

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-506357
(P2025-506357A)

(43)公表日 令和7年3月11日(2025.3.11)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	487/08 (2006.01)	C 0 7 D	487/08	C S P	4 C 0 7 6
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28		4 C 0 8 5
C 0 7 D	491/107 (2006.01)	C 0 7 D	491/107		4 H 0 4 5
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	C	4 H 0 5 0
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全182頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-544690(P2024-544690)			(71)出願人	509012625
(86)(22)出願日	令和5年1月25日(2023.1.25)				ジェネンテック, インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年8月28日(2024.8.28)				アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
(86)国際出願番号	PCT/US2023/061216				ス サンフランシスコ ディーエヌエー
(87)国際公開番号	WO2023/147328				ウェイ 1
(87)国際公開日	令和5年8月3日(2023.8.3)			(74)代理人	110002077
(31)優先権主張番号	63/303,447				園田・小林弁理士法人
(32)優先日	令和4年1月26日(2022.1.26)			(72)発明者	サザーリン, ダニエル ピー.
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV				8 0 - 4 9 9 0, サウス サンフランシ
	最終頁に続く			(72)発明者	スコ, ディーエヌエー ウェイ 1, シ
					ーノオー ジェネンテック, インコーポ
					レイテッド
				(72)発明者	チャン, トンルー
					アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 加水分解性マレイミドリンカーを有する抗体コンジュゲート化化学的分解誘導剤及びその方法

(57)【要約】

本明細書に記載される主題は、概して、化学的分解誘導剤を抗体に共有結合させるリンカーとして有用な加水分解性マレイミド含有分子と、それから産生されるコンジュゲート及び状態を治療するためのそれらの使用と、標的化タンパク質分解が有益である疾患及び状態の治療におけるコンジュゲートの使用とに関する。

【選択図】なし

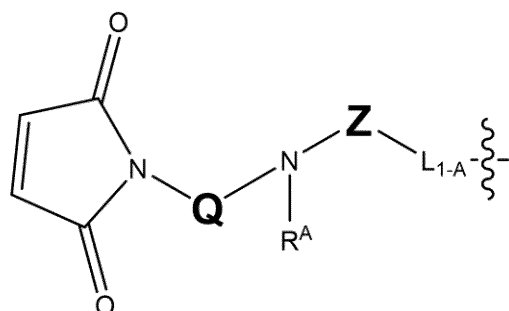
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造：

 $L_1 - D$

〔式中、

 D は、 $CIDE$ であり； L_1 は、 D に共有結合するとともに式 I ：

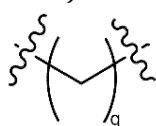
I

10

(式中、

 Z は、 $-(CH_2)_p-$ 又は $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_p-CH_2-$ であり； p は、1 から 24 の整数であり； R^A は、水素、 C_{1-6} アルキル、又は $-(CH_2)_v-$ アリールであり、ここで、 v は 0 又は 1 であり； Q は、

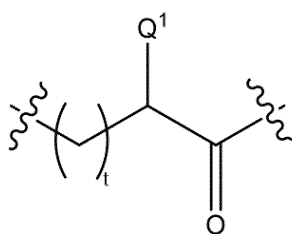
i)



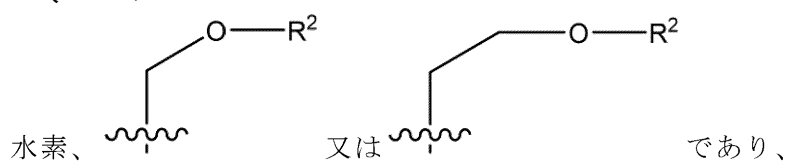
20

(式中、 q は、1、2、3 又は 4 である)；及び

ii)



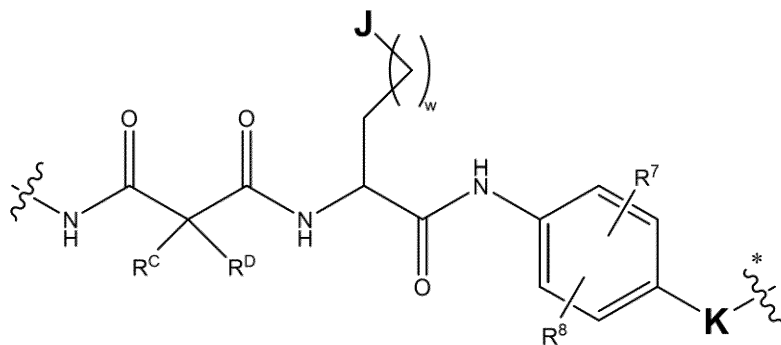
30

(式中、 t は、0、1、2、3 又は 4 であり； Q^1 は、

40

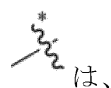
 R^2 は、水素、八員 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルキルである)
からなる群より選択され； $L_1 - A$ は：

50



10

であり、
式中、



は、

D への結合点を示し；

w は、0、1、2、3、4 又は 5 であり；

J は、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-N(R^X)(R^Y)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH-C(O)-NH_2$ 、及び $-NH-C(NH)-NH_2$ からなる群より選択され、 R^X 及び R^Y は、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択され；

20

K は、 C_{1-3} アルキレン、 $-CH(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-CH(R)-$ 、 $-CH_2-O-C(O)-$ 、 $-CH_2-O-C(O)-NH-CH_2-$ 、及び $-CH_2-O-C(O)-R-[CH_2]_u-O-$ からなる群より選択され、R は、水素、 C_{1-3} アルキル、 $N(R^X)(R^Y)$ 、 $-O-N(R^X)(R^Y)$ 又は $C(O)-N(R^X)(R^Y)$ であり、u は、0、1、2、又は 3 であり、 R^X 及び R^Y は、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択されるか、又は R^X 及び R^Y は、それぞれが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい 5 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し；

R^C 及び R^D は、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択されるか、又は R^C 及び R^D は、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを形成し；

30

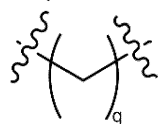
R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、水素、ハロ、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ又はヒドロキシルから選択される）

の構造を有するリンカー 1 である]

を有する化合物。

【請求項 2】

Q が、



40

であり、q が、1、2、3 又は 4 である、請求項 1 に記載の化合物。

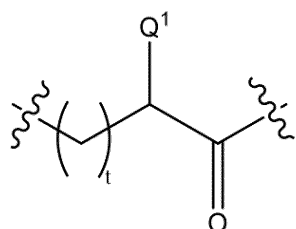
【請求項 3】

q が 2 である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

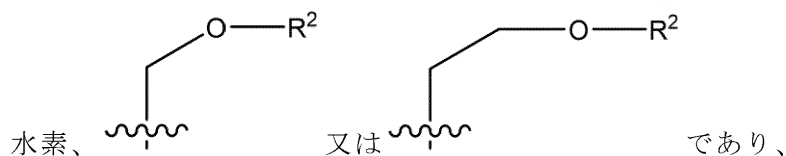
Q が、

50



であり、 t が 0、1、2、3 又は 4 であり； Q^1 が

10



R^2 が、水素、ハロ C₁-6 アルキル又は C₁-6 アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 が、水素又は C₁-6 アルキルである、請求項 4 に記載の化合物。

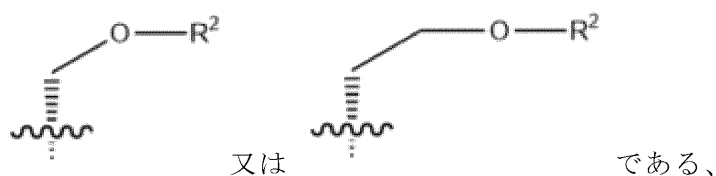
【請求項 6】

C₁-6 アルキルがメチルである、請求項 5 に記載の化合物。

20

【請求項 7】

Q^1 が、



請求項 4 に記載の化合物。

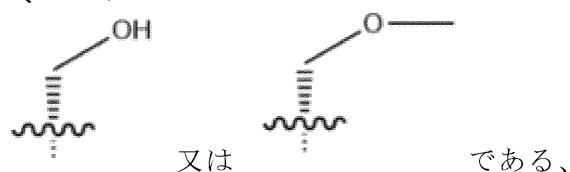
【請求項 8】

30

R^2 が、水素又はメチルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 9】

Q^1 が、



請求項 8 に記載の化合物。

40

【請求項 10】

t が 0 である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 11】

Z が - (CH₂)_p - であり、 p が、1、2、3、4、5 又は 6 である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

p が、4、5 又は 6 である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

p が 5 である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 14】

50

Z が $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_p-\text{CH}_2-$ であり、p が、1、2、3、4、5 又は 6 である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

p が、1、2 又は 3 である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

p が 1 である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 17】

R^A が水素又は C_{1-6} アルキルである、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R^A が水素又はメチルである、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

R^A がフェニル又はベンジルである、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

R^7 及び R^8 がそれぞれ水素である、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

R^C 及び R^D が、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを形成する、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

C_{3-6} シクロアルキルがシクロブタンである、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 23】

K が $-\text{CH}(\text{R})-$ であり、R が、水素、 C_{1-3} アルキル、 $\text{N}(\text{R}^X)(\text{R}^Y)$ 又は $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^X)(\text{R}^Y)$ であり、 R^X 及び R^Y が、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択されるか、又は R^X 及び R^Y は、それぞれが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい 5 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成する、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

R が水素又は C_{1-3} アルキルである、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

R が水素である、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

構造：

$\text{Ab}-(\text{L}_1-\text{D})_j$

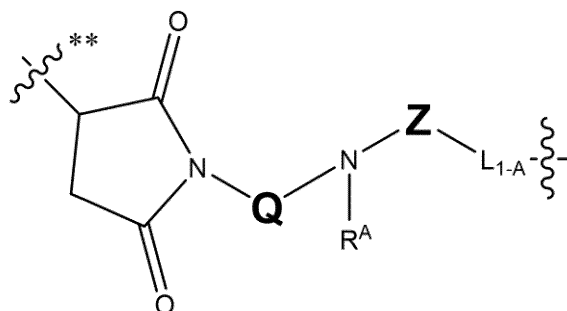
[式中、

Ab は抗体であり；

j は 1 から 16 であり；

D は C I D E であり、；

L_1 は、Ab 及び D に共有結合するとともに式 I - A：



I - A

10

20

30

40

50

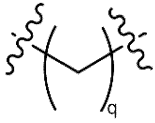
(式中、

Zは、 $-(CH_2)_p-$ 又は $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_p-CH_2-$ であり、
pは、1から24の整数であり；

R^A は、水素、 C_{1-6} アルキル、又は $-(CH_2)_v-$ アリールであり、vは0又は1であり；

Qは、

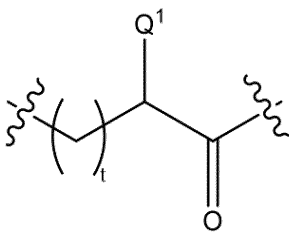
i)



10

(式中、qは、1、2、3又は4である)；及び

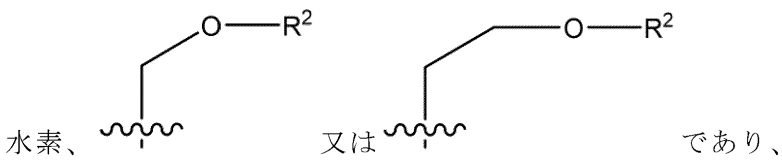
ii)



20

(式中、tは、0、1、2、3又は4であり；

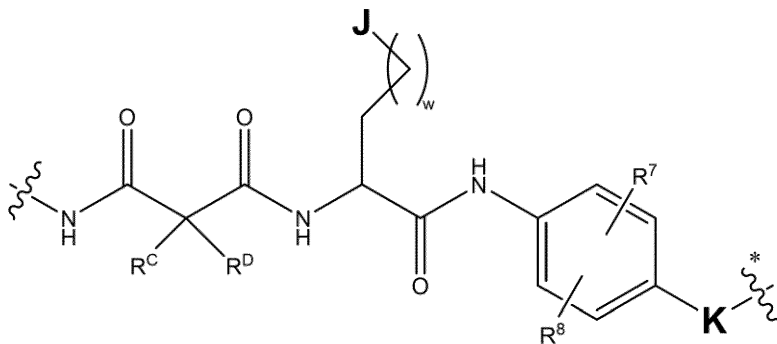
Q^1 は、



R^2 は、水素、ハロ(C_{1-6})アルキル又は C_{1-6} アルキルである)からなる群より選択され；

30

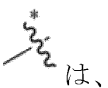
L_{1-A} は：



40

であり、

式中、



50

D への結合点を示し；

w は、0、1、2、3、4 又は 5 であり；

J は、 $-N(R^x)(R^y)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH-C(O)-NH_2$ 、及び $-NH-C(=NH)-NH_2$ からなる群より選択され、 R^x 及び R^y は、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択され；

K は、 C_{1-3} アルキレン、 $-CH(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-CH(R)-$ 、 $-CH_2-O-C(O)-$ 、 $-CH_2-O-C(O)-NH-CH_2-$ 、及び $-CH_2-O-C(O)-R-[CH_2]_u-O-$ からなる群より選択され、R は、水素、 C_{1-3} アルキル、 $N(R^x)(R^y)$ 、 $-O-N(R^x)(R^y)$ 又は $C(O)-N(R^x)(R^y)$ であり、u は、0、1、2、又は 3 であり、 R^x 及び R^y は、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択されるか、又は R^x 及び R^y は、それぞれが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい 5 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し；

10

R^C 及び R^D は、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択されるか、又は R^C 及び R^D は、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを形成し；

R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、水素、ハロ、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ又はヒドロキシルから選択される）

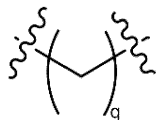
の構造を有するリンカーである]

を有する抗体 - C I D E コンジュゲート。

20

【請求項 27】

Q が、



であり、q が、1、2、3 又は 4 である、請求項 26 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

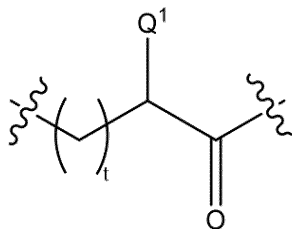
【請求項 28】

q が 2 である、請求項 26 又は 27 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

30

【請求項 29】

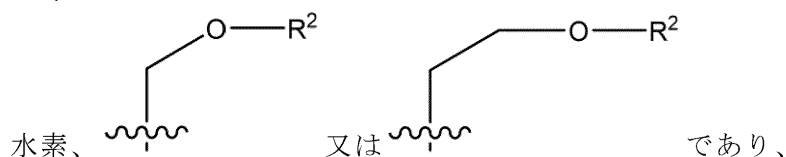
Q が、



40

であり、t が、0、1、2、3 又は 4 であり；

Q^1 が、



R^2 が、水素、ハロ C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルキルである、請求項 26 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

【請求項 30】

50

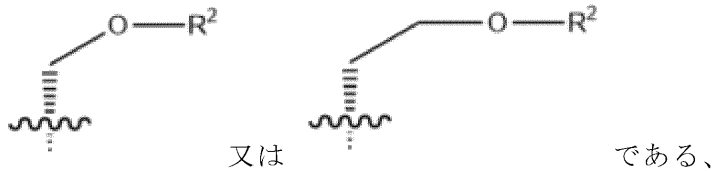
R^2 が水素又は C_{1-6} アルキルである、請求項 29 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

【請求項 31】

C_{1-6} アルキルがメチルである、請求項 30 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

【請求項 32】

Q^1 が、



10

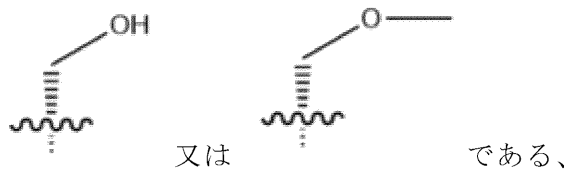
請求項 29 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

【請求項 33】

R^2 が水素又はメチルである、請求項 29 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

【請求項 34】

Q^1 が、



20

請求項 33 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

【請求項 35】

t が 0 である、請求項 29 から 34 のいずれか一項に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

【請求項 36】

Z が $-(CH_2)_p-$ であり、 p が、1、2、3、4、5 又は 6 である、請求項 26 から 35 のいずれか一項に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

30

【請求項 37】

p が、4、5 又は 6 である、請求項 36 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

【請求項 38】

p が 5 である、請求項 36 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

【請求項 39】

Z が $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_p-CH_2-$ であり、 p が、1、2、3、4、5 又は 6 である、請求項 26 から 35 のいずれか一項に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

【請求項 40】

p が、1、2 又は 3 である、請求項 39 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

40

【請求項 41】

p が 1 である、請求項 39 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

【請求項 42】

R^A が水素又は C_{1-6} アルキルである、請求項 26 から 41 のいずれか一項に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

【請求項 43】

R^A が水素又はメチルである、請求項 42 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

【請求項 44】

R^A がフェニル又はベンジルである、請求項 26 から 41 のいずれか一項に記載の抗体

50

- C I D E コンジュゲート。

【請求項 4 5】

R⁷ 及び R⁸ がそれぞれ水素である、請求項 2 6 から 4 4 のいずれか一項に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

【請求項 4 6】

R^C 及び R^D が、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてもよい C₃ - 6 シクロアルキルを形成する、請求項 2 6 から 4 5 のいずれか一項に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

【請求項 4 7】

C₃ - 6 シクロアルキルがシクロブタンである、請求項 4 6 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。 10

【請求項 4 8】

K が - C H (R) - であり、R が、水素、C₁ - 3 アルキル、N (R^x) (R^y) 又は C (O) - N (R^x) (R^y) であり、R^x 及び R^y が、それぞれ独立して、水素及び C₁ - 3 アルキルから選択されるか、又は R^x 及び R^y は、それぞれが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい 5 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成する、請求項 2 6 から 4 7 のいずれか一項に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

【請求項 4 9】

R が水素又は C₁ - 3 アルキルである、請求項 4 8 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。 20

【請求項 5 0】

R が水素である、請求項 4 9 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

【請求項 5 1】

請求項 2 6 から 5 0 のいずれか一項に記載の抗体 - C I D E コンジュゲートと、1 つ又は複数の薬学的に許容される添加物とを含む、薬学的組成物。

【請求項 5 2】

疾患を治療することを必要とするヒトにおける疾患を治療する方法であって、請求項 2 6 から 5 0 及び 5 7 のいずれか一項に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート、請求項 5 8 に記載の抗体 - コンジュゲート、又は請求項 5 1 に記載の薬学的組成物の有効量を前記ヒトに投与することを含む、方法。 30

【請求項 5 3】

前記疾患ががんである、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記がんが B R M 依存性である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記がんが非小細胞肺癌である、請求項 5 3 又は 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

請求項 2 6 から 5 0 及び 5 7 のいずれか一項に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート、請求項 5 8 に記載の抗体 - コンジュゲート、又は請求項 5 1 に記載の薬学的組成物を対象に投与することを含む、対象における標的タンパク質のレベルを低下させる方法であって、前記 P B 部分が前記標的タンパク質に結合し、ユビキチンリガーゼが結合した前記標的タンパク質の分解に作用し、前記標的タンパク質のレベルが低下する、方法。 40

【請求項 5 7】

構造：

A b - ((L_x) - D)_j

[式中、

A b は抗体であり；

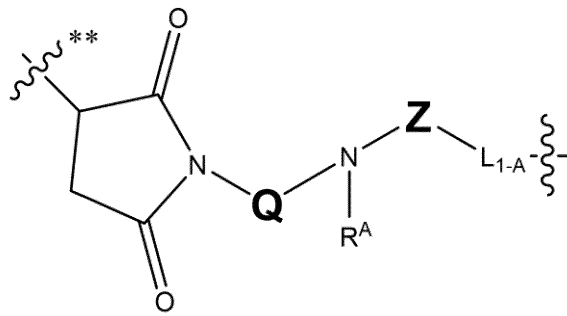
j は 1 から 1 6 であり；

D は C I D E であり；

L_x は、L₁ 及び L_{1 h} からなる群より選択され、L_{1 h} は、L_x の少なくとも 1 つの 50

例に存在し：

L_1 は、A b 及び D に共有結合するとともに式 I - A：

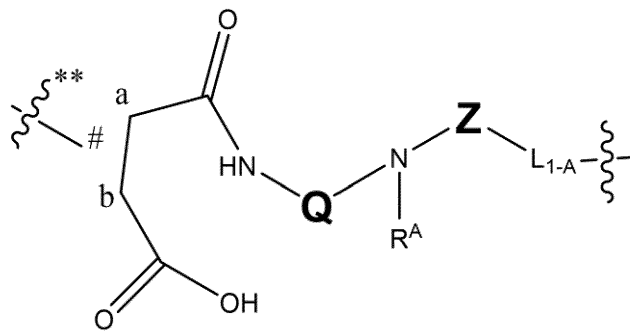


I - A

10

の構造を有するリンカー 1 であり、

L_{1h} は、D に共有結合するとともに式 I - B：



I - B

20

(式中、# は、位置 a 又は b での結合点を示す) の構造を有し；

L_1 及び L_{1h} において、



は、

30

抗体への結合点を示し；

Z は、 $-(CH_2)_p-$ 又は $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_p-CH_2-$ であり、

p は、1、2、3、4、5 又は 6 であり；

R^A は、水素、 C_{1-6} アルキル、又は $-(CH_2)_v-$ アリールであり、v は 0 又は 1 であり；

Q は、以下：

i)

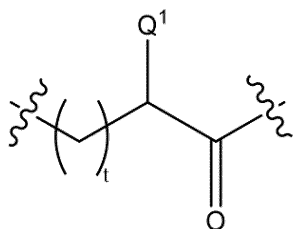


40

(式中、q は、1、2、3 又は 4 である) ； 及び

ii)

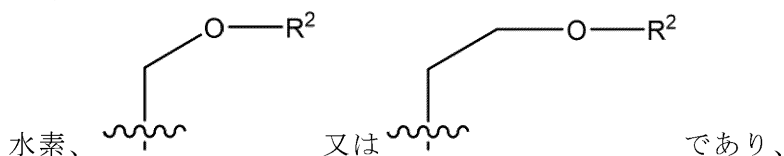
50



(式中、 t は、0、1、2、3 又は 4 であり；

Q^1 は、

10



水素、

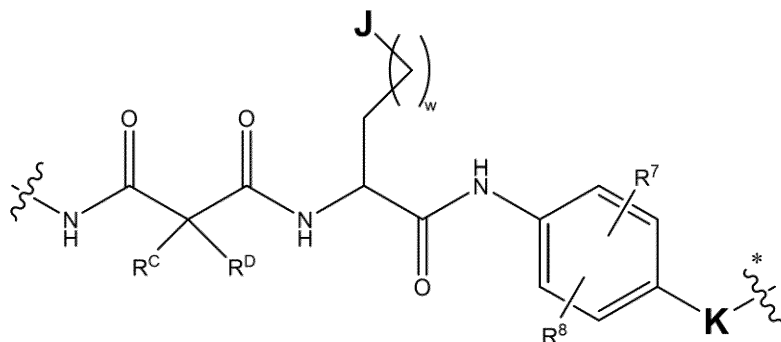
又は

であり、

R^2 は、水素、ハロ C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルキルである)
 からなる群より選択され；

L_{1-A} は：

20



であり、

式中、

30



は、

D への結合点を示し；

w は、0、1、2、3、4 又は 5 であり；

J は、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-N(R^x)(R^y)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH-C(O)-NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)-NH_2$ からなる群より選択され、 R^x 及び R^y は、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択され；

40

K は、 C_{1-3} アルキレン、 $-CH(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-CH(R)-$ 、 $-CH_2-O-C(O)-$ 、 $-CH_2-O-C(O)-NH-CH_2-$ 、及び $-CH_2-O-C(O)-R-[CH_2]_u-O-$ からなる群より選択され、 R は、水素、 C_{1-3} アルキル、 $N(R^x)(R^y)$ 、 $-O-N(R^x)(R^y)$ 又は $C(O)-N(R^x)(R^y)$ であり、 u は、0、1、2、又は 3 であり、 R^x 及び R^y は、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択されるか、又は R^x 及び R^y は、それぞれが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい 5 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し；

R^C 及び R^D は、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択されるか、又は R^C 及び R^D は、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを形成し；

R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、水素、ハロ、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルコキ

50

シ又はヒドロキシルから選択される)
 の構造を有するリンカー 1 である]
 を有する抗体 - C I D E コンジュゲート。

【請求項 58】

構造：

$A b - (L_z)_j$

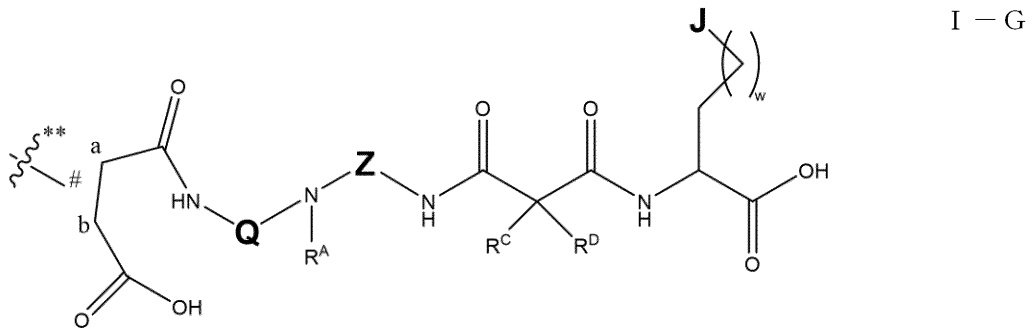
[式中、

$A b$ は抗体であり；

j は 1 から 16 であり；

L_z は、 L_{x1} 及び L_{x-D} からなる群より選択され、 L_{x1} は、 L_z の少なくとも 1 つの例に存在し；

L_{x1} は、 $A b$ に共有結合し、式 I - G：



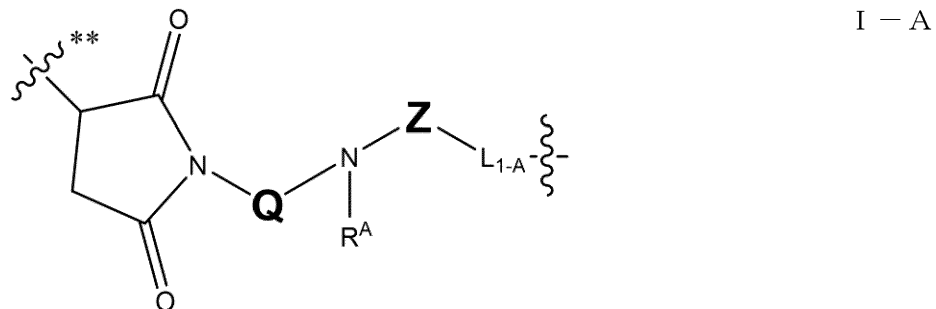
20

の構造を有し、

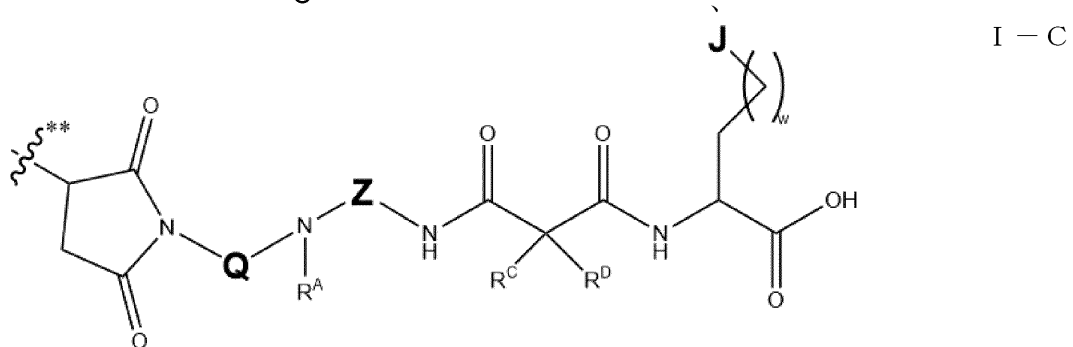
及び、

L_{x-D} (式中、 L_x は、 L_1 及び L_{1h} からなる群より選択される)：

L_1 は、 $A b$ 及び D に共有結合するとともに式 I - A 又は式 I - C：



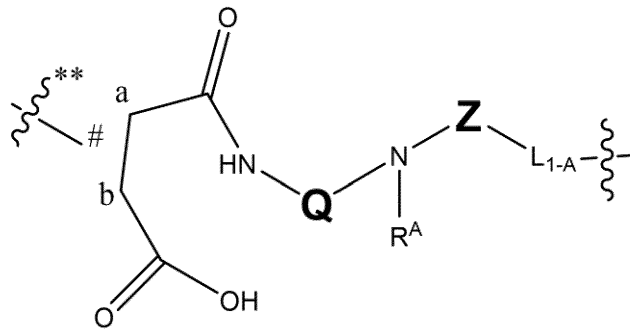
30



40

の構造を有するリンカー 1 であり、 L_{1h} は、 D に共有結合するとともに式 I - B：

I - B



10

(式中、# は、位置 a 又は b での結合点を示す) の構造を有するリンカー 1 であり ;



抗体への結合点を示し ;

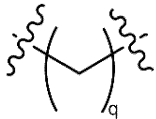
Z は、 $-(CH_2)_p-$ 又は $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_p-CH_2-$ であり、
p は、1、2、3、4、5 又は 6 であり ;

R^A は、水素、 C_{1-6} アルキル、又は $-(CH_2)_v-$ アリールであり、v は 0 又は 1 であり ;

20

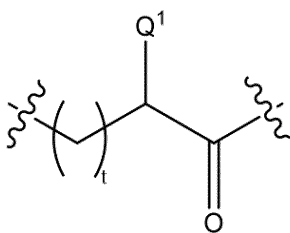
Q は、以下 :

i)



