

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7627009号

(P7627009)

(45)発行日 令和7年2月5日(2025.2.5)

(24)登録日 令和7年1月28日(2025.1.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 498/14 (2006.01)

C 0 7 D 498/14

C S P

A 6 1 K 31/4353(2006.01)

A 6 1 K 31/4353

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

請求項の数 11 (全297頁)

(21)出願番号 特願2022-520335(P2022-520335)

(86)(22)出願日 令和2年9月30日(2020.9.30)

(65)公表番号 特表2022-551263(P2022-551263
A)

(43)公表日 令和4年12月8日(2022.12.8)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/053549

(87)国際公開番号 WO2021/067439

(87)国際公開日 令和3年4月8日(2021.4.8)

審査請求日 令和5年9月8日(2023.9.8)

(31)優先権主張番号 62/909,008

(32)優先日 令和1年10月1日(2019.10.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 501335771

ザ・ジョンズ・ホプキンス・ユニバーシ
ティアメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2
1 8 バルティモア・ノース・チャール
ズ・ストリート 3 4 0 0

(73)特許権者 522128594

ラパフシン リサーチ アンド デヴェロ
ップメント インコーポレイテッド
RAPAFUSYN RESEARCH
AND DEVELOPMENT, IN
C.アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2
0 5 ボルチモア ノース ウルフ ストリ
ート 8 5 5

最終頁に続く

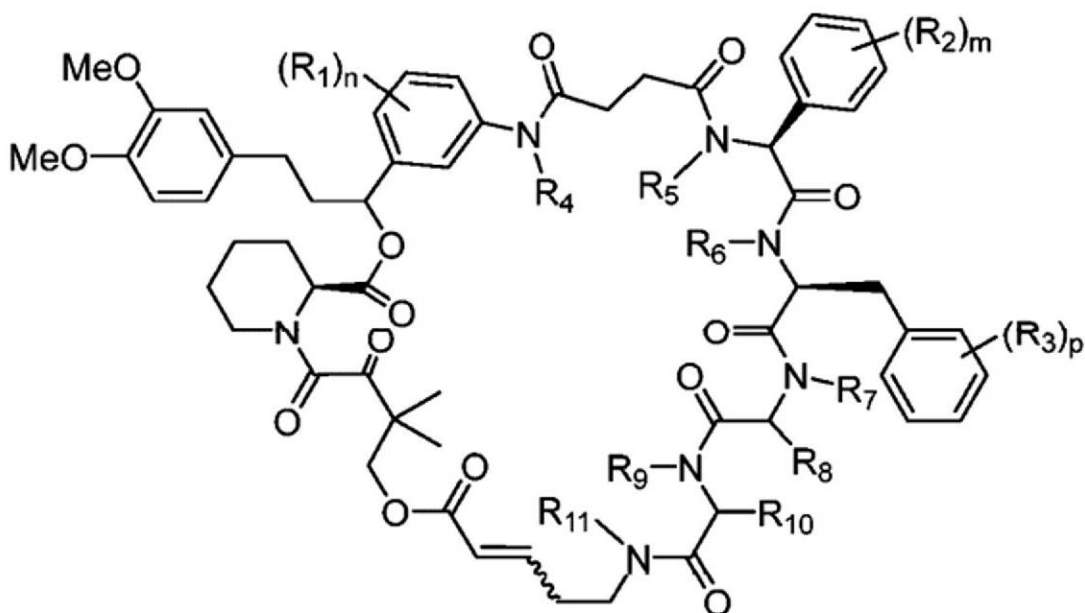
(54)【発明の名称】 ラパフシン誘導体化合物およびその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(XIV)の大環状化合物：

【化1】



式 (XIV)

またはその立体異性体、溶媒和物もしくは薬学的に許容可能な塩

〔式中〕

各 n 、 m 、および p は0より5までから無関係に選ばれる整数であり；

各 R_1 、 R_2 、および R_3 はH、F、Cl、Br、 CF_3 、CN、 N_3 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-N(R_{12})_3$ 、 $-CON(R_{12})_2$ 、 NO_2 、OH、 OCH_3 、メチル、エチル、プロピル、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO(OR_{12})_2$ 、 $-OPO(OR_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-O-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-S-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-CO-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-O-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-S-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-CO-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、および $-NR_{12}-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ からなる群より無関係に選ばれ；

q は0より5までから選ばれる整数であり；

各 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、および R_{11} はH、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群より無関係に選ばれ；

各 R_8 および R_{10} はH、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-20} アルキル、 N_3 、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 COC_{1-20} アルキル、 CO_2C_{1-20} アルキル、 R_7 または R_9 と共に形成される5員または6員の環状構造モイエティ、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-N(R_{12})_3$ 、 $-CON(R_{12})_2$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO(OR_{12})_2$ 、 $-OPO(OR_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-O-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-S-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-CO-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-O-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-S-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-CO-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、および $-NR_{12}-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ からなる群より無関係に選ばれ；

$qPO(OR_{12})_2$ 、 $-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、および $-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ からなる群より無関係に選ばれ、

各 R_{12} はH、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群より無関係に選ばれ；

ただし、 R_2 、 R_3 、 R_8 および R_{10} の少なくとも一つは $-N(R_{12})_2$ 、 $-N(R_{12})_3$ 、 $-CON(R_{12})_2$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO(OR_{12})_2$ 、 $-OPO(OR_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-O-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-S-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-CO-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-O-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-S-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-CO-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、および $-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ から選ばれる}。

【請求項 2】

R_1 はHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

R_2 はHである、請求項2に記載の化合物。

【請求項 4】

R_3 は $-O-CH_2COOH$ である、請求項3に記載の化合物。

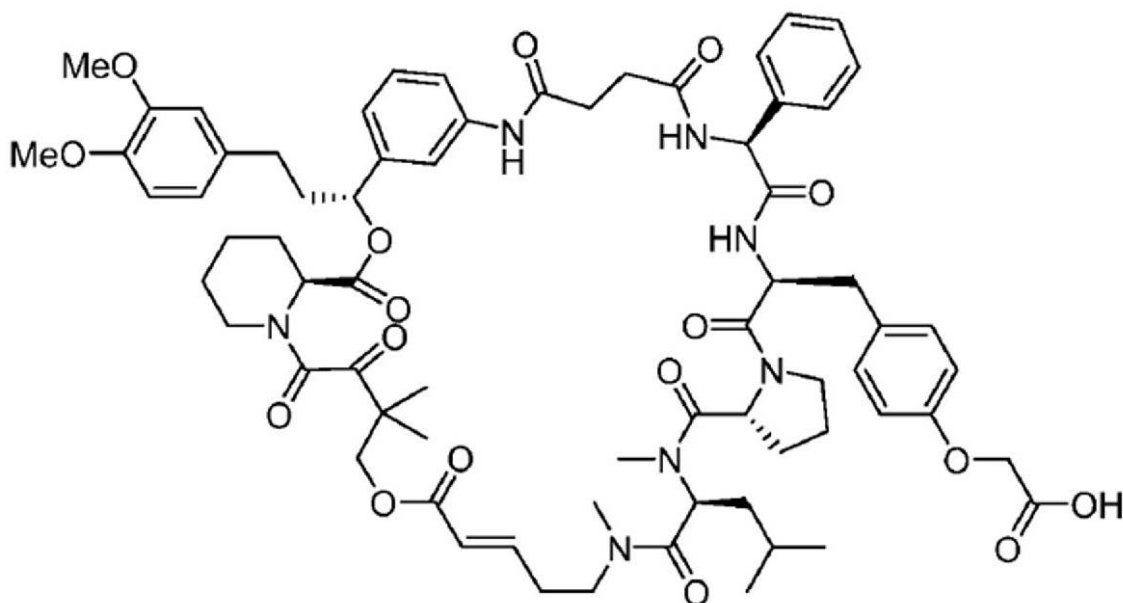
【請求項 5】

p は1である、請求項4に記載の化合物。

【請求項 6】

下記構造：

【化 2】



を有する化合物1593である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 7】

有効量の請求項1に記載の化合物および薬学的に許容可能な担体を含む、薬学組成物。

【請求項 8】

対象における疾患の処置のための薬学組成物であって、有効量の請求項1に記載の化合

物を前記対象に施すことを含む、処置のための薬学組成物。

【請求項 9】

前記疾患は急性腎傷害、脳虚血、肝臓虚血再灌流傷害、および器官移植輸送ソリューション (organ transplant transport solution) から選ばれる、請求項8に記載の薬学組成物。

【請求項 10】

前記疾患は急性腎傷害である、請求項9に記載の薬学組成物。

【請求項 11】

前記化合物は静脈内投与される、請求項8に記載の薬学組成物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願への相互参照】

【0001】

本出願は2019年10月1日に出願された米国シリアル番号62/909,008号の35 U.S.C. § 119(e)に基づく優先権の利益を主張し、その内容全体を参照によって組み込む。

政府支援の表明

【0002】

本発明は、米国国立衛生研究所によって授与されたCA174428の下で政府の支援を受けて行われた。政府はこの発明において一定の権利を有する。

背景情報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

大環状天然物のFK506およびラパマイシン (rapamycin) は、重要な生物学的活性を有する承認済みの免疫抑制性薬物である。両方ともに、別個のメカニズムではあるが、T細胞活性化を抑制することが示されている。さらに、ラパマイシンは強力な抗増殖活性を有することが示された。FK506およびラパマイシンは格別な作用様式を共有し；それらは豊富な、およびユビキタスに発現する細胞内タンパク質、プロリルシストランスイソメラーゼFKBPを動員することによって作用し、およびその二成分複合体 (binary complexes) は後にそれらの標的タンパク質のカルシニューリンおよびmTORにそれぞれ結合し、およびアロステリックに抑制する。構造的に、FK506およびラパマイシンは類似のFKBP結合ドメインを共有するが、それらのエフェクタードメインにおいて異なる。FK506およびラパマイシンでは、性質は、FK506のエフェクタードメインをラパマイシンにおけるそれと入れ替えることで、標的をカルシニューリンからmTORに変化させることが可能であることを我々に教えている。FK506およびラパマイシン結合ドメインを含むマクロサイル (macrocytes) のラパフシン (Rapafucin) ライブラリの生成は、疾患を処置するために用いる薬物を開発するための新しいリードとして大きな可能性をもつはずである。

【0004】

ヒトゲノムの配列決定およびアノテーションが完了したことにより、ゲノムにおけるコードされたすべてのヒトタンパク質の完全なカタログが目下入手可能である。しかしながら、これらのタンパク質の大半の機能は未知のままである。これらのタンパク質の機能を解明する一つの方法は、興味があるタンパク質に特異的に結合し、およびそれらの生化学的および細胞学的機能を混乱させる小分子リガンドを見つけることである。このように、現今の化学生物学者にとって大きな課題は、新しいタンパク質について新しい小分子プローブを発見してそれらの機能の解明を促進することである。プロテインチップの開発における近年の進展は、ヒトのほぼ全プロテオームに対して化学物質ライブラリを同時にスクリーニングするための刺激的な新しい機会を提供した。単一のチップはスライドガラスの形態において、プロテオーム全体を2重のアレイに表示するのに十分である。近年、単一のスライド上に表示された17,000のヒトタンパク質を有するプロテインチップが生産された。スクリーニングのためにヒトプロテインチップを用いる主な利益は、表示されたプロテオーム全体を少量のアッセイ緩衝剤 (<3mL) において一度に問い合わせることがで

10

20

30

40

50

きる点である。しかしながら、ヒトプロテインチップのスクリーニングは、これらのチップ上でのタンパク質へのリガンドの結合を検出するためのユニバーサルリードアウトがないため、ほとんどの、全部ではないが、既存の化学物質ライブラリをもってしてもまだ実行可能ではない。合成ライブラリでの個々の化合物に人工タグを付加することは可能である一方、付加されたタグそれら自体がリガンドの活性を干渉することが多い。このように、ヒトプロテオームに対する化学物質ライブラリのスクリーニングには、新しい化合物および方法についての必要性が残存する。

【課題を解決するための手段】

【0005】

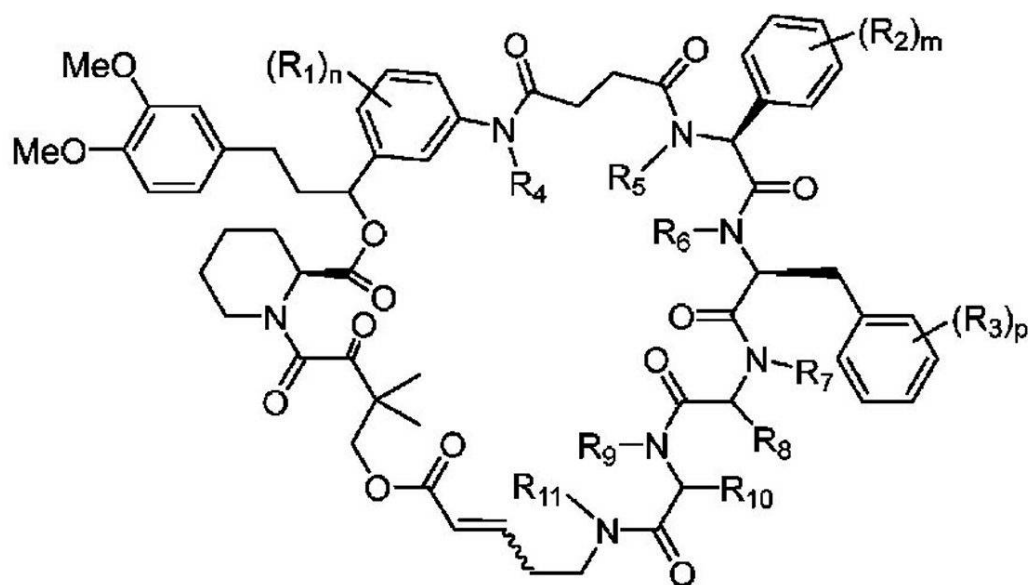
概略

本開示はラパフシン化合物のライブラリ、これらの化合物の製造方法、およびこれらを使用する方法に向けられる。本開示はハイブリッド環状分子のDNAコード化ライブラリ、およびより一層具体的には、天然物FK506およびrapamycin（ラパミシン）のイムノフィリンリガンドファミリーに基づくハイブリッド環状化合物のDNAコード化ライブラリにさらに向けられる。

【0006】

また、ここでは、式（XIV）の大環状化合物（macroyclic compound）またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体が提供される：

【化1】



式 (XIV)

【0007】

各n、m、およびpは無関係に0より5までから選ばれる整数であることができる。

【0008】

各R₁、R₂、およびR₃はH、F、Cl、Br、CF₃、CN、N₃、-N(R₁₂)₂、-N(R₁₂)₃、-CON(R₁₂)₂、NO₂、OH、OCH₃、メチル、エチル、プロピル、-COOH、-SO₃H、-PO(OR₁₂)₂、-OPO(OR₁₂)₂、-(CH₂)_qCOOH、-O-(CH₂)_qCOOH、-S-(CH₂)_qCOOH、-CO-(CH₂)_qCOOH、-NR₁₂-(CH₂)_qCOOH、-(CH₂)_qSO₃H、-O-(CH₂)_qSO₃H、-S-(CH₂)_qSO₃H、-CO-(CH₂)_qSO₃H、-NR₁₂-(CH₂)_qSO₃H、-(CH₂)_qN(R₁₂)₂、-O-(CH₂)_qN(R₁₂)₂、-S-(C

$H_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、および $-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ からなる群より無関係に選ぶことができる。

【0009】

一態様において、 q は0より5までから選ばれる整数であることができる。各 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、および R_{11} はH、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群より無関係に選ぶことができる。

【0010】

別の態様において、各 R_8 および R_{10} はH、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-20} アルキル、 N_3 、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 COC_{1-20} アルキル、 CO_2C_{1-20} アルキル、隣接する窒素と共に形成される5員または6員の環状構造モイエティ、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-N(R_{12})_3$ 、 $-CON(R_{12})_2$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO(OR_{12})_2$ 、 $-OPO(OR_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-O-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-S-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-CO-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-O-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-S-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-CO-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、および $-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ からなる群より無関係に選ぶことができる。

【0011】

各 R_{12} はH、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群より無関係に選ぶことができる。

【0012】

ただし、 R_2 、 R_3 、 R_8 および R_{10} の少なくとも一つは $-N(R_{12})_2$ 、 $-N(R_{12})_3$ 、 $-CON(R_{12})_2$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO(OR_{12})_2$ 、 $-OPO(OR_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-O-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-S-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-CO-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-O-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-S-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-CO-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、および $-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ から選ばれる。

【0013】

いくつかの態様において、 R_1 はHであることができ、 R_2 はHであることができ、 R_3 は $-O-CH_2COOH$ であることができ、および p は1であることができる。いくつかの態様において、ここに開示するのは次の構造を有する化合物1593である：

10

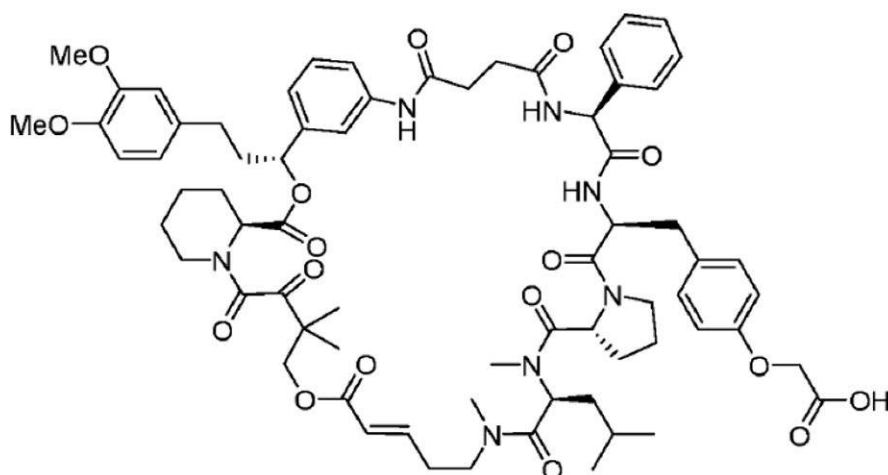
20

30

40

50

【化 2】



【0014】

また、ここで開示するのは、有効量の式 (XIV) による化合物および薬学的に許容可能な担体を含む薬剤組成物である。さらにここに開示するのは、対象における疾患を処置する方法であり、本方法には、式 (XIV) に従う化合物の有効量を施すことを含むことができる。いくつかの態様において、前記疾患は急性腎傷害、脳虚血、肝臓虚血再灌流傷害、および器官移植輸送ソリューション (organ transplant transport solution) から選ぶことができる。いくつかの態様において、前記化合物は静脈内投与することができる。

【0015】

さらにここで開示するのは、大環状化合物を合成する方法であり、方法には、アミン末端構造を有するリンカーを樹脂に付着させること；ポリペプチド修飾樹脂を得るために、前記リンカー修飾樹脂を異なるアミノ酸と順次反応させること；ポリペプチド中間体を得るために前記樹脂を除去すること；前記ポリペプチド中間体の純粋なジエステロマーを得るために、前記ポリペプチド中間体を逆相クロマトグラフィーにかけること；前記ポリペプチド中間体の前記純粋なジエステロマーをFKBP結合ドメイン (FKBD) と反応させること；およびオレフィンメタシスまたはラクタム化を介して大環状化反応を実行することが含まれる。いくつかの態様において、四つのアミノ酸がテトラペプチド中間体を得るために使用される。いくつかの態様において、R立体異性体が得られる。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図 1】24時間投与後のラット腎臓虚血再灌流モデルの尿素レベルを示す。ジピリダモール (DPA) は10mg/kgにて投与し；化合物1593は12mg/kgまたは4mg/kgにて投与し；化合物1594は4mg/kgにて投与した。

【図 2】24時間投与後のラット腎臓虚血再灌流モデルのクレアチニン値を示す。ジピリダモール (DPA) は10mg/kgで投与し；化合物1593は12mg/kgまたは4mg/kgで投与し；化合物1594は4mg/kgで投与した。

【図 3】24時間投与後のラット腎臓虚血再灌流モデルの腎臓傷害分子-1 (KIM-1) レベルを示す。ジピリダモール (DPA) は10mg/kgで投与し；化合物1593は12mg/kgまたは4mg/kgで投与し；化合物1594は4mg/kgで投与した。

【図 4】24時間投与後のラット腎臓虚血再灌流モデルの好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン-1 (NGAL-1) レベルを示す。ジピリダモール (DPA) は10mg/kgで投与し；化合物1593は12mg/kgまたは4mg/kgで投与し；化合物1594は4mg/kgで投与した。

【発明を実施するための形態】

【0017】

自然界は、数十億年の進化過程のおかげで、めまぐるしい数の細胞活性を示す生物活性

小分子の豊富な供給源である。ラパマイシンおよびFK506は、並外れた作用様式を有する大環状天然物のユニークな構造ファミリーを構成している。両化合物は、細胞内に入ると、FKBP12ならびにFKBPファミリーの他のメンバーと二成分複合体を形成する。FKBP12-ラパマイシン複合体は次いで、mTORに結合することができ、および下流基質、例えば、p70S6Kおよび4E-BPなどのようなものに対するそのキナーゼ活性をブロックし、その一方でFKBP12-FK506複合体は、カルシニューリン、タンパク質ホスファターゼに相互作用し、それらの抑制はカルシウム依存性のシグナル伝達およびT細胞活性化を防止する。ラパマイシンおよびFK506がFKBPsに結合する能力は、生物学における小分子プローブとしての、ならびに医薬での薬物としてのそれらの使用について複数の利益をもたらす。第一に、両ラパマイシンおよびFK506のFKBPへの結合は、それらの有効サイズを劇的に増大させ、タンパク質-タンパク質相互作用の間接的な破壊を通してmTORまたはカルシニューリンの活性部位への基質のアロステリック封鎖 (allosteric blockade) が可能になる。第二に、細胞内FKBPsの大量で、および遍在的な発現は、ラパマイシンおよびFK506を細胞内コンパートメントにおいて濃縮し、およびその安定性を維持するのに役立つ。第三に、大環状分子 (macrocycles) として、FK506およびラパマイシンは、FKBPと結合するそれらの結合能力とは無関係に、より一層小さな分子よりもより広範囲なタンパク質との相互作用の能力がある。最後に、しかし特に、FKBPsの血球における高度な発現は、それらをインビボでの効率的なデリバリーのための薬物の貯蔵庫および担体にする。このように、両ラパマイシンおよびFK506が更なる化学的修飾を伴わずにそれらの自然な形態において広く使用される薬物となったことは驚くべきことではない。

【0018】

ラパマイシンおよびFK506は共に、二つの構造および機能ドメイン：FKBP結合ドメイン (FKBD) およびmTORまたはカルシニューリンとの相互作用をそれぞれ媒介するエフェクタードメインに分けることができる。ラパマイシンおよびFK506のFKBDsの構造は非常によく似ているが、それらのエフェクタードメインは異なり、それらの排他的な標的特異性が説明される。FK506およびラパマイシンの分離可能な、およびモジュールによる構造ドメインの存在は、両方のFK506およびラパマイシンの新しい類似体を生成するために広範囲に利用されており、二量体化の化学的誘導物質および多数のラパマイシン類似体が含まれ、mTORの変異したFKBP-ラパマイシン結合ドメインについてのラパマイシンの特異性を変えるために、およびラパマイシンの毒性および溶解性のプロファイルを向上させるために、ラパログとして知られる。別個の標的特異性を有する二つの別個のFKBD含有大環状分子の存在はまた、ラパマイシンまたはFK506のエフェクタードメインの置換が結果として生じる大環状分子の標的レパートリーをさらに拡大できたかどうかの興味をそそる疑問も生じさせた。Chakraborty (チャクラボルティ) および同僚らは、それらの先駆的な仕事において、いくつかのラパマイシン-ペプチドハイブリッド分子を合成し、それらはFKBPに対する高い親和性を保ったが、生物学的活性は示さなかった。さらに最近、我々および他の者はFKBD含有大環状分子のより一層大きなライブラリを作成することによって、この可能性を無関係に探ろうとした。ある研究では、FKBD含有大環状分子の大きいより一層大きなライブラリをFKBDの合成ミミック (合成模造物とも言う) により作成したが、結果として生じる大環状分子はFKBP12についての結合親和性における著しい損失を受け、おそらくそのライブラリからの生物活性化合物の欠損が説明された。ラパマイシンから抽出した自然なFKBDを用いても、我々はまた大環状分子の構成上でFKBP結合親和性における著しい喪失を確認した (下部参照)。

10

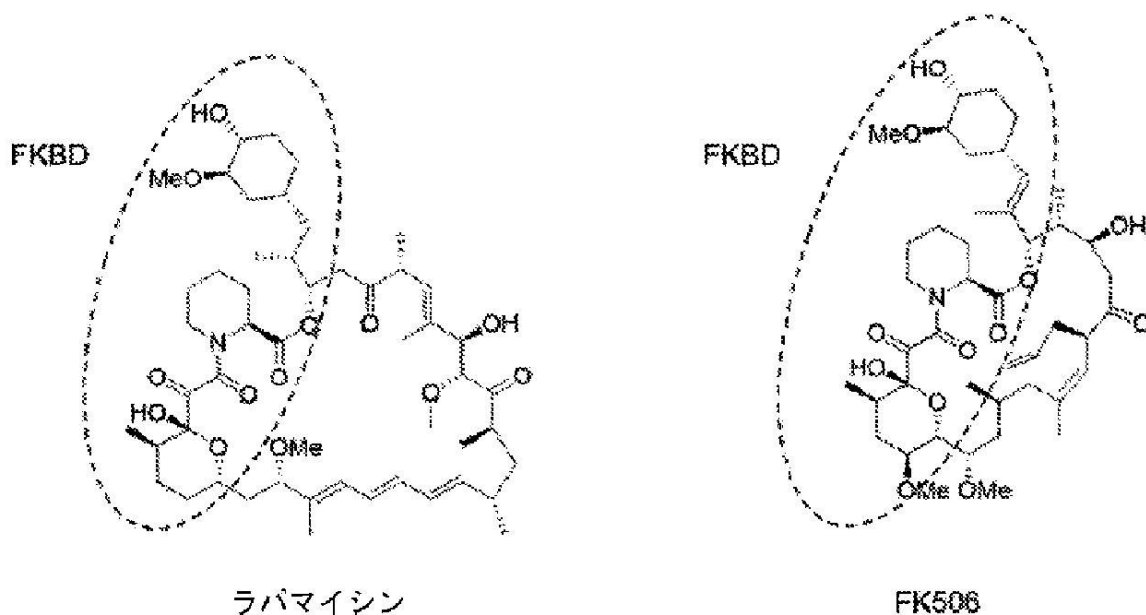
20

30

40

50

【化3】



スキーム1. FKBD部分を強調したラパマイシンおよびFK506の構造

【0019】

ラパフシンライブラリをW02017/136708（国際公開第2017/136708号）に記載されるように合成した。Rapadocin（ラパドシン）化合物およびその類似物はW02017/136717において開示され、それらはヒト受動拡散型ヌクレオシド輸送体（human equilibrative nucleoside transporter）1（ENT1）を抑制するために使用される。Rapaglutins（ラパグルチン）およびその類似物はW02017/136731において開示され、それらは細胞増殖の抑制物質（インヒビターとも言う）として使用され、およびガンの処置のために有用である。およそ45,000の化合物が生成され、およびW02018/045250に記載されるようにライブラリの継続しているスクリーニング（ongoing screening）はいくつかの化合物をMIFヌクレアーゼ活性の抑制物質であると識別した。これらの参考文献のすべては参照によってここに組み込まれる。

【0020】

新しいタンパク質を標的化するためにFKBD含有大環状分子を使用する可能性を探る継続的な努力において、我々は、大環状分子への組み込みの際にFKBP12に対する結合親和性の著しい保持を可能にするFKBDsを識別することにおいて最適化を試み、および成功した。また、我々は多数のFKBD含有大環状分子の平行合成のための簡便な合成経路を確立した。

【0021】

以下のものは本開示において使用されるいくつかの頭字語である。2-MeTHFは2-メチルテトラヒドロフランに言及し；DMFはジメチルホルムアミドに言及し；DMSOはジメチルスルホキシドに言及し；DCMはジクロロメタンに言及し；HATUは1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファートに言及し；DIEAはN,N-ジイソプロピルエチルアミンに言及し；TFAはトリフルオロ酢酸に言及し；Fmocはフルオレニルメチルオキシカルボニルに言及し；MeOHはメタノールに言及し；EtOAcは酢酸エチルに言及し；MgSO₄は硫酸マグネシウムに言及し；COMU-PF6は(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチルイデナミノオキシ)ジメチルアミノ

-モルホリノカルベニウムヘキサフルオロフォスファートに言及し；CANはアセトニトリルに言及し；オキシマ（Oxyrna）はシアノヒドロキシミノ酢酸エチルに言及し；LC-MSは液体クロマトグラフィー-質量分析に言及し；T3Pはn-プロパンホスホン酸無水物に言及し；SPPSは固相ペプチド合成に言及する。

【0022】

用語および方法の以下の説明は、本開示をより一層良好に説明するため、および本開示の実践において当業者を導くために提供される。単数形の用語「a」、「an」、および「the」は、文脈が明らかに別なふうに示さない限り、複数形の指示対象を含む。同様に、単語「または」は、文脈が明確に別なふうに示さない限り、「および」を含むことを意図する。用語「comprises」は「includes（含む）」を意味する。このように、「AまたはBを含む」は、追加の要素を排除することなく、「A、B、またはAおよびBを含む」ことを意味する。用語「約」は本技術において通常の技量の人物によって理解されるであろう。用語「約」が明示的に使用されているか否かにかかわらず、ここで与えられるあらゆる量は、実際の与えられた値に言及し、および本技術において通常の技量に基づいて合理的に推論されるであろうかかる与えられた値への近似に言及することを意図するものである。

【0023】

さらに、核酸またはポリペプチドについて与えられたすべての塩基サイズまたはアミノ酸サイズ、およびすべての分子量または分子質量値は近似であり、および説明のために提供されていることが理解される。ここに記載される方法および材料と類似または等価なものを本開示の実践または試験において使用することができ、好適な方法および材料を以下に記載する。

【0024】

別なふうに説明しない限り、ここで使用されるすべての技術的および科学的用語は、この開示が属する技術における通常の技量の者によって普通に理解されるのと同じ意味を有する。分子生物学における普通の用語の定義は、Benjamin Lewin（ベンジャミン・ルーウィン）、Genes V（ジーンズV）、Oxford University Press（オックスフォード大学出版）、published by 1994（1994年発行）（ISBN 0-19-854287-9）；Kendrew（ケンドリュー）ら（eds.（編集））、The Encyclopedia of Molecular Biology（分子生物学の事典）、published by Blackwell Science Ltd.（ブラックウェル・サイエンス社によって発行）、1994（ISBN 0-632-02182-9）；およびRobert（ロバート）A Meyers（マイヤーズ）（ed（編））、Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference（分子生物学およびバイオテクノロジー：総合便覧）、published by VCH Publishers, Inc.（VCH出版社によって発行）、1995（ISBN 1-56081-569-8）において見出し得る。

【0025】

別なふうに指し示されない限り、ここで明示的に規定されない置換基の命名法は、官能性の末端部分に続いて、付着点に向かって隣接する官能性を命名することによって達せられる。本技術における通常の技量の人物は上記規定が許されない置換パターン（例は、5つの異なる基で置換されたメチル、5価の炭素、およびその他同種類のものなど）を含むことを意図していないことを認識するであろう。そのような許されない置換パターンは当技術において通常の技量の人物によって容易に認識される。ここに述べるすべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、それらの全体において参照によってここに組み込まれる。開示されたGenbank（ジェンバンク）アクセッション番号で提供されるすべての配列は参照によりここに組み込まれる。矛盾がある場合、本明細が用語の説明を含めて支配的となる。さらに、材料、方法、および例は例示的であるに過ぎず、および制限することを意図しない。

【0026】

アルキル基は任意の炭素原子から水素原子を除去することによってアルカンから誘導される1価の基に言及し、それには、1から12個までの炭素原子、および典型的には1から約10個までの炭素原子またはいくらかの実施態様では、1から約6個までの炭素原子を有し

10

20

30

40

50

、または他の実施態様では、1、2、3または4個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖が含まれる。直鎖アルキル基の例には、制限されないがメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、およびn-ヘキシル基が含まれる。分枝鎖のアルキル基の例には、制限されないが、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基およびtert-ブチル基が含まれる。アルキル基は、置換され、または置換されなくてよい。代表的な置換アルキル基は一置換され、または一回よりも多く置換され、例えば、制限されないが、モノ-、ジ-、またはトリ-置換されるなどのようなものであり得る。ここで使用するように、用語アルキルは、別なふうに述べない限り、環状および非環状基の両方に言及する。

【0027】

「環状アルキル」または「シクロアルキル」という用語は、環状炭素原子から水素原子を除去することによってシクロアルカンから導き出される1価の基に言及する。シクロアルキル基は、単環または孤立、融合、架橋、およびスピロ環系を含めて多環を有する飽和または部分飽和の非芳香族構造であり、3より14個までの炭素原子、またはいくつかの実施態様では、3から12個まで、または3より10個まで、または3より8個まで、または3、4、5、6または7個の炭素原子を有する。シクロアルキル基は、置換されまたは非置換され得る。代表的な置換シクロアルキル基は一置換または一回よりも多く置換され、例えば、制限されないがモノ-、ジ-、またはトリ-置換などのようなものでよい。単環シクロアルキル基の例には、制限されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル基が含まれる。多環式環系 (multi-cyclic ring systems) の例には、制限されないが、ビスシクル (bicycle) [4.4.0]デカン、ビスシクル[2.2.1]ヘプタン、スピロ[2.2]ペンタン、およびその他同種類のものなどが含まれる。(シクロアルキル)オキシは-O-シクロアルキルに言及する。(シクロアルキル)チオは-S-シクロアルキルに言及する。この用語はまた、硫黄の酸化形、例えば、-S(O)-シクロアルキル、または-S(O)₂-シクロアルキルなどのようなものを包含する。

【0028】

アルケニル基は、上記規定のような直鎖および分枝鎖およびシクロアルケニル基に言及し、二つの炭素原子の間に一またはそれよりも多く（一以上とも言う）の二重結合を有する。アルケニル基は、2より約12個までの炭素原子、またはいくつかの実施態様では1から約10個までの炭素原子、または他の実施態様では1から約6個までの炭素原子、または他の実施態様では1、2、3または4個の炭素原子を有し得る。アルケニル基は置換または非置換であり得る。代表的な置換アルケニル基は、一置換または一回よりも多く置換され、例えば、モノ、ジ、またはトリ置換などのようなものであり得る。アルケニル基の例には、制限されないが、その中でもビニル、アリル、-CH=CH(CH₃)、-CH=C(CH₃)₂、-C(CH₃)=CH₂、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、およびヘキサジエニルなどのようなものが含まれる。

【0029】

アルキニル基は上記で規定した直鎖および分枝鎖およびシクロアルキニル基に言及し、二つの炭素原子間に一以上の三重結合を有する。アルキニル基は2より約12個までの炭素原子、またはいくつかの実施態様では1から約10個までの炭素原子、または他の実施態様では1から約6個までの炭素原子、または他の実施態様では1、2、3または4個の炭素原子を有し得る。アルキニル基は置換または非置換であり得る。代表的な置換アルキニル基は一置換または一回よりも多く置換され、例えば、制限されないが、モノ-、ジ-、またはトリ-置換などのようなものであり得る。代表的なアルキニル基は、制限されないが、その中でもエチニル、プロパルギル、および-C≡C(CH₃)などのようなものが含まれる。

【0030】

アリール基は単環および多重環 (multiple ring) 化合物を含む環状芳香族炭化水素であり、それには、分離および/または縮合したアリール基を含む多重環化合物が含まれる。アリール基は6から約18個までの環炭素、またはいくつかの実施態様では6から14個までの環炭素、または他の実施態様では6より10個までの環炭素さえも含み得る。アリール基はまた、ヘテロアリール基も含み、それは5個以上の環メンバーを含む芳香環化合物であ

10

20

30

40

50

り、そのうちの1個以上の環炭素原子はヘテロ原子、例えば、制限されないが、N、O、およびSなどのようなもので置き換えられる。アリール基は置換または非置換され得る。代表的な置換アリール基は、一置換または一回よりも多く置換され、例えば、制限されないが、モノ-、ジ-、トリ-置換などのようなものであり得る。アリール基には、制限されないが、フェニル、ピフェニレニル、トリフェニレニル、ナフチル、アントリル、およびピレニルの基が含まれる。アリールオキシは-O-アリールに言及する。アリールチオは-S-アリールに言及し、そこでアリールはここで規定されるようである。この用語はまた硫黄の酸化形態、例えば、-S(O)-アリール、または-S(O)₂-アリールなどのようなものを包含する。ヘテロアリールオキシは-O-ヘテロアリールに言及する。ヘテロアリールチオは-S-ヘテロアリールに言及する。この用語はまた硫黄の酸化形態、例えば、-S(O)-ヘテロアリール、または-S(O)₂-ヘテロアリールなどのようなものを包含する。

10

【0031】

好適なヘテロシクリル基は、その環のメンバーとして少なくとも二つの異なる元素の原子を有する環状基を含み、そのうちの1以上はヘテロ原子、例えば、制限されないが、N、O、またはSなどのようなものである。ヘテロシクリル基は3より約20までの環メンバー、またはいくらかの実施態様では3より18個まで、または約3より15個まで、3より12個まで、3より10個まで、または3より6個までの環メンバーを含み得る。ヘテロシクリル基における環系は、不飽和、部分飽和、および/または飽和であってもよい。ヘテロシクリル基は置換され、または置換されなくてよい。代表的な置換ヘテロシクリル基は、一置換または一回よりも多く置換され、例えば、制限されないが、モノ-、ジ-、またはトリ-置換などのようなものであり得る。模範的なヘテロシクリル基には、制限されないが、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ジヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、アジリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ジオキソリール (dioxolyl)、フラニル、チオフェニル、ピロリル (pyrrolyl)、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアゾリニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサラニル、ジオキサニル、プリニル、キノリジニル、シンノリニル、フタルアジニル、プテリジニル、およびベンゾチアゾリル基が含まれる。ヘテロシクリルオキシは-O-ヘテロシクリルに言及する。ヘテロシクリルチオは-S-ヘテロシクリルに言及する。この用語はまた、硫黄の酸化形態、例えば、-S(O)-ヘテロシクリル、または-S(O)₂-ヘテロシクリルなどのようなものを包含する。

20

30

【0032】

多環式またはポリシクリル基は二以上の環に言及し、それは二以上の炭素が二つの隣接する環に共通し、そこで環は「縮合環」であり、環が一つの共通の炭素原子によって接合する場合、これらは「スピロ」環系である。近接しない原子を介して接合する環は「橋渡し」環である。多環式基は置換または非置換でもよい。代表的な多環式基は1回以上置換され得る。

40

【0033】

ハロゲン基には、F、Cl、Br、およびIが含まれ；ニトロ基は-NO₂に言及し；シアノ基は-CNに言及し；イソシアノ基は-N≡Cに言及し；エポキシ基は炭素鎖または環系の近接または非近接の二つの炭素原子に酸素原子が直接付着する構造を包含し、それは本質的には環状エーテル構造である。エポキシドは三原子環を有する環状エーテルである。

【0034】

アルコキシ基は、上で規定するように、酸素に単結合した置換または非置換のアルキル基である。アルコキシ基は置換または非置換でもよい。代表的な置換アルコキシ基は1回以上置換され得る。模範的なアルコキシ基には、制限されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、イソプロポキシ、sec-ブトキシ、tert-

50

ブトキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、およびシクロヘキシルオキシ基が含まれる。

【0035】

チオールは-SHに言及する。チオカルボニルは(=S)に言及する。スルホニルは-SO₂-アルキル、-SO₂-置換アルキル、-SO₂-シクロアルキル、-SO₂-置換シクロアルキル、-SO₂-アリール、-SO₂-置換アリール、-SO₂-ヘテロアリール、-SO₂-置換ヘテロアリール、-SO₂-ヘテロシクリル、および-SO₂-置換ヘテロシクリルに言及する。スルホニルアミノは-NR^aSO₂アルキル、-NR^aSO₂置換アルキル、-NR^aSO₂シクロアルキル、-NR^aSO₂置換シクロアルキル、-NR^aSO₂アリール、-NR^aSO₂置換アリール、-NR^aSO₂ヘテロアリール、-NR^aSO₂置換ヘテロアリール、-NR^aSO₂ヘテロシクリル、-NR^aSO₂置換ヘテロシクリルに言及し、そこで各R^aは無関係にここに規定する通りである。

10

【0036】

カルボキシルは-COOHまたはその塩に言及する。カルボキシエステルは-C(O)O-アルキル、-C(O)O-置換アルキル、-C(O)O-アリール、-C(O)O-置換アリール、-C(O)β-シクロアルキル、-C(O)O-置換シクロアルキル、-C(O)O-ヘテロアリール、-C(O)O-置換ヘテロアリール、-C(O)O-ヘテロシクリル、および-C(O)O-置換ヘテロシクリルに言及する。(カルボキシエステル)アミノは-NR^a-C(O)O-アルキル、-NR^a-C(O)O-置換アルキル、-NR^a-C(O)O-アリール、-NR^a-C(O)O-置換アリール、-NR^a-C(O)β-シクロアルキル、-NR^a-C(O)O-置換シクロアルキル、-NR^a-C(O)O-ヘテロアリール、-NR^a-C(O)O-置換ヘテロアリール、-NR^a-C(O)O-ヘテロシクリル、および-NR^a-C(O)O-置換ヘテロシクリルに言及し、そこでR^aはここに列挙されるとおりである。(カルボキシエステル)オキシは-O-C(O)O-アルキル、-O-C(O)O-置換アルキル、-O-C(O)O-アリール、-O-C(O)O-置換アリール、-O-C(O)β-シクロアルキル、-O-C(O)O-置換シクロアルキル、-O-C(O)O-ヘテロアリール、-O-C(O)O-置換ヘテロアリール、-O-C(O)O-ヘテロシクリル、および-O-C(O)O-置換ヘテロシクリルに言及する。オキソは(=O)に言及する。

20

【0037】

用語「アミン」および「アミノ」はアンモニアの誘導体に言及し、そこで一以上の水素原子は置換基によって置換されており、それには、制限されないが、アルキル、アルケニル、アリール、およびヘテロシクリル基が含まれる。カルバマート基は-O(C=O)NR₁R₂に言及し、そこでR₁およびR₂は無関係に水素、脂肪族基、アリール基、またはヘテロシクリル基である。

30

【0038】

アミノカルボニルは-C(O)N(R^b)₂に言及し、そこで各R^bは水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリルから無関係に選ばれる。また、各R^bは両R^bが共に水素でないことを条件として、ヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を形成するためにそれに結合する窒素と一緒に随意に接合してもよい。アミノカルボニルアルキルは-アルキルC(O)N(R^b)₂に言及し、そこで各R^bは水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリルから無関係に選ばれる。また、各R^bは両R^bが共に水素でないことを条件として、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリル基を形成するためにそれに結合する窒素と一緒に随意に接合してもよい。アミノカルボニルアミノは-NR^aC(O)N(R^b)₂に言及し、そこで、R^aおよび各R^bはここにおいて規定されるようである。アミノジカルボニルアミノは-NR^aC(O)C(O)N(R^b)₂に言及し、そこでR^aおよび各R^bはここにおいて規定されるようである。アミノカルボニルオキシは-O-C(O)N(R^b)₂に言及し、そこで各R^bは無関係にここで規定されるようである。アミノスルホニルは-SO₂N(R^b)₂に言及し、そこで各R^bは無関係にここで規定されるようである。

40

【0039】

イミノは-N=R^cに言及し、そこでR^cは水素、アミノカルボニルアルキルオキシ、置換アミノカルボニルアルキルオキシ、アミノカルボニルアルキルアミノ、および置換アミノカ

50

ルボニルアルキルアミノから選ばれ得る。

【0040】

「随意に置換され」という用語は先行する基が置換または非置換であり得ることを意味する。置換されるとき、「随意に置換された」基の置換分は、制限を伴わず、以下の基：低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル、低級ヘテロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、低級ハロアルキル、低級ハロアルケニル、低級ハロアルキニル、低級ペルハロアルキル（perhaloアルキル）、低級ペルハロアルコキシ、低級シクロアルキル、フェニル、アリール、アリールオキシ、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、オキソ、低級アシルオキシ、カルボニル、カルボキシル、低級アルキルカルボニル、低級カルボキシエステル、低級カルボキサミド、シアノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、アミド、ニトロ、チオール、低級アルキルチオ、低級ハロアリルチオ、低級ペルハロアルキルチオ、アリールチオ、スルホナート、スルホン酸、三置換シリル、 N_3 、SH、SCH₃、C(O)CH₃、CO₂CH₃、CO₂H、ピリジニル、チオフエン、フラニル、低級カルバマート、および低級尿素または特定の指定された基のセットから無関係に選ばれる一以上の置換基を単独または組合せで含み得る。二つの置換分はゼロより3個までのヘテロ原子からなる縮合した5-、6-または7-員の炭素環式または複素環式環を形成するために一緒に接合してもよく、例えば、メチレンジオキシまたはエチレンジオキシが形成される。随意に置換された基は非置換（例は、-CH₂CH₃）、完全置換（例は、-CF₂CF₃）、一置換（例は、-CH₂CH₂F）または完全置換と一置換の間に入るものの任意のレベルで置換（例は、-CH₂CF₃）されていてもよい。置換基が置換について制限なしに列挙される場合、置換および非置換の両方の形態が包含される。置換基が「置換された」と付与される場合、置換形態が特に意図される。さらに、特定のモイエティに対する随意の置換基の異なるセットを必要に応じて規定し得；これらの場合、随意の置換分は「により随意に置換された」というフレーズのしばしば直後に規定されたとおりになる。

【0041】

ここに記載の化合物の薬学的に許容可能な塩には、化合物の慣習的な非毒性塩または第四級アンモニウム塩、例は、非毒性の有機または無機の酸からのものが含まれる。例えば、そのような慣習的な非毒性塩は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、りん酸、硝酸、およびその他同種類のものなどのようなものから導かれるもの；および有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、こはく酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、くえん酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イソチオン（isothionic）酸、およびその他同種類のものなどのようなものなどから調製される塩を含む。他の場合、記載された化合物は、一以上の酸性官能基を含み得、および従って、薬学的に許容可能な塩基と共に薬学的に許容可能な塩を形成する能力がある。これらの塩は、同様に、投与ビヒクルまたは剤形製造プロセスにおいてインサイツで、またはその遊離酸形態での精製化合物を適切な塩基、例えば、薬学的に許容可能な金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩と共に、アンモニアと共に、または薬学的に許容可能な有機一級、二級または三級アミンと共に別々に反応させることによって調製することができる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウムの塩およびその他同種類のものなどが含まれる。塩基付加塩の構成に有用な代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンおよびその他同種類のものなどが含まれる。

【0042】

ここにおいて、用語「処置」は用語「治療法」と互換的に用いられ、および1) 診断された病的状態、疾患または障害の治癒、減速、症状の軽減、および/または進行の停止を行う治療上の処置または手段、ならびに2) および予防/防止的手段の両方に言及する。治療

10

20

30

40

50

が必要な人びとには、特定の医学的疾患または障害を既に有する個人ならびに最終的にその障害を獲得する可能性がある人びと（即ち、予防措置を必要とする人びと）が含まれ得る。

【0043】

ここで使用するように「対象」という用語は、対象方法が実行される任意の個体またはペイシェント（人間で言う患者）に言及する。概して、対象はヒトであるが、当技術における人びとには理解されるように、対象は動物であり得る。

【0044】

「治療上有効な量」、「有効用量」、「治療上有効な用量」、「有効量」、またはその種の他のものなどの用語は、前記化合物を投与することによって求められている組織、システム、動物またはヒトにおける生物学的または医学的応答を誘発する対象化合物の量に言及する。概して、応答は患者での症状の改善または望ましい生物学的成果のいずれでもある。そのような量はMIF活性を抑制するのに十分であるべきである。

【0045】

また、ここでは、式 (I) の構造を有する化合物を含む薬剤組成物も開示する。用語「薬学的に許容可能な担体」は本開示の化合物と一緒に患者に投与され得る非毒性担体に言及し、およびそれはその薬理学的活性を破壊しない。これらの組成物において使用され得る薬学的に許容可能な担体には、制限されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミンなどのようなもの、緩衝物質、例えば、りん酸塩などのようなもの、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセライド混合物、水、塩類または電解質、例えば、硫酸プロタミンなどのようなもの、りん酸水素二ナトリウム、りん酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三けい酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリラート、ろう類、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が含まれる。

【0046】

本開示の薬剤組成物において使用され得る薬学的に許容可能な担体には、制限されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミンなどのようなもの、緩衝物質、例えば、りん酸塩などのようなもの、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩類または電解質、例えば、硫酸プロタミンなどのようなもの、りん酸水素二ナトリウム、りん酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三けい酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリラート、ろう類、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、羊毛脂および自己乳化薬物デリバリーシステム（SEDDS）、例えば、 α -トコフェロールなどのようなもの、ポリエチレングリコール1000こはく酸、または他の同様のポリマーデリバリーマトリクスが含まれる。

【0047】

ここに記載の化合物だけを活性成分（active component）として含む薬剤組成物において、これらの組成物を施すための方法は、追加の薬剤または療法を対象に施すステップを追加的に含み得る。そのような療法には、制限されないが、貧血療法（anemia therapy）、糖尿病療法、高血圧療法、コレステロール療法、神経薬理学的薬物、心血管機能を調節する薬物、炎症、免疫機能、血球の生成を調節する薬物；ホルモンおよびアンタゴニスト、胃腸機能に影響を与える薬物、微生物疾患の化学療法薬、および/または腫瘍性疾患の化学療法薬が含まれる。他の薬理療法は、任意の薬物クラスで見出される任意の他の薬物またはバイオテクノロジー製品（biologic）を含むことができる。例えば、他の薬物クラスは、アレルギー/風邪/ ENT therapies（耳鼻咽喉科療法）、鎮痛薬、麻酔薬、抗炎症薬、抗菌薬（antimicrobials）、抗ウイルス薬、喘息/肺療法、心血管療法、皮膚科療法、内分泌/代謝療法、胃腸療法、ガン療法、免疫学療法、神経学療法、眼科療法、精神科療

10

20

30

40

50

法またはリウマチ学療法を含むことができる。ここに記載の化合物と共に施すことができる薬剤または治療法の他の例には、マトリクスメタロプロテアーゼ抑制物質、リポキシゲナーゼ抑制物質、サイトカイン拮抗剤、免疫抑制薬、サイトカイン、増殖因子、免疫調節物質、プロスタグランジンまたは抗脈管過剰増殖化合物 (anti-vascular hyperproliferation compound) が含まれる。

【0048】

ここで使用するように「治療上有効な量」という用語は、研究員、獣医師、医学博士または他の臨床医によって求められている組織、システム、動物、個体またはヒト (human) において生物学的または医薬反応 (medicinal response) を誘発する活性化化合物または医薬品 (pharmaceutical agent) の量に言及し、それには次の一以上が含まれる： (1) 疾患の防止；例えば、疾患、状態または障害の素因を与えられ得るが、疾患の病理または症状をまだ経験または表示しない個体における疾患、状態または障害を防止すること、(2) 疾患の抑制；例えば、疾患、状態または障害の病理または総体症状を経験または表示している個体において疾患、状態または障害を抑制すること (即ち、病理学および/または総体症状のさらなる進展を阻止すること)、および (3) 疾患の改善；例えば、疾患、状態または障害の病理または総体症状を経験または表示している個体において疾患、状態または障害を改善すること (即ち、病理学および/または総体症状を逆転させること)。

【0049】

ここで使用するように、用語「組合せ」、「組み合わせる」、および関連用語は、この開示に従った治療薬の同時または逐次的な投与 (simultaneous or sequential administration) に言及する。例えば、記載された化合物は、別の治療薬と同時に (simultaneously) または逐次的に別々の単位剤形により、または単一の単位剤形において一緒に投与され得る。したがって、本開示は、記載された化合物、追加の治療薬、および薬学的に許容可能な担体、アジュバント、またはビヒクルを含む単一の単位剤形を提供する。二以上の薬剤は、患者または個体が両方の薬剤に同時に曝されるとき、「組み合わせて」投与されると典型的に考えられる。多くの実施態様では、患者または個体が特定の標的組織またはサンプルにおいて (例は、脳において、血清中、等において) 治療上適切なレベルの薬剤を同時に示すとき、二種以上の薬剤は「組み合わせて」投与されると考えられる。

【0050】

この開示の化合物が他の薬剤との併用療法で投与されるとき、それらは患者に逐次または同時発生的に (concurrently) 投与され得る。あるいはまた、この開示に従う薬剤のまたは予防的な組成物は、イベルメクチン、またはここに記載の任意の他の化合物、および別の治療薬または予防薬の組合せを含む。特定の疾患または状態を処置するために通常施される追加の治療薬は「処置される疾患、または状態に適した薬剤」と称され得る。

【0051】

この開示の組成物および方法において利用される化合物はまた、選択的な生物学的特性を高めるために適切な官能基を付けることによって修飾され得る。そのような修飾は当技術で知られており、それらは所定の生物システム (例は、血液、リンパ系、または中枢神経系) への生物学的浸透 (biological penetration) を増加させ、経口利用可能性を増加させ、注入による投与を可能にするために溶解性を増加させ、代謝を変え、および/または排泄率を変える。

【0052】

好ましい実施態様によれば、この開示の組成物は対象またはペイシェント (人間で言う患者)、例は、哺乳類、なるべくなら人間 (human being) への薬剤投与 (pharmaceutical administration) のために調剤される。そのような薬剤組成物は対象におけるここに記載の疾患のいずれかを改善、処置または防止するために使用される。

【0053】

本開示の薬剤は活性治療薬、即ち、および様々な他の薬学的に許容可能な成分を含む薬剤組成物として施されることが多い。Remington's Pharmaceutical Science (15th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1980) (レミントンの薬科学 (第15版

10

20

30

40

50

、マック出版社、イーストン、米国ペンシルベニア州、1980)) を参照。好ましい形態は意図される投与の様式および治療用途に依存する。組成物はまた、望ましい調剤物に応じて、薬学的に許容可能な、非毒性の担体または希釈剤を含むことができ、それらは動物またはヒトへの投与のための薬剤組成物を調剤するために普通に使用されるビヒクルとして規定される。希釈剤は組合せの生物学的活性に影響を与えないように選ばれる。そのような希釈剤の例は、蒸留水、生理的りん酸緩衝化セーリン (physiological phosphate-buffered saline)、リンゲル液、ブドウ糖液、およびハंक液である。さらに、薬剤組成物または調剤物はまた他の担体、アジュバント、または非毒性、非治療的、非免疫原性の安定剤およびその他同種類のものなども含み得る。

【0054】

いくらかの実施態様では、本開示は一以上の記載された化合物の治療上有効な量を含む薬学的に許容可能な組成物が、以下の、制限されないが、脳卒中、虚血、アルツハイマー病、強直性脊椎炎、関節炎、変形性関節症、関節リウマチ、乾癬性関節炎、喘息アテローム動脈硬化症 (asthma atherosclerosis)、クローン病、大腸炎、皮膚炎憩室炎 (dermatitis diverticulitis)、線維筋痛、肝炎、過敏性腸症候群、全身性ループス紅班性 (systemic lupus erythematosus)、腎炎、潰瘍性大腸炎およびパーキンソン病を含め、ここに記載の疾患の処置において使用するために、一以上の薬学的に許容可能な担体 (添加剤) および/または希釈剤と一緒に調剤化され、提供される。記載された化合物を単独で施すことも可能であるが、ここに記載されたような薬剤調剤物 (組成物) として施すのが好ましい。記載された化合物は、他の薬との類似性によって、ヒトまたは獣医学 (veterinary medicine) において使用するための任意の便利な方法での管理のために調剤し得る。

【0055】

詳細に説明するように、本開示の薬剤組成物は固形または液状形態での投与のために特別に調剤され得、以下のために適合されたもの：経口投与、例えば、水薬 (水性または非水性溶液または懸濁物)、錠剤、例は、頬側、舌下、および体内吸収、舌への適用のためのボーラス、粉体、顆粒、ペーストのために標的化されたもの；非経口投与、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または硬膜外注入によって、例えば、滅菌溶液または懸濁物、または徐放性調剤物としてのもの；局所投与、例えば、クリーム、軟膏、または制御放出パッチもしくはスプレーとして、皮膚、肺、または口腔に適用されるもの；腔内または直腸内に、例えば、ペッサリー、クリームまたはフォームとしてのもの；舌下に；眼に；経皮的に；または鼻に、肺および他の粘膜表面へのものが含まれる。

【0056】

湿潤剤、乳化剤および潤滑剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどのようなもの、並びに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味料、香料および賦香剤 (perfuming agents)、保存料および抗酸化剤もまた、組成物中に存在させることができる。

【0057】

薬学的に許容可能な酸化防止剤の例には、以下の：水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムおよびその他同種類のものなど；油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール (BHA)、ブチルヒドロキシトルエン (BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、アルファトコフェノール、およびその他同種類のものなどのようなもの；および金属キレート剤、例えば、くえん酸、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、ソルビトール、酒石酸、りん酸、およびその他同種類のものなどのようなものが含まれる。

【0058】

本開示に従って使用するための調剤物には、経口、経鼻、局所 (頬側および舌下を含む)、直腸、腔および/または非経口投与に適するものが含まれる。調剤物は単位剤形において都合よく与えられてもよく、および薬学の技術においてよく知られた任意の方法によって調製されてよい。単一の剤形を製造するために担体材料と組み合わせることができる活性原料 (active ingredient) の量は、処置される宿主、および特定の投与様式によって

変動する。単一の剤形を生産するために担体物質と組み合わせることができる活性原料の量は概して、治療効果をもたらす化合物の量である。この量は大抵、活性原料の約1%から約99%までに及ぶ。いくつかの実施態様では、この量は約5%から約70%まで、約10%から約50%まで、または約20%から約40%までに及ぶであろう。

【0059】

一定の実施態様では、ここに記載のような調剤物は、シクロデキストリン、リポソーム、ミセル形成剤 (micelle forming agents)、例は、胆汁酸、およびポリマー担体、例は、ポリエステルおよびポリ酸無水物からなる群より選ばれる賦形剤；および本開示の化合物を含む。一定の実施態様では、前述の調剤物は本開示の記載された化合物を経口により生物学的に利用できるようにする。

【0060】

記載された化合物を含む調剤物または組成物を調製する方法には、本開示の化合物を担体および、随意に、一以上の副成分と会合させるステップが含まれる。大抵、調剤物は本開示の化合物を液状担体、または細かく分けられた固形担体、またはその両方と均一に、および密接に会合させ、および次いで、必要に応じて、生成物を成形することによって調製され得る。

【0061】

薬剤組成物は、例えば、滅菌注射可能水性または油性の懸濁物として、滅菌注射可能調剤物の形態であり得る。この懸濁物は適切な分散剤または湿潤剤（例えば、Tween 80（トウィーン80）、Cremophor RH40（クレモフォールRH40）、およびCremophor E1などのようなもの）および懸濁剤を用いて当技術において既知の技術に従って調剤し得る。滅菌注射可能調製物はまた、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒における滅菌注射可能溶液または懸濁物で、例えば、1,3-ブタンジオールにおける溶液としてのものであり得る。採用され得る許容可能なビヒクルおよび溶媒の中には、マンニトール、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌の、固定油は、溶媒または懸濁媒体として慣習的に採用される。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含め、任意の刺激が強くない固定油 (bland fixed oil) を採用し得る。脂肪酸、例えば、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などのようなものは注射可能薬物 (injectables) の調製において有用であり、自然な薬学的に許容可能な油、例えば、オリーブ油またはひまし油などのようなもの、特にそれらのポリオキシエチル化バージョンも同様である。これらの油状物溶液または懸濁物はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えば、Pharmacopeia Helvetica (スイス薬局方) に記載されているもののようなもの、または同様のアルコールをも含み得る。薬学的に許容可能な固形、液状、または他の剤形の製造において普通に使用される他の普通に使用される界面活性剤、例えば、Tweens、Span s (スパン) および他の乳化剤またはバイオアベイラビリティ向上剤などのようなものも、調剤化の目的のためにも使用し得る。

【0062】

いくつかの場合、薬物の効果を長持ちさせるために、皮下または筋肉内注入からの薬物の吸収を遅らせることが望ましいことがあり得る。これは低い水溶性の結晶または非晶質の液状懸濁物を使用することによって達成され得る。次いで、薬物の吸収速度はその溶解速度に依存し、それはさらに、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいはまた、非経口投与される薬物形態の遅延吸収は、薬物を油状ビヒクル中に溶解または懸濁させることによって達成される。

【0063】

注射可能なデポー形態は、生分解性ポリマー、例えば、ポリラクチド-ポリグリコリドなどのようなものにおいて記載された化合物のマイクロカプセルマトリクスを形成することによって作られる。薬物とポリマーの比率、および採用された特定のポリマーの性質により、薬物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が含まれる。また、デポー注射可能調剤物は、体内組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルションにおいて薬物を封入することによっても

10

20

30

40

50

調製される。

【0064】

この開示の薬剤組成物は任意の経口的に許容可能な剤形において、制限されないが、カプセル、錠剤、および水性懸濁物および溶液を含めて経口投与し得る。経口用の錠剤の場合、担体は、普通に使用され、ラクトースおよびコーンスターチが含まれる。滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムなどのようなものもまた典型的に添加される。カプセルの形態における経口投与について、有用な希釈剤には、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが含まれる。水性懸濁物および溶液ならびにプロピレングリコールが経口投与されるとき、活性原料は乳化剤および懸濁化剤と組み合わせられる。希望により、一定の甘味料および/または香料および/または着色料を添加し得る。

10

【0065】

経口投与に適したここに記載の調剤物は、カプセル、カシエ剤、丸薬、錠剤、ロゼンジ（風味をつけたベース（flavored basis）、通常はスクロースとアカシアまたはトラガカントを使用）、粉体、顆粒、または水性または非水性液体中の溶液または懸濁物として、または水中油型もしくは油中水型液体エマルジョンとして、またはエリキシルもしくはシロップとして、またはパステルとして（不活性ベース、例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアなどのようなものを使用）および/または洗口剤およびその他同種類のものなどのようなものとしての形態であり得、それぞれは活性原料として本開示の化合物が予め定める量含有される。ここに記載の化合物はまた、ポーラス、舐剤（electuary）、またはペーストとしても施され得る。

20

【0066】

経口投与のための固形剤形（カプセル、錠剤、丸薬、ドラジェ、粉体、顆粒およびその他同種類のものなど）において、活性原料は一以上の薬学的に許容可能な担体、例えば、くえん酸ナトリウムまたはりん酸二カルシウム、および/または以下のいずれかのようなもの；充填剤または増量剤、例えば、でんぷん、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および/またはけい酸などのようなもの；結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび/またはアカシアなどのようなもの；保湿剤、例えば、グリセロールなどのようなもの；崩壊剤、例えば、寒天（agar-agar）、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカスターチ、アルギン酸、一定のけい酸塩、および炭酸ナトリウムなどのようなもの；溶液遅延剤（solution retarding agents）、例えば、パラフィンなどのようなもの；吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物などのようなもの；湿潤剤、例えば、セチルアルコール、グリセロールモノステアラート、および非イオン性界面活性剤などのようなもの；吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土などのようなもの；滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物などのようなもの；および着色剤と混合される。カプセル、錠剤および丸薬の場合、薬剤組成物はまた、緩衝化剤も含み得る。また、同様のタイプの固形組成物はラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールおよびその他同種類のものなどのような賦形剤を用いて、軟および硬殻ゼラチンカプセルにおける充填剤として採用し得る。

30

【0067】

錠剤は、圧縮または成形によって、随意に一以上の副原料を用いて作成し得る。圧縮錠剤は結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、でんぷんグリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロース）、表面活性または分散剤を使用して調製し得る。成形錠剤は粉体状化合物の混合物を不活性液状希釈剤により湿らせる適切な機械において作成し得る。固形担体が使用される場合、調製物は錠剤の形態にあり、粉体またはペレットの形態における硬ゼラチンカプセルにおいて、またはトローチまたはロゼンジの形態において配置することができる。固形担体の量は、例は、約25から800mgまで、なるべくなら約25mgより400mgまで変動するであろう。液状担体が使用されるとき、調製物は、例は、シロ

40

50

ップ、エマルション、軟ゼラチンカプセル、滅菌注射可能液状物、例えば、アンプルまたは非水性液状懸濁物などのようなものの形態であることができる。組成物がカプセルの形態である場合、任意の日常的なカプセル化が適しており、例えば、硬質ゼラチンカプセルにおいて前述の担体が使用される。

【0068】

錠剤および他の固形剤形、例えば、ドラジェ、カプセル、丸薬および顆粒などのようなものは、随意に、コーティングおよびシェル、例えば、薬剤調剤技術においてよく知られる腸溶性コーティングおよび他のコーティングなどのようなものを用いてスコアリング (scored) または調製することができる。それらは、例えば、望ましい放出プロファイルを提供するために割合を変えたヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、リポソームおよび/またはミクロスフェアを用いて、その中の活性原料の徐放または制御放出を提供するように、代替的または追加的に調剤され得る。それらは、迅速な放出のために調剤され、例は、凍結乾燥であり得る。それらは、例えば、細菌保持性 (bacteria retaining filter) フィルタを通したる過によって、または滅菌水、または使用直前に他の何らかの滅菌注射可能媒体において溶解することができる滅菌固形組成物の形態において滅菌剤を組み込むことによって滅菌され得る。これらの組成物はまた、随意に不透明化剤を含んでもよく、およびそれらが消化管の一定の部分においてだけ、または優先的に、随意に、遅延したマナーにおいて、活性原料 (複数形) を放出する組成物であり得る。使用することができる埋込み用組成物 (embedding compositions) の例には、重合体物質およびワックスが含まれる。活性原料はまた、適切であれば、上記の賦形剤の一以上と共にマイクロカプセル化された形態であることができる。

【0069】

本開示の化合物の経口投与のための液状剤形には、薬学的に許容可能なエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁物、シロップおよびエリキシルが含まれる。活性原料に加えて、液状剤形には、当技術で普通に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油 (特に、綿実、グラウンドナット、コーン、胚芽、オリーブ、ひましおよびごま油)、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、およびそれらの混合物などのようなものが含まれる。

【0070】

不活性希釈剤のほかに、経口組成物はまた、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味料、香料、着色料、賦香および保存剤などのようなものを含むことができる。

【0071】

懸濁剤は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにそれらの混合物として懸濁剤を含み得る。

【0072】

この開示の薬剤組成物はまた、直腸投与のための坐剤の形態でも投与し得る。これらの組成物はこの開示の化合物が、室温では固形であるが直腸温度では液体であり、および従って活性成分を放出するために直腸内で溶融する適切な非刺激性賦形剤と混合されることによって調製することができる。そのような材料には、制限されないが、ココアバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが含まれる。

【0073】

この開示の薬剤組成物の局所投与は、望ましい処置が局所適用によって難なくアクセス可能なエリアまたは器官に関係するとき特に有用である。皮膚に局所的に適用するために、薬剤組成物は担体において懸濁または溶解した活性成分を含む適切な軟膏により調剤さ

れるべきである。この開示の化合物の局所投与のための担体には、制限されないが、鉱油、液状石油 (liquid petroleum)、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水が含まれる。あるいはまた、薬剤組成物は担体に懸濁または溶解した活性化合物を含む適切なローションまたはクリームで調剤することができる。好適な担体には、制限されないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリル (cetearyl) アルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が含まれる。この開示の薬剤組成物はまた、直腸座剤調剤物によってまたは適切な浣腸調剤物において下部腸管に局所的に適用され得る。局所的に投与される経皮パッチもこの開示において含まれる。

【0074】

この開示の薬剤組成物は鼻エアロゾルまたは吸入によって施され得る。そのような組成物は薬剤調剤物の技術においてよく知られる技術に従って調製され、およびベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、生物学的利用能を高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または当技術においてよく知られる他の可溶化剤または分散剤を用いて、セーリンでの溶液として調製され得る。

【0075】

眼科使用のためには、薬剤組成物は等張のpH調整した滅菌セーリンでの微粉化懸濁物として、またはなるべくなら、保存剤、例えば、塩化ベンジルアルコニウム (benzylalkonium chloride) などのようなものを伴うか、または伴わないいずれでもの等張のpH調整した滅菌セーリンでの溶液として調剤し得る。あるいはまた、眼科使用のために、薬剤組成物は軟膏、例えば、ペトロラタムなどのようなものにおいて調剤し得る。

【0076】

経皮パッチは本開示の化合物の体内への制御されたデリバリーを提供するという付加的な利益を有する。化合物を適切な媒体に溶解または分散させることで、そのような剤形を作ることができる。吸収促進剤もまた、皮膚を横切る化合物のフラックスを増加させるために使用することができる。速度制御膜を提供するか、またはポリマーマトリクスもしくはゲル中に化合物を分散させるかのいずれかでも、そのようなフラックスの速度を制御することができる。

【0077】

適切な水性および非水性担体の例は、それが本開示の薬剤組成物において採用され得、それには、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、およびその他同種類のものなどのようなもの）、およびそれらの適切な混合物、植物油、例えば、オリーブ油などのようなもの、および注射可能有機エステル、例えば、オレイン酸エチルなどのようなものが含まれる。適切な流動性はコーティング材料、例えば、レシチンなどのようなものを使用によって、分散物の場合での必要な粒子サイズの維持によって、および界面活性剤の使用によって維持することができる。

【0078】

そのような組成物はまた、アジュバント、例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤などのようなものも含み得る。一以上の抗菌剤および/または抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸、およびその他同種類のものなどのようなものの含有は、一定の実施態様において望ましい場合がある。代替的または付加的に、等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウム、およびその他同種類のものなどのようなものを組成物に含めることが望ましい場合がある。加えて、注射可能薬剤形態の延ばされた吸収は、吸収を遅らせる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどのようなものを含むことによってもたらされ得る。

【0079】

一定の実施態様では、記載された化合物または薬剤調剤物は経口的に投与される。他の実施態様では、記載された化合物または薬剤調剤物は静脈内投与される。代替の投与経路には、舌下、筋肉内、および経皮投与が含まれる。

【0080】

ここに記載された化合物が薬としてヒトおよび動物に投与されるとき、それらはそれ自体として、または、例えば、薬学的に許容可能な担体と組み合わせて活性原料を0.1%より99.5%まで（より一層なるべくなら、0.5%より90%まで）含む薬剤組成物として与えることができる。

【0081】

ここに記載の調製物は経口、非経口、局所、または直腸に与え得る。それらはもちろん、関連する投与経路に適した形態において与えられる。例えば、それらは錠剤またはカプセルの形態で、注射、吸入、アイローション、軟膏、坐剤、など、注射、注入または吸入による投与；ローションまたは軟膏による局所；および坐剤による直腸によって投与される。経口投与が好ましい。

【0082】

そのような化合物は治療のために、任意の適切な投与経路によって、経口、経鼻に、例えば、スプレーによるようなものを含めて、直腸、腔内、非経口、大槽内（intracisternally）および局所に、粉体、軟膏または滴下によるようなもので、頬側および舌下を含めて、ヒトおよび他の動物に投与し得る。

【0083】

選ばれた投与経路にかかわらず、適切な水和形態で使用され得るここに記載の化合物、および/または本開示の薬剤組成物は当技術における熟練の人びとに既知の慣習的方法によって薬学的に許容可能な剤型に調剤される。

【0084】

本開示の薬剤組成物における活性原料の実際の投薬レベルは、特定の患者、組成物、および投与様式について、患者への毒性を伴わず、望ましい治療上応答を達成するのに有効である活性原料の量を得るように変動させ得る。

【0085】

「の投与」およびまたは「施すこと」という用語は処置が必要な対象に治療上有効な量の薬剤組成物を提供することを意味すると理解されるべきである。投与経路は経腸、局所または非経口であることができる。そのようなものとして、投与経路には、制限されないが、皮内（intracutaneous）、皮下（subcutaneous）、静脈内、腹腔内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、真皮内（intradermal）、経皮、経気管、表皮下（subcuticular）、関節内（intraarticular）、被膜下、くも膜下、髄腔内および胸骨内、経口、舌下頬側（sublingual buccal）、直腸、腔、鼻眼球（nasal ocular）投与、そのうえ注入、吸入、およびネブライゼーションが含まれる。

【0086】

FKBP-FK506-カルシニューリンおよびFKBP-ラパマイシン-TOR複合体の結晶構造は、双方のFK506およびラパマイシンが二つの機能的ドメイン、「FKBP結合ドメイン」（FKBD）および「エフェクター」ドメインに分けられることができることを明らかにし、それらはカルシニューリンおよびTORとのそれらの相互作用をそれぞれ仲介する。FKBPおよびカルシニューリン間の広範なタンパク質-タンパク質間相互作用はそれらの三元複合体において存在する一方、FKBPおよびTOR間にははるかに少ない相互作用しか存在せず、ラパマイシンによるTORの抑制におけるFKBPの重要な役割が薬物のFKBDに結合し、およびそのエフェクタードメインをTORに提示することであると示唆される。

【0087】

FK506およびラパマイシンの構造の比較は、それらがほぼ同一のFKBDを共有するが、それぞれ別個のエフェクタードメインを所有することを明らかにした。FK506のエフェクタードメインをラパマイシンのエフェクタードメインと取り換えることにより、標的をカルシニューリンからTORに変化させることが可能であり、それは配列、機能または構造の互いへの類似性を保有しない。加えて、他のタンパク質は、FK506およびラパマイシンのFKBD上に新しい構造をグラフト化することによって標的化し得る。このように、新しい標的特異性を有する新しい化合物の生成は、十分に大きなコンビナトリアルライブラリをプロテオームワイドスクリーニングと組み合わせてFKBD上にグラフト化することによ

10

20

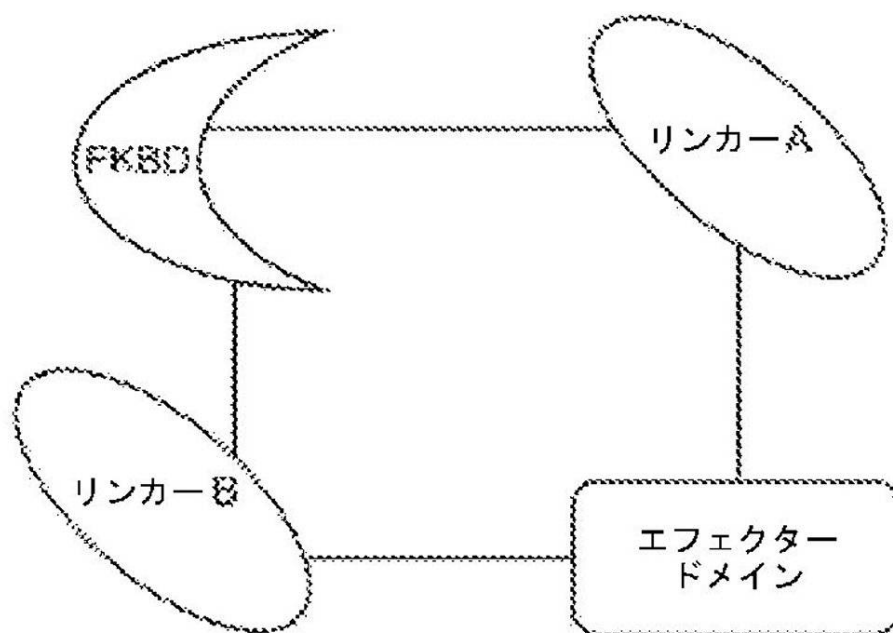
30

40

50

て達成され得、それを通してライブラリにおける各化合物がヒトプロテオームにおいてあらゆるタンパク質に対してテストされる。

【化 4】



式 (I)

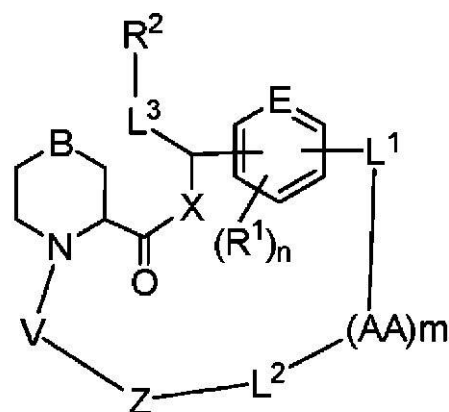
【0088】

いくらかの実施態様において、ここで提供されるのは式 (I) による大環状化合物であり、それには、FKBD、エフェクタードメイン、第一リンカー、および第二リンカーが含まれ、そこでは、FKBD、エフェクタードメイン、第一リンカー、および第二リンカーは大環状分子と一緒に形成する。

【0089】

いくらかの実施態様において、ここで提供されるのは式 (II) に従う大環状化合物、またはその光学的に純粋な立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩である。

【化5】



式 (II)

【0090】

BはCH₂、NH、NMe、O、S、またはS(O)₂であることができ；XはO、NHまたはNMeであることができ；EはCHまたはNであることができ；nは0から4までから選ばれる整数であり；mは1から10までから選ばれる整数である。この式においてAAは自然および非自然アミノ酸を表し、その各々は次の表4から選ぶことができる。

【0091】

いくつかの実施態様では、mは1であることができる。いくつかの実施態様では、mは2であることができる。いくつかの実施態様では、mは3であることができる。いくつかの実施態様では、mは4であることができる。いくつかの実施態様では、mは5であることができる。いくつかの実施態様では、mは6であることができる。いくつかの実施態様では、mは7であることができる。いくつかの実施態様では、mは8であることができる。いくつかの実施態様では、mは9であることができる。いくつかの実施態様では、mは10であることができる。具体的な実施態様では、mは3または4である。

【0092】

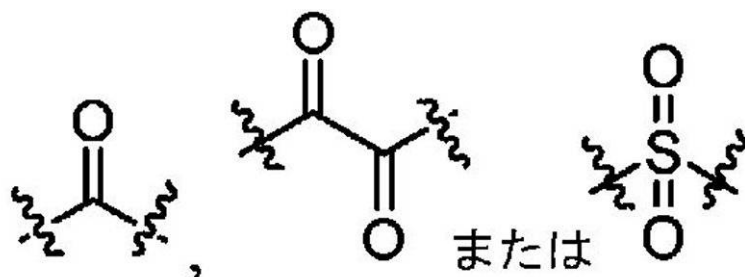
各R¹は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁₋₂₀アルキル、N₃、NH₂、NO₂、CF₃、OCF₃、OCHF₂、COC₁₋₂₀アルキル、およびCO₂C₁₋₂₀アルキルからなる群より選ばれる。R²は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、N₃、NH₂、NO₂、CF₃、C₁₋₁₀アルキル、置換C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、置換C₁₋₁₀アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アシルC₁₋₁₀アルキルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルC₁₋₁₀アルキル、アミノカルボニルアミノ、アミノジカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、C₆₋₁₅アリール、置換C₆₋₁₅アリール、C₆₋₁₅アリールオキシ、置換C₆₋₁₅アリールオキシ、C₆₋₁₅アリールチオ、置換C₆₋₁₅アリールチオ、カルボキシル、カルボキシエステル、(カルボキシエステル)アミノ、(カルボキシエステル)オキシ、シアノ、C₃₋₈シクロアルキル、置換C₃₋₈シクロアルキル、(C₃₋₈シクロアルキル)オキシ、置換(C₃₋₈シクロアルキル)オキシ、(C₃₋₈シクロアルキル)チオ、置換(C₃₋₈シクロアルキル)チオ、C₁₋₁₀ヘテロアリール、置換C₁₋₁₀ヘテロアリール、C₁₋₁₀ヘテロアリールオキシ、置換C₁₋₁₀ヘテロアリールオキシ、C₁₋₁₀ヘテロアリールチオ、置換C₁₋₁₀ヘテロアリールチオ、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₂₋₁₀置換ヘテロシクリル、C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシ、置換C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルチオ、置換C₂₋₁₀ヘテロシクリルチオ、イミノ、オキソ、スルホニル、スルホニルアミノ、チオール、C₁₋₁₀アル

キルチオ、置換 C_{1-10} アルキルチオ、およびチオカルボニルにより随意置換された C_{6-15} アリールおよび C_{1-10} ヘテロアリールからなる群より選ばれる。

【0093】

Vは

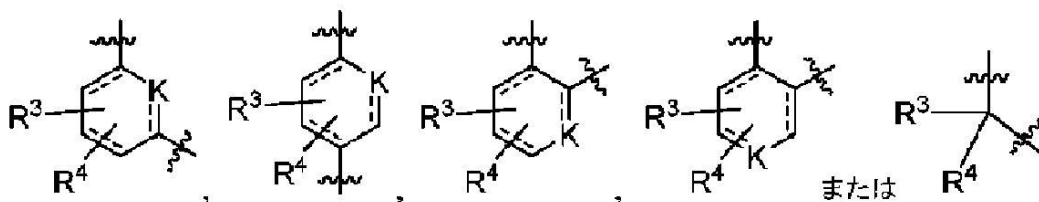
【化6】



10

であり；Zは結合、

【化7】



20

であり、式中、 R^3 および R^4 は各々水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなる群より無関係に選られ；KはO、 CHR^5 、 CR^5 、Nおよび NR^5 であり、そこで R^5 は水素またはアルキルである。

30

【0094】

各々の L^1 、 L^2 、または L^3 は次の表1に示す構造からなる群より選ぶことができる。

40

50

【表 1 - 1】

表 1. リンカー構造

随意置換 -(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n C ₂₋₆ アルケニレン	随意置換 -(CH ₂) _n C ₃₋₆ シクロアルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n C ₃₋₆ シクロアルケニレン
随意置換 -(CH ₂) _n OC ₁₋₆ アルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n OC ₂₋₆ アルケニレン	随意置換 -(CH ₂) _n OC ₃₋₆ シクロアルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n OC ₃₋₆ シクロアルケニレン
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)C ₁₋₆ アルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)C ₂₋₆ アルケニレン	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)C ₃₋₆ シクロアルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)C ₃₋₆ シクロアルケニレン
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)OC ₁₋₆ アルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)OC ₂₋₆ アルケニレン	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)O-C ₃₋₆ シクロアルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)OC ₃₋₆ シクロアルケニレン
随意置換 -(CH ₂) _n OC(O)C ₁₋₆ アルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n OC(O)C ₂₋₆ アルケニレン	随意置換 -(CH ₂) _n OC(O)-C ₃₋₆ シクロアルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n OC(O)C ₃₋₆ シクロアルケニレン
随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C ₁₋₆ アルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C ₂₋₆ アルケニレン	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C ₃₋₆ シクロアルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C ₃₋₆ シクロアルケニレン
随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C(O)C ₁₋₆ アルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C(O)C ₂₋₆ アルケニレン	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C(O)-C ₃₋₆ シクロアルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C(O)-C ₃₋₆ シクロアルケニレン
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)NR ²⁰ C ₁₋₆ アルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)NR ²⁰ C ₂₋₆ アルケニレン	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)NR ²⁰ -C ₃₋₆ シクロアルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)NR ²⁰ -C ₃₋₆ シクロアルケニレン
随意置換 -(CH ₂) _n -S-C ₁₋₆ アルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n -S-C ₂₋₆ アルケニレン	随意置換 -(CH ₂) _n -S-C ₃₋₆ シクロアルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n -S-C ₃₋₆ シクロアルケニレン
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-C ₁₋₆ アルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-C ₂₋₆ アルケニレン	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-C ₃₋₆ シクロアルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-C ₃₋₆ シクロアルケニレン
随意置換 -(CH ₂) _n -SO ₂ -C ₁₋₆ アルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n -SO ₂ -C ₂₋₆ アルケニレン	随意置換 -(CH ₂) _n -SO ₂ -C ₃₋₆ シクロアルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n -SO ₂ -C ₃₋₆ シクロアルケニレン
随意置換	随意置換	随意置換	随意置換

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

$-(CH_2)_n C(O) (CH_2)_n -SO_2-$ C ₁₋₆ アルキレン	$-(CH_2)_n C(O) (CH_2)_n -SO_2-$ C ₂₋₆ アルケニレン	$(CH_2)_n C(O) (CH_2)_n -SO_2-$ C ₃₋₆ シクロアルキレン	$-(CH_2)_n C(O) (CH_2)_n -SO_2-$ C ₃₋₆ シクロアルケニレン
随意置換 $-(CH_2)_n -SO-C_{1-6}$ アルキレン	随意置換 $-(CH_2)_n -SO-C_{2-6}$ アルケニレン	随意置換 $-(CH_2)_n -SO-C_{3-6}$ シクロアルキレン	随意置換 $-(CH_2)_n -SO-C_{3-6}$ シクロアルケニレン
随意置換 $-(CH_2)_n C(O) (CH_2)_n -SO-$ C ₁₋₆ アルキレン	随意置換 $-(CH_2)_n C(O) (CH_2)_n -SO-$ C ₂₋₆ アルケニレン	随意置換 $-(CH_2)_n C(O) (CH_2)_n -SO-$ C ₃₋₆ シクロアルキレン	随意置換 $-(CH_2)_n C(O) (CH_2)_n -SO-C_{3-6}$ シクロアルケニレン
随意置換 $-(CH_2)_n -S-S-C_{1-6}$ アルキレン	随意置換 $-(CH_2)_n -S-S-C_{2-6}$ アルケニレン	随意置換 $-(CH_2)_n -S-S-C_{3-6}$ シクロアルキレン	随意置換 $-(CH_2)_n -S-S-C_{3-6}$ シクロアルケニレン
随意置換 $-(CH_2)_n C(O) (CH_2)_n -S-S-$ C ₁₋₆ アルキレン	随意置換 $-(CH_2)_n C(O) (CH_2)_n -S-S-$ C ₂₋₆ アルケニレン	随意置換 $-(CH_2)_n C(O) (CH_2)_n -S-S-C_{3-6}$ シクロアルキレン	随意置換 $(CH_2)_n C(O) (CH_2)_n -S-S-C_{3-6}$ シクロアルケニレン
随意置換 $-(CH_2)_n C_{1-6}$ アルキレン- NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_n C_{2-6}$ アルケニレン- NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_n C_{3-6}$ シクロアルキレン- NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_n C_{3-6}$ シクロアルケニレン- NR ²¹ -
随意置換 $-(CH_2)_n OC_{1-6}$ アルキレン- NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_n OC_{2-6}$ アルケニレン- NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_n OC_{3-6}$ シクロアルキレン- NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_n OC_{3-6}$ シクロアルケニレン- NR ²¹ -
随意置換 $-(CH_2)_n C(O) C_{1-6}$ アルキレン- NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_n C(O) C_{2-6}$ アルケニレン- NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_n C(O) C_{3-6}$ シクロアルキレン- NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_n C(O) C_{3-6}$ シクロアルケニレン- NR ²¹ -
随意置換 $-(CH_2)_n C(O) OC_{1-6}$ アルキレン- NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_n C(O) OC_{2-6}$ アルケニレン- NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_n C(O) O-C_{3-6}$ シクロアルキレン- NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_n C(O) OC_{3-6}$ シクロアルケニレン- NR ²¹ -
随意置換 $-(CH_2)_n OC(O) C_{1-6}$ アルキレン- NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_n OC(O) C_{2-6}$ アルケニレン- NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_n OC(O) -C_{3-6}$ シクロアルキレン- NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_n OC(O) C_{3-6}$ シクロアルケニレン- NR ²¹ -
随意置換 $-(CH_2)_n NR^{20} C_{1-6}$ アルキレン- NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_n NR^{20} C_{2-6}$ アルケニレン- NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_n NR^{20} C_{3-6}$ シクロアルキレン- NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_n NR^{20} C_{3-6}$ シクロアルケニレン- NR ²¹ -
随意置換 $-(CH_2)_n NR^{20} C(O) C_{1-6}$ アル	随意置換 $-(CH_2)_n NR^{20} C(O) C_{2-6}$ アル	随意置換 $-(CH_2)_n NR^{20} C(O) -C_{3-6}$ シ	随意置換 $-(CH_2)_n NR^{20} C(O) -C_{3-6}$ シ

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

キレン-NR ²¹ -	ケニレン-NR ²¹ -	クロアルキレン-NR ²¹ -	ロアルケニレン-NR ²¹ -
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)NR ²⁰ C ₁₋₆ アル キレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)NR ²⁰ C ₂₋₆ アル ケニレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)NR ²⁰ -C ₃₋₆ シ クロアルキレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)NR ²⁰ -C ₃₋₆ シク ロアルケニレン-NR ²¹ -
随意置換 -(CH ₂) _n -S-C ₁₋₆ アルキレ ン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n -S-C ₂₋₆ アルケニ レン	随意置換 -(CH ₂) _n -S-C ₃₋₆ シク ロ アルキレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n -S-C ₃₋₆ シク ロアル ケニレン-NR ²¹ -
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-C _{1- 6} アルキレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-C _{2- 6} アルケニレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S- C ₃₋₆ シクロアルキレン -NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-C ₃₋₆ シク ロアルケニレン- NR ²¹ -
随意置換 -(CH ₂) _n -SO ₂ -C ₁₋₆ アルキ レン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n -SO ₂ -C ₁₋₆ アルケ ニレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n -SO ₂ -C ₃₋₆ シク ロ アルキレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n -SO ₂ -C ₃₋₆ シク ロア ルケニレン-NR ²¹ -
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -SO ₂ - C ₁₋₆ アルキレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -SO ₂ - C ₂₋₆ アルケニレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n - SO ₂ -C ₃₋₆ シク ロアルキ レン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -SO ₂ -C ₃₋₆ シク ロアルケニレン- NR ²¹ -
随意置換 -(CH ₂) _n -SO-C ₁₋₆ アルキ レン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n -SO-C ₂₋₆ アルケ ニレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n -SO-C ₃₋₆ シク ロ アルキレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n -SO-C ₃₋₆ シク ロア ルケニレン-NR ²¹ -
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -SO- C ₁₋₆ アルキレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -SO- C ₂₋₆ アルケニレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -SO- C ₃₋₆ シク ロアルキレン -NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -SO-C ₃₋₆ シク ロアルケニレン- NR ²¹ -
随意置換 -(CH ₂) _n -S-S-C ₁₋₆ アルキ レン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n -S-S-C ₂₋₆ アルケ ニレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n -S-S-C ₃₋₆ シク ロアルキレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n -S-S-C ₃₋₆ シク ロア ルケニレン-NR ²¹ -
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-S- C ₁₋₆ アルキレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-S- C ₂₋₆ アルケニレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-S- C ₃₋₆ シク ロアルキレ ン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-S-C _{3- 6} シク ロアルケニレン- NR ²¹ -
随意置換 -(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルキレン- C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n C ₂₋₆ アルケニレ ン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n C ₃₋₆ シク ロアル キレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n C ₃₋₆ シク ロアルケ ニレン-C(O)-

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

随意置換 -(CH ₂) _n OC ₁₋₆ アルキレン -C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n OC ₂₋₆ アルケニレン -C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n OC ₃₋₆ シクロアル キレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n OC ₃₋₆ シクロアルケ ニレン-C(O)-
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)C ₁₋₆ アルキ レン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)C ₂₋₆ アルケ ニレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)C ₃₋₆ シクロ アルキレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)C ₃₋₆ シクロアル ケニレン-C(O)-
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)OC ₁₋₆ アルキ レン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)OC ₂₋₆ アルケ ニレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)O-C ₃₋₆ シク ロアルキレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)OC ₃₋₆ シクロアル ケニレン-C(O)-
随意置換 -(CH ₂) _n OC(O)C ₁₋₆ アルキ レン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n OC(O)C ₂₋₆ アルケ ニレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n OC(O)-C ₃₋₆ シク ロアルキレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n OC(O)C ₃₋₆ シクロアル ケニレン-C(O)-
随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C ₁₋₆ アルキレ ン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C ₂₋₆ アルケニ レン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C ₃₋₆ シクロ アルキレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C ₃₋₆ シクロアル ケニレン-C(O)-
随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C(O)C ₁₋₆ アル キレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C(O)C ₂₋₆ アル ケニレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C(O)-C ₃₋₆ シ クロアルキレン- C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C(O)-C ₃₋₆ シク ロアルケニレン-C(O)-
随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C ₁₋₆ アルキレ ン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C ₂₋₆ アルケニ レン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C ₃₋₆ シクロ アルキレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C ₃₋₆ シクロアル ケニレン-C(O)-
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)NR ²⁰ C ₁₋₆ アル キレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)NR ²⁰ C ₂₋₆ アル ケニレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)NR ²⁰ -C ₃₋₆ シ クロアルキレン- C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)NR ²⁰ -C ₃₋₆ シク ロアルケニレン-C(O)-
随意置換 -(CH ₂) _n -S-C ₁₋₆ アルキレ ン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n -S-C ₂₋₆ アルケニ レン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n -S-C ₃₋₆ シクロ アルキレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n -S-C ₃₋₆ シクロアル ケニレン-C(O)-
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-C _{1- 6} アルキレン-C(O)	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-C _{2- 6} アルケニレン-C(O)	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S- C ₃₋₆ シクロアルキレン -C(O)	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-C ₃₋₆ シクロアルケニレン- C(O)
随意置換 -(CH ₂) _n -SO ₂ -C ₁₋₆ アルキ レン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n -SO ₂ -C ₂₋₆ アルケ ニレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n -SO ₂ -C ₃₋₆ シクロ アルキレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n -SO ₂ -C ₃₋₆ シクロアル ケニレン-C(O)-

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

随意置換 - (CH ₂) _n C(O) (CH ₂) _n -SO ₂ - C ₁₋₆ アルキレン-C(O)	随意置換 - (CH ₂) _n C(O) (CH ₂) _n -SO ₂ - C ₂₋₆ アルケニレン-C(O)	随意置換 - (CH ₂) _n C(O) (CH ₂) _n -SO ₂ - C ₃₋₆ シクロアルキレン -C(O)	随意置換 - (CH ₂) _n C(O) (CH ₂) _n -SO ₂ - C ₃₋₆ シクロアルケニレン- C(O)
随意置換 - (CH ₂) _n -SO-C ₁₋₆ アルキ レン-C(O)-	随意置換 - (CH ₂) _n -SO-C ₂₋₆ アルケ ニレン-C(O)-	随意置換 - (CH ₂) _n -SO-C ₃₋₆ シクロ アルキレン-C(O)-	随意置換 - (CH ₂) _n -SO-C ₃₋₆ シクロア ルケニレン-C(O)-
随意置換 - (CH ₂) _n C(O) (CH ₂) _n -SO- C ₁₋₆ アルキレン-C(O)	随意置換 - (CH ₂) _n C(O) (CH ₂) _n -SO- C ₂₋₆ アルケニレン-C(O)	随意置換 - (CH ₂) _n C(O) (CH ₂) _n -SO- C ₃₋₆ シクロアルキレン -C(O)	随意置換 - (CH ₂) _n C(O) (CH ₂) _n -SO-C ₃₋₆ シクロアルケニレン- C(O)
随意置換 - (CH ₂) _n -S-S-C ₁₋₆ アルキ レン-C(O)-	随意置換 - (CH ₂) _n -S-S-C ₂₋₆ アルケ ニレン-C(O)-	随意置換 - (CH ₂) _n -S-S-C ₃₋₆ シク ロアルキレン-C(O)-	随意置換 - (CH ₂) _n -S-S-C ₃₋₆ シク ロアルケニレン-C(O)-
随意置換 - (CH ₂) _n C(O) (CH ₂) _n -S-S- C ₁₋₆ アルキレン-C(O)	随意置換 - (CH ₂) _n C(O) (CH ₂) _n -S-S- C ₂₋₆ アルケニレン-C(O)	随意置換 - (CH ₂) _n C(O) (CH ₂) _n -S- S-C ₃₋₆ シクロアルキレ ン-C(O)	随意置換 - (CH ₂) _n C(O) (CH ₂) _n -S-S- C ₃₋₆ シクロアルケニレン- C(O)
随意置換 -NR ²⁰ C(O) (CH ₂) _n OC ₁₋₆ ア ルキレン-C(O)	随意置換 -NR ²⁰ C(O) (CH ₂) _n O-C ₂₋₆ ア ルケニレン-C(O)	随意置換 -NR ²⁰ C(O) (CH ₂) _n O-C ₃₋₆ シク ロ ア ル キ レ ン-C(O)	随意置換 -NR ²⁰ C(O) (CH ₂) _n O-C ₃₋₆ シク ロアルケニレン-C(O)
随意置換 -NR ²⁰ C(O) (CH ₂) _n -S-C ₁₋₆ アルキレン-C(O)	随意置換 NR ²⁰ C(O) (CH ₂) _n -S-C ₂₋₆ ア ルケニレン-C(O)	随意置換 -NR ²⁰ C(O) (CH ₂) _n -S-C ₃₋₆ シク ロ ア ル キ レ ン-C(O)	随意置換 -NR ²⁰ C(O) (CH ₂) _n -S-C ₃₋₆ シ クロアルケニレン-C(O)
随意置換 -NR ²⁰ C(O) (CH ₂) _n NR ²¹ C ₁₋₆ アルキレン-C(O)	随意置換 -NR ²⁰ C(O) (CH ₂) _n NR ²¹ - C ₂₋₆ アルケニレン-C(O)	随意置換 -NR ²⁰ C(O) (CH ₂) _n NR ²¹ - C ₃₋₆ シクロアルキレ ン-C(O)	随意置換 -NR ²⁰ C(O) (CH ₂) _n NR ²¹ -C ₃₋₆ シク ロ ア ル ケ ニ レ ン-C(O)
随意置換 C(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n OC ₁₋₆ アル キレン-C(O)	随意置換 -C(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n O-C ₂₋₆ ア ルケニレン-C(O)	随意置換 -C(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n O-C ₃₋₆ シク ロ ア ル キ レ ン-C(O)	随意置換 -C(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n O-C ₃₋₆ シク ロアルケニレン-C(O)
随意置換 -C(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n -S-C ₁₋₆	随意置換 -C(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n -S-C ₂₋₆	随意置換 -C(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n -S-C ₃₋₆	随意置換 -C(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n -S-C ₃₋₆ シ

