

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6934010号
(P6934010)

(45) 発行日 令和3年9月8日 (2021. 9. 8)

(24) 登録日 令和3年8月24日 (2021. 8. 24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 498/18 (2006. 01)

C O 7 D 498/18 3 1 1

A 6 1 K 47/68 (2017. 01)

C O 7 D 498/18 C S P

A 6 1 K 31/537 (2006. 01)

A 6 1 K 47/68

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/537

A 6 1 P 35/00

請求項の数 82 (全 407 頁)

(21) 出願番号 特願2018-538743 (P2018-538743)
 (86) (22) 出願日 平成29年1月24日 (2017. 1. 24)
 (65) 公表番号 特表2019-502746 (P2019-502746A)
 (43) 公表日 平成31年1月31日 (2019. 1. 31)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/014782
 (87) 国際公開番号 W02017/132173
 (87) 国際公開日 平成29年8月3日 (2017. 8. 3)
 審査請求日 令和2年1月22日 (2020. 1. 22)
 (31) 優先権主張番号 62/286, 858
 (32) 優先日 平成28年1月25日 (2016. 1. 25)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 515254806
 レゲネロン ファーマシューティカルス、
 インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 105
 91-6707 タリタウン オールド
 ソウ ミル リバー ロード 777
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 トマス ニトリ
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 105
 91 タリタウン オールド ソウ ミル
 リバー ロード 777 シー/オー
 レゲネロン ファーマシューティカルス、
 インコーポレーテッド

最終頁に続く

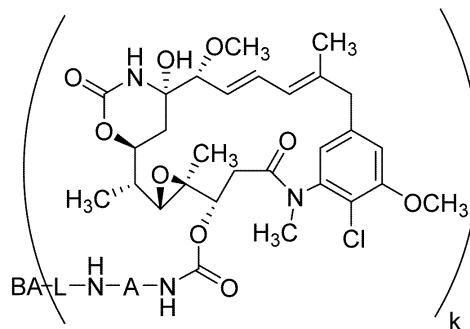
(54) 【発明の名称】 メイタンシノイド誘導体、そのコンジュゲート、及び使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体:

【化 1】



(I)

(式中:

Aはアリーレン又はヘテロアリーレンであり;

Lはリンカーであり;

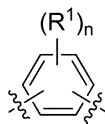
BAは結合剤であり;かつ

kは1~30の整数である)。

【請求項 2】

Aが:

【化 2】

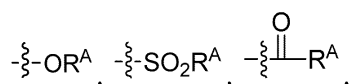


であり;

R¹が、出現する毎に独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリー
ル、アルカリール、アリールアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロア
ルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

10

【化 3】



及びアジドから選択され;

R^Aがアルキルであり;

nが0~4の整数であり;かつ

【化 4】



20

が、各々、Aから-NH-への結合を表す、
請求項1記載の化合物。

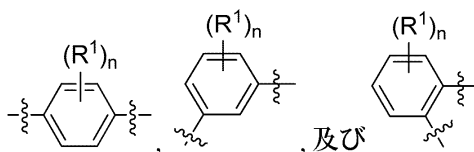
【請求項 3】

R¹が、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロ
シクロアルキルから選択される、
請求項2記載の化合物。

【請求項 4】

Aが:

【化 5】



30

から選択され;かつ

nが0、1、2、又は3である、

請求項2又は3記載の化合物。

【請求項 5】

R¹が、出現する毎に独立に、メチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフル
オロメチル、ピロリジニル、及びモルホリニルから選択される、請求項2~4のいずれか一
項記載の化合物。

40

【請求項 6】

R¹がメチルである、請求項2~5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 7】

R¹が、出現する毎に独立に、フルオロ、クロロ、及びブロモから選択される、請求項2
~5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 8】

R¹がクロロである、請求項2~5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 9】

50

R¹がトリフルオロメチルである、請求項2～5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項10】

R¹がメトキシである、請求項2～5のいずれか一項記載の化合物。

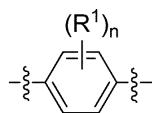
【請求項11】

R¹が、出現する毎に独立に、メチル、モルホリニル、及びピロリジニルから選択される、請求項2～5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項12】

Aが、

【化6】



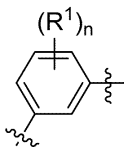
10

である、請求項2～11のいずれか一項記載の化合物。

【請求項13】

Aが、

【化7】



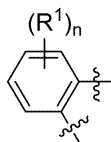
20

である、請求項2～11のいずれか一項記載の化合物。

【請求項14】

Aが、

【化8】



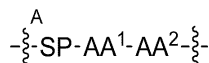
30

である、請求項2～11のいずれか一項記載の化合物。

【請求項15】

Lが：

【化9】



であり、

ここで：

SPがスペーサーであり；

【化10】



が前記結合剤との1以上の結合であり；

【化11】



がLから-NH-A-への結合であり；

AA¹がアミノ酸であり；かつ

40

50

AA²がアミノ酸である、
請求項1～14のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 6】

Lが:

【化 1 2】



であり、

ここで:

SPがスペーサーであり;

【化 1 3】



が前記結合剤との1以上の結合であり;かつ

【化 1 4】



がLから-NH-A-への結合である、

請求項1～14のいずれか一項記載の化合物。

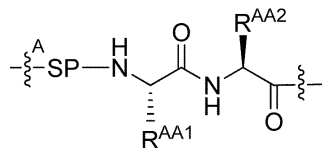
【請求項 1 7】

AA¹-AA²が:バリン-シトルリン、シトルリン-バリン、リジン-フェニルアラニン、フェニルアラニン-リジン、バリン-アスパラギン、アスパラギン-バリン、トレオニン-アスパラギン、アスパラギン-トレオニン、セリン-アスパラギン、アスパラギン-セリン、フェニルアラニン-アスパラギン、アスパラギン-フェニルアラニン、ロイシン-アスパラギン、アスパラギン-ロイシン、イソロイシン-アスパラギン、アスパラギン-イソロイシン、グリシン-アスパラギン、アスパラギン-グリシン、グルタミン酸-アスパラギン、アスパラギン-グルタミン酸、シトルリン-アスパラギン、アスパラギン-シトルリン、アラニン-アスパラギン、アスパラギン-アラニン、バリン-アラニン、アラニン-バリン、バリン-グリシン、又はグリシン-バリンである、請求項15記載の化合物。

【請求項 1 8】

Lが:

【化 1 5】



であり、

ここで:

SPがスペーサーであり;

【化 1 6】



が前記結合剤との1以上の結合であり;

【化 1 7】



10

20

30

40

50

がLから-NH-A-への結合であり；

R^{AA1}がアミノ酸側鎖であり；かつ

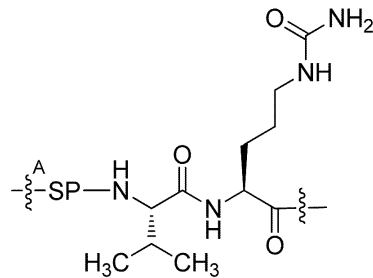
R^{AA2}がアミノ酸側鎖である、

請求項1～15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項19】

Lが：

【化18】



10

であり、

ここで：

SPがスペーサーであり；かつ

【化19】



20

が前記結合剤との1以上の結合であり；かつ

【化20】



がLから-NH-A-への結合である、

請求項18記載の化合物。

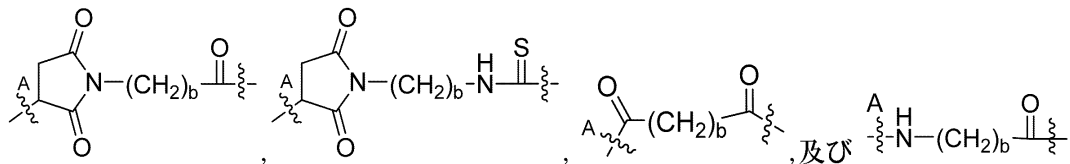
【請求項20】

SPがC₅₋₇アルキレンを含む、請求項15～19のいずれか一項記載の化合物。

【請求項21】

SPが：

【化21】



30

から選択され；

ここで：

bが、各々の場合に独立に、2～8の整数であり；

【化22】



40

が前記結合剤との1以上の結合であり；かつ

【化 2 3】

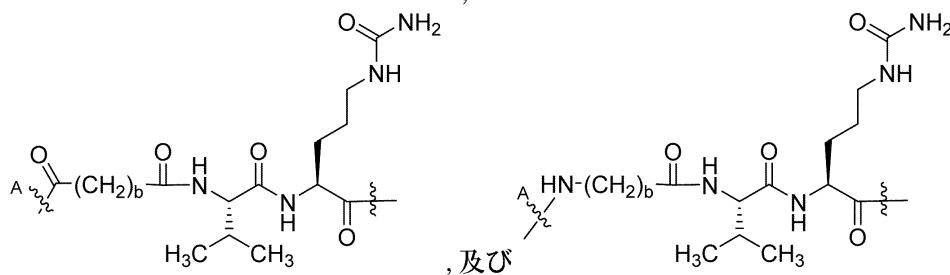
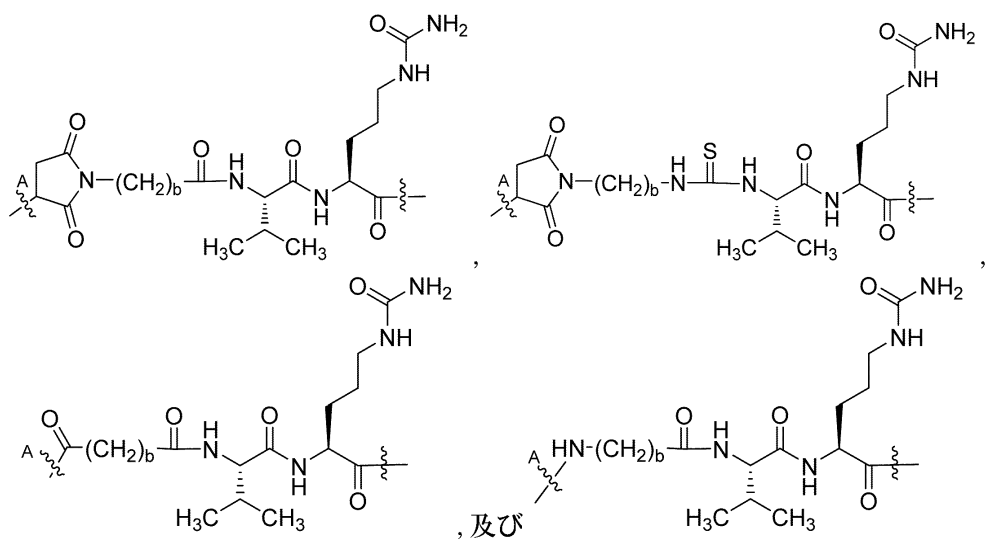


がLから-NH-A-への結合である、
請求項15～20のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 2 2】

Lが、

【化 2 4】



から選択され；

ここで：

bが、2～8の整数であり；

【化 2 5】



30

が前記結合剤との1以上の結合であり；かつ

【化 2 6】



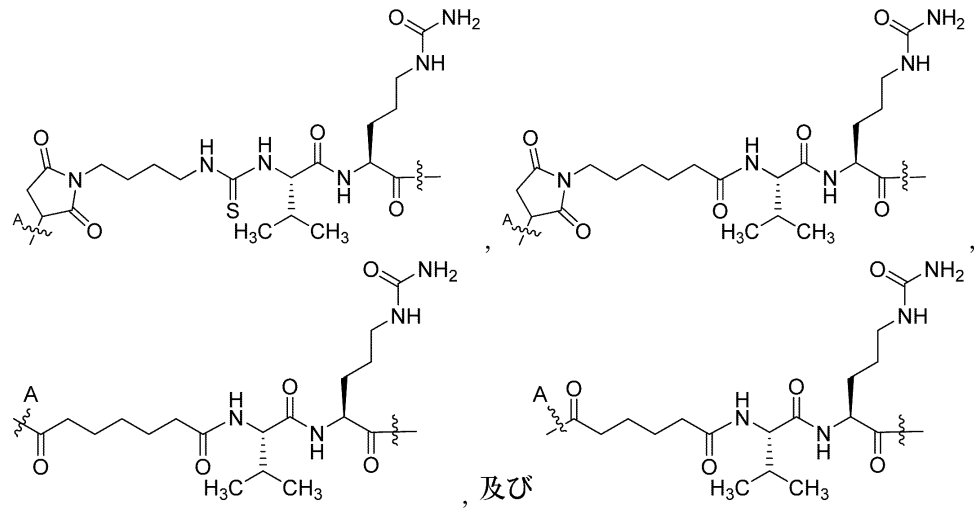
がLから-NH-A-への結合である、
請求項1～15及び17～21のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 2 3】

Lが、

40

【化 2 7】



10

から選択され;

ここで、

【化 2 8】



20

が、前記結合剤との結合であり、かつ

【化 2 9】

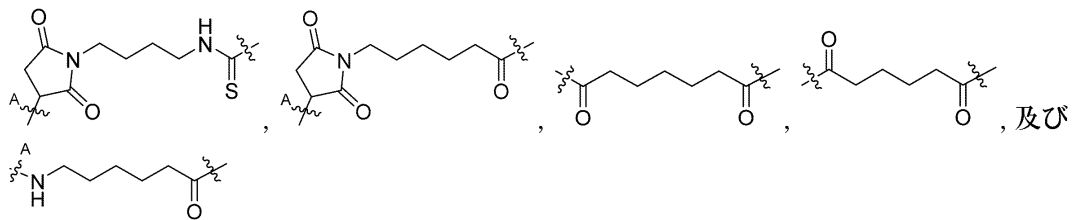


がLから-NH-A-への結合である、
請求項22記載の化合物。

【請求項 2 4】

Lが、

【化 3 0】



30

から選択され、ここで、

【化 3 1】



40

が、前記結合剤との結合であり、かつ

【化 3 2】



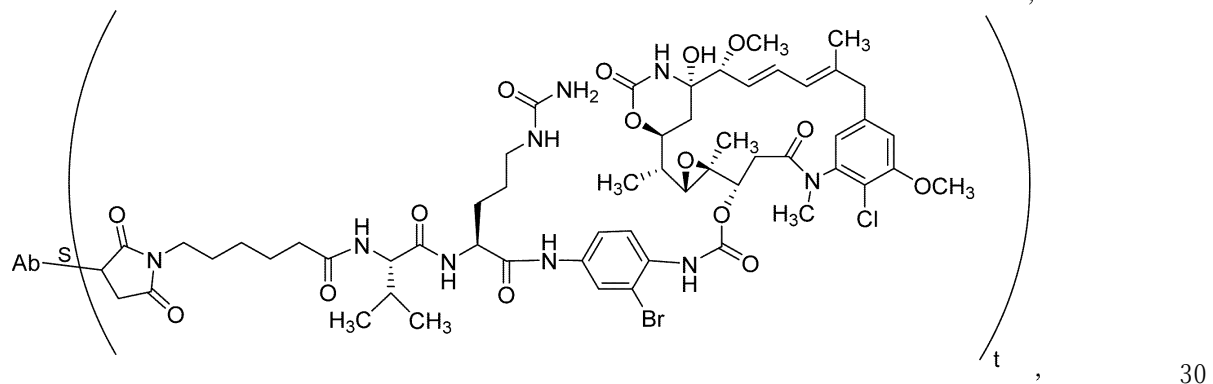
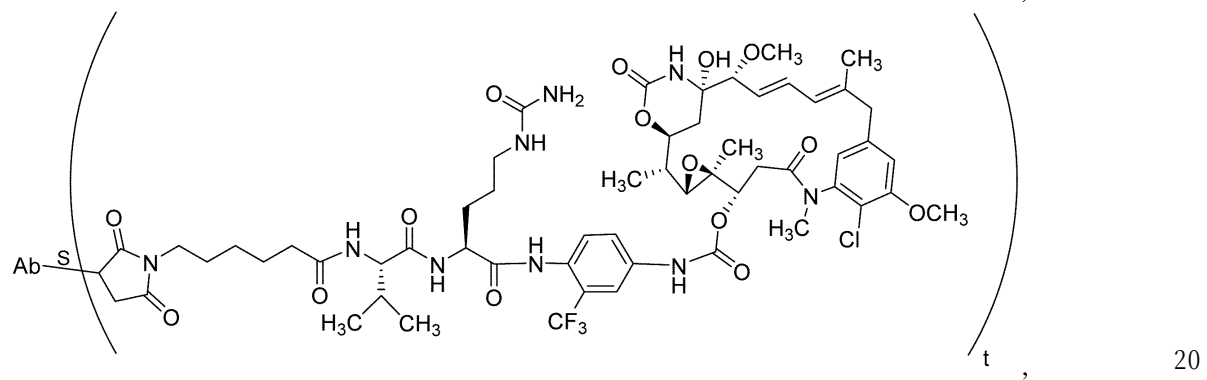
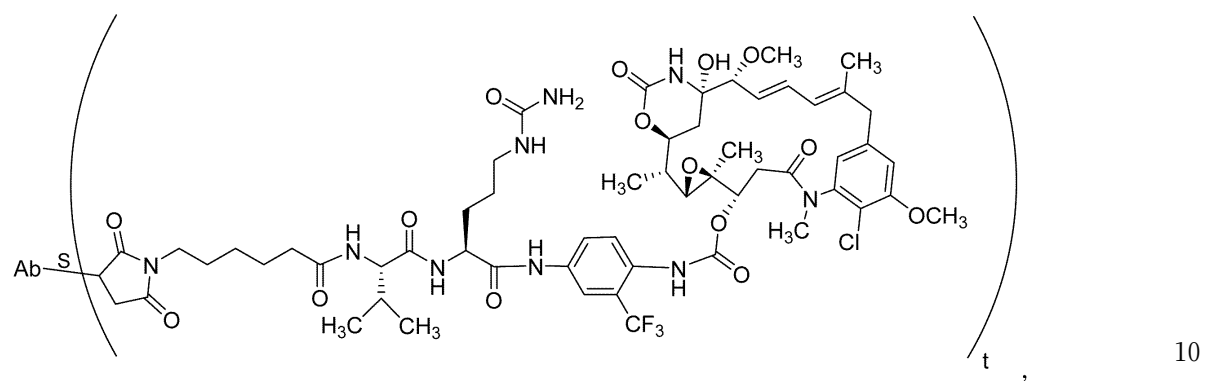
がLから-NH-A-への結合である、請求項1～14、16、及び20～21のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 2 5】

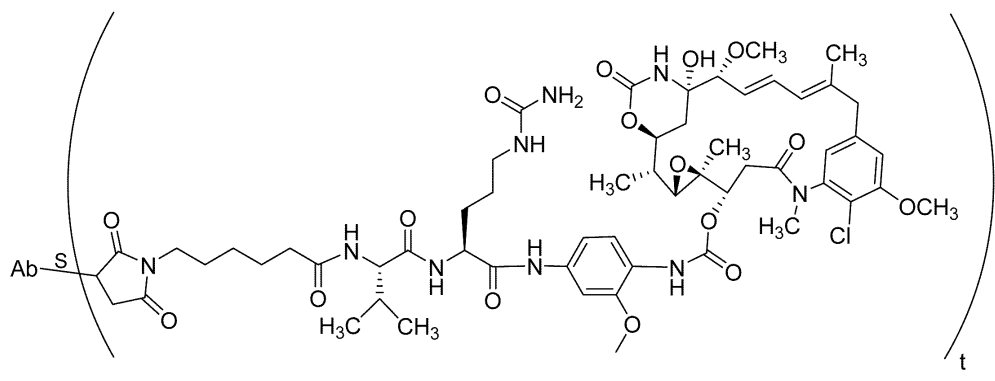
50

【化 3 3】

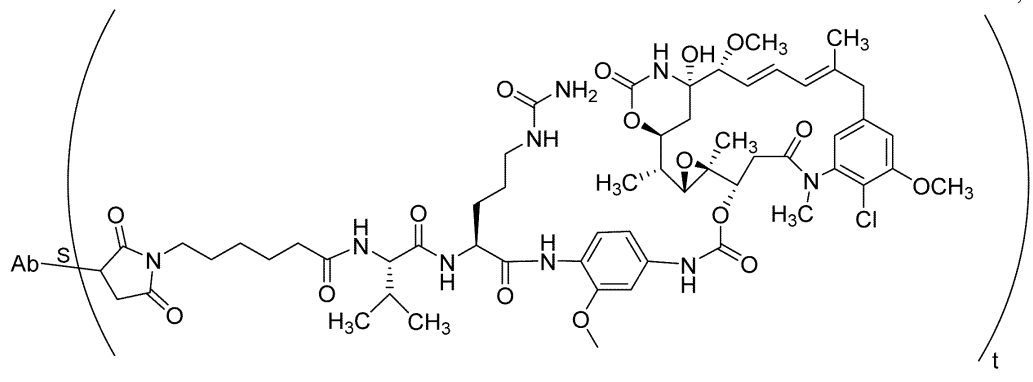




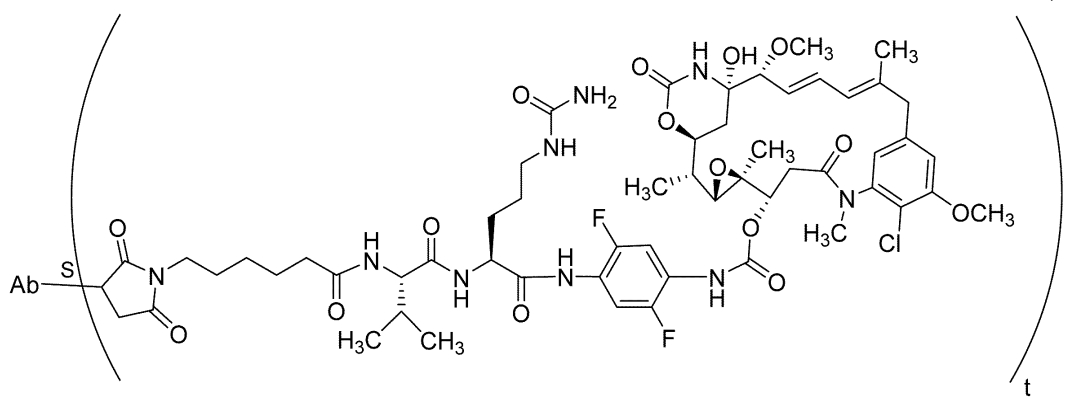




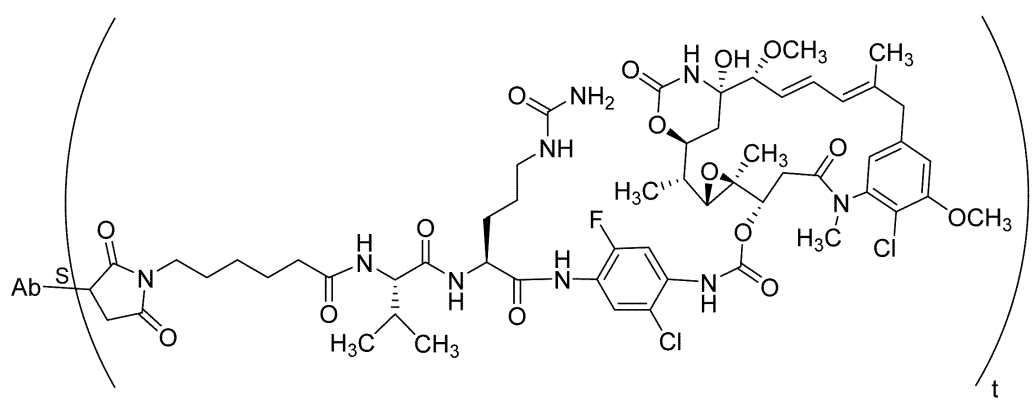
10



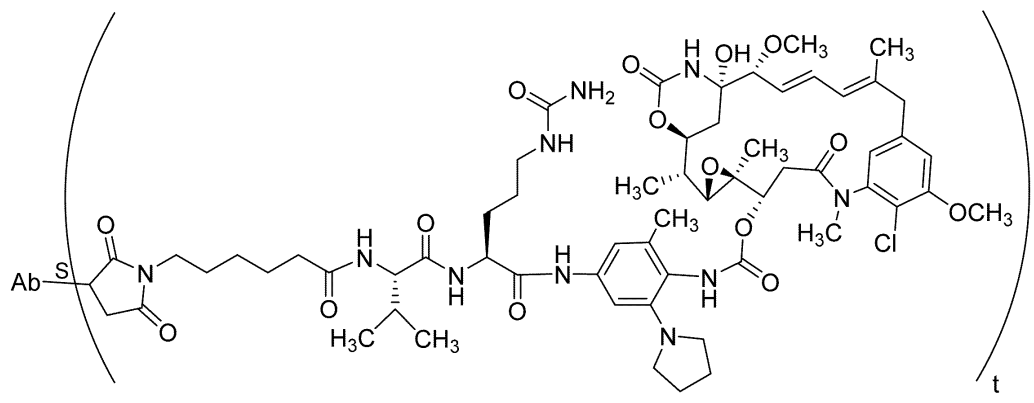
20



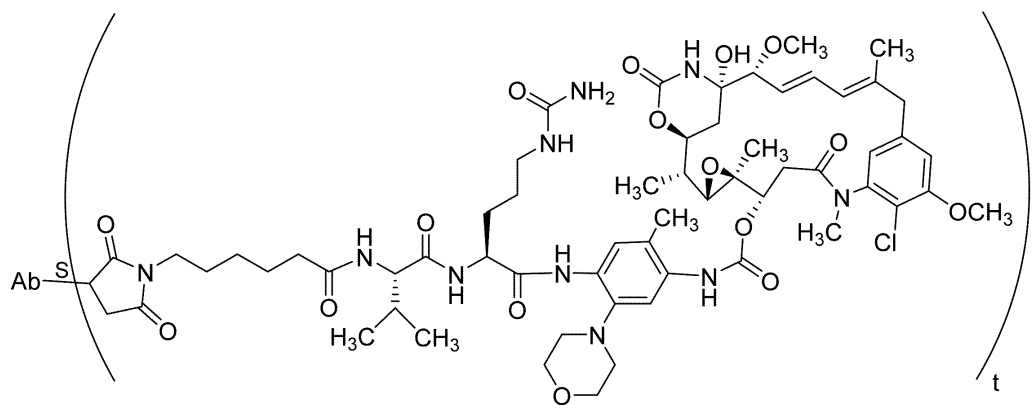
30



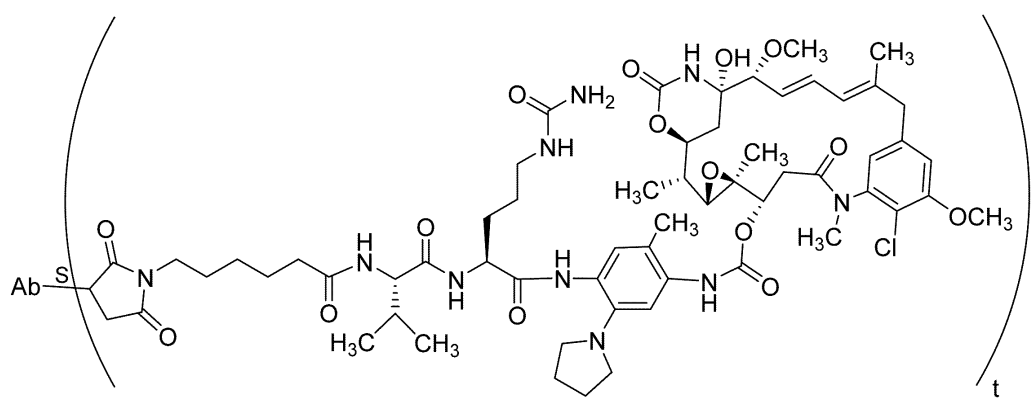
40



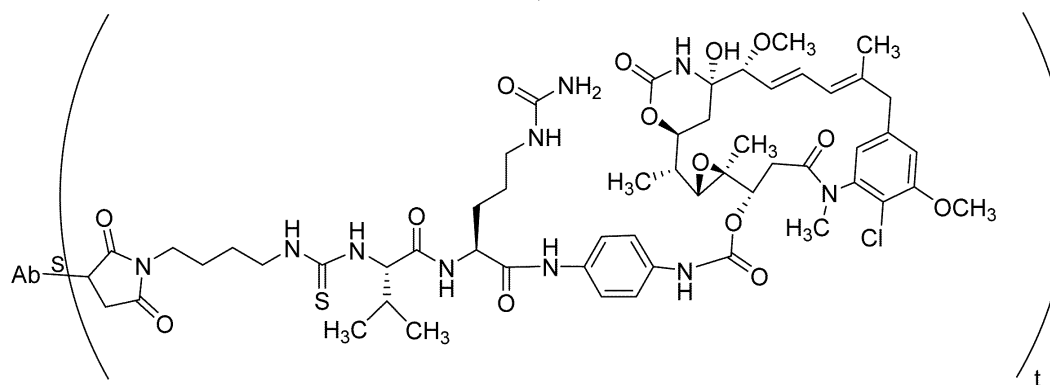
10



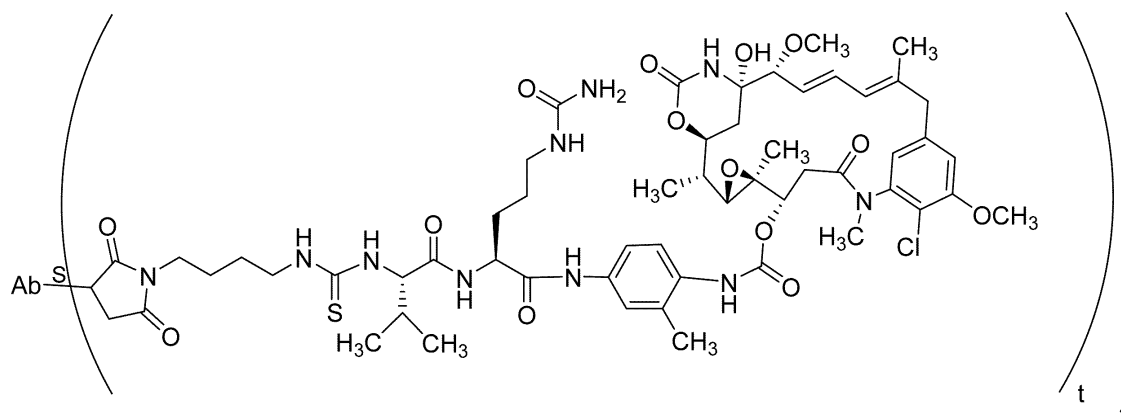
20



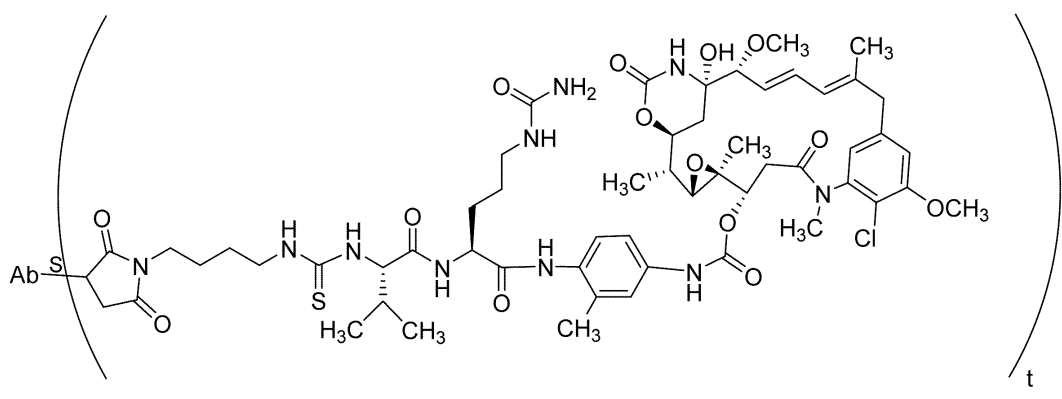
30



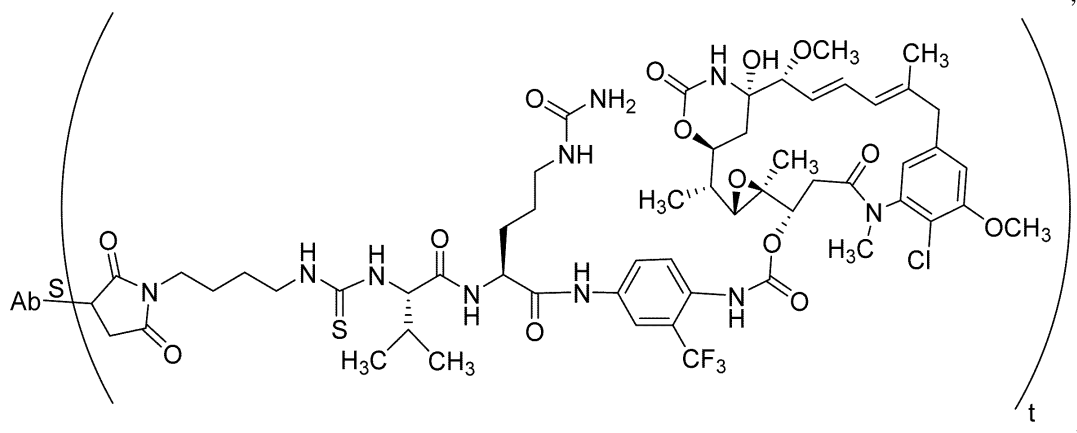
40



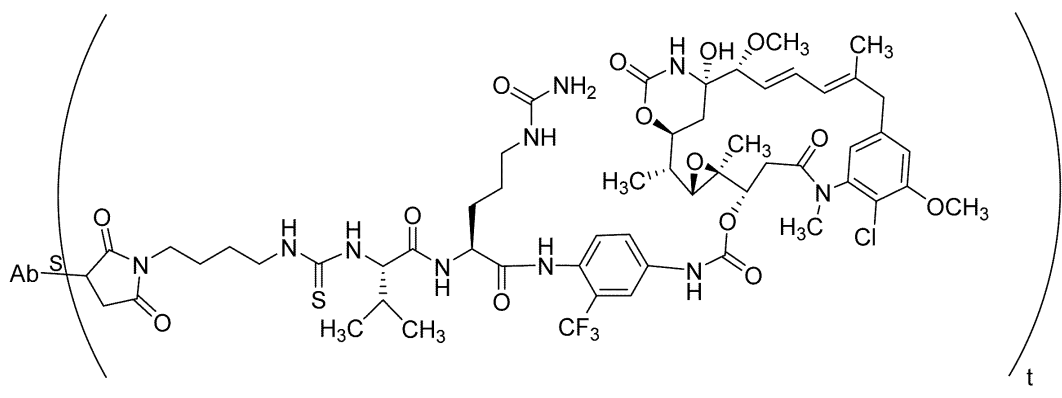
10



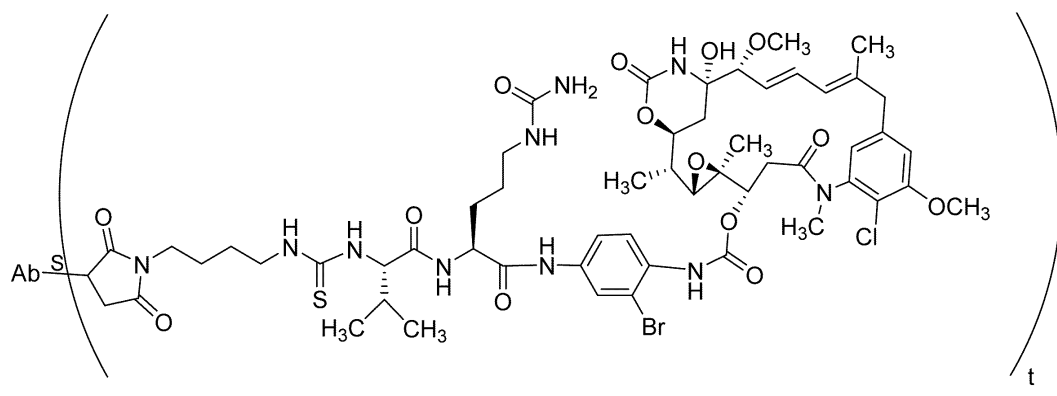
20



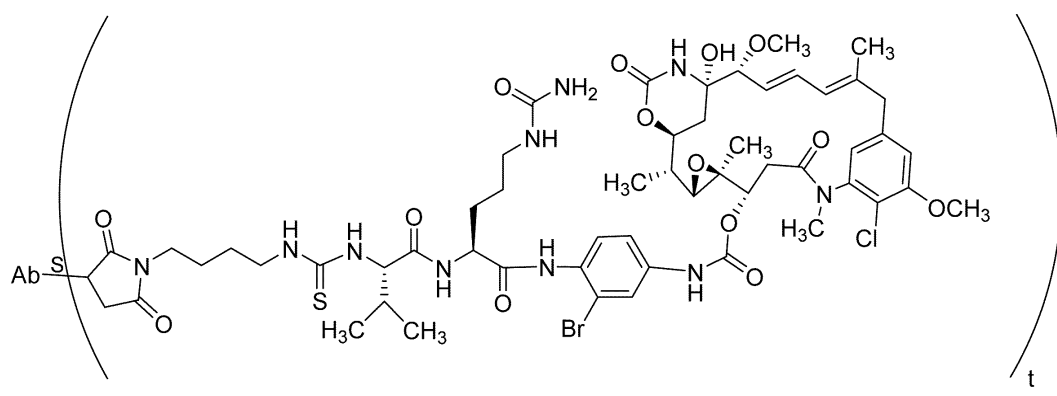
30



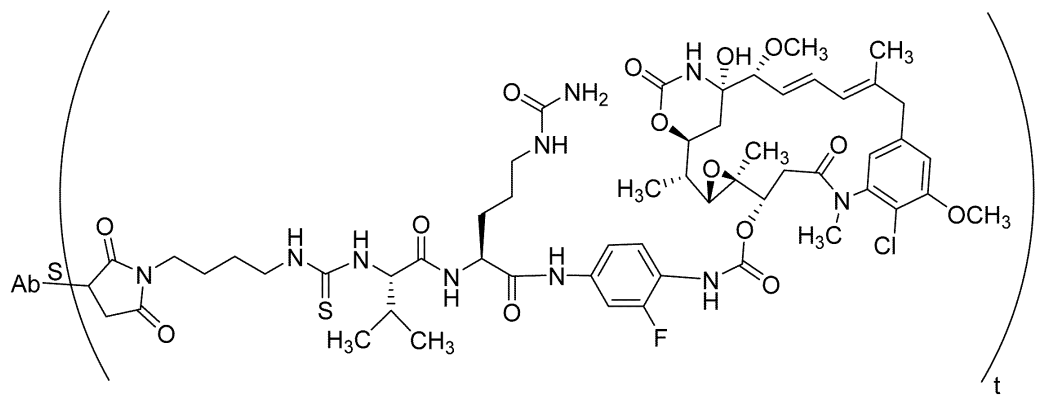
40



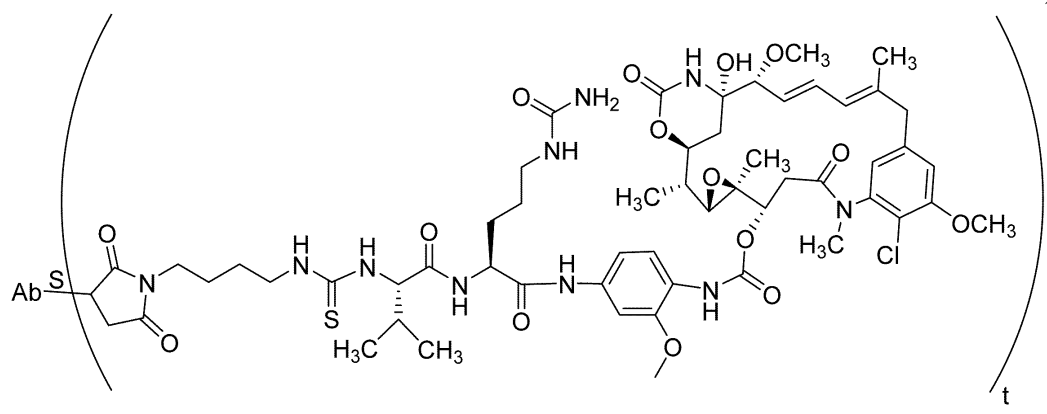
10



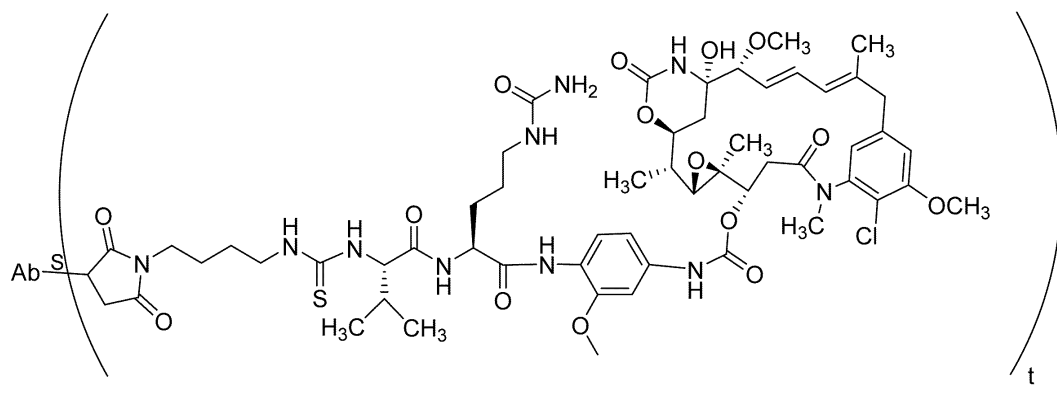
20



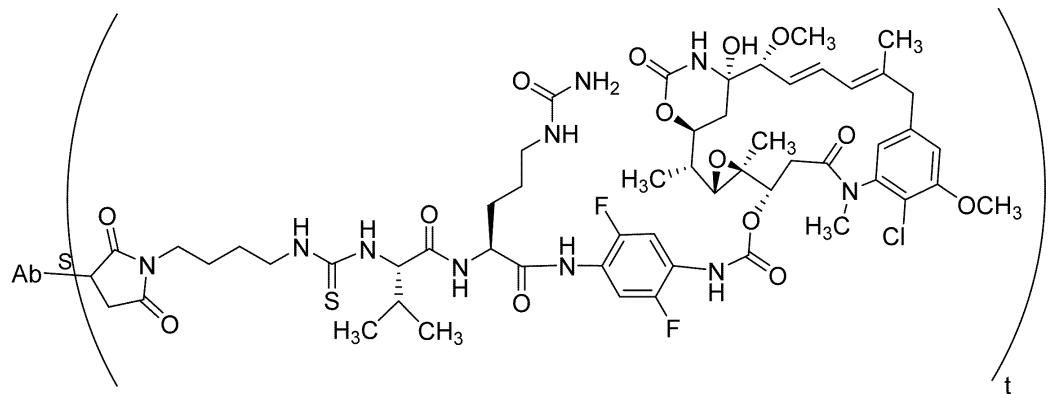
30



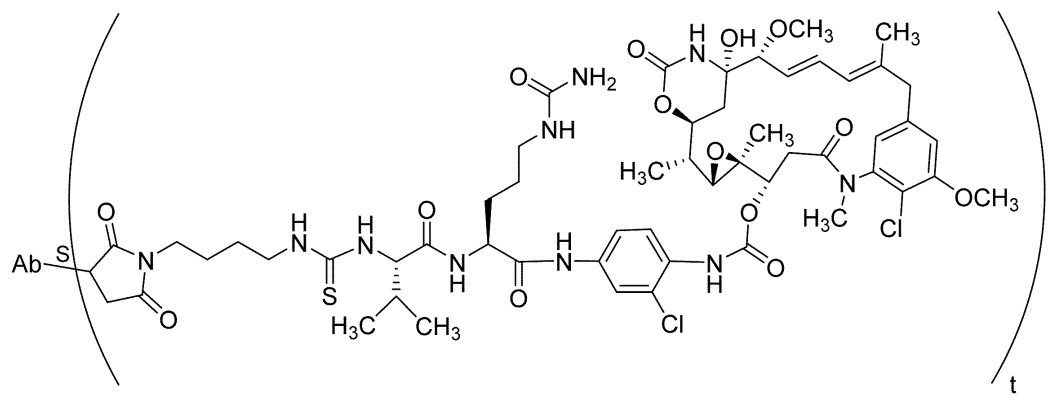
40



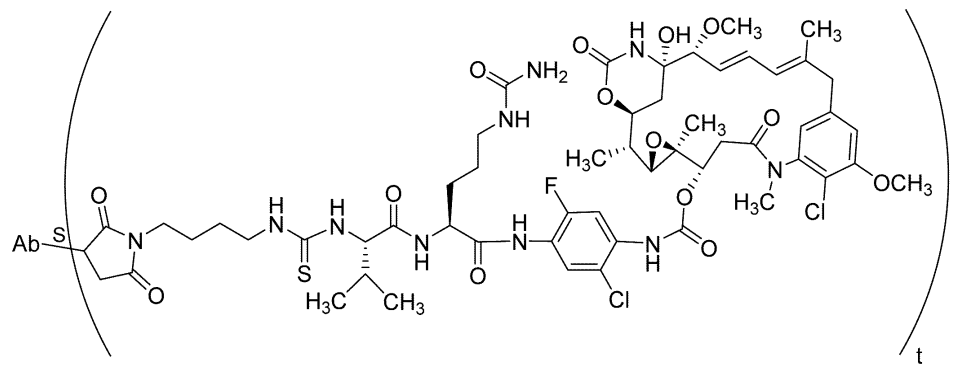
10



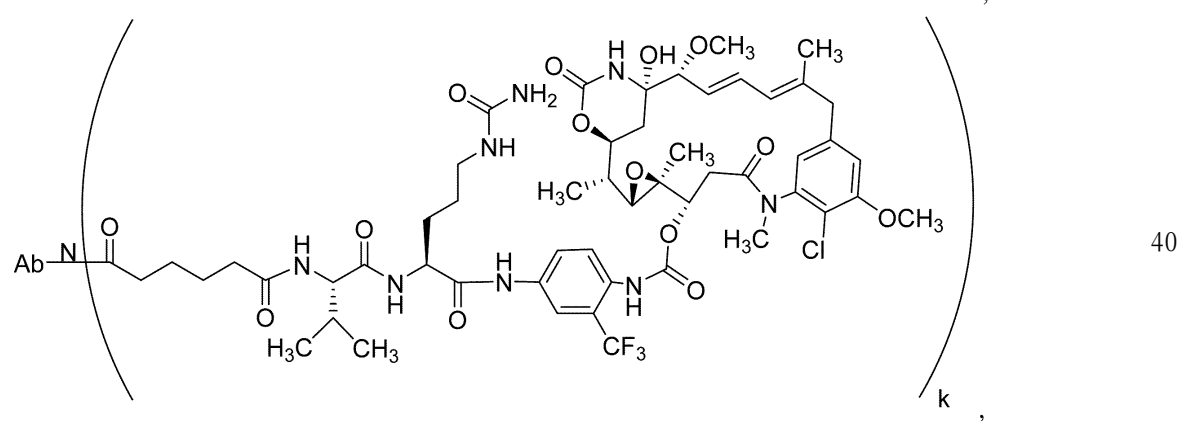
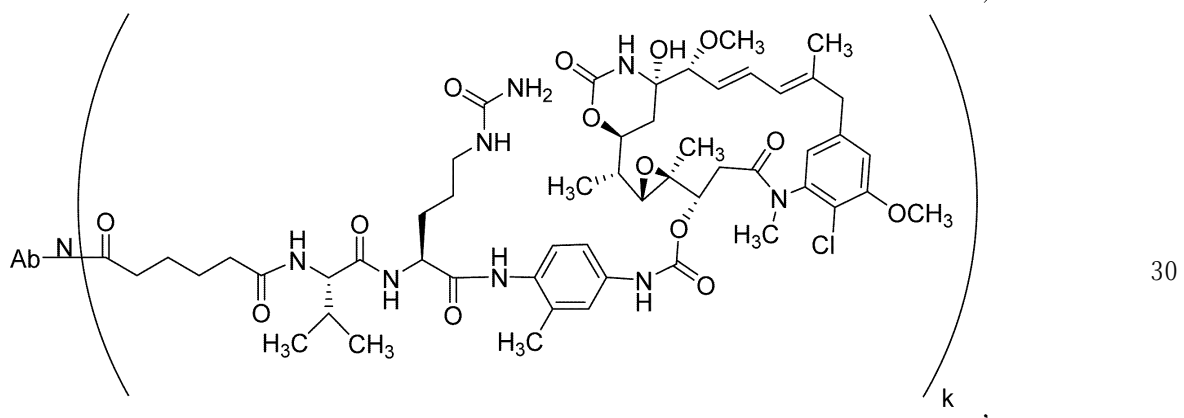
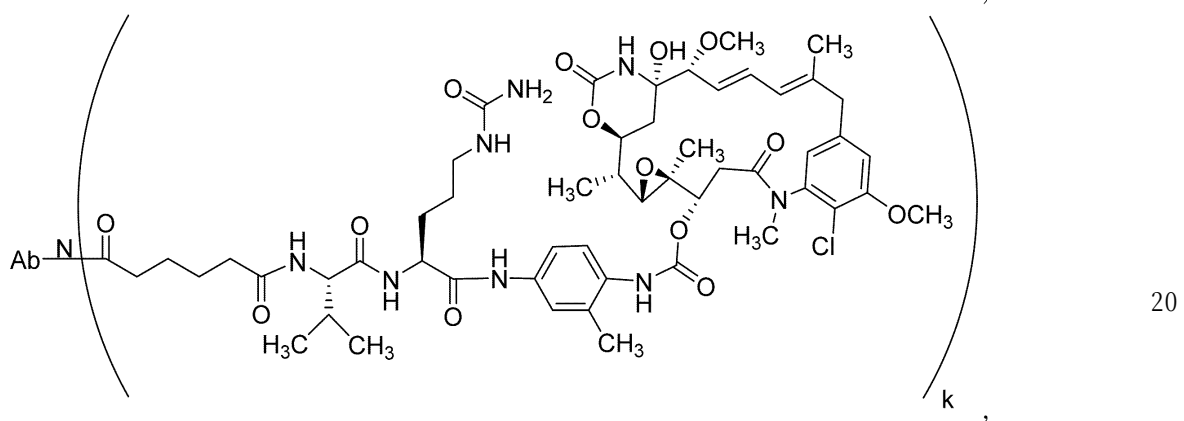
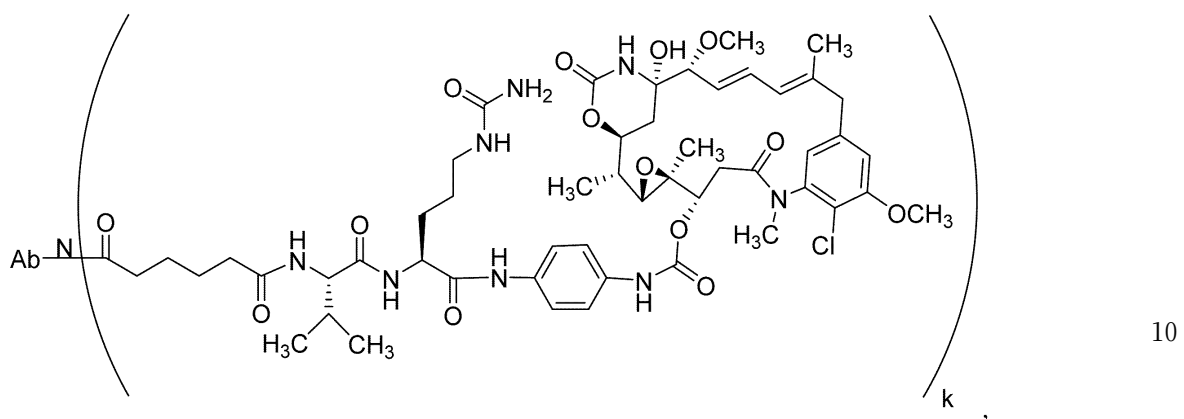
20

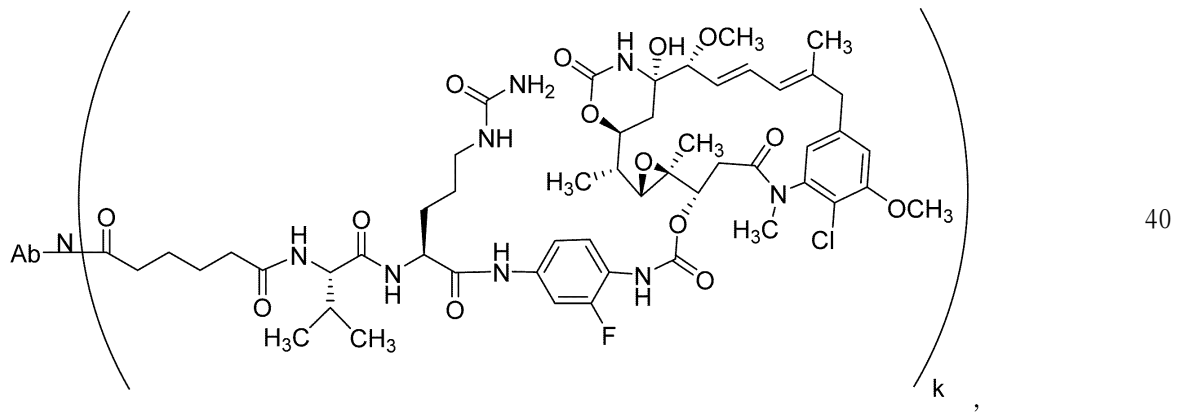
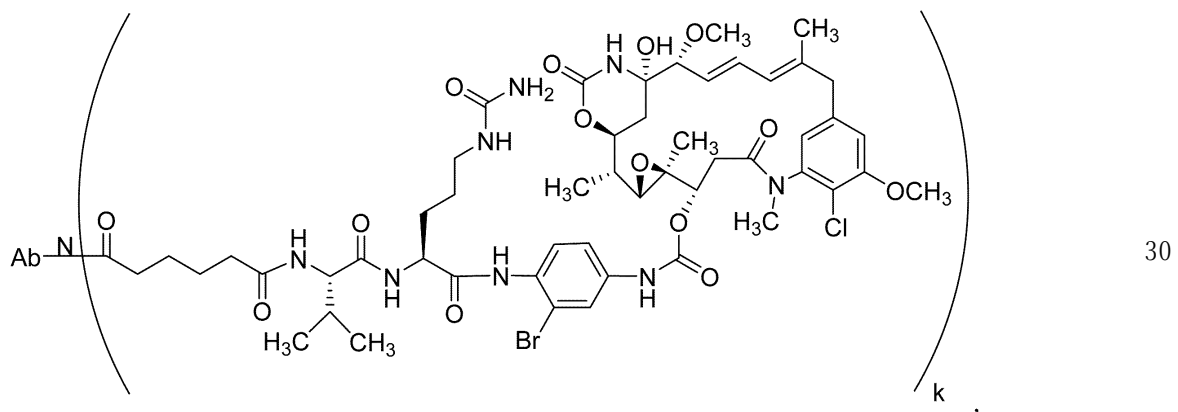
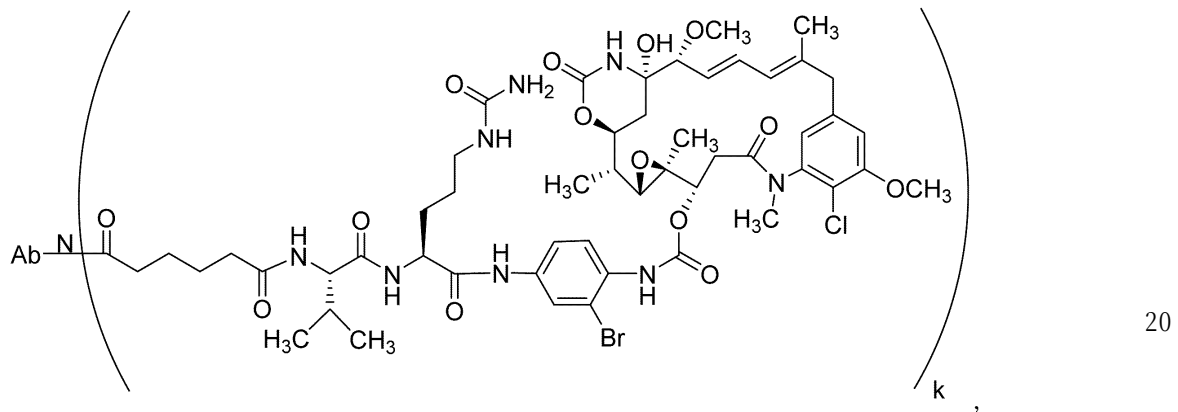
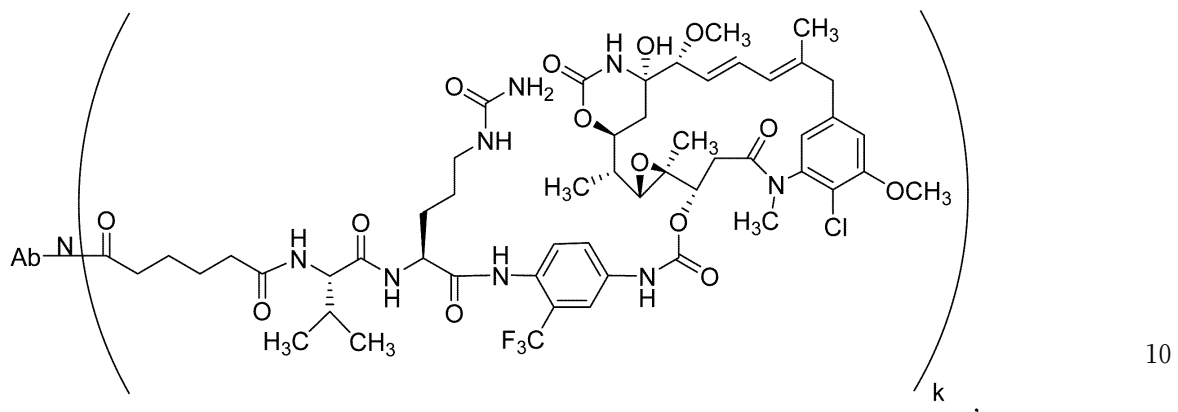


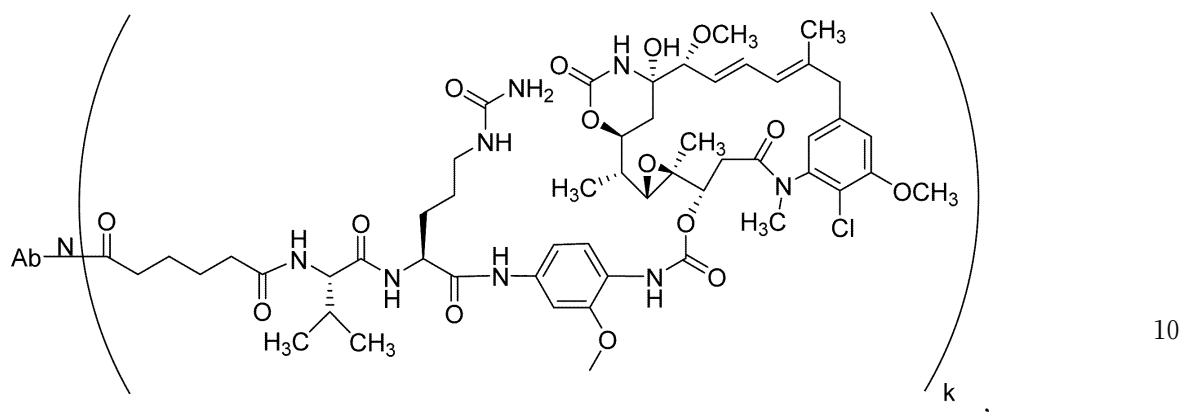
30



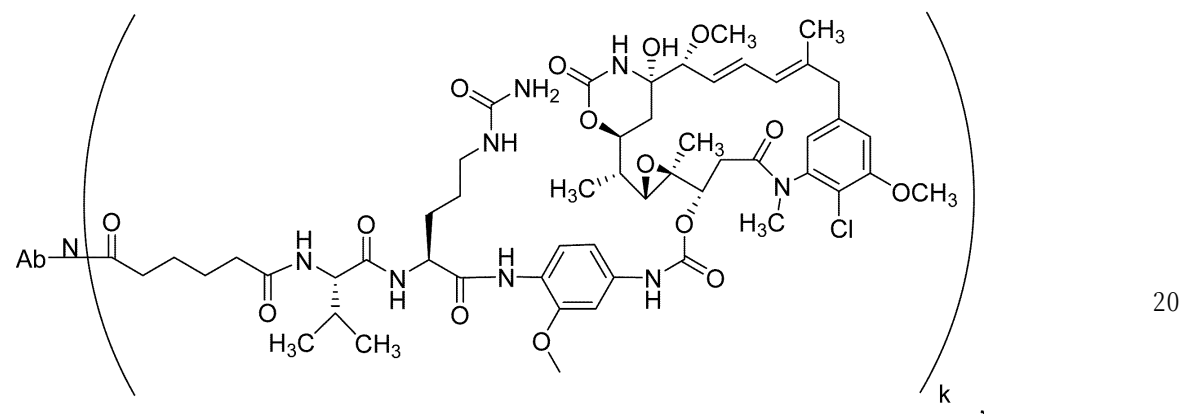
40



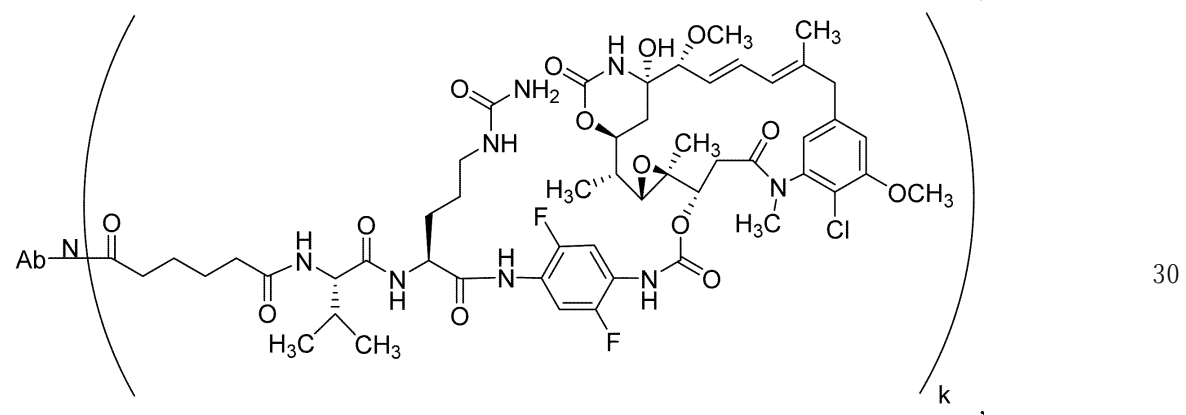




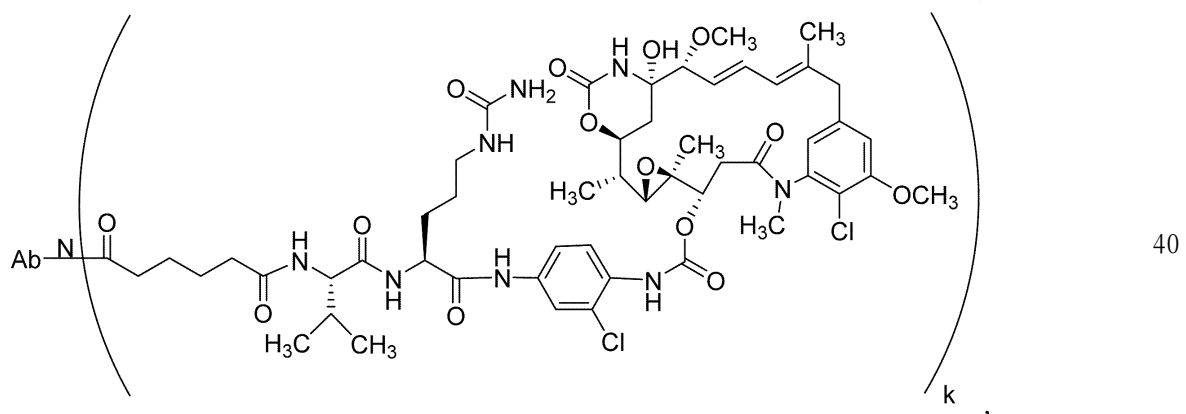
10



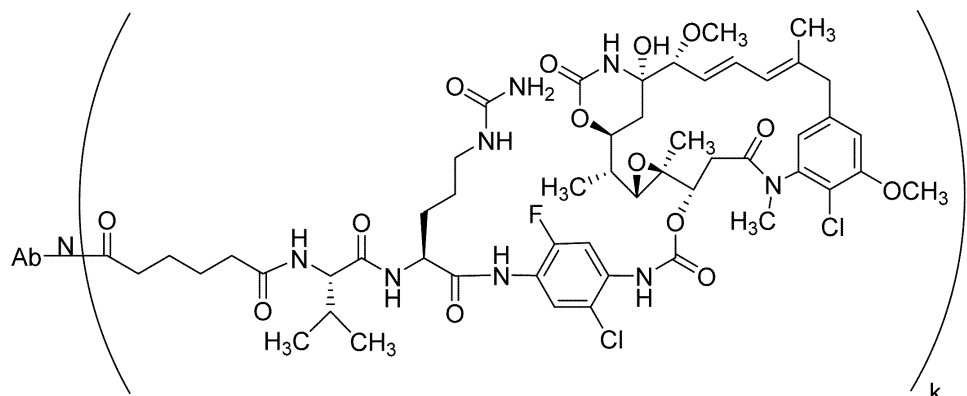
20



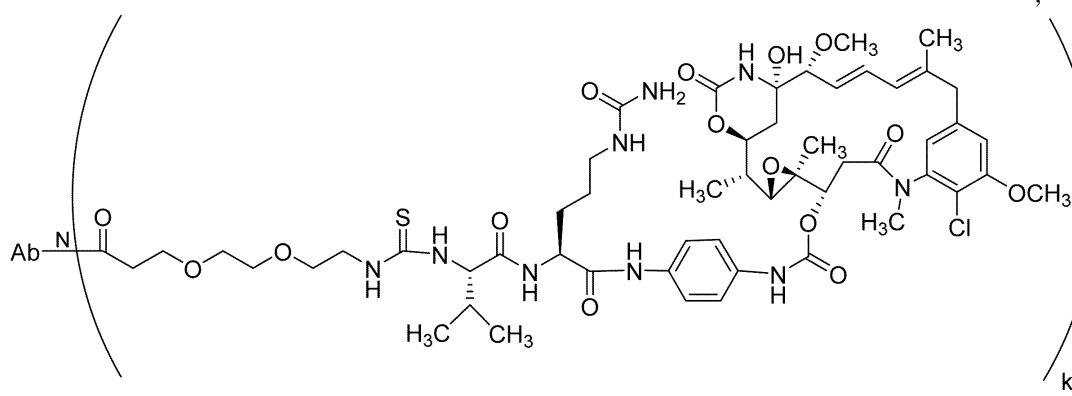
30



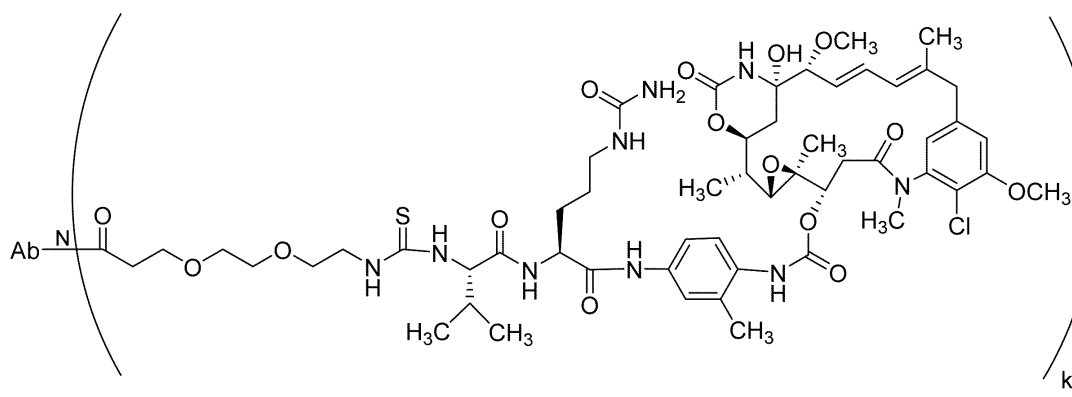
40



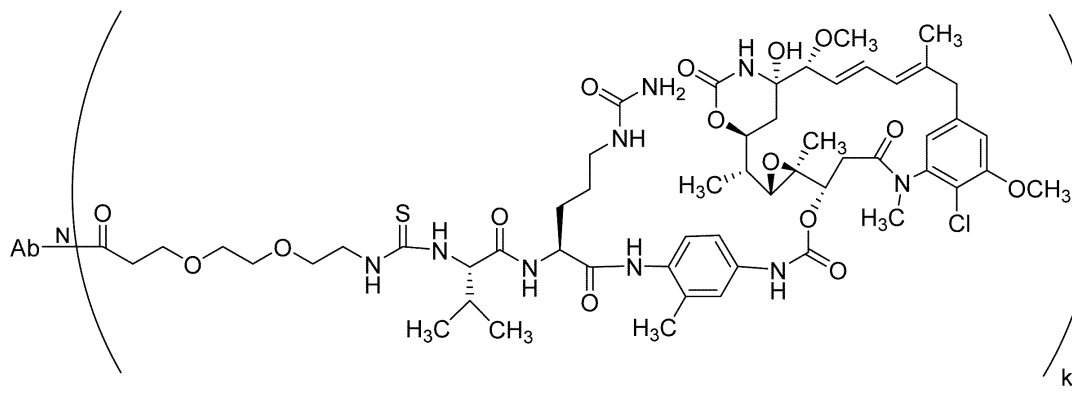
10



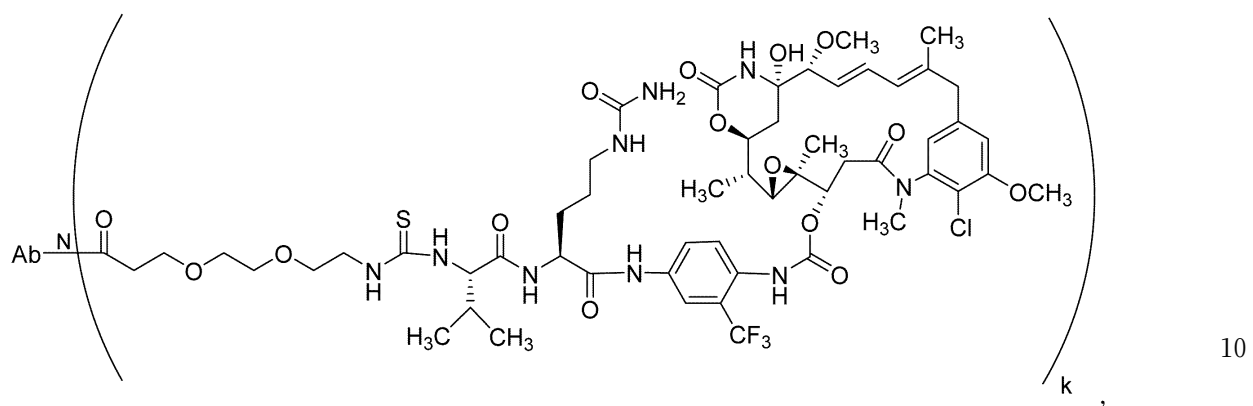
20



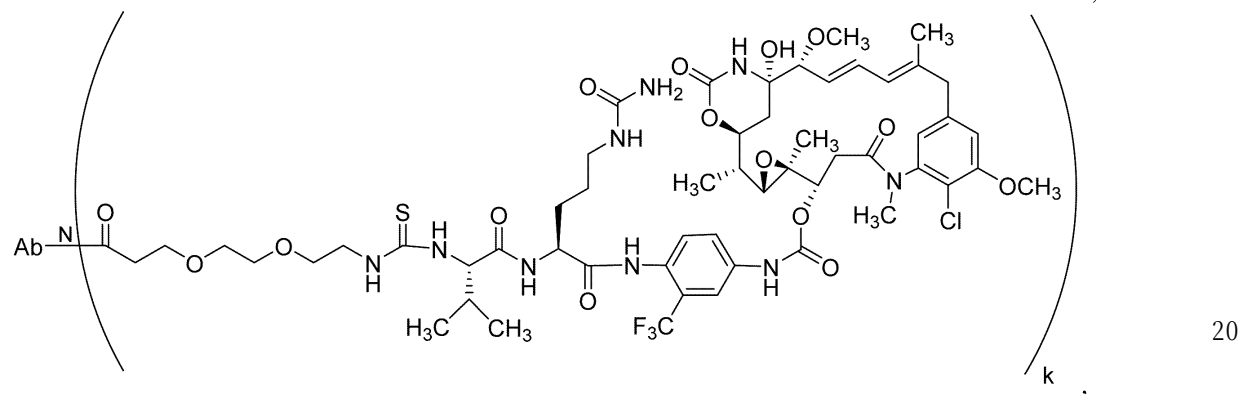
30



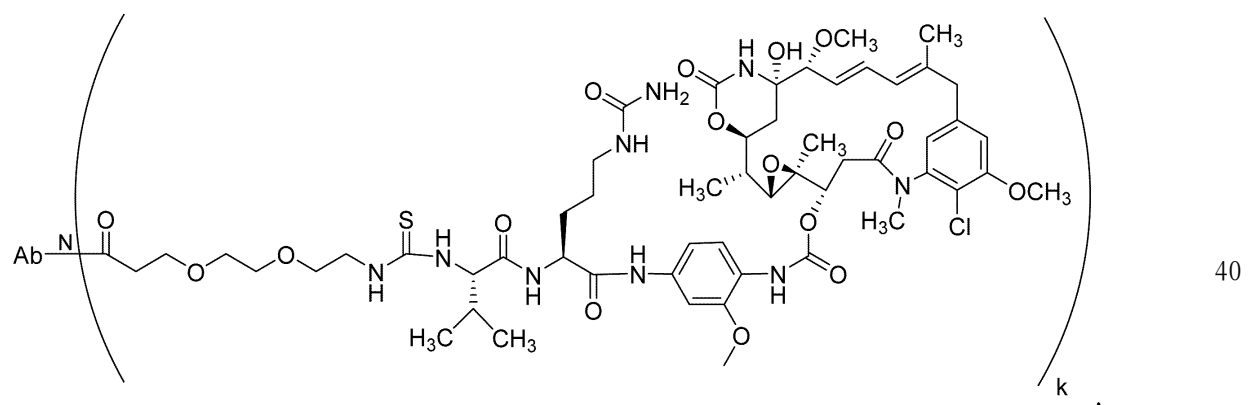
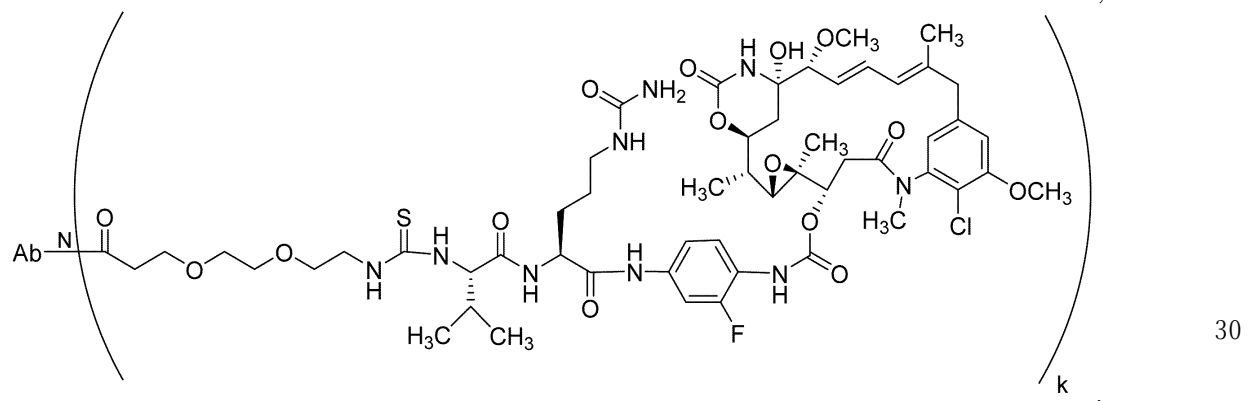
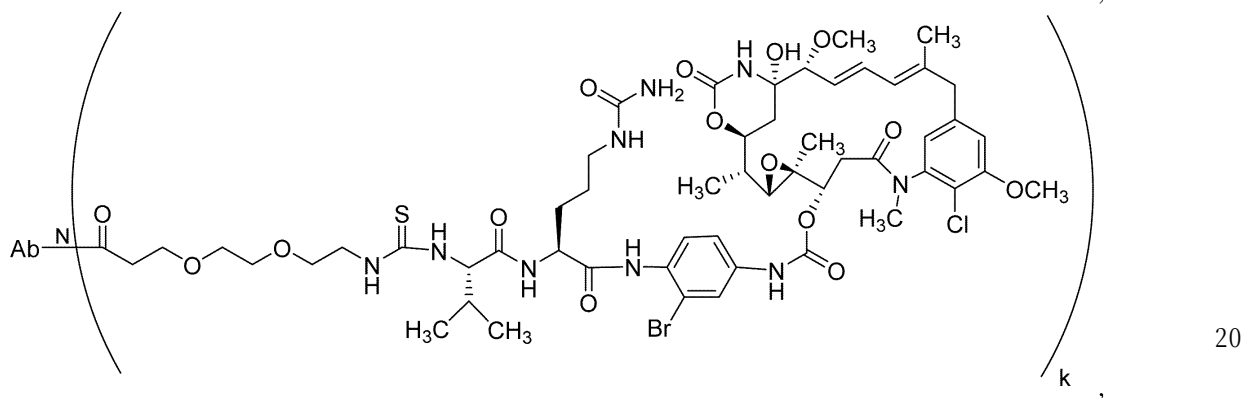
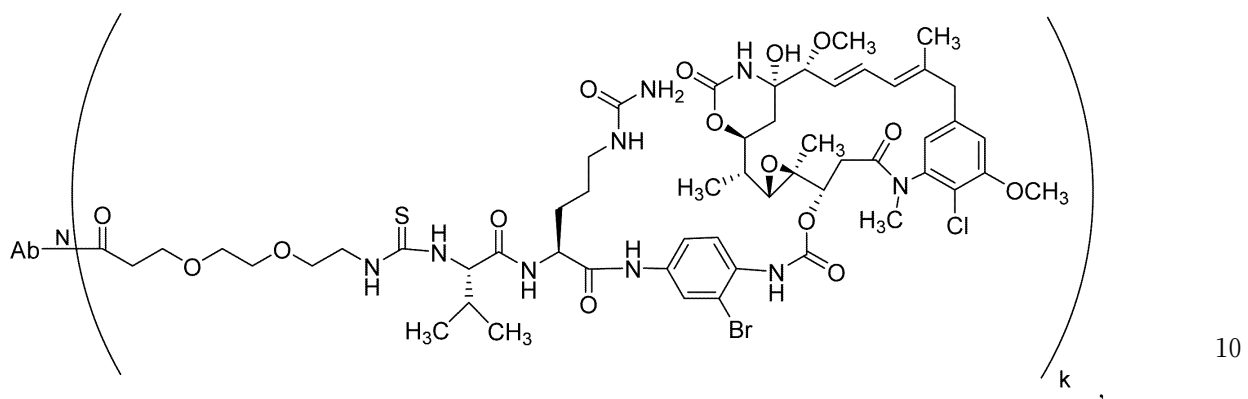
40

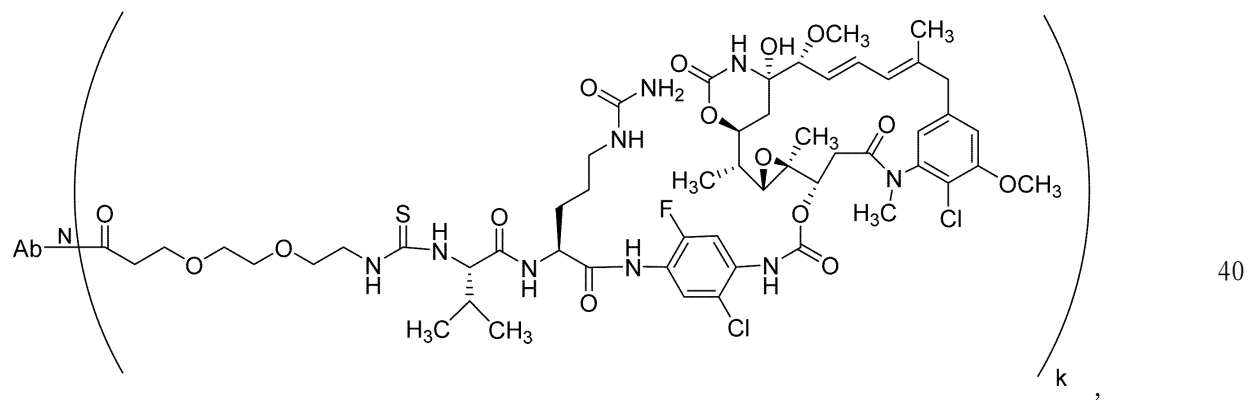
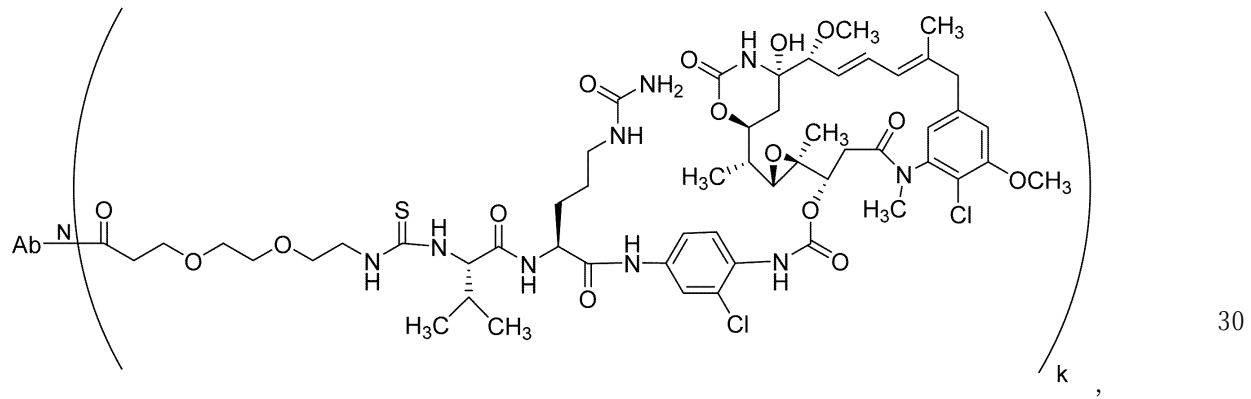
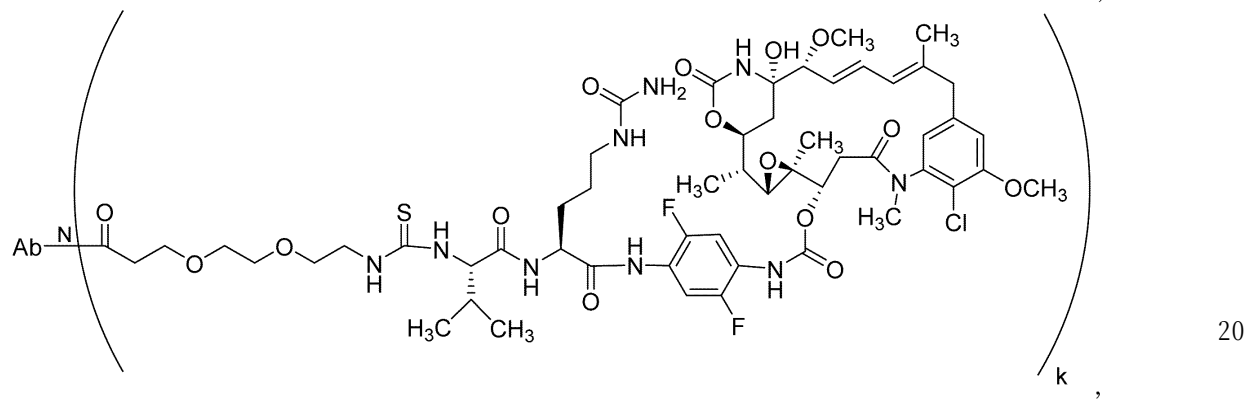
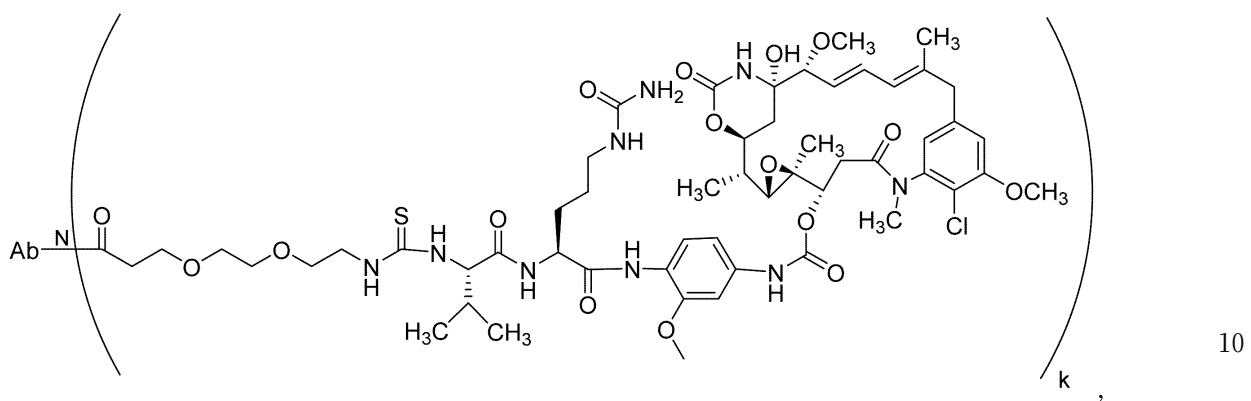


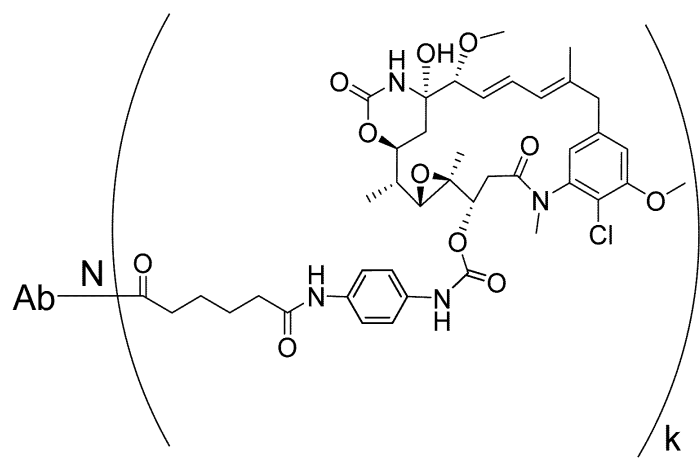
10



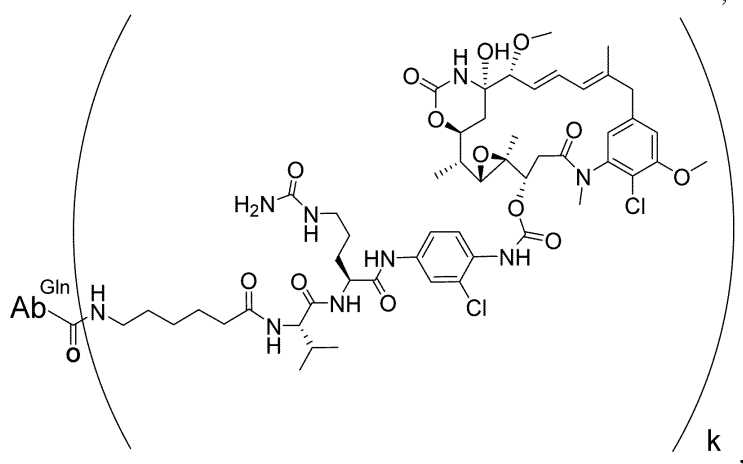
20



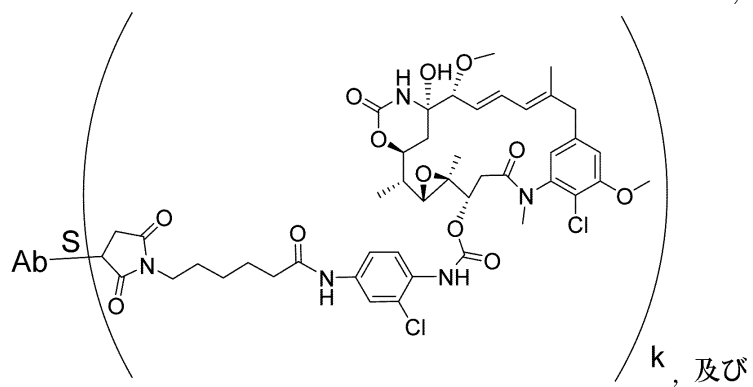




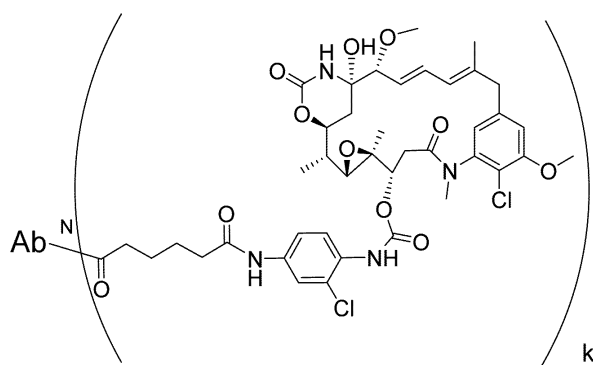
10



20



30



40

から選択され;

ここで:

Abが抗体又はその抗原結合断片であり;

【化 3 4】

S

が該抗体又はその抗原結合断片のシステインとの結合であり；

【化 3 5】

N

が該抗体又はその抗原結合断片のリジンとの結合であり；

kが1～30の整数であり；

tが1～8の整数であり；かつ

【化 3 6】

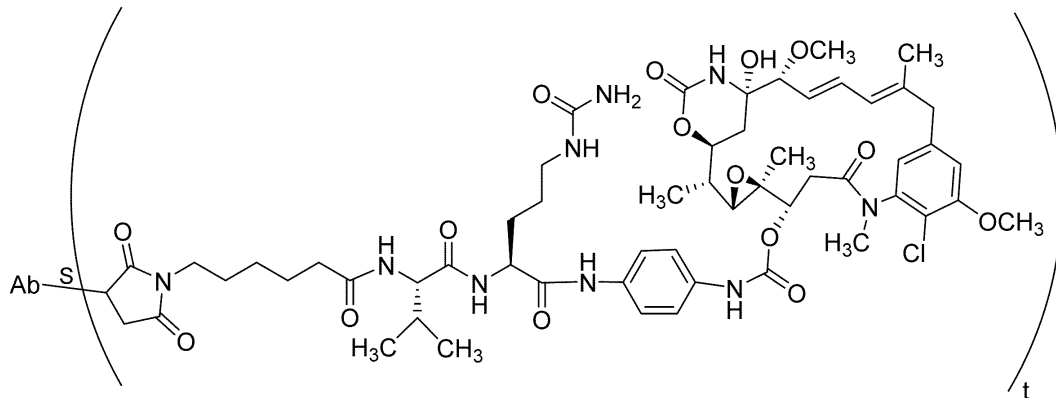
Gln

が該抗体又はその抗原結合断片のグルタミンとの結合である、
請求項1記載の化合物。

【請求項 2 6】

前記化合物が：

【化 3 7】



であり；かつ

Abが抗体又はその抗原結合断片である、
請求項25記載の化合物。

【請求項 2 7】

前記BAが抗体である、請求項1～24のいずれか一項記載の化合物。

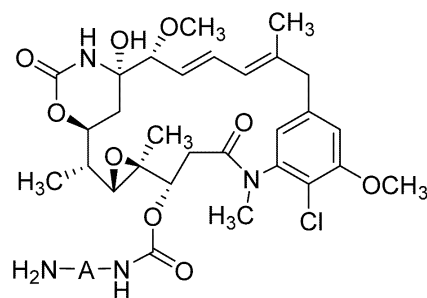
【請求項 2 8】

前記抗体が、抗MUC16抗体、抗PSMA抗体、抗STEAP2抗体、又は抗HER2抗体である、請求
項1～24、26、又は27のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 2 9】

式IIの化合物又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体：

【化 3 8】



(II)

10

20

30

40

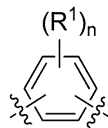
50

(式中、Aはアリーレン又はヘテロアリーレンである)。

【請求項30】

Aが：

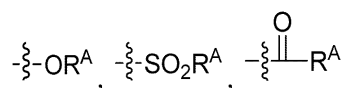
【化39】



であり；

R¹が、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

【化40】



又はアジドであり；

R^Aがアルキルであり；かつ

nが0～4の整数である、

請求項29記載の化合物。

【請求項31】

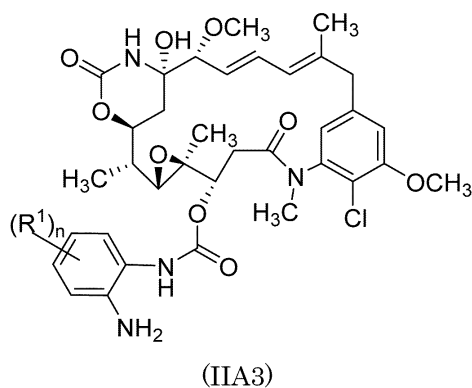
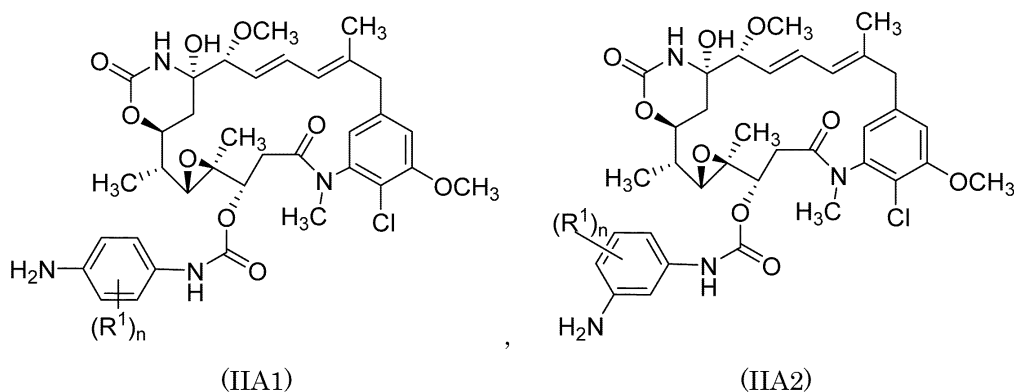
R¹が、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択される、請求項30記載の化合物。

【請求項32】

前記式(II)の化合物が、式(IIA1)の化合物、式(IIA2)の化合物、及び式(IIA3)の化合物

：

【化41】



10

20

30

40

50

から選択される、請求項29～31のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 3 3】

nが0、1、2、又は3である、請求項30～32のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 3 4】

R¹が、出現する毎に独立に、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロ、C₁₋₆ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択される、請求項30～33のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 3 5】

R¹が、出現する毎に独立に、メチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、ピロリジニル、及びモルホリニルから選択される、請求項30～34のいずれか

10

【請求項 3 6】

R¹がメチルである、請求項30～34のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 3 7】

R¹が、出現する毎に独立に、フルオロ、クロロ、及びブロモから選択される、請求項30～34のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 3 8】

R¹がクロロである、請求項30～34のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 3 9】

R¹がトリフルオロメチルである、請求項30～34のいずれか一項記載の化合物。

20

【請求項 4 0】

R¹がメトキシである、請求項30～34のいずれか一項記載の化合物。

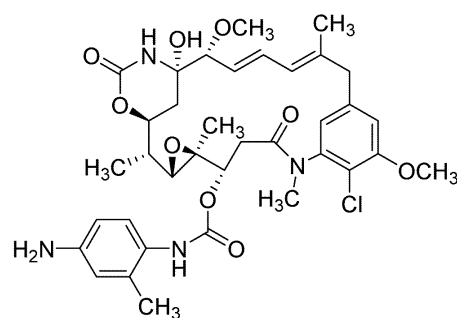
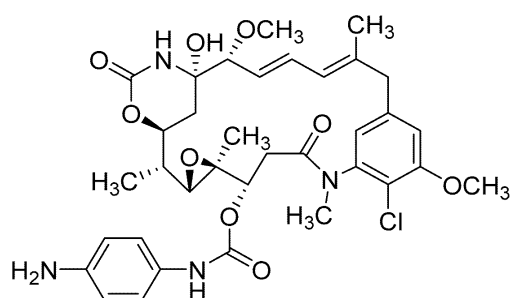
【請求項 4 1】

R¹が、出現する毎に独立に、メチル、モルホリニル、及びピロリジニルから選択される、請求項30～34のいずれか一項記載の化合物。

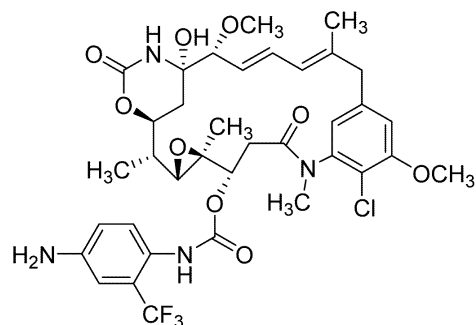
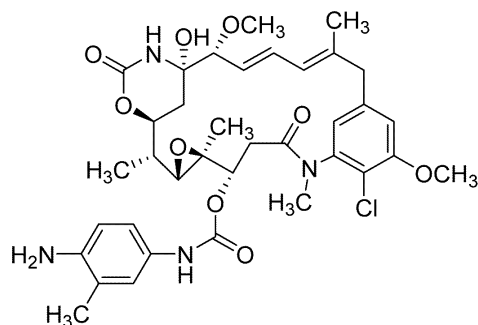
【請求項 4 2】

前記化合物が：

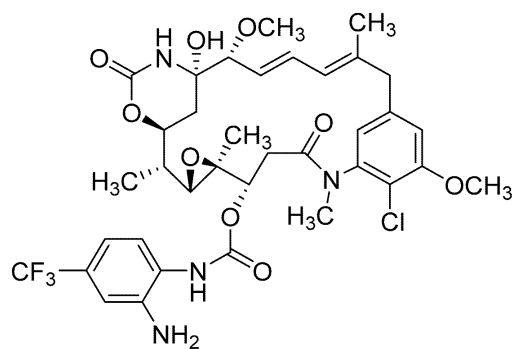
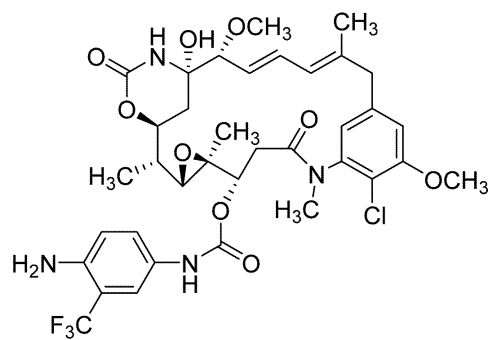
【化 4 2】



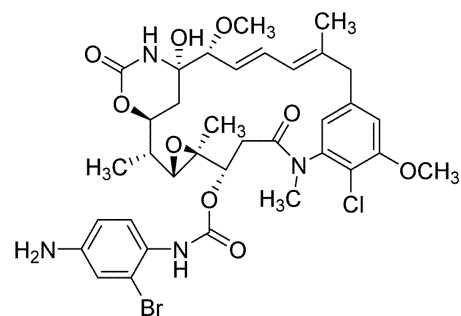
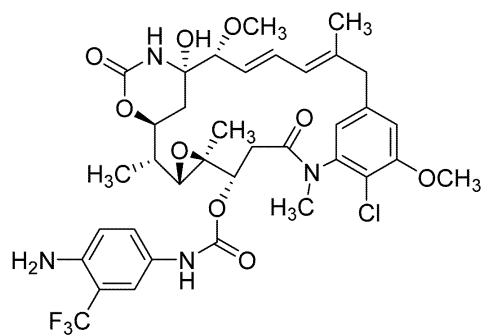
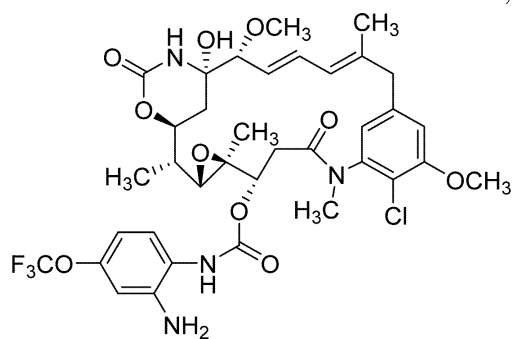
30



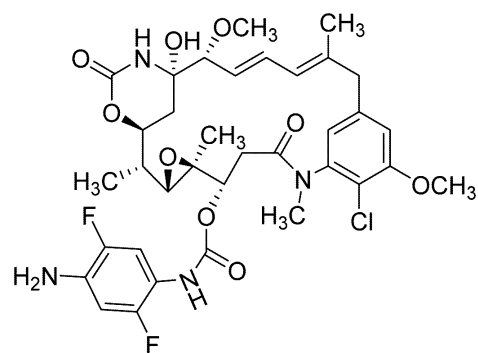
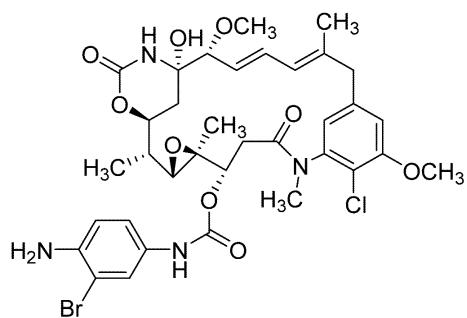
40



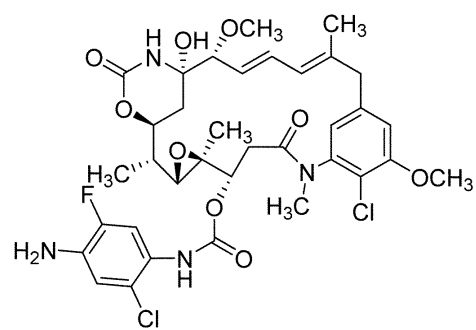
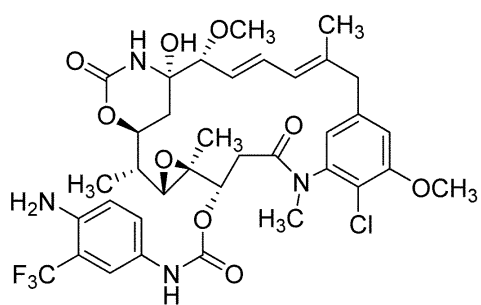
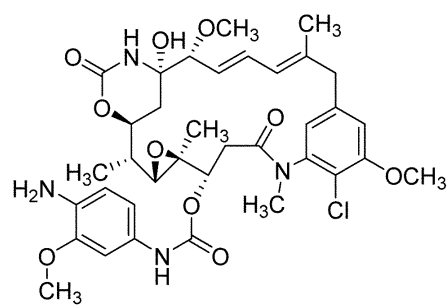
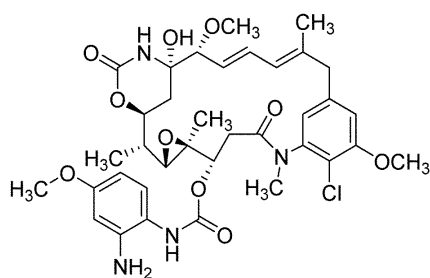
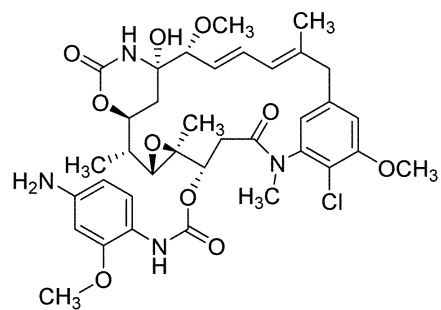
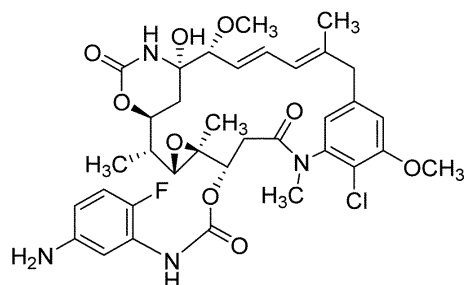
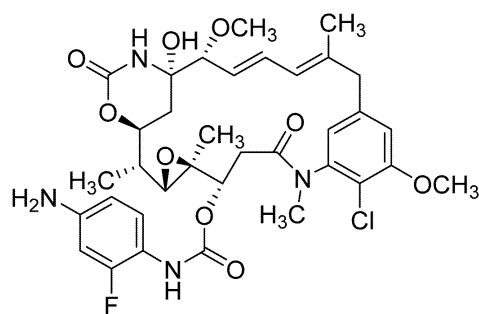
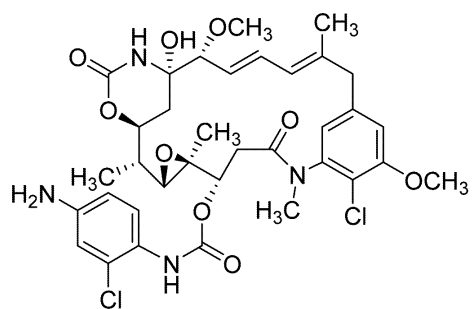
10



20



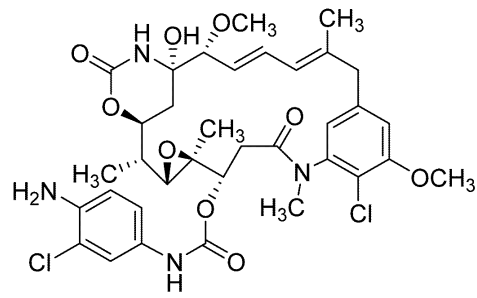
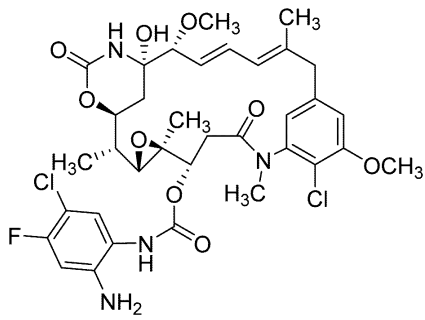
30



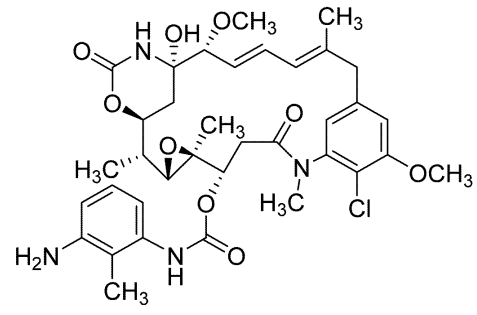
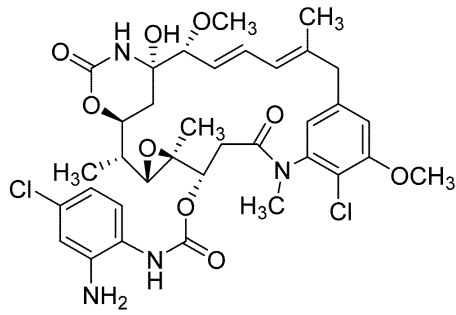
10

20

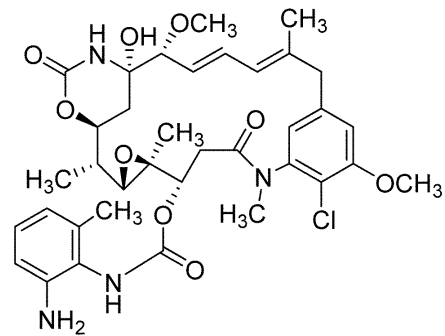
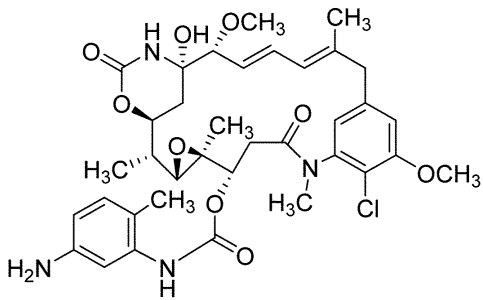
30



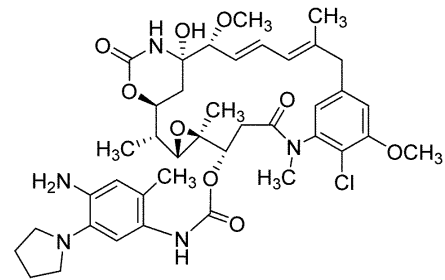
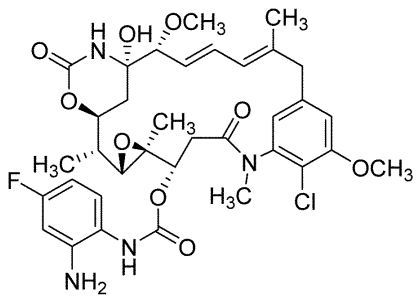
10



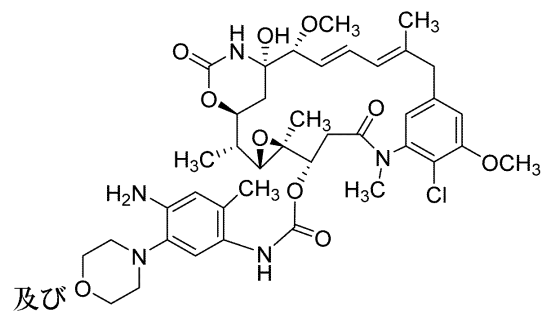
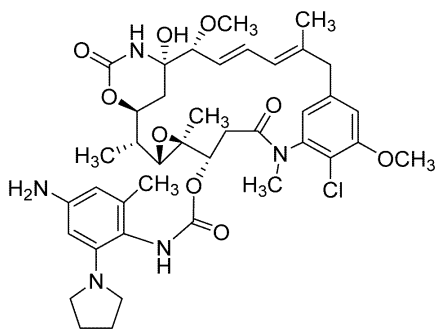
20



30



40



から選択される、請求項29記載の化合物。

【請求項 4 3】

請求項1～42のいずれか一項記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 4 4】

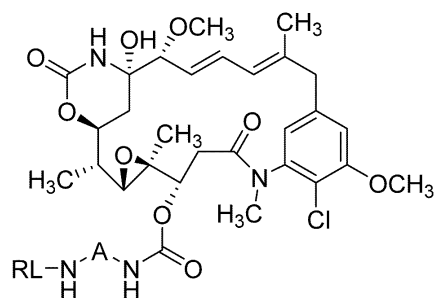
50

増殖性障害を治療するための医薬組成物であって、請求項1～42のいずれか一項記載の化合物を含む、前記医薬組成物。

【請求項 4 5】

式P1の化合物：

【化 4 3】



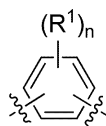
(P1)

(式中、Aはアリーレン又はヘテロアリーレンであり；かつRLは反応性リンカーである)。

【請求項 4 6】

Aが：

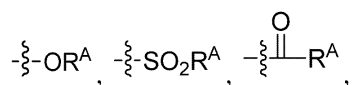
【化 4 4】



であり；

R¹が、出現する毎に独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

【化 4 5】



及びアジドから選択され；

R^Aがアルキルであり；かつ

nが0～4の整数である、

請求項45記載の化合物。

【請求項 4 7】

R¹が、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択される、請求項46記載の化合物。

【請求項 4 8】

前記式P1の化合物が、式P2A1-3の化合物：

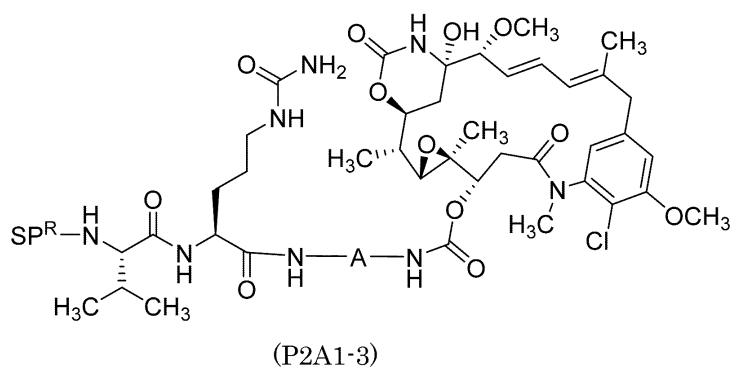
10

20

30

40

【化 4 6】



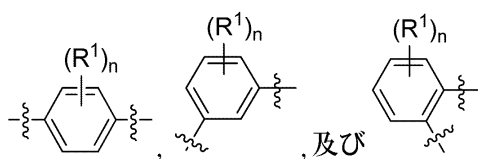
10

であり、

式中：

Aが：

【化 4 7】



20

から選択され；かつ

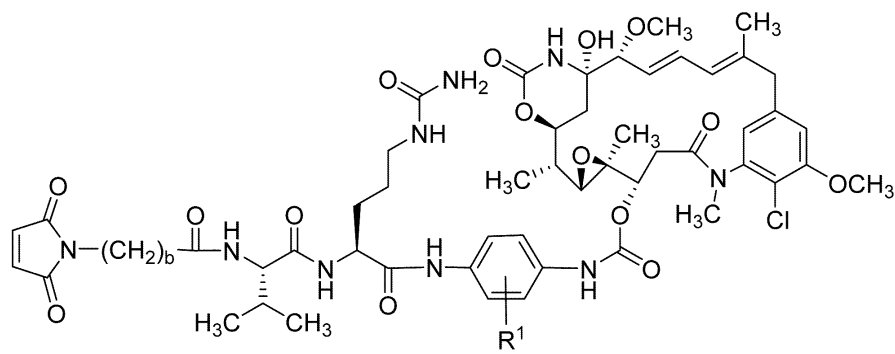
SP^Rがスペーサー反応基である、

請求項45～47のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 4 9】

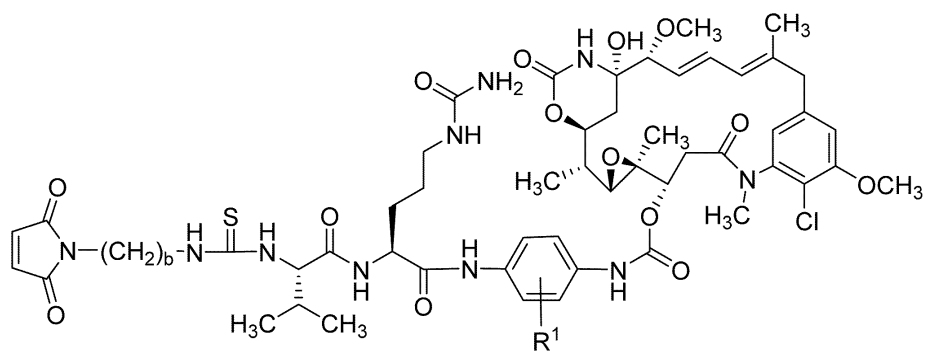
前記式P1の化合物が、式P1H1の化合物、式P1I1の化合物、式P1V1の化合物、式P1W1の化合物、式P1K1の化合物、式P1TG1の化合物、式P1ZZ1の化合物、及び式P1ZZ2の化合物：

【化 4 8】



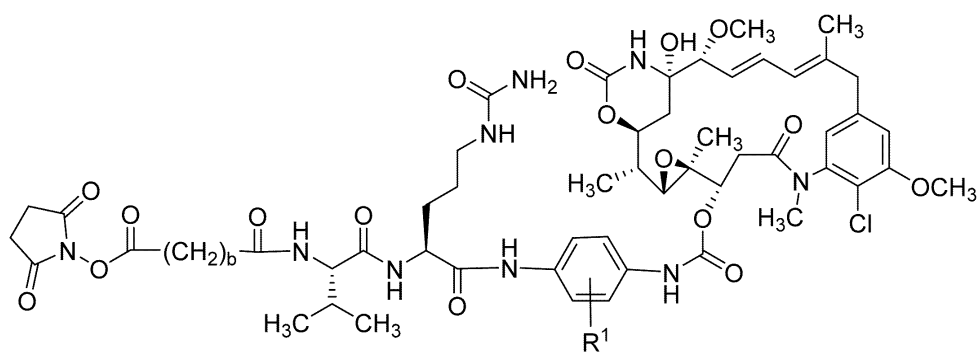
10

(P1H1)



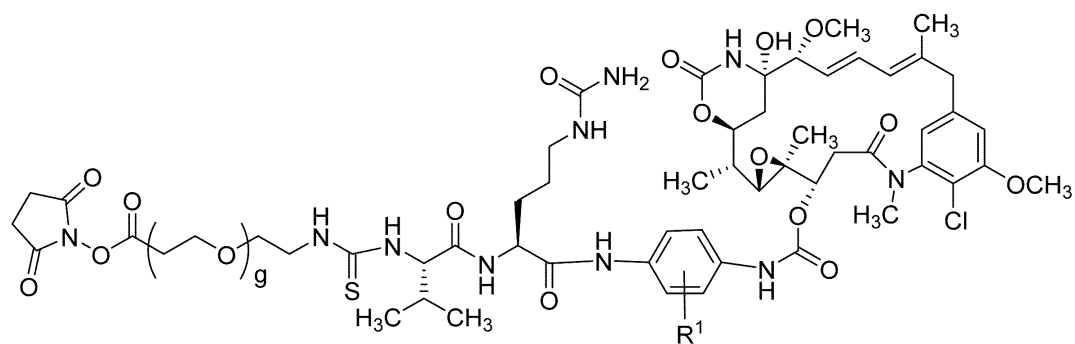
20

(P1I1)



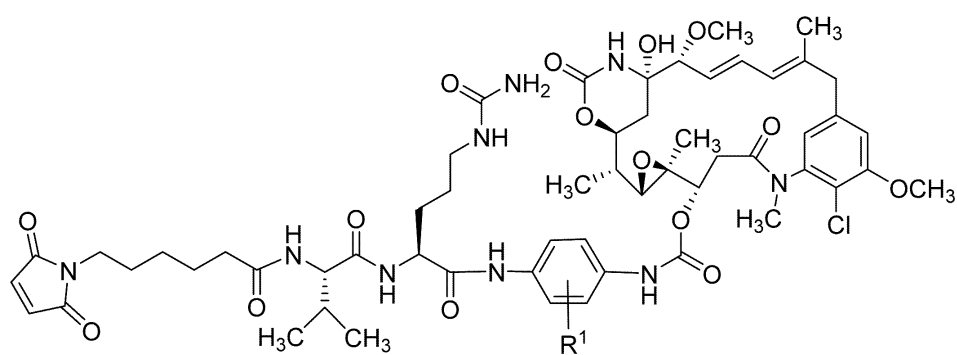
30

(P1V1)



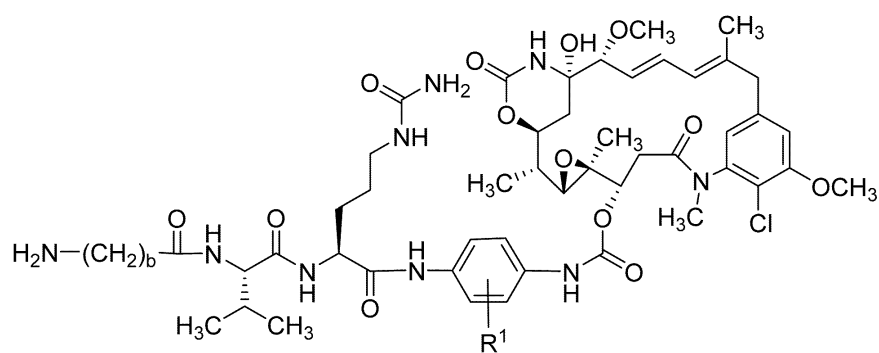
10

(P1W1)



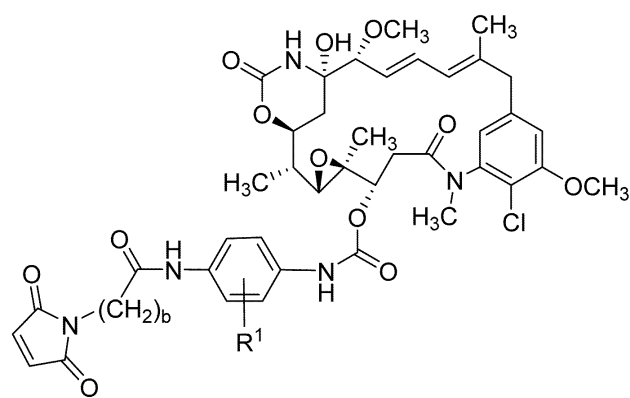
20

(P1K1)



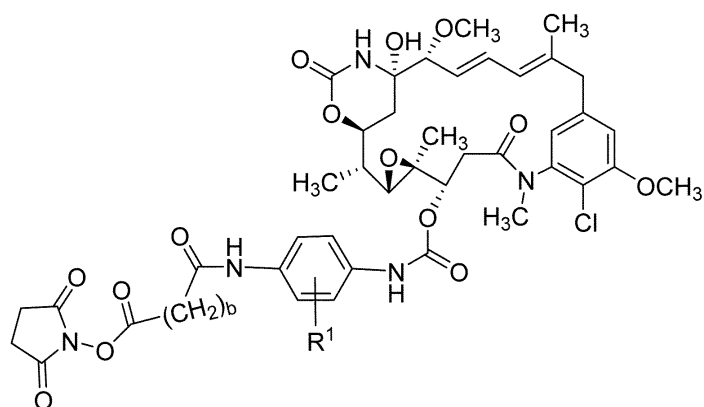
30

(P1TG1)



10

(P1ZZ1)



20

(P1ZZ2)

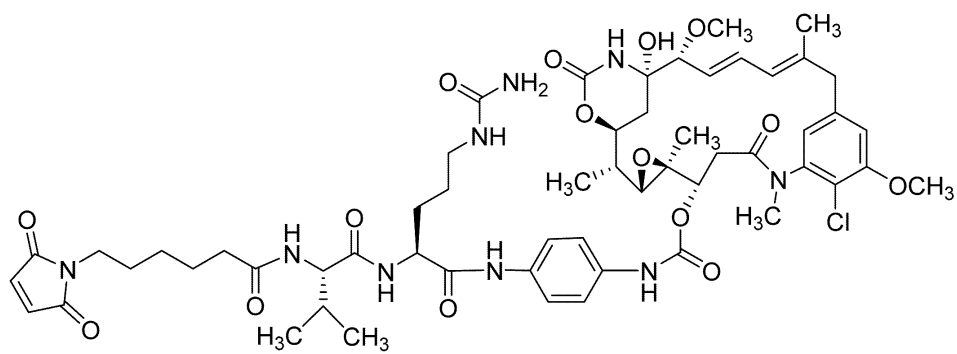
から選択される、請求項45～47のいずれか一項記載の化合物。

【請求項50】

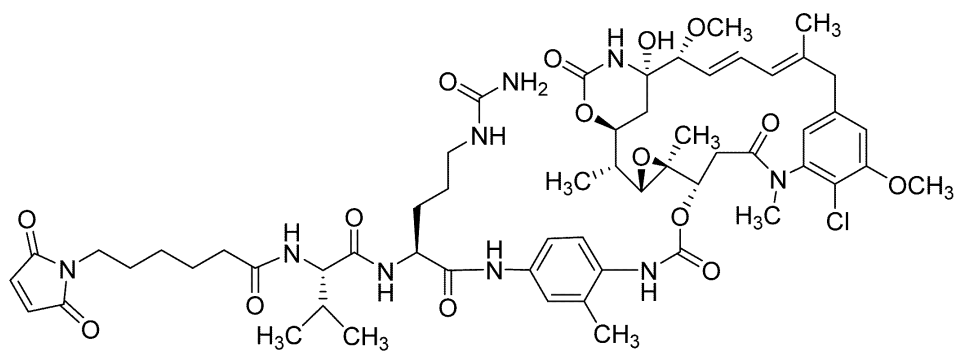
前記化合物が：

30

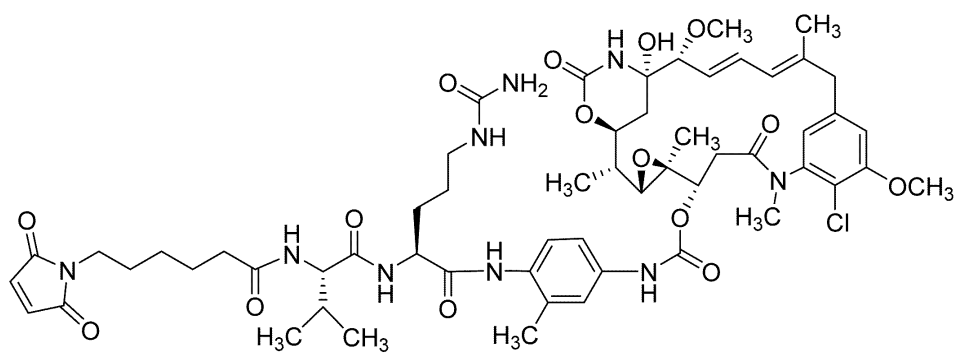
【化 4 9】



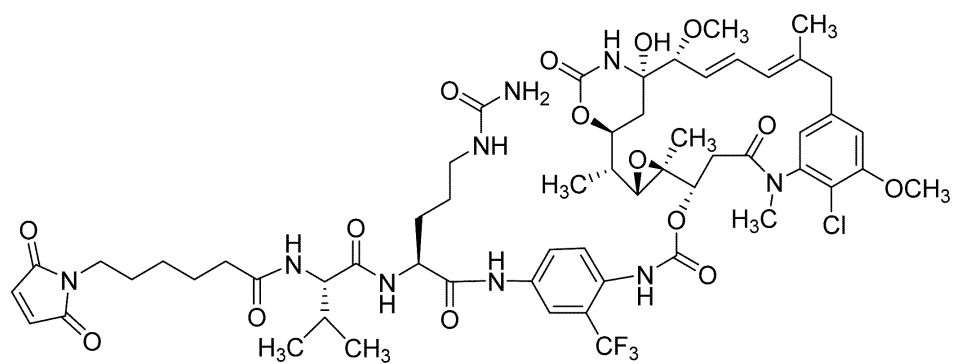
10



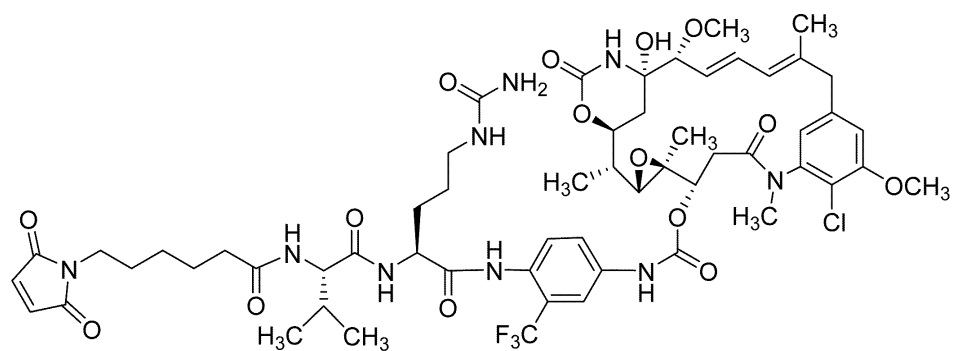
20



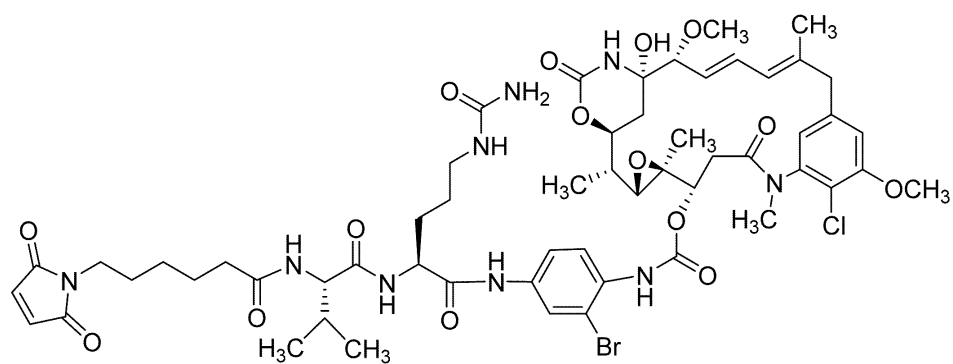
30



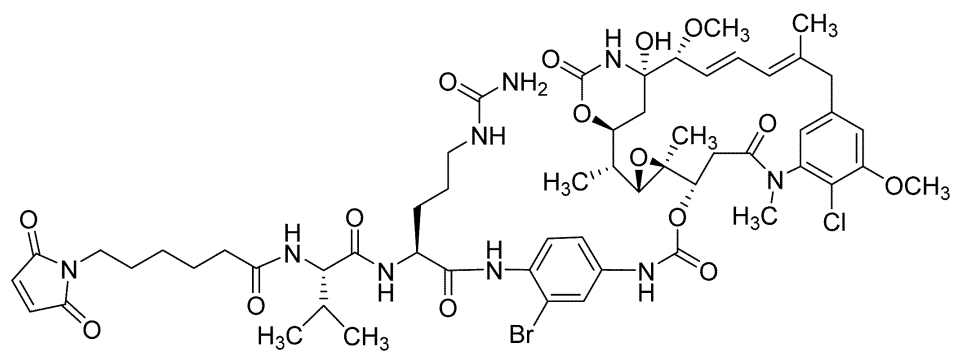
10



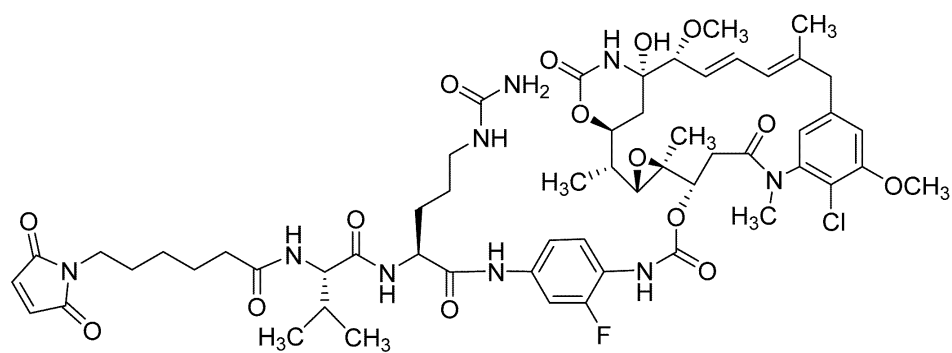
20



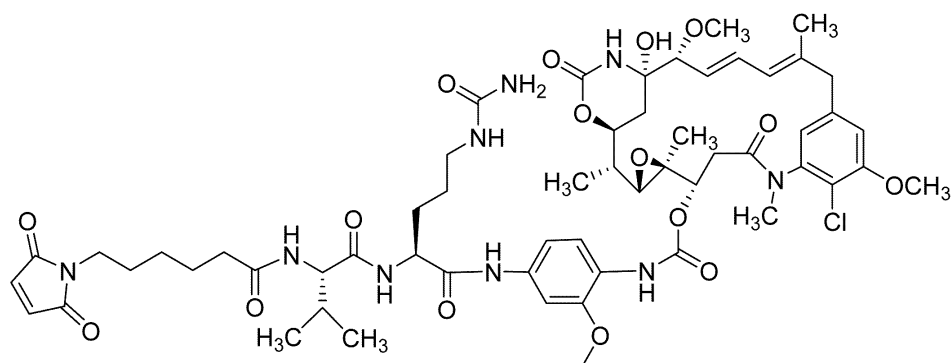
30



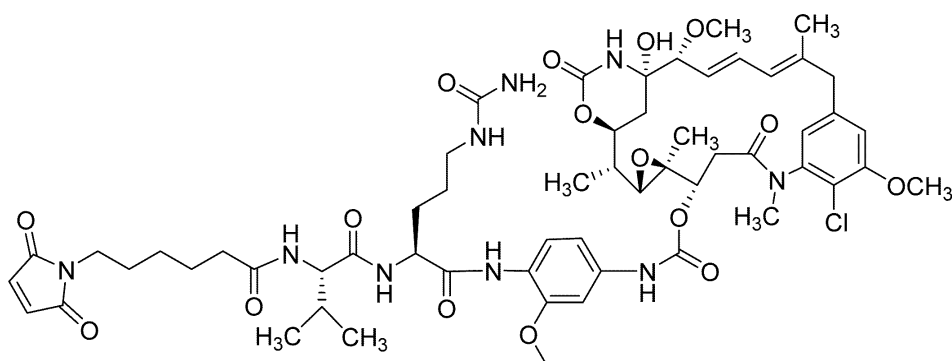
40



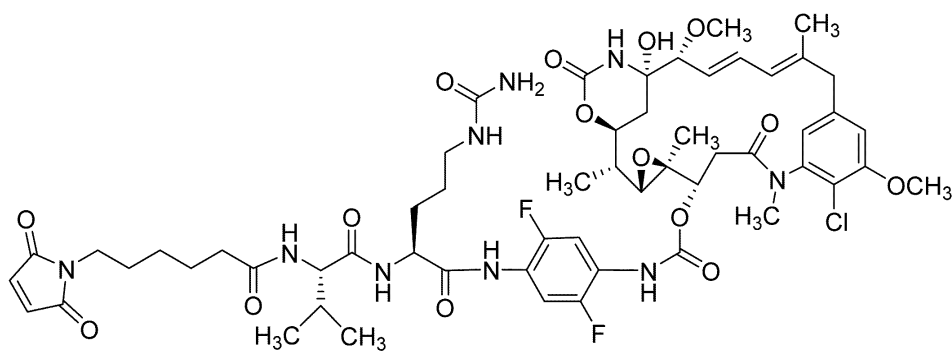
10



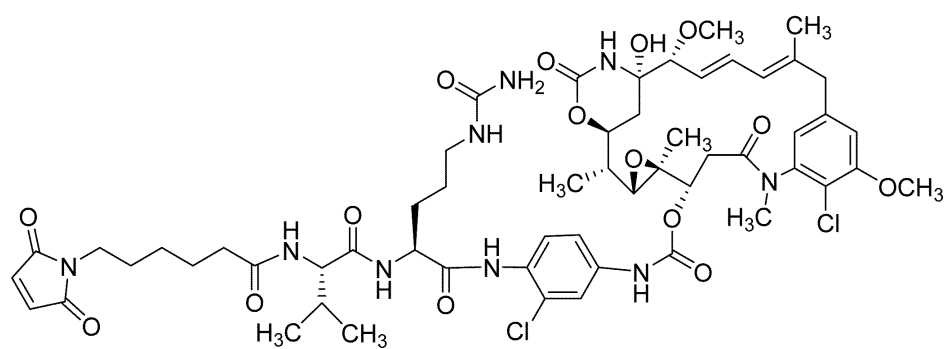
20



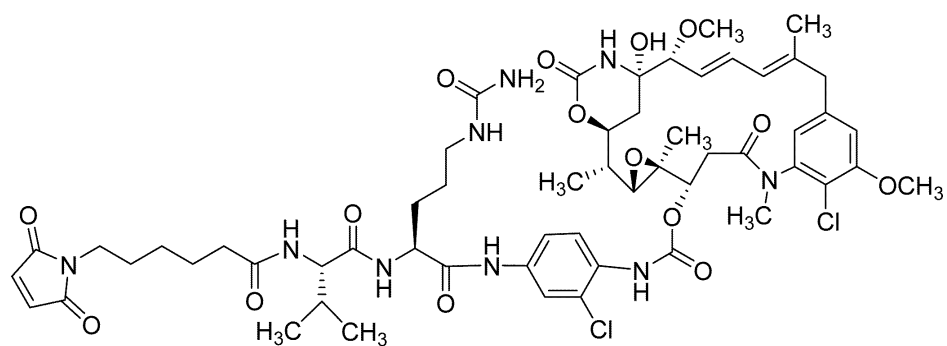
30



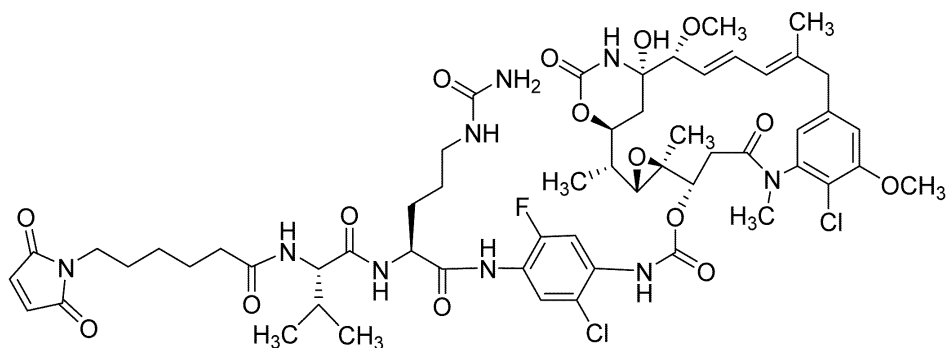
40



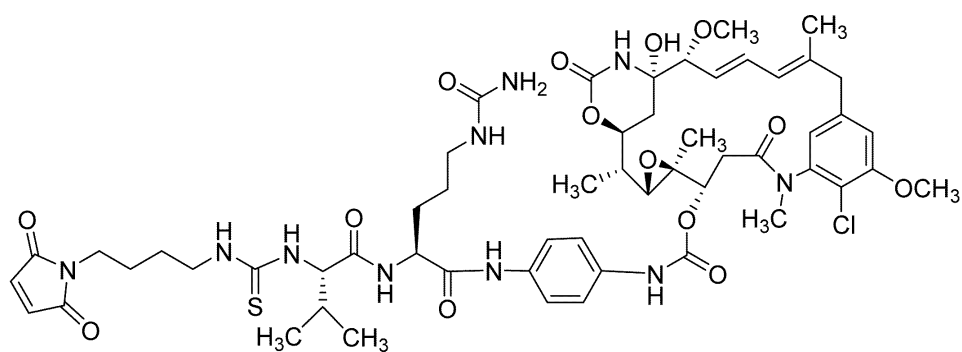
10



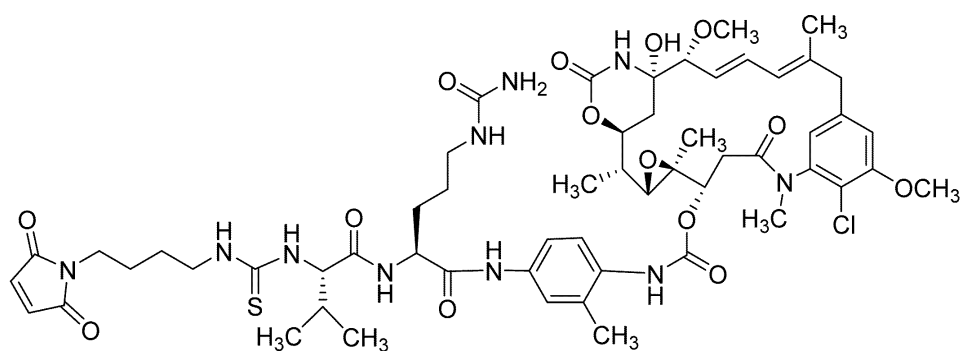
20



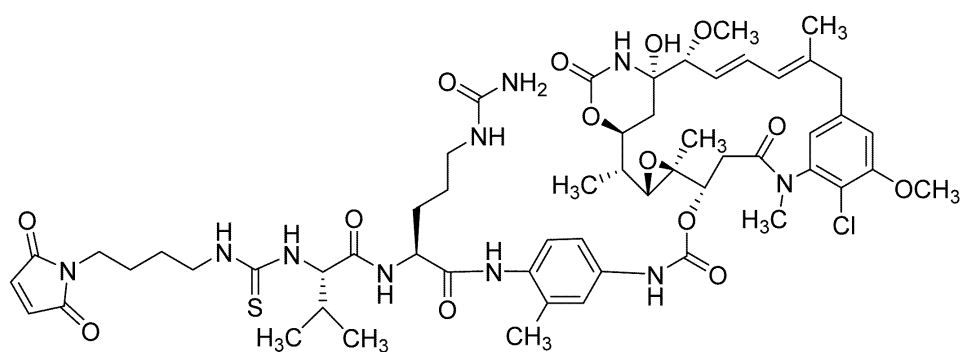
30



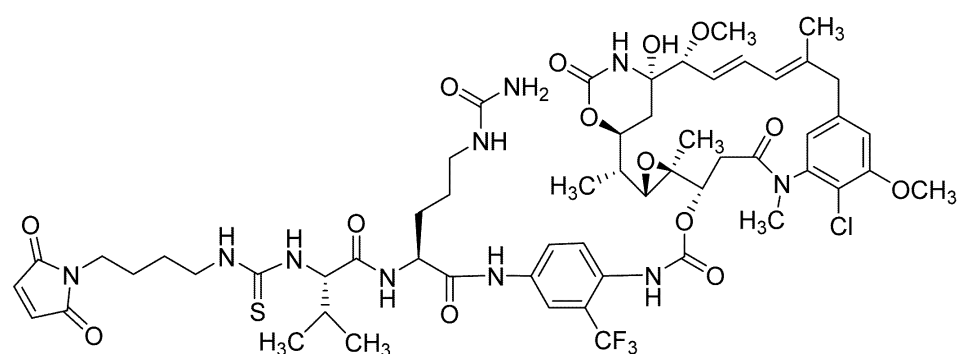
10

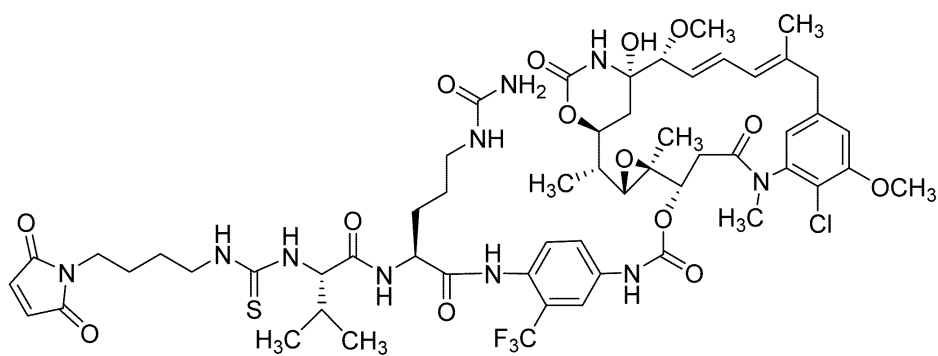


20

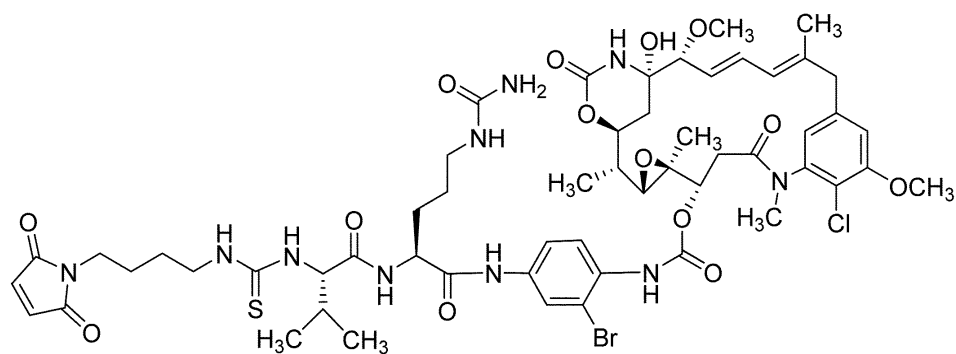


30

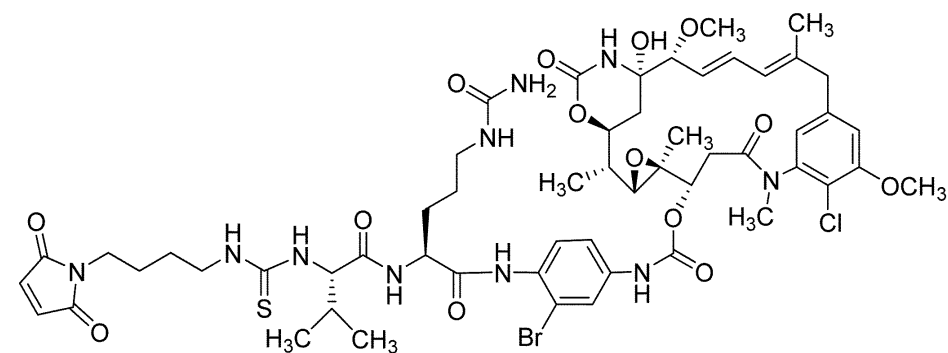




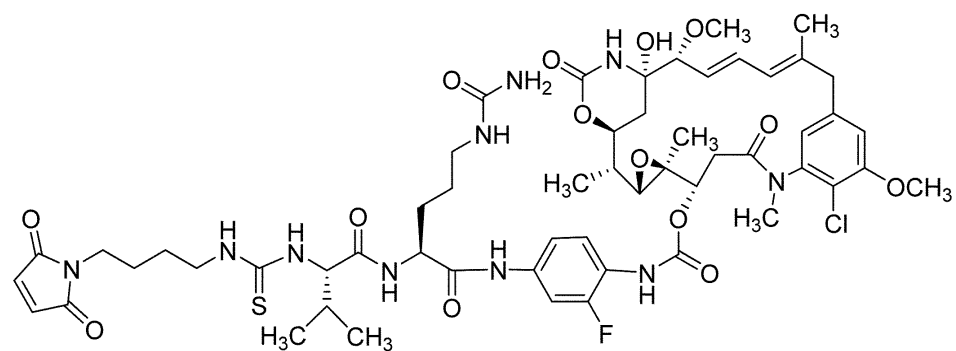
10

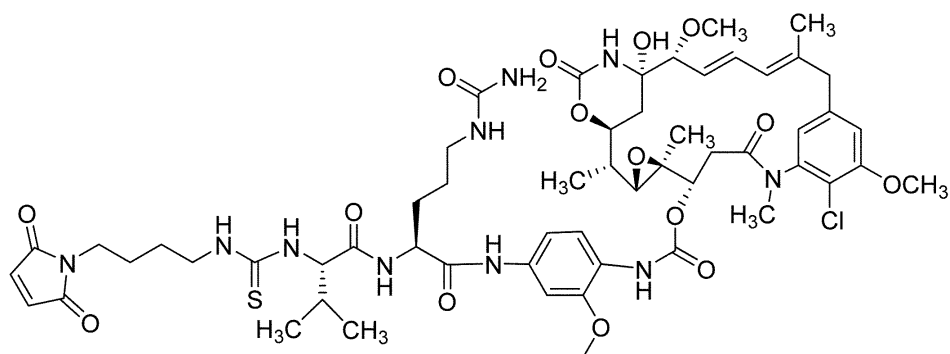


20

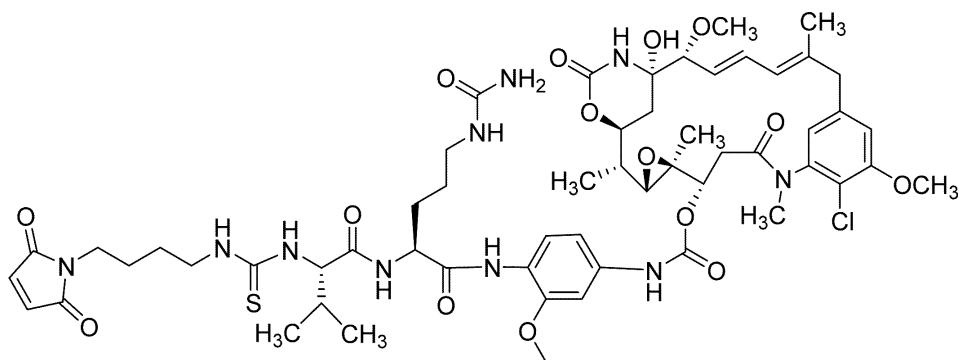


30

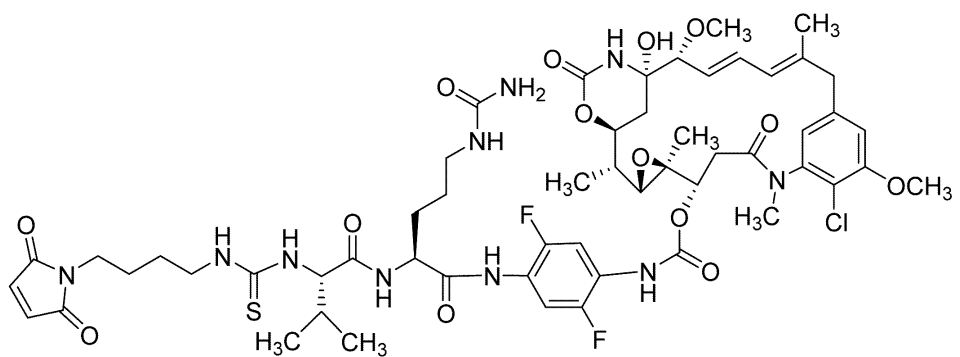




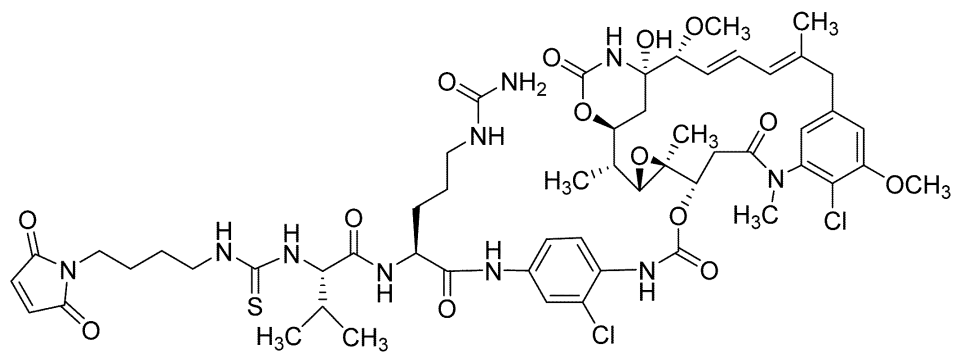
10



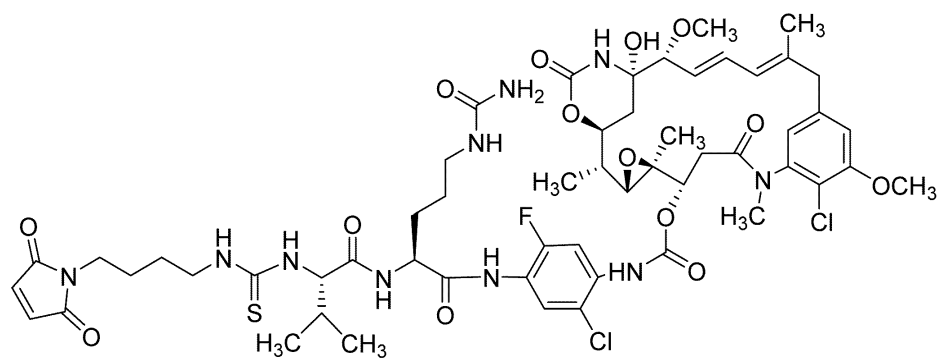
20



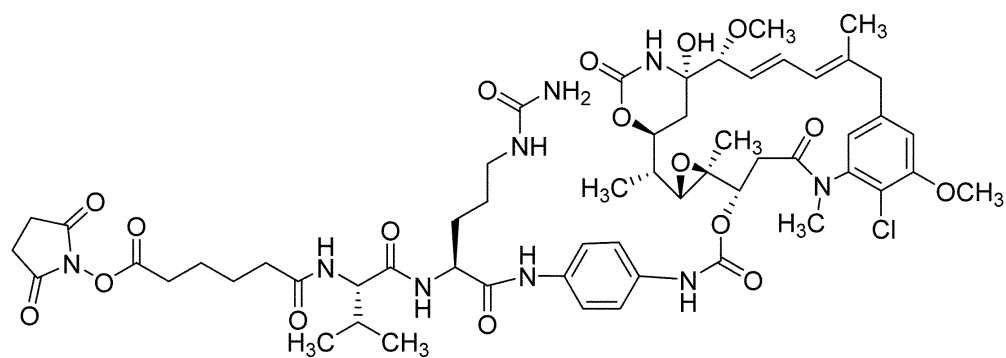
30



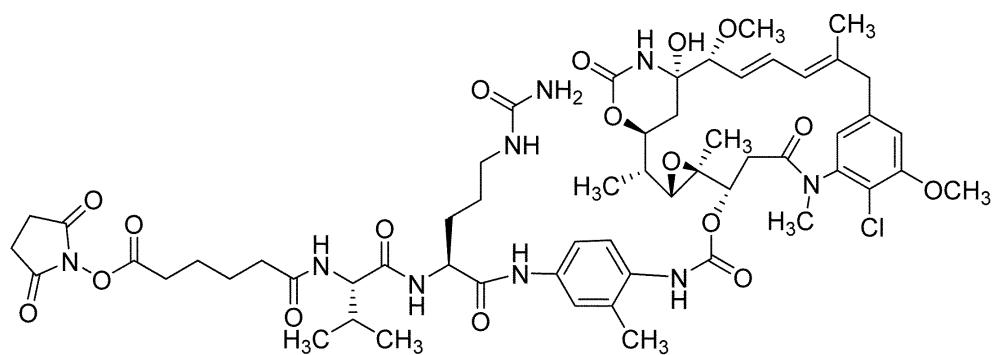
40



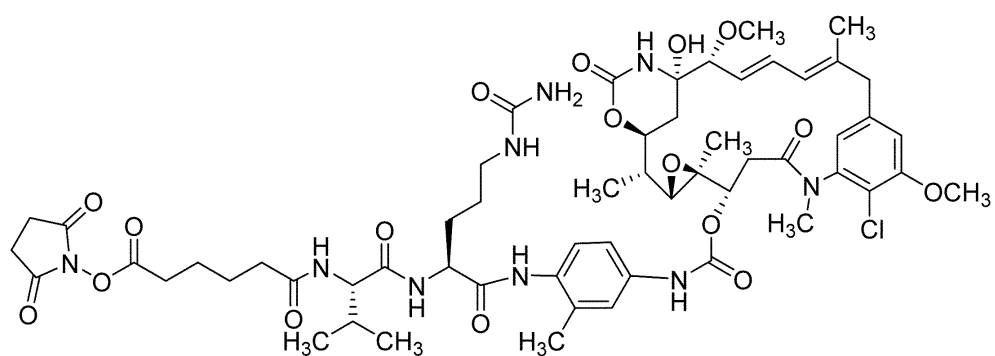
10

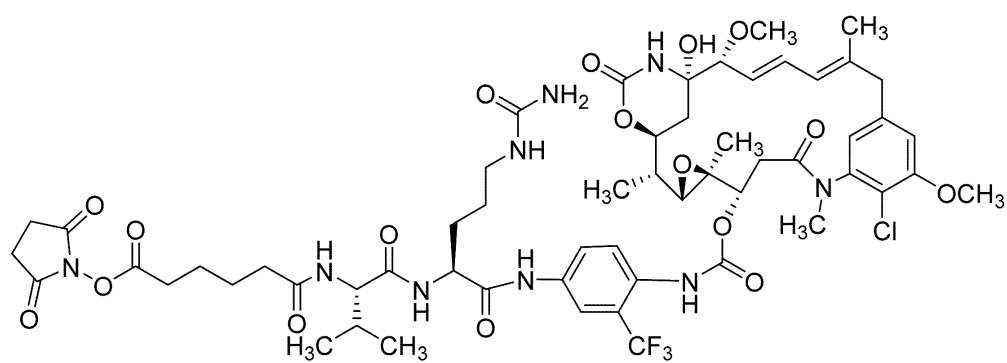


20

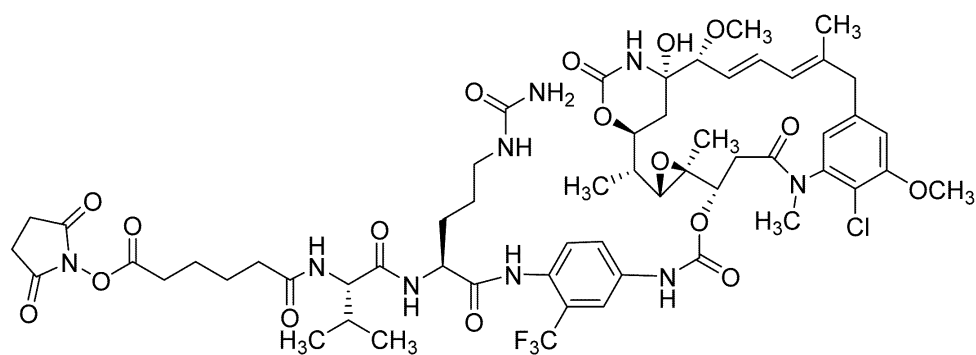


30

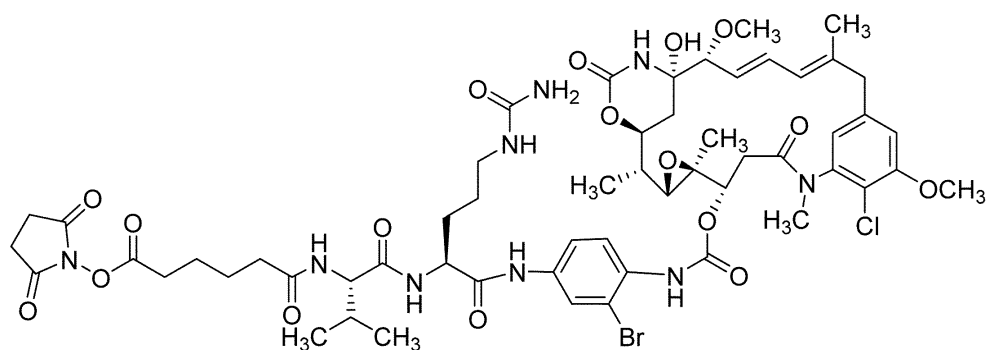




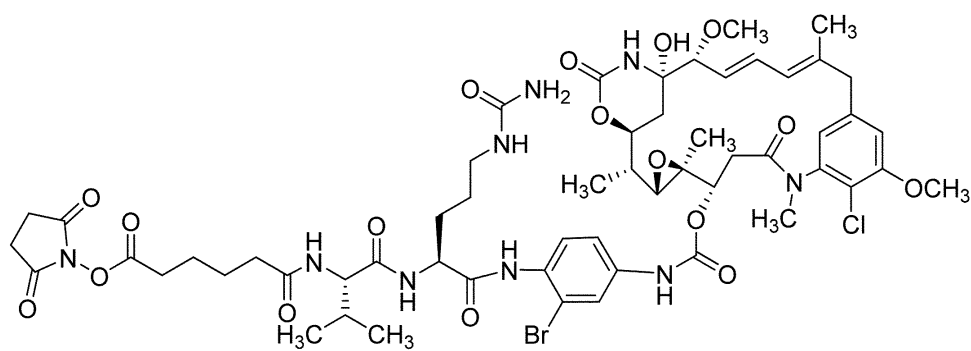
10

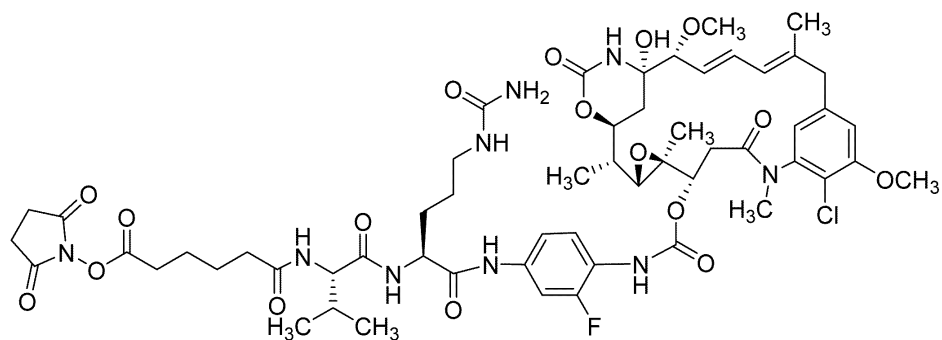


20

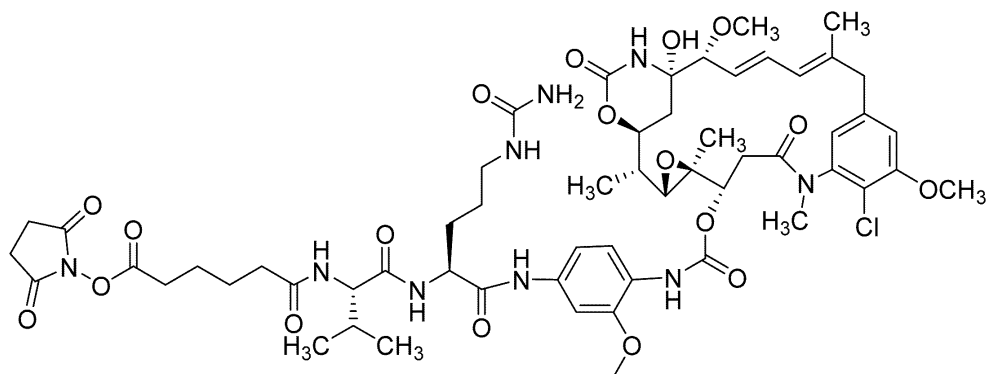


30

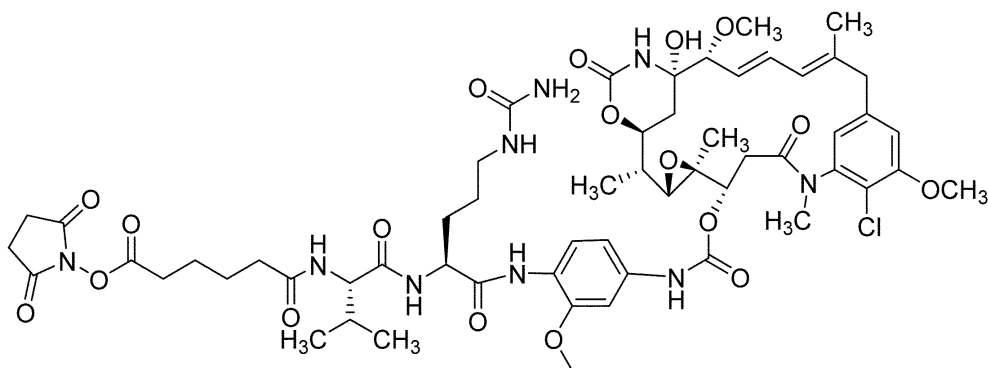




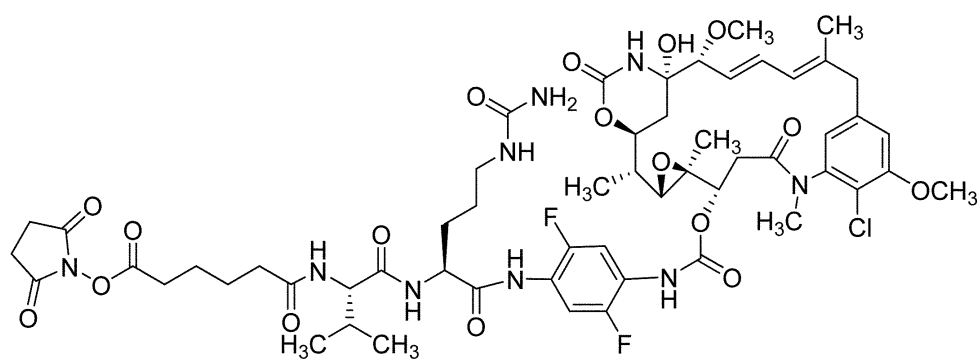
10



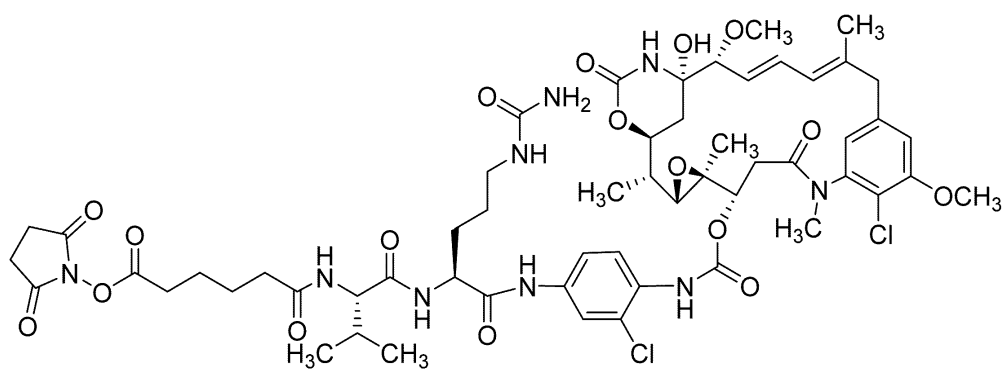
20



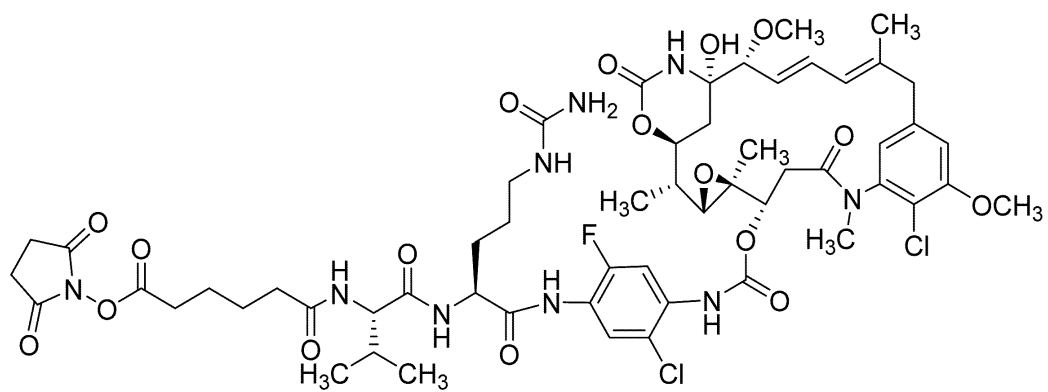
30



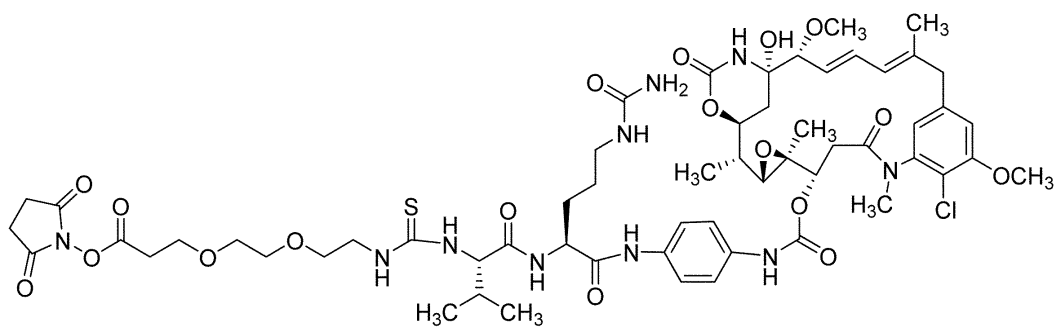
40



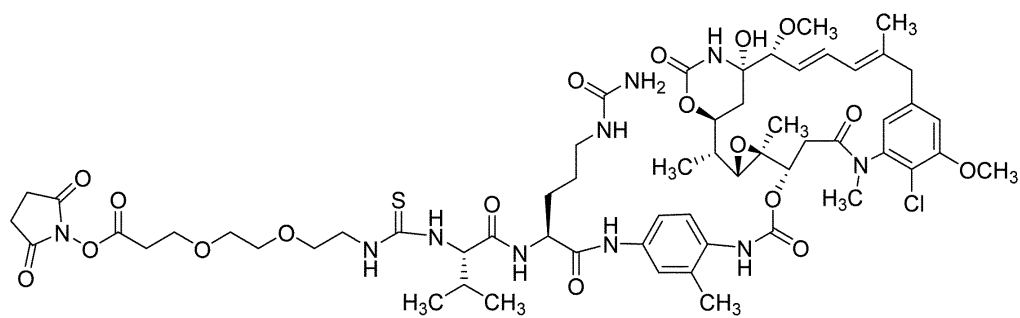
10



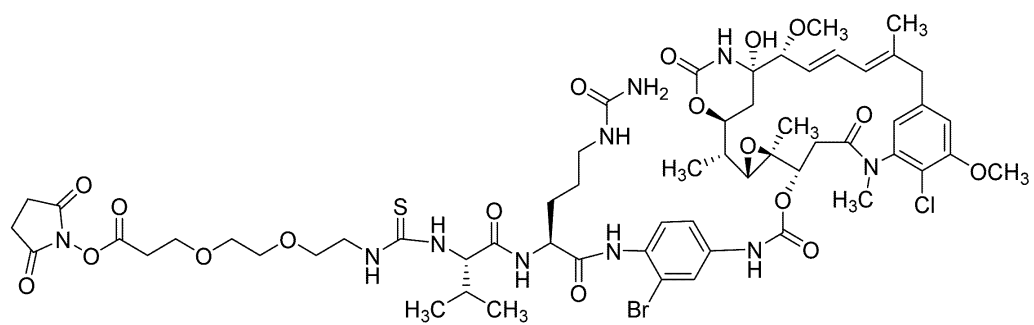
20



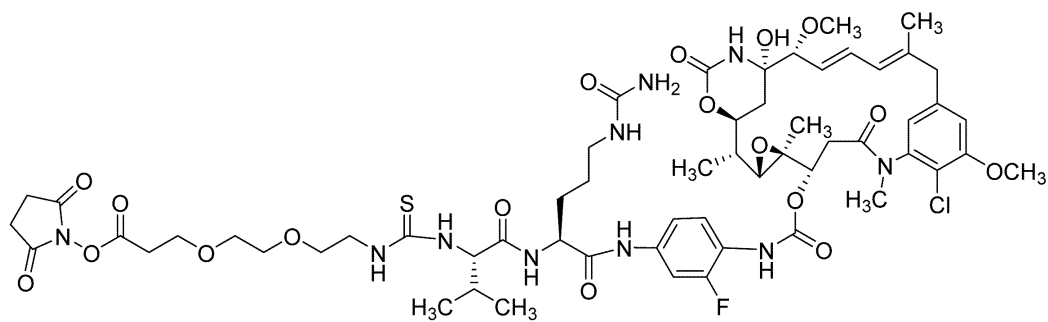
30



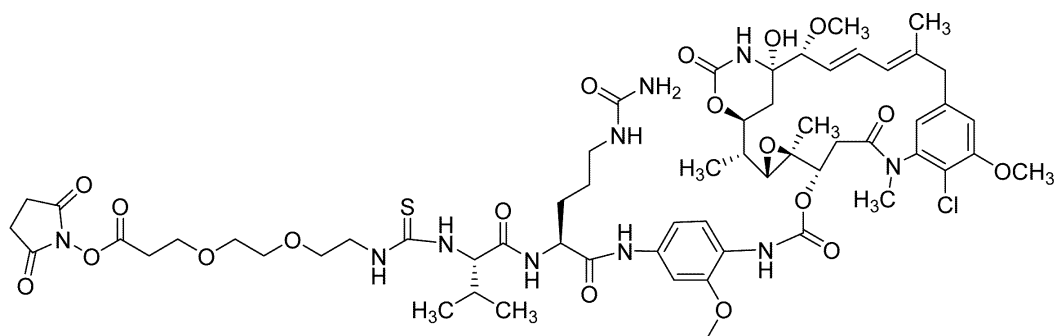
[illegible]CN1C(=O)N1C(=O)OCCOC(=O)OCCOC(=O)NCCSC(=O)[C@H](C)C(=O)NCC(=O)Nc1ccc(C(F)(F)F)cc1C(=O)NCC(=O)NCC[C@H]1O[C@H](C(=O)NCC(=O)NCC[C@H]2O[C@H](CO)C[C@H](O)[C@H]2COC/C=C/C=C/C)[C@H](C)[C@H]1C(=O)N(C)C3=CC=C(C=C3)ClC4=CC(OC)=CC=C4COC1=CC=C(C=C1C(=O)NCC(=O)Nc2ccc(NC(=O)C[C@H](NC(=O)Nc3ccccc3)cc2)CC(=O)NCC(=O)Nc4ccccc4)CC5(C)OC6C(C)OC(C6)C5C(=O)NCC(=O)Nc7ccccc7)CC(=O)NCC(=O)Nc8ccccc8)CC(=O)NCC(=O)Nc9ccccc9)CC(=O)NCC(=O)Nc10ccccc10)CC(=O)NCC(=O)Nc11ccccc11)CC(=O)NCC(=O)Nc12ccccc12)CC(=O)NCC(=O)Nc13ccccc13)CC(=O)NCC(=O)Nc14ccccc14)CC(=O)NCC(=O)Nc15ccccc15)CC(=O)NCC(=O)Nc16ccccc16)CC(=O)NCC(=O)Nc17ccccc17)CC(=O)NCC(=O)Nc18ccccc18)CC(=O)NCC(=O)Nc19ccccc19)CC(=O)NCC(=O)Nc20ccccc20)CC(=O)NCC(=O)Nc21ccccc21)CC(=O)NCC(=O)Nc22ccccc22)CC(=O)NCC(=O)Nc23ccccc23)CC(=O)NCC(=O)Nc24ccccc24)CC(=O)NCC(=O)Nc25ccccc25)CC(=O)NCC(=O)Nc26ccccc26)CC(=O)NCC(=O)Nc27ccccc27)CC(=O)NCC(=O)Nc28ccccc28)CC(=O)NCC(=O)Nc29ccccc29)CC(=O)NCC(=O)Nc30ccccc30)CC(=O)NCC(=O)Nc31ccccc31)CC(=O)NCC(=O)Nc32ccccc32)CC(=O)NCC(=O)Nc33ccccc33)CC(=O)NCC(=O)Nc34ccccc34)CC(=O)NCC(=O)Nc35ccccc35)CC(=O)NCC(=O)Nc36ccccc36)CC(=O)NCC(=O)Nc37ccccc37)CC(=O)NCC(=O)Nc38ccccc38)CC(=O)NCC(=O)Nc39ccccc39)CC(=O)NCC(=O)Nc40ccccc40)CC(=O)NCC(=O)Nc41ccccc41)CC(=O)NCC(=O)Nc42ccccc42)CC(=O)NCC(=O)Nc43ccccc43)CC(=O)NCC(=O)Nc44ccccc44)CC(=O)NCC(=O)Nc45ccccc45)CC(=O)NCC(=O)Nc46ccccc46)CC(=O)NCC(=O)Nc47ccccc47)CC(=O)NCC(=O)Nc48ccccc48)CC(=O)NCC(=O)Nc49ccccc49)CC(=O)NCC(=O)Nc50ccccc50)CC(=O)NCC(=O)Nc51ccccc51)CC(=O)NCC(=O)Nc52ccccc52)CC(=O)NCC(=O)Nc53ccccc53)CC(=O)NCC(=O)Nc54ccccc54)CC(=O)NCC(=O)Nc55ccccc55)CC(=O)NCC(=O)Nc56ccccc56)CC(=O)NCC(=O)Nc57ccccc57)CC(=O)NCC(=O)Nc58ccccc58)CC(=O)NCC(=O)Nc59ccccc59)CC(=O)NCC(=O)Nc60ccccc60)CC(=O)NCC(=O)Nc61ccccc61)CC(=O)NCC(=O)Nc62ccccc62)CC(=O)NCC(=O)Nc63ccccc63)CC(=O)NCC(=O)Nc64ccccc64)CC(=O)NCC(=O)Nc65ccccc65)CC(=O)NCC(=O)Nc66ccccc66)CC(=O)NCC(=O)Nc67ccccc67)CC(=O)NCC(=O)Nc68ccccc68)CC(=O)NCC(=O)Nc69ccccc69)CC(=O)NCC(=O)Nc70ccccc70)CC(=O)NCC(=O)Nc71ccccc71)CC(=O)NCC(=O)Nc72ccccc72)CC(=O)NCC(=O)Nc73ccccc73)CC(=O)NCC(=O)Nc74ccccc74)CC(=O)NCC(=O)Nc75ccccc75)CC(=O)NCC(=O)Nc76ccccc76)CC(=O)NCC(=O)Nc77ccccc77)CC(=O)NCC(=O)Nc78ccccc78)CC(=O)NCC(=O)Nc79ccccc79)CC(=O)NCC(=O)Nc80ccccc80)CC(=O)NCC(=O)Nc81ccccc81)CC(=O)NCC(=O)Nc82ccccc82)CC(=O)NCC(=O)Nc83ccccc83)CC(=O)NCC(=O)Nc84ccccc84)CC(=O)NCC(=O)Nc85ccccc85)CC(=O)NCC(=O)Nc86ccccc86)CC(=O)NCC(=O)Nc87ccccc87)CC(=O)NCC(=O)Nc88ccccc88)CC(=O)NCC(=O)Nc89ccccc89)CC(=O)NCC(=O)Nc90ccccc90)CC(=O)NCC(=O)Nc91ccccc91)CC(=O)NCC(=O)Nc92ccccc92)CC(=O)NCC(=O)Nc93ccccc93)CC(=O)NCC(=O)Nc94ccccc94)CC(=O)NCC(=O)Nc95ccccc95)CC(=O)NCC(=O)Nc96ccccc96)CC(=O)NCC(=O)Nc97ccccc97)CC(=O)NCC(=O)Nc98ccccc98)CC(=O)NCC(=O)Nc99ccccc99)CC(=O)NCC(=O)Nc100ccccc100)CC(=O)NCC(=O)Nc101ccccc101)CC(=O)NCC(=O)Nc102ccccc102)CC(=O)NCC(=O)Nc103ccccc103)CC(=O)NCC(=O)Nc104ccccc104)CC(=O)NCC(=O)Nc105ccccc105)CC(=O)NCC(=O)Nc106ccccc106)CC(=O)NCC(=O)Nc107ccccc107)CC(=O)NCC(=O)Nc108ccccc108)CC(=O)NCC(=O)Nc109ccccc109)CC(=O)NCC(=O)Nc110ccccc110)CC(=O)NCC(=O)Nc111ccccc111)CC(=O)NCC(=O)Nc112ccccc112)CC(=O)NCC(=O)Nc113ccccc113)CC(=O)NCC(=O)Nc114ccccc114)CC(=O)NCC(=O)Nc115ccccc115)CC(=O)NCC(=O)Nc116ccccc116)CC(=O)NCC(=O)Nc117ccccc117)CC(=O)NCC(=O)Nc118ccccc118)CC(=O)NCC(=O)Nc119ccccc119)CC(=O)NCC(=O)Nc120ccccc120)CC(=O)NCC(=O)Nc121ccccc121)CC(=O)NCC(=O)Nc122ccccc122)CC(=O)NCC(=O)Nc123ccccc123)CC(=O)NCC(=O)Nc124ccccc124)CC(=O)NCC(=O)Nc125ccccc125)CC(=O)NCC(=O)Nc126ccccc126)CC(=O)NCC(=O)Nc127ccccc127)CC(=O)NCC(=O)Nc128ccccc128)CC(=O)NCC(=O)Nc129ccccc129)CC(=O)NCC(=O)Nc130ccccc130)CC(=O)NCC(=O)Nc131ccccc131)CC(=O)NCC(=O)Nc132ccccc132)CC(=O)NCC(=O)Nc133ccccc133)CC(=O)NCC(=O)Nc134ccccc134)CC(=O)NCC(=O)Nc135ccccc135)CC(=O)NCC(=O)Nc136ccccc136)CC(=O)NCC(=O)Nc137ccccc137)CC(=O)NCC(=O)Nc138ccccc138)CC(=O)NCC(=O)Nc139ccccc139)CC(=O)NCC(=O)Nc140ccccc140)CC(=O)NCC(=O)Nc141ccccc141)CC(=O)NCC(=O)Nc142ccccc142)CC(=O)NCC(=O)Nc143ccccc143)CC(=O)NCC(=O)Nc144ccccc144)CC(=O)NCC(=O)Nc145ccccc145)CC(=O)NCC(=O)Nc146ccccc146)CC(=O)NCC(=O)Nc147ccccc147)CC(=O)NCC(=O)Nc148ccccc148)CC(=O)NCC(=O)Nc149ccccc149)CC(=O)NCC(=O)Nc150ccccc150)CC(=O)NCC(=O)Nc151ccccc151)CC(=O)NCC(=O)Nc152ccccc152)CC(=O)NCC(=O)Nc153ccccc153)CC(=O)NCC(=O)Nc154ccccc154)CC(=O)NCC(=O)Nc155ccccc155)CC(=O)NCC(=O)Nc156ccccc156)CC(=O)NCC(=O)Nc157ccccc157)CC(=O)NCC(=O)Nc158ccccc158)CC(=O)NCC(=O)Nc159ccccc159)CC(=O)NCC(=O)Nc160ccccc160)CC(=O)NCC(=O)Nc161ccccc161)CC(=O)NCC(=O)Nc162ccccc162)CC(=O)NCC(=O)Nc163ccccc163)CC(=O)NCC(=O)Nc164ccccc164)CC(=O)NCC(=O)Nc165ccccc165)CC(=O)NCC(=O)Nc166ccccc166)CC(=O)NCC(=O)Nc167ccccc167)CC(=O)NCC(=O)Nc168ccccc168)CC(=O)NCC(=O)Nc169ccccc169)CC(=O)NCC(=O)Nc170ccccc170)CC(=O)NCC(=O)Nc171ccccc171)CC(=O)NCC(=O)Nc172ccccc172)CC(=O)NCC(=O)Nc173ccccc173)CC(=O)NCC(=O)Nc174ccccc174)CC(=O)NCC(=O)Nc175ccccc175)CC(=O)NCC(=O)Nc176ccccc176)CC(=O)NCC(=O)Nc177ccccc177)CC(=O)NCC(=O)Nc178ccccc178)CC(=O)NCC(=O)Nc179ccccc179)CC(=O)NCC(=O)Nc180ccccc180)CC(=O)NCC(=O)Nc181ccccc181)CC(=O)NCC(=O)Nc182ccccc182)CC(=O)NCC(=O)Nc183ccccc183)CC(=O)NCC(=O)Nc184ccccc184)CC(=O)NCC(=O)Nc185ccccc185)CC(=O)NCC(=O)Nc186ccccc186)CC(=O)NCC(=O)Nc187ccccc187)CC(=O)NCC(=O)Nc188ccccc188)CC(=O)NCC(=O)Nc189ccccc189)CC(=O)NCC(=O)Nc190ccccc190)CC(=O)NCC(=O)Nc191ccccc191)CC(=O)NCC(=O)Nc192ccccc192)CC(=O)NCC(=O)Nc193ccccc193)CC(=O)NCC(=O)Nc194ccccc194)CC(=O)NCC(=O)Nc195ccccc195)CC(=O)NCC(=O)Nc196ccccc196)CC(=O)NCC(=O)Nc197ccccc197)CC