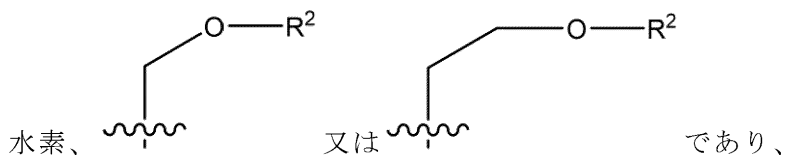
(式中、q は、1、2、3 又は 4 である) ; 及び

ii)



30

(式中、t は、0、1、2、3 又は 4 であり ; Q^1 は、

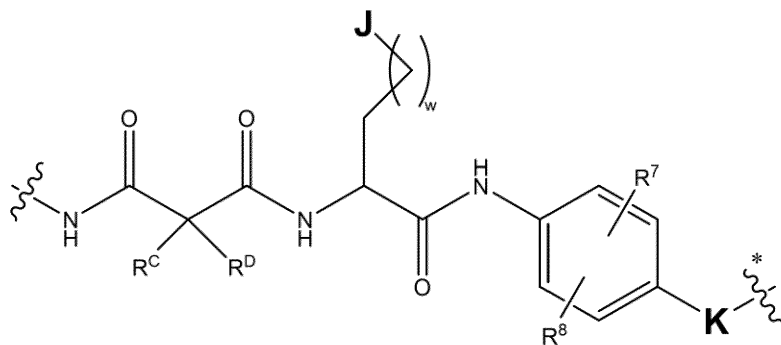


40

R^2 は、水素、ハロ C_{1-6} アルキル 又は C_{1-6} アルキル である)
からなる群より選択され ;

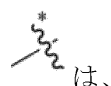
L_{1-A} は :

50



10

であり、
式中、



は、

D への結合点を示し；

w は、0、1、2、3、4 又は 5 であり；

J は、C₁ - 5 アルキル、- N (R^x) (R^y)、- C (O) N H₂、- N H - C (O) - N H₂、- N H - C (= N H) - N H₂ からなる群より選択され、R^x 及び R^y は、
それぞれ独立して、水素及び C₁ - 3 アルキルから選択され；

20

K は、C₁ - 3 アルキレン、- C H (R) -、- C (O) -、- C (O) - O - C H (R) -、- C H₂ - O - C (O) -、- C H₂ - O - C (O) - N H - C H₂ -、及び - C H₂ - O - C (O) - R - [C H₂]_u - O - からなる群より選択され、R は、水素、C₁ - 3 アルキル、N (R^x) (R^y)、- O - N (R^x) (R^y) 又は C (O) - N (R^x) (R^y) であり、u は、0、1、2、又は 3 であり、R^x 及び R^y は、それぞれ独立して、水素及び C₁ - 3 アルキルから選択されるか、又は R^x 及び R^y は、それぞれが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい 5 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し；

R^C 及び R^D は、それぞれ独立して、水素及び C₁ - 3 アルキルから選択されるか、又は R^C 及び R^D は、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてもよい C₃ - 6 シクロアルキルを形成し；

30

R⁷ 及び R⁸ は、それぞれ独立して、水素、ハロ、C₁ - 5 アルキル、C₁ - 5 アルコキシ又はヒドロキシルから選択される)

]

を有する抗体 - コンジュゲート。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

[0001] 本出願は、2022 年 1 月 26 日に本願された米国仮特許出願第 63 / 303, 447 号の利益を主張するものであり、その開示はその全体が参照により本明細書に援用される。

40

【0002】

技術分野

[0002] 本明細書に記載される主題は、概して、化学的分解誘導剤を抗体に共有結合させるためのリンカーとして有用な加水分解性マレイミド含有分子、及びそれから産生されるコンジュゲートに関する。

【背景技術】

【0003】

[0003] 細胞維持及び正常な機能は、細胞タンパク質の制御された分解を必要とする

50

。例えば、調節タンパク質の分解は、DNA複製、染色体分離などの細胞周期におけるイベントの引き金となる。したがって、このようなタンパク質の分解は、細胞の増殖、分化、及び死に関係している。

【0004】

【004】タンパク質の阻害剤は、細胞内のタンパク質活性を遮断又は低下させ得るが、細胞内のタンパク質分解はまた、活性を低下させるか又は標的タンパク質を完全に除去し得る。したがって、細胞のタンパク質分解経路を利用することは、タンパク質活性を低下させる又は除去するための手段を提供することができる。細胞の主要な分解経路の1つは、ユビキチン-プロテアソーム系として知られている。このシステムでは、タンパク質をユビキチン化することによって、タンパク質がプロテアソームによる分解の標的になる。タンパク質のユビキチン化は、タンパク質に結合し、ユビキチン分子をタンパク質に付加するE3ユビキチンリガーゼによって達成される。E3ユビキチンリガーゼは、E1及びE2ユビキチンリガーゼを含む経路の一部であり、これらは、ユビキチンをE3ユビキチンリガーゼに利用可能にしてタンパク質に付加する。

10

【0005】

【005】この分解経路を利用するために、化学的分解誘導剤(CIDE)として知られている分子コンストラクトは、E3ユビキチンリガーゼを分解の標的となるタンパク質と一緒にさせる。プロテアソームによる分解のためのタンパク質を促進するために、CIDEは、E3ユビキチンリガーゼに結合する基及び分解のためのタンパク質標的に結合する基から構成される。これらの基は通常、リンカーで接続されている。このCIDEは、E3ユビキチンリガーゼをタンパク質に近接させることができ、その結果、E3ユビキチンリガーゼはユビキチン化され、分解のために標識される。しかし、比較的大きなサイズのCIDEは、標的化送達に問題があるだけでなく、迅速な代謝/クリアランス、短い半減期、及び低いバイオアベイラビリティなどの望ましくない特性に寄与する可能性がある。

20

【0006】

【006】タンパク質標的を含有する細胞へのCIDEの標的化送達の増強を含む、CIDEを改善するための継続的な必要性が当技術分野において存在する。本明細書に記載の主題は、当技術分野におけるこの欠点及びその他の欠点に対処する。

【発明の概要】

30

【0007】

【007】ある特定の実施態様では、本開示は、Ab-L1-CIDEを形成するためにAbコンジュゲートCIDE中の抗体にCIDEを共有結合させるのに有用な加水分解性マレイミド含有リンカーに関する。

【0008】

【008】特定の実施態様では、本開示は、加水分解性マレイミド含有リンカーに共有結合したCIDEに関する。

【0009】

【009】ある特定の実施態様では、本開示は、Ab-L1-CIDEに関し、ここで、L1は、Ab及びCIDEに共有結合した加水分解性マレイミド含有リンカーである。

40

【0010】

【010】ある特定の実施態様では、加水分解性マレイミド含有リンカーは、式I、I-A、I-B、I-C又はI-Gの構造を有する。

【0011】

【011】ある特定の実施態様では、本明細書に記載される主題は、本明細書に記載されるAb-L1-CIDEと、1つ又は複数の薬学的に許容される添加物とを含む薬学的組成物に関する。

【0012】

【012】ある特定の実施態様では、本明細書に記載される主題は、Ab-L1-CIDEを含む薬学的組成物を対象に投与することによって症状及び疾患を治療する方法にお

50

ける、本明細書に記載される A b - L 1 - C I D E の使用に関する。

【 0 0 1 3 】

[0 1 3] ある特定の実施態様では、本明細書に記載される主題は、A b - L 1 - C I D E を作製する方法である。

【 0 0 1 4 】

[0 1 4] ある特定の実施態様では、本明細書に記載される主題は、A b - L 1 - C I D E を含む薬学的組成物と、容器と、薬学的組成物が疾患又は症状を治療するために使用され得ることを示す添付文書又はラベルとを含む製造品に関する。

【 0 0 1 5 】

[0 1 5] さらに他の実施態様も本明細書で十分に説明される。

10

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 6 】

【図 1】 [0 1 6] A b - L 1 - C I D E のコンジュゲーション、加水分解及び切断の可能な経路の機構図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 7 】

[0 1 7] 本明細書では、加水分解性マレイミド含有リンカー（実施態様では、L₁、L₁、L_x又はL_zと称される）が開示される。リンカーは、P R O T A C 又はC I D E（「化学的分解誘導剤（C h e m i c a l I n d u c e r s o f D e g r a d a t i o n）」）とも呼ばれる分解剤を抗体に共有結合させるのに有用である。加水分解性マレイミド含有リンカーは、A b コンジュゲートC I D E（「抗体コンジュゲートC I D E」、「A b - L 1 - C I D E」又は「A b - C I D E」）の構成要素であり、加水分解性マレイミド含有リンカーは、C I D E 及び抗体に共有結合している。これらのコンジュゲートは、標的タンパク質の分解に有用である。

20

【 0 0 1 8 】

[0 1 8] 本明細書に記載される主題は、安定的に共有結合し得る加水分解性マレイミド含有リンカーを利用して、抗体への結合リンカーの数を増加させる。したがって、抗体あたりのC I D E の数は、安定的に増加され得る。抗体上に比較的多くの安定に結合したリンカーがあることは有利であり、そのリンカーはひいてはC I D E とのコンジュゲートに使用され得る。D A R が高いほど、従来の細胞傷害性の高いペイロードよりも効力の低い標的ペイロードが可能になる。このような効力の弱いペイロードを使用することで、治療域が広がる。高D A R と低D A R のコンジュゲートでは、投与量を減らすこともできる。

30

【 0 0 1 9 】

[0 1 9] 本明細書に記載される主題は、抗体を利用して、標的又はC I D E を標的細胞又は組織に誘導する。本明細書に記載されているように、C I D E の標的細胞又は組織への送達は、抗体をC I D E に接続してA b - C I D E を形成することによって改善される。本明細書、例えば実施例において示されるように、抗原を発現する細胞は、A b - C I D E の抗原特異的抗体によって標的化され得て、それにより、A b - C I D E は、そのような抗原を発現する標的細胞に送達され、A b - C I D E のC I D E 部分が標的細胞内に送達される。

40

【 0 0 2 0 】

[0 2 0] したがって、本明細書に記載される主題は、標的タンパク質のコピキチン化及びその後のタンパク質の分解をもたらすA b - C I D E 組成物に関する。組成物は、加水分解性リンカー 1（L₁）に共有結合した抗体を含み、このリンカー 1 は、C I D E への任意の利用可能な結合点で共有結合している。C I D E は、E 3 コピキチンリガーゼ結合（E 3 L B）部分を含み、このE 3 L B 部分は、V H L であるE 3 コピキチンリガーゼタンパク質を認識し、リンカー 2（L₂）は、E 3 L B 部分を、標的タンパク質を認識する部分であるタンパク質結合部分（P B）に共有結合する。本明細書に記載される主題は、タンパク質活性を分解し、したがって調節し、タンパク質活性に関連する疾患及び状態

50

を治療するために有用である。

【0021】

【021】ここで開示される主題については、以下でさらに詳しく説明する。しかし、本明細書で説明する、ここで開示される主題の修正及び他の実施態様は、本明細書に提示される教示の利益を有する、ここで開示される主題が関係する当業者に想到されるであろう。したがって、ここで開示される主題は、開示した特定の実施態様に限定されるべきではなく、修正及び他の実施態様が、添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれると意図されるものと考えられるべきである。言い換えれば、本明細書に記載される主題は、全ての代替物、修正及び均等物を包含する。援用される文献、特許、及び同様の資料のうちの1つ又は複数が、定義される用語、用語の用法、記載される技術等を非限定的に含む、本出願と異なるか又は矛盾する場合は、本出願が優先される。別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、その全体が参照により援用される。

10

【0022】

I. 定義

【022】「加水分解性」という用語は、生理的条件下で、マレイミドがチオエーテル結合を介して抗体にコンジュゲートしたときに形成されるチオ置換スクシンイミドの加水分解を誘導することができる部位を含むリンカーを指す。

【0023】

【023】「CIDE」という用語は、通常3つの成分、E3ユビキチンリガーゼ結合基(E3LB)、リンカー2(L2)及びタンパク質結合基(PB)を有するタンパク質分解標的化キメラ分子である、化学的分解誘導剤(Chemical Inducers of Degradation)を指す。

20

【0024】

【024】「残基」、「部分」、「一部」、又は「基」という用語は、別の成分に共有結合又は連結された成分を指す。「成分」という用語はまた、本明細書では、そのような残基、部分、一部又は基を記載するために使用される。例として、化合物の残基は、共有結合で置き換えられた水素又はヒドロキシなどの化合物の原子(複数の場合がある)を有し、それによって残基をCIDE、L1-CIDE又はAb-CIDEの別の成分に結合する。例えば、「CIDEの残基」とは、リンカーL2などの1つ又は複数の基に共有結合しているCIDEを指し、それ自体は任意選択的に抗体にさらに連結され得る。

30

【0025】

【025】「共有結合した(covalently bound)」又は「共有結合した(covalently linked)」という用語は、1つ又は複数の電子対の共有によって形成された化学結合を指す。

【0026】

【026】「タンパク質結合基」又は「PB」という用語は、目的の標的タンパク質又は他のポリペプチド標的に結合することができる低分子又は他の化合物の残基を指す。本明細書に記載されるコンジュゲート分子では、PBは標的に結合し、ユビキチンリガーゼによるタンパク質又はポリペプチドの分解が生じ得るように標的をユビキチンリガーゼに近接させる。このように、本明細書に記載されるコンジュゲートは、L2に共有結合するとともに目的の標的と相互作用又は結合する限り、任意のPBを含み得る。低分子標的タンパク質結合部位の非限定的な例には、BRM(BRAHMA)、Hsp90阻害剤、タウ及びアンドロゲン受容体(AR)、BRG1、AKT、HPK1及びIRE1などのキナーゼ阻害剤、MDM2阻害剤、ヒトBETプロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、HDAC阻害剤、KDM5などのヒトリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、血管新生阻害剤、免疫抑制化合物、並びにアリアル炭化水素受容体(AHR)を標的とする化合物など、多数の化合物がある。ある特定の実施態様では、本明細書に記載されるCIDEs及びコンジュゲートCIDEは、PBのタイプに限定されない。ある特定の実施

40

50

態様では、本明細書に記載される C I D E S 及びコンジュゲート C I D E は、P B のタイプに限定されず、P B は L 2 に共有結合しており；そして、コンジュゲート C I D E は加水分解性リンカーを含む。

【 0 0 2 7 】

[0 2 7] 「E 3 リガーゼ結合 (E 3 L B) リガンド」という用語は、V o n H i p p e l - L i n d a u (V H L) E 3 ユビキチンリガーゼを結合することができる分子を指す。「V C B E 3 ユビキチンリガーゼ」、「V o n H i p p e l - L i n d a u (又は V H L) E 3 ユビキチンリガーゼ」、「V H L」、及び「ユビキチンリガーゼ」という用語はすべて、通常、本明細書に記載されるコンジュゲートの E 3 L B 部分の標的酵素結合部位を表す。V C B E 3 は、E 2 ユビキチンコンジュゲート酵素と組み合わせて、標的タンパク質上のリジンへのユビキチンの結合を引き起こすタンパク質である。E 3 ユビキチンリガーゼは、プロテアソームによる分解のために特定のタンパク質基質を標的とする。したがって、E 3 ユビキチンリガーゼは単独で、又は E 2 ユビキチンコンジュゲート酵素と複合体を形成して、ユビキチンの標的タンパク質への転移を担う。ある特定の実施態様では、本明細書に記載される C I D E S 及びコンジュゲート C I D E は、E 3 L B のタイプに限定されない。ある特定の実施態様では、本明細書に記載される C I D E S 及びコンジュゲート C I D E は、E 3 L B のタイプに限定されず、E 3 L B は L 2 に共有結合しており；そして、コンジュゲート C I D E は加水分解性リンカーにさらに共有結合している。

10

【 0 0 2 8 】

[0 2 8] 本明細書で使用される「リンカー」、「リンカー単位」又は「連結」という用語は、C I D E 部分を抗体に共有結合させる 1 つ又は複数の原子の鎖を含む化学部分、又は C I D E の残基、部分、一部、基若しくは成分を C I D E の別の残基、部分、一部、基若しくは成分に共有結合させる 1 つ又は複数の原子の鎖を含む化学部分を意味する。様々な実施態様では、リンカーは、リンカー 1、リンカー 2、L 1、L 1、L 2、又は L 2 などとして明記される二価の基である。

20

【 0 0 2 9 】

[0 2 9] 本明細書で使用される「ペプチド模倣」という用語は、非ペプチド化学部分を意味する。ペプチドは、あるアミノ酸のカルボキシル基が別のアミノ酸のアミノ基と反応するときに形成される共有化学結合であるペプチド (アミド) 結合によって連結されたアミノ酸モノマーの短鎖である。最短のペプチドはジペプチドであり、これは、単一のペプチド結合により結合した 2 つのアミノ酸からなり、それにトリペプチド、テトラペプチドなどが続く。ペプチド模倣化学部分は非アミノ酸化学部分を含む。ペプチド模倣化学部分はまた、1 つ又は複数の非アミノ酸化学単位によって分離された 1 つ又は複数のアミノ酸を含み得る。ペプチド模倣化学部分は、その化学構造のいずれの部分にも、ペプチド結合によって連結された 2 個以上の隣接アミノ酸を含有しない。「ペプチド模倣リンカー」とは、C I D E と抗体に結合する分子の一部である。有用なペプチド模倣リンカーは当該技術分野で知られており、他のものも本明細書で開示される。ペプチド模倣リンカーは、国際公開第 2 0 1 5 / 0 9 5 2 2 7 号、国際公開第 2 0 1 5 / 0 9 5 1 2 4 号又は国際公開第 2 0 1 5 / 0 9 5 2 2 3 号に記載されているものなどのリンカーであってよく、それぞれその全体が参照により本明細書に援用される。

30

40

【 0 0 3 0 】

[0 3 0] 本明細書における「抗体」という用語は、最も広義に使用され、それらが所望の生物活性を呈する限り、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、二量体、多量体、多重特異性抗体 (例えば、二重特異性抗体)、及び抗体断片を具体的に網羅する (M i l l e r e t a l (2 0 0 3) J o u r . o f I m m u n o l o g y 1 7 0 : 4 8 5 4 - 4 8 6 1)。抗体は、マウス、ヒト、ヒト化、キメラであってもよいが、又は他の種に由来するものであってもよい。抗体は、特定の抗原を認識して結合することができる免疫系によって生成されるタンパク質である。(J a n e w a y , C . , T r a v e r s , P . , W a l p o r t , M . , S h l o m c h i k (2 0 0 1) I m m u n o B i

50

ology, 5th Ed., Garland Publishing, New York). 標的抗原は、通常、複数の抗体のCDR(相補性決定領域)によって認識されるエピトープとも呼ばれる多数の結合部位を有する。異なるエピトープに特異的に結合するそれぞれの抗体は、異なる構造を有する。したがって、1つの抗原は、複数の対応する抗体を有し得る。抗体は、完全長免疫グロブリン分子又は完全長免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち、目的の標的又はその一部の抗原を免疫特異的に結合する抗原結合部位を含む分子を含み、そのような標的としては、がん細胞又は自己免疫疾患に関連する自己免疫抗体を産生する細胞が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で開示される免疫グロブリンは、免疫グロブリン分子の任意の種類(例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、及びIgA)、クラス(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及びIgA2)、又はサブクラスのものであり得る。免疫グロブリンは、任意の種に由来し得る。しかしながら、一態様において、免疫グロブリンは、ヒト、マウス、又はウサギ起源のものである。

【0031】

[031] 本明細書で使用される「抗体断片」という用語は、完全長抗体の一部分、通常はその抗原結合領域又は可変領域を含む。抗体断片の例としては、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFv断片; ダイアボディ; 直鎖抗体; ミニボディ(Olafsen et al(2004) Protein Eng. Design & Sel. 17(4): 315-323)、Fab発現ライブラリーによって産生される断片、抗イディオタイプ(抗Id)抗体、CDR(相補性決定領域)、及びがん細胞抗原、ウイルス抗原、又は微生物抗原に免疫特異的に結合する上記のいずれかのエピトープ結合断片、一本鎖抗体分子、並びに抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられる。

【0032】

[032] 本明細書で使用される「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に同種の抗体の集団から得られた抗体を指し、すなわち、その集団を構成する個々の抗体は、少量で存在し得る天然に存在する突然変異の可能性を除いて同一である。モノクローナル抗体は、高度に特異的であり、単一の抗原部位に対するものである。さらに、異なる決定基(エピトープ)を対象とする異なる抗体を含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基を対象としている。特異性に加えて、モノクローナル抗体は、他の抗体によって汚染されずに合成され得るという点で有利である。「モノクローナル」という修飾語は、実質的に同種の抗体集団から得られるという抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とするものと解釈されるべきではない。例えば、本明細書中に記載される主題に従って使用されるモノクローナル抗体は、Kohler et al(1975) Nature, 256: 495によって最初に記載されたハイブリドーマ法によって作製され得るか、又は組換えDNA法(例えば、米国特許第4816567号; 米国特許第5807715号を参照)によって作製され得る。「モノクローナル抗体」はまた、例えば、Clackson et al(1991) Nature, 352: 624-628; Marks et al(1991) J. Mol. Biol., 222: 581-597に記載の技術を用いてファージ抗体ライブラリーから単離され得る。

【0033】

[033] 本明細書におけるモノクローナル抗体には、重鎖及び/又は軽鎖の一部が、特定の種に由来するか又は特定の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体内の対応する配列と同一又は相同である一方で、鎖の残りが、別の種に由来するか又は別の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体内の対応する配列と同一又は相同である「キメラ」抗体、並びに所望の生物活性を示す限り、そのような抗体の断片が具体的に含まれる(US 4816567; 及びMorrisson et al(1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855)。本明細書において対象となるキメラ抗体には、非ヒト霊長類(例えば、旧世界ザル、類人猿など)に由来する可変ドメイン抗原結合配列と、ヒト定常領域配列とを含む、「霊長類化」抗体が含まれる。

【 0 0 3 4 】

【 0 3 4 】「キメラ」抗体という用語は、重鎖及び／又は軽鎖の一部が特定の供給源又は種に由来するとともに、重鎖及び／又は軽鎖の残りが異なる供給源又は種に由来する抗体を指す。

【 0 0 3 5 】

【 0 3 5 】抗体の「クラス」は、その重鎖によって保有される定常ドメイン又は定常領域のタイプを指す。抗体の5つの主なクラス：I g A、I g D、I g E、I g G、及びI g Mがあり、これらのうちのいくつかは、サブクラス（アイソタイプ）、例えば、I g G₁、I g G₂、I g G₃、I g G₄、I g A₁、及びI g A₂にさらに分けることができる。免疫グロブリンの異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、α、δ、ε、γ及びμと呼ばれる。

10

【 0 0 3 6 】

【 0 3 6 】「親和性」とは、分子（例えば、抗体）の単一の結合部位と、その結合パートナー（例えば、抗原）との間の非共有相互作用の総和の強度を指す。別途指示されない限り、本明細書で使用される場合、「結合親和性」は、結合対（例えば、抗体と抗原）のメンバー間の1：1相互作用を反映する特異的結合親和性を指す。分子XのそのパートナーYに対する親和性は、通常、解離定数（K_d）によって表すことができる。親和性は、本明細書に記載されるものを含め、当技術分野で既知の一般的な方法により測定することができる。結合親和性を測定するための特定の具体的且つ例示的な実施態様を以下に記載する。ある特定の実施態様では、本明細書に記載される抗体は、1 μM、100 nM、10 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM、0.1 nM、0.01 nM、又は0.001 nM（例えば、10⁻⁸ M以下、例えば、10⁻⁸ Mから10⁻¹³ M、例えば、10⁻⁹ Mから10⁻¹³ M）の解離定数（K_d）を有する。

20

【 0 0 3 7 】

【 0 3 7 】本明細書で使用される「遊離システインアミノ酸」という用語は、親抗体へと操作され、チオール官能基（-SH）を有し、分子内又は分子間ジスルフィド架橋として対になっていない、システインアミノ酸残基を指す。本明細書で使用される「アミノ酸」という用語は、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、メチオニン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン又はシトルリンを意味する。

30

【 0 0 3 8 】

【 0 3 8 】「患者」又は「個体」又は「対象」は、哺乳動物である。哺乳動物には、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、及びウマ）、霊長類（例えば、ヒト、及びサルなどの非ヒト霊長類）、ウサギ、並びに齧歯類（例えば、マウス及びラット）が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施態様では、患者、個体、又は対象は、ヒトである。いくつかの実施態様では、患者は「がん患者」、すなわち、がんの1つ又は複数の症状に罹患しているか又は罹患するリスクがある者であり得る。

【 0 0 3 9 】

【 0 3 9 】「患者集団」は、がん患者の群を指す。これらのような集団を使用して、薬物の統計的に有意な有効性及び／又は安全性を実証することができる。

40

【 0 0 4 0 】

【 0 4 0 】「がん」及び「がん性」という用語は、制御されない細胞成長／増殖によって通常特徴付けられる、哺乳動物における生理的状态を指すか又は説明する。「腫瘍」は、1つ又は複数のがん性細胞を含む。がんの例は、本明細書の他の箇所に提供される。

【 0 0 4 1 】

【 0 4 1 】本明細書で使用される場合、「治療」（及びその文法的な変形語、例えば、「治療する」又は「治療すること」）は、治療される個体の本来の経過を変える試みにおける臨床的介入を指し、予防のために、又は臨床病理の経過の間に行うことができる。治療の望ましい効果には、限定されないが、疾患の発症又は再発を予防すること、症状の緩

50

和、疾患の直接的又は間接的な病理学的帰結の縮小、転移の予防、疾患の進行の速度を遅らせること、疾患状態の改善又は緩和、及び寛解又は予後の改善が含まれる。いくつかの実施態様では、本明細書に記載される主題の抗体は、疾患の発症を遅延させるため又は疾患の進行を遅らせるために使用される。

【 0 0 4 2 】

【 0 4 2 】薬剤、例えば、薬学的製剤の「有効量」は、所望の治療結果又は予防結果を達成するために必要な用量及び所要期間で有効な量を指す。例えば、がんを治療するための有効量の薬物によって、がん細胞の数が減少し、腫瘍サイズが減少し、末梢器官へのがん細胞浸潤が阻害され（すなわち、ある程度遅れる、好ましくは止まる）、腫瘍転移が阻害され（すなわち、ある程度遅れる、好ましくは止まる）、腫瘍成長がある程度阻害され、且つ / 又はがんに関連する症状のうちの 1 つ又は複数がある程度緩和され得る。既存のがん細胞の成長を防止する、及び / 又はそれらを死滅させ得る程度まで、薬物は、細胞増殖抑制性及び / 又は細胞傷害性であり得る。有効量は、無増悪生存を延ばす（例えば、固形腫瘍の反応評価基準、RECIST 若しくは CA - 125 変化により測定される）、客観的応答をもたらす（部分応答、PR、若しくは完全応答、CR を含む）、全生存期間を増加する、及び / 又はがんの 1 つ若しくは複数の症状を改善する（例えば、FOSI により評価される）ことができる。

10

【 0 0 4 3 】

【 0 4 3 】本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、そのような量を受けていない対応する対象と比較して、疾患、障害、若しくは副作用の治療、又は疾患若しくは障害の進行速度の低下をもたらす任意の量を意味する。この用語はまた、その範囲内に、正常な生理学的機能を増強するのに有効な量を含む。治療に使用するために、治療有効量の Ab - CIDE 及びその塩を生化学物質として投与することができる。加えて、活性成分は医薬組成物として提示され得る。

20

【 0 0 4 4 】

【 0 4 4 】「薬学的製剤」という用語は、調製物中に含有される活性成分の生物学的活性が有効になるような形態であり、且つ製剤が投与される対象にとって許容できないほど有毒である追加の構成成分を含有しない調製物を指す。

【 0 0 4 5 】

【 0 4 5 】「薬学的に許容される添加物」は、対象にとって無毒である活性成分以外の薬学的製剤中の成分を指す。薬学的に許容される添加物には、バッファー、担体、安定剤、又は防腐剤が含まれるが、これらに限定されない。

30

【 0 0 4 6 】

【 0 4 6 】本明細書で使用される場合、語句「薬学的に許容される塩」とは、分子の薬学的に許容される有機又は無機塩を意味する。代表的な塩としては、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、及びパモ酸塩（すなわち、1, 1' - メチレン - ビス - (2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエート)）が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩には、酢酸イオン、コハク酸イオン又は他の対イオン等の、別の分子が含まれてもよい。対イオンは、親化合物の電荷を安定させる任意の有機又は無機部分であってよい。さらに、薬学的に許容される塩は、その構造内に複数の荷電原子を有し得る。複数の荷電原子が薬学的に許容される塩の一部である例は、複数の対イオンを有し得る。それゆえ、薬学的に許容される塩は、1 つ又は複数の荷電原子及び / 又は 1 つ又は複数の対イオンを有することができる。

40

【 0 0 4 7 】

【 0 4 7 】薬学的に許容されない他の塩は、本明細書に記載される化合物の調製に有用

50

であり得、これらは主題のさらなる態様を形成すると見なされるべきである。シュウ酸塩又はトリフルオロ酢酸塩などのこれらの塩は、それ自体は薬学的に許容されないが、本明細書に記載される化合物及びそれらの薬学的に許容される塩を得る際の間mediateとして有用な塩の調製に有用であり得る。

【0048】

[048] 本明細書で使用される「アルキル」という用語は、1から5個の炭素原子($C_1 - C_5$)の任意の長さを有する、飽和、直鎖状又は分岐状、一価の炭化水素基を指し、アルキル基は、独立して、1つ又は複数の置換基で置換されていてもよい。別の実施態様では、アルキル基は、1、2、3、4又は5個の炭素原子である。アルキル基の例としては、メチル(Me 、 $-CH_3$)、エチル(Et 、 $-CH_2CH_3$)、1-プロピル($n-Pr$ 、 n -プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル($i-Pr$ 、 i -プロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル($n-Bu$ 、 n -ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル($i-Bu$ 、 i -ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル($s-Bu$ 、 s -ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル($t-Bu$ 、 t -ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル($n-Pent$ 、 n -ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)などが挙げられるが、これらに限定されない。各末端で共有結合しているアルキル鎖は、以下に記載するようなアルキレン鎖を形成し得ることが理解される。

