

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7576779号
(P7576779)

(45)発行日 令和6年11月1日(2024.11.1)

(24)登録日 令和6年10月24日(2024.10.24)

(51)国際特許分類		F I		
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68	Z N A
A 6 1 K	31/7084(2006.01)	A 6 1 K	31/7084	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
		請求項の数 47 (全128頁) 最終頁に続く		
(21)出願番号	特願2022-502910(P2022-502910)	(73)特許権者	522018907	
(86)(22)出願日	令和2年7月20日(2020.7.20)		イミューンセンサー セラピューティク	
(65)公表番号	特表2022-541517(P2022-541517 A)		ス、インコーポレイテッド	
(43)公表日	令和4年9月26日(2022.9.26)		アメリカ合衆国 7 5 2 3 5 テキサス、	
(86)国際出願番号	PCT/US2020/042815		ダラス、リサーチ ロウ 2 1 1 0、スウ	
(87)国際公開番号	WO2021/016204	(73)特許権者	515324925	イート 6 1 0
(87)国際公開日	令和3年1月28日(2021.1.28)		ザ ボード オブ リージェンツ オブ ザ	
審査請求日	令和5年7月18日(2023.7.18)		ユニバーシティー オブ テキサス シス	
(31)優先権主張番号	62/876,590		テム	
(32)優先日	令和1年7月19日(2019.7.19)		アメリカ合衆国 テキサス州 7 8 7 0 1	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		オースティン ウェスト セブンス スト	
(31)優先権主張番号	63/019,212	(74)代理人	110000855	
(32)優先日	令和2年5月1日(2020.5.1)		弁理士法人浅村特許事務所	
最終頁に続く		最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 抗体－S T I N Gアゴニスト複合体および免疫療法におけるそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I aの構造：

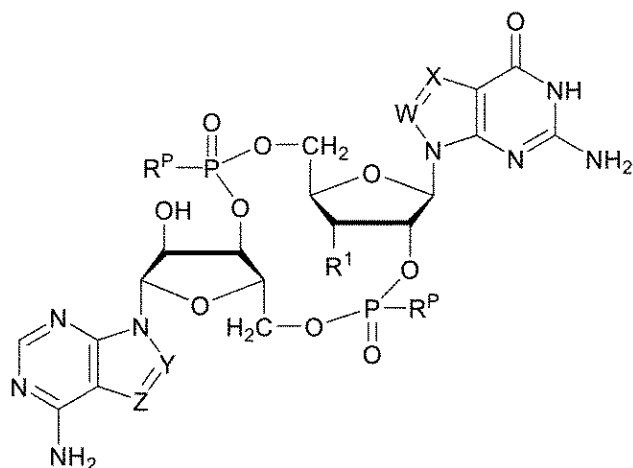
(式I a) A b－[－L－D] n

を有する抗体薬物複合体（A D C）であって、

式中、

「D」が、式I I kの構造：

【化 1】



式 I I k

を有する環状ジヌクレオチド（CDN）、
またはその薬学的に許容される塩を表し、
式中、

W、X、YおよびZが、独立してCHまたはNであり、

R^1 が、チオール、アミノ、または C_{1-6} アルキルアミノ基で置換された C_{2-4} アルキルであり、

R^P が、各々独立して、ヒドロキシル、チオール、 C_{1-6} アルキル、ボラノ（ $-BH_3$ ）、または $-NR'R''$ であり、式中、 R' および R'' が、各々独立して、水素であるか、またはハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ、オキソ、およびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換された C_{1-6} アルキルであり、あるいは同一窒素上の R' および R'' は、一緒になって C_{3-5} 複素環を形成し、

「Ab」が、標的抗原に結合する抗体またはその結合断片を表し、

「L」が、各々独立して、1つ以上のDをAbに連結するリンカーを表し、

「n」が、前記リンカー（L）を介してAbに連結されたDの存在数を表し、

式中、前記CDN（D）が、前記CDNの前記 R^1 位での前記チオール、アミノまたは C_{1-6} アルキルアミノ基でリンカー（L）に共有結合する、

抗体薬物複合体（ADC）。

【請求項 2】

R^1 が、アミノ基で置換された C_{2-4} アルキルである、請求項 1 に記載のADC。

【請求項 3】

R^1 が、チオール基で置換された C_{2-4} アルキルである、請求項 1 に記載のADC。

【請求項 4】

ADCが、式 I I n の構造：

10

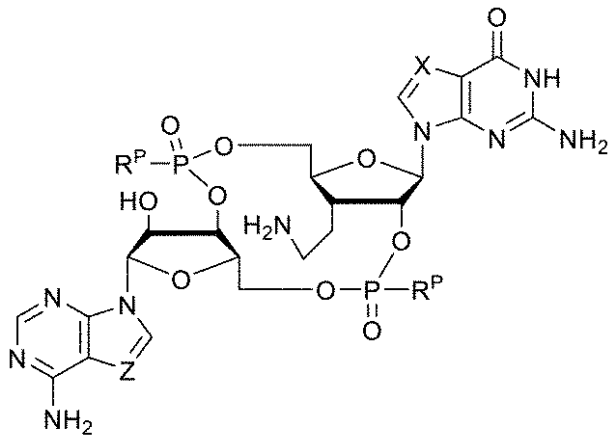
20

30

40

50

【化 2】



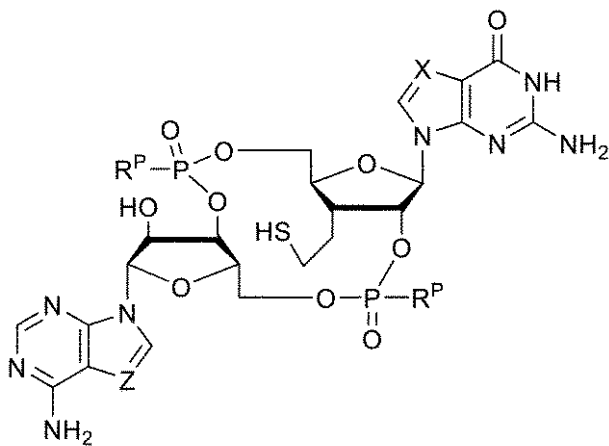
式 I I n

またはその薬学的に許容される塩から得られる、請求項 1 に記載の A D C。

【請求項 5】

A D C が、式 I I o の構造：

【化 3】



式 I I o

またはその薬学的に許容される塩から得られる、請求項 1 に記載の A D C。

【請求項 6】

A D C が、式 I I I の構造：

10

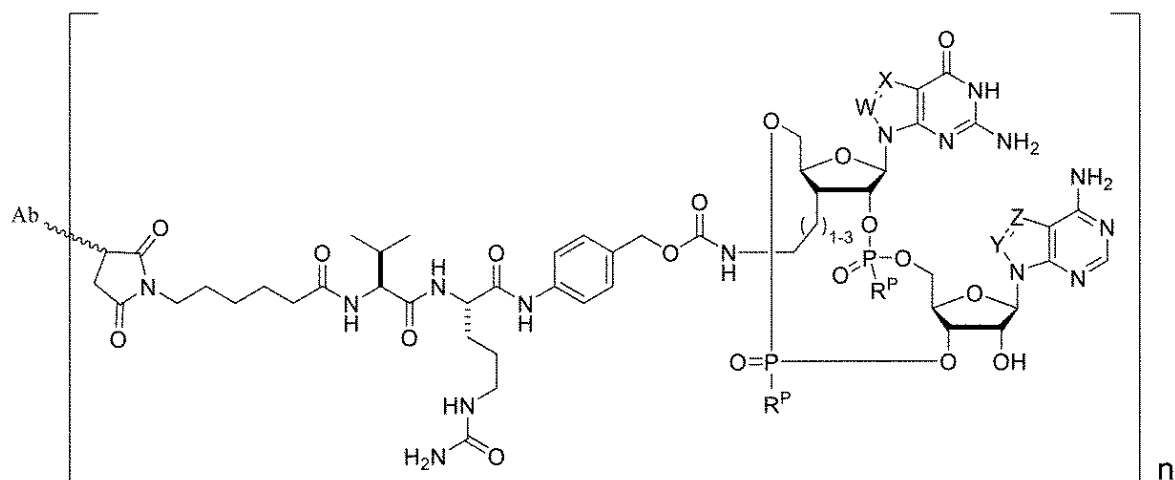
20

30

40

50

【化 4】



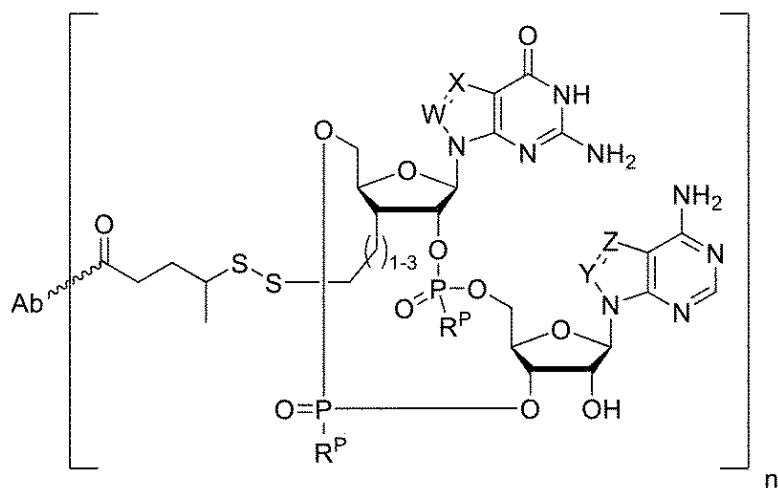
式 I I I

を有する、請求項 1 に記載の A D C。

【請求項 7】

A D C が、式 I V の構造：

【化 5】



式 I V

を有する、請求項 1 に記載の A D C。

【請求項 8】

X および Z が、N である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 9】

X および Z が、C H である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 10】

X が N であり、Z が C H である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 11】

R^P が、各々独立して、ヒドロキシルまたはチオールである、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 12】

A D C が、以下の構造：

10

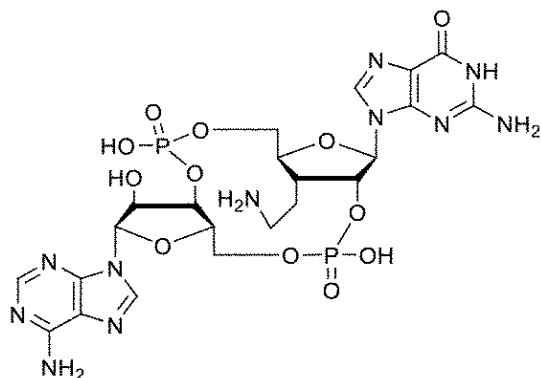
20

30

40

50

【化 6】



10

を有する C D N

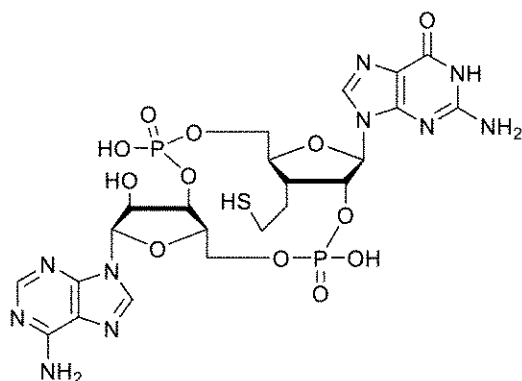
またはその薬学的に許容される塩

から得られる、請求項 1 に記載の A D C。

【請求項 1 3】

A D C が、以下の構造：

【化 7】



20

を有する C D N

またはその薬学的に許容される塩

から得られる、請求項 1 に記載の A D C。

【請求項 1 4】

L が、1 つ以上の切断性リンカーを含む、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 1 5】

L が、マレイミド基、活性化ジスルフィド、活性エステル、ハロホルマー、酸ハライド、アルキルハライドまたはベンジルハライドを介して A b に結合している、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 1 6】

L と A b との間に形成される、A b 上のチオール基または一級アミノ基との共有結合を有する、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の A D C。

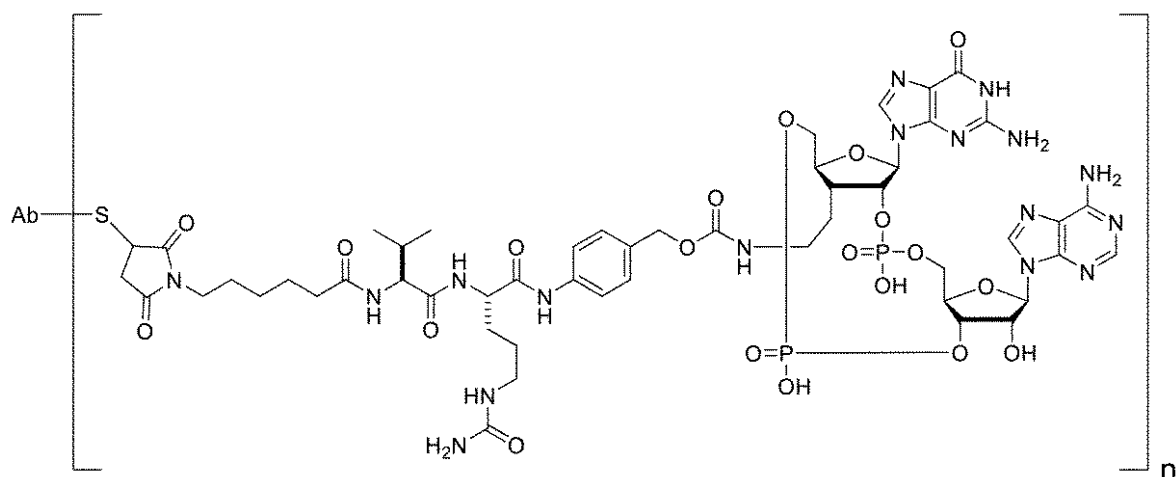
【請求項 1 7】

A D C が、以下の構造：

40

50

【化 8】



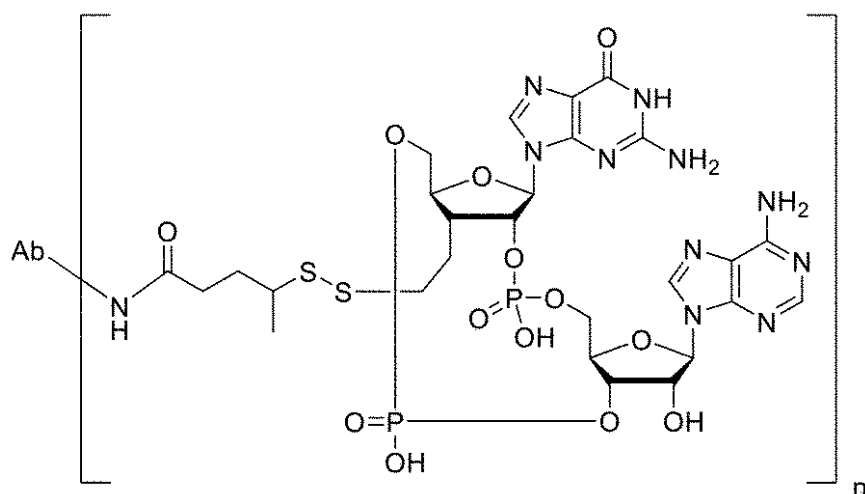
10

を有する、請求項 1 に記載の A D C。

【請求項 1 8】

A D C が、以下の構造：

【化 9】



20

30

を有する、請求項 1 に記載の A D C。

【請求項 1 9】

A b が、P D - L 1、C D 4 7、がん細胞において選択的発現もしくは過剰発現する抗原、またはヒト細胞に感染する微生物に由来する抗原に結合する抗体である、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 2 0】

A b が、成長因子受容体（G F R）である抗原に結合する抗体である、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の A D C。

40

【請求項 2 1】

前記 G F R が E G F R である、請求項 2 0 に記載の A D C。

【請求項 2 2】

前記 G F R が E r b B である、請求項 2 0 に記載の A D C。

【請求項 2 3】

前記 G F R が E r b B 2（H E R 2）である、請求項 2 0 に記載の A D C。

【請求項 2 4】

前記 G F R が H E R ファミリー受容体である、請求項 2 0 に記載の A D C。

【請求項 2 5】

50

請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の A D C を含む、医薬組成物。

【請求項 2 6】

免疫応答を刺激するための、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

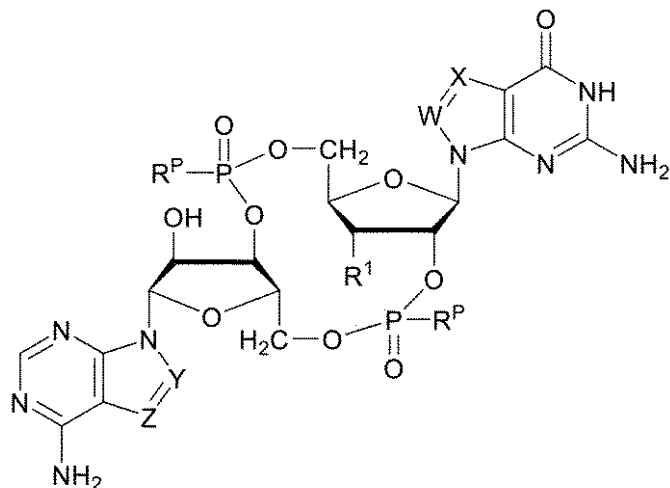
【請求項 2 7】

がんを治療するための、請求項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

式 I I k :

【化 1 0】



式 I I k

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

W、X、Y および Z が、独立して C H または N であり、

R¹ が、アミノ基または C₁ - 6 アルキルアミノ基で置換されたエチルであり、

R^P が、各々独立して、ヒドロキシル、チオール、C₁ - 6 アルキル、ボラノ (- B H₃ -)、または - N R ' R ' ' であり、式中、R ' および R ' ' が、各々独立して、水素であるか、またはハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ヒドロキシアルコキシ、- O C (O) C₁ - 6 アルキル、- N (H) C (O) C₁ - 6 アルキル、- N (C₁ - 3 アルキル) C (O) C₁ - 6 アルキル、アミノ、C₁ - 6 アルキルアミノ、ジ (C₁ - 6 アルキル) アミノ、オキソ、およびアジドから選択される 1 つ以上の基で任意に置換された C₁ - 6 アルキルであり、あるいは同一窒素上の R ' および R ' ' は、一緒になって C₃ - 5 複素環を形成する、化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 9】

R^P が、各々独立して、ヒドロキシルまたはチオールである、請求項 2 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 0】

Y および W が、両方とも C H であり、X および Z が、両方とも N である、請求項 2 8 または 2 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 1】

R¹ が、アミノ基で置換されたエチルである、請求項 2 8 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 2】

R^P の少なくとも 1 つが、ヒドロキシルである、請求項 2 8 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

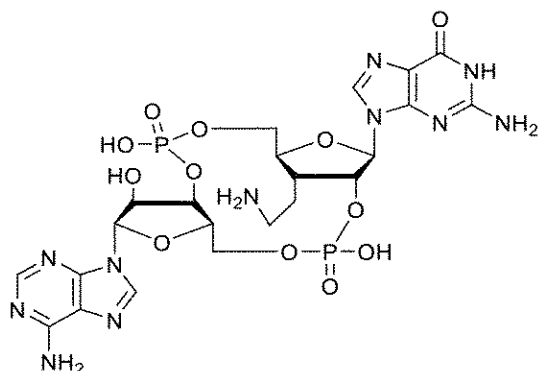
【請求項 3 3】

R^P の少なくとも 1 つがチオールである、請求項 2 8 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

式：

【化 1 1】



10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

環状ジヌクレオチド（CDN）、および

リンカーもしくは結合剤、またはリンカーと結合剤の両方を含む組成物であって、

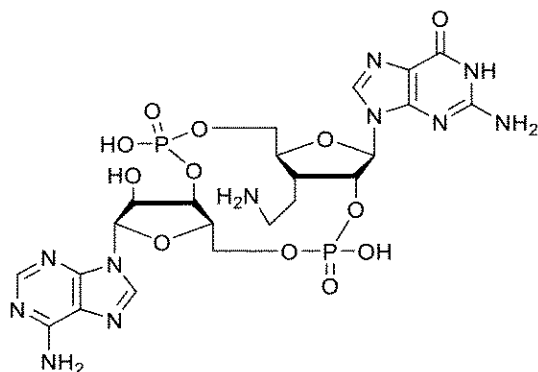
前記 CDN が、請求項 2 8 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、前記結合剤が、前記 CDN と前記リンカーとの結合を促進する、組成物。

20

【請求項 3 6】

前記 CDN が、以下の構造：

【化 1 2】



30

またはその薬学的に許容される塩を有する、請求項 3 5 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

式 L - CDN の化合物であって、

式中、

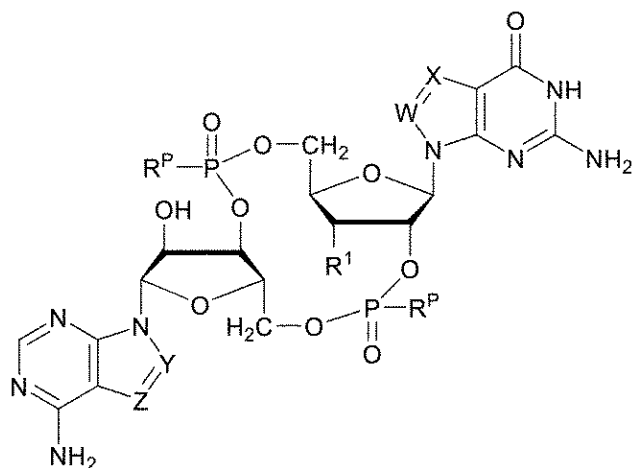
L が、抗体または抗原結合断片上の相補的部位に結合することができる部位を含むリンカーであり、

40

CDN が、式 I I k の構造：

50

【化 1 3】



式 I I k

を有する環状ジヌクレオチド

またはその薬学的に許容される塩であり

式中、

W、X、YおよびZが、独立してCHまたはNであり、

R¹が、チオール、アミノ、またはC₁–6アルキルアミノ基で置換されたC₁–6アルキルであり、

R^Pが、各々独立して、ヒドロキシル、チオール、C₁–6アルキル、ボラノ(–BH₃–)、または–NR'R''であり、式中、R'およびR''が、各々独立して、水素であるか、またはハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、C₁–6アルコキシ、C₁–6ヒドロキシアルコキシ、–OC(O)C₁–6アルキル、–N(H)C(O)C₁–6アルキル、–N(C₁–3アルキル)C(O)C₁–6アルキル、アミノ、C₁–6アルキルアミノ、ジ(C₁–6アルキル)アミノ、オキソ、およびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換されたC₁–6アルキルであり、あるいは同一窒素上のR'およびR''は、一緒になってC₃–5複素環を形成し、

CDNが、R¹の前記チオール、アミノまたはC₁–6アルキルアミノ基でLに結合している、化合物。

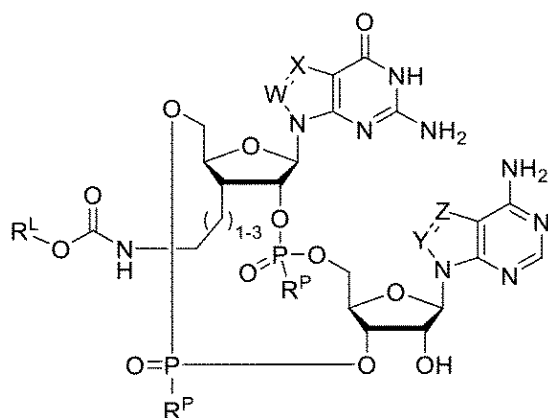
【請求項 3 8】

CDNが、チオエーテル、アミド、エステル、カルバマート、カルボナート、尿素、ジスルフィドまたはエーテル基を介してLに結合している、請求項 3 7 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

化合物が、式 I X b の構造：

【化 1 4】



式 I X b

10

20

30

40

50

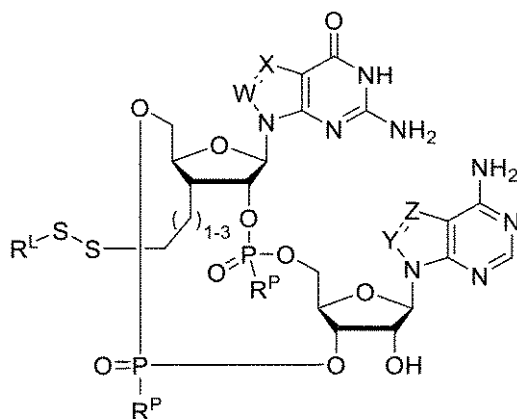
を有し、

式中、 R^L が、前記リンカーLの残部を表す、請求項38に記載の化合物。

【請求項40】

化合物が、式IXfの構造：

【化15】



式IXf

10

を有し、

式中、 R^L が、前記リンカーLの残部を表す、請求項38に記載の化合物。

20

【請求項41】

R^P が、各々独立して、ヒドロキシルまたはチオールである、請求項37～40のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項42】

YおよびWが両方ともCHであり、XおよびZが両方ともNである、請求項37～41のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項43】

R^L が、アミノ基で置換されたエチルである、請求項37～42のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項44】

R^P の少なくとも1つが、ヒドロキシルである、請求項37～43のいずれか一項に記載の化合物。

30

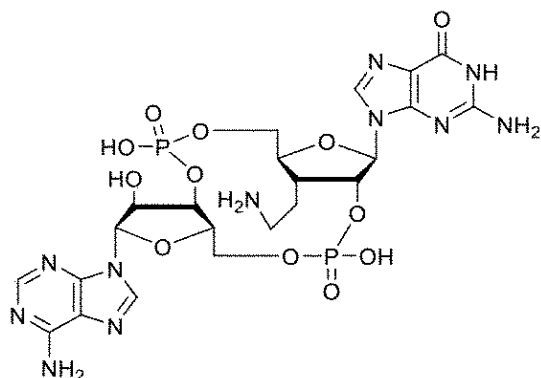
【請求項45】

R^P の少なくとも1つがチオールである、請求項37～43のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項46】

前記CDNが、以下の構造：

【化16】



40

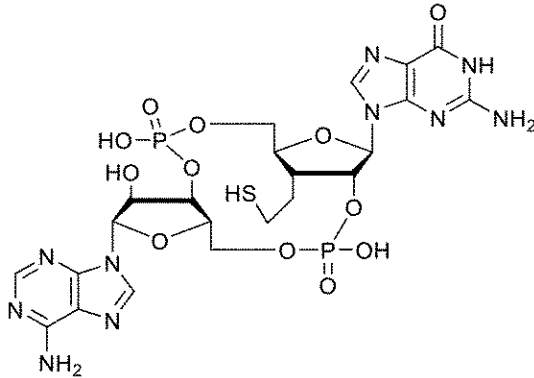
またはその薬学的に許容される塩を有する、請求項37に記載の化合物。

50

【請求項 47】

前記 CDN が、以下の構造：

【化 17】



10

またはその薬学的に許容される塩を有する、請求項 37 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

1. 配列表

本出願は、ASCII 形式で電子的に提出された配列表を含み、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。2020年7月17日に作成された ASCII コピーの名称は 400160__005US__SL__ST25. text であり、サイズは 44, 502 バイトである。

20

【0002】

本開示は、とりわけ、免疫療法のための抗体薬物複合体 (ADC) における STING アゴニストの使用、該 ADC を含む組成物、該 ADC を作製する方法、および該 ADC を使用してがんを治療する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

細胞質 DNA 感知経路は、DNA 含有微生物の侵入に対する宿主防御の主な機能に加えて、悪性腫瘍に対する免疫応答の開始および維持において中心的役割を果たす。損傷した腫瘍細胞からの細胞質 DNA は、2'3'-環状 AMP-GMP (cGAMP) を合成する環状 AMP-GMP シンターゼ (cGAS) と呼ばれる酵素の活性化を引き起こす。内因性リガンドとして、cGAMP は、インターフェロン遺伝子の ER アダプタータンパク質刺激因子 (STING) に結合してこれを活性化し、インターフェロンおよび炎症性サイトカインの誘導、抗原提示細胞の動員および成熟、ならびに最終的には T 細胞およびナチュラルキラー (NK) 細胞によって行われる抗腫瘍免疫をもたらす。cGAMP に似ているが、改善された治療特性を有するいくつかの STING アゴニストが、がん免疫療法のために開発中である。これらの薬物は、様々な固形腫瘍の治療に有望であるが、明らかな制約がある。これらの化合物は、他の方法で注射された場合、全身性サイトカイン応答を誘導する可能性があるため、腫瘍内投与に依存する。腫瘍内注射でさえ、末梢組織への急速な漏出のため、望ましくないサイトカイン応答を依然として誘導する可能性がある。腫瘍環境における免疫細胞へのこれらの化合物の短時間の曝露もまた、これらの効果を低下させる。したがって、持続時間を延長して STING アゴニストを腫瘍環境に特異的に送達することができる新規な治療薬が緊急に必要とされている。

30

40

【発明の概要】

【0004】

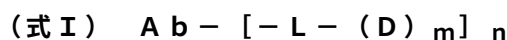
本開示は、病変細胞または組織の微小環境において、特異的抗原を標的とする抗体または抗原結合断片に結合することができる特定の環状ジヌクレオチド (CDN) を提供する。例えば、抗体またはその抗原結合断片は、腫瘍細胞または免疫細胞などの腫瘍微小環境

50

の細胞に提示するがん関連抗原を標的とすることができる。本開示のCDNは、STINGを刺激することができ、したがって免疫系を刺激することができる。本開示のCDNが、病変細胞または組織における抗原を標的とする抗体に結合する場合、それらは、末梢組織への広範なCDN漏出に関連して随伴する副作用を低減しながら、病変細胞または組織の微小環境におけるCDNの十分な曝露を提供する。

【0005】

一態様では、本開示は、式Iの構造：



を有する抗体薬物複合体(ADC)を提供し、

式中、

「D」は、CDN(例えば、式IIのCDNなどの本明細書に記載のCDN)を表し、

「Ab」は、標的抗原に結合する抗体またはその結合断片を表し、

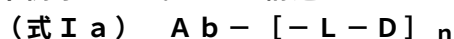
「L」は、各々独立して、1つ以上のDをAbに連結するリンカーを表し、

「m」は、所与のリンカーに連結されたDの存在数を表し、および

「n」は、Abに連結されたリンカーの数を表す。

【0006】

ある実施形態では、本開示は、式Iaの構造：



を有するADCを提供し、

式中、

「D」は、CDN(例えば、式IIのCDNなどの本明細書に記載のCDN)を表し、

「Ab」は、標的抗原に結合する抗体またはその結合断片を表し、

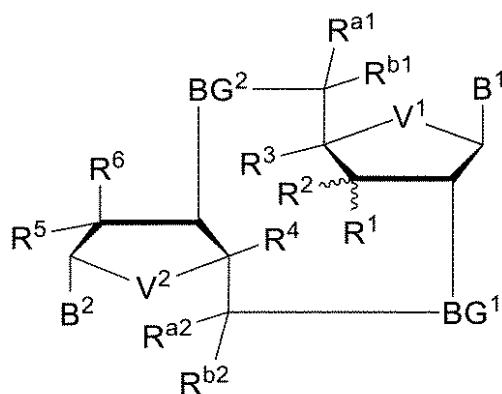
「L」は、各々独立して、DをAbに連結するリンカーを表し、および

「n」は、リンカー(L)を介してAbに連結されたDの存在数を表す。

【0007】

別の態様では、本開示は、単独でまたは式IのADCの一部として投与することができる特定のCDN(D)を提供する。これらのCDNは、式IIの構造：

【化1】



式II

またはその薬学的に許容される塩を有する場合があります、

式中、

R¹は、ヒドロキシル、チオール、アミノ、C₁-6アルキルアミノ、または-PEG-OH基で置換されたC₁-6アルキル、例えばC₂-6アルキルまたはC₂-3アルキルであり、

R³およびR⁴は、独立して、水素、ハロゲン、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニルまたはC₂-6アルキニルであり、式中、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニルおよびC₂-6アルキニルは、独立して、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、C₁-6アルコキシ、C₁-6ヒドロキシアルコキシ、-OC(O)C₁-6アルキル、-N(H)C(O)C₁-6アルキル、-N(C₁-3アルキル)C(O)C₁-6アルキル、アミ

ノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、オキソおよびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換され、

R^2 、 R^5 および R^6 は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アジド、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} アルケニル- O -、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{3-6} アルキニル- O -であり、式中、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} アルケニル- O -、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{3-6} アルキニル- O -は、独立して、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、オキソおよびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換され、または R^6 および R^5 が一緒になって $=CH_2$ であり、または、 R^6 および R^4 が一緒になって、エチレン、 $-O-CH_2-$ および $-NH-CH_2-$ から選択される V^2 を含有する環に架かる架橋を形成し、

V^1 および V^2 は、独立して、 O 、 S または CH_2 であり、

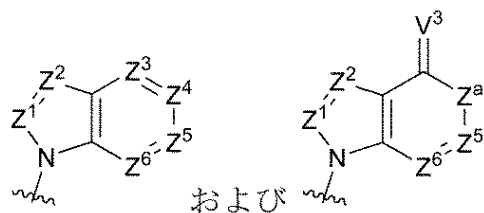
V^1 を含有する環の炭素から出発する BG^1 、および V^2 を含有する環の炭素から出発する BG^2 は、独立して、 $-O-P(O)R^P-O-$ 、 $-O-P(S)R^P-O-$ 、 $-O-P(O)R^P-S-$ 、 $-O-P(S)R^P-S-$ 、 $-S-P(O)R^P-O-$ 、 $-S-P(S)R^P-O-$ 、 $-S-P(O)R^P-S-$ 、 $-S-P(S)R^P-S-$ 、または $-NH-SO_2-NH-$ であり、式中、

R^P は、各々独立して、ヒドロキシル、チオール、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニル- O -、 C_{3-6} アルキニル- O -、 $-PEG-OH$ 、ボラノ($-BH_3-$)、または $-NR'R''$ であり、式中 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニル- O -、および C_{3-6} アルキニル- O -は、独立して、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、オキソおよびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換され、および

R' および R'' は、独立して、水素であるか、またはハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、オキソおよびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換された C_{1-6} アルキルであり、あるいは同一窒素上の R' および R'' は、一緒になって C_5 複素環を形成し、

R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{a2} および R^{b2} は、独立して、水素または C_{1-3} アルキルであり、 B^1 および B^2 は、独立して、

【化2】



から選択され、式中、

V^3 は O または S であり、特に O であり、

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、および Z^6 は、各々独立して、 CR^Z または N であり、

Z^a は、 O (Z^5 が N である場合を除く)または NR' であり、式中、

R^Z は、各々独立して、水素、ハロゲン、アジド、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ

(C_{1-6} アルキル) アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} アルケニル- O 、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} アルキニル- O 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)NR'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-S(O)NR'R''$ 、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-NR'C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R')C(O)NR'R''$ 、 $-N(R')NSR'R''$ 、 $-N(R)SO_{1-6}$ アルキル、または $-OC(O)NR'R''$ であり、式中、

C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} アルケニル- O 、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{3-6} アルキニル- O は、各々独立して、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、オキソおよびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換され、および

R' および R'' は、各々独立して、水素であるか、またはハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、オキソおよびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換された C_{1-6} アルキルであり、あるいは同一窒素上の R' および R'' は、一緒になつて C_5 複素環を形成する。

【0008】

本開示は、式IIのCDNをリンカーを介して抗体に結合することによって式IのADCを作製する方法を提供する。式IIのCDNは、切断性または非切断性のリンカーを介して抗体に結合することができる。特定の実施形態では、CDNは、リンカーの切断時に腫瘍細胞、がん関連免疫細胞、または腫瘍微小環境に放出される。

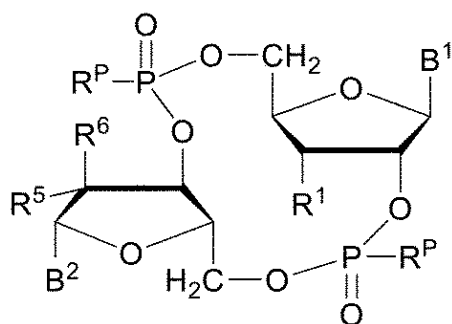
【0009】

CDN(D)が式IIのものである式IのADCでは、CDNは、式IIのCDNの R^1 位のヒドロキシル、チオール、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノまたは $-PEG-OH$ 基でリンカー(L)に共有結合し得る。

【0010】

本開示の一実施形態では、式IIのCDNは、式IIe:

【化3】



式IIe

またはその薬学的に許容される塩を有し、

式中、 R^1 、 R^5 および R^6 、 R^P 、ならびに B^1 および B^2 は、式IIについて上に定義した通りである。

【0011】

本開示の一実施形態では、式IIのCDNは、式IIk:

10

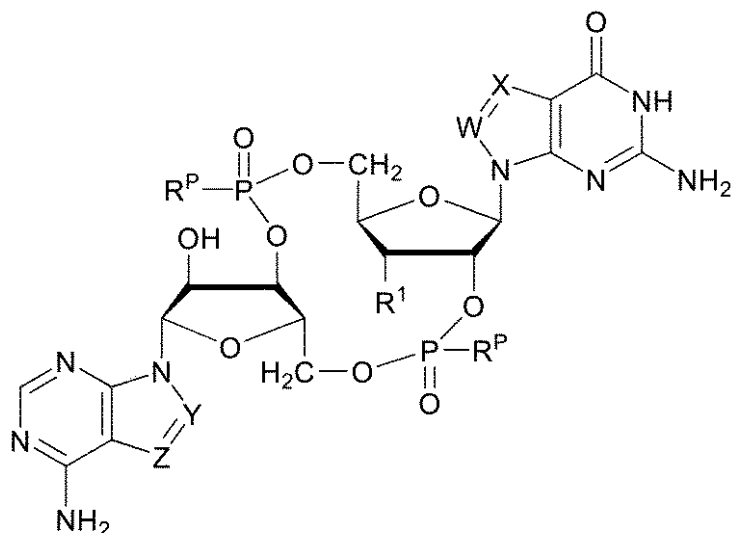
20

30

40

50

【化 4】



式 I I k

またはその薬学的に許容される塩を有し、
式中、

W、X、YおよびZは、独立して、CHまたはNであり、および

R^Pは、各々独立して、式IIについて上に定義した通りである。

【0012】

いくつかの実施形態では、本開示は、CDNおよび塩基を含む組成物を提供し、CDNは、上記の式IIeもしくはIIk、または下記の式IInもしくはIIoなどの式IIの化合物である。このようなある実施形態では、組成物は、CDNおよび塩基からなる。いくつかの実施形態では、塩基は、ピリジンなどのアミン塩基である。これらの実施形態の一部では、組成物は無水である。

【0013】

ある実施形態では、本開示は、CDN、およびリンカーもしくは結合剤、またはリンカーと結合剤の両方を含む組成物を提供し、CDNは、上記の式IIeもしくはIIk、または下記の式IInもしくはIIoなどの式IIの化合物であり、結合剤は、例えば、リンカー上に活性化エステルを生成することによって、CDNのリンカーへの結合を促進する。いくつかの実施形態では、組成物は、非プロトン性極性溶媒をさらに含む。ある実施形態では、組成物は無水である。

【0014】

いくつかの実施形態では、本開示は、式L-CDNのリンカー(L)に結合した環状ジヌクレオチド(CDN)である化合物を提供する。ある実施形態では、CDNは、チオエーテル、アミド、エステル、カルバマート、カルボナート、尿素、ジスルフィドまたはエーテル基を介して、特にアミド、カルバマートまたはジスルフィド基を介して、リンカーLに結合する。ある実施形態では、CDNは、上記の式IIeもしくはIIk、または下記の式IIm、IInもしくはIIoなどの式IIのものであり、CDNは、式IIのR¹のチオール、アミノ、またはC₁₋₆アルキルアミノ基でLに結合し、Lは、抗体の相補的部位に結合することができる部位を含む。

【0015】

一実施形態では、式IのADCは、式IIIの構造：

10

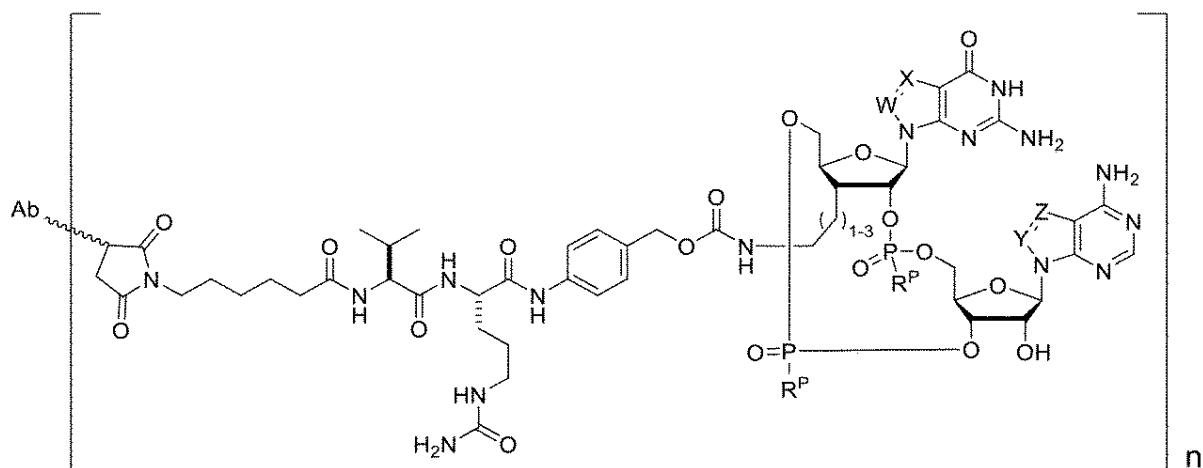
20

30

40

50

【化 5】



10

式 III

を有し、

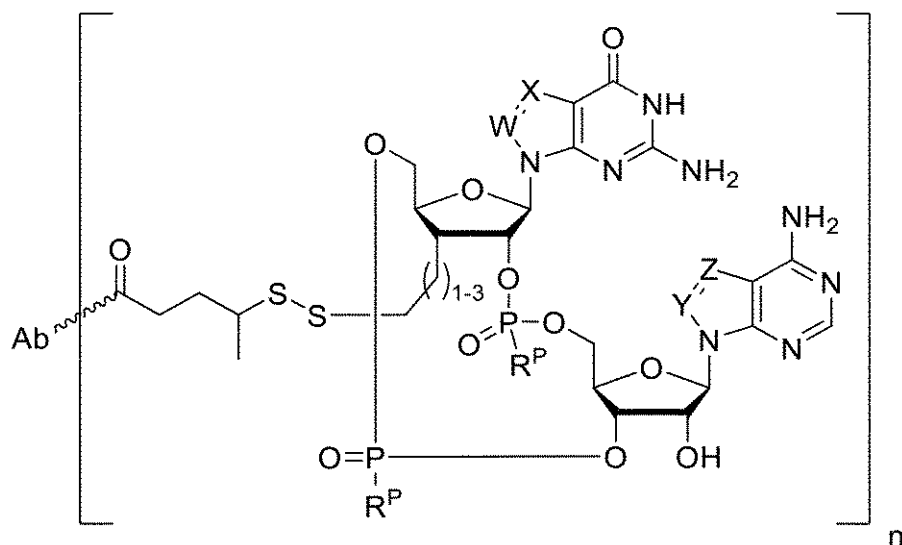
式中、変数W、X、Y、Z、 R^P およびnは、式IおよびIIについて上記のように定義される。

【0016】

一実施形態では、式IのADCは、式IVの構造：

20

【化 6】



30

式 IV

を有し、

式中、変数W、X、Y、Z、 R^P およびnは、上記の式IおよびIIのように定義される。

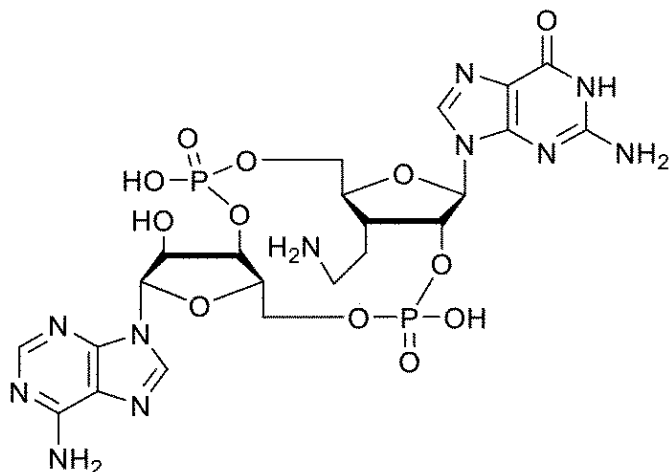
40

【0017】

一実施形態では、式IまたはIIIのADCは、以下の構造(CDN-A)：

50

【化 7】



10

を有する CDN (D)

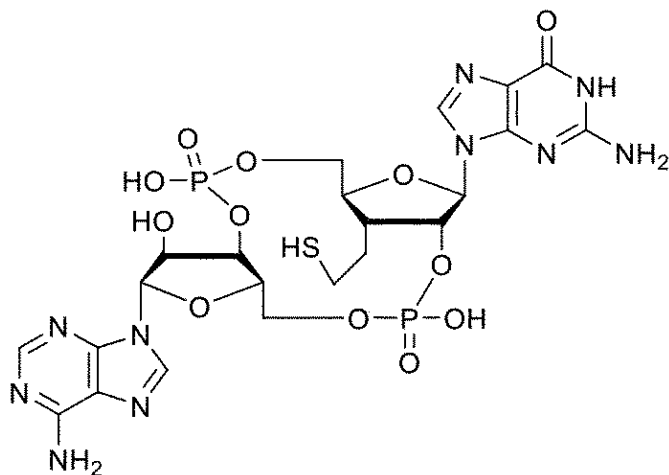
またはその薬学的に許容される塩から得られる。「から得られる」という語句は、CDN の R¹ 位のアミノ (−NH₂) 官能基がリンカーの対応する位置に共有結合することを示すことが理解されよう。例えば、いくつかの実施形態では、アミノ基は、リンカーのカルボニル部分に共有結合するため、アミドまたはカルバマート結合を形成する。

20

【0018】

別の実施形態では、式 I または IV の ADC は、以下の構造 (CDN-B) :

【化 8】



30

を有する CDN (D)

またはその薬学的に許容される塩から得られる。「から得られる」という語句は、CDN の R¹ 位のチオール (−SH) 官能基がリンカーの対応する位置に共有結合することを示すことが理解されよう。例えば、いくつかの実施形態では、CDN のチオール基は、リンカーのチオール基に共有結合するため、ジスルフィド結合を形成する。

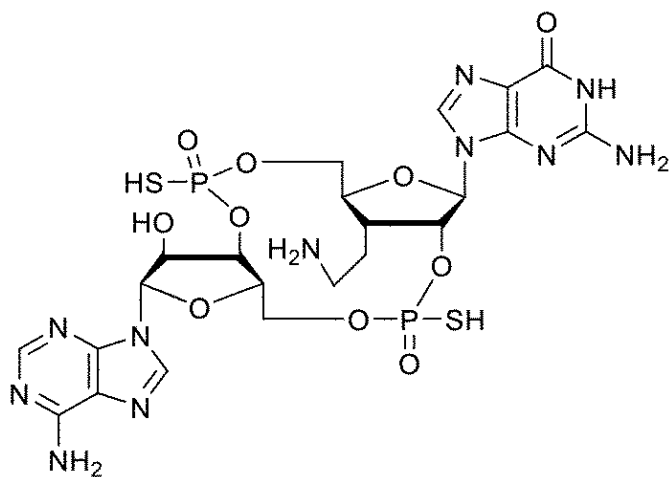
40

【0019】

別の実施形態では、式 I または III の ADC は、以下の構造 :

50

【化 9】



10

を有するCDN (D)

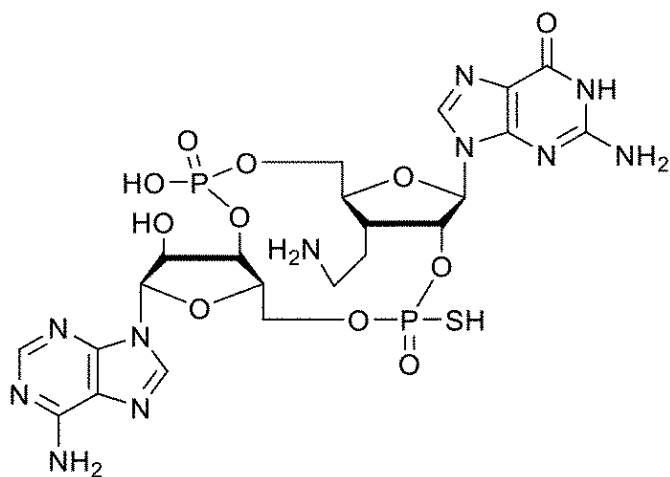
またはその薬学的に許容される塩から得られる。

【0020】

別の実施形態では、式IまたはIIIのADCは、以下の構造：

【化10】

20



30

を有するCDN (D)