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

アルキレン-(CO)	アルケニレン-(CO)	シクロアルキレン-(CO)	クロアルケニレン-(CO)
随意置換 -C(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n -NR ²¹ C ₁₋₆ アルキレン-(CO)	随意置換 -C(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n - NR ²¹ C ₂₋₆ アルケニレン-(CO)	随意置換 vC(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n - NR ²¹ C ₃₋₆ シクロアルキレン-(CO)	随意置換 -C(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n -NR ²¹ C ₃₋₆ シクロアルケニレン-(CO)
随意置換 -C(O)(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルキレン-(CH ₂) _n -	随意置換 -C(O)(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルケニレン-(CH ₂) _n -	随意置換 -C(O)(CH ₂) _n C ₃₋₆ シクロアルキレン-(CH ₂) _n -	随意置換 -C(O)(CH ₂) _n C ₃₋₆ シクロアルケニレン-(CH ₂) _n -
随意置換 -C(O)O(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルキレン-(CH ₂) _n -	随意置換 -C(O)O(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルケニレン-(CH ₂) _n -	随意置換 -C(O)O(CH ₂) _n C ₃₋₆ シクロアルキレン-(CH ₂) _n -	随意置換 -C(O)O(CH ₂) _n C ₃₋₆ シクロアルケニレン-(CH ₂) _n -
随意置換 -C(O)(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルキレン-(CH ₂) _n -O-	随意置換 -C(O)(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルケニレン-(CH ₂) _n -O-	随意置換 -C(O)(CH ₂) _n C ₃₋₆ シクロアルキレン-(CH ₂) _n -O-	随意置換 -C(O)(CH ₂) _n C ₃₋₆ シクロアルケニレン-(CH ₂) _n -O-
随意置換 -C(O)O(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルキレン-(CH ₂) _n -O-	随意置換 -C(O)O(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルケニレン-(CH ₂) _n -O-	随意置換 -C(O)O(CH ₂) _n C ₃₋₆ シクロアルキレン-(CH ₂) _n -O-	随意置換 -C(O)O(CH ₂) _n C ₃₋₆ シクロアルケニレン-(CH ₂) _n -O-
随意置換 -C(O)(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルキレン-(CH ₂) _n -C(O)-	随意置換 -C(O)(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルケニレン-(CH ₂) _n -C(O)-	随意置換 -C(O)(CH ₂) _n C ₃₋₆ シクロアルキレン-(CH ₂) _n -C(O)-	随意置換 -C(O)(CH ₂) _n C ₃₋₆ シクロアルケニレン-(CH ₂) _n -C(O)-
随意置換 -C(O)O(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルキレン-(CH ₂) _n -C(O)-	随意置換 -C(O)O(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルケニレン-(CH ₂) _n -C(O)-	随意置換 -C(O)O(CH ₂) _n C ₃₋₆ シクロアルキレン-(CH ₂) _n -C(O)-	随意置換 -C(O)O(CH ₂) _n C ₃₋₆ シクロアルケニレン-(CH ₂) _n -C(O)-
随意置換 -OC(O)(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルキレン-(CH ₂) _n -	随意置換 -OC(O)(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルケニレン-(CH ₂) _n -	随意置換 -OC(O)(CH ₂) _n C ₃₋₆ シクロアルキレン-(CH ₂) _n -	随意置換 -OC(O)(CH ₂) _n C ₃₋₆ シクロアルケニレン-(CH ₂) _n -
随意置換 -O(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルキレン-(CH ₂) _n -	随意置換 -O(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルケニレン-(CH ₂) _n -	随意置換 -O(CH ₂) _n C ₃₋₆ シクロアルキレン-(CH ₂) _n -	随意置換 -O(CH ₂) _n C ₃₋₆ シクロアルケニレン-(CH ₂) _n -
随意置換 -OC(O)(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルキレン-(CH ₂) _n -O-	随意置換 -OC(O)(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルケニレン-(CH ₂) _n -O-	随意置換 -OC(O)(CH ₂) _n C ₃₋₆ シクロアルキレン-(CH ₂) _n -O-	随意置換 -OC(O)(CH ₂) _n C ₃₋₆ シクロアルケニレン-(CH ₂) _n -O-

10

20

30

40

50

10

20

30

40

【表 1 - 8】

随意置換 -(CH ₂) _n C ₃₋₆ ヘテロシク ロアルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n C ₃₋₆ ヘテロシク ロアルケニレン	随意置換 -(CH ₂) _n C ₂₋₆ アルキニレ ン	
随意置換 -(CH ₂) _n OC ₃₋₆ ヘテロシク ロアルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n OC ₃₋₆ ヘテロシク ロアルケニレン	随意置換 -(CH ₂) _n OC ₂₋₆ アルキニ レン	
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)C ₃₋₆ ヘテロ シクロアルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)C ₃₋₆ ヘテロ シクロアルケニレン	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)C ₂₋₆ アルキ ニレン	
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)OC ₃₋₆ ヘテロ シクロアルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)O-C ₃₋₆ ヘテ ロシクロアルケニレン	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)OC ₂₋₆ アル キニレン	
随意置換 -(CH ₂) _n OC(O)C ₃₋₆ ヘテロ シクロアルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n OC(O)-C ₃₋₆ ヘテ ロシクロアルケニレン	随意置換 -(CH ₂) _n OC(O)C ₂₋₆ アル キニレン	
随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C ₃₋₆ ヘテロシク ロアルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ -C ₃₋₆ ヘテロ シクロアルケニレン	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C ₂₋₆ アルキ ニレン	
随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C(O)-C ₃₋₆ ヘ テロシクロアルキレン	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C(O)-C ₃₋₆ ヘ テロシクロアルケニレン	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C(O)C ₂₋₆ ア ルキニレン	
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)NR ²⁰ - 随意置換 C ₃₋₆ ヘテロシクロアルキ レン	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)NR ²⁰ - 随意置換 C ₃₋₆ ヘテロシクロアル ケニレン	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)NR ²⁰ C ₂₋₆ ア ルキニレン	
随意置換 -(CH ₂) _n -S- C ₃₋₆ ヘテロシクロアルキ レン	随意置換 -(CH ₂) _n -S- C ₃₋₆ ヘテロシクロアル ケニレン	随意置換 -(CH ₂) _n -S-C ₂₋₆ アルキ ニレン	
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-C _{3- 6} ヘテロシクロアルキレ ン	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-C _{3- 6} ヘテロシクロアルケニ レン	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S- C ₂₋₆ アルキニレン	
随意置換	随意置換	随意置換	

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

$-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-6}$ ヘテロ シクロアルキレン	$-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-6}$ ヘテロ シクロアルケニレン	$-(CH_2)_n-SO_2-C_{2-6}$ アルキ ニレン	
随意置換 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-SO_2-$ C_{3-6} ヘテロシクロアルキ レン	随意置換 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-SO_2-$ C_{3-6} ヘテロシクロアル ケニレン	随意置換 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-$ SO_2-C_{2-6} アルキニレン	
随意置換 $-(CH_2)_n-SO-C_{3-6}$ ヘテロ シクロアルキレン	随意置換 $-(CH_2)_n-SO-C_{3-6}$ ヘテロ シクロアルケニレン	随意置換 $-(CH_2)_n-SO-C_{2-6}$ アルキ ニレン	
随意置換 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-SO-$ C_{3-6} ヘテロシクロアルキ レン	随意置換 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-SO-$ C_{3-6} ヘテロシクロアル ケニレン	随意置換 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-SO-$ C_{2-6} アルキニレン	
随意置換 $-(CH_2)_n-S-S-C_{3-6}$ ヘテロ シクロアルキレン	随意置換 $-(CH_2)_n-S-S-C_{3-6}$ ヘテロ シクロアルケニレン	随意置換 $-(CH_2)_n-S-S-C_{2-6}$ アル キニレン	
随意置換 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-S-S-$ C_{3-6} ヘテロシクロアルキ レン	随意置換 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-S-S-$ C_{3-6} ヘテロシクロアル ケニレン	随意置換 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-S-$ $S-C_{2-6}$ アルキニレン	
随意置換 $-(CH_2)_nC_{3-6}$ ヘテロシク ロアルキレン-NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_nC_{3-6}$ ヘテロシク ロアルケニレン-NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_nC_{2-6}$ アルキニレ ン-NR ²¹ -	
随意置換 $-(CH_2)_nOC_{3-6}$ ヘテロシク ロアルキレン-NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_nOC_{3-6}$ ヘテロシク ロアルケニレン-NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_nOC_{2-6}$ アルキニ レン-NR ²¹ -	
随意置換 $-(CH_2)_nC(O)C_{3-6}$ ヘテロ シクロアルキレン-NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_nC(O)C_{3-6}$ ヘテロ シクロアルケニレン-NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_nC(O)C_{2-6}$ アルキ ニレン-NR ²¹ -	
随意置換 $-(CH_2)_nC(O)O-C_{3-6}$ ヘテ ロシクロアルキレン-NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_nC(O)O-C_{3-6}$ ヘテ ロシクロアルケニレン -NR ²¹ -	随意置換 $-(CH_2)_nC(O)OC_{2-6}$ アル キニレン-NR ²¹ -	
随意置換 $-(CH_2)_nOC(O)C_{3-6}$ ヘテ	随意置換 $-(CH_2)_nOC(O)C_{3-6}$ ヘテ	随意置換 $-(CH_2)_nOC(O)C_{2-6}$ アル	

10

20

30

40

50

【表 1 - 10】

ロシクロアルキレン- NR ²¹ -	ロシクロアルケニレン -NR ²¹ -	キニレン-NR ²¹ -	
随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C ₃₋₆ ヘテロシ クロアルキレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C ₃₋₆ ヘテロシ クロアルケニレン- NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C ₂₋₆ アルキ ニレン-NR ²¹ -	
随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C(O)-C ₃₋₆ ヘ テロシクロアルキレン- NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C(O)-C ₃₋₆ ヘ テロシクロアルケニレ ン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C(O)C ₂₋₆ ア ルキニレン-NR ²¹ -	
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)NR ²⁰ -C ₃₋₆ ヘ テロシクロアルキレン- NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)NR ²⁰ -C ₃₋₆ ヘ テロシクロアルケニレ ン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)NR ²⁰ C ₂₋₆ ア ルキニレン-NR ²¹ -	
随意置換 -(CH ₂) _n -S-C ₃₋₆ ヘテロシ クロアルキレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n -S-C ₃₋₆ ヘテロシ クロアルケニレン- NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n -S-C ₂₋₆ アルキ ニレン	
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-C ₃₋₆ ヘテロシクロアルキレ ン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-C ₃₋₆ ヘテロシクロアルケニ レン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S- C ₂₋₆ アルキニレン- NR ²¹ -	
随意置換 -(CH ₂) _n -SO ₂ -C ₃₋₆ ヘテロ シクロアルキレン- NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n -SO ₂ -C ₃₋₆ ヘテロ シクロアルケニレン- NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n -SO ₂ -C ₁₋₆ アルキ ニレン-NR ²¹ -	
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -SO ₂ - C ₃₋₆ ヘテロシクロアルキ レン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -SO ₂ - C ₃₋₆ ヘテロシクロアル ケニレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n - SO ₂ -C ₂₋₆ アルキニレン- NR ²¹ -	
随意置換 -(CH ₂) _n -SO-C ₃₋₆ ヘテロ シクロアルキレン- NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n -SO-C ₃₋₆ ヘテロ シクロアルケニレン- NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n -SO-C ₂₋₆ アルキ ニレン-NR ²¹ -	
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -SO-	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -SO-	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -SO-	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

C ₃₋₆ ヘテロシクロアルキレン-NR ²¹ -	C ₃₋₆ ヘテロシクロアルケニレン-NR ²¹ -	C ₂₋₆ アルキニレン-NR ²¹ -	
随意置換 -(CH ₂) _n -S-S-C ₃₋₆ ヘテロシクロアルキレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n -S-S-C ₃₋₆ ヘテロシクロアルケニレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n -S-S-C ₂₋₆ アルキニレン-NR ²¹ -	
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-S-C ₃₋₆ ヘテロシクロアルキレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-S-C ₃₋₆ ヘテロシクロアルケニレン-NR ²¹ -	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)(CH ₂) _n -S-S-C ₂₋₆ アルキニレン-NR ²¹ -	
随意置換 -(CH ₂) _n C ₃₋₆ ヘテロシクロアルキレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n C ₃₋₆ ヘテロシクロアルケニレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n C ₂₋₆ アルキニレン-C(O)-	
随意置換 -(CH ₂) _n OC ₃₋₆ ヘテロシクロアルキレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n OC ₃₋₆ ヘテロシクロアルケニレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n OC ₂₋₆ アルキニレン-C(O)-	
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)C ₃₋₆ ヘテロシクロアルキレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)C ₃₋₆ ヘテロシクロアルケニレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)C ₂₋₆ アルキニレン-C(O)-	
随意置換 -(CH ₂) _n C(O)OC ₃₋₆ ヘテロシクロアルキレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)OC ₃₋₆ ヘテロシクロアルケニレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n C(O)OC ₂₋₆ アルキニレン-C(O)-	
随意置換 -(CH ₂) _n OC(O)C ₃₋₆ ヘテロシクロアルキレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n OC(O)C ₃₋₆ ヘテロシクロアルケニレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n OC(O)C ₂₋₆ アルキニレン-C(O)-	
随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C ₃₋₆ ヘテロアルキレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C ₃₋₆ ヘテロアルケニレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C ₂₋₆ アルキニレン-C(O)-	
随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C(O)C ₃₋₆ ヘテロシクロアルキレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C(O)C ₃₋₆ ヘテロシクロアルケニレン-C(O)-	随意置換 -(CH ₂) _n NR ²⁰ C(O)C ₂₋₆ アルキニレン-C(O)-	
随意置換	随意置換	随意置換	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

$-(CH_2)_nNR^{20}C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキレン-C(0)-	$-(CH_2)_nNR^{20}-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルケニレン-C(0)-	$-(CH_2)_nNR^{20}C_{2-6}$ アルキニレン-C(0)-	
随意置換 $-(CH_2)_nC(0)NR^{20}C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキレン-C(0)-	随意置換 $-(CH_2)_nC(0)NR^{20}-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルケニレン-C(0)-	随意置換 $-(CH_2)_nC(0)NR^{20}C_{2-6}$ アルキニレン-C(0)-	
随意置換 $-(CH_2)_nS-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキレン-C(0)-	随意置換 $-(CH_2)_nS-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルケニレン-C(0)-	随意置換 $-(CH_2)_nS-C_{2-6}$ アルキニレン-C(0)-	
随意置換 $-(CH_2)_nC(0)(CH_2)_nS-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキレン-C(0)	随意置換 $-(CH_2)_nC(0)(CH_2)_nS-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルケニレン-C(0)	随意置換 $-(CH_2)_nC(0)(CH_2)_nS-C_{2-6}$ アルキニレン-C(0)	
随意置換 $-(CH_2)_nSO_2-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキレン-C(0)-	随意置換 $-(CH_2)_nSO_2-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルケニレン-C(0)-	随意置換 $-(CH_2)_nSO_2-C_{2-6}$ アルキニレン-C(0)-	
随意置換 $-(CH_2)_nC(0)(CH_2)_nSO_2-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキレン-C(0)	随意置換 $-(CH_2)_nC(0)(CH_2)_nSO_2-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルケニレン-C(0)	随意置換 $-(CH_2)_nC(0)(CH_2)_nSO_2-C_{2-6}$ アルキニレン-C(0)	
随意置換 $-(CH_2)_nSO-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキレン-C(0)-	随意置換 $-(CH_2)_nSO-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルケニレン-C(0)-	随意置換 $-(CH_2)_nSO-C_{2-6}$ アルキニレン-C(0)-	
随意置換 $-(CH_2)_nC(0)(CH_2)_nSO-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキレン-C(0)	随意置換 $-(CH_2)_nC(0)(CH_2)_nSO-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルケニレン-C(0)	随意置換 $-(CH_2)_nC(0)(CH_2)_nSO-C_{2-6}$ アルキニレン-C(0)	
随意置換 $-(CH_2)_nS-S-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキレン-C(0)-	随意置換 $-(CH_2)_nS-S-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルケニレン-C(0)-	随意置換 $-(CH_2)_nS-S-C_{2-6}$ アルキニレン-C(0)-	
随意置換	随意置換	随意置換	

10

20

30

40

50

【表 1 - 13】

$-(CH_2)_n C(O) (CH_2)_n S-S-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキレン-C(O)	$-(CH_2)_n C(O) (CH_2)_n S-S-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルケニレン-C(O)	$-(CH_2)_n C(O) (CH_2)_n S-S-C_{2-6}$ アルキニレン-C(O)	
随意置換 $-NR^{20} C(O) (CH_2)_n O-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキレン-C(O)	随意置換 $-NR^{20} C(O) (CH_2)_n O-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルケニレン-C(O)	随意置換 $-NR^{20} C(O) (CH_2)_n O-C_{2-6}$ アルキニレン-C(O)	
随意置換 $NR^{20} C(O) (CH_2)_n S-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキレン-C(O)	随意置換 $-NR^{20} C(O) (CH_2)_n S-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルケニレン-C(O)	随意置換 $-NR^{20} C(O) (CH_2)_n S-C_{2-6}$ アルキニレン-C(O)	
随意置換 $-NR^{20} C(O) (CH_2)_n NR^{21}-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキレン-C(O)	随意置換 $-NR^{20} C(O) (CH_2)_n NR^{21}-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルケニレン-C(O)	随意置換 $-NR^{20} C(O) (CH_2)_n NR^{21}-C_{2-6}$ アルキニレン-C(O)	
随意置換 $-C(O) NR^{20} (CH_2)_n O-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキレン-C(O)	随意置換 $-C(O) NR^{20} (CH_2)_n O-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルケニレン-C(O)	随意置換 $-C(O) NR^{20} (CH_2)_n O-C_{2-6}$ アルキニレン-C(O)	
随意置換 $-C(O) NR^{20} (CH_2)_n S-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキレン-C(O)	随意置換 $-C(O) NR^{20} (CH_2)_n S-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルケニレン-C(O)	随意置換 $-C(O) NR^{20} (CH_2)_n S-C_{2-6}$ アルキニレン-C(O)	
随意置換 $-C(O) NR^{20} (CH_2)_n NR^{21}-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキレン-C(O)	随意置換 $-C(O) NR^{20} (CH_2)_n NR^{21}-C_{3-6}$ ヘテロシクロアルケニレン-C(O)	随意置換 $-C(O) NR^{20} (CH_2)_n NR^{21}-C_{2-6}$ アルキニレン-C(O)	
随意置換 $-C(O) (CH_2)_n C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキレン-C(O)	随意置換 $-C(O) (CH_2)_n C_{3-6}$ ヘテロシクロアルケニレン-C(O)	随意置換 $-C(O) (CH_2)_n C_{1-6}$ アルキニレン-C(O)	
随意置換 $-C(O) O (CH_2)_n C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキレン-C(O)	随意置換 $-C(O) O (CH_2)_n C_{3-6}$ ヘテロシクロアルケニレン-C(O)	随意置換 $-C(O) O (CH_2)_n C_{1-6}$ アルキニレン-C(O)	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

随意置換 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-$ C_{3-6} ヘテロシクロアル キレン $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$	随意置換 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ ヘテロ シクロアルケニレ ン $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$	随意置換 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{1-6}$ アルキ ニレン $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$	
随意置換 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ ヘテ ロシクロアルキレ ン $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$	随意置換 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ ヘテ ロシクロアルケニレ ン $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$	随意置換 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{1-6}$ アル キニレン $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$	
随意置換 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ ヘテロ シクロ-アルキレ ン $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-$	随意置換 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ ヘテロ シクロ-アルケニレ ン $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-$	随意置換 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{1-6}$ アルキ ニレン $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-$	
随意置換 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ ヘテロ シクロ- アルキレン $-(\text{CH}_2)_n-$ $\text{C}(\text{O})-$	随意置換 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ ヘテロ シクロ- アルケニレン $-(\text{CH}_2)_n-$ $\text{C}(\text{O})-$	随意置換 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{1-6}$ アル キニレン $-(\text{CH}_2)_n-$ $\text{C}(\text{O})-$	
随意置換 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ ヘテロ シクロ-アルキレ ン $-(\text{CH}_2)_n$	随意置換 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ ヘテ ロシクロアルケニレ ン $-(\text{CH}_2)_n$	随意置換 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{1-6}$ アル キニレン $-(\text{CH}_2)_n-$	
随意置換 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ ヘテロシク ロ-アルキレ ン $-(\text{CH}_2)_n$	随意置換 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ ヘテロシク ロ-アルケニレ ン $-(\text{CH}_2)_n$	随意置換 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{1-6}$ アルキニ レン $-(\text{CH}_2)_n-$	
随意置換 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ ヘテロ シクロ-アルキレ ン $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$	随意置換 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ ヘテ ロシクロ-アルケニレ ン $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$	随意置換 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{1-6}$ アル キニレン- $(\text{CH}_2)_n\text{O}-$	
随意置換 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ ヘテロシク ロ-アルキレン $-(\text{CH}_2)_n-$ $\text{O}-$	随意置換 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ ヘテロシク ロ-アルケニレ ン $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$	随意置換 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}_{1-6}$ アルキニ レン $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$	
随意置換 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ ヘテロ シクロ-	随意置換 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ ヘテ ロシクロ-	随意置換 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}_{1-6}$ アル キニレン- $(\text{CH}_2)_n-$	

10

20

30

40

50

【表 1 - 15】

アルキレン-(CH ₂) _n - C(O)-	アルケニレン-(CH ₂) _n - C(O)-	C(O)-	
随意置換 -O(CH ₂) _n -C ₃₋₆ ヘテロシ クロアルキレ ン-(CH ₂) _n -C(O)-	随意置換 -O(CH ₂) _n -C ₃₋₆ ヘテロシ クロアルケニレ ン-(CH ₂) _n -C(O)-	随意置換 -O(CH ₂) _n C ₁₋₆ アルキニ レン-(CH ₂) _n -C(O)-	
随意置換 -C(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n -C ₃₋₆ ヘ テロシクロアルキレ ン-(CH ₂) _n -	随意置換 -C(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n -C ₃₋₆ ヘ テロシクロアルケニレ ン-(CH ₂) _n -	随意置換 -C(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n C ₁₋₆ ア ルキニレン-(CH ₂) _n -	
随意置換 -NR ²⁰ C(O)(CH ₂) _n -C ₃₋₆ ヘ テロシクロアルキレ ン-(CH ₂) _n -	随意置換 -NR ²⁰ C(O)(CH ₂) _n -C ₃₋₆ ヘ テロシクロアルケニレ ン-(CH ₂) _n -	随意置換 -NR ²⁰ C(O)(CH ₂) _n C ₁₋₆ ア ルキニレン-(CH ₂) _n -	
随意置換 -C(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n -C ₃₋₆ ヘ テロシクロアルキレ ン-(CH ₂) _n -O-	随意置換 -C(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n -C ₃₋₆ ヘ テロシクロアルケニレ ン-(CH ₂) _n -O-	随意置換 -C(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n C ₁₋₆ ア ルキニレン-(CH ₂) _n -O-	
随意置換 -NR ²⁰ C(O)(CH ₂) _n -C ₃₋₆ ヘ テロシクロアルキレ ン-(CH ₂) _n -O-	随意置換 -NR ²⁰ C(O)(CH ₂) _n -C ₃₋₆ ヘ テロシクロアルケニレ ン-(CH ₂) _n -O-	随意置換 -NR ²⁰ C(O)(CH ₂) _n C ₁₋₆ ア ルキニレン-(CH ₂) _n -O-	
随意置換 -C(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n -C ₃₋₆ ヘ テロシクロアルキレ ン-(CH ₂) _n -C(O)-	随意置換 -C(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n -C ₃₋₆ ヘ テロシクロアルケニレ ン-(CH ₂) _n -C(O)-	随意置換 -C(O)NR ²⁰ (CH ₂) _n C ₁₋₆ ア ルキニレン-(CH ₂) _n - C(O)-	
随意置換 -NR ²⁰ C(O)(CH ₂) _n -C ₃₋₆ ヘ テロシクロアルキレ ン-(CH ₂) _n -C(O)-	随意置換 -NR ²⁰ C(O)(CH ₂) _n -C ₃₋₆ ヘ テロシクロアルケニレ ン-(CH ₂) _n -C(O)-	随意置換 -NR ²⁰ C(O)(CH ₂) _n C ₁₋₆ ア ルキニレン-(CH ₂) _n - C(O)-	

10

20

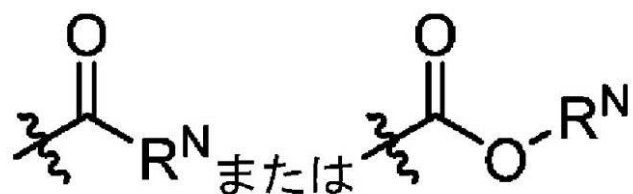
30

40

*各R²⁰およびR²¹は、水素、ヒドロキシ、OR²²、NR²³R²⁴、アルキル、アリールアル
キル、

50

【化 8】

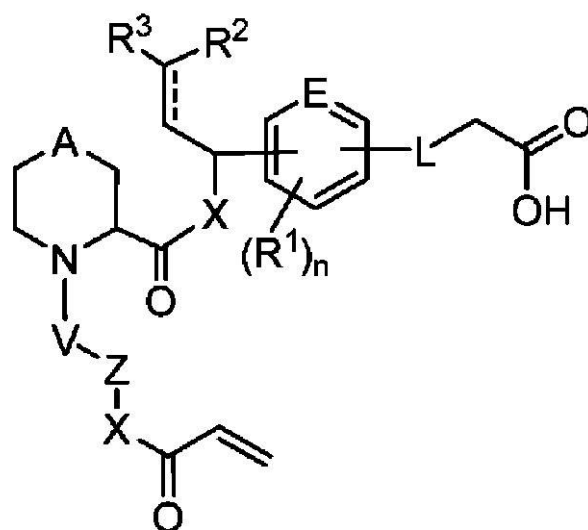


からなる群より無関係に選ばれ；ここで R^{N} はアリール、アルキル、またはアリールアルキルであり；ここで R^{22} 、 R^{23} および R^{24} はそれぞれ無関係に水素またはアルキルである。

【0095】

いくつかの実施態様において、大環状分子中に組み込まれる前のFKBD含有モイエティは、式 (III)

【化 9】



式 (III)

に従う構造、またはその光学的に純粋な立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩を有することができる。

【0096】

ここで、Lは表1での構造から選ばれ；Aは CH_2 、NH、O、またはSであり；各Xは無関係にO、NH、またはNMeであり；EはCHまたはNであり；

【化 10】



は単結合または二重結合を表す。nは0から4までから選ばれる整数である。

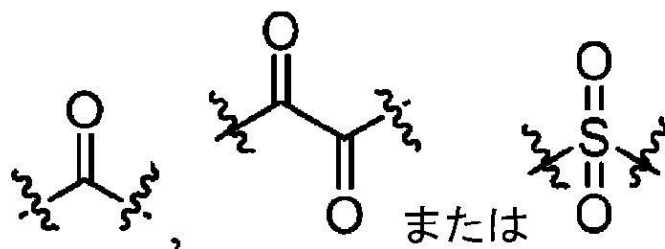
【0097】

各 R^1 は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-20} アルキル、 N_3 、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 COC_{1-20} アルキル、および CO_2C_{1-20} アルキルからなる群より選ばれる。 R^2 は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-20} アルキル、 N_3 、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 COC_{1-20} アルキル、および CO_2C_{1-20} アルキルからなる群より選ばれる。 R^3 は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、 N_3 、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、 C_{1-10} アルキル、置換 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、置換 C_{1-10} アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アシル C_{1-10} アルキルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニル C_{1-10} アルキル、アミノカルボニルアミノ、アミノジカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、 C_{6-15} アリール、置換 C_{6-15} アリール、 C_{6-15} アリールオキシ、置換 C_{6-15} アリールオキシ、 C_{6-15} アリールチオ、置換 C_{6-15} アリールチオ、カルボキシル、カルボキシエステル、(カルボキシエステル)アミノ、(カルボキシエステル)オキシ、シアノ、 C_{3-8} シクロアルキル、置換 C_{3-8} シクロアルキル、(C_{3-8} シクロアルキル)オキシ、置換(C_{3-8} シクロアルキル)オキシ、(C_{3-8} シクロアルキル)チオ、置換(C_{3-8} シクロアルキル)チオ、 C_{1-10} ヘテロアリール、置換 C_{1-10} ヘテロアリール、 C_{1-10} ヘテロアリールオキシ、置換 C_{1-10} ヘテロアリールオキシ、 C_{1-10} ヘテロアリールチオ、置換 C_{1-10} ヘテロアリールチオ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{2-10} 置換ヘテロシクリル、 C_{2-10} ヘテロシクリルオキシ、置換 C_{2-10} ヘテロシクリルオキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリルチオ、置換 C_{2-10} ヘテロシクリルチオ、イミノ、オキソ、スルホニル、スルホニルアミノ、チオール、 C_{1-10} アルキルチオ、置換 C_{1-10} アルキルチオ、およびチオカルボニルにより随意置換された C_{6-15} アリールおよび C_{1-10} ヘテロアリールからなる群より選ばれる。

【0098】

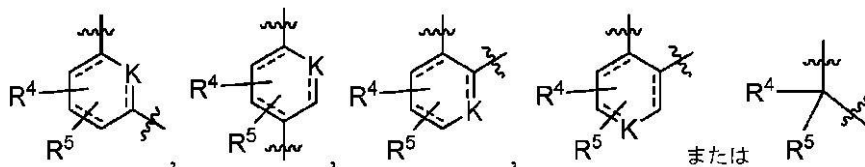
Vは

【化11】



であり；Zは結合、

【化12】



であり；式中 R^4 および R^5 は、水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなる群より各々無関係に選ばれ；Kは、O、 CHR^6 、 CR^6 、Nおよび NR^6 であり、式中 R^6 は水素またはアルキルである。

【0099】

いくつかの実施態様では、大環状分子に組み込まれる前のFKBD含有モイエティは、式(IV)に従う構造、またはその光学的に純粋な立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩を有することができる。

10

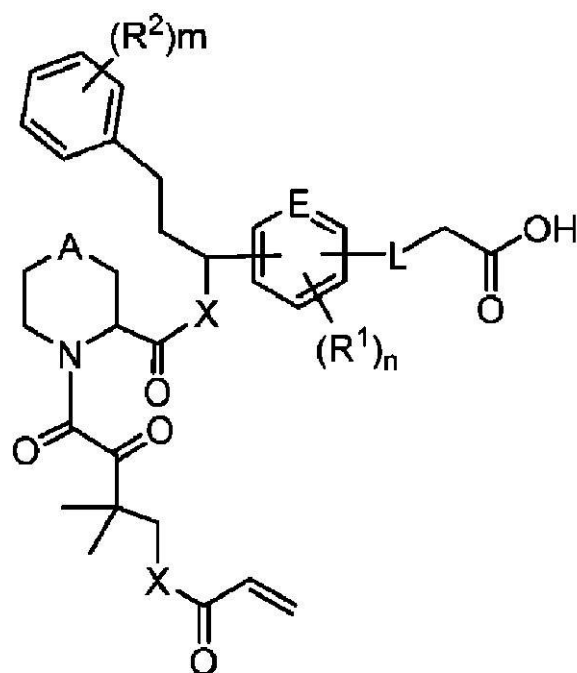
20

30

40

50

【化 1 3】



式 (IV)

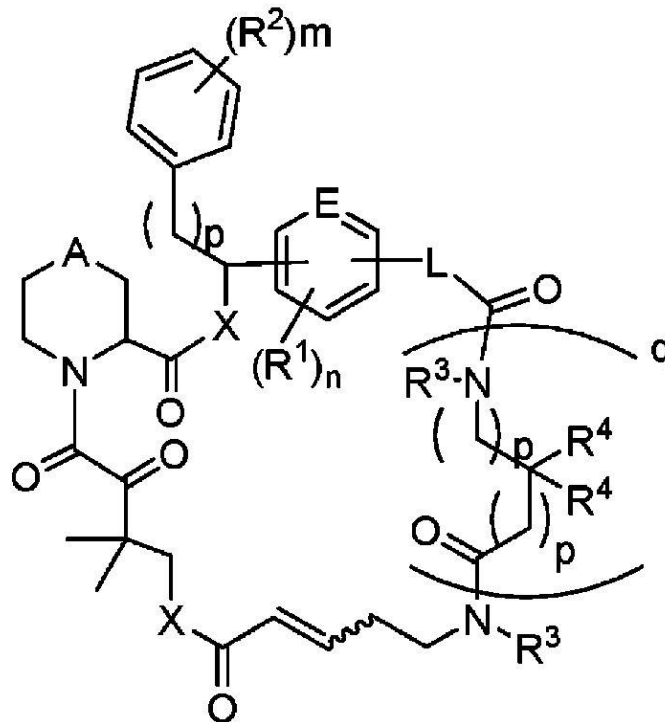
【0100】

ここで、Lは表1における構造から選ばれ；AはCH₂、NH、O、またはSであり；各Xは無関係にOまたはNHであり；EはCHまたはNであり；各R¹は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁₋₂₀アルキル、N₃、NH₂、NO₂、CF₃、OCF₃、OCHF₂、COC₁₋₂₀アルキル、およびCO₂C₁₋₂₀アルキルからなる群より選ばれ；各R²は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、N₃、NH₂、NO₂、CF₃、C₁₋₁₀アルキル、置換C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、置換C₁₋₁₀アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アシルC₁₋₁₀アルキルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルC₁₋₁₀アルキル、アミノカルボニルアミノ、アミノジカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、C₆₋₁₅アリール、置換C₆₋₁₅アリール、C₆₋₁₅アリールオキシ、置換C₆₋₁₅アリールオキシ、C₆₋₁₅アリールチオ、置換C₆₋₁₅アリールチオ、カルボキシル、カルボキシエステル、(カルボキシエステル)アミノ、(カルボキシエステル)オキシ、シアノ、C₃₋₈シクロアルキル、置換C₃₋₈シクロアルキル、(C₃₋₈シクロアルキル)オキシ、置換(C₃₋₈シクロアルキル)オキシ、(C₃₋₈シクロアルキル)チオ、置換(C₃₋₈シクロアルキル)チオ、C₁₋₁₀ヘテロアリール、置換C₁₋₁₀ヘテロアリール、C₁₋₁₀ヘテロアリールオキシ、置換C₁₋₁₀ヘテロアリールオキシ、C₁₋₁₀ヘテロアリールチオ、置換C₁₋₁₀ヘテロアリールチオ、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₂₋₁₀置換ヘテロシクリル、C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシ、置換C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルチオ、置換C₂₋₁₀ヘテロシクリルチオ、イミノ、オキソ、スルホニル、スルホニルアミノ、チオール、C₁₋₁₀アルキルチオ、置換C₁₋₁₀アルキルチオ、およびチオカルボニルからなる群より選ばれ；nは0から4までから選ばれる整数であり；およびmは0から5までから選ばれる整数である。

【0101】

いくつかの実施態様において、本開示におけるラパフシン化合物は、式(V)に従う構造、またはその光学的に純粋な立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩を有することができる。

【化14】



式(V)

【0102】

ここで、Lは表1におけるグループから選ばれ；AはCH₂、NH、NMe、O、S(O)₂またはSであり；各Xは無関係にO、NMe、またはNHであり；EはCHまたはNである。

【0103】

各々のR¹、R²、R³、およびR⁴は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、N₃、NH₂、NO₂、CF₃、OCF₃、OCHF₂、COC₁₋₁₀アルキル、CO₂C₁₋₁₀アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₁₋₁₀アルコキシ、C₆₋₁₅アリール、C₆₋₁₅アリールオキシ、C₆₋₁₅アリールチオ、C₂₋₁₀カルボキシル、C₁₋₁₀アルキルアミノ、チオール、C₁₋₁₀アルキルチオ、C₁₋₁₀アルキルジスルフィド、C₆₋₁₅アリールチオ、C₁₋₁₀ヘテロアリールチオ、(C₃₋₈シクロアルキル)チオ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルチオ、スルホニル、C₁₋₁₀アルキルスルホニル、アミド、C₁₋₁₀アルキルアミド、セレンオール、C₁₋₁₀アルキルセレンオール、C₆₋₁₅アリールセレンオール、C₁₋₁₀ヘテロアリールセレンオール、(C₃₋₈シクロアルキル)セレンオール、C₂₋₁₀ヘテロシクリルセレンオール、グアニジノ、C₁₋₁₀アルキルグアニジノ、尿素、C₁₋₁₀アルキル尿素、アンモニウム、C₁₋₁₀アルキルアンモニウム、シアノ、C₁₋₁₀アルキルシアノ、C₁₋₁₀アルキルニトロ、アダマンチン(adamantine)、ホスホナート、C₁₋₁₀アルキルホスホナート、およびC₆₋₁₅アリールホスホナートからなる群より無関係に選ぶことができ、上記の各々は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、N₃、NH₂、NO₂、CF₃、C₁₋₁₀アルキル、置換C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、置換C₁₋₁₀アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アシルC₁₋₁₀アルキルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルC₁₋₁₀アルキル、アミノカルボニルアミノ、アミノジ

カルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、C₆₋₁₅アリール、置換C₆₋₁₅アリール、C₆₋₁₅アリールオキシ、置換C₆₋₁₅アリールオキシ、C₆₋₁₅アリールチオ、置換C₆₋₁₅アリールチオ、カルボキシル、カルボキシエステル、(カルボキシエステル)アミノ、(カルボキシエステル)オキシ、シアノ、C₃₋₈シクロアルキル、置換C₃₋₈シクロアルキル、(C₃₋₈シクロアルキル)オキシ、置換(C₃₋₈シクロアルキル)オキシ、(C₃₋₈シクロアルキル)チオ、置換(C₃₋₈シクロアルキル)チオ、ハロ、ヒドロキシル、C₁₋₁₀ヘテロアリール、置換C₁₋₁₀ヘテロアリール、C₁₋₁₀ヘテロアリールオキシ、置換C₁₋₁₀ヘテロアリールオキシ、C₁₋₁₀ヘテロアリールチオ、置換C₁₋₁₀ヘテロアリールチオ、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₂₋₁₀置換ヘテロシクリル、C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシ、置換C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルチオ、置換C₂₋₁₀ヘテロシクリルチオ、イミノ、オキソ、スルホニル、スルホニルアミノ、チオール、C₁₋₁₀アルキルチオ、置換C₁₋₁₀アルキルチオ、およびチオカルボニルにより随意に置換することができる。

10

【0104】

または任意のR⁴は任意のR³と共に形成される環状構造 (cyclic structure) を形成し、環状構造は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、N₃、NH₂、NO₂、CF₃、C₁₋₁₀アルキル、置換C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、置換C₁₋₁₀アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アシルC₁₋₁₀アルキルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルC₁₋₁₀アルキル、アミノカルボニルアミノ、アミノジカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、C₆₋₁₅アリール、置換C₆₋₁₅アリール、C₆₋₁₅アリールオキシ、置換C₆₋₁₅アリールオキシ、C₆₋₁₅アリールチオ、置換C₆₋₁₅アリールチオ、カルボキシル、カルボキシエステル、(カルボキシエステル)アミノ、(カルボキシエステル)オキシ、シアノ、C₃₋₈シクロアルキル、置換C₃₋₈シクロアルキル、(C₃₋₈シクロアルキル)オキシ、置換(C₃₋₈シクロアルキル)オキシ、(C₃₋₈シクロアルキル)チオ、置換(C₃₋₈シクロアルキル)チオ、ハロ、ヒドロキシル、C₁₋₁₀ヘテロアリール、置換C₁₋₁₀ヘテロアリール、C₁₋₁₀ヘテロアリールオキシ、置換C₁₋₁₀ヘテロアリールオキシ、C₁₋₁₀ヘテロアリールチオ、置換C₁₋₁₀ヘテロアリールチオ、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₂₋₁₀置換ヘテロシクリル、C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシ、置換C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルチオ、置換C₂₋₁₀ヘテロシクリルチオ、イミノ、オキソ、スルホニル、スルホニルアミノ、チオール、C₁₋₁₀アルキルチオ、置換C₁₋₁₀アルキルチオ、およびチオカルボニルにより随意に置換されたC₂₋₁₀ヘテロシクリルおよびC₁₋₁₀ヘテロアリール (C₂₋₁₀heterocyclyl and C₁₋₁₀heteroaryloptionally substituted with) からなる群より選ばれる。

20

30

【0105】

nは0から4までより選ばれる整数であり；mは0から5までより選ばれる整数であり；各pは0から2までより無関係に選ばれる整数であり；qは1から10までより選ばれる整数である。

【0106】

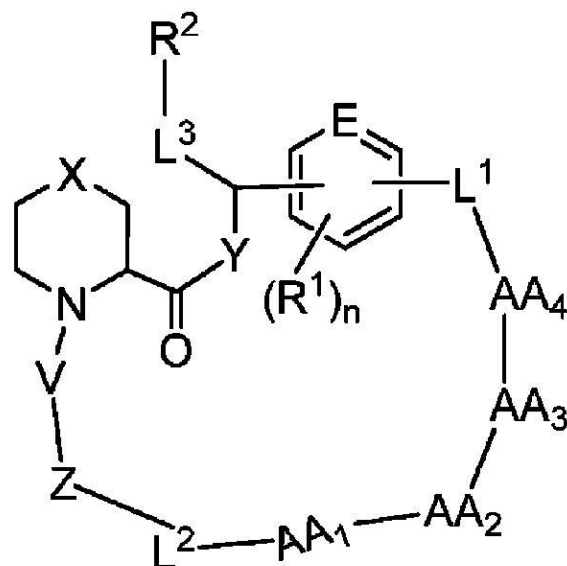
いくつかの実施態様では、qは1であることができる。いくつかの実施態様では、qは2であることができる。いくつかの実施態様では、qは3であることができる。いくつかの実施態様では、qは4であることができる。いくつかの実施態様では、qは5であることができる。いくつかの実施態様では、qは6であることができる。いくつかの実施態様では、qは7であることができる。いくつかの実施態様では、qは8であることができる。いくつかの実施態様では、qは9であることができる。いくつかの実施態様では、qは10であることができる。特定の実施態様では、qは3または4である。

40

【0107】

いくつかの実施態様において、本開示におけるラパフシン化合物は、式 (VI) に従う構造、またはその光学的に純粋な立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩を有することができる。

【化 15】



式 (VI)

【0108】

各L¹、L²、またはL³は表1におけるリンカー構造から無関係に選ぶことができる。各AA₁、AA₂、AA₃、またはAA₄は、以下の表3において示すアミノ酸モノマーから無関係に選ぶことができる。XはCH₂、NH、O、またはSであることができ；YはO、NH、またはN-アルキルであることができ；EはCHまたはNであることができ；nは0から4までより選ばれる整数である。アミノ酸はN-C連結されまたはC-N連結のいずれをもされることができ

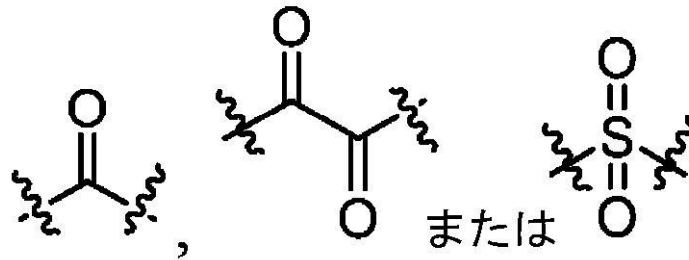
【0109】

各R¹は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁₋₂₀アルキル、N₃、NH₂、NO₂、CF₃、OCF₃、OCHF₂、COC₁₋₂₀アルキル、およびCO₂C₁₋₂₀アルキルからなる群より選ばれる。R²は、H、ハロゲン、ヒドロキシル、N₃、NH₂、NO₂、CF₃、C₁₋₁₀アルキル、置換C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、置換C₁₋₁₀アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アシルC₁₋₁₀アルキルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルC₁₋₁₀アルキル、アミノカルボニルアミノ、アミノジカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、C₆₋₁₅アリール、置換C₆₋₁₅アリール、C₆₋₁₅アリールオキシ、置換C₆₋₁₅アリールオキシ、C₆₋₁₅アリールチオ、置換C₆₋₁₅アリールチオ、カルボキシル、カルボキシエステル、(カルボキシエステル)アミノ、(カルボキシエステル)オキシ、シアノ、C₃₋₈シクロアルキル、置換C₃₋₈シクロアルキル、(C₃₋₈シクロアルキル)オキシ、置換(C₃₋₈シクロアルキル)オキシ、(C₃₋₈シクロアルキル)チオ、置換(C₃₋₈シクロアルキル)チオ、C₁₋₁₀ヘテロアリール、置換C₁₋₁₀ヘテロアリール、C₁₋₁₀ヘテロアリールオキシ、置換C₁₋₁₀ヘテロアリールオキシ、C₁₋₁₀ヘテロアリールチオ、置換C₁₋₁₀ヘテロアリールチオ、C₂₋₁₀ヘテロシクリル、C₂₋₁₀置換ヘテロシクリル、C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシ、置換C₂₋₁₀ヘテロシクリルオキシ、C₂₋₁₀ヘテロシクリルチオ、置換C₂₋₁₀ヘテロシクリルチオ、イミノ、オキソ、スルホニル、スルホニルアミノ、チオール、C₁₋₁₀アルキルチオ、置換C₁₋₁₀アルキルチオ、およびチオカルボニルにより随意に置換されたC₆₋₁₅アリールおよびC₁₋₁₀ヘテロアリールからなる群より選ばれる。

【0110】

Vは、

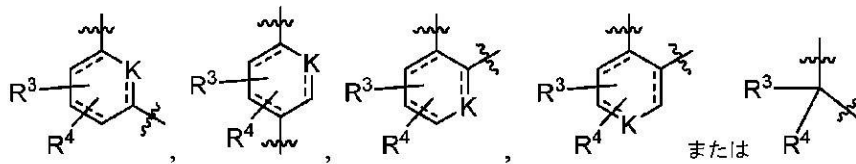
【化16】



10

であり；Zは結合、

【化17】



20

であり、式中、 R^3 および R^4 は、水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなる群よりそれぞれ無関係に選ばれ；Kは、O、 CHR^5 、 CR^5 、N、および NR^5 であり、式中、 R^5 は水素またはアルキルである。

【0111】

ラパフシンに対する合成経路．ラパフシンの合成のためには、固相および溶液相合成の両方を含むいくつかの方法がある。これらの方法はリンカー（複数形）および/またはエフェクタードメインへの修飾をもたらすことができ、それらには、アルキル化、アミド結合構成、二重結合メタセシス、オキサジアゾール構成、トリアゾール構成、ジチオール構成、スルホン構成、ディールス-アルダー付加環化、およびその他が含まれる。

【0112】

我々はポリペプチドのエフェクタードメインを組み立てるために固相ペプチド合成を適用した。一端にカルボン酸および他端にオレフィンによりキャップされた予め組み立てたFKBDは、後にビーズ上につないだままのポリペプチドにカップリングさせた。新しく形成した大環状分子の精製を容易にするために、我々はカップリングさせた大環状化および環状放出戦略を採用し、それによって大環状化は固形ビーズからの大環状生成物の同時発生的放出を随伴する。当技術における熟練した人は、本開示におけるラパフシン分子の合成のための異なる大環状化方法を企図することができる。いくつかの実施態様では、閉環メタセシス/環状放出 (cyclative release) (RCM) が使用される。いくつかの実施態様では、異なるラパフシンの効率的な並列合成のために、マクロラクタム化を使用することができる。ラパフシンライブラリの構築のためには、シス-C6リンカーを使用することができる。ラパフシンライブラリの結果として続く大規模合成のための中温 (medium temperature) および触媒負荷 (catalyst loading) (140°C 、30mol (モル) % Hoveyda-Grubbs (ホベイダ-グラブス) II 触媒) の組合せ。

【0113】

30

40

50

ここに開示されるラパフシン分子を合成するために、他の閉環方法を使用することができる。模範的な方法は、制限されないが、アミノリシス、化学酵素法、クリックケミストリー、補助基を用いる環収縮を通した大環状化、硫黄含有基を通して媒介される大環状化、付加環化を介した大環状化、Wittiga（ウィッティガ）またはWittig（ウィッティヒ）様反応を介した大環状化、多成分反応からの大環状化、金属アシストによる大環状化、C-N結合構成を通した大環状化、C-O結合構成を通した大環状化、金属アシストを伴うか、または伴わないアルキル化、分子内シクロプロパン化、アレーン類の酸化カップリング、側鎖環化、およびアレーン類の酸化カップリングを含む。これらの各々の大環状化方法は固相または溶液相において行うことができる。補助基を用いる環収縮を通した大環状化反応は、制限されないが、ヒドロキシルベンズアルデヒドの使用、ヒドロキシルニトロフェノールの使用、およびニトロビニルフェノールの使用を含むことができる。硫黄含有基を通して媒介される大環状化反応は、制限されないが、チアゾリジン構成OからのNアシル転移（thiazolidine formation O to N acyl transfer）、トランスエステル化SからのNアシル転移、環鎖互変異性化SからのNアシル転移、スタウディングアーライゲーション環縮合（Staudinger ligation ring contraction）、ビス-チオール-エン（bis-thiol-ene）大環状化、チオール-エン大環状化、チオールアルキル化、およびジスルフィド構成を含むことができる。シクロアドーション（cycloaddition）を介した大環状化反応は、制限されないが、ホスホレン-アジドライゲーションおよびオキサジアゾールグラフトを含むことができる。金属アシスト大環状化は、制限されないが、C-C結合構成、Suzuki（スズキ）カップリング、Sonogashira（ソノガシラ）カップリング、Tsuji-Trost（タスジ-トロスト）反応、Glaser-Hay（グレーサー-ヘイ）カップリング、およびNickel（ニッケル）触媒による大環状化を含むことができる。C-N結合構成を介する大環状化反応は、制限されないが、Ullmann（ウルマン）カップリングおよびBuchwald-Hartwig（バックワルド-ハートウィグ）アニメーション（animation）を含むことができる。C-O結合構成を介する大環状化反応は、制限されないが、Chan-Lam-Evans（チャン-ラム-エヴァンス）カップリング、C-H活性化、およびUllmannカップリングを含むことができる。アルキル化を介する大環状化反応は、エノラート化学、Williamson（ウィリアムソン）エーテル化、Mitsunobu（ミツノブ）反応、芳香族求核置換（S_NAr）、およびFriedel-Crafts（フリーデル-クラフツ）型アルキル化を含むことができる。

【0114】

いくつかの実施態様では、ラパフシン分子は、Marsault（マルソー）, E., & Peterson（ピーターソン）, M. L. (Eds. (編)) (2017)に記載の方法を用いて環化することができる。Practical Medicinal Chemistry with Macrocycles（大環状分子による実用的医薬化学）：Design, Synthesis, and Case Studies（設計、合成、およびケーススタディ）、それはその全体が参照によりここに組み込まれる。大環状化法のいくつかの非制限的な例を次の表2に示し、各nは0から10までより無関係に選ばれる整数であることができる。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表2. ラパフシン合成のために使用することができる追加の大環状化法

大環状化反応	反応スキーム
分子内アミノリシス による環化	スルホンアミドリンカーは ヨードアセトニトリルによる スルホンアミドのN-アルキル化の際の 分子内アミノリシス(活性化)を可能にする

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

大環状化反応	反応スキーム
化学酵素法を介する大環状化	例えば: (TE) 分離チオエステラーゼドメイン
分子内アミノリシス-IIによる環化	モノ-0-tert-ブチル保護されたカテコールリンカーは tert-ブチルエーテルを除去するためにTFAによる 活性化後に環状切断を起こす

10

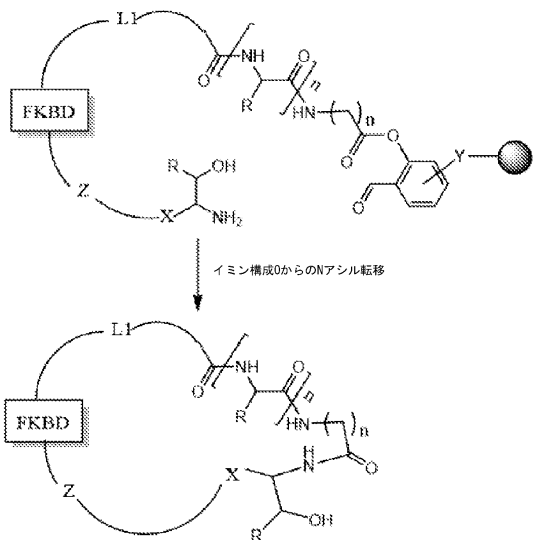
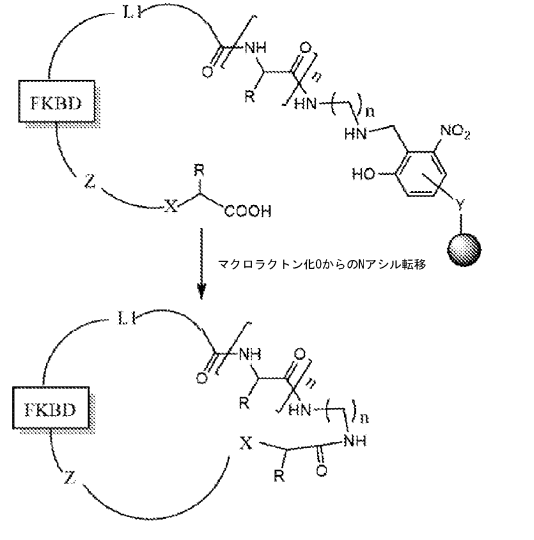
20

30

40

50

【表 2 - 3】

大環状化反応	反応スキーム
補助基を用いるー ヒドロキシルベンズ アルデヒドを用いる 環収縮を通した 大環状化	 イミン構成OからのNアシル転移
補助基を用いるー ヒドロキシルニトロ フェノールを用いる 環収縮を通した 大環状化	 マクロラクトン化OからのNアシル転移

10

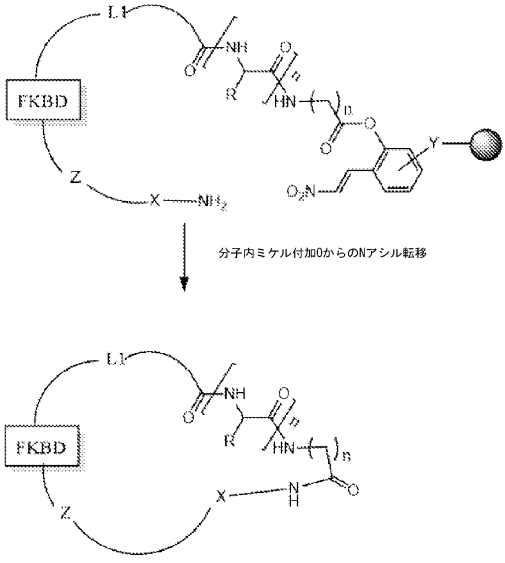
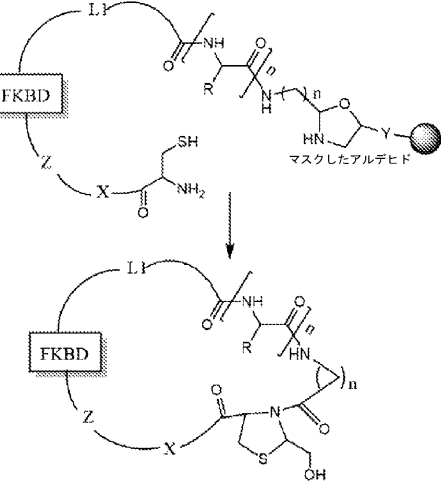
20

30

40

50

【表 2 - 4】

大環状化反応	反応スキーム
補助基を用いるー ニトロビニル フェノールを用いる 環収縮を通した 大環状化	 分子内ミケル付加0からのNアシル転移
	 チアゾリジン構成0からのNアシル転移を介して媒介される大環状化

10

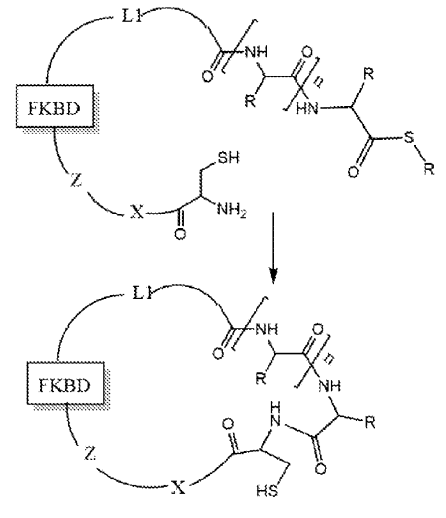
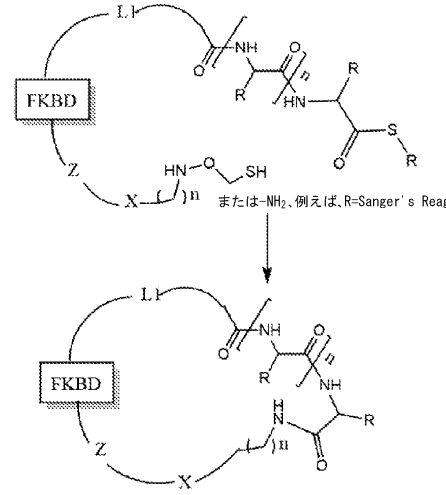
20

30

40

50

【表 2 - 5】

大環状化反応	反応スキーム
硫黄含有基を通して 一トランスエステル 化SからのNアシル転移 を介して媒介される 大環状化	
硫黄含有基を通して 一環鎖互変異性化S からのNアシル転移 を介して媒介される 大環状化	

10

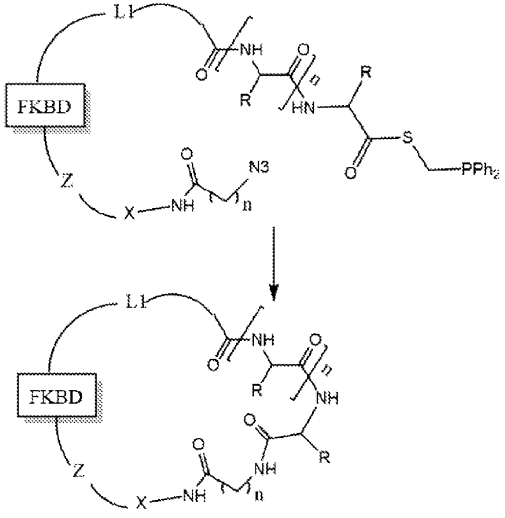
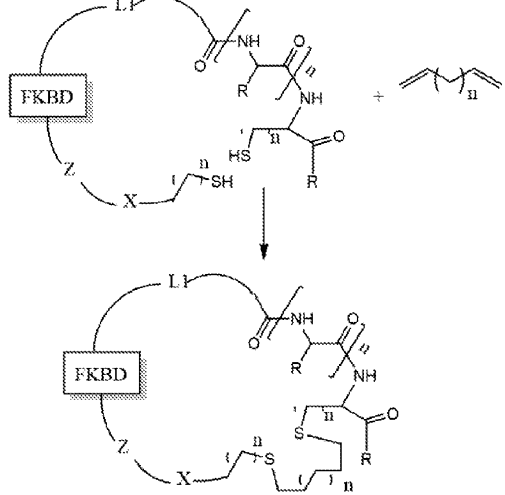
20

30

40

50

【表 2 - 6】

大環状化反応	反応スキーム
硫黄含有基-スタウ ディンガーライゲー ション環収縮を通して 媒介される大環状化	
硫黄含有基- ビス-チオール-エン 大環状化を通して 媒介される大環状化	

10

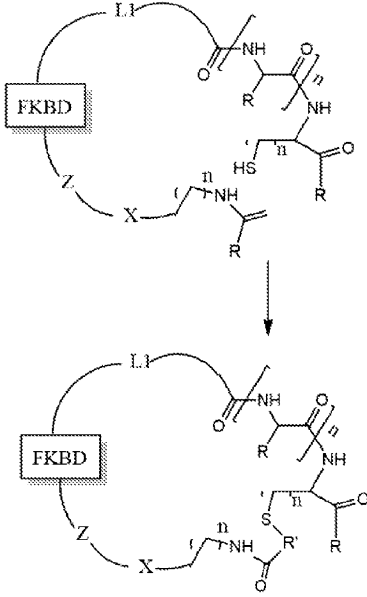
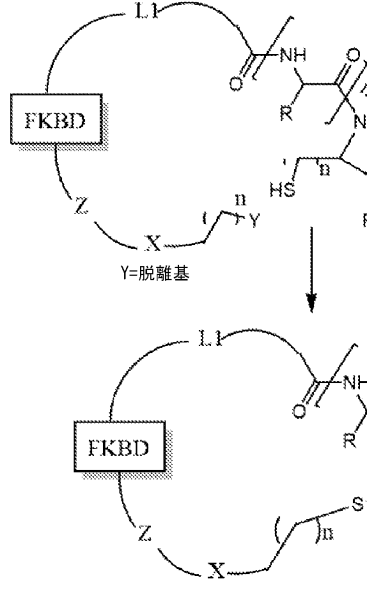
20

30

40

50

【表 2 - 7】

大環状化反応	反応スキーム
硫黄含有基- チオール-エン 大環状化を通して 媒介される大環状化	
硫黄含有基- チオアルキル化 (thioalkylation)を 通して媒介される 大環状化	

10

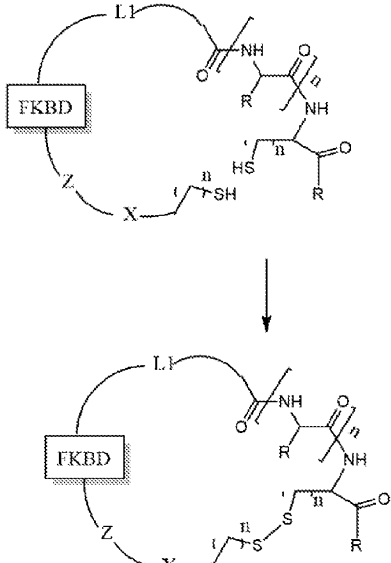
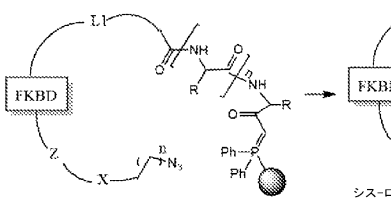
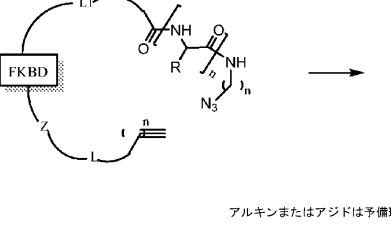
20

30

40

50

【表 2 - 8】

大環状化反応	反応スキーム
硫黄含有基ー ジスルフィド構成を 通して媒介される 大環状化	 シス-ロックトリアゾリル (1,5ジサブ) シクロペプチド
付加環化ー ホスホレンーアジド ライゲーションを 介する大環状化	 シス-ロックトリアゾリル (1,5ジサブ) シクロペプチド
アジドーアルキン付加 環化ー1,3-双極子 Huisgen (ヒュスゲン) 付加環化を介する 大環状化	 アルキンまたはアジドは予備環化された ラバフシンのいずれかの端部に由来し得る

10

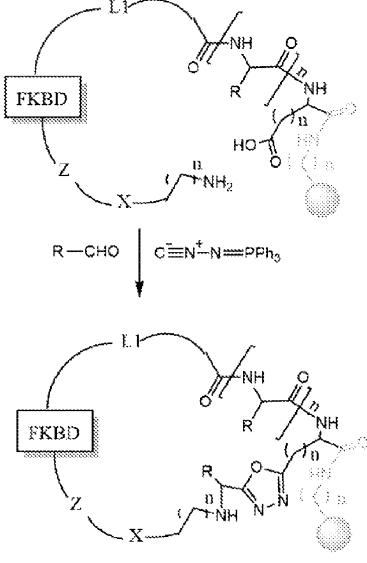
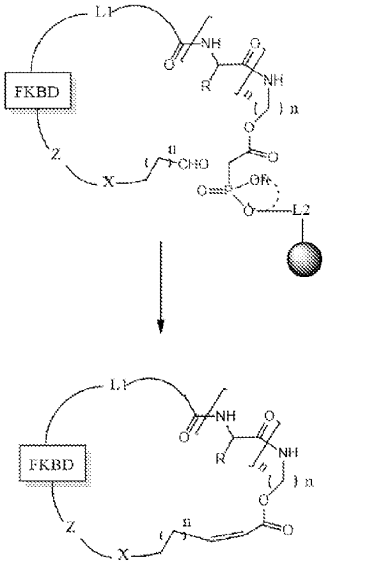
20

30

40

50

【表 2 - 9】

大環状化反応	反応スキーム
付加環化— (N-イソシアンイミノ (isocyanimino)) トリフェニルホス ホランを用いる オキサジアゾール グラフトを介する 大環状化	反応スキーム 
ウィットティヒまたは Horner-Wadsworth- Emmons (ホーナー ワズワース-エモンス) またはMasamune- Roush reactions (マサムネ-ルーシェ 反応)またはStill- Gennari olefination (スティルゲンナリ オレフィン化)を 介する大環状化	反応スキーム  頭部および尾部のファンクション基は、 例えば、頭部でのマスクされたアルデヒド および尾部位置でのホスホナートを 交換することができた

10

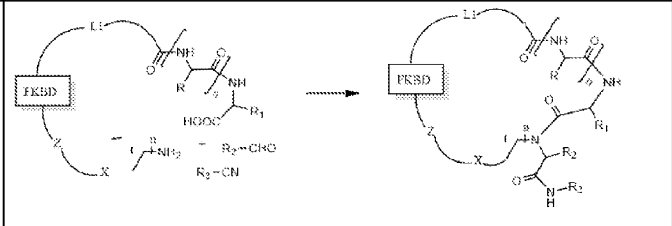
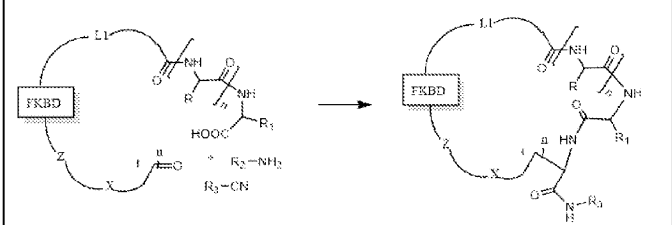
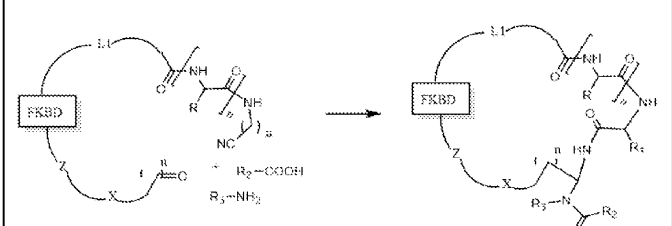
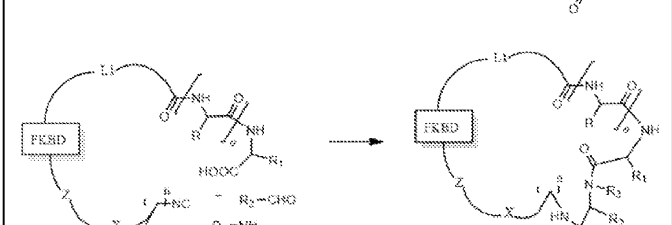
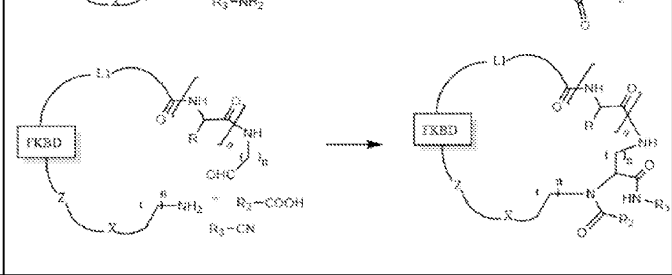
20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

大環状化反応	反応スキーム
多成分反応からの 大環状化	
	
	
	
	

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

大環状化反応	反応スキーム
金属アシスト大環状化-C-C結合形成 (金属はPd, Ni, Cu, Ru, またはAuを含む)	A=アリル, アルケニル, アリール B=ハロゲン化物 (Cl, Br, I), 擬ハロゲン化物 (OTf, OPf (OR)₂ または SnR₃) C=AおよびB間の反応後の官能基
金属アシストマクロサイクリゼーション (macrocyclization) C=C結合形成 (金属はPd, Ni, Cu, Ru, またはAuを含む)	A=置換または未置換アルケン
金属アシスト大環状化-スズキカップリング	
金属アシスト大環状化-ソノガシラカップリング	

10

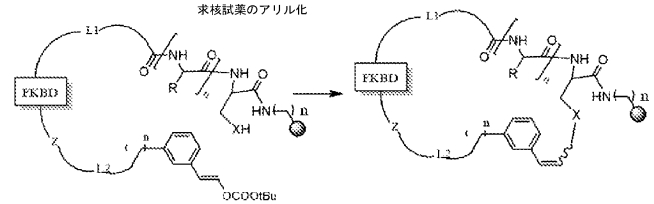
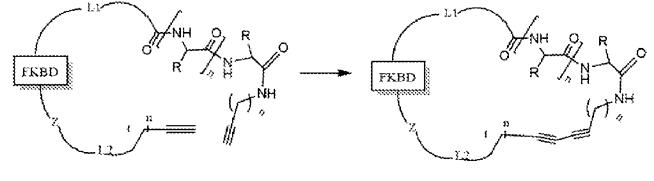
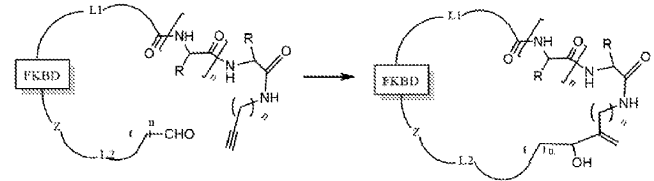
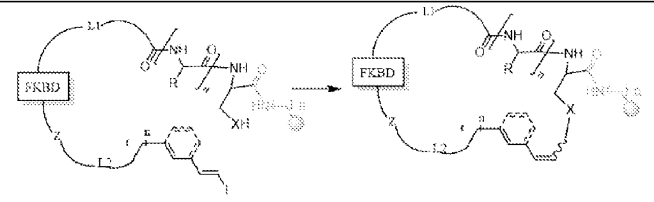
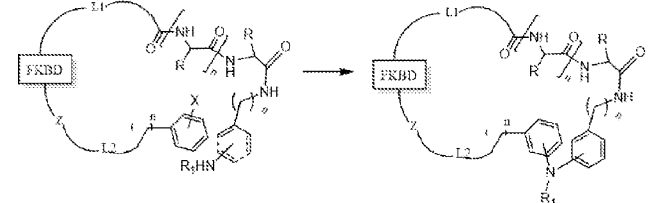
20

30

40

50

【表 2－１２】

大環状化反応	反応スキーム
金属アシスト大環状化 －Tsuji－Trost (ツジートロスト) 反応	求核試薬のアリル化 
金属アシスト大環状化 －グレースーヘイ カップリング	ジアルキンの環化 
金属アシスト大環状化 －ニッケル触媒による 大環状化	
C-N結合構成 －ウルマンカップ リングを介する 大環状化	
C-N結合構成－バック ワルド－ハートウィグ amination(アミノ化) を介する大環状化	

10

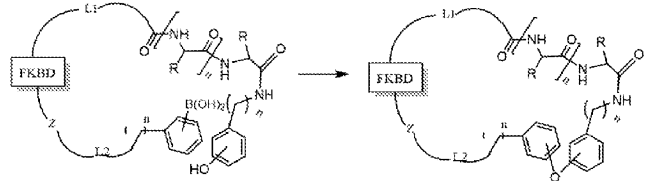
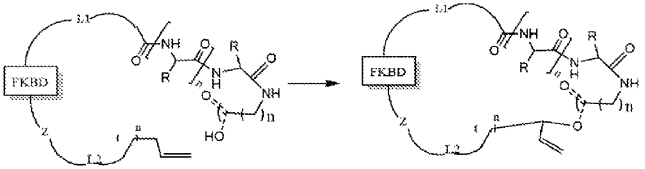
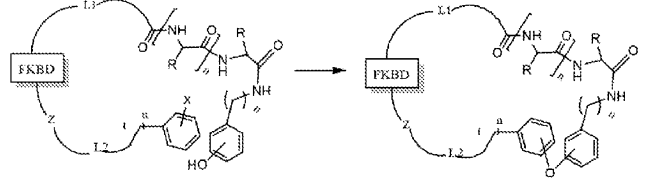
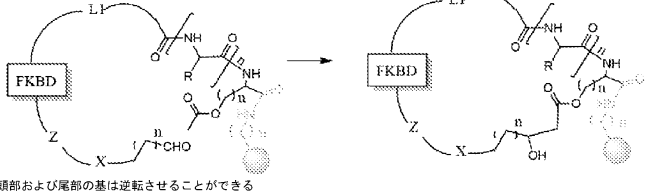
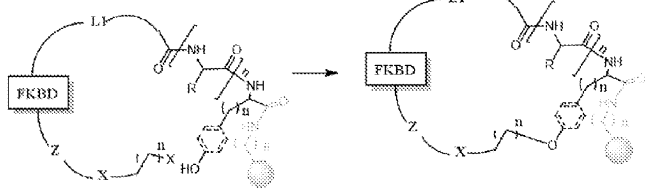
20

30

40

50

【表 2 - 13】

大環状化反応	反応スキーム
C-N結合構成ーチャンラム-エヴァンスカップリングを介する大環状化	
C-N結合構成ーC-H活性化を介する大環状化	
C-N結合構成ーウルマンカップリングを介する大環状化	
アルキル化ーエノラート化学を介する大環状化	アルドールおよびディークマン様反応 頭部および尾部の基は逆転させることができる  頭部および尾部の基は逆転させることができる
アルキル化ーウィリアムソンエーテル化を介する大環状化	

10

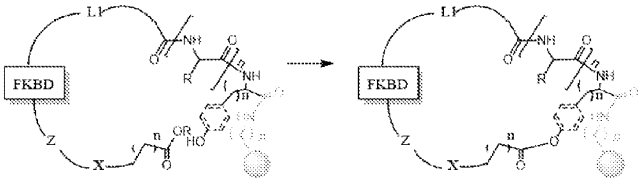
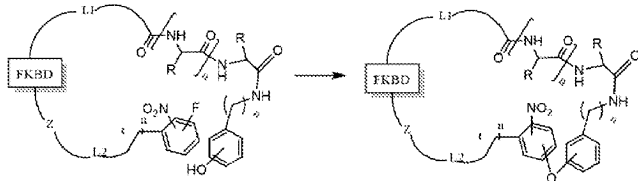
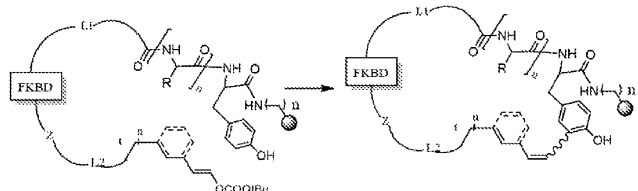
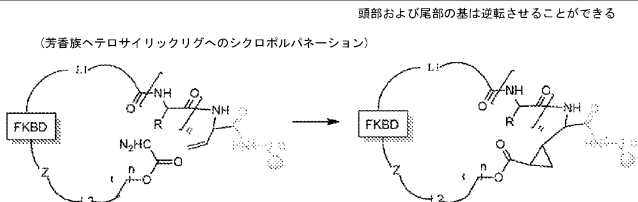
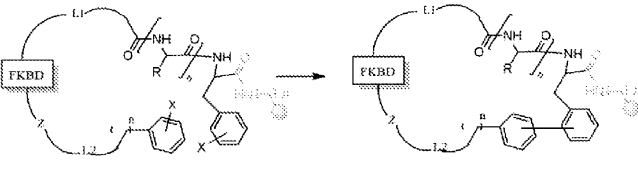
20

30

40

50

【表 2－14】

大環状化反応	反応スキーム
アルキル化－ミツノブ反応を介する大環状化	
アルキル化－芳香族求核置換 (SNAr) を介する大環状化	
アルキル化－フリーデルクラフツ型アルキル化を介する大環状化	
分子内シクロプロパン化を通じた大環状化	頭部および尾部の基は逆転させることができる (芳香族ヘテロサイクリックリグへのシクロプロパネーション) 
アレーン類の酸化カップリングを通じた大環状化	

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

大環状化反応	反応スキーム
大環状化一側鎖環化	非タンパク質性アミノ酸を使用したマクロサイクリゼーション (Macrocyclization) には、インドール、フラン、チオフェン、およびオキサゾールを含む3員および4員、5員の複素環、キノリン、イソキノリン、およびピリミジンを含む5員の複素環、および他の複素環が含まれる
大環状化 ーアレーン類の酸化 カップリング	分子間イミントラップを使用したイミン大環状化

10

20

30

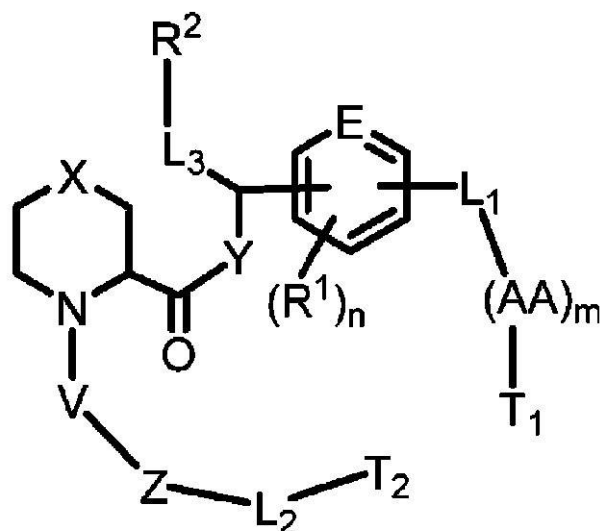
40

【 0 1 1 5】

いくつかの実施態様において、本開示におけるラパフシン化合物は、式 (VII) に従う構造、またはその光学的に純粋な立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩を有することができる。

50

【化 18】



式 (VII)

【0116】

各 T_1 または T_2 は、大環状化前に上記表2に概説したような末端構造から無関係に選ぶことができる。各 L_1 、 L_2 、または L_3 は表1のリンカー構造から無関係に選ぶことができる。各AAは以下の表3に示すアミノ酸モノマーから無関係に選ぶことができる。 X は CH_2 、 NH 、 O 、または S であることができ； Y は O 、 NH 、または N -アルキルであることができ； E は CH または N であることができ； n は0から4までから選ばれる整数である。アミノ酸は N -C連結または C - N 連結されるかいずれかでもあることができる。

【0117】

いくつかの実施態様では、 m は1であることができる。いくつかの実施態様では、 m は2であることができる。いくつかの実施態様では、 m は3であることができる。いくつかの実施態様では、 m は4であることができる。いくつかの実施態様では、 m は5であることができる。いくつかの実施態様では、 m は6であることができる。いくつかの実施態様では、 m は7であることができる。いくつかの実施態様では、 m は8であることができる。いくつかの実施態様では、 m は9であることができる。いくつかの実施態様では、 m は10であることができる。具体的な実施態様では、 m は3または4である。

【0118】

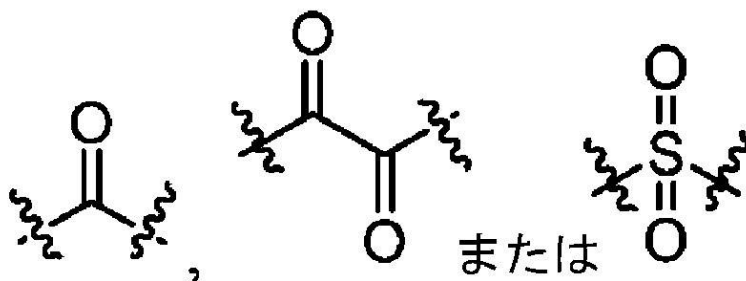
各 R^1 は、 H 、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-20} アルキル、 N_3 、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 COC_{1-20} アルキル、および CO_2C_{1-20} アルキルからなる群より選ばれる。 R^2 は、 H 、ハロゲン、ヒドロキシル、 N_3 、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、 C_{1-10} アルキル、置換 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、置換 C_{1-10} アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アシル C_{1-10} アルキルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニル C_{1-10} アルキル、アミノカルボニルアミノ、アミノジカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、 C_{6-15} アリール、置換 C_{6-15} アリール、 C_{6-15} アリールオキシ、置換 C_{6-15} アリールオキシ、 C_{6-15} アリールチオ、置換 C_{6-15} アリールチオ、カルボキシル、カルボキシエステル、(カルボキシエステル)アミノ、(カルボキシエステル)オキシ、シアノ、 C_{3-8} シクロアルキル、置換 C_{3-8} シクロアルキル、(C_{3-8} シクロアルキル)オキシ、置換(C_{3-8} シクロアルキル)オキシ、(C_{3-8} シクロアルキル)チオ、置換(C_{3-8} シクロア

ルキル)チオ、 C_{1-10} ヘテロアリール、置換 C_{1-10} ヘテロアリール、 C_{1-10} ヘテロアリールオキシ、置換 C_{1-10} ヘテロアリールオキシ、 C_{1-10} ヘテロアリールチオ、置換 C_{1-10} ヘテロアリールチオ、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{2-10} 置換ヘテロシクリル、 C_{2-10} ヘテロシクリルオキシ、置換 C_{2-10} ヘテロシクリルオキシ、 C_{2-10} ヘテロシクリルチオ、置換 C_{2-10} ヘテロシクリルチオ、イミノ、オキソ、スルホニル、スルホニルアミノ、チオール、 C_{1-10} アルキルチオ、置換 C_{1-10} アルキルチオ、およびチオカルボニルにより随意に置換された C_{6-15} アリールおよび C_{1-10} ヘテロアリールからなる群より選ばれる。

【0119】

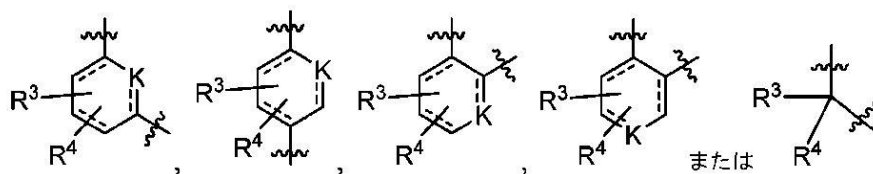
Vは、

【化19】



であり；Zは結合、

【化20】



であり、式中、 R^3 および R^4 は、水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなる群よりそれぞれ無関係に選ばれ；Kは、O、 CHR^5 、 CR^5 、N、および NR^5 であり、式中、 R^5 は水素またはアルキルである。

【0120】

以下の表3は、ラパフシンマクロサイリック構造中に組み込まれる前のリンカーを有するFKBDモイエティを示す。

10

20

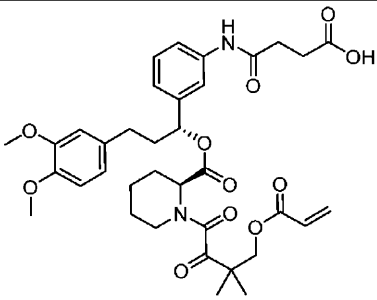
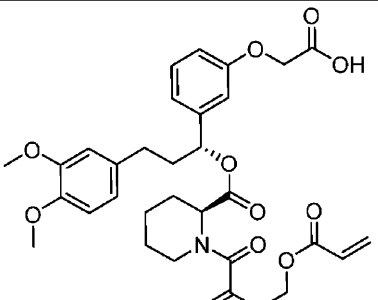
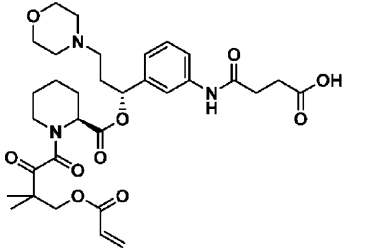
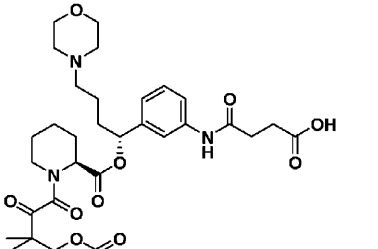
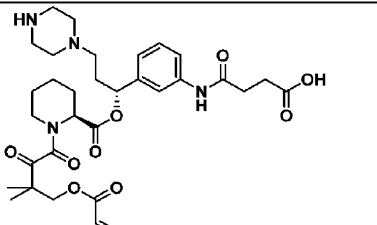
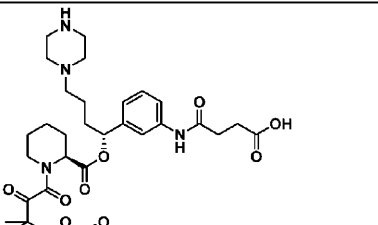
30

40

50

【表 3－1】

表 3. 本開示において使用されるFKBD/リンカーモイエティ

FKBD 識別子	化学構造	FKBD 識別子	化学構造
aFKBD		eFKBD	
Raa1		Raa2	
Raa3		Raa4	

10

20

30

40

50

【表 3－2】

FKBD 識別子	化学構造	FKBD 識別子	化学構造
Raa5		Raa6	
Raa7		Raa8	
Raa9		Raa10	
Raa11		Raa12	
Raa13		Raa14	

10

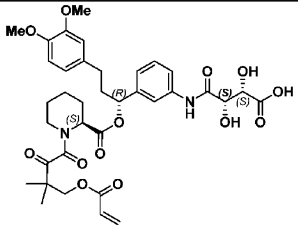
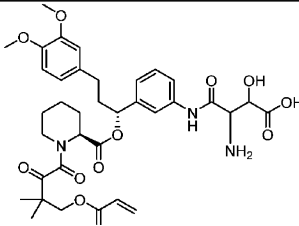
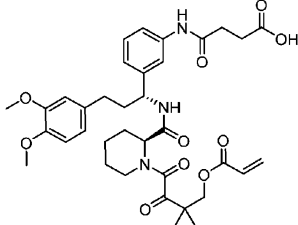
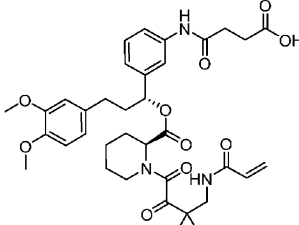
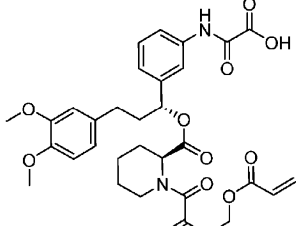
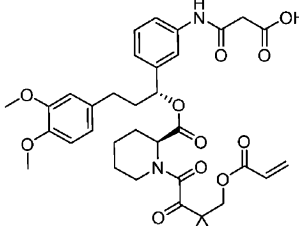
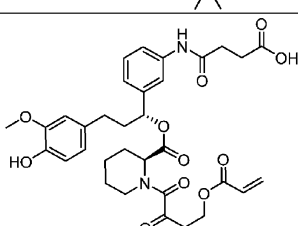
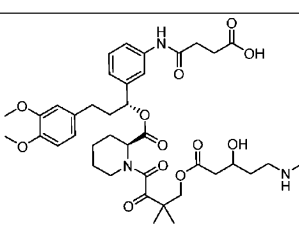
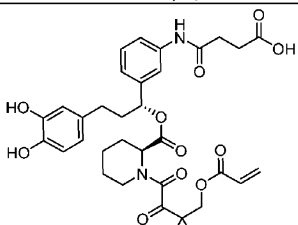
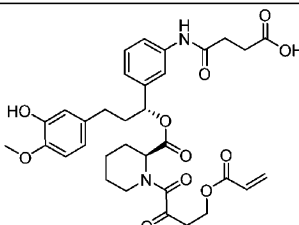
20

30

40

50

【表 3 - 3】

FKBD 識別子	化学構造	FKBD 識別子	化学構造
Raa15		Raa16	
Raa17		Raa18	
Raa19		Raa20	
Raa21		Raa22	
Raa25		Raa26	

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

FKBD 識別子	化学構造	FKBD 識別子	化学構造
Raa27		Raa28	
Raa29		Raa30	
Rae1		Rae2	
Rac3		Rac4	
Rac5		Rac9	

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

FKBD 識別子	化学構造	FKBD 識別子	化学構造
Rac10		Rac11	
Rac12		Rac13	
Rac14		Rac15	
Rac16		Rac17	

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

FKBD 識別子	化学構造	FKBD 識別子	化学構造
Rac18		Rac19	
Rac20		Rac21	
Rac22		Rac23	
Rac24		Rac25	

10

20

30

40

50

【表 3－7】

FKBD 識別子	化学構造	FKBD 識別子	化学構造
Rac26		Rac27	
Rac28		Rac29	
Rac30		Rac31*	
Rac32		Rac33	

10

20

30

40

50

【表 3－8】

FKBD 識別子	化学構造	FKBD 識別子	化学構造
Rae34		Rae35	
Rae36		Rae37	
Rae38			

*このFKBDはラクタム化を介して還元および環化される。

【 0 1 2 1】

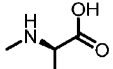
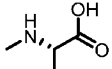
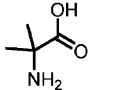
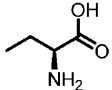
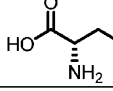
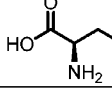
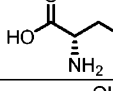
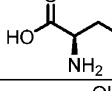
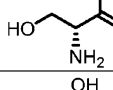
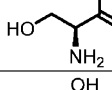
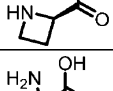
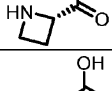
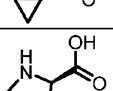
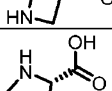
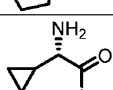
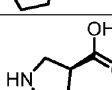
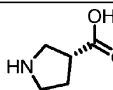
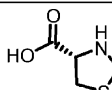
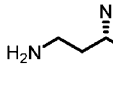
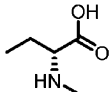
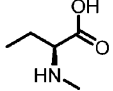
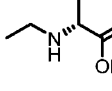
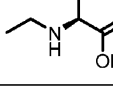
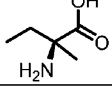
以下の表4は本開示においてラパフシンマクロサイリック化合物の合成のために使用されるアミノ酸モノマーを示す。

【表 4－1】

表 4. 本開示において使用されるモノマー

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
1	G		2	Sar	
3	dA		4	A	
5	bAla		6	Dpr	

【表 4－2】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
7	ra199		8	mA	
9	Alb		10	Abu	
11	C		12	dC	
13	SecC		14	DSec	
15	dS		16	S	
17	ra165		18	Aze	
19	ra126		20	ra524	
21	dP		22	P	
23	ra132		24	SbPro	
25	RbPro		26	ra603	
27	Dab		28	ra484	
29	ra203		30	ra201	
31	ra202		32	isoV	

10

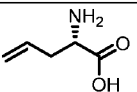
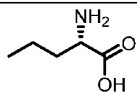
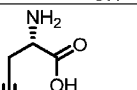
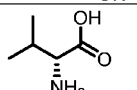
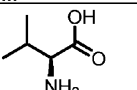
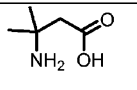
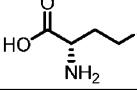
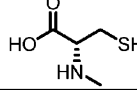
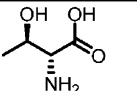
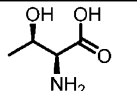
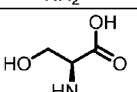
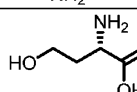
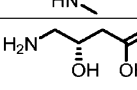
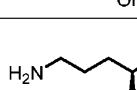
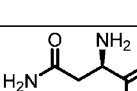
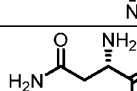
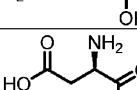
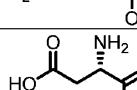
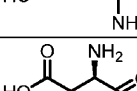
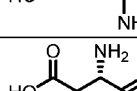
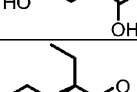
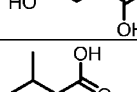
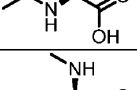
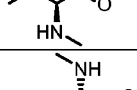
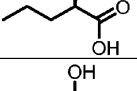
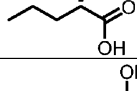
20

30

40

50

【表 4 - 3】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
33	ra130		34	Nva	
35	ra131		36	dV	
37	V		38	bVal	
39	Hcy		40	mC	
41	dT		42	T	
43	mS		44	Hsc	
45	Bux		46	Om	
47	dN		48	N	
49	RbAsn		50	SbAsn	
51	RbAsp & dD		52	D	
53	ra344		54	mV	
55	ra345		56	ra379	
57	ra359		58	Nle	

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
59	DI		60	L	
61	dI		62	I	
63	Tle		64	RbIle	
65	SbIle		66	SbLeu	
67	RbLeu		68	ra74	
69	RbMet		70	SbMet	
71	M		72	dM	
73	Pen		74	ra371	
75	mT		76	ra582	
77	ra380		78	ra473	
79	ra341		80	ra538	
81	ra555		82	ra550	
83	Spg		84	ra144	

10

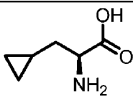
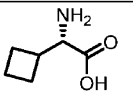
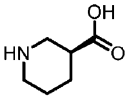
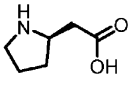
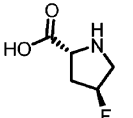
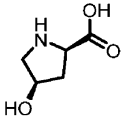
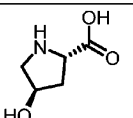
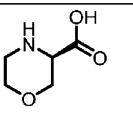
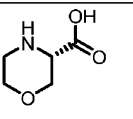
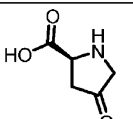
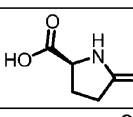
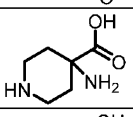
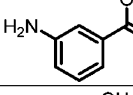
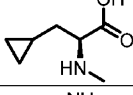
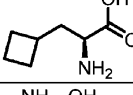
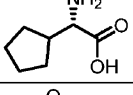
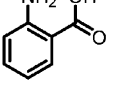
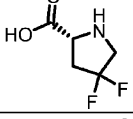
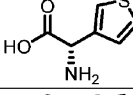
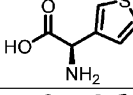
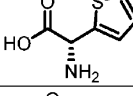
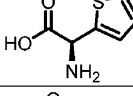
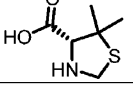
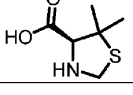
20

30

40

50

【表 4 - 5】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
85	ra189		86	ra330	
87	ra541		88	ra528	
89	ra168		90	ra532	
91	Roh4P		92	ra508	
93	ra557		94	ra576	
95	Glp		96	ra505	
97	ra518		98	ra584	
99	ra372		100	ra83	
101	ra162		102	ra169	
103	ra127		104	ra76	
105	ra600		106	ra128	
107	ra564		108	ra510	

10

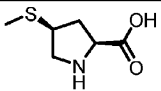
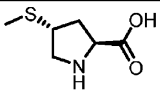
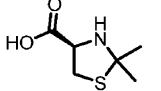
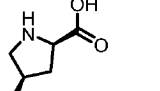
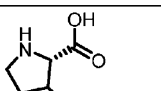
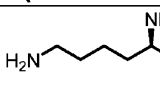
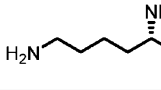
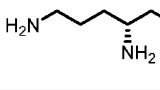
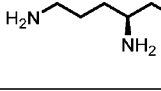
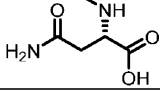
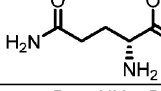
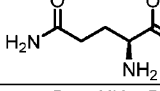
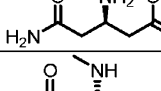
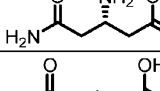
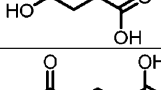
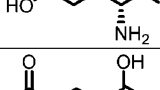
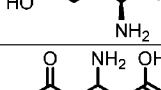
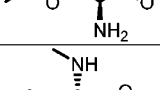
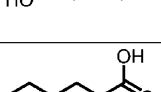
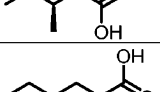
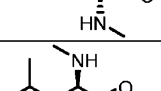
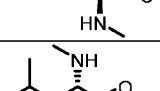
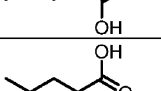
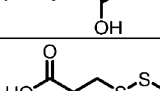
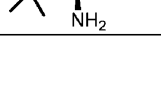
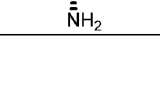
20

30

40

50

【表 4 - 6】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
109	ra464		110	ra466	
111	ra543		112	ra170	
113	m4oh3P		114	dK	
115	K		116	SbLys	
117	RbLys		118	mN	
119	dQ		120	Q	
121	RbGln		122	SbGln	
123	mD		124	dE	
125	E		126	ra206	
127	RbGlu		128	mI	
129	ra352		130	ra147	
131	ra207		132	mL	
133	ra530		134	Elscey	

10

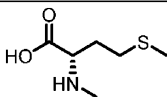
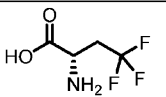
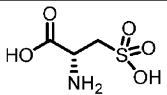
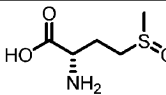
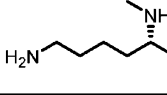
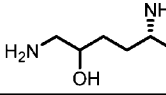
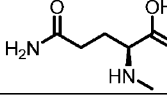
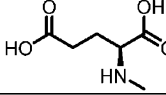
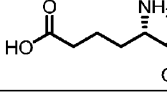
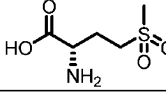
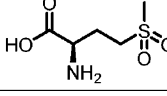
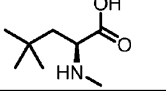
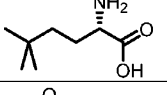
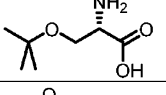
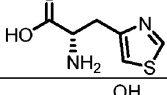
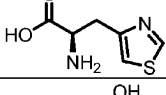
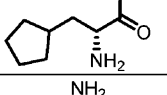
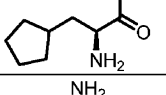
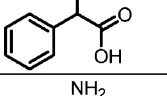
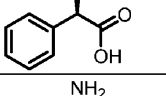
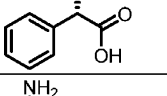
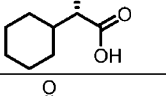
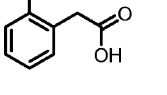
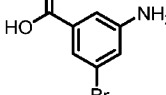
20

