), 4.02–4.25 (m, 2H), 3.35–3.49 (m, 2H), 2.87–3.01 (m, 4H), 2.28–2.56 (m, 4H), 1.79–2.14 (m, 5H), 0.99–1.78 (br. m, 39H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.90 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz), 0.74 (s, 3H)。

【0576】

AY. 化合物 SA124：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イル(2–(1–アミノシクロプロピル)エチル)(4–((2–(1–アミノシクロプロピル)エチル)アミノ)ブチル)カルバメート三塩酸塩

10

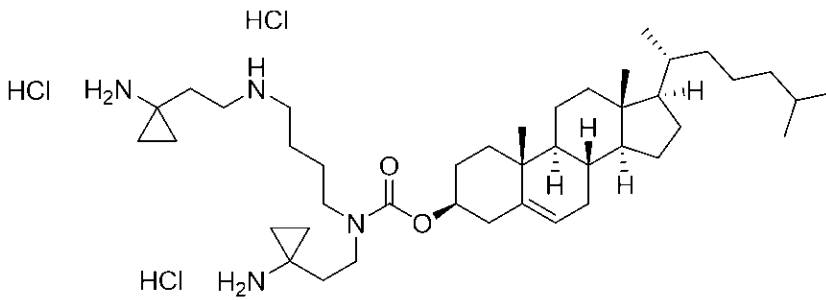
20

30

40

50

【化 3 9 4】

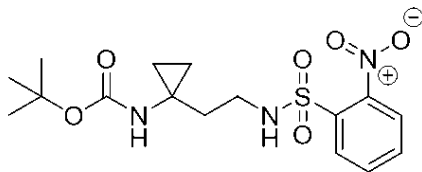


10

【0 5 7 7】

工程 1 : *tert*-ブチル (1-(2-(2-ニトロフェニル)スルホンアミド)エチル)シクロプロピル)カルバメート

【化 3 9 5】



20

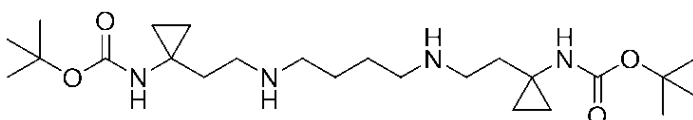
窒素下で攪拌している乾燥 DCM (25 mL) 中の *tert*-ブチル N-[1-(2-アミノエチル)シクロプロピル]カルバメート (2.00 g、9.49 mmol) の溶液にトリエチルアミン (2.64 mL、18.98 mmol) を添加した。溶液を 0℃ に冷却し、次いで 25 mL の乾燥 DCM 中の 2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (2.31 g、10.44 mmol) の溶液を 30 分にわたって滴下して添加した。反応を 0℃ で 1 時間、次いで室温でさらに 3 時間進行させた。その後、混合物を追加の 10 mL の DCM で希釈し、1 M 水性重炭酸ナトリウム (2×15 mL)、水 (1×15 mL)、10% 水性クエン酸 (2×15 mL)、水 (1×15 mL)、及びブライン (2×15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して *tert*-ブチル (1-(2-(2-ニトロフェニル)スルホンアミド)エチル)シクロプロピル)カルバメートを白色の固体として得た (3.73 g、9.70 mmol、定量的)。UPLC/ELSD: RT=0.59 分。MS (ES): C₁₆H₂₃N₃O₆S について m/z (MH⁺) 386.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 8.13 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 6.45 (br. s, 1H), 4.89 (br. s, 1H), 3.27 (q, 2H), 1.73 (t, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.82 (br. m, 2H), 0.69 (br. s, 2H)。

30

【0 5 7 8】

工程 2 : ジ-*tert*-ブチル ((ブタン-1, 4-ジイルビス(アザネジル))ビス(エタン-2, 1-ジイル))ビス(シクロプロパン-1, 1-ジイル)ジカルバメート

【化 3 9 6】



50

窒素下で撹拌している乾燥DMF（50 mL）中のtert-ブチル（1-（2-（2-ニトロフェニル）スルホンアミド）エチル）シクロプロピル）カルバメート（3.74 g、9.70 mmol）の溶液に炭酸カリウム（3.89 g、28.16 mmol）及び1,4-ジヨードブタン（0.61 mL、4.62 mmol）を添加した。溶液を40℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、臭化ベンジル（0.46 mL、3.83 mmol）を添加し、反応を室温で8時間進行させた。次いでチオフェノール（1.82 mL、17.78 mmol）、炭酸カリウム（1.91 g、13.85 mmol）、及び追加の10 mLの乾燥DMFを添加し、反応を再度一晚進行させた。翌朝、塩を複数ラウンドの遠沈を介して上清から除去し、DMFですすいだ。組み合わせた上清を真空中で濃縮して油とし、これを40 mLのDCMに取り入れ、水（2×10 mL）及びブライン（2×5 mL）で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに再度取り入れ、0～60%の（70：20：10のDCM／MeOH／濃水性水酸化アンモニウム）のグラジエントでDCM中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮してジ-tert-ブチル（（ブタン-1,4-ジイルビス（アザネジル））ビス（エタン-2,1-ジイル））ビス（シクロプロパン-1,1-ジイル）ジカルバメートを無色の油として得た（0.47 g、1.04 mmol、22.5%）。UPLC／ELSD：RT=0.35分。MS（ES）：C₂₄H₄₆N₄O₄についてm/z（MH⁺）455.6。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ：ppm 5.03（m, 2H），2.76（t, 4H），2.64（m, 4H），1.72（m, 4H），1.59（m, 4H），1.44（s, 17H），0.80（m, 4H），0.66（m, 4H）。

10

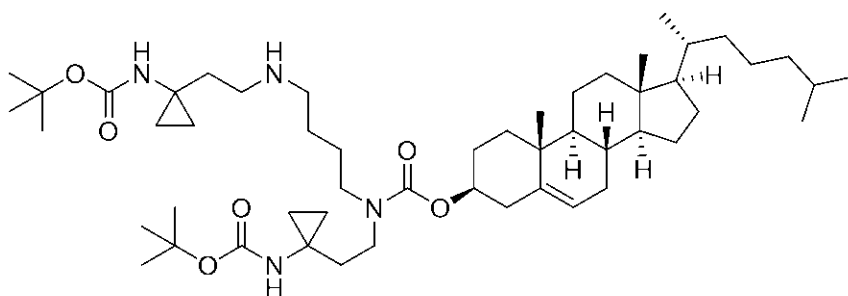
20

【0579】

工程3：（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペント[a]ヘテロシクリル-3-イル（2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）シクロプロピル）エチル）（4-（（2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）シクロプロピル）エチル）アミノ）ブチル）カルバメート

【化397】

30



窒素下で撹拌している乾燥トルエン（20 mL）中のジ-tert-ブチル（（ブタン-1,4-ジイルビス（アザネジル））ビス（エタン-2,1-ジイル））ビス（シクロプロパン-1,1-ジイル）ジカルバメート（0.47 g、1.03 mmol）の溶液にトリエチルアミン（0.43 mL、3.08 mmol）を添加した。次いで（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペント[a]ヘテロシクリル-3-イル（4-ニトロフェニル）カルボネート（0.57 g、1.03 mmol）を添加し、溶液を90℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、反応混合物を室温に冷却し、トルエンで希釈し、水（3×15 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0～70%の（70：25：5のDCM／M

40

50

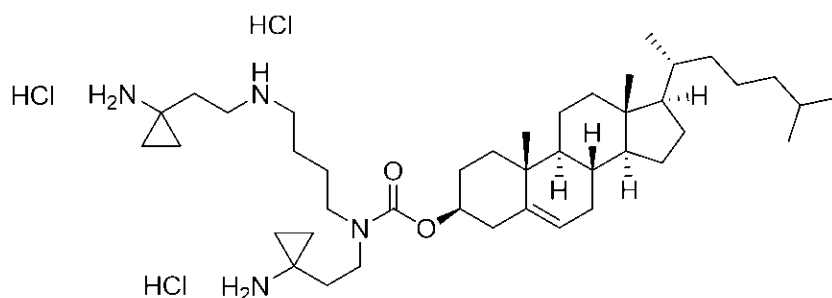
e OH／濃水性水酸化アンモニウム) のグラジエントで DCM 中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (2-(1-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロプロピル) エチル) (4-((2-(1-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロプロピル) エチル) アミノ) ブチル) カルバメート を無色の油として得た (0.35 g, 0.41 mmol, 39.4%)。UPLC/ELSD: RT=2.65 分。MS (ES): C₅₂H₉₀N₄O₆ について m/z (MH⁺) 868.3。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.80 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.96 (br. m, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.00 (m, 5H), 1.70 (m, 4H), 1.56 (br. m, 8H), 1.44 (s, 18H), 1.15 (br. m, 10H), 1.03 (s, 5H), 0.94 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.89 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.69 (br. m, 11H)。

10

【0580】

工程 4: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (2-(1-アミノシクロプロピル) エチル) (4-((2-(1-アミノシクロプロピル) エチル) アミノ) ブチル) カルバメート 三塩酸塩

20



30

窒素下で攪拌しているイソプロパノール (10 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (2-(1-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロプロピル) エチル) (4-((2-(1-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロプロピル) エチル) アミノ) ブチル) カルバメート (0.35 g, 0.41 mmol) の溶液に塩酸 (イソプロパノール中に 5 N, 0.81 mL, 4.05 mmol) を滴下して添加した。溶液を 40 °C に加熱し、一晚進行させた。翌朝、混合物を室温に冷却し、乾燥アセトニトリル (20 mL) を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに 1 時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (2-(1-アミノシクロプロピル) エチル) (4-((2-(1-アミノシクロプロピル) エチル) アミノ) ブチル) カルバメート 三塩酸塩を白色の固体として

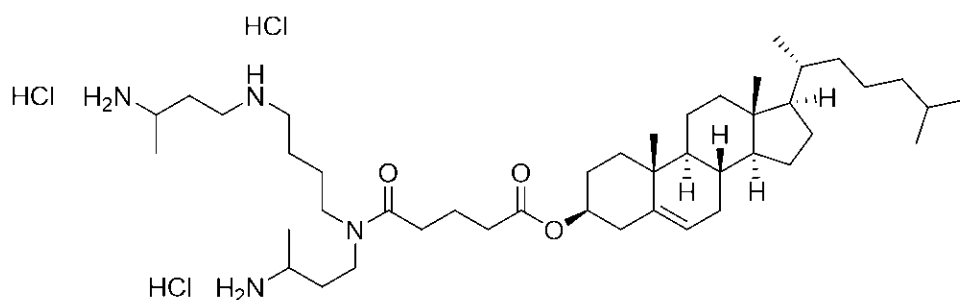
40

50

得た (0.27 g、0.32 mmol、80.2%)。UPLC/ELSD: RT=1.60 分。MS (ES): $C_{42}H_{77}Cl_3N_4O_2$ について m/z (MH^+) 668.7。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ : ppm 5.41 (m, 1H), 4.46 (br. m, 1H), 3.93 (br. m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.33 (m, 6H), 3.11 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.15 (br. m, 4H), 1.93 (br. m, 5H), 1.55 (br. m, 15H), 1.18 (br. m, 11H), 1.08 (m, 8H), 0.97 (m, 7H), 0.89 (m, 7H), 0.74 (s, 3H)。

【 0 5 8 1 】

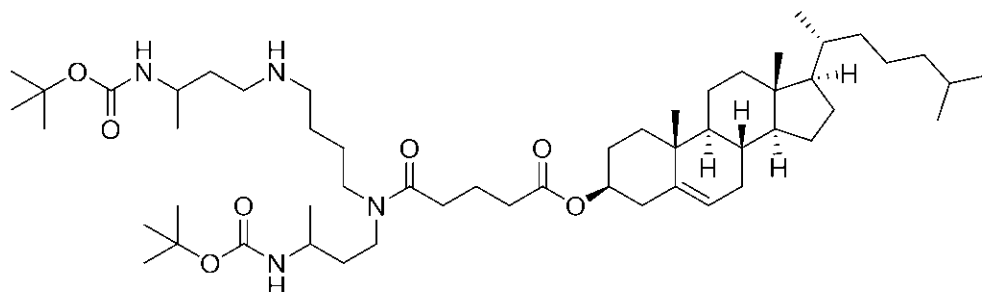
A Z . 化合物 S A 1 2 5 : (3 S , 8 S , 9 S , 1 0 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 7 R) - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 1 7 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 5 - ((3 - アミノブチル) (4 - ((3 - アミノブチル) アミノ) ブチル) アミノ) - 5 - オキソペンタノエート三塩酸塩
【化 3 9 9】



【 0 5 8 2 】

工程 1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-(R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル14-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-2, 2, 6-トリメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザノナデカン-19-オエート

【化 4 0 0】



窒素下で攪拌している乾燥DCM（15 mL）中の5- { [（1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR）-9a, 11a-ジメチル-1- [（2R）-6-メチルヘプタン-2-イル]-1H, 2H, 3H, 3aH, 3bH, 4H, 6H, 7H, 8H, 9H, 9bH, 10H, 11H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-7-イル] オキシ} -5-オキソペンタン酸（0.30 g、0.59 mmol）の溶液にジ-tert-ブチル（（ブタン-1, 4-ジイルビス（アザネジル））ビス（ブタン-4, 2-ジイル））ジカルバメート（0.77 g、1.78 mmol）、ジメチルアミノピリジン（0

． 15 g、1.19 mmol)、及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.23 g、1.19 mmol)を添加した。混合物を室温で攪拌し、一晚進行させた。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム(1×20 mL)及びブライン(1×20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油を DCM に取り入れ、0~50%の(50:45:5の DCM/MeOH/NH₄OH)のグラジエントで DCM 中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル14-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-2, 2, 6-トリメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザノナデカン-19-オエートを薄黄色の油として得た(0.18 g、0.20 mmol、32.9%)。UPLC/ELSD: RT: 2.50 分。MS (ES): C₅₄H₉₆N₄O₇について m/z (MH⁺) 914.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.33 (m, 1H), 4.82 (br. m, 3H), 3.62 (br. m, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.31 (m, 6H), 1.89 (m, 7H), 1.54 (m, 12H), 1.39 (s, 20H), 1.28 (m, 6H), 1.11 (d, 12H, J = 6 Hz), 0.97 (s, 6H), 0.87 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.82 (d, 6H, J = 6 Hz), 0.63 (s, 3H)。

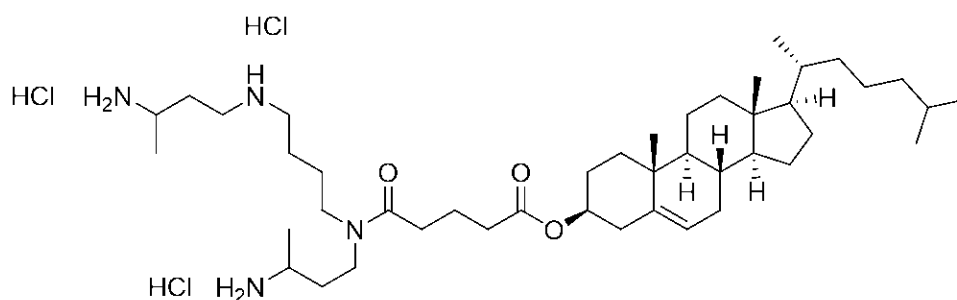
10

20

【0583】

工程 2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((3-アミノブチル)(4-((3-アミノブチル)アミノ)-5-オキソペンタノエート三塩酸塩

【化401】



30

窒素下で攪拌しているイソプロパノール(5 mL)中の(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル14-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-2, 2, 6-トリメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザノナデカン-19-オエート(0.18 g、0.20 mmol)の溶液に塩酸(イソプロパノール中に 5 N、0.39 mL、1.95 mmol)を滴下して添加した。溶液を 40℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、混合物を室温に冷却し、乾燥アセトニトリル(15 mL)を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに 1 時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2

40

50

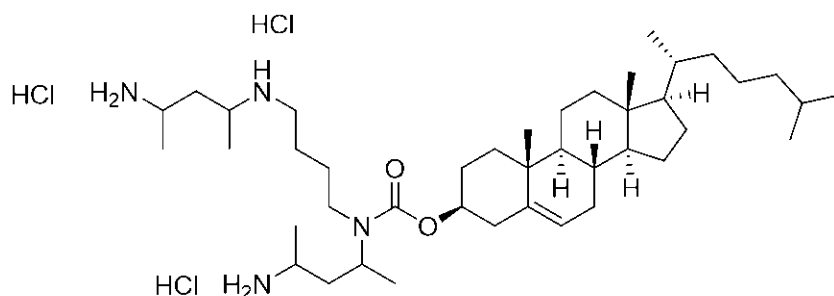
－イル)－2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17
 テトラデカヒドロ－1H－シクロペンタ [a] ヘテロシクリル－3－イル5－((3－
 アミノブチル)(4－((3－アミノブチル)アミノ)ブチル)アミノ)－5－オキソペ
 ンタノエート三塩酸塩を白色の固体として提供した(0.07g、0.08mmol、4
 0.1%)。UPLC/ELSD:RT=1.60分。MS(ES): $C_{42}H_{77}Cl_3N_4O_2$ について m/z (MH^+)668.7。 1H NMR(300MHz, Me
 OD) δ : ppm 5.41 (m, 1H), 4.46 (br. m, 1H), 3.
 93 (br. m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.33 (m, 6H), 3.
 11 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.15 (br. m, 4H),
 1.93 (br. m, 5H), 1.55 (br. m, 15H), 1.18 (br
 . m, 11H), 1.08 (m, 8H), 0.97 (m, 7H), 0.89 (m, 7H), 0.74 (s, 3H)。

10

【0584】

BA. 化合物SA126: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)－
 10, 13－ジメチル－17－((R)－6－メチルヘプタン－2－イル)－2, 3, 4
 , 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17－テトラデカヒドロ－
 1H－シクロペンタ [a] ヘテロシクリル－3－イル(4－アミノペンタン－2－イル)
 (4－((4－アミノペンタン－2－イル)アミノ)ブチル)カルバメート三塩酸塩
 【化402】

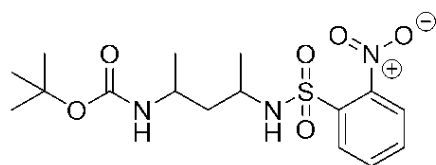
20



【0585】

工程1: tert-ブチル(4－((2－ニトロフェニル)スルホンアミド)ペンタン
 －2－イル)カルバメート
 【化403】

30



40

窒素下で攪拌している乾燥DCM(50mL)中のtert-ブチル(4－アミノペン
 タン－2－イル)カルバメート(2.50g、11.74mmol)の溶液にトリエチル
 アミン(3.27mL、23.48mmol)を添加した。溶液を0℃に冷却し、次いで
 50mLの乾燥DCM中の2－ニトロベンゼンスルホニルクロリド(2.86g、12.
 91mmol)の溶液を30分にわたって滴下して添加した。反応を0℃で1時間、次い
 で室温でさらに3時間進行させた。次いで混合物を追加の10mLのDCMで希釈し、飽
 和水性重炭酸ナトリウム(1×100mL)、水(1×100mL)、10%水性クエン
 酸(1×100mL)、水(1×100mL)、及びブライン(1×100mL)で洗浄
 し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮してtert-ブチル(4－((2－ニト
 ロフェニル)スルホンアミド)ペンタン－2－イル)カルバメートを白色の固体として得

50

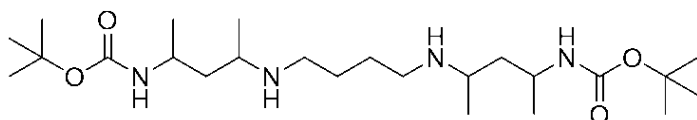
た (4.56 g、11.77 mmol、定量的)。UPLC/ELSD: RT=0.78 分。MS (ES): $C_{16}H_{25}N_3O_6S$ について m/z (MH^+) 388.4。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 8.10 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 5.31 (br. s, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.59 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.05 (t, 6H)。

【0586】

工程2: ジ-tert-ブチル ((ブタン-1, 4-ジイルビス (アザネジル)) ビス (ペンタン-4, 2-ジイル)) ジカルバメート

【化404】

10



窒素下で攪拌している乾燥DMF (50 mL) 中のtert-ブチル (4-((2-ニトロフェニル) スルホンアミド) ペンタン-2-イル) カルバメート (4.56 g、11.77 mmol) の溶液に炭酸カリウム (4.72 g、34.18 mmol) 及び1, 4-ジヨードブタン (0.74 mL、5.60 mmol) を添加した。溶液を40℃に加熱し、一晩進行させた。翌朝、臭化ベンジル (0.55 mL、4.65 mmol) を添加し、反応を室温で8時間進行させた。次いで、チオフェノール (2.21 mL、21.57 mmol)、炭酸カリウム (2.32 g、16.81 mmol)、及び追加の20 mLの乾燥DMFを添加し、反応を再度一晩進行させた。翌朝、塩を複数ラウンドの遠沈を介して上清から除去し、DMFですすいだ。組み合わせた上清を真空中で濃縮して油とし、これを40 mLのDCMに取り入れ、水 (2×10 mL) 及びブライン (2×10 mL) で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに再度取り入れ、0~50%の (50:45:5のDCM/MeOH/濃水性水酸化アンモニウム) のグラジエントでDCM中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮してジ-tert-ブチル ((ブタン-1, 4-ジイルビス (アザネジル)) ビス (ペンタン-4, 2-ジイル)) ジカルバメートを無色の油として得た (2.07 g、4.51 mmol、80.5%)。UPLC/ELSD: RT=0.27 分。MS (ES): $C_{24}H_{50}N_4O_4$ について m/z (MH^+) 459.6。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 5.31 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.51 (m, 2H), 1.56 (m, 7H), 1.45 (s, 20H), 1.17 (m, 12H)。

20

30

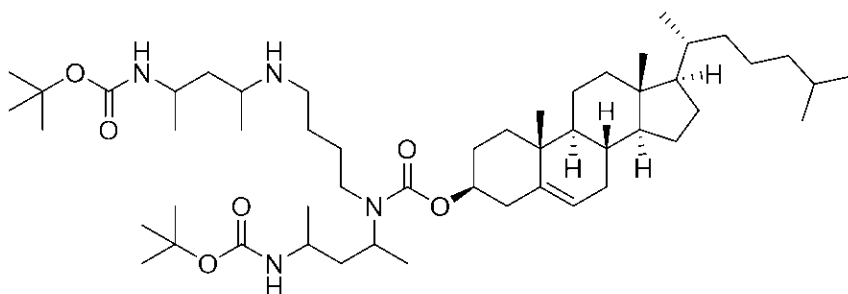
【0587】

工程3: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (4-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ペンタン-2-イル) (4-((4-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ペンタン-2-イル) アミノ) ブチル) カルバメート

40

50

【化 4 0 5】



10

窒素下で攪拌している乾燥トルエン（20 mL）中のジ-tert-ブチル（（ブタン-1, 4-ジイルビス（アザネジル））ビス（ペンタン-4, 2-ジイル））ジカルバメート（0.83 g、1.80 mmol）の溶液にトリエチルアミン（0.76 mL、5.40 mmol）を添加した。次いで、（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（4-ニトロフェニル）カルボネート（0.99 g、1.80 mmol）を添加し、溶液を90℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、反応混合物を室温に冷却し、トルエンで希釈し、水（3×15 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0～30%の（50：45：5のDCM／MeOH／濃水性水酸化アンモニウム）のグラジエントでDCM中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮して（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ペンタン-2-イル）（4-（（4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ペンタン-2-イル）アミノ）ブチル）カルバメートを無色の油として得た（0.70 g、0.80 mmol、44.4%）。UPLC／ELSD：RT=2.74分。MS（ES）：C₅₂H₉₄N₄O₆についてm/z（MH⁺）872.3。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ：ppm 5.26（m, 1H）, 4.61（m, 1H）, 4.41（br. m, 1H）, 3.69（br. m, 4H）, 2.97（m, 2H）, 2.58（m, 2H）, 2.24（br. m, 4H）, 1.89（m, 6H）, 1.44（m, 11H）, 1.33（s, 20H）, 1.24（br. m, 5H）, 1.04（m, 19H）, 0.92（s, 5H）, 0.83（d, 4H, J = 6 Hz）, 0.77（d, 6H, J = 6 Hz）, 0.58（s, 3H）。

20

30

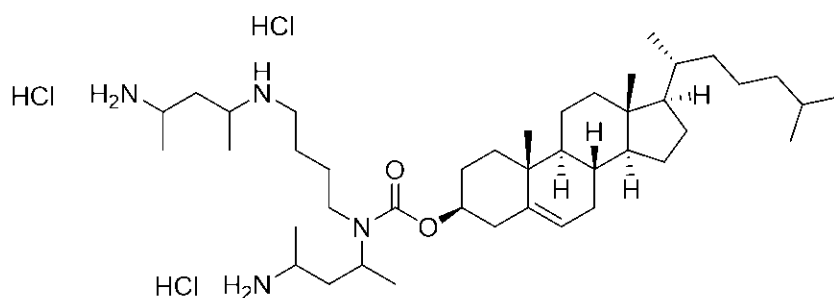
【0588】

工程4：（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（4-アミノペンタン-2-イル）（4-（（4-アミノペンタン-2-イル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩

40

50

【化 4 0 6】



10

窒素下で攪拌しているイソプロパノール（10 mL）中の（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル（4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ペンタン-2-イル）（4-（（4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ペンタン-2-イル）アミノ）ブチル）カルバメート（0.70 g、0.80 mmol）の溶液に塩酸（イソプロパノール中に5 N、1.60 mL、7.99 mmol）を滴下して添加した。溶液を40℃に加熱し、一晩進行させた。翌朝、混合物を室温に冷却し、乾燥アセトニトリル（20 mL）を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに1時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル（4-アミノペンタン-2-イル）（4-（（4-アミノペンタン-2-イル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩を白色の固体として提供した（0.46 g、0.57 mmol、70.7%）。UPLC/ELSD：RT=1.96分。MS（ES）：C₄₂H₈₁Cl₃N₄O₂についてm/z（MH⁺）672.1。¹H NMR（300 MHz，MeOD）δ：ppm 5.42（m，1H），4.47（br. m，1H），4.28（m，1H），3.53（br. m，2H），3.53（m，2H），3.33（s，2H），3.15（m，4H），2.40（m，2H），1.93（br. m，18H），1.42（br. m，12H），1.28（br. m，4H），1.16（d，8H，J = 6 Hz），1.08（m，6H），0.98（d，4H，J = 9 Hz），0.89（d，6H，J = 6 Hz），0.74（s，3H）。

20

30

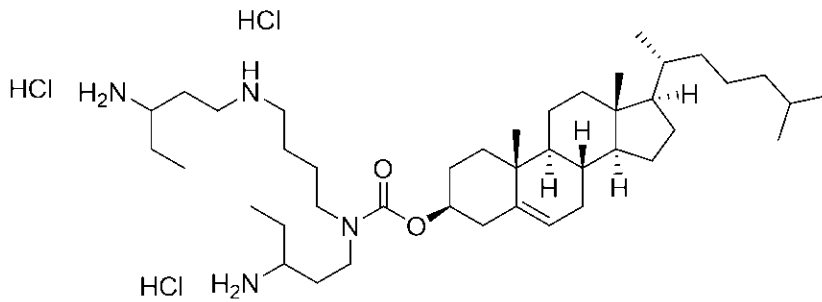
【0589】

BB. 化合物 SA127：（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル（3-アミノペンチル）（4-（（3-アミノペンチル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩

40

50

【化 4 0 7】

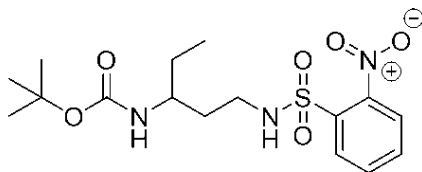


10

【0 5 9 0】

工程 1 : *tert*-ブチル (1 - ((2 - ニトロフェニル) スルホンアミド) ペンタン - 3 - イル) カルバメート

【化 4 0 8】



20

窒素下で攪拌している乾燥 DCM (50 mL) 中の *tert*-ブチル (1 - アミノペンタン - 3 - イル) カルバメート (2.00 g、9.39 mmol) の溶液にトリエチルアミン (2.62 mL、18.78 mmol) を添加した。溶液を 0℃ に冷却し、次いで 50 mL の乾燥 DCM 中の 2 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド (2.29 g、10.33 mmol) の溶液を 30 分にわたって滴下して添加した。反応を 0℃ で 1 時間、次いで室温でさらに 3 時間進行させた。次いで混合物を追加の 10 mL の DCM で希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム (1×100 mL)、水 (1×100 mL)、10% 水性クエン酸 (1×100 mL)、水 (1×100 mL)、及びブライン (1×100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して *tert*-ブチル (1 - ((2 - ニトロフェニル) スルホンアミド) ペンタン - 3 - イル) カルバメートを白色の固体として得た (3.73 g、9.61 mmol、定量的)。UPLC/ELSD: RT=0.81 分。MS (ES): C₁₆H₂₅N₃O₆S について m/z (MH⁺) 388.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 8.12 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 6.26 (br. s, 1H), 4.27 (br. s, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.87 (t, 3H)。

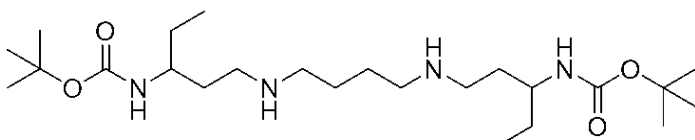
30

40

【0 5 9 1】

工程 2 : ジ-*tert*-ブチル ((ブタン - 1, 4 - ジイルビス (アザネジル)) ビス (ペンタン - 1, 3 - ジイル)) ジカルバメート

【化 4 0 9】



50

窒素下で攪拌している乾燥DMF（50 mL）中のtert-ブチル（1-（（2-ニトロフェニル）スルホンアミド）ペンタン-3-イル）カルバメート（3.73 g、9.61 mmol）の溶液に炭酸カリウム（3.86 g、27.93 mmol）及び1,4-ジヨードブタン（0.60 mL、4.58 mmol）を添加した。溶液を40℃に加熱し、一晩進行させた。翌朝、臭化ベンジル（0.45 mL、3.80 mmol）を添加し、反応を室温で8時間進行させた。次いでチオフェノール（1.80 mL、17.63 mmol）、炭酸カリウム（1.90 g、13.73 mmol）、及び追加の20 mLの乾燥DMFを添加し、反応を再度一晩進行させた。翌朝、塩を複数ラウンドの遠沈を介して上清から除去し、DMFですすいだ。組み合わせた上清を真空中で濃縮して油とし、これを40 mLのDCMに取り入れ、水（2×10 mL）及びブライン（2×10 mL）で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに再度取り入れ、0～50%の（50：45：5のDCM／MeOH／濃水性水酸化アンモニウム）のグラジエントでDCM中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、濃縮してジ-tert-ブチル（（ブタン-1,4-ジイルビス（アザネジル））ビス（ペンタン-1,3-ジイル））ジカルバメートを無色の油として得た（1.40 g、3.05 mmol、66.7%）。UPLC／ELSD：RT=0.34分。MS（ES）：C₂₄H₅₀N₄O₄についてm/z（MH⁺）459.6。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ：ppm 4.94（m, 2H），3.29（m, 4H），2.47（m, 8H），1.53（m, 2H），1.36（m, 8H），1.21（s, 19H），0.69（t, 6H）。

10

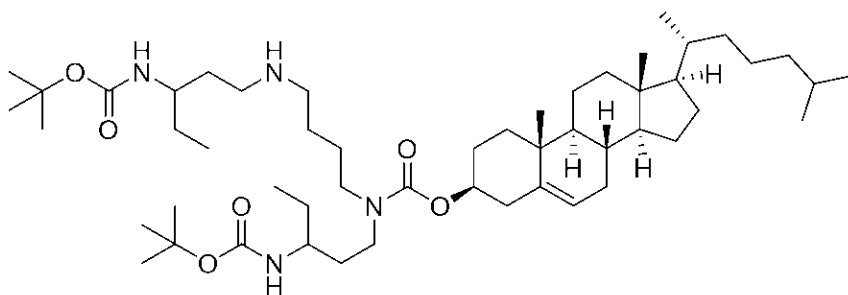
20

【0592】

工程3：（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペント[a]ヘテロシクリル-3-イル（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ペンチル）（4-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ペンチル）アミノ）ブチル）カルバメート

【化410】

30



窒素下で攪拌している乾燥トルエン（20 mL）中のジ-tert-ブチル（（ブタン-1,4-ジイルビス（アザネジル））ビス（ペンタン-1,3-ジイル））ジカルバメート（0.58 g、1.27 mmol）の溶液にトリエチルアミン（0.54 mL、3.82 mmol）を添加した。次いで（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペント[a]ヘテロシクリル-3-イル（4-ニトロフェニル）カルボネート（0.70 g、1.27 mmol）を添加し、溶液を90℃に加熱し、一晩進行させた。翌朝、反応混合物を室温に冷却し、トルエンで希釈し、水（3×15 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0～30%の（50：45：5のDCM／MeOH／濃水性水酸化アンモニウム）のグラジエントでDCM中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含有す

40

50

る画分を組み合わせ、濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンチル)(4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンチル)アミノ)ブチル)カルバメートを無色の油として得た(0.67g、0.77mmol、60.5%)。UPLC/ELSD: RT=3.06分。MS(ES): C₅₂H₉₄N₄O₆についてm/z (MH⁺) 872.3。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.24 (m, 1H), 4.61 (br. m, 3H), 3.43 (br. m, 2H), 3.11 (br. m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 1.87 (br. m, 8H), 1.42 (m, 13H), 1.32 (s, 24H), 1.14 (br. m, 13H), 1.04 (m, 19H), 0.91 (s, 6H), 0.79 (d, 9H, J = 6 Hz), 0.76 (d, 7H, J = 6 Hz), 0.56 (s, 3H)。

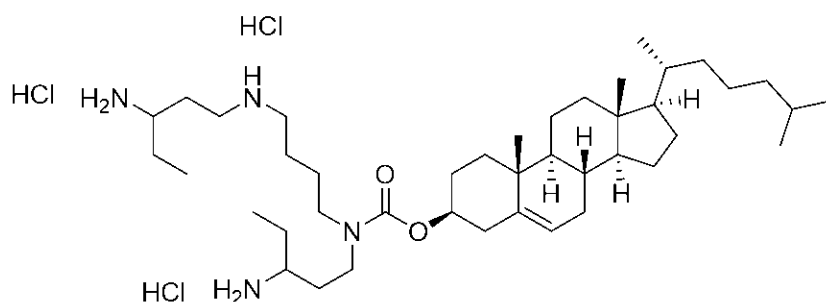
10

【0593】

工程4: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-アミノペンチル)(4-((3-アミノペンチル)アミノ)ブチル)カルバメート三塩酸塩

20

【化411】



30

窒素下で攪拌しているイソプロパノール(10mL)中の(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンチル)(4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンチル)アミノ)ブチル)カルバメート(0.67g、0.77mmol)の溶液に塩酸(イソプロパノール中に5N、1.54mL、7.70mmol)を滴下して添加した。溶液を40℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、混合物を室温に冷却し、乾燥アセトニトリル(20mL)を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに1時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-アミノペンチル)(4-((3-アミノペンチル)アミノ)ブチル)カルバメート三塩酸塩を白色の固体として提供した(0.52g、0.65mmol、84.4%)。UPLC/ELSD: RT=1.90分。MS(ES): C₄₂H₈₁Cl₃N₄O₂についてm/z (MH⁺) 672.1。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ: ppm 5.31 (m, 1H)

40

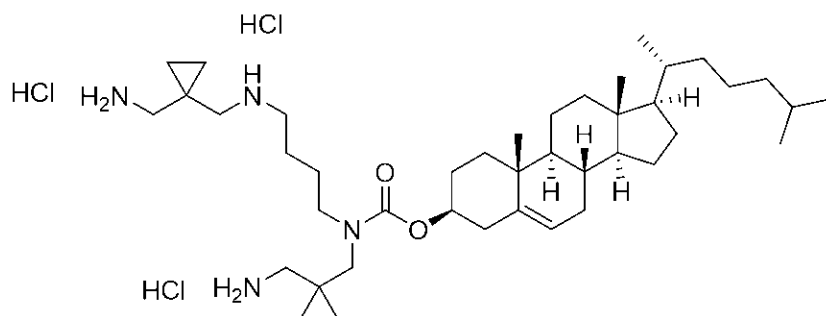
50

, 4.34 (br. m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.22 (br. m, 6H), 3.01 (m, 5H), 2.26 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.94 (s, 4H), 1.81 (br. m, 5H), 1.63 (br. m, 8H), 1.44 (br. m, 7H), 1.28 (br. m, 5H), 1.06 (d, 15H, $J = 9$ Hz), 0.96 (m, 11H), 0.84 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.80 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 0.63 (s, 3H)。

【0594】

BC. 化合物SA128: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル((1-(アミノメチル)シクロプロピル)メチル)(4-((1-(アミノメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)ブチル)カルバメート三塩酸塩

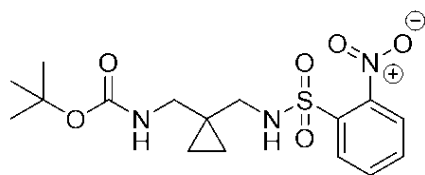
【化412】



【0595】

工程1: tert-ブチル((1-((2-ニトロフェニル)スルホンアミド)メチル)シクロプロピル)メチル)カルバメート

【化413】



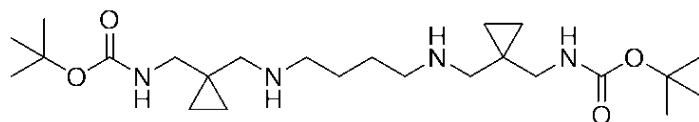
窒素下で攪拌している乾燥DCM(25mL)中のtert-ブチル((1-(アミノメチル)シクロプロピル)メチル)カルバメート(2.50g、11.86mmol)の溶液にトリエチルアミン(3.31mL、23.72mmol)を添加した。溶液を0℃に冷却し、次いで50mLの乾燥DCM中の2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(2.89g、13.04mmol)の溶液を30分にわたって滴下して添加した。反応を0℃で1時間、次いで室温でさらに3時間進行させた。その後、混合物を追加の10mLのDCMで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム(1×100mL)、水(1×100mL)、10%水性クエン酸(1×100mL)、水(1×100mL)、及びブライン(1×100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮してtert-ブチル((1-((2-ニトロフェニル)スルホンアミド)メチル)シクロプロピル)メチル)カルバメートを白色の固体として得た(4.60g、11.92mmol、定量的)。UPLC/ELSD: RT=0.83分。MS(ES): C₁₆H₂₃N₃O₆Sについてm/z(MH⁺)386.4。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ: p

ppm 8.11 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 6.33 (br. s, 1H), 4.82 (br. s, 1H), 3.08 (d, 2H, J = 6 Hz), 3.02 (d, 2H, J = 6 Hz), 1.45 (s, 9H), 0.48 (m, 4H)。

【0596】

工程2：ジ-tert-ブチル(((ブタン-1,4-ジイルビス(アザネジル))ビス(メチレン))ビス(シクロプロパン-1,1-ジイル))ビス(メチレン))ジカルバメート

【化414】



10

窒素下で攪拌している乾燥DMF(50mL)中のtert-ブチル((1-((2-ニトロフェニル)スルホンアミド)メチル)シクロプロピル)メチルカルバメート(4.60g、11.92mmol)の溶液に炭酸カリウム(4.79g、34.64mmol)及び1,4-ジヨードブタン(0.75mL、5.68mmol)を添加した。溶液を40℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、臭化ベンジル(0.56mL、4.71mmol)を添加し、反応を室温で8時間進行させた。次いでチオフェノール(2.24mL、21.86mmol)、炭酸カリウム(2.35g、17.03mmol)、及び追加の20mLの乾燥DMFを添加し、反応を再度一晚進行させた。翌朝、塩を複数ラウンドの遠沈を介して上清から除去し、DMFですすいだ。組み合わせた上清を真空中で濃縮して油とし、これを40mLのDCMに取り入れ、水(2×10mL)及びブライン(2×10mL)で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに再度取り入れ、0~50%の(50:45:5のDCM/MeOH/濃水性水酸化アンモニウム)のグラジエントでDCM中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、濃縮してジ-tert-ブチル(((ブタン-1,4-ジイルビス(アザネジル))ビス(メチレン))ビス(シクロプロパン-1,1-ジイル))ビス(メチレン))ジカルバメートを無色の油として得た(2.47g、5.43mmol、95.6%)。UPLC/ELSD:RT=0.28分。MS(ES):C₂₄H₄₆N₄O₄についてm/z(MH⁺)455.6。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.67 (m, 2H), 2.87 (d, 4H, J = 6 Hz), 2.41 (m, 4H), 2.34 (s, 4H), 1.36 (m, 5H), 1.28 (s, 19H), 0.25 (m, 4H), 0.17 (m, 4H)。

20

30

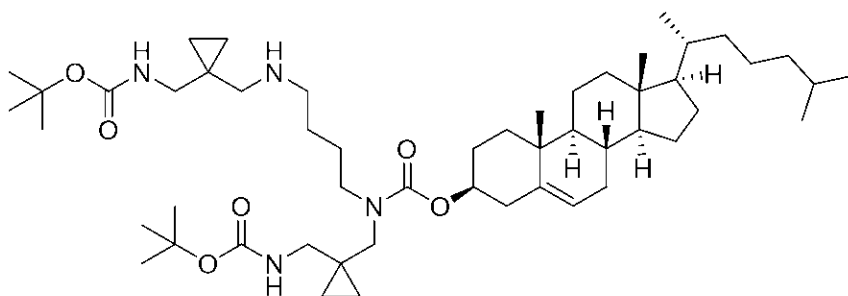
【0597】

工程3：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10,13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル((1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)シクロプロピル)メチル((4-((1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)ブチルカルバメート

40

50

【化 4 1 5】



10

窒素下で攪拌している乾燥トルエン（20 mL）中のジ-tert-ブチル（（（ブタン-1，4-ジイルビス（アザネジル））ビス（メチレン））ビス（シクロプロパン-1，1-ジイル））ビス（メチレン））ジカルバメート（0.92 g、2.02 mmol）の溶液にトリエチルアミン（0.85 mL、6.04 mmol）を添加した。次いで（3S，8S，9S，10R，13R，14S，17R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（4-ニトロフェニル）カルボネート（1.11 g、2.02 mmol）を添加した。溶液を90℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、反応混合物を室温に冷却し、トルエンで希釈し、水（3×15 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0～30%の（50：45：5のDCM／MeOH／濃水性水酸化アンモニウム）のグラジエントでDCM中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮して（3S，8S，9S，10R，13R，14S，17R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（（1-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）シクロプロピル）メチル（4-（（（1-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）シクロプロピル）メチル）アミノ）ブチル）カルバメートを無色の油として得た（0.83 g、0.95 mmol、47.3%）。UPLC／ELSD：RT=3.05分。MS（ES）：C₅₂H₉₀N₄O₆についてm/z（MH⁺）868.3。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）δ：ppm 5.77（br. m，1H），5.29（m，1H），4.44（br. m，1H），3.13（br. m，4H），2.97（m，2H），2.85（m，2H），2.50（t，2H），2.42（s，2H），2.26（br. m，2H），1.85（br. m，5H），1.47（m，9H），1.34（s，19H），1.05（br. m，11H），0.94（s，6H），0.84（d，4H，J=6 Hz），0.78（d，6H，J=6 Hz），0.59（s，3H），0.50（m，2H），0.35（m，2H），0.26（m，4H）。

20

30

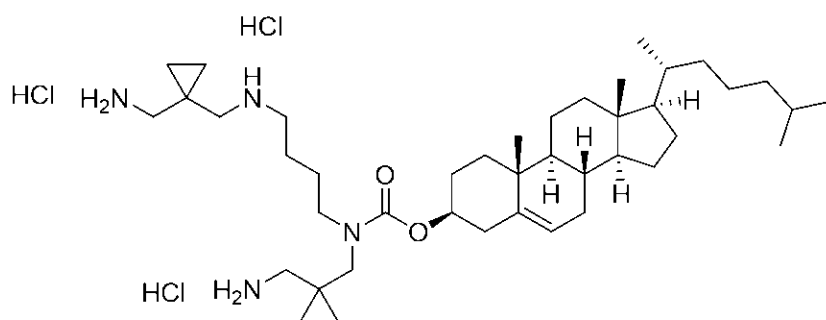
40

【0598】

工程4：（3S，8S，9S，10R，13R，14S，17R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（（1-（アミノメチル）シクロプロピル）メチル）（4-（（（1-（アミノメチル）シクロプロピル）メチル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩

50

【化 4 1 6】



10

窒素下で攪拌しているイソプロパノール（10 mL）中の（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル（（1-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）シクロプロピル）メチル）（4-（（（1-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）シクロプロピル）メチル）アミノ）ブチル）カルバメート（0.83 g、0.95 mmol）の溶液に塩酸（イソプロパノール中に5 N、1.91 mL、9.54 mmol）を滴下して添加した。溶液を40℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、混合物を室温に冷却し、乾燥アセトニトリル（20 mL）を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに1時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル（（1-（アミノメチル）シクロプロピル）メチル）（4-（（（1-（アミノメチル）シクロプロピル）メチル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩を白色の固体として提供した（0.67 g、0.83 mmol、86.8%）。UPLC/ELSD：RT=1.61分。MS（ES）：C₄₂H₇₇Cl₃N₄O₂についてm/z（MH⁺）668.1。¹H NMR（300 MHz，MeOD）δ：ppm 5.44（m，1H），4.54（br. m，1H），3.86（m，2H），3.33（br. m，6H），3.15（m，6H），2.81（m，2H），2.44（m，2H），1.73（br. m，11H），1.55（br. m，6H），1.39（m，5H），1.18（d，17H，J = 6 Hz），1.09（s，6H），0.98（d，7H，J = 9 Hz），0.90（d，9H，J = 6 Hz），0.74（br. m，7H）。

20

30

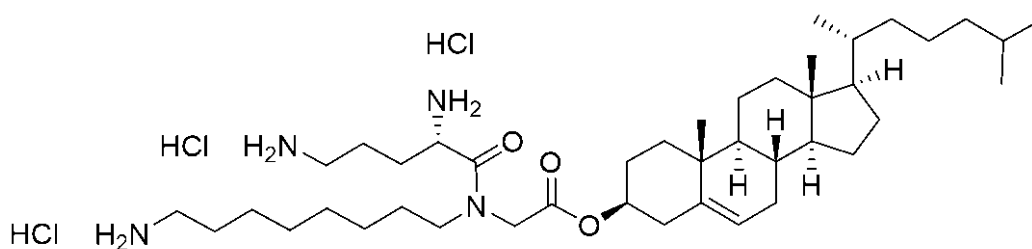
【0599】

BD. 化合物 SA129：（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル N-（8-アミノオクチル）-N-（（S）-2，5-ジアミノペンタノイル）グリシネート三塩酸塩

40

50

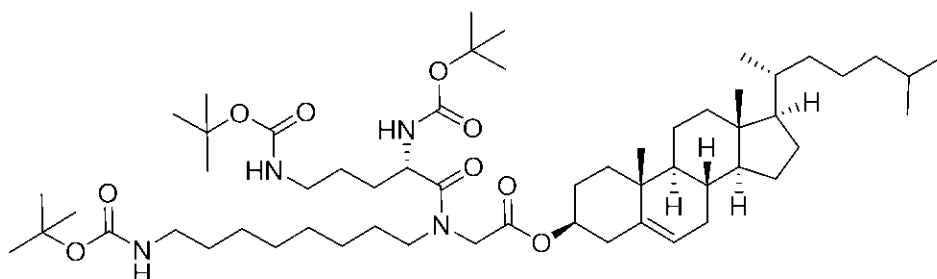
10



20

30

40

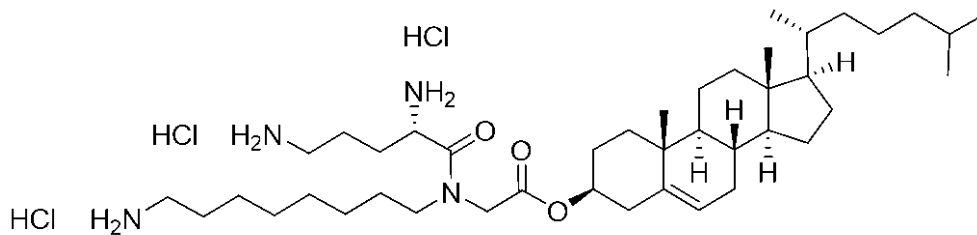


50

H), 4.29 (d, 1H, J = 17.0 Hz), 3.72 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 3.02–3.53 (m, 6H), 2.20–2.42 (m, 2H), 0.93–2.18 (br. m, 69H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.63–0.76 (m, 3H).
【0601】

工程2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イルN–(8–アミノオクチル)–N–((S)–2, 5–ジアミノペンタノイル)グリシネート三塩酸塩
【化419】

10



20

iPrOH (3.5 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イルN–((S)–2, 5–ビス((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタノイル)–N–(8–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)オクチル)グリシネート (0.356 g、0.347 mmol) の攪拌溶液に iPrOH 中の 5～6 N の HCl (0.50 mL) を添加した。反応混合物を 40℃ で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。19 時間で、追加の iPrOH 中の 5～6 N の HCl (0.10 mL) を添加した。22 時間で、反応混合物を室温に冷却し、次いで ACN (7 mL) を添加した。懸濁液を氷浴において冷却し、次いで固体を 2:1 の ACN/iPrOH ですすいで真空濾過によって収集して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イルN–(8–アミノオクチル)–N–((S)–2, 5–ジアミノペンタノイル)グリシネート三塩酸塩 (0.182 g、0.203 mmol、58.6%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT=1.94 分。MS (ES): C₄₂H₇₆N₄O₃ について m/z = 343.40 [M+2H]²⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7.85–8.59 (m, 9H), 5.24–5.55 (m, 1H), 4.25–4.68 (m, 2H), 4.17 (d, 1H, J = 17.0 Hz), 3.95 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 3.12–3.61 (m, 2H), 2.65–2.85 (m, 4H), 2.20–2.42 (m, 2H), 0.92–2.03 (br. m, 42H), 0.98 (s, 3H), 0.89 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.84 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.84 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.65 (s, 3H)。
【0602】

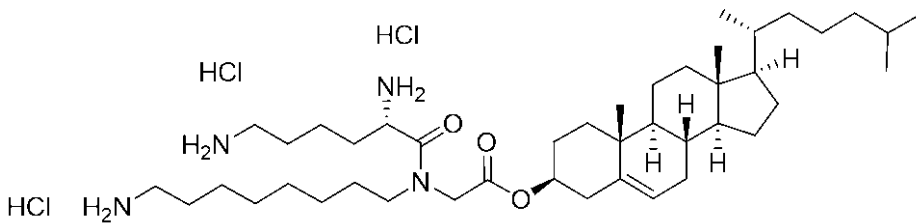
30

40

BE. 化合物 SA130: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–

50

1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル N-(L-リシル)-N-(8-アミノオクチル) グリシネート三塩酸塩
【化 4 2 0】

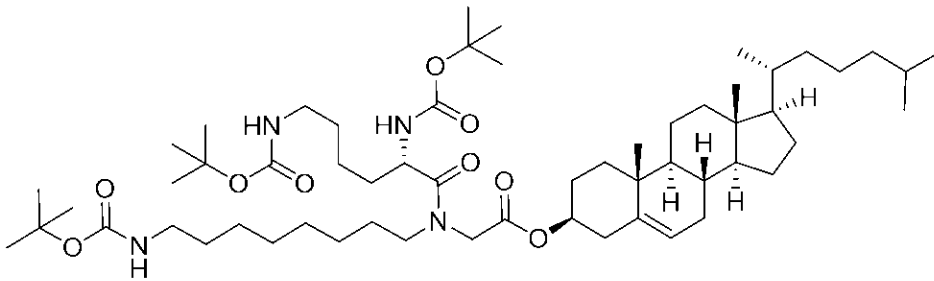


10

【0 6 0 3】

工程 1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル N-(N2, N6-ビス (tert-ブトキシカルボニル)-L-リシル)-N-(8-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) オクチル) グリシネート
【化 4 2 1】

20



DCM 中 (3.5 mL) の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (8-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) オクチル) グリシネート (0.235 g、0.350 mmol) 及び (2S)-2, 6-ビス [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ヘキサン酸 (0.121 g、0.350 mmol) の溶液を氷浴において 0℃ に冷却した。次いで 1-エチル-3-((3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.101 g、0.525 mmol) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。19 時間で、反応混合物を 0℃ に冷却し、次いで追加の (2S)-2, 6-ビス [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ヘキサン酸 (23 mg) 及び 1-エチル-3-((3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (20 mg) を添加した。反応混合物を室温で攪拌した。21 時間で、反応混合物を氷浴において 0℃ に冷却し、次いで水 (3.5 mL) を添加した。層を分離し、水性層を DCM (10 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を 5% 水性 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 10~40% EtOAc) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル N-(N2, N6-ビス (tert-ブトキシカルボニル)-L-リシル)-N-(8-((tert-ブト

30

40

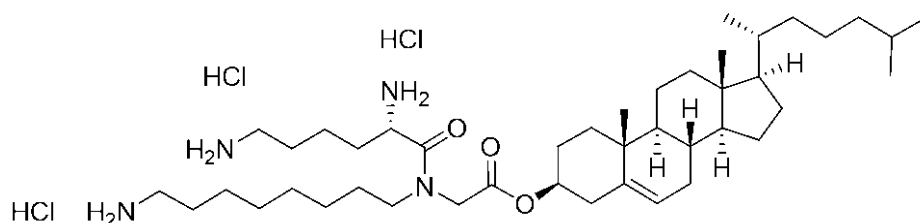
50

キシカルボニル) アミノ) オクチル) グリシネート (0.323 g、0.323 mmol、92.3%) を透明な油として提供した。UPLC/ELSD: RT=4.09分。MS (ES): C₅₈H₁₀₂N₄O₉ について m/z = 1001.35 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.21–5.46 (m, 2H), 4.26–4.79 (m, 4H), 4.30 (d, 1H, J = 17.1 Hz), 3.71 (d, 1H, J = 17.0 Hz), 3.01–3.52 (m, 6H), 2.22–2.43 (m, 2H), 0.93–2.14 (br. m, 71H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.86 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 0.64–0.75 (m, 3H)。

【0604】

工程2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] ヘテロシクリル–3–イル N–(L–リシル)–N–(8–アミノオクチル) グリシネート三塩酸塩

【化422】

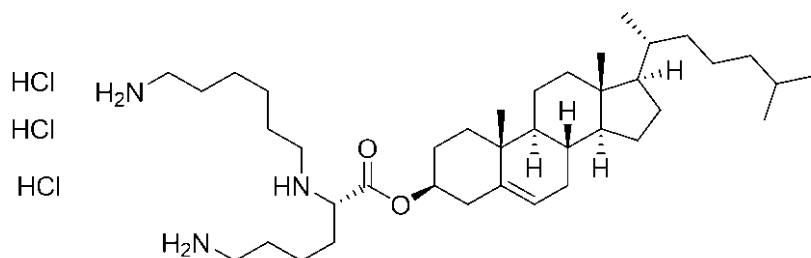


iPrOH (3.0 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] ヘテロシクリル–3–イル N–(N2, N6–ビス (tert–ブトキシカルボニル)–L–リシル)–N–(8–((tert–ブトキシカルボニル) アミノ) オクチル) グリシネート (0.303 g、0.303 mmol) の攪拌溶液に iPrOH 中の 5～6 N の HCl (0.45 mL) を添加した。反応混合物を 40℃ で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。19 時間で、追加の iPrOH 中の 5～6 N の HCl (0.10 mL) を添加した。22 時間で、反応混合物を室温に冷却し、次いで ACN (6 mL) を添加した。懸濁液を氷浴において 0℃ に冷却し、次いで固体を 2:1 の ACN/iPrOH ですすいで真空濾過によって収集して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] ヘテロシクリル–3–イル N–(L–リシル)–N–(8–アミノオクチル) グリシネート三塩酸塩 (0.163 g、0.173 mmol、57.0%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT=1.96分。MS (ES): C₄₃H₇₈N₄O₃ について m/z = 350.43 [M+2H]²⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7.89–8.51 (m, 9H), 5.22–5.41 (m, 1H), 4.23–4.61 (m, 2H), 4.19 (d, 1H, J = 17.0 Hz), 3.93 (d, 1H, J = 17.1 Hz), 3.13–3.51 (m, 2H), 2.64–2.85 (m, 4H), 2.22–2.36 (m, 2H), 0.92–2.04 (br. m, 44H), 0.98 (s, 3H), 0.90 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.84 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 0.65 (s, 3H)。