またはその薬学的に許容される塩から得られる。

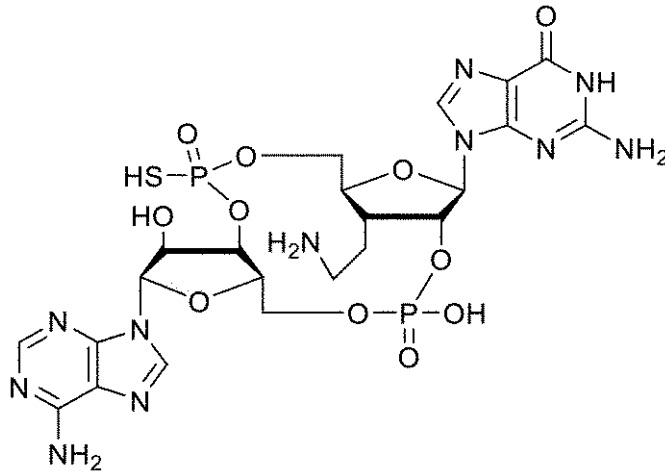
【0021】

別の実施形態では、式IまたはIIIのADCは、以下の構造：

40

50

【化 1 1】



10

を有するCDN (D)

またはその薬学的に許容される塩から得られる。

【0022】

ある実施形態では、式I、III、またはIVのADCの抗体または抗原結合断片は、腫瘍微小環境の腫瘍細胞または免疫細胞に発現する特異的抗原を標的とする。特定の形態では、式I、III、またはIVのADCの抗体または抗原結合断片は、受容体PD-L1を標的とする。他の特定の形態では、抗体またはその抗原結合断片は、成長因子受容体(GFR)であるがん関連腫瘍抗原に特異的に結合する。ある実施形態では、がん関連腫瘍抗原は、EGFR/ErBB/HERファミリーGFRである。

20

【0023】

一態様では、本開示は、治療有効量の式I、III、またはIVのADCを投与することによって、対象(例えば、ヒト患者)において免疫応答を誘導する方法を提供する。例えば、ヒト対象においてインターフェロン-β(IFNβ)を誘導するために、式I、IIIまたはIVのADCを使用することができる。

【0024】

式I、IIIまたはIVのADCは、1つ以上の追加の治療薬と組み合わせて使用することができる。追加の治療剤は、追加の治療剤の投与前、投与と同時、または投与後に投与することができる。特定の形態では、式I、IIIまたはIVのADCは、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用することができる。例えば、式I、IIIまたはIVのADCは、PD-1、PD-L1またはCTLA-4の阻害剤、またはそれらの組み合わせと共に投与することができる。

30

【0025】

別の実施形態では、式I、IIIまたはIVのADCは、式Iの抗体または抗原結合断片に結合していない遊離CDNと共に投与することができる。このような場合、遊離CDNは、式I、IIIまたはIVのADCの抗体に結合しているCDNと同一であっても異なってもよい。

40

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1A-1D】図1A~図1Dは、ADC-Iの構造的特徴および活性を示す。図1Aは、ADC-Iの化学構造を示す図である。図1Bおよび図1Cは、マウスRAW-Lucia ISG細胞およびヒトTHP1-Lucia ISG細胞をそれぞれ使用したルシフェラーゼレポートアッセイにおけるIFN刺激活性の効力を示す図である。図1Dは、示される処置下でのB16-F10担腫瘍C57BL/6マウスにおける腫瘍進行を示す図である。比較基準の抗PD-L1抗体は、Ab-A1である。

【0027】

50

【図2A-2C】図2A～図2Cは、ADC-IIIの構造的特徴および活性を示す。図2Aは、ADC-IIIの化学構造を示す図である。図2Bおよび図2Cは、マウスRAW-Lucia ISG細胞およびヒトTHP1-Lucia ISG細胞をそれぞれ使用したルシフェラーゼレポーターアッセイにおけるIFN刺激活性の効力を示す図である。

【0028】

【図3A-3B】図3A～図3Bは、ADC-IIの構造的特徴および活性を示す。図3Aは、ADC-IIの化学構造を示す図である。図3Bは、マウスRAW-Lucia ISG細胞を使用したルシフェラーゼレポーターアッセイにおけるIFN刺激活性の効力を示す図である。比較基準の抗EGFR抗体はAb-B1である。

【0029】

【図4A-4F】図4A～図4Fは、ADC-IVの構造的特徴および活性を示す。図4Aは、ADC-IVの化学構造を示す図である。図4Bは、マウスRAW-Lucia ISG細胞を使用したルシフェラーゼレポーターアッセイにおけるIFN刺激活性の効力を示す図である（倍率変化対PBS刺激細胞）。図4Cおよび図4Dは、示される処置下でEGFRを発現するB16F10担腫瘍C57BL6マウスの腫瘍進行および生存をそれぞれ示す図である。図4Eおよび図4Fは、示される処置下でEGFRを発現するB16F10担腫瘍C57BL6マウスの腫瘍進行および生存をそれぞれ示す図である。比較基準の抗EGFR抗体はAb-B1であり、比較基準の抗PDL1抗体は、Ab-A3である。

【0030】

【図5A-5B】図5A～図5Bは、ADC-Vの構造的特徴および活性を示す。図5Aは、ADC-Vの化学構造を示す図である。図5Bは、マウスRAW-Lucia ISG細胞を使用したルシフェラーゼレポーターアッセイにおけるIFN刺激活性の効力を示す図である。比較基準の抗PDL1抗体は、Ab-A3である。

【0031】

【図6A-6F】図6A～図6Fは、ADC-VIの構造的特徴および活性を示す。図6Aは、ADC-VIの化学構造を示す図である。図6Bは、マウスRAW-Lucia ISG細胞を使用したルシフェラーゼレポーターアッセイにおけるIFN刺激活性の効力を示す図である。図6Cおよび図6Dは、示される処置下でEGFRを発現するB16F10担腫瘍C57BL6マウスの腫瘍進行および生存をそれぞれ示す図である。比較基準の抗PDL1抗体は、Ab-A2である。図6Eおよび図6Fは、示される処置下でEGFRを発現するB16F10担腫瘍C57BL6マウスの腫瘍進行および生存をそれぞれ示す図である。

【0032】

【図7A-7F】図7A～7Fは、ADC-VIIの構造的特徴および活性を示す。図7Aは、ADC-VIIの化学構造を示す図である。図7Bは、マウスRAW-Lucia ISG細胞を使用したルシフェラーゼレポーターアッセイにおけるIFN刺激活性の効力を示す図である（倍率変化対PBS刺激細胞）。図7Cおよび図7Dは、示される処置下でEGFRを発現するB16F10担腫瘍C57BL6マウスの腫瘍進行および生存をそれぞれ示す図である。I.p.（腹腔内）注射を7、11、および15日目に行った。図7Eおよび図7Fは、示される処置下でEGFRを発現するB16F10担腫瘍C57BL6マウスの腫瘍進行および生存をそれぞれ示す図である。I.p.注射を7、11、および15日目に行った。比較基準の抗EGFR抗体はAb-B2であり、比較基準の抗PDL1抗体は、Ab-A3である。

【0033】

【図8A-8D】図8A～図8Dは、ADC-VIIIの構造的特徴および活性を示す。図8Aは、ADC-VIIIの化学構造を示す図である。図8Bは、マウスRAW-Lucia ISG細胞を使用したルシフェラーゼレポーターアッセイにおけるIFN刺激活性の効力を示す図である。図8Cおよび図8Dは、示される処置下でEGFRを発現するB16F10担腫瘍C57BL6マウスの腫瘍進行および生存をそれぞれ示す図である。

I. p. 注射を 7、11、および 15 日目に行った。比較基準の抗 P D L 1 抗体は、A b - A 3 である。

【0034】

【図 9 A - 9 D】図 9 A ~ 図 9 D は、A D C - I X の構造的特徴および活性を示す。図 9 A は、A D C - I X の化学構造を示す図である。図 9 B は、マウス R A W - L u c i a I S G 細胞を使用したルシフェラーゼレポーターアッセイにおける I F N 刺激活性の効力を示す図である。図 9 C および図 9 D は、示される処置下で E G F R を発現する B 1 6 F 1 0 担腫瘍 C 5 7 B L 6 マウスの腫瘍進行および生存をそれぞれ示す図である。I. p. 注射を 6、9、および 13 日目に行った。比較基準の抗 P D L 1 抗体は、A b - A 3 である。

10

【0035】

【図 10 A - 10 E】図 10 A ~ 図 10 E は、A D C - X の構造的特徴および活性を示す。図 10 A は、A D C - X の化学構造を示す図である。図 10 B は、マウス R A W - L u c i a I S G 細胞を使用したルシフェラーゼレポーターアッセイにおける I F N 刺激活性の効力を示す図である。図 10 C および図 10 D は、示される処置下で E G F R を発現する B 1 6 F 1 0 担腫瘍 C 5 7 B L 6 マウスの腫瘍進行および生存をそれぞれ示す図である。I. p. 注射を 6、10、および 13 日目に行った。比較基準の抗 H E R 2 抗体は、A b - C 1 (トラスツズマブ) であり、比較基準の抗 P D L 1 抗体は、A b - A 3 である。図 10 E は、示される処置下で E G F R を発現する B 1 6 F 1 0 担腫瘍 C 5 7 B L 6 マウスにおける腫瘍進行を示す図である。I. p. および腫瘍内 (i. t.) 注射を 7 日目および 11 日目に行った。

20

【発明を実施するための形態】

【0036】

本開示は、抗体と、1つ以上の環状ジヌクレオチド (C D N) と、1つ以上の C D N を抗体に結合する1つ以上のリンカーとをそれぞれ含む抗体薬物複合体 (A D C) を提供する。本開示の A D C は、S T I N G を刺激および／または結合し、免疫応答を促進する能力を有する。

【0037】

6. 1. 抗体薬物複合体 (A D C)

ある実施形態では、本開示の A D C は、一般に、式 I の構造：

$$(式 I) \quad A b - [-L - (D)_m]_n$$

を有し、

式中、

「D」は、C D N (例えば、式 I I の C D N などの本明細書に記載の C D N) を表し、

「A b」は、標的抗原に結合する抗体またはその結合断片を表し、

「L」は、各々独立して、1つ以上の D を A b に連結するリンカーを表し、

「m」は、所与のリンカーに連結された D の存在数を表し、および

「n」は、A b に連結されたリンカーの数を表す。

【0038】

式 I のある実施形態では、m は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 を含む、1 ~ 10 の選択される整数を表す。場合によっては、m は、1 ~ 2、1 ~ 3、1 ~ 4、1 ~ 5、1 ~ 6、1 ~ 7、1 ~ 8、1 ~ 9、または 1 ~ 10、例えば 1 ~ 2、1 ~ 3、1 ~ 4、1 ~ 5、または 1 ~ 6 の範囲である。他の実施形態では、式 I は、m が 1 ~ 2、1 ~ 3、1 ~ 4、1 ~ 5、1 ~ 6、1 ~ 7、1 ~ 8、1 ~ 9、または 1 ~ 10、例えば 1 ~ 2、1 ~ 3、1 ~ 4、1 ~ 5、または 1 ~ 6 の範囲になるような m の値の範囲を示す A D C の混合物における A D C を記載する。ある実施形態では、式 I は、A D C の混合物における A D C の 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または 95% 超が 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 の m 値を有するような該混合物における A D C を記載する。いくつかの実施形態では、式 I は、A D C の混合物における A D C の 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または 95% 超

40

50

が、1～2、1～3、1～4、1～5、1～6、1～7、1～8、1～9、または1～10、例えば1～2、1～3、1～4、1～5、または1～6の範囲のm値を有するような、該混合物におけるADCを記載する。

【0039】

他の実施形態では、式Iは、ADCの混合物におけるADCを記載し、mは、「 m_{ave} 」で置き換えられ、これは、混合物のm値の平均、すなわち混合物中の所与のリンカー（L）に連結されたCDNの平均数を表し、抗体に連結したCDNの総数を混合物中のCDN含有リンカー（L）の総数で割ることによって算出することができる。このような実施形態では、 m_{ave} は、1～2、1～3、1～4、1～5、1～6、1～7、1～8、または1～9の範囲、例えば、1～2、1～3、1～4、1～5、または1～6など、1～10の範囲の整数値または非整数値を表す。

【0040】

式Iのいくつかの実施形態では、nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20を含む、1～20から選択される整数を表す。場合によっては、nは、1～2、1～3、1～4、1～5、1～6、1～7、1～8、1～9、1～10、1～11、1～12、1～13、1～14、1～15、1～16、1～17、1～18、1～19、または1～20、例えば1～2、1～3、1～4、1～5、1～6、1～7、または1～8の範囲である。他の実施形態では、式Iは、nが1～2、1～3、1～4、1～5、1～6、1～7、1～8、1～9、1～10、1～11、1～12、1～13、1～14、1～15、1～16、1～17、1～18、1～19または1～20、例えば1～2、1～3、1～4、1～5、1～6、1～7、1～8、1～9または1～10の範囲であるようなn値の範囲を示すADCの混合物におけるADCを記載する。ある実施形態では、式Iは、ADCの混合物におけるADCの60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%超が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20のn値を有するような該混合物におけるADCを記載する。いくつかの実施形態では、式Iは、ADCの混合物におけるADCの60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%超が、1～2、1～3、1～4、1～5、1～6、1～7、1～8、1～9、1～10、1～11、1～12、1～13、1～14、1～15、1～16、1～17、1～18、1～19、または1～20、例えば1～2、1～3、1～4、1～5、1～6、1～7、1～8、1～9、または1～10の範囲のn値を有するような、該混合物におけるADCを記載する。

【0041】

他の実施形態では、式Iは、ADCの混合物におけるADCを記載し、nは、「 n_{ave} 」で置き換えられ、これは、混合物のn値の平均、すなわち、混合物中の所与の抗体（Ab）に連結されたリンカー（L）の平均数を表し、抗体に連結したリンカー（L）の総数を混合物中のリンカー含有抗体（Ab）の総数で割ることによって算出することができる。このような実施形態では、 n_{ave} は、1～2、1～3、1～4、1～5、1～6、1～7、1～8、1～9、1～10、1～11、1～12、1～13、1～14、1～15、1～16、1～17、1～18、1～19、または1～20、例えば、1～2、1～3、1～4、1～5、1～6、1～7、1～8、1～9、または1～10など、1～20の範囲の整数値または非整数値を表す。

【0042】

ある実施形態では、mは1であり、この場合、ADCは、リンカーとCDNの比が1：1であり、式Ia：

$$(\text{式I a}) \quad Ab - [-L - D]_n$$

によって表すことができ、

式中、

「D」は、CDN（例えば、式IIのCDNなどの本明細書に記載のCDN）を表し、

「Ab」は、標的抗原に結合する抗体またはその結合断片を表し、

「L」は、各々独立して、1つ以上のDをAbに連結するリンカーを表し、および
「n」は、リンカー（L）を介してAbに連結されたDの存在数を表す。

【0043】

式Iaのいくつかの実施形態では、nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20を含む、1~20から選択される整数を表す。場合によっては、nは、1~2、1~3、1~4、1~5、1~6、1~7、1~8、1~9、1~10、1~11、1~12、1~13、1~14、1~15、1~16、1~17、1~18、1~19、または1~20、例えば1~2、1~3、1~4、1~5、1~6、1~7、または1~8の範囲である。他の実施形態では、式Iaは、nが1~2、1~3、1~4、1~5、1~6、1~7、1~8、1~9、1~10、1~11、1~12、1~13、1~14、1~15、1~16、1~17、1~18、1~19または1~20、例えば1~2、1~3、1~4、1~5、1~6、1~7、または1~8の範囲であるようなn値の範囲を示すADCの混合物におけるADCを記載する。ある実施形態では、式Iaは、ADCの混合物におけるADCの60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%超が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20のn値を有するような該混合物におけるADCを記載する。いくつかの実施形態では、式Iaは、ADCの混合物におけるADCの60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%超が、1~2、1~3、1~4、1~5、1~6、1~7、1~8、1~9、1~10、1~11、1~12、1~13、1~14、1~15、1~16、1~17、1~18、1~19、または1~20、例えば1~2、1~3、1~4、1~5、1~6、1~7、または1~8の範囲のn値を有するような該混合物におけるADCを記載する。

【0044】

他の実施形態では、式Iaは、ADCの混合物におけるADCを記載し、nは、「 n_{ave} 」で置き換えられ、これは、混合物のn値の平均、すなわち、混合物中の所与の抗体（Ab）に連結されたリンカー（L）の平均数を表し、抗体に連結したリンカー（L）の総数を混合物中のリンカー含有抗体（Ab）の総数で割ることによって算出することができる。このような実施形態では、 n_{ave} は、1~2、1~3、1~4、1~5、1~6、1~7、1~8、1~9、1~10、1~11、1~12、1~13、1~14、1~15、1~16、1~17、1~18、1~19、または1~20、例えば、1~2、1~3、1~4、1~5、1~6、1~7、1~8、1~9、または1~10など、1~20の範囲の整数値または非整数値を表す。

【0045】

本明細書に開示されるADCは、それぞれが上記のモジュール構成要素Ab、L、およびDを有するという点で本質的に「モジュール式」である。本開示を通して、これらのモジュール構成要素の様々な具体的で非限定的な実施形態および例が記載される。記載された具体的な実施形態のすべてのモジュールは、具体的な各組み合わせがあたかも個別に明示的に記載されているかのように、互いに組み合わせられ得ることが意図される。

【0046】

本明細書に記載の様々なADCは、塩の形態であってもよく、いくつかの具体的な実施形態では、薬学的に許容される塩の形態であってもよいことも当業者には理解されよう。

【0047】

6.2. 環状ジヌクレオチド（CDN）

本明細書で使用されるCDNは、2つの架橋基によって結合された2つのヌクレオシドを含む。ある実施形態では、CDNは2'3'-CDNであり、これは各ヌクレオシドが環状5-炭糖（ペントース）を含むことを意味し、第1のヌクレオシドは、その糖の2'位で第2のヌクレオシドの糖の5'位に、例えば介在する架橋基によって連結されて2'-5'結合を形成し、第2のヌクレオシドは、その糖の3'位で第1のヌクレオシドの糖の5'位に、例えば介在する架橋基によって連結されて3'-5'結合を形成する。適切な2'3'-CD 50

Nの例としては、 $2'3'-cGAMP$ およびその類似体または誘導体が挙げられ、薬学的に許容される塩を含む。以下の式ⅠⅠのCDNは $2'3'-CDN$ である。

【0048】

他の実施形態では、CDNは $3'3'-CDN$ であり、第1のヌクレオチドは、例えば、介在する架橋基によって、上記と類似の様式で $3'-5'$ 結合によって、第2のヌクレオチドに連結され、第2のヌクレオチドは、例えば、介在する架橋基によって、同様に上記と類似の様式で $3'-5'$ 結合によって、第1のヌクレオチドに連結される。適切な $3'3'-CDN$ の例としては、 $3'3'-cGAMP$ およびその類似体または誘導体が挙げられ、薬学的に許容される塩を含む。

【0049】

他の実施形態では、CDNは $2'2'-CDN$ であり、第1のヌクレオチドは、例えば、介在する架橋基によって、上記と類似の様式で $2'-5'$ 結合によって、第2のヌクレオチドに連結され、第2のヌクレオチドは、例えば、介在する架橋基によって、同様に上記と類似の様式で $2'-5'$ 結合によって、第1のヌクレオチドに連結される。適切な $2'2'-CDN$ の例としては、 $2'2'-cGAMP$ およびその類似体または誘導体が挙げられ、薬学的に許容される塩を含む。

【0050】

他の実施形態では、CDNは $3'2'-CDN$ であり、第1のヌクレオチドは、例えば、介在する架橋基によって、上記と類似の様式で $3'-5'$ 結合によって、第2のヌクレオチドに連結され、第2のヌクレオチドは、例えば、介在する架橋基によって、上記と類似の様式で $2'-5'$ 結合によって、第1のヌクレオチドに連結される。適切な $3'2'-CDN$ の例としては、 $3'2'-cGAMP$ およびその類似体または誘導体が挙げられ、薬学的に許容される塩を含む。

【0051】

6. 2. 1. ヌクレオシド

いくつかの例において、CDNの各ヌクレオシドは、互いに独立して、ピリミジン塩基またはプリン塩基であり得る核酸塩基を含む。例えば、各核酸塩基は、標準的 (canonical) 核酸塩基 (例えば、アデニン、グアニン、チミン、ウラシルまたはシトシン) または非標準的 (non-canonical) 修飾非天然核酸塩基 (例えば、キサンチン、ヒポキサンチン、7-メチルグアニン、5, 6-ジヒドロウラシル、5-メチルシトシン、5-ヒドロキシメチルシトシン、1-メチルシトシン、2, 6-ジアミノプリン、6, 8-ジアミノプリン、2-アミノイミダゾ [1, 2a] [1, 3, 5] トリアジン-4 (1H)-オン、6-アミノ-5-ニトロピリジン-2-オン、イソグアニン、イソシトシン、5-(2, 4-ジアミノピリミジン)、4-チオウラシル、プソイドウラシルなど) であり得る。適切な核酸塩基としては、変数 B^1 および B^2 について以下に記載されるものが挙げられる。

【0052】

場合によっては、CDNは、2つのピリミジン塩基もしくは2つのプリン塩基、または1つのピリミジン塩基および1つのプリン塩基を含む2つのヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、2つのヌクレオシドは、2つのプリン塩基、例えば、アデニンおよびグアニン、2つのアデニン、または2つのグアニン、特にアデニンおよびグアニンまたは2つのアデニンを含む。特定の核酸塩基または他の定義された化学構造 (例えば、「アデニン」) の前の不定冠詞「a」または「an」の記述は、標準的 (canonical) 核酸塩基およびその修飾変異体の両方が企図されることを示すと理解される。

【0053】

いくつかの実施形態では、CDNは、D-もしくはL-リボースもしくはデオキシリボース、D-もしくはL-アラビノース、D-もしくはL-リキソース、D-もしくはL-キシロース、またはそれらの修飾形態などの環状5炭糖 (ペントース) をそれぞれ含む2つのヌクレオシドを含む。場合によっては、CDNのペントースのうちの1つ (例えば、リボース) は、糖の3'位で、例えば3'位の $1C-6$ アルキル基 (例えば、 C_{2-6} アルキ

10

20

30

40

50

ル基)を介して、リンカー(L)に結合し、 C_{1-6} アルキル基は、ヒドロキシル、チオール、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノもしくは-PEG-OH基で、ヒドロキシル、チオール、アミノ、もしくは C_{1-6} アルキルアミノ基で、チオール基、アミノ基、もしくは C_{1-6} アルキルアミノ基で、またはチオールもしくはアミノ基で任意に置換される。他の実施形態では、CDNのペントースのうちの1つ(例えば、リボース)は、糖の2'位で、例えば2'位の Q_{1-6} アルキル基(例えば、 C_{2-6} アルキル基)を介して、リンカー(L)に結合し、 C_{1-6} アルキル基は、ヒドロキシル、チオール、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノもしくは-PEG-OH基で、ヒドロキシル、チオール、アミノ、もしくは C_{1-6} アルキルアミノ基で、チオール基、アミノ基、もしくは C_{1-6} アルキルアミノ基で、またはチオールもしくはアミノ基で任意に置換される。いくつかの実施形態では、リンカー(L)は、ヒドロキシル、チオール、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、または-PEG-OH基のプロトンを置換することによってCDNに結合される。

10

【0054】

ペントースの3'位の基の以下の説明は、ペントースの2'位の基にも適用することができる。

【0055】

場合によっては、ペントース(例えば、リボース)の3'位の基は、ヒドロキシルで置換された C_{2-6} アルキル基などの C_{1-6} アルキル基であり、例えば、-エチレン-OH、-プロピレン-OH、-ブチレン-OHまたは-ペンチレン-OHである。いくつかの実施形態では、リンカー(L)は、上記の基のうちの1つでヒドロキシルのプロトンを置換することによって連結される。

20

【0056】

場合によっては、ペントース(例えば、リボース)の3'位の基は、チオールで置換された C_{2-6} アルキル基などの C_{1-6} アルキル基であり、例えば、-エチレン-SH、-プロピレン-SH、-ブチレン-SH、または-ペンチレン-SHである。いくつかの実施形態では、リンカー(L)は、上記の基のうちの1つでチオールのプロトンを置換することによって連結される。

【0057】

場合によっては、ペントース(例えば、リボース)の3'位の基は、アミノで置換された C_{2-6} アルキル基などの C_{1-6} アルキル基であり、例えば、-エチレン-NH₂、-プロピレン-NH₂、-ブチレン-NH₂または-ペンチレン-NH₂である。いくつかの実施形態では、リンカー(L)は、上記の基のうちの1つでアミノのプロトンを置換することによって連結される。

30

【0058】

いくつかの実施形態では、ペントース(例えば、リボース)の3'位の基は、 Q_{1-6} アルキルアミノで置換された C_{2-6} アルキル基などの C_{1-6} アルキル基であり、例えば、-エチレン-N(C_{1-6} アルキル)H、-プロピレン-N(C_{1-6} アルキル)H、-ブチレン-N(C_{1-6} アルキル)H、または-ペンチレン-N(C_{1-6} アルキル)Hである。いくつかの実施形態では、リンカー(L)は、上記の基のうちの1つで C_{1-6} アルキルアミノのプロトンを置換することによって連結される。

40

【0059】

ある実施形態では、ペントース(例えば、リボース)の3'位の基は、-PEG-OH基で置換された C_{2-6} アルキル基などの C_{1-6} アルキル基であり、エチレン-PEG-OH、-プロピレン-PEG-OH、-ブチレン-PEG-OH、または-ペンチレン-PEG-OHなどである。いくつかの実施形態では、リンカー(L)は、-PEG-OH基の末端ヒドロキシルのプロトンを置換することによって連結される。「PEG」は、反復構造-(O-CH₂-CH₂)_x-, および200~10000g/mol、例えば、200、400、800、1000、2000または4000~5000、6000 8000または10000g/mol、例えば、400~8,000g/mol、400~2000g/mol、5000~10000g/mol、1000~4000g/mol、1

50

0000~6000 g/mol または 2000~6000 g/mol、例えば 4000、5000 または 6000 g/mol 未満などの平均分子量を有するポリマーポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシドまたはポリオキシエチレンを指すと理解される。

【0060】

場合によっては、ペントース（例えば、リボース）の 3' 位の基は、ヒドロキシル、チオール、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、または $-PEG-OH$ 基で置換された C_{2-3} アルキル基であり、例えば、 $-エチレン-OH$ 、 $-プロピレン-OH$ 、 $-エチレン-SH$ 、 $-プロピレン-SH$ 、 $-エチレン-NH_2$ 、 $-プロピレン-NH_2$ 、 $-エチレン-N(C_{1-6} \text{ アルキル})H$ 、 $-プロピレン-N(C_{1-6} \text{ アルキル})H$ 、 $-エチレン-PEG-OH$ 、または $-プロピレン-PEG-OH$ である。いくつかの実施形態では、リンカー（L）は、上記の基のうちの 1 つでヒドロキシル、チオール、アミノまたは C_{1-6} アルキルアミノまたは $-PEG-OH$ 基のプロトンを置換することによって連結される。

10

【0061】

場合によっては、ペントース（例えば、リボース）の 3' 位の基は、ヒドロキシル、チオール、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、または $-PEG-OH$ 基で置換された C_2 アルキル基（エチル基）であり、例えば、 $-エチレン-OH$ 、 $-エチレン-SH$ 、 $-エチレン-NH_2$ 、 $-エチレン-N(C_{1-6} \text{ アルキル})H$ 、または $-エチレン-PEG-OH$ である。いくつかの実施形態では、リンカー（L）は、上記の基のうちの 1 つでヒドロキシル、チオール、アミノまたは C_{1-6} アルキルアミノまたは $-PEG-OH$ 基のプロトンを置換することによって連結される。

20

【0062】

場合によっては、ペントース（例えば、リボース）の 3' 位の基は、ヒドロキシル、チオール、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、または $-PEG-OH$ 基で置換された C_3 アルキル基（プロピル基）であり、例えば、 $-プロピレン-OH$ 、 $-プロピレン-SH$ 、 $-プロピレン-NH_2$ 、 $-プロピレン-N(C_{1-6} \text{ アルキル})H$ 、または $-プロピレン-PEG-OH$ である。いくつかの実施形態では、リンカー（L）は、上記の基のうちの 1 つでヒドロキシル、チオール、アミノまたは C_{1-6} アルキルアミノまたは $-PEG-OH$ 基のプロトンを置換することによって連結される。

【0063】

ある実施形態では、CDN のペントースのうちの 1 つ（例えば、リボース）は、3' 位の置換メチル基を介して糖の 3' 位でリンカー（L）に結合し、メチル基は、例えば、ヒドロキシル、チオール、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、もしくは $-PEG-OH$ 基で、ヒドロキシル、チオール、アミノ、もしくは C_{1-6} アルキルアミノ基で、チオール基、アミノ基、もしくは C_{1-6} アルキルアミノ基で、チオール基もしくはアミノ基で、またはチオール基で置換される。いくつかの実施形態では、リンカー（L）は、ヒドロキシル、チオール、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、または $-PEG-OH$ 基のプロトンを置換することによって CDN に結合される。

30

【0064】

ある実施形態では、CDN は、それぞれがリボースを含む 2 つのヌクレオシドを含み、リボースの 1 つは、リボース環の 3' 位の C_{2-6} アルキル基（例えば、 C_2 アルキル、 C_3 アルキルまたは C_{2-3} アルキル基）を介してリンカー（L）に結合し、 C_{2-6} アルキル基は、ヒドロキシル、チオール、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、もしくは $-PEG-OH$ 基で、ヒドロキシル、チオール、アミノ、もしくは C_{1-6} アルキルアミノ基で、チオール基、アミノ基、もしくは C_{1-6} アルキルアミノ基で、またはチオールもしくはアミノ基で任意に置換され、リンカー（L）は、ヒドロキシル、チオール、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノまたは $-PEG-OH$ 基のプロトンを置換することによって CDN に結合している。

40

【0065】

ある実施形態では、CDN は、それぞれがリボースを含む 2 つのヌクレオシドを含み、リボースの 1 つは、リボース環の 3' 位の置換エチル基を介してリンカー（L）に結合し、

50

エチル基は、例えば、ヒドロキシル、チオール、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、もしくは $-PEG-OH$ 基で、ヒドロキシル、チオール、アミノ、もしくは C_{1-6} アルキルアミノ基で、チオール基、アミノ基、もしくは C_{1-6} アルキルアミノ基で、またはチオールもしくはアミノ基で置換され、リンカー（L）は、ヒドロキシル、チオール、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノまたは $-PEG-OH$ 基のプロトンを置換することによってCDNに結合している。

【0066】

ある実施形態では、CDNは、それぞれがリボースを含む2つのヌクレオシドを含み、リボースの1つは、 $-CH_2CH_2-OH$ 、 $-CH_2CH_2-SH$ 、および $-CH_2CH_2-NH_2$ 、特に $-CH_2CH_2-SH$ および $-CH_2CH_2-NH_2$ から選択されるリボース環の3'位の置換エチル基を介して、リンカー（L）に結合し、リンカー（L）は、ヒドロキシル、チオールまたはアミノ基のプロトンを置換することによってCDNに結合している。

10

【0067】

6.2.2. 架橋基

環状構造により、CDNは、上記のヌクレオシドを結合してCDNマクロサイクルを形成する2つの架橋基を含む。ある実施形態では、架橋基は、独立して、ヌクレオシドの2つの糖間の架橋に2~5個の原子、例えば3個の原子を含む。例えば、 $-O-P(=O)(OH)-O-$ は架橋基である場合があり、糖は末端酸素原子で結合しており、架橋には3個の原子が存在することが理解される。架橋基は、独立して、架橋にヘテロ原子のみを含み、架橋にヘテロ原子および炭素原子の両方を含み、または架橋に炭素原子のみを含み得る。

20

【0068】

場合によっては、架橋基は、二価のホスファート基もしくはチオホスファート基またはそれらの修飾変異体、例えば、 $-O-P(=O)(OH)-O-$ または $-O-P(=O)(SH)-O-$ である。例えば、2つの架橋基は、独立して、 $-O-P(O)R^P-O-$ 、 $-O-P(S)R^P-O-$ 、 $-O-P(O)R^P-S-$ 、 $-O-P(S)R^P-S-$ 、 $-S-P(O)R^P-O-$ 、 $-S-P(S)R^P-O-$ 、 $-S-P(O)R^P-S-$ 、または $-S-P(S)R^P-S-$ から選択することができ、 R^P は以下でさらに定義される。いくつかの実施形態では、上記架橋基の R^P は、各々独立して、ヒドロキシルまたはチオールから選択される。

30

【0069】

両架橋基がホスファート基またはその修飾変異体である場合、上記のヌクレオシドと組み合わせた各架橋基はヌクレオチドを表し、架橋基とヌクレオシドの両セットが環状ジヌクレオチドを提供することが理解される。にもかかわらず、本明細書に開示されるCDNは、ホスファート基である架橋基に必ずしも限定されない。

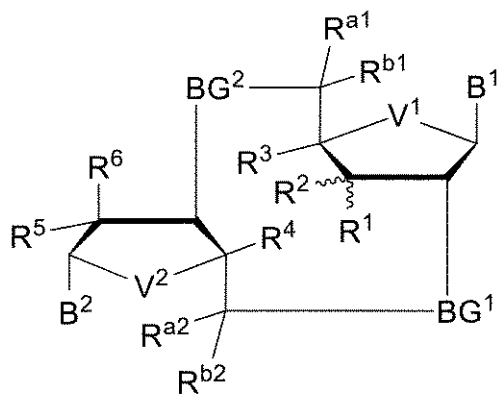
【0070】

6.2.3. 特異的CDN

本開示は、単独でまたは式IのADCの一部として投与することができるCDN(D)を提供する。場合によっては、CDNは、以下の式IIの構造を有する。式Iについての言及は、下位式Iaについての言及も含むことが理解される。同様に、式IIについての言及は、式IIa、IIbなどの式IIの下位式についての言及も含む。式IIは、構造：

40

【化 1 2】



式 I I

またはその薬学的に許容される塩を有し、
式中、

R^1 は、ヒドロキシル、チオール、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、または $-PEG-OH$ 基で置換された C_{1-6} アルキル、例えば C_{2-6} アルキルまたは C_{2-3} アルキルであり、

R^3 および R^4 は、独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルであり、式中、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは、独立して、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、オキソおよびアジドから選択される 1 つ以上の基で任意に置換され、

R^2 、 R^5 および R^6 は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アジド、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} アルケニル- $O-$ 、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{3-6} アルキニル- $O-$ であり、式中、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} アルケニル- $O-$ 、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{3-6} アルキニル- $O-$ は、独立して、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、オキソおよびアジドから選択される 1 つ以上の基で任意に置換され、または R^6 および R^5 が一緒になって $=CH_2$ であり、または、 R^6 および R^4 が一緒になって、エチレン、 $-O-CH_2-$ および $-NH-CH_2-$ から選択される V^2 を含有する環に架かる架橋を形成し、

V^1 および V^2 は、独立して、 O 、 S または CH_2 であり、

V^1 を含有する環内の炭素から出発する BG^1 および V^2 を含有する環内の炭素から出発する BG^2 は、独立して、 $-O-P(O)R^P-O-$ 、 $-O-P(S)R^P-O-$ 、 $-O-P(O)R^P-S-$ 、 $-O-P(S)R^P-S-$ 、 $-S-P(O)R^P-O-$ 、 $-S-P(S)R^P-O-$ 、 $-S-P(O)R^P-S-$ 、 $-S-P(S)R^P-S-$ 、 $-NH-P(O)R^P-O-$ 、 $-O-P(O)R^P-NH-$ 、 $-NH-P(S)R^P-O-$ 、 $-O-P(S)R^P-NH-$ または $-NH-SO_2-NH-$ であり、式中、

R^P は、各々独立して、ヒドロキシル、チオール、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニル- $O-$ 、 C_{3-6} アルキニル- $O-$ 、 $-PEG-OH$ 、ボラノ ($-BH_3-$)、または $-NR'R''$ であり、式中 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルケニル- $O-$ 、および C_{3-6} アルキニル- $O-$ は、独立して、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$

10

20

30

40

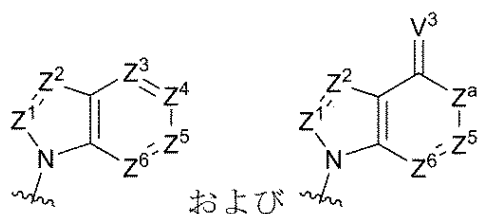
50

アルキル) C (O) C₁₋₆アルキル、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、オキソ、およびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換され、および

R' および R'' は、独立して、水素であるか、またはハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ、-OC(O)C₁₋₆アルキル、-N(H)C(O)C₁₋₆アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)C(O)C₁₋₆アルキル、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、オキソおよびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換されたC₁₋₆アルキルであり、あるいは同一窒素上のR' および R'' は、一緒になつてC₅複素環を形成し、

R^{a1}、R^{b1}、R^{a2} および R^{b2} は、独立して、水素またはC₁₋₃アルキルであり、B¹ および B² は、独立して、

【化13】



から選択され、

V³ は、O または S であり、特に O であり、

Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、および Z⁶ は、各々独立して、CR^z または N であり、

Z^a は、O (Z⁵ が N である場合を除く) または NR' であり、式中、

R^z は、各々独立して、水素、ハロゲン、アジド、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₆アルケニル-O-、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆アルキニル-O-、-NO₂、-CN、-C(O)C₁₋₆アルキル、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆アルキル、-S(O)C₁₋₆アルキル、-S(O)₂C₁₋₆アルキル、-C(O)NR'、-C(O)NR'R'、-~~S~~NR'R'、-OC(O)~~C~~₆アルキル、-NR'C(O)~~G~~₆アルキル、-N(R')C(O)NR'R'、-N(R')~~2~~NSRO'R'、-N(R)~~2~~O₁₋₆アルキル、または-OC(O)NR'R' であり、式中、

C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₆アルケニル-O-、C₂₋₆アルキニル、および C₃₋₆アルキニル-O- は、各々独立して、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ、-OC(O)C₁₋₆アルキル、-N(H)C(O)C₁₋₆アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)C(O)C₁₋₆アルキル、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、オキソおよびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換され、

R' および R'' は、各々独立して、水素であるか、またはハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルコキシ、-OC(O)C₁₋₆アルキル、-N(H)C(O)C₁₋₆アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)C(O)C₁₋₆アルキル、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、オキソおよびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換されたC₁₋₆アルキルであり、あるいは同一窒素上のR' および R'' は、一緒になつてC₅複素環を形成する。

【0071】

いくつかの例では、式IIのCDN(D)が式IまたはIaのADCのリンカー(L)に共有結合する場合、CDNは、R¹位のヒドロキシル、チオール、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノまたは-PEG-OH基でリンカーに共有結合する。

【0072】

ある実施形態では、R¹は、ヒドロキシル、チオール、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、または-PEG-OH基で置換されたC₂₋₆アルキルである。いくつかの実施形態では

、 R^1 は、ヒドロキシル、チオール、アミノ、または C_{1-6} アルキルアミノで置換された C_{2-6} アルキルである。ある実施形態では、 R^1 は、チオール、アミノ、または C_{1-6} アルキルアミノで置換された C_{2-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、チオールまたはアミノで置換された C_{2-6} アルキルである。ある実施形態では、 R^1 は、チオールで置換された C_{2-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、アミノで置換された C_{2-6} アルキルである。これらの実施形態のいずれについても、 R^1 は、 C_{2-4} アルキル、例えば、ヒドロキシル、チオール、アミノ、または C_{1-6} アルキルアミノで置換された C_{2-3} アルキル、例えば、ヒドロキシル、チオール、アミノ、または C_{1-6} アルキルアミノで置換されたエチルであり得る。

【0073】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシル基で置換された C_{2-4} アルキルである。いくつかのこのような実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシルで置換された C_2 アルキルである。他のこのような実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシルで置換された C_3 アルキルである。さらに他のこのような実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシルで置換された C_4 アルキルである。

【0074】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、アミノ($-NH_2$)基で置換された C_{2-4} アルキルである。いくつかのこのような実施形態では、 R^1 は、アミノ基で置換された C_2 アルキルである。他のこのような実施形態では、 R^1 は、アミノ基で置換された C_3 アルキルである。さらに他のこのような実施形態では、 R^1 は、アミノ基で置換された C_4 アルキルである。

【0075】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、チオール($-SH$)基で置換された C_{2-4} アルキルである。いくつかのこのような実施形態では、 R^1 は、チオール基で置換された C_2 アルキルである。他のこのような実施形態では、 R^1 は、チオール基で置換された C_3 アルキルである。さらに他のこのような実施形態では、 R^1 は、チオール基で置換された C_4 アルキルである。

【0076】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルアミノ基で置換された C_{2-4} アルキルである。いくつかのこのような実施形態では、 R^1 は、メチルアミノ基で置換された C_2 アルキルである。他のこのような実施形態では、 R^1 は、メチルアミノ基で置換された C_3 アルキルである。さらに他のこのような実施形態では、 R^1 は、メチルアミノ基で置換された C_4 アルキルである。

【0077】

いくつかの実施形態では、 R^3 および R^4 は、独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、式中、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは、非置換である。ある実施形態では、 R^3 および R^4 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルキニルであり、式中、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルキニルは、非置換である。

【0078】

いくつかの実施形態では、 R^3 および R^4 の一方は水素であり、他方はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは、独立して、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、オキソおよびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 R^3 および R^4 の一方は、水素であり、他方は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルであり、式中、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルは、非置換である。ある実施形態では、 R^3 および R^4 の

一方は、水素であり、他方は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルキニルであり、式中、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルキニルは、非置換である。いくつかの実施形態では、 R^3 および R^4 の両方が水素である。

【0079】

ある実施形態では、 R^2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アジド、アミノ、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシであり、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシは、独立して、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、オキソ、およびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 R^2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アジド、アミノ、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシであり、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシは非置換である。ある実施形態では、 R^2 は、水素またはハロゲン、例えば、フッ素である。例では、 R^2 は水素である。

【0080】

いくつかの実施形態では、 R^5 および R^6 は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アジド、アミノ、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシであり、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシは、独立して、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、オキソ、およびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換される。ある実施形態では、 R^5 および R^6 は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アジド、アミノ、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシであり、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシは非置換である。いくつかの実施形態では、 R^5 および R^6 は、独立して、水素、ハロゲンまたはヒドロキシルである。ある実施形態では、 R^5 および R^6 は、一緒になって $=CH_2$ である。

【0081】

ある実施形態では、 R^5 は、水素であり、 R^6 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アジド、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} アルケニル- $O-$ 、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{3-6} アルキニル- $O-$ であり、式中、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} アルケニル- $O-$ 、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{3-6} アルキニル- $O-$ は、独立して、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、オキソおよびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、水素であり、 R^6 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アジド、アミノ、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシであり、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシは、独立して、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、オキソ、およびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換される。ある実施形態では、 R^5 は、水素であり、 R^6 は、水素、ハロゲン（例えば、フッ素または塩素）、ヒドロキシルまたは非置換 C_{1-6} アルコキシ（例えば、メトキシ）である。いくつかの実施形態では、 R^5 は水素であり、 R^6 はハロゲン、例えばフッ素または塩素である。場合によっては、 R^5 は

、水素であり、 R^6 は、ヒドロキシルである。他の実施形態では、 R^5 は水素であり、 R^6 は非置換 C_{1-6} アルコキシ、例えばメトキシである。

【0082】

ある実施形態では、 R^6 は、水素であり、 R^5 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アジド、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} アルケニル- O -、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{3-6} アルキニル- O -であり、式中、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} アルケニル- O -、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{3-6} アルキニル- O -は、独立して、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、オキソおよびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であり、 R^5 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アジド、アミノ、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシであり、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシは、独立して、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、オキソ、およびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換される。ある実施形態では、 R^6 は、水素であり、 R^5 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アジド、アミノ、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシであり、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシは非置換である。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であり、 R^5 は、水素、ハロゲン(例えば、フッ素または塩素)、ヒドロキシルまたは非置換 C_{1-6} アルコキシ(例えば、メトキシ)である。いくつかの実施形態では、 R^6 は水素であり、 R^5 はハロゲン、例えばフッ素または塩素である。場合によっては、 R^6 は、水素であり、 R^5 は、ヒドロキシルである。他の実施形態では、 R^5 は水素であり、 R^6 は非置換 C_{1-6} アルコキシ、例えばメトキシである。

【0083】

いくつかの実施形態では、 R^5 および R^6 の一方は水素であり、他方はハロゲン、例えばフッ素である。ある実施形態では、 R^5 は、水素であり、 R^6 は、ハロゲン、例えば、フッ素である。ある実施形態では、 R^6 は、水素であり、 R^5 は、ハロゲン、例えば、フッ素である。

【0084】

場合によっては、 R^5 および R^6 の両方が水素またはハロゲンであり、例えば、 R^5 および R^6 の両方が水素であり、または R^5 および R^6 の両方がハロゲン、例えば、フッ素である。

【0085】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、水素である。他の実施形態では、 R^5 はヒドロキシルである。他の実施形態では、 R^5 はハロゲンである。例えば、 R^5 は、フッ素、臭素または塩素であり得る。

【0086】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素である。他の実施形態では、 R^6 はヒドロキシルである。他の実施形態では、 R^6 はメトキシである。他の実施形態では、 R^6 はハロゲンである。例えば、 R^6 は、フッ素、臭素または塩素であり得る。

【0087】

ある実施形態では、 V^1 および V^2 は、独立して、 O または S である。いくつかの実施形態では、 V^1 および V^2 は、独立して、 O または CH_2 である。いくつかの実施形態では、 V^1 および V^2 は両方とも O である。ある実施形態では、 V^1 および V^2 は両方とも S である。ある実施形態では、 V^1 および V^2 の少なくとも一方は O である。いくつかの実施形態では、 V^1 および V^2 の少なくとも一方は S である。ある実施形態では、 V^1 および V

²の少なくとも一方はCH₂である。

【0088】

いくつかの実施形態では、BG¹およびBG²は、独立して、-O-P(O)R^P-O-または-O-P(S)R^P-O-である。ある実施形態では、BG¹およびBG²のうちの少なくとも1つは、-O-P(O)R^P-O-である。いくつかの実施形態では、BG¹およびBG²のうちの少なくとも1つは、-O-P(S)R^P-O-である。ある実施形態では、BG¹は、-O-P(O)R^P-O-であり、BG²は、-O-P(S)R^P-O-である。いくつかの実施形態では、BG¹は、-O-P(O)R^P-O-であり、BG²は、-O-P(S)R^P-O-である。ある実施形態では、BG¹およびBG²の両方が-O-P(O)R^P-O-である。

10

【0089】

ある実施形態では、R^Pは、各々独立して、ヒドロキシル、チオール、C₁₋₆アルキル、ボラノ(-BH₃-)、または-NR'¹R'²である。いくつかの実施形態では、R^Pは、各々独立して、ヒドロキシルまたはチオールである。ある実施形態では、R^Pは、ヒドロキシルである。いくつかの実施形態では、R^Pはチオールである。いくつかの実施形態では、一方のR^Pはヒドロキシルであり、他方はチオールである。

【0090】

いくつかの実施形態では、BG¹およびBG²の両方が-O-P(O)R^P-O-であり、R^Pが、各々独立して、ヒドロキシル、チオール、C₁₋₆アルキル、ボラノ(-BH₃-)、または-NR'¹R'²である。ある実施形態では、BG¹およびBG²の両方が-O-P(O)R^P-O-であり、R^Pは、各々独立して、ヒドロキシルまたはチオールである。いくつかの実施形態では、BG¹およびBG²の両方が-O-P(O)R^P-O-であり、R^Pがヒドロキシルである。他の実施形態では、BG¹およびBG²の両方が-O-P(O)R^P-O-であり、R^Pがチオールである。いくつかの実施形態では、BG¹は、-O-P(O)R^P-O-であり、R^Pはヒドロキシルであり、BG²は、-O-P(O)R^P-O-であり、R^Pはチオールである。他の実施形態では、BG¹は-O-P(O)R^P-O-であり、R^Pはチオールであり、BG²は-O-P(O)R^P-O-であり、R^Pはヒドロキシルである。

20

【0091】

場合によっては、BG¹およびBG²の少なくとも1つは、-NH-P(O)R^P-O-、-O-P(O)R^P-NH-、-NH-P(S)R^P-O-または-O-P(S)R^P-NH-である。場合によっては、BG¹およびBG²の少なくとも1つは、-NH-P(O)R^P-O-、または-O-P(O)R^P-NH-である。ある実施形態では、BG¹およびBG²の両方が-NH-P(O)R^P-O-または-O-P(O)R^P-NH-である。場合によっては、BG¹およびBG²の少なくとも1つは、-NH-P(O)R^P-O-、-O-P(O)R^P-NH-、-NH-P(S)R^P-O-または-O-P(S)R^P-NH-であり、R^Pは、各々独立して、ヒドロキシルまたはチオールである。場合によっては、BG¹およびBG²の少なくとも1つは、-NH-P(O)R^P-O-、または-O-P(O)R^P-NH-であり、R^Pは、各々独立して、ヒドロキシルまたはチオールである。ある実施形態では、BG¹およびBG²の両方は、-NH-P(O)R^P-O-または-O-P(O)R^P-NH-であり、R^Pは、各々独立して、ヒドロキシルまたはチオールである。いくつかの実施形態では、BG¹およびBG²の両方は、-NH-P(O)R^P-O-または-O-P(O)R^P-NH-であり、R^Pはヒドロキシルである。他の実施形態では、BG¹およびBG²の両方が-NH-P(O)R^P-O-または-O-P(O)R^P-NH-であり、R^Pはチオールである。