10

20

【0049】

[049] 「ハロゲン」又は「ハロ」は、周期表のV I I A族を占める原子、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを指す。

【0050】

[050] 「ハロアルキル」とは、上で定義した非分岐又は分岐状のアルキル基であって、1つ又は複数(例えば、1~6個、又は1~3個)の水素原子がハロゲンで置換されているものを指す。例えば、残基が複数のハロゲンで置換されている場合、結合しているハロゲン部分の数に対応する接頭辞を使用して参照することができる。ジハロアルキル及びトリハロアルキルとは、2個(「ジ」)又は3個(「トリ」)のハロゲン基で置換されたアルキルを指し、これらは同じハロゲンであってもよいが、必ずしも同じハロゲンである必要はない。ハロアルキルの例には、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1, 2-ジブロモエチルなどが含まれる。さらに、「ハロ- $C_1 - C_3$ アルキル」とは、少なくとも1つの水素原子がハロゲンで置き換えられている1~3個の炭素のアルキル基を指す。さらに、「ハロ- $C_1 - C_6$ アルキル」とは、少なくとも1つの水素原子がハロゲンで置き換えられている1~6個の炭素のアルキル基を指す。

30

【0051】

[051] 本明細書で使用される「アルキレン」という用語は、1から12個の炭素原子($C_1 - C_{12}$)の任意の長さを有する、飽和、直鎖状又は分岐状で二価の炭化水素基を指し、アルキレン基は、独立して、以下に記載される1つ又は複数の置換基で置換されていてもよい。別の実施態様では、アルキレン基は、1から8個の炭素原子($C_1 - C_8$)又は1から6個の炭素原子($C_1 - C_6$)である。アルキレン基の例には、メチレン($-CH_2-$)、エチレン($-CH_2CH_2-$)、プロピレン($-CH_2CH_2CH_2-$)などが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0052】

[052] 「炭素環(carbocycle)」、「カルボシクリル(carbocyclic ring)」及び「シクロアルキル」という用語は、3から

50

5 個の炭素原子 ($C_3 - C_5$) を単環式環として有する、一価、非芳香族で、飽和又は部分的に不飽和の環を指す。単環式炭素環の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1 - シクロペンタ - 1 - エニル、1 - シクロペンタ - 2 - エニル、1 - シクロペンタ - 3 - エニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。カルボシクリル基は、1 つ又は複数のアルキル基で独立して置換されていてもよい。

【0053】

〔053〕「アリール」は、縮合系を含む単環（例えば、単環式）又は多環（例えば、二環式又は三環式）を有する芳香族炭素環式基を指す。本明細書で使用される場合、アリールは、6 ~ 20 個の環炭素原子（すなわち、 $C_6 - C_{20}$ アリール）、6 ~ 12 個の炭素環原子（すなわち、 $C_6 - C_{12}$ アリール）、又は 6 ~ 10 個の炭素環原子（すなわち、 $C_6 - C_{10}$ アリール）を有する。アリール基の例には、例えば、フェニル、ナフチル、フルオレニル、及びアントリルが含まれる。

10

【0054】

〔054〕「ヘテロアリール」とは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 つ又は複数の環ヘテロ原子を有する、単環、多環、又は複数の縮合環を有する芳香族基を指す。本明細書で使用される場合、ヘテロアリールは、1 ~ 20 個の環炭素原子（すなわち、 $C_1 - C_{20}$ ヘテロアリール）、3 ~ 12 個の環炭素原子（すなわち、 $C_3 - C_{12}$ ヘテロアリール）、又は 3 ~ 8 個の炭素環原子（すなわち、 $C_3 - C_8$ ヘテロアリール）と、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される、1 ~ 5 個の環ヘテロ原子、1 ~ 4 個の環ヘテロ原子、1 ~ 3 個の環ヘテロ原子、1 ~ 2 個の環ヘテロ原子、又は 1 個の環ヘテロ原子とを含む。ある特定の実施態様では、ヘテロアリールは、9 ~ 10 環系、6 ~ 10 員環系、5 ~ 10 員環系、5 ~ 7 員環系、又は 5 ~ 6 員環系を含み、それぞれ独立して、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される、1 ~ 4 個の環ヘテロ原子、1 ~ 3 個の環ヘテロ原子、1 ~ 2 個の環ヘテロ原子、又は 1 個の環ヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基の例には、例えば、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフエニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ〔4, 6〕イミダゾ〔1, 2 - a〕ピリジリル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、イソキノリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、1 - オキシドピリジニル、1 - オキシドピリミジニル、1 - オキシドピラジニル、1 - オキシドピリダジニル、フェナジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル及びトリアジニルが含まれる。縮合 - ヘテロアリール環の例には、ベンゾ〔d〕チアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾ〔b〕チオフエニル、インダゾリル、ベンゾ〔d〕イミダゾリル、ピラゾロ〔1, 5 - a〕ピリジニル及びイミダゾ〔1, 5 - a〕ピリジニルが含まれるが、これらに限定されず、ヘテロアリールは、縮合系のいずれかの環を介して結合し得る。少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む、単一又は複数の縮合環を有する芳香族環は、分子の残りの部分との結合に関係なく（すなわち、縮合環のうちのいずれか 1 つを介して）、ヘテロアリールとみなされる。ヘテロアリールは、上で定義したアリールを包含せず、アリールと重複しない。

20

30

40

【0055】

〔055〕「複素環」、「複素環式」、「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」は、縮合、架橋又はスピロ環系を含む単環又は複数の縮合環を有し、且つ 1 ~ 10 個のヘテロ原子を含む 3 ~ 20 個の環原子を有する、飽和又は部分的に不飽和の基を指す。これらの環原子は、炭素、窒素、硫黄、又は酸素からなる群から選択され、縮合環系では、結合点为非芳香族環を通ることを条件として、環の 1 つ又は複数の、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり得る。ある特定の実施態様では、複素環式基の窒素原

50

子及びノ又は硫黄原子は、任意選択的に酸化されて、N - オキシド、- S (O) - 又は - S O₂ - 部分を提供する。複素環の例としては、アゼチジン、ジヒドロインドール、インダゾール、キノリジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、チアゾリジン、モルホリニル、チオモルホリニル (チアモルホリニルとも呼ばれる)、1, 1 - ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクリル基は、国際公開第2014/100762号に記載されているように置換することができる。

【0056】

[056]「キラル」という用語は、鏡像パートナーを重ね合わせることができないという特性を有する分子を指し、一方、「アキラル」という用語は、それらの鏡像パートナー上に重ね合わせることのできる分子を指す。

10

【0057】

[057]「立体異性体」という用語は、同一の化学構成を有するが、空間内の原子又は基の配置に関して異なる化合物を指す。

【0058】

[058]「ジアステレオマー」は、2つ以上のキラル性の中心を有し、それらの分子が互いの鏡像でない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、異なる物理的性質、例えば融点、沸点、分光特性及び反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動法及びクロマトグラフィー等の高分解能分析手順の下で分離され得る。

20

【0059】

[059]「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることのできない鏡像である、化合物の2つの立体異性体を指す。

【0060】

[060]本明細書で使用される立体化学的な定義及び慣例は、概して、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及び Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York に従う。多くの有機化合物は、光学的に活性な形態で存在し、すなわち、平面偏光の平面を回転させることができる。光学活性化合物を説明する際、接頭辞 D 及び L、又は R 及び S は、そのキラル中心を中心とした分子の絶対配置を表すために使用される。接頭語 d と l 又は (+) と (-) は、化合物による平面偏光の回転の符号を表すために使用され、(-) 又は l はその化合物が左旋性であることを意味する。接頭語 (+) 又は D を有する化合物は、右旋性である。所与の化学構造において、これら立体異性体は、互いの鏡像であることを除いて同一である。また、特定の立体異性体はエナンチオマーと称されることもあり、このような異性体の混合物をしばしばエナンチオマー混合物と呼ぶこともある。エナンチオマーの 50 : 50 混合物は、ラセミ混合物又はラセミ体と称され、これは、化学反応又はプロセスにおいて立体選択又は立体特異性がなかった場合に生じ得る。用語「ラセミ混合物」及び「ラセミ化合物」は、2つのエナンチオマーの種の、光学活性を欠く、等モル混合物を指す。

30

40

【0061】

[061]本明細書中の他の用語、定義及び略語には、以下が含まれる：野生型 (「WT」)；システイン操作変形体抗体 (「チオ」)；軽鎖 (「LC」)；重鎖 (「HC」)；6 - マレイミドカプロイル (「MC」)；マレイミドプロパノイル (「MP」)；バリニン - シトルリン (「val - cit」又は「vc」)、アラニン - フェニルアラニン (「ala - phe」)、p - アミノベンジル (「PAB」) 及び p - アミノベンジロキシカルボニル (「PABC」)；A118C (EU 番号付け) = A121C (順次番号付け) = 軽鎖の重鎖 K149C (Kabata 番号付け) の A114C (Kabata 番号付け)。

50

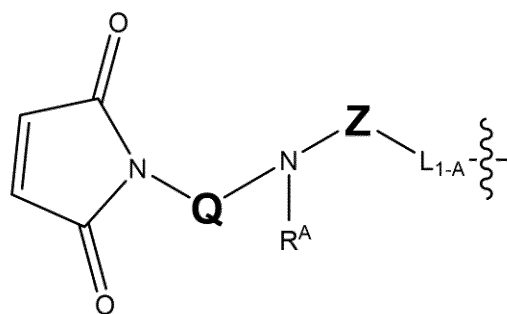
【 0 0 6 2 】

[0 6 2] さらなる定義及び略語が本明細書で他に提供される。

【 0 0 6 3 】

I I . 加水分解性リンカー

[0 6 3] 実施態様では、本明細書に記載される主題は、加水分解性部分を含むペプチド模倣リンカーに関し、リンカーは、C I D E、又は抗体とC I D Eに共有結合している。実施態様では、ペプチド模倣リンカーのマレイミド部分の加水分解性部分は、式 I :



I、

10

[式中、

Z は、 $-(CH_2)_p-$ 又は $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_p-CH_2-$ であり、
p は、1、2、3、4、5 又は 6 であり；

20

R^A は、水素、 C_{1-6} アルキル、フェニル又はベンジルであり；

Q は、以下：

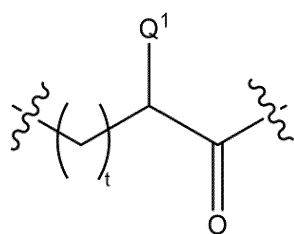
i)



(式中、q は、1、2、3 又は 4 である) ； 及び

30

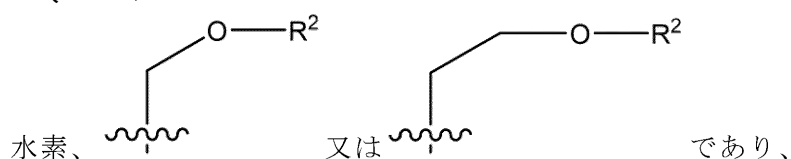
i i)



(式中、t は、0、1、2、3 又は 4 であり；

40

Q^1 は、



R^2 は、水素、ハロ (C_{1-6}) アルキル又は C_{1-6} アルキルである) からなる群より選択され；

L_{1-A} は、ペプチド模倣リンカーの残りの部分である] を有する構造を含む。

50

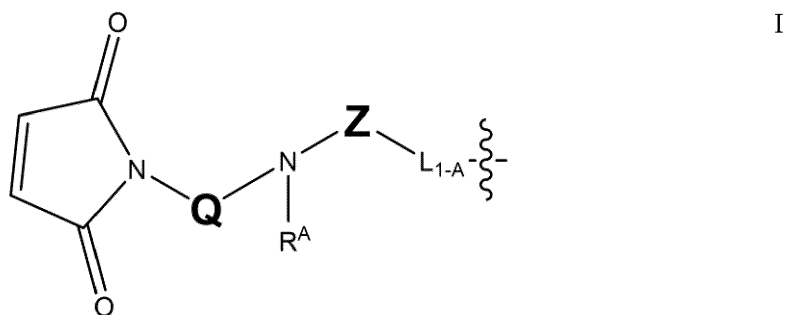
【 0 0 6 4 】

[0 6 4] ある特定の実施態様では、本明細書に記載される主題は、構造：

 $L_1 - D$

[式中、

D は、C I D E であり；

 L_1 は、D に共有結合するとともに式 I：

10

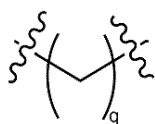
(式中、

Z は、 $-(CH_2)_p-$ 又は $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_p-CH_2-$ であり、
p は、1、2、3、4、5 又は 6 であり； R^A は、水素、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジルであり；

20

Q は、以下：

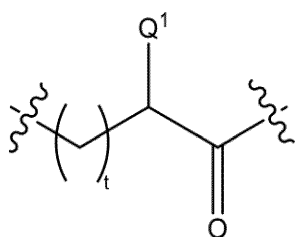
i)



(式中、q は、1、2、3 又は 4 である)；及び

ii)

30

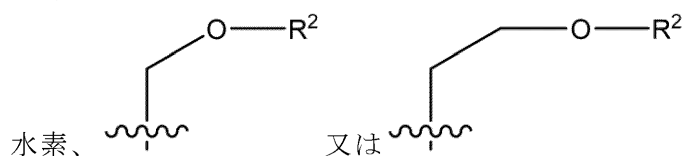


(式中、

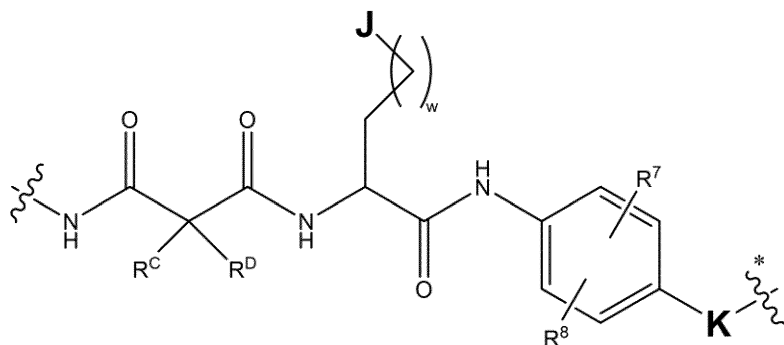
t は、0、1、2、3 又は 4 であり；

 Q^1 は、

40

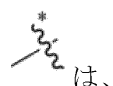
であり、 R^2 は、水素、ハロ (C_{1-6}) アルキル又は C_{1-6} アルキルである)；
からなる群より選択され； L_{1-A} は：

50



10

であり、
式中、



は、

D への結合点を示し；

w は、0、1、2、3、4 又は 5 であり；

J は、 C_{1-5} アルキル、 $-N(R^x)(R^y)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH-C(O)-NH_2$ 、及び $-NH-C(NH)-NH_2$ からなる群より選択され、 R^x 及び R^y は、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択され；

20

K は、 C_{1-3} アルキレン、 $-CH(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-CH(R)-$ 、 $-CH_2-O-C(O)-$ 、 $-CH_2-O-C(O)-NH-CH_2-$ 、及び $-CH_2-O-C(O)-R-[CH_2]_u-O-$ からなる群より選択され、R は、水素、 C_{1-3} アルキル、 $N(R^x)(R^y)$ 、 $-O-N(R^x)(R^y)$ 又は $C(O)-N(R^x)(R^y)$ であり、u は、0、1、2、又は 3 であり、 R_x 及び R_y は、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択されるか、又は R_x 及び R_y は、それぞれが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい 5 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し；

R^C 及び R^D は、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択されるか、又は R^C 及び R^D は、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを形成し；

30

R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、水素、ハロ、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ又はヒドロキシルから選択される）

の構造を有するリンカーである]

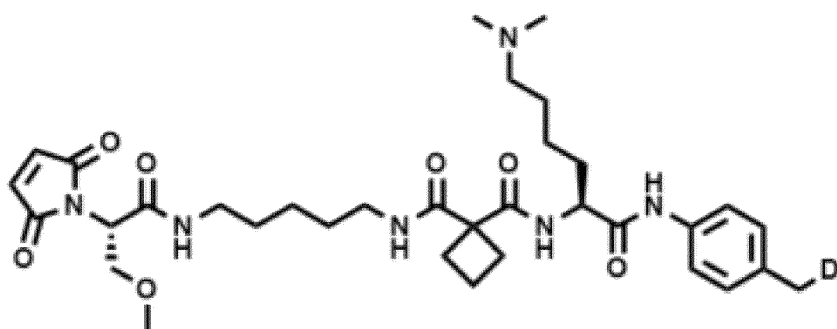
を有する化合物に関する。

【0065】

[0065] ある特定の実施態様では、 L_1-D は、以下からなる群より選択される：

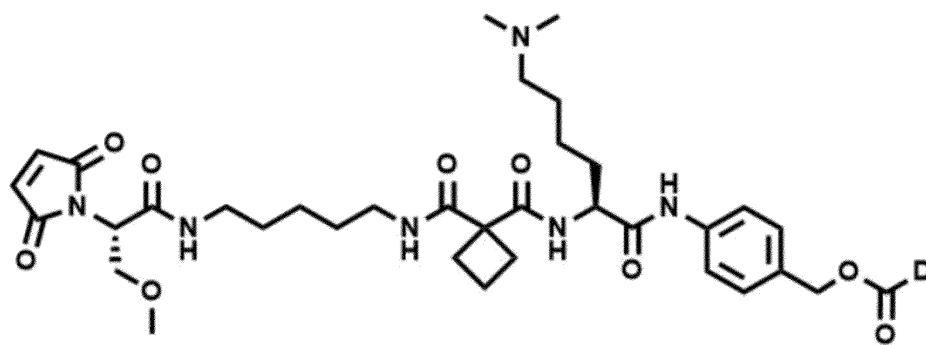
40

50



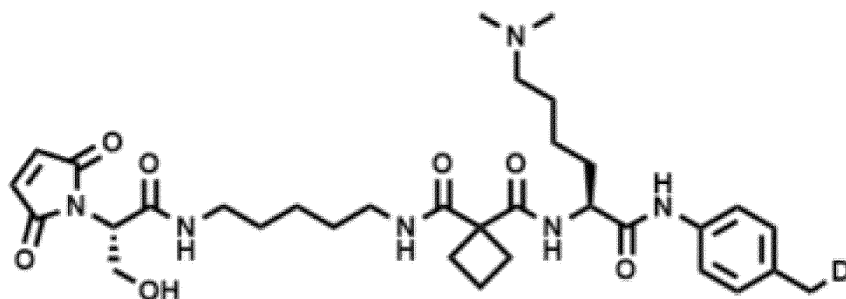
10

;



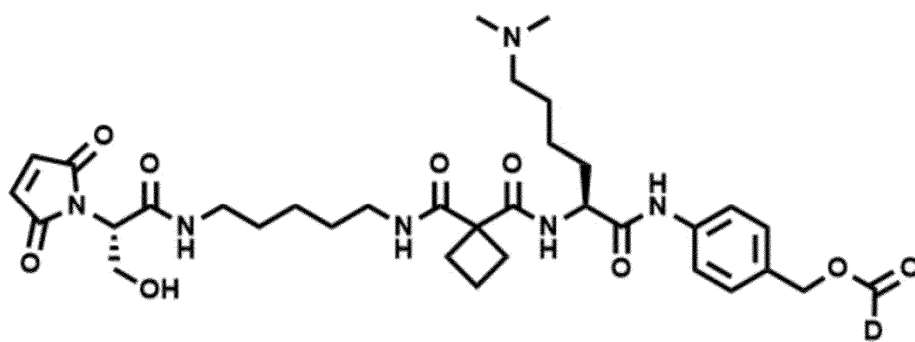
20

;



30

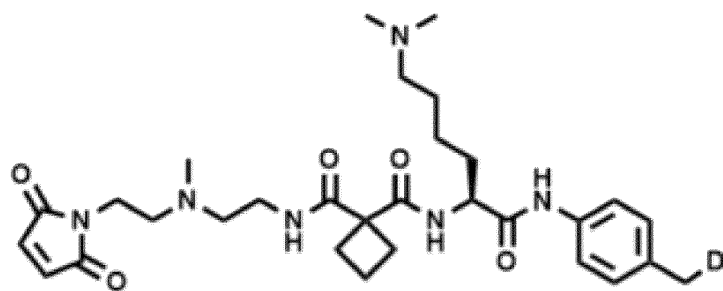
;



40

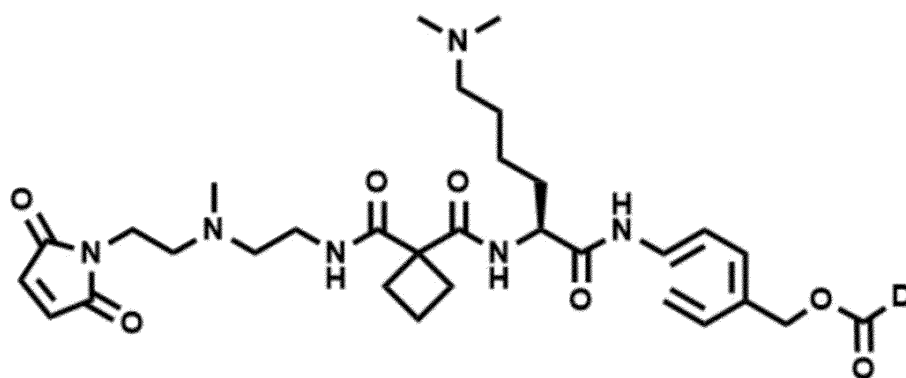
;

50



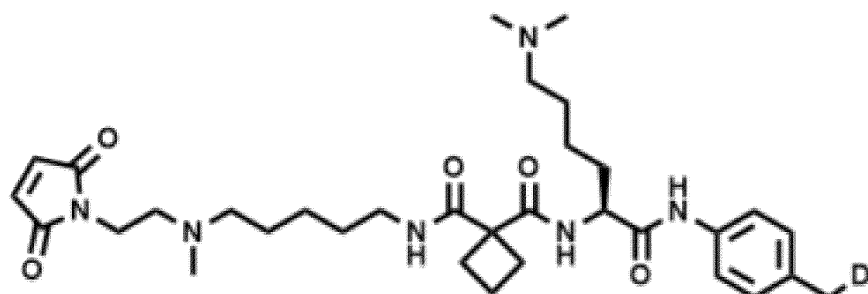
;

10



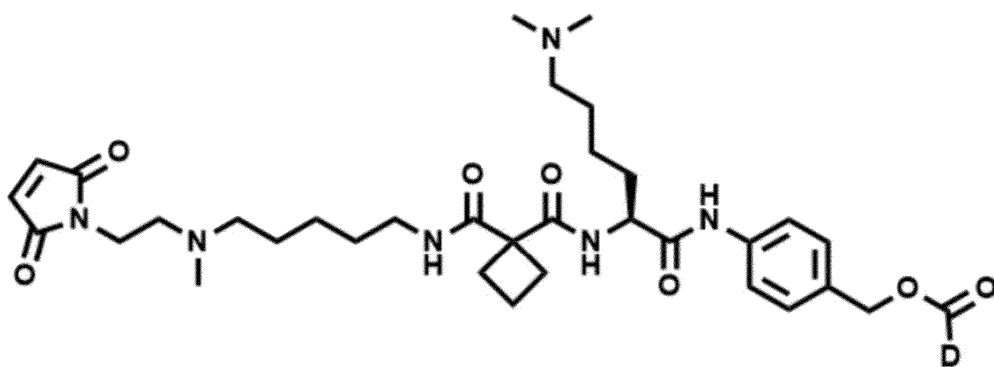
;

20



; 及び

30



。

40

【 0 0 6 6 】

[0 6 6] ある特定の実施態様では、本明細書に記載される主題は、構造：

 $A b - (L_1 - D)_j$

[式中、

A b は抗体であり；

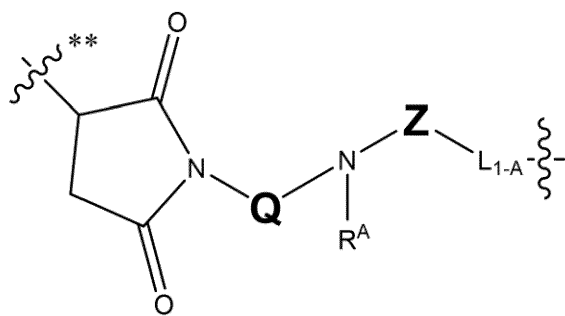
j は 1 から 16 であり；

D は C I D E であり、；

L₁ は、A b 及び D に共有結合するとともに式 I - A：

50

I - A



10

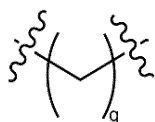
(式中、

Zは、 $-(CH_2)_p-$ 又は $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_p-CH_2-$ であり、
pは、1、2、3、4、5又は6であり；

R^A は、水素、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジルであり；

Qは、以下：

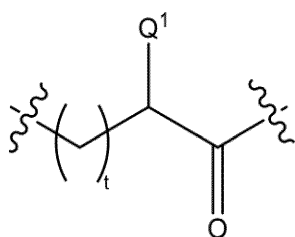
i)



20

(式中、qは、1、2、3又は4である)；及び

ii)

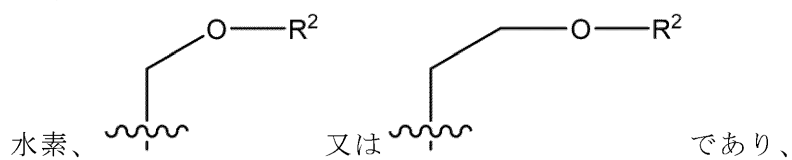


30

(式中、

tは、0、1、2、3又は4であり；

Q^1 は、

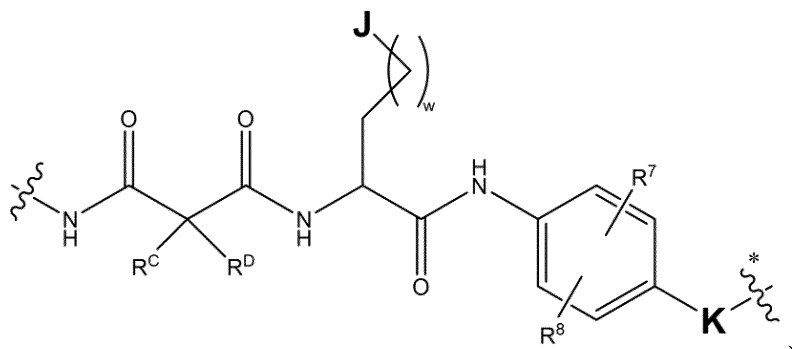


R^2 は、水素、ハロ(C_{1-6})アルキル又は C_{1-6} アルキルである)
からなる群より選択され；

40

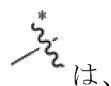
L_{1-A} は：

50



10

であり、
式中、



は、

D への結合点を示し；

w は、0、1、2、3、4 又は 5 であり；

J は、C₁ - 5 アルキル、- N (R^x) (R^y)、- C (O) N H₂、- N H - C (O) - N H₂、及び - N H - C (= N H) - N H₂ からなる群より選択され、R^x 及び R^y は、それぞれ独立して、水素及び C₁ - 3 アルキルから選択され；

20

K は、C₁ - 3 アルキレン、- C H (R) -、- C (O) -、- C (O) - O - C H (R) -、- C H₂ - O - C (O) -、- C H₂ - O - C (O) - N H - C H₂ -、及び - C H₂ - O - C (O) - R - [C H₂]_u - O - からなる群より選択され、R は、水素、C₁ - 3 アルキル、N (R^x) (R^y)、- O - N (R^x) (R^y) 又は C (O) - N (R^x) (R^y) であり、u は、0、1、2、又は 3 であり、R_x 及び R_y は、それぞれ独立して、水素及び C₁ - 3 アルキルから選択されるか、又は R_x 及び R_y は、それぞれが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい 5 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し；

R^C 及び R^D は、それぞれ独立して、水素及び C₁ - 3 アルキルから選択されるか、又は R^C 及び R^D は、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてもよい C₃ - 6 シクロアルキルを形成し；

30

R⁷ 及び R⁸ は、それぞれ独立して、水素、ハロ、C₁ - 5 アルキル、C₁ - 5 アルコキシ又はヒドロキシルから選択される)

の構造を有するリンカーである]

を有する抗体 - C I D E コンジュゲートに関する。

【 0 0 6 7 】

[0 6 7] ある特定の実施態様では、本明細書に記載される主題は、構造：

A b - ((L_x) - D)_j

[式中、

40

A b は抗体であり；

j は 1 から 16 であり；

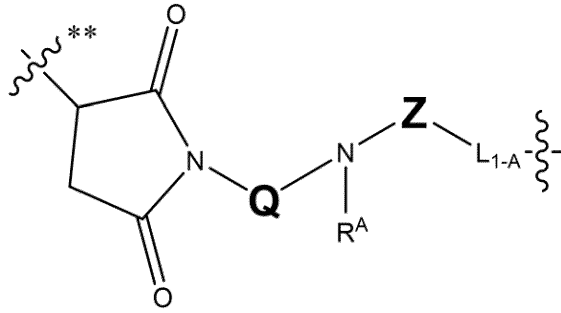
D は C I D E であり；

L_x は、L₁ 及び L_{1h} からなる群より選択され、L_{1h} は、L_x の少なくとも 1 つの例に存在し；

L₁ は、A b 及び D に共有結合するとともに式 I - A：

50

I - A

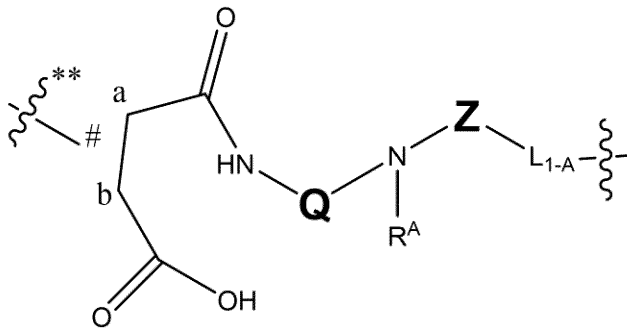


10

の構造を有するリンカー 1 であり、

L_{1h} は、D に共有結合するとともに式 I - B :