30

40

50

【表 4 - 7】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
135	mM		136	ra61	
137	Cya		138	ra401	
139	mK		140	oh5K	
141	mQ		142	mE	
143	Aad		144	ra458	
145	ra459		146	ra583	
147	ra310		148	ra563	
149	Tza		150	ra301	
151	ra507		152	ra509	
153	ra602		154	ra601	
155	Phg		156	ra84	
157	ra337		158	ra338	

10

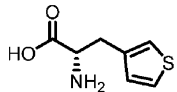
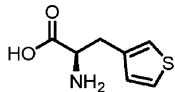
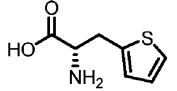
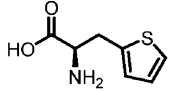
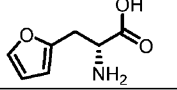
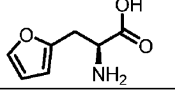
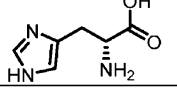
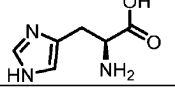
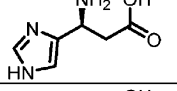
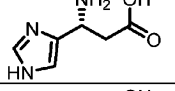
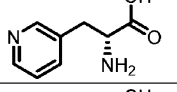
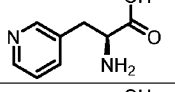
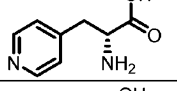
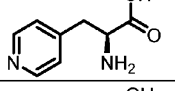
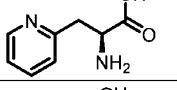
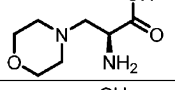
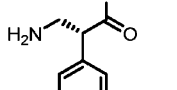
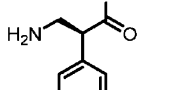
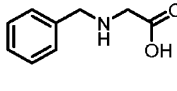
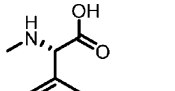
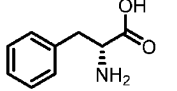
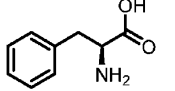
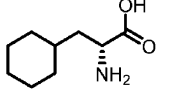
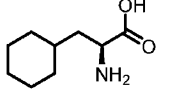
20

30

40

50

【表 4－8】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
159	ra363		160	ra364	
161	Thl		162	ra368	
163	ra67		164	ra68	
165	dH		166	H	
167	SbHis		168	RbHis	
169	ra405		170	ra90	
171	ra406		172	ra89	
173	ra91		174	ra176	
175	ra462		176	ra461	
177	ra565		178	ra122	
179	dF		180	F	
181	ra527		182	Cha	

10

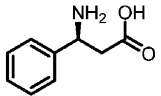
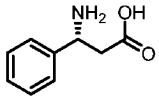
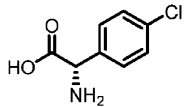
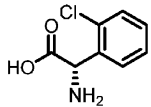
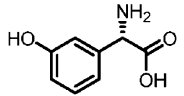
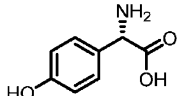
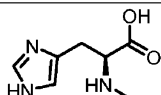
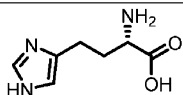
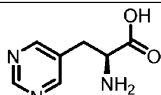
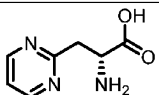
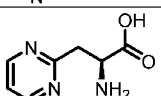
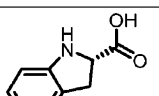
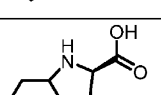
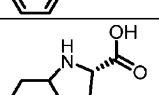
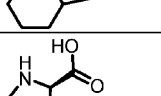
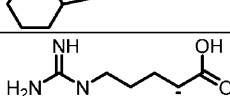
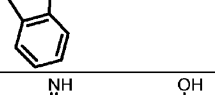
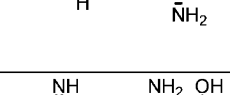
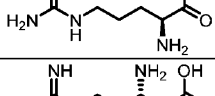
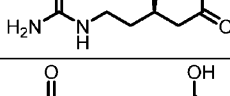
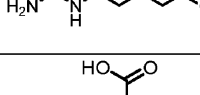
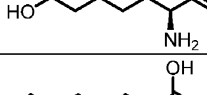
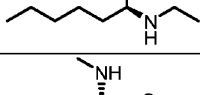
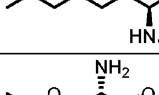
20

30

40

50

【表 4 - 9】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
183	SbPhe		184	RbPhe	
185	ra516		186	ra325	
187	ra450		188	ra522	
189	mH		190	Hhs	
191	ra490		192	ra609	
193	ra173		194	ra102	
195	ra542		196	Olc	
197	ra540		198	dR	
199	R		200	RbArg	
201	SbArg		202	Apm	
203	ra355		204	ra300	
205	ra581		206	ra142	

10

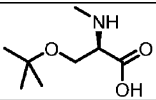
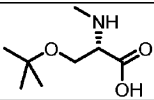
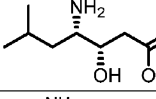
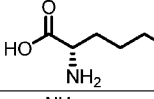
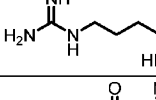
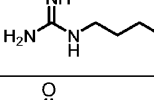
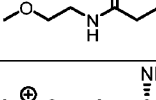
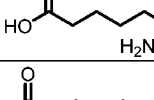
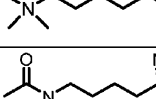
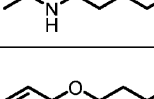
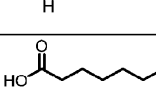
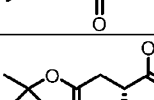
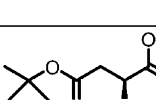
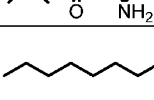
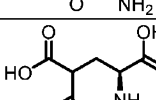
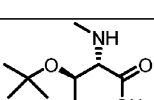
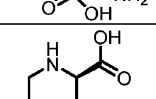
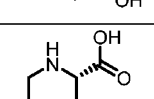
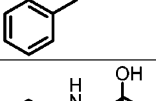
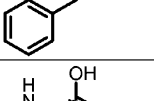
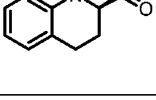
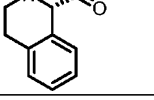
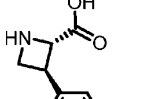
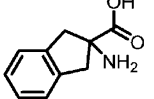
20

30

40

50

【表 4－10】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
207	ra183		208	ra562	
209	Sta		210	Cit	
211	mR		212	Har	
213	ra664		214	Dpm	
215	m3K		216	Ra590	
217	ra307		218	ra547	
219	Asu		220	ra535	
221	ra348		222	Aca	
223	Gla		224	ra80	
225	ra545		226	Tic	
227	ra351		228	ra350	
229	ra69		230	ra101	

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 1】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
231	ra204		232	ra521	
233	ra523		234	ra172	
235	ra195		236	mF	
237	ra558		238	ra120	
239	ra659		240	ra134	
241	ra59		242	ra549	
243	ra104		244	ra123	
245	ra87		246	ra336	
247	ra116		248	ra665	
249	ra117		250	ra115	
251	ra118		252	ra339	
253	ra119		254	ra666	

10

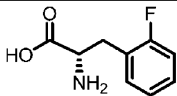
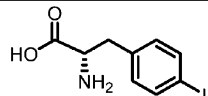
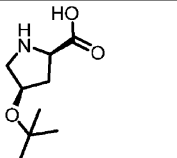
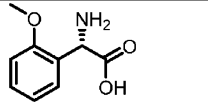
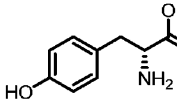
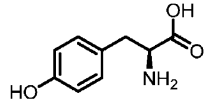
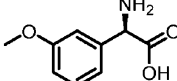
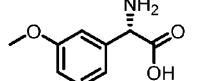
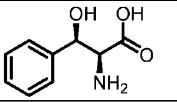
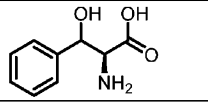
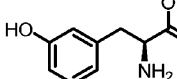
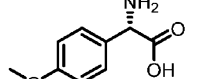
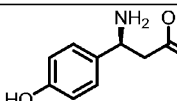
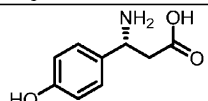
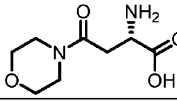
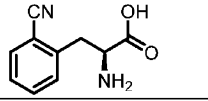
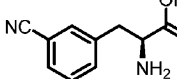
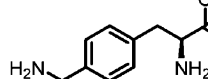
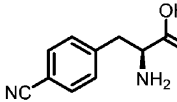
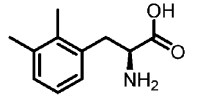
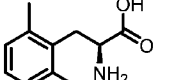
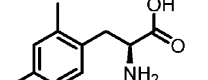
20

30

40

50

【表 4 - 1 2】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
255	ra121		256	ra551	
257	ra539		258	ra381	
259	dY		260	Y	
261	ra469		262	ra400	
263	ra106		264	ra335	
265	ra513		266	ra329	
267	SbTyr		268	RbTyr	
269	ra658		270	ra113	
271	ra114		272	ra596	
273	ra112		274	ra561	
275	ra208		276	ra63	

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 3】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
277	ra66		278	ra55	
279	ra62		280	ra56	
281	ra534		282	ra387	
283	ra386		284	ra374	
285	ra360		286	ra64	
287	ra65		288	ra382	
289	ra537		290	ra88	
291	ra209		292	ra497	
293	ra185		294	mY	
295	ra133		296	ra667	
297	ra124		298	Uraal	

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 4】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
299	ra594		300	Dsu	
301	ra456		302	ra457	
303	ra589		304	ra559	
305	ra536		306	ra548	
307	ra573		308	ra86	
309	ra574		310	ra533	
311	ra75		312	ra105	
313	ra136		314	ra454	
315	ra321		316	ra588	
317	ra560		318	ra517	

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 5】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
319	ra648		320	ra317	
321	ra302		322	ra660	
323	ra108		324	ra378	
325	ra109		326	ra597	
327	ra111		328	ra579	
329	App		330	Cap	
331	dW		332	W	
333	SbTrp		334	RbTrp	
335	ra347		336	ra575	
337	ra404		338	ra407	
339	ra129		340	ra608	

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 6】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
341	ra642		342	ra463	
343	ra467		344	ra529	
345	ra468		346	ra140	
347	ra141		348	no22Y	
349	ra591		350	ra638	
351	ra650		352	ra592	
353	ra578		354	ra604	
355	ra373		356	ra171	
357	ra110		358	ra107	

10

20

30

40

50

【表 4 - 17】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
359	ra93		360	ra370	
361	ra92		362	ra79	
363	ra639		364	ra649	
365	ra546		366	ra554	
367	mW		368	ra324	
369	ra327		370	ra605	
371	Ra385		372	ra354	
373	ra58		374	ra314	
375	ra486		376	ra567	
377	napA		378	ra566	

10

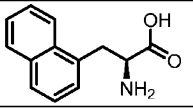
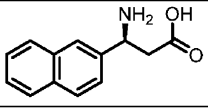
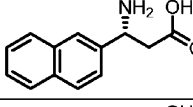
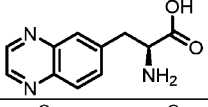
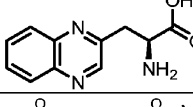
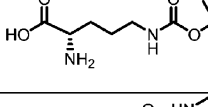
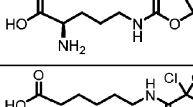
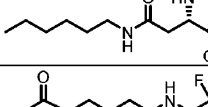
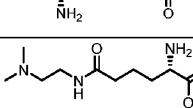
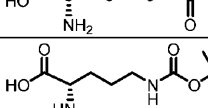
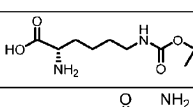
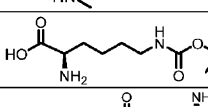
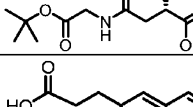
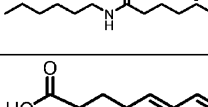
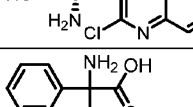
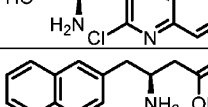
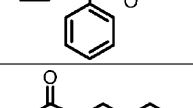
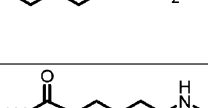
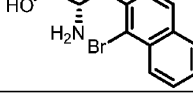
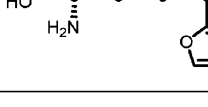
20

30

40

50

【表 4 - 1 8】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
379	ra148		380	ra167 & ra78	
381	ra71		382	ra334 & ra487	
383	ra333		384	ra452	
385	ra306		386	ra637	
387	ra587		388	ra586	
389	ra643		390	ra453	
391	ra308		392	ra305	
393	ra661		394	ra647	
395	ra326		396	ra323	
397	ra342		398	ra496	
399	ra332		400	ra593	

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 9】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
401	ra81		402	ra663	
403	ra640		404	ra646	
405	ra636		406	ra652	
407	ra515		408	ra520	
409	ra94		410	ra137	
411	ra495 & ra531		412	ra641	
413	ra651		414	ra612	
415	ra500		416	ra644	

10

20

30

40

50

【表 4 - 2 0】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
417	ra399		418	ra98	
419	ra645		420	Py1	
421	DPy1		422	ra662	
423	ra653		424	ra491	
425	ra577		426	ra70	
427	ra95		428	ra97	
429	ra136		430	ra96	
431	ra514		432	ra654	
433	ra657		434	ra511	

【表 4 - 2 1】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
435	ra366		436	pnaC	
437	ra615		438	pnaT	
439	ra624		440	ra526	
441	ra525		442	ra471	
443	ra613		444	ra599	
445	ra553		446	ra626	
447	ra633		448	ra628	
449	ra60		450	ra73	

10

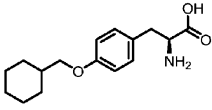
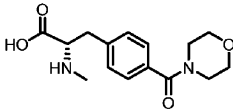
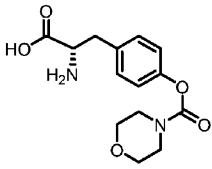
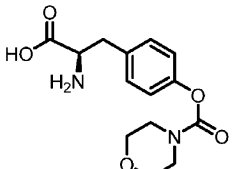
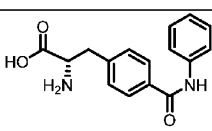
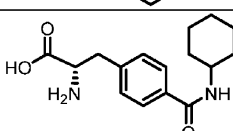
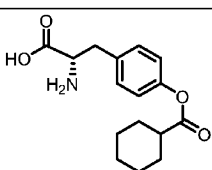
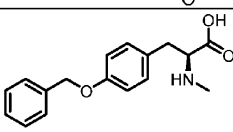
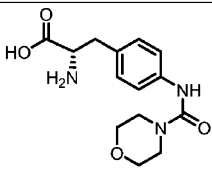
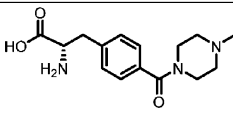
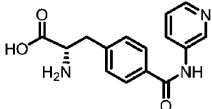
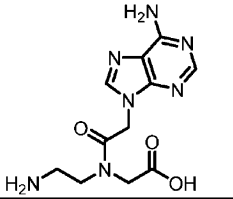
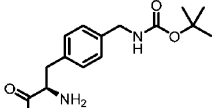
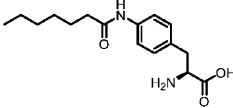
20

30

40

50

【表 4－22】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
451	ra175		452	ra606	
453	ra398		454	ra494	
455	ra501		456	ra503	
457	ra611		458	ra353	
459	ra616		460	ra629	
461	ra504		462	pnaA	
463	ra318		464	ra614	

10

20

30

40

50

【表 4 - 2 3】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
465	ra630		466	ra512	
467	ra319		468	Pqa	
469	ra619		470	ra627	
471	ra623		472	ra358	
473	ra346		474	ra492	
475	ra493		476	ra617	

10

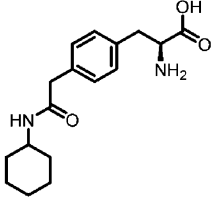
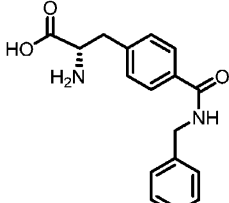
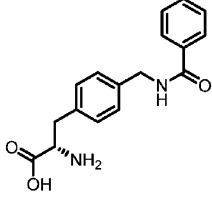
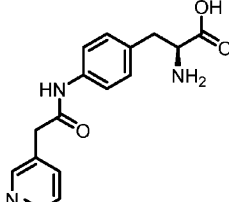
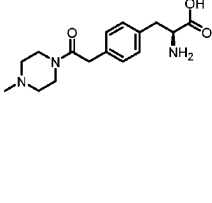
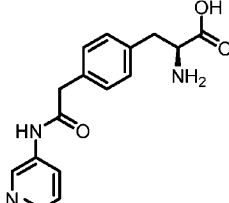
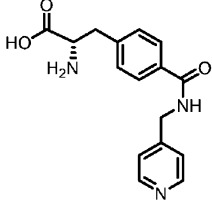
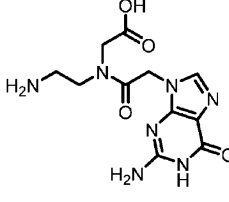
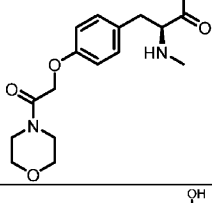
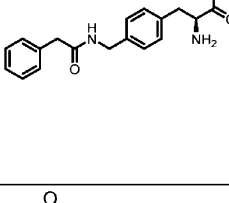
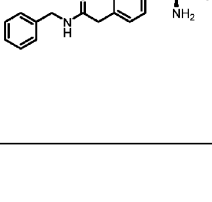
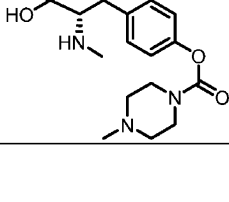
20

30

40

50

【表 4 - 2 4】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
477	ra622		478	ra502	
479	ra655		480	ra618	
481	ra625		482	ra621	
483	ra631		484	pnaG	
485	ra607		486	ra656	
487	ra620		488	ra668	

10

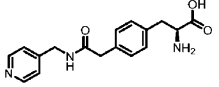
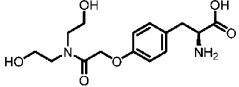
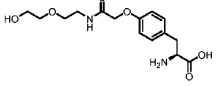
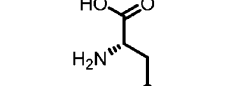
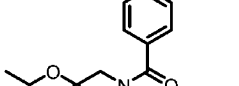
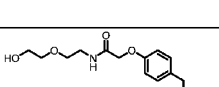
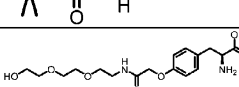
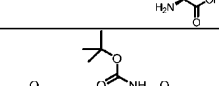
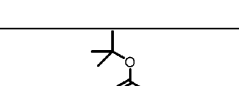
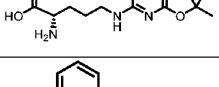
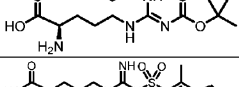
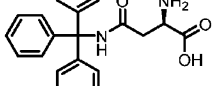
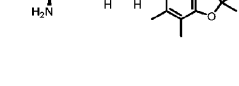
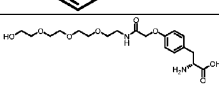
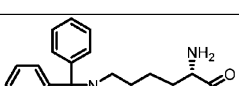
20

30

40

50

【表 4 - 2 5】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
489	ra635		490	ra472	
491	ra569		492	ra632	
493	ra634		494	ra570	
495	ra595		496	ra311	
497	ra304		498	ra303	
499	ra571		500	ra309	
501	ra402		502	ra322	
503	ra349		504	ra408	

10

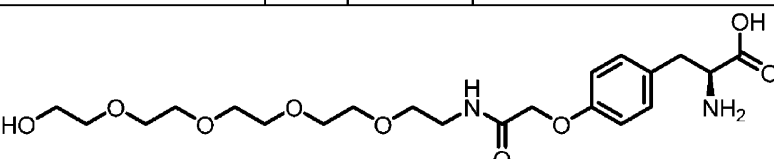
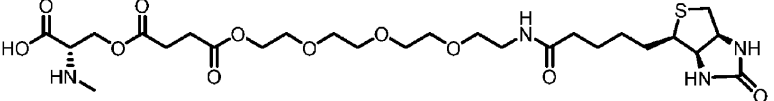
20

30

40

50

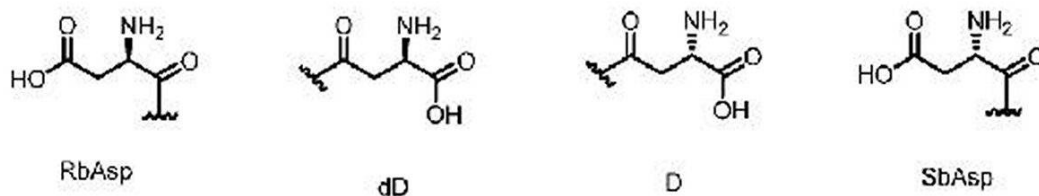
【表 4 - 2 6】

項目 番号	モノマー 識別子	化学構造	項目 番号	モノマー 識別子	化学構造
505	ra572				
506	ra580				

10

【化 2 1】

20



スキーム2. RbAsp、dD、D、およびSbAspにおけるペプチド合成/接続のために使用されるヒドロキシル基

【0 1 2 2】

30

モノマーRbAsp、dD、D、およびSbAspは1よりも多くのヒドロキシル基を有する。いくつかの実施態様では、各々のこれらのモノマーにおいて隣接する残基への連結点として機能するヒドロキシル基は、上記のスキーム2に例示される。いくつかの実施態様では、これらのモノマーにおける他のヒドロキシル基は隣接する残基への連結点として使用することができる。

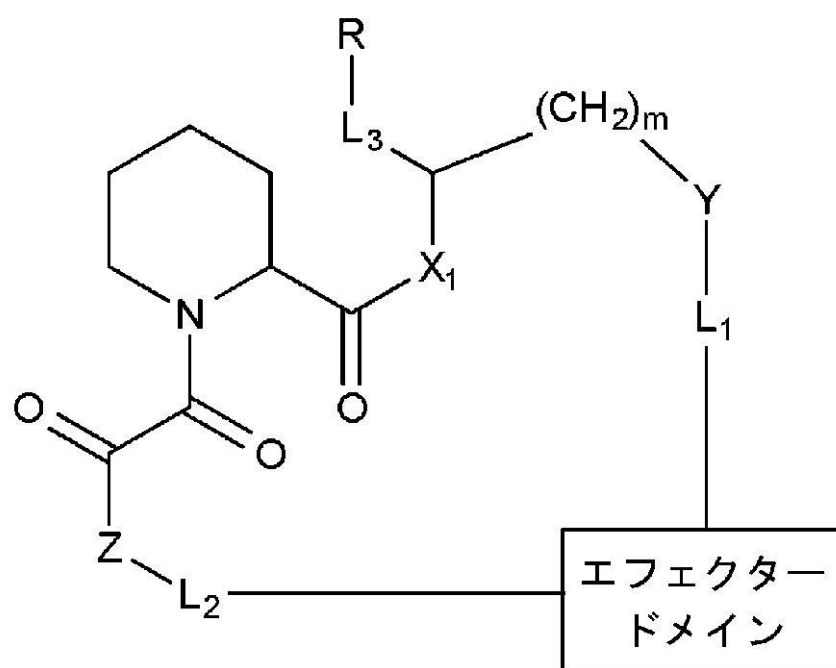
【0 1 2 3】

いくつかの実施態様において、ここに開示されるのは、式VIIIの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

40

50

【化 2 2】

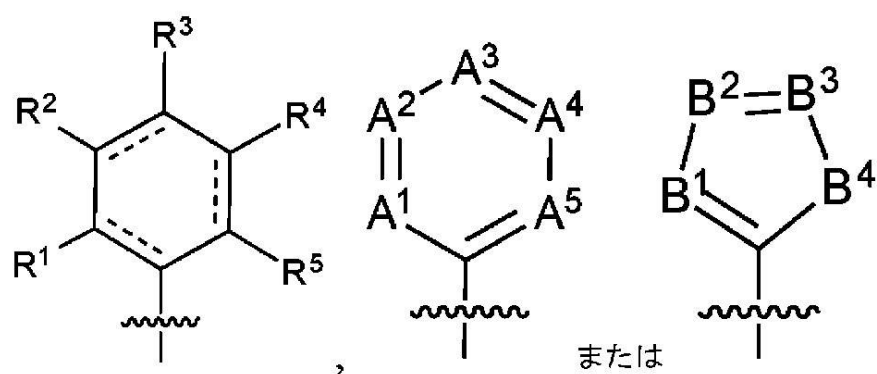


式 (VIII)

【 0 1 2 4】

いくつかの実施態様において、Rは、

【化 2 3】



であることができる。R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵は水素、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、アルキルチオ、アミノ、およびアルキルアミノ、および

10

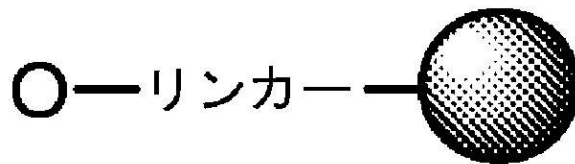
20

30

40

50

【化 2 4】



からそれぞれ無関係に選ぶことができ、式中、

10

【化 2 5】



はレジン（樹脂と言うことがある）であることができ；そこで1、2、3、または4つの A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、および A^5 はNまたはPで、残りはCHであることができ；そこで1、2、3、または4つの B^1 、 B^2 、 B^3 および B^4 はO、N、またはSで、必要に応じて残りはCHまたは CH_2 であることができ；そこで

【化 2 6】

20

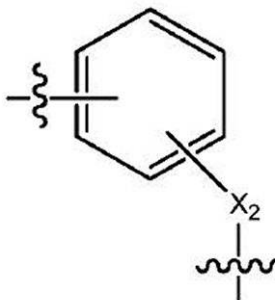


は単または二重結合であることができる。

【0 1 2 5】

いくつかの実施態様において、 X_1 はOまたは NR^6 であることができ；Yは-C(O)-または

【化 2 7】



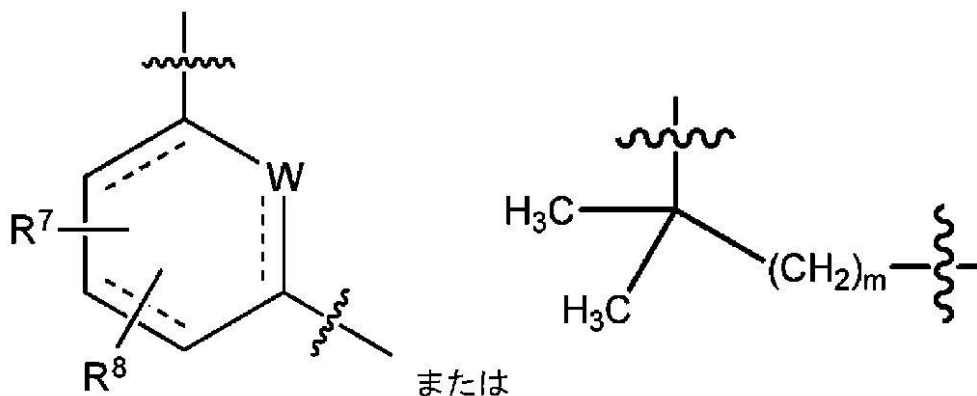
30

であることができ； X_2 は $(CH_2)_m$ 、O、OC(O)、 NR^6 、 $NR^6C(O)$ であることができ；Zは

40

50

【化 28】



であることができ；WはO、CH、CH₂、CR⁹、またはC R¹⁰R¹¹であることができ；であることができ（； can be）L₁およびL₂はそれぞれ無関係に直接結合、置換または非置換-(C₁-C₆)アルキル-、置換または非置換-(CH₂)_nO(C₁-C₆)アルキル-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(C₁-C₆)アルキル-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)O(C₁-C₆)アルキル-、置換または非置換-(CH₂)_nOC(O)(C₁-C₆)アルキル-、置換または非置換-(CH₂)_nNH(C₁-C₆)アルキル-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)NH(C₁-C₆)アルキル-、置換または非置換-(CH₂)_nS(C₁-C₆)アルキル-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nS(C₁-C₆)アルキル-、置換または非置換-(C₂-C₆)アルケニル-、置換または非置換-(CH₂)_nO(C₂-C₆)アルケニル-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(C₂-C₆)アルケニル-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)O(C₂-C₆)アルケニル-、置換または非置換-(CH₂)_nOC(O)(C₂-C₆)アルケニル-、置換または非置換-(CH₂)_nNH(C₂-C₆)アルケニル-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)NH(C₂-C₆)アルケニル-、置換または非置換-(CH₂)_nS(C₂-C₆)アルケニル-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nS(C₂-C₆)アルケニル-、置換または非置換-(C₂-C₆)アルキニル-、置換または非置換-(CH₂)_nO(C₂-C₆)アルキニル-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(C₂-C₆)アルキニル-、置換または非置換-(CH₂)_nOC(O)(C₂-C₆)アルキニル-、置換または非置換-(CH₂)_nNH(C₂-C₆)アルキニル-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)NH(C₂-C₆)アルキニル-、置換または非置換-(CH₂)_nS(C₂-C₆)アルキニル-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nS(C₂-C₆)アルキニル-、置換または非置換-(C₁-C₆)アルキル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nO(C₁-C₆)アルキル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(C₁-C₆)アルキル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)O(C₁-C₆)アルキル-NR¹⁸-、スアブスティテューテッド (suabstituted) または非置換-(CH₂)_nOC(O)(C₁-C₆)アルキル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nNH(C₁-C₆)アルキル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)NH(C₁-C₆)アルキル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nS(C₁-C₆)アルキル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nS(C₁-C₆)アルキル-NR¹⁸-、置換または非置換-(C₂-C₆)アルケニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nO(C₂-C₆)アルケニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(C₂-C₆)アルケニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)O(C₂-C₆)アルケニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nOC(O)(C₂-C₆)アルケニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nNH(C₂-C₆)アルケニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)NH(C₂-C₆)アルケニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nS(C₂-C₆)アルケニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nS(C₂-C₆)アルケニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(C₂-C₆)アルキニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nO(C₂-C₆)アルキニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(C₂-C₆)アルキニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nOC(O)(C₂-C₆)アルキニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nNH(C₂-C₆)アルキニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)NH(C₂-C₆)アルキニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nS(C₂-C₆)アルキニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nS(C₂-C₆)アルキニル-NR¹⁸-

ルケニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nS(C₂-C₆)アルケニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(C₂-C₆)アルキニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nO(C₂-C₆)アルキニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(C₂-C₆)アルキニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nOC(O)(C₂-C₆)アルキニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nNH(C₂-C₆)アルキニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)NH(C₂-C₆)アルキニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nS(C₂-C₆)アルキニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nS(C₂-C₆)アルキニル-NR¹⁸-、置換または非置換-(C₁-C₆)アルキル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nO(C₁-C₆)アルキル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(C₁-C₆)アルキル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nOC(O)(C₁-C₆)アルキル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nNH(C₁-C₆)アルキル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)NH(C₁-C₆)アルキル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nS(C₁-C₆)アルキル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nS(C₁-C₆)アルキル-C(O)-、置換または非置換-(C₂-C₆)アルケニル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nO(C₂-C₆)アルケニル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(C₂-C₆)アルケニル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nOC(O)(C₂-C₆)アルケニル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nNH(C₂-C₆)アルケニル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)NH(C₂-C₆)アルケニル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nS(C₂-C₆)アルケニル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nS(C₂-C₆)アルケニル-C(O)-、置換または非置換-(C₂-C₆)アルキニル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nO(C₂-C₆)アルキニル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(C₂-C₆)アルキニル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nOC(O)(C₂-C₆)アルキニル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nNH(C₂-C₆)アルキニル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)NH(C₂-C₆)アルキニル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nS(C₂-C₆)アルキニル-C(O)-、置換または非置換-(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nS(C₂-C₆)アルキニル-C(O)-であることができ、そこで各アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、スルフヒドリル、ハロゲン、カルボニル、オキソ、シアノ、ニトロ、またはトリフルオロメチルにより随意に置換され得る。

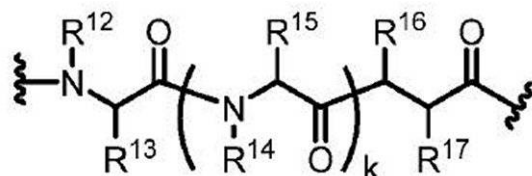
【0127】

各mは無関係に0、1、2、3、4、5、および6から選ばれる整数であることができ；各nは無関係に0、1、2、3、4、5、および6から選ばれる整数であり；R⁶は水素またはアルキルであり；R⁷およびR⁸は水素、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、アルキルチオ、アミノ、およびアルキルアミノ、およびOPGからそれぞれ無関係に選ばれ、そこでOPGは保護基であり；R⁹、R¹⁰、およびR¹¹は水素、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、シアノ、アルキルチオ、アミノ、およびアルキルアミノ、およびOPGからそれぞれ無関係に選ばれ、そこでOPGは保護基である。

【0128】

エフェクタードメインは式(A)を有することができる：

【化29】



(A)

【0129】

R^{12} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{18} はそれぞれ無関係に水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ペルフルオロアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアリール、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアルキルアリール、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nCF_3$ 、 $(CH_2)_nC_2F_5$ であることができる。

R^{13} 、 R^{15} 、および R^{17} はそれぞれ無関係に自然に発生するアミノ酸およびそれらの修飾形態で、制限されないがD-アミノ酸配置を含むものの側鎖、または水素、ハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ペルフルオロアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアリール、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアルキルアリール、置換または非置換 $(CH_2)_n$ -アリール、置換または非置換 $(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nCF_3$ 、 $(CH_2)_nC_2F_5$ 、 $(CH_2)_nOR^{19}$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^{19}$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^{19}$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^{19}$ 、 $(CH_2)_nNR^{20}R^{21}$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $(CH_2)_nNR^{22}C(O)R^{19}$ 、 $(CH_2)_nNR^{22}C(O)OR^{19}$ 、 $(CH_2)_nNR^{22}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $(CH_2)_nSR^{19}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_jNR^{20}R^{21}$ 、 $(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jR^{19}$ 、または $-(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jNR^{20}R^{21}$ である。

【0130】

R^{12} および R^{13} 、 R^{14} および R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は置換または非置換5-、6-、または7-員の複素環を形成するためにコンバレントリーに接続する (convalently connected) ことができる。各 k は無関係に0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10から選ばれる整数であることができる。各 j は無関係に0、1、および2から選ばれる整数であることができる。 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、および R^{22} はそれぞれ無関係に水素、ハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ペルフルオロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アリール、アルキルアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアルキルアリールであることができる。

【0131】

または R^{19} および R^{22} は上記のようであり、および R^{20} および R^{21} は、Nと一緒にそれらにそれらが付着して置換または非置換5-、6-、もしくは7-員のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換5-員のヘテロアリールを形成し、そこで R^{13} 、 R^{15} 、および R^{17} についてリストした各々の上記の基はハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ペルフルオロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アリール、アルキルアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nCF_3$ 、 $(CH_2)_nC_2F_5$ 、 $(CH_2)_nOR^{19}$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^{19}$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^{19}$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^{19}$ 、 $(CH_2)_nNR^{20}R^{21}$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $(CH_2)_nNR^{22}C(O)R^{19}$ 、 $(CH_2)_nNR^{22}C(O)OR^{19}$ 、 $(CH_2)_nNR^{22}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $(CH_2)_nSR^{19}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_jNR^{20}R^{21}$ 、 $(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jR^{19}$ 、または $-(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jNR^{20}R^{21}$ から選ばれる1より3までの基により随意に無関係に置換され得る。

【0132】

またはエフェクタードメインは式 (B) を有することができる：

10

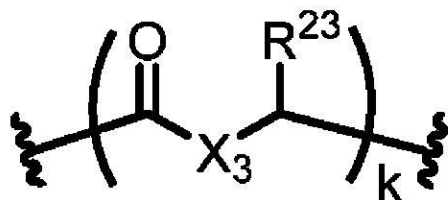
20

30

40

50

【化 3 0】



式 (B)

10

【 0 1 3 3】

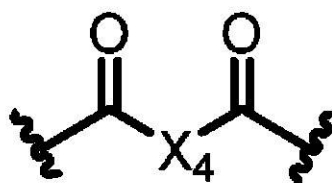
各 k は無関係に 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および 10 から選ばれる整数であることができ； R^{23} は水素またはアルキルであることができ； X_3 は置換または非置換-(C_1-C_{30})アルキル-、アルケニル-、アルキニル-であることができ、各炭素は個別に次の酸化還元状態の一つであると仮定される： CH_2 、 $CH-OH$ 、 $C(O)$ ；

【 0 1 3 4】

またはエフェクタードメインは式 (C) を有することができる：

20

【化 3 1】



式 (C)

30

【 0 1 3 5】

X_4 は置換または非置換-(C_1-C_{30})アルキル-、アルケニル-、アルキニル-であることができ、各炭素は個別に次の酸化還元状態の一つであると仮定される： CH_2 、 $CH-OH$ 、 $C(O)$ 。

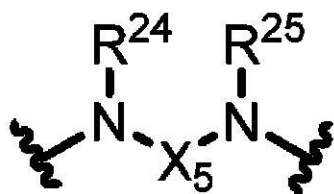
【 0 1 3 6】

またはエフェクタードメインは式 (D) を有する：

40

50

【化 3 2】



式 (D)

10

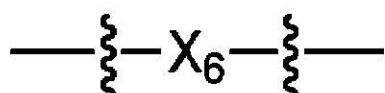
【0 1 3 7】

R^{24} および R^{25} はそれぞれ水素またはアルキルであり； X_5 は置換または非置換- (C_1-C_{30}) アルキル-、アルケニル-、アルキニル-であることができ、各炭素は個別に次の酸化還元状態の一つであると仮定される： CH_2 、 $CH-OH$ 、 $C(O)$ 。

【0 1 3 8】

またはエフェクタードメインは式 (E) であることができる：

【化 3 3】



式 (E)

20

30

【0 1 3 9】

X_6 は置換または非置換- (C_1-C_{30}) アルキル-、アルケニル-、アルキニル-であることができ、各炭素は個別に次の酸化還元状態の一つであると仮定される： CH_2 、 $CH-OH$ 、 $C(O)$ 。

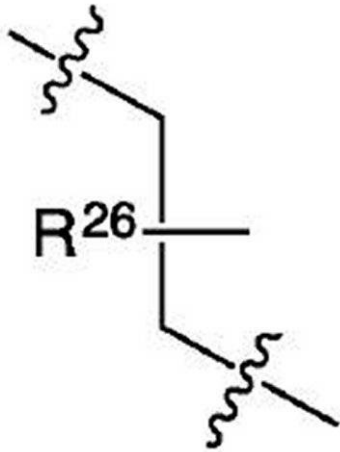
【0 1 4 0】

いくつかの実施態様において、 L_3 は

40

50

【化 3 4】



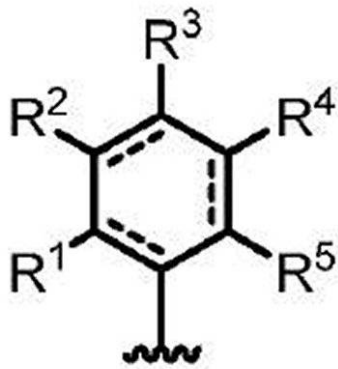
10

でなく、 R^{26} は水素またはアルキルである。

【0 1 4 1】

いくつかの実施態様において、 R は

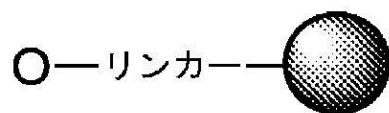
【化 3 5】



20

でなく、式中 R^3 は水素、ヒドロキシル、またはOPG、そこでPGは保護基、または

【化 3 6】



30

であり、そこで

【化 3 7】



40

はレジンであり；式中 R^2 は水素、ヒドロキシル、またはアルコキシであり；および式中 R^1 、 R^4 、および R^5 はそれぞれが無関係に水素または化学結合によって規定されるように置換分がなく；式中

50

【化 3 8】



は単結合または二重結合である。

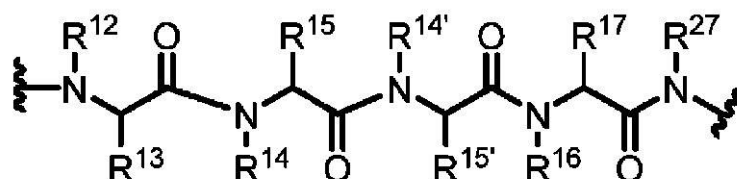
【0142】

いくらかの実施態様において、 L_1 および L_2 はそれぞれが無関係に直接結合、置換または非置換- (C_1-C_6) アルキル-、置換または非置換- $(CH_2)_nO(C_1-C_6)$ アルキル-、置換または非置換- $(CH_2)_nC(O)-$ 、置換または非置換- $(CH_2)_nC(O)(C_1-C_6)$ アルキル-、置換または非置換- $(CH_2)_nC(O)O(C_1-C_6)$ アルキル-、置換または非置換- $(CH_2)_nNH(C_1-C_6)$ アルキル-、置換または非置換- $(CH_2)_nC(O)NH(C_1-C_6)$ アルキル-、置換または非置換- $(CH_2)_nS(C_1-C_6)$ アルキル-、置換または非置換- $(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_1-C_6)$ アルキル-、置換または非置換- (C_2-C_6) アルケニル-、置換または非置換- $(CH_2)_nO(C_2-C_6)$ アルケニル-、置換または非置換- $(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$ アルケニル-、置換または非置換- $(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$ アルケニル-、置換または非置換- $(CH_2)_nNH(C_1-C_6)$ アルケニル-、置換または非置換- $(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$ アルケニル-、置換または非置換- $(CH_2)_nS(C_2-C_6)$ アルケニル-、置換または非置換- $(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$ アルケニル-、置換または非置換- (C_2-C_6) アルキニル-、置換または非置換- $(CH_2)_nO(C_2-C_6)$ アルキニル-、置換または非置換- $(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$ アルキニル-、置換または非置換- $(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$ アルキニル-、置換または非置換- $(CH_2)_nNH(C_1-C_6)$ アルキニル-、置換または非置換- $(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$ アルキニル-、置換または非置換- $(CH_2)_nS(C_2-C_6)$ アルキニル-、置換または非置換- $(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$ アルキニル-ではなく (not each independently)、そこで各アルキル、アルケニル、およびアルキニル基はアルキル、アルコキシ、アミノ、カルボキシル、シアノ、ニトロ、またはトリフルオロメチルにより随意に置換され得る。

【0143】

いくらかの実施態様において、エフェクタードメインは式 (F) の化合物である。

【化 3 9】



式 (F)

【0144】

R^{12} 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ 、 R^{16} 、および R^{27} はそれぞれが無関係に水素またはアルキルではなく、および R^{13} 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ 、および R^{16} はそれぞれが無関係に水素、ハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ペルフルオロアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアリール、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアルキルアリール、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nCF_3$ 、 $(CH_2)_nC_2F_5$ 、 $(CH_2)_nOR^{19}$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^{19}$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^{19}$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^{19}$ 、 $(CH_2)_nNR^{20}R^{21}$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $(CH_2)_nNR^{22}C(O)R^{19}$ 、 $(CH_2)_nNR^{22}C(O)OR^{19}$ 、 $(CH_2)_nNR^{22}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_jNR^{20}R^{22}$

¹、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{22}\text{S}(\text{O})_j\text{R}^{19}$ 、または $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{22}\text{S}(\text{O})_j\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ ではなく；nは0、1、2、3、4、5、および6から選ばれる整数であり；jは0、1、および2から選ばれる整数である。

【0145】

R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、および R^{22} はそれぞれが無関係に水素、ハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ペルフルオロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アリール、アルキルアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアルキルアリールであり、または R^{19} および R^{22} は上述のようであり、および R^{20} および R^{21} は、Nと一緒にそれにそれらが付着して置換または非置換5-、6-、または7-員のヘテロシクロアルキルまたは置換または非置換5-員のヘテロアリールを形成する。

10

【0146】

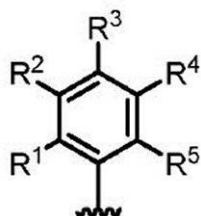
R^{13} 、 R^{15} 、および R^{17} についてリストした各々の上記の基はハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ペルフルオロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アリール、アルキルアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール、 $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_2\text{F}_5$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{19}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^{19}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_j\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{22}\text{S}(\text{O})_j\text{R}^{19}$ 、または $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{22}\text{S}(\text{O})_j\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ から選ばれる1より3までの基により随意に無関係に置換され得る。

20

【0147】

いくつかの実施態様において、式(VII)における L_3 は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり、Rは

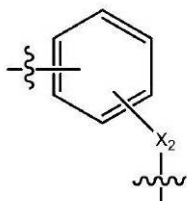
【化40】



30

であり； R^1 、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ水素であり； R^2 および R^3 はそれぞれメトキシであり； $m=0$ ；Yは

【化41】

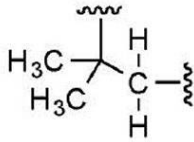


40

であり； X_2 はOまたは $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})$ であり； L_1 は $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ または $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})-$ であり；Zは

50

【化 4 2】

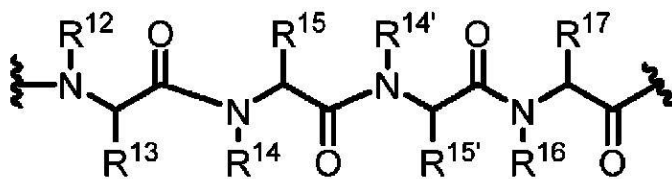


であり； L_2 は $-\text{OCO}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})-$ である。いくつかの実施態様において、 X_2 は O であり、および L_1 は $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ である。いくつかの実施態様において、 X_2 は $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})$ であり、および L_1 は $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})-$ である。

【0148】

いくつかの実施態様において、エフェクタードメインは式 (G) であることができる。

【化 4 3】



式 (G)

【0149】

式中 R^{12} 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ 、および R^{16} はそれぞれ無関係に水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ペルフルオロアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアリール、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアルキルアリール、 $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_2\text{F}_5$ である。

【0150】

R^{13} 、 R^{15} 、 $R^{15'}$ および R^{17} はそれぞれ無関係に自然に発生するアミノ酸およびそれらの修飾形態で、制限されないがD-アミノ酸配置を含むものの側鎖、または水素、ハロゲン、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ペルフルオロアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アリール、置換または非置換アルキルアリール、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアルキルアリール、置換または非置換 $(\text{CH}_2)_n$ -アリール、置換または非置換 $(\text{CH}_2)_n$ -ヘテロアリール、 $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_2\text{F}_5$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{19}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^{19}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_j\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{22}\text{S}(\text{O})_j\text{R}^{19}$ 、または $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{22}\text{S}(\text{O})_j\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ である。

R^{12} および R^{13} 、 R^{14} および R^{15} 、 $R^{14'}$ および $R^{15'}$ 、 R^{16} および R^{17} は置換または非置換5-、6-、または7-員の複素環を形成するために共有結合的に接続することができる。

【0151】

いくつかの実施態様において、ここで開示されるのは、ガンを処置するための化合物についてスクリーニングするために自然物FK506およびラパマイシンのイムノフィリンリガンドファミリーに基づくハイブリッド環状ライブラリを使用する方法である。いくつかの実施態様では、ここに開示されているのは、自己免疫疾患を処置するための化合物をスクリーニングするために自然物FK506およびラパマイシンのイムノフィリンリガンドファミリーに基づくハイブリッド環状ライブラリを使用する方法である。

【0152】

大環状自然物であるFK506およびラパマイシンは、重要な生物学的活性を有する承認されている免疫抑制剤である。両方ともT細胞の活性化を抑制することが示されており、それぞれ別個のメカニズムを有する。さらに、ラパマイシンは強力な抗増殖活性を有することが示されている。FK506およびラパマイシンは驚くべき作用様式を共有し；それらは豊富におよび広範囲に分布して発現する細胞内タンパク質、プロリルシス-トランス異性化酵素FKBP、および二成分複合体を動員することで作用し、後にそれぞれ標的タンパク質カルシニューリンとmTORに結合しおよびアロステリックに抑制する。構造的には、FK506およびラパマイシンは、似たFKBP結合ドメインを共有するが、それらのエフェクタードメインにおいて異なる。FK506およびラパマイシンでは、性質はFK506のエフェクタードメインをラパマイシンにおけるそれと入れ替えることで、標的をカルシニューリンからmTORに変化させることができることを我々に教示した。FK506およびラパマイシン結合ドメインを含むマクロサイル (macrocytes) のラパフシンライブラリの生成は、疾患を処置するために使用される薬物を開発するための新しいリードとして大きな可能性をもつはずである。

【0153】

疾患を処置することにおいて潜在的に有用な化合物を開発しおよびスクリーニングするための化合物ライブラリの生成には、様々な方法が存在する。そのような方法の1つは、コード化されたライブラリ、および特定のライブラリで、そこでは各化合物が増幅可能なタグを含むものの開発である。そのようなライブラリには、DNAコード化ライブラリが含まれ、そこではライブラリメンバーを識別するDNAタグは、分子生物学技術、例えば、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) などのようなものを使用して増幅することができる。FK506様およびラパマイシン様結合ドメインを含むラパフシンのマクロサイルのライブラリを生産するためのそのような方法の使用は、まだ実証されていない。このように、FK506様およびラパマイシン様結合ドメインを含むマクロサイルのDNAコード化ラパフシンライブラリに対する必要性が残っている。

【0154】

一の態様において、ここで提供されるのは、以下のものを含むタグ付けされた大環状化合物であり：FK506結合タンパク質結合ドメイン (FKBD)；エフェクタードメイン；第一の連結領域；および第二の連結領域であり；そこでは、FKBD、エフェクタードメイン、第一のリンカー、および第二のリンカーは一緒になって大環状分子を形成し；およびそこで少なくとも一のFKBD、エフェクタードメイン、第一のリンカー、および第二のリンカーは一以上のオリゴヌクレオチド (D) に動作可能なように (operatively) 連結することができ、それは少なくとも一のFKBD、エフェクタードメイン、第一のリンカー、および第二のリンカーの構造を識別することができる。

【0155】

一定の実施態様では、ここで提供されるのは、式 (IX) のタグ付き大環状化合物である：

10

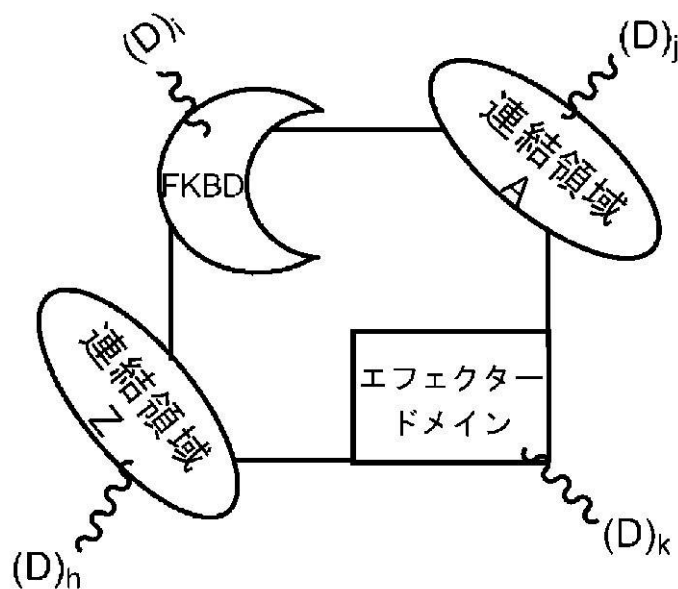
20

30

40

50

【化 4 4】



式 (IX)

【0156】

いくつかの実施態様では、 h 、 i 、 j 、および k はそれぞれ無関係に0-20からの整数であり、ただし、 h 、 i 、 j 、および k の少なくとも1つは0ではなく；および D はFKBD、エフェクタードメイン、連結領域A、または連結領域Zの少なくとも1つを識別することができるオリゴヌクレオチドであり、そこでFKBD、エフェクタードメイン、連結領域A、および/または連結領域Zを連結する実線は作動的連結を指し示し、およびくねった線は作動的連結を示す。一定の実施態様では、オリゴヌクレオチド (D) は、FKBD、エフェクタードメイン、連結領域A、または連結領域Zのうちの少なくとも1つに動作可能なように連結することができる。

【0157】

いくつかの実施態様において、ここで提供されるのは、式 (X) のタグ付き大環状化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体である：

10

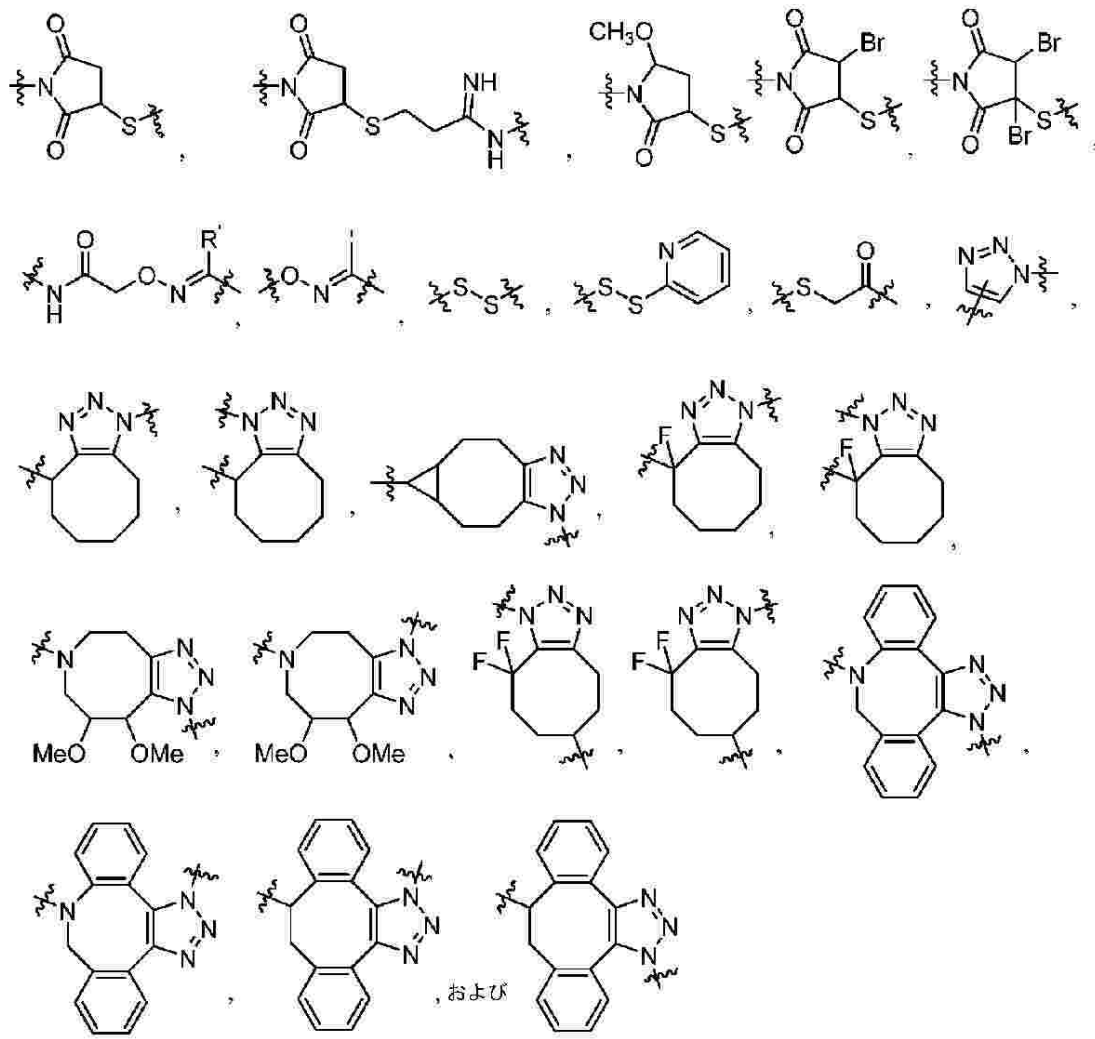
20

30

40

50

各発生で-C(O)NR⁶-,
【化 4 8】

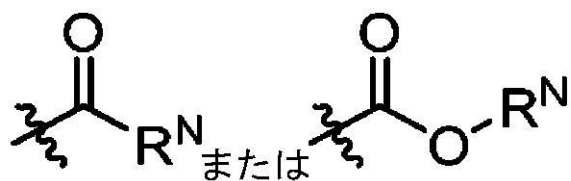


からなる群より無関係に選ばれ；

【0160】

式中R⁶はそれぞれ水素、アルキル、アリールアルキル、

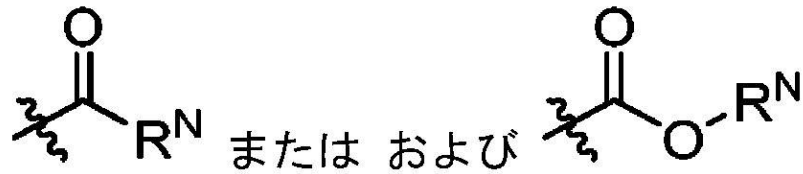
【化 4 9】



であり；そこでR^Nはアリール、アルキル、またはアリールアルキルであり；R'は水素、アルキル、アリールアルキル、またはハロアルキルであり；Dは各存在で無関係にオリゴヌクレオチドであり；L^bおよびL^cは結合、-O-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-(CH₂)_nC(O)-、-(CH₂)_nC(O)C(O)-、-(CH₂)_nNR⁵C(O)C(O)-、-NR⁵(CH₂)_nC(O)C(O)-、随意置換(CH₂

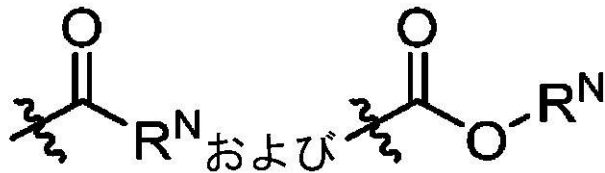
)_nC₁₋₆アルキレン(CH₂)_n-、随意置換(CH₂)_nC(O)C₁₋₆アルキレン(CH₂)_n-、随意置換(CH₂)_nNR⁵C₁₋₆アルキレン(CH₂)_n-、随意置換(CH₂)_nC(O)NR⁵C₁₋₆アルキレン(CH₂)_n-、随意置換(CH₂)_nNR⁵C(O)C₁₋₆アルキレン(CH₂)_n-、随意置換(CH₂)_nC(O)OC₁₋₆アルキレン(CH₂)_n-、随意置換(CH₂)_nOC(O)C₁₋₆アルキレン(CH₂)_n-、随意置換(CH₂)_nOC₁₋₆アルキレン(CH₂)_n-、随意置換(CH₂)_nNR⁵C₁₋₆アルキレン(CH₂)_n-、随意置換(CH₂)_n-S-C₁₋₆アルキレン(CH₂)_n-、および随意置換(CH₂CH₂O)_nからなる群より各存在で無関係に選ばれ；そこで各アルキレンはハロ、ヒドロキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルコキシ、アミノ、カルボキシル、シアノ、ニトロ、NHFmocからなる群より無関係に選ばれる1または2の基により随意に置換され；そこで各R⁵は無関係に水素、アルキル、アリールアルキル、

【化50】



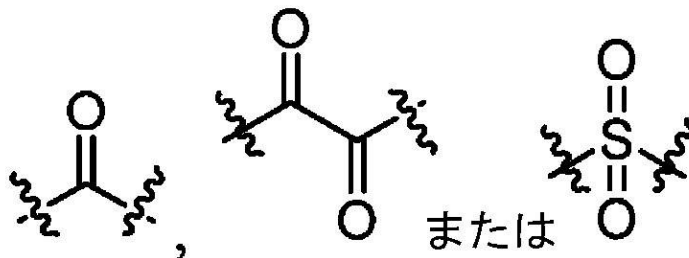
であり；そこでR^Nはアリール、アルキル、またはアリールアルキルであり；XはO、SまたはNR⁸であり、そこでR⁸は水素、ヒドロキシ、OR⁹、NR¹⁰R¹¹、アルキル、アリールアルキル、

【化51】



であり；そこでR^Nはアリール、アルキル、またはアリールアルキルであり；そこでR⁹、R¹⁰およびR¹¹はそれぞれ無関係に水素またはアルキルであり；V¹およびV²はそれぞれ無関係に

【化52】



であり；Wは

10

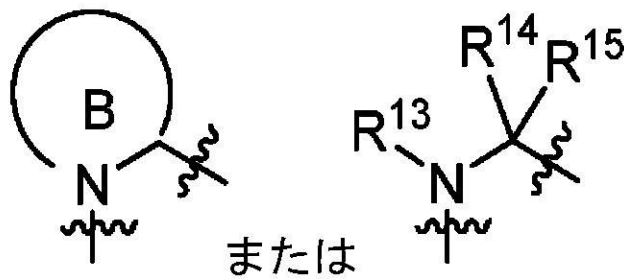
20

30

40

50

【化 5 3】



10

であり、そこでリングBは4-10員のヘテロシクロアルキルであり、1-10の置換分により随意に置換され、それらの各々は水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルチオ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアルキル、

【化 5 4】



20

からなる群より選ばれ；そこでR¹²はアリール、アルキル、またはアリアルアルキルであり；そこでR¹³は水素、ヒドロキシ、OR¹⁶、NR¹⁷R¹⁸、アルキル、アリアルアルキル、

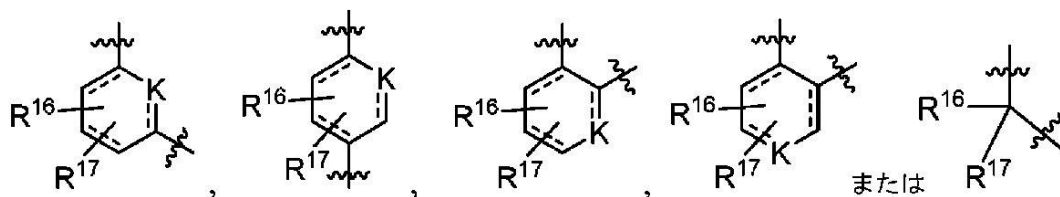
【化 5 5】



30

であり；そこでR^Nはアリール、アルキル、またはアリアルアルキルであり；R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ無関係に水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、アリアルアルキル、またはヘテロアリールであり；Zは結合、

【化 5 6】



40

であり、そこでR¹⁶およびR¹⁷は水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなるその群 (the group consisting of of) よりそれぞれ無関係に選ばれ；KはO、

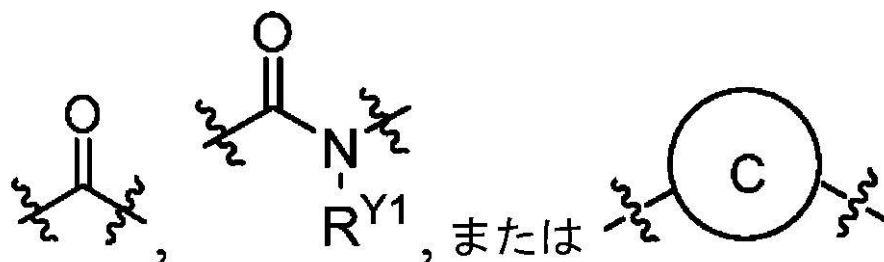
50

CHR¹⁸、CR¹⁸、N、またはおよびNR¹⁸であり、そこでR¹⁸は水素またはアルキルであり；

【0161】

L^a、L¹、L²、L³、L⁴、L⁵、L⁶、L⁷およびL⁸はそれぞれ無関係に結合、-O-、-NR¹⁹、-SO-、-SO₂-、(CH₂)_n-、

【化57】

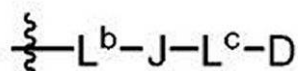


10

、または表1から選ばれる連結基であり；そこでリングCは5-6員のヘテロアリアルであり、1-4の置換分により随意に置換され、それらの各々は水素、ヒドロキシル、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよび

20

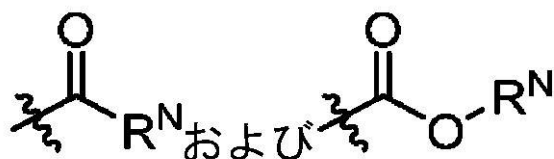
【化58】



からなる群より無関係に選ばれ；そこで各R¹⁹、R²⁰、およびR²¹は、水素、ヒドロキシ、OR²²、NR²³R²⁴、アルキル、アリアルアルキル、

【化59】

30



と無関係であり、それらからなる群より選ばれ (is independently is selected from the group consisting of)；そこでR^Nはアリアル、アルキル、またはアリアルアルキルであり；そこでR²²、R²³、およびR²⁴はそれぞれ無関係に水素またはアルキルであり；

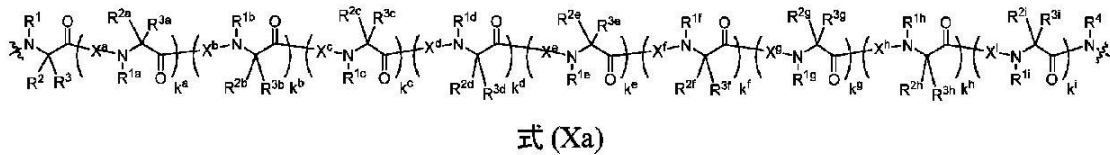
40

【0162】

Nは0、1、2、3、4、5または6であり；そこでエフェクタードメインは式(Xa)を有する：

50

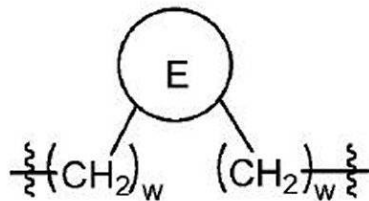
【化 6 0】



【 0 1 6 3】

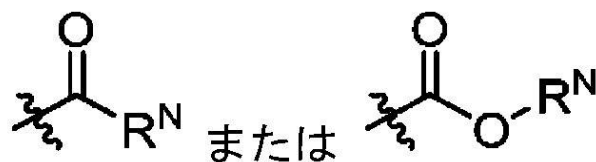
いくつかの実施態様において、各 k^a 、 k^b 、 k^c 、 k^d 、 k^e 、 k^f 、 k^g 、 k^h 、および k^i は無関係に0または1であり；各 X^a 、 X^b 、 X^c 、 X^d 、 X^e 、 X^f 、 X^g 、 X^h 、および X^i は無関係に結合、-S-、-S-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、置換または非置換-(C₁-C₃)アルキレン-、-(C₂-C₄)アルケニレン-、-(C₂-C₄)アルキニレン-、または

【化 6 1】



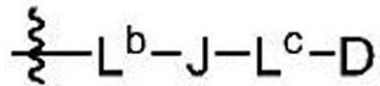
であり；そこでリングEはフェニルまたは5-6のヘテロアリアルまたはヘテロシクロアルキルであり；そこで各wは無関係に0、1、または2であり；各 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^{1g} 、 R^{1h} 、 R^{1i} 、および R^4 は無関係に水素、アルキル、アリアルアルキルまたは NR^{25} であり、そこで R^{25} は水素、ヒドロキシ、 OR^{26} 、 $NR^{27}R^{28}$ 、アルキル、アリアルアルキル、

【化 6 2】



であり；そこで R^N はアリアル、アルキル、またはアリアルアルキルであり；そこで R^{26} 、 R^{27} 、および R^{28} はそれぞれ無関係に水素またはアルキルであり；各 R^2 、 R^3 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 、 R^{2d} 、 R^{3d} 、 R^{2e} 、 R^{3e} 、 R^{2f} 、 R^{3f} 、 R^{2g} 、 R^{3g} 、 R^{2h} 、 R^{3h} 、 R^{2i} 、および R^{3i} は水素、ハロ、アミノ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、随意置換アルキル、随意置換アルコキシ、随意置換アルケニル、随意置換アルキニル、随意置換シクロアルキル、随意置換ヘテロシクロアルキル、随意置換アルキルアミノ、随意置換ジアルキルアミノ、随意置換アリアル、随意置換ヘテロアリアル、随意置換アリアルアルキル、随意置換ヘテロアリアルアルキルおよび

【化 6 3】

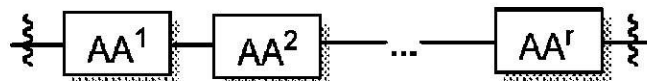


からなる群より無関係に選ばれ；

【0 1 6 4】

またはそこでエフェクタードメインは式 (Xb) を有し：

【化 6 4】



式 (Xb)

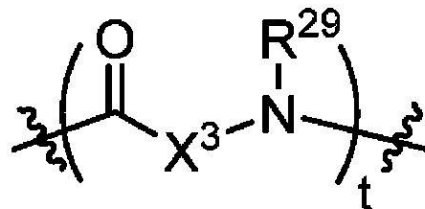
【0 1 6 5】

そこで各々の AA^1 、 AA^2 、...、および AA^r は自然または非自然 (unnatural) アミノ酸残基であり；および r は 3、4、5、6、7、8、9、または 10 であり；

【0 1 6 6】

またはそこでエフェクタードメインは式 (Xc) を有し：

【化 6 5】



式 (Xc)

【0 1 6 7】

そこで各 t は無関係に 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および 10 から選ばれる整数であり； R^{29} は水素、ヒドロキシ、 OR^{30} 、 $\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、アルキル、アリールアルキル、

10

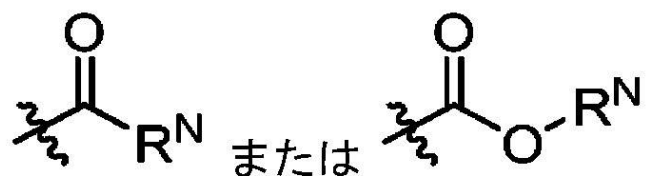
20

30

40

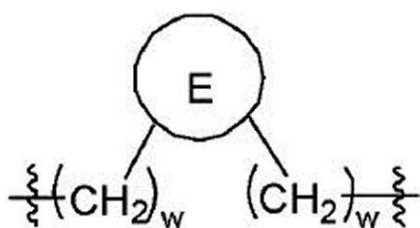
50

【化 6 6】



10

であり；そこで R^N はアリール、アルキル、またはアリールアルキルであり；そこで R^{30} 、 R^{31} 、および R^{32} はそれぞれ無関係に水素またはアルキルであり； X^3 は置換または非置換-(C_1-C_6)アルキレン-、-(C_2-C_6)アルケニレン-、-(C_2-C_6)アルキニレン-、または
【化 6 7】

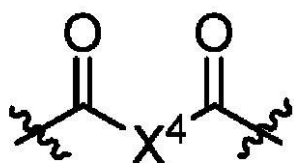


20

であり；そこでリングEはフェニルまたは5-6のヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；そこで各wは無関係に0、1、または2であり；
【0 1 6 8】

またはそこでエフェクタードメインは式 (Xd) を有し：

【化 6 8】



式 (Xd)

30

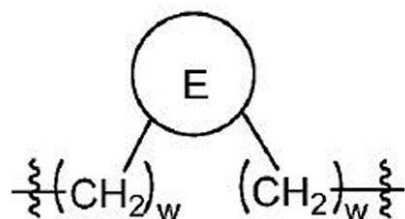
【0 1 6 9】

そこで X^4 は置換または非置換-(C_1-C_6)アルキレン-、-(C_2-C_6)アルケニレン-、-(C_2-C_6)アルキニレン-、または

40

50

【化 6 9】

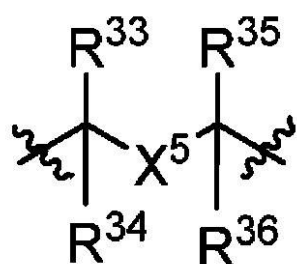


であり；そこでリングEはフェニルまたは5-6のヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；そこで各wは無関係に0、1、または2であり；

【0 1 7 0】

またはそこでエフェクタードメインは式 (Xe) を有し：

【化 7 0】

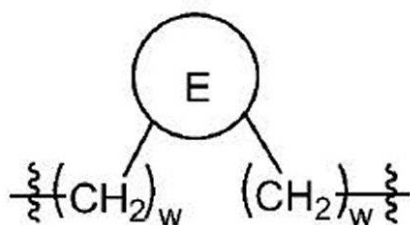


式 (Xe)

【0 1 7 1】

そこでR³³、R³⁴、R³⁵およびR³⁶はそれぞれ水素またはアルキルであり；X⁵は置換または非置換-(C₁-C₆)アルキレン-、-(C₂-C₆)アルケニレン-、-(C₂-C₆)アルキニレン-、または

【化 7 1】



であり；そこでリングEはフェニルまたは5-6のヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；そこで各wは無関係に0、1、または2であり；

【0 1 7 2】

またはそこでエフェクタードメインは式 (Xf) を有し：

10

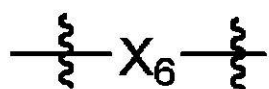
20

30

40

50

【化 7 2】



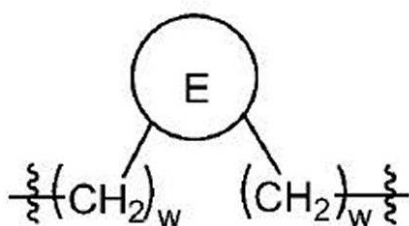
式 (Xf)

10

【0 1 7 3】

X⁶は置換または非置換-(C₁-C₆)アルキレン-、-(C₂-C₆)アルケニレン-、-(C₂-C₆)アルキニレン-、または

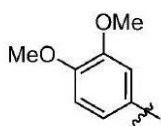
【化 7 3】



20

であり；そこでリングEはフェニルまたは5-6のヘテロアリアルまたはヘテロシクロアルキルであり；そこで各wは無関係に0、1、または2であり；ただしRが

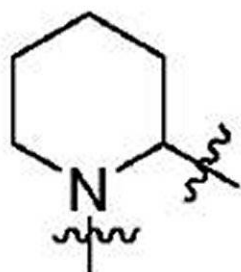
【化 7 4】



30

であるとき、Lはエチレンであり、XはOであり、Wは

【化 7 5】

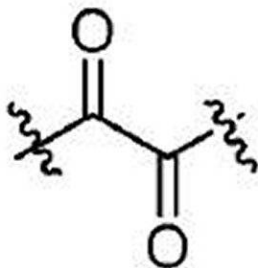


40

であり、Vは

50

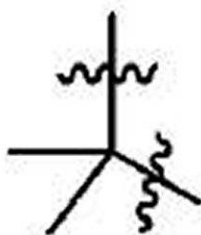
【化 7 6】



10

であり、Zは

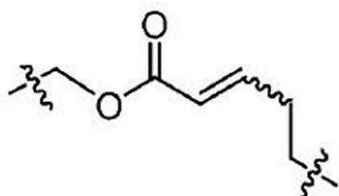
【化 7 7】



20

であり、-L⁶-L⁷-L⁸-は

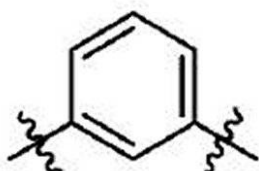
【化 7 8】



30

であり、そのうえ-L¹-L²-L³-L⁴-L⁵-は

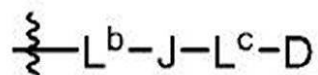
【化 7 9】



40

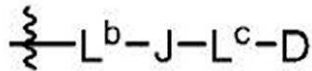
でなく、および；そこでリングAは少なくとも一の

【化 8 0】

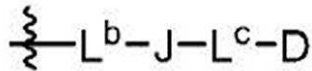
により置換され、または少なくとも一のR²、R³、R^{2a}、R^{3a}、R^{2b}、R^{3b}、R^{2c}、R^{3c}、R²

50

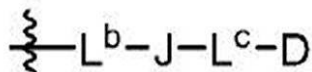
d 、 R^{3d} 、 R^{2e} 、 R^{3e} 、 R^{2f} 、 R^{3f} 、 R^{2g} 、 R^{3g} 、 R^{2h} 、 R^{3h} 、 R^{2i} 、および R^{3i} は
【化 8 1】



であり、または少なくとも一の L^a 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 L^5 、 L^6 、 L^7 および L^8 は少なくとも一の
【化 8 2】



により置換されるリングCであり、またはそこで表1から選ばれる少なくとも一の連結基は少なくとも一の
【化 8 3】



により置換される。

【0174】

別の態様において、ここで提供されるのは、上記のいずれかに従う複数の別個のタグ付けされた大環状化合物を含む化合物ライブラリである。一定の実施態様において、ここで提供されるのは、上記のいずれかによる少なくとも約 10^2 個の別個のタグ付けされた大環状化合物を含む化合物ライブラリである。一定の実施態様において、ここで提供されるのは、上記のいずれかによる約 10^2 から約 10^{10} 個までの別個のタグ付けされた大環状化合物を含む化合物ライブラリである。

【0175】

さらなる態様において、ここで提供されるのは、ここに開示されるタグ付き大環状化合物のライブラリを作成する方法であり、方法は、上記のいずれかに従って、複数の別個のタグ付き大環状化合物を合成することを含む。

【0176】

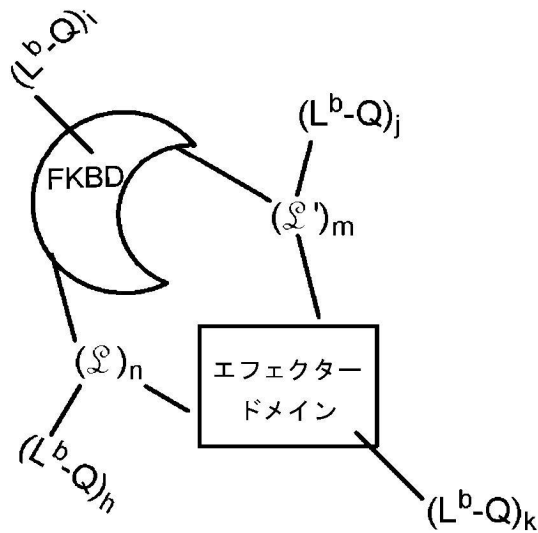
なおさらなる態様において、ここで提供されるのは、ここに開示されるタグ付き大環状化合物の作成方法であり、本方法は、少なくとも一のオリゴヌクレオチド(D)をFKBD、エフェクタードメイン、第一の連結領域、および第二の連結領域の少なくとも一に動作可能なように連結すること、およびFKBD、エフェクタードメイン、第一の連結領域、および第二の連結領域を含む大環状環を形成することを含む。

【0177】

一定の実施態様において、ここで提供されるのは、ここに開示されるタグ付き大環状化合物の作成方法であり、方法は、少なくとも一のオリゴヌクレオチド(D)への大環状化合物を含み、大環状化合物は、FKBD、エフェクタードメイン、第一の連結領域、および第二の連結領域を含み、そこでFKBD、エフェクタードメイン、第一の連結領域、および第二の連結領域が一緒に大環状分子を形成し；およびそこで少なくとも一のオリゴヌクレオチド(D)は、FKBD、エフェクタードメイン、第一の連結領域、および第二の連結領域の少なくとも一の構造を識別することができる。

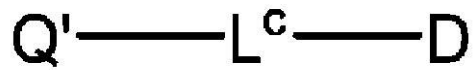
【0178】

まださらなる態様では、タグ付き大環状化合物を作成する方法は、式 (XI) の化合物：
【化 8 4】



式 (XI)

を式 (XII) の化合物：
【化 8 5】



式 (XII)

に動作可能なように連結することを含む。

【0179】

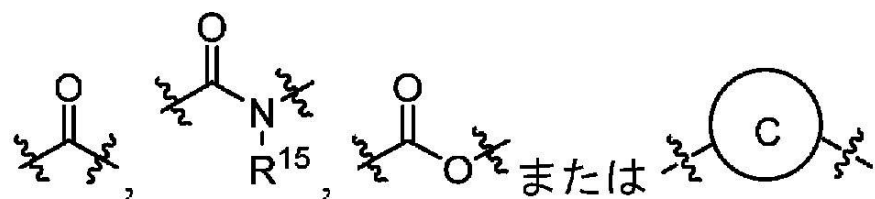
いくつかの実施態様において、

【化 8 6】

L および L'

は各発生で無関係に：結合、 $-O-$ 、 $-NR^{19}-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、

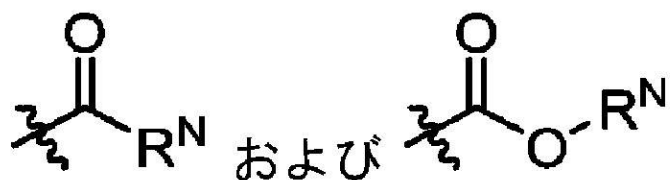
【化 8 7】



10

、または表1から選ばれる連結基であり、そこでリングCは5-6員のヘテロアリアルであり、1-4の置換分により随意に置換され、それらの各々は水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノからなる群より無関係に選ばれ；そこで R^{19} は水素、ヒドロキシ、 OR^{22} 、 $NR^{23}R^{24}$ 、アルキル、アリアルアルキル、

【化 8 8】

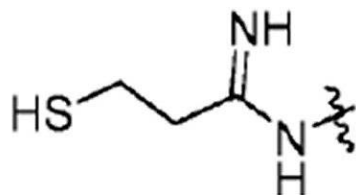


20

からなる群より選ばれ；そこで R^N はアリアル、アルキル、またはアリアルアルキルであり；そこで R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} はそれぞれ無関係に水素またはアルキルであり；Qおよび Q' は N_3 、 $-C\equiv CH$ 、 NR^6R^7 、 $-COOH$ 、 $-ONH_2$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、

30

【化 8 9】

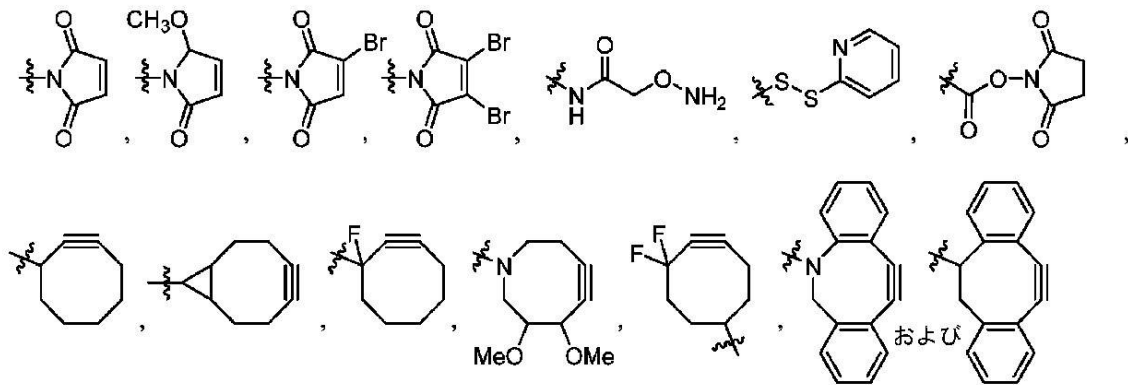


40

、 $-(C=O)R'$ 、

50

【化 9 0】



10

からなる群よりそれぞれ無関係に選ばれ；

【0 1 8 0】

そこで R^6 および R^7 はそれぞれ無関係に水素、アルキル、アリーラルキル、

【化 9 1】

20



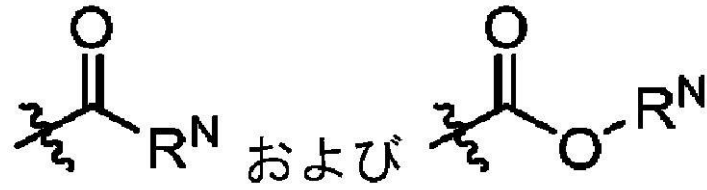
であり；そこで R^N はアリーラル、アルキル、またはアリーラルアルキルであり；および R' は水素、アルキル、アリーラルアルキル、またはハロアルキルであり； L^b および L^c は結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)C(O)-$ 、 $-(CH_2)_nNR^5C(O)C(O)-$ 、 $-NR^5(CH_2)_nC(O)C(O)-$ 、随意置換 $(CH_2)_nC_{1-6}$ アルキレン- $(CH_2)_n-$ 、随意置換 $(CH_2)_nC(O)C_{1-6}$ アルキレン- $(CH_2)_n-$ 、随意置換 $(CH_2)_nNR^5C_{1-6}$ アルキレン- $(CH_2)_n-$ 、随意置換 $(CH_2)_nC(O)NR^5C_{1-6}$ アルキレン- $(CH_2)_n-$ 、随意置換 $(CH_2)_nNR^5C(O)C_{1-6}$ アルキレン- $(CH_2)_n-$ 、随意置換 $(CH_2)_nC(O)OC_{1-6}$ アルキレン- $(CH_2)_n-$ 、随意置換 $(CH_2)_nOC(O)C_{1-6}$ アルキレン- $(CH_2)_n-$ 、随意置換 $(CH_2)_nOC_{1-6}$ アルキレン- $(CH_2)_n-$ 、随意置換 $(CH_2)_nNR^5C_{1-6}$ アルキレン- $(CH_2)_n-$ 、随意置換 $(CH_2)_n-S-C_{1-6}$ アルキレン- $(CH_2)_n-$ 、および随意置換 $(CH_2CH_2O)_n$ からなる群より各発生で無関係に選ばれ；そこで各アルキレンはハロ、ヒドロキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルコキシ、アミノ、カルボキシル、シアノ、ニトロ、NHFMocからなるその群より無関係に選ばれる1または2の基により随意に置換され；そこで各 R^5 は無関係に水素、アルキル、アリーラルアルキル、

30

40

50

【化 9 2】



10

であり；そこで R^N はアリール、アルキル、またはアリールアルキルであり；

【0181】

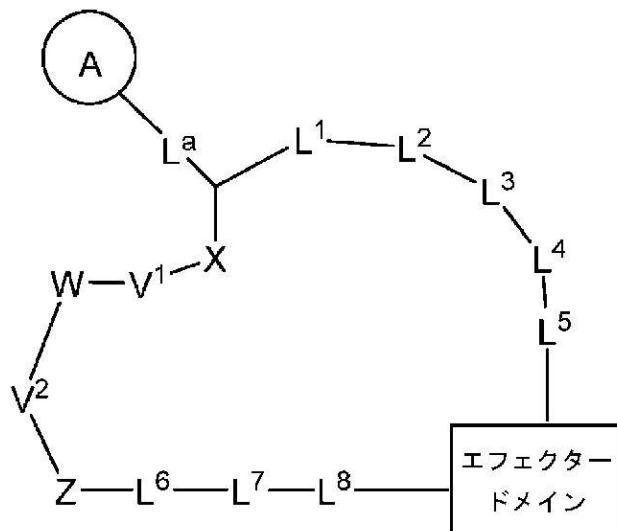
Dはオリゴヌクレオチドであり；h、i、j、およびkはそれぞれ無関係に0-20からの整数であり、ただし少なくとも一のh、i、j、およびkは0でなく；nは1-5からの整数であり；mは1-5からの整数である。

【0182】

別の態様では、ここで提供するものは、タグ付き大環状化合物を作成する方法であり、方法は、式(X)の化合物：

20

【化 9 3】



30

式(X)

40

を式(XII)の化合物：

50

【化 9 4】



式 (XII)

10

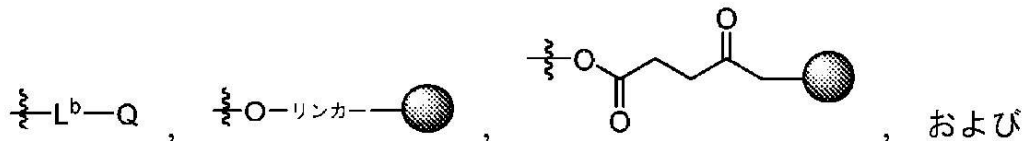
と動作可能なように連結することを含む。

【0183】

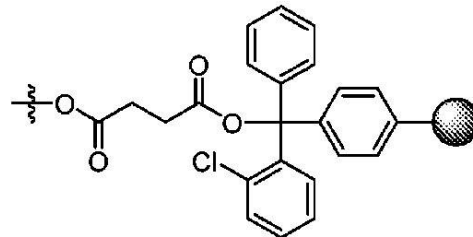
リングAは5-10員のアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり、1-17の置換分により随意に置換され、それらの各々は水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルチオ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、

【化 9 5】

20



30



からなる群より無関係に選ばれ、式中

【化 9 6】



40

はレジンであり；

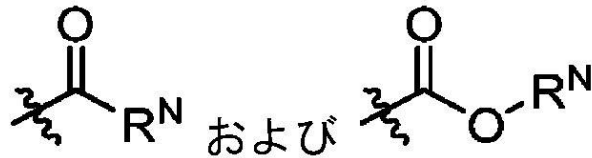
【0184】

L^b および L^c は結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)C(O)-$ 、 $-(CH_2)_nNR^5C(O)C(O)-$ 、 $-NR^5(CH_2)_nC(O)C(O)-$ 、随意置換 $(CH_2)_nC_{1-6}$ アルキレン- $(CH_2)_n-$ 、随意置換 $(CH_2)_nC(O)C_{1-6}$ アルキレン- $(CH_2)_n-$ 、随意置換 $(CH_2)_nNR^5C_{1-6}$ アルキレン- $(CH_2)_n-$ 、随意置換 $(CH_2)_nC(O)NR^5C_{1-6}$ アルキレン- $(CH_2)_n-$ 、随意置換 $(CH_2)_nNR^5C(O)C_{1-6}$ アルキレン- $(CH_2)_n-$ 、随意置換 $(CH_2)_nC(O)OC_{1-6}$ アルキレン- $(CH_2)_n-$ 、随意置換 $(CH_2)_nOC(O)C_{1-6}$ アルキレン- $(CH_2)_n-$ 、随意置換 $(CH_2)_nOC_{1-6}$ アルキレン- $(CH$

50

2)_n-、随意置換(CH₂)_nNR⁵C₁₋₆アルキレン-(CH₂)_n-、随意置換(CH₂)_n-S-C₁₋₆アルキレン-(CH₂)_n-、および随意置換(CH₂CH₂O)_nからなる群より無関係に選ばれ；そこで各アルキレンはハロ、ヒドロキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルコキシ、アミノ、カルボキシル、シアノ、ニトロ、NHfmocからなるその群より無関係に選ばれる1または2の基により随意に置換され；そこで各R⁵は無関係に水素、アルキル、アリアルアルキル、

【化97】



10

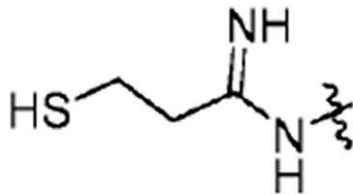
であり；そこでR^Nはアリアル、アルキル、またはアリアルアルキルであり；

【0185】

QおよびQ'は-N₃、-C≡CH、NR⁶R⁷、-COOH、-ONH₂、-SH、-NH₂、

【化98】

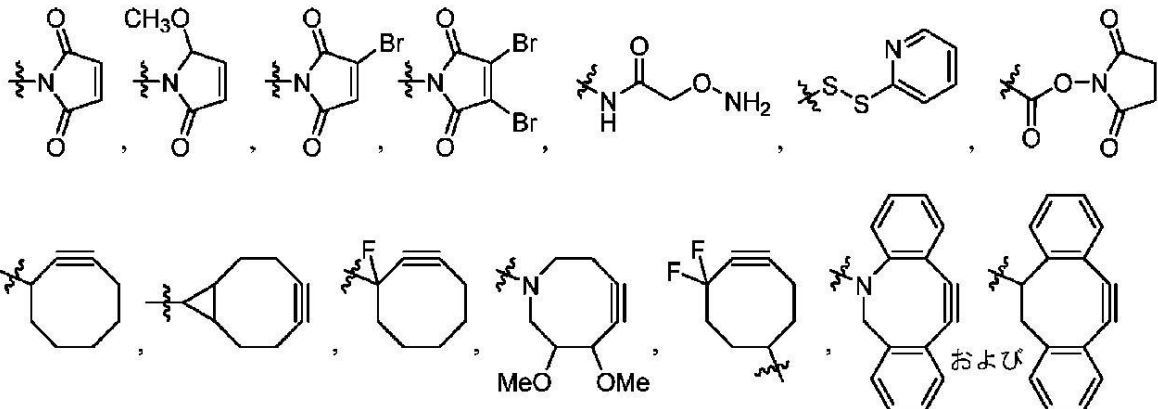
20



30

-(C=O)R' ,

【化99】



40

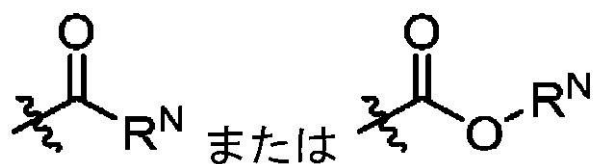
からなる群より無関係に選ばれ；

【0186】

そこでR⁶およびR⁷はそれぞれ無関係に水素、アルキル、アリアルアルキル、

50

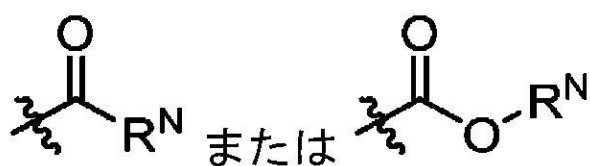
【化100】



10

であり；そこで R^N はアリール、アルキル、またはアリールアルキルであり；および R' は水素、アルキル、アリールアルキル、またはハロアルキルであり；XはO、Sまたは NR^8 であり、そこで R^8 は水素、ヒドロキシ、 OR^9 、 $NR^{10}R^{11}$ 、アルキル、アリールアルキル、

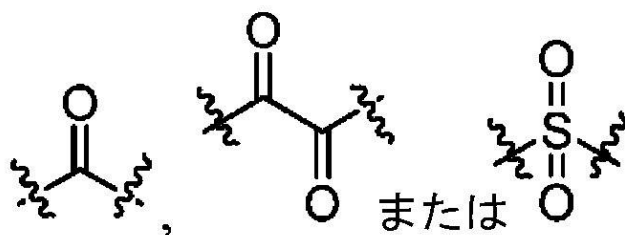
【化101】



20

であり；そこで R^N はアリール、アルキル、またはアリールアルキルであり；そこで R^9 、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ無関係に水素またはアルキルであり； V^1 および V^2 はそれぞれ無関係に

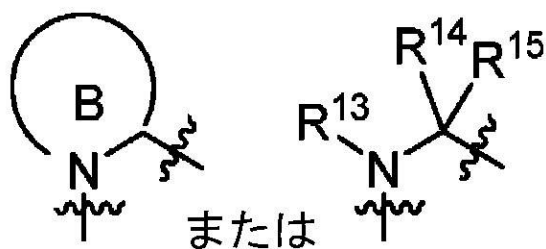
【化102】



30

であり；Wは

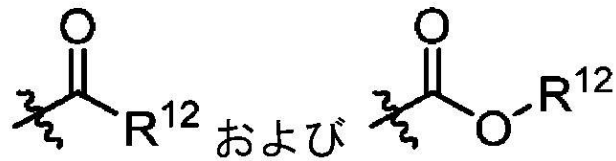
【化103】



40

50

であり、そこでリングBは4-10員のヘテロシクロアルキルであり、1-10の置換分により随意に置換され、それらの各々は水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルチオ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアルキル、
【化104】



10

からなる群より選ばれ；そこで R^{12} はアリール、アルキル、またはアリールアルキルであり；そこで R^{13} は水素、ヒドロキシ、 OR^{16} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、アルキル、アリールアルキル、
【化105】



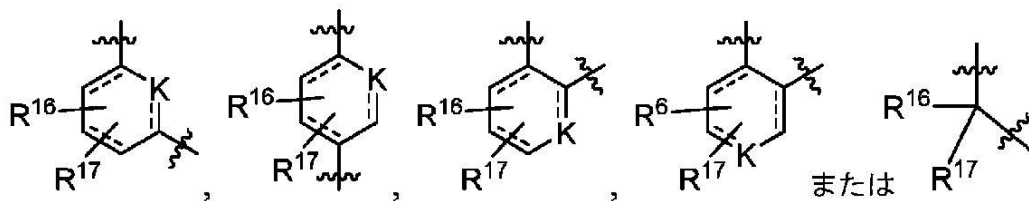
20

であり；そこで R^N はアリール、アルキル、またはアリールアルキルであり； R^{14} および R^{15} はそれぞれ無関係に水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールであり；

【0187】

Zは結合、

【化106】



30

であり、そこで R^{16} および R^{17} は水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなるその群よりそれぞれ無関係に選ばれ；KはO、 CHR^{18} 、 CR^{18} 、N、および NR^{18} であり、そこで R^{18} は水素またはアルキルであり；

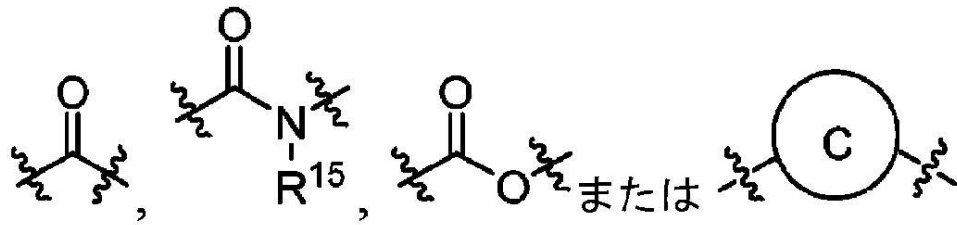
【0188】

L^a 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 L^5 、 L^6 、 L^7 および L^8 はそれぞれ無関係に結合、 $-O-$ 、 $-NR^{19}$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、

40

50

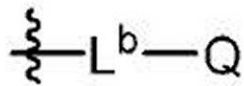
【化107】



10

、または表1から選ばれる連結基であり；そこでリングCは5-6員のヘテロアリアルであり、1-4の置換分により随意に置換され、それらの各々は水素、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、アルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよび

【化108】



20

からなる群より無関係に選ばれ；そこでR¹⁹は水素、ヒドロキシ、OR²²、NR²³R²⁴、アルキル、アリアルアルキル、

【化109】



30

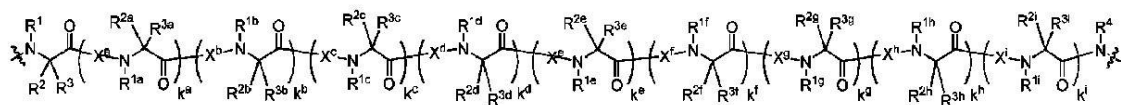
からなる群より選ばれ；そこでRNはアリアル、アルキル、またはアリアルアルキルであり；そこでR²²、R²³、およびR²⁴はそれぞれ無関係に水素またはアルキルであり；