30

40

【0092】

ある実施形態では、R^Pが-NR'¹R'²である場合、R'¹およびR'²は、独立して、水素または非置換C₁₋₆アルキルであるか、またはR'¹およびR'²は、同一窒素上で一緒になって、モルホリン、ピロリジン、またはピペラジンなどのC₃₋₅複素環を形成する。

【0093】

50

ある実施形態では、 B^1 および B^2 は、同じ核酸塩基である。他の実施形態では、 B^1 および B^2 は、異なる核酸塩基である。いくつかの実施形態では、 B^1 および B^2 は両方ともプリン核酸塩基である。ある実施形態では、 B^1 および B^2 は両方ともピリミジン核酸塩基である。いくつかの実施形態では、 B^1 はプリン核酸塩基であり、 B^2 はピリミジン核酸塩基である。ある実施形態では、 B^1 は、ピリミジン核酸塩基であり、 B^2 は、プリン核酸塩基である。

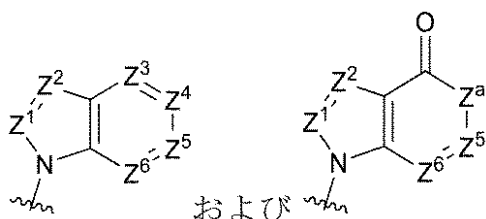
【0094】

いくつかの例では、 B^1 および B^2 は、独立して、アデニン、グアニン、チミン、ウラシルおよびシトシンならびにこれらの修飾変異体から選択される。ある実施形態では、 B^1 および B^2 の両方がアデニンまたはその修飾変異体である。いくつかの実施形態では、 B^1 および B^2 の両方がグアニンまたはその修飾変異体である。ある実施形態では、 B^1 はグアニンまたはその修飾変異体であり、 B^2 はアデニンまたはその修飾変異体である。いくつかの実施形態では、 B^1 はアデニンまたはその修飾変異体であり、 B^2 はグアニンまたはその修飾変異体である。

【0095】

いくつかの実施形態では、 B^1 および B^2 は、独立して、

【化14】



から選択され、式中、

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、および Z^6 は、各々独立して、 CR^Z または N であり、

Z^a は、 O (Z^5 が N である場合を除く) または NR' であり、式中、

R^Z は、各々独立して、水素、ハロゲン、アジド、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)NR'$ 、 $-C(O)NR'R'$ 、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-NR'C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R')C(O)NR'R'$ 、または $-OC(O)NR'R'$ であり、式中、

C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシは、各々独立して、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、オキソおよびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換され、

R' および R'' は、各々独立して、水素であるか、またはハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、オキソおよびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換された C_{1-6} アルキルであり、あるいは同一窒素上の R' および R'' は、一緒になつて C_5 複素環を形成する。

【0096】

いくつかの実施形態では、 B^1 および B^2 について、一方または両方の Z^1 は、 CR^Z (CH または CNH_2 など) である。ある実施形態では、一方または両方の Z^5 は、 CR^Z (CH または CNH_2 など) である。いくつかの実施形態では、一方または両方の Z^1 は、 CR^Z (CH または CNH_2 など) であり、 Z^5 の一方または両方は、 CR^Z (CH または CNH_2 など) である。ある実施形態では、両方の Z^1 は、 CR^Z (CH または CNH_2 など) であり、両方の Z^5 は、 CR^Z (CH または CNH_2 など) である。

【0097】

場合によっては、 B^1 および B^2 について、 Z^3 は、 CR^Z (CH または CNH_2 など)である。ある実施形態では、 Z^3 は、 CR^Z (CH または CNH_2 など)であり、一方または両方の Z^1 は、 CR^Z (CH または CNH_2 など)である。ある実施形態では、 Z^3 は、 CR^Z (CH または CNH_2 など)であり、一方または両方の Z^5 は、 CR^Z (CH または CNH_2 など)である。ある実施形態では、 Z^3 は、 CR^Z (CH または CNH_2 など)であり、両方の Z^1 は、 CR^Z (CH または CNH_2 など)であり、両方の Z^5 は、 CR^Z (CH または CNH_2 など)である。

【0098】

場合によっては、 B^1 および B^2 について、 Z^a は、 NH または NC_{1-6} アルキルなどの NR' である。他の実施形態では、 Z^a は O である。

10

【0099】

実施形態の例では、一方または両方の Z^2 は N である。ある実施形態では、 Z^4 は N である。いくつかの実施形態では、一方または両方の Z^2 は N であり、 Z^4 は N である。ある実施形態では、両方の Z^2 は N であり、 Z^4 は N である。

【0100】

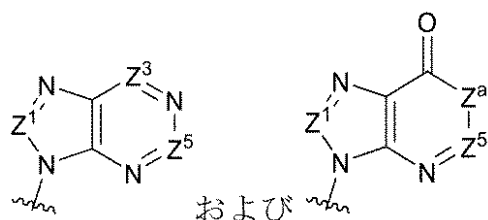
実施形態の例では、一方または両方の Z^6 は N である。ある実施形態では、 Z^4 は N である。いくつかの実施形態では、一方または両方の Z^6 は N であり、 Z^4 は N である。ある実施形態では、両方の Z^6 は N であり、 Z^4 は N である。いくつかの実施形態では、一方または両方の Z^6 は N であり、一方または両方の Z^2 は N である。いくつかの実施形態では、両方の Z^6 は N であり、両方の Z^2 は N である。

20

【0101】

いくつかの実施形態では、 B^1 および B^2 は、独立して、

【化15】



30

から選択され、式中、

Z^1 、 Z^3 、および Z^5 は、各々独立して、 CR^Z または N であり、

Z^a は、 O (Z^5 が N である場合を除く) または NR' であり、式中、

R^Z は、各々独立して、水素、ハロゲン、アジド、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)NR'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-NR'C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R')C(O)NR'R''$ 、または $-OC(O)NR'R''$ であり、式中、

C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシは、各々独立して、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアлкоキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、オキソおよびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換され、

40

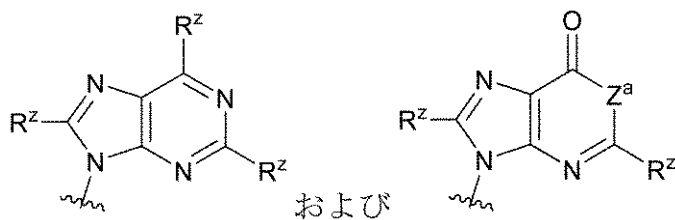
R' および R'' は、各々独立して、水素であるか、またはハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアлкоキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、オキソおよびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換された C_{1-6} アルキルであり、あるいは同一窒素上の R' および R'' は、一緒になつて C_5 複素環を形成する。

50

【0102】

いくつかの実施形態では、 B^1 および B^2 は、独立して、

【化16】



10

から選択され、式中、

 Z^a は NR' であり、式中、

R^Z は、各々独立して、水素、ハロゲン、アジド、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)NR'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-NR'C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R')C(O)NR'R''$ 、または $-OC(O)NR'R''$ であり、式中、

C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシは、各々独立して、ハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアлкоキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、オキソおよびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換され、

20

R' および R'' は、各々独立して、水素であるか、またはハロゲン、チオール、ヒドロキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアлкоキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、オキソおよびアジドから選択される1つ以上の基で任意に置換された C_{1-6} アルキルであり、あるいは同一窒素上の R' および R'' は、一緒になつて C_5 複素環を形成する。

【0103】

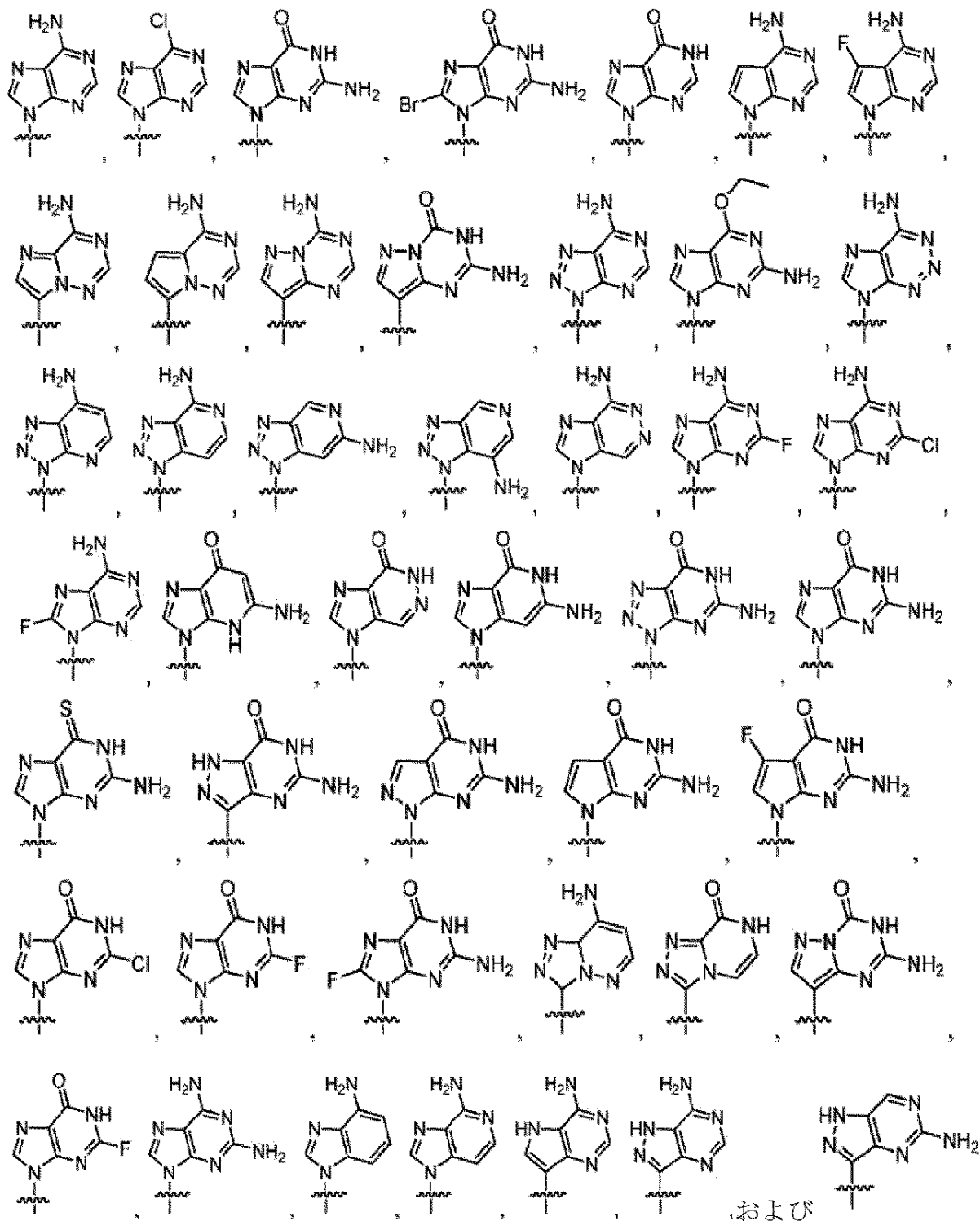
ある実施形態では、 B^1 および B^2 は、独立して

30

40

50

【化 17】



から選択される。

【0104】

ある実施形態では、 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{a2} 、および R^{b2} はすべて水素である。いくつかの実施形態では、 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{a2} および R^{b2} のうちの少なくとも1つは、メチルなどの C_{1-3} アルキルである。場合によっては、 R^{a1} および R^{a2} は、 C_{1-3} アルキル、例えば、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{a2} および R^{b2} のうちの1つは、メチルなどの C_{1-3} アルキルである。

【0105】

場合によっては、CDNは、式IIaの構造：

10

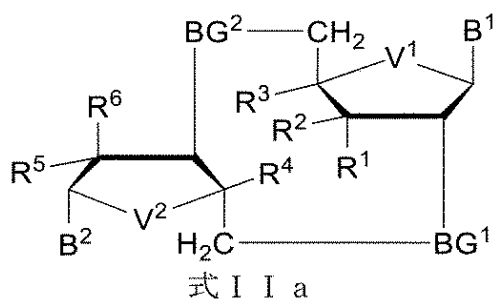
20

30

40

50

【化 18】



10

またはその薬学的に許容される塩を有し、

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 、 V^1 および V^2 、 BG^1 および BG^2 、 B^1 および B^2 は、式 I I について上に定義した通りである。

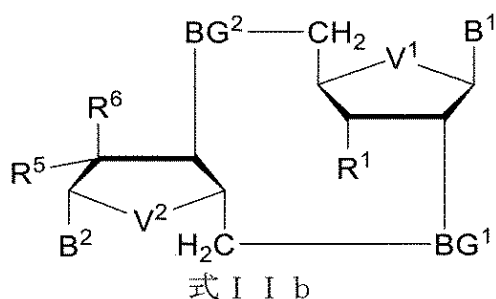
【0106】

式 I I a のいくつかの実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシル、チオールまたはアミノで置換された C_{2-4} アルキル、例えばエチルである。式 I I a のある実施形態では、 R^1 は、チオールまたはアミノで置換された C_{2-4} アルキル、例えばエチルである。

【0107】

場合によっては、CDNは、式 I I b の構造：

【化 19】



20

またはその薬学的に許容される塩を有し、

式中、 R^1 、 R^5 および R^6 、 V^1 および V^2 、 BG^1 および BG^2 、 B^1 および B^2 は、式 I I について上に定義した通りである。

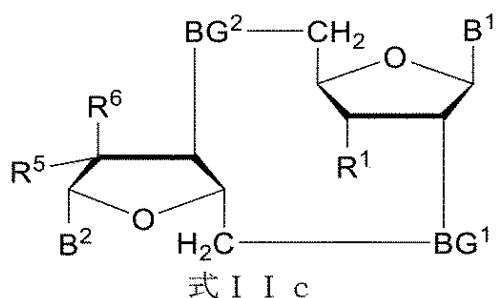
【0108】

式 I I b のいくつかの実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシル、チオールまたはアミノで置換された C_{2-4} アルキル、例えばエチルである。式 I I b のある実施形態では、 R^1 は、チオールまたはアミノで置換された C_{2-4} アルキル、例えばエチルである。

【0109】

場合によっては、CDNは、式 I I c の構造：

【化 20】



40

またはその薬学的に許容される塩を有し

式中、 R^1 、 R^5 および R^6 、 BG^1 および BG^2 、ならびに B^1 および B^2 は、式 I I

50

について上に定義した通りである。

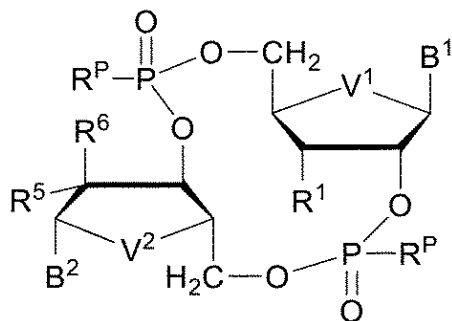
【0110】

式ⅠⅠcのいくつかの実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシル、チオールまたはアミノで置換された C_{2-4} アルキル、例えばエチルである。式ⅠⅠcのある実施形態では、 R^1 は、チオールまたはアミノで置換された C_{2-4} アルキル、例えばエチルである。

【0111】

場合によっては、CDNは、式ⅠⅠdの構造：

【化21】



式ⅠⅠd

10

またはその薬学的に許容される塩を有し

式中、 R^1 、 R^5 、 R^6 および R^P 、 V^1 および V^2 、ならびに B^1 および B^2 は、式ⅠⅠについて上に定義した通りである。

20

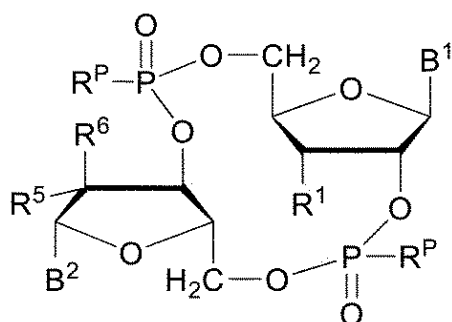
【0112】

式ⅠⅠdのいくつかの実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシル、チオールまたはアミノで置換された C_{2-4} アルキル、例えばエチルである。式ⅠⅠdのある実施形態では、 R^1 は、チオールまたはアミノで置換された C_{2-4} アルキル、例えばエチルである。

【0113】

場合によっては、CDNは、式ⅠⅠeの構造：

【化22】



式ⅠⅠe

30

またはその薬学的に許容される塩を有し

式中、 R^1 、 R^5 、 R^6 および R^P 、ならびに B^1 および B^2 は、式ⅠⅠについて上に定義した通りである。

40

【0114】

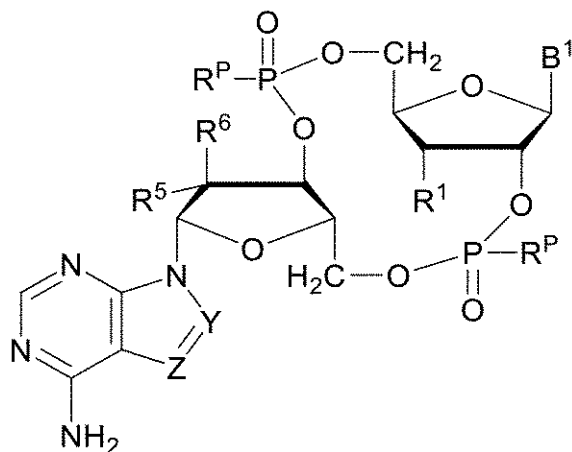
式ⅠⅠeのいくつかの実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシル、チオールまたはアミノで置換された C_{2-4} アルキル、例えばエチルである。式ⅠⅠeのある実施形態では、 R^1 は、チオールまたはアミノで置換された C_{2-4} アルキル、例えばエチルである。

【0115】

場合によっては、CDNは、式ⅠⅠfの構造：

50

【化 2 3】



式 I I f

またはその薬学的に許容される塩を有し、

式中、

Y および Z は、独立して、CH または N であり、

R¹、R⁵、R⁶、R^P および B¹ は、式 I I について上に定義した通りである。

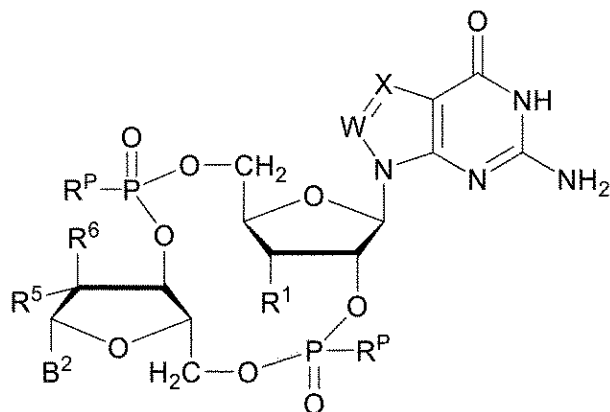
【0116】

式 I I f のいくつかの実施形態では、R¹ は、ヒドロキシル、チオールまたはアミノで置換された C₂ - 4 アルキル、例えばエチルである。式 I I f のある実施形態では、R¹ は、チオールまたはアミノで置換された C₂ - 4 アルキル、例えばエチルである。

【0117】

場合によっては、CDN は、式 I I g の構造：

【化 2 4】



式 I I g

またはその薬学的に許容される塩を有し、

式中、

W および X は、独立して、CH または N であり、

R¹、R⁵、R⁶、R^P および B² は、式 I I について上に定義した通りである。

【0118】

式 I I g のいくつかの実施形態では、R¹ は、ヒドロキシル、チオールまたはアミノで置換された C₂ - 4 アルキル、例えばエチルである。式 I I g のある実施形態では、R¹ は、チオールまたはアミノで置換された C₂ - 4 アルキル、例えばエチルである。

【0119】

場合によっては、CDN は、式 I I h の構造：

10

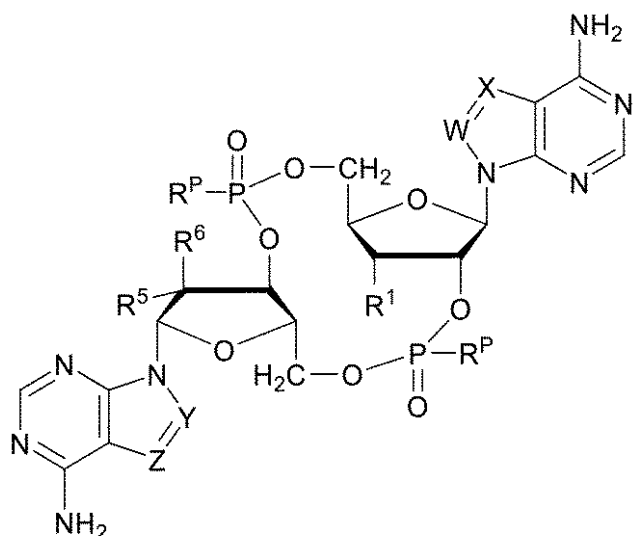
20

30

40

50

【化 2 5】



式 I I h

またはその薬学的に許容される塩を有し、

式中、

W、X、YおよびZは、独立して、CHまたはNであり、および

R¹、R⁵、R⁶およびR^Pは、式 I I について上に定義した通りである。

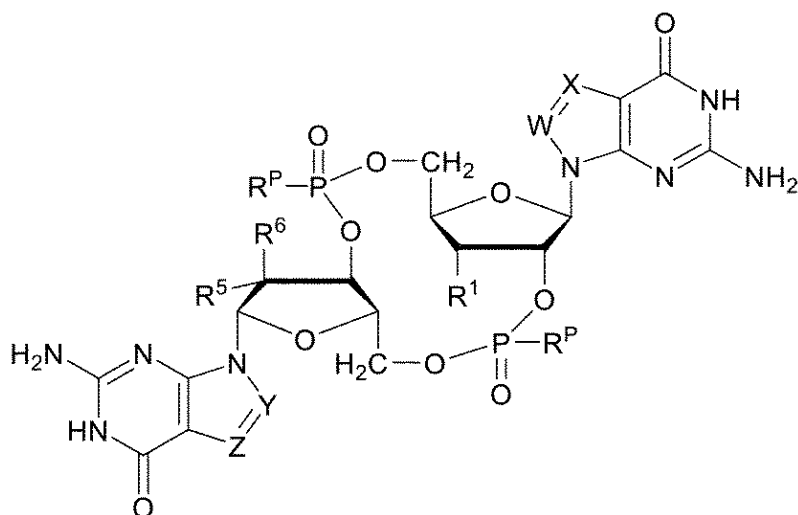
【0120】

式 I I h のいくつかの実施形態では、R¹は、ヒドロキシル、チオールまたはアミノで置換されたC₂–4アルキル、例えばエチルである。式 I I h のある実施形態では、R¹は、チオールまたはアミノで置換されたC₂–4アルキル、例えばエチルである。

【0121】

場合によっては、CDNは、式 I I i の構造：

【化 2 6】



式 I I i

またはその薬学的に許容される塩を有し、

式中、

W、X、YおよびZは、独立して、CHまたはNであり、および

R¹、R⁵、R⁶およびR^Pは、式 I I について上に定義した通りである。

【0122】

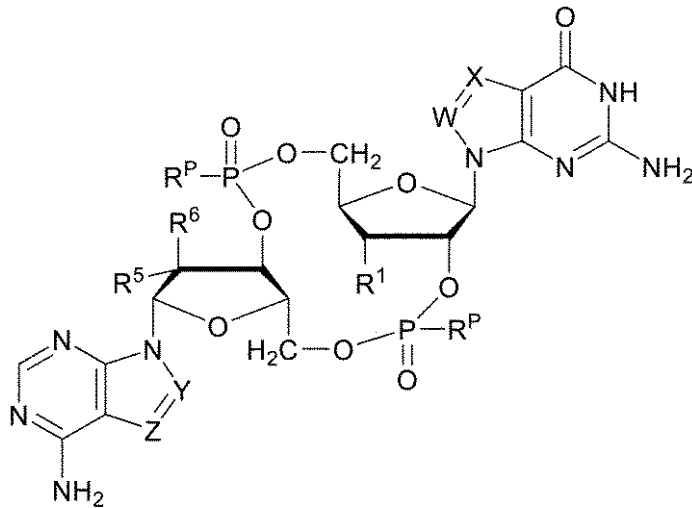
式 I I i のいくつかの実施形態では、R¹は、ヒドロキシル、チオールまたはアミノで

置換された C_{2-4} アルキル、例えばエチルである。式 $II\ i$ のある実施形態では、 R^1 は、チオールまたはアミノで置換された C_{2-4} アルキル、例えばエチルである。

【0123】

場合によっては、CDNは、式 $II\ j$ の構造：

【化27】



式 $II\ j$

またはその薬学的に許容される塩を有し、

式中、

W、X、YおよびZは、独立して、CHまたはNであり、および

R^1 、 R^5 、 R^6 および R^P は、式 II について上に定義した通りである。

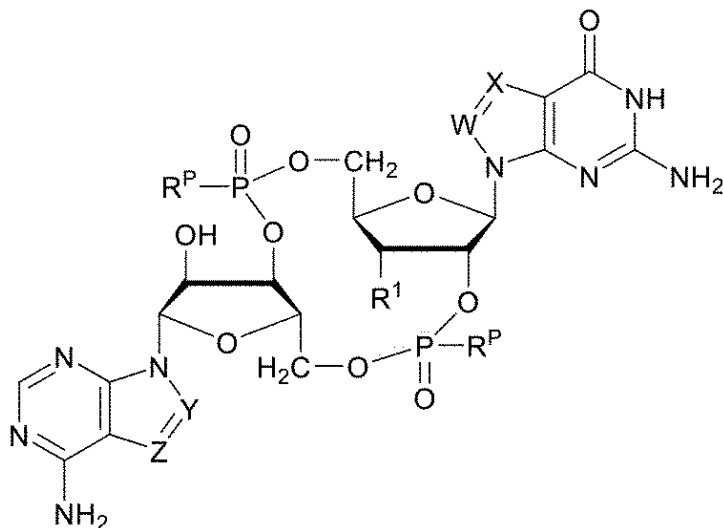
【0124】

式 $II\ j$ のいくつかの実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシル、チオールまたはアミノで置換された C_{2-4} アルキル、例えばエチルである。式 $II\ j$ のある実施形態では、 R^1 は、チオールまたはアミノで置換された C_{2-4} アルキル、例えばエチルである。

【0125】

場合によっては、CDNは、式 $II\ k$ の構造：

【化28】



式 $II\ k$

またはその薬学的に許容される塩を有し、

式中、

W、X、YおよびZは、独立して、CHまたはNであり、および
R¹およびR^Pは、式I Iについて上に定義した通りである。

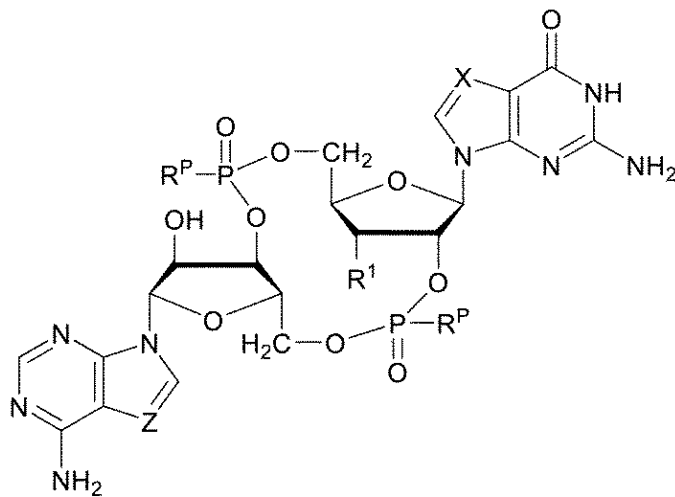
【0126】

式I I kのいくつかの実施形態では、R¹は、ヒドロキシル、チオールまたはアミノで置換されたC₂–4アルキル、例えばエチルである。式I I kのある実施形態では、R¹は、チオールまたはアミノで置換されたC₂–4アルキル、例えばエチルである。

【0127】

場合によっては、CDNは、式I I mの構造：

【化29】



式I I m

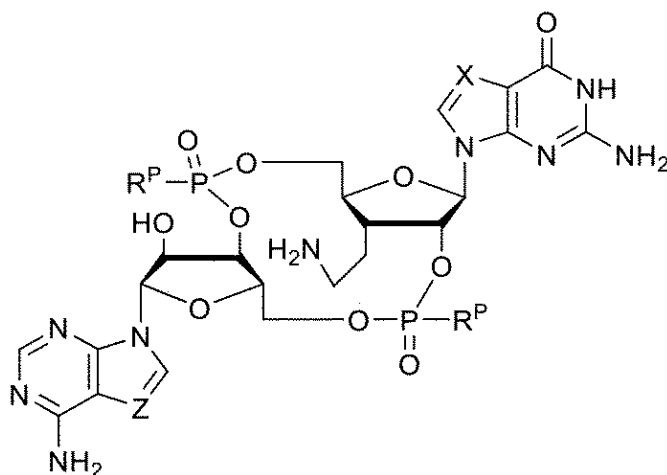
またはその薬学的に許容される塩を有し、
式中、

R¹は、チオールまたはアミノ基で置換されたC₂–4アルキル、例えばエチルであり、
XおよびZは、独立して、CHまたはNであり、
R^Pは、各々独立して、ヒドロキシルまたはチオールである。

【0128】

いくつかの実施形態では、CDNは、式I I nの構造：

【化30】



式I I n

またはその薬学的に許容される塩を有し、
式中、

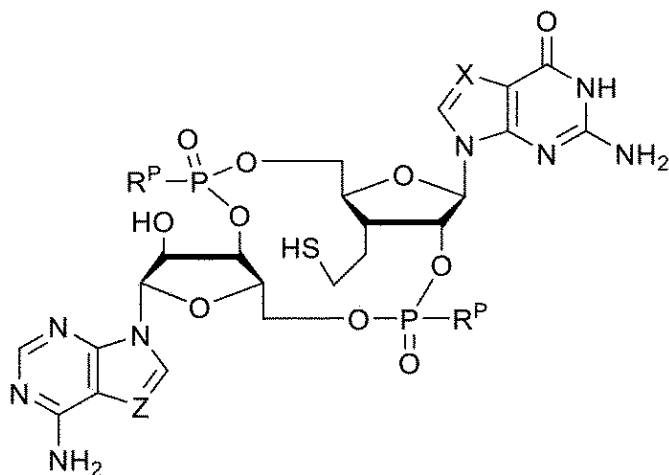
XおよびZは、独立して、CHまたはNであり、

R^P は、各々独立して、ヒドロキシルまたはチオールである。

【0129】

いくつかの実施形態では、CDNは、式IIoの構造：

【化31】



式IIo

またはその薬学的に許容される塩を有し、

式中、

XおよびZは、独立して、CHまたはNであり、

R^P は、各々独立して、ヒドロキシルまたはチオールである。

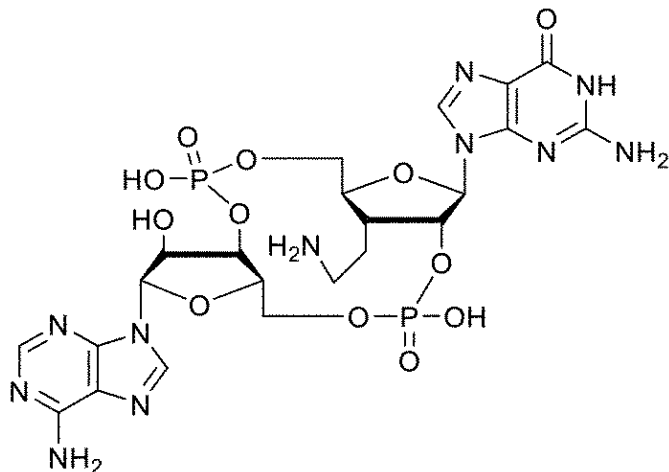
【0130】

いくつかの実施形態では、式IId-kおよびIIm-oにおいて、両方の R^P はヒドロキシルである。ある実施形態では、式IId-kおよびIIm-oにおいて、両方の R^P はチオールである。いくつかの実施形態では、式IId-kおよびIIm-oにおいて、BG¹（左上 R^P ）に対応する R^P はヒドロキシルであり、BG²（右下 R^P ）に対応する R^P はチオールである。ある実施形態では、式IId-kおよびIIm-oにおいて、BG¹に対応する R^P はチオールであり、BG²に対応する R^P はヒドロキシルである。

【0131】

一実施形態では、CDNは、以下の構造（CDN-A）：

【化32】

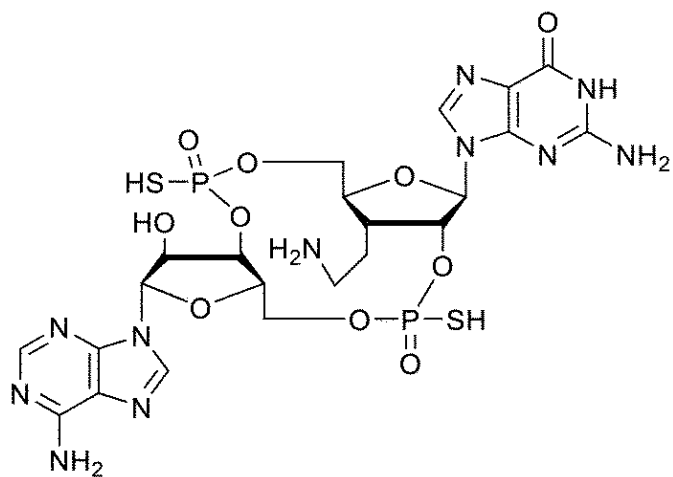


またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0132】

一実施形態では、CDNは、以下の構造：

【化 3 3】



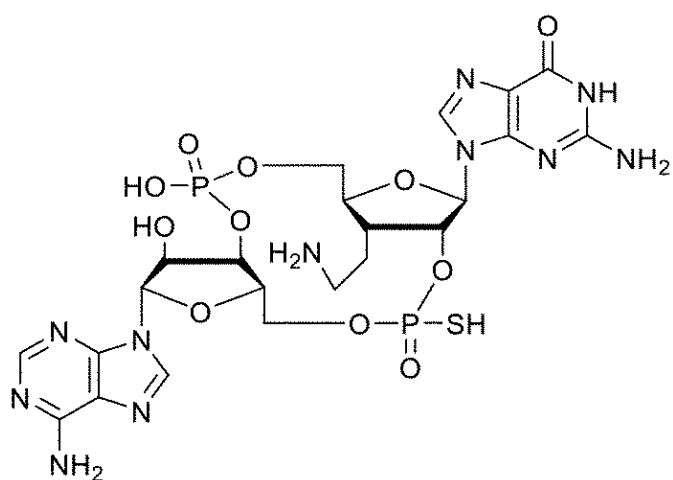
10

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 1 3 3】

一実施形態では、CDNは、以下の構造：

【化 3 4】



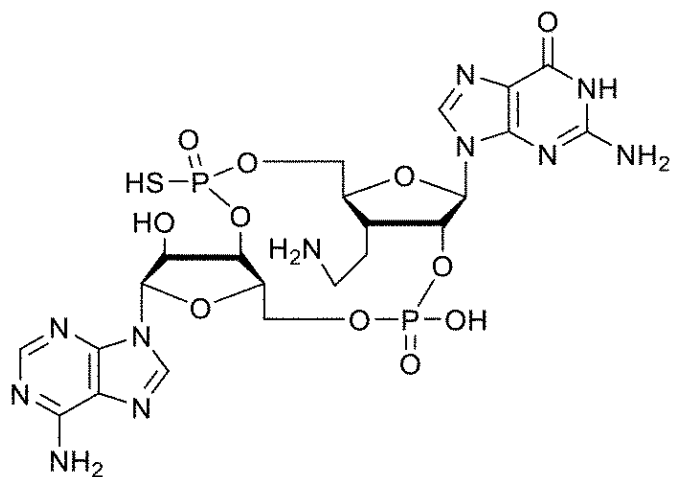
20

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 1 3 4】

一実施形態では、CDNは、以下の構造：

【化 3 5】



40

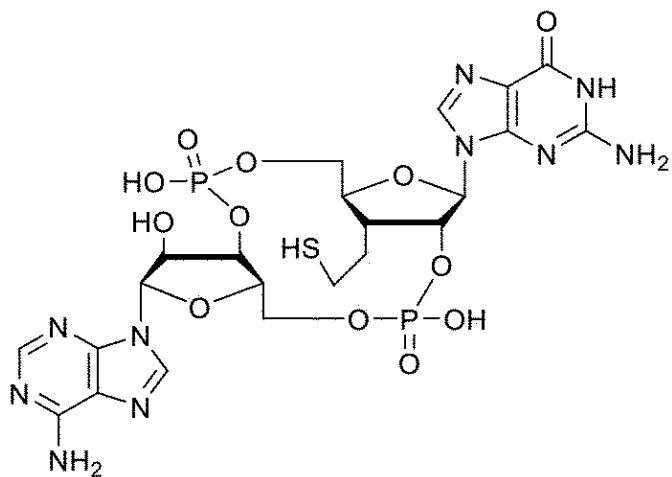
50

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0135】

一実施形態では、CDNは、以下の構造（CDN-B）：

【化36】



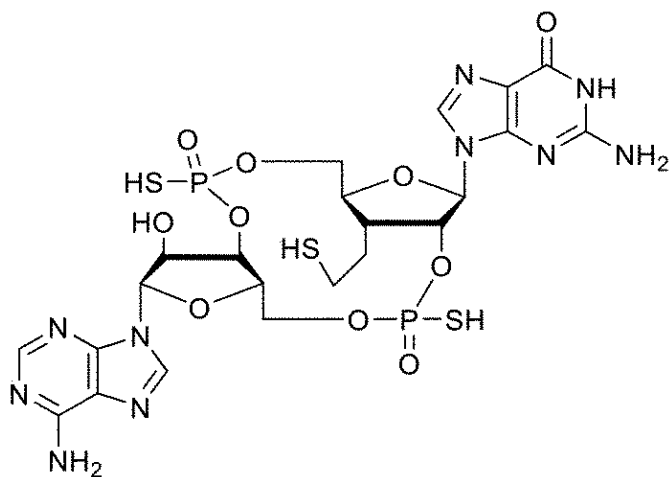
10

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0136】

一実施形態では、CDNは、以下の構造：

【化37】



30

またはその薬学的に許容される塩を有する。

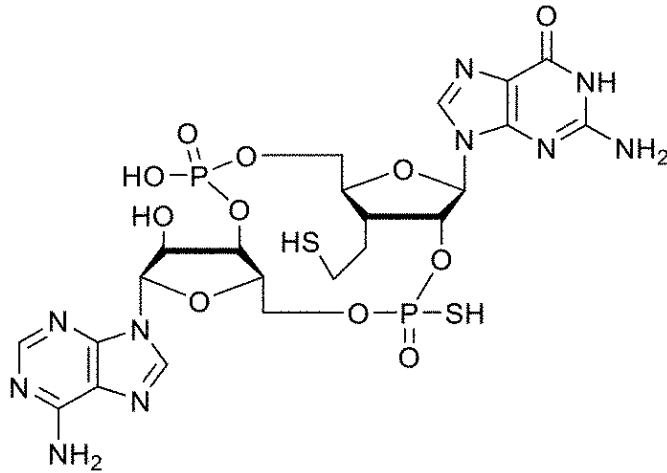
【0137】

一実施形態では、CDNは、以下の構造：

40

50

【化 3 8】



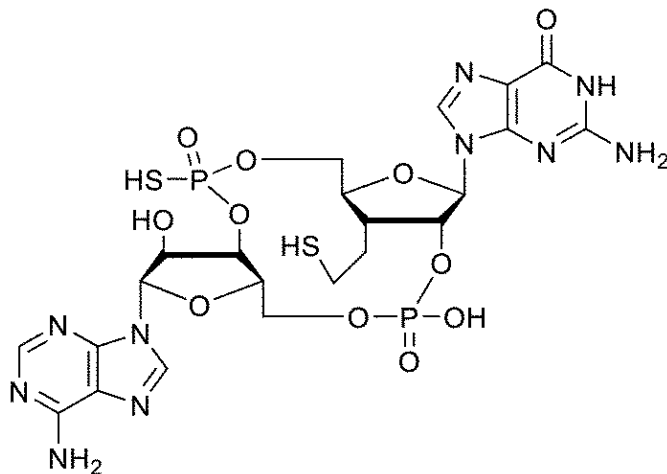
10

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0138】

一実施形態では、CDNは、以下の構造：

【化 3 9】



20

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0139】

本開示は、リンカーを介して式IIのCDN（例えば、CDN-AまたはCDN-B）を抗体に結合することによって、式IのADCを作製する方法を提供する。式IIのCDNは、切断性または非切断性のリンカーを介して抗体に結合することができる。特定の実施形態では、CDNは、リンカーの切断時に腫瘍細胞、がん関連免疫細胞、または腫瘍微小環境に放出される。

40

【0140】

CDN(D)が式II（例えば、CDN-AまたはCDN-B）のものである式IのADCでは、CDNは、式IIのCDNのR¹のヒドロキシル、チオール、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノまたは-PEG-OH基で、リンカー(L)に共有結合し得る。式IIのCDNはまた、リンカー(L)またはADCに結合しなくてもよく、本明細書に記載の方法で、単独で、本明細書に記載のADCと組み合わせて、他の活性剤（例えば、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体および抗CTLA-4抗体を含む免疫チェックポイント阻害剤などの免疫腫瘍剤）と組み合わせて、または本明細書に記載のADCと組み合わせて、および他の活性剤（免疫腫瘍剤など）と組み合わせて、投与されてもよいことが理解される。

【0141】

50

式ⅠⅠのCDN（例えば、CDN-AまたはCDN-B）は、単独で、または式ⅠのADCの成分として使用される場合、STINGを刺激することができる。特定の実施形態では、CDNは、リンカーを介して、抗体または抗原結合断片に結合され得る。本明細書に開示されるように、CDNは、式ⅠⅠのCDNのR¹のヒドロキシル、アミノ、チオール、C₁-6アルキルアミノまたは-PEG-OH基と、リンカーの対応する基との化学反応を介して、リンカーに共有結合され得る。別の言い方をすれば、いくつかの実施形態では、CDNは、CDNのR¹に存在する以下の結合のうちの1つによって、リンカー（L）に連結され、R¹は、R¹のヒドロキシル、アミノ、チオール、C₁-6アルキルアミノまたは-PEG-OH基を除くR¹部分の残部を表す：R¹-O-L、R¹-NH-L、R¹-S-L、R¹-N（C₁-6アルキル）-LまたはR¹-PEG-O-L。特定の抗体、抗原結合断片およびリンカーを以下に記載する。

10

【0142】

6.3. 抗体および抗原結合断片

本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、特定の標的抗原に特異的に結合する免疫グロブリン分子を指す。抗体は、ヒトまたは非ヒト起源のものであり得る。抗体は、リンカーを介して、6.2節に記載されるCDNに結合し得る。抗体は、ポリクローナル、モノクローナルであり、遺伝子操作され、および／または他に自然界で修飾され得る。本開示のADCを構成する抗体は、例えば、ヒト化抗体または完全ヒト抗体としてヒトへの投与に適している。

【0143】

20

抗体は、抗体と標的抗原との結合を媒介する相補性決定領域（CDR）として知られる超可変領域を有する重鎖および軽鎖を含む。抗体は、一般に、3つのCDR、すなわち、V_H CDR #1、V_H CDR #2およびV_H CDR #3を有する可変領域（V_H）を含む重鎖と、3つのCDR、すなわち、V_L CDR #1、V_L CDR #2およびV_L CDR #3を有する可変領域（V_L）を含む軽鎖とを含む。本開示のADCの具体的な実施形態には、これらの例示的なCDRおよび／またはV_Hおよび／またはV_L配列を含む抗体および／または抗原結合断片が含まれるが、これらに限定されない。

【0144】

本開示のADCを構成する抗体は、例えばIgA、IgD、IgE、IgG、IgMまたはIgYを含む任意の抗体アイソタイプであり得るか、または任意の抗体アイソタイプに由来し得る完全長抗体の形態であり得る。いくつかの実施形態では、ADCを構成する抗体は、IgG（例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃またはIgG₄）である。いくつかの実施形態では、抗体は、抗体の定常領域の全部または一部を含む。

30

【0145】

本開示のADCを構成する抗体は、二重特異性抗体、二重可変ドメイン抗体、多重鎖または一本鎖抗体、単ドメイン抗体、ラクダ化（camelized）抗体、scFv-Fc抗体、Surrobody（代替軽鎖構築物を含む）などであり得る。

【0146】

本開示のADCは、完全長（インタクト）抗体分子および抗原結合断片を含み得る。本明細書で使用される場合、「断片」という用語は、インタクト抗体よりも少ないアミノ酸残基を含むインタクト抗体の一部を指す。本明細書で使用される場合、「抗原結合断片」という用語は、抗原への結合を媒介するか、または抗原結合についてインタクト抗体と競合する抗体のポリペプチド断片を指す。適切な例示の抗原結合断片には、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、scFv、dAb、Fd、または結合するのに十分なフレームワークを有し単離された相補性決定領域（CDR）が含まれる。当業者によって理解されるように、断片は、分子工学によって、またはインタクト抗体もしくは抗体鎖の化学的処理もしくは酵素的処理によって、または組換え手段によって得ることができる。

40

【0147】

抗体またはその抗原結合断片は、生成または産生の特定の方法に限定されず、ハイブリドーマ技術、組換え技術、ファージディスプレイ技術、トランスジェニック動物、または

50

それらのいくつかの組み合わせなどの周知技術を使用して調製することができる。

【0148】

6. 4. 標的抗原および抗体

本開示で企図されるADCを構成する抗体またはその抗原結合断片は、1つ以上のがん関連腫瘍または免疫細胞関連抗原に特異的に結合する。

【0149】

ある実施形態では、がん関連腫瘍または免疫細胞関連抗原は、T細胞共阻害分子である。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、PD-L1、PD-L2、CD47、CD80、CD86、HVEM、UL144、CD155、CD112、CD113、ガレクチン-1、ガレクチン-3、ガレクチン-9、CD48、LIGHT、BTLA、およびCD160から選択される腫瘍関連抗原に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、腫瘍関連抗原は、BTLA、Tim-3、PD-1、CTLA-4、TIGIT、CD244およびCD223から選択されるT細胞分子に結合する分子である。

【0150】

いくつかの実施形態では、抗体は、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブなどの抗PD-L1抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれと同等のアミノ配列を有する抗体もしくはその抗原結合断片である。

【0151】

いくつかの実施形態では、抗体は、Hu5F9-G4、IBI188、CC-90002、ZL1201、TTI-621、AO-176などの抗CD47抗体、SGN-CD47Mの抗体、ALX148の抗原結合ドメインもしくはその抗原結合断片、またはそれと同等のアミノ酸配列を有する抗体もしくはその抗原結合断片である。

【0152】

他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、成長因子受容体(GFR)であるがん関連腫瘍抗原に特異的に結合する。ある実施形態では、がん関連腫瘍抗原は、EGFR/Erbb/HERファミリーGFRである。いくつかの実施形態では、がん関連腫瘍抗原は、EGFR/HER1(Erbb1)、HER2/c-Neu(Erbb2)、Her3(Erbb3)およびHer4(Erbb4)受容体から選択される。ある実施形態では、がん関連腫瘍抗原がIGFRファミリーGFRである。いくつかの実施形態では、がん関連腫瘍抗原は、IGF1RまたはIGF2Rの受容体である。ある実施形態では、がん関連腫瘍抗原が、TGF-βR(TβR)ファミリーGFRである。いくつかの実施形態では、がん関連腫瘍抗原は、TβRIまたはTβRIIの受容体である。ある実施形態では、がん関連腫瘍抗原は、VEGFRファミリーGFRである。いくつかの実施形態では、がん関連腫瘍抗原は、VEGFR1、VEGFR2またはVEGFR3の受容体である。ある実施形態では、がん関連腫瘍抗原は、PDGFRファミリーGFRである。いくつかの実施形態では、がん関連腫瘍抗原は、PDGFR-αまたはPDGFR-βの受容体である。ある実施形態では、がん関連腫瘍抗原は、FGFRファミリーGFRである。いくつかの実施形態では、がん関連腫瘍抗原は、FGFR1、FGFR2、FGFR3またはFGFR4の受容体である。