I - B



20

(式中、# は、位置 a 又は b での結合点を示す) の構造を有し ;

L_1 及び L_{1h} において、



抗体への結合点を示し ;

Z は、 $-(CH_2)_p-$ 又は $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_p-CH_2-$ であり、

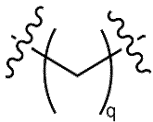
30

p は、1、2、3、4、5 又は 6 であり ;

R^A は、水素、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジルであり ;

Q は、以下 :

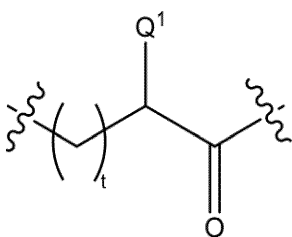
i)



(式中、q は、1、2、3 又は 4 である) ; 及び

40

ii)

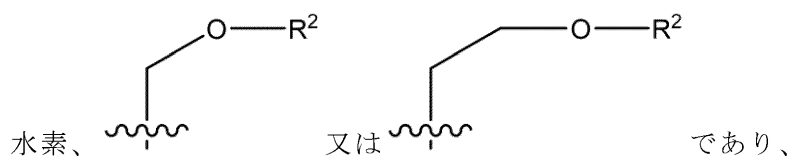


(式中、

50

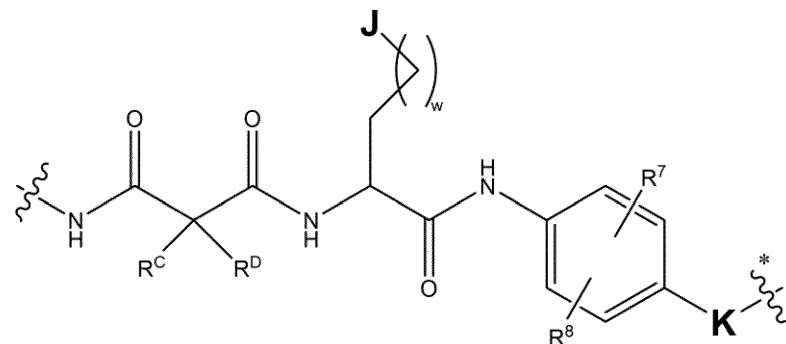
t は、0、1、2、3 又は 4 であり；

Q¹ は、

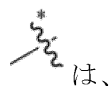


R² は、水素、八口 (C₁₋₆) アルキル又は C₁₋₆ アルキルである)
 からなる群より選択され；

L_{1-A} は：



であり、
 式中、



D への結合点を示し；

w は、0、1、2、3、4 又は 5 であり；

J は、C₁₋₅ アルキル、-N(R^x)(R^y)、-C(O)NH₂、-NH-C(O)-NH₂、及び -NH-C(=NH)-NH₂ からなる群より選択され、R^x 及び R^y は、それぞれ独立して、水素及び C₁₋₃ アルキルから選択され；

K は、C₁₋₃ アルキレン、-CH(R)-、-C(O)-、-C(O)-O-CH(R)-、-CH₂-O-C(O)-、-CH₂-O-C(O)-NH-CH₂-、及び -CH₂-O-C(O)-R-[CH₂]_u-O- からなる群より選択され、R は、水素、C₁₋₃ アルキル、N(R^x)(R^y)、-O-N(R^x)(R^y) 又は C(O)-N(R^x)(R^y) であり、u は、0、1、2、又は 3 であり、R_x 及び R_y は、それぞれ独立して、水素及び C₁₋₃ アルキルから選択されるか、又は R_x 及び R_y は、それぞれが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい 5~7 員ヘテロシクリルを形成し；

R^C 及び R^D は、それぞれ独立して、水素及び C₁₋₃ アルキルから選択されるか、又は R^C 及び R^D は、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてもよい C₃₋₆ シクロアルキルを形成し；

R⁷ 及び R⁸ は、それぞれ独立して、水素、八口、C₁₋₅ アルキル、C₁₋₅ アルコキシ又はヒドロキシルから選択される)
 の構造を有するリンカーである]

を有する抗体 - C I D E コンジュゲートに関する。

【0068】

[068] ある特定の実施態様では、A b - ((L_x) - D)_j は、抗体に共有結合するとともに式 I - B の構造を有する少なくとも 1 つのリンカーを含む、上に記載される A b - C I D E である。

【0069】

10

20

30

40

50

[0 6 9] ある特定の実施態様では、 $A b - ((L_x) - D)_j$ コンjugate は、 $A b - (L_1 - D)_j$ の完全加水分解又は部分加水分解の生成物である。

【 0 0 7 0 】

[0 7 0] ある特定の実施態様では、本明細書に記載される主題は、構造：

$A b - (L_z)_j$

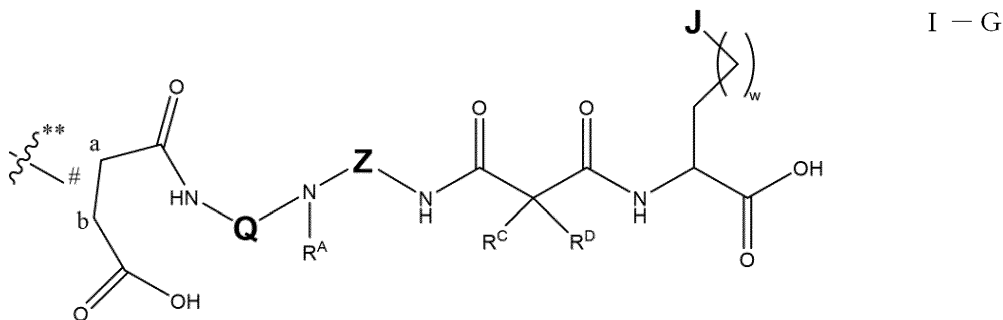
[式中、

$A b$ は抗体であり；

j は 1 から 16 であり；

L_z は、 L_{x1} 及び $L_x - D$ からなる群より選択され、 L_{x1} は、 L_z の少なくとも 1 つの例に存在し；

L_{x1} は、 $A b$ に共有結合し、式 I - G：



10

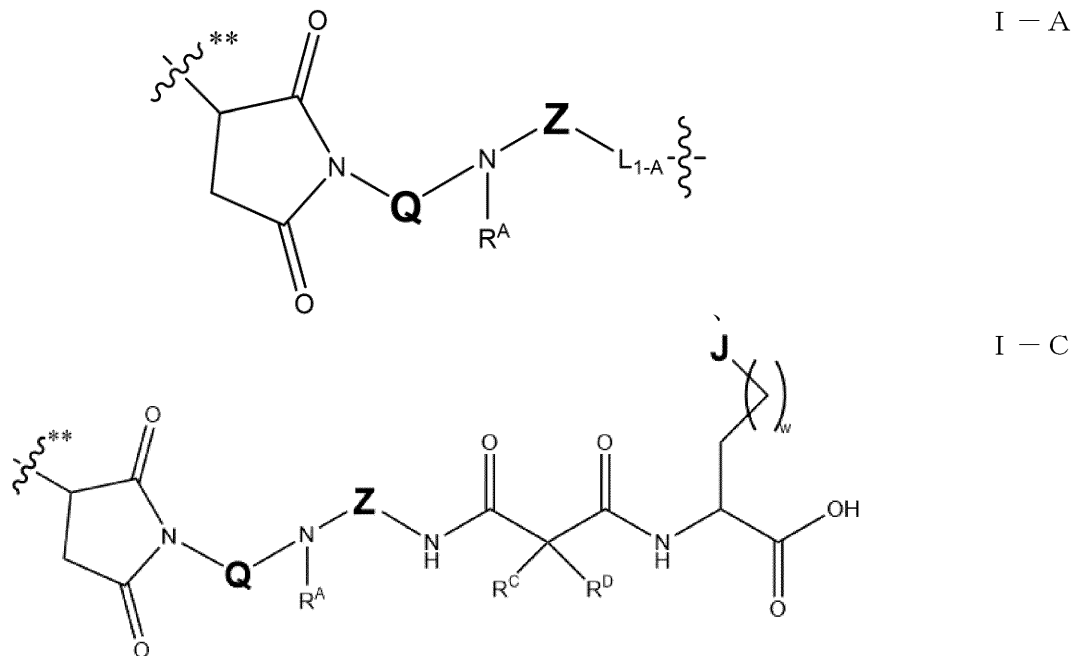
20

の構造を有し、

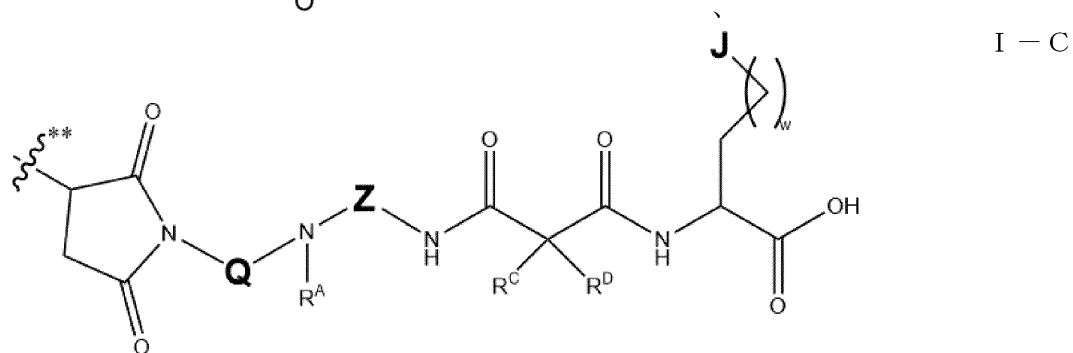
及び、

$L_x - D$ (式中、 L_x は、 L_1 及び L_{1h} からなる群より選択される)：

L_1 は、 $A b$ 及び D に共有結合するとともに式 I - A 又は式 I - C：



30



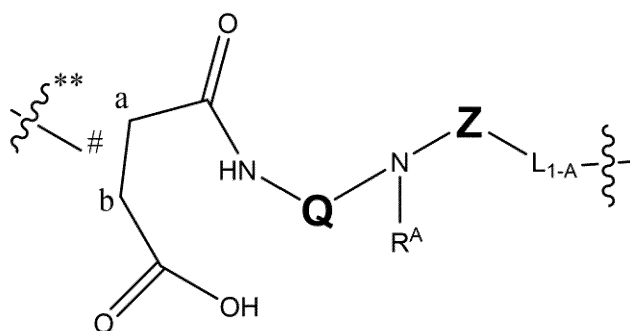
40

の構造を有するリンカー 1 であり、

L_{1h} は、 $A b$ 及び D に共有結合するとともに式 I - B：

50

I - B



10

(式中、# は、位置 a 又は b での結合点を示す) の構造を有するリンカー 1 であり ;



抗体への結合点を示し ;

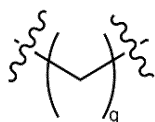
Z は、 $-(CH_2)_p-$ 又は $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_p-CH_2-$ であり、
p は、1、2、3、4、5 又は 6 であり ;

R^A は、水素、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジルであり ;

Q は、以下 :

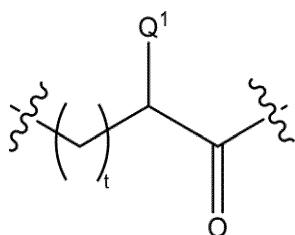
20

i)



(式中、q は、1、2、3 又は 4 である) ; 及び

ii)



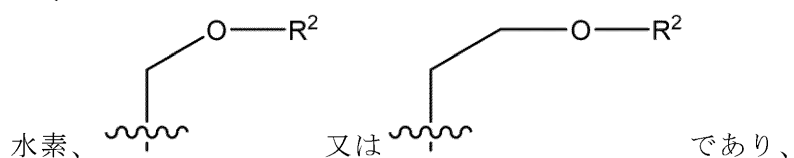
30

(式中、

t は、0、1、2、3 又は 4 であり ;

Q^1 は、

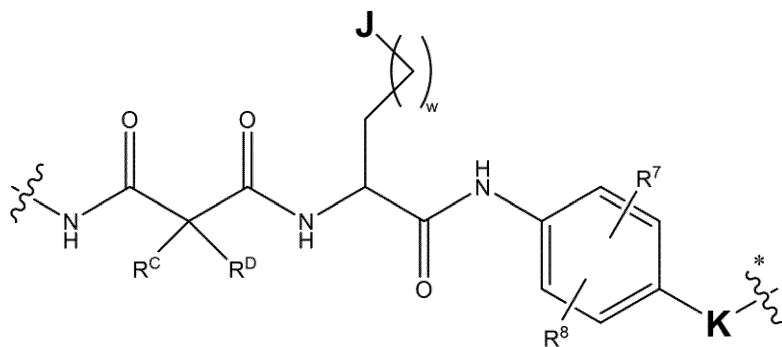
40



R^2 は、水素、ハロ C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルキルである)
からなる群より選択され ;

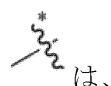
L_{1-A} は :

50



10

であり、
式中、



は、

D への結合点を示し；

w は、0、1、2、3、4 又は 5 であり；

J は、C₁ - 5 アルキル、- N (R^x) (R^y)、- C (O) NH₂、- NH - C (O) - NH₂、及び - NH - C (=NH) - NH₂ からなる群より選択され、R^x 及び R^y は、それぞれ独立して、水素及び C₁ - 3 アルキルから選択され；

20

K は、C₁ - 3 アルキレン、- CH (R) -、- C (O) -、- C (O) - O - CH (R) -、- CH₂ - O - C (O) -、- CH₂ - O - C (O) - NH - CH₂ -、及び - CH₂ - O - C (O) - R - [CH₂]_u - O - からなる群より選択され、R は、水素、C₁ - 3 アルキル、N (R^x) (R^y) 又は C (O) - N (R^x) (R^y) であり、u は、0、1、2、又は 3 であり、R_x 及び R_y は、それぞれ独立して、水素及び C₁ - 3 アルキルから選択されるか、又は R_x 及び R_y は、それぞれが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい 5 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し；

R^C 及び R^D は、それぞれ独立して、水素及び C₁ - 3 アルキルから選択されるか、又は R^C 及び R^D は、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてもよい C₃ - 6 シクロアルキルを形成し；

30

R⁷ 及び R⁸ は、それぞれ独立して、水素、ハロ、C₁ - 5 アルキル、C₁ - 5 アルコキシ又はヒドロキシルから選択される）]

を有する抗体 - リンカー - コンジュゲートに関する。

【0071】

[071] ある特定の実施態様では、Ab - ((L - D)_j) は、抗体に共有結合するとともに式 I - G の構造を有する少なくとも 1 つのリンカーを含む、上に記載される Ab - CIDE である。

【0072】

[072] ある特定の実施態様では、Ab - ((L_z)_j) コンジュゲートは、Ab - (L₁ - D)_j の完全加水分解若しくは部分加水分解及び / 又は部分切断若しくは完全切断の生成物である。

40

【0073】

[073] 式 I、I - A、I - B、I - C 及び I - G のある特定の実施態様では、Q は：



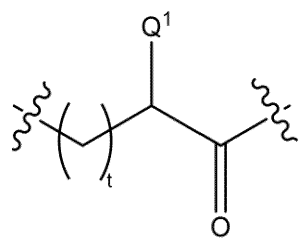
であり、

50

式中、 q は、1、2、3又は4である。ある特定の実施態様では、 q は、1、2又は3である。ある特定の実施態様では、 q は、2である。

【0074】

[074] 式 I、I - A、I - B、I - C 及び I - G のある特定の実施態様では、 Q は：

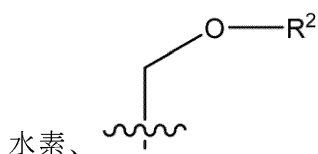


であり、

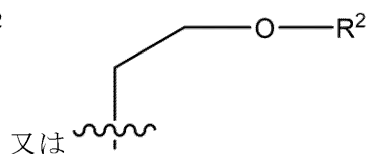
10

式中、 t は、0、1、2、3又は4であり；

Q^1 は、



水素、



又は

であり、

20

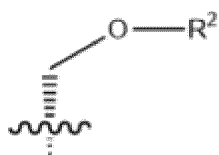
ここで、 R^2 は、水素、ハロ C₁ - 6 アルキル又は C₁ - 6 アルキルである。

【0075】

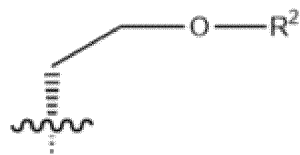
[075] 式 I、I - A、I - B、I - C 及び I - G のある特定の実施態様では、 R^2 は、水素又は C₁ - 6 アルキルである。ある特定の実施態様では、 R^2 は、メチル、エチル、プロピル又はブチルである。ある特定の実施態様では、 R^2 はメチルである。

【0076】

[076] 式 I、I - A、I - B、I - C 及び I - G のある特定の実施態様では、 Q^1 は：



又は



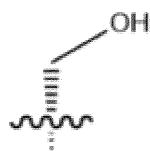
である。

30

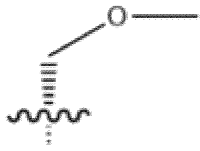
これらの実施態様のある特定の態様では、 R^2 は水素又はメチルである。

【0077】

[077] 式 I、I - A、I - B、I - C 及び I - G のある特定の実施態様では、 Q^1 は：



又は



である。

40

【0078】

[078] 式 I、I - A、I - B、I - C 及び I - G のある特定の実施態様では、 t は 0 である。

【0079】

[079] 式 I、I - A、I - B、I - C 及び I - G のある特定の実施態様では、 Z が - (CH₂)_p - であり、 p が 1、2、3、4、5 又は 6 である、請求項 1 に記載の化合

50

物。これらの実施態様の態様では、 p は、4、5又は6である。これらの実施態様の態様では、 p は5である。

【0080】

【080】式I、I-A、I-B、I-C及びI-Gのある特定の実施態様では、 Z は、 $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_p-CH_2-$ であり、 p は、1、2、3、4、5又は6である。これらの実施態様の態様では、 p は、1、2又は3である。これらの実施態様の態様では、 p は1である。

【0081】

【081】式I、I-A、I-B、I-C及びI-Gのある特定の実施態様では、 R^A は、水素又は C_{1-6} アルキルである。これらの実施態様の態様では、 R^A は水素又はメチルである。

10

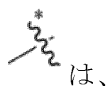
【0082】

【082】式I、I-A、I-B、I-C及びI-Gのある特定の実施態様では、 R^A は $-(CH_2)_v-Ar$ であり、 Ar は、置換されていてもよいアリールである。ある特定の実施態様では、 Ar は C_{6-10} アリールである。ある特定の実施態様では、 Ar は C_6 アリールである。ある特定の実施態様では、 v は0又は1である。ある特定の実施態様では、アリールは、ヒドロキシ又は C_{1-3} アルキルで1回又は2回置換されていてもよい。ある特定の実施態様では、 R^A はフェニル又はベンジルである。

【0083】

【083】 L_1-A のある特定の実施態様では、

20



は、

DのPBへの結合点を示す。

【0084】

【084】式I、I-A、I-B、I-C及びI-Gのある特定の実施態様では、 R^7 及び R^8 はそれぞれ水素である。

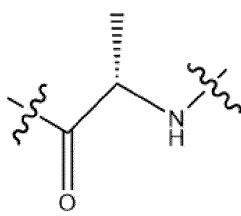
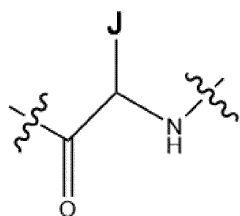
【0085】

【085】式I、I-A、I-B、I-C及びI-Gのある特定の実施態様では、 R^C 及び R^D は、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを形成する。これらの実施態様の態様では、 C_{3-6} シクロアルキルはシクロブタンである。

30

【0086】

【086】 w が0であるときのある特定の実施態様では、 J は、 C_{1-5} アルキル、例えばメチルであり、 L_1 、 L_1 、 L_x 又は L_z は：



又は

を含む。

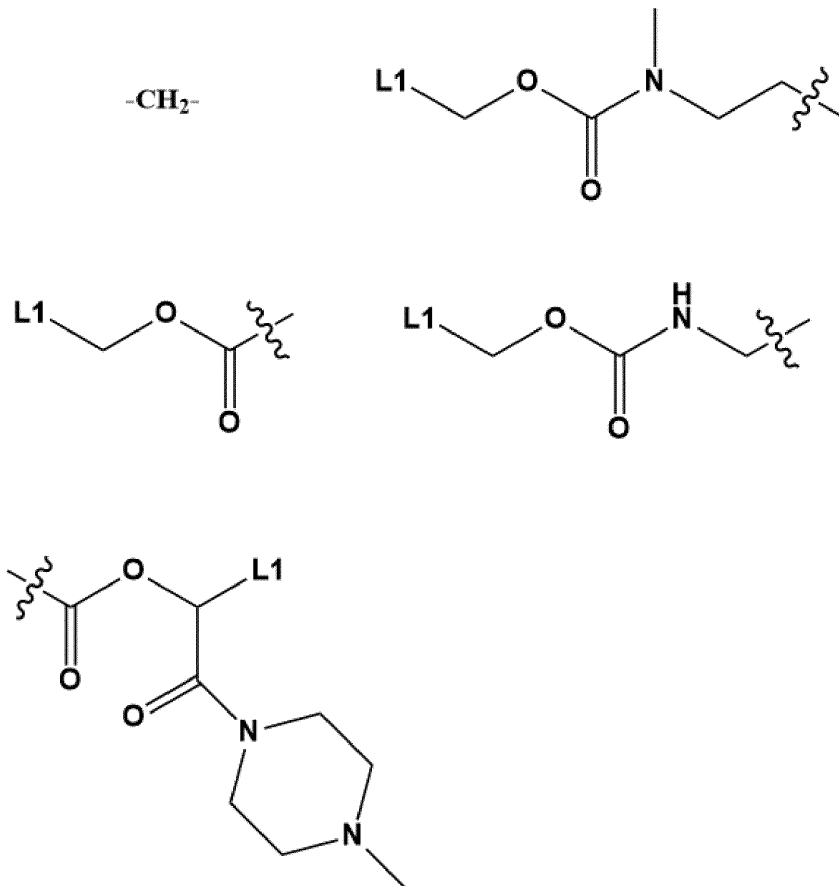
40

【0087】

【087】ある特定の実施態様では、 K は $-CH(R)-$ であり、 R は、水素、 C_{1-3} アルキレン、 $-CH_2O(CO)-$ 、 $N(R^x)(R^y)$ 、 $-O-N(R^x)(R^y)$ 又は $C(O)-N(R^x)(R^y)$ であり、 R_x 及び R_y は、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択されるか、又は R_x 及び R_y は、それぞれが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい5～7員ヘテロシクリルを形成する。これらの実施態

50

様の態様では、Rは水素又はC₁-₃アルキルである。これらの実施態様の態様では、Rは水素である。ある特定の実施態様では、Kは、



10

20

からなる群より選択される。

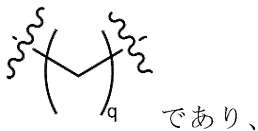
【0088】

[088] 一実施態様では、

Zは-(CH₂)_p-であり、pは2又は5であり；

R^Aは水素又はC₁-₆アルキルであり；

Qは



であり、

30

qは2であり；

wは2又は3であり；

Jは、C₁-₅アルキル、-N(R^x)(R^y)(R^x及びR^yはそれぞれC₁-₃アルキルである)、及び-NH-C(O)-NH₂からなる群より選択され；

KはC₁-₃アルキレン又は-CH₂-O-C(O)-であり；

R^C及びR^Dは、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてもよいC₃-₆シクロアルキルを形成し；

R⁷及びR⁸はそれぞれ水素である。

【0089】

[089] 一実施態様では、

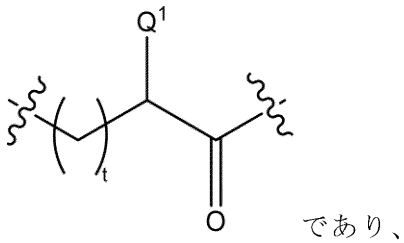
Zは-(CH₂)_p-であり、pは2又は5であり；

R^Aは水素又はC₁-₆アルキルであり；

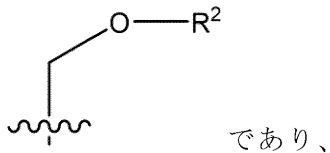
40

50

Q は



t は 0 であり、Q¹ は



10

R² は水素又は C₁ - 6 アルキルであり；

w は 3 であり；

J は、C₁ - 5 アルキル、- N (Rˣ) (Rʸ) からなる群より選択され、Rˣ 及び Rʸ はそれぞれ C₁ - 3 アルキルであり；

K は C₁ - 3 アルキレン又は - CH₂ - O - C (O) - であり；

20

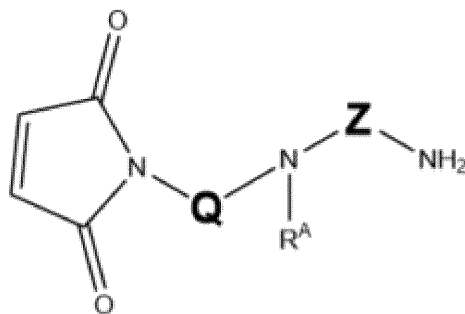
Rᶜ 及び Rᵀ は、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてもよい C₃ - 6 シクロアルキルを形成し；

R⁷ 及び R⁸ はそれぞれ水素である。

【 0 0 9 0 】

[0 9 0] ある特定の実施態様では、本明細書に記載される主題は、構造：

I I



30

[式中、

Z は、- (CH₂)ₚ - 又は - CH₂ - (CH₂ - O - CH₂)ₚ - CH₂ - であり、

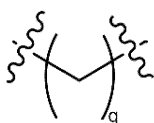
p は、1 から 24 の整数であり；

Rᴬ は、水素、C₁ - 6 アルキル、又は - (CH₂)ᵛ - アリールであり、ᵛ は 0 又は 1 であり；

40

Q は、

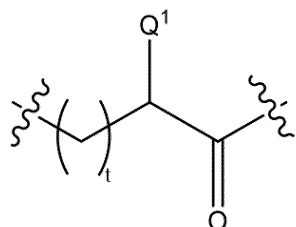
i)



(式中、q は、1、2、3 又は 4 である) ； 及び

i i)

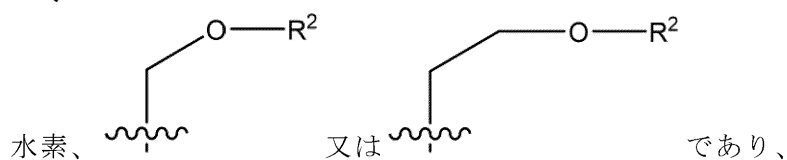
50



(式中、 t は、0、1、2、3 又は 4 であり；

Q^1 は、

10



R^2 は、水素、ハロ C₁ - 6 アルキル又は C₁ - 6 アルキルである)

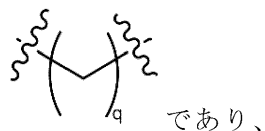
からなる群より選択される]

を有する式 I I の化合物に関する。

【 0 0 9 1 】

[0 9 1] 式 I I のある特定の実施態様では、 Q は、

20



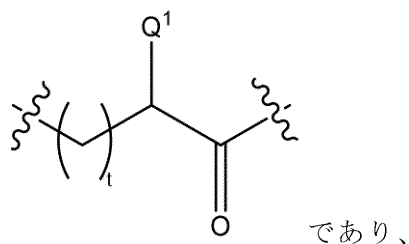
式中、 q は、1、2、3 又は 4 である。式 I I のある特定の実施態様では、 q は 2 である。

【 0 0 9 2 】

[0 9 2] 式 I I のある特定の実施態様では、

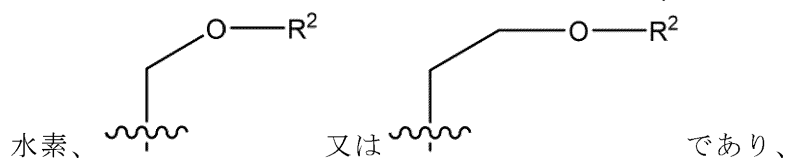
Q は、

30



式中、 t は、0、1、2、3 又は 4 であり； Q^1 は、

40

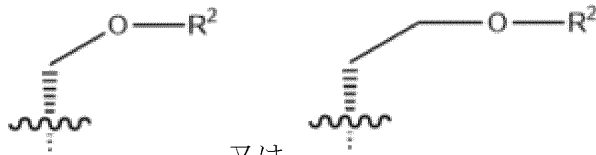


R^2 は、水素、ハロ C₁ - 6 アルキル又は C₁ - 6 アルキルである。式 I I のある特定の
実施態様では、 R^2 は水素又は C₁ - 6 アルキルである、請求項 2 6 に記載の化合物。こ
れらの実施態様のある特定の態様では、C₁ - 6 アルキルはメチルである。

【 0 0 9 3 】

[0 9 3] 式 I I のある特定の実施態様では、 Q^1 は、

50

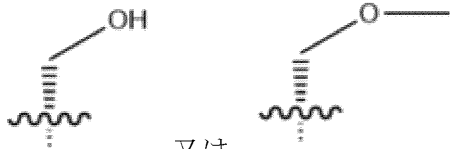


又は である。

式 I I のある特定の実施態様では、 R^2 は水素又はメチルである。

【 0 0 9 4 】

[0 9 4] 式 I I のある特定の実施態様では、 Q^1 は、



又は である。

10

【 0 0 9 5 】

[0 9 5] 式 I I のある特定の実施態様では、 t は 0 である。

【 0 0 9 6 】

[0 9 6] 式 I I のある特定の実施態様では、 Z は $-(CH_2)_p-$ であり、 p は、1、2、3、4、5 又は 6 である。これらの実施態様のある特定の態様では、 p は、4、5 又は 6 である。これらの実施態様のある特定の態様では、 p は 5 である。