【0605】

BF. 化合物 SA131: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–

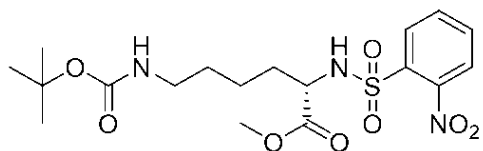
10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(6-アミノヘキシル)-L-リシネート三塩酸塩
【化423】



10

【0606】

工程1：メチルN6-(tert-ブトキシカルボニル)-N2-((2-ニトロフェニル)スルホニル)-L-リシネート
【化424】



20

DCM中(15mL)のメチル(2S)-2-アミノ-6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキサノエート塩酸塩(1.000g、3.369mmol)、DMAP(触媒)、及びトリエチルアミン(1.40mL、9.96mmol)の混合物を0℃に冷却し、次いでDCM中(5mL)の2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(0.896g、4.04mmol)を滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。1時間で、反応混合物を0℃に冷却し、次いで水(20mL)を添加した。層を分離し、有機層を5%水性NaHCO₃溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の30~70%)を介して精製してメチルN6-(tert-ブトキシカルボニル)-N2-((2-ニトロフェニル)スルホニル)-L-リシネート(1.44g、3.23mmol、95.9%)を粘性の黄色の油として提供した。UPLC/ELSD:RT=0.78分。MS(ES):C₁₈H₂₇N₃O₈Sについてm/z=390.30[(M+H)-(CH₃)₂C=CH₂]⁺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 8.02-8.10(m, 1H), 7.89-7.97(m, 1H), 7.68-7.78(m, 2H), 6.08(d, 1H, J=9.1Hz), 4.53(br. s, 1H), 4.16(td, 1H, J=8.5, 5.0Hz), 3.47(s, 3H), 3.09(td, 2H, J=6.1, 6.1Hz), 1.33-1.94(m, 6H), 1.44(s, 9H)。

30

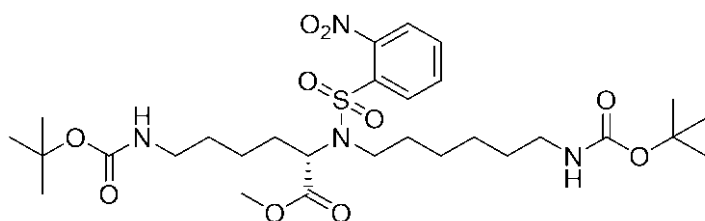
40

【0607】

工程2：メチルN6-(tert-ブトキシカルボニル)-N2-(6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキシル)-N2-((2-ニトロフェニル)スルホニル)-L-リシネート

50

【化 4 2 5】

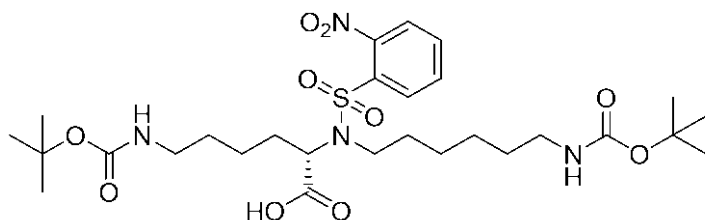


メチル (2S) - 6 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (2 - ニトロベンゼンスルホンアミド) ヘキサノエート (0.603 g、1.35 mmol)、tert - ブチル N - (6 - ブロモヘキシル) カルバメート (0.504 g、1.80 mmol)、炭酸カリウム (0.480 g、3.48 mmol)、及びヨウ化カリウム (0.046 g、0.28 mmol) を DMF (9.0 mL) 中で組み合わせ、80℃で攪拌した。反応を LCMS によってモニタリングした。18 時間で、反応混合物を室温に冷却し、濾過し、MTBE (100 mL) で希釈し、水 (3×) 及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20 ~ 70%) を介して精製してメチル N6 - (tert - ブトキシカルボニル) - N2 - (6 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキシル) - N2 - ((2 - ニトロフェニル) スルホニル) - L - リシネート (0.693 g、1.08 mmol、79.4%) を透明な油として提供した。UPLC / ELSD: RT = 1.53 分。MS (ES): C₂₉H₄₈N₄O₁₀S について m/z = 489.29 [(M+H) - 2((CH₃)₂C=CH₂) - CO₂]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99 - 8.09 (m, 1H), 7.64 - 7.75 (m, 2H), 7.52 - 7.61 (m, 1H), 4.42 - 4.73 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.31 - 3.45 (m, 1H), 2.99 - 3.21 (m, 5H), 1.94 - 2.13 (m, 1H), 1.20 - 1.89 (br. m, 13H), 1.44 (s, 18H)。

【0608】

工程 3: N6 - (tert - ブトキシカルボニル) - N2 - (6 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキシル) - N2 - ((2 - ニトロフェニル) スルホニル) - L - リジン

【化 4 2 6】



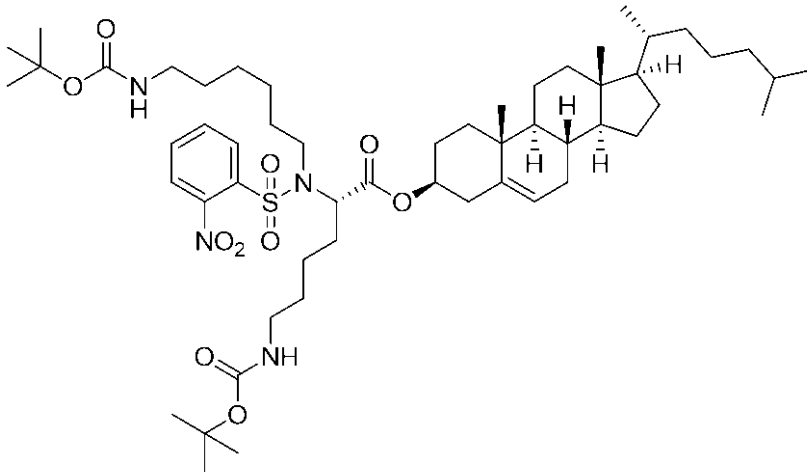
THF (7.0 mL) 及び MeOH (1.4 mL) 中のメチル (2S) - 6 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (N - {6 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ヘキシル} - 2 - ニトロベンゼンスルホンアミド) ヘキサノエート (0.690 g、1.07 mmol) の溶液に水性水酸化リチウム - 水和物 (0.90 mL、15 w/v%) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。19 時間で、反応混合物を濃縮して揮発性有機物を除去し、次いで水 (50 mL) 及び EtOAc (50 mL) の間で分配した。二相性混合物を 5% 水性 K₂CO₃ 及び 0.1 N 水性 HCl で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して (2S) - 6 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (N - {6 - [(tert - ブトキシカルボニ

ル) アミノ] ヘキシル} - 2 - ニトロベンゼンスルホンアミド) ヘキサン酸 (0.578 g、0.916 mmol、85.6%) を琥珀色の油として提供した。UPLC/EI-MSD: RT=1.27分。MS (ESI): $C_{28}H_{46}N_4O_{10}S$ について $m/z = 475.35 [(M+H) - 2((CH_3)_2C=CH_2) - CO_2]^+$ 。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03–8.12 (m, 1H), 7.63–7.74 (m, 2H), 7.53–7.62 (m, 1H), 4.48–4.79 (m, 3H), 2.94–3.42 (m, 6H), 1.92–2.18 (m, 1H), 1.20–1.83 (br. m, 13H), 1.44 (s, 18H)。

【0609】

工程4: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル N6 - (tert - ブトキシカルボニル) - N2 - (6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキシル) - N2 - ((2 - ニトロフェニル) スルホニル) - L - リシネート

【化427】



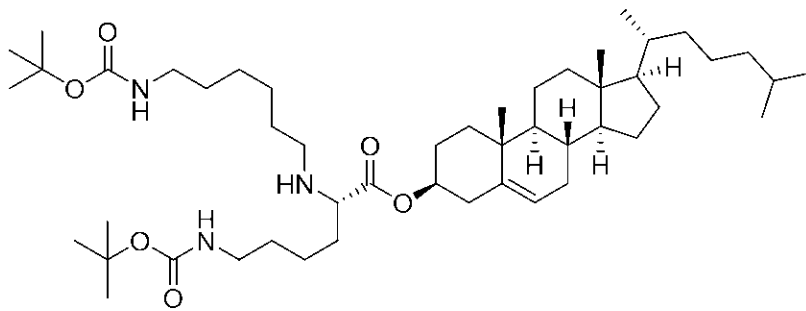
DCM中(8.5mL)の(2S) - 6 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (N - {6 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ヘキシル} - 2 - ニトロベンゼンスルホンアミド) ヘキサン酸(0.560g、0.888mmol)、コレステロール(0.378g、0.977mmol)、及びDMAP(触媒)の混合物を0℃に冷却した。次いで1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩(0.238g、1.24mmol)を添加した。反応混合物を攪拌しながら徐々に室温にし、LCMSによってモニタリングした。19時間で、反応混合物を0℃に冷却し、次いで5%水性NaHCO₃溶液(8.5mL)を添加した。反応混合物が室温に温まったら、層を分離した。水性層をDCM(8mL)で抽出した。組み合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~40% EtOAc)を介して精製して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル N6 - (tert - ブトキシカルボニル) - N2 - (6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキシル) - N2 - ((2 - ニトロフェニル) スルホニル) - L - リシネート(0.562g、0.562mmol、63.3%)を白色の発泡体として提供した。UPLC/EI-MSD: RT=3.62分。MS (ESI): $C_{55}H_{90}N_4O_{10}S$ について $m/z = 900.19 [(M+H) - ((CH_3)_2C=CH_2) - C$

$O_2]^+$. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99–8.10 (m, 1H), 7.64–7.74 (m, 2H), 7.52–7.60 (m, 1H), 5.24–5.36 (m, 1H), 4.36–4.81 (m, 4H), 3.33–3.51 (m, 1H), 2.94–3.24 (m, 5H), 1.48 (br. m, 60H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.66 (s, 3H).

【0610】

工程5: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] ヘテロシクリル–3–イルN6–(tert–ブトキシカルボニル)–N2–(6–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキシル)–L–リシネート

【化428】

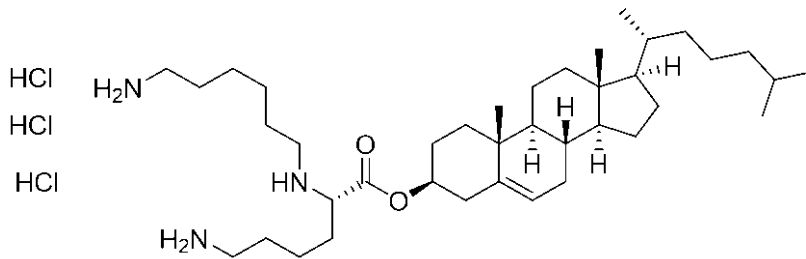


DMF (6.5 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] ヘテロシクリル–3–イルN6–(tert–ブトキシカルボニル)–N2–(6–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキシル)–N2–(2–ニトロフェニル)スルホニル)–L–リシネート (0.540 g、0.540 mmol) 及び炭酸カリウム (0.224 g、1.621 mmol) の混合物にチオフェノール (0.10 mL、0.980 mmol) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。17時間で、LCMSデータは、反応完了と一致していた。反応混合物をDCM (20 mL) で希釈し、次いでセライト (登録商標) のパッドを介して濾過した。濾液をDCMで80 mLに希釈し、次いで水 (3×) 及び5%水性NaHCO₃ 溶液で洗浄した。有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の40~80%) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] ヘテロシクリル–3–イルN6–(tert–ブトキシカルボニル)–N2–(6–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキシル)–L–リシネート (0.400 g、0.491 mmol、90.9%) を透明な油として提供した。UPLC/ELSD: RT=2.92分。MS (ES): C₄₉H₈₇N₃O₆ について $m/z = 815.18 [M+H]^+$. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.34–5.43 (m, 1H), 4.30–4.75 (m, 3H), 3.20–3.32 (m, 1H), 3.00–3.20 (m, 4H), 2.47–2.71 (m, 2H), 2.22–2.43 (m, 2H), 0.93–2.13 (br. m, 58H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.86

(d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.68 (s, 3H)。

【0611】

工程6：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (6-アミノヘキシル) -L-リシネート三塩酸塩
【化429】



iPrOH (5.5 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル N6-(tert-ブトキシカルボニル)-N2-(6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキシル)-L-リシネート (0.379 g、0.465 mmol) の溶液に iPrOH 中の 5~6 N の HCl (0.93 mL) を添加した。反応混合物を 40℃で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。16 時間で、反応混合物を室温に冷却し、次いで iPrOH (30 mL) を添加した。懸濁液を遠沈した (10, 000 x g 30 分間)。上清をデカントし、次いで固体を MTBE (35 mL) に懸濁した。懸濁液を遠沈した (10, 000 x g 30 分間)。上清をデカントし、固体をヘプタンに懸濁し、次いで濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (6-アミノヘキシル) -L-リシネート三塩酸塩 (0.133 g、0.166 mmol、35.7%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT=1.85 分。MS (ES): C₃₉H₇₁N₃O₂ について m/z = 328.58 [(M+2H)+CH₃CN]²⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.85 (br. s, 1H), 9.33 (br. s, 1H), 7.71-8.43 (m, 6H), 5.26-5.52 (m, 1H), 4.50-4.76 (m, 1H), 3.87-4.07 (m, 1H), 2.67-3.06 (m, 6H), 2.25-2.44 (m, 2H), 0.92-2.11 (br. m, 40H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.84 (d, 6H, J = 6.5 Hz), 0.65 (s, 3H)。

【0612】

BG. 化合物 SA132: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (S)-5-アミノ-2-((6-アミノヘキシル)アミノ)ペンタノエート三塩酸塩

10

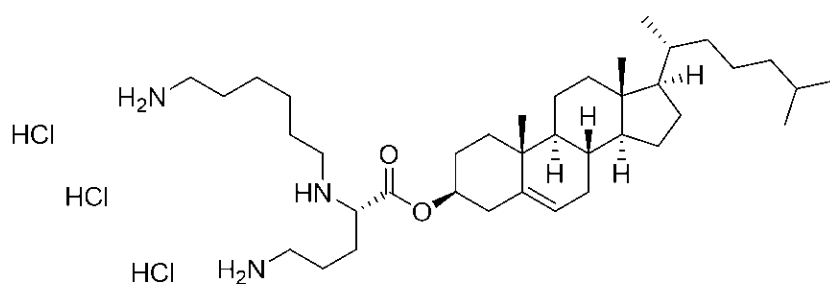
20

30

40

50

【化 4 3 0】

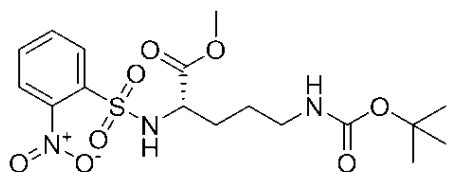


10

【0 6 1 3】

工程 1：メチル (2 S) - 5 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (2 - ニトロベンゼンスルホンアミド) ペンタノエート

【化 4 3 1】



20

DCM (15 mL) 中のメチル (S) - 2 - アミノ - 5 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ペンタノエート塩酸塩 (1.000 g、3.537 mmol) 及びトリエチルアミン (1.50 mL、10.7 mmol) の溶液を氷浴において 0℃ に冷却し、次いで DCM (5.0 mL) 中の 2 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド (0.940 g、4.24 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。17 時間で、反応混合物を氷浴において 0℃ に冷却し、次いで水 (20 mL) を添加した。層を分離し、有機物を 5% 水性 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 30~70%) を介して精製してメチル (2 S) - 5 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (2 - ニトロベンゼンスルホンアミド) ペンタノエート (1.366 g、3.166 mmol、89.5%) を粘性の黄色の油として提供した。UPLC / ELSD: RT = 0.68 分。MS (ES): C₁₇H₂₅N₃O₈S について m/z = 376.23 [(M+H) - (CH₃)₂C=CH₂]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.03-8.10 (m, 1H), 7.88-7.96 (m, 1H), 7.68-7.78 (m, 2H), 6.14 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 4.55 (br. s, 1H), 4.18 (td, 1H, J = 8.4, 5.2 Hz), 3.47 (s, 3H), 3.14 (dt, 2H, J = 6.0, 5.7 Hz), 1.82-1.97 (m, 1H), 1.55-1.80 (m, 3H), 1.44 (s, 9H)。

30

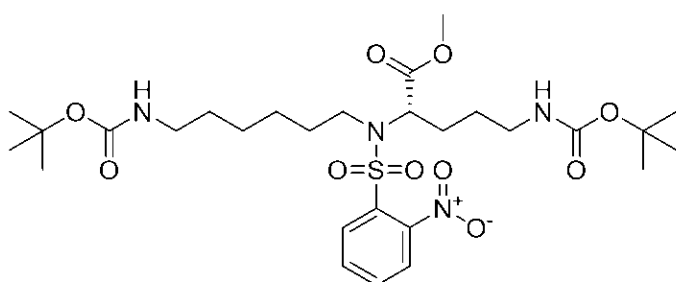
40

【0 6 1 4】

工程 2：メチル (2 S) - 5 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (N - { 6 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] ヘキシル } - 2 - ニトロベンゼンスルホンアミド) ペンタノエート

50

【化 4 3 2】



10

メチル (2S) - 5 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (2-ニトロベンゼンスルホンアミド) ペンタノエート (0.600 g、1.39 mmol)、tert-ブチル N - (6-プロモヘキシル) カルバメート (0.506 g、1.81 mmol)、炭酸カリウム (0.480 g、3.48 mmol)、及びヨウ化カリウム (0.046 g、0.28 mmol) を DMF (9.0 mL) 中で組み合わせた。反応混合物を 80℃ で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。2.5 時間で、反応混合物を室温に冷却し、次いで MTBE ですすいで濾過した。濾液を MTBE で 80 mL に希釈し、水 (3×) 及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 30~70%) を介して精製してメチル (2S) - 5 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (N - {6 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ヘキシル} - 2-ニトロベンゼンスルホンアミド) ペンタノエート (0.720 g、1.141 mmol、82.1%) を透明な油として提供した。UPLC/ELSD: RT=1.41 分。MS (ES): C₂₈H₄₆N₄O₁₀S について m/z = 475.47 [(M+H) - 2 ((CH₃)₂C=CH₂) - CO₂]⁺。1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99-8.09 (m, 1H), 7.64-7.73 (m, 2H), 7.53-7.61 (m, 1H), 4.42-4.76 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.32-3.45 (m, 1H), 2.99-3.23 (m, 5H), 1.99-2.16 (m, 1H), 1.20-1.91 (br. m, 11H), 1.44 (s, 18H)。

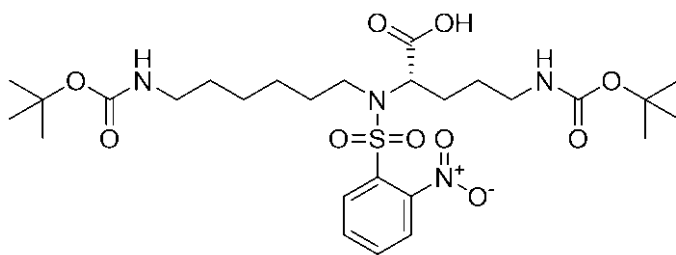
20

30

【0615】

工程 3: (2S) - 5 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (N - {6 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ヘキシル} - 2-ニトロベンゼンスルホンアミド) ペンタン酸

【化 4 3 3】



40

THF (7.7 mL) 及び MeOH (1.5 mL) 中のメチル (2S) - 5 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (N - {6 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ヘキシル} - 2-ニトロベンゼンスルホンアミド) ペンタノエート (0.716 g、1.14 mmol) の溶液に水性水酸化リチウム-水和物 (0.96 mL、15 w/v%) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。19 時間で、反応混合物を濃縮して揮発性有機物を除去し、水 (50 mL) に取り入

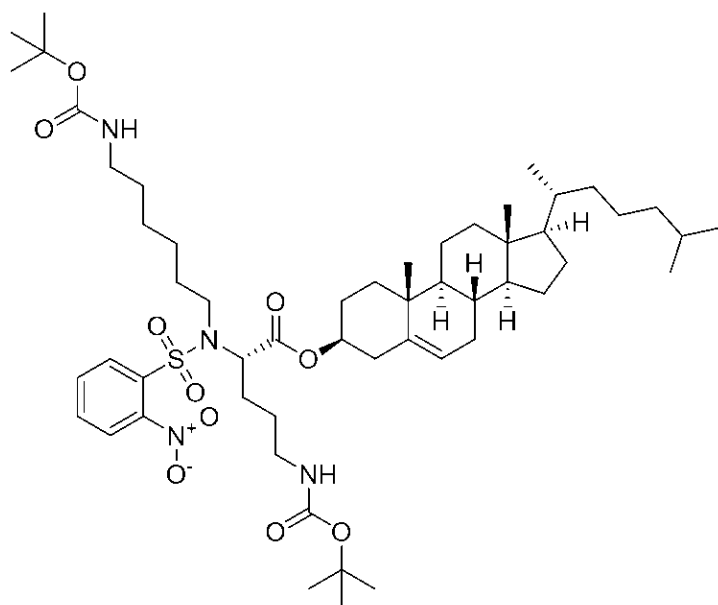
50

れ、EtOAc (3×25 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を5%水性K₂CO₃溶液で洗浄し、次いで5%水性クエン酸溶液、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して(2S) - 5 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (N - {6 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ヘキシル} - 2 - ニトロベンゼンスルホンアミド) ペンタン酸 (0.619 g、1.00 mmol、88.4%) を琥珀色の油として提供した。UPLC/ELSD: RT=1.22分。MS (ES): C₂₇H₄₄N₄O₁₀Sについてm/z=461.4 [(M+H) - 2((CH₃)₂C=CH₂) - CO₂]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.02-8.11 (m, 1H), 7.62-7.72 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 1H), 4.47-4.84 (m, 3H), 2.98-3.44 (m, 6H), 1.94-2.13 (m, 1H), 1.20-1.83 (br. m, 11H), 1.44 (s, 18H)。【0616】

10

工程4: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペント[a]ヘテロシクリル-3-イル(S)-5-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-2-((N-(6-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキシル)-2-ニトロフェニル) スルホンアミド) ペンタノエート【化434】

20



30

DCM中(8.0 mL)の(2S) - 5 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (N - {6 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ヘキシル} - 2 - ニトロベンゼンスルホンアミド) ペンタン酸 (0.520 g、0.843 mmol)、コレステロール (0.359 g、0.927 mmol)、及びDMAP (触媒) の混合物を0℃に冷却した。次いで1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.226 g、1.18 mmol) を添加した。反応混合物を攪拌しながら徐々に室温にし、LCMSによってモニタリングした。22時間で、反応混合物を0℃に冷却し、次いでDMAP (触媒) 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (105 mg) を添加した。反応混合物を室温で攪拌した。26時間で、反応混合物を氷浴において0℃に冷却し、次いで水 (8 mL) を添加した。二相性混合物を室温とし、次いで分離した。有機物を5%水性NaHCO₃溶液で洗浄し、疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~40% EtOAc) を介して精製して(3S, 8S, 9S,

40

50

10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R) - 6-メチルヘプタン-2-イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (S) - 5 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - ((N - (6 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキシル) - 2-ニトロフェニル) スルホンアミド) ペンタノエート (0.299 g、0.303 mmol、36.0%) を琥珀色の発泡体として提供した。UPLC/ELSD: RT = 3.59分。MS (ES): $C_{54}H_{88}N_4O_{10}S$ について $m/z = 829.74 [(M+H) - 2((CH_3)_2C=CH_2) - CO_2]^+$ 。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00-8.09 (m, 1H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 1H), 5.23-5.35 (m, 1H), 4.35-4.84 (m, 4H), 3.33-3.53 (m, 1H), 2.93-3.27 (m, 5H), 0.94-2.17 (br. m, 58H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.66 (s, 3H)。

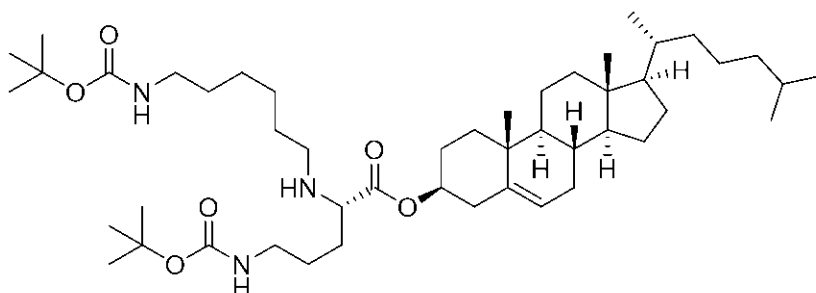
10

【0617】

工程5: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R) - 6-メチルヘプタン-2-イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (S) - 5 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - ((6 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキシル) アミノ) ペンタノエート

20

【化435】



30

DMF (5.0 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R) - 6-メチルヘプタン-2-イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (S) - 5 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - ((N - (6 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキシル) - 2-ニトロフェニル) スルホンアミド) ペンタノエート (0.284 g、0.288 mmol) 及び炭酸カリウム (0.119 g、0.865 mmol) の混合物にチオフェノール (0.05 mL、0.49 mmol) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。3時間で、DCM (10 mL) を添加し、反応混合物をセライト (登録商標) のパッドを介して濾過した。濾液をDCMで80 mLに希釈し、次いで5%水性 $NaHCO_3$ 溶液で1回及び水で3回洗浄した。有機物を疎水性フリットに通過させ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の40~80%) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R) - 6-メチルヘプタン-2-イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (S) - 5 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - ((6 - ((tert-

40

50

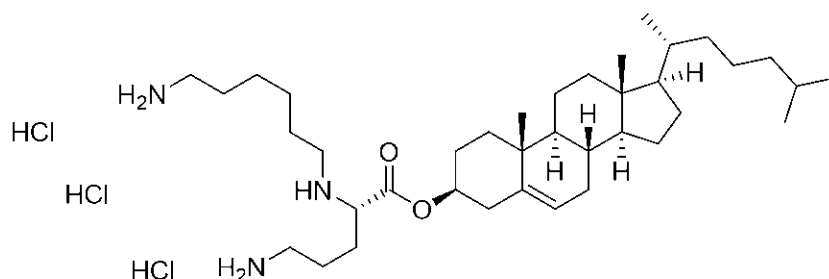
ーブトキシカルボニル) アミノ) ヘキシル) アミノ) ペンタノエート (0.203 g、0.254 mmol、88.0%) を透明な粘性の油として提供した。UPLC/ELSD: RT=2.92分。MS (ES): $C_{48}H_{85}N_3O_6$ について $m/z = 801.37 [M+H]^+$ 。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.34–5.42 (m, 1H), 5.03–5.13 (m, 1H), 4.45–4.81 (m, 2H), 3.50–3.81 (m, 1H), 2.82–3.32 (m, 6H), 2.22–2.48 (m, 2H), 0.94–2.19 (br. m, 56H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.87 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.86 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.68 (s, 3H)。

10

【0618】

工程6: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イル(S)–5–アミノ–2–((6–アミノヘキシル)アミノ)ペンタノエート三塩酸塩

【化436】



20

iPrOH (3.0 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イル(S)–5–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)–2–((6–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキシル)アミノ)ペンタノエート (0.197 g、0.246 mmol) の溶液に iPrOH 中の 5~6 N の HCl (0.49 mL) を添加した。反応混合物を 40℃ で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。16 時間で、反応混合物を室温に冷却し、次いで ACN (9 mL) を添加した。懸濁液を濾過したが、粒子はフリットを通過しなかった。懸濁液を濃縮し、残渣を MTBE (30 mL) に懸濁した。懸濁液を遠沈し (10, 000 x g 30 分間)、次いで上清をデカントした。固体をヘプタンに懸濁し、次いで濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イル(S)–5–アミノ–2–((6–アミノヘキシル)アミノ)ペンタノエート三塩酸塩 (0.147 g、0.170 mmol、69.0%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT=1.86分。MS (ES): $C_{38}H_{69}N_3O_2$ について $m/z = 321.42 [(M+2H)+CH_3CN]^2+$ 。 1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.75 (br. s, 1H), 9.40 (br. s, 1H), 7.61–8.32 (m, 6H), 5.31–5.48 (m, 1H), 4.53–4.72 (m, 1H), 3.92–4.16 (m, 1H), 2.66–3.05 (m, 6H), 2.24–2.45 (m, 2H), 0.92–2.13 (br. m, 38H), 1.00 (s, 3H), 0.90 (d, 3H,

30

40

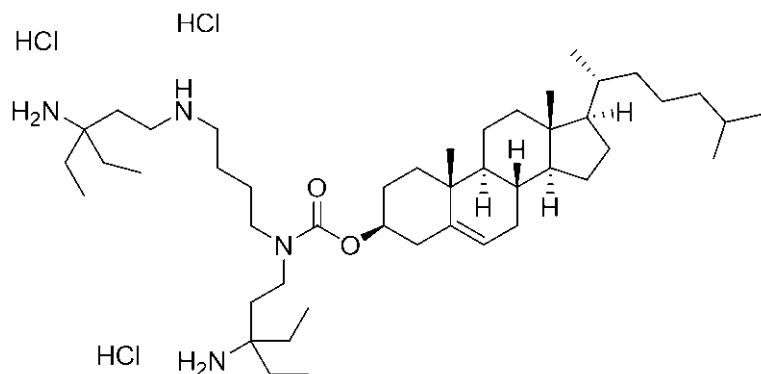
50

$J = 6.3 \text{ Hz}$), 0.84 (d, 3 H , $J = 6.6 \text{ Hz}$), 0.84 (d, 3 H , $J = 6.6 \text{ Hz}$), 0.66 (s, 3 H)。

【0619】

BH. 化合物SA133: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-アミノ-3-エチルペンチル)(4-((3-アミノ-3-エチルペンチル)アミノ)ブチル)カルバメート三塩酸塩
【化437】

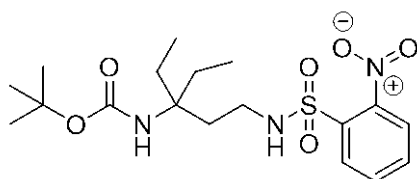
10



20

【0620】

工程1: tert-ブチル(3-エチル-1-((2-ニトロフェニル)スルホンアミド)ペンタン-3-イル)カルバメート
【化438】



30

窒素下で攪拌している乾燥DCM(50mL)中のtert-ブチルN-(1-アミノ-3-エチルペンタン-3-イル)カルバメート(2.50g、10.31mmol)の溶液にトリエチルアミン(2.87mL、20.62mmol)を添加した。溶液を0℃に冷却し、次いで50mLの乾燥DCM中の2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(2.51g、11.34mmol)の溶液を30分にわたって滴下して添加した。反応を0℃で1時間、次いで室温でさらに3時間進行させた。次いで混合物を追加の10mLのDCMで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム(1×100mL)、水(1×100mL)、10%水性クエン酸(1×100mL)、水(1×100mL)、及びブライン(1×100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮してtert-ブチル(3-エチル-1-((2-ニトロフェニル)スルホンアミド)ペンタン-3-イル)カルバメートを白色の固体として得た(4.48g、10.31mmol、定量的)。UPLC/ELSD: RT=1.27分。MS(ES): C₁₈H₂₉N₃O₆Sについてm/z(MH⁺) 415.5。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 8.12(m, 1H), 7.85(m, 1H), 7.76(m, 2H), 5.41(br. s, 1H), 4.19(br. s, 1H), 3.14(m, 2H), 1.92(t, 2H), 1.63(m, 2H), 1.45(m, 2H), 1.40(s, 9H), 0.78(t, 6H)。

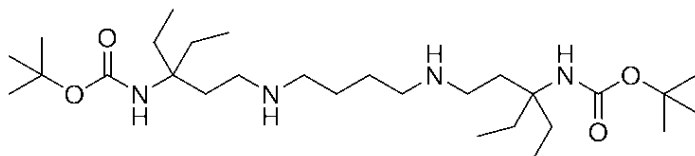
40

50

【0621】

工程2：ジ-tert-ブチル（（ブタン-1，4-ジイルビス（アザネジル））ビス（3-エチルペンタン-1，3-ジイル））ジカルバメート

【化439】



10

窒素下で攪拌している乾燥DMF（50mL）中のtert-ブチル（3-エチル-1-（（2-ニトロフェニル）スルホンアミド）ペンタン-3-イル）カルバメート（4.48g、10.78mmol）の溶液に炭酸カリウム（4.33g、31.32mmol）及び1，4-ジヨードブタン（0.68mL、5.13mmol）を添加した。溶液を40℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、臭化ベンジル（0.51mL、4.26mmol）を添加し、反応を室温で8時間進行させた。次いで、チオフェノール（2.02mL、19.77mmol）、炭酸カリウム（2.13g、15.40mmol）、及び追加の20mLの乾燥DMFを添加し、反応を再度一晚進行させた。翌朝、塩を複数ラウンドの遠沈を介して上清から除去し、DMFですすいだ。組み合わせた上清を真空中で濃縮して油とし、これを40mLのDCMに取り入れ、水（2×10mL）及びブライン（2×10mL）で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに再度取り入れ、0～50%の（50：45：5のDCM／MeOH／濃水性水酸化アンモニウム）のグラジエントでDCM中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、濃縮してジ-tert-ブチル（（ブタン-1，4-ジイルビス（アザネジル））ビス（3-エチルペンタン-1，3-ジイル））ジカルバメートを無色の油として得た（2.14g、4.17mmol、81.1%）。UPLC／ELSD：RT=2.52分。MS（ES）：C₂₈H₅₈N₄O₄についてm/z（MH⁺）515.6。¹H NMR（300MHz，CDCl₃）δ：ppm 5.20（m，2H），2.45（br. m，8H），1.48（m，13H），1.35（s，4H），1.23（s，19H），0.62（t，12H）。

20

30

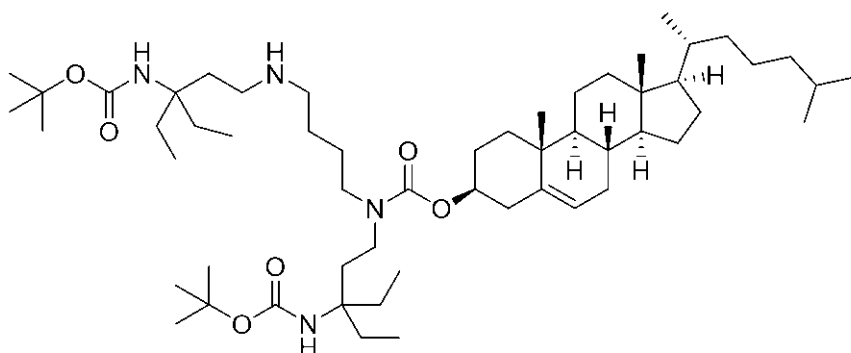
【0622】

工程3：（3S，8S，9S，10R，13R，14S，17R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-エチルペンチル）（4-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-エチルペンチル）アミノ）ブチル）カルバメート

40

50

【化 4 4 0】



10

窒素下で攪拌している乾燥トルエン（10 mL）中のジ-tert-ブチル（（ブタン-1, 4-ジイルビス（アザネジル））ビス（3-エチルペンタン-1, 3-ジイル））ジカルバメート（0.50 g、0.97 mmol）の溶液にトリエチルアミン（0.41 mL、2.91 mmol）を添加した。次いで、（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（4-ニトロフェニル）カルボネート（0.54 g、0.97 mmol）を添加し、溶液を90℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、反応混合物を室温に冷却し、トルエンで希釈し、水（3×15 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0～30%の（50：45：5のDCM／MeOH／濃水性水酸化アンモニウム）のグラジエントでDCM中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮して（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-エチルペンチル）（4-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-エチルペンチル）アミノ）ブチル）カルバメートを無色の油として得た（0.55 g、0.59 mmol、60.9%）。UPLC／ELSD：RT=3.06分。MS（ES）：C₅₆H₁₀₂N₄O₆についてm/z（MH⁺）928.3。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ：ppm 5.34（br. m, 1H），5.02（m, 1H），4.46（br. m, 3H），3.18（br. m, 4H），2.56（m, 4H），2.28（m, 2H），1.83（m, 6H），1.58（br. m, 16H），1.39（s, 18H），1.10（br. m, 11H），0.97（s, 5H），0.88（d, 3H, J = 6 Hz），0.79（m, 18H），0.64（s, 4H）。

20

30

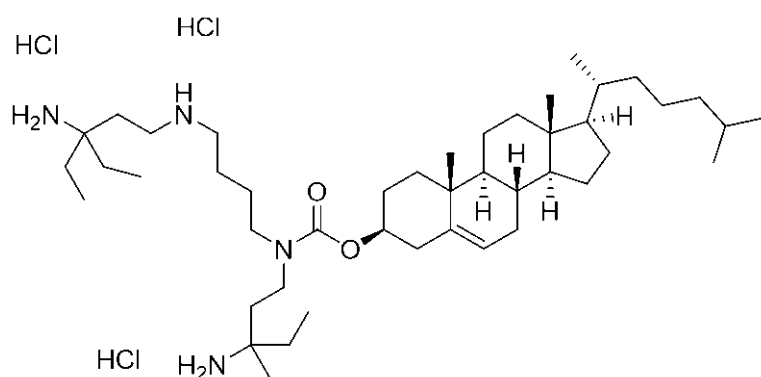
【0623】

40

工程4：（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（3-アミノ-3-エチルペンチル）（4-（（3-アミノ-3-エチルペンチル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩

50

【化 4 4 1】



10

窒素下で攪拌しているイソプロパノール（10 mL）中の（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-エチルペンチル）（4-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-エチルペンチル）アミノ）ブチル）カルバメート（0.55 g、0.59 mmol）の溶液に塩酸（イソプロパノール中に5 N、1.18 mL、5.90 mmol）を滴下して添加した。溶液を40℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、混合物を室温に冷却し、乾燥アセトニトリル（20 mL）を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに1時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル（3-アミノ-3-エチルペンチル）（4-（（3-アミノ-3-エチルペンチル）アミノ）ブチル）カルバメート三塩酸塩を白色の固体として提供した（0.34 g、0.40 mmol、68.1%）。UPLC/ELSD：RT=2.08分。MS（ES）：C₄₆H₈₉Cl₃N₄O₂についてm/z（MH⁺）728.2。¹H NMR（300 MHz，MeOD）δ：ppm 5.45（m，1H），4.48（br. m，1H），3.94（m，1H），3.37（br. m，3H），3.14（m，4H），2.40（m，2H），2.11（m，3H），1.93（br. m，6H），1.74（br. m，13H），1.55（m，12H），1.18（d，14H，J = 6 Hz），1.04（br. m，17H），0.98（d，4H，J = 6 Hz），0.91（d，6H，J = 6 Hz），0.74（s，3H）。

20

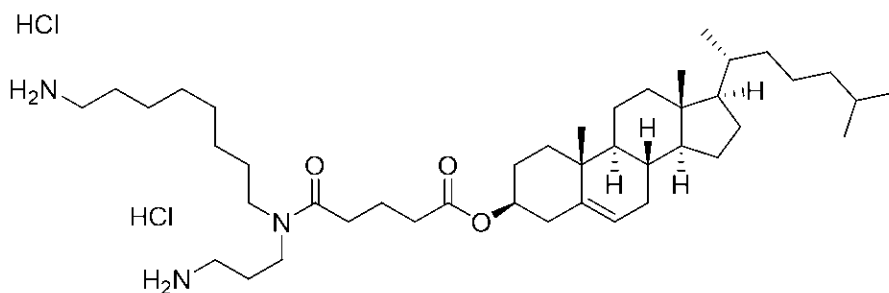
30

【0624】

BI. 化合物SA134：（3 S，8 S，9 S，10 R，13 R，14 S，17 R）-10，13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル5-（（8-アミノオクチル）（3-アミノプロピル）アミノ）-5-オキソペンタノエート二塩酸塩

40

【化 4 4 2】

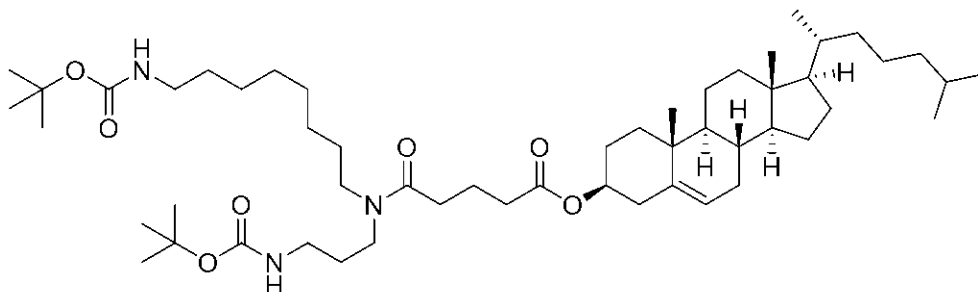


10

【0 6 2 5】

工程 1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクチル)(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)-5-オキソペンタノエート

【化 4 4 3】



20

窒素下で攪拌している乾燥DCM(10mL)中の5-{[(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-9a, 11a-ジメチル-1-[(2R)-6-メチルヘプタン-2-イル]-1H, 2H, 3H, 3aH, 3bH, 4H, 6H, 7H, 8H, 9H, 9bH, 10H, 11H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-7-イル]オキシ}-5-オキソペンタノ酸(0.24g、0.48mmol)の溶液にtert-ブチルN-[3-({8-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]オクチル}アミノ)プロピル]カルバメート(0.19g、0.48mmol)、ジメチルアミノピリジン(0.12g、0.95mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.18g、0.95mmol)を添加した。得られた溶液を室温で攪拌し、一晚進行させた。次いで溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム(1×20mL)及びブライン(1×20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0~50%の(50:45:5のDCM/MeOH/NH₄OH)のグラジエントでDCM中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクチル)(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)-5-オキソペンタノエートを薄黄色の油として得た(0.32g、0.37mmol、77.0%)。UPLC/ELSD: RT: 3.52分。MS(ES): C₅₃H₉₃N₃O₇についてm/z(MH⁺) 885.4。¹H NM

30

40

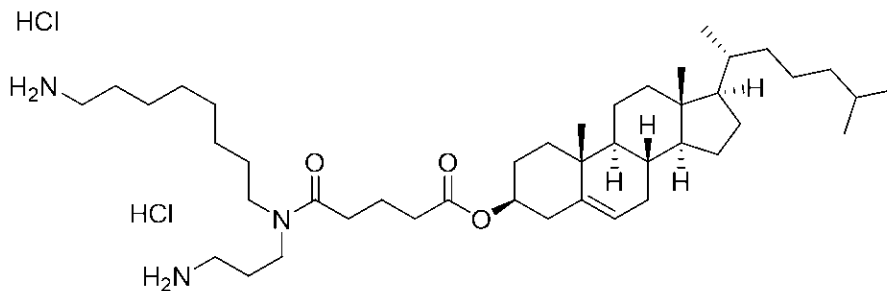
50

R (300 MHz, CDCl₃) δ : ppm 5.17 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.43 (br. m, 1H), 4.29 (br. m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.86 (m, 2H) 2.73 (m, 4H), 2.04 (br. m, 6H), 1.62 (br. m, 4H), 1.51 (m, 4H), 1.20 (br. m, 12H), 1.10 (s, 19H), 0.97 (br. m, 13H), 0.81 (br. m, 7H), 0.68 (s, 6H), 0.60 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.54 (d, 6H, J = 6 Hz), 0.35 (s, 3H)。

【0626】

工程2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((8-アミノオクチル)(3-アミノプロピル)アミノ)-5-オキソペンタノエート二塩酸塩

【化444】



窒素下で攪拌しているイソプロパノール (5 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクチル)(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)-5-オキソペンタノエート (0.32 g、0.37 mmol) の溶液に塩酸 (イソプロパノール中に5N、0.73 mL、3.66 mmol) を滴下して添加した。溶液を40℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、混合物を室温に冷却し、乾燥アセトニトリル (20 mL) を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに1時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((8-アミノオクチル)(3-アミノプロピル)アミノ)-5-オキソペンタノエート二塩酸塩を白色の固体として提供した (0.16 g、0.19 mmol、53.1%)。UPLC/ELSD: RT=1.99分。MS (ES): C₄₃H₇₉Cl₂N₃O₃についてm/z (MH⁺) 684.9。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ : ppm 5.42 (m, 1H), 4.55 (br. m, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.94 (m, 4H), 2.49 (t, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.92 (br. m, 9H), 1.63 (br. m, 11H), 1.41 (br. m, 12H), 1.16 (m, 8H), 1.07 (s, 5H), 0.97 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.90 (d, 6H, J = 6 Hz), 0.75 (s, 3H)。

【0627】

10

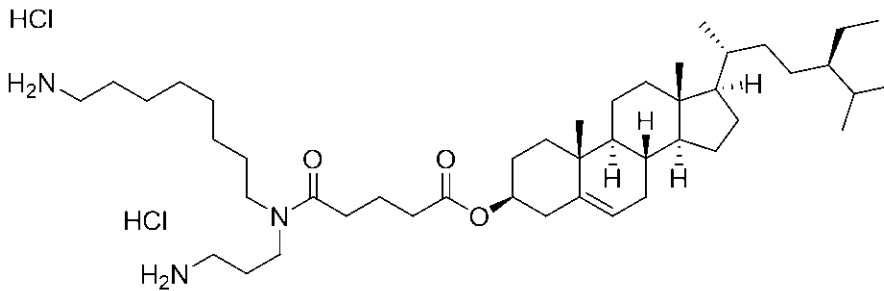
20

30

40

50

BJ. 化合物SA135: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17-((2R, 5R) - 5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) - 10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((8-アミノオクチル)(3-アミノプロピル)アミノ)-5-オキソペンタノエート二塩酸塩【化445】

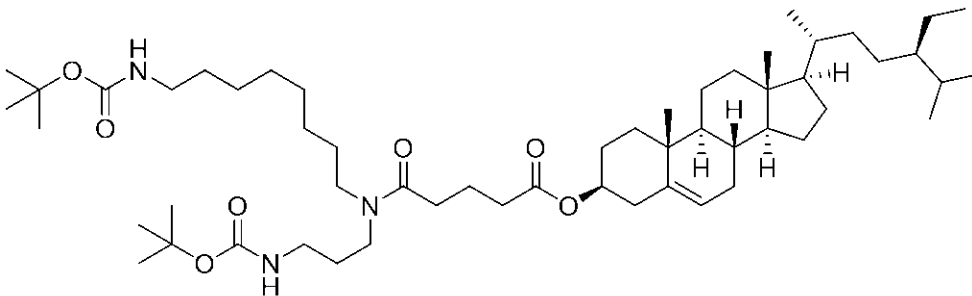


10

【0628】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17-((2R, 5R) - 5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) - 10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((8-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクチル)(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)-5-オキソペンタノエート【化446】

20



30

窒素下で攪拌している乾燥DCM(10mL)中の5-[[(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR) - 1-[(2R, 5R) - 5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル] - 9a, 11a-ジメチル-1H, 2H, 3H, 3aH, 3bH, 4H, 6H, 7H, 8H, 9H, 9bH, 10H, 11H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-7-イル]オキシ]-5-オキソペンタノ酸(0.24g、0.45mmol)の溶液にtert-ブチルN-[3-({8-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]オクチル}アミノ)プロピル]カルバメート(0.18g、0.45mmol)、ジメチルアミノピリジン(0.11g、0.90mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.17g、0.90mmol)を添加した。得られた溶液を室温で攪拌し、一晚進行させた。次いで溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム(1×20mL)及びブライン(1×20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0~50%の(50:45:5のDCM/MeOH/NH₄OH)のグラジエントでDCM中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17-((2R, 5R) - 5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) - 10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12

40

50

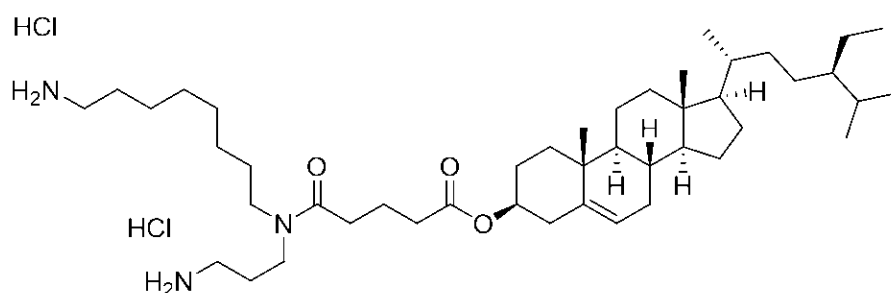
，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル5-((8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクチル)(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)-5-オキソペンタノエートを薄黄色の油として得た(0.27g、0.30mmol、67.0%)。UPLC/ELSD:RT:3.60分。MS(ES):C₅₅H₉₇N₃O₇についてm/z(MH⁺)913.4。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.03(m, 1H), 4.44(m, 1H), 4.25(br. m, 1H), 3.06(br. m, 2H), 2.95(m, 1H), 2.86(m, 2H), 2.74(m, 4H), 2.04(br. m, 6H), 1.62(br. m, 4H), 1.50(m, 4H), 1.32(br. m, 11H), 1.10(s, 19H), 0.97(br. m, 12H), 0.79(br. m, 7H), 0.68(s, 5H), 0.60(d, 5H, J = 6 Hz), 0.51(q, 9H), 0.35(s, 4H)。

10

【0629】

工程2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル5-((8-アミノオクチル)(3-アミノプロピル)アミノ)-5-オキソペンタノエート二塩酸塩
【化447】

20



30

窒素下で攪拌しているイソプロパノール(5mL)中の(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル5-((8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクチル)(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)-5-オキソペンタノエート(0.27g、0.30mmol)の溶液に塩酸(イソプロパノール中に5N、0.59mL、2.96mmol)を滴下して添加した。溶液を40℃に加熱し、一晚進行させた。翌朝、混合物を室温に冷却し、乾燥アセトニトリル(20mL)を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに1時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル5-((8-アミノオクチル)(3-アミノプロピル)アミノ)-5-オキソペンタノエート二塩酸塩を白色の固体として提供した(0.12g、0.12mmol、44.6%)。UPLC/ELSD:RT=2.23分。MS(ES):C₄₅H₈₃Cl₂N₃O₃についてm/z(MH⁺)712.8。¹H NMR(300 MHz, MeOD) δ: ppm 5.40(m, 1H), 4.55(br. m, 1H), 3.48(t, 2H), 3.33(m, 1H), 2.91(m, 3H), 2

40

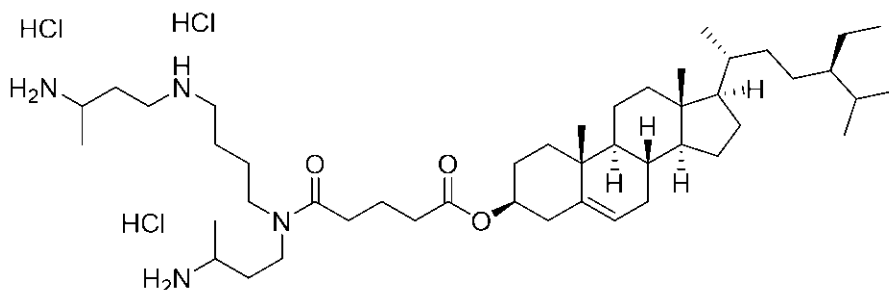
50

. 49 (t, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.91 (br. m, 7H), 1.66 (br. m, 11H), 1.41 (br. m, 15H), 1.18 (d, 6H, J = 6 Hz), 1.07 (s, 6H), 0.99 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.89 (q, 9H), 0.75 (s, 3H)。

【 0 6 3 0 】

BK. 化合物 SA136: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -
 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 -
 ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 -
 テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 5 - ((3 -
 アミノブチル) (4 - ((3 - アミノブチル) アミノ) ブチル) アミノ) - 5 - オキソペ
 ンタノエート三塩酸塩

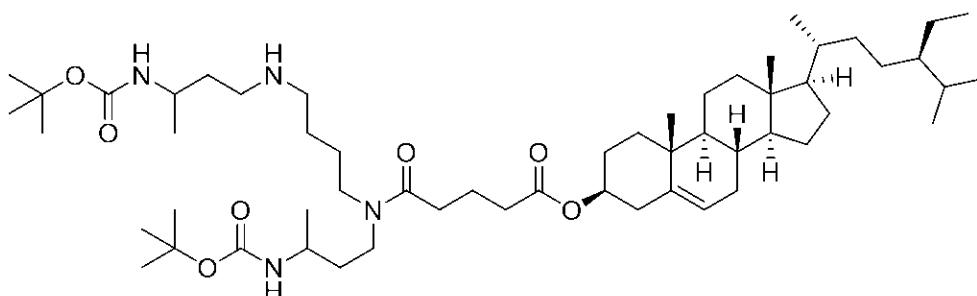
【化 4 4 8】



【 0 6 3 1 】

工程 1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 14 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) - 2, 2, 6 - トリメチル - 4, 15 - ジオキソ - 3 - オキサ - 5, 9, 14 - トリアザノナデカン - 19 - オエート

【化 4 4 9】



窒素下で攪拌している乾燥DCM（10mL）中の5- { [（1R，3aS，3bS，7S，9aR，9bS，11aR）-1- [（2R，5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル]-9a，11a-ジメチル-1H，2H，3H，3aH，3bH，4H，6H，7H，8H，9H，9bH，10H，11H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-7-イル] オキシ} -5-オキソペンタン酸（0.33g、0.61mmol）の溶液にtert-ブチルN-（4- { [4-（ {3- [（tert-ブトキシカルボニル）アミノ] ブチル} アミノ）ブチル] アミノ} ブタン-2-イル）カルバメート（0.79g、1.83mmol）、ジメチルアミノピリジン（0.15g、1.22mmol）、及び1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（0.24g、1.22mmol）を添加した。得られた溶液を室温で攪拌し、一晚進行させた。