【0153】

いくつかの実施形態では、抗体は、セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブなどの抗EGFR/HER1(Erbb1)抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれと同等のアミノ配列を有する抗体もしくはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗体は、トラスツマブ、ペルツマブなどの抗HER2(Erbb2)抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれと同等のアミノ配列を有する抗体もしくはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗体は、ラムシルマブなどの抗VEGFR2抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれと同等のアミノ配列を有する抗体もしくはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗体は、オララツマブなどの抗PDGFR-α抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれと同等のアミノ配列を有する抗体もしくはその抗原結合断片である。

【0154】

他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、リンパ腫関連抗原に特異的に結合する。ある実施形態では、リンパ腫関連抗原は、CD20、CD30、CD19／CD3、CD22またはCD33である。

【0155】

いくつかの実施形態では、抗体は、抗CD20抗体、例えばリツキシマブ、イブリツモマブ、オフアツムマブ、オビヌツズマブ、もしくはその抗原結合断片、またはそれと同等のアミノ配列を有する抗体もしくはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗体は、抗CD30抗体、例えばブレンツキシマブもしくはその抗原結合断片、またはそれと同等のアミノ配列を有する抗体もしくはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗体は、抗CD19／CD3抗体、例えばブリナツモマブ、またはその抗原結合断片、またはそれと同等のアミノ配列を有する抗体もしくはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗体は、イノツズマブなどの抗CD22抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれと同等のアミノ配列を有する抗体もしくはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗体は、ゲムツズマブなどの抗CD33抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれと同等のアミノ配列を有する抗体もしくはその抗原結合断片である。

10

【0156】

他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、骨髄腫関連抗原に特異的に結合する。ある実施形態では、リンパ腫関連抗原はSLAMF7またはCD38である。

【0157】

いくつかの実施形態では、抗体は、エロツズマブなどの抗SLAMF7抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれと同等のアミノ配列を有する抗体もしくはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗体は、ダラツムマブなどの抗CD38抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれと同等のアミノ配列を有する抗体もしくはその抗原結合断片である。

20

【0158】

他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、芽細胞腫関連抗原に特異的に結合する。ある実施形態では、芽細胞腫関連抗原はGD2である。

【0159】

いくつかの実施形態では、抗体は、ジヌツキシマブなどの抗GD2抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれと同等のアミノ配列を有する抗体もしくはその抗原結合断片である。

30

【0160】

他の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、RANKリガンドに特異的に結合する。

【0161】

いくつかの実施形態では、抗体は、デノスマブなどの抗RANKリガンド抗体もしくはその抗原結合断片、またはそれと同等のアミノ配列を有する抗体もしくはその抗原結合断片である。

【0162】

ある実施形態では、抗体は、がん細胞に選択的発現または過剰発現する抗原、例えばPD-L1およびEGFRに結合する抗体である。

40

【0163】

いくつかの実施形態では、抗体は、ヒト細胞に感染する微生物に由来する抗原に結合する抗体である。

【0164】

本明細書で使用される場合、「α」および「抗」は、例えば、「抗PD-L1」抗体または「α-PD-L1」抗体を説明する場合のように、同義で使用される。

【0165】

本明細書で使用される場合、ハイフネーションを有するタンパク質名は、それらのハイ

50

フネーションされていない形態（すなわち、「P D - L 1」および「P D L 1」は同義で使用される。）と同義で使用される。

【0166】

本明細書で使用される場合、免疫グロブリンアミノ酸残基の付番は、別段の指示がない限り、E u付番方式に従って行われる。

【0167】

6.5. リンカー

本明細書に記載されるADCにおいて、CDNは、多原子（multi-atom）リンカーによって抗体または抗原結合断片に連結される。リンカーは、リンカー上の1つの位置でCDNと共有結合を形成し、リンカー上の別の位置で抗体または抗原結合断片と共有結合を形成することによって、CDNを抗体または抗原結合断片に連結する。リンカーは、抗体またはその断片上の単一部位に単一のCDNを共有結合するように、CDNに対して一価（例えば、式I a）であり得る。リンカーはまた、抗体またはその断片上の単一部位に2つ以上のCDNを共有結合するように、CDN（例えば、 $m > 1$ の場合の式I）に対して多価であってもよい。本明細書で使用される場合、「リンカー」という表現は、非結合型、部分的に結合型（すなわち、CDNまたはAbのみに）、および完全に結合型のリンカー（すなわち、CDNおよびAbの両方に）を含むことを意図している。具体的な実施形態では、抗体とリンカーとの間に共有結合を形成する抗体およびリンカー上の官能基を含む部分は、それぞれ R^X および R^Y として具体的に示されている。

【0168】

CDNを抗体またはその断片に連結するリンカーは、本質的に長い、短い、可動性、固定性、親水性もしくは疎水性であってもよく、または異なる特性を有するセグメントを含んでもよい。ADCに関連して薬物を抗体またはその断片に連結するのに有用な多種多様のリンカーが当技術分野で知られている。これらのリンカーおよび他のリンカーを使用して、CDNを本明細書に記載のADCの抗体または抗原結合断片に連結することができる。

【0169】

ある実施形態では、リンカーは、CDNを抗体または抗原結合断片に連結する鎖中に、2~100、2~75、2~50、2~25、2~10、5~100、5~75、5~50、5~25、5~10、10~100、10~75、10~50または10~25個の原子を含む（CDNまたは抗体または抗原結合断片に由来し得るリンカーの末端に任意の原子を含む）。同様に、CDNに結合するリンカーで使用される（下記で論じられるような）リンカーはまた、抗体または抗原結合断片上の相補的部位に結合することができるリンカー上の部位にCDNを結合する鎖中に2~100、2~75、2~50、2~25、2~10、5~100、5~75、5~50、5~25、5~10、10~100、10~75、10~50または10~25個の原子を含み得る。

【0170】

リンカーは、細胞外環境および血清に対して化学的に安定であり得るか、または意図的に不安定であり、細胞外環境もしくは腫瘍微小環境にCDNを放出することができる結合を含み得る。

【0171】

いくつかの実施形態では、リンカーは、細胞内のADCの内部移行時にCDNを放出するように設計された結合を含む。いくつかの具体的な実施形態では、リンカーは、細胞内で切断および／または自壊するか（immolable）、そうでなければ特異的または非特異的に分解するように設計された結合を含む。

【0172】

ADCの抗体またはその抗原結合断片に連結されたCDNの数は様々であり得（「薬物抗体比」または「DAR」と呼ばれる）、抗体またはその抗原結合断片上の利用可能な付着部位の数および単一リンカーに連結されたCDNの数によって制限される。複数のCDNを含むADCでは、各CDNは同じであっても異なってもよい。CDNが使用および／または保存の条件下で許容できないレベルの凝集を示さない限り、10以上のDAR

を有するADCが企図される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のADCは、1～10、1～9、1～8、1～7、1～6、1～5、または1～4の範囲のDARを有し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のADCは、2～10、2～9、2～8、2～7、2～6、2～5、または2～4の範囲のDARを有し得る。ある具体的な実施形態では、ADCは、1、2、3、または4のDARを有し得る。他の具体的な実施形態では、ADCは、5、6、7、または8のDARを有し得る。いくつかの具体的な実施形態では、ADCは1のDARを有し得る。

【0173】

限定ではなく、例として、本明細書に記載のADCに含まれ得るいくつかの切断性および非切断性のリンカーを以下に記載する。

【0174】

6.5.1. 切断性リンカー

ある実施形態では、リンカーは、CDNを遊離させる化学的工工程または酵素的工工程によってインビボで切断可能である。場合によっては、CDNは、リンカーから切断されて、リンカーとの結合前に同じCDNを再生する。他の実施形態では、遊離CDNは、元々リンカーに結合していたCDNから修飾されたCDNであり、修飾されたCDNは、リンカーからの残留官能基を有するが、元のCDNよりも有効性を保持するか、またはさらに増強された有効性を示す。一般に、切断性リンカーは、化学的または酵素的に切断可能な1つ以上の化学結合を組み込んでいるが、リンカーの残部は切断不可能である。

【0175】

ある実施形態では、切断性リンカーは、化学的に不安定な基を含む。化学的に不安定な基は、血漿といくつかの細胞質区画の異なる特性、例えばエンドソームおよびリソソームの酸性環境、または細胞質ゾルの高いチオール濃度（例えば、グルタチオン）を利用する。ある実施形態では、化学的に不安定な基を含むリンカーの血漿安定性は、置換基を使用して化学的に不安定な基の近くの立体障害を変化させることによって増減させることができる。

【0176】

いくつかの実施形態では、切断性リンカーの化学的に不安定な基は、酸に不安定な基である。酸に不安定な基は、血液の中性pHでの循環中に無傷のままであり、酸性条件下で、例えば酸性腫瘍微小環境で、またはエンドソーム（pH 5.0～6.5）およびリソソーム（pH 4.5～5.0）細胞区画への内部移行時に加水分解を受けてCDNを放出することができる。切断性リンカーのこのpH依存性放出機構は、化学修飾、例えば置換によって最適化することができ、CDNの放出を特定のpHに調整する。いくつかの実施形態では、切断性リンカーは、ヒドラゾン、ヒドラジン、cis-アコニチル（aconityl）、アセタール、オルトエステル、またはイミン基などの酸に不安定な基を含む。いくつかの実施形態では、酸に不安定な基は、腫瘍微小環境、腫瘍もしくは免疫細胞のエンドソーム、腫瘍もしくは免疫細胞のリソソーム、腫瘍もしくは免疫細胞の酸性細胞内区画、またはそれらの任意の組み合わせで切断を受ける。いくつかの実施形態では、酸に不安定な基は、腫瘍微小環境、腫瘍もしくは免疫細胞のエンドソーム、腫瘍もしくは免疫細胞のリソソーム、および／または腫瘍もしくは免疫細胞の酸性細胞内区画で切断を受けない。本明細書で企図されるように、酸に不安定な基の切断性は、ADCの完全に結合したリンカーのpH感受性によって決定され得る。酸に不安定なリンカーは、追加の酸に不安定な切断部位および／または酵素に不安定な切断部位などの追加の切断部位を含み得る。

【0177】

ある実施形態では、切断性リンカーは、ジスルフィド基を含む。ジスルフィドは、細胞質ゾルが細胞外環境と比較してより還元性の環境を提供する細胞内への内部移行時に薬物を放出するように設計されている。ジスルフィド結合の切断は、一般に、ジスルフィドを含有するリンカーが循環血液中ですら適度に安定であり、細胞質ゾル中で薬物を選択的に放出するように、（還元）グルタチオン（GSH）などの細胞質チオール補因子の存在を必要とする。細胞内酵素タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ、またはジスルフィド結合を切

10

20

30

40

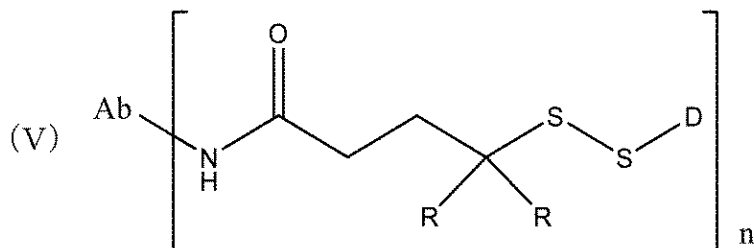
50

断することができる同様の酵素も、ジスルフィド切断に寄与し得る。腫瘍細胞は、不規則な血流のために低酸素状態を誘導し、還元酵素の活性増強およびさらに高いグルタチオン濃度をもたらし得る。

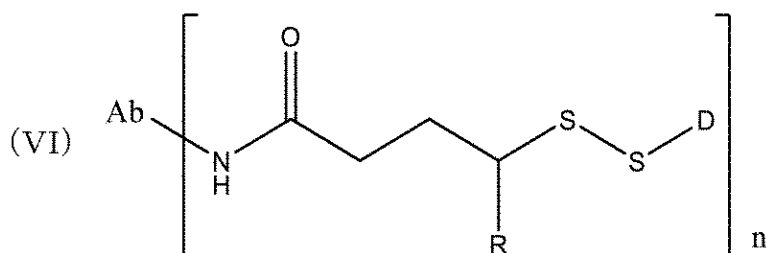
【0178】

例示的なジスルフィド含有リンカーを含むADCは、以下の式：

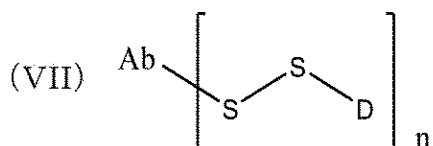
【化40】



10



20



を含み、

式中、

Dは、CDN（例えば、CDN-AまたはCDN-B）を表し、

S-DのSは、CDNに由来し、Ab-NHのNHは、Abに由来し、Ab-SのSは、Abに由来し、

Abは、抗体またはその結合断片を表し、

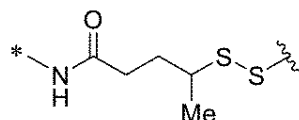
「n」は、リンカーを介して、Abに結合したDの存在数を表し、

Rは、各々独立して、水素またはC₁₋₃アルキルである。

【0179】

ある実施形態では、リンカーは、構造

【化41】



40

を含み、*-NHのNHは、Abに由来し得、

【化42】

~~~~~

は、CDNに対する直接的または間接的なリンカーの結合点（例えば、CDN、例えば、CDN-AまたはCDN-BのR<sup>1</sup>のヒドロキシル、アミノ、チオールなどで）を表す

50

。ある実施形態では、  
【化 4 3】

~~~~~

は、CDNのR¹基のチオールに対するリンカーの直接結合点を表し、式中、
【化 4 4】

~~~~~

に隣接するSは、R<sup>1</sup>基のチオールの一部である。

【0180】

開示されるADCについて企図される別のタイプの切断性リンカーは、酵素で切断可能なリンカーである。このようなリンカーは、典型的にはペプチド系であるか、またはペプチド領域を含み、化学的に不安定なリンカーよりも血漿および細胞外環境で安定であり得る。ペプチド結合は、リソソームと比較してより高いpH値およびリソソームタンパク質分解酵素の内因性阻害剤の存在のために、一般に血清中で安定である。ADCからのCDNの放出は、特定の腫瘍細胞に高レベルで存在し得るリソソームプロテアーゼ、例えばカテプシンおよびプラスミンの作用によって起こり得る。いくつかの実施形態では、切断性ペプチドは、リソソーム酵素によって切断される。ある実施形態では、切断性ペプチドは、カテプシン（例えば、カテプシンB）またはプラスミンによって切断される。

【0181】

当業者が認識するように、CDNに直接結合しているペプチドリリンカーのタンパク質分解性切断は、アミド結合加水分解時にCDNのアミノ酸付加物を生成することができる。したがって、本開示のADCについては、CDNを切断部位から空間的に分離するための自壊性（self-immolative）スペーサを含む酵素切断性リンカーも企図される。自壊性（self-immolative）スペーサの使用は、アミド結合加水分解時に式IIの十分に活性な化学的に未修飾のCDNの除去を可能にする。

【0182】

1つの企図される自壊性（self-immolative）スペーサは、二官能性パラアミノベンジルアルコール基であり、これは、一方の末端において、ベンジルヒドロキシル基で、カルバマートで官能化されたCDNのアミン基に連結され、他方の末端において、アミノ基で連結されて、ペプチドとアミド結合を形成する（すなわち、PABC基）。ペプチドのプロテアーゼ媒介性切断時に、得られるCDNが活性化され、未修飾CDN、二酸化炭素、およびリンカーの残部を放出する1, 6-脱離反応をもたらす。いくつかの実施形態では、切断性リンカーは、PABC基を含む。さらに企図される自壊性（self-immolative）スペーサは、記載されているPABCの複素環変異体である（例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国第7, 989, 434号を参照）。

【0183】

いくつかの実施形態では、酵素切断性リンカーは、非ペプチドリリンカーである。ある実施形態では、非ペプチドリリンカーは、ペプチド模倣性である。ある実施形態では、非ペプチドリリンカーは、腫瘍特異的プロテアーゼによって切断される。ある実施形態では、非ペプチドリリンカーは、腫瘍および／または腫瘍微小環境において存在量が増加した腫瘍特異的プロテアーゼによって切断される。ある実施形態では、非ペプチドリリンカーは、カテプシンBによって切断される。ある実施形態では、非ペプチドリリンカーは、シクロブタン-1, 1-ジカルボキサミドである。

【0184】

いくつかの実施形態では、酵素切断性リンカーはβ-グルクロン酸系リンカーである。β-グルクロニドグリコシド結合の切断は、リソソーム酵素のβ-グルクロニダーゼを介して起こり得、β-グルクロニダーゼは、リソソーム内に豊富に存在し、いくつかの腫瘍

10

20

30

40

50

型では過剰発現するが、細胞外では活性が低い。

【0185】

切断性リンカーは、非切断性の部分またはセグメントを含んでいてもよく、および／または切断性のセグメントまたは部分は、切断可能にするために他の非切断性リンカーに含まれていてもよい。単に例として、ポリエチレングリコール（PEG）および関連ポリマーは、ポリマー骨格中に切断性基を含み得る。例えば、ポリエチレングリコールまたはポリマーリンカーは、ジスルフィド、ヒドラジン、ヒドラゾン、ジペプチド、またはシクロブタン-1,1-ジカルボキサミドなどの1つ以上の切断性基を含み得る。

【0186】

ある実施形態では、リンカーは、酵素切断性ペプチド部分、例えば、式VII Ia、VII Ib、VII Ic、VII Id、VII E、VII F、またはVII G：

10

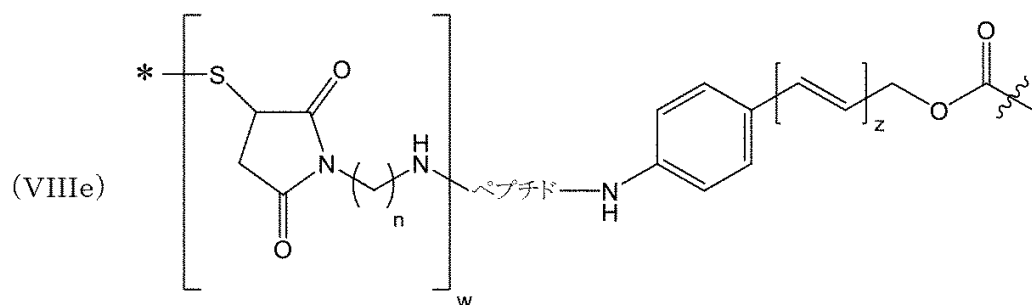
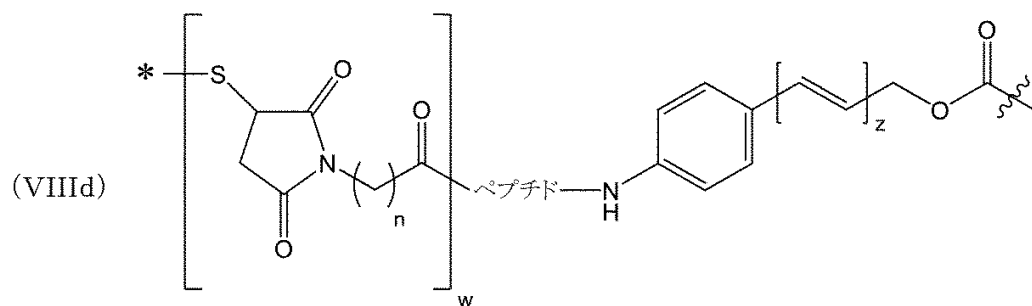
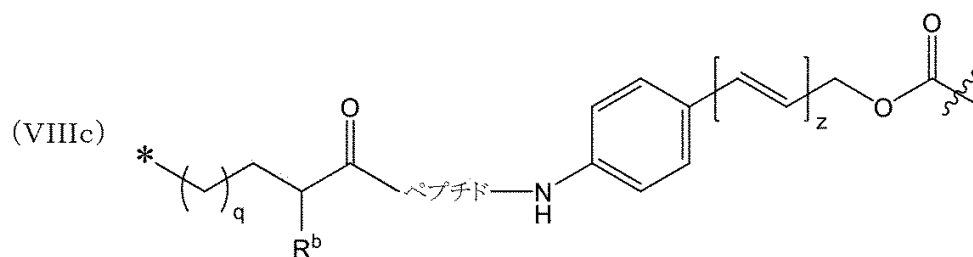
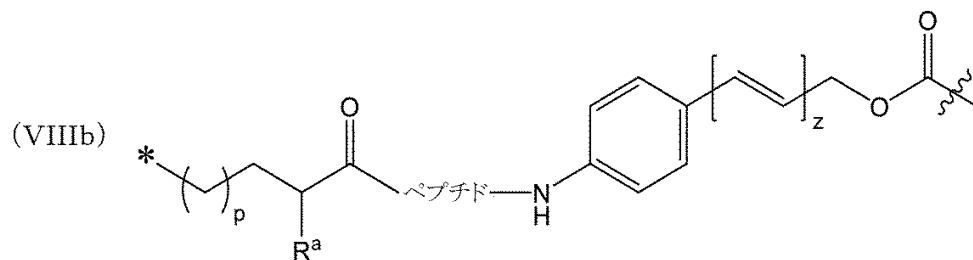
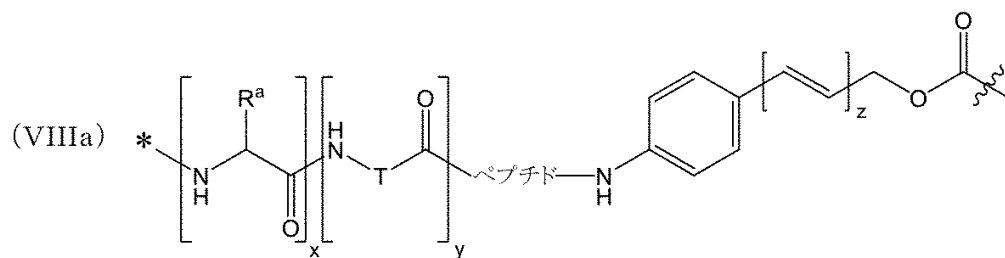
20

30

40

50

## 【化 4 5 - 1】



10

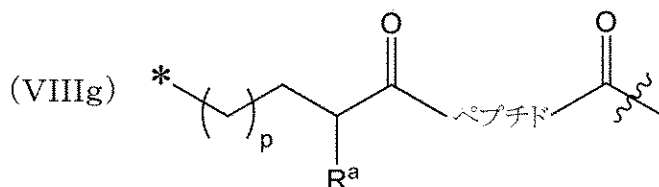
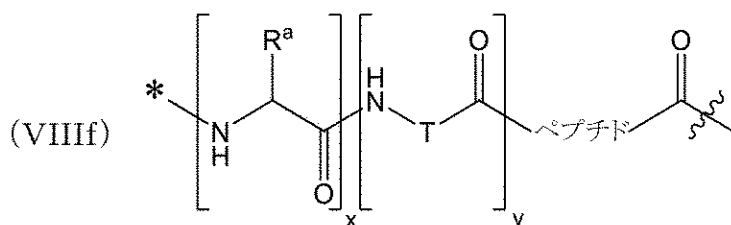
20

30

40

50

## 【化 4 5 - 2】



を含むリンカーを含み、  
式中、

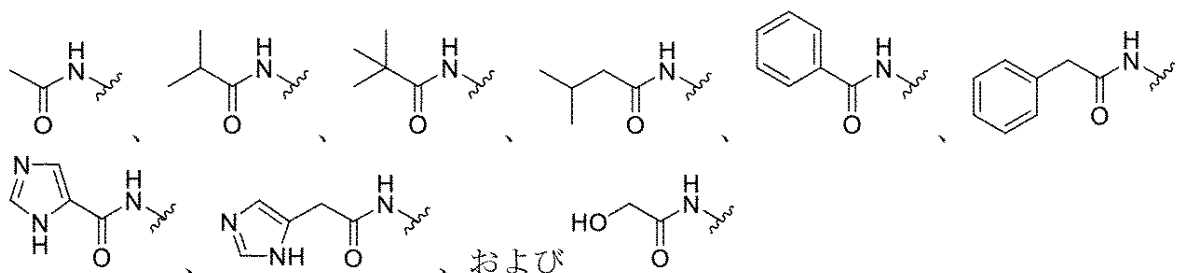
「ペプチド」は、リソソーム酵素によって切断可能なペプチドまたはペプチド模倣鎖（ $N \rightarrow C$ で示され、カルボキシルおよびアミノ「末端」を示さない）を表し、

Tは、1つ以上のエチレングリコール単位またはアルキレン鎖を含む鎖（例えば、ポリマー鎖）、またはそれらの組み合わせを表し、

$R^a$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、スルホナートおよびメチルスルホナートから選択され、

$R^b$ は、水素、

## 【化 4 6】



から選択され、

nは、2～10の範囲の整数、例えば3～6、特に5であり、

pは、0～5の範囲の整数であり、

qは、0～5の範囲の整数、特に3であり、

wは、0または1であり、\*-S-の-S-は、Ab由来であり得、

xは、0または1であり、\*-NHのNHは、Ab由来であり得、

yは、0または1であり、\*-NHのNHは、Ab由来であり得、

zは、0または1であり、

## 【化 4 7】



は、CDNに対する直接的または間接的なリンカーの結合点を表し（例えば、CDN、例えばCDN-AまたはCDN-Bの $R^1$ のヒドロキシル、アミノ、チオールなど）、

\*は、リンカーの残部への結合点、または抗体への直接的もしくは間接的な結合点を表し、またはその塩である。

## 【0187】

いくつかの実施形態では、式VIII a～dの切断性ペプチド部分または「ペプチド」

10

20

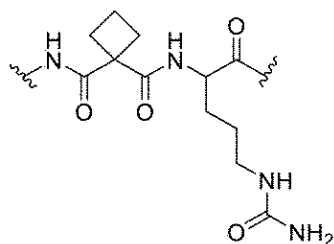
30

40

50

は、以下の構造：

【化 48】



10

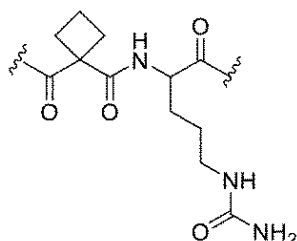
を含み、

x、y および w が 0 である場合、末端 -NH- は A b に由来し得る。

【0188】

いくつかの実施形態では、式 V I I I e の切断性ペプチド部分または「ペプチド」は、以下の構造：

【化 49】



20

を含み、w は 1 である。

【0189】

ある実施形態では、式 V I I I a ~ g の切断性ペプチド部分または「ペプチド」は、2 ~ 20 アミノ酸残基、例えば 2 ~ 15、2 ~ 10、2 ~ 7、または 2 ~ 5 残基を含み、テトラペプチド、トリペプチド、またはジペプチドを含む。特定の実施形態では、切断性ペプチド部分または「ペプチド」は、ジペプチド、例えば、Ala-Ala、Ala-(D) Asp、Ala-Cit、Ala-Lys、Ala-Val、Asn-Cit、Asp-Cit、Asn-Lys、Asn-(D) Lys、Asp-Val、Cit-Ala、Cit-Asn、Cit-Asp、Cit-Cit、Cit-Lys、Cit-Ser、Cit-Val、Glu-Val、PhenylGly-(D) Lys、His-Val、Ile-Cit、Ile-Pro、Ile-Val、Leu-Cit、Lys-Cit、Me3Lys-Pro、Met-Lys、Met-(D) Lys、Phe-Arg、Phe-Cit、Phe-Lys、Pro-(D) Lys、Ser-Cit、Trp-Cit、Val-Ala、Val-(D) Asp、NorVal-(D) Asp、Val-Cit、Val-Glu、Val-Lys、およびそれらの塩から選択されるジペプチドを含む。ある実施形態では、ジペプチドは、Val-Cit である。ある実施形態では、切断性ペプチド部分または「ペプチド」は、Glu-Val-Cit などのトリペプチドを含む。ある実施形態では、切断性ペプチド部分または「ペプチド」は、Gly-Phe-Leu-Gly または Ala-Leu-Ala-Leu などのテトラペプチドを含む。

30

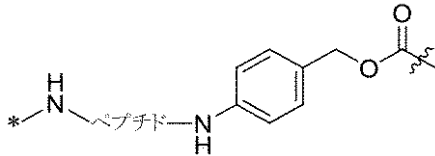
40

【0190】

ある実施形態では、リンカーは、式 V I I I a のものであり、以下の構造：

50

## 【化50】

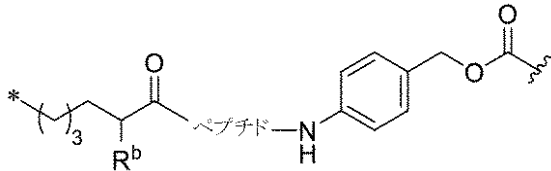


を含み、「ペプチド」はGlu-Val-Citである。

## 【0191】

ある実施形態では、リンカーは、式VIIICのものであり、以下の構造：

## 【化51】



を含み、「ペプチド」はVal-Citである。

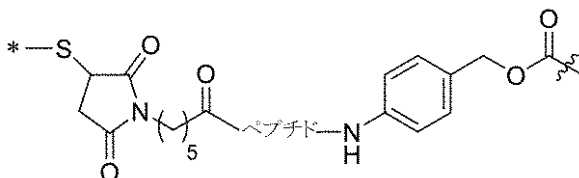
## 【0192】

ある実施形態では、式VIIIdの切断性ペプチド部分または「ペプチド」は、ジペプチド、例えば、Ala-Ala、Ala-(D)Asp、Ala-Cit、Ala-Lys、Ala-Val、Asn-Cit、Asp-Cit、Asn-Lys、Asn-(D)Lys、Asp-Val、Cit-Ala、Cit-Asn、Cit-Asp、Cit-Cit、Cit-Lys、Cit-Ser、Cit-Val、Glu-Val、Phe-Arg、Phe-Cit、Phe-Lys、Pro-(D)Lys、Ser-Cit、Trp-Cit、Val-Ala、Val-(D)Asp、NorVal-(D)Asp、Val-Cit、Val-Glu、Val-Lys、およびそれらの塩から選択されるジペプチドを含む。ある実施形態では、式VIIIdのジペプチドは、Val-Citである。ある実施形態では、式VIIIdの切断性ペプチド部分または「ペプチド」は、Glu-Val-Citなどのトリペプチドを含む。ある実施形態では、式VIIIdの切断性ペプチド部分または「ペプチド」は、Gly-Phe-Leu-GlyまたはAla-Leu-Ala-Leuなどのテトラペプチドを含む。

## 【0193】

ある実施形態では、リンカーは、式VIIIdのものであり、以下の構造：

## 【化52】



を含み、「ペプチド」はVal-Citである。

## 【0194】

ある実施形態では、リンカーは、式VIIIEのものであり、以下の構造：

10

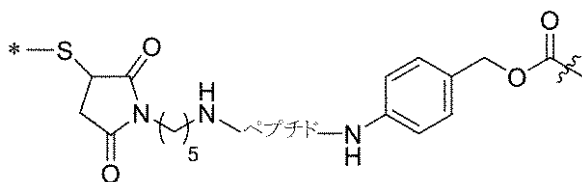
20

30

40

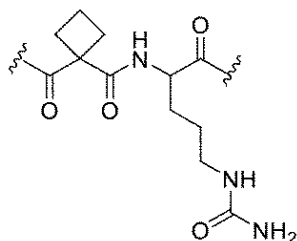
50

## 【化 5 3】



を含み、「ペプチド」は、

## 【化 5 4】



である。

## 【0195】

6. 5. 2. リンカーを抗体に結合させるために使用される基

リンカー-CDNシントンを抗体に結合させてADCを産生するために、様々な結合基を使用することができる。リンカー-CDNシントンの結合基は、一般に、本質的に求電子性である。いくつかの実施形態では、結合基は、マレイミド基；DS DM、SPDB、またはスルホ-SPDBなどの活性化ジスルフィド；NHSエステルまたはHOBtエステルなどの活性エステル；ハロホルマート、酸ハライド、ハロアセトアミドなどのハロゲン化アルキルまたはハロゲン化ベンジルから選択される。ある実施形態では、得られるリンカー（L）と抗体（Ab）の連結は、チオエーテル、アミド、エステル、カルバマート、カルボナート、尿素、ジスルフィドまたはエーテルである。

## 【0196】

開示されるADCについては、「自己安定化」マレイミドおよび「架橋ジスルフィド」も企図される。「自己安定化」マレイミド基の例は、参照により本明細書に組み込まれる米国第2013/0309256号に提供されている。「架橋ジスルフィド」の例は、Badescu et al., 2014, Bioconjugate Chem. 25:1124-1136、および国際公開第2013/085925号に提供されており、これらの各々は参照により本明細書に組み込まれる。

6. 5. 3. カテプシン切断性リンカーを有するADC

## 【0197】

上記のように、本開示のいくつかの実施形態では、本開示のADCを含むCDN（例えば、CDN-AまたはCDN-B）および抗体は、カテプシン切断性リンカーを介して連結される。このような一実施形態では、ADCは、式IIIの構造：

10

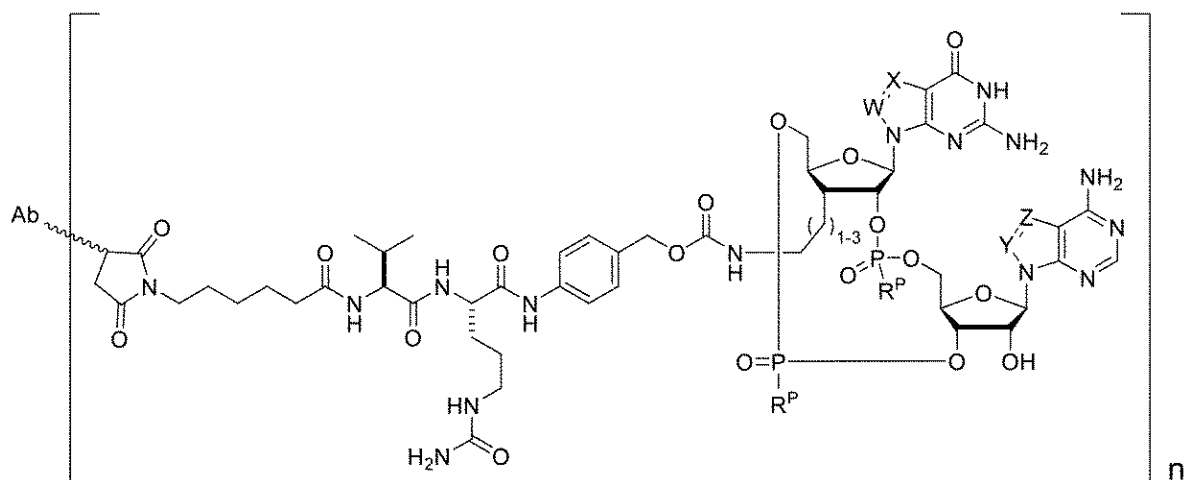
20

30

40

50

【化 5 5】



式 III I

を有し、

式中、変数W、X、Y、Z、R<sup>P</sup>およびnは、式IおよびIIについて上記のように定義される。上記の概略図において、

【化 5 6】

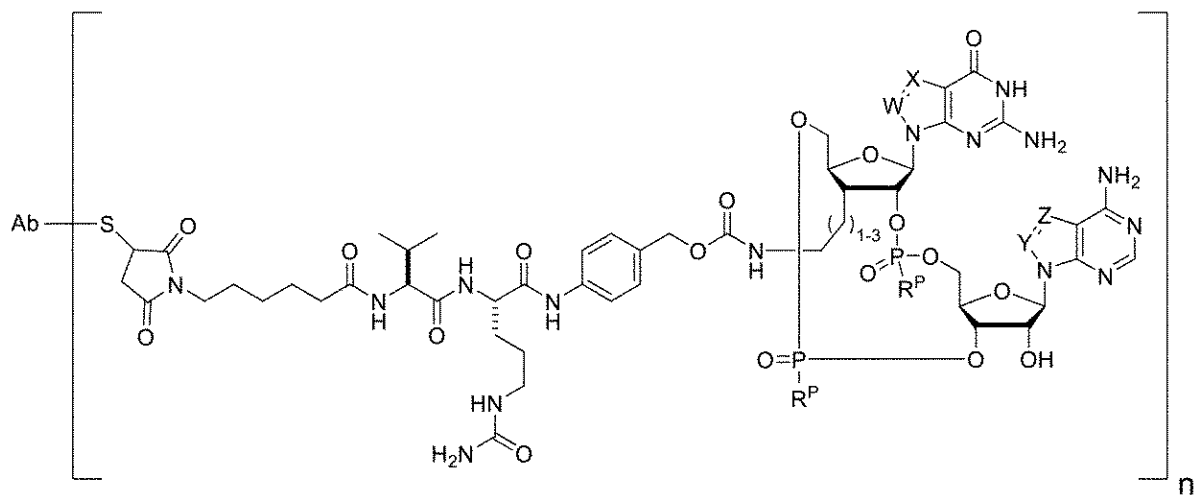
~~~~~

は、抗体またはその抗原結合断片（Ab）へのカテプシン切断性リンカーの共有結合を表す。

【0198】

一実施形態では、式IIIのリンカーのピロリジン-2,5-ジオン基は、その3位でチオール基によって抗体（Ab）に連結される。例えば、ピロリジン-2,5-ジオンは、その3位で、抗体のシステイン残基を介して抗体に共有結合することができる。得られるADCは、式IIIaの構造：

【化 5 7】



式 III I a

を有し、

式中、変数W、X、Y、Z、R^Pおよびnは、式IおよびIIについて上記のように定義される。

【0199】

10

20

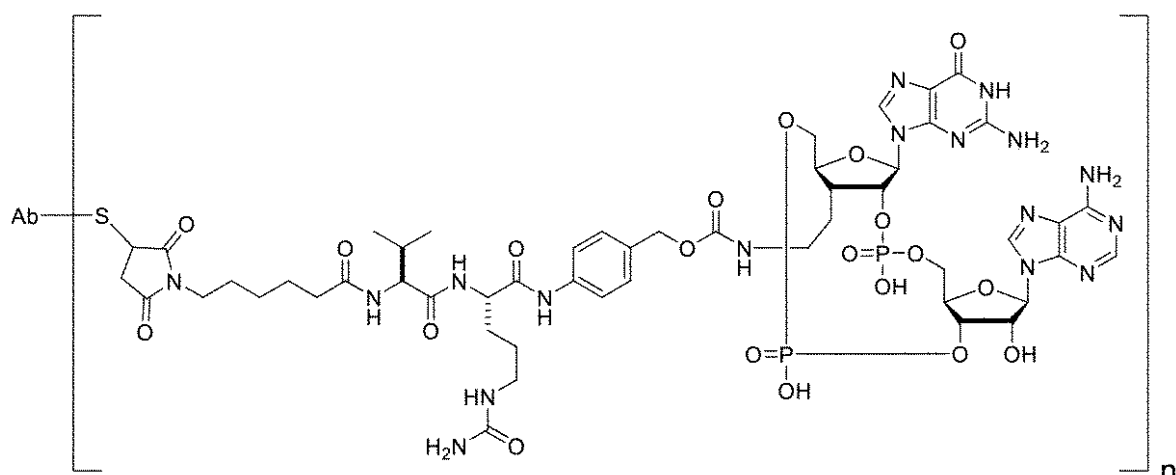
30

40

50

一実施形態では、ADCは、以下の構造：

【化58】



10

を有する。

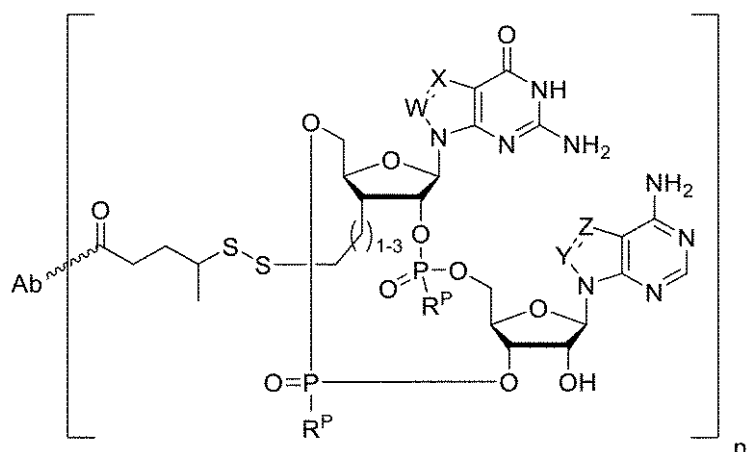
【0200】

6.5.4. グルタチオン切断性リンカーを有するADC

上記のように、本開示のいくつかの実施形態では、本開示のADCを含むCDN（例えば、CDN-AまたはCDN-B）および抗体は、グルタチオン切断性リンカーを介して連結される。このような一実施形態では、ADCは、式IVの構造：

20

【化59】



30

式IV

を有し、

式中、変数W、X、Y、Z、R^Pおよびnは、式IおよびIIで上記のように定義される。上記の概略図において、

40

【化60】

~~~~~

は、グルタチオン切断性リンカーと抗体（Ab）との共有結合を表す。

【0201】

一実施形態では、式IVにおけるリンカーのカルボニル基は、アミノ基含有側鎖を有する抗体のリジンまたは他のアミノ酸残基を介して、例えば、カルボニル基に結合した

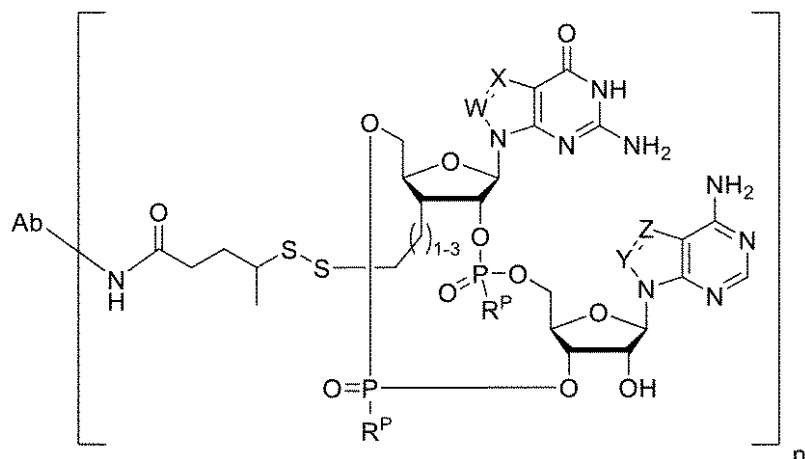
50

## 【化 6 1】

~~~~~

結合においてアミノ基とアミド結合を形成することによって、抗体に共有結合的に連結され得る。得られるADCは、式IVaの構造：

【化 6 2】



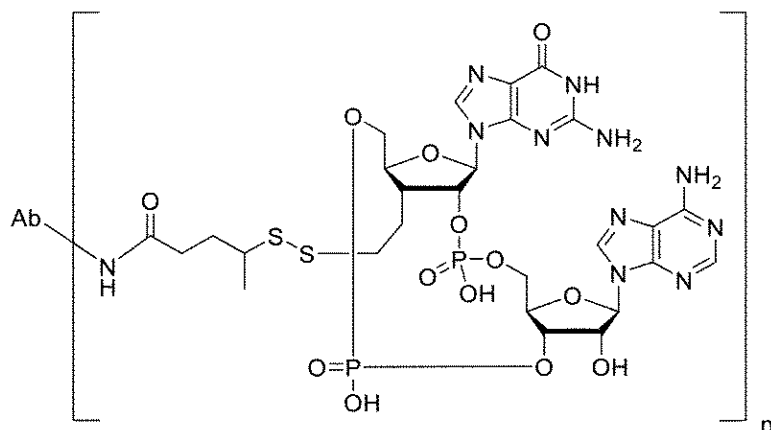
式IVa

を有し、
式中、変数W、X、Y、Z、R^Pおよびnは、式IおよびIIで上記のように定義される。

【0202】

一実施形態では、ADCは、以下の構造：

【化 6 3】

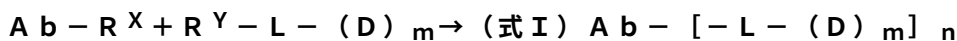


を有する。

【0203】

6. 6. 抗体薬物複合体の作製方法

一般に、式IのADCは、以下のスキーム：

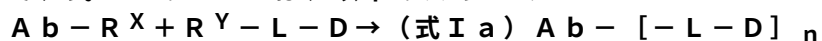


に従って調製することができ、

式中、Ab、L、D、mおよびnは、式Iについて先に定義した通りであり、R^XおよびR^Yは、互いに共有結合を形成することができる相補基を表す。

【0204】

関連して、式IaのADCは、以下のスキーム：



に従って調製することができ、

式中、 A^b 、 L 、 D および n は、式Iについて先に定義した通りであり、 R^X および R^Y は、上記のように、互いに共有結合を形成することができる相補基を表す。

【0205】

R^X および R^Y 基の同一性は、シントンの $R^Y-L-(D)_m$ または R^Y-L-D を抗体に連結するために使用される化学的性質に依存する。シントンは、典型的には、例えば、接触可能なシステイン残基の遊離チオール基または接触可能なリジン残基の一級アミノ基を含む、抗体のアミノ酸残基の側鎖に連結される。いくつかの実施形態では、 R^X は、抗体のアミノ酸の側鎖上の基、例えばアミノ基またはチオール基である。ある実施形態では、 R^X は、リジン、5-ヒドロキシリジン、オルニチン、またはスタチン、特にリジンなどのアミノ酸側鎖のアミノ基である。いくつかの実施形態では、 R^X は、システインまたはホモシステイン、特にシステインなどのアミノ酸側鎖のチオール基である。このような結合では、遊離チオール基は、最初に抗体を完全にまたは部分的に還元してシステイン残基間の鎖間ジスルフィド架橋を破壊することによって得ることができる。いくつかの官能基 R^Y および化学的性質を使用してチオール基と結合を形成してもよく、限定ではなく例として、マレイミドおよびハロアセチルが挙げられる。

10

【0206】

開示されたADCについては、1つ以上のジスルフィド架橋を破壊するための1つ以上のコドンへの変異を有する操作された抗体も企図され、限定ではなく例として、鎖間ジスルフィド架橋の単一システイン残基をセリン残基に変異させることが含まれ、不對システインから遊離チオールを生成する。開示されたADCについては、リンカー結合用のチオールを有する残基を導入するための1つ以上のコドンへの変異を有する操作された抗体も企図され、限定ではなく例として、1つ以上の残基をシステイン残基に変異させること、または追加のシステイン残基を抗体もしくはその抗原結合断片のアミノ酸配列に組み込むことが含まれる。

20

【0207】

ある実施形態では、 R^X は、抗体のシステイン残基などからのチオールであり、 R^Y は、ハロアセチル、マレイミド、アジリジン、アクリロイル、ビニルスルホン、ピリジルジスルフィド、TNB-チオール、およびアルキル化剤またはアリール化剤から選択される基である。いくつかの実施形態では、 R^X は、抗体のシステイン残基などからのチオール基であり、 R^Y はマレイミド基である。いくつかの実施形態では、 R^X は、リジン残基の一級アミノ基である。いくつかの官能基 R^X および化学的性質をリジン結合に使用することができ、限定ではなく例として、NHS-エステルおよびイソチオシアネートが挙げられる。

30

【0208】

ある実施形態では、 R^X は、抗体のリジン残基などからのアミンであり、 R^Y は、アミンをアルキル化またはアシル化することができる基である。いくつかの実施形態では、 R^X は、抗体のリジン残基などからのアミンであり、 R^Y は、イソチオシアネート、イソシアネート、アシルアジド、NHSエステル、塩化スルホニル、アルデヒド、グリオキサル、エポキシド、オキシラン、カルボナート、ハロゲン化アリール、イミドエステル、カルボジイミド、無水物、およびフルオロフェニルエステルから選択される基である。ある実施形態では、 R^X は、抗体のリジン残基などからのアミンであり、 R^Y はNHSエステルである。

40

【0209】

本開示のADCについて企図されるように、結合 (conjugation) 化学は、利用可能な側鎖基に限定されない。抗体はまた、結合 (conjugation) 用のアミノ酸残基を含むように操作され得、限定ではなく例として、適切な小分子をアミンに連結することによる、アミンなどの側鎖をチオールなどの他の有用な基へ変換することを含む。例えば、アミノ酸の一級アミンを含有する側鎖は、 $-NH-CH_2-CH_2-SH$ を含む $-NH-C_{1-6}$ アルキル-SHなどのチオールを含有する側鎖に変換されてもよく、

50

—NH—は一級アミンに由来する。

【0210】

当業者によって理解されるように、抗体分子に連結されたCDNの数は様々であり得、いくつかの抗体が1つ、約2、約3などの連結されたCDNを含む（およびいくつかは含まない）不均一なADC調製物を生じる。不均一性の程度は、とりわけ、CDNを連結するために使用される化学的性質に依存する。例えば、IgG1抗体を還元して、結合用のチオール基を得る場合、1分子当たり、0、1、2、3、4、5、6、7または8個の連結CDNを有する抗体の不均一な混合物がしばしば生成される。さらに、 R^Y に対する R^X のモル比を調整することによって、1分子当たり、0、1、2、3、4、5、6、7または8個の連結CDNを有するADCを生成することができる。したがって、文脈に応じて、記載された薬物抗体比（DAR）は、ADCの集合の平均であり得ることが理解されよう。例えば、「DAR3」とは、平均薬物抗体比が3である不均一なADC調製物を指し、例えば、同数のDAR2およびDAR4を有するADCの混合物を指す。