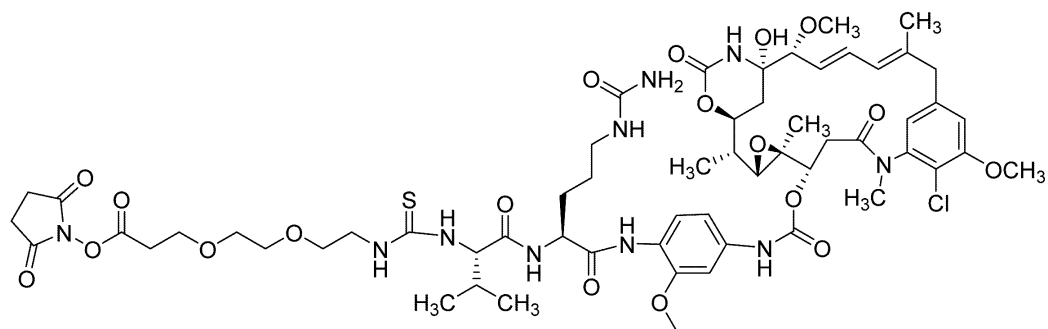
10

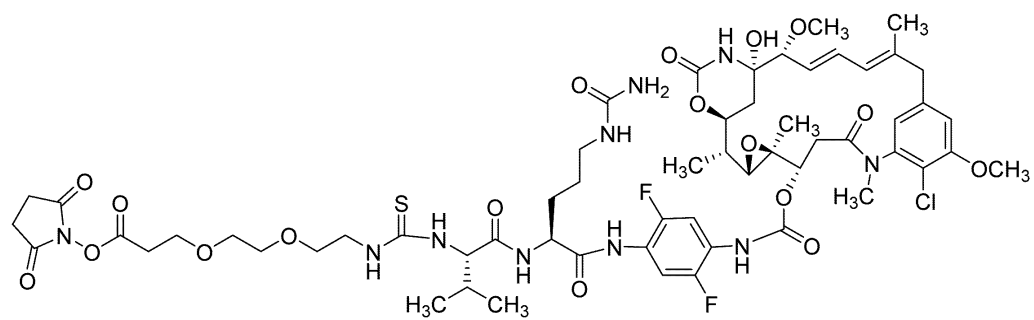


20

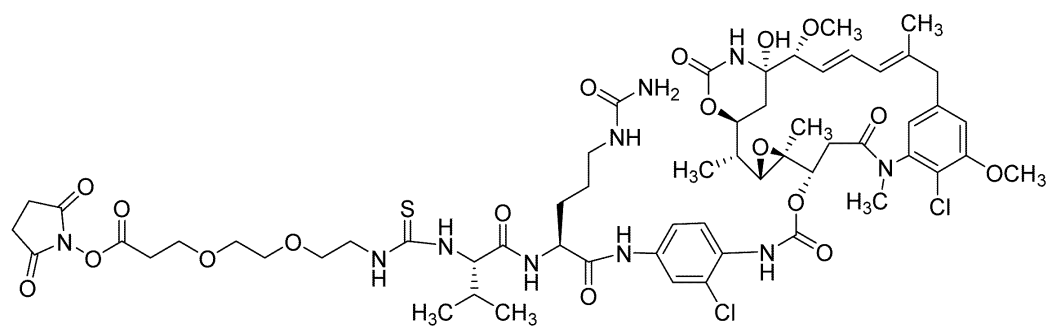


30

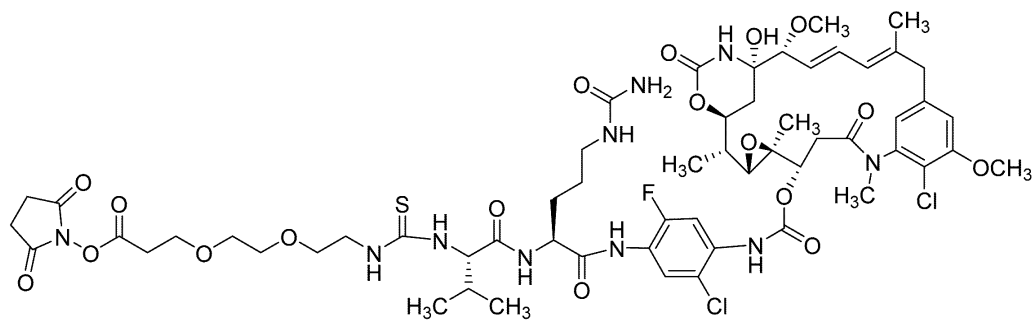


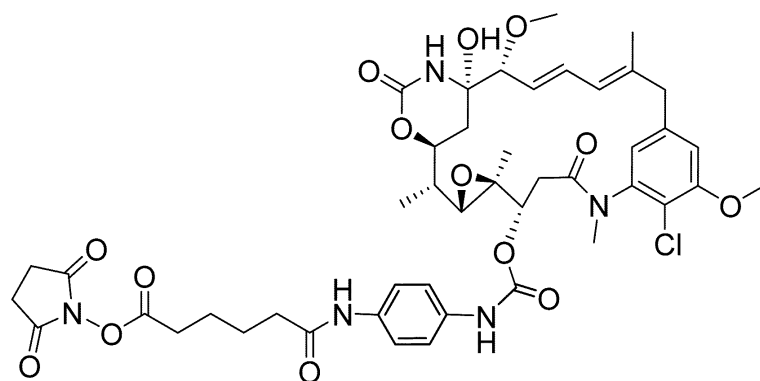


10

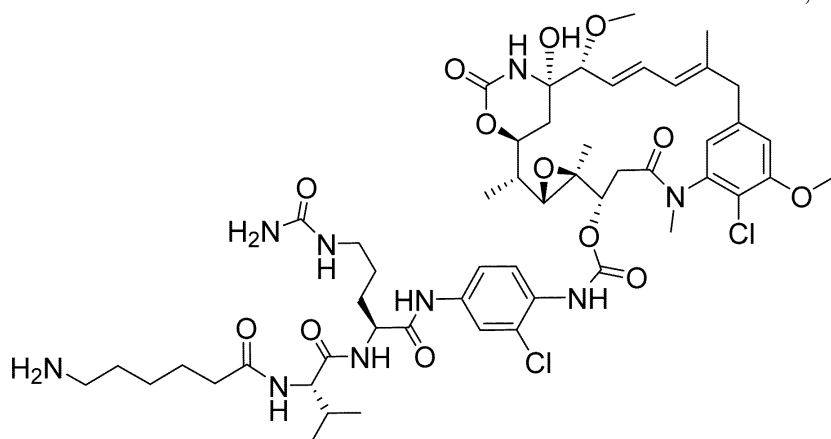


20

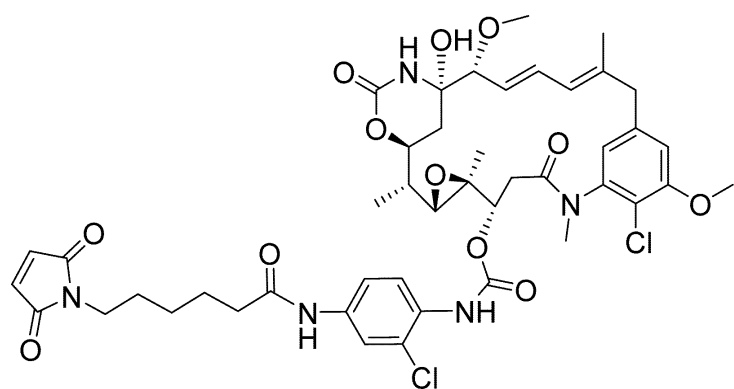




10

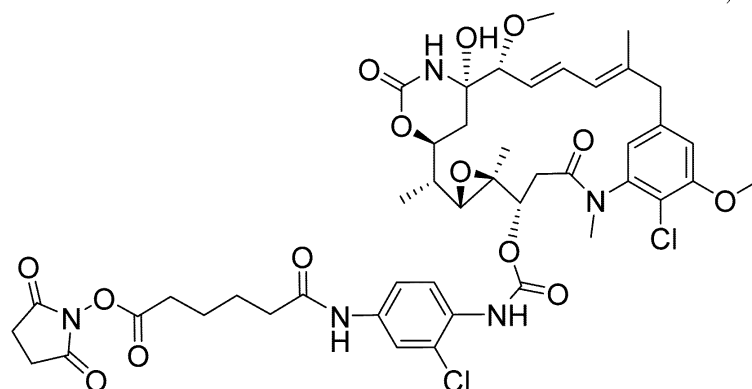


20



30

, 及び



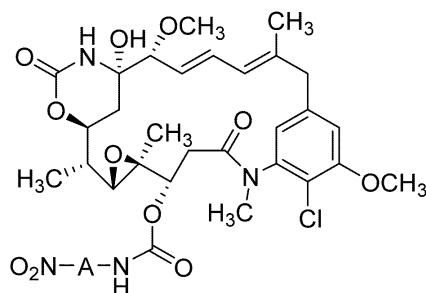
40

から選択される、請求項45記載の化合物。

【請求項51】

式PPIIの化合物：

【化 5 0】



(PPII)

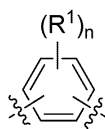
10

(式中、Aはアリーレン又はヘテロアリーレンである)。

【請求項 5 2】

Aが:

【化 5 1】

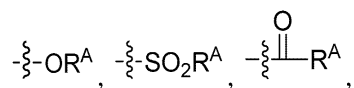


であり;

20

R^1 が、出現する毎に独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリー
ル、アルカリール、アリーラルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロア
ルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

【化 5 2】



及びアジドから選択され;

 R^A がアルキルであり;

nが0~4の整数である、

30

請求項51記載の化合物。

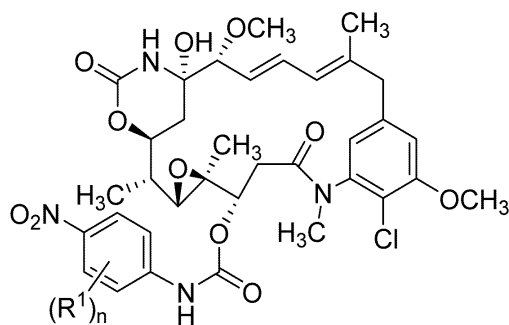
【請求項 5 3】

R^1 が、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロ
シクロアルキルから選択される、請求項52記載の化合物。

【請求項 5 4】

前記式PPIIの化合物が、式PP5A1の化合物:

【化 5 3】



(PP5A1)

40

であり、

式中:

50

R¹が、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択され;かつ

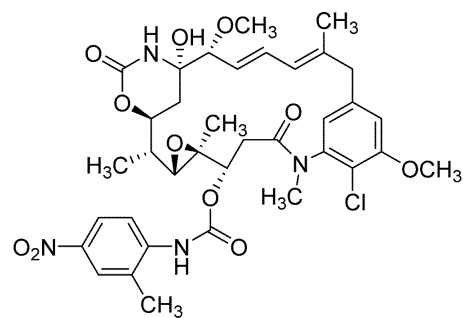
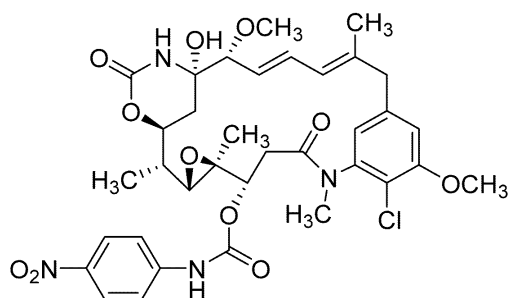
nが0～4の整数である、

請求項51～53のいずれか一項記載の化合物。

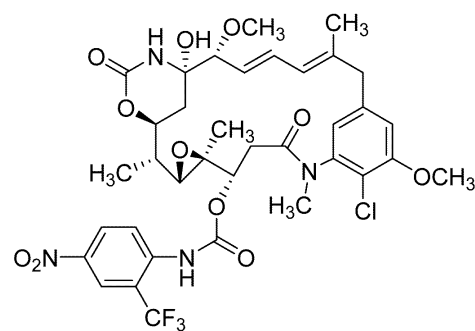
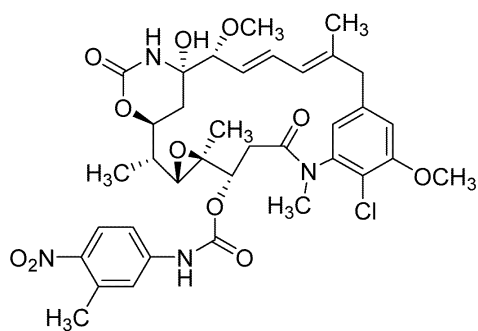
【請求項 5 5】

前記化合物が:

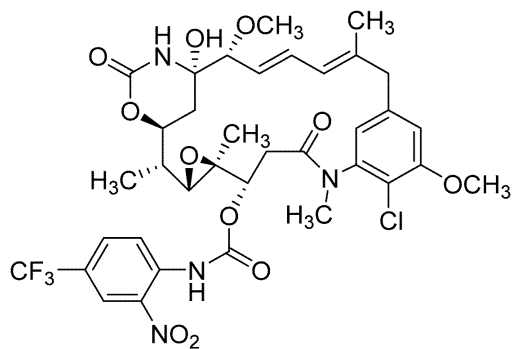
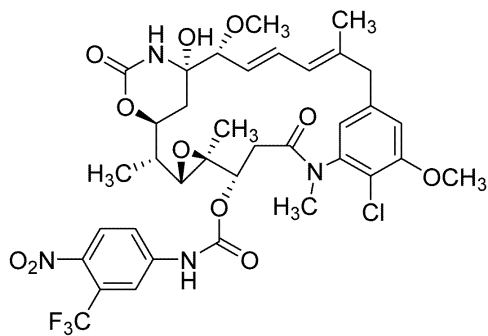
【化 5 4】



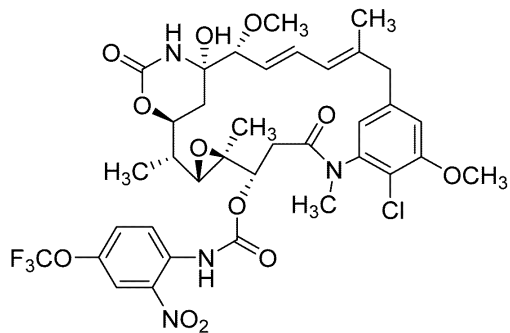
10



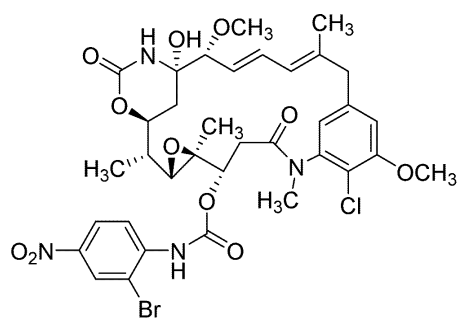
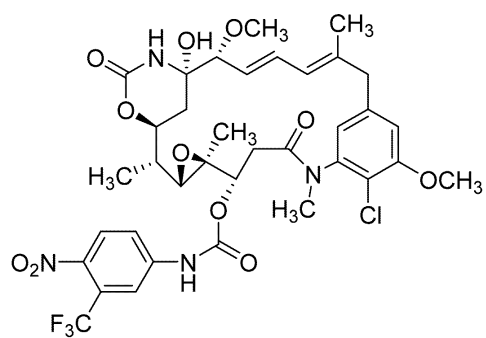
20



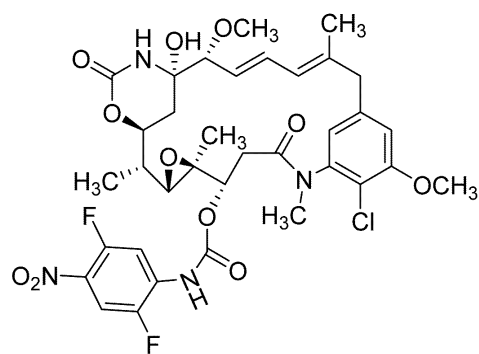
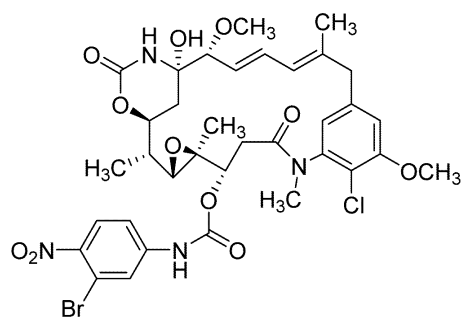
30



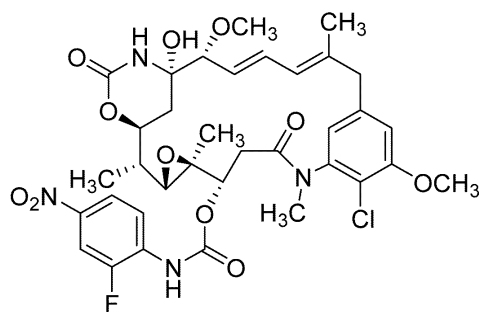
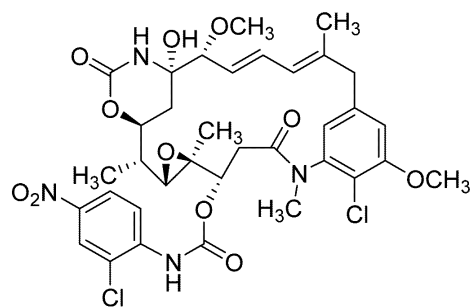
40



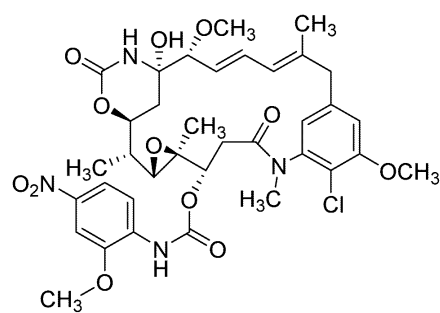
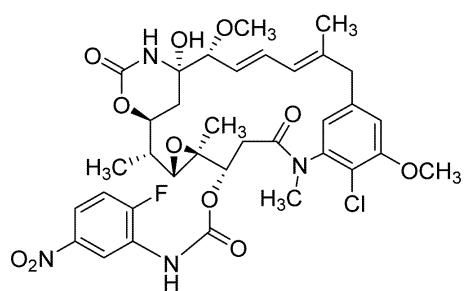
10

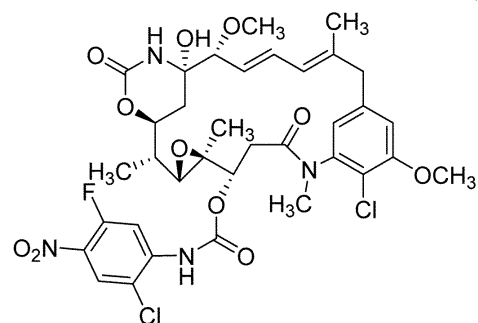
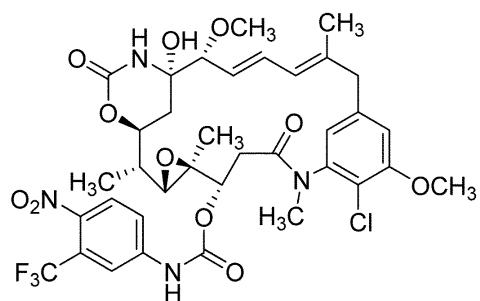
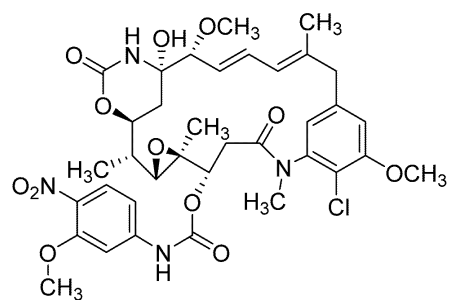
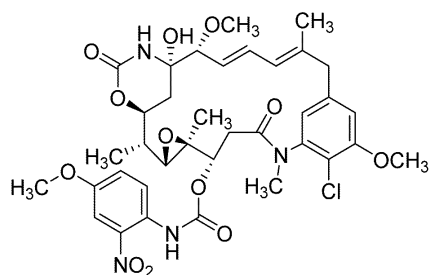


20

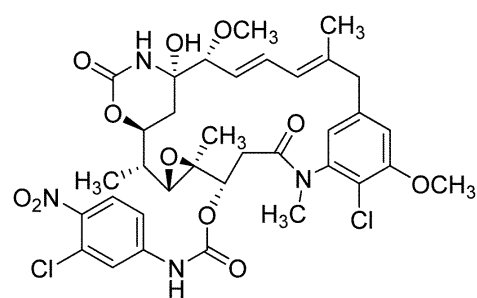
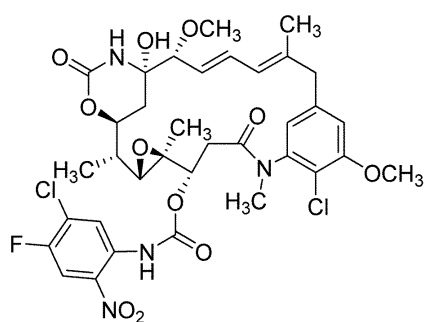


30

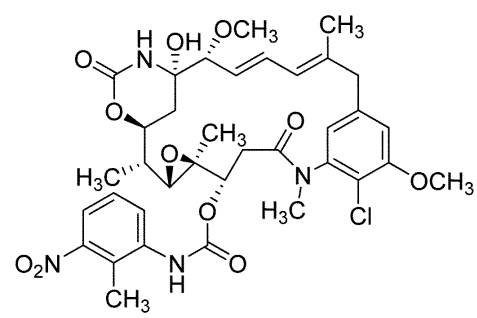
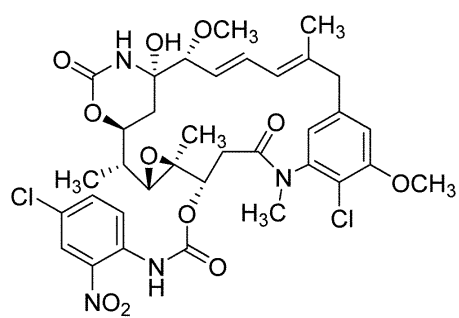




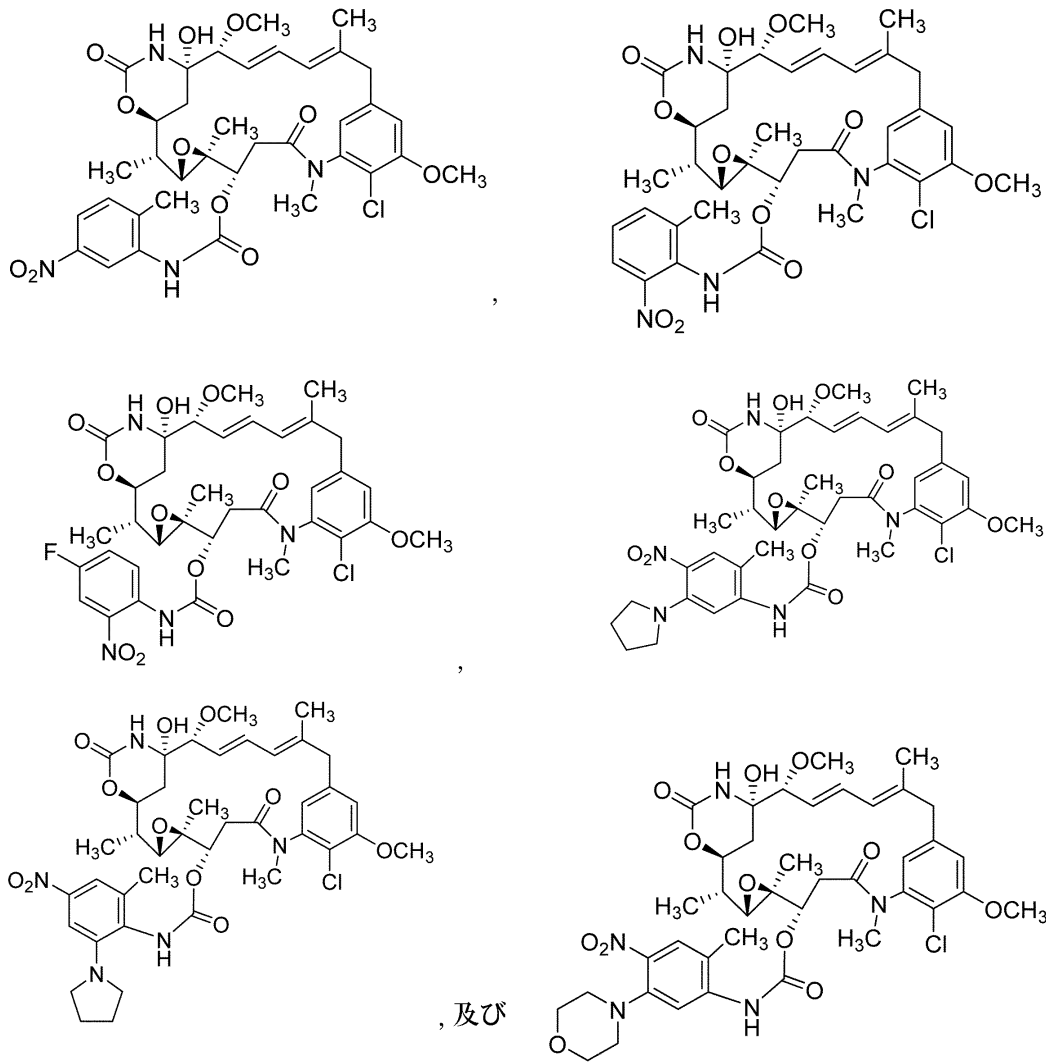
10



20



30

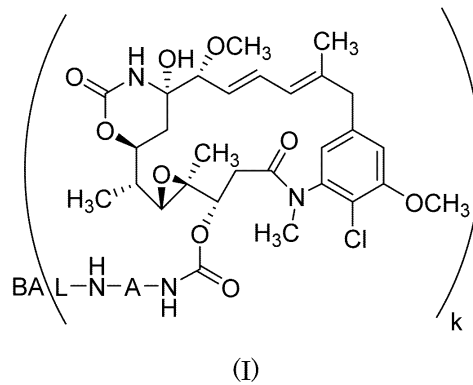


から選択される、請求項51～53のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5 6】

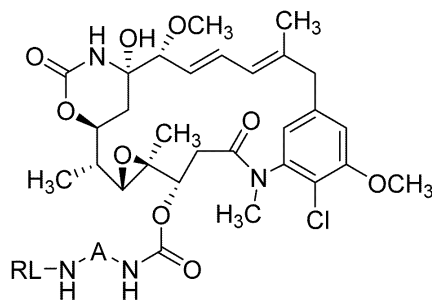
式(I)の化合物：

【化 5 5】



を調製する方法であって、P1の化合物：

【化 5 6】



(P1)

10

をコンジュゲーション条件下で結合剤と接触させることを含み、

ここで：

Aがアリーレン又はヘテロアリーレンであり；

Lがリンカーであり；

BAが結合剤であり；

kが1～10の整数であり；かつ

RLが反応性リンカーである、

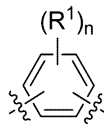
前記方法。

20

【請求項 5 7】

Aが：

【化 5 7】

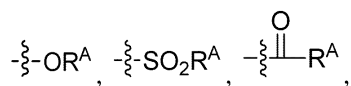


であり；

R¹が、出現する毎に独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリー
ル、アルカリール、アリールアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロア
ルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

30

【化 5 8】



及びアジドから選択され；

R^Aがアルキルであり；かつ

nが0～4の整数である、

請求項56記載の方法。

40

【請求項 5 8】

R¹が、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロ
シクロアルキルから選択され；かつ

nが0～4の整数である、

請求項57記載の方法。

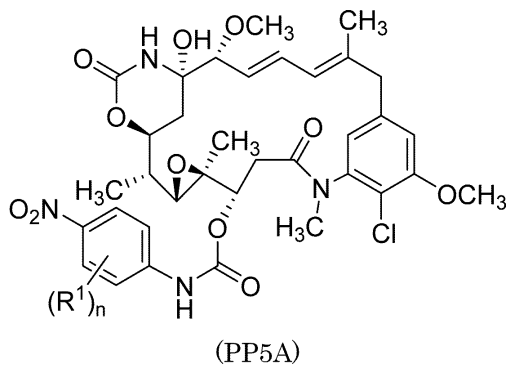
【請求項 5 9】

前記式P1の化合物が、式IIの化合物をRLと接触させることにより調製され、

RLが反応性リンカーであり；かつ

該式IIの化合物が、式PP5Aの化合物を好適な還元剤と接触させることにより調製され：

【化 5 9】

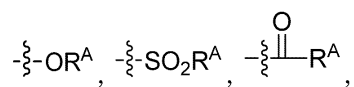


10

ここで:

R^1 が、出現する毎に独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリー
ル、アルカリール、アリーラルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロア
ルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

【化 6 0】



20

及びアジドから選択され;

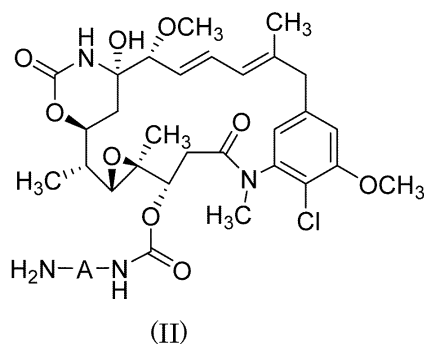
 R^A がアルキルであり; n が0~4の整数であり;かつ

該好適な還元剤が、金属、金属箔、金属粉、金属の粉塵、金属アマルガム、又は金属の
削り屑から選択される、
請求項56記載の方法。

【請求項 6 0】

式IIの化合物:

【化 6 1】



30

(式中:

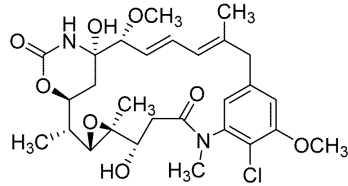
Aはアリーレン又はヘテロアリーレンである)

を作製する方法であって:

(a) 式P2の化合物

40

【化 6 2】

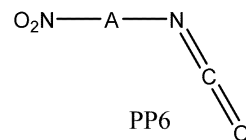


P2

を、式PP6の化合物:

10

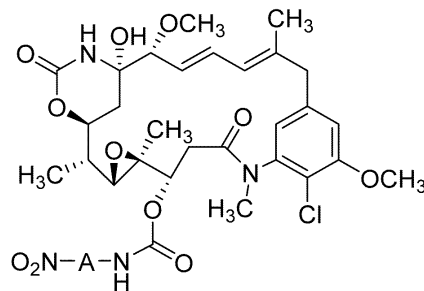
【化 6 3】



PP6

と、ルイス酸合成条件下で接触させて、PPIIの化合物:

【化 6 4】



(PPII)

20

を形成させること;及び

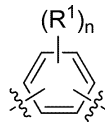
(b)該式PPIIの化合物を還元剤と接触させることにより、該式PPIIの化合物を還元して、式IIの化合物を形成させること
を含む、前記方法。

30

【請求項 6 1】

Aが:

【化 6 5】

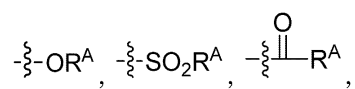


であり;

40

R¹が、出現する毎に独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリー
ル、アルカリール、アリールアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロア
ルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

【化 6 6】



及びアジドから選択され;

R^Aがアルキルであり;

nが0~4の整数である、

50

請求項60記載の方法。

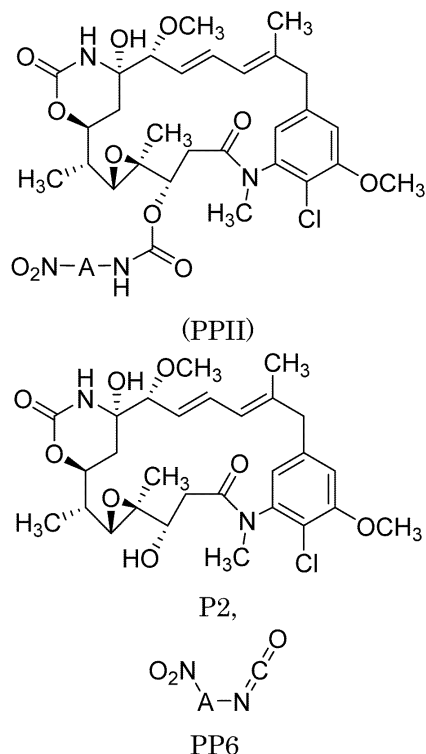
【請求項 6 2】

R^1 が、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択される、請求項60記載の方法。

【請求項 6 3】

式PPIIの化合物を作製する方法であって、式P2の化合物を、式PP6の化合物と、ルイス酸合成条件下で接触させること：

【化 6 7】



を含み；

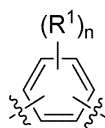
ここで：

Aがアリーレン又はヘテロアリーレンである、前記方法。

【請求項 6 4】

Aが

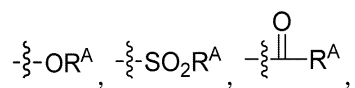
【化 6 8】



であり；

R^1 が、出現する毎に独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

【化 6 9】



及びアジドから選択され；

R^A がアルキルであり；

nが0～4の整数である、
請求項63記載の方法。

【請求項 6 5】

R¹が、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択される、請求項63記載の方法。

【請求項 6 6】

前記増殖性障害が癌である、請求項44記載の医薬組成物。

【請求項 6 7】

前記癌が、腎細胞癌、膵臓癌、頭頸部癌、前立腺癌、悪性神経膠腫、骨肉腫、結腸直腸癌、胃癌、悪性中皮腫、多発性骨髄腫、卵巣癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、滑膜肉腫、甲状腺癌、乳癌、又は黒色腫である、請求項66記載の医薬組成物。

10

【請求項 6 8】

請求項1～42のいずれか一項記載の化合物中の前記結合剤が、腫瘍抗原と相互作用するか、又はこれと結合する、請求項44記載の医薬組成物。

【請求項 6 9】

前記腫瘍抗原が、腫瘍のタイプに特異的であるか、又は特定のタイプの腫瘍上で共有されるか、過剰発現されるか、もしくは修飾される、請求項68記載の医薬組成物。

【請求項 7 0】

前記腫瘍抗原が、プロラクチン受容体(PRLR)、前立腺特異的膜抗原(PSMA)、MUC16、STEAP2、及びEGFRvIIIからなる群から選択される、請求項68記載の医薬組成物。

20

【請求項 7 1】

前記腫瘍抗原が、AFP、ALK、B7H4、BAGEタンパク質、 β -カテニン、bcr-abl、BRCA1、BORIS、CA9(カルボニックアンヒドラーゼIX)、カスパーゼ-8、CD20、CD40、CD123、CDK4、CEA、CLEC12A、c-kit、cMET、CTLA4、サイクリン-B1、CYP1B1、EGFR、EGFRvIII、エンドグリン、Epcam、EphA2、ErbB2/Her2、ErbB3/Her3、ErbB4/Her4、ETV6-AML、Fra-1、FOLR1、GAGEタンパク質、GD2、GD3、グロボH、グリピカン-3、GM3、gp100、Her2、HLA/B-raf、HLA/EBNA1、HLA/k-ras、HLA/MAGE-A3、hTERT、IGF1R、LGR5、LMP2、MAGEタンパク質、MART-1、メソテリン、ML-IAP、Muc1、Muc16、CA-125、MUM1、NA17、NGEP、NY-BR1、NY-BR62、NY-BR85、NY-ESO1、OX40、p15、p53、PAP、PAX3、PAX5、PCTA-1、PDGFR- α 、PDGFR- β 、PDGF-A、PDGF-B、PDGF-C、PDGF-D、PLAC1、PRLR、PRAME、PSCA、PSGR、PSMA(FOLH1)、RAGEタンパク質、Ras、RGS5、Rho、SART-1、SART-3、Steap-1、Steap-2、STn、サバイビン、TAG-72、TGF- β 、TMPRSS2、Tn、TNFRSF17、TRP-1、TRP-2、チロシナーゼ、及びウロプラキン-3、肺癌に関する α -アクチニン-4、メラノーマに関するARTC1、慢性骨髄性白血病に関するBCR-ABL融合タンパク質、メラノーマに関するB-RAF、CLPP、又はCdc27、扁平上皮細胞癌に関するCASP-8、及び腎細胞癌に関するhsp70-2、BAGE-1、GAGE、GnTV、KK-LC-1、MAGE-A2、NA88-A、及びTRP2-INT2、BCMA、SLAMF7、B7H4、GPNMB、UPK3A、及びLGR5、並びにその断片からなる群から選択される、請求項68記載の医薬組成物。

30

【請求項 7 2】

請求項1～42のいずれか一項記載の化合物中の前記結合剤が、抗PSMA抗体、抗MUC16抗体、抗HER2抗体、抗EGFRvIII抗体、及び抗STEAP-2抗体からなる群から選択される抗体である、請求項44記載の医薬組成物。

40

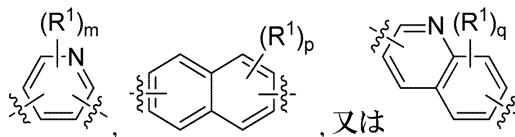
【請求項 7 3】

請求項1～42のいずれか一項記載の化合物中のkが、1～8の整数である、請求項44記載の医薬組成物。

【請求項 7 4】

Aが、

【化 7 0】

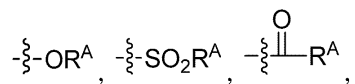


であり;

R^1 が、出現する毎に独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリー
ル、アルカリール、アリールアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロア
ルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

10

【化 7 1】



及びアジドから選択され;

 R^A がアルキルであり;

mが0～3の整数であり;

pが0～6の整数であり;

qが0～5の整数であり;かつ

【化 7 2】

20



が、各々、Aから-NH-への結合を表す、

請求項1、31、47、及び53のいずれか一項記載の化合物。

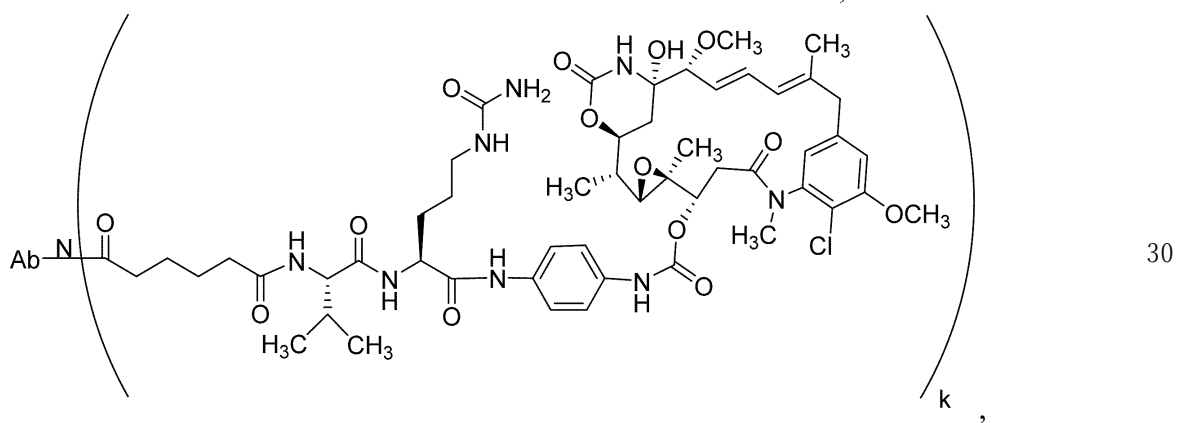
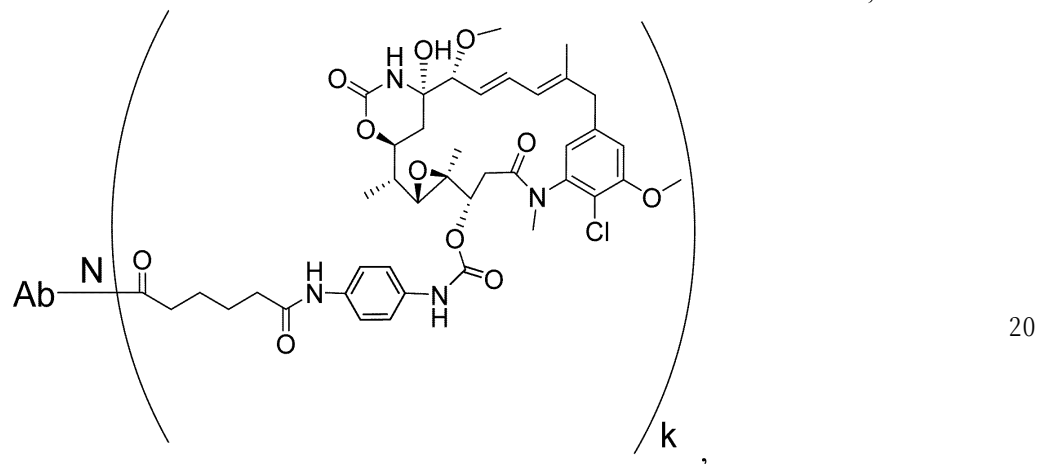
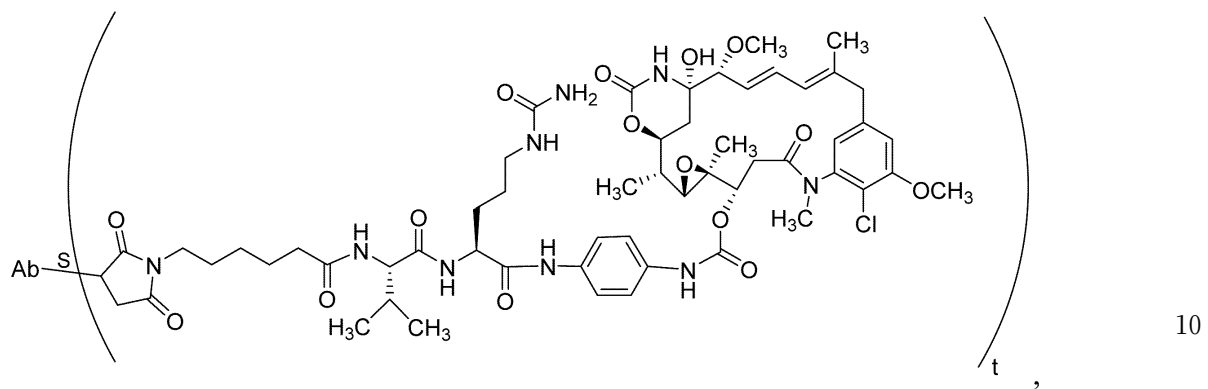
【請求項 7 5】

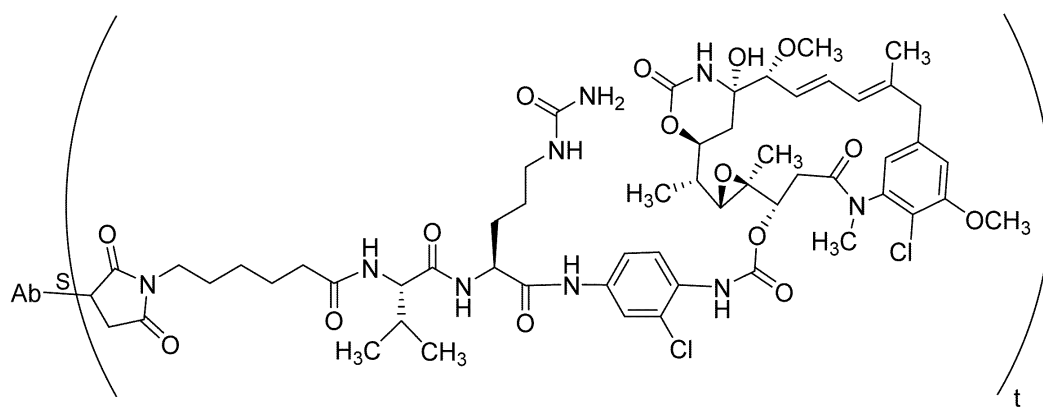
R^1 が、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコ
キシル、及びヘテロシクロアルキルから選択される、請求項74記載の化合物。

【請求項 7 6】

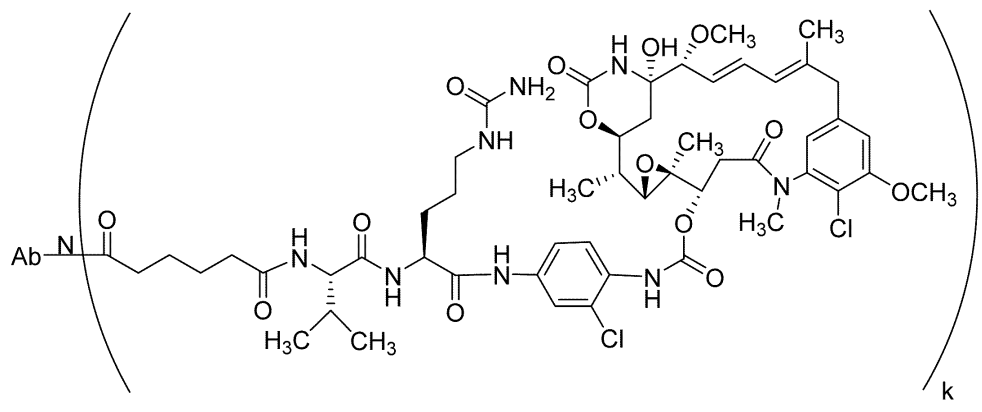
前記化合物が：

【化 7 3】

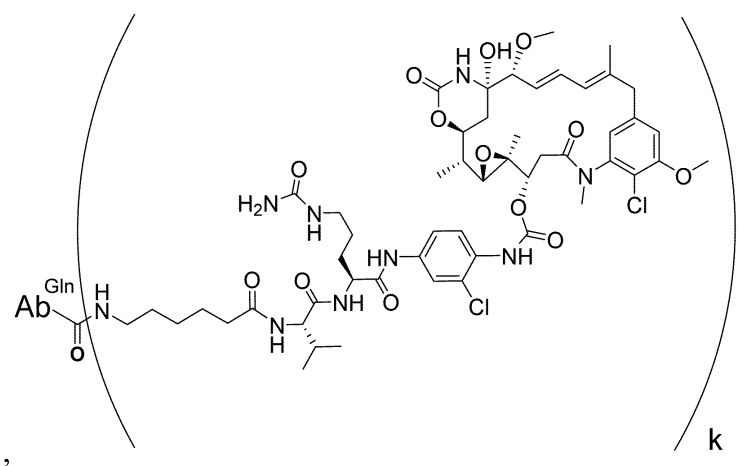




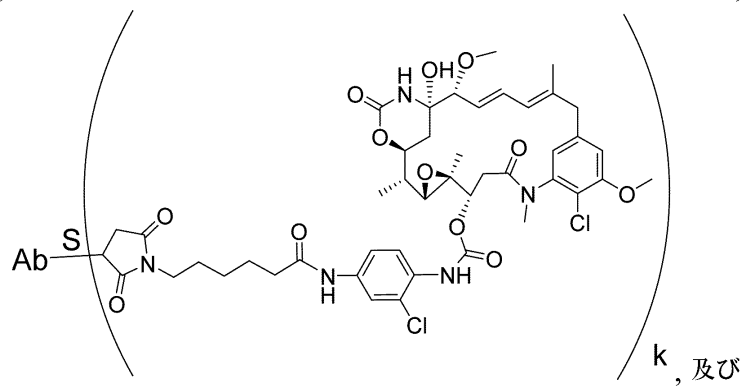
10



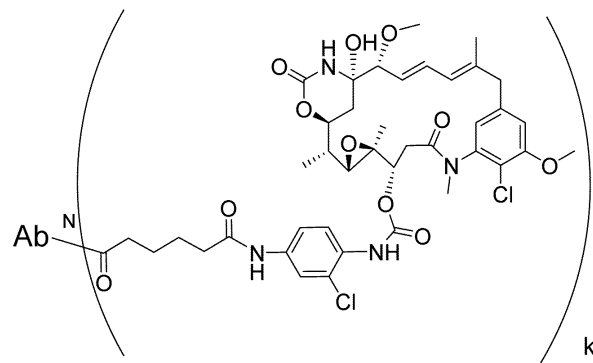
20



30



40



10

から選択され；

ここで：

Abが抗体又はその抗原結合断片であり；

【化 7 4】

S

が該抗体又はその抗原結合断片のシステインとの結合であり；

【化 7 5】

N

20

が該抗体又はその抗原結合断片のリジンとの結合であり；

kが1～30の整数であり；

tが1～8の整数であり；かつ

【化 7 6】

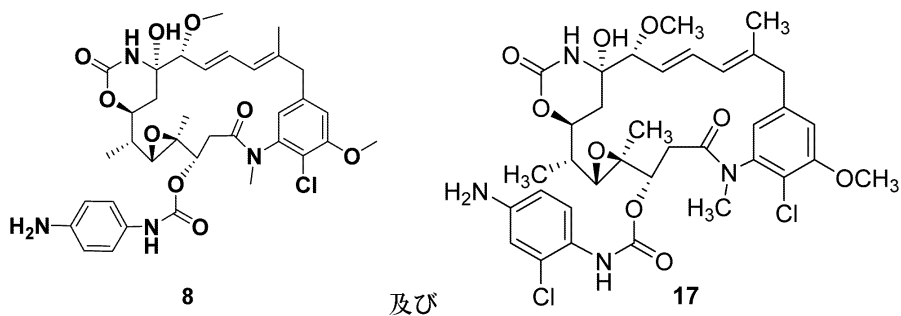
Gln

が該抗体又はその抗原結合断片のグルタミンとの結合である、
請求項1記載の化合物。

【請求項 7 7】

【化 7 7】

30



及び

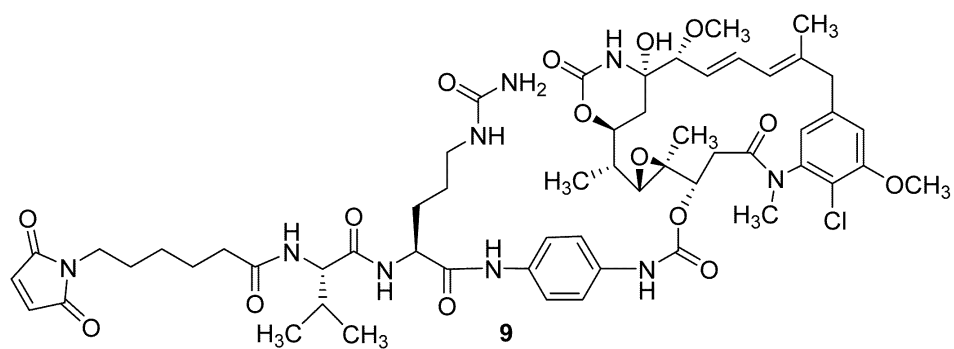
から選択される、請求項42記載の化合物。

40

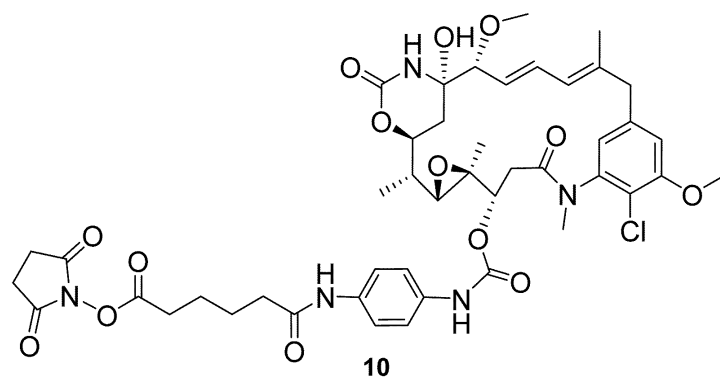
【請求項 7 8】

前記化合物が：

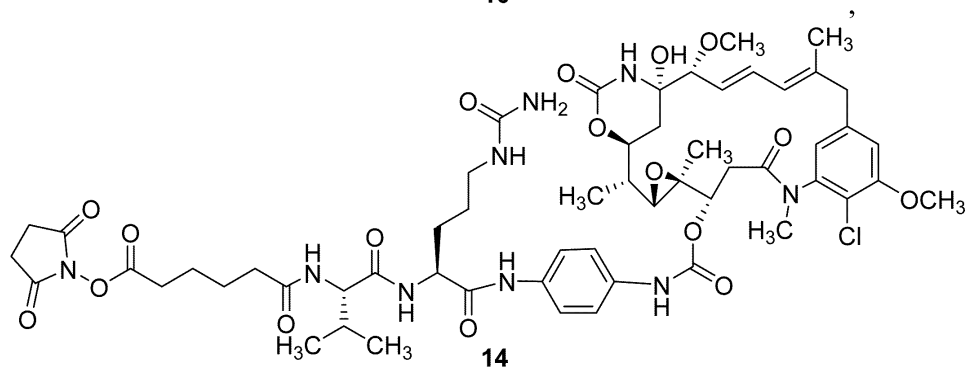
【化 7 8】



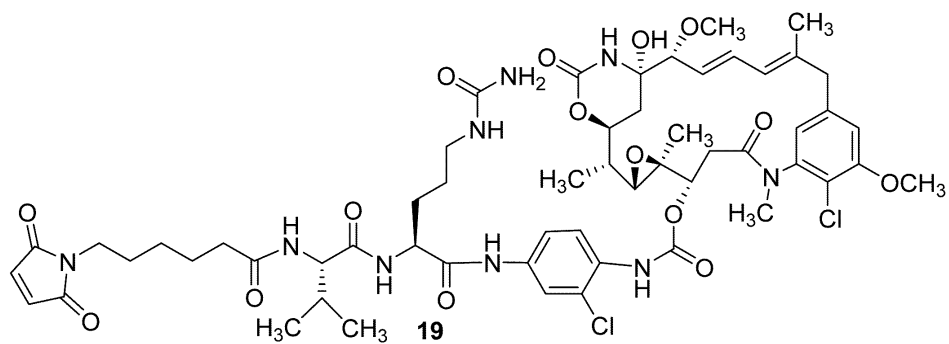
10



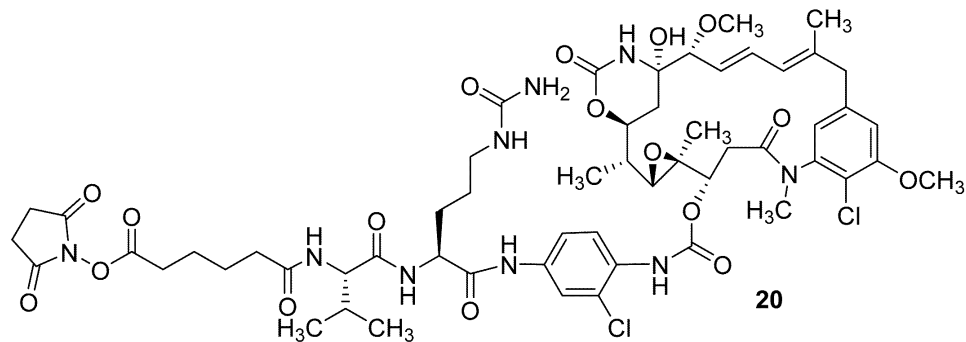
20

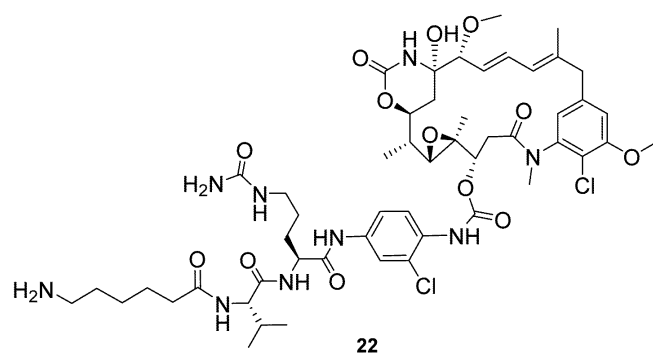


30



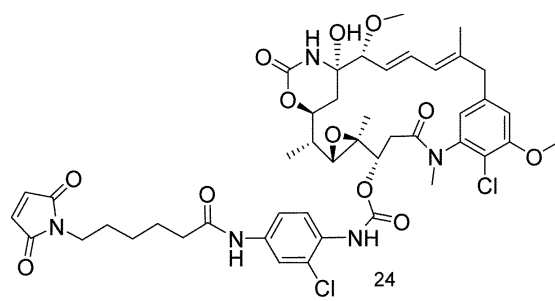
40





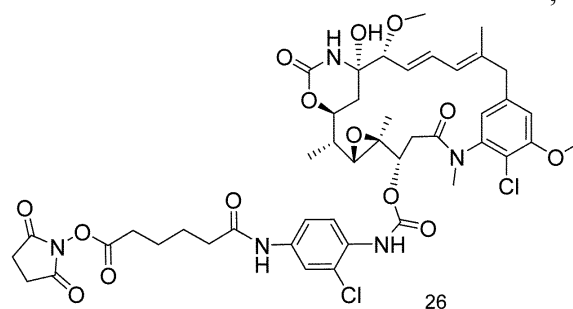
,

10



, 及び

20



から選択される、請求項50記載の化合物。

【請求項 7 9】

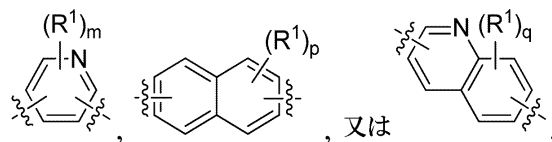
請求項76又は77記載の化合物を含む、医薬組成物。

30

【請求項 8 0】

Aが、

【化 7 9】

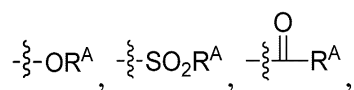


であり；

R^1 が、出現する毎に独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリー
ル、アルカリール、アリールアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロア
ルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

40

【化 8 0】



及びアジドから選択され；

R^A がアルキルであり；

mが0～3の整数であり；

pが0～6の整数であり；

50

qが0～5の整数であり；かつ
【化 8 1】



が、各々、Aから-NH-への結合を表す、
請求項56、60、及び63のいずれか一項記載の方法。

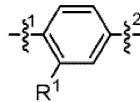
【請求項 8 1】

R¹が、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、及びヘテロシクロアルキルから選択される、請求項80記載の方法。

10

【請求項 8 2】

Aが、
【化 8 2】



であり、ここで：
【化 8 3】



20

は、前記結合剤に直接結合するアミノエステルに対する結合であり；
【化 8 4】



は、-NH-L-に対する結合であり；かつ
R¹ は、H又はClである、
請求項1記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本出願は、2016年1月25日に出願されたメイタンシノイド誘導体、そのコンジュゲート、及び使用方法(MAYTANSINOID DERIVATIVES, CONJUGATES THEREOF AND METHODS OF USE)というタイトルの米国仮特許出願第62/286,858号に対する優先権及びその恩典を主張する。本仮特許出願の内容は、あらゆる目的のために引用により完全に本明細書中に組み込まれる。

【0002】

(分野)

本開示は、メイタンシノイド化合物、その誘導体、そのコンジュゲート、及びこれらを用いて増殖性疾患を治療又は予防する方法に関する。

40

【背景技術】

【0003】

(背景)

増殖性疾患、例えば、癌は、異常な細胞の無制御な成長を特徴とする。増殖性疾患の現在の治療には、手術、放射線、化学療法、ホルモンベースの療法、及び/又は免疫療法が含まれる。これらの治療のうちのいくつか、特に、化学療法は、異常な細胞の拡大を制限する抗増殖性薬物を利用している。しかしながら、これらの薬物は、通常、細胞を死滅させるその能力に関して無差別的であり、正常な細胞と異常な細胞の両方に影響を及ぼす。この問題に対処するために、異常な細胞を選択的に標的化するための、腫瘍標的化プロロー

50

ブ(例えば、抗体又は成長因子)と毒素とのコンジュゲートの使用を含む、標的化薬物送達に対する様々なアプローチが探索されてきた。抗体薬物コンジュゲート(ADC)は、化学的リンカーを介して細胞毒性剤に連結されている抗体から構成された化合物である。そのような化合物は、抗体のその標的に対する結合特異性を利用して、細胞毒性剤を異常な細胞に送達する。したがって、抗増殖性化合物及びそのコンジュゲートが必要とされている。

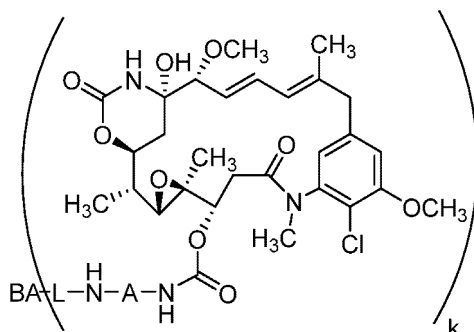
【発明の概要】

【0004】

(概要)

本明細書に提供されるのは、式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩である：

【化1】



(I)

(式中

Aは、本明細書に記載されているように任意に置換された、アリーレン又はヘテロアリーレンであり；

Lは、本明細書に記載されているように任意に置換された、リンカーであり；

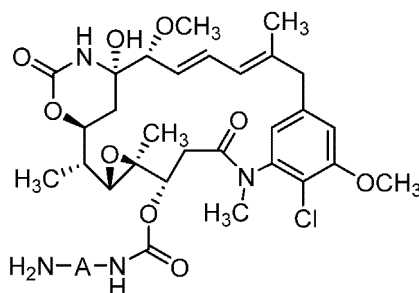
BAは結合剤であり；かつ

kは1～30の整数である)。また本明細書に提供されるのは、式(I)の化合物の立体異性体である。

【0005】

本明細書に提供されるのは、式(II)の化合物又はその医薬として許容し得る塩でもある：

【化2】



(II)

(式中、Aは、本明細書に記載されているように任意に置換された、アリーレン又はヘテロアリーレンである)。また本明細書に提供されるのは、式(II)の化合物の立体異性体である。

【0006】

本明細書に提供されるのは、式PP5の化合物又はその塩でもある：

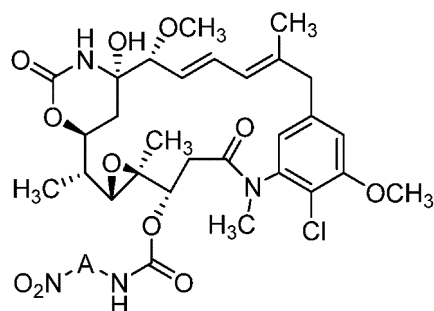
10

20

30

40

【化 3】



PP5

(式中、Aは、本明細書に記載されているように任意に置換された、アリーレン又はヘテロアリーレンである)。また本明細書に提供されるのは、式PP5の化合物の立体異性体である。

【0007】

さらに、本明細書に提供されるのは、増殖性疾患を治療する方法であって、本明細書に記載される化合物を投与することを含む、方法である。

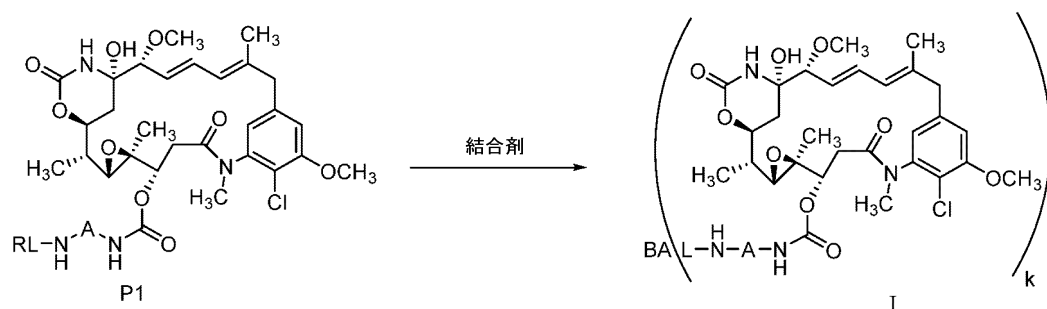
【0008】

さらに、本明細書に提供されるのは、増殖性疾患を治療する方法であって、本明細書に記載されるコンジュゲートを投与することを含む、方法である。

【0009】

さらに、本明細書に提供されるのは、式(I)の化合物を作製する方法であって、式P1の化合物を結合剤と接触させることを含む、方法である。

【化 4】



。

【0010】

さらに、本明細書に提供されるのは、式P1の化合物を作製する方法であって、式(II)の化合物を本明細書に記載される反応性リンカー(RL)と接触させることを含む、方法である。

。

【0011】

さらに、本明細書に提供されるのは、式(II)の化合物を作製する方法であって、式PP5の化合物を好適な還元剤と接触させることを含む、方法である。

【0012】

さらに、本明細書に提供されるのは、式PP5の化合物を作製する方法であって、メイトンシノールをニトロ-フェニル-イソシアネートと接触させることを含む、方法である。

【図面の簡単な説明】

【0013】

(図面の簡単な説明)

10

20

30

40

50

【図1】図1は、実施例28で試験された特定の化合物の%細胞生存性OVCAR3対 $\text{Log}_{10}[\text{M}]$ のプロットを示している。

【0014】

【図2】図2は、実施例28で試験された特定の化合物の%細胞生存性SKBr3対 $\text{Log}_{10}[\text{M}]$ のプロットを示している。

【0015】

【図3】図3は、実施例28で試験された特定の化合物の%細胞生存性SKBr3対 $\text{Log}_{10}[\text{M}]$ のプロットを示している。

【0016】

【図4】図4は、実施例28で試験された特定の化合物の%細胞生存性SKBr3対 $\text{Log}_{10}[\text{M}]$ のプロットを示している。 10

【0017】

【図5】図5は、実施例28で試験された特定の化合物の%細胞生存性SKBr3対 $\text{Log}_{10}[\text{M}]$ のプロットを示している。

【0018】

【図6】図6は、実施例28で試験された特定の化合物の%細胞生存性C4-2対 $\text{Log}_{10}[\text{M}]$ のプロットを示している。

【0019】

【図7】図7は、実施例28で試験された特定の化合物の%細胞生存性C4-2対 $\text{Log}_{10}[\text{M}]$ のプロットを示している。 20

【0020】

【図8】図8は、実施例28で試験された特定の化合物の%細胞生存性C4-2対 $\text{Log}_{10}[\text{M}]$ のプロットを示している。

【0021】

【図9】図9は、実施例1に言及されている反応スキームを示している。

【0022】

【図10】図10は、実施例2に言及されている反応スキームを示している。

【0023】

【図11】図11は、実施例3に言及されている反応スキームを示している。

【0024】

30

【図12】図12は、実施例4に言及されている反応スキームを示している。

【0025】

【図13】図13は、実施例5に言及されている反応スキームを示している。

【0026】

【図14】図14は、実施例6に言及されている反応スキームを示している。

【0027】

【図15】図15は、実施例7に言及されている反応スキームを示している。

【0028】

【図16】図16は、実施例8に言及されている反応スキームを示している。

【0029】

40

【図17】図17は、実施例9に言及されている反応スキームを示している。

【0030】

【図18】図18は、実施例26のMCC-DM1コンジュゲートmAbのデコンボリューション処理された質量スペクトルを示している。

【発明を実施するための形態】

【0031】

(詳細な説明)

(A.定義)

本明細書で使用される場合、「アルキル」は、一価及び飽和炭素水素ラジカル部分を指す。アルキルは任意に置換されており、線状、分岐状、又は環状、すなわち、シクロアル 50

キルであることができる。アルキルとしては、1～20個の炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{1-20} アルキル；1～12個の炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{1-12} アルキル；1～8個の炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{1-8} アルキル；1～6個の炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{1-6} アルキル；及び1～3個の炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{1-3} アルキルが挙げられるが、これらに限定されない。アルキル部分の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、i-ブチル、ペンチル部分、ヘキシル部分、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0032】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」は、アルキルが、ハロゲン、例えば、F、Cl、Br、又はIから選択される少なくとも1つの置換基を含む、上に定義されているようなアルキルを指す。

10

【0033】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」は、少なくとも2つの炭素原子及び1以上の非芳香族炭素-炭素二重結合を含有する一価炭素水素ラジカル部分を指す。アルケニルは任意に置換されており、線状、分岐状、又は環状であることができる。アルケニルとしては、2～20個の炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{2-20} アルケニル；2～12個の炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{2-12} アルケニル；2～8個の炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{2-8} アルケニル；2～6個の炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{2-6} アルケニル；及び2～4個の炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{2-4} アルケニルが挙げられるが、これらに限定されない。アルケニル部分の例としては、ビニル、プロペニル、ブテニル、及びシクロヘキセニルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0034】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」は、少なくとも2つの炭素原子及び1以上の炭素-炭素三重結合を含有する一価炭素水素ラジカル部分を指す。アルキニルは任意に置換されており、線状、分岐状、又は環状であることができる。アルキニルとしては、2～20個の炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{2-20} アルキニル；2～12個の炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{2-12} アルキニル；2～8個の炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{2-8} アルキニル；2～6個の炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{2-6} アルキニル；及び2～4個の炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{2-4} アルキニルが挙げられるが、これらに限定されない。アルキニル部分の例としては、エチニル、プロピニル、及びブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0035】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」は、一価及び飽和炭素水素ラジカル部分を指し、ここで、該炭化水素は、酸素原子との単結合を含み、かつ該ラジカルは、酸素原子上に位置し、例えば、エトキシの場合、 $CH_3CH_2-O\cdot$ である。アルコキシ置換基は、それが該アルコキシ置換基のこの酸素原子を介して置換する化合物に結合する。アルコキシは任意に置換されており、線状、分岐状、又は環状、すなわち、シクロアルコキシであることができる。アルコキシとしては、1～20個の炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{1-20} アルコキシ；1～12個の炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{1-12} アルコキシ；1～8個の炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{1-8} アルコキシ；1～6個の炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{1-6} アルコキシ；及び1～3個の炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{1-3} アルコキシが挙げられるが、これらに限定されない。アルコキシ部分の例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、i-ブトキシ、ペントキシ部分、ヘキソキシ部分、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、及びシクロヘキソキシが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0036】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」は、アルコキシが、ハロゲン、例えば、F、Cl、Br、又はIから選択される少なくとも1つの置換基を含む、上に定義されているようなアルコキシを指す。

50

【0037】

本明細書で使用される場合、「アリール」は、環原子が炭素原子である芳香族化合物のラジカルである一価部分を指す。アリールは任意に置換されており、単環式又は多環式、例えば、二環式もしくは三環式であることができる。アリール部分の例としては、6～20個の環炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{6-20} アリール；6～15個の環炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{6-15} アリール、及び6～10個の環炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{6-10} アリールが挙げられるが、これらに限定されない。アリール部分の例としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アズレニル、アントリル、フェナントリル、及びピレニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0038】

本明細書で使用される場合、「アリーレン」は、環原子が炭素原子のみである芳香族化合物の二価部分を指す。アリーレンは任意に置換されており、単環式又は多環式、例えば、二環式もしくは三環式であることができる。アリール部分の例としては、6～20個の環炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{6-20} アリーレン；6～15個の環炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{6-15} アリーレン、及び6～10個の環炭素原子を有するもの、すなわち、 C_{6-10} アリーレンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0039】

本明細書で使用される場合、「アルカリール」は、少なくとも1つのアルキルと置換されているアリールを指す。アルカリールは、任意に置換されている。

【0040】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキル」は、1以上の炭素原子がヘテロ原子に置換されているアルキルを指す。本明細書で使用される場合、「ヘテロアルケニル」は、1以上の炭素原子がヘテロ原子に置換されているアルケニルを指す。本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキニル」は、1以上の炭素原子がヘテロ原子に置換されているアルケニルを指す。好適なヘテロ原子としては、窒素、酸素、及び硫黄原子が挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアルキルは、任意に置換されている。

【0041】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、環原子が炭素原子及び少なくとも1つの酸素、硫黄、窒素、又はリン原子を含有する芳香族化合物のラジカルである一価部分を指す。ヘテロアリール部分の例としては、5～20個の環原子；5～15個の環原子；及び5～10個の環原子を有するものが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリールは、任意に置換されている。

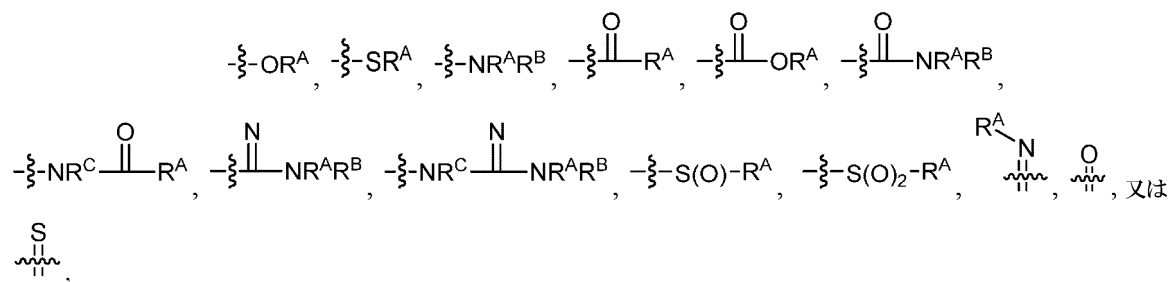
【0042】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリーレン」は、芳香環の1以上の炭素環原子が酸素、硫黄、窒素、又はリン原子と置換されているアリーレンを指す。ヘテロアリーレンは、任意に置換されており、かつ単環式又は多環式、例えば、二環式もしくは三環式であることができる。

【0043】

本明細書で使用される場合、ラジカル部分を説明するために使用されるとき「任意に置換された」、例えば、任意に置換されたアルキルは、そのような部分が任意に1以上の置換基に結合していることを意味する。そのような置換基の例としては、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、アジド、エポキシ、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、

【化 5】



(ここで、 R^A 、 R^B 、及び R^C は、出現する毎に独立に、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロアルキルであるか、又は R^A 及び R^B は、それらが結合している原子と一緒に、飽和もしくは不飽和炭素環を形成し、ここで、該環は任意に置換されており、かつ1以上の環原子はヘテロ原子と任意に置換されている)が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施態様において、 R^A 、 R^B 、及び R^C は、水素原子ではない。

【0044】

本明細書で使用される場合、「結合剤」は、所与の結合パートナーと特異性を伴って結合することができる任意の分子を指す。

【0045】

本明細書で使用される場合、「リンカー」は、結合剤を本明細書に記載されるメイタンシノイド化合物及び誘導体と共有結合させる二価部分を指す。

【0046】

本明細書で使用される場合、「アミド合成条件」は、例えば、カルボン酸、活性化カルボン酸、又はアシルハライドとアミンとの反応によって、アミドの形成を達成するために好適な反応条件を指す。いくつかの例において、アミド合成条件は、カルボン酸とアミンの間のアミド結合の形成を達成するために好適な反応条件を指す。これらの例のいくつかにおいて、カルボン酸は、まず、活性化カルボン酸に変換され、その後、該活性化カルボン酸がアミンと反応して、アミドを形成する。アミドの形成を達成するための好適な条件としては、限定されないが、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)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、(7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyAOP)、プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBrOP)、0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-тетрамethylуpоhиуму hexafluorophosphate (HBTU)、0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-тетрамethylуpоhиуму tetrafluoroborate (TBTU)、1-[bis(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、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)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリジニウムヘキサフルオロホスフェート(CIP)、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン(CDMT)、及びカルボニルジイミダゾール(CDI)を含む、カルボン酸とアミンの反応を達成するための試薬を利用するものが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの例において、カルボン酸は、まず、活性化カルボン酸エステルに変換され、その後、アミンと反応して、アミド結合を形成する。ある実施態様において、カルボン酸を試薬と反応させる。試薬は、カルボン酸を脱プロトン化し、その後、脱プロトン化されたカルボン酸によるプロトン化された試薬への求核攻撃の結果として、脱プロトン化されたカルボン酸との生成物複合体を形成させることにより、カルボン酸を活性化させる。特定のカルボン酸について、この活性化エステルは、カルボン酸が活性化エステルに変換される前よりも、アミンによる求核攻撃後に感受性が高い。この結果として、アミド結合形成が生じる。したがって、カルボン酸は、活性化されたと記載さ

れている。例示的な試薬としては、DCC及びDICが挙げられる。

【0047】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」は、疾患もしくは障害の治療もしくは管理における患者への治療的利益を提供するのに又は疾患もしくは障害と関連する1以上の症状を遅延もしくは最小化させるのに十分である(化合物の)量を指す。

【0048】

本明細書で使用される場合、「ルイス酸」は、孤立電子対を受け取る分子又はイオンを指す。本明細書に記載される方法において使用されるルイス酸は、プロトン以外のルイス酸である。ルイス酸としては、非金属酸、金属酸、硬ルイス酸、及び軟ルイス酸が挙げられるが、これらに限定されない。ルイス酸としては、アルミニウム、ホウ素、鉄、スズ、チタン、マグネシウム、銅、アンチモン、リン、銀、イッテルビウム、スカンジウム、ニッケル、及び亜鉛のルイス酸が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なルイス酸としては、 AlBr_3 、 AlCl_3 、 BCl_3 、三塩化ホウ素硫化メチル、 BF_3 、三フッ化ホウ素メチルエーテル、三フッ化ホウ素硫化メチル、三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン、ジシクロヘキシルホウ素トリフルオロメタンスルホネート、臭化鉄(III)、塩化鉄(III)、塩化スズ(IV)、塩化チタン(IV)、チタン(IV)イソプロポキシド、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 CuCl_2 、 CuBr_2 、塩化亜鉛、ハロゲン化アルキルアルミニウム($\text{R}_n\text{AlX}_{3-n}$ 、ここで、Rはヒドロカルビルである)、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 、 ZnCl_2 、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 、 MgBr_2 、 NiCl_2 、 $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Ni}(\text{OTf})_2$ 、及び $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0049】

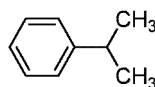
特定の基、部分、置換基、及び原子は、該基、部分、置換基、原子が結合している原子を示すために、結合(単数)又は結合(複数)を交差する波線で示されている。例えば、以下のように示されるプロピル基:

【化6】



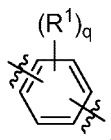
と置換されるフェニル基は、以下の構造:

【化7】



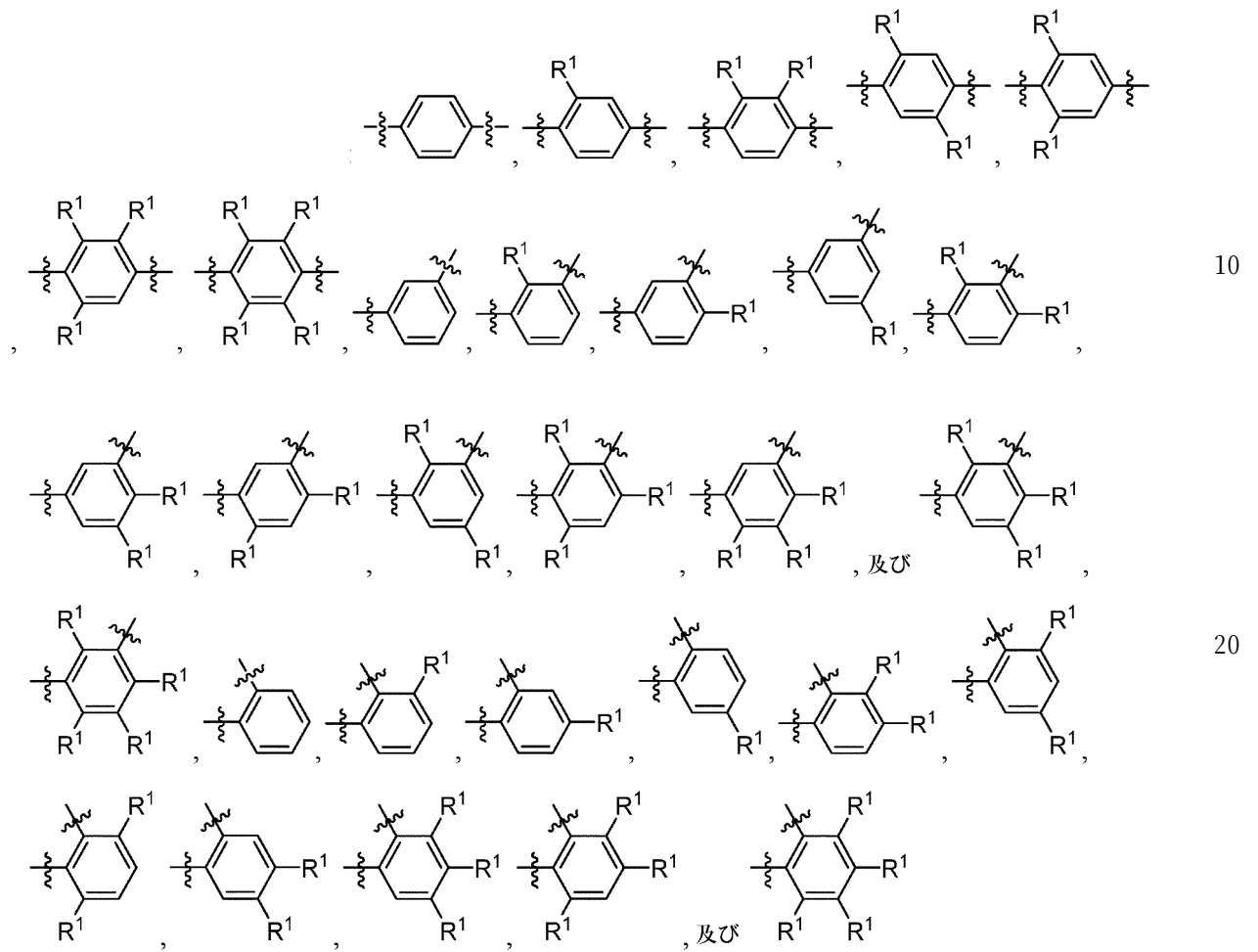
を有する。本明細書で使用される場合、環原子間の結合を介して環状基(例えば、芳香族、ヘテロ芳香族、縮合環、及び飽和もしくは不飽和シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル)に結合した置換基を示す図は、別途規定されない限り、該環状基が、本明細書に示されるか又は本開示が関係する分野で公知である技法に従って、環状基中の任意の環位置で又は縮合環基中の任意の環上で、その置換基と置換され得ることを示すことが意図される。例えば、下付き文字qが0~4の整数であり、かつ置換基 R^1 の位置が一般的に記載されている基

【化8】



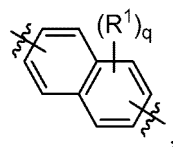
は、置換基 R^1 の位置が具体的に記載されている以下の基:

【化 9】



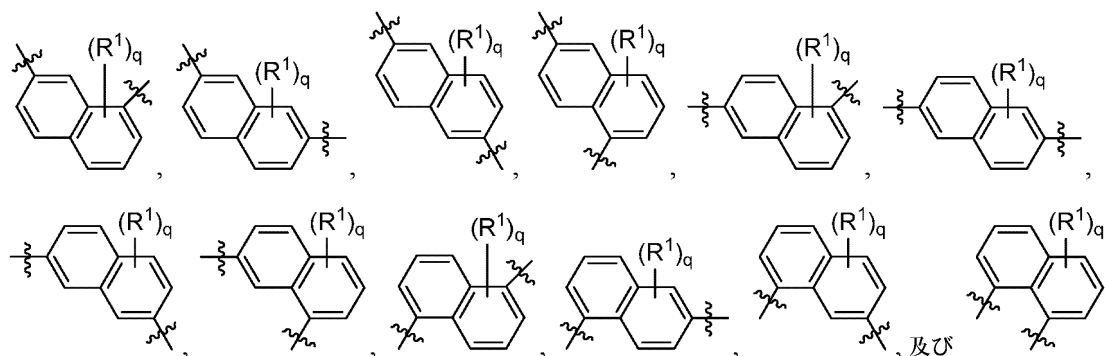
を含む。さらに、例えば、環原子間の結合を介して環状基に結合している R¹ 以外の置換基の位置が一般的に記載されている基

【化 10】



は、R¹ 以外のこれらの置換基の位置が具体的に記載されている以下の基:

【化 11】



10

20

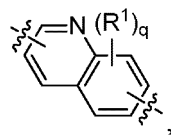
30

40

50

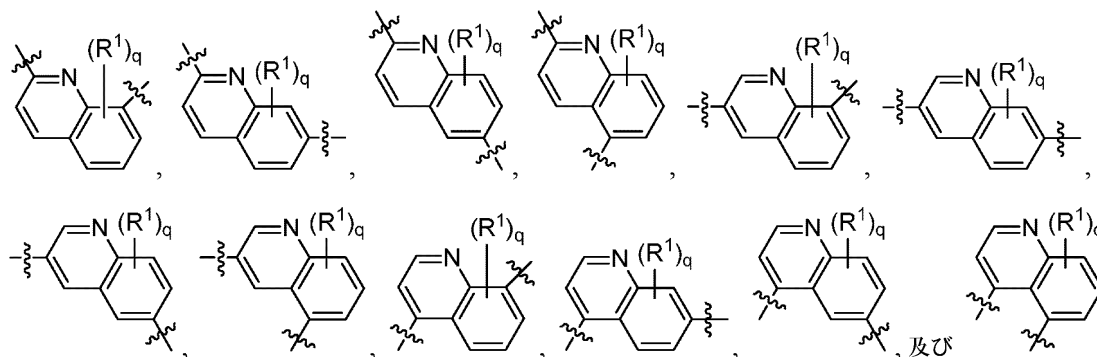
を含む。また、例えば、環原子間の結合を介して環状基に結合している R^1 以外の置換基の位置が一般的に記載されている基

【化 1 2】



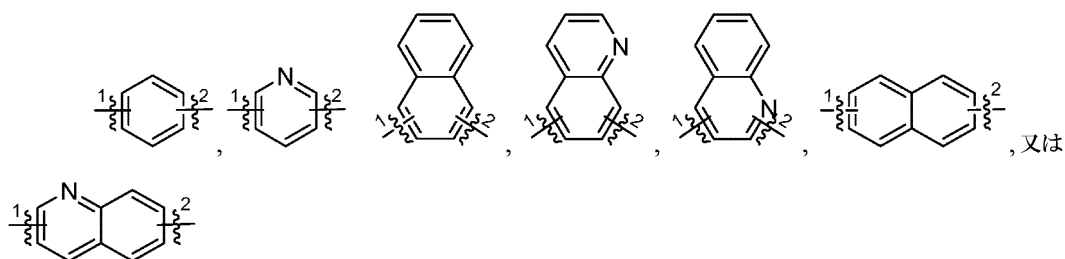
は、 R^1 以外のこれらの置換基の位置が具体的に記載されている以下の基：

【化 1 3】



を含む。 R^1 以外の置換基の位置が具体的に記載されているこれらの構造の各々において、置換基 R^1 は、 R^1 以外のこれらの置換基のうちの1つによって占められていない環状基中の任意の環位置に又は縮合環基中の任意の環上で結合していてもよい。以下の非限定的な代表図は、環状基が、任意の環位置で又は縮合環基中のいずれかの基上で、示された置換基：

【化 1 4】



と置換され得ることを示している。

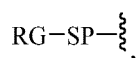
【0050】

本明細書に記載される基が任意に置換されている場合、該基に結合している置換基は、別途規定されない限り、置換されていない。

【0051】

本明細書で使用される場合、「反応性リンカー」という語句、又は「RL」という略語は、例えば、

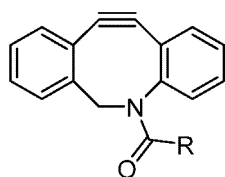
【化 1 5】



(ここで、RGは反応基であり、SPはスペーサー基である)として示される、反応基及びスペーサー基を含む一価基を指す。本明細書に記載されているように、反応性リンカーは、複数の反応基及び複数のスペーサー基を含むことができる。スペーサー基は、反応基をペイロードなどの別の基に架橋する任意の二価部分である。反応性リンカー(RL)は、それが結合しているペイロードと一緒に、本明細書に記載される抗体コンジュゲートの調製のための合成前駆体として有用な中間体(「リンカー-ペイロード」)を提供する。反応性リンカ

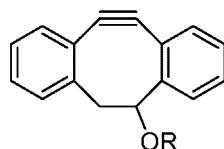
ーは、別の基、例えば、抗体、修飾抗体、もしくはこれらの抗原結合断片、又は増強基の反応性部分と反応することができる官能基又は官能部分である反応基(「RG」)を含有する。該反応基と、該抗体、修飾抗体、又はこれらの抗原結合断片と、連結基との反応によって生じる部分には、本明細書に記載される、コンジュゲートの「結合剤リンカー」(「BL」)部分が含まれる。ある実施態様において、「反応基」は、抗体又はその抗原結合断片のシステイン又はリジン残基と反応する官能基又は官能部分(例えば、マレイミド又はN-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)エステル)である。ある実施態様において、「反応基」は、クリック化学反応を受けることができる官能基又は官能部分である(例えば、クリック化学、ヒュスゲン、Proc. Chem. Soc. 1961、Wangらの文献、J. Am. Chem. Soc. 2003、及びAgardらの文献、J. Am. Chem. Soc. 2004を参照)。該クリック化学反応のいくつかの実施態様において、該反応基は、アジドとの1,3-付加環化反応を経ることができるアルキンである。そのような好適な反応基としては、歪みアルキン、例えば、歪み促進アルキン-アジド付加環化(SPAAC)に好適なもの、シクロアルキン、例えば、シクロオクチン、ベンズ環化アルキン、及び銅触媒の非存在下でアルキンとの1,3-付加環化反応を経ることができるアルキンが挙げられるが、これらに限定されない。好適なアルキンとしては、ジベンゾアザシクロオクチン又は

【化16】



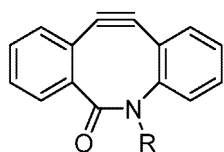
(DIBAC)、ジベンゾシクロオクチン又は

【化17】



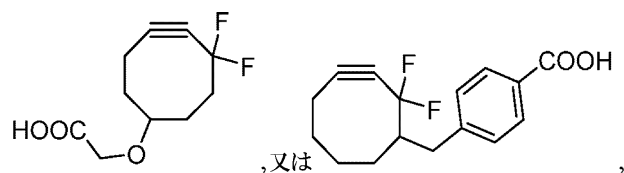
(DIBO)、ビアリールアザシクロオクチノン又は

【化18】



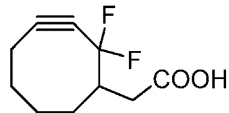
(BARAC)、二フッ素化シクロオクチン又は

【化19】



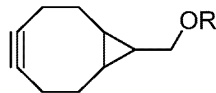
又は

【化 2 0】



(DIFO)、置換、例えば、フッ素化アルキン、アザ-シクロアルキン、ビシクル(bicycle)[6.1.0]ノニン又は

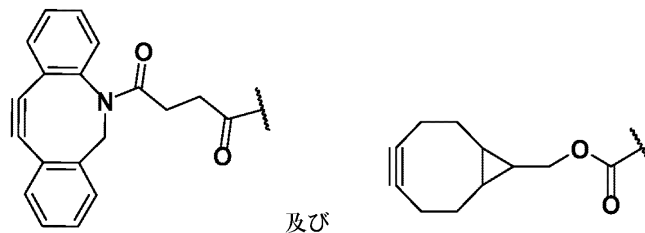
【化 2 1】



10

(BCN、ここで、Rは、アルキル、アルコキシ、もしくはアシルである)、及びこれらの誘導体も挙げられるが、これらに限定されない。特に有用なアルキンとしては、

【化 2 2】



20

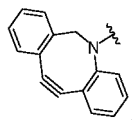
が挙げられる。そのような反応基を含むリンカー-ペイロードは、アジド基で官能化されている抗体をコンジュゲートさせるのに有用である。そのような官能化抗体には、アジド-ポリエチレングリコール基で官能化された抗体が含まれる。ある実施態様において、そのような官能化された抗体は、少なくとも1つのグルタミン残基、例えば、重鎖Gln195を有する抗体を、アジド基を有する化合物と、酵素トランスグルタミナーゼの存在下で処理することにより誘導される。

30

【0 0 5 2】

いくつかの例において、該反応基は、アルキン、例えば、

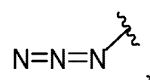
【化 2 3】



40

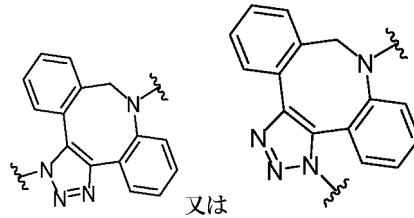
であり、これは、クリック化学を介して、アジド、例えば、

【化 2 4】



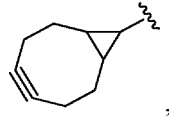
と反応して、クリック化学生成物、例えば、

【化 2 5】

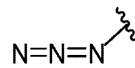


を形成することができる。いくつかの例において、該基は、修飾抗体又はその抗原結合断片上のアジドと反応する。いくつかの例において、該反応基は、アルキン、例えば、
【化 2 6】

10

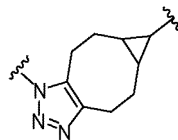


であり、これは、クリック化学を介して、アジド、例えば、
【化 2 7】

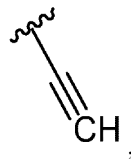


と反応して、クリック化学生成物、例えば、
【化 2 8】

20

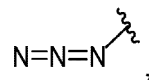


を形成することができる。いくつかの例において、該反応基は、アルキン、例えば、
【化 2 9】



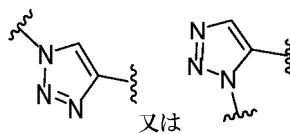
30

であり、これは、クリック化学を介して、アジド、例えば、
【化 3 0】



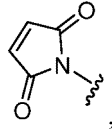
と反応して、クリック化学生成物、例えば、
【化 3 1】

40



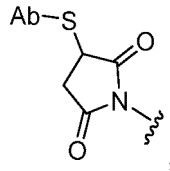
を形成することができる。いくつかの例において、該反応基は、官能基、例えば、

【化 3 2】



であり、これは、抗体又はその抗原結合断片上のシステイン残基と反応して、それに対する結合、例えば、

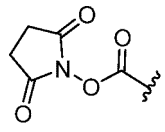
【化 3 3】



10

(ここで、Abは、抗体又はその抗原結合断片を指し、Sは、それを介して該官能基が該Abに結合するシステイン残基上のS原子を指す)を形成する。いくつかの例において、該反応基は、官能基、例えば、

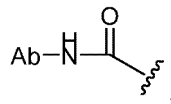
【化 3 4】



20

であり、これは、抗体又はその抗原結合断片上のリジン残基と反応して、それに対する結合、例えば、

【化 3 5】



(ここで、Abは、抗体又はその抗原結合断片を指し、NHは、それを介して該官能基が該Abに結合するリジン側鎖残基上のNH原子を指す)を形成する。

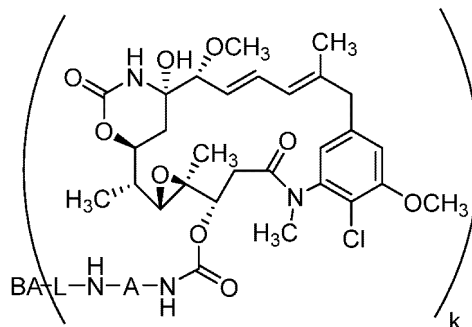
30

【0053】

(B. コンジュゲート)

本明細書に提供されるのは、式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩である：

【化 3 6】



40

(I)

(式中：

Aはアリーレン又はヘテロアリーレンであり；

Lはリンカーであり；

BAは結合剤であり；かつ

50

kは1～30の整数である)。

【0054】

(1.「A」部分)

いくつかの実施態様において、Aはアリーレンである。いくつかの実施態様において、Aは、ヘテロアリーレンである。いくつかの実施態様において、アリーレン又はヘテロアリーレンは、1以上の電子求引性基及び/又は1以上の電子供与性基と置換されている。

【0055】

いくつかの実施態様において、Aは、任意に置換されている、ベンゼン、ピリジン、ナフタレン、又はキノロンの二価ラジカルである。

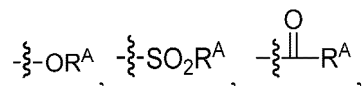
【0056】

いくつかの実施態様において、Aは、アミノ、アミド、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシからなる群から選択されるメンバーで任意に置換されているベンゼンの二価ラジカルである。

【0057】

いくつかの実施態様において、Aは、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、及びハロからなる群から選択されるメンバーで任意に置換されているベンゼンの二価ラジカルである。いくつかの実施態様において、Aは、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、フルオロ、クロロ、及びブromoからなる群から選択されるメンバーで任意に置換されているベンゼンの二価ラジカルである。いくつかの実施態様において、Aは、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、

【化37】

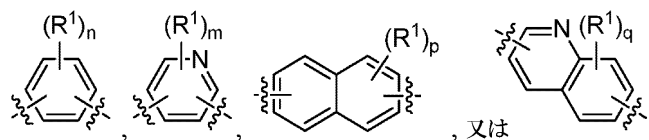


又はアジドからなる群から選択されるメンバーで任意に置換されているベンゼンの二価ラジカルであり、ここで、 R^A はアルキルである。

【0058】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化38】

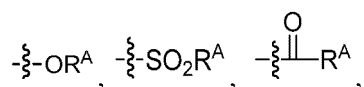


であり、

ここで：

R^1 は、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、

【化39】



又はアジドであり、

ここで、 R^A はアルキルであり；

nは0～4の整数であり；

mは0～3の整数であり；

pは0～6の整数であり；かつ

10

20

30

40

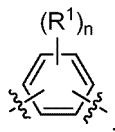
50

qは0～5の整数である。

【0059】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化40】

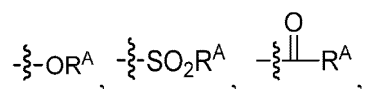


であり、

ここで：

R¹は、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、

【化41】



又はアジドであり、

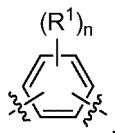
ここで、R^Aはアルキルであり；かつ

nは0～4の整数である。いくつかの実施態様において、nは0、1、2、又は3である。いくつかの実施態様において、nは0、1、又は2である。いくつかの実施態様において、nは0又は1である。いくつかの実施態様において、nは1である。

【0060】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化42】



であり、

ここで：

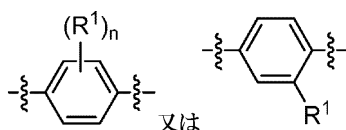
R¹は、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択され；かつ

nは0～4の整数である。いくつかの実施態様において、nは0、1、2、又は3である。いくつかの実施態様において、nは0、1、又は2である。いくつかの実施態様において、nは0又は1である。いくつかの実施態様において、nは1である。

【0061】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化43】

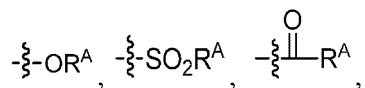


であり、

ここで：

R¹は、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、

【化 4 4】



又はアジドであり、

ここで、 R^A はアルキルであり；

n は0～4の整数であり；

m は0～3の整数であり；

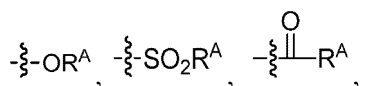
p は0～6の整数であり；かつ

q は0～5の整数である。

10

いくつかの実施態様において、 R^1 は、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリアル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、

【化 4 5】



又はアジドであり、

ここで、 R^A はアルキルである；

20

【0062】

いくつかの実施態様において、 R^1 は、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択される。

【0063】

いくつかの実施態様において、 R^1 は C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 は C_1 アルキルである。いくつかの実施態様において、 R^1 は C_1 アルコキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 はハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はハロアルキルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はヘテロシクロアルキルである。これらの実施態様のいくつかにおいて、 R^1 は、メチル、エチル、メトキシ、又はエトキシである。これらの実施態様のいくつかにおいて、 R^1 はメチルである。これらの実施態様のいくつかにおいて、 R^1 はメトキシである。これらの実施態様のいくつかにおいて、 R^1 はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、フルオロ、クロロ、又はブロモである。いくつかの実施態様において、 R^1 はフルオロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はクロロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はブロモである。これらの実施態様のいくつかにおいて、 R^1 はピロリジニルである。これらの実施態様のいくつかにおいて、 R^1 はモルホリニルである。

30

【0064】

いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、アルキル又はハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、又はハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、ハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、又はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 n 、 m 、 p 、又は q は0、1、又は2である。いくつかの実施態様において、 n 、 m 、 p 、又は q は0又は1である。いくつかの実施態様において、 n 、 m 、 p 、又は q は0である。

40

【0065】

いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、アルキル、アルコキシ、又はハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、又はハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、ハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、又はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 は

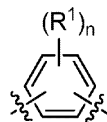
50

C₁アルコキシである。いくつかの実施態様において、R¹はハロである。これらの実施態様のいくつかにおいて、R¹はメチルである。これらの実施態様のいくつかにおいて、R¹はメトキシである。これらの実施態様のいくつかにおいて、R¹はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、R¹は、フルオロ、クロロ、又はブロモである。いくつかの実施態様において、R¹はフルオロである。いくつかの実施態様において、R¹はクロロである。いくつかの実施態様において、R¹はブロモである。いくつかの実施態様において、n、m、p、又はqは0、1、又は2である。いくつかの実施態様において、n、m、p、又はqは0又は1である。いくつかの実施態様において、n、m、p、又はqは0である。

【0066】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化46】

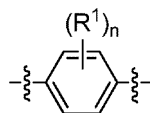


である。

【0067】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化47】

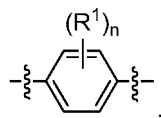


である。

【0068】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化48】



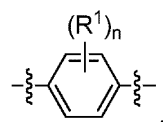
であり、

ここで、nは0、1、2、3、又は4である。

【0069】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化49】



であり、

ここで、nは0、1、又は2である。いくつかの例において、nは0又は1であり；かつR¹は、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、又はハロアルコキシである。いくつかの例において、R¹は、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施態様において、R¹は、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、

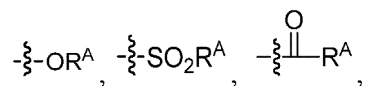
10

20

30

40

【化 5 0】

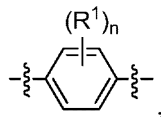


又はアジドであり、ここで、 R^A はアルキルである。

【0070】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 5 1】



10

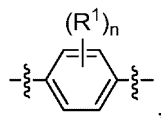
であり、

ここで、nは0、1、又は2である。いくつかの例において、nは0又は1であり；かつ R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシである。いくつかの例において、 R^1 はヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、フルオロ、クロロ、又はブromoである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメトキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はフルオロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はブromo 20
である。いくつかの実施態様において、 R^1 はクロロである。いくつかの例において、 R^1 はピロリジニルである。いくつかの例において、 R^1 はモルホリニルである。

【0071】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 5 2】

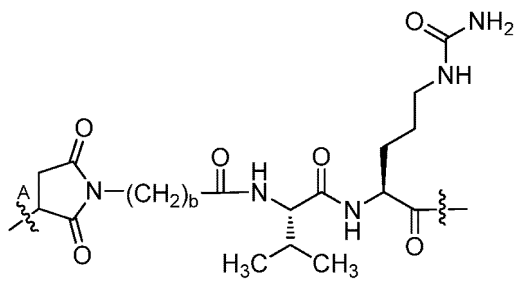


であり、

30

ここで、nは0、1、又は2である。いくつかの例において、nは0又は1であり； R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、又はヘテロシクロアルキルであり；かつLは、

【化 5 3】



40

であり、ここで、bは2～8の整数であり、かつ

【化 5 4】

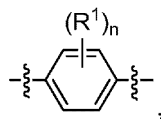


は結合剤との結合である。

【0072】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 5 5】



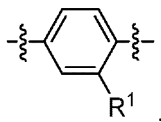
であり、

ここで、nは0、1、2、3、又は4である。

【0 0 7 3】

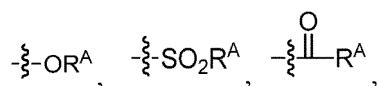
いくつかの実施態様において、Aは：

【化 5 6】



であり、ここで、R¹は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、又はヘテロシクロアルキルである。これらの実施態様のいくつかにおいて、R¹はメトキシ又はメチルである。いくつかの具体的な実施態様において、R¹はメトキシである。いくつかの実施態様において、R¹はメチルである。いくつかの実施態様において、R¹は、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、フルオロ、クロロ、又はブromoである。いくつかの実施態様において、R¹はメチルである。いくつかの実施態様において、R¹はメトキシである。いくつかの実施態様において、R¹はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、R¹はフルオロである。いくつかの実施態様において、R¹はブromoである。いくつかの実施態様において、R¹はクロロである。いくつかの例において、R¹はピロリジニルである。いくつかの例において、R¹はモルホリニルである。いくつかの例において、R¹は、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施態様において、R¹は、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、

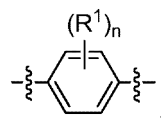
【化 5 7】

又はアジドであり、ここで、R^Aはアルキルである。

【0 0 7 4】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 5 8】



であり、

ここで：

R¹は、ハロ、メチル、メトキシ、又はトリフルオロメチルであり；かつ

nは0、1、又は2である。

【0 0 7 5】

いくつかの実施態様において、Aは：

10

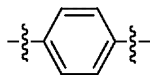
20

30

40

50

【化 5 9】

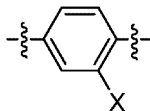


である。

【0076】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 6 0】



10

であり、

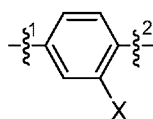
ここで：

Xは、水素原子、ハロ、メチル、メトキシ、又はトリフルオロメチルである。

【0077】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 6 1】



20

であり、

ここで：

Xは、水素原子、ハロ、メチル、メトキシ、又はトリフルオロメチルであり；

【化 6 2】



は、薬物分子と直接結合しているアミノ-エステルの窒素原子との結合であり；かつ

30

【化 6 3】

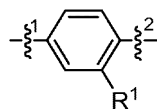


は、リンカーと結合している窒素原子との結合である。

【0078】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 6 4】



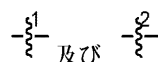
40

であり、

ここで：

R¹は、出現する毎に独立に、水素原子、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、又はハロアルコキシであり；

【化 6 5】

は、上で定義されている通りである。いくつかの実施態様において、R¹は、1-メチルエチ

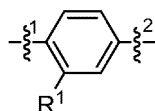
50

ル-チオール、フェニル、2-フルオロフェニル、ピリジニル、4-ピリジニル、ピロリジニル、又は1-ピロリジニルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメトキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 はフルオロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はクロロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はブromoである。いくつかの実施態様において、 R^1 は水素である。

【0079】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化66】



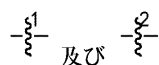
10

であり、

ここで：

R^1 は、出現する毎に独立に、水素原子、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシであり；

【化67】



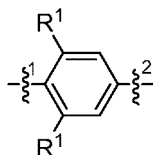
20

は、上で定義されている通りである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、1-メチルエチル-チオール、フェニル、2-フルオロフェニル、ピリジニル、4-ピリジニル、ピロリジニル、又は1-ピロリジニルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメトキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 はフルオロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はクロロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はブromoである。いくつかの実施態様において、 R^1 は水素である。

【0080】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化68】



であり、

ここで：

R^1 は、出現する毎に独立に、水素原子、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、又はハロアルコキシであり；

【化69】



40

は、上で定義されている通りである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、出現する毎に独立に、水素原子、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、又はハロアルコキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 はアルキル又はアルコキシである。いくつかの具体的な実施態様において、 R^1 は、ブopropylamino、ジフルオロ-メトキシ、フェニル、2-フルオロフェニルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1

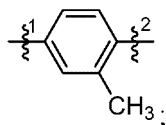
50

はメトキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はフルオロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はクロロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はブロモである。いくつかの実施態様において、 R^1 は水素である。いくつかの例において、 R^1 はピロリジニルである。いくつかの例において、 R^1 はモルホリニルである。

【0081】

いくつかの実施態様において、Aは：

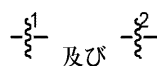
【化70】



10

であり；

【化71】



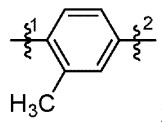
は、上で定義されている通りである。

【0082】

20

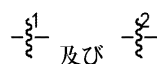
いくつかの実施態様において、Aは：

【化72】



であり；

【化73】



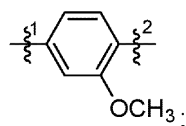
30

は、上で定義されている通りである。

【0083】

いくつかの実施態様において、Aは：

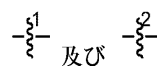
【化74】



40

であり；

【化75】

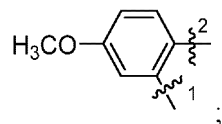


は、上で定義されている通りである。

【0084】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 7 6】



であり；

【化 7 7】



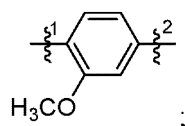
10

は、上で定義されている通りである。

【0 0 8 5】

いくつかの実施態様において、Aは：

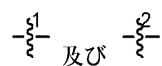
【化 7 8】



20

であり；

【化 7 9】

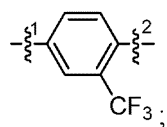


は、上で定義されている通りである。

【0 0 8 6】

いくつかの実施態様において、Aは：

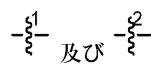
【化 8 0】



30

であり；

【化 8 1】

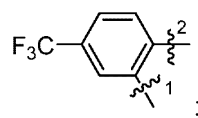


は、上で定義されている通りである。

【0 0 8 7】

いくつかの実施態様において、Aは：

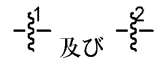
【化 8 2】



であり；

40

【化 8 3】

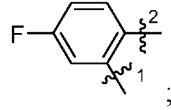


は、上で定義されている通りである。

【0088】

いくつかの実施態様において、Aは：

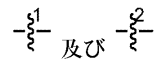
【化 8 4】



10

であり；

【化 8 5】

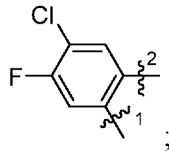


は、上で定義されている通りである。

【0089】

いくつかの実施態様において、Aは：

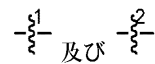
【化 8 6】



20

であり；

【化 8 7】



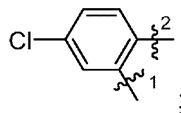
30

は、上で定義されている通りである。

【0090】

いくつかの実施態様において、Aは：

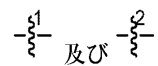
【化 8 8】



40

であり；

【化 8 9】

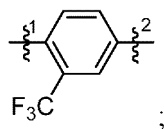


は、上で定義されている通りである。

【0091】

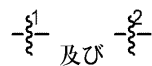
いくつかの実施態様において、Aは：

【化 9 0】



であり；

【化 9 1】



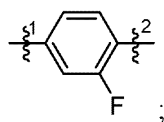
10

は、上で定義されている通りである。

【0 0 9 2】

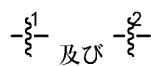
いくつかの実施態様において、Aは：

【化 9 2】



であり；

【化 9 3】



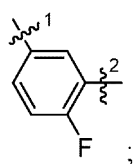
20

は、上で定義されている通りである。

【0 0 9 3】

いくつかの実施態様において、Aは：

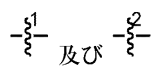
【化 9 4】



30

であり；

【化 9 5】

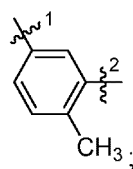


は、上で定義されている通りである。

【0 0 9 4】

いくつかの実施態様において、Aは：

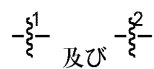
【化 9 6】



であり；

50

【化 9 7】

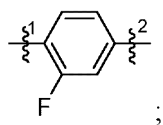


は、上で定義されている通りである。

【0 0 9 5】

いくつかの実施態様において、Aは：

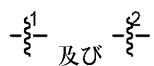
【化 9 8】



10

であり；

【化 9 9】

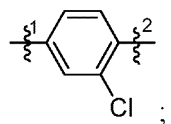


は、上で定義されている通りである。

【0 0 9 6】

いくつかの実施態様において、Aは：

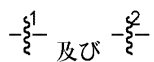
【化 1 0 0】



20

であり；

【化 1 0 1】



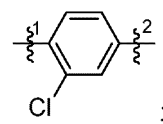
30

は、上で定義されている通りである。

【0 0 9 7】

いくつかの実施態様において、Aは：

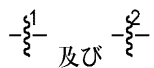
【化 1 0 2】



40

であり；

【化 1 0 3】

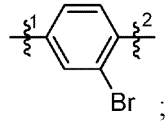


は、上で定義されている通りである。

【0 0 9 8】

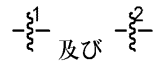
いくつかの実施態様において、Aは：

【化 1 0 4】



であり；

【化 1 0 5】



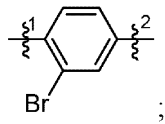
10

は、上で定義されている通りである。

【0 0 9 9】

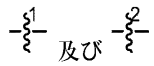
いくつかの実施態様において、Aは：

【化 1 0 6】



であり；

【化 1 0 7】



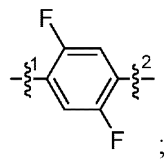
20

は、上で定義されている通りである。

【0 1 0 0】

いくつかの実施態様において、Aは：

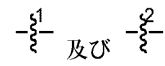
【化 1 0 8】



30

であり；

【化 1 0 9】



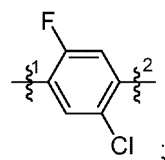
40

は、上で定義されている通りである。

【0 1 0 1】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 1 1 0】



であり；

50

【化 1 1 1】

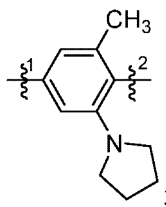


は、上で定義されている通りである。

【0 1 0 2】

いくつかの実施態様において、Aは：

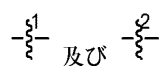
【化 1 1 2】



10

であり；

【化 1 1 3】



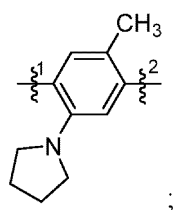
20

は、上で定義されている通りである。

【0 1 0 3】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 1 1 4】



30

であり；

【化 1 1 5】

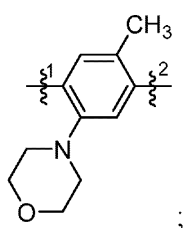


は、上で定義されている通りである。

【0 1 0 4】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 1 1 6】



40

であり；

【化 1 1 7】

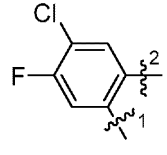


は、上で定義されている通りである。

【0 1 0 5】

いくつかの実施態様において、Aは：

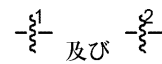
【化 1 1 8】



10

であり；

【化 1 1 9】

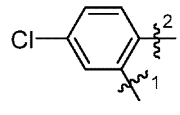


は、上で定義されている通りである。

【0 1 0 6】

いくつかの実施態様において、Aは：

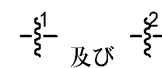
【化 1 2 0】



20

であり；

【化 1 2 1】



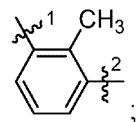
30

は、上で定義されている通りである。

【0 1 0 7】

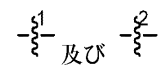
いくつかの実施態様において、Aは：

【化 1 2 2】



であり；

【化 1 2 3】



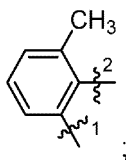
40

は、上で定義されている通りである。

【0 1 0 8】

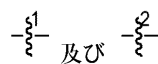
いくつかの実施態様において、Aは：

【化 1 2 4】



であり；

【化 1 2 5】



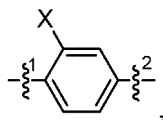
10

は、上で定義されている通りである。

【0 1 0 9】

いくつかの実施態様において、Aは：

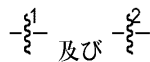
【化 1 2 6】



20

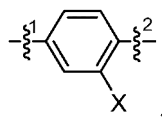
であり、ここで、Xは、F、Cl、Br、CN、メトキシ、メチル、トリフルオロメチル、ジメチルアミノ、又はシクロプロピルであり；

【化 1 2 7】



は、上で定義されている通りである。いくつかの実施態様において、Aは：

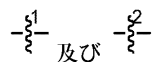
【化 1 2 8】



30

であり、ここで、Xは、F、Cl、Br、CN、メトキシ、メチル、トリフルオロメチル、ジメチルアミノ、1-メチル-エチル-チオ、又はシクロプロピルであり；

【化 1 2 9】

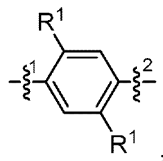


は、上で定義されている通りである。

【0 1 1 0】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 1 3 0】

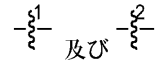


40

であり、

ここで、各々のR¹は、出現する毎に独立に、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、又はハロアルコキシであり；

【化 1 3 1】



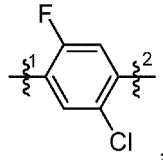
は、上で定義されている通りである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、水素、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、又はメトキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードである。

【0 1 1 1】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 1 3 2】

10

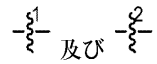


であり、

ここで、

【化 1 3 3】

20



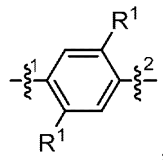
は、上で定義されている通りである。

【0 1 1 2】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 1 3 4】

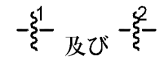
30



であり、

ここで、各々の R^1 は、出現する毎に独立に、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、又はハロアルコキシであり；ここで、

【化 1 3 5】



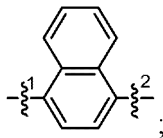
は、上で定義されている通りである。

【0 1 1 3】

40

いくつかの実施態様において、Aは：

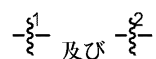
【化 1 3 6】



であり；

ここで、

【化 1 3 7】

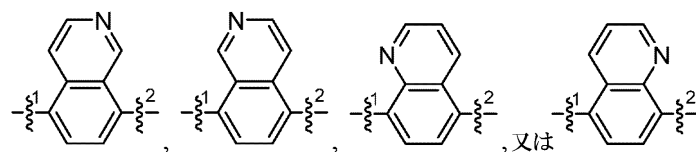


は、上で定義されている通りである。

【0 1 1 4】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 1 3 8】



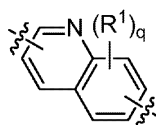
10

である。

【0 1 1 5】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 1 3 9】



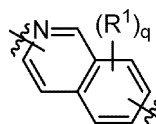
20

である。

【0 1 1 6】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 1 4 0】



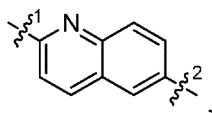
30

である。

【0 1 1 7】

いくつかの実施態様において、Aは：

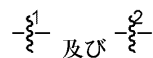
【化 1 4 1】



であり、

ここで：

【化 1 4 2】



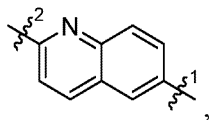
は、上で定義されている通りである。

【0 1 1 8】

いくつかの実施態様において、Aは：

40

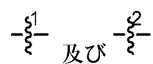
【化 1 4 3】



であり、

ここで:

【化 1 4 4】



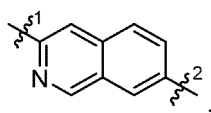
10

は、上で定義されている通りである。

【0 1 1 9】

いくつかの実施態様において、Aは:

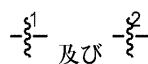
【化 1 4 5】



であり、

ここで:

【化 1 4 6】



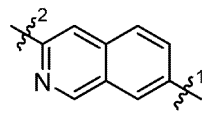
20

は、上で定義されている通りである。

【0 1 2 0】

いくつかの実施態様において、Aは:

【化 1 4 7】

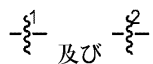


30

であり、

ここで:

【化 1 4 8】

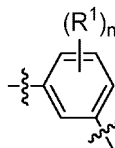


は、上で定義されている通りである。

【0 1 2 1】

いくつかの実施態様において、Aは:

【化 1 4 9】



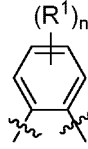
である。

【0 1 2 2】

いくつかの実施態様において、Aは:

50

【化 1 5 0】



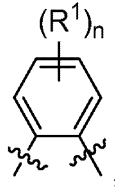
である。

【0 1 2 3】

いくつかの実施態様において、Aは：

10

【化 1 5 1】



であり、

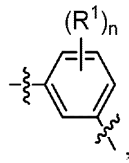
ここで、nは0、1、2、又は3である。

20

【0 1 2 4】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 1 5 2】



であり、

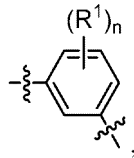
ここで、nは0、1、2、又は3である。

30

【0 1 2 5】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 1 5 3】



であり、

ここで：

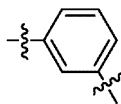
R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ヘテロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；かつnは0、1、2、3、又は4である。いくつかの実施態様において、 R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ヘテロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。

【0 1 2 6】

いくつかの実施態様において、Aは：

40

【化 1 5 4】

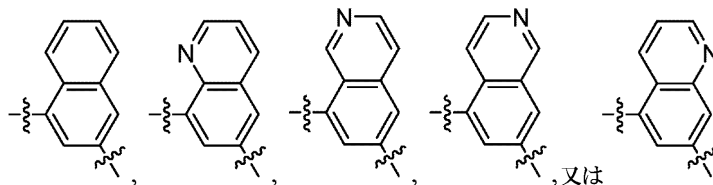


である。

【0 1 2 7】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 1 5 5】



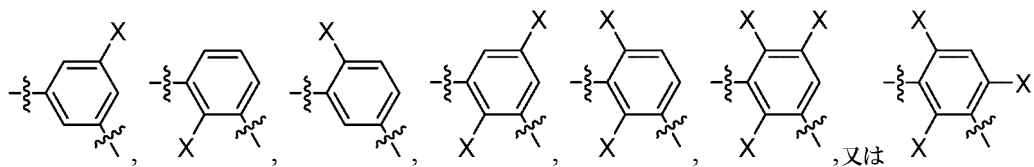
10

である。

【0 1 2 8】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 1 5 6】



20

であり、

ここで：

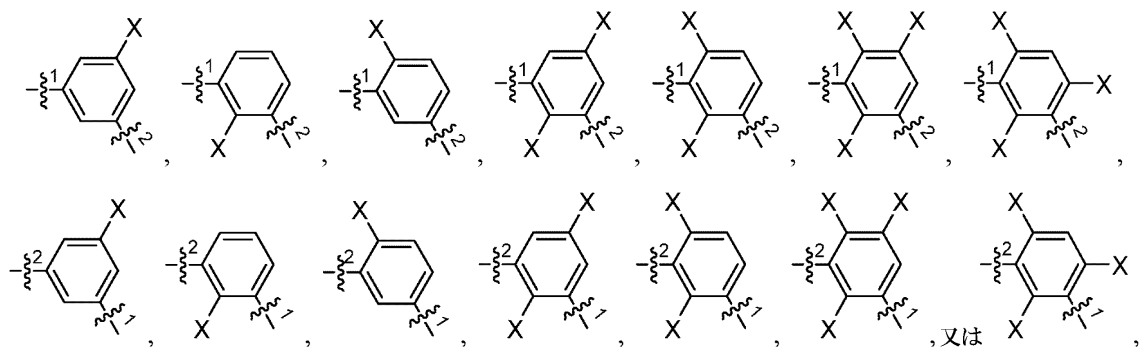
Xは、出現する毎に独立に、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施態様において、Xは、出現する毎に独立に、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施態様において、Xは、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ジメチルアミノ、メチルアミノ、メチル、メトキシ、エトキシ、又はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、Xはメチルである。いくつかの実施態様において、Xはメトキシである。いくつかの実施態様において、Xはトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、Xはフルオロである。いくつかの実施態様において、Xはクロロである。いくつかの実施態様において、Xはブロモである。いくつかの実施態様において、Xはモルホリニルである。いくつかの実施態様において、Xはピロリジニルである。

30

【0 1 2 9】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 1 5 7】



10

であり、

ここで：

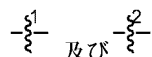
Xは、出現する毎に独立に、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施態様において、Xは、出現する毎に独立に、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施態様において、Xは、出現する毎に独立に、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ジメチルアミノ、メチル、メチルアミノ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチルメ

20

トキシ、ピロリジニル、又はモルホリニルであり；

ここで、

【化 1 5 8】



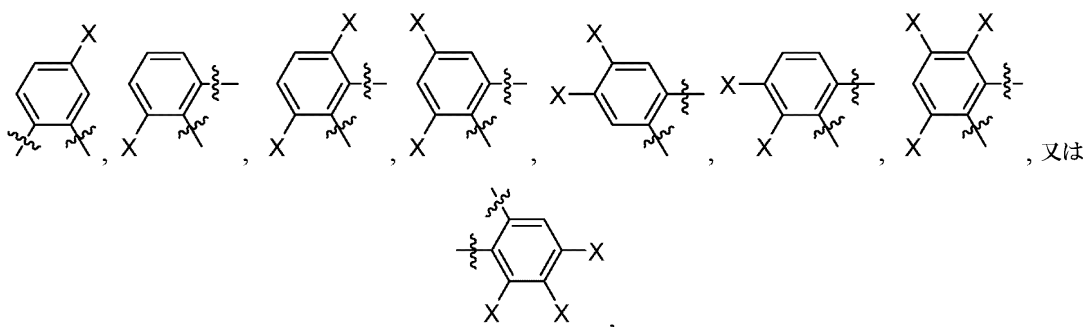
は、上で定義されている通りである。いくつかの実施態様において、Xはメチルである。いくつかの実施態様において、Xはメトキシである。いくつかの実施態様において、Xはトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、Xはフルオロである。いくつかの実施態様において、Xはクロロである。いくつかの実施態様において、Xはブロモである。いくつかの実施態様において、Xはモルホリニルである。いくつかの実施態様において、Xはピロリジニルである。

30

【0 1 3 0】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 1 5 9】



40

であり、

ここで：

Xは、出現する毎に独立に、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施態様において、Xは、出現する毎に独立に、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。いくつ

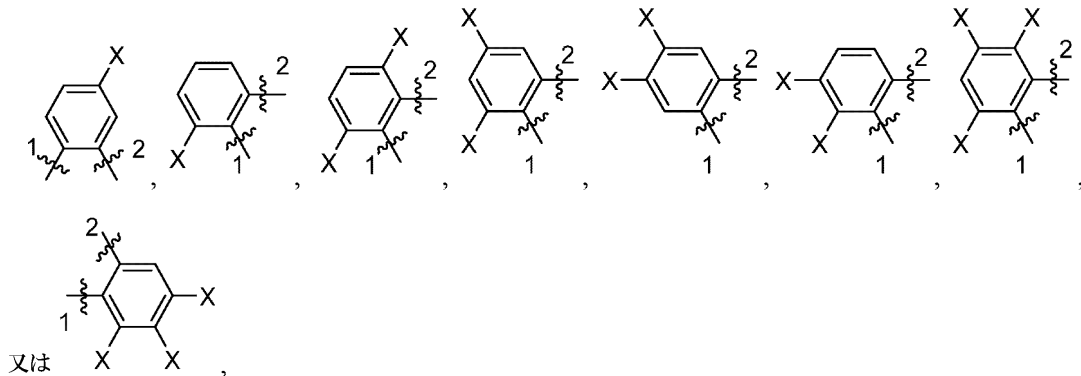
50

かの実施態様において、Xは、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ジメチルアミノ、メチルアミノ、メチル、メトキシ、エトキシ、又はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、Xはメチルである。いくつかの実施態様において、Xはメトキシである。いくつかの実施態様において、Xはトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、Xはフルオロである。いくつかの実施態様において、Xはクロロである。いくつかの実施態様において、Xはブロモである。いくつかの実施態様において、Xはモルホリニルである。いくつかの実施態様において、Xはピロリジニルである。

【0131】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化160】



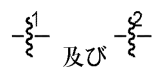
であり、

ここで：

Xは、出現する毎に独立に、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施態様において、Xは、出現する毎に独立に、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ジメチルアミノ、メチル、メチルアミノ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチルメトキシ、ピロリジニル、又はモルホリニルであり；

ここで、

【化161】



は、上で定義されている通りである。いくつかの実施態様において、Xはメチルである。いくつかの実施態様において、Xはメトキシである。いくつかの実施態様において、Xはトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、Xはフルオロである。いくつかの実施態様において、Xはクロロである。いくつかの実施態様において、Xはブロモである。いくつかの実施態様において、Xはモルホリニルである。いくつかの実施態様において、Xはピロリジニルである。

【0132】

(2. リンカー)

本明細書に記載されるコンジュゲートのリンカー部分は、結合剤を本明細書に記載されるメイタンシノイド化合物及び誘導体と共有結合させる二価部分である。好適なリンカーとしては、酵素の存在下、又は特定のpH範囲もしくは値で、少なくともメイタンシノイド部分を遊離させるものが挙げられる。

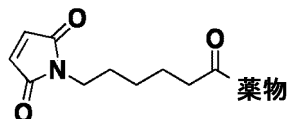
【0133】

いくつかの実施態様において、リンカーは、酵素切断可能部分を含む。例示的な酵素切断可能部分としては、ペプチド結合、エステル結合、ヒドラゾン、及びジスルフィド結合が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施態様において、リンカーは、カテプシン切断可能リンカーを含む。

【0134】

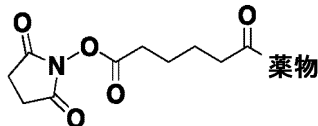
いくつかの実施態様において、反応性リンカーは、非切断可能部分を含む。いくつかの実施態様において、非切断可能な反応性リンカーは、

【化162】



又はその残基である。いくつかの実施態様において、非切断可能な反応性リンカーは、

【化163】



又はその残基である。

【0135】

好適なリンカーとしては、単一の結合剤、例えば、抗体の2つのシステイン残基に化学的に結合されるものも挙げられるが、これらに限定されない。そのようなリンカーは、コンジュゲーションプロセスの結果として破壊される抗体のジスルフィド結合を模倣する役割を果たすことができる。

【0136】

いくつかの実施態様において、リンカーは、1以上のアミノ酸を含む。好適なアミノ酸としては、天然、非天然、標準的、非標準的、タンパク質構成性、非タンパク質構成性、及びL-又はD- α -アミノ酸が挙げられる。いくつかの実施態様において、リンカーは、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、トリプトファン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジン、もしくはシトルリン、又はこれらの誘導体を含む。

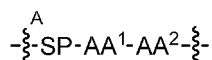
【0137】

いくつかの実施態様において、リンカーは、バリン及びシトルリンを含む。

【0138】

いくつかの実施態様において、リンカーは：

【化164】



であり、

ここで：

SPはスペーサーであり；

【化165】



は結合剤との1以上の結合であり；

AA^1 はアミノ酸であり；かつ

AA^2 はアミノ酸である。

【0139】

いくつかの実施態様において、リンカーは：

10

20

30

40

【化 1 6 6】



であり、

ここで:

SPはスペーサーであり;かつ

【化 1 6 7】



10

は結合剤との1以上の結合である。

【0 1 4 0】

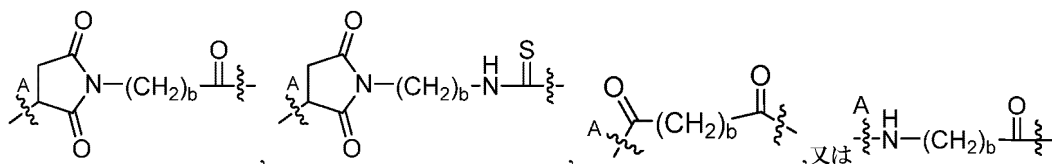
いくつかの例において、スペーサーは、AA¹-AA²部分を結合剤(BA)に接続する二価部分である。好適なスペーサーとしては、アルキレン又はポリエチレングリコールを含むものが挙げられるが、これらに限定されない。スペーサーの末端、すなわち、結合剤又はAA¹に直接結合されるスペーサーの部分は、コンジュゲートの化学合成時に裸の抗体又はAA¹をスペーサーとカップリングさせる目的で使用される反応性部分に由来する部分であることができる。いくつかの例において、スペーサーの末端、すなわち、結合剤又はAA¹に直接結合されるスペーサーの部分は、コンジュゲートの化学合成時に裸の抗体又はAA¹をスペーサーとカップリングさせる目的で使用される反応性部分の残基であることができる。

20

【0 1 4 1】

いくつかの実施態様において、スペーサーはアルキレンを含む。いくつかの実施態様において、スペーサーはC₅₋₇アルキレンを含む。いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化 1 6 8】



30

であり、

ここで:

【化 1 6 9】



は結合剤との結合であり;かつ

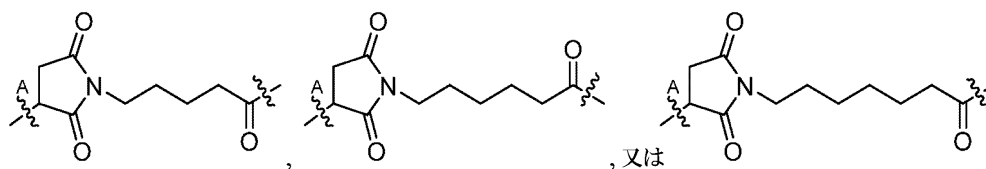
bは2~8の整数である。いくつかの例において、bは、2、3、4、5、6、7、又は8から選択される。いくつかの例において、bは2である。いくつかの例において、bは3である。いくつかの例において、bは4である。いくつかの例において、bは5である。いくつかの例において、bは6である。いくつかの例において、bは7である。いくつかの例において、bは8である。

40

【0 1 4 2】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化 1 7 0】



であり、

ここで:

【化 1 7 1】

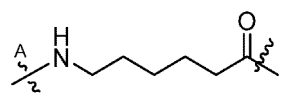


は結合剤との結合である。

【0 1 4 3】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化 1 7 2】



であり、

ここで:

【化 1 7 3】

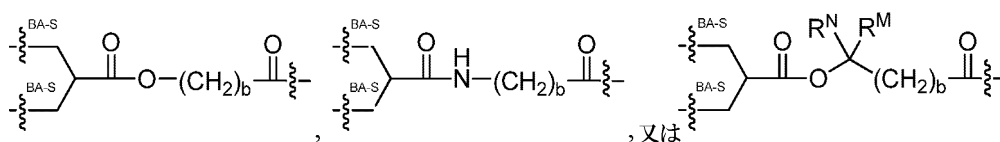


は結合剤との結合である。

【0 1 4 4】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化 1 7 4】



であり、

ここで:

 R^N は水素原子又はアルキルであり; R^M はアルキルであり;

【化 1 7 5】



によって表される2つの結合は結合剤のシステインとの結合であり;かつ

bは2~8の整数である。

【0 1 4 5】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

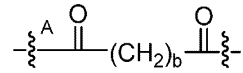
10

20

30

40

【化 1 7 6】



であり、

ここで:

【化 1 7 7】



10

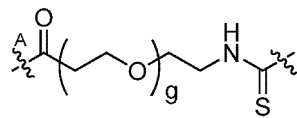
は結合剤との結合であり;かつ

bは2~8の整数である。

【0 1 4 6】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化 1 7 8】



であり、

ここで:

【化 1 7 9】



20

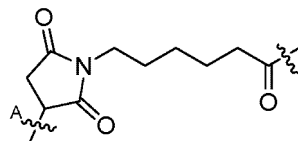
は結合剤との結合であり;かつ

gは2~20の整数である。いくつかの実施態様において、gは2~8である。いくつかの実施態様において、gは、2、4、6、又は8である。

【0 1 4 7】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化 1 8 0】

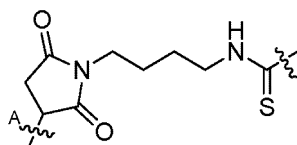


である。

【0 1 4 8】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化 1 8 1】



30

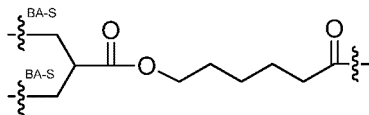
である。

【0 1 4 9】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

40

【化 1 8 2】

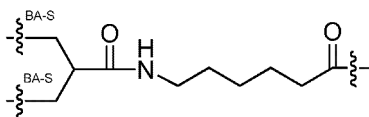


である。

【0 1 5 0】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化 1 8 3】



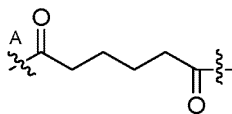
10

である。

【0 1 5 1】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化 1 8 4】



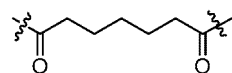
20

である。

【0 1 5 2】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化 1 8 5】

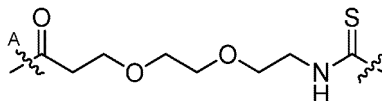


である。

【0 1 5 3】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化 1 8 6】



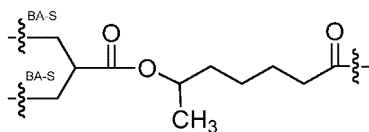
30

である。

【0 1 5 4】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化 1 8 7】



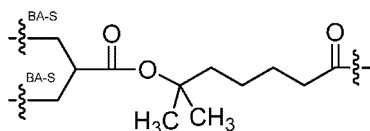
40

である。

【0 1 5 5】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化 1 8 8】



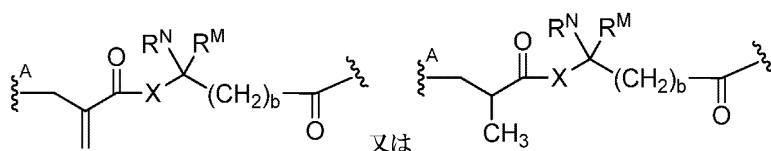
である。

【0 1 5 6】

いくつかの実施態様において、スペーサーは：

【化 1 8 9】

10



である。

【0 1 5 7】

ここで、

【化 1 9 0】

20



は結合剤との結合であり；

XはN又はOであり； R^N 及び R^M は、各々独立に、水素又はアルキルであり；かつbは1～8の整数である。

【0 1 5 8】

いくつかの実施態様において、 AA^1-AA^2 は：バリン-シトルリン、シトルリン-バリン、リジン-フェニルアラニン、フェニルアラニン-リジン、バリン-アスパラギン、アスパラギン-バリン、アスパラギン-トレオニン、トレオニン-アスパラギン、セリン-アスパラギン、アスパラギン-セリン、フェニルアラニン-アスパラギン、アスパラギン-フェニルアラニン、ロイシン-アスパラギン、アスパラギン-ロイシン、イソロイシン-アスパラギン、アスパラギン-イソロイシン、グリシン-アスパラギン、アスパラギン-グリシン、グルタミン酸-アスパラギン、アスパラギン-グルタミン酸、シトルリン-アスパラギン、アスパラギン-シトルリン、アラニン-アスパラギン、アスパラギン-アラニン、バリン-アラニン、アラニン-バリン、バリン-グリシン、又はグリシン-バリンである。

30

【0 1 5 9】

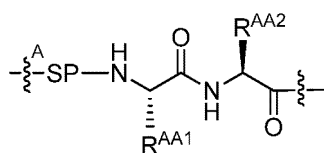
いくつかの実施態様において、 AA^1-AA^2 は：バリン-シトルリン又はシトルリン-バリンである。いくつかの実施態様において、 AA^1-AA^2 は：バリン-シトルリンである。

【0 1 6 0】

いくつかの実施態様において、リンカーは：

40

【化 1 9 1】



であり、

ここで：

SPはスペーサーであり；

【化 1 9 2】



は結合剤との1以上の結合であり；

R^{AA1} はアミノ酸側鎖であり；かつ

R^{AA2} はアミノ酸側鎖である。

【0 1 6 1】

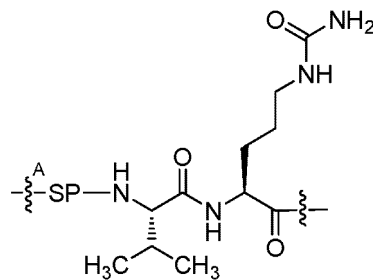
本明細書で使用される場合、「アミノ酸側鎖」は、天然及び非天然アミノ酸を含む、 α -アミノ酸の α -炭素に結合した一価非水素置換基を指す。例示的なアミノ酸側鎖としては、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、トリプトファン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジン、及びシトルリンの α -炭素置換基が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0 1 6 2】

いくつかの実施態様において、リンカーは：

【化 1 9 3】



20

であり、

ここで：

SPはスペーサーであり；かつ

【化 1 9 4】

30

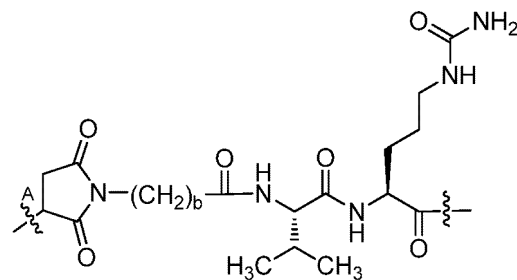


は結合剤との1以上の結合である。

【0 1 6 3】

いくつかの実施態様において、リンカーは：

【化 1 9 5】



40

であり、

ここで：

【化 1 9 6】



50

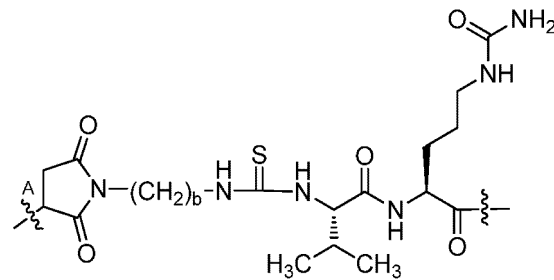
は結合剤との結合であり;かつ

bは2～8の整数である。

【0164】

いくつかの実施態様において、リンカーは:

【化197】



10

であり、

ここで:

【化198】



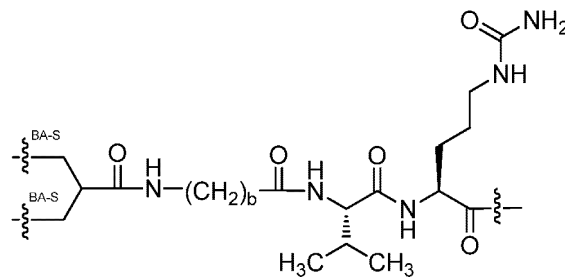
は結合剤との結合であり;かつ

bは2～8の整数である。

【0165】

いくつかの実施態様において、BAは抗体であり、かつリンカーは:

【化199】



30

であり、

ここで:

【化200】



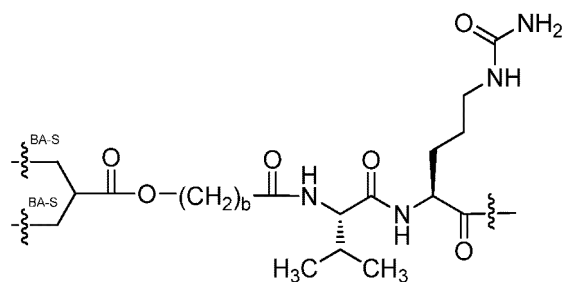
によって表される2つの結合は抗体のシステインとの結合であり;かつ

bは2～8の整数である。

【0166】

いくつかの実施態様において、BAは抗体であり、かつリンカーは:

【化201】



50

であり、
 ここで:
 【化 2 0 2】

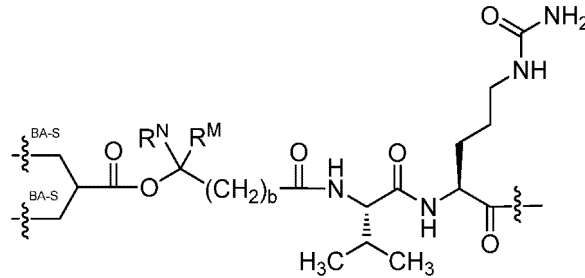


によって表される2つの結合は抗体のシステインとの結合であり;かつ
 bは2~8の整数である。

【0 1 6 7】

いくつかの実施態様において、BAは抗体であり、かつリンカーは:

【化 2 0 3】



であり、
 ここで:

R^N は水素原子又はアルキルであり;

R^M はアルキルであり;

【化 2 0 4】

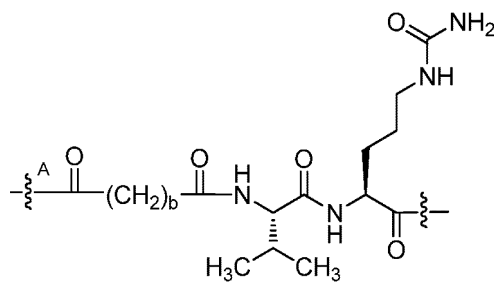


によって表される2つの結合は抗体のシステインとの結合であり;かつ
 bは2~8の整数である。

【0 1 6 8】

いくつかの実施態様において、リンカーは:

【化 2 0 5】



であり、
 ここで:
 【化 2 0 6】



は結合剤との結合であり;かつ

bは2~8の整数である。

【0 1 6 9】

いくつかの実施態様において、リンカーは:

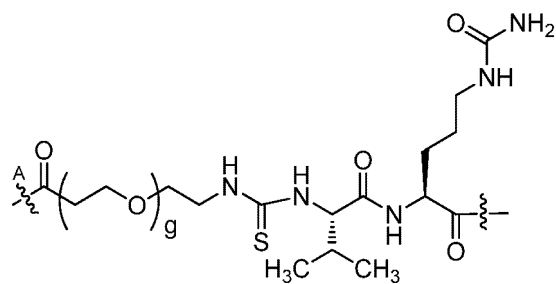
10

20

30

40

【化 2 0 7】



であり、

ここで:

【化 2 0 8】



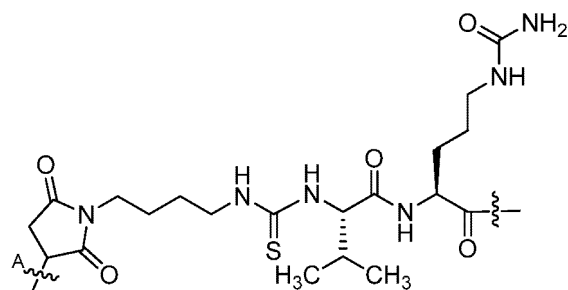
は結合剤との結合であり;かつ

gは2～20の整数である。いくつかの実施態様において、gは2～8である。いくつかの実施態様において、gは、2、4、6、又は8である。

【0 1 7 0】

いくつかの実施態様において、リンカーは:

【化 2 0 9】

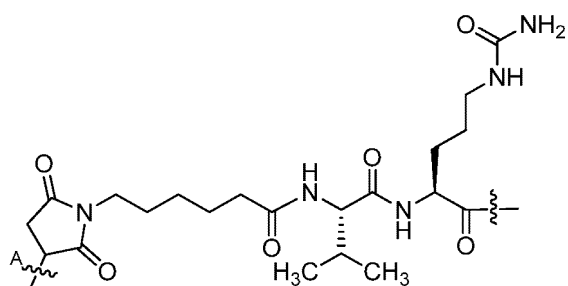


である。

【0 1 7 1】

いくつかの実施態様において、リンカーは:

【化 2 1 0】



である。

【0 1 7 2】

いくつかの実施態様において、リンカーは:

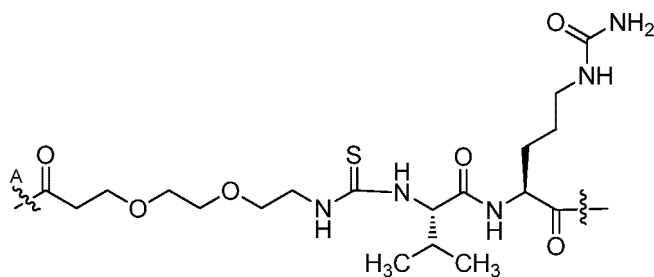
10

20

30

40

【化 2 1 1】



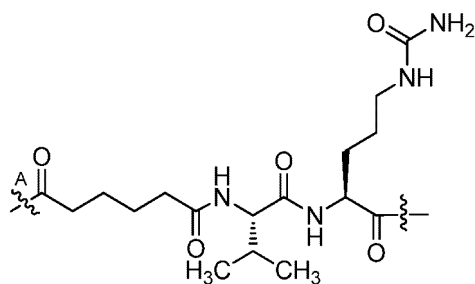
である。

10

【0 1 7 3】

いくつかの実施態様において、リンカーは：

【化 2 1 2】



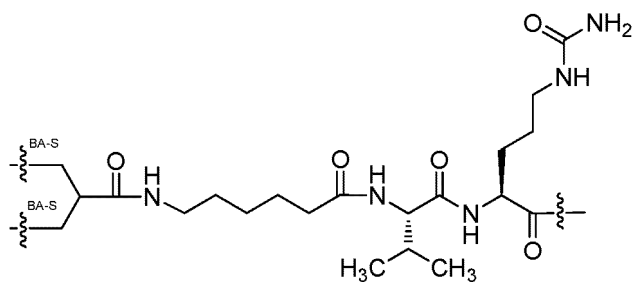
20

である。

【0 1 7 4】

いくつかの実施態様において、リンカーは：

【化 2 1 3】



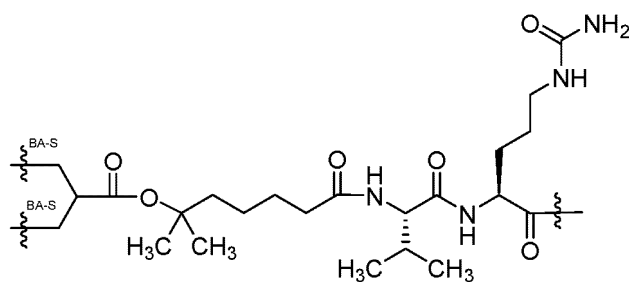
30

である。

【0 1 7 5】

いくつかの実施態様において、リンカーは：

【化 2 1 4】



40

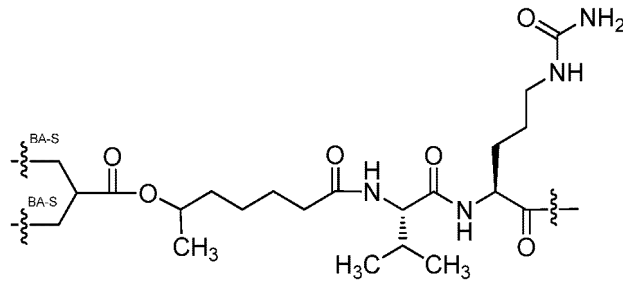
である。

【0 1 7 6】

いくつかの実施態様において、リンカーは：

50

【化 2 1 5】



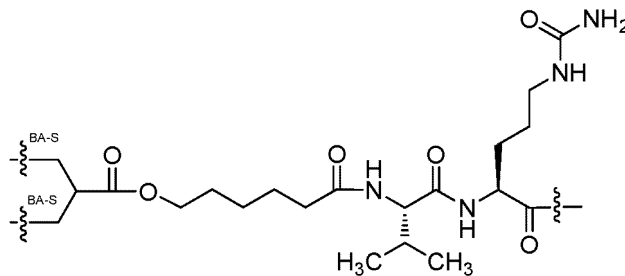
である。

10

【0 1 7 7】

いくつかの実施態様において、リンカーは：

【化 2 1 6】



20

である。

【0 1 7 8】

(3. 結合剤)

好適な結合剤としては、抗体、リンホカイン、ホルモン、成長因子、ウイルス受容体、インターロイキン、又は任意の他の細胞結合性もしくはペプチド結合性の分子もしくは物質が挙げられるが、これらに限定されない。

【0 1 7 9】

いくつかの実施態様において、結合剤は抗体である。いくつかの実施態様において、抗体は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、抗体断片(Fab、Fab'、及びF(ab)2、ミニボディ、ダイアボディ、トリボディなど)、又は二重特異性抗体である。本明細書における抗体は、各々引用により完全に組み込まれる、米国特許第6,596,541号及び米国公開第2012/0096572号に記載されている方法を用いてヒト化することができる。

30

【0 1 8 0】

結合剤が抗体である場合、それは、ポリペプチドであり、かつグリコシル化又はリン酸化されている可能性がある膜貫通分子(例えば、受容体)又は成長因子であり得る、抗原結合パートナーに結合する。例示的な抗原としては、レニンなどの分子；ヒト成長ホルモン及びウシ成長ホルモンを含む成長ホルモン；成長ホルモン放出因子；副甲状腺ホルモン；甲状腺刺激ホルモン；リポタンパク質； $\alpha 1$ -アンチトリプシン；インスリンA鎖；インスリンB鎖；プロインスリン；濾胞刺激ホルモン；カルシトニン；黄体形成ホルモン；グルカゴン；凝固因子、例えば、vmc因子、IX因子、組織因子(TF)、及びフォンビルブランド因子；抗凝固因子、例えば、プロテインC；心房性ナトリウム利尿因子；肺サーファクタント；プラスミノゲン活性化因子、例えば、ウロキナーゼ又はヒト尿もしくは組織型プラスミノゲン活性化因子(t-PA)；ボンベシン；トロンビン；造血成長因子；腫瘍壊死因子- α 及び- β ；エンケファリナーゼ；RANTES(活性化時に調節される、正常T細胞による発現及び分泌)；ヒトマクロファージ炎症性タンパク質(MIP-I- α)；血清アルブミン、例えば、ヒト血清アルブミン；ミュラー管(Muellerian)阻害物質；リラクシンA鎖；リラクシンB鎖；プロリラクシン；マウスゴナドトロピン関連ペプチド；微生物タンパク質、例えば、 β ラクタマーゼ；DNアーゼ；19E；細胞傷害性Tリンパ球関連抗原(CTLA)、例えば、CTLA-4；インヒビリン；アクチビン；血管内皮成長因子(VEGF)；ホルモン又は成長因子の受容体；プロテインA又はD；リウマトイド因子；神経栄

40

50

養因子、例えば、骨由来神経栄養因子(BDNF)、ニューロトロフィン-3、-4、-5、もしくは-6(NT-3、NT4、NT-5、もしくはNT-6)、又は神経成長因子、例えば、NGF- β ;血小板由来成長因子(PDGF);線維芽細胞成長因子、例えば、aFGF及びbFGF;線維芽細胞成長因子受容体2(FGFR2)、上皮成長因子(EGF);形質転換成長因子(TGF)、例えば、TGF- α 及びTGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、TGF- β 4、又はTGF- β 5を含むTGF- β ;インスリン様成長因子-1及び-2(IGF-1及びIGF-2);des(I-3)-IGF-1(脳IGF-1)、インスリン様成長因子結合タンパク質、EpCAM、GD3、FLT3、PSMA、PSCA、MUC1、MUC16、STEAP、STEAP2、CEA、TENB2、EphA受容体、EphB受容体、葉酸受容体、FOLRI、メソテリン、クリプト、 $\alpha v \beta 6$ 、インテグリン、VEGF、VEGFR、EGFR、トランスフェリン受容体、IRTA1、IRTA2、IRTA3、IRTA4、IRTA5;CDタンパク質、例えば、CD2、CD3、CD4、CD5、CD6、CD8、CD11、CD14、CD19、CD20、CD21、CD22、CD25、CD26、CD28、CD30、CD33、CD36、CD37、CD38、CD40、CD44、CD52、CD55、CD56、CD59、CD70、CD79、CD80、CD81、CD103、CD105、CD134、CD137、CD138、CD152、又は米国公開第2008/0171040号もしくは米国公開第2008/0305044号に開示されており、かつ引用により完全に開示されている1以上の腫瘍関連抗原もしくは細胞表面受容体に結合する抗体;エリスロポエチン;骨誘導因子;免疫毒素;骨形成タンパク質(BMP);インターフェロン、例えば、インターフェロン- α 、- β 、及び- γ ;コロニー刺激因子(CSF)、例えば、M-CSF、GM-CSF、及びG-CSF;インターロイキン(IL)、例えば、IL-1~IL-10;スーパーオキシドジスムターゼ;T細胞受容体;表面膜タンパク質;崩壊促進因子;例えば、HIVエンベロープの部分などのウイルス抗原;輸送タンパク質;ホーミング受容体;アドレシン;調節タンパク質;インテグリン、例えば、CD11a、CD11b、CD11c、CD18、ICAM、VLA-4、及びVCAM;腫瘍関連抗原、例えば、AFP、ALK、B7H4、BAGEタンパク質、 β -カテニン、bcr-abl、BRCA1、BORIS、CA9(カルボニックアンヒドラーゼIX)、カスパーゼ-8、CD20、CD40、CD123、CDK4、CEA、CLEC12A、c-kit、cMET、CTLA4、サイクリン-B1、CYP1B1、EGFR、EGFRvIII、エンドグリン、Epcam、EphA2、ErbB2/Her2、ErbB3/Her3、ErbB4/Her4、ETV6-AML、Fra-1、FOLR1、GAGEタンパク質、GD2、GD3、グロボH、グリピカン-3、GM3、gp100、Her2、HLA/B-raf、HLA/EBNA1、HLA/k-ras、HLA/MAGE-A3、hTERT、IGF1R、LGR5、LMP2、MAGEタンパク質、MART-1、メソテリン、ML-IAP、Muc1、Muc16、CA-125、MUM1、NA17、NGEP、NY-BR1、NY-BR62、NY-BR85、NY-ESO1、OX40、p15、p53、PAP、PAX3、PAX5、PCTA-1、PDGFR- α 、PDGFR- β 、PDGF-A、PDGF-B、PDGF-C、PDGF-D、PLAC1、PRLR、PRAME、PSCA、PSGR、PSMA(FOLH1)、RAGEタンパク質、Ras、RGS5、Rho、SART-1、SART-3、Steap-1、Steap-2、STn、サバイビン、TAG-72、TGF- β 、TMPRSS2、Tn、TNFRSF17、TRP-1、TRP-2、チロシナーゼ、及びウロプラキン-3、並びに上記のポリペプチドのいずれかの断片が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの例において、GAGEタンパク質は、GAGE-1及びGAGE-2から選択される。いくつかの例において、MAGEタンパク質は、MAGE-1、-2、-3、-4、-6、及び-12から選択される。

【0181】

例示的な抗原としては、BCMA、SLAMF7、B7H4、GPNMB、UPK3A、及びLGR5も挙げられるが、これらに限定されない。例示的な抗原としては、MUC16、PSMA、STEAP2、及びHER2も挙げられるが、これらに限定されない。

【0182】

いくつかの実施態様において、抗原としては、プロラクチン受容体(PRLR)又は前立腺特異的膜抗原(PSMA)が挙げられる。いくつかの実施態様において、抗原としては、MUC16が挙げられる。いくつかの実施態様において、抗原としては、STEAP2が挙げられる。いくつかの実施態様において、抗原としては、PSMAが挙げられる。いくつかの実施態様において、抗原としては、HER2が挙げられる。いくつかの実施態様において、抗原は、プロラクチン受容体(PRLR)又は前立腺特異的膜抗原(PSMA)である。いくつかの実施態様において、抗原はMUC16である。いくつかの実施態様において、抗原としては、PSMAが挙げられる。いくつかの実施態様において、抗原はHER2である。いくつかの実施態様において、抗原はSTEAP2である。

【0183】

結合剤としては、アンキリンリピートタンパク質、インターフェロン、リンホカイン、

例えば、IL-2又はIL-3、ホルモン様インスリン及びグルココルチコイド、成長因子、例えば、EGF、トランスフェリン、並びにフィブロネクチンタイプIIIも挙げられるが、これらに限定されない。

【0184】

いくつかの実施態様において、結合剤は、腫瘍のタイプに特異的な抗原又は特定のタイプの腫瘍上で共有されるか、過剰発現されるか、もしくは修飾される抗原を含む、腫瘍抗原と相互作用するか又は結合する。例としては：肺癌に関する α -アクチニン-4、メラノーマに関するARTC1、慢性骨髄性白血病に関するBCR-ABL融合タンパク質、メラノーマに関するB-RAF、CLPP、又はCdc27、扁平上皮細胞癌に関するCASP-8、及び腎細胞癌に関するhsp70-2、並びに以下の共通の腫瘍特異的な抗原、例えば：BAGE-1、GAGE、GnTV、KK-LC-1、MAGE-A2、NA88-A、TRP2-INT2が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0185】

いくつかの実施態様において、結合剤は、抗体である。いくつかの実施態様において、結合剤は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施態様において、結合剤は、ポリクローナル抗体である。いくつかの実施態様において、抗体は、抗PSMA、抗MUC16、抗HER2、もしくは抗EGFRvIII、又は抗STEAP-2抗体である。

【0186】

リンカーは、抗体又は抗原結合分子内の特定のアミノ酸での結合を介して、結合剤、例えば、抗体又は抗原結合分子に結合させることができる。本開示のこの態様との関連で使用することができる例示的なアミノ酸結合としては、例えば、リジン(例えば、US 5,208,020号; US 2010/0129314号; Hollanderらの文献、Bioconjugate Chem., 2008, 19:358-361; WO 2005/089808号; US 5,714,586号; US 2013/0101546号; 及びUS 2012/0585592号を参照)、システイン(例えば、US 2007/0258987号; WO 2013/055993号; WO 2013/055990号; WO 2013/053873号; WO 2013/053872号; WO 2011/130598号; US 2013/0101546号; 及びUS 7,750,116号を参照)、セレノシステイン(例えば、WO 2008/122039号; 及びHoferらの文献、Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2008, 105:12451-12456を参照)、ホルミルグリシン(例えば、Carricoらの文献、Nat. Chem. Biol., 2007, 3:321-322; Agarwalらの文献、Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2013, 110:46-51、及びRabukaらの文献、Nat. Protocols, 2012, 10:1052-1067を参照)、非天然アミノ酸(例えば、WO 2013/068874号及びWO 2012/166559号を参照)、並びに酸性アミノ酸(例えば、WO 2012/05982号を参照)が挙げられる。リンカーは、トランスグルタミナーゼベースの化学酵素コンジュゲーションにより、グルタミンを介してコンジュゲートさせることができる(例えば、Dennlerらの文献、Bioconjugate Chem. 2014, 25, 569-578を参照)。リンカーは、炭水化物(例えば、US 2008/0305497号、WO 2014/065661、及びRyanらの文献、Food & Agriculture Immunol., 2001, 13:127-130を参照)並びにジスルフィドリンカー(例えば、WO 2013/085925号、WO 2010/010324号、WO 2011/018611号、WO 2014/197854号、及びShaunakらの文献、Nat. Chem. Biol., 2006, 2:312-313を参照)との結合を介して抗原結合タンパク質にコンジュゲートさせることもできる。

20

30

【0187】

いくつかの実施態様において、結合剤は抗体であり、抗体は、リジン残基を介してリンカーに結合される。いくつかの実施態様において、抗体は、システイン残基を介してリンカーに結合される。

40

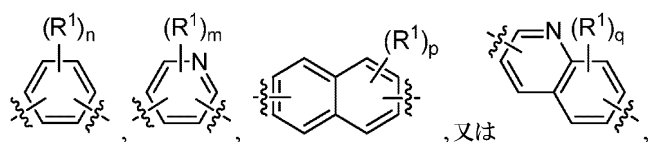
【0188】

(4. 例示的な実施態様)

いくつかの実施態様において、

Aは：

【化 2 1 7】



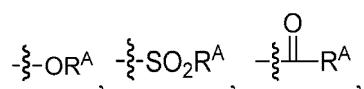
であり、

ここで:

R^1 は、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルケ
ニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロア
ルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

10

【化 2 1 8】

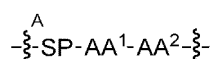


又はアジドであり、

ここで、 R^A はアルキルであり； n は0～4の整数であり； m は0～3の整数であり； p は0～6の整数であり；かつ q は0～5の整数であり；かつ L は：

20

【化 2 1 9】



であり、

ここで:

SPはスペーサーであり；

【化 2 2 0】



は結合剤との1以上の結合であり；

 AA^1 はアミノ酸であり；かつ AA^2 はアミノ酸である。

【0 1 8 9】

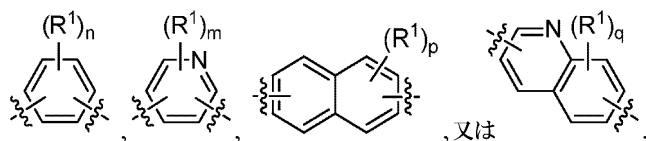
いくつかの実施態様において、

 A は：

30

40

【化 2 2 1】



であり、

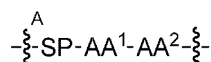
ここで:

R^1 は、出現する毎に独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6}
ハロアルコキシ、又はハロであり；

50

nは0～4の整数であり；
 mは0～3の整数であり；
 pは0～6の整数であり；かつ
 qは0～5の整数であり；かつ
 Lは：

【化 2 2 2】



であり、

ここで：

SPはスペーサーであり；

【化 2 2 3】



は結合剤との1以上の結合であり；

AA¹はアミノ酸であり；かつ

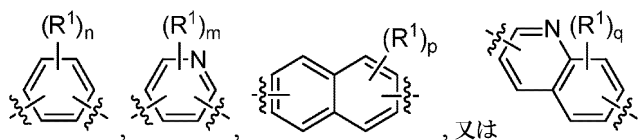
AA²はアミノ酸である。

【0 1 9 0】

いくつかの実施態様において、

Aは：

【化 2 2 4】

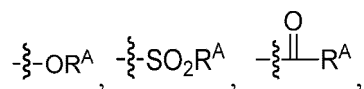


であり、

ここで：

R¹は、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

【化 2 2 5】



又はアジドであり、

ここで、R^Aはアルキルであり；

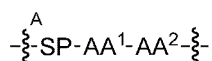
mは0～3の整数であり；

pは0～6の整数であり；かつ

qは0～5の整数であり；かつ

Lは：

【化 2 2 6】



であり、

ここで：

10

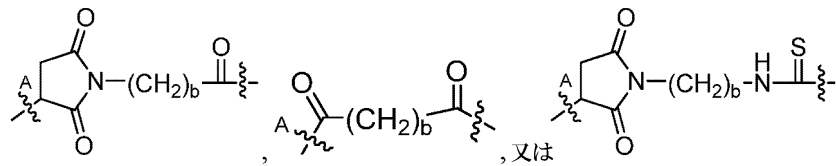
20

30

40

50

SPは：
【化 2 2 7】



であり、
ここで：
【化 2 2 8】

10



は結合剤との結合であり；かつ
bは2～8の整数であり；かつ
AA¹はアミノ酸であり；かつ
AA²はアミノ酸である。

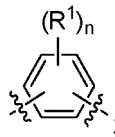
【0 1 9 1】

いくつかの実施態様において、
ここで：

20

Aは：

【化 2 2 9】



であり；

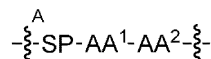
R¹は、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロ
シクロアルキルから選択され；

30

nは0～4の整数であり；かつ

Lは：

【化 2 3 0】



であり、

ここで：

40

SPはスペーサーであり；

【化 2 3 1】



は結合剤との1以上の結合であり；

AA¹はアミノ酸であり；かつ

AA²はアミノ酸である。

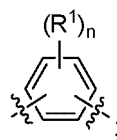
【0 1 9 2】

いくつかの実施態様において、

ここで：

50

Aは：
【化 2 3 2】



であり；

R^1 は、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択され；

n は0～4の整数であり；かつ

Lは：

【化 2 3 3】



であり、

ここで：

SPはスペーサーであり；かつ

【化 2 3 4】



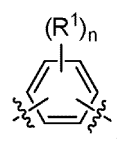
は結合剤との1以上の結合である。

【0 1 9 3】

いくつかの実施態様において、

Aは：

【化 2 3 5】



であり；

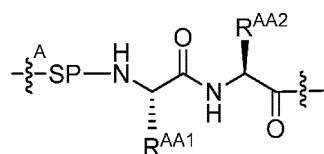
ここで、

R^1 は、出現する毎に独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロ、又はヘテロシクロアルキルであり；かつ

n は、0、1、又は2であり；かつ

Lは：

【化 2 3 6】



であり、

ここで：

SPはスペーサーであり；

10

20

30

40

【化 2 3 7】



は結合剤との1以上の結合であり；

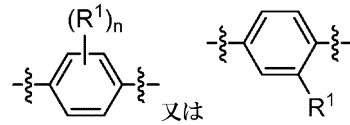
R^{AA1} はアミノ酸側鎖であり；かつ

R^{AA2} はアミノ酸側鎖である。

【0 1 9 4】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 2 3 8】



10

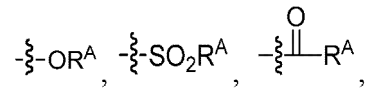
であり、

ここで：

R^1 は、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

【化 2 3 9】

20



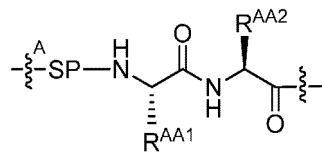
又はアジドであり、

ここで、 R^A はアルキルであり；

ここで、nは0～4の整数であり；

Lは：

【化 2 4 0】



30

であり、

ここで：

SPはスペーサーであり；

【化 2 4 1】



40

は結合剤との1以上の結合であり；

R^{AA1} はアミノ酸側鎖であり；かつ

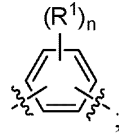
R^{AA2} はアミノ酸側鎖である。

【0 1 9 5】

いくつかの実施態様において、

Aは：

【化 2 4 2】

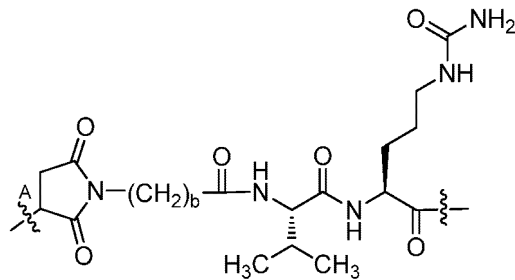


であり;

ここで、

 R^1 は、出現する毎に独立に、ハロであり;かつ n は、0、1、又は2であり;かつ L は:

【化 2 4 3】



であり、

ここで:

【化 2 4 4】



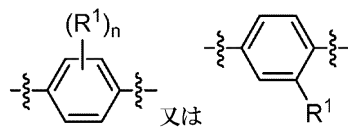
は結合剤との結合であり;かつ

 b は2~8の整数である。

【0 1 9 6】

いくつかの実施態様において、 A は:

【化 2 4 5】

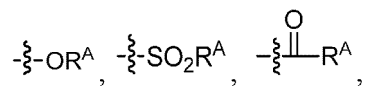


であり、

ここで:

R^1 は、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

【化 2 4 6】



又はアジドであり、

ここで、 R^A はアルキルであり; L は:

10

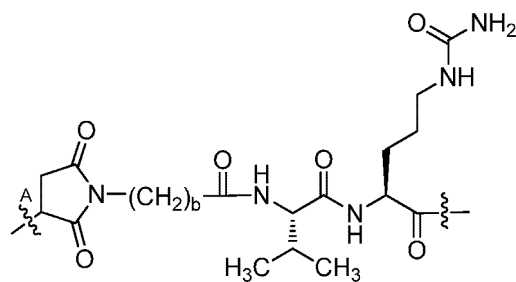
20

30

40

50

【化 2 4 7】



10

であり、

ここで、

【化 2 4 8】



は結合剤との結合であり、

ここで、nは0～4の整数であり；かつ

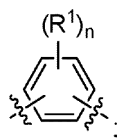
bは2～8の整数である。

【0 1 9 7】

いくつかの実施態様において、

Aは：

【化 2 4 9】



であり；

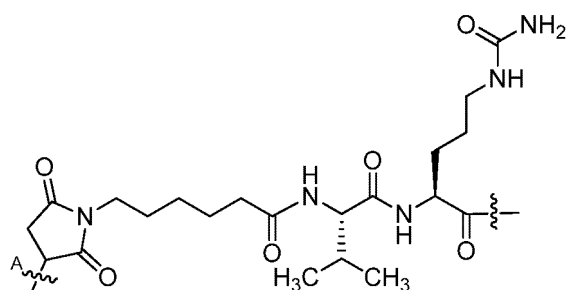
ここで、

 R^1 は、出現する毎に独立に、ハロであり；かつ

nは、0、1、又は2であり；かつ

Lは：

【化 2 5 0】



40

であり、

ここで、

【化 2 5 1】



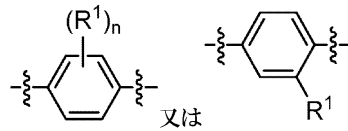
は結合剤との結合である。

【0 1 9 8】

いくつかの実施態様において、Aは：

50

【化 2 5 2】



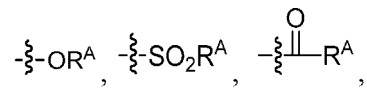
であり、

ここで:

R¹は、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

10

【化 2 5 3】



又はアジドであり、

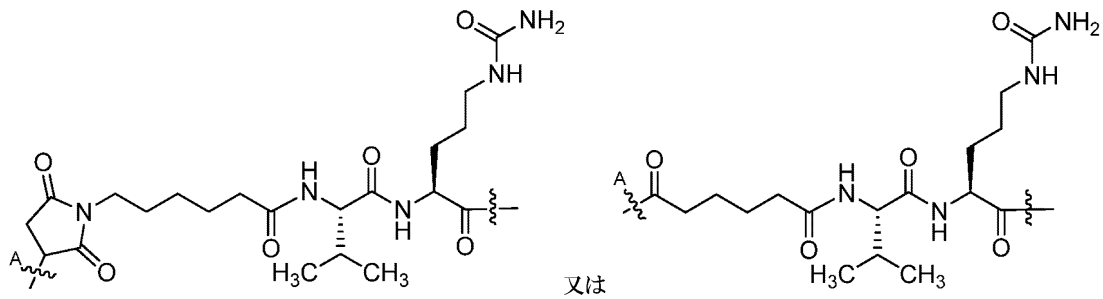
ここで、R^Aはアルキルであり；

ここで、nは0～4の整数であり；

Lは：

【化 2 5 4】

20



であり、

ここで、

【化 2 5 5】



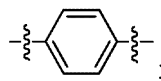
は結合剤との結合である。

【0 1 9 9】

いくつかの実施態様において、

Aは：

【化 2 5 6】

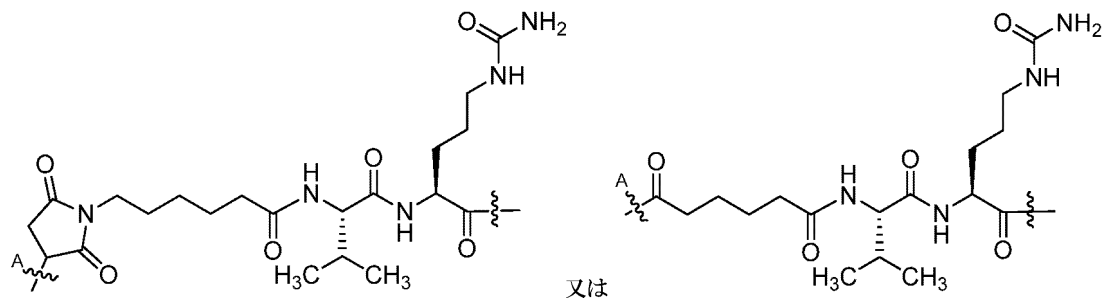


40

であり；かつ

Lは、

【化 2 5 7】



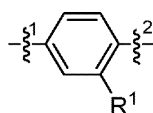
10

である。

【0 2 0 0】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 2 5 8】



であり、

ここで：

20

R^1 は、出現する毎に独立に、水素原子、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアルキル、ハロ、ハロアルコキシ、又はハロアルキルであり；

【化 2 5 9】



は、薬物分子と直接結合しているアミノ-エステルの窒素原子との結合であり；かつ

【化 2 6 0】



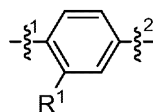
は、リンカーと結合している窒素原子との結合である。いくつかの実施態様において、 R^1 は、1-メチルエチル-チオール、フェニル、2-フルオロフェニル、ピリジニル、4-ピリジニル、ピロリジニル、又は1-ピロリジニルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメトキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 はフルオロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はクロロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はブロモである。いくつかの実施態様において、 R^1 は水素である。

30

【0 2 0 1】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 2 6 1】



40

であり、

ここで：

R^1 は、出現する毎に独立に、水素原子、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシであり；

【化 2 6 2】



50

は、薬物分子と直接結合しているアミノ-エステルの窒素原子との結合であり;かつ
【化 2 6 3】



は、リンカーと結合している窒素原子との結合である。いくつかの実施態様において、 R^1 は、1-メチルエチル-チオール、フェニル、2-フルオロフェニル、ピリジニル、4-ピリジニル、ピロリジニル、又は1-ピロリジニルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメトキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 はフルオロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はクロロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はブロモである。いくつかの実施態様において、 R^1 は水素である。

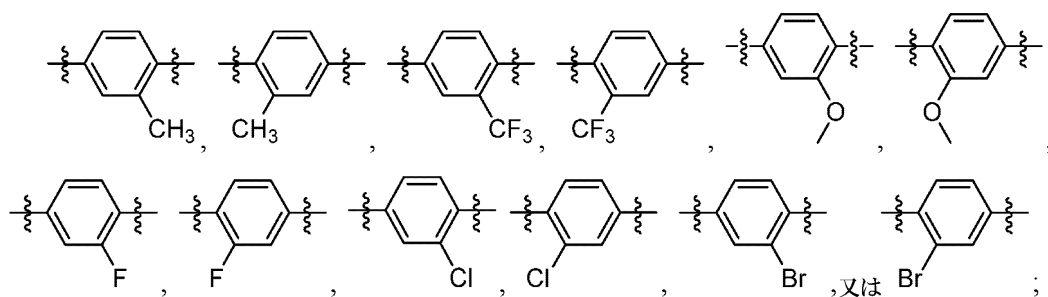
10

【0 2 0 2】

いくつかの実施態様において、

Aは:

【化 2 6 4】

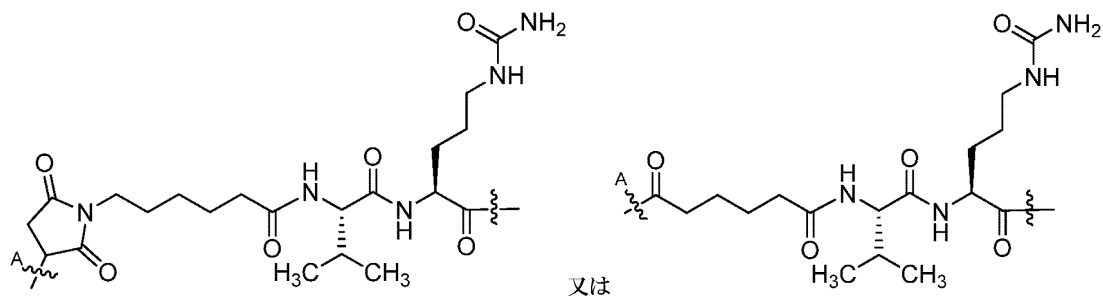


20

であり;かつ

Lは、

【化 2 6 5】



30

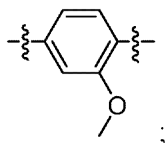
である。

【0 2 0 3】

いくつかの実施態様において、

Aは:

【化 2 6 6】

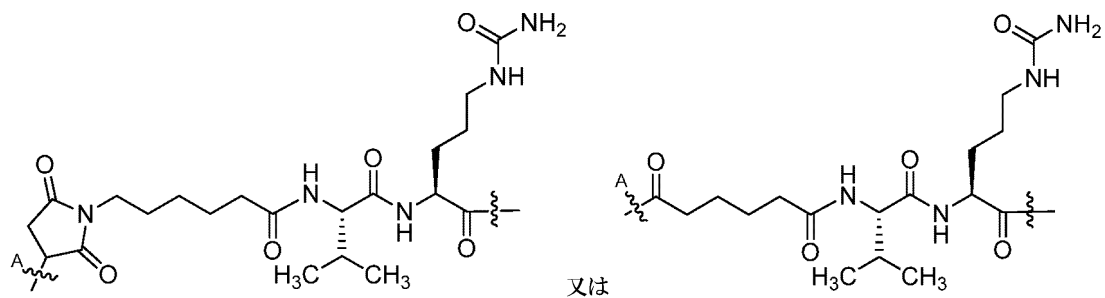


であり;かつ

Lは、

40

【化 2 6 7】



又は

10

である。

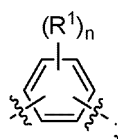
【0 2 0 4】

いくつかの実施態様において、

BAは抗体であり、

Aは：

【化 2 6 8】



20

であり；

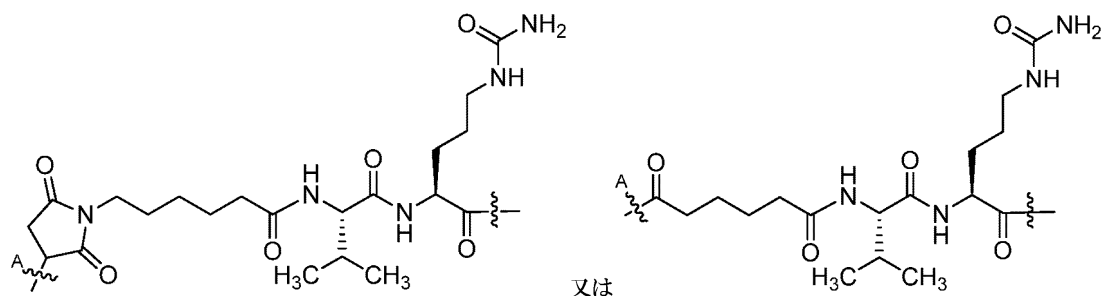
ここで、

 R^1 は、出現する毎に独立に、ハロであり；かつ

nは、0、1、又は2であり；かつ

Lは：

【化 2 6 9】



又は

30

であり、

ここで、

【化 2 7 0】



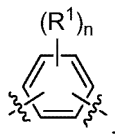
40

は結合剤との結合である。

【0 2 0 5】

上記のもののいずれかを含むいくつかの実施態様において、Aは：

【化 2 7 1】



であり、

ここで:

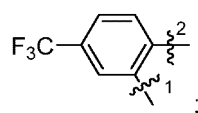
R¹は、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択され;かつ

nは0~4の整数である。

【0 2 0 6】

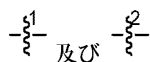
上記のもののいずれかを含むいくつかの実施態様において、Aは:

【化 2 7 2】



であり;

【化 2 7 3】

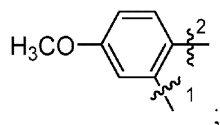


は、上で定義されている通りである。

【0 2 0 7】

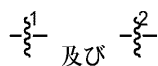
上記のもののいずれかを含むいくつかの実施態様において、Aは:

【化 2 7 4】



であり;

【化 2 7 5】

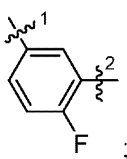


は、上で定義されている通りである。

【0 2 0 8】

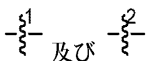
上記のもののいずれかを含むいくつかの実施態様において、Aは:

【化 2 7 6】



であり;

【化 2 7 7】



10

20

30

40

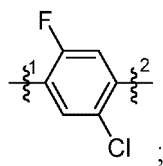
50

は、上で定義されている通りである。

【0209】

上記のもののいずれかを含むいくつかの実施態様において、Aは：

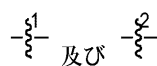
【化278】



10

であり；

【化279】

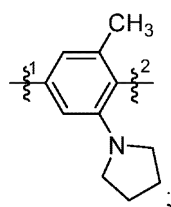


は、上で定義されている通りである。

【0210】

上記のもののいずれかを含むいくつかの実施態様において、Aは：

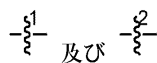
【化280】



20

であり；

【化281】



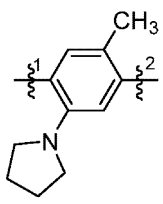
30

は、上で定義されている通りである。

【0211】

上記のもののいずれかを含むいくつかの実施態様において、Aは：

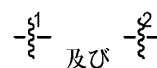
【化282】



40

であり；

【化283】

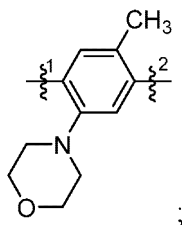


は、上で定義されている通りである。

【0212】

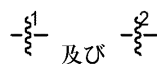
いくつかの実施態様において、Aは：

【化 2 8 4】



であり;

【化 2 8 5】

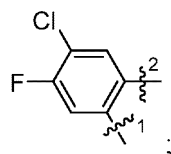


は、上で定義されている通りである。

【0 2 1 3】

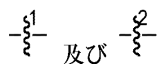
いくつかの実施態様において、Aは:

【化 2 8 6】



であり;

【化 2 8 7】

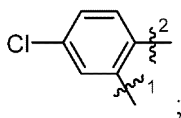


は、上で定義されている通りである。

【0 2 1 4】

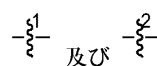
上記のもののいずれかを含むいくつかの実施態様において、Aは:

【化 2 8 8】



であり;

【化 2 8 9】

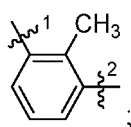


は、上で定義されている通りである。

【0 2 1 5】

上記のもののいずれかを含むいくつかの実施態様において、Aは:

【化 2 9 0】



であり;

10

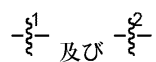
20

30

40

50

【化 2 9 1】

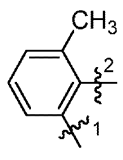


は、上で定義されている通りである。

【0 2 1 6】

上記のもののいずれかを含有いくつかの実施態様において、Aは：

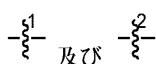
【化 2 9 2】



10

であり；

【化 2 9 3】



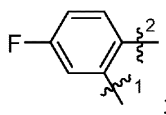
は、上で定義されている通りである。

20

【0 2 1 7】

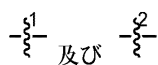
上記のもののいずれかを含有いくつかの実施態様において、Aは：

【化 2 9 4】



であり；

【化 2 9 5】



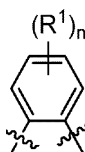
30

は、上で定義されている通りである。

【0 2 1 8】

上記のもののいずれかを含有いくつかの実施態様において、Aは：

【化 2 9 6】



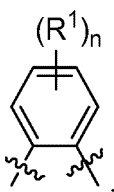
40

である。

【0 2 1 9】

上記のもののいずれかを含有いくつかの実施態様において、Aは：

【化 2 9 7】



50

であり、

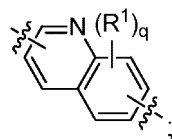
ここで、nは0、1、2、又は3である。

【0220】

いくつかの実施態様において、

Aは：

【化298】



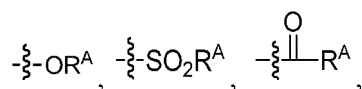
10

であり；

ここで、

R¹は、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

【化299】



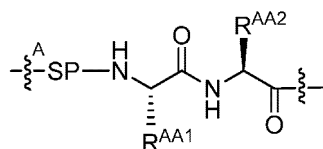
20

又はアジドであり；かつ

qは0～5の整数であり；かつ

Lは：

【化300】



30

であり、

ここで：

SPはスペーサーであり；

【化301】



は結合剤との1以上の結合であり；

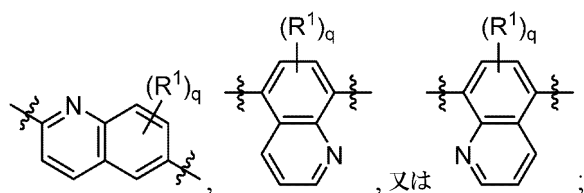
R^{AA1}はアミノ酸側鎖であり；かつ

R^{AA2}はアミノ酸側鎖である。

【0221】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化302】



40

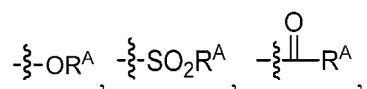
であり；

50

ここで:

R^1 は、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

【化303】

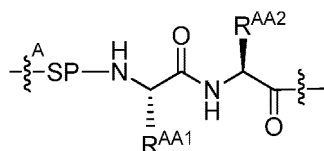


又はアジドであり;

ここで、 q は0~5の整数であり;

L は:

【化304】



であり、

ここで:

SP はスペーサーであり;

【化305】



は結合剤との1以上の結合であり;

R^{AA1} はアミノ酸側鎖であり;かつ

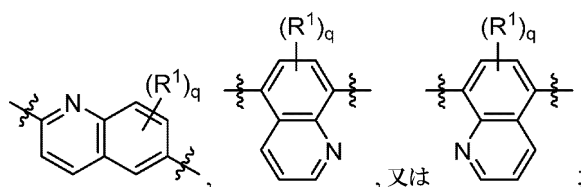
R^{AA2} はアミノ酸側鎖である。

【0222】

いくつかの実施態様において、

A は:

【化306】

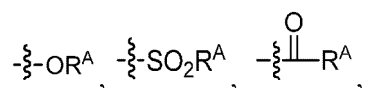


であり;

ここで:

R^1 は、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

【化307】



又はアジドであり;

ここで、 q は0~5の整数であり;かつ

L は:

10

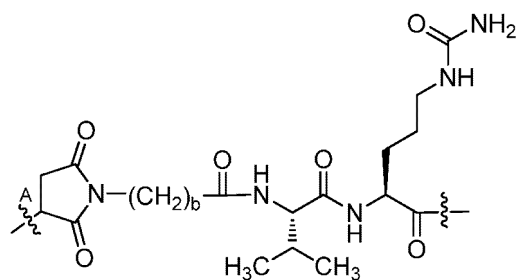
20

30

40

50

【化 3 0 8】



10

であり、

ここで:

【化 3 0 9】



は結合剤との結合であり;かつ

bは2～8の整数である。

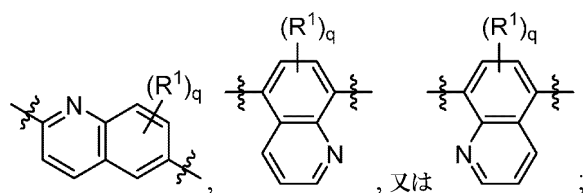
【 0 2 2 3】

いくつかの実施態様において、

Aは:

【化 3 1 0】

20



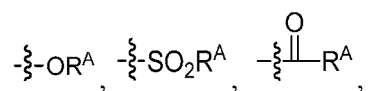
であり;

ここで:

R^1 は、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

【化 3 1 1】

30



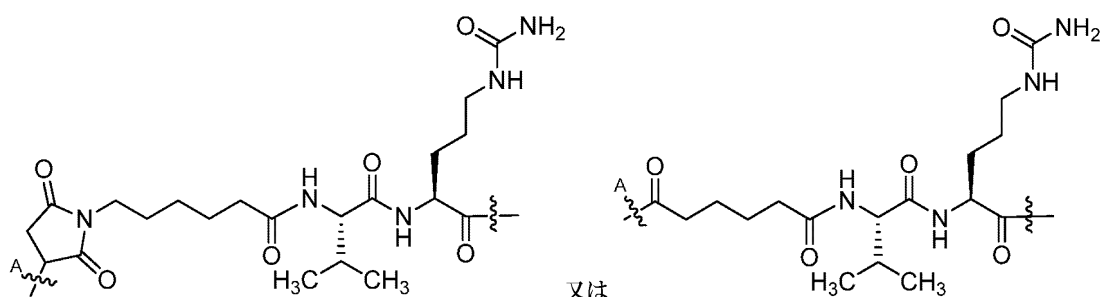
又はアジドであり;かつ

qは0～5の整数であり;かつ

Lは:

【化 3 1 2】

40



,

50

であり、
ここで、
【化 3 1 3】

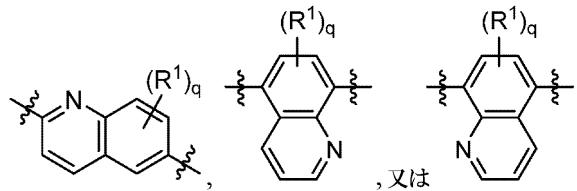


は結合剤との結合である。

【0 2 2 4】

いくつかの実施態様において、Aは：

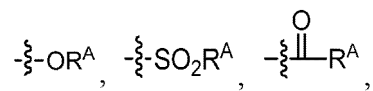
【化 3 1 4】



であり；
ここで：

R¹は、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

【化 3 1 5】

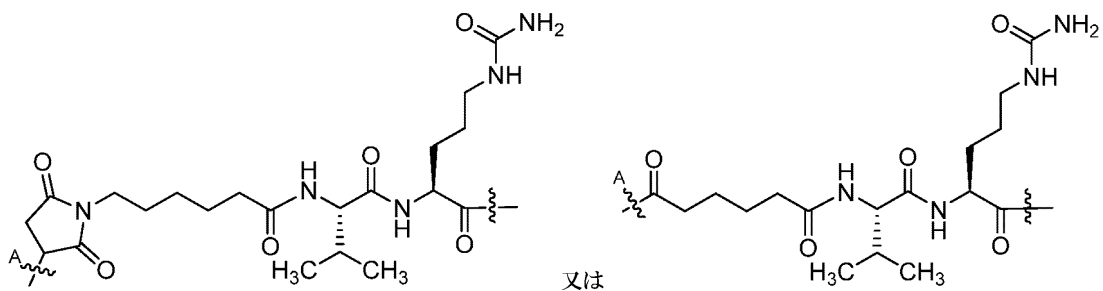


又はアジドであり；

ここで、qは0～5の整数であり；

Lは：

【化 3 1 6】



であり、
ここで、
【化 3 1 7】



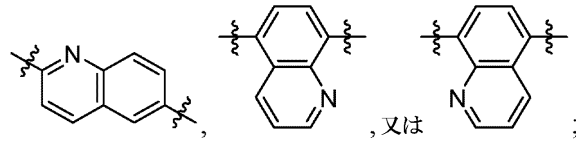
は結合剤との結合である。

【0 2 2 5】

いくつかの実施態様において、

Aは：

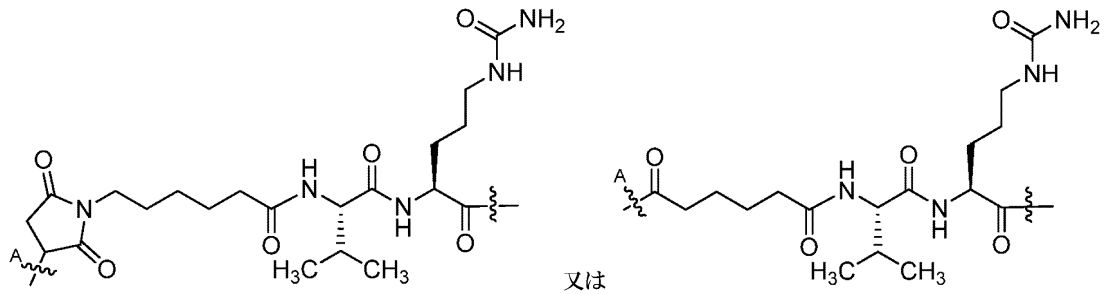
【化 3 1 8】



であり;かつ

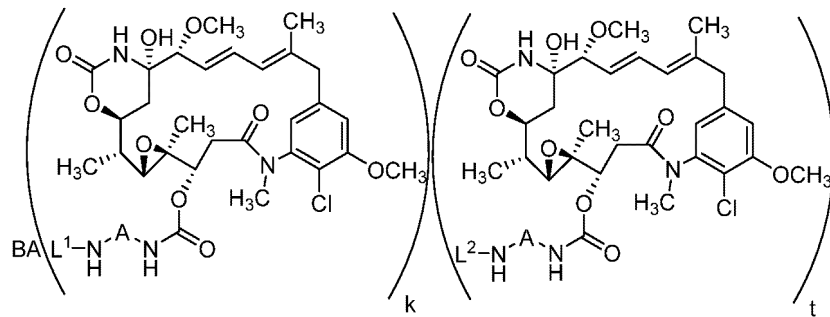
Lは、

【化 3 1 9】



である。いくつかの実施態様において、式Iの化合物は:

【化 3 2 0】



であり、式中、Aはアリーレン又はヘテロアリーレンであり、 L^1 及び L^2 はリンカーであり、BAは結合剤であり、kは0～30の整数であり、かつtは0～8の整数である。これらの実施態様のいくつかにおいて、 L^1 は、リジン残基を介してBAに結合するリンカーである。これらの実施態様のいくつかにおいて、下付き文字kは、BA上のリジン残基を介してBAに結合しているリンカー L^1 の数を表す。これらの実施態様のいくつかにおいて、 L^2 は、システイン残基を介してBAに結合するリンカーである。これらの実施態様のいくつかにおいて、下付き文字tは、BA上のシステイン残基を介してBAに結合しているリンカー L^2 の数を表す。いくつかの実施態様において、リンカー L^2 が単座リンカーであるとき、tは0～8の整数である。いくつかの実施態様において、リンカー L^2 が二座リンカーであるとき、tは0～4の整数である。これらの例のいくつかにおいて、k+tの合計は、1～8に等しい。

【0 2 2 6】

いくつかの実施態様において、式Iの化合物は:

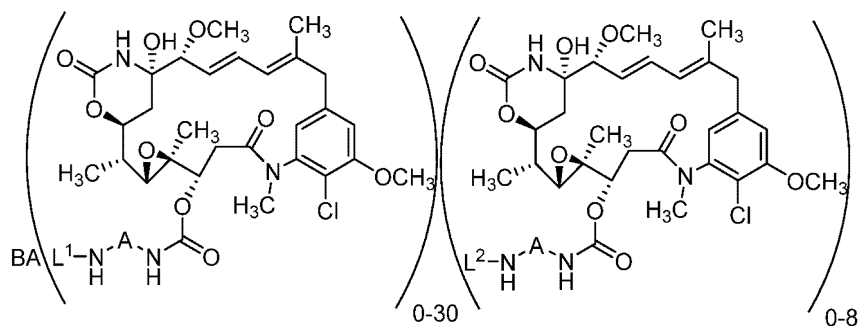
10

20

30

40

【化 3 2 1】



10

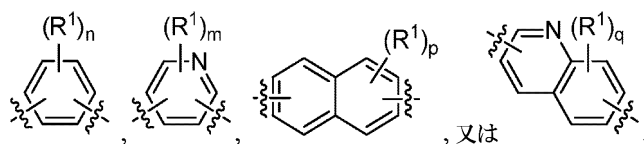
であり、式中、Aはアリーレン又はヘテロアリーレンであり、 L^1 及び L^2 はリンカーであり、かつBAは結合剤である。これらの実施態様のいくつかにおいて、 L^1 は、リジン残基を介してBAに結合するリンカーである。これらの実施態様のいくつかにおいて、 L^2 は、システイン残基を介してBAに結合するリンカーである。

【0 2 2 7】

いくつかの実施態様において、

Aは：

【化 3 2 2】



20

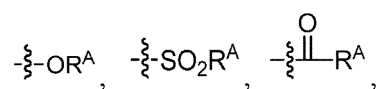
であり、

ここで：

R^1 は、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

30

【化 3 2 3】



又はアジドであり、

ここで、 R^A はアルキルであり；

mは0～3の整数であり；

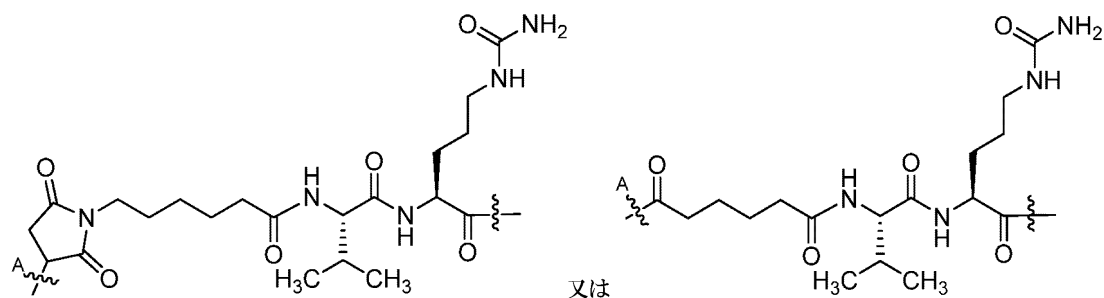
pは0～6の整数であり；かつ

qは0～5の整数であり；

Lは、

40

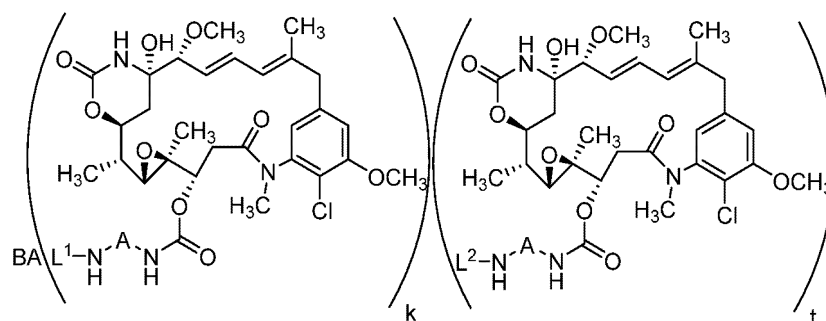
【化 3 2 4】



又は

である。いくつかの実施態様において、式Iの化合物は：

【化 3 2 5】

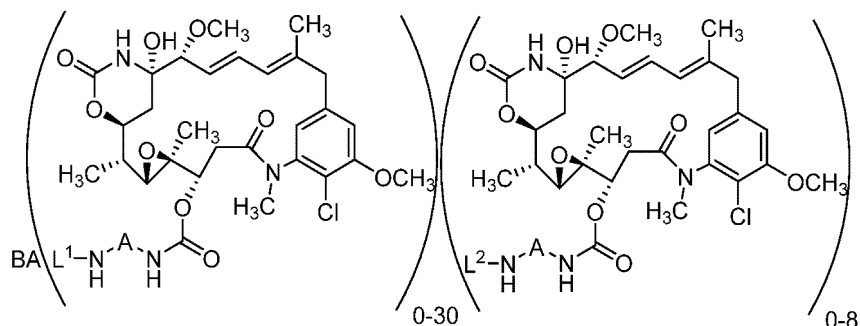


であり、式中、Aはアリーレン又はヘテロアリーレンであり、 L^1 及び L^2 はリンカーであり、BAは結合剤であり、 k は0～30の整数であり、かつ t は0～8の整数である。これらの実施態様のいくつかにおいて、 L^1 は、リジン残基を介してBAに結合するリンカーである。これらの実施態様のいくつかにおいて、下付き文字 k は、BA上のリジン残基を介してBAに結合しているリンカー L^1 の数を表す。これらの実施態様のいくつかにおいて、 L^2 は、システイン残基を介してBAに結合するリンカーである。これらの実施態様のいくつかにおいて、下付き文字 t は、BA上のシステイン残基を介してBAに結合しているリンカー L^2 の数を表す。いくつかの実施態様において、リンカー L^2 が単座リンカーであるとき、 t は0～8の整数である。いくつかの実施態様において、リンカー L^2 が二座リンカーであるとき、 t は0～4の整数である。これらの例のいくつかにおいて、 $k+t$ の合計は、1～8に等しい。

【0 2 2 8】

いくつかの実施態様において、式Iの化合物は：

【化 3 2 6】

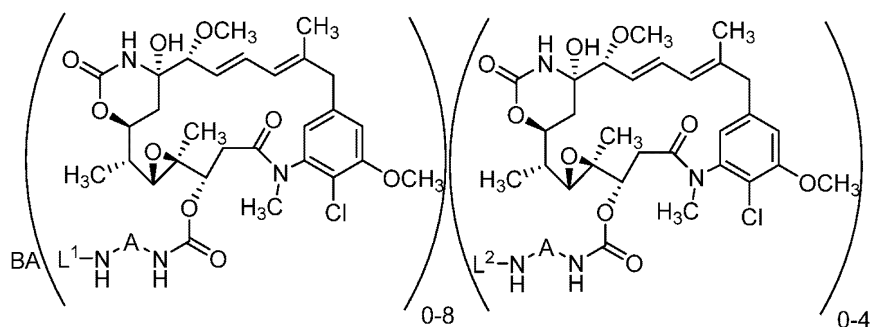


であり、式中、Aはアリーレン又はヘテロアリーレンであり、 L^1 及び L^2 はリンカーであり、かつBAは結合剤である。これらの実施態様のいくつかにおいて、 L^1 は、リジン残基を介してBAに結合するリンカーである。これらの実施態様のいくつかにおいて、 L^2 は、システイン残基を介してBAに結合するリンカーである。

【0 2 2 9】

いくつかの実施態様において、式Iの化合物は：

【化 3 2 7】



10

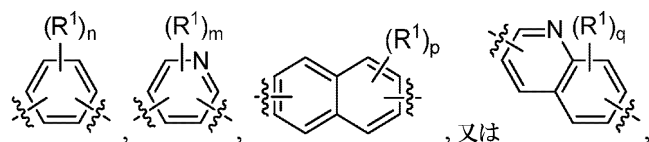
であり、式中、Aはアリーレン又はヘテロアリーレンであり、 L^1 及び L^2 はリンカーであり、かつBAは結合剤である。これらの実施態様のいくつかにおいて、 L^1 は、リジン残基を介してBAに結合するリンカーである。これらの実施態様のいくつかにおいて、 L^2 は、システイン残基を介してBAに結合するリンカーである。

【0 2 3 0】

いくつかの実施態様において、

Aは：

【化 3 2 8】



20

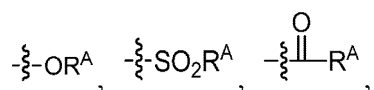
であり、

ここで：

R^1 は、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

30

【化 3 2 9】



又はアジドであり、

ここで、 R^A はアルキルであり；

n は0～4の整数であり；

m は0～3の整数であり；

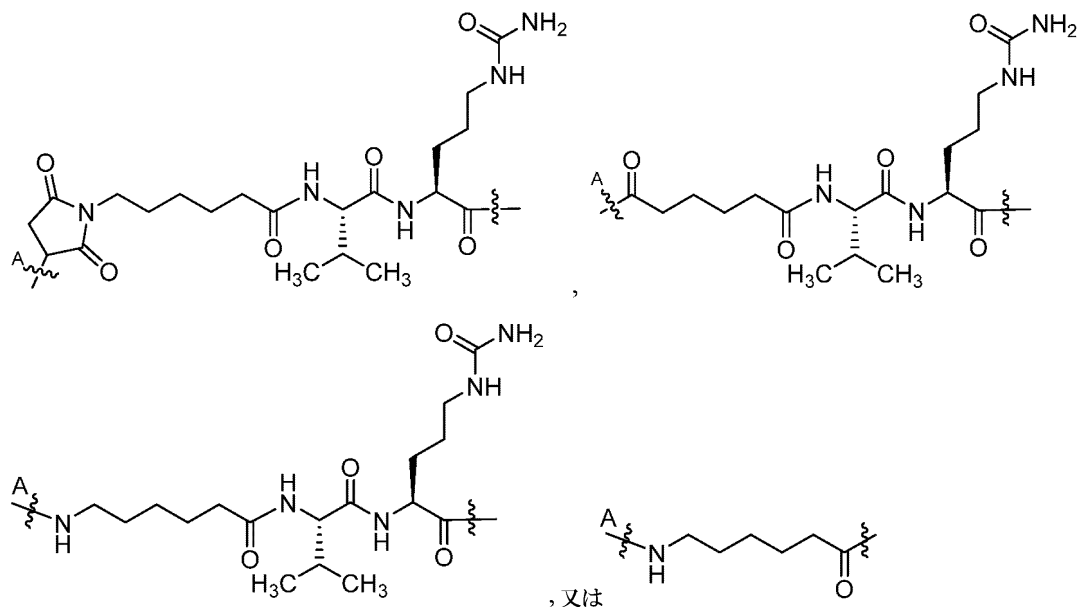
p は0～6の整数であり；かつ

q は0～5の整数であり；

L は、

40

【化 3 3 0】

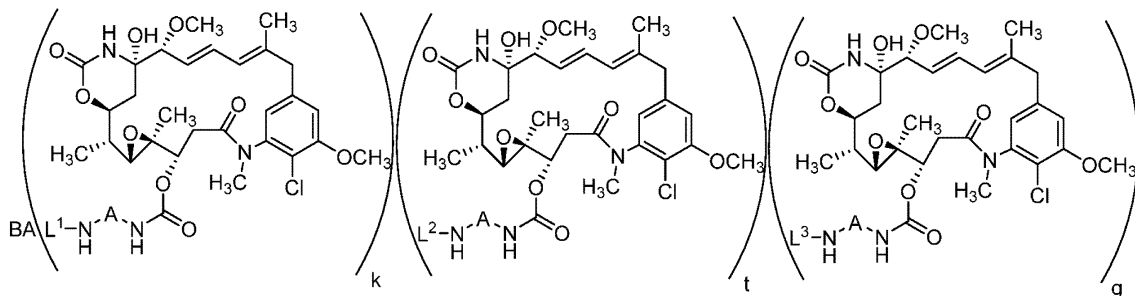


10

である。いくつかの実施態様において、式Iの化合物は：

【化 3 3 1】

20



であり、式中、Aはアリーレン又はヘテロアリーレンであり、 L^1 、 L^2 、及び L^3 はリンカーであり、BAは結合剤であり、 k は0～30の整数であり、 t は0～8の整数であり、かつ g は0～4の整数である。これらの実施態様のいくつかにおいて、 L^1 は、リジン残基を介してBAに結合するリンカーである。これらの実施態様のいくつかにおいて、下付き文字 k は、BA上のリジン残基を介してBAに結合しているリンカー L^1 の数を表す。これらの実施態様のいくつかにおいて、 L^2 は、システイン残基を介してBAに結合するリンカーである。これらの実施態様のいくつかにおいて、下付き文字 t は、BA上のシステイン残基を介してBAに結合しているリンカー L^2 の数を表す。いくつかの実施態様において、リンカー L^2 が単座リンカーであるとき、 t は0～8の整数である。いくつかの実施態様において、リンカー L^2 が二座リンカーであるとき、 t は0～4の整数である。これらの例のいくつかにおいて、 $k+t$ の合計は、1～8に等しい。これらの実施態様のいくつかにおいて、 L^3 は、グルタミン残基を介してBAに結合するリンカーである。これらの実施態様のいくつかにおいて、下付き文字 g はBA上のグルタミン残基を介してBAに結合しているリンカー L^3 の数を表す。

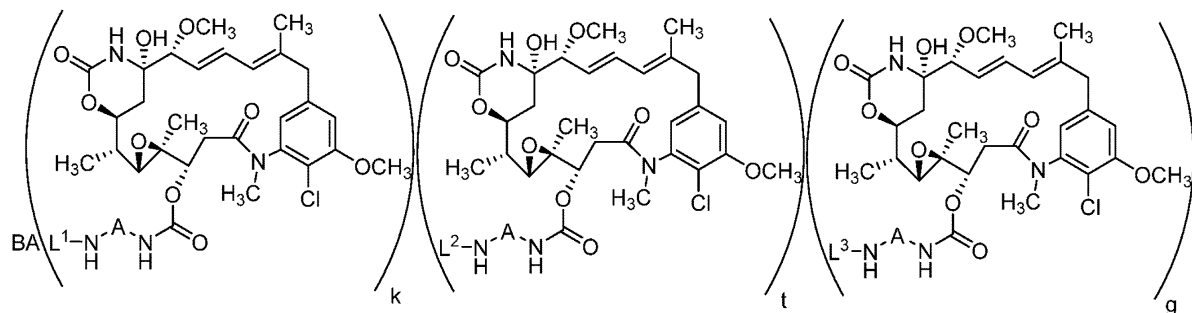
30

40

【0 2 3 1】

いくつかの実施態様において、式Iの化合物は：

【化 3 3 2】



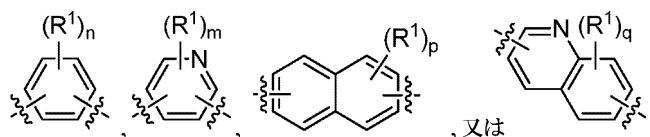
10

であり、式中、Aはアリーレン又はヘテロアリーレンであり、 L^1 、 L^2 、及び L^3 がリンカーであり、かつBAは結合剤である。これらの実施態様のいくつかにおいて、 L^1 は、リジン残基を介してBAに結合するリンカーである。これらの実施態様のいくつかにおいて、 L^2 は、システイン残基を介してBAに結合するリンカーである。これらの実施態様のいくつかにおいて、 L^3 は、グルタミン残基を介してBAに結合するリンカーである。

【0 2 3 2】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化 3 3 3】



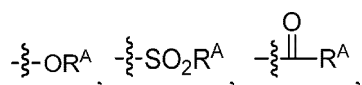
20

であり、

ここで：

R^1 は、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

【化 3 3 4】



30

又はアジドであり、

ここで、 R^A はアルキルであり；

n は0～4の整数であり；

m は0～3の整数であり；

p は0～6の整数であり；かつ

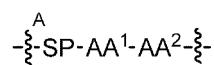
q は0～5の整数である。

【0 2 3 3】

いくつかの実施態様において、リンカーは：

40

【化 3 3 5】



であり、

ここで：

SPはスペーサーであり；

【化 3 3 6】



50

は結合剤との1以上の結合であり;

AA¹はアミノ酸であり;かつ

AA²はアミノ酸である。

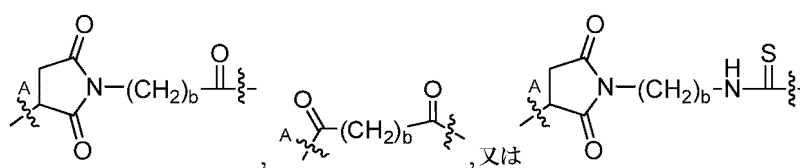
【0234】

スペーサーは、AA¹-AA²部分を結合剤(BA)に接続する二価部分である。好適なスペーサーとしては、アルキレン又はポリエチレングリコールを含むものが挙げられるが、これらに限定されない。スペーサーの末端、すなわち、結合剤又はAA¹に直接結合されるスペーサーの部分は、コンジュゲートの化学合成時に、抗体又はAA¹をスペーサーにカップリングさせる目的で使用される反応性部分に由来する部分であることができる。

【0235】

いくつかの実施態様において、スペーサーはアルキレンを含む。いくつかの実施態様において、スペーサーは、C₅₋₇アルキレンを含む。いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化337】



であり、

ここで:

【化338】



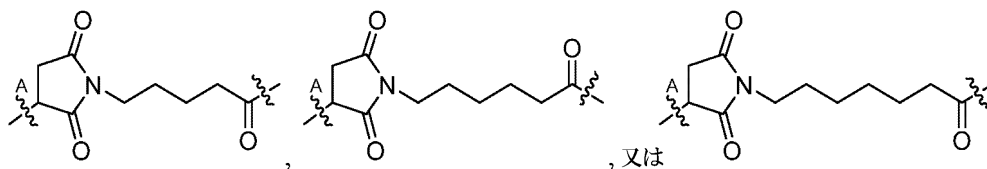
は結合剤との結合であり;かつ

bは2~8の整数である。

【0236】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化339】



であり、

ここで:

【化340】



は結合剤との結合である。

【0237】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

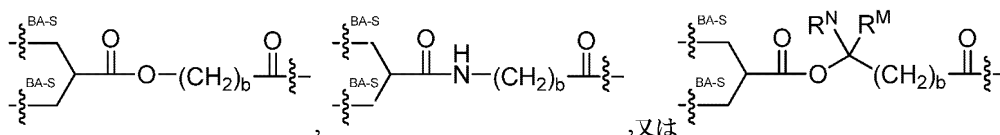
10

20

30

40

【化 3 4 1】



であり、

ここで:

 R^N は水素原子又はアルキルであり; R^M はアルキルであり;

10

【化 3 4 2】



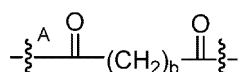
によって表される2つの結合は結合剤のシステインとの結合であり;かつ

bは2~8の整数である。

【0 2 3 8】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化 3 4 3】



20

であり、

ここで:

【化 3 4 4】



は結合剤との結合であり;かつ

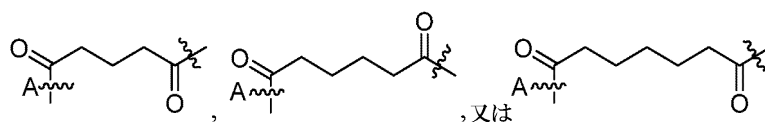
bは2~8の整数である。

【0 2 3 9】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

30

【化 3 4 5】



であり、

ここで:

【化 3 4 6】



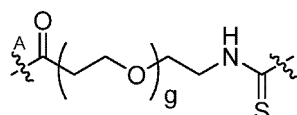
40

は結合剤との結合である。

【0 2 4 0】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化 3 4 7】



であり、

50

ここで:
【化 3 4 8】



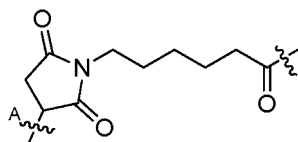
は結合剤との結合であり;かつ

gは2~20の整数である。いくつかの実施態様において、gは2~8である。いくつかの実施態様において、gは、2、4、6、又は8である。

【0 2 4 1】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化 3 4 9】

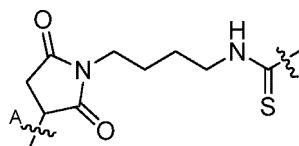


である。

【0 2 4 2】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化 3 5 0】

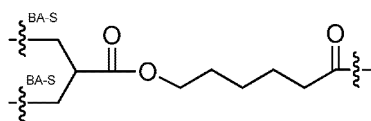


である。

【0 2 4 3】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化 3 5 1】

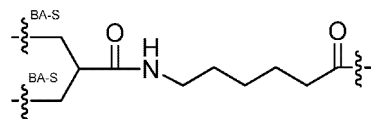


である。

【0 2 4 4】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化 3 5 2】

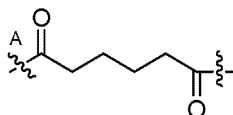


である。

【0 2 4 5】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化 3 5 3】



である。

10

20

30

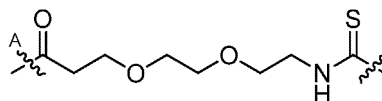
40

50

【0246】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化354】

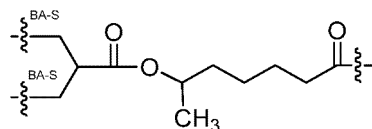


である。

【0247】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化355】

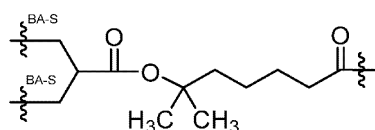


である。

【0248】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化356】

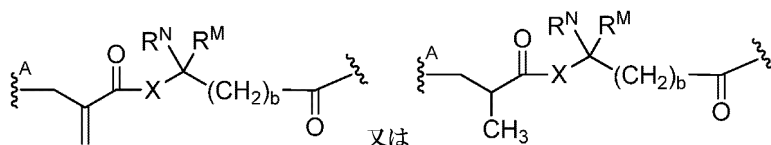


である。

【0249】

いくつかの実施態様において、スペーサーは:

【化357】



である。

【0250】

ここで、

【化358】



は結合剤との結合であり;

XはN又はOであり; R^N 及び R^M は、各々独立に、水素又はアルキルであり;かつbは1~8の整数である。

【0251】

いくつかの実施態様において、 AA^1-AA^2 は:バリン-シトルリン、シトルリン-バリン、リジン-フェニルアラニン、フェニルアラニン-リジン、バリン-アスパラギン、アスパラギン-バリン、アスパラギン-トレオニン、トレオニン-アスパラギン、セリン-アスパラギン、アスパラギン-セリン、フェニルアラニン-アスパラギン、アスパラギン-フェニルアラニン、ロイシン-アスパラギン、アスパラギン-ロイシン、イソロイシン-アスパラギン、アスパラギン-イソロイシン、グリシン-アスパラギン、アスパラギン-グリシン、グルタミン酸-アスパラギン、アスパラギン-グルタミン酸、シトルリン-アスパラギン、アスパ

10

20

30

40

50

ラギン-シトルリン、アラニン-アスパラギン、アスパラギン-アラニン、バリン-アラニン、アラニン-バリン、バリン-グリシン、又はグリシン-バリンである。

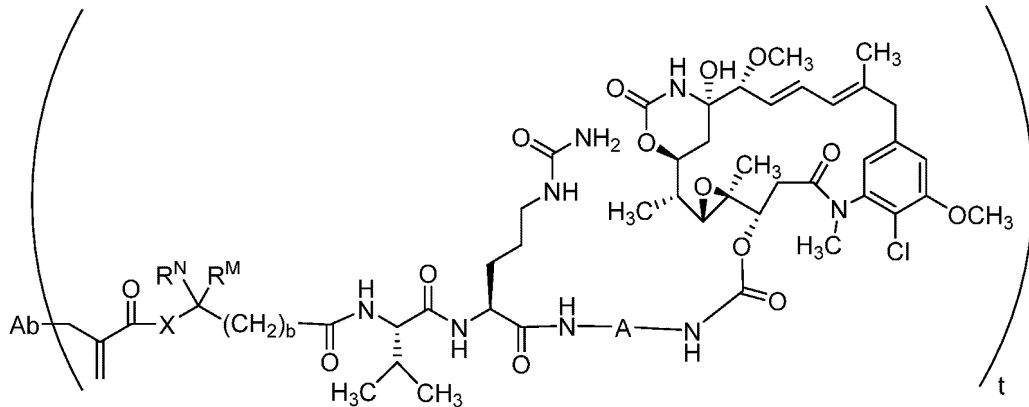
【0252】

いくつかの実施態様において、 AA^1-AA^2 は：バリン-シトルリン又はシトルリン-バリンである。いくつかの実施態様において、 AA^1-AA^2 は：バリン-シトルリンである。

【0253】

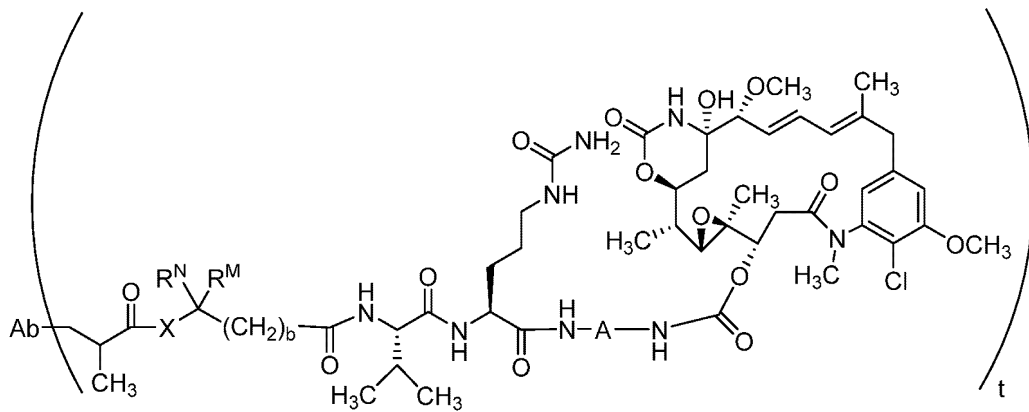
いくつかの実施態様において、式Iの化合物は：

【化359】



10

又は



20

30

であり、

式中、XはN又はOであり、

R^N 及び R^M は、各々独立に、水素又はアリールであり、

bは1～8の整数であり、

Aはアリール又はヘテロアリールであり、かつ

tは1～8の整数である。

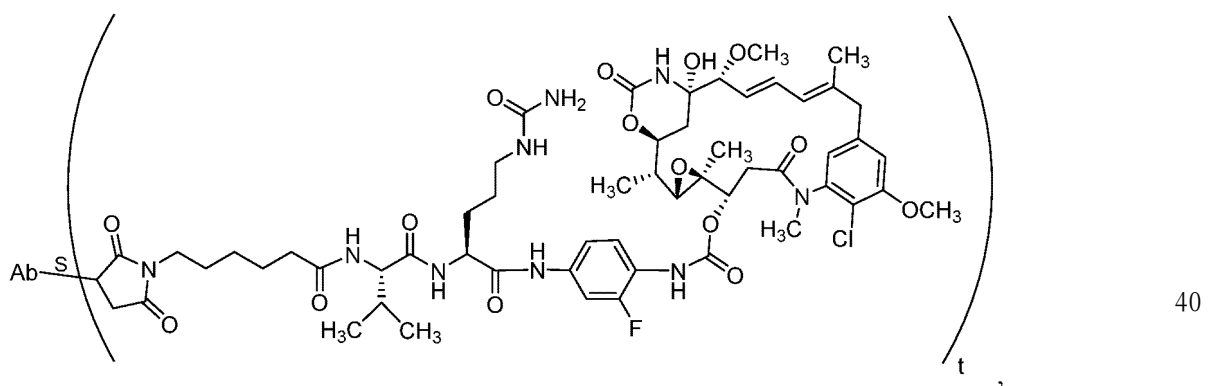
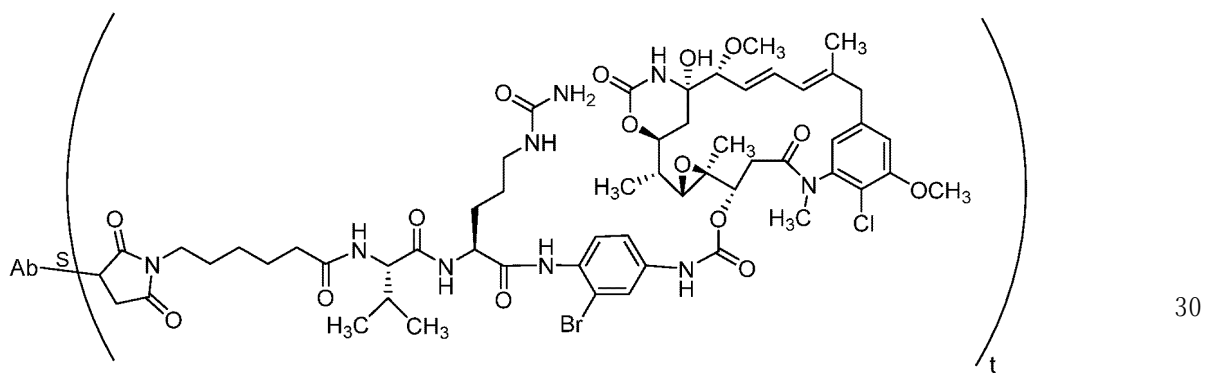
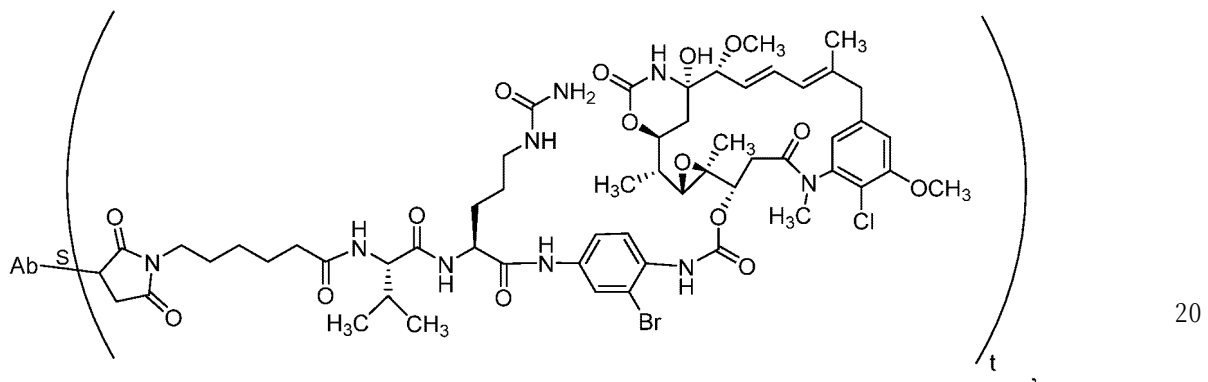
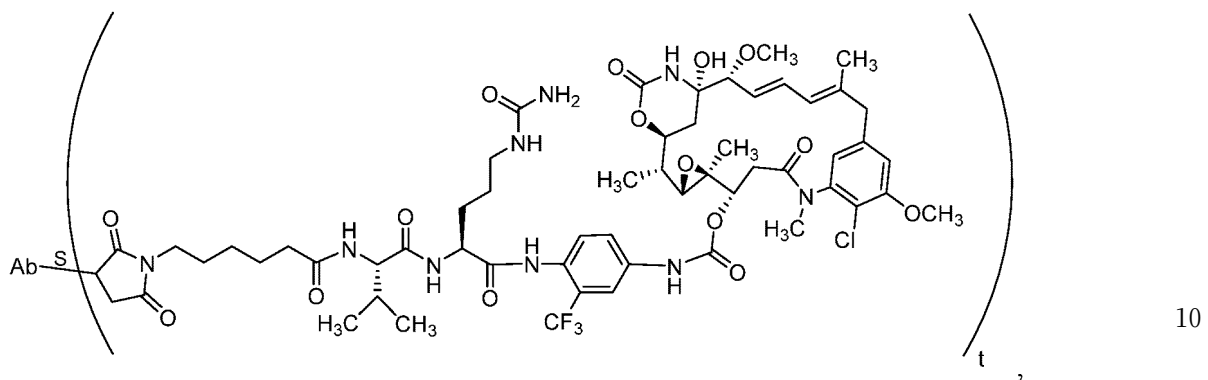
【0254】

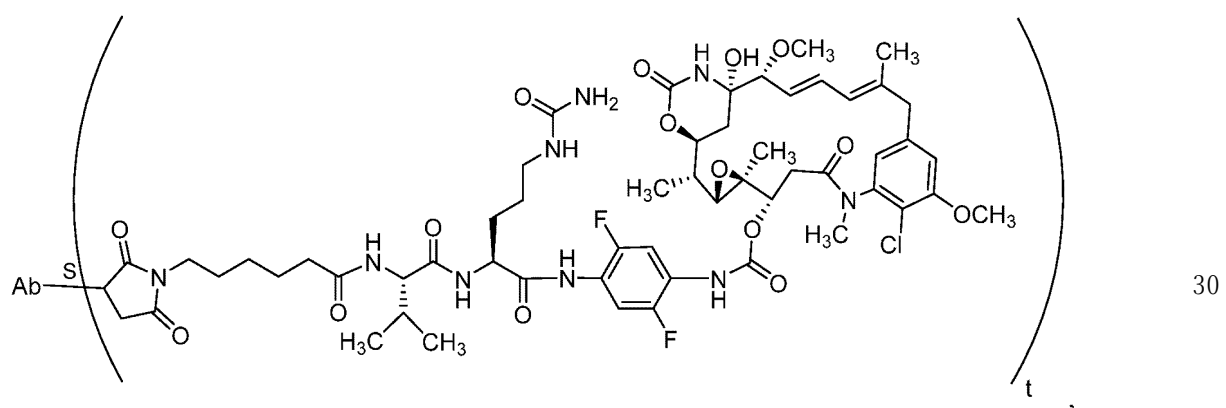
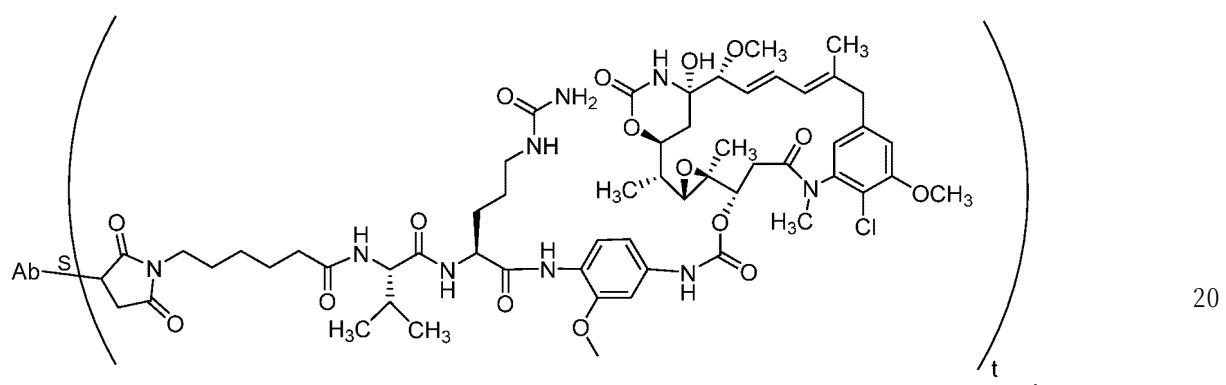
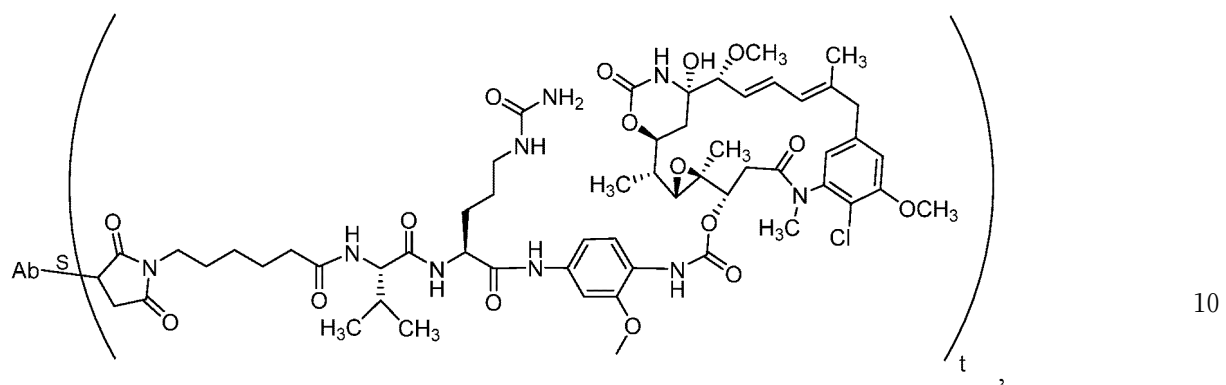
いくつかの実施態様において、式Iの化合物は：

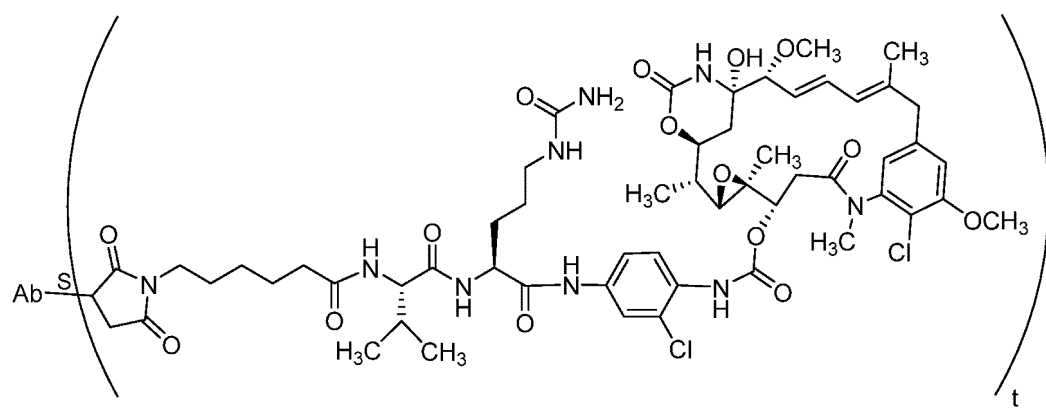
40

【化 3 6 0】

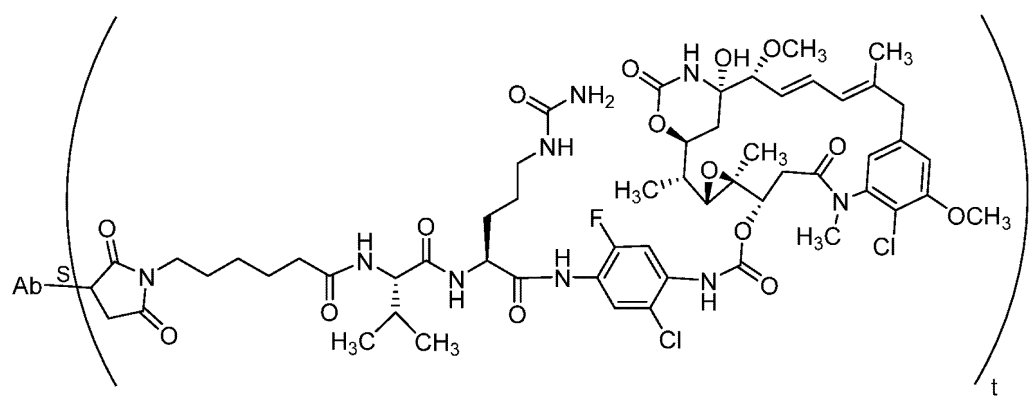




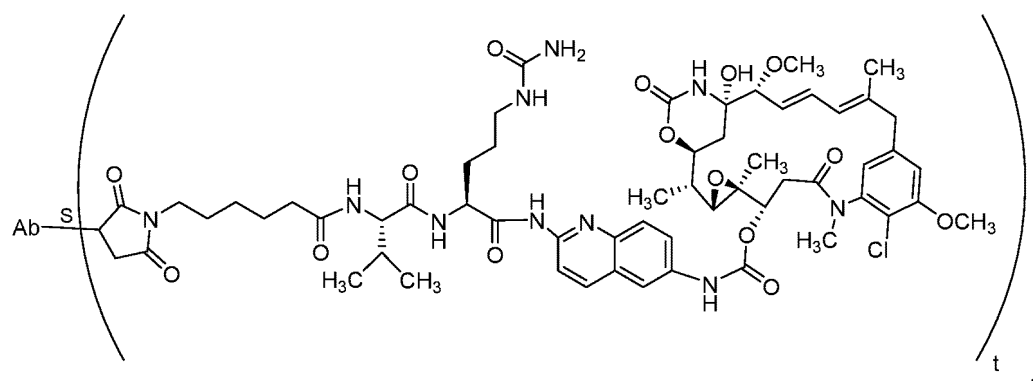




10



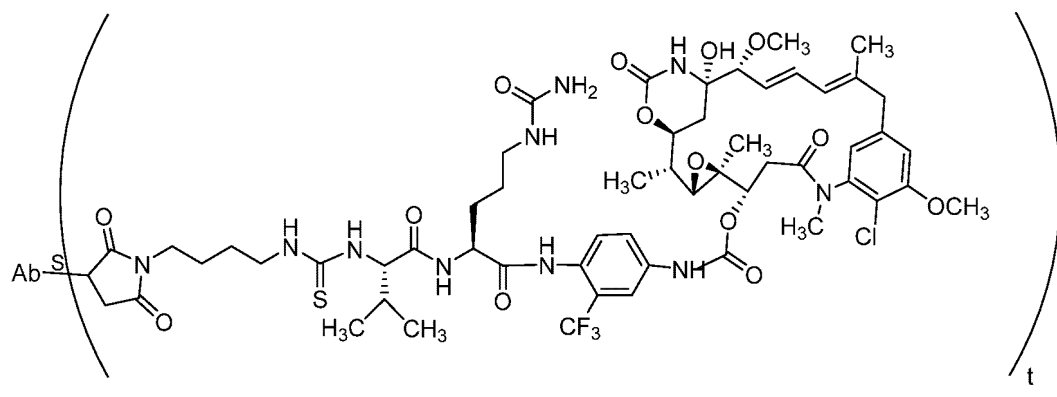
20



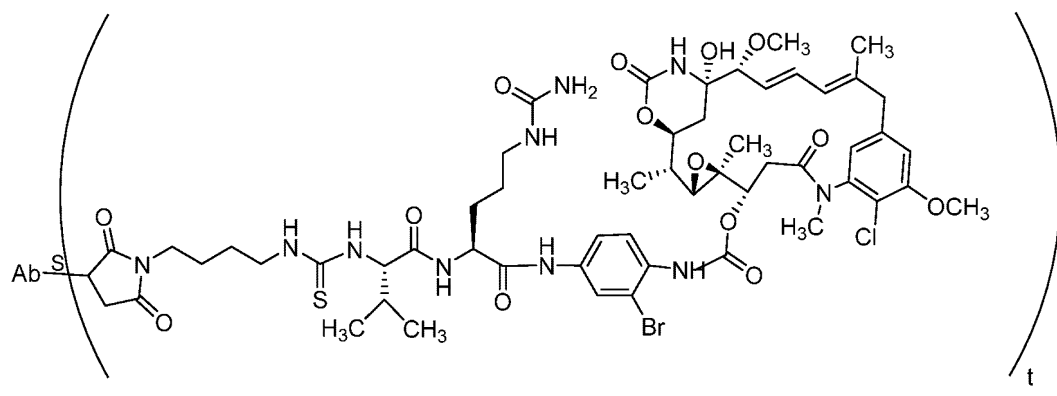
30



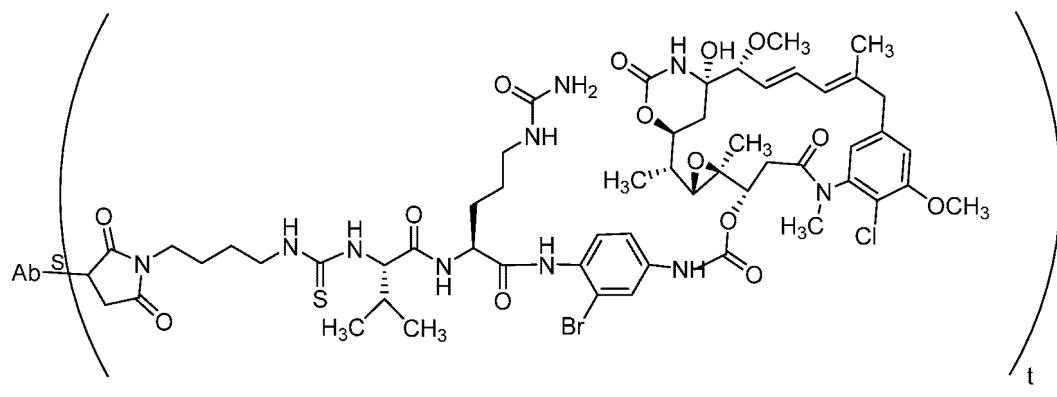




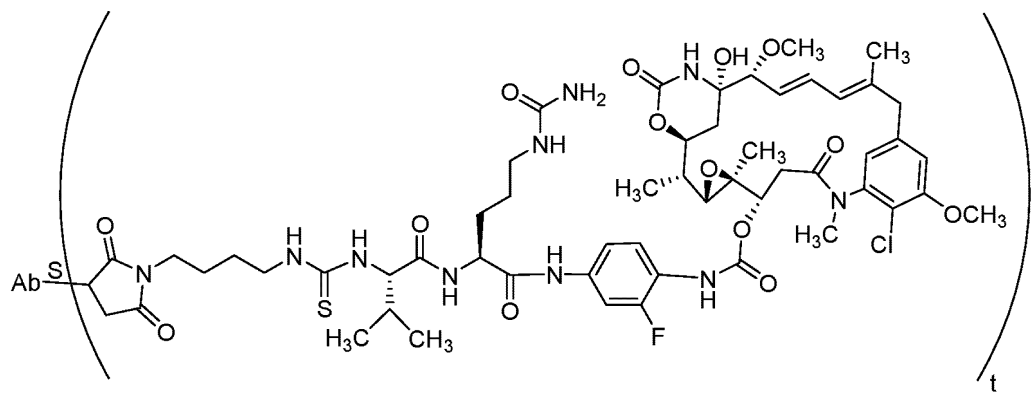
10



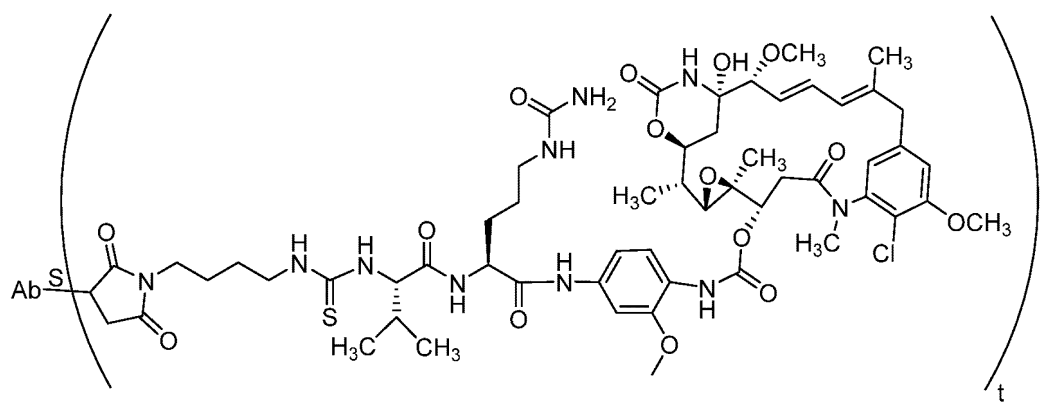
20



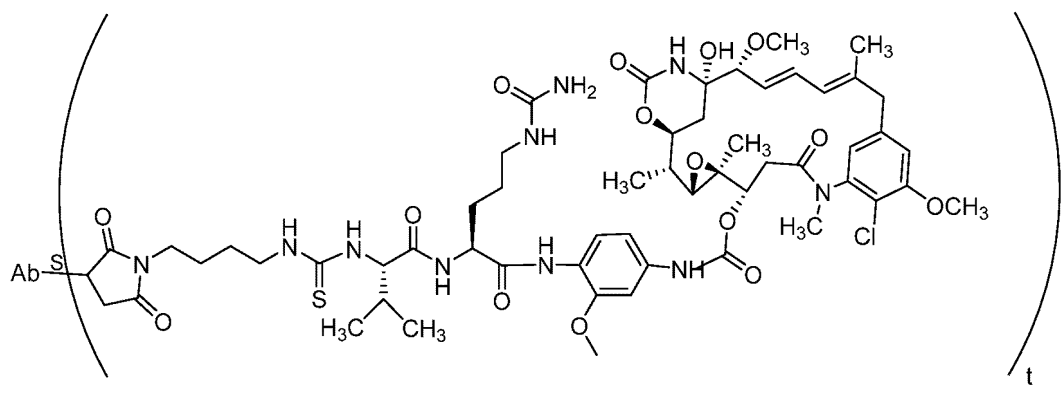
30



10

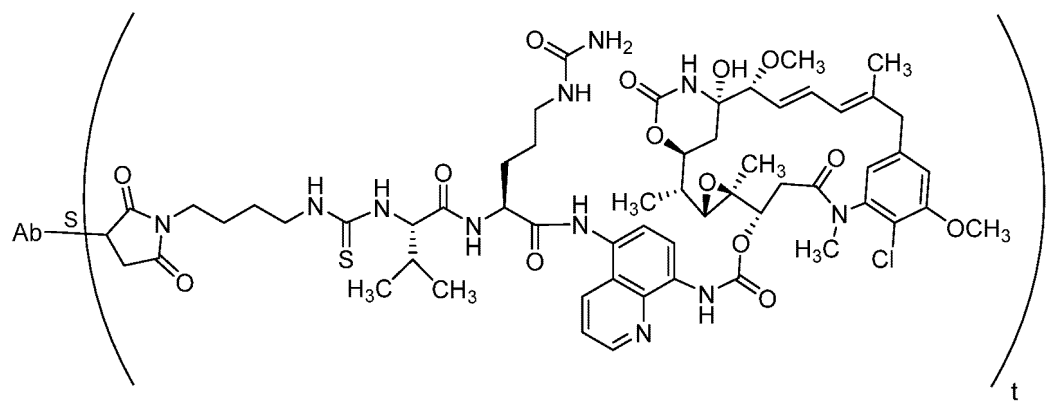


20

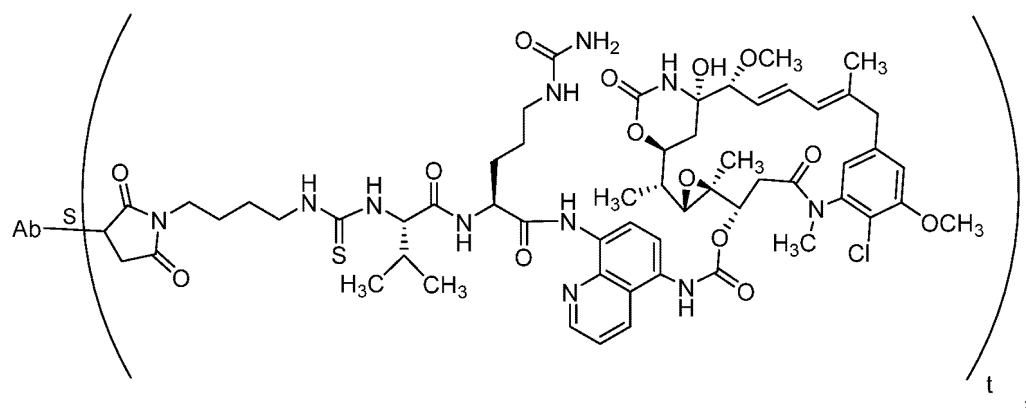


30

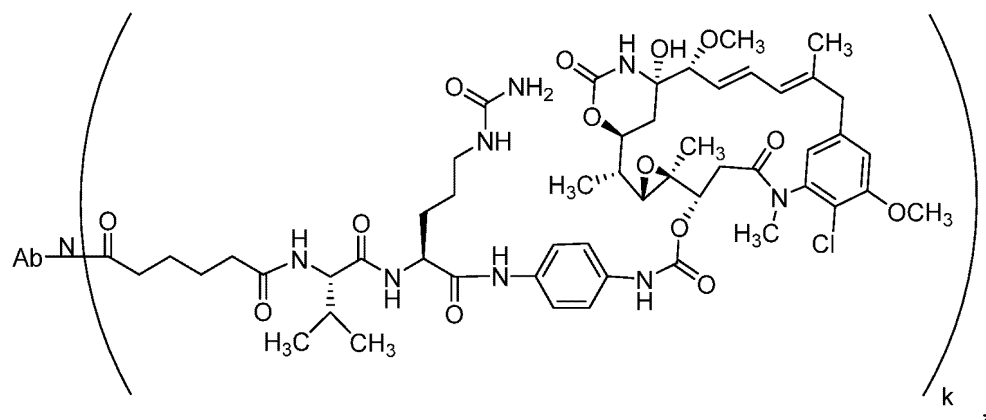




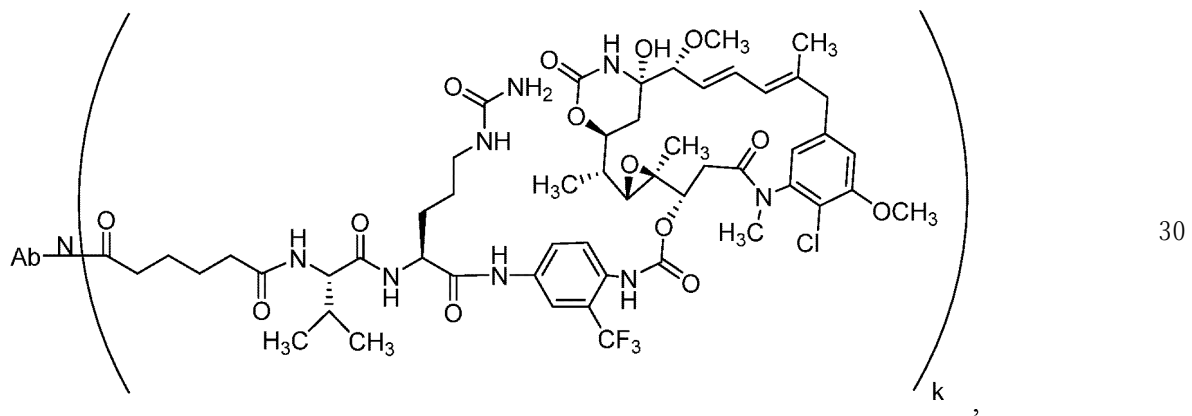
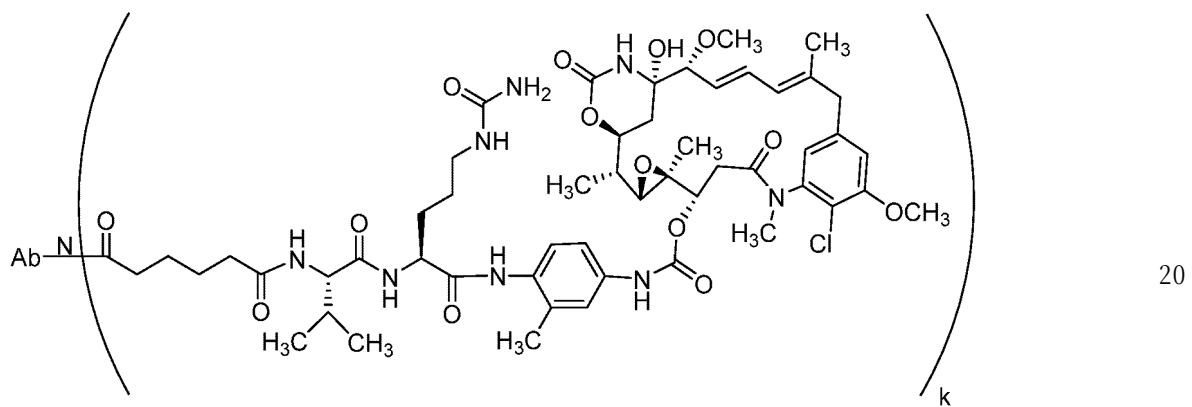
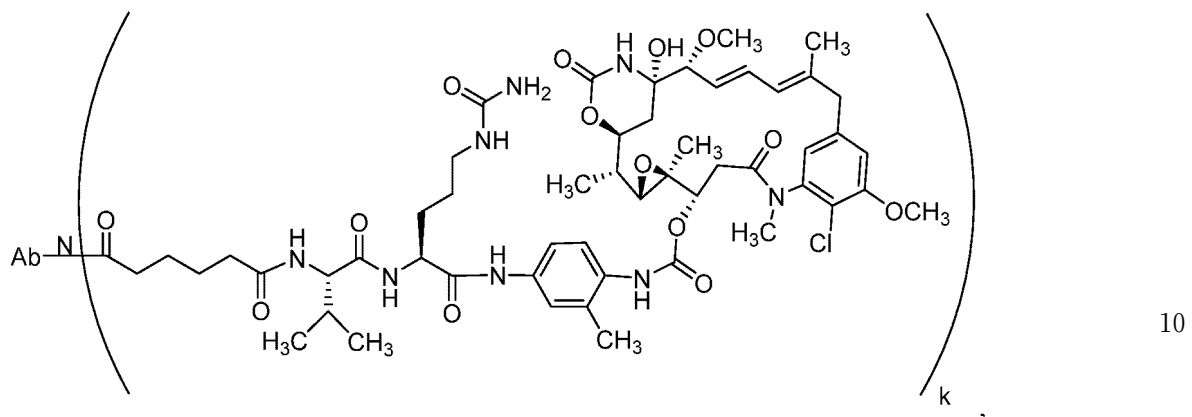
10

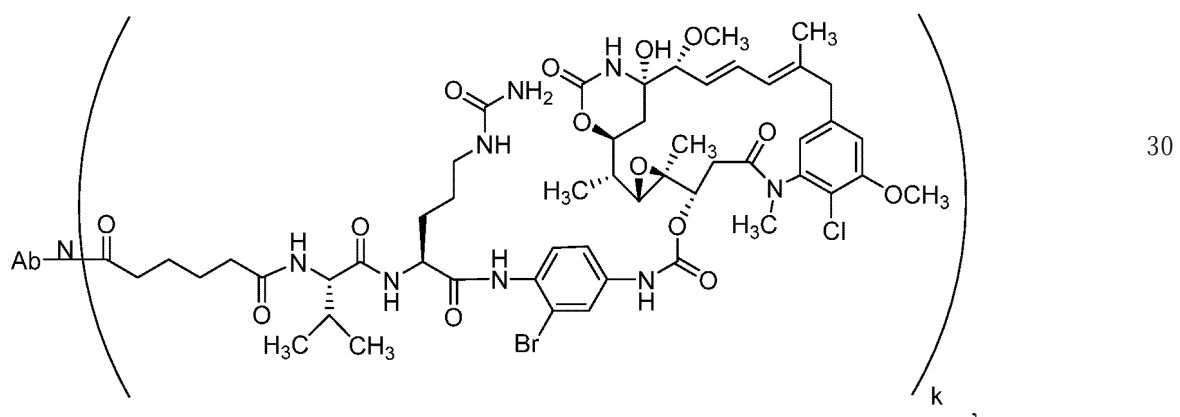
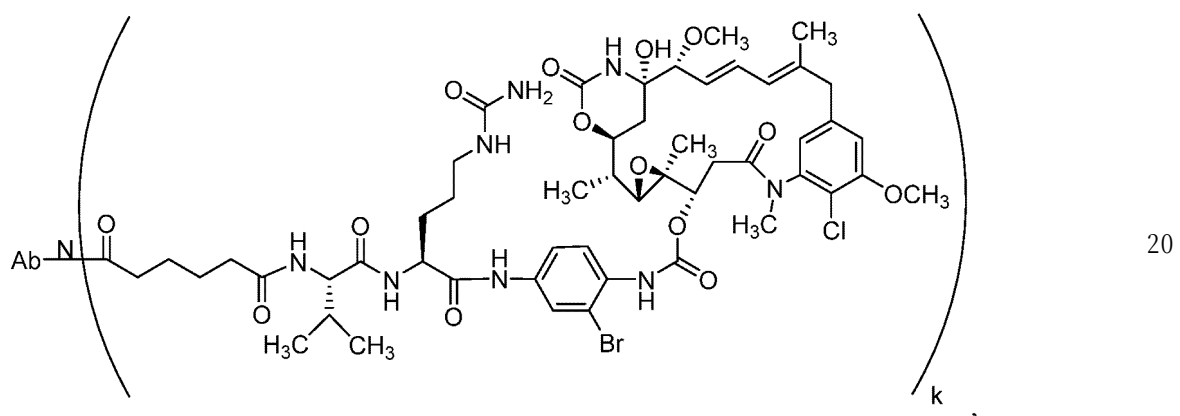
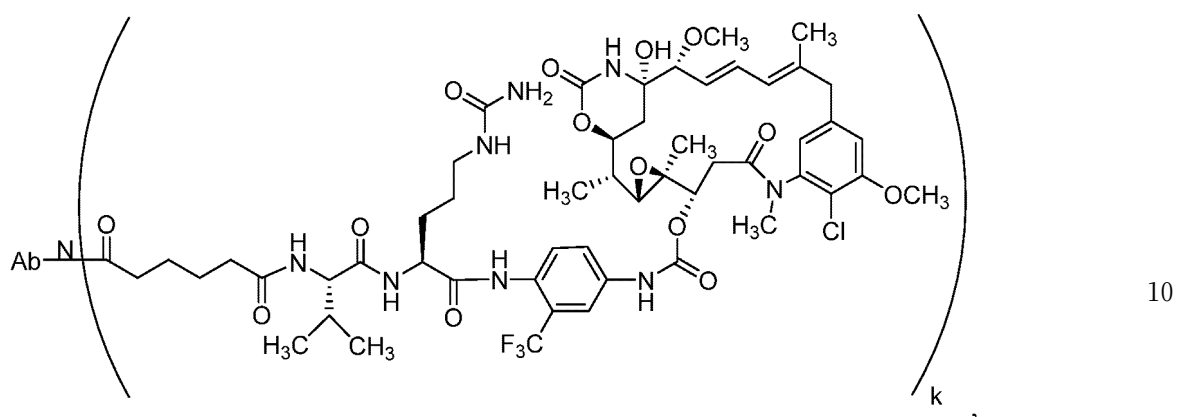


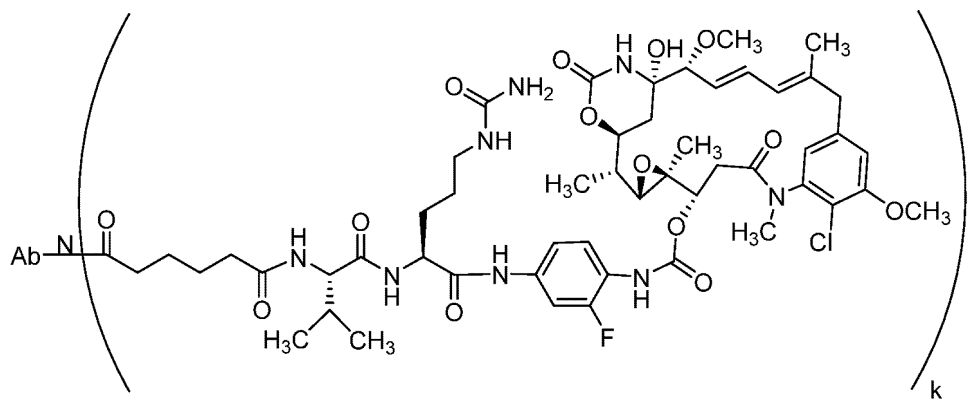
20



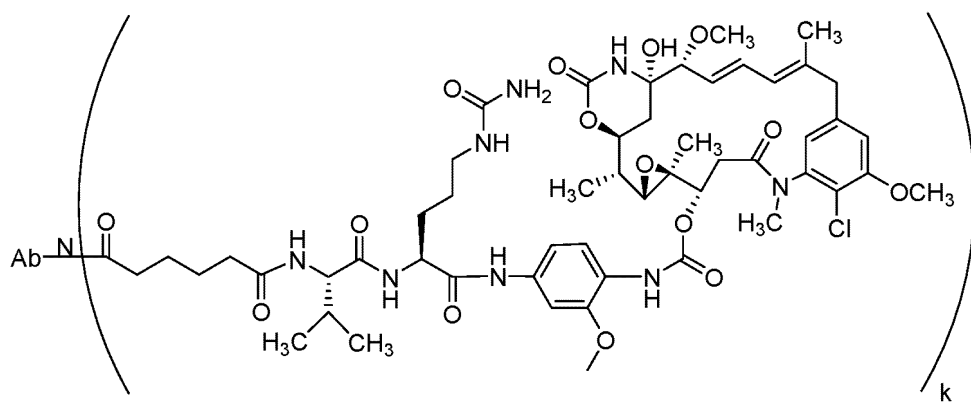
30



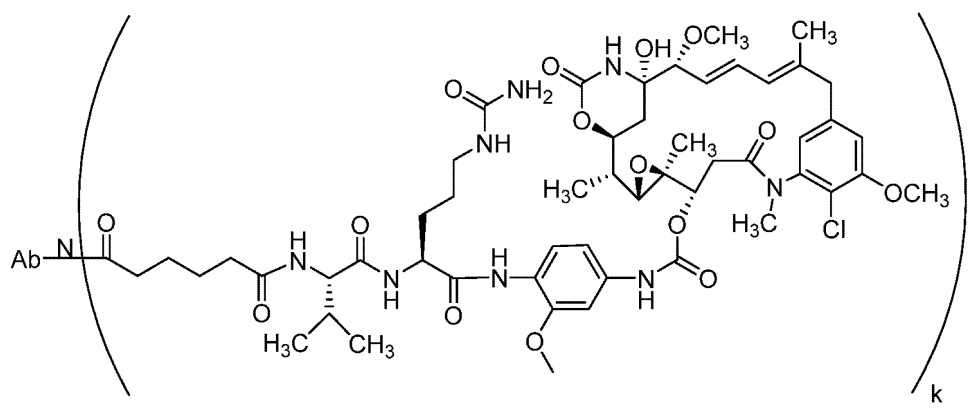




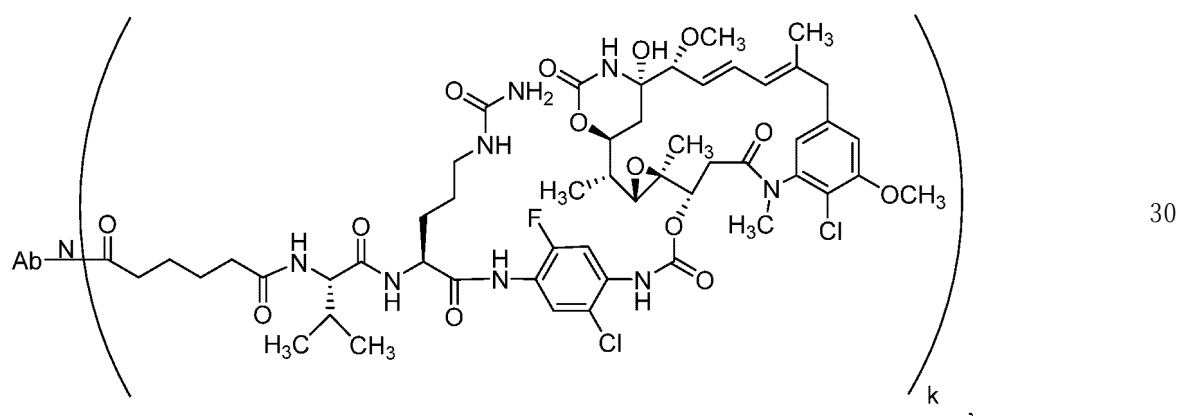
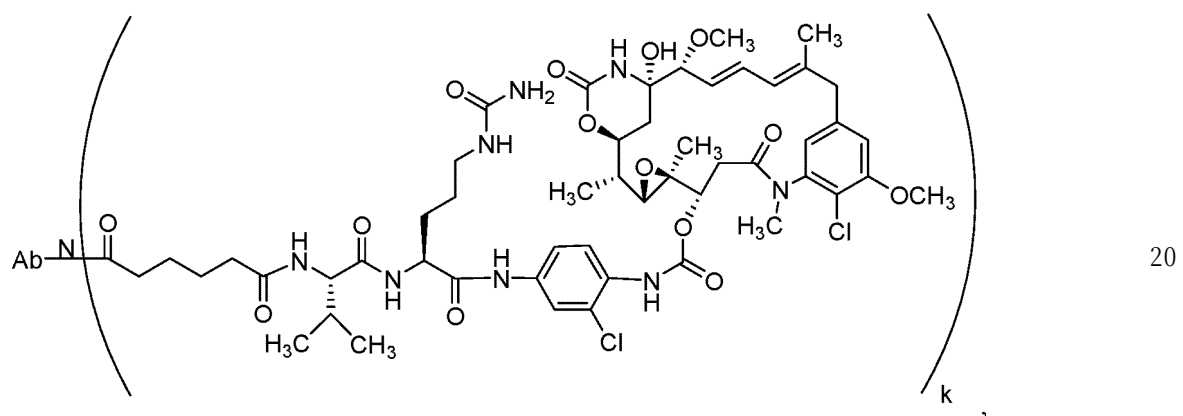
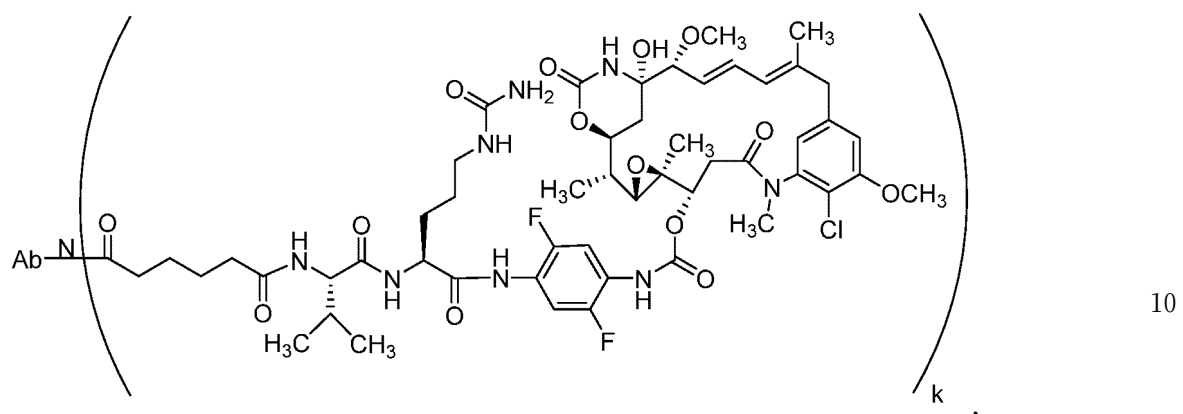
10

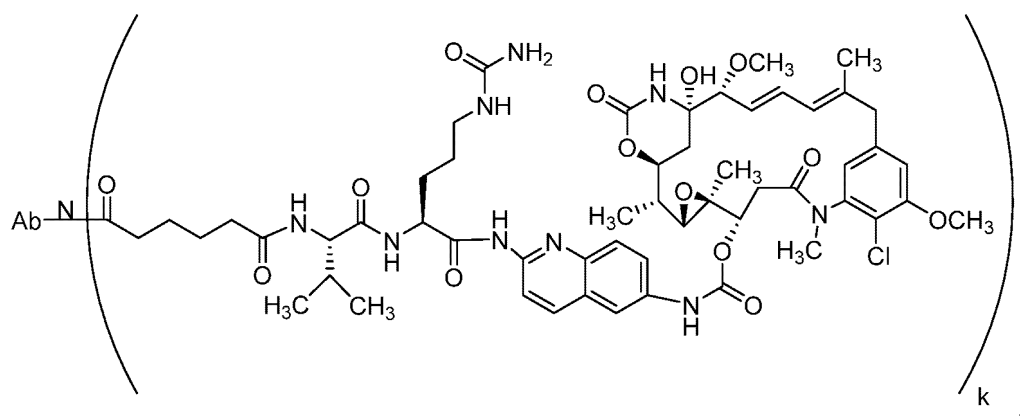


20

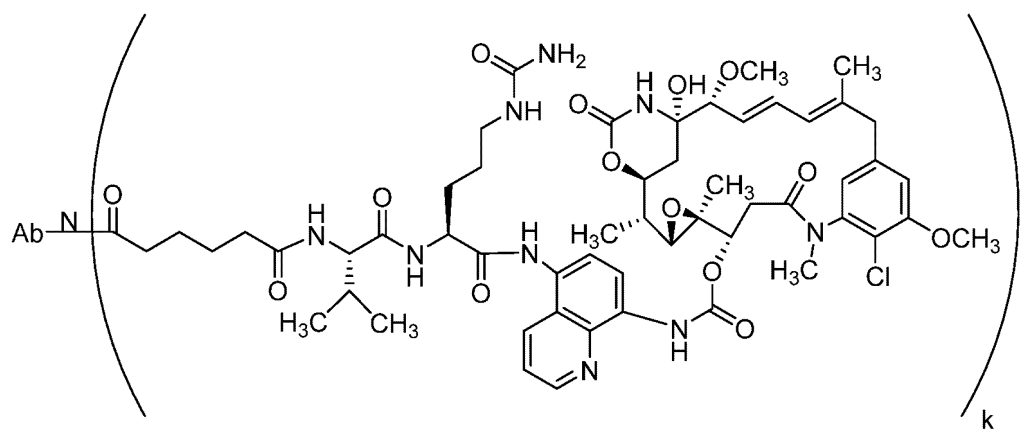


30

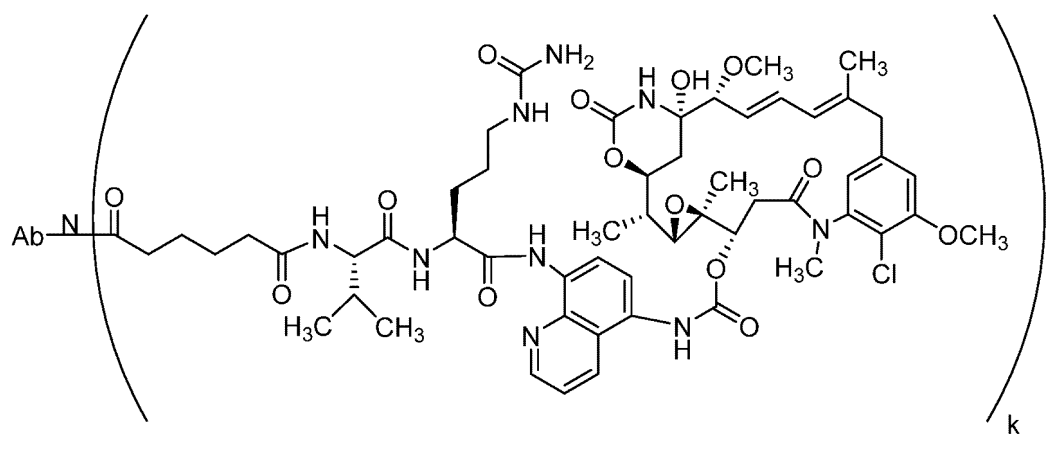




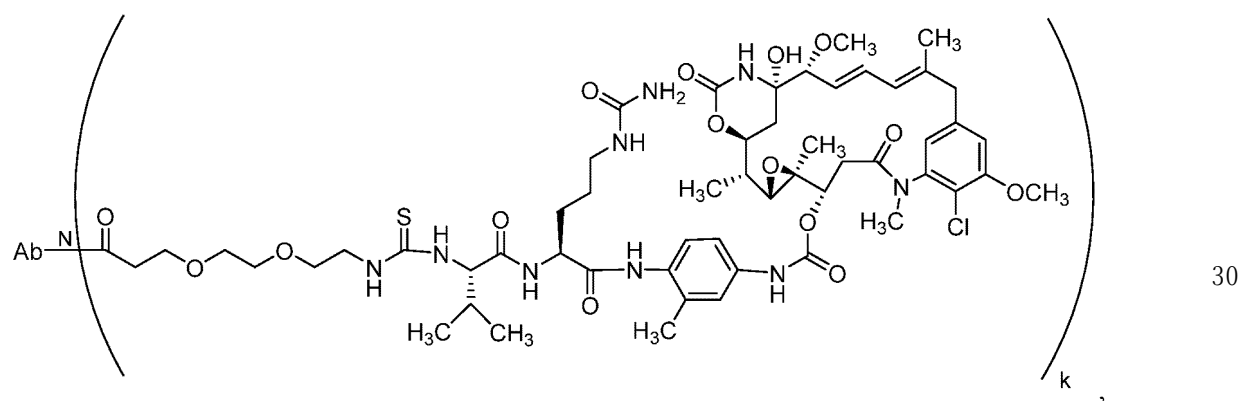
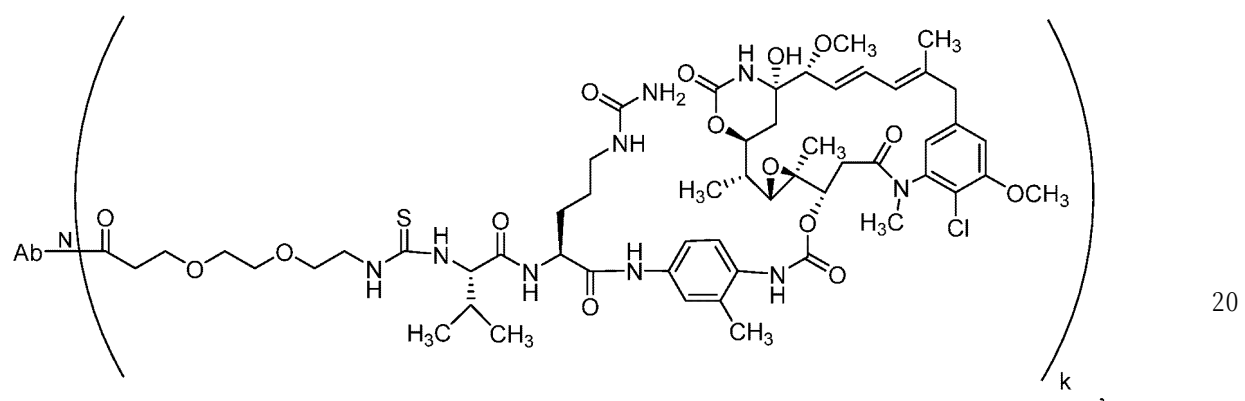
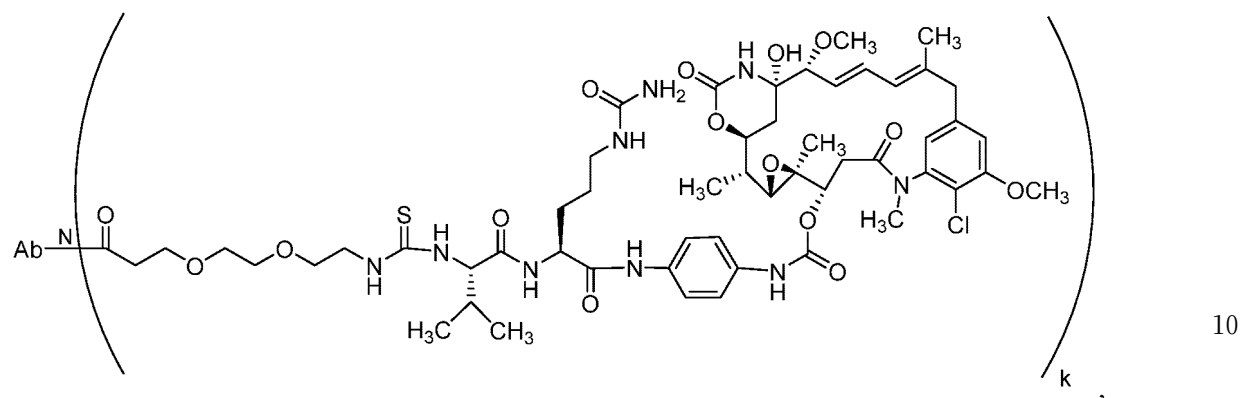
10

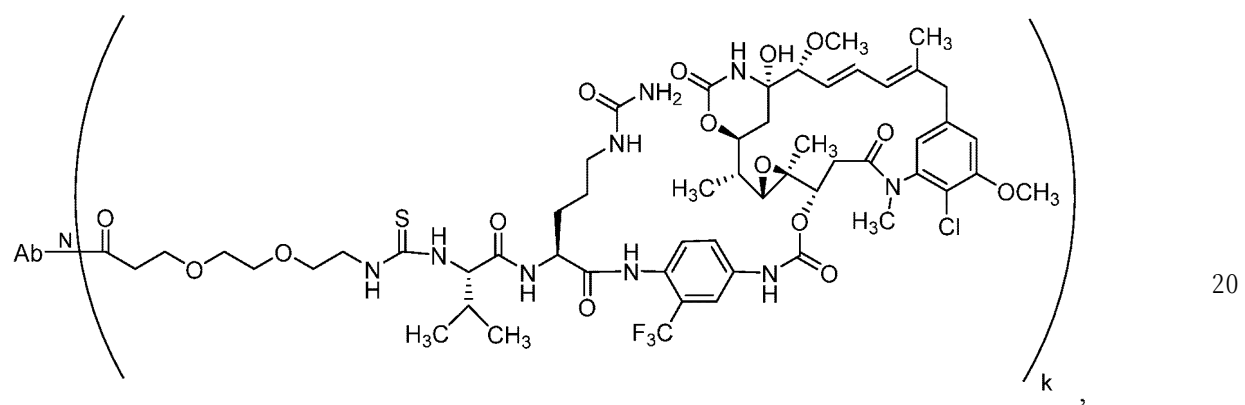
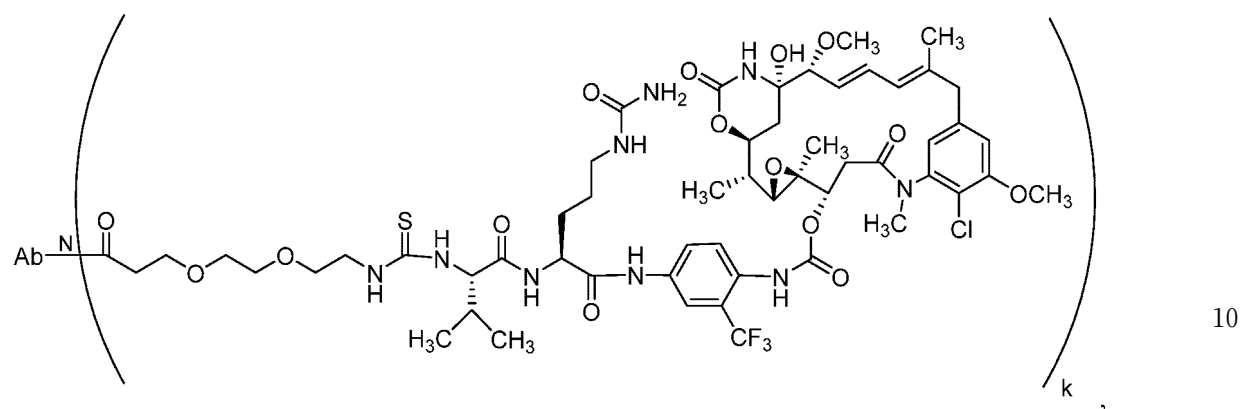


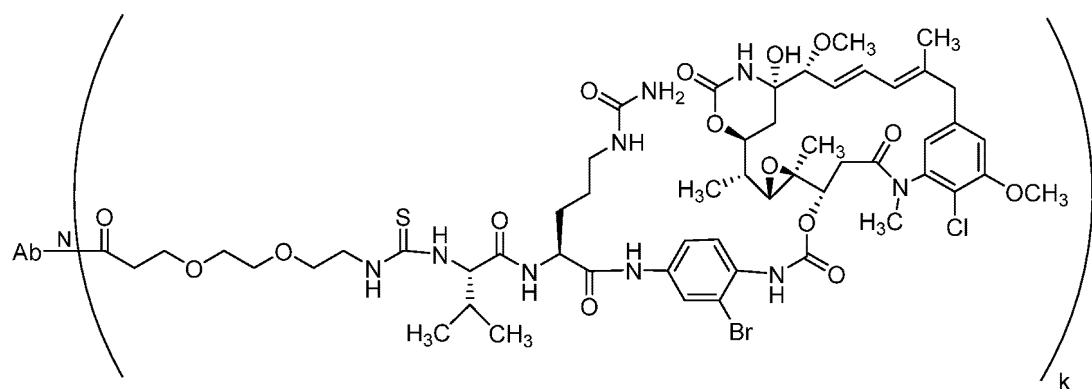
20



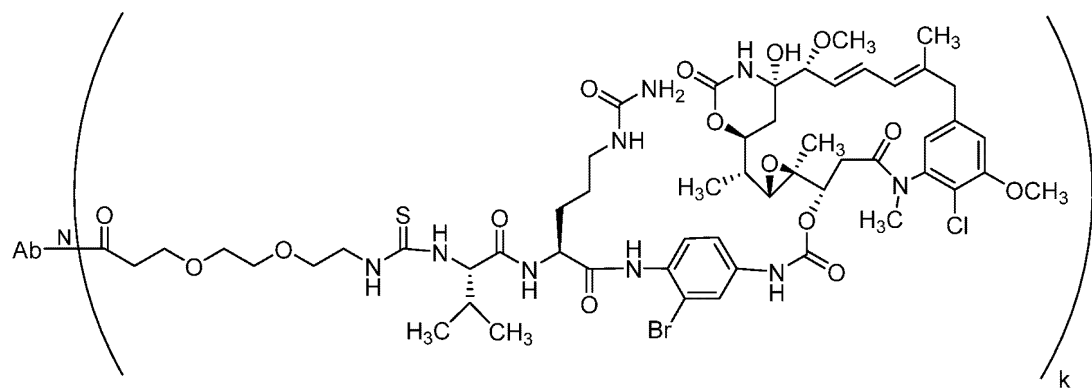
30



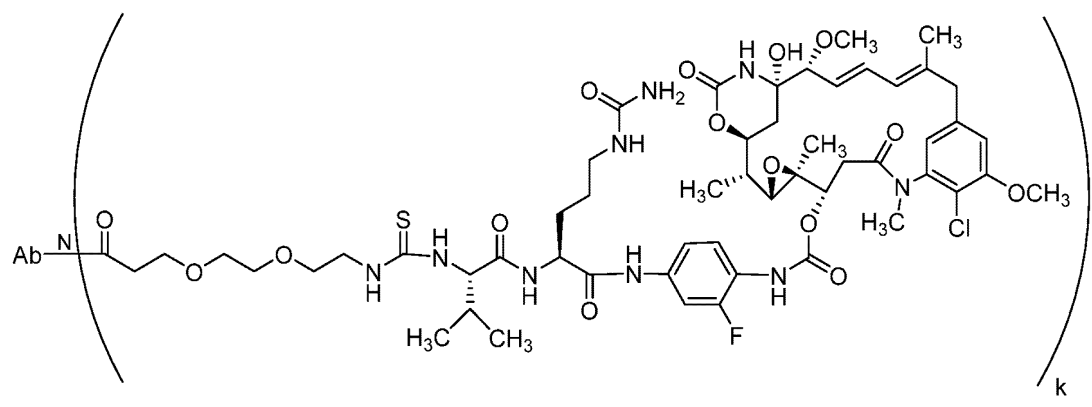




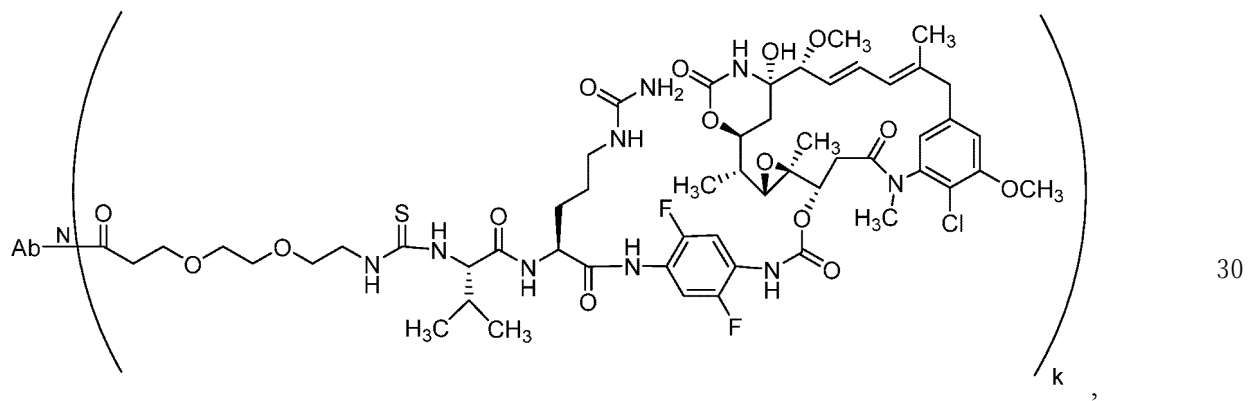
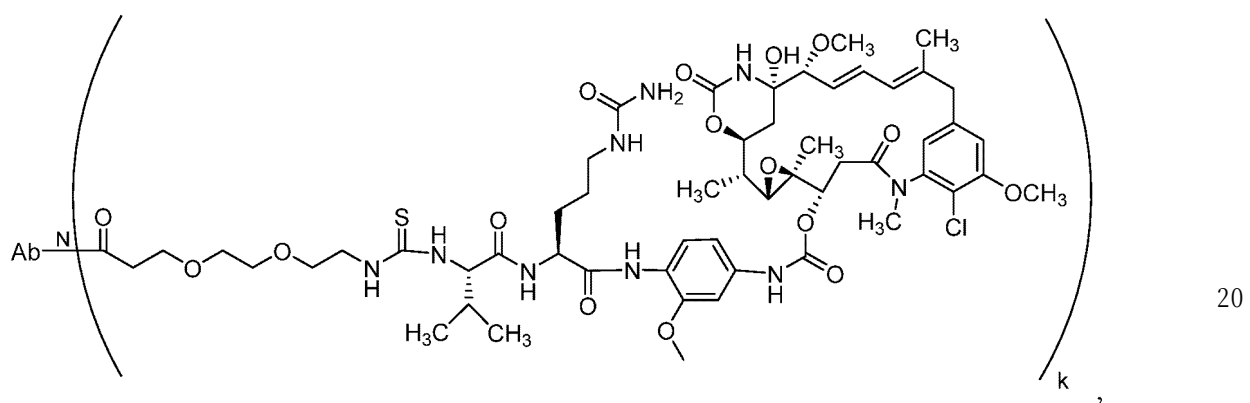
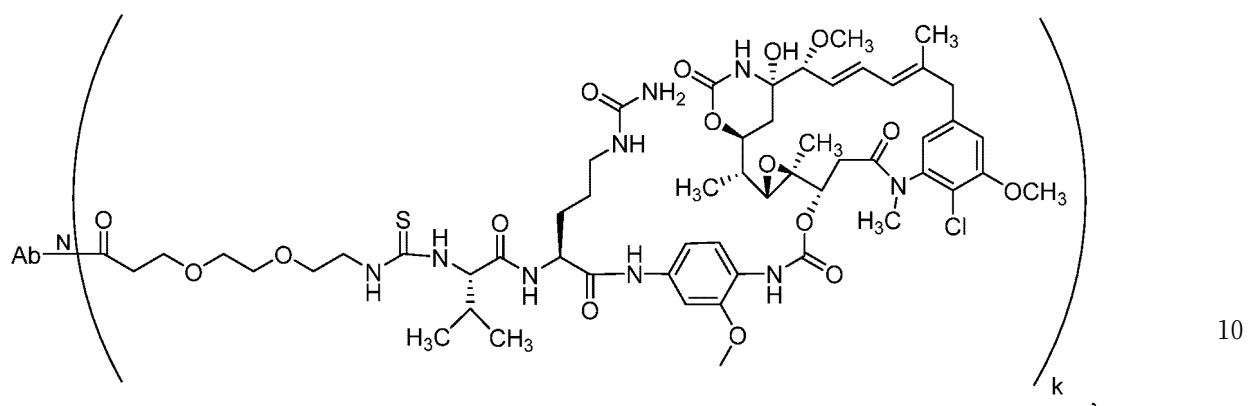
10

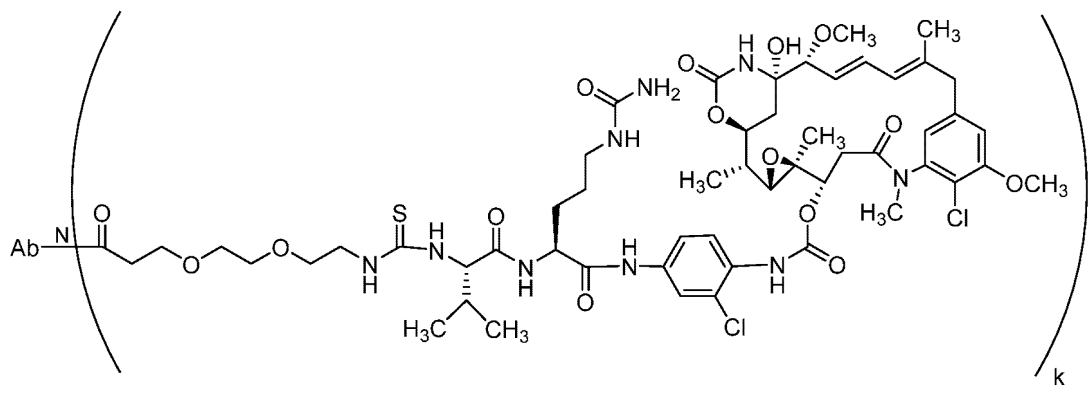


20

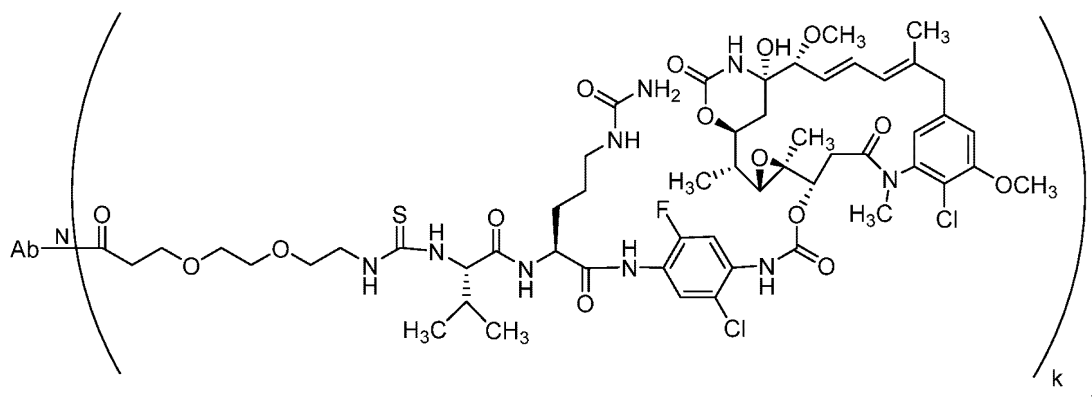


30

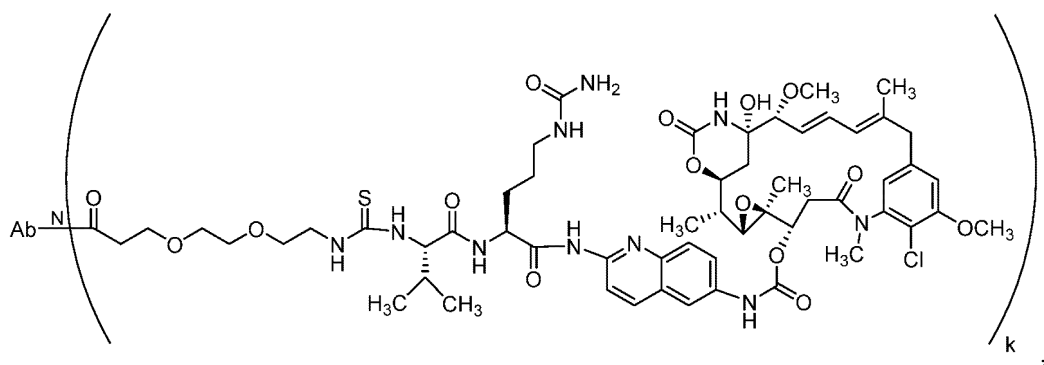




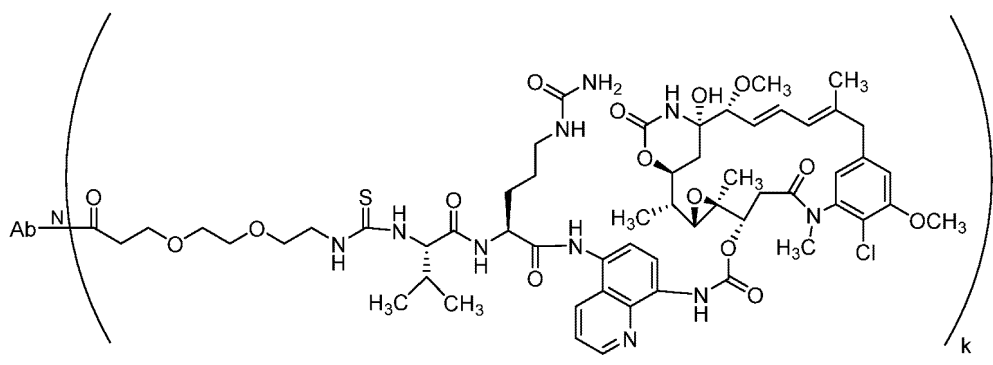
10



20

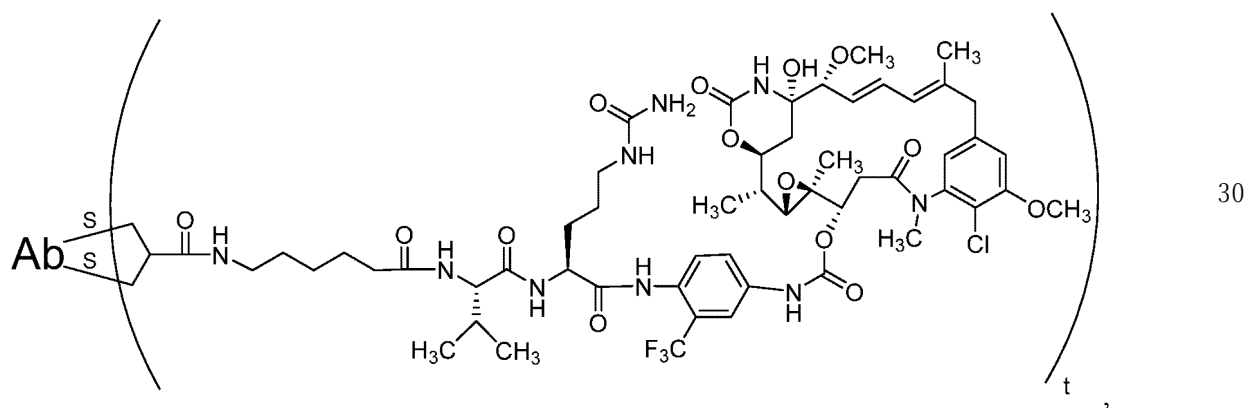
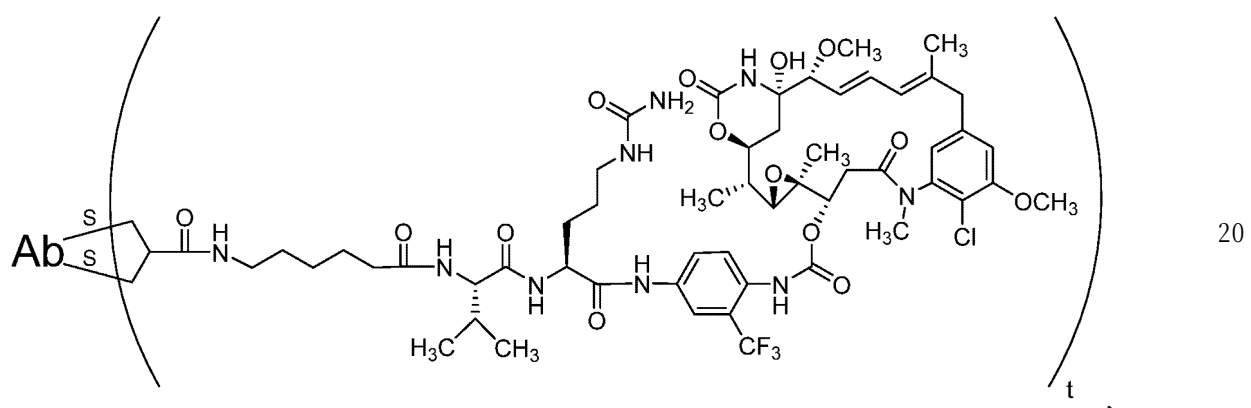
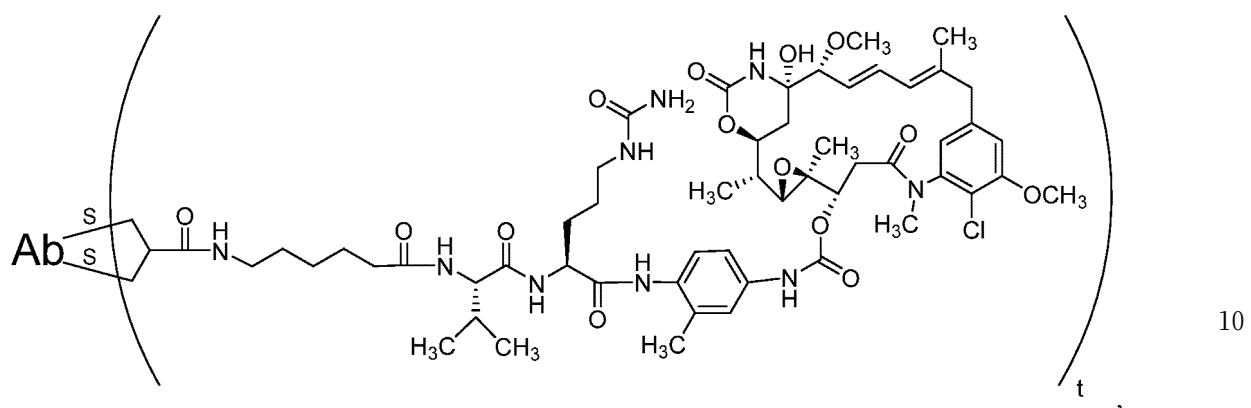


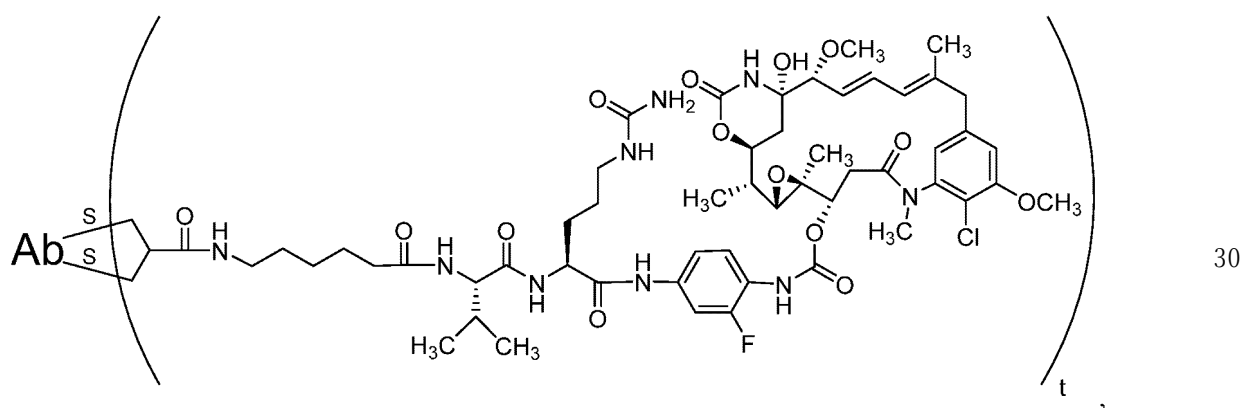
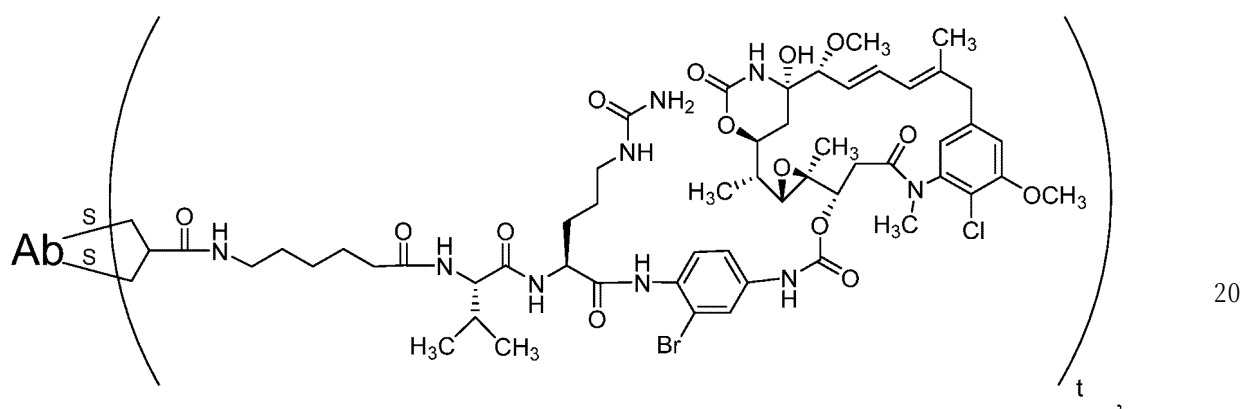
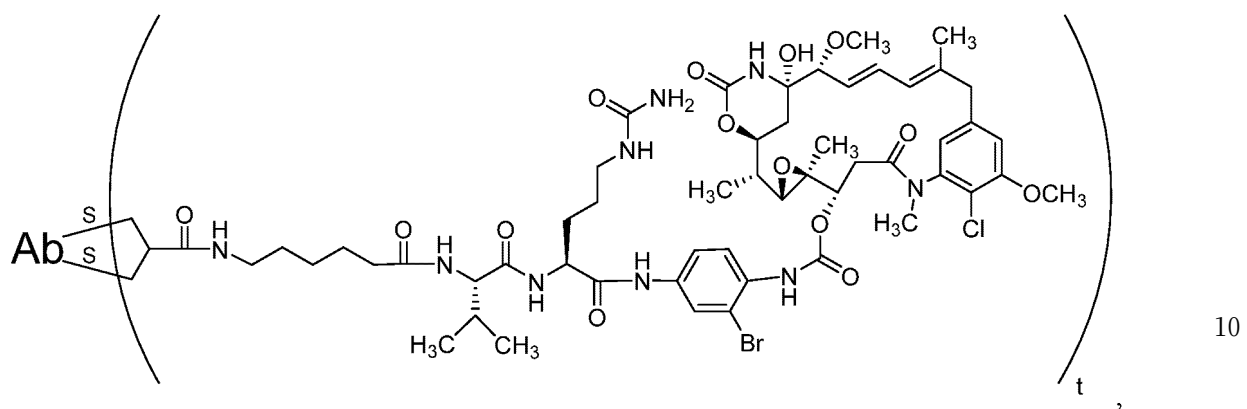
30