次いで溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム（ $1 \times 20 \text{ mL}$ ）及びブライン（ $1 \times 20 \text{ mL}$ ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、 $0 \sim 100\%$ の（ $80:19:1$ のDCM/MeOH/ NH_4OH ）のグラジエントでDCM中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して（ 3S ， 8S ， 9S ， 10R ， 13R ， 14S ， 17R ）- 17 -（（ 2R ， 5R ）- 5 -エチル- 6 -メチルヘプタン- 2 -イル）- 10 ， 13 -ジメチル- 2 ， 3 ， 4 ， 7 ， 8 ， 9 ， 10 ， 11 ， 12 ， 13 ， 14 ， 15 ， 16 ， 17 -テトラデカヒドロ- 1H -シクロペンタ[a]ヘテロシクリル- 3 -イル- 14 -（ 3 -（（ tert -ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）- 2 ， 2 ， 6 -トリメチル- 4 ， 15 -ジオキソ- 3 -オキサ- 5 ， 9 ， 14 -トリアザノナデカン- 19 -オエートを薄黄色の油として得た（ 0.12 g 、 0.12 mmol 、 20.2% ）。UPLC/ELSD：RT： 2.81 分。MS（ES）： $\text{C}_{56}\text{H}_{100}\text{N}_4\text{O}_7$ について m/z （ MH^+ ） 942.4 。 ^1H NMR（ 300 MHz ， CDCl_3 ） δ ：ppm 5.33 （m， 1H ）， 4.85 （m， 3H ）， 3.70 （br. m， 1H ）， 3.23 （br. m， 5H ）， 2.56 （br. m， 4H ）， 2.32 （m， 7H ） 1.91 （m， 8H ）， 1.56 （br. m， 12H ）， 1.40 （s， 21H ）， 1.21 （m， 6H ）， 1.12 （m， 11H ）， 0.98 （s， 5H ）， 0.90 （d， 5H ， $J = 6 \text{ Hz}$ ）， 0.79 （q， 9H ）， 0.65 （s， 3H ）。

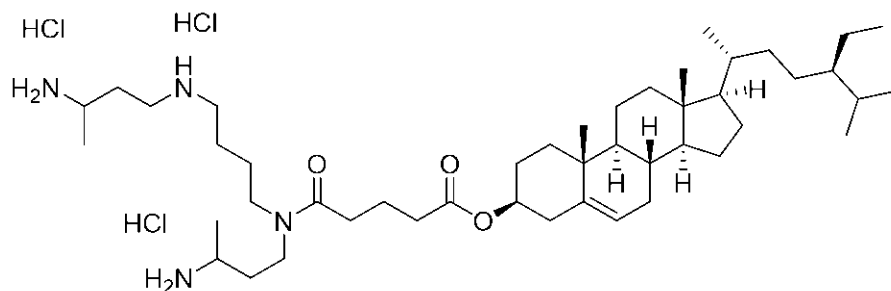
10

【 0632 】

工程2：（ 3S ， 8S ， 9S ， 10R ， 13R ， 14S ， 17R ）- 17 -（（ 2R ， 5R ）- 5 -エチル- 6 -メチルヘプタン- 2 -イル）- 10 ， 13 -ジメチル- 2 ， 3 ， 4 ， 7 ， 8 ， 9 ， 10 ， 11 ， 12 ， 13 ， 14 ， 15 ， 16 ， 17 -テトラデカヒドロ- 1H -シクロペンタ[a]ヘテロシクリル- 3 -イル- 5 -（（ 3 -アミノブチル）（ 4 -（（ 3 -アミノブチル）アミノ）ブチル）アミノ）- 5 -オキソペンタノエート三塩酸塩

20

【化450】



30

窒素下で攪拌しているイソプロパノール（ 5 mL ）中の（ 3S ， 8S ， 9S ， 10R ， 13R ， 14S ， 17R ）- 17 -（（ 2R ， 5R ）- 5 -エチル- 6 -メチルヘプタン- 2 -イル）- 10 ， 13 -ジメチル- 2 ， 3 ， 4 ， 7 ， 8 ， 9 ， 10 ， 11 ， 12 ， 13 ， 14 ， 15 ， 16 ， 17 -テトラデカヒドロ- 1H -シクロペンタ[a]ヘテロシクリル- 3 -イル- 14 -（ 3 -（（ tert -ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）- 2 ， 2 ， 6 -トリメチル- 4 ， 15 -ジオキソ- 3 -オキサ- 5 ， 9 ， 14 -トリアザノナデカン- 19 -オエート（ 0.12 g 、 0.12 mmol ）の溶液に塩酸（イソプロパノール中に 5 N 、 0.25 mL 、 1.23 mmol ）を滴下して添加した。溶液を 40°C に加熱し、一晚進行させた。翌朝、混合物を室温に冷却し、乾燥アセトニトリル（ 20 mL ）を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに 1 時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて（ 3S ， 8S ， 9S ， 10R ， 13R ， 14S ， 17R ）- 17 -（（ 2R ， 5R ）- 5 -エチル- 6 -メチルヘプタン- 2 -イル）- 10 ， 13 -ジメチル- 2 ， 3 ， 4 ， 7 ， 8 ， 9 ， 10 ， 11 ， 12 ， 13 ， 14 ， 15 ， 16 ， 17 -テトラデカヒドロ- 1H -シクロペンタ[a]ヘテロシクリル- 3 -イル- 14 -（ 3 -（（ tert -ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）- 2 ， 2 ， 6 -トリメチル- 4 ， 15 -ジオキソ- 3 -オキサ- 5 ， 9 ， 14 -トリアザノナデカン- 19 -オエート三塩酸塩

40

50

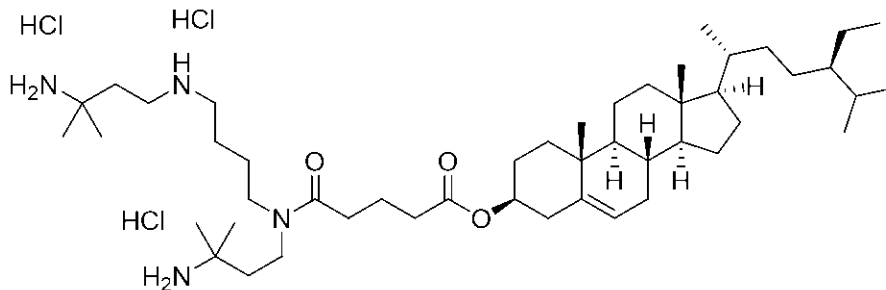
a] ヘテロシクリル-3-イル5-((3-アミノブチル) (4-((3-アミノブチル) アミノ) ブチル) アミノ) -5-オキソペンタノエート三塩酸塩を白色の固体として提供した (0.05 g、0.05 mmol、42.5%)。UPLC/ELSD: RT=1.90分。MS (ES): C₄₆H₈₇Cl₃N₄O₃についてm/z (MH⁺) 742.0。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ: ppm 5.42 (m, 1H), 4.57 (br. m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.48 (m, 5H), 3.18 (m, 5H), 2.42 (m, 6H), 1.92 (br. m, 22H), 1.39 (m, 10H), 1.20 (m, 8H), 1.07 (s, 5H), 0.98 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.87 (q, 9H), 0.75 (s, 3H)。

10

【0633】

BL. 化合物SA137: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -17-((2R, 5R) -5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) -10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル5-((3-アミノ-3-メチルブチル) (4-((3-アミノ-3-メチルブチル) アミノ) ブチル) アミノ) -5-オキソペンタノエート三塩酸塩

【化451】



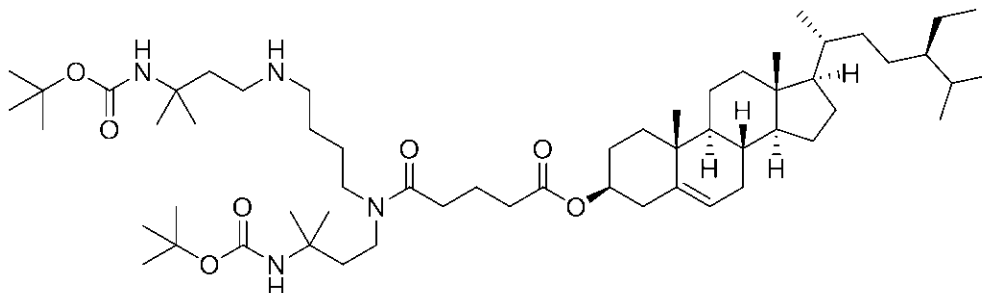
20

【0634】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -17-((2R, 5R) -5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) -10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル14-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3-メチルブチル)-2, 2, 6, 6-テトラメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザノナデカン-19-オエート

30

【化452】



40

窒素下で攪拌している乾燥DCM (10 mL) 中の5-{ [(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR) -1- [(2R, 5R) -5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル] -9a, 11a-ジメチル-1H, 2H, 3H, 3aH, 3bH, 4H, 6H, 7H, 8H, 9H, 9bH, 10H, 11H-シクロペンタ [a] ヘテロシク

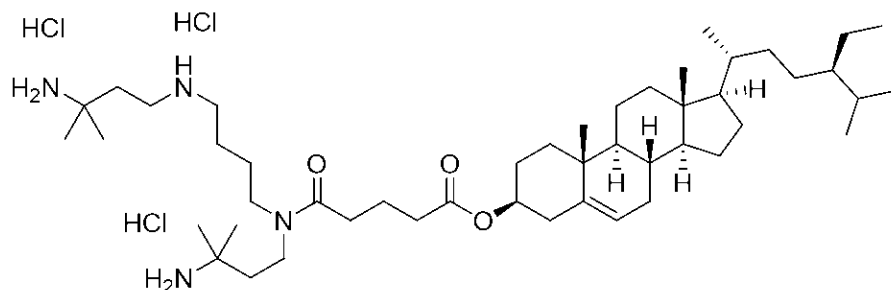
50

リル-7-イル] オキシ} -5-オキソペンタン酸 (0.31 g、0.58 mmol) の溶液に *tert*-ブチル N-(4-{[4-({3-[(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ] -3-メチルブチル} アミノ) ブチル] アミノ} -2-メチルブタン-2-イル) カルバメート (0.80 g、1.75 mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.14 g、1.17 mmol)、及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.23 g、1.17 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で攪拌し、一晚進行させた。次いで溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム (1×20 mL) 及びブライン (1×20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油を DCM に取り入れ、0~100% の (80:19:1 の DCM/MeOH/NH₄OH) のグラジエントで DCM 中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 14-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) -3-メチルブチル)-2, 2, 6, 6-テトラメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザノナデカン-19-オエートを薄黄色の油として得た (0.20 g、0.20 mmol、35.0%)。UPLC/ELSD: RT: 2.86 分。MS (ES): C₅₈H₁₀₄N₄O₇ について m/z (MH⁺) 970.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.54 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 2.91 (br. m, 4H), 2.35 (br. m, 4H), 2.03 (br. m, 6H), 1.61 (m, 8H), 1.35 (m, 10H), 1.10 (s, 19H), 0.94 (m, 15H), 0.83 (m, 6H), 0.68 (s, 6H), 0.60 (m, 5H), 0.49 (q, 9H), 0.35 (s, 3H)。

【0635】

工程 2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 5-((3-アミノ-3-メチルブチル) (4-((3-アミノ-3-メチルブチル) アミノ) ブチル) アミノ) -5-オキソペンタノエート三塩酸塩

【化 453】



窒素下で攪拌しているイソプロパノール (5 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 14-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) -3-メチルブチル)-2, 2, 6, 6-テトラメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザノナデカン-19-オエート (0.20 g、0.20 mmol) の溶液に

塩酸（イソプロパノール中に 5 N、0.41 mL、2.04 mmol）を滴下して添加した。溶液を 40℃ に加熱し、一晚進行させた。翌朝、混合物を室温に冷却し、乾燥アセトニトリル（20 mL）を混合物に添加し、これを超音波処理し、さらに 1 時間攪拌した。次いで白色の固体を溶液から濾過し、アセトニトリルで繰り返し洗浄し、真空中で乾燥させて（3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R）-17-（（2 R, 5 R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 5-（（3-アミノ-3-メチルブチル）（4-（（3-アミノ-3-メチルブチル）アミノ）ブチル）アミノ）-5-オキソペンタノエート三塩酸塩を白色の固体として提供した（0.11 g、0.11 mmol、54.0%）。UPLC/ELSD: RT=1.94 分。MS (ES): C₄₈H₉₁Cl₃N₄O₃ について m/z (MH⁺) 770.0。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ: ppm 5.42 (m, 1H), 4.55 (br. m, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 2.41 (m, 6H), 1.89 (br. m, 22H), 1.43 (m, 14H), 1.27 (m, 7H), 1.18 (m, 4H), 1.07 (s, 6H), 0.98 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.89 (q, 9H), 0.75 (s, 3H)。

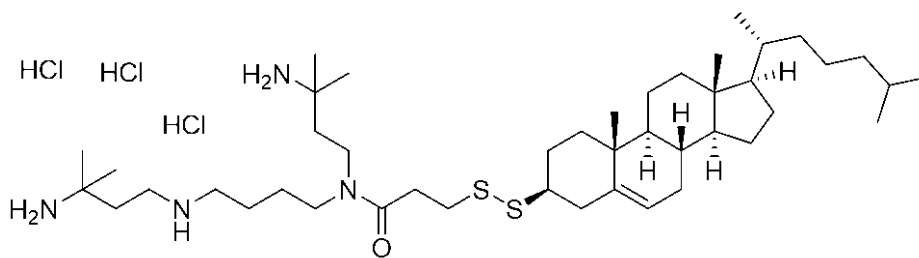
10

【0636】

BM. 化合物 SA138: N-（3-アミノ-3-メチルブチル）-N-（4-（（3-アミノ-3-メチルブチル）アミノ）ブチル）-3-（（（3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファニル）プロパンアミド三塩酸塩

20

【化454】



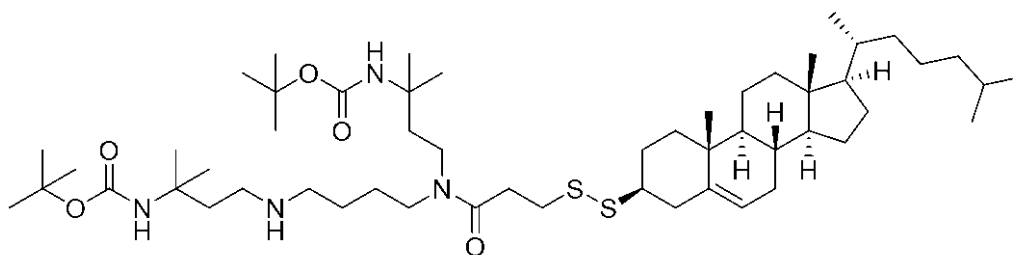
30

【0637】

工程1: tert-ブチル（9-（3-（（3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファニル）プロパノイル）-2, 2, 6, 6, 17-ペンタメチル-4-オキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザオクタデカン-17-イル）カルバメート

40

【化 4 5 5】



10

DCM (2.5 mL) 中の 3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファネイル)プロパン酸 (0.250 g、0.493 mmol)、tert-ブチル N-(4-{[4-{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブチル}アミノ]ブチル}アミノ)-2-メチルブタン-2-イル)カルバメート (0.452 g、0.986 mmol)、及びトリエチルアミン (0.20 mL、1.4 mmol) の溶液を氷浴において 0℃ に冷却し、次いでプロパンホスホン酸無水物 (DCM 中に 50 wt%) (0.62 g、0.97 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。1.5 時間で、反応混合物を氷浴において 0℃ に冷却し、5% 水性 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) を添加した。次いで反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。この後、混合物を DCM (3×15 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 0~12% の (MeOH 中の 5% 濃水性 NH₄OH)) を介して精製して tert-ブチル (9-(3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファネイル)プロパノイル)-2, 2, 6, 6, 17-ペンタメチル-4-オキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザオクタデカン-17-イル)カルバメート (0.269 g、0.284 mmol、57.6%) を透明なゲルとして提供した。UPLC/ELSD: RT = 2.90 分。MS (ES): C₅₄H₉₈N₄O₅S₂ について m/z = 948.55 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.32-5.39 (m, 1H), 3.18-3.58 (m, 6H), 2.43-3.03 (m, 9H), 2.26-2.40 (m, 2H), 0.91-2.18 (br. m, 64H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.67 (s, 3H)。

20

30

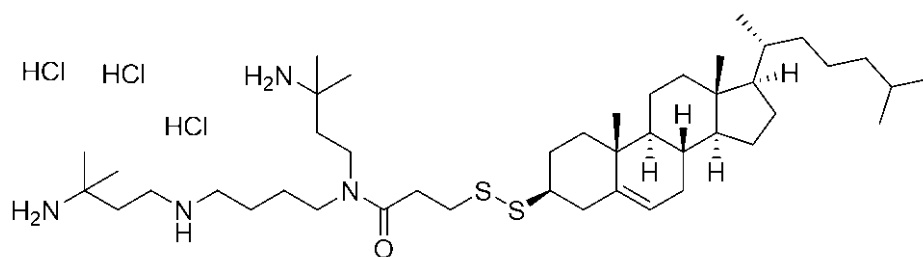
【0638】

40

工程 2: N-(3-アミノ-3-メチルブチル)-N-(4-((3-アミノ-3-メチルブチル)アミノ)ブチル)-3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファネイル)プロパンアミド三塩酸塩

50

【化 4 5 6】



10

スクリーカップバイアル中のDCM (2.6 mL) 中のtert-ブチル (9- (3- ((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -10, 13-ジメチル-17- ((R) -6-メチルヘプタン-2-イル) -2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファネイル) プロパノイル) -2, 2, 6, 6, 17-ペンタメチル-4-オキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザオクタデカン-17-イル) カルバメート (0.266 g、0.281 mmol) の溶液にジオキサン中の4 NのHCl (0.49 mL) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。2時間で、反応混合物をMTBEで30 mLに希釈し、次いで遠沈した (10,000 x g 30分間)。上清をデカントした。固体をMTBEに懸濁し、次いで濃縮してN- (3-アミノ-3-メチルブチル) -N- (4- ((3-アミノ-3-メチルブチル) アミノ) ブチル) -3- (((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -10, 13-ジメチル-17- ((R) -6-メチルヘプタン-2-イル) -2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファネイル) プロパンアミド三塩酸塩 (0.203 g、0.225 mmol、80.3%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT=1.96分。MS (ES): C₄₄H₈₂N₄O₅S₂についてm/z=264.75 [(M+3H)+CH₃CN]³⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 5.35-5.42 (m, 1H), 3.37-3.59 (m, 4H), 3.05-3.25 (m, 4H), 2.92-3.03 (m, 2H), 2.76-2.89 (m, 2H), 2.57-2.74 (m, 1H), 2.25-2.42 (m, 2H), 0.96-2.18 (br. m, 46H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (d, 3H, J=6.5 Hz), 0.88 (d, 6H, J=6.6 Hz), 0.72 (s, 3H)。

20

30

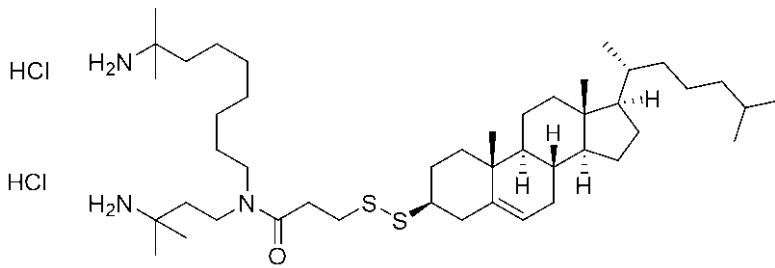
【0639】

BN. 化合物SA139: N- (3-アミノ-3-メチルブチル) -N- (8-アミノ-8-メチルノニル) -3- (((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -10, 13-ジメチル-17- ((R) -6-メチルヘプタン-2-イル) -2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファネイル) プロパンアミド二塩酸塩

40

50

【化 4 5 7】

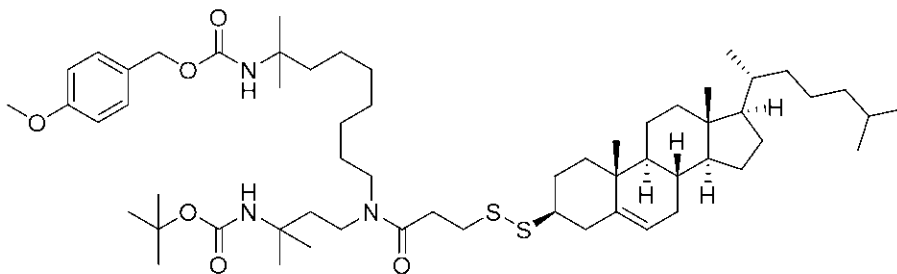


10

【0 6 4 0】

工程 1：4-メトキシベンジル（9-（N-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-メチルブチル）-3-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファニール）プロパンアミド）-2-メチルノナン-2-イル）カルバメート

【化 4 5 8】



20

0℃に冷却されたDCM（1.0mL）中の3-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファニール）プロパン酸（0.100g、0.197mmol）、tert-ブチルN-（4-（[8-（[（4-メトキシフェニル）メトキシ]カルボニル）アミノ]-8-メチルノニル）アミノ）-2-メチルブタン-2-イル）カルバメート（0.103g、0.197mmol）、及びトリエチルアミン（0.09mL、0.6mmol）の攪拌溶液にDCM中の50wt%プロパンホスホン酸無水物（0.20mL、0.39mmol）を滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。16時間で、反応混合物をDCM（10mL）で希釈し、次いで5%水性NaHCO₃溶液で洗浄した。水性層をDCM（10mL）で抽出した。組み合わせた有機層を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の0~50%）を介して精製して4-メトキシベンジル（9-（N-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-メチルブチル）-3-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファニール）プロパンアミド）-2-メチルノナン-2-イル）カルバメート（0.146g、0.144mmol、73.2%）を透明な油として提供した。UPLC/ELSD：RT=3.80分。MS（ES）：C₅₉H₉₉N₃O₆S₂についてm/z=1012.83（M+H）⁺。¹H NMR（300M

30

40

50

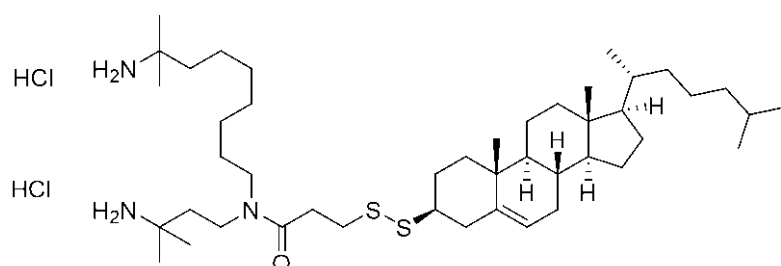
H z, C D C l₃) δ 7.32 – 7.26 (m, 2 H), 6.93 – 6.84 (m, 2 H), 5.40 – 5.31 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.73 – 4.34 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.37 – 3.17 (m, 4 H), 3.03 – 2.88 (m, 2 H), 2.76 – 2.56 (m, 3 H), 2.42 – 2.25 (m, 2 H), 2.12 – 0.94 (m, 61 H), 0.99 (s, 3 H), 0.91 (d, J = 6.4 H z, 3 H), 0.86 (d, J = 6.6 H z, 6 H), 0.67 (s, 3 H)。

【0641】

工程2：N-（3-アミノ-3-メチルブチル）-N-（8-アミノ-8-メチルノニル）-3-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファニル）プロパンアミド二塩酸塩【化459】

10

20



0℃に冷却されたDCM（2.5mL）中の4-メトキシベンジル（9-（N-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-メチルブチル）-3-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファニル）プロパンアミド）-2-メチルノナン-2-イル）カルバメート（0.143g、0.142mmol）の攪拌溶液にジオキサン中の4NのHCl（0.25mL）を添加した。反応混合物を攪拌しながら徐々に室温にし、LCMSによってモニタリングした。22時間で、ジオキサン中の4NのHCl（0.10mL）を添加した。27時間で、MTBE（20mL）を添加し、反応混合物を4℃で一晩保持した。懸濁液を遠沈した（10,000xg 30分間4℃で）。上清をデカントし、固体をMTBEに懸濁し、次いで濃縮してN-（3-アミノ-3-メチルブチル）-N-（8-アミノ-8-メチルノニル）-3-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファニル）プロパンアミド二塩酸塩（0.067g、0.078mmol、55.0%）を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD：RT=2.33分。MS（ES）：C₄₅H₈₃N₃O₅S₂についてm/z=374.56（M+2H）²⁺。¹H NMR（300 MHz, MeOD）δ 5.45 – 5.33 (m, 1 H), 3.53 – 3.34 (m, 4 H), 3.01 – 2.89 (m, 2 H), 2.85 – 2.75 (m, 2 H), 2.74 – 2.57 (m, 1 H), 2.40 – 2.27 (m, 2 H), 2.14 – 1.77 (m, 7 H), 1.73 – 0.97 (m, 33 H), 1.37 (s, 6 H), 1.33 (s, 6 H), 1.03 (s, 3 H), 0.95 (d, J = 6.5 H z, 3 H), 0.89 (d, J = 6.6 H z, 3 H), 0.88 (d, J = 6.7 H z, 3 H), 0.73 (s, 3 H)。

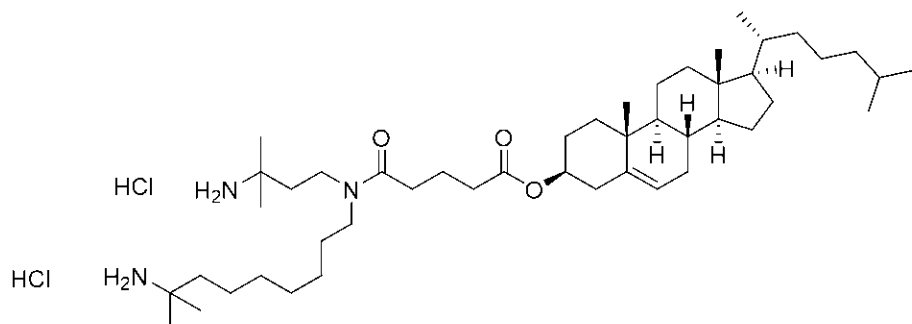
30

40

【0642】

50

BO. 化合物SA141: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((3-アミノ-3-メチルブチル)(8-アミノ-8-メチルノニル)アミノ)-5-オキソペンタノエート二塩酸塩【化460】

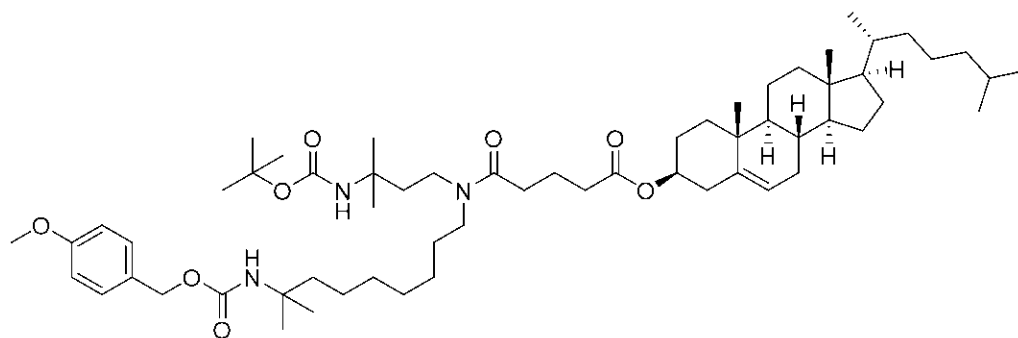


10

【0643】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)(8-(((4-メトキシベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-8-メチルノニル)アミノ)-5-オキソペンタノエート【化461】

20



30

DCM (2.0 mL) 中の5-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)オキシ)-5-オキソペンタン酸 (0.100 g、0.200 mmol)、tert-ブチルN-(4-{[8-({[4-メトキシフェニル]メトキシ}カルボニル)アミノ]-8-メチルノニル}アミノ)-2-メチルブタン-2-イル)カルバメート (0.104 g、0.200 mmol)、及びDMAP (0.049 g、0.40 mmol) の攪拌溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.077 g、0.40 mmol) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。15時間で、反応混合物をDCM (15 mL) で希釈し、5%水性NaHCO₃溶液で洗浄した。水性物をDCM (15 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~50%) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 1

40

50

4 S, 17 R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)(8-((4-メトキシベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-8-メチルノニル)アミノ)-5-オキソペンタノエート (0.158 g、0.157 mmol、78.8%) を透明な油として提供した。UPLC/ELSD: RT=3.68分。MS (ES): C₆₁H₁₀₁N₃O₈ について m/z = 1005.92 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 - 7.26 (m, 2H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 5.41 - 5.30 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.76 - 4.34 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.37 - 3.13 (m, 4H), 2.41 - 2.24 (m, 6H), 2.08 - 0.94 (m, 63H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。

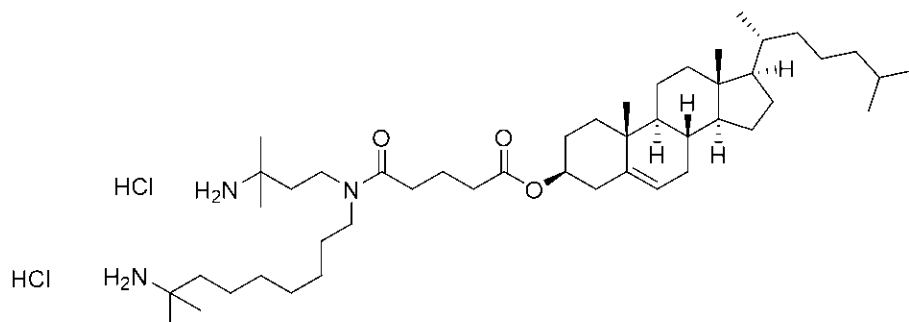
10

【0644】

工程2: (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((3-アミノ-3-メチルブチル)(8-アミノ-8-メチルノニル)アミノ)-5-オキソペンタノエート二塩酸塩

20

【化462】



30

DCM (2.2 mL) 中の (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)(8-((4-メトキシベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-8-メチルノニル)アミノ)-5-オキソペンタノエート (0.143 g、0.143 mmol) の攪拌溶液にジオキサン中の4NのHCl (0.25 mL) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。17時間で、ジオキサン中の4NのHCl (0.10 mL) を添加した。22時間で、MTBE (15 mL) を添加し、反応混合物を4℃で一晩保持した。懸濁液を遠沈した (10,000 x g 30分間4℃で)。上清をデカントした。固体をMTBEに懸濁し、濃縮して (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((3-アミノ-3-メチルブチル)(8-アミノ-8-メチルノニル)アミノ)-5-オキソペンタノエート二塩酸塩 (0.082 g、0.098 mmol、68.7%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT

40

50

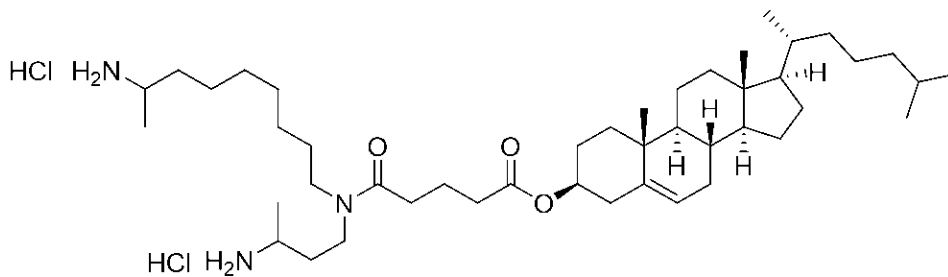
= 2.24分。MS (ES) : $C_{47}H_{85}N_3O_3$ について $m/z = 371.23$ ($M + 2H$)²⁺。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.43 – 5.35 (m, 1H), 4.62 – 4.47 (m, 1H), 3.51 – 3.33 (m, 4H), 2.49 – 2.27 (m, 6H), 2.11 – 1.78 (m, 9H), 1.71 – 0.98 (m, 33H), 1.37 (s, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.73 (s, 3H)。

【0645】

BP. 化合物 SA142 : (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) – 10, 13 – ジメチル – 17 – ((R) – 6 – メチルヘプタン – 2 – イル) – 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 – テトラデカヒドロ – 1H – シクロペンタ [a] ヘテロシクリル – 3 – イル 5 – ((3 – アミノブチル) (8 – アミノノニル) アミノ) – 5 – オキソペンタノエート二塩酸塩

10

【化463】



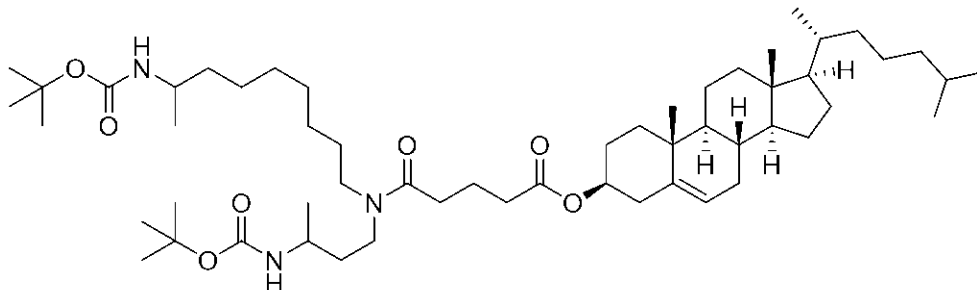
20

【0646】

工程1 : (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) – 10, 13 – ジメチル – 17 – ((R) – 6 – メチルヘプタン – 2 – イル) – 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 – テトラデカヒドロ – 1H – シクロペンタ [a] ヘテロシクリル – 3 – イル 5 – ((3 – ((tert – ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) (8 – ((tert – ブトキシカルボニル) アミノ) ノニル) アミノ) – 5 – オキソペンタノエート

30

【化464】



40

窒素下で攪拌している乾燥DCM (5mL) 中の5 – { [(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR) – 9a, 11a – ジメチル – 1 – [(2R) – 6 – メチルヘプタン – 2 – イル] – 1H, 2H, 3H, 3aH, 3bH, 4H, 6H, 7H, 8H, 9H, 9bH, 10H, 11H – シクロペンタ [a] ヘテロシクリル – 7 – イル] オキシ} – 5 – オキソペンタノ酸 (0.09g、0.18mmol) の溶液にtert – ブチル (9 – ((3 – ((tert – ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) アミノ) ノナン – 2 – イル) カルバメート (0.08g、0.18mmol)、ジメチルアミノピリジン

50

(0.04 g、0.35 mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.07 g、0.35 mmol)を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム(1×20 mL)及びブライン(1×20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0~100%の(80:19:1のDCM/MeOH/NH₄OH)のグラジエントでDCM中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)(8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ノニル)アミノ)-5-オキソペンタノエートを薄黄色の油として得た(0.13 g、0.15 mmol、82.9%)。UPLC/ELSD: RT: 3.53分。MS(ES): C₅₅H₉₇N₃O₇についてm/z (MH⁺) 913.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.35 (br. m, 1H), 4.59 (br. m, 2H), 4.38 (br. s, 1H), 3.59 (br. m, 2H), 3.22 (br. m, 4H), 2.32 (m, 6H), 1.93 (m, 4H), 1.81 (m, 3H), 1.50 (br. m, 10H), 1.42 (s, 18H), 1.27 (s, 14H), 1.09 (m, 12H), 0.99 (s, 6H), 0.90 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.83 (d, 6H, J = 6 Hz), 0.66 (s, 3H)。

10

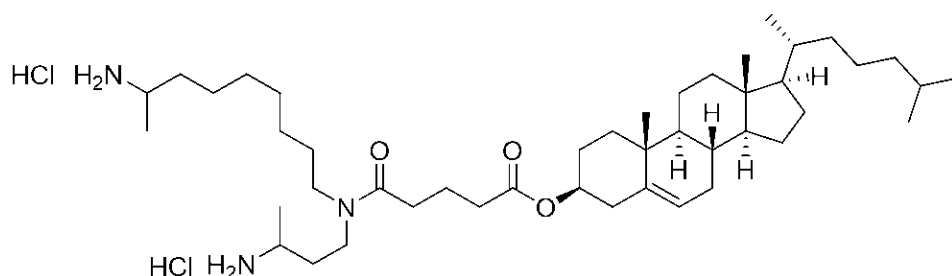
20

【0647】

工程2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((3-アミノブチル)(8-アミノノニル)アミノ)-5-オキソペンタノエート二塩酸塩

【化465】

30



窒素下で攪拌しているDCM(3 mL)中の(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)(8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ノニル)アミノ)-5-オキソペンタノエート(0.13 g、0.15 mmol)の溶液に塩酸(ジオキサン中に4N、0.36 mL、1.45 mmol)を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、ヘキサン(25 mL)を混合物に添加し、これを0℃に冷却し、30分間攪拌した。次いで溶液を20分間遠沈し、上清を廃棄し、白色のペレットを真空中で乾燥させて(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラ

40

50

デカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((3-アミノブチル)(8-アミノノニル)アミノ)-5-オキソペンタノエート二塩酸塩を白色の固体として得た(0.10g、0.12mmol、80.4%)。UPLC/ELSD:RT=1.77分。MS(ES):C₄₅H₈₃Cl₂N₃O₃についてm/z(MH⁺)713.3。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.49(br. m, 2H), 8.29(br. m, 3H), 5.39(s, 1H), 4.63(br. m, 1H), 3.45(br. m, 5H), 2.61(br. m, 2H), 2.43(br. m, 2H), 2.31(d, 2H, J=9 Hz), 2.01(br. m, 6H), 1.86(br. m, 5H), 1.45(br. m, 29H), 1.14(br. m, 8H), 1.04(s, 6H), 0.94(d, 4H, J=6 Hz), 0.90(d, 7H, J=6 Hz), 0.70(s, 3H)。

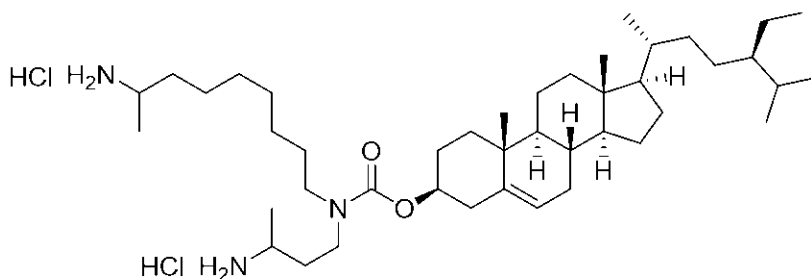
10

【0648】

BQ. 化合物SA144:(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-アミノブチル)(8-アミノノニル)カルバメート二塩酸塩

【化466】

20

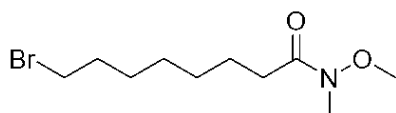


【0649】

30

工程1: 8-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルオクタンアミド

【化467】



窒素下で攪拌している乾燥DCM(50mL)中の8-ブロモオクタン酸(5.00g、22.41mmol)の溶液に塩化オキサリルの溶液(16.81mL、33.62mmol、DCM中に2M)を滴下して添加した。最初の3mLの塩化オキサリルを添加した後、触媒的ジメチルホルムアミド(0.17mL、2.24mmol)を添加し、バブリングによって確認されるガス形成が開始した。塩化オキサリル溶液の残りの滴下添加が続いた。反応を3時間室温で進行させ、次いで溶液を真空中で濃縮して黄色の油とした。残渣を30mLのDCMに取り入れ、窒素下で攪拌している80mLのDCM中のN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(2.69g、27.57mmol)の溶液に滴下して添加した。溶液をHClガスが形成したときに添加中にベントした。濁った黄色の反応混合物を室温で一晩攪拌した。その後、混合物をDCMでさらに希釈し、水(1×30mL)、1MのHCl(1×30mL)、1MのNaOH(1×30mL)、及びブライン(1×30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して8-ブロモ

40

50

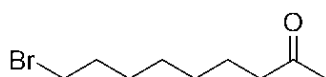
ーN-メトキシ- N-メチルオクタンアミドを透明な黄色の液体として得、さらなる精製をせずに使用した (5.87 g、22.04 mmol、98.4%)。UPLC/ELSD: RT=0.67分。MS (ES): $C_{10}H_{20}BrNO_2$ について m/z (MH^+) 267.1。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 3.61 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.34 (t, 2H), 1.78 (qu, 2H), 1.56 (qu, 2H), 1.29 (br. m, 7H)。

【0650】

工程2: 9-ブロモノナン-2-オン

【化468】

10



乾燥THF (100 mL) 中の8-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルオクタンアミド (5.87 g、22.04 mmol) の溶液を窒素下で攪拌し、0℃に冷却した。次いで、臭化メチルマグネシウムの溶液 (11.02 mL、33.06 mmol、ジエチルエーテル中に3M) を攪拌混合物に滴下して添加した。混合物を2.5時間0℃で攪拌し、次いでさらに2時間室温に徐々に温めた。次いで混合物を再度0℃に冷却し、反応物を塩酸 (66.13 mL、66.13 mmol、1M) の滴下添加でクエンチした。混合物を、30分にわたって室温に徐々に温めながら、攪拌を継続した。THFを真空下で除去し、混合物をEtOAc (3×50 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (1×50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0~50% EtOAcのグラジエントでヘキサン中でシリカで精製した。生成物含有画分を組み合わせ、濃縮して9-ブロモノナン-2-オンを無色の油として得た (4.44 g、20.08 mmol、91.1%)。UPLC/ELSD: RT=0.84分。MS (ES): $C_9H_{17}BrO$ について m/z (MH^+) 222.1。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 3.33 (t, 2H), 2.36 (t, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.78 (qu, 2H), 1.50 (qu, 2H), 1.30 (br. m, 7H)。

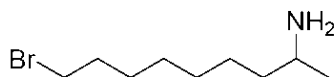
20

30

【0651】

工程3: 9-ブロモノナン-2-アミン

【化469】



乾燥MeOH (100 mL) 中の9-ブロモノナン-2-オン (3.44 g、15.56 mmol) の溶液に酢酸アンモニウム (10.79 g、140.00 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.27 g、20.22 mmol) を添加した。溶液を36時間室温で激しく攪拌した。その後、反応物をHCl (100 mL、2M) を徐々に添加してクエンチした。次いで、10MのNaOHを、溶液のpHが11~12 (pH紙で定量的に測定される) に達するまで滴下して添加した。次いで、混合物をDCM (3×150 mL) で抽出し、組み合わせた有機相をブライン (1×100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色の油とした。油をDCMに取り入れ、0~50%の (1:1のDCM/MeOH) のグラジエントでDCM中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、真空中で濃縮して9-ブロモノナン-2-アミンを無色の油として得た (1.23 g、5.53 mmol、35.6%)。UPLC/ELSD: RT

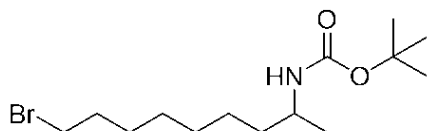
40

50

= 0.89分。MS (ES) : $C_9H_{20}BrN$ について m/z (MH^+) 223.1。
 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 3.29 (t, 2H),
 2.82 (br. m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.74 (qu, 2H),
 1.21 (br. m, 11H), 0.99 (d, 3H)。

【0652】

工程4: tert-ブチル(9-ブロモノナン-2-イル)カルバメート
 【化470】



10

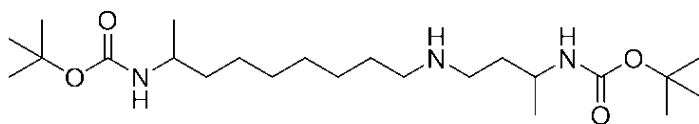
0℃で窒素下で撹拌している乾燥THF (10 mL) 中の9-ブロモノナン-2-アミン (0.57 g、2.54 mmol) の溶液にジ-tert-ブチルジカルボネート (0.64 mL、2.80 mmol) を添加した。次いで、トリエチルアミン (0.39 mL、2.80 mmol) を滴下して添加し、溶液を室温に徐々に温め、一晩撹拌を継続した。次いで溶媒を真空下で除去し、得られた残渣をDCMに取り入れ、5%水性HCl (1×15 mL) 及び水 (1×15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0~20% EtOAcのグラジエントでヘキサン中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、真空中で濃縮してtert-ブチル(9-ブロモノナン-2-イル)カルバメートを油として得た (0.47 g、1.47 mmol、57.6%)。UPLC/ELSD: RT=1.54分。MS (ES) : $C_{14}H_{28}BrNO_2$ について m/z (MH^+) 323.3。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 4.35 (br. m, 1H), 3.60 (br. m, 1H), 3.37 (t, 2H), 1.84 (qu, 2H), 1.41 (br. s, 11H), 1.28 (br. m, 8H), 1.08 (d, 3H)。

20

【0653】

工程5: tert-ブチル(9-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)アミノ)ノナン-2-イル)カルバメート
 【化471】

30



tert-ブチルN-[4-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)ブタン-2-イル]カルバメート (0.88 g、2.37 mmol) 及びtert-ブチル(9-ブロモノナン-2-イル)カルバメート (0.76 g、2.37 mmol) の両方を20 mLの乾燥DMFに溶解し、窒素下で撹拌した。次いで、炭酸カリウム (1.96 g、14.21 mmol) を添加し、溶液を40℃に加熱し、一晩撹拌した。翌朝、混合物を室温に冷却し、臭化ベンジル (0.17 mL、1.42 mmol) を添加した。溶液を5時間室温で撹拌した。次いで、チオフェノール (0.727 mL、7.10 mmol)、炭酸カリウム (0.98 g、7.10 mmol)、及び追加の10 mLの乾燥DMFを添加し、反応物を2日間撹拌した。その後、塩を遠沈によって溶液から除去し、上清を残渣となるまで蒸発させた。残渣を40 mLのDCMに取り入れ、水 (2×10 mL) 及びブライン (2×10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに再懸濁し、0~50%の (50:45:5のDCM/MeOH/水性 NH_4OH) のグラジエントでDCM中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮してt

40

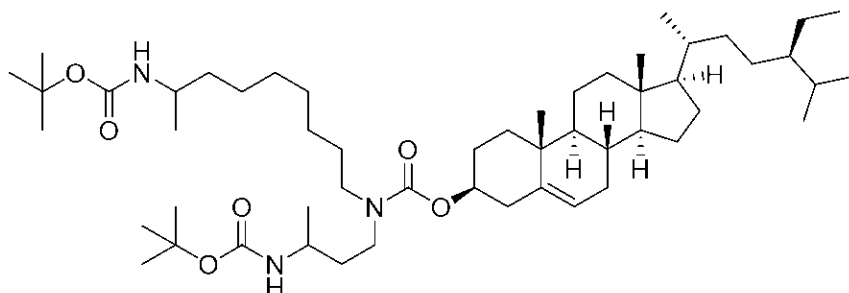
50

tert-ブチル (9-((3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) アミノ) ノナン-2-イル) カルバメートを無色の油として得た (0.77 g、1.80 mmol、76.1%)。UPLC/ELSD: RT=0.61分。MS (ES): C₂₃H₄₇N₃O₄についてm/z (MH⁺) 430.6。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.94 (br. s, 1H), 4.33 (br. s, 1H), 3.62 (br. m, 2H), 2.61 (m, 4H), 1.66 (br. s, 1H), 1.45 (s, 21H), 1.29 (s, 9H), 1.14 (m, 6H)。

【0654】

工程6: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) (8-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ノニル) カルバメート

【化472】

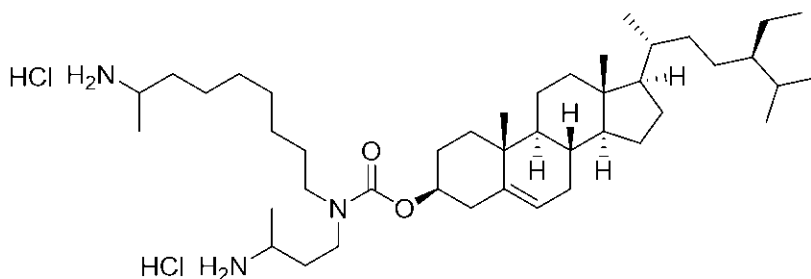


窒素下で攪拌している乾燥トルエン (5 mL) 中の tert-ブチル (9-((3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) アミノ) ノナン-2-イル) カルバメート (0.11 g、0.26 mmol) の溶液にトリエチルアミン (0.11 mL、0.78 mmol) を添加した。次いで、(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (4-ニトロフェニル) カルボネート (0.15 g、0.26 mmol) を添加し、溶液を 90℃ に加熱し、2日間進行させた。次いで、反応混合物を室温に冷却し、トルエンで希釈し、水 (3×20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油を DCM に取り入れ、0~30% EtOAc のグラジエントでヘキサン中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) (8-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ノニル) カルバメートを薄黄色の油として得た (0.18 g、0.21 mmol、81.3%)。UPLC/ELSD: RT=3.79分。MS (ES): C₅₃H₉₅N₃O₆についてm/z (MH⁺) 871.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.07 (s, 1H), 4.14 (br. m, 3H), 3.33 (br. s, 2H), 2.91 (br. m, 4H), 2.07 (m, 2H), 1.66 (m, 6H), 1.26 (br. m, 10H), 1.14 (s, 21H), 0.98 (s, 15H), 0.83 (d, J = 21.1 Hz, 12H), 0.73 (s, 6H), 0.65 (s, 5H), 0.56 (s, 9H), 0.39 (s, 3H)。

【0655】

工程7：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (3 - アミノブチル) (8 - アミノノニル) カルバメート二塩酸塩

【化473】



10

窒素下で攪拌しているDCM (3 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) (8 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ノニル) カルバメート (0.18 g, 0.21 mmol) の溶液に塩酸 (ジオキサン中に4N、0.53 mL、2.11 mmol) を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、ヘキサン (25 mL) を混合物に添加し、これを0℃に冷却し、30分間攪拌した。次いで溶液を20分間遠沈し、上清を廃棄し、白色のペレットを真空中で乾燥させて (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (3 - アミノブチル) (8 - アミノノニル) カルバメート二塩酸塩を白色の固体として得た (0.14 g, 0.18 mmol, 83.4%)。UPLC/ELSD: RT = 1.89分。MS (ES): C₄₃H₈₁Cl₂N₃O₂についてm/z (MH⁺) 671.3。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (br. m, 3H), 8.33 (br. m, 3H), 5.40 (br. s, 1H), 4.52 (br. s, 1H), 3.33 (br. m, 6H), 2.37 (m, 2H), 2.01 (br. m, 7H), 1.34 (br. m, 31H), 1.18 (dd, J = 13.1, 7.6 Hz, 4H), 1.11 (s, 2H), 1.04 (br. m, 4H), 0.93 (br. s, 4H), 0.85 (q, 8H), 0.68 (s, 3H)。

20

30

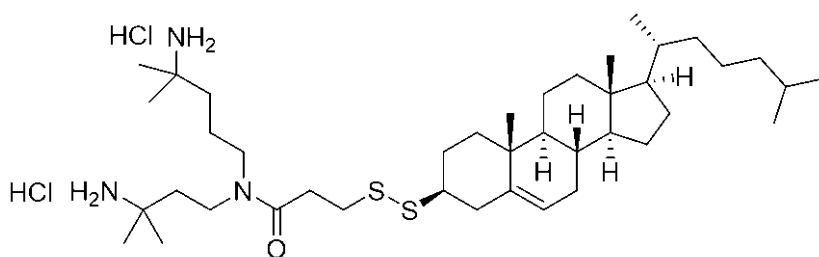
【0656】

BR. 化合物SA145: N - (3 - アミノ - 3 - メチルブチル) - N - (4 - アミノ - 4 - メチルペンチル) - 3 - (((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファネイル) プロパンアミド二塩酸塩

40

50

【化 4 7 4】

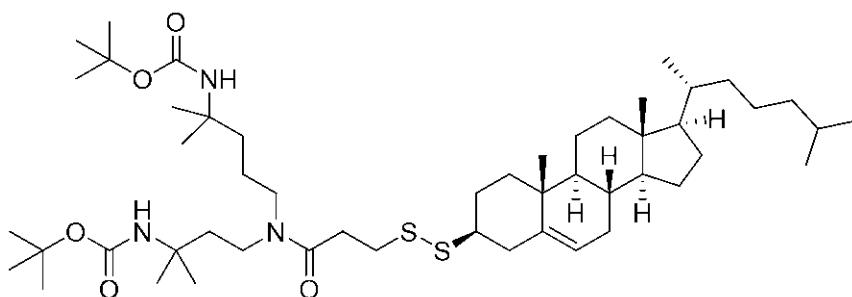


10

【0 6 5 7】

工程 1: *tert*-ブチル (4-(N-(4-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンチル)-3-((3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-10, 13-ジメチル-17-((*R*)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニール)プロパンアミド)-2-メチルブタン-2-イル)カルバメート

【化 4 7 5】



20

窒素下で攪拌している乾燥 DCM (5 mL) 中の 3-((3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-10, 13-ジメチル-17-((*R*)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニール)プロパン酸 (0.11 g、0.22 mmol) の溶液に *tert*-ブチル (5-((3-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)アミノ)-2-メチルペンタン-2-イル)カルバメート (0.09 g、0.22 mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.06 g、0.45 mmol)、及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.09 g、0.45 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム (1×20 mL) 及びブライン (1×20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油を DCM に取り入れ、0~100% の (80:19:1 の DCM/MeOH/NH₄OH) のグラジエントで DCM 中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して *tert*-ブチル (4-(N-(4-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンチル)-3-((3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-10, 13-ジメチル-17-((*R*)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニール)プロパンアミド)-2-メチルブタン-2-イル)カルバメートを薄黄色の油として得た (0.17 g、0.19 mmol、86.7%)。UPLC/ELSD: RT: 3.70 分。MS (ES): C₅₁H₉₁N₃O₅S₂ について *m/z* (MH⁺) 891.4。¹H NMR (300 MHz, CD

30

40

50

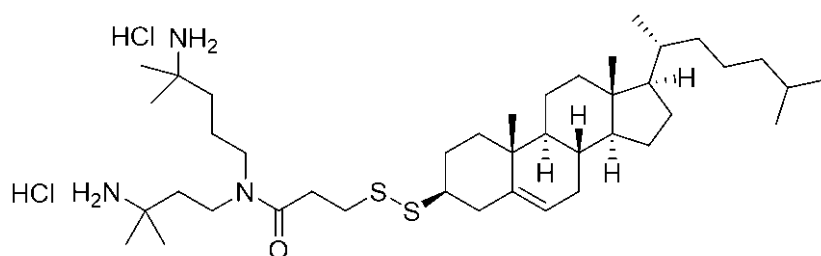
Cl₃) δ 5.27 (br. s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.41 (br. s, 1H), 4.03 (q, 1H), 3.20 (br. m, 4H), 2.87 (br. m, 2H), 2.62 (br. m, 3H), 2.26 (br. m, 2H), 1.96 (br. m, 8H), 1.50 (br. m, 9H), 1.37 (s, 19H), 1.28 (br. m, 3H), 1.20 (m, 14H), 1.04 (br. m, 6H), 0.92 (s, 5H), 0.85 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.80 (d, 6H, J = 6 Hz), 0.60 (s, 3H)。

【0658】

工程2：N-(3-アミノ-3-メチルブチル)-N-(4-アミノ-4-メチルペンチル)-3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニール)プロパンアミド二塩酸塩【化476】

10

20



窒素下で撹拌しているDCM(5mL)中のtert-ブチル(4-(N-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンチル)-3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニール)プロパンアミド)-2-メチルブタン-2-イル)カルバメート(0.17g、0.19mmol)の溶液に塩酸(ジオキサン中に4M、0.49mL、1.94mmol)を滴下して添加した。溶液を室温で一晩撹拌した。翌朝、ヘキサン(10mL)を混合物に添加し、これを0℃に冷却し、30分間撹拌した。次いで溶液を20分間遠沈し、上清を廃棄し、白色のペレットを真空中で乾燥させてN-(3-アミノ-3-メチルブチル)-N-(4-アミノ-4-メチルペンチル)-3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニール)プロパンアミド二塩酸塩を白色の固体として得た(0.13g、0.17mmol、85.9%)。UPLC/ELSD：RT=2.12分。MS(ES)：C₄₁H₇₇Cl₂N₃OS₂についてm/z(MH⁺)691.3。¹H NMR(300MHz, MeOD) δ 5.39 (br. s, 1H), 3.48 (br. m, 4H), 3.33 (br. s, 2H), 2.98 (br. m, 2H), 2.86 (br. m, 2H), 2.67 (br. m, 1H), 2.37 (d, 2H, J = 6 Hz), 1.97 (br. m, 7H), 1.66 (br. m, 12H), 1.46 (s, 4H), 1.41 (s, 13H), 1.31 (s, 3H), 1.17 (br. m, 8H), 1.05 (s, 5H), 0.96 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.90 (d, 8H, J = 6 Hz), 0.75 (s, 3H)。