10

【0211】

純度は、当技術分野で知られているように、様々な方法によって評価され得る。具体例として、ADC調製物は、HPLC、疎水性交換、イオン交換、サイズ排除、または他のクロマトグラフィーにより分析することができ、得られるピークの曲線下面積を分析することによって純度を評価することができる。

【0212】

いくつかの実施形態では、本開示は、（a）本開示の1つ以上のCDN（すなわち、式IIのCDN）をリンカー（例えば、本明細書に記載のL）に結合させて、1つ以上のCDNに結合したリンカーを生成すること、および（b）CDN結合リンカーの1つ以上を抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書中に記載のAb）に結合させて、ADCを生成することを含む、ADCを作製する方法に関する。

20

【0213】

ある実施形態では、本開示は、（b）CDN結合リンカー（すなわち、式IIのCDNおよび、例えば、本明細書中に記載のL）の1つ以上を抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書中に記載のAb）に結合させて、ADCを生成することを含む、ADCを作製する方法に関する。

【0214】

ある実施形態では、本開示は、（a）本開示の1つ以上のCDN（すなわち、式IIのCDN）をリンカー（例えば、本明細書に記載のL）に結合させて、1つ以上のCDNに結合したリンカーを生成することを含む、1つ以上のCDNに結合したリンカーを作製する方法に関する。

30

【0215】

他の実施形態では、本開示は、（a）1つ以上のリンカー（例えば、本明細書に記載のL）を抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書中に記載のAb）に結合して、リンカー結合抗体を生成すること、および（b）本開示の1つ以上のCDN（すなわち、式IIのCDN）をリンカー結合抗体に結合させて、ADCを生成することを含む、ADCを作製する方法に関する。

40

【0216】

ある実施形態では、本開示は、（b）本開示の1つ以上のCDN（すなわち、式IIのCDN）をリンカー結合抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載の1つ以上のL、例えば、本明細書に記載のAb）に結合させて、ADCを生成することを含む、ADCを作製する方法に関する。

【0217】

ある実施形態では、本開示は、（a）1つ以上のリンカー（例えば、本明細書に記載のL）を抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書に記載のAb）に結合させて、リンカー結合抗体を生成することを含む、リンカー結合抗体を作製する方法に関する。

【0218】

50

いくつかの実施形態では、本開示は、(a) 本開示のCDN（すなわち、式IIのCDN）をリンカー（例えば、本明細書に記載のL）に結合させて、CDNに結合したリンカーを生成すること、および(b) 複数のCDN結合リンカーを抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書中に記載のAb）に結合させて、ADCを生成することを含む、ADCを作製する方法に関する。

【0219】

他の実施形態では、本開示は、(a) 複数のリンカー（例えば、本明細書に記載のL）を抗体またはその抗原結合断片（例えば、本明細書中に記載のAb）に結合して、リンカー結合抗体を生成すること、および(b) 本開示の複数のCDN（すなわち、式IIのCDN）をリンカー結合抗体に結合させて、ADCを生成することを含む、ADCを作製する方法に関する。

10

【0220】

6.6.1. 結合前にCDNを取り扱うためのCDN組成物

上記のように、本開示のCDN（すなわち、CDN-AまたはCDN-Bなどの式IIのCDN）は、1つ以上のCDN結合リンカーを生成するためにリンカー（例えば、本明細書に記載のL）に結合してもよく、またはADCを生成するためにリンカー結合抗体（例えば、本明細書に記載の1つ以上のL、例えば、本明細書に記載のAb）に結合してもよい。したがって、本開示は、これらの結合工程で使用されるCDNの精製、乾燥、または取り扱いを促進するCDN組成物を提供する。

【0221】

20

これに関連して、本開示は、式IIのCDN（式IIa、IIbなどの式IIの下位式を含む）、およびアミン塩基などの塩基を含むCDN組成物を提供する。いくつかの実施形態では、アミン塩基は、室温および室圧で液体であり、例えば、ピリジン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、ルチジン（例えば、2,6-ルチジン）、トリエチルアミン（TEA）またはジイソプロピルエチルアミン（DIEA）、特にピリジンである。ある実施形態では、CDNおよび塩基を含むCDN組成物は、100、50、25、または10 ppm未満の水を有する無水組成物である。CDNおよび塩基を含むCDN組成物は、結合工程で使用する前に高真空下で濃縮することによって乾燥させることができる。

【0222】

いくつかの実施形態では、CDN組成物は、式IIk、IIm、IIn、またはIIoなどの式IIのCDNと、ピリジンなどのアミン塩基とを含む。ある実施形態では、CDN組成物は、R¹位にアミノ基を有する式IIのCDNと、ピリジンなどのアミン塩基とを含む。ある実施形態では、CDN組成物は、式IInまたはIIo（任意でR¹位にアミノ基を有する）のCDNと、およびピリジンなどのアミン塩基とを含む。いくつかの実施形態では、CDN組成物は、本明細書に記載のCDN-Aまたはその薬学的に許容される塩、およびピリジンなどのアミン塩基を含み、場合により無水である。いくつかの実施形態では、CDN組成物は、本明細書に記載のCDN-Bまたはその薬学的に許容される塩、およびピリジンなどのアミン塩基を含み、場合により無水である。

30

【0223】

本開示はまた、式IIのCDN（式IIa、IIbなどの式IIの下位式を含む。）と、5~8を含む5~10の範囲のpH、例えば5、5.5、5.8、6、6.2、6.5、7、7.5または8のpH、5~7などのこれらのpH値を終点として使用することによって生成される任意のpH範囲を得るのに適した緩衝液とを含む水溶液であるCDN組成物も提供する。ある実施形態では、緩衝液は、6+/-0.2のpHを得るのに適している。いくつかの実施形態では、緩衝液はホスファート緩衝液である。いくつかの実施形態では、CDN組成物は、R¹位にチオール基を有する式IIのCDN、例えば式IIoと、6+/-0.2のpHを得るのに適した緩衝液、例えばホスファート緩衝液とを含む水溶液である。特定の実施形態では、CDN組成物は、式IIoのCDNと、6+/-0.2のpHを得るのに適した緩衝液、例えばホスファート緩衝液とを含む水溶液である。一実施形態では、CDN組成物は、CDN-Bまたはその薬学的に許容される塩と、6+

40

50

／－ 0.2 の pH を得るのに適した緩衝液、特にホスファート緩衝液とを含む水溶液である。

【0224】

6.6.2. CDN をリンカーに結合するための CDN 組成物

上記の CDN 結合リンカー（すなわち、本明細書に記載のリンカー、例えば L に結合した式 II の CDN、例えば CDN-A または CDN-B を含む）の調製は、CDN をリンカーに結合させるための 1 つ以上の CDN 組成物の調製を含み得る。

【0225】

これに関連して、本開示は、式 II の CDN（式 II a、II b などの式 II の下位式を含む）、ならびにリンカー（例えば、本明細書に記載の L）もしくは結合剤のいずれか、またはリンカーおよび結合剤の両方を含む CDN 組成物を提供し、結合剤は、CDN のリンカーへの結合を促進する。いくつかの実施形態では、結合剤は、CDN がリンカーの活性化エステルと反応して CDN をリンカーに結合させることができるように、例えばリンカー上に活性化エステルを生成することによって、CDN と結合するためにリンカーを活性化することができる。適切な結合剤の例としては、ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）、N-ヒドロキシスクシンイミド（NHS）、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（EDC）およびヘキサフルオロホスファートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウラン（HATU）が挙げられる。ある実施形態では、CDN 組成物は、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMA）、アセトニトリルまたはテトラヒドロフラン（THF）、特に DMF などの非プロトン性極性溶媒をさらに含む。ある実施形態では、CDN と、リンカーおよび結合剤のいずれかまたは両方とを含む CDN 組成物は、100、50、25、または 10 ppm 未満の水を有する無水組成物である。

【0226】

ある実施形態では、CDN 組成物は、式 II k、II m、II n、または II o（R¹ 位にアミノ基またはチオール基を有する）などの式 II の CDN、ならびにリンカー（例えば、本明細書に記載の L）または結合剤のいずれか、またはリンカーおよび結合剤の両方を含む。いくつかの実施形態では、CDN 組成物は、R¹ 位にアミノ基またはチオール基を有する式 II の CDN、ならびにリンカーもしくは結合剤のいずれか、またはリンカーおよび結合剤の両方を含む。ある実施形態では、CDN 組成物は、式 II n または II o（任意で R¹ 位にアミノ基またはチオール基を有する）の CDN、ならびにリンカーまたは結合剤のいずれか、またはリンカーおよび結合剤の両方を含む。ある実施形態では、CDN 組成物は、本明細書に記載の CDN-A もしくは CDN-B、またはいずれかの薬学的に許容される塩と、リンカーもしくは結合剤のいずれか、またはリンカーと結合剤の両方と、任意で上記の非プロトン性極性溶媒とを含む。ある実施形態では、CDN 組成物は、CDN-A もしくは CDN-B またはいずれかの薬学的に許容される塩と、リンカーと、非プロトン性極性溶媒とを含む。ある実施形態では、CDN 組成物は、CDN-A もしくは CDN-B またはいずれかの薬学的に許容される塩と、結合剤と、非プロトン性極性溶媒とを含む。

【0227】

6.6.3. CDN 結合リンカー

上記のように、CDN 結合リンカーは、本明細書に記載の ADC の調製に有用な中間体であり得る。いくつかの実施形態では、CDN 結合リンカーは、リンカー、例えば本明細書に記載の L に結合した式 II の CDN（例えば、CDN-A または CDN-B）を含む。例えば、CDN 結合リンカーは、式 L-CDN を有してもよく、式中、L は、抗体または抗原結合断片の相補的部位に結合することができる部位を含み、CDN は、式 II（式 II k、II m、II n、および II o などの下位式を含む）のものであり、CDN は、式 II の R¹ 位のヒドロキシル、チオール、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノまたは -PEG-OH 基でリンカーに共有結合する。

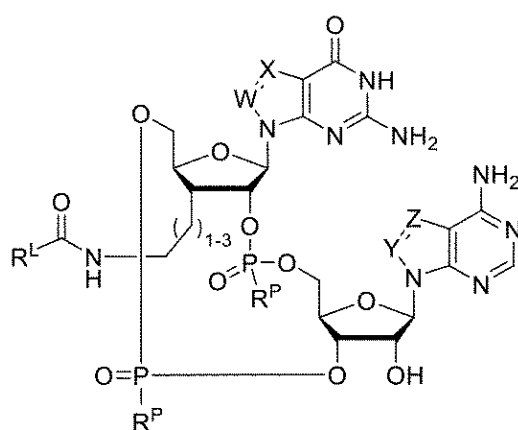
【0228】

ある実施形態では、CDN結合リンカーのCDNおよびリンカーは、チオエーテル、アミド、エステル、カルバマート、カルボナート、尿素、ジスルフィドまたはエーテル基、特にアミド、カルバマートまたはジスルフィド基を介して結合している。例えば、ある実施形態では、CDN結合リンカーのCDNおよびリンカーは、アミド基を介して結合している。そのような実施形態では、CDN結合リンカーは、式 $L-C(O)NH-CDN$ または $L-C(O)N(C_{1-6}\text{アルキル})-CDN$ を有してもよく、式中、CDNは、式II（式IIk、II m、およびII nなどの下位式を含む）のものであり、式IIの R^1 は、アミノまたは C_{1-6} アルキルアミノ基で置換された C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{2-6} アルキルまたは C_{2-3} アルキルであり、これらのいずれかは該式のアミド基のアミン部分を形成する。このような一実施形態では、CDN結合リンカーは、式 $L-C(O)NH-CDN$ を有し、CDNは式II（式IIk、II m、およびII nなどの下位式を含む）のものであり、式IIの R^1 は、アミノ基で置換された C_{2-3} アルキル、例えば、エチルであり、該式のアミド基のアミン部分を形成する。

【0229】

いくつかの実施形態では、CDN結合リンカーは、式IX aの構造：

【化64】



式IX a

を有し、

式中、 R^L はリンカーLの残部を表し、変数W、X、Y、Zおよび R^P は式IおよびIについて上記のように定義される。

【0230】

他の実施形態では、CDN結合リンカーのCDNおよびリンカーは、カルバマート基を介して結合する。そのような実施形態では、CDN結合リンカーは、式 $L-OC(O)NH-CDN$ または $L-OC(O)N(C_{1-6}\text{アルキル})-CDN$ を有してもよく、式中、CDNは、式II（式IIk、II m、およびII nなどの下位式を含む）のものであり、式IIの R^1 は、アミノまたは C_{1-6} アルキルアミノ基で置換された C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{2-6} アルキルまたは C_{2-3} アルキルであり、これらのいずれかは該式のカルバマート基のアミン部分を形成する。このような一実施形態では、CDN結合リンカーは、式 $L-OC(O)NH-CDN$ を有し、CDNは式II（式IIk、II m、およびII nなどの下位式を含む）のものであり、式IIの R^1 は、アミノ基で置換された C_{2-3} アルキル、例えば、エチルであり、該式のカルバマート基のアミン部分を形成する。

【0231】

いくつかの実施形態では、CDN結合リンカーは、式IX bの構造：

10

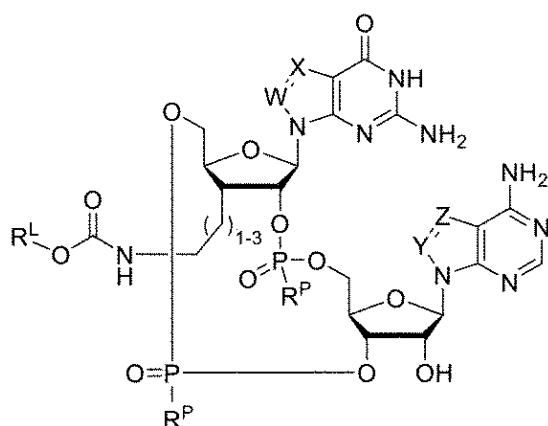
20

30

40

50

【化 6 5】



式 I X b

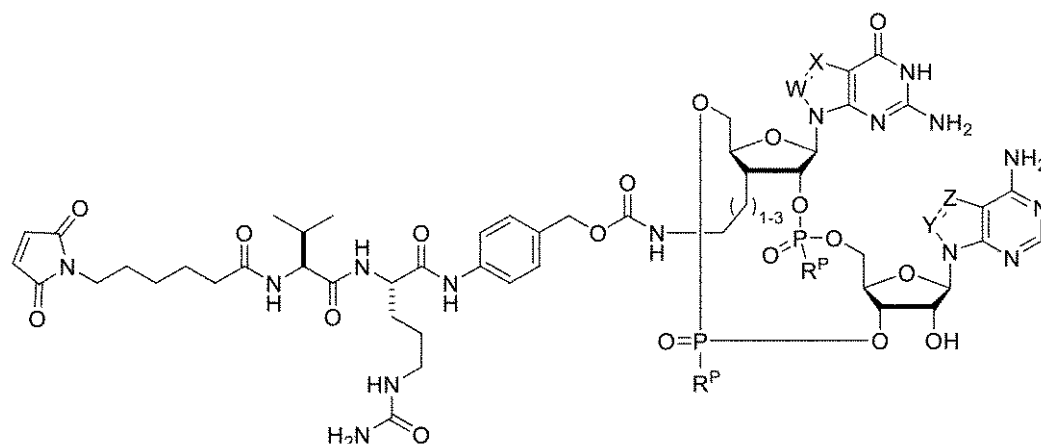
を有し、

式中、 R^L はリンカーLの残部を表し、変数W、X、Y、Zおよび R^P は式IおよびIについて上記のように定義される。

【0 2 3 2】

いくつかの実施形態では、CDN結合リンカーは、以下の構造：

【化 6 6】



を有し、

式中、変数W、X、Y、Zおよび R^P は、式IおよびIについて上記のように定義される。

【0 2 3 3】

他の実施形態では、CDN結合リンカーのCDNおよびリンカーは、尿素基を介して結合する。そのような実施形態では、CDN結合リンカーは、式 $L-NHC(O)NH-CDN$ または $L-NHC(O)N(C_{1-6}\text{アルキル})-CDN$ を有してもよく、式中、CDNは、式II（式II k、II m、およびII nなどの下位式を含む）のものであり、式IIの R^1 は、アミノまたは C_{1-6} アルキルアミノ基で置換された C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{2-6} アルキルまたは C_{2-3} アルキルであり、これらのいずれかは該式の尿素基の最右アミン部分を形成する。このような一実施形態では、CDN結合リンカーは、式 $L-NHC(O)NH-CDN$ を有し、CDNは式II（式II k、II m、およびII nなどの下位式を含む）のものであり、式IIの R^1 は、アミノ基で置換された C_{2-3} アルキル、例えば、エチルであり、該式の尿素基の最右アミン部分を形成する。

【0 2 3 4】

いくつかの実施形態では、CDN結合リンカーは、式IX cの構造：

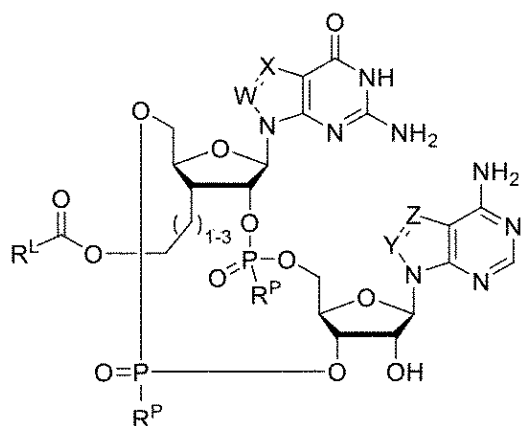
10

20

30

40

50

[illegible]

他の実施形態では、CDN結合リンカーのCDNおよびリンカーは、カルボナート基を介して結合する。このような実施形態では、CDN結合リンカーは、式L-O-C(O)-O

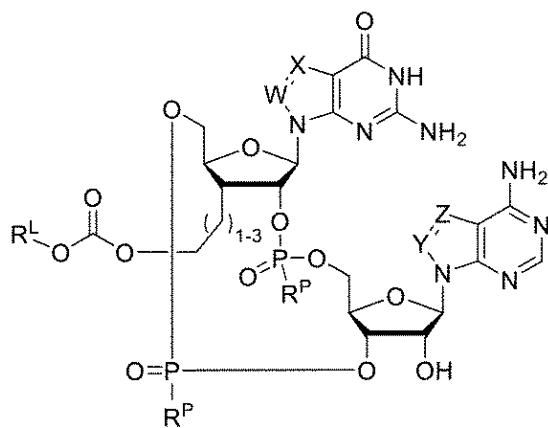
—CDNを有してもよく、式中、CDNは、式II（式IIk、IIm、およびIInなどの下位式を含む）のものであり、式IIの R^1 は、ヒドロキシルまたは—PEG—OH基で置換された C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{2-6} アルキルまたは C_{2-3} アルキルであり、これらのいずれかは該式のカルボナート基の最右アルコール部分を形成する。このような一実施形態では、CDN結合リンカーは、式 $L-O-C(O)-O-CDN$ を有し、CDNは式II（式IIk、IIm、およびIInなどの下位式を含む）のものであり、式IIの R^1 は、ヒドロキシル基で置換された C_{2-3} アルキル、例えば、エチルであり、該式のカルボナート基の最右アルコール部分を形成する。

【0238】

いくつかの実施形態では、CDN結合リンカーは、式IXeの構造：

10

【化69】



式IXe

20

を有し、

式中、 R^L はリンカーLの残部を表し、変数W、X、Y、Zおよび R^P は式IおよびIIについて上記のように定義される。

【0239】

他の実施形態では、CDN結合リンカーのCDNおよびリンカーは、ジスルフィド基を介して結合する。このような実施形態では、CDN結合リンカーは、式 $L-S-S-CDN$ を有してもよく、CDNは、式II（式IIk、IIm、およびIIoなどの下位式を含む）のものであり、式IIの R^1 は、チオール基で置換された C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{2-6} アルキルまたは C_{2-3} アルキルであり、該式のジスルフィド基の最右部分を形成する。このような一実施形態では、CDN結合リンカーは、式 $L-S-S-CDN$ を有し、CDNは、式II（式IIk、IIm、およびIIoなどの下位式を含む）のものであり、式IIの R^1 は、チオール基で置換された C_{2-3} アルキル、例えば、エチルであり、該式のジスルフィド基の最右部分を形成する。

30

【0240】

いくつかの実施形態では、CDN結合リンカーは、式IXfの構造：

40

50

The diagram shows a complex chemical structure. On the left, a disulfide group R^L-S-S- is attached to a sugar ring (likely ribose or deoxyribose). This sugar ring is linked via an oxygen atom to a phosphate group P^P , which is also bonded to an oxygen atom and a group R^P . The phosphate group is further linked to another sugar ring. This second sugar ring is connected to a purine base (adenine) via an oxygen atom. The purine base is substituted with an amino group (NH_2) and a group X . The sugar ring is also substituted with a group W and a group Y . The entire structure is labeled with various chemical symbols and subscripts, including R^L , R^P , X , W , Y , Z , and NH_2 .

式IXf

式中、 R^L はリンカーLの残部を表し、変数W、X、Y、Zおよび R^P は式IおよびIについて上記のように定義される。

いくつかの実施形態では、CDN結合リンカーは、以下の構造：

[illegible]

式中、変数 W 、 X 、 Y 、 Z および R^P は、式 I および II について上記のように定義される。

6. 7. 医薬組成物および医薬品

本明細書に記載のADCおよび／またはCDNは、ADCまたはCDNおよび1つ以上の担体、賦形剤および／または希釈剤を含む医薬組成物の形態であり得る。組成物は、ヒトでの薬学的使用のために製剤化されてもよく、薬学的に許容される担体、例えば、水性の場合により緩衝化された、溶液、懸濁液または分散液を含んでもよい。組成物はまた、使用前に再構成され得る凍結乾燥固体組成物であり得る。

本医薬組成物は、任意の適切な形態であり得、静脈内、腫瘍内、皮下、筋肉内、経口、鼻腔内、髄腔内、経皮、局所、または局部などの様々な経路によって患者に投与することができる。いずれの場合の投与経路も、特定の抗体および／またはADC、対象、ならびに疾患の性質および重症度ならびに対象の身体状態に依存し得る。ある実施形態では、医薬組成物は、液体製剤の形態で、静脈内、腫瘍内、皮下、または筋肉内に投与される。

いくつかの実施形態では、それらの医薬組成物を含む本明細書に記載のADCおよび／

またはCDNは、皮下、腹腔内、筋肉内、または静脈内、特に静脈内など、全身投与される。他の実施形態では、それらの医薬組成物を含む本明細書に記載のADCおよび／またはCDNは、腫瘍部位に局部的に、例えば腫瘍内に、または腫瘍の微小環境に投与される。

【0245】

本開示はまた、以下に記載される1つ以上の追加の治療薬と組み合わせて、以下に記載される様々ながんのうちの1つ以上を含む治療のため、例えば、対象において免疫応答を促進するためおよび／またはがんを治療するため、医薬品の製造に使用するための式II（式IIa、IIbなどの式IIの下位式を含む）のCDNを提供する。

【0246】

6.8. 治療方法

ある実施形態では、本開示のADC（すなわち、式IのADC）または本開示のCDN（すなわち、CDN-AまたはCDN-Bなどの式IIのCDN）を治療に使用することができる。いくつかの実施形態では、本開示は、治療に使用するための本開示のADC（すなわち、式IのADC）または本開示のCDN（すなわち、式IIのCDN）を含む本明細書に記載の医薬組成物に関する。

【0247】

本明細書に開示されるADCおよび／またはCDNは、単独で、または互いに組み合わせて、および／または他の治療薬と組み合わせて使用することができる。以下に考察される例に示されるように、ADCおよびCDNは、対象に送達された場合に免疫応答を促進することができる。例えば、本開示のADCおよびCDNは、単独でまたは組み合わせて、ヒト対象においてインターフェロン-β（IFNβ）を誘導することができる。本開示のADCおよびCDNが免疫応答を促進する能力は、部分的に、STINGを刺激する能力に起因する。ADCは、本開示のCDN（例えば、式IIの化合物）を送達して、腫瘍もしくはがん関連免疫細胞、または腫瘍微小環境を標的とし、STINGの活性化および結果として生じる免疫応答を引き起こすことができる。がん関連腫瘍または免疫細胞抗原に結合する抗体またはその抗原結合断片へのCDNの結合は、CDNの送達を標的とし、免疫応答を延長および増強する。

【0248】

本開示のADCは、非結合CDN、またはADCを含む抗体のいずれかよりも大きい免疫応答を促進することができる。意外なことに、本開示のADCは、非結合CDN、およびADCを含む抗体の追加の免疫応答よりも大きい免疫応答を促進できることが見出された。換言すれば、本開示のCDNを特異的免疫療法抗体と結合させることによって、相乗効果を得ることができる。他の実施形態では、本明細書で論じるように、本開示のCDNは、ADCの一部としてではなく、投与することもできる。

【0249】

したがって、一態様では、本開示は、有効量の本開示のADC（すなわち、式IのADC）を投与することを含む、対象において免疫応答を誘導または促進する方法を提供する。別の態様では、本開示は、有効量の本開示のCDN（すなわち、式IIのCDN）を投与することを含む、対象において免疫応答を誘導または促進する方法を提供する。また、別の態様では、本開示は、本開示のCDNと組み合わせて、有効量の本開示のADCを投与することを含む、対象において免疫応答を誘導または促進する方法を提供する。いくつかの実施形態では、ADCおよび／またはCDNは、それらを必要とする哺乳動物に投与される。特定の実施形態では、ADCおよび／またはCDNは、それらを必要とするヒトに投与される。

【0250】

特定の実施形態では、本開示のADCまたはCDNは、がんを治療するために使用される。例えば、本開示のADCまたはCDNは、肺、骨、脾臓、皮膚、頭部、頸部、子宮、卵巣、胃、結腸、乳房、食道、小腸、腸、内分泌系、甲状腺、副甲状腺、副腎、尿道、前立腺、陰茎、精巣、尿管、膀胱、腎臓または肝臓のがんを治療するために使用することができる。本開示のADCまたはCDNによって治療可能な更なるがんとしては、直腸がん

10

20

30

40

50

、肛門領域のがん；卵管、子宮内膜、子宮頸部、膣、外陰部、腎盂、および腎細胞のがん腫；軟組織の肉腫；粘液腫；横紋筋腫；線維腫；脂肪腫；奇形腫；胆管がん；肝芽腫；血管肉腫；血管腫（hemangioma）；肝がん；線維肉腫；軟骨肉腫；骨髓腫；慢性または急性の白血病；リンパ球性リンパ腫；原発性CNSリンパ腫；CNSの新生物；脊髄軸腫瘍；扁平上皮がん；滑膜肉腫；悪性胸膜中皮腫；脳幹神経膠腫；下垂体腺腫；気管支腺腫；軟骨性過誤腫（chondromatous hamartoma）；内皮腫（mesothelioma）；ホジキン病；または前述のがんの1つ以上の組み合わせが挙げられる。

【0251】

したがって、一態様では、本開示は、薬学的に許容される量の本開示のADC（すなわち、式IのADC）を含む医薬組成物を投与することを含む、対象のがんを治療する方法を提供する。別の態様では、本開示は、薬学的に許容される量の本開示のCDN（すなわち、式IIのCDN）を含む医薬組成物を投与することを含む、対象のがんを治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、それらを必要とする哺乳動物に投与される。特定の実施形態では、医薬組成物は、それらを必要とするヒトに投与される。

【0252】

別の態様では、本開示は、少なくとも1つの追加の抗がん剤と薬学的に許容される量の本開示のADC（すなわち、式IのADC）を含む医薬組成物を対象（例えば、ヒト）に投与することによって、対象のがんを治療する方法を提供する。ADCおよび1つ以上の追加の抗がん剤は、一緒にまたは別々に投与されてもよく、別々に投与される場合、投与は、別々の医薬組成物または組み合わせた医薬組成物の任意の好都合な経路によって、同時にまたは連続的に、任意の順序で行われてもよい。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、式IのADCの抗体または抗原結合断片の標的抗原の発現を増強する。ADCおよび他の薬学的に活性な抗がん剤の量および投与の相対的なタイミングは、所望の併用治療効果を得るために選択される。

【0253】

いくつかの例では、本開示は、少なくとも1つの追加の抗がん剤と薬学的に許容される量の本開示のCDN（すなわち、式IIのCDN）を含む医薬組成物を対象（例えば、ヒト）に投与することによって、対象のがんを治療する方法を提供する。CDNおよび1つ以上の追加の抗がん剤は、一緒にまたは別々に投与されてもよく、別々に投与される場合、投与は、別々の医薬組成物または組み合わせた医薬組成物の任意の好都合な経路によって、同時にまたは連続的に、任意の順序で行われてもよい。CDNおよび他の抗がん剤の量ならびに投与の相対的なタイミングは、所望の併用治療効果を得るために選択される。

【0254】

本開示のADCまたはCDNと1つ以上の抗がん剤との組み合わせは、単一の医薬組成物と一緒に投与されてもよい。あるいは、ADCまたはCDNと1つ以上の抗がん剤とは、別々に製剤化されてもよい。別々に製剤化される場合、それらは、任意の簡便な組成物で、好都合には、当技術分野において該化合物について知られているような様式で提供され得る。

【0255】

したがって、本開示のADCまたはCDNは、がん治療の他の治療方法、例えば、抗新生物治療、免疫チェックポイント阻害剤、他の化学療法剤、ホルモン剤、抗体剤、ならびに外科治療および／または放射線治療、特に放射線との併用療法で使用され得る。

【0256】

一実施形態では、本開示のADC（すなわち、式IのADC）もしくは本開示のCDN（すなわち、式IIのCDN）は、または本開示のADCとCDNの両方が、がんを治療するために免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用される。PD-1、PD-L1およびCTLA4に対するヒト化抗体などの免疫チェックポイント阻害剤は、最近、黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞がんおよび膀胱がんを含むいくつかの種類の転移性がんの治療に非常に成功していることが示されている（Sharma and Allison,

10

20

30

40

50

2015, Science 348, 56)。しかしながら、一つにはCD8 T細胞などの抗腫瘍免疫細胞が不十分な数しか生成されず、および／または腫瘍に浸潤されないという理由で、依然としてがん患者のごく一部のみがチェックポイント阻害剤療法から恩恵を受ける。本明細書に記載される例で示されるように、本開示のADCおよび／またはCDNと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせは、免疫チェックポイント阻害剤による単剤療法には効かないがんを治療するために相乗的に機能することができる。

【0257】

一実施形態では、本開示は、薬学的に許容される量の本開示のADC（すなわち、式IのADC）もしくは本開示のCDN（すなわち、式IIのCDN）または本開示のADCとCDNの両方を含む医薬組成物をPD-L1阻害剤と組み合わせて投与することによって、対象のがんを治療する方法を提供する。本開示のADCと組み合わせて使用することができるPD-L1阻害剤の例としては、アテゾリズマブ（Tecentriq（登録商標））、アベルマブ（Bavencio（登録商標））、デュルバルマブ（Imfinzi（登録商標））、BMS-936559およびCK-301が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態では、本開示のADCおよび／またはCDNは、上記のものを含むPD-L1阻害剤と組み合わせて投与されない。

10

【0258】

一実施形態では、本開示は、薬学的に許容される量の本開示のADC（すなわち、式IのADC）もしくは本開示のCDN（すなわち、式IIのCDN）または本開示のADCとCDNの両方を含む医薬組成物をPD-1阻害剤と組み合わせて投与することによって、対象のがんを治療する方法を提供する。本開示のADCと組み合わせて使用することができるPD-1阻害剤の例としては、ペンブロリズマブ（Keytruda（登録商標））、ニボルマブ（Opdivo（登録商標））、センプリマブ（Libtayo（登録商標））、AMP-224、AMP-514およびPDR001が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態では、本開示のADCおよび／またはCDNは、上記のものを含むPD-1阻害剤と組み合わせて投与されない。

20

【0259】

一実施形態では、本開示は、薬学的に許容される量の本開示のADC（すなわち、式IのADC）もしくは本開示のCDN（すなわち、式IIのCDN）または本開示のADCとCDNの両方を含む医薬組成物をCTLA-4阻害剤と組み合わせて投与することによって、対象のがんを治療する方法を提供する。本開示のADCと組み合わせて使用することができるCTLA-4阻害剤の例としては、イピリムマブ（ipilimumab）（Yervoy（登録商標））およびトレメリムマブが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態では、本開示のADCおよび／またはCDNは、上記のものを含むCTLA-4阻害剤と組み合わせて投与されない。

30

【0260】

別の実施形態では、ジテルペノイドおよびビンカアルカロイドなどの1つ以上の抗微小管剤；白金配位錯体；ナイトロジェンマスタード、オキサザホスホリン、アルキルスホナート、ニトロソ尿素およびトリアゼンなどのアルキル化剤；アントラサイクリン、アクチノマイシンおよびブレオマイシンなどの抗生物質；エピポドフィロトキシンなどのトポイソメラーゼII阻害剤；プリンおよびピリミジン類似体ならびに抗フォレート化合物などの代謝拮抗剤；カンプトテシンなどのトポイソメラーゼI阻害剤；ホルモンおよびホルモン類似体；シグナル伝達経路阻害剤；非受容体チロシン血管新生阻害剤；免疫治療剤；アポトーシス促進剤；および／または細胞周期シグナル伝達阻害剤と共に、本開示は、薬学的に許容される量の本開示のADC（すなわち、式IのADC）もしくは本開示のCDN（すなわち、式IIのCDN）または本開示のADCとCDNの両方を含む医薬組成物を投与することによって、対象のがんを治療する方法を提供する。

40

【0261】

式IのADCは、例えば、抗体または抗原結合断片に結合していないSTINGアゴニストと組み合わせて、がんを治療するため、または免疫応答を誘導もしくは促進するため

50

に使用することができる。ある実施形態では、抗体または抗原結合断片に結合していない S T I N G アゴニストは、C D N、例えば本明細書に記載されるものの1つ、すなわち 2' 3' - C D N である。他の実施形態では、S T I N G アゴニストは、3' 3' - C D N、2' 2' - C D N または 3' 2' - C D N である。いくつかの実施形態では、S T I N G アゴニストは、ベンゾフェノン類似体である。さらなる実施形態では、S T I N G アゴニストは、二量体アミドベンズイミダゾールである。本開示の A D C と組み合わせて使用することができる抗体または抗原結合断片に結合していない S T I N G アゴニストの例としては、I M S A 1 0 1、A D U - S 1 0 0 (M I W 8 1 5)、B M S - 9 8 6 3 0 1、C R D 5 5 0 0、C M A (1 0 - カルボキシメチル - 9 - アクリダノン)、d i A B Z I S T I N G アゴニスト - 1 (例えば、C A S 番号：2 1 3 8 2 9 9 - 3 4 - 8)、D M X A A (A S A 4 0 4 / v a d i m e z a n)、E 7 7 6 6、G S K - 5 3 2、G S K - 3 7 4 5 4 1 7、M K - 1 4 5 4、M K - 2 1 1 8、S B - 1 1 2 8 5、S R C B - 0 0 7 4、T A K - 6 7 6 および T T I - 1 0 0 0 1 が挙げられる。S T I N G アゴニストは、式 I の A D C の投与前、投与と同時に、または投与後に投与することができる。

【0262】

式 I の A D C は、例えば、がんを治療するため、または免疫応答を誘導もしくは促進するために、式 I の抗体または抗原結合断片に結合していない「遊離」C D N と組み合わせて使用することができる。遊離 C D N は、式 I の A D C の投与前、投与と同時に、または投与後に投与することができる。そのような場合、遊離 C D N は、式 I の A D C の抗体に結合した C D N と同じであっても異なってもよい。遊離 C D N は、c G A M P、例えば、2' 3' - c G A M P またはその類似体もしくは誘導体、またはその薬学的に許容される塩であってもよい。他の実施形態では、遊離 C D N は、3' 3' - c G A M P、2' 2' - c G A M P、3' 2' - c G A M P、またはこれらのいずれかの類似体もしくは誘導体、またはその薬学的に許容される塩である。

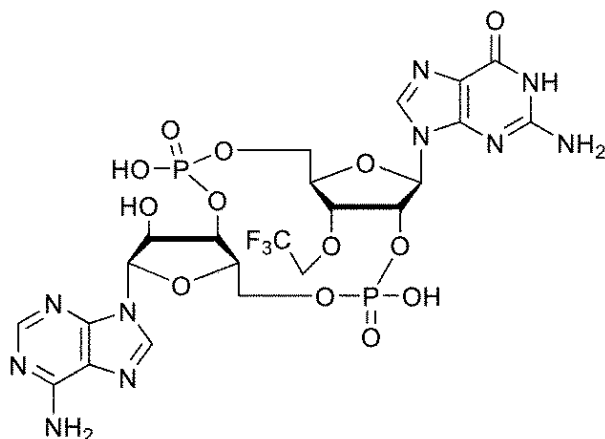
【0263】

したがって、本開示は、抗体に結合していない少なくとも1つのC D N (「遊離 C D N」) と、薬学的に許容される量の本開示の A D C (すなわち、式 I の A D C) を含む医薬組成物を投与することによって、対象のがんを治療する方法を提供する。式 I の A D C および遊離 C D N は、一緒にまたは別々に投与されてもよく、別々に投与される場合、投与は、別々のまたは組み合わせた任意の簡便な経路によって、同時にまたは連続的に、任意の順序で行われてもよい。

【0264】

1つの実施形態では、式 I の A D C と組み合わせて投与される遊離 C D N は、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【化72】

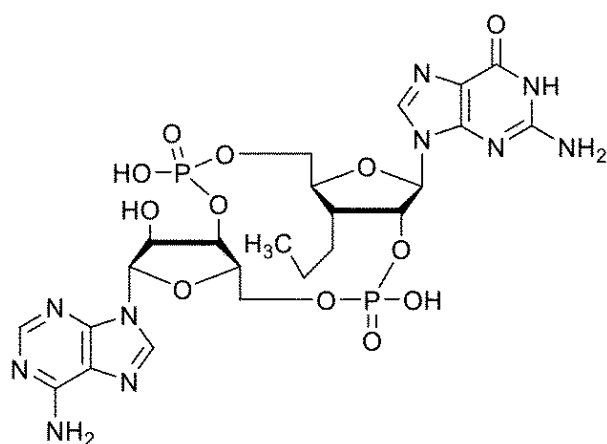


【0265】

別の実施形態では、式 I の A D C と組み合わせて投与される遊離 C D N は、以下の化合

物またはその薬学的に許容される塩である。

【化 7 3】

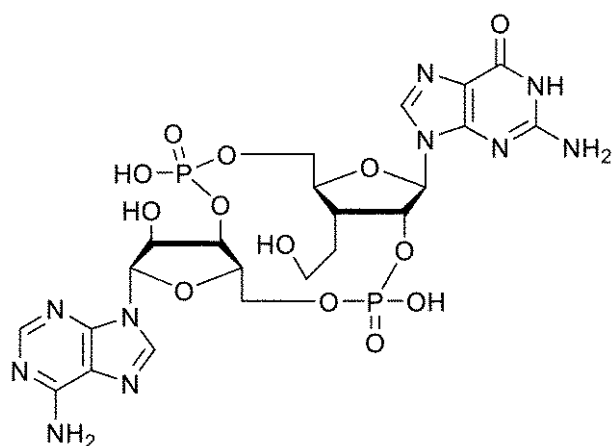


10

【 0 2 6 6 】

別の実施形態では、式 I の A D C と組み合わせて投与される遊離 C D N は、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【化 7 4】



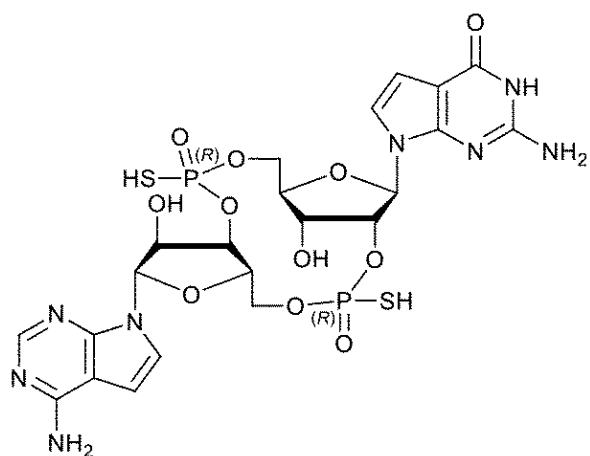
20

30

【 0 2 6 7 】

別の実施形態では、式 I の A D C と組み合わせて投与される遊離 C D N は、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【化 7 5】



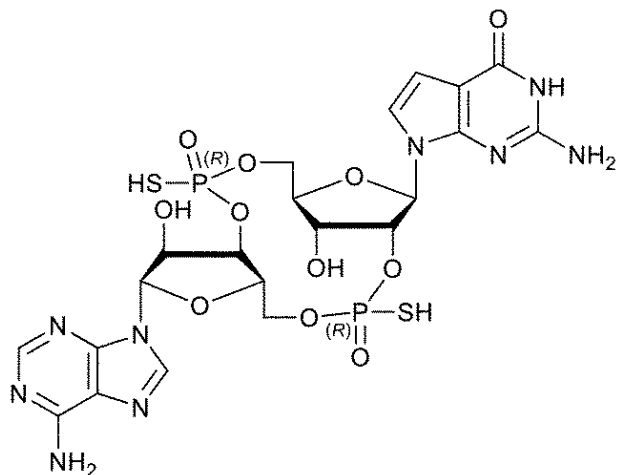
40

【 0 2 6 8 】

50

別の実施形態では、式 I の A D C と組み合わせて投与される遊離 C D N は、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【化 7 6】

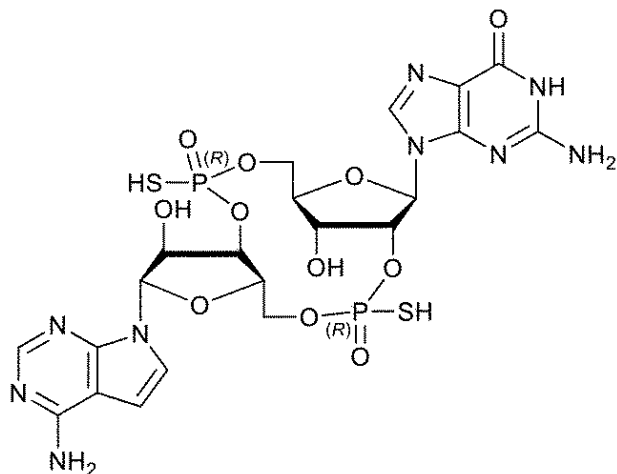


10

【 0 2 6 9】

別の実施形態では、式 I の A D C と組み合わせて投与される遊離 C D N は、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【化 7 7】



20

30

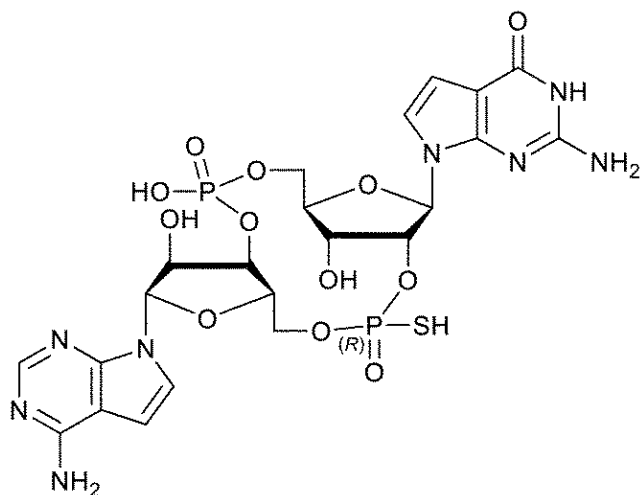
【 0 2 7 0】

別の実施形態では、式 I の A D C と組み合わせて投与される遊離 C D N は、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

40

50

【化 7 8】

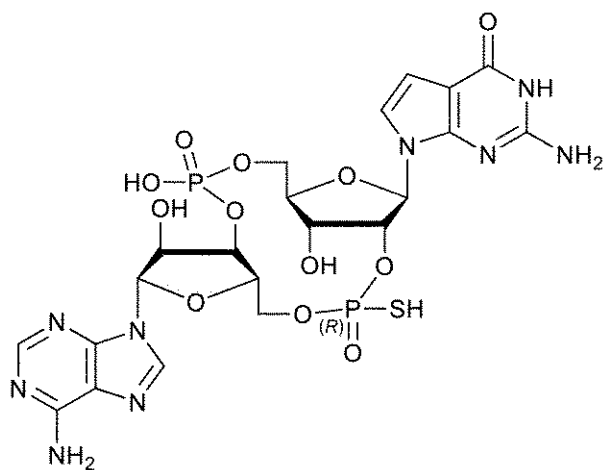


10

【 0 2 7 1】

別の実施形態では、式 I の A D C と組み合わせて投与される遊離 C D N は、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【化 7 9】



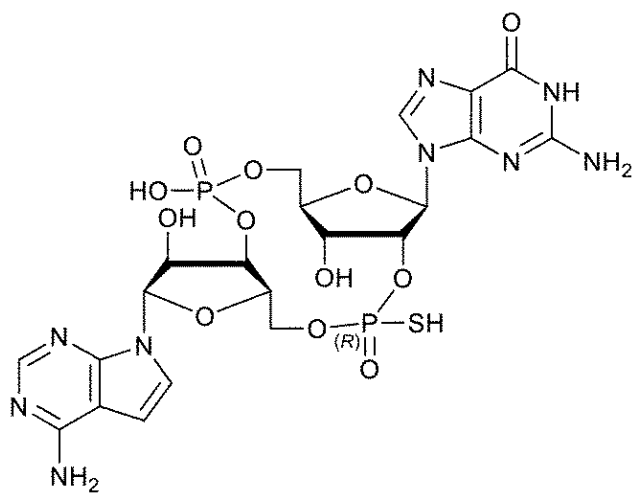
20

30

【 0 2 7 2】

別の実施形態では、式 I の A D C と組み合わせて投与される遊離 C D N は、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【化 8 0】



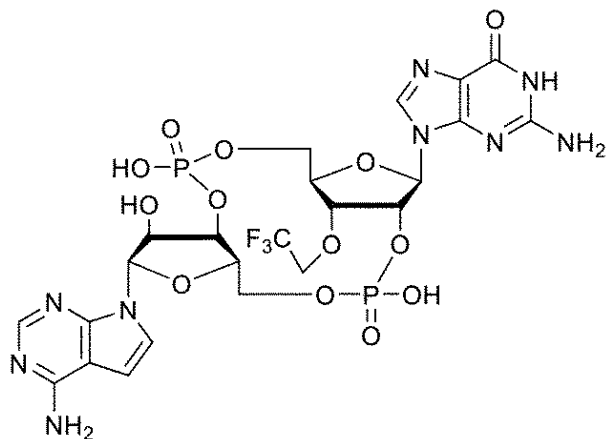
40

50

【 0 2 7 3 】

別の実施形態では、式ⅠのADCと組み合わせて投与される遊離CDNは、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【化 8 1】

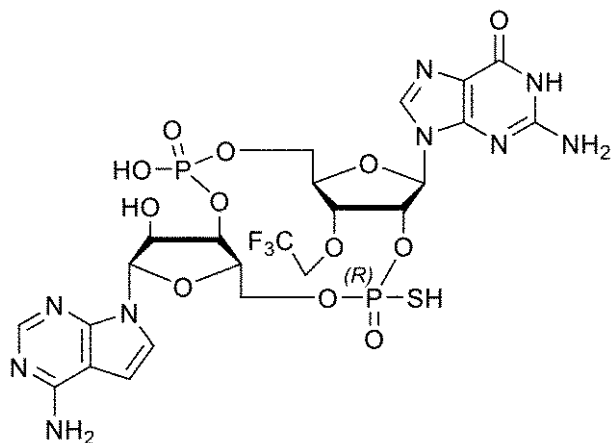


10

【 0 2 7 4 】

別の実施形態では、式ⅠのADCと組み合わせて投与される遊離CDNは、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【化 8 2】



30

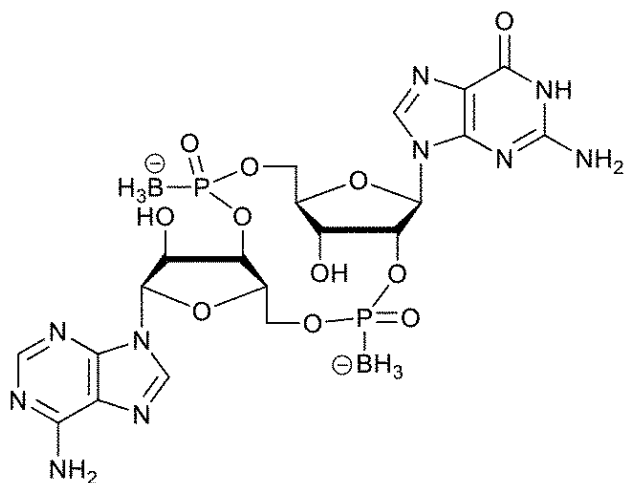
【 0 2 7 5 】

別の実施形態では、式ⅠのADCと組み合わせて投与される遊離CDNは、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