20

【 0 0 9 7 】

[0 9 7] 式 I I のある特定の実施態様では、 Z は、 $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_p-CH_2-$ であり、 p は、1、2、3、4、5 又は 6 である。これらの実施態様のある特定の態様では、 p は、1、2 若しくは 3 であるか；又は p は 1 である。

【 0 0 9 8 】

[0 9 8] 式 I I のある特定の実施態様では、 R^A は水素又は C_{1-6} アルキルである。これらの実施態様のある特定の態様では、 R^A は水素又はメチルである。

【 0 0 9 9 】

[0 9 9] 式 I I のある特定の実施態様では、 R^A はフェニル又はベンジルである。

30

【 0 1 0 0 】

[0 1 0 0] ある特定の実施態様では、式 I I は、 Q が $-CH_2CH_2-$ であり； R^A が水素であり、 Z が $-CH_2CH_2-$ である、化合物と； Q が $-(CH_2)_3-$ であり； R^A が水素であり、 Z が $-(CH_2)_3-$ である、化合物と； Q が $-CH_2CH_2-$ であり； R^A がメチルであり、 Z が $-CH_2CH_2-$ である、化合物と、を含まない。

【 0 1 0 1 】

I I I . 加水分解性リンカーに共有結合した C I D E

[0 1 0 1] 化学的分解誘導剤 (C I D E) 分子は、本明細書に記載される加水分解性マレイミド含有リンカーに共有結合している。ある特定の実施態様では、C I D E は、国際公開第 2 0 1 7 / 2 0 1 4 4 9 号；同第 2 0 2 0 / 0 8 6 8 5 8 号；米国特許第 7 , 2 0 8 , 1 5 7 号；米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 3 5 6 3 2 2 号；同第 2 0 1 5 / 0 2 9 1 5 6 2 号；国際公開第 2 0 1 7 / 0 3 0 8 1 4 号；米国特許出願公開第 2 0 1 7 / 0 0 0 8 9 0 4 号；米国特許第 9 , 9 3 8 , 2 6 4 号；米国特許出願公開第 2 0 1 9 / 3 0 0 5 2 1 号、同第 2 0 2 0 / 0 0 3 8 3 7 8 号、国際公開第 2 0 2 1 / 0 6 7 6 0 6 号；及び同第 2 0 2 1 / 2 0 7 2 9 1 号に記載されるもののような、タンパク質標的化部分に連結したユビキチン結合部分を有する、二官能性分子である分解剤を含む。本明細書で開示される主題を考慮すると、当業者であれば、C I D E への加水分解性リンカーの結合点は様々であり得、C I D E 上の任意の利用可能な結合点であり得ることを理解するであろう。

40

【 0 1 0 2 】

50

【 0 1 0 2 】ある特定の実施態様では、C I D E は、以下の成分を有するものを含む：
a . E 3 ユビキチンリガーゼ結合基（E 3 L B ）。

【 0 1 0 3 】E 3 ユビキチンリガーゼ（そのうち 6 0 0 超がヒトで知られている）は、ユビキチン化の基質特異性を付与する。これらのリガーゼに結合する既知のリガンドが存在する。本明細書に記載の E 3 ユビキチンリガーゼ結合基は、フォンヒッペル・リンドウ（V H L ）である E 3 ユビキチンリガーゼを結合することができるペプチド又は小分子である。

【 0 1 0 3 】

【 0 1 0 4 】特定の E 3 ユビキチンリガーゼはフォンヒッペル・リンドウ（V H L ）腫瘍抑制因子であり、E 3 リガーゼ複合体 V C B の基質認識サブユニットであり、エロンギン B 及び C と、C u l 2 と R b x 1 とからなる。V H L の主要な基質は、低酸素誘導因子 1 α （H I F - 1 α ）であり、これは、低酸素レベルに応答して血管新生促進増殖因子 V E G F 及び赤血球誘導サイトカインエリスロポエチン等の遺伝子を上方制御する転写因子である。

【 0 1 0 4 】

【 0 1 0 5 】ある特定の実施態様では、C I D E の E 3 L B 部分は、任意の既知の E 3 L B リガンドであり得る。ある特定の実施態様では、本明細書に記載される C I D E S 及びコンジュゲート C I D E は、E 3 L B のタイプに限定されず、C I D E は、本明細書に記載される加水分解性リンカーに共有結合している。

【 0 1 0 5 】

【 0 1 0 6 】E 3 L B 部分は、L 2 部分に共有結合しているか又は共有結合し得る部分を有する少なくとも 1 つの末端と、L 1 部分に共有結合しているか又は共有結合し得る部分を有する少なくとも 1 つの末端とを有する。例えば、E 3 L B 部分は、アミド結合を介して L 2 部分に共有結合し得る - N H C O O H 部分で終端する。

【 0 1 0 6 】

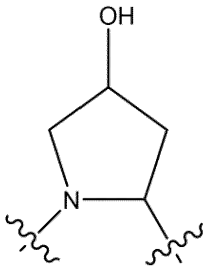
【 0 1 0 7 】本明細書に記載される態様又は実施態様のいずれかでは、本明細書に記載される E 3 L B は、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物又は多形であり得る。加えて、本明細書に記載される態様又は実施態様のいずれかでは、本明細書に記載される E 3 L B は、結合を介して又は化学リンカーによって、P B に直接結合され得る。

【 0 1 0 7 】

【 0 1 0 8 】特定の実施態様では、E 3 L B は、国際公開第 2 0 2 0 / 0 8 6 8 5 8 号、同第 2 0 1 3 / 1 0 6 6 4 3 号及び同第 2 0 1 3 / 1 0 6 6 4 6 号に記載されているようなヒドロキシプロリン部分を含む化合物を含み、これらの文献のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に援用される。

【 0 1 0 8 】

【 0 1 0 9 】ある特定の実施態様では、本明細書に記載される主題は、ヒドロキシプロリンの残基を含む E 3 L B 部分に関し：



式中、すべての実施態様及び部分構造において、ヒドロキシルは、リン酸部分などの別の基で置き換えられていてもよい。

【 0 1 0 9 】

【 0 1 1 0 】ある特定の実施態様では、E 3 L B は：

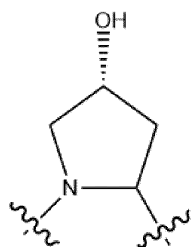
10

20

30

40

50

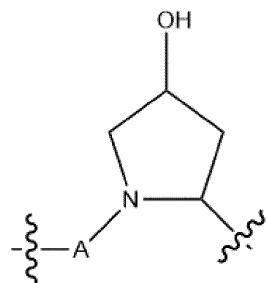


を含む。

【 0 1 1 0 】

10

[0 1 1 1] ある特定の実施態様では、E 3 L B は：



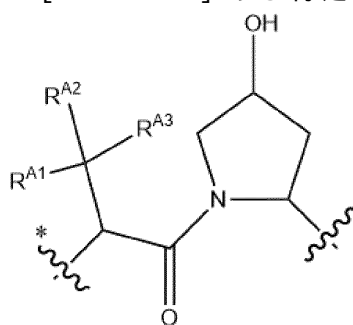
20

を含み、

式中、A は、L 2 に共有結合した基である。

【 0 1 1 1 】

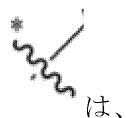
[0 1 1 2] ある特定の実施態様では、E 3 L B は：



30

を含み、

式中、



は、

40

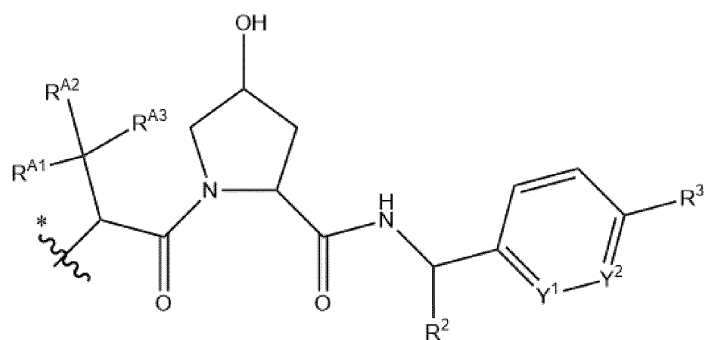
L 2 への結合点であり、

R^{A1}、R^{A2} 及び R^{A3} は、それぞれ独立して、水素、又は C₁ - 5 アルキルであるか；又は、R^{A1}、R^{A2} 及び R^{A3} のうちの 2 つは、それぞれが結合している炭素と一緒に、C₁ - 5 シクロアルキルを形成する。

【 0 1 1 2 】

[0 1 1 3] ある特定の実施態様では、E 3 L B は：

50



10

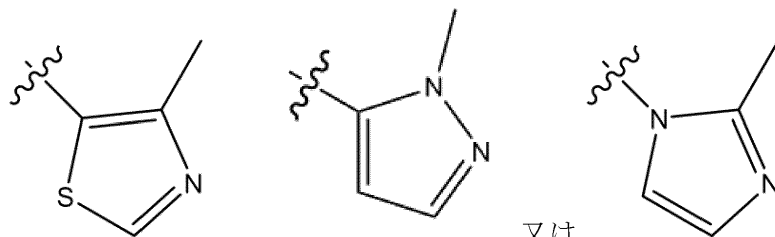
を含み、

式中、

R^2 は水素又は C_{1-5} アルキルであり；

Y^1 及び Y^2 は、それぞれ -CH であるか、又は Y^1 及び Y^2 のうち的一方が -CH であり、他方が N であり；

R^3 は、



20

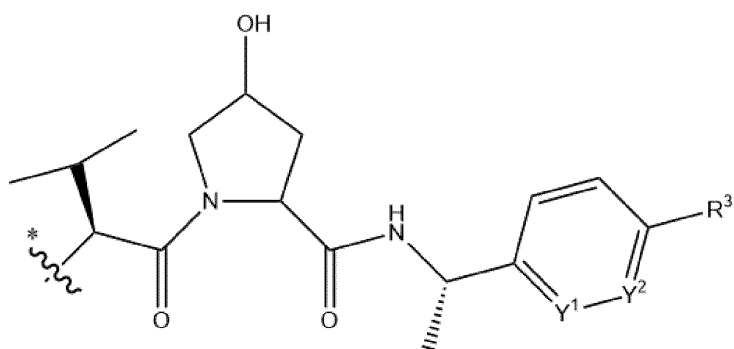
シアノ、

又は

である。

【0113】

【0114】ある特定の実施態様では、E3LBは：

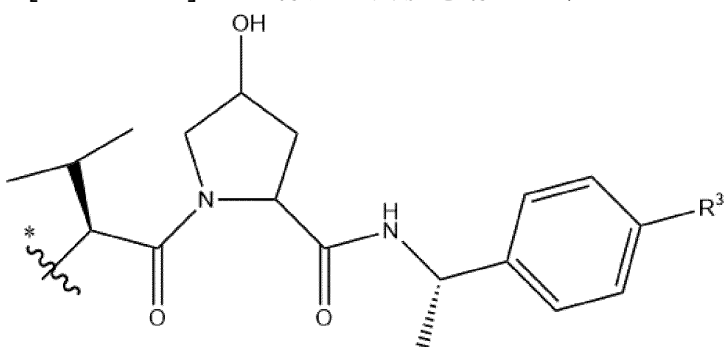


30

を含む。

【0114】

【0115】ある特定の実施態様では、E3LBは：



50

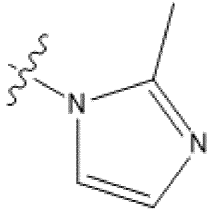
を含む。

【 0 1 1 5 】

[0 1 1 6] ある特定の実施態様では、E 3 L B は、R₃ がシアノである構造を有する。

【 0 1 1 6 】

[0 1 1 7] ある特定の実施態様では、E 3 L B は、R₃ が

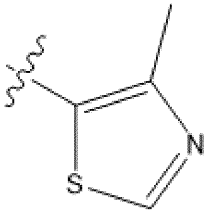


10

である構造を有する。

【 0 1 1 7 】

[0 1 1 8] ある特定の実施態様では、E 3 L B は、R₃ が

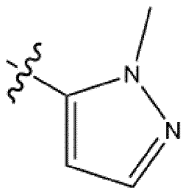


20

である構造を有する。

【 0 1 1 8 】

[0 1 1 9] ある特定の実施態様では、E 3 L B は、R₃ が



30

である構造を有する。

【 0 1 1 9 】

[0 1 2 0] ある特定の実施態様では、E 3 L B は、R₂ が、水素、メチル、エチル又はプロピルである構造を有する。

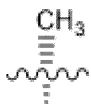
【 0 1 2 0 】

[0 1 2 1] ある特定の実施態様では、E 3 L B は、R₂ がメチルである構造を有する。

40

【 0 1 2 1 】

[0 1 2 2] ある特定の実施態様では、E 3 L B は、R₂ が

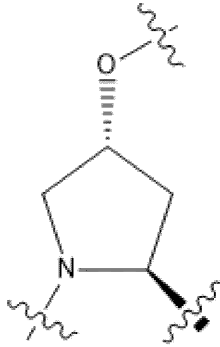


である構造を有する。

【 0 1 2 2 】

[0 1 2 3] ある特定の実施態様では、E 3 L B のヒドロキシプロリン部分は、構造：

50



10

を有する。

【 0 1 2 3 】

[0 1 2 4] E 3 L B 部分は、L 2 部分に共有結合しているか又は共有結合し得る部分を有する少なくとも1つの末端と、L 1 部分に共有結合しているか又は共有結合し得る部分を有する少なくとも1つの末端とを有する。例えば、E 3 L B 部分は、アミド結合を介してL 2 部分に共有結合し得る - N H C O O H 部分で終端する。

【 0 1 2 4 】

[0 1 2 5] 本明細書に記載される態様又は実施態様のいずれかでは、本明細書に記載される E 3 L B は、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物又は多形であり得る。

20

【 0 1 2 5 】

b . タンパク質結合基 (P B)

[0 1 2 6] 「タンパク質結合基」又は「P B」は、目的の標的タンパク質又は他のポリペプチド標的に結合することができる低分子又は他の化合物の残基を指す。P B は、標的に結合するか又は標的と相互作用し、ユビキチンリガーゼによるタンパク質又はポリペプチドの分解が生じ得るように標的をユビキチンリガーゼに近接させる。P B は、L 2 に共有結合するとともに目的の標的と相互作用又は結合する限り、任意の分子を含み得る。低分子標的タンパク質結合部位の非限定的な例には、B R M (B R A H M A)、H s p 9 0 阻害剤、タウ及びアンドロゲン受容体 (A R)、B R G 1、A K T、H P K 1 及び I R E 1 などのキナーゼ阻害剤、M D M 2 阻害剤、ヒト B E T プロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、H D A C 阻害剤、K D M 5 などのヒトリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、血管新生阻害剤、免疫抑制化合物、並びにアリール炭化水素受容体 (A H R) を標的とする化合物など、多数の化合物がある。ある特定の実施態様では、本明細書に記載される C I D E S 及びコンジュゲート C I D E は、P B のタイプに限定されない。ある特定の実施態様では、本明細書に記載される C I D E S 及びコンジュゲート C I D E は、P B のタイプに限定されず、C I D E は、本明細書に記載される加水分解性リンカーに共有結合している。

30

【 0 1 2 6 】

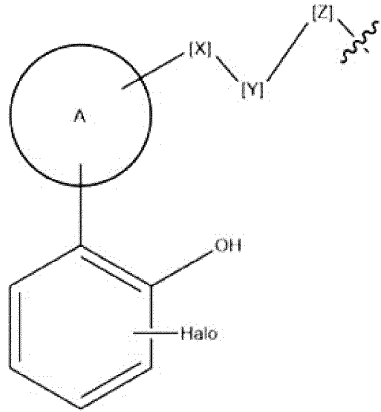
[0 1 2 7] ある特定の実施態様では、C I D E の P B 部分は、B R M のすべてのバリエーション、突然変異、スプライスバリエーション、インデル及び融合物を含む、B R M に結合する小分子部分である。B R M は、サブファミリー A、メンバー 2、S M A R C A 2 及び B R A H M A としても知られている。そのような小分子標的タンパク質結合部分には、これらの組成物の薬学的に許容される塩、エナンチオマー、溶媒和物及び多形、並びに目的のタンパク質を標的とし得る他の小分子も含まれる。本明細書に記載される C I D E C は、その全体が参照により本明細書に援用される国際公開第 2 0 1 9 / 1 9 5 2 0 1 号に開示されているものを含む、既知の B R M 結合化合物、結合化合物の任意の残基を含み得る。

40

【 0 1 2 7 】

[0 1 2 8] ある特定の実施態様では、B R M 結合化合物は、式 I :

50



10

(I) の化合物、

又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩であって、式中、

20

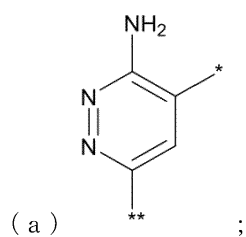
30

40

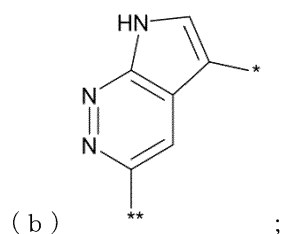
50

A

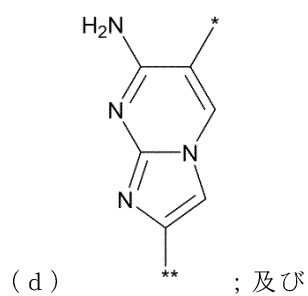
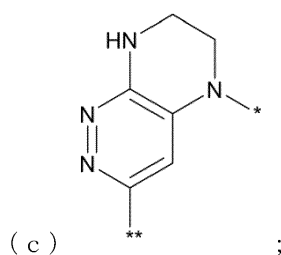
は、



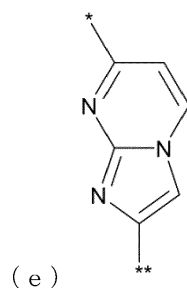
10



20



30



40

からなる群より選択され、

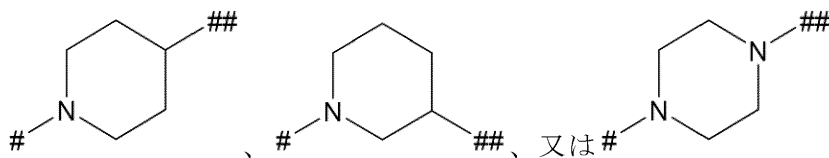
ここで (a) ~ (e) については、* は [X] への結合点を示すか、又は [X] が存在しない場合、* は [Y] への結合点を示し、** はフェニル環への結合点を示しており、(i) [X] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、ただし、

A

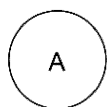
が

50

(a) であるとき、[X] は、



ではなく (式中、# は、



10

への結合点を示し、## は、L 2 への結合点を示す)、

[Y] は、存在せず、

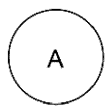
[Z] は、存在しない；又は

(i i) [X] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、[X] の 3 ~ 15 員ヘテロシクリルは、1 つ又は複数の - O H 又は C₁ - 6 アルキルで置換されていてもよく、

[Y] は、存在せず、

[Z] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、

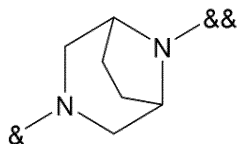
ただし、



が

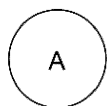
20

(a) であり、[X] が

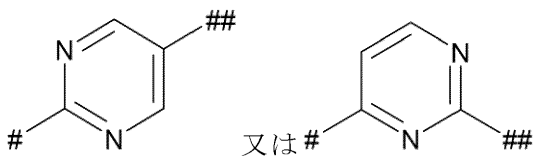


30

であるとき (式中、& は、



への結合点を示し、&& は [Z] への結合点を示す)、[Z] は、



40

ではない (式中、# は、[X] への結合点を示し、## は、L 2 への結合点を示す)；又は

(i i i) [X] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、

[Y] は、メチレンであり、[Y] のメチレンは、1 つ又は複数のメチル基で置換されていてもよく、

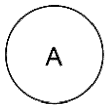
[Z] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリルである；又は

(i v) [X] は、存在せず、

[Y] は、エテニレンであり、[Y] のエテニレンは、1 つ又は複数のハロで置換されていてもよく、

50

[Z] は、5 ～ 20 員ヘテロアリールであり、
ただし、



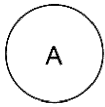
は、

(a)、(b)、(d)、又は(e)である；又は
(v) [X] は、存在せず、

[Y] は、エチニレンであり、

[Z] は、5 ～ 20 員ヘテロアリールであり、
ただし、

10



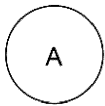
は、

(a)、(b)、(d)、又は(e)である；又は
(v i) [X] は、存在せず、

[Y] は、シクロプロピル又はシクロブチルであり、

[Z] は、5 ～ 20 員ヘテロアリールであり、
ただし、

20

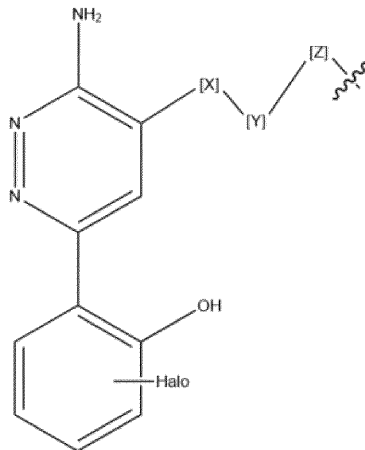


は、

(a)、(b)、(d)、又は(e)である。

【 0 1 2 8 】

[0 1 2 9] ある特定の実施態様では、B R M 結合化合物は、式 (I - A)：



(I - A)

30

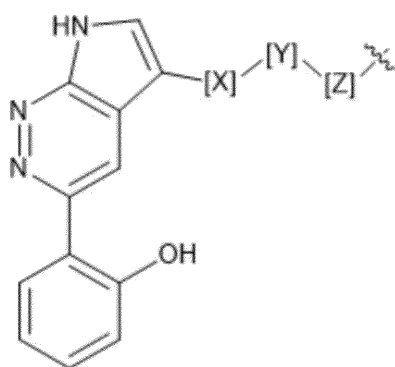
40

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩であり、式中、[X]、[Y] 及び [Z] は、式 (I) の化合物について上で定義される通りである。

【 0 1 2 9 】

[0 1 3 0] ある特定の実施態様では、B R M 結合化合物は、式 (I - B)：

50



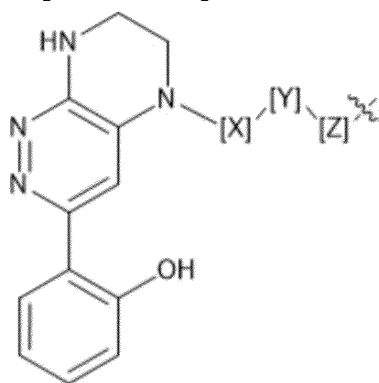
(I-B)

10

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩であり、式中、[X]、[Y]及び[Z]は、式(I)の化合物について上で定義される通りである。

【0130】

[0131]ある特定の実施態様では、BRM結合化合物は、式(I-C)：



(I-C)

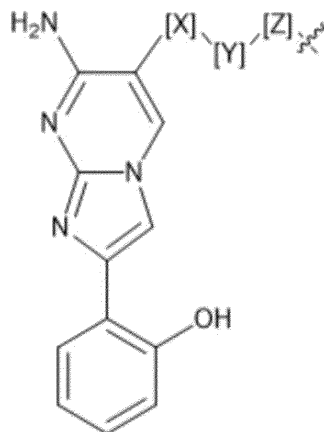
20

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩であり、式中、[X]、[Y]及び[Z]は、式(I)の化合物について上で定義される通りである。

30

【0131】

[0132]ある特定の実施態様では、BRM結合化合物は、式(I-M)：



(I-M)

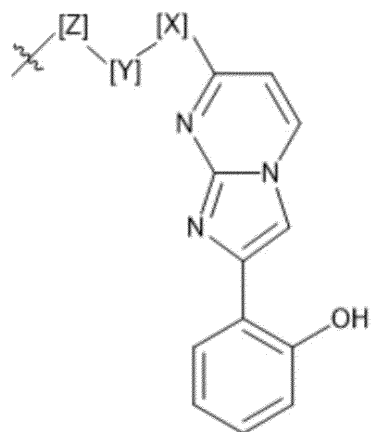
40

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩であり、式中、[X]、[Y]及び[Z]は、式(I)の化合物について上で定義される通りである。

【0132】

50

[0 1 3 3] ある特定の実施態様では、B R M 結合化合物は、式 (I - E) :



(I - E)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩であり、式中、[X]、[Y] 及び [Z] は、式 (I) の化合物について上で定義される通りである。

【 0 1 3 3 】

[0 1 3 4] ある特定の実施態様では、C I D E の P B (B R M) 部分は、以下の構造 :

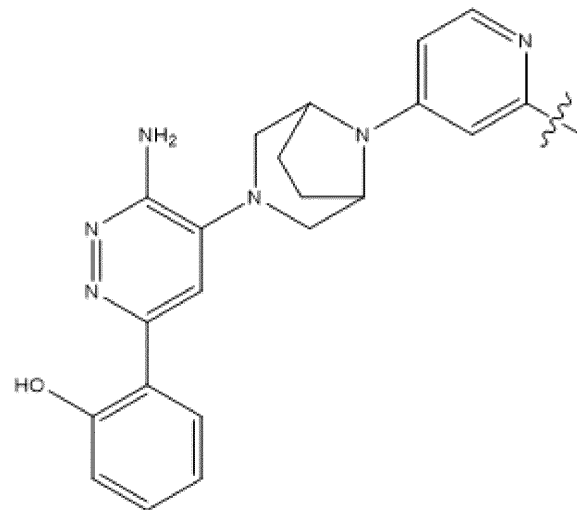
10

20

30

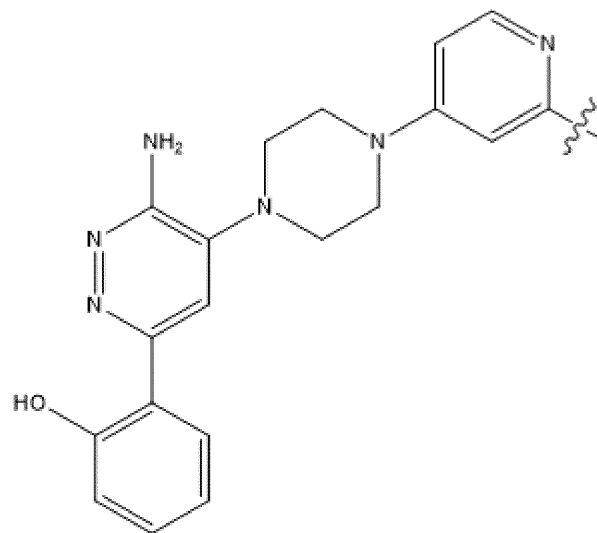
40

50



10

、又は



20

30

を有し、

式中、



は、

L 2 への共有結合点である。

【 0 1 3 4 】

c . リンカー - L 2

本明細書に記載される C I D E の E 3 L B 及び P B 部分は、リンカー (L 2 、 リンカー - L 2 、 リンカー - 2) と連結され得る。特定の実施態様では、リンカー - L 2 は、 E 3 L B 部分に共有結合し、 P B 部分に共有結合し、したがって C I D E を構成する。

【 0 1 3 5 】

ある特定の実施態様では、 L 2 部分は、その全体が参照により本明細書に援用される国際公開第 2 0 1 9 / 1 9 5 2 0 1 号に開示されているリンカーから選択され得る。

【 0 1 3 6 】

E 3 L B 基及び P B 基は、リンカーの化学的性質に対して適切かつ安定である任意の基を介してリンカー基に共有結合し得るが、ある特定の態様では、 L 2 は、アミド、エステル、チオエステル、ケト基、カルバメート (ウレタン) 又はエーテルを介して E 3 L B 基

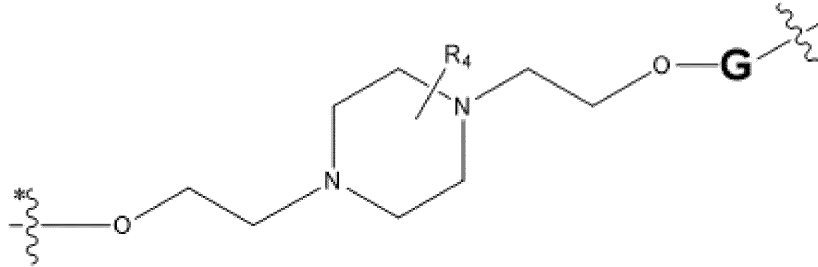
40

50

及び P B 基に独立して共有結合しており、これらの基のそれぞれは、E 3 L B 基及び P B 基のどこかに挿入されて、E 3 L B 基のユビキチンリガーゼへの結合及び P B 基の B R M 標的タンパク質への結合が分解されるのを可能にし得る。換言すれば、本明細書に示されるように、リンカーは、E 3 L B 及び P B のそれぞれの結合パートナーへの結合を調節するように設計され、E 3 L B 及び P B に接続され得る。

【 0 1 3 7 】

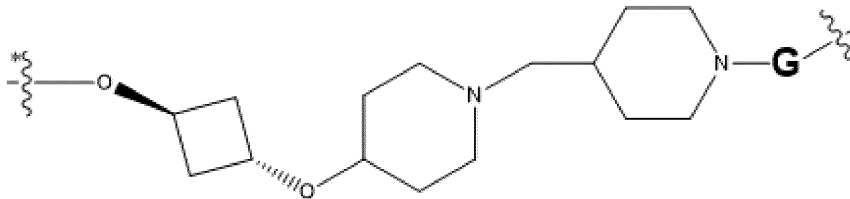
ある特定の実施態様では、L 2 は、E 3 L B 及び P B に共有結合したリンカーであり、L 2 は、以下の式：