30

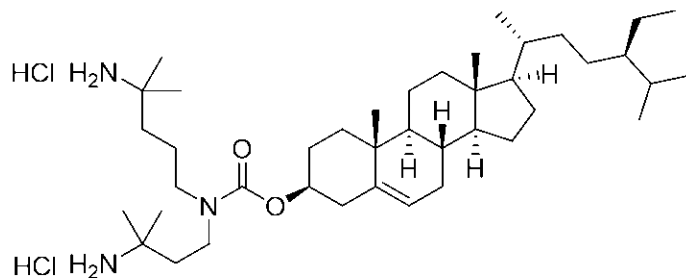
40

【0659】

BS. 化合物SA149：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-

50

17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-アミノ-3-メチルブチル)(4-アミノ-4-メチルペンチル)カルバメート二塩酸塩
【化477】



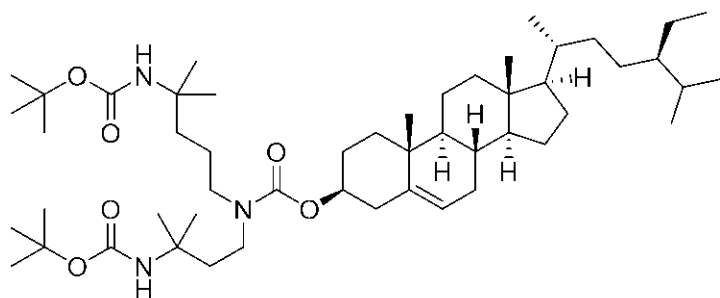
10

【0660】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンチル)カルバメート

20

【化478】



30

窒素下で攪拌している乾燥トルエン(5mL)中のtert-ブチル(5-((3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)アミノ)-2-メチルペンタン-2-イル)カルバメート(0.09g、0.22mmol)の溶液にトリエチルアミン(0.07mL、0.09mmol)を添加した。次いで、(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR)-1-[(2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル]-9a, 11a-ジメチル-1H, 2H, 3H, 3aH, 3bH, 4H, 6H, 7H, 8H, 9H, 9bH, 10H, 11H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-7-イル4-ニトロフェニルカルボネート(0.13g、0.22mmol)を添加し、溶液を90℃に加熱し、2日間進行させた。次いで、反応混合物を室温に冷却し、トルエンで希釈し、水(3×20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0~50%EtOAcのグラジエントでヘキサン中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル(4-(tert-ブトキシ

40

50

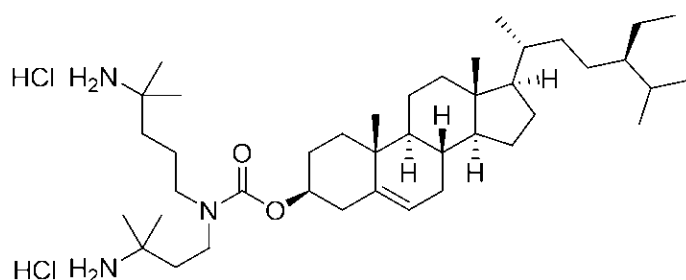
カルボニル) アミノ) - 4 - メチルペンチル) カルバメートを薄黄色の油として得た (0.14 g、0.17 mmol、74.7%)。UPLC/ELSD: RT = 3.78 分。MS (ES): C₅₁H₉₁N₃O₆ について m/z (MH⁺) 843.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.30 (br. s, 1H), 4.42 (br. m, 3H), 3.12 (br. s, 4H), 2.28 (br. m, 2H), 1.80 (br. m, 7H), 1.52 (br. m, 11H), 1.35 (s, 18H), 1.20 (s, 18H), 1.08 (br. m, 5H), 0.94 (s, 6H), 0.86 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.75 (q, 9H), 0.61 (s, 3H)。

【0661】

10

工程 2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (3 - アミノ - 3 - メチルブチル) (4 - アミノ - 4 - メチルペンチル) カルバメート二塩酸塩

【化 479】



20

窒素下で攪拌している DCM (5 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブチル) (4 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - メチルペンチル) カルバメート (0.14 g、0.17 mmol) の溶液に塩酸 (ジオキサン中に 4 M、0.42 mL、1.67 mmol) を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、ヘキサン (10 mL) を混合物に添加し、これを 0℃ に冷却し、30 分間攪拌した。次いで溶液を 20 分間遠沈し、上清を廃棄し、白色のペレットを真空中で乾燥させて (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (3 - アミノ - 3 - メチルブチル) (4 - アミノ - 4 - メチルペンチル) カルバメート二塩酸塩を白色の固体として得た (0.08 g、0.10 mmol、61.2%)。UPLC/ELSD: RT = 2.07 分。MS (ES): C₄₁H₇₇Cl₂N₃O₂ について m/z (MH⁺) 643.3。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.44 (br. s, 1H), 4.47 (br. m, 1H), 3.34 (br. m, 7H), 2.40 (br. m, 2H), 1.97 (br. m, 7H), 1.66 (br. m, 11H), 1.37 (d, 14H, J = 6 Hz), 1.20 (br. m, 8H), 1.08 (s, 5H), 0.99 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.87 (q, 8H), 0.75 (s, 3H)。

30

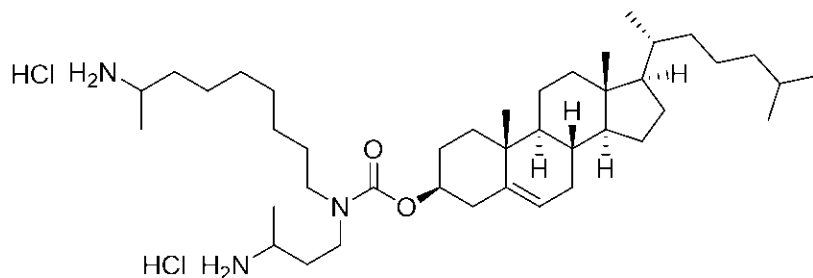
40

【0662】

BT. 化合物 SA151: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -

50

10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-アミノブチル)(8-アミノノニル)カルバメート二塩酸塩
【化480】

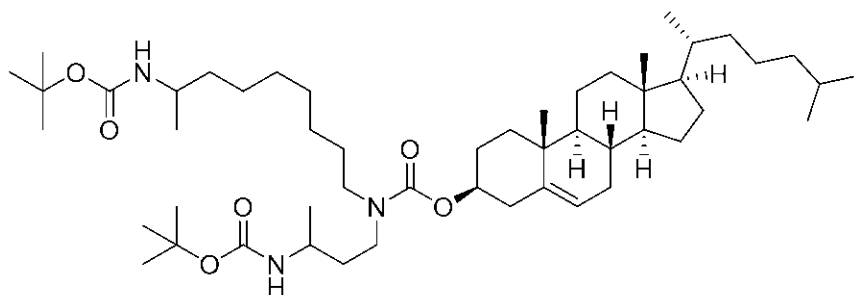


10

【0663】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)(8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ノニル)カルバメート
【化481】

20



30

窒素下で攪拌している乾燥トルエン(5 mL)中のtert-ブチル(9-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)アミノ)ノナン-2-イル)カルバメート(0.12 g、0.27 mmol)の溶液にトリエチルアミン(0.12 mL、0.82 mmol)を添加した。次いで、(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(4-ニトロフェニル)カルボネート(0.15 g、0.27 mmol)を添加し、溶液を90℃に加熱し、2日間進行させた。次いで、反応混合物を室温に冷却し、トルエンで希釈し、水(3×20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0~50% EtOAcのグラジエントでヘキサン中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)(8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ノニル)カルバメートを薄黄色の油として得た(0.17 g、0.21 mmol、75.6%)。UPLC/ELSD: RT=3.70分。MS

40

50

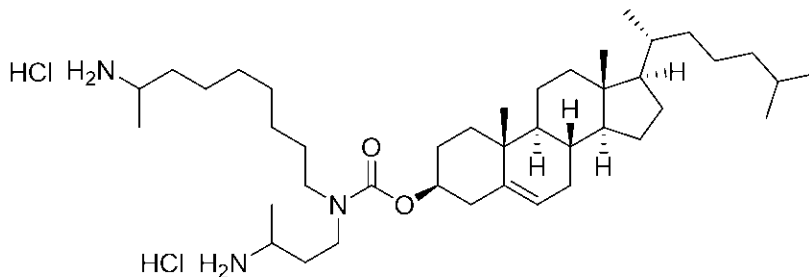
(ES) : $C_{51}H_{91}N_3O_6$ について m/z (MH^+) 843.4。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.35 (br. s, 1H), 4.46 (br. m, 3H), 3.59 (br. m, 2H), 3.19 (br. m, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.01 (m, 6H), 1.59 (br. m, 10H), 1.40 (s, 20H), 1.25 (br. m, 15H), 1.10 (q, 12H), 0.99 (s, 6H), 0.90 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.83 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 0.65 (s, 3H)。

【0664】

工程2 : (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-アミノブチル) (8-アミノノニル) カルバメート二塩酸塩

10

【化482】



20

窒素下で攪拌しているDCM (3mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) (8-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ノニル) カルバメート (0.17g、0.21mmol) の溶液に塩酸 (ジオキサン中に4N、0.52mL、2.05mmol) を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、ヘキサン (25mL) を混合物に添加し、これを0℃に冷却し、30分間攪拌した。次いで溶液を20分間遠沈し、上清を廃棄し、白色のペレットを真空中で乾燥させて (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-アミノブチル) (8-アミノノニル) カルバメート二塩酸塩を白色の固体として得た (0.15g、0.20mmol、95.7%)。UPLC/ELSD : RT=1.83分。MS (ES) : $C_{41}H_{77}Cl_2N_3O_2$ について m/z (MH^+) 643.3。 1H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (br. s, 3H), 8.32 (br. s, 3H), 5.39 (br. m, 1H), 4.50 (br. m, 1H), 3.34 (br. m, 6H), 2.37 (m, 2H), 2.01 (br. m, 7H), 1.45 (br. m, 29H), 1.11 (br. m, 8H), 1.04 (s, 4H), 0.93 (d, 3H, $J = 6$ Hz, 3H), 0.90 (d, 3H, $J = 6$ Hz, 6H), 0.70 (s, 3H)。

30

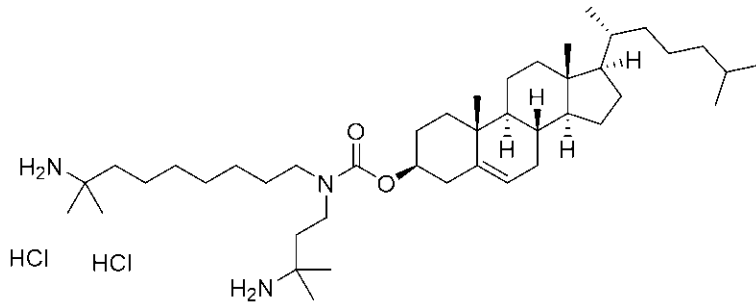
40

【0665】

BU. 化合物SA152 : (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-

50

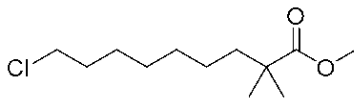
1 H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-アミノ-3-メチルブチル)
(8-アミノ-8-メチルノニル) カルバメート二塩酸塩
【化 4 8 3】



10

【0 6 6 6】

工程 1：メチル 9-クロロ-2, 2-ジメチルノナノエート
【化 4 8 4】



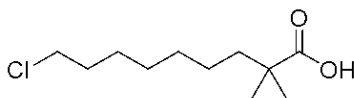
20

−78℃中に冷却されたTHF (30 mL) 及びリチウムジイソプロピルアミド (19 mL、THF中に2.0 M) の溶液にメチルイソブチレート (3.0 mL、26 mmol) を添加した。反応混合物を0℃で50分間を攪拌し、次いで−78℃に冷却した。1-ブロモ-7-クロロヘプタン (4.2 mL、27 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を徐々に室温にしながら攪拌し、TLCによってモニタリングした。20時間で、反応混合物を0℃に冷却し、次いで水性の1 NのHCl (30 mL) を滴下して添加した。二相性混合物を分離し、水性層をEtOAc (2×30 mL) で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮してメチル 9-クロロ-2, 2-ジメチルノナノエート (6.205 g、定量的) を琥珀色の油として提供した。物質をそのまま用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.65 (s, 3H), 3.52 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.83 – 1.63 (m, 2H), 1.63 – 1.17 (m, 10H), 1.15 (s, 6H)。

30

【0 6 6 7】

工程 2：9-クロロ-2, 2-ジメチルノナン酸
【化 4 8 5】



40

メチル 9-クロロ-2, 2-ジメチルノナノエート (6.2 g、26 mmol)、THF (60 mL)、MeOH (45 mL)、及び水性10% NaOH (31 mL、78 mmol) の混合物を50℃で攪拌した。反応をTLCによってモニタリングした。23時間で、反応混合物を濃縮して揮発性有機物を除去した。残渣を水 (70 mL) に取り入れ、MTBE (2×50 mL) で洗浄し、次いで水性の2 NのHClでpH約1に酸性化した。水性物をEtOAc (3×50 mL) で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで濃縮して9-クロロ-2, 2-ジメチルノナン酸 (4.997 g、22.64 mmol、85.7%) を琥珀色の油として提供した。UPLC/ELSD: RT=1.00分。MS (ES): C₁₁H₂₁ClO₂についてm/z=174.98 (M-CO₂H)⁺。¹H

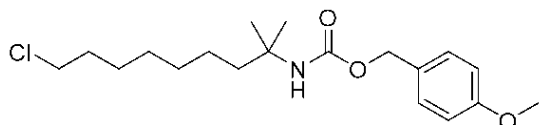
50

NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.71 (br. s, 1H), 3.53 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.88 – 1.66 (m, 2H), 1.62 – 1.22 (m, 10H), 1.19 (s, 6H)。

【0668】

工程3: (4-メトキシフェニル)メチルN-(9-クロロ-2-メチルノナン-2-イル)カルバメート

【化486】



10

PhMe (30 mL) 中の9-クロロ-2,2-ジメチルノナン酸 (2.00 g、9.06 mmol) 及びトリエチルアミン (1.8 mL、13 mmol) の攪拌溶液にジフェニルホスホリルアジド (2.4 mL、11 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1.25時間攪拌し、次いで80℃で攪拌した。ガス発生が生じた。2時間で、反応混合物を室温に冷却し、次いで5%水性NaHCO₃溶液 (2×)、水、及びブラインで洗浄した。有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、次いで4-メトキシベンジルアルコール (2.2 mL、18 mmol) 及び1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデス-7-エン (2.8 mL、19 mmol) を順次添加した。反応混合物を80℃で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。18時間で、反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (150 mL) で希釈し、5%水性クエン酸 (2×)、水、及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~30%) を介して精製して (4-メトキシフェニル)メチルN-(9-クロロ-2-メチルノナン-2-イル)カルバメート (1.613 g、4.532 mmol、50.0%) を透明な油として提供した。UPLC/ELSD: RT=1.70分。MS (ES): C₁₉H₃₀ClNO₃ について m/z = 378.33 (M+Na)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.53 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.68 – 1.16 (m, 16H)。

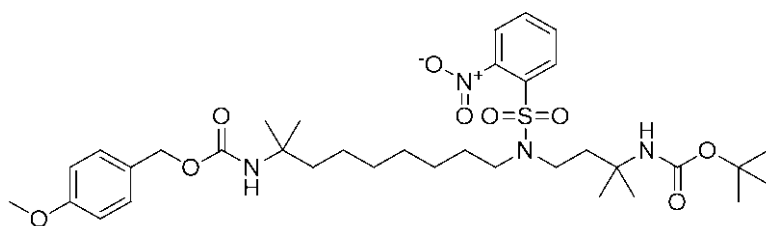
20

30

【0669】

工程4: tert-ブチルN-(4-{N-[8-({[(4-メトキシフェニル)メトキシ]カルボニル}アミノ)-8-メチルノニル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミド}-2-メチルブタン-2-イル)カルバメート

【化487】



40

tert-ブチルN-[2-メチル-4-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)ブタン-2-イル]カルバメート (0.907 g、2.34 mmol)、(4-メトキシフェニル)メチルN-(9-クロロ-2-メチルノナン-2-イル)カルバメート (0.700 g、1.97 mmol)、炭酸カリウム (0.544 g、3.93 mmol)、ヨウ化カリウム (0.164 g、0.983 mmol) 及びプロピオニトリル (10.5 mL)

50

を密閉チューブ内で組み合わせた。反応混合物を攪拌しながらマイクロ波照射を介して150℃で加熱し、LCMSによってモニタリングした。12時間で、反応混合物を室温に冷却し、ACNですすいで濾過し、濾液を濃縮した。残渣をEtOAc(100mL)に取り入れ、次いで5%水性NaHCO₃溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の20~50%)を介して精製してtert-ブチルN-(4-{N-[8-({[(4-メトキシフェニル)メトキシ]カルボニル}アミノ)-8-メチルノニル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミド}-2-メチルブタン-2-イル)カルバメート(1.267g、1.792mmol、91.1%)を黄色の油として提供した。UPLC/ELSD:RT=2.00分。MS(ES):C₃₅H₅₄N₄O₉Sについてm/z=607.64[(M+H)-(CH₃)₂C=CH₂-CO₂]⁺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.06-7.93(m, 1H), 7.77-7.52(m, 3H), 7.37-7.20(m, 2H), 6.97-6.78(m, 2H), 4.97(s, 2H), 4.59(s, 1H), 4.39(s, 1H), 3.80(s, 3H), 3.41-3.20(m, 4H), 2.00-1.84(m, 2H), 1.66-1.10(m, 33H)。

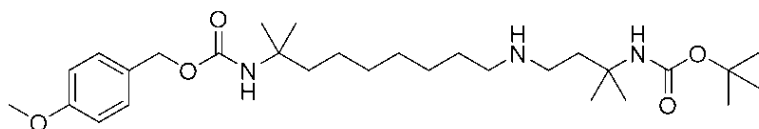
10

【0670】

工程5: tert-ブチルN-(4-{[8-({[(4-メトキシフェニル)メトキシ]カルボニル}アミノ)-8-メチルノニル]アミノ}-2-メチルブタン-2-イル)カルバメート

20

【化488】



DMF(19mL)中のtert-ブチルN-(4-{N-[8-({[(4-メトキシフェニル)メトキシ]カルボニル}アミノ)-8-メチルノニル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミド}-2-メチルブタン-2-イル)カルバメート(1.258g、1.780mmol)及び炭酸カリウム(0.738g、5.34mmol)の混合物にチオフェノール(0.33mL、3.2mmol)を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。2時間で、反応混合物をEtOAcですすいで濾過した。濾液をEtOAcで125mLに希釈し、5%水性NaHCO₃溶液、水(3×)、及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中の0~16%の(MeOH中の5%濃水性NH₄OH))を介して精製してtert-ブチルN-(4-{[8-({[(4-メトキシフェニル)メトキシ]カルボニル}アミノ)-8-メチルノニル]アミノ}-2-メチルブタン-2-イル)カルバメート(0.699g、1.34mmol、75.3%)を黄色の油として提供した。UPLC/ELSD:RT=0.89分。MS(ES):C₂₉H₅₁N₃O₅についてm/z=522.74(M+H)⁺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.27(m, 2H), 6.91-6.84(m, 2H), 5.61(s, 1H), 4.97(s, 2H), 4.59(s, 1H), 3.80(s, 3H), 2.75(t, J=7.2Hz, 2H), 2.64(t, J=7.3Hz, 2H), 1.81(t, J=7.2Hz, 2H), 1.70-1.13(m, 33H)。

30

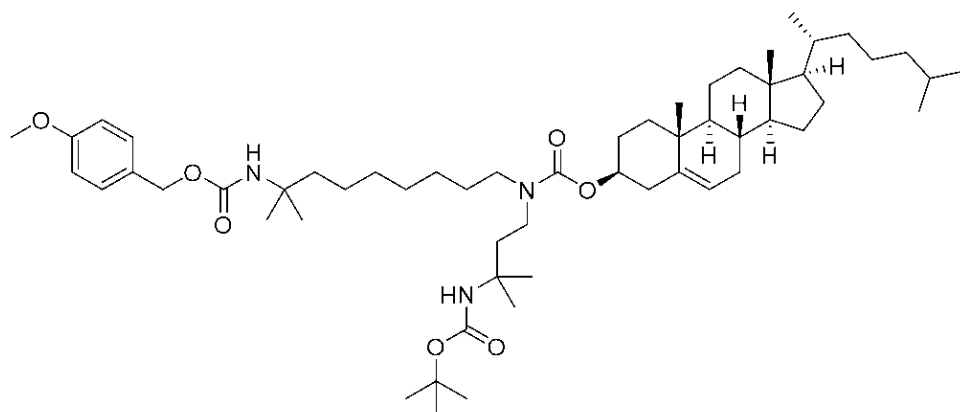
40

【0671】

工程6:(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペン

50

タ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル) (8-(((4-メトキシベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-8-メチルノニル) カルバメート
 【化 4 8 9】



10

コレステロール 4-ニトロフェニルカルボネート (0.150 g、0.272 mmol)、tert-ブチル N-(4-{[8-({[(4-メトキシフェニル)メトキシ]カルボニル}アミノ)-8-メチルノニル]アミノ}-2-メチルブタン-2-イル)カルバメート (0.184 g、0.353 mmol)、及びトリエチルアミン (0.12 mL、0.86 mmol) を PhMe (2.05 mL) 中で組み合わせた。反応混合物を 90 °C で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。20 時間で、反応混合物を室温に冷却し、DCM (30 mL) で希釈し、次いで 5 % 水性 NaHCO₃ 溶液 (3×) で洗浄した。有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~30 %) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル) (8-(((4-メトキシベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-8-メチルノニル) カルバメート (0.227 g、0.243 mmol、89.4 %) を透明な油として提供した。UPLC/ELSD: RT=3.79 分。MS (ES): C₅₇H₉₅N₃O₇ について m/z=935.72 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.24 (m, 2H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 5.42 - 5.32 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.64 - 4.32 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.33 - 3.07 (m, 4H), 2.48 - 2.21 (m, 2H), 2.12 - 0.94 (m, 61H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.68 (s, 3H)。

20

30

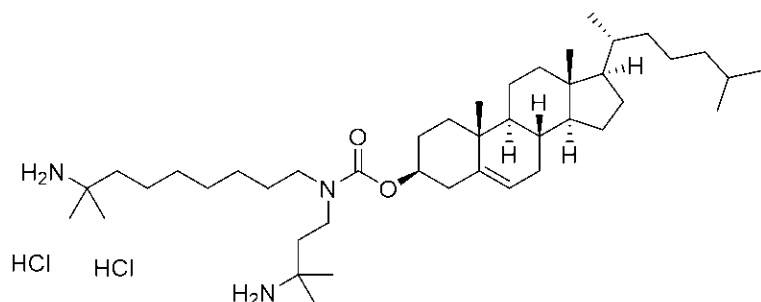
40

【0672】

工程 7: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-アミノ-3-メチルブチル) (8-アミノ-8-メチルノニル) カルバメート二塩酸塩

50

【化 4 9 0】



10

DCM (2.6 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-メチルブチル) (8-(((4-メトキシベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ)-8-メチルノニル) カルバメート (0.222 g、0.238 mmol) の溶液にジオキサン中の 4N の HCl (0.43 mL) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。18 時間で、ヘキサン (30 mL) を添加し、混合物を遠沈した (10, 000 x g 30 分間)。上清をデカントし、固体をヘキサン (30 mL) に懸濁し、懸濁液を遠沈した (10, 000 x g 30 分間)。上清をデカントし、固体を減圧下で乾燥させて (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-アミノ-3-メチルブチル) (8-アミノ-8-メチルノニル) カルバメート二塩酸塩 (0.125 g、0.163 mmol、68.8%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT = 1.87 分。MS (ES): $C_{43}H_{79}N_3O_2$ について $m/z = 335.74$ ($M+2H$)²⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.29 - 7.87 (m, 6H), 5.41 - 5.26 (m, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 1H), 3.29 - 3.06 (m, 4H), 2.36 - 2.11 (m, 2H), 2.09 - 0.90 (m, 52H), 0.98 (s, 3H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.65 (s, 3H)。

20

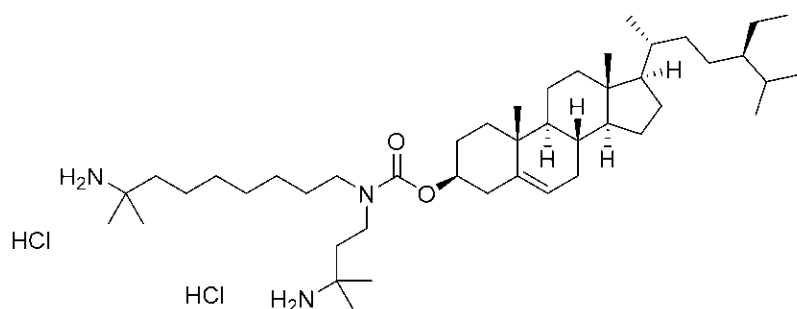
30

【0673】

BV. 化合物 SA153: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-アミノ-3-メチルブチル) (8-アミノ-8-メチルノニル) カルバメート二塩酸塩

40

【化 4 9 1】



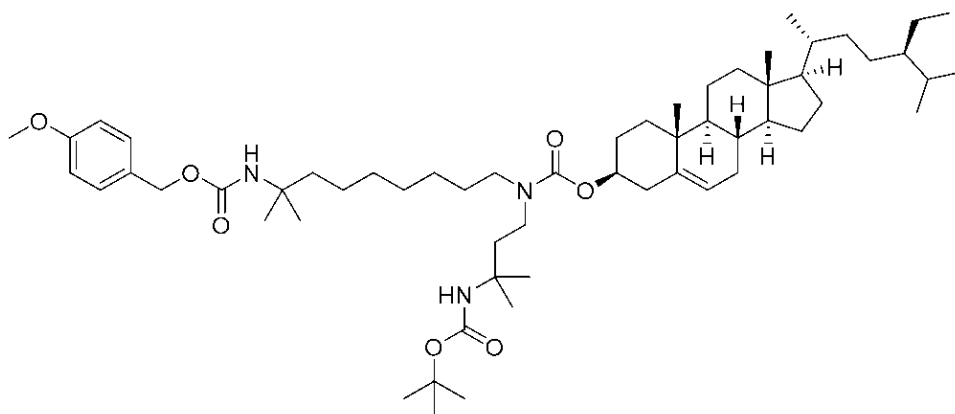
10

【0 6 7 4】

工程 1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブチル) (8 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) - 8 - メチルノニル) カルバメート

【化 4 9 2】

20



30

シトステロール 4 - ニトロフェニルカルボネート (0.175 g、0.302 mmol)、tert - ブチル N - (4 - { [8 - ({ [(4 - メトキシフェニル) メトキシ] カルボニル } アミノ) - 8 - メチルノニル] アミノ } - 2 - メチルブタン - 2 - イル) カルバメート (0.205 g、0.392 mmol)、及びトリエチルアミン (0.13 mL、0.93 mmol) を PhMe (2.3 mL) 中で組み合わせた。反応混合物を 90 °C で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。20 時間で、反応混合物を室温に冷却し、DCM (30 mL) で希釈し、次いで 5 % 水性 NaHCO₃ 溶液 (3 ×) で洗浄した。有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 30 %) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブチル) (8 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) - 8 - メチルノニル) カルバメート (0.252 g、0.262 mmol、86.8 %) を透明な油として提供した。UPLC / ELSD: RT = 3.89 分。MS (ES): C₅₉H₉₉N₃O₇ について m/z = 963.23 (M + H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 - 7.24 (m, 2H), 6.94 - 6.85

40

50

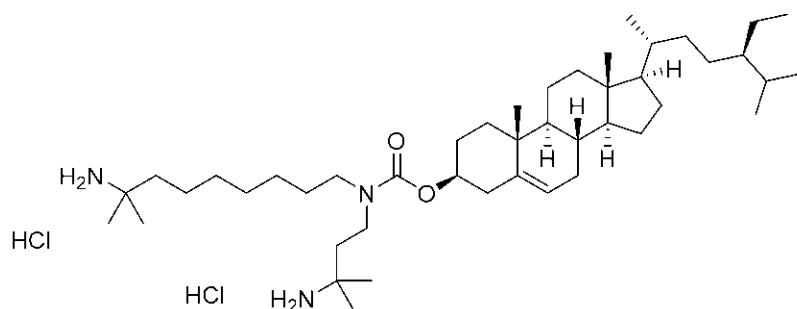
(m, 2H), 5.42 – 5.32 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.66 – 4.40 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.33 – 3.08 (m, 4H), 2.47 – 2.20 (m, 2H), 2.13 – 0.77 (m, 71H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。

【0675】

工程2：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) – 17 – ((2R, 5R) – 5 – エチル – 6 – メチルヘプタン – 2 – イル) – 10, 13 – ジメチル – 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 – テトラデカヒドロ – 1H – シクロペンタ [a] ヘテロシクリル – 3 – イル (3 – アミノ – 3 – メチルブチル) (8 – アミノ – 8 – メチルノニル) カルバメート二塩酸塩

10

【化493】



20

DCM (2.6 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) – 17 – ((2R, 5R) – 5 – エチル – 6 – メチルヘプタン – 2 – イル) – 10, 13 – ジメチル – 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 – テトラデカヒドロ – 1H – シクロペンタ [a] ヘテロシクリル – 3 – イル (3 – ((tert – ブトキシカルボニル) アミノ) – 3 – メチルブチル) (8 – (((4 – メトキシベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) – 8 – メチルノニル) カルバメート (0.248 g、0.258 mmol) の溶液にジオキサン中の 4N の HCl (0.46 mL) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。18 時間で、ヘキサン (30 mL) を添加し、混合物を遠沈した (10,000 x g 30 分間)。上清をデカントし、固体をヘキサン (30 mL) に懸濁し、懸濁液を遠沈した (10,000 x g 30 分間)。上清をデカントし、固体を減圧下で乾燥させて (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) – 17 – ((2R, 5R) – 5 – エチル – 6 – メチルヘプタン – 2 – イル) – 10, 13 – ジメチル – 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 – テトラデカヒドロ – 1H – シクロペンタ [a] ヘテロシクリル – 3 – イル (3 – アミノ – 3 – メチルブチル) (8 – アミノ – 8 – メチルノニル) カルバメート二塩酸塩 (0.107 g、0.130 mmol、50.6%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT = 3.89 分。MS (ES): C₄₅H₈₃N₃O₂ について m/z = 370.68 [(M + 2H) + CH₃CN]²⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.34 – 7.91 (m, 6H), 5.39 – 5.29 (m, 1H), 4.41 – 4.21 (m, 1H), 3.30 – 3.07 (m, 4H), 2.37 – 2.16 (m, 2H), 2.05 – 0.74 (m, 62H), 0.98 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H)。

30

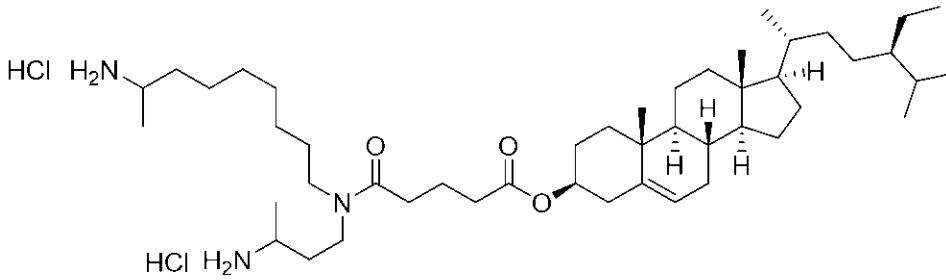
40

【0676】

BW. 化合物 SA154: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) – 17 – ((2R, 5R) – 5 – エチル – 6 – メチルヘプタン – 2 – イル) – 10, 13 – ジメチル – 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 – テトラデカヒドロ – 1H – シクロペンタ [a] ヘテロシクリル – 3 – イル 5 – ((3 –

50

アミノブチル) (8-アミノノニル) アミノ) - 5-オキソペンタノエート二塩酸塩
【化494】



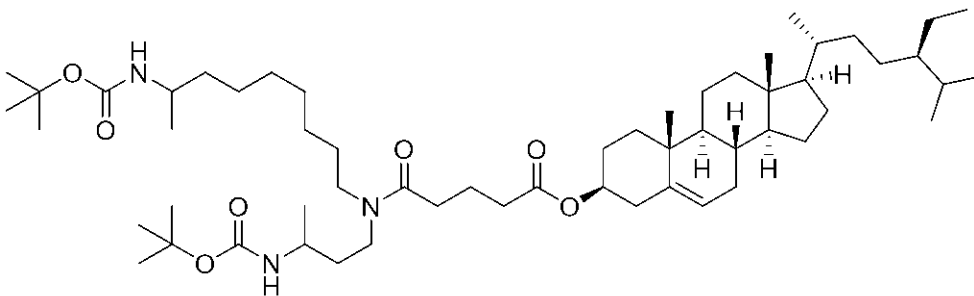
10

【0677】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17-((2R, 5R) - 5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) - 10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル) (8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ノニル)アミノ) - 5-オキソペンタノエート

【化495】

20



30

窒素下で攪拌している乾燥DCM (5 mL) 中の5-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17-((2R, 5R) - 5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) - 10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル) オキシ) - 5-オキソペンタノ酸 (0.09 g, 0.18 mmol) の溶液にtert-ブチル (9-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)アミノ)ノナン-2-イル) カルバメート (0.08 g, 0.18 mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.04 g, 0.35 mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.07 g, 0.35 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム (1×20 mL) 及びブライン (1×20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0~100%の(80:19:1のDCM/MeOH/NH₄OH)のグラジエントでDCM中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17-((2R, 5R) - 5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) - 10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル) (8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ノニル)アミノ) - 5-オキソペンタノエートを薄黄色の油として得た (0.09 g, 0.10 mmol, 57.3%)。UP

40

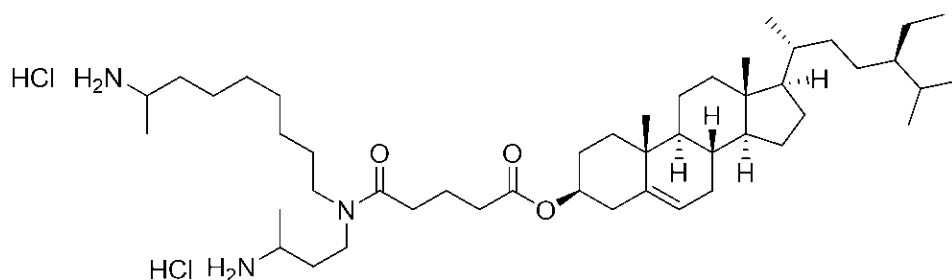
50

LC/ELSD: RT: 3.63分。MS (ES): $C_{57}H_{101}N_3O_7$ について m/z (MH^+) 941.4。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.35 (br. s, 1H), 4.60 (br. m, 2H), 4.34 (br. m, 1H), 3.63 (br. m, 3H), 3.20 (br. m, 3H), 2.35 (m, 6H), 1.94 (m, 4H), 1.83 (br. m, 3H), 1.55 (br. m, 10H), 1.43 (s, 18H), 1.28 (br. m, 16H), 1.11 (m, 12H), 1.01 (s, 5H), 0.92 (d, 5H, $J = 6$ Hz), 0.82 (q, 10H), 0.67 (s, 3H)。

【0678】

工程2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 5 - ((3 - アミノブチル) (8 - アミノノニル) アミノ) - 5 - オキソペンタノエート二塩酸塩
【化496】

10



20

窒素下で攪拌しているDCM (3 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 5 - ((3 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) (8 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ノニル) アミノ) - 5 - オキソペンタノエート (0.09 g、0.10 mmol) の溶液に塩酸 (ジオキサン中に 4 N、0.25 mL、1.00 mmol) を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、ヘキサン (25 mL) を混合物に添加し、これを 0°C に冷却し、30 分間攪拌した。次いで溶液を 20 分間遠沈し、上清を廃棄し、白色のペレットを真空中で乾燥させて (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 5 - ((3 - アミノブチル) (8 - アミノノニル) アミノ) - 5 - オキソペンタノエート二塩酸塩を白色の固体として得た (0.06 g、0.06 mmol、63.4%)。UPLC/ELSD: RT=1.96分。MS (ES): $C_{47}H_{87}Cl_2N_3O_3$ について m/z (MH^+) 741.3。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (m, 6H), 5.38 (br. s, 1H), 4.83 (br. s, 1H), 4.61 (br. m, 1H), 3.56 (br. m, 6H), 2.50 (br. m, 2H), 2.41 (br. m, 2H), 2.31 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 2.01 (br. m, 6H), 1.86 (br. m, 3H), 1.62 (br. m, 9H), 1.46 (br. m, 16H), 1.19 (br. m, 11H), 1.04 (s, 5H), 0.96 (d, 5H, $J = 6$ Hz), 0.85 (q, 10H), 0.70 (s, 3H)。

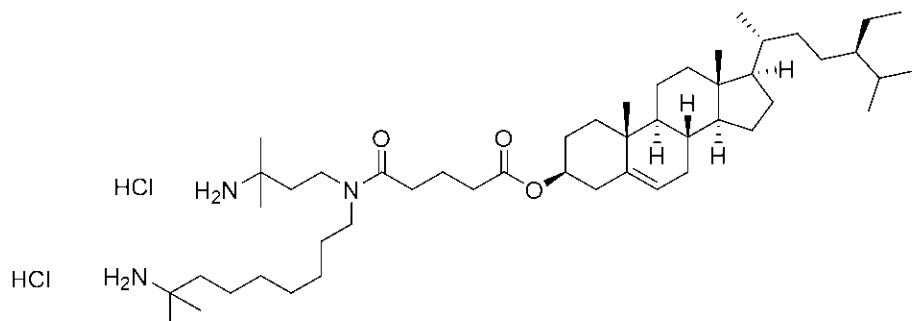
30

40

【0679】

50

B X . 化合物 S A 1 5 5 : (3 S , 8 S , 9 S , 1 0 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 7 R) - 1 7 - ((2 R , 5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 5 - ((3 - アミノ - 3 - メチルブチル) (8 - アミノ - 8 - メチルノニル) アミノ) - 5 - オキソペンタノエート二塩酸塩
【化 4 9 7】

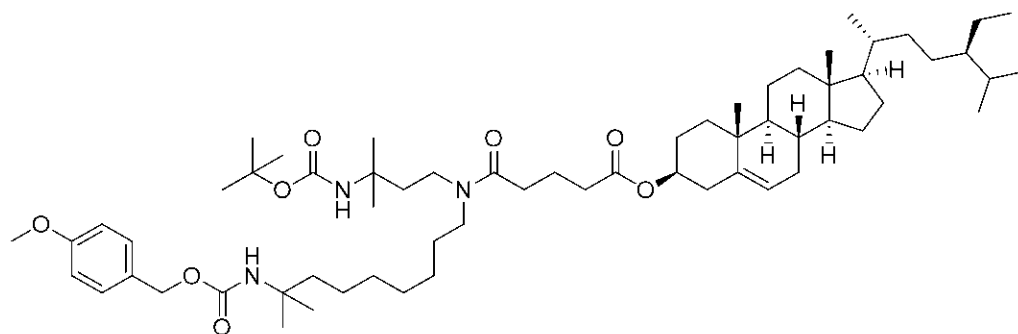


10

【 0 6 8 0】

工程 1 : (3 S , 8 S , 9 S , 1 0 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 7 R) - 1 7 - ((2 R , 5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 5 - ((3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブチル) (8 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) - 8 - メチルノニル) アミノ) - 5 - オキソペンタノエート
【化 4 9 8】

20



30

D C M (2 . 0 m L) 中の 5 - (((3 S , 8 S , 9 S , 1 0 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 7 R) - 1 7 - ((2 R , 5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) オキシ) - 5 - オキソペンタノ酸 (0 . 1 0 0 g 、 0 . 1 8 9 m m o l) 、 t e r t - ブチル N - (4 - { [8 - ({ [(4 - メトキシフェニル) メトキシ] カルボニル } アミノ) - 8 - メチルノニル] アミノ } - 2 - メチルブタン - 2 - イル) カルバメート (0 . 0 9 9 g 、 0 . 1 9 m m o l) 、 及び D M A P (0 . 0 4 6 g 、 0 . 3 8 m m o l) の攪拌溶液に 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0 . 0 7 3 g 、 0 . 3 8 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、L C M S によってモニタリングした。15 時間で、反応混合物を D C M (1 5 m L) で希釈し、5 % 水性 N a H C O ₃ 溶液で洗浄した。水性物を D C M (1 5 m L) で抽出した。組み合わせた有機物

40

50

を疎水性フリットに通過させ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～50%）を介して精製して（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-17-（（2R, 5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-メチルブチル）（8-（（（4-メトキシベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）-8-メチルノニル）アミノ）-5-オキソペンタノエート（0.121g、0.117mmol、62.0%）を透明な油として提供した。UPLC/ELSD:RT=3.77分。MS(ES): $\text{C}_{63}\text{H}_{105}\text{N}_3\text{O}_8$ について $m/z=1034.04$ (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.27 (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 5.42 – 5.31 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.77 – 4.30 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.36 – 3.14 (m, 4H), 2.43 – 2.24 (m, 6H), 2.16 – 0.76 (m, 73H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。

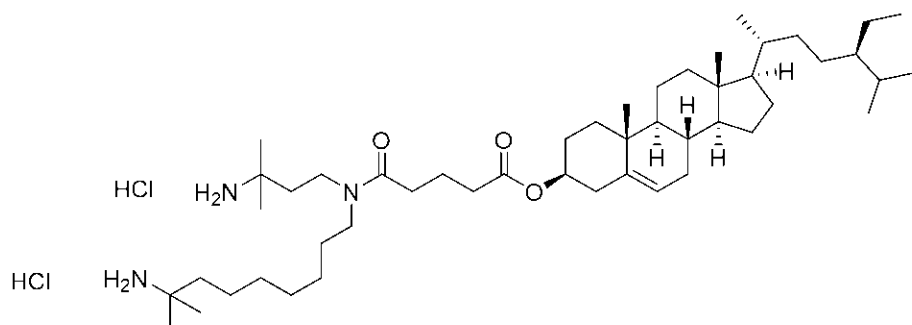
10

【0681】

工程2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-（（2R, 5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-（（3-アミノ-3-メチルブチル）（8-アミノ-8-メチルノニル）アミノ）-5-オキソペンタノエート二塩酸塩

20

【化499】



30

DCM (2.0 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-（（2R, 5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-メチルブチル）（8-（（（4-メトキシベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）-8-メチルノニル）アミノ）-5-オキソペンタノエート（0.116g、0.112mmol）の攪拌溶液にジオキサン中の4NのHCl（0.20 mL）を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。17時間で、ジオキサン中の4NのHCl（0.10 mL）を添加した。22時間で、MTBE（20 mL）を添加し、反応混合物を4℃で一晩保持した。懸濁液を遠沈した（10,000 x g 30分間4℃で）。上清をデカントした。固体をMTBEに懸濁し、濃縮して（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-（（2R, 5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-（（3-

40

50

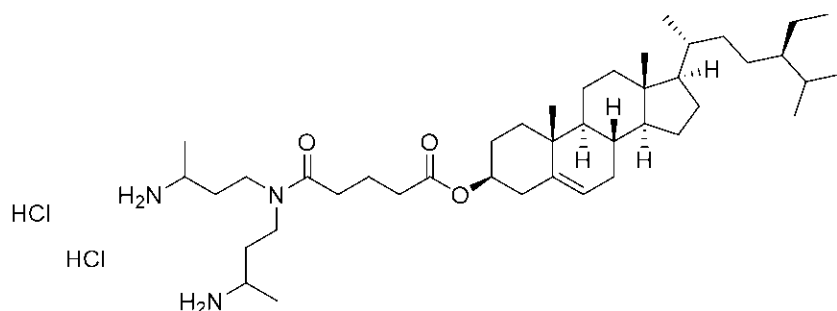
アミノ-3-メチルブチル) (8-アミノ-8-メチルノニル) アミノ) -5-オキソペンタノエート二塩酸塩 (0.073 g、0.080 mmol、71.4%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT=2.38分。MS (ES): $C_{49}H_{89}N_3O_3$ について $m/z = 385.65 (M+2H)^{2+}$ 。 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.43 – 5.32 (m, 1H), 4.62 – 4.47 (m, 1H), 3.50 – 3.33 (m, 4H), 2.51 – 2.23 (m, 6H), 2.13 – 1.77 (m, 9H), 1.76 – 0.77 (m, 43H), 1.37 (s, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.75 – 0.70 (m, 3H)。

【0682】

10

BY. 化合物SA156: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -17-((2R, 5R) -5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) -10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 5-(ビス(3-アミノブチル) アミノ) -5-オキソペンタノエート二塩酸塩

【化500】



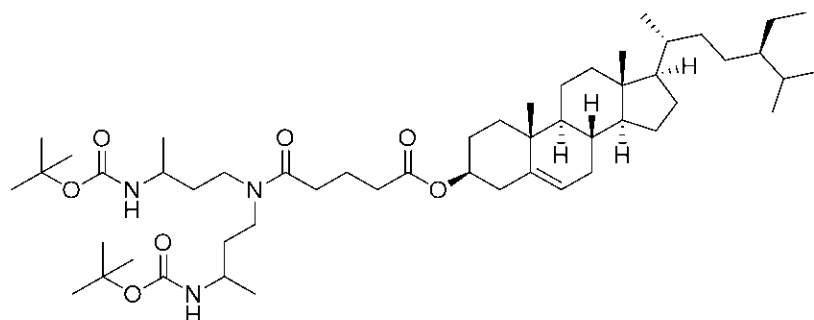
20

【0683】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -17-((2R, 5R) -5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) -10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 5-(ビス(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) アミノ) -5-オキソペンタノエート

30

【化501】



40

DCM (2.0 mL) 中の 5-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -17-((2R, 5R) -5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) -10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) オキシ) -5-オキソペンタン酸 (0.100 g、0.189 mmol)、tert-ブチ

50

ル N- [4- ({3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ブチル} アミノ) ブタン-2-イル] カルバメート (0.075 g、0.21 mmol)、及び DMAP (0.051 g、0.42 mmol) の攪拌溶液に 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.073 g、0.38 mmol) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。17 時間で、反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、次いで 5% 水性 NaHCO₃ 溶液で洗浄した。水性物を DCM (10 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20 ~ 65% EtOAc) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -17- ((2R, 5R) -5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) -10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 5- (ビス (3- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) アミノ) -5-オキソペンタノエート (0.097 g、0.11 mmol、58.9%) を白色の発泡体として提供した。UPLC/ELSD: RT=3.57 分。MS (ES): C₅₂H₉₁N₃O₇ について m/z = 871.11 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.48 - 5.30 (m, 1H), 4.77 - 4.42 (m, 3H), 3.79 - 3.07 (m, 6H), 2.52 - 2.19 (m, 6H), 2.14 - 0.76 (m, 66H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。

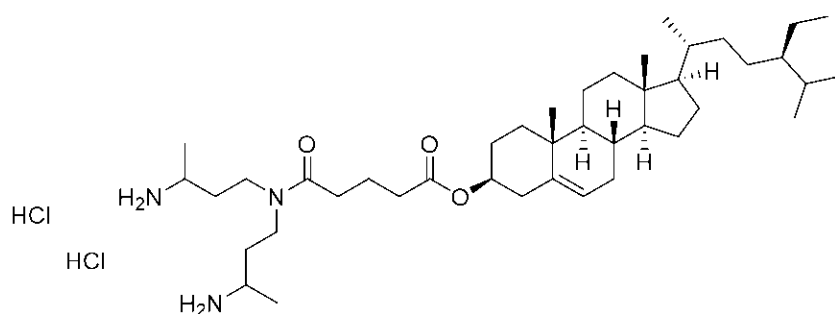
10

20

【0684】

工程 2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -17- ((2R, 5R) -5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) -10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 5- (ビス (3-アミノブチル) アミノ) -5-オキソペンタノエート二塩酸塩

【化502】



30

DCM (1.8 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -17- ((2R, 5R) -5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) -10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 5- (ビス (3- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) アミノ) -5-オキソペンタノエート (0.086 g、0.099 mmol) の攪拌溶液にジオキサン中の 4N の HCl (0.25 mL) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。16 時間で、MTBE (20 mL) を添加し、反応混合物を遠沈した (10, 000 x g 15 分間 4°C で)。上清を取り除き、固体を MTBE で穏やかにすすいだ。固体を MTBE に懸濁し、次いで濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -17- ((2R, 5R) -5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) -10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15,

40

50

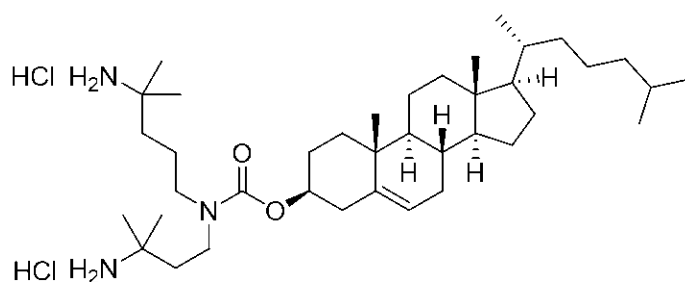
16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 5-(ビス(3-アミノブチル)アミノ)-5-オキソペンタノエート二塩酸塩 (0.066 g、0.082 mmol、82.8%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT=2.22 分。MS (ES): $C_{42}H_{75}N_3O_3$ について $m/z = 670.59$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.43 – 5.31 (m, 1H), 4.62 – 4.48 (m, 1H), 3.73 – 3.33 (m, 5H), 3.24 – 3.11 (m, 1H), 2.60 – 2.23 (m, 6H), 2.11 – 0.76 (m, 42H), 1.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.73 (s, 3H)。

10

【0685】

BZ. 化合物 SA157: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) – 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-アミノ-3-メチルブチル) (4-アミノ-4-メチルペンチル) カルバメート二塩酸塩

【化503】



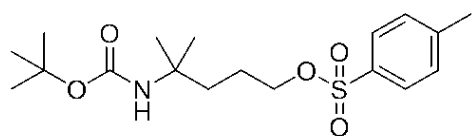
20

【0686】

工程1: 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンチル 4-メチルベンゼンスルホネート

30

【化504】



窒素下で攪拌している乾燥 DCM (30 mL) 中の tert-ブチル N-(5-ヒドロキシ-2-メチルペンタン-2-イル) カルバメート (2.50 g、11.50 mmol) の溶液にトリエチルアミン (8.02 mL、57.52 mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.14 g、1.15 mmol)、及び p-トルエンスルホニルクロリド (4.39 g、23.01 mmol) を添加した。溶液を室温で6時間攪拌し、この間にそれは暗赤色に変わった。次いで混合物を DCM でさらに希釈し、水 (1×30 mL)、飽和水性重炭酸ナトリウム (1×30 mL) 及びブライン (1×30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して暗茶色の油とした。油を DCM に取り入れ、0~20% の (80:19:1 の DCM/MeOH/NH₄OH) のグラジエントで DCM 中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンチル 4-メチルベンゼンスルホネートを薄茶色の油として得た (3.55 g、9.64 mmol、83.0%)。UPLC/ELSD: RT: 1.20 分。MS (ES): $C_{18}H_{29}NO_5S$ について m/z (MH^+) 372。

40

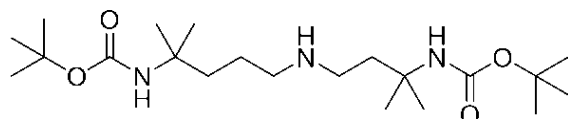
50

4. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7.36 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 4.37 (br. s, 1H), 4.00 (br. m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.64 (br. s, 4H), 1.40 (s, 10H), 1.20 (s, 6H)。

【0687】

工程2: tert-ブチル(5-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)アミノ)-2-メチルペンタン-2-イル)カルバメート

【化505】



窒素下で室温で攪拌している乾燥DMF(20mL)中のtert-ブチルN-[2-メチル-4-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)ブタン-2-イル]カルバメート(0.91g、2.34mmol)の溶液にtert-ブチルN-{2-メチル-5-[(4-メチルベンゼンスルホニル)オキシ]ペンタン-2-イル}カルバメート(0.87g、2.34mmol)及び炭酸カリウム(1.97g、14.25mmol)を添加した。溶液を40℃に温め、一晚攪拌した。翌朝、反応は、LC-MSによって完全ではなかったもので、それを100℃に加熱し、さらに3時間攪拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、臭化ベンジル(0.23mL、1.94mmol)を添加した。溶液を4時間室温で攪拌し、次いでチオフェノール(0.92mL、8.99mmol)を添加し、続いて追加の炭酸カリウム(0.97g、7.01mmol)及びDMF(20mL)を添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、塩を遠沈によって混合物から除去し、上清を濃縮して残渣とした。残渣を40mLのDCMに取り入れ、水(2×10mL)及びブライン(2×10mL)で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0～50%の(50:45:5のDCM/MeOH/NH₄OH)のグラジエントでDCM中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮してtert-ブチル(5-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)アミノ)-2-メチルペンタン-2-イル)カルバメートを無色の油として得た(0.49g、1.22mmol、52.24%)。UPLC/ELSD:RT:0.30分。MS(ES):C₂₁H₄₃N₃O₄についてm/z(MH⁺)402.4。 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 5.88 (br. s, 1H), 4.69 (br. s, 1H), 2.61 (t, 2H), 2.52 (t, 2H), 1.61 (br. m, 4H), 1.35 (s, 21H), 1.18 (s, 12H)。

【0688】

工程3:(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンチル)カルバメート

10

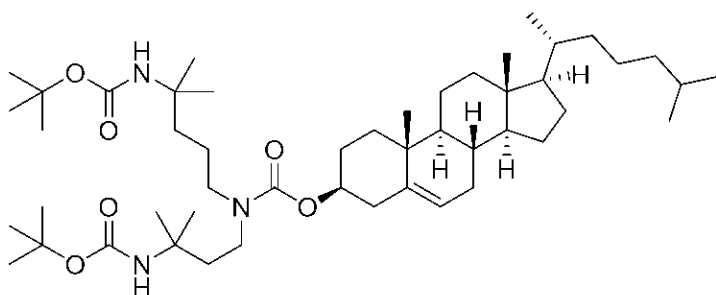
20

30

40

50

【化 5 0 6】



10

窒素下で攪拌している乾燥トルエン（5 mL）中の *tert*-ブチル（5-（（3-（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-メチルブチル）アミノ）-2-メチルペンタン-2-イル）カルバメート（0.09 g、0.22 mmol）の溶液にトリエチルアミン（0.07 mL、0.09 mmol）を添加した。次いで、（3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*）-10, 13-ジメチル-17-（（*R*）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ヘテロシクリル-3-イル（4-ニトロフェニル）カルボネート（0.12 g、0.22 mmol）を添加し、溶液を90℃に加熱し、2日間進行させた。次いで、反応混合物を室温に冷却し、トルエンで希釈し、水（3×20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0～50% EtOAcのグラジエントでヘキサン中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、濃縮して（3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*）-10, 13-ジメチル-17-（（*R*）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ヘテロシクリル-3-イル（3-（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-メチルブチル）（4-（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）-4-メチルペンチル）カルバメートを薄黄色の油として得た（0.16 g、0.20 mmol、89.9%）。UPLC/ELSD: RT=3.67分。MS (ES): C₄₉H₈₇N₃O₆について *m/z* (MH⁺) 815.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.29 (br. s, 1H), 4.41 (br. m, 3H), 3.13 (br. m, 4H), 2.26 (br. m, 2H), 1.78 (br. m, 7H), 1.45 (br. m, 10H), 1.35 (s, 19H), 1.26 (br. m, 3H), 1.20 (s, 14H), 1.06 (br. m, 6H), 0.94 (s, 6H), 0.85 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 0.81 (d, 6H, *J* = 6 Hz), 0.61 (s, 3H)。