40

50

【化 8 3】

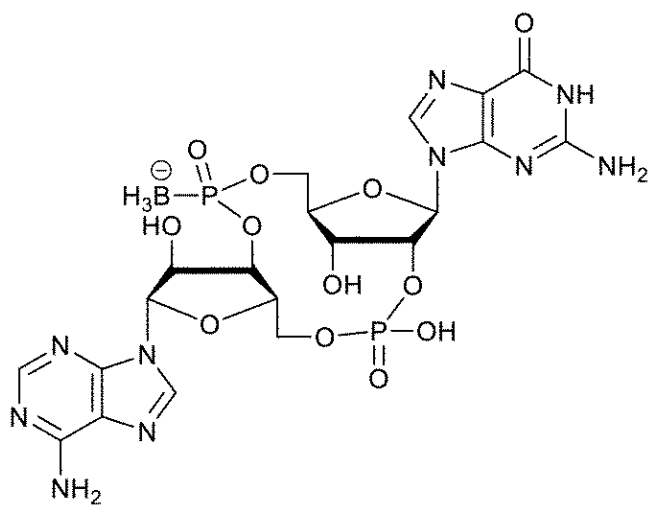


10

【 0 2 7 6】

別の実施形態では、式 I の A D C と組み合わせて投与される遊離 C D N は、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【化 8 4】



20

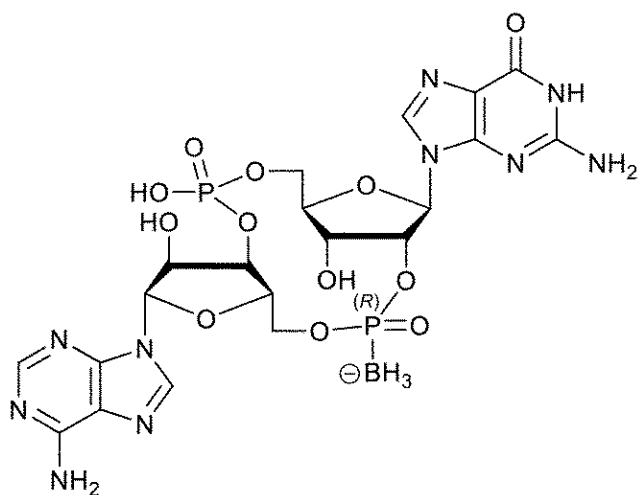
【 0 2 7 7】

別の実施形態では、式 I の A D C と組み合わせて投与される遊離 C D N は、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

40

50

【化 8 5】

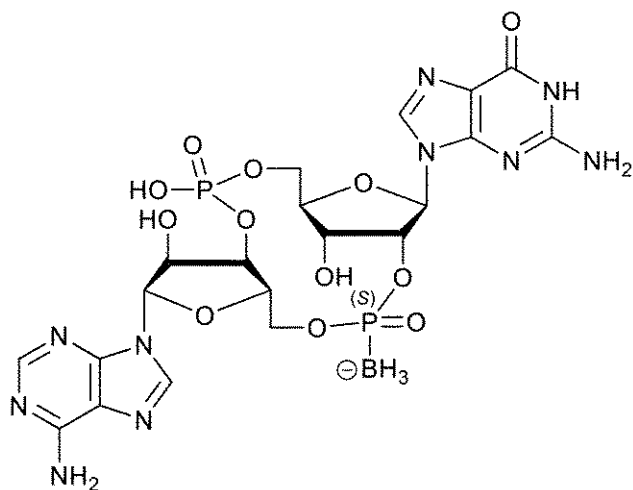


10

【 0 2 7 8】

別の実施形態では、式 I の A D C と組み合わせて投与される遊離 C D N は、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【化 8 6】



20

30

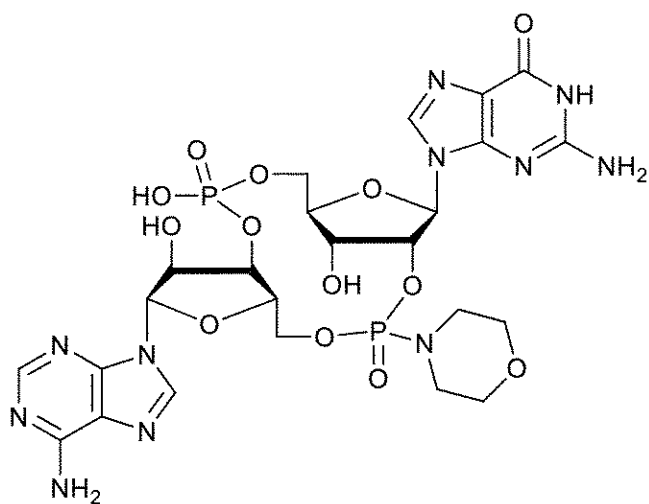
【 0 2 7 9】

別の実施形態では、式 I の A D C と組み合わせて投与される遊離 C D N は、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

40

50

【化 8 7】

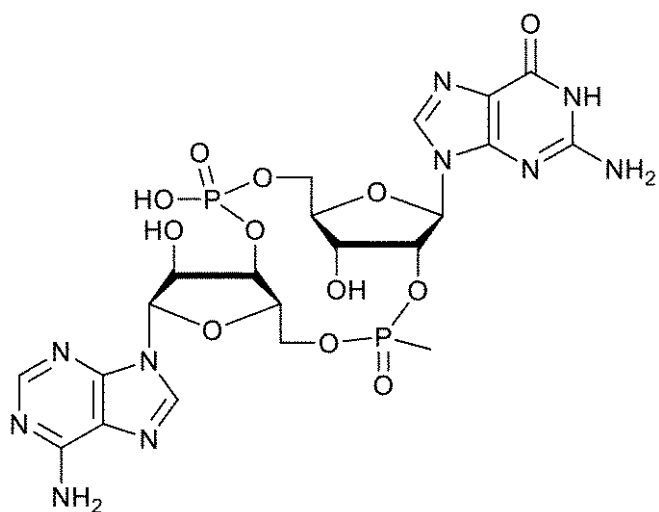


10

【 0 2 8 0】

別の実施形態では、式 I の A D C と組み合わせて投与される遊離 C D N は、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【化 8 8】



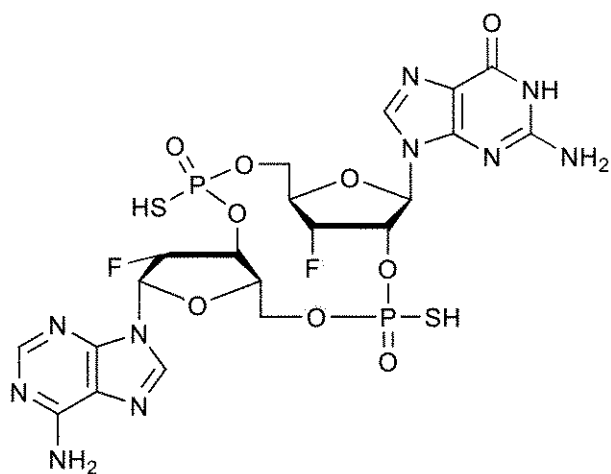
20

30

【 0 2 8 1】

別の実施形態では、式 I の A D C と組み合わせて投与される遊離 C D N は、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【化 8 9】



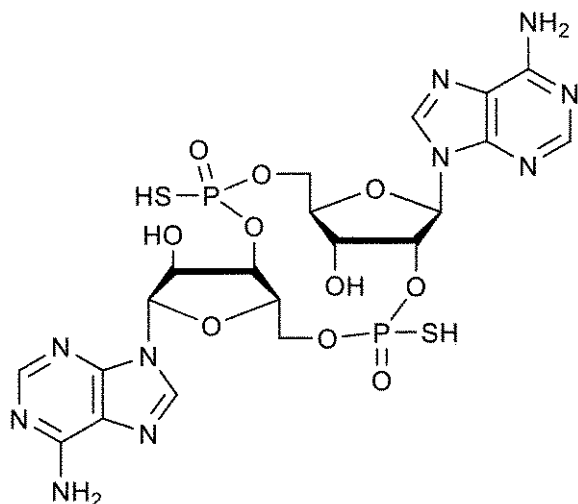
40

50

【0282】

別の実施形態では、式ⅠのADCと組み合わせて投与される遊離CDNは、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【化90】



10

【0283】

7. 例

CDN、ADC、およびこれらのADCを使用して患者を治療する方法の例示的な実施形態のある特徴および特性を強調する以下の例は、限定ではなく例示を目的として提供される。

略語

^1H -NMR	プロトン核磁気共鳴分光法
^{19}F -NMR	^{19}F 核磁気共鳴分光法
^{31}P -NMR	^{31}P 核磁気共鳴分光法
G	グアニン
A	アデニン
A^{Bz}	6N-ベンゾイルアデニン
G^{ib}	2N-イソブチリル
Bz	ベンゾイル
DCA	ジクロロ酢酸
DCM	ジクロロメタン
DMOCP	2-クロロ-5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサホスフィナン (dioxaphosphineane) 2-オキシド
DMT	4, 4'-ジメトキシトリチル
DMTCL	4, 4'-ジメトキシトリチルクロリド
PBS	ホスファート緩衝生理食塩水
Py.	ピリジン
TBS	t-ブチルジメチルシリル
TrCl	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンハイドロクロリド
IBX	2-ヨードキシ安息香酸
LAH	水素化リチウムアルミニウム
DMF	ジメチルホルムアミド
NMM	N-メチルモルホリン
Et_3N	トリエチルアミン

20

30

40

【0284】

例1. CDN-Aの調製

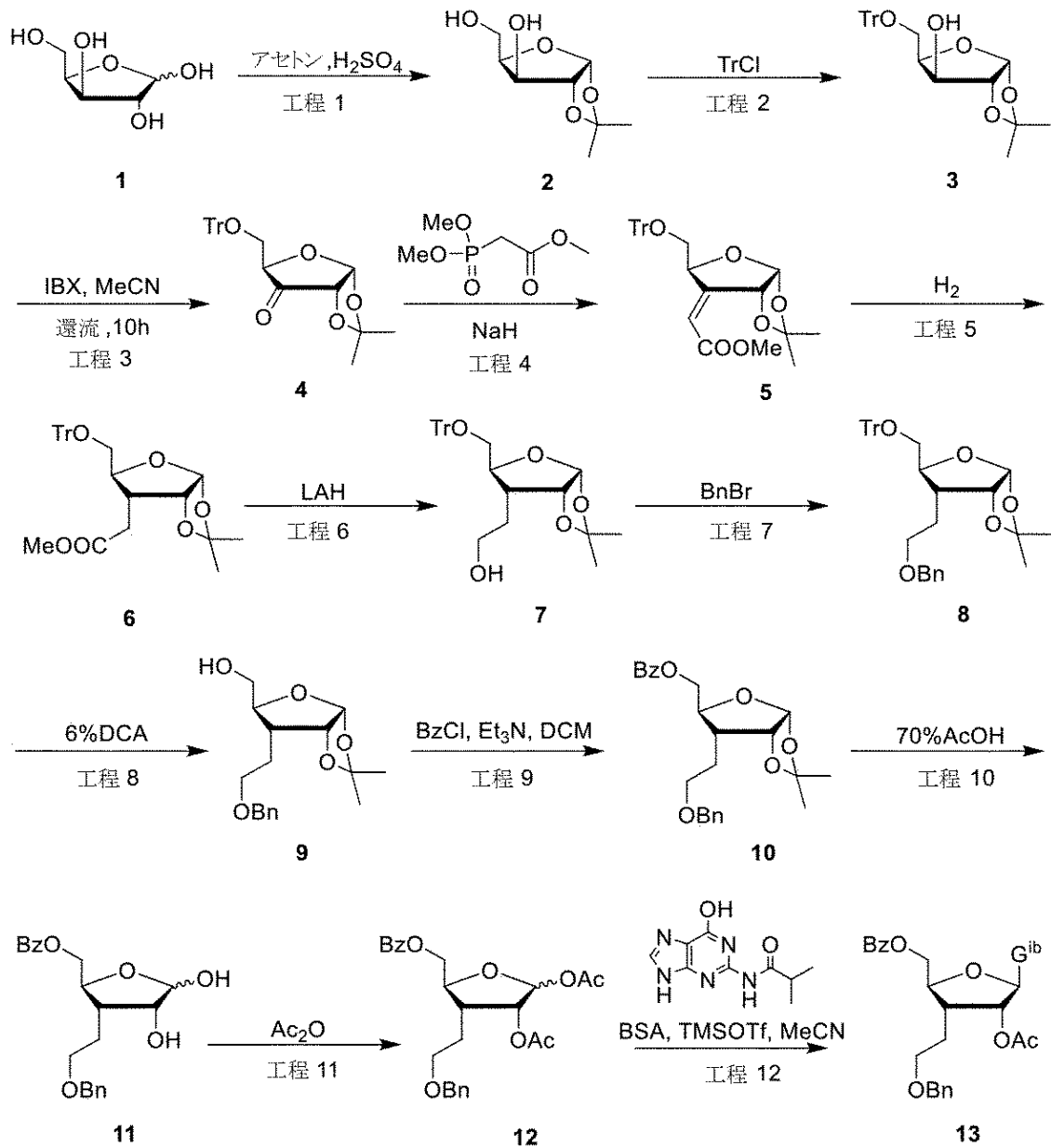
以下のスキームA1およびA2は、本明細書に開示されるCDN(「CDN-A」)の

50

合成を示す。CDNおよび合成中間体の合成および特性評価を以下に記載する。

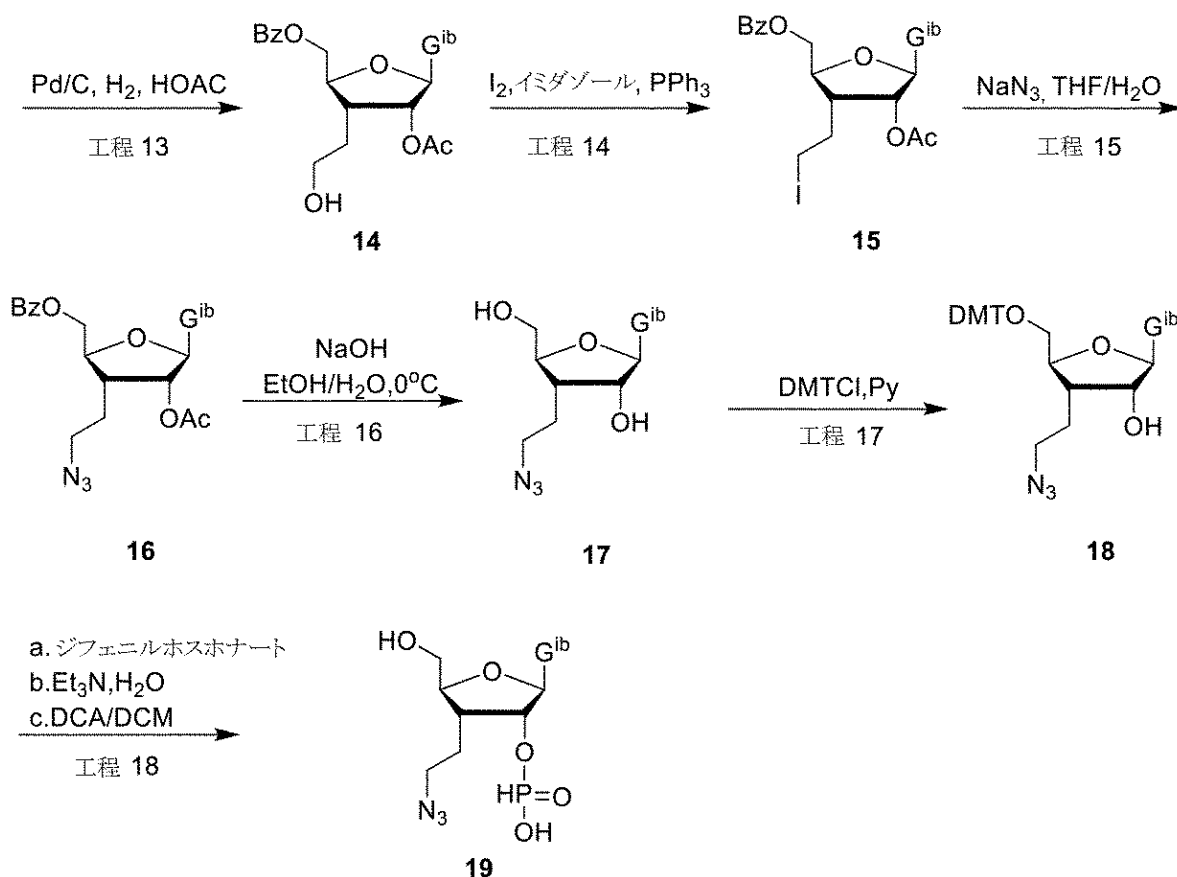
1からの中間体19の合成

【化91】



スキーム A 1. 中間体 19 の合成

【化 9 2】

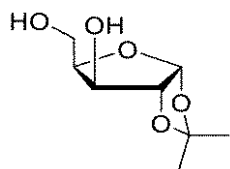


スキーム A 1. 中間体 19 の合成 (続き)

【0285】

工程 1: (3aR, 5R, 6S, 6aR) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール - 6 - オールの合成

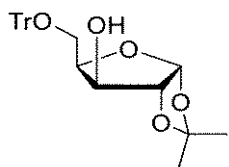
【化 9 3】



H_2SO_4 (濃硫酸、184.00g、1.88mol、100mL、2.8当量) を含有する (2R, 4S, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2, 3, 4 トリオール (100g、0.67mol) のアセトン (2.6L) 溶液を 20°C で 1 時間攪拌する。 Na_2CO_3 (130g、1.23mol、1.8当量) の H_2O (600mL) 溶液を 0°C で慎重に添加する。混合物をさらに 2.5 時間攪拌した後、 Na_2CO_3 の第 2 バッチ (70g、0.66mol) を添加する。0.5 時間後、沈殿物を濾過によって回収し、アセトン (0.5L × 3) で洗浄する。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM:MeOH=10:1~5:1) によって精製すると、(3aR, 5R, 6R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2, 2 - ジメチル - 3a, 5, 6, 6a - テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール - 6 - オール (53.5g、0.28mol、収率 85%) が黄色油として得られる。(MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ 213.0$)

【0286】

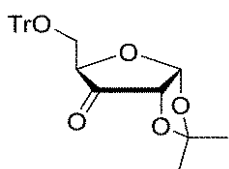
工程 2 : (3aR, 5R, 6S, 6aR) - 2, 2-ジメチル-5-((トリチルオキシ)メチル)テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-6-オール の合成
【化 9 4】



(3aR, 5R, 6R) - 5-((ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-6-オール (125 g、0.66 mol) のピリジン (600 mL) 溶液に、TrCl (219.9 g、0.79 mol、1.2 当量) を加える。60℃で16時間後、混合物を冷却し、濃縮する。残渣をCH₂Cl₂ (400 mL) と NaHCO₃ (飽和、800 mL) 水溶液に分配する。水相をCH₂Cl₂ (600 mL×2) で抽出する。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10:1~5:1) によって精製すると、(3aR, 5R, 6R) - 2, 2-ジメチル-5-((トリチルオキシメチル)-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-6-オール (250 g、0.58 mol、収率88%) が白色固体として得られる。(MS: [M+Na]⁺ 455.0)

【0287】

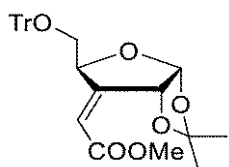
工程 3 : (3aR, 5R, 6aS) - 2, 2-ジメチル-5-((トリチルオキシ)メチル)ジヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-6 (3aH) -オンの合成
【化 9 5】



(3aR, 5R, 6R) - 2, 2-ジメチル-5-((トリチルオキシメチル)-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-6-オール (250 g、0.58 mol) のCH₃CN (1.5 L) 溶液に、IBX (323 g、1.2 mol、2.00 当量) を添加する。混合物を90℃で6時間攪拌する。冷却後、混合物を濾過する。濾液を濃縮し、(3aR, 5R, 6aS) - 2, 2-ジメチル-5-((トリチルオキシメチル)-3a, 6a-ジヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-6-オン (240 g、0.56 mol、収率96.5%) を淡黄色油として得る。(MS: [M+Na]⁺ 453.0)

【0288】

工程 4 : (E) -メチル-2-((3aR, 5S, 6aR) - 2, 2-ジメチル-5-((トリチルオキシ)メチル)フロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-6 (3aH, 5H, 6aH) -イリデン) アセタートの合成
【化 9 6】



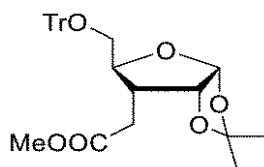
NaH (14.5 g、0.36 mol、油中60%、1.3 当量) および THF (1.

00 L)の混合物に、メチル2-ジメトキシホスホリルアセタート(66 g、0.36 mol、52.4 mL、1.3当量)を0℃で15分間にわたって滴加する。混合物を同じ温度で45分間攪拌した後、(3aR, 5R, 6aS)-2,2-ジメチル-5-(トリチルオキシメチル)-3a,6a-ジヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-6-オン(120 g、0.28 mol、1当量)のTHF(500 mL)溶液を滴加する。25℃で15時間後、反応物を0℃でNH₄Cl(飽和、50 mL)によってクエンチングする。混合物を濃縮し、ブライン(500 mL)とCH₂Cl₂(500 mL×3)に分配する。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=15:1~5:1)によって精製すると、メチル(2E)-2-[(3aR, 5S, 6aR)-2,2-ジメチル-5-(トリチルオキシメチル)-3a,6a-ジヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-6-イリデン]アセタート(65 g、0.53 mol、収率96%)が淡黄色油として得られる。(MS: [M+Na]⁺509.0)

【0289】

工程5:メチル2-((3aR, 5S, 6R, 6aR)-2,2-ジメチル-5-(トリチルオキシ)メチル)テトラヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-6-イル)アセタートの合成

【化97】

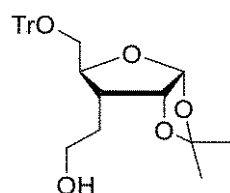


メチル(2E)-2-[(3aR, 5S, 6aR)-2,2-ジメチル-5-(トリチルオキシメチル)-3a,6a-ジヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-6-イリデン]アセタート(260 g、0.53 mol)のEtOAc(700 mL)溶液に、Pd/C(炭素上10%、10 g)をN₂雰囲気下で添加する。懸濁液を脱気し、H₂で3回パージする。混合物をH₂(20 psi)下25℃で16時間攪拌する。触媒を濾過によって除去する。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=15:1~10:1)によって精製すると、メチル2-[(3aR, 5S, 6S)-2,2-ジメチル-5-(トリチルオキシメチル)-3a,5,6,6a-テトラヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-6-イル]アセタート(210 g、0.43 mol、収率80.4%)が白色固体として得られる。(MS: [M+Na]⁺511.1)

【0290】

工程6:2-((3aR, 5S, 6R, 6aR)-2,2-ジメチル-5-(トリチルオキシ)メチル)テトラヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-6-イル)エタノールの合成

【化98】



LiAlH₄(15.5 g、0.41 mol、2当量)およびTHF(500 mL)の混合物に、メチル2-[(3aR, 5S, 6S)-2,2-ジメチル-5-(トリチルオキシメチル)-3a,5,6,6a-テトラヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-6-イル]アセタート(100 g、0.20 mol)のTHF(20 mL)溶液

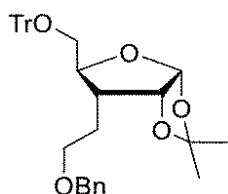
を0℃でゆっくり添加する。25℃で2.5時間攪拌した後、反応物を0℃で水(15 mL)およびNaOH(水溶液、15%、15 mL)でクエンチングする。粗生成物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル=5:1~2:1)によって精製すると、2-[(3aR, 5S, 6S) -2, 2-ジメチル-5-(トリチルオキシメチル)-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-6-イル] エタノール(80 g、0.35 mol、収率85%)が淡黄色油として得られる。

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ = 7.43-7.35 (m, 6H)、7.25-7.18 (m, 6H)、7.18-7.11 (m, 3H)、5.82 (d, J=3.8 Hz, 1H)、4.62 (t, J=4.2 Hz, 1H)、3.86 (td, J=3.5, 10.2 Hz, 1H)、3.61-3.47 (m, 2H)、3.37 (dd, J=2.8, 10.7 Hz, 1H)、3.02 (dd, J=4.1, 10.7 Hz, 1H)、2.13 (tt, J=4.8, 9.9 Hz, 1H)、1.73-1.62 (m, 2H)、1.42 (s, 3H)、1.40-1.31 (m, 1H)、1.26 (s, 3H)。MS: [M+Na]⁺ 483.2

【0291】

工程7: (3aR, 5S, 6R, 6aR) -6-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-2, 2-ジメチル-5-(トリチルオキシ)メチル) テトラヒドロフロ[2, 3-d] [1, 3] ジオキソールの合成

【化99】



NaH(27.1 g、0.68 mol、油中60%、4.00当量)およびTHF(500 mL)の混合物に、2-[(3aR, 5S, 6S) -2, 2-ジメチル-5-(トリチルオキシメチル)-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-6-イル] エタノール(78 g、0.17 mol)のTHF(200 mL)溶液を-20℃で5分間にわたって滴加する。添加後、混合物を25℃で2時間攪拌する。BnBr(60.3 mL、0.51 mol、3.00当量)を滴下する。混合物を80℃で14時間攪拌する。0℃に冷却した後、反応物をNH₄Cl(飽和、20 mL)水溶液によってクエンチングし、H₂O(400 mL)で希釈し、CH₂Cl₂(400 mL×3)で抽出する。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル=15:1~5:1)によって精製すると、(3aR, 5S, 6R, 6aR) -6-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-2, 2-ジメチル-5-(トリチルオキシメチル)-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d] [1, 3] ジオキソール(90 g、0.16 mol、収率97%)が白色固体として得られる。(MS: [M+Na]⁺ = 573.1)

【0292】

工程8: (3aR, 5S, 6R, 6aR) -6-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) メタノールの合成

10

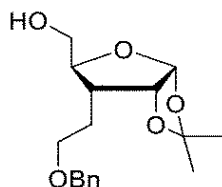
20

30

40

50

【化100】

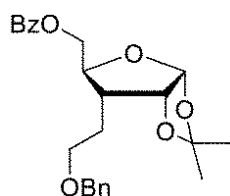


(3aR, 5S, 6S) - 6 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 2, 2 - ジメチル - 5 - (トリチルオキシメチル) - 3a, 5, 6, 6a - テトラヒドロフロ [2, 3 - d] [1, 3] ジオキソール (90 g、0.16 mol) の CH_2Cl_2 (300 mL) 溶液に、 CHCl_2COOH (30 mL、0.16 mol、1.00 当量) を添加する。25℃で3時間後、反応混合物を NaHCO_3 (飽和、500 mL) 水溶液で0℃でpH約7.0に中和した。粗生成物を CH_2Cl_2 (100 mL × 3) で抽出する。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル = 5 : 1 ~ 2 : 1) によって精製すると、[(3aR, 5S, 6S) - 6 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 2, 2 - ジメチル - 3a, 5, 6, 6a - テトラヒドロフロ [2, 3 - d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル] メタノール (44 g、0.14 mol、収率 87%) が黄色油として得られる。

【0293】

工程9：(3aR, 5S, 6R, 6aR) - 6 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [2, 3 - d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル] メチルベンゾアートの合成

【化101】

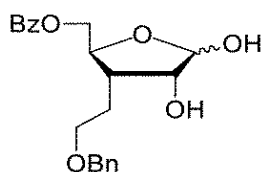


[(3aR, 5S, 6S) - 6 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 2, 2 - ジメチル - 3a, 5, 6, 6a - テトラヒドロフロ [2, 3 - d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル] メタノール (62 g、0.2 mol) の CH_2Cl_2 (200 mL) 中の溶液に、 BzCl (35 mL、0.3 mol、1.50 当量) および Et_3N (55.7 mL、0.4 mol、2 当量) を添加する。25℃で1時間後、反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル = 15 : 1 ~ 10 : 1) によって精製すると、[(3aR, 5S, 6S) - 6 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 2, 2 - ジメチル - 3a, 5, 6, 6a - テトラヒドロフロ [2, 3 - d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル] メチルベンゾアート (80 g、0.19 mol、収率 97%) が淡黄色油として得られる。(MS : $[\text{M} + \text{Na}]^+ 435.1$)

【0294】

工程10：((2S, 3S, 4R) - 3 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - 4, 5 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルベンゾアートの合成

【化102】



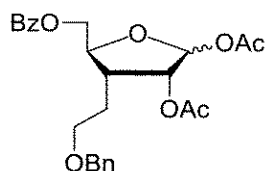
[(3aR, 5S, 6S) - 6 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 2, 2 - ジメチル -

3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]メチルベンゾアート(20g、49mmol)およびH₂O(6mL)の混合物に、HOAc(28mL、10当量)を添加する。混合物を100℃で5時間攪拌する。冷却後、反応混合物をNaHCO₃(飽和2L)水溶液で中和し、CH₂Cl₂(400mL×3)で抽出する。合わせた有機層を濃縮し、[(2S, 3R, 5R)-3-(2-ベンジルオキシエチル)-4, 5-ジヒドロキシーテトラヒドロフラン-2-イル]メチルベンゾアート(17.5g、47mmol、収率96%)を淡黄色油として得て、これを精製せずに次の工程に使用する。(MS: [M+Na]⁺ 395.1)

【0295】

工程11: (3R, 4R, 5S)-5-((ベンゾイルオキシ)メチル)-4-(2-(ベンジルオキシ)エチル)テトラヒドロフラン-2, 3-ジイルアセタートの合成

【化103】

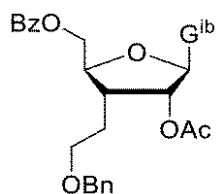


[(2S, 3R, 5R)-3-(2-ベンジルオキシエチル)-4, 5-ジヒドロキシーテトラヒドロフラン-2-イル]メチルベンゾアート(70g、0.19mol)のピリジン(300mL)溶液に、Ac₂O(0.75mol、70.4mL、4.0当量)を加える。混合物を60℃で4時間攪拌する。25℃に冷却した後、反応混合物をNaHCO₃(飽和)水溶液で約pH7に中和し、CH₂Cl₂(300mL×3)で抽出する。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10:1~5:1)によって精製すると、[(2S, 3S, 5S)-4, 5-ジアセトキシ-3-(2-ベンジルオキシエチル)テトラヒドロフラン-2-イル]メチルベンゾアート(80g、収率93%)が白色固体として得られる。(MS: [M+Na]⁺ 479.1)

【0296】

工程12: ((2S, 3R, 4R, 5R)-4-アセトキシ-3-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-5-(2-イソブチルアミド-6-オキソ-1H-プリン-9(6H)-イル)テトラヒドロフラン-2-イル]メチルベンゾアートの合成

【化104】



2-メチル-N-(6-オキソ-1, 9-ジヒドロプリン-2-イル)プロパンアミド(18.9g、85.4mmol、1.30当量)のCH₃CN(300mL)溶液に、BSA(84.5mL、341.7mmol、5.2当量)を20℃で添加する。65℃で0.5時間攪拌した後、混合物を冷却し、濃縮する。残渣をMeCN(600mL)に溶解し、続いて[(2S, 3S, 5S)-4, 5-ジアセトキシ-3-(2-ベンジルオキシエチル)テトラヒドロフラン-2-イル]メチルベンゾアート(30g、65.7mmol)を含むMeCN(150mL)とTMSOTf(17.8mL、98.6mmol、1.5当量)の溶液を-15℃で添加する。混合物を65℃で15時間攪拌する。冷却後、混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5:1~1:1)によって精製すると、((2S, 3R, 4R, 5R)-4-アセトキシ-3-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-5-(2-イソブチルアミド-6-オキ

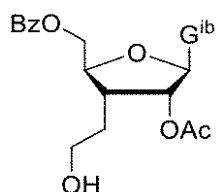
ソー１Ｈ－プリン－９（６Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾアート（３０ｇ、４８．６ｍｍｏｌ、収率７４％）が白色固体として得られる。（ＭＳ：〔Ｍ＋１〕⁺ ６１８．１）

¹H NMR（４００ＭＨｚ、ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ） δ ＝１２．００（ｓ，１Ｈ）、９．１１（ｓ，１Ｈ）、７．９２－７．８４（ｍ，２Ｈ）、７．８２－７．７６（ｍ，１Ｈ）、７．５８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ）、７．４６－７．３７（ｍ，２Ｈ）、７．２７－７．１６（ｍ，５Ｈ）、５．９０－５．８５（ｍ，１Ｈ）、５．７４（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ）、４．７８－４．６１（ｍ，２Ｈ）、４．５５－４．３８（ｍ，３Ｈ）、３．５５（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ）、３．２３－３．１４（ｍ，１Ｈ）、２．４７（ｓｐｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）、２．２２－２．１０（ｍ，３Ｈ）、１．８３（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ）、１．１７（ｄｄ，Ｊ＝６．９，８．９Ｈｚ，６Ｈ）。

【０２９７】

工程１３：〔（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－アセトキシ－３－（２－ヒドロキシエチル）－５－（２－イソブチルアミド－６－オキソ－１Ｈ－プリン－９（６Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾアートの合成

【化１０５】

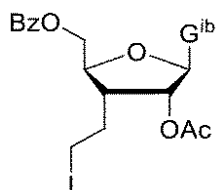


〔（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－４－アセトキシ－３－（２－ベンジルオキシエチル）－５－〔２－（２－メチルプロパノイルアミノ）－６－オキソ－１Ｈ－プリン－９－イル〕テトラヒドロフラン－２－イル〕メチルベンゾアート（２５ｇ、４０．５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５００ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（３８ｇ、炭素上１０％）およびＨＯＡｃ（２５．００ｍＬ、４３７．１ｍｍｏｌ、１１当量）をＮ₂下で添加する。懸濁液をＨ₂で３回パージし、Ｈ₂（４０Ｐｓｉ）下、５０℃で４８時間攪拌する。冷却後、反応混合物を濾過する。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ₂、石油エーテル／酢酸エチル＝５：１～２：１）によって精製して、〔（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－４－アセトキシ－３－（２－ヒドロキシエチル）－５－〔２－（２－メチルプロパノイルアミノ）－６－オキソ－１Ｈ－プリン－９－イル〕テトラヒドロフラン－２－イル〕メチルベンゾアート（２０ｇ、３７．９ｍｍｏｌ、収率９４％）を白色固体として得る。（ＭＳ：〔Ｍ＋１〕⁺ ５２８．３）

【０２９８】

工程１４：〔（２Ｓ，３Ｒ，５Ｒ）－４－アセトキシ－３－（２－ヨードエチル）－５－〔２－（２－メチルプロパノイルアミノ）－６－オキソ－１Ｈ－プリン－９－イル〕テトラヒドロフラン－２－イル〕メチルベンゾアートの合成

【化１０６】



〔（２Ｓ，３Ｒ，５Ｒ）－４－アセトキシ－３－（２－ヒドロキシエチル）－５－〔２－（２－メチルプロパノイルアミノ）－６－オキソ－１Ｈ－プリン－９－イル〕テトラヒドロフラン－２－イル〕メチルベンゾアート（３ｇ、５．６９ｍｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ（９０ｍＬ）溶液に、イミダゾール（１．１６ｇ、１７．０６ｍｍｏｌ、３当量）およびトリフェニルホスフィン（４．４７ｇ、１７．０６ｍｍｏｌ、３当量）を一度に添加し

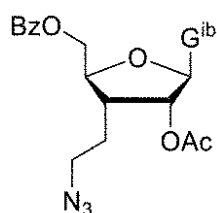
、次いで、 I_2 (2.60 g、10.24 mmol、1.8 当量) の THF (10 mL) 溶液をゆっくり添加する。反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌し、飽和 Na_2SO_3 水溶液 (8 mL) でクエンチングし、蒸発させて残渣を得た。残渣を酢酸エチル (80 mL) に溶解し、水 (80 mL) で洗浄する。水層を EtOAc (150 mL × 3) で抽出する。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 3) によって精製すると、[(2S, 3R, 5R) - 4 - アセトキシ - 3 - (2 - ヨードエチル) - 5 - [2 - (2 - メチルプロパノイルアミノ) - 6 - オキソ - 1H - プリン - 9 - イル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] メチルベンゾアート (2.3 g、収率 64%) が黄色固体として得られる。(MS : $[M+1]^+ 638.2$)

10

【0299】

工程 15 : [(2S, 3R, 4R, 5R) - 4 - アセトキシ - 3 - (2 - アジドエチル) - 5 - [2 - (2 - メチルプロパノイルアミノ) - 6 - オキソ - 1H - プリン - 9 - イル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] メチルベンゾアートの合成

【化 107】



20

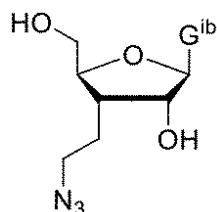
[(2S, 3R, 4R, 5R) - 4 - アセトキシ - 3 - (2 - ヨードエチル) - 5 - [2 - (2 - メチルプロパノイルアミノ) - 6 - オキソ - 1H - プリン - 9 - イル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] メチルベンゾアート (3.8 g、5.96 mmol、1 当量) の THF (40 mL) 溶液に、 NaN_3 (2.52 g、38.75 mmol、6.5 当量) および H_2O (10 mL) を加える。混合物を 50℃ で 2 時間攪拌する。混合物を Na_2CO_3 溶液 (50 mL) 飽和水溶液でクエンチングし、EtOAc (100 mL × 3) で抽出する。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、[(2S, 3R, 4R, 5R) - 4 - アセトキシ - 3 - (2 - アジドエチル) - 5 - [2 - (2 - メチルプロパノイルアミノ) - 6 - オキソ - 1H - プリン - 9 - イル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] メチルベンゾアート (2 g、収率 61%) を黄色固体として得る。(MS : $[M+1]^+ 553.1$)

30

【0300】

工程 16 : N - [9 - [(2R, 3R, 4S, 5S) - 4 - (2 - アジドエチル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 - オキソ - 1H - プリン - 2 - イル] - 2 - メチル - プロパンアミドの合成

【化 108】



40

[(2S, 3R, 5R) - 4 - アセトキシ - 3 - (2 - アジドエチル) - 5 - [2 - (2 - メチルプロパノイルアミノ) - 6 - オキソ - 1H - プリン - 9 - イル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] メチルベンゾアート (2.55 g、4.62 mmol、1 当量) の EtOH (220 mL) 溶液に、0℃ で NaOH (2M、23 mL、10 当量) 水溶液を添加する。得られた混合物を周囲温度で 0.5 時間攪拌する。反応混合物に $HCOOH$ を添

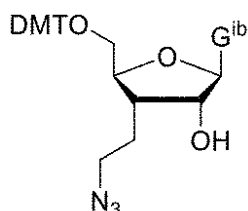
50

加して、0℃でpH=7~8に調整し、混合物を減圧下で濃縮して残渣を得る。残渣を分取HPLC(0.1%FAを含むMeCNおよび水、0%~70%)によって精製し、N-[9-[(2R,3R,4S,5S)-4-(2-アジドエチル)-3-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6-オキソ-1H-プリン-2-イル]-2-メチルプロパンアミド(1.6g、3.94mmol、収率85%)を白色固体として得る。(MS:[M+1]⁺407.1)。

【0301】

工程17:N-[9-[(2R,3R,4S,5S)-4-(2-アジドエチル)-5-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-3-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6-オキソ-1H-プリン-2-イル]-2-メチルプロパンアミドの合成

【化109】

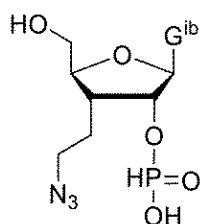


N-[9-[(2R,3R,4S,5S)-4-(2-アジドエチル)-3-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6-オキソ-1H-プリン-2-イル]-2-メチルプロパンアミド(1.6g、3.94mmol)を含むピリジン(15mL)の溶液に、DMTCL(1.60g、4.72mmol、1.2当量)を添加する。混合物を25℃で3時間攪拌する。反応混合物を、MeOH(10mL)を25℃で添加することによってクエンチングする。混合物を減圧下で濃縮して、黄色油として残渣を得る。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/1~EtOH/酢酸エチル=1:250)によって精製して、N-[9-[(2R,3R,4S,5S)-4-(2-アジドエチル)-5-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-3-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6-オキソ-1H-プリン-2-イル]-2-メチルプロパンアミド(950mg、1.34mmol、収率34%)を黄色固体として得る。(MS:[M+1]⁺709.4)。

【0302】

工程18:[(2R,3R,4R,5S)-4-(2-アジドエチル)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[2-(2-メチルプロパノイルアミノ)-6-オキソ-1H-プリン-9-イル]テトラヒドロフラン-3-イル]オキシホスフィン酸の合成

【化110】

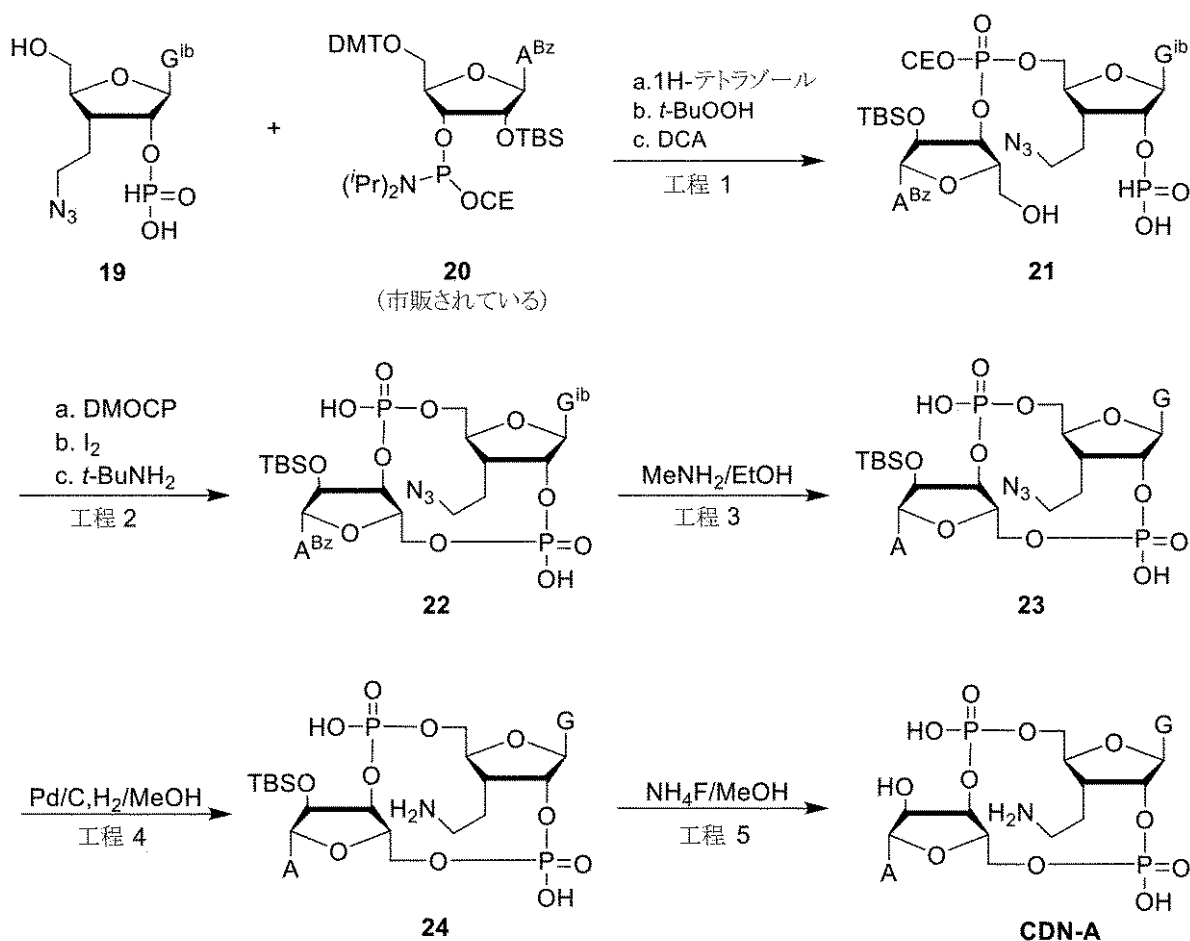


N-[9-[(2R,3R,4S,5S)-4-(2-アジドエチル)-5-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル]-6-オキソ-1H-プリン-2-イル]-2-メチルプロパンアミド(700mg、988μmol)のピリジン(6mL)溶液に、ジフェニルホスファイト(809.5mg、3.46mmol、664μL、3.5当量)を加える。25℃で1時間後、DCM(5mL)およびEt₃N(3mL)を添加し、混合物を25℃で

さらに1.5時間撹拌する。混合物を濃縮し、残渣をDCM(20mL)とNaHCO₃水溶液(5%、20mL)に分配する。有機相を蒸発させて粗中間体を得て、これをH₂O(3mL)および2,2-ジクロロ酢酸(382mg、2.96mmol、243μL、3当量)のDCM(10mL)混合物に再溶解する。混合物を25℃で0.5時間撹拌する。反応物をEt₃N(3.0mL)でクエンチングし、次いで、混合物を蒸発させて残渣を得る。残渣を逆相カラム(0.1%TEAを含むMeCNおよび水、0%~70%)によって精製して、[(2R,3R,4R,5S)-4-(2-アジドエチル)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[2-(2-メチルプロパノイルアミノ)-6-オキソ-1H-プリン-9-イル]テトラヒドロフラン-3-イル]オキシホスフィン酸(400mg、収率82%、純度95%)を白色固体として得る。(MS:[M+1]⁺471.0)

中間体19からのCDN-Aの合成

【化111】



スキームA2. CDN-Aの合成

【0303】

工程1: [(2R,3R,4R,5R)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-4-(2-アジドエチル)-5-(ヒドロキシメチル)-2-[2-(2-メチルプロパノイルアミノ)-6-オキソ-1H-プリン-9-イル]テトラヒドロフラン-3-イル]オキシ-(2-シアノエトキシ)ホスホリル]オキシメチル]-5-(6-ベンズアミドプリン-9-イル)-4-[tertブチル(ジメチル)シリル]オキシ-テトラヒドロフラン-3-イル]オキシホスフィン酸の合成

10

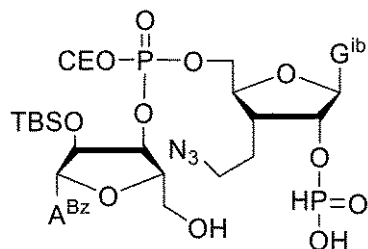
20

30

40

50

【化 1 1 2】

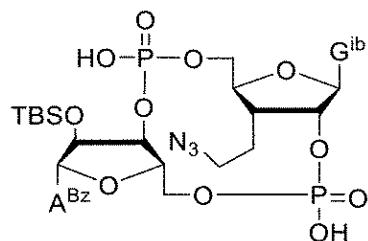


〔(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミドプリン - 9 - イル) - 4 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル〕 オキシホスフィン酸 (400mg、727.8 μmol) の CH_3CN (3mL) 溶液に、テトラゾール溶液 (MeCN 中 0.45M、6.47mL、4当量) を加える。混合物を 25℃で5分間攪拌する。N - [9 - [(2R, 3R, 4R, 5S) - 4 - (2 - アジドエチル) - 5 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) - フェニル - メトキシ] メチル] - 3 - [2 - シアノエトキシ - (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 - オキソ - 1H - プリン - 2 - イル] - 2 - メチル - プロパンアミド (595mg、655 μmol 、0.9当量) を加える。25℃で0.5時間後、2 - ヒドロペルオキシ - 2 - メチル - プロパン (197mg、2.18mmol、209 μL 、3当量) を添加し、混合物を 25℃で0.5時間攪拌する。次いで、2, 2 - ジクロロ酢酸 (938mg、7.28mmol、598 μL 、10当量) を含む DCM (10mL) を添加する。混合物を 25℃で25分間攪拌し、中和のため飽和 Na_2SO_3 (2.0mL) 水溶液、続いてピリジン (2.0mL) でクエンチングする。混合物を蒸発させて残渣を得る。残渣を逆相カラム (0.1% TEA を含む MeCN および水、0% ~ 70%) によって精製すると、〔(2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - [[[(2R, 3R, 4R, 5S) - 4 - (2 - アジドエチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [2 - (2 - メチルプロパノイルアミノ) - 6 - オキソ - 1H - プリン - 9 - イル] テトラヒドロフラン - 3 - イル] オキシ - (2 - シアノエトキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 5 - (6 - ベンズアミドプリン - 9 - イル) - 4 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - テトラヒドロフラン - 3 - イル] オキシホスフィン酸 (600mg、収率 62%、純度 80%) が白色固体として得られる。(MS: $[\text{M} + 1]^+ 1071.5$)