【0189】

nは0、1、2、3、4、5または6であり；そこでエフェクタードメインは式(Xa)を有する；

40

【化110】



式(Xa)

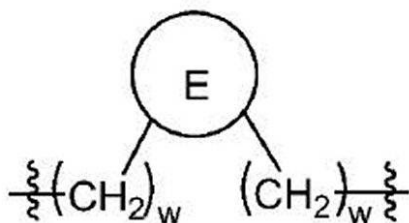
【0190】

各k^a、k^b、k^c、k^d、k^e、k^f、k^g、k^h、およびkⁱは無関係に0または1であり；各X^a、X^b

50

、 X^c 、 X^d 、 X^e 、 X^f 、 X^g 、 X^h 、および X^i は無関係に結合、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、置換または非置換 $-(C_1-C_3)$ アルキレン-、 $-(C_2-C_4)$ アルケニレン-、 $-(C_2-C_4)$ アルキニレン-、または

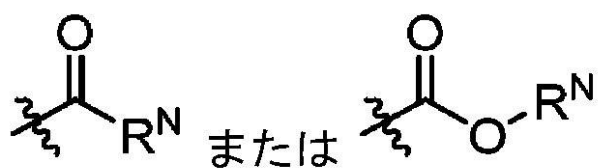
【化 1 1 1】



10

であり；そこでリングEはフェニルまたは5-6のヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；そこで各wは無関係に0、1、または2であり；各 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^{1g} 、 R^{1h} 、 R^{1i} 、および R^4 は無関係に水素、アルキル、アリールアルキルまたは NR^{25} であり、そこで R^{25} は水素、ヒドロキシ、 OR^{26} 、 $NR^{27}R^{28}$ 、アルキル、アリールアルキル、

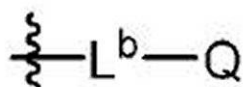
【化 1 1 2】



20

であり；そこで R^N はアリール、アルキル、またはアリールアルキルであり；そこで R^{26} 、 R^{27} 、および R^{28} はそれぞれ無関係に水素またはアルキルであり；各 R^2 、 R^3 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 、 R^{2d} 、 R^{3d} 、 R^{2e} 、 R^{3e} 、 R^{2f} 、 R^{3f} 、 R^{2g} 、 R^{3g} 、 R^{2h} 、 R^{3h} 、 R^{2i} 、および R^{3i} は水素、ハロ、アミノ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、随意置換アルキル、随意置換アルコキシ、随意置換アルケニル、随意置換アルキニル、随意置換シクロアルキル、随意置換ヘテロシクロアルキル、随意置換アルキルアミノ、随意置換ジアルキルアミノ、随意置換アリール、随意置換ヘテロアリール、随意置換アリールアルキル、随意置換ヘテロアリールアルキル、および

【化 1 1 3】



40

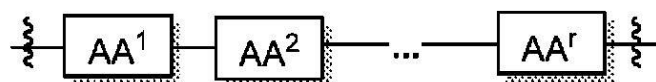
からなる群より無関係に選ばれ；

【0 1 9 1】

またはそこでエフェクタードメインは式 (Xb) を有する：

50

【化 1 1 4】



式 (Xb)

10

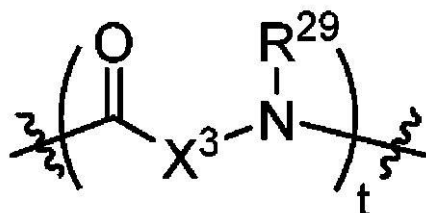
【0 1 9 2】

そこで各々の AA^1 、 AA^2 、…、および AA^r は自然または非自然アミノ酸残基であり；および r は3、4、5、6、7、8、9、または10であり；

【0 1 9 3】

またはそこでエフェクタードメインは式 (Xc) を有し：

【化 1 1 5】



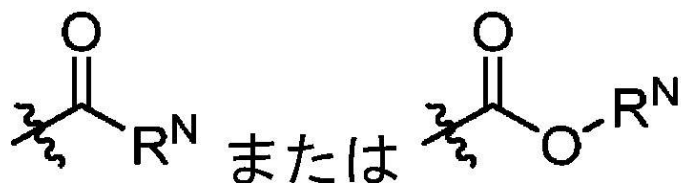
式 (Xc)

20

【0 1 9 4】

各 t は無関係に0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10から選ばれる整数であり； R^{29} は水素、ヒドロキシ、 OR^{30} 、 $NR^{31}R^{32}$ 、アルキル、アリールアルキル、

【化 1 1 6】

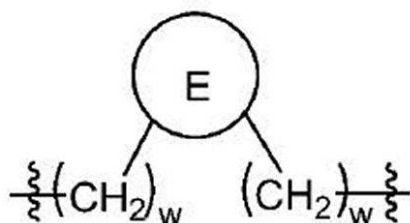


40

であり；そこで R^N はアリール、アルキル、またはアリールアルキルであり；そこで R^{30} 、 R^{31} 、および R^{32} はそれぞれ無関係に水素またはアルキルであり； X^3 は置換または非置換-(C_1-C_6)アルキレン-、-(C_2-C_6)アルケニレン-、-(C_2-C_6)アルキニレン-、または

50

【化 1 1 7】

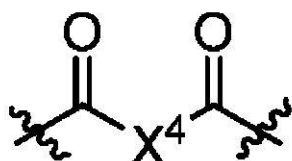


であり；そこでリングEはフェニルまたは5-6のヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；そこで各wは無関係に0、1、または2であり；

【0 1 9 5】

またはそこでエフェクタードメインは式 (Xd) を有する：

【化 1 1 8】

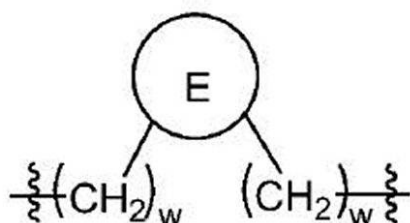


式 (Xd)

【0 1 9 6】

X⁴は置換または非置換-(C₁-C₆)アルキレン-、-(C₂-C₆)アルケニレン-、-(C₂-C₆)アルキニレン-、または

【化 1 1 9】



であり；そこでリングEはフェニルまたは5-6のヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；そこで各wは無関係に0、1、または2であり；

【0 1 9 7】

またはそこでエフェクタードメインは式 (Xe) を有する：

10

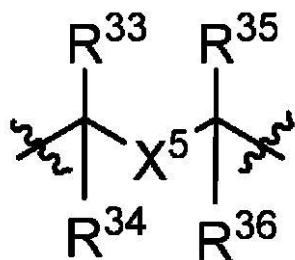
20

30

40

50

【化 1 2 0】



式 (Xe)

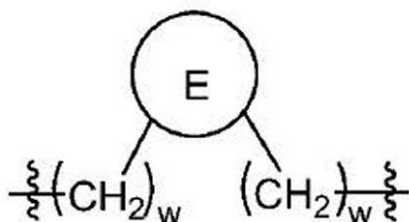
10

【0 1 9 8】

R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} および R^{36} はそれぞれ水素またはアルキルであり； X^5 は置換または非置換-(C_1 - C_6)アルキレン-、-(C_2 - C_6)アルケニレン-、-(C_2 - C_6)アルキニレン-、または

【化 1 2 1】

20



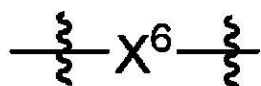
であり；そこでリングEはフェニルまたは5-6のヘテロアリアルまたはヘテロシクロアルキルであり；そこで各wは無関係に0、1、または2であり；

【0 1 9 9】

30

またはそこでエフェクタードメインは式 (Xf) を有する：

【化 1 2 2】



式 (Xf)

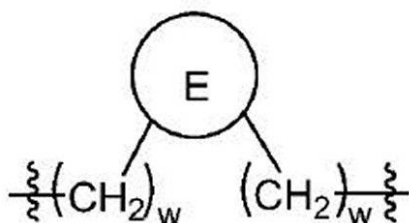
40

【0 2 0 0】

X^6 は置換または非置換-(C_1 - C_6)アルキレン-、-(C_2 - C_6)アルケニレン-、-(C_2 - C_6)アルキニレン-、または

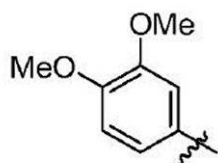
50

【化 1 2 3】



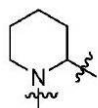
であり；そこでリングEはフェニルまたは5-6のヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；そこで各wは無関係に0、1、または2であり；およびただしリングAが

【化 1 2 4】



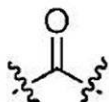
であるとき、L^aはエチレンであり、XはOであり、Wは

【化 1 2 5】



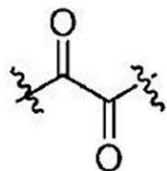
であり、V¹は

【化 1 2 6】



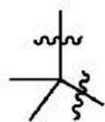
であり、V²は

【化 1 2 7】



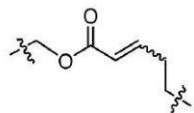
であり、Zは

【化 1 2 8】

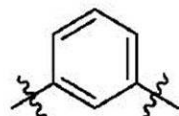


であり、-L⁶・L⁷・L⁸-は

【化 1 2 9】

であり、および-L¹-L²-L³-L⁴-L⁵-は

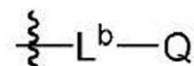
【化 1 3 0】



10

でなく；Dはオリゴヌクレオチドであり；そこでリングAは少なくとも一の

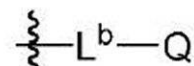
【化 1 3 1】



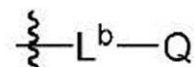
20

により置換され、または少なくとも一のR²、R³、R^{2a}、R^{3a}、R^{2b}、R^{3b}、R^{2c}、R^{3c}、R^{2d}、R^{3d}、R^{2e}、R^{3e}、R^{2f}、R^{3f}、R^{2g}、R^{3g}、R^{2h}、R^{3h}、R²ⁱ、およびR³ⁱは

【化 1 3 2】

であり、または少なくとも一のL^a、L¹、L²、L³、L⁴、L⁵、L⁶、L⁷およびL⁸は少なくとも一の

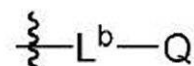
【化 1 3 3】



30

により置換されたリングCであり、またはそこで少なくとも一の表1から選ばれる連結基は少なくとも一の

【化 1 3 4】



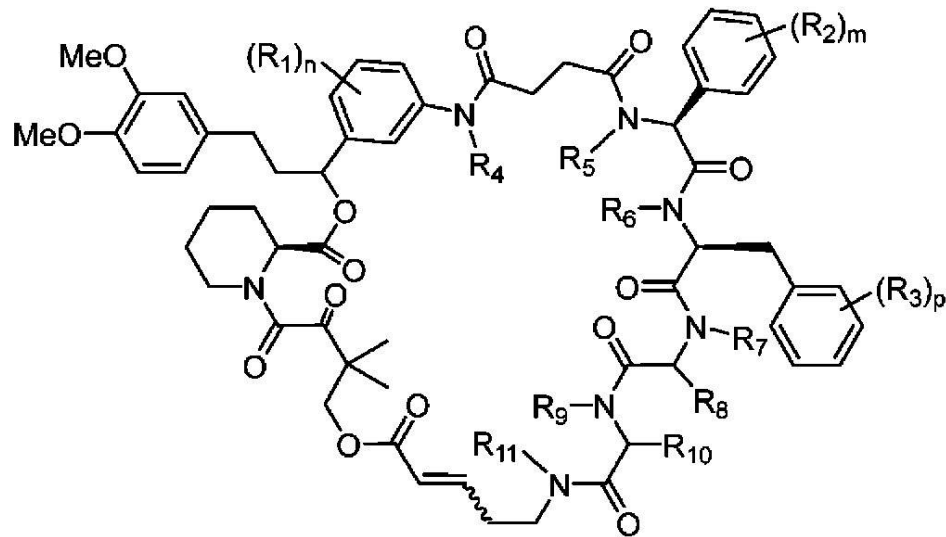
40

により置換される。

【0 2 0 1】

またここに提供するのは式 (XIV) の大環状化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体である：

【化 1 3 5】



式 (XIV)

【0 2 0 2】

各 n 、 m 、および p は無関係に0から5までから選ばれる整数である。

【0 2 0 3】

各 R_1 、 R_2 、および R_3 はH、F、Cl、Br、 CF_3 、CN、 N_3 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-N(R_{12})_3$ 、 $-CON(R_{12})_2$ 、 NO_2 、OH、OCH₃、メチル、エチル、プロピル、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO(OR_{12})_2$ 、 $-OPO(OR_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-O-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-S-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-CO-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-O-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-S-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-CO-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、および $-NR_{12}-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ からなる群より無関係に選ぶことができる。

【0 2 0 4】

q は0より5までから選ばれる整数であることができる。各 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、および R_{11} はH、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群より無関係に選ぶことができる。

【0 2 0 5】

各 R_8 および R_{10} はH、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-20} アルキル、 N_3 、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 COC_{1-20} アルキル、 CO_2C_{1-20} アルキル、隣接する窒素と共に形成される5員または6員の環状構造モイエティ、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-N(R_{12})_3$ 、 $-CON(R_{12})_2$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO(OR_{12})_2$ 、 $-OPO(OR_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-O-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-S-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-CO-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-O-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-S-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-CO-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$

、 $-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、および $-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ からなる群より無関係に選ぶことができ、

【0206】

各 R_{12} はH、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからなる群より無関係に選ぶことができる。

【0207】

ただし、 R_2 、 R_3 、 R_8 および R_{10} の少なくとも一つは $-N(R_{12})_2$ 、 $-N(R_{12})_3$ 、 $-CON(R_{12})_2$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO(OR_{12})_2$ 、 $-OPO(OR_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-O-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-S-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-CO-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$ 、 $-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-O-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-S-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-CO-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$ 、 $-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$ 、 $-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 $-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 $-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、および $-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ から選ばれる。

【0208】

さらに別の態様において、ここで提供されるのは、生物学的標的に結合する一以上の化合物を識別する方法であり、方法は以下を含み：(a) 複数の別個のタグ付き大環状化合物の少なくとも一の結合化合物および少なくとも一の非結合化合物を作成するために、生物学的標的をクレーム2の化合物ライブラリの複数の別個のタグ付き大環状化合物の少なくとも一部分とインキュベーションすること；(b) 少なくとも一の非結合化合物を除去すること；および(c) 各々の少なくとも一の結合化合物のオリゴヌクレオチド(D)を配列決定することである。

【0209】

一定の実施態様では、DNAコード化ライブラリは、シングルファーマコフォアのライブラリであることができ、そこでは唯一の化学的モイエティが例は、Neri (ネリ) & Lerner (ラーナー), *Annu. Rev. Biochem.* (アニュアル・レビュー・オブ・バイオケミストリー) (2018) 87:5.1-5.24に記載されるように単一の鎖のDNAに付着することができ、それは参照によりその全体がここに組み込まれる。一定の実施態様では、DNAコード化ライブラリは、デュアルファーマコフォアのライブラリであることができ、そこでは、例は、Id; Mannocci (マノッチ) ら, *Chem. Commun.* (ケミカル・コミュニケーションズ) (2011) 47:12747-53において記載されるように二重鎖に付着することができ、それは参照によりその全体がここに組み込まれる。

【0210】

さらなる態様において、ここで提供されるのは、タグ付き大環状化合物のライブラリを作成する方法であり、方法は、複数の別個のタグ付き (tagged) 大環状化合物を合成することを含む。一定の実施態様では、複数の別個のタグ付き大環状化合物の各タグ付き大環状化合物は、少なくとも一のオリゴヌクレオチド(D)に動作可能なように連結された大環状化合物を含む。一定の実施態様では、化合物ライブラリの複数の別個のタグ付き大環状化合物の各化合物は、少なくとも一のオリゴヌクレオチド(D)に動作可能なように連結された大環状化合物を含む。一定の実施態様では、大環状化合物は、FKBD、エフェクタードメイン、第1の連結領域、および第2の連結領域を含む。一定の実施態様では、FKBD、エフェクタードメイン、第1の連結領域、および第2の連結領域は大環状分子と一緒に形成する。一定の実施態様では、各々の少なくとも一のオリゴヌクレオチド(D)は、各々の複数の別個のタグ付き大環状化合物のFKBD、エフェクタードメイン、第1の連結領域

10

20

30

40

50

、および第2の連結領域の少なくとも1つを識別することができる。一定の実施態様では、化合物ライブラリの複数の別個のタグ付き大環状化合物の各化合物は、式 (A) (上記に規定のようなもの) の化合物を含む。一定の実施態様では、化合物ライブラリの複数の別個のタグ付き大環状化合物の各化合物は、式 (I) (ここにおいて上記に規定されるようなもの) の化合物を含む。一定の実施態様では、化合物ライブラリの複数の別個のタグ付き大環状化合物の各化合物は、式 (B) の化合物 (ここにおいて上記に規定されるようなもの) を式 (C) の化合物 (ここにおいて上記に規定されるようなもの) と動作可能なように連結する反応生成物であることができる。一定の実施態様では、化合物ライブラリの複数の別個のタグ付き大環状化合物の各化合物は、式 (B') の化合物 (ここにおいて上記に規定されるようなもの) を式 (C) (ここにおいて上記に規定されるようなもの) の化合物と動作可能なように連結する反応生成物であることができる。

10

【0211】

一定の実施態様では、化合物のライブラリを合成する方法は、スプリット-アンド-プール法 (split-and-pool method)、DNAテンプレート化ライブラリ合成 (DNA-templated library synthesis) (DTS)、符号化自己組織化化学 (encoded self-assembling chemical) (ESAC) ライブラリ合成、DNA記録化ライブラリ合成 (DNA-recorded library synthesis)、DNA指向化ライブラリ合成 (DNA-directed library synthesis)、DNAルーティング、および3D近接ベースライブラリ合成 (3-D proximity-based library synthesis) (YoctoReactor (ヨクト・リアクター)) からなる群より選ぶことができる。当技術における通常の技量の人物が認識しているように、タグ付き大環状化合物のライブラリを合成するための様々な技術は、例は、Neri & Lerner, *Annu. Rev. Biochem.* (2018) 87:5.1-5.24; Roman (ローマン) ら, *SLAS Discov.* (SLASディスカバリー) (2018) 23(5):387-396; Lim (リム), *C&EN* (ケミカル&エンジニアリング・ニュース), (2017) 95 (29):10-10; Halford (ハルフォード), *C&EN*, (2017) 95(25): 28-33; Estevez (エステベス), *Tetrahedron: Asymmetry*. (テトラヘドロン: アシンメトリー) (2017) 28:837-842; Neri, *Chembiochem.* (ケムバイオケム; ア・ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ケミカル・バイオロジー) (2017) 4;18(9):827-828; Yuen (ユエン) & Franzini (フランチーニ), *Chembiochem.* (2017) 4;18(9):829-836; Skopic (コピック) ら, *Chem Sci.* (ケミカル・サイエンス) (2017) 1;8(5):3356-3361; Shi (シャイ) ら, *Bioorg Med Chem Lett.* (バイオオーガニック&メディシナル・ケミストリー・レターズ) (2017) 1;27(3):361-69; Zimmermann (ジンマーマン) & Neri, *Drug Discov Today*. (ドラッグ・ディスカバリー・トゥデイ) (2016) 21(11): 1828-1834; Satz (ザッツ) ら, *Bioconjug Chem.* (バイオコンジュゲート・ケミストリー) (2015) 19;26(8):1623-32; Ding (ディン) ら, *ACS Comb Sci.* (ACSコンビナトリアル・サイエンス) (2016) 10;18(10):625-629; Arico-Muendel (アリコ・ミュンデル), *MedChemComm* (メディシナル・ケミストリー・コミュニケーションズ), (2016) 7(10): 1898-1909; Skopic, *MedChemComm*, (2016) 7(10): 1957-1965; Satz, *CS Comb. Sci.* (ACSコンビナトリアル・サイエンス) (2016) 18 (7):415-424; Tian (ティアン) ら, *MedChemComm*, (2016) 7(7): 1316-1322; Salamon (サラモン) ら, *ACS Chem Biol.* (ACSケミカル・バイオロジー) (2016) 19;11(2):296-307; Satz ら, *Bioconjug Chem.* (2015) 19;26(8):1623-32; Connors (コナーズ) ら, *Curr Opin Chem Biol.* (カレント・オピニオン・イン・ケミカル・バイオロジー) (2015) 26:42-7; Blakskjaer (ブラクスクジャエル) ら, *Curr Opin Chem Biol.* (2015) 26:62-71; Scheuermann (ショイエルマン) & Neri, *Curr Opin Chem Biol.* (2015) 26:99-103; Franzini ら, *Angew Chem Int Ed Engl.* (アンゲヴァンテ・ケミー・インターナショナル・エディション・イン・イングリッシュ) (2015) 23;54(13):3927-31; Franzini ら, *Bioconjug Chem.* (2014) 20;25(8):1453-61; Franzini, Neri & Scheuermann, *Acc Chem Res.* (アカウンツ・オブ・ケミカル・リサーチ) (2014) 15;47(4):1247-55; Mannocci ら, *Chem. Commun.* (2011) 47:12747-53; Kleiner (クライナー) ら, *Chem Soc Rev.* (ケミカル・ソサエティ・レビューズ) (2011) 40(12): 5707-17;

20

30

40

50

Clark (クラーク), *Curr Opin Chem Biol.* (2010) 14(3):396-403; Mannocciら, *Proc Natl Acad Sci U S A.* (プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ) (2008) 105(46):17670-75; Buller (ブラー) ら, *Bioorg Med Chem Lett.* (2008) 18(22):5926-31; Scheuermannら, *Bioconjugate Chem.* (2008) 19:778-85; Zimmermannら, *ChemBioChem* (ケムバイオケム; ア・ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ケミカル・バイオロジー) (2017) 18(9):853-57, および Cuozzo (クオッツォ) ら, *ChemBioChem* (2017), 18(9):864-71において記載され、各々のそれらは参照によりその全体としてここに組み込まれる。

【0212】

いくらかの実施態様では、タグ付き大環状化合物のライブラリを合成する方法は、DNA-記録化ライブラリ合成を含み、そこでは符号化およびライブラリ合成は、例は、Shiら, *Bioorg Med Chem Lett.* (2017) 1;27(3):361-369; Kleinerら, *Chem Soc Rev.* (2011) 40(12): 5707-17に記載のように、別々に起こる。一定の実施態様では、DNA-記録化ライブラリ合成はスプリット-アンド-プール法を含み、それらは、例は、Krall (クラール), *Scheuermann & Neri, Angew Chem. Int. Ed Engl.* (2013) 28;52(5):1384-402; Mannocciら, *Chem. Commun.* (2011) 47:12747-53; および Morgan (モーガン) らに対する米国第7,989,395号に記載されており、それらの各々はその全体が参照によりここに組み込まれる。一定の実施態様では、スプリット-アンド-プール法は、オリゴヌクレオチドタグの初期オリゴヌクレオチド (またはヘッドピース) への連続的な化学ライゲーションを含み、それは連続するスプリット-アンド-プールステップによって化学的に生成した実体に共有結合的に連結させることができる。一定の実施態様では、各スプリットステップの間、化学合成ステップはオリゴヌクレオチドライゲーションステップと一緒に実行することができる。

【0213】

いくらかの実施態様では、ライブラリは一連のスプリット-アンド-プールサイクルによって合成することができ、そこで初期のオリゴヌクレオチド (またはヘッドピース) は第1のセットのビルディングブロック (例は、複数のFKBDビルディングブロック) と反応させることができる。第1のセットのビルディングブロック (例は、各FKBDビルディングブロック) の各ビルディングブロックについて、オリゴヌクレオチド (D) を初期のオリゴヌクレオチド (またはヘッドピース) に付加することができ、および得られる生成物をプール (または混合) することができ、および後に別々の反応に分けられる。後に一定の実施態様では、第2のセットのビルディングブロック (例は、複数のエフェクタードメインビルディングブロック) を加えることができ、およびオリゴヌクレオチド (D) を第2のセットのビルディングブロックの各ビルディングブロックに付加させることができる。一定の実施態様では、各オリゴヌクレオチド (D) は別個のビルディングブロックを識別する。

【0214】

いくらかの実施態様では、タグ付き大環状化合物のライブラリを合成する方法は、DNA-指向化ライブラリ合成を含み、そこでDNAは、ライブラリ合成を共に符号化およびテンプレートにし、例は、Kleinerら, *Bioconjugate Chem.* (2010) 21, 1836-41; および Shiら, *Bioorg Med Chem Lett.* (2017) 1;27(3):361-369に記載されているようであり、それらの各々は参照によりその全体をここに組み込まれる。一定の実施態様では、DNA-指向化ライブラリ合成は、DNAテンプレート化合成 (DTS) 法、例は、Mannocciら, *Chem. Commun.* (2011) 47:12747-53、Franzini, Neri & Scheuermann, *Acc Chem Res.* (2014) 15;47(4):1247-55; および Mannocciら, *Chem. Commun.* (2011) 47:12747-53に記載されるようなものを含み、これらの各々は参照によりその全体がここに組み込まれる。一定の実施態様では、DTS法は、DNAオリゴヌクレオチドを含み、それはライブラリの構築をコードするだけでなく指示する。Bullerら, *Bioconjugate Chem.* (2010) 21, 1571-80を参照し、それは参照によりその全体がここに組み込まれる。一定の実施態様では、異なるビルディングブロックは、DNA連結試薬を使用して分子中に組み

10

20

30

40

50

込むことができ、それはそれらのDNAタグ間の塩基対形成によって強制的に近接させることができる。Gartner (ガートナー) ら、*Science* (サイエンス) (2004) 305:1601-05を参照し、それは参照によりその全体がここに組み込まれる。一定の実施態様では、長いオリゴヌクレオチドのライブラリは、DNAコード化ライブラリについてのテンプレートとして最初に合成することができる。一定の実施態様において、オリゴヌクレオチドは、相補的DNA配列によりタグ付けされたレジンへの固定化を通じて配列特異的化学反应を受けさせることができる。Wrenn (レン) & Harbury (ハールブリー)、*Annu. Rev. Biochem.* (2007) 76:331-49を参照し、それは参照によりその全体がここに組み込まれる。
【0215】

一定の実施態様では、DNA指向化ライブラリ合成は、3D近接ベースライブラリ合成、またYoctoReactor技術としても知られるものを含み、それは、例は、Blakskjaerら、*Curr Opin Chem Biol.* (2015) 26:62-7に記載されており、それはその全体が参考としてここに組み入れられる。

【0216】

一定の実施態様では、タグ付き大環状化合物のライブラリを合成する方法には、符号化自己組織化化学 (ESAC) ライブラリ合成、またダブルファーマコフォアDNA-符号化化学ライブラリとしても知られるもの、例は、Mannocciら、*Chem. Commun.* (2011) 47:12747-53; Melkko (メルッコ) ら、*Nat. Biotechnol.* (ネイチャー・バイオテクノロジー) (2004) 22(5):568-74; Scheuermannら、*Bioconjugate Chem.* (2008) 19:778-85; およびNeriらに対する米国第8,642,215号において記載されるようなものが含まれ、それらは各々参照によりその全体がここに組み込まれる。一定の実施態様では、ESAC合成によってタグ付き大環状化合物のライブラリを合成することには、例えば、相補的オリゴヌクレオチドサブライブラリの非共有結合的コンビナトリアルアセンブリを含み、そこで各サブライブラリは第1のビルディングブロックに付加した第1のオリゴヌクレオチドを含むことができ、そこで第1のオリゴヌクレオチドは第1のビルディングブロックを識別するコーディングドメイン、およびハイブリダイゼーションドメインを含み、それは第2のビルディングブロックに付加された第2のオリゴヌクレオチドに自己組織化し、第2のオリゴヌクレオチドは、第2のビルディングブロックを識別するコーディングドメイン、および第1のオリゴヌクレオチドに自己組織化するハイブリッド化ドメインを含む。

【0217】

いくつかの実施態様では、タグ付き大環状化合物のライブラリを合成する方法は、例は、Clark, *Curr Opin Chem Biol.* (2010) 14(3):396-403に記載のように、DNAルーティングを含み、それはその全体が参照によってここに組み込まれる。

【0218】

一定の実施態様では、オリゴヌクレオチドライゲーションは、当技術における通常の技量の人物に認められるであろういくつかの方法のうちの1つを利用することができ、例えば、Zimmermann & Neri, *Drug Discov. Today.* (ドラッグ・ディスカバリー・トゥデイ) (2016) 21(11):1828-1834; およびKeefe (キーフ) ら、*Curr Opin Chem Biol.* (2015) 26:80-88に記載されており、それらは各々参照によってその全体がここに組み込まれる。一定の実施態様では、オリゴヌクレオチドライゲーションは酵素的ライゲーションであることができる。一定の実施態様では、オリゴヌクレオチドライゲーションは化学的ライゲーションであることができる。

【0219】

一定の実施態様では、ライゲーションは、短い相補的な「アダプター」オリゴヌクレオチドをライゲーション部位のどちらの端部にでも一本鎖オリゴヌクレオチドに対して塩基対合することを含み、各サイクルにおいて一本鎖DNAタグのライゲーションが可能にされる。Clarkら、*Nat. Chem. Biol.* (ネイチャー・ケミカル・バイオロジー) (2009) 5:647-54を参照し、それは参照によってその全体がここに組み込まれる。一定の実施態様では、オリゴヌクレオチドライゲーションは、ライゲーションのための粘着性端を形成するためにヘッドピースの、および各ビルディングブロックのDNAタグの3'端での2塩基オーバー

ーハングを利用することを含む。一定の実施態様では、オーバーハングの配列は、サイクルに依存することができるが、ビルディングブロックではそうでなく、その結果、任意のDNAタグは前のサイクルからの任意のDNAタグにライゲーションすることができるが、切り詰められた配列ではそうでない。See id（同文献参照）。一定の実施態様では、オリゴヌクレオチドライゲーションステップは、2つのオリゴヌクレオチドが相補的である小さな重複領域を有する、後続のサイクルのための反対方向（opposite sense）のオリゴヌクレオチドを利用することができる。一定の実施態様では、ライゲーションの代わりに、相補的配列の残りを埋めるために、DNAポリメラーゼを使用することができ、両方のタグを含む二本鎖オリゴヌクレオチドが作り出される。一定の実施態様では、オリゴヌクレオチドのライゲーションは化学的であることができる。理論に束縛されることを望まないが、化学的ライゲーションは、溶液条件に関してより一層大きな柔軟性を可能にし得、および必要な緩衝剤交換ステップを減少させ得ると考えられる。Keefeら、Curr Opin Chem Biol. (2015) 26:80-88が参照され、それはその全体が参照によってここに組み込まれる。

【0220】

一定の実施態様において、ここで提供されるのは、生物学的標的に結合する一以上の化合物を識別するための方法であり、方法は以下を含む：（a）複数の別個のタグ付き大環状化合物の少なくとも一の結合化合物および少なくとも一の非結合化合物を作成するために、生物学的標的を化合物ライブラリの複数の別個のタグ付き大環状化合物の少なくとも一部分とインキュベーションすること；（b）少なくとも一の非結合化合物を除くこと；（c）少なくとも一の結合化合物の各々の少なくとも一のオリゴヌクレオチド（D）を配列決定することである。一定の実施態様では、化合物ライブラリの複数の別個のタグ付き大環状化合物の各化合物は、少なくとも一のオリゴヌクレオチド（D）に動作可能なように連結した大環状化合物を含む。一定の実施態様では、大環状化合物は、FKBD、エフェクタードメイン、第1の連結領域、および第2の連結領域を含む。一定の実施態様では、FKBD、エフェクタードメイン、第1の連結領域、および第2の連結領域は大環状分子と一緒に形成する。一定の実施態様では、各少なくとも一のオリゴヌクレオチド（D）は、各々の複数の別個のタグ付き大環状化合物のFKBD、エフェクタードメイン、第1の連結領域、および第2の連結領域の少なくとも一を識別することができる。一定の実施態様では、化合物ライブラリの複数の別個のタグ付き大環状化合物の各化合物は、式（A）（上記規定されたようなもの）の化合物を含む。一定の実施態様では、化合物ライブラリの複数の別個のタグ付き大環状化合物の各化合物は、式（I）（上記規定されるようなもの）の化合物を含む。当技術において通常の技量の人物であれば認識しているように、タグ付き大環状化合物のライブラリを合成するための様々な技術は、例は、Kuai（クーアイ）ら、SLAS Discov. (2018) 23(5):405-416; Brown（ブラウン）ら、Annu. Rev Biochem. (2018) 87:5.1-5.24; Romanら、SLAS Discov. (2018) 23(5):387-396; Amigo（アミーゴ）ら、SLAS Discov. (2018) 23(5):397-404; Shiら、Bioconjug Chem. (2017) 20:28(9):2293-2301; Machutta（マチャッタ）ら、Nat Commun.（ネイチャー・コミュニケーションズ）(2017) 8:16081; Li（リー）ら、Chembiochem. (2017) 4:18(9):848-852; Satzら、ACS Comb Sci. (2017) 10;19(4):234-238; Denton（デントン）& Kru semark（クルセマーク）、MedChemComm, (2016) 7(10): 2020-2027; Eidam（エイダム）& Satz, MedChemComm, (2016) 7(7): 1323-1331; Bao（バオ）ら、Anal. Chem.（アナリティカル・ケミストリー）, (2016) 88 (10):5498-5506; Decurtins（デカーティンス）ら、Nat Protoc.（ネイチャー・プロトコルズ）(2016) 11(4):764-80; Harris（ハリス）ら、J. Med. Chem.（ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー）(2016) 59 (5):2163-78; Satz, ACS Chem Biol. (2016) 16;10(10):2237-45; Chan（チャン）ら、Curr Opin Chem Biol. (2015) 26:55-61; Franziniら、Chem Commun.（ケミカル・コミュニケーションズ）(2015) 11;51(38):8014-16；およびBullerら、Bioorg Med Chem Lett. (2010) 15;20(14):4188-92に記載され、それらの各々はその全体が参照によってここに組み込まれる。

【0221】

一定の実施態様では、インキュベーションステップは、化合物ライブラリの複数の別個のタグ付き大環状化合物の少なくとも1つが生物学的標的に結合するのに適した条件下で実行することができる。当技術において通常の技量の人物であれば、化合物ライブラリの複数の別個のタグ付き大環状化合物の少なくとも1つが生物学的標的に結合するためにどのような条件が適していると考えられるかを理解するであろう。

【0222】

一定の実施態様において、生物学的標的に結合する一以上の化合物を識別することは、例は、Dingら、ACS Med. Chem. Lett. (ACSメディシナル・ケミストリー・レターズ) (2015) 7;6(8):888-93において記載され、それは参照によってその全体がここに組み込まれる。一定の実施態様では、インキュベーションステップ (aは、化合物ライブラリでの複数のタグ付き化合物を標的タンパク質と接触させることを含み、そこでは、標的タンパク質は基材 (例は、樹脂) 上に固定化することができる。一定の実施態様において、除去ステップ (b) は、少なくとも一の非結合化合物を除去するために基材を洗浄することを含む。一定の実施態様では、配列決定ステップ (c) は、複数のタグ付き化合物のうちどれが標的タンパク質に結合したかを識別するために、少なくとも一のオリゴヌクレオチド (D) を配列決定することを含む。

【0223】

一定の実施態様では、生物学的標的に結合する一以上の化合物を識別することは、非修飾、非固定化標的タンパク質を利用することを含む。そのような方法は、ライゲート-クロスリンク-ピュリファイ戦略 (a ligate-crosslink-purify strategy) を利用することができ、例は、Shiら、Bioconjug. Chem. (2017) 20;28(9):2293-2301に記載され、それはその全体が参照によってここに組み込まれる。一定の実施態様では、生物学的標的に結合する一以上の化合物を識別するための他の方法を利用することができる。そのような方法は当技術において通常の技量の人物には明らかであり、およびそのような方法の例は、例えば、Machuttaら、Nat. Commun. (2017) 8:16081; Chanら、Curr. Opin. Chem. Biol. (2015) 26:55-61; Lim, C&EN, (2017) 95 (29):10; Amigoら、SLAS Discov. (2018) 23(5):397-404; Tianら、MedChemComm. (2016) 7(7): 1316-1322において記載され; Satz, CS Comb. Sci. (2016) 18 (7):415-424を参照し、それらの各々はその全体が参照によってここに組み込まれる。

【0224】

以下の表5-7はインスタント開示において合成され、および特徴付けられたすべてのラパフシン化合物を例示する。いくつかの実施態様では、本開示は、AA2をdmPheとして有するラパフシン化合物を含まない。いくつかの実施態様において、本開示は、AA2をdPro、dHoPro、またはGとして有するラパフシン化合物を含まない。いくつかの実施態様において、本開示は、AA1をG、mG、Pro、およびdProとして有するラパフシン化合物を含まない。

10

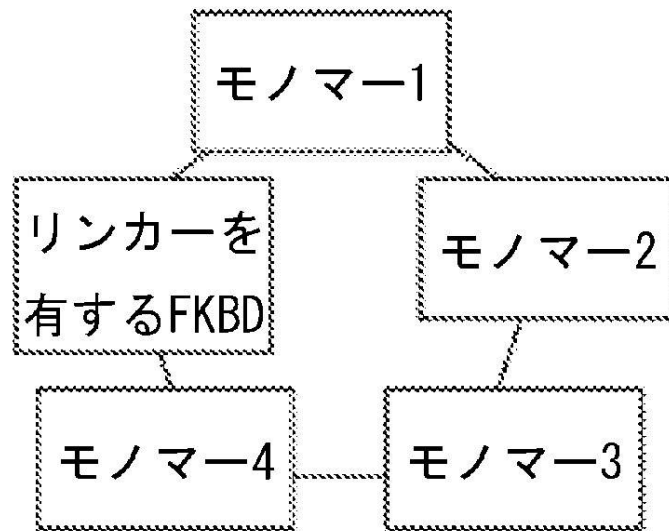
20

30

40

50

【化 1 3 6】



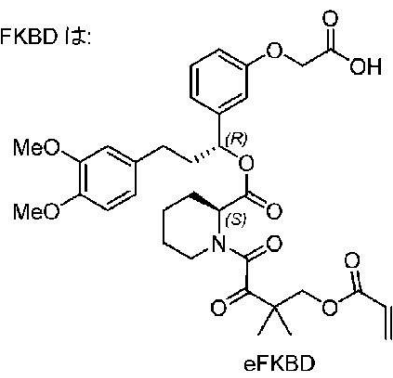
式 (XIII)

【0 2 2 5】

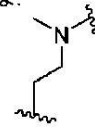
以下の表5-7は、本開示におけるすべてのラパフシン分子を示し、構造モイエティは式 (XIII) に従って示され、化合物1について式 (XIII) から生成される化学構造の例を以下に示す。アミノ酸モノマーおよびFKBDsの場合、脱水反応が起こり、ペプチド結合がもたらされる。モノマー4を指定しない例は、リンカーを有するFKBDおよび3つのモノマーだけから構成されるラパフシンである。

【化 1 3 7】

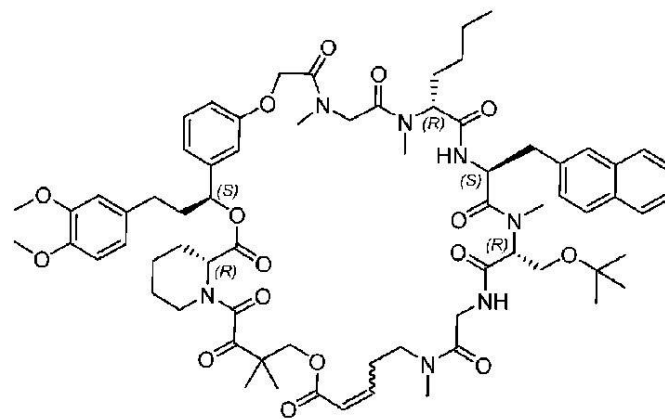
FKBD は:



リンカーは:



モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4
ra147	ra567	ra562	g



化合物I

【表 5－1】

表 5. この開示におけるラパフシン化合物1より化合物578まで

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., A549
1	eFKBD	ra147	ra567	ra562	g	4.33	低
2	eFKBD	ra147	ra566	ra562	g	4.35	低
3	eFKBD	ra147	ra58	ra562	g	4.37	低
4	eFKBD	ra147	ra512	ra562	g	4.32	低
5	eFKBD	ra147	ra71	ra562	g	4.19	低
6	eFKBD	ra147	ra135	ra562	g	4.40	低
7	eFKBD	ra147	ra97	ra562	g	4.41	低
8	eFKBD	ra147	y	ra562	g	3.81	低

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., A549
9	eFKBD	ma	napA	ra562	g	4.71	低
10	eFKBD	ra147	ra94	ra562	g	4.39	低
11	eFKBD	ra147	ra137	ra562	g	4.38	低
12	eFKBD	ra147	ra98	ra562	g	4.48	低
13	eFKBD	ra147	ra73	ra562	g	4.40	低
14	eFKBD	ra147	ra60	ra562	g	4.43	低
15	eFKBD	ra147	ra353	ra562	g	4.53	低
16	eFKBD	ra147	ra133	ra562	g	3.91	低
17	eFKBD	ra147	ra96	ra562	g	4.47	低
18	eFKBD	ra147	ra95	ra562	g	4.45	低
19	eFKBD	ra147	ra70	ra562	g	4.48	低
20	eFKBD	ra147	ra91	ra562	g	3.51	低
21	eFKBD	ra147	ra90	ra562	g	3.44	低
22	eFKBD	ra147	ra89	ra562	g	3.38	低
23	eFKBD	ra147	ra301	ra562	g	3.89	低
24	eFKBD	ra147	ra68	ra562	g	4.12	低
25	eFKBD	ra147	ra67	ra562	g	4.13	低
26	eFKBD	ra147	ra189	ra562	g	4.11	低
27	eFKBD	ra147	ra144	ra562	g	4.19	低
28	eFKBD	ra147	ra530	ra562	g	4.31	低
29	eFKBD	ra147	cha	ra562	g	4.48	低
30	eFKBD	ra147	ra527	ra562	g	4.55	低
31	eFKBD	ra147	ra549	ra562	g	4.59	低
32	eFKBD	ra147	ra59	ra562	g	4.66	低
33	eFKBD	ra147	tle	ra562	g	4.23	低
34	eFKBD	ra147	ra83	ra562	g	4.31	低
35	eFKBD	ra147	ra533	ra562	g	4.39	低
36	eFKBD	ra147	ra84	ra562	g	4.40	低
37	eFKBD	ra147	ra129	ra562	g	4.69	低
38	eFKBD	ra147	ra602	ra562	g	4.28	低
39	eFKBD	ra147	ra122	ra562	g	4.41	低
40	eFKBD	ra147	ra128	ra562	g	4.29	低
41	eFKBD	ra147	ra600	ra562	g	4.29	低
42	eFKBD	ra147	df	ra562	g	4.30	低
43	eFKBD	ra147	ra134	ra562	g	4.39	低
44	eFKBD	ra147	mf	ra562	g	4.45	低

【表 5 - 3】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., A549
45	eFKBD	ra147	ra185	ra562	g	4.31	低
46	eFKBD	ra147	ra124	ra562	g	4.25	低
47	eFKBD	ra147	ra113	ra562	g	4.22	低
48	eFKBD	ra147	ra114	ra562	g	4.17	低
49	eFKBD	ra147	ra112	ra562	g	4.14	低
50	eFKBD	ra147	ra87	ra562	g	4.38	低
51	eFKBD	ra147	ra104	ra562	g	4.42	低
52	eFKBD	ra147	ra63	ra562	g	4.43	低
53	eFKBD	ma	ra107	ra562	g	4.51	中
54	eFKBD	ma	ra110	ra209	g	4.22	高
55	eFKBD	ra147	ra119	ra562	g	4.26	低
56	eFKBD	ra147	ra118	ra562	g	4.24	低
57	eFKBD	ma	ra110	ra562	g	4.32	高
58	eFKBD	ra147	ra65	ra562	g	4.34	低
59	eFKBD	ra147	ra115	ra562	g	4.34	低
60	eFKBD	ra147	ra117	ra562	g	4.40	低
61	eFKBD	ra147	ra116	ra562	g	4.35	低
62	eFKBD	ra147	ra62	ra562	g	4.49	低
63	eFKBD	ra147	ra56	ra562	g	4.54	低
64	eFKBD	ra147	ra55	ra562	g	4.52	低
65	eFKBD	ra147	ra366	ra562	g	4.47	低
66	eFKBD	ma	ra111	ra562	g	3.57	低
67	eFKBD	ra147	ra109	ra562	g	3.75	低
68	eFKBD	ra147	ra525	ra562	g	4.34	低
69	eFKBD	ra147	ra526	ra562	g	4.37	低
70	eFKBD	ra147	ra523	ra562	g	4.93	低
71	eFKBD	ra147	ra521	ra562	g	4.90	低
72	eFKBD	ra147	oic	ra562	g	4.34	低
73	eFKBD	ra147	ra102	ra562	g	4.33	低
74	eFKBD	ra147	tic	ra562	g	4.26	低
75	eFKBD	ma	ra121	ra562	g	3.96	高
76	eFKBD	ra147	ra105	ra562	g	4.00	低
77	eFKBD	ma	ra123	ra562	g	4.47	低
78	eFKBD	ma	ra567	ra562	g	4.58	低
79	eFKBD	ma	ra566	ra562	g	4.63	低
80	eFKBD	ma	ra167	ra562	g	4.43	低

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., A549
81	eFKBD	ma	ra71	ra562	g	4.40	低
82	eFKBD	ma	ra78	ra562	g	4.42	低
83	eFKBD	ma	ra327	ra562	g	3.66	低
84	eFKBD	ma	ra324	ra562	g	3.62	低
85	eFKBD	ma	rbphe	ra562	g	4.22	低
86	eFKBD	ma	ra135	ra562	g	4.69	低
87	eFKBD	ma	ra97	ra562	g	4.66	低
88	eFKBD	ma	y	ra562	g	3.89	低
89	eFKBD	ma	ra127	ra562	g	4.21	低
90	eFKBD	ma	ra171	ra562	g	4.33	低
91	eFKBD	ma	ra175	ra562	g	5.39	低
92	eFKBD	ma	ra137	ra562	g	4.65	低
93	eFKBD	ma	ra94	ra562	g	4.65	低
94	eFKBD	ma	ra98	ra562	g	4.86	低
95	eFKBD	ma	ra73	ra562	g	4.70	低
96	eFKBD	ma	ra60	ra562	g	4.71	低
97	eFKBD	ma	ra353	ra562	g	4.90	低
98	eFKBD	ma	ra133	ra562	g	3.92	低
99	eFKBD	ma	ra96	ra562	g	4.74	低
100	eFKBD	ma	ra95	ra562	g	4.73	低
101	eFKBD	ma	ra70	ra562	g	4.74	低
102	eFKBD	ma	ra491	ra562	g	3.47	低
103	eFKBD	ma	ra91	ra562	g	3.51	低
104	eFKBD	ma	ra90	ra562	g	3.41	低
105	eFKBD	ma	ra89	ra562	g	3.34	低
106	eFKBD	ma	ra301	ra562	g	3.90	低
107	eFKBD	ma	ra68	ra562	g	4.19	低
108	eFKBD	ma	ra67	ra562	g	4.19	低
109	eFKBD	ma	ra347	ra562	g	4.35	低
110	eFKBD	ma	ra189	ra562	g	4.19	低
111	eFKBD	ma	ra144	ra562	g	4.21	低
112	eFKBD	ma	ra530	ra562	g	4.40	低
113	eFKBD	ma	ra509	ra562	g	4.52	低
114	eFKBD	ma	ra507	ra562	g	4.56	低
115	eFKBD	ma	cha	ra562	g	4.67	低
116	eFKBD	ma	ra527	ra562	g	4.72	低

10

20

30

40

50

【表 5 - 5】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., A549
117	eFKBD	ma	ra549	ra562	g	4.88	低
118	eFKBD	ma	ra59	ra562	g	4.94	低
119	eFKBD	ma	tle	ra562	g	4.34	低
120	eFKBD	ma	ra83	ra562	g	4.40	低
121	eFKBD	ma	ra75	ra562	g	4.53	低
122	eFKBD	ma	ra533	ra562	g	4.54	低
123	eFKBD	ma	ra84	ra562	g	4.51	低
124	eFKBD	ma	ra129	ra562	g	4.89	低
125	eFKBD	ma	ra602	ra562	g	4.24	低
126	eFKBD	ma	ra122	ra562	g	4.41	低
127	eFKBD	ma	ra450	ra562	g	3.95	低
128	eFKBD	ma	ra522	ra562	g	3.83	低
129	eFKBD	ma	ra128	ra562	g	4.20	低
130	eFKBD	ma	ra600	ra562	g	4.21	低
131	eFKBD	ma	ra76	ra562	g	4.20	低
132	eFKBD	ma	df	ra562	g	4.34	低
133	eFKBD	ma	ra134	ra562	g	4.41	低
134	eFKBD	ma	mf	ra562	g	4.58	低
135	eFKBD	ma	ra185	ra562	g	4.37	低
136	eFKBD	ma	ra124	ra562	g	4.34	低
137	eFKBD	ma	ra513	ra562	g	3.99	低
138	eFKBD	ma	ra113	ra562	g	4.27	低
139	eFKBD	ma	ra114	ra562	g	4.24	低
140	eFKBD	ma	ra112	ra562	g	4.20	低
141	eFKBD	ma	ra87	ra562	g	4.49	低
142	eFKBD	ma	ra104	ra562	g	4.50	低
143	eFKBD	ma	ra148	ra562	g	4.13	低
144	eFKBD	ma	ra63	ra562	g	4.64	低
145	eFKBD	ma	ra561	ra562	g	4.62	低
146	eFKBD	ma	ra208	ra562	g	4.64	低
147	eFKBD	ma	ra382	ra562	g	4.39	低
148	eFKBD	ma	ra495	ra562	g	4.64	低
149	eFKBD	ma	ra64	ra562	g	4.46	低
150	eFKBD	ma	ra119	ra562	g	4.39	低
151	eFKBD	ma	ra118	ra562	g	4.37	低
152	eFKBD	ma	ra65	ra562	g	4.44	低

10

20

30

40

50

【表 5 - 6】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., A549
153	eFKBD	ma	ra66	ra562	g	4.73	低
154	eFKBD	ma	ra115	ra562	g	4.49	低
155	eFKBD	ma	ra117	ra562	g	4.55	低
156	eFKBD	ma	ra116	ra562	g	4.54	低
157	eFKBD	ma	ra62	ra562	g	4.76	低
158	eFKBD	ma	ra56	ra562	g	4.76	低
159	eFKBD	ma	ra534	ra562	g	4.72	中
160	eFKBD	ma	ra88	ra562	g	4.28	低
161	eFKBD	ma	ra55	ra562	g	4.73	低
162	eFKBD	ma	ra366	ra562	g	4.77	低
163	eFKBD	ra199	napA	ra562	g	4.11	低
164	eFKBD	ma	ra92	ra562	g	4.56	低
165	eFKBD	ra202	napA	ra562	g	4.17	低
166	eFKBD	ra484	napA	ra562	g	4.21	低
167	eFKBD	ma	ra93	ra144	g	3.90	中
168	eFKBD	ml	ra167	ra562	g	4.32	低
169	eFKBD	ra207	ra167	ra562	g	4.28	低
170	eFKBD	ra565	ra167	ra562	g	4.21	低
171	eFKBD	ra172	ra167	ra562	g	4.24	低
172	eFKBD	ra562	ra167	ra562	g	4.33	低
173	eFKBD	ra209	ra167	ra562	g	4.28	低
174	eFKBD	ra61	ra167	ra562	g	4.17	低
175	eFKBD	ra74	ra167	ra562	g	4.08	低
176	eFKBD	ra147	ra332	ra562	g	4.54	低
177	eFKBD	ma	ra332	ra562	g	4.24	低
178	eFKBD	ra199	ra332	ra562	g	4.22	低
179	eFKBD	ra201	ra332	ra562	g	4.30	低
180	eFKBD	ra202	ra332	ra562	g	4.30	低
181	eFKBD	ra203	ra332	ra562	g	4.32	低
182	eFKBD	ra484	ra332	ra562	g	4.30	低
183	eFKBD	ra379	ra332	ra562	g	4.41	低
184	eFKBD	ml	ra109	ra562	g	3.69	低
185	eFKBD	ra207	ra109	ra562	g	3.67	低
186	eFKBD	ra565	ra109	ra562	g	3.60	低
187	eFKBD	ra562	ra109	ra562	g	3.72	低
188	eFKBD	ra209	ra109	ra562	g	3.71	低

10

20

30

40

50

【表 5 - 7】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., A549
189	eFKBD	ra61	ra109	ra562	g	3.59	低
190	eFKBD	ra74	ra109	ra562	g	3.48	低
191	eFKBD	ma	ra108	ra562	g	3.21	低
192	eFKBD	ra199	ra108	ra562	g	3.23	低
193	eFKBD	ra201	ra108	ra562	g	3.31	低
194	eFKBD	ra202	ra108	ra562	g	3.33	低
195	eFKBD	ra203	ra108	ra562	g	3.36	低
196	eFKBD	ra484	ra108	ra562	g	3.36	低
197	eFKBD	ra379	ra108	ra562	g	3.47	低
198	eFKBD	ml	oic	ra562	g	4.25	低
199	eFKBD	ra207	oic	ra562	g	4.29	低
200	eFKBD	ra565	oic	ra562	g	4.21	低
201	eFKBD	ra172	oic	ra562	g	4.23	低
202	eFKBD	ra562	oic	ra562	g	4.23	低
203	eFKBD	ra209	oic	ra562	g	4.27	低
204	eFKBD	ra61	oic	ra562	g	4.14	低
205	eFKBD	ra74	oic	ra562	g	4.07	低
206	eFKBD	ra147	ra542	ra562	g	4.25	低
207	eFKBD	ma	ra542	ra562	g	3.92	低
208	eFKBD	ra199	ra542	ra562	g	3.91	低
209	eFKBD	ra201	ra542	ra562	g	4.00	低
210	eFKBD	ra202	ra542	ra562	g	3.99	低
211	eFKBD	ra203	ra542	ra562	g	3.98	低
212	eFKBD	ra484	ra542	ra562	g	4.01	低
213	eFKBD	ra379	ra542	ra562	g	4.13	低
214	eFKBD	ml	tic	ra562	g	4.19	低
215	eFKBD	ra207	tic	ra562	g	4.26	低
216	eFKBD	ra565	tic	ra562	g	4.14	低
217	eFKBD	ra172	tic	ra562	g	4.16	低
218	eFKBD	ra562	tic	ra562	g	4.17	低
219	eFKBD	ra209	tic	ra562	g	4.20	低
220	eFKBD	ra61	tic	ra562	g	4.06	低
221	eFKBD	ra74	tic	ra562	g	4.02	低
222	eFKBD	ma	ra93	ra209	g	4.06	中
223	eFKBD	ma	ra136	ra562	g	3.54	低
224	eFKBD	ra199	ra136	ra562	g	3.57	低

10

20

30

40

50

【表 5 - 8】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., A549
225	eFKBD	ra201	ra136	ra562	g	3.62	低
226	eFKBD	ra202	ra136	ra562	g	3.64	低
227	eFKBD	ra203	ra136	ra562	g	3.66	低
228	eFKBD	ra484	ra136	ra562	g	3.64	低
229	eFKBD	ra379	ra136	ra562	g	3.78	低
230	eFKBD	ml	ra545	ra562	g	4.19	低
231	eFKBD	ra207	ra545	ra562	g	4.12	低
232	eFKBD	ra565	ra545	ra562	g	4.10	低
233	eFKBD	ra172	ra545	ra562	g	4.11	低
234	eFKBD	ra562	ra545	ra562	g	4.15	低
235	eFKBD	ra209	ra545	ra562	g	4.18	低
236	eFKBD	ra61	ra545	ra562	g	4.08	中
237	eFKBD	ra74	ra545	ra562	g	4.02	低
238	eFKBD	ra147	ra350	ra562	g	4.18	低
239	eFKBD	ma	ra350	ra562	g	3.87	低
240	eFKBD	ra199	ra350	ra562	g	3.93	低
241	eFKBD	ra201	ra350	ra562	g	3.96	低
242	eFKBD	ra202	ra350	ra562	g	3.97	低
243	eFKBD	ra203	ra350	ra562	g	3.97	低
244	eFKBD	ra484	ra350	ra562	g	4.05	低
245	eFKBD	ra379	ra350	ra562	g	4.17	低
246	eFKBD	ml	ra351	ra562	g	4.31	低
247	eFKBD	ra207	ra351	ra562	g	4.14	低
248	eFKBD	ra565	ra351	ra562	g	4.16	低
249	eFKBD	ra172	ra351	ra562	g	4.19	低
250	eFKBD	ra562	ra351	ra562	g	4.25	低
251	eFKBD	ra209	ra351	ra562	g	4.27	低
252	eFKBD	ra61	ra351	ra562	g	4.18	低
253	eFKBD	ra74	ra351	ra562	g	4.02	低
254	eFKBD	ma	ra93	ra562	g	4.58	低
255	eFKBD	ml	ra93	ra562	g	4.96	低
256	eFKBD	ra344	ra102	ra562	g	4.48	低
257	eFKBD	ra209	ra102	ra562	g	3.24	低
258	eFKBD	ra147	ra554	ra562	g	4.96	低
259	eFKBD	ma	ra554	ra562	g	4.49	低
260	eFKBD	ra201	ra554	ra562	g	4.57	低

10

20

30

40

50

【表 5 - 9】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., A549
261	eFKBD	ra203	ra554	ra562	g	4.65	低
262	eFKBD	ra344	ra546	ra562	g	4.60	低
263	eFKBD	ml	ra546	ra562	g	4.86	低
264	eFKBD	ra565	ra546	ra562	g	4.63	低
265	eFKBD	ra209	ra546	ra562	g	4.78	低
266	eFKBD	ra147	mw	ra562	g	4.68	低
267	eFKBD	ma	mw	ra562	g	4.37	低
268	eFKBD	ra201	mw	ra562	g	4.44	低
269	eFKBD	ra203	mw	ra562	g	4.44	低
270	eFKBD	ra344	ra354	ra562	g	4.68	低
271	eFKBD	ml	ra354	ra562	g	4.83	低
272	eFKBD	ra565	ra354	ra562	g	4.67	低
273	eFKBD	ra209	ra354	ra562	g	4.80	低
274	eFKBD	ra147	ra385	ra562	g	4.89	低
275	eFKBD	ma	ra385	ra562	g	4.45	低
276	eFKBD	ra201	ra385	ra562	g	4.54	低
277	eFKBD	ra203	ra385	ra562	g	4.57	低
278	eFKBD	ra344	ra486	ra562	g	5.86	低
279	eFKBD	ml	ra486	ra562	g	5.40	低
280	eFKBD	ra565	ra486	ra562	g	5.26	低
281	eFKBD	ra209	ra486	ra562	g	4.29	低
282	eFKBD	ra147	ra487	ra562	g	4.34	低
283	eFKBD	ma	ra487	ra562	g	3.94	低
284	eFKBD	ra201	ra487	ra562	g	4.03	低
285	eFKBD	ra203	ra487	ra562	g	4.07	低
286	eFKBD	ma	ra323	ra562	g	3.20	低
287	eFKBD	ra201	ra323	ra562	g	5.30	低
288	eFKBD	ra203	ra323	ra562	g	5.27	低
289	eFKBD	ra344	ra347	ra562	g	4.56	低
290	eFKBD	ml	ra347	ra562	g	4.71	低
291	eFKBD	ra565	ra347	ra562	g	4.55	低
292	eFKBD	ra209	ra347	ra562	g	4.69	低
293	eFKBD	ra147	napa	ra209	g	4.29	中
294	eFKBD	ra201	ra88	ra562	g	4.35	低
295	eFKBD	ra203	ra88	ra562	g	4.39	低
296	eFKBD	ra344	ra137	ra562	g	4.90	低

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 0】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., A549
297	eFKBD	ml	ra137	ra562	g	5.06	低
298	eFKBD	ra565	ra137	ra562	g	4.89	低
299	eFKBD	ra209	ra137	ra562	g	5.03	低
300	eFKBD	ra147	ra495	ra562	g	5.05	低
301	eFKBD	ra201	ra495	ra562	g	4.72	低
302	eFKBD	ra203	ra495	ra562	g	4.76	低
303	eFKBD	ra344	ra171	ra562	g	4.53	低
304	eFKBD	ml	ra171	ra562	g	4.69	低
305	eFKBD	ra565	ra171	ra562	g	4.53	低
306	eFKBD	ra209	ra171	ra562	g	4.66	低
307	eFKBD	ra201	ra123	ra562	g	4.56	低
308	eFKBD	ra203	ra123	ra562	g	4.59	低
309	eFKBD	ra344	ra93	ra562	g	4.81	低
310	eFKBD	ra565	ra93	ra562	g	4.77	低
311	eFKBD	ra209	ra93	ra562	g	4.91	低
312	eFKBD	ra147	ra107	ra549	g	4.57	中
313	eFKBD	ra201	ra64	ra562	g	4.52	低
314	eFKBD	ra203	ra64	ra562	g	4.57	低
315	eFKBD	ra344	ra116	ra562	g	4.78	低
316	eFKBD	ml	ra116	ra562	g	4.91	低
317	eFKBD	ra565	ra116	ra562	g	4.82	低
318	eFKBD	ra209	ra116	ra562	g	4.92	低
319	eFKBD	ra147	ra107	ra562	g	4.44	低
320	eFKBD	ra201	ra66	ra562	g	4.82	低
321	eFKBD	ra203	ra66	ra562	g	4.88	低
322	eFKBD	ra344	ra75	ra562	g	4.89	低
323	eFKBD	ml	ra75	ra562	g	5.04	低
324	eFKBD	ra565	ra75	ra562	g	4.83	低
325	eFKBD	ra209	ra75	ra562	g	4.87	低
326	eFKBD	ra147	ra108	ra562	g	3.68	低
327	eFKBD	ra201	ra127	ra562	g	4.31	低
328	eFKBD	ra203	ra127	ra562	g	4.34	低
329	eFKBD	ra344	ra113	ra562	g	4.46	低
330	eFKBD	ml	ra113	ra562	g	4.60	低
331	eFKBD	ra565	ra113	ra562	g	4.48	低
332	eFKBD	ra209	ra113	ra562	g	4.61	低

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 1】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., A549
333	eFKBD	ra147	ra497	ra562	g	4.24	低
334	eFKBD	ra147	ra148	ra562	g	4.39	中
335	eFKBD	ra147	ra110	ra562	g	4.61	中
336	eFKBD	ra147	ra111	ra562	g	3.86	低
337	eFKBD	ra147	ra121	ra549	g	4.41	中
338	eFKBD	ra147	ra121	ra562	g	4.25	低
339	eFKBD	ra147	napa	ra206	g	4.05	中
340	eFKBD	ra147	ra497	ra206	g	3.91	中
341	eFKBD	ra147	ra93	ra206	g	4.08	中
342	eFKBD	ra147	ra204	ra206	g	3.91	中
343	eFKBD	ra147	ra148	ra206	g	4.06	中
344	eFKBD	ra147	ra121	ra206	g	3.88	中
345	eFKBD	ra147	ra107	ra206	g	4.07	中
346	eFKBD	ra147	ra110	ra206	g	4.26	中
347	eFKBD	ra147	ra88	ra206	g	3.85	中
348	eFKBD	ra147	ra92	ra206	g	4.02	中
349	eFKBD	ra147	ra111	ra206	g	3.61	中
350	eFKBD	ra147	ra123	ra562	g	4.28	低
351	eFKBD	ra147	ra93	ra209	g	4.33	中
352	eFKBD	ra147	ra204	ra209	g	4.17	低
353	eFKBD	ra147	ra148	ra209	g	4.31	中
354	eFKBD	ra147	ra121	ra209	g	4.17	中
355	eFKBD	ra147	ra107	ra209	g	4.33	中
356	eFKBD	ra147	ra110	ra209	g	4.49	中
357	eFKBD	ra147	ra88	ra209	g	4.11	低
358	eFKBD	ra147	ra92	ra209	g	4.28	中
359	eFKBD	ra147	ra111	ra209	g	3.86	低
360	eFKBD	ra147	napa	ra106	g	4.16	低
361	eFKBD	ra147	ra497	ra106	g	4.06	低
362	eFKBD	ra147	ra93	ra106	g	4.20	低
363	eFKBD	ra147	ra204	ra106	g	4.06	低
364	eFKBD	ra147	ra148	ra106	g	4.17	低
365	eFKBD	ra147	ra121	ra106	g	4.02	低
366	eFKBD	ra147	ra107	ra106	g	4.19	低
367	eFKBD	ra147	ra110	ra106	g	4.36	低
368	eFKBD	ra147	ra88	ra106	g	3.97	低

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 2】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., A549
369	eFKBD	ra147	ra92	ra106	g	4.15	低
370	eFKBD	ra147	ra111	ra106	g	3.74	低
371	eFKBD	ra147	napa	ra189	g	4.17	低
372	eFKBD	ra147	ra497	ra189	g	4.06	低
373	eFKBD	ra147	ra93	ra189	g	4.20	低
374	eFKBD	ra147	ra204	ra189	g	4.06	低
375	eFKBD	ra147	ra148	ra189	g	4.18	低
376	eFKBD	ra147	ra121	ra189	g	4.02	低
377	eFKBD	ra147	ra107	ra189	g	4.20	低
378	eFKBD	ra147	ra110	ra189	g	4.36	低
379	eFKBD	ra147	ra88	ra189	g	3.98	低
380	eFKBD	ra147	ra92	ra189	g	4.16	低
381	eFKBD	ra147	ra111	ra189	g	3.74	低
382	eFKBD	ra147	napa	ra144	g	4.17	低
383	eFKBD	ra147	ra497	ra144	g	4.03	低
384	eFKBD	ra147	ra93	ra144	g	4.19	低
385	eFKBD	ra147	ra204	ra144	g	4.07	低
386	eFKBD	ra147	ra121	ra144	g	4.03	中
387	eFKBD	ra147	ra107	ra144	g	4.19	低
388	eFKBD	ra147	ra110	ra144	g	4.39	中
389	eFKBD	ra147	ra88	ra144	g	3.96	低
390	eFKBD	ra147	ra92	ra144	g	4.16	中
391	eFKBD	ra147	ra111	ra144	g	3.73	低
392	eFKBD	ra147	napa	ra126	g	4.00	低
393	eFKBD	ra147	ra497	ra126	g	3.84	低
394	eFKBD	ra147	ra93	ra126	g	4.03	低
395	eFKBD	ra147	ra511	ra126	g	4.03	低
396	eFKBD	ra147	ra204	ra126	g	3.87	低
397	eFKBD	ra147	ra148	ra126	g	4.00	低
398	eFKBD	ra147	ra121	ra126	g	3.83	低
399	eFKBD	ra147	ra107	ra126	g	4.03	低
400	eFKBD	ra147	ra110	ra126	g	4.18	低
401	eFKBD	ra147	ra88	ra126	g	3.77	低
402	eFKBD	ra147	ra92	ra126	g	3.98	低
403	eFKBD	ra147	ra111	ra126	g	3.51	低
404	eFKBD	ra147	napa	ra549	g	4.54	低

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 3】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., A549
405	eFKBD	ra147	ra127	ra562	g	4.22	低
406	eFKBD	ra147	ra93	ra549	g	4.58	低
407	eFKBD	ra147	ra204	ra549	g	4.43	低
408	eFKBD	ra147	ra148	ra549	g	4.55	中
409	eFKBD	ra147	ra136	ra562	g	4.00	低
410	eFKBD	ra147	ra110	ra549	g	4.78	中
411	eFKBD	ra147	ra88	ra549	g	4.34	中
412	eFKBD	ra147	ra92	ra549	g	4.53	中
413	eFKBD	ra147	ra111	ra549	g	4.15	低
414	eFKBD	ma	ra497	ra562	g	3.94	低
415	eFKBD	ra147	ra148	ra144	g	4.18	中
416	eFKBD	ra147	ra497	ra209	g	4.17	中
417	eFKBD	ra147	ra497	ra549	g	4.43	中
418	eFKBD	ra147	ra64	ra562	g	4.32	低
419	eFKBD	ma	ra497	ra206	g	3.57	低
420	eFKBD	ma	ra93	ra206	g	3.80	低
421	eFKBD	ma	ra204	ra206	g	3.57	低
422	eFKBD	ma	ra148	ra206	g	3.74	低
423	eFKBD	ma	ra121	ra206	g	3.53	低
424	eFKBD	ma	ra107	ra206	g	3.79	低
425	eFKBD	ma	ra110	ra206	g	3.96	低
426	eFKBD	ma	ra88	ra206	g	3.49	低
427	eFKBD	ma	ra92	ra206	g	3.72	低
428	eFKBD	ma	napa	ra209	g	4.04	低
429	eFKBD	ma	ra497	ra209	g	3.91	中
430	eFKBD	ma	ra204	ra209	g	3.91	低
431	eFKBD	ma	ra148	ra209	g	4.04	低
432	eFKBD	ma	ra107	ra209	g	4.06	低
433	eFKBD	ra147	ra66	ra562	g	4.49	低
434	eFKBD	ma	ra88	ra209	g	3.83	中
435	eFKBD	ma	napa	ra106	g	3.90	低
436	eFKBD	ma	ra497	ra106	g	3.75	低
437	eFKBD	ma	ra93	ra106	g	3.93	低
438	eFKBD	ma	ra204	ra106	g	3.74	低
439	eFKBD	ma	ra148	ra106	g	3.91	低
440	eFKBD	ma	ra121	ra106	g	3.72	低

【表 5 - 1 4】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., A549
441	eFKBD	ma	ra107	ra106	g	3.93	低
442	eFKBD	ma	ra110	ra106	g	4.10	低
443	eFKBD	ma	ra88	ra106	g	3.66	低
444	eFKBD	ma	ra92	ra106	g	3.90	低
445	eFKBD	ma	ra111	ra106	g	3.35	低
446	eFKBD	ma	napa	ra189	g	3.86	低
447	eFKBD	ma	ra497	ra189	g	3.71	低
448	eFKBD	ma	ra93	ra189	g	3.90	低
449	eFKBD	ma	ra204	ra189	g	3.72	低
450	eFKBD	ma	ra148	ra189	g	3.86	低
451	eFKBD	ma	ra121	ra189	g	3.67	低
452	eFKBD	ma	ra107	ra189	g	3.90	低
453	eFKBD	ma	ra110	ra189	g	4.07	低
454	eFKBD	ma	ra88	ra189	g	3.65	低
455	eFKBD	ma	ra92	ra189	g	3.85	低
456	eFKBD	ma	ra111	ra189	g	3.33	低
457	eFKBD	ma	napa	ra144	g	3.87	低
458	eFKBD	ma	ra497	ra144	g	3.70	中
459	eFKBD	ma	ra204	ra144	g	3.69	低
460	eFKBD	ma	ra148	ra144	g	3.88	低
461	eFKBD	ma	ra121	ra144	g	3.70	中
462	eFKBD	ma	ra107	ra144	g	3.91	低
463	eFKBD	ma	ra110	ra144	g	4.08	中
464	eFKBD	ma	ra88	ra144	g	3.63	低
465	eFKBD	ma	ra92	ra144	g	3.87	低
466	eFKBD	ma	ra111	ra144	g	3.30	低
467	eFKBD	ma	ra497	ra126	g	3.46	低
468	eFKBD	ma	ra148	ra126	g	3.67	低
469	eFKBD	ma	ra121	ra126	g	3.44	低
470	eFKBD	ma	ra107	ra126	g	3.72	低
471	eFKBD	ma	ra110	ra126	g	3.89	低
472	eFKBD	ma	ra92	ra126	g	3.69	低
473	eFKBD	ma	ra111	ra126	g	3.04	低
474	eFKBD	ma	napa	ra549	g	4.29	低
475	eFKBD	ma	ra497	ra549	g	4.16	低
476	eFKBD	ma	ra93	ra549	g	4.31	低

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 5】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., A549
477	eFKBD	ma	ra204	ra549	g	4.14	低
478	eFKBD	ma	ra148	ra549	g	4.31	低
479	eFKBD	ma	ra121	ra549	g	4.15	低
480	eFKBD	ma	ra107	ra549	g	4.32	低
481	eFKBD	ma	ra110	ra549	g	4.51	低
482	eFKBD	ma	ra88	ra549	g	4.09	低
483	eFKBD	ma	ra92	ra549	g	4.29	低
484	eFKBD	ma	ra111	ra549	g	3.86	低
485	eFKBD	ra147	ra88	ra562	g	4.13	低
486	eFKBD	ml	napa	ra549	g	5.13	低
487	eFKBD	ml	napa	ra144	g	4.53	低
488	eFKBD	mi	napa	ra562	g	4.85	低
489	eFKBD	mi	napa	ra549	g	5.10	低
490	eFKBD	mv	napa	ra209	g	4.56	低
491	eFKBD	ra379	napa	ra549	g	4.96	低
492	eFKBD	ra379	napa	ra144	g	4.40	低
493	eFKBD	ra203	ra185	ra209	g	4.31	低
494	eFKBD	ra202	ra185	ra209	g	4.48	低
495	eFKBD	ra310	ra185	ra209	g	4.68	低
496	eFKBD	ra203	ra110	ra562	g	4.95	低
497	eFKBD	ra202	ra110	ra562	g	4.91	低
498	eFKBD	ra310	ra110	ra562	g	5.32	低
499	eFKBD	ra203	ra93	ra209	g	4.46	低
500	eFKBD	ra202	ra93	ra209	g	4.47	低
501	eFKBD	ra310	ra93	ra209	g	4.80	低
502	eFKBD	ra147	ra92	ra562	g	4.41	低
503	eFKBD	mi	ra497	ra209	g	4.54	低
504	eFKBD	mi	ra497	ra549	g	4.93	低
505	eFKBD	mi	ra497	ra144	g	4.32	低
506	eFKBD	ra379	ra497	ra562	g	4.48	低
507	eFKBD	ra379	ra497	ra209	g	4.40	低
508	eFKBD	ra379	ra497	ra549	g	4.78	低
509	eFKBD	ra379	ra497	ra144	g	4.20	低
510	eFKBD	ra147	ra93	ra562	g	4.44	低
511	eFKBD	ml	ra93	ra549	g	5.05	低
512	eFKBD	ra201	napA	ra562	g	4.15	低

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 6】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., A549
513	eFKBD	mi	ra93	ra562	g	4.83	低
514	eFKBD	mi	ra93	ra209	g	4.66	低
515	eFKBD	mi	ra93	ra549	g	5.06	低
516	eFKBD	mi	ra93	ra144	g	4.47	低
517	eFKBD	ra379	ra93	ra562	g	4.70	低
518	eFKBD	ra379	ra93	ra209	g	4.56	低
519	eFKBD	ra379	ra93	ra549	g	4.91	低
520	eFKBD	ra379	ra93	ra144	g	4.37	低
521	eFKBD	ml	ra148	ra562	g	4.91	低
522	eFKBD	ml	ra148	ra209	g	4.73	低
523	eFKBD	ml	ra148	ra549	g	5.17	低
524	eFKBD	mi	ra148	ra562	g	4.86	低
525	eFKBD	mi	ra148	ra209	g	4.69	低
526	eFKBD	mi	ra148	ra549	g	5.12	低
527	eFKBD	mi	ra148	ra144	g	4.51	低
528	eFKBD	ra379	ra148	ra562	g	4.74	低
529	eFKBD	ra379	ra148	ra209	g	4.59	低
530	eFKBD	ra379	ra148	ra549	g	4.98	低
531	eFKBD	ra379	ra148	ra144	g	4.40	低
532	eFKBD	ra203	napA	ra562	g	4.18	低
533	eFKBD	ml	ra107	ra209	g	4.72	低
534	eFKBD	ml	ra107	ra144	g	4.52	低
535	eFKBD	mi	ra107	ra562	g	4.83	低
536	eFKBD	mi	ra107	ra209	g	4.69	低
537	eFKBD	mi	ra107	ra549	g	5.09	低
538	eFKBD	mi	ra107	ra144	g	4.49	低
539	eFKBD	ra379	ra107	ra562	g	4.73	低
540	eFKBD	ra379	ra107	ra209	g	4.57	低
541	eFKBD	ra379	ra107	ra549	g	4.94	低
542	eFKBD	ra379	ra107	ra144	g	4.40	低
543	eFKBD	ml	ra121	ra562	g	4.64	低
544	eFKBD	ml	ra121	ra209	g	4.49	低
545	eFKBD	ra379	napA	ra562	g	4.30	低
546	eFKBD	ml	ra121	ra144	g	4.33	低
547	eFKBD	mi	ra121	ra562	g	4.60	低
548	eFKBD	mi	ra121	ra209	g	4.48	低

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 7】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., A549
549	eFKBD	mi	ra121	ra549	g	4.86	低
550	eFKBD	mi	ra121	ra144	g	4.30	低
551	eFKBD	ra379	ra121	ra562	g	4.48	低
552	eFKBD	ra379	ra121	ra209	g	4.35	低
553	eFKBD	ra379	ra121	ra549	g	4.71	低
554	eFKBD	ra379	ra121	ra144	g	4.18	低
555	eFKBD	ra347	ra110	ra144	g	4.98	低
556	eFKBD	ra319	ra110	ra562	g	4.78	低
557	eFKBD	ra319	ra110	ra209	g	4.59	低
558	eFKBD	ra319	ra110	ra549	g	4.94	低
559	eFKBD	ra319	ra110	ra144	g	4.44	低
560	rae1	ra147	napA	ra562	g	5.56	中
561	rae2	ra147	napA	ra562	g	5.63	中
562	rae3	ra147	napA	ra562	g	5.48	中
563	rae4	ra147	napA	ra562	g	5.47	低
564	rae5	ra147	napA	ra562	g	5.48	低
565	rae9	ra147	napA	ra562	g	5.35	中
566	rae10	ra147	napA	ra562	g	5.10	中
567	rae11	ra147	napA	ra562	g	5.11	中
568	rae12	ra147	napA	ra562	g	5.74	中
569	rae13	ra147	napA	ra562	g	5.27	中
570	rae14	ra147	napA	ra562	g	5.72	中
571	rae16	ra147	napA	ra562	g	5.93	低
572	rae17	ra147	napA	ra562	g	4.41	中
573	rae18	ra147	napA	ra562	g	5.49	低
574	rae19	ra147	napA	ra562	g	5.60	低
575	eFKBD	ra147	napA	ra562	g	5.44	低
576	rae20	ra147	napA	ra562	g	5.56	中
577	eFKBD	2-Nal	mSerBu	Gly		6.45	低
578	eFKBD	2-Nal	mNle	Gly		6.44	低

【 0 2 2 6】

【表 6 - 1】

表 6. この開示におけるラパフシン化合物579より化合物877まで

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., NCI-H929
579	eFKBD	mf	dF	sar	dF	4.105	低
580	eFKBD	ra208	dF	sar	dF	4.158	低

【表 6 - 2】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., NCI-H929
581	eFKBD	ra561	dF	sar	dF	4.189	低
582	eFKBD	ra531	dF	sar	dF	4.252	低
583	eFKBD	ra382	dF	sar	dF	4.055	低
584	eFKBD	ra537	dF	sar	dF	4.042	低
585	eFKBD	ra577	dF	sar	dF	3.342	低
586	eFKBD	ra450	dF	sar	dF	3.767	低
587	eFKBD	ra522	dF	sar	dF	3.671	低
588	eFKBD	ra513	dF	sar	dF	3.769	低
589	eFKBD	ra509	dF	sar	dF	4.171	低
590	eFKBD	ra507	dF	sar	dF	4.143	低
591	eFKBD	ra534	dF	sar	dF	4.221	低
592	eFKBD	ra578	dF	sar	dF	3.71	低
593	eFKBD	ra523	dF	sar	dF	3.198	低
594	eFKBD	ra521	dF	sar	dF	3.308	低
595	eFKBD	ra520	dF	sar	dF	3.646	低
596	eFKBD	ra549	dF	sar	dF	4.392	低
597	eFKBD	ra600	dF	sar	dF	3.969	低
598	eFKBD	ra551	dF	sar	dF	4.233	低
599	eFKBD	ra518	dF	sar	dF	3.876	低
600	eFKBD	cha	dF	sar	dF	4.264	高
601	eFKBD	ra527	dF	sar	dF	4.257	高
602	eFKBD	ra566	dF	sar	dF	4.215	低
603	eFKBD	ra567	dF	sar	dF	4.189	低
604	eFKBD	ra533	dF	sar	dF	4.135	低
605	eFKBD	ra530	dF	sar	dF	4.111	低
606	eFKBD	ra579	dF	sar	dF	3.649	低
607	eFKBD	ra55	dF	sar	dF	4.26	低
608	eFKBD	ra56	dF	sar	dF	4.259	低
609	eFKBD	tza	dF	sar	dF	3.759	低
610	eFKBD	ra58	dF	sar	dF	3.607	低
611	eFKBD	ra59	dF	sar	dF	4.367	低
612	eFKBD	ra60	dF	sar	dF	5.05	低
613	eFKBD	ra61	dF	sar	dF	4.001	低
614	eFKBD	ra62	dF	sar	dF	4.283	低
615	eFKBD	ra63	dF	sar	dF	4.23	低
616	eFKBD	ra64	dF	sar	dF	4.87	低

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., NCI-H929
617	eFKBD	ra65	dF	sar	dF	4.156	低
618	eFKBD	ra66	dF	sar	dF	4.303	低
619	eFKBD	ra67	dF	sar	dF	3.968	低
620	eFKBD	ra68	dF	sar	dF	3.983	低
621	eFKBD	ra69	dF	sar	dF	4.076	低
622	eFKBD	ra70	dF	sar	dF	4.286	低
623	eFKBD	ra71	dF	sar	dF	4.111	低
624	eFKBD	ra73	dF	sar	dF	4.283	低
625	eFKBD	ra74	dF	sar	dF	3.899	低
626	eFKBD	ra75	dF	sar	dF	4.16	低
627	eFKBD	ra76	dF	sar	dF	4.616	低
628	eFKBD	ra511	dF	sar	dF	4.289	低
629	eFKBD	ra78	dF	sar	dF	4.119	低
630	eFKBD	ra79	dF	sar	dF	4.255	低
631	eFKBD	ra83	dF	sar	dF	4.065	低
632	eFKBD	ra84	dF	sar	dF	4.155	低
633	eFKBD	ra87	dF	sar	dF	4.123	低
634	eFKBD	ra88	dF	sar	dF	4.023	低
635	eFKBD	ra89	dF	sar	dF	3.242	低
636	eFKBD	ra90	dF	sar	dF	3.298	低
637	eFKBD	ra91	dF	sar	dF	3.418	低
638	eFKBD	ra92	dF	sar	dF	4.206	低
639	eFKBD	ra93	dF	sar	dF	4.232	低
640	eFKBD	ra94	dF	sar	dF	4.245	低
641	eFKBD	ra95	dF	sar	dF	4.3	低
642	eFKBD	ra96	dF	sar	dF	4.3	低
643	eFKBD	ra97	dF	sar	dF	4.231	低
644	eFKBD	ra98	dF	sar	dF	4.33	低
645	eFKBD	ra353	dF	sar	dF	4.358	低
646	eFKBD	ra104	dF	sar	dF	4.133	低
647	eFKBD	ra106	dF	sar	dF	3.942	低
648	eFKBD	ra107	dF	sar	dF	4.228	低
649	eFKBD	ra108	dF	sar	dF	3.467	低
650	eFKBD	ra110	dF	sar	dF	4.368	低
651	eFKBD	ra111	dF	sar	dF	3.74	低
652	eFKBD	ra112	dF	sar	dF	3.984	低

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., NCI-H929
653	eFKBD	ra113	dF	sar	dF	4.007	低
654	eFKBD	ra114	dF	sar	dF	3.994	低
655	eFKBD	ra115	dF	sar	dF	4.161	低
656	eFKBD	ra116	dF	sar	dF	4.194	低
657	eFKBD	ra117	dF	sar	dF	4.201	低
658	eFKBD	ra119	dF	sar	dF	4.101	低
659	eFKBD	ra120	dF	sar	dF	4.164	低
660	eFKBD	ra121	dF	sar	dF	4.091	低
661	eFKBD	ra123	dF	sar	dF	1.825	低
662	eFKBD	ra124	dF	sar	dF	4.07	低
663	eFKBD	ra126	dF	sar	dF	3.797	低
664	eFKBD	ra127	dF	sar	dF	4.014	低
665	eFKBD	ra128	dF	sar	dF	4.012	低
666	eFKBD	ra132	dF	sar	dF	3.863	低
667	eFKBD	ra135	dF	sar	dF	4.226	低
668	eFKBD	ra144	dF	sar	dF	4.573	低
669	eFKBD	ra148	dF	sar	dF	4.164	低
670	eFKBD	ra171	dF	sar	dF	4.013	低
671	eFKBD	ra173	dF	sar	dF	3.614	低
672	eFKBD	ra175	dF	sar	dF	4.582	低
673	eFKBD	ra176	dF	sar	dF	3.334	中
674	eFKBD	ra185	dF	sar	dF	4.055	低
675	eFKBD	mf	ra537	sar	dF	4.129	低
676	eFKBD	ra561	ra537	sar	dF	4.139	低
677	eFKBD	ra63	ra537	sar	dF	4.182	低
678	eFKBD	ra526	ra537	sar	dF	4.129	低
679	eFKBD	cha	ra537	sar	dF	4.239	低
680	eFKBD	ra75	ra537	sar	dF	4.145	低
681	eFKBD	mf	ra507	sar	dF	4.218	低
682	eFKBD	ra521	ra507	sar	dF	3.257	低
683	eFKBD	ra347	ra507	sar	dF	4.142	低
684	eFKBD	ra354	ra507	sar	dF	4.188	低
685	eFKBD	ra64	ra507	sar	dF	4.202	低
686	eFKBD	ra89	ra507	sar	dF	0.393	低
687	eFKBD	mf	ra521	sar	dF	3.353	中
688	eFKBD	ra561	ra521	sar	dF	3.51	低

10

20

30

40

50

【表 6 - 5】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., NCI-H929
689	eFKBD	ra382	ra521	sar	dF	3.329	低
690	eFKBD	ra513	ra521	sar	dF	3.096	低
691	eFKBD	ra75	ra521	sar	dF	3.423	低
692	eFKBD	tza	ra521	sar	dF	2.97	低
693	eFKBD	mf	ra527	sar	dF	4.32	低
694	eFKBD	napa	ra527	sar	dF	4.386	低
695	eFKBD	cha	ra527	sar	dF	4.496	低
696	eFKBD	ra107	ra527	sar	dF	4.399	低
697	eFKBD	ra63	ra527	sar	dF	4.425	低
698	eFKBD	ra171	ra527	sar	dF	4.191	低
699	eFKBD	mf	ra566	sar	dF	4.256	低
700	eFKBD	ra521	ra566	sar	dF	3.42	低
701	eFKBD	ra347	ra566	sar	dF	4.179	低
702	eFKBD	ra107	ra566	sar	dF	4.331	低
703	eFKBD	ra64	ra566	sar	dF	4.102	低
704	eFKBD	tza	ra566	sar	dF	3.929	低
705	eFKBD	mf	napa	sar	dF	4.254	低
706	eFKBD	napa	napa	sar	dF	4.311	低
707	eFKBD	cha	napa	sar	dF	4.383	低
708	eFKBD	ra354	napa	sar	dF	4.232	低
709	eFKBD	ra171	napa	sar	dF	4.167	低
710	eFKBD	ra89	napa	sar	dF	3.46	低
711	eFKBD	mf	ra55	sar	dF	4.326	低
712	eFKBD	ra561	ra55	sar	dF	4.363	低
713	eFKBD	ra526	ra55	sar	dF	4.283	低
714	eFKBD	ra63	ra55	sar	dF	4.37	低
715	eFKBD	ra171	ra55	sar	dF	4.159	低
716	eFKBD	ra89	ra55	sar	dF	3.451	低
717	eFKBD	mf	ra56	sar	dF	4.261	低
718	eFKBD	ra561	ra56	sar	dF	4.343	低
719	eFKBD	ra513	ra56	sar	dF	3.919	低
720	eFKBD	ra347	ra56	sar	dF	4.202	低
721	eFKBD	ra75	ra56	sar	dF	4.305	低
722	eFKBD	ra173	ra56	sar	dF	3.822	低
723	eFKBD	mf	ra59	sar	dF	4.381	低
724	eFKBD	ra526	ra59	sar	dF	4.353	低

【表 6 - 6】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., NCI-H929
725	eFKBD	cha	ra59	sar	dF	4.598	低
726	eFKBD	ra107	ra59	sar	dF	4.514	低
727	eFKBD	ra75	ra59	sar	dF	4.487	低
728	eFKBD	tza	ra59	sar	dF	4.06	低
729	eFKBD	mf	ra60	sar	dF	4.373	低
730	eFKBD	napa	ra60	sar	dF	4.444	低
731	eFKBD	ra382	ra60	sar	dF	4.338	低
732	eFKBD	ra107	ra60	sar	dF	4.46	低
733	eFKBD	ra64	ra60	sar	dF	4.358	低
734	eFKBD	ra89	ra60	sar	dF	3.661	低
735	eFKBD	mf	ra65	sar	dF	4.229	低
736	eFKBD	ra561	ra65	sar	dF	4.288	低
737	eFKBD	ra347	ra65	sar	dF	4.142	低
738	eFKBD	ra354	ra65	sar	dF	4.185	低
739	eFKBD	ra171	ra65	sar	dF	4.12	低
740	eFKBD	ra173	ra65	sar	dF	3.776	低
741	eFKBD	mf	ra67	sar	dF	4.046	低
742	eFKBD	napa	ra67	sar	dF	4.144	低
743	eFKBD	ra513	ra67	sar	dF	3.696	低
744	eFKBD	ra382	ra67	sar	dF	4.009	低
745	eFKBD	ra171	ra67	sar	dF	3.991	低
746	eFKBD	ra173	ra67	sar	dF	3.56	低
747	eFKBD	mf	ra70	sar	dF	4.417	低
748	eFKBD	ra513	ra70	sar	dF	4.104	低
749	eFKBD	ra63	ra70	sar	dF	4.504	低
750	eFKBD	ra107	ra70	sar	dF	4.477	低
751	eFKBD	ra75	ra70	sar	dF	4.461	低
752	eFKBD	ra354	ra70	sar	dF	4.461	低
753	eFKBD	mf	ra144	sar	dF	4.082	低
754	eFKBD	napa	ra144	sar	dF	4.215	低
755	eFKBD	ra173	ra144	sar	dF	3.611	低
756	eFKBD	cha	ra144	sar	dF	4.216	低
757	eFKBD	ra354	ra144	sar	dF	4.111	低
758	eFKBD	mf	ra354	sar	dF	4.315	低
759	eFKBD	ra513	ra354	sar	dF	3.942	低
760	eFKBD	ra382	ra354	sar	dF	4.351	低

10

20

30

40

50

【表 6 - 7】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., NCI-H929
761	eFKBD	ra64	ra354	sar	dF	4.354	低
762	eFKBD	ra63	ra354	sar	dF	4.485	低
763	eFKBD	ra89	ra354	sar	dF	3.554	低
764	eFKBD	mf	ra533	sar	dF	4.273	低
765	eFKBD	ra347	ra533	sar	dF	4.204	低
766	eFKBD	ra382	ra533	sar	dF	4.252	低
767	eFKBD	ra173	ra533	sar	dF	3.845	低
768	eFKBD	ra64	ra533	sar	dF	4.325	低
769	eFKBD	mf	ra567	sar	ra60	5.28	低
770	eFKBD	mf	ra537	sar	ra525	4.74	低
771	eFKBD	mf	ra527	sar	ra537	4.993	低
772	eFKBD	mf	ra537	sar	ra566	4.871	低
773	eFKBD	mf	ra567	sar	ra537	4.881	低
774	eFKBD	mf	ra537	sar	ra533	4.765	低
775	eFKBD	mf	ra59	sar	ra537	5.226	低
776	eFKBD	mf	ra537	sar	ra60	4.989	低
777	eFKBD	mf	ra537	sar	ra67	4.5	低
778	eFKBD	mf	ra70	sar	ra537	5.023	低
779	eFKBD	mf	ra537	sar	ra144	4.505	低
780	eFKBD	mf	ra354	sar	ra537	4.749	低
781	eFKBD	mf	ra507	sar	ra525	4.948	低
782	eFKBD	mf	ra507	sar	ra566	5.088	低
783	eFKBD	mf	ra567	sar	ra507	5.034	低
784	eFKBD	mf	ra507	sar	ra533	4.97	低
785	eFKBD	mf	ra55	sar	ra507	5.175	低
786	eFKBD	mf	ra507	sar	ra56	5.191	低
787	efkdb	mf	ra59	sar	ra507	5.424	低
788	eFKBD	mf	ra507	sar	ra60	5.184	低
789	eFKBD	mf	ra65	sar	ra507	4.886	低
790	eFKBD	mf	ra67	sar	ra507	4.656	低
791	eFKBD	mf	ra70	sar	ra507	5.206	低
792	eFKBD	mf	ra507	sar	ra144	4.666	低
793	eFKBD	mf	ra354	sar	ra507	4.898	低
794	eFKBD	mf	ra566	sar	ra521	3.993	低
795	eFKBD	mf	ra533	sar	ra525	4.247	低
796	eFKBD	mf	ra56	sar	ra521	4.04	低

【表 6 - 8】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., NCI-H929
797	eFKBD	mf	ra60	sar	ra537	5.01	低
798	eFKBD	mf	ra67	sar	ra537	4.523	低
799	eFKBD	mf	ra537	sar	ra70	4.998	低
800	eFKBD	mf	ra144	sar	ra537	4.516	低
801	eFKBD	mf	ra537	sar	ra354	4.732	低
802	eFKBD	mf	ra566	sar	ra527	5.259	低
803	eFKBD	mf	ra527	sar	ra567	5.237	低
804	eFKBD	mf	ra527	sar	ra55	5.356	低
805	eFKBD	mf	ra56	sar	ra527	5.375	低
806	eFKBD	mf	ra527	sar	ra59	5.647	低
807	eFKBD	mf	ra60	sar	ra527	5.345	低
808	eFKBD	mf	ra527	sar	ra65	5.033	低
809	eFKBD	mf	ra67	sar	ra527	4.798	低
810	eFKBD	mf	ra70	sar	ra533	5.155	低
811	eFKBD	mf	ra527	sar	ra354	5.076	低
812	eFKBD	mf	ra567	sar	ra566	5.11	低
813	eFKBD	mf	ra59	sar	ra566	5.479	低
814	eFKBD	mf	ra566	sar	ra60	5.242	低
815	eFKBD	mf	ra65	sar	ra566	4.932	低
816	eFKBD	mf	ra566	sar	ra67	4.716	低
817	eFKBD	mf	ra70	sar	ra566	5.298	低
818	eFKBD	mf	ra566	sar	ra144	4.729	低
819	eFKBD	mf	ra354	sar	ra566	4.968	低
820	eFKBD	mf	ra566	sar	ra533	5.027	低
821	eFKBD	mf	ra59	sar	ra567	5.461	低
822	eFKBD	mf	ra65	sar	ra567	4.938	低
823	eFKBD	mf	ra567	sar	ra67	4.706	低
824	eFKBD	mf	ra70	sar	ra567	5.267	低
825	eFKBD	mf	ra55	sar	ra533	5.146	低
826	eFKBD	mf	ra59	sar	ra533	5.378	低
827	eFKBD	mf	ra533	sar	ra60	5.166	低
828	eFKBD	mf	ra65	sar	ra533	4.851	低
829	eFKBD	mf	ra533	sar	ra67	4.65	低
830	eFKBD	mf	ra533	sar	ra144	4.659	低
831	eFKBD	mf	ra354	sar	ra533	4.889	低
832	eFKBD	mf	ra59	sar	ra55	5.603	低

10

20

30

40

50

【表 6 - 9】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., NCI-H929
833	eFKBD	mf	ra55	sar	ra60	5.352	低
834	eFKBD	mf	ra65	sar	ra55	5.028	低
835	eFKBD	mf	ra67	sar	ra55	4.798	低
836	eFKBD	mf	ra70	sar	ra55	5.382	低
837	eFKBD	mf	ra55	sar	ra144	4.811	低
838	eFKBD	mf	ra59	sar	ra56	5.631	低
839	eFKBD	mf	ra56	sar	ra60	5.367	低
840	eFKBD	mf	ra65	sar	ra56	5.049	低
841	eFKBD	mf	ra56	sar	ra67	4.82	低
842	eFKBD	mf	ra70	sar	ra56	5.411	低
843	eFKBD	mf	ra354	sar	ra56	5.079	低
844	eFKBD	mf	ra59	sar	ra60	5.553	低
845	eFKBD	mf	ra65	sar	ra59	5.23	低
846	eFKBD	mf	ra70	sar	ra59	5.602	低
847	eFKBD	mf	ra59	sar	ra144	4.976	低
848	eFKBD	mf	ra354	sar	ra59	5.25	低
849	eFKBD	mf	ra60	sar	ra65	5.031	低
850	eFKBD	mf	ra67	sar	ra60	4.813	低
851	eFKBD	mf	ra60	sar	ra70	5.349	低
852	eFKBD	mf	ra67	sar	ra65	4.54	低
853	eFKBD	mf	ra65	sar	ra70	5.053	低
854	eFKBD	mf	ra144	sar	ra65	4.54	低
855	eFKBD	mf	ra65	sar	ra354	4.771	低
856	eFKBD	mf	ra144	sar	ra55	4.77	低
857	eFKBD	mf	ra354	sar	ra55	5.049	低
858	eFKBD	mf	ra70	sar	ra144	4.834	低
859	eFKBD	mf	ra354	sar	ra70	5.081	低
860	eFKBD	mf	ra144	sar	ra354	4.574	低
861	eFKBD	mf	ra527	sar	ra507	5.191	低
862	efkbd	ra606	df	sar	df	5.285	高
863	rae21	ra98	df	sar	df	4.281	低
864	rae19	ra98	df	sar	df	4.22	低
865	aFKBD	ra98	df	sar	df	4.098	低
866	efkbd	ra607	df	sar	df	5.077	高
867	rae21	ra492	df	sar	df	5.75	低
868	rae19	ra492	df	sar	df	5.54	低

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 0】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Prolif., NCI-H929
869	aFKBD	ra492	df	sar	df	5.403	低
870	efkbd	ra608	df	sar	df	4.948	低
871	rae34	mf	df	sar	df	3.854	低
872	rae35	mf	df	sar	df	4.434	低
873	raa19	mf	df	sar	df	4.871	低
874	raa20	mf	df	sar	df	4.622	低
875	rae36	mf	df	sar	df	5.43	低
876	rae27	mf	df	sar	df	4.962	低
877	rae37	ra398	df	sar	df	4.181	低