L 2 a

10

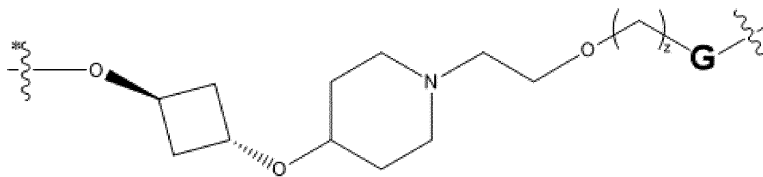
(式中、
R₄ は水素又はメチルである)



L 2 b

20

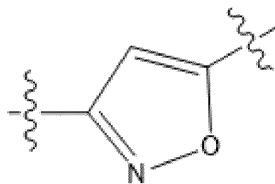
又は



L 2 c

30

(式中、
z は、1 又は 0 であり、
G は、



40

又は - C (O) N H - であり；



は、

50

P B への結合点である)
を有する。

【 0 1 3 8 】

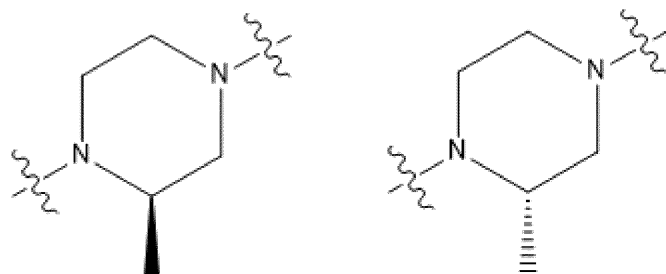
L 2 a のある特定の実施態様では、R₄ は水素である。

【 0 1 3 9 】

L 2 a のある特定の実施態様では、R₄ はメチルである。

【 0 1 4 0 】

L 2 a のある特定の実施態様では、R₄ はメチルであり、以下のように、メチルは、それが結合しているピペラジンに対して配向される：



又は

。

10

【 0 1 4 1 】

L 2 c のある特定の実施態様では、z は 0 である。

【 0 1 4 2 】

L 2 c のある特定の実施態様では、z は 1 である。

【 0 1 4 3 】

I V . 加水分解性リンカーに共有結合した抗体

[0 1 3 5] ここで、抗体 - 加水分解性リンカー結合体及び抗体 - 加水分解性リンカー - C I D E コンジュゲートを参照すると、このようなコンジュゲートは単一の抗体を含み、単一の抗体は複数の加水分解性リンカー及び / 又は加水分解性リンカー - C I D E を有し得る。抗体は、加水分解性リンカー (L₁、L_x 又は L_z) に共有結合している。コンジュゲートは、本明細書の他の箇所に記載されているように、以下の式から選択される：

A b - (L₁ - D)_j ;

A b - ((L_x) - D)_j ; 及び、

A b - (L_z)_j 。

30

【 0 1 4 4 】

[0 1 3 6] 本明細書に記載されるように、抗体、例えばモノクローナル抗体 (m A b) を使用して、C I D E を標的細胞、例えば抗体によって標的化される特異的タンパク質を発現する細胞に送達する。A b - C I D E の抗体部分は、抗原を発現する細胞を標的とすることができ、それによって抗原特異的 A b - C I D E は、典型的にはエンドサイトーシスによって標的細胞に細胞内送達される。いくつかの場合では、ピノサイトーシス又は類似の非特異的取り込み経路により、抗原発現細胞内又は非発現細胞内で、A b - C I D E が通常、細胞内に取り込まれることがある。本明細書に記載される A b - C I D E 及びそれらの使用法は、細胞表面の抗体認識及び / 又は A b - C I D E のエンドサイトーシスを有利に利用して、細胞内の C I D E 部分を送達する。抗体は、国際公開第 2 0 2 0 / 0 8 6 8 5 8 号に記載されており、それはその全体が参照により本明細書に援用される。

40

【 0 1 4 5 】

[0 1 3 7] ある特定の実施態様では、抗体は変異してエフェクター機能が低下し得る。F c エフェクター機能を調節する変異の例には、L A L A P G 変異及び N G 2 L H 変異が含まれる。

【 0 1 4 6 】

[0 1 3 8] 特定の実施態様では、抗体は、国際公開第 2 0 1 6 / 0 4 8 5 6 号で以前

50

に記載されたTHIOMABTMである。さらに、任意の抗体標的を、LALAPG又はNG2LH突然変異を含む任意のFcエフェクター調節を伴うか否かに関わらずTHIOMABTM突然変異の任意の適切な組み合わせと組み合わせることができるような、組み合わせが企図される。

【0147】

[0139] 抗体は、例えば、van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368 - 74 (2001) 及び Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20: 450 - 459 (2008) に一般的に記載されているような、ヒト抗体であり得る。抗体は、ライブラリー由来抗体であり得る。ファージディスプレイライブラリーを作成し、所望の結合特性を有する抗体についてこのようなライブラリーをスクリーニングするための様々な方法が当技術分野で知られている。そのような方法は、例えば、Hoogenboom et al. の Methods in Molecular Biology 178: 1 - 37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001) に総説されており、さらに、例えば、McCafferty et al., Nature 348: 552 - 554; Clackson et al., Nature 352: 624 - 628 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol. 222: 581 - 597 (1992); Marks and Bradburyの Methods in Molecular Biology 248: 161 - 175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., J. Mol. Biol. 338 (2): 299 - 310 (2004); Lee et al., J. Mol. Biol. 340 (5): 1073 - 1093 (2004); Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101 (34): 12467 - 12472 (2004); 及び Lee et al., J. Immunol. Methods 284 (1 - 2): 119 - 132 (2004) に記載されている。

【0148】

[0140] 抗体は、キメラ抗体及びヒト化抗体であり得る。ヒト化抗体及びその作製方法は、例えば、Almagro and Franssón, Front. Biosci. 13: 1619 - 1633 (2008) に総説されており、例えば、Riechmann et al., Nature 332: 323 - 329 (1988); Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 10029 - 10033 (1989); 米国特許第5,821,337号、同第7,527,791号、同第6,982,321号、及び同第7,087,409号; Kashmiri et al., Methods 36: 25 - 34 (2005) (SDR(a-CDR) グラフティングについて記載); Padlan, Mol. Immunol. 28: 489 - 498 (1991) (「リサーフェシング」について記載); Dall'Acqua et al., Methods 36: 43 - 60 (2005) (「FRシャッフリング」について記載); 並びに Osbourn et al., Methods 36: 61 - 68 (2005) 及び Klimka et al., Br. J. Cancer, 83: 252 - 260 (2000) (「FRシャッフリングに対する「ガイド付き選択」アプローチについて記載) でさらに説明されている。

【0149】

[0141] 抗体は、多重特異性抗体、例えば、二重特異性抗体であり得る。本明細書で使用される「多重特異性抗体」という用語は、多重エピトープ特異性を有する(すなわち、1つの分子上の2つ若しくはそれ以上の異なるエピトープに結合することができるか、又は2つ若しくはそれ以上の異なる分子上のエピトープに結合することができる)抗原結合ドメインを含む抗体を指す。本明細書で使用される「二重特異性抗体」という用語は、1つの分子上の2つの異なるエピトープに結合することができるか、又は2つの異なる分子上のエピトープに結合することができる抗原結合ドメインを含む多重特異性抗体を指

す。二重特異性抗体はまた、本明細書において、「二重特異性」を有する又は「二重特異性」であるとも称される。例示的な二重特異性抗体は、タンパク質及び任意の他の抗原の両方に結合し得る。多重特異性抗体を作製するための技法には、異なる特異性を有する2つの免疫グロブリン重鎖 - 軽鎖対の組み換え共発現 (Milstein and Cuello, Nature 305: 537 (1983)、国際公開第93/08829号、及びTraunecker et al., EMBO J. 10: 3655 (1991)を参照)、及び「ノブ・イントゥ・ホール」操作 (例えば、米国特許第5,731,168号、国際公開第2009/089004号、米国特許出願公開第2009/0182127号、同第2011/0287009号、Marvin and Zhu, Acta Pharmacol. Sin. (2005) 26(6): 649-658、及びKontermann (2005) Acta Pharmacol. Sin., 26: 1-9を参照)が含まれるが、これらに限定されない。多重特異性抗体はまた、抗体のFc-ヘテロ二量体分子を作製するための静電ステアリング効果を操作すること (国際公開第2009/089004A1号); 2つ以上の抗体又は断片を架橋すること (例えば米国特許第4676980号、及びBrennan et al., Science, 229: 81 (1985)を参照); 二重特異性抗体を産生するためにロイシンジッパーを使用すること (例えば、Kostelny et al., J. Immunol., 148(5): 1547-1553 (1992)を参照); 二重特異性抗体断片を作製するために「ダイアボディ」技術を使用すること (例えば、Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 6444-6448 (1993)を参照) 20; 及び単鎖Fv (sFv) 二量体を使用すること (例えば、Gruber et al., J. Immunol., 152: 5368 (1994)を参照); 及び、例えば、Tutt et al. J. Immunol. 147: 60 (1991)に記載されているように、三重特異性抗体を調製することによって作製され得る。「オクトパス抗体」又は「二重可変ドメイン免疫グロブリン」(DVD)を含む、3つ以上の機能的抗原結合部位を有する操作された抗体もまた、本明細書に含まれる (例えば、米国特許出願公開第2006/0025576号A1、及びWu et al. Nature Biotechnology (2007)を参照)。本明細書の抗体又は断片には、標的タンパク質及び別の異なる抗原に結合する抗原結合部位を含む「二重作用 (Dual Acting) Fab」又は「DAF」も含まれる (例えば、米国特許出願公開第2008/0069820号 30を参照)。

【0150】

[0142] 抗体は、抗体断片であり得る。抗体断片としては、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv、及びscFv断片、並びに以下に記載される他の断片が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の抗体断片の総説については、Hudson et al. Nat. Med. 9: 129-134 (2003)を参照のこと。scFv断片の総説については、例えば、PluckthunのThe Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994)を参照のこと、また、国際 40公開第93/16185号、及び米国特許第5,571,894号及び同第5,587,458を参照のこと。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含むとともにin vivo半減期が増加したFab及びF(ab')₂断片の説明については、米国特許第5,869,046を参照のこと。ダイアボディは、二価又は二重特異性であり得る2つの抗原結合部位を有する抗体断片である。例えば、EP404,097; 国際公開第1993/01161号; Hudson et al., Nat. Med. 9: 129-134 (2003); 及びHollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)を参照のこと。また、トリアボディ及びテトラボディも、Hudson et al., Nat. Med. 9: 129-134 (2003)に記載されている。単一ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインのす 50

べて若しくは一部又は軽鎖可変ドメインのすべて若しくは一部を含む抗体断片である。ある特定の実施態様では、単ドメイン抗体は、ヒト単ドメイン抗体である (D o m a n t i s , I n c . , W a l t h a m , M a ; 例えば、米国特許第 6 , 2 4 8 , 5 1 6 B 1 号を参照)。抗体断片は、インタクトな抗体のタンパク質分解消化及び組み換え宿主細胞による産生を含むがこれらに限定されない、さまざまな技術によって作製され得る。

【 0 1 5 1 】

[0 1 4 3] 抗体は、抗体バリエーションであり得る。ある特定の実施態様では、本明細書で提供される抗体のアミノ酸配列バリエーションが企図される。例えば、抗体の結合親和性及び/又は他の生物学的特性を改善することが望ましい場合がある。抗体のアミノ酸配列バリエーションは、抗体をコードするヌクレオチド配列に適切な修飾を導入することによって、又はペプチド合成によって、調製され得る。そのような修飾としては、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基からの欠失及び/又は抗体のアミノ酸配列内の残基への挿入及び/又は抗体のアミノ酸配列内の残基の置換が挙げられる。最終コンストラクトが所望の特性、例えば抗原結合を有していることを条件として、欠失、挿入、及び置換の任意の組み合わせが、最終コンストラクトに到達するまで作製され得る。

10

【 0 1 5 2 】

[0 1 4 4] 抗体は、例えば、米国特許第 4 8 1 6 5 6 7 号に記載されているような組み換え方法及び組成物を用いて産生され得る。ここで抗体親和性に関して、実施態様では、抗体は、1つ又は複数の腫瘍関連抗原又は細胞表面受容体に結合する。

【 0 1 5 3 】

[0 1 4 5] ある特定の実施態様では、腫瘍関連抗原又は細胞表面受容体は、C D 7 1、T r o p 2、M S L N、N a P i 2 b、L y 6 E、E p C A M 及び C D 2 2 から選択される。したがって、ある特定の実施態様では、A b - C I D E は、抗 L y 6 E 抗体、抗 N a P i 2 b 抗体、抗 C D 2 2 抗体、抗 C D 7 1 抗体、抗 T r o p 2 抗体、抗 M S L N 抗体、抗 E p C A M 抗体、抗 S t e a p 1 抗体、抗 C D 3 3 抗体、及び抗 H E R 2 抗体から選択される抗体又は断片を含み得る。

20

【 0 1 5 4 】

[0 1 4 6] 特定の抗体には、限定されないが、以下が含まれる：

i . 抗 L y 6 E 抗体

[0 1 4 7] ある特定の実施態様では、A b - C I D E は、抗 L y 6 E 抗体：L y 6 E (リンパ球抗原 6 複合体を含み得る：遺伝子座 E ; L y 6 7、I G - E、S C A - 2、T S A - 1) ; N P _ 0 0 2 3 3 7 . 1 ; N M _ 0 0 2 3 4 6 . 2 ; d e N o o i j - v a n D a l e n , A . G . e t a l (2 0 0 3) I n t . J . C a n c e r 1 0 3 (6) , 7 6 8 - 7 7 4 ; Z a m m i t , D . J . e t a l (2 0 0 2) M o l . C e l l . B i o l . 2 2 (3) : 9 4 6 - 9 5 2 ; 国際公開第 2 0 1 3 / 1 7 7 0 5 号。

30

【 0 1 5 5 】

[0 1 4 8] L y 6 E は、G P I に結合した、1 3 1 アミノ酸長、約 8 . 4 k D a のタンパク質であり、その機能は不明で、結合パートナーは未知である。これは当初、マウスの未成熟胸腺細胞、胸腺髄質上皮細胞で発現する転写物として同定された (M a o , e t a l . (1 9 9 6) P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . 9 3 : 5 9 1 0 - 5 9 1 4) 。いくつかの実施態様では、本明細書に記載される主題は、P C T 国際公開第 2 0 1 3 / 1 7 7 0 5 5 号に記載される抗 L y 6 E 抗体を含む A b - C I D E を提供する。

40

【 0 1 5 6 】

i i . 抗 N a P i 2 b 抗体

[0 1 4 9] ある特定の実施態様では、A b - C I D E は、抗 N a p i 2 b 抗体を含む：N a p i 2 b (N a p i 3 b、N A P I - 3 B、N P T I I b、S L C 3 4 A 2、溶質担体ファミリー 3 4 (リン酸ナトリウム)、メンバー 2、I I 型ナトリウム依存性リン酸輸送体 3 b、G e n b a n k 受託番号 N M _ 0 0 6 4 2 4) J . B i o l . C h e m . 2 7 7 (2 2) : 1 9 6 6 5 - 1 9 6 7 2 (2 0 0 2)、G e n o m i c s 6 2 (2) :

50

281-284(1999)、Feild, J. A., et al(1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 258(3): 578-582); 国際公開第2004022778号(請求項2); EP1394274(実施例11); 国際公開第号(請求項13; 第326頁); EP875569(請求項1; 第17-19頁); 国際公開第200157188号(請求項20; 第329頁); 国際公開第2004032842号(実施例IV); 国際公開第200175177号(請求項24; 第139-140頁); 相互参照: MIM: 604217; NP__006415.1; NM__006424__1。

【0157】

i i i . 抗CD22抗体

10

[0150]ある特定の実施態様では、Ab-ClonEは、抗CD22抗体を含み得る: CD22(B細胞受容体CD22-Bアイソフォーム、BL-CAM、Lyb-8、Lyb8、SIGLEC-2、FLJ22814、Genbank受託番号AK026467); Wilson et al(1991) J. Exp. Med. 173: 137-146; 国際公開第2003072036号(請求項1; 図1); 相互参照: MIM: 107266; NP__001762.1; NM__001771__1。

【0158】

i v . 抗CD71抗体

20

[0151]ある特定の実施態様では、Ab-ClonEは、抗CD71抗体を含み得る。CD71(トランスフェリン受容体)は、鉄の細胞取り込みにおいて重要な役割を果たす内在性膜糖タンパク質である。これは、細胞増殖及び活性化のマーカーとしてよく知られている。造血系における全ての増殖細胞はCD71を発現するが、CD71は有用な赤血球関連抗原と考えられてきた。一実施態様では、抗CD71抗体は、国際公開第2016081643号に記載されており、その全体が参照により援用される。

【0159】

v . 抗Trop2抗体

30

[0152]ある特定の実施態様では、Ab-ClonEは、抗Trop2抗体を含み得る。Trop2(栄養膜抗原2)は、多くのがんにおいて異なって発現する細胞内カルシウムシグナル伝達物質である膜貫通糖タンパク質である。それは、自己再生、増殖、浸潤及び生存について細胞にシグナル伝達する。Trop2は、細胞表面糖タンパク質Trop-2/Trop2、胃腸腫瘍関連抗原GA7331、膵癌腫マーカータンパク質GA733-1/GA733、膜成分第1染色体表面マーカー1M1S1、上皮糖タンパク質-1、EGP-1、CAA1、ゼラチン滴様角膜ジストロフィーGDLD及びTTD2としても知られている。上述の実施態様のうちのいずれかでは、Ab-ClonEの抗Trop2抗体はヒト化されている。一実施態様では、抗Trop2抗体は、米国特許出願公開第2014/0377287号及び同第2015/0366988号に記載されており、それぞれは、その全体が参照により援用される。

【0160】

v i . 抗MSLN抗体

40

[0153]ある特定の実施態様では、Ab-ClonEは、抗MSLN抗体を含み得る。MSLN(メソテリン)は、細胞接着タンパク質として機能し得るグリコシルホスファチジルイノシトールアンカー細胞表面タンパク質である。MSLNは、CAK1及びMPFとしても知られている。このタンパク質は、上皮中皮腫、卵巣がん及び特定の扁平上皮癌腫において過剰発現される。上述の実施態様のうちのいずれかでは、Ab-ClonEの抗MSLN抗体はヒト化されている。一実施態様では、抗MSLN抗体は、Scales, S. J. et al., Mol. Cancer Ther. 2014, 13(11), 2630-2640に記載されるh7D9.v3であり、この文献は、その全体が参照により援用される。

【0161】

v i i . 抗EpCAM抗体

50

【0154】ある特定の実施態様では、Ab-ClIDEは、抗EpCAM抗体を含み得る。一態様では、Ab-ClIDEの抗体は、多数の細胞又は組織型上に見出されるタンパク質に対する抗体であり得る。そのような抗体の例としては、EpCAMが挙げられる。上皮細胞接着分子(EpCAM)は、上皮におけるCa²⁺非依存性ホモタイプ細胞-細胞接着を媒介する膜貫通糖タンパク質である(Litvinov, S. et al. (1994) Journal of Cell Biology 125(2): 437-46)。DIAR5、EGP-2、EGP314、EGP40、ESA、HNPC8、KS1/4、KSA、M4S1、MIC18、MK-1、TACSTD1、TROP1としても知られる、EpCAMは、細胞シグナル伝達(Maetzell, D. et al. (2009) Nature Cell Biology 11(2): 162-71)、遊走(Osta, WA; et al. (2004) Cancer Res. 64(16): 5818-24)、増殖、及び分化(Litvinov, S. et al. (1996) Am J Pathol. 148(3): 865-75)にも関与している。さらに、EpCAMは、c-myc、e-fabp、並びにサイクリンA及びEを上方調節する能力により、発がん性の可能性を有する(Munz, M. et al. (2004) Oncogene 23(34): 5748-58)。EpCAMは、上皮及び上皮由来新生物において排他的に発現されるため、EpCAMは、様々ながんの診断マーカーとして使用され得る。言い換えれば、Ab-ClIDEを使用して、標的化抗体を使用する場合のように特定の細胞型又は組織型ではなく、多くの細胞又は組織にClIDEを送達することができる。

10

20

【0162】

viii. 抗Steap1抗体

【0155】ある特定の実施態様では、Ab-ClIDEは、抗STEAP1抗体を含む。STEAP1(前立腺の6つの膜貫通上皮抗原、Genbank受託番号NM_012449)Cancer Res. 61(15), 5857-5860(2001), Hubert, R. S., et al (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 96(25): 14523-14528); 国際公開第2004065577号(請求項6); 国際公開第2004027049号(図1L); EP1394274(実施例11); 国際公開第2004016225号(請求項2); 国際公開第2003042661号(請求項12); 米国特許出願公開第2003157089号(実施例5); 米国特許出願公開第2003185830号(実施例5); 米国特許出願公開第2003064397号(図2); 国際公開第200289747号(実施例5; 頁618-619); 国際公開第2003022995号(実施例9; 図13A, 実施例53; 頁173, 実施例2; 図2A)。

30

【0163】

viii. 抗Steap2抗体

【0156】ある特定の実施態様では、Ab-ClIDEは、抗STEAP2抗体を含む。STEAP2(HGNC 8639、IPCA-1、PCANAP1、STAMP1、STEAP2、STMP、前立腺がん関連遺伝子1、前立腺がん関連タンパク質1、6つの前立腺膜貫通上皮抗原2、6つの膜貫通前立腺タンパク質、Genbank受託番号AF455138)Lab. Invest. 82(11): 1573-1582(2002); 国際公開第2003087306号; 米国特許出願公開第2003064397号(請求項1; 図1); 国際公開第200272596号(請求項13; 第54-55頁); 国際公開第200172962号(請求項1; 図4B); 同第2003104270号(請求項11); 同第2003104270号(請求項16); 米国特許出願公開第2004005598号(請求項22); 国際公開第2003042661号(請求項12); 米国特許出願公開第2003060612号(請求項12; 図10); 国際公開第200226822号(請求項; 図2); 国際公開第200216429号(請求項12; 図10); 相互参照: GF22655488; AAN04080.1; AF455138-I。

40

50

【0164】

x . 抗HER2抗体

【0157】ある特定の実施態様では、Ab-CIDEは、抗HER2抗体を含む。一実施態様では、Ab-CIDEの抗HER2抗体は、ヒト化抗HER2抗体を含む。いくつかの実施態様では、Ab-CIDEは、HERCEPTIN（登録商標）の商品名で市販されているトラスツズマブとも呼ばれるヒト化HER2抗体を含む。別の実施態様では、Ab-CIDEの抗HER2抗体は、米国特許第7862817号に記載されているようなヒト化抗HER2抗体、例えばヒト化2C4を含む。例示的なヒト化2C4抗体は、商品名PERJETA（登録商標）で市販されているペルツズマブである。

【0165】

x . 抗CD33抗体

【0158】ある特定の実施態様では、Ab-CIDEは、抗CD33抗体を含む。CD33は、シアル酸に結合する免疫グロブリン様レクチンファミリーのメンバーであり、67kDaのグリコシル化膜貫通タンパク質である。CD33は、骨髄単球性及び赤血球系前駆細胞に加えて、ほとんどの骨髄性及び単球性白血病細胞に発現する。これは、最も初期の多能性幹細胞、成熟顆粒球、リンパ球細胞、又は非造血細胞には見られない（Sabbath et al., (1985). Clin. Invest. 75: 756-566; Andrews et al., (1986) Blood 68: 1030-5）。CD33は、その細胞質尾部に2つのチロシン残基を含有し、これらの各々に、多くの阻害性受容体に見られる免疫受容体チロシン系阻害モチーフ（ITIM）に類似する疎水性残基が続いている。

【0166】

【0159】抗体-加水分解性リンカー-CIDE(D)コンジュゲートに具体的に言及すると、「CIDE負荷」(CIDE/抗体比、「DAR」又は上記のj)は、抗体あたりのCIDE部分の平均数である。CIDE負荷は、抗体(Ab)あたり1~20個のCIDE(D)の範囲であり得る。すなわち、Ab-CIDEの式、Ab-(L1-D)_jにおいて、jは、抗体に連結したCIDEの数を表し、約から約20、約1から約16、約1から約10、約2から約8、又は約4から約7の値を有する。実施態様では、jは約6である。実施態様では、jは約13又は14である。リンカーL1を介して抗体に共有結合した各CIDEは、同じ又は異なるCIDEであり得、抗体に共有結合した任意の他のL1と同じタイプ又は異なるタイプのリンカーを有し得る。ある特定の実施態様では、Abは、システイン操作抗体である。

【0167】

【0160】コンジュゲート反応によるAb-CIDEの調製物中の抗体1つあたりのCIDEの平均数は、質量分析、ELISAアッセイ、電気泳動、及びHPLCのような一般的な手段により特徴づけられる。jに関するAb-CIDEの定量的分布も決定され得る。ELISAにより、Ab-CIDEの特定の調製物中のjの平均値が決定され得る（Hamblett et al (2004) Clin. Cancer Res. 10: 7063-7070; Sanderson et al (2005) Clin. Cancer Res. 11: 843-852）。しかしながらjの値の分布は、抗体-抗原結合及びELISAの検出限界によって識別できない。また、Ab-CIDEの検出のためのELISAアッセイは、CIDE部分が抗体のどこに結合しているか（重鎖若しくは軽鎖断片、又は特定のアミノ酸残基など）を決定しない。いくつかの例では、jが他のCIDE負荷を有するAb-CIDEからの特定の値である均一なAb-CIDEの分離、精製及び特徴付けは、逆相HPLC又は電気泳動などの手段によって達成され得る。

【0168】

【0161】いくつかのAb-CIDEの場合、jは抗体上の結合部位の数によって制限され得る。例えば、抗体は、1個のみ若しくは複数のシステインチオール基を有し得るか、又は、1個のみ若しくは複数の十分に反応性のチオール基を有し得、それによって、リンカーが結合され得る。L1-Dを接続するためのAb上の別の反応部位は、リジン残

10

20

30

40

50

基のアミン官能基である。

【 0 1 6 9 】

[0 1 6 2] 一般に、コンジュゲーション反応中に抗体にコンジュゲートされる C I D E 部分は理論上の最大値よりも少ない。抗体は、例えば、リンカー L 1 - C I D E 基 (L 1 - D) 又はリンカー試薬と反応しない多くのリジン残基を含み得る。最も反応性の高いリジン基のみがアミン反応性リンカー試薬と反応し得る。また、最も反応性のシステインチオール基のみが、チオール反応性リンカー試薬又はリンカー L 1 - C I D E 基と反応し得る。一般に、抗体は、存在するとしても、C I D E 部分に連結され得る多くの遊離及び反応性システインチオール基を含有しない。化合物の抗体中のほとんどのシステインチオール残基はジスルフィド架橋として存在し、部分的又は完全な還元条件下で、ジチオスレイトール (D T T) 又は T C E P などの還元剤で還元されなければならない。しかし、C I D E の負荷は、以下のようないくつかの異なるやり方: (i) 抗体に対してモル過剰の L 1 - C I D E 基又はリンカー試薬を限定すること、(i i) コンジュゲート反応時間又は温度を限定すること、及び (i i i) システインチオール修飾のための部分又は限定的還元条件によって、制御されてもよい。

10

【 0 1 7 0 】

[0 1 6 3] ここで、本明細書中に記載されるような A b - C I D E 及び L 1 - C I D E 化合物を参照すると、これらは固体形態又は液体形態で存在し得る。固体状態では、それは結晶形態若しくは非結晶形態で、又はそれらの混合物として存在し得る。当業者は、薬学的に許容される溶媒和物が結晶性又は非結晶性化合物のために形成され得ることを理解するであろう。結晶性溶媒和物では、結晶化中に溶媒分子が結晶格子に組み込まれる。溶媒和物は、エタノール、イソプロパノール、D M S O、酢酸、エタノールアミン、又は酢酸エチルなどであるがこれらに限定されない非水性溶媒を含んでもよく、又は結晶格子に組み込まれる溶媒として水を含んでもよい。溶媒和物であって、水が、結晶格子に組み込まれる溶媒である溶媒和物は、通常、「水和物」と呼ばれる。水和物には、化学量論的な水和物、並びに様々な量の水を含有する組成物が含まれる。本明細書に記載される主題は、すべてのそのような溶媒和物を含む。

20

【 0 1 7 1 】

[0 1 6 4] 当業者は、その様々な溶媒和物を含む結晶形態で存在する本明細書に記載されるある特定の化合物及び A b - C I D E が、多型 (すなわち、異なる結晶構造で生じる能力) を示し得ることをさらに理解するであろう。これらの異なる結晶形態は、典型的には「多形」として知られている。本明細書で開示される主題は、すべてのそのような多形を含む。多形は、同じ化学組成を有するが、充填、幾何学的配置、及び結晶性固体状態の他の記述特性が異なる。したがって、多形は、形状、密度、硬度、変形能、安定性、及び溶解特性などの異なる物理的特性を有し得る。多形は、典型的には、異なる融点、I R スペクトル、及び X 線粉末回折パターンを示し、これを同定に使用することができる。当業者は、例えば、化合物の製造に使用される反応条件又は試薬を変更又は調整することによって、異なる多形が製造され得ることを理解するであろう。例えば、温度、圧力又は溶媒の変化は、多形をもたらし得る。さらに、ある多形は、特定の条件下で別の多形に自発的に変換し得る。

30

40

【 0 1 7 2 】

[0 1 6 5] 本明細書に記載される化合物及び A b - C I D E 又はその塩は、立体異性体形態 (例えば、1 つ又は複数の不斉炭素原子を含有する) で存在し得る。個々の立体異性体 (エナンチオマー及びジアステレオマー) 及びこれらの混合物は、本明細書で開示される主題の範囲内に含まれる。同様に、式 (I) の化合物又は塩は、その式で示すもの以外の互変異性形態で存在することができ、これらもまた、本明細書で開示する主題の範囲に含まれると理解されている。本明細書で開示される主題は、本明細書に記載されるすべての具体的な基の組み合わせ及び部分集合を含むものと理解されるべきである。本明細書で開示される主題の範囲には、立体異性体の混合物の他に、精製されたエナンチオマー又はエナンチオマー的に / ジアステレオマー的に濃縮された混合物が含まれる。本明細書で