20

30

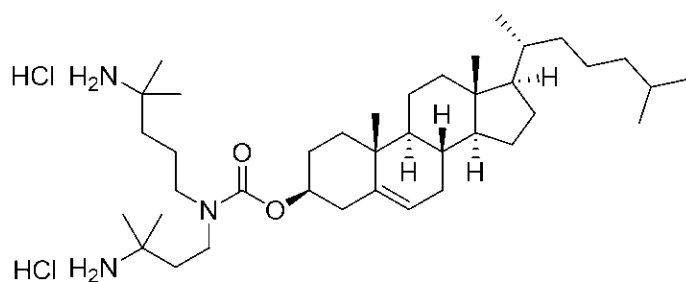
【0689】

工程4: （3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*）-10, 13-ジメチル-17-（（*R*）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ヘテロシクリル-3-イル（3-アミノ-3-メチルブチル）（4-アミノ-4-メチルペンチル）カルバメート二塩酸塩

40

50

【化 5 0 7】



10

窒素下で攪拌しているDCM (5 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-メチルブチル) (4-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-4-メチルペンチル) カルバメート (0.16 g、0.20 mmol) の溶液に塩酸 (ジオキサン中に 4 M、0.50 mL、2.01 mmol) を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、ヘキサン (10 mL) を混合物に添加し、これを 0℃ に冷却し、30 分間攪拌した。次いで溶液を 20 分間遠沈し、上清を廃棄し、白色のペレットを真空中で乾燥させて (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル (3-アミノ-3-メチルブチル) (4-アミノ-4-メチルペンチル) カルバメート二塩酸塩を白色の固体として得た (0.09 g、0.12 mmol、60.2%)。UPLC/ELSD: RT=1.90 分。MS (ES): C₃₉H₇₃Cl₂N₃O₂ について m/z (MH⁺) 614.3。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.41 (br. s, 1H), 4.45 (br. m, 1H), 3.33 (br. m, 6H), 2.37 (br. m, 2H), 1.93 (br. m, 7H), 1.60 (br. m, 11H), 1.37 (s, 15H), 1.18 (br. m, 6H), 1.08 (s, 5H), 0.98 (d, 3H, J = 6 Hz), 0.89 (d, 7H, J = 6 Hz), 0.75 (s, 3H)。

20

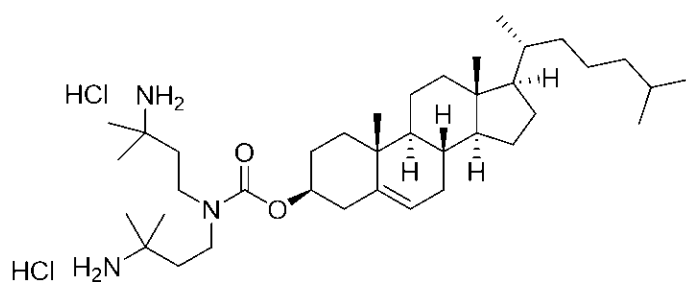
30

【0690】

CA. 化合物 SA158: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イルビス (3-アミノ-3-メチルブチル) カルバメート二塩酸塩

【化 5 0 8】

40

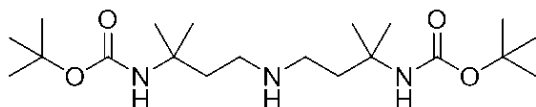


50

【0691】

工程1：ジ-tert-ブチル（アザンジイルビス（2-メチルブタン-4, 2-ジイル））ジカルバメート

【化509】

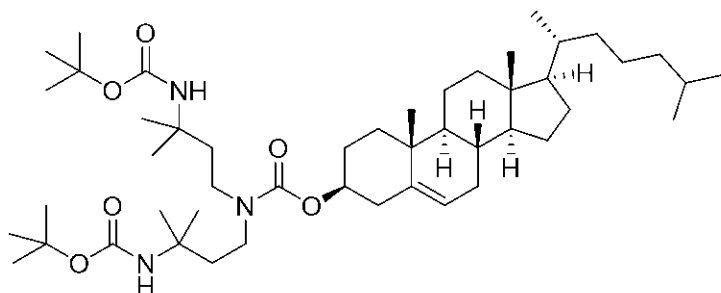


tert-ブチル（4-アミノ-2-メチルブタン-2-イル）カルバメート（0.50 g、2.36 mmol）及びtert-ブチル（2-メチル-4-オキソブタン-2-イル）カルバメート（0.50 g、2.36 mmol）の両方を10 mLの乾燥メタノールに溶解し、室温で窒素下で撹拌した。2時間後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（1.25 g、5.90 mmol）を添加し、反応物を室温で一晩撹拌を継続した。翌朝、琥珀色の反応混合物を数滴の水でクエンチし、濃縮して橙色の油とし、DCMに再度取り入れた。次いで飽和重炭酸ナトリウム（1×15 mL）及びブライン（1×15 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色の油とした。油をDCMに再懸濁し、0～40%の（50：45：5のDCM／MeOH／水性NH₄OH）のグラジエントでDCM中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮してジ-tert-ブチル（アザンジイルビス（2-メチルブタン-4, 2-ジイル））ジカルバメートを黄色の油として得た（0.53 g、1.37 mmol、58.2%）。UPLC／ELSD：RT=0.38分。MS（ES）：C₂₀H₄₁N₃O₄についてm/z（M⁺）388.6。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 5.56（br. s, 2H），2.67（t, 4H），1.77（br. m, 5H），1.62（br. s, 4H），1.44（s, 18H），1.30（s, 12H）。

【0692】

工程2：（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イルビス（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-メチルブチル）カルバメート

【化510】



窒素下で撹拌している乾燥トルエン（5 mL）中のジ-tert-ブチル（アザンジイルビス（2-メチルブタン-4, 2-ジイル））ジカルバメート（0.10 g、0.26 mmol）の溶液にトリエチルアミン（0.11 mL、0.77 mmol）を添加した。次いで、（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-10, 13-ジメチル-17-（（R）-6-メチルヘプタン-2-イル）-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル（4-ニトロフェニル）カルボネート（0.14 g、0.26 mmol）を添加し、溶液を90℃に加熱し、一晩進行させた。翌日、反応は、完

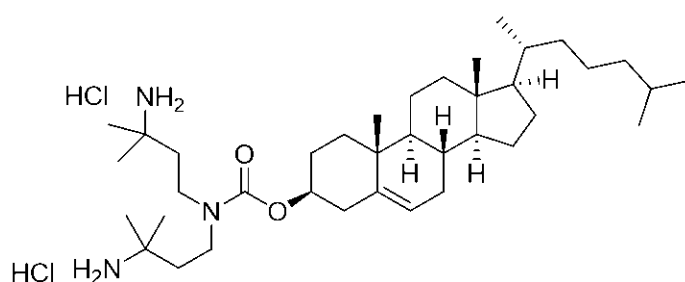
全ではなかったもので、追加の3つの同等のトリエチルアミンを添加し、反応を90℃でさらに24時間進行させた。次いで、反応混合物を室温に冷却し、トルエンで希釈し、水(3×20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0～50% EtOAcのグラジエントでヘキサン中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イルビス(3–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)–3–メチルブチル)カルバメートを薄黄色の油として得た(0.15g、0.19mmol、72.2%)。UPLC/ELSD: RT=3.41分。MS(ES): C₄₈H₈₅N₃O₆についてm/z (MH⁺) 801.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.29 (br. s, 1H), 4.57 (br. s, 1H), 4.44 (br. m, 2H), 3.15 (br. m, 4H), 2.26 (m, 2H), 1.80 (m, 9H), 1.42 (br. m, 7H), 1.35 (s, 19H), 1.27 (m, 3H), 1.21 (s, 13H), 1.05 (br. m, 8H), 0.95 (s, 6H), 0.85 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.80 (d, 6H, J = 6 Hz), 0.60 (s, 3H)。

10

【0693】

工程3: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イルビス(3–アミノ–3–メチルブチル)カルバメート二塩酸塩
【化511】

20



30

窒素下で攪拌しているDCM(3mL)中の(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イルビス(3–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)–3–メチルブチル)カルバメート(0.15g、0.19mmol)の溶液に塩酸(ジオキサン中に4M、0.47mL、1.86mmol)を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、ヘキサン(15mL)を混合物に添加し、これを0℃に冷却し、30分間攪拌した。次いで溶液を20分間遠沈し、上清を廃棄し、白色のペレットを真空中で乾燥させて(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)–10, 13–ジメチル–17–((R)–6–メチルヘプタン–2–イル)–2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ[a]ヘテロシクリル–3–イルビス(3–アミノ–3–メチルブチル)カルバメート二塩酸塩を白色の固体として得た(0.10g、0.14mmol、74.1%)。UPLC/ELSD: RT=1.78分。MS(ES): C₃₈H₇₁Cl₂N₃O₂についてm/z (MH⁺) 601.3。¹H NMR

40

50

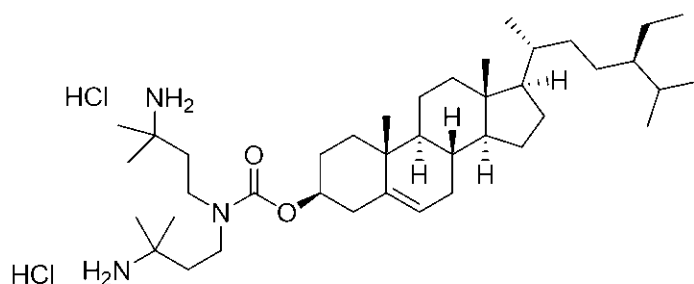
(300 MHz, MeOD) δ 5.42 (br. s, 1H), 4.45 (br. m, 1H), 3.40 (m, 6H), 2.41 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 1.94 (br. m, 10H), 1.56 (br. m, 7H), 1.41 (s, 16H), 1.17 (br. m, 7H), 1.06 (s, 6H), 0.98 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.90 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 0.75 (s, 4H)。

【0694】

CB. 化合物SA159: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17-((2R, 5R) - 5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) - 10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イルビス (3-アミノ-3-メチルブチル) カルバメート二塩酸塩

10

【化512】



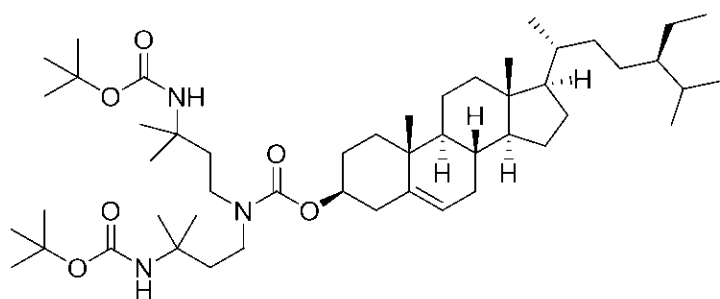
20

【0695】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17-((2R, 5R) - 5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) - 10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イルビス (3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3-メチルブチル) カルバメート

【化513】

30



40

窒素下で攪拌している乾燥トルエン (5 mL) 中のジ-tert-ブチル (アザンジイルビス (2-メチルブタン-4, 2-ジイル)) ジカルバメート (0.10 g、0.26 mmol) の溶液にトリエチルアミン (0.11 mL、0.77 mmol) を添加した。次いで、(1R, 3aS, 3bS, 7S, 9aR, 9bS, 11aR) - 1-[(2R, 5R) - 5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル] - 9a, 11a-ジメチル-1H, 2H, 3H, 3aH, 3bH, 4H, 6H, 7H, 8H, 9H, 9bH, 10H, 11H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-7-イル4-ニトロフェニルカルボネート (0.15 g、0.26 mmol) を添加し、溶液を90℃に加熱し、一晚進行させた。翌日、反応は、完全ではなかったため、追加の3つの同等のトリエチルアミンを添加し、反応を90℃でさらに24時間進行させた。次いで、反応混合物を室温に冷却し、トルエンで

50

希釈し、水（ $3 \times 20 \text{ mL}$ ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、 $0 \sim 50\%$ EtOAcのグラジエントでヘキサン中でシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、濃縮して（ $3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R$ ）-17-（（ $2R, 5R$ ）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イルビス（3-（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-メチルブチル）カルバメートを薄黄色の油として得た（ 0.17 g 、 0.20 mmol 、 78.6% ）。UPLC/ELSD：RT=3.55分。MS（ES）： $\text{C}_{50}\text{H}_{89}\text{N}_3\text{O}_6$ について m/z （ MH^+ ）823.4。 $^1\text{H NMR}$ （ 300 MHz ， CDCl_3 ） δ 5.41（br. s, 1H），4.53（br. m, 3H），3.25（br. m, 4H），2.40（m, 2H），1.90（br. m, 9H），1.58（m, 7H），1.45（s, 18H），1.30（s, 13H），1.18（br. m, 7H），1.04（s, 5H），0.95（d, 5H, $J = 6 \text{ Hz}$ ），0.83（q, 9H），0.70（s, 3H）。

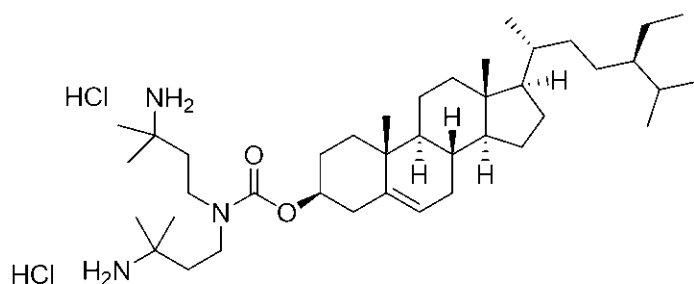
10

【0696】

工程2：（ $3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R$ ）-17-（（ $2R, 5R$ ）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イルビス（3-アミノ-3-メチルブチル）カルバメート二塩酸塩

20

【化514】



30

窒素下で攪拌しているDCM（ 3 mL ）中の（ $3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R$ ）-17-（（ $2R, 5R$ ）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イルビス（3-（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-メチルブチル）カルバメート（ 0.17 g 、 0.20 mmol ）の溶液に塩酸（ジオキサン中に 4 M 、 0.51 mL 、 2.03 mmol ）を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、ヘキサン（ 15 mL ）を混合物に添加し、これを 0°C に冷却し、30分間攪拌した。次いで溶液を20分間遠沈し、上清を廃棄し、白色のペレットを真空中で乾燥させて（ $3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R$ ）-17-（（ $2R, 5R$ ）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イルビス（3-アミノ-3-メチルブチル）カルバメート二塩酸塩を白色の固体として得た（ 0.12 g 、 0.16 mmol 、 77.4% ）。UPLC/ELSD：RT=1.94分。MS（ES）： $\text{C}_{40}\text{H}_{75}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ について m/z （ MH^+ ）629.3。 $^1\text{H NMR}$ （ 300 MHz ， MeOD ） δ 5.42（br. s, 1H），4.45（br. m, 1H），3.38（br. m,

40

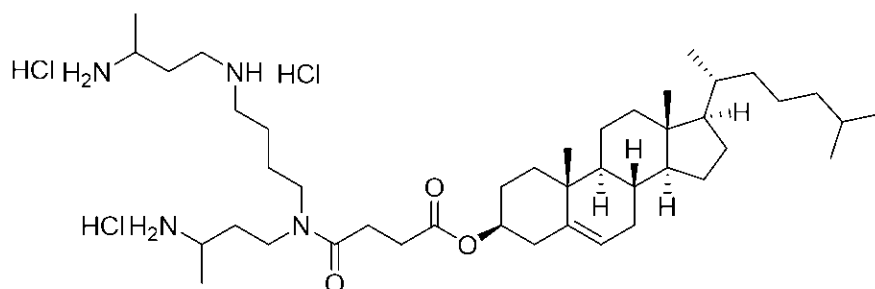
50

6 H), 2.41 (d, 2 H, J = 6 Hz), 1.94 (br. m, 9 H), 1.56 (br. m, 8 H), 1.41 (s, 15 H), 1.22 (br. m, 6 H), 1.09 (s, 6 H), 0.99 (d, 4 H, J = 6 Hz), 0.87 (q, 9 H), 0.75 (s, 4 H)。

【0697】

CC. 化合物 SA160: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-((3-アミノブチル)(4-((3-アミノブチル)アミノ)ブチル)アミノ)-4-オキソブタノエート三塩酸塩
【化515】

10

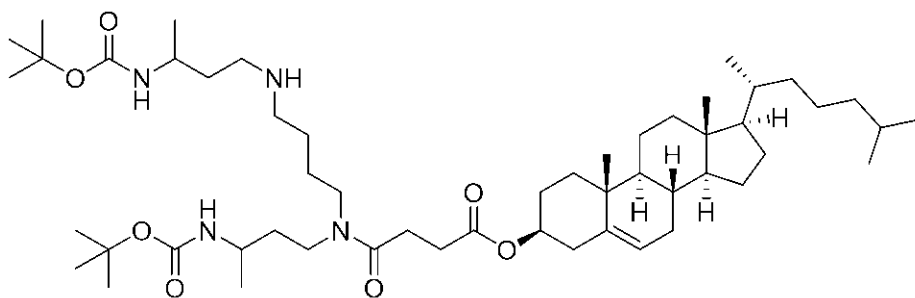


20

【0698】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル14-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-2, 2, 6-トリメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザオクタデカン-18-オエート
【化516】

30



窒素下で攪拌している乾燥DCM(10mL)中の4-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)オキシ)-4-オキソブタン酸(0.15g、0.31mmol)の溶液にジ-tert-ブチル((ブタン-1, 4-ジイルビス(アザネジル))ビス(ブタン-4, 2-ジイル)ジカルバメート(0.33g、0.76mmol)、ジメチルアミノピリジン(0.08g、0.61mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.12g、0.61mmol)を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム(1×20mL)及びブライン(1×20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、

40

50

濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0～100%の(80:19:1のDCM/MeOH/NH₄OH)のグラジエントでDCM中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル14-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-2, 2, 6-トリメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザオクタデカン-18-オエートを薄黄色の油として得た(0.08g、0.09mmol、30.2%)。UPLC/ELSD:RT:2.49分。MS(ES):C₅₃H₉₄N₄O₇についてm/z(MH⁺)900.4。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 5.37(br. s, 1H), 4.79(br. m, 1H), 4.62(br. m, 2H), 3.71(br. m, 3H), 3.29(m, 5H), 2.64(br. m, 8H), 2.35(t, 3H), 2.24(s, 2H), 2.00(br. m, 6H), 1.62(br. m, 14H), 1.45(s, 20H), 1.27(br. m, 7H), 1.15(m, 12H), 1.03(s, 5H), 0.94(d, 4H, J = 6 Hz), 0.90(d, 6H, J = 6 Hz), 0.69(s, 3H)。

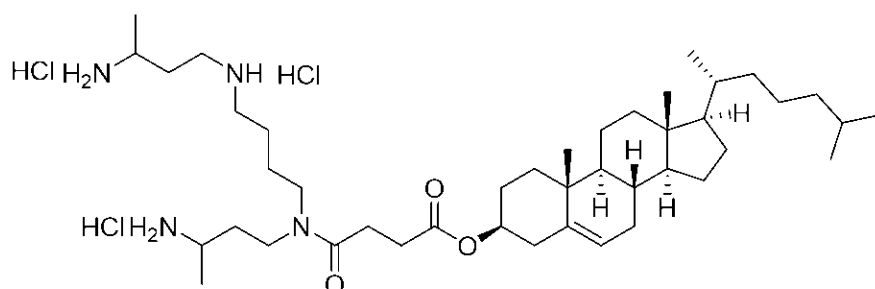
10

【0699】

工程2:(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-((3-アミノブチル)(4-((3-アミノブチル)アミノ)-4-オキソブタノエート三塩酸塩

20

【化517】



30

窒素下で攪拌しているイソプロパノール(3mL)中の(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル14-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-2, 2, 6-トリメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザオクタデカン-18-オエート(0.08g、0.09mmol)の溶液に塩酸(イソプロパノール中に5.5M、0.19mL、0.92mmol)を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、アセトニトリル(25mL)を混合物に添加し、これを0℃に冷却し、30分間攪拌した。次いで溶液を濾過し、3:1のアセトニトリル/イソプロパノールで洗浄した。得られた固を真空中で乾燥させて(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-((3-アミノブチル)(4-((3-アミノブチル)アミノ)ブチル)アミノ)-4-オキソブタノエート三塩酸塩を白色の固体として得た(0.05g、0.06mmol、60.0%)。UPLC/E

40

50

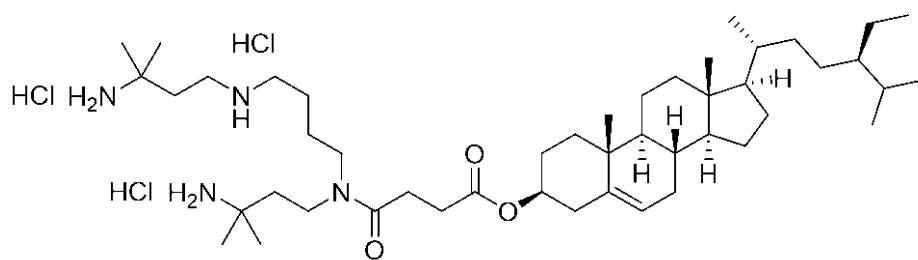
LSD: RT=1.36分。MS (ES): $C_{43}H_{81}Cl_3N_4O_3$ について m/z (MH^+) 700.3。 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.28 (br. s, 1H), 4.41 (br. m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.39 (br. m, 5H), 3.20 (s, 2H), 3.02 (br. m, 5H), 2.60 (br. m, 4H), 2.23 (br. m, 4H), 1.92 (s, 5H), 1.71 (br. m, 9H), 1.43 (br. m, 8H), 1.28 (m, 12H), 1.06 (d, 11H, $J = 6$ Hz), 0.95 (s, 6H), 0.86 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.80 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 0.63 (s, 3H)。

【0700】

10

CD. 化合物SA161: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 4 - ((3 - アミノ - 3 - メチルブチル) (4 - ((3 - アミノ - 3 - メチルブチル) アミノ) ブチル) アミノ) - 4 - オキソブタンエート三塩酸塩

【化518】

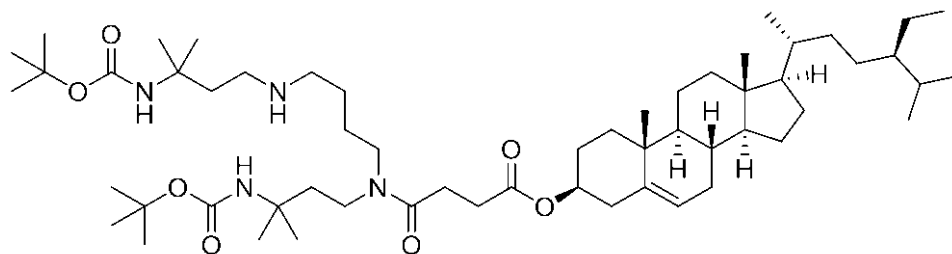


20

【0701】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 14 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブチル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 4, 15 - ジオキソ - 3 - オキサ - 5, 9, 14 - トリアザオクタデカン - 18 - オエート

30



40

窒素下で攪拌している乾燥DCM (5mL) 中の4 - ((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) オキシ) - 4 - オキソブタン酸 (0.10g、0.19mmol) の溶液にtert - ブチルN - (4 - { [4 - ({3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブチル} アミノ) ブチル] アミノ} - 2 - メチルブタン - 2 - イ

50

ル) カルバメート (0.22 g、0.48 mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.05 g、0.39 mmol)、及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.07 g、0.39 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム (1×20 mL) 及びブライン (1×20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油を DCM に取り入れ、0~100% の (80:19:1 の DCM/MeOH/NH₄OH) のグラジエントで DCM 中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 14-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-メチルブチル)-2, 2, 6, 6-テトラメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザオクタデカン-18-オエートを薄黄色の油として得た (0.03 g、0.03 mmol、16.3%)。UPLC/ELSD: RT: 2.77 分。MS (ES): C₅₇H₁₀₂N₄O₇ について m/z (MH⁺) 956.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.35 (br. s, 1H), 4.60 (br. m, 1H), 3.25 (br. m, 5H), 3.00 (br. m, 2H), 2.60 (br. m, 6H), 2.34 (d, 3H, J = 6 Hz), 2.23 (m, 4H), 1.99 (br. m, 3H), 1.87 (br. m, 4H), 1.63 (br. m, 12H), 1.42 (s, 18H), 1.28 (d, 15H, J = 6 Hz), 1.12 (br. m, 7H), 1.02 (s, 5H), 0.93 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.83 (q, 8H), 0.68 (s, 3H)。

10

20

30

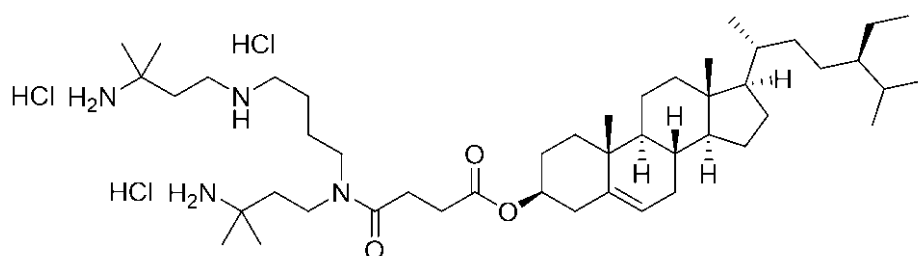
40

50

【0702】

工程 2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 4-(3-アミノ-3-メチルブチル)-4-(3-アミノ-3-メチルブチル) アミノ)-4-オキソブタノエート三塩酸塩

【化 520】



窒素下で攪拌している DCM (1 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 14-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-メチルブチル)-2, 2, 6, 6-テトラメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザオクタデカン-18-オエート (0.03 g、0.03 mmol) の溶液に塩酸 (ジオキサン中に 4 M、0.08 mL、0.31 mmol) を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、ヘキサン (10 mL) を混合物に添加し、これを 0℃ に冷却し、30 分間攪拌した。次いで溶液を 20 分間遠沈し、上清を廃棄し、白色のペレットを真空

中で乾燥させて (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 4 - ((3 - アミノ - 3 - メチルブチル) (4 - ((3 - アミノ - 3 - メチルブチル) アミノ) ブチル) アミノ) - 4 - オキソブタノエート三塩酸塩を白色の固体として得た (0.03 g、0.03 mmol、89.0%)。UPLC/ELSD: RT = 1.69 分。MS (ES): C₄₇H₈₉Cl₃N₄O₃ について m/z (MH⁺) 756.3。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.41 (br. s, 1H), 4.56 (br. m, 1H), 3.49 (br. m, 5H), 3.33 (br. s, 2H), 3.18 (br. m, 5H), 2.94 (m, 1H), 2.65 (br. m, 4H), 2.33 (d, 2H, J = 6 Hz), 2.15 (br. m, 5H), 1.84 (br. m, 8H), 1.63 (br. m, 9H), 1.43 (t, 15H), 1.25 (br. m, 10H), 1.07 (s, 5H), 0.97 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.89 (q, 9H), 0.75 (s, 3H)。

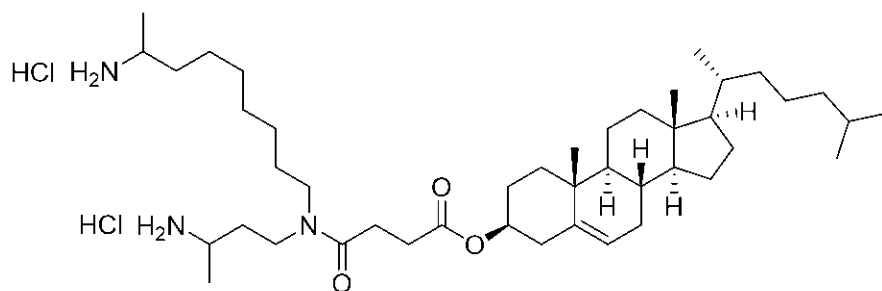
10

【0703】

CE. 化合物 SA162: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 4 - ((3 - アミノブチル) (8 - アミノノニル) アミノ) - 4 - オキソブタノエート二塩酸塩

20

【化521】



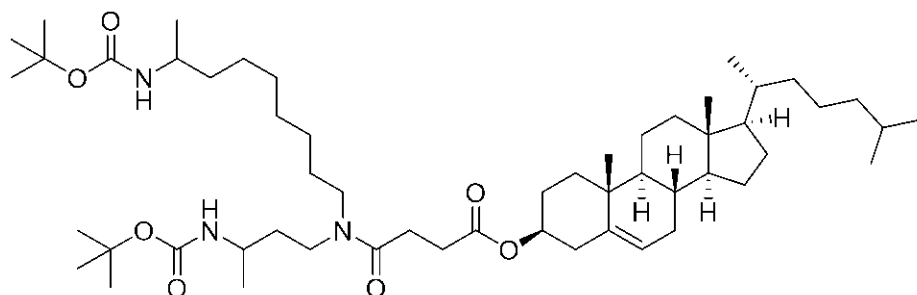
30

【0704】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 4 - ((3 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) (8 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ノニル) アミノ) - 4 - オキソブタノエート

【化522】

40



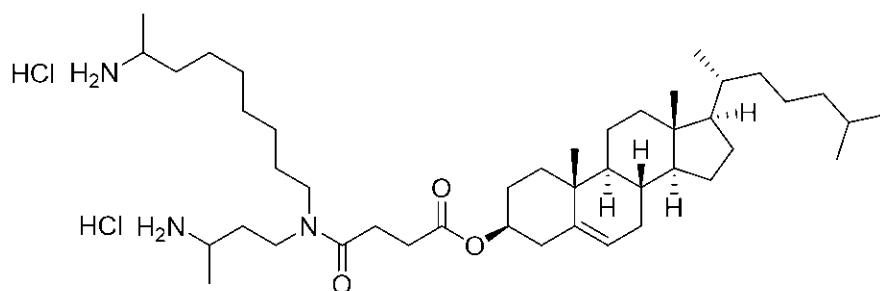
50

窒素下で攪拌している乾燥DCM (5 mL) 中の4-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)オキシ)-4-オキソブタン酸(0.09 g、0.18 mmol)の溶液にtert-ブチル(9-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)アミノ)ノナン-2-イル)カルバメート(0.08 g、0.18 mmol)、ジメチルアミノピリジン(0.04 g、0.35 mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.07 g、0.35 mmol)を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム(1×20 mL)及びブライン(1×20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0~100%の(80:19:1のDCM/MeOH/NH₄OH)のグラジエントでDCM中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)(8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ノニル)アミノ)-4-オキソブタノエートを薄黄色の油として得た(0.11 g、0.12 mmol、67.6%)。UPLC/ELSD:RT:3.29分。MS(ES):C₅₄H₉₅N₃O₇についてm/z(MH⁺)899.4。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 5.30 (br. s, 1H), 4.53 (br. m, 2H), 4.34 (br. s, 1H), 3.54 (br. m, 2H), 3.14 (br. m, 4H), 2.56 (m, 4H), 2.26 (d, 2H, J = 9 Hz), 1.85 (br. m, 5H), 1.49 (br. m, 9H), 1.36 (s, 19H), 1.24 (br. m, 13H), 1.02 (m, 13H), 0.94 (s, 5H), 0.85 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.81 (d, 6H, J = 6 Hz), 0.60 (s, 3H)。

【0705】

工程2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-((3-アミノブチル)(8-アミノノニル)アミノ)-4-オキソブタノエート二塩酸塩

【化523】



窒素下で攪拌しているDCM (3 mL) 中の(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)(8-((tert-ブトキシカルボ

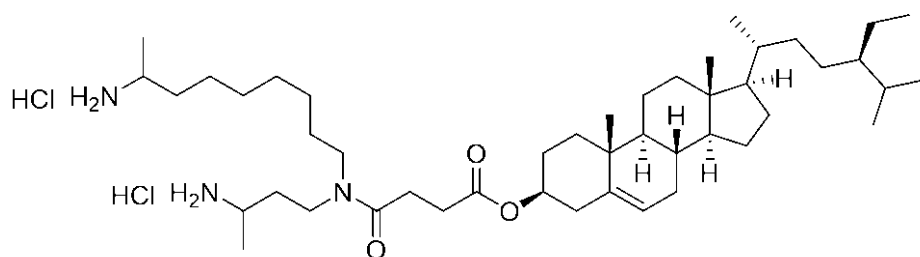
ニル) アミノ) ノニル) アミノ) - 4-オキソブタノエート (0.11 g、0.12 mmol) の溶液に塩酸 (ジオキサン中に 4 N、0.30 mL、1.18 mmol) を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、ヘキサン (25 mL) を混合物に添加し、これを 0℃ に冷却し、30 分間攪拌した。次いで溶液を 20 分間遠沈し、上清を廃棄し、白色のペレットを真空中で乾燥させて (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 4-((3-アミノブチル)(8-アミノノニル)アミノ)-4-オキソブタノエート二塩酸塩を白色の固体として得た (0.08 g、0.10 mmol、86.1%)。UPLC/ELSD: RT=1.75 分。MS (ES): C₄₄H₈₁Cl₂N₃O₃ について m/z (MH⁺) 699.3。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (m, 6H), 5.39 (br. s, 1H), 4.64 (br. m, 1H), 3.39 (br. m, 5H), 2.66 (s, 4H), 2.35 (d, 2H, J = 6 Hz), 2.04 (br. m, 4H), 1.86 (m, 3H), 1.58 (br. m, 9H), 1.46 (br. m, 21H), 1.12 (br. m, 7H), 1.03 (s, 6H), 0.92 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.88 (d, 7H, J = 6 Hz), 0.69 (s, 3H)。

10

【0706】

CF. 化合物 SA163: (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 17-((2 R, 5 R) - 5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 4-((3-アミノブチル)(8-アミノノニル)アミノ)-4-オキソブタノエート二塩酸塩
【化524】

20



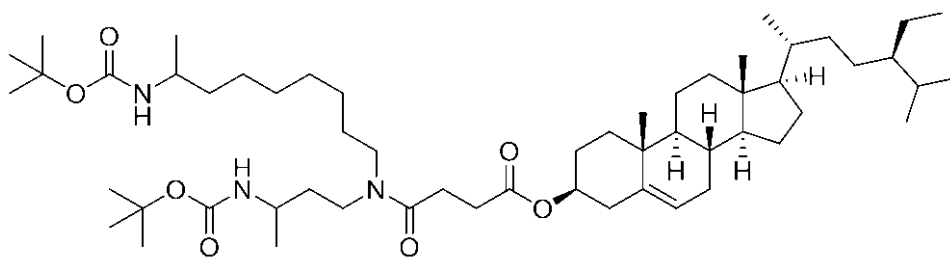
30

【0707】

工程1: (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 17-((2 R, 5 R) - 5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)(8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ノニル)アミノ)-4-オキソブタノエート

40

【化 5 2 5】



10

窒素下で攪拌している乾燥 DCM (5 mL) 中の 4-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) オキシ)-4-オキソブタン酸 (0.10 g、0.19 mmol) の溶液に tert-ブチル N-[4-({8-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ノニル} アミノ) ブタン-2-イル] カルバメート (0.08 g、0.19 mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.05 g、0.39 mmol)、及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.07 g、0.39 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム (1×20 mL) 及びブライン (1×20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油を DCM に取り入れ、0~100% の (80:19:1 の DCM/MeOH/NH₄OH) のグラジエントで DCM 中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 4-((3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル)(8-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ノニル) アミノ)-4-オキソブタノエートを薄黄色の油として得た (0.16 g、0.17 mmol、86.7%)。UP LC/ELSD: RT: 3.65 分。MS (ES): C₅₆H₉₉N₃O₇ について m/z (MH⁺) 927.4。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.28 (br. s, 1H), 4.56 (br. m, 3H), 3.54 (br. m, 3H), 3.16 (br. m, 3H), 2.57 (m, 4H), 2.26 (d, 2H, J = 3 Hz), 1.76 (br. m, 5H), 1.52 (br. m, 9H), 1.36 (s, 20H), 1.23 (br. m, 15H), 1.08 (br. m, 12H), 0.94 (s, 6H), 0.86 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.75 (q, 9H), 0.60 (s, 3H)。

20

30

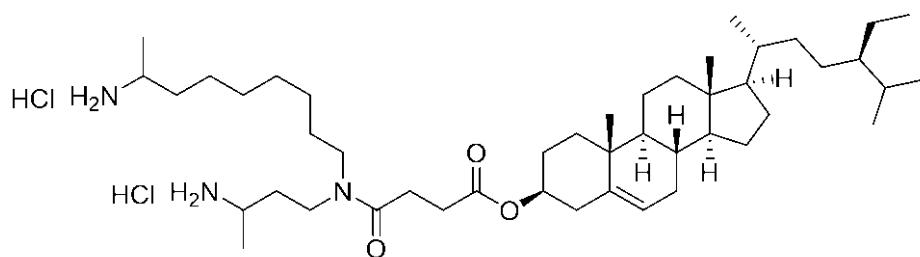
【0708】

工程 2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 4-((3-アミノブチル)(8-アミノノニル) アミノ)-4-オキソブタノエート二塩酸塩

40

50

【化 5 2 6】



10

窒素下で攪拌しているDCM (3 mL) 中の (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 17 - ((2 R, 5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 4 - ((3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) (8 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ノニル) アミノ) - 4 - オキソブタノエート (0.16 g, 0.17 mmol) の溶液に塩酸 (ジオキサン中に 4 M, 0.42 mL, 1.68 mmol) を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、ヘキサン (10 mL) を混合物に添加し、これを 0 °C に冷却し、30 分間攪拌した。次いで溶液を 20 分間遠沈し、上清を廃棄し、白色のペレットを真空中で乾燥させて (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 17 - ((2 R, 5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 4 - ((3 - アミノブチル) (8 - アミノノニル) アミノ) - 4 - オキソブタノエート二塩酸塩を白色の固体として得た (0.13 g, 0.13 mmol, 79.3%)。UPLC / ELSD : RT = 2.09 分。MS (ES) : C₄₆H₈₅Cl₂N₃O₃ について m/z (MH⁺) 728.3。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.40 (br. s, 1H), 4.54 (br. m, 1H), 3.69 (br. m, 1H), 3.33 (s, 9H), 2.65 (br. m, 4H), 2.32 (d, 2H, J = 6 Hz), 1.92 (br. m, 7H), 1.63 (br. m, 11H), 1.43 (br. m, 11H), 1.32 (t, 8H), 1.20 (br. m, 7H), 1.07 (s, 5H), 0.99 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.87 (q, 9H), 0.75 (s, 3H)。

20

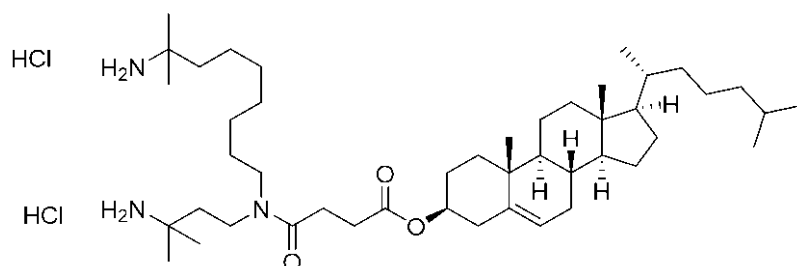
30

【0709】

CG. 化合物 SA164 : (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 4 - ((3 - アミノ - 3 - メチルブチル) (8 - アミノ - 8 - メチルノニル) アミノ) - 4 - オキソブタノエート二塩酸塩

【化 5 2 7】

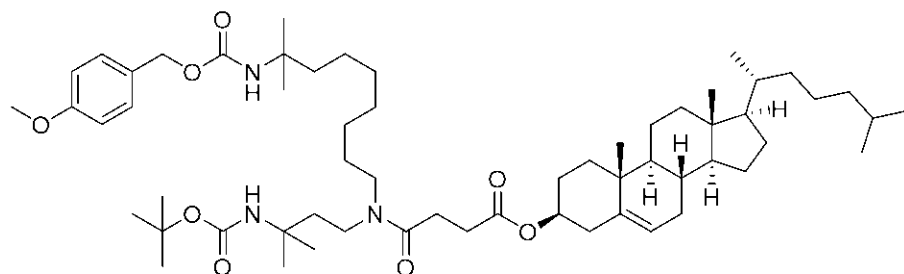
40



【0710】

50

工程 1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)(8-(((4-メトキシベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-8-メチルノニル)アミノ)-4-オキソブタノエート
【化528】

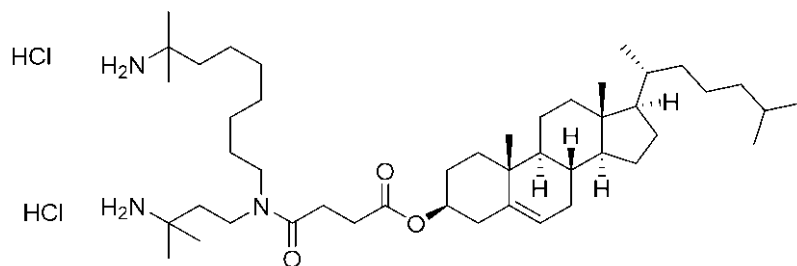


0℃に冷却されたDCM(2mL)中のコレステリルヘミスクシネート(0.100g、0.205mmol)、tert-ブチルN-(4-{[8-({[4-メトキシフェニル]メトキシ]カルボニル}アミノ)-8-メチルノニル]アミノ}-2-メチルブタン-2-イル)カルバメート(0.107g、0.205mmol)、及びDMAP(触媒)の攪拌溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.079g、0.411mmol)を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。16時間で、DMAP(0.050g、0.41mmol)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(40mg)を添加した。43時間で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(65mg)を添加した。64時間で、反応混合物をDCM(15mL)で希釈し、次いで5%水性NaHCO₃溶液で洗浄した。水性物をDCM(15mL)で抽出した。組み合わせた有機物を5%水性NaHCO₃溶液で洗浄し、疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~50%)を介して精製して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)(8-(((4-メトキシベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-8-メチルノニル)アミノ)-4-オキソブタノエート(0.097g、0.098mmol、47.7%)を透明な油として提供した。UPLC/ELSD:RT=3.68分。MS(ES):C₆₀H₉₉N₃O₈についてm/z=990.87(M+H)⁺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.27(m, 2H), 6.92 - 6.84(m, 2H), 5.41 - 5.31(m, 1H), 4.97(s, 2H), 4.77 - 4.38(m, 3H), 3.81(s, 3H), 3.37 - 3.18(m, 4H), 2.71 - 2.51(m, 4H), 2.38 - 2.26(m, 2H), 2.17 - 1.04(m, 61H), 1.01(s, 3H), 0.91(d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.86(d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.86(d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.67(s, 3H)。

【0711】

工程 2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペン

タ [a] ヘテロシクリル-3-イル4-((3-アミノ-3-メチルブチル) (8-アミノ-8-メチルノニル) アミノ) -4-オキソブタノエート二塩酸塩
【化529】



10

DCM (1.5 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -10, 13-ジメチル-17-((R) -6-メチルヘプタン-2-イル) -2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル4-((3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3-メチルブチル) (8-((4-メトキシベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) -8-メチルノニル) アミノ) -4-オキソブタノエート (0.093 g、0.094 mmol) の攪拌溶液にジオキサン中の4NのHCl (0.17 mL) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。17時間で、ジオキサン中の4NのHCl (0.07 mL) を添加した。22時間で、MTBE (10 mL) を添加し、反応混合物を4℃で一晩保持した。反応混合物をゼラチン状になるまでN₂ 流下で吹き落とした。次いで、氷冷MTBE (10 mL) を添加し、懸濁液を遠沈した (10, 000 x g 1時間4℃で)。上清をデカントした。固体を低温MTBEですすぎ、MTBEに懸濁し、濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -10, 13-ジメチル-17-((R) -6-メチルヘプタン-2-イル) -2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル4-((3-アミノ-3-メチルブチル) (8-アミノ-8-メチルノニル) アミノ) -4-オキソブタノエート二塩酸塩 (0.058 g、0.068 mmol、72.8%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT=2.23分。MS (ES): C₄₆H₈₃N₃O₃ について m/z = 364.70 (M+2H)²⁺。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.43 - 5.34 (m, 1H), 4.62 - 4.45 (m, 1H), 3.56 - 3.34 (m, 4H), 2.73 - 2.57 (m, 4H), 2.42 - 2.26 (m, 2H), 2.14 - 1.77 (m, 7H), 1.75 - 0.97 (m, 33H), 1.05 (s, 3H), 1.36 (s, 6H), 1.33 (s, 6H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.73 (s, 3H)。

20

30

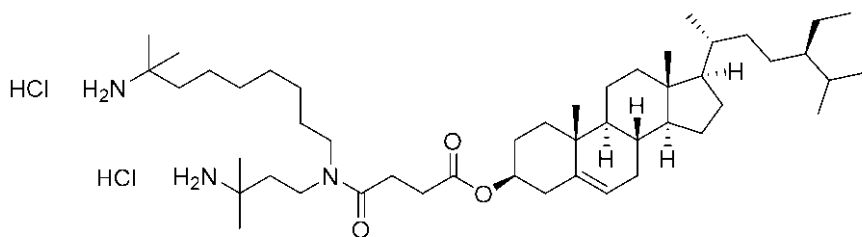
【0712】

CH. 化合物SA165: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -17-((2R, 5R) -5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) -10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル4-((3-アミノ-3-メチルブチル) (8-アミノ-8-メチルノニル) アミノ) -4-オキソブタノエート二塩酸塩

40

50

【化 5 3 0】

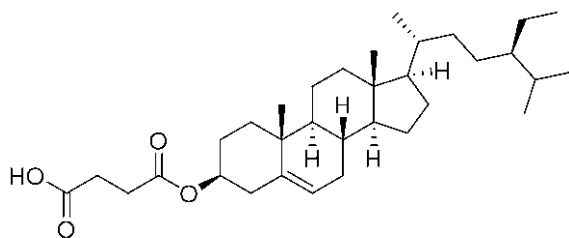


10

【0 7 1 3】

工程 1：4-((3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((2*R*, 5*R*)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ヘテロシクリル-3-イル)オキシ)-4-オキソブタン酸

【化 5 3 1】



20

シトステロール (3.00 g、7.23 mmol) 及び無水コハク酸 (0.941 g、9.40 mmol) をピリジン (6.0 mL) 中で組み合わせた。反応混合物を 80℃で攪拌し、TLC によってモニタリングした。19 時間で、DMAP (触媒) を添加した。89 時間で、反応混合物を室温に冷却し、DCM (100 mL) で希釈し、水で洗浄した。有機物を水性の 1*N* の NaOH (3×50 mL) で抽出した。沈殿物が形成した。混合物を濾過した。固体を水性の 1*N* の HCl に取り入れ、次いで DCM (3×50 mL) で抽出した。有機抽出物を水性の 1*N* の HCl (2×) 及び水で洗浄し、疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を DCM (5 mL) に溶解し、ヘキサン (30 mL) を加熱しながら添加した。熱 (37℃で熱水浴) を使用して、固体が形成するまで溶媒を取り除いた。溶液を室温に冷却し、さらに 0℃に冷却した。1.5 時間後、白色の固体が形成した。混合物を室温に温め、固体を低温の 9:1 のヘキサン/DCM ですすいで真空濾過によって収集して 4-4-((3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((2*R*, 5*R*)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*a*]ヘテロシクリル-3-イル)オキシ)-4-オキソブタン酸 (0.436 g、0.847 mmol、11.7%) をオフホワイト色の固体として提供した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.42 – 5.30 (m, 1H), 4.71 – 4.56 (m, 1H), 2.72 – 2.55 (m, 4H), 2.36 – 2.23 (m, 2H), 2.09 – 1.75 (m, 5H), 1.73 – 0.75 (m, 31H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。

30

40

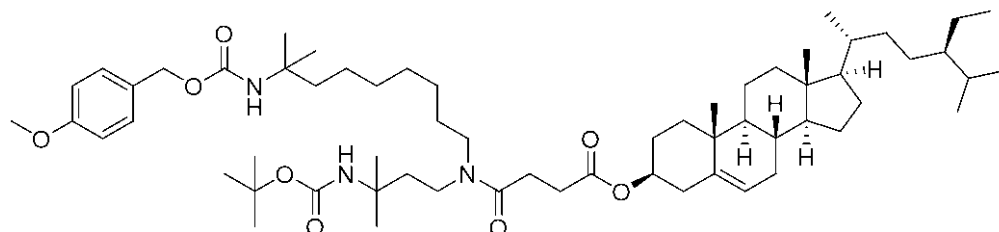
【0 7 1 4】

工程 2：(3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((2*R*,

50

5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 4 - ((3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブチル) (8 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) - 8 - メチルノニル) アミノ) - 4 - オキソブタノエート

【化 5 3 2】



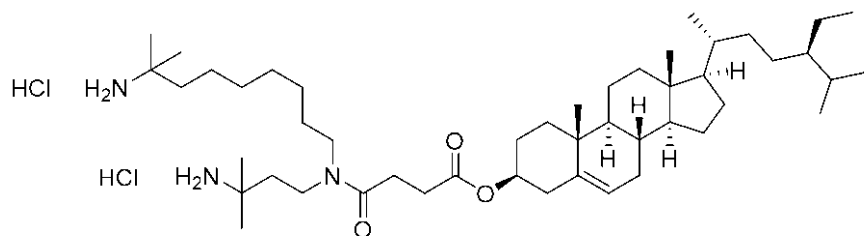
0℃に冷却されたDCM (2.0 mL) 中の 4 - 4 - ((3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 17 - ((2 R, 5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) オキシ) - 4 - オキソブタン酸 (0.100 g、0.194 mmol)、tert - ブチル N - (4 - { [8 - ({ [(4 - メトキシフェニル) メトキシ] カルボニル} アミノ) - 8 - メチルノニル] アミノ} - 2 - メチルブタン - 2 - イル) カルバメート (0.111 g、0.214 mmol)、及び DMAP (触媒) の攪拌溶液に 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.074 g、0.39 mmol) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。16 時間で、DMAP (0.047 g、0.39 mmol) を添加し、続いて 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (45 mg) を添加した。43 時間で、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (65 mg) を添加した。64 時間で、反応混合物を DCM (15 mL) で希釈し、5% 水性 NaHCO₃ 溶液で洗浄した。水性物を DCM (15 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を 5% 水性 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 50%) を介して精製して (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 17 - ((2 R, 5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 4 - ((3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブチル) (8 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) - 8 - メチルノニル) アミノ) - 4 - オキソブタノエート (0.097 g、0.095 mmol、49.0%) を透明な油として提供した。UPLC / ELSD : RT = 3.74 分。MS (ES) : C₆₂H₁₀₃N₃O₈ について m/z = 1018.87 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.26 (m, 2H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 5.39 - 5.32 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.80 - 4.36 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.39 - 3.18 (m, 4H), 2.69 - 2.52 (m, 4H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.12 - 0.77 (m, 71H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。

【0715】

工程 3 : (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 17 - ((2 R,

5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 4 - ((3 - アミノ - 3 - メチルブチル) (8 - アミノ - 8 - メチルノニル) アミノ) - 4 - オキソブタノエート二塩酸塩

【化 5 3 3】



10

DCM (1.5 mL) 中の (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 17 - ((2 R, 5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 4 - ((3 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブチル) (8 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) - 8 - メチルノニル) アミノ) - 4 - オキソブタノエート (0.093 g, 0.091 mmol) の攪拌溶液にジオキサン中の 4 N の HCl (0.17 mL) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。17 時間で、ジオキサン中の 4 N の HCl (0.07 mL) を添加した。22 時間で、MTBE (10 mL) を添加し、反応混合物を 4℃で一晩保持した。反応混合物をゼラチン状になるまで N₂ 流下で吹き落とした。低温 MTBE (10 mL) を添加し、懸濁液を遠沈した (10,000 x g 1 時間 4℃で)。上清をデカントし、固体を低温 MTBE ですすぎ、次いで濃縮して (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 17 - ((2 R, 5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 4 - ((3 - アミノ - 3 - メチルブチル) (8 - アミノ - 8 - メチルノニル) アミノ) - 4 - オキソブタノエート二塩酸塩 (0.034 g, 0.039 mmol, 42.2%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT = 2.34 分。MS (ES): C₄₈H₈₇N₃O₃ について m/z = 377.76 (M + 2H)²⁺。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.46 - 5.32 (m, 1H), 4.65 - 4.43 (m, 1H), 3.54 - 3.34 (m, 4H), 2.74 - 2.50 (m, 4H), 2.45 - 2.21 (m, 2H), 2.13 - 1.79 (m, 7H), 1.77 - 0.78 (m, 43H), 1.36 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H)。

20

30

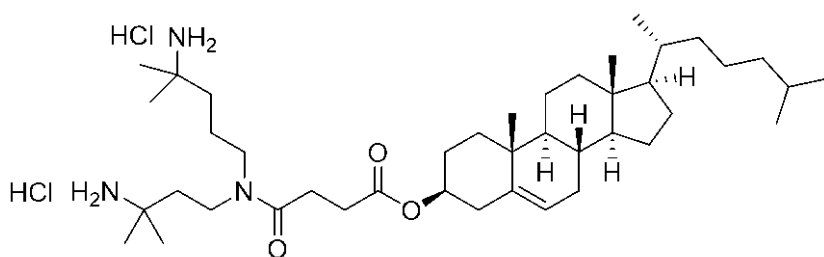
40

【0716】

CI. 化合物 SA166: (3 S, 8 S, 9 S, 10 R, 13 R, 14 S, 17 R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 4 - ((3 - アミノ - 3 - メチルブチル) (4 - アミノ - 4 - メチルペンチル) アミノ) - 4 - オキソブタノエート二塩酸塩

50

【化 5 3 4】

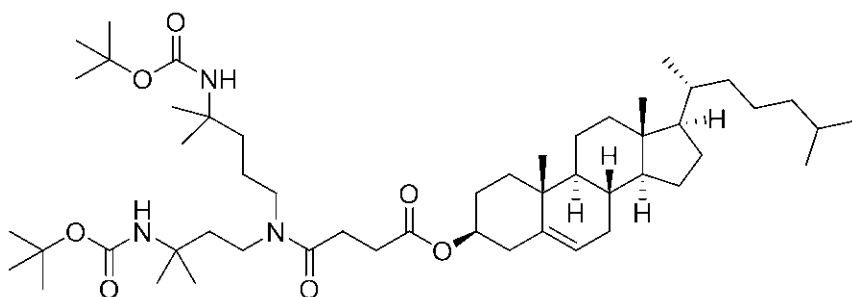


10

【0 7 1 7】

工程 1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンチル)アミノ)-4-オキソブタノエート

【化 5 3 5】



20

窒素下で攪拌している乾燥 DCM (5 mL) 中の 4-((3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) オキシ)-4-オキソブタン酸 (0.11 g、0.22 mmol) の溶液に tert-ブチル (5-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)アミノ)-2-メチルペンタン-2-イル) カルバメート (0.09 g、0.22 mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.06 g、0.45 mmol)、及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.09 g、0.45 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム (1×20 mL) 及びブライン (1×20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油を DCM に取り入れ、0~100% の (80:19:1 の DCM/MeOH/NH₄OH) のグラジエントで DCM 中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンチル)アミノ)-4-オキソブタノエートを薄黄色の油として得た (0.17 g、0.19 mmol、85.6%)。UPLC/ELSD: RT: 3.55 分。MS (ES): C₅₂H₉₁N₃O₇ について m/z (MH⁺) 871.4。1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5