【 0 2 2 7 】

10

20

30

40

50

【表 7 - 1】

表 7. この開示におけるラパフシン化合物878より化合物1604まで

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
878	aFKBD	ra104	mf	dp	ml	5.14	低
879	aFKBD	ml	p	ra195	f	4.22	低
880	aFKBD	ml	p	mf	f	4.24	低
881	aFKBD	ml	dp	ra195	f	4.33	低
882	aFKBD	ra207	p	ra195	f	4.33	低
883	aFKBD	ml	dp	mf	f	4.33	低
884	aFKBD	ra207	p	mf	f	4.16	低
885	aFKBD	ra207	dp	ra195	f	4.10	低
886	aFKBD	f	ra195	p	ml	4.14	低
887	aFKBD	f	ra195	p	ra207	4.18	低
888	aFKBD	f	ra195	dp	ml	4.13	低
889	aFKBD	f	mf	p	ml	4.05	低
890	aFKBD	dF	ra195	p	ml	4.06	低
891	aFKBD	f	mf	dp	ml	4.14	低
892	aFKBD	dF	ra195	dp	ml	4.11	低
893	aFKBD	dF	mf	p	ml	4.11	低
894	aFKBD	ra381	mf	dp	ml	4.15	低
895	aFKBD	ra400	mf	dp	ml	4.13	中
896	aFKBD	ra329	mf	dp	ml	4.10	中
897	aFKBD	ra325	mf	dp	ml	4.17	中
898	aFKBD	ra516	mf	dp	ml	4.27	高
899	aFKBD	ra381	f	dp	ml	4.06	低
900	aFKBD	ra400	f	dp	ml	4.06	低

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
901	aFKBD	ra329	f	dp	ml	4.03	低
902	aFKBD	ra325	f	dp	ml	4.11	低
903	aFKBD	ra516	f	dp	ml	4.17	高
904	aFKBD	ra522	f	dp	ml	3.78	低
905	aFKBD	ra450	f	dp	ml	3.89	高
906	aFKBD	ra602	f	dp	ml	4.04	高
907	aFKBD	ra381	dF	dp	ml	4.07	中
908	aFKBD	ra400	dF	dp	ml	4.08	低
909	aFKBD	ra329	dF	dp	ml	4.05	中
910	aFKBD	ra325	dF	dp	ml	4.18	中
911	aFKBD	ra516	dF	dp	ml	4.29	低
912	aFKBD	ra522	dF	dp	ml	3.87	低
913	aFKBD	ra450	dF	dp	ml	3.93	低
914	aFKBD	ra602	dF	dp	ml	4.11	低
915	aFKBD	ra381	ra195	dp	ml	4.10	低
916	aFKBD	ra400	ra195	dp	ml	4.12	低
917	aFKBD	ra329	ra195	dp	ml	4.08	低
918	aFKBD	ra325	ra195	dp	ml	4.18	低
919	aFKBD	ra516	ra195	dp	ml	4.26	低
920	aFKBD	ra522	ra195	dp	ml	3.82	低
921	aFKBD	ra450	ra195	dp	ml	3.91	低
922	aFKBD	ra602	ra195	dp	ml	4.11	低
923	aFKBD	ra381	y	dp	ml	3.79	低
924	aFKBD	ra400	y	dp	ml	3.78	低
925	aFKBD	ra329	y	dp	ml	3.76	低
926	aFKBD	ra325	y	dp	ml	3.82	低
927	aFKBD	ra516	y	dp	ml	3.89	高
928	aFKBD	ra602	ra577	dp	ml	3.45	低
929	aFKBD	ra602	ra173	dp	ml	3.60	低
930	aFKBD	ra602	ra66	dp	ml	4.29	中
931	aFKBD	ra602	ra56	dp	ml	4.30	低
932	aFKBD	ra602	ra64	dp	ml	4.13	高
933	aFKBD	ra602	ra171	dp	ml	4.08	高
934	aFKBD	ra602	ra63	dp	ml	4.27	低
935	aFKBD	ra577	mf	dp	ml	3.55	低
936	aFKBD	ra173	mf	dp	ml	3.77	低

10

20

30

40

50

【表 7 - 3】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
937	aFKBD	ra66	mf	dp	ml	4.44	低
938	aFKBD	ra56	mf	dp	ml	4.43	低
939	aFKBD	ra64	mf	dp	ml	4.27	低
940	aFKBD	ra171	mf	dp	ml	4.20	低
941	aFKBD	ra63	mf	dp	ml	4.38	低
942	aFKBD	ra577	y	dp	ml	3.23	低
943	aFKBD	ra173	y	dp	ml	3.41	低
944	aFKBD	ra66	y	dp	ml	4.06	高
945	aFKBD	ra56	y	dp	ml	4.06	高
946	aFKBD	ra64	y	dp	ml	3.93	低
947	aFKBD	ra171	y	dp	ml	3.86	低
948	aFKBD	ra63	y	dp	ml	4.01	低
949	aFKBD	ra122	mf	dp	ml	4.13	低
950	aFKBD	f	ra512	dp	ml	4.32	低
951	aFKBD	y	ra512	dp	ml	4.08	低
952	aFKBD	mf	ra512	dp	ml	4.44	低
953	aFKBD	ra522	ra512	dp	ml	4.04	低
954	aFKBD	ra450	ra512	dp	ml	4.12	中
955	aFKBD	ra602	ra348	dp	ml	4.09	高
956	aFKBD	ra602	ra547	dp	ml	3.96	高
957	aFKBD	ra602	ra381	dp	ml	4.01	中
958	aFKBD	ra602	ra400	dp	ml	4.04	低
959	aFKBD	ra602	ra329	dp	ml	4.03	中
960	aFKBD	ra602	ra325	dp	ml	4.09	低
961	aFKBD	ra602	ra516	dp	ml	4.19	低
962	aFKBD	ra602	mf	dp	ra348	4.15	低
963	aFKBD	ra602	mf	dp	ra547	3.99	低
964	aFKBD	ra602	mf	dp	sar	3.70	低
965	aFKBD	ra602	mf	dp	ra147	4.16	高
966	aFKBD	ra602	y	dp	ra348	3.73	低
967	aFKBD	ra602	y	dp	ra547	3.60	低
968	aFKBD	ra602	y	dp	sar	3.17	低
969	aFKBD	ra602	y	dp	ra147	3.78	低
970	aFKBD	ra602	y	dp	mi	3.74	中
971	aFKBD	ra512	mf	dp	ml	4.36	低
972	aFKBD	ra602	mf	dp	cha	4.32	低

10

20

30

40

50

【表 7 - 4】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
973	aFKBD	ra602	mf	dp	ra84	4.24	低
974	aFKBD	ra602	mf	dp	ra206	3.88	低
975	aFKBD	ra602	mf	dp	ra209	4.21	低
976	aFKBD	ra602	mf	dp	ra80	4.21	低
977	aFKBD	ra602	mf	dp	ra549	4.57	低
978	aFKBD	ra602	mf	dp	ra189	4.08	中
979	aFKBD	ra602	mf	dp	ra132	3.96	低
980	aFKBD	ra602	mf	dp	mv	4.07	中
981	aFKBD	ra602	mf	dp	ra176	3.52	低
982	aFKBD	ra602	mf	dp	ra301	3.86	低
983	aFKBD	ra602	mf	dp	ra81	4.12	低
984	aFKBD	ra602	mf	dp	ra350	4.10	低
985	aFKBD	ra602	mf	dp	ra575	4.17	低
986	aFKBD	ra602	mf	dp	ra307	3.74	低
987	aFKBD	ra602	mf	dp	ra347	4.20	低
988	aFKBD	ra602	mf	dp	ra554	4.17	低
989	aFKBD	ra602	mf	dp	ra546	4.22	低
990	aFKBD	ra602	mf	dp	ra175	4.89	低
991	aFKBD	ra512	y	dp	ml	4.06	低
992	aFKBD	ra602	y	dp	cha	4.00	低
993	aFKBD	ra602	y	dp	ra84	4.52	低
994	aFKBD	ra602	y	dp	ra206	4.73	低
995	aFKBD	ra602	y	dp	ra209	4.12	低
996	aFKBD	ra602	y	dp	ra80	3.91	低
997	aFKBD	ra602	y	dp	ra549	4.16	低
998	aFKBD	ra602	y	dp	ra189	3.68	低
999	aFKBD	ra602	y	dp	ra132	3.53	低
1000	aFKBD	ra602	y	dp	mv	3.70	低
1001	aFKBD	ra602	y	dp	ra176	3.26	低
1002	aFKBD	ra602	y	dp	ra301	3.38	低
1003	aFKBD	ra602	y	dp	ra81	3.77	低
1004	aFKBD	ra602	y	dp	ra350	3.83	低
1005	aFKBD	ra602	y	dp	ra575	3.85	低
1006	aFKBD	ra602	y	dp	ra307	3.25	低
1007	aFKBD	ra602	y	dp	ra347	3.83	低
1008	aFKBD	ra602	y	dp	ra554	4.09	低

【表 7 - 5】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
1009	aFKBD	ra602	y	dp	ra546	4.74	低
1010	aFKBD	ra602	y	dp	ra175	4.79	低
1011	aFKBD	ra602	mf	ra564	ml	4.97	高
1012	aFKBD	ra602	mf	ra510	ml	4.85	中
1013	aFKBD	ra602	mf	ra508	ml	4.49	高
1014	aFKBD	ra602	mf	ra557	ml	4.43	低
1015	aFKBD	ra602	mf	ra575	ml	4.90	低
1016	aFKBD	ra602	mf	ra81	ml	4.29	低
1017	aFKBD	ra602	mf	ra554	ml	4.79	低
1018	aFKBD	ra602	mf	ra546	ml	4.84	低
1019	aFKBD	ra602	y	ra564	ml	4.48	中
1020	aFKBD	ra602	y	ra510	ml	4.26	高
1021	aFKBD	ra602	y	ra508	ml	4.03	高
1022	aFKBD	ra602	y	ra557	ml	3.93	低
1023	aFKBD	ra602	y	ra575	ml	4.82	中
1024	aFKBD	ra602	y	ra81	ml	5.04	低
1025	aFKBD	ra602	y	ra554	ml	4.31	低
1026	aFKBD	ra602	y	ra546	ml	4.43	低
1027	aFKBD	ra602	ra347	dp	ml	4.41	高
1028	aFKBD	ra602	ra554	dp	ml	4.54	中
1029	aFKBD	ra602	ra546	dp	ml	4.61	低
1030	aFKBD	ra602	ra175	dp	ml	5.45	低
1031	aFKBD	ra602	ra307	dp	ml	3.86	中
1032	aFKBD	ra602	ra522	dp	ml	4.07	高
1033	aFKBD	ra602	ra206	dp	ml	4.12	高
1034	aFKBD	ra602	ra450	dp	ml	4.15	低
1035	aFKBD	ra602	ra209	dp	ml	4.51	中
1036	aFKBD	ra602	ra350	dp	ml	4.46	低
1037	aFKBD	ra602	ra176	dp	ml	3.88	低
1038	aFKBD	ra602	ra301	dp	ml	4.03	低
1039	aFKBD	ra602	ra81	dp	ml	4.38	高
1040	aFKBD	ra602	ra549	dp	ml	4.94	中
1041	aFKBD	ra602	mv	dp	ml	4.44	高
1042	aFKBD	ra602	ra575	dp	ml	4.60	低
1043	aFKBD	ra602	ra575	dp	ml	4.47	低
1044	aFKBD	ra301	mf	dp	ml	4.19	低

【表 7 - 6】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
1045	aFKBD	ra347	mf	dp	ml	4.63	低
1046	aFKBD	ra554	mf	dp	ml	4.69	低
1047	aFKBD	ra546	mf	dp	ml	4.73	低
1048	aFKBD	ra175	mf	dp	ml	5.81	低
1049	aFKBD	ra522	mf	dp	ml	4.18	低
1050	aFKBD	ra450	mf	dp	ml	4.31	高
1051	aFKBD	ra549	mf	dp	ml	5.17	低
1052	aFKBD	ra176	mf	dp	ml	3.85	低
1053	aFKBD	ra350	mf	dp	ml	4.67	低
1054	aFKBD	ra575	mf	dp	ml	4.15	低
1055	aFKBD	ra347	y	dp	ml	4.16	低
1056	aFKBD	ra554	y	dp	ml	4.27	低
1057	aFKBD	ra546	y	dp	ml	4.46	低
1058	aFKBD	ra175	y	dp	ml	4.94	低
1059	aFKBD	ra522	y	dp	ml	3.80	低
1060	aFKBD	ra450	y	dp	ml	3.91	高
1061	aFKBD	ra301	y	dp	ml	3.80	低
1062	aFKBD	ra176	y	dp	ml	3.57	低
1063	aFKBD	ra350	y	dp	ml	4.20	低
1064	aFKBD	ra575	y	dp	ml	4.16	低
1065	aFKBD	ra513	mf	dp	ml	4.59	高
1066	aFKBD	ra602	ra559	dp	ml	4.07	高
1067	aFKBD	ra602	ra548	dp	ml	4.02	高
1068	aFKBD	ra602	ra536	dp	ml	4.07	低
1069	aFKBD	ra602	ra576	dp	ml	3.63	高
1070	aFKBD	ra602	dQ	dp	ml	3.33	低
1071	aFKBD	ra602	ra517	dp	ml	4.06	低
1072	aFKBD	ra602	dN	dp	ml	3.32	低
1073	aFKBD	ra602	N	dp	ml	3.35	低
1074	aFKBD	ra602	Q	dp	ml	3.35	中
1075	aFKBD	ra602	ra560	dp	ml	4.09	高
1076	aFKBD	ra602	ra561	dp	ml	4.13	低
1077	aFKBD	ra602	ra534	dp	ml	4.15	低
1078	aFKBD	ra602	ra382	dp	ml	3.98	低
1079	aFKBD	ra602	ra531	dp	ml	4.19	低
1080	aFKBD	ra602	ra318	dp	ml	4.06	高

10

20

30

40

50

【表 7 - 7】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
1081	aFKBD	ra602	ra553	dp	ml	4.24	中
1082	aFKBD	ra602	ra73	dp	ml	4.22	低
1083	aFKBD	ra602	ra535	dp	ml	4.00	低
1084	aFKBD	ra602	Aca	dp	ml	4.42	低
1085	aFKBD	ra602	ra558	dp	ml	4.30	中
1086	aFKBD	ra602	ra529	dp	ml	3.91	低
1087	aFKBD	ra602	ra140	dp	ml	3.92	低
1088	aFKBD	ra348	mf	dp	ml	4.11	低
1089	aFKBD	ra559	mf	dp	ml	4.25	低
1090	aFKBD	ra548	mf	dp	ml	4.14	低
1091	aFKBD	ra536	mf	dp	ml	4.14	低
1092	aFKBD	ra576	mf	dp	ml	3.82	低
1093	aFKBD	dQ	mf	dp	ml	3.43	低
1094	aFKBD	ra517	mf	dp	ml	4.18	低
1095	aFKBD	dN	mf	dp	ml	3.44	低
1096	aFKBD	N	mf	dp	ml	3.45	低
1097	aFKBD	Q	mf	dp	ml	3.46	低
1098	aFKBD	ra560	mf	dp	ml	4.24	低
1099	aFKBD	ra561	mf	dp	ml	4.24	低
1100	aFKBD	ra534	mf	dp	ml	4.28	低
1101	aFKBD	ra382	mf	dp	ml	4.10	低
1102	aFKBD	ra531	mf	dp	ml	4.30	低
1103	aFKBD	ra318	mf	dp	ml	4.16	低
1104	aFKBD	ra553	mf	dp	ml	4.33	低
1105	aFKBD	ra73	mf	dp	ml	4.32	低
1106	aFKBD	ra535	mf	dp	ml	4.12	低
1107	aFKBD	Aca	mf	dp	ml	4.53	低
1108	aFKBD	ra558	mf	dp	ml	4.46	低
1109	aFKBD	ra529	mf	dp	ml	4.01	低
1110	aFKBD	ra140	mf	dp	ml	4.04	低
1111	aFKBD	ra348	y	dp	ml	3.77	低
1112	aFKBD	ra559	y	dp	ml	3.88	低
1113	aFKBD	ra548	y	dp	ml	3.80	低
1114	aFKBD	ra536	y	dp	ml	3.78	低
1115	aFKBD	ra576	y	dp	ml	3.45	低
1116	aFKBD	dQ	y	dp	ml	3.08	低

10

20

30

40

50

【表 7 - 8】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
1117	aFKBD	ra517	y	dp	ml	3.83	低
1118	aFKBD	dN	y	dp	ml	3.10	低
1119	aFKBD	N	y	dp	ml	3.10	低
1120	aFKBD	Q	y	dp	ml	3.12	低
1121	aFKBD	ra560	y	dp	ml	3.91	低
1122	aFKBD	ra561	y	dp	ml	3.88	低
1123	aFKBD	ra534	y	dp	ml	3.94	低
1124	aFKBD	ra382	y	dp	ml	3.77	低
1125	aFKBD	ra531	y	dp	ml	3.98	低
1126	aFKBD	ra318	y	dp	ml	3.88	低
1127	aFKBD	ra553	y	dp	ml	4.01	低
1128	aFKBD	ra73	y	dp	ml	4.00	低
1129	aFKBD	ra535	y	dp	ml	3.77	低
1130	aFKBD	Aca	y	dp	ml	4.14	低
1131	aFKBD	ra558	y	dp	ml	4.07	低
1132	aFKBD	ra529	y	dp	ml	3.71	低
1133	aFKBD	ra140	y	dp	ml	3.70	低
1134	aFKBD	ra602	mf	ra576	ml	4.00	低
1135	aFKBD	ra602	mf	ra535	ml	4.36	低
1136	aFKBD	ra602	mf	dN	ml	3.66	低
1137	aFKBD	ra602	mf	dQ	ml	3.68	高
1138	aFKBD	ra602	mf	ra536	ml	4.37	低
1139	aFKBD	ra602	y	ra576	ml	3.50	低
1140	aFKBD	ra602	y	ra535	ml	3.95	低
1141	aFKBD	ra602	y	dN	ml	3.18	低
1142	aFKBD	ra602	y	dQ	ml	3.23	低
1143	aFKBD	ra602	y	ra536	ml	3.95	低
1144	aFKBD	ra602	mf	dp	ra559	4.06	低
1145	aFKBD	ra602	mf	dp	ra548	4.13	低
1146	aFKBD	ra602	mf	dp	ra517	4.14	低
1147	aFKBD	ra602	mf	dp	N	3.46	低
1148	aFKBD	ra602	mf	dp	Q	3.48	低
1149	aFKBD	ra602	mf	dp	ra560	4.09	低
1150	aFKBD	ra602	mf	dp	Aca	4.53	低
1151	aFKBD	ra602	mf	dp	ra558	4.27	低
1152	aFKBD	ra602	y	dp	ra559	3.66	低

【表 7 - 9】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
1153	aFKBD	ra602	y	dp	ra548	3.69	低
1154	aFKBD	ra602	y	dp	ra517	3.73	低
1155	aFKBD	ra602	y	dp	N	2.42	低
1156	aFKBD	ra602	y	dp	Q	2.57	低
1157	aFKBD	ra602	y	dp	ra560	3.71	低
1158	aFKBD	ra602	y	dp	Aca	4.07	低
1159	aFKBD	ra602	y	dp	ra558	3.91	低
1160	aFKBD	ra602	mf	ra545	ml	4.42	高
1161	aFKBD	ra602	mf	ra102	ml	4.21	中
1162	aFKBD	ra602	mf	ra351	ml	4.36	低
1163	aFKBD	ra602	mf	aze	ml	3.93	低
1164	aFKBD	ra602	mf	ra529	ml	4.33	低
1165	aFKBD	ra602	mf	ra140	ml	4.24	中
1166	aFKBD	ra602	mf	ra538	ml	4.27	低
1167	aFKBD	ra602	mf	ra603	ml	4.15	中
1168	aFKBD	ra602	mf	ra528	ml	4.06	中
1169	aFKBD	ra602	mf	ra532	ml	3.88	低
1170	aFKBD	ra602	mf	ra539	ml	4.33	高
1171	aFKBD	ra602	mf	ra168	ml	4.09	低
1172	aFKBD	ra602	mf	ra169	ml	4.19	低
1173	aFKBD	ra602	mf	ra170	ml	3.96	低
1174	aFKBD	ra602	mf	ra542	ml	4.38	低
1175	aFKBD	ra602	mf	oic	ml	4.19	低
1176	aFKBD	ra602	mf	ra524	ml	3.94	低
1177	aFKBD	ra602	mf	ra165	ml	4.03	中
1178	aFKBD	ra602	mf	ra69	ml	4.19	低
1179	aFKBD	ra602	mf	ra573	ml	4.49	低
1180	aFKBD	ra602	mf	ra574	ml	30728.60	低
1181	aFKBD	ra602	y	ra545	ml	3.96	高
1182	aFKBD	ra602	y	ra102	ml	3.88	低
1183	aFKBD	ra602	y	ra351	ml	4.01	中
1184	aFKBD	ra602	y	aze	ml	3.48	低
1185	aFKBD	ra602	y	ra529	ml	3.97	低
1186	aFKBD	ra602	y	ra140	ml	3.89	中
1187	aFKBD	ra602	y	ra538	ml	3.89	中
1188	aFKBD	ra602	y	ra603	ml	3.77	高

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 0】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
1189	aFKBD	ra602	y	ra528	ml	3.67	低
1190	aFKBD	ra602	y	ra532	ml	3.52	低
1191	aFKBD	ra602	y	ra539	ml	3.98	高
1192	aFKBD	ra602	y	ra168	ml	3.71	中
1193	aFKBD	ra602	y	ra169	ml	3.82	高
1194	aFKBD	ra602	y	ra170	ml	3.52	低
1195	aFKBD	ra602	y	ra542	ml	4.03	高
1196	aFKBD	ra602	y	oic	ml	3.84	低
1197	aFKBD	ra602	y	ra524	ml	3.51	低
1198	aFKBD	ra602	y	ra165	ml	3.60	中
1199	aFKBD	ra602	y	ra69	ml	3.82	低
1200	aFKBD	ra602	y	ra573	ml	4.03	低
1201	aFKBD	ra602	y	ra574	ml	3.87	低
1202	aFKBD	ra69	mf	dp	ml	4.06	低
1203	aFKBD	ra351	mf	dp	ml	4.21	低
1204	aFKBD	ra102	mf	dp	ml	4.08	低
1205	aFKBD	oic	mf	dp	ml	4.22	低
1206	aFKBD	ra542	mf	dp	ml	4.24	低
1207	aFKBD	ra574	mf	dp	ml	4.21	低
1208	aFKBD	ra573	mf	dp	ml	4.30	低
1209	aFKBD	ra351	y	dp	ml	3.83	低
1210	aFKBD	ra102	y	dp	ml	3.73	低
1211	aFKBD	oic	y	dp	ml	3.78	低
1212	aFKBD	ra542	y	dp	ml	3.81	低
1213	aFKBD	ra574	y	dp	ml	3.84	低
1214	aFKBD	ra545	y	dp	ml	3.83	低
1215	aFKBD	ra573	y	dp	ml	3.88	低
1216	aFKBD	ra602	ra545	dp	ml	4.03	低
1217	aFKBD	ra602	ra351	dp	ml	4.89	低
1218	aFKBD	ra602	ra69	dp	ml	4.10	低
1219	aFKBD	ra602	ra102	dp	ml	3.95	低
1220	aFKBD	ra602	y	dp	mf	3.71	低
1221	aFKBD	ra602	mf	dp	mf	4.07	低
1222	aFKBD	ra602	mf	dp	ra524	3.60	低
1223	aFKBD	ra540	mf	dp	ml	4.11	低
1224	aFKBD	ra602	y	dp	ra562	3.72	低

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 1】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
1225	aFKBD	ra602	mf	dp	ra562	4.07	低
1226	aFKBD	ra602	mf	dp	y	3.72	低
1227	aFKBD	ra602	y	dp	ra542	3.65	低
1228	aFKBD	ra602	mf	dp	ra573	4.15	低
1229	aFKBD	ra602	y	dp	ra573	3.71	低
1230	aFKBD	ra602	mf	dp	ra574	4.03	低
1231	aFKBD	ra602	rbphe	dp	ml	3.97	低
1232	aFKBD	ra602	ra461	dp	ml	3.97	低
1233	aFKBD	ra602	ra462	dp	ml	4.01	低
1234	aFKBD	ra602	m	dp	ml	3.88	高
1235	aFKBD	ra602	dm	dp	ml	3.91	低
1236	aFKBD	ra602	ra458	dp	ml	3.65	中
1237	aFKBD	ra602	ra459	dp	ml	3.63	中
1238	aFKBD	ra602	ra456	dp	ml	3.96	高
1239	aFKBD	ra602	ra457	dp	ml	4.03	低
1240	aFKBD	ra602	ra454	dp	ml	4.00	高
1241	aFKBD	ra602	ra321	dp	ml	4.01	低
1242	aFKBD	ra602	ra452	dp	ml	3.97	中
1243	aFKBD	ra602	ra306	dp	ml	4.02	低
1244	aFKBD	ra602	ra310	dp	ml	4.18	低
1245	aFKBD	ra602	ra463	dp	ml	4.04	低
1246	aFKBD	ra602	ra464	dp	ml	3.89	低
1247	aFKBD	ra602	ra466	dp	ml	3.88	低
1248	aFKBD	ra602	ra467	dp	ml	4.01	低
1249	aFKBD	ra602	ra468	dp	ml	3.94	低
1250	aFKBD	rbphe	mf	dp	ml	4.02	低
1251	aFKBD	ra461	mf	dp	ml	4.07	低
1252	aFKBD	ra462	mf	dp	ml	4.07	低
1253	aFKBD	m	mf	dp	ml	4.00	高
1254	aFKBD	dm	mf	dp	ml	4.00	低
1255	aFKBD	ra458	mf	dp	ml	3.75	低
1256	aFKBD	ra459	mf	dp	ml	3.72	低
1257	aFKBD	ra456	mf	dp	ml	4.08	低
1258	aFKBD	ra457	mf	dp	ml	4.09	低
1259	aFKBD	ra454	mf	dp	ml	4.10	低
1260	aFKBD	ra321	mf	dp	ml	4.07	低

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 2】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
1261	aFKBD	ra452	mf	dp	ml	4.08	低
1262	aFKBD	ra306	mf	dp	ml	4.07	低
1263	aFKBD	ra453	mf	dp	ml	4.16	低
1264	aFKBD	ra310	mf	dp	ml	4.29	低
1265	aFKBD	ra463	mf	dp	ml	4.21	低
1266	aFKBD	ra464	mf	dp	ml	4.01	低
1267	aFKBD	ra466	mf	dp	ml	4.01	低
1268	aFKBD	ra467	mf	dp	ml	4.13	低
1269	aFKBD	ra468	mf	dp	ml	4.10	低
1270	aFKBD	rbphe	y	dp	ml	3.69	低
1271	aFKBD	ra461	y	dp	ml	3.71	低
1272	aFKBD	ra462	y	dp	ml	3.73	低
1273	aFKBD	m	y	dp	ml	3.64	高
1274	aFKBD	dm	y	dp	ml	3.64	低
1275	aFKBD	ra458	y	dp	ml	3.43	低
1276	aFKBD	ra459	y	dp	ml	3.42	低
1277	aFKBD	ra456	y	dp	ml	3.77	低
1278	aFKBD	ra457	y	dp	ml	3.77	低
1279	aFKBD	ra454	y	dp	ml	3.76	低
1280	aFKBD	ra321	y	dp	ml	3.75	低
1281	aFKBD	ra452	y	dp	ml	3.77	低
1282	aFKBD	ra306	y	dp	ml	3.77	低
1283	aFKBD	ra453	y	dp	ml	3.86	低
1284	aFKBD	ra310	y	dp	ml	3.91	低
1285	aFKBD	ra463	y	dp	ml	3.85	低
1286	aFKBD	ra464	y	dp	ml	3.65	低
1287	aFKBD	ra466	y	dp	ml	3.69	低
1288	aFKBD	ra467	y	dp	ml	3.83	低
1289	aFKBD	ra468	y	dp	ml	3.80	低
1290	aFKBD	phg	mf	dp	rbphe	3.86	低
1291	aFKBD	phg	mf	dp	ra461	3.95	低
1292	aFKBD	ra602	mf	dp	ra462	3.97	低
1293	aFKBD	ra602	mf	dp	m	3.96	低
1294	aFKBD	ra602	mf	dp	ra458	3.73	低
1295	aFKBD	ra602	mf	dp	ra456	4.12	低
1296	aFKBD	ra602	mf	dp	ra454	4.07	低

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 3】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
1297	aFKBD	ra602	mf	dp	ra452	4.06	低
1298	aFKBD	ra602	mf	dp	ra453	4.00	高
1299	aFKBD	ra602	mf	dp	ra310	4.32	低
1300	aFKBD	ra602	mf	dp	ra463	3.98	低
1301	aFKBD	ra602	y	dp	rbphe	3.54	低
1302	aFKBD	ra602	y	dp	ra461	3.56	低
1303	aFKBD	ra602	y	dp	ra462	3.55	低
1304	aFKBD	ra602	y	dp	m	3.51	低
1305	aFKBD	ra602	y	dp	ra458	3.21	低
1306	aFKBD	ra602	y	dp	ra456	3.64	低
1307	aFKBD	ra602	y	dp	ra454	3.64	低
1308	aFKBD	ra602	y	dp	ra452	3.65	低
1309	aFKBD	ra602	y	dp	ra453	3.66	低
1310	aFKBD	ra602	y	dp	ra310	3.86	低
1311	aFKBD	ra602	y	dp	ra463	3.66	低
1312	aFKBD	ra602	mf	dm	ml	4.23	高
1313	aFKBD	ra602	mf	ra459	ml	3.92	高
1314	aFKBD	ra602	mf	ra457	ml	4.27	低
1315	aFKBD	ra602	mf	ra321	ml	4.26	低
1316	aFKBD	ra602	mf	ra306	ml	4.26	中
1317	aFKBD	ra602	mf	ra463	ml	4.25	低
1318	aFKBD	ra602	y	dm	ml	3.79	低
1319	aFKBD	ra602	y	ra459	ml	3.50	中
1320	aFKBD	ra602	y	ra457	ml	3.90	低
1321	aFKBD	ra602	y	ra321	ml	3.90	低
1322	aFKBD	ra602	y	ra306	ml	3.89	低
1323	aFKBD	ra602	y	ra463	ml	3.91	低
1324	aFKBD	ra602	ra110	dp	ml	4.30	低
1325	aFKBD	ra602	ra115	dp	ml	4.02	中
1326	aFKBD	ra602	ra117	dp	ml	4.08	高
1327	aFKBD	ra602	ra116	dp	ml	4.08	中
1328	aFKBD	ra602	ra113	dp	ml	3.90	中
1329	aFKBD	ra602	ra114	dp	ml	3.87	高
1330	aFKBD	ra602	ra112	dp	ml	3.85	高
1331	aFKBD	ra602	ra111	dp	ml	3.56	低
1332	aFKBD	ra602	mf	dp	mi	4.13	中

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 4】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
1333	aFKBD	ra602	ra148	dp	ml	4.13	中
1334	aFKBD	ra602	napA	dp	ml	4.10	中
1335	aFKBD	ra602	tic	dp	ml	3.95	低
1336	aFKBD	ra602	ra136	dp	ml	3.67	低
1337	aFKBD	ra602	ra105	dp	ml	3.67	低
1338	aFKBD	ra602	ra137	dp	ml	4.14	中
1339	aFKBD	ra602	ra101	dp	ml	3.89	低
1340	aFKBD	ra602	ra540	dp	ml	4.04	低
1341	aFKBD	ra602	ra86	dp	ml	4.04	低
1342	aFKBD	ra602	ra204	dp	ml	4.04	低
1343	aFKBD	ra602	ra134	dp	ml	4.04	高
1344	aFKBD	ra602	ra135	dp	ml	4.20	低
1345	aFKBD	ra602	ra525	dp	ml	4.12	低
1346	aFKBD	ra602	ra122	dp	ml	4.00	中
1347	aFKBD	ra122	ra122	dp	ml	4.10	低
1348	aFKBD	ra122	y	dp	ml	3.76	低
1349	aFKBD	ra110	mf	dp	ml	4.41	低
1350	aFKBD	ra115	mf	dp	ml	4.14	低
1351	aFKBD	ra117	mf	dp	ml	4.20	低
1352	aFKBD	ra116	mf	dp	ml	4.18	低
1353	aFKBD	ra113	mf	dp	ml	4.00	低
1354	aFKBD	ra114	mf	dp	ml	4.00	低
1355	aFKBD	ra112	mf	dp	ml	3.96	低
1356	aFKBD	ra111	mf	dp	ml	3.72	低
1357	aFKBD	ra109	mf	dp	ml	3.60	低
1358	aFKBD	ra108	mf	dp	ml	3.55	低
1359	aFKBD	ra148	mf	dp	ml	4.24	低
1360	aFKBD	napA	mf	dp	ml	4.24	低
1361	aFKBD	ra602	mf	dp	ml	4.05	高
1362	aFKBD	ra136	mf	dp	ml	3.79	低
1363	aFKBD	ra105	mf	dp	ml	3.81	低
1364	aFKBD	ra137	mf	dp	ml	4.27	低
1365	aFKBD	ra101	mf	dp	ml	4.08	低
1366	aFKBD	ra86	mf	dp	ml	4.39	低
1367	aFKBD	ra134	mf	dp	ml	4.11	低
1368	aFKBD	ra135	mf	dp	ml	4.26	低

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 5】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
1369	aFKBD	ra525	mf	dp	ml	4.17	低
1370	aFKBD	ra110	y	dp	ml	4.05	低
1371	aFKBD	ra115	y	dp	ml	3.79	低
1372	aFKBD	ra117	y	dp	ml	3.83	低
1373	aFKBD	ra116	y	dp	ml	3.84	中
1374	aFKBD	ra113	y	dp	ml	3.68	低
1375	aFKBD	ra114	y	dp	ml	3.66	低
1376	aFKBD	ra112	y	dp	ml	3.64	低
1377	aFKBD	ra111	y	dp	ml	3.40	低
1378	aFKBD	ra109	y	dp	ml	3.26	低
1379	aFKBD	ra108	y	dp	ml	3.20	低
1380	aFKBD	ra148	y	dp	ml	3.87	低
1381	aFKBD	napA	y	dp	ml	3.88	低
1382	aFKBD	ra136	y	dp	ml	3.50	低
1383	aFKBD	ra105	y	dp	ml	3.43	低
1384	aFKBD	ra540	y	dp	ml	3.77	低
1385	aFKBD	ra86	y	dp	ml	3.74	低
1386	aFKBD	ra204	y	dp	ml	3.70	低
1387	aFKBD	ra134	y	dp	ml	3.76	低
1388	aFKBD	ra135	y	dp	ml	3.94	低
1389	aFKBD	ra525	y	dp	ml	3.86	低
1390	aFKBD	ra602	mf	ra540	ml	4.23	中
1391	aFKBD	ra602	y	ra540	ml	3.75	低
1392	aFKBD	ra602	y	ra86	ml	4.16	低
1393	aFKBD	ra602	mf	tic	ml	4.15	低
1394	aFKBD	ra602	y	tic	ml	3.75	低
1395	aFKBD	ra602	mf	ra105	ml	3.95	高
1396	aFKBD	ra602	y	ra105	ml	3.63	高
1397	aFKBD	ra602	mf	ra136	ml	3.87	低
1398	aFKBD	ra602	y	ra136	ml	3.54	低
1399	aFKBD	ra602	ra513	dp	ml	5.67	高
1400	aFKBD	ra602	ra120	dp	ml	4.88	低
1401	aFKBD	ra602	ra92	dp	ml	5.10	低
1402	aFKBD	ra602	ra107	dp	ml	5.14	高
1403	aFKBD	ra602	ra93	dp	ml	5.14	中
1404	aFKBD	ra602	ra95	dp	ml	5.28	低

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 6】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
1405	aFKBD	ra602	ra96	dp	ml	5.23	中
1406	aFKBD	ra602	ra87	dp	ml	4.91	中
1407	aFKBD	ra602	ra104	dp	ml	4.91	高
1408	aFKBD	ra602	ra123	dp	ml	4.90	高
1409	aFKBD	ra602	ra89	dp	ml	3.55	高
1410	aFKBD	ra602	ra90	dp	ml	3.67	中
1411	aFKBD	ra602	ra91	dp	ml	4.02	中
1412	aFKBD	ra602	ra97	dp	ml	5.25	低
1413	aFKBD	ra602	ra94	dp	ml	5.29	低
1414	aFKBD	ra602	ra353	dp	ml	5.43	中
1415	aFKBD	ra602	ra88	dp	ml	4.80	高
1416	aFKBD	ra602	ra185	dp	ml	4.92	高
1417	aFKBD	ra602	ra124	dp	ml	4.81	高
1418	aFKBD	ra602	ra526	dp	ml	5.07	高
1419	aFKBD	ra602	ra121	dp	ml	4.86	高
1420	aFKBD	ra602	ra339	dp	ml	4.91	高
1421	aFKBD	ra602	ra106	dp	ml	4.59	高
1422	aFKBD	ra602	my	dp	ml	4.58	高
1423	aFKBD	ra602	ra133	dp	ml	4.40	高
1424	aFKBD	ra602	mf	dp	ra83	4.16	低
1425	aFKBD	ra92	mf	dp	ml	5.26	低
1426	aFKBD	ra107	mf	dp	ml	5.27	低
1427	aFKBD	ra93	mf	dp	ml	5.32	低
1428	aFKBD	ra95	mf	dp	ml	5.43	低
1429	aFKBD	ra96	mf	dp	ml	5.44	低
1430	aFKBD	ra87	mf	dp	ml	5.15	低
1431	aFKBD	ra602	ra108	dp	ml	3.46	高
1432	aFKBD	ra123	mf	dp	ml	5.15	低
1433	aFKBD	ra89	mf	dp	ml	3.58	低
1434	aFKBD	ra90	mf	dp	ml	3.66	低
1435	aFKBD	ra97	mf	dp	ml	5.45	低
1436	aFKBD	ra94	mf	dp	ml	5.38	低
1437	aFKBD	ra353	mf	dp	ml	5.60	低
1438	aFKBD	ra88	mf	dp	ml	4.94	低
1439	aFKBD	ra185	mf	dp	ml	5.06	低
1440	aFKBD	ra124	mf	dp	ml	5.00	低

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 7】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
1441	aFKBD	ra526	mf	dp	ml	5.21	低
1442	aFKBD	ra121	mf	dp	ml	5.02	低
1443	aFKBD	ra119	mf	dp	ml	5.06	低
1444	aFKBD	ra339	mf	dp	ml	5.05	低
1445	aFKBD	ra106	mf	dp	ml	4.79	低
1446	aFKBD	my	mf	dp	ml	4.63	低
1447	aFKBD	ra133	mf	dp	ml	4.55	低
1448	aFKBD	ra513	y	dp	ml	4.10	高
1449	aFKBD	ra120	y	dp	ml	4.51	高
1450	aFKBD	ra92	y	dp	ml	4.72	低
1451	aFKBD	ra107	y	dp	ml	4.79	低
1452	aFKBD	ra93	y	dp	ml	4.80	低
1453	aFKBD	ra95	y	dp	ml	4.91	低
1454	aFKBD	ra96	y	dp	ml	4.92	低
1455	aFKBD	Ra87	y	dp	ml	4.58	低
1456	aFKBD	ra104	y	dp	ml	4.59	低
1457	aFKBD	ra123	y	dp	ml	4.58	低
1458	aFKBD	ra89	y	dp	ml	3.06	低
1459	aFKBD	ra90	y	dp	ml	3.24	低
1460	aFKBD	ra91	y	dp	ml	3.20	低
1461	aFKBD	ra97	y	dp	ml	4.77	低
1462	aFKBD	ra94	y	dp	ml	4.76	低
1463	aFKBD	ra353	y	dp	ml	5.14	低
1464	aFKBD	ra88	y	dp	ml	4.42	低
1465	aFKBD	ra185	y	dp	ml	4.49	低
1466	aFKBD	ra124	y	dp	ml	4.44	低
1467	aFKBD	ra526	y	dp	ml	4.75	低
1468	aFKBD	ra121	y	dp	ml	4.47	低
1469	aFKBD	ra119	y	dp	ml	4.50	低
1470	aFKBD	ra339	y	dp	ml	4.49	中
1471	aFKBD	ra106	y	dp	ml	4.25	低
1472	aFKBD	my	y	dp	ml	4.16	低
1473	aFKBD	ra133	y	dp	ml	4.03	低
1474	raa26	ra602	mf	dp	ml	6.14	高
1475	raa26	ra602	y	dp	ml	5.89	高
1476	raa21	ra602	y	dp	ml	3.91	高

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 8】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
1477	raa21	ra602	mf	dp	ml	5.99	高
1478	raa7	ra602	mf	dp	ml	5.15	中
1479	raa7	ra602	y	dp	ml	4.08	低
1480	raa6	ra602	mf	dp	ml	6.33	高
1481	raa6	ra602	y	dp	ml	6.38	高
1482	raa1	ra602	mf	dp	ml	4.47	高
1483	raa1	ra602	y	dp	ml	4.47	低
1484	raa25	ra602	mf	dp	ml	5.90	高
1485	raa14	ra602	mf	dp	ml	7.44	低
1486	raa14	ra602	y	dp	ml	6.60	低
1487	raa16	ra602	mf	dp	ml	7.30	低
1488	raa16	ra602	y	dp	ml	6.52	低
1489	raa12	ra602	mf	dp	ml	6.10	高
1490	raa12	ra602	y	dp	ml	5.51	高
1491	raa3	ra602	mf	dp	ml	5.88	低
1492	raa3	ra602	y	dp	ml	5.28	低
1493	aFKBD	ra602	ra109	dp	ml	3.50	高
1494	raa13	ra602	y	dp	ml	6.65	低
1495	raa11	ra602	mf	dp	ml	6.29	高
1496	raa11	ra602	y	dp	ml	4.66	高
1497	raa15	ra602	mf	dp	ml	5.17	低
1498	raa15	ra602	y	dp	ml	4.70	低
1499	raa4	ra602	mf	dp	ml	4.69	低
1500	raa4	ra602	y	dp	ml	5.39	低
1501	raa31	ra602	mf	dp	ml	5.00	中
1502	raa29	ra602	mf	dp	ml	5.22	高
1503	raa29	ra602	y	dp	ml	4.59	中
1504	raa32	ra602	mf	dp	ml	5.66	中
1505	raa8	ra602	mf	dp	ml	4.71	高
1506	raa10	ra602	mf	dp	ml	4.91	高
1507	raa8	ra602	y	dp	ml	5.15	中
1508	raa10	ra602	y	dp	ml	4.19	低
1509	raa2	ra602	mf	dp	ml	4.76	中
1510	raa2	ra602	y	dp	ml	5.91	低
1511	raa5	ra602	mf	dp	ml	5.26	低
1512	raa5	ra602	y	dp	ml	4.60	低

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 9】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
1513	aFKBD	ra602	ra119	dp	ml	4.91	高
1514	aFKBD	ra602	ra520	dp	ml	4.31	高
1515	aFKBD	ra602	ra569	dp	ml	4.10	中
1516	aFKBD	ra602	ra570	dp	ml	4.01	低
1517	aFKBD	ra602	ra571	dp	ml	4.01	低
1518	aFKBD	ra602	ra572	dp	ml	3.95	低
1519	aFKBD	ra602	ra399	dp	ml	4.71	低
1520	aFKBD	ra602	ra515	dp	ml	5.34	低
1521	aFKBD	ra602	ra398	dp	ml	6.89	低
1522	aFKBD	ra602	y	dp	ml	3.65	高
1523	raa9	ra602	mf	dp	ml	4.02	低
1524	aFKBD	ra132	mf	dp	ml	5.76	低
1525	aFKBD	ra127	mf	dp	ml	5.46	高
1526	aFKBD	ra126	mf	dp	ml	5.39	低
1527	aFKBD	ra189	mf	dp	ml	5.91	中
1528	aFKBD	ra84	mf	dp	ml	5.19	高
1529	aFKBD	ra83	mf	dp	ml	5.92	中
1530	aFKBD	ra130	mf	dp	ml	6.01	低
1531	aFKBD	ra600	mf	dp	ml	5.88	高
1532	aFKBD	ra565	mf	dp	ml	5.97	低
1533	aFKBD	ra602	y	dp	ra83	4.44	低
1534	aFKBD	tic	mf	dp	ml	4.10	低
1535	aFKBD	ra147	mf	dp	ml	6.18	低
1536	aFKBD	ra563	mf	dp	ml	6.14	低
1537	aFKBD	ra602	mf	dp	ml	5.83	低
1538	raa13	ra602	mf	dp	ml	7.41	低
1539	raa19	ra602	mf	dp	ml	5.46	低
1540	raa19	ra602	y	dp	ml	4.75	低
1541	raa20	ra602	mf	dp	ml	6.31	低
1542	raa22	ra602	ra471	dp	ml	3.31	中
1543	aFKBD	ra602	ra472	dp	ml	3.70	高
1544	aFKBD	ra602	ra471	dp	ml	5.26	高
1545	aFKBD	ra602	mf	ra473	ml	6.57	低
1546	aFKBD	ra602	y	ra473	ml	3.07	低
1547	aFKBD	ra602	ra512	ra105	ml	6.45	高
1548	aFKBD	ra513	ra512	ra105	ml	6.06	中

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 0】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
1549	aFKBD	ra513	mf	ra105	ml	5.84	中
1550	raa20	ra602	y	dp	ml	5.78	低
1551	aFKBD	ra513	ra512	dp	ml	6.23	低
1552	aFKBD	ra602	ra511	dp	ml	6.59	中
1553	aFKBD	ra513	ra520	dp	ml	5.13	中
1554	aFKBD	ra513	ra520	ra105	ml	4.13	高
1555	raa18	ra602	mf	dp	ml	4.39	高
1556	rae27	ra602	mf	dp	ml	5.02	低
1557	raa17	ra602	mf	dp	ml	4.37	高
1558	afkbd	phg	ra500	dp	ml	3.81	高
1559	afkbd	phg	ra501	dp	ml	3.86	中
1560	afkbd	phg	ra502	dp	ml	3.83	低
1561	afkbd	phg	ra503	dp	ml	3.19	低
1562	afkbd	phg	ra504	dp	ml	3.22	低
1563	rae21	ra147	napA	ra562	g	6.94	高
1564	rae29	ra147	napA	ra562	g	6.67	高
1565	rae26	ra147	napA	ra562	g		低
1566	rae1	my	df	sar	df		中
1567	rae10	my	df	sar	df		中
1568	rae11	my	df	sar	df		低
1569	rae12	my	df	sar	df		低
1570	rae13	my	df	sar	df		中
1571	rae14	my	df	sar	df		低
1572	rae16	my	df	sar	df		低
1573	rae16a	my	df	sar	df		低
1574	rae17	my	df	sar	df		低
1575	rae18	my	df	sar	df		低
1576	rae19	my	df	sar	df		中
1577	rae2	my	df	sar	df		中
1578	rae20	my	df	sar	df		低
1579	rae21	my	df	sar	df		中
1580	rae26	my	df	sar	df		低
1581	rae3	my	df	sar	df		中
1582	rae4	my	df	sar	df		低
1583	rae5	my	df	sar	df		低
1584	rae9	my	df	sar	df		低
1585	afkbd	phg	ra655	dp	ml	3.72	高
1586	afkbd	phg	ra656	dp	ml	3.74	Med
1587	afkbd	phg	ra626	dp	ml	3.15	低
1588	afkbd	phg	ra592	dp	ml	3.44	高

【表 7 - 2 1】

化合物番号	リンカー を有する FKBD	モノマー 1	モノマー 2	モノマー 3	モノマー 4	保持時間	Rel. Uptake, 293T
1589	afkbd	phg	ra618	dp	ml	3.10	低
1590	afkbd	phg	ra655	dp	ml	3.72	高
1591	afkbd	phg	ra656	dp	ml	3.74	Med
1592	afkbd	phg	ra626	dp	ml	3.15	低
1593	afkbd	phg	ra592	dp	ml	3.44	高
1594	afkbd	phg	ra618	dp	ml	3.10	低
1595	afkbd	phg	ra620	dp	ml	3.92	低
1596	afkbd	phg	ra623	dp	ml	3.96	低
1597	afkbd	ml	df	mi	g	6.48	高
1598	aFKBD	Ra602	Ra503	dp	ml	5.09	高
1599	aFKBD	mf	dp	ml		5.83	低
1600	aFKBD	Ra602	mf	ml		4.01	低
1601	aFKBD	Ra602	y	ml		3.53	低
1602	aFKBD	y	dp	ml		3.57	低
1603	aFKBD	Ra195	dp	ml		4.02	低
1604	aFKBD	mf	dp	ml		4.49	低

【0 2 2 8】

処置において、薬剤の用量は随意に対象の体重の約0.0001mg/kgから約100mg/kgまで、約0.01mg/kgより約5mg/kgまで、約0.15mg/kgより約3mg/kgまで、0.5mg/kgより約2mg/kgまでおよび約1mg/kgより約2mg/kgまでに及ぶ。他の実施態様では、用量は、対象の体重の約100mg/kgより約5g/kgまで、約500mg/kgより約2mg/kgまでおよび約750mg/kgより約1.5g/kgまでに及ぶ。例えば、疾患の種類および重症度に応じて、約1μg/kgより15mg/kgまで（例は、0.1-20mg/kg）の薬剤は、例えば、1回以上の別々の投与によってか、または連続注入によってかにかかわらず、患者への投与のための候補投薬量である。典型的な1日の投薬量は上述の要因に応じて、約1μg/kgから100mg/kgまでまたはそれよりも多くの範囲にある。症状に応じて、数日またはそれよりも長くにわたる反復投与については、疾患症状の望ましい抑制が生じるまで、処置を持続する。しかしながら、他の投薬量レジメンも有用であり得る。単位用量は範囲、例として、約5mgより500mgまで、例えば、50mg、100mg、150mg、200mg、250mgおよび300mgのようなものにあることができる。治療の進行は慣習的な技術およびアッセイによってモニターされる。

【0 2 2 9】

いくつかの実施態様では、薬剤は約1μg/kg未満、例として、約0.35より約0.75μg/kgまでまたは約0.40より約0.60μg/kgまでの有効量（または用量）でヒト患者に施される。いくつかの実施態様では、薬剤の用量は約0.35μg/kg、または約0.40μg/kg、または約0.45μg/kg、または約0.50μg/kg、または約0.55μg/kg、または約0.60μg/kg、または約0.65μg/kg、または約0.70μg/kg、または約0.75μg/kg、または約0.80μg/kg、または約0.85μg/kg、または約0.90μg/kg、または約0.95μg/kgまたは1μg/kgである。様々な実施態様において、薬剤の絶対用量は約2μg/対象より約45μg/対象まで、または約5より約40まで、または約10より約30まで、または約15より約25μg/対象までである。いくつかの実施態様では、薬剤の絶対用量は約20μg、または約30μg、または約40μgである。

【0 2 3 0】

様々な実施態様において、薬剤の用量は、ヒト患者の体重によって決定され得る。例えば、約0より約5kgまで（例は、約0、または約1、または約2、または約3、または約4、または約5kg）の小児ヒト患者に対する約2 μ g；または約6より約8kgまで（例は、約6、または約7、または約8kg）の小児ヒト患者に対する約3 μ g、または約9より約13kgまで（例は、9、または約10、または約11、または約12、または約13kg）の小児ヒト患者に対する約5 μ g；または約14より約20kgまで（例は、約14、または約16、または約18、または約20kg）の小児ヒト患者に対して約8 μ g、または約21より約30kgまで（例は、約21kg、または約23kg、または約25kg、または約27kg、または約30kg）の小児ヒト患者に対して約12 μ g、または約31より約33kgまで（例は、約31kg、または約32kg、または約33kg）の小児ヒト患者に対して約13 μ g、または約34より約50kgまで（例は、約34、または約36、または約38、または約40、または約42、または約44、または約46、または約48、または約50kg）の成体ヒト患者に対して約20 μ g、または約51より約75kgまで（例は、約51、または約55、または約60、または約65、または約70、または約75kg）の成体ヒト患者に対して約30 μ g、または約114kgより重い（例は、約114、または約120、または約130、または約140、または約150kg）の成体ヒト患者に対して約45 μ gの薬剤の絶対用量である。

【0231】

一定の実施態様では、ここに提供される方法に従う薬剤は、皮下（s.c.）、イントラヴェネアウスリ（intravenously）（i.v.）、筋肉内（i.m.）、鼻腔内または局所的に施される。ここに記載の薬剤の投与は、無関係に、1日に1より4回までまたは1月当たり1より4回までまたは1年当たり1より6回までまたは2年、3年、4年または5年に1回であることができる。投与は、1日または1か月、2か月、3か月、6か月、1年、2年、3年の期間についてであることができ、およびヒト患者の生涯についてでさえあってもよい。投薬量は、単一用量として施すまたは複数用量に分けてもよい。いくつかの実施態様では、薬剤は約1より約3回まで（例は、1、または2または3回）施される。

【0232】

以下の例は本開示の利益および特長をさらに例示するために提供するが、本開示の範囲を制限することを意図するものではない。この例は使用され得るであろうものの典型であるが、当技術における熟練した人びとに知られる他の手順、方法論、または技術が代替的に使用されてもよい。

【実施例】

【0233】

合成のための全般的な実験．シンセチ試薬．（Syntheti reagents.）ピペリジン（Piperidine）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）はAlfa Aesar（アルファ・エーサー社）から購入した。無水ピリジンはAcros（アクロス社）から購入した。塩化2-クロロトリチルを伴う固形支持体樹脂（Cat#：03498）をChem-Impex（ケム-インペックス社）から購入した。HATUはChemImpex（ケムインペックス社）から購入した。Fmoc保護アミノ酸ビルディングブロックはChemImpex、Novabiochem（ノババイオケム）またはGL Biochem（GLバイオケム）から購入した。ジクロロメタン（DCMまたはCH₂Cl₂）、メタノール（MeOH）、ヘキサン、酢酸エチル（EtOAc）、1,2-ジクロロエタン（DCE、無水）、N,N'-ジメチルホルムアミド（DMF、無水）、Hoveyda-Grubbs触媒第2世代および他のすべての化学的試薬はSigma-Aldrich（シグマ-アルドリッチ社）から購入した。

【0234】

合成および精製のための機器．MRスペクトルは、Burker（ブルカー）-400および-500により記録した。高速液体クロマトグラフィー分析は、Agilent（アジレント）LC-MSシステム（Agilent 1260シリーズ、質量検出器6120四重極）を用いて行った。固相反応についてのオービタルシェーキング（Orbital shaking）は、Mettler-Toledo Bohdan MiniBlock system（メトラ-トレド・ボーダンのミニ・ブロックシステム）での96チューブ（SiliCycle（シリ・サイクル）チューブにおける30-200mgの樹脂）またはVWR Mini

10

20

30

40

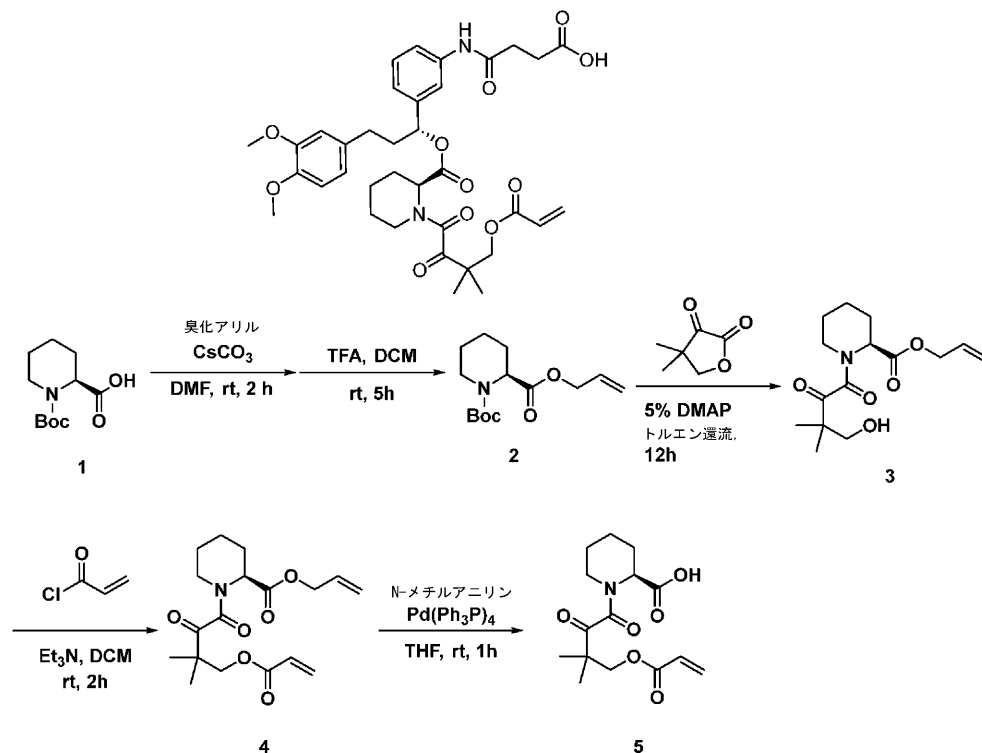
50

Shaker (VWRミニ・シェーカー) (fritted disc (フリット・ディスク) 付きプラスチックシリンジにおける0.2-2g樹脂) について実行した。試薬は、MiniBlockシステム用の調節可能なRainin (レイニン) の8チャンネルピペットを使って加えた。マイクロ波反応は、Biotage Initiator Plus (バイオタージ・イニシエーター・プラス) またはAnton Parr (アントン・パール) からのシリコンカーバイド24ウェルブロックを有するMultiwave Pro (マルチウェーブ・プロ) を用いて実行した。0.05-50gスケールでの化合物精製は、Teledyne Isco CombiFlash Rf 200 (テレダイン・イスコ・コンビ・フラッシュRf200) またはBiotage Isolera One (バイオタージ・アイソレラ・ワン) システム次いでHeidolph (ハイドルフ) ロータリーエバポレーターにより実行した。1-50mgスケールでの精製は、Agilent HPLCシステムにより実行した。45,000化合物ライブラリでのラパフシンの混合物は、減圧マニホールド (Sigma-Aldrich、Visiprep™ (TMは米国等でのトレードマーク表示) (ビジプレブ) SPE Vacuum Manifold (バキューム・マニホールド), Disposable Liner (ディスポーザブル・ライナー), 12-port (12-ポート)) 上のSPEカートリッジ (Biotage, 460-0200-C, ISOLUTE (アイソリュート), SI 2g/6mL) によって高処理マナーにおいて精製し、次いで内部に急速に空気を流すことで溶媒を除去することを可能にするカスタムデザインのボックス (50cm×50cm×15cm) を用いるオーバーナイト乾燥を続ける。ライブラリ内の化合物の高処理計量は、カスタムコード化された電子スプレッドシートを備えたコンピュータにリンクしたMettler-Toledo (メットラートレド) 分析天秤 (RS232ポートを有するSartorius Entris (ザルトリアウス・エントリス) ライン) によって行った。

FKBDの例1

4-((3-((R)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピニル)フェニル)アミノ)-4-オキソブタン酸 (aFKBD)

【化138】



スキーム3. 中間体5 ((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボン酸)の合成

【0235】

2-アリル1-(tert-ブチル)(S)-ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート(2). DMF(40mL)中のN-Bocホモプロリン1(6.30g)の溶液に、 Cs_2CO_3 (2.90g)を添加した。得られる懸濁物は、臭化アリル(6.3g)の添加前にRT(室温)で5分間攪拌した。RTで2h(2時間)攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通してろ過し、EtOAc(50mL)ですすぎ、およびHCl(1M、50mL×3)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、およびトルエン(30mL×2)により共蒸発させた。粗生成物(8.10g)は黄色い油状物として収集し、および更なる精製を伴わずに次のステップのために十分な純度であった。粗生成物(8.10g)およびTFA(4.3g)をジクロロメタン(20mL)においてよく混合し、およびRTで0.5時間攪拌した。2-アリル1-(tert-ブチル)(S)-ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート2(3.00g)は黄色の油状物として収集し、および次のステップのために更なる精製なしに十分に純粋であった。

【0236】

アリル(S)-1-(4-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート(3). 化合物2(3.0g)、ジヒドロ-4,4-ジメチル-2,3-フランジオン(2.1g)およびDMAP(20mg)をトルエン(20mL)に溶解し、および油浴(120°C)を用いて14時間還流反応させた。溶剤を除去した後、残渣はEtOAc/ヘキサン(1/3)でカラムクロマトグラフィー(80-200メッシュ)により精製した。3(3.50g)を黄色い油状物として収集した。 ^1H NMR(500MHz、 CDCl_3) δ 6.04-5.80(m, 1H)、5.36(d, J=17Hz, 1H)、5.31-5.25(m, 2H)、4.68(s, 2H)、3.76-3.56(m, 2H)、3.50(d, J=13Hz, 1H)、3.40(s, 1H)、3.20(t, J=13Hz, 1H)、2.37(d, J=13Hz, 1H)、1.84-1.61(m, 3H)、1.61-1.34(m, 2H)、1.24(s, 6H). ^{13}C NMR(126MHz、 CDCl_3) δ 205.9、170.1、168.1、131.4、119.2、69.3、66.3、51.6、49.5、44.2、26.3、24.8、21.3、21.2、21.0.

【0237】

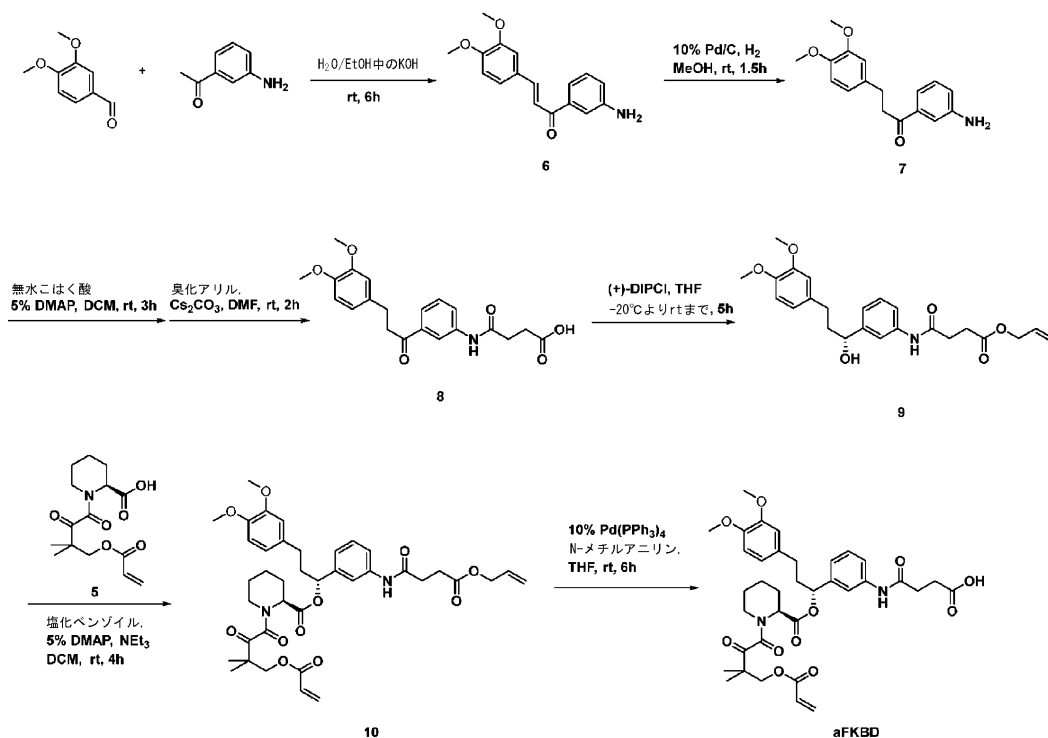
アリル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート(4) 50mLの CH_2Cl_2 中の化合物3(3.50g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.0mL)の混合物に乾燥 CH_2Cl_2 (20mL)中の塩化アクリロイル(0.78g)を30分かけて氷浴を用いて滴下により添加した。添加後、反応物は、飽和 NaHCO_3 水溶液(20mL)でクエンチする前にRTで30分間攪拌した。有機相を水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、および生成物4(2.21g)を黄色い油状物として供給するためにカラム(EtOAc:ヘキサン=1:5)によって精製した。 ^1H NMR(500MHz、 CDCl_3) δ (dd, J=17、1.5Hz, 1H)、6.08(dd, J=17、11Hz, 1H)、5.91(ddt, J=17、11、6Hz, 1H)、5.84(dd, J=11、1.5Hz, 1H)、5.35(ddd, J=17、2.5、1.5Hz, 1H)、5.28-5.25(m, 1H)、5.26(ddd, J=11、2.5、1.5Hz, 1H)、4.66(ddd, J=6、4、2.5Hz, 2H)、4.37(d, J=11Hz, 1H)、4.27(d, J=11Hz, 1H)、3.52(dd, J=13、1.5Hz, 1H)、3.23(td, J=13、3Hz, 1H)、2.34(d, J=14Hz, 1H)、1.84-1.76(m, 1H)、1.76-1.67(m, 1H)、1.67-1.60(m, 1H)、1.59-1.47(m, 1H)、1.47-1.38(m, 1H)、1.36(s, 3H)、1.35(s, 3H). ^{13}C NMR(126MHz、 CDCl_3) δ 204.8、169.8、166.7、165.5、131.5、131.2、128.0、118.9、69.5、69.3、66.0、51.3、46.7、43.9、26.4、24.9、22.2、21.5、21.1. [M+H] $^+$ C₁₈H₂₅N₂O₆についてHRMS、算出: 352.1760、観測: 352.1753.

【0238】

(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボン酸(5). 化合物4(4.2g)、Pd(PPh₃)₄(230mg)、N-メチルアニリン(2.5mL)をTHF(40mL)に溶解し、およびRTで6時間攪拌した。次いで、反応混合物をEtOAc(80mL)で希釈し、およびHCl(1M、50mL×3)で洗浄した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、および濃縮した。粗生成物はカラムクロマトグラフィー(200

-400メッシュ)を使用して精製し、そこで副生成物はジクロロメタン中の2% MeOHで溶出することができ、次いで望ましい生成物がジクロロメタン中の3% MeOHおよび0.1% AcOHと共に続く。5 (2.55g) を白色固形物として収集した (66%)。¹H NMR (500MHz、CDCl₃) δ 9.96 (s、1H)、6.39 (d、J=17Hz、1H)、6.08 (dd、J=17、10Hz、1H)、5.85 (d、J=10Hz、1H)、5.30 (s、1H)、4.55-4.30 (m、1H)、4.32 (d、J=6Hz、2H)、3.53 (d、J=12Hz、1H)、3.24 (t、J=12Hz、1H)、2.35 (d、J=13Hz、1H)、1.91-1.60 (m、2H)、1.60-1.42 (m、2H)、1.36 (s、3H)、1.34 (s、3H)。¹³C NMR (126MHz、CDCl₃) δ 204.7、175.3、166.8、165.7、131.4、127.8、69.6、69.5、51.2、46.7、44.0、26.2、24.9、22.1、21.8、21.1。[M+H]⁺ C₁₅H₂₁N₂O₆についてHRMS、算出: 312.1447、観察: 312.1444。
【化139】

10



20

30

スキーム4. aFKBDの合成

【0239】

(E)-1-(3-アミノフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパン-2-エン-1-オン (6)。EtOH (20mL、95%) 中の3,4-ジメトキシベンズアルデヒド (5.10g) および3-アミノアセトフェノン (4.15g) 混合物の溶液に、NaOH (2mLの水における0.2g) を加えた。反応混合物をRTで6時間攪拌し、および黄色の沈殿物のスラリーを形成した。次いで反応混合物をEtOAc (40mL) で希釈し、および水 (30mL×3) で洗浄した。濃縮すれば、粗生成物6 (9.0g) は次のステップのために足りる純度である。

40

【0240】

1-(3-アミノフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパン-1-オン (7)。MeOH (20mL) 中のα,β-不飽和ケトン6 (粗製物、9.0g) の溶液に、Pd/C (10%、1.61g) を添加した。反応容器は水素のバルーンおよび高減圧を使用して水素ガスにより反復して流した。反応混合物をRTで1時間攪拌した後、セライトのパッドを通してろ過した。反応時間がより一層長いと、反応は望ましくない副生成物を生成させる。ろ過されたものを濃縮

50

し、およびカラムクロマトグラフィー（50gシリカゲル）を受けさせ、およびEtOAc/CH₂Cl₂/ヘキサン（1/3/3より1/1/1まで）で溶出させた。7（2.48g）を黄色油状物として収集した。¹H NMR（500MHz、CDCl₃）δ 7.36-7.16（m、3H、ar）、6.92-6.71（m、4H、ar）、3.86（s、3H、OCH₃）、3.85（s、3H、OCH₃）、3.81（s、2H、NH₂）、3.23（t、J=7.5Hz、2H、COCH₂）、2.99（t、J=7.4Hz、2H、ArCH₂）。¹³C NMR（126MHz、CDCl₃）δ 199.66（C=O）、148.90（ar）、147.38（ar）、146.82（ar）、138.03（ar）、134.03（ar）、129.49（ar）、120.19（ar）、119.61（ar）、118.44（ar）、113.91（ar）、111.87（ar）、111.35（ar）、55.98（OCH₃）、55.87（OCH₃）、40.80（COCH₂）、29.91（ArCH₂）。[M+H]⁺C₁₇H₁₉NO₃についてHRMS、算出：286.1443、観察：286.1436。

10

【0241】

4-((3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパノイル)フェニル)アミノ-4-オキソブタン酸（9）。アニリン7（3.50g）、無水こはく酸（1.0g）およびDMAP（61mg）をジクロロメタン（30mL）中で混合した。RTで3時間攪拌後、反応混合物をHCl（1M、30mL×4）で洗浄した。粗生成物（3.80g）を白色固形物として収集し、およびさらに精製することなく次のステップで直接使用した。Cs₂CO₃（1.86g）はDMF（20mL）中の上記粗生成物（3.80g）の溶液に加えた。得られる懸濁物をRTで10分間攪拌した後、臭化アリル（1.50mL）を添加した。反応混合物をさらに2時間攪拌した。白色沈殿物をセライトのパッドによりろ過し除去した。ろ液にEtOAc（40mL）およびH₂O（40mL）を添加した。10分間攪拌すると、生成物が沈殿した。ろ過によって生成物9（2.11g）を取得し、オフホワイトの固形物として空気乾燥し、およびさらに精製せずに次のステップのために使用した。

20

【0242】

(R)-1-(3-(4-(アリルオキシ)-4-オキソブタンアミド)フェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシレート（10）。アルコール9（1.65g）およびカルボン酸5（1.26g、合成についてFKBD例1参照）をTHF（無水、5mL）およびジクロロメタン（無水、10mL）の混合液において溶解させた。塩化ベンゾイル（0.60mL）、Et₃N（1.0mL）およびDMAP（18mg）を順に加え、および得られる懸濁物をRTで2時間攪拌した。さらに処理せずに、混合物をEtOAc/ヘキサン（1/2a1/1）によるカラムクロマトグラフィー（80-200メッシュ）を受けさせた。10（2.50g）を黄色フォームとして収集した。¹H NMR（500MHz、CDCl₃）δ 8.08（s、1H）、7.65（d、J=8Hz、1H）、7.46（s、1H）、7.28（t、J=8Hz、1H）、7.01（d、J=8Hz、1H）、6.77（d、J=9Hz、1H）、6.69（d、J=5Hz、1H）、6.67（s、1H）、6.39（dd、J=17、1.5Hz、1H）、6.06（dd、J=17、10.5Hz、1H）、5.90（ddt、J=17、10.5、6Hz、1H）、5.83（dd、J=10.5、1.5Hz、1H）、5.79（ddd、J=10.5、8、3.5Hz、1H）、5.31（dd、J=17、1.5Hz、2H）、5.31（d、J=6Hz、1H）、5.22（dd、J=10.5、1.5Hz、1H）、4.60（dt、J=6、1.5Hz、2H）、4.33（d、J=0.7Hz、2H）、3.86（s、3H）、3.85（s、3H）、3.46（d、J=14Hz、1H）、3.09（dd、J=18、8Hz、1H）、2.78（t、J=6Hz、2H）、2.70（t、J=6Hz、2H）、2.62-2.48（m、2H）、2.36（d、J=14Hz、1H）、2.30-2.16（m、1H）、2.13-2.00（m、1H）、1.74（d、J=10.5Hz、2H）、1.62（d、J=12Hz、1H）、1.42（d、J=12.6Hz、1H）、1.36（s、6H）。¹³C NMR（126MHz、CDCl₃）δ 205.6、172.6、169.8、169.3、166.2、165.6、148.9、147.3、140.7、138.6、133.5、132.0、131.5、129.2、127.8、122.0、120.2、119.3、118.4、117.2、111.7、111.3、76.5、69.2、65.5、55.9、55.9、51.3、46.8、44.1、38.1、31.9、31.1、29.3、26.1、25.1、22.0、21.9、20.9。

30

40

【0243】

4-((3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェニル)アミノ-4-オキソブタン酸（aFKBD）。10（2.50g）、Pd(PPh₃)₄（100mg）、N-メチルアニ

50

リン (1.0mL) をTHF (20mL) 中RTで5時間よく混合した。次いで反応混合物をEtOAc (50mL) で希釈し、およびHCl (1M、50mL×3) で洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、および濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (200-400メッシュ) によって精製し、そこで副生成物をジクロロメタン中の2% MeOHで溶出し、次いで望ましい生成物をジクロロメタン中の3% MeOHおよび0.05% AcOHで続けることができる。aFKBD (2.25g) をオフホワイトフォームとして収集した。¹H NMR (500MHz、CDCl₃) δ 8.40 (s、1H)、7.62 (s、1H)、7.48 (s、1H)、7.26 (t、J=7.5Hz、1H)、7.01 (d、J=7.5Hz、1H)、6.97 (dd、J=16, 7Hz、1H)、6.86-6.74 (m、1H)、6.74-6.58 (m、2H)、5.85-5.68 (m、2H)、5.39-5.24 (m、1H)、4.29 (q、J=11Hz、2H)、3.86 (s、3H)、3.84 (s、3H)、3.46 (d、J=13Hz、1H)、3.13 (t、J=13Hz、1H)、2.74 (d、J=5.5Hz、2H)、2.69 (d、J=5.5Hz、2H)、2.63-2.48 (m、2H)、2.36 (d、J=13Hz、1H)、2.30-2.15 (m、1H)、2.15-1.99 (m、1H)、1.85 (d、J=6Hz、1H)、1.75 (d、J=12Hz、1H)、1.63 (d、J=13Hz、1H)、1.55-1.38 (m、2H)、1.34 (s、6H)。¹³C NMR (126MHz、CDCl₃) δ 205.6、176.8、170.4、169.4、166.4、166.1、148.9、147.3、145.9、140.7、138.5、133.5、129.2、122.1、121.9、120.2、119.5、117.4、111.8、111.4、76.6、69.0、55.9、55.8、51.4、46.8、44.1、38.1、31.6、31.1、29.3、26.2、25.0、21.8、20.9、18.1。[M+H]⁺C₃₆H₄₄O₂N₁₁によるHRMS、算出：681.3023、観察：681.3018。

FKBDの例2

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (eFKBD)

10

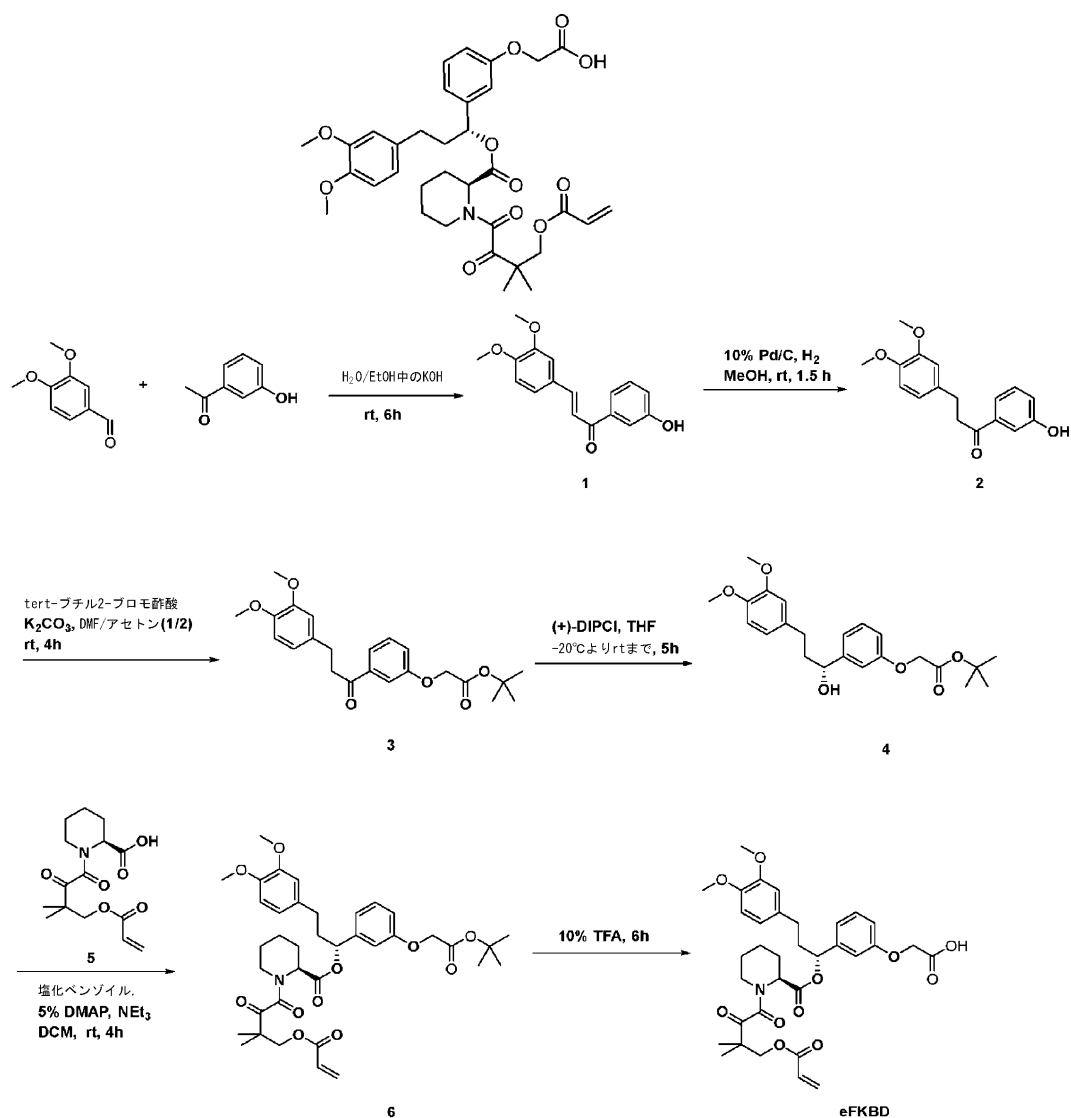
20

30

40

50

【化 1 4 0】



スキーム5．eFKBDの合成

【0 2 4 4】

(R)-1-(3-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキシエトキシ)フェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシレート (6) . アルコール4 (3.8g, 1.0eq. (当量) その合成については、Liu (リュウ) ら (2014) *Angew. Chem. Int. Ed.* (アンゲヴァンテ・ケミー・インターナショナル・エディション) 53:10049-55参照)、カルボン酸5 (4.1g, 1.2eq.合成についてはFKBDの例1参照) およびDMAP (134mg, 0.1eq) をアルゴン保護下で丸底42フラスコ中のTHF (無水、35mL) およびジクロロメタン (無水、35mL) の混合物において溶かした。Et₃N (4.7mL) および塩化ベンゾイル (2.17mL, 2.62g, 1.7eq.) を順にシリンジを通して滴下添加し、および得られる懸濁物をRTで2時間攪拌した。TLCを通して反応を監視した。完全な変換が達成されたとき、反応混合物を500mL EtOAcで希釈し、5% HClおよび飽和NaHCO₃で洗浄した。有機相をブラインによって洗浄し、および

Na₂SO₄上で乾燥させた。次いで溶媒を除去し、および生成物をEtOAc/ヘキサン（1/10より1/3まで）を用いたカラムクロマトグラフィー（80-200メッシュ）により精製した。6（5.3g、69%）を淡黄色（light yellow）フォームとして収集した。¹H NMR（500 MHz、CDCl₃）δ 7.26（d、J=8Hz、1H）、6.97（d、J=8.5Hz、1H）、6.93-6.89（m、1H）、6.86-6.81（m、1H）、6.78（d、J=8.5Hz、1H）、6.71-6.64（m、2H）、6.38（dd、J=17、1.5Hz、1H）、6.06（dd、J=17、10.5Hz、1H）、5.82（dd、J=10.5、1.5Hz、1H）、5.78（dd、J=8、6Hz、1H）、5.29（d、J=5Hz、1H）、4.53（s、2H）、4.36（d、J=11Hz、1H）、4.27（d、J=11Hz、1H）、3.86（s、3H）、3.84（s、3H）、3.48（d、J=13Hz、1H）、3.17（td、J=13、3.0Hz、1H）、2.67-2.44（m、2H）、2.37（d、J=14Hz、1H）、2.32-2.18（m、1H）、2.14-1.99（m、1H）、1.83-1.65（m、2H）、1.65-1.56（m、1H）、1.50-1.43（m、2H）、1.48（s、9H）、1.35（s、3H）、1.35（s、3H）。¹³C NMR（126MHz、CDCl₃）δ 204.8、169.4、167.8、166.4、165.4、158.1、148.9、147.3、141.3、133.4、131.2、129.7、127.9、120.2、119.8、114.2、113.2、111.7、111.3、82.3、76.7、69.2、65.7、55.9、55.8、51.4、46.6、44.0、37.9、31.2、28.0、26.4、25.0、22.1、21.6、21.1。[M+H]⁺C₃₈H₄₉NO₁₁についてHRMS、算出：696.3384、観察：696.3386。

【0245】

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸（eFKBD）。化合物6（5.3g、1.0eq）を丸底フラスコ中のAr保護下でジクロロメタン60mLにおいて溶解させた。次いでTFA（17mL、11.4g、13eq.）を室温にて攪拌しながら3.5時間の間に3つの部分においてシリンジを通して加えた。反応はTLCを通して監視した。完全な変換が達成されたとき、溶媒およびTFAを減圧下で除去した。生成物をEtOAc/ヘキサン（1/5a1/1）を用いたカラムクロマトグラフィー（80-200メッシュ）によって精製した。eFKBD（4.6g、96%）を淡黄色フォームとして収集した。¹H NMR（500MHz、CDCl₃）δ 7.28（dd、J=3.5Hz、3.5Hz、1H）、6.88（d、J=8.5Hz、1H）、6.83-6.81（m、2H）、6.80-6.78（m、1H）、6.69-6.67（m、2H）、6.37（d、J=8.5Hz、1H）、6.05-6.02（m、1H）、5.83-5.72（m、2H）、5.30-5.28（dd、J=10、5Hz、1H）、4.67（dd、J=10、5Hz、1H）、4.17（dd、J=10、6Hz、2H）、3.48-3.45（m、1H）、3.24-3.22（m、1H）、2.61-2.55（m、2H）、2.38（m、1H）、2.23（m、1H）、2.04（m、1H）、1.79（m、1H）、1.62（m、1H）、1.33（m、1H）、1.30（m、1H）、1.25（s、3H）、1.24（s、3H）。¹³C NMR（126MHz、CDCl₃）δ 204.6、169.2、166.7、165.7、157.9、149.0、147.5、141.7、131.4、129.9、127.9、120.0、115.4、111.8、111.4、111.1、69.3、65.2、60.5、55.9、51.7、44.1、38.0、31.4、22.1、21.1、14.2。[M+H]⁺C₃₄H₄₂NO₁₁についてHRMS、算出：640.2758、観察：640.2761。

FKBDの例3

4-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-モルホリンプロピル)フェニルアミノ)-4-オキソブタン酸（Raa1）

10

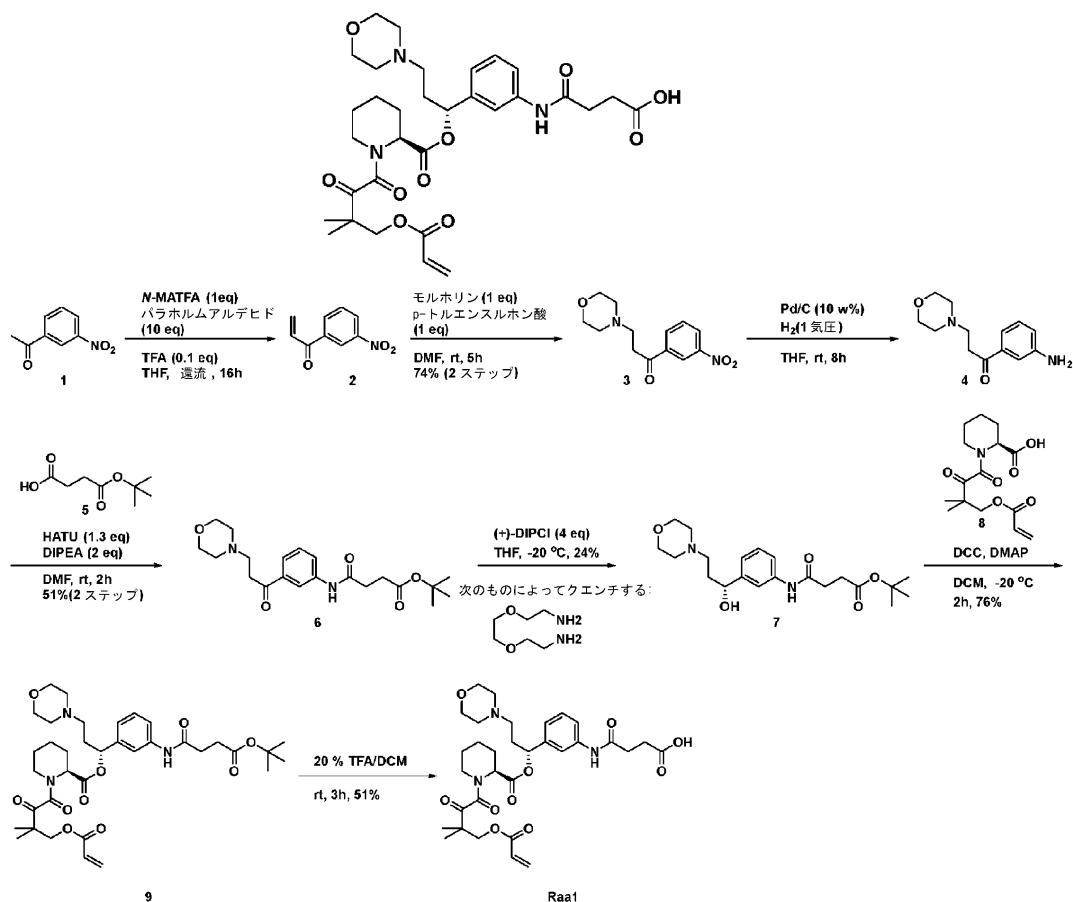
20

30

40

50

【化 1 4 1】



スキーム6．Raa1 FKBDモイエティの合成

【0 2 4 6】

1-(3-ニトロフェニル)プロパン-2-オン (2) . パラホルムアルデヒド (36g、120 mmol (ミリモル)) は、THF (300mL) 中の1-(3-ニトロフェニル)エタノン1 (20g、120mmol)、トリフルオロ酢酸N-メチルアニリニウム (26.8g、120mmol) およびTFA (1.4g、12mmol) のrt (室温) での攪拌溶液に加え、結果として得られる反応物を16時間還流加熱した。溶媒を減圧中で除去し、残渣を水 (100mL) およびEA (200mL) で希釈した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、および減圧中で濃縮して、化合物2を黄色の固形物として供給し (14.2g、粗製物)、精製せずに直接次のステップのために使用した。[M+H]⁺=178.1.

【0 2 4 7】

3-モルホリノ-1-(3-ニトロフェニル)プロパン-1-オン (3) . DMF (30mL) 中の2 (12g、33.9mmol、粗製物) の溶液に、Morpholine (モルホリン) (2.95g、33.9mmol) を加え、次いで4-メチルベンゼンスルホン酸 (5.83g、33.9mmol) を続けた。室温にて5時間攪拌した後、H₂O (50mL) で反応をクエンチし、EA (100mL×3) で抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、および減圧において濃縮して粗生成物を与え、それをさらにカラム (SiO₂、溶離液としてMethanol (メタノール) /DCM=0-10%) によって精製して化合物3 (6.6g、74%) を黄色油状物として提供した。[M+H]⁺=265.2

【0 2 4 8】

1-(3-アミノフェニル)-3-モルホリノプロパン-1-オン (4) . THF (20mL) 中の3 (4.