50

開示される主題は、本明細書で上記に定義されるすべての具体的な基の組み合わせ及び部分集合を含むものと理解されるべきである。

【 0 1 7 3 】

[0 1 6 6] 本明細書で開示される主題には、1つ又は複数の原子が通常自然に見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子により置き換えられているという事実を除いて、本明細書に記載される化合物の同位体標識された形態も含まれる。本明細書に記載される化合物及びその薬学的に許容される塩の中に取り込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素及び塩素の同位体、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 及び ^{125}I が挙げられる。

10

【 0 1 7 4 】

[0 1 6 7] 上述の同位体及び / 又は他の原子の他の同位体を含有する、本明細書で開示されるような化合物及び A b - C I D E 並びにその薬学的に許容される塩は、本明細書で開示される主題の範囲内である。同位体標識化合物、例えば ^3H 、 ^{14}C 等の放射性同位体が組み込まれたものが本明細書で開示されており、薬物及び / 又は基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム標識（すなわち、 ^3H ）及び炭素 14（すなわち ^{14}C ）同位体は、調製及び検出可能性の容易さから、一般に、使用される。 ^{11}C 及び ^{18}F 同位体は P E T（陽電子放出断層撮影）において有用であり、 ^{125}I 同位体は S P E C T（単一光子放出コンピュータ断層撮影）において有用であり、これらは全て脳撮像において有用である。さらに、重水素、すなわち ^2H 等のより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性から生じるある特定の治療上の利点、例えば i n v i v o 半減期の増加又は必要投与量の減少をもたらす得るため、いくつかの状況では好ましい場合がある。同位体標識化合物を、一般に、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりにより用いることによって、以下のスキーム及び / 又は実施例に開示される手順を行うことによって調製することができる。

20

【 0 1 7 5 】

[0 1 6 8] 本明細書で開示される主題は、以下の非限定的な実施態様を含む：

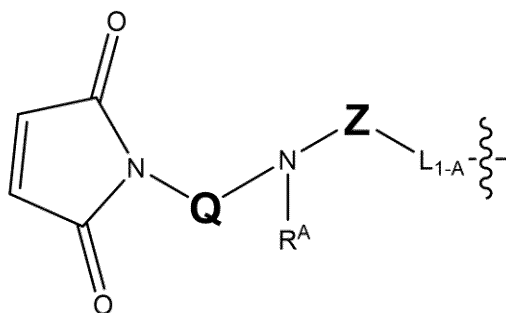
1. 構造：

$\text{L}_1 - \text{D}$

[式中、

D は、C I D E であり；

L_1 は、D に共有結合するとともに式 I：



I

30

40

(式中、

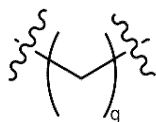
Z は、 $-(\text{CH}_2)_p-$ 又は $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_p-\text{CH}_2-$ であり、
p は、1 から 24 の整数であり；

R^A は、水素、 C_{1-6} アルキル、又は $-(\text{CH}_2)_v-$ アリールであり、v は 0 又は 1 であり；

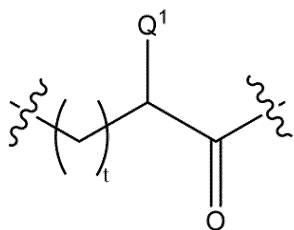
Q は、

i)

50

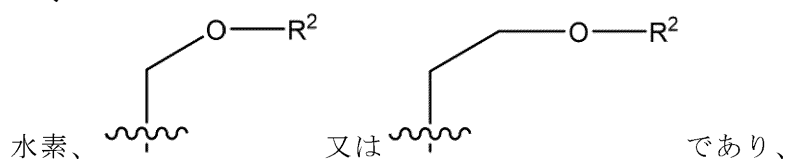


(式中、 q は、1、2、3 又は 4 である) ; 及び
i i)



10

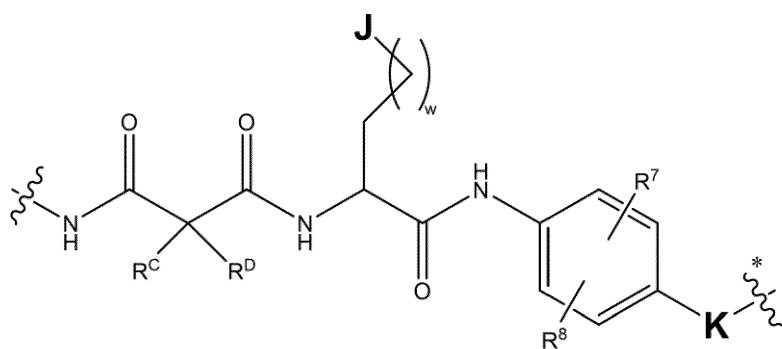
(式中、
 t は、0、1、2、3 又は 4 であり ;
 Q^1 は、



20

R^2 は、水素、八口 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルキルである)
からなる群より選択され ;

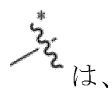
L_{1-A} は :



30

であり、

式中、



40

D への結合点を示し ;

w は、0、1、2、3、4 又は 5 であり ;

J は、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-N(R^x)(R^y)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH-C(O)-NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)-NH_2$ からなる群より選択され、 R^x 及び R^y は、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択され ;

K は、 C_{1-3} アルキレン、 $-CH(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-CH-$

50

R) -、-CH₂-O-C(O)-、-CH₂-O-C(O)-NH-CH₂-、及び-CH₂-O-C(O)-R-[CH₂]_u-O-からなる群より選択され、Rは、水素、C₁-₃アルキル、N(R^x)(R^y)、-O-N(R^x)(R^y)又はC(O)-N(R^x)(R^y)であり、uは、0、1、2、又は3であり、R^x及びR^yは、それぞれ独立して、水素及びC₁-₃アルキルから選択されるか、又はR^x及びR^yは、それぞれが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい5~7員ヘテロシクリルを形成し；

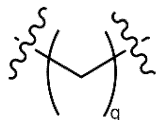
R^c及びR^dは、それぞれ独立して、水素及びC₁-₃アルキルから選択されるか、又はR^c及びR^dは、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてもよいC₃-₆シクロアルキルを形成し；

R⁷及びR⁸は、それぞれ独立して、水素、ハロ、C₁-₅アルキル、C₁-₅アルコキシ又はヒドロキシルから選択される) 10

の構造を有するリンカー1である]

を有する化合物。

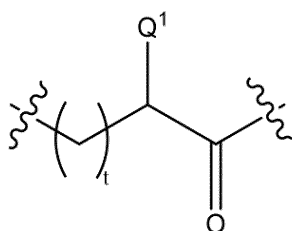
2. Qが、



であり、qが、1、2、3又は4である、実施態様1に記載の化合物。 20

3. qが2である、実施態様1又は2に記載の化合物。

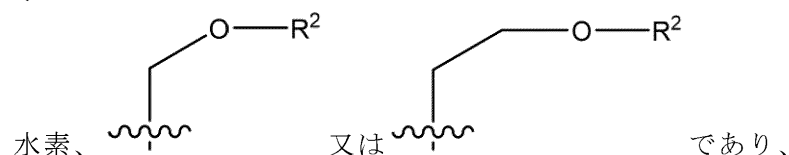
4. Qが、



30

であり、tが、0、1、2、3又は4であり；

Q¹が、

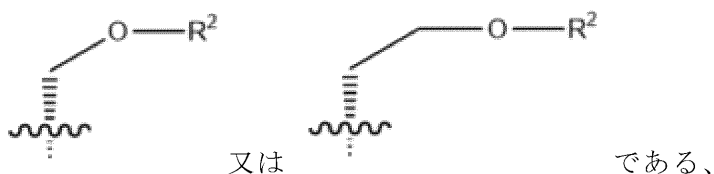


R²が、水素、ハロC₁-₆アルキル又はC₁-₆アルキルである、実施態様1に記載の化合物。

5. R²が、水素又はC₁-₆アルキルである、実施態様4に記載の化合物。 40

6. C₁-₆アルキルがメチルである、実施態様5に記載の化合物。

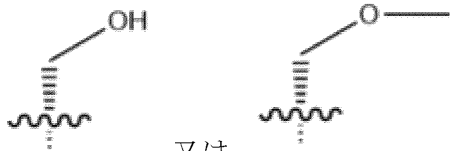
7. Q¹が、



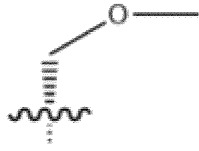
実施態様4に記載の化合物。

8. R²が、水素又はメチルである、実施態様4に記載の化合物。 50

9. Q^1 が、



又は



である、

実施態様 8 に記載の化合物。

10. t が 0 である、実施態様 4 から 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

11. Z が $-(CH_2)_p-$ であり、 p が、1、2、3、4、5 又は 6 である、実施態様 1 から 10 のいずれか 1 つに記載の化合物。 10

12. p が、4、5 又は 6 である、実施態様 11 に記載の化合物。

13. p が 5 である、実施態様 11 に記載の化合物。

14. Z が $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_p-CH_2-$ であり、 p が、1、2、3、4、5 又は 6 である、実施態様 1 から 10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

15. p が、1、2 又は 3 である、実施態様 14 に記載の化合物。

16. p が 1 である、実施態様 14 に記載の化合物。

17. R^A が水素又は C_{1-6} アルキルである、実施態様 1 から 16 のいずれか 1 つに記載の化合物。

18. R^A が水素又はメチルである、実施態様 17 に記載の化合物。 20

19. R^A がフェニル又はベンジルである、実施態様 1 から 16 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20. R^7 及び R^8 がそれぞれ水素である、実施態様 1 から 19 のいずれか 1 つに記載の化合物。

21. R^C 及び R^D が、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを形成する、実施態様 1 から 20 のいずれか 1 つに記載の化合物。

22. C_{3-6} シクロアルキルがシクロブタンである、実施態様 21 に記載の化合物。

23. K が $-CH(R)-$ であり、 R が、水素、 C_{1-3} アルキル、 $N(R^X)(R^Y)$ 又は $C(O)-N(R^X)(R^Y)$ であり、 R^X 及び R^Y が、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択されるか、又は R^X 及び R^Y が、それぞれが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい 5 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成する、実施態様 1 から 22 のいずれか 1 つに記載の化合物。 30

24. R が、水素又は C_{1-3} アルキルである、実施態様 23 に記載の化合物。

25. R が水素である、実施態様 24 に記載の化合物。

26. 構造：



[式中、

Ab は抗体であり；

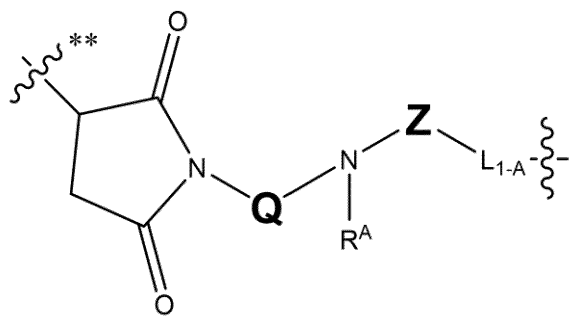
j は 1 から 16 であり；

D は $CIDE$ であり、；

L_1 は、 Ab 及び D に共有結合するとともに式 I - A ：

40

I - A



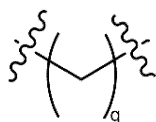
10

(式中、

Z は、 $-(CH_2)_p-$ 又は $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_p-CH_2-$ であり、
p は、1 から 24 の整数であり；

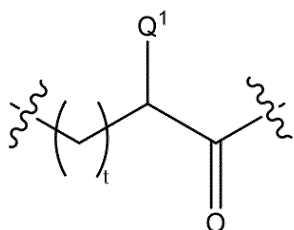
R^A は、水素、 C_{1-6} アルキル、又は $-(CH_2)_v-$ アリールであり、v は 0 又は 1 であり；

Q は、 i)



20

(式中、q は、1、2、3 又は 4 である) ； 及び
ii)

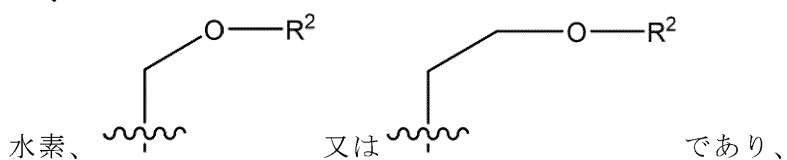


30

(式中、

t は、0、1、2、3 又は 4 であり；

Q^1 は、

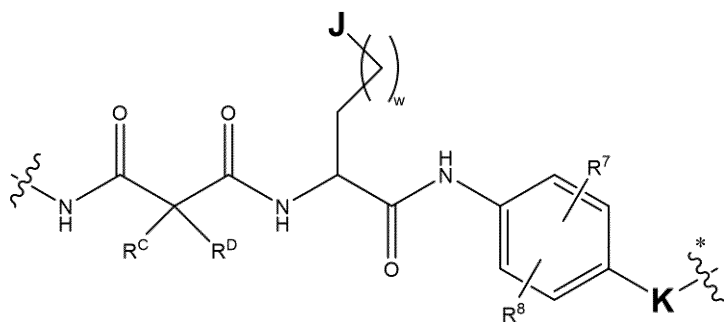


R^2 は、水素、八口 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルキルである)
からなる群より選択され；

40

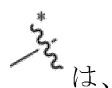
L_{1-A} は：

50



10

であり、
(式中、



は、

D への結合点を示し；

w は、0、1、2、3、4 又は 5 であり；

J は、 $-N(R^X)(R^Y)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH-C(O)-NH_2$ 、及び $-NH-C(=NH)-NH_2$ からなる群より選択され、 R^X 及び R^Y は、それぞれ独立して、水素及び C_1-3 アルキルから選択され；

20

K は、 C_1-3 アルキレン、 $-CH(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-CH(R)-$ 、 $-CH_2-O-C(O)-$ 、 $-CH_2-O-C(O)-NH-CH_2-$ 、及び $-CH_2-O-C(O)-R-[CH_2]_u-O-$ からなる群より選択され、R は、水素、 C_1-3 アルキル、 $N(R^X)(R^Y)$ 、 $-O-N(R^X)(R^Y)$ 又は $C(O)-N(R^X)(R^Y)$ であり、u は、0、1、2、又は 3 であり、 R^X 及び R^Y は、それぞれ独立して、水素及び C_1-3 アルキルから選択されるか、又は R^X 及び R^Y は、それぞれが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい 5～7 員ヘテロシクリルを形成し；

R^C 及び R^D は、それぞれ独立して、水素及び C_1-3 アルキルから選択されるか、又は R^C 及び R^D は、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてもよい C_3-6 シクロアルキルを形成し；

30

R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、水素、ハロ、 C_1-5 アルキル、 C_1-5 アルコキシ又はヒドロキシルから選択される)

の構造を有するリンカーである]

を有する抗体-CIDE コンジュゲート。

27. Q が、



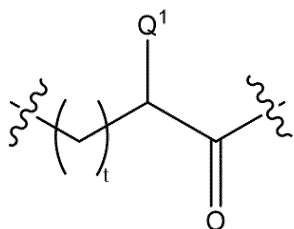
40

であり、q が、1、2、3 又は 4 である、実施態様 26 に記載の抗体-CIDE コンジュゲート。

28. q が 2 である、実施態様 26 又は 27 に記載の抗体-CIDE コンジュゲート。

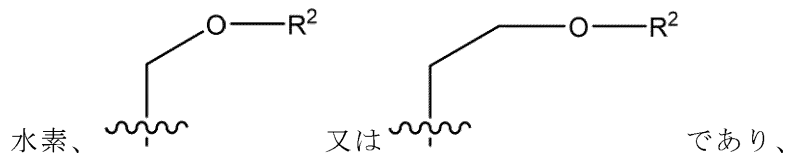
29. Q が、

50



であり、 t が、0、1、2、3 又は 4 であり； Q^1 が、

10



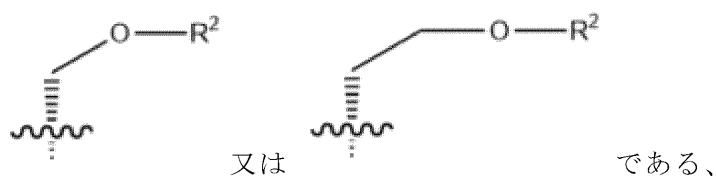
R^2 が、水素、ハロ C₁ - 6 アルキル又は C₁ - 6 アルキルである、実施態様 26 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

30 . R^2 が水素又は C₁ - 6 アルキルである、実施態様 29 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

31 . C₁ - 6 アルキルがメチルである、実施態様 30 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

20

32 . Q^1 が、

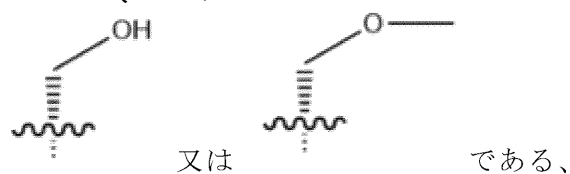


実施態様 29 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

33 . R^2 が水素又はメチルである、実施態様 29 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

30

34 . Q^1 が、



実施態様 33 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

35 . t が 0 である、実施態様 29 から 34 のいずれか 1 つに記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

40

36 . Z が $-(CH_2)_p-$ であり、 p が、1、2、3、4、5 又は 6 である、実施態様 26 から 35 のいずれか 1 つに記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

37 . p が、4、5 又は 6 である、実施態様 36 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

38 . p が 5 である、実施態様 36 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

39 . Z が $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_p-CH_2-$ であり、 p が、1、2、3、4、5 又は 6 である、実施態様 26 から 35 のいずれか 1 つに記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

40 . p が、1、2 又は 3 である、実施態様 39 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

50

41. p が 1 である、実施態様 39 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

42. R^A が水素又は C_{1-6} アルキルである、実施態様 26 から 41 のいずれか 1 つに記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

43. R^A が水素又はメチルである、実施態様 42 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

44. R^A がフェニル又はベンジルである、実施態様 26 から 41 のいずれか 1 つに記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

45. R^7 及び R^8 がそれぞれ水素である、実施態様 26 から 44 のいずれか 1 つに記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

46. R^C 及び R^D が、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを形成する、実施態様 26 から 45 のいずれか 1 つに記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。 10

47. C_{3-6} シクロアルキルがシクロブタンである、実施態様 46 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

48. K が $-CH(R)-$ であり、 R が、水素、 C_{1-3} アルキル、 $N(R^X)(R^Y)$ 又は $C(O)-N(R^X)(R^Y)$ であり、 R^X 及び R^Y が、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択されるか、又は R^X 及び R^Y は、それぞれが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい 5 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成する、実施態様 26 から 47 のいずれか 1 つに記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

49. R が水素又は C_{1-3} アルキルである、実施態様 48 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。 20

50. R が水素である、実施態様 49 に記載の抗体 - C I D E コンジュゲート。

51. 実施態様 26 から 50 のいずれか 1 つに記載のコンジュゲートと、1 つ又は複数の薬学的に許容される添加物と、を含む薬学的組成物。

52. 疾患を治療することを必要とするヒトにおける疾患を治療する方法であって、実施態様 26 から 50 若しくは 57 から 108 のいずれか 1 つに記載のコンジュゲート（又はその組成物）又は実施態様 51 に記載の組成物の有効量を前記ヒトに投与することを含む方法；又は疾患を治療することを必要とするヒトにおける疾患の治療における使用のための、実施態様 26 から 50 若しくは 57 から 108 のいずれか 1 つに記載のコンジュゲート（又はその組成物）又は実施態様 51 に記載の組成物；又は、疾患を治療することを必要とするヒトにおける疾患の治療のための医薬の製造のための、実施態様 26 から 50 若しくは 57 から 108 のいずれか 1 つに記載のコンジュゲート（又はその組成物）又は実施態様 51 に記載の組成物の使用。 30

53. 前記疾患ががんである、実施態様 52 に記載の方法。

54. 前記がんが B R M 依存性である、実施態様 53 に記載の方法。

55. 前記がんが非小細胞肺癌である、実施態様 54 に記載の方法。

56. 対象における標的タンパク質のレベルを減少させる方法であって、実施態様 26 から 50 若しくは 58 から 108 のいずれか 1 つに記載のコンジュゲート（又はその組成物）又は実施態様 51 に記載の組成物を前記対象に投与することを含み、前記 D が前記標的タンパク質に結合し、ユビキチンリガーゼが結合した前記標的タンパク質の分解に作用し、前記標的タンパク質のレベルが減少する、方法。 40

58. 構造：

$A b - ((L x) - D)_j$

[式中、

$A b$ は抗体であり；

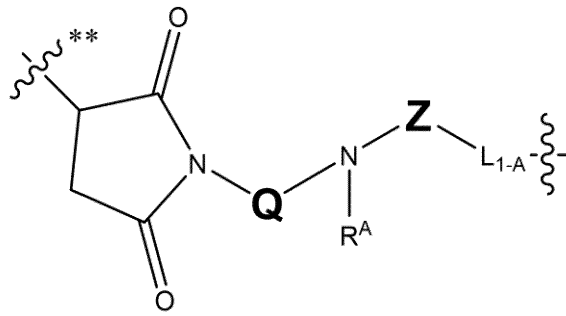
j は 1 から 16 であり；

D は C I D E であり；

$L x$ は、 L_1 及び L_{1h} からなる群より選択され、 L_{1h} は、 $L x$ の少なくとも 1 つの例に存在し；

L_1 は、 $A b$ 及び D に共有結合するとともに式 I - A：

I - A

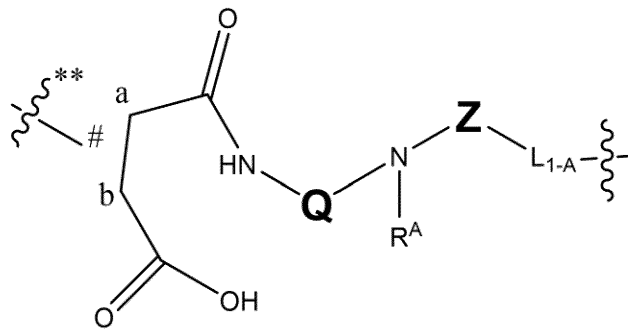


10

の構造を有するリンカー 1 であり、

L_{1h} は、D に共有結合するとともに式 I - B :

I - B



20

(式中、# は、位置 a 又は b での結合点を示す) の構造を有し ;

L_1 及び L_{1h} において、



は、

抗体への結合点を示し ;

Z は、 $-(CH_2)_p-$ 又は $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_p-CH_2-$ であり、

p は、1、2、3、4、5 又は 6 であり ;

R^A は、水素、 C_{1-6} アルキル、又は $-(CH_2)_v-$ アリールであり、v は 0 又は 1 であり ;

Q は、以下 :

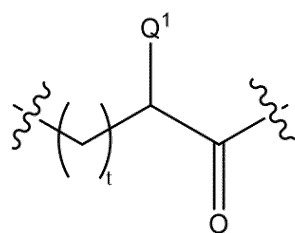
i)



40

(式中、q は、1、2、3 又は 4 である) ; 及び

ii)

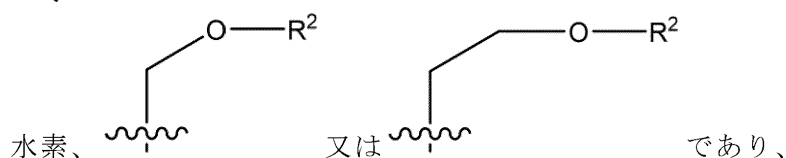


50

(式中、

t は、0、1、2、3 又は 4 であり；

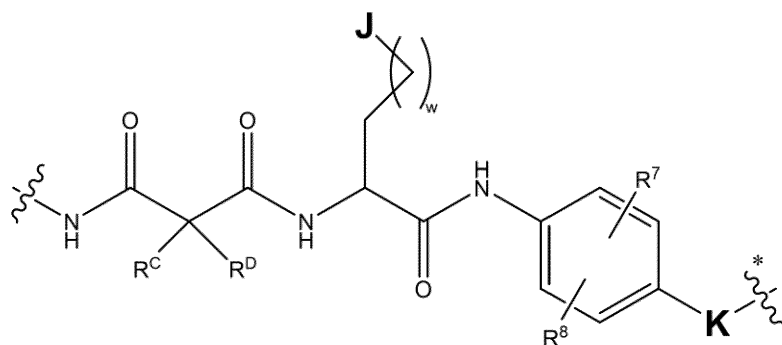
Q^1 は、



R^2 は、水素、八口 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルキルである)

からなる群より選択され；

L_{1-A} は：



であり、

式中、



D への結合点を示し；

w は、0、1、2、3、4 又は 5 であり；

J は、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-N(R^x)(R^y)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH-C(O)-NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)-NH_2$ からなる群より選択され、 R^x 及び R^y は、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択され；

K は、 C_{1-3} アルキレン、 $-CH(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-CH(R)-$ 、 $-CH_2-O-C(O)-$ 、 $-CH_2-O-C(O)-NH-CH_2-$ 、及び $-CH_2-O-C(O)-R-[CH_2]_u-O-$ からなる群より選択され、 R は、水素、 C_{1-3} アルキル、 $N(R^x)(R^y)$ 、 $-O-N(R^x)(R^y)$ 又は $C(O)-N(R^x)(R^y)$ であり、 u は、0、1、2、又は 3 であり、 R^x 及び R^y は、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択されるか、又は R^x 及び R^y は、それぞれが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい 5 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し；

R^C 及び R^D は、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択されるか、又は R^C 及び R^D は、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを形成し；

R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、水素、八口、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ又はヒドロキシルから選択される)

の構造を有するリンカー 1 である]

を有する抗体 - C I D E コンジュゲート。

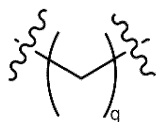
59. Q が、

10

20

30

40

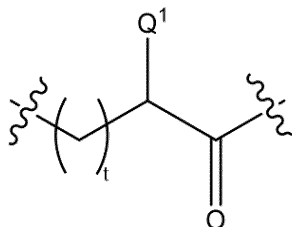


であり、 q が、1、2、3又は4である、実施態様58に記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

60. q が2である、実施態様58又は59に記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

61. Q^1 が、

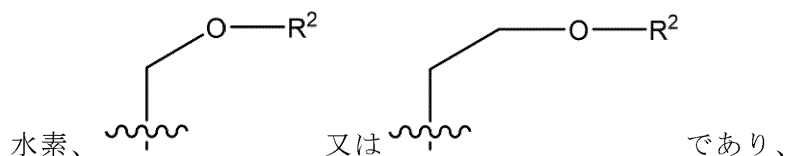
10



であり、 t が、0、1、2、3又は4であり；

Q^1 が、

20



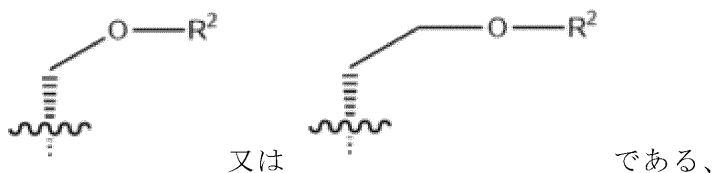
R^2 が、水素、ハロC₁₋₆アルキル又はC₁₋₆アルキルである、実施態様58に記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

62. R^2 が水素又はC₁₋₆アルキルである、実施態様61に記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

63. C₁₋₆アルキルがメチルである、実施態様62に記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

30

64. Q^1 が、

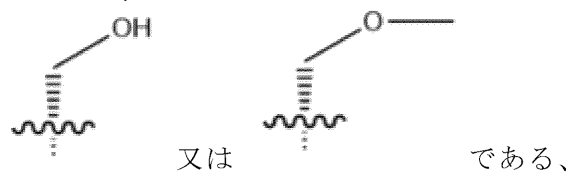


実施態様61に記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

65. R^2 が水素又はメチルである、実施態様61に記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

40

66. Q^1 が、



実施態様65に記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

67. t が0である、請求項61から66のいずれか1つに記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

50

68. Zが $-(CH_2)_p-$ であり、pが、1、2、3、4、5又は6である、実施態様58から67のいずれか1つに記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

69. pが、4、5又は6である、実施態様68に記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

70. pが5である、実施態様68に記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

71. Zが $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_p-CH_2-$ であり、pが、1、2、3、4、5又は6である、実施態様58から67のいずれか1つに記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

72. pが、1、2又は3である、実施態様71に記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

10

73. pが1である、実施態様71に記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

74. R^A が水素又は C_{1-6} アルキルである、実施態様58から73のいずれか1つに記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

75. R^A が水素又はメチルである、実施態様74に記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

76. R^A がフェニル又はベンジルである、実施態様58から73のいずれか1つに記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

77. R^7 及び R^8 がそれぞれ水素である、実施態様58から76のいずれか1つに記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

78. R^C 及び R^D が、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを形成する、実施態様58から77のいずれか1つに記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

20

79. C_{3-6} シクロアルキルがシクロブタンである、実施態様78に記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

80. Kが $-CH(R)-$ であり、Rが、水素、 C_{1-3} アルキル、 $N(R^X)(R^Y)$ 又は $C(O)-N(R^X)(R^Y)$ であり、 R^X 及び R^Y が、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択されるか、又は R^X 及び R^Y は、それぞれが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい5~7員ヘテロシクリルを形成する、実施態様58から79のいずれか1つに記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