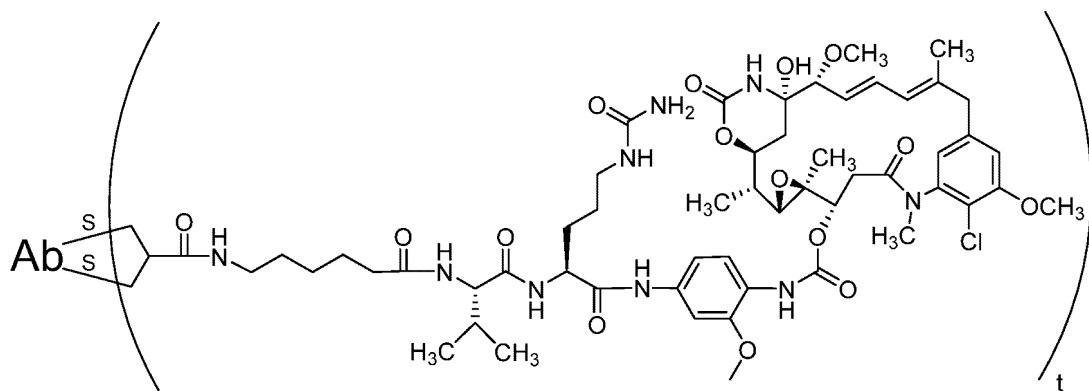


40

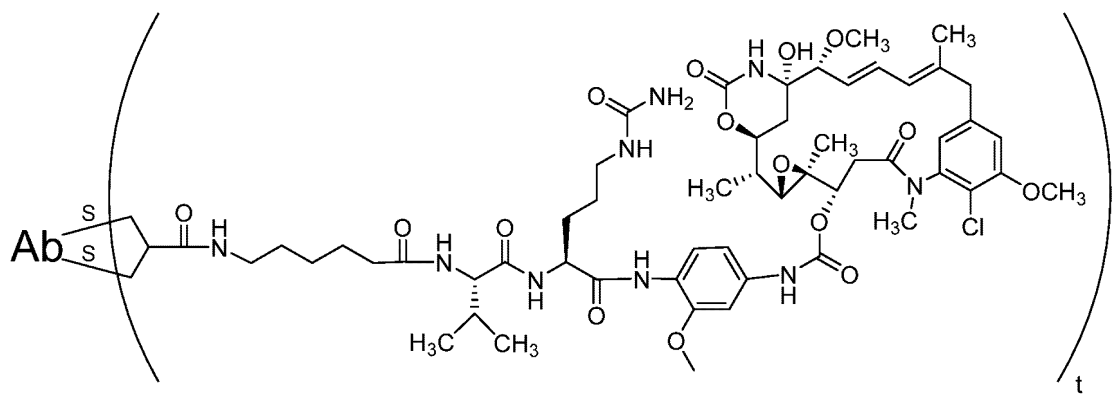




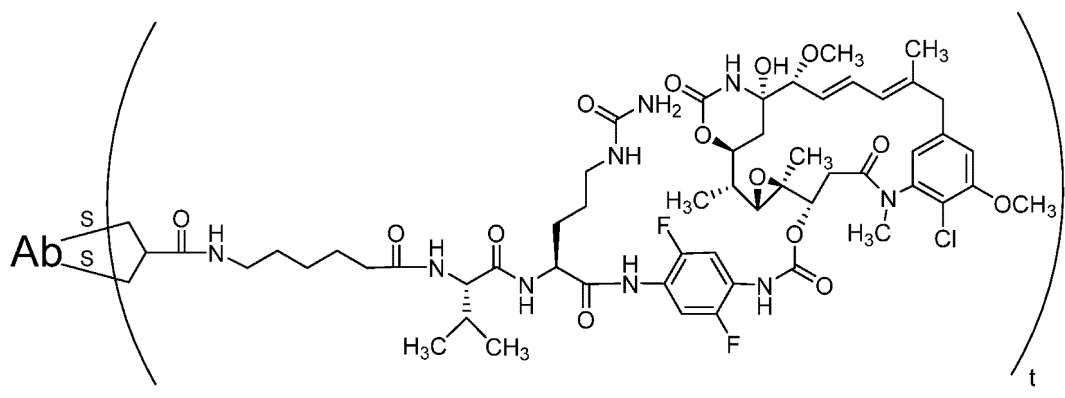




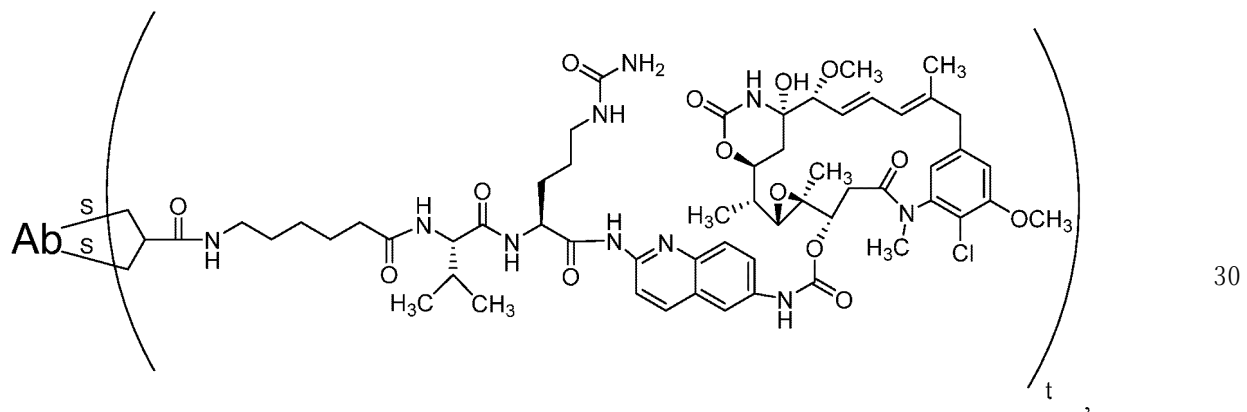
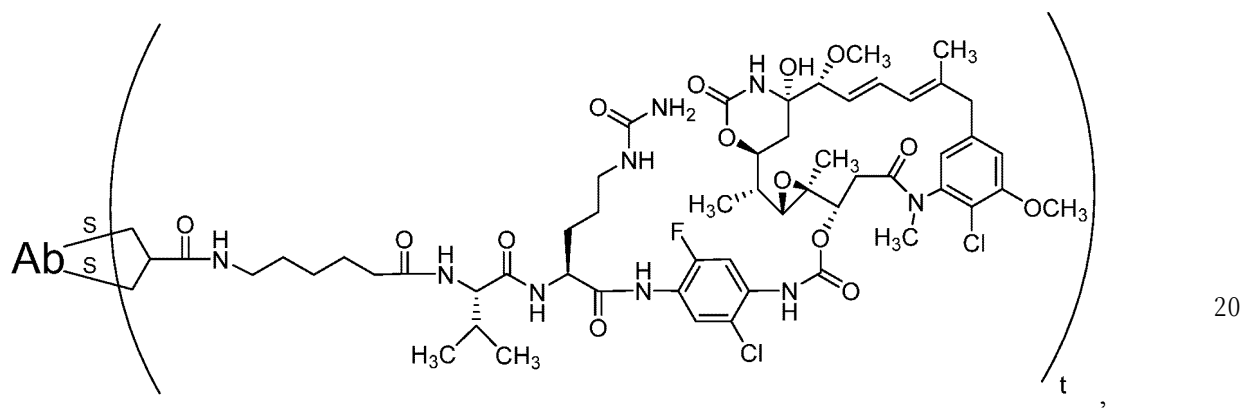
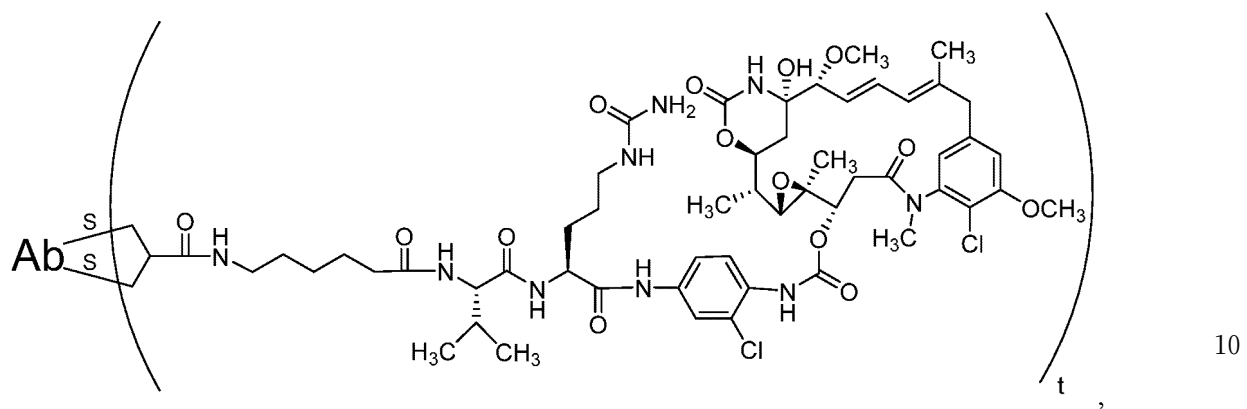
10

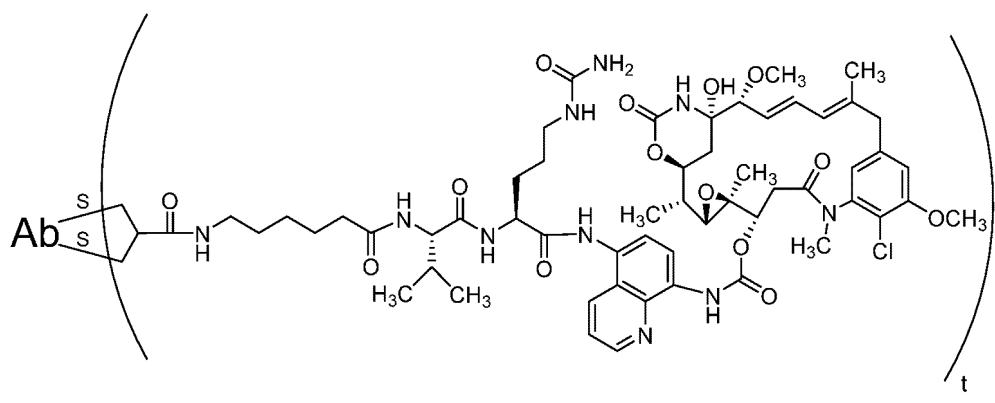


20

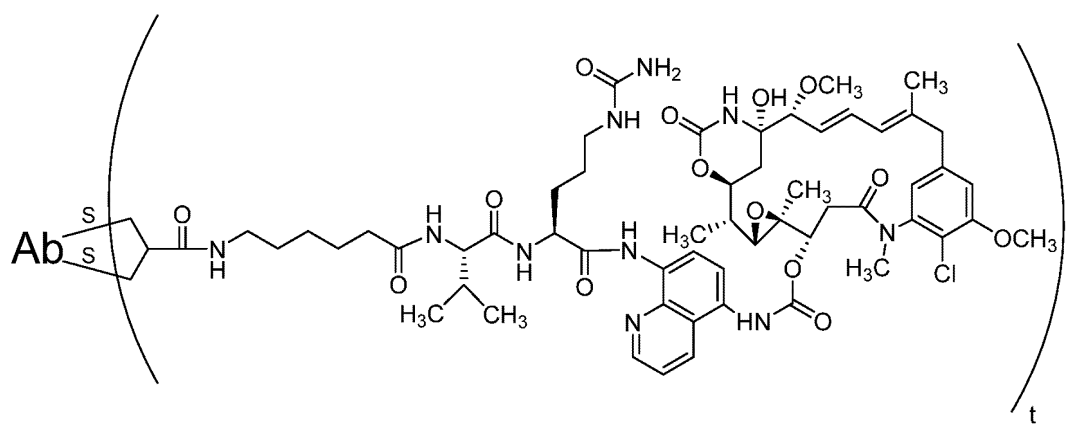


30

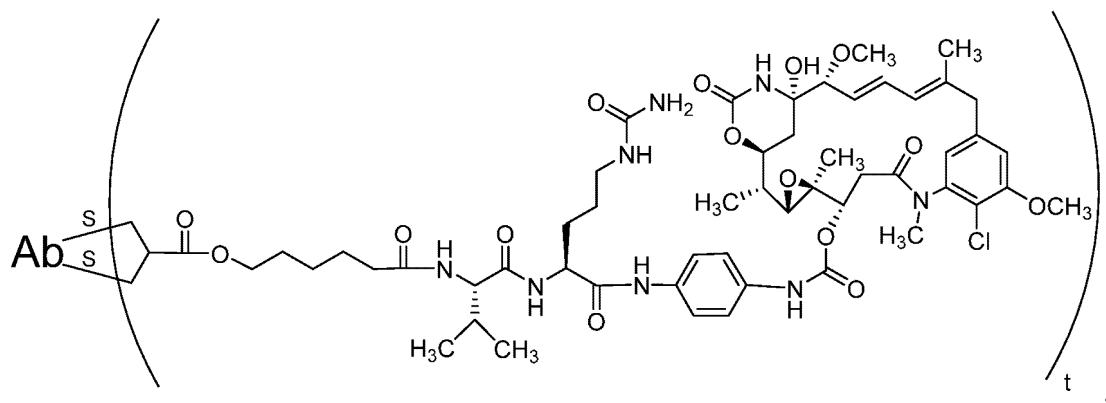




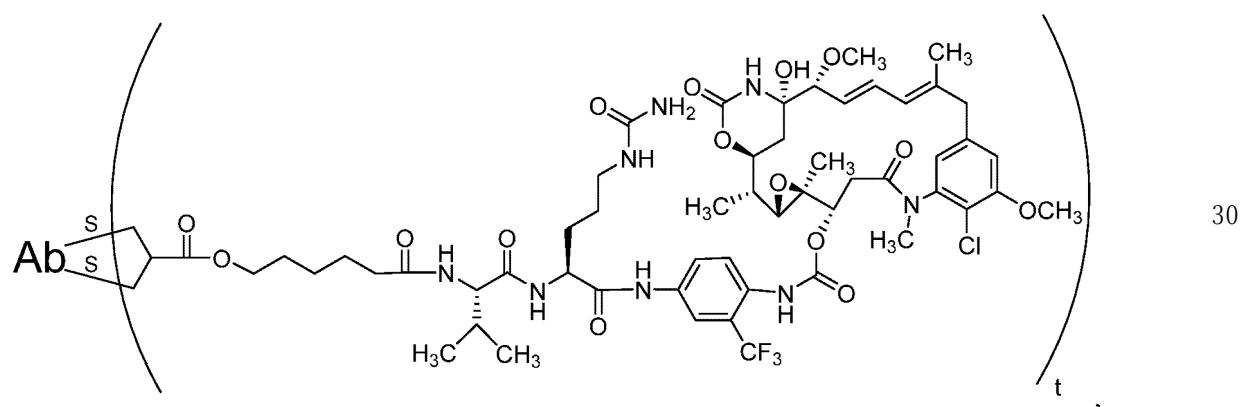
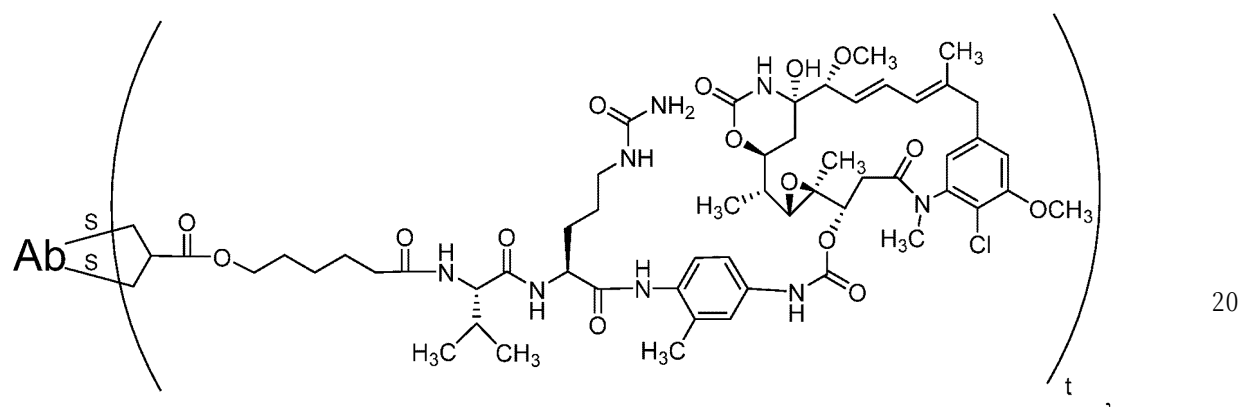
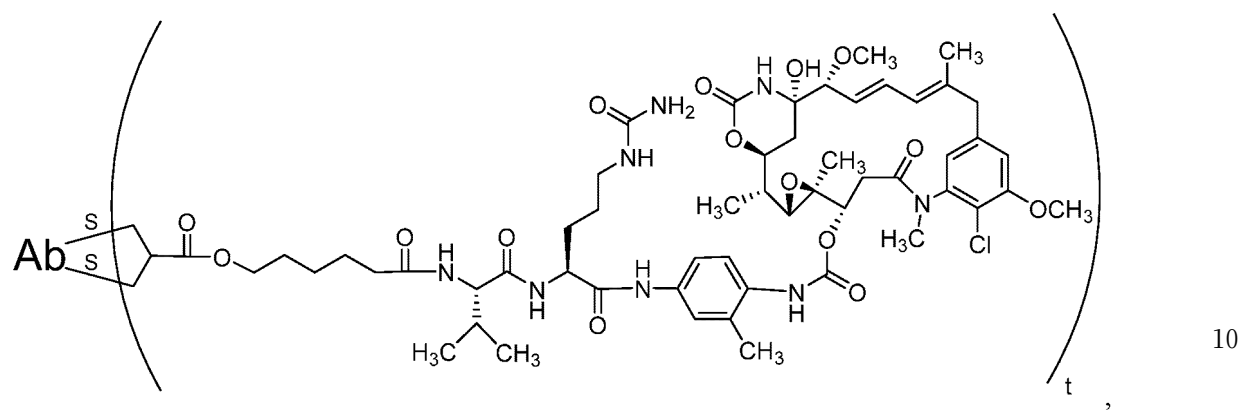
10

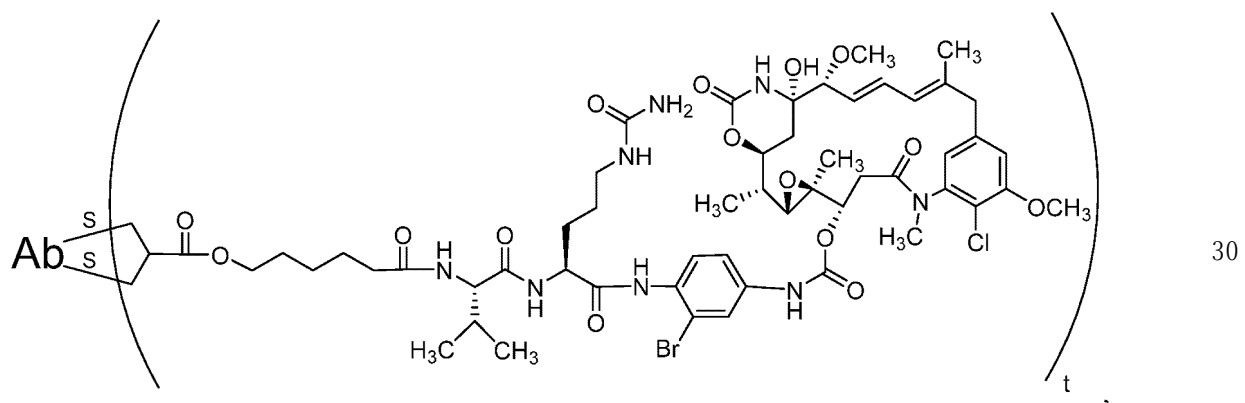
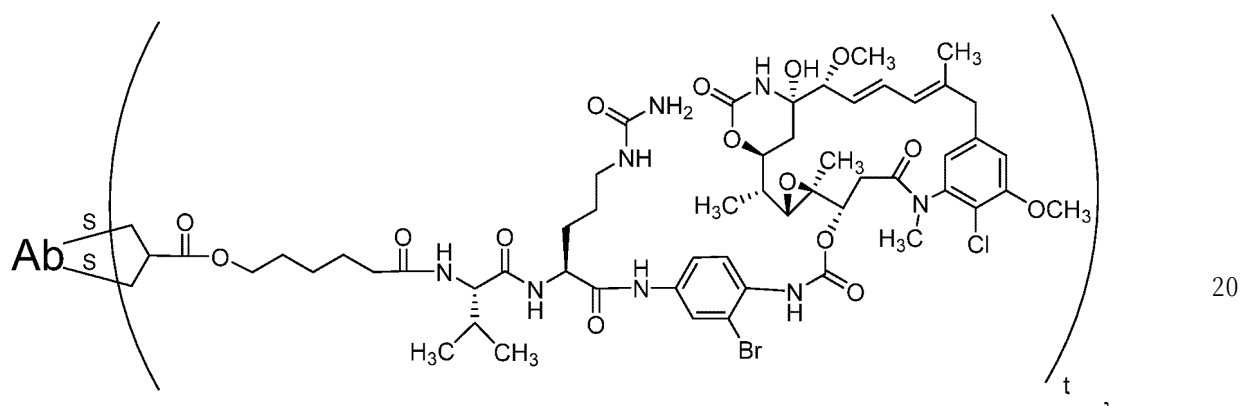
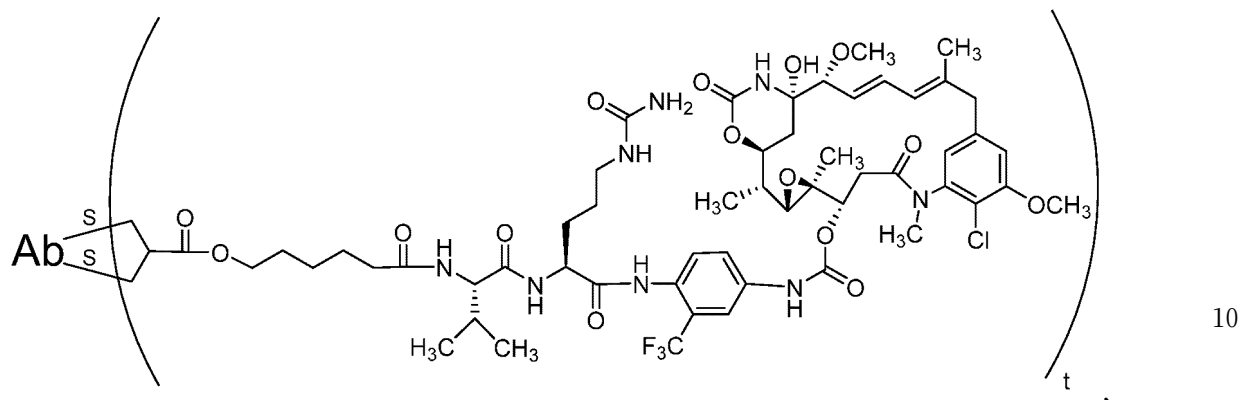


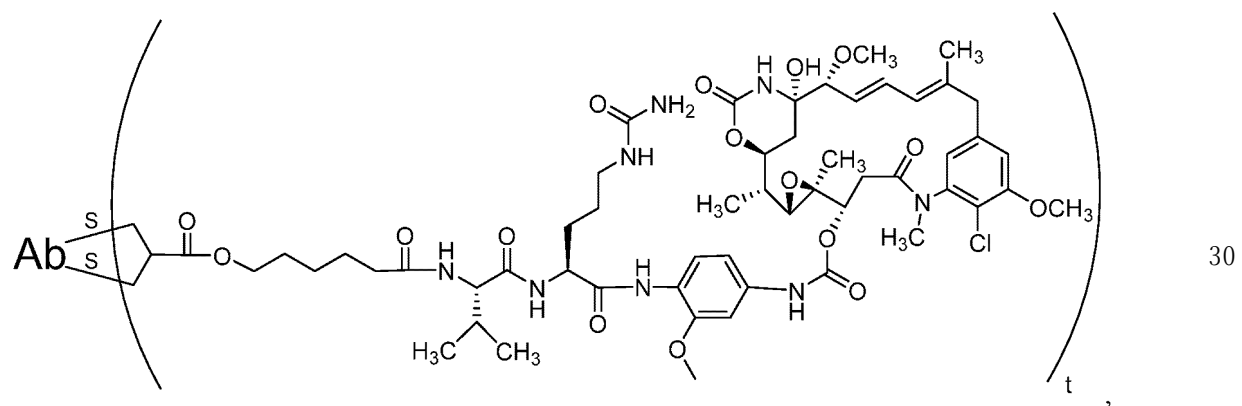
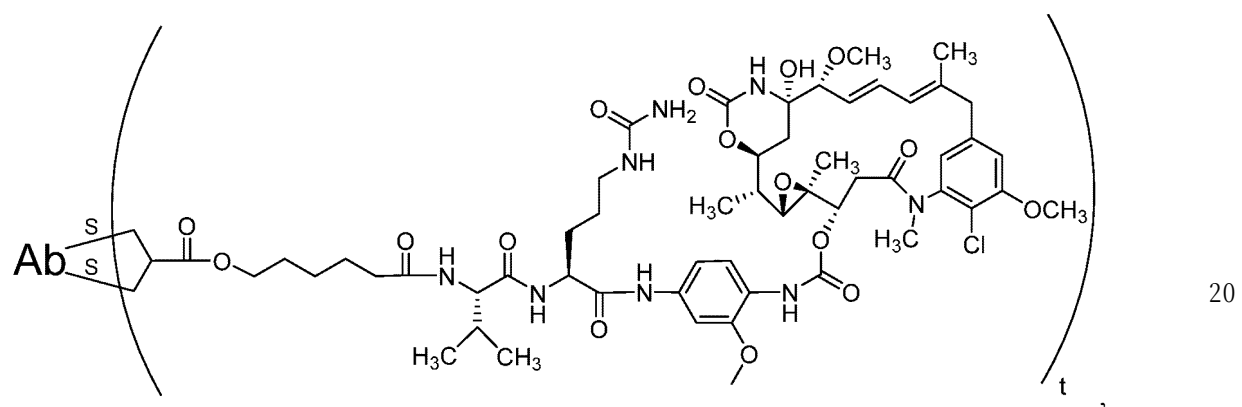
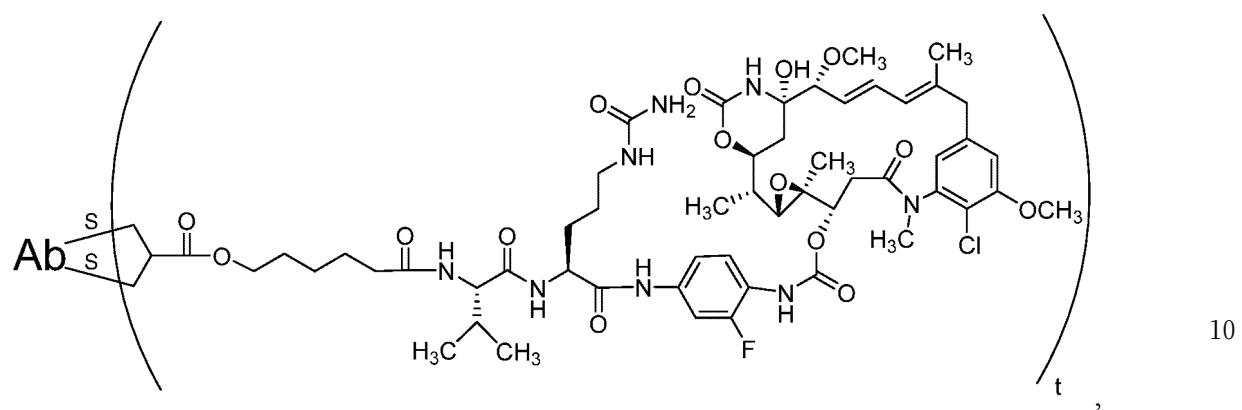
20

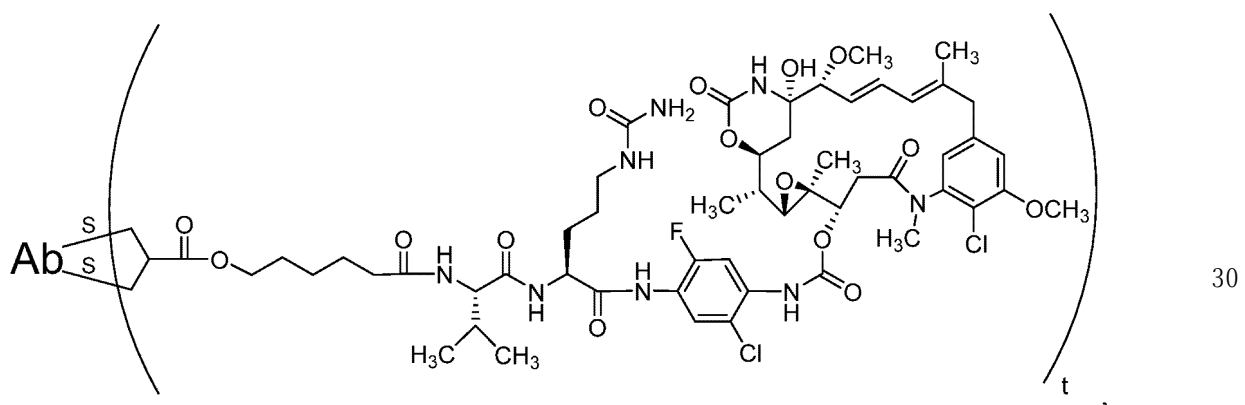
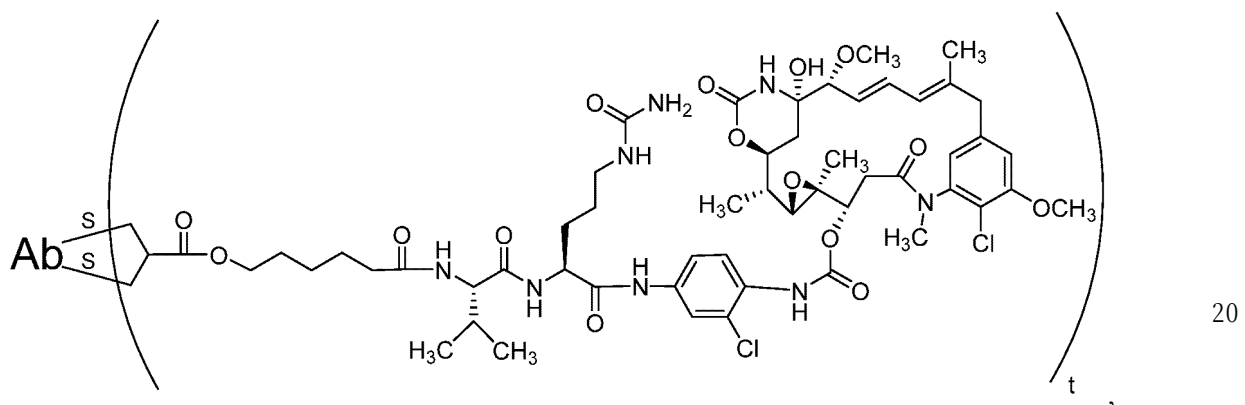
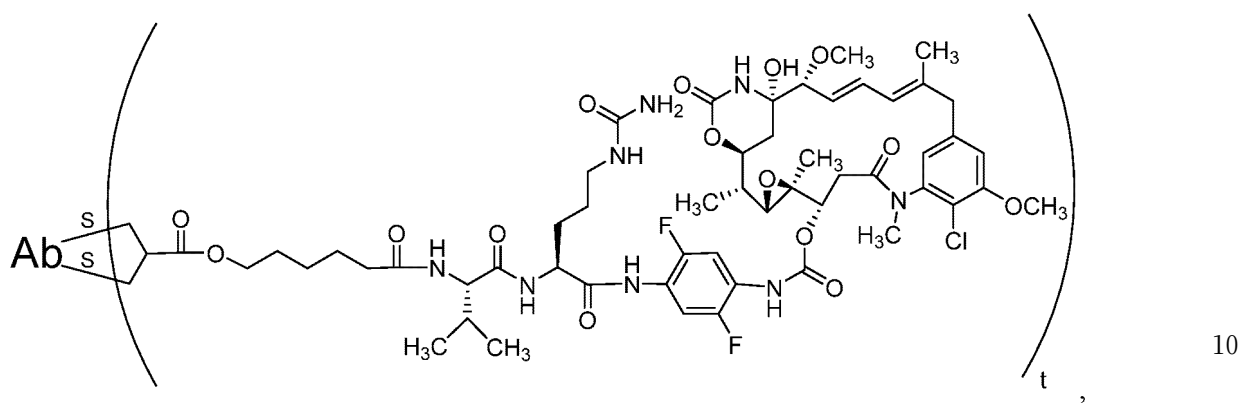


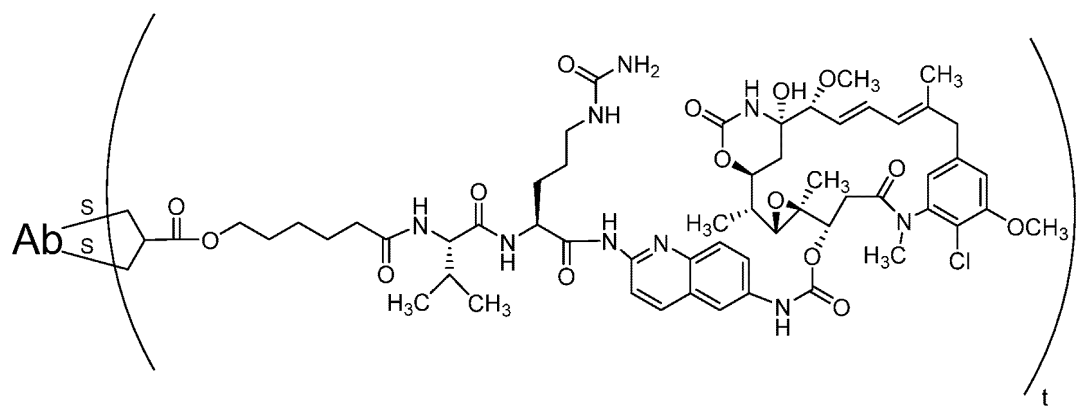
30



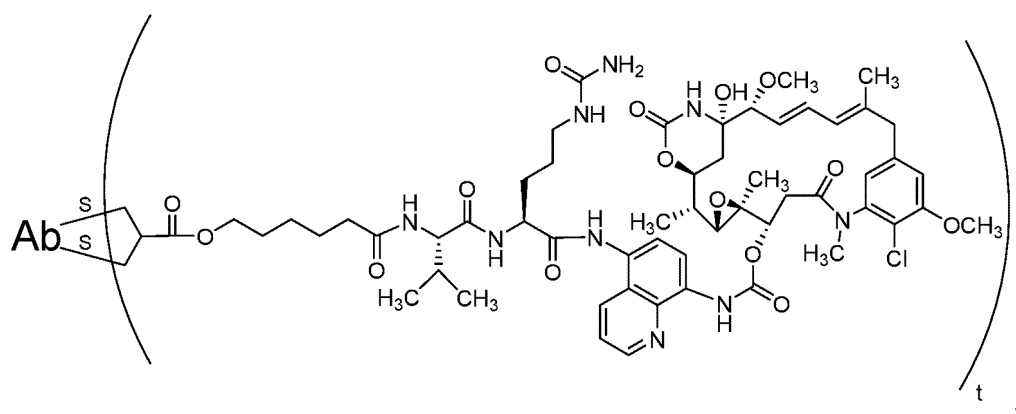




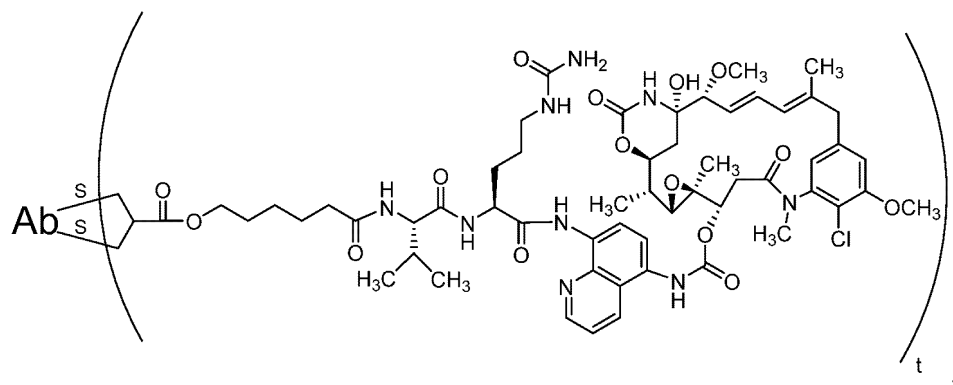




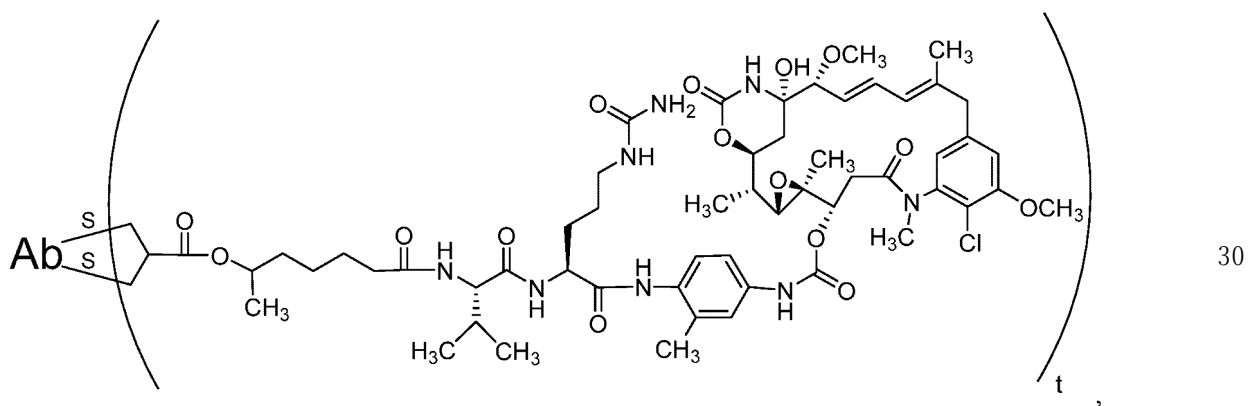
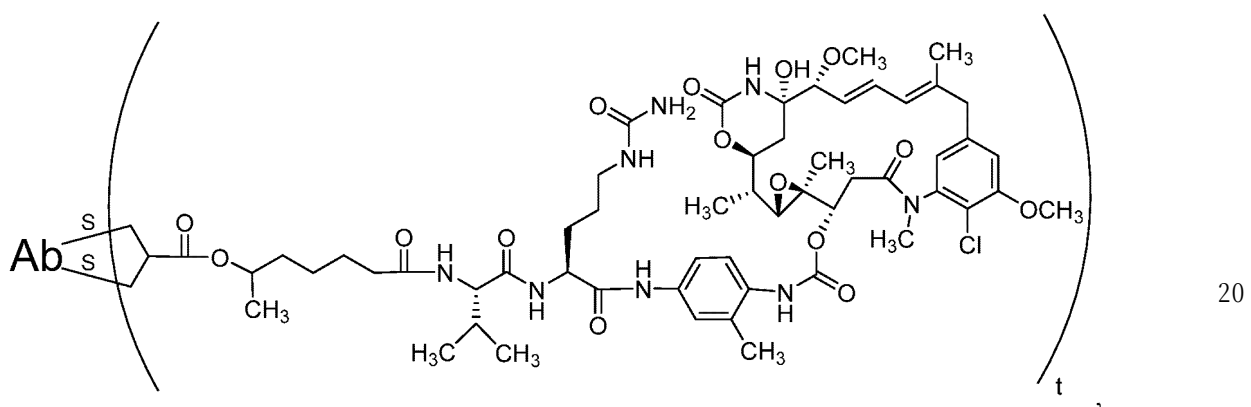
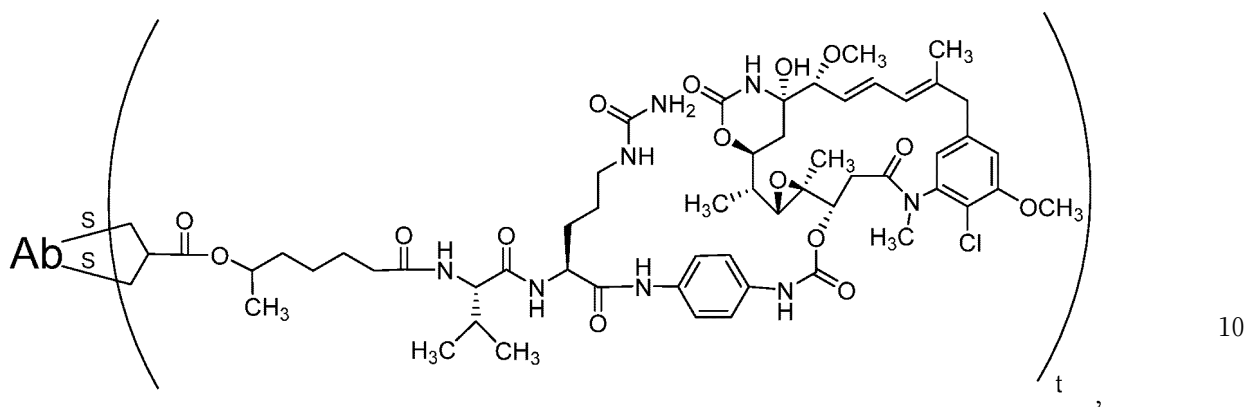
10

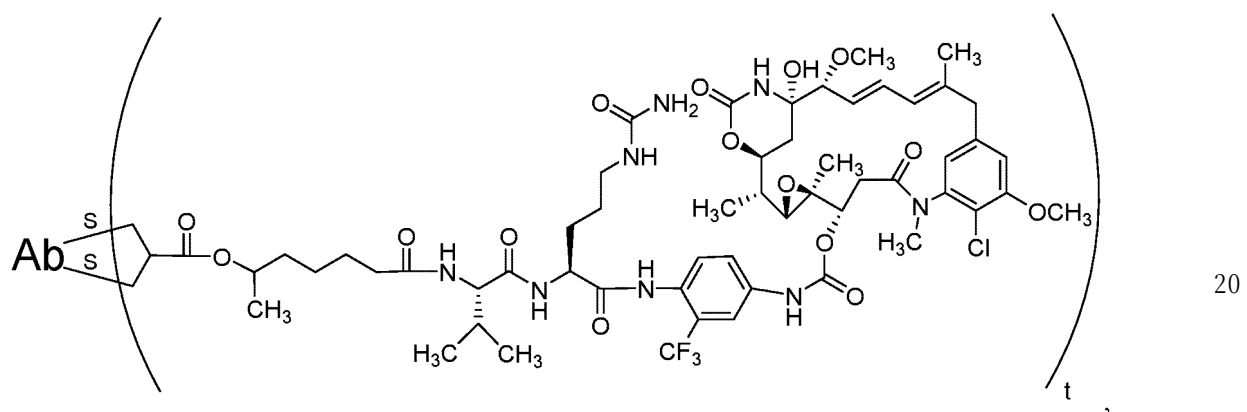
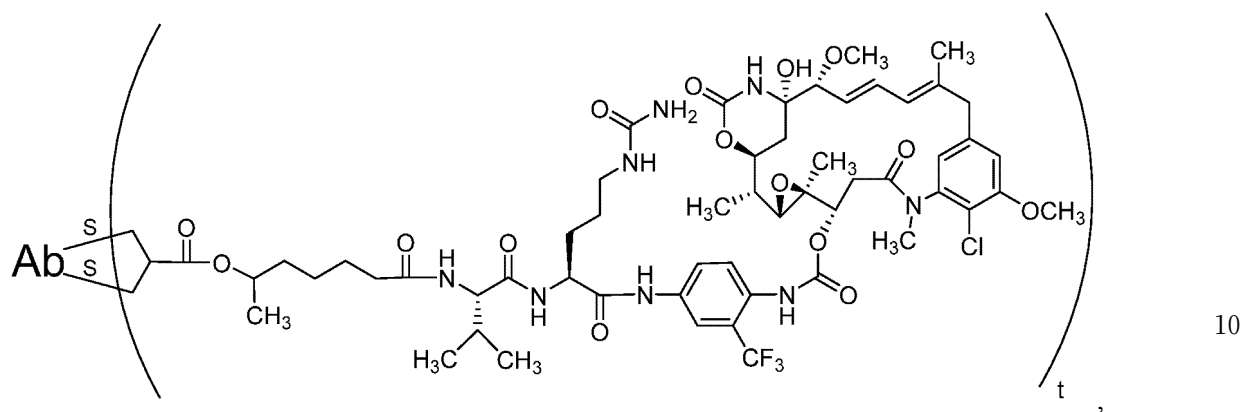


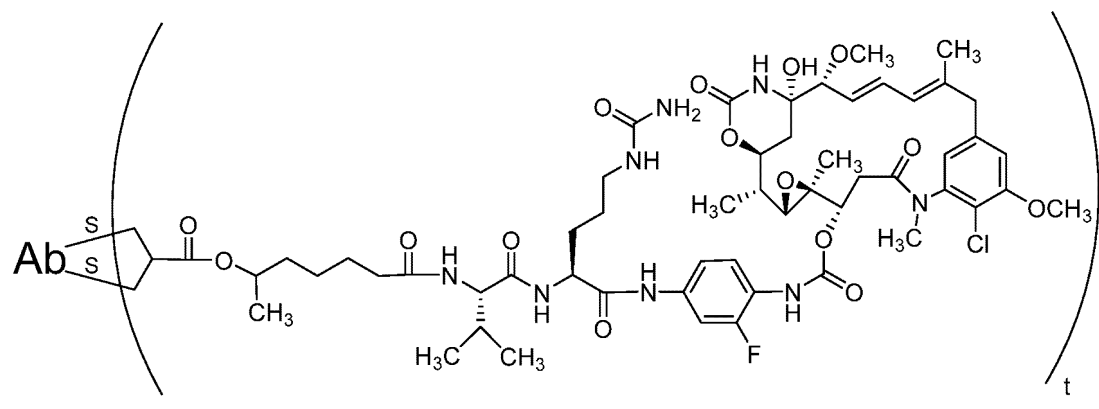
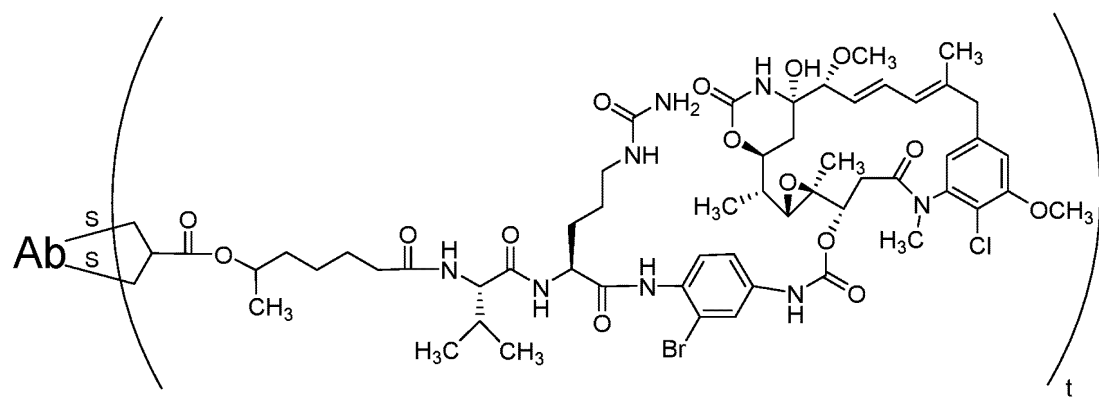
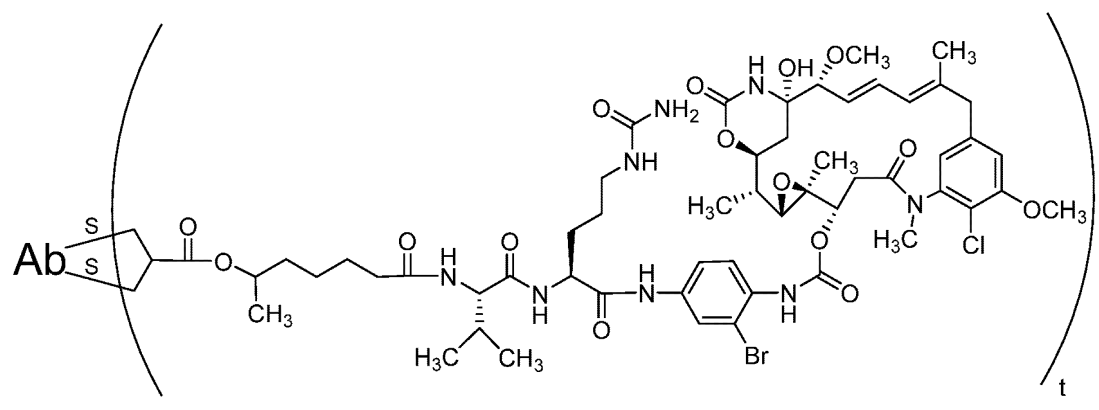
20

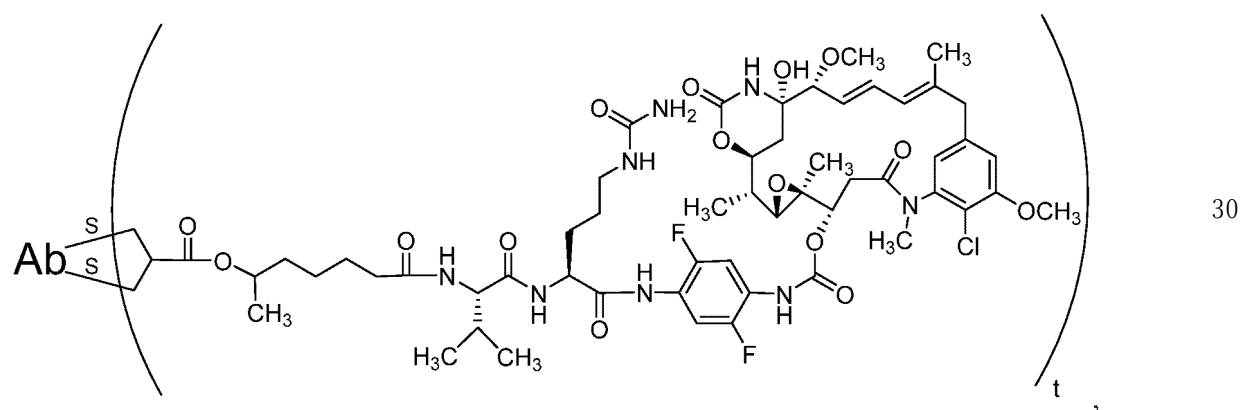
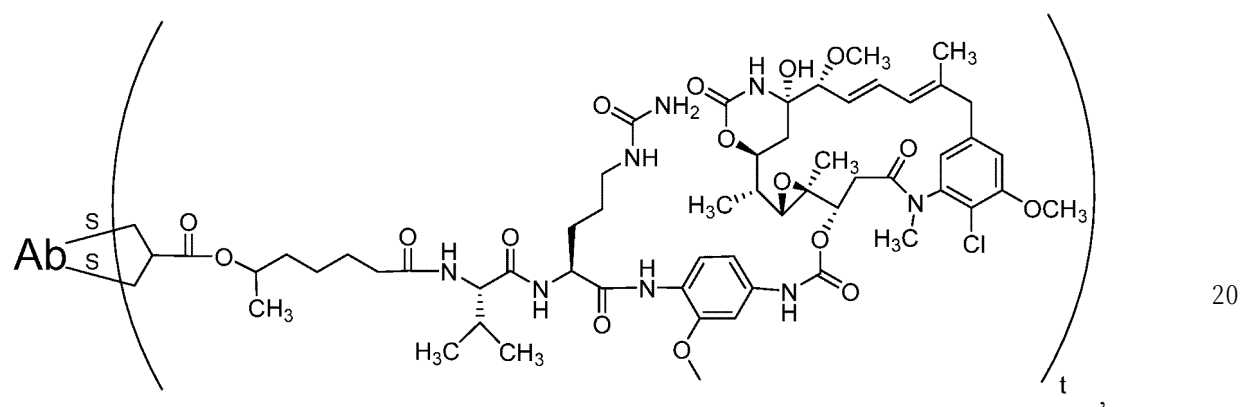
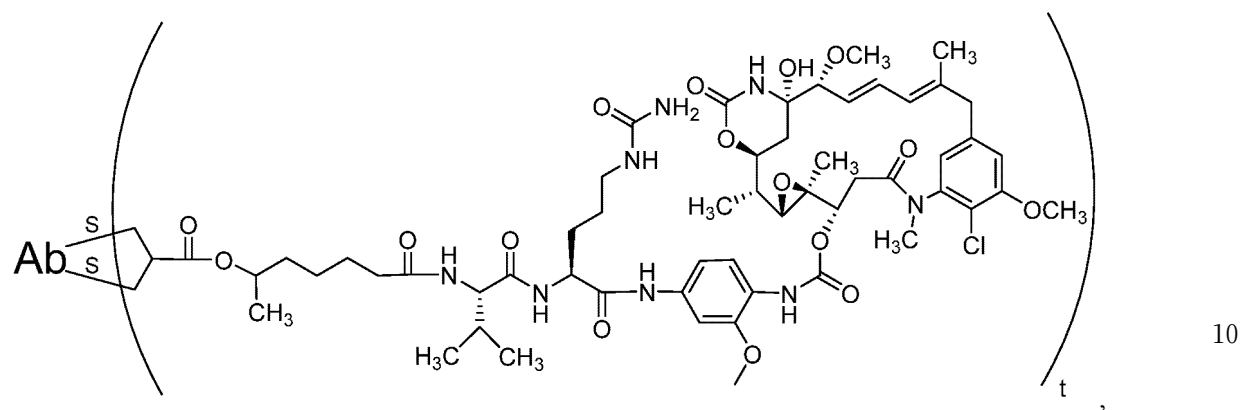


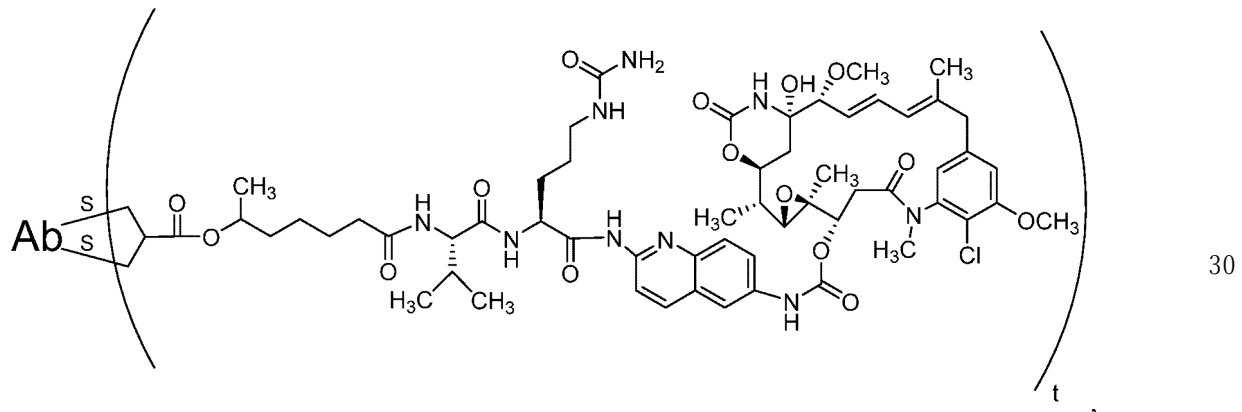
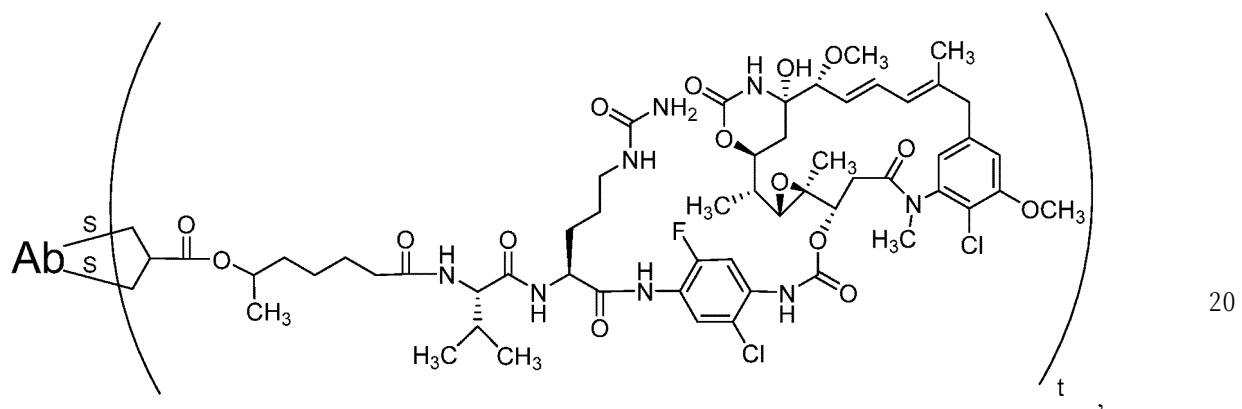
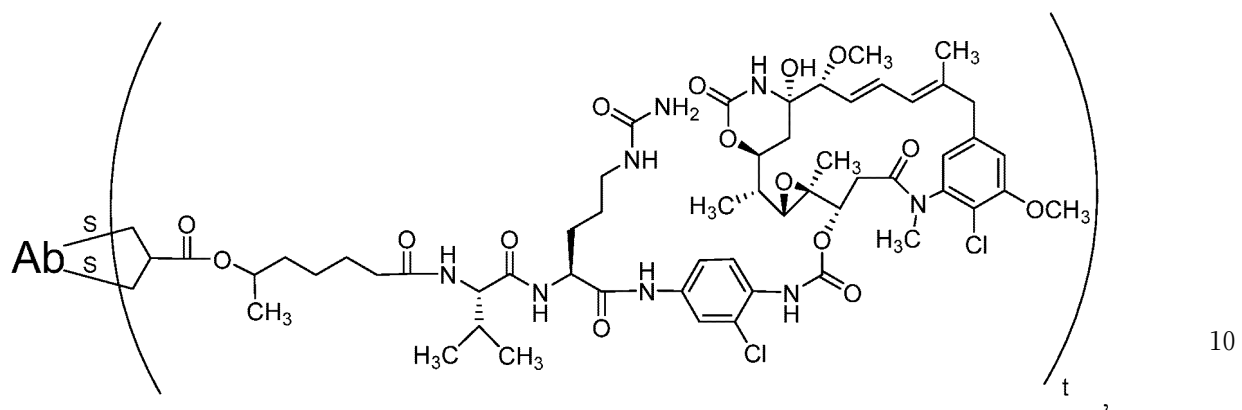
30

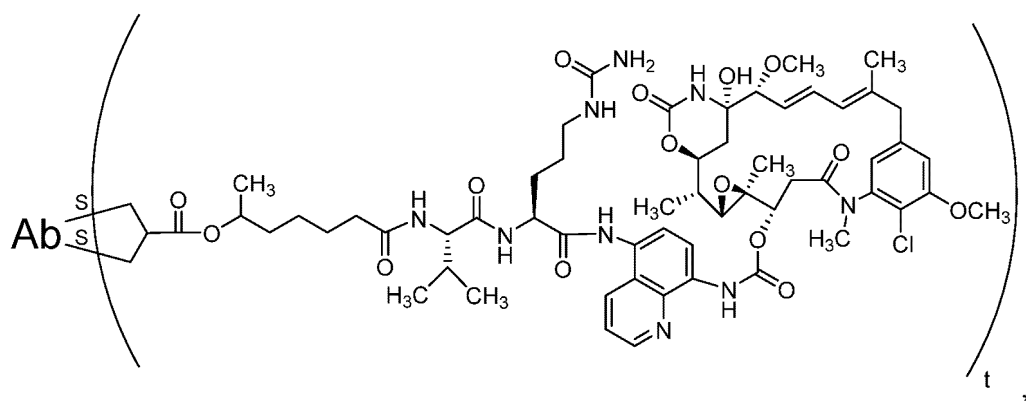




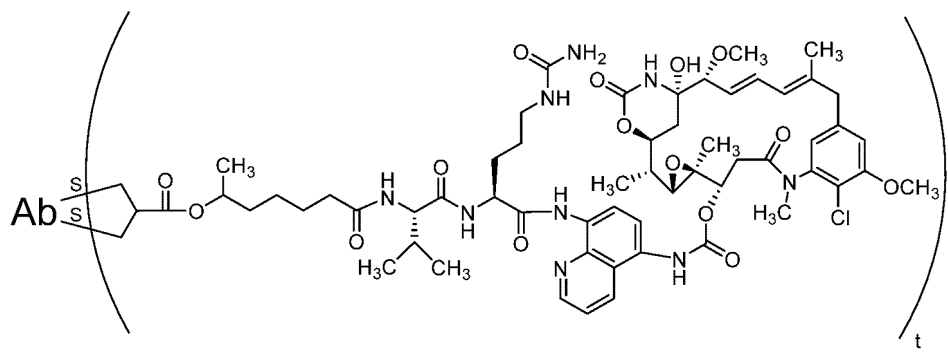




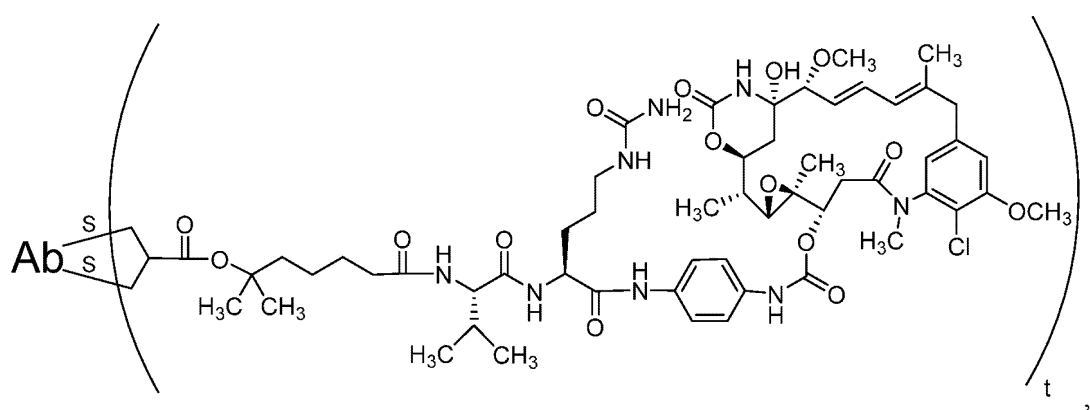




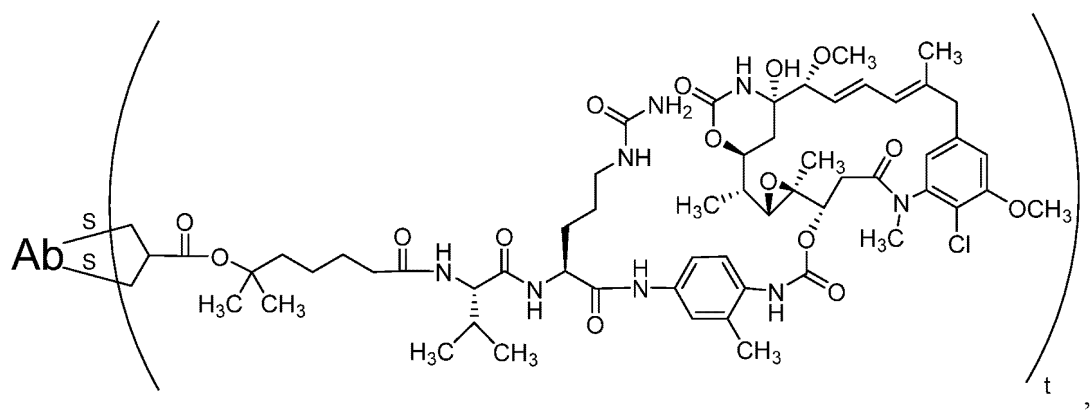
10



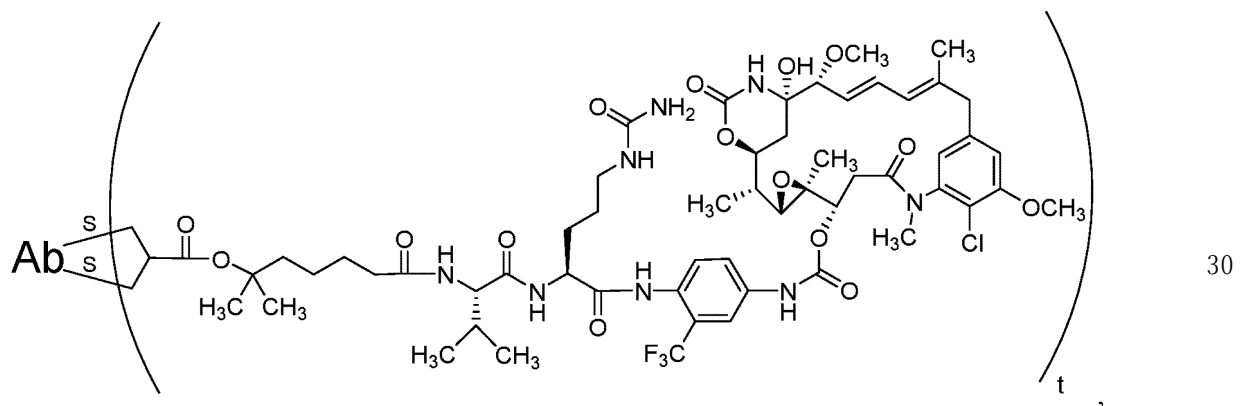
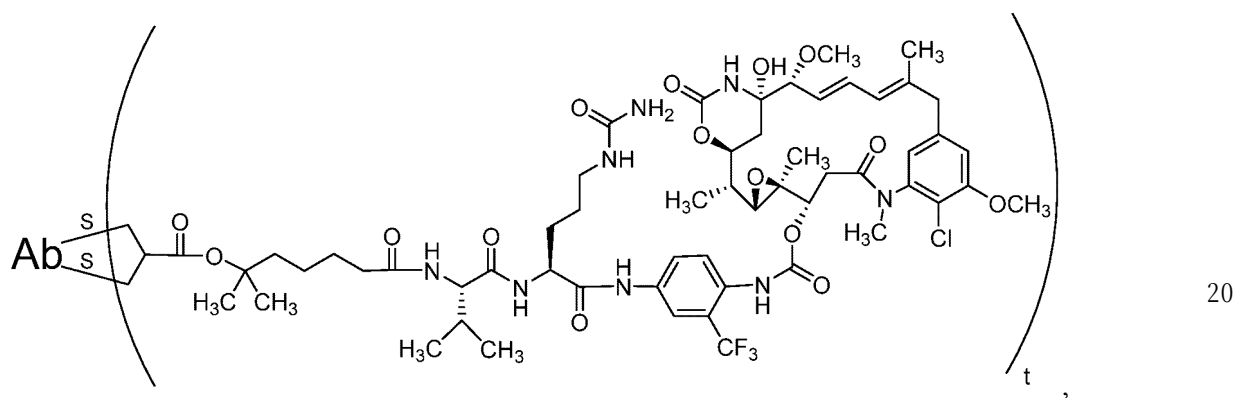
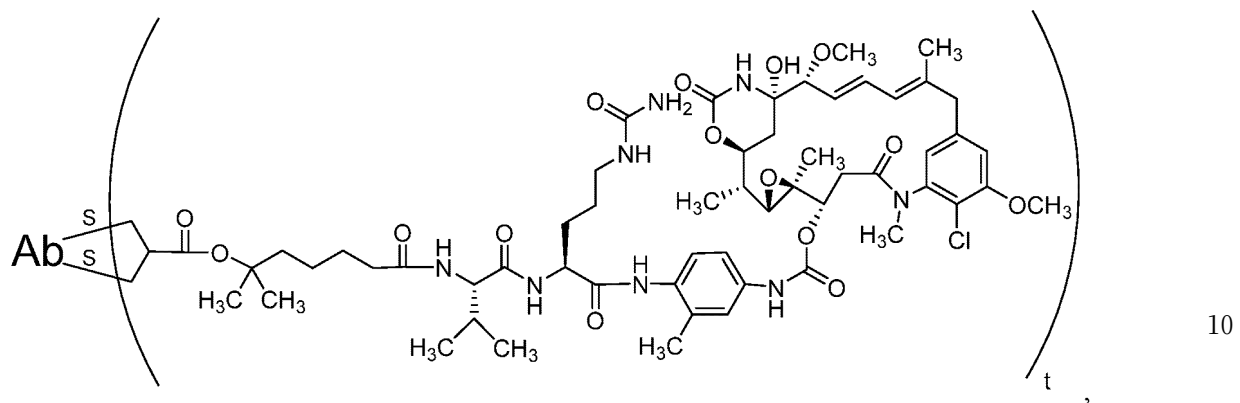
20

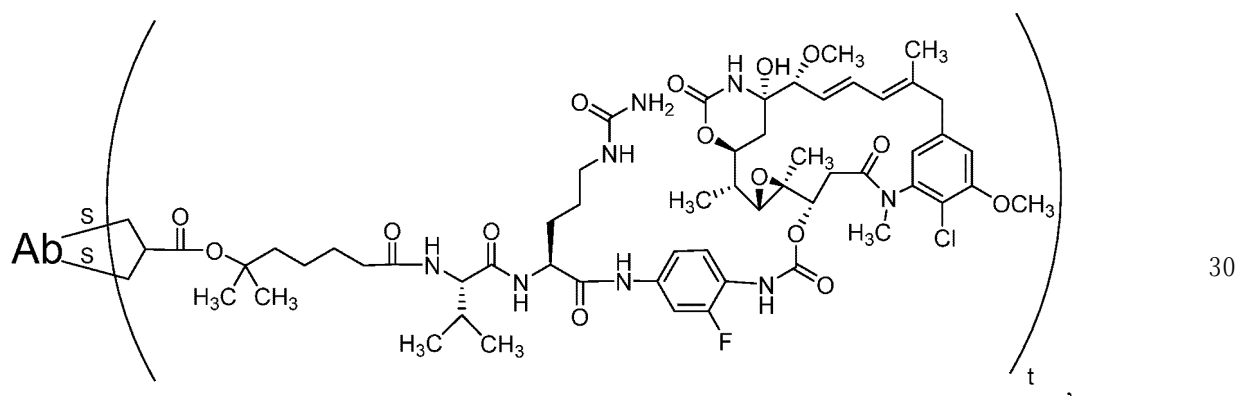
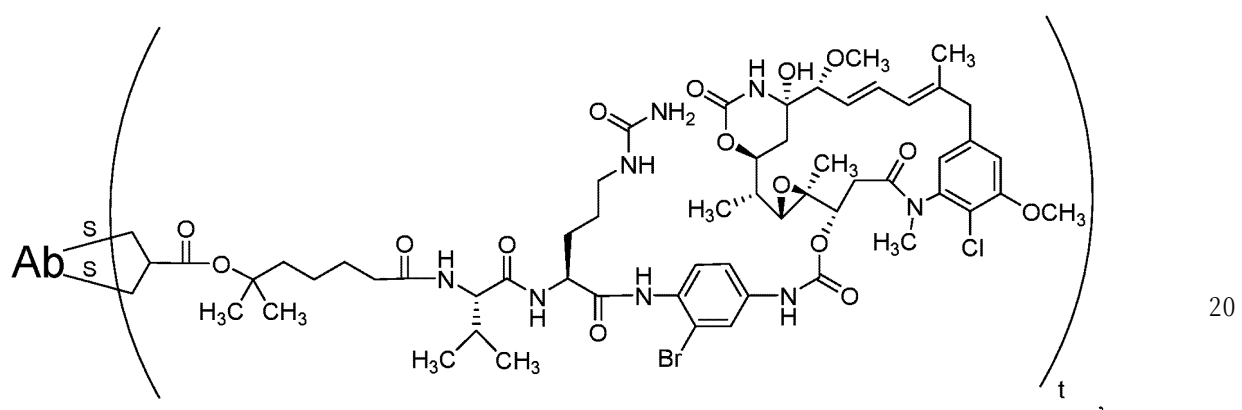
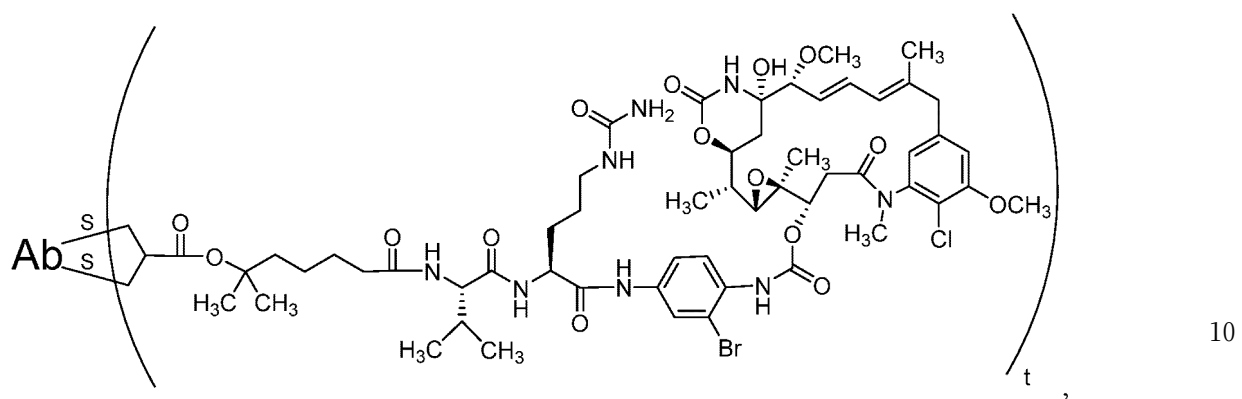


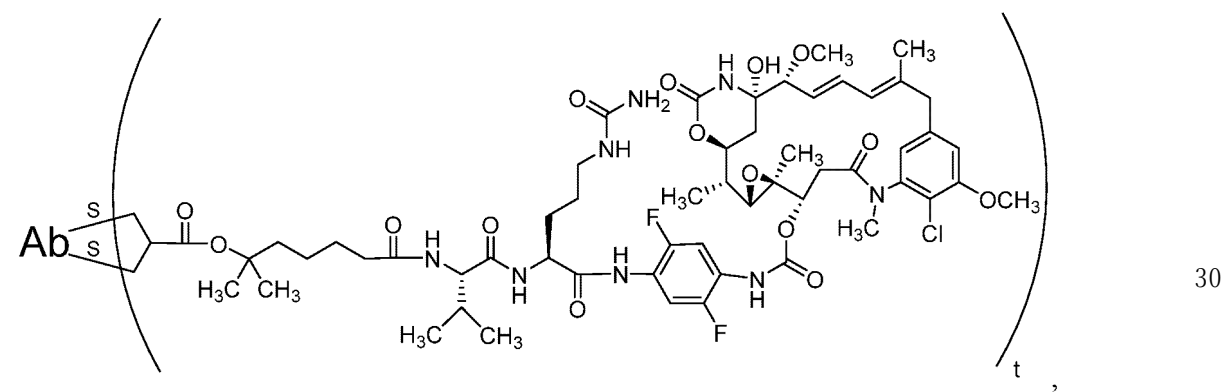
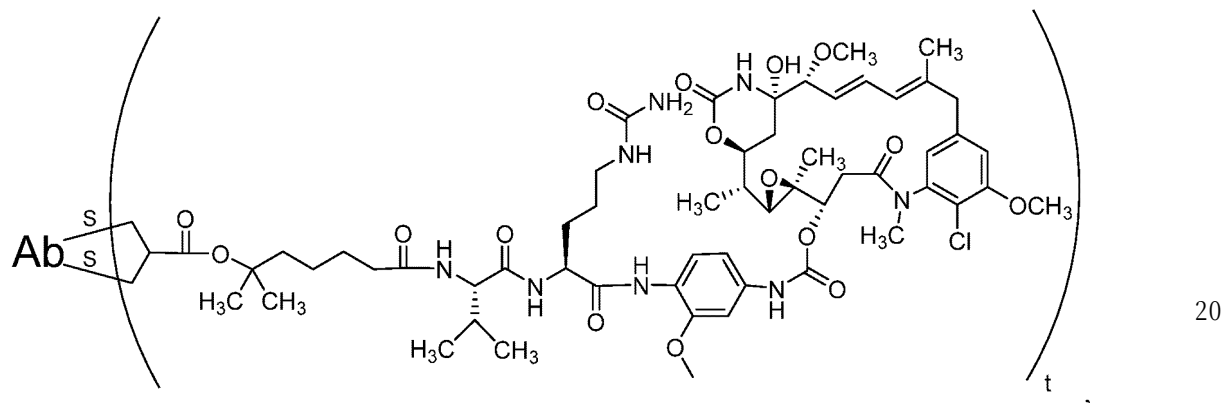
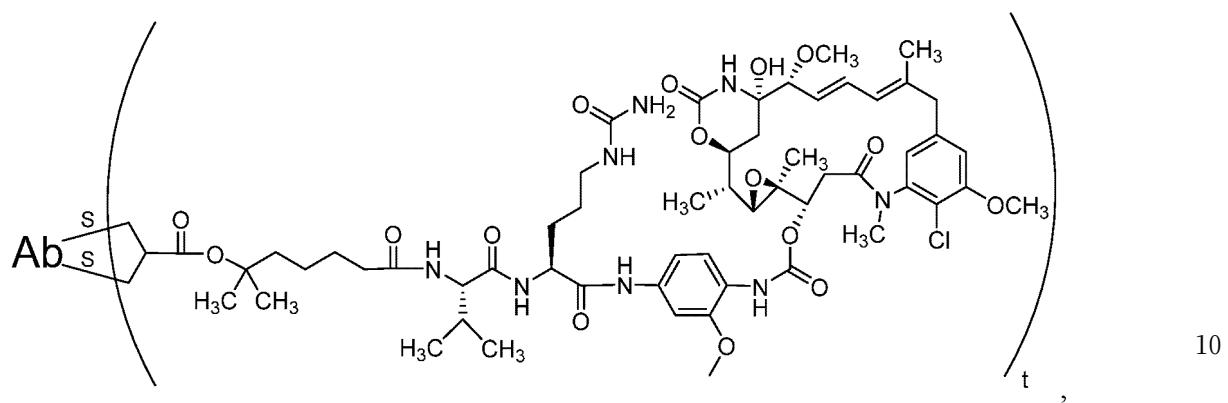
30

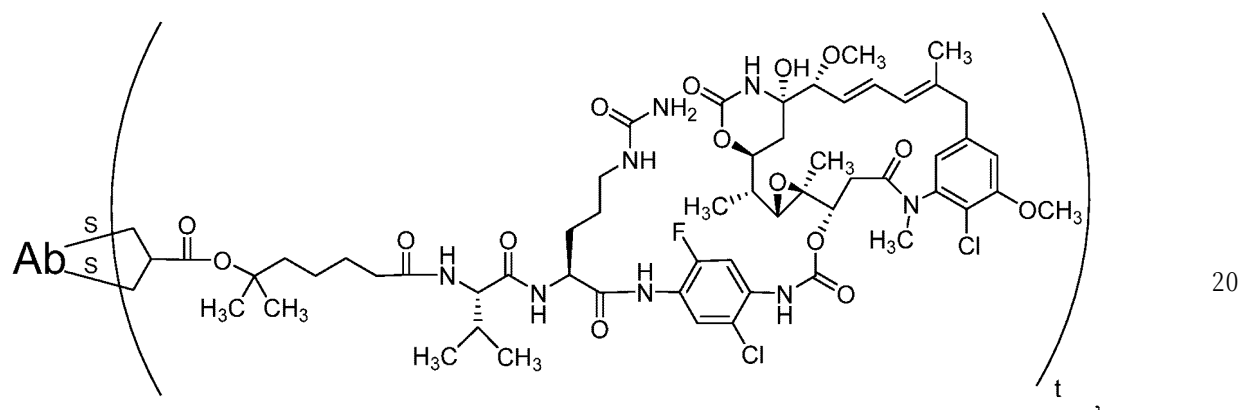
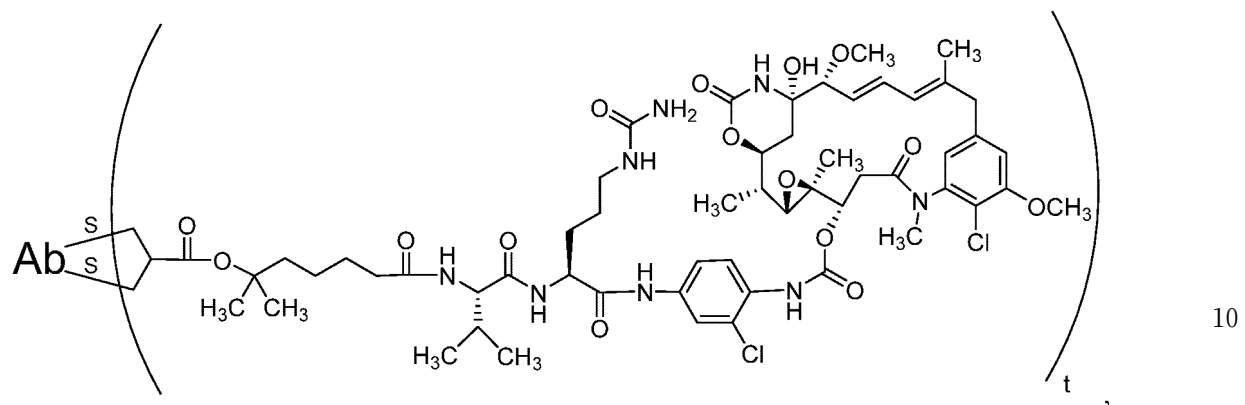


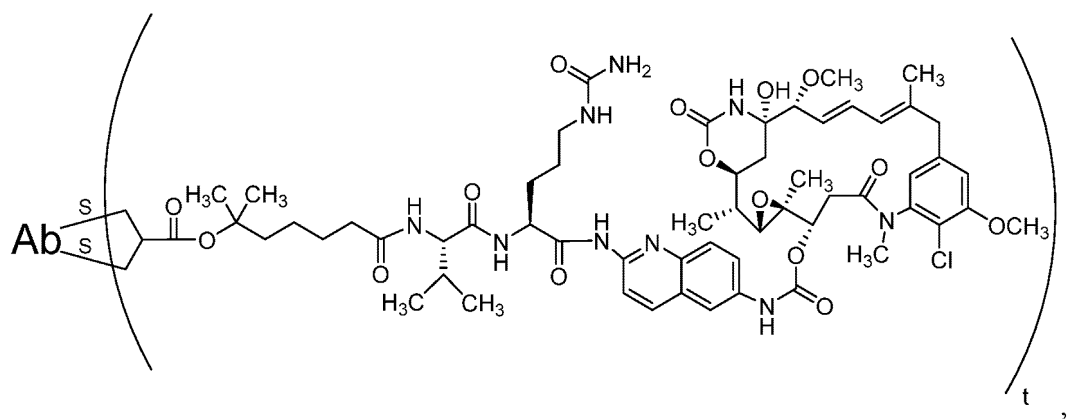
40



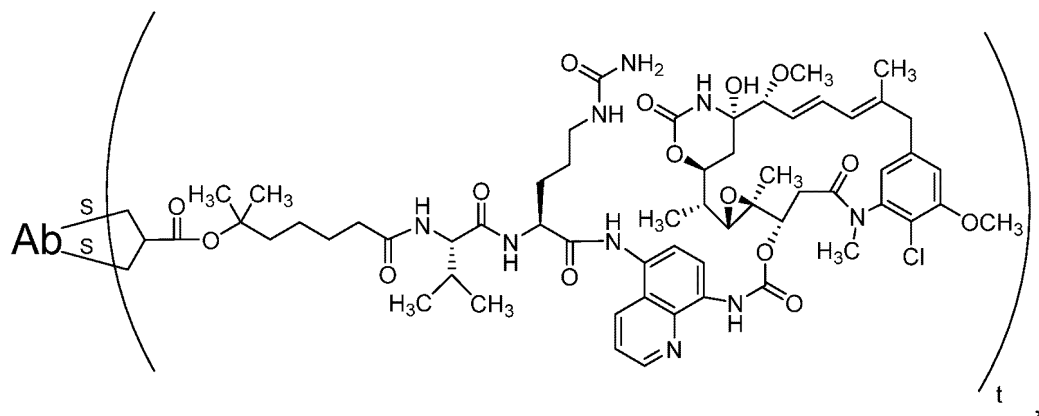




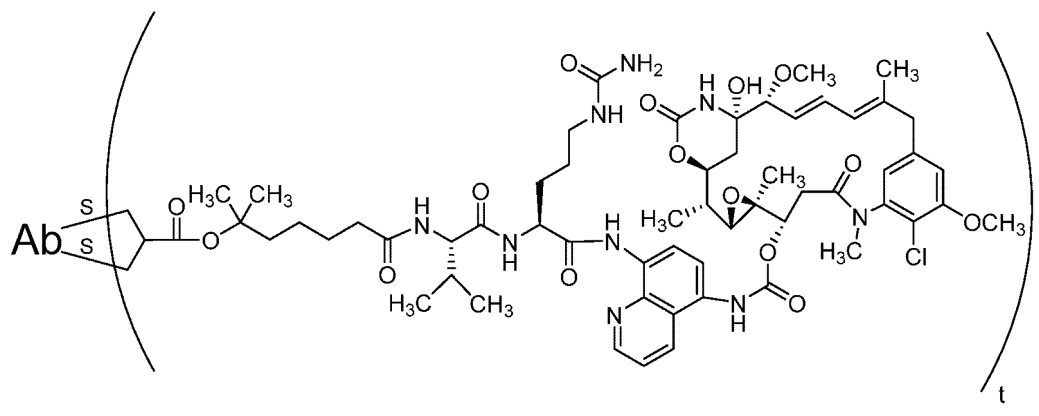




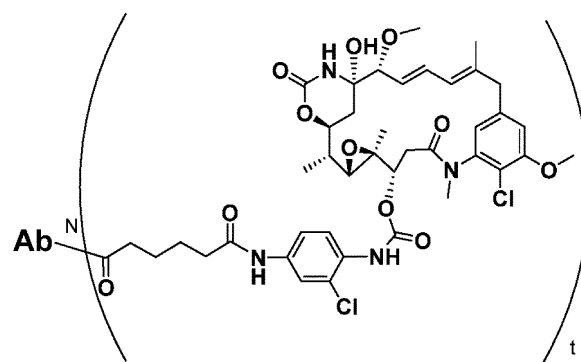
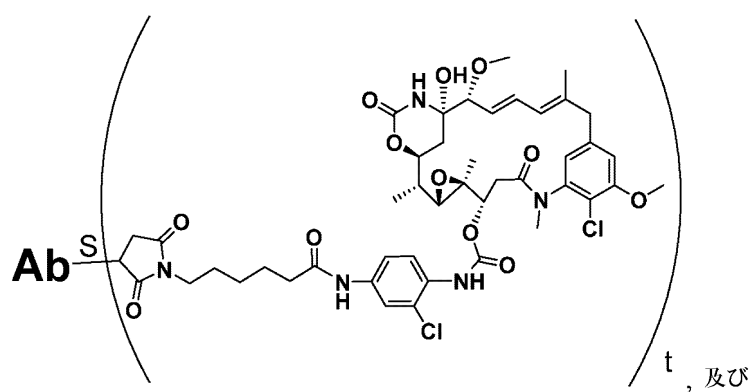
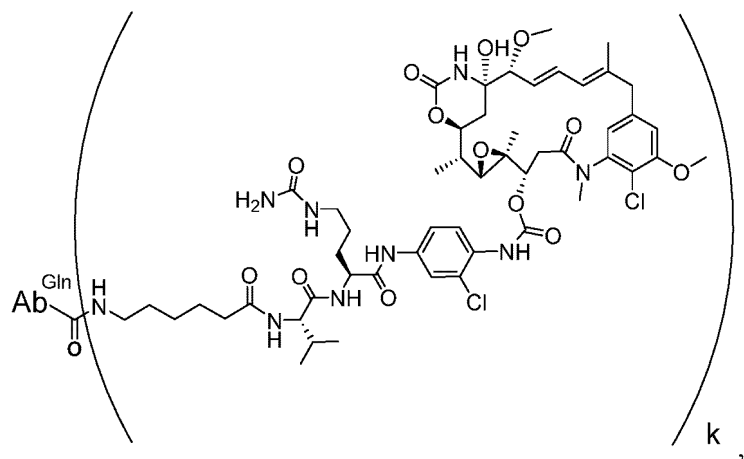
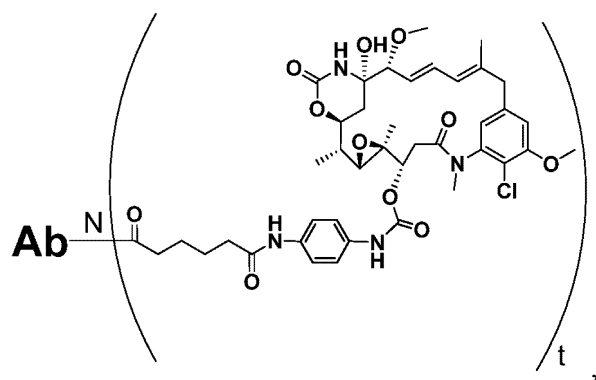
10



20



30



であり、
 式中：
 Abは抗体であり；

【化 3 6 1】

S

は、該抗体のシステインとの結合であり；

【化 3 6 2】

N

は、該抗体のリジンとの結合であり；

kは1～30の整数であり；かつ

tは1～8の整数である。いくつかの例において、kは1～8の整数である。いくつかの例において、tは1～4の整数である。いくつかの例において、

10

【化 3 6 3】

S

が抗体のシステインとの結合であるとき、本明細書に示される最大8種のコンジュゲートを抗体に結合させることができる。いくつかの例において、

【化 3 6 4】

N

が抗体のリジンとの結合であるとき、本明細書に示される最大30種のコンジュゲートを抗体に結合させることができる。

20

【0 2 5 5】

いくつかの実施態様において、kは1～30の整数である。いくつかの実施態様において、kは1～8の整数である。いくつかの実施態様において、kは1～6の整数である。いくつかの実施態様において、kは1～4の整数である。いくつかの実施態様において、kは1～3の整数である。いくつかの実施態様において、コンジュゲートの薬物-抗体比(DAR)は1～30である。

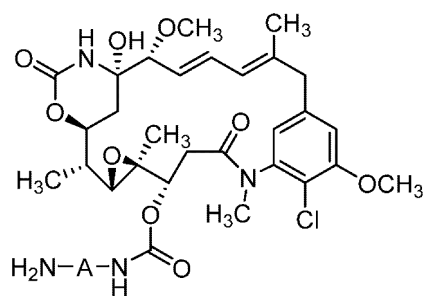
【0 2 5 6】

(C.化合物)

本明細書に提供されるのは、式(II)の化合物又はその医薬として許容し得る塩である：

30

【化 3 6 5】



(II)

40

(式中、Aはアリーレン又はヘテロアリーレンである)。

【0 2 5 7】

ある実施態様において、これらの化合物は、本明細書に記載されるコンジュゲートのペイロード部分を表し、細胞内へのコンジュゲートの内在化の後、例えば、酵素によるタンパク質分解によって放出される。本明細書に提供される方法は、増殖性疾患、例えば、癌を治療する方法であって、患者に、該患者の細胞内への該コンジュゲートの内在化の後、式(II)の化合物を放出するコンジュゲート、例えば、抗体-薬物コンジュゲートの治療有効量を投与することを含む、方法を含む。

【0 2 5 8】

50

いくつかの実施態様において、これらの化合物は、本明細書に記載されるコンジュゲートの代謝産物、例えば、酵素によるタンパク質分解産物を表す。いくつかの実施態様において、これらの化合物は、本明細書に記載されるコンジュゲートの異化産物を表す。いくつかの実施態様において、これらの化合物は、本明細書に記載されるコンジュゲートの細胞産物を表す。

【0259】

いくつかの実施態様において、Aは、任意に置換されている、ベンゼン、ピリジン、ナフタレン、又はキノロンの二価ラジカルである。

【0260】

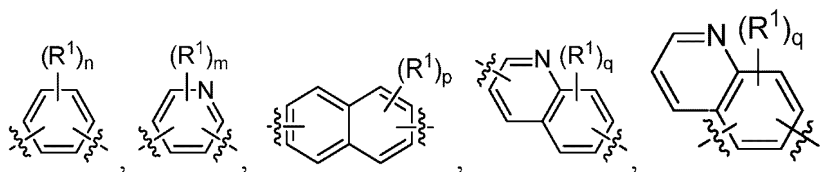
いくつかの実施態様において、Aはアリーレンである。

10

【0261】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化366】



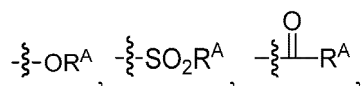
であり、

20

ここで：

R¹は、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、

【化367】



又はアジドであり、

30

ここで、R^Aはアルキルであり；

nは0～4の整数であり；

mは0～3の整数であり；

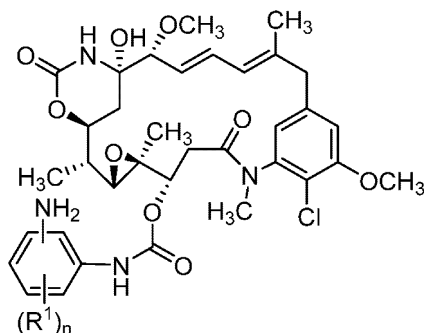
pは0～6の整数であり；かつ

qは0～5の整数である。

【0262】

いくつかの実施態様において、式(II)の化合物は、次式を有する化合物：

【化368】



40

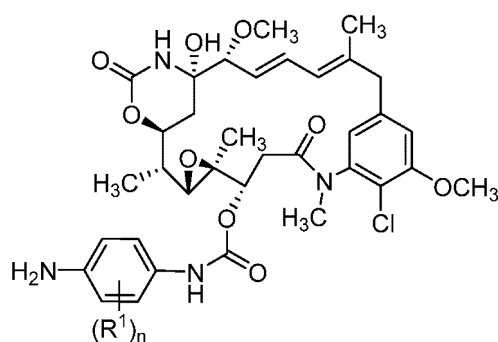
であり、式中、R¹及びnは、本明細書に定義されている通りである。

【0263】

いくつかの実施態様において、式(II)の化合物は、式(IIA)の化合物：

50

【化 3 6 9】



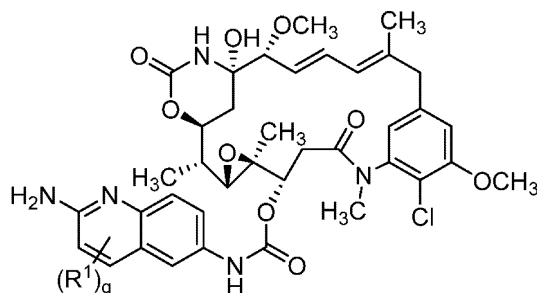
(IIA)

であり、式中、R¹及びnは、本明細書に定義されている通りである。いくつかの実施態様において、R¹は、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、又はハロである。いくつかの実施態様において、R¹は、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、又はブロモである。いくつかの実施態様において、R¹はメチルである。いくつかの実施態様において、R¹はメトキシである。いくつかの実施態様において、R¹はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、R¹はフルオロである。いくつかの実施態様において、R¹はクロロである。いくつかの実施態様において、R¹はブロモである。

【0 2 6 4】

いくつかの実施態様において、式(II)の化合物は、式(IIB)の化合物：

【化 3 7 0】



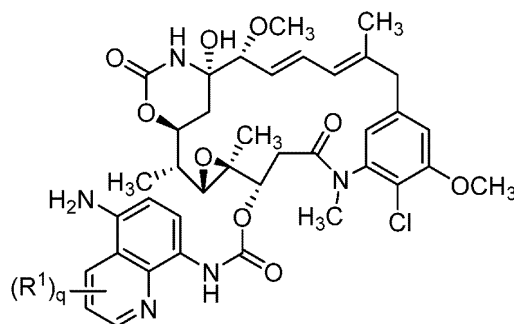
(IIB)

であり、式中、R¹及びqは、本明細書に定義されている通りである。

【0 2 6 5】

いくつかの実施態様において、式(II)の化合物は、式(IIB2)の化合物：

【化 3 7 1】

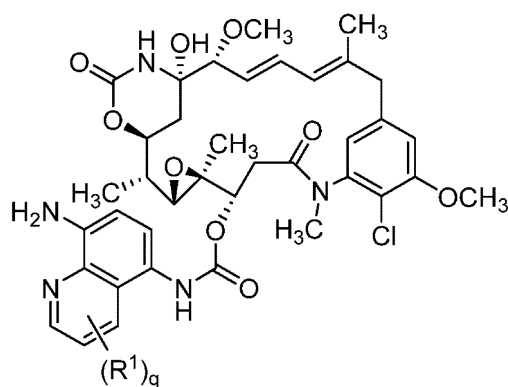


(IIB2)

であり、式中、R¹及びqは、本明細書に定義されている通りである。

【0 2 6 6】

いくつかの実施態様において、式(II)の化合物は、式(IIB3)の化合物：
【化 3 7 2】



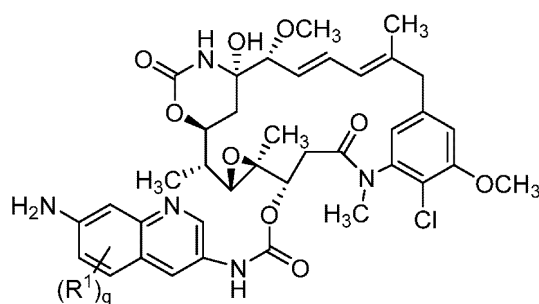
(IIB3)

10

であり、式中、 R^1 及び q は、本明細書に定義されている通りである。

【0 2 6 7】

いくつかの実施態様において、式(II)の化合物は、式(IIC)の化合物：
【化 3 7 3】



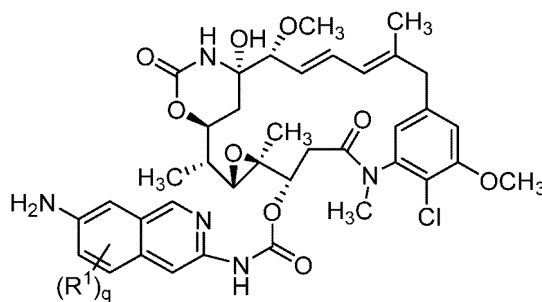
(IIC)

20

であり、式中、 R^1 及び q は、本明細書に定義されている通りである。

【0 2 6 8】

いくつかの実施態様において、式(II)の化合物は、式(IID)の化合物：
【化 3 7 4】



(IID)

30

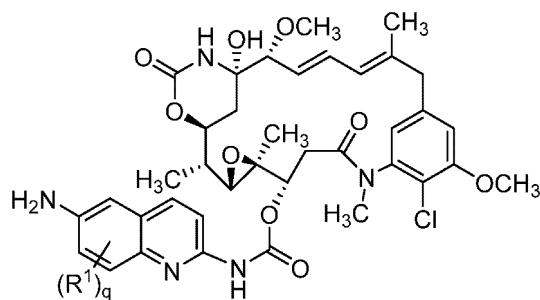
であり、式中、 R^1 及び q は、本明細書に定義されている通りである。

【0 2 6 9】

いくつかの実施態様において、式(II)の化合物は、式(IIE)の化合物：

40

【化 3 7 5】



(IIE)

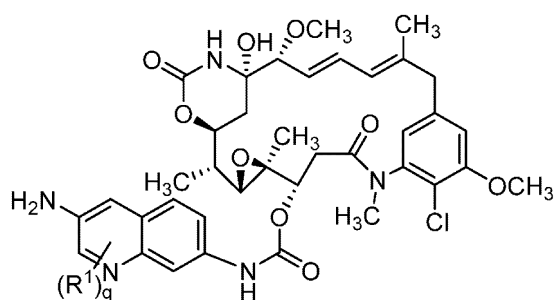
10

であり、式中、 R^1 及び q は、本明細書に定義されている通りである。

【0 2 7 0】

いくつかの実施態様において、式(II)の化合物は、式(IIF)の化合物：

【化 3 7 6】



(IIF)

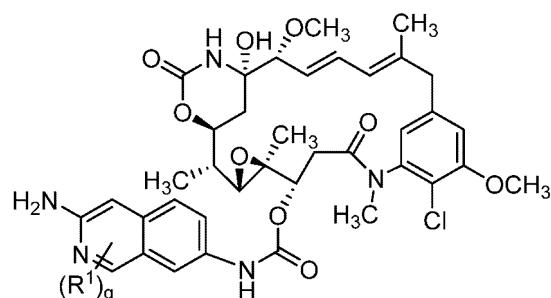
20

であり、式中、 R^1 及び q は、本明細書に定義されている通りである。

【0 2 7 1】

いくつかの実施態様において、式(II)の化合物は、式(IIG)の化合物：

【化 3 7 7】



(IIG)

30

であり、式中、 R^1 及び q は、本明細書に定義されている通りである。

【0 2 7 2】

いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、アルキル又はハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、又はハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、 C_{1-6} ハロアルキル又はハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、ハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、又はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 n 、 m 、 p 、又は q は0、1、又は2である。いくつかの実施態様において、 n 、 m 、 p 、又は q は0又は1である。いくつかの実施態様において、 n 、 m 、 p 、又は q は0

50

である。

【0273】

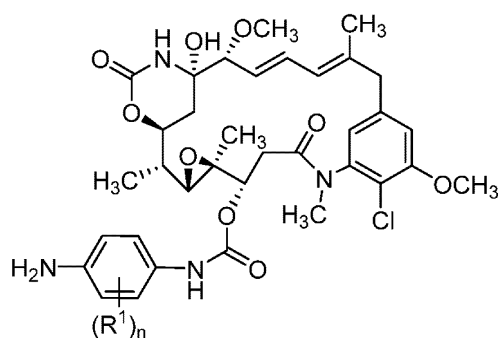
いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ハロ、ハロアルキル、又はハロアルコキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、又はハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、アルコキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、メトキシ、エトキシ、プロポキシである。いくつかの実施態様において、 n 、 m 、 p 、又は q は0、1、又は2である。いくつかの実施態様において、 n 、 m 、 p 、又は q は0又は1である。いくつかの実施態様において、 n 、 m 、 p 、又は q は0である。

10

【0274】

いくつかの実施態様において、式(II)の化合物は、式(IIA)の化合物：

【化378】



(IIA)

20

であり、

式中：

R^1 は、出現する毎に独立に、ハロ、メチル、メトキシ、又はトリフルオロメチルであり；かつ n は0、1、又は2である。いくつかの実施態様において、 R^1 は、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、又はハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、又はブロモである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメトキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はフルオロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はクロロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はブロモである。いくつかの例において、 R^1 はヘテロシクロアルキルである。いくつかの例において、 R^1 はピロリジニルである。いくつかの例において、 R^1 はモルホリニルである。

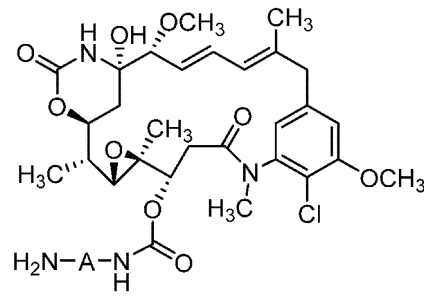
30

【0275】

式IIA1-3の化合物又はその医薬として許容し得る塩：

40

【化 3 7 9】



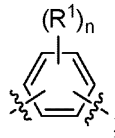
(IIA1-3)

10

(式中:

Aは:

【化 3 8 0】



20

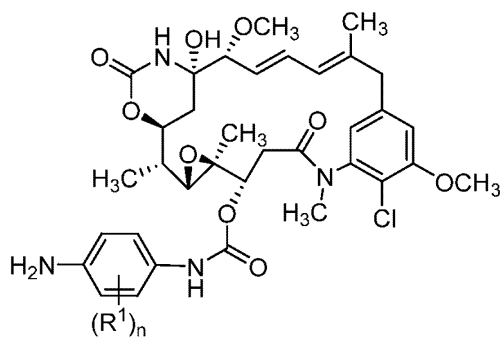
であり;

R¹は、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択され; nは0~4の整数である。

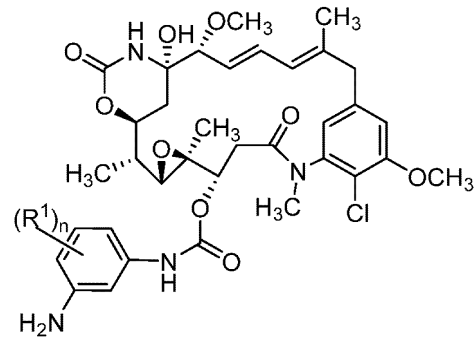
【0 2 7 6】

いくつかの実施態様において、化合物は、式(IIA1)の化合物、式(IIA2)の化合物、及び式(IIA3)の化合物:

【化 3 8 1】

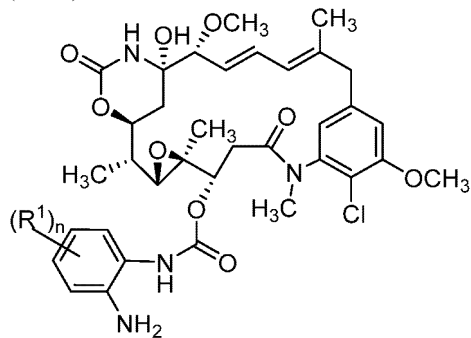


(IIA1)



(IIA2)

30



(IIA3)

40

から選択される。

【0 2 7 7】

50

いくつかの実施態様において、請求項31~32のいずれか一項記載の化合物(ここで、nは0、1、又は2である)。

【0278】

いくつかの実施態様において、請求項31~32のいずれか一項記載の化合物(ここで、 R^1 は、出現する毎に独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択される)。

【0279】

いくつかの実施態様において、 R^1 は、出現する毎に独立に、メチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、ブromo、トリフルオロメチル、ピロリジニル、及びモルホリニルから選択される。

10

【0280】

いくつかの実施態様において、 R^1 はメチルである。

【0281】

いくつかの実施態様において、 R^1 は、出現する毎に独立に、フルオロ、クロロ、及びブromoから選択される。

【0282】

いくつかの実施態様において、 R^1 はクロロである。

【0283】

いくつかの実施態様において、 R^1 はトリフルオロメチルである。

【0284】

いくつかの実施態様において、 R^1 はメトキシである。

20

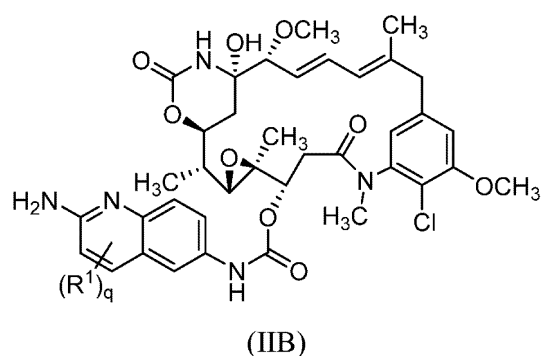
【0285】

いくつかの実施態様において、 R^1 は、出現する毎に独立に、メチル、モルホリニル、及びピロリジニルから選択される。

【0286】

いくつかの実施態様において、式(II)の化合物は、式(IIB)の化合物:

【化382】



30

であり、

式中:

R^1 は、出現する毎に独立に、ハロ又はトリフルオロメチルであり;かつ

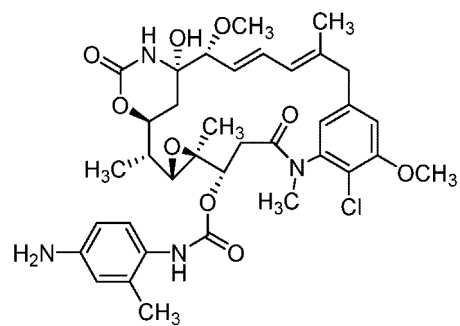
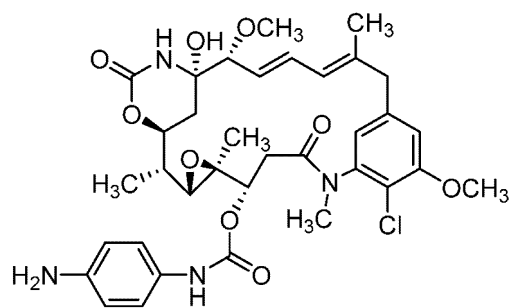
qは0、1、又は2である。

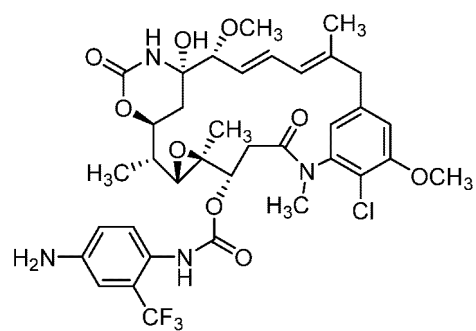
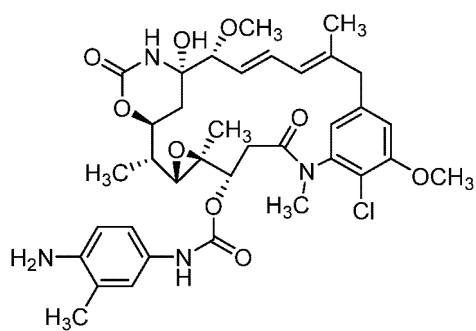
40

【0287】

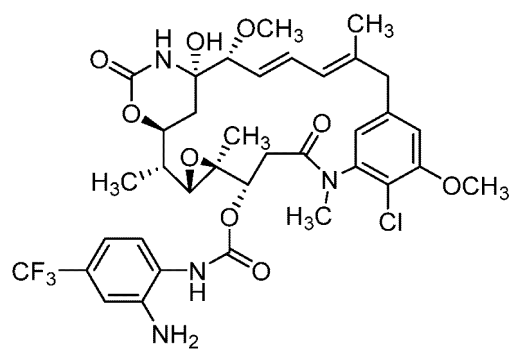
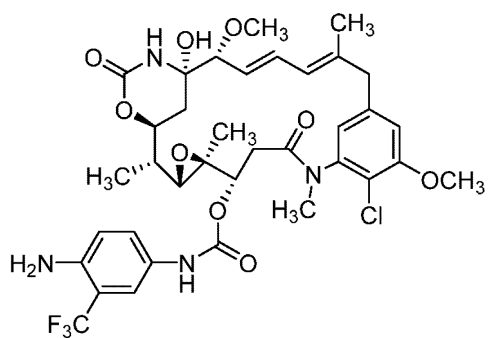
いくつかの実施態様において、式(II)の化合物は:

【化 3 8 3】

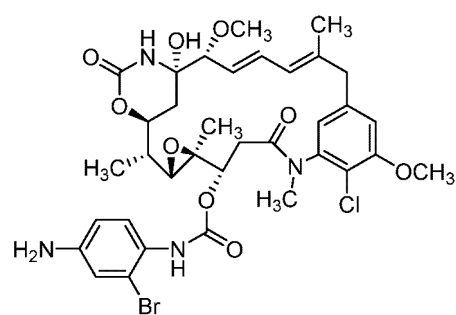
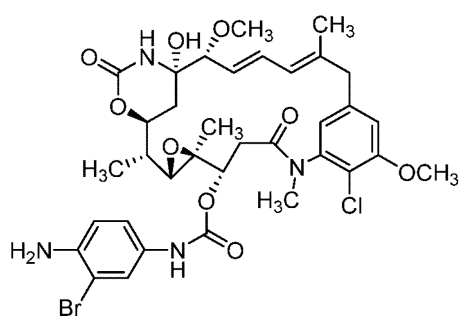




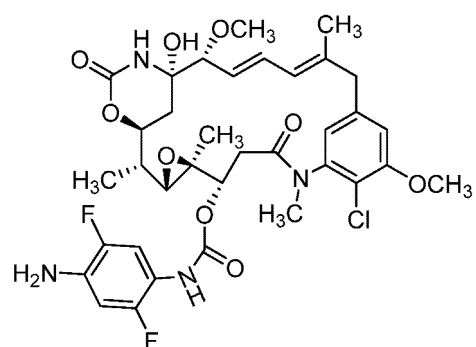
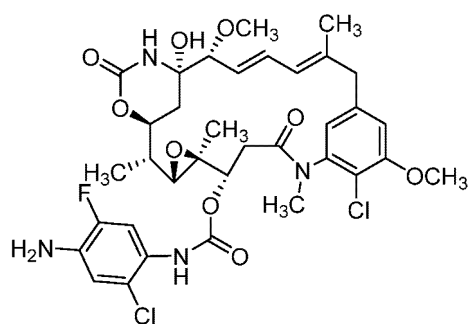
10



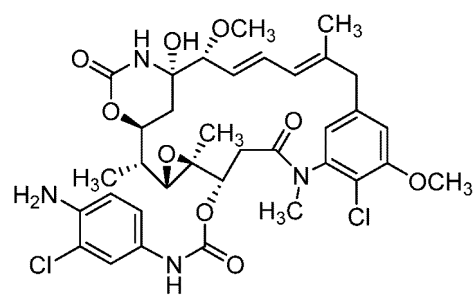
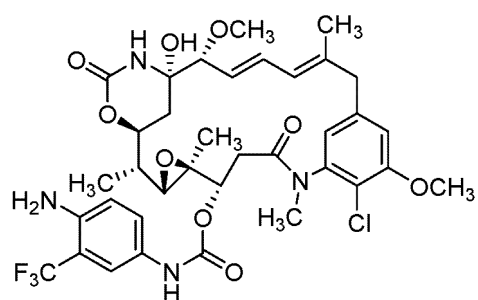
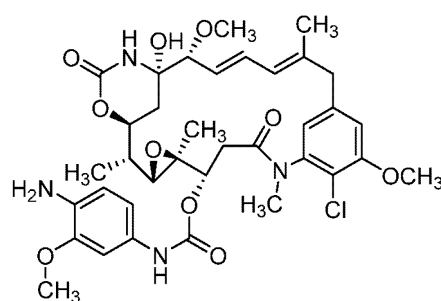
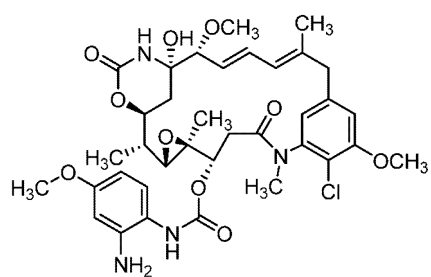
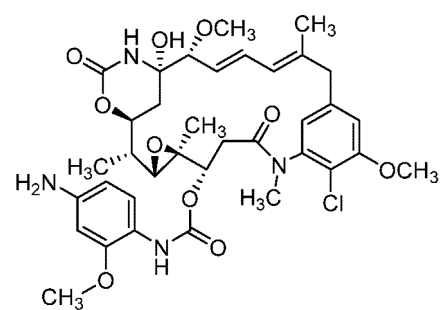
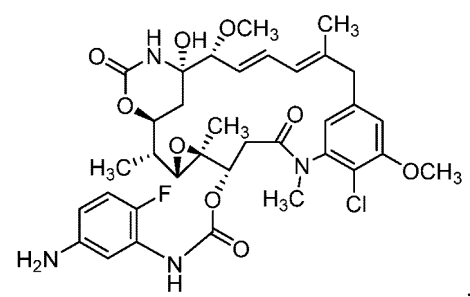
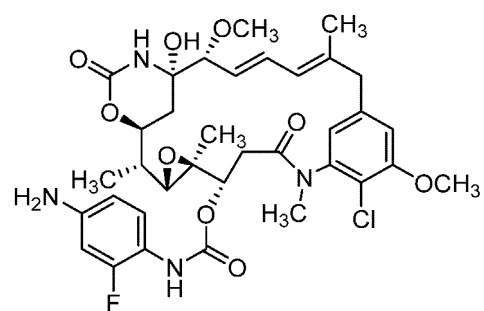
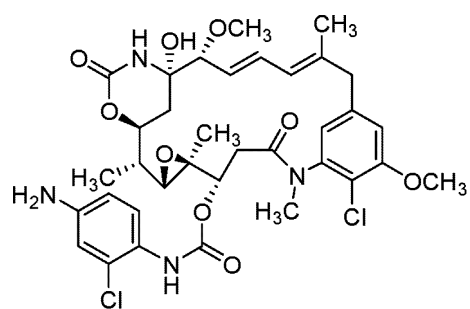
20



30



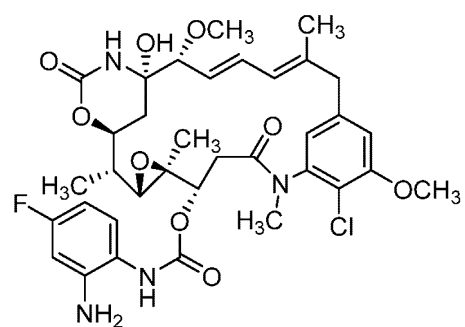
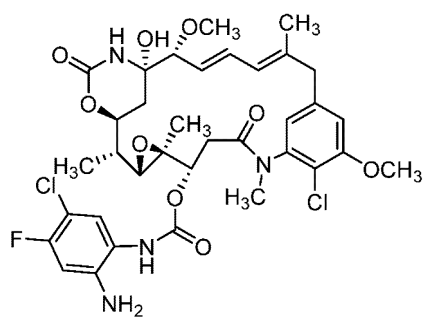
40



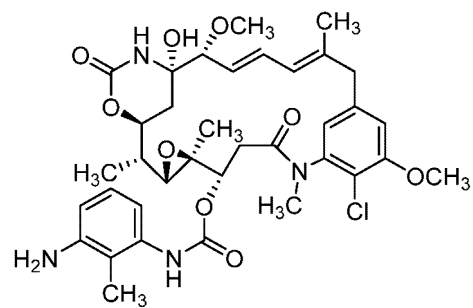
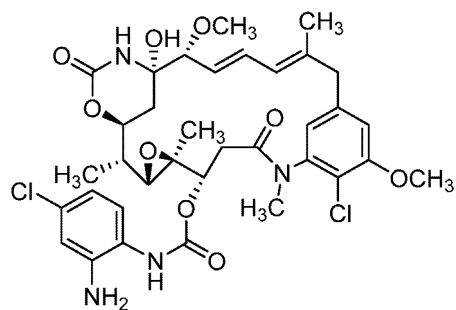
10

20

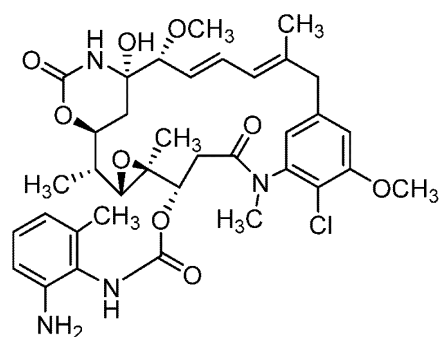
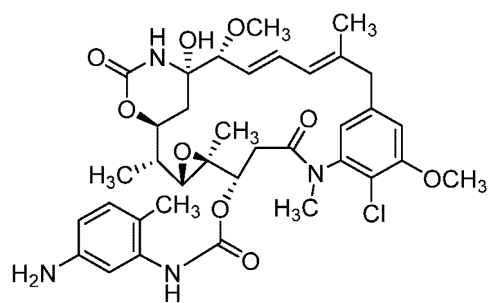
30



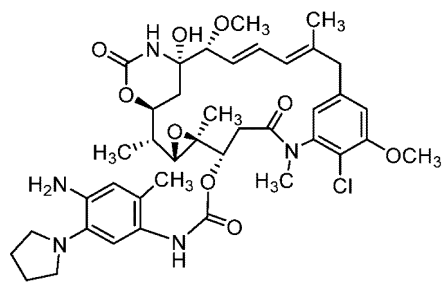
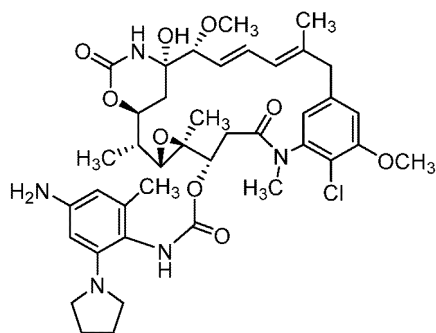
10



20

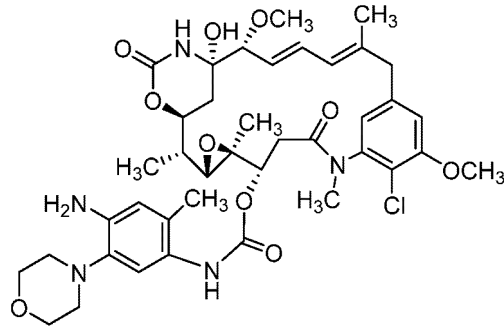


30



40

及び



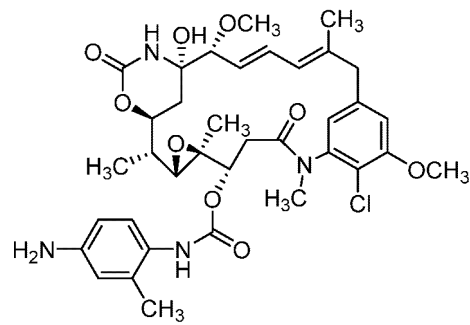
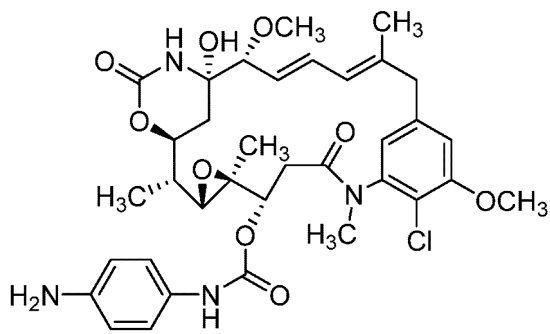
10

である。

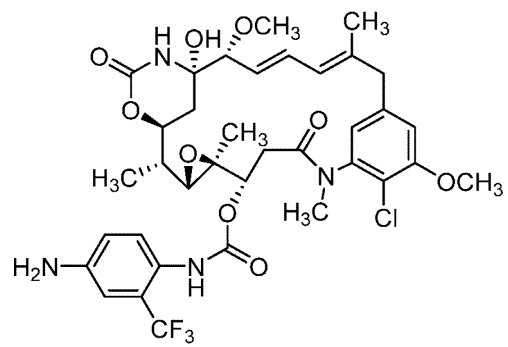
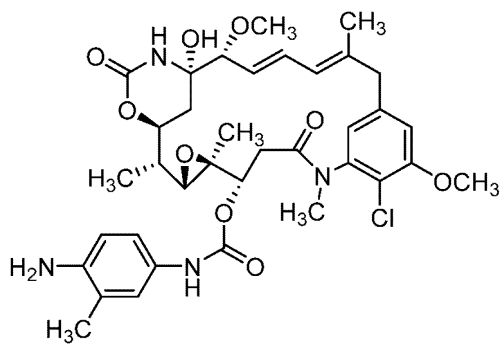
【0288】

いくつかの実施態様において、式(II)の化合物は：

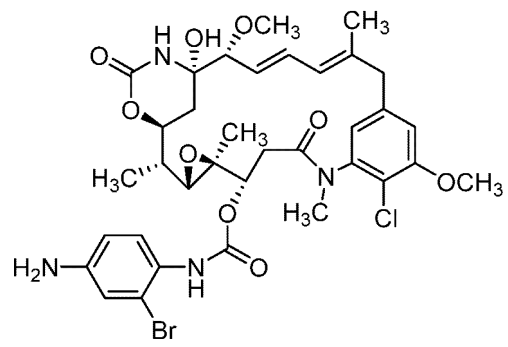
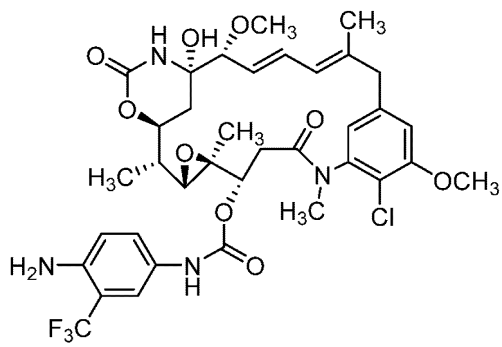
【化384】



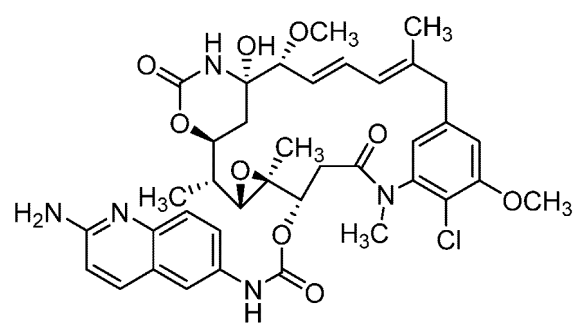
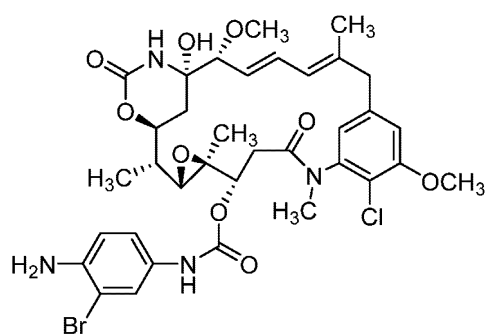
20



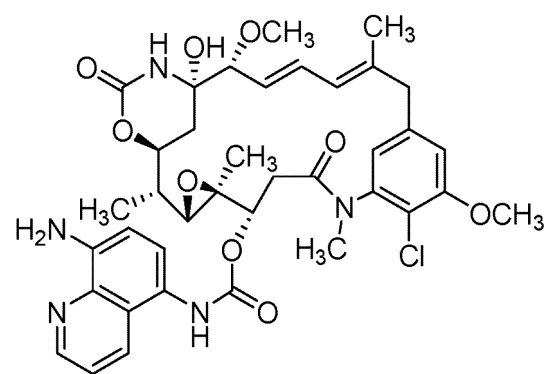
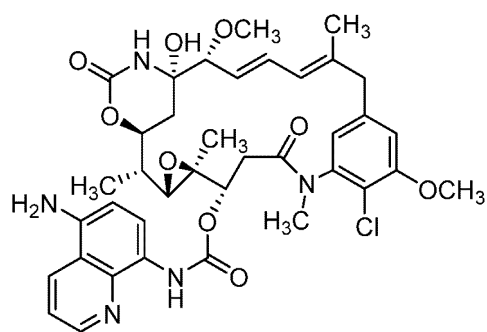
30



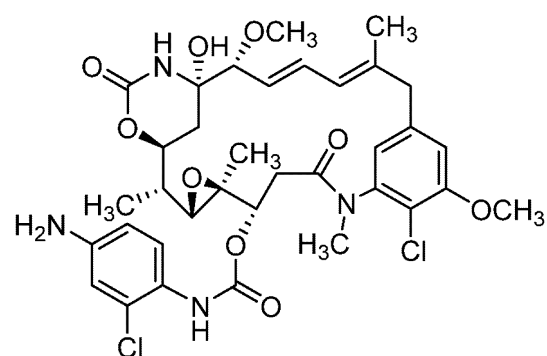
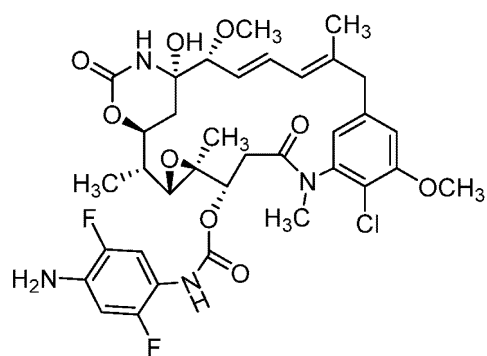
40



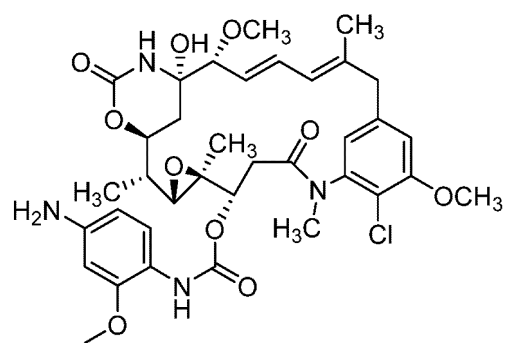
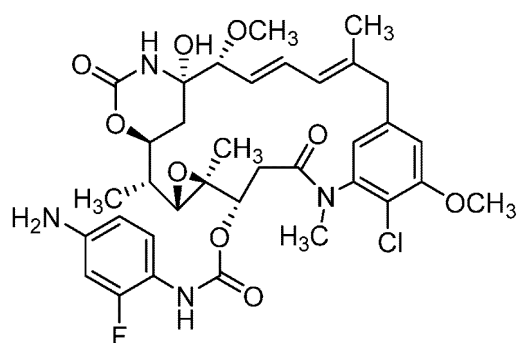
10



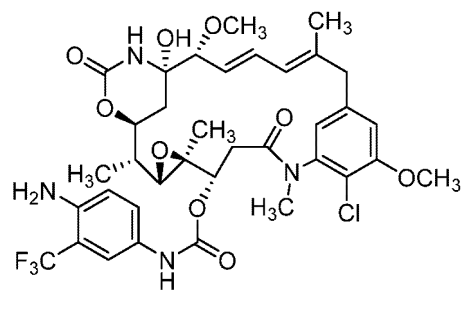
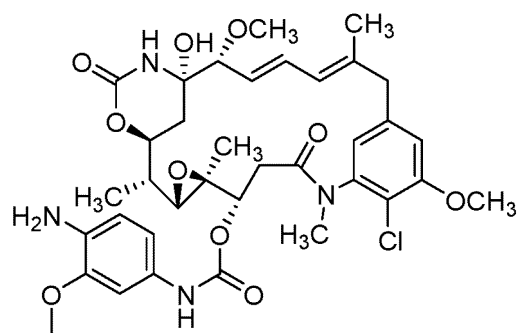
20



30

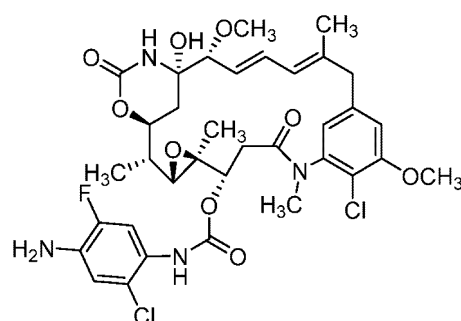


10



20

又は



30

である。

【0289】

ある実施態様において、これらの化合物は、本明細書に記載されるコンジュゲートのペイロード部分を表し、細胞内へのコンジュゲートの内在化の後、例えば、酵素によるタンパク質分解によって放出される。本明細書に提供される方法は、増殖性疾患、例えば、癌を治療する方法であって、患者に、該患者の細胞内への該コンジュゲートの内在化の後、式(II)の化合物を放出するコンジュゲート、例えば、抗体-薬物コンジュゲートの治療有効量を投与することを含む、方法を含む。

【0290】

いくつかの実施態様において、これらの化合物は、本明細書に記載されるコンジュゲートの代謝産物、例えば、酵素によるタンパク質分解産物を表す。

【0291】

いくつかの実施態様において、Aは、任意に置換されている、ベンゼン、ピリジン、ナフタレン、又はキノロンの二価ラジカルである。

【0292】

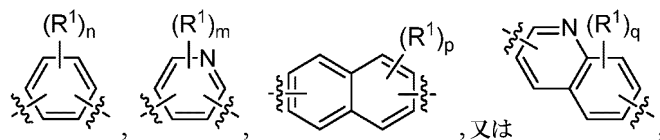
いくつかの実施態様において、Aはアリーレンである。

【0293】

いくつかの実施態様において、Aは：

40

【化 3 8 5】



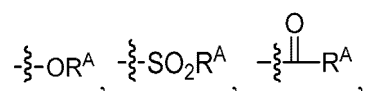
であり、

ここで:

R^1 は、出現する毎に独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルカ
ール、アリールアルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキ
ル、シアノ、ニトロ、

10

【化 3 8 6】



又はアジドであり、

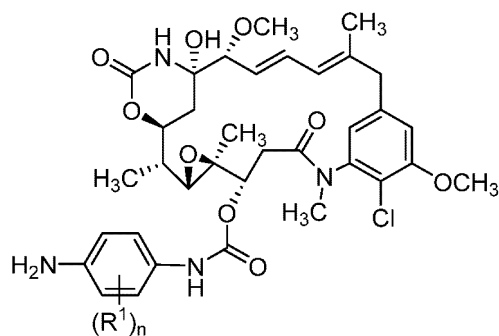
ここで、 R^A はアルキルであり； n は0～4の整数であり； m は0～3の整数であり； p は0～6の整数であり；かつ q は0～5の整数である。

20

【0 2 9 4】

いくつかの実施態様において、式(II)の化合物は、式(IIA)の化合物:

【化 3 8 7】



30

(IIA)

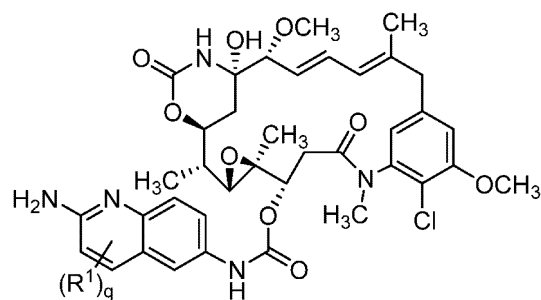
であり、式中、 R^1 は、出現する毎に独立に、メチル、メトキシ、ハロ、又はトリフルオロ
メチルであり；かつ n は0、1、又は2である。いくつかの実施態様において、 R^1 は、メチル
、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、又はブromoである。いくつかの実
施態様において、 R^1 はメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメトキシである
。いくつかの実施態様において、 R^1 はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様
において、 R^1 はフルオロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はクロロである。いく
つかの実施態様において、 R^1 はブromoである。

40

【0 2 9 5】

いくつかの実施態様において、式(II)の化合物は、式(IIB)の化合物:

【化 3 8 8】



(IIB)

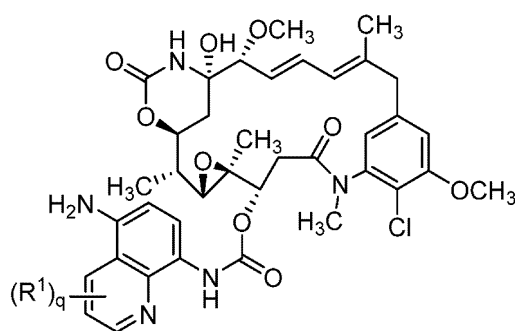
10

であり、式中、 R^1 は、出現する毎に独立に、メトキシ、メチル、ハロ、又はトリフルオロメチルであり；かつ q は0、1、又は2である。

【0 2 9 6】

いくつかの実施態様において、式(II)の化合物は、式(IIB2)の化合物：

【化 3 8 9】



(IIB2)

20

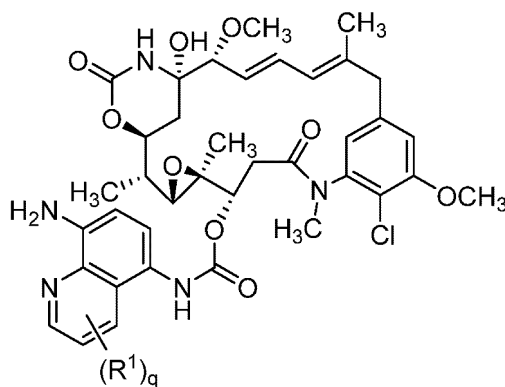
であり、式中、 R^1 は、出現する毎に独立に、メトキシ、ハロ、又はトリフルオロメチルであり；かつ q は0、1、又は2である。

30

【0 2 9 7】

いくつかの実施態様において、式(II)の化合物は、式(IIB3)の化合物：

【化 3 9 0】



(IIB3)

40

である。

【0 2 9 8】

式中、 R^1 は、出現する毎に独立に、メトキシ、ハロ、又はトリフルオロメチルであり；かつ q は0、1、又は2である。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、アルキル又はハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアル

50

キル、又はハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、 C_{1-6} ハロアルキル又はハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、ハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、又はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 n 、 m 、 p 、又は q は0、1、又は2である。いくつかの実施態様において、 n 、 m 、 p 、又は q は0又は1である。いくつかの実施態様において、 n 、 m 、 p 、又は q は0である。

【0299】

いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ハロ、ハロアルキル、又はハロアルコキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、又はハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、アルコキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、メトキシ、エトキシ、プロポキシである。いくつかの実施態様において、 n 、 m 、 p 、又は q は0、1、又は2である。いくつかの実施態様において、 n 、 m 、 p 、又は q は0又は1である。いくつかの実施態様において、 n 、 m 、 p 、又は q は0である。

【0300】

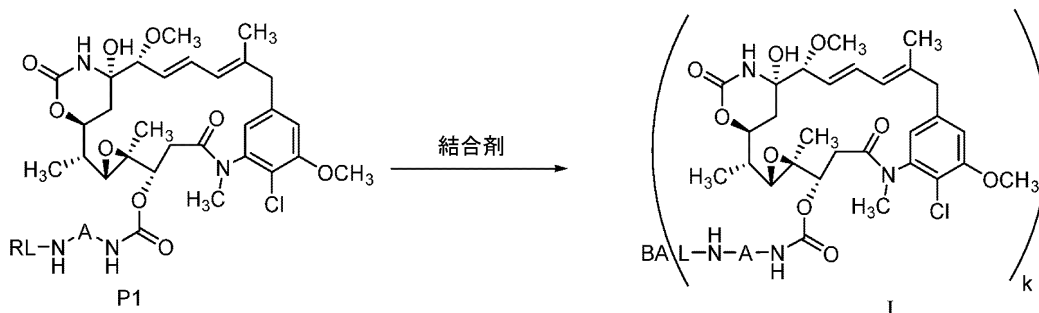
いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に記載されるリンカー及び/又は結合剤に共有結合した本明細書に記載される化合物のいずれかを含む化合物である。いくつかの例において、本明細書に提供されるのは、本明細書に記載されるリンカー及び/又は結合剤に共有結合した本明細書に記載されるメイタンシノイド化合物のいずれかである。

【0301】

(D. 化合物の調製)

式Iの化合物は、式P1の化合物を、結合剤、例えば、抗体と、標準的なコンジュゲーション条件下でカップリングさせることにより合成することができる(例えば、引用により本明細書中に組み込まれるDoroninaらの文献、Nature Biotechnology 2003, 21, 7, 778を参照)。結合剤が抗体であるとき、該抗体は、該抗体の1以上のシステイン又はリジン残基を介して式P1の化合物にカップリングさせることができる。式P1の化合物は、例えば、抗体を、還元剤、例えば、ジチオスエリトール(dithiothreitol)にさらして、該抗体のジスルフィド結合を切断し、還元された抗体を、例えば、ゲル濾過によって精製し、その後、該抗体を、反応性部分、例えば、マレイミド基を含む式P1の化合物と反応させることにより、システイン残基にカップリングさせることができる。好適な溶媒としては、水、DMA、DMF、及びDMSOが挙げられるが、これらに限定されない。反応性部分、例えば、活性化エステル又は酸ハライド基を含む式P1の化合物は、リジン残基にカップリングさせることができる。好適な溶媒としては、水、DMA、DMF、及びDMSOが挙げられるが、これらに限定されない。式Iの化合物は、例えば、サイズ排除クロマトグラフィー、透析、及び限外濾過/透析濾過を含む、既知のタンパク質技法を用いて精製することができる。

【化391】



(ここで、RLは反応性リンカーであり、Aはアリーレン又はヘテロアリーレンであり、Lはリンカーであり、かつBAは結合剤である。)

【0302】

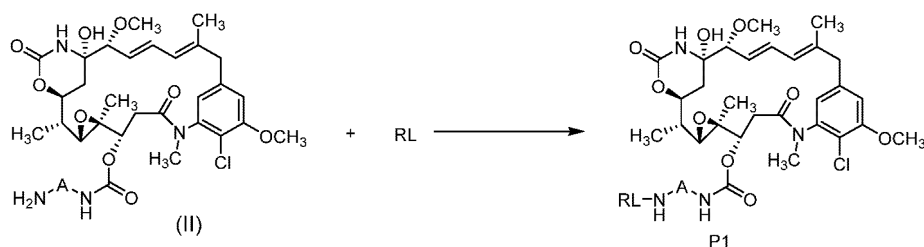
いくつかの例において、本明細書に示されるのは、式(I)の化合物を作製する方法であって、式P1の化合物を結合剤と接触させることを含む、方法である。これらの方法のいくつかにおいて、該接触させることは、標準的な抗体コンジュゲーション条件下でのものである。これらの例のいくつかにおいて、結合剤は抗体である。これらの例のいくつかにおいて、結合剤は抗体の断片である。本明細書におけるいくつかの例において、該方法は、式P1の化合物を、抗体の1以上のシステイン又はリジン残基と接触させることを含む。本明細書におけるいくつかの例において、該方法は、式P1の化合物を、抗体の1以上のシステイン又はリジン残基と溶媒中で接触させることを含む。いくつかの実施態様において、溶媒は、単一の化合物である。いくつかの実施態様において、溶媒は、2以上の化合物の混合物である。いくつかの例において、該方法は、式P1の化合物を、抗体の1以上のシステイン又はリジン残基と、水、DMA、DMF、又はDMSOから選択される溶媒中で接触させることを含む。

10

【0303】

いくつかの例において、本明細書に示されるのは、式P1の化合物を作製する方法であって、式(II)の化合物を反応性リンカー(RL)と反応させることを含む、ここで、RLが、本明細書に示されかつ記載される反応性リンカーである、方法である。

【化392】



20

【0304】

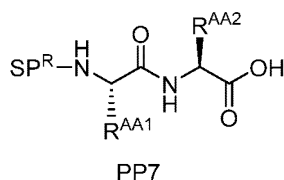
いくつかの例において、本明細書に示されるのは、式P1の化合物を作製する方法であって、式(II)の化合物を、本明細書に示されかつ記載される反応性リンカーと反応させることを含む、方法である。いくつかの例において、該方法は、式P1の化合物をRLと溶媒の存在下で反応させることを含む。いくつかの例において、溶媒はDCMである。いくつかの他の例において、溶媒はメタノールである。いくつかの他の例において、溶媒は無水メタノールである。ある他の例において、溶媒は、DCMとメタノールの組合せである。いくつかの他の例において、溶媒は、DCMと無水メタノールの組合せである。

30

【0305】

いくつかの例において、RLは、式PP7の化合物

【化393】



40

から選択され、式中、 SP^R は反応性スペーサーであり； R^{AA1} はアミノ酸側鎖であり； R^{AA2} はアミノ酸側鎖である。いくつかの例において、 R^{AA1} 及び R^{AA2} は、独立に、天然又は非天然アミノ酸側鎖である。式P1の化合物を作製する方法のいくつかの例において、該方法は、式(II)の化合物を、式PP7の化合物と、アミド合成条件下で反応させることを含む。これらの例のいくつかにおいて、式PP7の化合物は、式(II)の化合物と反応させる前に、活性化エステルに変換される。

【0306】

式P1の化合物を作製する方法のいくつかの例において、該方法は、式(II)の化合物をRL

50

と接触させることを含む。いくつかのこれらの例において、該方法は、式(II)の化合物を、RLと、アミド合成条件下で接触させることを含む。いくつかの例において、RLは、RL化合物の一方の末端にカルボン酸基を含む。式(II)に示されているように、式(II)の化合物は、該化合物の一方の末端に少なくとも1つのアミノ基を含む。いくつかの例において、該方法は、RL化合物のカルボン酸基を活性化エステルに変換することを含む。いくつかの例において、該方法は、この活性化エステルを式(II)の化合物上のアミノ基と反応させることをさらに含む。本明細書におけるいくつかの例において、カルボン酸を活性化エステルに変換する方法は、該カルボン酸を試薬と接触させることを含む。本明細書におけるいくつかの例において、RLのカルボン酸を活性化エステルに変換する方法は、RLを、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)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、(7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyAOP)、プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBrOP)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、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)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリジニウムヘキサフルオロホスフェート(CIP)、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン(CDMT)、又はカルボニルジイミダゾール(CDI)から選択される試薬と接触させることを含む。いくつかの例において、該方法は、RL化合物のカルボン酸基を塩化アシルに変換することを含む。いくつかの例において、該方法は、例えば、RLのカルボン酸をEEDQと接触させることにより、RL化合物のカルボン酸基を塩化アシルに変換することを含む。本明細書におけるいくつかの例において、RLのカルボン酸は、例えば、RLのカルボン酸をEEDQと接触させることにより、混合無水物に変換される。本明細書におけるいくつかの例において、RLのカルボン酸を混合無水物に変換する方法は、RLのカルボン酸をEEDQと接触させることを含む。本明細書におけるいくつかの例において、RLのカルボン酸を混合無水物に変換する方法は、RLのカルボン酸をDCMから選択される溶媒中でEEDQと接触させることを含む。

【0307】

いくつかの例において、本明細書に示されるのは、式P1の化合物を作製する方法であって、式(II)の化合物をRLと反応させることを含み、ここで、該RLが6-マレイミジル-カプロアミジル-L-バリン-L-シトルリンである、方法である。いくつかの例において、6-マレイミジル-カプロアミジル-L-バリン-L-シトルリンを活性化して、活性化エステルを形成させた後、式(II)の化合物と反応させる。いくつかの例において、本明細書における方法は、BOC保護L-バリン-L-シトルリンを、2-(2-アミノ-3-メチル-ブチリルアミノ)-5-ウレイド-ペンタン酸及び6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル)-ヘキサン酸 2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステルと反応させることにより、6-マレイミジル-カプロアミジル-L-バリン-L-シトルリンを提供することを含む。本明細書におけるいくつかの方法において、該方法は、BOC保護L-バリン-L-シトルリンを、DMF中で、2-(2-アミノ-3-メチル-ブチリルアミノ)-5-ウレイド-ペンタン酸及び6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル)-ヘキサン酸 2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステルと反応させることにより、6-マレイミジル-カプロアミジル-L-バリン-L-シトルリンを提供することを含む。本明細書におけるいくつかの方法において、該方法は、BOC保護L-バリン-L-シトルリンをDIEA中で2-(2-アミノ-3-メチル-ブチリルアミノ)-5-ウレイド-ペンタン酸及び6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル)-ヘキサン酸 2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステルと反応させることにより、6-マレイミジル-カプロアミジル-L-バリン-L-シトルリンを提供することを含む。

【0308】

式P1の化合物を作製する方法のいくつかの例において、該方法は、式(II)の化合物をアジピン酸無水物と反応させることを含む。これらの方法において、アジピン酸無水物は、活性化エステルである。これらの例のいくつかにおいて、該方法は、式(II)の化合物をアジピン酸無水物及びトリエチルアミンと反応させることを含む。例のいくつかにおいて、該方法は、式(II)の化合物を、テトラヒドロフラン中で、アジピン酸無水物及びトリエチルアミンと反応させることを含む。これらの例のいくつかにおいて、該方法は、式(II)の化合物を、ジメチルホルムアミド中で、アジピン酸無水物及びトリエチルアミンと反応させることを含む。これらの例のいくつかにおいて、該方法は、式(II)の化合物を、テトラヒドロフラン及びジメチルホルムアミド(DMF)中で、アジピン酸無水物及びトリエチルアミンと反応させることを含む。いくつかの例において、これらの方法は、N-ヒドロキシスクシンイミドを前述の方法の生成物と反応させることをさらに含む。これらの例のいくつかの他のものにおいて、これらの方法は、N-ヒドロキシスクシンイミド及びEDC塩酸塩を前述の方法の生成物と反応させることをさらに含む。

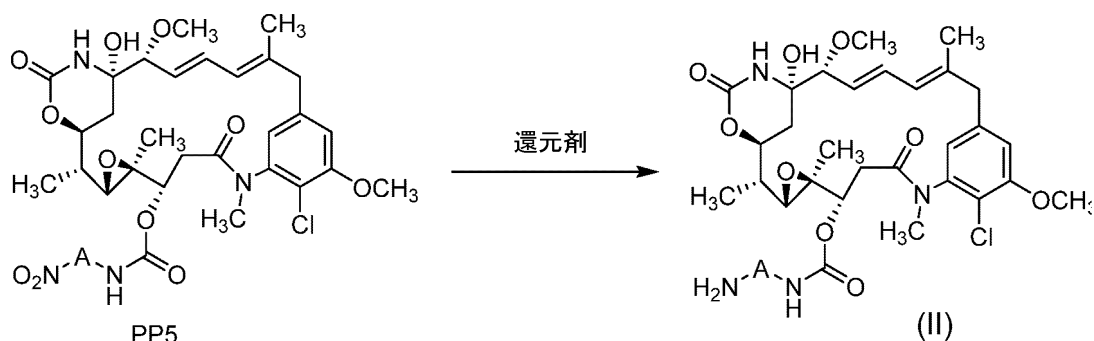
10

【0309】

いくつかの例において、本明細書に示されるのは、式(II)の化合物を作製する方法である。いくつかの例において、これらの方法は、式PP5の化合物を好適な還元剤と反応させることを含む。

【化394】

20



【0310】

30

式(II)の化合物を作製するこれらの方法のいくつかにおいて、好適な還元剤としては、金属、金属箔、金属粉、金属の粉塵、金属アマルガム、又は金属の削り屑が挙げられる。ある実施態様において、金属は、亜鉛、鉄、アルミニウム、パラジウム、又はランネーニッケルから選択される。これらの方法のいくつかにおいて、好適な還元剤は、Zn箔、Zn粉末、Znの粉塵、Znアマルガム、又はZnの削り屑である。これらの方法のいくつかにおいて、好適な還元剤はZn箔である。これらの方法のいくつかにおいて、好適な還元剤はZn粉末である。これらの方法のいくつかにおいて、好適な還元剤はZnの粉塵である。これらの方法のいくつかにおいて、好適な還元剤はZnアマルガムである。これらの方法のいくつかにおいて、好適な還元剤はZnの削り屑である。いくつかの方法において、該方法は、式PP5の化合物を溶媒の存在下で還元することをさらに含む。いくつかの例において、溶媒は酢酸である。いくつかの例において、溶媒はテトラヒドロフランである。いくつかの例において、溶媒は、酢酸とテトラヒドロフランの組合せである。いくつかの例において、溶媒はアセトニトリルである。いくつかの例において、溶媒は、アセトニトリル及び水である。

40

【0311】

いくつかの例において、本明細書に示されるのは、式PP5の化合物を作製する方法である。いくつかの例において、これらの方法は、式P2の化合物を式PP6の化合物と反応させることを含む。

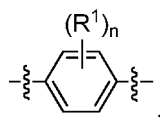
【0314】

いくつかの例において、式P2の化合物を式PP6の化合物と反応させた後、生成物を濃縮乾固させる。いくつかの例において、式P2の化合物を式PP6の化合物と反応させた後、生成物を濃縮乾固させ、クロマトグラフィーにより精製する。

【0315】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物はAを含み、ここで、Aは：

【化396】



10

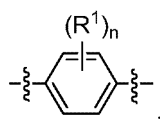
であり、

ここで、nは0又は1であり；かつR¹は、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、又はハロアルキルである。

【0316】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物はAを含み、ここで、Aは：

【化397】



20

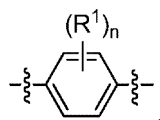
であり、

ここで、nは0又は1であり；かつR¹は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロ、C₁₋₆ハロアルコキシ、又はC₁₋₆ハロアルキルである。

【0317】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物はAを含み、ここで、Aは：

【化398】

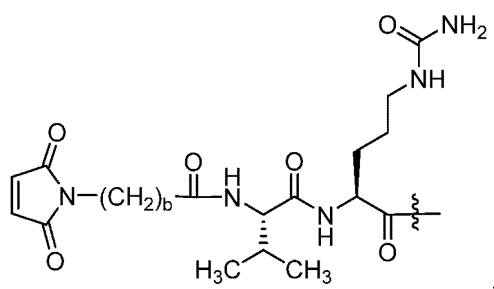


30

であり、

ここで、nは0又は1であり；R¹は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロ、C₁₋₆ハロアルコキシ、又はC₁₋₆ハロアルキルであり；かつRLは、

【化399】



40

であり、ここで、bは2～8の整数であり、かつ

【化400】



は結合剤との結合である。いくつかの実施態様において、R¹は、アルキル、アルコキシ、

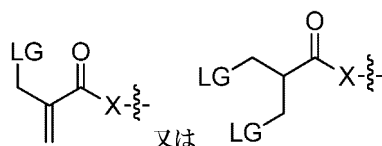
50

ハロアルキル、又はハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、又はブromoである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメトキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はフルオロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はクロロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はブromoである。

【0318】

反応性リンカーは、その構造中に、結合剤と反応して(例えば、そのシステイン又はリジン残基で抗体と反応して)、式Iの化合物を形成させることができる部分(portion)を含む部分(moiety)である。結合剤とのコンジュゲーションの後、反応性リンカーは、式Iの化合物のリンカー(L)部分になる。例示的な反応性リンカーとしては、結合剤と反応することができるハロアセチル、イソチオシアネート、末端一級アミン、又はマレイミド部分を含むものが挙げられるが、これらに限定されない。反応性部分には、以下の構造を有する部分も含まれる:

【化401】

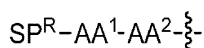


(ここで、Xは、-O-又は-NH-であり、かつLGは、脱離基、例えば、Brである)。

【0319】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは:

【化402】



であり、

ここで:

SP^R は反応性スペーサーであり;

AA^1 はアミノ酸であり;かつ

AA^2 はアミノ酸である。

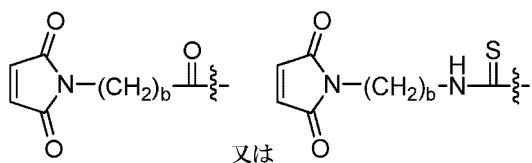
【0320】

反応性スペーサーは、結合剤と反応することができる上記の反応性リンカー部分(portion)を含み、かつこの部分(portion)を AA^1 に接続する部分(moiety)である。好適なスペーサーとしては、 AA^1 を結合剤と反応することができる部分(例えば、ハロアセチル、イソチオシアネート、又はマレイミド)に接続するアルキレン又はポリエチレングリコールを含むものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0321】

いくつかの実施態様において、反応性スペーサーは:

【化403】



であり、

ここで、bは2~8の整数である。

【0322】

いくつかの実施態様において、反応性スペーサーは:

10

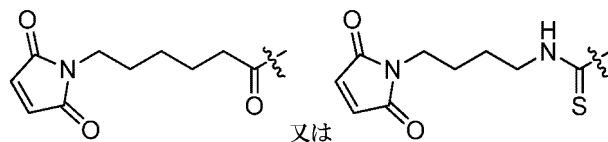
20

30

40

50

【化 4 0 4】

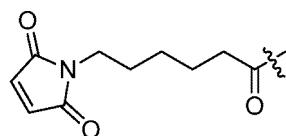


である。

【0 3 2 3】

いくつかの実施態様において、スペーサーは、

【化 4 0 5】



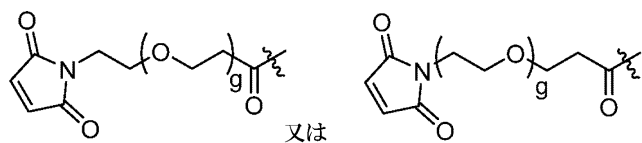
10

である。

【0 3 2 4】

いくつかの実施態様において、スペーサーは、

【化 4 0 6】



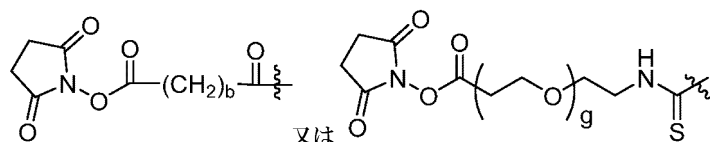
20

であり、ここで、gは1~24の整数である。

【0 3 2 5】

いくつかの実施態様において、反応性スペーサーは：

【化 4 0 7】



30

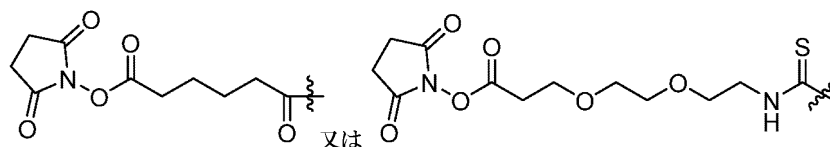
であり、

ここで、bは2~8の整数であり、かつgは2~20の整数である。

【0 3 2 6】

いくつかの実施態様において、反応性スペーサーは：

【化 4 0 8】



40

である。

【0 3 2 7】

いくつかの実施態様において、AA¹-AA²は：バリン-シトルリン、シトルリン-バリン、リジン-フェニルアラニン、フェニルアラニン-リジン、バリン-アスパラギン、アスパラギン-バリン、トレオニン-アスパラギン、セリン-アスパラギン、アスパラギン-セリン、フェニルアラニン-アスパラギン、アスパラギン-フェニルアラニン、ロイシン-アスパラギン、アスパラギン-ロイシン、イソロイシン-アスパラギン、アスパラギン-イソロイシン、グリシン-アスパラギン、アスパラギン-グリシン、グルタミン酸-アスパラギン、アス

50

パラギン-グルタミン酸、シトルリン-アスパラギン、アスパラギン-シトルリン、アラニン-アスパラギン、アスパラギン-アラニン、バリン-アラニン、アラニン-バリン、バリン-グリシン、又はグリシン-バリンである。

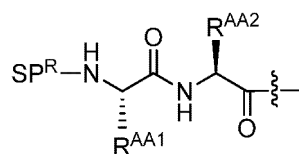
【0328】

いくつかの実施態様において、 AA^1-AA^2 は：バリン-シトルリン又はシトルリン-バリンである。いくつかの実施態様において、 AA^1-AA^2 は：バリン-シトルリンである。

【0329】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化409】



10

であり、

ここで：

SP^R は反応性スペーサーであり；

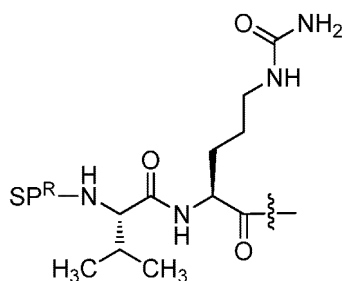
R^{AA1} はアミノ酸側鎖であり；かつ

R^{AA2} はアミノ酸側鎖である。

【0330】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化410】



30

であり、

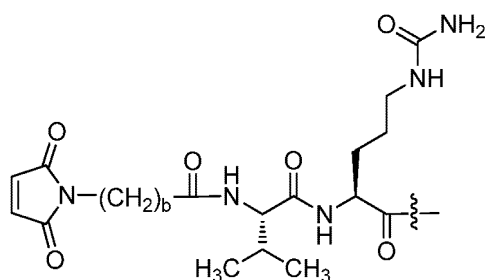
ここで：

SP は反応性スペーサーである。

【0331】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化411】



40

であり、

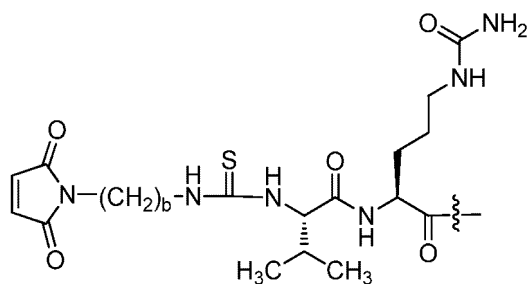
ここで、 b は2～8の整数である。

【0332】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

50

【化 4 1 2】



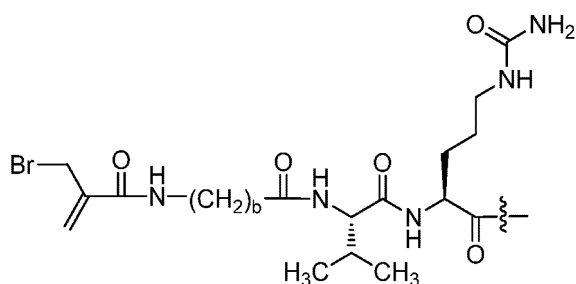
であり、

ここで、 b は2～8の整数である。

【0 3 3 3】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化 4 1 3】



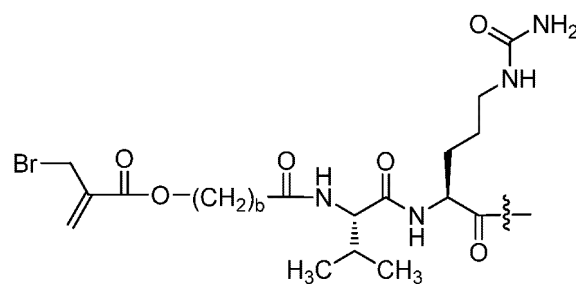
であり、

ここで、 b は2～8の整数である。

【0 3 3 4】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化 4 1 4】



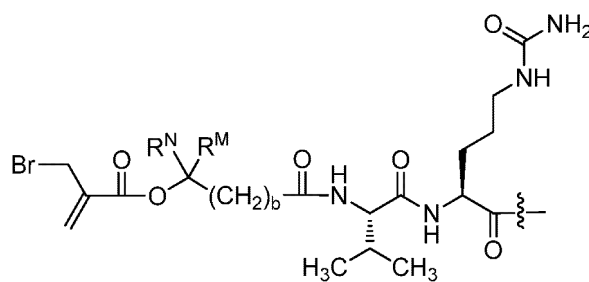
であり、

ここで、 b は2～8の整数である。

【0 3 3 5】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化 4 1 5】



であり、

10

20

30

40

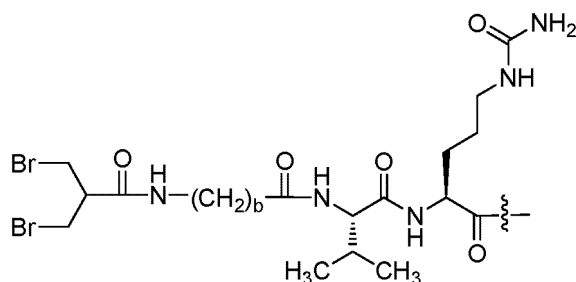
50

ここで、 b は2～8の整数であり、 R^N は水素原子又はアルキルであり、かつ R^M はアルキルである。

【0336】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化416】



10

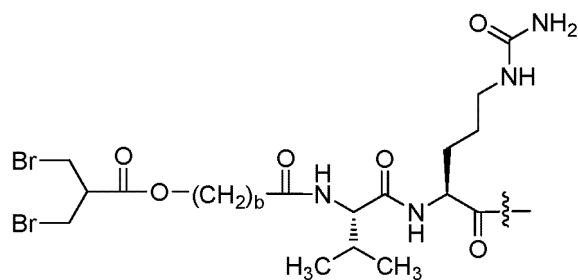
であり、

ここで、 b は2～8の整数である。

【0337】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化417】



20

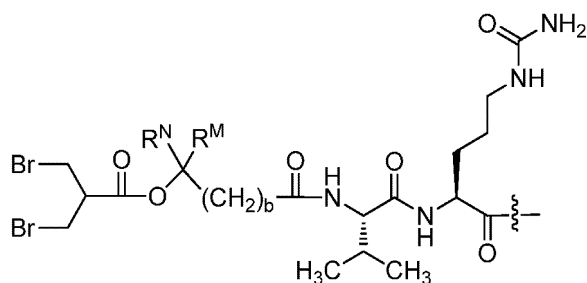
であり、

ここで、 b は2～8の整数である。

【0338】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化418】



30

であり、

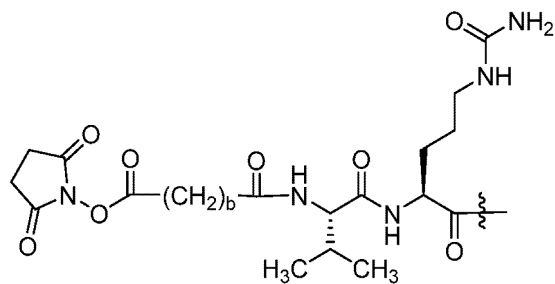
ここで、 b は2～8の整数であり； R^N は水素原子又はアルキルであり；かつ R^M はアルキルである。