2g、15.9mmol) の溶液に、rtで10%Pd/C (wet (湿性)、840mg) を加えた。得られる反応混合物をrtにて8時間H₂ (g) で水素化した。次いで反応混合物を濾過し、および減圧中で濃縮して、次のステップのために直接使用する黄色の油状物として粗化合物4 (3.46g、粗製物) を提供した。[M+H]⁺=235.1

【0249】

tert-ブチル4-(3-(3-モルホリノプロパノイル)フェニルアミノ)-4-オキソブタン酸 (6) . DMF (20mL) 中の4 (5.05g、21.5mmol) および4-tert-ブトキシ-4-オキソブタン酸5 (4.86g、27.95mmol) の溶液に、DIPEA (5.55g、43mmol) を加え、次いでHA TU (10.62g、27.95mmol) をrtで続けた。得られる反応混合物をrtで2時間攪拌した。H₂O (50mL) で反応をクエンチし、EA (100mL×3) で抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO₂、溶離液としてメタノール/DCM=0-5%) によってさらに精製して化合物6 (4.3g、51%) を黄色固形物として提供した。[M+H]⁺=391.0

【0250】

(R)-tert-ブチル4-(3-(1-ヒドロキシ-3-モルホリノプロピル)フェニルアミノ)-4-オキソブタノアート (7) . 無水THF (40mL) 中のケトン6 (4.1g、10.5mmol) の溶液に、-20°Cにてヘプタン (1.7M、24.7mL) 中の(+)DIPChloride (DIPクロリド) (42mmol) を添加した。得られる反応混合物を-20°Cにて6が完全に変換されるまで攪拌し、2,2'-(エタン-1,2-ジイルビス(オキシ))ジエタンアミン (7g、47.25mmol) で不溶性の複合体を形成させることによってクエンチした (the quenched with) 。rtでさらに30分間攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通してろ過し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (溶離液としてSiO₂、CH₃OH/EA=0-5%) によってさらに精製して、オフホワイト固形物として化合物7 (1.0g、24%) を提供した。[M+H]⁺=393.0

【0251】

(S)-((R)-1-(3-(4-tert-ブトキシ-4-オキソブタンアミド)フェニル)-3-モルホリノプロピル)1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシレート (9) . 無水DCM (25mL) 中の7 (1.0g、2.55mmol) および8 (952mg、3.06mmol) の溶液を-20°Cに冷却してから、無水DCM (2mL) 中のDCC (630mg、3.06mmol) の溶液を加え、次いでアルゴン雰囲気下で4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、31mg、0.255mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20°Cにて2時間攪拌した。次に、反応混合物を濾過し、および濾過されたものをNa₂SO₄上で乾燥し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO₂、溶離液としてCH₃OH/DCM=0-5%) によってさらに精製して、化合物9 (1.3g、76%) を白色の固形物として提供した。[M+H]⁺=686.0

【0252】

4-(3-((R)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)-3-モルホリノプロピル)フェニルアミノ)-4-オキソブタン酸 (RAa-1)

DCM (10mL) 中の9 (1.3g、1.9mmol) の溶液に、TFA (2mL) をrtで加えた。得られる混合物をrtで3時間攪拌した。反応混合物を直接シリカゲルフラッシュカラムに充填し (溶離液としてCH₃OH/DCM=0-5%)、白色固形物としてRAa-1 (620mg、51%) を提供した。

FKBDの例4

4-(3-((R)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)-4-モルホリノブチル)フェニルアミノ)-4-オキソブタン酸 (Raa2)

10

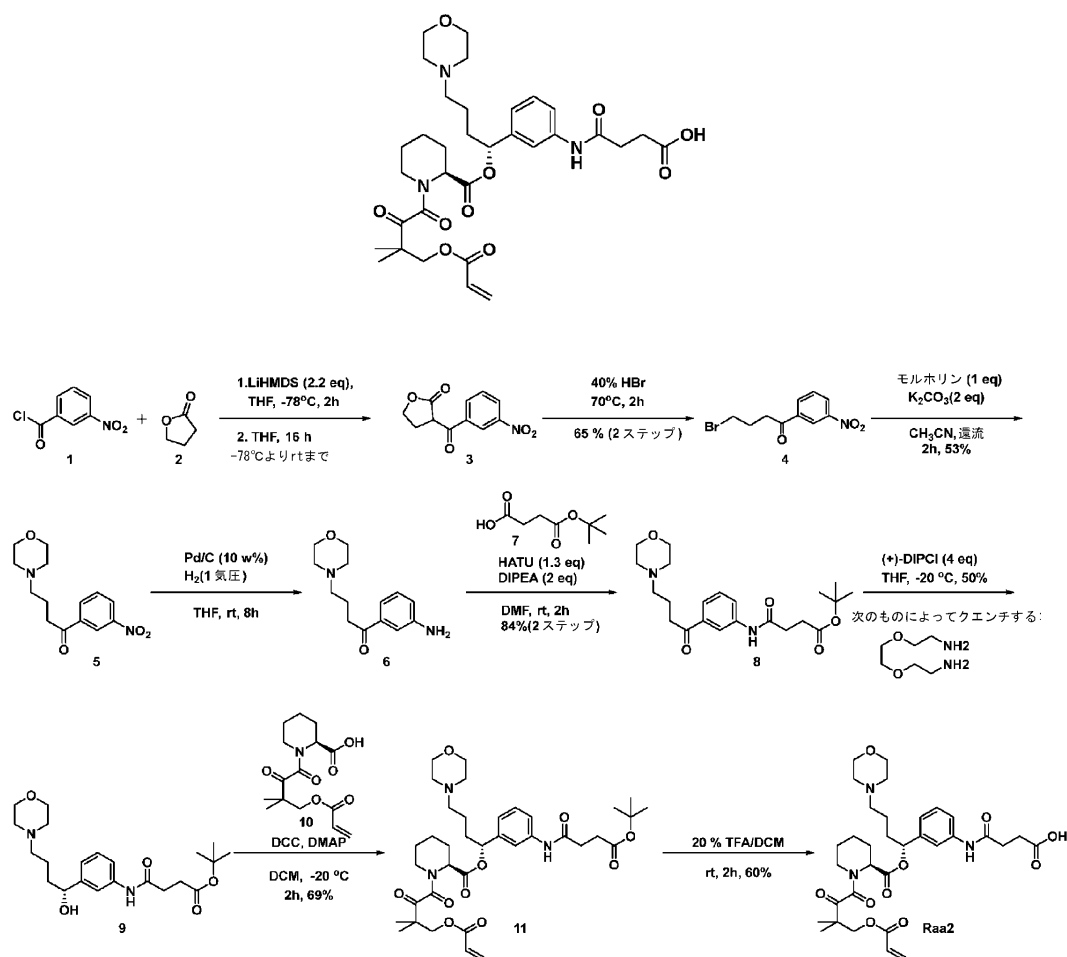
20

30

40

50

【化 1 4 2】



スキーム7．Raa2 FKBDモイエティの合成

【0 2 5 3】

3-(3-ニトロベンゾイル)-ジヒドロフラン-2(3H)-オン (3) . 無水THF (60mL) 中のジヒドロフラン-2(3H)-オン2 (6.02g、70mmol) の攪拌溶液に、 -78°C にてLiHMDS (THF中1M、77mL、77mmol) を加え、アルゴン雰囲気下で2時間攪拌させた。次に、無水THF (10mL) 中の3-ニトロベンゾイルクロリド1 (6.5g、35mmol) の溶液を -78°C にて添加した。結果として生じる反応混合物をゆっくりとrtに温め、rtで16時間攪拌した。飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (20mL) で反応をクエンチし、EA (100mL $\times$ 3) で抽出した。有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、および減圧中で濃縮して、精製せずに次のステップのために直接使用する黄色い油状物として化合物3 (8.5g、粗製物) を提供した。[M+H] $^+$ =236.1

【0 2 5 4】

4-ブromo-1-(3-ニトロフェニル)ブタン-1-オン (4) . 3 (25.9g、110mmol、粗製物) の40% HBr (150mL) 中の溶液を2時間 70°C に加熱した。反応混合物をrtに冷却し、および飽和 $\text{NaHCO}_3_{\text{aq}}$ でpHを5-6に調整し、EA (200mL $\times$ 3) で抽出した。有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO_2 、溶離液としてEA/PE=0-10%) によってさらに精製して化合物4 (18.5g、2ステップで74%) を黄色油状物として提供した。

【0 2 5 5】

4-モルホリノ-1-(3-ニトロフェニル)ブタン-1-オン (5) . CH_3CN (100mL) 中の4 (

8.5g、31.25mmol) およびMorpholine (モルホリン) (2.72g、31.25mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (8.64g、62.5mmol) をrtで加えた。得られる反応混合物を2時間還流させるために加熱した。次に、反応混合物を濾過し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO_2 、溶離液としてメタノール/DCM=0-5%) によってさらに精製して、化合物5 (4.6g、53%) を黄色油状物として提供した。[M+H]⁺=279.2

【0256】

1-(3-アミノフェニル)-4-モルホリノブタン-1-オン (6) . THF (60mL) 中の5 (5.9g、21.2mmol) の溶液に、rtで10%Pd/C (wet、1.18g) を加えた。得られる反応混合物をrtで10時間H₂ (g) を用いて水素化し、反応混合物を濾過し、および減圧中で濃縮して、次のステップのためにダーテクトリー (directly) に使用する黄色の固形物として粗化合物6 (4.8g、粗製物) を提供した。[M+H]⁺=249.0

【0257】

DMF (15mL) 中の6 (4.8g、19.35mmol) および4-tert-ブトキシ-4-オキソブタン酸7 (4.86g、27.95mmol) の溶液に、rtでDIPEA (5.0g、38.7mmol) を添加し、次いでHATU (9.56g、25.15mmol) を続けた。得られる反応混合物をrtで2時間撹拌した。H₂O (50mL) で反応をクエンチし、EA (100mL×3) で抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO_2 、溶離液としてメタノール/DCM=0-5%) によってさらに精製して化合物8 (6.6g、84%) を黄色固形物として提供した。[M+H]⁺=405.0

【0258】

(R)-tert-ブチル4-(3-(1-ヒドロキシ-4-モルホリノブチル)フェニルアミノ)-4-オキソブタノアート (9) . ケトン8 (5.0g、12.4mmol) の無水THF (20mL) 中の溶液に、ヘプタン (1.7M、29mL) 中の(+)DIPChloride (49.6mmol) を-20℃にて添加した。得られた反応混合物を8の完全転化まで-20℃にて撹拌し、次いで、不溶性の複合体を形成させることによって2,2'-(エタン-1,2-ジイルビス(オキシ))ジエタノールアミン (8.3g、55.8mmol) を用いてクエンチした。rtで別に30分間撹拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通してろ過し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO_2 、溶離液としてCH₃OH/EA=0-5%) によってさらに精製してオフホワイト固形物として化合物9 (2.5g、50%) を提供した。[M+H]⁺=407.3

【0259】

(S)-((R)-1-(3-(4-tert-ブトキシ-4-オキソブタンアミド)フェニル)-4-モルホリノブチル)1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート (11) . 9 (2.45g、6.05mmol) および10 (2.29g、7.38mmol) の無水DCM (40mL) 中の溶液を-20℃に冷却してから、DCC (1.52g、7.38mmol) の無水DCM (5mL) 中の溶液を加え、次いでアルゴン雰囲気下で無水DCM (1mL) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、75mg、0.615mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間撹拌した。次に反応混合物を濾過し、および濾過されたものをNa₂SO₄上で乾燥し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO_2 、溶離液としてCH₃OH/DCM=0-5%) によってさらに精製して化合物11を白色固形物として提供した (3g、69%) 。[M+H]⁺=700.0

【0260】

4-(3-((R)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)-4-モルホリノブチル)フェニルアミノ)-4-オキソブタン酸 (Raa2) . DCM (10mL) 中の11 (1.0g、1.42mmol) の溶液に、TFA (2mL) をrtで加えた。得られる混合物をrtで2時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラム (溶離液としてCH₃OH/DCM=0-5%) に直接チャージして、Raa2 (550mg、60%) を白色固形物として提供した。

FKBDの例5

4-(3-((R)-3-(4-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)ピペラジン-1-イル)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボ

10

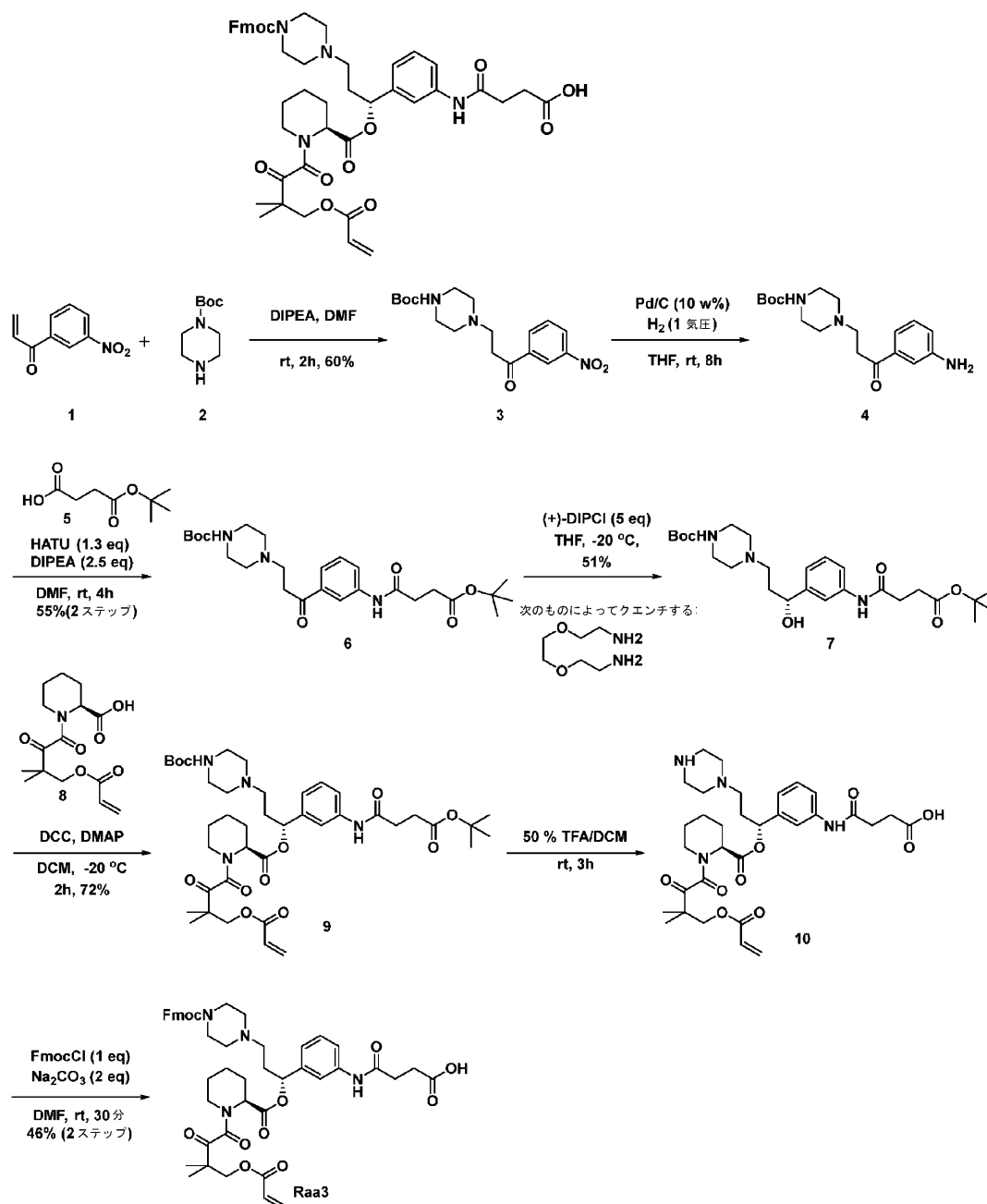
20

30

40

50

ニルオキシ)プロピル)フェニルアミノ)-4-オキソブタン酸 (Raa3)
【化143】



スキーム8. Raa3 FKBDモイエティの合成

【0261】

tert-ブチル4-(3-(3-ニトロフェニル)-3-オキソプロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート (3). DMF (20mL) 中の1 (10g、28.2mmol、粗製物) の溶液に、DIPEA (3.64g、28.2mmol)、次いで2 (5.24g、28.2mmol) を加えた。室温にて2時間攪拌した後、H₂O (100mL) で反応をクエンチし、EA (100mL×3) で抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO₂、溶離液としてメタノール/DCM=0-10%) によってさらに精製して化合物3を黄色油状物として提

供した (6.1g、60%)。[M+H]⁺=364.2

【0262】

tert-ブチル4-(3-(3-アミノフェニル)-3-オキソプロピル)ピペラジン-1-カルボキシラート (4)。THF (50mL) 中の3 (6.1g、15.9mmol) の溶液に、rtで10%Pd/C (wet、1.22g) を加えた。得られた反応混合物をrtで8時間H₂ (g) を用いて水素化した。次に反応混合物を濾過し、および減圧中で濃縮して次のステップのために直接使用する茶色固形物として粗化合物4 (5.5g、粗製物) を提供した。[M+H]⁺=334.3

【0263】

tert-ブチル4-(3-(3-(4-tert-ブトキシ-4-オキソブタンアミド)フェニル)-3-オキソプロピル)ピペラジン-1-カルボキシラート (6)。DMF (35mL) 中の4 (5.2g、15.6mmol) および4-tert-ブトキシ-4-オキソブタン酸5 (3.53g、20.27mmol) の溶液に、rtでDIPEA (5.04g、38.99mmol) を添加し、次いでHATU (7.71g、20.27mmol) を続けた。得られる反応混合物をrtで4時間撹拌した。H₂O (50mL) で反応をクエンチし、EA (100mL×3) で抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO₂、溶離液としてPE/EA=0-50%) によってさらに精製して化合物6 (4.3g、56%) を黄色固形物として提供した。[M+H]⁺=490.4

【0264】

(R)-tert-ブチル4-(3-(3-(4-tert-ブトキシ-4-オキソブタンアミド)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-カルボキシラート (7)。無水THF (30mL) 中のケトン6 (3.8g、7.76mmol) の溶液に-20℃にてヘプタン (1.7M、23mL) 中の(+)DIPChloride (38.8mmol) を添加した。得られる反応混合物を6の完全転化まで-20℃にて撹拌し、不溶性の複合体を形成させることによって2,2'-(エタン-1,2-ジイルビス(オキシ))ジエタンアミン (6.32g、42.68mmol) によりクエンチした。rtで別に30分間撹拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通してろ過し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (溶離液としてSiO₂、CH₃OH/EA=0-5%) によってさらに精製して、オフホワイト固形物として化合物7 (1.9g、51%) を提供した。[M+H]⁺=492.3

【0265】

tert-ブチル4-((R)-3-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)-3-(3-(4-(tert-ブトキシ-4-オキソブタンアミド)フェニル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシラート (9)。7 (1.03g、2.1mmol) および8 (784mg、2.52mmol) の無水DCM (20mL) 中の溶液を-20℃に冷却してから、DCC (865mg、4.2mmol) の無水DCM (2mL) 中の溶液を加え、次にアルゴン雰囲気下で4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、26mg、0.21mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間撹拌した。次に、反応混合物を濾過し、および濾過されたものをNa₂SO₄上で乾燥し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO₂、溶離液としてCH₃OH/DCM=0-5%) によってさらに精製して、黄色固形物としての化合物9を提供した (1.2g、72%)。[M+H]⁺=784.9

【0266】

4-(3-((R)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)-3-(ピペラジン-1-イル)プロピル)フェニルアミノ)-4-オキソブタン酸 (10)。DCM (6mL) 中の9 (1.2g、1.9mmol) の溶液に、TFA (3mL) をrtにて加えた。得られる混合物をrtで3時間撹拌した。反応混合物を減圧中で濃縮して化合物10 (1.1g、粗製物) を黄色固形物として提供した。[M+H]⁺=628.9

【0267】

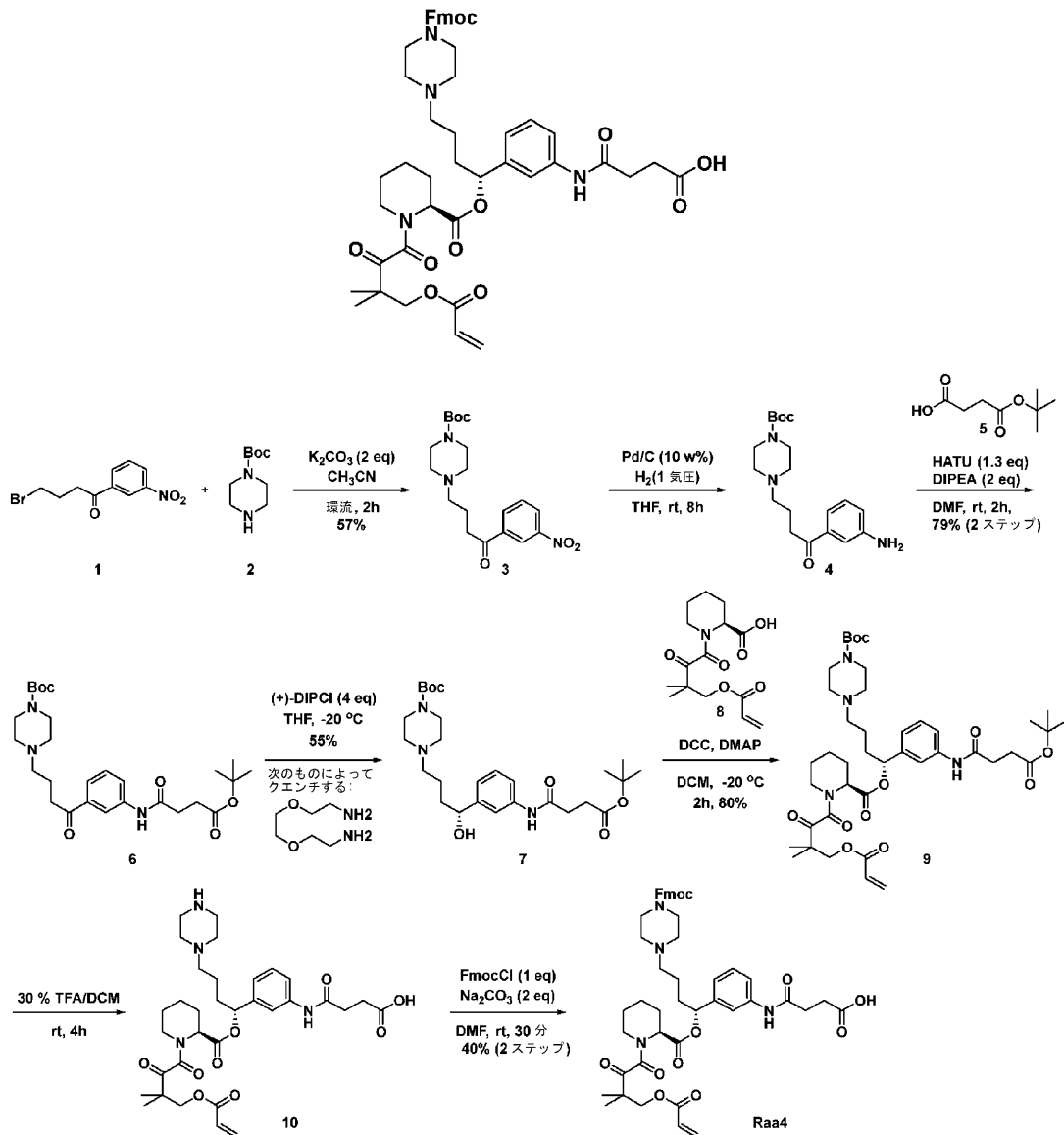
4-(3-((R)-3-(4-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)ピペラジン-1-イル)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)プロピル)フェニルアミノ)-4-オキソブタン酸 (Raa3)。DMF (4mL) 中の10 (1.1g、1.74mmol) の溶液に、Na₂CO₃ (369mg、3.48mmol) に続いてFmocChloride (Fmocクロリド) (450mg、1.74mmol) をrtで加えた。得られる反応混合物をrtで30分間撹拌した。反応をH₂O (10mL) でクエンチし、EA (30mL×3) で抽出し

た。有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO_2 、溶離液としてメタノール/DCM=0-5%) によってさらに精製してRaa3 (80mg、46%) を白色の固形物として提供した。

FKBDの例6

4-(3-((R)-4-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)ピペラジン-1-イル)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)ブチル)フェニルアミノ)-4-オキソブタン酸 (Raa4)

【化144】



スキーム9. Raa4 FKBDモイエティの合成

【0268】

tert-ブチル 4-(4-(3-ニトロフェニル)-4-オキソブチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (3). CH_3CN (100mL) 中の1 (10.5g、38.6mmol) および2 (7.2g、38.6mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (10.7g、77.2mmol) をrtで加え、得られる反応混合物を2時間加熱して還流させた。次に、反応混合物を濾過し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、

それをカラム (SiO₂、溶離液としてメタノール/DCM=0-5%) によってさらに精製して化合物3 (8.3g、57%) を黄色固形物として提供した。[M+H]⁺=378.0

【0269】

tert-ブチル4-(4-(3-アミノフェニル)-4-オキソブチル)ピペラジン-1-カルボキシラート (4)。THF (60mL) 中の3 (8.3g、22mmol) の溶液にrtで10%Pd/C (wet、1.66g) を加えた。得られる反応混合物をrtで10時間H₂ (g) により水素化した。次いで反応混合物を濾過し、および減圧中で濃縮して次のステップのために直接使用する黄色固形物として粗化合物4 (7.4g、粗製物) を提供した。[M+H]⁺=348.3。

【0270】

tert-ブチル4-(3-(4-ホルリノブタノイル)フェニルアミノ)-4-オキソブタノアート (6)。DMF (15mL) 中の4 (7.4g、21.3mmol) および4-tert-ブトキシ-4-オキソブタン酸5 (4.82g、27.6mmol) の溶液に、DIPEA (5.5g、42.6mmol) に続けてHATU (10.5g、27.69mmol) をrtで添加した。得られる反応混合物をrtで2時間攪拌した。反応をH₂O (50mL) によりクエンチし、EA (100mL×3) で抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO₂、溶離液としてメタノール/DCM=0-5%) によってさらに精製して化合物6 (8.5g、79%) を黄色固形物として提供した。[M+H]⁺=504.0

【0271】

(R)-tert-ブチル4-(4-(3-(4-tert-ブトキシ-4-オキソブタンアミド)フェニル)-4-ヒドロキシブチル)ピペラジン-1-カルボキシラート (7)。無水THF (20mL) 中のケトン6 (4.5g、8.9mmol) の溶液に、-20℃にてヘプタン (1.7M、21mL) 中の(+)DIPChloride (35.6mmol) を添加した。得られる反応混合物を6の完全転化まで-20℃にて攪拌し、次いで2,2'-(エタン-1,2-ジイルビス(オキシ))ジエタンアミン (5.9g、40.0mmol) を加えて不溶性複合体を形成することによってクエンチした。rtで別に30分間攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通してろ過し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO₂、溶離液としてメタノール/EA=0-5%) によってさらに精製してオフホワイト固形物として化合物7 (2.5g、55%) を提供した。[M+H]⁺=506.0

【0272】

tert-ブチル4-((R)-4-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)-4-(3-(4-tert-ブトキシ-4-オキソブタンアミド)フェニル)ブチル)ピペラジン-1-カルボキシラート (9)。7 (2.3g、4.5mmol) および8 (1.68g、5.4mmol) の無水DCM (30mL) 中の溶液を-20℃に冷却してから、DCC (1.11g、5.4mmol) の無水DCM (5mL) 中の溶液を加え、次いでアルゴン雰囲気下で4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、55mg、0.615mmol) の無水DCM (1mL) 中の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌した。次いで反応混合物を濾過し、および濾過されたものをNa₂SO₄上で乾燥し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO₂、溶離液としてメタノール/DCM=0-5%) によってさらに精製して、白色固形物として化合物9を提供した (2.9g、80%)。[M+H]⁺=799.5

【0273】

4-(3-((R)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)ブチル)フェニルアミノ)-4-オキソブタン酸 (10)。DCM (10mL) 中の9 (2.9g、3.6mmol) の溶液に、TFA (3mL) をrtで加えた。得られる混合物をrtで4時間攪拌した。反応混合物を直接シリカゲルフラッシュカラム (溶離液としてCH₃OH/DCM=0-5) に充填し、次のステップのために直接使用する黄色固形物として化合物10 (2.6g、粗製物) を提供した。[M+H]⁺=643.4

【0274】

4-(3-((R)-4-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)ピペラジン-1-イル)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)ブチル)フェニルアミノ)-4-オキソブタン酸 (Raa4)。DMF (2mL) 中の10 (1.2g、1.62mmol) の溶液に、Na₂CO₃ (343mg、3.24mmol) に続けてFmocChlor

10

20

30

40

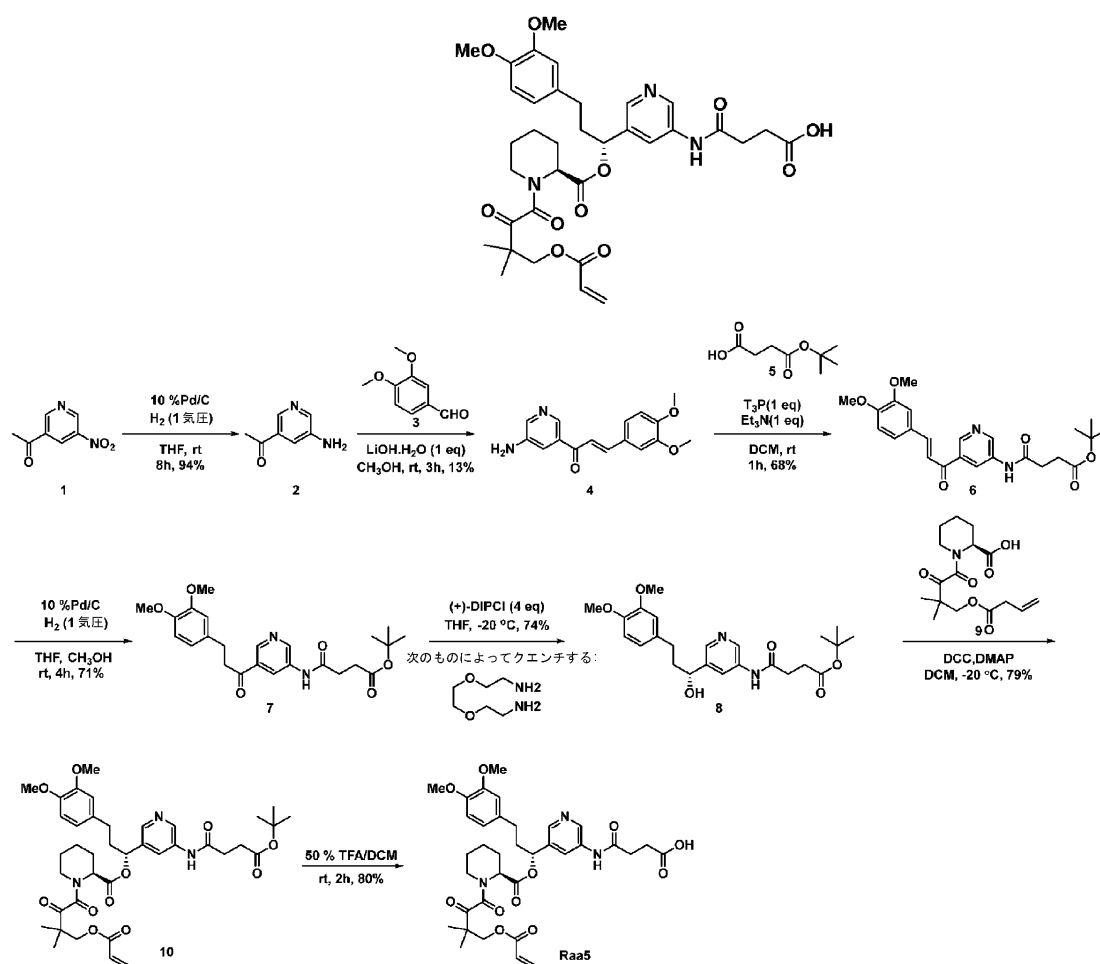
50

ide (419mg、1.62mmol) をrtで加えた。得られる反応混合物を30分間rtで撹拌した。反応をH₂O (10mL) でクエンチし、EA (30mL×3) で抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO₂、溶離液としてメタノール/DCM=0-5%) によってさらに精製してRaa4 (570mg、40%) を白色固形物として提供した。

FKBDの例7

4-(5-((R)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)ピリジン-3-イルアミノ)-4-オキソブタン酸 (Raa5)

【化145】



スキーム10. Raa5 FKBDモイエティの合成

【0275】

1-(5-アミノピリジン-3-イル)エタノン (2). THF (100mL) 中の1 (13g、78.3mmol) の溶液に、rtで10%Pd/C (wet、8.0g) を加えた。得られる反応混合物をH₂ (g) 下で10時間rtにて撹拌した。次に、反応混合物を濾過し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO₂、溶離液としてメタノール/DCM=0-5%) によってさらに精製して、化合物2 (10g、94%) を黄色固形物として提供した。[M+H]⁺=137.0

【0276】

(E)-1-(5-アミノピリジン-3-イル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロプ-2-エン-1-オン (4) . CH₃OH (60mL) 中の2 (6.5g、47.8mmol) および3 (7.9g、47.8mmol) の溶液に、0℃にてLiOH・H₂O (2g、47.8mmol) を添加した。得られる反応混合物をrtで3時間攪拌した。溶媒を減圧中で除去し、および残渣をDCMおよびH₂Oで希釈した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO₂、溶離液としてメタノール/DCM=0-5%) によってさらに精製して化合物4 (1.8g、13%) を黄色固形物として提供した。[M+H]⁺=285.0

【0277】

(E)-tert-ブチル4-(5-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル)ピリジン-3-イルアミノ)-4-オキソブタン酸 (6) . DCM (35mL) 中の4 (1.8g、6.3mmol) および4-tert-ブトキシ-4-オキソブタン酸5 (1.1g、6.3mmol) の溶液に、Et₃N (12.7g、12.6mmol) を続いてT₃P (EtOAc中50%、8.0g、12.6mmol) を加えた。得られる反応混合物をrtで1時間攪拌した。H₂O (20mL) で反応をクエンチし、DCM (40mL×2) で抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO₂、溶離液としてメタノール/DCM=0-5%) によってさらに精製して化合物6 (1.88g、68%) を黄色固形物として提供した。[M+H]⁺=440.9

【0278】

tert-ブチル4-(5-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパノイル)ピリジン-3-イルアミノ)-4-オキソブタノアート (7) . THF (50mL) およびメタノール (5mL) 中の6 (1.88g、4.27mmol) の溶液に、rtで10%Pd/C (wet、380mg) を加えた。得られる反応混合物をRTにて4時間H₂ (g) で水素化した。次いで反応混合物をろ過し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO₂、溶離液としてメタノール/DCM=0-5%) によってさらに精製して化合物7 (1.34g、71%) を茶色固形物として提供した。[M+H]⁺=442.9

【0279】

(R)-tert-ブチル4-(5-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)ピリジン-3-イルアミノ)-4-オキソブタノアート (8) . 無水THF (20mL) 中のケトン7 (1.34g、3.0mmol) の溶液に、ヘプタン (1.7M、7.05mL) 中の(+)-DIPChloride (12.0mmol) を-20℃にて添加した。得られる反応混合物を7の完全転化まで-20℃にて攪拌し、次いで2, 2'-(エタン-1,2-ジイルビス(オキシ))ジエタンアミン (2.0g、13.5mmol) により不溶性複合体を形成することによってクエンチした。rtで別に30分間攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通してろ過し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (溶離液としてSiO₂、CH₃OH/EA=0-5%) によってさらに精製して、化合物8 (0.99g、74%) を白色固形物として提供した。[M+H]⁺=445.0

【0280】

(S)-((R)-1-(5-(4-tert-ブトキシ-4-オキソブタンアミド)ピリジン-3-イル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート (10) . 無水DCM (20mL) 中の8 (990mg、2.22mmol) および9 (827mg、2.66mmol) の溶液を-20℃に冷却してから、無水DCM (2mL) 中のDCC (548mg、2.66mmol) の溶液を加え、次いでアルゴン雰囲気下で4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、27mg、0.22mmol) の無水DCM (1mL) 中の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌した。次いで反応混合物を濾過し、および濾過されたものをNa₂SO₄上で乾燥し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO₂、溶離液としてCH₃H/DCM=0-5%) によってさらに精製して、化合物10 (1.3g、79%) を白色固形物として提供した。[M+H]⁺=738.0

【0281】

4-(5-((R)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)ピリジン-3-イルアミノ)-4-オキソブタン酸 (Raa5) . 10 (1.3g、1.76mmol) のDCM (10mL) 中の溶液に、TFA (5mL) をrtで加えた。得られる混合物をrtで2時間攪拌した。反応混合物をシリ

10

20

30

40

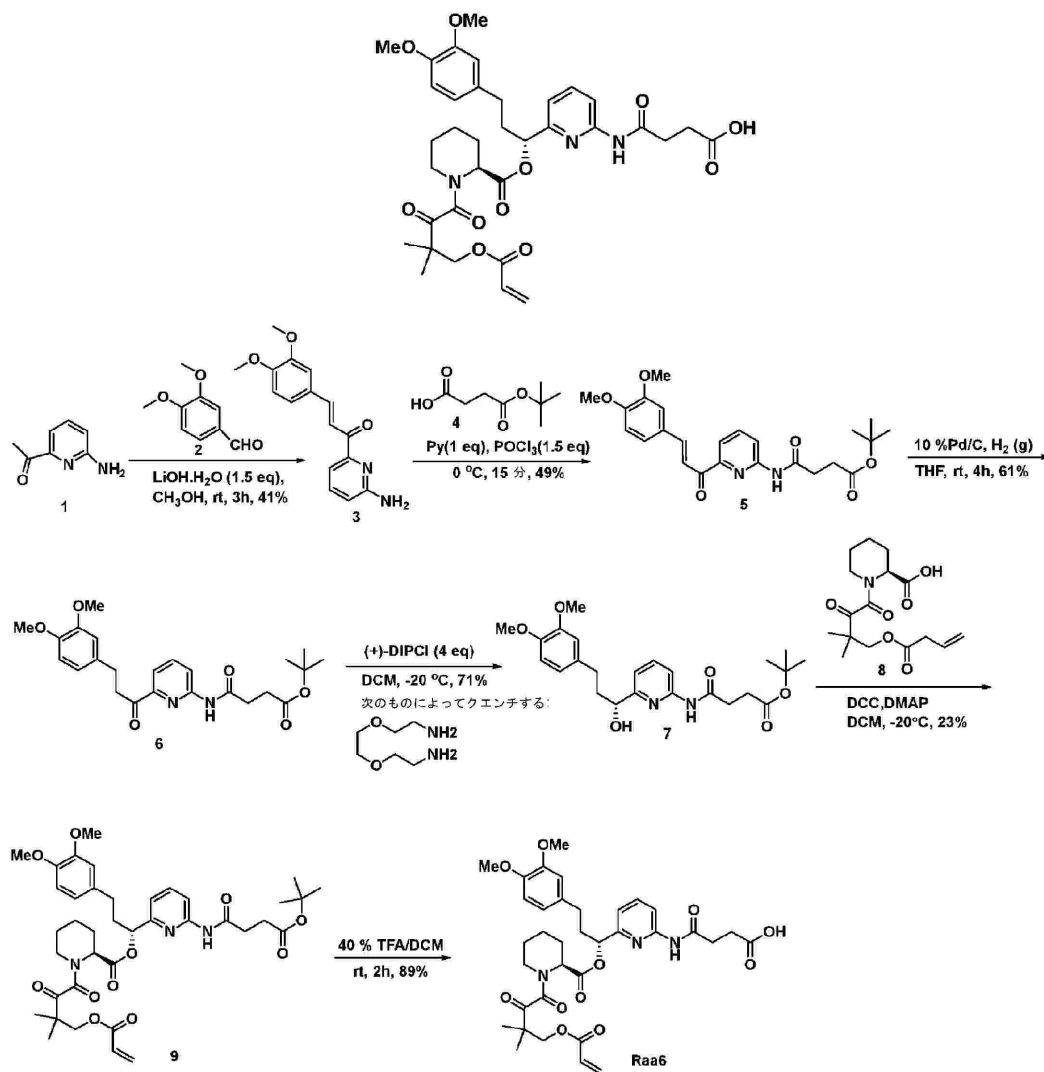
50

カゲルフラッシュカラム（溶離液としてCH₃OH/DCM=0-5%）に直接チャージし、Raa5（960mg、80%）を白色固形物として提供した。

FKBDの例8

4-(6-((R)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)ピリジン-2-イルアミノ)-4-オキソブタン酸（Raa6）

【化146】



スキーム11. Raa6 FKBDモイエティの合成

【0282】

(E)-1-(6-アミノピリジン-2-イル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロブ-2-エン-1-オン (3) . CH₃OH (40mL) 中の1 (3.75g、27.57mmol) および2 (4.58g、27.57mmol) の溶液に、LiOH·H₂O (1.74g、41.35mmol) をrtで加えた。得られる反応混合物をrtで3時間攪拌した。溶媒を減圧中で取り除き、および残渣をDCMおよびH₂Oで希釈した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム（SiO₂、溶離液としてメタノール/DCM=0-5%）によってさらに精製して化合物3（3.2g、41%）を黄色固形物として提供した。[M+H]⁺=285.0

【0283】

(E)-tert-ブチル4-(6-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル)ピリジン-2-イルアミ

ノ)-4-オキソブタノアート (5) . ピリジン (10mL) 中の3 (3.2g、11.26mmol) および4-tert-ブトキシ-4-オキソブタン酸4 (2.35g、13.5mmol) の溶液に、0℃にてPOCl₃ (2.58g、16.89mmol) を添加した。得られる反応混合物を0℃にて15分間攪拌した。H₂O (20mL) で反応をクエンチし、EA (30mL×3) で抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄ 上で乾燥し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO₂、溶離液としてメタノール/DCM=0-5%) によってさらに精製して化合物5 (2.45g、49%) を黄色固形物として提供した。[M+H]⁺=440.9

【0284】

tert-ブチル4-(6-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパノイル)ピリジン-2-イルアミノ)-4-オキソブタノアート (6) . THF (30mL) 中の5 (2.45g、5.56mmol) の溶液に、rt で10%Pd/C (wet、500mg) を加えた。得られる反応混合物をRTにて4時間H₂ (g) で水素化した。次に反応混合物をろ過し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO₂、溶離剤としてメタノール/DCM=0-5%) によってさらに精製して、黄色固形物としての化合物6 (1.5g、61%) を提供した。[M+H]⁺=443.3

【0285】

(R)-tert-ブチル4-(6-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-イルアミノ)-4-オキソブタノアート (7) . 無水DCM (20mL) 中のケトン6 (1.4g、3.16mmol) の溶液に、-20℃にてヘプタン (1.7M、7.5mL) 中の(+)DIPChloride (12.64mmol) を添加した。得られる反応混合物を-20℃にて7が完全に変換されるまで攪拌し、次に2,2'-(エタン-1,2-ジイルビス(オキシ))ジエタノールアミン (2.1g、14.22mmol) により不溶性の複合体を形成させることによってクエンチした。rtで別の30分間攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通してろ過し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO₂、溶離液としてCH₃OH/EA=0-5%) によってさらに精製して、化合物7 (1.0g、71%) を白色の固形物として提供した。[M+H]⁺=445.3

【0286】

(S)-((R)-1-(6-(4-tert-ブトキシ-4-オキソブタンアミド)ピリジン-2-イル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート (9) . 7 (1.0g、2.24mmol) および8 (836mg、2.69mmol) の無水DCM (20mL) 中の溶液を-20℃に冷却してから、DCC (554mg、2.69mmol) の無水DCM (2mL) 中の溶液を加え、次いでアルゴン雰囲気下で4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、27mg、0.22mmol) の無水DCM (1mL) 中の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌した。次いで反応混合物を濾過し、および濾過されたものをNa₂SO₄上で乾燥し、および減圧中で濃縮して粗生成物を与え、それをカラム (SiO₂、溶離液としてCH₃OH/DCM=0-5%) によってさらに精製して、化合物9 (0.38g、23%) を白色固形物として提供した。[M+H]⁺=738.4

【0287】

4-(6-((R)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)ピリジン-2-イルアミノ)-4-オキソブタン酸 (Raa6) . DCM (5mL) 中の9 (0.38g、1.76mmol) の溶液に、TFA (2mL) をrtで加えた。得られる混合物をrtで2時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラム (溶離液としてCH₃OH/DCM=0-5%) に直接チャージし、Raa6 (310mg、89%) を白色の固形物として提供した。

FKBDの例9

4-((6-((R)-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)ピラジン-2-イル)アミノ)-4-オキソブタン酸 (Raa7)

10

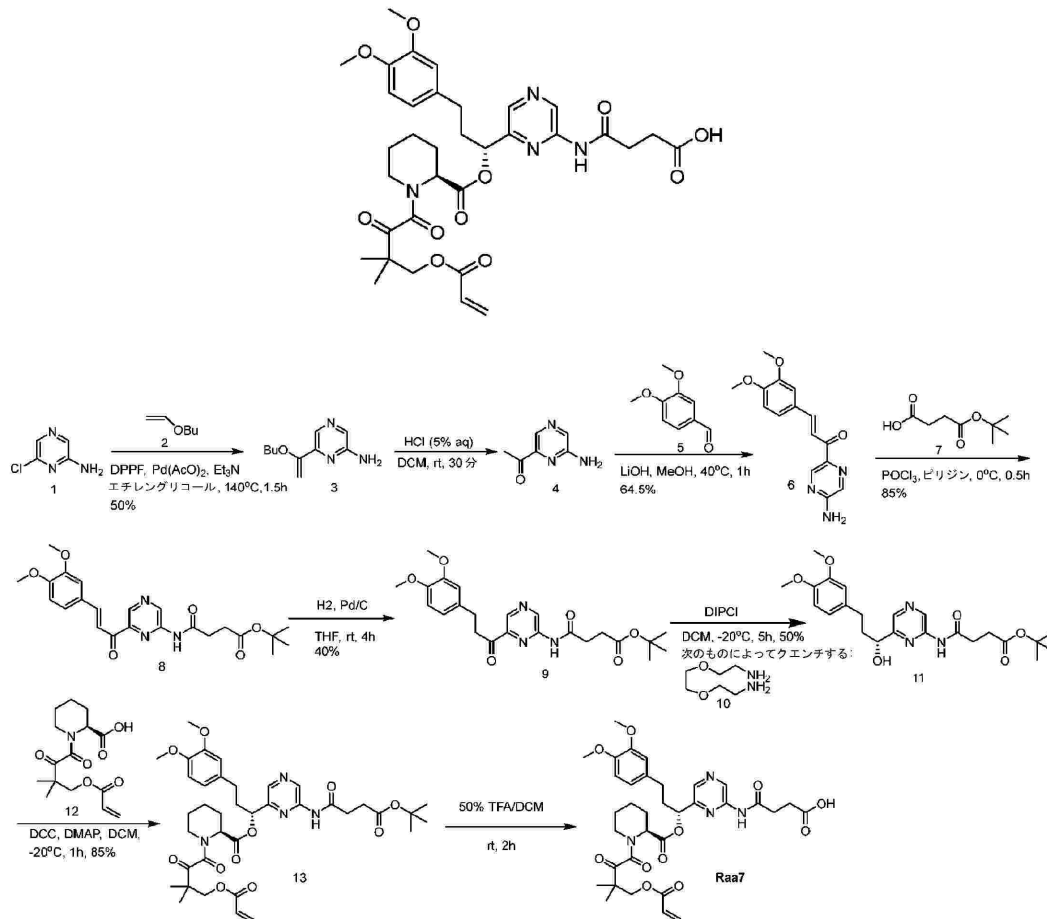
20

30

40

50

【化 1 4 7】



スキーム12. Raa7 FKBDモイエティの合成

【0288】

6-(1-ブトキシビニル)ピラジン-2-アミン (3) . エチレングリコール (150mL) 中の1 (16g、124mmol) の溶液に、Pd(AcO)₂ (0.8g、3.7mmol) およびDPPF (4.12g、7.4mmol) をrtで添加した。Ar₂により脱気し、および次いで2およびEt₃Nを順次注入した。反応混合物を還流させるために加熱し、および1.5h反応させた。生成混合物を水 (300 ml) に注ぎ、DCM (100ml*3) で抽出した。有機相を合わせ、およびブライン (100ml*3) で洗浄した。濾過し、および濃縮して、3 (12g、50%) を白色固形物として取得した。[M+H]⁺=194

【0289】

1-(6-アミノピラジン-2-イル)エタン (ethan) -1-オン (4) 。 DCM (50ml) 中の3 (12g、62mmol) の溶液に、5% HCl (20ml) を添加した。反応混合物をrtで0.5時間攪拌した。生成混合物を水 (200ml) 中に注ぎ入れ、K₂CO₃ (aq) でpHを8-9に調整した。DCM (50ml*6) で抽出し、有機相を合わせ、および濃縮して粗製物を取得した。シルカ (silca) ゲルクロマトグラフィー (溶離液としてPE/EA=20-30%) によって精製し、生成物4 (2.9g、34%) を黄色固形物として与えた。[M+H]⁺=138

【0290】

(E)-1-(5-アミノピリジン-2-イル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロプ-2-エン-1-オン (6) . MeOH (20ml) 中の4 (2.9g、21mmol) の溶液に、LiOH (1.74g、42mmol) および5 (3.43g、21mmol) を添加した。反応混合物を40°Cにて1時間攪拌した。生成

混合物を水（200ml）中に注ぎ入れ、沈殿がなくなるまでろ過し、固形ケーキを水で、および次いで少量のMeOHで洗浄した。乾燥させて、生成物6（3.8g、64.5%）を黄色固形物として取得した。 $[M+H]^+=286$

【0291】

tert-ブチル(E)-4-(6-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル)ピラジン-2-イル)アミノ-4-オキソブタノアート（8）．8（3.8g、133mmol）および7（4.64g、266mmol）のピリジン（100ml）中の溶液に、0℃にてPOCl₃（6.12g、400mmol）を添加した。反応混合物を0℃にて30分間攪拌した。生成混合物を水（300ml）中に注ぎ入れ、DCM（100ml*3）で抽出し、有機相を合わせ、およびブライン（100ml*5）で洗浄した。Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、および濃縮して粗製物を取得した。シルカゲルクロマトグラフィー（溶離液としてMeOH/DCM=1-2%）によって精製して、生成物8（5g、68%）を黄色固形物として与えた。 $[M+H]^+=442$

【0292】

tert-ブチル4-((6-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパノイル)ピラジン-2-イル)アミノ)-4-オキソブタノアート（9）．8（5.0g、113mmol）のTHF中の溶液にPd/C（500mg、10%）を加え、反応混合物をH₂*5で脱気し、rtで4時間攪拌した。濾過し、および濾過されたものを濃縮して粗製物を取得した。シルカゲルクロマトグラフィー（溶離液としてMeOH/DCM=1-2%）によって精製し、生成物9（2.0g、40%）を黄色固形物として与えた。 $[M+H]^+=444$

【0293】

tert-ブチル(R)4-((6-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシフェニル)ピラジン-2-イル)アミノ)-4-オキソブタノアート（11）．DCM（50ml）中の9（2.0g、45mmol）の溶液に、-20℃にてDIPCl（14.5g、450mmol）を添加し、Ar₂で脱気した。反応混合物を-20℃にて5時間攪拌した。10（6.75g、455mmol）でクエンチした。生成混合物を直接に濃縮し、および茶色残渣をシルカゲルクロマトグラフィー（溶離液としてMeOH/DCM=2-5%）で精製し、生成物11（1.0g、50%）を黄色固形物として与えた。 $[M+H]^+=446$

【0294】

(R)-1-(6-(4-tert-ブトキシ)-4-オキソブタンアミド)ピラジン-2-イル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル(S)-1(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート（13）．DCM（30ml）中の11（1.0g、22mmol）の溶液に、-20℃にて12（1.05g、34mmol）を加え、およびAr₂で脱気し、次いでDCM中のDCC（0.7g、34mmol）およびDMAP（0.03g、2.2mmol）を順次注入した。反応混合物を-20℃にて1時間攪拌した。固形物ケーキを濾過し、およびDCM（20ml）で洗浄し、濾過されたものを合わせ、および蒸発させ、粗製物を取得した。シルカゲルクロマトグラフィー（溶離液としてMeOH/DCM=1より2%）によって精製して、生成物13（1.8g、85%）を黄色固形物として与えた。 $[M+H]^+=739$

【0295】

4-(6-((R)-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)ピラジン-2-イル)アミノ)-4-オキソブタン酸（Raa7）．DCM（20ml）中の13（1.8g、24mmol）の溶液に、TFA（20ml）を添加した。反応混合物をrtで2時間攪拌した。生成混合物を直接濃縮し、黄色残渣をシルカゲルクロマトグラフィー（溶離液としてMeOH/DCM=1-2%）によって精製して、生成物Raa7（500mg、30%）を淡黄色固形物として与えた。

FKBDの例10

4-((3-((R)-1-((S)-4-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)モルホリン-3-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェニル)アミノ)-4-オキソブタン酸（Raa8）

10

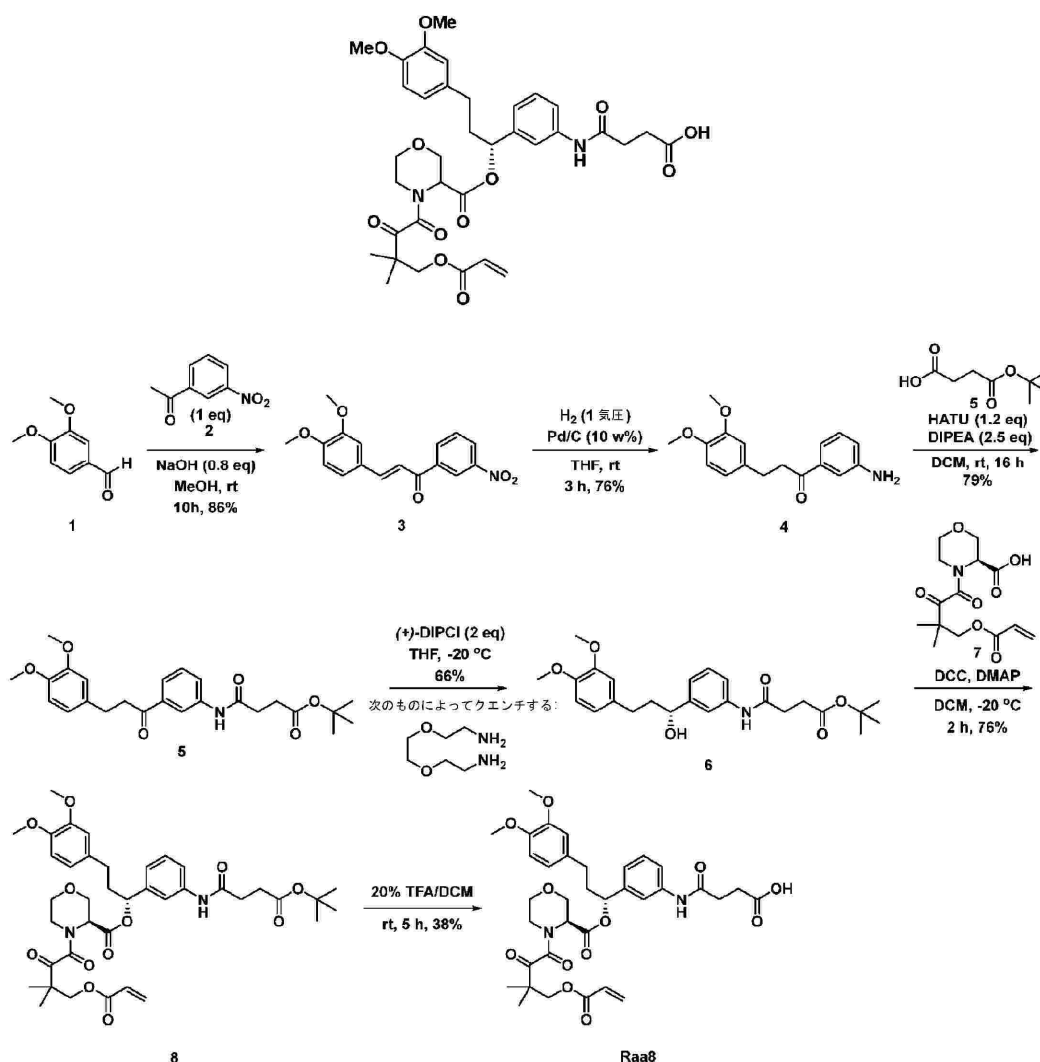
20

30

40

50

【化 1 4 8】



スキーム13. Raa8 FKBDモイエティの合成

【0 2 9 6】

(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(3-ニトロフェニル)プロパン-2-オン (3) . MeOH (1100mL) 中の3,4-ジメトキシベンズアルデヒド1 (60g、360mmol) および1-(3-ニトロフェニル)エタン-1-オン2 (59.6g、360mmol) の溶液に、0℃にてNaOH (15g) を添加した。得られる溶液をrtで10h攪拌した。化合物3を黄色固形物として与えるために沈殿物を収集した (97g、86%) 。 $[M+Na]^+=336.1$

【0 2 9 7】

1-(3-アミノフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパン-1-オン (4) . THF (120 mL) 中の3 (32g、110mmol) および10% Pd/C (10g) の溶液を室温にて8時間、H₂ で水素化した。次に、反応混合物を濾過し、および濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1 : 3) によって精製して化合物4を白色固形物として与えた (24g、76%) 。 $[M+H]^+=286.2$

【0 2 9 8】

tert-ブチル4-((3-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパノイル)フェニル)アミノ)-4-オキソブタノアート (5) . DCM (30mL) 中の4 (12.0g、42mmol) の溶液に、4-tert-ブ

トキシ-4-オキソブタン酸 (8.8g、50mmol)、DIPEA (13.6g、105mmol) および HATU (19.2g、50mmol) を添加した。混合物を rt で 16 時間攪拌した。生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:2) で精製して化合物 5 を白色固形物として与えた (16g、79%)。[M+Na]⁺=464.0

【0299】

tert-ブチル(R)-4-((3-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)アミノ)-4-オキソブタノアート (6)。ケトン 5 (11.9g、26.9mmol) の乾燥 THF (120 mL) 中の溶液を (+)-DIPChloride (135mmol) のヘプタン (1.7M、79mL) 中の溶液で -20℃ にて処理した。得られる混合物を -20℃ にて 5 が完全に変換されるまで反応させ、次いで 2,2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン (20g) により不溶性複合体を形成することによってクエンチさせた。RT で別の 30 分間攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 3:1) によって精製して化合物 6 を淡黄色油状物として与えた (7.9g、66%、ee 97%)。[M+Na]⁺=466.3

【0300】

(R)-1-(3-(4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブタンアミド)フェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル(S)-4-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)モルホリン-3-カルボキシラート (8)。CH₂Cl₂ (10mL) 中の 6 (2.36g、5.32mmol) および 7 (2g、6.38mmol) の溶液を -20℃ に冷却してから、CH₂Cl₂ (5mL) 中の DCC (1.65g、7.98mmol) の溶液を加え、次いでアルゴン雰囲気下 CH₂Cl₂ (2mL) 中の 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、65mg、0.53mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を -20℃ にて 2 時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 2:1) によって精製して化合物 8 を淡黄色油状物として与えた (2.5g、64%)。[M+Na]⁺=761.4

【0301】

4-((R)-1-(((S)-4-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)モルホリン-3-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェニル)アミノ)-4-オキソブタン酸 (Raa8)。CH₂Cl₂ (12mL) 中の 8 (2.5g、3.45mmol) の溶液を 0℃ にて CH₂Cl₂ (12mL) 中の 40% TFA の溶液で処理した。混合物を完全に変換するまで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージして (AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%) Raa8 (815mg、38%) を薄い (pale) 黄色固形物として提供した。

FKBD の例 11

4-((3-((R)-1-(((S)-4-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペラジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェニル)アミノ)-4-オキソブタン酸 (Raa9)

10

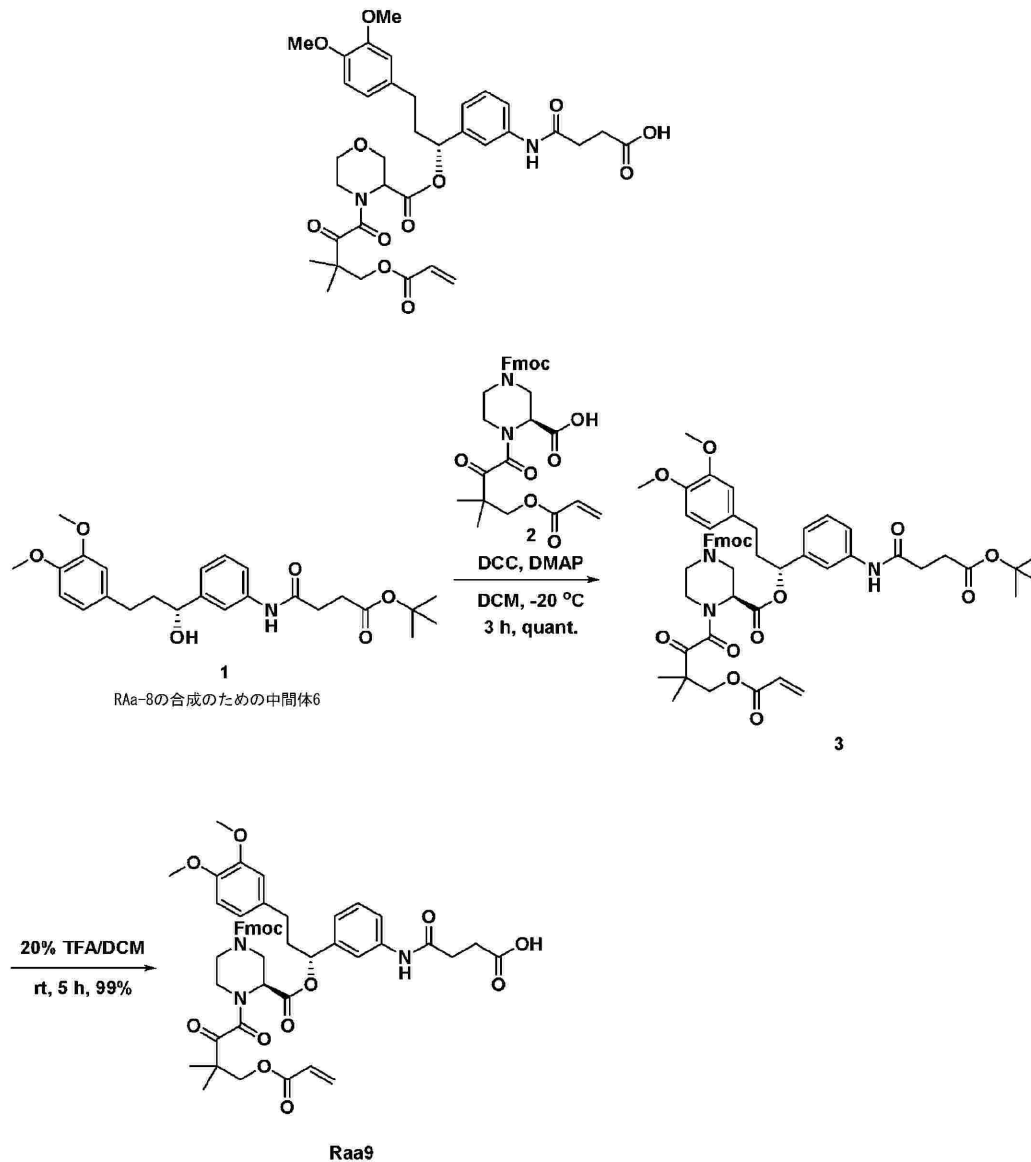
20

30

40

50

【化 1 4 9】



スキーム14. Raa9 FKBDモイエティの合成

【0302】

1-((9H-フルオレン-9-イル)メチル)-3-((R)-1-(3-(4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブタンアミド)フェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)-(S)-4-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペラジン-1,3-ジカルボキシレート (3). CH_2Cl_2 (10 mL) 中の1 (1.35 g, 3.04 mmol) および2 (1.95 g, 3.65 mmol) の溶液を-20°Cに冷却してから、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中のDCC (940 mg, 4.56 mmol) の溶液を加え、次いでアルゴン雰囲気下の CH_2Cl_2 (2 mL) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP, 37 mg, 0.3 mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20°Cにて3時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH 96:4) によって精製して化合物3を白色固形物として与えた (3.0 g, クアント.)。[M+Na]⁺=981.6

【0303】

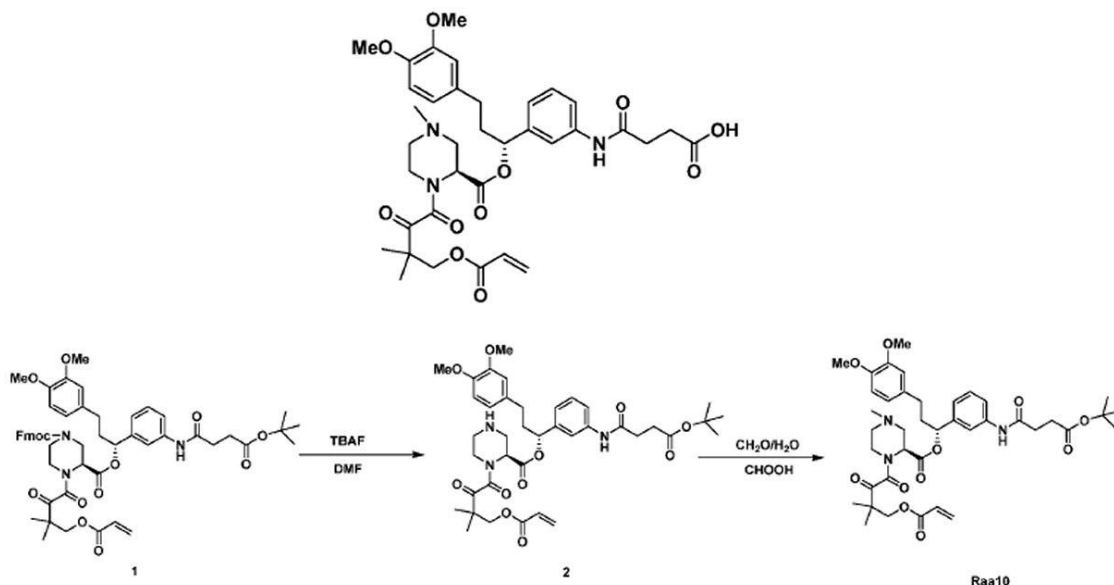
4-((3)-((R)-1-(((S)-4-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペラジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(

3,4-ジメトキシフェニル)プロピニル)フェニル)アミノ)-4-オキソブタン酸 (Raa9) . CH_2Cl_2 (12mL) 中の3 (1.5g、1.56mmol) の溶液を0℃にて CH_2Cl_2 (12mL) 中の40% TFAの溶液で処理した。混合物を完全に変換するまで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージして (AcOEt/PE/AcOH 1 : 2 : 0.5%)、Raa9 (1.4g、99%) を白色の固形物として提供した。

FKBDの例12

(S)-((R)-1-(3-(4-tert-ブトキシ-4-オキソブタンアミド)フェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)-4-メチルピペラジン-2-カルボキシラート (Raa10)

【化150】



スキーム15. Raa10 FKBDモイエティの合成

【0304】

(S)-1-(9H-フルオレン-9-イル)メチル3-((R)-1-(3-(4-tert-ブトキシ-4-オキソブタンアミド)フェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)4-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペラジン-1,3-ジカルボキシラート (2) . DMF (5mL) 中の1 (1.3g、1.35mmol) の溶液に、0℃にてTBAF (3.2ml、1.0M、3.18mmol) を添加した。得られる溶液を室温にて5時間加熱した。この時間の後、反応混合物を NaHCO_3 (aq. (水溶液)、50ml*3) およびNaCl (aq.、50ml*3) で洗浄した。有機相を濃縮した。反応混合物をDCM/MeOH=50/1のシリカ上で精製して、2 (800mg、80%) を無色油状物として与えた。[M+H]⁺=738.4

【0305】

(S)-((R)-1-(3-(4-tert-ブトキシ-4-オキソブタンアミド)フェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)-4-メチルピペラジン-2-カルボキシラート (Raa10) . CHOOH (1.6mL) 中の2 (800mg、1.08mmol) の溶液をホルムアルデヒド水溶液 (水中37%、0.8ml、1.3mmol) で処理し、および50℃にて1時間攪拌させた。この時間の後、反応混合物をDCM/MeOH=100/1で精製し3 (400mg、50%) を無色油状物として与えた。[M+H]⁺=751.9

FKBDの例13

(S)-4-(3-((R)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェニルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸 (Raa11)

10

20

30

40

50

COC1=CC=C(C=C1)CC[C@H]2C[C@@H](C(=O)N3CCCCC3C(=O)OC4(C)C=CC(=C4)C(=O)O)O[C@H](C(=O)NCC(=O)O)C2

1 $\xrightarrow[\text{ジオギサン, } 100\text{ }^{\circ}\text{C, 3 h}]{(\text{Boc})_2\text{O (1.5 eq)}}$ 2

2 $\xrightarrow[\text{次のものによってクエンチする: } \text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2]{(+)\text{-DIPGL (5eq), THF, } -25\text{ }^{\circ}\text{C, 5 h}}$ 3

80% (2 ステップ)

3 $\xrightarrow[\text{DCM, } -20\text{ }^{\circ}\text{C, 1 h}]{\text{DCC (1.5eq), DMAP (0.1eq)}}$ 4

83%

4 $\xrightarrow[\text{DCM, } -20\text{ }^{\circ}\text{C, 1 h}]{\text{DCC (1.5eq), DMAP (0.1eq)}}$ 5

83%

5 $\xrightarrow[\text{DCM, } -20\text{ }^{\circ}\text{C, 1 h}]{\text{DCC (1.5eq), DMAP (0.1eq)}}$ 6

83%

6 $\xrightarrow[\text{DCM, } -20\text{ }^{\circ}\text{C, 1 h}]{\text{DCC (1.5eq), DMAP (0.1eq)}}$ Rea12

83%

50

ノ)ピリジン (DMAP、318mg、2.6mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:3) によって精製して化合物5を淡黄色油状物として与えた (12g、83%)。[M+Na]⁺=703.3

【0309】

(S)-((R)-1-(3-アミノフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシレート (6)。DCM (30ml) 中の5 (5g、7.34mmol) の溶液にTFA (6ml) を加えた。混合物を35℃にて6時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、および残渣 (5.0g、粗製物) を精製せずに次のステップのために直接使用した。[M+H]⁺=580.8

【0310】

(S)-4-(3-((R)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェニルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸 (Raa11)。DCM (20mL) 中の6 (1.0g、粗製物) の溶液に、7 (400mg、3.4mmol) およびDMAP (25mg、0.2mmol) を添加した。混合物を完全に変換するまで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージし (DCM/MeOH=10:1)、Raa11 (450mg、38%) を白色固形物として提供した。

FKBDの例14

(S)-4-(3-((R)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸 (Raa12)

10

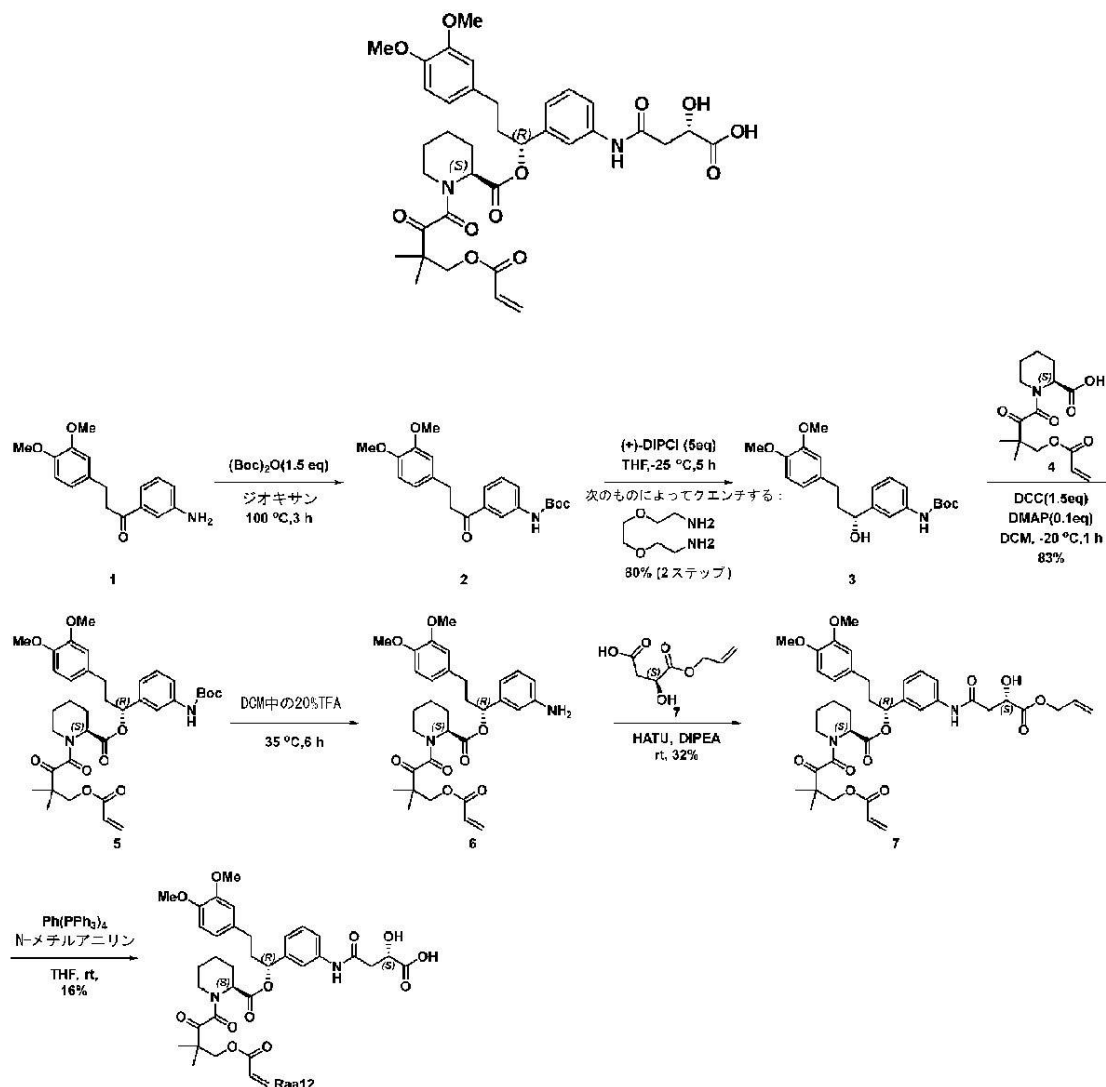
20

30

40

50

【化 1 5 2】



スキーム17. Raa12 FKBDモイエティの合成

【0 3 1 1】

6の合成はRaa11と同様である。

【0 3 1 2】

(S)-((R)-1-(3-((S)-4-(アリロキシ)-3-ヒドロキシ-4-オキソブタンアミド)フェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシレート (8) . DMF (30ml) 中の6 (2g、3.44mmol) の溶液に、7 (1.2g、6.9mmol) DIPEA (1.33g、0.32mmol) およびHATU (1.96g、5.16mmol) を加えた。混合物をrtで3時間攪拌してからEtOAcで希釈した。有機層をブラインによって洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、および減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して (DCM/MeOH 10 : 1)、生成物8を黄色油状物として与えた (800mg、32%)。 $[\text{M}+\text{H}]^+=737$ 。

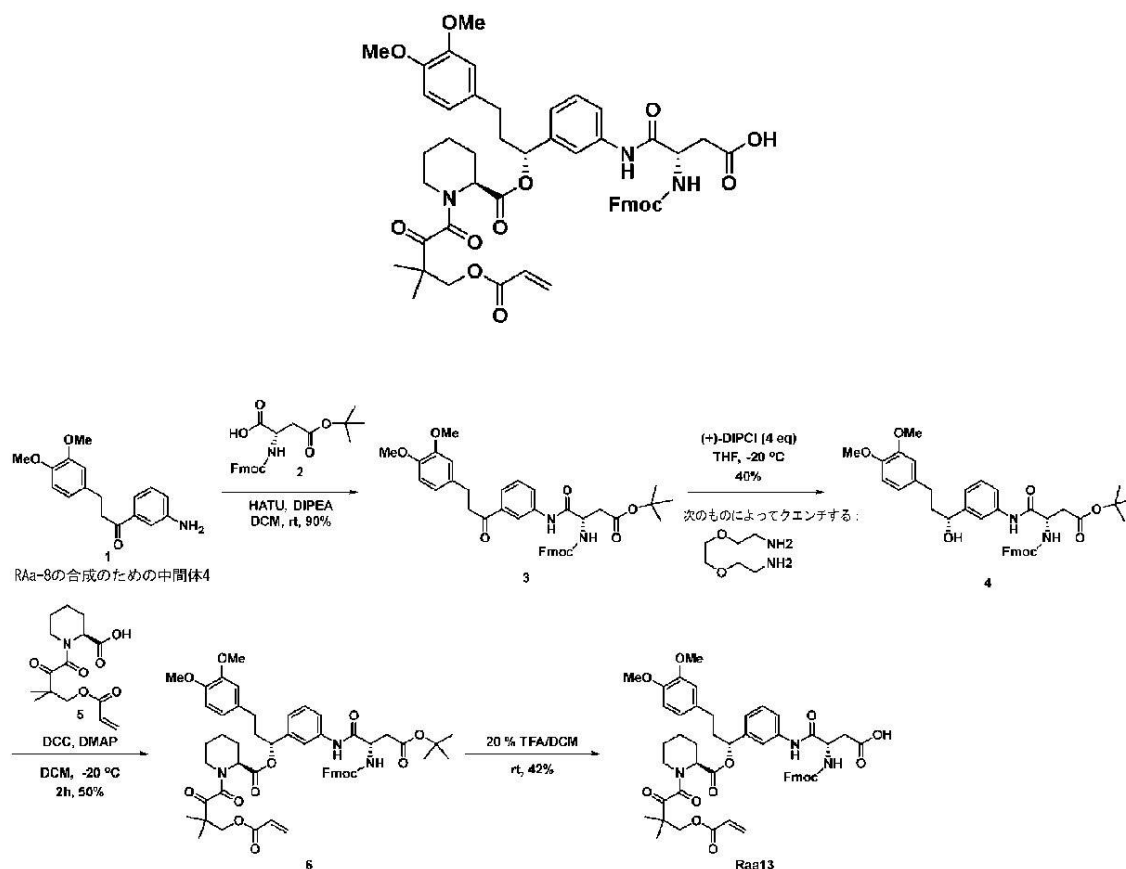
【0 3 1 3】

(S)-4-(3-((R)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸 (Raa12) . THF (100mL) 中の8 (800mg、1.09mmol) の溶液にN-メチルアニリン (232mg、2.17mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (115mg、0.1mmol) を加えた。混合物を完全に転化するまで N_2 雰囲気下室温にて反応させた。反応混

化合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージし (DCM/MeOH 10 : 1)、Raa12 (120mg、16%) を白色固形物として提供した。

FKBDの例15

(S)-3-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-4-(3-((R)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェニルアミノ)-4-オキソブタン酸 (Raa13)
【化153】



スキーム18. Raa13 FKBDモイエティの合成

【0314】

(S)-tert-ブチル3-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-4-(3-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパノイル)フェニルアミノ)-4-オキソブタノアート (3) . DCM (150mL) 中の1 (4.0g、14.03mmol)、2 (7.0g、16.8mmol) の溶液をDIPEA (8ml、42.1mmol) およびHATU (8.0g、21.1mmol) により0℃にて処理し、および室温にて15時間攪拌した。この時間の後、反応混合物をH₂Oで洗浄し、およびAcOEt (50 ml*3) で抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、および濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1 : 10) によって精製して、化合物3を茶色油状物として与えた (9g、90%)。[M+Na]⁺=700.9

【0315】

(S)-tert-ブチル3-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-4-(3-((R)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)フェニルアミノ)-4-オキソブタノアート (4) . ケトン3 (4.7g、6.9mmol) の乾燥THF (130mL) 中の溶液を(+)-DIPChloride (27.7mmol) のヘプタン (1.7M、16.3mL) 中の溶液で-20℃にて処理した。得られ

る混合物を-20℃にて3が完全に変換されるまで反応させた後、2,2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン(2.8mL)で不溶性複合体を形成することによってクエンチした。RTで別の30分間攪拌した後、懸濁物はセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(AcOEt/PE 1:10)によって精製して、化合物4を淡黄色油状物として与えた(1.7g、40%)。[M+Na]⁺=702.8

【0316】

(S)-((R)-1-(3-((S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-4-tert-ブトキシ-4オキソブタンアミド)フェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシレート(6)。CH₂Cl₂(50mL)中の4(1.7g、2.5mmol)および5(1.2g、3.75mmol)の溶液を-20℃に冷却してから、CH₂Cl₂(5mL)中のDCC(0.78g、3.75mmol)の溶液を加え、次いでアルゴン雰囲気下CH₂Cl₂(2mL)中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP、30mg、0.25mmol)の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(AcOEt/PE 1:5)により精製して化合物6を淡黄色油状物として与えた(1.0g、50%)。

【0317】

(S)-3-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-4-(3-((R)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピニル)フェニルアミノ)-4-オキソブタン酸(Raa13)。CH₂Cl₂(10mL)中の6(1.0g、1.02mmol)の溶液を0℃にてCH₂Cl₂(10mL)中の40%TFAの溶液で処理した。混合物を完全に変換するまで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージし(DCM/MeOH=50/1)、Raa13(401mg、42%)を白色固形物として提供した。

FKBDの例16

(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-4-(3-((R)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェニルアミノ)-4-オキソブタン酸(Raa14)

10

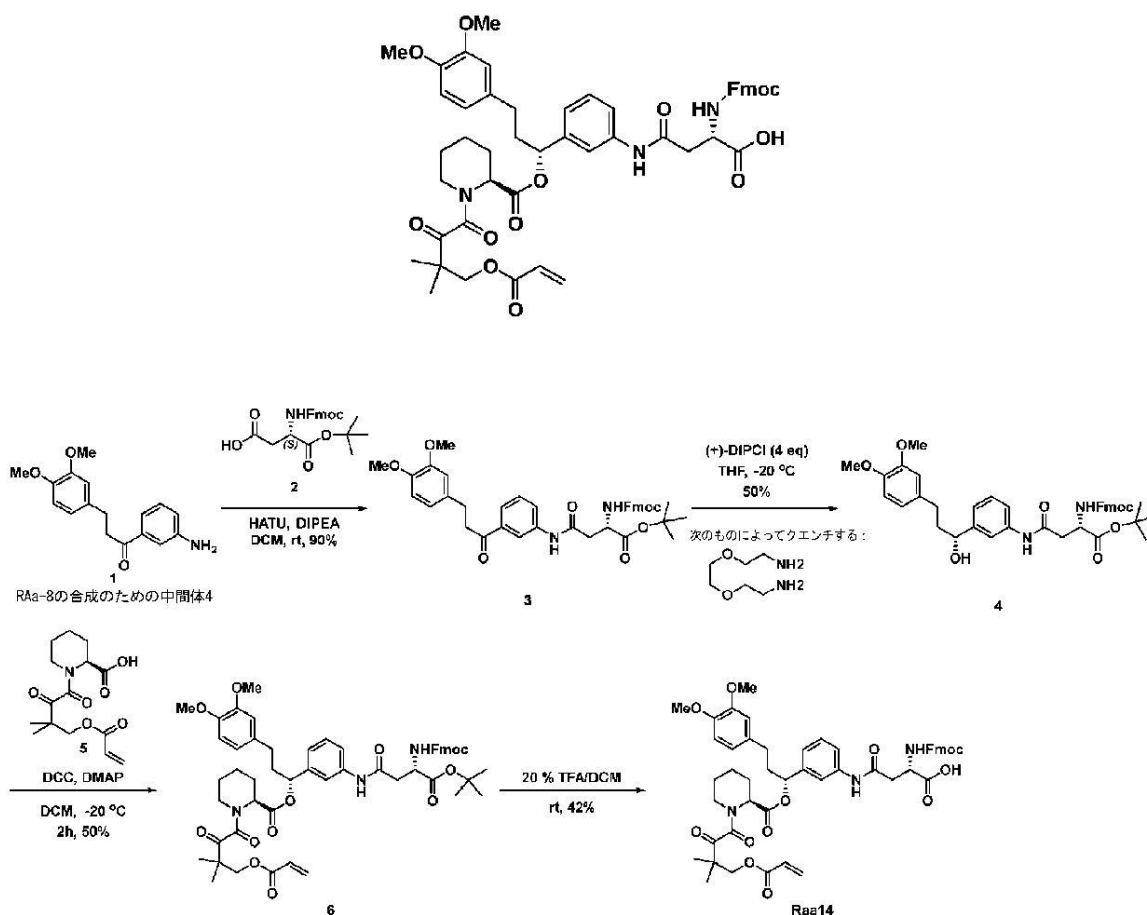
20

30

40

50

【化 1 5 4】



スキーム19. Raa14 FKBDモイエティの合成

【0318】

(S)-tert-ブチル2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-4-(3-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパノイル)フェニルアミノ)-4-オキソブタノアート (3) . DCM (150mL) 中の1 (4.0g、14.03mmol) 、 2 (7.0g、16.8mmol) の溶液を0℃にてDIPEA (8ml、42.1mmol) およびHATU (8.0g、21.1mmol) で処理し、および室温にて15時間撹拌させた。この時間後反応混合物をH₂Oで洗浄し、およびAcOEt (50ml*3) で抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、および濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:10) によって精製して、化合物3を茶色油状物として与えた (9g、90%) 。 [M+Na]⁺=700.9

【0319】

(S)-tert-ブチル2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-4-(3-((S)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)フェニルアミノ)-4-オキソブタノアート (4) . ケトン3 (4.0g、5.9mmol) の乾燥THF (80mL) 中の溶液を(+)-DIPChloride (23.6mmol) のヘプタン (1.7M、14.0mL) 中の溶液で-20℃にて処理した。得られる混合物を-20℃にて3が完全に変換されるまで反応させ、次いで2,2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン (2.8mL) で不溶性複合体を形成することによってクエンチした。RTで別の30分間撹拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:10) によって精製して、化合物4を淡黄色油状物として与えた (2.0g、50%) 。 [M+Na]⁺=702.8

【0320】

(S)-((R)-1-(3-((S)-3-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-4-tert-ブトキシ-4-オキソブタンアミド)フェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシレート (6) . CH₂Cl₂ (50mL) 中の4 (2.0g、2.9mmol) および5 (1.2g、3.82mmol) の溶液を-20℃に冷却してから、CH₂Cl₂ (5mL) 中のDCC (0.91g、4.11mmol) の溶液を加え、次いでアルゴン雰囲気下でCH₂Cl₂ (2mL) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、35mg、0.29mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:5) によって精製して、化合物6を淡黄色油状物として与えた (1.0g、50%) 。

10

【0321】

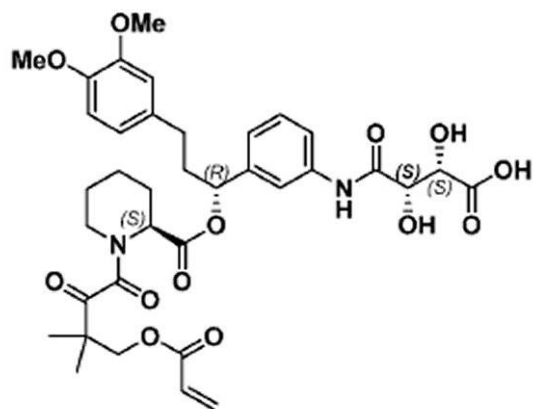
(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-4-(3-((R)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニルオキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピニル)フェニルアミノ)-4-オキソブタン酸 (Raa14) . CH₂Cl₂ (10mL) 中の6 (1.0g、1.02mmol) の溶液を0℃にてCH₂Cl₂ (10mL) 中の40%TFAの溶液で処理した。混合物を完全に変換するまで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージし (DCM/MeOH=50/1) 、Raa14 (367mg、42%) を白色固形物として提供した。

20

FKBDの例17

(2S,3S)-4-((3-((R)-1-((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェニル)アミノ)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソブタン酸 (Raa15)

【化155-1】

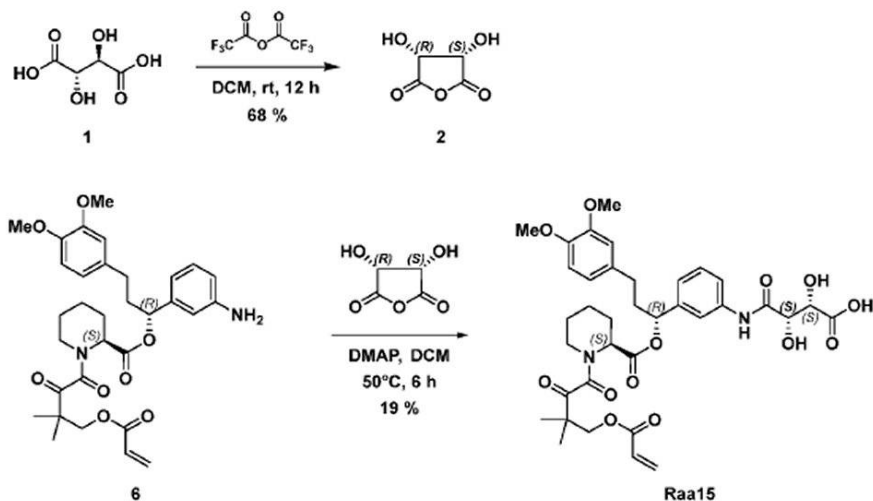


30

40

50

【化 1 5 5 - 2】



スキーム20. Raa15 FKBDモイエティの合成

【0322】

(3R,4S)-3,4-ジヒドロキシジヒドロフラン-2,5-ジオン (2) . DCM (100mL) 中の(2R,3S)-2,3-ジヒドロキシこはく酸1 (10g、66.6mmol) の溶液に、 25°C にて2,2,2-無水トリフルオロ酢酸 (27.9g、133.2mmol) を加えた。得られる溶液を室温にて12時間攪拌した。混合物を減圧中で濃縮した。粗生成物を石油エーテル (100mL) で洗浄して2 (6g、68%) を白色固形物として提供した。

【0323】

(2S,3S)-4-((3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェニル)アミノ)-2,3-ジヒドロキシ-4-オキソブタン酸 (Raa15) . THF (60mL) 中の6 (2g、3.4mmol) 、2 (0.896g、6.8mmol) およびDMAP (80mg、0.68mmol) の混合物を 50°C にて6時間攪拌した。混合物をろ過し、および減圧中で濃縮した。得られる残渣をprep-HPLC (分取-HPLC) によって精製して、Raa15 (476mg、19%) を白色固形物として提供した。

FKBDの例18

3-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)アミノ)-4-((3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェニル)アミノ)-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸 (Raa16)

10

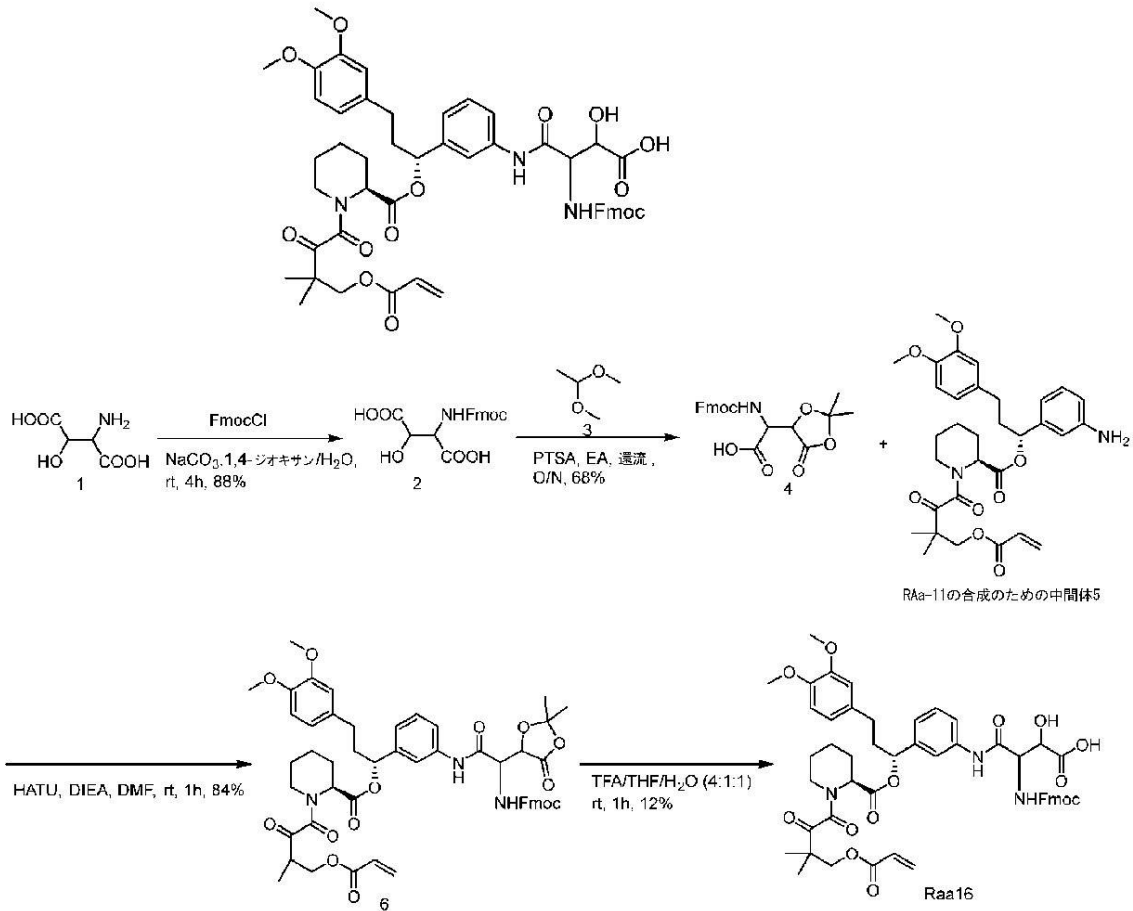
20

30

40

50

【化 1 5 6】



スキーム21. Raa16 FKBDモイエティの合成

【0324】

2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシコハク酸 (2) . 1,4-ジオキサン (150ml) 中の1 (10g、67.1mmol) の溶液に、10%NaCO₃ (aq) 250mlを加え、および次に1,4-ジオキサン (150ml) 中のFmocClを0℃にて液滴により添加した。反応混合物を0℃にて10分間攪拌し、および次いでrtに昇温し、および別の4時間攪拌した。生成混合物を水 (500ml) に注ぎ、EA (200ml) で3回抽出した。含水層 (hydrous layer) を2M HClによってpH=2-3に調整し、および次いでDCM (200ml) で3回抽出し、有機層を合わせ、ブライン (200ml) により3回洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、および濃縮して白色固形物として生成物2 (22g、88%) を取得した。[M+Na]⁺=394

【0325】

2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)酢酸 (4) . EA (50ml) 中の2 (5g、13.5mmol) の溶液に、3 (14g、135mmol) およびPTSA (0.46g 2.7mmol) を添加した。反応混合物を16時間還流させた。生成物混合物をそのまま濃縮し、および茶色残渣をシルカゲルクロマトグラフィー (溶離液としてEA/PE=10-50%) によって精製し、4 (3.8g、68.6%) を白色の固形物として与えた。[M+Na]⁺=434

【0326】

(1R)-1-(3-(2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-(2,2-ジメチル

ル-5-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)アセトアミド)フェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル(2S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソピタノイル)ピペリジン-2-カルボキシレート (6) . DMF (150ml) 中の4 (2.2g、5.4mmol) の溶液に、HATU (3g、8mmol) およびDIEA (1.38g、10.8mmol) を添加した。5 (2.6g 4.5mmol) を最後に添加した。反応混合物をrtで1時間攪拌した。生成混合物を水 (300ml) に注ぎ、DCM (100ml*3) で抽出し、有機相を合わせ、およびブライン (100ml*5) で洗浄した。Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、および濃縮して粗製物を取得した。シルカゲルクロマトグラフィー (溶離液としてメタノール/DCM=0-2%) によって精製して、化合物6 (3.7g、71%) を白色固形物として与えた。[M+Na]⁺=996

【0327】

3-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)アミノ)-4-((3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソピタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピニル)フェニル)アミノ)-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸 (Raa16) . THF/H₂O (10ml/10ml) 中の6 (3.7g、38mmol) の溶液にTHF (40ml) を添加した。反応混合物をrtで1時間攪拌した。生成物混合物をそのまま蒸発させ、および残渣をシルカゲルクロマトグラフィー (溶離液としてHCOOH/DCM=0-5%) によって精製して、化合物Raa16 (500mg、14%) を淡黄色固形物として与えた。

FKBDの例19

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソピタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae1)

10

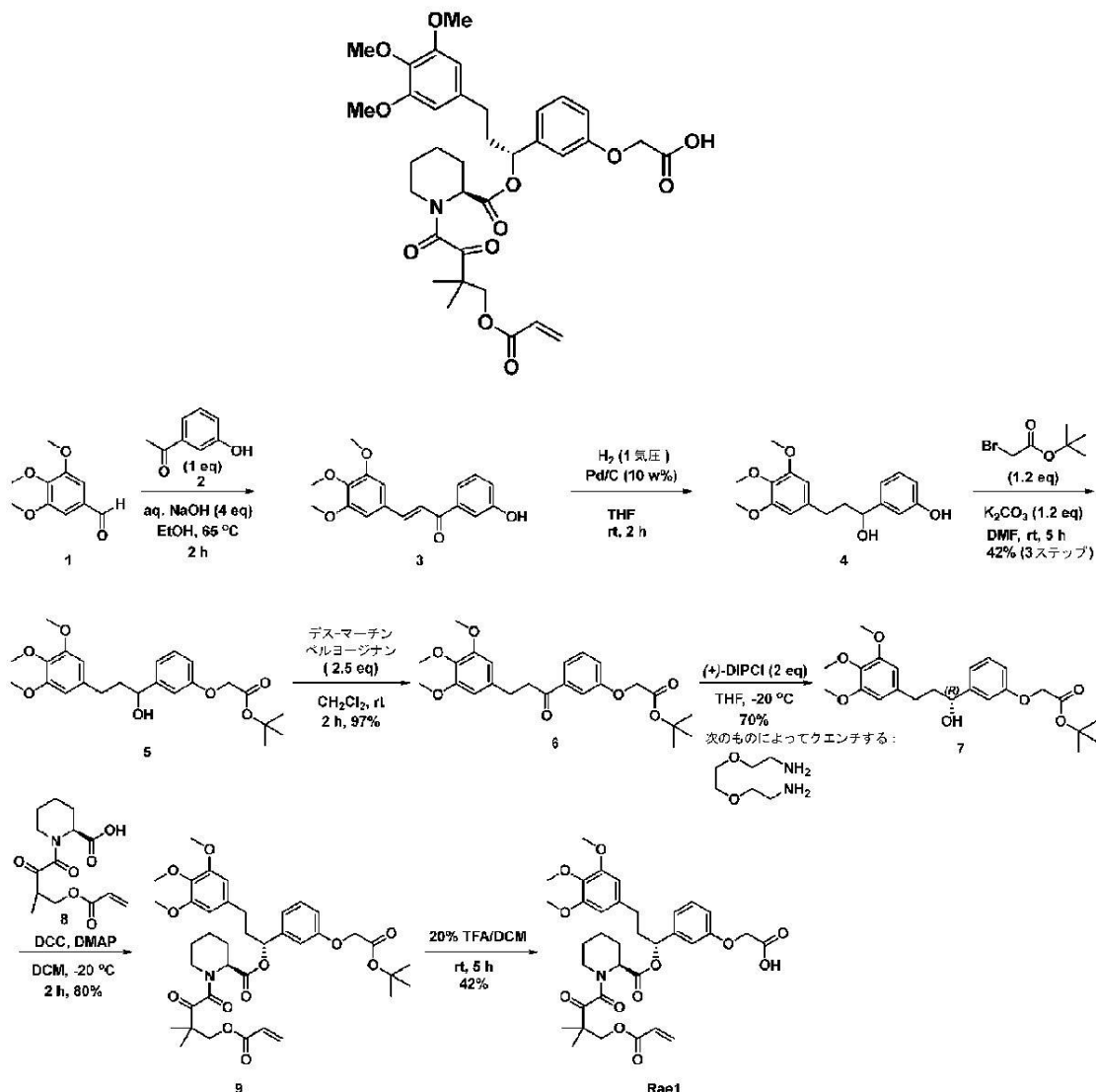
20

30

40

50

【化157】



スキーム22. Rae1 FKBDモイエティの合成

【0328】

(E)-1-(3-ヒドロキシフェニル)-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (3). EtOH (50mL) 中の3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド1 (5g、25.5mmol) および3'-ヒドロキシアセトフェノン2 (3.47g、25.5mmol) の溶液に、0℃にて10%水性NaOH (41mL、4.1g、101.9mmol) の溶液を添加した。得られる溶液を65℃にまで2時間加熱した。溶媒を蒸発させ、および残渣 (5.5g、粗製物) を精製せずに次のステップのために直接使用した。[M+H]⁺=314.9.