【0304】

工程 2: N - [9 - [(27S, 28R, 29R, 30R, 31R, 32R, 33R, 34R) - 29 - (2 - アジドエチル) - 32 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 67, 68 - ジヒドロキシ - 33 - [2 - (2 - メチルプロパノイルアミノ) - 6 - オキソ - 1H - プリン - 9 - イル] - 67, 68 - ジオキソ - 59, 60, 61, 62, 63, 64 - ヘキサオキサ - 67, 68 - ジホスファトリシクロオクタデカン - 34 - イル] プリン - 6 - イル] ベンズアミドの合成

【化 1 1 3】

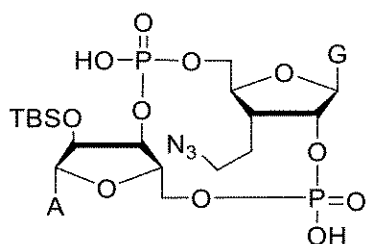


〔(2R, 3R, 4R, 5S) - 4 - (2 - アジドエチル) - 5 - [[[(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミドプリン - 9 - イル) - 4 - [tert - ブチル (

ジメチル) シリル] オキシ-2-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-イル] オキシ-(2-シアノエトキシ) ホスホリル] オキシメチル]-2-[2-(2-メチルプロパノイルアミノ)-6-オキソ-1H-プリン-9-イル] テトラヒドロフラン-3-イル] オキシホスフィン酸(400mg、373.48 μ mol)のピリジン(9mL)溶液に、2-クロロ-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-オキシド(345mg、1.87mmol、5当量)を加える。25℃で15分後、I₂(379mg、1.49mmol、4当量)およびH₂O(13.5mg、747.0 μ mol、13.5 μ L、2当量)を添加し、混合物を25℃で0.5時間攪拌する。反応物を飽和NaHCO₃水溶液(2.0mL)および飽和Na₂SO₃水溶液(2.0mL)でクエンチングする。蒸発後、残渣をCH₃CN(10mL)に溶解し、2-メチルプロパン-2-アミン(10mL)を添加する。混合物を25℃で1時間攪拌する。反応混合物を蒸発させて残渣を得る。残渣を逆相カラム(0.1%TEAを含むMeCNおよび水、0%~70%)によって精製して、N-[9-[(27S, 28R, 29R, 30R, 31R, 32R, 33R, 34R)-29-(2-アジドエチル)-32-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-67, 68ジヒドロキシ-33-[2-(2-メチルプロパノイルアミノ)-6-オキソ-1H-プリン-9-イル]-67, 68-ジオキソ-59, 60, 61, 62, 63, 64ヘキサオキサ-67, 68ジホスファトリシクロオクタデカン-34-イル]プリン-6-イル]ベンズアミド(350mg、310 μ mol、収率83%、純度90%)を白色固体として得る。(MS: [M+1]⁺1016.4)

[0305]

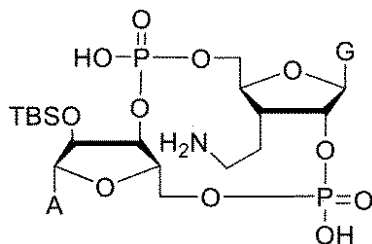
工程3: 2-アミノ-9-[(19S, 20R, 21R, 22R, 23R, 24R, 25R, 26R)-26-(6-アミノプリン-9-イル)-21-(2-アジドエチル)-24-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-54, 55-ジヒドロキシ-54, 55-ジオキソ-46, 47, 48, 49, 50, 51-ヘキサオキサ-54, 55-ジホスファトリシクロオクタデカン-25-イル]-1H-プリン-6-オンの合成
[化114]



N-[9-[(27S, 28R, 29R, 30R, 31R, 32R, 33R, 34R)-29-(2-アジドエチル)-32-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-67, 68-ジヒドロキシ-33-[2-(2-メチルプロパノイルアミノ)-6-オキソ-1H-プリン-9-イル]-67, 68-ジオキソ-59, 60, 61, 62, 63, 64-ヘキサオキサ-67, 68ジホスファトリシクロオクタデカン-34-イル]プリン-6-イル]ベンズアミド(300mg、295 μ mol)をMeNH₂/EtOH(5M、2.95mL)に溶解し、混合物を25℃で2時間攪拌する。混合物を蒸発させて残渣を得る。残渣を逆相カラム(0.1%TEAを含むMeCNおよび水、0%~35%)によって精製して、2-アミノ-9-[(19S, 20R, 21R, 22R, 23R, 24R, 25R, 26R)-26-(6-アミノプリン-9-イル)-21-(2-アジドエチル)-24-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-54, 55-ジヒドロキシ-54, 55-ジオキソ-46, 47, 48, 49, 50, 51-ヘキサオキサ-54, 55ジホスファトリシクロオクタデカン-25-イル]-1H-プリン-6-オン(160mg、収率52%、純度80%)を白色固体として得る。(MS: [M+1]⁺842.3)

【0306】

工程4：2-アミノ-9-[(19S, 20R, 21R, 22R, 23R, 24R, 25R, 26R)-21-(2-アミノエチル)-26-(6-アミノプリン-9-イル)-24-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-52, 53-ジヒドロキシ-52, 53-ジオキソ-44, 45, 46, 47, 48, 49-ヘキサオキサ-52, 53-ジホスファトリシクロオクタデカン-25-イル]-1H-プリン-6-オンの合成
【化115】



10

2-アミノ-9-[(19S, 20R, 21R, 22R, 23R, 24R, 25R, 26R)-26-(6-アミノプリン-9-イル)-21-(2-アジドエチル)-24-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-54, 55-ジヒドロキシ-54, 55-ジオキソ-46, 47, 48, 49, 50, 51-ヘキサオキサ-54, 55-ジホスファトリシクロオクタデカン-25-イル]-1H-プリン-6-オン(100mg、118.8 μmol)のMeOH(8mL)溶液に、Pd/C(30mg、純度10%)を一度に添加し、混合物をH₂(10psi)下、25℃で5時間攪拌する。混合物を濾過し、濾液を蒸発させて残渣を得る。残渣を逆相カラム(0.1%TEAを含むMeCNおよび水、0%~30%)によって精製して、2-アミノ-9-[(19S, 20R, 21R, 22R, 23R, 24R, 25R, 26R)-21-(2-アミノエチル)-26-(6-アミノプリン-9-イル)-24-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-52, 53-ジヒドロキシ-52, 53-ジオキソ-44, 45, 46, 47, 48, 49-ヘキサオキサ-52, 53-ジホスファトリシクロオクタデカン-25-イル]-1H-プリン-6-オン(70mg、77.2 μmol 、収率65%、純度90%)を白色固体として得る。(MS: [M+1]⁺816.5)

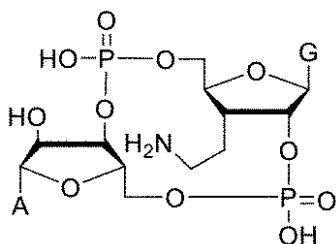
20

30

【0307】

工程5：2-アミノ-9-[(14S, 15R, 16R, 17R, 18S, 19R, 20R, 21R)-16-(2-アミノエチル)-20-(6-アミノプリン-9-イル)-17, 45, 46-トリヒドロキシ-45, 46-ジオキソ-39, 40, 41, 42, 43, 44-ヘキサオキサ-45, 46-ジホスファトリシクロオクタデカン-21-イル]-1H-プリン-6-オン(CDN-A)の合成

【化116】



40

2-アミノ-9-[(19S, 20R, 21R, 22R, 23R, 24R, 25R, 26R)-26-(6-アミノプリン-9-イル)-21-(2-アミノエチル)-26-(6-アミノプリン-9-イル)-24-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-52, 53-ジヒドロキシ-52, 53-ジオキソ-44, 45, 46, 47, 48, 49-ヘキサオキサ-52, 53-ジホスファトリシクロオクタデカン-25-イル]-1H-プリン-6-オン(35mg、42.9

50

μmol) の MeOH (3 mL) 溶液に、 NH_4F (127 mg、3.43 mmol、80 当量) を一度に添加し、混合物を 70°C で 0.25 時間攪拌する。室温まで冷却した後、混合物を蒸発させて残渣を得る。残渣を逆相カラム (0.1% HCOOH を含む MeCN および水、0%~30%) によって精製して、2-アミノ-9-[(14S, 15R, 16R, 17R, 18S, 19R, 20R, 21R)-16-(2-アミノエチル)-20-(6-アミノプリン-9-イル)-17, 45, 46-トリヒドロキシ-45, 46-ジオキソ-39, 40, 41, 42, 43, 44-ヘキサオキサ-45, 46-ジホスファトリシクロオクタデカン-21-イル]-1H-プリン-6-オン (CDN-A、8.6 mg、11.9 μmol 、収率 28%、純度 97%) を白色固体として得る。(MS: $[\text{M}+1]^+ 702.0$)

10

^1H NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{buffer}$, 400 MHz): δ (ppm) 8.19 (s, 1H)、8.18 (s, 1H)、7.76 (s, 1H)、6.08 (s, 1H)、5.83–5.81 (m, 1H)、5.71–5.67 (m, 1H)、5.03–5.01 (m, 1H)、4.42–4.37 (m, 2H)、4.30–4.28 (m, 1H)、4.18–4.16 (m, 1H)、4.07–4.01 (m, 2H)、3.13–3.11 (m, 2H)、2.68–2.66 (m, 1H)、2.33–2.30 (m, 1H)、1.85–1.83 (m, 1H)。 ^{31}P NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{buffer}$): δ (ppm) -1.15, -2.47

【0308】

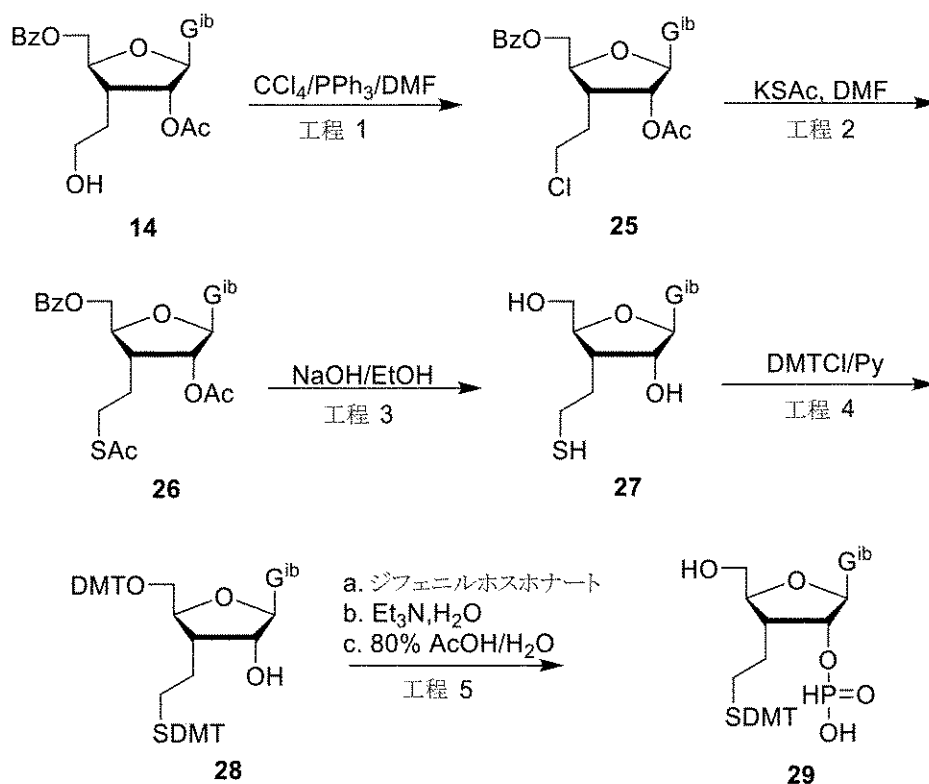
例 2. CDN-B の調製

20

以下のスキーム B1 および B2 は、本明細書に開示される CDN (「CDN-B」) の合成を示す。この CDN および使用される合成中間体の合成および特性評価を以下に記載する。

中間体 14 からの中体 29 の合成

【化 117】



30

40

スキーム B1 : 中間体 29 の合成

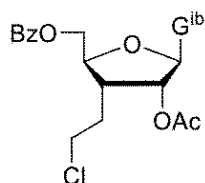
【0309】

工程 1: [(2S, 3R, 4R, 5R)-4-アセトキシ-3-(2-クロロエチル)

50

－ 5 － [2 － (2 －メチルプロパノイルアミノ) － 6 －オキソ－ 1 H－プリン－ 9 －イル] テトラヒドロフラン－ 2 －イル] メチルベンゾアートの合成

【化 1 1 8】

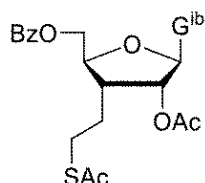


〔 (2 S , 3 R , 4 R , 5 R) － 4 －アセトキシ－ 3 － (2 －ヒドロキシエチル) － 5 － [2 － (2 －メチルプロパノイルアミノ) － 6 －オキソ－ 1 H－プリン－ 9 －イル] テトラヒドロフラン－ 2 －イル] メチルベンゾアート (1 9 g , 3 6 . 0 m m o l) の D M F (1 0 0 m L) 溶液に、 P P h ₃ (2 3 . 6 g , 9 0 . 0 m m o l , 2 . 5 当量) および C C l ₄ (1 7 . 3 m L , 1 8 0 . 1 m m o l , 5 当量) を加える。 2 5 ° C で 1 6 時間攪拌した後、反応物を飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (1 5 0 m L) によってクエンチングし、 E t O A c (8 0 m L × 2) で抽出する。合わせた有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (S i O ₂、石油エーテル／酢酸エチル = 1 0 : 1 ~ 1 : 1) によって精製すると、 [(2 S , 3 R , 4 R , 5 R) － 4 －アセトキシ－ 3 － (2 －クロロエチル) － 5 － [2 － (2 －メチルプロパノイルアミノ) － 6 －オキソ－ 1 H－プリン－ 9 －イル] テトラヒドロフラン－ 2 －イル] メチルベンゾアート (1 3 g , 2 3 . 8 m m o l , 収率 6 6 %) が淡黄色固体として得られる。 (M S : [M + 1] ⁺ 5 4 6 . 2)

【 0 3 1 0】

工程 2 : 〔 (2 S , 3 R , 4 R , 5 R) － 4 －アセトキシ－ 3 － (2 －アセチルスルファニルエチル) － 5 － [2 － (2 －メチルプロパノイルアミノ) － 6 －オキソ－ 1 H－プリン－ 9 －イル] テトラヒドロフラン－ 2 －イル] メチルベンゾアートの合成

【化 1 1 9】



〔 (2 S , 3 R , 4 R , 5 R) － 4 －アセトキシ－ 3 － (2 －クロロエチル) － 5 － [2 － (2 －メチルプロパノイルアミノ) － 6 －オキソ－ 1 H－プリン－ 9 －イル] テトラヒドロフラン－ 2 －イル] メチルベンゾアート (1 5 g , 2 7 . 5 m m o l) の D M F (1 0 0 m L) 溶液に、 A c S K (7 . 8 4 g , 6 8 . 7 m m o l , 2 . 5 当量) を加える。反応混合物を 5 0 ° C で 1 6 時間攪拌する。冷却後、反応混合物を D C M (2 0 0 m L) で希釈し、 N a H C O ₃ (飽和、 2 0 0 m L) 水溶液で洗浄する。有機層を濃縮すると、 [(2 S , 3 R , 4 R , 5 R) － 4 －アセトキシ－ 3 － (2 －アセチルスルファニルエチル) － 5 － [2 － (2 －メチルプロパノイルアミノ) － 6 －オキソ－ 1 H－プリン－ 9 －イル] テトラヒドロフラン－ 2 －イル] メチルベンゾアート (1 6 g) が淡黄色油として得られ、これを精製せずに次の工程に使用する。 (M S : [M + 1] ⁺ 5 8 6 . 3)

【 0 3 1 1】

工程 3 : N－ [9－ [(2 R , 3 R , 4 S , 5 S) － 3－ヒドロキシ－ 5－ (ヒドロキシメチル) － 4－ (2－スルファニルエチル) テトラヒドロフラン－ 2－イル] － 6－オキソ－ 1 H－プリン－ 2－イル] － 2－メチル－プロパンアミドの合成

10

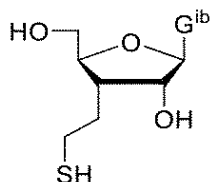
20

30

40

50

【化120】

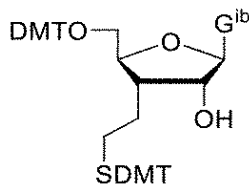


〔(2S, 3R, 4R, 5R) - 4 - アセトキシ - 3 - (2 - アセチルスルファニルエチル) - 5 - [2 - (2 - メチルプロパノイルアミノ) - 6 - オキソ - 1H - プリン - 9 - イル] テトラヒドロフラン - 2 - イル〕メチルベンゾアート (16 g、27.3 mmol) の EtOH (160 mL) 溶液に、NaOH (2M、68.3 mL、5 当量) を 0℃ で添加する。反応混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌する。HOAc によって pH を 7 に調整する。混合物を減圧濃縮して溶媒の大部分を除去する。褐色沈殿物を回収し、DCM/TBME (1/100、V/V、200 mL) で処理する。濾過後、濾液を濃縮して、N - [9 - [(2R, 3R, 4S, 5S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (2 - スルファニルエチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 - オキソ - 1H - プリン - 2 - イル] - 2 - メチル - プロパンアミド (11 g、粗製、約 10% ジスルフィド) を褐色固体として得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用する。(MS: [M+1]⁺ 398.1)

【0312】

工程 4: N - [9 - [(2R, 3R, 4S, 5S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - [[(3 - メトキシフェニル) - (4 - メトキシフェニル) - フェニル - メチル] - 4 - [2 - [(3 - メトキシフェニル) - (4 - メトキシフェニル) - フェニル - メチル] スルファニルエチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 - オキソ - 1H - プリン - 2 - イル] - 2 - メチル - プロパンアミドの合成

【化121】



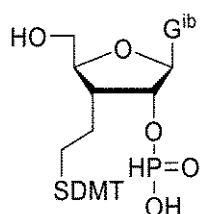
N - [9 - [(2R, 3R, 4S, 5S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (2 - スルファニルエチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 - オキソ - 1H - プリン - 2 - イル] - 2 - メチル - プロパンアミド (11 g、27.7 mmol) のピリジン溶液 (110 mL) に、DMTCL (28.1 g、83.0 mmol、3 当量) を加える。25℃ で 16 時間後、反応物を NaHCO₃ 水溶液 (飽和、200 mL) でクエンチングし、EtOAc (200 mL × 2) で抽出する。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、シリカゲルクロマトグラフィー PE:EE (EA:EtOH=3:1) = 10:1 ~ 2:1 によって精製すると、化合物 N - [9 - [(2R, 3R, 4S, 5S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - [[(3 - メトキシフェニル) - (4 - メトキシフェニル) - フェニル - メチル] - 4 - [2 - [(3 - メトキシフェニル) - (4 - メトキシフェニル) - フェニル - メチル] スルファニルエチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 - オキソ - 1H - プリン - 2 - イル] - 2 - メチル - プロパンアミド (14 g、収率 47.0%、純度 93%) が淡黄色固体として得られる。(MS: [M+1]⁺ 1002.5)

【0313】

工程 5: [(2R, 3R, 4R, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - [2 - [(3 - メトキシフェニル) - (4 - メトキシフェニル) - フェニル - メチル] スルファニルエチル] - 2 - [2 - (2 - メチルプロパノイルアミノ) - 6 - オキソ - 1H - プリン -

9-イル] テトラヒドロフラン-3-イル] オキシホスフィン酸の合成

【化122】



N- [9- [(2R, 3R, 4S, 5S) -3-ヒドロキシ-5- [[(3-メトキシフェニル) - (4-メトキシフェニル) -フェニル-メチル] メチル] -4- [2- [(3-メトキシフェニル) - (4-メトキシフェニル) -フェニル-メチル] スルファニルエチル] テトラヒドロフラン-2-イル] -6-オキソ-1H-プリン-2-イル] -2-メチル-プロパンアミド (12 g、8.4 mmol) のピリジン溶液 (120 mL) に、フェノキシホスホノイルオキシベンゼン (7.51 mL、29.3 mmol、3.5 当量) を 25℃ で加える。1 時間後、Et₃N / H₂O (100 mL、1 : 1) を加える。0.5 時間後、混合物を EtOAc (200 mL × 2) で抽出する。有機相を濃縮し、次いで、AcOH 水溶液 (80%、120 mL) に溶解する。混合物を 25℃ で 1 時間攪拌する。0℃ の飽和 Na₂CO₃ 水溶液の添加によって、反応混合物を pH 約 7 まで中和する。混合物を逆相カラム (CH₃CN / H₂O、0 ~ 60%) によって直接精製し、[(2R, 3R, 4R, 5S) -5- (ヒドロキシメチル) -4- [2- [(3-メトキシフェニル) - (4-メトキシフェニル) -フェニル-メチル] スルファニルエチル] -2- [2- (2-メチルプロパノイルアミノ) -6-オキソ-1H-プリン-9-イル] テトラヒドロフラン-3-イル] オキシホスフィン酸 (4.2 g、5.5 mmol、収率 65%) を白色固体として得る。(MS: [M+1]⁺ 764.4)

中間体 29 からの CDN-B の合成

10

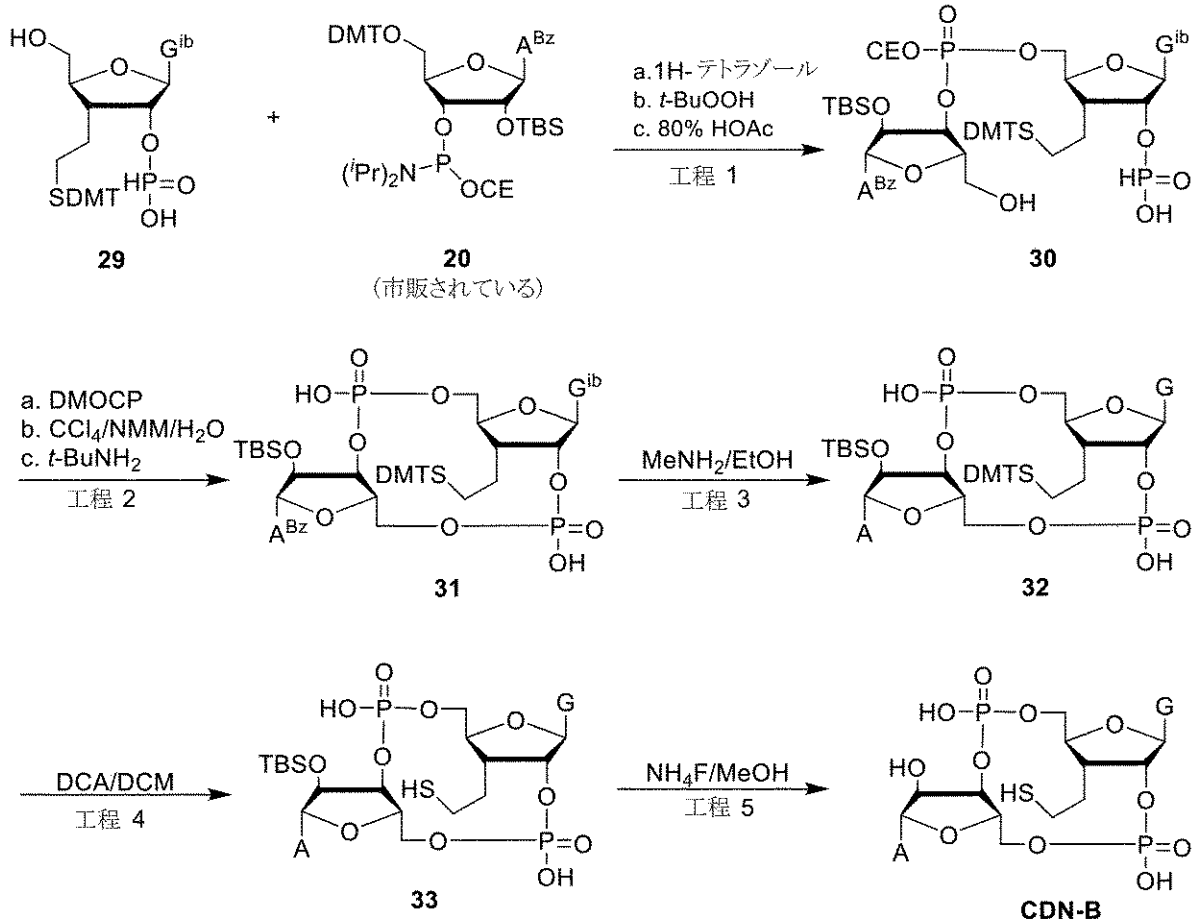
20

30

40

50

【化 1 2 3】

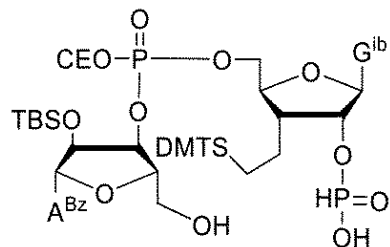


スキーム B 2. CDN-B の合成

【0 3 1 4】

工程 1: [(2R, 3R, 4R, 5S) - 5 - [[(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6-ベンズアミドプリン-9-イル) - 4 - [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-イル] オキシ - (2-シアノエトキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 4 - [2 - [ビス (4-メトキシフェニル) - フェニル-メチル] スルファニルエチル] - 2 - [2 - (2-メチルプロパノイルアミノ) - 6-オキソ-1H-プリン-9-イル] テトラヒドロフラン-3-イル] オキシホスフィン酸の合成

【化 1 2 4】



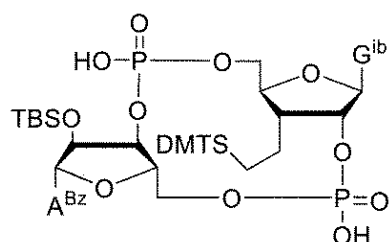
[(2R, 5S) - 4 - [2 - [ビス (4-メトキシフェニル) - フェニル-メチル] スルファニルエチル] - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [2 - (2-メチルプロパノイルアミノ) - 6-オキソ-1H-プリン-9-イル] テトラヒドロフラン-3-イル] オキシホスフィン酸 (0.75 g、0.98 mmol) の 1H-テトラゾール (MeCN 中 0.45 M、22.50 mL、10 当量) 溶液に、N-[9-[(2R, 3R, 4R, 5

R) - 5 - [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニル-メチル] -メチル] - 3 - [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-4- [2-シアノエトキシ- (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-テトラヒドロフラン-2-イル] プリン-6-イル] ベンズアミド (1.1 g、1.1 mmol、1.1 当量) を加える。1 時間後、TBHP (0.43 mL、デカン中 65%、3 当量) を添加する。反応混合物を 25℃で 0.5 時間攪拌する。反応物を 0℃の亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (33%、4 mL) によってクエンチングし、EtOAc (100 mL×2) で抽出する。有機相を濃縮し、AcOH 水溶液 (80%、20 mL) に溶解する。1 時間後、反応混合物を 0℃の Na₂CO₃ (飽和) 水溶液によって中和する。混合物を逆相カラム (CH₃CN/H₂O、中性条件、0~60%) によって精製して、[(2R, 3R, 4R, 5S) - 5 - [[(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6-ベンズアミドプリン-9-イル) - 4 - [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2- (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-イル] オキシ- (2-シアノエトキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 4 - [2- [ビス (4-メトキシフェニル) -フェニル-メチル] スルファニルエチル] - 2 - [2- (2-メチルプロパノイルアミノ) - 6-オキソ-1H-プリン-9-イル] テトラヒドロフラン-3-イル] オキシホスフィン酸 (0.79 g、収率 48%、純度 80%) を白色固体として得る。(MS: [M+1]⁺ 1364.0)

【0315】

工程 2: N- [9- [(47S, 48R, 49R, 50R, 51R, 52R, 53R, 54R) - 49- [2- [ビス (4-メトキシフェニル) -フェニル-メチル] スルファニルエチル] - 52- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-87, 88-ジヒドロキシ-53- [2- (2-メチルプロパノイルアミノ) - 6-オキソ-1H-プリン-9-イル] - 87, 88-ジオキソ-77, 78, 79, 80, 81, 82-ヘキサオキサ-87, 88-ジホスファトリシクロオクタデカン-54-イル] プリン-6-イル] ベンズアミドの合成

【化 125】



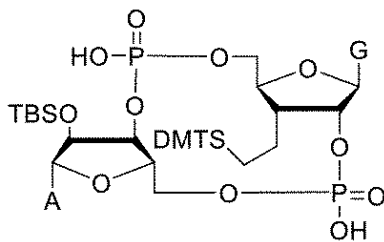
[(2R, 3R, 4R, 5S) - 5 - [[(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6-ベンズアミドプリン-9-イル) - 4 - [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2- (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-イル] オキシ- (2-シアノエトキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 4 - [2- [ビス (4-メトキシフェニル) -フェニル-メチル] スルファニルエチル] - 2 - [2- (2-メチルプロパノイルアミノ) - 6-オキソ-1H-プリン-9-イル] テトラヒドロフラン-3-イル] オキシホスフィン酸 (0.79 g、0.58 mmol) のピリジン (16 mL) 溶液に、2-クロロ-5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサホスフィナン-2-オキソド (0.7 g、3.8 mmol、6.5 当量) を加える。0.5 時間後、CCl₄ (3.2 g、20.6 mmol、1.98 mL、35.5 当量)、H₂O (0.16 mL、8.79 mmol) および NMM (0.79 mL) を添加する。反応混合物を 25℃で 0.5 時間攪拌した後、NaHSO₃ 水溶液 (飽和、10 mL) に注ぐ。5 分後、NaHCO₃ 水溶液 (飽和、20 mL) をゆっくり添加する。混合物を EtOAc (30 mL×2) で抽出する。有機相を濃縮し、CH₃CN (8 mL) および t-BuNH₂ (8 mL) に溶解する。0.5 時間後、混合物を濃縮し、逆相カラム (CH₃CN/H₂O、中性条件、0~40%) により精製して、N- [9- [(47S, 48R, 49R, 50R, 51R, 52R, 53R, 54

R) - 49 - [2 - [ビス(4-メトキシフェニル) - フェニル - メチル] スルファニルエチル] - 52 - [tert-ブチル(ジメチル)シリル] オキシ - 87, 88 - ジヒドロキシ - 53 - [2 - (2-メチルプロパノイルアミノ) - 6-オキソ - 1H-プリン - 9-イル] - 87, 88 - ジオキソ - 77, 78, 79, 80, 81, 82 - ヘキサオキサー - 87, 88 ジホスファトリシクロオクタデカン - 54 - イル] プリン - 6 - イル] ベンズアミド (0.5 g、収率60%、純度90.8%) を白色固体として得る。(MS: [M+1]⁺ 1309.8)

【0316】

工程3: 2-アミノ-9-[(39S, 40R, 41R, 42R, 43R, 44R, 45R, 46R) - 46 - (6-アミノプリン-9-イル) - 41 - [2 - [ビス(4-メトキシフェニル) - フェニル - メチル] スルファニルエチル] - 44 - [tert-ブチル(ジメチル)シリル] オキシ - 74, 75 - ジヒドロキシ - 74, 75 - ジオキソ - 64, 65, 66, 67, 68, 69 - ヘキサオキサー - 74, 75 - ジホスファトリシクロオクタデカン - 45 - イル] - 1H-プリン - 6 - オンの合成

【化126】



N - [9 - [(47S, 48R, 49R, 50R, 51R, 52R, 53R, 54R) - 49 - [2 - [ビス(4-メトキシフェニル) - フェニル - メチル] スルファニルエチル] - 52 - [tert-ブチル(ジメチル)シリル] オキシ - 87, 88 - ジヒドロキシ - 53 - [2 - (2-メチルプロパノイルアミノ) - 6-オキソ - 1H-プリン - 9-イル] - 87, 88 - ジオキソ - 77, 78, 79, 80, 81, 82 - ヘキサオキサー - 87, 88 ジホスファトリシクロオクタデカン - 54 - イル] プリン - 6 - イル] ベンズアミド (500mg、0.38mmol) およびメチルアミンアルコール溶液 (10mL、30%) の混合物を25℃で4時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮する。残渣を逆相カラム (CH₃CN/H₂O、中性条件、0~30%) によって精製して、2-アミノ-9-[(39S, 40R, 41R, 42R, 43R, 44R, 45R, 46R) - 46 - (6-アミノプリン-9-イル) - 41 - [2 - [ビス(4-メトキシフェニル) - フェニル - メチル] スルファニルエチル] - 44 - [tert-ブチル(ジメチル)シリル] オキシ - 74, 75 - ジヒドロキシ - 74, 75 - ジオキソ - 64, 65, 66, 67, 68, 69 - ヘキサオキサー - 74, 75 - ジホスファトリシクロオクタデカン - 45 - イル] - 1H-プリン - 6 - オン (220mg、収率48%、純度95%) を白色固体として得る。

【0317】

工程4: 2-アミノ-9-[(19S, 20R, 21R, 22R, 23R, 24R, 25R, 26R) - 26 - (6-アミノプリン-9-イル) - 24 - [tert-ブチル(ジメチル)シリル] オキシ - 51, 52 - ジヒドロキシ - 51, 52 - ジオキソ - 21 - (2-スルファニルエチル) - 43, 44, 45, 46, 47, 48 - ヘキサオキサー - 51, 52 - ジホスファトリシクロオクタデカン - 25 - イル] - 1H-プリン - 6 - オンの合成

10

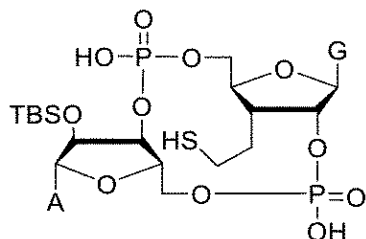
20

30

40

50

【化 1 2 7】

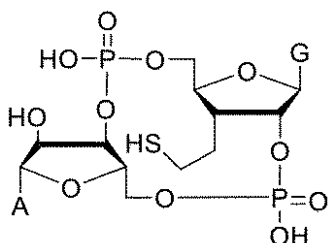


2-アミノ-9-[(39S, 40R, 41R, 42R, 43R, 44R, 45R, 46R)-46-(6-アミノプリン-9-イル)-41-[2-[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メチル]スルファニルエチル]-44-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-74, 75-ジヒドロキシ-74, 75-ジオキソ-64, 65, 66, 67, 68, 69-ヘキサオキサ-74, 75ジホスファトリシクロオクタデカン-45-イル]-1H-プリン-6-オン(190mg、0.17mmol)のDCM(4mL)溶液に、2, 2-ジクロロ酢酸(0.8mL、9.74mmol、58当量)を添加する。混合物を25℃で1時間攪拌し、0℃で水/Et₃N(1:1、V/V、3mL)によって中和する。混合物を濃縮し、逆相カラム(CH₃CN/H₂O、0.05%TEA含有、0%~40%)により精製して、2-アミノ-9-[(19S, 20R, 21R, 22R, 23R, 24R, 25R, 26R)-26-(6-アミノプリン-9-イル)-24-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-51, 52-ジヒドロキシ-51, 52-ジオキソ-21-(2-スルファニルエチル)-43, 44, 45, 46, 47, 48-ヘキサオキサ-51, 52ジホスファトリシクロオクタデカン-25-イル]-1H-プリン-6-オン(36mg、収率25%、純度98%、TEA塩)を白色固体として得る。(MS: [M+1]⁺833.3)

【0318】

工程5: 2-アミノ-9-[(14S, 15R, 16R, 17R, 18S, 19R, 20R, 21R)-20-(6-アミノプリン-9-イル)-17, 44, 45-トリヒドロキシ-44, 45-ジオキソ-16-(2-スルファニルエチル)-38, 39, 40, 41, 42, 43-ヘキサオキサ-44, 45-ジホスファトリシクロオクタデカン-21-イル]-1H-プリン-6-オン(CDN-B)の合成

【化 1 2 8】



2-アミノ-9-[(19S, 20R, 21R, 22R, 23R, 24R, 25R, 26R)-26-(6-アミノプリン-9-イル)-24-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-51, 52-ジヒドロキシ-51, 52-ジオキソ-21-(2-スルファニルエチル)-43, 44, 45, 46, 47, 48-ヘキサオキサ-51, 52ジホスファトリシクロオクタデカン-25-イル]-1H-プリン-6-オン(36mg、0.043mmol)のMeOH(4mL)溶液に、NH₄F(0.16g、4.32mmol、100当量)を添加する。混合物を70℃で1時間攪拌し、濃縮し、逆相カラム(CH₃CN/H₂O、0.05%FA含有、0%~30%)により精製して、2-アミノ-9-[(14S, 15R, 16R, 17R, 18S, 19R, 20R, 21R)-20-(6-アミノプリン-9-イル)-17, 44, 45-トリヒドロキシ-44, 4

5 ジオキソ-16-(2-スルファニルエチル)-38, 39, 40, 41, 42, 43-ヘキサオキサ-44, 45 ジホスファトリシクロオクタデカン-21-イル]-1H-プリン-6-オン (CDN-B、7 mg、収率 22.5%、純度 99.8%) を白色固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 8.25 (s, 1H)、8.19 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、6.10 (s, 1H)、5.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、5.67 (q, J = 8.2 Hz, 1H)、5.05-4.98 (m, 1H)、4.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、4.36 (d, J = 12.1 Hz, 1H)、4.31 (brs, 1H)、4.18 (d, J = 11.7 Hz, 1H)、4.08-3.97 (m, 2H)、3.11 (q, J = 7.2 Hz, 1H)、2.79-2.66 (m, 2H)、2.62-2.51 (m, 1H)、2.28-2.13 (m, 1H)、1.84-1.73 (m, 1H)、1.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H)。 ^{31}P NMR: -0.951, -2.201. MS: $[\text{M}+1]^+ 718.9$ 。

【0319】

例3. 標的に結合する抗体の調製

抗PD-L1抗体

Ab-A1 (μ -抗-PDL1): 配列番号3の重鎖と配列番号5の軽鎖とを有するマウス抗ヒトPD-L1抗体Ab-A1 (μ -抗-PDL1) をコードする発現ベクターは、配列番号1の可変重(VH)鎖と配列番号2の可変軽(VL)鎖とをコードするcDNAを別々のpFUSEss-CHlg-mG2a (マウスIgG2a重鎖定常領域) 発現ベクターとpFUSE2ss-CLlg-mk (マウスカッパ軽鎖定常領域) 発現ベクターとにそれぞれクローニングすることにより調製した。Ab-A1のVHおよびVLはアテゾリズマブに基づく。

【0320】

Ab-A2 (μ -抗-PDL1-cys): 配列番号4の重鎖および配列番号5の軽鎖を有するマウス抗ヒトPD-L1抗体Ab-A2 (μ -抗-PDL1-cys) をコードする発現ベクターを、Ab-A1と同様の技術を用いて調製した。Ab-A2のVH配列およびVL配列は、アテゾリズマブに基づく。Ab-A2の重鎖定常領域は、野生型マウスIgG2aと比較して2つの変異を有し、1つ目はCH2ドメインの234位でのロイシンからフェニルアラニンへの置換(すなわち、Eu付番を使用して、ヒトIgG1配列と整列させた野生型マウスIgG2a配列に従って付番されたL234F)であり、2つ目は結合用の追加システインを提示するためのCH2ドメインの239位でのセリンからシステインへの置換(すなわち、同じ付番を使用するS239C)である。

【0321】

抗ヒトPD-L1抗体Ab-A1およびAb-A2の重鎖の配列を、配列番号3および4として以下にそれぞれ示す。重鎖可変領域は、各配列に下線が引かれており、両配列とも同一であり、配列番号1に対応する。Ab-A2の配列番号4におけるL234FおよびS239CのCH2ドメイン変異を太字で示す。

Ab-A1の重鎖(配列番号3)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQA
PGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAY
LQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSAAK
TTAPSVYPLAPVCGDTTGS SVTLGCLVKGYFPEPVTLTWN
SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITC
NVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPS
VFIFPPKIKDVLMISSLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW FV
NNVEVHTAQ TQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWM S GKEF
KCKVNNKDL PAPIERTISK PKGS VRAPQVYVLP PPEEEMT
KKQVTLT C MVTDFMPEDIYVEWTNNGKTE LNYKNTEP VLD
SDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTK

S F S R T P G K

A b - A 2 の重鎖 (配列番号 4)

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S D S W I H W V R Q A
P G K G L E W V A W I S P Y G G S T Y Y A D S V K G R F T I S A D T S K N T A Y
L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R R H W P G G F D Y W G Q G T L V T V S A A K
T T A P S V Y P L A P V C G D T T G S S V T L G C L V K G Y F P E P V T L T W N
S G S L S S G V H T F P A V L Q S D L Y T L S S S V T V T S S T W P S Q S I T C
N V A H P A S S T K V D K K I E P R G P T I K P C P P C K C P A P N F L G G P C
V F I F P P K I K D V L M I S L S P I V T C V V V D V S E D D P D V Q I S W F V
N N V E V H T A Q T Q T H R E D Y N S T L R V V S A L P I Q H Q D W M S G K E F
K C K V N N K D L P A P I E R T I S K P K G S V R A P Q V Y V L P P P E E E M T
K K Q V T L T C M V T D F M P E D I Y V E W T N N G K T E L N Y K N T E P V L D
S D G S Y F M Y S K L R V E K K N W V E R N S Y S C S V V H E G L H N H H T T K
S F S R T P G K

【0322】

抗ヒトPD-L1抗体Ab-A1およびAb-A2の軽鎖の配列を配列番号5として以下に示す。軽鎖可変領域は、配列に下線が引かれており、配列番号2に対応する。

A b - A 1 および A b - A 2 の軽鎖 (配列番号 5)

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D V S T A V A W Y Q Q K P
G K A P K L L I Y S A S F L Y S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
E D F A T Y Y C Q Q Y L Y H P A T F G Q G T K V E I K R A D A A P T V S I F P P
S S E Q L T S G G A S V V C F L N N F Y P K D I N V K W K I D G S E R Q N G V L
N S W T D Q D S K D S T Y S M S S T L T L T K D E Y E R H N S Y T C E A T H K T
S T S P I V K S F N R N E C

【0323】

Ab-A3 (r t - 抗 - P D L 1) : ラットIgG2b重鎖定常領域を有するラット抗マウスPD-L1抗体Ab-A3は、BioXcell (BE0101) から市販された。

【0324】

抗EGFR抗体

Ab-B1 (mu - 抗 - E G F R) : マウスIgG2a重鎖定常領域を有するマウス抗ヒトEGFR抗体Ab-B1は、BioXcell (BE0279) から市販された。

【0325】

Ab-B2 (mu - 抗 - E G F R - c y s) : 配列番号8の重鎖と配列番号9の軽鎖とを有するマウス抗ヒトEGFR抗体Ab-B2をコードする発現ベクターは、配列番号6の可変重 (V H) 鎖と配列番号7の可変軽 (V L) 鎖とをコードするcDNAを別々のpFUSEss-CHIg-mG2a (マウスIgG2a重鎖定常領域) 発現ベクターとpFUSE2ss-CLIg-mk (マウスカッパ軽鎖定常領域) 発現ベクターとにそれぞれクローニングすることにより調製した。Ab-B2のVH配列およびVL配列はセツキシマブに基づく。Ab-B2の重鎖のCH2ドメインは、Ab-A2について前述したように、野生型マウスIgG2aと比較して変異L234FおよびS239Cを特徴とする。

【0326】

抗ヒトEGFR抗体Ab-B2の重鎖の配列を配列番号8として以下に示す。重鎖可変領域は下線が引かれており、配列番号6に対応する。CH2ドメインのL234FおよびS239C変異を太字で示す。

A b - B 2 の重鎖 (配列番号 8)

Q V Q L K Q S G P G L V Q P S Q S L S I T C T V S G F S L T N Y G V H W V R Q S
P G K G L E W L G V I W S G G N T D Y N T P F T S R L S I N K D N S K S Q V F F
K M N S L Q S N D T A I Y Y C A R A L T Y Y D Y E F A Y W G Q G T L V T V S A A
K T T A P S V Y P L A P V C G D T T G S S V T L G C L V K G Y F P E P V T L T W
N S G S L S S G V H T F P A V L Q S D L Y T L S S S V T V T S S T W P S Q S I T

10

20

30

40

50

CNV AHPASSTKV DKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNFLGGP
CVFIFPPKIKDVL MISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWF
VNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWM S GKE
FKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEM
TKKQVTLTLCMVTD FMPEDIYVEWTNNGKTE LNYKNTEPVL
DSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTT
KSFSRTPGK

【0327】

Ab-B2の軽鎖の配列を配列番号9として以下に示す。可変領域は下線が引かれており、配列番号7に対応する。

Ab-B2の軽鎖（配列番号9）

DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQR
TNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVES
EDIADYYCQQNNNWPTTFFGAGTKLELKRADAAPT
VSIFPPSSEQLTSGGASVVCF LNNFY PKDINV KWKIDG
SERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLT
LT LTKDEYERHNSYTCEATHKT
STSPIVKSFNRNEC

【0328】

Ab-B3（hu-抗-EGFR）：配列番号12の重鎖および配列番号13の軽鎖を有するマウス-ヒトキメラ抗ヒトEGFR抗体Ab-B3をコードする発現ベクターを、配列番号10の可変重（VH）鎖+ヒトIgG1重鎖定常領域、および配列番号11の可変軽（VL）鎖+ヒトIg kappa軽鎖定常領域をコードするcDNAを別々のpcDNA3.4発現ベクターにクローニングすることによって調製した。Ab-B2の完全長の重鎖および軽鎖配列はセツキシマブに基づく。

【0329】

抗ヒトEGFR抗体Ab-B3の重鎖の配列を配列番号12として以下に示す。重鎖可変領域は下線が引かれており、配列番号10に対応する。

Ab-B3の重鎖（配列番号12）

QVQLKQSGPGLVQPSSQSL SITCTVSGFSLTNYGVHWVRQS
PGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPTFTSRLSINKDNSKSKSVFF
KMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGT
LVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
L DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSLSPGK

【0330】

Ab-B3の軽鎖の配列を配列番号13として以下に示す。可変領域は下線が引かれており、配列番号11に対応する。

Ab-B3の軽鎖（配列番号13）

DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQR
TNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVES
EDIADYYCQQNNNWPTTFFGAGTKLELKR
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【0331】

Ab-B4 (h u-抗-EGFR-A/C、V/C) : 配列番号16の重鎖および配列番号17の軽鎖を有するヒト抗ヒトEGFR抗体Ab-B4をコードする発現ベクターは、配列番号14の可変重(VH)鎖+ヒトIgG1重鎖定常領域、および配列番号15の可変軽(VL)鎖+修飾ヒトIgC kappa軽鎖定常領域をコードするcDNAを別々のpcDNA3.4発現ベクターにクローニングすることによって調製された。Ab-B4のVHおよびVLはセツキシマブに基づいており、VHはCH1ドメインに隣接する位置109にアラニンからシステインへの変異を有する(すなわち、A109C)。Ab-B4の軽鎖は、位置205(すなわち、V205C)におけるバリンからシステインへの変異を特徴とする。

10

【0332】

抗ヒトEGFR抗体Ab-B4の重鎖の配列を配列番号16として以下に示す。重鎖可変領域は下線が引かれており、配列番号14に対応する。A109C変異を太字で示す。

Ab-B4の重鎖(配列番号16)

QVQLKQSGPGLVQPSSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQS
PGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKKSQVFF
KMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGTLVTVSCA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSSPGK

20

【0333】

Ab-B4の軽鎖の配列を配列番号17として以下に示す。可変領域は下線が引かれており、配列番号15に対応する。V205C変異を太字で示す。

Ab-B4の軽鎖(配列番号17)

DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRT
NGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVES
EDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPCTKSFNRGEC

30

【0334】

抗HER2抗体

Ab-C1 (抗HER2) : ヒト化抗ヒトHER2抗体Ab-C1は、トラスツズマブ(Herceptin(登録商標))として市販された。

40

【0335】

抗ヒトHER2抗体Ab-C1の重鎖の配列を配列番号20として以下に示す。重鎖可変領域は下線が引かれており、配列番号18に対応する。

Ab-C1の重鎖(配列番号20)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQA
PGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAY
LQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG

50

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

【0336】

Ab-C1の軽鎖の配列を配列番号21として以下に示す。可変領域は下線が引かれており、配列番号19に対応する。

Ab-C1の軽鎖（配列番号21）

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQK
PKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKS FNRGEC

【0337】

抗CD47抗体

Ab-D1（rt-抗-CD47）：ラットIgG2b重鎖定常領域を有するラット抗マウスCD47抗体Ab-D1は、BioXcell（BE0270）から市販されていた。