【0339】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

40

【化 4 1 9】



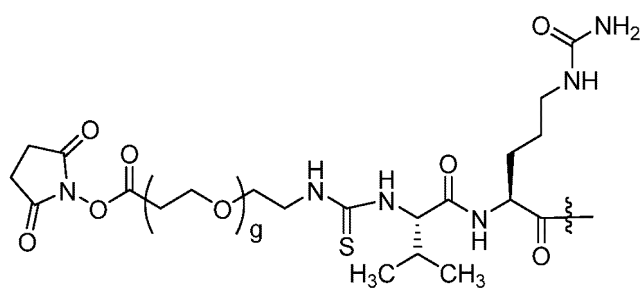
であり、

ここで、bは2～8の整数である。

【0 3 4 0】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化 4 2 0】



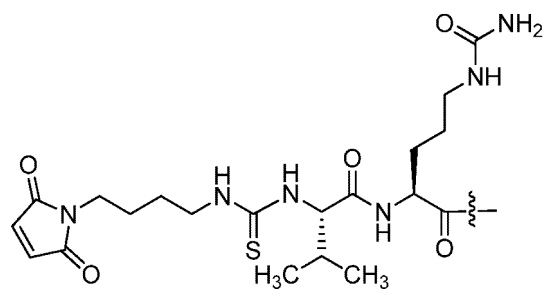
であり、

ここで、gは2～8の整数である。

【0 3 4 1】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化 4 2 1】

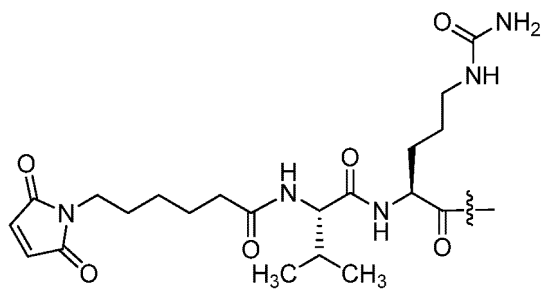


である。

【0 3 4 2】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化 4 2 2】



10

20

30

40

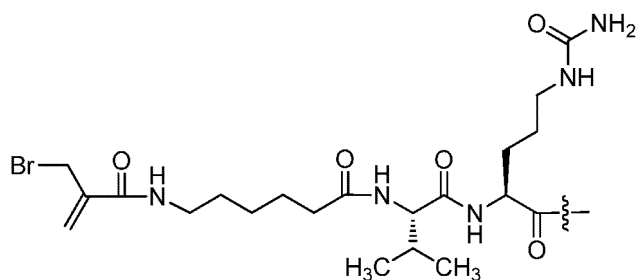
50

である。

【0343】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化423】



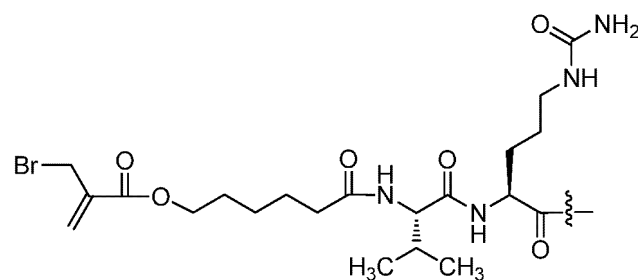
10

である。

【0344】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化424】



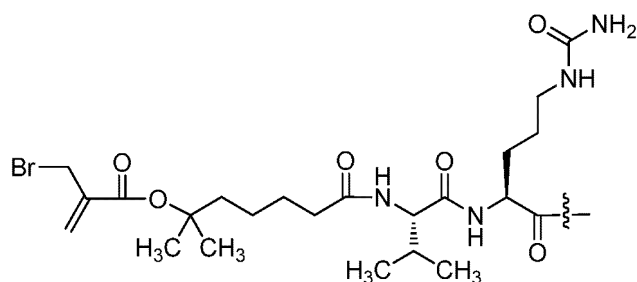
20

である。

【0345】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化425】



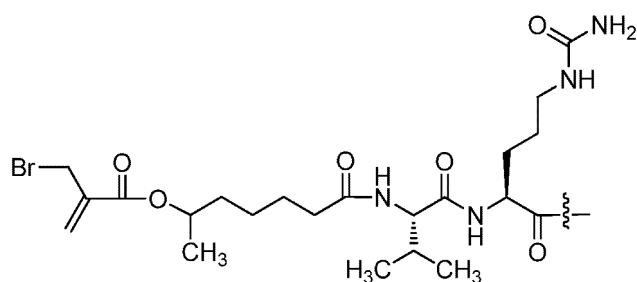
30

である。

【0346】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化426】



40

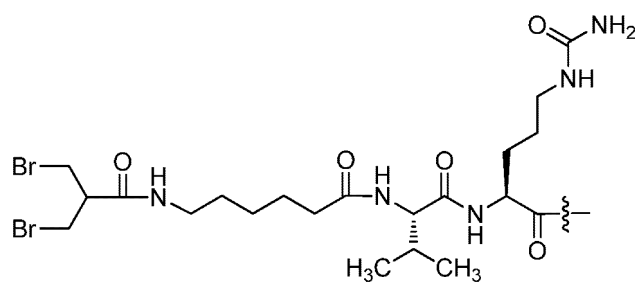
である。

50

【0347】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化427】



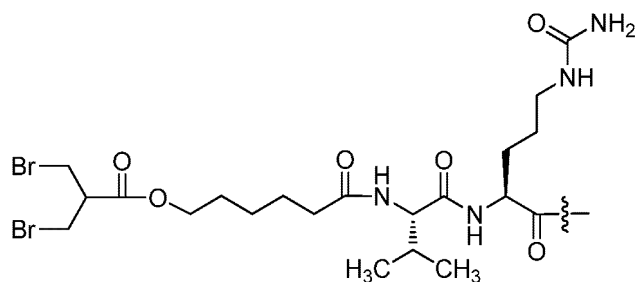
10

である。

【0348】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化428】



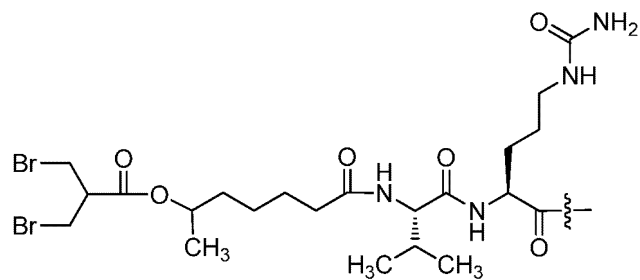
20

である。

【0349】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化429】



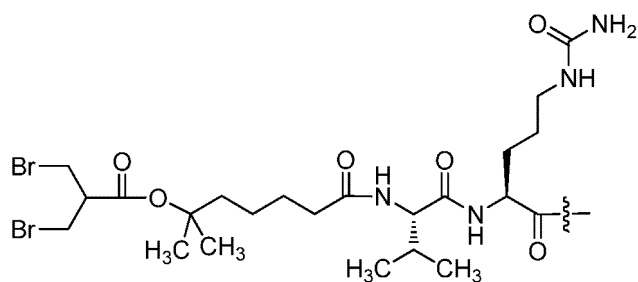
30

である。

【0350】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化430】



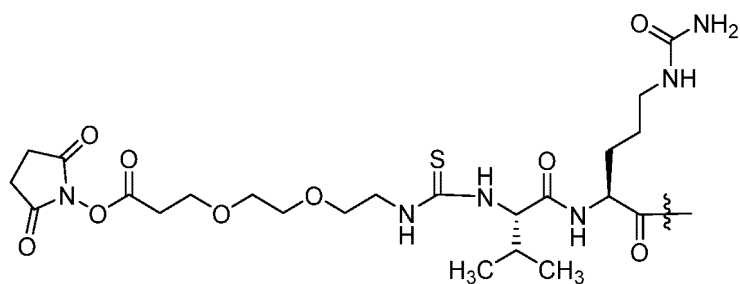
50

である。

【0351】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化431】



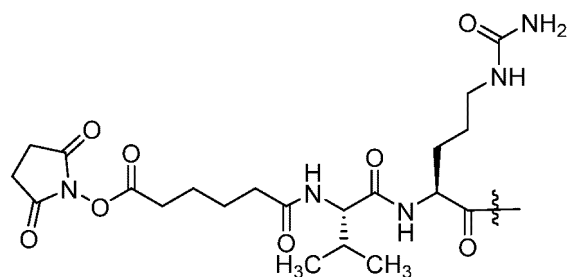
10

である。

【0352】

いくつかの実施態様において、反応性リンカーは：

【化432】



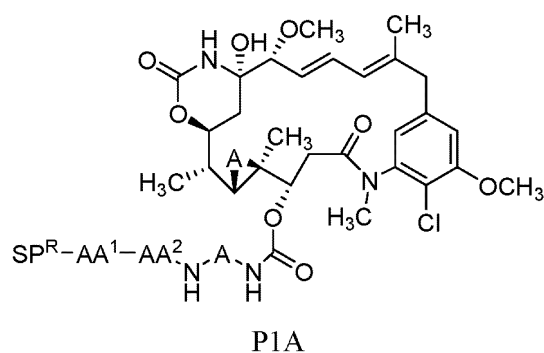
20

である。

【0353】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Aの化合物であり：

【化433】

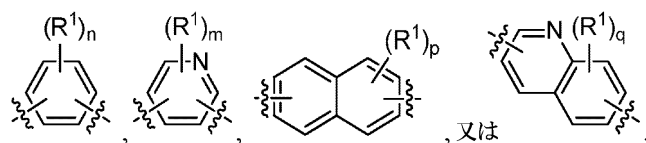


40

式中：

Aは：

【化434】



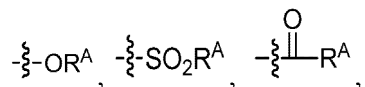
50

であり、

ここで:

R^1 は、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

【化 4 3 5】



又はアジドであり、ここで、 R^A はアルキルであり;

10

n は0~4の整数であり;

m は0~3の整数であり;

p は0~6の整数であり;かつ

q は0~5の整数であり;

SP^R は反応性スペーサーであり;

AA^1 はアミノ酸であり;かつ

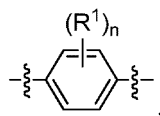
AA^2 はアミノ酸である。

【0 3 5 4】

いくつかの実施態様において、式P1Aの化合物は、Aを含む化合物であり、ここで、Aは:

【化 4 3 6】

20



であり、

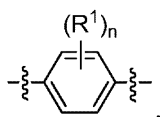
ここで、 n は0又は1であり;かつ R^1 は、アルコキシ、アルキル、ハロ、ハロアルコキシ、又はハロアルキルである。

【0 3 5 5】

いくつかの実施態様において、式P1Aの化合物は、Aを含む化合物であり、ここで、Aは:

【化 4 3 7】

30



であり、

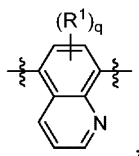
ここで、 n は0又は1であり;かつ R^1 は C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、又は C_{1-6} ハロアルキルである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、又はハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、又はブロモである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメトキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はフルオロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はクロロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はブロモである。

40

【0 3 5 6】

いくつかの実施態様において、式P1Aの化合物は、Aを含む化合物であり、ここで、Aは:

【化 4 3 8】



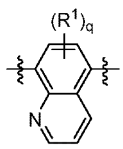
であり、

ここで、qは0～5の整数であり；かつR¹はC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル、ハロ、C₁₋₆ハロアルコキシ、又はC₁₋₆ハロアルキルである。

【0 3 5 7】

いくつかの実施態様において、式P1Aの化合物は、Aを含む化合物であり、ここで、Aは：

【化 4 3 9】



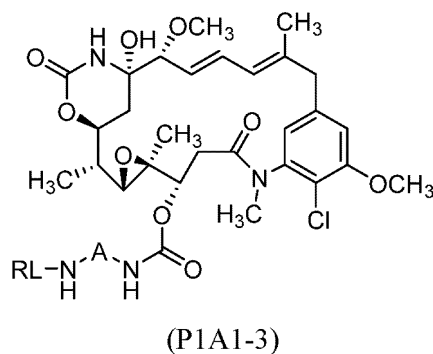
であり、

ここで、qは0～5の整数であり；かつR¹はC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル、ハロ、C₁₋₆ハロアルコキシ、又はC₁₋₆ハロアルキルである。

【0 3 5 8】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1A1-3の化合物：

【化 4 4 0】

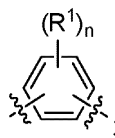


であり、

式中：

Aは：

【化 4 4 1】



であり；

R¹は、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択され；

nは0～4の整数であり；かつRLは反応性リンカーである。

【0 3 5 9】

いくつかの実施態様において、式P1A1-3の化合物は、式P2A1-3の化合物：

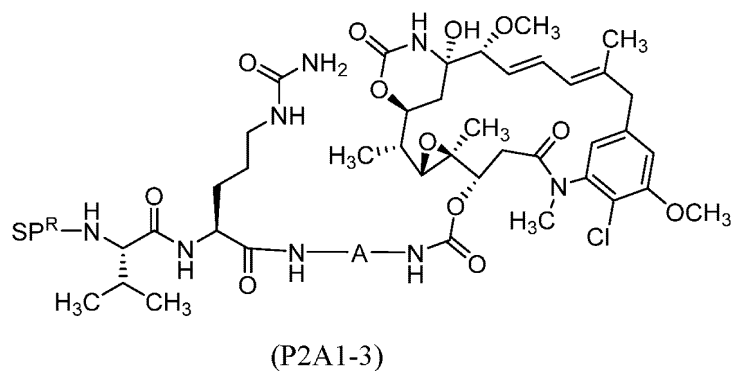
10

20

30

40

【化 4 4 2】



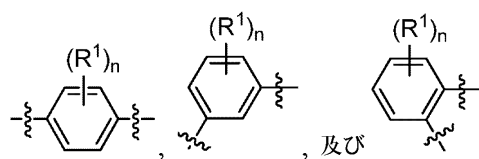
10

であり、

式中：

Aは：

【化 4 4 3】



20

から選択され；かつ

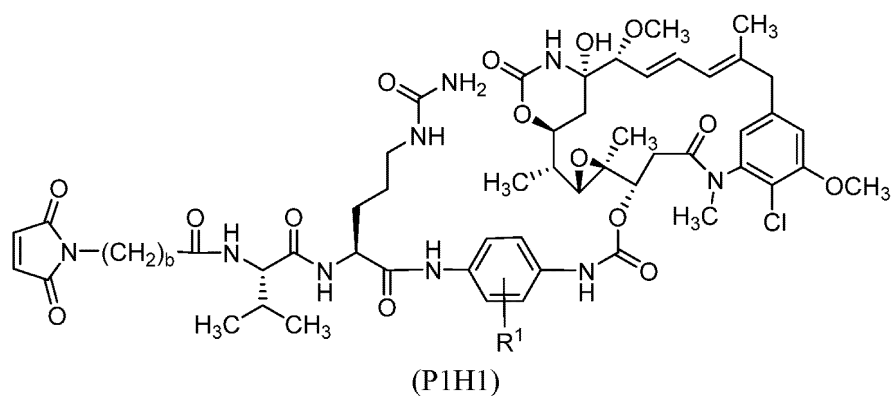
SP^Rは反応性スペーサーである。

【0 3 6 0】

いくつかの実施態様において、式P1A1-3の化合物は、式P1H1の化合物、式P1I1の化合物、式P1V1の化合物、式P1W1の化合物、式P1K1の化合物、式P1TG1の化合物、式P1ZZ1の化合物、及び式P1ZZ2の化合物から選択され、

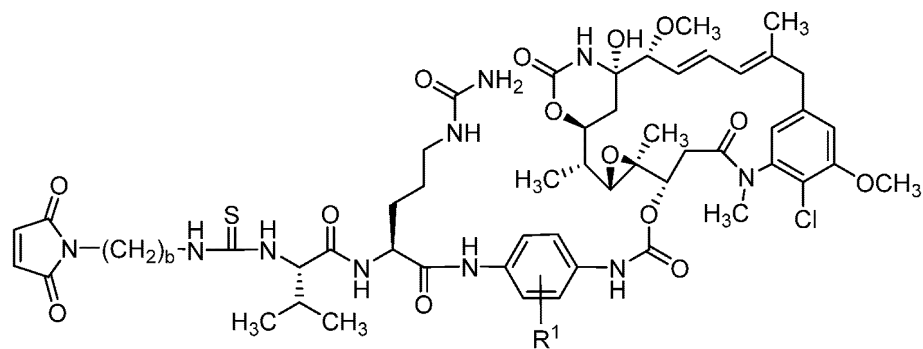
式中、bは2～8の整数である：

【化 4 4 4】



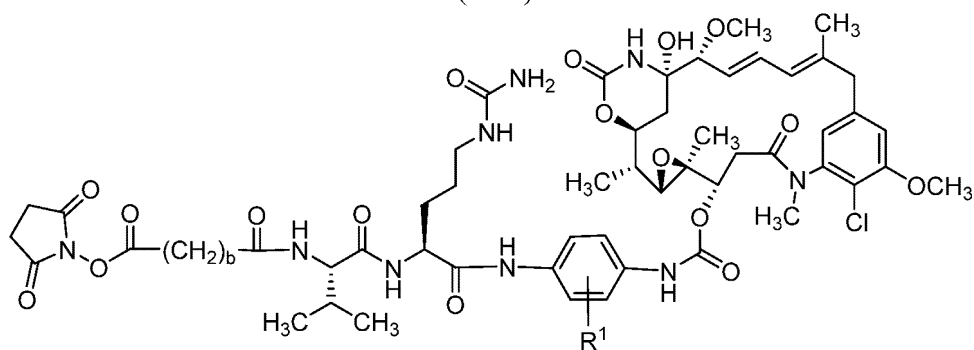
30

40



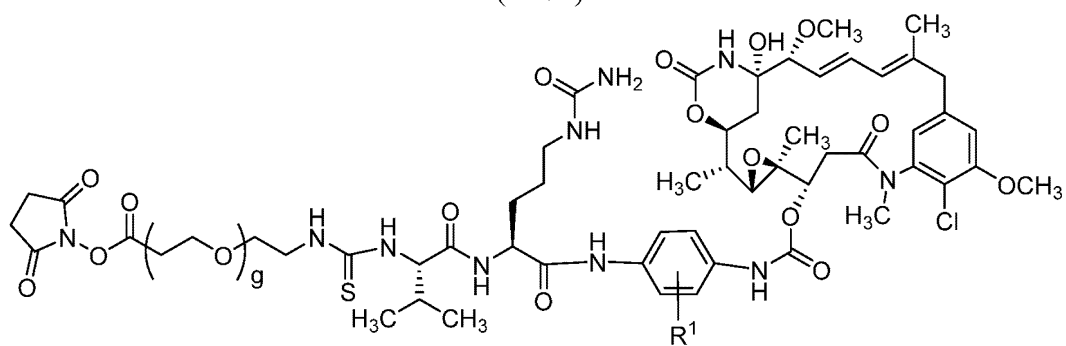
(P1I1)

10



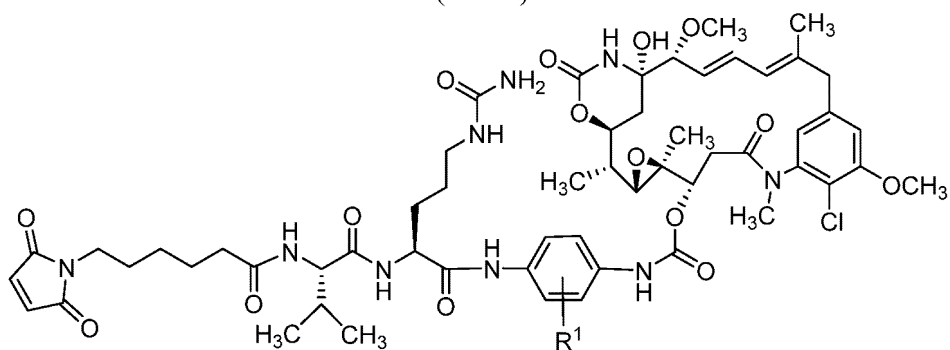
(P1V1)

20



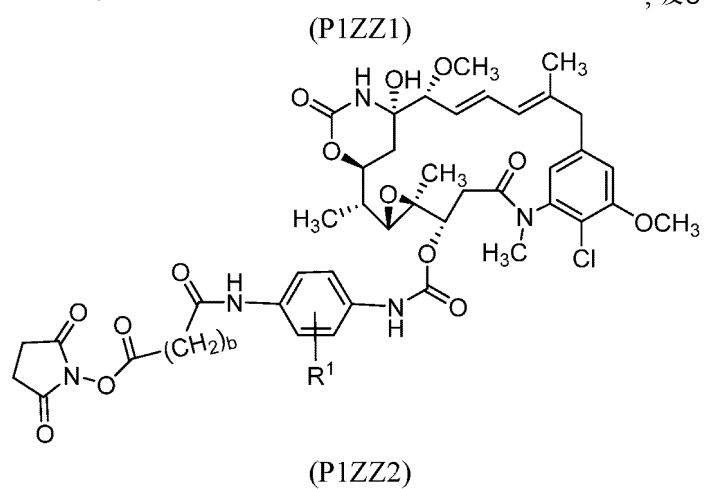
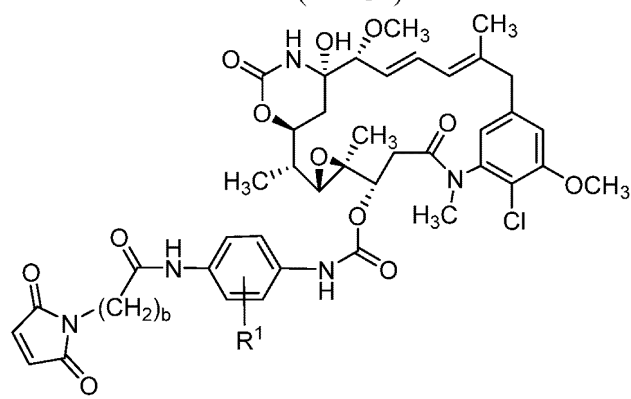
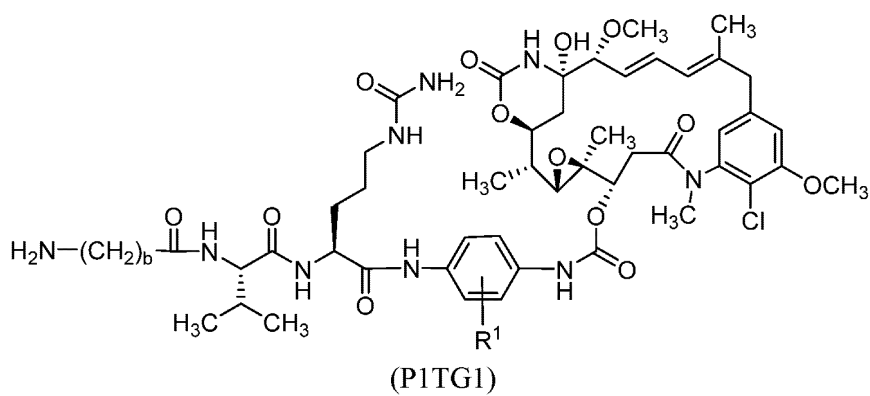
(P1W1)

30



(P1K1)

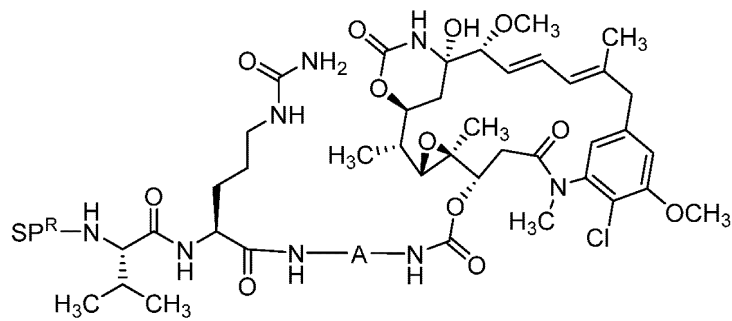
40



。【0361】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Bの化合物：

【化 4 4 5】



P1B

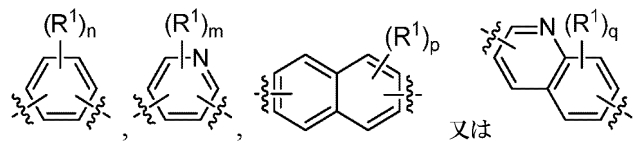
10

であり、

式中、

Aは：

【化 4 4 6】



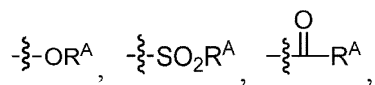
20

であり、

ここで：

R^1 は、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

【化 4 4 7】



30

又はアジドであり、ここで、 R^A はアルキルであり；

n は0～4の整数であり；

m は0～3の整数であり；

p は0～6の整数であり；かつ

q は0～5の整数であり；かつ

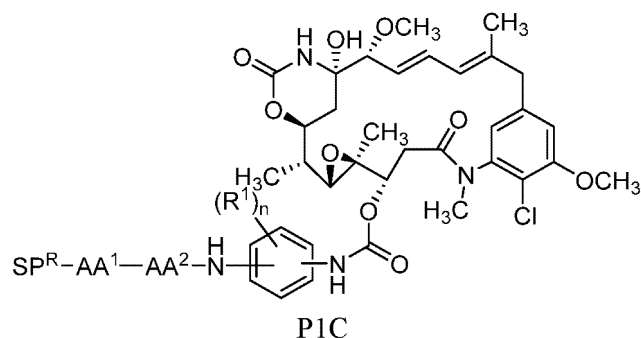
SP^R は反応性スペーサーである。

【0 3 6 2】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Cの化合物：

40

【化 4 4 8】



10

であり、

式中：

SP^Rは反応性スペーサーであり；AA¹はアミノ酸であり；AA²はアミノ酸であり；R¹は、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、又はトリフルオロメチルであり、かつ

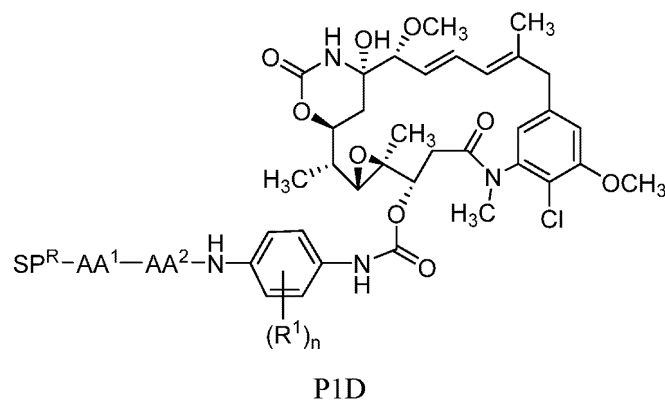
nは0、1、又は2である。

【0 3 6 3】

20

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Dの化合物：

【化 4 4 9】



30

であり、

式中：

SP^Rは反応性スペーサーであり；AA¹はアミノ酸であり；AA²はアミノ酸であり；R¹は、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、又はトリフルオロメチルであり、かつnは0、1、又は2である。いくつかの実施態様において、nは0である。いくつかの実施態様において、nは1である。いくつかの実施態様において、nは2である。

【0 3 6 4】

40

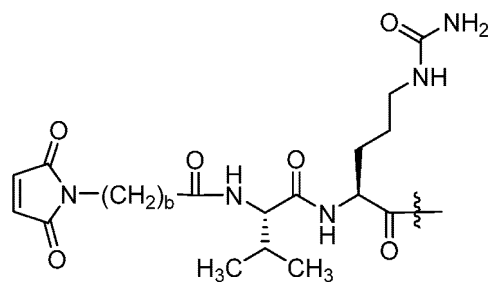
いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Dの化合物であり、式中、R¹は、アルコキシ、アルキル、ハロ、ハロアルコキシ、又はハロアルキルである。いくつかの実施態様において、R¹はC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル、ハロ、C₁₋₆ハロアルコキシ、又はC₁₋₆ハロアルキルである。いくつかの実施態様において、nは0である。いくつかの実施態様において、nは1である。いくつかの実施態様において、nは2である。

【0 3 6 5】

50

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Dの化合物であり、式中、 R^1 は C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、又は C_{1-6} ハロアルキルであり；かつ $SP^R-AA^1-AA^2$ は、

【化 4 5 0】



10

であり、ここで、 b は2～8の整数であり、かつ

【化 4 5 1】



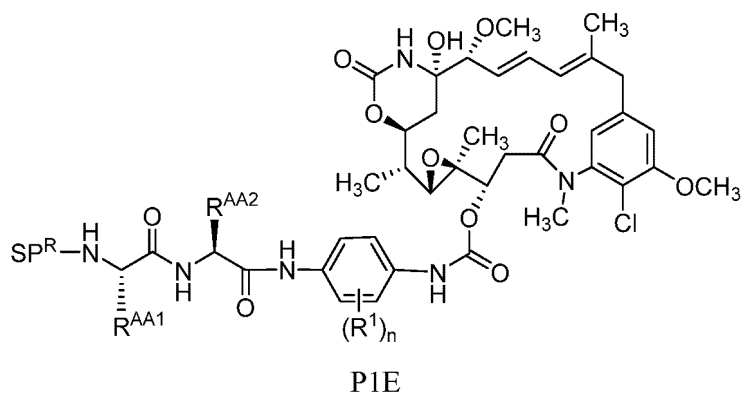
は結合剤との結合である。いくつかの実施態様において、 n は0である。いくつかの実施態様において、 n は1である。いくつかの実施態様において、 n は2である。いくつかの実施態様において、 b は2である。いくつかの実施態様において、 b は3である。いくつかの実施態様において、 b は4である。いくつかの実施態様において、 b は5である。いくつかの実施態様において、 b は6である。いくつかの実施態様において、 b は7である。いくつかの実施態様において、 b は8である。

20

【0 3 6 6】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Eの化合物：

【化 4 5 2】



30

であり、

式中：

SP^R は反応性スペーサーであり；

R^{AA1} はアミノ酸側鎖であり；

R^{AA2} はアミノ酸側鎖であり；

R^1 は、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、又はトリフルオロメチルであり、かつ

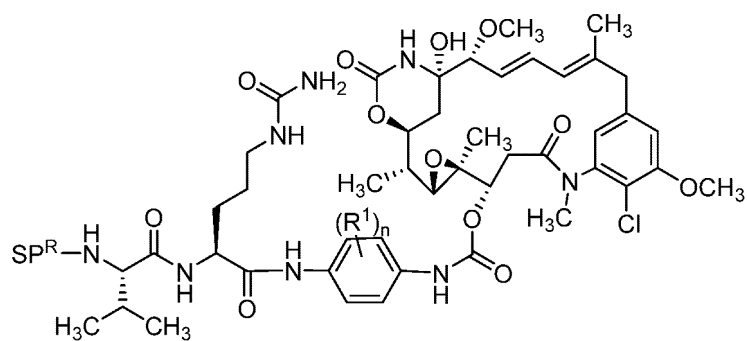
n は0、1、又は2である。

【0 3 6 7】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Fの化合物：

40

【化 4 5 3】



P1F

10

であり、

式中：

SP^Rは反応性スペーサーであり；R¹は、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、又はトリフルオロメチルであり、かつ

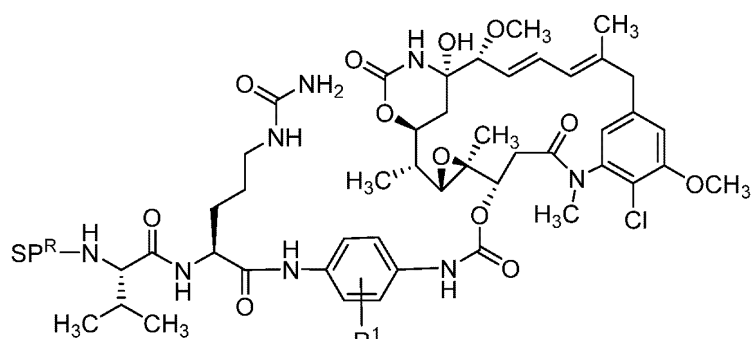
nは0、1、又は2である。

【0 3 6 8】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Gの化合物：

20

【化 4 5 4】



P1G

30

であり、

式中：

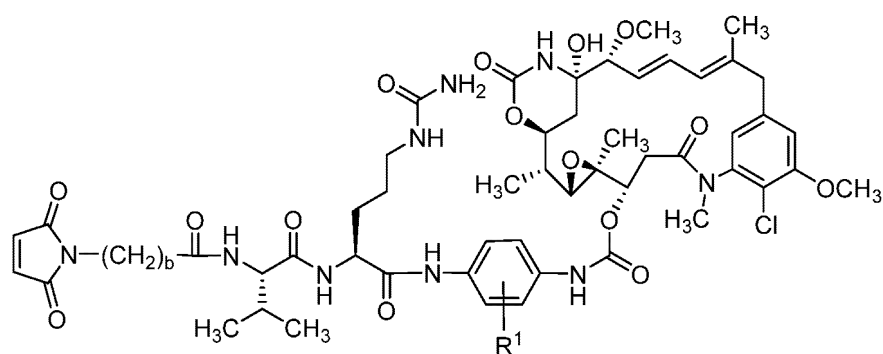
SP^Rは反応性スペーサーであり；かつR¹は、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、又はトリフルオロメチルである。

【0 3 6 9】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Hの化合物：

40

【化 4 5 5】



P1H

10

であり、

式中:

R^1 は、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、又はトリフルオロメチルであり;かつ

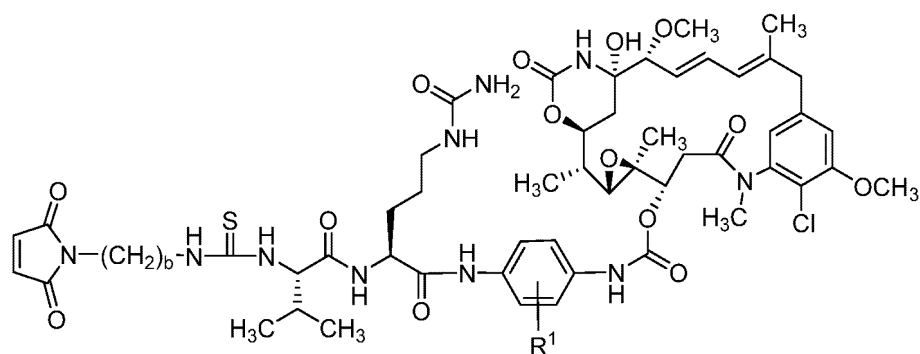
b は2~8の整数である。

【0 3 7 0】

20

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Iの化合物:

【化 4 5 6】



P1I

30

であり、

式中:

R^1 は、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、又はトリフルオロメチルであり;かつ

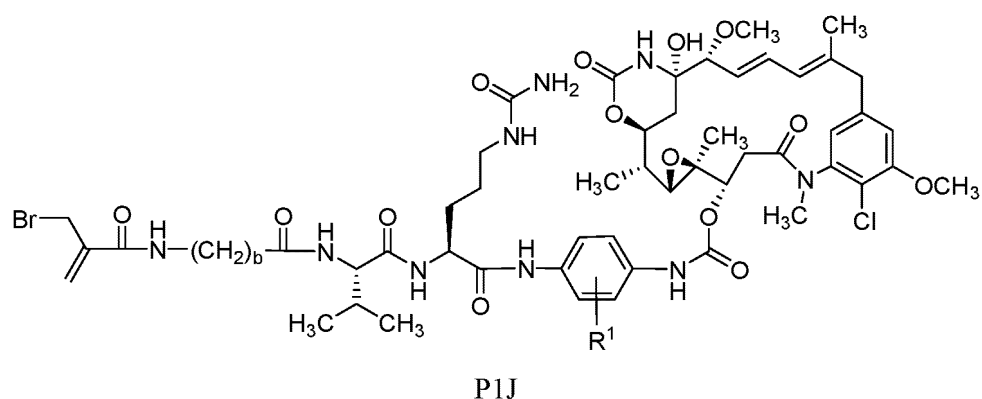
b は2~8の整数である。

【0 3 7 1】

40

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Jの化合物:

【化 4 5 7】



10

であり、

式中:

R^1 は、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、又はトリフルオロメチルであり;かつ

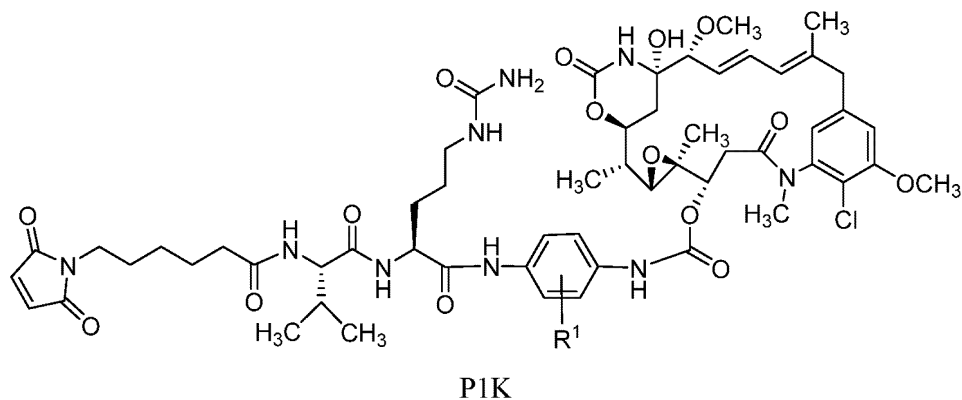
b は2~8の整数である。

【 0 3 7 2】

20

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Kの化合物:

【化 4 5 8】



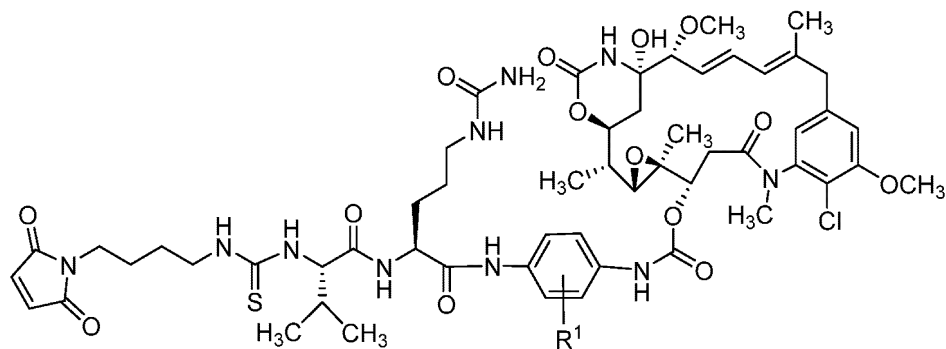
30

であり、式中、 R^1 は、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、又はトリフルオロメチルである。

【 0 3 7 3】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Lの化合物:

【化 4 5 9】



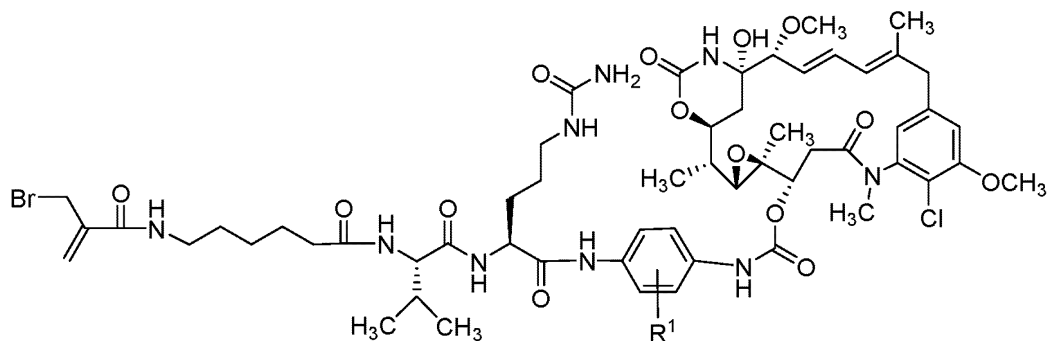
P1L

であり、式中、 R^1 は、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、又はトリフルオロメチルである。

【0 3 7 4】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Mの化合物：

【化 4 6 0】



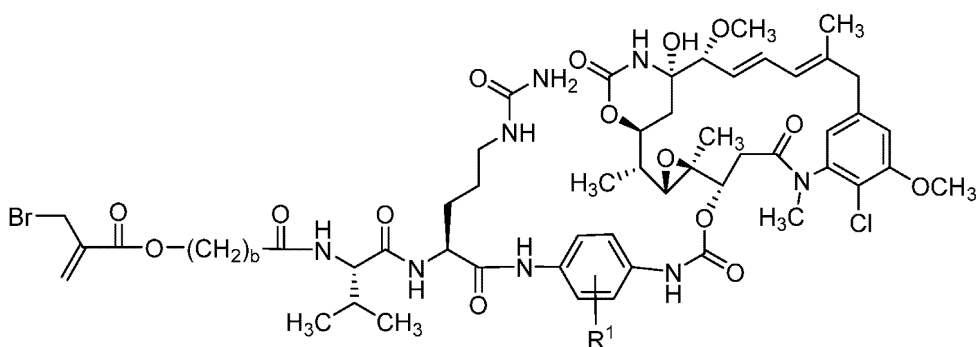
P1M

であり、式中、 R^1 は、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、又はトリフルオロメチルである。

【0 3 7 5】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Nの化合物：

【化 4 6 1】

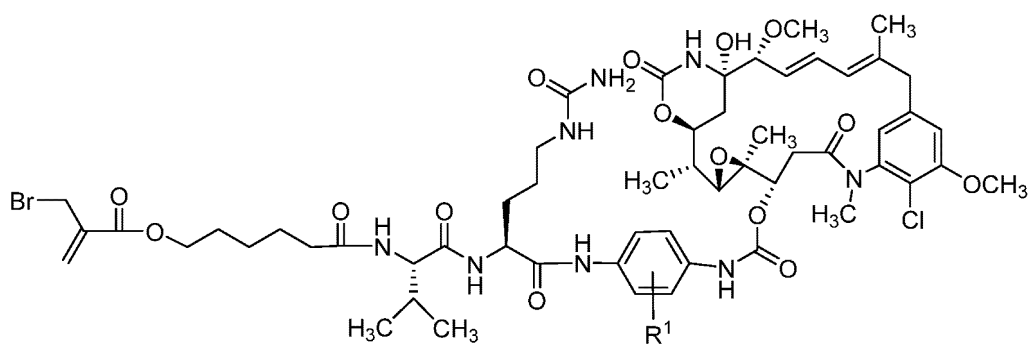


P1N

であり、式中、 R^1 は、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、又はトリフルオロメチルであり、かつ b は2～8の整数である。

【0 3 7 6】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P10の化合物：
【化462】



10

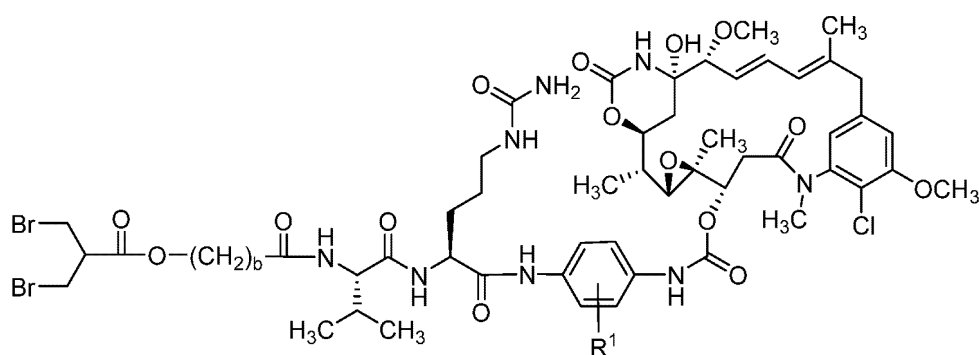
P10

であり、式中、 R^1 は、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、又はトリフルオロメチルである。

【0377】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Pの化合物：
【化463】

20



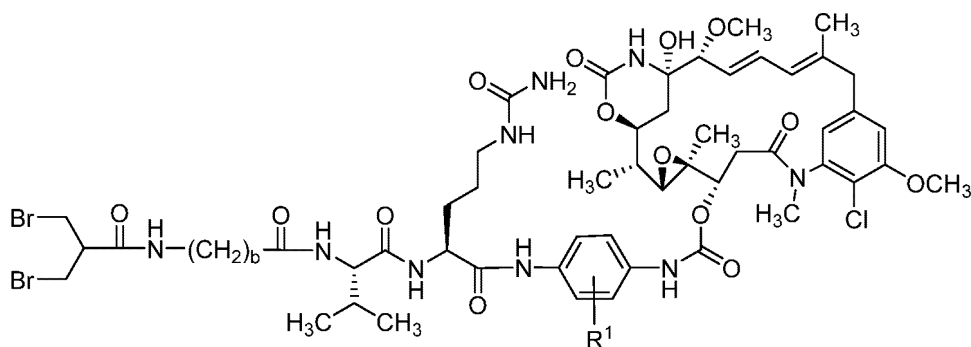
30

P1P

であり、式中、 R^1 は、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、又はトリフルオロメチルであり、かつbは2~8の整数である。

【0378】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Qの化合物：
【化464】



40

P1Q

であり、式中、 R^1 は、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロア

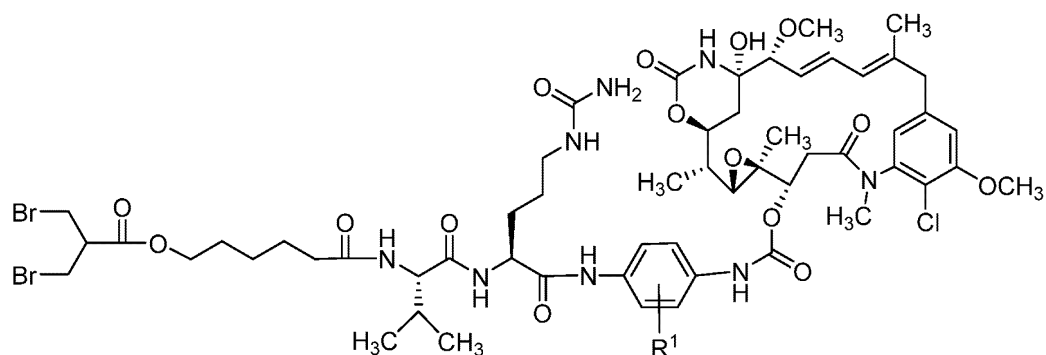
50

ルキル、又はトリフルオロメチルであり、かつbは2～8の整数である。

【0379】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Rの化合物：

【化465】



P1R

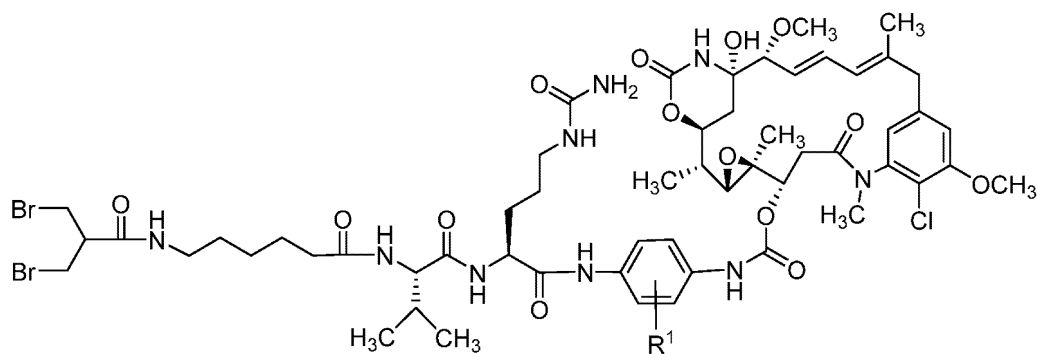
10

であり、式中、R¹は、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、又はトリフルオロメチルである。

【0380】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Sの化合物：

【化466】



P1S

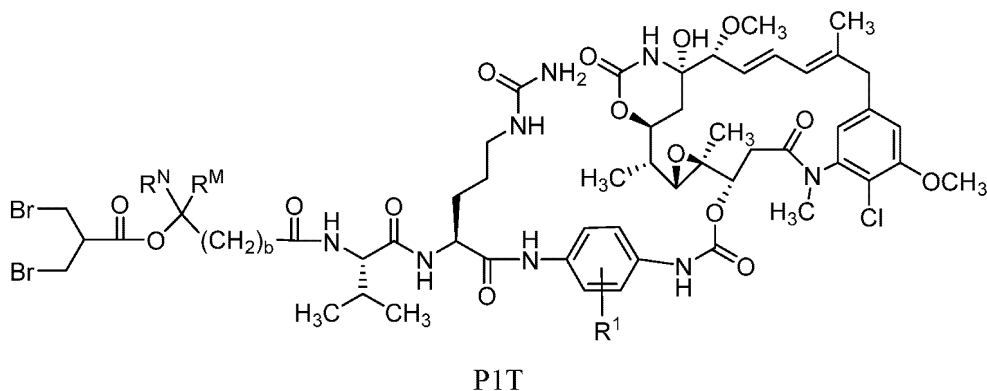
30

であり、式中、R¹は、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、又はトリフルオロメチルである。

【0381】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Tの化合物：

【化 4 6 7】



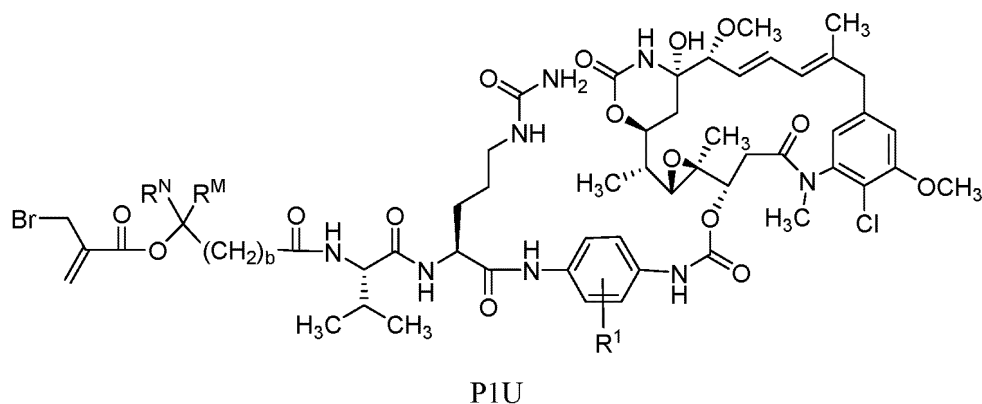
10

であり、式中、 R^N は水素原子又はアルキルであり、 R^M はアルキルであり、 R^1 は、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、又はトリフルオロメチルであり、かつ b は2～8の整数である。

【0382】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Uの化合物：

【化 4 6 8】



20

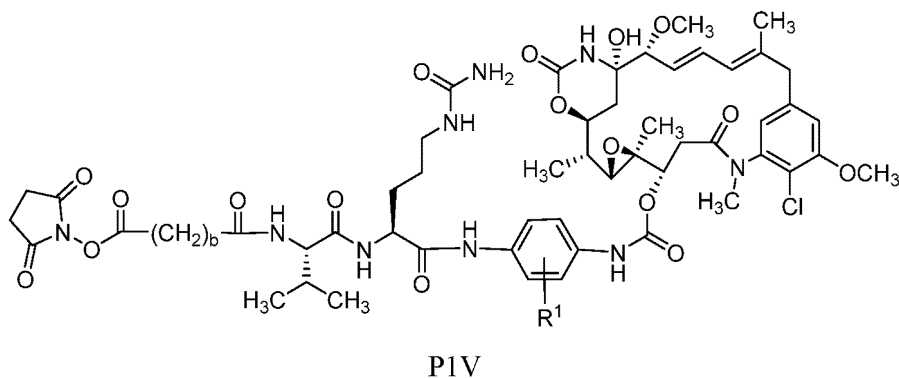
30

であり、式中、 R^N は水素原子又はアルキルであり、 R^M はアルキルであり、 R^1 は、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、又はトリフルオロメチルであり、かつ b は2～8の整数である。

【0383】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Vの化合物：

【化 4 6 9】



40

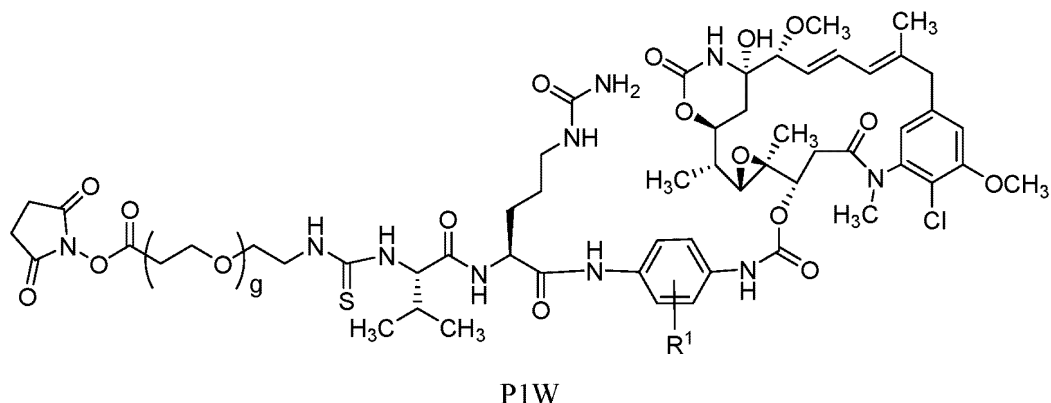
であり、式中、 R^1 は、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、又はトリフルオロメチルであり、かつ b は2～8の整数である。

50

【0384】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Wの化合物：

【化470】



10

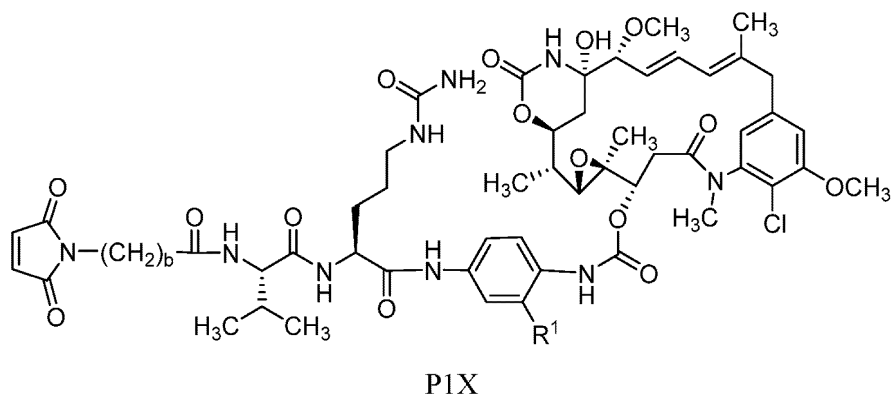
であり、式中、 R^1 は、水素原子、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、又はトリフルオロメチルであり、 g は2～20の整数であり；かつ b は2～8の整数である。

【0385】

20

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Xの化合物：

【化471】



30

であり、

式中：

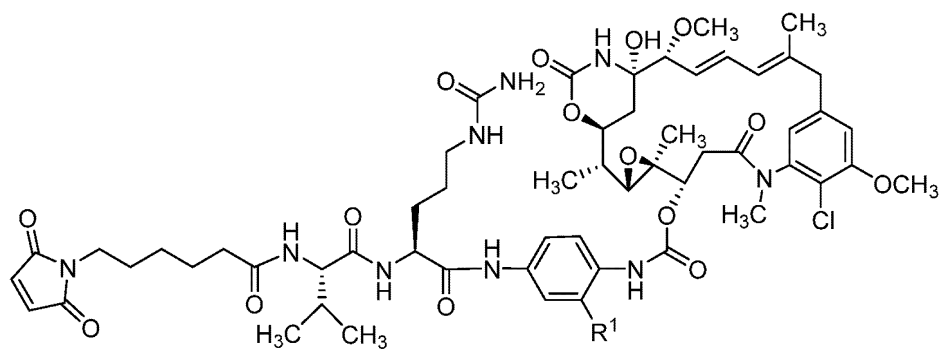
R^1 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ハロ、ハロアルキル、又はハロアルコキシであり；かつ b は2～8の整数である。いくつかの実施態様において、 R^1 は、メチル、エチル、メトキシ、又はエトキシである。これらの実施態様のいくつかにおいて、 R^1 はメトキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、1-メチルエチル-チオール、フェニル、2-フルオロフェニル、ピリジニル、4-ピリジニル、ピロリジニル、又は1-ピロリジニルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はフルオロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は水素である。

40

【0386】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Yの化合物：

【化 4 7 2】



P1Y

10

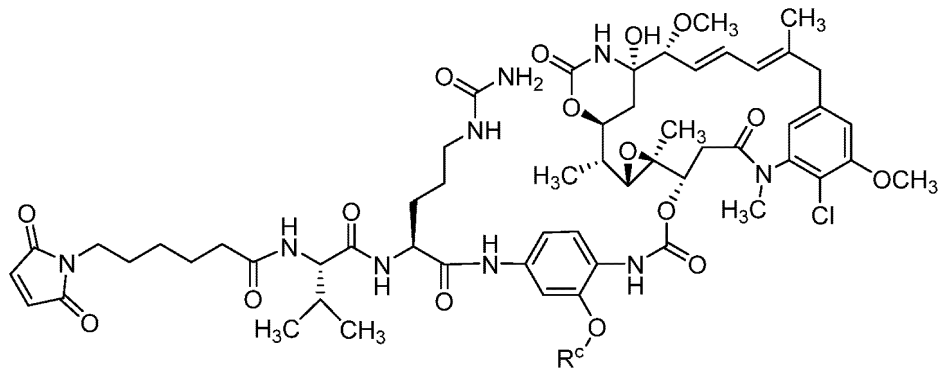
であり、式中、 R^1 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、メチル、エチル、メトキシ、又はエトキシである。これらの実施態様のいくつかにおいて、 R^1 はメトキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、1-メチルエチル-チオール、フェニル、2-フルオロフェニル、ピリジニル、4-ピリジニル、ピロリジニル、又は1-ピロリジニルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はフルオロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は水素である。

20

【0 3 8 7】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、式P1Zの化合物：

【化 4 7 3】



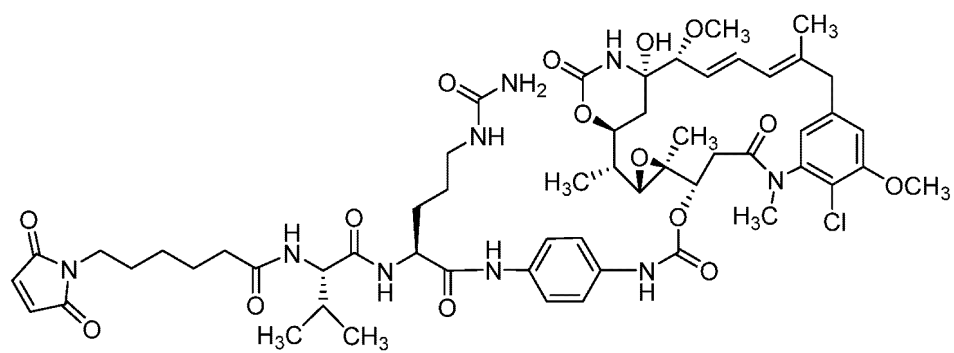
P1Z,

30

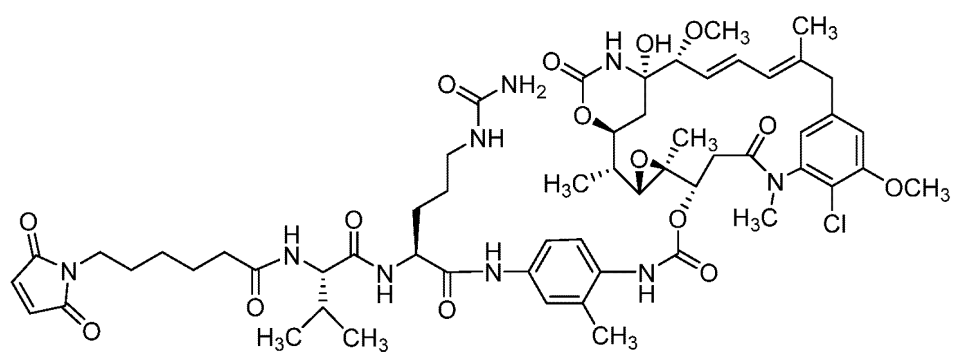
であり、式中、 R^c は、アルキル又はハロアルキルから選択され、かつ該アルキル又はハロアルキルは、線状、分岐状、又は環状である。いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、以下の構造のうちの1つを有する化合物である：