30

40

50

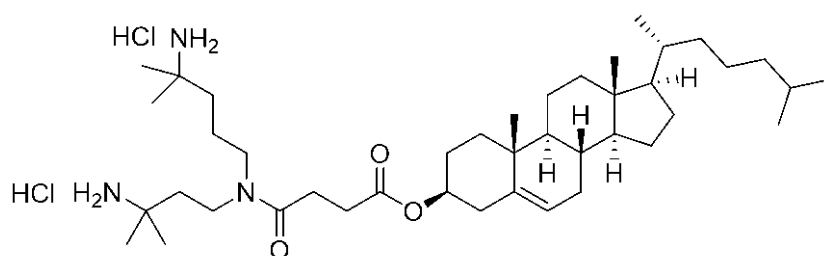
. 37 (br. s, 1H), 4.62 (br. m, 3H), 3.27 (br. m, 4H), 2.64 (br. m, 4H), 2.35 (d, 2H, J = 6 Hz), 2.01 (br. m, 3H), 1.85 (br. m, 4H), 1.56 (br. m, 11H), 1.44 (s, 17H), 1.35 (br. m, 3H), 1.30 (m, 13H), 1.14 (br. m, 6H), 1.03 (s, 5H), 0.95 (d, 3H, J = 6 Hz), 0.90 (d, 6H, J = 6 Hz), 0.70 (s, 3H)。

【0718】

工程2：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル4-((3-アミノ-3-メチルブチル)(4-アミノ-4-メチルペンチル)アミノ)-4-オキソブタノエート二塩酸塩

10

【化536】



20

窒素下で攪拌しているDCM (5 mL) 中の(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンチル)アミノ)-4-オキソブタノエート (0.17 g、0.19 mmol) の溶液に塩酸 (ジオキサン中に4 M、0.48 mL、1.92 mmol) を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、ヘキサン (10 mL) を混合物に添加し、これを0℃に冷却し、30分間攪拌した。次いで溶液を20分間遠沈し、上清を廃棄し、白色のペレットを真空中で乾燥させて(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル4-((3-アミノ-3-メチルブチル)(4-アミノ-4-メチルペンチル)アミノ)-4-オキソブタノエート二塩酸塩を白色の固体として得た (0.12 g、0.14 mmol、74.0%)。UPLC/ELSD: RT=1.99分。MS (ES): C₄₂H₇₇Cl₂N₃O₃についてm/z (MH⁺) 671.3。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.52 (s, 1H), 5.39 (br. s, 1H), 4.56 (br. m, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.47 (br. m, 3H), 3.32 (br. s, 2H), 2.64 (br. m, 4H), 2.35 (br. m, 2H), 1.90 (br. m, 6H), 1.55 (br. m, 10H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (br. s, 14H), 1.16 (br. m, 5H), 1.07 (s, 5H), 0.98 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.89 (d, 8H, J = 6 Hz), 0.75 (s, 3H)。

30

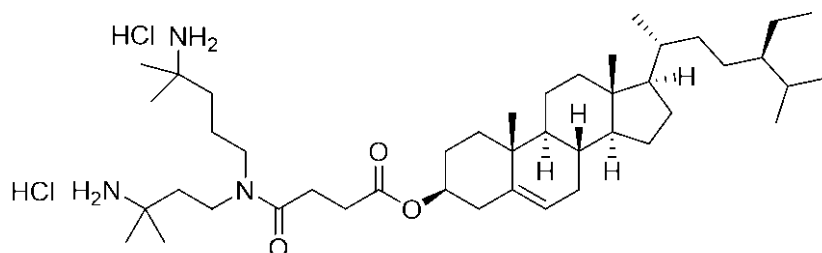
40

【0719】

CJ. 化合物SA167: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-

50

ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル4-((3-アミノ-3-メチルブチル)(4-アミノ-4-メチルペンチル)アミノ)-4-オキソブタノエート二塩酸塩
【化537】

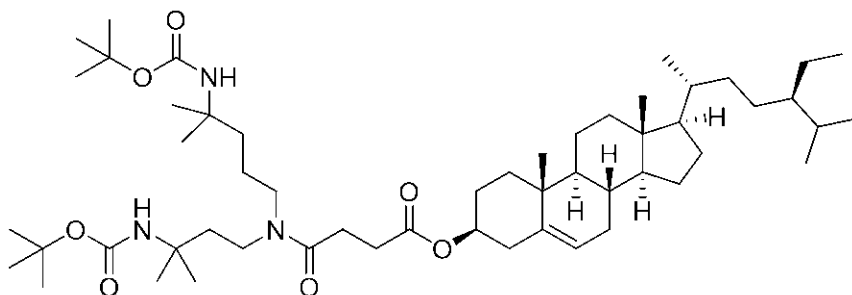


10

【0720】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンチル)アミノ)-4-オキソブタノエート
【化538】

20



30

窒素下で攪拌している乾燥DCM (5 mL) 中の4-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) オキシ)-4-オキソブタン酸 (0.12 g、0.22 mmol) の溶液にtert-ブチル (5-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)アミノ)-2-メチルペンタン-2-イル) カルバメート (0.09 g、0.22 mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.06 g、0.45 mmol)、及び1-エチル-3-((3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.09 g、0.45 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム (1×20 mL) 及びブライン (1×20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0~100%の(80:19:1のDCM/MeOH/NH₄OH)のグラジエントでDCM中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル4-((3-((tert-ブトキシカルボ

40

50

ニル) アミノ) - 3 - メチルブチル) (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - メチルペンチル) アミノ) - 4 - オキソブタノエートを薄黄色の油として得た (0.14 g、0.15 mmol、67.6%)。UPLC/ELSD: RT: 3.64 分。MS (ES): $C_{54}H_{95}N_3O_7$ について m/z (MH^+) 899.4。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.31 (br. s, 1H), 4.57 (br. m, 3H), 3.24 (br. m, 4H), 2.57 (br. m, 4H), 2.30 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 2.00 (br. m, 4H), 1.82 (br. m, 4H), 1.53 (br. m, 11H), 1.38 (s, 18H), 1.31 (br. m, 2H), 1.24 (m, 16H), 1.11 (br. m, 6H), 0.98 (s, 6H), 0.88 (d, 5H, $J = 6$ Hz), 0.79 (q, 10H), 0.64 (s, 3H)。

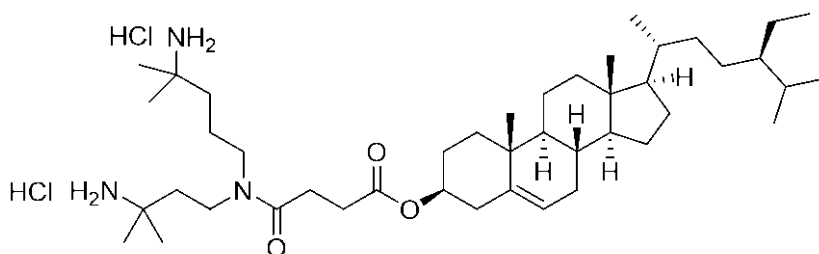
10

【0721】

工程2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 4 - ((3 - アミノ - 3 - メチルブチル) (4 - アミノ - 4 - メチルペンチル) アミノ) - 4 - オキソブタノエート二塩酸塩

【化539】

20



窒素下で攪拌しているDCM (5 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 4 - ((3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブチル) (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - メチルペンチル) アミノ) - 4 - オキソブタノエート (0.14 g、0.15 mmol) の溶液に塩酸 (ジオキサン中に 4 M、0.38 mL、1.51 mmol) を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、ヘキサン (10 mL) を混合物に添加し、これを 0°C に冷却し、30 分間攪拌した。次いで溶液を 20 分間遠沈し、上清を廃棄し、白色のペレットを真空中で乾燥させて (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 4 - ((3 - アミノ - 3 - メチルブチル) (4 - アミノ - 4 - メチルペンチル) アミノ) - 4 - オキソブタノエート二塩酸塩を白色の固体として得た (0.10 g、0.12 mmol、80.3%)。UPLC/ELSD: RT = 2.18 分。MS (ES): $C_{44}H_{81}Cl_2N_3O_3$ について m/z (MH^+) 699.3。 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.41 (br. s, 1H), 4.53 (br. m, 1H), 3.46 (br. m, 3H), 3.32 (m, 5H), 2.65 (br. m, 4H), 2.33 (br. m, 2H), 1.91 (br. m, 7H), 1.64 (br. m, 11H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 13H), 1.20 (br. m, 7H), 1.07 (s

30

40

50

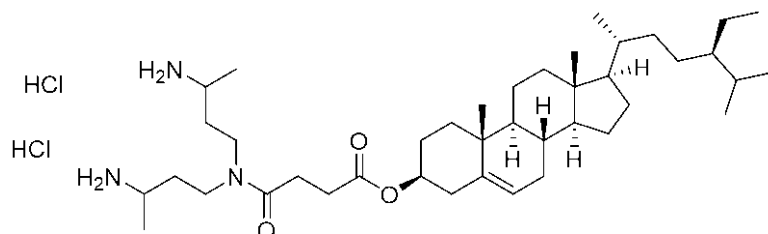
, 5 H), 0.99 (d, 4 H, J = 6 Hz), 0.87 (q, 9 H), 0.75 (s, 4 H)。

【0722】

CK. 化合物SA168: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17-((2R, 5R) - 5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) - 10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 4-(ビス(3-アミノブチル) アミノ) - 4-オキソブタノエート二塩酸塩

【化540】

10

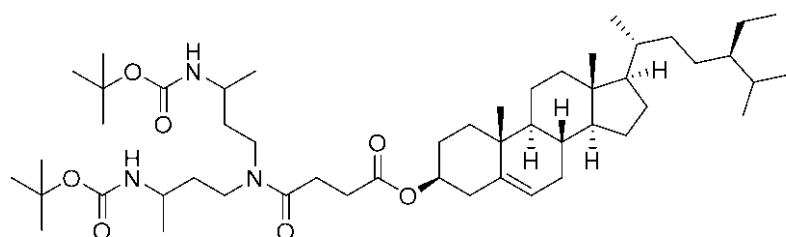


【0723】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17-((2R, 5R) - 5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) - 10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 4-(ビス(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) アミノ) - 4-オキソブタノエート

【化541】

20



30

DCM (2.0 mL) 中の 4-4-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17-((2R, 5R) - 5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) - 10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) オキシ) - 4-オキソブタン酸 (0.100 g、0.194 mmol)、tert-ブチル N-[4-({3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ブチル} アミノ) ブタン-2-イル] カルバメート (0.077 g、0.21 mmol)、及び DMAP (0.052 g、0.43 mmol) の攪拌溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.074 g、0.39 mmol) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。17 時間で、反応混合物を DCM (15 mL) で希釈し、次いで 5% 水性 NaHCO₃ 溶液で洗浄した。水性物を DCM (15 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20~65% EtOAc) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17-((2R, 5R) - 5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) - 10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15

40

50

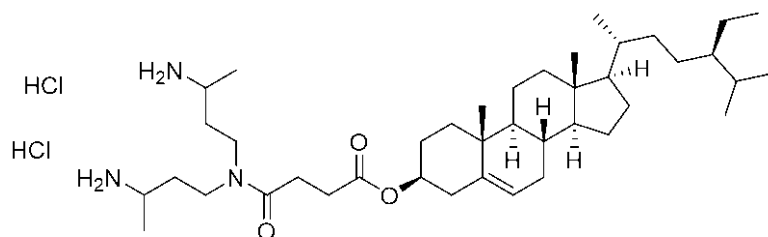
， 16， 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 4-（ビス（3-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）アミノ）-4-オキソブタノエート（0.129 g、0.151 mmol、77.6%）を透明な油として提供した。UPLC/ELSD：RT=3.53分。MS（ES）：C₅₁H₈₉N₃O₇についてm/z=856.81（M+H）⁺。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）δ 5.41-5.32（m，1H），4.70-4.35（m，3H），3.78-3.08（m，6H），2.74-2.46（m，4H），2.38-2.23（m，2H），2.10-0.75（m，64H），1.01（s，3H），0.92（d，J=6.3 Hz，3H），0.67（s，3H）。

10

【0724】

工程2：（3S，8S，9S，10R，13R，14S，17R）-17-（（2R，5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10，13-ジメチル-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 4-（ビス（3-アミノブチル）アミノ）-4-オキソブタノエート二塩酸塩

【化542】



20

DCM（2.5 mL）中の（3S，8S，9S，10R，13R，14S，17R）-17-（（2R，5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10，13-ジメチル-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 4-（ビス（3-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）アミノ）-4-オキソブタノエート（0.125 g、0.146 mmol）の攪拌溶液にジオキサン中の4NのHCl（0.37 mL）を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。16時間で、MTBE（20 mL）を添加し、反応混合物を遠沈した（10，000 x g 15分間4℃で）。上清を取り除き、固体をMTBEで穏やかにすすいだ。固体をMTBEに懸濁し、次いで濃縮して（3S，8S，9S，10R，13R，14S，17R）-17-（（2R，5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10，13-ジメチル-2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 4-（ビス（3-アミノブチル）アミノ）-4-オキソブタノエート二塩酸塩（0.084 g、0.11 mmol、74.8%）を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD：RT=2.11分。MS（ES）：C₄₁H₇₃N₃O₃についてm/z=349.41〔（M+2H）+CH₃CN〕²⁺。¹H NMR（300 MHz，MeOD）δ 5.43-5.34（m，1H），4.62-4.46（m，1H），3.75-3.34（m，5H），3.26-3.15（m，1H），2.83-2.59（m，4H），2.42-2.25（m，2H），2.16-0.78（m，40H），1.38（d，J=6.6 Hz，3H），1.32（d，J=6.5 Hz，3H），1.05（s，3H），0.96（d，J=6.4 Hz，3H），0.73（s，3H）。

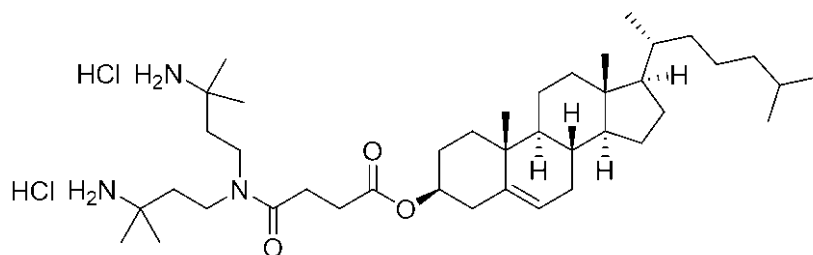
30

40

【0725】

50

CL. 化合物 SA169: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-(ビス(3-アミノ-3-メチルブチル)アミノ)-4-オキソブタノエート二塩酸塩
【化543】

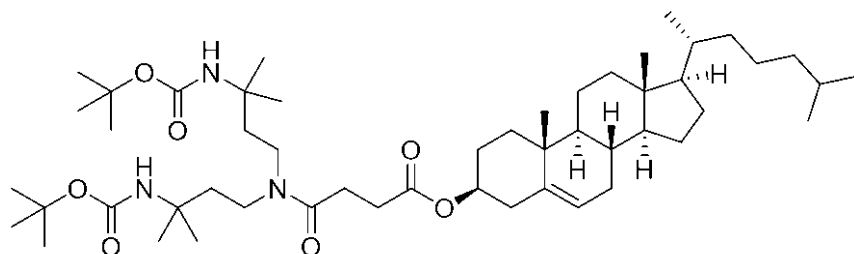


10

【0726】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-(ビス(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)アミノ)-4-オキソブタノエート
【化544】

20



30

窒素下で攪拌している乾燥DCM(5mL)中の4-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)オキシ)-4-オキソブタン酸(0.13g、0.26mmol)の溶液にジ-tert-ブチル(アザンジイルビス(2-メチルブタン-4, 2-ジイル))ジカルバメート(0.10g、0.26mmol)、ジメチルアミノピリジン(0.06g、0.52mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.10g、0.52mmol)を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム(1×20mL)及びブライン(1×20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0~100%の(80:19:1のDCM/MeOH/NH₄OH)のグラジエントでDCM中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-(ビス(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)アミノ)-4-オキソブタノエートを薄黄色の油として得た(0.22g、0.26mmol、100.0%)。UPLC/ELSD: RT: 3.58

40

50

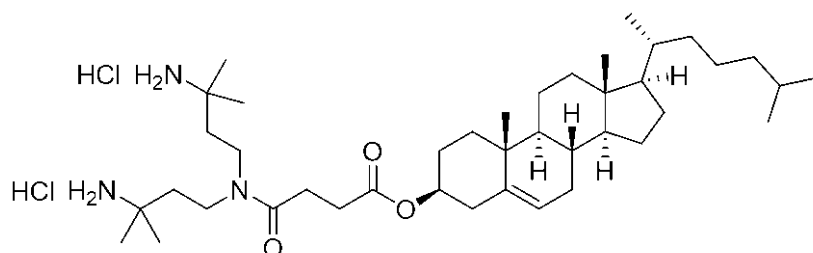
分。MS (ES) : $C_{51}H_{89}N_3O_7$ について m/z (MH^+) 857.4。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.07 (br. s, 1H), 4.55 (br. s, 1H), 4.32 (br. m, 1H), 4.20 (br. s, 1H), 3.04 (br. m, 4H), 2.33 (s, 4H), 2.05 (br. s, 2H), 1.65 (br. m, 9H), 1.28 (br. m, 7H), 1.14 (s, 19H), 1.00 (s, 15H), 0.83 (br. m, 7H), 0.74 (s, 6H), 0.65 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.60 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 0.39 (s, 3H)。

【0727】

工程2 : (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル4-(ビス(3-アミノ-3-メチルブチル)アミノ)-4-オキソブタノエート二塩酸塩

10

【化545】



20

窒素下で攪拌しているDCM (5mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル4-(ビス(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)アミノ)-4-オキソブタノエート (0.22g、0.26mmol) の溶液に塩酸 (ジオキサン中に4M、0.65mL、2.59mmol) を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、ヘキサン (15mL) を混合物に添加し、これを0℃に冷却し、30分間攪拌した。次いで溶液を20分間遠沈し、上清を廃棄し、白色のペレットを真空中で乾燥させて (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル4-(ビス(3-アミノ-3-メチルブチル)アミノ)-4-オキソブタノエート二塩酸塩を白色の固体として得た (0.12g、0.16mmol、62.4%)。UPLC/ELSD : RT=2.03分。MS (ES) : $C_{41}H_{75}Cl_2N_3O_3$ について m/z (MH^+) 657.3。 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.39 (br. s, 1H), 4.53 (br. m, 1H), 3.48 (br. m, 4H), 3.33 (br. s, 3H), 2.67 (br. m, 4H), 2.33 (br. m, 2H), 2.04 (br. m, 3H), 1.91 (br. m, 6H), 1.55 (br. m, 7H), 1.46 (s, 6H), 1.40 (s, 8H), 1.16 (br. m, 11H), 1.07 (s, 6H), 0.96 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.89 (d, 8H, $J = 6$ Hz), 0.75 (s, 4H)。

30

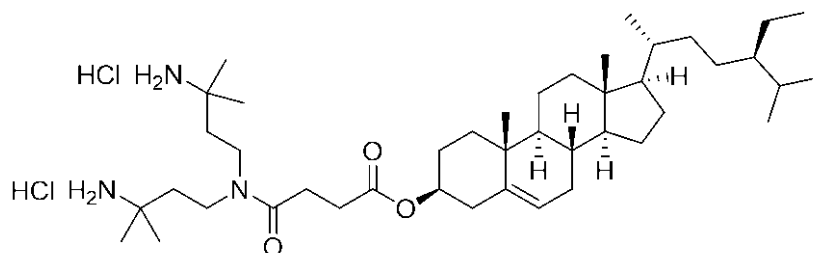
40

【0728】

CM. 化合物SA170 : (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-

50

ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル4-(ビス(3-アミノ-3-メチルブチル)アミノ)-4-オキソブタノエート二塩酸塩
【化546】



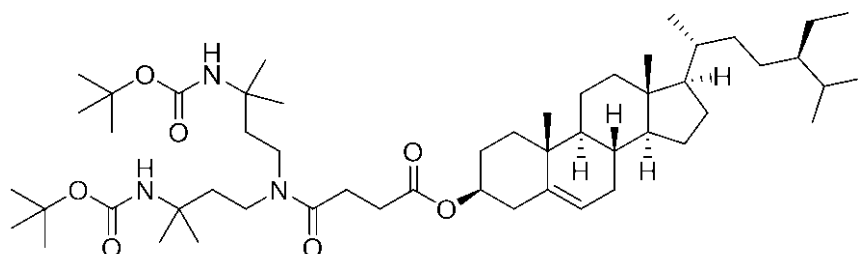
10

【0729】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル4-(ビス(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)アミノ)-4-オキソブタノエート

20

【化547】



30

窒素下で攪拌している乾燥DCM (5mL) 中の4-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) オキシ)-4-オキソブタン酸 (0.13g, 0.26mmol) の溶液にジ-tert-ブチル (アザンジイルビス(2-メチルブタン-4, 2-ジイル)) ジカルバメート (0.10g, 0.26mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.06g, 0.52mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.10g, 0.52mmol) を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム (1×20mL) 及びブライン (1×20mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0~100%の(80:19:1のDCM/MeOH/NH₄OH)のグラジエントでDCM中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル4-(ビス(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)アミノ)-4-オキソブタノエートを薄黄色の油として得た (0.18g, 0.21mmol, 80.2%)。UPLC/ELSD: RT: 3.65分。MS (ES): C₅₃H₉₃N₃O₇につ

40

50

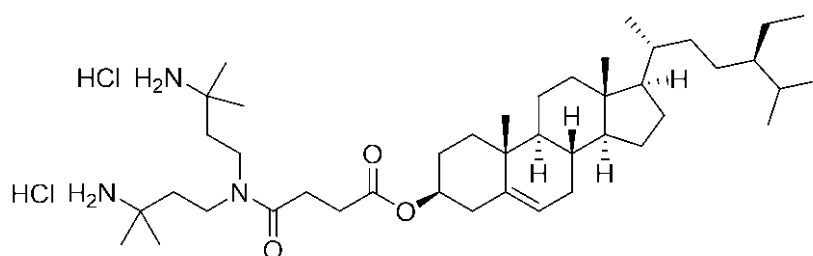
いて m/z (MH^+) 885.4。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.06 (br. s, 1H), 4.54 (br. s, 1H), 4.33 (br. m, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.03 (m, 4H), 2.32 (s, 4H), 2.02 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 1.63 (br. m, 9H), 1.29 (br. m, 7H), 1.14 (s, 19H), 0.99 (s, 15H), 0.84 (br. m, 6H), 0.73 (s, 5H), 0.65 (d, 5H, $J = 6$ Hz), 0.54 (q, 9H), 0.39 (s, 3H)。

【0730】

工程2：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 4 - (ビス (3 - アミノ - 3 - メチルブチル) アミノ) - 4 - オキソブタノエート二塩酸塩

10

【化548】



20

窒素下で攪拌しているDCM (5 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 4 - (ビス (3 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブチル) アミノ) - 4 - オキソブタノエート (0.18 g、0.21 mmol) の溶液に塩酸 (ジオキサン中に4 M、0.52 mL、2.07 mmol) を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、ヘキサン (15 mL) を混合物に添加し、これを0℃に冷却し、30分間攪拌した。次いで溶液を20分間遠沈し、上清を廃棄し、白色のペレットを真空中で乾燥させて (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 4 - (ビス (3 - アミノ - 3 - メチルブチル) アミノ) - 4 - オキソブタノエート二塩酸塩を白色の固体として得た (0.16 g、0.19 mmol、91.5%)。UPLC/ELSD: RT = 2.13分。MS (ES): $C_{43}H_{79}Cl_2N_3O_3$ について m/z (MH^+) 685.3。 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.39 (br. s, 1H), 4.53 (br. m, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.33 (br. s, 3H), 2.67 (d, 4H, $J = 3$ Hz), 2.33 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 2.04 (br. m, 3H), 1.93 (br. m, 6H), 1.58 (br. m, 8H), 1.46 (s, 7H), 1.40 (s, 8H), 1.25 (br. m, 11H), 1.07 (s, 5H), 0.99 (m, 5H), 0.87 (q, 10H), 0.75 (s, 3H)。

30

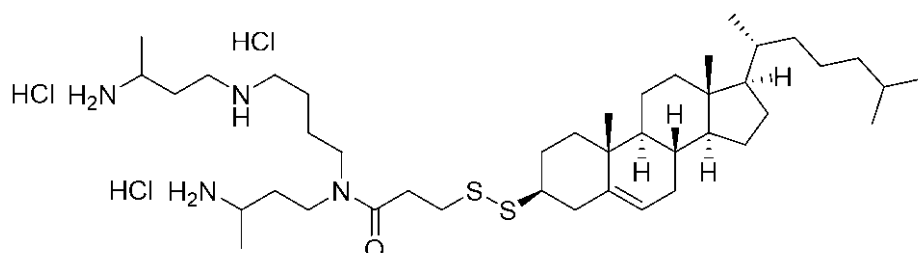
40

【0731】

CN. 化合物SA171: N - (3 - アミノブチル) - N - (4 - ((3 - アミノブチル) アミノ) ブチル) - 3 - ((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3

50

， 4 ， 7 ， 8 ， 9 ， 10 ， 11 ， 12 ， 13 ， 14 ， 15 ， 16 ， 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファニール) プロパンアミド三塩酸塩
【化 5 4 9】



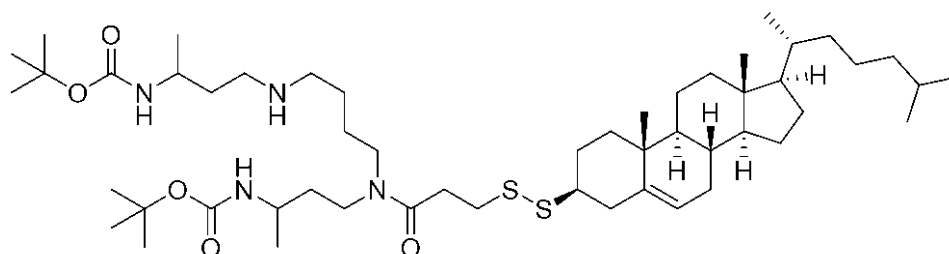
10

【 0 7 3 2 】

工程 1 : tert - ブチル (9 - (3 - (((3 S , 8 S , 9 S , 10 R , 13 R , 14 S , 17 R) - 10 , 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファニール) プロパノイル) - 2 , 2 , 6 - トリメチル - 4 - オキソ - 3 - オキサ - 5 , 9 , 14 - トリアザオクタデカン - 17 - イル) カルバメート

20

【化 5 5 0】



30

窒素下で攪拌している乾燥 DCM (10 mL) 中の 3 - (((3 S , 8 S , 9 S , 10 R , 13 R , 14 S , 17 R) - 10 , 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファニール) プロパン酸 (0 . 15 g 、 0 . 30 mmol) の溶液に tert - ブチル N - (4 - { [4 - ({ 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ブチル } アミノ) ブチル] アミノ } ブタン - 2 - イル) カルバメート (0 . 32 g 、 0 . 74 mmol) 、 ジメチルアミノピリジン (0 . 07 g 、 0 . 59 mmol) 、 及び 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0 . 11 g 、 0 . 59 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム (1 × 20 mL) 及びブライン (1 × 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油を DCM に取り入れ、0 ~ 100 % の (80 : 19 : 1 の DCM / MeOH / NH₄OH) のグラジエントで DCM 中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して tert - ブチル (9 - (3 - (((3 S , 8 S , 9 S , 10 R , 13 R , 14 S , 17 R) - 10 , 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファニール) プロパノイル) - 2 , 2 , 6 - トリメチル - 4 - オキソ - 3 - オキサ - 5 , 9 , 14 - トリアザオクタデカン - 17 - イル) カルバメートを薄黄色の油として得た (0 . 08 g 、 0 . 09 mmol 、 28 .

40

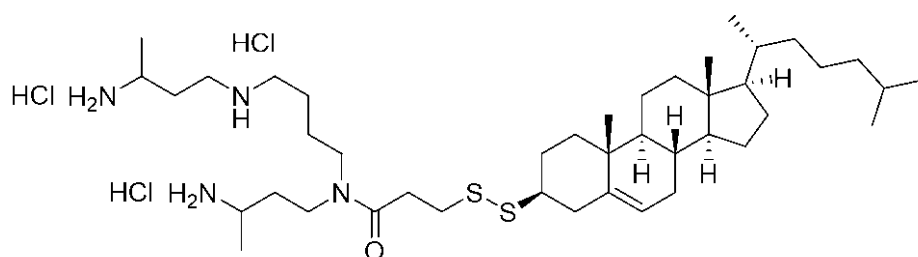
50

7%)。UPLC/ELSD:RT:2.79分。MS(ES): $C_{52}H_{94}N_4O_5S_2$ について m/z (MH^+)920.4。 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.37 (br. s, 1H), 4.79 (br. m, 2H), 3.64 (br. m, 3H), 3.31 (br. m, 4H), 2.95 (t, 2H), 2.69 (br. m, 7H), 2.34 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 2.24 (m, 1H), 1.94 (br. m, 4H), 1.60 (br. m, 11H), 1.44 (s, 22H), 1.31 (br. m, 5H), 1.16 (br. m, 13H), 1.00 (s, 6H), 0.93 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.88 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.68 (s, 3H)。

【0733】

工程2:N-(3-アミノブチル)-N-(4-((3-アミノブチル)アミノ)ブチル)-3-(((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファネイル)プロパンアミド三塩酸塩【化551】

10



20

窒素下で攪拌しているDCM(2mL)中のtert-ブチル(9-(3-(((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファネイル)プロパノイル)-2, 2, 6-トリメチル-4-オキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザオクタデカン-17-イル)カルバメート(0.08g、0.09mmol)の溶液に塩酸(ジオキサン中に4M、0.21mL、0.85mmol)を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、ヘキサン(10mL)を混合物に添加し、これを0℃に冷却し、30分間攪拌した。次いで溶液を20分間遠沈し、上清を廃棄し、白色のペレットを真空中で乾燥させてN-(3-アミノブチル)-N-(4-((3-アミノブチル)アミノ)ブチル)-3-(((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファネイル)プロパンアミド三塩酸塩を白色の固体として得た(0.05g、0.05mmol、63.1%)。UPLC/ELSD:RT=1.77分。MS(ES): $C_{42}H_{81}Cl_3N_4OS_2$ について m/z (MH^+)720.3。 1H NMR(300 MHz, MeOD) δ 5.39 (br. s, 1H), 3.68 (br. m, 1H), 3.46 (br. m, 6H), 3.33 (s, 4H), 3.14 (br. m, 6H), 3.00 (br. m, 5H), 2.63 (br. m, 1H), 2.37 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 1.99 (br. m, 16H), 1.53 (br. m, 8H), 1.40 (m, 13H), 1.18 (br. m, 8H), 1.05 (s, 4H), 0.98 (d, 5H, $J = 6$ Hz), 0.90 (d, 8H, $J = 6$ Hz), 0.74 (s, 3H)。

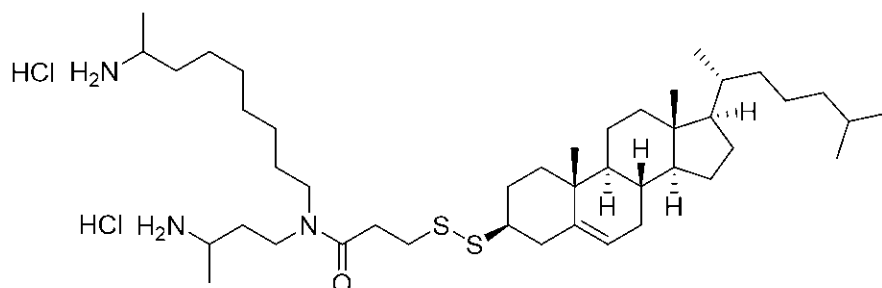
30

40

【0734】

50

CO. 化合物SA172: N-(3-アミノブチル)-N-(8-アミノノニル)-3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニール)プロパンアミド二塩酸塩
【化552】



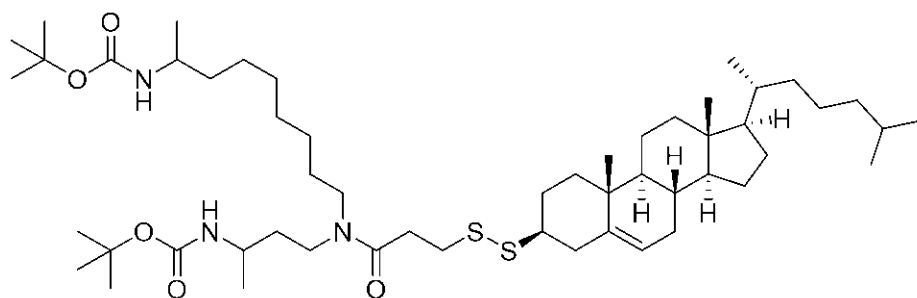
10

【0735】

工程1: tert-ブチル(4-(N-(8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ノニル)-3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニール)プロパンアミド)ブタン-2-イル)カルバメート

20

【化553】



30

窒素下で攪拌している乾燥DCM(5mL)中の3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニール)プロパン酸(0.09g、0.18mmol)の溶液にtert-ブチル(9-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)アミノ)ノナン-2-イル)カルバメート(0.08g、0.18mmol)、ジメチルアミノピリジン(0.04g、0.35mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.07g、0.35mmol)を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム(1×20mL)及びブライン(1×20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0~100%の(80:19:1のDCM/MeOH/NH4OH)のグラジエントでDCM中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮してtert-ブチル(4-(N-(8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ノニル)-3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2

40

50

－イル)－2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17
 テトラデカヒドロ－1H－シクロペンタ [a] ヘテロシクリル－3－イル) ジスルファ
 ネイル) プロパンアミド) ブタン－2－イル) カルバメートを薄黄色の油として得た (0
 . 11 g、0. 12 mmol、66. 1%)。UPLC/ELSD: RT: 3. 50 分。
 MS (ES): $C_{53}H_{95}N_3O_5S_2$ について m/z (MH^+) 919. 4。 1H N
 MR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5. 29 (br. s, 1H), 4. 59
 (br. s, 1H), 4. 35 (br. s, 1H), 3. 55 (br. m, 3
 H), 3. 17 (br. m, 3H), 2. 89 (t, 2H), 2. 63 (br.
 m, 3H), 2. 27 (br. m, 2H), 1. 86 (m, 5H), 1. 51
 (br. m, 9H), 1. 36 (s, 19H), 1. 24 (br. m, 14H)
 , 1. 05 (m, 13H), 0. 93 (s, 6H), 0. 86 (d, 4H, J
 = 6 Hz), 0. 80 (d, 6H, J = 6 Hz), 0. 61 (s, 3H)。

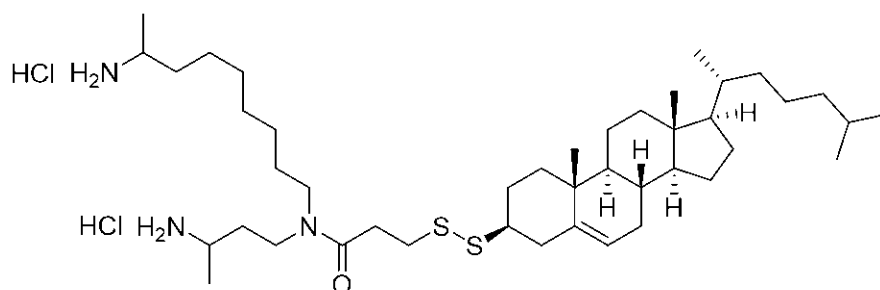
10

【0736】

工程2: N－(3－アミノブチル)－N－(8－アミノノニル)－3－((3S, 8
 S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)－10, 13－ジメチル－17－((R)
 －6－メチルヘプタン－2－イル)－2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13
 , 14, 15, 16, 17－テトラデカヒドロ－1H－シクロペンタ [a] ヘテロシクリ
 ル－3－イル) ジスルファネイル) プロパンアミド二塩酸塩

【化554】

20



窒素下で攪拌しているDCM (3 mL) 中のtert-ブチル (4－(N－(8－(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ノニル)－3－((3S, 8S, 9S, 10
 R, 13R, 14S, 17R)－10, 13－ジメチル－17－((R)－6－メチルヘ
 プタン－2－イル)－2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15,
 16, 17－テトラデカヒドロ－1H－シクロペンタ [a] ヘテロシクリル－3－イル)
 ジスルファネイル) プロパンアミド) ブタン－2－イル) カルバメート (0. 11 g、0
 . 12 mmol) の溶液に塩酸 (ジオキサン中に4 N、0. 29 mL、1. 15 mmol)
) を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、ヘキサン (25 mL) を混合
 物に添加し、これを0℃に冷却し、30分間攪拌した。次いで溶液を20分間遠沈し、上
 清を廃棄し、白色のペレットを真空中で乾燥させてN－(3－アミノブチル)－N－(8
 －アミノノニル)－3－((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)－10, 13－ジメチル－17－((R)－6－メチルヘ
 プタン－2－イル)－2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17－テトラデカヒドロ－
 1H－シクロペンタ [a] ヘテロシクリル－3－イル) ジスルファネイル) プロパンアミ
 ド二塩酸塩を白色の固体として得た (0. 09 g、0. 11 mmol、94. 3%)。U
 PLC/ELSD: RT=1. 86 分。MS (ES): $C_{43}H_{81}Cl_2N_3OS_2$ に
 ついて m/z (MH^+) 719. 3。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ
 8. 39 (br. m, 6H), 5. 38 (br. s, 1H), 3. 41 (br.
 m, 5H), 3. 00 (br. s, 2H), 2. 85 (br. s, 2H), 2
 . 70 (br. m, 1H), 2. 35 (br. m, 2H), 2. 01 (m, 8
 H), 1. 44 (br. m, 28H), 1. 12 (br. m, 7H), 1. 02

30

40

50

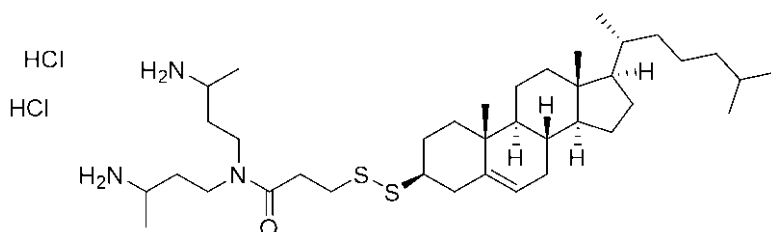
(s, 6H), 0.94 (d, 3H, J = 6 Hz), 0.87 (d, 7H, J = 6 Hz), 0.69 (s, 3H)。

【0737】

CP. 化合物SA173: N, N-ビス(3-アミノブチル)-3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニル)プロパンアミド二塩酸塩

【化555】

10

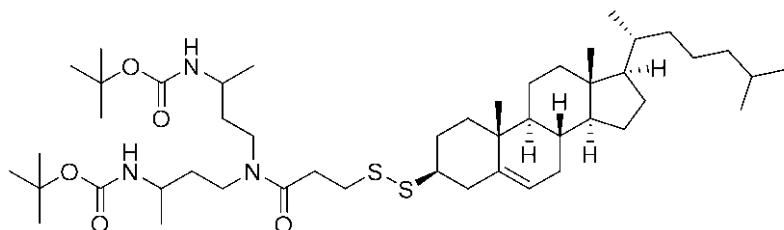


【0738】

工程1: ジ-tert-ブチル((3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニル)プロパノイル)アザネジル)ビス(ブタン-4, 2-ジイル)ジカルバメート

【化556】

20



30

0℃に冷却されたDCM(1.6mL)中の3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニル)プロパン酸(0.100g、0.197mmol)、tert-ブチルN-[4-({3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブチル}アミノ)ブタン-2-イル]カルバメート(0.078g、0.22mmol)、及びトリエチルアミン(0.08mL、0.6mmol)の攪拌溶液にDCM中の50wt%プロパンホスホン酸無水物(0.20mL、0.39mmol)を滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。17時間で、反応混合物をDCM(10mL)で希釈し、次いで5%水性NaHCO₃溶液で洗浄した。水性物をDCM(10mL)で抽出した。組み合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~50%)を介して精製してジ-tert-ブチル((3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニル)プロパノイル)アザネジル)ビス(ブタン-4, 2-ジイル)ジカルバメート(

40

50

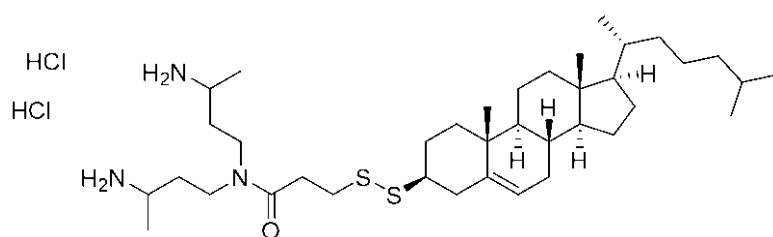
0.124 g、0.146 mmol、74.1%)を透明な油として提供した。UPLC/ELSD: RT=3.60分。MS (ES): $C_{48}H_{85}N_3O_5S_2$ について $m/z = 849.65 (M+H)^+$ 。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.39 – 5.32 (m, 1H), 4.68 – 4.38 (m, 2H), 3.77 – 3.12 (m, 6H), 3.06 – 2.85 (m, 2H), 2.80 – 2.54 (m, 3H), 2.41 – 2.23 (m, 2H), 2.03 – 0.94 (m, 54H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。

【0739】

10

工程2: N, N-ビス(3-アミノブチル)-3-(((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニル)プロパンアミド二塩酸塩

【化557】



20

0℃に冷却されたDCM(2.5mL)中のジ-tert-ブチル(((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニル)プロパノイル)アザネジル)ビス(ブタン-4, 2-ジイル)ジカルバメート(0.121g、0.143mmol)の攪拌溶液にジオキサン中の4NのHCl(0.36mL)を滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。16時間で、MTBE(20mL)を添加し、反応混合物を遠沈した(10, 000xg 15分間4℃で)。上清を除去し、固体をMTBEで穏やかにすすいだ。固体をMTBEに懸濁し、次いで濃縮してN, N-ビス(3-アミノブチル)-3-(((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニル)プロパンアミド二塩酸塩(0.089g、0.12mmol、83.6%)を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT=2.12分。MS (ES): $C_{38}H_{69}N_3OS_2$ について $m/z = 648.64 (M+H)^+$ 。 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.45 – 5.31 (m, 1H), 3.77 – 3.33 (m, 5H), 3.27 – 3.17 (m, 1H), 3.05 – 2.74 (m, 4H), 2.73 – 2.59 (m, 1H), 2.42 – 2.27 (m, 2H), 2.15 – 1.75 (m, 9H), 1.72 – 0.96 (m, 21H), 1.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.73 (s, 3H)。

30

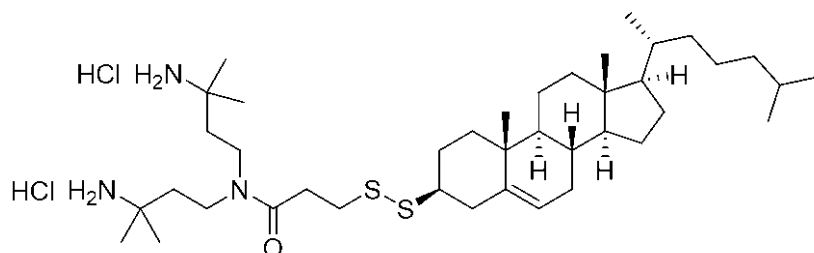
40

【0740】

CQ. 化合物SA174: N, N-ビス(3-アミノ-3-メチルブチル)-3-((

50

(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-
 - ((R) - 6-メチルヘプタン-2-イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11,
 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘ
 テロシクリル-3-イル) ジスルファニール) プロパンアミド二塩酸塩
 【化558】

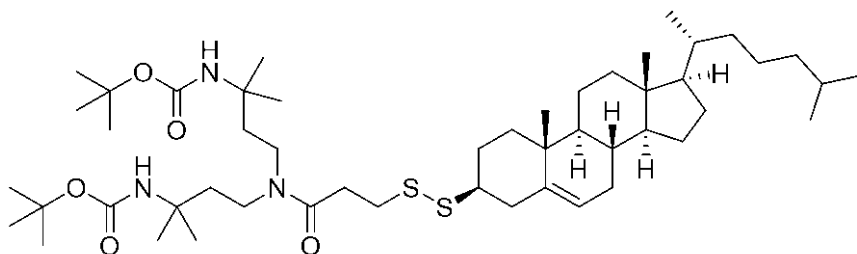


10

【0741】

工程1: ジ-tert-ブチル(((3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R,
 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R) - 6-メチルヘプタン-2-
 イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-
 テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファニ
 イル) プロパノイル) アザネジル) ビス(2-メチルブタン-4, 2-ジイル)) ジカル
 バメート
 【化559】

20



30

窒素下で攪拌している乾燥DCM (5 mL) 中の3-((3S, 8S, 9S, 10R,
 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R) - 6-メチルヘプ
 タン-2-イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 1
 6, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジ
 スルファニール) プロパン酸 (0.13 g、0.26 mmol) の溶液にジ-tert-
 ブチル (アザンジールビス(2-メチルブタン-4, 2-ジイル)) ジカルバメート (0
 .10 g、0.26 mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.06 g、0.52 mmol)
)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0
 .10 g、0.52 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで
 、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム (1×20 mL) 及びブラ
 イン (1×20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした
 。油をDCMに取り入れ、0~100%の(80:19:1のDCM/MeOH/NH₄
 OH) のグラジエントでDCM中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮
 してジ-tert-ブチル(((3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S,
 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R) - 6-メチルヘプタン-2-イル)
 - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラ
 デカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファニール)
 プロパノイル) アザネジル) ビス(2-メチルブタン-4, 2-ジイル)) ジカルバメ
 ートを薄黄色の油として得た (0.21 g、0.24 mmol、92.9%)。UPLC/

40

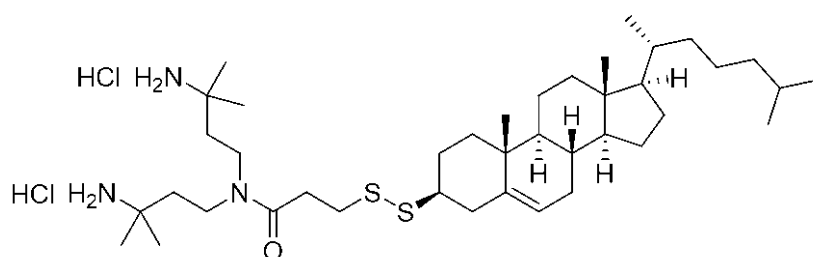
50

ELSD: RT: 3.72分。MS (ES): $C_{50}H_{89}N_3O_5S_2$ について m/z (MH^+) 877.4。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.07 (br. s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.01 (br. m, 4H), 2.64 (t, 2H), 2.43 (br. m, 3H), 2.03 (br. m, 2H), 1.61 (br. m, 9H), 1.27 (br. m, 5H), 1.14 (s, 19H), 0.99 (s, 15H), 0.83 (br. m, 8H), 0.71 (s, 5H), 0.64 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.58 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 0.39 (s, 3H)。

【0742】

工程2: N, N-ビス(3-アミノ-3-メチルブチル)-3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニル)プロパンアミド二塩酸塩
【化560】

10



20

窒素下で攪拌しているDCM (5 mL) 中のジ-tert-ブチル((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニル)プロパノイル)アザネジル)ビス(2-メチルブタン-4, 2-ジイル)ジカルバメート(0.21 g、0.24 mmol)の溶液に塩酸(ジオキサン中に4 M、0.60 mL、2.40 mmol)を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、ヘキサン(15 mL)を混合物に添加し、これを0℃に冷却し、30分間攪拌した。次いで溶液を20分間遠沈し、上清を廃棄し、白色のペレットを真空中で乾燥させてN, N-ビス(3-アミノ-3-メチルブチル)-3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニル)プロパンアミド二塩酸塩を白色の固体として得た(0.14 g、0.17 mmol、71.9%)。UPLC/ELSD: RT=2.17分。MS (ES): $C_{40}H_{75}Cl_2N_3OS_2$ について m/z (MH^+) 677.3。 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.40 (br. s, 1H), 3.51 (br. m, 4H), 3.32 (br. s, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.64 (br. m, 1H), 2.37 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 2.07 (br. m, 9H), 1.55 (br. m, 8H), 1.47 (s, 6H), 1.41 (s, 8H), 1.18 (br. m, 11H), 1.05 (s, 5H), 0.96 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 0.92 (d, 7H, $J = 6$ Hz), 0.74 (s, 3H)。

30

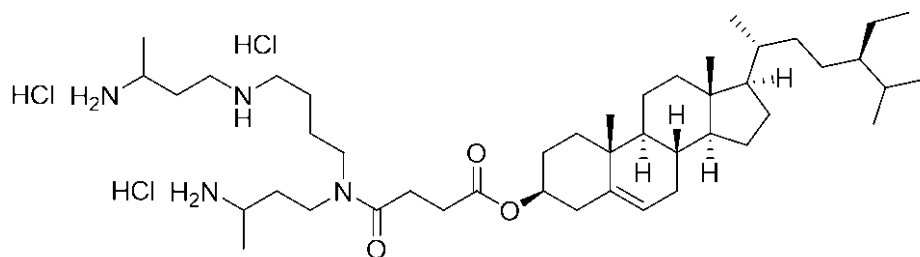
40

【0743】

CR. 化合物SA175: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-

50

17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-((3-アミノブチル)(4-((3-アミノブチル)アミノ)ブチル)アミノ)-4-オキソブタンオート三塩酸塩
【化561】

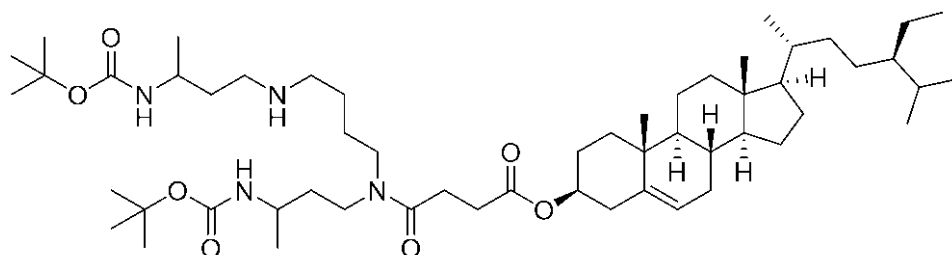


10

【0744】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル14-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-2, 2, 6-トリメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザオクタデカン-18-オート
【化562】

20



30

窒素下で攪拌している乾燥DCM(5mL)中の4-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)オキシ)-4-オキソブタン酸(0.10g、0.19mmol)の溶液にtert-ブチルN-(4-{[4-({3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブチル}アミノ)ブチル]アミノ}ブタン-2-イル)カルバメート(0.21g、0.48mmol)、ジメチルアミノピリジン(0.05g、0.39mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.07g、0.39mmol)を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム(1×20mL)及びブライン(1×20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0~100%の(80:19:1のDCM/MeOH/NH4OH)のグラジエントでDCM中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮して(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル14-(3-((tert-ブトキシカルボ

40

50

ニル) アミノ) ブチル) - 2, 2, 6-トリメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサー
5, 9, 14-トリアザオクタデカン-18-オエートを薄黄色の油として得た (0.0
3 g、0.03 mmol、14.6%)。UPLC/ELSD: RT: 2.76分。MS
(ES): $C_{55}H_{98}N_4O_7$ について m/z (MH^+) 928.4。 1H NMR (3
00 MHz, $CDCl_3$) δ 5.30 (br. s, 1H), 4.70 (br.
m, 1H), 4.53 (br. m, 2H), 3.57 (br. m, 2H), 3.
25 (br. m, 4H), 2.57 (br. m, 8H), 2.26 (d, 3
H, $J = 6$ Hz), 1.77 (br. m, 6H), 1.54 (br. m, 1
3H), 1.37 (s, 20H), 1.17 (br. m, 5H), 1.08 (b
r. m, 12H), 0.94 (s, 5H), 0.86 (d, 5H, $J = 6$ H
z), 0.78 (q, 9H), 0.61 (s, 3H)。

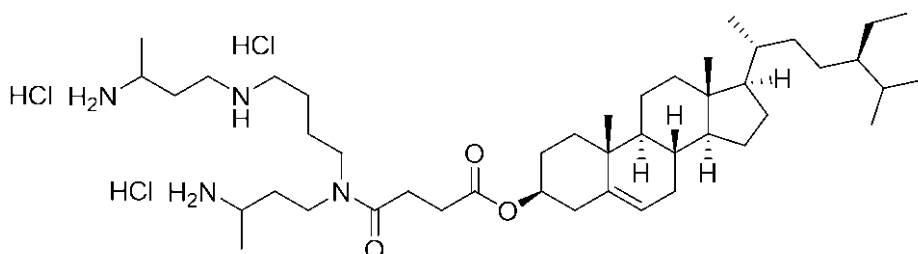
10

【0745】

工程2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17-((2R,
5R) - 5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) - 10, 13-ジメチル-2, 3,
4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 4-((3-アミノブチル) (4-((3-アミノブチル) アミノ) ブチル) アミノ) - 4-オキソブタノエート三塩酸
塩

【化563】

20



窒素下で攪拌しているDCM (1 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17-((2R, 5R) - 5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル) - 10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,
15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-
イル 14-((3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) - 2, 2, 6-
トリメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサー-5, 9, 14-トリアザオクタデカン-
18-オエート (0.03 g、0.03 mmol) の溶液に塩酸 (ジオキサン中に 4 M、
0.07 mL、0.28 mmol) を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌
朝、ヘキサン (5 mL) を混合物に添加し、これを 0°C に冷却し、30 分間攪拌した。次
いで溶液を 20 分間遠沈し、上清を廃棄し、白色のペレットを真空中で乾燥させて (3S
, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17-((2R, 5R) - 5-エチ
ル-6-メチルヘプタン-2-イル) - 10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9
, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロ
ペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 4-((3-アミノブチル) (4-((3-アミ
ノブチル) アミノ) ブチル) アミノ) - 4-オキソブタノエート三塩酸塩を白色の固体と
して得た (0.02 g、0.02 mmol、63.9%)。UPLC/ELSD: RT=
1.75分。MS (ES): $C_{45}H_{85}Cl_3N_4O_3$ について m/z (MH^+) 728
.3。 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.40 (br. s, 1H),
4.55 (br. m, 1H), 3.68 (br. s, 1H), 3.50 (br.
m, 4H), 3.33 (br. m, 3H), 3.14 (br. m, 5H), 2
.66 (br. m, 4H), 2.33 (br. m, 3H), 1.81 (br.
m, 19H), 1.37 (m, 11H), 1.20 (br. m, 6H), 1.0

30

40

50

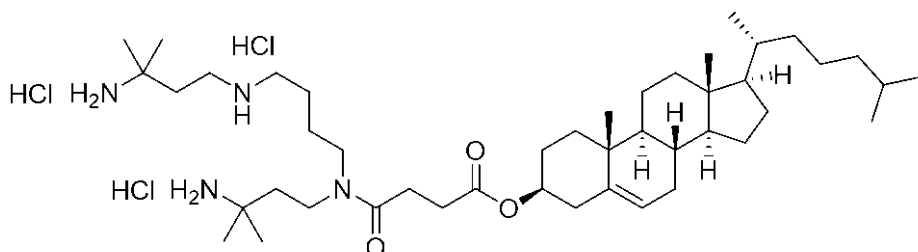
7 (s, 5H), 0.99 (d, 5H, J = 6 Hz), 0.89 (q, 9H), 0.75 (s, 3H)。