【0338】

発現および精製

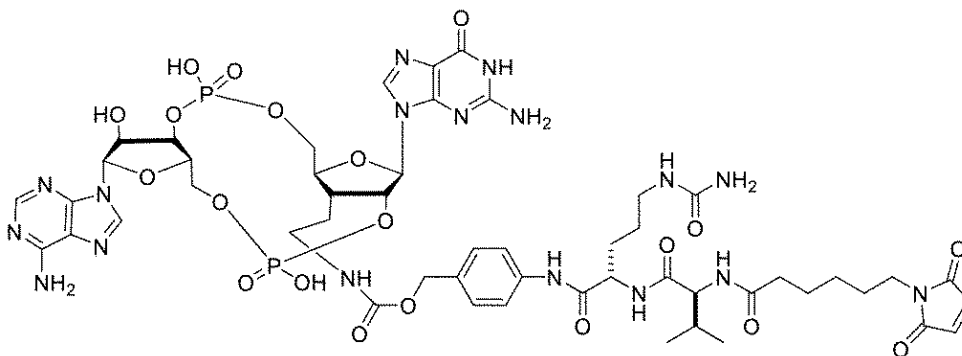
製造者のプロトコルに従ってExpiFectamine（商標）CHO Transfection Kit（ThermoFisher Scientific、カタログ番号A29129）を使用して、抗体発現のため、標的に結合する抗体の重鎖および軽鎖をコードするプラスミドをCHO細胞にトランスフェクションした。トランスフェクションに使用したプラスミドの総量は、0.5 μg/ml CHO細胞であり、重鎖と軽鎖のプラスミドの比は2:3であった。トランスフェクションの6日後、CHO細胞を遠沈し、培地を濾過し、次いでプロテインAビーズ（HiTrap Protein A HP, GE, カタログ番号17-0403-01）にローディングし、0.1 Mグリシン（pH 3.0）で溶出した。溶出した抗体画分をプールし、1 mlに濃縮し、サイズ排除（ENrich Sec 650、Bio-Rad、カタログ番号780-1650）によって緩衝液をPBSに交換した後、-80℃で保存した。

【0339】

例4. CDN-A ADCの調製

CDN-A-リンカーの合成

【化129】



CDN-A（27 mg、0.0385 mmol）をピリジン（3×3 ml）と同時蒸発させ、使用前に高真空下で乾燥させる。4-（（S）-2-（（S）-2-（6-（2，

5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサンアミド)-3-メチルブタンアミド)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル(4-ニトロフェニル)カルボナート(54mg、0.0732mmol、2.0当量)、HOBt(5.2mg、0.0385mmol、1.0当量)およびDMF(2.5ml)を添加する。攪拌しながら、DIPEA(67μl、0.385mmol、1.0当量)を加える。混合物をN₂下、室温で42時間攪拌する。反応混合物を、酢酸エチル(25ml)、tert-ブチルメチルエーテル(75ml)および酢酸(30μl、0.521mmol)の溶媒混合物によって希釈する。固体を遠心分離およびtert-ブチルメチルエーテル(3×75ml)での洗浄によって回収して、44mgの粗生成物を得る。粗生成物20mgを逆相カラム(CH₃CN/H₂O、0.1%FA、0%~30%)によってさらに精製して、所望の生成物(7mg、収率31%、純度97%)を得る。(MS:[M-1]-1298.2)

10

【0340】

CDN-Aと抗体の結合

抗体ジスルフィドの還元：最初に、標的に結合する抗体をトリス-(2-カルボキシエチル)-ホスフィンハイドロクロリド(TCEP)(2.3モル当量のTCEP、室温で1.5時間、または40モル当量のTCEP、37℃で2時間)で還元した。過剰なTCEPは、脱塩カラム(HiTrap Desalting column、GE、カタログ番号：29048684)を使用して除去した。

【0341】

ヒンジシステインの再酸化：還元抗体のヒンジシステインを200モル当量のデヒドロアスコルビン酸(DHA、DMSO中0.5M)を用いて37℃で4時間再酸化した。非還元条件下でSDS-PAGEを使用して再酸化を検証した。過剰なDHAを、30Kd MWCOカットオフ遠心分離フィルタ(Amicon Ultra-15、Merck Millipore、カタログ番号：UFC903024)によって除去した。

20

【0342】

CDN-Aとの結合：(還元抗体についてはI型)還元抗体の反応混合物を4℃で20分間冷却した。CDN-A-リンカー(抗体に対して4.8モル当量)を含むヒスチジン緩衝液(20mM、pH7.4)を添加し、4℃で80分間インキュベーションした。(再酸化抗体についてはII型)再酸化抗体を10モル当量のCDN-A-リンカーと混合し、室温で4時間インキュベーションした。結合後、反応物をN-アセチルシステインでクエンチングし、FPLCシステムの制御下で、過剰のCDN-A-リンカーおよびN-アセチルシステインをPBS中5ml脱塩カラム(GE)で除去した。生成したADCを濃縮し、4℃で保存した。

30

DAR測定

【0343】

CDNとしてCDN-Aを有するADCのDARを決定するために、OD260/OD280比をUV分光計で測定し、既知比のCDN-Aおよび抗体の混合物を使用して作成された標準曲線と比較した。以下の表に示すように、例示的なADCのDAR値は1~6.3の範囲であった。置換により追加のシステインを有するAb-A2抗体(mu-抗-PDL1-cys)を使用したADCのDAR値は、野生型Ab-A1抗体(mu-抗-PDL1)を使用した場合よりも大きいDAR値を示した。

40

【表 1】

表 1：例示的な CDN-A ADC

ADC ID	Ab ID	Ab 注記	CDN	DAR
ADC-IV	Ab-B1	mu-抗-EGFR (BioXcell BE0279)	CDN-A	1
ADC-V	Ab-A3	rt-抗-PDL1 (BioXcell BE0101)	CDN-A	1
ADC-VI	Ab-A2	mu-抗-PDL1-cys	CDN-A	2~4
ADC-VII	Ab-B2	mu-抗-EGFR-cys	CDN-A	2
ADC-VIII	Ab-B3	hu-抗-EGFR	CDN-A	6.3
ADC-IX	Ab-B4	hu-抗-EGFR-A/C, V/C	CDN-A	3
ADC-X	Ab-C1	hu-抗-HER2 (トラスツズマブ)	CDN-A	4.8
ADC-XI	Ab-D1	rt-抗-CD47 (BioXCell BE0270)	CDN-A	2.5

10

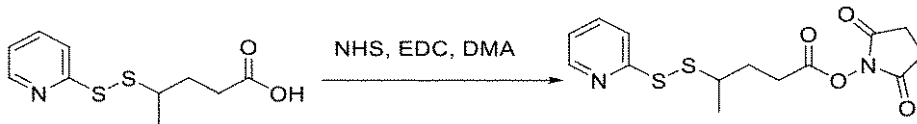
【0344】

20

例 5. CDN-B ADC の調製

2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル 4-(ピリジン-2-イルジスルファニル) ペンタノアート (リンカー I) の合成

【化 130】



4-(ピリジン-2-イルジスルファニル) ペンタン酸 (24 mg、0.1 mmol) および NHS (14 mg、0.12 mmol) を含む DMA 溶液に、EDC (HCl 塩、61 mg、0.32 mmol) を加える。溶液を室温で一晩攪拌する。濾過後、濾液を濃縮し、カラム (MeOH/DCM=0%~10%) により精製して、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル 4-(ピリジン-2-イルジスルファニル) ペンタノアートを白色固体として得る (8 mg、23.5%)。 (MS: [M+1]⁺ 341.1)

30

【0345】

CDN-B と抗体の結合

3 mM 2-アミノ-9-[(14S, 15R, 16R, 17R, 18S, 19R, 20R, 21R)-20-(6-アミノプリン-9-イル)-17, 44, 45-トリヒドロキシ-44, 45-ジオキソ-16-(2-スルファニルエチル)-38, 39, 40, 41, 42, 43-ヘキサオキサ-44, 45ジホスファトリシクロオクタデカン-21-イル]-1H-プリン-6-オンを含むホスファート緩衝液 pH 6.0 溶液 0.2 mL を、2 mM 2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル 4-(ピリジン-2-イルジスルファニル) ペンタノアートを含む DMA 0.2 mL と混合した。室温で一晩インキュベーションした後、3.6 mg の標的結合抗体を含む 2 mL の PBS を添加し、室温でさらに 2 時間インキュベーションした。混合物を濃縮し、PBS で平衡化した FPLC システムで制御された 5 mL 脱塩カラムで複合体を精製した。生成した ADC を濃縮し、4℃で保存した。

40

【0346】

DAR 測定

50

A D C から C D N - B を放出するために、D T T を 1 0 m M の最終濃度まで A D C に添加し、9 5 ° C で 5 分間インキュベーションし、3 0 K D カットオフフィルタに通した。濾液を希釈し、0 . 5 n M のパーフリンゴリジン (P F O) で透過処理した T H P 1 - L u c i a I S G 細胞に添加した。1 6 時間後、ルシフェラーゼ活性を測定し、A D C および D A R 値から遊離した活性化合物の濃度を、標準曲線と比較することによって算出した。以下の表に示すように、例示的な A D C の D A R 値は、0 . 3 3 ~ 1 . 6 6 の範囲であった。

【表 2】

表 2 : 例示的な C D N - B A D C

ADC ID	Ab ID	Ab注記	CDN	DAR
ADC-I	Ab-A1	mu-抗-PDL1	CDN-B	1. 66
ADC-II	Ab-A3	rt-抗-PDL1 (BioXcell BE0101)	CDN-B	0. 36
ADC-III	Ab-B1	mu-抗-EGFR (BioXcell BE0279)	CDN-B	0. 33

【0 3 4 7】

例 6 . C D N - A および C D N - B A D C の細胞活性

I F N 刺激活性

2 つのレポーター細胞株、マウスマクロファージ R A W - L u c i a I S G およびヒト単球 T H P 1 - L u c i a I S G を使用して、A D C の活性を評価した。両細胞株は、I S G 5 4 最小プロモーターに融合した I F N 刺激応答エレメント (I S R E) を有する。種々の濃度 (0 . 3 、 1 . 0 および / または 3 μ M) の A D C をレポーター細胞に添加し、1 6 時間インキュベーションした。インターフェロン発現の誘導を表すルシフェラーゼ活性を、標準化合物 (c G A M P) の段階希釈物と比較した。

【0 3 4 8】

A D C - I ~ A D C - X I は、表 3 に要約されるように、様々な効力の有効なインターフェロン刺激活性を示した。報告された「c G A M P 当量」値は、1 μ M の A D C によって誘導される同レベルの応答を誘導するために必要な c G A M P の濃度 (μ M) として定義される。

【表 3】

表 3：レポーター細胞における I F N 刺激活性の効力

ADC ID	マウス RAW-Lucia ISG (cGAMP当量)	ヒト THP1-Lucia ISG (cGAMP当量)
ADC-I	89	28
ADC-II	3.4	4.2
ADC-III	~7	0.58
ADC-IV	~10	弱
ADC-V	~10	弱
ADC-VI	>100	弱
ADC-VII	3.1	不検出
ADC-VIII	33	不検出
ADC-IX	31	不検出
ADC-X	10	不検出
ADC-XI	3	不検出

【0349】

すべてのADCは、マウスRAW-Lucia ISGレポーターアッセイにおいて強力なインターフェロン刺激活性を示した（表3）。ADC-IおよびADC-VIの効力は最も高く（それぞれ、図1Bおよび図6B）、次いでADC-VIII、ADC-IX（それぞれ、図8Bおよび図9B）、次いでADC-IV、ADC-VおよびADC-X（それぞれ、図4B、図5B、および図10）、次いでADC-III（図3B）、ADC-II（図11B）およびADC-XIであった。図3B、図4B、図5Bおよび図6Bに示されるように、開示のADCによる処置は、抗体単独、またはCDN単独、または抗体およびアゴニストの両効力の合計値による処置と比較した場合、インターフェロン刺激活性の相乗作用を示す。

【0350】

CDN-A抗体複合体はまた、ヒト単球THP1-Lucia ISG細胞を使用したレポーターアッセイにおいてインターフェロン刺激活性を示した（表3）。試験したもののうち、ADC-Iが最も高い効力であり（図1C）、ADC-II（図1C）およびADC-VIIIがそれに続いた。

【0351】

ヒトEGFRを安定に発現するTHP1-Lucia ISG細胞株において、ADC-VIIIおよびADC-IXの活性をさらに試験した。両ADCは、これらの細胞において強いインターフェロン刺激活性を示した（表4）。報告された「cGAMP当量」値は、1 nMのADCによって誘導される同レベルの応答を誘導するために必要なcGAMPの濃度（nM）として定義される。EC50は、最大半量有効濃度である。

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4 : THP1-EGFR-lucia ISG細胞における
ADC-VIIIおよびADC-IXの活性

ADC ID	cGAMP当量	EC50
ADC-VIII	977	11.7nM
ADC-IX	912	8.2nM

10

【0352】

例 7. CDN-AおよびCDN-B ADCの抗腫瘍効果

選択されたADCの抗腫瘍効果を、マウス同系腫瘍モデルB16-F10転移性黒色腫、ヒトEGFRをトランスフェクションしたB16F10 (B16F10-EGFR) およびヒトHER2をトランスフェクションしたルイス肺がん腫 (LLC1-HER2) において試験した。簡潔には、 10^6 個の対数期腫瘍細胞を含む $100\mu\text{L}$ のPBSを、C57BL6マウスの右側腹部に皮下注射した。4～6日後、腫瘍体積が $50\sim 100\text{mm}^3$ になったとき、マウスをそれらの腫瘍サイズに従って再編成し、 $50\mu\text{g}\sim 200\mu\text{g}$ のADC、または非結合抗体、非結合CDN、または対照としての模擬 (mock) PBSを用いて腹腔内処置した (処置の詳細については図の凡例を参照のこと)。

20

【0353】

腫瘍体積およびマウスの生存をモニタリングした。ADC-IV、ADC-VI、ADC-VII、ADC-VIIIおよびADC-IXは、退縮および生存の両方において強い抗腫瘍効果を示し、ヒト腫瘍を治療する有力候補である。ADC-Xは腫瘍進行を遅らせることが示された。ADC-Iはまた、腫瘍進行を遅らせることが示されたが、毒性が観察された。

【0354】

腫瘍体積

B16F10腫瘍を有するマウスでは、ADC-I (抗PDL1-CDN-B) による治療は、模擬 (mock)、抗PDL1抗体単独、CDN-B単独、および抗PDL1抗体と非結合CDN-Bとの組み合わせと比較して、腫瘍進行を遅らせた (図1C)。

30

【0355】

B16F10-EGFR腫瘍を有するマウスでは、ADC-IV (抗EGFR-CDN-A) による治療は、模擬 (mock) 治療または抗PDL1抗体による治療と比較して、腫瘍進行を遅らせ、腫瘍体積を減少させた (図4Cおよび図4E)。抗EGFR抗体+非結合CDNによる比較処置は腫瘍成長を止めることができず (図4C)、標的化CDN送達のためにADCを使用した場合に有効性の改善が示唆された。ADC-IVを抗PDL1抗体と組み合わせた場合、腫瘍増大の完全な抑制が観察され (図4E)、CDN-A ADCをチェックポイント阻害剤と組み合わせた場合に有効性の改善が示唆された。

【0356】

B16F10-EGFR腫瘍を有するマウスにおいて、 $200\mu\text{g}$ の用量で腹腔内投与されたADC-VI (抗PDL1-CDN-A) (図6C) または $10\mu\text{g}$ もしくは $50\mu\text{g}$ の用量で腫瘍内投与されたADC-VI (図6D) は、腫瘍増大を阻止した。ADC-VIによる治療後2週間以内に、B16F10-EGFR腫瘍は完全寛解を示したが、抗PDL1抗体単独または模擬 (mock) による治療は腫瘍増大を止めることができなかった。

40

【0357】

B16F10-EGFR腫瘍を有するマウスでは、ADC-VII (抗EGFR-CDN-A) は、模擬 (mock) 治療または抗PDL1抗体による治療と比較して腫瘍増大の著しい減少をもたらした (図7Cおよび図7E)。抗EGFR抗体+非結合CDNによ

50

る比較処置は腫瘍成長を止めることができず（図7C）、標的化CDN送達のためにADCを使用した場合に有効性の改善が示唆された。ADC-VIIを抗PDL1抗体と組み合わせた場合、腫瘍抑制の増強が観察されたが、抗PDL1抗体単独または模擬（mock）による治療は腫瘍増大を止めることができず（図7E）、CDN ADCをチェックポイント阻害剤と組み合わせた場合に有効性の改善が示唆された。

【0358】

B16F10-EGFR腫瘍を有するマウスでは、ADC-VIII（抗EGFR-CDN-A）は腫瘍増大の著しい減少をもたらした（図8C）。ADC-VIIIを抗PDL1抗体と組み合わせた場合、この効果が増強されたが、抗PDL1抗体単独または模擬（mock）による治療は腫瘍増大を止めることができず、CDN ADCをチェックポイント阻害剤と組み合わせた場合に有効性の改善が示唆された。

【0359】

B16F10-EGFR腫瘍を有するマウスでは、ADC-IX（抗EGFR-CDN-A）は腫瘍増大の減少をもたらし、ADC-IXを抗PDL1抗体と組み合わせた場合に同様の効果が観察された（図9C）。抗PDL1抗体単独または模擬（mock）での処置は腫瘍増大を止めることができなかった。

【0360】

LLC1-HER2腫瘍を有するマウスでは、ADC-X（抗HER2-CDN-A）は、2つの別々のマウス試験で腫瘍増大を減少させたが（図10Cおよび10E）、抗PDL1抗体単独または模擬（mock）での処置は腫瘍増大を止めることができなかった。抗HER2抗体+非結合CDNによる比較処置は腫瘍成長を停止させることができず、標的化CDN送達のためにADCを使用した場合に有効性の改善が示唆された。図10Eは、30μgの用量でのADC-Xの腫瘍内投与が完全な腫瘍寛解をもたらしたことをさらに示す。

【0361】

生存

B16F10-EGFRまたはLLC1-HER2腫瘍を有するマウスの生存をモニタリングした。ADC-IV（抗EGFR-CDN-A）による処置は、抗PDL1抗体単独（26日目の0/5、図4D；29日目の0/5、図4F）および模擬（mock）（23日目の0/5、図4D；20日目の0/5、図4F）による処置と比較して、B16F10-EGFR担腫瘍マウス（37日目に3/5、図4D；39日目の0/5、図4F）の生存期間を延長した。ADC-IV治療後の生存率は、抗EGFR抗体+非結合CDN（34日目の0/5、図4D）を使用した比較治療の生存率を超え、標的化CDN送達のためにADCを使用した場合に有効性の改善を示唆した。ADC-IVと抗PDL1抗体との併用処置は、マウスの80%（42日目で4/5）まで生存率を改善し、CDN ADCとチェックポイント阻害剤とを組み合わせた場合に有効性の改善を示唆した。

【0362】

腹腔内投与されたADC-VI（抗PDL1-CDN-A）による処置は、抗PDL1抗体単独（29日目で0/5）または模擬（mock）（27日目で0/5）による処置と比較して、B16F10-EGFR担腫瘍マウスの全生存をもたらした（43日目で5/5）（図6D）。同様に、腫瘍内投与されたADC-VIの処置は、担腫瘍マウスの全生存をもたらした（図6F）。

【0363】

ADC-VII（抗EGFR-CDN-A）による処置は、抗PDL1抗体単独（27日目の0/5、図7F）または模擬（mock）（23日目の0/5、図7Dおよび図7F）による処置と比較して、エンドポイント（36日目に2/5、図7Dおよび図7F）におけるB16F10-EGFR担腫瘍マウスの生存率を高めた。ADC-VII治療後の生存率は、抗EGFR抗体+非結合CDN（22日目の0/5、図7D）を使用した比較治療の生存率を超え、標的化CDN送達のためにADCを使用した場合に有効性の改善を示唆した。ADC-VIIと抗PDL1抗体との併用処置は、ADC-VIIと比較し

10

20

30

40

50

てマウスの60% (36日目で3/5、図7F) まで生存率を改善し、CDN ADCとチェックポイント阻害剤とを組み合わせた場合に有効性の改善を示唆した。

【0364】

ADC-VIII (抗EGFR-CDN-A) による処置は、抗PDL1抗体単独 (27日目で0/5) または模擬 (mock) (25日目で0/5) による処置と比較して、B16F10-EGFR担腫瘍マウスの生存率を高めた (35日目で1/5) (図8D)。ADC-VIIIおよび抗PD-L1抗体の組み合わせによる処置は、マウスの80% (35日目で4/5) まで生存率を改善し、CDN ADCとチェックポイント阻害剤とを組み合わせた場合に有効性の改善を示唆した。

【0365】

ADC-IX (抗EGFR-CDN-A) による処置は、抗PDL1抗体単独 (23日目で0/5) または模擬 (mock) (19日目で0/5) による処置と比較して、B16F10-EGFR担腫瘍マウスの生存率を高めた (30日目で3/5) (図9D)。ADC-IXおよび抗PD-L1抗体の組み合わせによる処置は、マウスの60% (30日目で3/5) まで生存率を改善し、CDN ADCとチェックポイント阻害剤とを組み合わせた場合に有効性の改善を示唆した。

【0366】

ADC-X (抗HER2-CDN-A) による処置は、模擬 (mock) による処置 (32日目の0/5) と比較して、LLC1-HER2担腫瘍マウスの生存期間を延長した (41日目の0/5) (図10D)。ADC-X処置後の生存期間は、抗HER2抗体+非結合CDNを使用した比較処置の生存時間 (32日目で0/5) を超え、標的化CDN送達のためにADCを使用した場合に有効性の改善が示唆された。

【配列表フリーテキスト】

【0367】

配列番号1~21 <223> 合成ポリペプチド

10

20

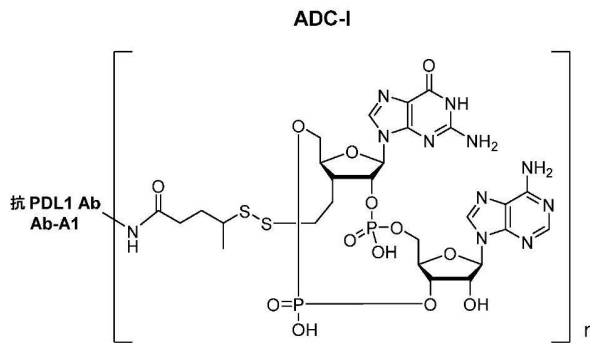
30

40

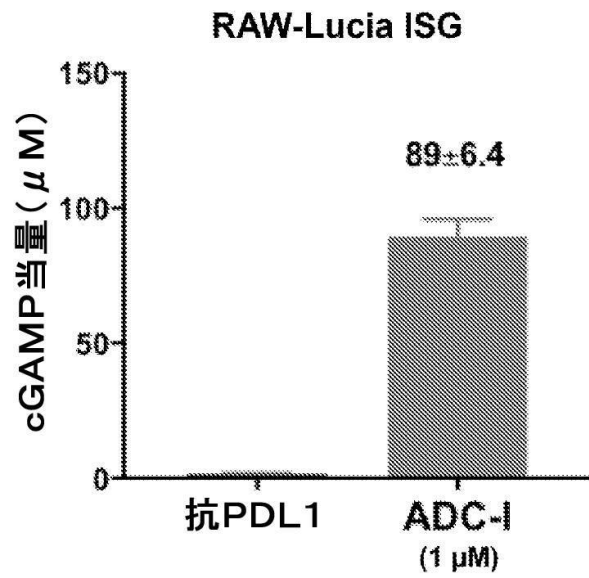
50

【図面】

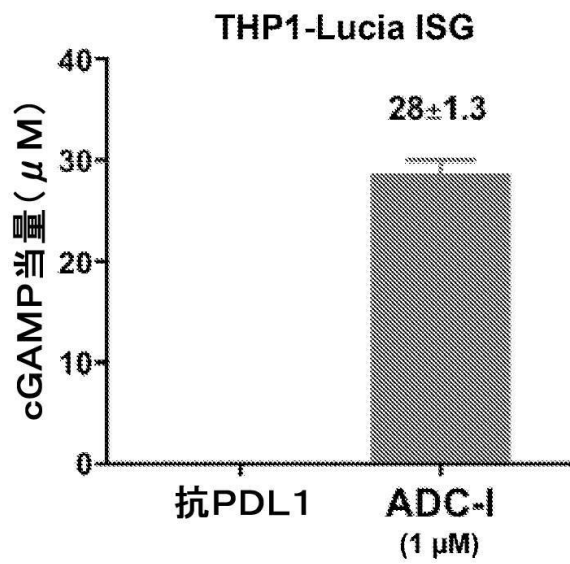
【図 1 A】



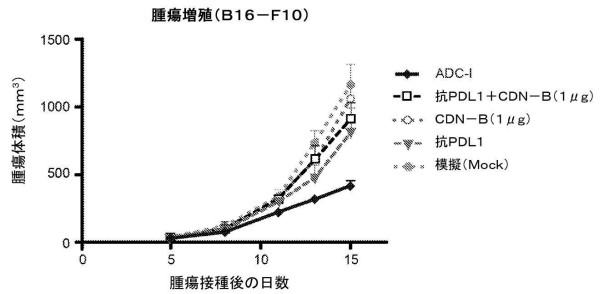
【図 1 B】



【図 1 C】



【図 1 D】



10

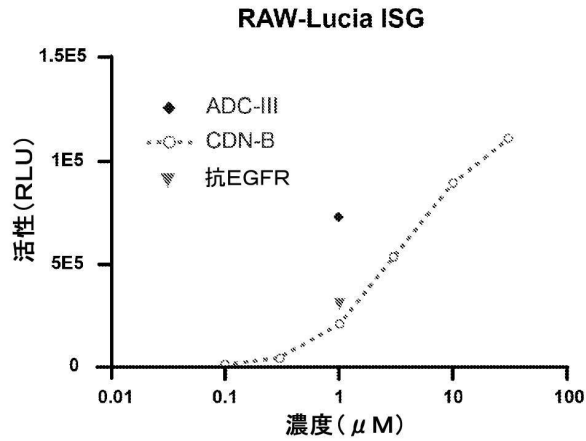
20

30

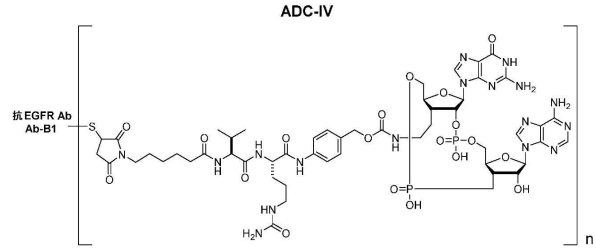
40

50

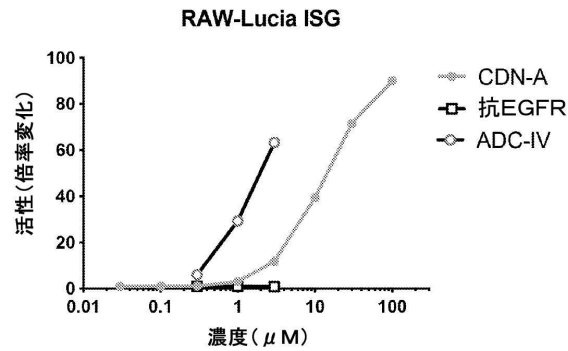
【図 3 B】



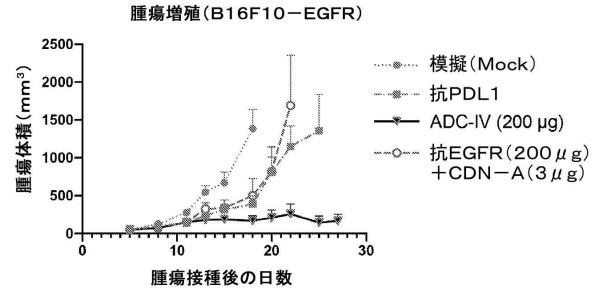
【図 4 A】



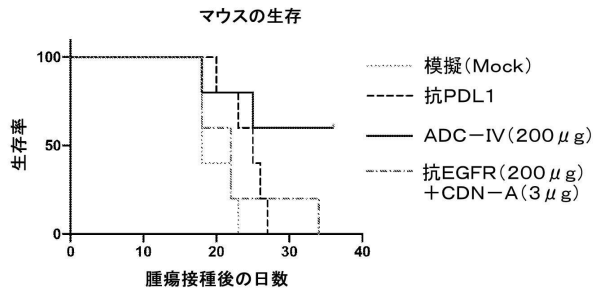
【図 4 B】



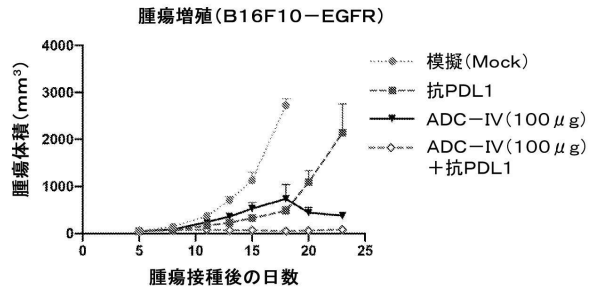
【図 4 C】



【図 4 D】



【図 4 E】



10

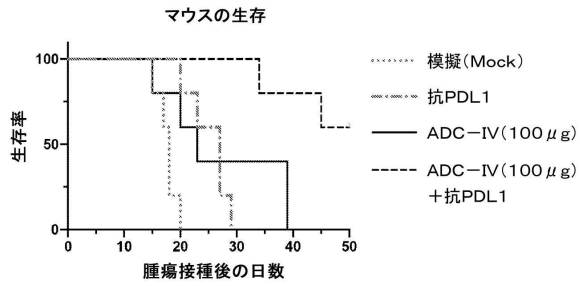
20

30

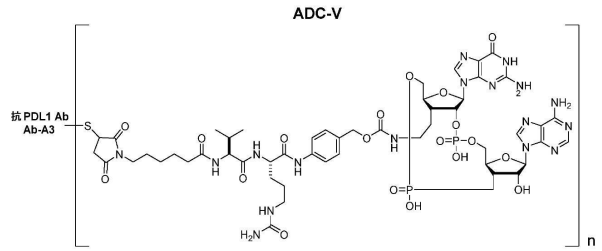
40

50

【図 4 F】

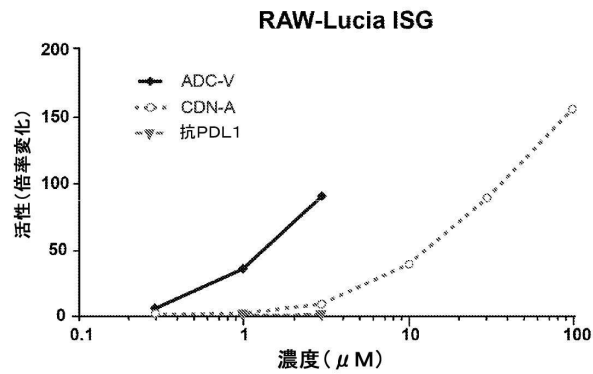


【図 5 A】

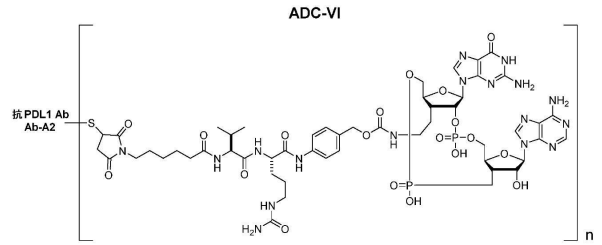


10

【図 5 B】

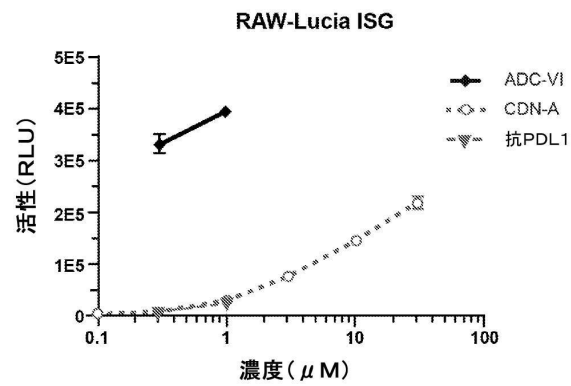


【図 6 A】

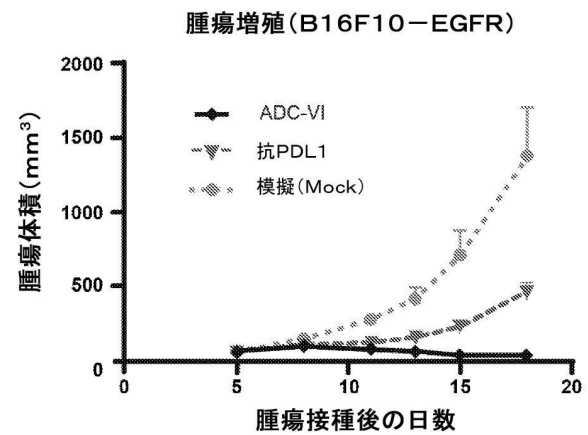


20

【図 6 B】



【図 6 C】

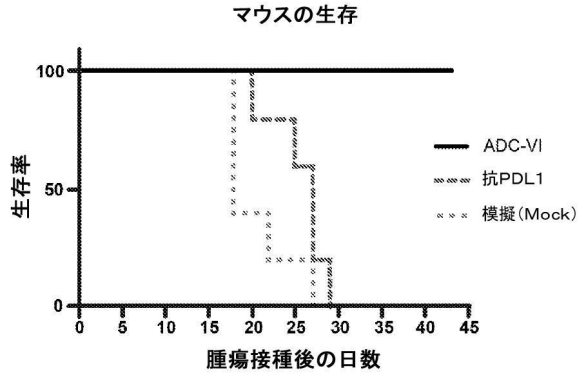


30

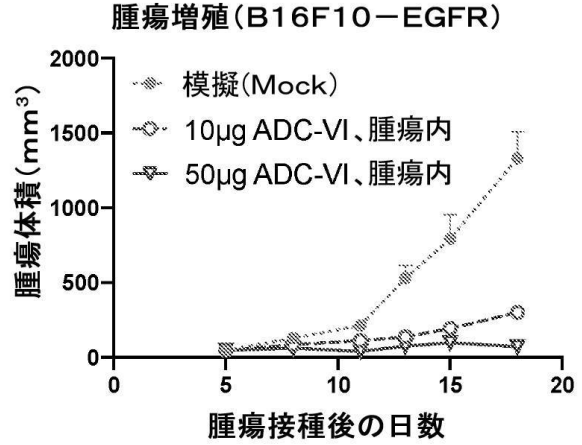
40

50

【図 6 D】

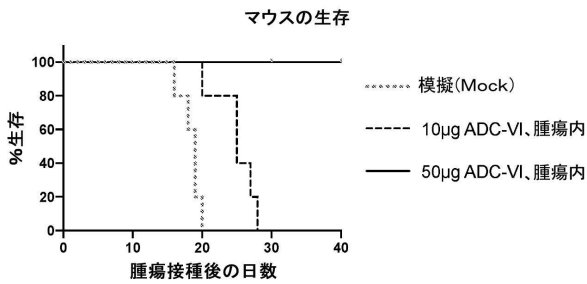


【図 6 E】

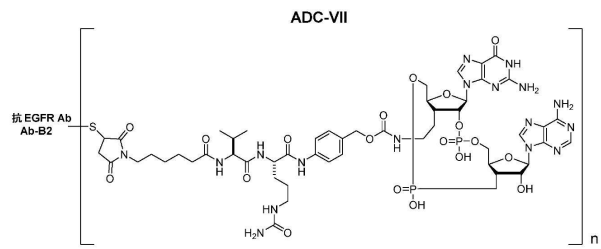


10

【図 6 F】



【図 7 A】



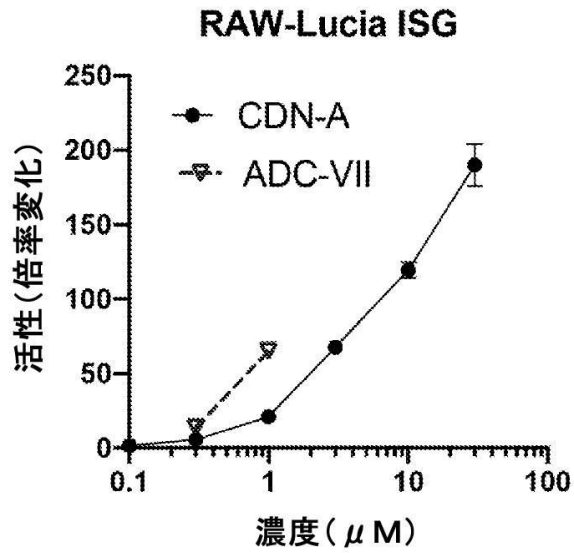
20

30

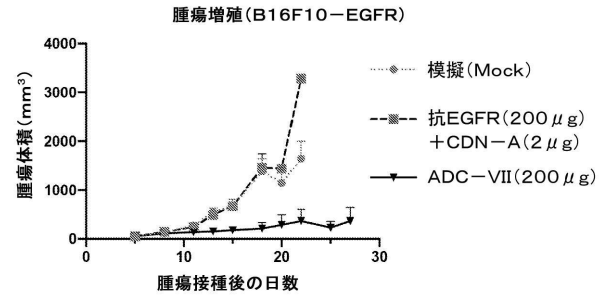
40

50

【図 7 B】

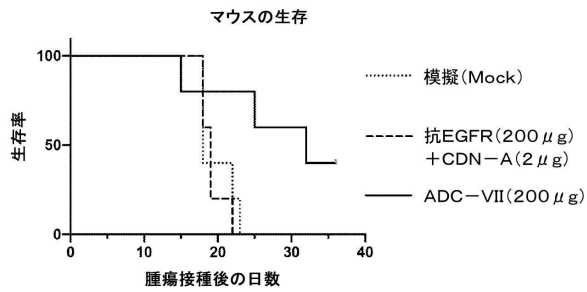


【図 7 C】

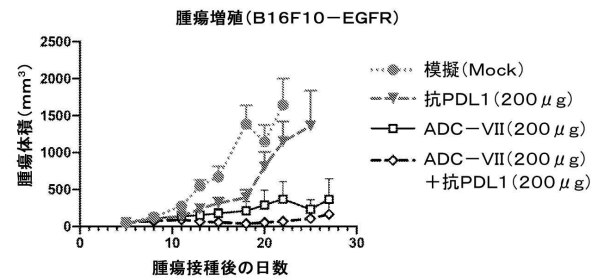


10

【図 7 D】



【図 7 E】



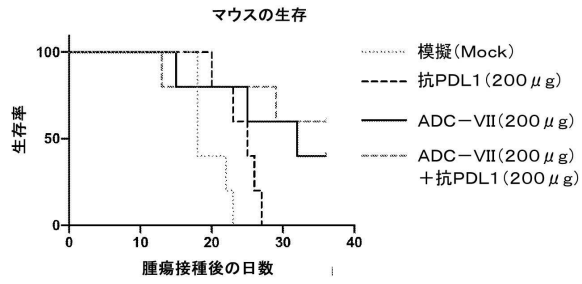
20

30

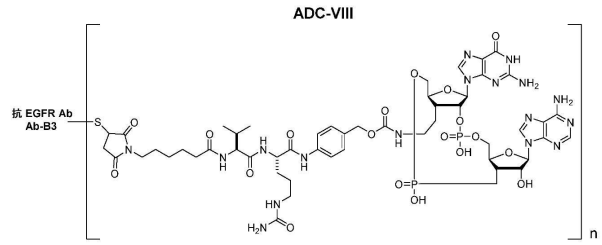
40

50

【図 7 F】

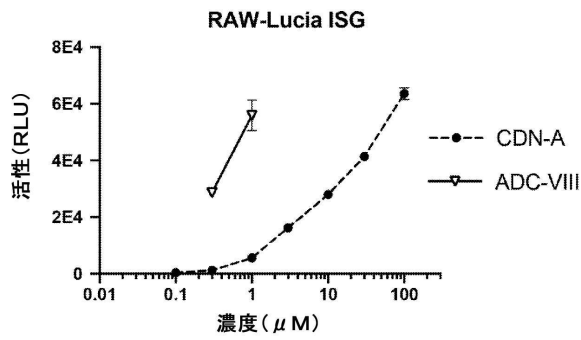


【図 8 A】

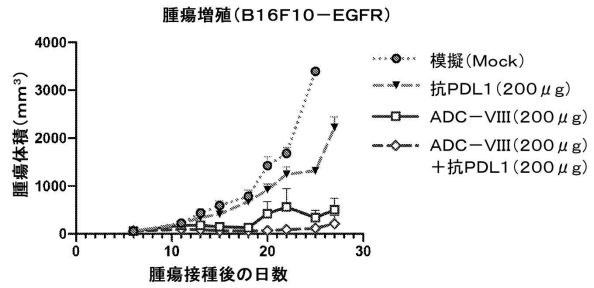


10

【図 8 B】

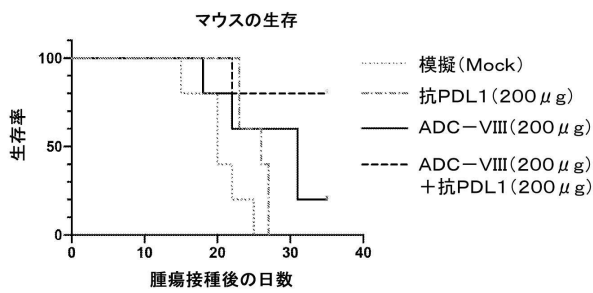


【図 8 C】

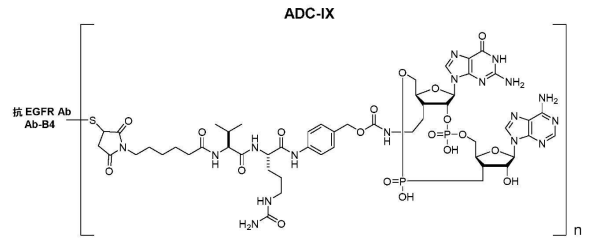


20

【図 8 D】



【図 9 A】

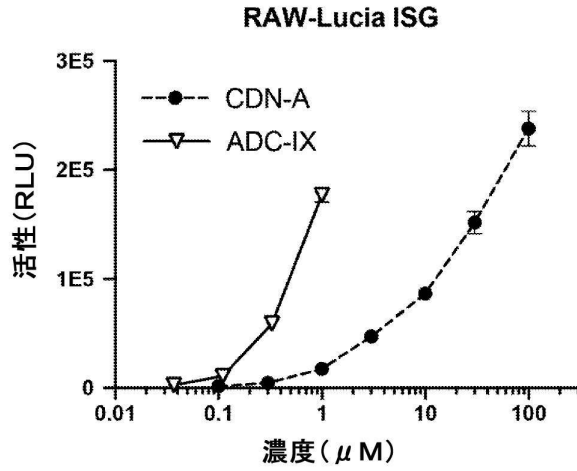


30

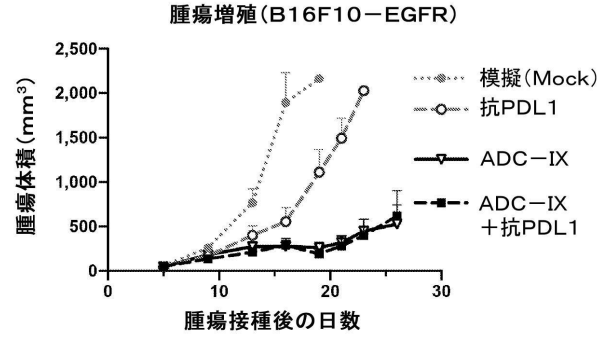
40

50

【図 9 B】

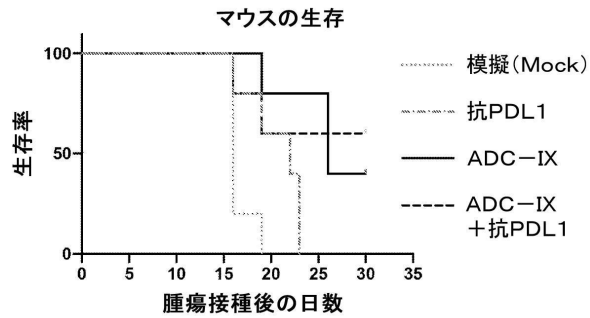


【図 9 C】

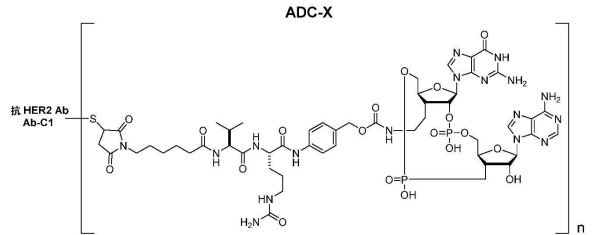


10

【図 9 D】



【図 10 A】



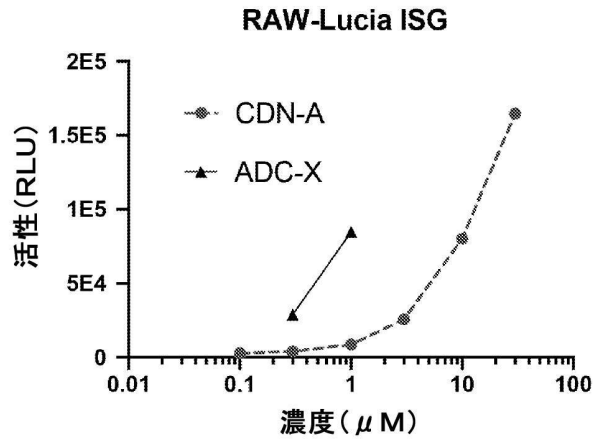
20

30

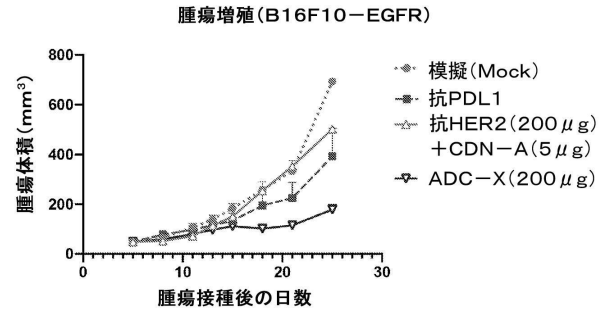
40

50

【図 10 B】

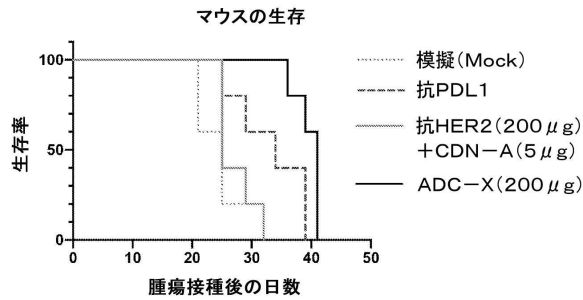


【図 10 C】

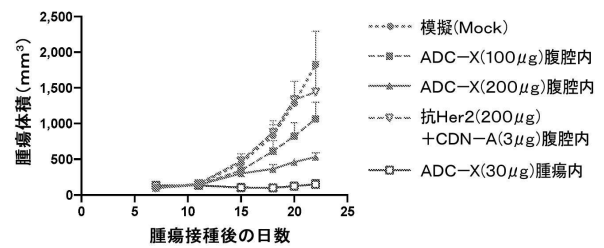


10

【図 10 D】



【図 10 E】



20

【配列表】

0007576779000001.app

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 39/395 (2006.01)
C 0 7 H 21/02 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
C 0 7 K 16/30 (2006.01)
C 1 2 N 15/13 (2006.01)

F I

A 6 1 K 39/395 T
A 6 1 K 39/395 N
A 6 1 K 39/395 Q
C 0 7 H 21/02 C S P
A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 45/00 1 0 1
C 0 7 K 16/30
C 1 2 N 15/13

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 チェン、ジージエン

アメリカ合衆国、テキサス、ダラス、パーデュー アベニュー 3 4 5 3

(72)発明者 シー、ヘピン

アメリカ合衆国、テキサス、ダラス、サウスウエスタン ブールバード 8 8 2 0、アパートメント
1 1 0 2

(72)発明者 ウェイ、チー

アメリカ合衆国、テキサス、ダラス、グレンウィック レイン 4 5 3 8

(72)発明者 チェン、チュオ

アメリカ合衆国、テキサス、ダラス、マクファーリン ブールバード 3 4 8 3

(72)発明者 サン、リジュン

アメリカ合衆国、テキサス、ダラス サウスウエスタン ブールバード 8 8 2 0、アパートメント
1 1 0 2

(72)発明者 チウ、ジエン

アメリカ合衆国、テキサス、ダラス、リサーチ ロウ 2 1 1 0、スウィート 6 1 0、イミューン
センサー セラピューティクス、インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ウー、ユートン

アメリカ合衆国、テキサス、ダラス、リサーチ ロウ 2 1 1 0、スウィート 6 1 0、イミューン
センサー セラピューティクス、インコーポレイテッド 気付

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2018/200812 (WO, A1)

国際公開第2019/129880 (WO, A1)

特表2019-509339 (JP, A)

特表2018-522914 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 4 7 / 6 8

A 6 1 K 3 1 / 7 0 8 4

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 7 / 0 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5

C 0 7 H 2 1 / 0 2

A 6 1 K 4 5 / 0 0

C 0 7 K 1 6 / 3 0

C 1 2 N 1 5 / 1 3

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A P l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)