40

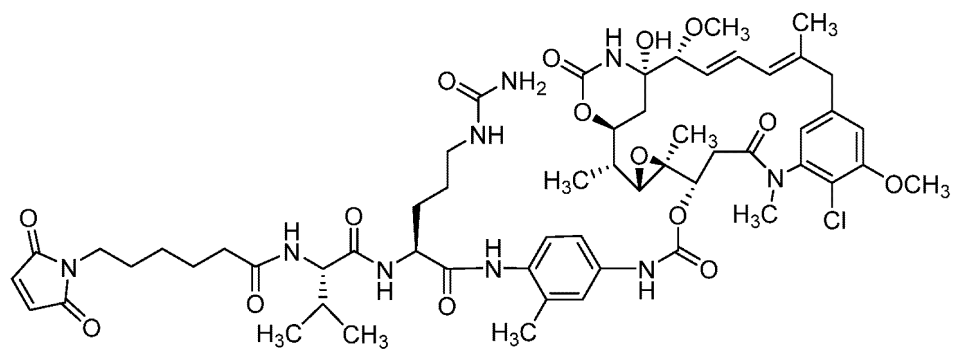
【化 4 7 4】



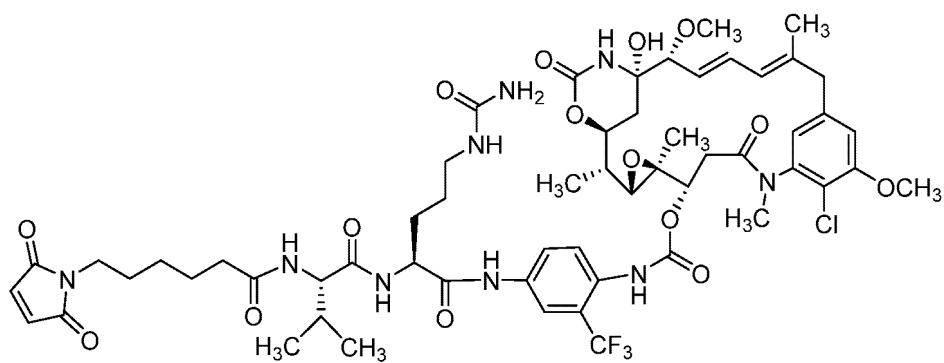
10



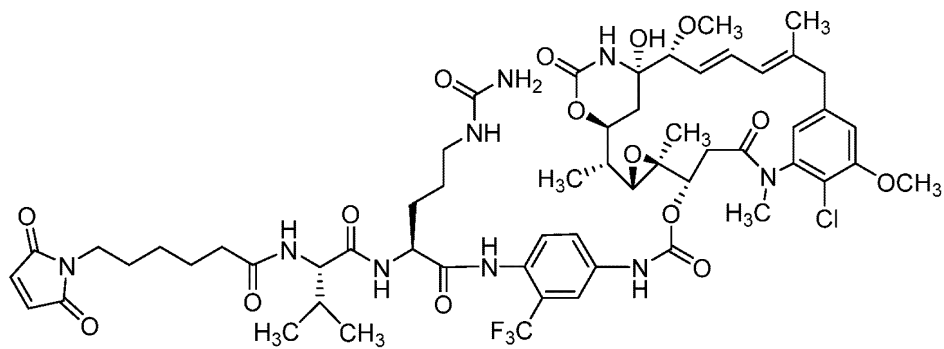
20



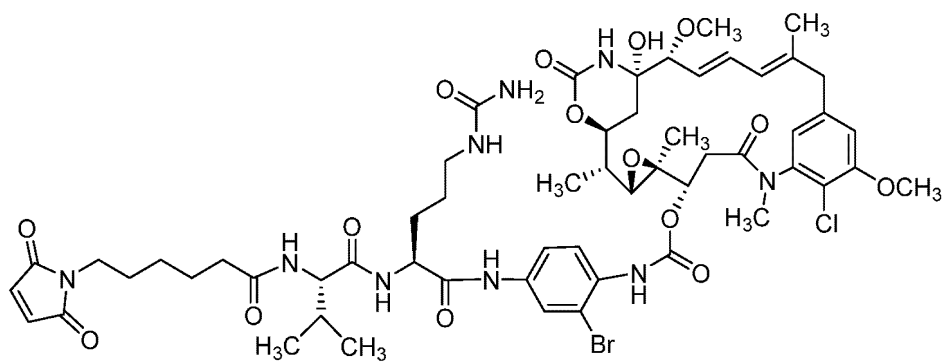
30



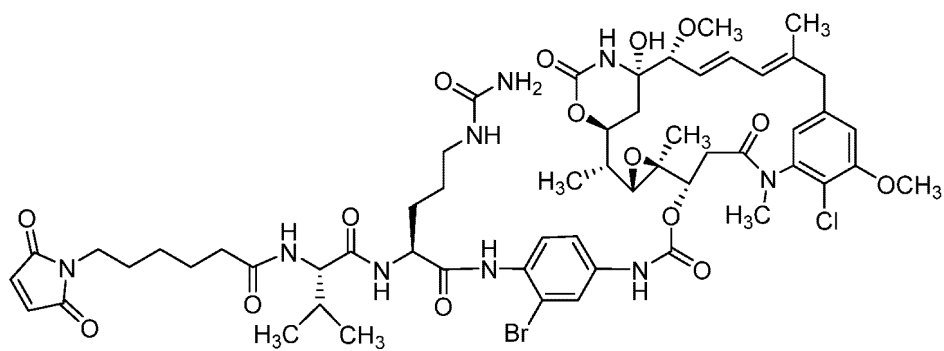
10



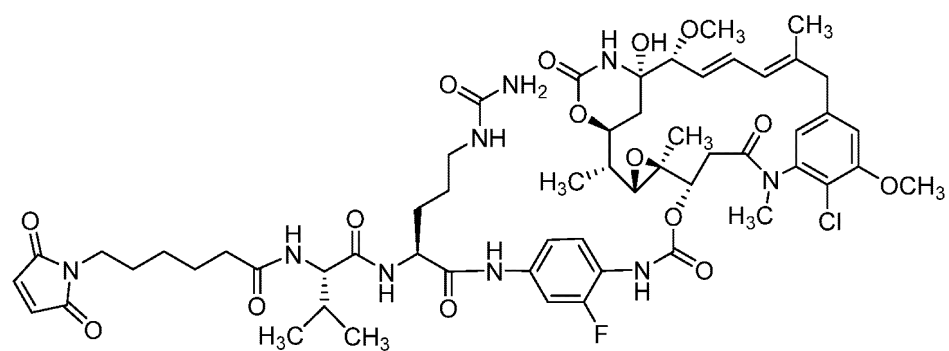
20



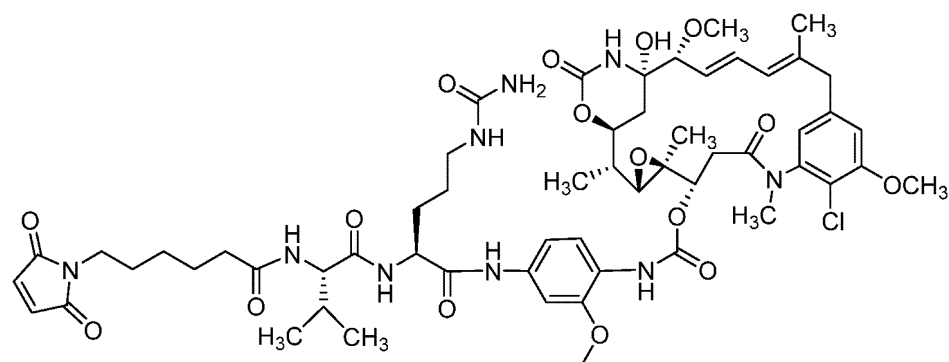
30



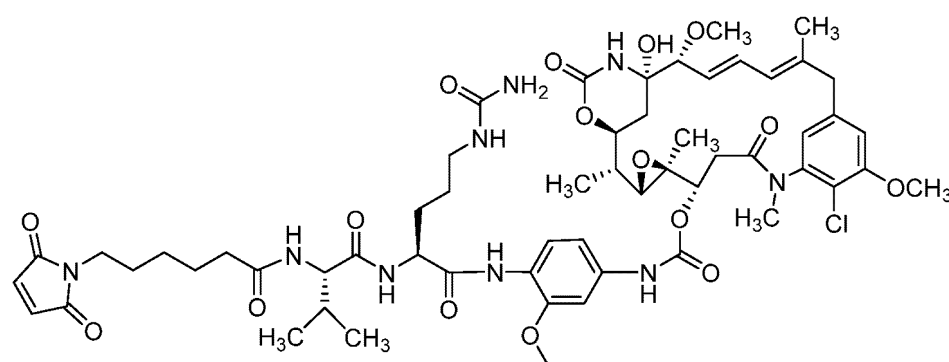
40



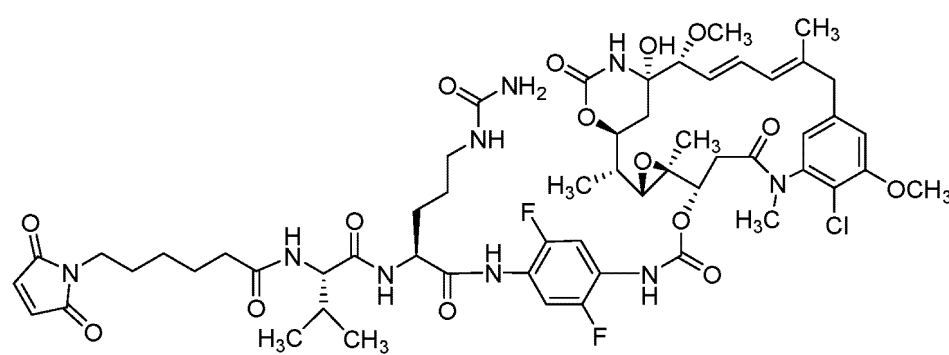
10



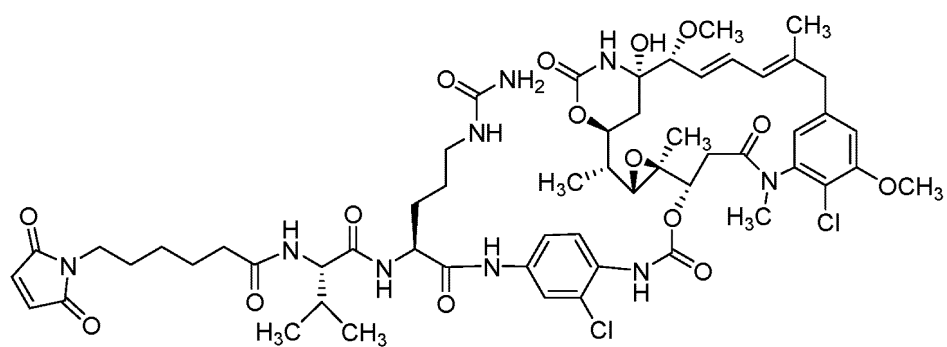
20



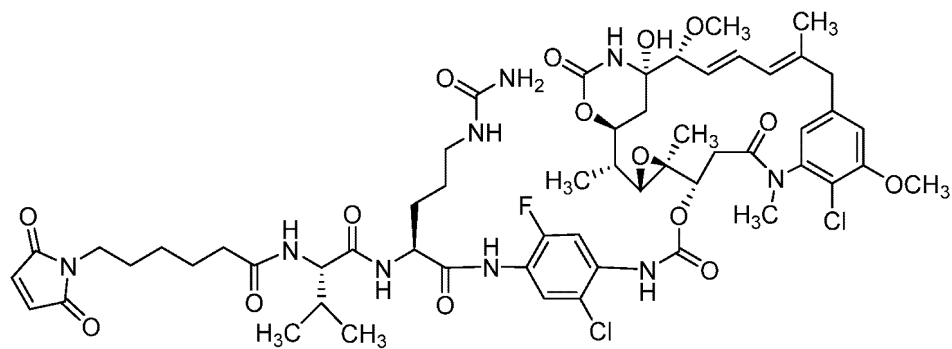
30



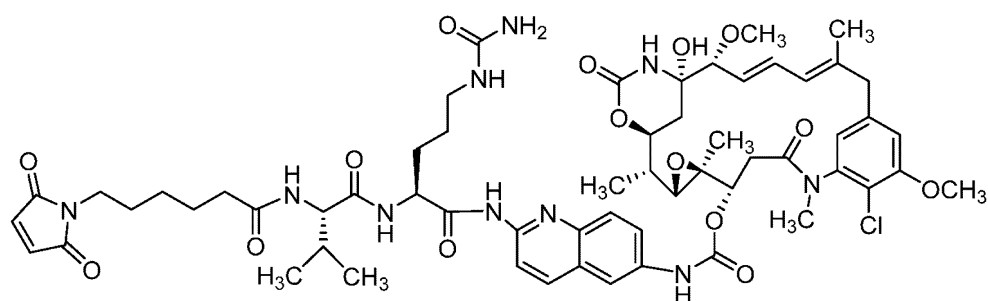
40



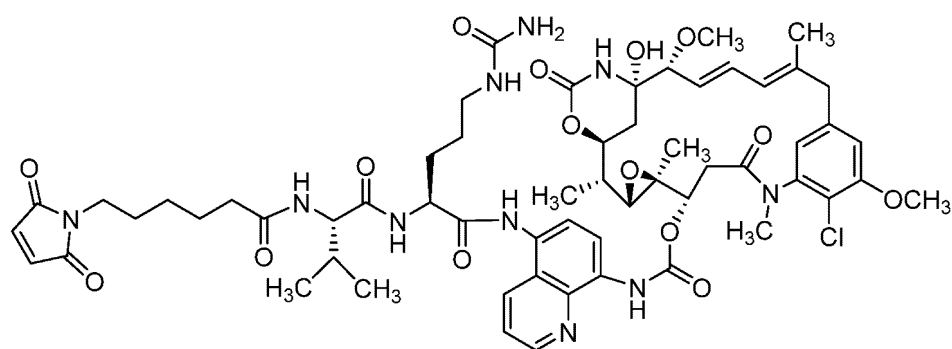
10



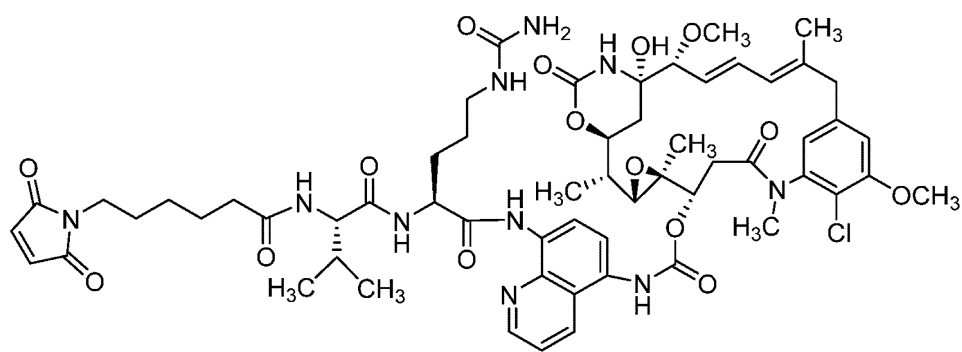
20



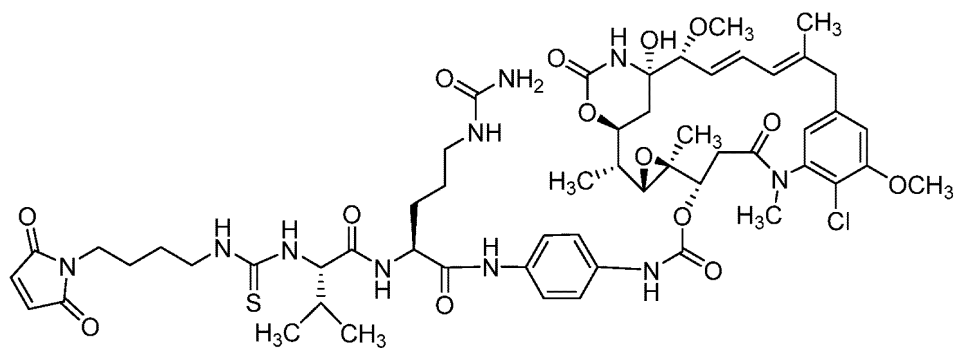
30



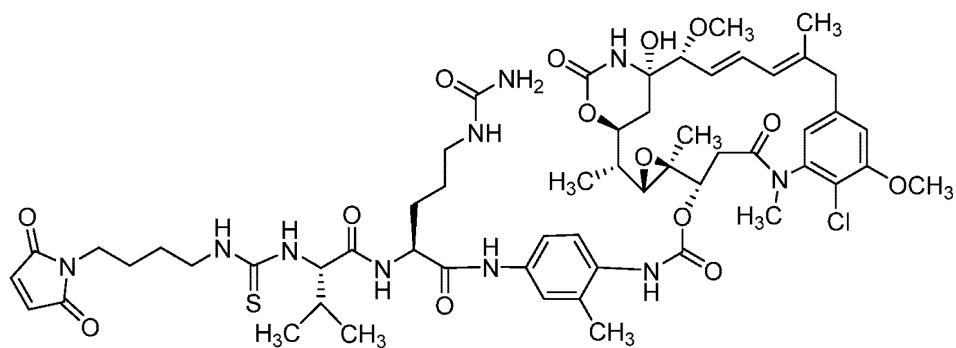
40



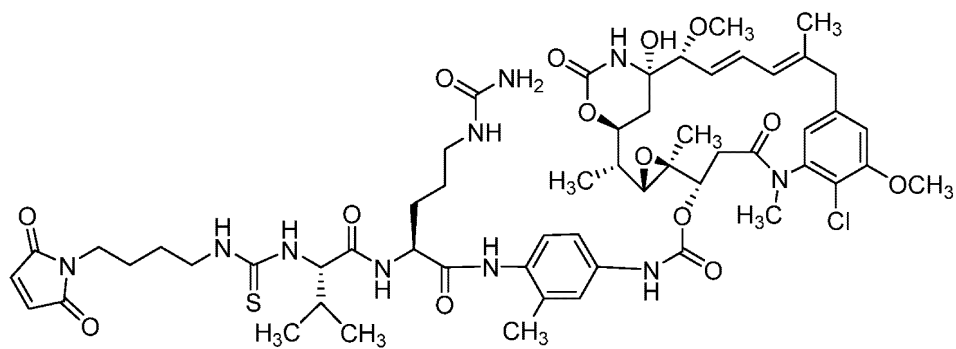
10



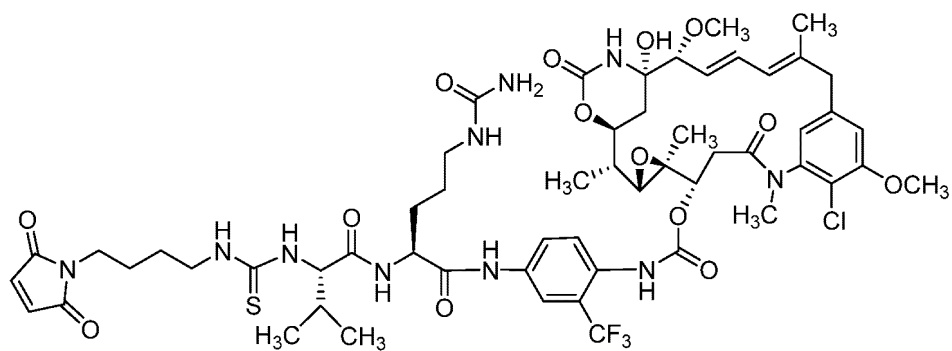
20



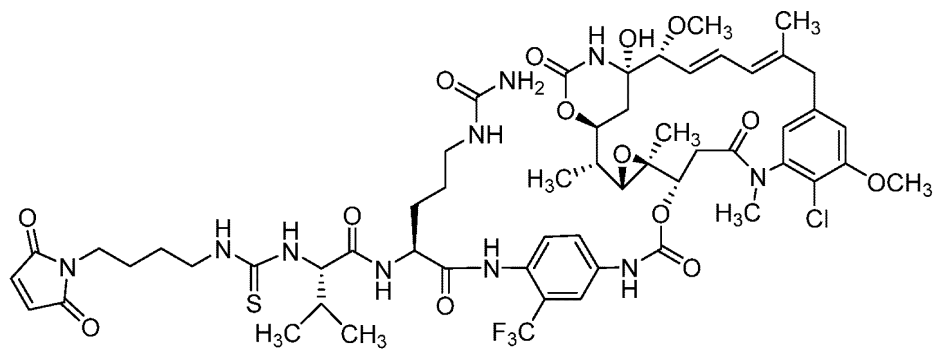
30



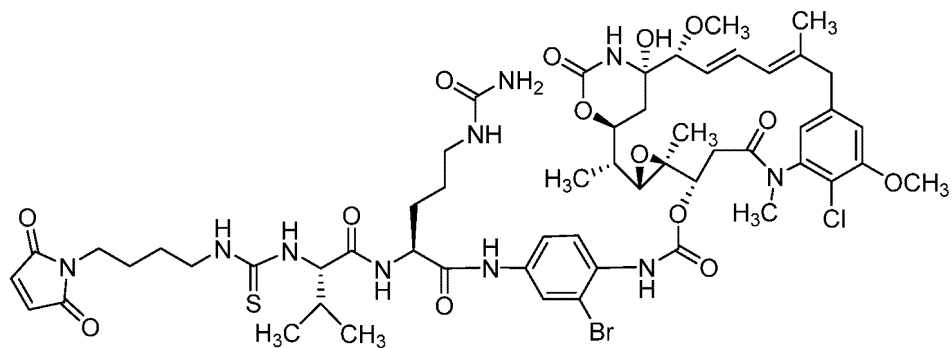
40



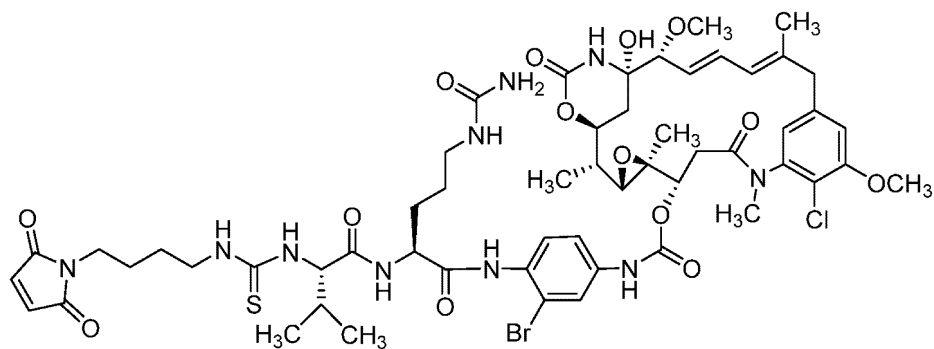
10



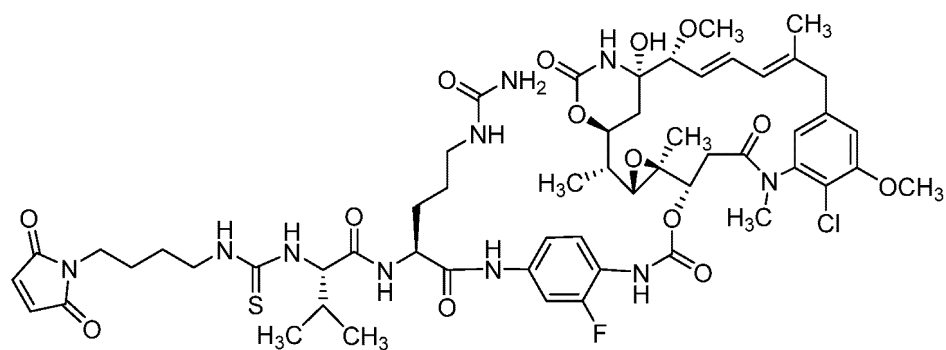
20



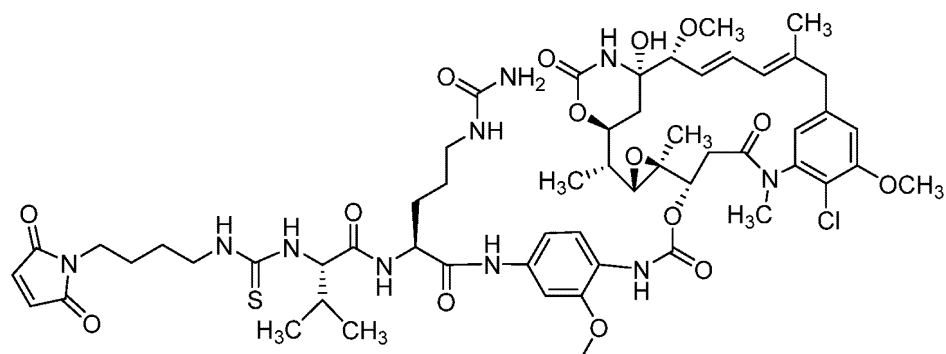
30



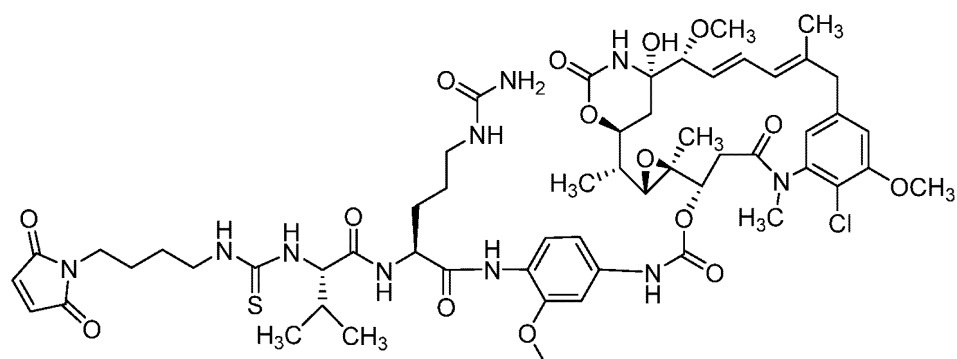
40



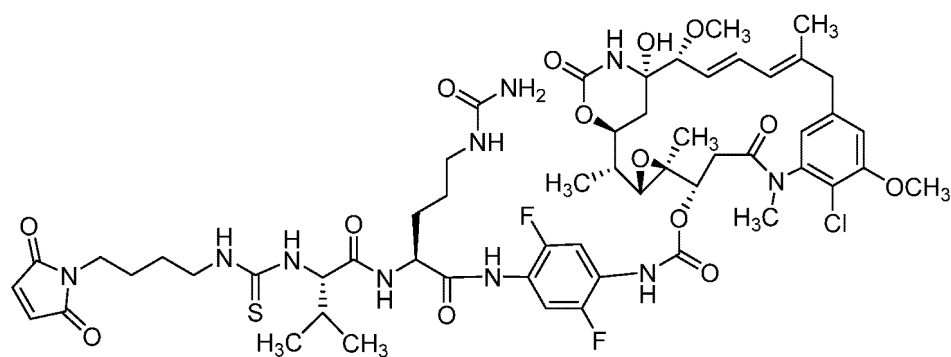
10



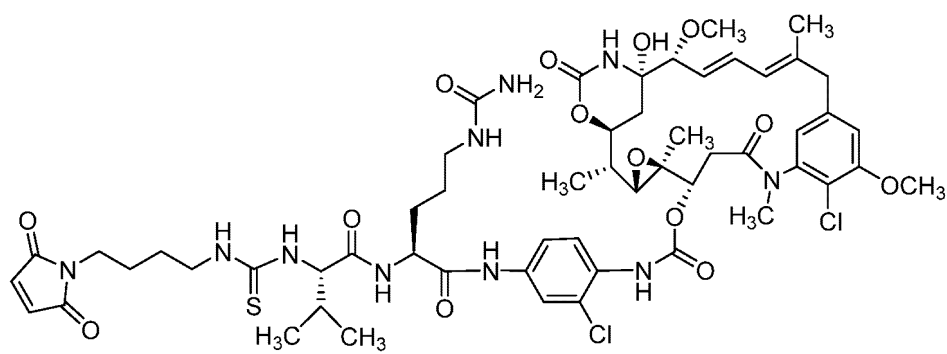
20



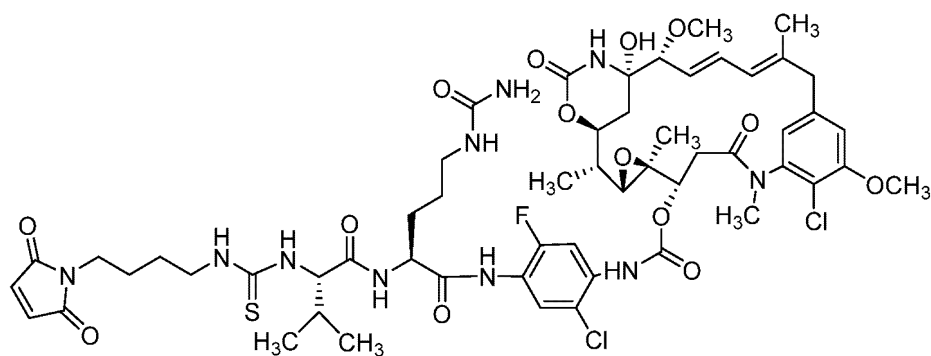
30



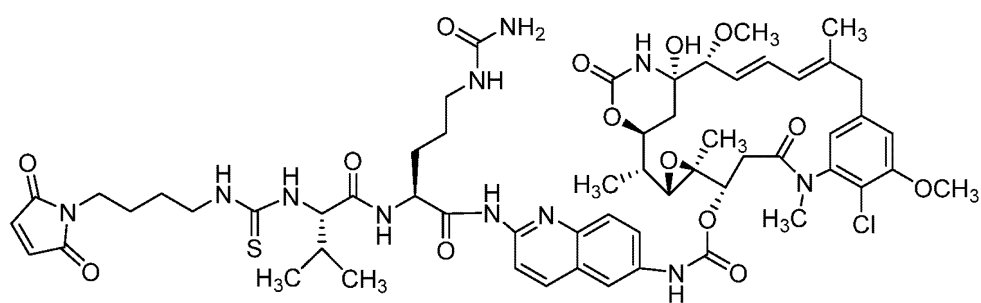
40



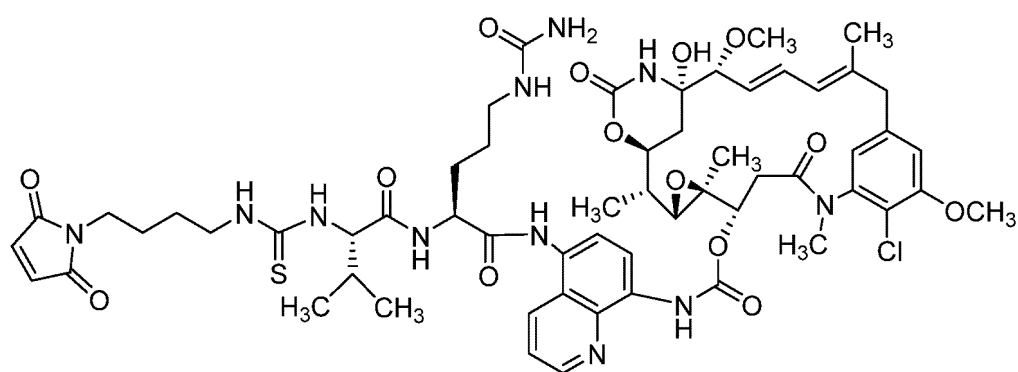
10



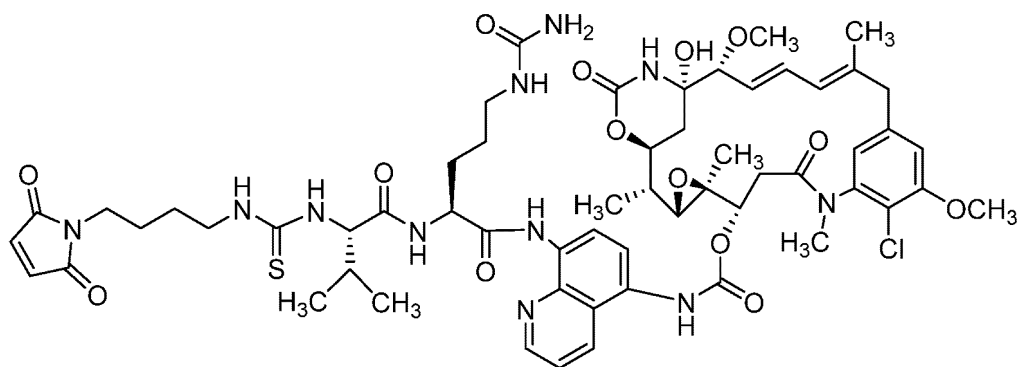
20



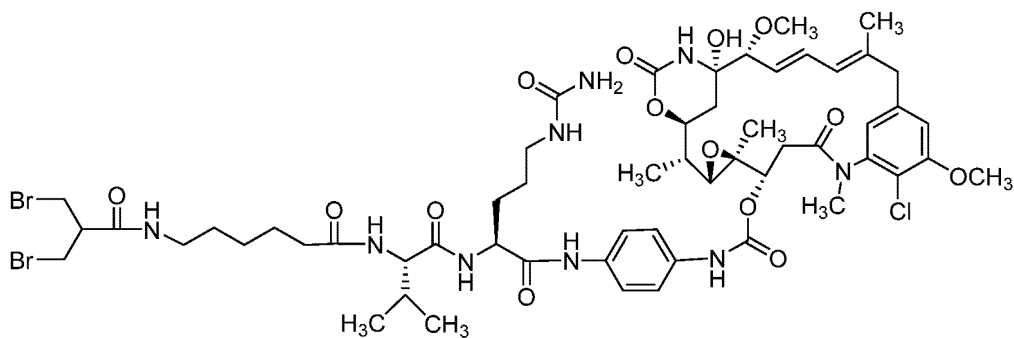
30



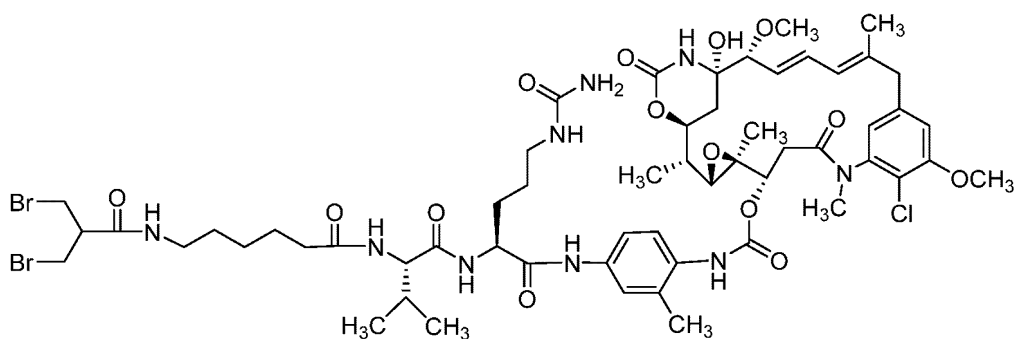
40



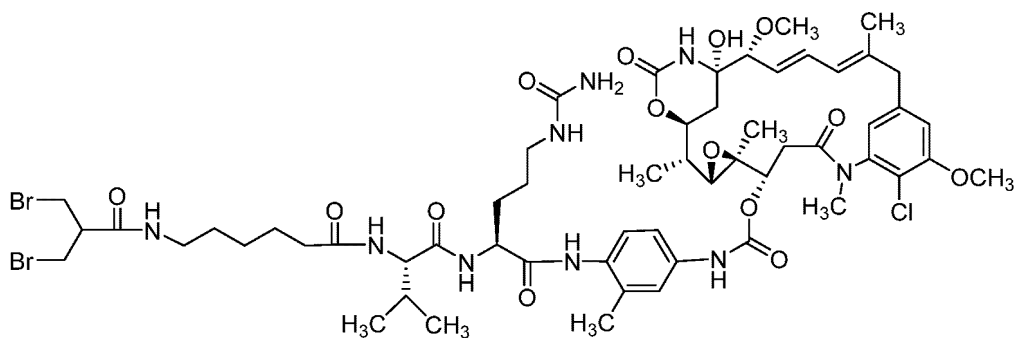
10



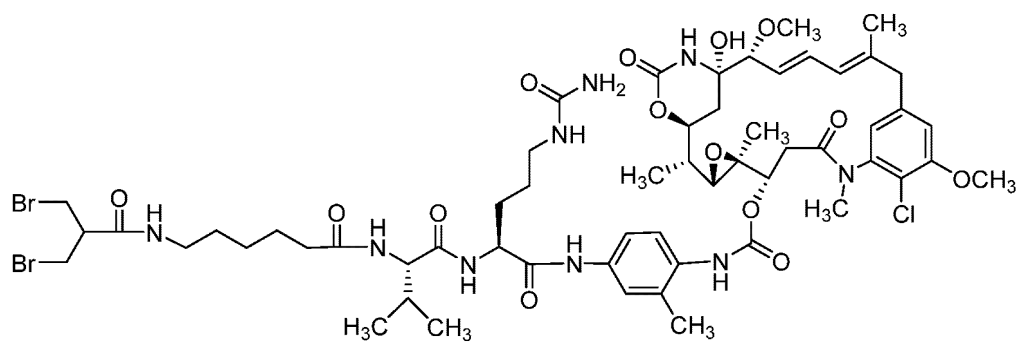
20



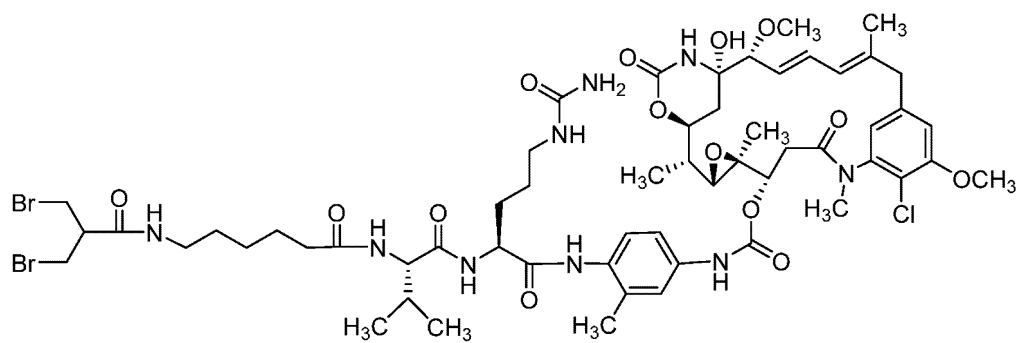
30



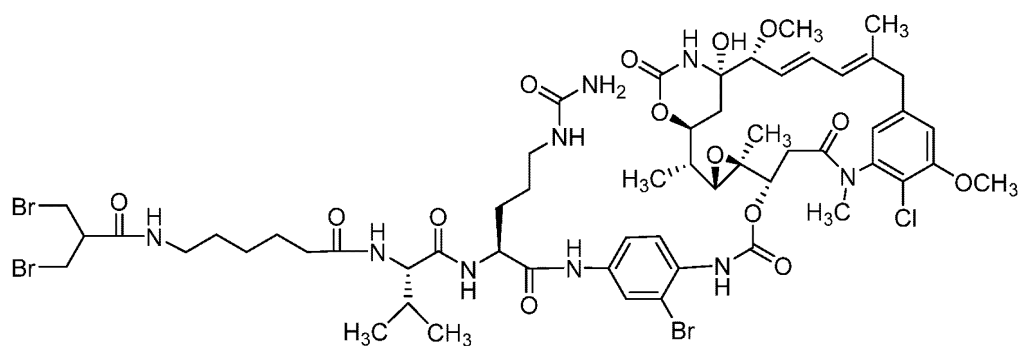
40



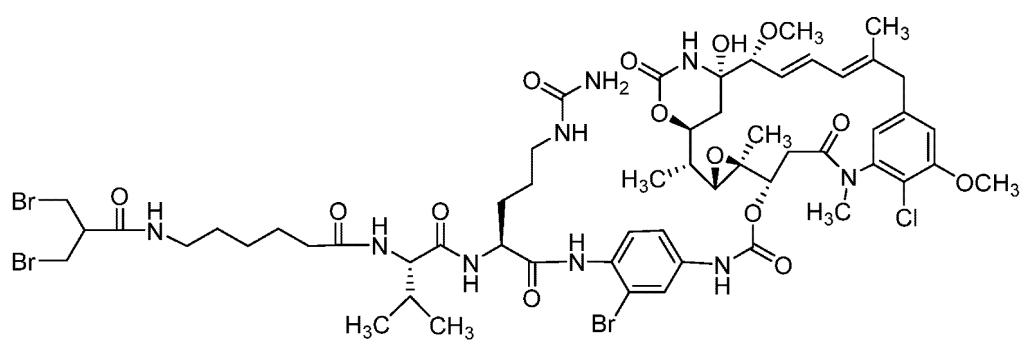
10



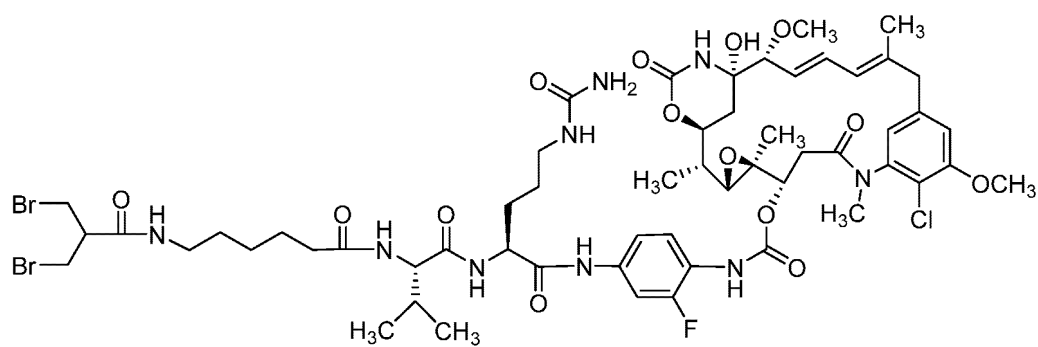
20



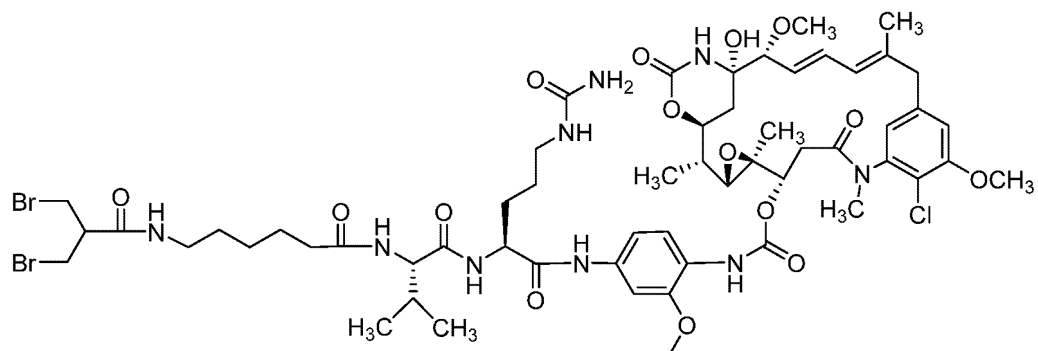
30



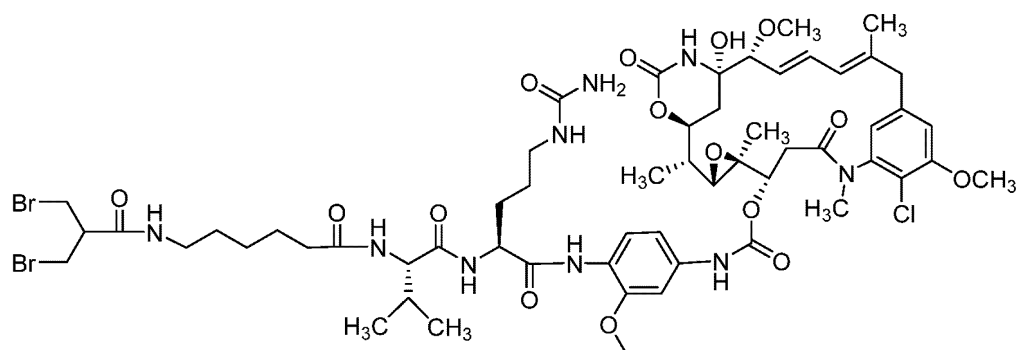
40



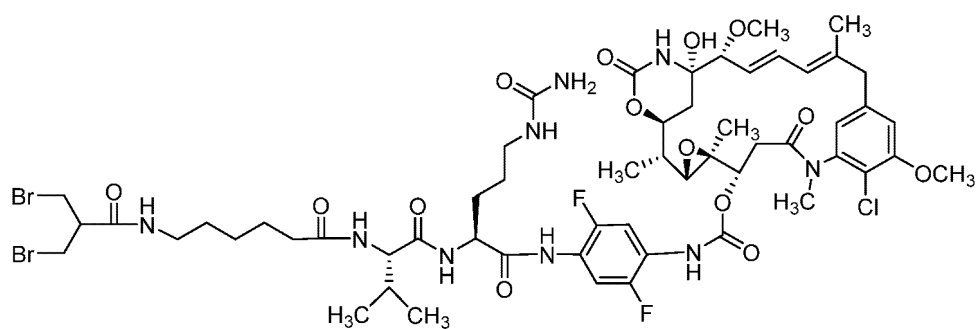
10



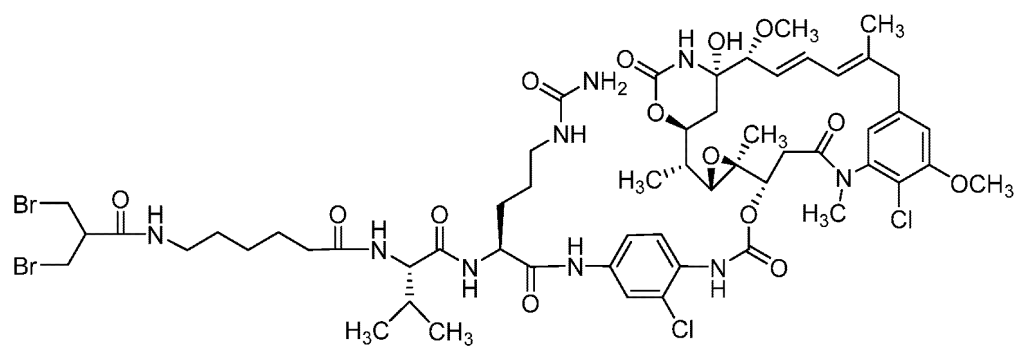
20



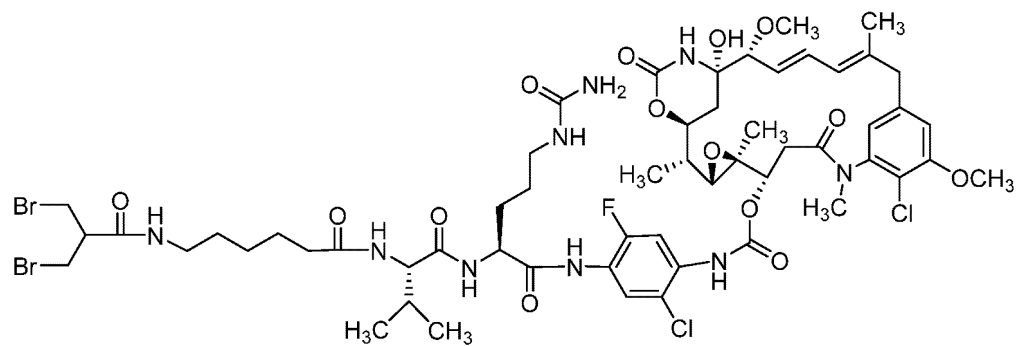
30



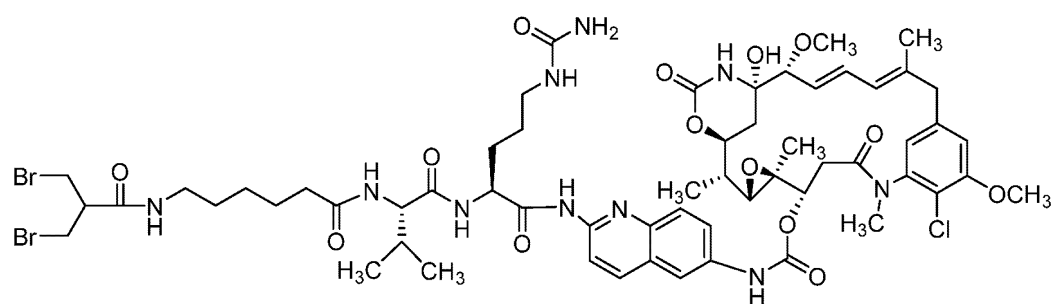
40



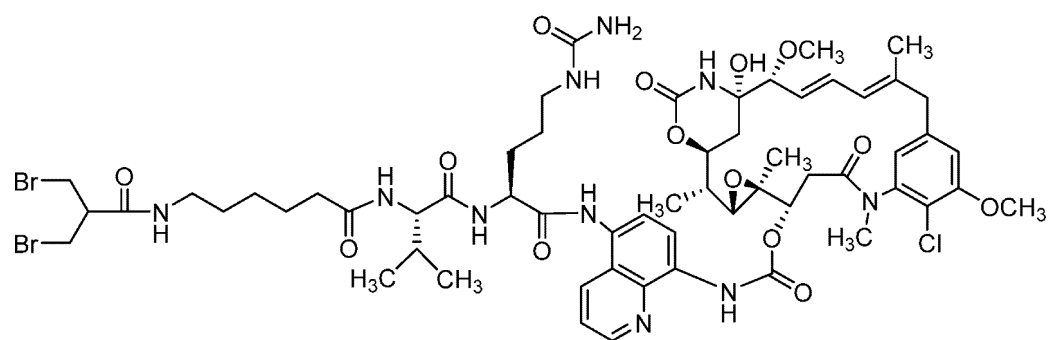
10

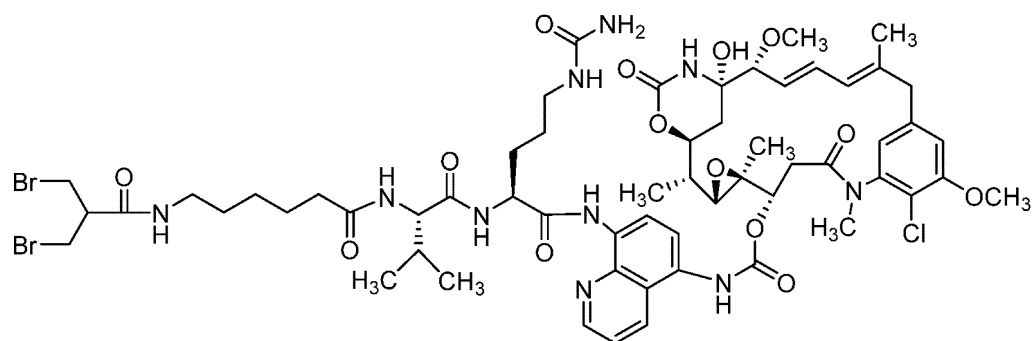


20

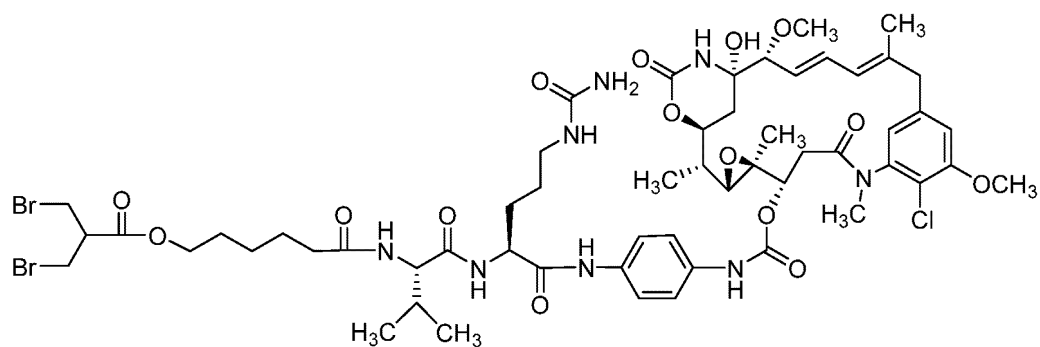


30

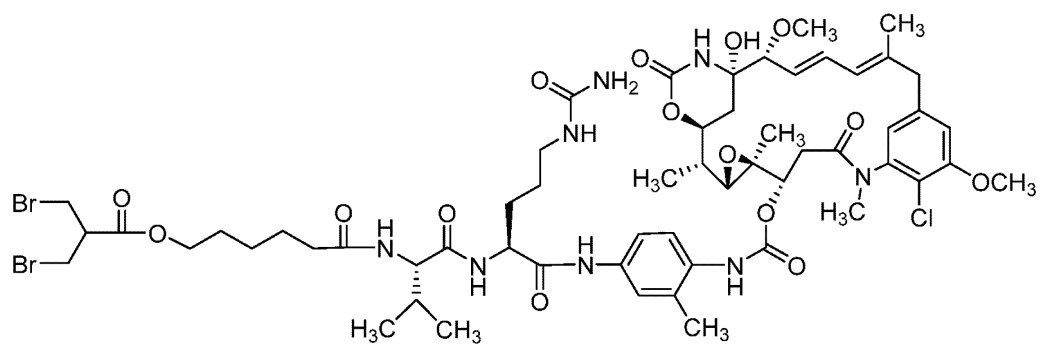




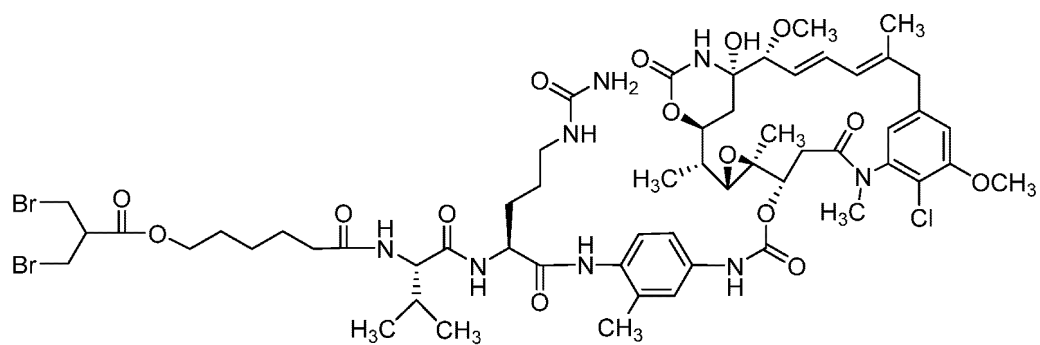
10



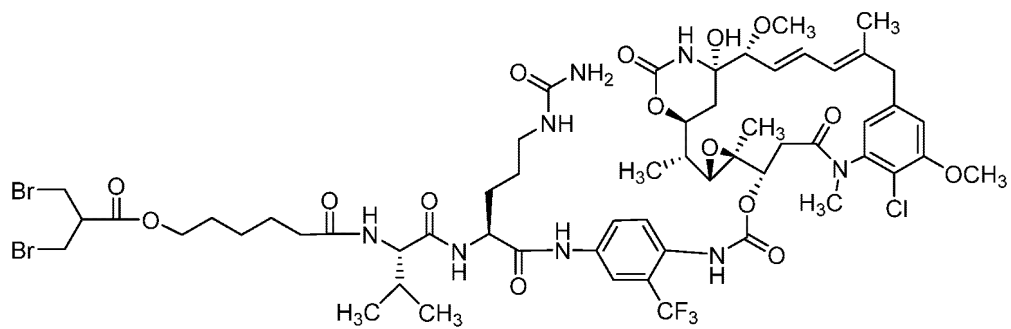
20



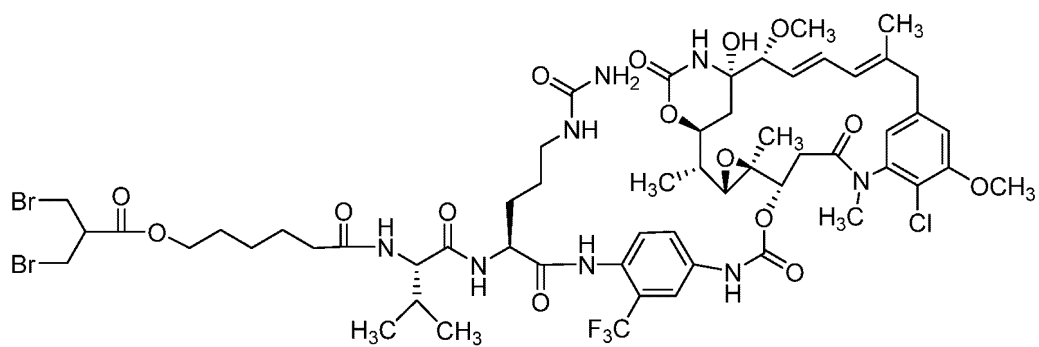
30



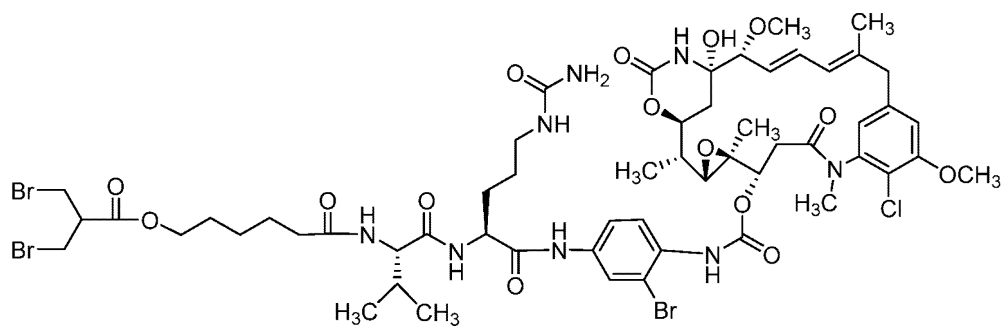
40



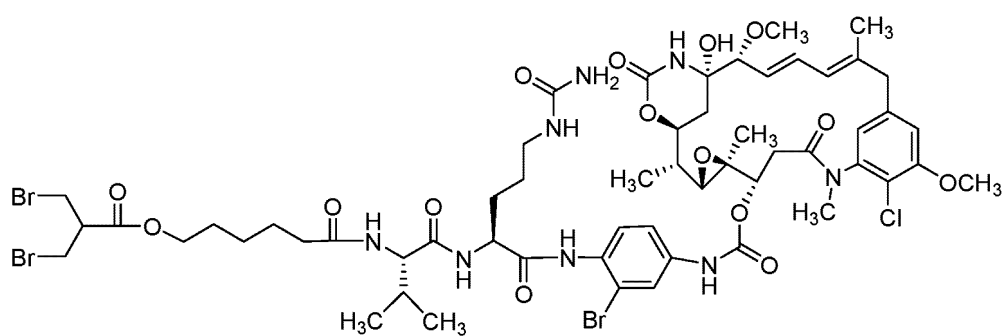
10

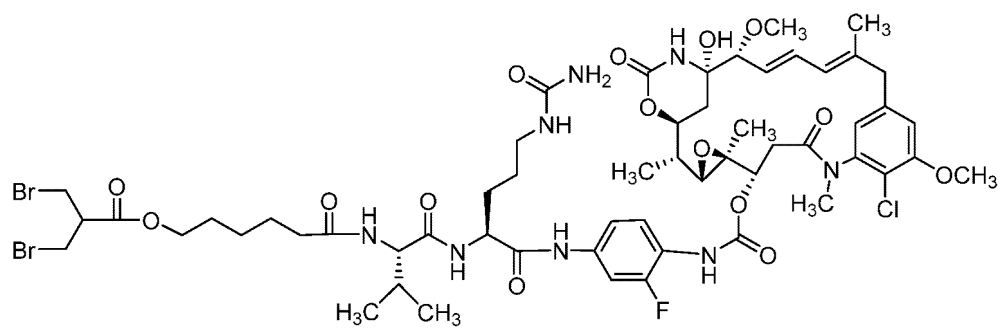


20

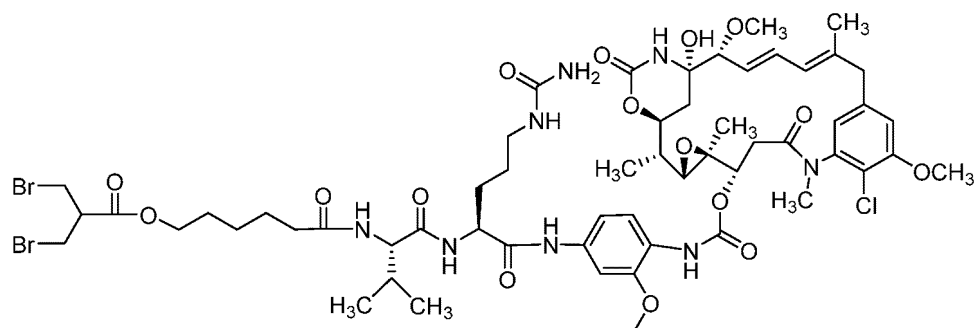


30

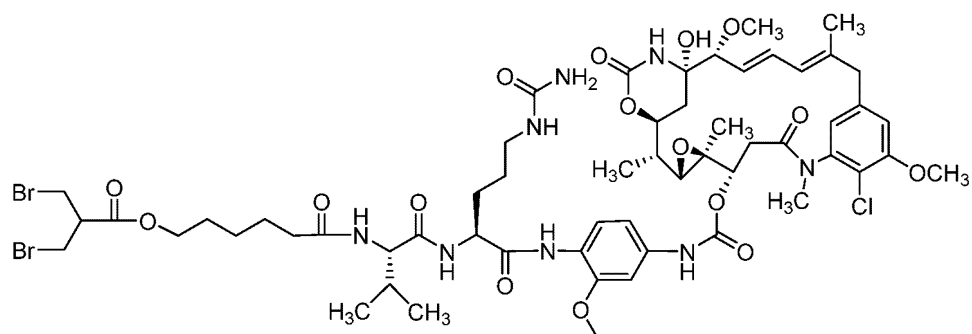




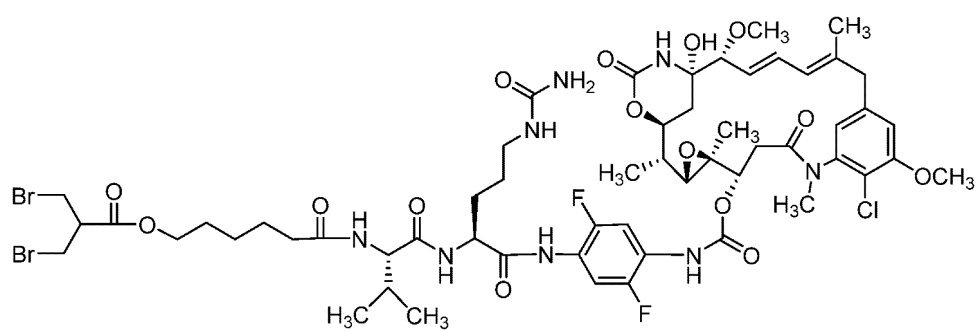
10

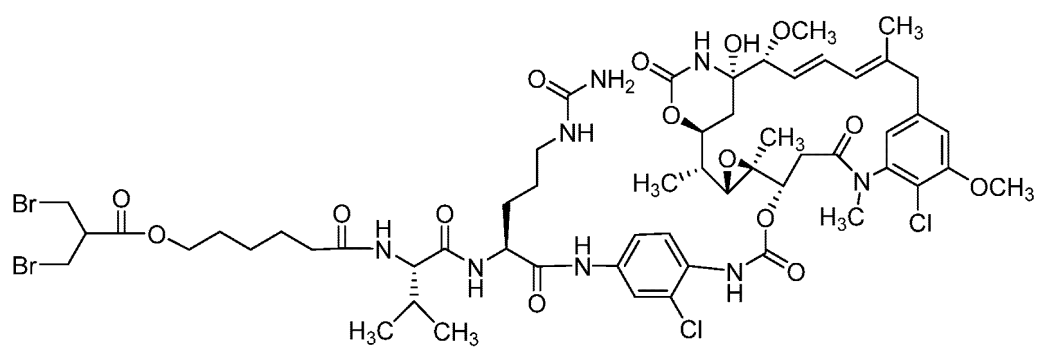


20

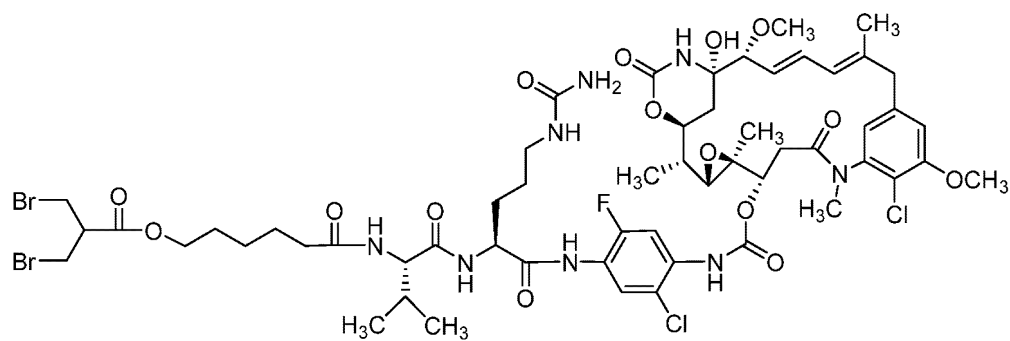


30

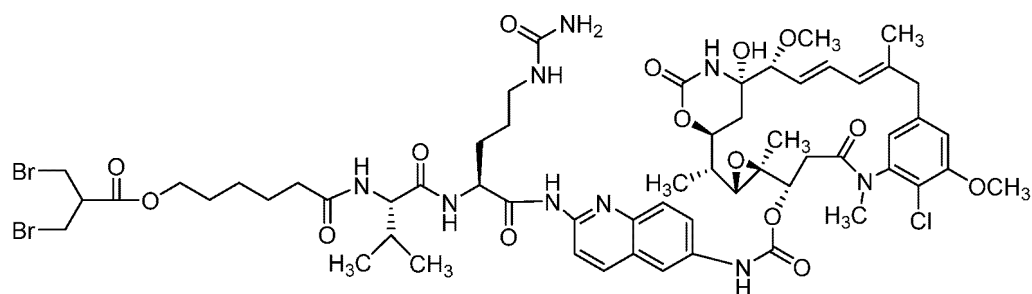




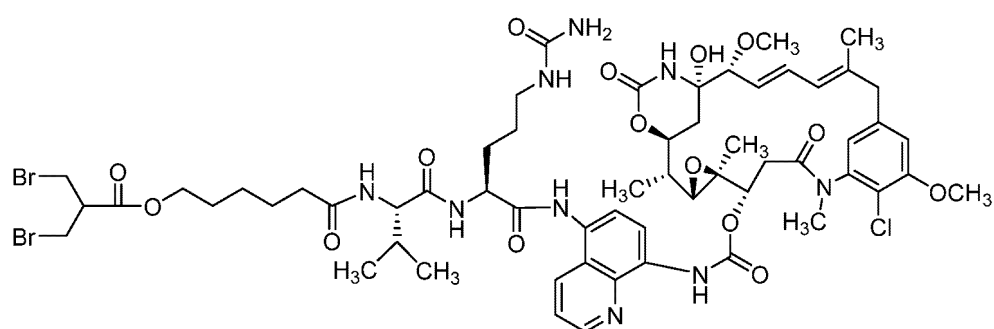
10

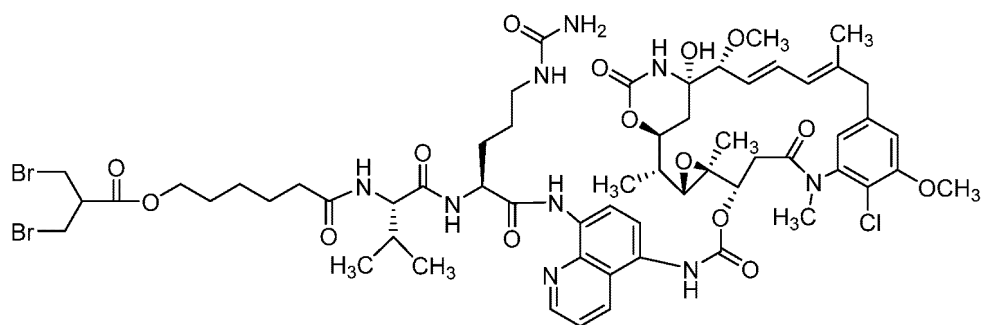


20

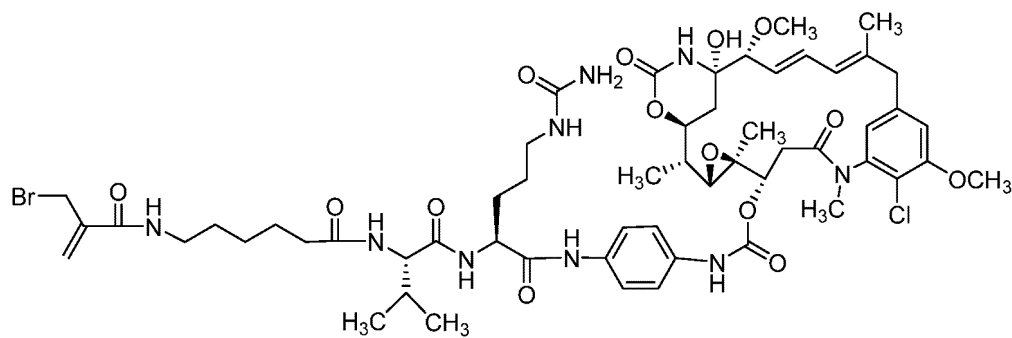


30

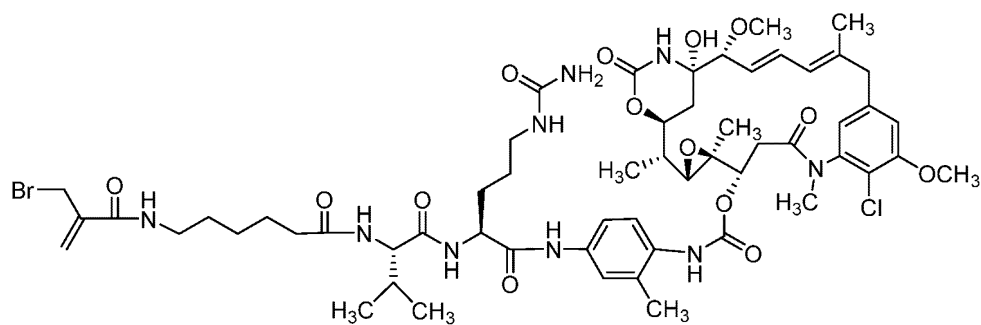




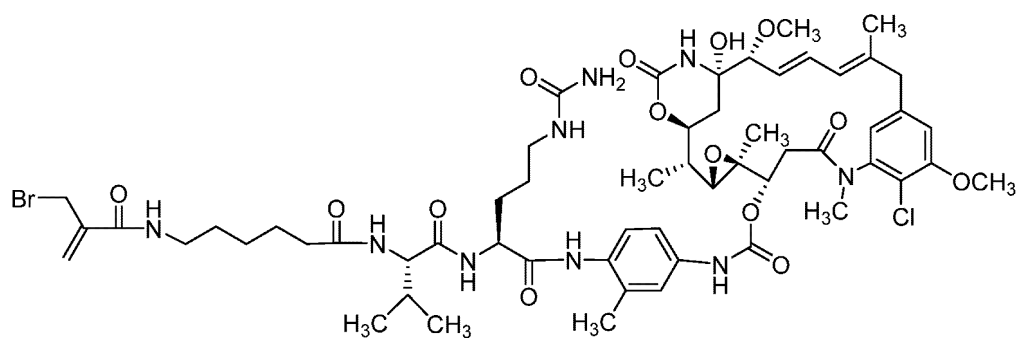
10

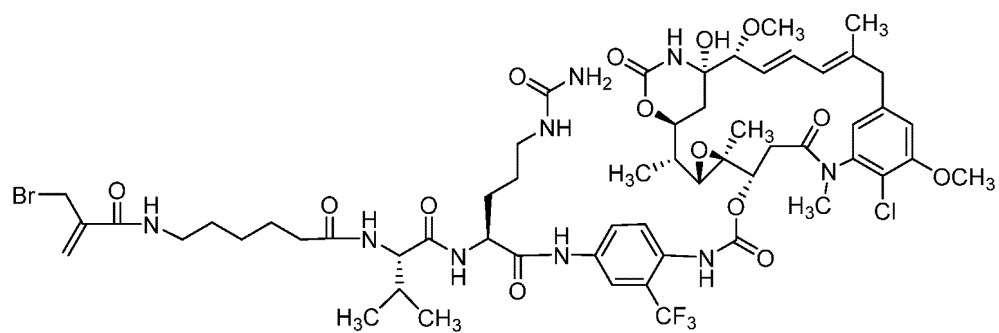


20

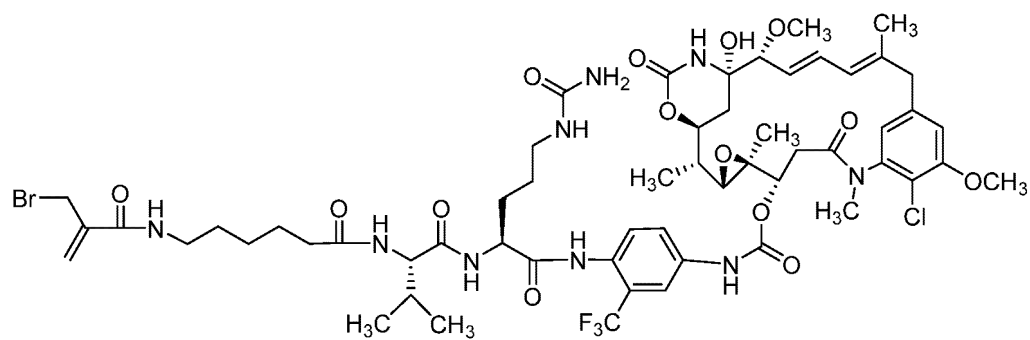


30

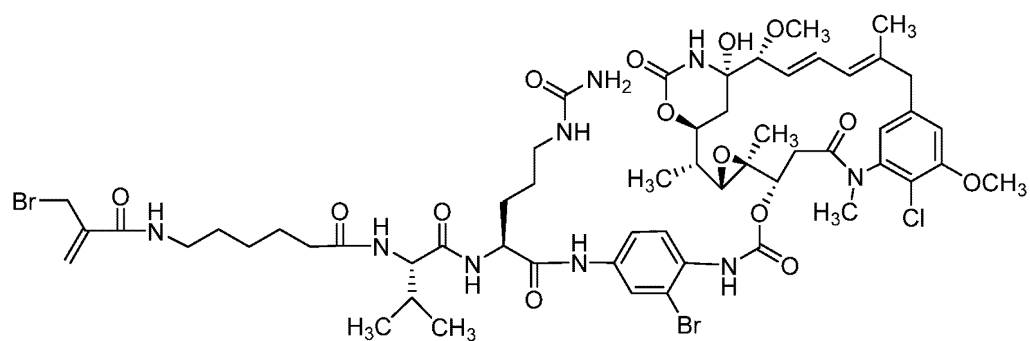




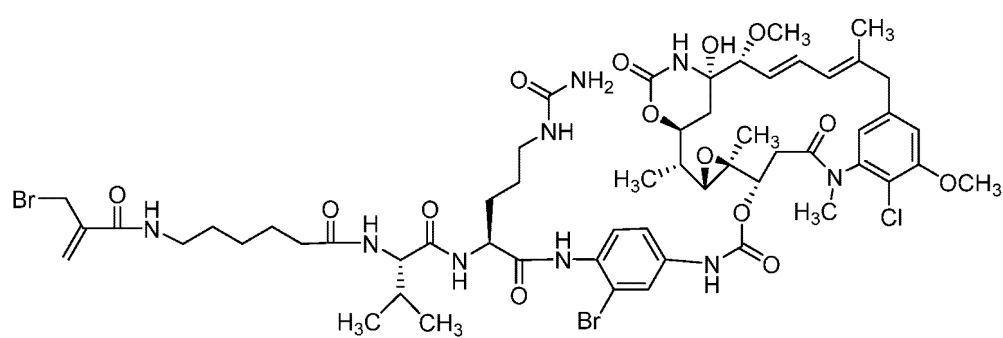
10

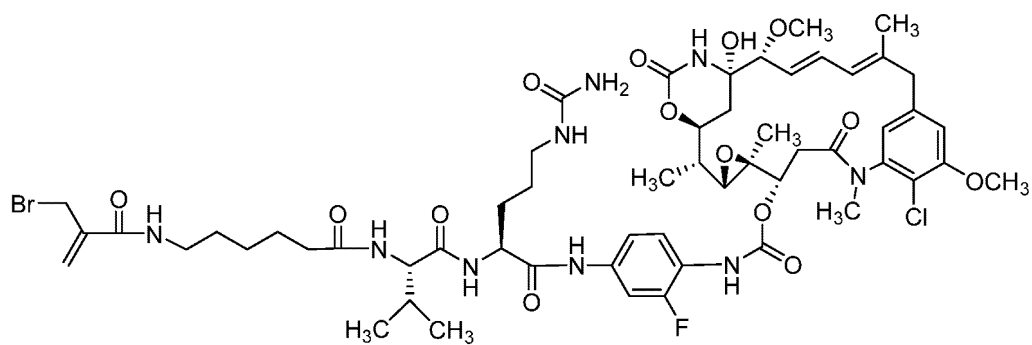


20

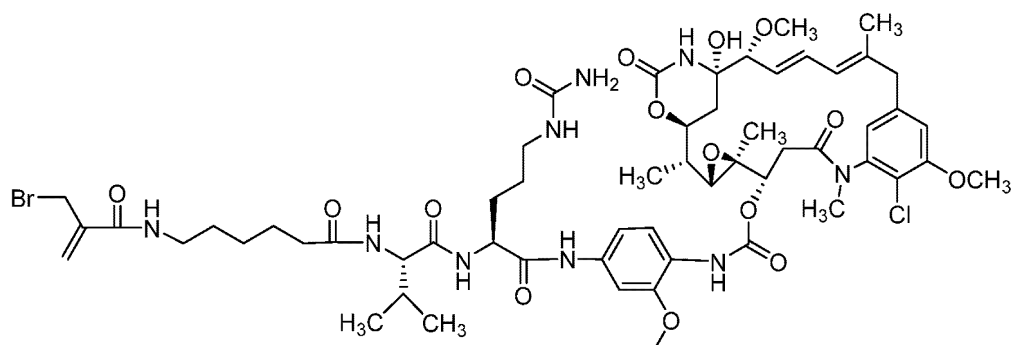


30

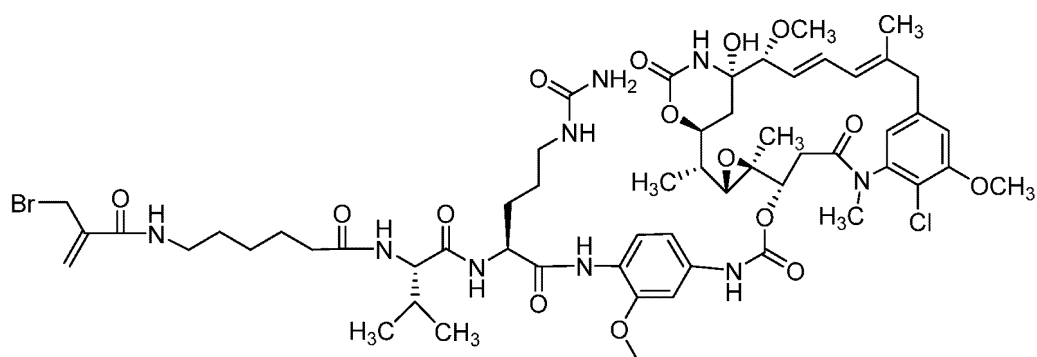




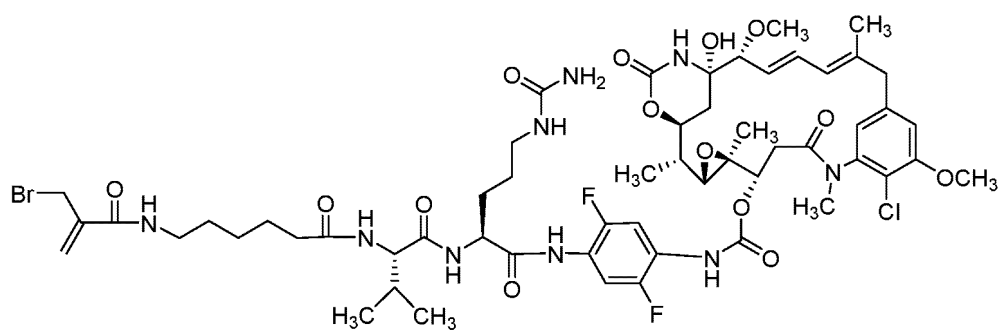
10



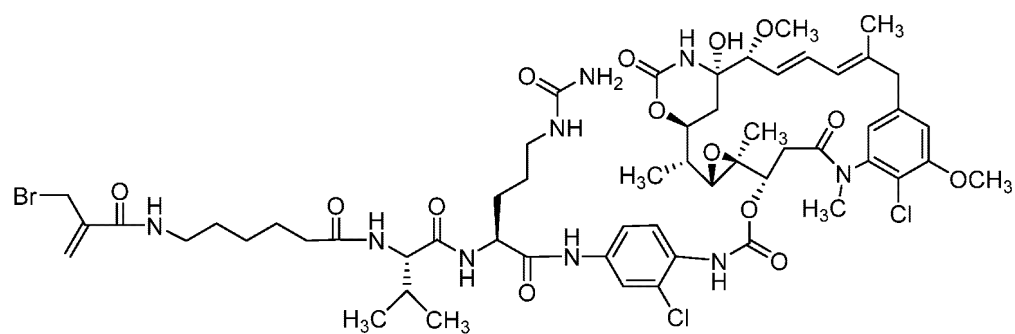
20



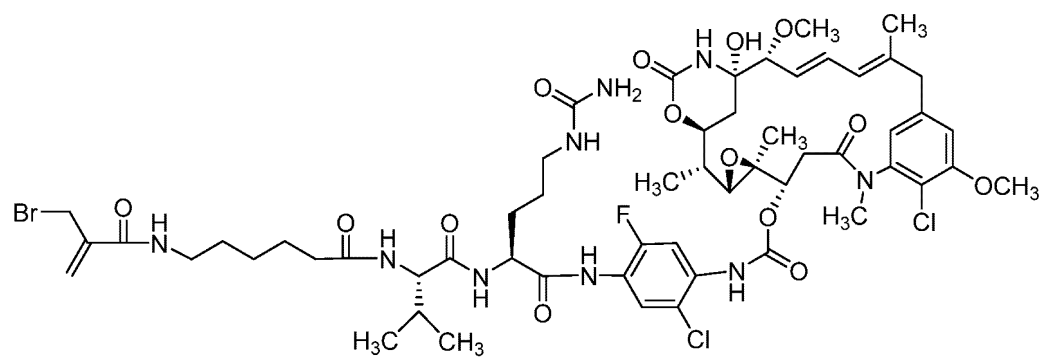
30



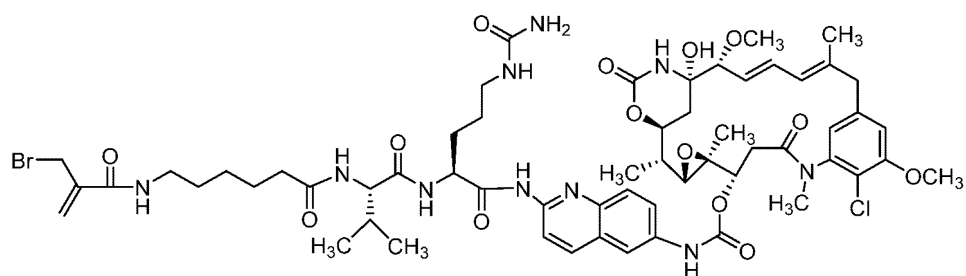
40



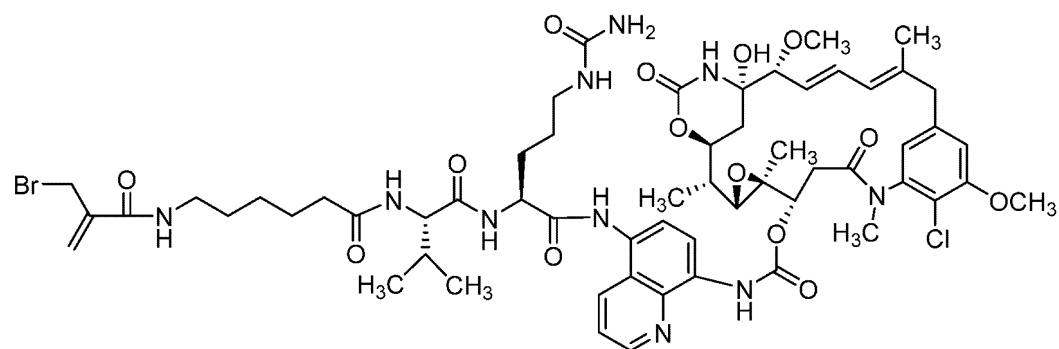
10

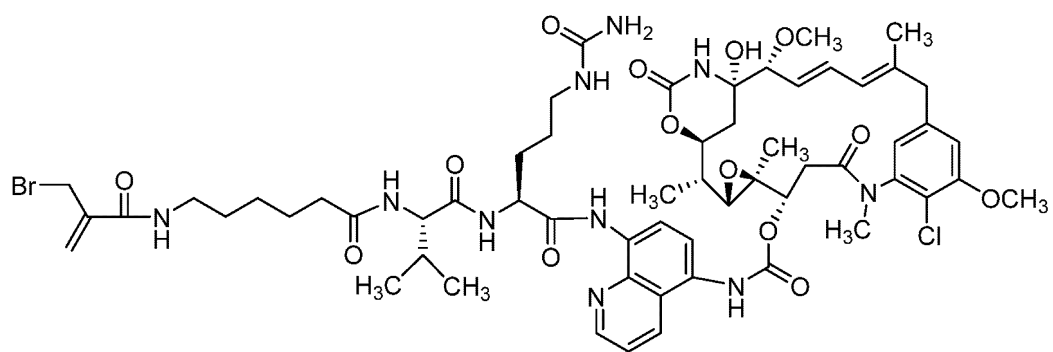


20

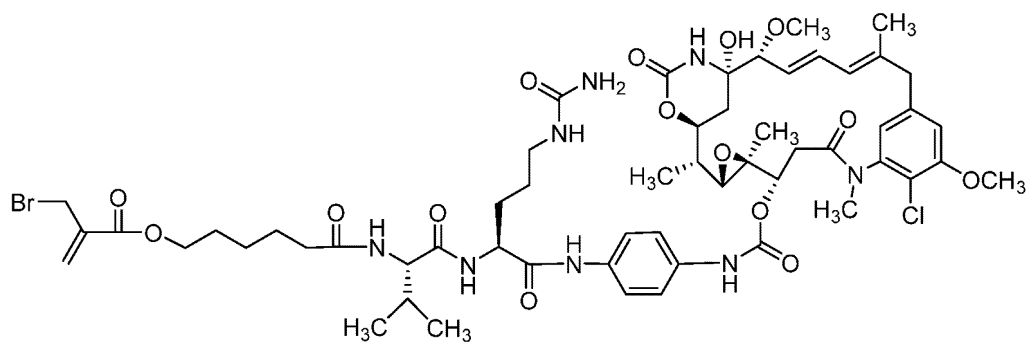


30

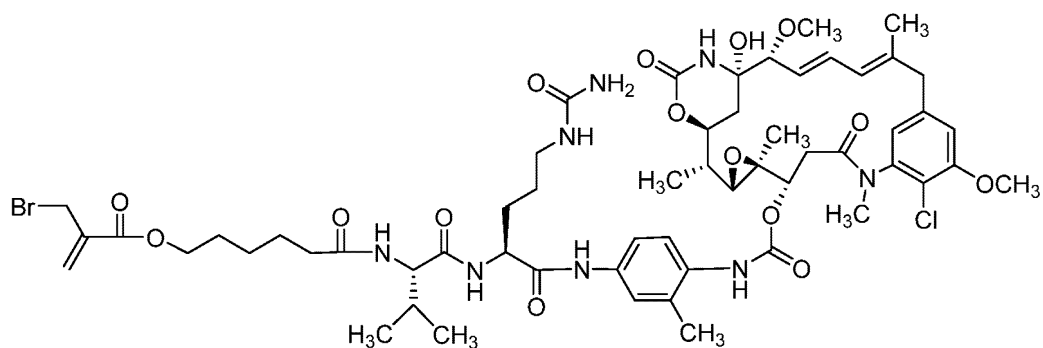




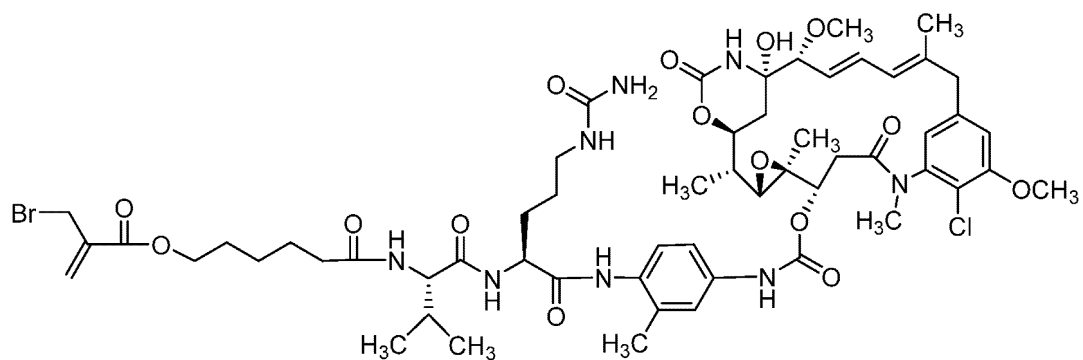
10



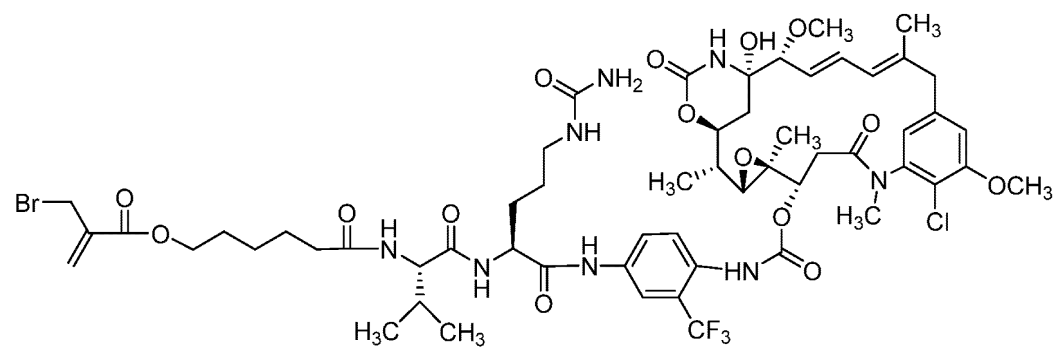
20



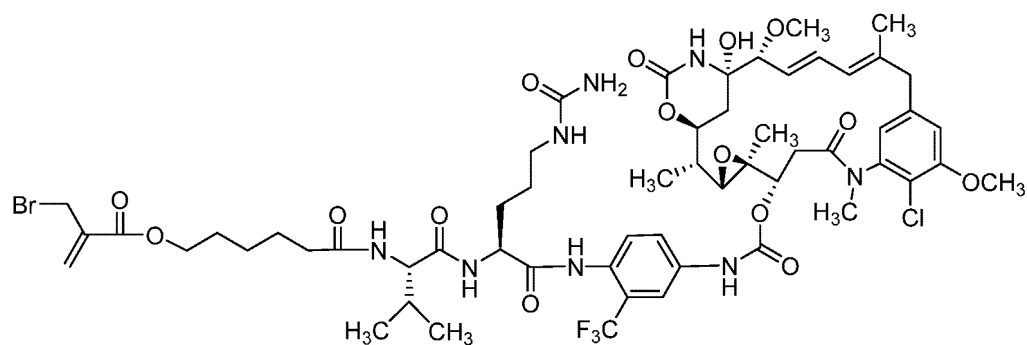
30



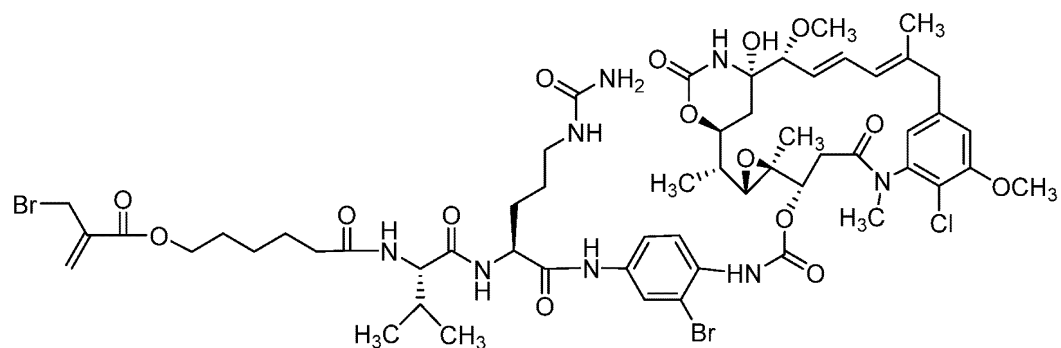
40



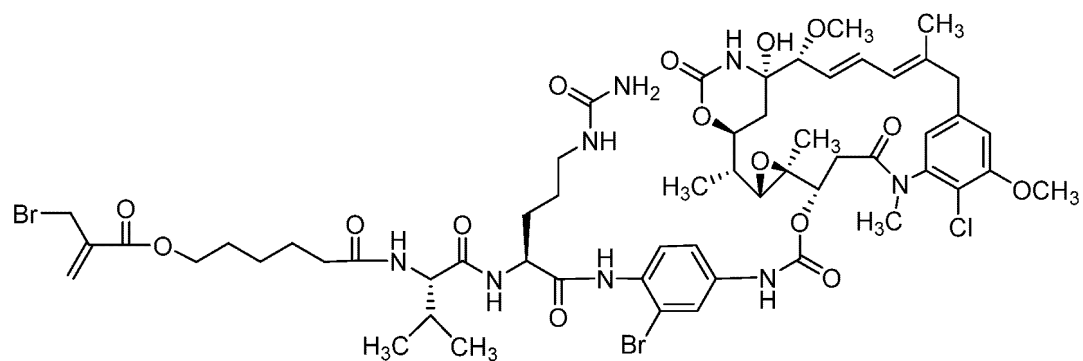
10



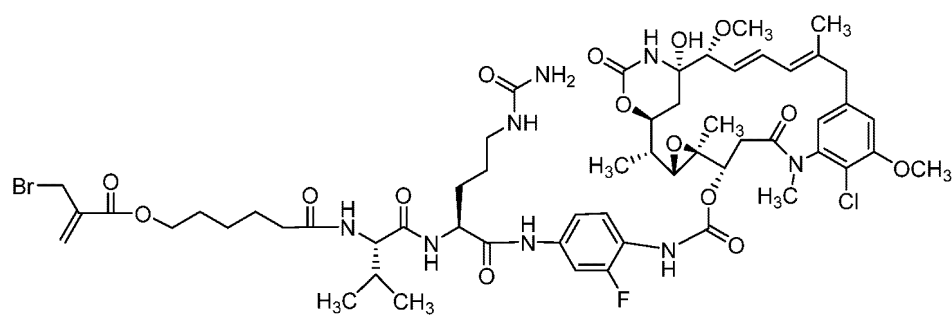
20



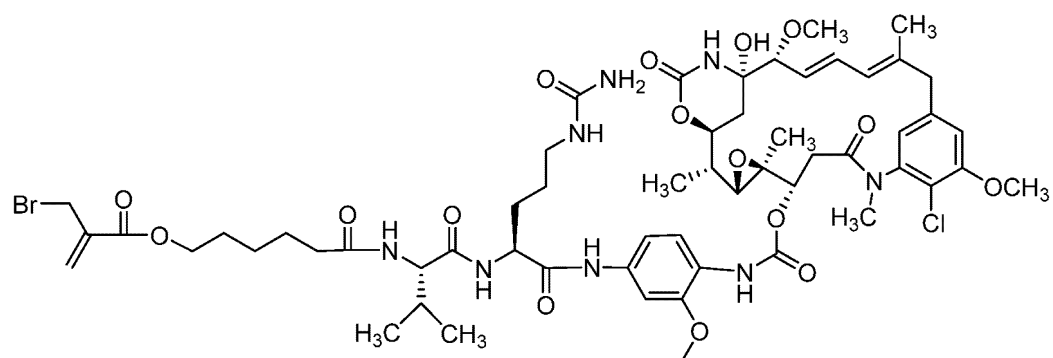
30



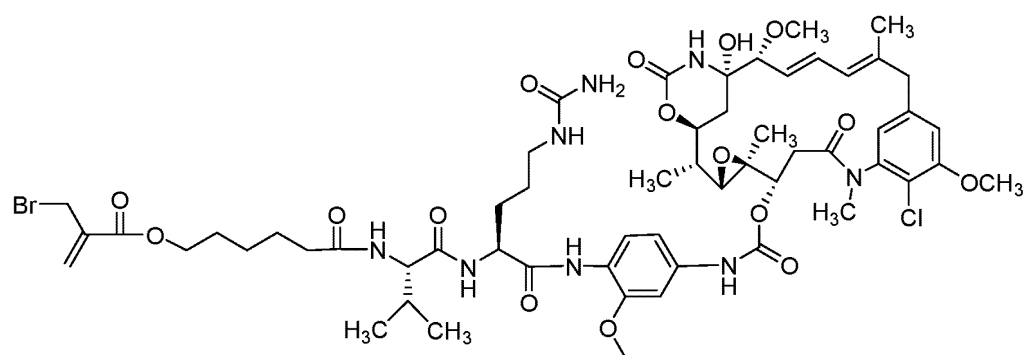
40



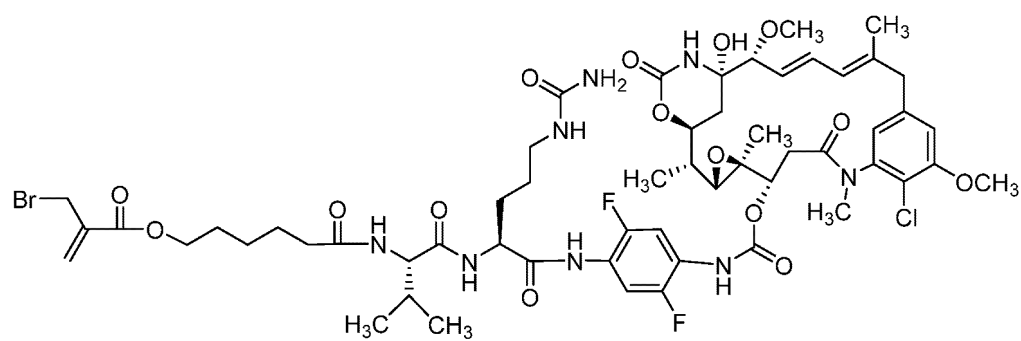
10



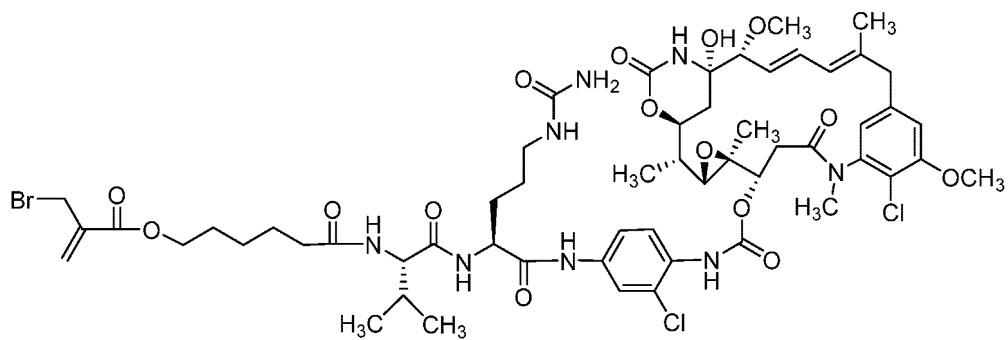
20



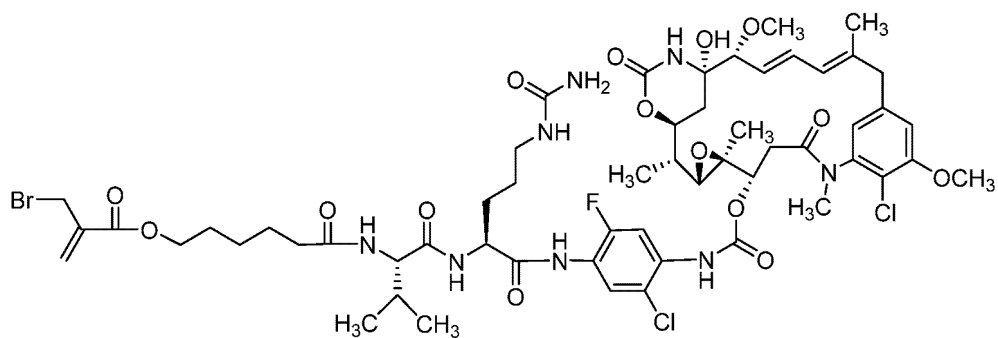
30



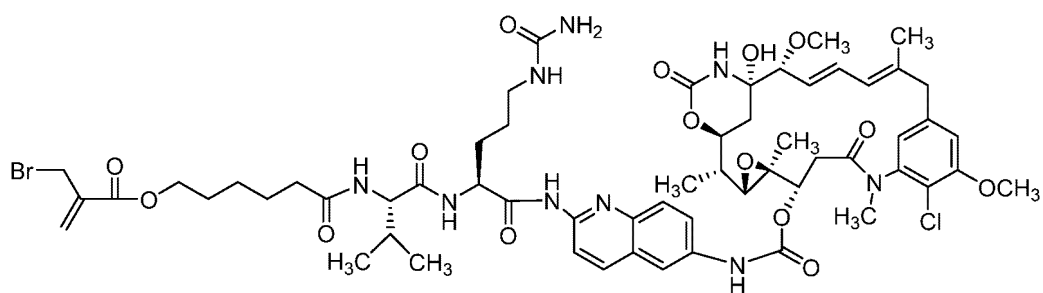
40



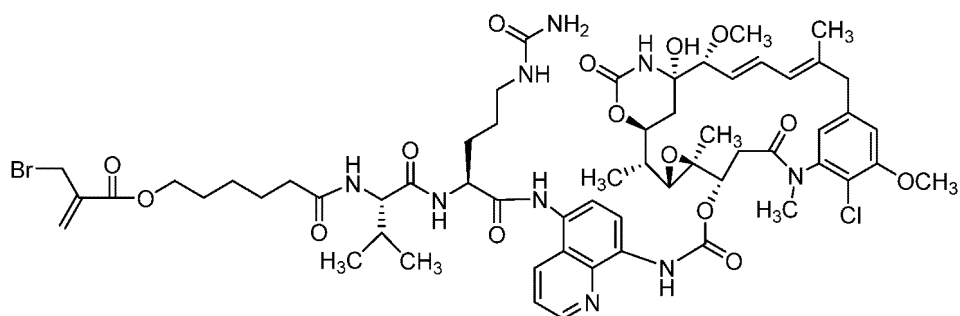
10

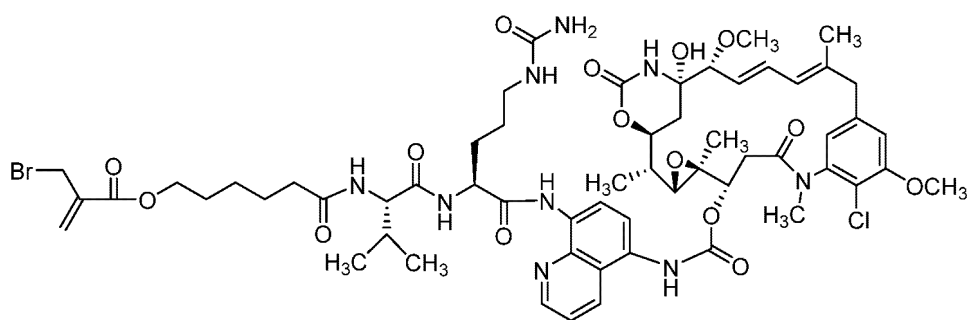


20

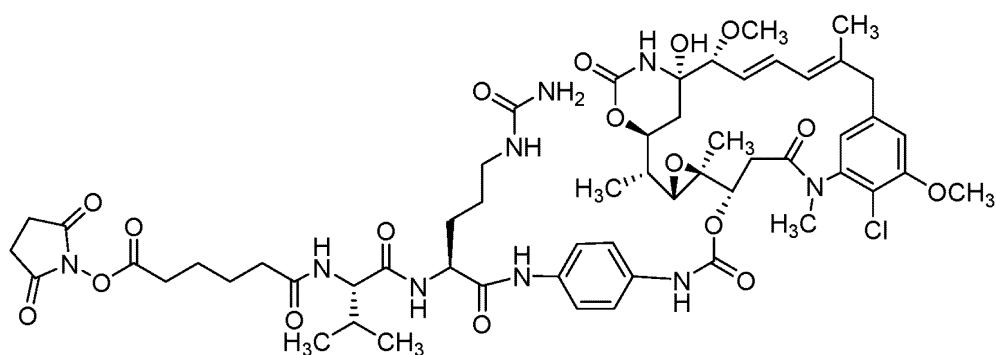


30

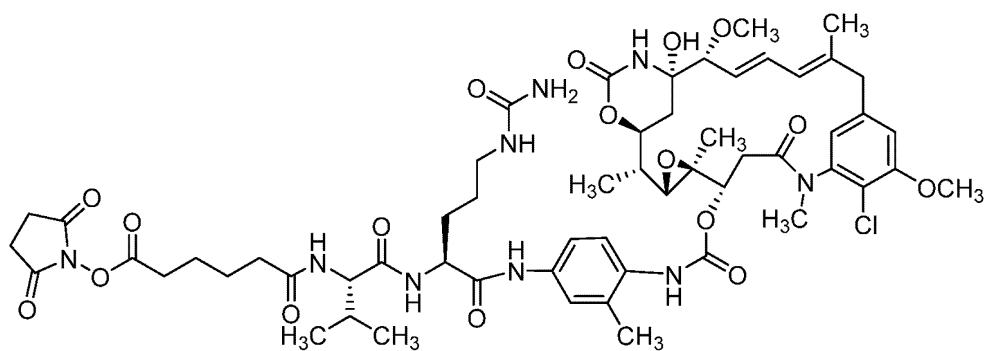




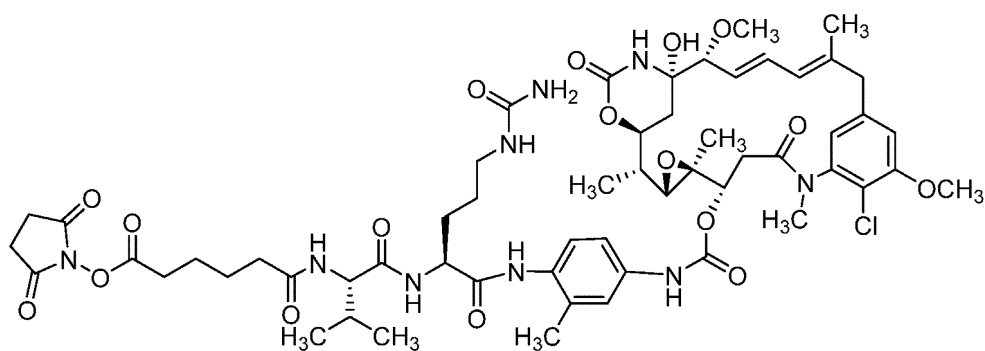
10



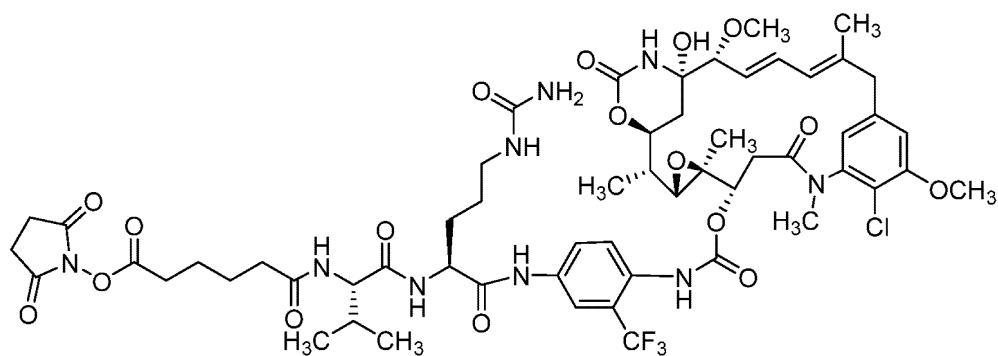
20



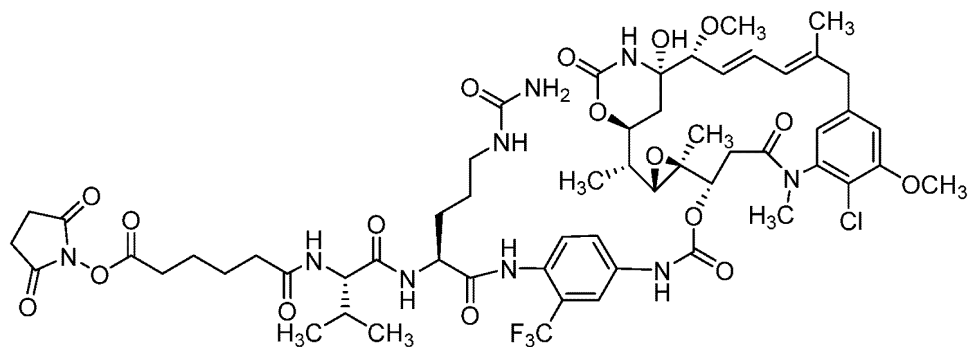
30



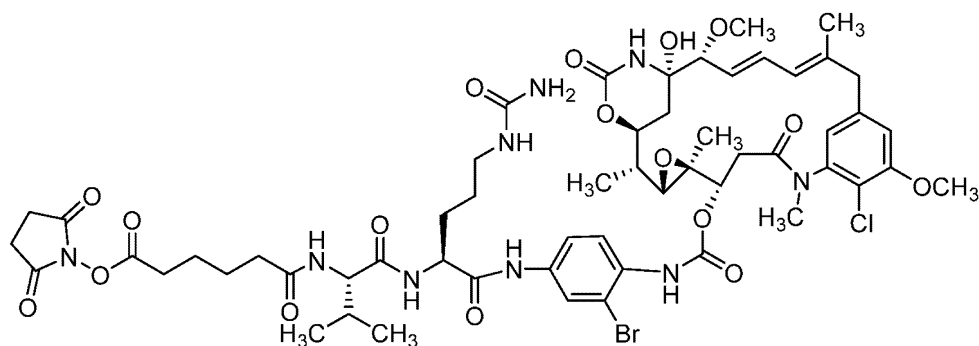
40



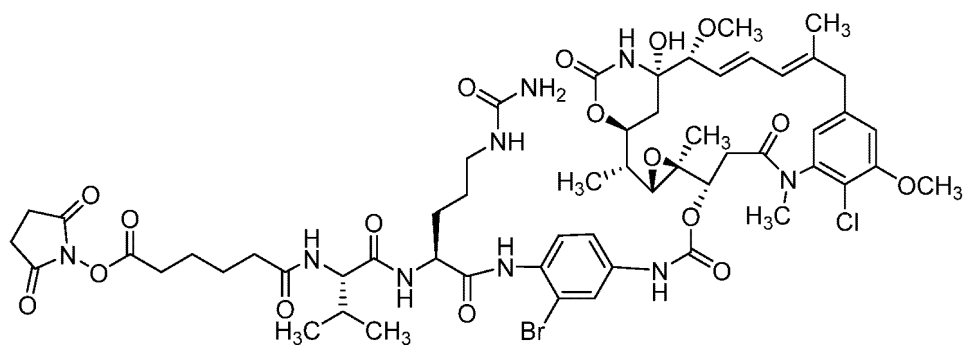
10



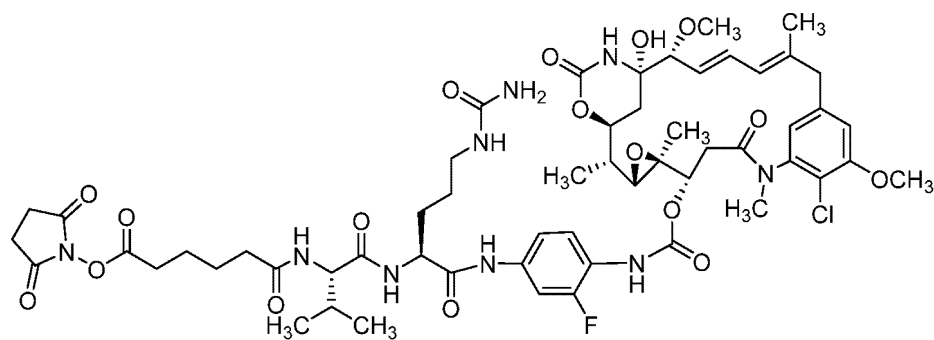
20



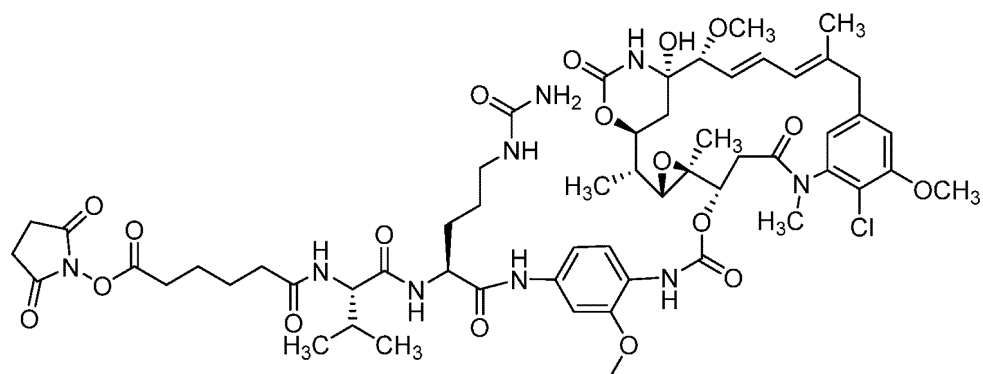
30



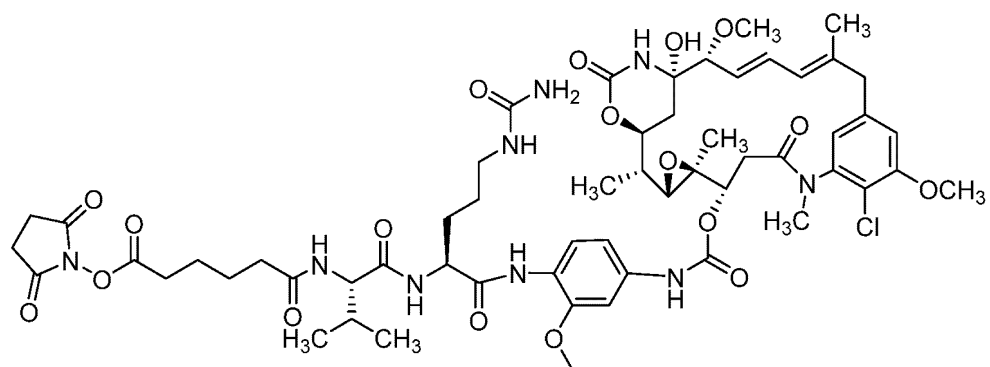
40



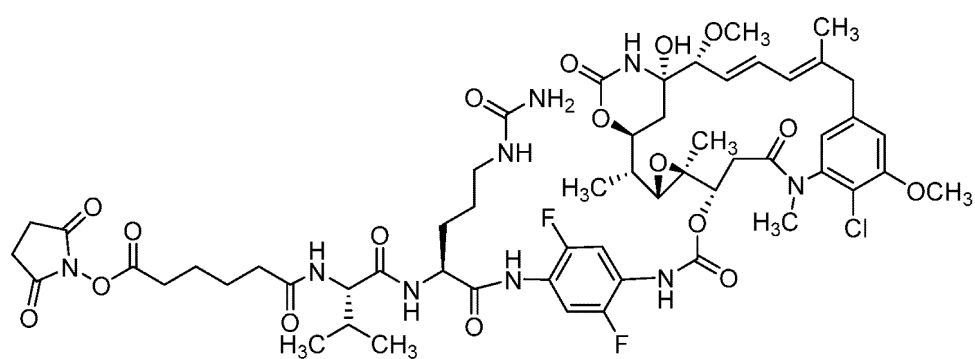
10



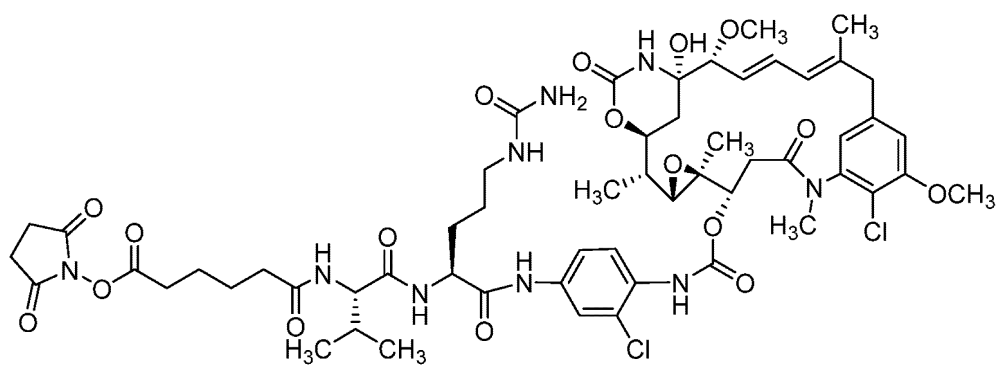
20



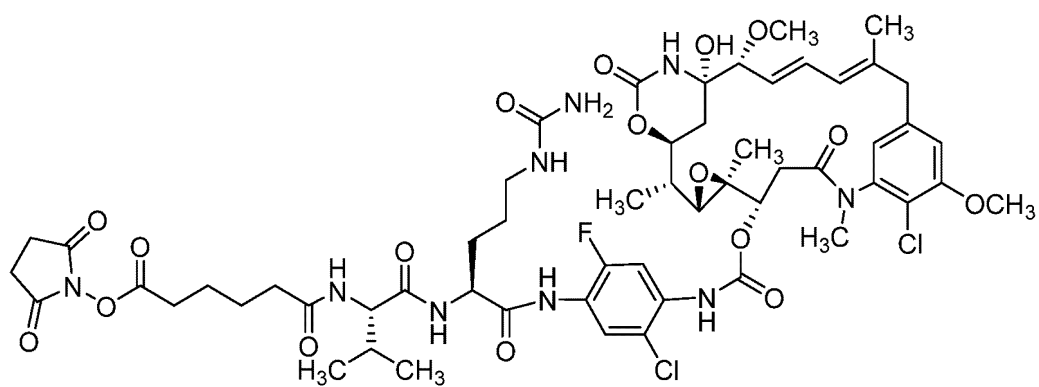
30



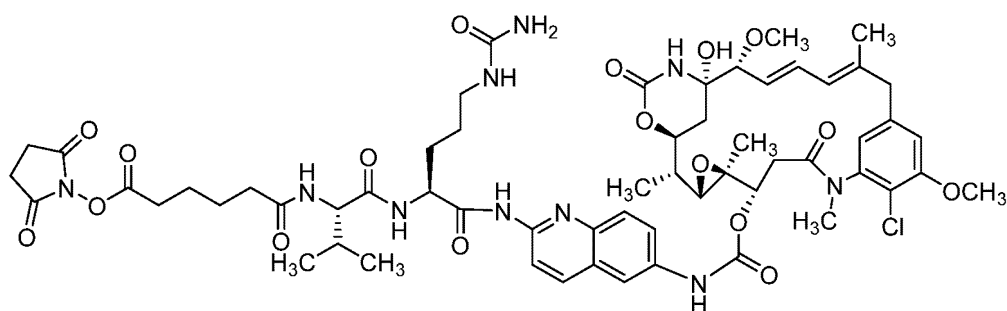
40



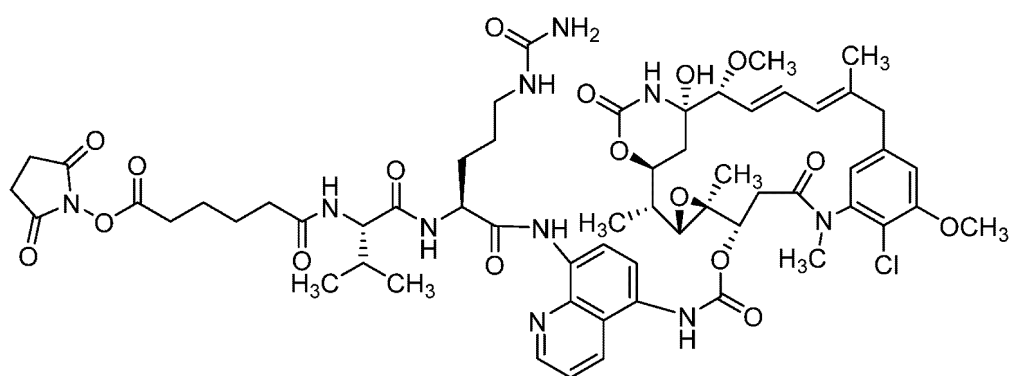
10



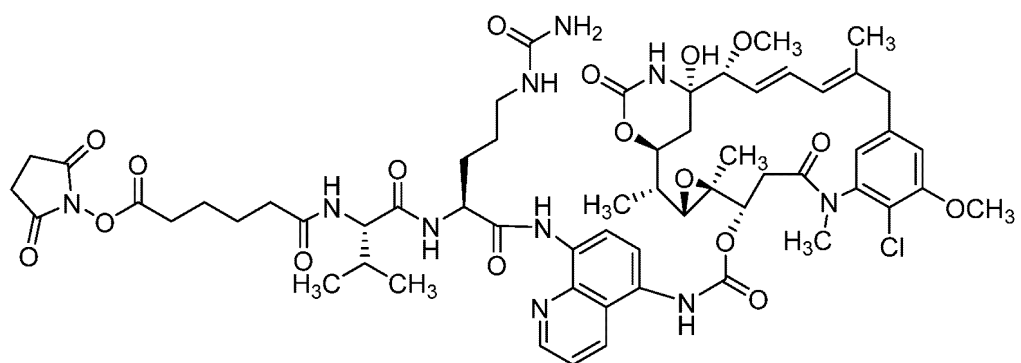
20



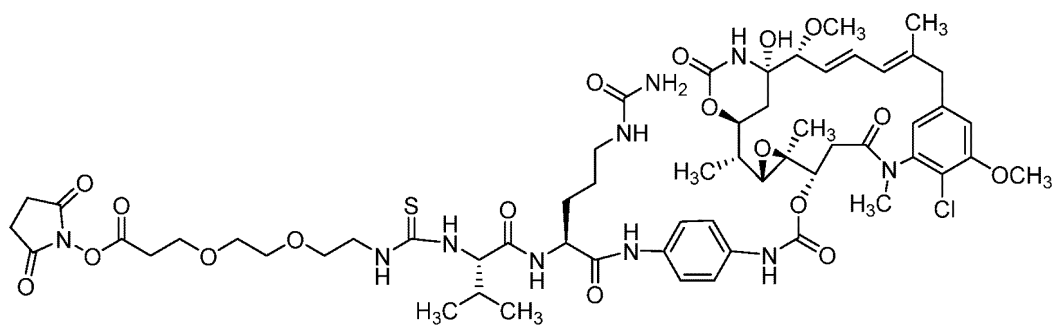
30



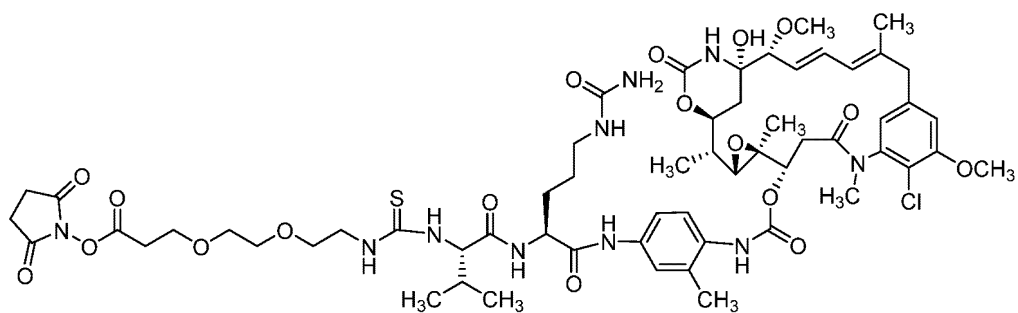
40



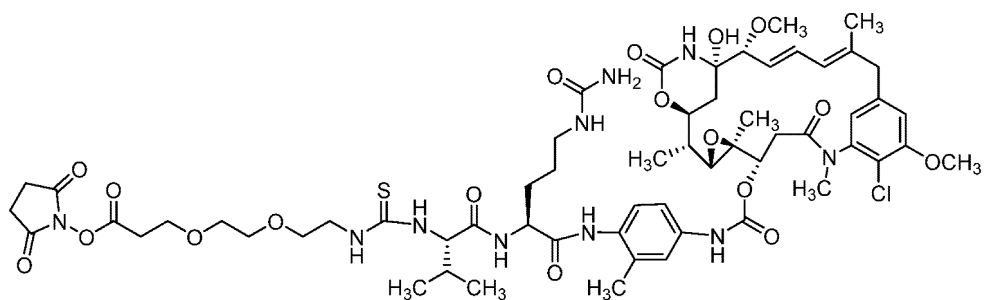
10

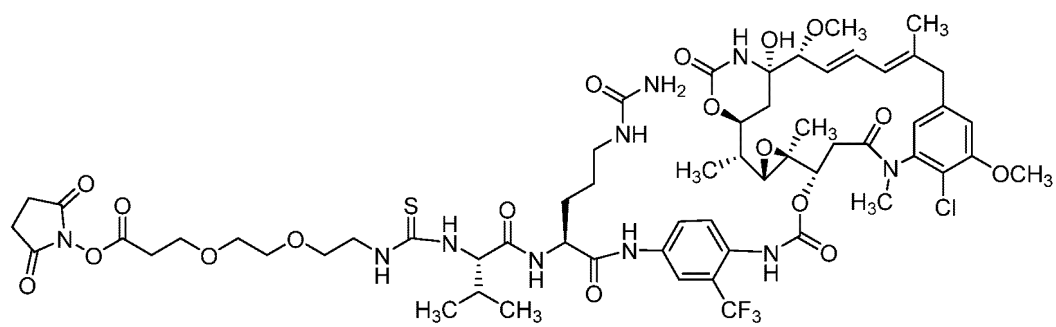


20

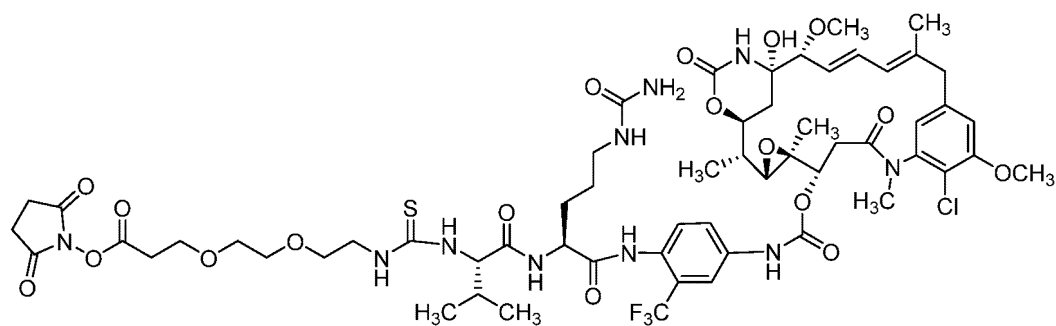


30

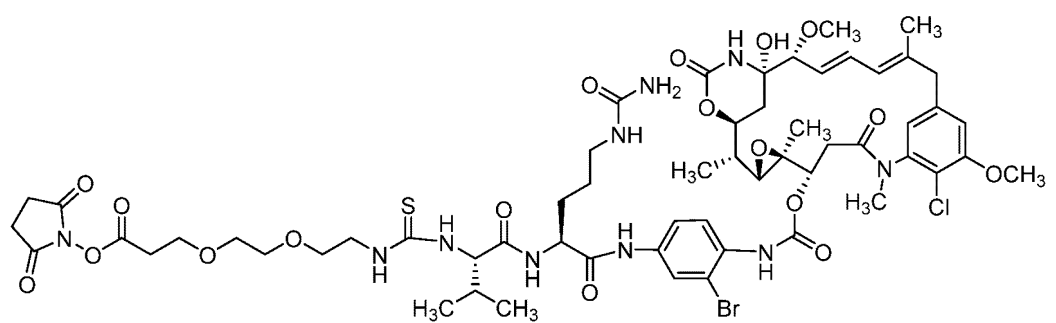




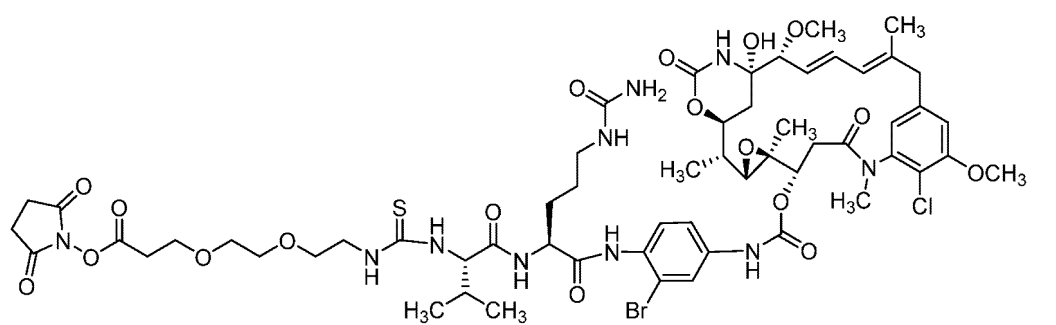
10

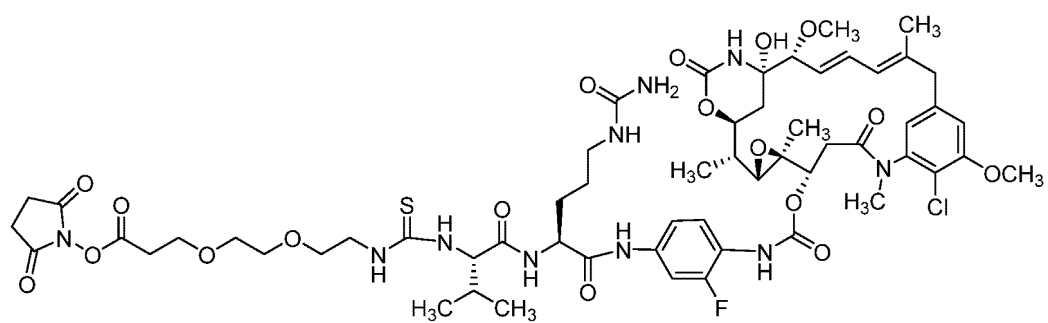


20

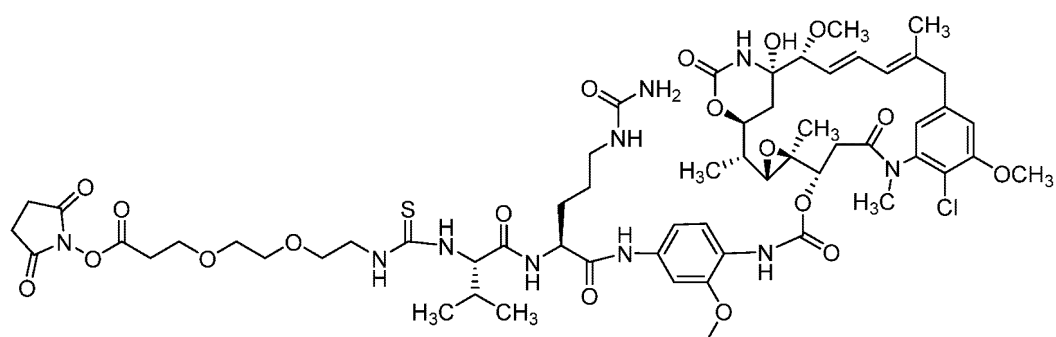


30

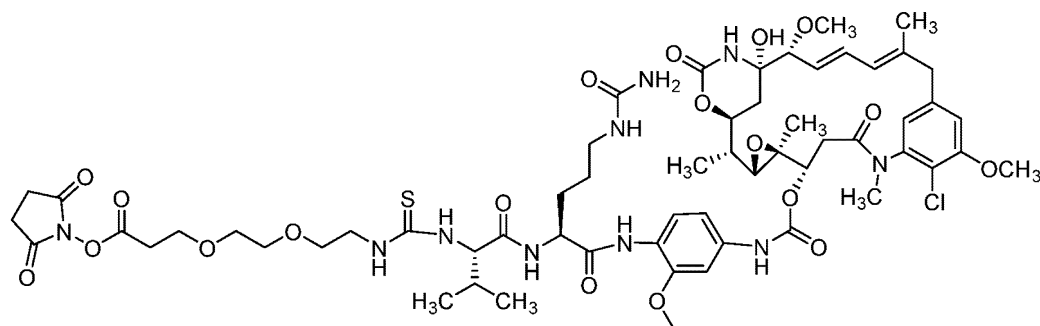




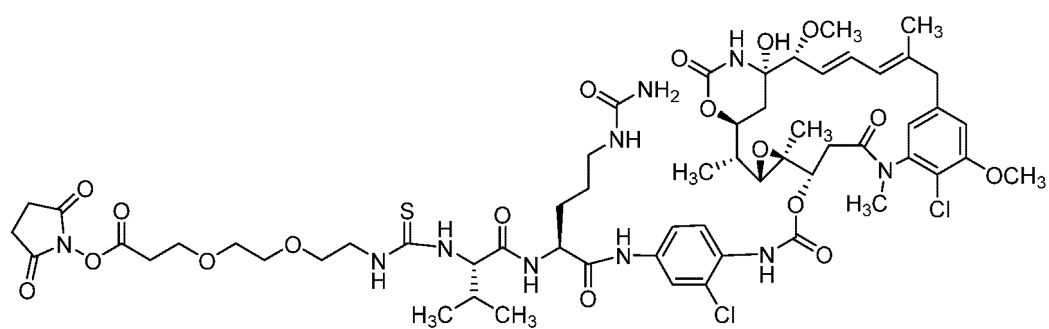
10



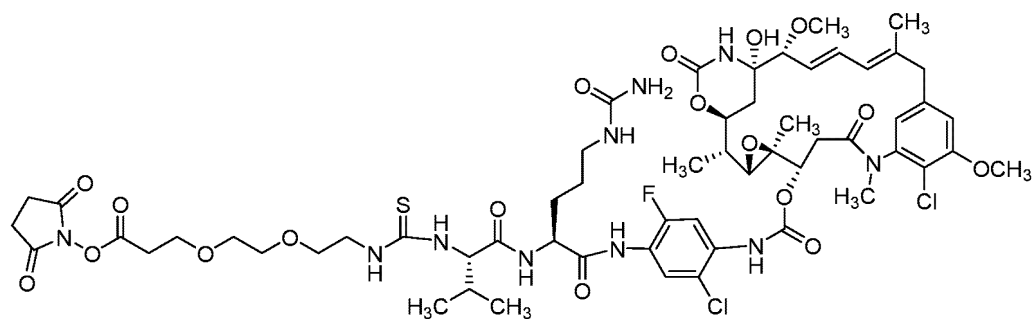
20



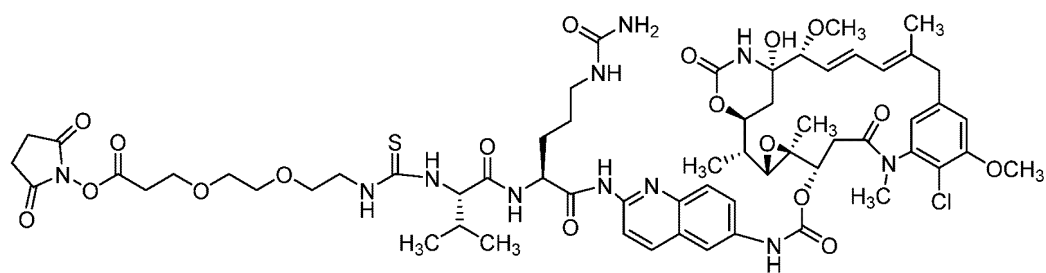
30



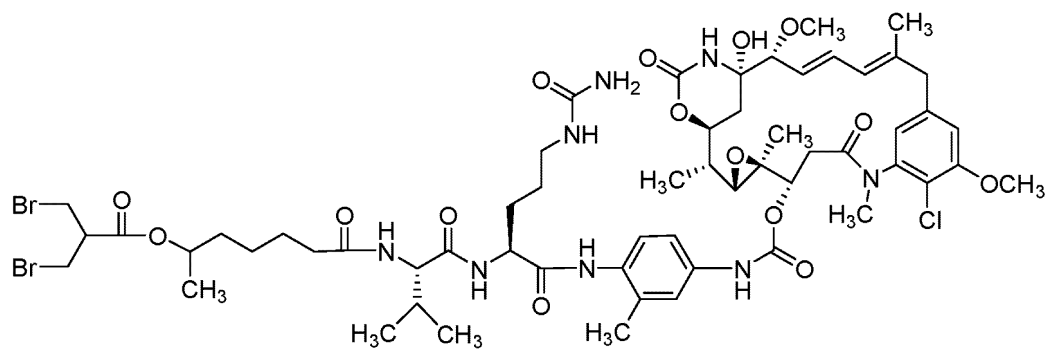
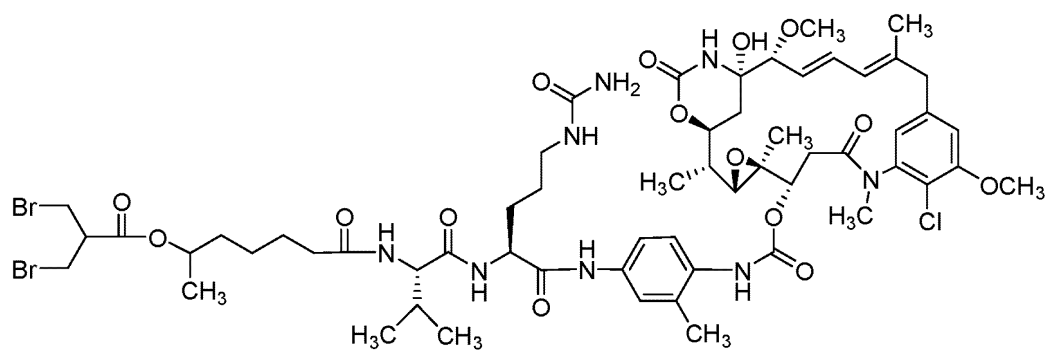
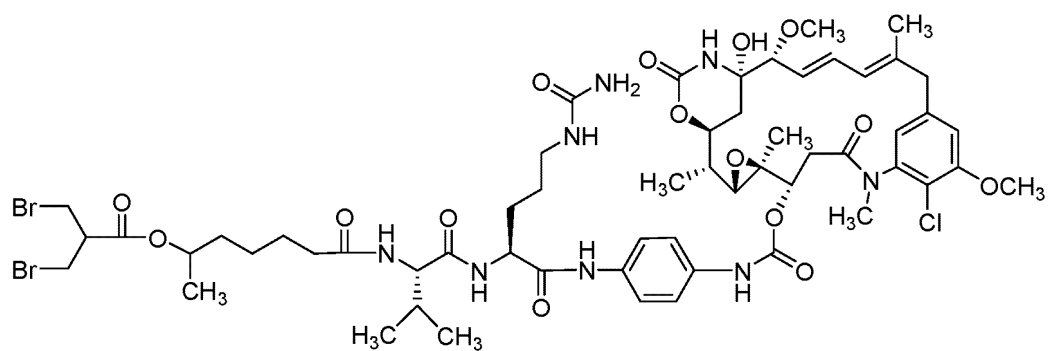
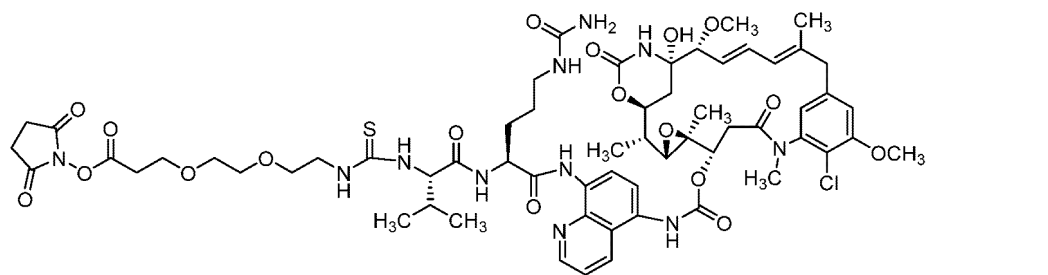
10

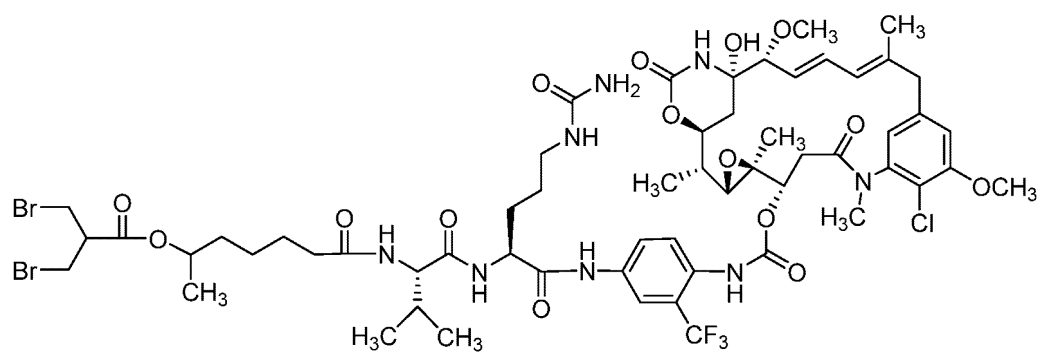


20

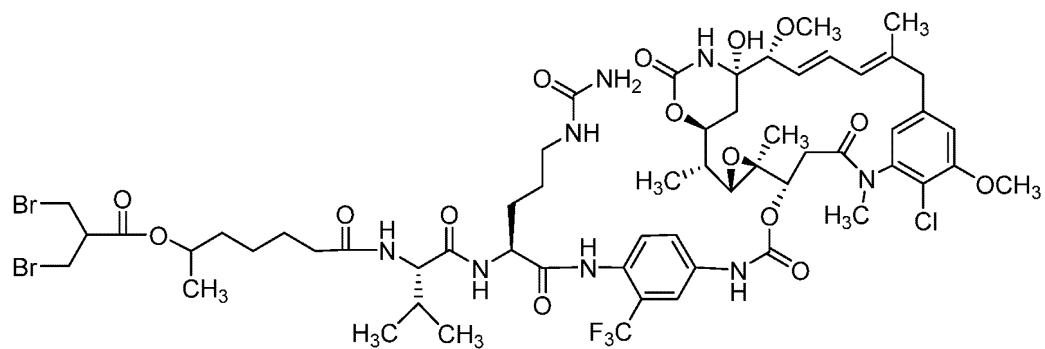


30

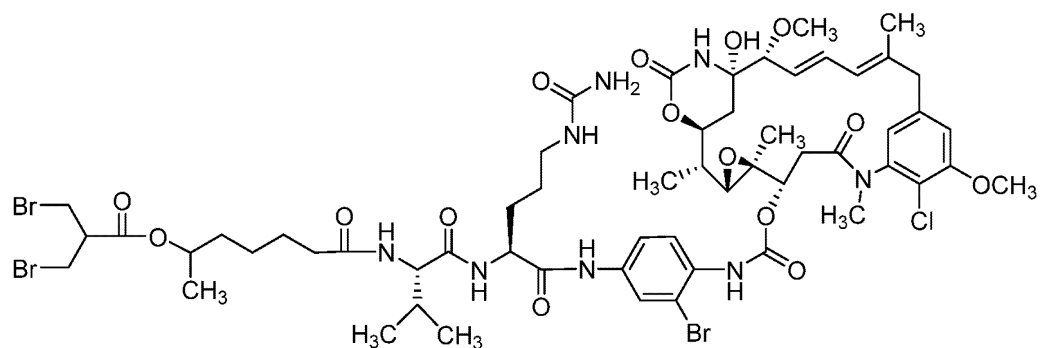




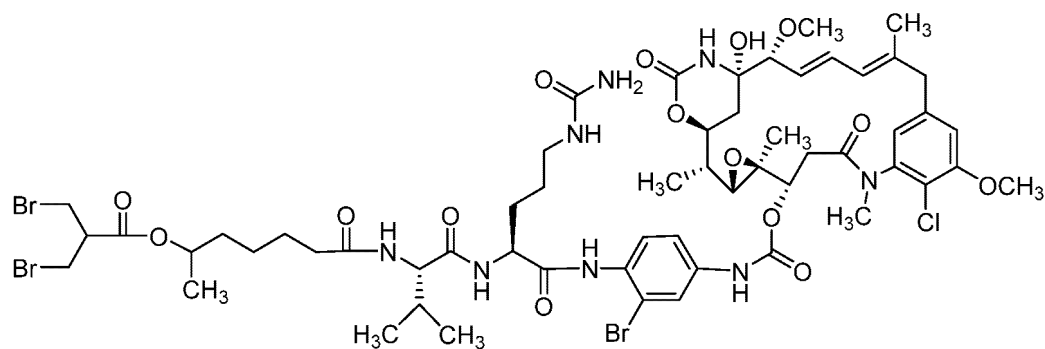
10



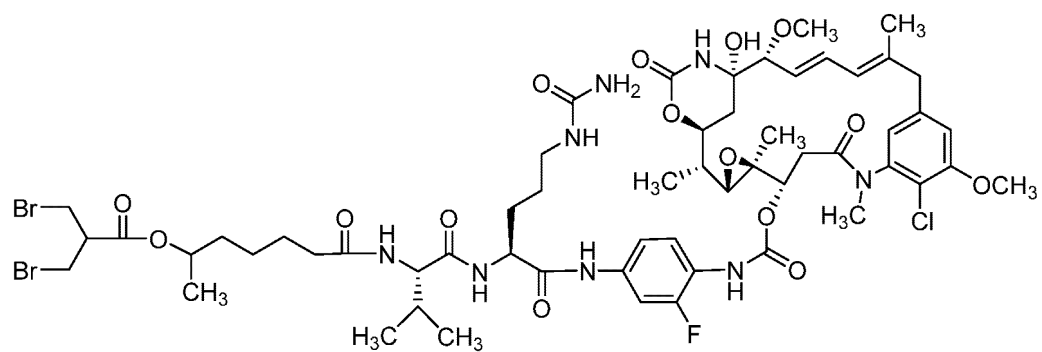
20



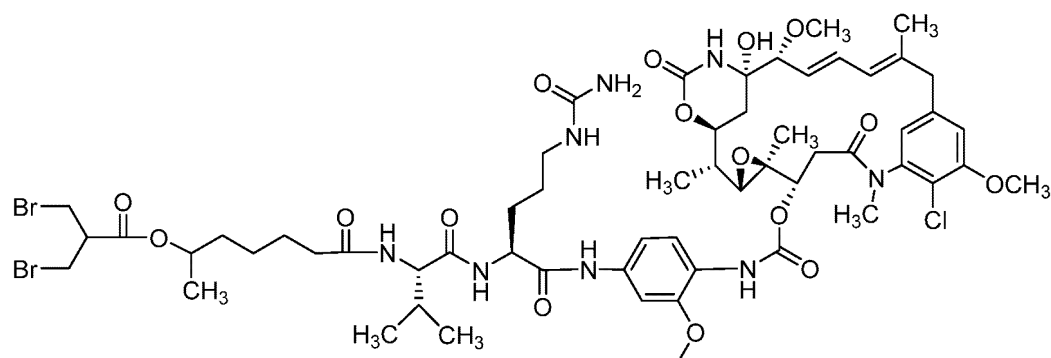
30



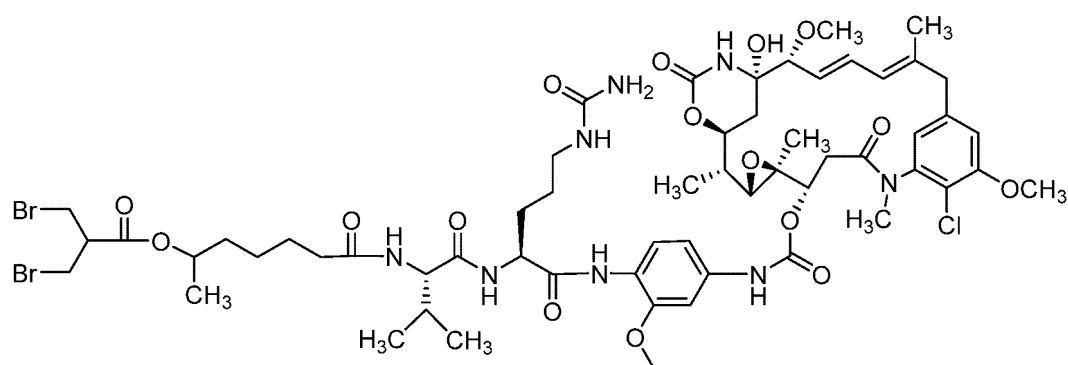
40



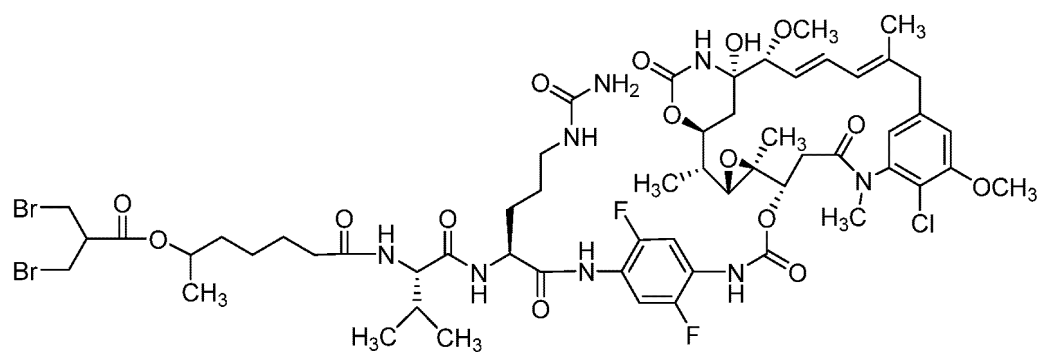
10



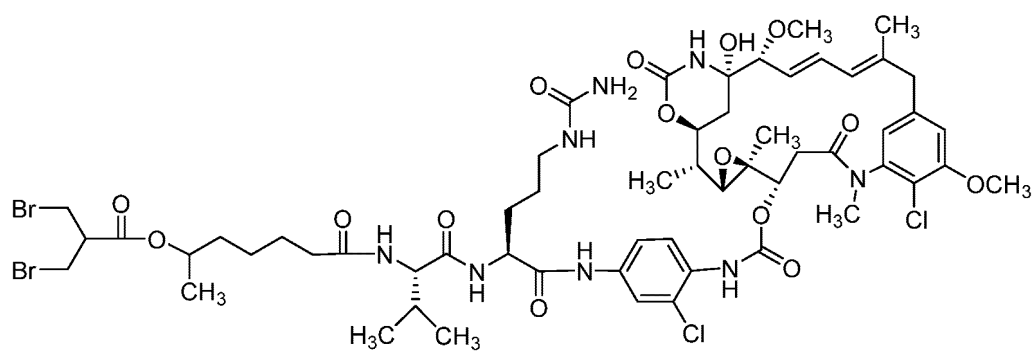
20



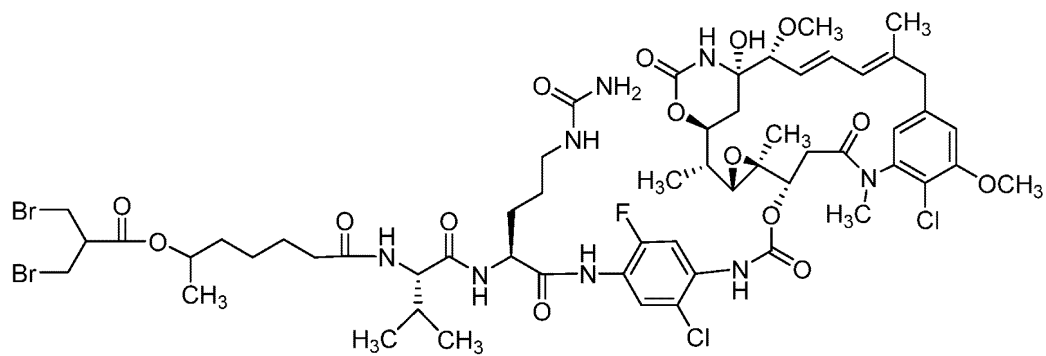
30



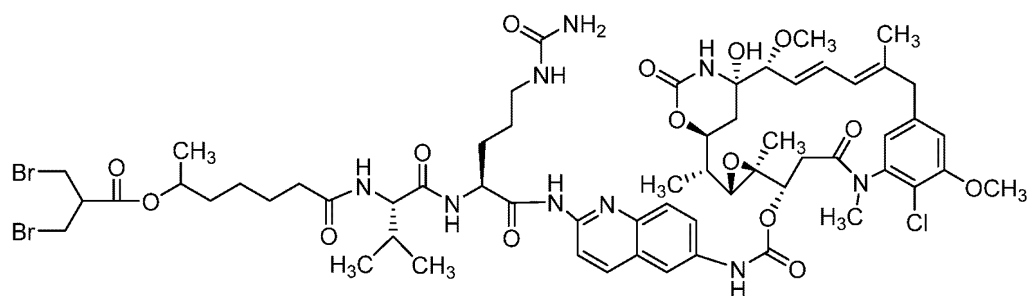
40



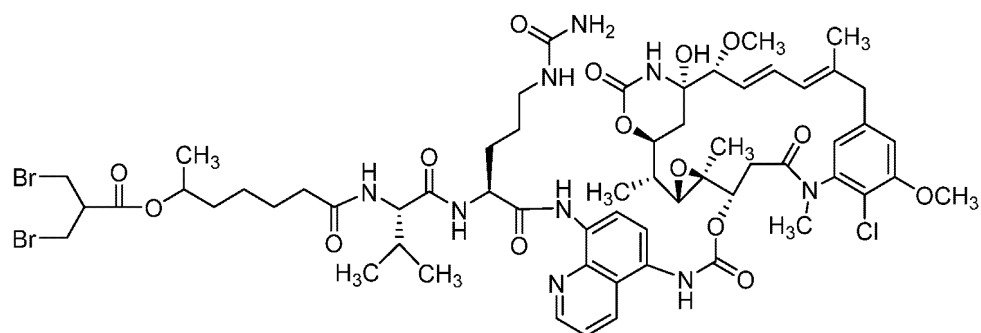
10



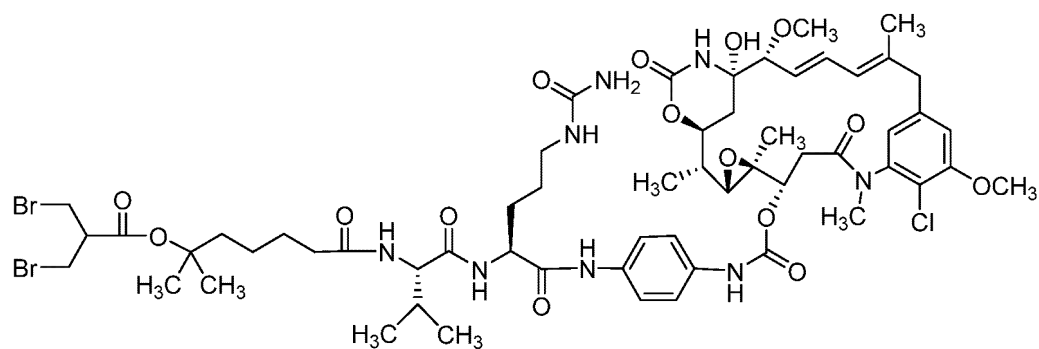
20



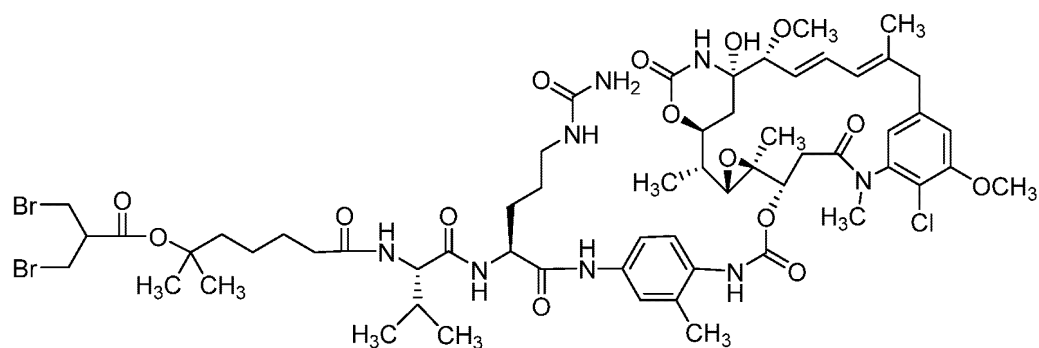
30



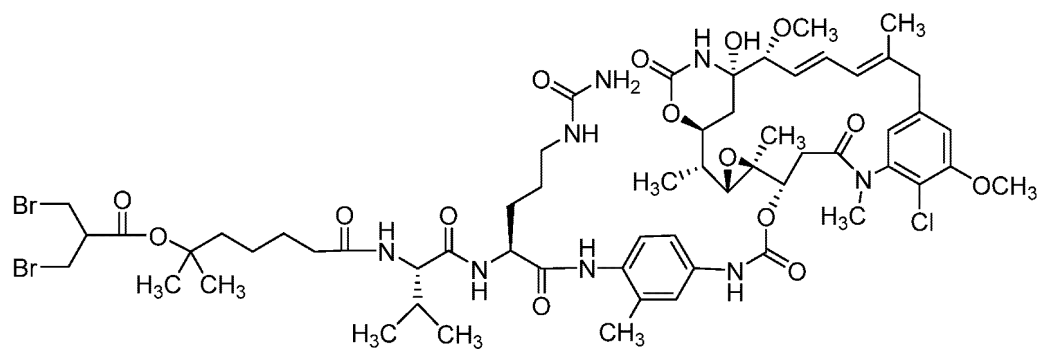
10



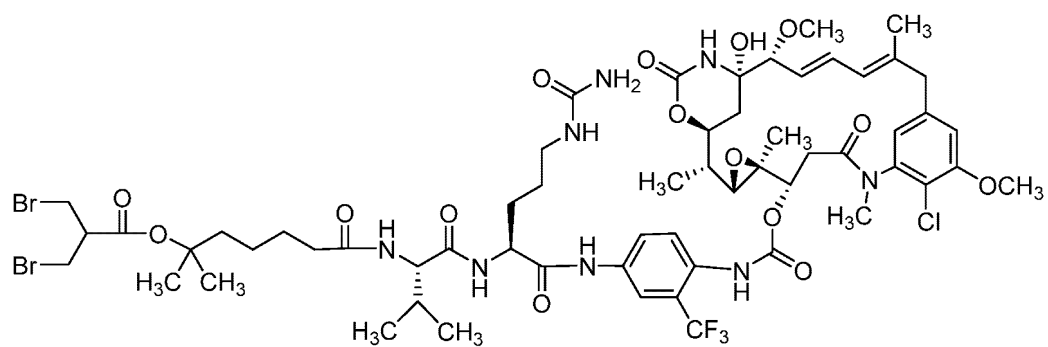
20



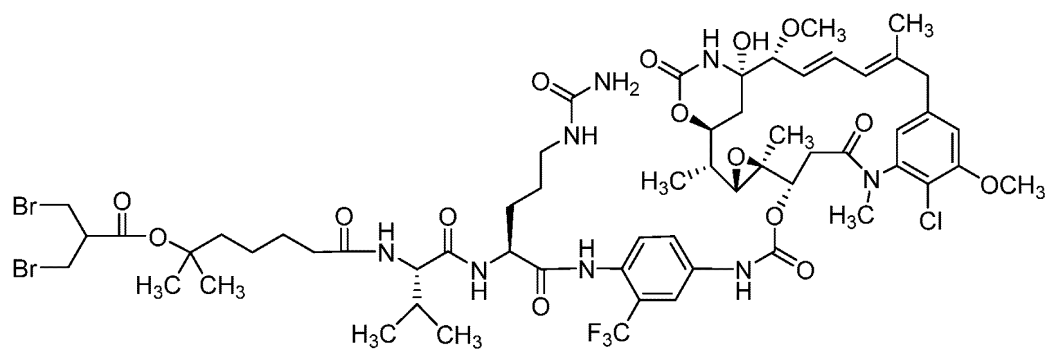
30



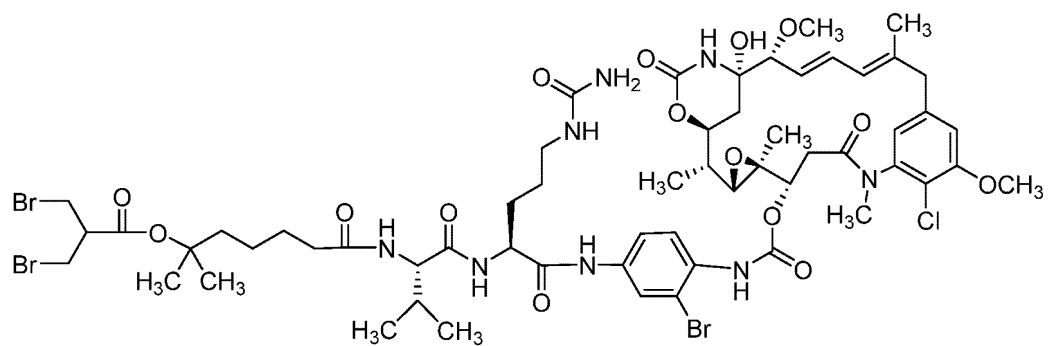
40



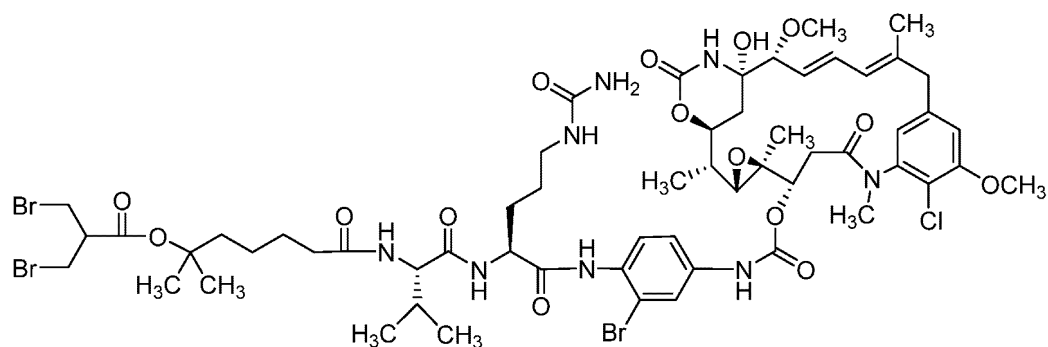
10



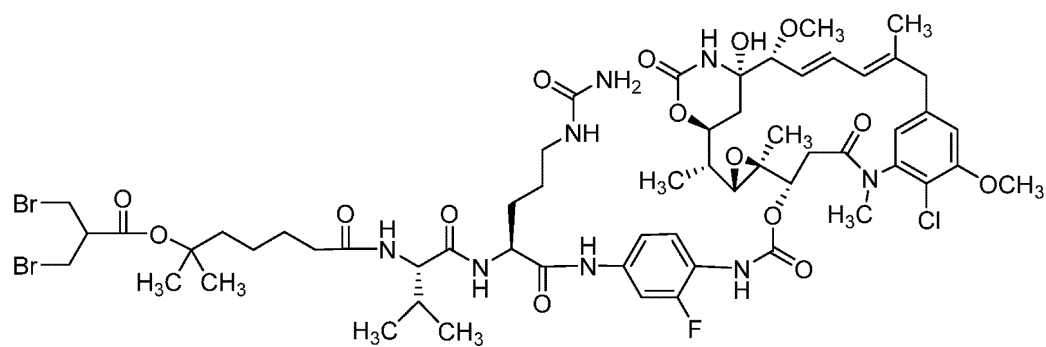
20



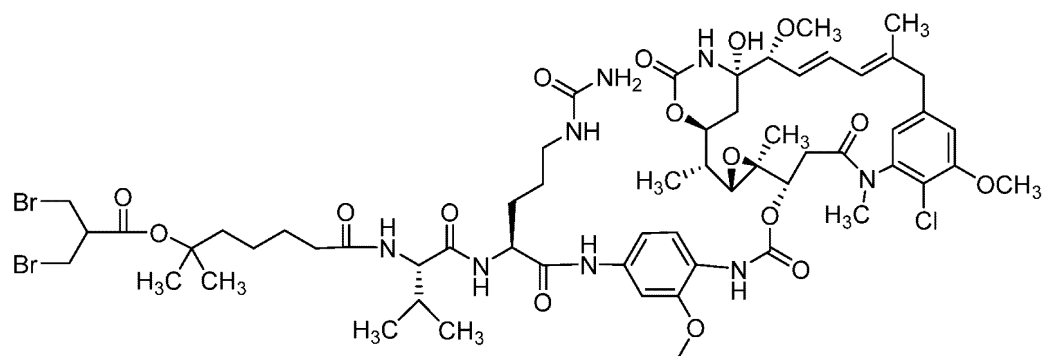
30



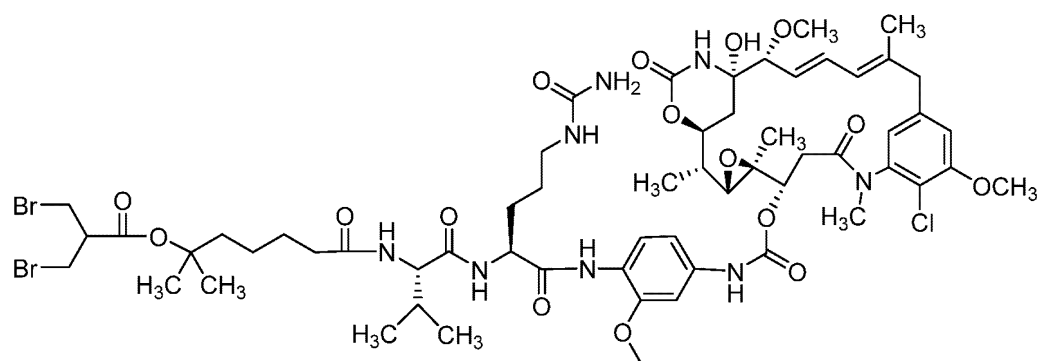
40



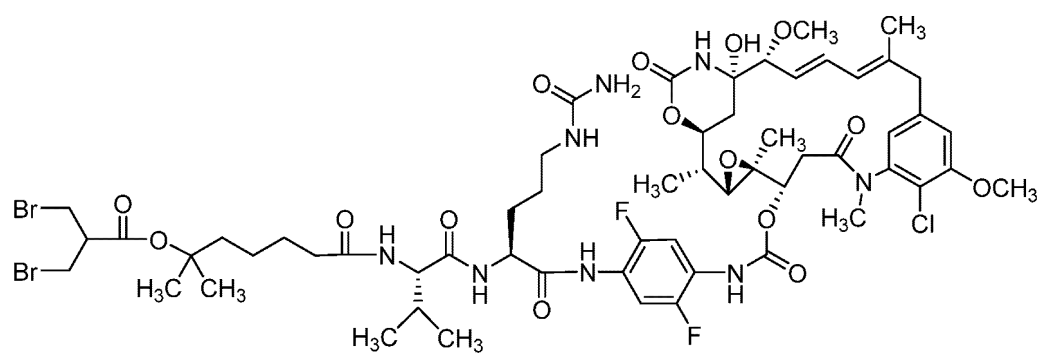
10



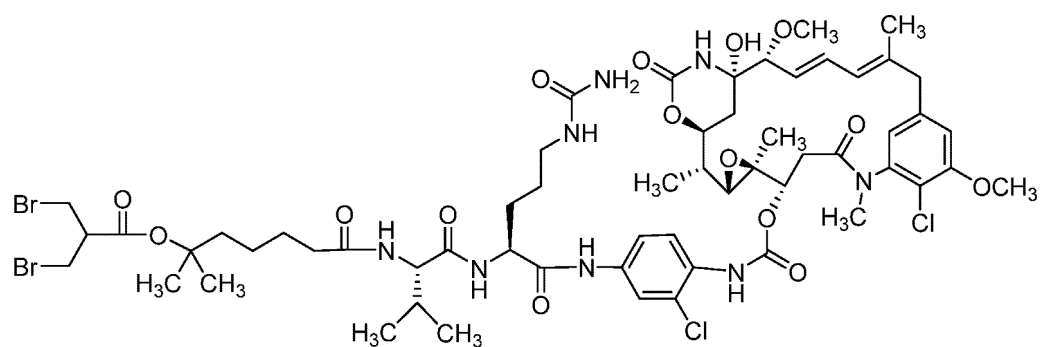
20



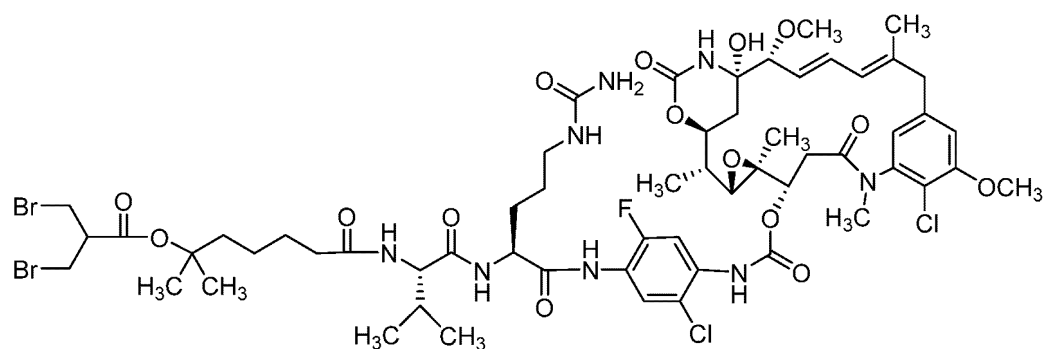
30



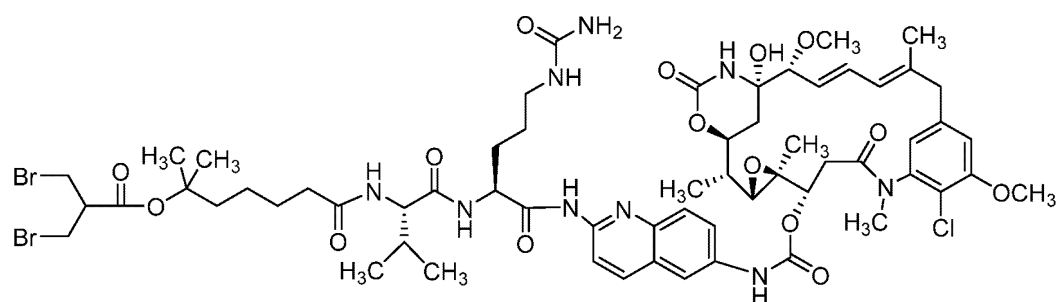
40



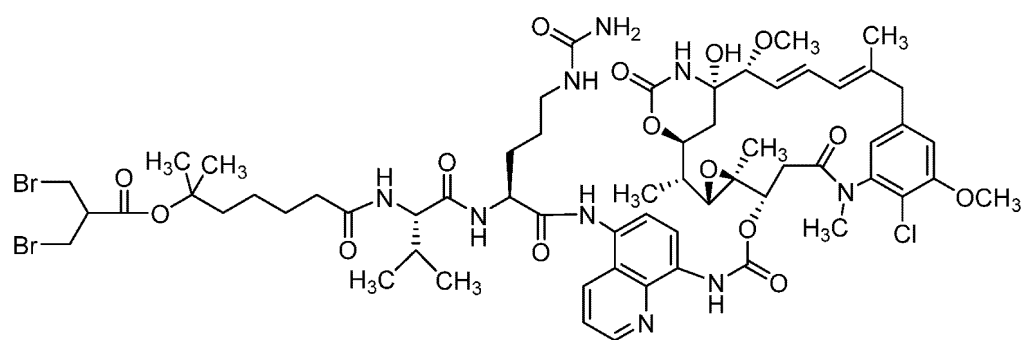
10

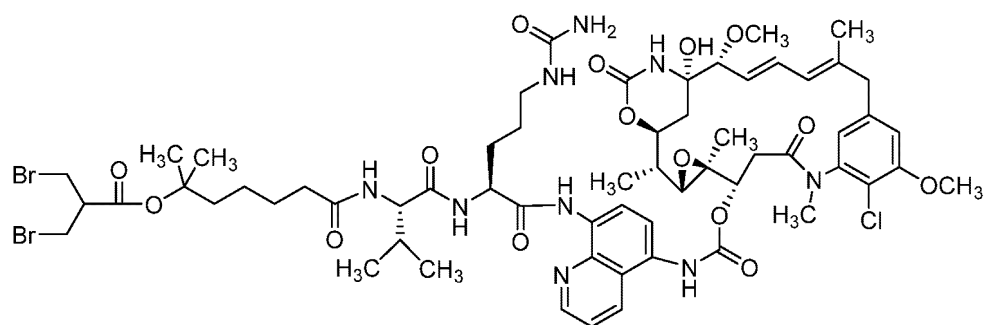


20

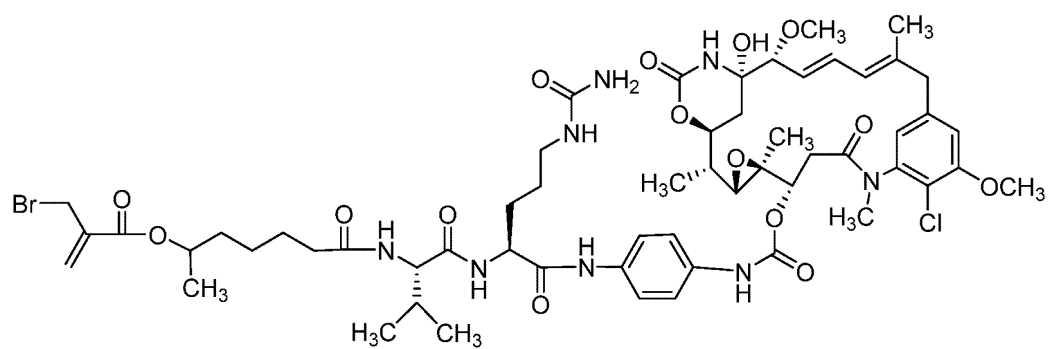


30

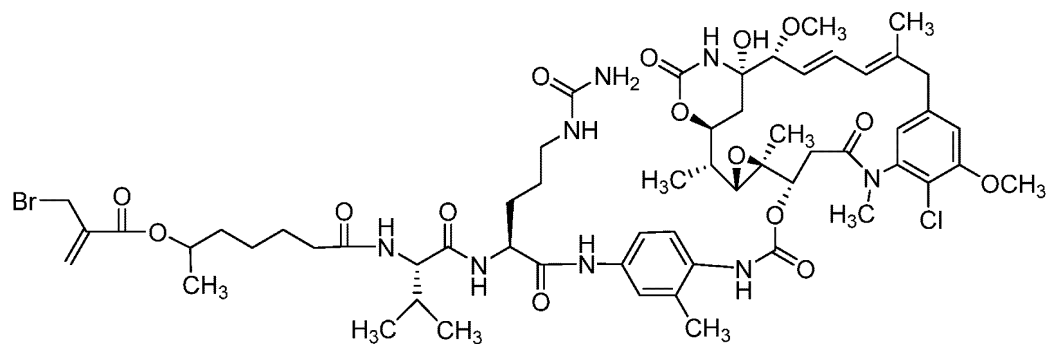




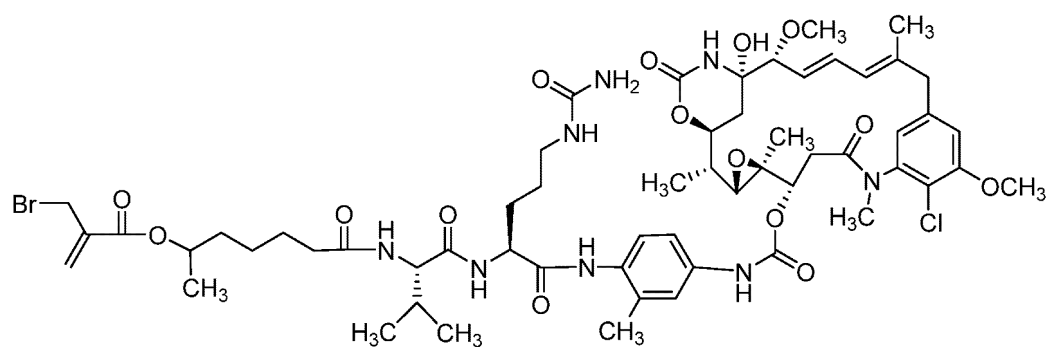
10



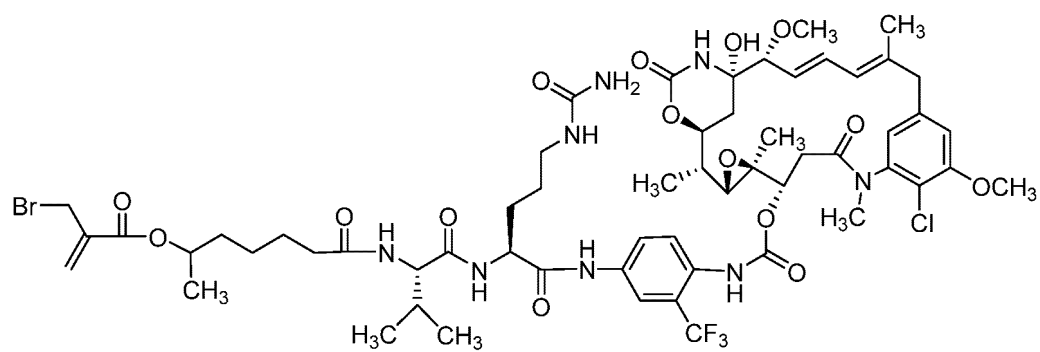
20



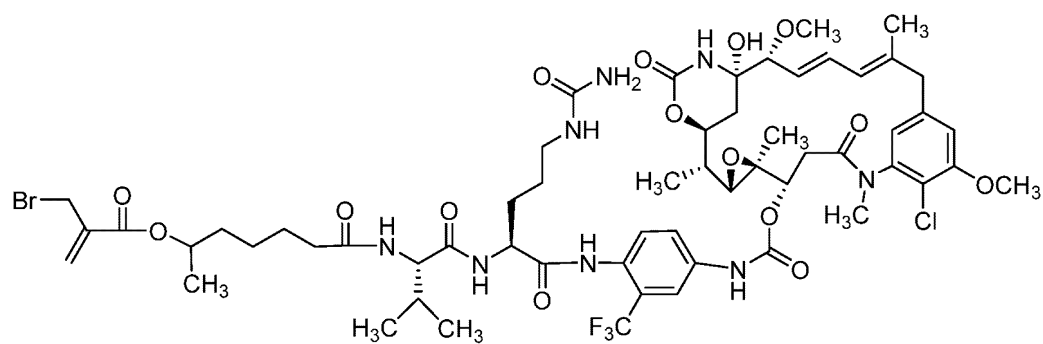
30



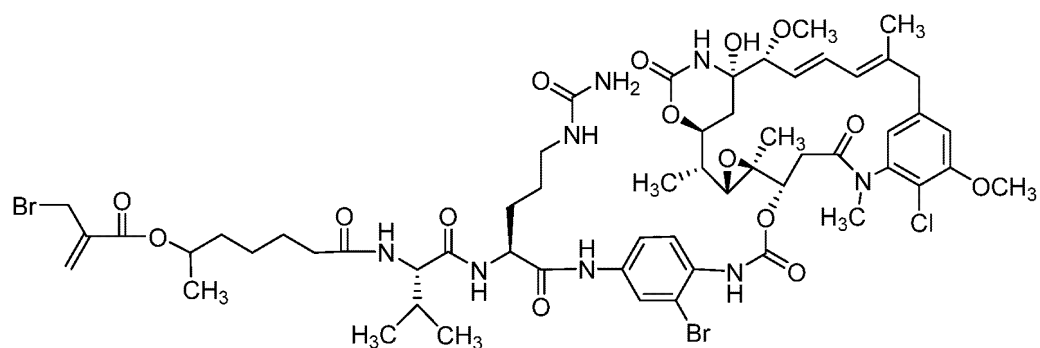
40



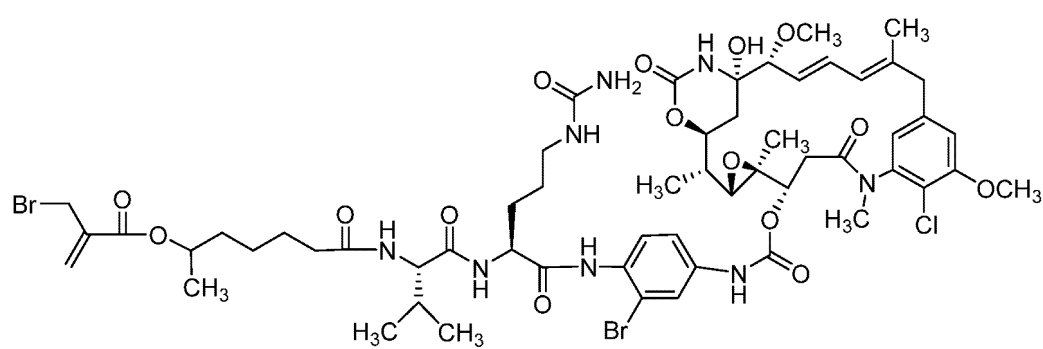
10



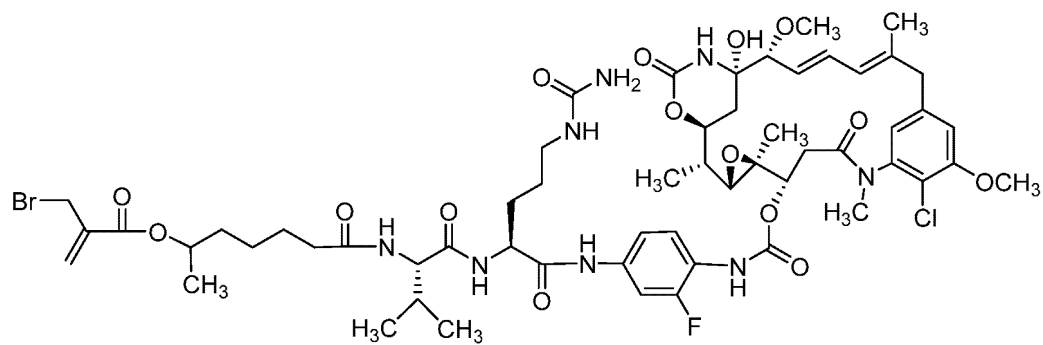
20



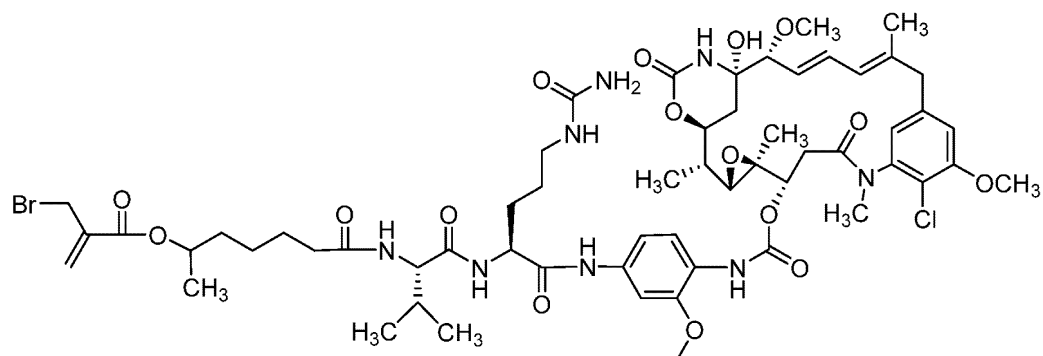
30



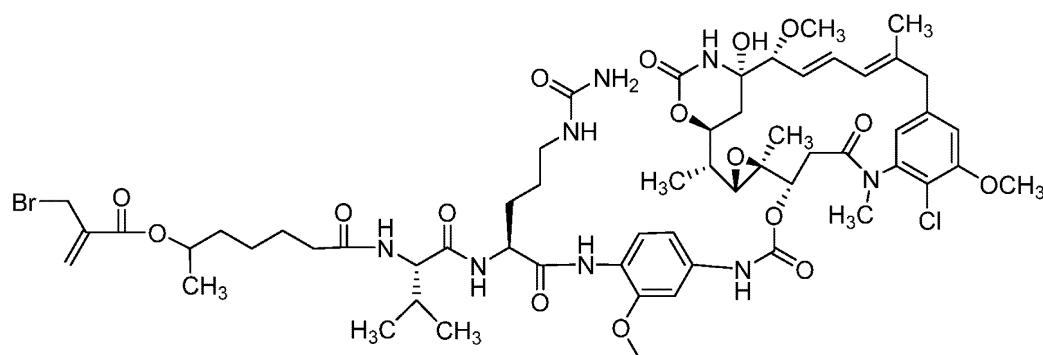
40



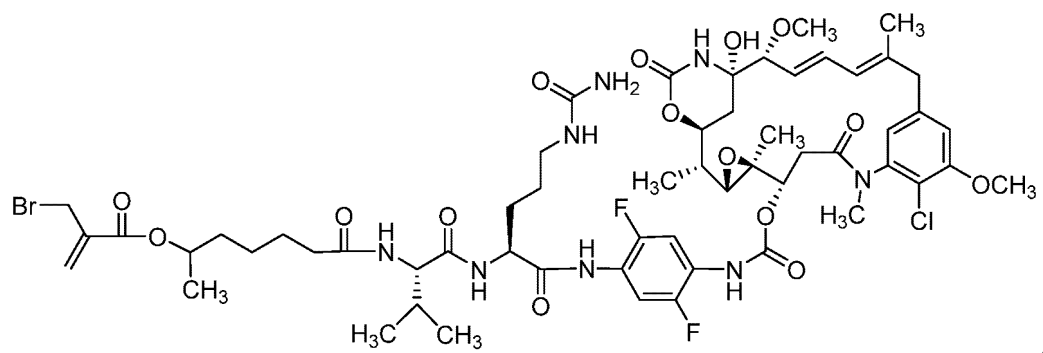
10



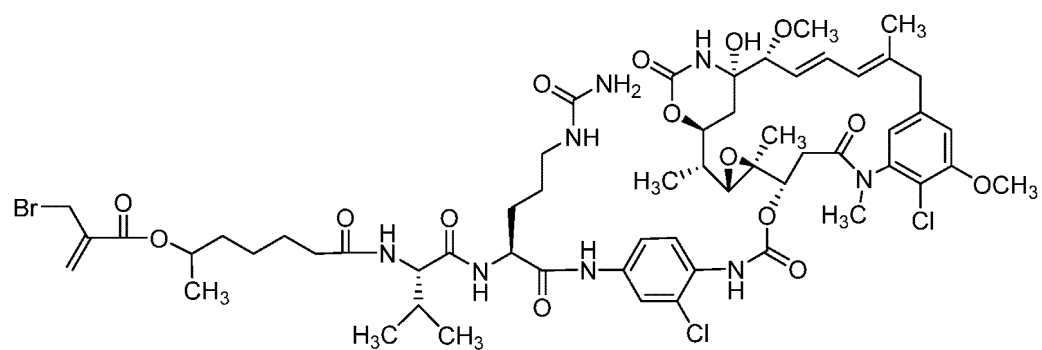
20



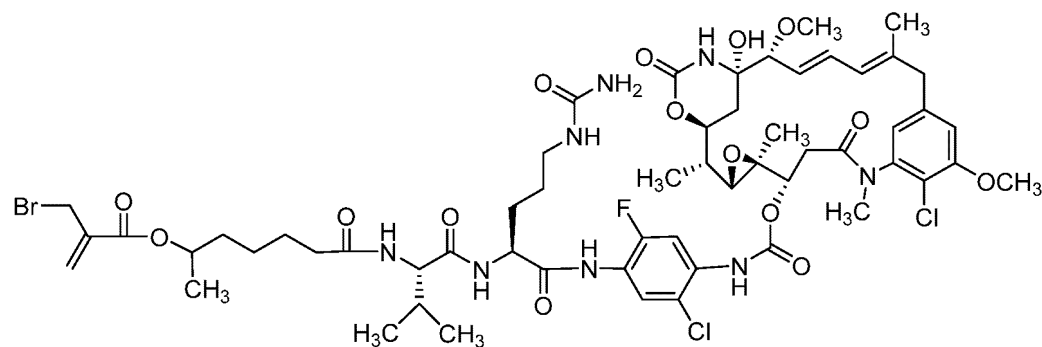
30



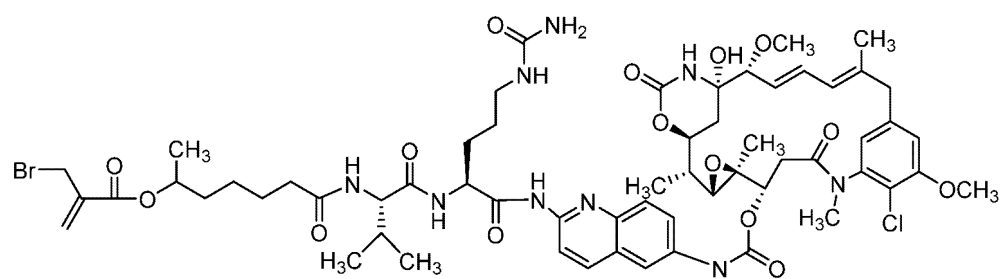
40



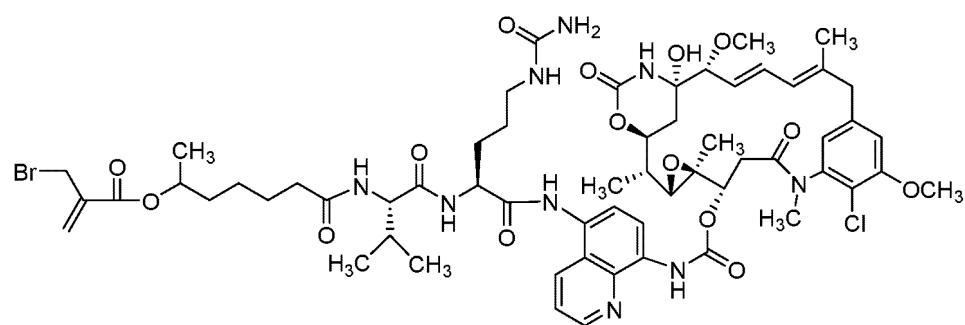
10

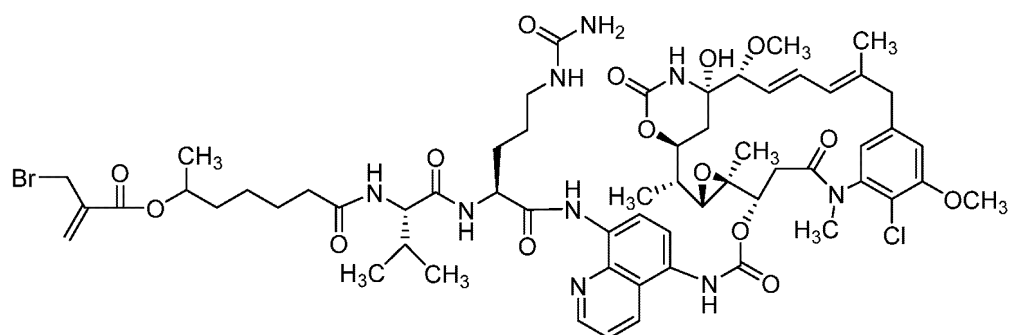


20

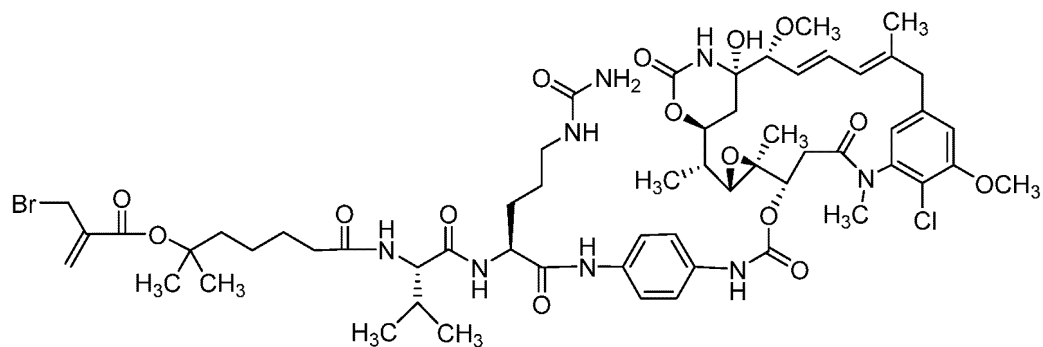


30

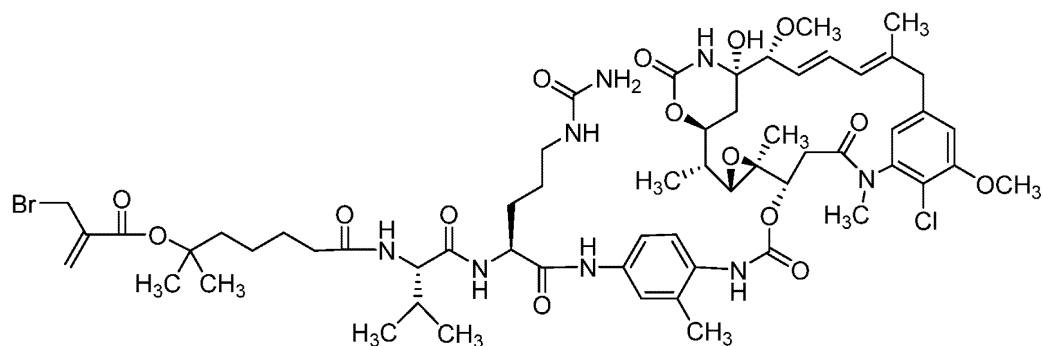




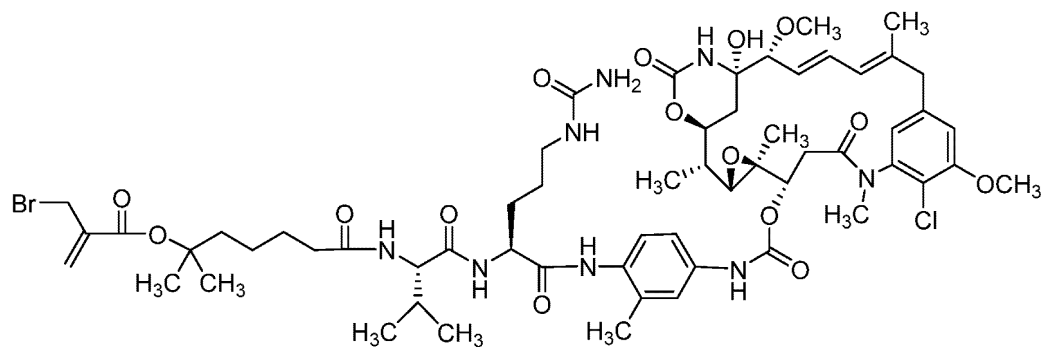
10



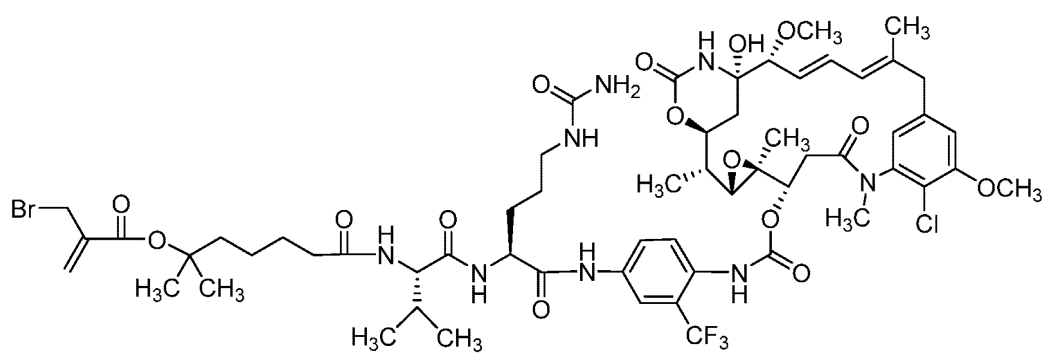
20



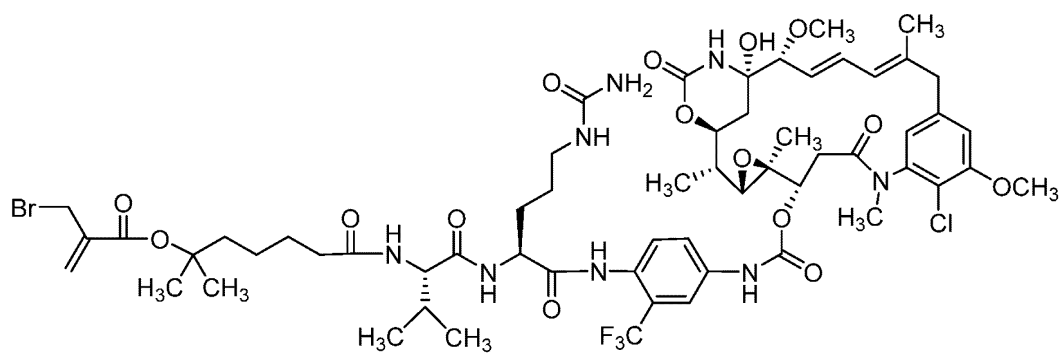
30



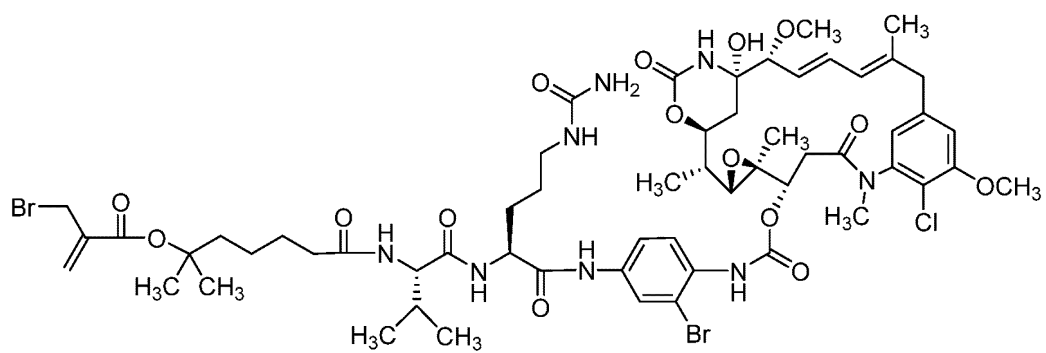
40



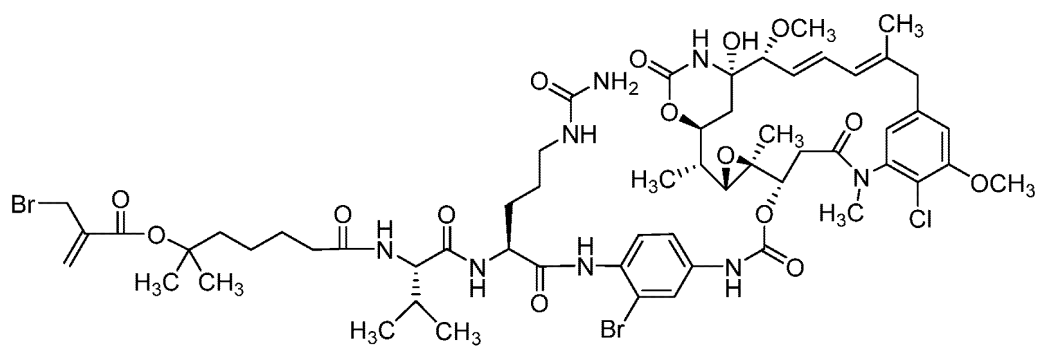
10



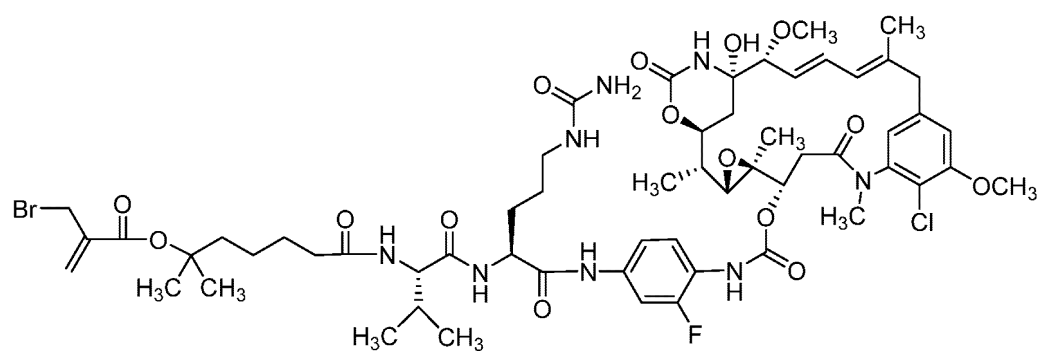
20



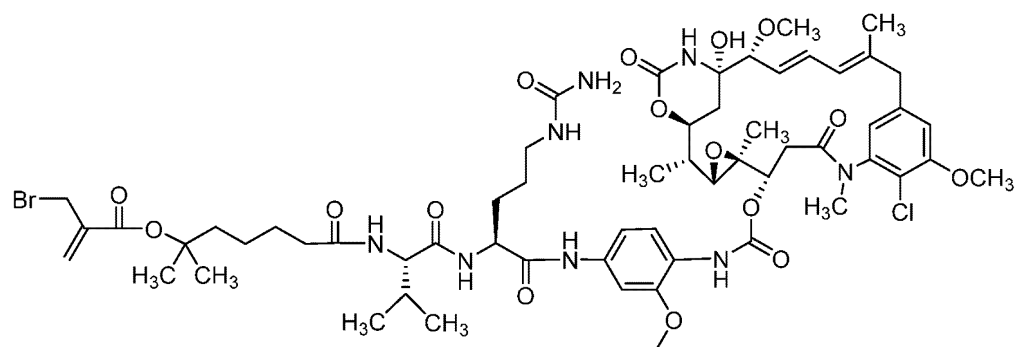
30



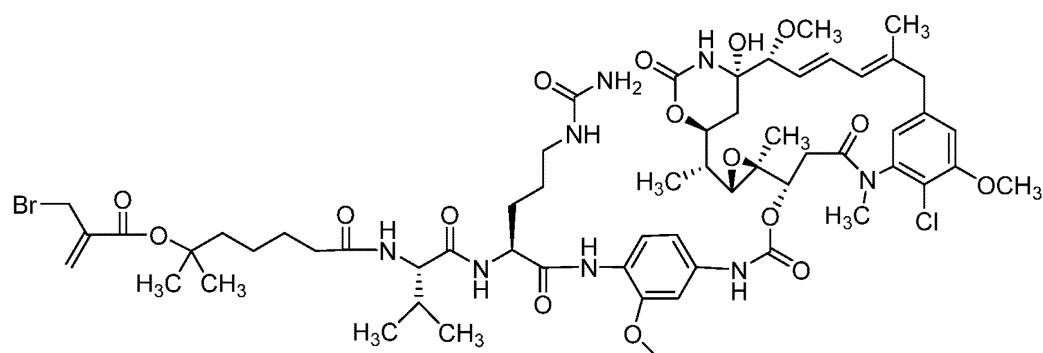
40



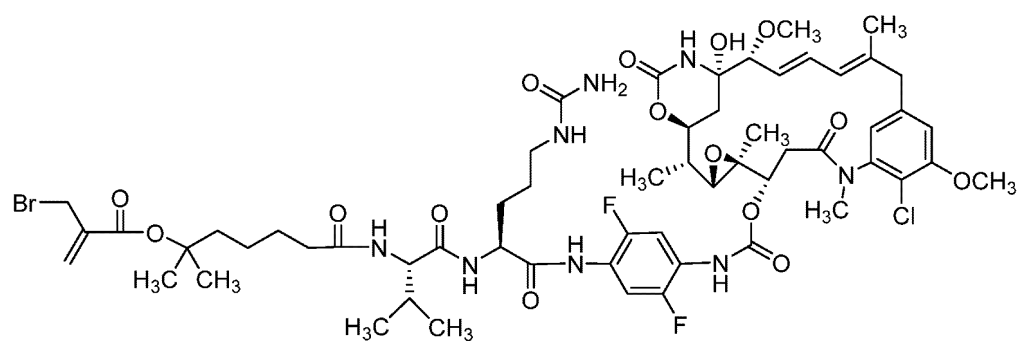
10



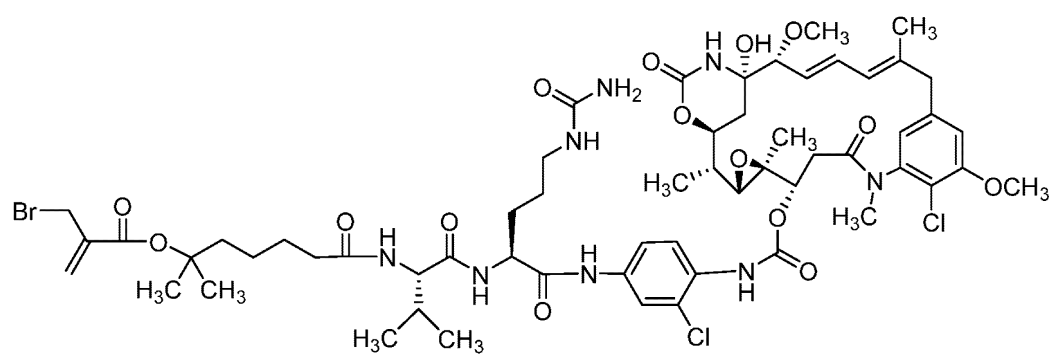
20



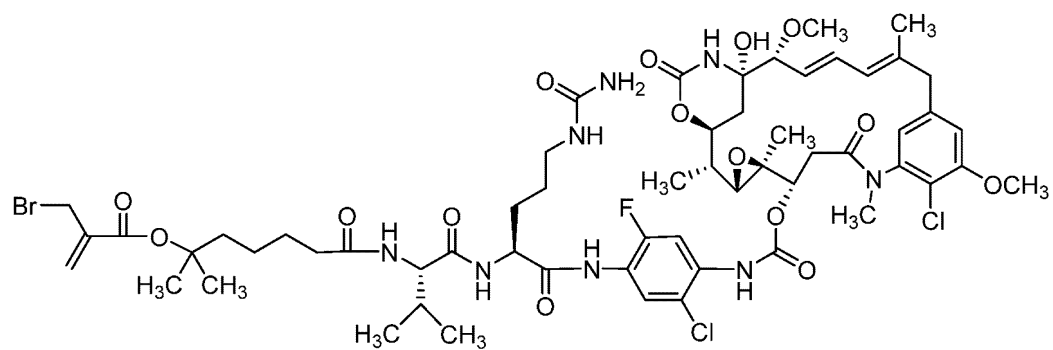
30



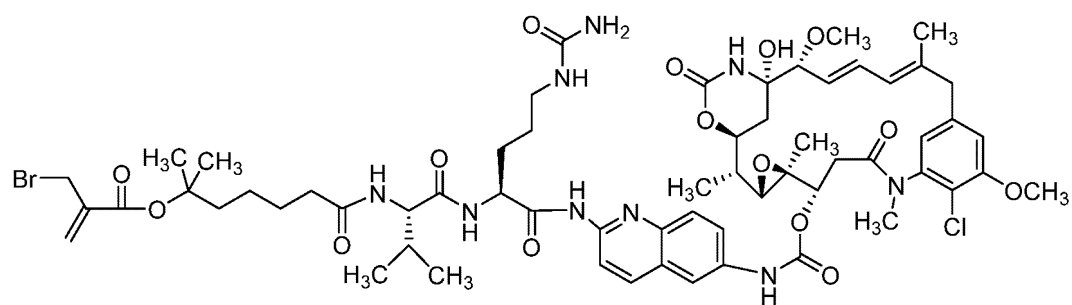
40



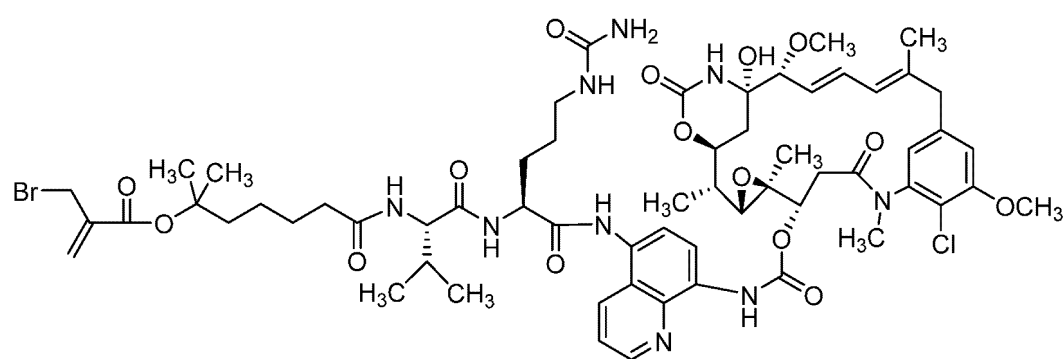
10



20

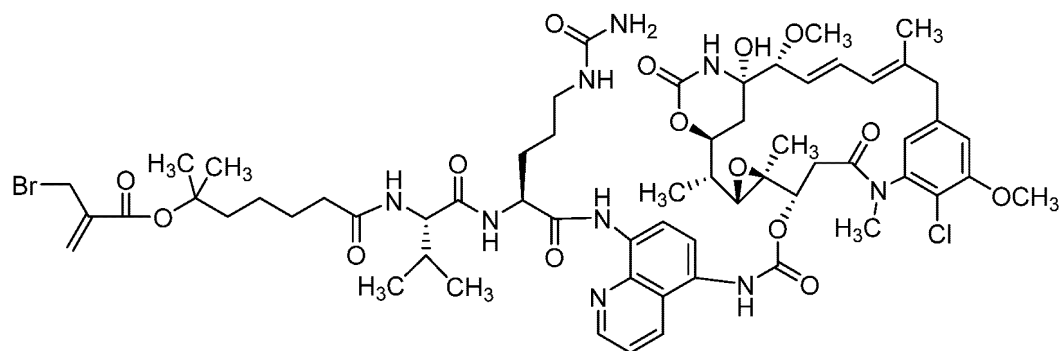


30



又は

40



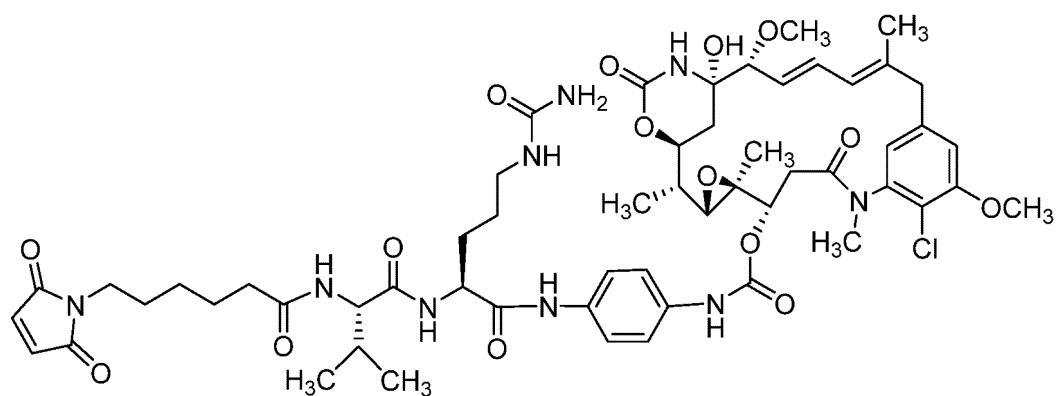
10

。

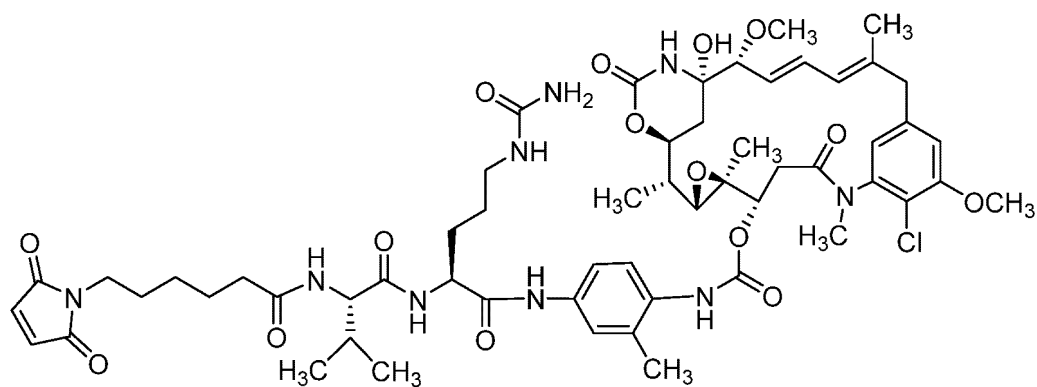
【0388】

いくつかの実施態様において、式P1の化合物は、以下の構造のうちの1つを有する化合物である：

【化475】

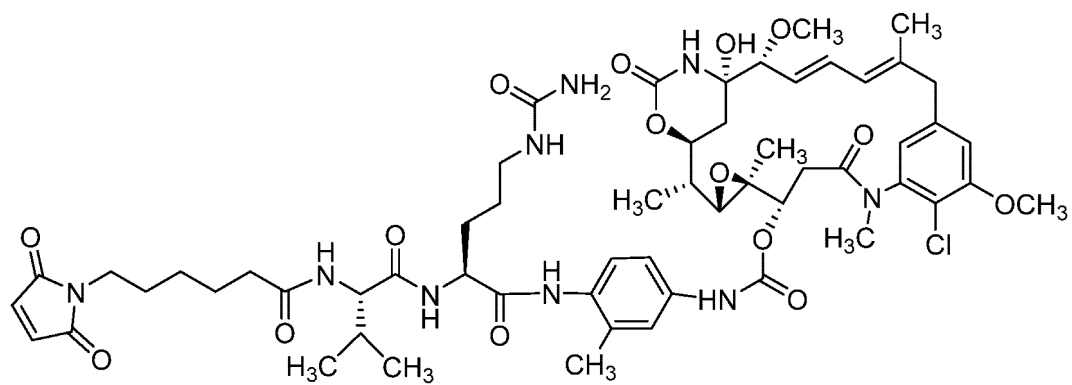


20

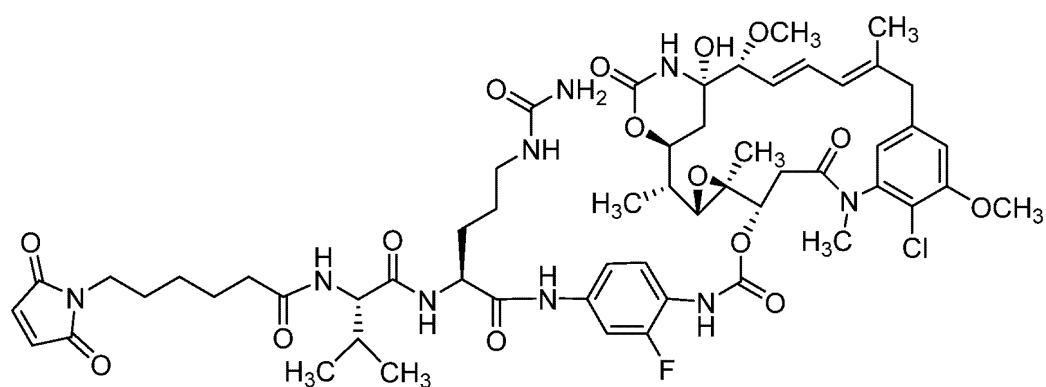


30

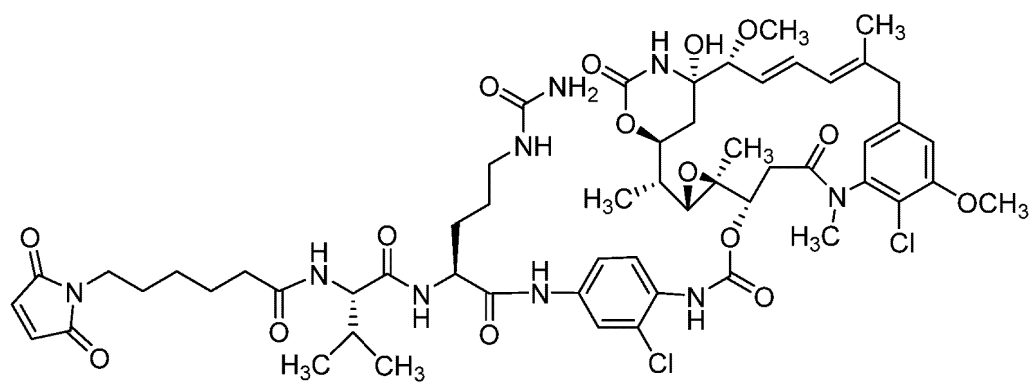
40



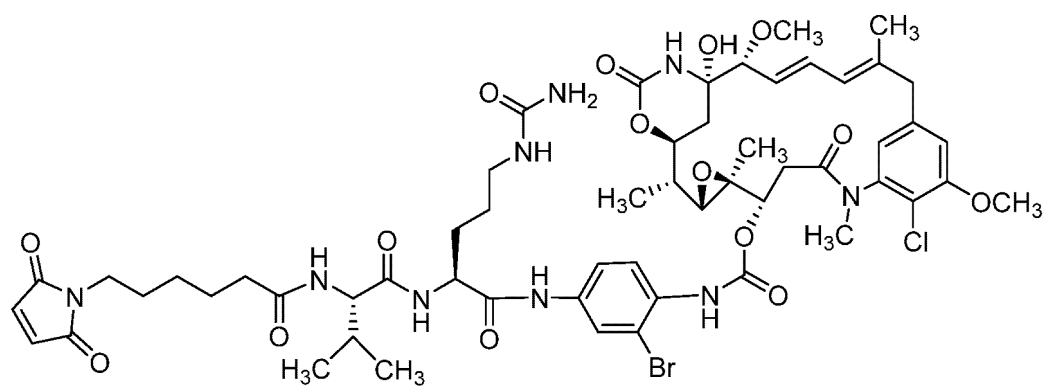
10



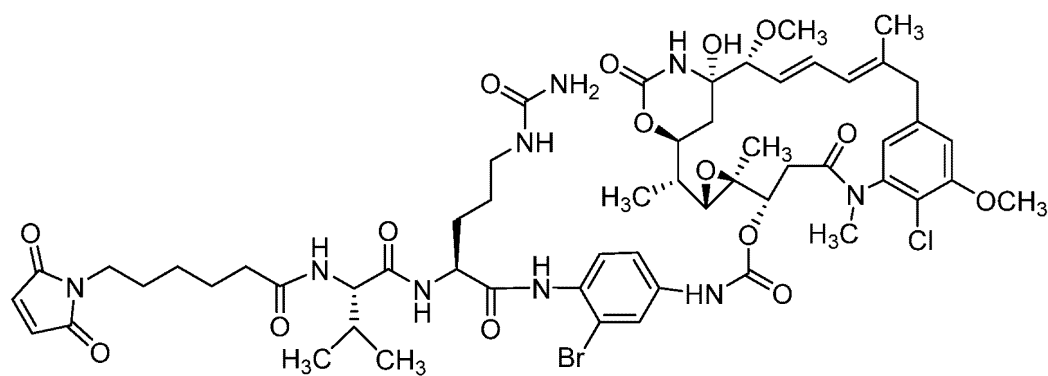
20



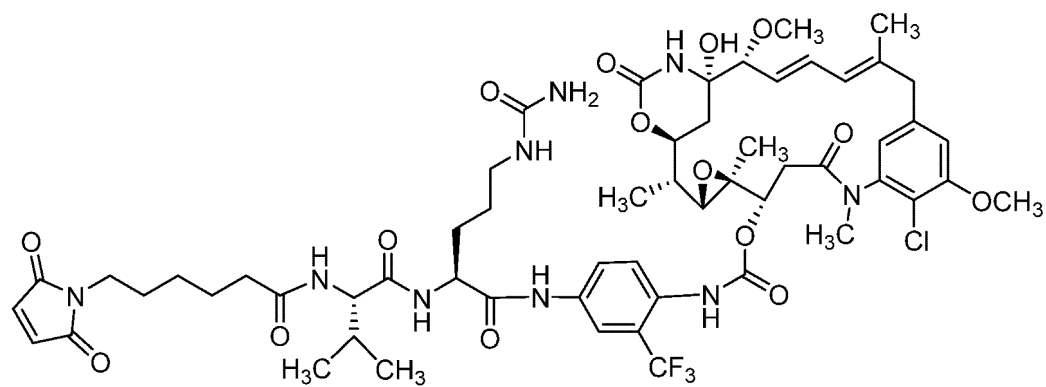
30



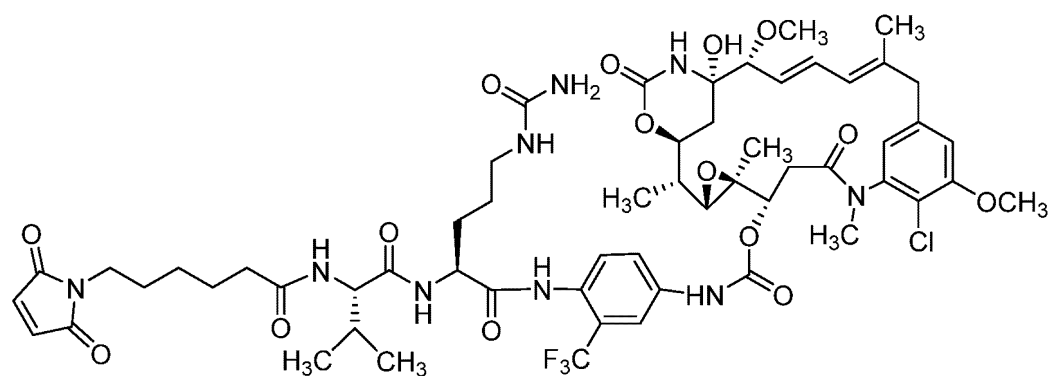
10



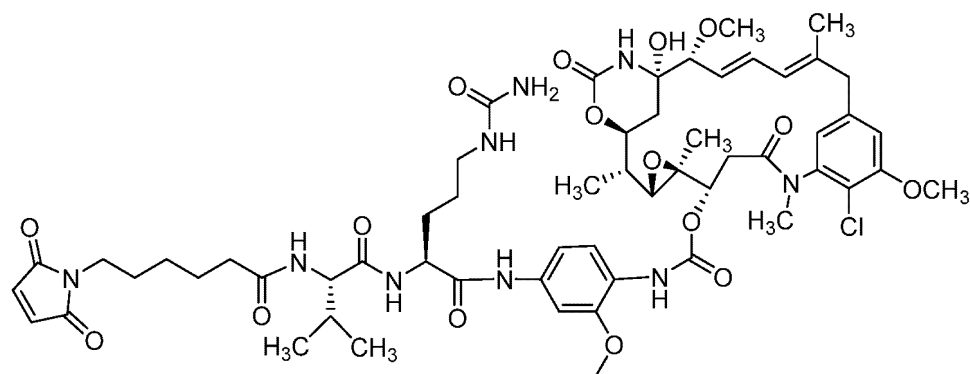
20



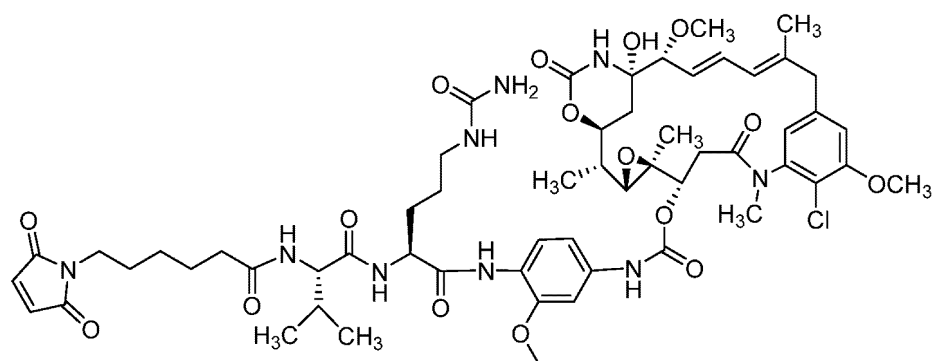
10



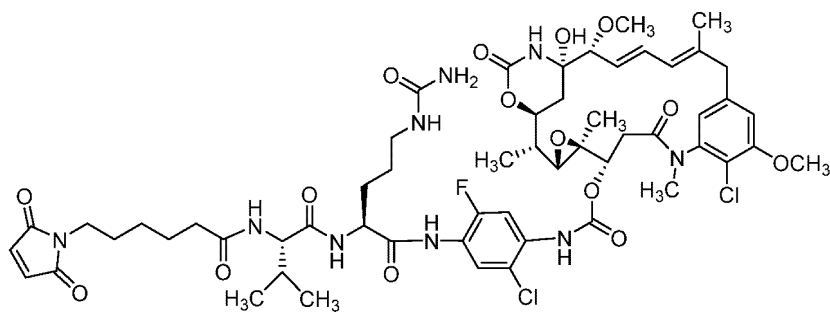
20



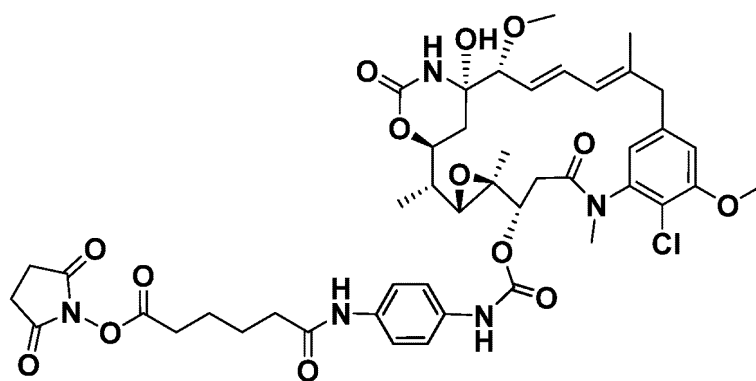
30



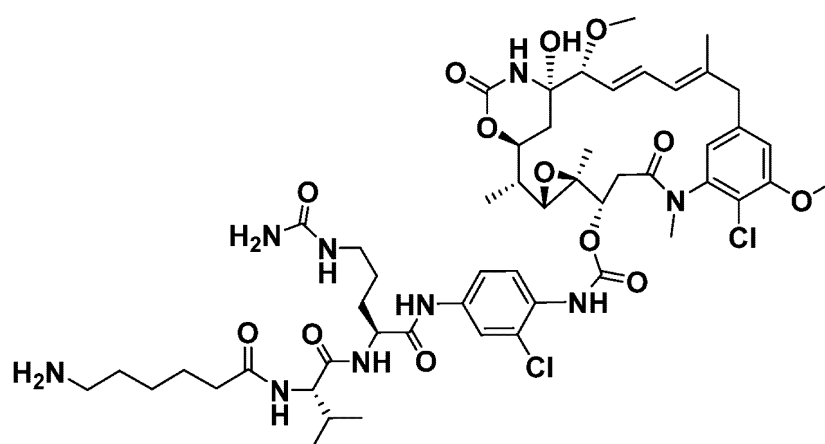
40



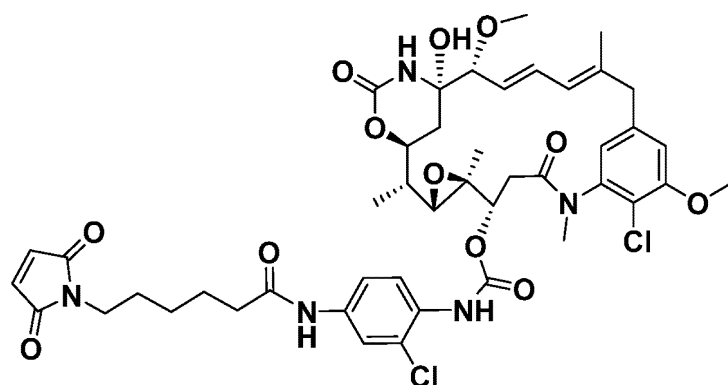
10



20

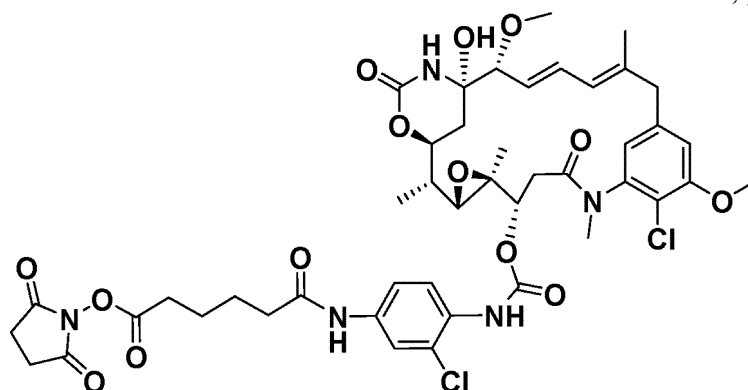


30



10

, 又は



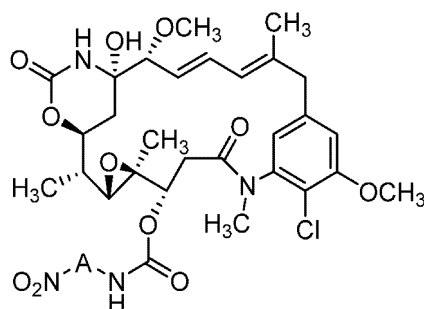
20

。

【0389】

式(II)の化合物は、式PP5の化合物:

【化476】



30

PP5,

(式中、Aはアリーレン又はヘテロアリーレンである)を好適な還元剤と接触させることにより合成することができる。

40

【0390】

いくつかの実施態様において、好適な還元剤としては、金属、金属箔、金属粉、金属の粉塵、金属アマルガム、又は金属の削り屑が挙げられる。ある実施態様において、金属は、亜鉛、鉄、アルミニウム、パラジウム、又はランネーニッケルから選択される。

【0391】

例えば、いくつかの実施態様において、以下の還元剤条件を利用する。化合物PP5の量に関して、例えば、本明細書における方法のいくつかにおいて、約20(20)当量の亜鉛の粉塵と40(40)当量の酢酸を合わせた。いくつかの例において、還元反応を室温で約1~24時間実施した。これらの例のいくつかにおいて、前述の酢酸を別の好適な弱酸又はプロトン供与体と置き換える。好適な弱酸又はプロトン供与体の例としては、ギ酸、pTsOH、及びN

50

H₄Clが挙げられるが、これらに限定されない。これらの例のいくつかにおいて、還元金属を、鉄、アルミニウム、パラジウム、又はランネーニッケルから選択される好適な還元剤と置き換える。これらの例のいくつかにおいて、好適な溶媒としては、混和性有機溶媒中に(体積で)10~50%の水を有する溶媒が挙げられる。混和性有機溶媒の例としては、THF、ジオキサン、及びジエチルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの例において、本明細書に示される還元反応は0~50℃の範囲に及ぶ反応温度で実施される。いくつかの例において、本明細書に示される還元反応は、1~40時間の範囲に及ぶ反応時間で実施される。

【0392】

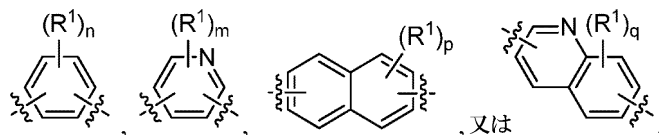
好適な酸としては、酢酸が挙げられるが、これに限定されない。

10

【0393】

いくつかの実施態様において、Aは：

【化477】



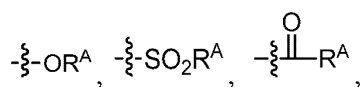
であり、

ここで：

20

R¹は、出現する毎に独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルカール、アリールアルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

【化478】



又はアジドであり、

ここで、R^Aはアルキルであり；

nは0~4の整数であり；

30

mは0~3の整数であり；

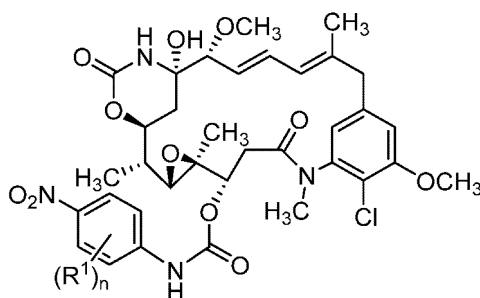
pは0~6の整数であり；かつ

qは0~5の整数である。

【0394】

いくつかの実施態様において、式PP5の化合物は、式PP5Aの化合物：

【化479】



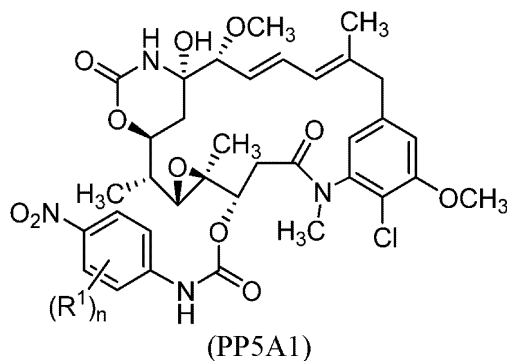
PP5A,

40

であり、式中、R¹及びnは、本明細書に定義されている通りである。

いくつかの実施態様において、PP5の化合物は、式PP5A1の化合物：

【化 4 8 0】



10

であり、

式中：

R^1 は、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択され；かつ

n は0～4の整数である。

【0 3 9 5】

いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ハロ、ハロアルキル、又はハロアルコキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、又はハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 はハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、アルコキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、メトキシ、エトキシ、又はプロポキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメトキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はフルオロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はクロロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はブromoである。いくつかの実施態様において、 n 、 m 、 p 、又は q は0、1、又は2である。いくつかの実施態様において、 n 、 m 、 p 、又は q は0又は1である。いくつかの実施態様において、 n 、 m 、 p 、又は q は0である。

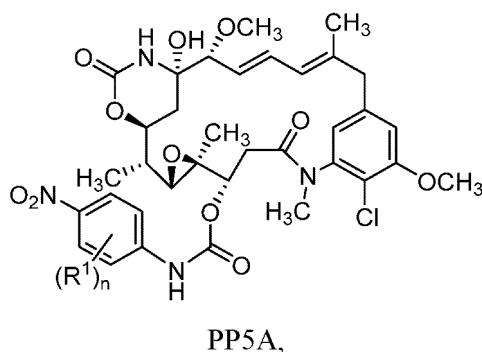
20

30

【0 3 9 6】

いくつかの実施態様において、式PP5の化合物は、式PP5Aの化合物：

【化 4 8 1】



40

であり、

式中：

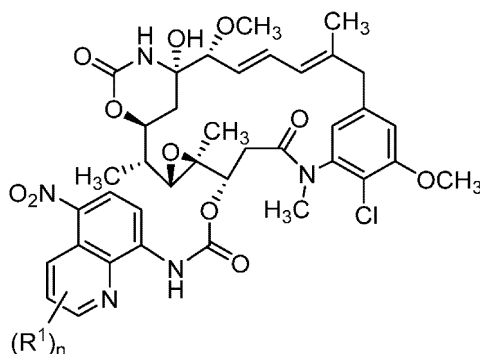
R^1 は、出現する毎に独立に、ハロ又はトリフルオロメチルであり；かつ

n は0、1、又は2である。

【0 3 9 7】

50

いくつかの実施態様において、式PP5の化合物は、式PP5A2の化合物：
【化482】



PP5A2,

10

であり、

式中：

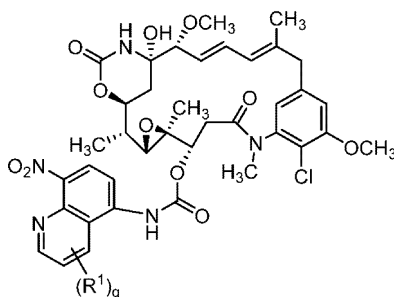
R^1 は、出現する毎に独立に、ハロ又はトリフルオロメチルであり；かつ
 q は0～5の整数である。

【0398】

20

いくつかの実施態様において、式PP5の化合物は、式PP5A3の化合物：

【化483】



PP5A3,

30

であり、

式中：

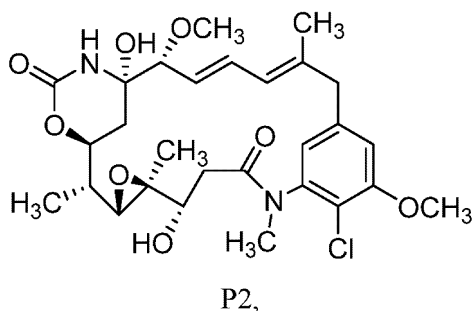
R^1 は、出現する毎に独立に、ハロ又はトリフルオロメチルであり；かつ q は0～5の整数である。いくつかの実施態様において、 R^1 は、1-メチルエチル-チオール、フェニル、2-フルオロフェニル、ピリジニル、4-ピリジニル、ピロリジニル、又は1-ピロリジニルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメトキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 はフルオロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は水素である。

40

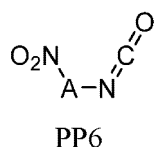
【0399】

式PP5の化合物は、式P2の化合物を、式PP6の化合物と、ルイス酸条件下で接触させることにより合成することができる：

【化 4 8 4】



10



。

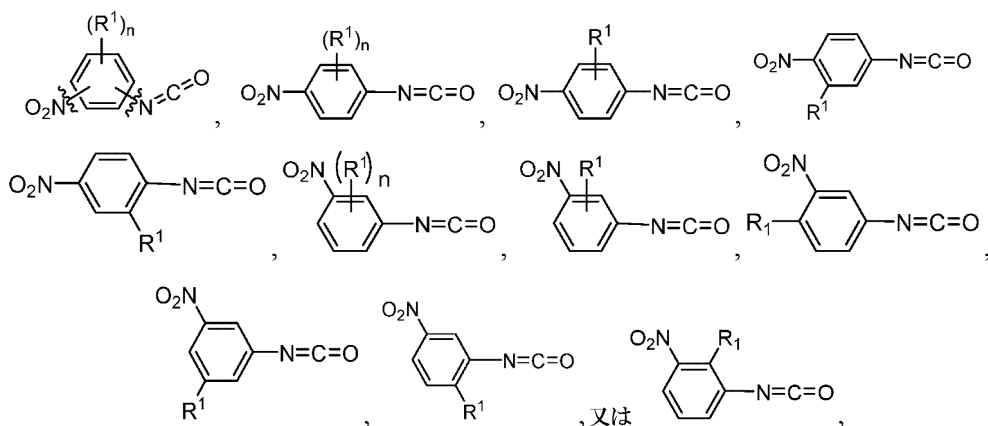
【0400】

好適な式PP6の化合物としては、4-イソシアナト-2-メチル-1-ニトロ-ベンゼン、1-イソシアナト-2-メチル-4-ニトロ-ベンゼン、2-ブromo-4-イソシアナト-1-ニトロ-ベンゼン、2-クロロ-1-イソシアナト-4-ニトロ-ベンゼン、3-クロロ-1-イソシアナト-4-ニトロ-ベンゼン、2-フルオロ-1-イソシアナト-4-ニトロ-ベンゼン、2-ブromo-1-イソシアナト-4-ニ
 20
 トロ-ベンゼン、4-イソシアナト-2-メトキシ-1-ニトロ-ベンゼン、1-イソシアナト-2-メトキシ-4-ニトロ-ベンゼン、4-イソシアナト-1-ニトロ-2-トリフルオロメチル-ベンゼン、又は1-イソシアナト-4-ニトロ-2-トリフルオロメチル-ベンゼンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0401】

好適な式PP6の化合物には、以下の式：

【化 4 8 5】



(式中、 R^1 は、出現する毎に独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、又は C_{1-6} ハロアルコキシであり、ここで、 n は0、1、2、3、又は4である)のいずれか1つを有する化合物が含まれる。これらの実施態様のいくつかにおいて、 R^1 はメトキシ又はメチルである。いくつかの具体的な実施態様において、 R^1 は、メトキシ、メチル、フルオロ、クロロ、ブromo、又はトリフルオロメチルである。ある実施態様において、 n は、1又は2である。これらの実施態様のいくつかにおいて、 n は1である。いくつかの実施態様において、 R^1 は、フルオロ、クロロ、ブromo、又はヨードである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメトキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はフルオロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はクロロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はブromoである。

40

50

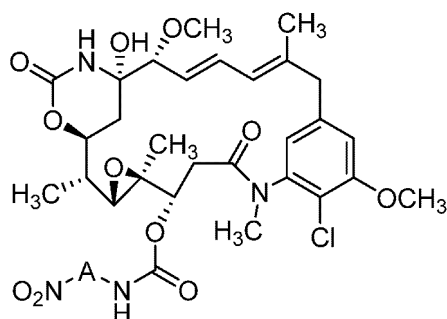
【0402】

いくつかの実施態様において、 R^1 は、1-メチルエチル-チオール、フェニル、2-フルオロフェニル、ピリジニル、4-ピリジニル、ピロリジニル、又は1-ピロリジニルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメトキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 はフルオロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は水素である。

【0403】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるのは、式PP5の化合物：

【化486】



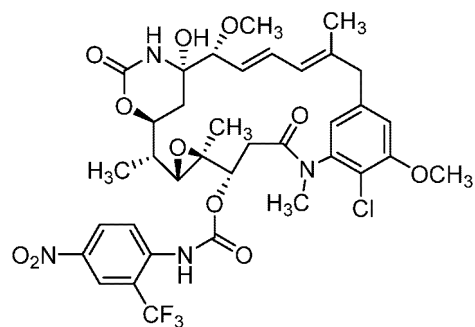
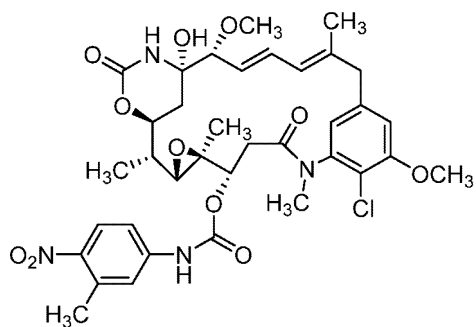
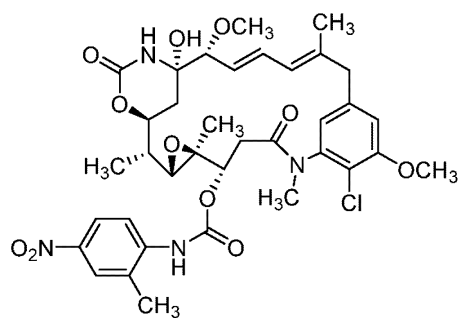
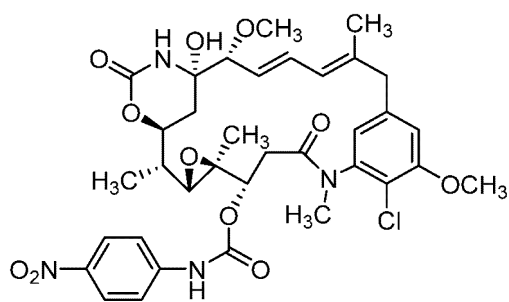
PP5,

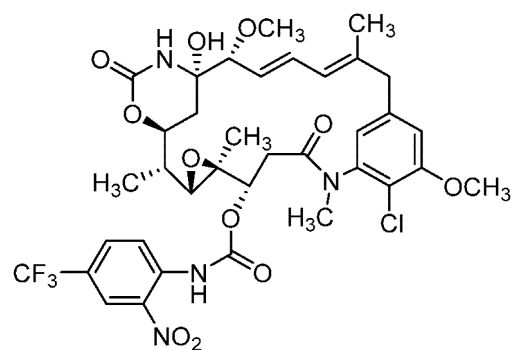
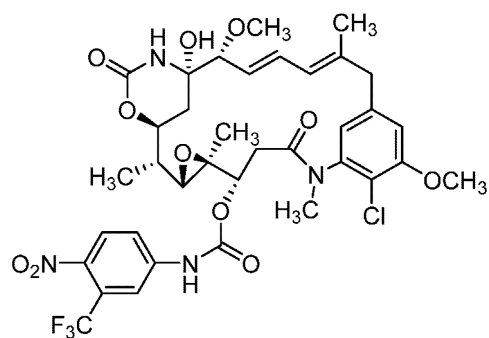
であり、式中、Aはアリーレン又はヘテロアリーレンである。

【0404】

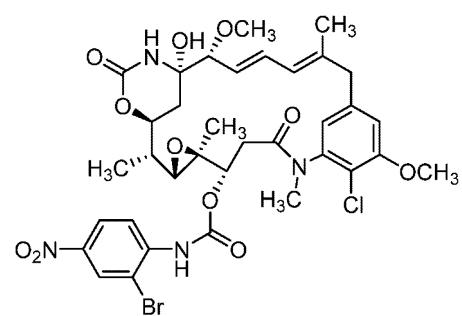
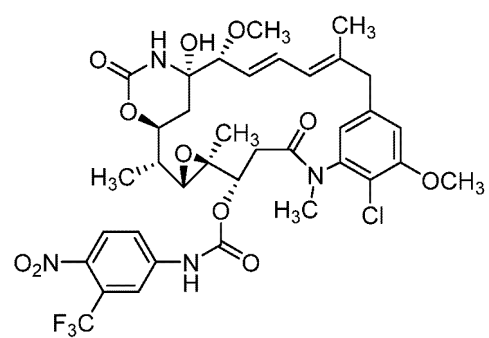
いくつかの実施態様において、式PP5の化合物は、

【化487】

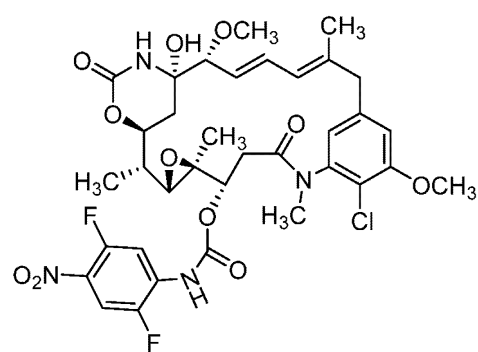
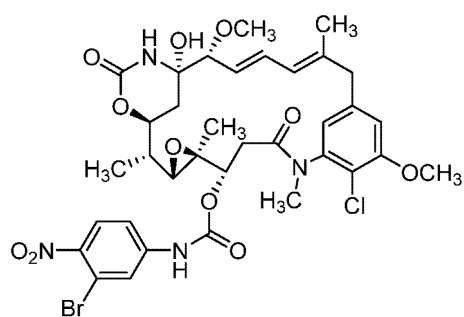




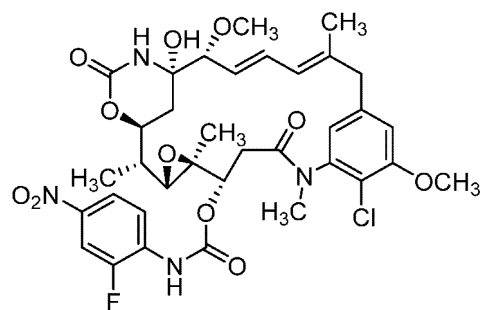
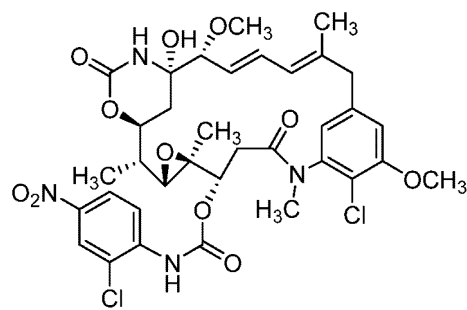
10



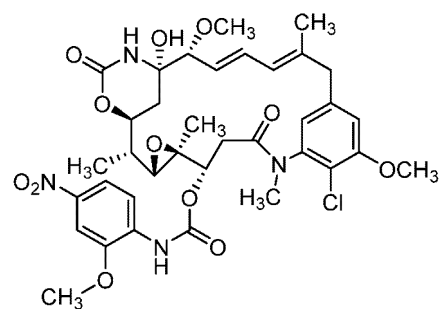
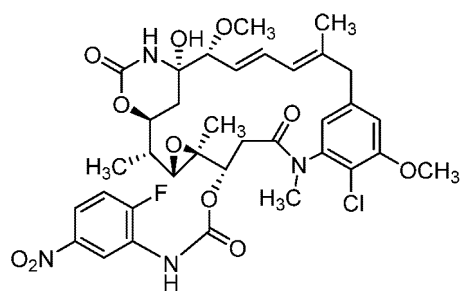
20



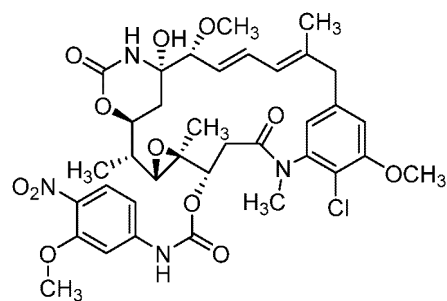
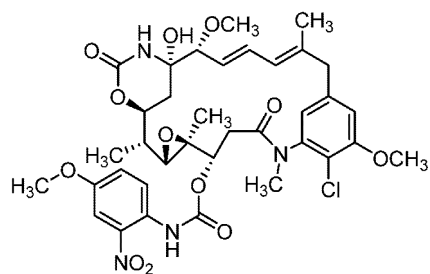
30



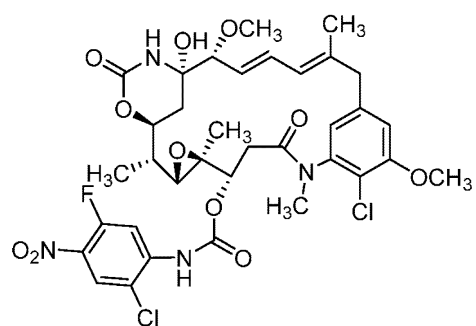
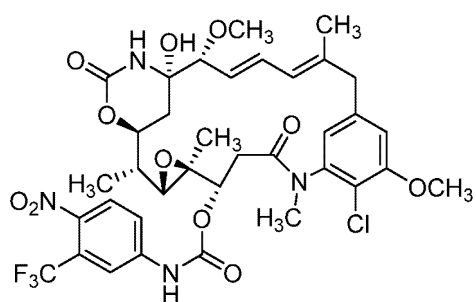
40



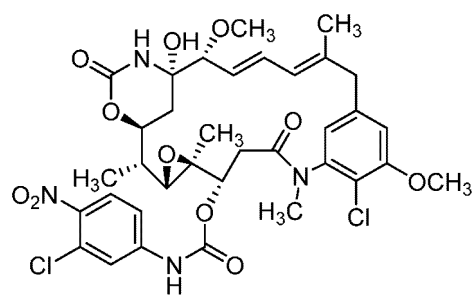
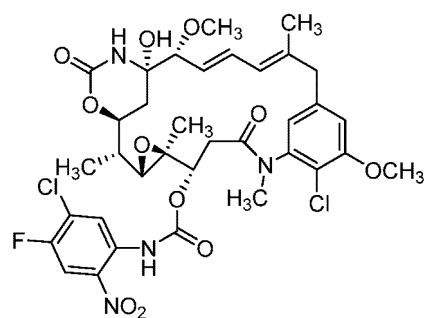
10

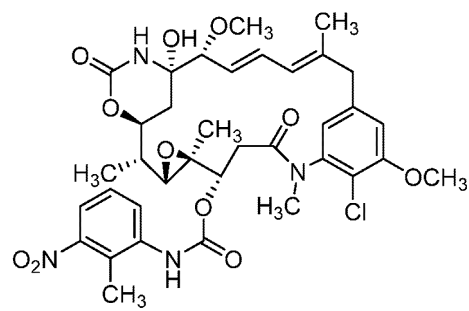
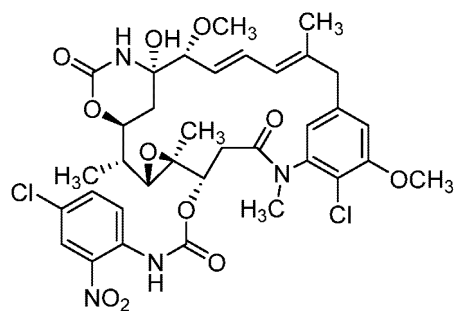


20

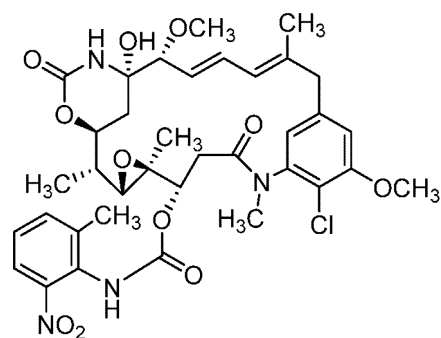
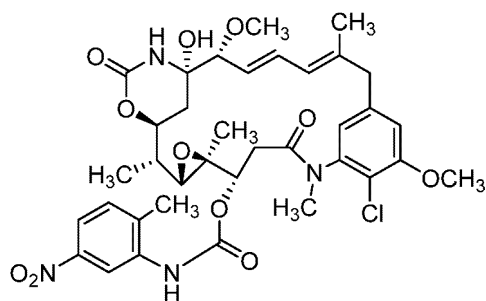


30

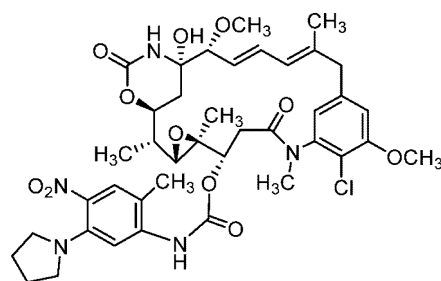
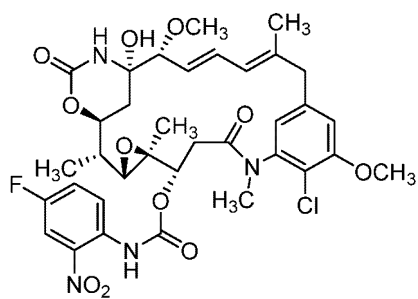




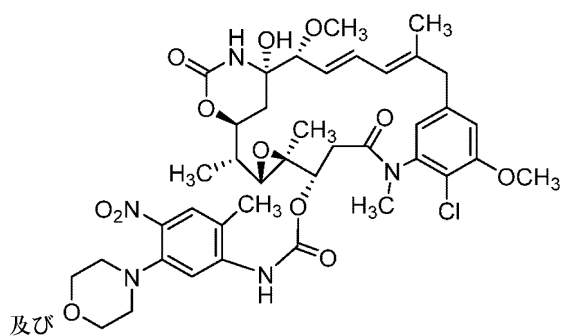
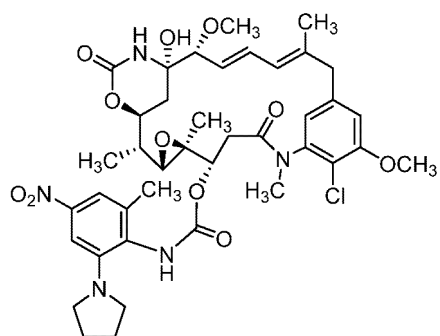
10



20



30



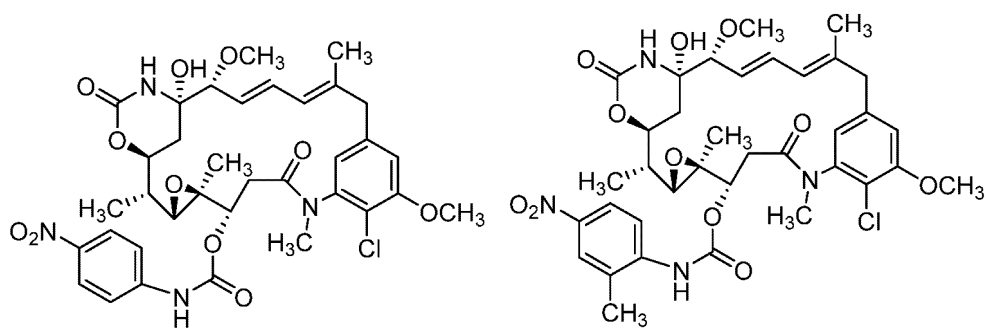
40

から選択される化合物である。

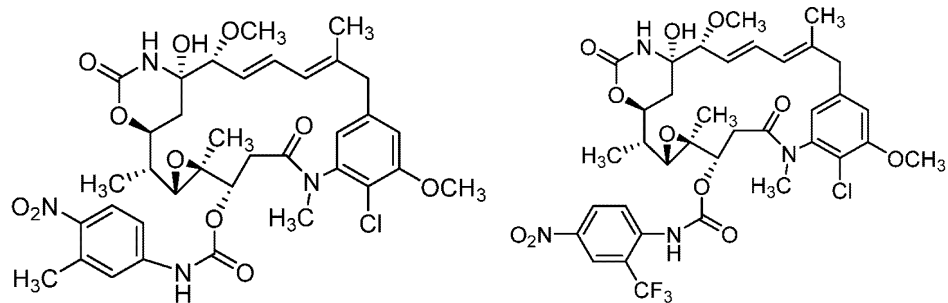
【0405】

いくつかの実施態様において、式PP5の化合物は、

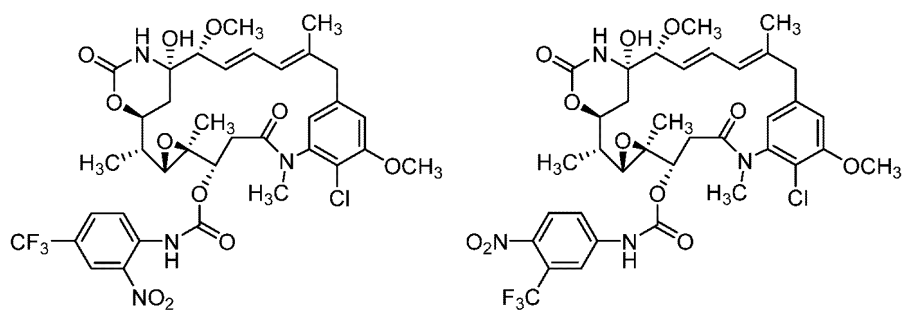
【化 4 8 8】



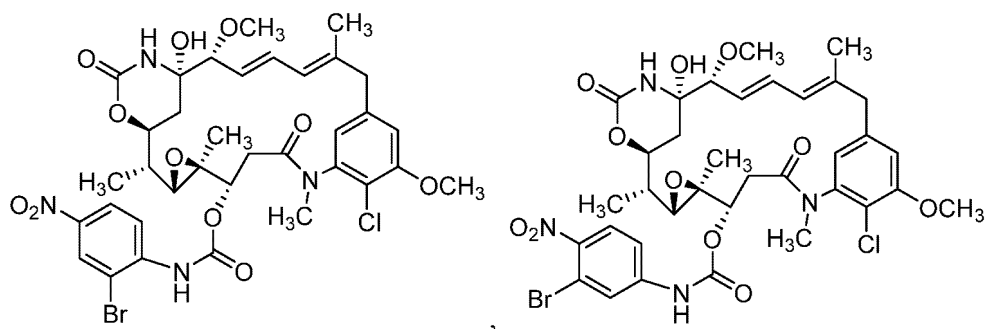
10

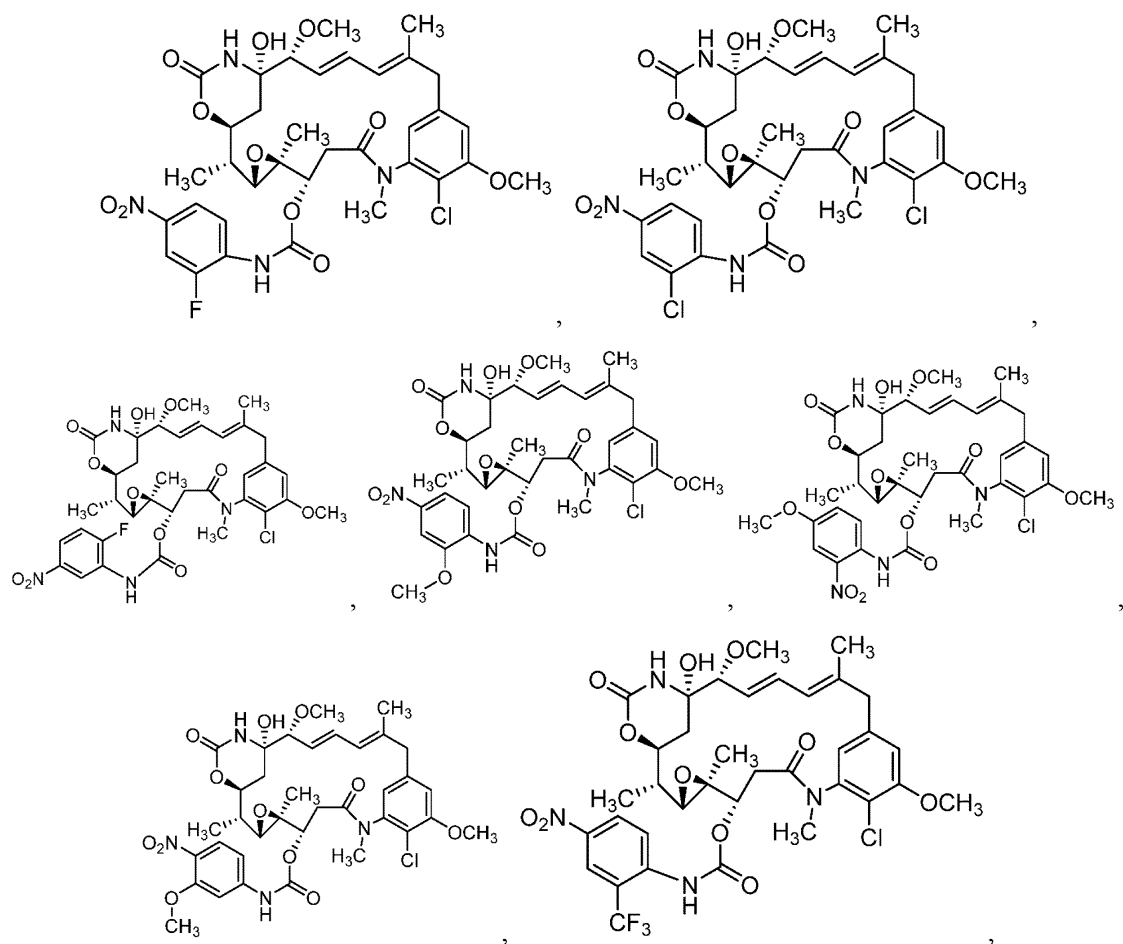


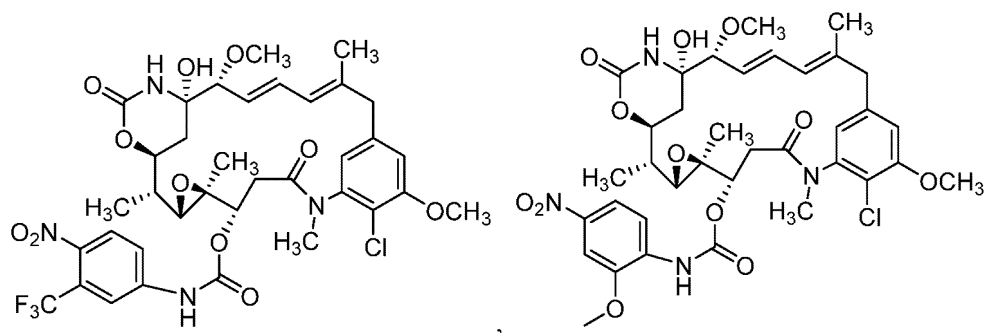
20



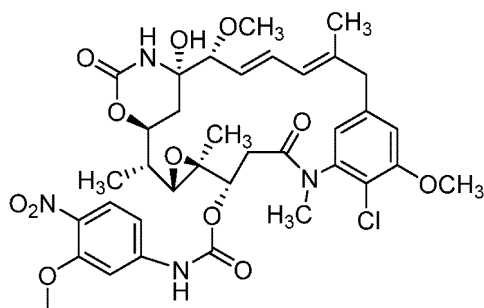
30



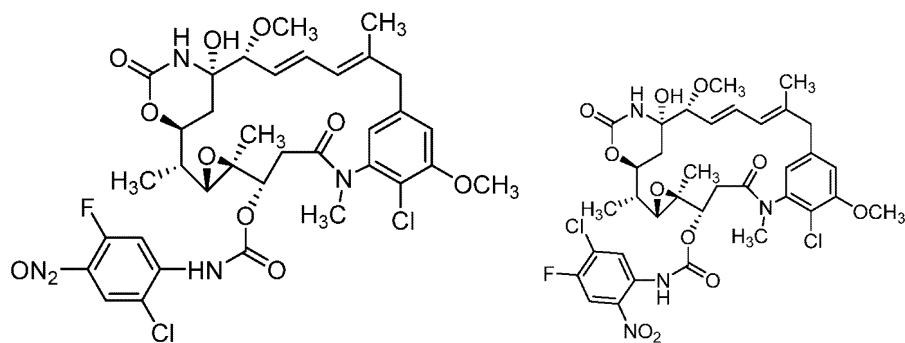




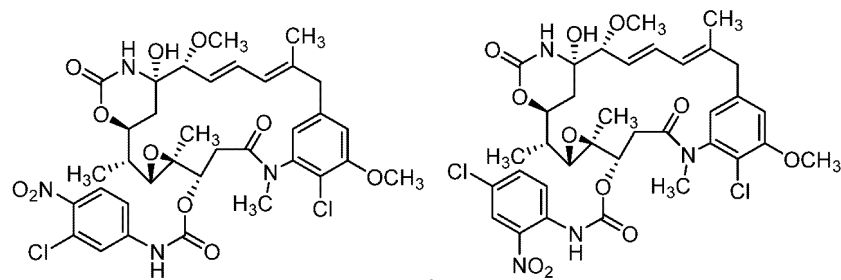
10

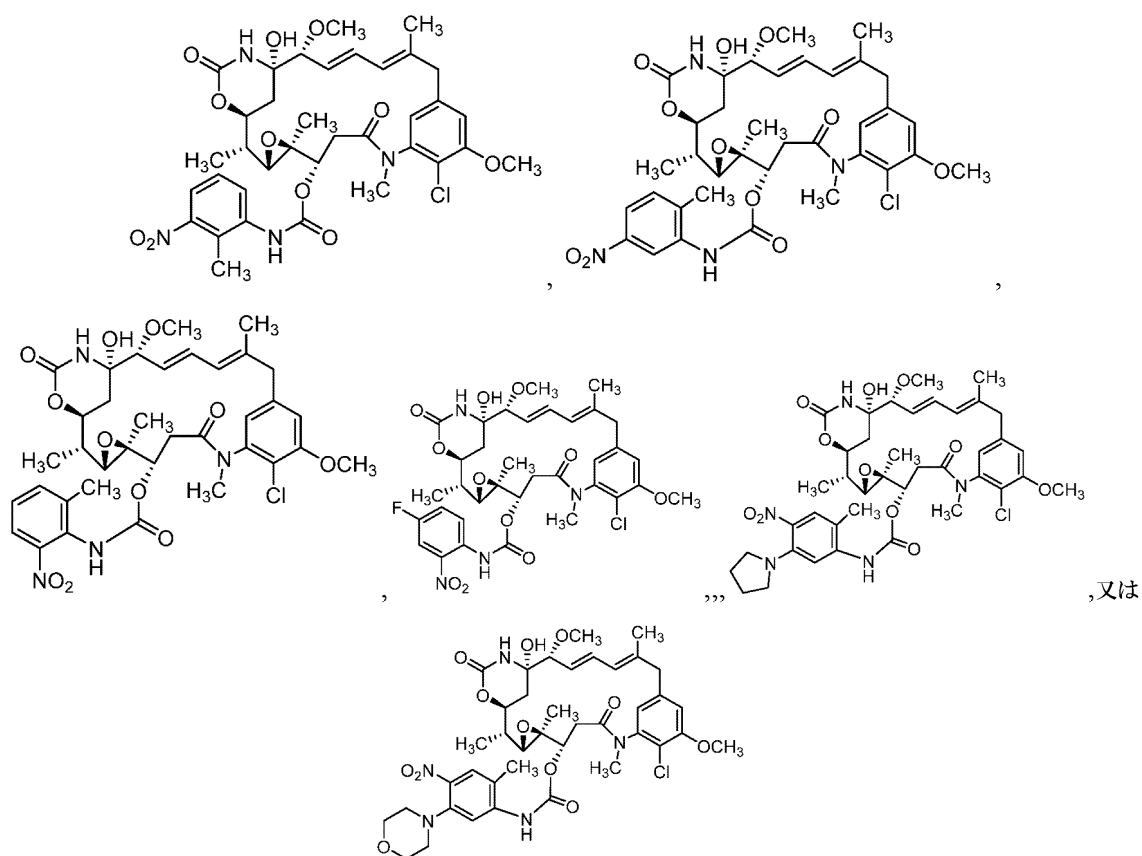


20



30



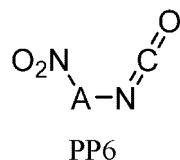
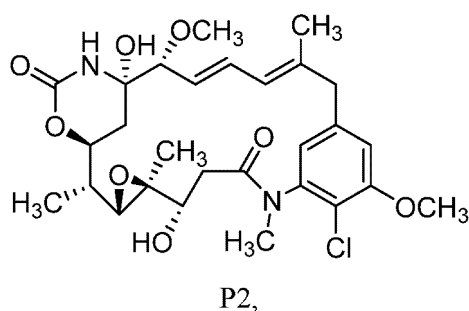


から選択される化合物である。

【0406】

いくつかの例において、本明細書に示されるのは、式PP5の化合物を作製する方法である。いくつかの例において、これらの方法は、式P2の化合物を式PP6の化合物とルイス酸条件下で接触させることを含む：

【化489】



。

【0407】

本明細書における方法のいくつかにおいて、式P2の化合物と式PP6の化合物との接触は、この接触工程においてルイス酸及び非プロトン性溶媒を伴う。いくつかの例において、ルイス酸は、 AlBr_3 、 AlCl_3 、 BCl_3 、三塩化ホウ素硫化メチル、 BF_3 、三フッ化ホウ素メチルエーテル、三フッ化ホウ素硫化メチル、三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン、ジシクロヘキシルホウ素トリフルオロメタンスルホネート、臭化鉄(III)、塩化鉄(III)、塩化スズ

10

20

30

40

50

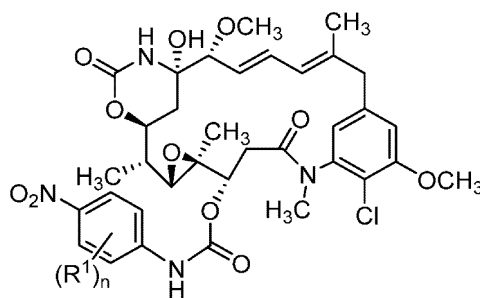
(IV)、塩化チタン(IV)、チタン(IV)イソプロポキシド、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 CuCl_2 、 CuBr_2 、塩化亜鉛、ハロゲン化アルキルアルミニウム($\text{R}_n\text{AlX}_{3-n}$ 、ここで、Rはヒドロカルビルである)、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 、 MgBr_2 、 NiCl_2 、 $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Ni}(\text{OTf})_2$ 、又は $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ から選択される。いくつかの例において、ルイス酸は塩化亜鉛である。いくつかの例において、非プロトン性溶媒は、パーフルオロヘキサン($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$)、a,a,a-トリフルオロトルエン、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ジオキサン、四塩化炭素、フレオン-11(CFC_3)、ベンゼン、トルエン、トリエチルアミン、二硫化炭素、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、クロロホルム、酢酸エチル、1,2-ジメトキシエタン(グリム)、2-メトキシエチルエーテル(ジグリム)、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン(塩化メチレン)、ピリジン、2-ブタノン(MEK)、アセトン、ヘキサメチルホスホラミド、N-メチルピロリジノン、ニトロメタン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、スルホラン、ジメチルスルホキシド、又は炭酸プロピレンから選択される。いくつかの例において、非プロトン性溶媒はジクロロメタンである。本明細書における方法のいくつかにおいて、式P2の化合物と式PP6の化合物との接触は、塩化亜鉛及びジクロロメタンを式P2の化合物及び式PP6の化合物と接触させることを含む。

10

【0408】

これらの方法のいくつかにおいて、式PP5の化合物は、式PP5A:

【化490】



PP5A,

20

を有し、式中、 R^1 及びnは、本明細書に定義されている通りである。

30

【0409】

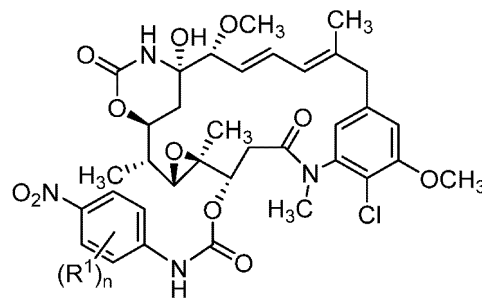
これらの方法のいくつかにおいて、 R^1 は、独立に、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ハロ、ハロアルキル、又はハロアルコキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、又はハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 はハロである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、アルコキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、独立に、メトキシ、エトキシ、又はプロポキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメトキシである。いくつかの実施態様において、 R^1 はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はフルオロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はクロロである。いくつかの実施態様において、 R^1 はブromoである。いくつかの実施態様において、n、m、p、又はqは0、1、又は2である。いくつかの実施態様において、n、m、p、又はqは0又は1である。いくつかの実施態様において、n、m、p、又はqは0である。

40

【0410】

これらの方法のいくつかにおいて、式PP5の化合物は、式PP5A:

【化 4 9 1】



PP5A,

10

を有し、

式中：

R¹は、独立に、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ハロ、ハロアルキル、又はハロアルコキシであり；かつnは0、1、又は2である。

【0 4 1 1】

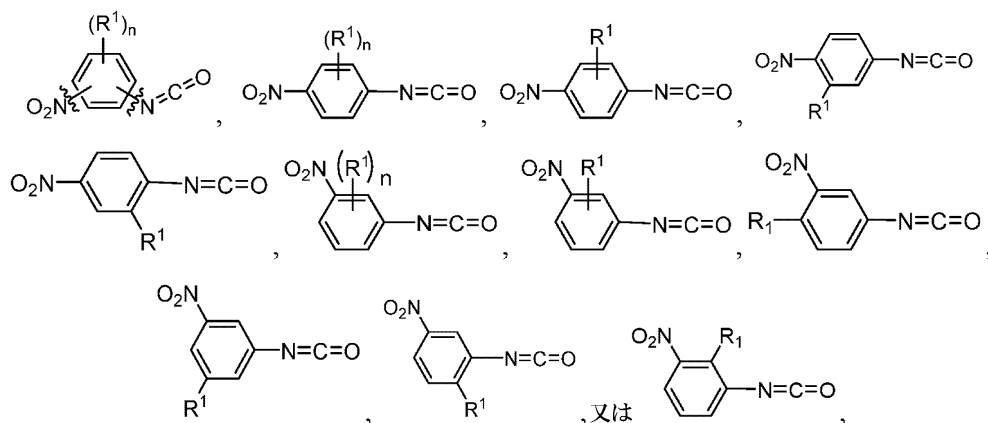
いくつかの実施態様において、本明細書に開示される方法は、4-イソシアナト-2-メチル-1-ニトロ-ベンゼン、1-イソシアナト-2-メチル-4-ニトロ-ベンゼン、2-ブromo-4-イソシアナト-1-ニトロ-ベンゼン、2-クロロ-1-イソシアナト-4-ニトロ-ベンゼン、3-クロロ-1-イソシアナト-4-ニトロ-ベンゼン、2-フルオロ-1-イソシアナト-4-ニトロ-ベンゼン、2-ブromo-1-イソシアナト-4-ニトロ-ベンゼン、4-イソシアナト-2-メトキシ-1-ニトロ-ベンゼン、1-イソシアナト-2-メトキシ-4-ニトロ-ベンゼン、4-イソシアナト-1-ニトロ-2-トリフルオロメチル-ベンゼン、又は1-イソシアナト-4-ニトロ-2-トリフルオロメチル-ベンゼンから選択されるPP6の化合物を含む。

20

【0 4 1 2】

いくつかの実施態様において、本明細書に開示される方法は、以下の式：

【化 4 9 2】



30

(式中、R¹は、出現する毎に独立に、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロ、C₁₋₆ハロアルキル、又はC₁₋₆ハロアルコキシであり、ここで、nは0、1、2、3、又は4である)のいずれか1つを有するPP6の化合物を含む。これらの実施態様のいくつかにおいて、R¹はメトキシ又はメチルである。いくつかの具体的な実施態様において、R¹は、メトキシ、メチル、フルオロ、クロロ、ブromo、又はトリフルオロメチルである。ある実施態様において、nは、1又は2である。これらの実施態様のいくつかにおいて、nは1である。いくつかの実施態様において、R¹は、フルオロ、クロロ、ブromo、又はヨードである。いくつかの実施態様において、R¹はメチルである。いくつかの実施態様において、R¹はメトキシである。いくつかの実施態様において、R¹はトリフルオロメチルである。いくつかの実施態様において、R¹はフルオロである。いくつかの実施態様において、R¹はクロロである。いくつかの

40

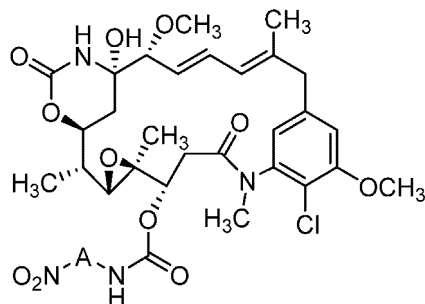
50

実施態様において、R¹はブロモである。

【0413】

いくつかの実施態様において、本明細書に開示される方法は、式PP5の化合物を好適な還元剤と接触させることにより、式PP5の化合物を還元することをさらに含む：

【化493】



PP5,

(式中、Aはアリーレン又はヘテロアリーレンである)。

【0414】

これらの方法のいくつかにおいて、好適な還元剤としては、金属、金属箔、金属粉、金属の粉塵、金属アマルガム、又は金属の削り屑が挙げられる。ある実施態様において、金属は、亜鉛、鉄、アルミニウム、パラジウム、又はラネーニッケルから選択される。これらの方法のいくつかにおいて、好適な還元剤は亜鉛である。これらの方法のいくつかにおいて、好適な還元剤は、酢酸中の亜鉛である。これらの方法のいくつかにおいて、好適な還元剤は、酢酸中の亜鉛の粉塵である。

【0415】

いくつかの実施態様において、本明細書に開示される方法は、式PP5の化合物を好適な還元剤と特定の還元剤条件下で接触させることにより、式PP5の化合物を還元することをさらに含む。いくつかの例において、該方法は、式PP5の化合物を、亜鉛の粉塵、鉄、アルミニウム、パラジウム、又はラネーニッケルから選択される還元剤で還元することを含む。いくつかの例において、該方法は、式PP5の化合物を亜鉛の粉塵で還元することを含む。いくつかの例において、該方法は、式PP5の化合物を亜鉛の粉塵及び酢酸、ギ酸、pTsOH、又はNH₄Clから選択される溶媒で還元することを含む。いくつかの例において、該方法は、式PP5の化合物を亜鉛の粉塵及び酢酸で還元することを含む。いくつかの例において、該方法は、式PP5の化合物を、約20(20)当量の亜鉛の粉塵及び40(40)当量の酢酸で還元することを含む。いくつかの例において、還元は0～70℃の温度で実行される。いくつかの例において、還元は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、又は70℃の温度で実行される。いくつかの例において、還元は、1～40時間実行される。いくつかの例において、還元は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、又は40時間実行される。いくつかの例において、還元は、24時間実行される。いくつかの例において、還元は、室温で約1～24時間実行される。

【0416】

いくつかの例において、上記の方法工程は、混和性有機溶媒中に10～50(体積)%の水を有する溶媒中で実施又は実行される。いくつかの例において、混和性有機溶媒は、THF、ジオキサン、又はジエチルエーテルである。

【0417】

10

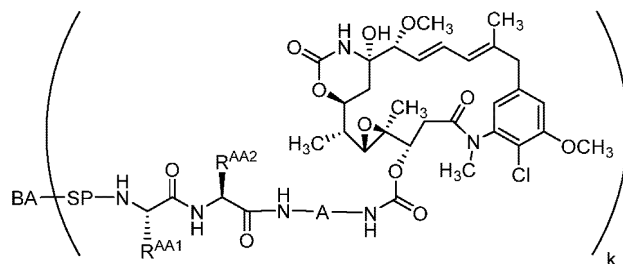
20

30

40

50

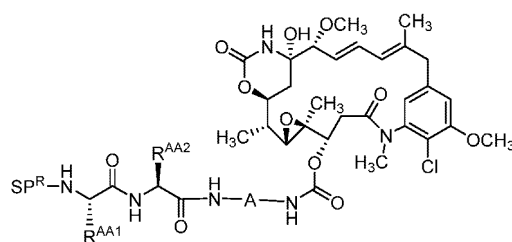
式IIIの化合物：
【化494】



10

III

は、式PP1の化合物：
【化495】



20

PP1

を、結合剤と、コンジュゲーション条件下で接触させることにより合成することができ、
ここで：

BAは結合剤であり；

SPは、スペーサーであり；

SP^Rは、反応性スペーサーであり；

R^{AA1}はアミノ酸側鎖であり；

R^{AA2}はアミノ酸側鎖であり；

Aはアリーレン又はヘテロアリーレンであり；かつ

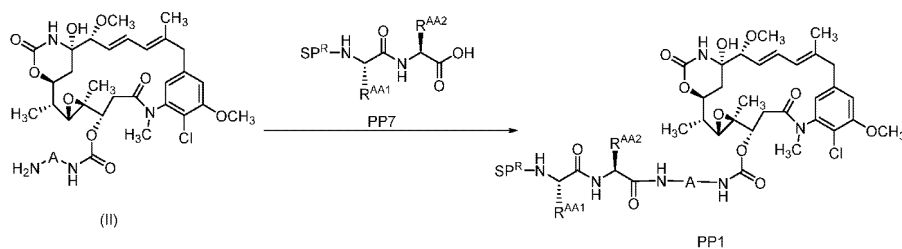
kは1～30の整数である。

30

【0418】

式PP1の化合物は、式(II)の化合物を式PP7の化合物と接触させることにより調製することができ：

【化496】



40

ここで：

SP^Rは反応性スペーサーであり；

R^{AA1}はアミノ酸側鎖であり；

R^{AA2}はアミノ酸側鎖であり；かつ

Aはアリーレン又はヘテロアリーレンである)。

【0419】

50

式PP7の化合物は、式PP9の化合物を二官能性スペーサーと接触させることにより調製することができる：

【化497】

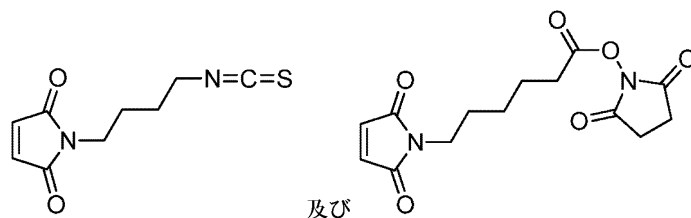


。

【0420】

例示的な二官能性スペーサーとしては：

【化498】



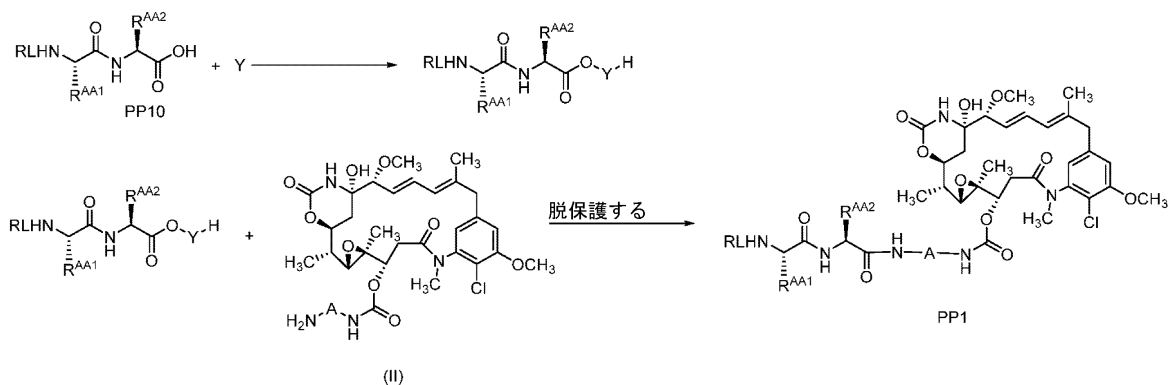
及び

が挙げられるが、これらに限定されない。

【0421】

式PP1の化合物は、式PP10の化合物の活性化形態を式(II)の化合物と接触させることにより調製することができる：

【化499】



(ここで、Yは、それが結合しているカルボン酸基を求電子性にする部分である)。式PP10の化合物は、例えば、HATU、BOP/HOBt、又はEDC/N-ヒドロキシスクシンアミドをDIEA、DBU、EEDG、又はトリブチルアミンの存在下で用いる活性エステル形成を含む、標準的なアミノ酸カップリング技法を用いて、その対応するアミノ酸をまずカップリングさせることにより調製することができる。式PP10の化合物は、例えば、HATU、BOP/HOBt、又はEDC/N-ヒドロキシスクシンアミドをDIEA、DBU、EEDQ、又はトリブチルアミンの存在下で用いる活性エステル形成を含む、標準的なカップリング技法を用いて、後にRLを付着させることにより調製することができる。

【0422】

二官能性スペーサーは、式PP9の化合物と反応して、式PP7の化合物中に存在するSP^R部分を付加する化合物である。例示的な二官能性スペーサーとしては：

10

20

30

40

O=C1C=CC(=O)N1CCCCN=C=S, O=C1C=CC(=O)N1OC(=O)CCOCCOCCN=C=S





The image shows two chemical structures side-by-side. The structure on the left is 2-bromo-3-methyl-2-butenoic acid, which consists of a four-carbon chain with a double bond between the second and third carbons, a bromine atom attached to the second carbon, a methyl group attached to the third carbon, and a carboxylic acid group at the first carbon. The structure on the right is the methyl ester of 2-bromo-3-methyl-2-butenoic acid, where the carboxylic acid group is replaced by a methyl ester group.