【0746】

CS. 化合物SA176: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル4-((3-アミノ-3-メチルブチル)(4-((3-アミノ-3-メチルブチル)アミノ)ブチル)アミノ)-4-オキソブタノエート三塩酸塩

【化564】

10

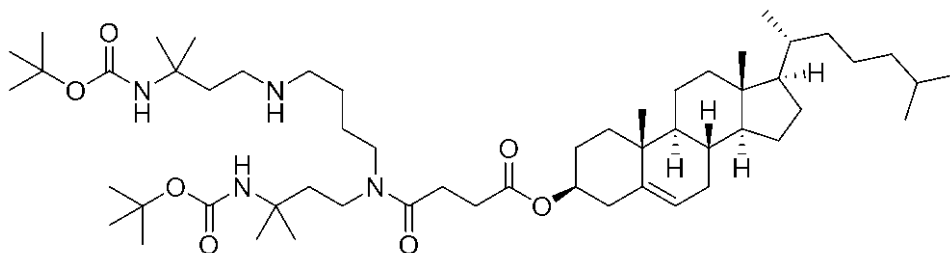


【0747】

20

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル14-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブチル)-2, 2, 6, 6-テトラメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザオクタデカン-18-オエート

【化565】



30

窒素下で攪拌している乾燥DCM(10mL)中の4-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)オキシ)-4-オキソブタン酸(0.15g、0.31mmol)の溶液にtert-ブチルN-(4-{[4-({3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブチル}アミノ)ブチル]アミノ}-2-メチルブタン-2-イル)カルバメート(0.35g、0.76mmol)、ジメチルアミノピリジン(0.8g、0.61mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.12g、0.61mmol)を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム(1×20mL)及びブライン(1×20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油とした。油をDCMに取り入れ、0~100%の(80:19:1のDCM/MeOH/NH₄OH)のグラジエントでDCM中でシリカで精製した。生成物含有画分をプールし、濃縮

40

50

して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル14-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-メチルブチル)-2, 2, 6, 6-テトラメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザオクタデカン-18-オエートを薄黄色の油として得た (0.10 g、0.10 mmol、33.6%)。UPLC/ELSD: RT: 2.70 分。MS (ES): C₅₅H₉₈N₄O₇ について m/z (MH⁺) 928.4。¹H NMR (301 MHz, CDCl₃) δ 5.70 (br. s, 1H), 5.29 (br. s, 1H), 4.50 (br. m, 2H), 3.21 (br. m, 4H), 2.54 (br. m 8H), 2.24 (d, 2H, J = 6 Hz), 1.87 (br. m, 7H), 1.53 (br. m, 10H), 1.36 (s, 22H), 1.23 (s, 15H), 1.02 (br. m, 7H), 0.94 (s, 6H), 0.85 (d, 4H, J = 6 Hz), 0.80 (d, 6H, J = 6 Hz), 0.60 (s, 3H)。

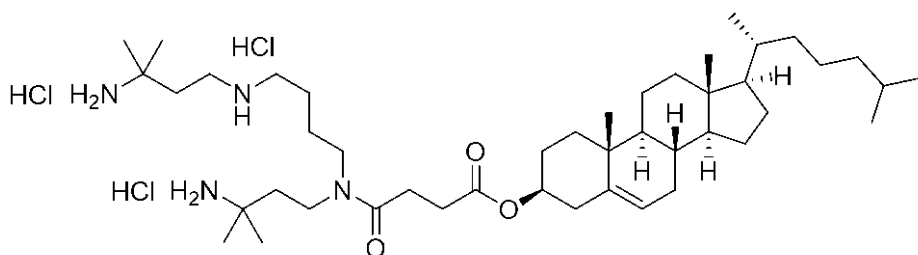
10

【0748】

工程2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル4-((3-アミノ-3-メチルブチル) (4-((3-アミノ-3-メチルブチル) アミノ) ブチル) アミノ) -4-オキソブタノエート三塩酸塩

20

【化566】



30

窒素下で攪拌しているDCM (2 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル14-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-メチルブチル)-2, 2, 6, 6-テトラメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザオクタデカン-18-オエート (0.10 g、0.10 mmol) の溶液に塩酸 (ジオキサン中に 4 M、0.26 mL、1.02 mmol) を滴下して添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。翌朝、ヘキサン (5 mL) を混合物に添加し、これを 0 °C に冷却し、30 分間攪拌した。次いで溶液を 20 分間遠沈し、上清を廃棄し、白色のペレットを真空中で乾燥させて (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル4-((3-アミノ-3-メチルブチル) (4-((3-アミノ-3-メチルブチル) アミノ) ブチル) アミノ) -4-オキソブタノエート三塩酸塩を白色の固体として得た (0.09 g、0.08 mmol、74.4%)。UPLC/ELSD: RT = 1.72 分。MS (ES): C₄₅H₈₅Cl₃N₄O₃ について m/z (MH⁺) 728.3。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.40 (br. s, 1H)

40

50

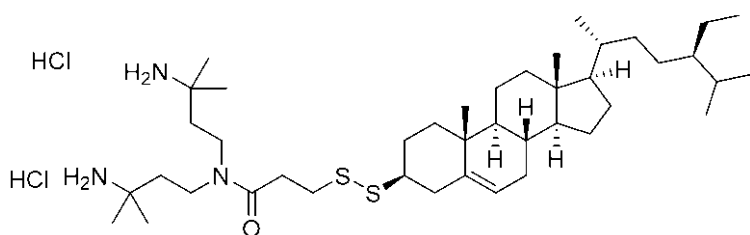
, 4.54 (br. m, 1H), 3.69 (br. s, 1H), 3.49 (br. m, 4H), 3.32 (br. s, 6H), 3.17 (br. m, 5H), 2.66 (br. m, 4H), 2.33 (br. m, 2H), 2.05 (br. m, 10H), 1.66 (br. m, 16H), 1.43 (br. m, 16H), 1.32 (br. s, 16H), 1.16 (br. m, 8H), 1.07 (s, 5H), 0.92 (br. m, 25H), 0.75 (s, 3H)。

【0749】

CT. 化合物SA177: N, N-ビス(3-アミノ-3-メチルブチル)-3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニール)プロパンアミド二塩酸塩

10

【化567】

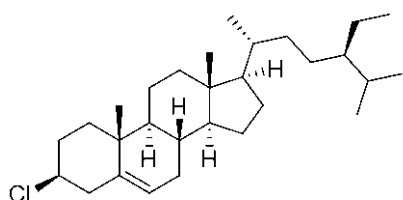


20

【0750】

工程1: 塩化シトステリル

【化568】



30

シトステロール(3.000g、7.234mmol)及び塩化チオニル(3.00mL、41.4mmol)をPhMe(30mL)中で組み合わせた。反応混合物を80℃で攪拌し、TLCによってモニタリングした。20時間で、反応混合物を濃縮し、次いでPhMe(2×)から再濃縮した。固体を高温の3:1のEtOH/EtOAc(45mL)に溶解し、次いで室温に冷却した。固体が溶液から沈殿した。母液をデカントし、固体を低温の3:1のEtOH/EtOAcで穏やかにすすいで塩化シトステリル(2.534g、5.850mmol、80.9%)を透明な固体として提供した。UPLC/ELS D: RT=3.74分。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 5.41-5.33(m, 1H), 3.87-3.67(m, 1H), 2.69-2.39(m, 2H), 2.17-1.75(m, 6H), 1.73-0.76(m, 30H), 1.03(s, 3H), 0.92(d, J=6.5Hz, 3H), 0.68(s, 3H)。¹³C NMR(75MHz, CDCl₃) δ 140.96, 122.64, 60.50, 56.85, 56.19, 50.22, 45.98, 43.56, 42.46, 39.85, 39.27, 36.53, 36.29, 34.09, 33.53, 31.98, 31.93, 29.30, 28.38, 26.22, 24.43, 23.22, 21.11, 19.98, 19.41, 19.19, 18.93, 12.13, 12.00。

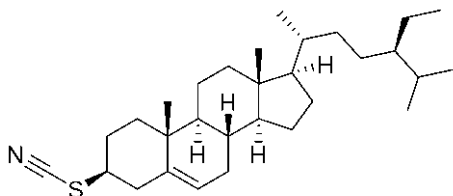
40

50

【 0 7 5 1 】

工程 2：シトステリルチオシアネート

【 化 5 6 9 】



10

塩化シトステリル (2.748 g、6.344 mmol) 及びチオシアン酸ナトリウム (19.235 g、237.27 mmol) を EtOH (105 mL) 中で還流した。反応を TLC によってモニタリングした。64 時間で、反応混合物を熱時濾過し、大量の DCM ですすいだ。濾液を濃縮し、DCM (150 mL) に取り入れ、水で洗浄した。有機層を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。得られた固体をほぼ沸騰している 1:1 の EtOAc / ヘキサン (19 mL) に溶解し、次いで徐々に冷却した。室温に達した後、混合物を 4℃ にさらに冷却した。固体を真空濾過によって収集し、低温の 1:1 の EtOAc / ヘキサンで穏やかにすすいでシトステリルチオシアネート (2.183 g、4.789 mmol、75.5%) をオフホワイト色の固体として提供した。UPLC / ELSD: RT = 3.47 分。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.48 – 5.35 (m, 1H), 3.23 – 2.97 (m, 1H), 2.65 – 2.35 (m, 2H), 2.10 – 0.76 (m, 36H), 1.03 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 140.10, 123.29, 111.40, 56.80, 56.18, 50.20, 48.23, 45.98, 42.45, 39.89, 39.79, 39.51, 36.61, 36.28, 34.08, 31.96, 31.86, 30.10, 29.29, 28.37, 26.21, 24.41, 23.21, 21.06, 19.97, 19.35, 19.18, 18.93, 12.13, 12.00。

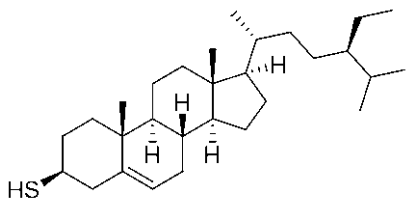
20

30

【 0 7 5 2 】

工程 3：チオシトステロール

【 化 5 7 0 】



40

THF (30 mL) 及び 2-メチルテトラヒドロフラン (4.7 mL) 中の 2.3 M の水素化アルミニウムリチウムの攪拌溶液に PhMe (20 mL) 中のシトステリルチオシアネート (2.100 g、4.607 mmol) の溶液を 15 分にわたって滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌し、TLC によってモニタリングした。2.5 時間で、反応混合物を 0℃ に冷却し、次いで水性の 3N の HCl (50 mL) を 10 分にわたって徐々に滴下して添加した。添加が完了すると、層が分離した。水性層を MTBE (3 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機物層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮してチオシトステロール (1.944 g、4.513 mmol、97.9%) を白色の固体として提供した。UPLC / ELSD: RT = 3.70 分。¹H NMR

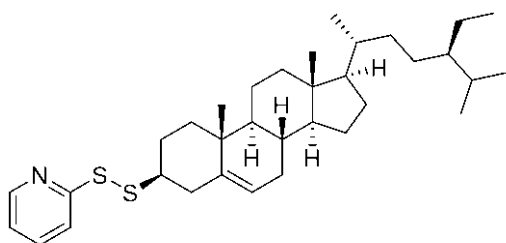
50

(300 MHz, CDCl₃) δ 5.43 – 5.22 (m, 1H), 2.80 – 2.60 (m, 1H), 2.45 – 2.23 (m, 2H), 2.10 – 1.75 (m, 5H), 1.74 – 0.78 (m, 32H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.07, 121.19, 56.90, 56.20, 50.35, 45.98, 44.35, 42.45, 40.08, 39.89, 39.60, 36.49, 36.30, 34.22, 34.09, 31.95, 29.29, 28.39, 26.21, 24.43, 23.21, 21.04, 19.98, 19.48, 19.18, 18.93, 12.13, 12.00。
【0753】

10

工程4：2-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニール)ピリジン
【化571】

20



チオシトステロール (1.92 g、4.46 mmol) 及びアルドリチオール (1.08 g、4.90 mmol) をクロロホルム (12 mL) 中で組み合わせた。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。24時間で、アルドリチオール (0.25 g) を添加した。6日で、反応混合物を濃縮し、MeOH (30 mL) に取り入れ、超音波処理した。固体をMeOHで穏やかにすすいで真空濾過によって収集して2-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニール)ピリジン (2.098 g、3.886 mmol、87.2%) を薄黄色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT=3.56分。MS (ES): C₃₄H₅₃NS₂についてm/z=540.62 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.51 – 8.39 (m, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 1H), 7.13 – 7.00 (m, 1H), 5.40 – 5.28 (m, 1H), 2.89 – 2.69 (m, 1H), 2.41 – 2.28 (m, 2H), 2.08 – 1.75 (m, 5H), 1.74 – 0.74 (m, 31H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。
【0754】

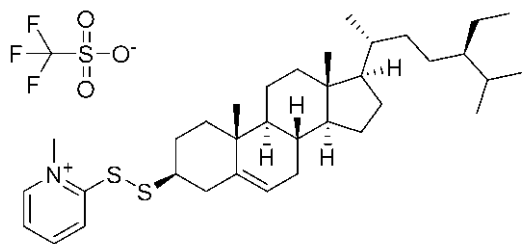
30

40

工程5：2-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファニール)-1-メチルピリジン-1-イウムトリフルオロメタンスルホネート

50

【化 5 7 2】



10

ヘプタン（30 mL）及びDCM（3.0 mL）中の2-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-17-（（2R, 5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファネイル）ピリジン（2.000 g、3.704 mmol）の溶液にメチルトリフルオロメタンスルホネート（0.51 mL、4.5 mmol）を10分にわたって滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌し、TLCによってモニタリングした。19時間で、固体をヘプタンですすいで真空濾過によって収集して2-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-17-（（2R, 5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファネイル）-1-メチルピリジン-1-イウムトリフルオロメタンスルホネート（2.443 g、3.470 mmol、93.7%）を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT=2.67分。MS (ES): C₃₅H₅₆NS₂についてm/z=554.80 (M)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 8.60 – 8.49 (m, 2H), 8.39 – 8.30 (m, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 5.40 – 5.35 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.04 – 2.89 (m, 1H), 2.49 – 2.32 (m, 2H), 2.08 – 0.76 (m, 36H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.69 (s, 3H)。

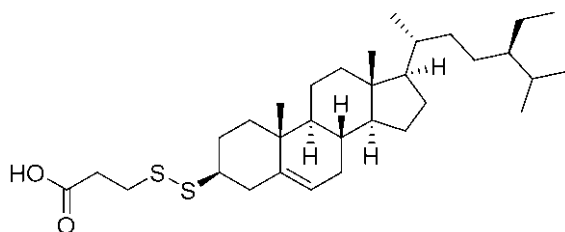
20

30

【0755】

工程6: 3-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-17-（（2R, 5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファネイル）プロパン酸

【化 5 7 3】



40

DMF（15 mL）中の2-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-17-（（2R, 5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル）ジス

50

ルファネイル) - 1 - メチルピリジン - 1 - イウムトリフルオロメタンスルホネート (2.400 g、3.409 mmol) の溶液に 3 - メルカプトプロピオン酸 (0.34 mL、3.9 mmol) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。23 時間で、反応混合物を水 (30 mL) に注ぎ、超音波処理した。固体を水ですすいで真空濾過によって収集した。固体を DCM に溶解し、疎水性フリットに通過させ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。ACN (15 mL) を残渣に添加した。懸濁液を超音波処理し、氷浴において冷却した。次いで固体を低温 ACN で穏やかにすすいで真空濾過によって収集した。固体を ACN (15 mL) に取り入れ、超音波処理した。固体を ACN ですすいで真空濾過によって収集して 3 - ((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファネイル) プロパン酸 (1.333 g、2.492 mmol、73.1%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT = 3.28 分。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.10 (br. s, 1H), 5.46 - 5.25 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 2H), 2.74 - 2.56 (m, 1H), 2.42 - 2.22 (m, 2H), 2.09 - 1.75 (m, 5H), 1.75 - 0.75 (m, 31H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。

10

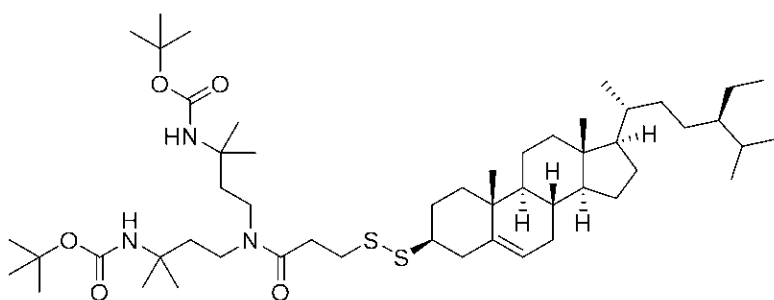
20

【0756】

工程 7: ジ - tert - ブチル ((3 - ((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファネイル) プロパノイル) アザネジル) ビス (2 - メチルブタン - 4, 2 - ジイル)) ジカルバメート

【化 574】

30



0 °C に冷却された DCM (1.1 mL) 中の 3 - ((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファネイル) プロパン酸 (0.110 g、0.206 mmol)、tert - ブチル N - [4 - ({3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブチル} アミノ) - 2 - メチルブタン - 2 - イル] カルバメート (0.088 g、0.226 mmol)、及びトリエチルアミン (0.09 mL、0.6 mmol) の攪拌溶液に DCM 中の 50 wt % プロパンホスホン酸無水物 (0.21 mL、0.41 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。19 時間で、反応混合物を DCM で 10 mL に希釈し、次いで 5 % 水性 NaHCO_3 溶液で洗浄した。水性物を DCM (10 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を水で

40

50

洗浄し、疎水性フリットに通過させ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の20～50%）を介して精製してジ-tert-ブチル（（（3-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-17-（（2R, 5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファニール）プロパノイル）アザネジル）ビス（2-メチルブタン-4, 2-ジイル））ジカルバメート（0.139 g、0.154 mmol、74.7%）を透明な油として提供した。UPLC/ELSD: RT=3.65分。MS(ES): $\text{C}_{52}\text{H}_{93}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ について $m/z=905.77$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.39 – 5.30 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.40 – 3.18 (m, 4H), 3.04 – 2.90 (m, 2H), 2.78 – 2.56 (m, 3H), 2.42 – 2.22 (m, 2H), 2.11 – 0.78 (m, 70H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。

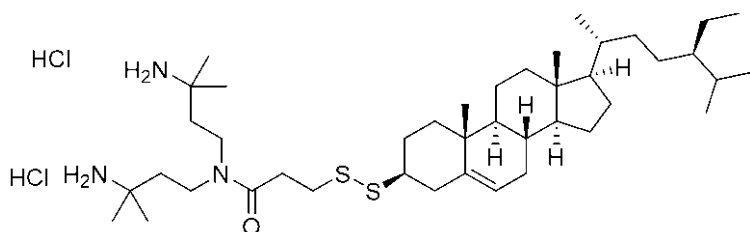
10

【0757】

工程8: N, N-ビス（3-アミノ-3-メチルブチル）-3-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-17-（（2R, 5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファニール）プロパンアミド二塩酸塩

20

【化575】



30

DCM (2.0 mL) 中のジ-tert-ブチル（（（3-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-17-（（2R, 5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファニール）プロパノイル）アザネジル）ビス（2-メチルブタン-4, 2-ジイル））ジカルバメート（0.131 g、0.145 mmol）の溶液にジオキサン中の4NのHCl (0.26 mL)を滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。19時間で、反応混合物をMBTEで30 mLに希釈し、次いで遠沈した（10,000 x g 15分間 4℃で）。上清を取り除いた。固体をMTBEに懸濁し、次いで濃縮してN, N-ビス（3-アミノ-3-メチルブチル）-3-（（（3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R）-17-（（2R, 5R）-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル）-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル）ジスルファニール）プロパンアミド二塩酸塩（0.089 g、0.109 mmol、75.4%）を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT=2.25分。MS(ES): $\text{C}_{42}\text{H}_{77}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ について $m/z=373.20$ [($\text{M}+2\text{H}$) + CH_3CN]²⁺。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.46 – 5.31 (m, 1H), 3.61 – 3.39 (m, 4H), 3.01 – 2.91 (m, 2H), 2.88 – 2.77 (m, 2H), 2.74 – 2.58 (m, 1H), 2.40 – 2.2

40

50

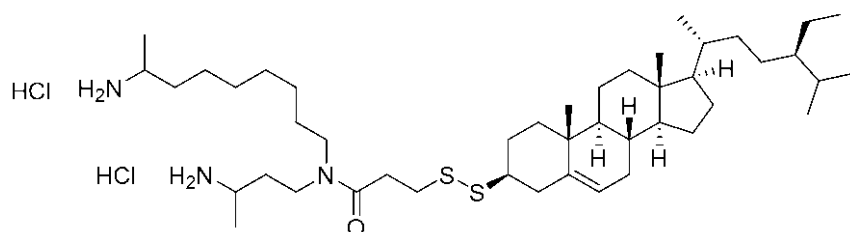
4 (m, 2H), 2.16 – 1.79 (m, 9H), 1.77 – 0.78 (m, 31H), 1.44 (s, 6H), 1.39 (s, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H)。

【0758】

C U. 化合物 S A 1 7 8 : N - (3 - アミノブチル) - N - (8 - アミノノニル) - 3 - (((3 S , 8 S , 9 S , 1 0 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 7 R) - 1 7 - ((2 R , 5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファニル) プロパンアミド二塩酸塩

10

【化576】

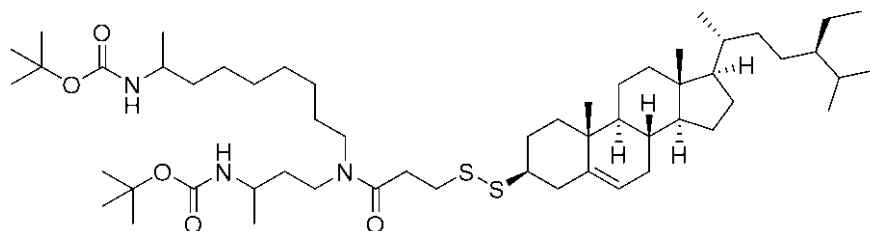


【0759】

20

工程 1 : t e r t - ブチル (4 - (N - (8 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ノニル) - 3 - (((3 S , 8 S , 9 S , 1 0 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 7 R) - 1 7 - ((2 R , 5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファニル) プロパンアミド) ブタン - 2 - イル) カルバメート

【化577】



30

0℃に冷却されたDCM (2.5 mL) 中の3 - (((3 S , 8 S , 9 S , 1 0 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 7 R) - 1 7 - ((2 R , 5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファニル) プロパン酸 (0.100 g、0.187 mmol)、t e r t - ブチル N - [4 - ({ 8 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] ノニル } アミノ) ブタン - 2 - イル] カルバメート (0.088 g、0.206 mmol)、及びトリエチルアミン (0.08 mL、0.569 mmol) の攪拌溶液にDCM中の50 wt % プロパンホスホン酸無水物 (0.19 mL、0.37 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌した。19時間で、反応混合物をDCMで10 mLに希釈し、次いで5 % 水性 Na H C O 3 溶液で洗浄した。水性物をDCM (10 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を疎水性フリットに通過させ、Na 2 S O 4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の20 ~ 50 %) を介して精製してt e r t - ブチル (4 - (N - (8 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ノニル) - 3 - (((3 S , 8 S , 9 S , 1 0 R , 1 3 R , 1 4 S , 1 7 R) - 1 7 - ((2 R , 5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 , 1 6 , 1 7 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファニル) プロパンアミド) ブタン - 2 - イル) カルバメートを得た。

40

50

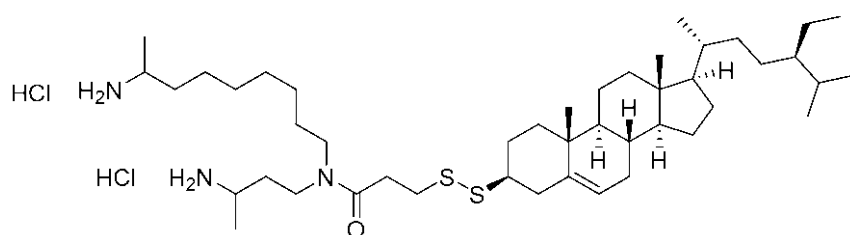
(2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファニール) プロパンアミド) ブタン - 2 - イル) カルバメート (0.130 g、0.137 mmol、73.5%) を白色の発泡体として提供した。UPLC/ELSD: RT = 3.65 分。MS (ES): $C_{55}H_{99}N_3O_5S_2$ について $m/z = 946.96 (M+H)^+$ 。¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.45 - 5.29 (m, 1H), 4.70 - 4.18 (m, 2H), 3.80 - 3.10 (m, 6H), 3.05 - 2.87 (m, 2H), 2.83 - 2.56 (m, 3H), 2.43 - 2.25 (m, 2H), 2.14 - 0.75 (m, 74H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。

10

【0760】

工程2: N - (3 - アミノブチル) - N - (8 - アミノノニル) - 3 - ((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファニール) プロパンアミド二塩酸塩
【化578】

20



DCM (1.9 mL) 中の tert - ブチル (4 - (N - (8 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ノニル) - 3 - ((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファニール) プロパンアミド) ブタン - 2 - イル) カルバメート (0.126 g、0.133 mmol) の攪拌溶液にジオキサン中の 4N の HCl (0.24 mL) を滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。19 時間で、反応混合物を MTBE (30 mL) で希釈し、反応混合物を遠沈した (10,000 x g 15 分間 4°C で)。上清を取り除き、固体を MTBE に懸濁し、濃縮して N - (3 - アミノブチル) - N - (8 - アミノノニル) - 3 - ((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファニール) プロパンアミド二塩酸塩 (0.101 g、0.115 mmol、86.7%) を提供した。UPLC/ELSD: RT = 2.28 分。MS (ES): $C_{45}H_{83}N_3OS_2$ について $m/z = 373.82 (M+2H)^{2+}$ 。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.42 - 5.33 (m, 1H), 3.76 - 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.10 (m, 5H), 3.03 - 2.57 (m, 5H), 2.42 - 2.25 (m, 2H), 2.12 - 0.78 (m, 56H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.73 (s, 3H)。

30

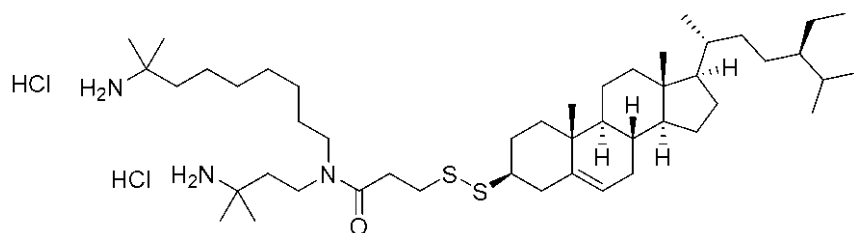
40

【0761】

CV. 化合物 SA179: N - (3 - アミノ - 3 - メチルブチル) - N - (8 - アミノ

50

－8－メチルノニル）－3－（（（3S，8S，9S，10R，13R，14S，17R）－17－（（2R，5R）－5－エチル－6－メチルヘプタン－2－イル）－10，13－ジメチル－2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17－テトラデカヒドロ－1H－シクロペンタ[a]ヘテロシクリル－3－イル）ジスルファニール）プロパンアミド二塩酸塩
【化579】



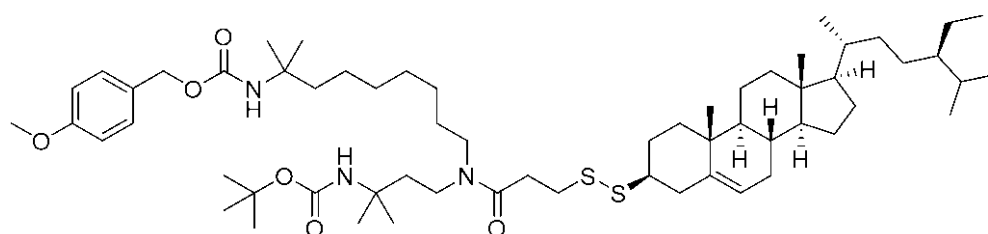
10

【0762】

工程1：tert-ブチル（4－（3－（（（3S，8S，9S，10R，13R，14S，17R）－17－（（2R，5R）－5－エチル－6－メチルヘプタン－2－イル）－10，13－ジメチル－2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17－テトラデカヒドロ－1H－シクロペンタ[a]ヘテロシクリル－3－イル）ジスルファニール）－N－（8－（（（4－メトキシベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）－8－メチルノニル）プロパンアミド）－2－メチルブタン－2－イル）カルバメート

20

【化580】



30

0℃に冷却されたDCM（2.5mL）中の3－（（（3S，8S，9S，10R，13R，14S，17R）－17－（（2R，5R）－5－エチル－6－メチルヘプタン－2－イル）－10，13－ジメチル－2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17－テトラデカヒドロ－1H－シクロペンタ[a]ヘテロシクリル－3－イル）ジスルファニール）プロパン酸（0.102g、0.191mmol）、tert-ブチルN－（4－{[8－（{[（4－メトキシフェニル）メトキシ]カルボニル}アミノ）－8－メチルノニル]アミノ}－2－メチルブタン－2－イル）カルバメート（0.113g、0.217mmol）、及びトリエチルアミン（0.08mL、0.6mmol）の攪拌溶液に50%プロパンホスホン酸無水物DCM中の（0.19mL、0.37mmol）を滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。19時間で、反応混合物をDCMで10mLに希釈し、次いで5%水性NaHCO₃溶液で洗浄した。水性物をDCM（10mL）で抽出した。組み合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の20～50%）を介して精製してtert-ブチル（4－（3－（（（3S，8S，9S，10R，13R，14S，17R）－17－（（2R，5R）－5－エチル－6－メチルヘプタン－2－イル）－10，13－ジメチル－2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17－テトラデカヒドロ－1H－シクロペンタ[a]ヘテロシクリル－3－イル）ジスルファニール）－N－（8－（（（4－メトキシベンジル）オキシ）カルボニル）アミノ）－8－

40

50

メチルノニル)プロパンアミド) - 2-メチルブタン-2-イル)カルバメート (0.160 g、0.154 mmol、80.8%) を透明な油として提供した。UPLC/ELSD: RT = 3.68 分。MS (ES): $C_{61}H_{103}N_3O_6S_2$ について $m/z = 1039.59$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.27 (m, 2H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 5.39 - 5.30 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.71 - 4.35 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.38 - 3.16 (m, 4H), 3.01 - 2.89 (m, 2H), 2.79 - 2.55 (m, 3H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.09 - 0.77 (m, 71H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。

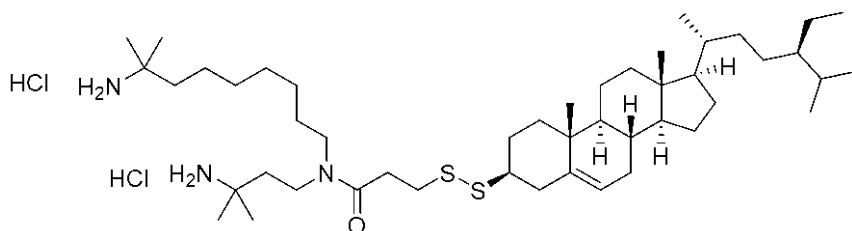
10

【0763】

工程2: N-(3-アミノ-3-メチルブチル)-N-(8-アミノ-8-メチルノニル)-3-(((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファネイル)プロパンアミド二塩酸塩

【化581】

20



DCM (2.4 mL) 中の tert-ブチル (4-(3-(((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファネイル)-N-(8-((4-メトキシベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-8-メチルノニル)プロパンアミド)-2-メチルブタン-2-イル)カルバメート (0.154 g、0.148 mmol) の溶液にジオキサンの 4N の HCl (0.26 mL) を滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。19 時間で、反応混合物を MTBE で 30 mL に希釈し、次いで遠沈した (10,000 x g 15 分間 4℃で)。上清を取り除いた。固体を MTBE (30 mL) に懸濁し、次いで遠沈した (10,000 x g 15 分間 4℃で)。上清を取り除いた。固体を MBTE に懸濁し、次いで濃縮して N-(3-アミノ-3-メチルブチル)-N-(8-アミノ-8-メチルノニル)-3-(((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファネイル)プロパンアミド二塩酸塩 (0.042 g、0.047 mmol、31.6%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT = 2.33 分。MS (ES): $C_{47}H_{87}N_3OS_2$ について $m/z = 388.12$ ($M+2H$)²⁺。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.45 - 5.33 (m, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 4H), 3.02 - 2.89 (m, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.73 - 2.57 (m, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 2.13 - 1.79 (m, 7H), 1.37 (s, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.77 - 0.78 (m, 4

30

40

50

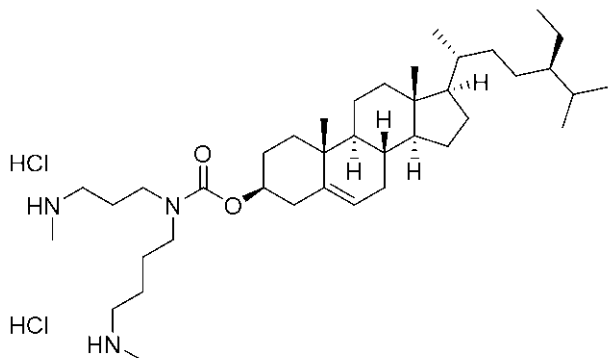
3 H), 1.04 (s, 3 H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 0.73 (s, 3 H)。

【0764】

CW. 化合物SA180: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (4 - (メチルアミノ) ブチル) (3 - (メチルアミノ) プロピル) カルバメート二塩酸塩

【化582】

10

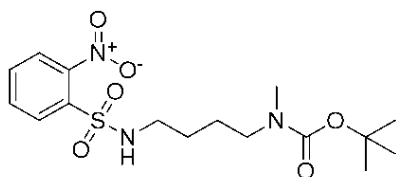


20

【0765】

工程1: tert-ブチル N-メチル-N-[4-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)ブチル]カルバメート

【化583】



30

0℃に冷却されたDCM (15 mL) 中のtert-ブチル N-(4-アミノブチル)-N-メチルカルバメート (1.000 g、4.943 mmol) 及びトリエチルアミン (0.95 mL、6.8 mmol) の攪拌溶液にDCM中 (5 mL) の2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (1.315 g、5.932 mmol) の溶液を滴下して添加した。添加後、反応混合物を室温で攪拌し、TLCによってモニタリングした。17時間で、反応混合物を0℃に冷却し、次いで5%水性NaHCO₃溶液 (10 mL) を添加した。室温に温めた後、層を分離した。水性層をDCM (15 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を5%水性クエン酸溶液及び水 (2×) で洗浄し、疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮してtert-ブチル N-メチル-N-[4-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)ブチル]カルバメート (1.932 g、定量的) を琥珀色の油として提供した。UPLC/ELSD: RT=0.76分。MS (ES): C₁₆H₂₅N₃O₆Sについてm/z=288.09 [(M+H) - (CH₃)₂C=CH₂-CO₂]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 - 8.08 (m, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 2H), 5.34 (br. s, 1H), 3.23 - 3.06 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 1.60 - 1.46 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。

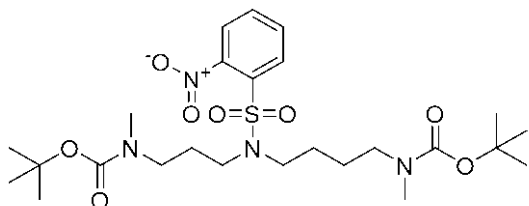
40

【0766】

工程2: tert-ブチル N-[3-(N-{4-[(tert-ブトキシカルボニル

50

) (メチル) アミノ] ブチル} - 2 - ニトロベンゼンスルホンアミド) プロピル] - N -
メチルカルバメート
【化 5 8 4】



10

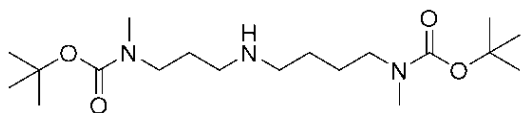
tert-ブチルN-メチル-N-[4-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)ブチル]カルバメート (0.750 g、1.94 mmol)、tert-ブチルN-(3-ブ
ロモプロピル)-N-メチルカルバメート (0.586 g、2.32 mmol)、及び炭
酸カリウム (0.535 g、3.87 mmol) を DMF (11.25 mL) 中で組み合
わせた。反応混合物を 80 °C で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。19 時間で
、反応混合物を EtOAc ですすいで濾過した。濾液を EtOAc で 150 mL に希釈し
、次いで 5 % 水性 NaHCO₃ 溶液、水 (3 ×)、及びブラインで洗浄した。有機物を Na₂SO₄
で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中
の 20 ~ 80 %) を介して精製して tert-ブチルN-[3-(N-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)
(メチル)アミノ]ブチル}-2-ニトロベンゼンスルホンアミド)プロピル]-N-メチルカルバメート
(0.836 g、1.50 mmol、82.8 %) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT = 1.46 分。MS (ES)
: C₂₅H₄₂N₄O₈S について m/z = 559.37 (M+H)⁺。¹H NMR
(300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 - 7.93 (m, 1H), 7.76 - 7.55 (m, 3H), 3.42 - 3.10 (m, 8H), 2.80 (s, 6
H), 1.89 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.46 (m, 4H), 1.44 (s, 18H)。

20

【0767】

工程 3: tert-ブチルN-[3-({4-[(tert-ブトキシカルボニル) (メチル)アミノ]ブチル} アミノ)プロピル]-N-メチルカルバメート
【化 5 8 5】

30



DMF (12.5 mL) 中の tert-ブチルN-[3-(N-{4-[(tert-ブトキシカルボニル) (メチル)アミノ]ブチル}-2-ニトロベンゼンスルホンアミド)プロピル]-N-メチルカルバメート (0.830 g、1.49 mmol) 及び炭酸カリウム (0.616 g、4.46 mmol) の混合物にチオフェノール (0.28 mL、2.7 mmol) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。23 時間で、反応混合物を EtOAc ですすいで濾過した。濾液を EtOAc で 150 mL に希釈し、次いで 5 % 水性 K₂CO₃ (2 ×)、水 (3 ×)、及びブラインで洗浄した。有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 0 ~ 20 % の (MeOH 中の 5 % 濃水性 NH₄OH)) を介して精製して tert-ブチルN-[3-({4-[(tert-ブトキシカルボニル) (メチル)アミノ]ブチル} アミノ)プロピル]-N-メチルカルバメート (0.477 g、1.28 mmol、86.0 %) を黄色の油として提供した。UPLC/ELSD:

40

50

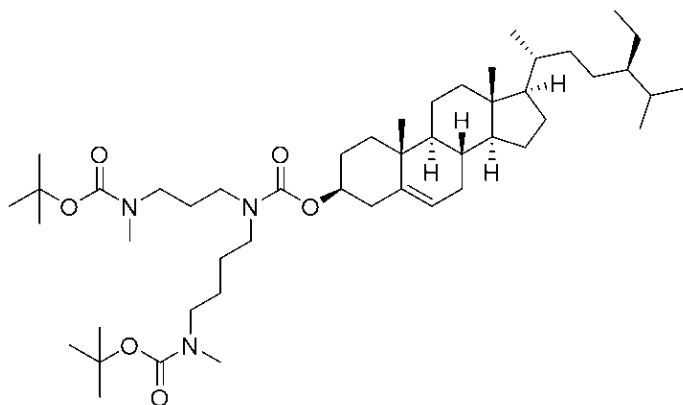
RT = 0.45 分。MS (ES) : $C_{19}H_{39}N_3O_4$ について $m/z = 374.56$ (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.33 – 3.11 (m, 4H), 2.83 (s, 6H), 2.70 – 2.50 (m, 4H), 1.76 – 1.62 (m, 2H), 1.62 – 1.37 (m, 22H)。

【0768】

工程4：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) – 17 – ((2R, 5R) – 5 – エチル – 6 – メチルヘプタン – 2 – イル) – 10, 13 – ジメチル – 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 – テトラデカヒドロ – 1H – シクロペンタ [a] ヘテロシクリル – 3 – イル (4 – ((tert – ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) ブチル) (3 – ((tert – ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) プロピル) カルバメート

10

【化586】



20

シトステリル 4 – ニトロフェニルカルボネート (0.120 g、0.207 mmol)、tert – ブチル N – [3 – ((4 – ((tert – ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) ブチル) アミノ) プロピル] – N – メチルカルバメート (0.077 g、0.207 mmol)、及びトリエチルアミン (0.09 mL、0.6 mmol) を PhMe (1.8 mL) 中で組み合わせた。反応混合物を 90 °C で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。24 時間で、反応混合物を室温に冷却し、DCM で 10 mL に希釈し、5 % 水性 K₂CO₃ 溶液 (2 ×) で洗浄した。水性物を DCM (10 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 50 %) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) – 17 – ((2R, 5R) – 5 – エチル – 6 – メチルヘプタン – 2 – イル) – 10, 13 – ジメチル – 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 – テトラデカヒドロ – 1H – シクロペンタ [a] ヘテロシクリル – 3 – イル (4 – ((tert – ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) ブチル) (3 – ((tert – ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) プロピル) カルバメート (0.152 g、0.187 mmol、90.2 %) を透明な油として提供した。UPLC / ELSD : RT = 3.59 分。MS (ES) : $C_{49}H_{87}N_3O_6$ について $m/z = 814.88$ (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.41 – 5.33 (m, 1H), 4.58 – 4.42 (m, 1H), 3.32 – 3.10 (m, 8H), 2.88 – 2.79 (m, 6H), 2.41 – 2.20 (m, 2H), 2.09 – 0.75 (m, 60H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。

30

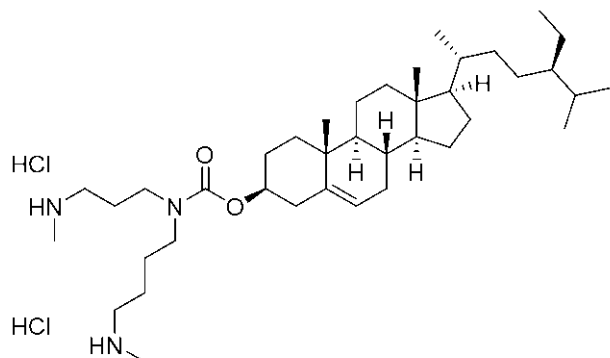
40

【0769】

工程5：(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) – 17 – ((2R, 5R) – 5 – エチル – 6 – メチルヘプタン – 2 – イル) – 10, 13 – ジメチル – 2, 3

50

， 4 ， 7 ， 8 ， 9 ， 10 ， 11 ， 12 ， 13 ， 14 ， 15 ， 16 ， 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (4 - (メチルアミノ) ブチル) (3 - (メチルアミノ) プロピル) カルバメート二塩酸塩
【化 5 8 7】



10

DCM (2 . 2 mL) 中の (3 S , 8 S , 9 S , 10 R , 13 R , 14 S , 17 R) - 17 - ((2 R , 5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10 , 13 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) ブチル) (3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) プロピル) カルバメート (0 . 143 g 、 0 . 176 mmol) の溶液にジオキサン中の 4 N の HCl (0 . 31 mL) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。18 時間で、反応混合物を MTBE で 20 mL に希釈し、次いで遠沈した (10 , 000 x g 30 分間 4 °C で) 。上清を取り除いた。固体を MTBE ですすぎ、MTBE に懸濁し、濃縮して (3 S , 8 S , 9 S , 10 R , 13 R , 14 S , 17 R) - 17 - ((2 R , 5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10 , 13 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (4 - (メチルアミノ) ブチル) (3 - (メチルアミノ) プロピル) カルバメート二塩酸塩 (0 . 102 g 、 0 . 131 mmol 、 74 . 8 %) を白色の固体として提供した。UPLC / ELSD : RT = 2 . 03 分。MS (ES) : C₃₉H₇₁N₃O₂ について m / z = 328 . 45 [(M + 2 H) + CH₃CN]²⁺。¹H NMR (300 MHz , MeOD) δ 5 . 44 - 5 . 33 (m , 1 H) , 4 . 52 - 4 . 37 (m , 1 H) , 3 . 47 - 3 . 33 (m , 4 H) , 3 . 10 - 2 . 90 (m , 4 H) , 2 . 78 - 2 . 63 (m , 6 H) , 2 . 44 - 2 . 27 (m , 2 H) , 2 . 19 - 0 . 78 (m , 42 H) , 1 . 06 (s , 3 H) , 0 . 96 (d , J = 6 . 4 Hz , 3 H) , 0 . 73 (s , 3 H) 。

20

30

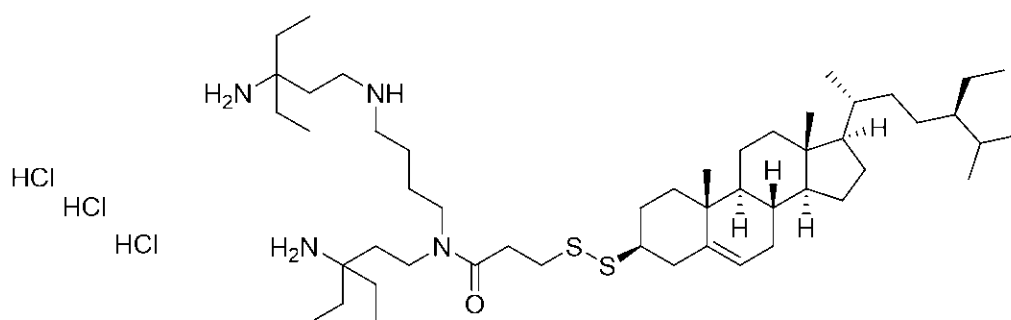
【 0 7 7 0 】

CX . 化合物 SA 181 : N - (3 - アミノ - 3 - エチルペンチル) - N - (4 - ((3 - アミノ - 3 - エチルペンチル) アミノ) ブチル) - 3 - (((3 S , 8 S , 9 S , 10 R , 13 R , 14 S , 17 R) - 17 - ((2 R , 5 R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10 , 13 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファネイル) プロパンアミド三塩酸塩

40

50

【化 5 8 8】



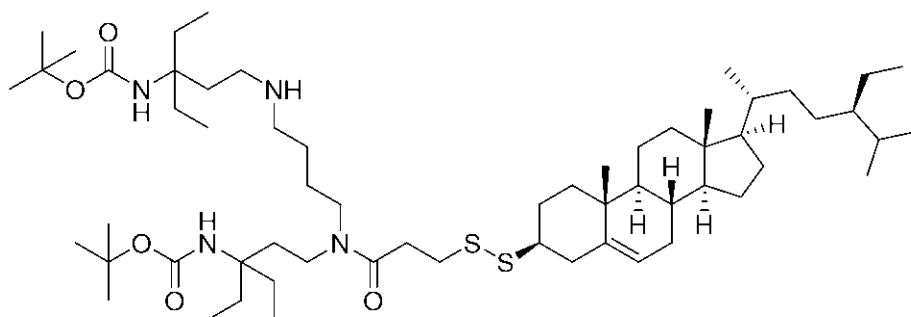
10

【0 7 7 1】

工程 1: *tert*-ブチル (6, 6, 17-トリエチル-9-(3-((3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((2*R*, 5*R*)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファニル) プロパノイル)-2, 2-ジメチル-4-オキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザノナデカン-17-イル) カルバメート

20

【化 5 8 9】



30

DCM (3.75 mL) 中の 3-((3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((2*R*, 5*R*)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1*H*-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファニル) プロパン酸 (0.150 g、0.280 mmol)、*tert*-ブチル N-(1-{[4-({3-[(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ]-3-エチルペンチル} アミノ) ブチル] アミノ}-3-エチルペンタン-3-イル) カルバメート (0.217 g、0.421 mmol)、及びトリエチルアミン (0.14 mL、1.0 mmol) の攪拌溶液に DCM 中の 50 wt % プロパンホスホン酸無水物 (0.29 mL、0.56 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。17 時間で、反応混合物を DCM で 15 mL まで希釈し、次いで 5 % 水性 NaHCO₃ 溶液で洗浄した。水性物を DCM (2 × 15 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (3:2 の EtOAc / ヘキサン、次いで DCM 中の 0~20 % の (MeOH 中の 5 % 濃水性 NH₄OH)) を介して精製して *tert*-ブチル (6, 6, 17-トリエチル-9-(3-((3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((2*R*, 5*R*)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラ

40

50

デカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファニール) プロパノイル) -2, 2-ジメチル-4-オキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザノナデカン-17-イル) カルバメート (0.110 g、0.107 mmol、38.2%) を白色の発泡体として提供した。UPLC/ELSD: RT=3.01分。MS (ES): C₆₀H₁₁₀N₄O₅S₂についてm/z=1032.19 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.44 - 5.32 (m, 1H), 4.89 (br. s, 1H), 4.53 - 4.16 (m, 1H), 3.43 - 3.14 (m, 4H), 3.11 - 2.86 (m, 2H), 2.84 - 2.43 (m, 5H), 2.43 - 2.22 (m, 2H), 2.10 - 0.73 (m, 84H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。

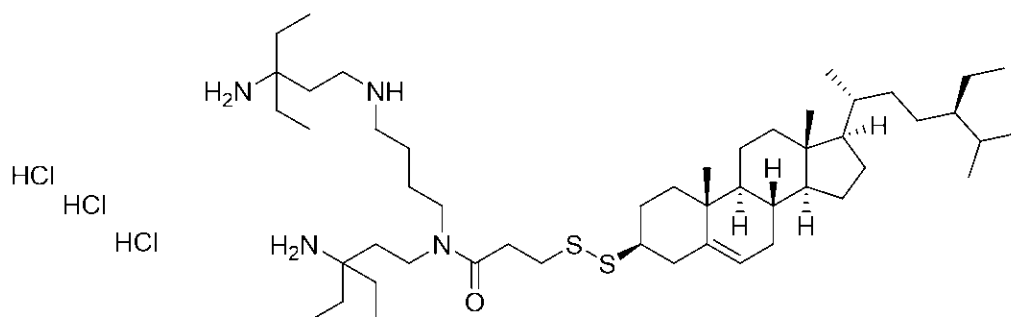
10

【0772】

工程2: N-(3-アミノ-3-エチルペンチル)-N-(4-((3-アミノ-3-エチルペンチル)アミノ)ブチル)-3-(((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファニール) プロパンアミド三塩酸塩

【化590】

20



30

DCM (2.1 mL) 中のtert-ブチル (6, 6, 17-トリエチル-9-(3-(((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファニール) プロパノイル)-2, 2-ジメチル-4-オキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザノナデカン-17-イル) カルバメート (0.103 g、0.100 mmol) の攪拌溶液にジオキサン中の4NのHCl (0.17 mL、0.68 mmol) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。16時間で、反応混合物をMTBEで20 mLに希釈し、次いで遠沈した (10,000 x g 30分間 4℃で)。上清を取り除き、固体をMTBEですすいだ。固体をMTBEに懸濁し、次いで濃縮してN-(3-アミノ-3-エチルペンチル)-N-(4-((3-アミノ-3-エチルペンチル)アミノ)ブチル)-3-(((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファニール) プロパンアミド三塩酸塩 (0.092 g、0.088 mmol、87.8%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT=2.17分。MS (ES): C₅₀H₉₄N₄O₅S₂についてm/z=416.72 (M+2H)²⁺。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.41 - 5.33 (m, 1H), 3.58 - 3.37 (m

40

50

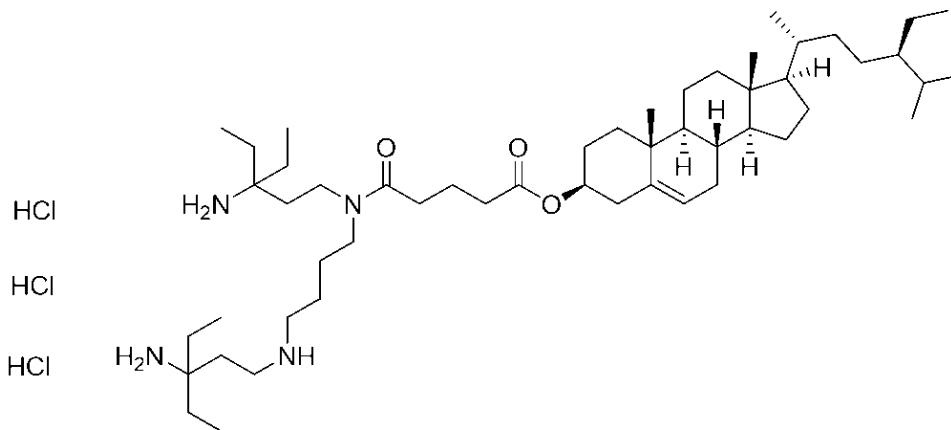
, 4 H), 3.19 – 3.06 (m, 4 H), 3.03 – 2.92 (m, 2 H), 2.88 – 2.78 (m, 2 H), 2.73 – 2.57 (m, 1 H), 2.39 – 2.27 (m, 2 H), 2.20 – 0.77 (m, 70 H), 0.72 (s, 3 H)。

【0773】

CY. 化合物SA182: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) – 17 – ((2R, 5R) – 5 – エチル – 6 – メチルヘプタン – 2 – イル) – 10, 13 – ジメチル – 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 – テトラデカヒドロ – 1H – シクロペンタ [a] ヘテロシクリル – 3 – イル 5 – ((3 – アミノ – 3 – エチルペンチル) (4 – ((3 – アミノ – 3 – エチルペンチル) アミノ) ブチル) アミノ) – 5 – オキソペンタノエート三塩酸塩

10

【化591】



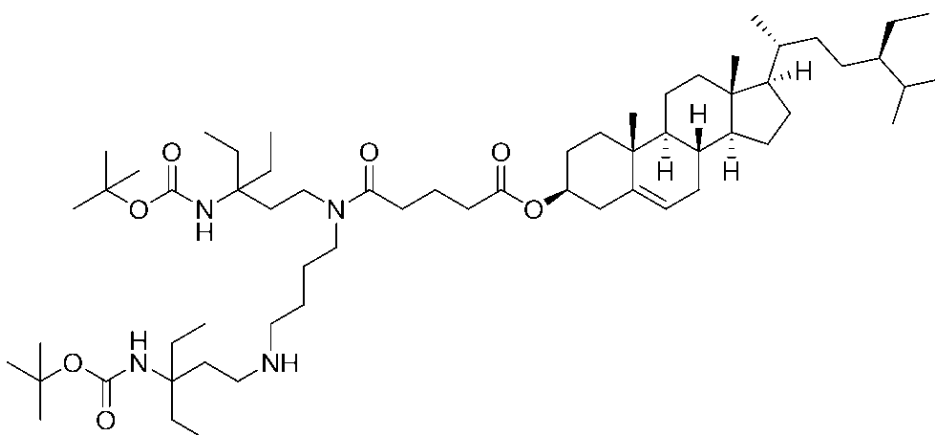
20

【0774】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) – 17 – ((2R, 5R) – 5 – エチル – 6 – メチルヘプタン – 2 – イル) – 10, 13 – ジメチル – 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 – テトラデカヒドロ – 1H – シクロペンタ [a] ヘテロシクリル – 3 – イル 14 – (3 – ((tert – ブトキシカルボニル) アミノ) – 3 – エチルペンチル) – 6, 6 – ジエチル – 2, 2 – ジメチル – 4, 15 – ジオキソ – 3 – オキサ – 5, 9, 14 – トリアザノナデカン – 19 – オエート