【0329】

3-(1-ヒドロキシ-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)プロピル)フェノール (4). THF (40mL) 中の3 (5.5g、粗製物) および10% Pd/C (2g) の溶液を室温にて4時間H₂により水素化した。次いで反応混合物を濾過し、および濃縮して固形物 (5.96g、粗製物) にした。[M+H-H₂O]⁺=300.9

【0330】

tert-ブチル2-(3-(1-ヒドロキシ-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)アセタート (5). DMF (30mL) 中の4 (5.96g、18.8mmol、粗製物) およびK₂CO₃ (3.12g、22.6mmol) の溶液をブromo酢酸tert-ブチル (3.68g、18.8mmol) で処理し、および室温にて5時間撹拌させた。この時間後反応混合物を氷中に注ぎ、黄色固形物を

沈澱させた。粗生成物をprep-HPLCによって精製して5 (4.65g、42% (3ステップ)) を黄色固形物として与えた。[M+Na]⁺=454.8

【0331】

tert-ブチル2-(3-(3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)プロパノイル)フェノキシ)アセタート (6) . CH₂Cl₂ (110mL) 中の5 (4.65g、10.75mmol) の溶液をDess-Martin periodinane (デス-マーチンペルヨージナン) (11.4g、26.88mmol) で処理し、および室温にて3時間攪拌させてから10%水性NaS₂O₃の溶液でクエンチさせた。溶液をCH₂Cl₂で2回抽出した。合わせた有機層をsat. (飽和) NaHCO₃、ブラインによって洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、および減圧で濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:3) によって精製して、化合物6を白色固形物として与えた (4.5g、97%)。[M+Na]⁺=453.2

10

【0332】

tert-ブチル(R)-2-(3-(1-ヒドロキシ-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)アセタート (7) . ケトン6 (3.98g、9.25mmol) の乾燥THF (40mL) 中の溶液を-20℃にて(+)-DIPChloride (18.5mmol) のヘプタン (1.7M、10.88mL) 中の溶液で処理した。得られる混合物を-20℃にて6が完全に変換されるまで反応させ、次いで2,2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン (2.8mL) で不溶性複合体を形成することによってクエンチングした。RTで別の30分間攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:3) によって精製して、化合物7を淡黄色油状物として与えた (2.8g、70%、e_e>99%)。[M+Na]⁺=455.2

20

【0333】

(R)-1-(3-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)フェニル)-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート (9) . CH₂Cl₂ (15mL) 中の7 (1.85g、4.3mmol) および8 (2g、6.4mmol) の溶液を-20℃に冷却してから、CH₂Cl₂ (5mL) 中のDCC (1.3g、6.4mmol) の溶液を加え、次いでアルゴン雰囲気下CH₂Cl₂ (2mL) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、52.3mg、0.43mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:2) によって精製して化合物9を淡黄色油状物として与えた (2.5g、80%)。[M+Na]⁺=748.4

30

【0334】

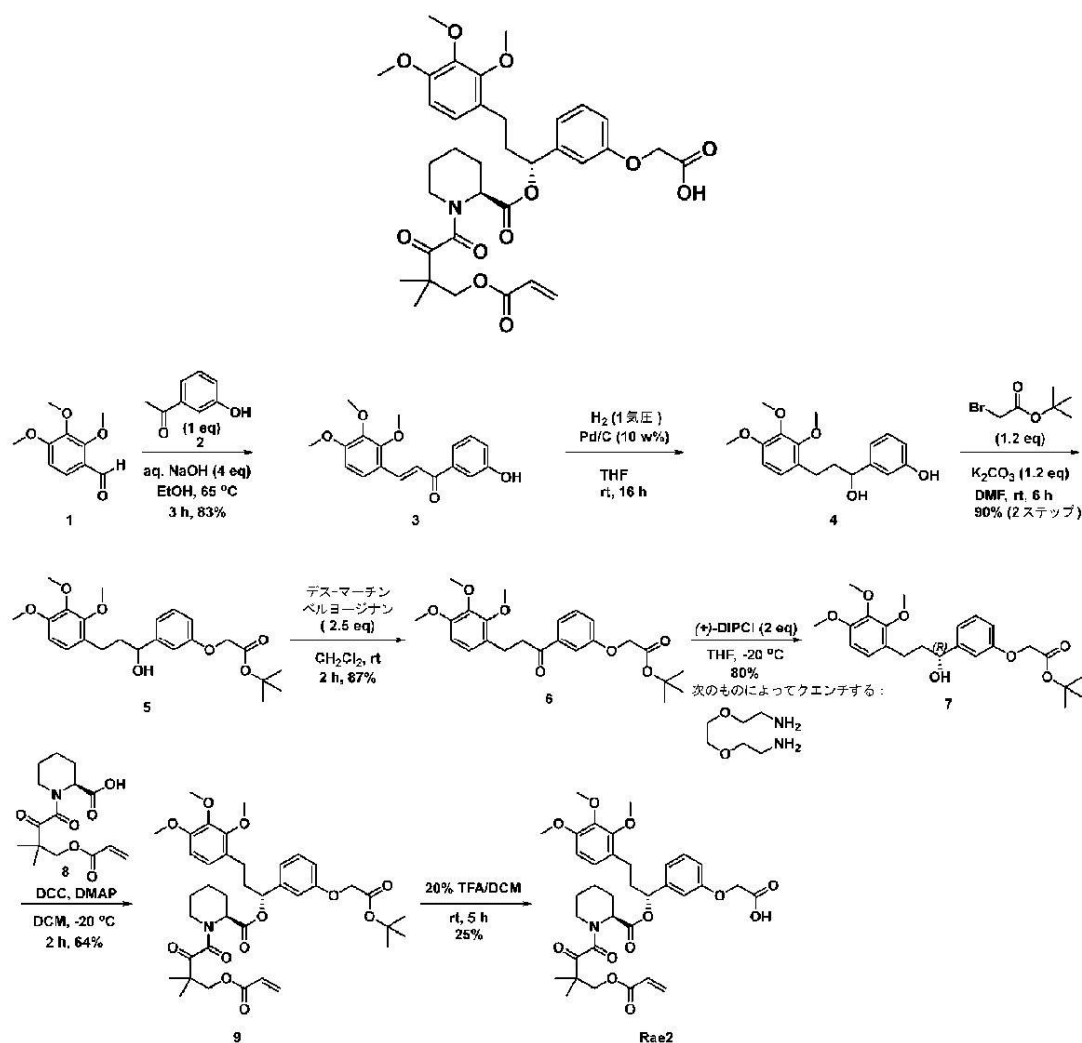
2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae1) . CH₂Cl₂ (11.5mL) 中の9 (2.5g、3.44mmol) の溶液を0℃にてCH₂Cl₂ (11.5mL) 中の40%TFAの溶液で処理した。混合物を完全な変換まで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージして (AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%)、Rae1 (969mg、42%) を白色の固形物として提供した。

FKBDの例20

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae2)

40

【化158】



スキーム23. Rae2 FKBDモイエティの合成

【0335】

(E)-1-(3-ヒドロキシフェニル)-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (3) . EtOH (30mL) 中の2,3,4-トリメトキシベンズアルデヒド1 (5g、25.5mmol) および3'-ヒドロキシアセトフェノン2 (3.47g、25.5mmol) の溶液に、0℃にて10%水性NaOH (41mL、4.1g、101.9mmol) の溶液を添加した。得られる溶液を65℃にまで3時間加熱した。溶媒を蒸発させ、および残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1 : 5) によって精製して、化合物3を黄色油状物として与えた (6.6g、83%) 。 $[M+H]^+=314.9$

【0336】

3-(1-ヒドロキシ-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)プロピル)フェノール (4) . THF (30mL) 中の3 (6.6g、21mmol) および10%Pd/C (3g) の溶液を室温にて16時間H₂により水素化した。次いで反応混合物を濾過し、および無色油状物 (8g、粗製物) にまで濃縮した。 $[M+H-H_2O]^+=301.0$

【0337】

tert-ブチル2-(3-(1-ヒドロキシ-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)アセタート (5) . DMF (30mL) 中の4 (8g、25mmol、粗製物) およびK₂CO₃ (4.19g、30mmol) の溶液をプロモ酢酸tert-ブチル (5.92g、30mmol) で処理し、および

室温にて6時間攪拌させた。この時間の後、反応混合物をH₂Oによってクエンチし、およびEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインによって洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、および減圧で濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:3) によって精製して、化合物6を無色油状物として与えた (8.2g、90% (2段階))。[M+H-H₂O-tBu]⁺=358.8

【0338】

tert-ブチル2-(3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)プロパノイル)フェノキシ)アセタート (6)。CH₂Cl₂ (30mL) 中の5 (5.75g、13.29mmol) の溶液をDess-Martin periodinane (11.28g、26.59mmol) で処理し、および室温にて2時間攪拌させてから10%水性NaS₂O₃の溶液でクエンチさせた。溶液をCH₂Cl₂で2回抽出した。合わせた有機層をsat. NaHCO₃、ブラインによって洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、および減圧で濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:3) によって精製して、化合物6を黄色油状物として与えた (5g、87%)。

【0339】

tert-ブチル(R)-2-(3-(1-ヒドロキシ-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)アセタート (7)。ケトン6 (5g、11.61mmol) の乾燥THF (50mL) 中の溶液を(+) -DIPChloride (23.23mmol) のヘプタン (1.7M、13.66mL) 中の溶液で-20℃にて処理した。得られる混合物を-20℃にて6が完全に変換されるまで反応させ、次いで2,2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン (3.4mL) で不溶性複合体を形成することによってクエンチした。RTでの別の30分間攪拌後、懸濁物をセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:3) によって精製して、化合物7を淡黄色油状物として与えた (4g、80%、ee 83%)。[M+H-H₂O-tBu]⁺=358.9

【0340】

(R)-1-(3-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)フェニル)-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート (9)。CH₂Cl₂ (23mL) 中の7 (2g、4.62mmol) および8 (2.16g、6.93mmol) の溶液を-20℃に冷却してから、CH₂Cl₂ (5mL) 中のDCC (1.43g、6.93mmol) の溶液を加え、次いでアルゴン雰囲気下でCH₂Cl₂ (2mL) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、57mg、0.46mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:2) によって精製して化合物9を淡黄色油状物として与えた (2.13g、64%)。[M+Na]⁺=748.4

【0341】

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae2)。CH₂Cl₂ (12mL) 中の9 (2.13g、2.93mmol) の溶液を0℃にてCH₂Cl₂ (12mL) 中の40%TFAの溶液で処理した。混合物を完全に変換するまで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージして (AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%) Rae2 (508mg、25%) を薄い黄色の固形物として提供した。

FKBDの例21

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae3)

10

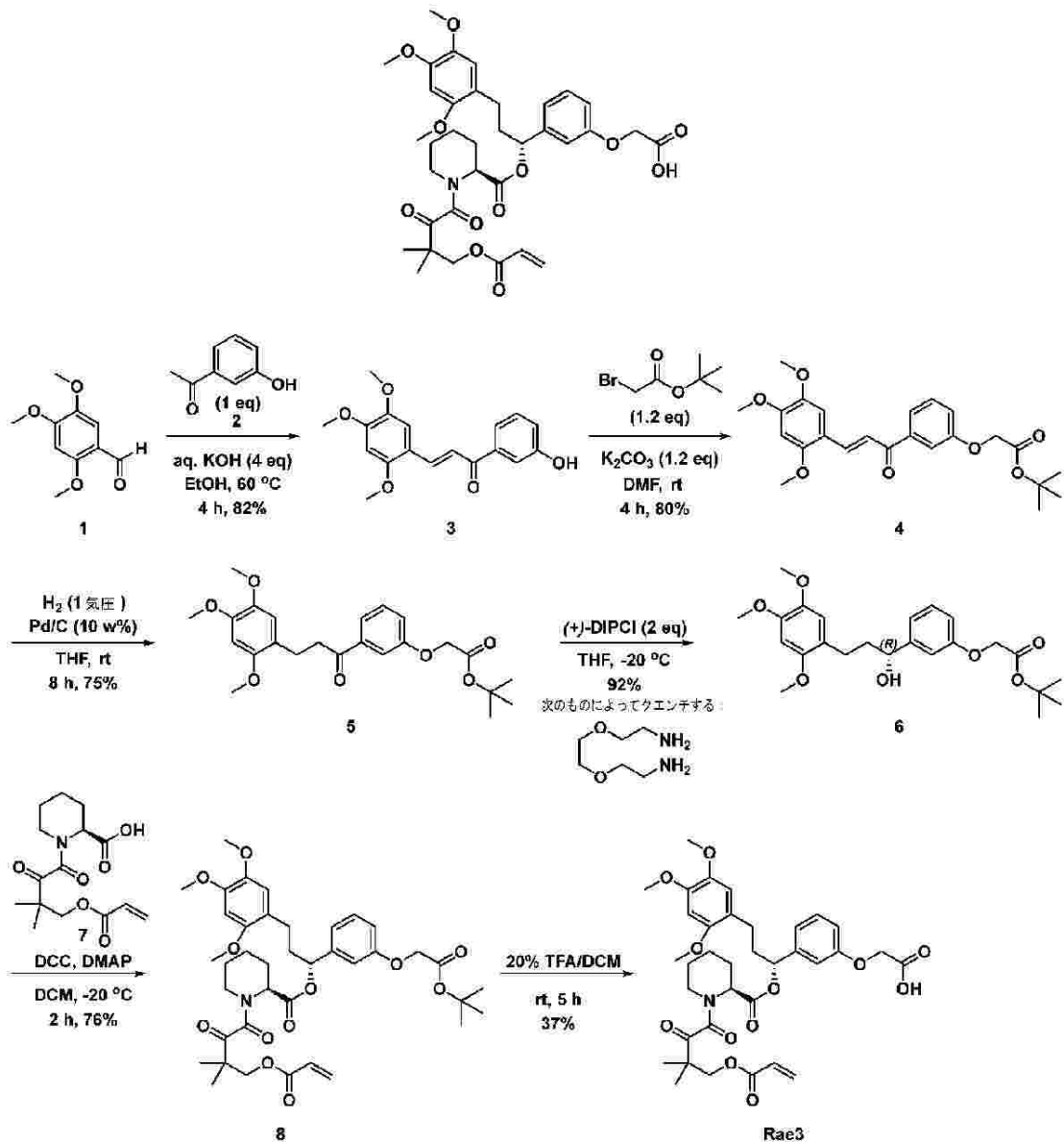
20

30

40

50

【化 1 5 9】



スキーム24. Rae3 FKBDモイエティの合成

【0 3 4 2】

(E)-1-(3-ヒドロキシフェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)プロプ-2-エン-1-オン (3) . EtOH (50mL) 中の2,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド1 (4.5g、22.96mmol) および3'-ヒドロシアセトフェノン2 (3.1g、22.96mmol) の溶液に、0℃にて10% 水性KOH (15mL、5.1g、91.84mmol) の溶液を添加した。得られる溶液を60℃にまで4時間加熱した。溶媒を蒸発させ、および残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して (AcOEt/PE 1:3)、化合物3を黄色油状物として与えた (5.9g、82%)。[M+H]⁺=315.1

【0 3 4 3】

tert-ブチル(E)-2-(3-(3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)アクリロイル)フェノキシ)アセ

タート (4) . DMF (200mL) 中の3 (7.4g、23.6mmol) およびK₂CO₃ (3.9g、28.3 mmol) の溶液をブromo酢酸tert-ブチル (5.5g、28.3mmol) で処理し、および室温にて4時間攪拌させた。この時間の後反応混合物をH₂Oによってクエンチし、およびEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインによって洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、および減圧で濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって (AcOEt/PE 1 : 3) 精製して化合物4を無色油状物 (8g、80%) として与えた。[M+H]⁺=429.3

【0344】

tert-ブチル2-(3-(3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)プロパノイル)フェノキシ)アセタート (5) . THF (200mL) 中の4 (8g、18.69mmol) および10%Pd/C (1g) の溶液を室温にて8時間H₂により水素化した。次いで反応混合物を濾過し、および濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1 : 3) によって精製して、化合物5を無色油状物として与えた (6g、75%) 。[M+Na]⁺=453.2

10

【0345】

tert-ブチル(R)-2-(3-(1-ヒドロキシ-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)アセタート (6) . ケトン5 (6g、13.95mmol) の乾燥THF (60mL) 中の溶液を (+)-DIPChloride (41.86mmol) のヘプタン (1.7M、24.6mL) 中の溶液で-20℃にて処理した。得られる混合物を-20℃にて5が完全に変換されるまで反応させ、次いで2,2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン (5.9mL) で不溶性複合体を形成することによってクエンチした。RTで別の30分間攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1 : 1) によって精製して、化合物6を淡黄色油状物として与えた (5.5g、92%、ee>99%) 。[M+Na]⁺=455.2

20

【0346】

(R)-1-(3-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)フェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート (8) . CH₂Cl₂ (10mL) 中の6 (1.85g、4.28mmol) および7 (2g、6.42mmol) の溶液を-20℃に冷却してからCH₂Cl₂ (5mL) 中のDCC (1.33g、6.42mmol) の溶液を加え、続いてアルゴン雰囲気下のCH₂Cl₂ (2mL) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、52mg、0.43mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1 : 1) によって精製して化合物8を淡黄色油状物として与えた (2.35g、76%) 。[M+Na]⁺=747.9

30

【0347】

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae3) . CH₂Cl₂ (12mL) 中の8 (2.35g、3.24mmol) の溶液を0℃にてCH₂Cl₂ (12mL) 中の40%TFAの溶液で処理した。混合物を完全な変換まで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージし (AcOEt/PE/AcOH 1 : 2 : 0.5%)、Rae3 (815mg、37%) を薄い黄色の固形物として提供した。

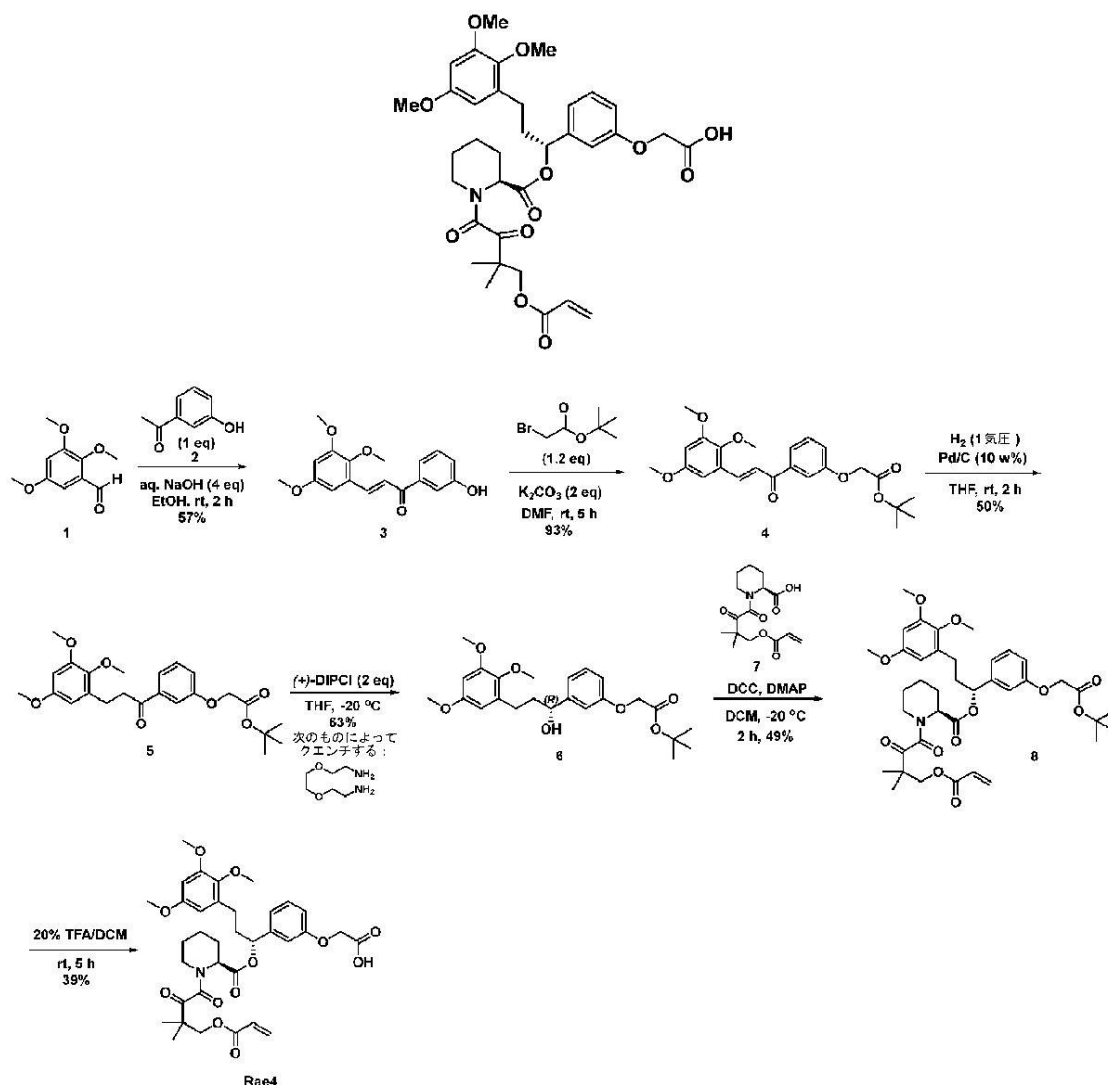
40

FKBDの例22

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(2,3,5-トリメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae4)

50

【化160】



スキーム25. Rae4 FKBDモイエティの合成

【0348】

(E)-1-(3-ヒドロキシフェニル)-3-(2,3,5-トリメトキシフェニル)プロプ-2-エン-1-オン (3). EtOH (50mL) 中の2,3,5-トリメトキシベンズアルデヒド1 (6g、30.6mmol) および1-(3-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン2 (4.2g、30.6mmol) の溶液に、0℃にて10%水性NaOH (50mL、122.4mmol) の溶液を添加した。得られる溶液を室温にて12時間攪拌した。溶液を0℃にて加えた4M水性HClの液滴によってpH4に調整し、大きな黄色固形物が生成された。次いで混合物をフィッター (filtered) し、および固形物を水 (50mL) で洗浄して3 (5.5g、57%) を黄色固形物として提供した。[M+H]⁺=315.2.

【0349】

tert-ブチル(E)-2-(3-(3-(2,3,5-トリメトキシフェニル)アクリロイル)フェノキシ)アセタート (4). DMF (40mL) 中の3 (5.5g、17.4mmol) およびK₂CO₃ (4.82g、34.9mmol) の溶液をブromo酢酸tert-ブチル (4.06g、20.9mmol) で処理し、および室温にて12時間攪拌させた。この時間後に反応混合物を氷中に注ぎ、黄色固形物が沈澱した。混合物を濾過し、および固形物を水 (30mL) で洗浄した。粗生成物を石油エーテル (50m

L) で洗浄し、4 (7g、93%) を黄色固形物として与えた。[M+H]⁺=428.8

【0350】

tert-ブチル2-(3-(3-(2,3,5-トリメトキシフェニル)プロパノイル)フェノキシ)アセタート (5) . THF (100mL) 中の4 (7g、11.68mmol) および10%Pd/C (1g) の溶液を室温にて4時間H₂により水素化した。次いで反応混合物を濾過し、および濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製し、5 (3.5g、50%) を黄色油状物として与えた。[M+Na]⁺=452.9.

【0351】

tert-ブチル(R)-2-(3-(1-ヒドロキシ-3-(2,3,5-トリメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)アセタート (6) . ケトン5 (3.5g、8.14mmol) の乾燥THF (30mL) 中の溶液をヘプタン (1.7M、9.5mL) 中の(+)-DIPChloride (16.2mmol) により20℃にて処理した。得られる混合物を-20℃にて6が完全に変換されるまで反応させ、次いで2,2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン (2.4g) により不溶性複合体を形成することによってクエンチした。室温にて別の30分間攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:4) によって精製して、化合物6 (2.2g、63%、ee 97%対ラセミ体) を淡黄色油状物として与えた。[M+Na]⁺=454.9

【0352】

(R)-1-(3-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)フェニル)-3-(2,3,5-トリメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート (8) . CH₂Cl₂ (15mL) 中の6 (2.2g、5.09mmol) および8 (1.89g、6.1mmol) の溶液を-20℃に冷却してから、CH₂Cl₂ (5mL) 中のDCC (1.36g、6.6mmol) の溶液を加え、続いてアルゴン雰囲気下でCH₂Cl₂ (2mL) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (62mg、0.5mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:2) によって精製して化合物8 (1.8g、49%) を淡黄色油状物として与えた。[M+Na]⁺=748.4

【0353】

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(2,3,5-トリメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae4) . CH₂Cl₂ (10mL) 中の8 (1.8g、2.48mmol) の溶液を0℃にてCH₂Cl₂ (10mL) 中の40%TFAの溶液で処理した。混合物を完全に変換するまで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージし (AcOEt/PE/AcOH 1:3:0.5%)、Rae4 (652mg、39%) を微黄色固形物として提供した。

FKBDの例23

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(2,3,6-トリメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae5)

10

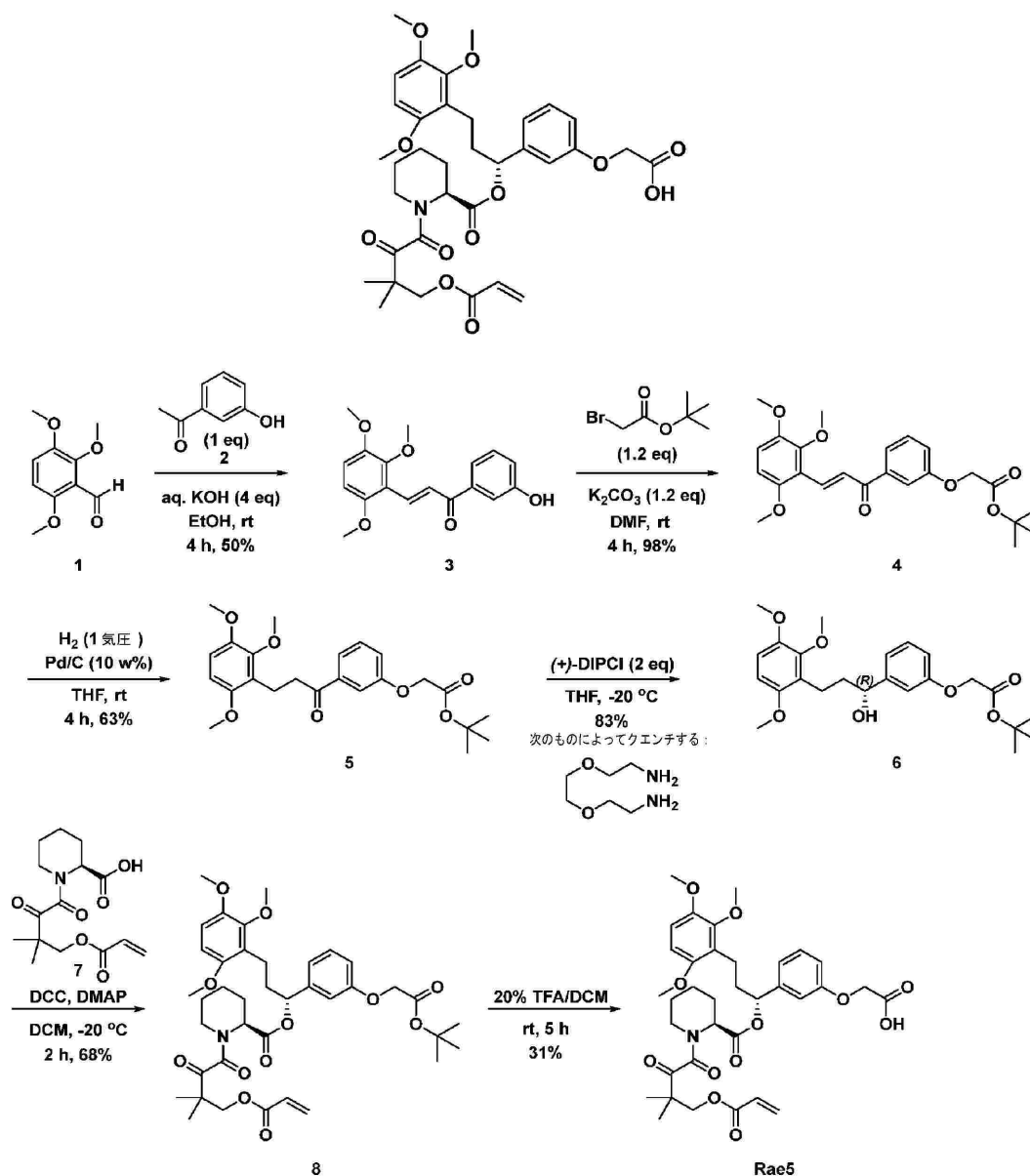
20

30

40

50

【化 1 6 1】



スキーム26. Rae5 FKBDモイエティの合成

【0 3 5 4】

(E)-1-(3-ヒドロキシフェニル)-3-(2,3,6-トリメトキシフェニル)プロプ-2-エン-1-オン (3) . EtOH (40mL) 中の2,3,6-トリメトキシベンズアルデヒド1 (5g、25.48mmol) および3'-ヒドロシアセトフェノン2 (3.47g、25.48mmol) の溶液に、0℃にて40%水性KOH (15mL、5.7g、101.92mmol) の溶液を添加した。得られる溶液を室温にて4時間反応させた。溶媒を蒸発させ、および残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:2) によって精製して化合物3を黄色油状物として与えた (4g、50%) 。 [M+H]⁺=315.2

【0 3 5 5】

tert-ブチル(E)-2-(3-(3-(2,3,6-トリメトキシフェニル)アクリロイル)フェノキシ)アセ

タート (4) . DMF (60mL) 中の3 (3.5g、11.15mmol) およびK₂CO₃ (1.85g、13.37mmol) の溶液をブロモ酢酸tert-ブチル (2.6g、13.37mmol) で処理し、および室温にて4時間攪拌させた。この時間の後に反応混合物をH₂Oでクエンチし、およびEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインによって洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、および減圧で濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:4) によって精製して、化合物4を黄色油状物として与えた (4.7g、98%)。[M+H]⁺=429.0

【0356】

tert-ブチル2-(3-(3-(2,3,6-トリメトキシフェニル)プロパノイル)フェノキシ)アセタート (5) . THF (70mL) 中の4 (4.6g、10.75mmol) および10%Pd/C (0.5g) の溶液を室温にて4時間H₂により水素化した。次いで反応混合物を濾過し、および濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:3) によって精製して、化合物5を無色油状物として与えた (2.9g、63%)。[M+Na]⁺=453.3

【0357】

tert-ブチル(R)-2-(3-(1-ヒドロキシ-3-(2,3,6-トリメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)アセタート (6) . ケトン5 (2.9g、6.7mmol) の乾燥THF (30mL) 中の溶液を(+)-DIPChloride (13.48mmol) のヘプタン (1.7M、7.9mL) 中の溶液により-20℃にて処理した。得られる混合物を-20℃にて5が完全に変換されるまで反応させ、次いで2,2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン (1.96mL) により不溶性複合体を形成することによってクエンチした。RTで別の30分間攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:5) によって精製して、化合物6を淡黄色油状物として与えた (2.4g、83%、e e>99%)。[M+Na]⁺=454.9

【0358】

(R)-1-(3-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)フェニル)-3-(2,3,6-トリメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン2-カルボキシラート (8) . CH₂Cl₂ (18mL) 中の6 (1.46g、3.45mmol) および7 (1.6g、5.17mmol) の溶液を-20℃に冷却してから、CH₂Cl₂ (5mL) 中のDCC (1.065g、5.17mmol) の溶液を加え、アルゴン雰囲気下のCH₂Cl₂ (2mL) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、43mg、0.35mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:1) によって精製して化合物8を淡黄色油状物として与えた (1.7g、68%)。

【0359】

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(2,3,6-トリメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae5) . CH₂Cl₂ (12mL) 中の8 (1.7g、2.34mmol) の溶液を0℃にてCH₂Cl₂ (12mL) 中の40%TFAの溶液で処理した。混合物を完全に変換するまで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージし (AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%)、Rae5 (494mg、31%) を薄い黄色の固形物として提供した。

FKBDの例24

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(2-ヒドロキシ-3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae9)

10

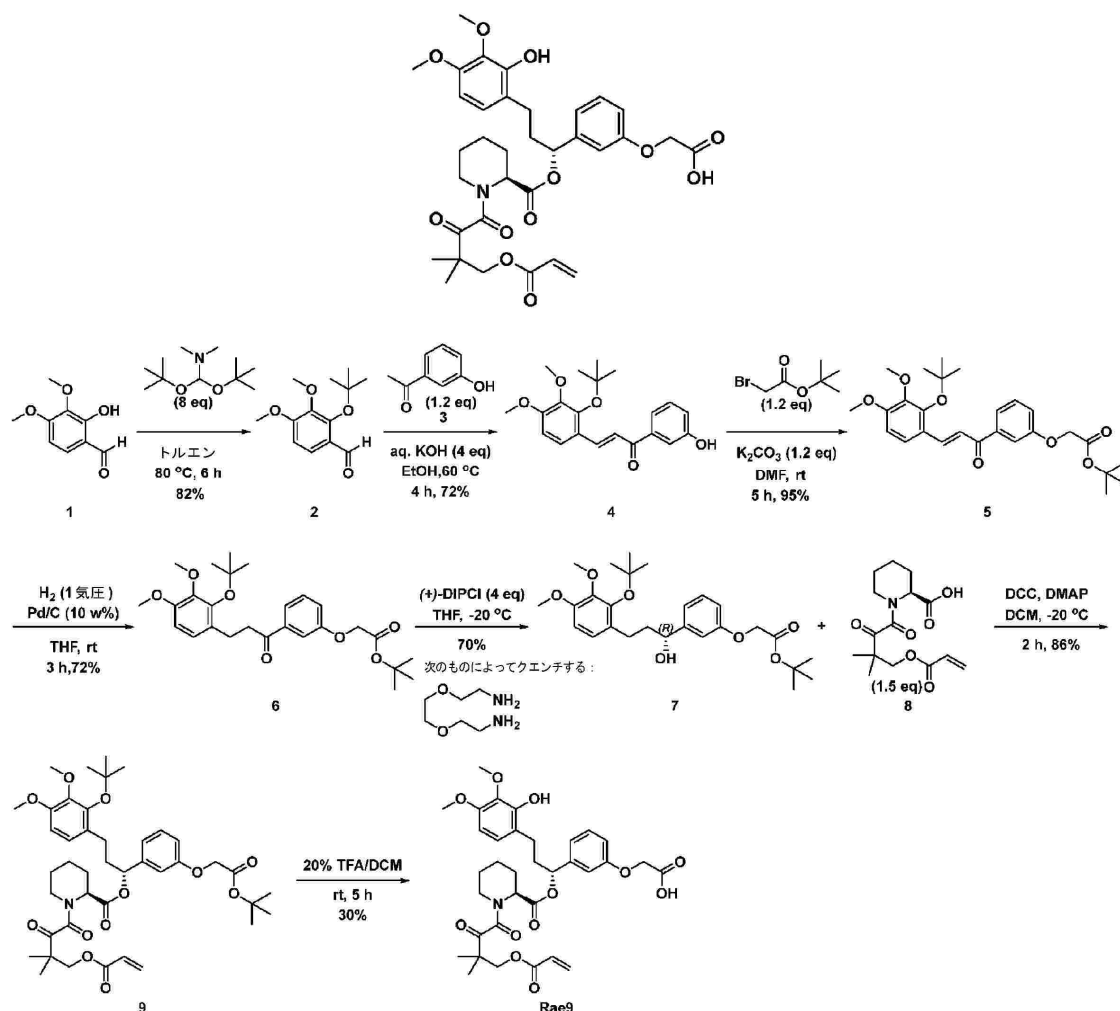
20

30

40

50

【化 1 6 2】



スキーム27. Rae9 FKBDモイエティの合成

【0360】

2-(tert-ブトキシ)-3,4-ジメトキシベンズアルデヒド (2) . 無水トルエン (30mL) 中の2-ヒドロキシ-3,4-ジメトキシベンズアルデヒド1 (2.77g、15.2mmol) の溶液に、Ar . 雰囲気下で1,1-ジtert-ブトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン2 (29.1mL、122mmol) を添加した。混合物を80℃にて6時間攪拌し、次いで溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1 : 1) によって精製し、化合物2を黄色固形物として与えた (2.965g、82%) 。 $[M+Na]^+=261.1$

【0361】

(E)-3-(2-(tert-ブトキシ)-3,4-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (4) . EtOH (50mL) 中の2 (2.965g、12.4mmol) および3'-ヒドロキシアセトフェノン3 (2.03g、14.9mmol) の溶液に、0℃にて40%水性KOH (6.98g、49.8mmol) の溶液を添加した。得られる溶液を60℃にて4時間攪拌した。溶液を水に注ぎ、および1M HCl水溶液でpH4に酸性化し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインによって洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、および減圧で濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1 : 1) によって精製して、化合物4を黄色油状物として与えた (3.2g、72%) 。 $[M+Na]^+=378.9$

【0362】

tert-ブチル(E)-2-(3-(3-(2-(tert-ブトキシ)-3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル)フェノキシ)アセタート (5) . DMF (30mL) 中の4 (3.2g、9mmol) およびK₂CO₃ (1.49g、10.8mmol) の溶液をブromo酢酸tert-ブチル (1.58mL、10.8mmol) で処理し、および室温にて5時間撹拌させた。この時間の後、反応混合物をH₂Oによってクエンチし、およびEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインによって洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、および減圧で濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1 : 4) によって精製して、化合物5を黄色油状物として与えた (4g、95%) 。 [M+Na]⁺=493.3

【0363】

tert-ブチル2-(3-(3-(2-(tert-ブトキシ)-3,4-ジメトキシフェニル)プロパノイル)フェノキシ)アセタート (6) . THF (50mL) 中の5 (4g、8.5mmol) および10%Pd/C (0.8g) の溶液を室温にて3時間H₂により水素化した。次いで反応混合物を濾過し、および濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1 : 3) によって精製し、化合物6を無色油状物として与えた (2.878g、72%) 。 [M+Na]⁺=495.3

【0364】

tert-ブチル(R)-2-(3-(3-(3-(tert-ブトキシ)-4,5-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ)アセタート (7) . 乾燥THF (30mL) 中のケトン6 (2.878g、6.1mmol) の溶液を-20℃にて、ヘプタン (1.7M、14.3mL) 中の(+)-DIPChloride (24.4mmol) の溶液により処理した。得られる混合物を-20℃にて6が完全に変換されるまで反応させ、次いで2,2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン (3.6mL) により不溶性複合体を形成することによってクエンチした。RTで別の30分間撹拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1 : 3) によって精製して、化合物7を淡黄色油状物として与えた (2g、70%、ee>99%) 。 [M+Na]⁺=497.0

【0365】

(R)-1-(3-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)フェニル)-3-(2-(tert-ブトキシ)-3,4-ジメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート (9) . CH₂Cl₂ (13mL) 中の7 (1.8g、3.793mmol) および8 (1.77g、5.69mmol) の溶液を-20℃に冷却してから、CH₂Cl₂ (5mL) 中のDCC (1.17g、5.69mmol) の溶液を加え、続いてアルゴン雰囲気下のCH₂Cl₂ (2mL) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、46mg、0.379mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間撹拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1 : 3) によって精製して化合物9を淡黄色油状物として与えた (2.5g、86%) 。 [M+Na]⁺=790.4

【0366】

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(2-ヒドロキシ-3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae9) :

CH₂Cl₂ (12mL) 中の9 (2.5g、3.26mmol) の溶液を0℃にてCH₂Cl₂ (12mL) 中の40%TFAの溶液で処理した。混合物を完全に変換するまで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージし (AcOEt/PE/AcOH 1 : 2 : 0.5%) 、Rae9 (636mg、30%) を薄い黄色の固形物として提供した。

FKBDの例25

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae10)

10

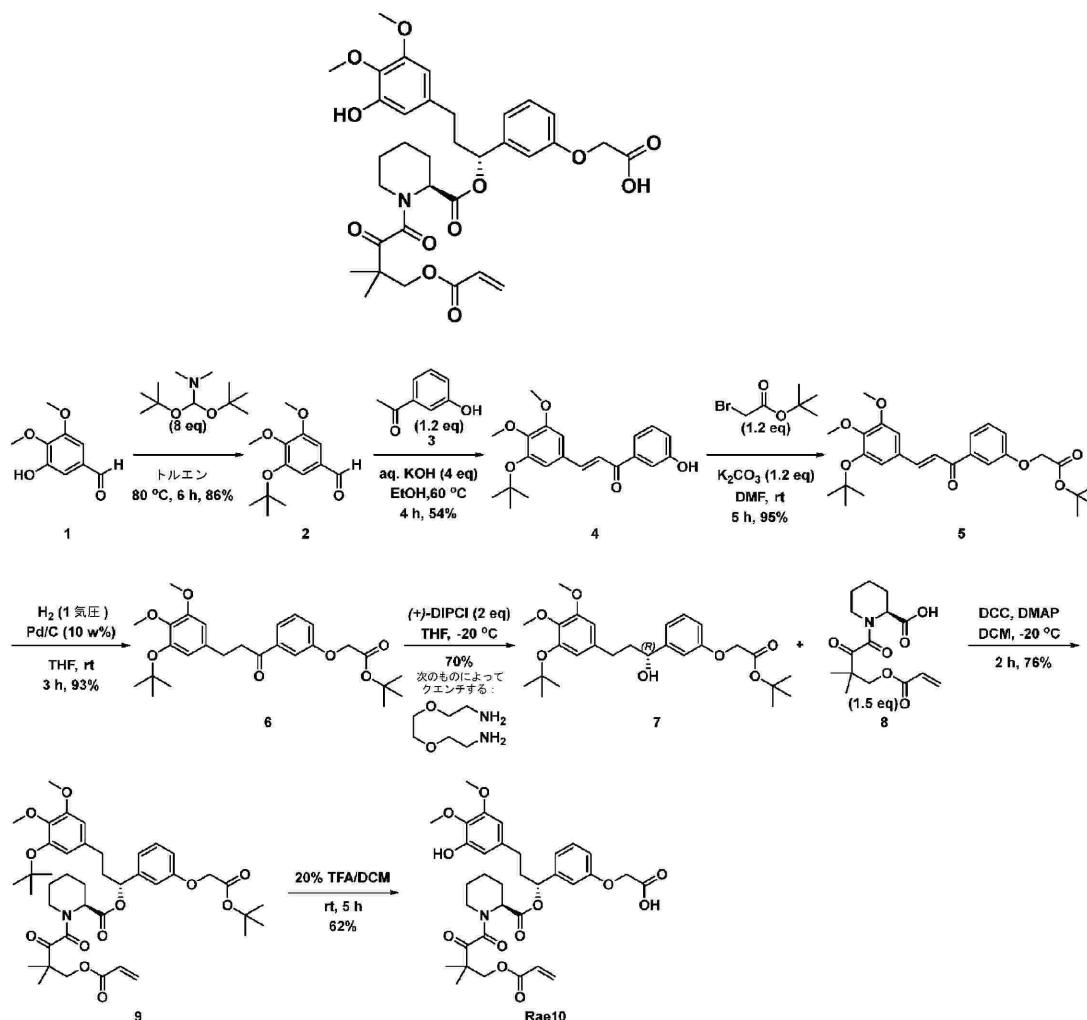
20

30

40

50

【化 1 6 3】



スキーム28. Rae10 FKBDモイエティの合成

【0367】

3-(tert-ブトキシ)-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド (2) . 無水トルエン (30mL) 中の3-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド1 (2.77g、15.2mmol) の溶液に、Ar . 雰囲気下で1,1-ジtert-ブトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン2 (29.1mL、122mmol) を添加した。混合物を80℃にて6時間攪拌し、次いで溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1 : 1) によって精製し、化合物2を黄色固形物として与えた (3.126g、86%) 。 $[M+H]^+=239.0$

【0368】

(E)-3-(3-(tert-ブトキシ)-4,5-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (4) . EtOH (30mL) 中の2 (3.126g、13mmol) および3'-ヒドロキシアセトフェノン3 (2.14g、15.7mmol) の溶液に、0℃にて40%水性KOH (7.36g、52mmol) の溶液を添加した。得られる溶液を60℃にて4時間攪拌した。溶液を水に注ぎ、および1M HCl水溶液でpH4に酸性化し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインによって洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、および減圧で濃縮した。粗化合物をシリカ

10

20

30

40

50

ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1 : 1) によって精製して、化合物4を黄色油状物として与えた (2.489g、54%)。[M+H]⁺=357.0

【0369】

tert-ブチル(E)-2-(3-(3-(3-(tert-ブトキシ)-4,5-ジメトキシフェニル)アクリロイル)フェノキシ)アセタート (5)。DMF (30mL) 中の4 (2.489g、6.98mmol) およびK₂CO₃ (1.16g、8.38mmol) の溶液をブromo酢酸tert-ブチル (1.2mL、8.38mmol) で処理し、および室温にて5時間攪拌させた。この時間の後に反応混合物をH₂Oによってクエンチし、およびEtOAcにより2回抽出した。合わせた有機層をブラインによって洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、および減圧で濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1 : 4) によって精製して、化合物5を黄色油状物として与えた (3.1g、95%)。[M+H]⁺=471.0

【0370】

tert-ブチル2-(3-(3-(3-(tert-ブトキシ)-4,5-ジメトキシフェニル)プロパノイル)フェノキシ)アセタート (6)。THF (50mL) 中の5 (3.1g、6.59mmol) および10%Pd/C (0.5g) の溶液を室温にて3時間H₂により水素化した。次いで反応混合物を濾過し、および濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1 : 3) によって精製して、化合物6を無色油状物として与えた (2.88g、93%)。[M+Na]⁺=495.3

【0371】

tert-ブチル(R)-2-(3-(3-(3-(tert-ブトキシ)-4,5-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ)アセタート (7)。乾燥THF (30mL) 中のケトン6 (2.868g、6.07mmol) の溶液を-20℃にて、ヘプタン (1.7M、7.1mL) 中の(+)-DIPChloride (12.1mmol) の溶液により処理した。得られる混合物を-20℃にて6が完全に変換されるまで反応させ、次いで2,2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン (3.6mL) により不溶性複合体を形成することによってクエンチさせた。RTにて別の30分間攪拌後、懸濁物をセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1 : 3) によって精製して、化合物7を淡黄色油状物として与えた (2.03g、70%、ee>99%対ラセミ体)。[M+Na]⁺=497.3

【0372】

(R)-1-(3-(3-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)フェニル)-3-(2-(tert-ブトキシ)-4,5-ジメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート (9)。CH₂Cl₂ (43mL) 中の7 (2.03g、4.3mmol) および8 (2g、6.4mmol) の溶液を-20℃に冷却してから、CH₂Cl₂ (5mL) 中のDCC (1.3g、6.4mmol) の溶液を加え、アルゴン雰囲気下のCH₂Cl₂ (2mL) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、52.3mg、0.43mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1 : 3) によって精製して化合物9を淡黄色油状物として与えた (2.5g、76%)。[M+Na]⁺=790.3

【0373】

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae10)。

CH₂Cl₂ (12mL) 中の9 (2.5g、3.26mmol) の溶液を0℃にてCH₂Cl₂ (12mL) 中の40%TFAの溶液で処理した。混合物を完全に変換するまで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージし (AcOEt/PE/AcOH 1 : 2 : 0.5%)、Rae10 (1.334g、62%) を薄い黄色の固形物として提供した。

FKBDの例26

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(2-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae11)

10

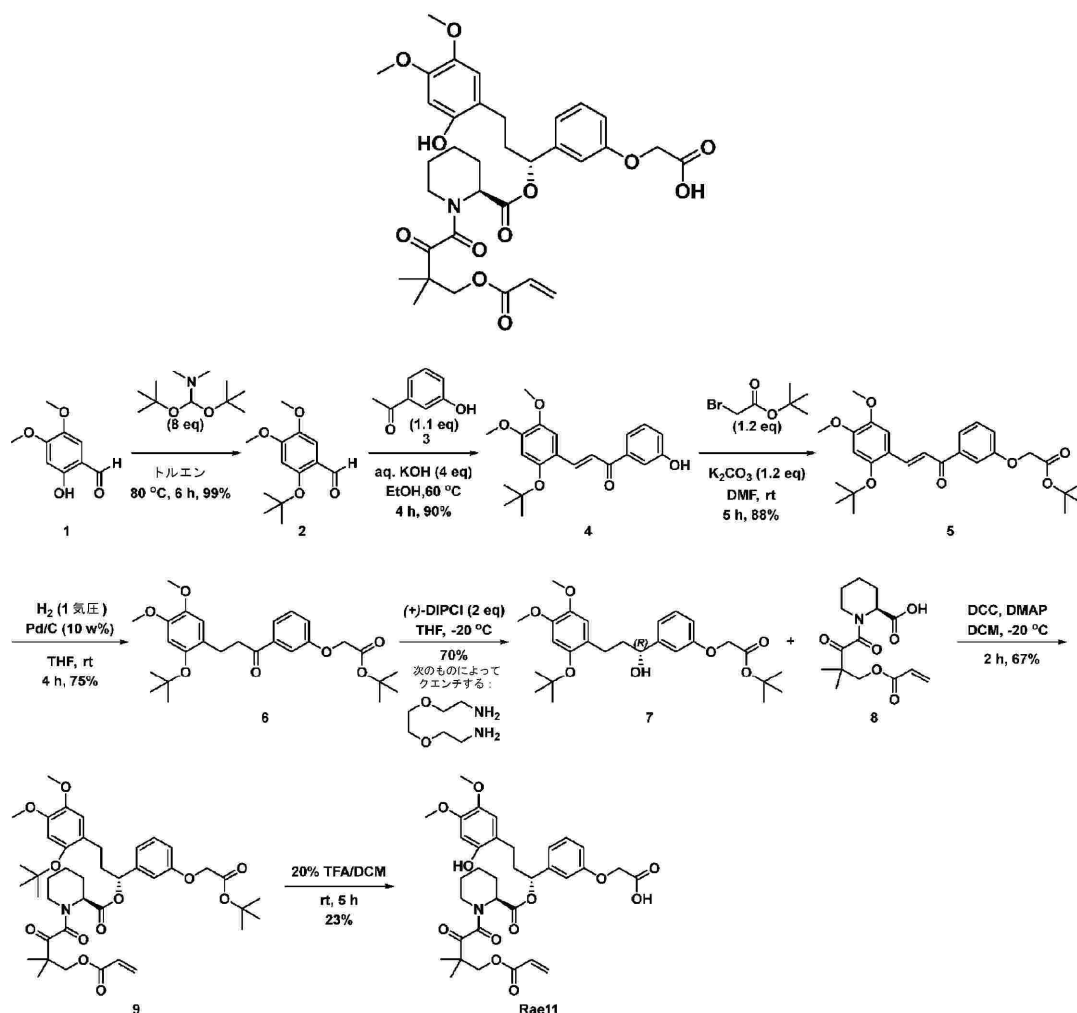
20

30

40

50

【化164】



スキーム29. Rae11 FKBDモイエティの合成

【0374】

2-(tert-ブトキシ)-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド (2) . 無水トルエン (15mL) 中の2-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド1 (3g、16.5mmol) の溶液に、Ar. 雰囲気下で1,1-ジ-tert-ブトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン2 (31.6mL、132mmol) を添加した。混合物を80℃にて6時間攪拌し、次いで溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1 : 1) によって精製し、化合物2を黄色固形物として与えた (3.875g、99%) 。 $[M+Na]^+=261.2$

【0375】

(E)-3-(2-(tert-ブトキシ)-4,5-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (4) . EtOH (50mL) 中の2 (3.875g、16.3mmol) および3'-ヒドロキシシアセトフェノン3 (2.436g、17.9mmol) の溶液に、0℃にて40%水性KOH (8.5mL、3.65g、65.2mmol) の溶液を添加した。得られる溶液を60℃にて4時間攪拌した。溶液を水に注ぎ、および1M HCl水溶液でpH4に酸性化し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインによって洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、および減圧で濃縮した。粗化

合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:1) によって精製して、化合物4を黄色油状物として与えた (5.2g、90%)。[M+H]⁺=357.2

【0376】

tert-ブチル(E)-2-(3-(3-(2-(tert-ブトキシ)-4,5-ジメトキシフェニル)アクリロイル)フェノキシ)アセタート (5)。DMF (50mL) 中の4 (5.2g、14.59mmol) およびK₂CO₃ (2.4g、17.5mmol) の溶液をブromo酢酸tert-ブチル (2.55mL、17.5mmol) で処理し、および室温にて5時間攪拌させた。この時間の後に反応混合物をH₂Oによってクエンチし、およびEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインによって洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、および減圧で濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:4) によって精製して、化合物5を黄色油状物として与えた (6g、88%)。[M+H]⁺=471.0

【0377】

tert-ブチル2-(3-(3-(2-(tert-ブトキシ)-4,5-ジメトキシフェニル)プロパノイル)フェノキシ)アセタート (6)。THF (70mL) 中の5 (6g、12.75mmol) および10%Pd/C (1g) の溶液を室温にて4時間H₂により水素化した。次いで反応混合物を濾過し、および濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:3) によって精製して、化合物6を無色油状物として与えた (4.5g、75%)。[M+Na]⁺=495.3

【0378】

tert-ブチル(R)-2-(3-(3-(2-(tert-ブトキシ)-4,5-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ)アセタート (7)。乾燥THF (45mL) 中のケトン6 (4.5g、9.5mmol) の溶液を-20℃にて、ヘプタン (1.7M、11.2mL) 中の(+)-DIPChloride (19mmol) の溶液により処理した。得られる混合物を-20℃にて6が完全に変換されるまで反応させ、次いで2,2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン (2.8mL) により不溶性複合体を形成することによってクエンチさせた。RTで別の30分間攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:3) によって精製して、化合物7を淡黄色油状物として与えた (3.2g、70%、ee>99%対ラセミ体)。[M+Na]⁺=496.7

【0379】

(R)-1-(3-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)フェニル)-3-(2-(tert-ブトキシ)-4,5-ジメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート (9)。CH₂Cl₂ (43mL) 中の7 (1.93g、4.07mmol) および8 (1.9g、6.103mmol) の溶液を-20℃に冷却してから、CH₂Cl₂ (5mL) 中のDCC (1.26g、6.103mmol) の溶液を加え、アルゴン雰囲気下のCH₂Cl₂ (2mL) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、50mg、0.407mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:3) によって精製して化合物9を淡黄色油状物として与えた (2.1g、67%)。[M+Na]⁺=790.4

【0380】

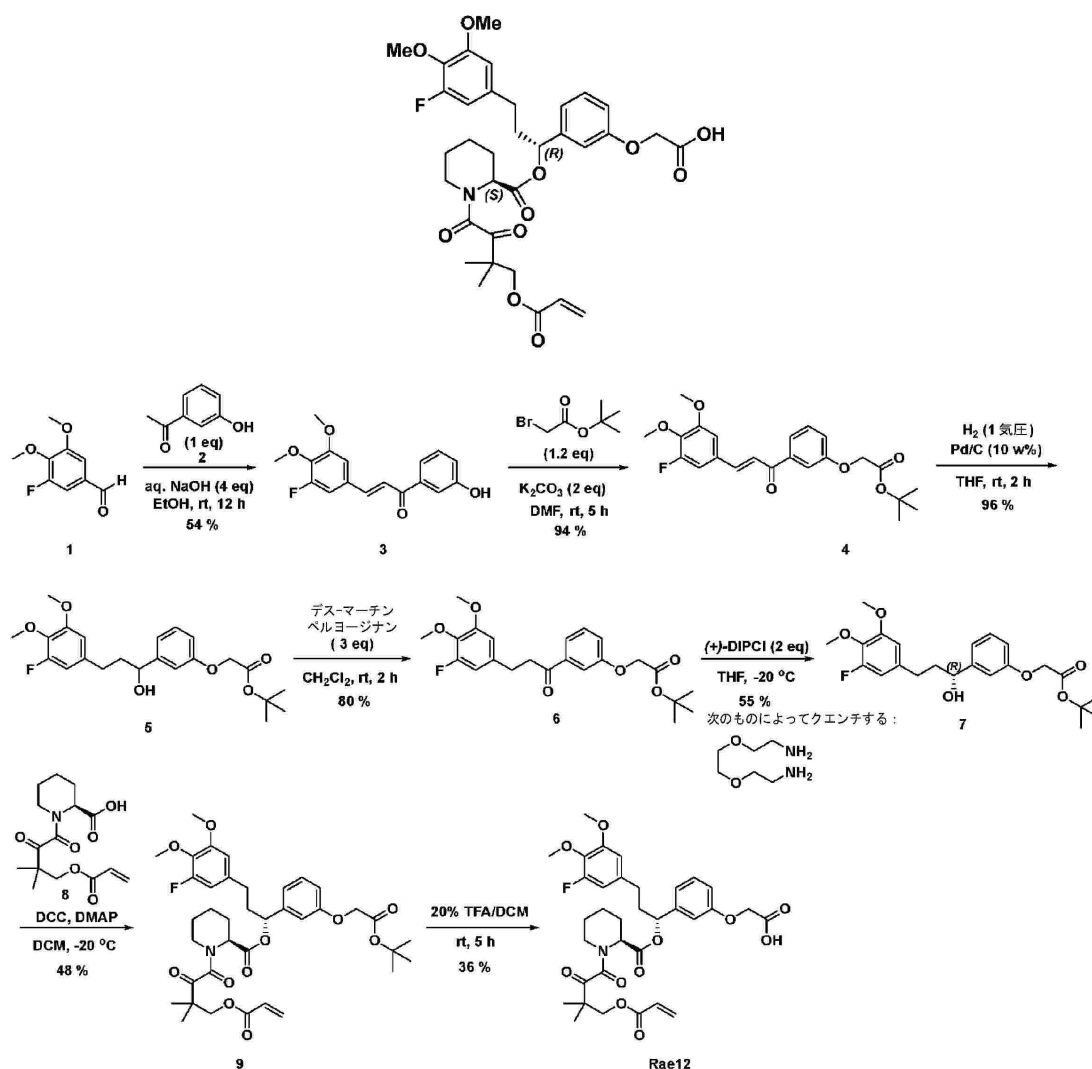
2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(2-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae11)。

CH₂Cl₂ (12mL) 中の9 (2.1g、2.73mmol) の溶液を0℃にてCH₂Cl₂ (12mL) 中の40%TFAの溶液で処理した。混合物を完全に変換するまで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージし (AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%)、Rae11 (638mg、23%) を薄い黄色の固形物として提供した。

FKBDの例27

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae12)

【化165】



スキーム30. Rae12 FKBDモイエティの合成

【0381】

(E)-3-(3-(3-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (3). EtOH (60mL) 中の3-フルオロ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド1 (4.5 g、24.4mmol) および1-(3-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン2 (3.3g、24.4mmol) の溶液に、0℃にて10%の水性NaOH (40mL、97.6mmol) の溶液を添加した。得られる溶液を室温にて12時間攪拌した。溶液を0℃にて4Mの水性HClの液滴によってpH4に調整し、大きな黄色い固形物 (a large of yellow solid) が生成された。次いで混合物をフィッターし、および固形物を水 (50mL) で洗浄し、3 (4g、54%) を黄色固形物として提供した。[M+H]⁺=303.1

【0382】

tert-ブチル(E)-2-(3-(3-(3-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)アクリロイル)フェノキシ)アセタート (4). DMF (30mL) 中の3 (4g、13.2mmol) およびK₂CO₃ (3.65g、26.4mmol) の溶液をブromo酢酸tert-ブチル (3.08g、15.8mmol) で処理し、および室温にて5時間攪拌させた。この時間後に反応混合物を氷中に注ぎ、黄色固形物が沈殿した。混合物を濾過し、および固形物を水 (30mL) で洗浄した。粗生成物をシリカゲル上の

カラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:4) によって精製し、4 (5.2g、94%) を黄色の固形物として与えた。[M+Na]⁺=438.7

【0383】

tert-ブチル2-(3-(3-(3-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ)アセタート (5) . THF (100mL) 中の4 (5.2g、12.5mmol) および10%Pd/C (1g) の溶液を室温にて2時間H₂により水素化した。次いで反応混合物を濾過し、および濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製し、5 (5g、96%) を黄色油状物として与えた。[M+Na]⁺=443.2

【0384】

tert-ブチル2-(3-(3-(3-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)プロパノイル)フェノキシ)アセタート (6) . CH₂Cl₂ (100mL) 中の5 (5g、11.9mmol) の溶液をDess-Martin periodinane (15.2g、36mmol) で処理し、および室温にて2時間攪拌させてから10%水性NaS₂O₃の溶液でクエンチさせた。溶液をCH₂Cl₂で2回抽出した。合わせた有機層をsat. NaHCO₃、ブラインによって洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、および減圧で濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:3) によって精製して、化合物6を白色固形物として与えた (4g、80%)。[M+Na]⁺=441.2

【0385】

tert-ブチル(R)-2-(3-(3-(3-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ)アセタート (7) . 乾燥THF (30mL) 中のケトン6 (4g、9.56mmol) の溶液をヘプタン (1.7M、11.2mL) 中の(+)-DIPChloride (19.1mmol) の溶液で-20℃にて処理した。得られる混合物を-20℃にて6が完全に変換されるまで反応させ、次いで不溶性複合体を形成することによって2,2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン (2.8g) によりクエンチした。室温にて別の30分間攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:4) によって精製して、化合物6 (2.2g、55%、ee>99%) を淡黄色油状物として与えた。[M+Na]⁺=442.7

【0386】

(R)-1-(3-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)フェニル)-3-(3-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート (9) . CH₂Cl₂ (20mL) 中の7 (2.2g、5.23mmol) および8 (1.80g、5.76mmol) の溶液を-20℃に冷却してから、CH₂Cl₂ (10mL) 中のDCC (1.4g、6.79mmol) の溶液を加え、アルゴン雰囲気下でCH₂Cl₂ (2mL) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (63mg、0.52mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:3) によって精製して化合物9 (1.8g、48%) を淡黄色油状物として与えた。[M+Na]⁺=736.4

【0387】

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae12) . CH₂Cl₂ (10mL) 中の9 (1.8g、2.52mmol) の溶液を0℃にてCH₂Cl₂ (10mL) 中の40%TFAの溶液で処理した。混合物を完全な変換まで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージし (AcOEt/PE/AcOH 1:3:0.5%)、Rae12 (590mg、35%) を微黄色固形物として提供した。

FKBDの例28

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae13)

10

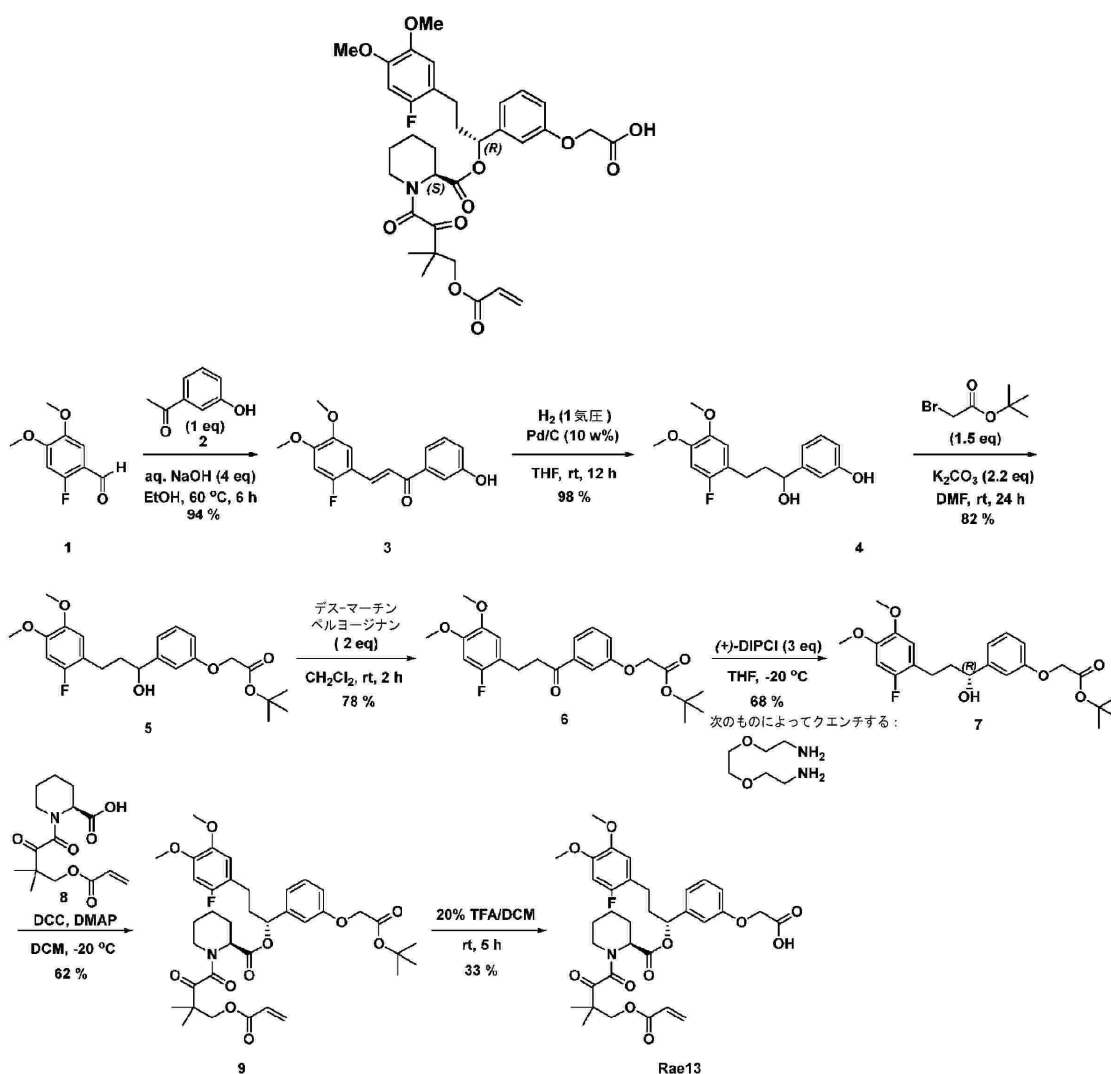
20

30

40

50

【化166】



スキーム31. Rae13 FKBDモイエティの合成

【0388】

(E)-3-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)プロパン-2-オン-1-オン (3) . EtOH (60mL) 中の2-フルオロ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド1 (4.5 g、24.4mmol) および1-(3-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン2 (3.3g、24.4mmol) の溶液に、0℃にて10%の水性NaOH (40mL、97.6mmol) の溶液を加えた。得られる溶液を65℃にて6時間攪拌した。溶液を0℃にて加えた4M水性HClの液滴によってpH4に調整し、大きな黄色い固形物が生成された。次いで混合物をフィッターし、および固形物を水 (50mL) で洗浄し、3 (7g、94%) を黄色固形物として提供した。[M+H]⁺=302.8

【0389】

3-(3-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)フェノール (4) . THF (150mL) 中の3 (7g、23.1mmol) および10%Pd/C (2g) の溶液を室温にて12時間H₂により水素化した。次いで反応混合物を濾過し、および濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製し、4 (7g、98%) を黄色油状物として与えた。[M+Na]⁺=328.8

【0390】

tert-ブチル2-(3-(3-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ)アセタート (5) . DMF (200mL) 中の4 (7g、23.1mmol) およびK₂CO₃ (7g、50.6mmol) の溶液をブromo酢酸tert-ブチル (6.7g、34.5mmol) で処理し、および室温にて24時間攪拌させた。この時間後に反応混合物を氷中に注ぎ、黄色の固形物が沈澱した。混合物を濾過し、および固形物を水 (300mL) で洗浄した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:6) によって精製して、5 (8g、82%) を黄色の固形物として与えた。[M+Na]⁺=443.2

【0391】

tert-ブチル2-(3-(3-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)プロパノイル)フェノキシ)アセタート (6) . CH₂Cl₂ (100mL) 中の5 (8g、19mmol) の溶液をDess-Martin periodinane (16g、38mmol) で処理し、および室温にて2時間攪拌させてから、10%水性NaS₂O₃の溶液によりクエンチさせた。溶液をCH₂Cl₂で2回抽出した。合わせた有機層をsat. NaHCO₃、ブラインによって洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、および減圧で濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:3) によって精製して、化合物6を黄色固形物として与えた (6.3g、78%)。[M+Na]⁺=440.7

【0392】

tert-ブチル(R)-2-(3-(3-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ)アセタート (7) . 乾燥THF (60mL) 中のケトン6 (6.3g、15.07mmol) の溶液を(+)-DIPChloride (45.2mmol) のヘプタン (1.7M、26.5mL) 中の溶液で-20℃にて処理した。得られる混合物を-20℃にて6が完全に変換されるまで反応させ、次いで2,2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン (6.6g) により不溶性複合体を形成することによってクエンチした。室温にて別の30分間攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:3) によって精製して、化合物7 (4.3g、68%、ee>99%) を淡黄色油状物として与えた。[M+Na]⁺=443.2

【0393】

(R)-1-(3-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)フェニル)-3-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート (9) . CH₂Cl₂ (20mL) 中の7 (1.6g、3.81mmol) および8 (1.77g、5.71mmol) の溶液を-20℃に冷却してから、CH₂Cl₂ (10mL) 中のDCC (1.17g、5.71mmol) の溶液を加え、次いでアルゴン雰囲気下でCH₂Cl₂ (2mL) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (50mg、0.38mmol) の溶液の添加続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:2) によって精製して化合物9 (1.7g、62%) を淡黄色油状物として与えた。[M+Na]⁺=736.4

【0394】

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(2-フルオロ-4,5-ジメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae13) .

CH₂Cl₂ (10mL) 中の9 (1.7g、2.38mmol) の溶液を0℃にてCH₂Cl₂ (10mL) 中の40%TFAの溶液で処理した。混合物を完全な変換まで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージし (AcOEt/PE/AcOH 1:3:0.5%)、Rae13 (520mg、33%) を微黄色固形物として与えた。

FKBDの例29

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(2-フルオロ-3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae14)

10

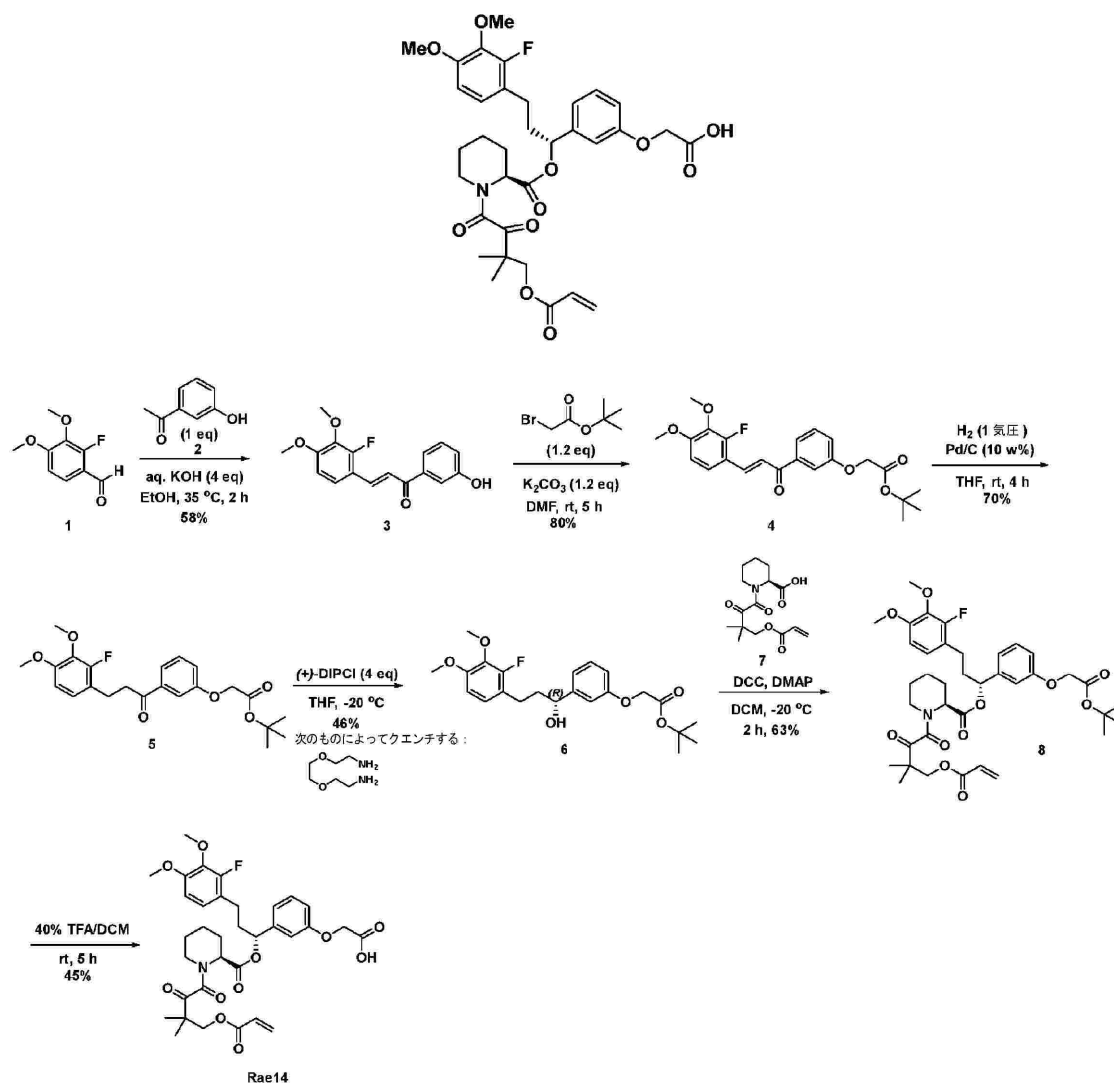
20

30

40

50

【化 1 6 7】



スキーム32. Rae14 FKBDモイエティの合成

【0395】

(E)-3-(2-フルオロ-3,4-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)プロプ-2-エン-1-オン (3) . EtOH (150mL) 中の1 (5.0g、27.17mmol) および2 (4.10g、29.89 mmol) の溶液に、0℃にて40%水性KOH (15.22g、108.70mmol) の溶液を添加した。得られる溶液を35℃までに2時間加熱した。溶媒を蒸発させ、および残渣 (4.8g 58%) を精製せずにそのまま次のステップのために使用した。[M+H]⁺=303.0

【0396】

(E)-tert-ブチル 2-(3-(3-(2-フルオロ-3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル)フェノキシ)アセタート (4) . DMF (40mL) 中の3 (5.0g、16.55mmol、crude) およびK₂CO₃ (2.74g、19.87mmol) の溶液をブromo酢酸tert-ブチル (3.9g、19.87mmol) で処理し、および室温にて5時間攪拌させた。この時間の後に反応混合物を氷中に注ぎ、黄色

固形物が沈殿した。混合物を濾過し、および固形物を水（30 mL）で洗浄した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製し、4（6.0 g、80%）を黄色固形物として与えた。[M+Na]⁺=439.2

【0397】

tert-ブチル2-(3-(3-(2-フルオロ-3,4-ジメトキシフェニル)プロパノイル)フェノキシ)アセタート (5) . THF (150 mL) 中の4 (4.0 g、9.62 mmol) および10% Pd/C (1.0 g) の溶液を室温にて4時間H₂を用いて水素化した。次いで反応混合物を濾過し、および濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製し、5 (2.8 g、70%) を黄色油状物として与えた。[M+Na]⁺=440.8

【0398】

tert-ブチル(R)-2-(3-(3-(2-フルオロ-3,4-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ)アセタート (6) . 乾燥THF (30 mL) 中のケトン5 (2.8 g、6.7 mmol) の溶液を(+)-DIPChloride (26.8 mmol) のヘプタン (1.7 M、15.7 mL) 中の溶液で-20℃にて処理した。得られる混合物を-20℃にて6が完全に変換されるまで反応させ、次いで2, 2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン (3.96 g) により不溶性複合体を形成させることによってクエンチングした。室温にて別の30分間攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:4) によって精製して、化合物6 (1.3 g、46%、ee>99%) を淡黄色油状物として与えた。[M+Na]⁺=442.7

【0399】

(R)-1-(3-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)フェニル)-3-(2-フルオロ-3,4-ジメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート (8) . CH₂Cl₂ (15 mL) 中の6 (1.3 g、3.09 mmol) および7 (1.25 g、4.02 mmol) の溶液を-20℃に冷却してから、CH₂Cl₂ (5 mL) 中のDCC (0.83 g、4.02 mmol) の溶液を加え、アルゴン雰囲気下でCH₂Cl₂ (2 mL) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (40 mg、0.31 mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:2) によって精製して化合物8 (1.4 g、63%) を淡黄色油状物として与えた。[M+Na]⁺=736.3

【0400】

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(2-フルオロ-3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae14) .

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の8 (1.4 g、1.96 mmol) の溶液を0℃にてCH₂Cl₂ (10 mL) 中の40% TFAの溶液で処理した。混合物を完全な変換まで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージし (AcOEt/PE/AcOH 1:3:0.5%)、Rae14 (585 mg、45%) を微黄色固形物として与えた。

FKBDの例30

2-(3-((R)-1-(((S)-4-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペラジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae16)

10

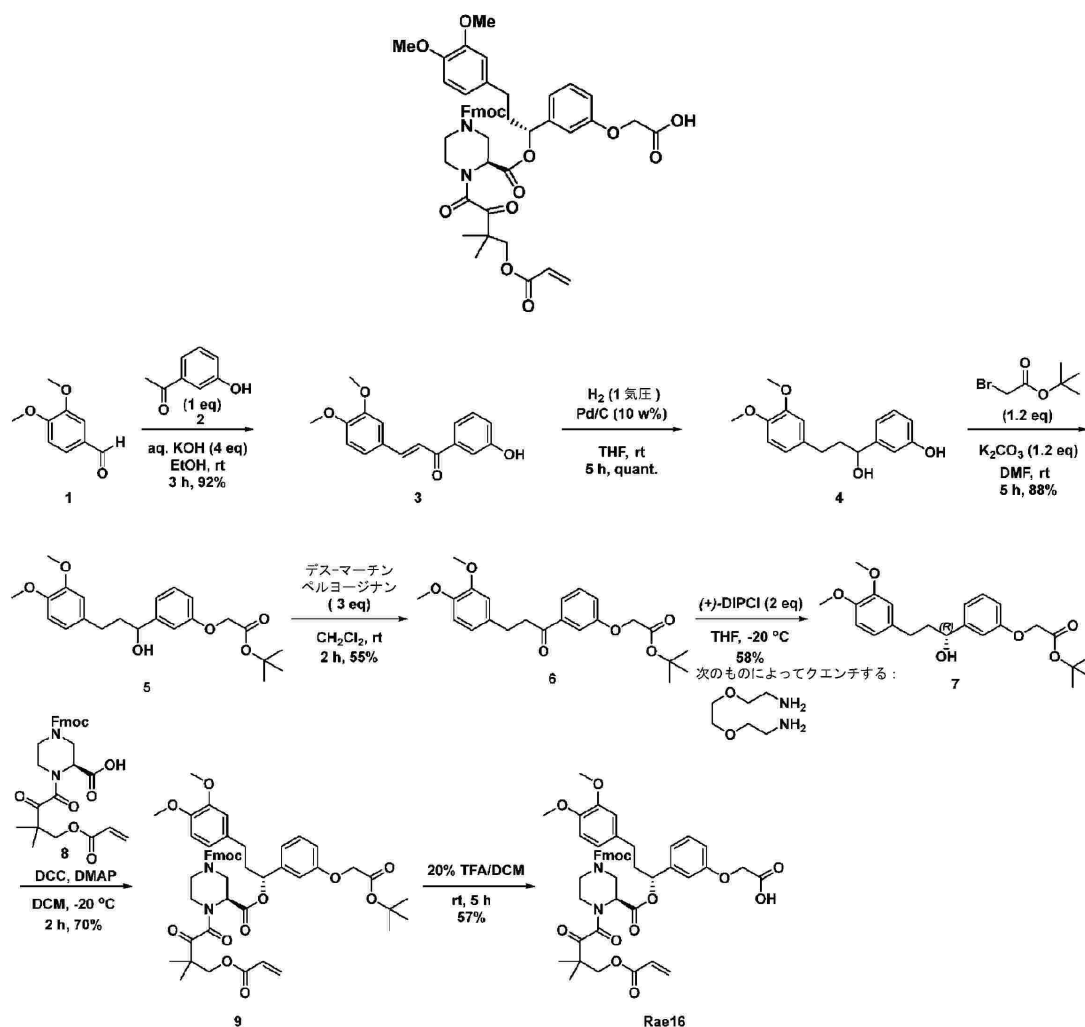
20

30

40

50

【化168】



スキーム33. Rae16 FKBDモイエティの合成

【0401】

(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (3) . EtOH (160mL) 中の3,4-ジメトキシベンズアルデヒド1 (17.6g、105.8mmol) および3'-ヒドロキシアセトフェノン2 (12g、88.2mmol) の溶液に、0℃にて40%水性KOH (44mL、20g、352.8mmol) の溶液を添加した。得られる溶液をrtで2時間攪拌してから、氷-H₂O中に注ぎ、溶液を1M HCl溶液で酸性化し、およびEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、および減圧で濃縮した。残渣をEtOAc-PEから再結晶化して、薄い黄色の粉体を与えた (23g、92%)。[M+H]⁺=285.2

【0402】

3-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)フェノール (4) . THF (150 mL) 中の3 (16g、56.3mmol) および10%Pd/C (1.6g) の溶液を室温にて4時間H₂により水素化した。次いで反応混合物を濾過し、および固形物 (16.3g、quant.) にまで濃縮した。[M+Na]⁺=311.2

【0403】

tert-ブチル2-(3-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ)アセタート (5) . DMF (150mL) 中の4 (16.3g、56.53mmol) およびK₂CO₃ (9.4g、

67.83mmol) の溶液をブロモ酢酸tert-ブチル (9.9mL、67.83mmol) で処理し、および室温にて5時間攪拌させた。この時間後反応混合物を氷中に注ぎ、黄色固形物が沈殿した (20g、88%)。[M+Na]⁺=424.9。

【0404】

tert-ブチル2-(3-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパノイル)フェノキシ)アセタート (6) . CH₂Cl₂ (400mL) 中の5 (20g、49.7mmol) の溶液をDess-Martin periodinane (63g、149mmol) で処理し、および室温にて3時間攪拌させてから、10%水性NaS₂O₃の溶液でクエンチさせた。溶液をCH₂Cl₂により2回抽出した。合わせた有機層をsat. NaHCO₃、ブラインによって洗浄し、Na₂SO₄に対して乾燥させ、および減圧で濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:3) によって精製して、化合物6を白色固形物として与えた (11g、55%)。[M+Na]⁺=423.3。

10

【0405】

tert-ブチル(R)-2-(3-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ)アセタート (7) . ケトン6 (11.156g、27.9mmol) の乾燥THF (100mL) 中の溶液を(+)-DIPChloride (83.6mmol) のヘプタン (1.7M、49mL) 中の溶液で-20℃にて処理した。得られる混合物を-20℃にて6が完全に変換されるまで反応させ、次いで2,2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン (11.5mL) により不溶性複合体を形成することによってクエンチさせた。RTで別の30分間攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:3) によって精製して、化合物7を淡黄色油状物として与えた (6.3g、58%、ee>99%)。[M+Na]⁺=425.3。

20

【0406】

1-((9H-フルオレン-9-イル)メチル)3-((R)-1-(3-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)フェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)(S)-4-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペラジン-1,3-ジカルボキシラート (9) . CH₂Cl₂ (10mL) 中の7 (1.224g、3mmol) および8 (2.44g、4.56mmol) の溶液を-20℃に冷却してから、CH₂Cl₂ (5mL) 中のDCC (0.94g、4.56mmol) の溶液を加え、アルゴン雰囲気下でCH₂Cl₂ (2mL) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、37mg、0.3mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:2) によって精製して化合物9を淡黄色油状物として与えた (1.8g、70%)。[M+Na]⁺=940.7。

30

【0407】

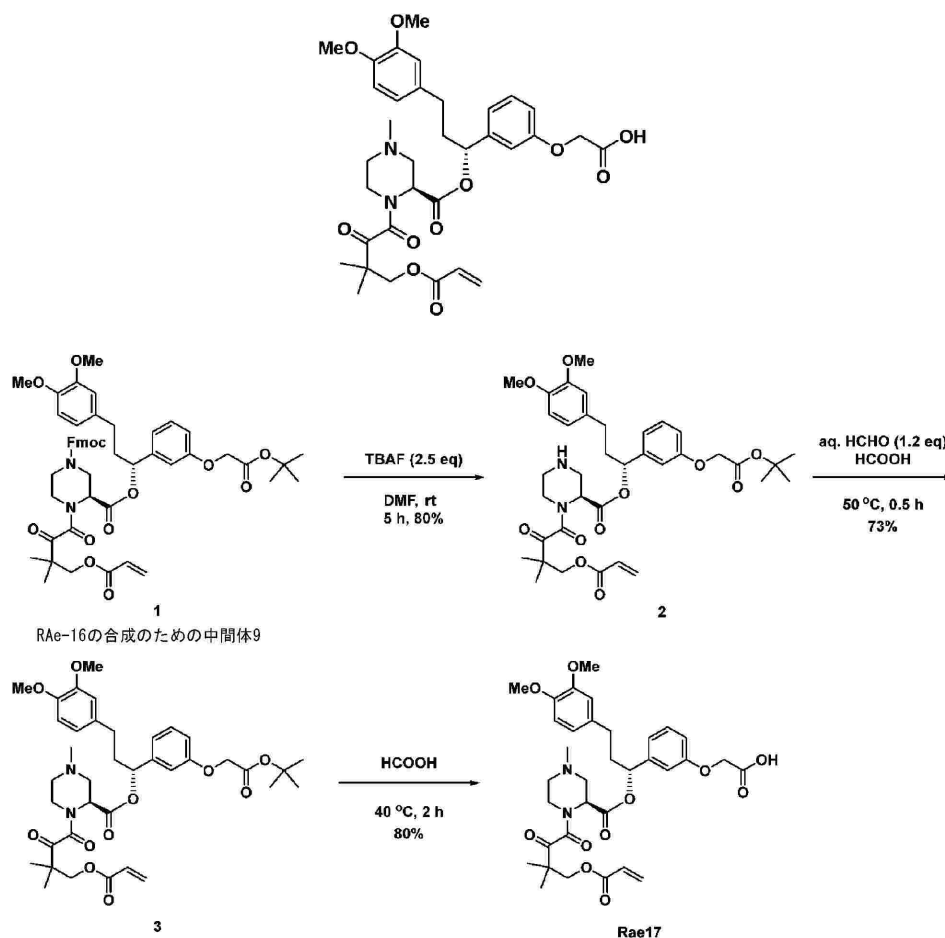
2-(3-((R)-1-(((S)-4-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペラジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae16) . CH₂Cl₂ (11.5mL) 中の9 (1.8g、1.96mmol) の溶液を0℃にてCH₂Cl₂ (11.5mL) 中の40%TFAの溶液で処理した。混合物を完全な変換まで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージし (AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%)、Rae16 (964mg、57%) を白色固形物として提供した。

40

FKBDの例31

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)-4-メチルピペラジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae17)

【化 1 6 9】



スキーム34. Rae17 FKBDモイエティの合成

【0408】

(R)-1-(3-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)フェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペラジン-2-カルボキシレート (2). DMF (5mL) 中の1 (1.0g、1.09mmol) の溶液に、0℃にてTBAF (2.5ml、1.0M、2.55mmol) を添加した。得られる溶液を室温にまで5時間温めた。この時間の後に反応混合物をDCMで希釈し、およびsat. NaHCO₃水溶液およびブラインにより洗浄した。有機層を減圧中で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH 50:1) によって精製して、化合物2を無色油状物として与えた (670mg、80%)。[M+H]⁺=696.9

【0409】

(R)-1-(3-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)フェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)-4-メチルピペラジン-2-カルボキシレート (3). CHOOH (1.5mL) 中の2 (670mg、0.96mmol) の溶液をホルムアルデヒド水溶液 (37%水中、0.77ml、1.15mmol) で処理し、および50℃にて1時間攪拌させた。この時間の後、反応混合物をDCM/MeOH/AcOH=100/1/0.5%で精製して無色油状物として3 (500mg、73%) を与えた。[M+H]⁺=710.9

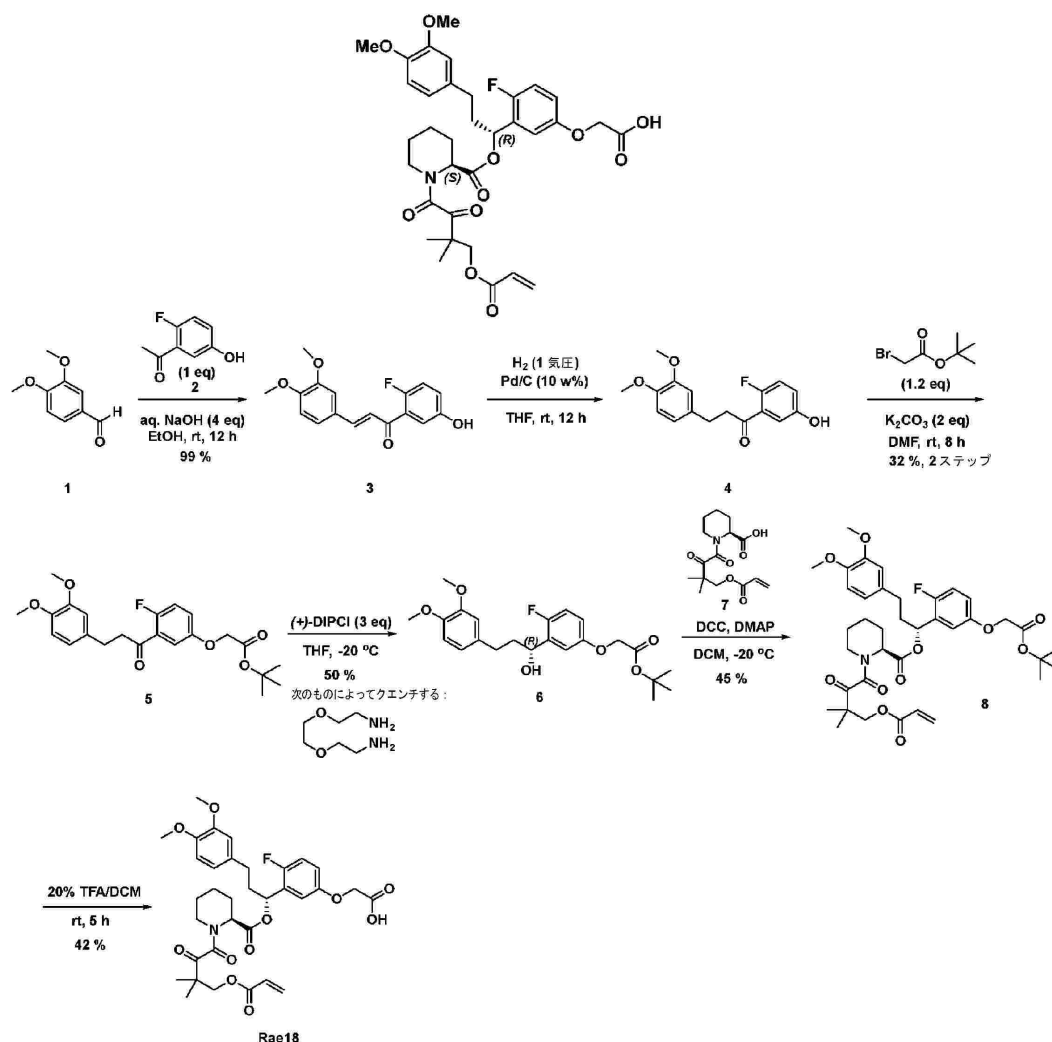
【0410】

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)-4-メチルピペラジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸 (Rae17) . HCOOH (40mL) 中の9 (0.5g、0.7mmol) の溶液を40℃にまで2時間加熱した。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージし (AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%) で、Rae17 (368.7mg、80%) を白色固形物として提供した。

FKBDの例32

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)-4-フルオロフェノキシ)酢酸 (Rae18)

【化170】



スキーム35. Rae18 FKBDモイエティの合成

【0411】

(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)プロプ-2-エン-1-オン (3) . EtOH (60mL) 中の3,4-ジメトキシベンズアルデヒド1 (5g、30.1mmol) および1-(2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン2 (4.6g、30.1mmol) の溶液に、0℃にて10%水性NaOH (50mL、120.4mmol) の溶液を添加した。得られる溶

液を室温にて12時間攪拌した。0℃にて加えた4M水性HClの液滴によって溶液をpH4に調整し、大きな黄色固形物が生成された。次いで混合物をフィッターし、および固形物を水（50mL）で洗浄し、3（9g、99%）を黄色固形物として提供した。 $[M+H]^+=303.2$

【0412】

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン（4）. THF（200mL）中の3（9g、29.8mmol）および10%Pd/C（2g）の溶液を室温にて12時間H₂により水素化した。次いで反応混合物を濾過し、および濃縮した。粗生成物を何らさらに精製することなく次のステップに対して使用した。 $[M+H]^+=304.8$

【0413】

tert-ブチル2-(3-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパノイル)-4-フルオロフェノキシ)アセタート（5）. DMF（200mL）中の4（10g、32.8mmol）およびK₂CO₃（9g、65.6mmol）の溶液をブromo酢酸tert-ブチル（7.7g、39.3mmol）で処理し、および室温にて8時間攪拌させた。この時間の後に、反応混合物を氷中に注ぎ、黄色固形物を沈殿させた。混合物を濾過し、および固形物を水（300mL）で洗浄した。粗生成物をシリカゲルに対するカラムクロマトグラフィー（AcOEt/PE 1：6）によって精製して、5（4g、32%、2段階）を黄色油状物として与えた。 $[M+Na]^+=441.0$

【0414】

tert-ブチル(R)-2-(3-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)-4-フルオロフェノキシ)アセタート（6）. 乾燥THF（30mL）中のケトン5（4g、9.56mmol）の溶液をヘプタン（1.7M、16.8mL）中の(+)-DIPChloride（28.68mmol）の溶液で-20℃にて処理した。得られる混合物を-20℃にて6が完全に変換されるまで反応させ、次いで2,2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン（4.2g）により不溶性複合体を形成することによってクエンチした。室温にて別の30分間攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（AcOEt/PE 1：3）によって精製して、化合物6（2g、50%、ee 93%）を淡黄色油状物として与えた。 $[M+Na]^+=442.7$

【0415】

(R)-1-(5-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート（8）. CH₂Cl₂（20mL）中の6（2g、4.76mmol）および7（2.22g、7.14mmol）の溶液を-20℃に冷却してから、CH₂Cl₂（10mL）中のDCC（1.47g、7.14mmol）の溶液を加え、アルゴン雰囲気下でCH₂Cl₂（2mL）中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン（60mg、0.47mmol）の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（AcOEt/PE 1：2）によって精製して化合物8（1.8g、45%）を淡黄色油状物として与えた。 $[M+Na]^+=736.3$

【0416】

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)-4-フルオロフェノキシ)酢酸（Rae18）. CH₂Cl₂（10mL）中の8（1.7g、2.52mmol）の溶液を0℃にてCH₂Cl₂（10mL）中の40%TFAの溶液で処理した。混合物を完全な変換まで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージし（AcOEt/PE/AcOH 1：3：0.5%）、Rae18（705mg、42%）を白色固形物として提供した。

FKBDの例33

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)-5-フルオロフェノキシ)酢酸（Rae-19）

10

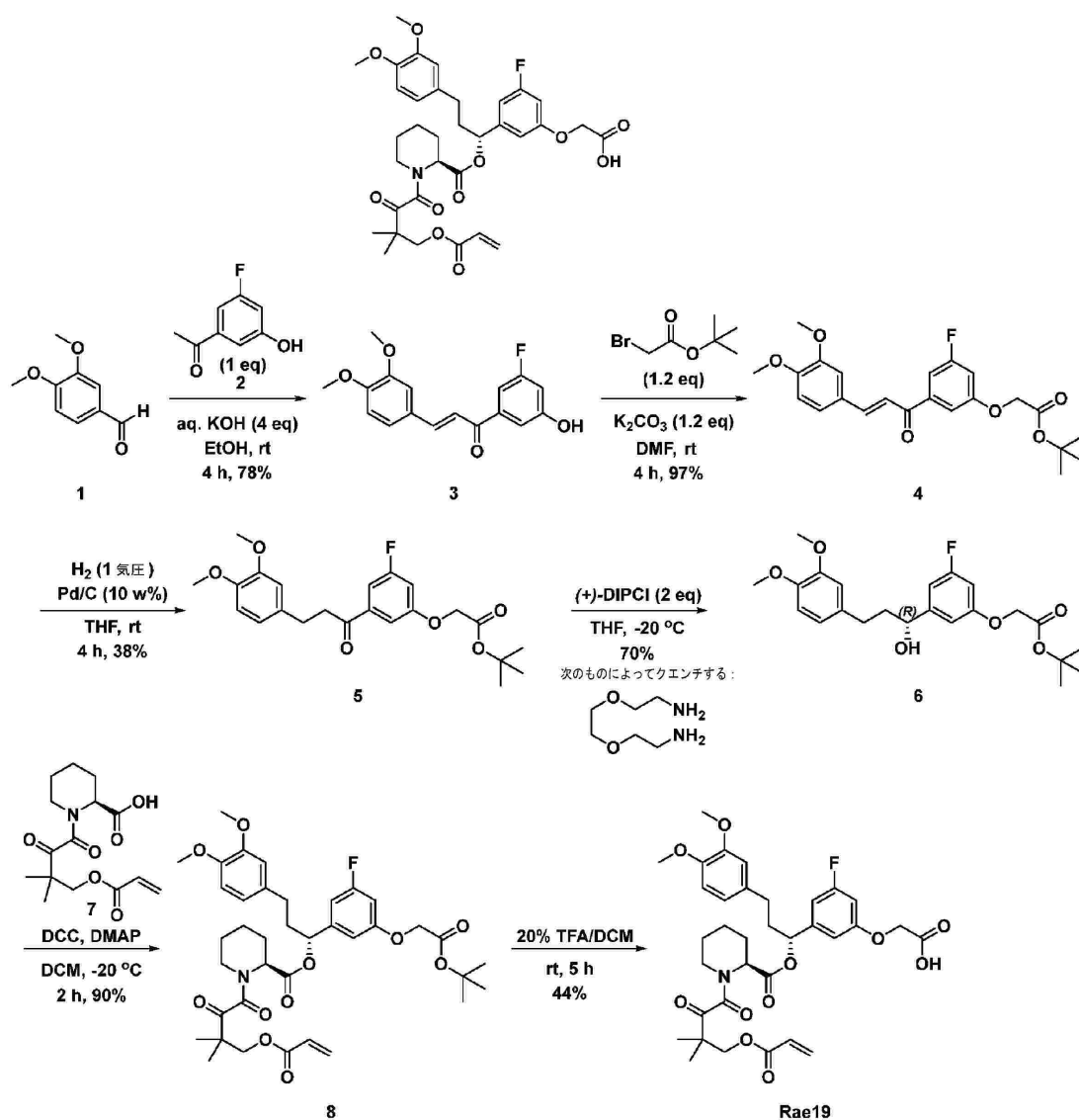
20

30

40

50

【化 171】



スキーム36. Rae19 FKBDモイエティの合成

【0417】

(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (3) . EtOH (70mL) 中の3,4-ジメトキシベンズアルデヒド1 (6.391g、38.5 mmol) および1-(3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン2 (5.39g、35mmol) の溶液に、0℃にて40%水性KOH (19.6g、140mmol) 溶液を添加した。得られる溶液を室温にて4時間反応させた。黄色固形物を濾過して、化合物3 (8.3g、78%) を与えた。[M+H]⁺=303.0

【0418】

tert-ブチル(E)-2-(3-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル)-5-フルオロフェノキシ)アセタート (4) . DMF (80mL) 中の3 (8.3g、27.5mmol) およびK₂CO₃ (4.55g、32.9mmol) の溶液をブromo酢酸tert-ブチル (6.4g、32.9mmol) で処理し、および室温にて4時間攪拌させた。この時間後反応混合物をH₂Oによってクエンチし、およびEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を減圧で濃縮し、それを精製せずに次のステップのために使用した (11.11g、97%) 。[M+Na]⁺=439.2

10

20

30

40

50

【0419】

tert-ブチル2-(3-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパノイル)-5-フルオロフェノキシ)アセタート (5) . THF (200mL) 中の4 (11.11g、26.7mmol) および10%Pd/C (1.11g) の溶液を室温にて4時間H₂を用いて水素化した。次いで反応混合物を濾過し、および濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:1) によって精製し、化合物5を無色油状物として与えた (4.2g、38%)。[M+Na]⁺=440.7

【0420】

tert-ブチル(R)-2-(3-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)-5-フルオロフェノキシ)アセタート (6) . 乾燥THF (40mL) 中のケトン5 (4.2g、10mmol) の溶液を-20℃にて、ヘプタン (1.7M、11.8mL) 中の(+)-DIPChloride (20mmol) の溶液で処理した。得られる混合物を-20℃にて5が完全に変換されるまで反応させ、次いで2, 2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン (2.9mL) により不溶性複合体を形成することによってクエンチさせた。RTで別の30分間攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:5) によって精製して、化合物6を淡黄色油状物として与えた (2.94g、70%、ee 98%対ラセミ体)。[M+Na]⁺=443.0

【0421】

(R)-1-(3-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)-5-フルオロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート (8) . CH₂Cl₂ (18mL) 中の6 (1.8g、4.28mmol) および7 (2g、6.42mmol) の溶液を-20℃に冷却してから、CH₂Cl₂ (5mL) 中のDC C (1.33g、6.42mmol) の溶液を加え、アルゴン雰囲気下CH₂Cl₂ (2mL) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、52mg、0.43mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:1) によって精製して化合物8を淡黄色油状物として与えた (2.7g、90%)。[M+Na]⁺=735.9

【0422】

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)-5-フルオロフェノキシ)酢酸 (Rae19) .