BrC(=C)C(=O)OC(C)CCCCC(=O)O, 及 BrC(=C)C(=O)OC(C)(C)CCCCC(=O)O

【 0 4 2 3 】

本開示は、疾患、疾病、又は障害、例えば、増殖性疾患、例えば、癌を治療又は予防する方法であって、本明細書に開示される化合物のうちの1つ又は複数、例えば、式(I)又は(II)の化合物のうちの1つ又は複数の治療有効量を投与することを含む、方法を含む。疾患、障害、及び/又は疾病としては、本明細書に記載されている抗原と関連するものが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施態様において、抗原は、PSMA、MUC16、STEAP2、又はEGFRvIIIである。

【 0 4 2 4 】

本明細書に開示される化合物は、脳及び髄膜、中咽頭、肺及び気管支樹、消化管、雄雌生殖器、筋肉、骨、皮膚及び付属器、結合組織、脾臓、免疫系、造血細胞及び骨髄、肝臓及び尿路、並びに特殊感覚器官、例えば、目に発生する原発性及び/又は転移性腫瘍を治療するために使用することができる。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、以下の癌:腎細胞癌、膵臓癌、頭頸部癌、前立腺癌、悪性神経膠腫、骨肉腫、結腸直腸癌、胃癌(例えば、MET増幅を伴う胃癌)、悪性中皮腫、多発性骨髄腫、卵巣癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、滑膜肉腫、甲状腺癌、乳癌、又は黒色腫のうちの1つ又は複数を治療するために使用される。いくつかの実施態様において、癌は乳癌である。

【 0 4 2 5 】

本明細書に記載される化合物は、単独で又は1以上の追加の治療剤と一緒に投与することができる。1以上の追加の治療剤は、本明細書に記載される化合物の投与の直前、それと同時に、又はその直後に投与することができる。本開示は、1以上の追加の治療剤と組み合わせた本明細書に記載される化合物のいずれかを含む医薬組成物、及びそのような組合

せをそれを必要としている対象に投与することを含む治療方法も含む。

【0426】

好適な追加の治療剤としては：EGFRアンタゴニスト(例えば、抗EGFR抗体[例えば、セツキシマブもしくはパニツムマブ]又はEGFRの小分子阻害剤[例えば、ゲフィチニブもしくはエルロチニブ])、別のEGFRファミリーメンバー、例えば、Her2/ErbB2、ErbB3、又はErbB4のアンタゴニスト(例えば、抗ErbB2[例えば、トラスツズマブもしくはT-DM1{KADCYLA(登録商標)}]、抗ErbB3もしくは抗ErbB4抗体、又はErbB2、ErbB3、もしくはErbB4活性の小分子阻害剤)、EGFRvIIIのアンタゴニスト(例えば、EGFRvIIIに特異的に結合する抗体)、cMETアンタゴニスト(例えば、抗cMET抗体)、IGF1Rアンタゴニスト(例えば、抗IGF1R抗体)、B-raf阻害剤(例えば、ベムラフェニブ、ソラフェニブ、GDC-0879、PLX-4720)、PDGFR- α 阻害剤(例えば、抗PDGFR- α 抗体)、PDGFR- β 阻害剤(例えば、抗PDGFR- β 抗体、又は例えば、メシル酸イマチニブもしくはリンゴ酸スニチニブなどの小分子キナーゼ阻害剤)、PDGFRリガンド阻害剤(例えば、抗PDGF-A、-B、-C、又は-D抗体、アプタマー、siRNAなど)、VEGFアンタゴニスト(例えば、VEGF-Trap、例えば、アフリベルセプト、例えば、US 7,087,411号を参照(本明細書において「VEGF阻害融合タンパク質」とも称される)、抗VEGF抗体(例えば、ベバシズマブ)、VEGF受容体の小分子キナーゼ阻害剤(例えば、スニチニブ、ソラフェニブ、又はパゾパニブ))、DLL4アンタゴニスト(例えば、US 2009/0142354号に開示されている抗DLL4抗体、例えば、REGN421)、Ang2アンタゴニスト(例えば、US 2011/0027286号に開示されている抗Ang2抗体、例えば、H1H685P)、FOLH1アンタゴニスト(例えば、抗FOLH1抗体)、STEAP1又はSTEAP2アンタゴニスト(例えば、抗STEAP1抗体又は抗STEAP2抗体)、TMPRSS2アンタゴニスト(例えば、抗TMPRSS2抗体)、MSLNアンタゴニスト(例えば、抗MSLN抗体)、CA9アンタゴニスト(例えば、抗CA9抗体)、ウロプラキンアンタゴニスト(例えば、抗ウロプラキン[例えば、抗UPK3A]抗体)、MUC16アンタゴニスト(例えば、抗MUC16抗体)、Tn抗原アンタゴニスト(例えば、抗Tn抗体)、CLEC12Aアンタゴニスト(例えば、抗CLEC12A抗体)、TNFRSF17アンタゴニスト(例えば、抗TNFRSF17抗体)、LGR5アンタゴニスト(例えば、抗LGR5抗体)、一価CD20アンタゴニスト(例えば、一価抗CD20抗体、例えば、リツキシマブ)などが挙げられるが、これらに限定されない。本開示の化合物と組み合わせて有益に投与し得る他の薬剤としては、例えば、タモキシフェン、アロマターゼ阻害剤、並びにサイトカイン、例えば、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-9、IL-11、IL-12、IL-13、IL-17、IL-18、又はそのそれぞれの受容体に結合する小分子サイトカイン阻害剤及び抗体を含む、サイトカイン阻害剤が挙げられる。

【0427】

好適な治療剤としては、アルキル化剤、例えば、チオテパ及びシクロホスファミド(Cyt oxan(商標));アルキルスルホネート、例えば、ブスルファン、インプロスルファン、及びピボスルファン;アジリジン、例えば、ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、及びウレドーパ;エチレンイミン並びにアルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド(trietylenephosphoramidate)、トリエチレンチオホスホラミド、及びトリメチローロメラミン(trimethylolomelamine)を含むメチラメラミン(methylamelamine);窒素マスタード、例えば、クロラムブシル、クロロナファジン、コロホスファミド(cholophosphamide)、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキシド、メルファラン、ノブエンピキン、フェネスステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード;ニトロソ尿素、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン;抗生物質、例えば、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン(potfiromycin)、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニ

メクス、ジノスタチン、ゾルピシン;代謝拮抗薬、例えば、メトトレキセート及び5-フルオロウラシル(5-FU);葉酸類似体、例えば、デノブテリン、メトトレキセート、プテロブテリン、トリメトトレキセート;プリン類似体、例えば、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン;ピリミジン類似体、例えば、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン;アンドロゲン、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン;抗副腎薬(抗副腎薬)、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン;葉酸補給剤、例えば、フォリン酸(frolinic acid);アセグラトン;アルドホスファミドグリコシド;アミノレブリン酸;アムサクリン;ベストラブシル;ピサントレン;エダトラキセート;デホファミン;デメコルシン;ジアジコン;エルフォルニチン(elfornithine);酢酸エリプチニウム;エトグルシド;硝酸ガリウム;ヒドロキシウレア;レンチナン;ロニダミン;ミトグアゾン;ミトキサントロン;モピダモール;ニトラクリン;ペントスタチン;フェナメット;ピラルビシン;ポドフィリン酸;2-エチルヒドラジド;プロカルバジン;PSK(商標);ラゾキサン;シゾフィラン;スピロゲルマニウム;テヌアゾン酸;トリアジコン;2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン;ウレタン;ビンデシン;ダカルバジン;マンノムスチン;ミトブロニトール;ミトラクトール;ピポブロマン;ガシトシン;アラビノシド(「Ara-C」);シクロホスファミド;チオテパ;タキサン、例えば、パクリタキセル(Taxol(商標)、Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)及びドセタキセル(Taxotere(商標);Aventis Antony, France);クロラムブシル;ゲムシタビン;6-チオグアニン;メルカプトプリン;メトトレキセート;白金類似体、例えば、シスプラチン及びカルボプラチン;ビンブラスチン;白金;エトポシド(VP-16);イホスファミド;マイトマイシンC;ミトキサントロン;ピンクリスチン;ビノレルビン;ナベルビン;ノバントロン;テニポシド;ダウノマイシン;アミノプテリン;ゼローダ;イバンドロネート;CPT-11;トポイソメラーゼ阻害剤RFS 2000;ジフルオロメチルオルニチン(DMFO);レチノイン酸;エスペラマイシン;カペシタビンを含む化学療法剤;並びに上記のいずれかの医薬として許容し得る塩、酸、又は誘導体も挙げられるが、これらに限定されない。また本定義に含まれるのは、腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように働く抗ホルモン剤、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害性4(5)-イミダゾール、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケトキシフェン、LY 117018、オナプリストン、及びトレミフェン(Fareston)などを含む抗エストロゲン薬;並びにフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリンなどの抗アンドロゲン薬;並びに上記のいずれかの医薬として許容し得る塩、酸、又は誘導体である。

【0428】

本明細書に記載される化合物を、抗ウイルス薬、抗生物質、鎮痛薬、コルチコステロイド、ステロイド、酸素、抗酸化剤、COX阻害剤、心臓保護薬、金属キレート剤、IFN- γ 、及び/又はNSAIDsと組み合わせて投与及び/又は共製剤化することもできる。

【0429】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施態様において、複数用量の本明細書に記載される化合物(又は本明細書に記載される化合物と本明細書で言及される追加の治療剤のいずれかの組合せを含む医薬組成物)を規定のタイムコースで対象に投与することができる。本開示のこの態様による方法は、複数用量の本明細書に記載される化合物を対象に連続的に投与することを含む。本明細書で使用される場合、「連続的に投与すること」は、各々の用量の該化合物を、異なる時点で、例えば、所定の間隔(例えば、時間、日、週、又は月)だけ隔てられた異なる日に対象に投与することを意味する。本開示は、単一の初回用量の本明細書に記載される化合物、その後、1以上の二次用量の該化合物、任意にその後、1以上の三次用量の該化合物を患者に連続的に投与することを含む方法を含む。

【0430】

「初回用量」、「二次用量」、及び「三次用量」という用語は、本明細書に記載される化合物の投与の時系列を指す。したがって、「初回用量」は、治療レジメンの開始時に投与される用量(「ベースライン用量」とも称される)であり;「二次用量」は、初回用量の

10

20

30

40

50

後に投与される用量であり；「三次用量」は、二次用量の後に投与される用量である。初回、二次、及び三次用量は全て、同じ量の本明細書に記載される化合物を含むことができるが、通常、投与の頻度に関して互いに異なることができる。ある実施態様において、初回、二次、及び/又は三次用量に含まれる化合物の量は、治療経過中、互いに異なる(例えば、適宜上方又は下方調節される)。ある実施態様において、2以上の(例えば、2、3、4、又は5)用量を治療レジメンの開始時に「ローディング用量」として投与した後、より少ない頻度で投与される後続用量(例えば、「維持用量」)が続く。

【0431】

本開示のある例示的な実施態様において、各々の二次及び/又は三次用量を、直前の用量から1～26週間後(例えば、1、1 1/2、2、2 1/2、3、3 1/2、4、4 1/2、5、5 1/2、6、6 1/2、7、7 1/2、8、8 1/2、9、9 1/2、10、10 1/2、11、11 1/2、12、12 1/2、13、13 1/2、14、14 1/2、15、15 1/2、16、16 1/2、17、17 1/2、18、18 1/2、19、19 1/2、20、20 1/2、21、21 1/2、22、22 1/2、23、23 1/2、24、24 1/2、25、25 1/2、26、26 1/2週間後、又はそれより後)に投与する。本明細書で使用される「直前の用量」という語句は、一連の複数の投与において、順序に関してまさにその次の用量の投与の前に介入用量なしで患者に投与される化合物の用量を意味する。

【0432】

本開示のこの態様による方法は、任意の数の二次及び/又は三次用量の該化合物を患者に投与することを含むことができる。例えば、ある実施態様において、単一の二次用量しか患者に投与されない。他の実施態様において、2以上(例えば、2、3、4、5、6、7、8、又はそれより多く)の二次用量が患者に投与される。同様に、ある実施態様において、単一の三次用量しか患者に投与されない。他の実施態様において、2以上(例えば、2、3、4、5、6、7、8、又はそれより多く)の三次用量が患者に投与される。投与レジメンは、特定の対象の生涯にわたって無制限に、又はそのような治療がもはや治療上必要でも有利でもなくなるまで実施することができる。

【0433】

複数の二次用量を含む実施態様において、各々の二次用量は、他の二次用量と同じ頻度で投与することができる。例えば、各々の二次用量は、直前の用量から1～2週間又は1～2カ月後に患者に投与することができる。同様に、複数の三次用量を含む実施態様において、各々の三次用量は、他の三次用量と同じ頻度で投与することができる。例えば、各々の三次用量は、直前の用量から2～12週間後に患者に投与することができる。本開示のある実施態様において、二次及び/又は三次用量が患者に投与される頻度は、治療レジメンの間に変わることができる。投与の頻度は、臨床検査後の個々の患者の必要に応じて、治療経過中、医師により調整されることもできる。

【0434】

本開示は、2～6ローディング用量が第一の頻度(例えば、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、1カ月に1回、2カ月に1回など)で患者に投与され、その後、2以上の維持用量がより少ない頻度で患者に投与される投与レジメンを含む。例えば、本開示のこの態様によれば、ローディング用量が1カ月に1回の頻度で投与される場合、維持用量は、6週間に1回、2カ月に1回、3カ月に1回などで患者に投与されることができる。

【0435】

本開示は、本明細書に記載される化合物及び/又はコンジュゲート、例えば、式(I)及び(II)の化合物の医薬組成物、例えば、本明細書に記載される化合物、その塩、立体異性体、多形体、並びに医薬として許容し得る担体、希釈剤、及び/又は賦形剤を含む組成物を含む。好適な担体、希釈剤、及び賦形剤の例としては：適切な組成物pHの維持のための緩衝剤(例えば、クエン酸塩緩衝剤、コハク酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、リン酸塩緩衝剤、乳酸塩緩衝剤、シュウ酸塩緩衝剤など)、キャリアタンパク質(例えば、ヒト血清アルブミン)、食塩水、ポリオール(例えば、トレハロース、スクロース、キシリトール、ソルビトールなど)、界面活性剤(例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート80、ポリオキシレートなど)、抗菌薬、及び抗酸化剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【実施例】

【0436】

(F. 実施例)

リンカーのプロトンNMRスペクトルは、Varian 300 MHz機器で獲得し、一方、ペイロード及びペイロード-リンカーのスペクトルは、Varian 500 MHz機器で獲得した。質量スペクトルは、エレクトロスプレーイオン化を用いるAgilent LCMS機器とイオントラップ質量分析計又は単一四重極分析計のいずれかとして収集した。全ての実施例について、質量分析によって獲得された最も存在量の多い同位体のみを報告する。出発材料は全て市販で購入し、かつ別途注記しない限り、精製しないで使用し、一方、溶媒は市販で購入し、必要な場合、当技術分野で周知の方法で乾燥させた。以下は、実施例で使用される略語のリストであり、その正式な化学名は括弧内にある：Ahx(6-アミノヘキサン酸)、Boc(N-tert-ブトキシカルボニル)、Cap(カプロイル)、CDCl₃(クロロホルム-d)、CD₃OD(メタノール-d₄)、Cit(L-シトルリン)、DCM(ジクロロメタン)、DIEA(N,N-ジイソプロピルエチルアミン)、DMF(N,N-ジメチルホルムアミド)、EDC(N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩)、EEDQ(2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン)、EtOAc(酢酸エチル)、Fmoc(9-フルオレニルメトキシカルボニル)、HATU(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート)、HCl(水性塩酸)、HOAc(氷酢酸)、HOAT(1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール)、HPLC(高速液体クロマトグラフィー)、LCMS(タンデムHPLC及び質量分析)、Mal(マレイミド)、MeCN(アセトニトリル)、MeOH(メタノール)、MS(低分解能質量分析)、NaHCO₃(重炭酸ナトリウム)、Na₂SO₄(無水硫酸ナトリウム)、NH₄Cl(塩化アンモニウム)、NHS(N-ヒドロキシスクシンイミド)、NMR(核磁気共鳴分光法)、OSu(コハク酸エステル)、TEA(トリエチルアミン)、TFA(トリフルオロ酢酸)、THF(テトラヒドロフラン)、TLC(薄層クロマトグラフィー)、Val(L-バリン)、ZnCl₂(塩化亜鉛)。

【0437】

(実施例1)

実施例1は、図9に示されている化合物に言及している。

【0438】

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-p-(アミノ-Cit-Val-Cap-Mal)(9))

(工程A: L-バリン-L-シトルリン(2):)

磁気攪拌子及び窒素注入口を備えた50mLの丸底フラスコに、Boc-L-バリン-L-シトルリン(1、0.5g; 1.3mmol)、アセトニトリル(10mL)、及び水(10mL)を仕込んだ。1M HCl(13mL; 13mmol)の水溶液を添加し、この溶液を周囲温度で18時間(h)攪拌した。該溶液を凍結させ、凍結乾燥させて、白色の固体にした。該固体をDCM中の10%MeOHで抽出し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、表題化合物(0.4g、98%収率)が透明な無色の油状物として得られた。MS(ESI、ポジティブ及びネガティブ): C₁₁H₂₂N₄O₄の計算値、274.2; 実測値、275.2(M+H)、273.2(M-H)。

【0439】

(工程B: 6-マレイミジル-カプロアミジル-L-バリン-L-シトルリン(4):)

磁気攪拌子及び窒素注入口を備えた25mLの丸底フラスコに、DMF(3mL)中のL-バリン-L-シトルリン(2、0.4g; 1.3mmol)、6-マレイミド-カプロン酸スクシネートエステル(3、0.6g; 2.0mmol)、次いで、DIEA(0.4mL; 2.0mmol)を仕込んだ。溶液を周囲温度で18時間攪拌し、水(2mL)で希釈し、水(0.05%HOAcを含む)中の5~95%MeCNで溶出させるC18カラムに充填した。生成物を含む画分を合わせ、凍結させ、凍結乾燥させると、表題化合物(0.3g、47%収率)が白色の固体として得られた。MS(ESI、ポジティブ及びネガティブ): C₂₁H₃₃N₅O₇の計算値、467.2; 実測値、468.4(M+H)、466.4(M-H)。

【0440】

(工程C: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-ニトロベンゼン)(7):)

乾燥した丸底フラスコに、メイタンシノール(6)(当技術分野で以前に記載されている通りに調製されたもの、114mg、0.202mmol)及びp-ニトロフェニルイソシアネート(5、73mg

10

20

30

40

50

、0.445mmol)を量り入れた。混合物を無水DCM(10mL)に溶解させ、ジエチルエーテル(0.50 mL、0.50mmol)中の1.0M塩化亜鉛溶液で滴下処理した。該フラスコをラバーセプタムで密閉し、ニードルを介してアルゴンでパージし、反応液を周囲温度で18時間攪拌した。LCMSにより、メイタンシノールの完全な変換が示された。反応液を水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を飽和水性(aq.)NaHCO₃及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過した。蒸発させた生成物は、MeCN/水にあまり溶けなかったので、これを真空中で再び濃縮乾固させ、EtOAc/DCMに溶解させ、Na₂SO₄で濾過した。その後、濾液をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(勾配溶出:ヘキサン中50~100%EtOAc)により精製し、生成物を含む画分を合わせ、濃縮し、真空中で乾燥させると、表題化合物が黄色の固体(50mg、34%)として得られた。MS(ESI、ポジティブ): C₃₅H₄₁N₄O₁₁Clの計算値、728.3;実測値、729.2(M+H)。

10

【0441】

(工程D:メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-アミノベンゼン)(8):)

前工程の生成物(7、49mg、0.067mmol)及び亜鉛の粉塵(85mg、1.30mmol)を丸底フラスコに量り入れ、THF(4mL)、水(1mL)、及びHOAc(0.100mL、1.75mmol)で処理した。該フラスコをラバーセプタムで密閉し、アルゴンでパージし、反応液を周囲温度で18時間攪拌した。反応液をCeliteで濾過し、固体をアセトニトリル(MeCN、3×5mL)ですすぎ、濾液を真空中で濃縮して、琥珀色の油状物にした。これをISCOによりC18 Aq RediSep Goldカラムで直接精製した(勾配溶出:水中20~80%MeCN、両方に0.05%酢酸、12分間)。生成物を含む画分を合わせ、真空中で一部濃縮し、ドライアイス上で凍結させ、3日間(d)凍結乾燥させると、表題化合物がクリーム色の固体(32mg、63%)として得られた。MS(ESI、ポジティブ): C₃₅H₄₃N₄O₉Clの計算値、698.3;実測値、699.2(M+H)。

20

【0442】

(工程E:メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-p-(アミノ-Cit-Val-Cap-Mal)(9):)

前工程の生成物(8、16mg、0.021mmol)、6-マレイミジル-カプロアミジル-L-バリン-L-シトルリン(4、16mg、0.034mmol)、及びEEDQ(15mg、0.061mmol)を丸底フラスコに量り入れ、無水DCM(2mL)及び無水メタノール(1mL)に溶解させた。該フラスコをラバーセプタムで密閉し、アルゴンでパージし、反応液を周囲温度で18時間攪拌した。反応液を真空中で濃縮し、MeCN/水に溶解させ、ISCOによりC18 Aq RediSep Goldカラムで直接精製した(勾配溶出:水中20~80%MeCN、両方に0.05%酢酸、12分間)。生成物が十分に分離しなかった

ので、不純な生成物画分を凍結乾燥させ、Phenomenex Gemini 5u、30×150mm C18カラム上での分取HPLC(最初は、水中40~80%、その後、20~80%MeCN、両方に0.1%HOAc、20分間、30mL/分)により2回再精製した。生成物を含む画分を合わせ、真空中で一部濃縮し、ドライアイス上で凍結させ、一晚凍結乾燥させると、表題化合物が白色の固体(5mg、21%)として得られた。MS(ESI、ポジティブ): C₅₆H₇₄N₉O₁₅Clの計算値、1147.5;実測値、1148.5(M+H)、1130.4(M-H₂O+H)、1170.5(M+Na)。

30

【化 5 0 1】

¹H NMR (500 MHz, メタノール-*d*₄) δ: 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 15.4, 11.1 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 15.4, 8.7 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 12.0, 7.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.50 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.18 – 3.13 (m, 2H), 3.11 (s, 4H), 3.09 – 2.97 (m, 2H), 2.90 (dd, J = 9.8, 3.7 Hz, 1H), 2.58 – 2.47 (m, 1H), 2.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 2H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 1.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 1.67 (dd, J = 13.7, 2.1 Hz, 2H), 1.63 (s, 4H), 1.59 – 1.41 (m, 8H), 1.41 – 1.33 (m, 2H), 1.25 – 1.17 (m, 4H), 1.17 – 1.09 (m, 4H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 0.94 (dd, J = 11.7, 6.7 Hz, 1H), 0.87 (dt, J = 7.9, 4.0 Hz, 6H), 0.77 (s, 3H).

10

【0 4 4 3】

(実施例2)

実施例2は、図10に示されている化合物に言及している。

【0 4 4 4】

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-p-アミノ-アジピン酸スクシネートエステル(10))

20

(工程A: メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-p-アミノ-アジピン酸:)

実施例1の工程Dの生成物(8、20mg、0.0263mmol)及びアジピン酸無水物(別名-オキセパン-2,7-ジオン、20mg、0.156mmol)を丸底フラスコに量り入れ、THF(2.0mL)に溶解させ、トリエチルアミン(0.010mL、0.0717mmol)で処理した。固体が溶解しなかったため、DMF(1.0mL)を添加し、フラスコをラバーセプタムで密閉し、アルゴンでパージし、反応液を周囲温度で攪拌した。18時間後、LCMSにより、2の完全な変換が示されたため、反応液を真空中で油状物にまで濃縮し、MeCN/水に溶解させ、ISCOによりC18 Aq RediSep Goldカラムで精製した(勾配溶出: 水中20~80% MeCN、両方に0.05% 酢酸)。生成物を含む画分を合わせ、真空中で一部濃縮し、ドライアイス上で凍結させ、18時間凍結乾燥させると、表題化合物が白色の固体(19mg、86%)として得られた。MS(ESI、ポジティブ): C₄₁H₅₁ClN₄O₁₂の計算値、826.3; 実測値、827.3(M+H)、849.3(M+Na)。

30

【0 4 4 5】

(工程B: メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-p-アミノ-アジピン酸スクシネートエステル(10):)

前工程の生成物(18mg、0.0218mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド(19mg、0.165mmol)、及びEDC塩酸塩(34mg、0.177mmol)を丸底フラスコに量り入れ、DCM(3mL)に溶解させ、フラスコをラバーセプタムで密閉し、アルゴンでパージし、反応液を周囲温度で攪拌した。20時間後、反応液を真空中で濃縮し、MeCNに溶解させ、数滴の10%水性酢酸で処理し、ISCOによりC18 Aq RediSep Goldカラムで精製した(勾配溶出: 水中30~90% MeCN、両方に0.05% 酢酸)。生成物を含む画分を合わせ、真空中で一部濃縮し、ドライアイス上で凍結させ、18時間凍結乾燥させると、表題化合物が白色の固体(10mg、50%)として得られた。MS(ESI、ポジティブ): C₄₅H₅₄N₅O₁₄Clの計算値、923.3; 実測値、924.3(M+H)、946.3(M+Na)。

40

【化 5 0 2】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7.39 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 6.84 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6.69 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6.58 (s, 1H), 6.47 (dd, 1H, $J = 16$ Hz, 11 Hz), 6.18 (s, 1H), 6.10 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 5.37 (dd, 1H, $J = 16$ Hz, 9 Hz), 4.81 (dd, 1H, $J = 12$ Hz, 2 Hz), 4.32 (t, 1H, $J = 10$ Hz), 4.00 (s, 3H), 3.50 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 3.47 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 3.31 (s, 3H), 3.27 (d, 1H, $J = 13$ Hz), 3.20 (s, 3H), 2.89 (m, 6H), 2.68 (m, 2H), 2.51 (dd, 1H, $J = 14$ Hz, 12 Hz), 2.43 (m, 2H), 2.26 (dd, 1H, $J = 14$ Hz, 2 Hz), 1.89 (m, 5H), 1.71 (s, 3H), 1.29 (m, 5H), 0.91 (s, 3H).

10

【 0 4 4 6】

(実施例3)

実施例3は、図11に示されている化合物に言及している。

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-p-アミノ-Cit-Val-アジピン酸スクシネートエステル(14):)

(工程A:メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-p-アミノ-Cit-Val-Fmoc(12):)

実施例1の工程Dの生成物(8、54mg、0.071mmol)及びFmoc-L-バリン-L-シトルリン(11、151mg、0.304mmol)を実施例1の工程Eの方法によりカップリングさせると、表題化合物が白色の固体(51mg、61%)として得られた。MS(ESI、ポジティブ): $\text{C}_{61}\text{H}_{73}\text{ClN}_8\text{O}_{14}$ の計算値、1176.5;実測値、1178.1(M+H)、1200.1(M+Na)。

20

【 0 4 4 7】

(工程B:メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-p-アミノ-Cit-Val(13):)

前工程の生成物(12、49mg、0.042mmol)をDMF(2.0mL)中の5%v/vピペリジン溶液に溶解させ、混合物を周囲温度で攪拌した。20時間後、反応液を数滴の10%水性酢酸で酸性化させ、MeCN及び水(各々、約1mL)で希釈し、ISCOによりC18 Aq RediSep Goldカラムで精製した(勾配溶出:水中20~80%MeCN、両方に0.05%酢酸)。生成物を含む画分を合わせ、真空中で一部濃縮し、ドライアイス上で凍結させ、18時間凍結乾燥させると、表題化合物がクリーム色の固体(34mg、81%)として得られた。MS(ESI、ポジティブ): $\text{C}_{46}\text{H}_{63}\text{ClN}_8\text{O}_{12}$ の計算値、954.5;実測値、955.9(M+H)、977.9(M+Na)。

30

【 0 4 4 8】

(工程C:メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-p-アミノ-Cit-Val-アジピン酸:)

前工程の生成物(13、49mg、0.042mmol)及びアジピン酸無水物(別名ーオキセパン-2,7-ジオン、20mg、0.156mmol)を丸底フラスコに量り入れ、ピリジン(2mL)に溶解させ、フラスコをラバーセプタムで密閉し、アルゴンでパージし、反応液を周囲温度で攪拌した。18時間後、反応液を高真空下で濃縮乾固させ、数滴の10%水性酢酸で酸性化させ、MeCNに溶解させ、ISCOによりC18 Aq RediSep Goldカラムで精製した(勾配溶出:水中20~80%MeCN、両方に0.05%酢酸)。生成物を含む画分を合わせ、真空中で一部濃縮し、ドライアイス上で凍結させ、3日間凍結乾燥させると、表題化合物が白色の固体(14mg、40%)として得られた。MS(ESI、ポジティブ): $\text{C}_{52}\text{H}_{71}\text{ClN}_8\text{O}_{15}$ の計算値、1082.5;実測値、1084.0(M+H)、1106.1(M+Na)。

40

【 0 4 4 9】

(工程D:メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-p-アミノ-Cit-Val-アジピン酸スクシネートエステル(14):)

実施例2の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(13mg、0.012mmol)から白色の固体(7mg、50%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $\text{C}_{56}\text{H}_{74}\text{ClN}_9\text{O}_{17}$ の計算値、1179.5;実測値、1182.1(M+H)、1203.2(M+Na)。

【化 5 0 3】

¹H NMR (500

MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.91 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.59 – 6.46 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.30 (dd, *J* = 15.1, 9.1 Hz, 1H), 4.44 – 4.31 (m, 2H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 4.14 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.63 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.18 (s, 4H), 3.10 (s, 3H), 3.06 – 2.98 (m, 1H), 2.98 – 2.91 (m, 1H), 2.89 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.81 (s, 4H), 2.73 – 2.65 (m, 2H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.21 – 2.14 (m, 1H), 2.06 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.97 (dd, *J* = 12.5, 5.6 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 5.5 Hz, 5H), 1.53 – 1.30 (m, 6H), 1.23 (s, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.85 (dd, *J* = 15.2, 6.7 Hz, 6H), 0.75 (s, 3H).

10

【 0 4 5 0】

(実施例4)

実施例4は、図12に示されている化合物に言及している。

【 0 4 5 1】

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-2-クロロ-4-(アミノ-Cit-Val-Cap-Mal)(19))

20

(工程A: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(2-クロロ-4-ニトロ)ベンゼン(16):)

乾燥した丸底フラスコに、2-クロロ-4-ニトロフェニルイソシアネート(15、525mg、2.64mmol)及びメイタンシノール(6、503mg、0.890mmol)を量り入れた。混合物を無水DCM(10mL)に溶解させ、ジエチルエーテル(1.20mL、1.20mmol)中の1.0M塩化亜鉛溶液で滴下処理した。フラスコをラバーセプタムで密閉し、ニードルを介してアルゴンでパージし、反応液を周囲温度で攪拌した。18時間後、LCMSによると、反応が不完全だったので、フラスコを水コンデンサーの上に載せ、反応液を50℃まで加熱した。6時間後、LCMSによると、メイタンシノールの大部分が消費されたので、反応液を周囲温度にまで冷却し、一晚攪拌した。さらに18時間後、反応液を真空中で濃縮し、MeCN/DCMに溶解させ、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(勾配溶出: DCM中10~50%MeCN)。ゆっくりと泳動する生成物画分を合わせ、濃縮し、真空中で3日間乾燥させると、表題化合物がオレンジ色の固体(396mg、58%)として得られた。MS(ESI、ポジティブ): C₃₅H₄₀Cl₂N₄O₁₁の計算値、762.2;実測値、763.1(M+H)。

30

【 0 4 5 2】

(工程B: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(2-クロロ-4-アミノ)ベンゼン(17):)

MeCNをTHFの代わりに使用し、かつ反応液を2時間しか攪拌しないことを除き、実施例1の工程Dの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(16、388mg、0.509mmol)から白色の固体(301mg、75%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): C₃₅H₄₂Cl₂N₄O₉の計算値、732.2;実測値、733.1(M+H)。

【化 5 0 4】

¹H NMR (500 MHz, クロロホルム -*d*) δ:

7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 15.4, 11.0 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.20 – 6.13 (m, 1H), 5.23 (dd, *J* = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 11.8, 2.5 Hz, 1H), 4.37 (ddd, *J* = 12.4, 10.5, 2.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.04 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.85 – 2.73 (m, 1H), 2.49 (dd, *J* = 13.7, 11.8 Hz, 1H), 2.23 (dd, *J* = 13.7, 2.5 Hz, 1H), 1.78 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.54 – 1.43 (m, 2H), 1.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 0.88 (s, 3H).

10

【 0 4 5 3】

(工程C: メイタン-3-0-カルバモイル-N-2-クロロ-4-(アミノフェニル-Cit-Val-Fmoc):)

実施例3の工程Aの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(17、150mg、0.189mmol)から白色の固体(174mg、76%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): C₆₁H₇₂Cl₂N₈O₁₄の計算値、1210.5;実測値、1213.2(M+H)、1235.3(M+Na)。

【 0 4 5 4】

(工程D: メイタン-3-0-カルバモイル-N-2-クロロ-4-(アミノフェニル-Cit-Val)(18):)

実施例3の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(172mg、0.142mmol)から白色の固体(51mg、34%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): C₄₆H₆₂Cl₂N₈O₁₂の計算値、988.4;実測値、989.3(M+H)、1011.3(M+Na)。

20

【 0 4 5 5】

(工程E: メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-2-クロロ-4-(アミノ-Cit-Val-Cap-Mal)(19):)

前工程の生成物(18、14mg、0.013mmol)及び6-マレイミジル-カプロン酸スクシネートエステル(3、20mg、0.065mmol)をMeCN(2.0mL)及び水(0.5mL)に溶解させ、1滴の飽和水性NaHCO₃で処理し、フラスコをラバーセプタムで密閉し、アルゴンでパージし、反応液を周囲温度で攪拌した。20時間後、反応液を数滴の10%水性酢酸で酸性化させ、MeCN(約2mL)に溶解させ、ISC0によりC18 Aq RediSep Goldカラムで精製した(勾配溶出: 水中30~90% MeCN、両方に0.05%酢酸)。生成物を含む画分を合わせ、真空中で一部濃縮し、ドライアイス上で凍結させ、4日間凍結乾燥させると、表題化合物が白色の固体(10mg、63%)として得られた。MS(ESI、ポジティブ): C₅₆H₇₃Cl₂N₉O₁₅の計算値、1181.5;実測値、1183.1(M+H)、1204.1(M+Na)。

30

【化 5 0 5】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.16 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 15.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.71 – 7.59 (m, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 15.1, 11.2$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.91 – 5.84 (m, 1H), 5.47 – 5.34 (m, 3H), 4.45 (dd, $J = 12.0, 2.6$ Hz, 1H), 4.40 – 4.29 (m, 1H), 4.19 (dd, $J = 8.6, 6.8$ Hz, 1H), 4.13 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.57 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 3.7$ Hz, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.05 – 2.98 (m, 1H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.78 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.43 (t, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.24 – 2.05 (m, 2H), 2.01 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.61 (dd, $J = 9.2, 4.9$ Hz, 1H), 1.54 – 1.40 (m, 8H), 1.40 – 1.30 (m, 1H), 1.19 (td, $J = 15.8, 14.8, 8.2$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 0.84 (dd, $J = 17.0, 6.8$ Hz, 6H), 0.81 (s, 2H).

【 0 4 5 6】

(実施例5)

実施例5は、図13に示されている化合物に言及している。

【 0 4 5 7】

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-2-クロロ-4-(アミノ-Cit-Val-アジピン酸スクシネートエステル)(20):)

(工程A:メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-2-クロロ-4-(アミノ-Cit-Val-アジピン酸):)

実施例3の工程Cの方法を用いて、表題化合物を実施例4の工程Dの生成物(18、19mg、0.018mmol)から白色の固体(11mg、55%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $\text{C}_{52}\text{H}_{70}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_{15}$ の計算値、1116.4;実測値、1119.2(M+H)、1139.2(M+Na)。

【 0 4 5 8】

(工程B:メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-2-クロロ-4-(アミノ-Cit-Val-アジピン酸スクシネートエステル)(20):)

実施例2の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(11mg、0.010mmol)から白色の固体(4mg、33%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $\text{C}_{56}\text{H}_{73}\text{Cl}_2\text{N}_9\text{O}_{17}$ の計算値、1213.5;実測値、1216.2(M+H)、1236.3(M+Na)。

【化 5 0 6】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.16 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.64 – 6.50 (m, 1H), 6.44 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.41 (q, $J = 7.6, 6.4$ Hz, 3H), 4.50 – 4.39 (m, 1H), 4.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 1H), 4.13 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.56 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.52 – 3.42 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.03 (dt, $J = 13.1, 6.7$ Hz, 2H), 2.98 – 2.90 (m, 2H), 2.82 – 2.74 (m, 5H), 2.69 – 2.64 (m, 2H), 2.24 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 2.00 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.98 – 1.93 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 6.5$ Hz, 5H), 1.51 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.47 – 1.40 (m, 3H), 1.39 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.85 (dd, $J = 16.2, 6.8$ Hz, 6H), 0.80 (s, 3H).

【0459】

(実施例6)

実施例6は、図14に示されている化合物に言及している。

【0460】

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-2-クロロ-4-(アミノ-Cit-Val-6-Ahx)(22):)

(工程A:メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-2-クロロ-4-(アミノ-Cit-Val-6-Ahx-Fmoc):)

実施例4の工程Dの生成物(18、40mg、0.040mmol)及びFmoc-6-アミノヘキサン酸スクシネートエステル(21、92mg、0.204mmol)を実施例4の工程Eの方法によってカップリングさせると、表題化合物が白色の固体(31mg、57%)として得られた。MS(ESI、ポジティブ): $C_{67}H_{83}Cl_2N_9O_{15}$ の計算値、1323.5;実測値、1326.5(M+H)、1346.6(M+Na)。

10

【0461】

(工程B:メイタン-3-0-カルバモイル-N-2-クロロ-4-(アミノフェニル-Cit-Val-6-Ahx)(22):)

実施例3の工程Bの方法を用いて、Phenomenex Gemini 5u、30×150mm C18 カラム上での分取HPLC(水中10~90%MeCN、両方に0.05%HOAc、22分間、40mL/分)による再精製の後、表題化合物を前工程の生成物(30mg、0.023mmol)から白色の固体(9mg、35%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $C_{52}H_{73}Cl_2N_9O_{13}$ の計算値、1101.5;実測値、1102.8(M+H)。

【化507】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.93 – 7.85

20

(m, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 15.1, 11.1 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.50 – 5.32 (m, 2H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.23 – 4.06 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.03 – 2.92 (m, 3H), 2.78 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 2.18 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.05 – 1.93 (m, 3H), 1.81 (s, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.54 – 1.41 (m, 7H), 1.41 – 1.32 (m, 4H), 1.30 – 1.17 (m, 5H), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.85 (dd, J = 11.5, 6.7 Hz, 6H), 0.80 (s, 2H).

30

【0462】

(実施例7)

実施例7は、図15に示されている化合物に言及している。

【0463】

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-2-クロロ-4-(アミノ-Cap-Mal)(24):)

実施例4の工程Bの生成物(17、20mg、0.025mmol)及び6-マレイミジル-カプロン酸(23、28mg、0.133mmol)を実施例1の工程Eの方法によってカップリングさせると、2回目のISCO精製の後、表題化合物が白色の固体(21mg、91%)として得られた。MS(ESI、ポジティブ): $C_{45}H_{53}Cl_2N_5O_{12}$ の計算値、925.3;実測値、926.2(M+H)、948.2(M+Na)。

【化 5 0 8】

¹H NMR (500

MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.96 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.58 (dd, *J* = 15.2, 11.1 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 15.3, 9.1 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 4.18 (ddd, *J* = 12.4, 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.79 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 13.8, 11.9 Hz, 1H), 2.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.65 – 1.57 (m, 2H), 1.55 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.46 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.34 – 1.21 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.83 (s, 3H).

10

【 0 4 6 4】

(実施例8)

実施例8は、図16に示されている化合物に言及している。

【 0 4 6 5】

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-2-クロロ-4-(アミノ-アジピン酸スクシネートエステル)(26):)

(工程A:メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-2-クロロ-4-(アミノ-アジピン酸):)

20

実施例4の工程Bの生成物(17、17mg、0.021mmol)及びアジピン酸(25、18mg、0.123mmol)を実施例1の工程Eの方法によってカップリングさせると、表題化合物が白色の固体(11mg、59%)として得られた。MS(ESI、ポジティブ): C₄₁H₅₀Cl₂N₄O₁₂の計算値、860.3;実測値、861(M+H)、883(M+Na)。

【 0 4 6 6】

(工程B:メイタン-3-0-カルバモイル-N-フェニル-2-クロロ-4-(アミノ-アジピン酸スクシネートエステル)(26):)

実施例2の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(10mg、0.012mmol)から白色の固体(11mg、100%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): C₄₅H₅₃Cl₂N₅O₁₄の計算値、957.3;実測値、958.0(M+H)、980.0(M+Na)。

30

【化 5 0 9】

¹H NMR (500

MHz, クロロホルム-*d*) δ: 8.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.08 – 6.93 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 15.0, 10.9 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.19 (dd, *J* = 15.1, 9.0 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 4.39 – 4.28 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.74 – 3.65 (m, 3H), 3.55 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 3.05 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.93 – 2.87 (m, 6H), 2.86 (s, 6H), 2.82 (d, *J* = 5.4 Hz, 8H), 2.68 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.51 (dd, *J* = 13.9, 11.9 Hz, 1H), 2.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (dd, *J* = 13.8, 2.6 Hz, 1H), 1.88 (d, *J* = 5.4 Hz, 5H), 1.74 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.52 (s, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.25 – 1.18 (m, 1H), 0.87 (s, 3H).

40

【 0 4 6 7】

(実施例9)

実施例9～25は、ペイロード30a～qを作製するための一般スキームである図17に示されている化合物に言及している。

【 0 4 6 8】

50

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-(3-クロロ-4-アミノ)ベンゼン(30a))

(工程A: 1-イソシアナト-3-クロロ-4-ニトロベンゼン(28a):)

Caiらの文献(Org. Lett. 2012, 14, 3332-35)の手順に従って、トリホスゲン(301mg、1.01mmol)を2mLの無水EtOAcに溶解させ、反応液をAr雰囲気下で0℃に冷却した。Et₃N(15 μL、0.11mmol)及び3-クロロ-4-ニトロアニリン(27a、173mg、1.00mmol)の3mLの無水EtOAc溶液を20分かけて滴加した。反応フラスコを周囲温度に温め、1時間攪拌し、その後、水コンデンサーの上に載せ、80℃まで18時間加熱した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を、フリットフィルター上で、1:1のEt₂O/ヘキサン(3×10mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、真空中で乾燥させると、表題化合物が黄色の固体(177mg、89%)として得られた。

【化 5 1 0】

10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ: 7.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H).

【 0 4 6 9】

(工程B: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(3-クロロ-4-ニトロ)ベンゼン(29a):)

実施例1の工程Cの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(28a、87mg、0.438mmol)及びメイタンシノール(6、103mg、0.182mmol)から薄黄色の固体(78mg、56%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): C₃₅H₄₀Cl₂N₄O₁₁の計算値、762.2;実測値、763.1(M+H)。

【 0 4 7 0】

(工程C: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(3-クロロ-4-アミノ)ベンゼン(30a):)

20

実施例4の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(29a、77mg、0.101mmol)から白色の固体(59mg、74%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): C₃₅H₄₂Cl₂N₄O₉の計算値、732.2;実測値、733.1(M+H)。

【化 5 1 1】

¹H NMR (500 MHz,

クロロホルム-*d*) δ: 7.43 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.46 (dd, *J* = 15.4, 11.1 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 15.4, 8.7 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 1H), 3.53 – 3.44 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.26 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.50 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.50 (dd, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 0.90 (s, 3H).

30

【 0 4 7 1】

(実施例10)

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-クロロ-2-アミノ)ベンゼン(30b))

(工程A: 1-イソシアナト-4-クロロ-2-ニトロベンゼン(28b):)

実施例9の工程Aの方法を用いて、表題化合物を4-クロロ-2-ニトロアニリン(27b、172mg、0.997mmol)から黄色の固体(198mg、100%)として調製した。

40

【化 5 1 2】

¹H NMR

(300 MHz, クロロホルム-*d*) δ: 8.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H).

【 0 4 7 2】

(工程B: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-クロロ-2-ニトロ)ベンゼン(29b):)

実施例4の工程Aの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(28b、98mg、0.493mmol)及びメイタンシノール(6、54mg、0.096mmol)からオレンジ色の固体(46mg、63%)として調

50

製した。MS(ESI、ポジティブ): $C_{35}H_{40}Cl_2N_4O_{11}$ の計算値、762.2; 実測値、763.5(M+H)。

【0473】

(工程C: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-クロロ-2-アミノ)ベンゼン(30b):)

実施例4の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(29b、44mg、0.058mmol)から白色の固体(34mg、74%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $C_{35}H_{42}Cl_2N_4O_9$ の計算値、732.2; 実測値、733.5(M+H)。

【化513】

^1H NMR (500 MHz,

クロロホルム-d) δ : 7.43 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.46 (dd, $J = 15.4, 11.1$ Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.07 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J = 15.4, 8.7$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 1H), 3.54 – 3.44 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.26 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.50 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.26 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.50 (dd, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 2H), 1.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 0.90 (s, 3H).

10

【0474】

(実施例11)

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-(2-メチル-4-アミノ)ベンゼン(30c))

(工程A: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(2-メチル-4-ニトロ)ベンゼン(29c):)

Teledyne ISCO精製システムによりC18 Aq RediSep Goldカラムで精製する(勾配溶出: 水中20~80% MeCN、両方に0.05% 酢酸)ことを除き、実施例4の工程Aの方法を用いて、表題化合物を2-メチル-4-ニトロフェニルイソシアネート(28c、41mg、0.230mmol)及びメイタンシノール(6、53mg、0.094mmol)から黄色の固体(10mg、14%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $C_{36}H_{43}ClN_4O_{11}$ の計算値、742.3; 実測値、743.2(M+H)。

【0475】

(工程B: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(2-メチル-4-アミノ)ベンゼン(30c):)

実施例4の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(29c、10mg、0.014mmol)からクリーム色の固体(6mg、60%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $C_{35}H_{42}Cl_2N_4O_9$ の計算値、712.3; 実測値、713.2(M+H)。

【化514】

^1H NMR (500 MHz,

クロロホルム-d) δ : 7.33 – 7.30 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 15.5, 10.9$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.22 – 6.15 (m, 1H), 6.10 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.46 (dd, $J = 15.5, 8.9$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 11.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.42 – 4.29 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.53 – 3.41 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.24 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.14 (s, 1H), 2.89 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J = 13.7, 11.7$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.94 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.51 – 1.45 (m, 1H), 1.34 – 1.21 (m, 5H), 0.91 (s, 3H).

40

【0476】

(実施例12)

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-(2-メチル-3-アミノ)ベンゼン(30d))

(工程A: 1-イソシアナト-2-メチル-3-ニトロベンゼン(28d):)

実施例9の工程Aの方法を用いて、表題化合物を2-メチル-3-ニトロアニリン(27d、153mg、1.01mmol)から淡黄色の固体(178mg、99%)として調製した。

50

【化 5 1 5】

¹H NMR(300 MHz, クロロホルム-*d*) δ: 7.68 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.26 (m, 2H), 2.49 (s, 3H).

【 0 4 7 7】

(工程B: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(2-メチル-3-ニトロ)ベンゼン(29d):)

実施例4の工程Aの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(28d、70mg、0.393mmol)及びメイタンシノール(6、73mg、0.129mmol)から黄色の固体(41mg、43%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): C₃₆H₄₃ClN₄O₁₁の計算値、742.3;実測値、743.5(M+H)。

【 0 4 7 8】

10

(工程C: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(2-メチル-3-アミノ)ベンゼン(30d):)

Phenomenex Gemini 5u、30×150mm C18カラム上での分取HPLC(水中20～80%MeCN、両方に0.05%HOAc、15分間、50mL/分)により再精製しなければならないことを除き、実施例4の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(29d、44mg、0.058mmol)から白色の固体(12mg、29%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): C₃₆H₄₅ClN₄O₉の計算値、712.3;実測値、713.5(M+H)。

【化 5 1 6】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ:

7.92 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.63 – 6.53 (m, 1H), 6.49 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 15.0, 9.1 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 12.1, 2.7 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.58 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.16 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.73 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.45 – 2.38 (m, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 5H), 1.66 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.10 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H).

20

【 0 4 7 9】

(実施例13)

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-(6-メチル-3-アミノ)ベンゼン(30e):)

(工程A: 1-イソシアナト-6-メチル-3-ニトロベンゼン(28e):)

実施例9の工程Aの方法を用いて、表題化合物を6-メチル-3-ニトロアニリン(27e、1.00mmol)から黄色の固体(100mg、56%収率)として調製した。

30

【化 5 1 7】

¹H NMR (500

MHz, クロロホルム-*d*) δ: 7.98 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 7.95 (dd, 1H, *J* = 2.5, 8.5 Hz), 7.36 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz).

【 0 4 8 0】

(工程B: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(6-メチル-3-ニトロ)ベンゼン(29e):)

ISCOによりC18 Aq RediSep Goldカラムで精製する(勾配溶出: 水中20～80%MeCN、両方に0.05%酢酸)ことを除き、実施例1の工程Cの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(28e、0.422mmol)及びメイタンシノール(6、100mg、0.176mmol)から黄色の固体(21mg、16%収率)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): C₃₆H₄₃ClN₄O₁₁の計算値、742.3;実測値、725.2(M+H-H₂O)、765.2(M+Na)。

40

【 0 4 8 1】

(工程C: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(6-メチル-3-アミノ)ベンゼン(30e):)

実施例4の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(29e、21mg、0.028mmol)から白色の固体(6.0mg、29%収率)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): C₃₆H₄₅ClN₄O₉の計算値、712.3、実測値、713.3(M+H)、695.3(M+H-H₂O)。

【化 5 1 8】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.25-7.22 (m, 1H), 6.96 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 6.84 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.45-6.40 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.10 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 5.35 (dd, 1H, *J* = 8.5, 11.7 Hz), 4.77 (dd, 1H, *J* = 2.5, 11.7 Hz), 4.37 (dd, 1H, *J* = 10.5, 10.5 Hz), 3.99 (s, 3H), 3.48 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 3.45 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 3.28 (s, 3H), 3.24 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 3.19 (s, 3H), 2.97 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz), 2.50 (dd, 1H, *J* = 11.5, 11.5 Hz), 2.28-2.22 (m, 4H), 1.86 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 1.70 (s, 3H), 1.53-1.49 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.27-1.22 (m, 1H), 0.89 (s, 3H).

10

【 0 4 8 2】

(実施例14)

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-(6-メチル-2-アミノ)ベンゼン(30f))

(工程A: 1-イソシアナト-6-メチル-2-ニトロベンゼン(28f):)

実施例9の工程Aの方法を用いて、表題化合物を6-メチル-2-ニトロアニリン(27f、1.00mmol)から黄色の固体(135mg、76%収率)として調製した。

【化 5 1 9】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.49 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.22 (dd, 1H, *J* = 8.5, 8.5 Hz), 2.43 (s, 3H).

20

【 0 4 8 3】

(工程B: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(6-メチル-2-ニトロ)ベンゼン(29f):)

実施例13の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(28f、0.422mmol)及びメイタンシノール(6、100mg、0.176mmol)から黄色の固体(33mg、25%収率)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): C₃₆H₄₃ClN₄O₁₁の計算値、742.3;実測値、743.2(M+H)。

【 0 4 8 4】

(工程C: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(6-メチル-2-アミノ)ベンゼン(30f):)

実施例4の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(29f、33mg、0.044mmol)から黄色の固体(15.0mg、53%収率)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): C₃₆H₄₅ClN₄O₉の計算値、712.3、実測値、713.30(M+H)。

30

【化 5 2 0】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.01- 6.98 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.67-6.62 (m, 2H), 6.50-6.45 (m, 1H), 6.35 (bs, 1H), 6.16 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 5.98 (s, 1H), 5.63 (dd, 1H, *J* = 8.5, 14.7 Hz), 4.96 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz), 4.28 (dd, 1H, *J* = 10.5, 10.5 Hz), 3.98 (s, 3H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.21 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 3.18 (s, 3H), 2.81 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz), 2.54 (dd, 1H, *J* = 13.5, 13.5 Hz), 2.25-2.23 (m, 4H), 1.90 (d, 1H, *J* = 12.5 Hz), 1.70 (s, 3H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 4H), 0.92 (s, 3H).

40

【 0 4 8 5】

(実施例15)

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-フルオロ-2-アミノ)ベンゼン(30g))

(工程A: 1-イソシアナト-4-フルオロ-2-ニトロベンゼン(28g):)

実施例9の工程Aの方法を用いて、表題化合物を4-フルオロ-2-ニトロアニリン(27g、1.00mmol)からオレンジ色の固体(223mg、81%収率)として調製した。

【化 5 2 1】

¹H NMR (300

MHz, CDCl₃): δ 7.88 (dd, 1H, *J* = 3.0, 7.5 Hz), 7.33 (dd, 1H, *J* = 3.0, 7.5 Hz), 7.25 (dd, 1H, *J* = 4.0, 9.0 Hz).

【 0 4 8 6】

(工程B: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-フルオロ-2-ニトロ)ベンゼン(29g):)

実施例13の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(28g、0.422mmol)及びメイタンシノール(6、10mg、0.176mmol)から黄色の固体(16mg、12%収率)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): C₃₅H₄₀ClFN₄O₁₁の計算値、746.2;実測値、747.2(M+H)。

10

【 0 4 8 7】

(工程C: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-フルオロ-2-アミノ)ベンゼン(30g):)

実施例4の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(29g、16mg、0.021mmol)から黄色の固体(4.0mg、26%収率)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): C₃₅H₄₂ClFN₄O₉の計算値、716.3;実測値、717.2(M+H)。

【化 5 2 2】

¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃): δ 7.25-7.21 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.73 (bs, 1H), 6.52 (dd, 1H, *J* = 2.5, 8.5 Hz), 6.50-6.48 (2H, m), 6.39 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.11 (1H, bs), 5.52 (dd, 1H, *J* = 8.5, 15.7 Hz), 4.87 (dd, 1H, *J* = 2.5, 11.5 Hz), 4.27 (dd, 1H, *J* = 11.5, 11.5 Hz), 3.99 (s, 3H), 3.49 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 3.45 (bs, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.18 (bs, 1H), 2.84-2.83 (m, 1H), 2.52 (dd, 1H, *J* = 11.5, 13.5 Hz), 2.28 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 1.86 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 1.68 (s, 3H), 1.51-1.45 (m, 1H), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 1.27-1.23 (m, 1H), 0.89 (s, 3H).

20

【 0 4 8 8】

(実施例16)

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-(2-フルオロ-5-アミノ)ベンゼン(30h))

(工程A: 1-イソシアナト-2-フルオロ-5-ニトロベンゼン(28h):)

30

実施例9の工程Aの方法を用いて、表題化合物を2-フルオロ-5-ニトロアニリン(27h、155 mg、0.99mmol)からオレンジ色の固体(168mg、93%収率)として調製した。

【化 5 2 3】

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ: 8.10 (dd, *J* = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 6.7, 2.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H).

【 0 4 8 9】

(工程B: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(2-フルオロ-5-ニトロ)ベンゼン(29h):)

実施例13の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(28h、61mg、0.335mmol)及びメイタンシノール(6、67mg、0.119mmol)からオレンジ色の固体(21mg、24%収率)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): C₃₅H₄₀ClFN₄O₁₁の計算値、746.2;実測値、747.5(M+H)。

40

【 0 4 9 0】

(工程C: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(2-フルオロ-5-アミノ)ベンゼン(30h):)

実施例4の工程Bの方法を用いて、2回目の逆相ISCO精製(勾配溶出: 水中30~90% MeCN、両方に0.05% 酢酸)の後、表題化合物を前工程の生成物(29h、20mg、0.027mmol)から白色の固体(6mg、29%収率)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): C₃₅H₄₂ClFN₄O₉の計算値、716.3;実測値、717.5(M+H)。

【化 5 2 4】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.70 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.0, 2.8$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 10.6, 8.7$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.56 (dd, $J = 15.3, 11.1$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 6.32 (dt, $J = 8.7, 3.3$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.49 (dd, $J = 15.2, 9.1$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.50 (dd, $J = 11.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.56 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.79 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 14.0, 11.9$ Hz, 2H), 2.03 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.44 (dd, $J = 18.3, 10.2$ Hz, 2H), 1.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.80 (s, 3H).

10

【 0 4 9 1】

(実施例17)

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-メトキシ-2-アミノ)ベンゼン(30i))

(工程A: 1-イソシアナト-4-メトキシ-2-ニトロベンゼン(28i):)

実施例9の工程Aの方法を用いて、表題化合物を4-メトキシ-2-ニトロアニリン(27i、1.0 mmol)から黄色の固体(100mg、51%収率)として調製した。

【化 5 2 5】

 $^1\text{H NMR}$ (300

MHz, CDCl_3): δ 8.10 (dd, 1H, $J = 3.0, 8.7$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 4.06 (s, 3H).

20

【 0 4 9 2】

(工程B: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-メトキシ-2-ニトロ)ベンゼン(29i):)

実施例13の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(28i、0.422mmol)及びメイタンシノール(6、100mg、0.176mmol)から黄色の固体(25mg、19%収率)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{ClN}_4\text{O}_{12}$ の計算値、758.3;実測値、759.2(M+H)。

【 0 4 9 3】

(工程C: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-メトキシ-2-アミノ)ベンゼン(30i):)

実施例4の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(29i、25mg、0.033mmol)から黄色の固体(2.0mg、9%収率)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{ClN}_4\text{O}_{10}$ の計算値、728.3;実測値、729.2(M+H)。

30

【化 5 2 6】

 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ 7.14 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 6.83 (s, 1H), 6.49-6.38 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.20 (bs, 1H), 5.55-5.51 (m, 1H), 4.89 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 4.30 (dd, 1H, $J = 11.0, 11.0$ Hz), 3.99 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.49-3.48 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.20-3.17 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.25 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 1.90 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 1.69 (s, 3H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

40

【 0 4 9 4】

(実施例18)

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-(3-メトキシ-4-アミノ)ベンゼン(30j))

(工程A: 1-イソシアナト-3-メトキシ-4-ニトロベンゼン(28j):)

実施例9の工程Aの方法を用いて、表題化合物を3-メトキシ-4-ニトロアニリン(27j、169 mg、1.00mmol)から黄色の固体(102mg、52%収率)として調製した。

【化 5 2 7】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, クロロホルム- d) δ : 8.01 – 7.81 (m, 1H), 6.85 – 6.65 (m, 2H), 3.96 (s, 4H).

50

【0495】

(工程B: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(3-メトキシ-4-ニトロ)ベンゼン(29j):)

反応が周囲温度で18時間実施されることを除き、実施例4の工程Aの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(28j、100mg、0.515mmol)及びメイタンシノール(6、71mg、0.126mmol)から黄色の固体(64mg、67%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $C_{36}H_{43}ClN_4O_{12}$ の計算値、758.3;実測値、759.5(M+H)。

【0496】

(工程C: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(3-メトキシ-4-アミノ)ベンゼン(30j):)

実施例4の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(29j、63mg、0.083mmol)から白色の固体(37mg、57%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $C_{36}H_{45}ClN_4O_{10}$ の計算値、728.3;実測値、729.5(M+H)。

10

【化528】

^1H NMR (500 MHz,

クロロホルム-d) δ : 6.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 6.52 – 6.38 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.13 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J = 15.5, 8.6$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.55 – 3.39 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.27 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.90 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J = 13.9, 11.6$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.87 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.25 (dd, $J = 15.1, 10.5$ Hz, 1H), 0.90 (s, 3H).

20

【0497】

(実施例19)

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-(2-メトキシ-4-アミノ)ベンゼン(30k):)

(工程A: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(2-メトキシ-4-ニトロ)ベンゼン(29k):)

反応物をISCOによりC18 Aq RediSep Goldカラムで精製する(勾配溶出: 水中20~80% MeCN、両方に0.05% 酢酸)ことを除き、実施例4の工程Aの方法を用いて、表題化合物を1-イソシアナト-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン(28k、62mg、0.319mmol)及びメイタンシノール(6、53mg、0.094mmol)から淡黄色の固体(25mg、35%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $C_{36}H_{43}ClN_4O_{12}$ の計算値、758.3;実測値、759.5(M+H)。

30

【0498】

(工程B: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(2-メトキシ-4-アミノ)ベンゼン(30k):)

実施例4の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(29k、24mg、0.032mmol)から白色の固体(9mg、36%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $C_{36}H_{45}ClN_4O_{10}$ の計算値、728.3;実測値、729.5(M+H)、751.5(M+Na)。

【化529】

^1H NMR (500

MHz, クロロホルム-d) δ : 7.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 15.1, 10.9$ Hz, 1H), 6.36 – 6.24 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.31 (dd, $J = 15.1, 9.1$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $J = 11.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.41 – 4.29 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.52 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.02 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.47 (dd, $J = 13.8, 11.8$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J = 13.7, 2.4$ Hz, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.78 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.50 (dd, $J = 10.2, 6.4$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 0.86 (s, 3H).

40

【0499】

(実施例20)

50

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-(3-トリフルオロメチル-4-アミノ)ベンゼン(301))

(工程A: 1-イソシアナト-3-トリフルオロメチル-4-ニトロベンゼン(281):)

実施例9の工程Aの方法を用いて、表題化合物を3-トリフルオロメチル-4-ニトロアニリン(271、103mg、0.500mmol)から黄色の油状固体(63mg、54%収率)として調製した。

【化530】

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ : 7.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.53 (dt, $J = 2.4, 0.5$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 8.7, 2.3, 0.5$ Hz, 1H).

【0500】

(工程B: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(3-トリフルオロメチル-4-ニトロ)ベンゼン(291): 10)

実施例19の工程Aの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(281、59mg、0.254mmol)及びメイタンシノール(6、57mg、0.101mmol)から黄色の固体(27mg、34%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_{11}$ の計算値、796.2;実測値、797.4(M+H)。

【0501】

(工程C: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(3-トリフルオロメチル-4-アミノ)ベンゼン(301):)

実施例4の工程Bの方法を用いて、2回目の逆相ISCO精製の後、表題化合物を前工程の生成物(291、25mg、0.031mmol)から白色の固体(16mg、62%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_9$ の計算値、766.3;実測値、767.5(M+H)。

【化531】

^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ : 7.47 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.71 – 6.61 (m, 1H), 6.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.49 – 6.42 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.06 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J = 15.5, 8.5$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $J = 11.5, 2.2$ Hz, 1H), 4.32 (ddd, $J = 12.2, 10.5, 1.9$ Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.54 – 3.44 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.26 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 2.88 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 14.0, 11.6$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 14.0, 2.3$ Hz, 1H), 1.86 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.50 (td, $J = 10.2, 6.3$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 0.90 (s, 3H).

【0502】

(実施例21)

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-(2-ブromo-4-アミノ)ベンゼン(30m))

(工程A: 1-イソシアナト-2-ブromo-4-ニトロベンゼン(28m):)

実施例9の工程Aの方法を用いて、表題化合物を2-ブromo-4-ニトロアニリン(27m、108mg、0.498mmol)から黄色の固体(109mg、90%収率)として調製した。

【化532】

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ : 8.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.8, 0.3$ Hz, 1H).

【0503】

(工程B: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(2-ブromo-4-ニトロ)ベンゼン(29m):)

実施例19の工程Aの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(28m、55mg、0.226mmol)及びメイタンシノール(6、46mg、0.081mmol)から黄色の固体(30mg、45%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{BrClN}_4\text{O}_{11}$ の計算値、806.2;実測値、809.0(M+H)。

【0504】

(工程C: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(2-ブromo-4-アミノ)ベンゼン(30m):)

実施例4の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(29m、28mg、0.035mmol) 50

から白色の固体(10mg、34%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $C_{35}H_{42}BrClN_4O_9$ の計算値、776.2;実測値、779.0(M+H)。

【化 5 3 3】

^1H NMR (300 MHz,

クロロホルム-*d*) δ : 7.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 6.50 – 6.29 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.22 (dd, $J = 14.6, 9.0$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $J = 11.8, 2.6$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.60 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.26 (s, 4H), 3.20 (s, 4H), 3.05 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.49 (dd, $J = 13.7, 11.9$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J = 13.7, 2.6$ Hz, 1H), 1.79 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.69 (s, 4H), 1.49 (dd, $J = 10.3, 6.2$ Hz, 1H), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.28 – 1.16 (m, 2H), 0.87 (s, 3H).

10

【 0 5 0 5】

(実施例22)

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-トリフルオロメトキシ-2-アミノ)ベンゼン(30n))

(工程A: 1-イソシアナト-4-トリフルオロメトキシ-2-ニトロベンゼン(28n):)

実施例9の工程Aの方法を用いて、表題化合物を4-トリフルオロメトキシ-2-ニトロアニリン(27n、223mg、1.00mmol)からオレンジ色の油状固体(228mg、92%収率)として調製した。

20

【化 5 3 4】

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ : 8.03 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 7.32 (dt, $J = 9.0, 0.6$ Hz, 1H).

【 0 5 0 6】

(工程B: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-トリフルオロメトキシ-2-ニトロ)ベンゼン(29n):)

実施例4の工程Aの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(28n、215mg、0.867mmol)及びメイタンシノール(6、84mg、0.149mmol)から黄色の固体(87mg、72%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $C_{36}H_{40}ClF_3N_4O_{12}$ の計算値、812.2;実測値、813.5(M+H)、835.4(M+Na)。

30

【 0 5 0 7】

(工程C: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-トリフルオロメトキシ-2-アミノ)ベンゼン(30n):)

実施例4の工程Bの方法を用いて、2回目の逆相ISCO精製の後、表題化合物を前工程の生成物(29n、85mg、0.105mmol)から白色の固体(59mg、67%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $C_{36}H_{42}ClF_3N_4O_{10}$ の計算値、782.3;実測値、783.5(M+H)、805.5(M+Na)。

【化 5 3 5】

^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ : 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.63 (m, 2H), 6.43 (dd, $J = 15.4, 10.9$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.58 (dd, $J = 15.4, 8.8$ Hz, 1H), 4.88 – 4.77 (m, 1H), 4.28 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.39 (p, $J = 1.7$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.15 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.57 – 2.47 (m, 1H), 2.28 – 2.22 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.54 – 1.43 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.87 (s, 3H).

40

【 0 5 0 8】

50

(実施例23)

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-フルオロ-5-クロロ-2-アミノ)ベンゼン(30o))

(工程A: 1-イソシアナト-4-フルオロ-5-クロロ-2-ニトロベンゼン(28o):)

実施例9の工程Aの方法を用いて、表題化合物を4-フルオロ-5-クロロ-2-ニトロアニリン(27o、70mg、0.367mmol)から黄色の油状物(72mg、91%収率)として調製した。

【化 5 3 6】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ : 8.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H).

【 0 5 0 9 】

(工程B: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-フルオロ-5-クロロ-2-ニトロ)ベンゼン(29o):)

10

実施例4の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(28o、70mg、0.323mmol)及びメイタンシノール(6、48mg、0.085mmol)から黄色の固体(35mg、53%収率)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_{11}$ の計算値、780.2;実測値、781.4(M+H)。

【 0 5 1 0 】

(工程C: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-フルオロ-5-クロロ-2-アミノ)ベンゼン(30o):)

実施例4の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(29o、34mg、0.044mmol)から白色の固体(21mg、60%収率)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_9$ の計算値、750.2;実測値、751.5(M+H);

【化 5 3 7】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz,

20

DMSO-*d*₆) δ : 7.97 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.66 – 6.30 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.52 (dd, $J = 14.9, 9.3$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.52 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.75 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.45 (t, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.77 (s, 3H).

【 0 5 1 1 】

30

(実施例24)

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-アミノ-2-メチル-5-モルホリン-4-イル)ベンゼン(30p))

(工程A: (4-ニトロ-2-メチル-5-モルホリン-4-イル)フェニルイソシアネート(28p):)

実施例9の工程Aの手順を用いて、表題化合物を2-メチル-5-モルホリン-4-イル-4-ニトロフェニルアミン(237mg、1.00mmol)から明るいオレンジ色の固体(230mg、87%収率)として調製した。

【化 5 3 8】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.84 (t, 4H, $J = 5$ Hz), 3.01 (t, 4H, $J = 5$ Hz), 2.31 (s, 3H).

40

【 0 5 1 2 】

(工程B: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-ニトロ-2-メチル-5-モルホリン-4-イル)ベンゼン(29p):)

実施例19の工程Aの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(28p、56mg、0.21mmol)及びメイタンシノール(6、50mg、0.09mmol)からオフホワイト色の固体(8mg、11%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{ClN}_5\text{O}_{12}$ の計算値、827.3;実測値、828.2(M+H)。

【 0 5 1 3 】

(工程C: メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-アミノ-2-メチル-5-モルホリン-4-イル)ベンゼン(30p):)

50

実施例4の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(29p、8mg、0.01mmol)から白色の固体(3.2mg、42%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $C_{40}H_{52}ClN_5O_{10}$ の計算値、797.3; 実測値、798.2(M+H)、820.2(M+Na)。

【化 5 3 9】

^1H NMR (500

MHz, DMSO- d_6) δ : 7.54 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.62 – 6.52 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.69 – 5.51 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.45 (dd, $J = 12.0, 2.7$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.64 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.53 – 3.44 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.14 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.77 (q, $J = 4.2, 3.2$ Hz, 4H), 2.69 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.97 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.42 (t, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.78 (s, 3H).

10

【 0 5 1 4 】

(実施例25)

(メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピロリジン-1-イル)ベンゼン(30q))

(工程A:(4-ニトロ-2-メチル-5-ピロリジン-1-イル)フェニルイソシアネート(28q):)

実施例9の工程Aの手順を用いて、表題化合物を2-メチル-4-ニトロ-5-ピロリジン-1-イル-フェニルアミン(221mg、1.00mmol)から明るいオレンジ色の固体(210mg、85%収率)として調製した。

20

【化 5 4 0】

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.25-3.14 (m, 4H), 2.00-1.94 (m, 4H).

【 0 5 1 5 】

(工程B:メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-ニトロ-2-メチル-5-ピロリジン-1-イル)フェニル(29q):)

実施例19の工程Aの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(28q、53mg、0.21mmol)及びメイタンシノール(6、50mg、0.09mmol)からオフホワイト色の固体(28mg、39%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $C_{40}H_{50}ClN_5O_{11}$ の計算値、811.3; 実測値、812.2(M+H)。

30

【 0 5 1 6 】

(工程C:メイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-アミノ-2-メチル-5-ピロリジン-1-イル)ベンゼン(30q):)

実施例4の工程Bの方法を用いて、表題化合物を前工程の生成物(29q、28mg、0.03mmol)から白色の固体(8.6mg、32%)として調製した。MS(ESI、ポジティブ): $C_{40}H_{52}ClN_5O_9$ の計算値、781.3; 実測値、782.2(M+H)、804.2(M+Na)。

【化 5 4 1】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.53 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.93 – 6.86 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.66 – 6.50 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 14.6, 9.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.47 (dd, *J* = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.15 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 2.70 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.89 – 1.76 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.43 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H).

10

【0 5 1 7】

(実施例26)

(コンジュゲートの調製及び特徴解析)

下記の手順を用いて、5つの抗体を本開示のリンカー-ペイロード化合物にコンジュゲートさせた。これらの実験で使用される4つの標的化抗体は:(1)PSMA抗体-薬物コンジュゲート(PSMA ANTIBODY-DRUG CONJUGATES)というタイトルの国際特許出願公開W02007/002222 A 2号に示されているようなクローンAB-PG1-XG1-006の重鎖及び軽鎖可変ドメインを有するPSMA抗体、(2)「腫瘍の診断及び治療のための組成物及び方法(COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF TUMOR)」というタイトルの国際特許出願公開W02007001851号のクローン3A5に由来する可変領域を有する抗MUC16抗体、(3)Carterらの文献、PNAS 1992 89 4285のhumAb4D5-8に由来する可変領域を有する抗HER2抗体、並びに(4)抗ST EAP2抗体であった。これらの特許出願公開及びジャーナル引用文献は、あらゆる目的のために、引用により完全に本明細書中に組み込まれる。全てのモノクローナル抗体をCHO細胞で発現させ、プロテインAにより精製した。癌研究と全く関係のない免疫学的抗原に由来する非結合アイソタイプ対照(5)も使用した。

20

【0 5 1 8】

方法A: 50mM HEPES、150mM NaCl、pH 7.5中の抗体(10mg/ml)を、1mMジチオスレイトールで、37℃で30分間で処理した。ゲル濾過(G-25、pH 4.5の酢酸ナトリウム)後、DMSO(10mg/ml)中のマレイミドリンカーペイロード誘導体(リンカー-ペイロード9、19、又は24について; 1.2当量/SH基)を還元された抗体に添加し、混合物を1M HEPES(pH 7.4)でpH 7.0に調整した。コンジュゲーション反応をN-エチルマレイミド(NEM)で任意にクエンチした。コンジュゲートをサイズ排除クロマトグラフィーにより精製し、滅菌濾過した。タンパク質濃度及びペイロード対抗体比を、Hamblettらの文献(American Association for Cancer Research, 2004 Oct 15;10(20):7063-70)又はネイティブのものとコンジュゲートされたものの質量差に従って、UVスペクトル分析により決定した。サイズ排除HPLCにより、使用した全てのコンジュゲートが95%を超えて単量体であることが立証され、RP-HPLCにより、0.5%未満のコンジュゲートされていないリンカーペイロードが存在することが立証された。収率及びペイロード対抗体比は、表1に報告されている。

30

40

【0 5 1 9】

方法B: 50mM HEPES、150mM NaCl、pH 8.0、及び10~15% (v/v) DMA中の抗体(10~20mg/ml)を5~6倍過剰の10、14、20、22、又は26と周囲温度で2時間(hr)コンジュゲートさせた。コンジュゲートをサイズ排除クロマトグラフィー又は大規模限外濾過により精製し、滅菌濾過した。タンパク質濃度をUVスペクトル分析により決定した。サイズ排除HPLCにより、使用した全てのコンジュゲートが90%を超えて単量体であることが立証され、RP-HPLCにより、1%未満のコンジュゲートされていないリンカーペイロードが存在することが立証された。全てのコンジュゲート抗体を、ネイティブのものとコンジュゲートされたものの質量差により分析した。ペイロード対抗体比は、表1に報告されている。

【0 5 2 0】

50

方法C—細菌トランスグルタミナーゼコンジュゲーション:非グリコシル化、脱グリコシル化、又はグルタミンタグ化抗体を、PBS pH 7.4中、1~10mg/mLでコンジュゲートさせることができる。リンカーペイロード22を抗体よりも10~25倍モル過剰で添加することができる。酵素反応を抗体1mg当たり1~5単位の細菌トランスグルタミナーゼ(Zedira、T1001)の添加により開始させ、振盪させながら37℃で4~16時間インキュベートすることができる。コンジュゲートをサイズ排除クロマトグラフィーにより精製し、滅菌濾過することができる。タンパク質及びリンカーペイロード濃度をUVスペクトル分析により決定することができる。サイズ排除HPLCにより、コンジュゲートが95%を超えて単量体であり得ることが立証されることができる。全てのコンジュゲート抗体を、Hamblettらの文献、Cancer Res 2004 10 7063に従って、リンカーペイロードローディング値について、UVにより分析することができる。さらに、コンジュゲートを、Acquity UPLCと連動したWaters Synapt G2-Si QTOF質量分析を用いて、リンカーペイロードローディングについて、ESI-MSにより分析することができる。クロマトグラフィーによる分離を、C4カラム(Watersタンパク質BEH C4、50mm×1mm、1.7 μm)で、25分勾配(移動相B; 0:20%、1:20%、18:40%、18.1:90、20:95%、20.8:95%、20.9:20%、25:20%の分:パーセンテージ)で達成することができる。移動相Aは、水中の0.1%ギ酸であることができ、移動相Bは、アセトニトリル中の0.1%ギ酸であることができる。流速は、100 μl/分に設定することができる。検出器TOFスキャンは、m/z 700~5000、25分間から設定することができる、主なパラメータは掲載されている通りである(キャピラリー電圧3.2kV;サンプリングコーン150;ソースオフセット80;ソース温度120℃;脱溶媒和温度500℃;トラップ衝突エネルギー30;移動衝突エネルギー オフ;ガスコントロール オフ;分解 四重極:LM分解4.7)。合わせたスペクトルをMassLynxソフトウェアのMaxEnt関数でデコンボリューション処理することができる。

【0521】

(方法AのコンジュゲートのDAR決定)

抗体(システインコンジュゲート)へのリンカー-ペイロードのローディングを決定するために、コンジュゲートを脱グリコシル化し、還元し、LC-MSにより分析した。

【0522】

アッセイのために、50 μgのコンジュゲートをミリ-Q水で1mg/mLの最終濃度に希釈した。10 μLのPNGアーゼF溶液[PNGアーゼF溶液は、150 μLのPNGアーゼFストック(New England Biolabs、カタログ#P0704L)及び850 μLのミリ-Q水を添加することにより調製し、よく混合した]を希釈したコンジュゲート溶液に添加し、その後、37℃で一晩インキュベートした。得られる材料が20mMの最終TCEP濃度を有するように、2.4 μLの0.5M TCEPを試料に添加し、その後、これを50℃で30分間インキュベートした。10 μLの各試料の注入をLC-MS(Waters Synat G2-Si)で行い、0.1mL/分の勾配移動相、20~40%の移動相B(移動相A: H₂O中の0.1%v/v FA;移動相B:アセトニトリル中の0.1%v/v FA)で25分かけて溶出させた。LC分離は、Waters Acquity BEH C18カラム(1.0×50mM、1.7 μm)で達成した。

【0523】

質量分析スペクトルをデコンボリューション処理した。同定された軽鎖及び重鎖ピークは、リンカー-ペイロード値=0及び1の軽鎖(L)、リンカー-ペイロード値=0、1、2、及び3の重鎖(H)を表す。各々の種の強度値から、ホモ二量体抗体コンジュゲートについて、下記の方程式1を用いて、薬物対抗体比(DAR)を計算した。

【数1】

方程式 1:

$$\text{DAR} = 2 * \left[\frac{L1}{L0 + L1} + \frac{H1 + 2 * H2 + 3 * H3}{H0 + H1 + H2 + H3} \right]$$

【0524】

(方法BのコンジュゲートのDAR決定)

抗体(リジンコンジュゲート)へのリンカー-ペイロードのローディングを決定するため

に、コンジュゲートを脱グリコシル化し、LC-MSにより分析した。

【0525】

アッセイのために、50 µgのコンジュゲートをミリ-Q水で1mg/mLの最終濃度に希釈した。10 µLのPNGアーゼF溶液[PNGアーゼF溶液は、150 µLのPNGアーゼFストック(New England Biolabs、カタログ#P0704L)及び850 µLのミリ-Q水を添加することにより調製し、よく混合した]を希釈したコンジュゲート溶液に添加し、その後、37°Cで一晩インキュベートした。5 µLの各試料の注入をLC-MS(Waters Synat G2-Si)で行い、0.1mL/分の勾配移動相、20～50%の移動相B(移動相A: H₂O中の0.1%v/v FA; 移動相B: アセトニトリル中の0.1%v/v FA)で25分かけて溶出させた。LC分離は、Waters Acquity BEH C4カラム(1.0×50mm、1.7 µM)で、80°Cで達成した。

10

【0526】

Masslynxソフトウェアを用いて、質量分析スペクトルをデコンボリューション処理し、以下の方程式を用いて、薬物対抗体比(DAR)を計算した。図18を参照されたい。

1. 分布ピーク強度(PI)による薬物(Dn)の相対的パーセンテージ(%):

$$a. Dn\% = PI_n / \Sigma (PI_0 + PI_1 + PI_2 \dots + PI_i) \times 100$$

$$b. (n=0, 1, 2, 3, \dots, i)$$

2. 平均DAR計算:

$$a. DAR = \Sigma (1 \times D1\% + 2 \times D2\% + 3 \times D3\% + \dots + i \times Di\%)$$

表 1

【表 1】

抗 体	$\epsilon_{252 \text{ nm}} (\text{cm}^{-1} \text{ M}^{-1})$	$\epsilon_{280 \text{ nm}} (\text{cm}^{-1} \text{ M}^{-1})$
PSMA	77652	224320
MUC16	85888	247360
HER2	81847	215388
STEAP2	-	-
アイソタイプ対照	75113	218360

10

抗体コンジュゲート	ペイロード・抗体 (UV)	収率 %
PSMA-9	1.3	80
MUC16-9	1.4	70
HER2	1.5	75
アイソタイプ対照-9	1.5	80

抗体コンジュゲート	ペイロード・抗体 (ESI-MS)	収率 %
STEAP2-14	2.7	50
STEAP2-20	1.2	45
STEAP2-24	3.0	40
HER2-10	2.3	60
HER2-20	0.7	50
HER2-24	3.3	40
アイソタイプ対照-10	2.4	75
アイソタイプ対照-14	1.3	70
アイソタイプ対照-20	1.0	50
アイソタイプ対照-24	3.6	40

20

30

【0527】

(実施例27)

(インビトロリンカー-ペイロード無細胞酵素アッセイ)

(カテプシンBのインキュベーション)

インビトロの無細胞酵素アッセイ手順をDubowchikらの文献、Bioconjugate Chem. 2002 13 855(この内容全体は、あらゆる目的のために、引用により完全に本明細書中に組み込まれる)から取り入れた。リンカーペイロード9を、25mM酢酸ナトリウムバッファー、1mM EDTA、pH 5.0中に、最終100 $\mu\text{g/mL}$ で準備し、37°Cでプレインキュベートした。カテプシンB(Sigma # C8571)を、2当量のカテプシンBストックに対して1当量の30mM DTT、15mM EDTAで、室温で15分間活性化させた。活性化カテプシンB溶液を基質溶液に1:20のモル比で添加した(対照試料については、精製H₂Oを活性化カテプシンBの代わりに添加した)。試料を37°Cで一晩インキュベートした。得られた試料をQ1スキャンに通してLC-MSにより検出する。

40

【0528】

(LC-MS検出)

試料を12,000gで5分間遠心分離する。上清を回収し、上清から20 μl /分で、0.3ml/分の

50

30:70の移動相B:A(移動相A: H₂O中の0.1%FA;移動相B:アセトニトリル中の0.1%FA)の注入の組合せによって、液体クロマトグラフィー-質量分析((Waters Xevo TQ-S)により分析した。MS1をリンカーペイロード又はペイロードのいずれかの分子イオンの検出のための適切な範囲に設定する。上清は、720.9(M+Na)の質量(C₃₅H₄₃N₄O₉Clのモノアイソトピック質量の計算値、698.3)を有する予測されたペイロードのメイタン-3-0-カルバモイル-N-(4-アミノベンゼン)(8)を含有し、カテプシンBを含まない対照試料は、1170.4(M+Na)の質量(C₆₀H₈₀ClN₉O₁₆のモノアイソトピック質量の計算値、1147.50)を有する9を含有していた。予測されたペイロード分子イオンは、対照試料中に検出されなかった。

【0529】

本実施例の結果は重要であるが、それは、1つには、カテプシンBによる9のタンパク質分解が、該酵素が存在する細胞でのADCの内在化の後にしか起こらないからである。抗体が細胞傷害性ペイロードを標的細胞に直接送達するので、オフターゲット効果は軽減されるはずである。

【0530】

(実施例28)

(インビトロでの細胞傷害性アッセイ)

本実施例では、抗原を発現する腫瘍細胞をインビトロで死滅させる様々な抗体-薬物コンジュゲート及び裸のペイロードの能力を評価した。

【0531】

Ovcar3(Muc16+)細胞を、完全成長培地中、1ウェル当たり3000細胞で96ウェルプレートに播種し、一晚成長させた。細胞生存性曲線については、連続希釈したコンジュゲート又は裸のペイロードを100nM~5pMの範囲の最終濃度で細胞に添加し、3日間インキュベートした。生存を測定するために、細胞をCCK8(Dojindo)とともに最後の2時間インキュベートし、450nmでの吸光度(OD₄₅₀)をVictor(Perkin Elmer)で決定した。ジギトニン(40nM)処理細胞から決定されたバックグラウンドOD₄₅₀レベルを全てのウェルから差し引いた。生存は、未処理対照のパーセンテージとして表されている。IC₅₀値は、10点応答曲線(GraphPad Prism)に対する4パラメータロジスティック方程式から決定した。MUC16-9 ADCのIC₅₀は、0.1以上かつ1.0未満のIC₅₀(nM)を示す+++であった。全ての曲線及びIC₅₀値をペイロード当量について補正する。%細胞生存性対Log₁₀[M]薬物のプロットは、図1に示されている。裸のペイロードのIC₅₀値及び細胞死滅パーセントは、表2に掲載されている。

【0532】

SKBR3(Her2+)細胞を、完全成長培地中、1ウェル当たり8000細胞で96ウェルプレートに播種し、一晚成長させた。細胞生存性曲線については、連続希釈したコンジュゲート又は裸のペイロードを100nM~5pMの範囲の最終濃度で細胞に添加し、3日間インキュベートした。生存を測定するために、細胞をCCK8(Dojindo)とともに最後の2時間インキュベートし、450nmでの吸光度(OD₄₅₀)をVictor(Perkin Elmer)で決定した。ジギトニン(40nM)処理細胞から決定されたバックグラウンドOD₄₅₀レベルを全てのウェルから差し引いた。生存は、未処理対照のパーセンテージとして表されている。IC₅₀値は、10点応答曲線(GraphPad Prism)に対する4パラメータロジスティック方程式から決定した。HER2-9、10、20、及び24 ADCのIC₅₀は、それぞれ、+++、+++、+++、及び+++であった。ここで、+++は、0.1以上かつ1.0未満のIC₅₀(nM)を示す。全ての曲線及びIC₅₀値をペイロード当量について補正する。%細胞生存性対Log₁₀[M]薬物のプロットは、図2~5に示されている。裸のペイロードのIC₅₀値及び細胞死滅パーセントは、表2に掲載されている。

【0533】

C4-2(STEAP2+)細胞を、完全成長培地中、1ウェル当たり4000細胞で96ウェルプレートに播種し、一晚成長させた。細胞生存性曲線については、連続希釈したコンジュゲート又は裸のペイロードを100nM~5pMの範囲の最終濃度で細胞に添加し、5日間インキュベートした。生存を測定するために、細胞をCellTiter-Glo試薬とともに5分間インキュベートし、発光をVictorプレートリーダー(PerkinElmer)で決定した。IC₅₀値は、10点応答曲線(GraphPad Prism)に対する4パラメータロジスティック方程式から決定した。STEAP2-14、20、

10

20

30

40

50

及び24 ADCのIC₅₀は、それぞれ、++、+++、+ nMであった。+++は、0.1以上かつ1.0未満のIC₅₀(nM)を示し；++は、1.0以上かつ10未満のIC₅₀(nM)を示し；+は、10以上のIC₅₀(nM)を示す。

【0534】

IC₅₀は全てnM濃度で表し、%死滅は最大用量について報告する。全ての曲線及びIC₅₀値をペイロード当量について補正する。%細胞生存性対Log10[M]薬物のプロットは、図6～8に示されている。裸のペイロードのIC₅₀値及び細胞死滅パーセントは、表2に掲載されている。

【0535】

上記の実施態様及び実施例は、単に例示的かつ非限定的であることが意図される。当業者は、具体的な化合物、材料、及び手順の数多くの等価物を認識するか、又はそれらをルーチンの実験だけを用いて確認することができるであろう。そのような等価物は全て、本範囲内にあると考えられ、添付の特許請求の範囲によって包含される。

表2

【表2】

化合物 #	Ovcar3		C4-2		SKBr-3	
	IC50 (nM)	% 死滅	IC50 (nM)	% 死滅	IC50 (nM)	% 死滅
8	++	**	+	****	++	****
17	+++++	***	+++	****	+++++	*****
30a	+++	***	++	*****	+++	****
30b			+	*	+++	****
30c	++	**	+	**	++	***
30d			++	****	++	****
30e			++	****	++	***
30f			++	****	+++	*****
30g			++	*****	+++	*****
30h			++	*	+++	****
30i			+	*****	++	*****
30j	++	**	+	***	+++	****
30k	+++	***	+		++	*****
30l	+++	***	+		+++	*****
30m	+++++	**	+++++	*****	+++++	*****
30n			+	*****	++	*****
30o			+	*	+++	*****
30p			+		+	*
30q			+	***	++	*****

+++++は、0.001以上かつ0.01未満のIC₅₀(nM)を示し；

++++は、0.01以上かつ0.1未満のIC₅₀(nM)を示し；

+++は、0.1以上かつ1.0未満のIC₅₀(nM)を示し；

++は、1.0以上かつ10未満のIC₅₀(nM)を示し；かつ

+は、10以上のIC₅₀(nM)を示す。

*****は、99以上の%死滅を示し；

****は、95以上かつ99未満の%死滅を示し；

***は、90以上かつ95未満の%死滅を示し；

**は、85以上かつ90未満の%死滅を示し；かつ

10

20

30

40

50

*は、85未満の%死滅を示す。

【0536】

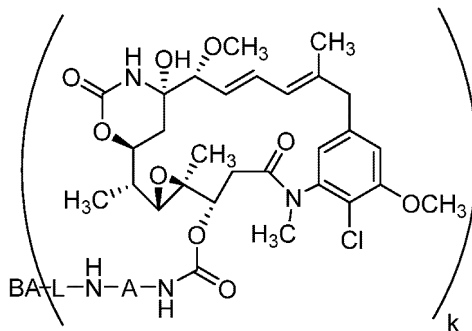
上記の実施態様及び実施例は、単に例示的かつ非限定的であることが意図される。当業者は、具体的な化合物、材料、及び手順の数多くの等価物を認識するか、又はそれらをルーチンの実験だけを用いて確認することができるであろう。そのような等価物は全て、本範囲内にあると考えられ、添付の特許請求の範囲によって包含される。

本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

(構成1)

式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体:

(化1)



(I)

(式中:

Aはアリーレン又はヘテロアリーレンであり;

Lはリンカーであり;

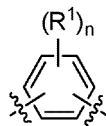
BAは結合剤であり;かつ

kは1~30の整数である)。

(構成2)

Aが:

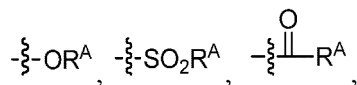
(化2)



であり;

R¹が、出現する毎に独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アリールアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

(化3)

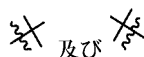


及びアジドから選択され;

R^Aがアルキルであり;

nが0~4の整数であり;かつ

(化4)



10

20

30

40

50

が、各々、Aから-NH-への結合を表す、
構成1記載の化合物。

(構成3)

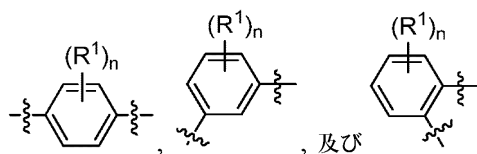
R^1 が、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロ
シクロアルキルから選択される、

構成2記載の化合物。

(構成4)

Aが:

(化5)



10

から選択され;かつ

n が0、1、2、又は3である、

構成2又は3記載の化合物。

(構成5)

R^1 が、出現する毎に独立に、メチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフル
オロメチル、ピロリジニル、及びモルホリニルから選択される、構成2~4のいずれか一項
記載の化合物。

20

(構成6)

R^1 がメチルである、構成2~5のいずれか一項記載の化合物。

(構成7)

R^1 が、出現する毎に独立に、フルオロ、クロロ、及びブロモから選択される、構成2~5
のいずれか一項記載の化合物。

(構成8)

R^1 がクロロである、構成2~5のいずれか一項記載の化合物。

(構成9)

R^1 がトリフルオロメチルである、構成2~5のいずれか一項記載の化合物。

30

(構成10)

R^1 がメトキシである、構成2~5のいずれか一項記載の化合物。

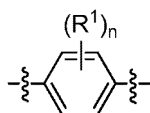
(構成11)

R^1 が、出現する毎に独立に、メチル、モルホリニル、及びピロリジニルから選択される
、構成2~5のいずれか一項記載の化合物。

(構成12)

Aが、

(化6)



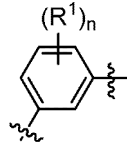
40

である、構成2~11のいずれか一項記載の化合物。

(構成13)

Aが、

(化7)

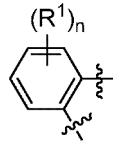


である、構成2～11のいずれか一項記載の化合物。

(構成14)

Aが、

(化8)



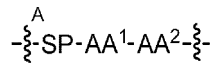
10

である、構成2～11のいずれか一項記載の化合物。

(構成15)

Lが:

(化9)



20

であり、

ここで:

SPがスペーサーであり;

(化10)



が前記結合剤との1以上の結合であり;

(化11)



30

がAから-NH-への結合であり;

AA¹がアミノ酸であり;かつ

AA²がアミノ酸である、

構成1～14のいずれか一項記載の化合物。

(構成16)

Lが:

(化12)



40

であり、

ここで:

SPがスペーサーであり;

(化13)



が前記結合剤との1以上の結合であり;かつ

(化14)

50



がAから-NH-への結合である、
構成1～14のいずれか一項記載の化合物。

(構成17)

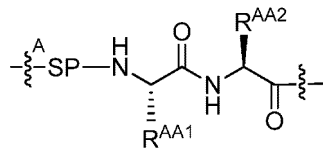
AA¹-AA²が: バリン-シトルリン、シトルリン-バリン、リジン-フェニルアラニン、フェニルアラニン-リジン、バリン-アスパラギン、アスパラギン-バリン、トレオニン-アスパラギン、アスパラギン-トレオニン、セリン-アスパラギン、アスパラギン-セリン、フェニルアラニン-アスパラギン、アスパラギン-フェニルアラニン、ロイシン-アスパラギン、アスパラギン-ロイシン、イソロイシン-アスパラギン、アスパラギン-イソロイシン、グリシン-アスパラギン、アスパラギン-グリシン、グルタミン酸-アスパラギン、アスパラギン-グルタミン酸、シトルリン-アスパラギン、アスパラギン-シトルリン、アラニン-アスパラギン、アスパラギン-アラニン、バリン-アラニン、アラニン-バリン、バリン-グリシン、又はグリシン-バリンである、構成15記載の化合物。

10

(構成18)

Lが:

(化15)



20

であり、

ここで:

SPがスペーサーであり;

(化16)



が前記結合剤との1以上の結合であり;

(化17)

30



がAから-NH-への結合であり;

R^{AA1}がアミノ酸側鎖であり;かつ

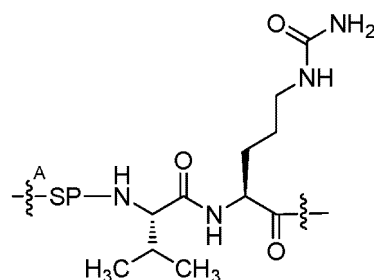
R^{AA2}がアミノ酸側鎖である、

構成1～15のいずれか一項記載の化合物。

(構成19)

Lが:

(化18)



40

であり、

ここで:

50

SPがスペーサーであり;かつ
(化 1 9)



が前記結合剤との1以上の結合であり;かつ
(化 2 0)



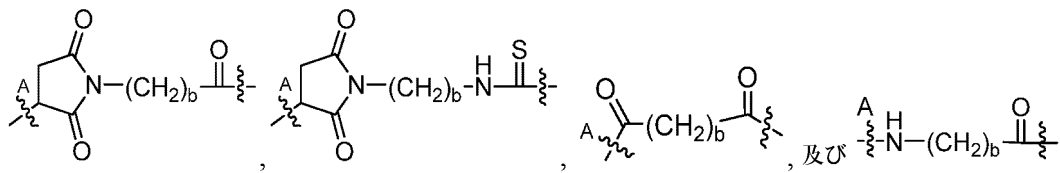
がAから-NH-への結合である、
構成18記載の化合物。
(構成 2 0)

10

SPがC₅₋₇アルキレンを含む、構成15~19のいずれか一項記載の化合物。
(構成 2 1)

SPが:

(化 2 1)



20

から選択され;

ここで:

bが、各々の場合に独立に、2~8の整数であり;

(化 2 2)



が前記結合剤との1以上の結合であり;かつ
(化 2 3)

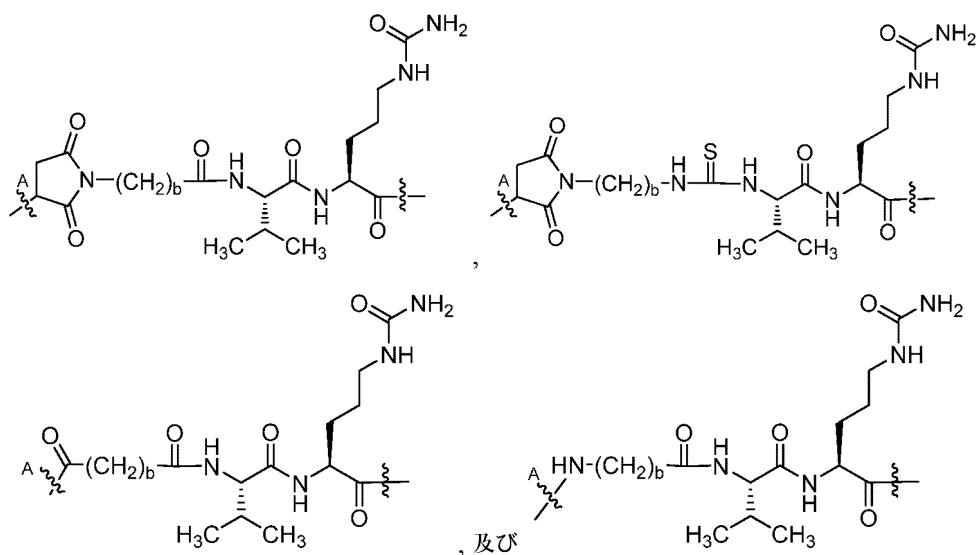


30

がAから-NH-への結合である、
構成15~20のいずれか一項記載の化合物。
(構成 2 2)

Lが、

(化 2 4)



10

から選択され;

ここで;

bが、2～8の整数であり;

(化 2 5)

20



が前記結合剤との1以上の結合であり;かつ

(化 2 6)



がAから-NH-への結合である、

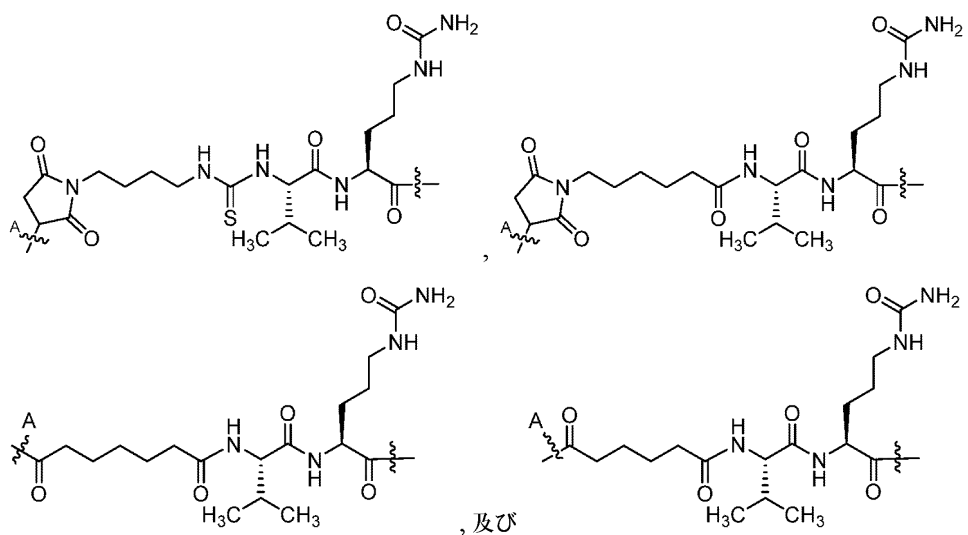
構成1～15及び17～21のいずれか一項記載の化合物。

(構成 2 3)

30

Lが、

(化 2 7)



40

から選択され;

ここで、

50

(化 2 8)



が、前記結合剤との結合であり、かつ

(化 2 9)

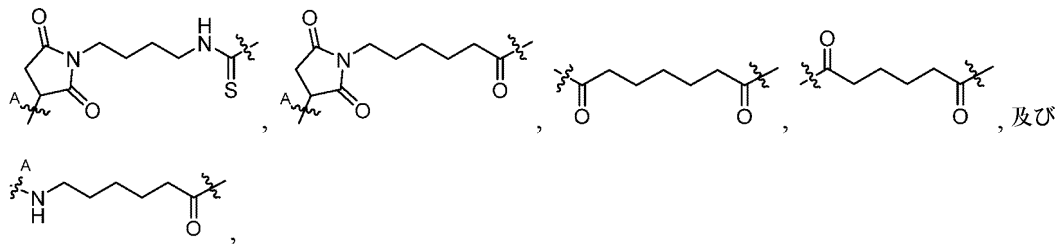


がAから-NH-への結合である、
構成22記載の化合物。

(構成 2 4)

Lが、

(化 3 0)



から選択され、ここで、

(化 3 1)



が、前記結合剤との結合であり、かつ

(化 3 2)

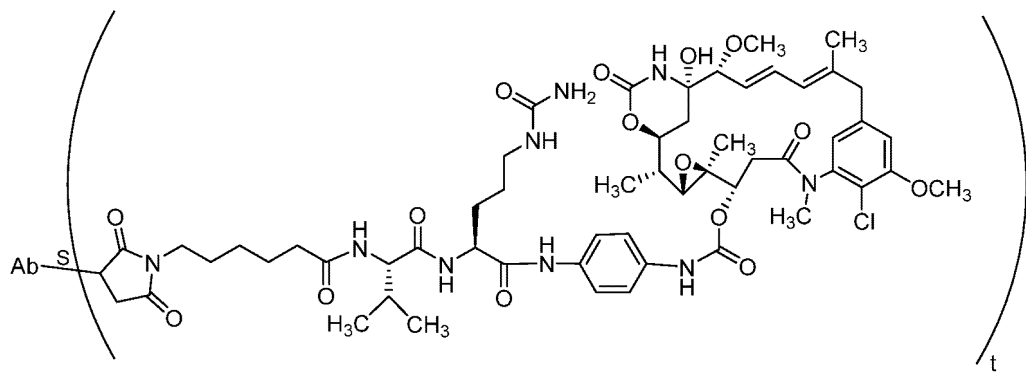


がAから-NH-への結合である、構成1～14、16、及び20～21のいずれか一項記載の化合物。

(構成 2 5)

前記化合物が:

(化 3 3)

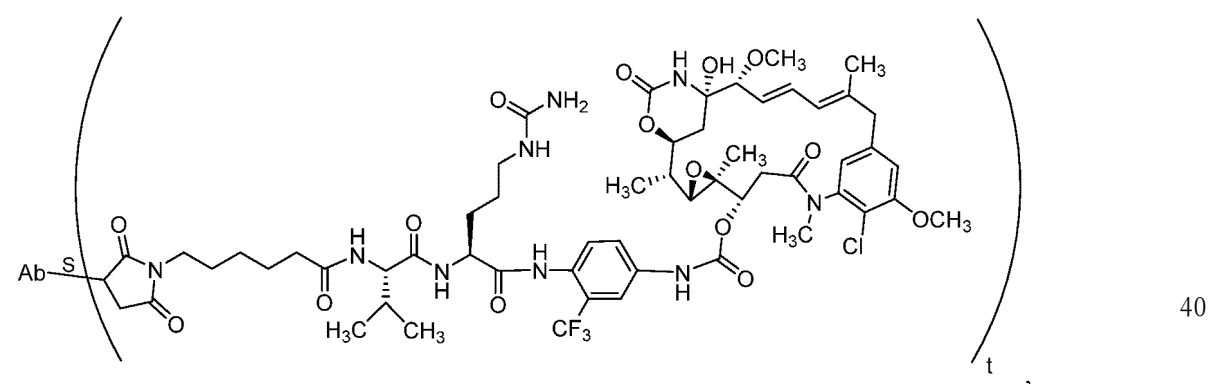
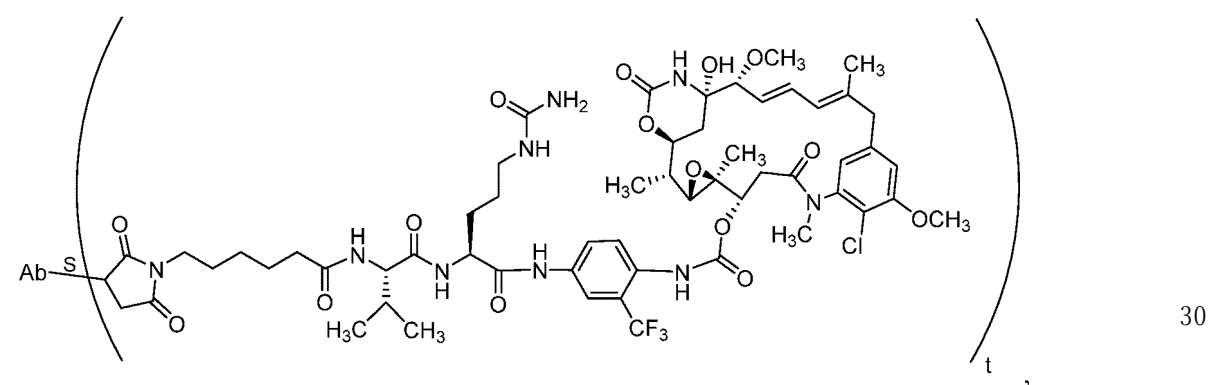
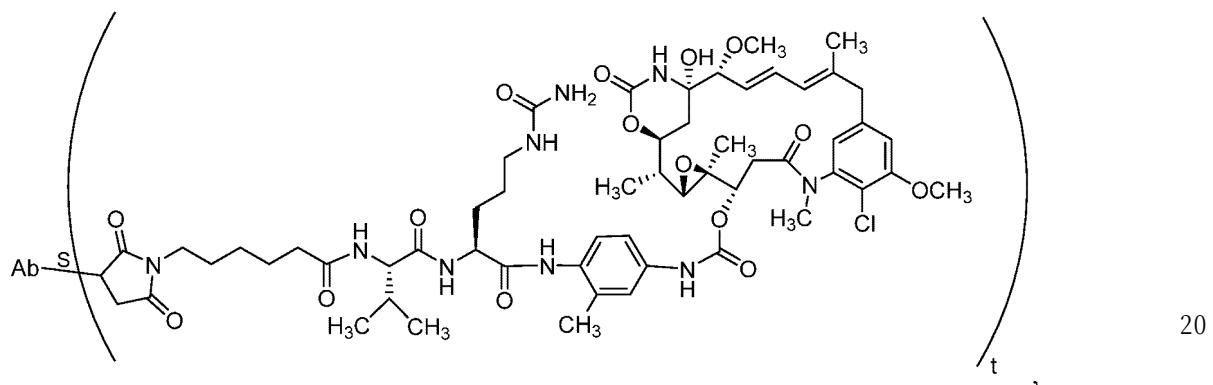
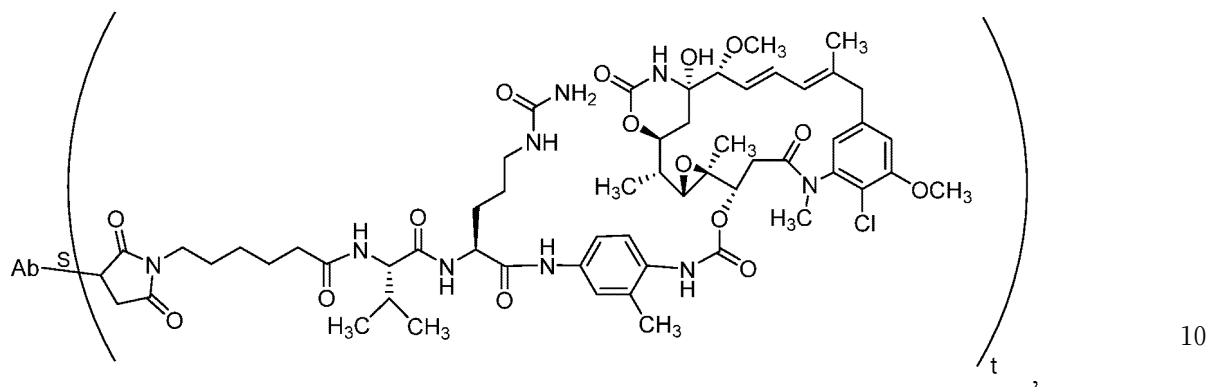


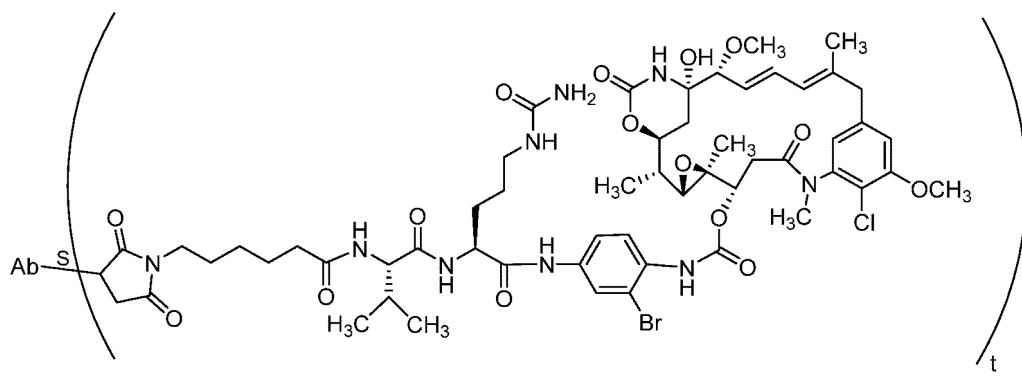
10

20

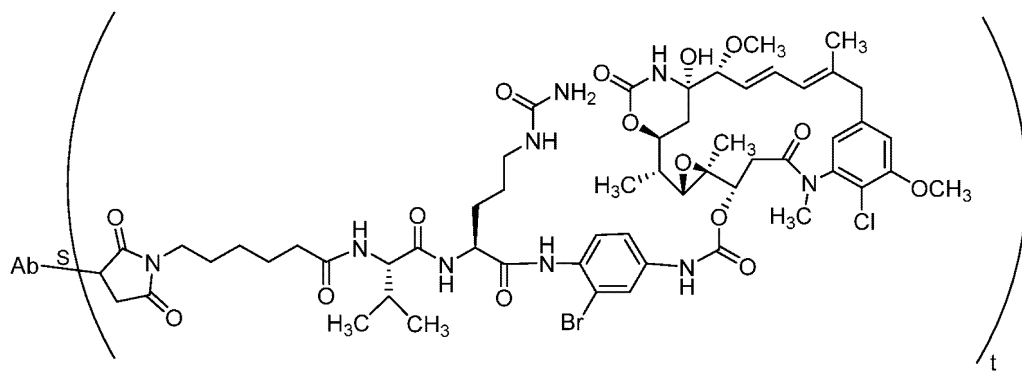
30

40

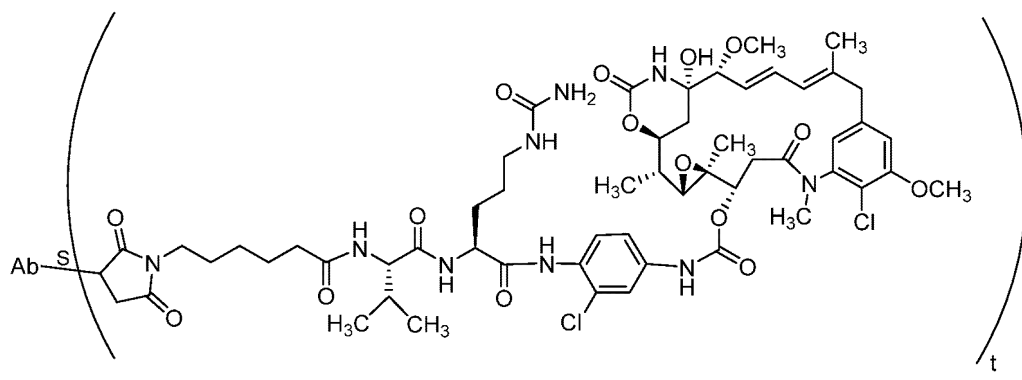




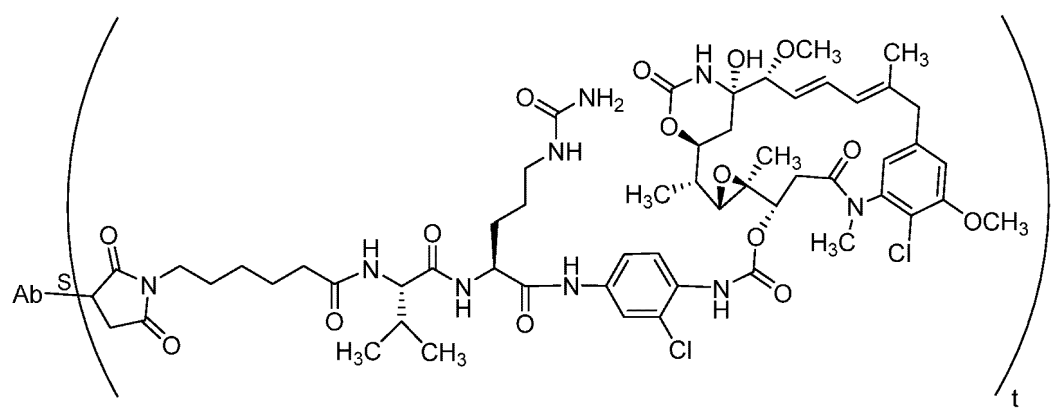
10



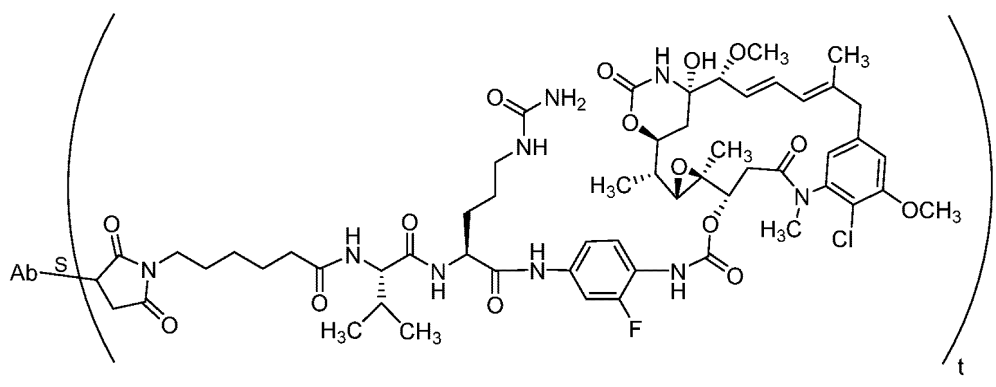
20



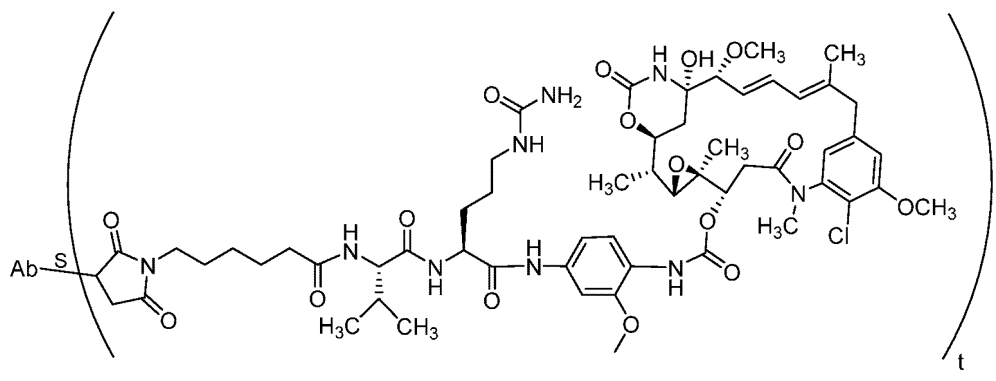
30



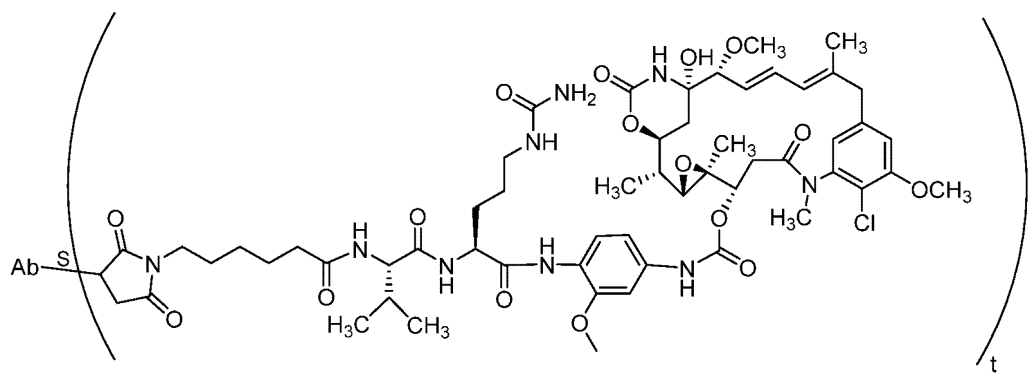
40



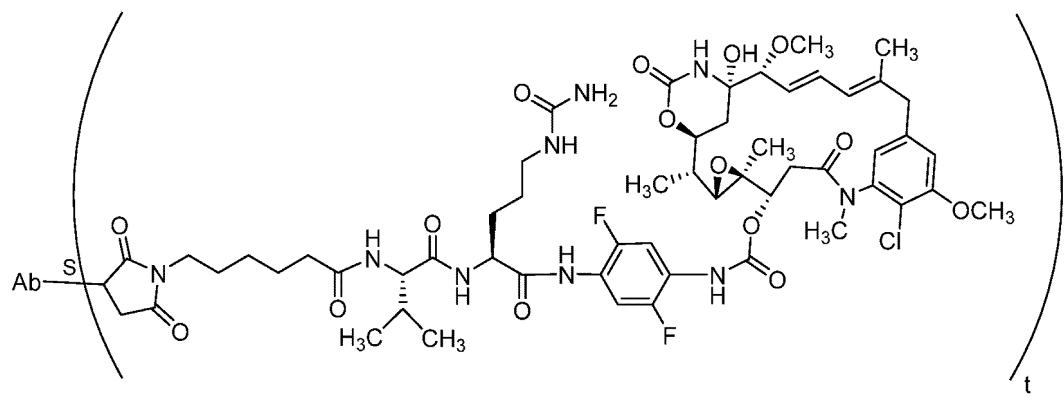
10



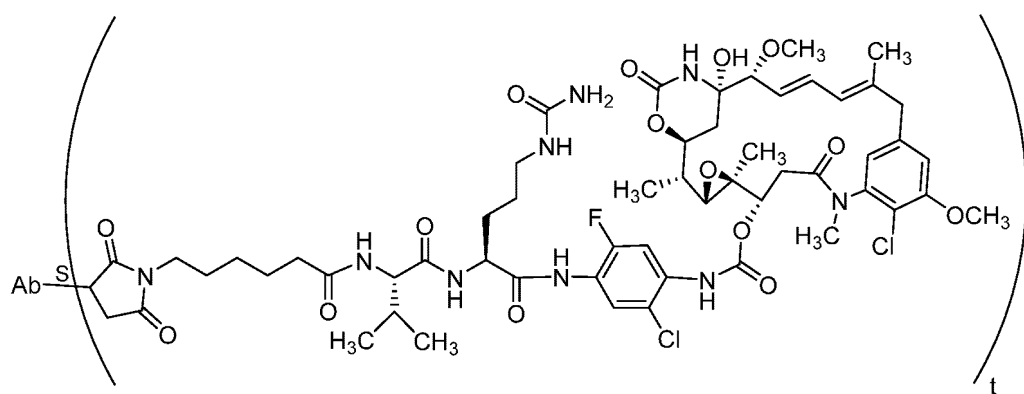
20



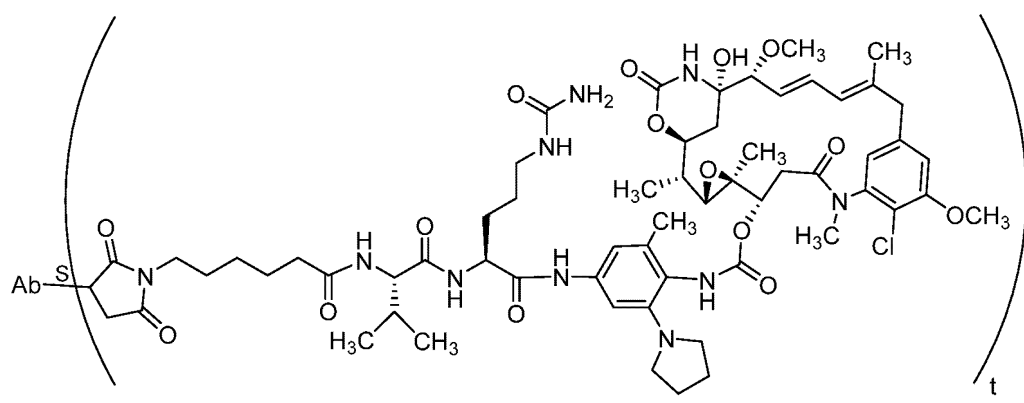
30



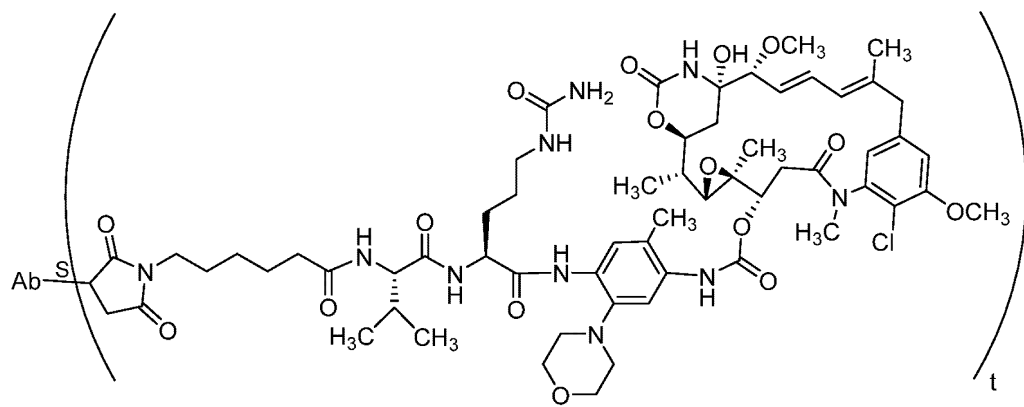
40



10

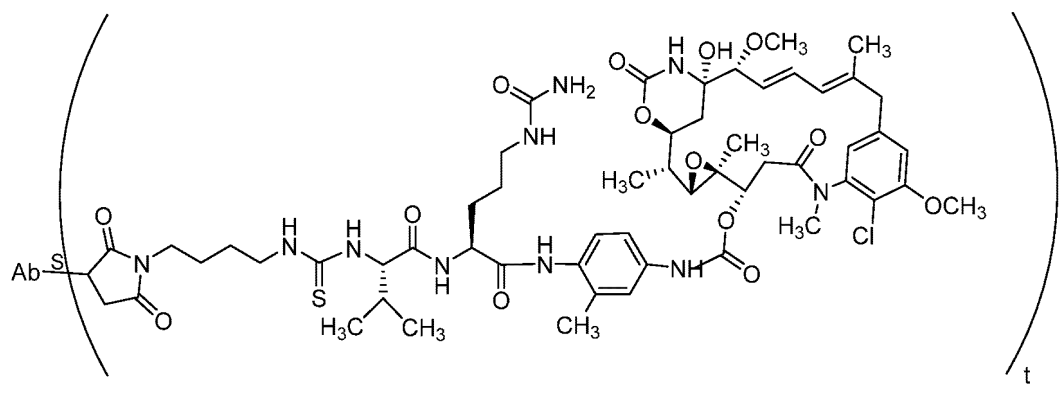


20

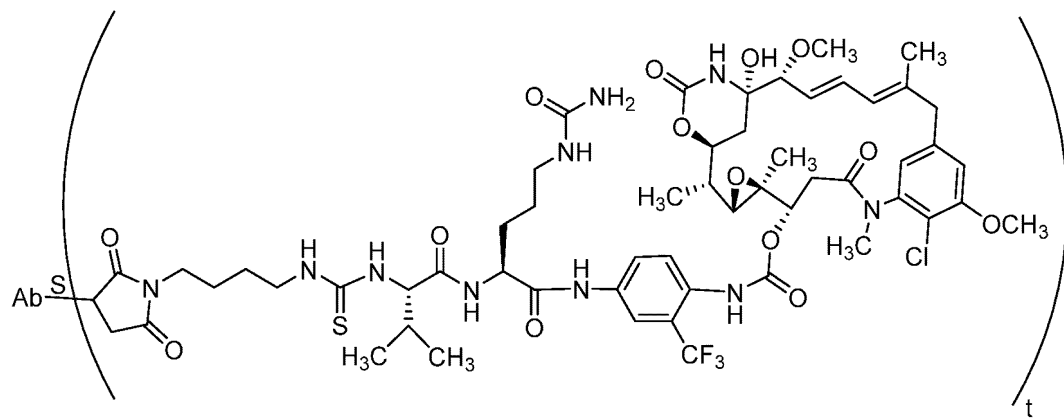


30

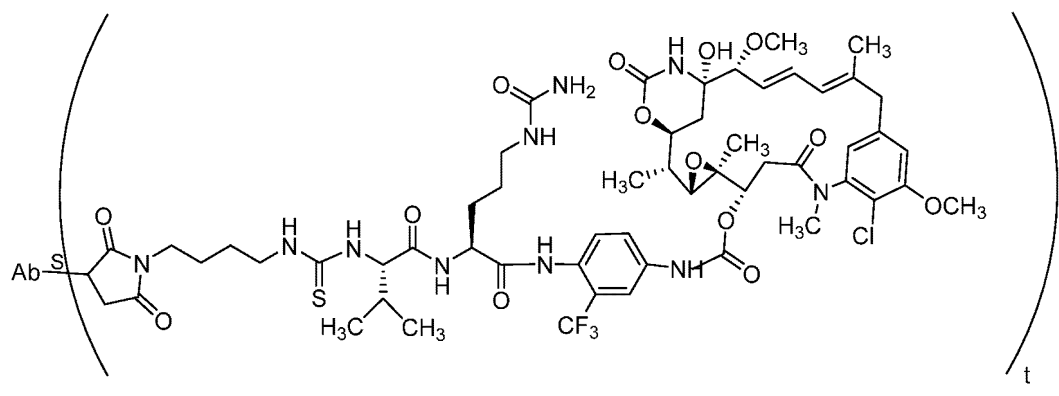




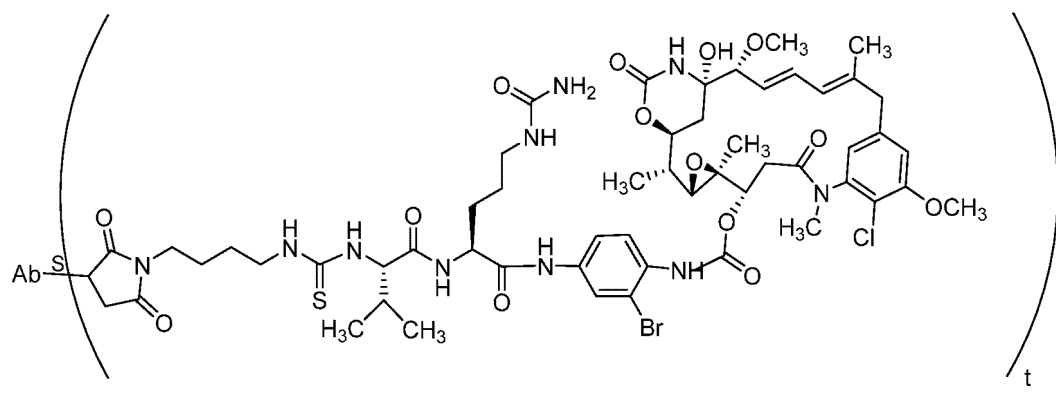
10



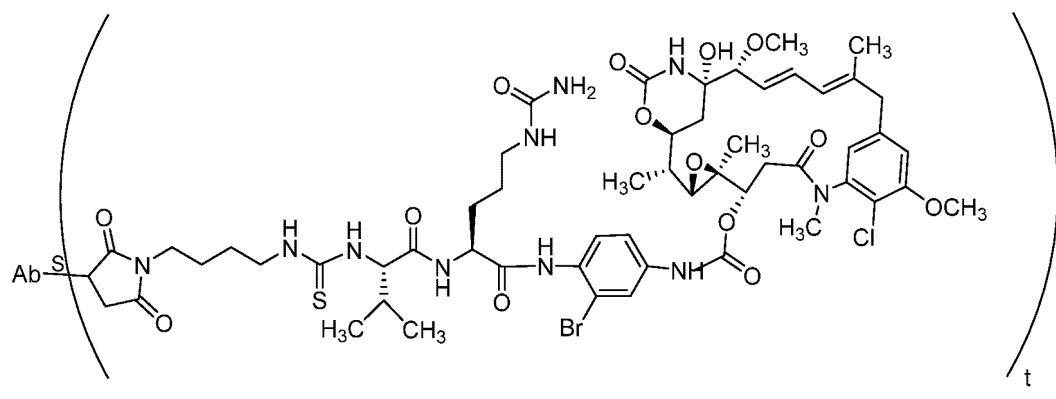
20



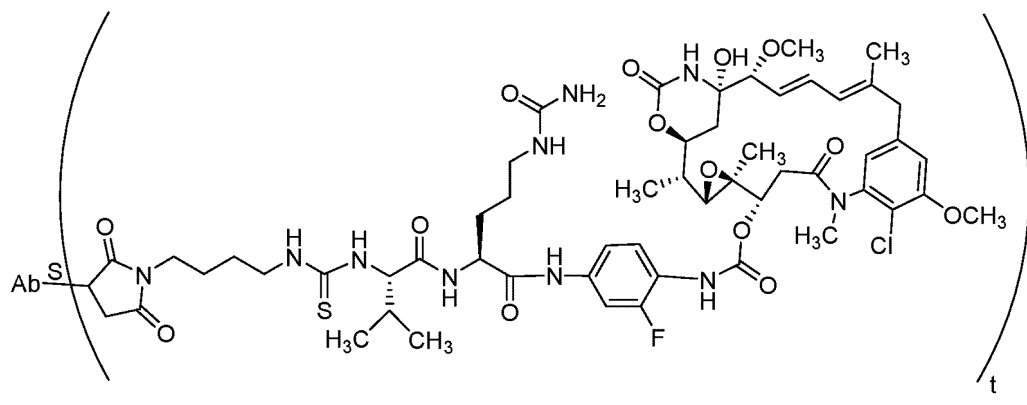
30



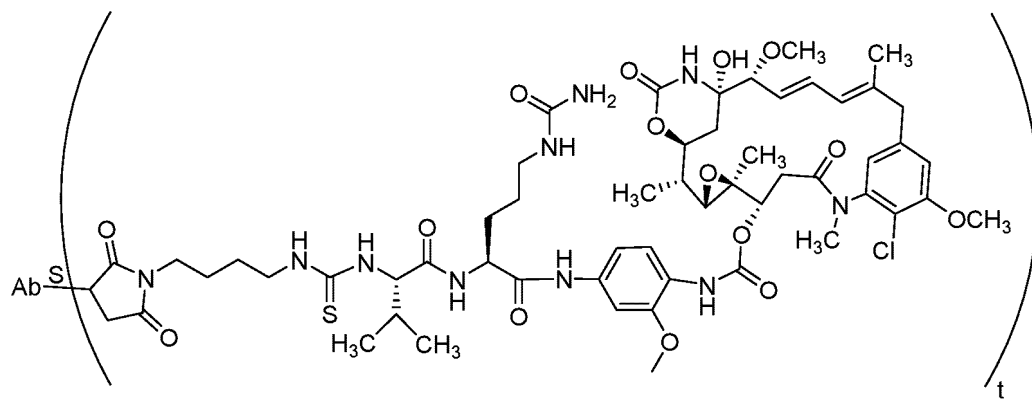
10



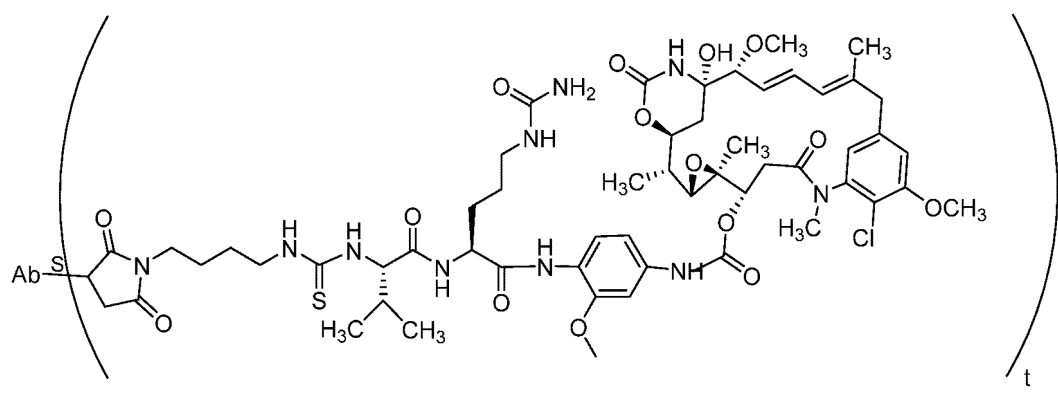
20



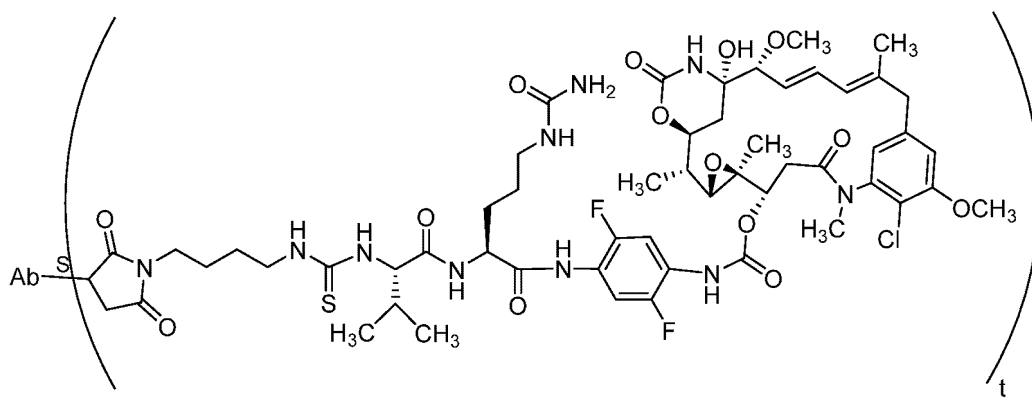
30



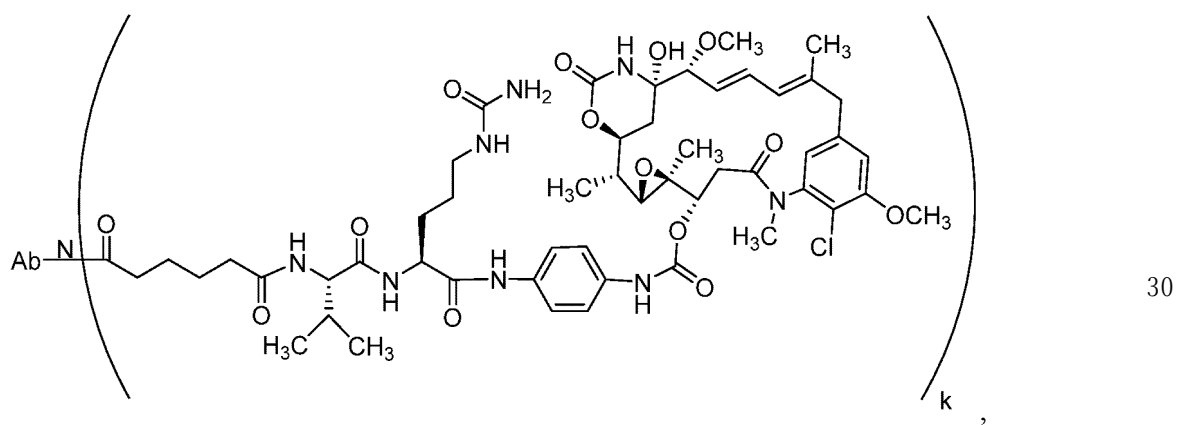
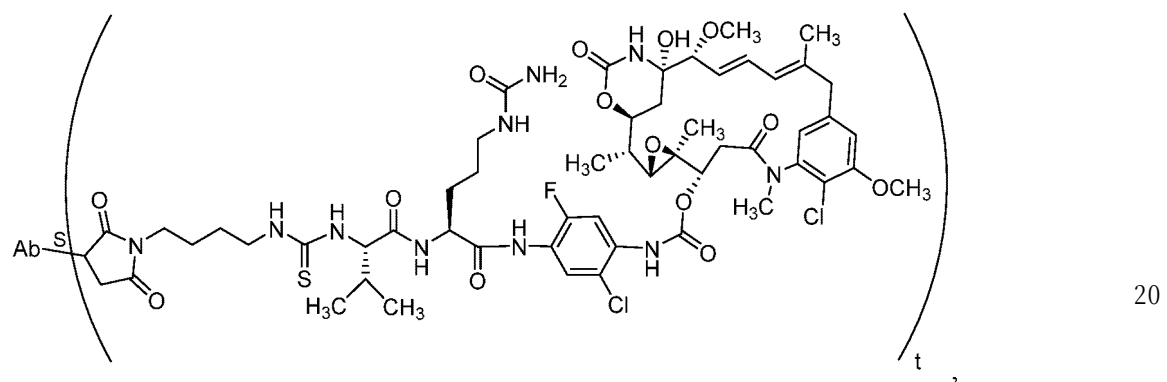
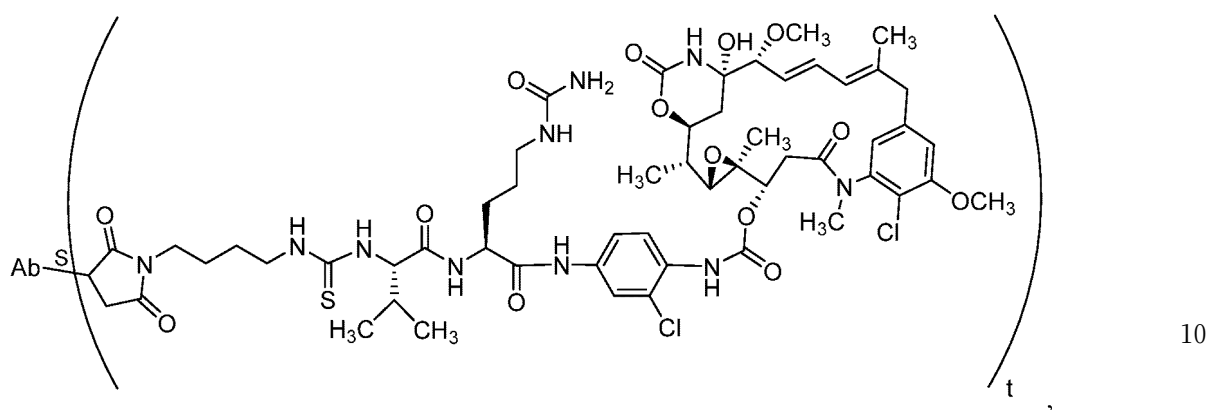
10