30

【化592】



40

DCM (3.75 mL) 中の 5 – (((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S,

50

17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) オキシ) - 5 - オキソペンタン酸 (0.150 g、0.284 mmol)、tert - ブチルN - (1 - {[4 - ({3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - エチルペンチル} アミノ) ブチル} アミノ} - 3 - エチルペンタン - 3 - イル) カルバメート (0.219 g、0.425 mmol)、及びトリエチルアミン (0.14 mL、1.0 mmol) の攪拌溶液にDCM中の50 wt %プロパンホスホン酸無水物 (0.29 mL、0.56 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。17時間で、反応混合物をDCMで15 mLまで希釈し、次いで5 %水性NaHCO₃ 溶液で洗浄した。水性物をDCM (2 × 15 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (3 : 2のEtOAc / ヘキサン、次いでDCM中の0 ~ 20 %の (MeOH中の5 %濃水性NH₄OH)) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 14 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - エチルペンチル) - 6, 6 - ジエチル - 2, 2 - ジメチル - 4, 15 - ジオキソ - 3 - オキサ - 5, 9, 14 - トリアザノナデカン - 19 - オエート (0.123 g、0.120 mmol、42.3 %) を白色の発泡体として提供した。UPLC / ELS D : RT = 2.96 分。MS (ES) : C₆₂H₁₁₂N₄O₇ について m/z = 1026.39 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.41 - 5.31 (m, 1H), 5.00 - 4.70 (m, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 1H), 4.51 - 4.16 (m, 1H), 3.37 - 3.11 (m, 4H), 3.11 - 2.53 (m, 4H), 2.43 - 2.21 (m, 6H), 2.12 - 0.72 (m, 84H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。

10

20

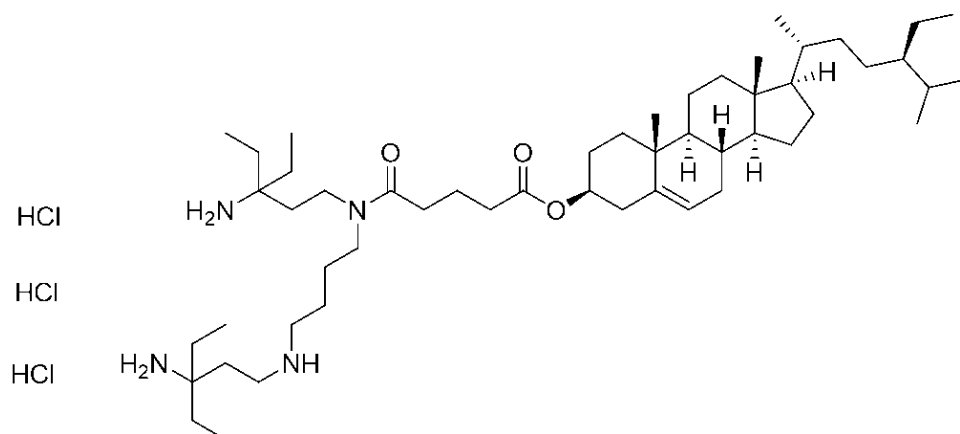
【0775】

工程2 : (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 5 - ((3 - アミノ - 3 - エチルペンチル) (4 - ((3 - アミノ - 3 - エチルペンチル) アミノ) ブチル) アミノ) - 5 - オキソペンタノエート三塩酸塩

30

【化593】

40



50

DCM (2.4 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 14 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - エチルペンチル) - 6, 6 - ジエチル - 2, 2 - ジメチル - 4, 15 - ジオキソ - 3 - オキサ - 5, 9, 14 - トリアザノナデカン - 19 - オエート (0.119 g, 0.116 mmol) の溶液にジオキサン中の 4N の HCl (0.20 mL) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。16 時間で、反応混合物を MTBE で 20 mL に希釈し、次いで遠沈した (10,000 x g 30 分間 4 °C で)。上清を取り除き、固体を MTBE ですすいだ。固体を MTBE に懸濁し、次いで濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 5 - ((3 - アミノ - 3 - エチルペンチル) (4 - ((3 - アミノ - 3 - エチルペンチル) アミノ) ブチル) アミノ) - 5 - オキソペンタノエート三塩酸塩 (0.105 g, 0.092 mmol, 79.5%) をオフホワイト色の固体として提供した。UPLC / ELS D : RT = 2.09 分。MS (ES) : C₅₂H₉₆N₄O₃ について m/z = 413.39 (M + 2H)²⁺。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.42 - 5.35 (m, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 1H), 3.57 - 3.36 (m, 4H), 3.18 - 3.01 (m, 4H), 2.56 - 2.25 (m, 6H), 2.20 - 0.77 (m, 72H), 0.72 (s, 3H)。

10

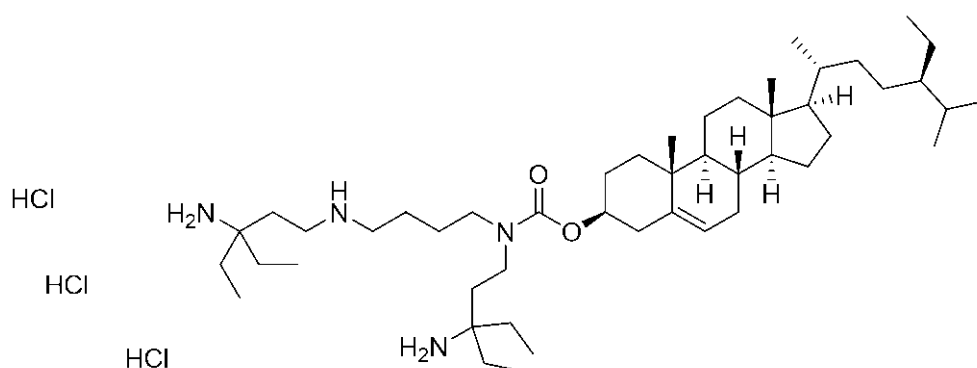
20

【0776】

CZ. 化合物 SA183 : (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (3 - アミノ - 3 - エチルペンチル) (4 - ((3 - アミノ - 3 - エチルペンチル) アミノ) ブチル) カルバメート三塩酸塩

【化594】

30



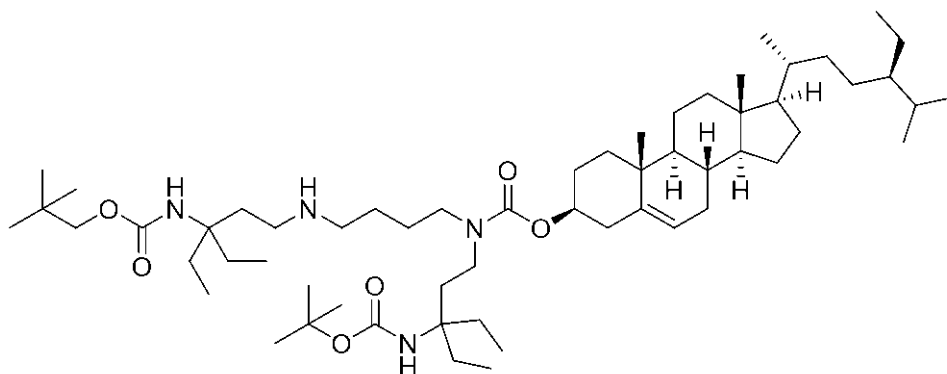
40

【0777】

工程 1 : (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - エチルペンチル) (4 - ((3 - エチル - 3 - ((ネオペンチルオキシ) カルボニル) アミノ) ペンチル) アミノ) ブチル) カルバメート

50

【化 5 9 5】



10

シトステリル 4-ニトロフェニルカルボネート (0.140 g、0.241 mmol)、tert-ブチル N-(1-{[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-エチルペンチル}アミノ)ブチルアミノ}-3-エチルペンタン-3-イル)カルバメート (0.187 g、0.362 mmol)、及びトリエチルアミン (0.14 mL、1.0 mmol) を PhMe (3.5 mL) 中で組み合わせた。反応混合物を 100℃で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。16 時間で、反応混合物を室温に冷却し、DCM で 15 mL に希釈し、次いで 5% 水性 K₂CO₃ 溶液 (2×) で洗浄した。組み合わせた洗浄物を DCM (2×15 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 0~20% の (MeOH 中の 5% 濃水性 NH₄OH)) を介して精製した。物質をシリカゲルクロマトグラフィー (1:1 の EtOAc/ヘキサン、次いで DCM 中の 0~20% の (MeOH 中の 5% 濃水性 NH₄OH)) を介してさらに精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-エチルペンチル)(4-((3-エチル-3-((ネオペンチルオキシ)カルボニル)アミノ)ペンチル)アミノ)ブチル)カルバメート (0.097 g、0.10 mmol、41.5%) を白色の発泡体として提供した。UPLC/ELSD: RT=2.95 分。MS (ES): C₅₈H₁₀₆N₄O₆ について m/z=956.34 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.44 - 5.29 (m, 1H), 5.17 - 4.91 (m, 1H), 4.59 - 4.41 (m, 1H), 4.35 - 4.06 (m, 1H), 3.35 - 3.02 (m, 4H), 2.70 - 2.53 (m, 4H), 2.46 - 2.17 (m, 2H), 2.08 - 0.73 (m, 82H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)。

20

30

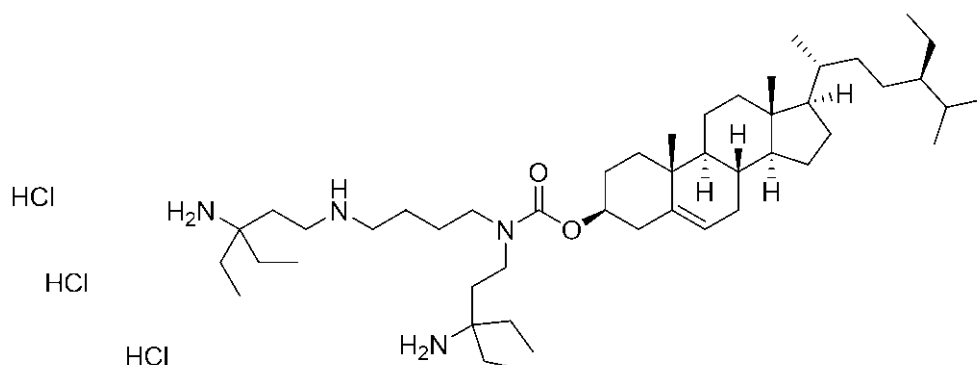
【0778】

40

工程 2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-((2R, 5R)-5-エチル-6-メチルヘプタン-2-イル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル(3-アミノ-3-エチルペンチル)(4-((3-アミノ-3-エチルペンチル)アミノ)ブチル)カルバメート三塩酸塩

50

【化 5 9 6】



10

DCM (1.9 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - エチルペンチル) (4 - ((3 - エチル - 3 - ((ネオペンチルオキシ) カルボニル) アミノ) ペンチル) アミノ) ブチル) カルバメート (0.094 g、0.098 mmol) の攪拌溶液にジオキサン中の 4 N の HCl (0.17 mL) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。16 時間で、反応混合物を MTBE で 20 mL に希釈し、次いで遠沈した (10, 000 x g 30 分間 4 °C で)。上清を取り除き、固体を MTBE ですすいだ。固体を MTBE に懸濁し、次いで濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 17 - ((2R, 5R) - 5 - エチル - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル (3 - アミノ - 3 - エチルペンチル) (4 - ((3 - アミノ - 3 - エチルペンチル) アミノ) ブチル) カルバメート三塩酸塩 (0.083 g、0.089 mmol、90.1%) を白色の固体として提供した。UPLC / ELSD : RT = 1.99 分。MS (ES) : C₄₈H₉₀N₄O₂ について m/z = 378.75 (M + 2H)²⁺。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.45 - 5.36 (m, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 4H), 3.17 - 3.05 (m, 4H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 2.16 - 0.78 (m, 70H), 0.73 (s, 3H)。

20

30

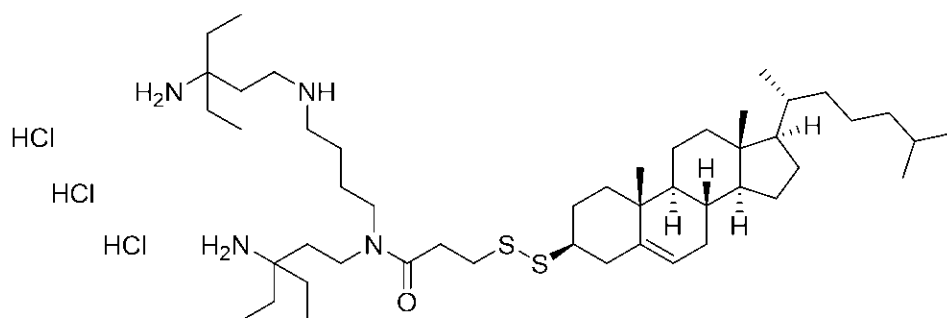
【0779】

DA. 化合物 SA184 : N - (3 - アミノ - 3 - エチルペンチル) - N - (4 - ((3 - アミノ - 3 - エチルペンチル) アミノ) ブチル) - 3 - (((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル) ジスルファネイル) プロパンアミド三塩酸塩

40

50

【化 5 9 7】



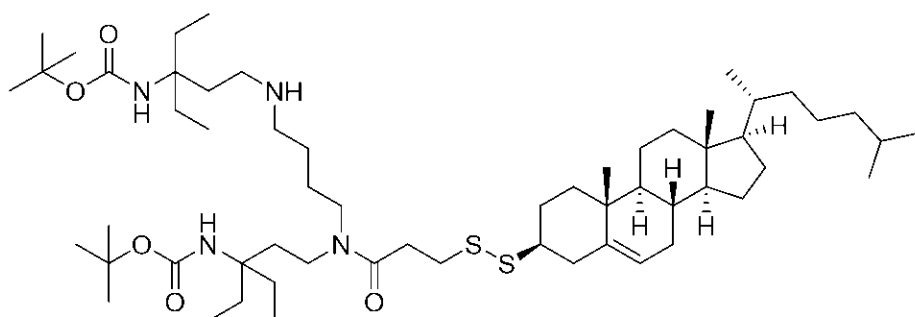
10

【0 7 8 0】

工程 1: tert-ブチル (14- (3- ((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -10, 13-ジメチル-17- ((R) -6-メチルヘプタン-2-イル) -2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファニール) プロパノイル) -6, 6, 17-トリエチル-2, 2-ジメチル-4-オキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザノナデカン-17-イル) カルバメート

20

【化 5 9 8】



30

DCM (3.5 mL) 中の 3- ((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -10, 13-ジメチル-17- ((R) -6-メチルヘプタン-2-イル) -2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファニール) プロパン酸 (0.140 g、0.276 mmol)、tert-ブチル N- (1- { [4- ({3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -3-エチルペンチル} アミノ) ブチル] アミノ} -3-エチルペンタン-3-イル) カルバメート (0.213 g、0.414 mmol)、及びトリエチルアミン (0.14 mL、1.0 mmol) の攪拌溶液に DCM 中の 50 wt % プロパンホスホン酸無水物 (0.24 mL、0.468 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。3 時間で、反応混合物を DCM で 15 mL まで希釈し、次いで 5 % 水性 NaHCO₃ 溶液で洗浄した。水性物を DCM (2 × 15 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 0 ~ 20 % の (MeOH 中の 5 % 濃水性 NH₄OH)) を介して精製して tert-ブチル (14- (3- ((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) -10, 13-ジメチル-17- ((R) -6-メチルヘプタン-2-イル) -2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル) ジスルファニール) プロパノイル) -6, 6, 17-トリエチル-2, 2-ジメチル-4-オキソ-3-

40

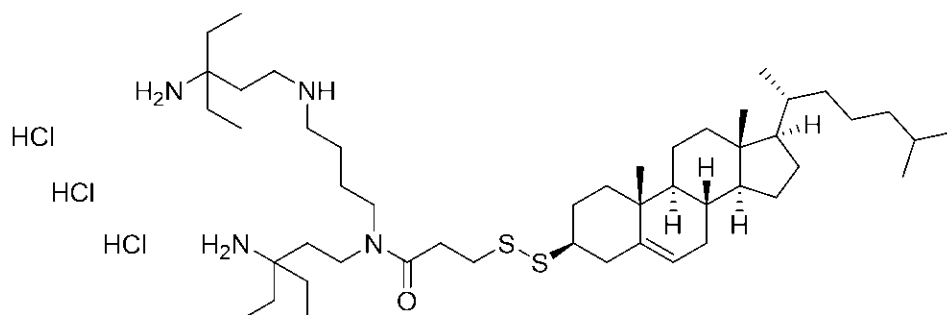
50

オキサ-5, 9, 14-トリアザノナデカン-17-イル) カルバメート (0.097 g、0.097 mmol、35.1%) を透明な黄色の油として提供した。UPLC/ELSD: RT=2.95分。MS (ES): $C_{58}H_{106}N_4O_5S_2$ について $m/z = 1004.81$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.39 – 5.31 (m, 1H), 5.03 – 4.74 (m, 1H), 4.52 – 4.25 (m, 1H), 3.39 – 3.10 (m, 4H), 3.10 – 2.85 (m, 3H), 2.85 – 2.42 (m, 6H), 2.42 – 2.22 (m, 2H), 2.09 – 0.72 (m, 78H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。

【0781】

工程2: N-(3-アミノ-3-エチルペンチル)-N-(4-((3-アミノ-3-エチルペンチル)アミノ)ブチル)-3-(((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファネイル)プロパンアミド三塩酸塩

【化599】



DCM (2.3 mL) 中の tert-ブチル (14-((3-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファネイル)プロパノイル)-6, 6, 17-トリエチル-2, 2-ジメチル-4-オキサ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザノナデカン-17-イル)カルバメート (0.091 g、0.091 mmol) の攪拌溶液にジオキサン中の4NのHCl (0.16 mL) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。16時間で、反応混合物をMTBEで20 mLに希釈し、次いで遠沈した (10, 000 x g 30分間 4℃で)。上清を取り除いた。固体をMTBEですすぎ、次いでMTBEに懸濁し、濃縮してN-(3-アミノ-3-エチルペンチル)-N-(4-((3-アミノ-3-エチルペンチル)アミノ)ブチル)-3-(((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル)ジスルファネイル)プロパンアミド三塩酸塩 (0.080 g、0.080 mmol、88.4%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT=2.04分。MS (ES): $C_{48}H_{90}N_4OS_2$ について $m/z = 402.54$ ($M+2H$)²⁺。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.45 – 5.31 (m, 1H), 3.58 – 3.36 (m, 4H), 3.19 – 3.04 (m, 4H), 3.03 – 2.89 (m, 2H), 2.89 – 2.76 (m, 2H), 2.73 – 2.55 (m, 1H), 2.42 – 2.23 (m, 2H), 2.18 – 0.96 (m

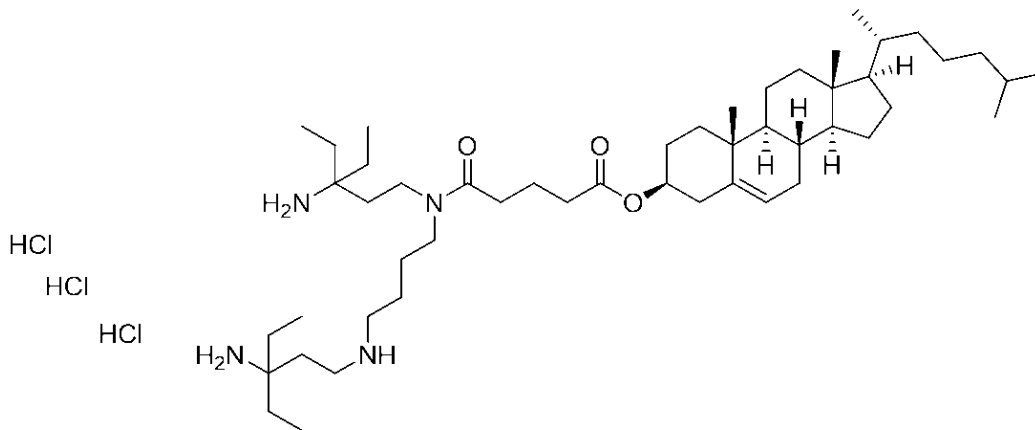
, 5.7 H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.72 (s, 3H)。

【0782】

DB. 化合物SA185: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル5-((3-アミノ-3-エチルペンチル)(4-((3-アミノ-3-エチルペンチル)アミノ)ブチル)アミノ)-5-オキソペンタノエート三塩酸塩

【化600】

10



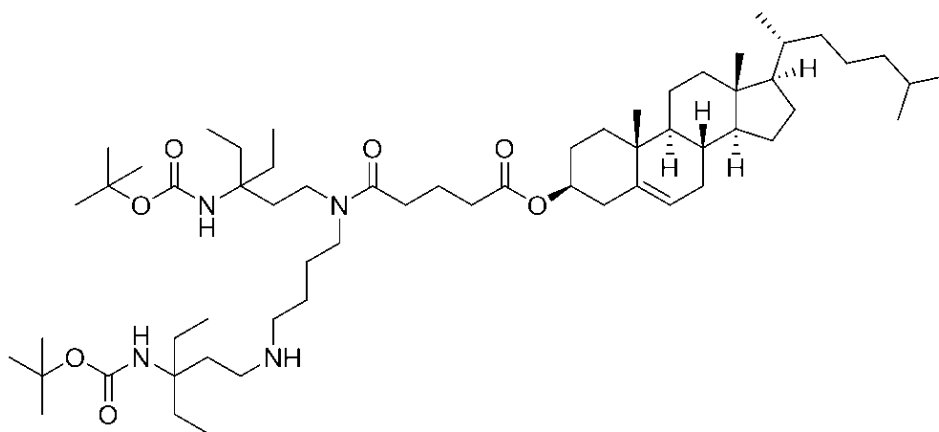
20

【0783】

工程1: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル14-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-エチルペンチル)-6, 6-ジエチル-2, 2-ジメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザノナデカン-19-オエート

30

【化601】



40

DCM (3.5 mL) 中の5-((3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ヘテロシクリル-3-イル) オキシ)-5-オキソペ

50

ンタン酸 (0.140 g、0.28 mmol)、tert-ブチル N-(1-{[4-{[3-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}-3-エチルペンチル]アミノ}ブチル]アミノ}-3-エチルペンタン-3-イル)カルバメート (0.216 g、0.419 mmol)、及びトリエチルアミン (0.14 mL、1.0 mmol) の攪拌溶液に DCM 中の 50 wt % プロパンホスホン酸無水物 (0.28 mL、0.546 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMS によってモニタリングした。3 時間で、反応混合物を DCM で 15 mL まで希釈し、次いで 5 % 水性 NaHCO₃ 溶液で洗浄した。水性物を DCM (2 × 15 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM 中の 0 ~ 14 % の (MeOH 中の 5 % 濃水性 NH₄OH)) を介して精製して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 14-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-エチルペンチル)-6, 6-ジエチル-2, 2-ジメチル-4, 15-ジオキソ-3-オキサ-5, 9, 14-トリアザノナデカン-19-オエート (0.071 g、0.071 mmol、25.4 %) を透明な黄色の油として提供した。UPLC/ELSD: RT = 2.89 分。MS (ES): C₆₀H₁₀₈N₄O₇ について m/z = 998.15 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.43 - 5.31 (m, 1H), 5.11 - 4.87 (m, 1H), 4.68 - 4.51 (m, 1H), 4.40 - 4.12 (m, 1H), 3.37 - 3.12 (m, 4H), 2.72 - 2.51 (m, 4H), 2.43 - 2.21 (m, 6H), 2.07 - 0.74 (m, 80H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H)。

10

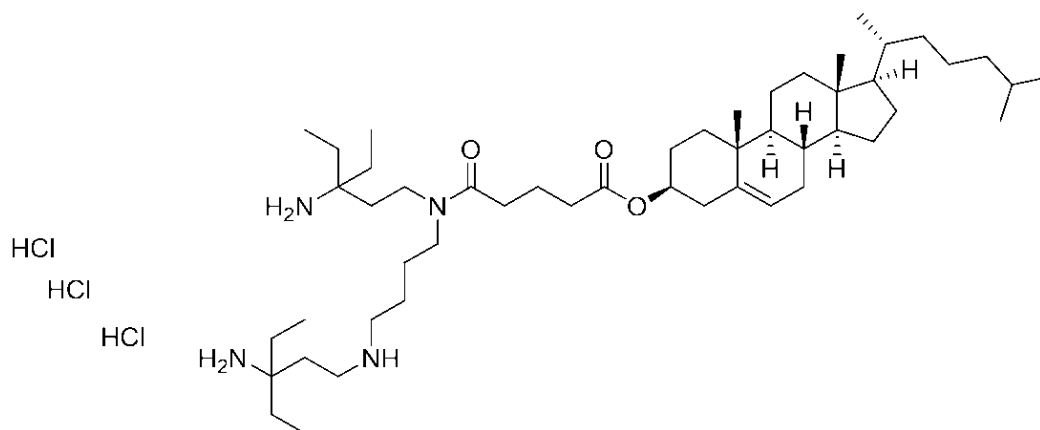
20

【0784】

工程 2: (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 5-((3-アミノ-3-エチルペンチル)(4-((3-アミノ-3-エチルペンチル)アミノ)ブチル)アミノ)-5-オキソペンタノエート三塩酸塩

30

【化 602】



40

DCM (1.8 mL) 中の (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-ジメチル-17-((R)-6-メチルヘプタン-2-イル)-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ヘテロシクリル-3-イル 14-(3-((tert-ブトキ

50

シカルボニル) アミノ) - 3 - エチルペンチル) - 6, 6 - ジエチル - 2, 2 - ジメチル - 4, 15 - ジオキソ - 3 - オキサ - 5, 9, 14 - トリアザノナデカン - 19 - オエート (0.067 g、0.067 mmol) の攪拌溶液にジオキサン中の4NのHCl (0.12 mL) を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。16時間で、反応混合物をMTBEで20 mLに希釈し、次いで遠沈した (10, 000 x g 30分間 4℃で)。上清を取り除いた。固体をMTBEですすぎ、次いでMTBEに懸濁し、濃縮して (3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R) - 10, 13 - ジメチル - 17 - ((R) - 6 - メチルヘプタン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ヘテロシクリル - 3 - イル 5 - ((3 - アミノ - 3 - エチルペンチル) (4 - ((3 - アミノ - 3 - エチルペンチル) アミノ) ブチル) アミノ) - 5 - オキソペンタノエート三塩酸塩 (0.061 g、0.066 mmol、97.5%) を白色の固体として提供した。UPLC/ELSD: RT = 1.96分。MS (ES): C₅₀H₉₂N₄O₃について m/z = 399.58 (M + 2H)²⁺。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.45 - 5.33 (m, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 1H), 3.56 - 3.36 (m, 4H), 3.18 - 3.03 (m, 4H), 2.55 - 2.25 (m, 6H), 2.18 - 0.98 (m, 59H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.73 (s, 3H)。

10

20

30

40

50

【0785】

実施例 2

ナノ粒子組成物の生成

脂質を 24 mg/mL の濃度及び 49.0 : 11.2 : 39.3 : 0.5 (IL1 : DSPC : コレステロール : PEG-DMG-2K) のモル比でエタノールに溶解し、酸性化緩衝液 (pH 4 の 45 mM の酢酸緩衝液) と混合する。脂質溶液及び酸性化緩衝液を、ミキサー 1 及びミキサー 2 の場合は 3 : 7 の脂質 : 緩衝液の体積比で及びミキサー 3 の場合は 1 : 3 の脂質 : 緩衝液 (25% エタノール) の体積比で複数口ボルテックスミキサーを使用して混合する。5 秒の滞留時間後、得られたナノ粒子を、5 : 7 のナノ粒子 : 緩衝液の体積比で 55 mM の酢酸ナトリウム (pH 5.6) と混合する。混合パラメータについては表 2 a を参照されたい。次いで得られた希釈ナノ粒子を緩衝液交換し、タンジェンシャルフロー濾過 (TFF) を使用して濃縮して pH 5.0 の 5 mM 酢酸ナトリウムを含む最終緩衝液とする。TFF パラメータについては表 2 b を参照されたい。次いで pH 5 の 5 mM 酢酸緩衝液中の 70% スクロース溶液をその後添加する。

【0786】

【表 4】

表 2 a : 混合パラメータ

	ミキサー		
流れ	1	2	3
1 mL/分	21	75	281
2 mL/分	49	175	844
3 mL/分	98	350	1575
ナノ沈殿 (1+2)	30%	30%	25%
混合された生成物 (1+2+3)	12.5%	12.5%	10.4%

【表 5】

表 2 b : T F F パラメータ

TFF パラメータ	ミキサー値
フィードフラックス	240 L/m ² /時
搭載	100-300 g/m ³
初期濃度: 倍数	10x
ダイア容量 (DV)	8 DV
最終濃度: 倍数	4x
TMP	4-6 psi

10

5 mMのアセテート (pH 5) 中の 7.33 mg/mL の脂質濃度及び 75 g/L のスクロースの得られたナノ粒子を、mRNA (ルシフェラーゼまたは C F T R) と 42.5 mM の酢酸ナトリウム (pH 5.0) 中の 0.625 mg/mL の濃度で 4.93 の N : P で混合する。ナノ粒子溶液及びナノ粒子を、3 : 2 のナノ粒子 : mRNA の体積比で複数口ボルテックスミキサーを使用して混合する。mRNA が搭載されたら、これらの中間体ナノ粒子は、5 : 1 のナノ粒子 : 緩衝液の体積比での 120 mM トリスを含有する中和緩衝液 (pH 8.12) の添加前に 300 秒の滞留時間を経験する。

20

【0787】

ルシフェラーゼタンパク質発現を評価する HeLa 研究のため、20 mM トリス緩衝液 (pH 7.5) に溶解した PEG-DMG-2K を、1 : 6 の比で中和された中間体ナノ粒子溶液に添加し、溶液を 48.5 : 11.1 : 38.9 : 1.5 % の IL1 : DSPC : コレステロール : PEG-DMG-2K の最終モル比とする。次いでこのナノ粒子製剤を脂質アミンで修飾する。典型的な例では、0.18 mg/mL の mRNA の濃度及び 0.56 mL の体積のナノ粒子製剤を、20 mM のトリス、14.3 mM の酢酸ナトリウム、32 g/L のスクロース及び 140 mM の NaCl を含有する緩衝液 (pH 7.5) 中

30

【0788】

C F T R タンパク質発現を評価する HeLa 研究のため、中間体ナノ粒子製剤 (1 mL、0.415 mg の mRNA) を、20 mM トリス (pH 7.5)、0.9 mg/mL の PEG-DMG-2K 及び脂質アミン SA50 (647.1 nmol) を含有する緩衝液と 6 : 1 のナノ粒子 : 緩衝液の体積比で混合する。得られたナノ粒子懸濁液は、遠沈濾過デバイス (100 kDa の分子量のカットオフ) を使用して濃縮を受け、300 mM の NaCl 溶液を有する実行緩衝液 (20 mM のトリス、14.3 mM の酢酸ナトリウム、及び 32 g/L のスクロース、pH 7.5) で希釈して 70 mM の NaCl を含有する最終緩衝液マトリックスとする。

40

【0789】

得られたナノ粒子懸濁液の両方を 0.8 / 0.2 µm カプセルフィルターを介して濾過し、約 0.1 ~ 1 mg/mL の mRNA 濃度でガラスバイアルに充填する。脂質アミンを有するルシフェラーゼ及び C F T R mRNA ナノ粒子の両方についての生物物理学的データ (DLS 測定からの直径及び PDI ならびに Ribogreen アッセイを使用した % 封入) が表 2 c 及び d にそれぞれ示されている。

【0790】

50

【表 6 - 1】

表 2 c : ルシフェラーゼ mRNA ナノ粒子生物物理学的数据

SA #	直径 (nm)	PDI	%封入 (Ribogreen)
SA59	74	0.15	99.7
SA60	74	0.13	98.8
SA61	77	0.16	99.1
SA62	78	0.20	99.0
SA66	72	0.18	88.2
SA69	71	0.16	98.9
SA70	76	0.21	97.9
SA71	73	0.15	99.1
SA72	72	0.11	99.1
SA74	75	0.19	99.1
SA75	74	0.16	98.8
SA76	75	0.20	98.1
SA77	74	0.20	98.2
SA78	76	0.20	99.8
SA79	74	0.18	97.0
SA81	72	0.12	99.8
SA82	73	0.11	99.1
SA83	75	0.14	99.3
SA84	74	0.16	99.9
SA87	75	0.18	98.2
SA88	75	0.13	99.8
SA89	77	0.16	99.7
SA90	76	0.19	99.6
SA95	75	0.20	99.7
SA96	71	0.15	99.6
SA97	72	0.16	98.8
SA98	70	0.15	97.0
SA110	70	0.14	98.8
SA111	76	0.18	99.6
SA113	77	0.23	99.7
SA114	75	0.18	99.7
SA116	73	0.20	97.6
SA117	77	0.28	99.7
SA118	74	0.19	99.7
SA119	78	0.18	99.4
SA120	76	0.28	99.1
SA122	75	0.15	99.4
SA123	73	0.14	99.5
SA124	74	0.14	99.8

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

SA125	77	0.19	99.7
SA126	75	0.18	99.7
SA127	74	0.17	99.7
SA128	75	0.16	99.4
SA129	70	0.16	99.5
SA131	72	0.12	99.6
SA132	81	0.41	99.3
SA133	73	0.17	99.0
SA134	72	0.13	99.5
SA135	71	0.12	99.3
SA136	75	0.16	99.7
SA137	79	0.20	99.6
SA138	72	0.19	99.2
SA139	72	0.12	99.4
SA141	73	0.15	98.9
SA142	72	0.19	99.5
SA144	71	0.15	99.2
SA145	77	0.17	99.7
SA149	75	0.15	99.5
SA151	72	0.12	95.8
SA152	78	0.15	98.2
SA153	72	0.15	95.8
SA154	73	0.18	99.6
SA155	73	0.11	98.9
SA156	74	0.15	99.5
SA157	75	0.13	99.6
SA158	79	0.28	99.7
SA160	75	0.11	99.7
SA161	77	0.16	99.6
SA162	75	0.15	99.4
SA163	71	0.17	99.1
SA164	73	0.14	98.0
SA165	72	0.13	98.8
SA166	75	0.14	99.2
SA167	75	0.15	98.7
SA168	79	0.16	99.3
SA169	77	0.20	99.4
SA170	75	0.21	99.6
SA171	73	0.23	99.2
SA172	74	0.10	99.4
SA173	73	0.18	99.5

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

SA174	73	0.17	99.5
SA178	75	0.20	98.8
SA179	73	0.17	99.0
SA180	76	0.17	98.7
SA181	74	0.16	99.5
SA182	73	0.14	99.0
SA183	76	0.21	99.6
SA184	74	0.12	98.8
SA185	75	0.16	99.4

10

20

30

40

50

【表 7 - 1】

表 2 d : C F T R m R N A ナノ粒子生物物理学的数据

SA#	直径 (nm)	PDI	%封入 (Ribogreen)
SA50	77.1	0.11	99.3
SA51	74.3	0.15	98.4
SA58	71.6	0.10	99.6
SA59	76.9	0.15	99.6
SA60	70.9	0.08	99.5
SA61	71.3	0.11	99.4
SA62	74.2	0.10	99.6
SA64	67.8	0.09	99.1
SA65	78.0	0.14	99.6
SA66	75.7	0.13	99.5
SA67	72.8	0.10	99.2
SA68	74.6	0.12	99.2
SA69	74.0	0.13	99.9
SA70	76.2	0.16	99.8
SA71	74.3	0.12	99.8
SA72	73.0	0.11	99.8
SA73	92.8	0.16	100
SA75	86.9	0.11	100
SA76	83.9	0.11	100
SA77	83.9	0.13	100
SA78	87.7	0.17	100
SA79	78.4	0.13	97.9
SA81	87.6	0.18	99.4
SA82	80.7	0.13	99.4
SA83	82.3	0.15	99.8
SA84	82	0.13	99.5
SA87	81.2	0.1	99.5
SA88	89.4	0.19	99.1
SA89	86.5	0.15	98.6
SA90	84.6	0.14	98.1
SA95	83.6	0.14	99.3
SA96	82.3	0.12	98.9
SA97	83.2	0.12	98.4
SA98	82.8	0.14	93
SA110	84.2	0.15	98.8
SA111	86.4	0.14	98.6
SA114	85.9	0.13	98.5
SA117	94.7	0.17	98.6
SA118	89.9	0.16	97.9
SA119	88.3	0.15	98.9
SA120	83.6	0.14	97.5
SA121	79.2	0.14	97.4

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

SA122	83.5	0.13	98.6
SA123	83.2	0.12	99.0
SA124	72.0	0.10	98.3
SA125	75.0	0.15	99.0
SA126	79.3	0.15	99.4
SA127	74.1	0.12	99.5
SA128	74.5	0.13	99.4
SA129	81.6	0.12	96.2
SA130	85.7	0.18	95.7
SA131	83.8	0.14	98.6
SA132	84.2	0.15	96.8
SA133	73.5	0.11	99.4
SA134	74.1	0.10	98.7
SA135	73.5	0.11	98.0
SA136	76.9	0.13	97.7
SA137	76.3	0.13	98.3
SA138	89.6	0.12	96.4
SA139	68.9	0.12	99.4
SA141	70.8	0.12	98.9
SA142	69.5	0.14	99.0
SA144	69.3	0.12	98.8
SA145	71.8	0.14	99.8
SA149	72.3	0.14	99.9
SA151	72.0	0.14	98.2
SA152	71.6	0.14	98.4
SA153	69.3	0.12	98.5
SA154	72.8	0.13	99.1
SA155	71.1	0.13	99.4
SA156	76.5	0.18	99.6
SA157	73.9	0.16	99.8
SA158	72.4	0.15	98.3
SA160	77.4	0.15	98.1
SA161	74.2	0.15	99.6
SA162	75.4	0.16	98.6
SA163	70.6	0.09	100
SA164	72.5	0.14	99.2
SA165	69.8	0.12	98.8
SA166	76.1	0.16	99.5
SA167	75.1	0.16	100
SA168	76.1	0.15	99.3
SA169	73.0	0.14	99.2

10

20

30

40

50

【表 7 - 3】

SA170	74.8	0.15	99.2
SA171	71.3	0.11	99.4
SA172	70.3	0.13	98.3
SA173	71.8	0.16	100
SA174	71.1	0.16	98.1
SA178	83	0.26	100
SA179	73	0.15	99.8
SA181	69	0.13	98.7
SA182	72	0.13	98.0
SA183	71	0.14	99.0
SA184	71	0.13	99.0
SA185	73	0.16	98.6

10

【0791】

実施例 3

20

ヒト子宮頸癌上皮細胞（HeLa）におけるタンパク質発現

脂質ナノ粒子組成物を実施例 2 に記載のものと類似する手法で調製した。in vitroでのLNP細胞取り込み及びタンパク質発現を評価するために、ATCC.orgからのHeLa細胞（ATCC CCL-2）を使用する。細胞を完全最小必須培地（MEM）において培養し、PDLコーティング表面を有する96ウェルCell Carrier Ultraプレート（PerkinElmer）に播種してから実験を実行する。

【0792】

HeLa細胞におけるルシフェラーゼタンパク質発現アッセイ

細胞を無血清MEM培地中で緩衝液対照（PBS）またはルシフェラーゼmRNAを封入するLNP（1ウェル当たり25ng；N=4の複製ウェル）でトランスフェクションした。LNPがトランスフェクションされた細胞を5時間インキュベートし、続いて培地を除去し、完全MEM培地を補充した。細胞を完全MEM培地中で一晩（24時間）さらにインキュベートした。24時間のインキュベート後、ルシフェラーゼタンパク質発現をONE-Glo（商標）ルシフェラーゼアッセイ（Promega）を使用して測定した。細胞を10分間マイクロプレートミキサー中で室温で1xPassive Lysis Buffer（Cat.#E194A）を使用して溶解した。上清中のルシフェラーゼを、ルシフェリンを含有するルシフェラーゼアッセイ試薬（Cat.#E151A）を添加することによって測定した。次いで生物発光をSynergy H1プレートリーダー（BioTek）で直ちに測定した。表3aに示される結果は、試験された各サンプルの平均相対光単位（RLU）を示している。

30

40

【0793】

50

【表 8 - 1】

表 3 a : ルシフェラーゼ発現結果

SA #	平均相対光単位±標準偏差
SA59	17590.1 ± 6267.4
SA60	30508.5 ± 6869.7
SA61	14343.1 ± 5298.1
SA62	18807.1 ± 6618.4
SA66	13951.3 ± 6740.3
SA69	35256.9 ± 8309.9
SA70	11822.1 ± 4128.6
SA71	32758.9 ± 5897.1
SA72	30826.5 ± 5913.2
SA74	23899.2 ± 6943.7
SA75	37732.4 ± 6382.7
SA76	38232.8 ± 4603.5
SA77	39191.9 ± 4319
SA78	14341.8 ± 3497.6
SA79	105.1 ± 20
SA81	19619.8 ± 4362.6
SA82	33396.2 ± 4902.7
SA83	35394.8 ± 5033.2
SA84	29639.9 ± 7554
SA87	13346.1 ± 2590.8
SA88	17105.3 ± 7097.3
SA89	8209.2 ± 4138.5
SA90	9337.4 ± 3055.2
SA95	22952.2 ± 5937.7
SA96	17172.8 ± 2176
SA97	13144.4 ± 4350.5
SA98	80.7 ± 36.7
SA110	14227 ± 2513.9
SA111	26647.6 ± 9522.1
SA113	20665.4 ± 7510.5
SA114	22594.3 ± 9128.4
SA116	110.9 ± 26.9
SA117	10134.1 ± 3860.2
SA118	12261.7 ± 4328.5
SA119	18979.6 ± 7864.8
SA120	34695.5 ± 9492.2
SA122	29605.6 ± 6326.9
SA123	28520.5 ± 6429.4
SA124	45805.9 ± 5630.6

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

SA125	15625.8 ± 3399.4
SA126	31706.7 ± 7386.3
SA127	41246.9 ± 5672.4
SA128	39386.4 ± 5261.4
SA129	144.8 ± 21.6
SA131	40915.5 ± 4983.3
SA132	131.6 ± 15.5
SA133	26696.2 ± 5831.4
SA134	29194.3 ± 6336.9
SA135	27499.8 ± 7269.5
SA136	16245.8 ± 6554.6
SA137	15239.8 ± 6248.1
SA138	22039.8 ± 8550.1
SA139	24497.9 ± 3998.9
SA141	35801.9 ± 8884.3
SA142	44925.4 ± 6006.5
SA144	33357.5 ± 5288.8
SA145	36033.7 ± 4254.5
SA149	31035.2 ± 6333.7
SA151	36345.5 ± 6730.7
SA152	41692.8 ± 9336.8
SA153	35859.3 ± 5894.9
SA154	28128.6 ± 4655.3
SA155	31922.9 ± 8053.8
SA156	37662.9 ± 8258.6
SA157	24130.4 ± 4741.7
SA158	33097.8 ± 7405.1
SA160	19694.4 ± 6954.5
SA161	17839.3 ± 7760
SA162	34454.6 ± 3101.8
SA163	30168 ± 7878.9
SA164	17129.2 ± 2374.1
SA165	33585.6 ± 7766.5
SA166	33377.3 ± 8879.8
SA167	38742.4 ± 6037.5
SA168	35639.5 ± 6688.9
SA169	28034.9 ± 4050.3
SA170	23687.3 ± 3865
SA171	22232.4 ± 9084.1
SA172	27528.4 ± 6654.4
SA173	33596.1 ± 6033

10

20

30

40

50

【表 8 - 3】

SA174	31280.7 ± 5830.7
SA178	10196.5 ± 602.4
SA179	12298.9 ± 928.6
SA180	35476 ± 6770.8
SA181	12107.3 ± 1481.4
SA182	38564.9 ± 12453
SA183	33915.2 ± 6639.9
SA184	26222.4 ± 4612.1
SA185	36168.3 ± 7638.9

10

【0794】

H e L a細胞におけるC F T Rタンパク質発現アッセイ

緩衝液対照（P B S）及び囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（C F T R）m R N Aを封入するL N Pを血清の非存在下でM E M培地に投薬した（N = 4の複製ウェル）。L N Pがトランスフェクションされた細胞を5時間インキュベートし、続いて培地を除去し、完全M E M培地を補充した。細胞を完全M E M培地中で一晚（24時間）さらにインキュベートした。

20

【0795】

24時間のインキュベート後、細胞をP F Aで固定し、抗C F T Rウサギモノクローナル抗体を使用して免疫蛍光（I F）のために処理した。簡潔には、細胞を0.5% T X - 100で10分間透過処理し、3%ウシ血清アルブミン（B S A）+ P B S Tで1時間室温でブロッキングし、一次抗C F T Rモノクローナル抗体と一晚4℃でインキュベートした。一次抗体インキュベート後、細胞をA l e x a 488コンジュゲート二次抗体と30分間インキュベートし、D A P I及びH C S C e l l M a s k B l u e染色で染色した。異なるインキュベート工程間で、細胞をP B SまたはP B S Tのいずれかで洗浄した。細胞をO p e r a P h o e n i x回転ディスク共焦点顕微鏡（P e r k i n E l m e r）を使用して画像化し、C F T Rタンパク質発現を488nmチャンネルを使用して検出した。画像分析をH a r m o n y 4.9で実施し、主要な分析アウトプットは、細胞当たりのC F T R強度であった。表3bに示される結果は、緩衝液（P B S）対照と比較した細胞当たりのC F T Rシグナル強度の倍率変化を示している（N A = 非適用）。

30

【0796】

40

50

【表 9 - 1】

表 3 b : C F T R タンパク質発現結果

脂質アミン	緩衝液対照と比較した細胞当たりの CFTR シグナル強度の平均倍率変化 $\pm$ 標準偏差
SA50	7.1 $\pm$ 0.4
SA51	6.5 $\pm$ 0.4
SA58	4.5 $\pm$ 0.3
SA59	5.6 $\pm$ 0.5
SA60	10.7 $\pm$ 0.1
SA61	7.2 $\pm$ 0.4
SA62	5.5 $\pm$ 1.3
SA64	9.1 $\pm$ 0.6
SA65	5.9 $\pm$ 0.5
SA66	2.4 $\pm$ 0.1
SA67	7.7 $\pm$ 0.7
SA68	8.9 $\pm$ 0.4
SA69	5.3 $\pm$ 0.5
SA70	4.5 $\pm$ 0.8
SA71	6.0 $\pm$ 0.4
SA72	6.6 $\pm$ 0.6
SA73	9.4 $\pm$ 0.6
SA75	11.9 $\pm$ 0.6
SA76	12.0 $\pm$ 1.1
SA77	12.2 $\pm$ 1.3
SA78	11.3 $\pm$ 0.7
SA79	0.8 $\pm$ 0
SA81	4.4 $\pm$ 0.3
SA82	4.6 $\pm$ 0.2
SA83	4.8 $\pm$ 0.3
SA84	5.0 $\pm$ 0.2
SA87	3.2 $\pm$ 0.1
SA88	4.5 $\pm$ 0.2
SA89	3.7 $\pm$ 0.4
SA90	4.2 $\pm$ 0.4
SA95	4.2 $\pm$ 0.8
SA96	5.2 $\pm$ 0.7
SA97	5.3 $\pm$ 1.0
SA98	1.0 $\pm$ 0
SA110	4.0 $\pm$ 0.2
SA111	4.8 $\pm$ 0.2
SA114	6.3 $\pm$ 1.3
SA117	4.9 $\pm$ 1.2
SA118	9.7 $\pm$ 1.2

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

SA119	5.7 ± 1.0
SA120	16.8 ± 1.1
SA121	16.2 ± 1.8
SA122	14.8 ± 1.1
SA123	14.7 ± 1.0
SA124	15.0 ± 1.2
SA125	14.2 ± 0.9
SA126	18.2 ± 2.0
SA127	20.1 ± 1.9
SA128	19.9 ± 0.4
SA129	1.0 ± 0
SA130	1.0 ± 0
SA131	10.8 ± 0.5
SA132	1.6 ± 0.1
SA133	18.5 ± 0.8
SA134	17.7 ± 0.9
SA135	16.6 ± 1.5
SA136	15.8 ± 1.4
SA137	14.0 ± 0.8
SA138	12.1 ± 1.1
SA139	13.3 ± 1.2
SA141	14.9 ± 0.6
SA142	20.0 ± 1.0
SA144	17.9 ± 2.1
SA145	14.4 ± 0.6
SA149	15.8 ± 1.4
SA151	20.2 ± 1.3
SA152	20.6 ± 1.6
SA153	17.5 ± 1.4
SA154	16.7 ± 0.8
SA155	12.2 ± 1.0
SA156	14.6 ± 0.8
SA157	15.9 ± 1.4
SA158	20.4 ± 1.3
SA160	18.2 ± 1.4
SA161	14.1 ± 1.5
SA162	21.3 ± 0.6
SA163	11.3 ± 0.5
SA164	16.2 ± 0.7
SA165	14.0 ± 0.5
SA166	15.6 ± 1.3

10

20

30

40

50

【表 9 - 3】

SA167	14.9 ± 1.4
SA168	14.8 ± 0.7
SA169	19.7 ± 1.6
SA170	19.0 ± 1.7
SA171	18.9 ± 1.9
SA172	17.8 ± 1.1
SA173	13.5 ± 0.8
SA174	14.8 ± 1.4
SA178	9.8 ± 0.3
SA179	7.0 ± 0.6
SA181	6.3 ± 0.4
SA182	13.2 ± 0.9
SA183	13.6 ± 0.7
SA184	11.3 ± 0.7
SA185	14.2 ± 1.0

10

20

【0797】

多数の実施形態が記載されている。それにもかかわらず、記載されているものの趣旨及び範囲から逸脱することなく様々な修飾がなされ得ることが理解される。したがって、他の実施形態は、以下の特許請求の範囲の範囲である。本出願で引用されるすべての特許、特許出願、及び刊行物を含む各参照は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/048223

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07J41/00 C07J43/00 A61K48/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07J A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/50417 A1 (GENZYME CORP [US]) 12 November 1998 (1998-11-12) page 6, paragraph 1 page 8, paragraph 3 examples 1, 2 figure 3 -----	1-102
X	US 2002/007073 A1 (SCHNEIDER MANFRED [DE] ET AL) 17 January 2002 (2002-01-17) page 2, paragraph 19 page 9; compound V -----	1-102
X	WO 96/18372 A2 (GENZYME CORP [US]) 20 June 1996 (1996-06-20) figures 1, 2; compounds 53, 61, 67, 69, 70, 75, 82, 83, 88 examples 1-3 figure 13 ----- -/--	1-102
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 February 2023		Date of mailing of the international search report 27/02/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Watchorn, Peter

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/048223

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/11068 A2 (UNIV PARIS NORD [FR]; TAILLANDIER ELIANE [FR] ET AL.) 15 February 2001 (2001-02-15) page 3, lines 16-17 figure 2; example 5; compound 2 figure 3; example 6; compound 3 figure 11 -----	1-102
X	WO 00/30444 A1 (UNIV VANDERBILT [US]) 2 June 2000 (2000-06-02) page 7, paragraph 2 page 59, paragraph 4 claim 23 -----	1-102
X	WO 2015/198326 A1 (UNIV RAMOT [IL]) 30 December 2015 (2015-12-30) page 14, paragraph 3 claims 1, 11 claim 2; compound CHDTAEA -----	1-102
X	WO 99/58152 A1 (UNIV FLORIDA [US]) 18 November 1999 (1999-11-18) figures 2, 5A, 5B, 7 page 8, paragraph 4 -----	1-102
X	WO 2017/040335 A2 (MOLECULAR TRANSFER INC [US]) 9 March 2017 (2017-03-09) page 33, last paragraph page 31, paragraph 97 claim 23 -----	1-102
X,P	WO 2022/032154 A2 (MODERNATX INC [US]) 10 February 2022 (2022-02-10) examples 10, 11, 13 Compounds SA3, SA24, SA28, SA29, SA31-SA33, SA36-SA39; claim 58 -----	1-102
X,P	WO 2022/104131 A1 (MODERNATX INC [US]) 19 May 2022 (2022-05-19) claim 20; compounds GL-67 pages 158-163; compounds SA3, SA24, SA28, SA29, SA31-SA33, SA36-SA39 examples 16-22 -----	1-102

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/048223

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9850417	A1	12-11-1998	AU 7293998 A US 5942634 A WO 9850417 A1	27-11-1998 24-08-1999 12-11-1998
US 2002007073	A1	17-01-2002	AT 330964 T DE 19631189 A1 EP 0923600 A2 JP 2000515861 A US 6268516 B1 US 2002007073 A1 WO 9805678 A2	15-07-2006 05-02-1998 23-06-1999 28-11-2000 31-07-2001 17-01-2002 12-02-1998
WO 9618372	A2	20-06-1996	AT 221390 T AU 716706 B2 DE 69527650 T2 DK 0799059 T3 EP 0799059 A1 JP H10510813 A PT 799059 E US 6071890 A WO 9618372 A2	15-08-2002 02-03-2000 27-02-2003 25-11-2002 08-10-1997 20-10-1998 29-11-2002 06-06-2000 20-06-1996
WO 0111068	A2	15-02-2001	AU 6849500 A CA 2381224 A1 EP 1218033 A2 FR 2797188 A1 WO 0111068 A2	05-03-2001 15-02-2001 03-07-2002 09-02-2001 15-02-2001
WO 0030444	A1	02-06-2000	AU 1830200 A US 6656498 B1 US 2003049310 A1 US 2006057194 A1 WO 0030444 A1	13-06-2000 02-12-2003 13-03-2003 16-03-2006 02-06-2000
WO 2015198326	A1	30-12-2015	EP 3160448 A1 JP 6902235 B2 JP 2017520549 A JP 2020079287 A US 2017128367 A1 WO 2015198326 A1	03-05-2017 14-07-2021 27-07-2017 28-05-2020 11-05-2017 30-12-2015
WO 9958152	A1	18-11-1999	AU 3900299 A US 6153434 A US 6169078 B1 WO 9958152 A1	29-11-1999 28-11-2000 02-01-2001 18-11-1999
WO 2017040335	A2	09-03-2017	CN 108136050 A EP 3341027 A2 US 2018340188 A1 US 2022090141 A1 WO 2017040335 A2	08-06-2018 04-07-2018 29-11-2018 24-03-2022 09-03-2017
WO 2022032154	A2	10-02-2022	TW 202214215 A WO 2022032154 A2	16-04-2022 10-02-2022
WO 2022104131	A1	19-05-2022	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/28 (2006.01)	A 6 1 K 47/28	
A 6 1 K 47/44 (2017.01)	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 31/7088(2006.01)	A 6 1 K 31/7088	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 47/18 (2017.01)	A 6 1 K 47/18	

(32)優先日 令和4年8月4日(2022.8.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T R I T O N

2. トライトン

ッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリート 3 2 5

(72)発明者 クロフォード、マシュー

アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリート 3 2 5

(72)発明者 テイト、ダニエル

アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリート 3 2 5

(72)発明者 コーネビス、マーク

アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリート 3 2 5

F ターム (参考) 4C076 AA24 AA31 AA65 AA93 BB21 BB25 CC29 CC31 DD15 DD49
DD50 DD63 DD70 EE23 EE524C086 AA01 AA02 EA16 MA03 MA05 MA13 MA41 MA56 MA59 NA10
ZB31 ZC024C091 AA01 BB06 CC01 DD01 EE02 EE05 FF01 GG01 HH01 JJ03
KK01 LL01 MM03 NN01 PA05 PB05 QQ01 RR08 SS06

4H006 AA03 AB20 BJ20 BN10 BR70 BT12 BU32

4H050 AA03 AB20