CH₂Cl₂ (12mL) 中の8 (2.7g、4.11mmol) の溶液をCH₂Cl₂ (12mL) 中の40%TFAの溶液で0℃にて処理した。混合物を完全に変換するまで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージし (AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%)、Rae19 (1.094g、44%) を淡黄色固形物として提供した。

FKBDの例34

2-(5-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)-2-フルオロフェノキシ)酢酸 (Rae20)

10

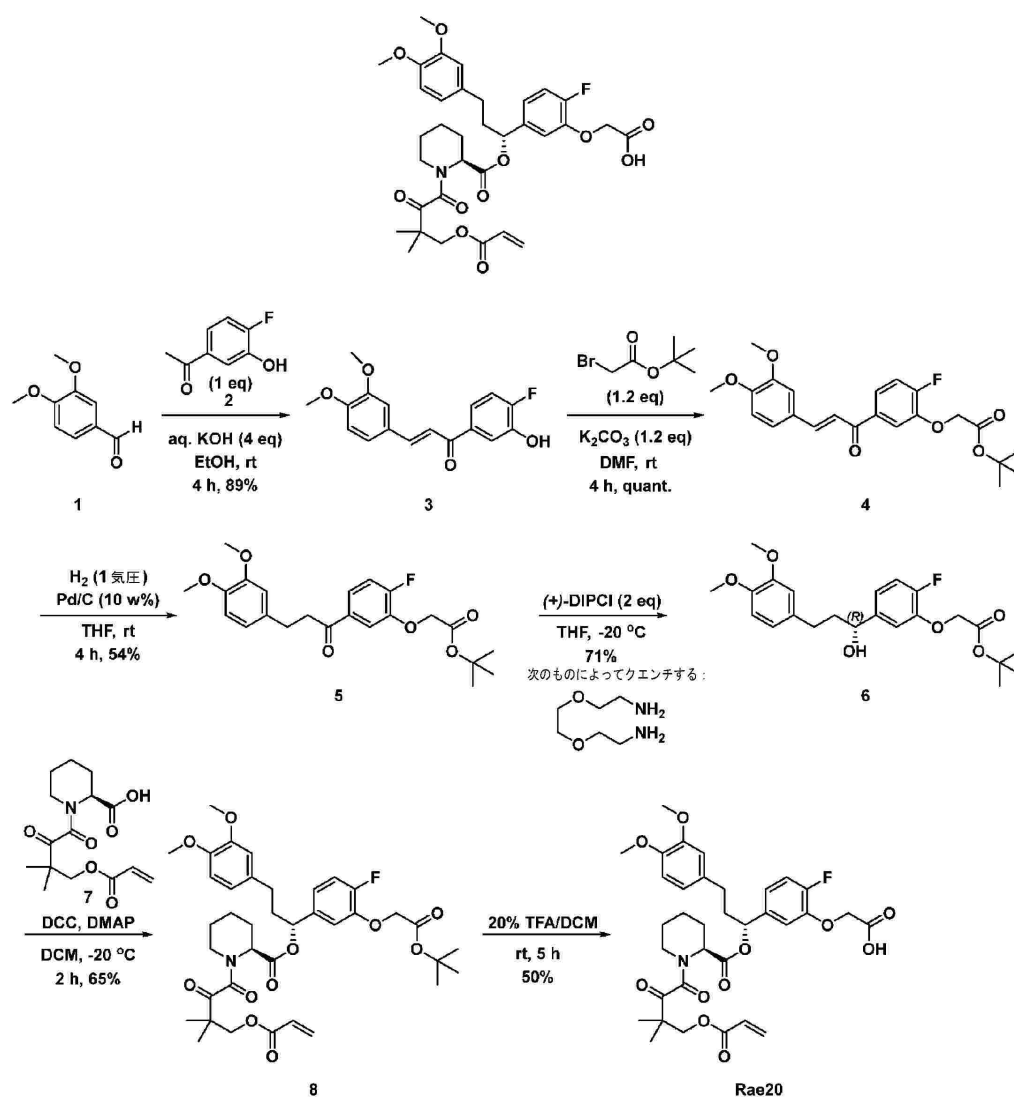
20

30

40

50

【化 172】



スキーム37. Rae20 FKBDモイエティの合成

【0423】

(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (3). EtOH (70mL) 中の3,4-ジメトキシベンズアルデヒド1 (6.391g、38.5 mmol) および1-(4-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン2 (5.39g、35mmol) の溶液に、0℃にて40%水性KOH (19.6g、140mmol) を添加した。得られる溶液を室温にて4時間反応させた。黄色固形物を濾過して化合物3 (9.368g、89%) を与えた。[M+H]⁺=303.2

【0424】

tert-ブチル(E)-2-(5-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル)-2-フルオロフェノキシ)アセタート (4). DMF (90mL) 中の3 (9.368g、31mmol) およびK₂CO₃ (5.1g、37mmol) の溶液をブromo酢酸tert-ブチル (7.2g、37mmol) で処理し、および室温にて4時間撹拌させた。この時間後、反応混合物をH₂Oによってクエンチし、およびEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を減圧で濃縮し、それを精製せずに次のステップのために使用した (13g、quant.)。[M+Na]⁺=438.9

【0425】

tert-ブチル2-(5-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパノイル)-2-フルオロフェノキシ)アセタート (5) . THF (200mL) 中の4 (13g、31.2mmol) および10%Pd/C (1.3g) の溶液を室温にて4時間H₂により水素化した。次いで反応混合物を濾過し、および濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:1) によって精製して、化合物5を無色油状物として与えた (7g、54%)。[M+Na]⁺=441.2

【0426】

tert-ブチル(R)-2-(5-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)-2-フルオロフェノキシ)アセタート (6) . 乾燥THF (40mL) 中のケトン5 (7g、16.7mmol) の溶液をヘプタン (1.7M、19.7mL) 中の(+)-DIPChloride (33.5mmol) の溶液で-20℃にて処理した。得られる混合物を-20℃にて5が完全に変換されるまで反応させ、次いで2, 2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン (4.89mL) により不溶性複合体を形成することによってクエンチした。RTにて別の30分間攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:5) によって精製して、化合物6を淡黄色油状物として与えた (4.9g、71%、ee 96%対ラセミ体)。[M+Na]⁺=443.3

【0427】

(R)-1-(3-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)-4-フルオロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート (8) . CH₂Cl₂ (18mL) 中の6 (1.8g、4.28mmol) および7 (2g、6.42mmol) の溶液を-20℃に冷却してから、CH₂Cl₂ (5mL) 中のDC C (1.33g、6.42mmol) の溶液を加え、次いでアルゴン雰囲気下CH₂Cl₂ (2mL) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、52mg、0.43mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:1) によって精製して化合物8を淡黄色油状物 (2g、65%) として与えた。[M+Na]⁺=736.4

【0428】

2-(5-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)-2-フルオロフェノキシ)酢酸 (Rae20) . CH₂Cl₂ (12mL) 中の8 (1.8g、2.52mmol) の溶液をCH₂Cl₂ (12mL) 中の40%TFAの溶液で0℃にて処理した。混合物を完全に変換するまで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージし (AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%)、Rae20 (835g、50%) を薄い黄色の固形物として提供した。

FKBDの例35

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)-2-フルオロフェノキシ)酢酸 (Rae21)

10

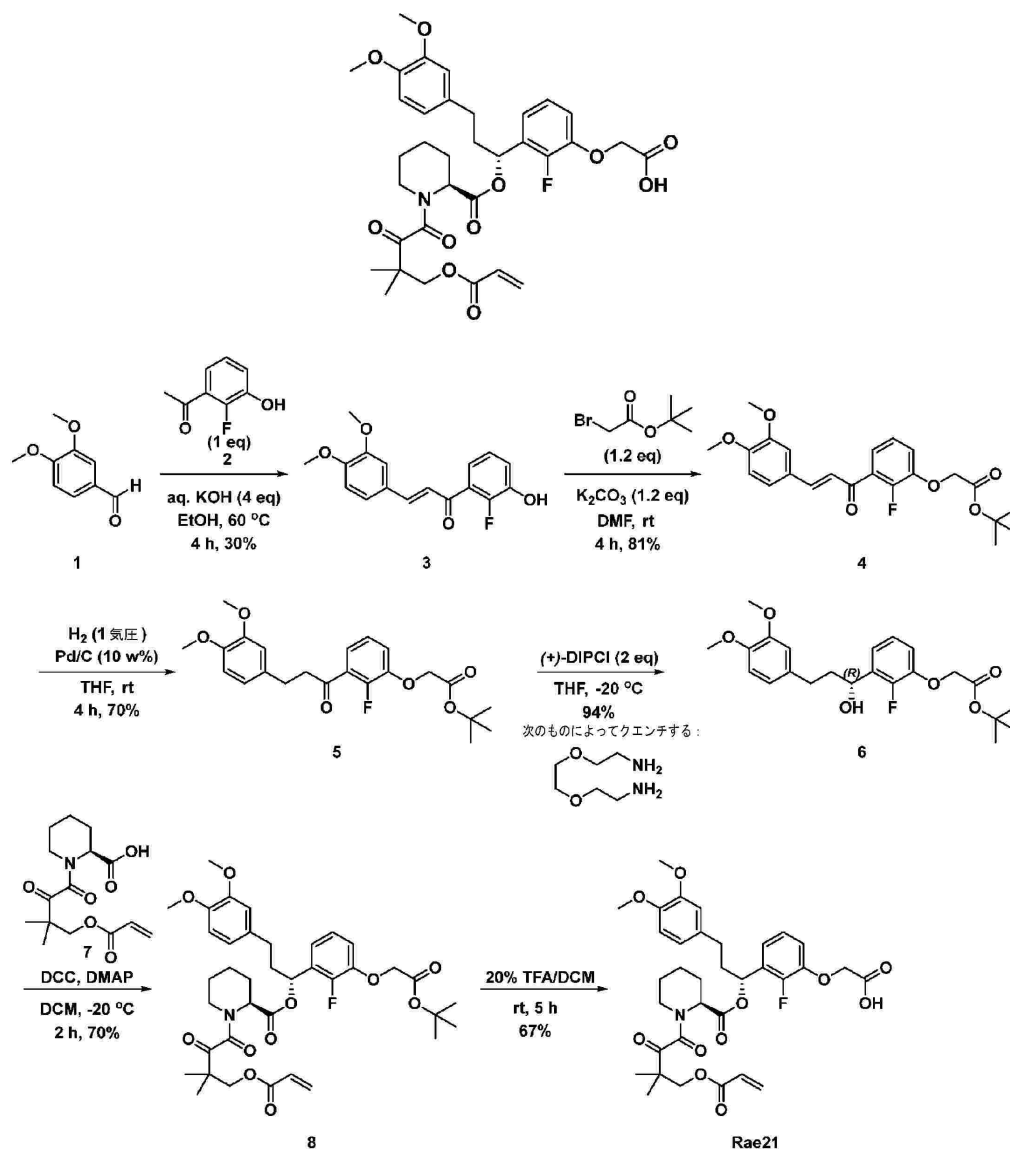
20

30

40

50

【化 1 7 3】



スキーム38. Rae21 FKBDモイエティの合成

【0 4 2 9】

(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (3) . EtOH (70mL) 中の3,4-ジメトキシベンズアルデヒド1 (9.7g、58.4mmol) および1-(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン2 (5.39g、35mmol) の溶液に、0℃にて40%水性KOH (19.6g、140mmol) を添加した。得られる溶液を室温にて4時間反応させた。黄色固形物を濾過して化合物3 (3.5g、30%) を与えた。[M+H]⁺=303.0

【0 4 3 0】

tert-ブチル(E)-2-(3-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル)-2-フルオロフェノキシ)アセタート (4) . DMF (40mL) 中の3 (3.5g、11.6mmol) およびK₂CO₃ (1.92g、13.9mmol) の溶液をブromo酢酸tert-ブチル (2.7g、13.9mmol) で処理し、および室温にて4時間攪拌させた。この時間後、反応混合物をH₂Oによってクエンチし、およびEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を減圧で濃縮し、それを精製せずに次のステップのために使用した (3.9g、80%) 。[M+H]⁺=416.9

【0431】

tert-ブチル2-(3-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパノイル)-2-フルオロフェノキシ)アセタート (5) . THF (50mL) 中の4 (3.5g、8.4mmol) および10%Pd/C (350mg) の溶液を室温にて4時間H₂により水素化した。次いで反応混合物を濾過し、および濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:1) によって精製して、化合物5を無色油状物として与えた (2.45g、70%)。[M+Na]⁺=441.0

【0432】

tert-ブチル(R)-2-(3-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)-2-フルオロフェノキシ)アセタート (6) . 乾燥THF (30mL) 中のケトン5 (2.45g、5.85mmol) の溶液をヘプタン (1.7M、10.3mL) 中の(+)-DIPChloride (17.6mmol) の溶液で-20℃にて処理した。得られる混合物を-20℃にて5が完全に変換されるまで反応させ、次いで2,2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン (3mL) により不溶性複合体を形成することによってクエンチした。RTで別の30分間攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:5) によって精製して、化合物6を淡黄色油状物として与えた (2.3g、94%、ee>99%)。[M+Na]⁺=443.0

【0433】

(R)-1-(3-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート (8) . CH₂Cl₂ (18mL) 中の6 (1.728g、4.1mmol) および7 (1.919g、6.15mmol) の溶液を-20℃に冷却してから、CH₂Cl₂ (5mL) 中のDCC (1.26g、6.15mmol) の溶液を加え、次いでアルゴン雰囲気下のCH₂Cl₂ (2mL) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、49mg、0.4mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:5) によって精製して、淡黄色油状物 (2g、70%) として化合物8を与えた。[M+Na]⁺=735.7

【0434】

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)-2-フルオロフェノキシ)酢酸 (Rae21) . CH₂Cl₂ (12mL) 中の8 (2g、2.52mmol) の溶液を0℃にてCH₂Cl₂ (12mL) 中の40%TFAの溶液で処理した。混合物を完全な変換まで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージし (AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%)、Rae21 (1.238g、67%) を白色固形物として提供した。

FKBDの例36

2-(5-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)-2-ヒドロキシフェノキシ)酢酸 (Rae24)

10

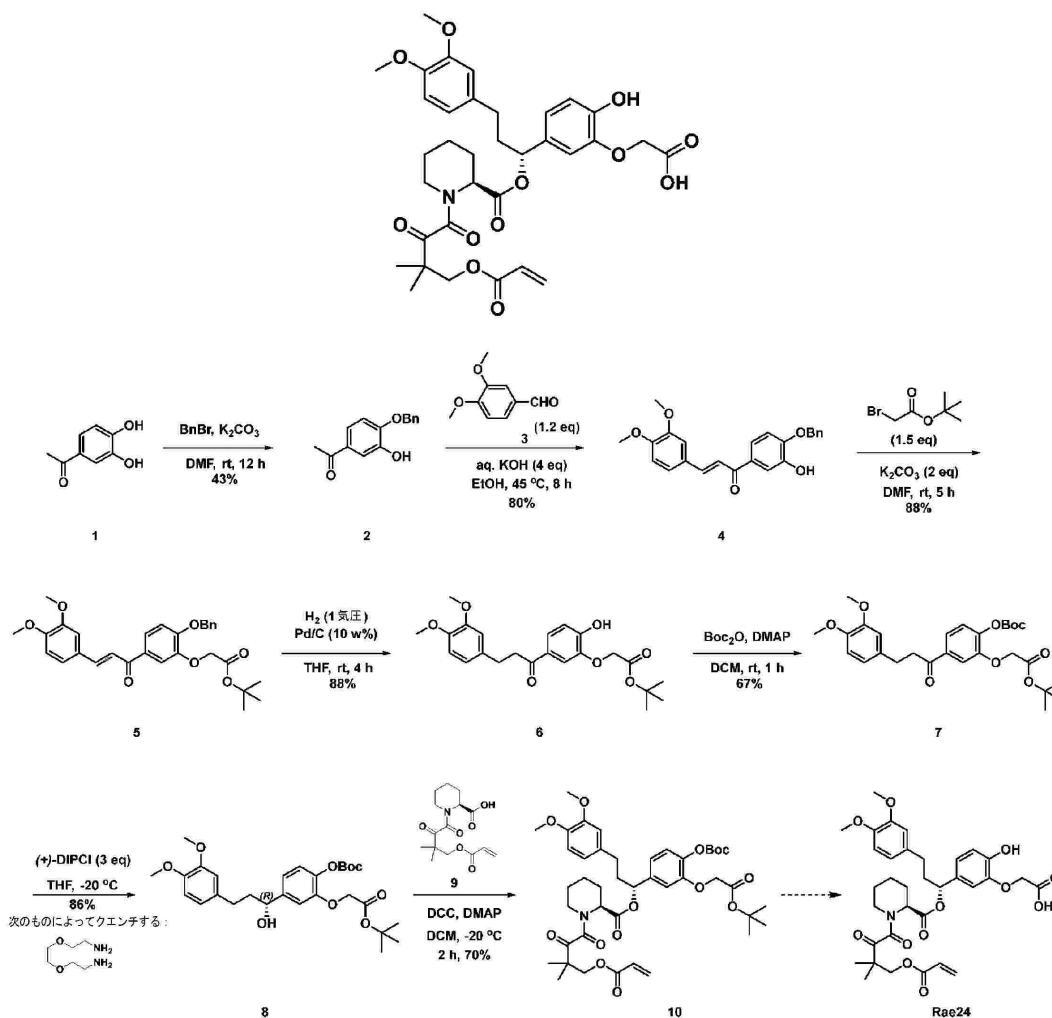
20

30

40

50

【化 1 7 4】



スキーム39. Rae24 FKBDモイエティの合成

【0 4 3 5】

1-(4-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン (2) . DMF (250mL) 中の1 (19g、125mmol) およびK₂CO₃ (17.2g、125mmol) の溶液を臭化ベンジル (21.2g、125mmol) で処理し、および室温にて12時間攪拌した。この時間の後に反応混合物を氷中に注ぎ、黄色固形物が沈澱した。混合物を濾過し、および固形物を水 (300mL) で洗浄し、2 (13g、43%) を白色固形物として与えた。[M+H]⁺=243.1

【0 4 3 6】

(E)-1-(4-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパン-2-エン-1-オン (4) . EtOH (60mL) 中の2 (12.7g、52.47mmol) および3 (10.5g、62.97mmol) の溶液に、25℃にて40%水性KOH (8.4g、209.8mmol) の溶液を添加した。得られる溶液を45℃にまで8時間加熱した。0℃にて加えた4M水性HClの液滴によって溶液をpH4に調整し、大きな黄色い固形物が生成された。次いで混合物をフィッターし、濾過ケーキを水 (100mL) で洗浄し、4 (16.5g、80%) を黄色固形物として与えた。[M+H]⁺=391.2.

【0 4 3 7】

tert-ブチル(E)-2-(2-(ベンジルオキシ)-5-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル)フェノキシ)アセタート (5) . DMF (50mL) 中の4 (16.4g、42mmol) およびK₂CO₃ (11.6g、84.1mmol) の溶液をブromo酢酸tert-ブチル (12.23g、63.07mmol) で処理し、および室温にて12時間攪拌させた。この時間後に反応混合物を氷中に注ぎ、黄色の固形物を沈殿させた。混合物を濾過し、および固形物を水 (100mL) で洗浄した。粗生成物を石油エーテル (100mL) によって洗浄し、5 (18.5g、88%) を黄色固形物として与えた。[M+H]⁺=504.9.

【0438】

tert-ブチル2-(5-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパノイル)-2-ヒドロキシフェノキシ)アセタート (6) . THF (400mL) 中の5 (18.0g、35.7mmol) および10%Pd/C (2g) の溶液を室温にて4時間H₂を用いて水素化した。次いで反応混合物を濾過し、および濃縮した。粗生成物6 (16g、88%) を直接次のステップのために使用した。[M+Na]⁺=439.0

【0439】

tert-ブチル2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-5-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパノイル)フェノキシ)アセタート (7) . 乾燥DCM (60mL) 中の6 (3g、7.2mmol) およびBoc₂O (2.35g、10.8mmol) の溶液を25 °CにてDMAP (0.87g、7.2mmol) を用いて処理した。室温にて1時間攪拌した後、溶液を減圧中で濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:3) によって精製して、化合物7 (2.5g、67%) を淡黄色油状物として与えた。[M+Na]⁺=538.9.

【0440】

tert-ブチル(R)-2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-5-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)フェノキシ)アセタート (8) . 乾燥THF (20mL) 中の7 (2.3g、4.45mmol) の溶液をヘプタン (1.7M、8mL) 中の(+)-DIPChloride (13.3mmol) の溶液で-20°Cにて処理した。得られる混合物を-20°Cにて7が完全に変換されるまで反応させ、次いで2,2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン (1.97g) により不溶性複合体を形成することによってクエンチングした。室温にて別の30分間攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:4) によって精製して、化合物8 (2g、86%) を淡黄色油状物として与えた。[M+Na]⁺=540.9.

【0441】

(R)-1-(3-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)-4-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)フェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート (10) . CH₂Cl₂ (15mL) 中の8 (2g、3.86mmol) および9 (1.8g、5.79mmol) の溶液を-20°Cに冷却してから、CH₂Cl₂ (5mL) 中のDCC (1.19g、5.79mmol) の溶液を加え、次いでアルゴン雰囲気下CH₂Cl₂ (2mL) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (47mg、0.38mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20°Cにて2時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:3) によって精製して、化合物10 (2.2g、70%) を淡黄色油状物として与えた。[M+Na]⁺=833.8.

【0442】

2-(5-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)-2-ヒドロキシフェノキシ)酢酸 (Rae24) . 条件1: CH₂Cl₂ (2mL) 中の10 (50mg、0.06mmol) の溶液を0°CにてCH₂Cl₂ (1mL) 中の20%TFAの溶液で処理した。混合物は室温で1時間攪拌した。LCMS分析は望ましい生成物および出発物質が検出することができないことを示した。条件2: HCOOH (1mL) 中の10 (50mg、0.06mmol) の溶液を室温にて1時間攪拌した。LCMS分析は望ましい生成物および出発物質を検出することができないことを示した。FKBDの例37

10

20

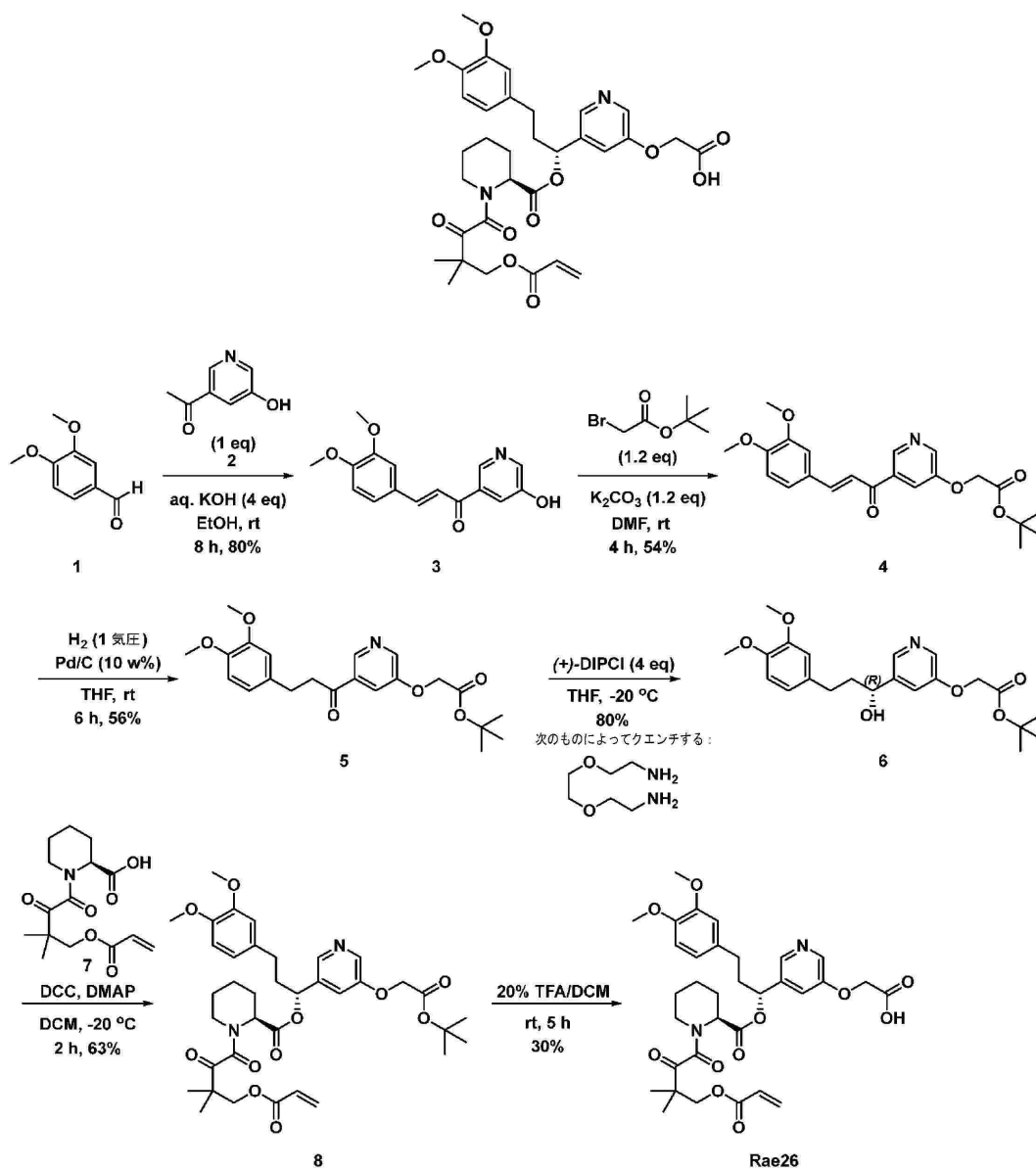
30

40

50

2-((5-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)ピリジン-3-イル)オキシ)酢酸 (Rae26)

【化175】



スキーム40. Rae26 FKBDモイエティの合成

【0443】

(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)プロプ-2-エン-1-オン (3). EtOH (200mL) 中の3,4-ジメトキシベンズアルデヒド1 (5.0g、30.1mmol) および1-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)エタン-1-オン2 (4.95g、36.12mmol) の溶液に、0℃にて40%水性KOH (16.83g、120mmol) の溶液を添加した。得られる溶液を室温にて8時間反応させ、次いでEtOAcで希釈した。有機層を水、ブラインによって洗浄し、Na₂SO₄に対して乾燥させ、および減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:3) によって精製して、化合物3を無色油状物

として与えた (6.8g、80%)。[M+H]⁺=285.9

【0444】

tert-ブチル(E)-2-((5-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロイル)ピリジン-3-イル)オキシ)アセタート (4)。DMF (150mL) 中の3 (6g、21.03mmol) およびK₂CO₃ (3.5g、25.24mmol) の溶液をブromo酢酸tert-ブチル (4.93g、25.24mmol) で処理し、および室温にて4時間攪拌させた。この時間の後反応混合物をH₂Oでクエンチし、およびEtOAcにより2回抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、および減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:5) によって精製して、化合物4を黄色油状物として与えた (4.5g、54%)。[M+H]⁺=399.9

【0445】

tert-ブチル2-((5-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパノイル)ピリジン-3-イル)オキシ)アセタート (5)。THF (100mL) 中の4 (4.5g、11.26mmol) および10%Pd/C (400mg) の溶液を室温にて6時間H₂を用いて水素化した。次いで反応混合物を濾過し、および濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:5) によって精製して、化合物5を黄色油状物として与えた (2.5g、56%) [M+H]⁺=402.2

【0446】

tert-ブチル(R)-2-((5-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル)ピリジン-3-イル)オキシ)アセタート (6)。乾燥THF (40mL) 中のケトン5 (2.5g、6.23mmol) の溶液をヘプタン (1.7M、14.7mL) 中の(+)-DIPChloride (24.9mmol) の溶液で-20℃にて処理した。得られる混合物を-20℃にて5が完全に変換されるまで反応させ、次いで2,2'-(エチレンジオキシ)ジエチルアミン (3.7mL) により不溶性複合体を形成することによってクエンチした。RTにて別の30分間攪拌した後、懸濁物をセライトのパッドを通して濾過し、および濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:5) によって精製して、化合物6を無色油状物として与えた (2g、80%、ee>99%)。[M+H]⁺=404.0

【0447】

(R)-1-(5-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)ピリジン-3-イル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル(S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボキシラート (8)。CH₂Cl₂ (18mL) 中の6 (1.898g、4.7mmol) および7 (2.196g、7.1mmol) の溶液を-20℃に冷却してから、CH₂Cl₂ (5mL) 中のDCC (1.46g、7.1mmol) の溶液を加え、次いでアルゴン雰囲気下CH₂Cl₂ (2mL) 中の4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、61mg、0.5mmol) の溶液の添加を続けた。得られる白色懸濁物を-20℃にて2時間攪拌させた。次いで反応混合物を濾過し、蒸発させ、および粗化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt/PE 1:7) によって精製して化合物8を淡黄色油状物として与えた (2.05g、63%)。[M+H]⁺=696.8

【0448】

2-(5-((R)-1-(((S)-1-(4-(アクリロイルオキシ)-3,3-ジメチル-2-オキソブタノイル)ピペリジン-2-カルボニル)オキシ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル)ピリジン-3-イル)オキシ)酢酸 (Rae26)。CH₂Cl₂ (12mL) 中の8 (2g、2.87mmol) の溶液を0℃にてCH₂Cl₂ (12mL) 中の40%TFAの溶液で処理した。混合物を完全な変換まで室温にて反応させた。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムに直接チャージし (AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%)、Rae26 (545.8g、30%) を白色固形物として提供した。

リンカーの例1

シス-C6リンカー

10

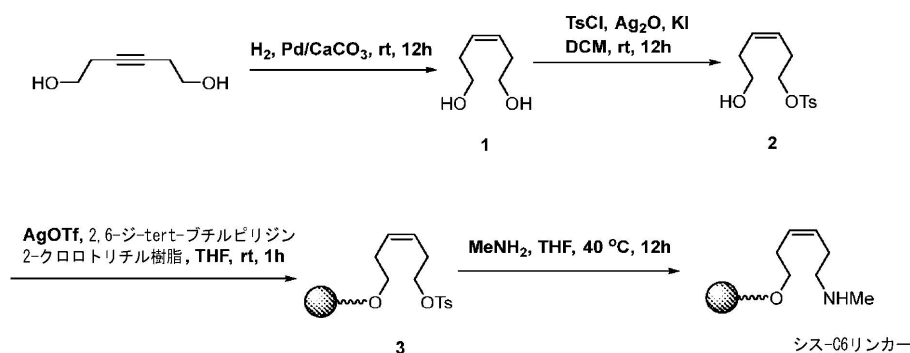
20

30

40

50

【化 1 7 6】



10

スキーム41. シス-C6リンカーの合成

【0 4 4 9】

(Z)-ヘキサ-3-エン-1,6-ジオール ((Z)-hex-3-ene-1,6-diol) (1)。ヘキサ-3-イン-1,6-ジオール (Hex-3-yne-1,6-diol) (2.0g)、キノリン (0.12g) およびLindlar (リンドラー) 触媒 (0.30g) をMeOH (15mL) 中に懸濁させた。フラスコにシュレンクライン (Schlenk line) で水素を充填し、および水素のバルーンで正圧を維持した。反応物をRTで12時間攪拌してから、濾過し、および濃縮した。粗生成物 (2.1g) をトルエン (20mL×2) で共蒸発し、MeOHの残渣を除去した。生成物1をさらに精製することなく使用した。

20

【0 4 5 0】

(Z)-6-ヒドロキシヘキサ-3-エン-1-イル4-メチルベンゼンスルホナート (2)。ジオールのモノトシル化は報告されているAg₂Oアシスト法 (10) により取得された。モノトシル化の収率は2.0gスケールでシス-C6リンカーに対して90%である。¹H NMR (500MHz、CDCl₃) δ 7.79 (d、J=8.3Hz、2H、芳香族)、7.35 (d、J=8.0Hz、2H、芳香族)、5.63-5.48 (m、1H、=CH)、5.48-5.33 (m、1H、=CH)、4.04 (t、J=6.7Hz、2H、OCH₂)、3.64 (dd、J=12.3、6.2Hz、2H、OCH₂)、2.45 (s、3H、CH₃)、2.44 (q、J=6.5Hz、2H)、2.28 (q、J=6.5Hz、2H)。¹³C NMR (126MHz、CDCl₃) δ 129.86 (芳香族)、129.51 (芳香族)、127.93 (=CH)、126.19 (=CH)、69.66 (OCH₂)、61.99 (OCH₂)、30.89、27.26、21.69 (CH₃)。[M+H]⁺C₁₃H₁₈O₄SについてHRMS、算出：271.1004、観察：271.1004。

30

【0 4 5 1】

(3)。塩化2-クロロトリチル固形物支持体にTs保護されたアルコールをコンジュゲーションするために、簡単に言えば、樹脂 (9.6mmol、1.14mmol/g)、2,6-tert-ブチルピリジン (10.5mmol) およびアルコール (5.9mmol) を100mLのCH₂Cl₂において混ぜた。AgOTf (10.0mmol) を2回に分けて15分かけて添加した。樹脂の赤色が持続しており、およびこれは反応混合物中のアルコールが減らされることを示す。次いでMeOH (5mL) を加えて反応をクエンチし、および5分かけて白色または薄い黄色になった。懸濁物を別の1時間RTで攪拌してから、ろ過し、および固形物支持体をCCl₄とともに分液ロートに移した。混合物を5分間静置して層形成させた後、ほとんどの浮遊樹脂が残るレベルまで液体を排出することによって、底部でのAgCl沈殿を除去した。次いで樹脂を250mLの固形物支持反応器に収集し、および広範囲に振盪しながらピリジン (50mL×4) で洗浄した。

40

【0 4 5 2】

(シス-C6リンカー)。次に、樹脂を100mLのTHFを有する250mLのRBフラスコに移した。メチルアミン (MeOH中33%) を添加し、および40℃にて12時間攪拌した。樹脂

50

を濾過し、およびTHF (50mL) で2回およびCH₂Cl₂ (50mL) で2回洗浄した。 -20℃にての長期保存のため、樹脂をさらにMeOHで洗浄し、および20分間風乾した。NH基のモル比は開裂された第1カップリングFmoc基のUVによって決定した (0.40-0.45mmol/g)。

ラパフシンの例

【0453】

全般的な自動合成・固相ペプチド合成 (SPPS) はテトラペプチドエフェクタードメインを組み立てるために、スプリットプール戦略で適用した。一端でカルボン酸および他でオレフィンによりキャップされた予め組み立てられたFKBDは、ビーズ上につながれたままのテトラペプチドに後にカップリングされた。新たに形成された大環状分子の精製を容易にするために、我々はカップリングされた大環状化および環化放出戦略 (cyclative release strategy) を採用し、それによって、大環状化は固形物ビーズからの大環状生成物の同時放出を伴う。大環状化法を検討した後、閉環メタセシス/環化放出 (RCM) は異なるラパフシンの効率的な並行合成のために用いることができる。aFKBDおよびeFKBDは共にFKBP12に対して高い親和性を備え、K_d値はそれぞれ4および11nMであった。重要なことに、この高められた親和性は大環状分子に組み込んでもほぼ維持され、平均K_d値はそれぞれ25および37nMであった。さらに、aFKBDまたはeFKBDをもつ異なる大環状分子の間でFKBP12に対する結合親和性に比較的低い変動があった。これらの結果は、aFKBDおよびeFKBDの両方が異なるエフェクタードメイン配列に対して寛容であり、ゆえにそれらがラパフシンライブラリのための適切なFKBDビルディングブロックとされることを示唆した。

【0454】

荷電樹脂 (4.800g) をDMF/DCM (1/4、v/v) に溶解し、およびAapptec Vantage automated synthesizer (アップテック・バンテージ自動合成装置) (96ウェル) の各ウェルに分散させた。ウェルを排出し、およびDMFで20分間膨潤させてから、溶媒を排出し、および1xDMFで洗浄した。Fmoc-保護されたアミノ酸ビルディングブロック (3.0eq.、DMF中~0.3M)、HATU (3.0eq.、DMF中~0.1M)、およびDIEA (6eq.、DMF中~0.3M) を各々の96ウェルに順番に加えた。樹脂および試薬混合物を自動合成装置で2-3時間混合し、次いでDMF (5x) で5回洗浄した。カップリングが困難な場合、カップリング反応が繰り返されるであろう。樹脂はDMF (3x) で3回、十分に洗浄した。Fmoc基の脱保護は、1mLのピペリジン/DMF (1/4、v/v) で10分間、および1mLのピペリジン/DMF (1/4、v/v) で5分間樹脂を振盪することによって達成された。樹脂はDMFで5回十分に洗浄した。カップリング反応を4回繰り返し、テトラペプチドの合成を達成した。Fmoc-バリン、-イソロイシンが樹脂上でN-メチルアミノ酸にカップリングされた場合またはFmoc-プロリンが使用された場合、カップリング反応を繰り返した。次いでFmoc基の脱保護を実行する。FKBD (3eq.、DMF中~0.2M)、HATU (3eq.、DMF中~0.1M)、およびDIEA (6eq.、DMF中~0.3M) を用意した樹脂の容器に順に添加した。樹脂および試薬の混合物を自動合成装置で3時間混合し、次いでDMF (2x) で2回およびDCM (2x) で2回洗浄した。酢酸エチルの1.25mLおよびHoveyda-Grubbs II (30mol%) の0.25mLを各ウェルに加えた。反応ブロックは80℃5時間であった。反応完了の際、得られる茶色懸濁物は1gのシリカゲルを充填した1gの固相抽出カラム上で精製した。カラムをジクロロメタンを用いて洗浄し、およびジクロロメタン中の10%メタノールで溶出させた。溶出物を減圧下で濃縮し、および秤量した。化合物はLC/MS分析を用いて特徴付けた。

10

20

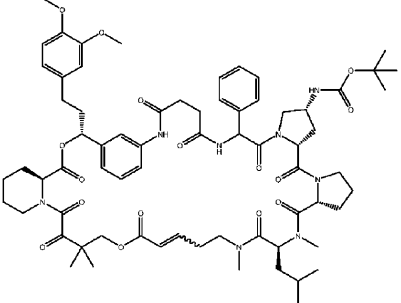
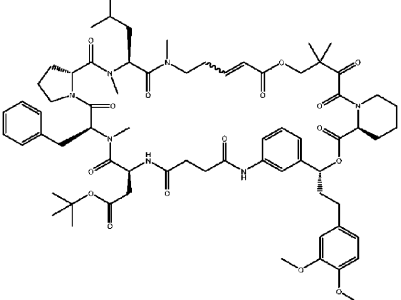
30

40

50

【表 8 - 1】

表 8. 化合物1066、1081、1082、1087、1088、および1522の合成および特徴付け

化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	保持時間	取込み , 293T	分子構造
1087	aFKBD ra602 ra140 dp ml	1289.54	3.92	低	
1088	aFKBD ra348 mf dp ml	1276.54	4.11	低	

10

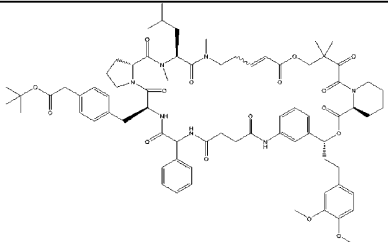
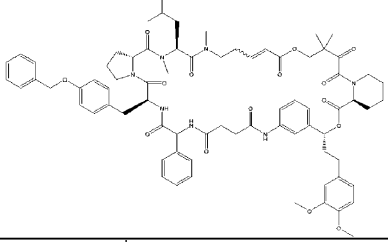
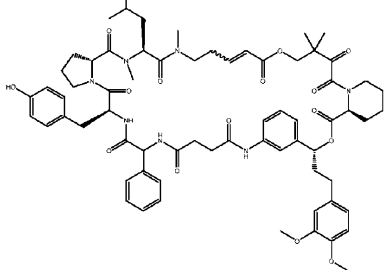
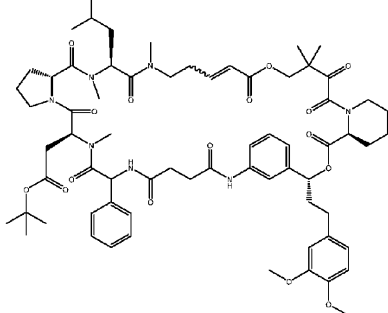
20

30

40

50

【表 8 - 2】

化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	保持時間	取込み , 293T	分子構造
1081	aFKBD ra602 ra553 dp ml	1338.61	4.24	中	
1082	aFKBD ra602 ra73 dp ml	1330.59	4.22	低	
1522	aFKBD ra602 y dp ml	1240.46	3.65	高	
1066	aFKBD ra602 ra559 dp ml	1262.51	4.07	高	

【0455】

全般的なマニュアル合成．以前に記載されたように合成された。(Guo (グオ) ら(2018)
) Nat. Chem. (ネイチャー・ケミストリー) 11:254-63)。

【0456】

10

20

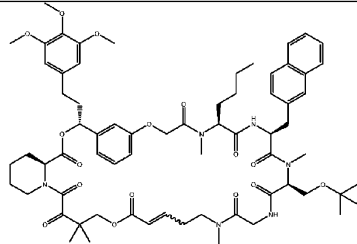
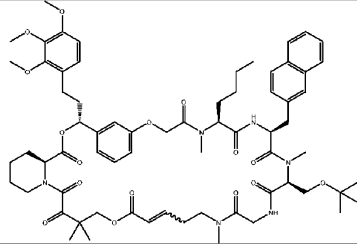
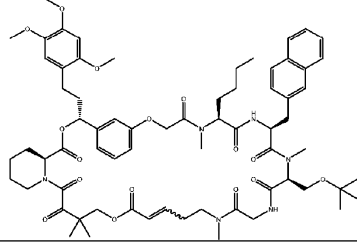
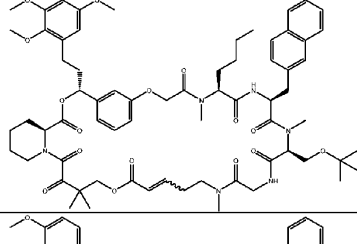
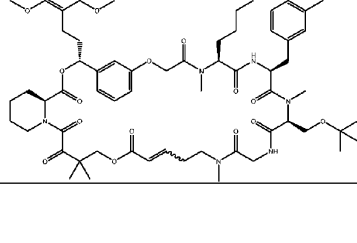
30

40

50

【表 9 - 1】

表 9. 化合物560-574、576、および1563-65の合成および特徴付け

化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	保持時間	Prolif. A549	化学構造
560	rae1 ra147 napA ra562 g	1247.49	5.56	中	
561	rae2 ra147 napA ra562 g	1247.49	5.63	中	
562	rae3 ra147 napA ra562 g	1247.49	5.48	中	
563	rae4 ra147 napA ra562 g	1247.49	5.47	低	
564	rae5 ra147 napA ra562 g	1247.49	5.48	低	

10

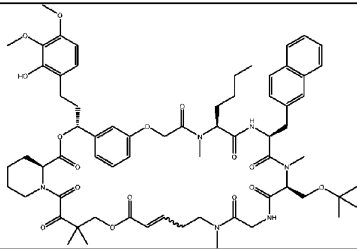
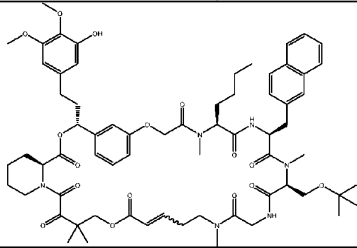
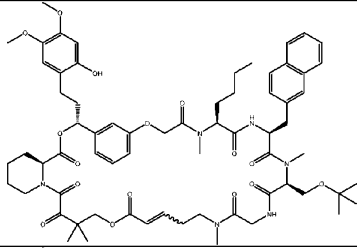
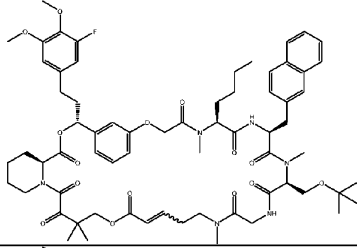
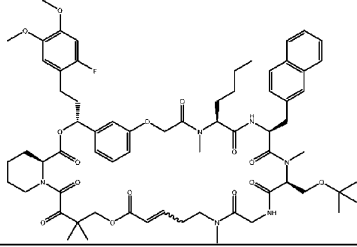
20

30

40

50

【表 9 - 2】

化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	保持時間	Prolif, A549	化学構造
565	rac9 ra147 napA ra562 g	1233.47	5.35	中	
566	rac10 ra147 napA ra562 g	1233.47	5.10	中	
567	rac11 ra147 napA ra562 g	1233.47	5.11	中	
568	rac12 ra147 napA ra562 g	1235.46	5.74	中	
569	rac13 ra147 napA ra562 g	1235.46	5.27	中	

10

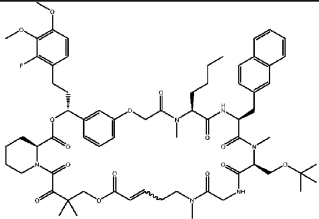
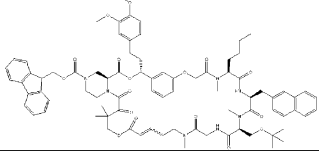
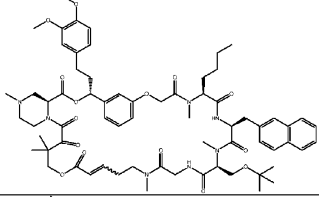
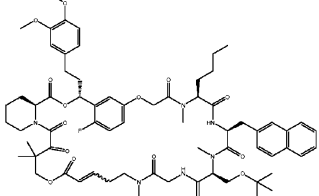
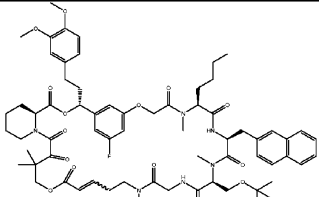
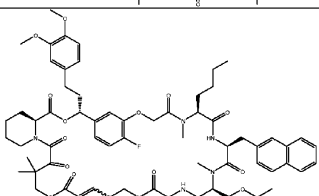
20

30

40

50

【表 9 - 3】

化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	保持時間	Prolif, A549	化学構造
570	rac14 ra147 napA ra562 g	1235.46	5.72	中	
571	rac16 ra147 napA ra562 g	1440.70	5.93	低	
572	rac17 ra147 napA ra562 g	1232.48	4.41	中	
573	rac18 ra147 napA ra562 g	1235.46	5.49	低	
574	rac19 ra147 napA ra562 g	1235.46	5.60	低	
576	rac20 ra147 napA ra562 g	1235.46	5.56	中	

10

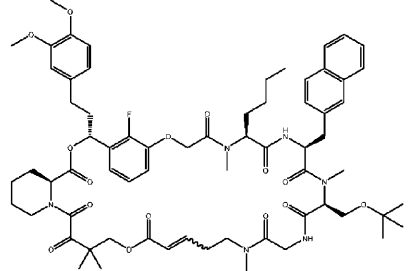
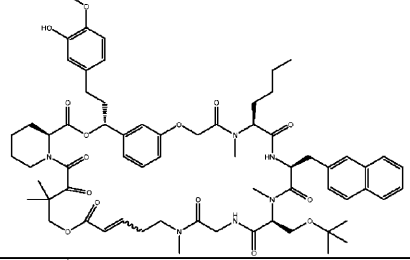
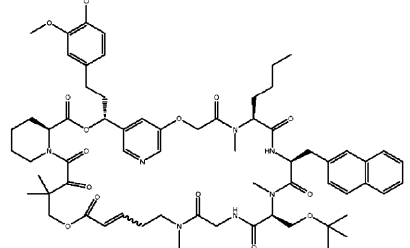
20

30

40

50

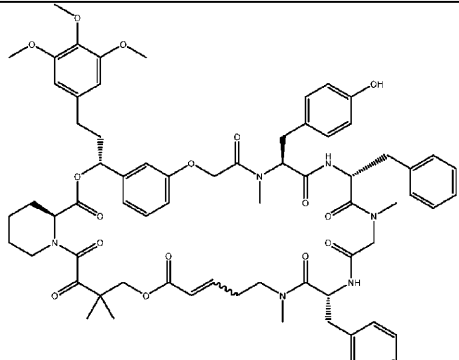
【表 9 - 4】

化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	保持時間	Prolif, A549	化学構造
1563	rae21 ra147 napA ra562 g	1235.46	6.94	高	
1564	rae29 ra147 napA ra562 g	1204.44	6.67	高	
1565	rae26 ra147 napA ra562 g	1218.46		低	

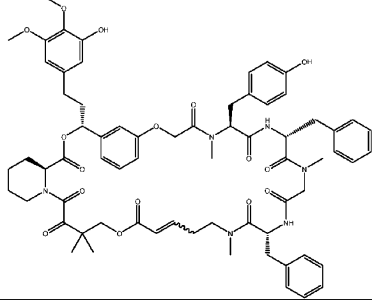
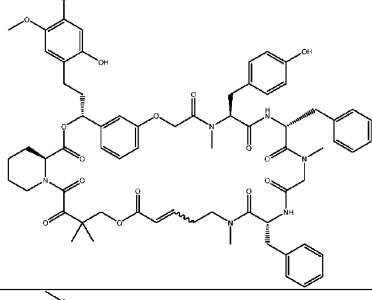
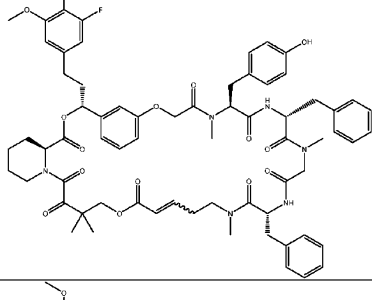
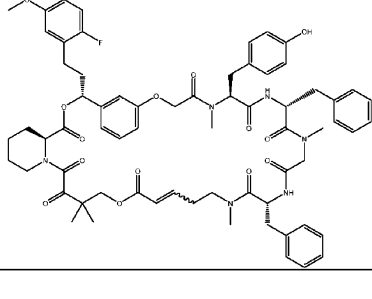
【 0 4 5 7】

【表 1 0 - 1】

表 1 0. 化合物1566-1584の合成および特徴付け

化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	Prolif, H929	化学構造
1566	rae1 my df sar df	1251.44	中	

【表 10-2】

化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	Prolif, H929	化学構造
1567	rac10 my df sar df	1237.41	中	
1568	rac11 my df sar df	1237.41	低	
1569	rac12 my df sar df	1239.41	低	
1570	rac13 my df sar df	1239.41	中	

10

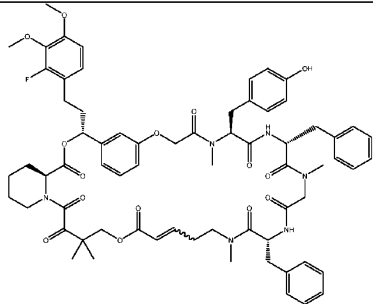
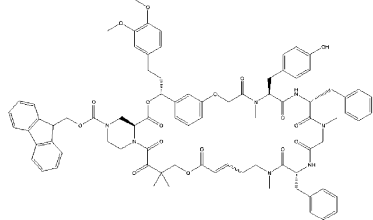
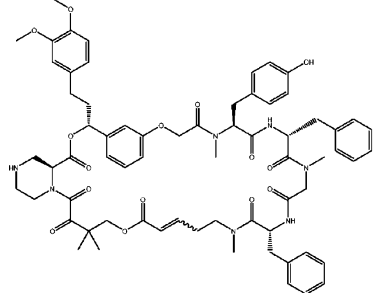
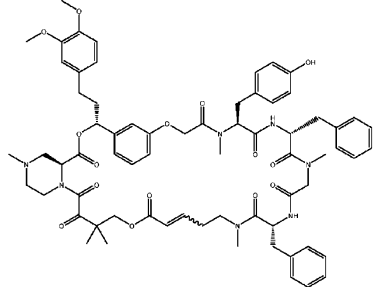
20

30

40

50

【表 10 - 3】

化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	Prolif. H929	化学構造
1571	rac14 my df sar df	1239.41	低	
1572	rac16 my df sar df	1444.65	低	
1573	rac16a my df sar df	1222.40	低	
1574	rac17 my df sar df	1236.43	低	

10

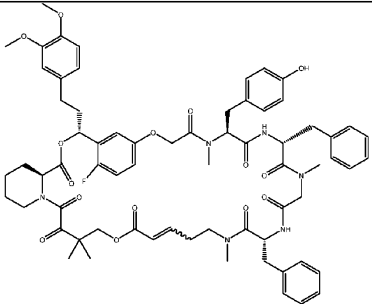
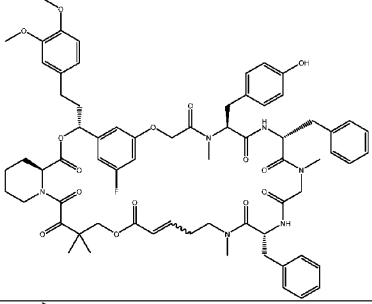
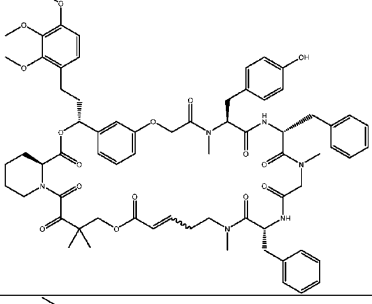
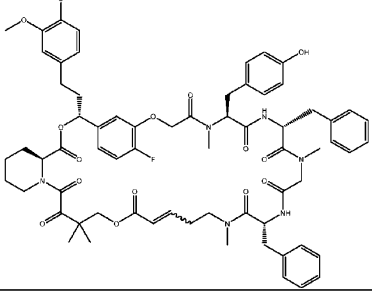
20

30

40

50

【表 10-4】

化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	Prolif, H929	化学構造
1575	rac18 my df sar df	1239.41	低	
1576	rac19 my df sar df	1239.41	中	
1577	rac2 my df sar df	1251.44	中	
1578	rac20 my df sar df	1239.41	低	

10

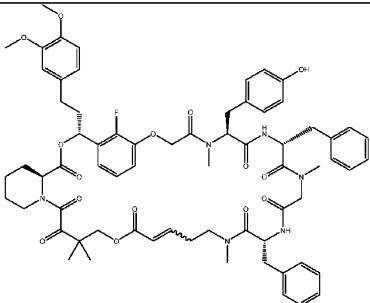
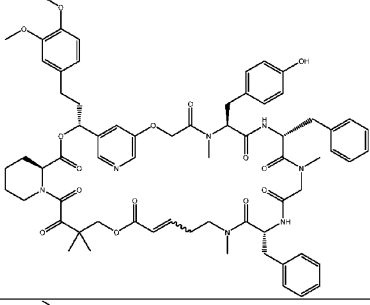
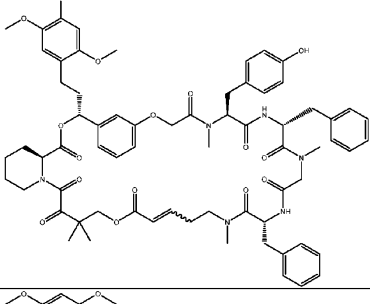
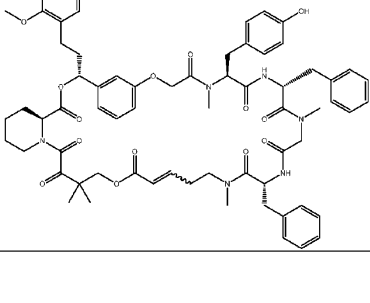
20

30

40

50

【表 10 - 5】

化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	Prolif, H929	化学構造
1579	rac21 my df sar df	1239.41	中	
1580	rac26 my df sar df	1222.40	低	
1581	rac3 my df sar df	1251.44	中	
1582	rac4 my df sar df	1251.44	低	

10

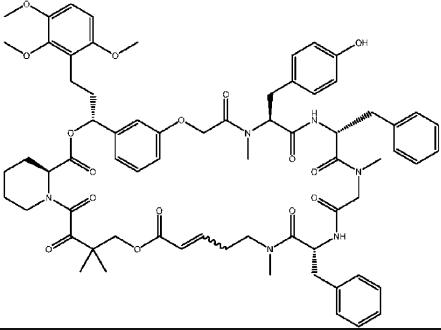
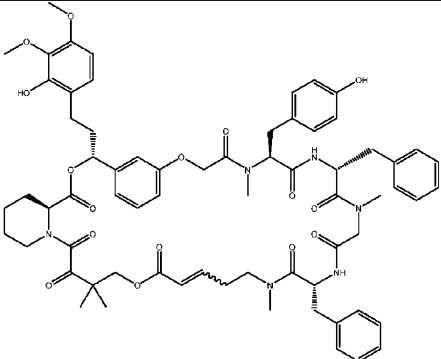
20

30

40

50

【表 10 - 6】

化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	Prolif. H929	化学構造
1583	rae5 my df sar df	1251.44	低	
1584	rae9 my df sar df	1237.41	低	

10

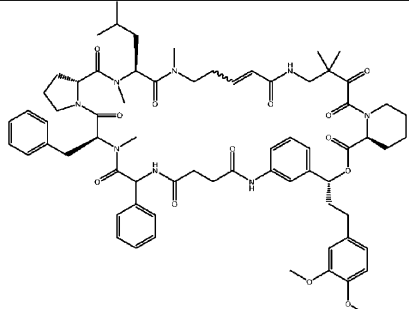
20

【0458】

【表 11 - 1】

30

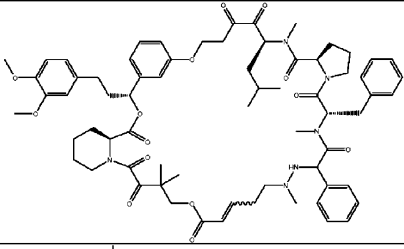
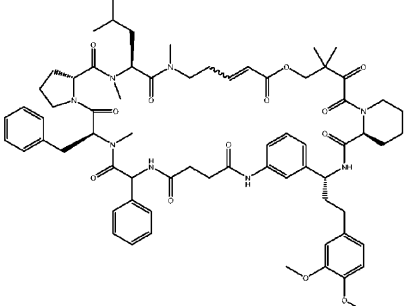
表 11. 化合物1555-1557の合成および特徴付け

化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	保持時間	取込み, 293T	化学構造
1555	raa18 ra602 mf dp ml	1237.51	4.39	高	

40

50

【表 1 1 - 2】

化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	保持時間	取込み, 293T	化学構造
1556	rae27 ra602 mf dp ml	1211.46	5.02	低	
1557	raa17 ra602 mf dp ml	1237.51	4.37	高	

10

20

【0 4 5 9】

環化後の修飾．保護基は最終精製の前に除去し得る．いくつかの実施態様では、tert-ブチル保護基はTFAを使用して除去することができる。保護されたラパフシンの溶液をDCMに溶解し、およびトリエチルシラン（2Eq）を添加する。TFA（20％終濃度）を添加し、および2時間攪拌する。混合物を減圧下で減圧し、および順相クロマトグラフィー（1：9 MeOH/DCM）を介して精製して、黄色固形物を与える。化合物は逆相クロマトグラフィー（40→95％CAN/H₂O）を用いてさらに再精製し、薄い色付きの固形物を与える。

30

【0 4 6 0】

いくつかの実施態様において、tert-ブチルオキシカルボニル保護基は、TFAを使用して除去し得る。保護されたラパフシンの溶液をDCMに溶解し、およびトリエチルシラン（2Eq）を添加する。TFA（終濃度20％）を添加し、および2時間攪拌する。混合物を減圧下で還元し、および順相クロマトグラフィー（1：9 MeOH/DCM）を介して精製して、黄色固形物を与える。化合物を逆相クロマトグラフィー（40→95％ACN/H₂O）を用いてさらに再精製し、薄い色付きの固形物を与える。

【0 4 6 1】

脱保護されたラパフシンに追加の官能基を付加することができる。いくつかの実施態様では、反応性官能基を脱保護して、追加の修飾のための化学的ハンドルを生成することができる。これらの反応には、置換、付加、およびラジカル反応が含まれる。

40

【0 4 6 2】

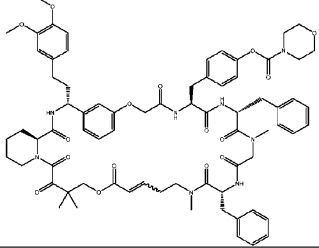
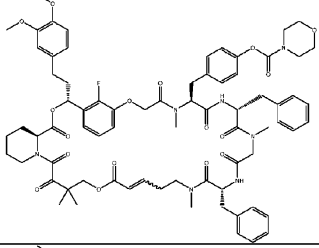
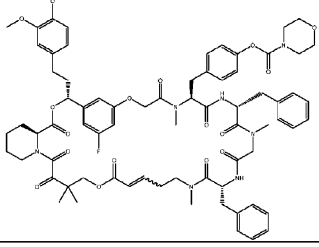
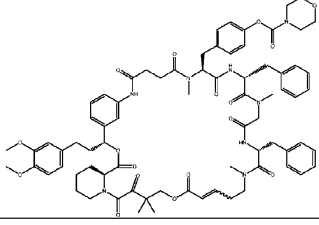
いくつかの実施態様では、カルバマート基はラパフシンを含むアルコールに付けられる。他の官能基も同様に機能するであろう。これは露出した求核剤、この実施形態では、フェノール基に求電子剤を付着させる例である。ラパフシンを含む脱保護したアルコール（またはフェノール）をDCMに溶解し、次いでピリジン（10mol％）およびDIEA（3Eq）を添加した。DCM中の塩化カルボニル（3Eq）の溶液を滴下して加え、および2時間攪拌した。溶液を飽和塩化アンモニウム溶液（3X）で洗浄し、およびMg₂SO₄上で乾燥させた

50

。溶液を濃縮し、およびカラムクロマトグラフィー（0→20% MeOH/EtOAc）を介して精製して、白色固形物を生成した。

【表 1 2】

表 1 2. 化合物867-869および877の合成および特徴付け

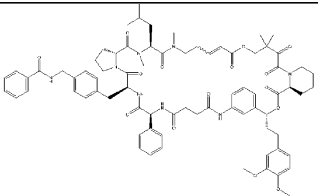
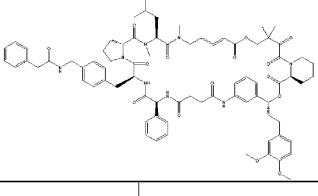
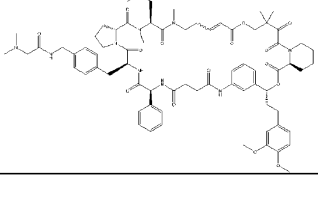
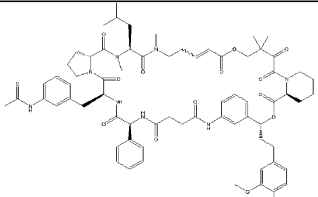
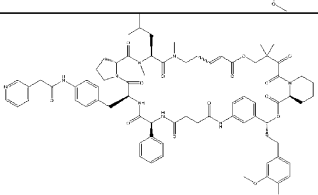
化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	保持時間	Prolif. H92 9	化学構造
877	rac37 ra398 df sar df	1319.52	4.181	低	
867	rac21 ra492 df sar df	1352.52	5.75	高	
868	rac19 ra492 df sar df	1352.52	5.54	低	
化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	保持時間	Prolif. H92 9	化学構造
869	aFKBD ra492 df sar df	1375.58	5.403	高	

【0 4 6 3】

いくつかの実施態様では、アミド基はラパフシンを含有するアミンから形成される。ラパフシンを含む脱保護されたアミンをDCMに溶解し、次いで塩化アシル（2Eq）およびDIEA（3Eq）を添加した。この溶液をブライン（3X）で洗浄し、およびMg₂SO₄上で乾燥させた。溶液を濃縮し、およびカラムクロマトグラフィー（0→20% MeOH/EtOAc）を介して精製して、白色固形物を生成した。

【表 1 3】

表 1 3. 化合物1585-1589の合成および特徴付け

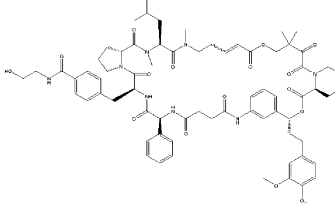
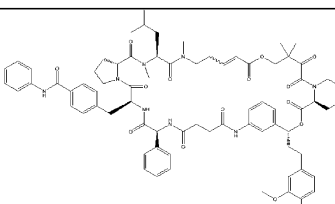
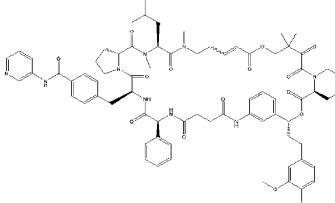
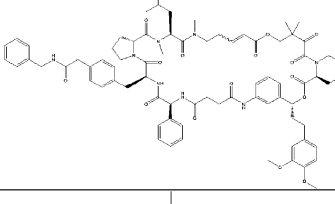
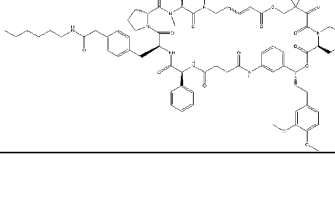
化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	保持時間	取込み, 293T	化学構造
1585	afkbb phg ra655 dp ml	1357.60	3.72	高	
1586	afkbb phg ra656 dp ml	1370.70	3.74	中	
1587	afkbb phg ra626 dp ml	1338.60	3.15	低	
化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	保持時間	取込み, 293T	化学構造
1588	afkbb phg ra592 dp ml	1281.52	3.44	高	
1589	afkbb phg ra618 dp ml	1358.60	3.10	低	

【0 4 6 4】

いくつかの実施態様において、アミド基はカルボン酸含有ラパフシンから形成される。脱保護されたラパフシン含有カルボン酸を酢酸エチル（5mM）に溶解し、次いでアミン（2Eq）、DIEA（10Eq）、およびT3P（2Eq）を添加した。反応は、反応が完了するまでLC/MSを介した（The reaction until the reaction was complete via LC/MS）。溶液をブライン（3X）で洗浄し、および有機層をMg₂SO₄上で乾燥させた。溶液を濃縮し、およびカラムクロマトグラフィー（0→20% MeOH/EtOAc）を介して精製して、白色固形物を生成した。

【表 1 4】

表 1 4. 化合物1558、1559、1562、1590、および1591の合成および特徴付け

化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	保持時間	取込み、 293T	化学構造
1558	afkdb phg ra500 dp ml	1311.50	3.81	高	
1559	afkdb phg ra501 dp ml	1343.60	3.86	中	
1562	afkdb phg ra504 dp ml	1344.60	3.22	低	
1590	afkdb phg ra620 dp ml	1371.64	3.919	低	
1591	afkdb phg ra623 dp ml	1365.68	3.956	低	

【0 4 6 5】

いくつかの実施形態では、ホスフィナート基をラパフシンに加え得る。ラパフシンを含む脱保護アルコール（またはフェノール）はDCMおよびピリジン（1：1v/v）およびジメチルホスフィン酸クロリド（11Eq）に室温で溶解し、および16時間攪拌する。反応混合物をDCMで希釈し、および希HClで洗浄した。有機画分を水で洗浄し、およびMg₂SO₄上で乾燥させた。溶液を濃縮し、およびカラムクロマトグラフィー（0→20% MeOH/EtOAc）を介して精製して、白色固形物を生成した。

10

20

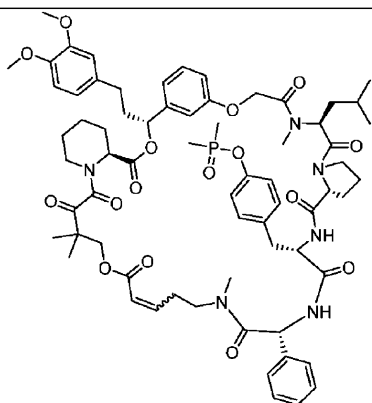
30

40

50

【表 1 5】

表 1 5. 化合物1520の合成および特徴付け

化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	保持時間	取込み, 293T	化学構造
1520	aFKBD ra602 ra515 dp ml	1316.4	5.34	低	

10

20

【0 4 6 6】

手動グラムスケール閉環メタセシス．帯電した樹脂（負荷容量（Loading Capacity）＝0.2-0.3mmol/g）を500mlのSPPS容器に装填し、およびDCM（300ml）を用いて実験室用振とう機（Kamush^(R)）（(R)は米国等での登録商標表示、カムシュ）LP360AMP、360°、速度6）上で30分間膨潤させ、次いで濾過し、およびDMF（200ml×2）で洗浄し、および5分間減圧下で乾燥させる。

30

【0 4 6 7】

150mlのDMF中のFmoc-AA（3eq）およびHATU（3eq）の溶液を樹脂に添加した。次いで、50mlのDMF中のDIEA（6eq）を加え、および3時間振とうさせた。溶媒を濾過し、およびDMF（200ml×5）およびDCM（200ml×5）で洗浄し、および乾燥させた。DMF中の300mlの20%ピペリジンを加え、および20-30分間振とうさせ、濾過し、および再びDMF中の300mlの20%ピペリジンを加え、および20-30分間振とうさせた。溶媒を濾過し、およびDMF（200ml×5）で注意深く洗浄し、次いで直ちに次のFmoc-AAカップリングに取り掛かった。

【0 4 6 8】

ペプチド部分を導入し、および脱保護した後、FKBD（2eq）もまた同様にカップリングし、次のステップに進んだ（FKBDの脱保護は必要ない）。LC-MS分析は毎Fmoc-AAカップリング後に実行した。

40

【0 4 6 9】

樹脂上の線状ラパフシンおよびHoveyda-Grubbs II（30mol%）は、8cm長の八角形の攪拌子を備えた2L丸底フラスコに取り込んだ。酢酸エチル（600mL）を2L三角フラスコに取り、およびN₂の緩やかな流れで10分間散布し、次いで樹脂/触媒混合物に加えた。スーパーエアコンデンサーを取り付け、およびフラスコをオイルバスに置き、およびN₂（バルーン）下で90℃にまで5時間加熱した（中程度の還流）。溶液を室温にまで冷却し、樹脂が懸濁した暗褐色の溶液を残した。樹脂をLC/MSおよびTLCを用いて、望ましい生成

50

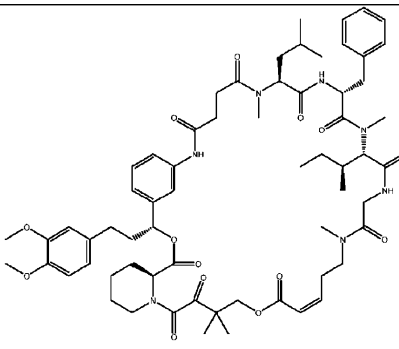
物の形成について調べた。

【0470】

樹脂を濾過して除き、および濾過されたものを減圧中で蒸発させて暗褐色の粗生成物を生成し、それを最小のDCM（60mL）に溶解し、および順相カラムクロマトグラフィー（0→10% MeOH/EtOAc）にかけた。純粋な望ましい化合物を含む画分をプールし、および減圧で濃縮して茶色がかった粉体を産生させた。次いで生成物を最小量のMeOH（20mL）に溶解し、および逆相カラムクロマトグラフィー（10より95%までACN/H₂O）にかけた。純粋な望ましい化合物を含む画分をプールし、および減圧中で濃縮してオフホワイトの固形物を取得し、それを20-25mlの2-MeTHFに溶解し、および穏やかに攪拌しながら1Lフラスコ中の250mlのHeptane（ヘプタン）にドリップさせた。形成された白色沈殿物を濾過し、および乾燥させて、薄い灰白色の粉体を取得した。

【表16】

表16. 化合物1592の合成および特徴付け

化合物番号	組成 (FKBD/ モノマー1/ モノマー2/ モノマー3/ モノマー4)	分子量	保持時間	A549 Prolif	分子構造
1592	aFKBD ml df mi g	1178.44	6.48	高	

【0471】

マクロラクタム化を介した閉環．固相反応容器（60mL）に未修飾の2-クロロトリチル樹脂（負荷容量=1.5mmol/g）を装填し、および通常の固相合成条件下にてペプチド部分を合成する。（上記項参照）。

【0472】

ラセミ化のために代替りのカップリング条件を必要とするペプチド残基について、樹脂を以下の条件に対して処理し得：脱保護された樹脂は0℃に冷却される。樹脂はDMF中のFMOC-アミノ酸（3Eq）、DMF中のOxyma（オキシマ）（3Eq）およびDIEA（3Eq）の冷（0℃）予備混合（5分）溶液で処理し；3時間振盪した。結果として得られる樹脂を濾過し、およびDMF（5x3ml）、DCM（5x3ml）で洗浄し、および乾燥させた。

【0473】

樹脂上のペプチド部分の脱保護後、保護されたアミン官能基を含むFKBDは通常の合成手順を用いて設置することができる。結果として得られるフラグメントは脱保護し、および樹脂から放出することができる。

【0474】

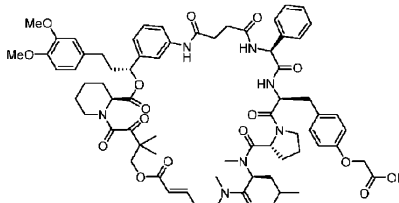
線状ラパフシンを含むFKBDは環状ラパフシンを生産するためにさらに環化することができる。非環状ラパフシンをDMFに取り込み、およびCOMU-PF6 (3Eq) およびDIEA (3Eq) で処理し、1時間攪拌させる。反応はLC/MSによってモニターする。完了後、混合物を水で希釈し、およびEtOAcで抽出する (3x)。組み合わせた抽出物をブラインにより洗浄し、MgSO₄に対して乾燥させ、および減圧下で還元する。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (1:9 MeOH/EtOAc) を介して精製してオレンジ色の固形物を与え、および逆相クロマトグラフィー (40→95% ACN/H₂O) を介して再精製して黄褐色の固形物 (tan solid) を与える。

【0475】

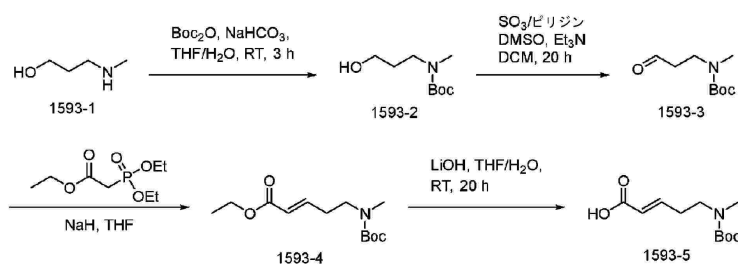
必要であれば、最終精製の前に保護基を除去し得る。いくつかの実施態様では、tert-ブチル保護基はTFAを使用して除去することができる。保護されたラパフシンの溶液をDCMに溶解し、およびトリエチルシラン (2Eq) を添加する。TFA (20% 終濃度) を添加し、および2時間攪拌する。混合物を減圧下で還元し、および順相クロマトグラフィー (1:9 MeOH/DCM) を介して精製して黄色固形物を与える。化合物を逆相クロマトグラフィー (40→95% ACN/H₂O) を用いてさらに再精製して薄い色付きの固形物を与える。

【表17】

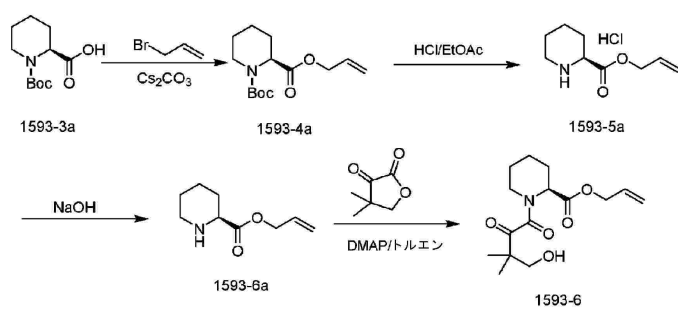
表17. 化合物1593の合成および特徴付け

化合物番号	組成 (FKBD/モノマー1/ モノマー2/モノマー3/ モノマー4)	保持時間	分子量	取込み, 293T	化学構造
1593	aFKBD phg Ra520 dp ml	5.09	1354.61	高	

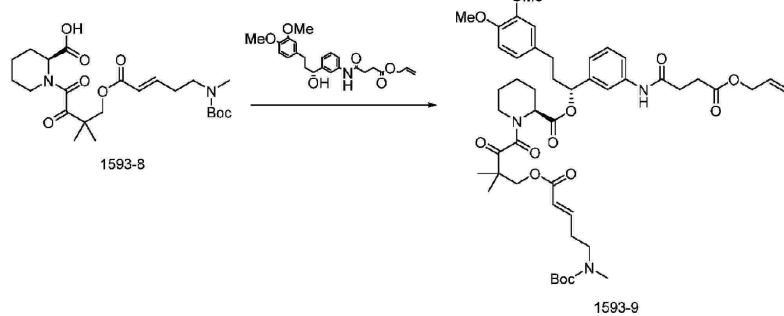
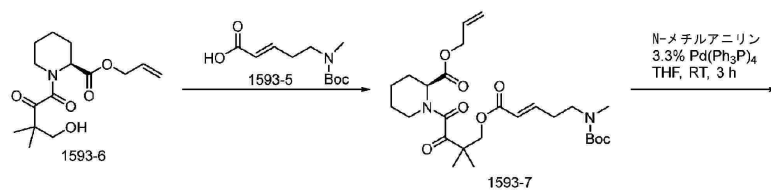
【化 1 7 7 - 1】



10



20

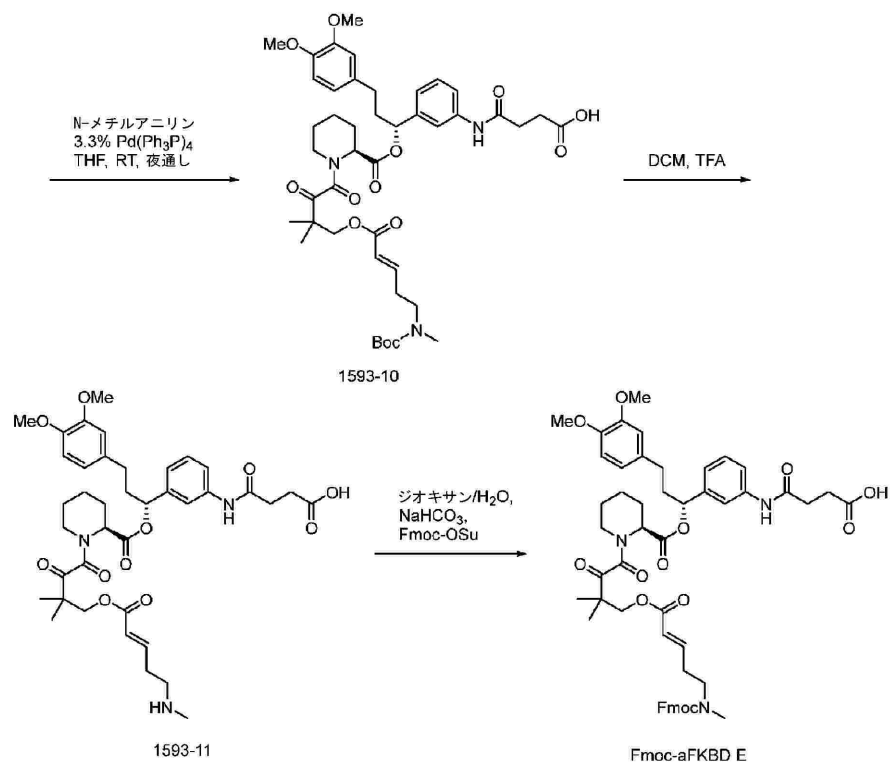


30

40

50

【化 1 7 7 - 2】



10

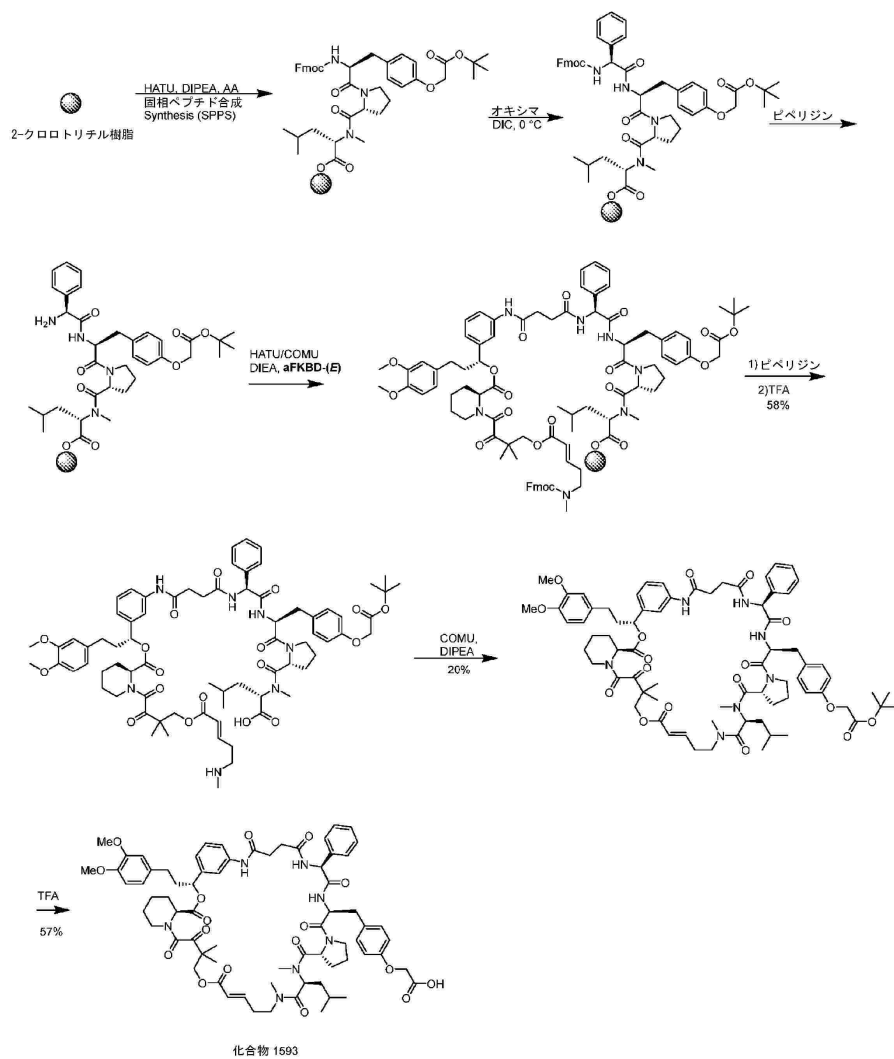
20

30

40

50

【化 1 7 7 - 3】



スキーム42. 化合物1593の合成

10

20

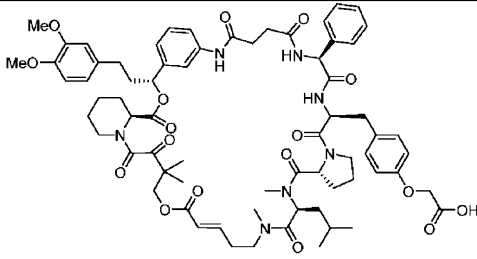
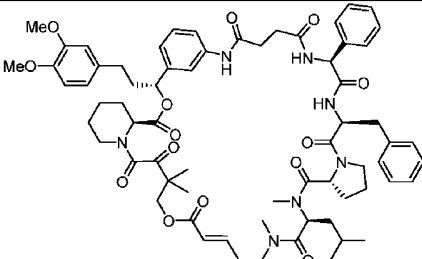
30

40

50

【表 18】

表 18. 化合物1593および1594の溶解性

化合物番号	化合物 1593	化合物 1594
化学構造		
分子量	1298.50	1238.49
溶解性	3.5 mg/mL PBS	> 0.1 mg/mL PBS

【0476】

化合物1593はスキーム42に従って合成される。化合物1593およびカルボン酸置換基を有しないその対応構造である化合物1594の水による溶解性 (aqueous solubility) を表18に示す。カルボン酸置換分を伴わず、化合物1594は単にPBS溶液への溶解性が約0.1 mg/mLであるに過ぎない。化合物1593はカルボン酸置換分を導入した後、PBS溶液において約3.5mg/mLの改善された溶解性を有する。

【0477】

化合物1593および1594はラット腎臓虚血再灌流モデルにおいて有効であることが見出された。簡単に言えば、Sprague Dawley Rats (スプライングドローリーラット) は右腎摘の30分前にテスト化合物処理され、および左腎のクランピングを15分間行った。24時間の再灌流後、採血して腎臓障害についてのバイオマーカーを測定し、および組織学のために腎臓を取り出した。図1はラット腎虚血再灌流モデルの24時間投与後の尿素濃度を示す。SHAMは虚血障害を伴わない右腎摘を有する動物グループを指し示す。VEはビヒクルを指し示す。DPAは10mg/kgの投薬量で施したジピリダモールを指し示す。化合物1593は高投薬量 (12mg/kg) または低投薬量 (4mg/kg) にて施された。化合物1594は4mg/kgにて施された。図2は24時間投与後のラット腎虚血再灌流モデルのクレアチニンレベルを示す。図3は24時間投与後のラット腎虚血再灌流モデルの腎臓傷害分子-1 (KIM-1) レベルを示す。図4は24時間投与後のラット腎虚血再灌流モデルの好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン-1 (NGAL-1) レベルを示す。

化合物1595および1596の合成

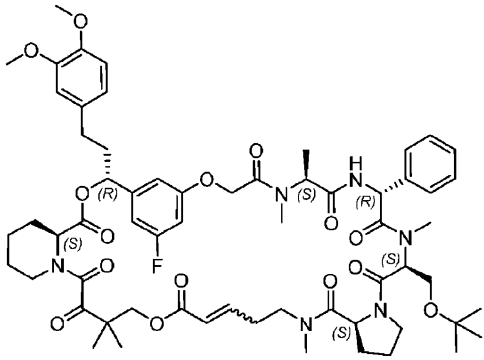
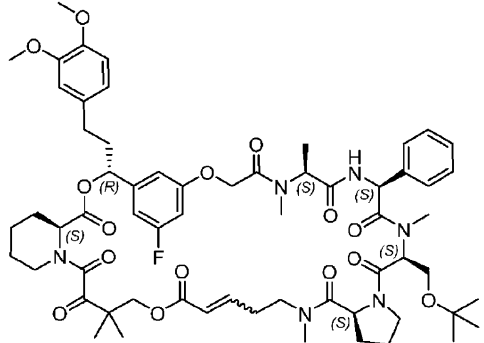
【0478】

シス-C6リンカー担持樹脂 (負荷容量= 0.289mmol/g) の20gを250mLのSPPS容器に取り、および実験室用振とう機 (Kamush^(R) LP360AMP、360°、速度6) 上でDCM (100mL) により30分間膨潤させ、次いで濾過し、およびDMF (200mL×2) で洗浄し、および5分間乾燥させた。各アミノ酸について、Fmoc-AA (3eq) およびHATU (3eq) のDMF (50mL) 中の溶液を50mLのDMF中の樹脂に添加した。次いで25mLのDMF中のDIEA (6eq) を加え、および3時間振盪した。溶媒を濾過し、およびDMF (100mL×5) およびDCM (100mL×5) で洗浄し、および乾燥し、必要に応じて<4℃にて貯蔵した。DMF中の20%ピペリジンの100mLを加え、および20-30分間振盪し、濾過し、および再びDMF中の20%ピペリジン100mLを加え、および20-30分間振盪した。溶媒を濾過し、およびDMF (100mL×5) で注意深く洗浄し、および乾燥させ、次いで直ちに次のFmoc-AAカップリングに取り掛かった。最初のアミノ酸はダブルカップリングした。Tetrapetid

e (テトラペプチド) からのFmoc基を脱保護し (DMF中の20%ピペリジン)、およびDCM中の3%TFAを5分間用いて樹脂からペプチドを除去した (8gの樹脂×3)。得られる薄黄色粗製物 (3つの個別バッチ) を水中5%より20%までのACN (20より30までCVs) を用いた逆相カラムクロマトグラフィー (130g×3回) にかけてジアステレオマーの、SおよびRを分けた。

【表 1 9】

表 1 9. 化合物1595および1596の合成および特徴付け

化合物番号	組成 (FKBD/モノマー1/ モノマー2/モノマー3/ モノマー4)	保持時間	分子量	化学構造
1595	rac19 P ra562 phg ma	2.84	1169.36	
1596	rac19 P ra562 ra601 ma	2.95	1169.36	

【0 4 7 9】

DMF/DCM (10mL) の10mL中の1.2eq FKBDおよびHATUの溶液をDCMの10mL中のテトラペプチドアミン (Tetrapeptide Amine) 711mgの溶液に添加した。DIEAを加え、およびRTにて3時間撹拌した。LCMSで反応完了を確認後、反応混合物を100mLのEtOAcで希釈し、および水 (100mL×2) とBrine (ブライン) (50mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、乾燥状態にまで濃縮し、およびヘキサン/EtOAc (1:1) 混合物を用いたカラムクロマトグラフィーにかけた。オフホワイトの泡は脱気したEtOAc (100mL) に溶かし、Zhan (ジャン) 1B cat (10mol%) を加え、および3時間還流させた。触媒を濾過し、およびEtOAc層を水、ブライン (100mL) で洗浄し、次いで乾燥、および乾燥状態にまで濃縮した。残渣を順相カラムクロマトグラフィー (DCM中0より8%までのMeOH、80gカラム) にかけて、および逆相カラムクロマトグラフィー (水中10%より90%までのACN、130gC18) を用いてさらに精製した。純粋な画分をプールし、および濃縮してオフホワイトの粉体を取得した。粉体は5-6mLのMe-THFに溶解し、および50mlのヘプタン中に注意深くドリップさせた。得られる沈殿物を濾過し、および乾燥さ

せて望ましい化合物の白色粉体を取得した。

仮想例-DNAコード化ライブラリ

仮想例 (Prophetic Example) 1-スプリット-アンド-プールサイクル (split-and-pool cycles) を介したラパフシンDNAエンコーディングライブラリの調製

【0480】

ラパフシンDNAコード化ライブラリは、オリゴヌクレオチドがFKBDに付着しているスプリット-アンド-プールサイクルのシーケンスによって合成される。まず、式 (XIII) の初期オリゴヌクレオチドを合成し、およびHPLC精製する。次いで、FKBDビルディングブロックを含む第一のビルディングブロックはクリックケミストリーを介して式 (XIII) のオリゴヌクレオチドに共有結合させる。後に第二のオリゴヌクレオチドは、第一のビルディングブロックがコードされ、式 (XIII) のオリゴヌクレオチドに付加させる。得られる生成物をプールし、および第二のセットの別々の反応容器に分割し、およびエフェクタードメインビルディングブロックを含む第二のビルディングブロックは閉環反応を用いて第一のビルディングブロックにカップリングさせる。次いで反応は、第一のビルディングブロックに付着した独特なオリゴヌクレオチドへの固有のオリゴヌクレオチド配列の付着によってコード化される。コード化された二つのビルディングブロックの分子は最終的なライブラリを産生する。

10

仮想例2-スプリット-アンド-プールサイクルを介したラパフシンDNAエンコーディングライブラリの調製

【0481】

ラパフシンDNA-エンコーディングライブラリは、オリゴヌクレオチドが連結領域に付着されるスプリット-アンド-プールサイクルのシーケンスによって合成される。まず、式 (XIII) の初期オリゴヌクレオチドを合成し、およびHPLC精製する。次いで式 (XIII) のオリゴヌクレオチドはクリックケミストリーを介して第一の連結領域に共有結合される。FKBDビルディングブロックを含む第一のビルディングブロックは、式 (XIII) の初期のオリゴヌクレオチドに付加される第二のオリゴヌクレオチドによってコード化される。得られる生成物をプールし、および第二のセットの別々の反応容器に分割し、およびエフェクタードメインビルディングブロックを含む第二のビルディングブロックは、閉環反応を用いて第一のビルディングブロックにカップリングされる。次いで反応は第一のビルディングブロックに付着した独特なオリゴヌクレオチドへの固有のオリゴヌクレオチド配列の付着によってコード化される。コード化された二つのビルディングブロック分子は、最終的なライブラリを産生する。

20

30

仮想例3-DNA記録合成およびライゲーションを介したラパフシンDNAエンコーディングライブラリの調製

【0482】

ラパフシンDNA-エンコーディングライブラリは、オリゴヌクレオチドがFKBDに付着しているDNA-記録合成によって合成される。まず、式 (XIII) の初期オリゴヌクレオチドを合成し、およびHPLC精製する。FKBDビルディングブロックを含む第一のビルディングブロックは次いで、クリックケミストリーを介して式 (XIII) のオリゴヌクレオチドに共有結合される。次いでエフェクタードメインビルディングブロックを含む第二のビルディングブロックは、第1および第2の連結領域を介して、閉環反応を通して第1のビルディングブロックにカップリングされる。反応は、式 (XIII) の初期のオリゴヌクレオチドに固有のオリゴヌクレオチドをライゲーションすることによってDNA記録合成によりコード化される。

40

仮想例4-DNA記録合成および酵素反応を介したラパフシンDNAエンコーディングライブラリの調製

【0483】

ラパフシンDNAエンコーディングライブラリは、オリゴヌクレオチドがFKBDに付着しているDNA-記録合成によって合成される。まず、式 (XIII) の初期オリゴヌクレオチドを合成し、およびHPLC精製する。FKBDビルディングブロックを含む第1のビルディングブ

50

ロックは次いで、クリックケミストリーを介して式 (XIII) のオリゴヌクレオチドに共有結合される。次いで、エフェクタードメインビルディングブロックを含む第2のビルディングブロックは、第1および第2の連結領域を介して、閉環反応を通して第1のビルディングブロックにカップリングされる。反応は次いで、ポリメラーゼ-触媒化フィルイン反応 (polymerase-catalyzed fill-in reactions) によってDNA-記録合成によりコード化される。

仮想例5-DNAテンプレート化合成によるラパフシンのDNAエンコーディングライブラリの調製

【0484】

ラパフシンDNA-エンコーディングライブラリは、DNA-templated (テマプレーテッド) 合成によって合成される。まず、エフェクタードメインビルディングブロックを含む第2のビルディングブロックは、第1および第2の連結領域を介してFKBDを含む第1のビルディングブロックにカップリングされる。次いで、反応はDNA-テンプレート合成によってコードされ、そこでオリゴヌクレオチドタグ付きビルディングブロックの複数のコンジュゲート分子が調製され、および式 (XIII) の2つの別個のオリゴヌクレオチドの空間的近接が、2つのビルディングブロック間の二分子化学反応を促進させる。

例-生物学的アッセイ

【0485】

ヌクレオシド取込みアッセイ (uptake) . ヌクレオシド取込みアッセイはGuoら(2018) *Nat. Chem.* 11:254-63において記載されるように³H-Thymidine (3H-チミジン) を用いることと共に実行した。特定の細胞系は各アッセイにおいて指し示され、および完全な増殖媒体において培養される。活性はDMSOコントロールに関してIC₅₀値に従ってスコア化される。「低 (Low)」は600nMを超えるIC₅₀を指し示し、「中 (Medium)」は300nMおよび600nM間のIC₅₀を指し示し、「高 (High)」は300nM未満のIC₅₀を指し示す。「Rel.Uptake」は、単一濃度アッセイに関して取込み活性の特徴付けに言及する。「低」はDMSOに関して活性の0.6倍より大きい応答を指し示し、「中」はDMSOに関して活性の0.6および0.3倍間の応答を指し示し、「高」はDMSOに関して活性の0.3倍未満の応答を指し示す。

【0486】

細胞増殖アッセイ (Prolif.) Guoら(2018) *Nat. Chem.* 11:254-63. 特定の細胞系は各アッセイにおいて示され、および完全な増殖媒体において培養される。活性はDMSOコントロールに関してIC₅₀値に従ってスコア化される。「低」は600nMを超えるIC₅₀を示し、「中等」は300nMおよび600nM間のIC₅₀を示し、「高」は300nM未満のIC₅₀を示す。「Rel.Uptake」は単一濃度アッセイに関して取込み活性の特徴付けに言及する。「低」はDMSOに対する活性の0.6倍より大きい応答を指し示し、「中」はDMSOに対する活性の0.6および0.3倍間の応答を指し示し、「高」はDMSOに対する活性の0.3倍未満の応答を指し示す。

【0487】

当技術において熟練した人びとは、せいぜい日常的な実験を用いることによって、ここに記載する特定の組成および手順に対する非常に多くの数の等価物を認識するか、または確かめることが可能であろう。そのような等価物はこの開示の範囲内であると考えられ、および以下の請求の範囲によってカバーされる。

10

20

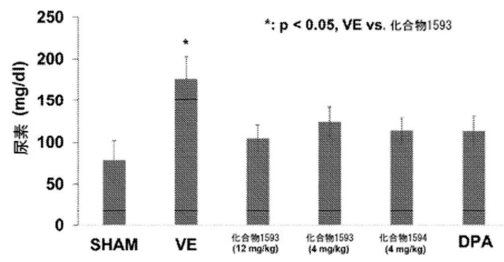
30

40

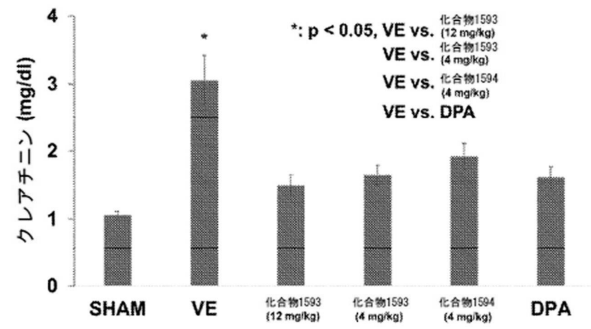
50

【図面】

【図 1】

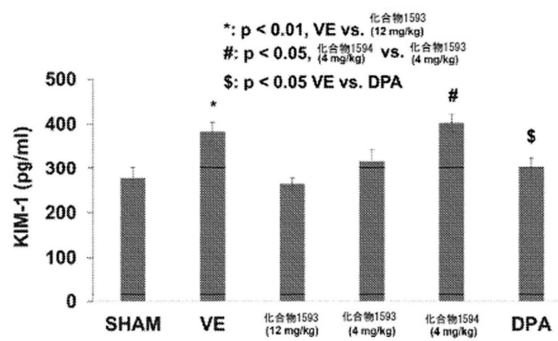


【図 2】

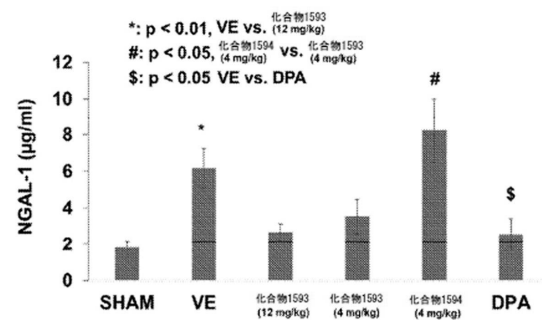


10

【図 3】



【図 4】



20

30

40

50

フロントページの続き

- (74)代理人 100147485
弁理士 杉村 憲司
- (74)代理人 230118913
弁護士 杉村 光嗣
- (74)代理人 100175477
弁理士 高橋 林太郎
- (72)発明者 サム ホン
アメリカ合衆国 メリーランド州 21205 ボルチモア ノース ウルフ ストリート 855 ラ
パフシン リサーチ アンド デヴェロップメント インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ブレット アール アルマン
アメリカ合衆国 メリーランド州 21205 ボルチモア ノース ウルフ ストリート 855 ラ
パフシン リサーチ アンド デヴェロップメント インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ジョセフ イー センブレ
アメリカ合衆国 メリーランド州 21205 ボルチモア ノース ウルフ ストリート 855 ラ
パフシン リサーチ アンド デヴェロップメント インコーポレイテッド内
- (72)発明者 山本 佳奈
アメリカ合衆国 メリーランド州 21205 ボルチモア ノース ウルフ ストリート 855 ラ
パフシン リサーチ アンド デヴェロップメント インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ブニート クマール
アメリカ合衆国 メリーランド州 21205 ボルチモア ノース ウルフ ストリート 855 ラ
パフシン リサーチ アンド デヴェロップメント インコーポレイテッド内
- (72)発明者 マゲッシュ サダゴパン
アメリカ合衆国 メリーランド州 21205 ボルチモア ノース ウルフ ストリート 855 ラ
パフシン リサーチ アンド デヴェロップメント インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ジェニファー シー シュミット
アメリカ合衆国 メリーランド州 21205 ボルチモア ノース ウルフ ストリート 855 ラ
パフシン リサーチ アンド デヴェロップメント インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ジュン リュー
アメリカ合衆国 メリーランド州 21218 バルティモア ノース チャールズ ストリート 34
00 ザ ジョンズ ホプキンス ユニバーシティ内
- 審査官 土橋 敬介
- (56)参考文献 特表2019-508397 (JP, A)
米国特許出願公開第2014/0073581 (US, A1)
Guo, Zufeng; 他, Rapamycin-inspired macrocycles with new target specificity, Nature Che
mistry, 2019年, 11(3), 254-263
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
CAplus/REGISTRY (STN)