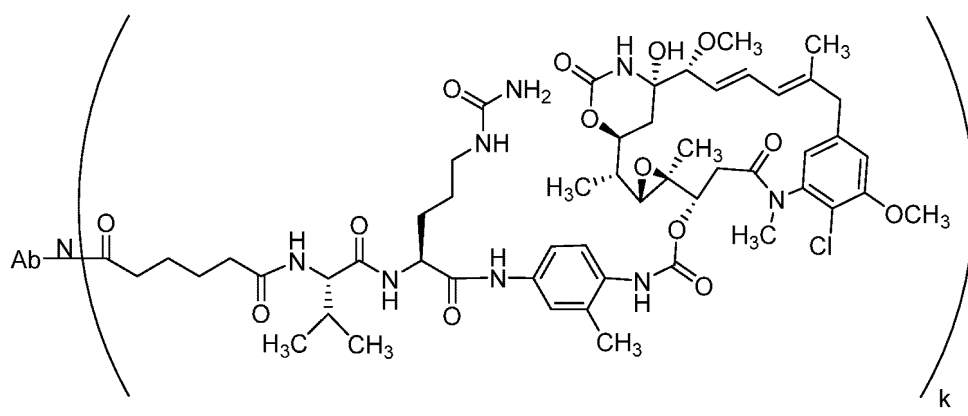


20

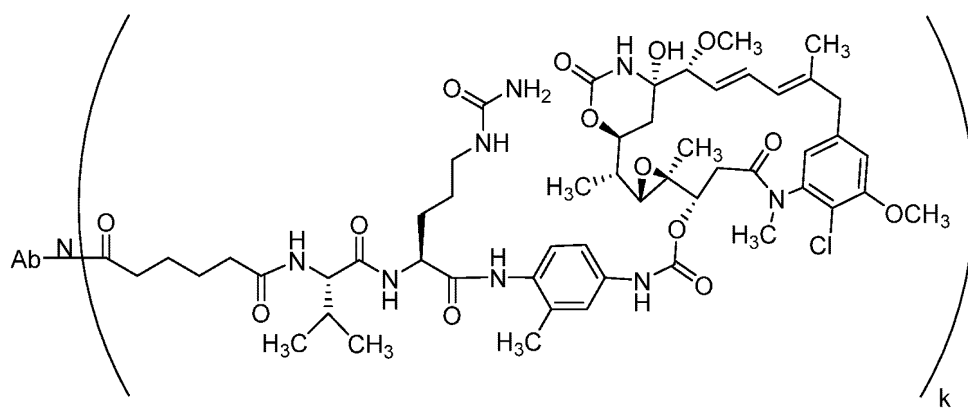


30

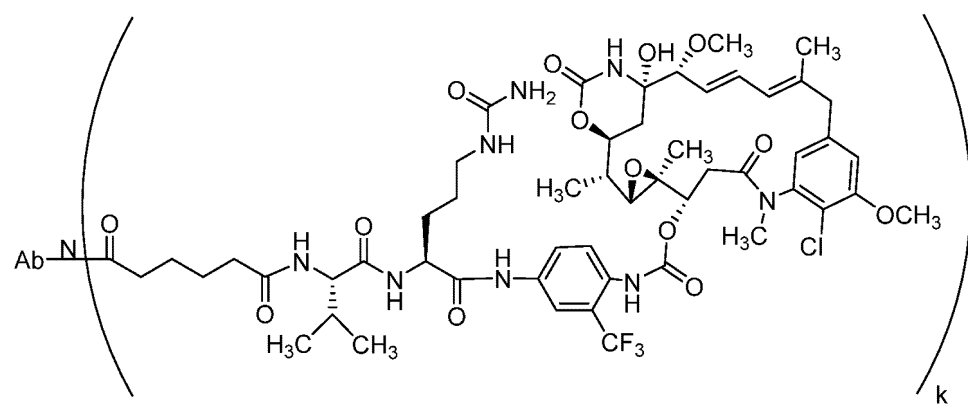




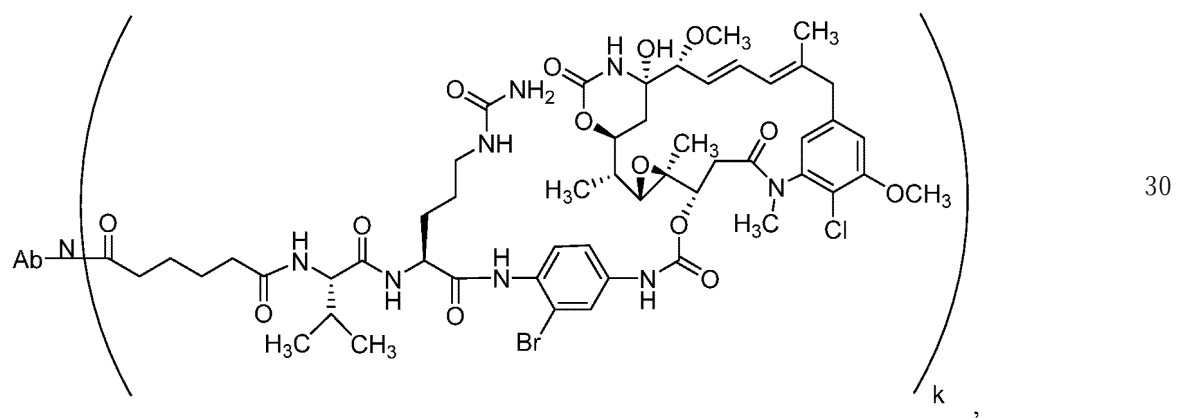
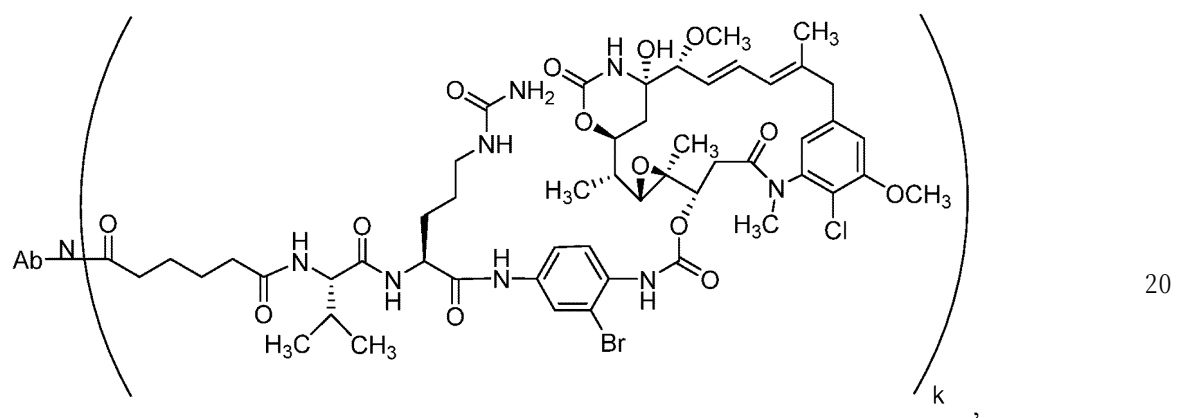
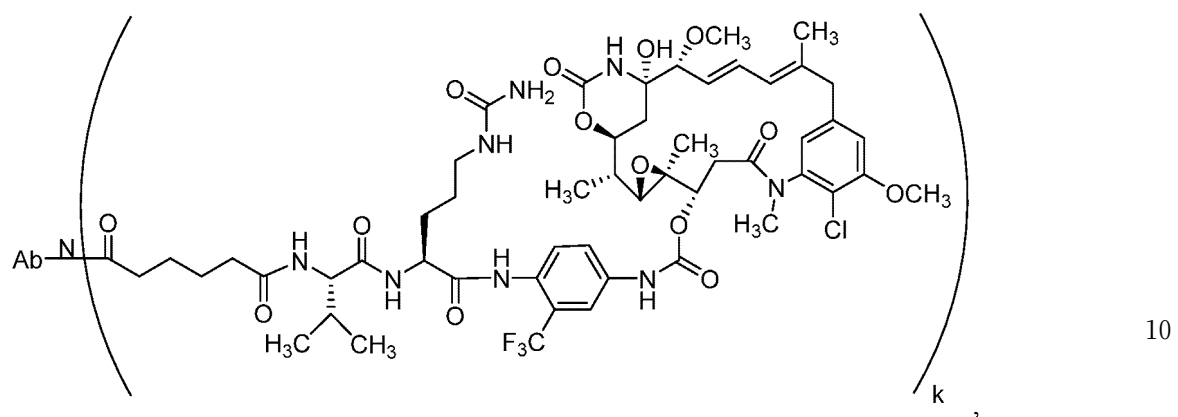
10



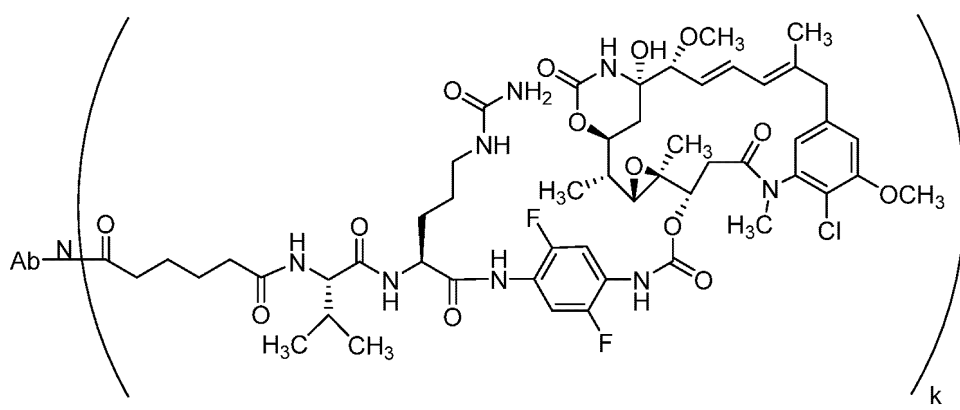
20



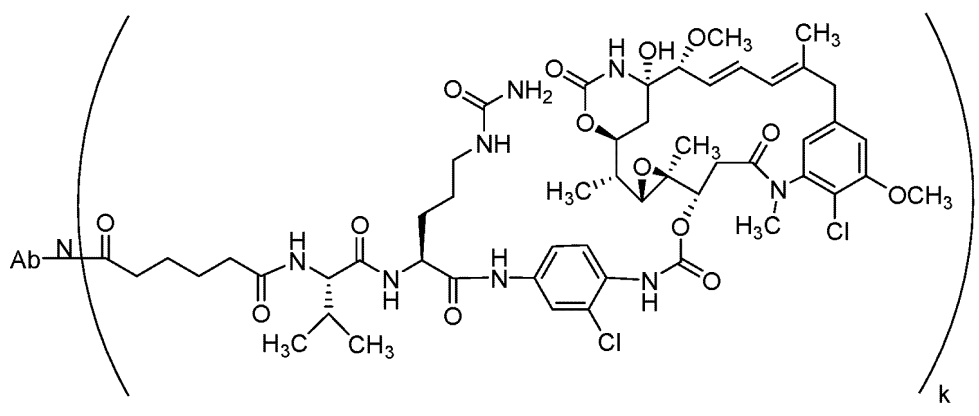
30



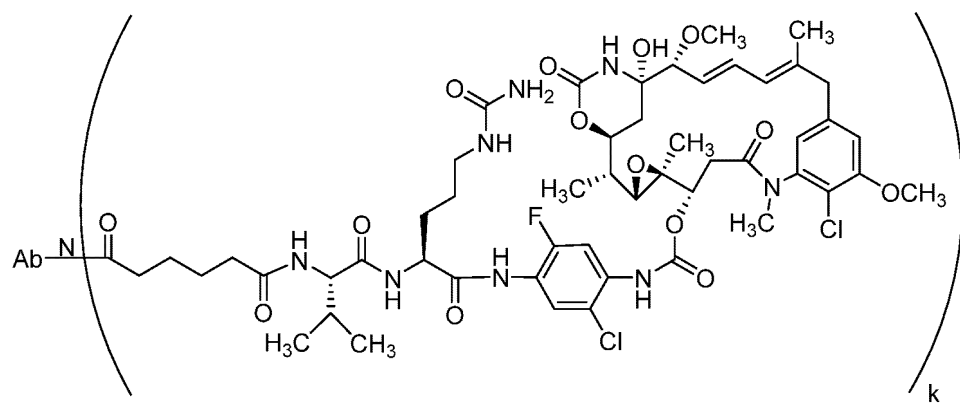




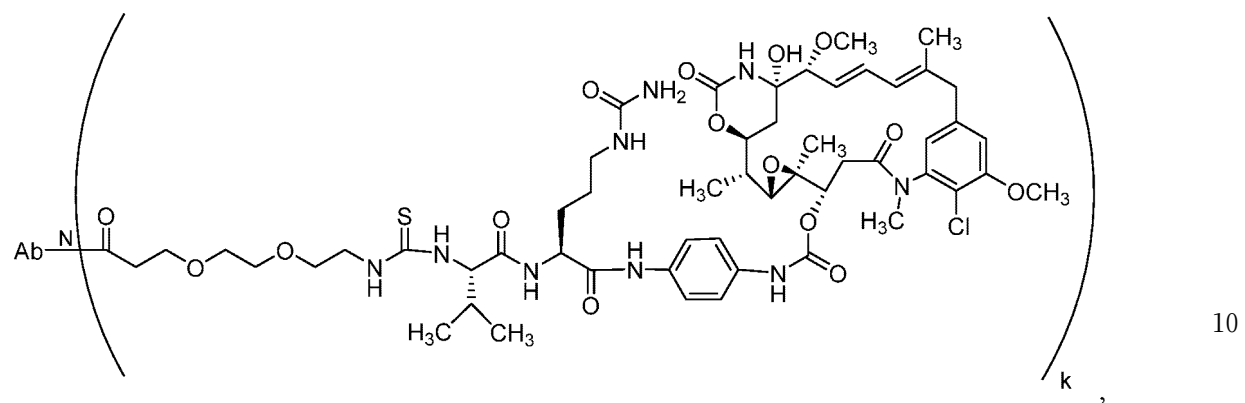
10



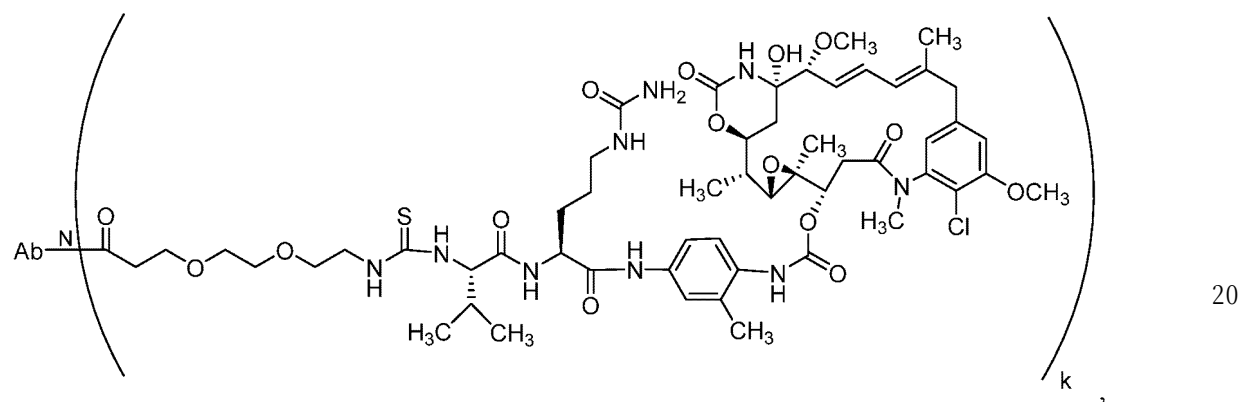
20



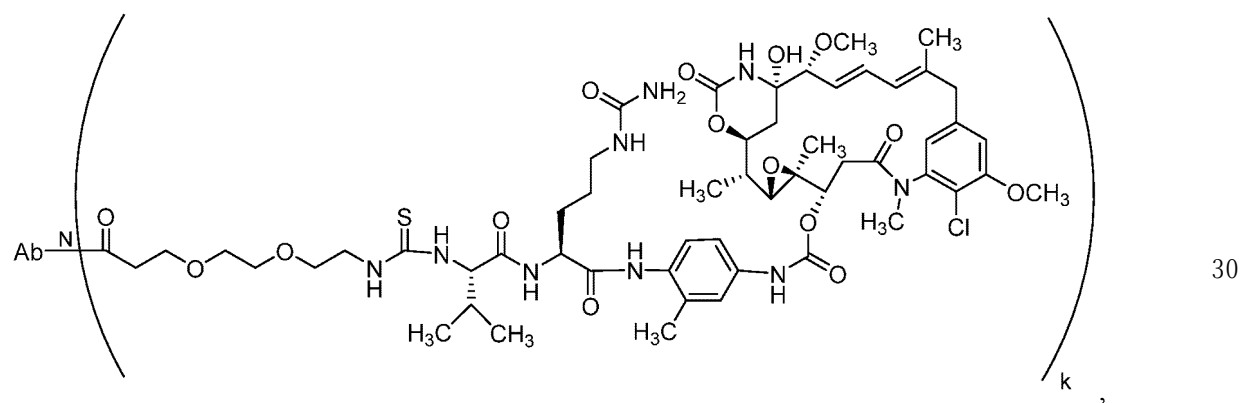
30



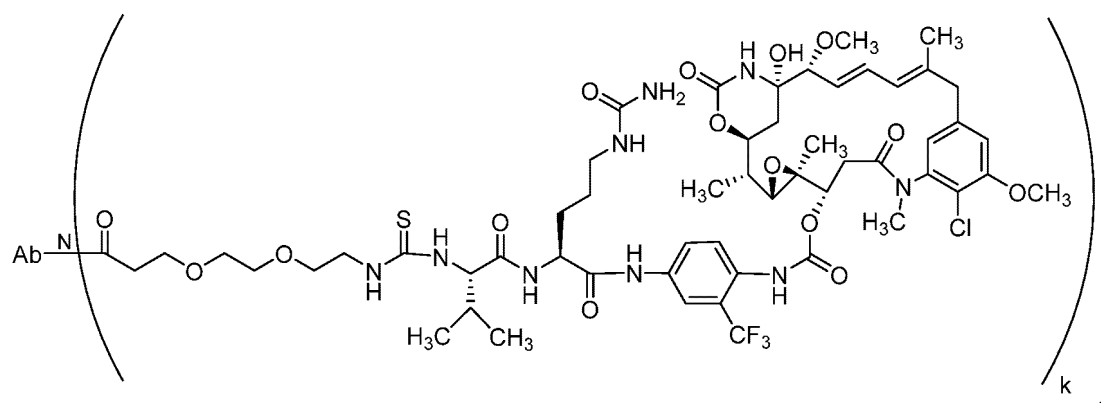
10



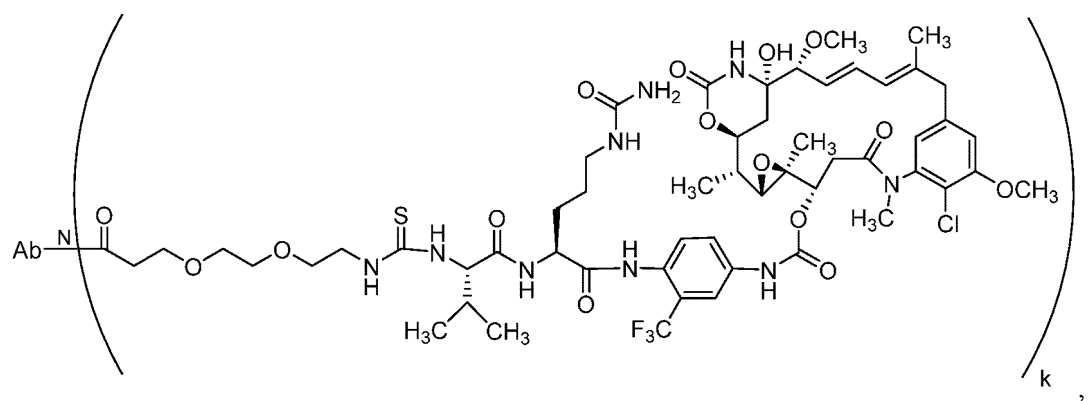
20



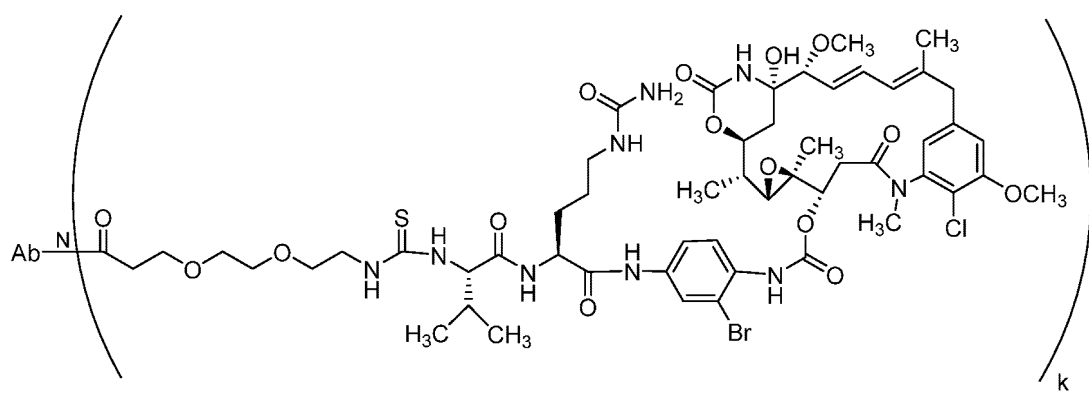
30



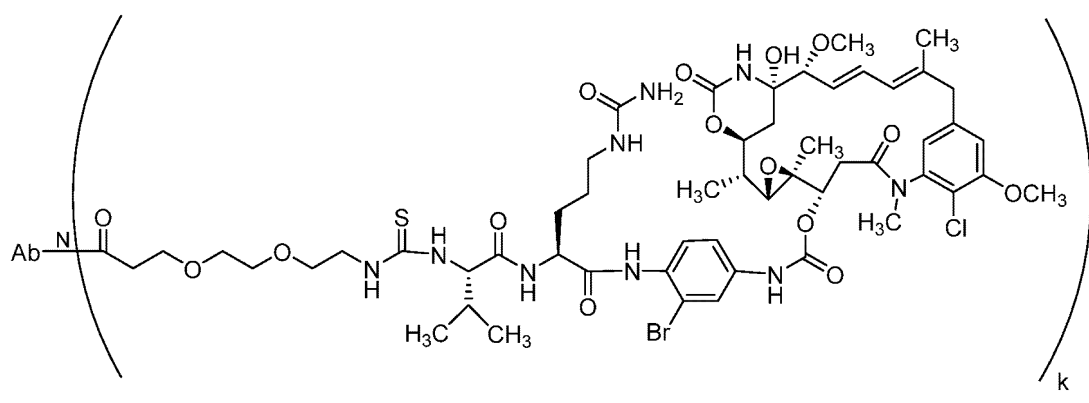
10



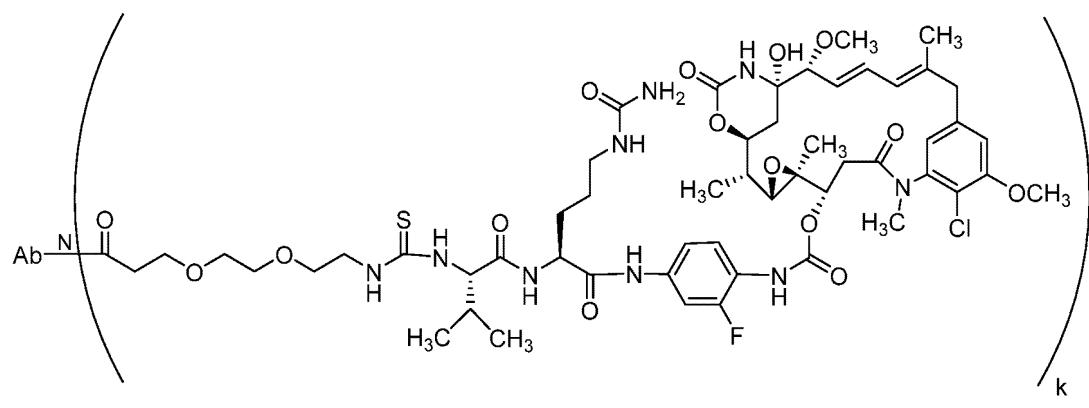
20



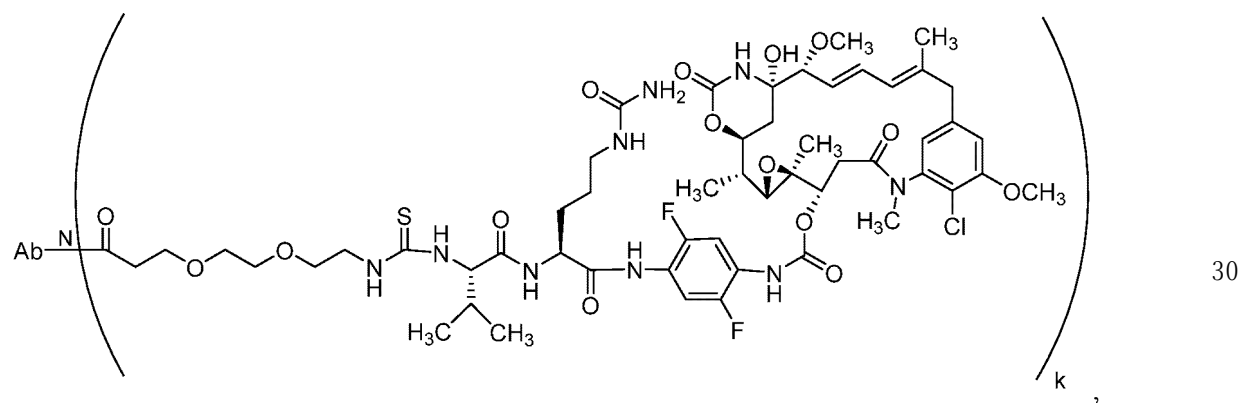
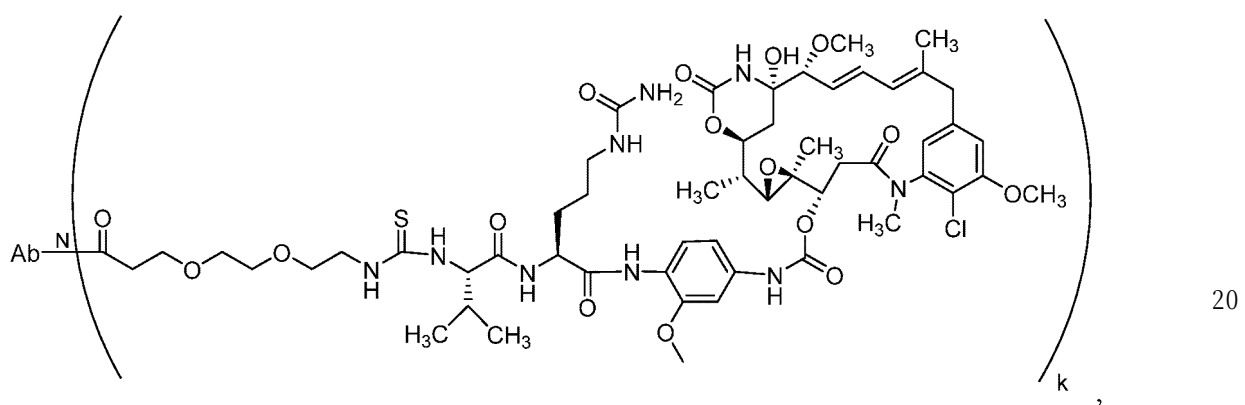
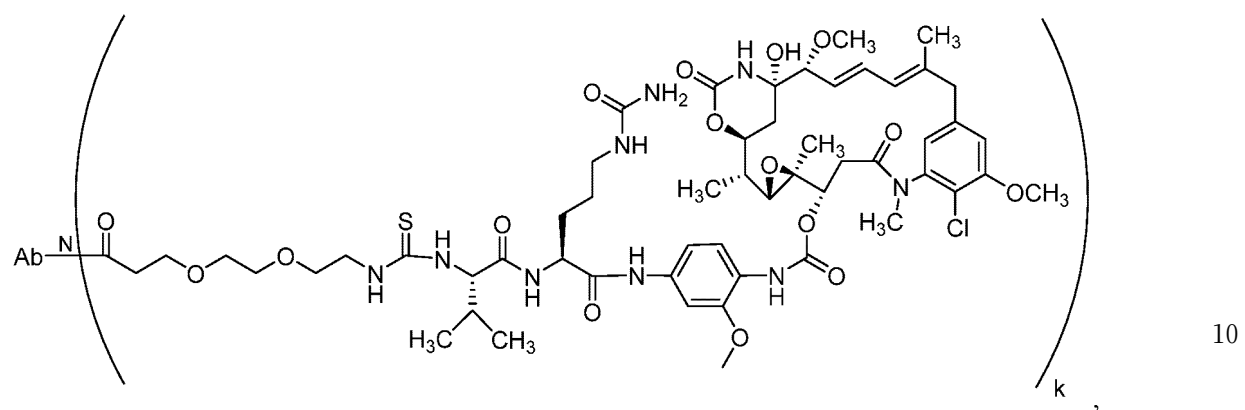
10

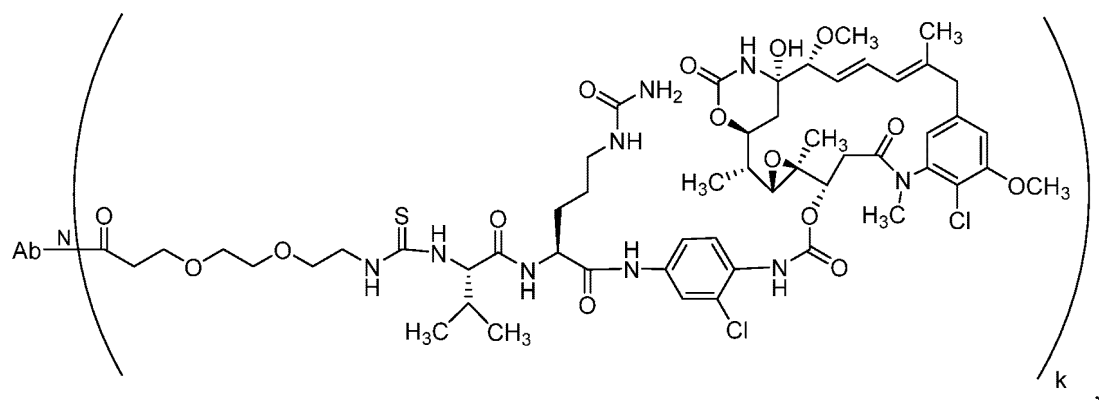


20

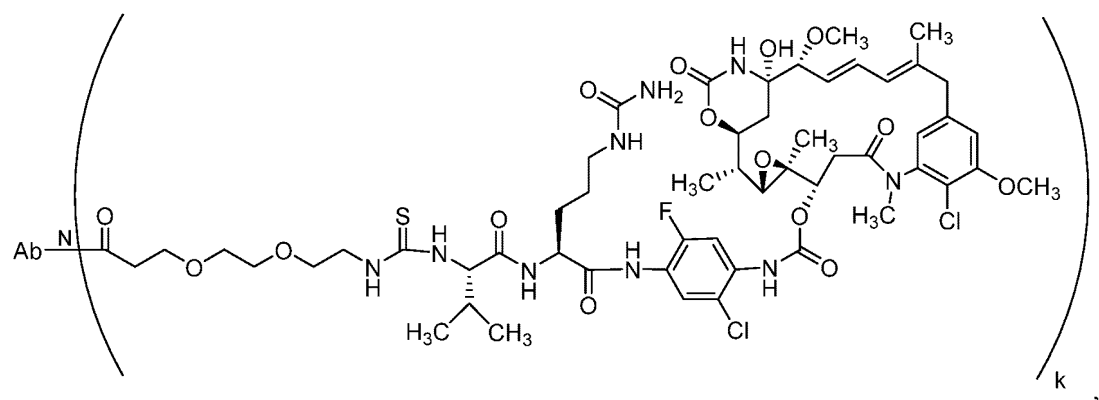


30

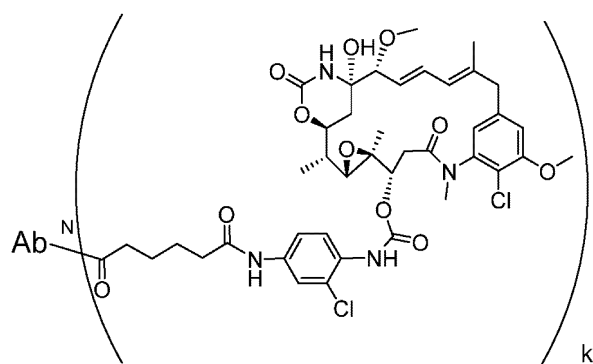
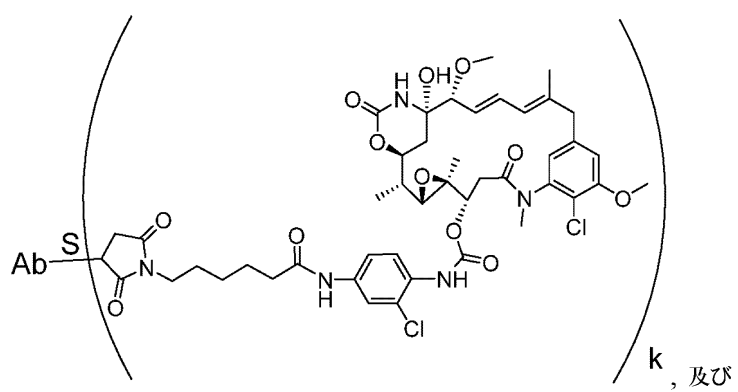
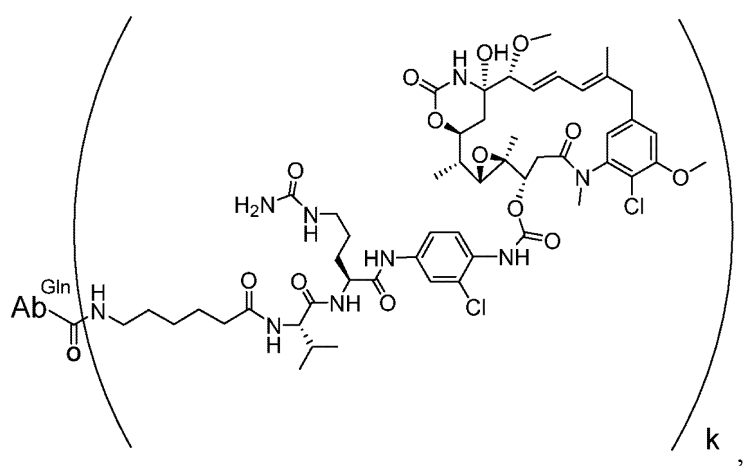
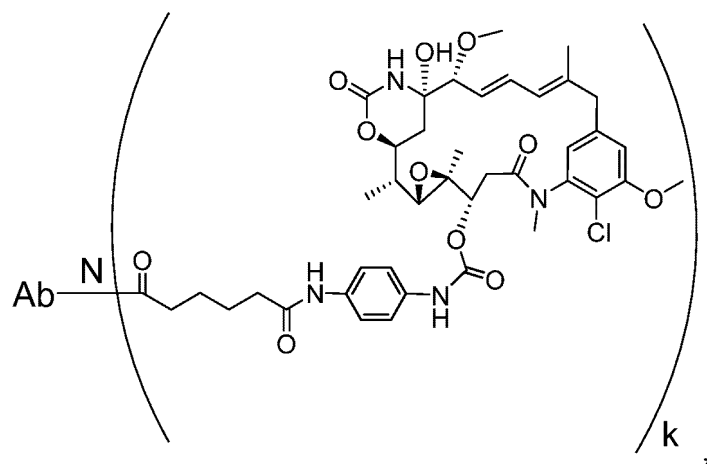




10



20



から選択され;

ここで:

Abが抗体であり;

(化34)

S

が該抗体のシステインとの結合であり;

(化35)

N

が該抗体のリジンとの結合であり;

kが1~30の整数であり;かつ

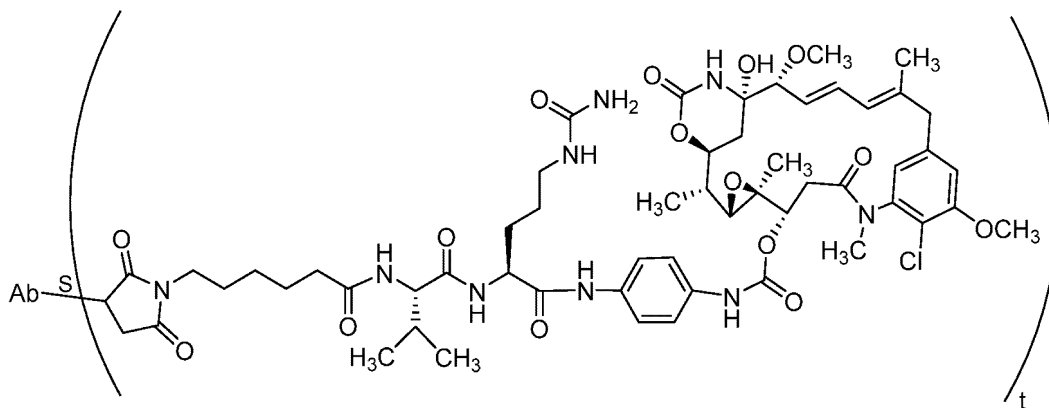
tが1~8の整数である、

構成1記載の化合物。

(構成26)

前記化合物が:

(化36)



20

であり;かつ

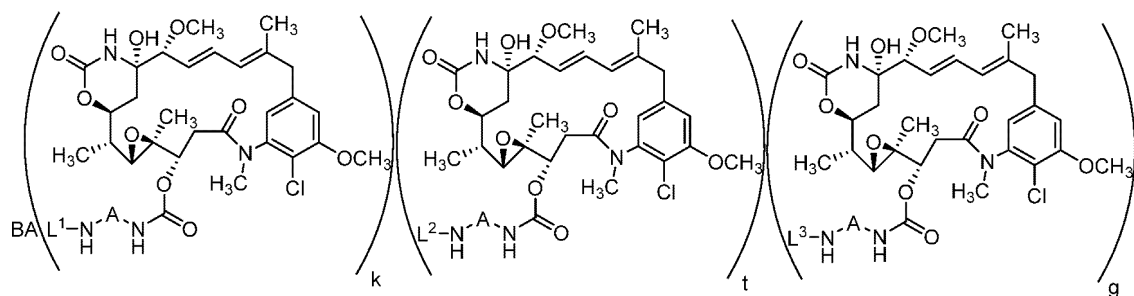
Abが抗体又はその抗原結合断片である、

構成25記載の化合物。

(構成27)

前記化合物が、以下の式:

(化37)



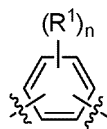
40

を有し、

ここで:

Aが:

(化38)

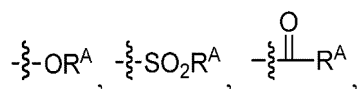


であり；

R^1 が、出現する毎に独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリー
ル、アルカリール、アリールアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロア
ルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

(化 3 9)

10



及びアジドから選択され；

R^A がアルキルであり；

n が0～4の整数であり；

L^1 、 L^2 、及び L^3 がリンカーであり、

ここで；

L^1 はBA上のリジン残基に結合しており、

L^2 はBA上のシステイン残基に結合しており、

L^3 はBA上のグルタミン残基に結合しており、

BAは結合剤であり、

k は0～30の整数であり、

t は0～8の整数であり、かつ

g は0～4の整数である、

構成1～24のいずれか一項記載の化合物。

(構成 2 8)

k 又は t が1である、構成1又は25～27のいずれか一項記載の化合物。

(構成 2 9)

前記BAが抗体である、構成1～24又は27のいずれか一項記載の化合物。

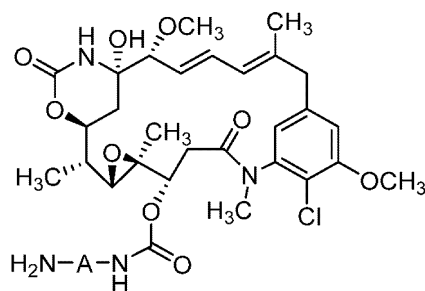
(構成 3 0)

前記抗体が、抗MUC16抗体、抗PSMA抗体、抗STEAP2抗体、又は抗HER2抗体である、構成1
～24、26、28、又は29のいずれか一項記載の化合物。

(構成 3 1)

式IIの化合物又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体；

(化 4 0)



(II)

40

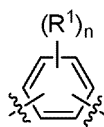
(式中、Aはアリーレン又はヘテロアリーレンである)。

(構成 3 2)

Aが；

(化 4 1)

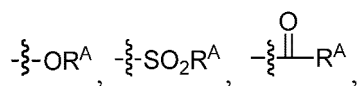
50



であり;

R^1 が、出現する毎に独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、
(化42)

10



又はアジドであり;かつ

n が0~4の整数である、

構成31記載の化合物。

(構成33)

R^1 が、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択される、構成32記載の化合物。

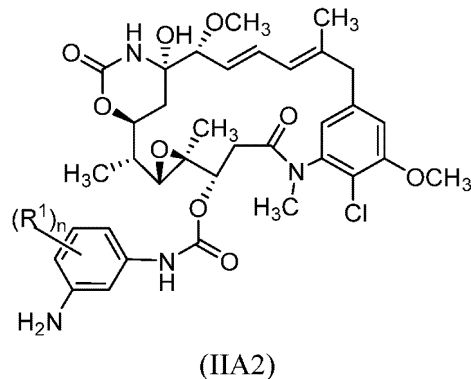
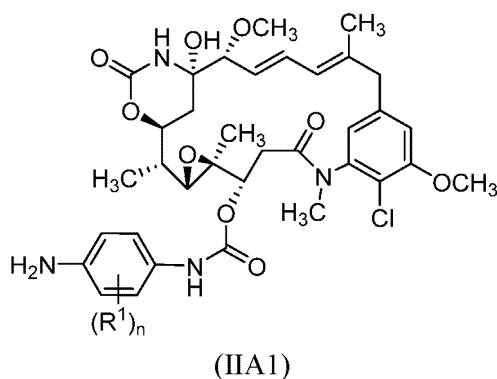
(構成34)

前記式(II)の化合物が、式(IIA1)の化合物、式(IIA2)の化合物、及び式(IIA3)の化合物

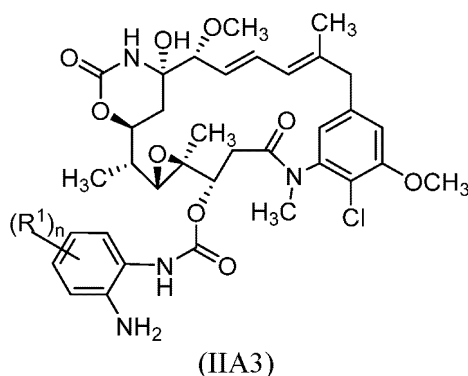
;

(化43)

20



30



40

から選択される、構成31~33のいずれか一項記載の化合物。

(構成35)

n が0、1、2、又は3である、構成32~34のいずれか一項記載の化合物。

(構成36)

R^1 が、出現する毎に独立に、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル

50

、及びヘテロシクロアルキルから選択される、構成32～35のいずれか一項記載の化合物。

(構成37)

R^1 が、出現する毎に独立に、メチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、ピロリジニル、及びモルホリニルから選択される、構成32～36のいずれか一項記載の化合物。

(構成38)

R^1 がメチルである、構成32～36のいずれか一項記載の化合物。

(構成39)

R^1 が、出現する毎に独立に、フルオロ、クロロ、及びブロモから選択される、構成32～36のいずれか一項記載の化合物。

(構成40)

R^1 がクロロである、構成32～36のいずれか一項記載の化合物。

(構成41)

R^1 がトリフルオロメチルである、構成32～36のいずれか一項記載の化合物。

(構成42)

R^1 がメトキシである、構成32～36のいずれか一項記載の化合物。

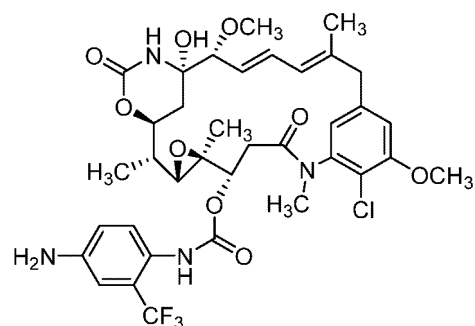
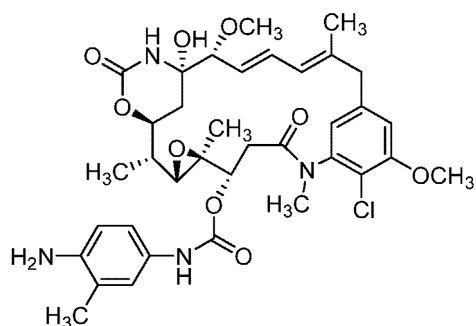
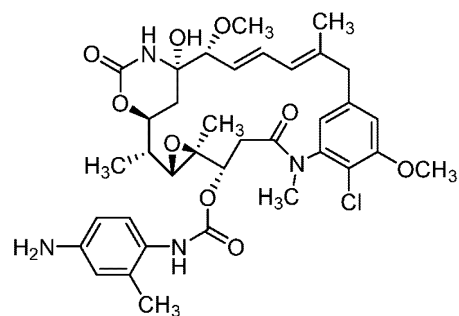
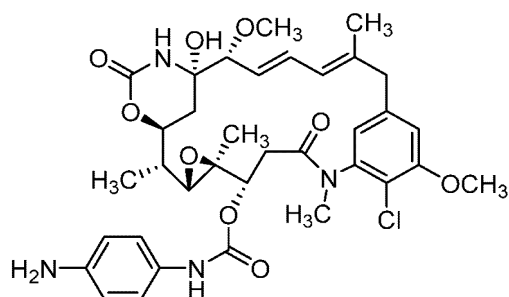
(構成43)

R^1 が、出現する毎に独立に、メチル、モルホリニル、及びピロリジニルから選択される、構成32～36のいずれか一項記載の化合物。

(構成44)

前記化合物が:

(化44)

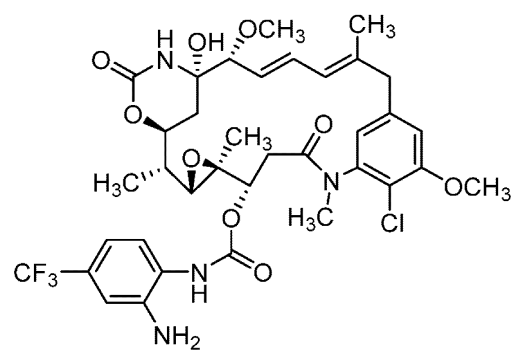
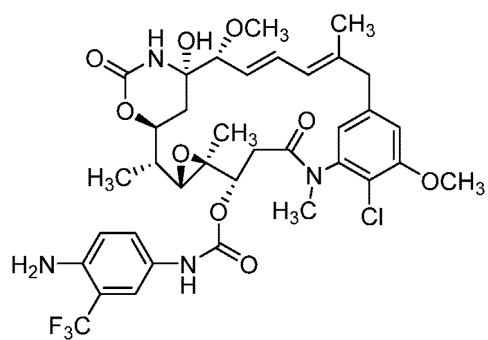


10

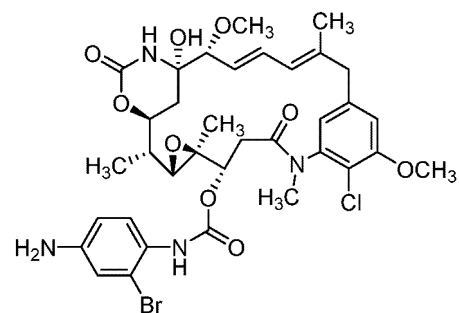
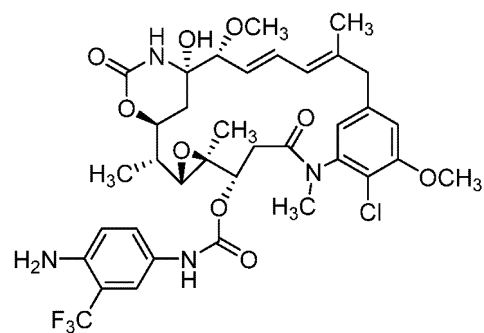
20

30

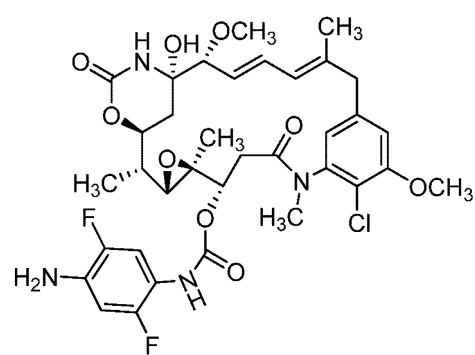
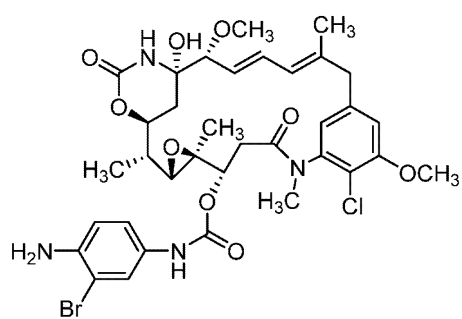
40



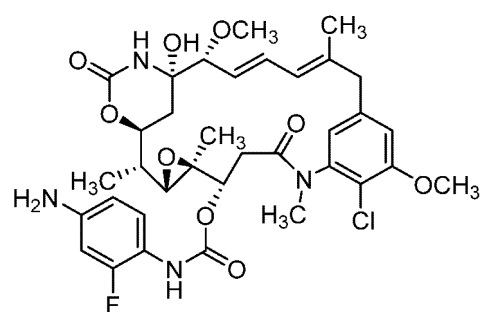
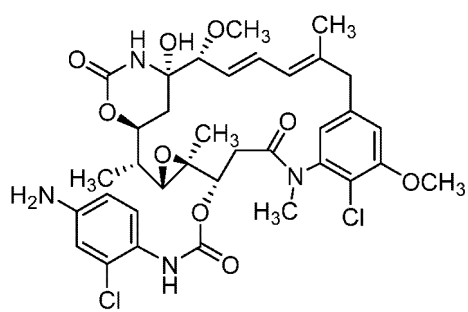
10



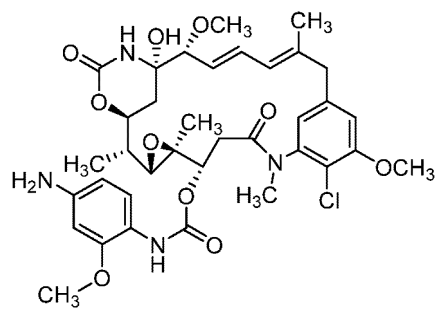
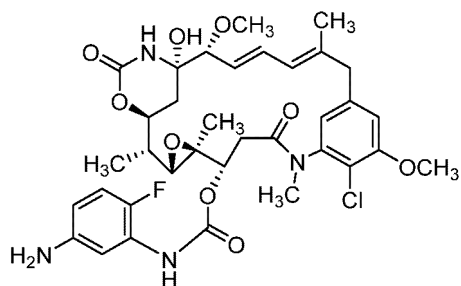
20



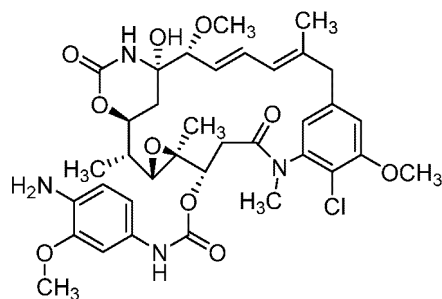
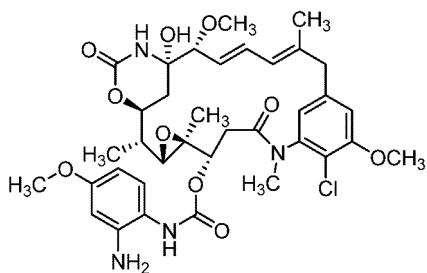
30



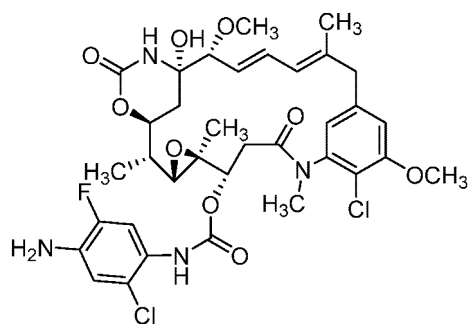
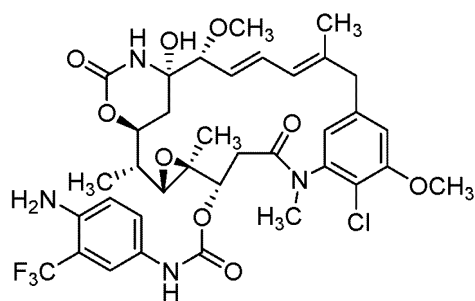
40



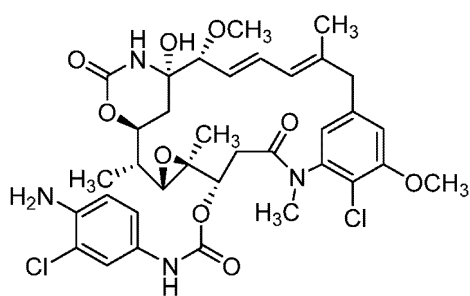
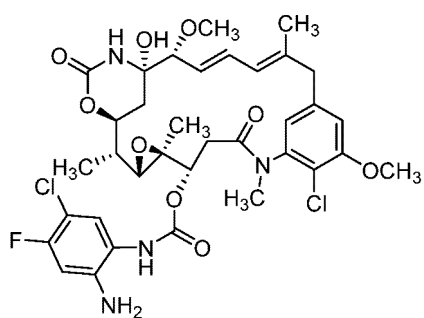
10

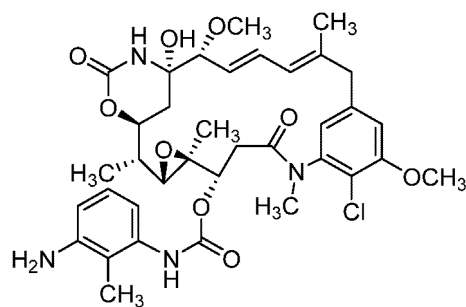
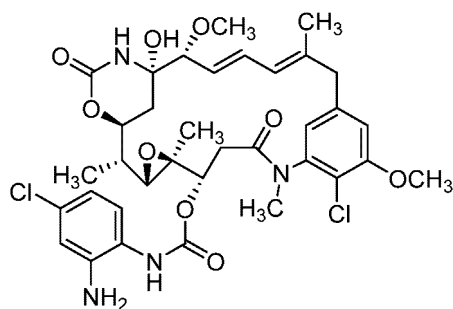


20

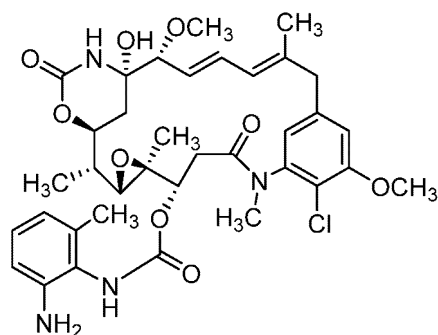
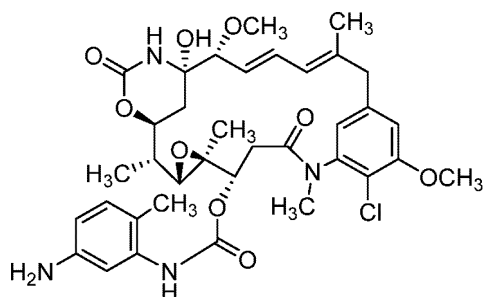


30

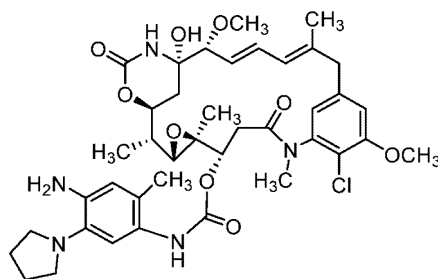
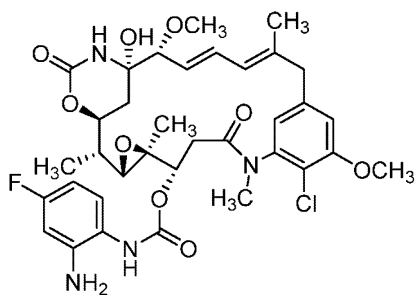




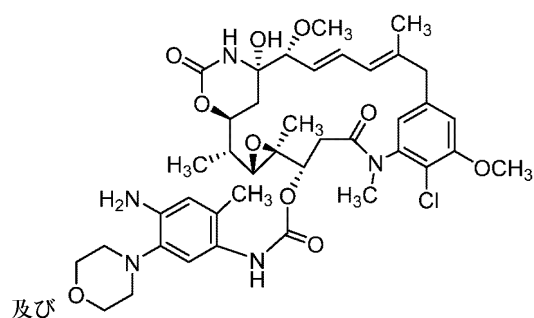
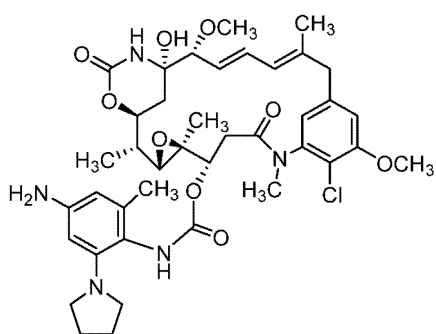
10



20



30



から選択される、構成31記載の化合物。

(構成45)

構成1~44のいずれか一項記載の化合物及び医薬として許容し得る賦形剤を含む医薬組成物。

(構成46)

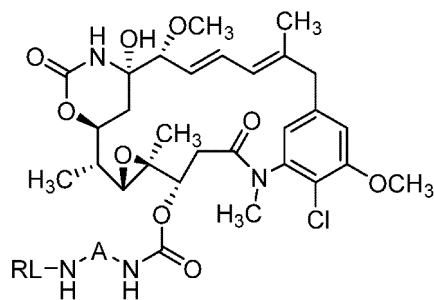
増殖性障害を治療する方法であって、該障害を有する患者に、構成1~44のいずれか一項記載の化合物又は構成45記載の組成物の治療有効量を投与することを含む、前記方法。

(構成47)

式P1の化合物:

(化45)

40



(P1)

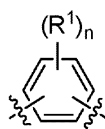
10

(式中、Aはアリーレン又はヘテロアリーレンであり；かつRLは反応性リンカーである)。

(構成48)

Aが：

(化46)

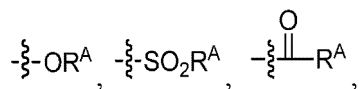


20

であり；

R¹が、出現する毎に独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリー
ル、アルカール、アリーラルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロア
ルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

(化47)



及びアジドから選択され；

R^Aがアルキルであり；かつ

nが0～4の整数である、

構成47記載の化合物。

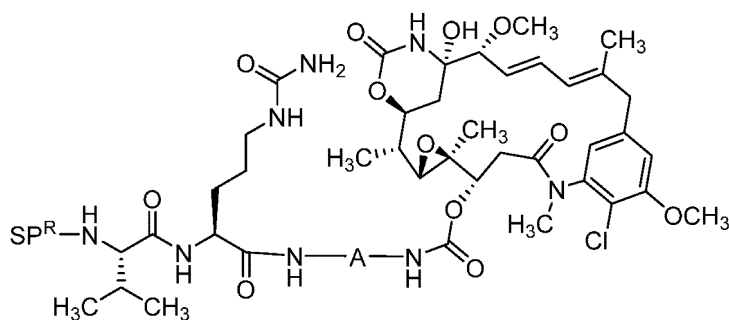
(構成49)

R¹が、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロ
シクロアルキルから選択される、構成48記載の化合物。

(構成50)

前記式P1の化合物が、式P2A1-3の化合物：

(化48)



(P2A1-3)

40

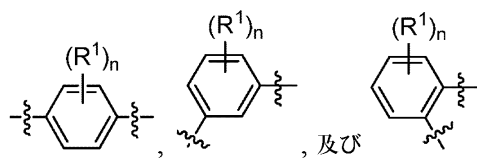
であり、

50

式中:

Aが:

(化49)



から選択され;かつ

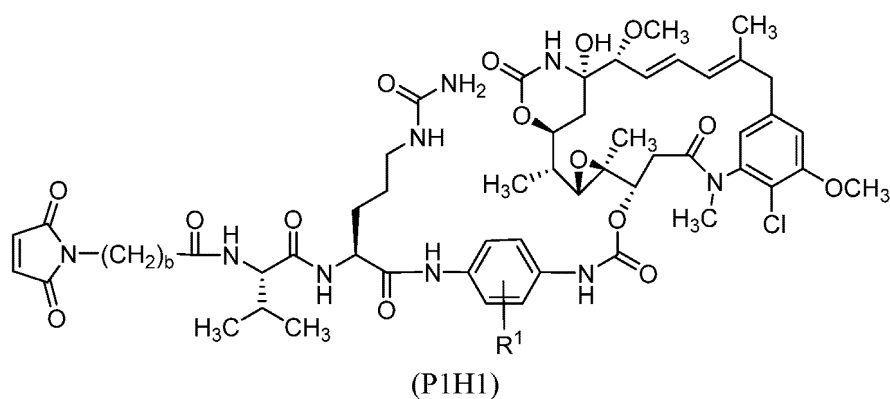
SP^Rがスペーサー反応基である、
構成47～49のいずれか一項記載の化合物。

10

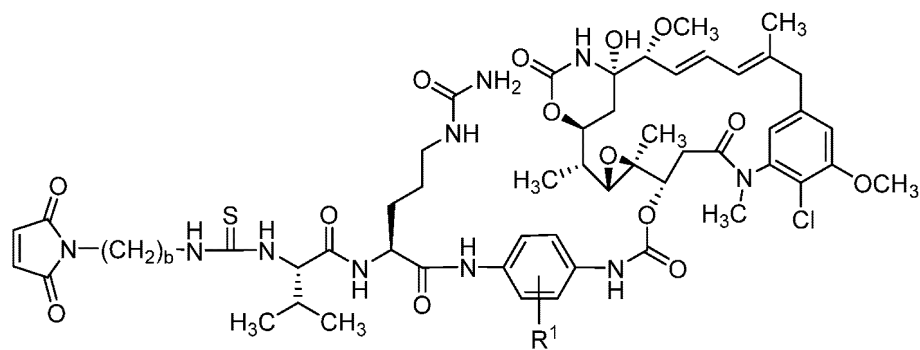
(構成51)

前記式P1の化合物が、式P1H1の化合物、式P1I1の化合物、式P1V1の化合物、式P1W1の化合物、式P1K1の化合物、式P1TG1の化合物、式P1ZZ1の化合物、及び式P1ZZ2の化合物:

(化50)

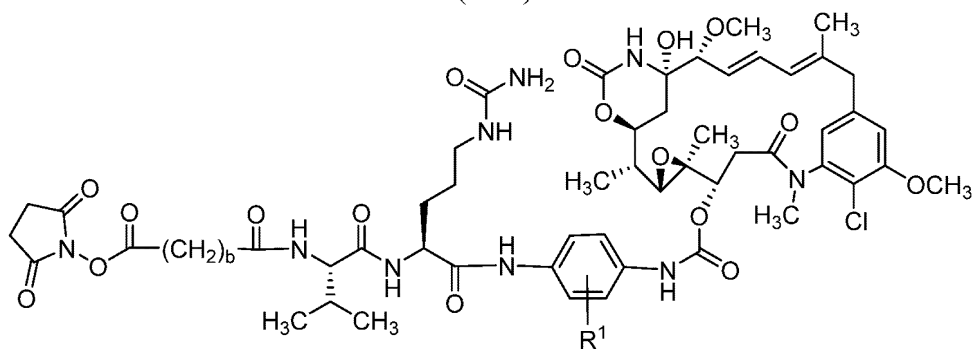


20



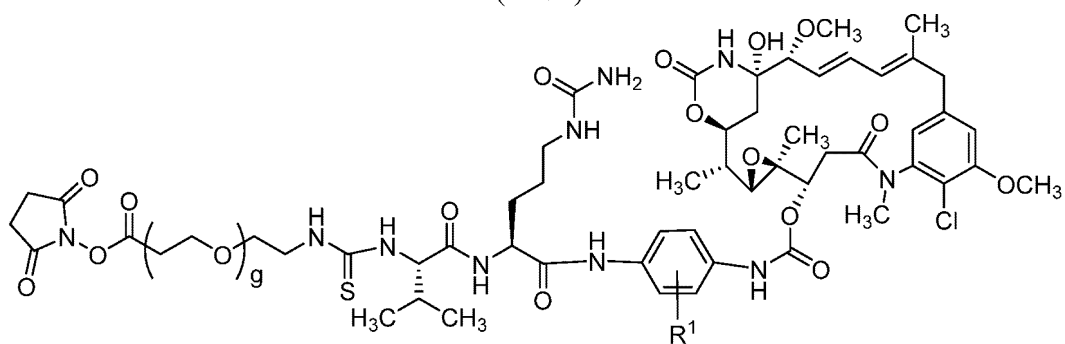
(P1I1)

10



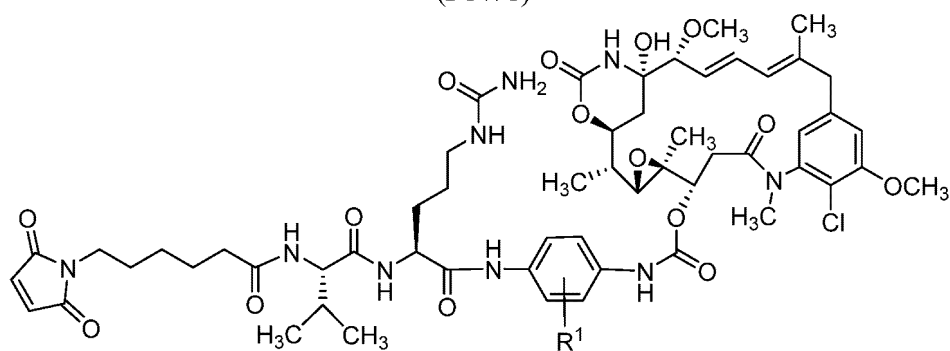
(P1V1)

20



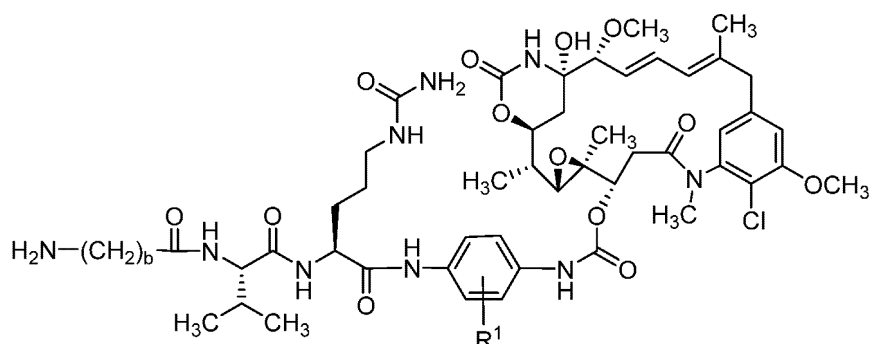
(P1W1)

30

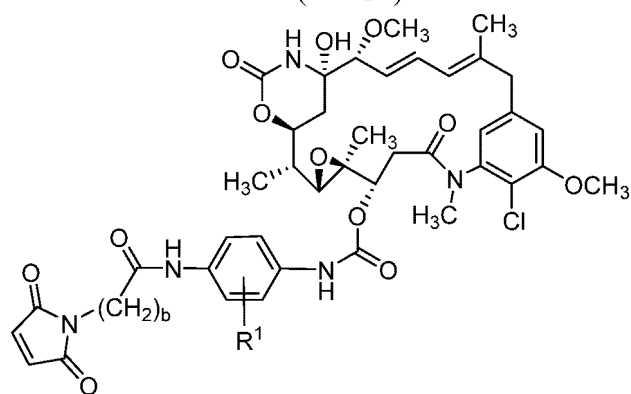


(P1K1)

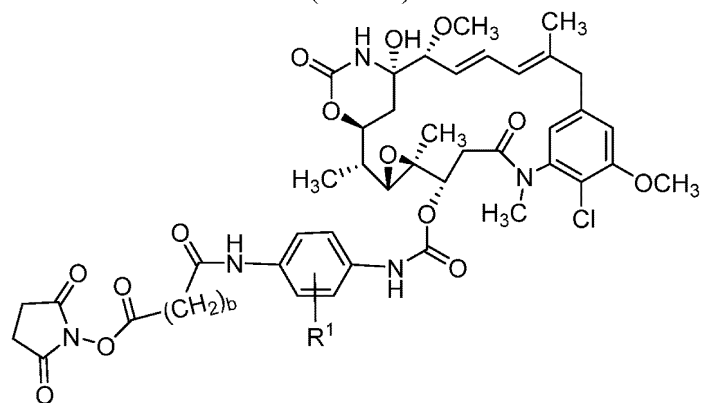
40



(P1TG1)



(P1ZZ1)



(P1ZZ2)

から選択される、構成47～49記載の化合物。

(構成 5 2)

前記化合物が:

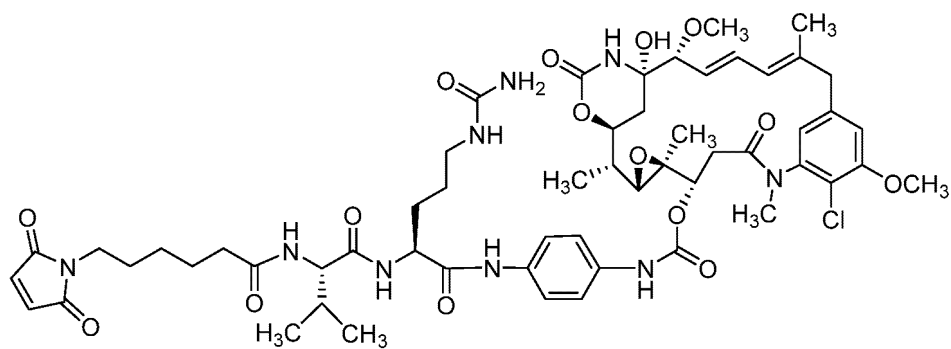
(化 5 1)

10

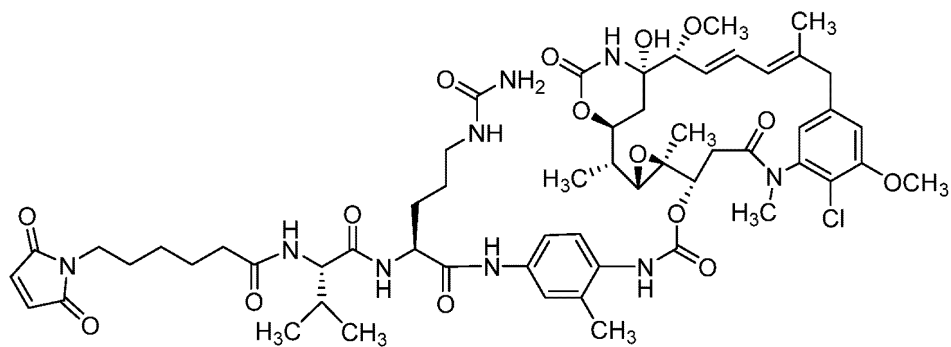
20

30

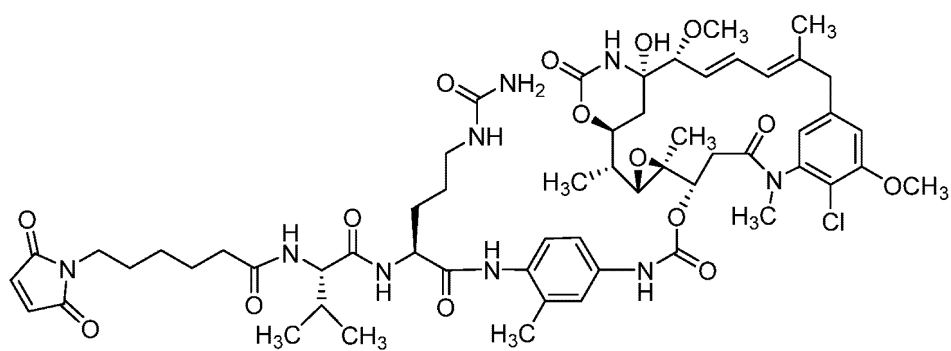
40



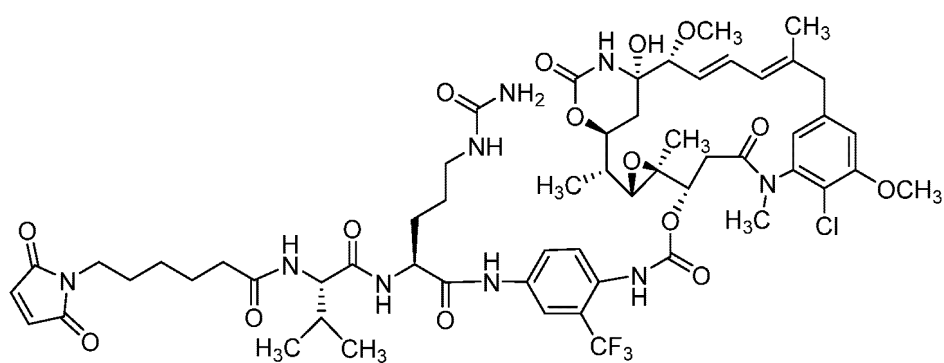
10



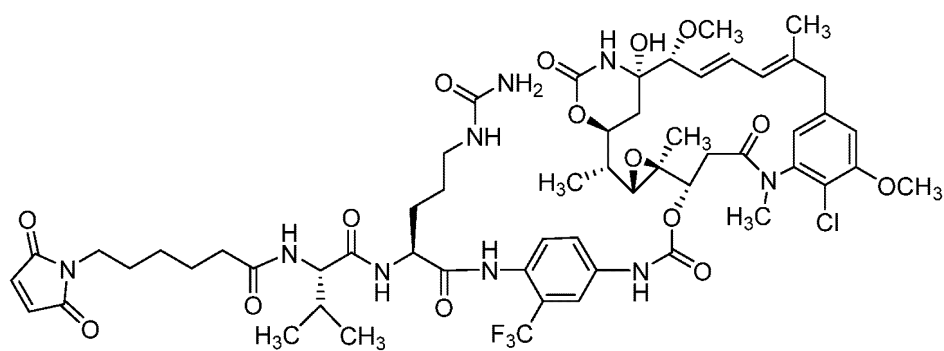
20



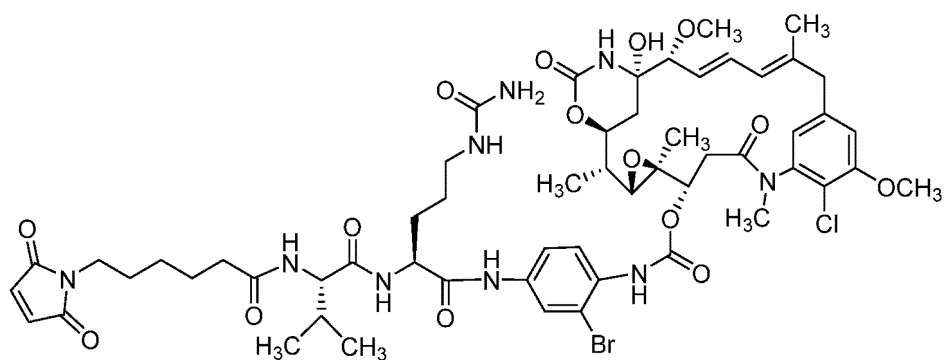
30



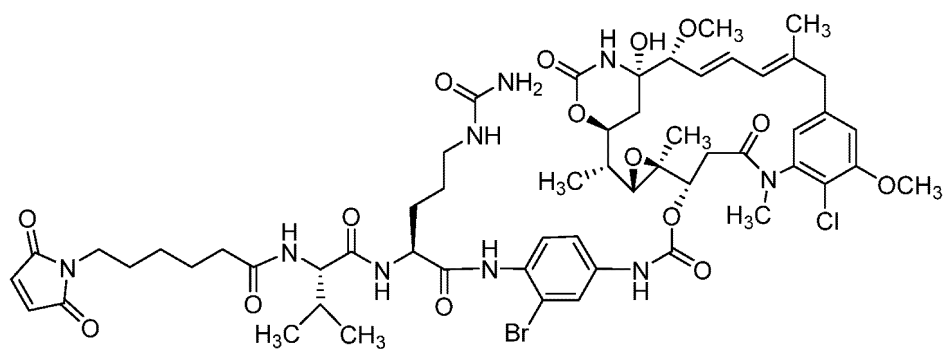
10



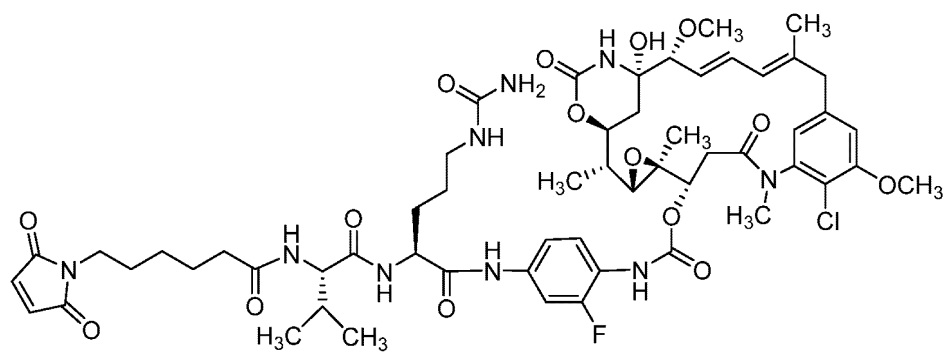
20



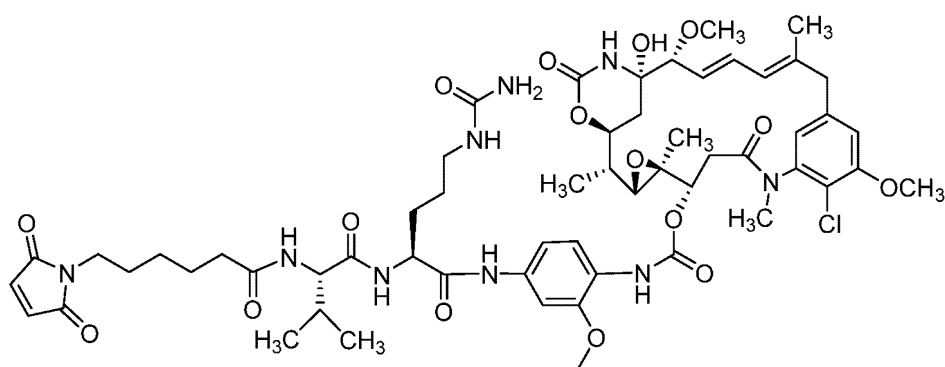
30



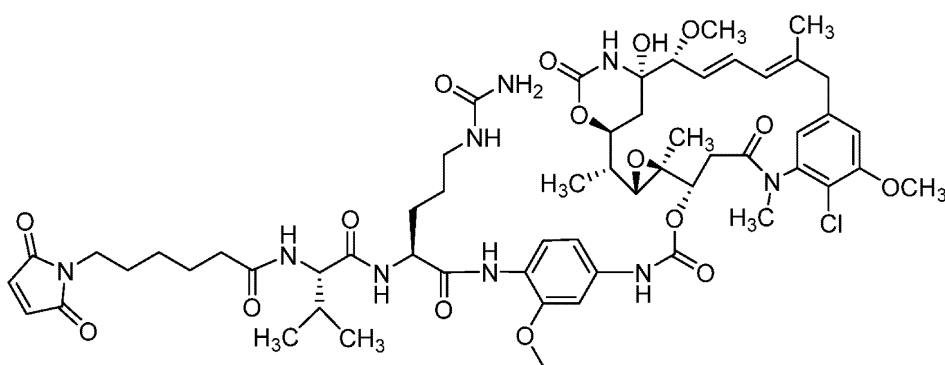
40



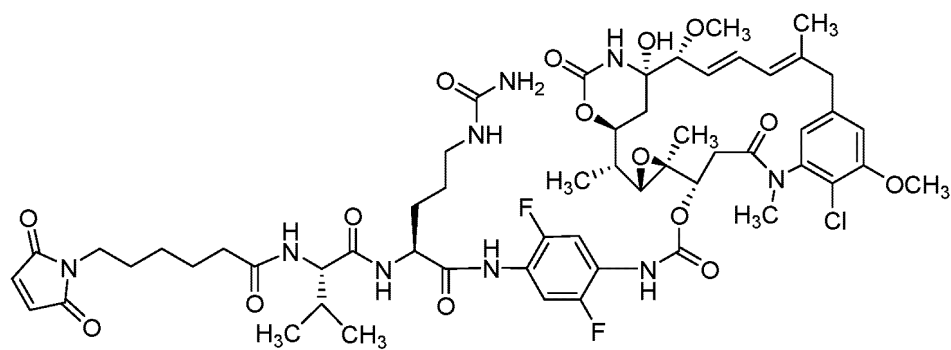
10



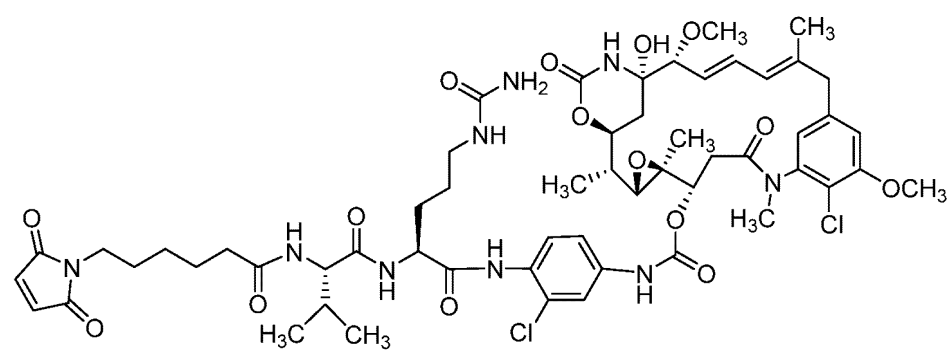
20



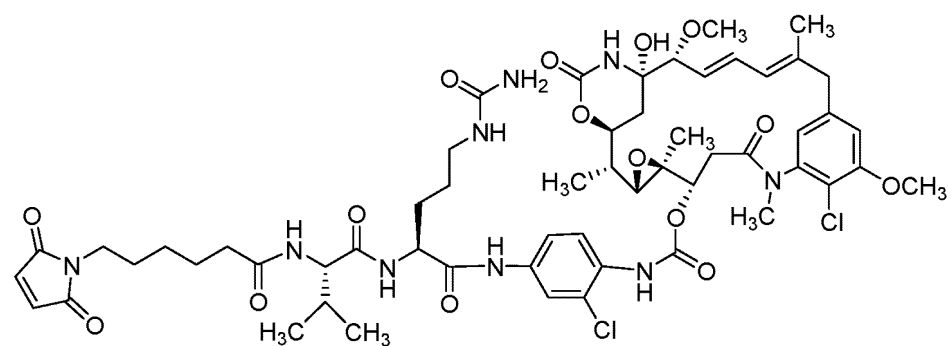
30



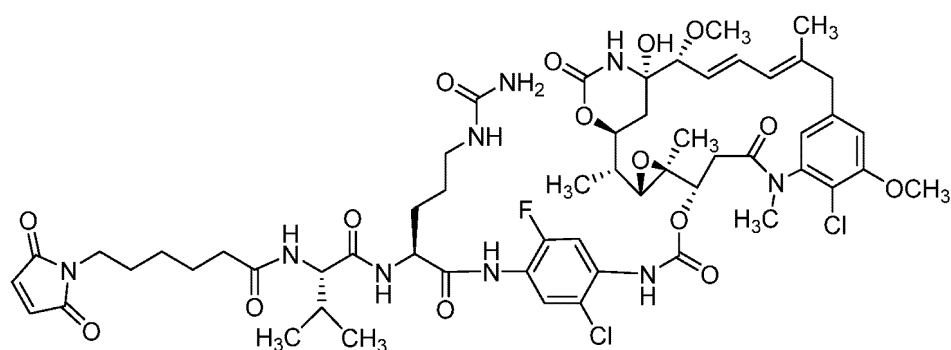
10



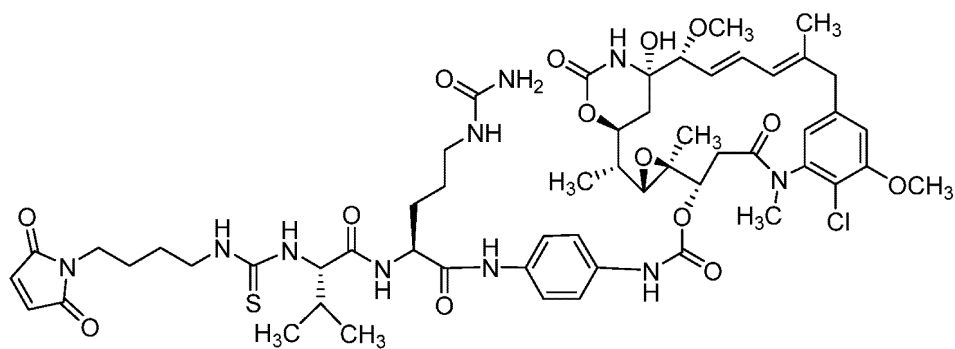
20



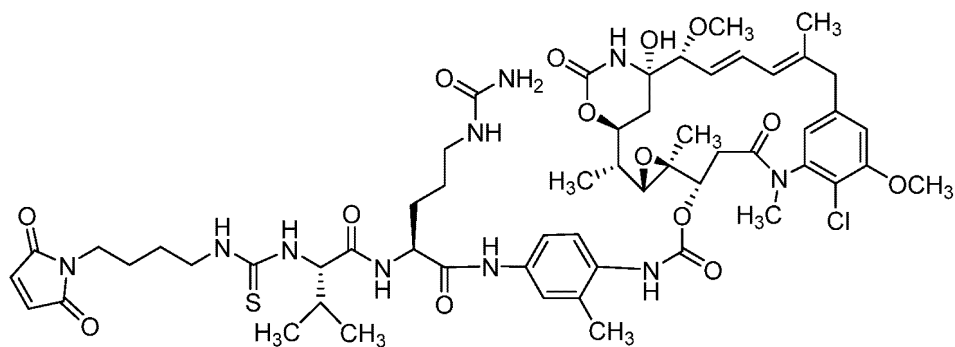
30



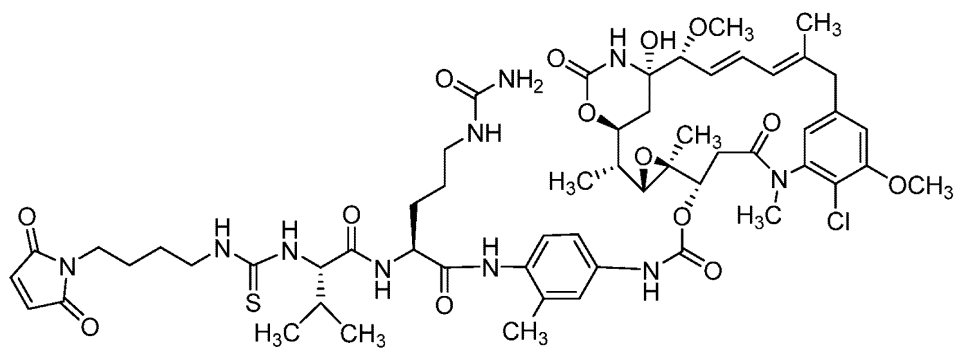
40



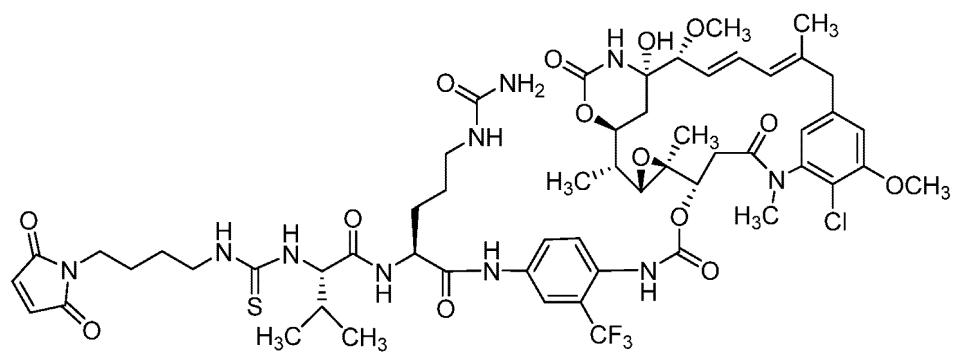
10



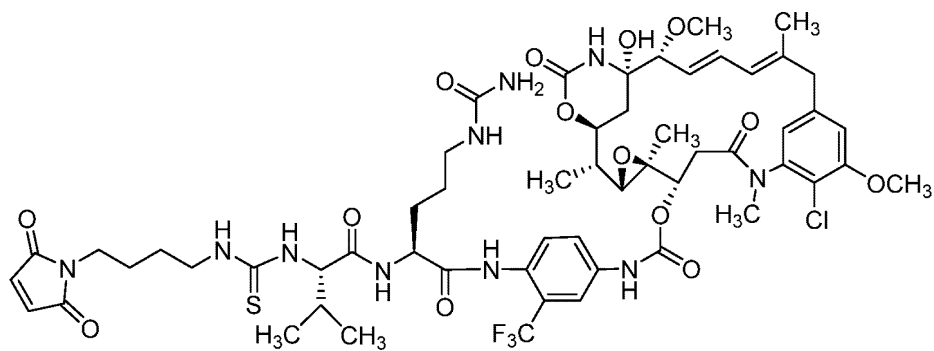
20



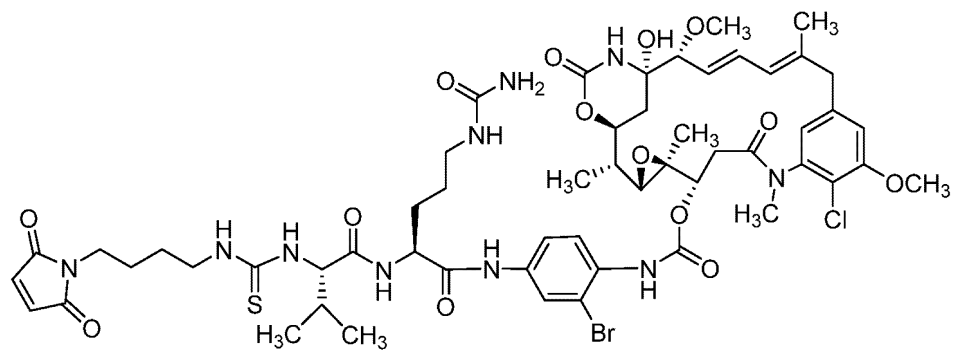
30



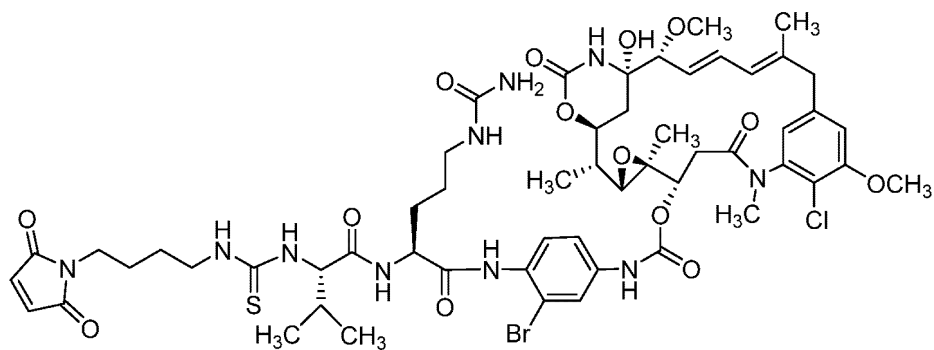
10



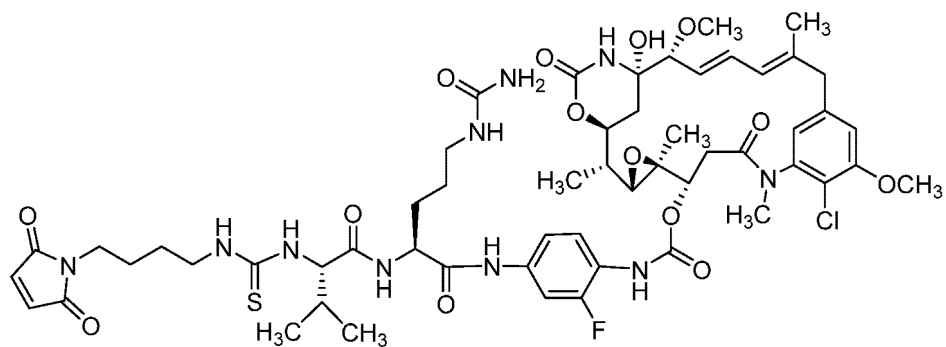
20



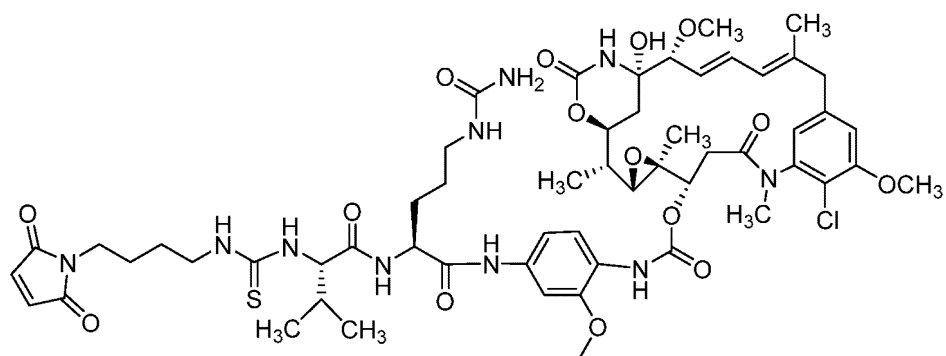
30



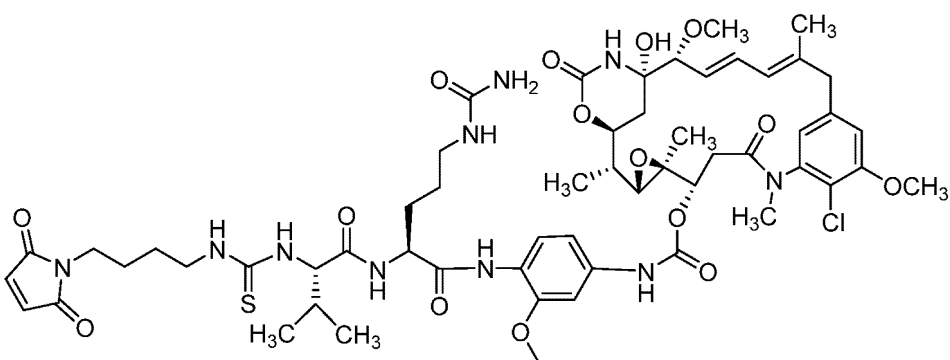
40



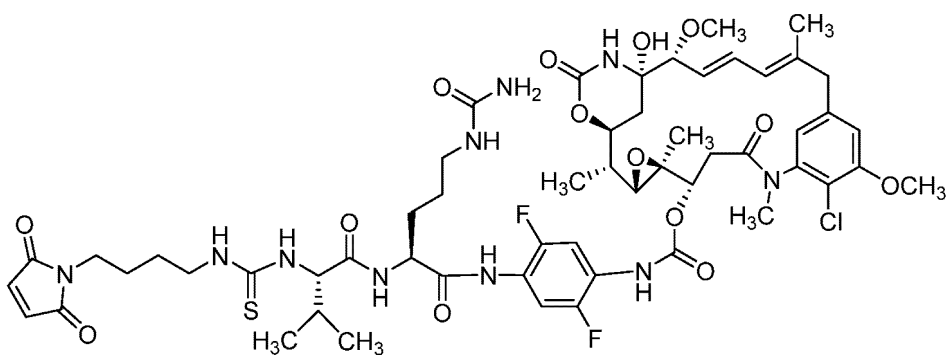
10



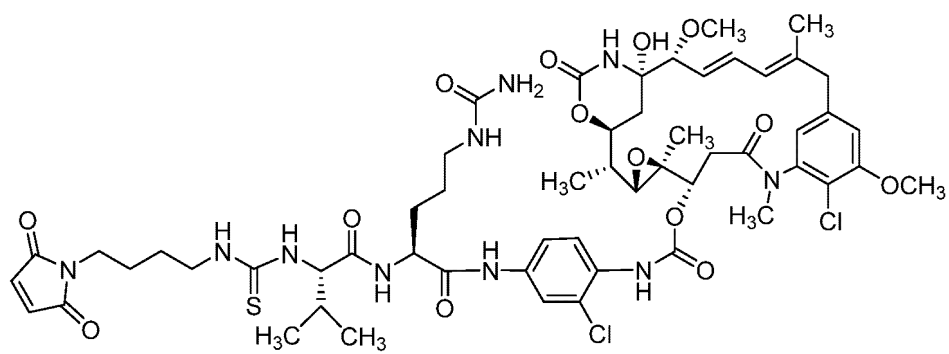
20



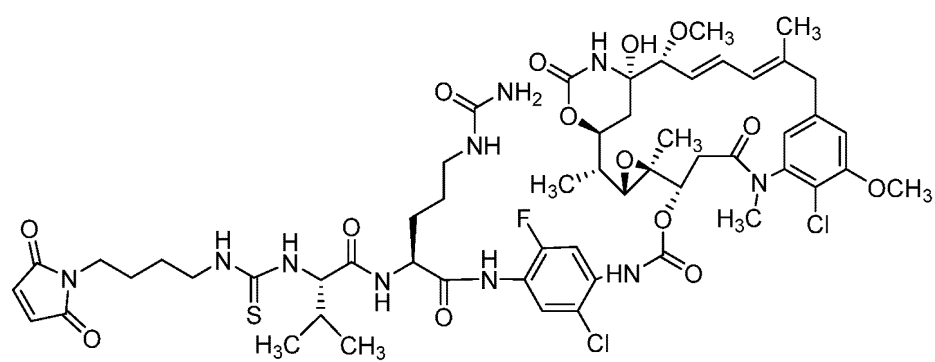
30



40

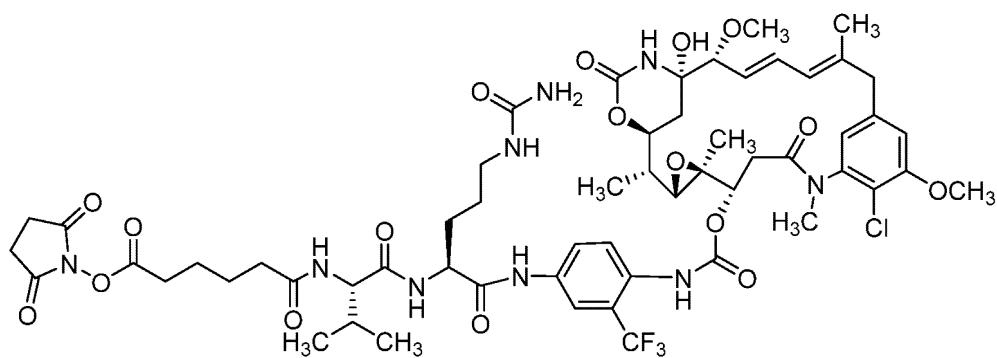


10

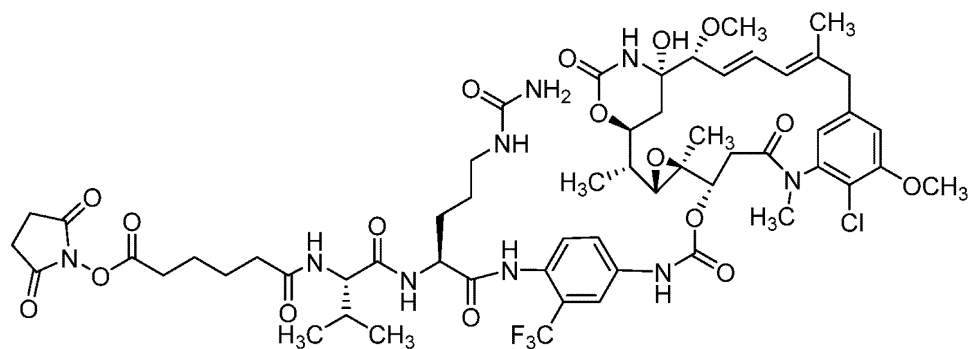


20

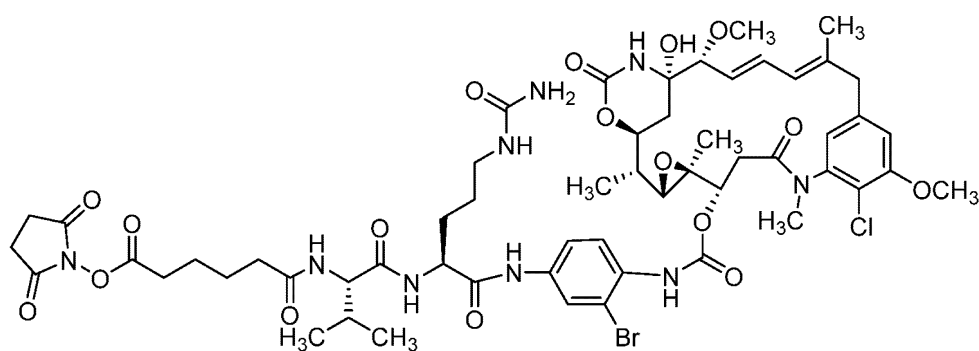




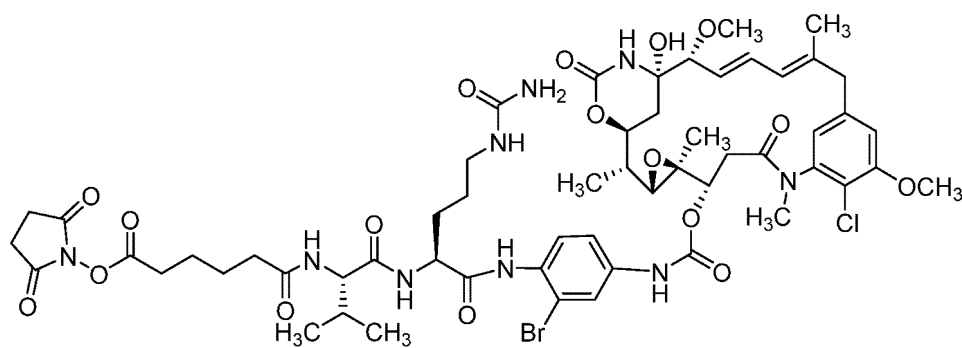
10



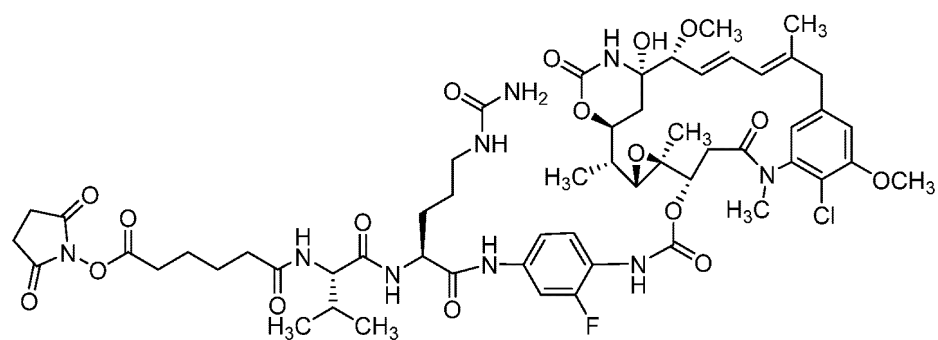
20



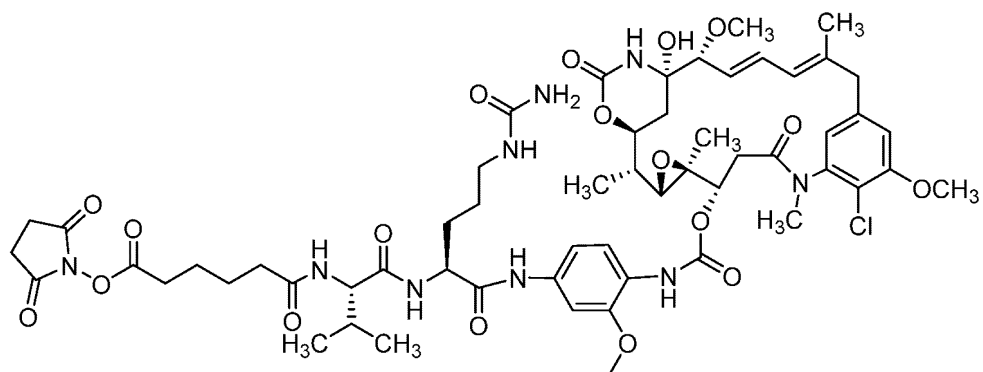
30



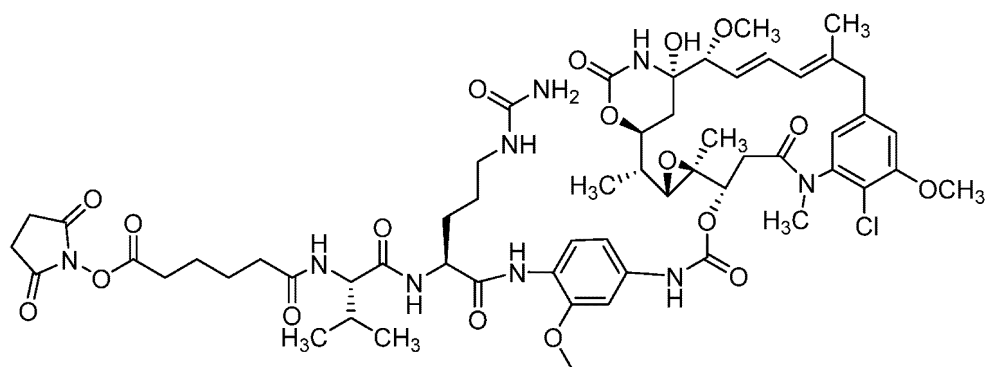
40



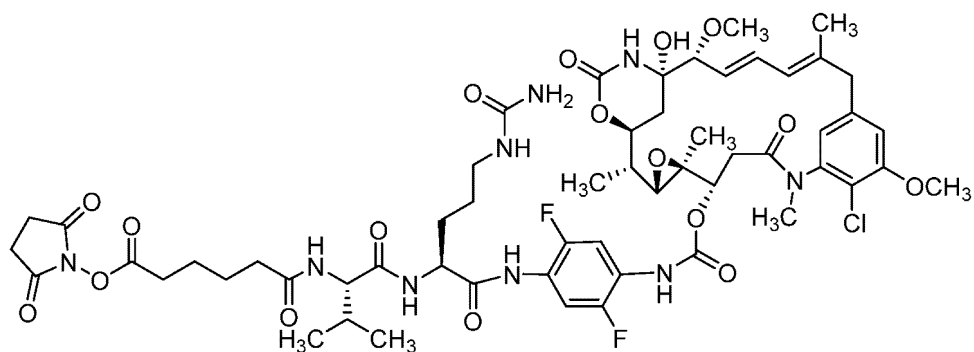
10



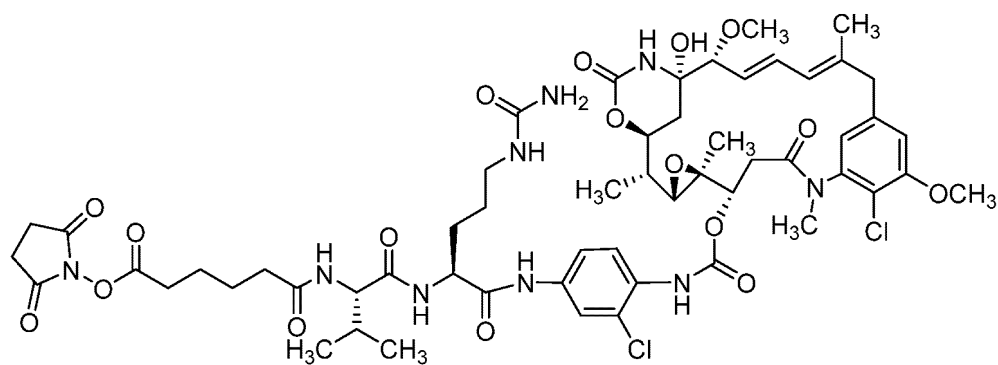
20



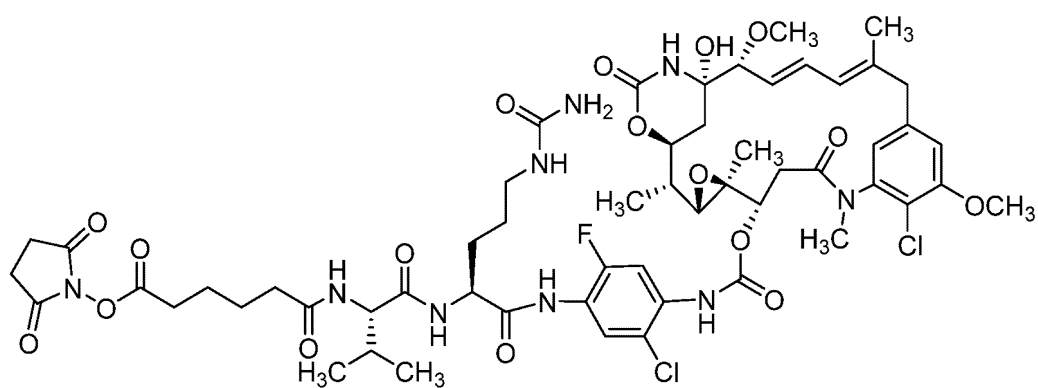
30



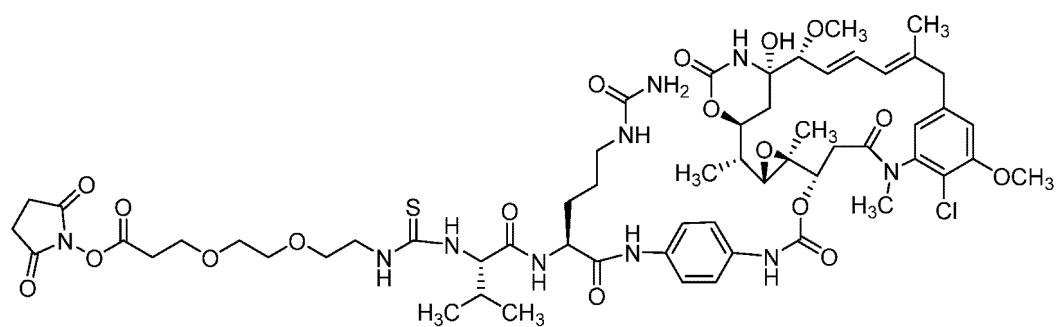
40



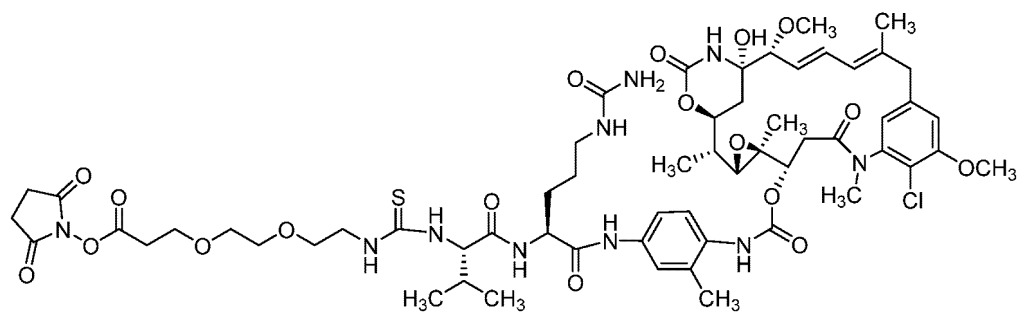
10



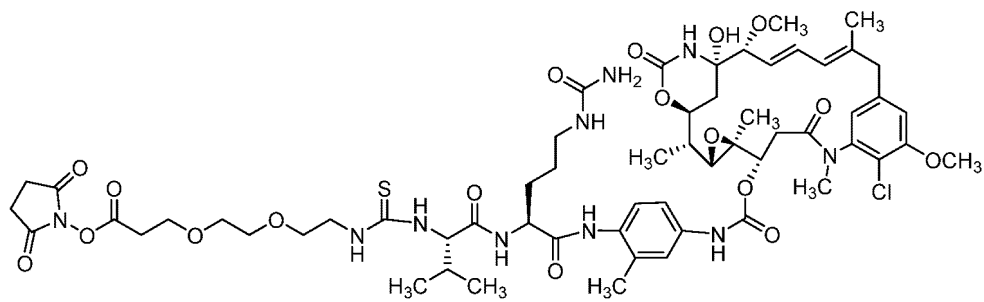
20



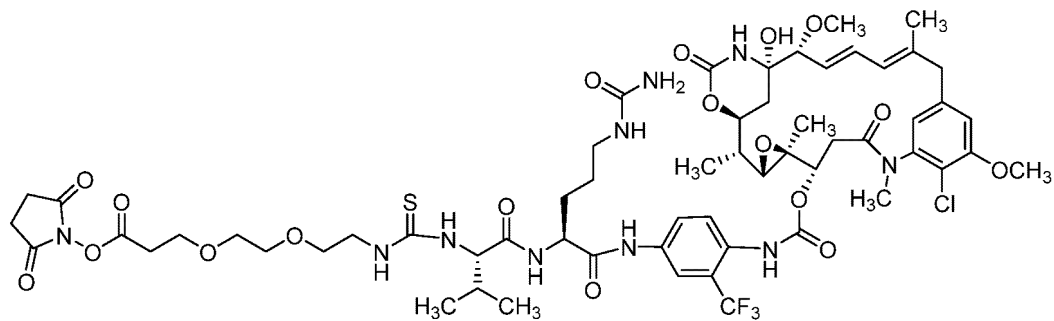
30



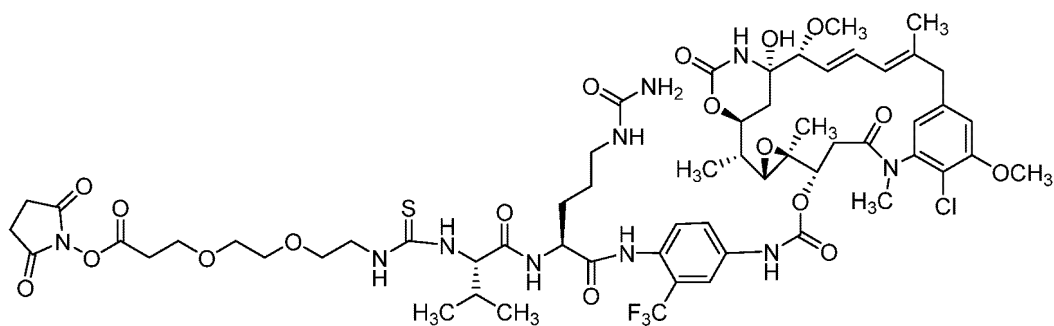
40

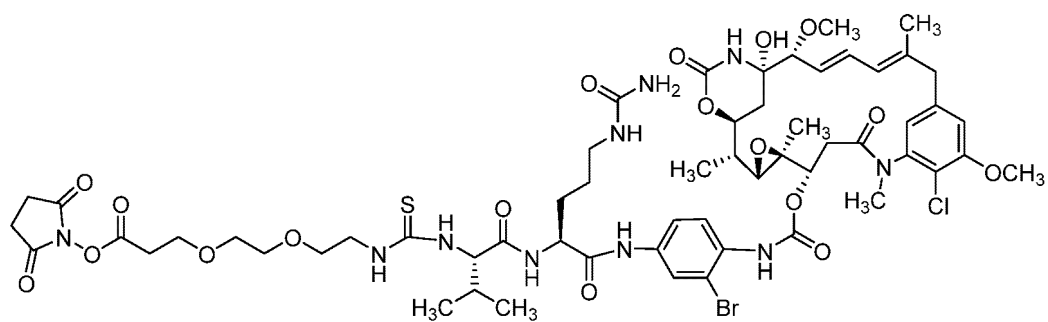


10

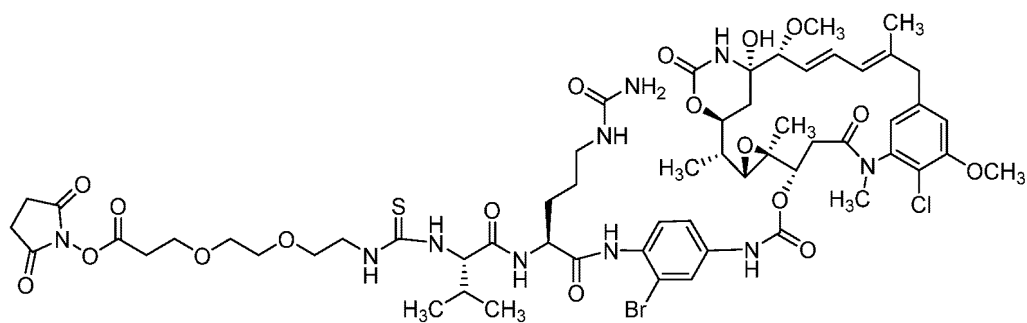


20

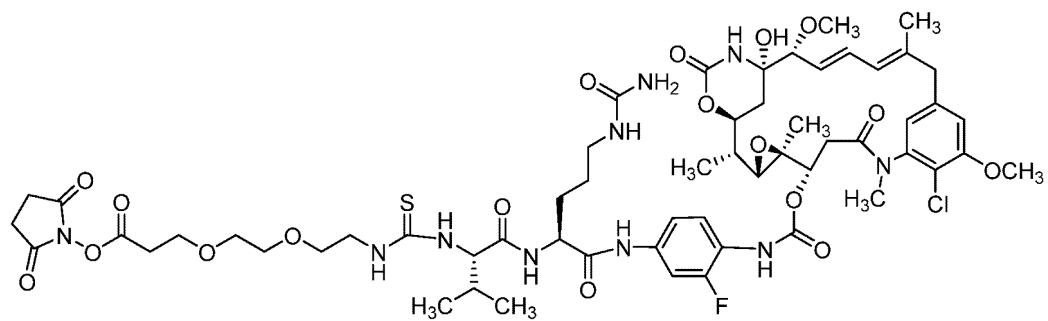




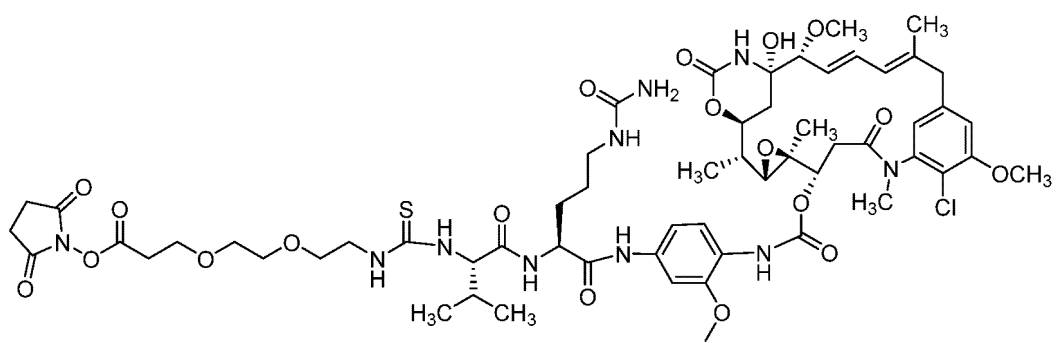
10

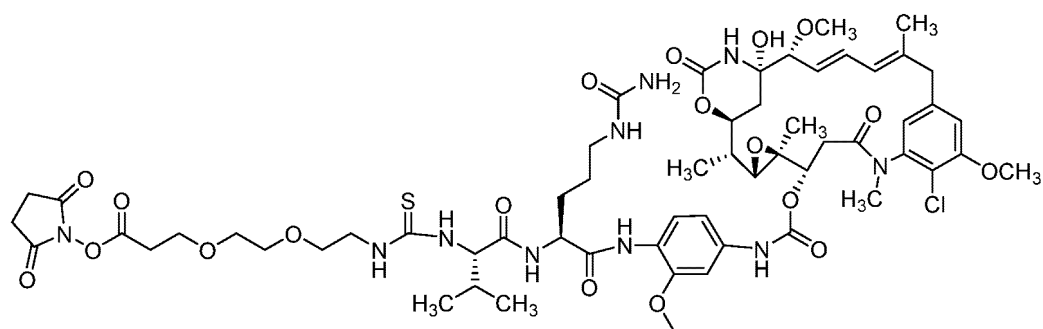


20

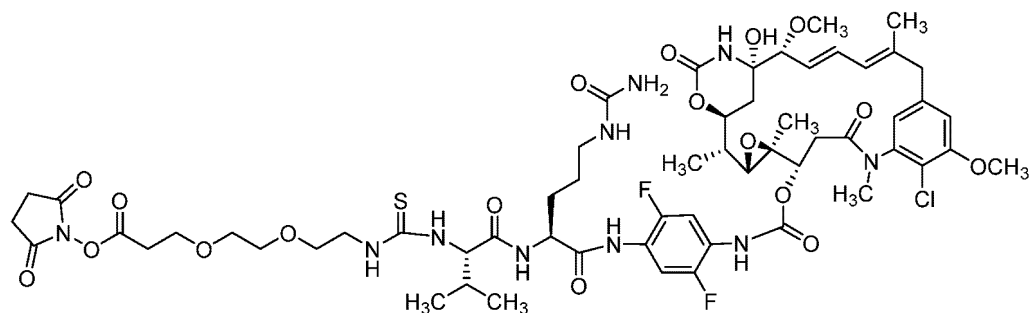


30

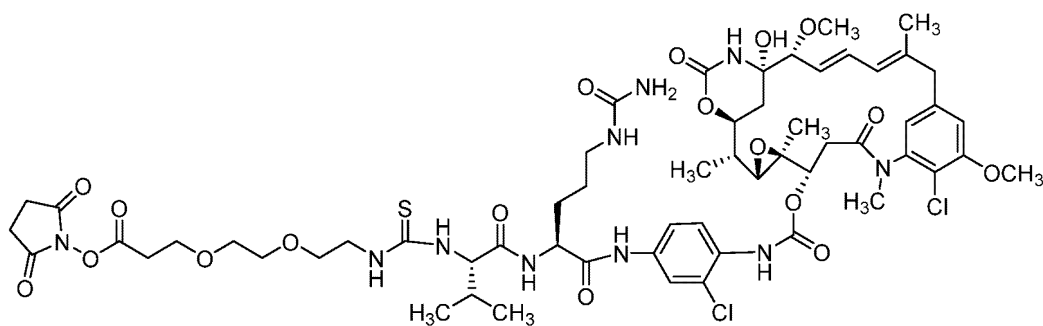




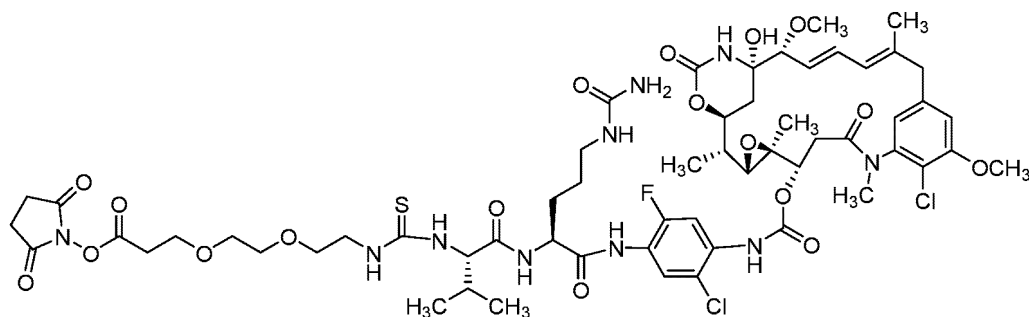
10



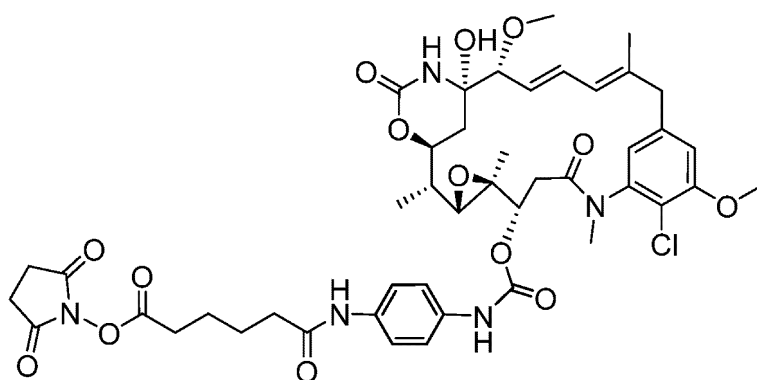
20



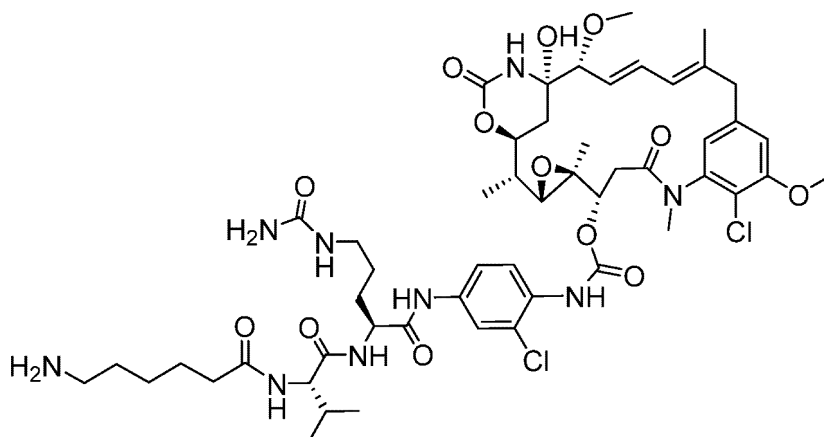
30



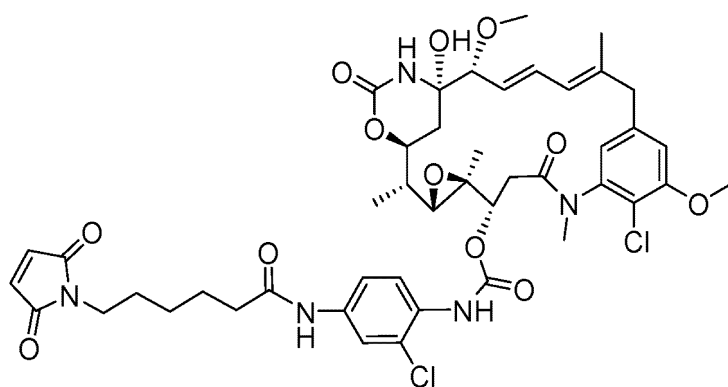
40



10

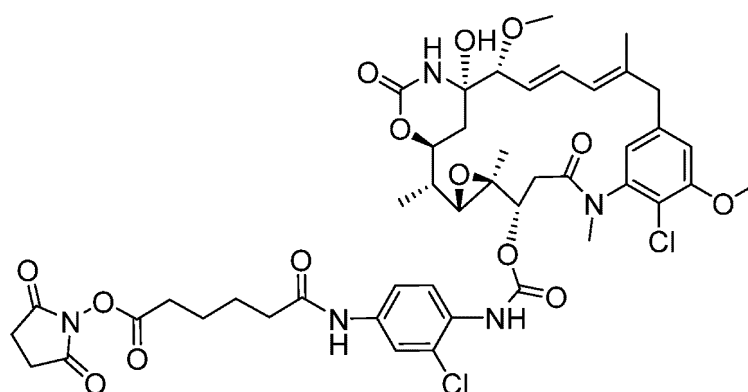


20



30

, 及び



40

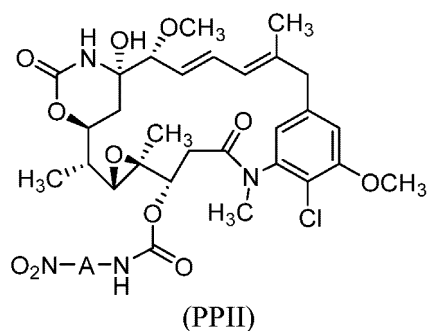
から選択される、構成47記載の化合物。

(構成53)

式PPIIの化合物:

50

(化 5 2)



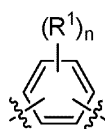
10

(式中、Aはアリーレン又はヘテロアリーレンである)。

(構成 5 4)

Aが:

(化 5 3)

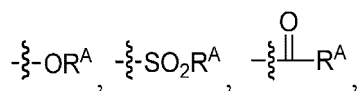


20

であり;

R^1 が、出現する毎に独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリー
ル、アルカール、アリーラルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロア
ルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

(化 5 4)



及びアジドから選択され;

 R^A がアルキルであり;

nが0~4の整数である、

構成53記載の化合物。

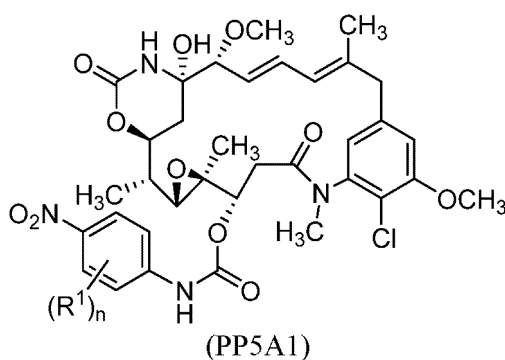
(構成 5 5)

R^1 が、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロ
シクロアルキルから選択される、構成54記載の化合物。

(構成 5 6)

前記式PPIIの化合物が、式PP5A1の化合物:

(化 5 5)



40

であり、

50

式中:

R^1 が、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択され;かつ

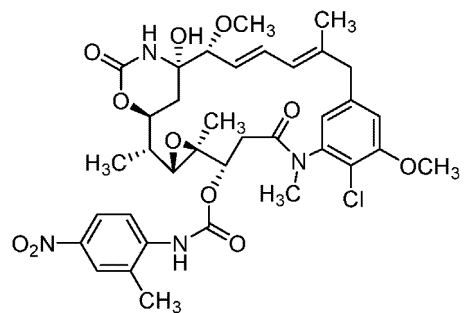
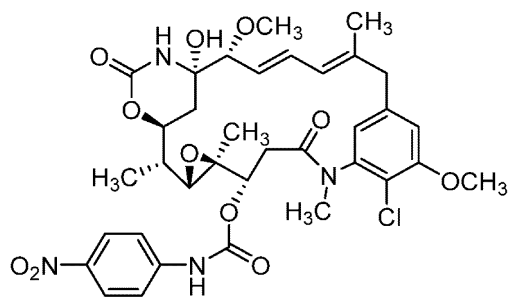
n が0~4の整数である、

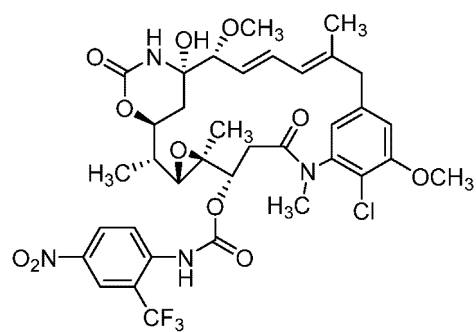
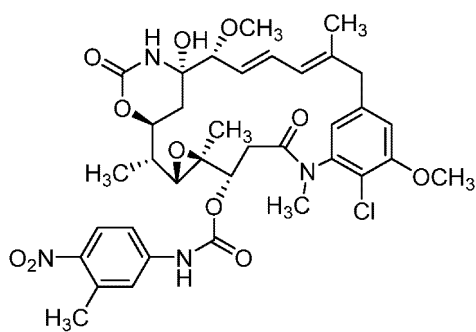
構成53~55のいずれか一項記載の化合物。

(構成57)

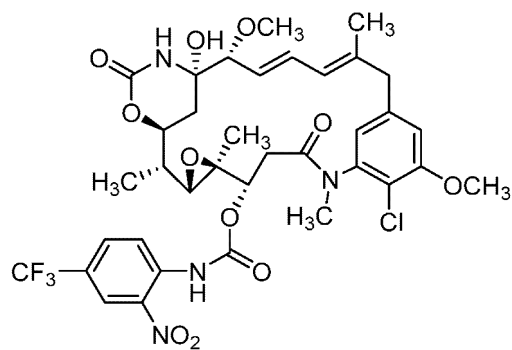
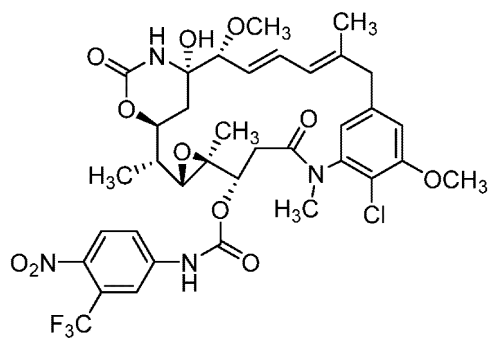
前記化合物が:

(化56)

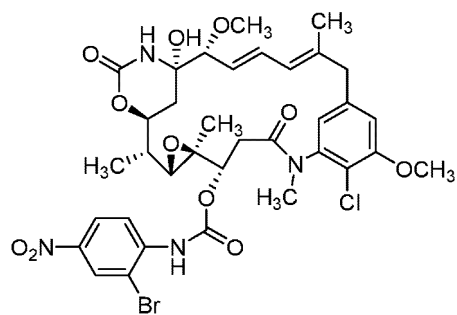
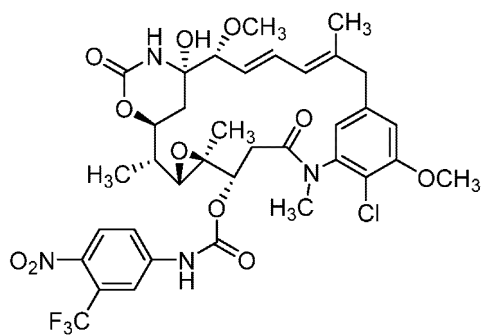




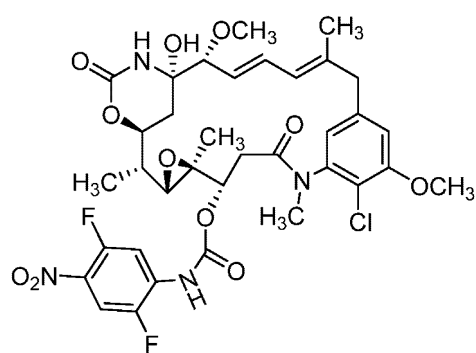
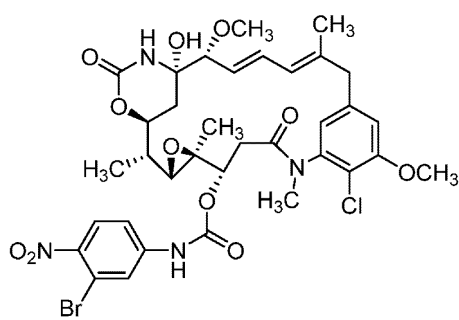
10



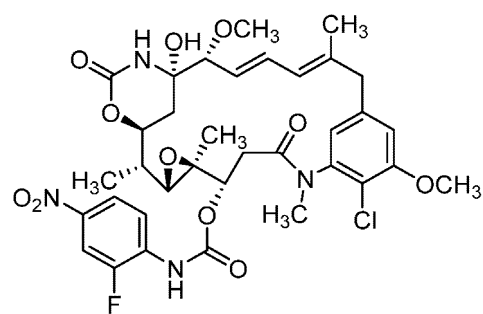
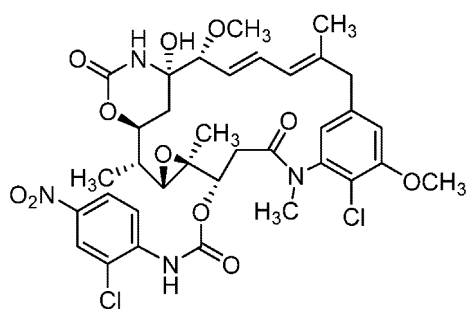
20



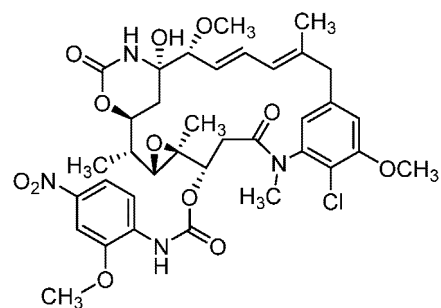
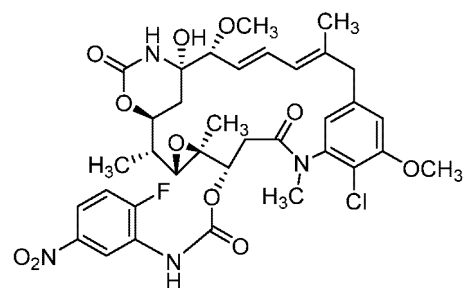
30



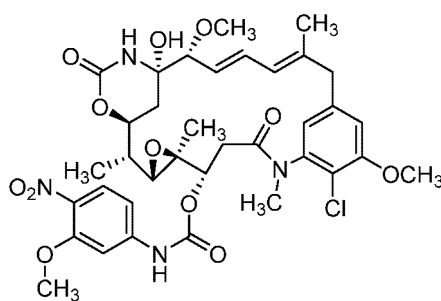
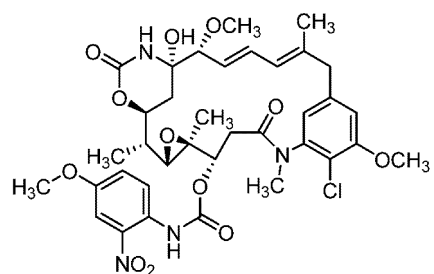
40



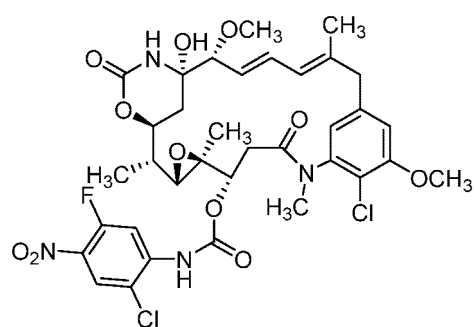
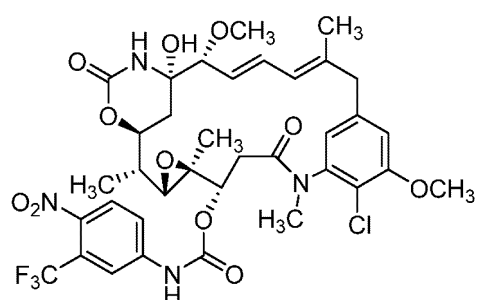
10

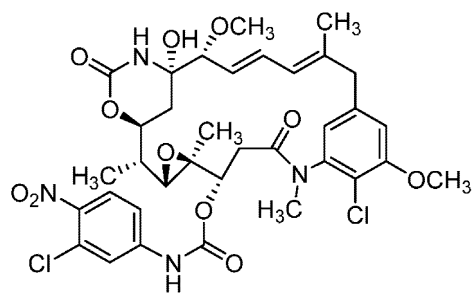
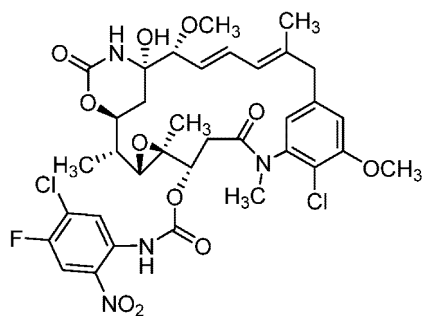


20

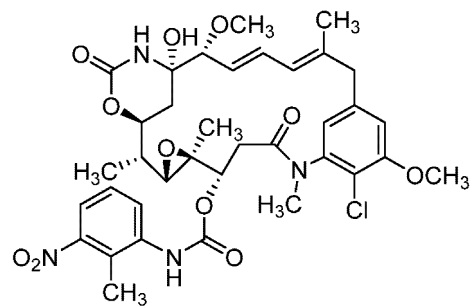
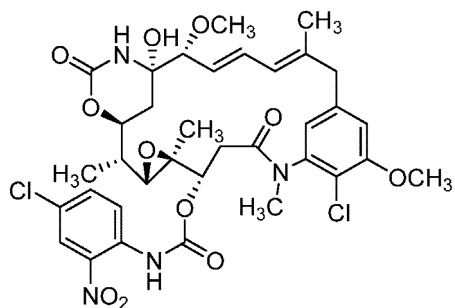


30

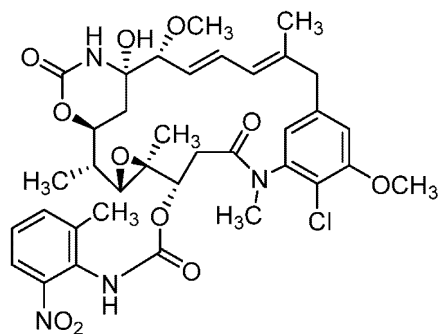
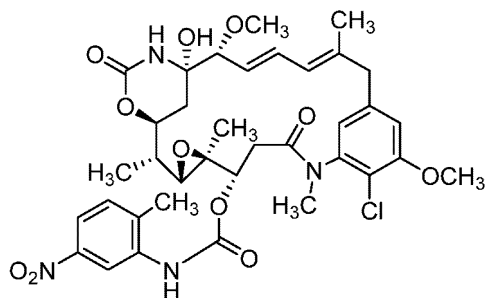




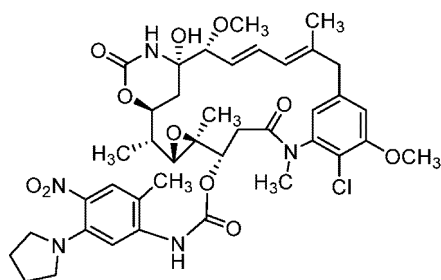
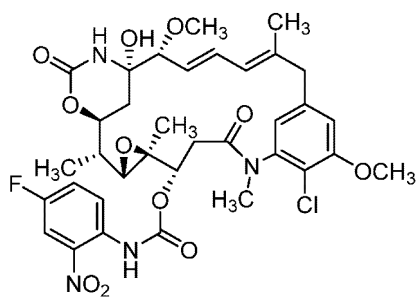
10



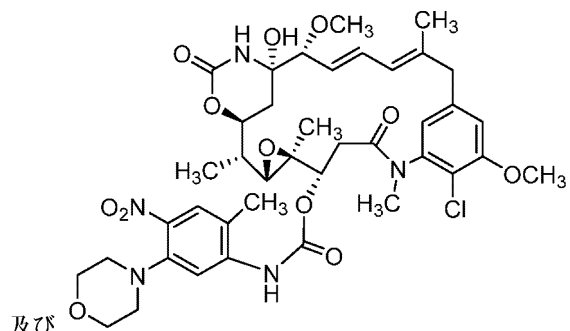
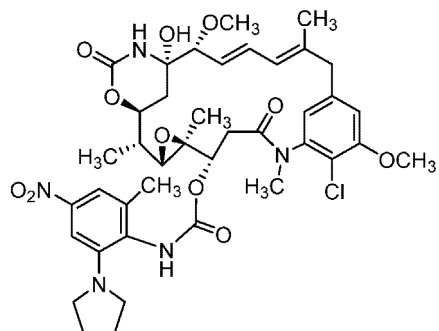
20



30



40



及び

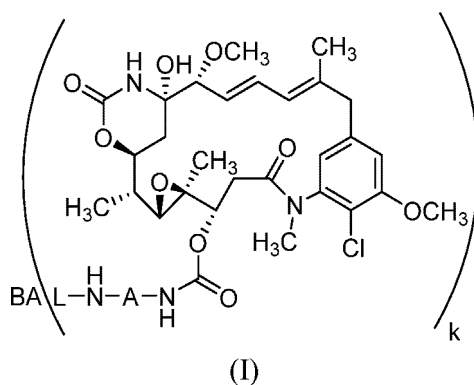
50

から選択される、構成53～55のいずれか一項記載の化合物。

(構成58)

式(I)の化合物:

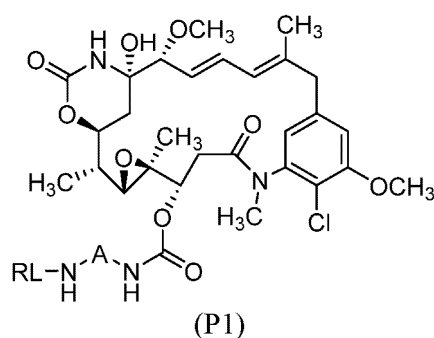
(化57)



10

を調製する方法であって、P1の化合物:

(化58)



20

をコンジュゲーション条件下で結合剤と接触させることを含み、

ここで:

Aがアリーレン又はヘテロアリーレンであり;

Lがリンカーであり;

BAが結合剤であり;

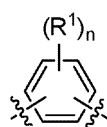
kが1～10の整数であり;かつ

RLが反応性リンカーである、
前記方法。

(構成59)

Aが:

(化59)



であり;

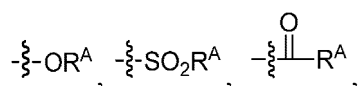
R¹が、出現する毎に独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリー
ル、アルカール、アリーラルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロア
ルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

(化60)

30

40

50



及びアジドから選択され;

R^A がアルキルであり;かつ

n が0～4の整数である、

構成58記載の方法。

(構成 6 0)

R¹が、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択され;かつ

n が0～4の整数である、

構成59記載の方法。

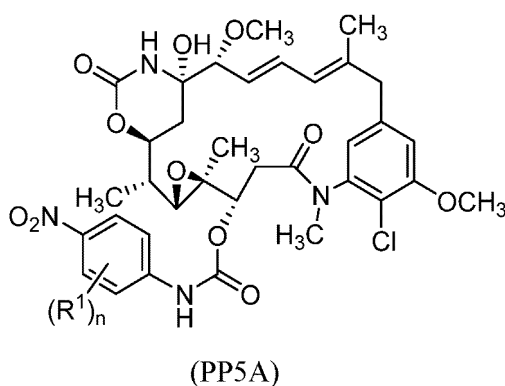
(構成 6 1)

前記式P1の化合物が、式IIの化合物をRLと接触させることにより調製され、

RLが反応性リンカーであり;かつ

該式IIの化合物が、式PP5Aの化合物を好適な還元剤と接触させることにより調製され:

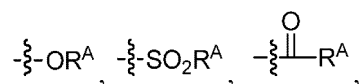
(化 6 1)



ここで:

R¹が、出現する毎に独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリー
ル、アルカリール、アリールアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロア
ルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

(化 6 2)



及びアジドから選択され;

R^A がアルキルであり；

nが0～4の整数であり；かつ

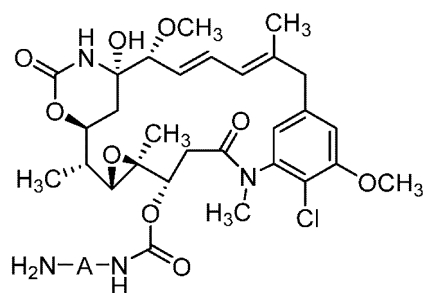
該好適な還元剤が、金属、金属箔、金属粉、金属の粉塵、金属アマルガム、又は金属の削り屑から選択される、

構成58記載の方法。

(構成 6 2)

式IIの化合物:

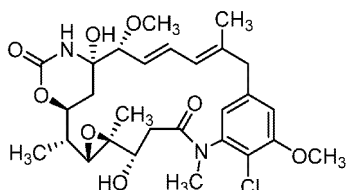
(化 6 3)



(II),

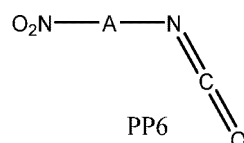
10

(式中:

Aはアリーレン又はヘテロアリーレンである)を作製する方法であって:(a) 式P2の化合物(化64)

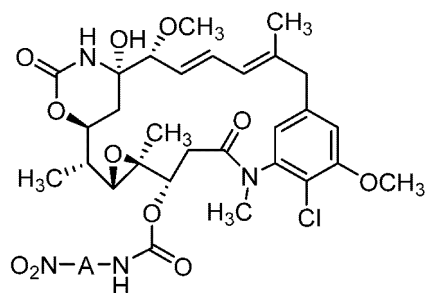
P2

20

を、式PP6の化合物:(化65)

PP6

30

と、ルイス酸合成条件下で接触させて、PPIIの化合物:(化66)

(PPII)

40

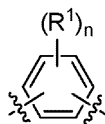
を形成させること;及び(b) 該式PPIIの化合物を還元剤と接触させることにより、該式PPIIの化合物を還元して、式IIの化合物を形成させることを含む、前記方法。

50

(構成 6 3)

Aが:

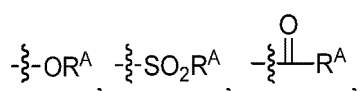
(化 6 7)



であり;

R^1 が、出現する毎に独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリー
ル、アルカリール、アリーラルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロア
ルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

(化 6 8)



及びアジドから選択され;

 R^A がアルキルであり;

nが0~4の整数である、

構成62記載の方法。

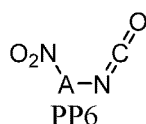
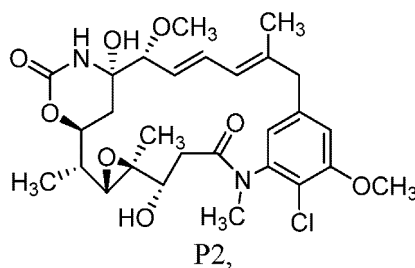
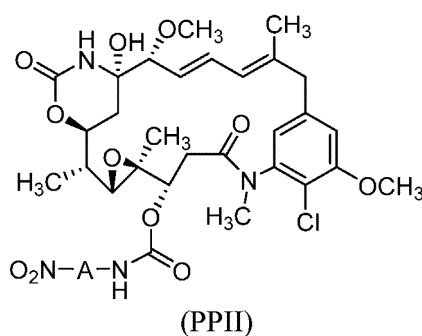
(構成 6 4)

R^1 が、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロ
シクロアルキルから選択される、構成62記載の方法。

(構成 6 5)

式PPIIの化合物を作製する方法であって、式P2の化合物を、式PP6の化合物と、ルイス
酸合成条件下で接触させること:

(化 6 9)



10

20

30

40

50

を含み;

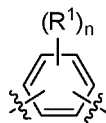
ここで:

Aがアリーレン又はヘテロアリーレンである、前記方法。

(構成66)

Aが

(化70)

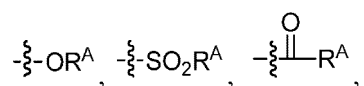


10

であり;

R¹が、出現する毎に独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリー
ル、アルカール、アリーラルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロア
ルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シアノ、ニトロ、

(化71)



及びアジドから選択され;

R^Aがアルキルであり;

nが0~4の整数である、

構成65記載の方法。

(構成67)

R¹が、出現する毎に独立に、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、及びヘテロ
シクロアルキルから選択される、

構成65記載の方法。

20

【図 1】

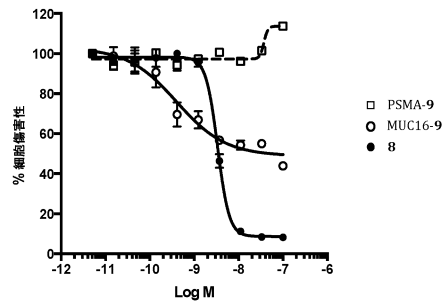


図 1

【図 3】

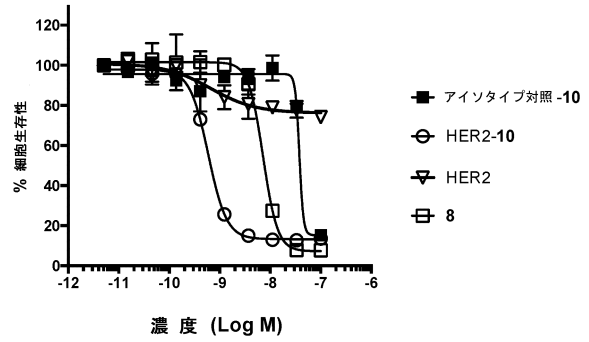


図 3

【図 2】

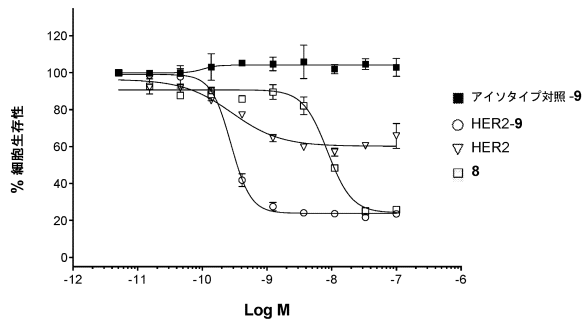


図 2

【図 4】

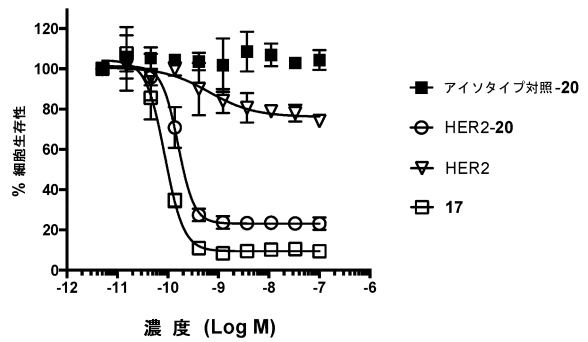


図 4

【図 5】

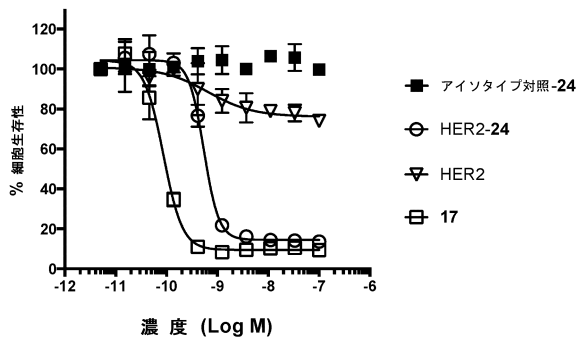


図 5

【図 7】

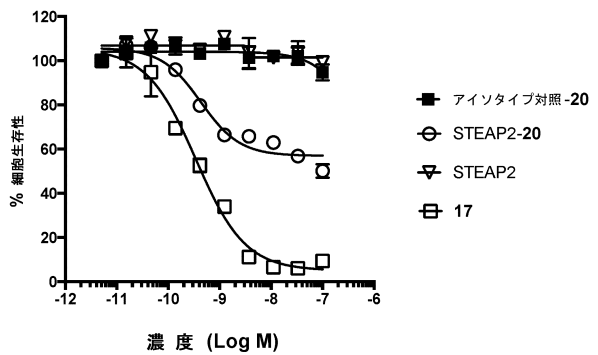


図 7

【図 6】

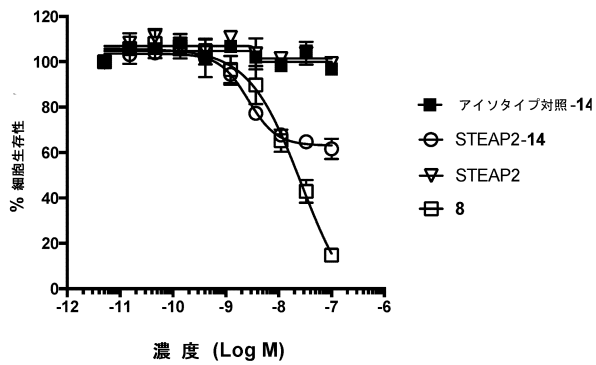


図 6

【図 8】

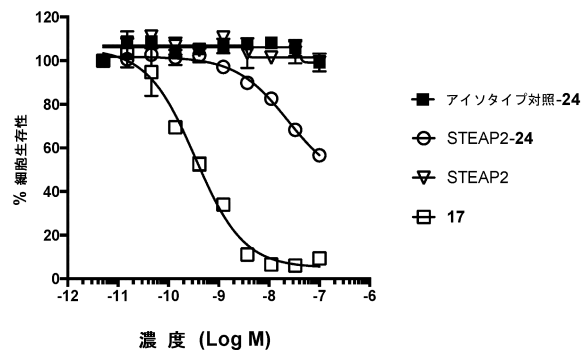
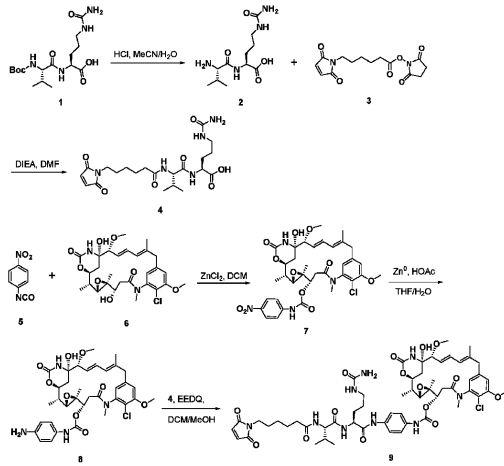
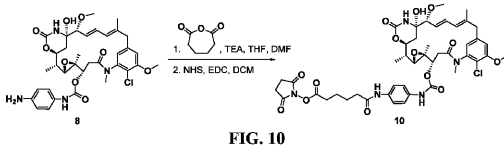


図 8

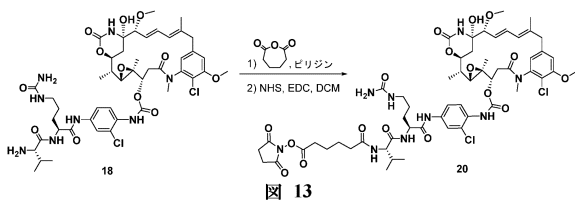
【図 9】



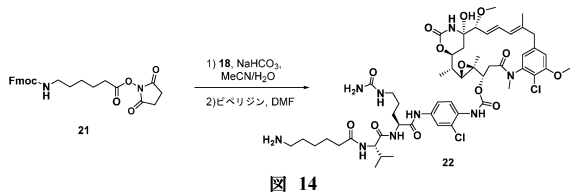
【図 10】



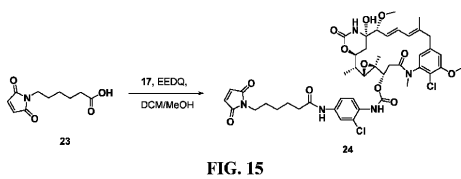
【図 13】



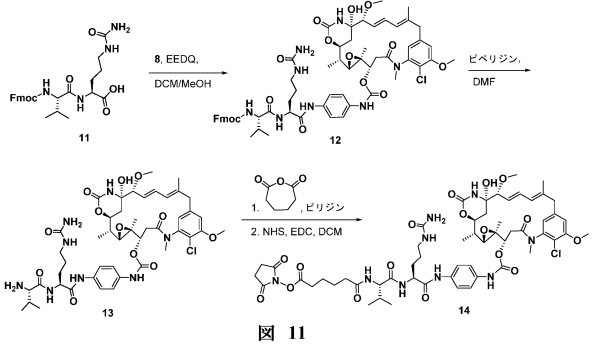
【図 14】



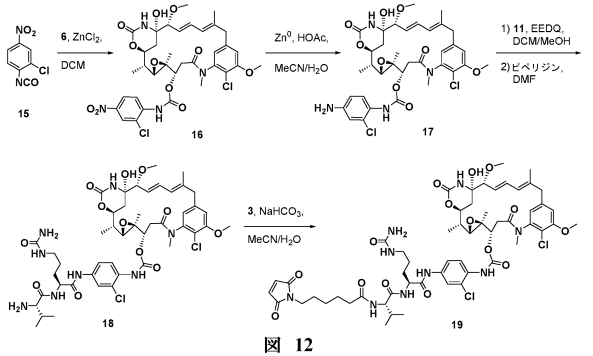
【図 15】



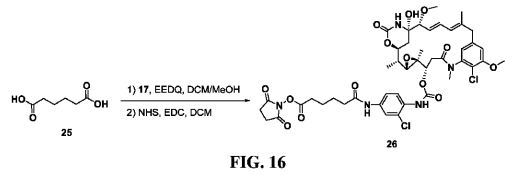
【図 11】



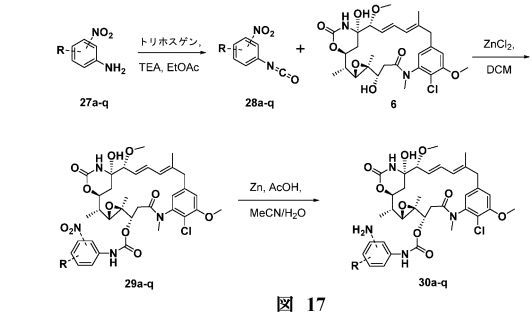
【図 12】



【図 16】



【図 17】



【図 18】

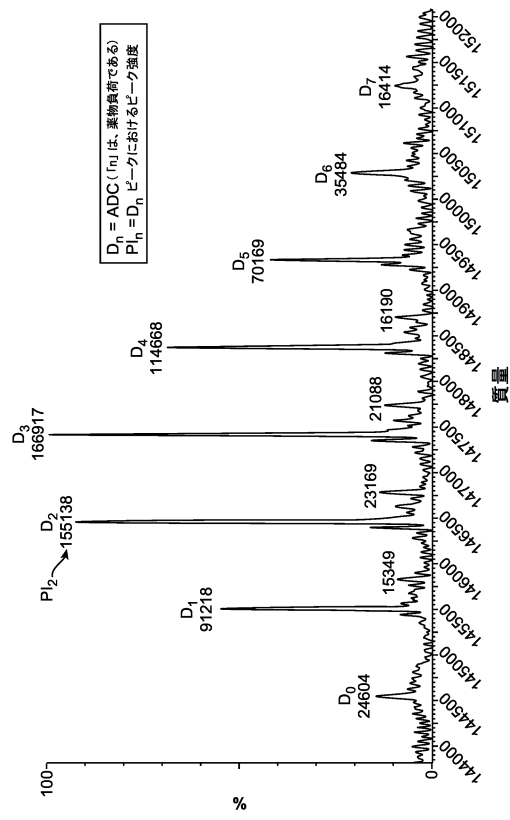


図 18

フロントページの続き

(72)発明者 トマス ピー. マーコタン
アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 19840 ニュータウン ワシントン クロッシング ロ
ード 518

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 国際公開第2014/145090 (WO, A1)
特表2014-520156 (JP, A)
特表2013-542958 (JP, A)
特開昭55-102583 (JP, A)
特表2006-500333 (JP, A)
J. Med. Chem., 2014年 月 日, 57(19), 7890-7899
J. Med. Chem., 2011年 月 日, 54(10), 3606-3623
Molecular Pharmaceutics, 2015年 月 日, 12(6), 1752-1761

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
CAplus (STN)
REGISTRY (STN)