81. Rが水素又は C_{1-3} アルキルである、実施態様80に記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

30

82. Rが水素である、実施態様81に記載の抗体-CIDEコンジュゲート。

83. 構造：

$Ab-(Lz)_j$

[式中、

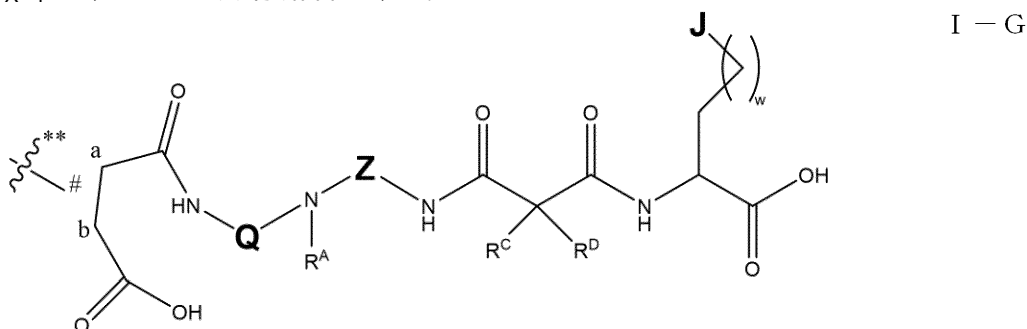
Abは抗体であり；

jは1から16であり；

Lz は、 Lx_1 及び $Lx-D$ からなる群より選択され、 Lx_1 は、 Lz の少なくとも1つの例に存在し：

Lx_1 は、Abに共有結合し、式I-G：

40



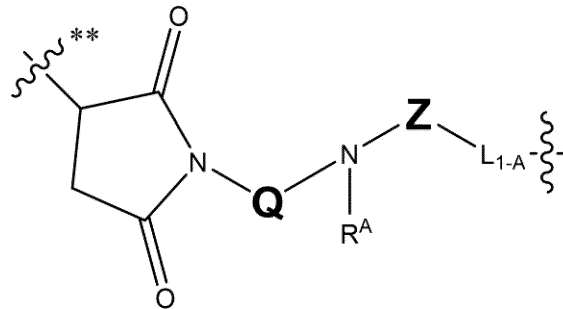
50

の構造を有し、
及び、

$L_x - D$ (式中、 L_x は、 L_1 及び L_{1h} からなる群より選択される) :

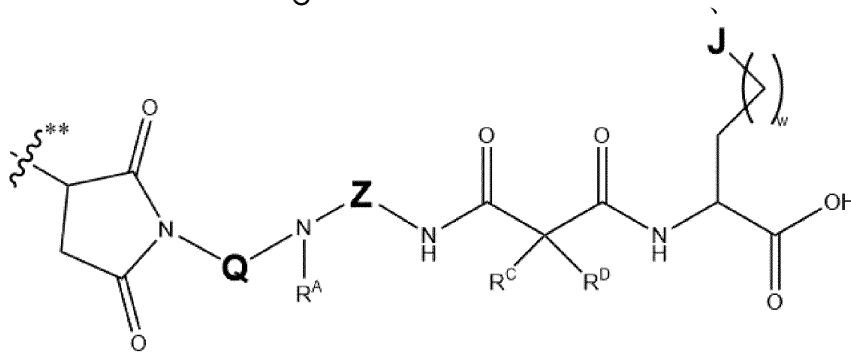
L_1 は、 A_b 及び D に共有結合するとともに式 I - A 又は式 I - C :

I - A



10

I - C

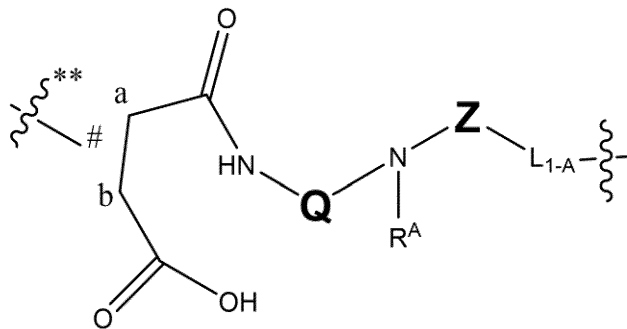


20

の構造を有するリンカー 1 であり、

L_{1h} は、 D に共有結合するとともに式 I - B :

I - B



30

(式中、 $\#$ は、位置 a 又は b での結合点を示す) の構造を有するリンカー 1 であり ;



は、

40

抗体への結合点を示し ;

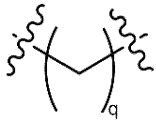
Z は、 $-(CH_2)_p-$ 又は $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_p-CH_2-$ であり、
 p は、1、2、3、4、5 又は 6 であり ;

R^A は、水素、 C_{1-6} アルキル、又は $-(CH_2)_v-$ アリールであり、 v は 0 又は 1 であり ;

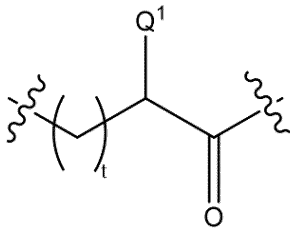
Q は、以下 :

i)

50

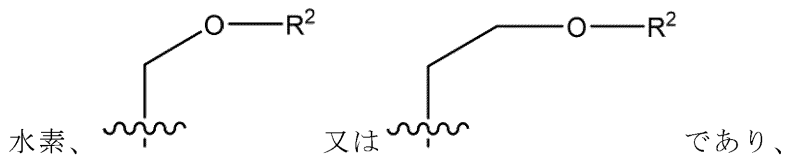


(式中、 q は、1、2、3又は4である) ; 及び
i i)



10

(式中、
 t は、0、1、2、3又は4であり ;
 Q^1 は、



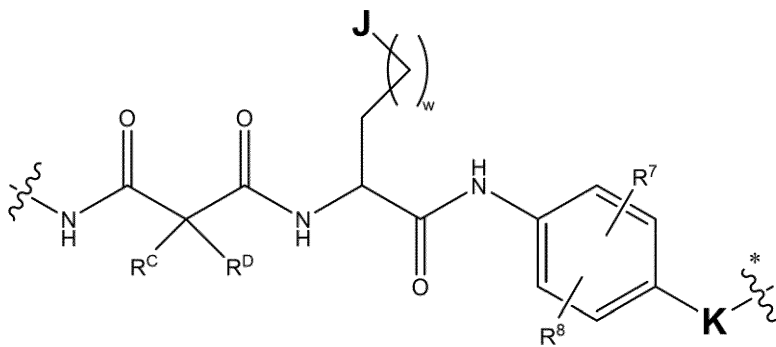
20

又は

であり、

R^2 は、水素、八口 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルキルである)
からなる群より選択され ;

L_{1-A} は :



30

であり、

式中、



は、

40

D への結合点を示し ;

w は、0、1、2、3、4又は5であり ;

J は、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-N(R^x)(R^y)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH-C(O)-NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)-NH_2$ からなる群より選択され、 R^x 及び R^y は、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択され ;

K は、 C_{1-3} アルキレン、 $-CH(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-CH($

50

R) -、-CH₂-O-C(O)-、-CH₂-O-C(O)-NH-CH₂-、及び-CH₂-O-C(O)-R-[CH₂]_u-O-からなる群より選択され、Rは、水素、C₁-₃アルキル、N(R^x)(R^y)、-O-N(R^x)(R^y)又はC(O)-N(R^x)(R^y)であり、uは、0、1、2、又は3であり、R^x及びR^yは、それぞれ独立して、水素及びC₁-₃アルキルから選択されるか、又はR^x及びR^yは、それぞれが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい5~7員ヘテロシクリルを形成し；

R^c及びR^dは、それぞれ独立して、水素及びC₁-₃アルキルから選択されるか、又はR^c及びR^dは、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてもよいC₃-₆シクロアルキルを形成し；

R⁷及びR⁸は、それぞれ独立して、水素、ハロ、C₁-₅アルキル、C₁-₅アルコキシ又はヒドロキシルから選択される)]を有する抗体-コンジュゲート。 10

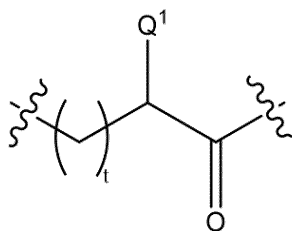
85. Qが、



であり、qが、1、2、3又は4である、実施態様84に記載の抗体-コンジュゲート。

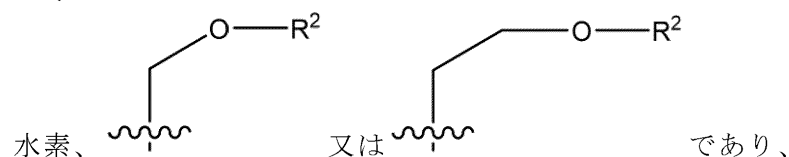
86. qが2である、実施態様84又は85に記載の抗体-コンジュゲート。

87. Qが、



であり、tが、0、1、2、3又は4であり；

Q¹が、

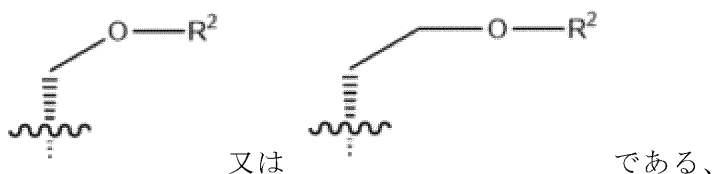


R²が、水素、ハロC₁-₆アルキル又はC₁-₆アルキルである、実施態様84に記載の抗体-コンジュゲート。

88. R²が水素又はC₁-₆アルキルである、実施態様87に記載の抗体-コンジュゲート。

89. C₁-₆アルキルがメチルである、実施態様88に記載の抗体-コンジュゲート。 40

90. Q¹が、



実施態様87に記載の抗体-コンジュゲート。

91. R²が水素又はメチルである、実施態様87に記載の抗体-コンジュゲート。

10

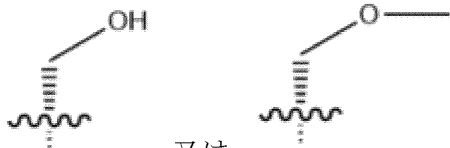
20

30

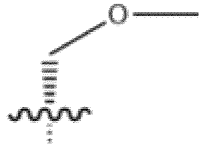
40

50

92. Q^1 が、



又は



である、

実施態様 91 に記載の抗体 - コンジュゲート。

93. t が 0 である、実施態様 87 から 92 のいずれか 1 つに記載の抗体 - コンジュゲート。

10

94. Z が $-(CH_2)_p-$ であり、 p が、1、2、3、4、5 又は 6 である、実施態様 84 から 93 のいずれか 1 つに記載の抗体 - コンジュゲート。

95. p が、4、5 又は 6 である、実施態様 94 に記載の抗体 - コンジュゲート。

96. p が 5 である、実施態様 94 に記載の抗体 - コンジュゲート。

97. Z が $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_p-CH_2-$ であり、 p が、1、2、3、4、5 又は 6 である、実施態様 84 から 93 のいずれか 1 つに記載の抗体 - コンジュゲート。

98. p が、1、2 又は 3 である、実施態様 87 に記載の抗体 - コンジュゲート。

99. p が 1 である、実施態様 87 に記載の抗体 - コンジュゲート。

100. R^A が水素又は C_{1-6} アルキルである、実施態様 84 から 99 のいずれか 1 つに記載の抗体 - コンジュゲート。

20

101. R^A が水素又はメチルである、実施態様 100 に記載の抗体 - コンジュゲート。

102. R^A がフェニル又はベンジルである、実施態様 84 から 99 のいずれか 1 つに記載の抗体 - コンジュゲート。

103. R^7 及び R^8 がそれぞれ水素である、実施態様 84 から 102 のいずれか 1 つに記載の抗体 - コンジュゲート。

104. R^C 及び R^D が、それぞれが結合している炭素と一緒に、置換されていてよい C_{3-6} シクロアルキルを形成する、実施態様 84 から 103 のいずれか 1 つに記載の抗体 - コンジュゲート。

30

105. C_{3-6} シクロアルキルがシクロブタンである、請求項 104 に記載の抗体 - コンジュゲート。

106. K が $-CH(R)-$ であり、 R が、水素、 C_{1-3} アルキル、 $N(R^X)(R^Y)$ 又は $C(O)-N(R^X)(R^Y)$ であり、 R^X 及び R^Y が、それぞれ独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択されるか、又は R^X 及び R^Y は、それぞれが結合している窒素と一緒に、置換されていてよい 5 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成する、実施態様 84 から 105 のいずれか 1 つに記載の抗体 - コンジュゲート。

107. R が水素又は C_{1-3} アルキルである、実施態様 106 に記載の抗体 - コンジュゲート。

108. R が水素である、実施態様 107 に記載の抗体 - コンジュゲート。

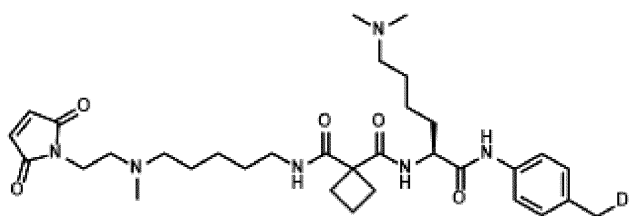
40

109. 少なくとも 6 つの DAR を含む Ab コンジュゲートを作製する方法であって、式 IA、式 IC 又は式 II の化合物を抗体と接触させて、少なくとも 6 つの DAR を含む Ab コンジュゲートを調製することを含む方法。

110. DAR が、約 6 から約 16、又は約 8 から約 14、又は 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、若しくは 16 である、実施態様 109 に記載の方法。

【0176】

[0169] 構造 L_1-D を有する非限定的で例示的な化合物は、

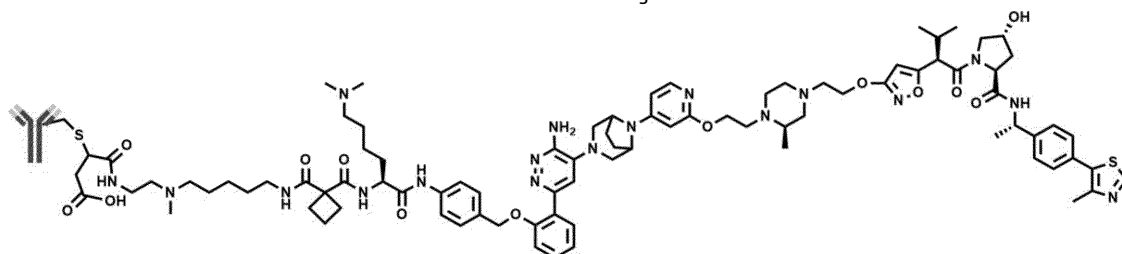


である。

【 0 1 7 7 】

[0 1 7 0] 構造 A b - ((L x) - D) j を有する非限定的で例示的な化合物は、

10

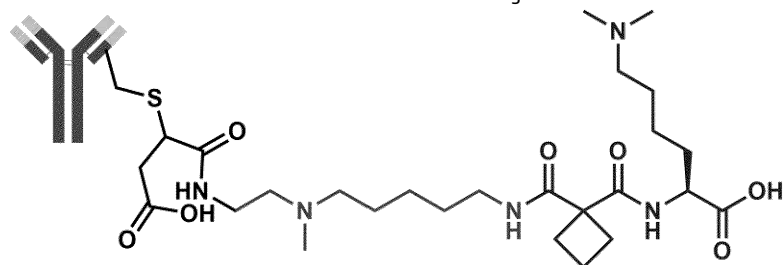


である。

【 0 1 7 8 】

[0 1 7 1] 構造 A b - (L z) j を有する非限定的で例示的な化合物は、

20

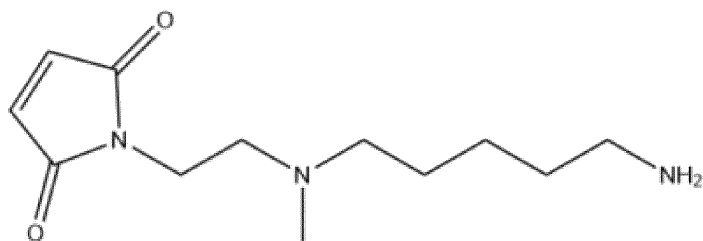


である。

【 0 1 7 9 】

[0 1 7 2] 式 I I の化合物の非限定的な例は、

30

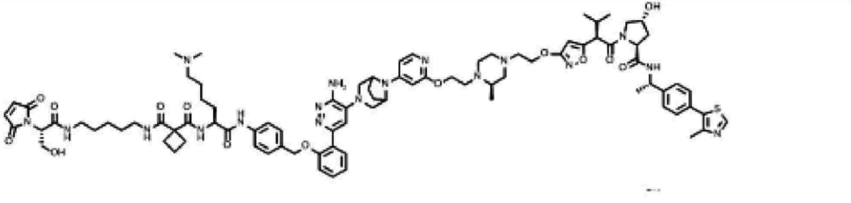
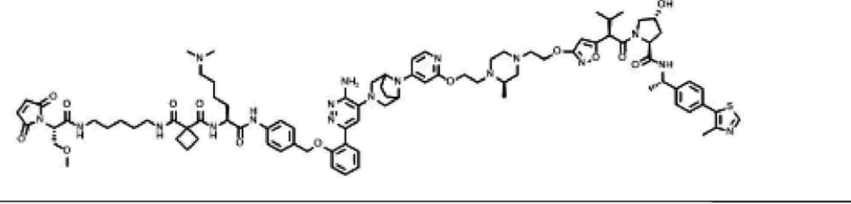
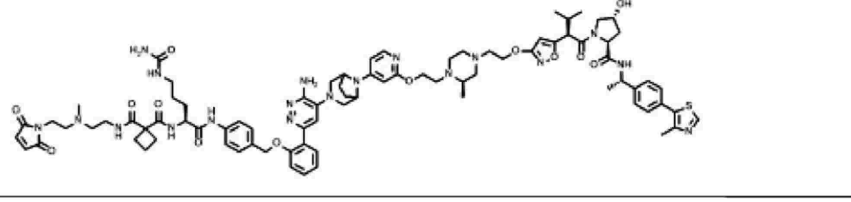
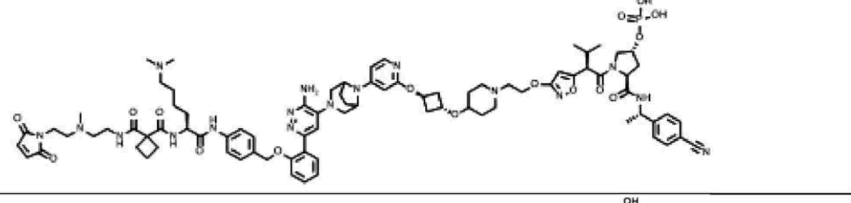
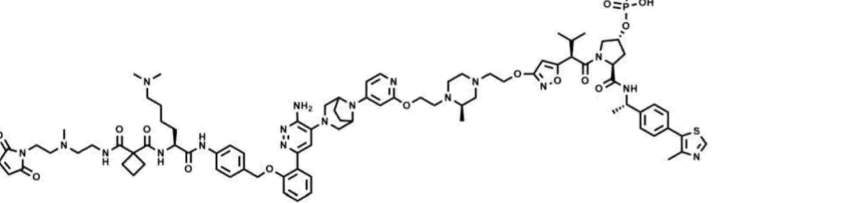
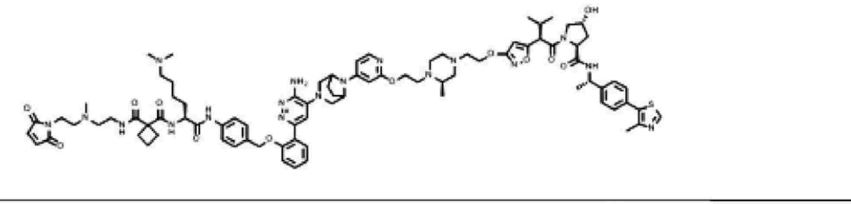
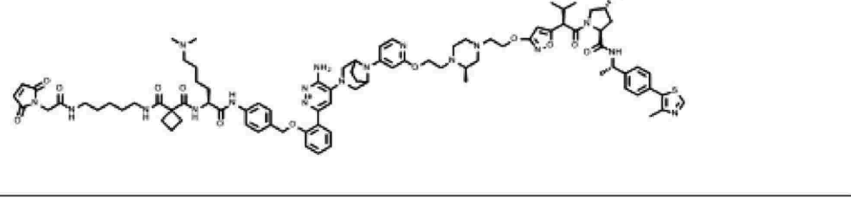


40

である。

【 0 1 8 0 】

[0 1 7 3] 特定の実施態様では、本明細書に記載される主題は、以下の L 1 - C I D E S を含み、その残基は、ある特定の A b - H y - B - C I D E に含まれ得る：

	Hy-B-CIDE-1
	Hy-B-CIDE-2
	Hy-B-CIDE-3
	Hy-B-PCIDE-2
	Hy-B-PCIDE-1
	Hy-B-CIDE-5
	Hy-B-CIDE-6

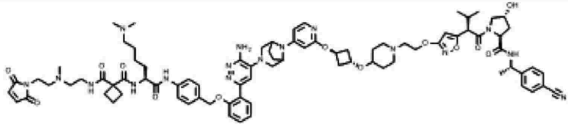
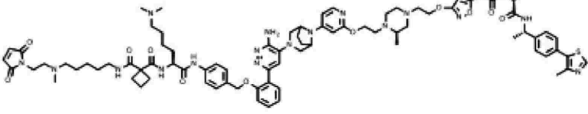
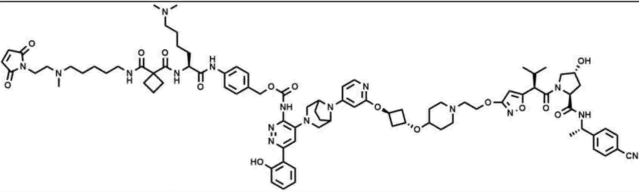
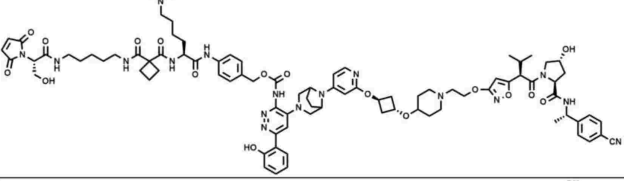
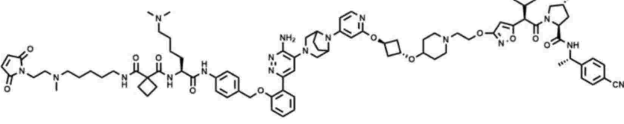
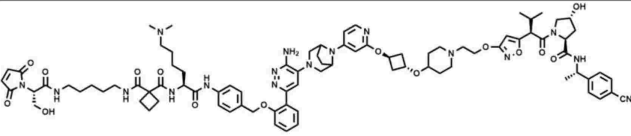
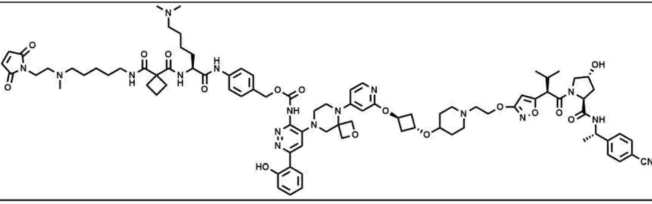
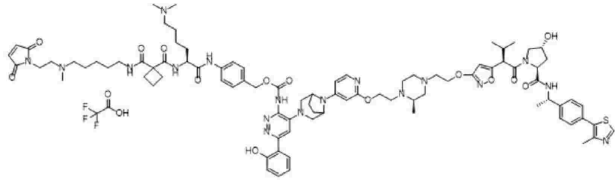
10

20

30

40

50

	Hy-B-CIDE-7
	Hy-B-CIDE-8
	Hy-B-CIDE-9
	Hy-B-CIDE-10
	Hy-B-CIDE-11
	Hy-B-CIDE-12
	Hy-B-CIDE-13
	Hy-B-CIDE-14

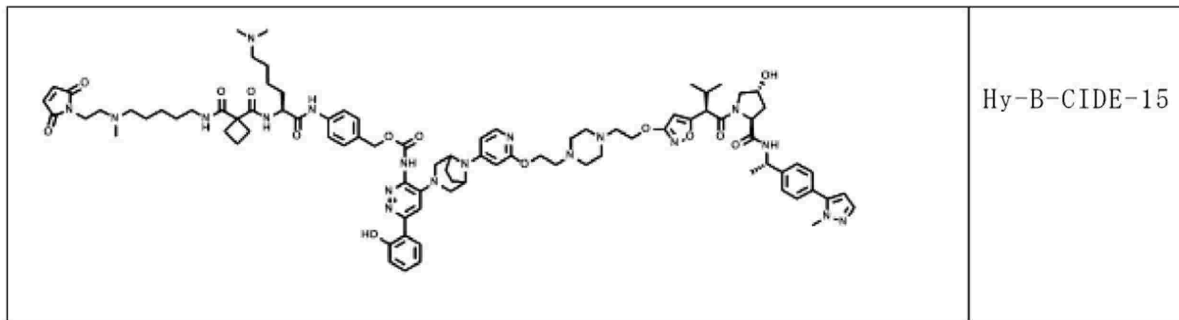
10

20

30

40

50



10

【 0 1 8 1 】

V . 製 剤

〔 0 1 7 4 〕 本明細書に記載される治療用 A b - C I D E の薬学的製剤は、非経口投与、例えば、ボラス、静脈内、腫瘍内注射のために、薬学的に許容される非経口ビヒクルを用いて、単位投与量の注射可能な形態で調製され得る。所望の純度を有する A b - C I D E は、任意選択的に、再構成のための凍結乾燥製剤又は水溶液の形態で、1つ又は複数の薬学的に許容される添加物 (R e m i n g t o n ' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s (1 9 8 0) 1 6 t h e d i t i o n , O s o l , A . E d .) と混合される。

20

【 0 1 8 2 】

〔 0 1 7 5 〕 A b - C I D E は、薬学的組成物として標準的な製薬慣行に従って製剤化され得る。この態様によれば、1つ又は複数の薬学的に許容される添加物と会合した A b - C I D E を含む薬学的組成物が提供される。

【 0 1 8 3 】

〔 0 1 7 6 〕 典型的な製剤は、A b - C I D E を担体及び / 又は希釈剤などの添加物と混合することによって調製される。好適な担体、希釈剤、及び他の添加物は当業者に周知であり、炭水化物、ワックス、水溶性及び / 又は水膨潤性ポリマー、親水性又は疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、並びに水等の材料を含む。使用される特定の担体、希釈剤、又は他の添加物は、A b - C I D E が適用される手段及び目的に依存する。溶媒は、一般的に、哺乳動物に投与することが安全 (G R A S) であると当業者によって認識されている溶媒に基づいて選択される。

30

【 0 1 8 4 】

〔 0 1 7 7 〕 一般的に、安全な溶媒は、水及び水に可溶性又は混和性である他の非毒性溶媒等の非毒性水性溶媒である。好適な水性溶媒としては、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール (例えば、P E G 4 0 0 、 P E G 3 0 0) 等、及びそれらの混合物を含む。許容される希釈剤、担体、添加物及び安定化剤は、用いられる投与量及び濃度においてレシipientに対して非毒性であり、ホスフェート、シトレート及びその他の有機酸などの緩衝剤 ; アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤 ; 防腐剤 (オクタデシルジメチルベンジル塩化アンモニウム ; 塩化ヘキサメトニウム ; 塩化ベンザルコニウム ; 塩化ベンゼトニウム ; フェノール、ブチル又はベンジルアルコール ; メチル又はプロピルパラベンなどのアルキルパラベン ; カテコール ; レゾルシノール ; シクロヘキサノール ; 3 - ペンタノール ; 及び m - クレゾールなど) ; 低分子量 (約 1 0 残基未満) ポリペプチド ; 血清アルブミン、ゼラチン若しくは免疫グロブリンなどのタンパク質 ; ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー ; グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン若しくはリジンなどのアミノ酸 ; グルコース、マンノース若しくはデキストリンを含む単糖類、二糖類及びその他の炭水化物 ; E D T A などのキレート剤 ; ショ糖、マンニトール、トレハロース若しくはソルビトールなどの糖 ; ナトリウムなどの塩形成対イオン ; 金属錯体 (例えば、Z n - タンパク質錯体) ; 並びに / 又は T W E E N

40

50

(商標)、PLURONICS (商標) 若しくはポリエチレングリコール (PEG) などの非イオン性界面活性剤を含む。

【0185】

【0178】製剤はまた、Ab-CIDEの的確な提示を提供するか、又は医薬品の製造を補助するために、1つ又は複数のバッファー、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁化剤、防腐剤、抗酸化剤、オパーク剤 (opaquing agent)、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、香味剤及び他の既知の添加剤も含み得る。製剤は、従来の溶解及び混合手順を使用して調製されてもよい。

【0186】

【0179】製剤化は、周囲温度で、適切なpHで、及び所望の純度で、生理学的に許容される担体、すなわち、用いられる投与量及び濃度においてレシピエントに対して非毒性である担体と混合することによって行われてもよい。製剤のpHは、具体的な用途及び化合物の濃度に主に依存するが、約3～約8の範囲であってもよい。pH5の酢酸塩緩衝液中の製剤は、適切な実施態様である。 10

【0187】

【0180】Ab-CIDE製剤は、滅菌であり得る。特に、in vivo投与用に使用される製剤は、滅菌である必要がある。このような無菌化は、無菌濾過膜を通じた濾過によって容易に達成される。

【0188】

【0181】Ab-CIDEは、通常、固体組成物、凍結乾燥製剤として、又は水溶液として保管され得る。 20

【0189】

【0182】Ab-CIDEを含む薬学的組成物は、医学行動規範に合わせた様式、すなわち、量、濃度、スケジュール、コース、ビヒクル、及び投与経路で、製剤化され、処方され、投与され得る。この観点において考慮すべき要因には、治療すべき特定の障害、治療すべき特定の哺乳類、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤送達部位、投与方法、投与スケジュール、及び医療従事者に知られる他の要因が含まれる。投与されるべき化合物の「治療的有効量」は、このような考慮によって管理され、凝固因子によって媒介される障害を予防、軽減又は治療するために必要な最小の量である。このような量は、好ましくは、宿主に毒性である量又は患者を有意に出血し易くする量を下回る。 30

【0190】

【0183】Ab-CIDEは、薬学的投与形態に製剤化されて、容易に制御可能な薬物用量を提供し、所定のレジメンで患者コンプライアンスを可能にし得る。適用のための薬学的組成物 (又は製剤) は、薬物を投与するために使用される方法に応じて、多様な様式で包装されてもよい。一般的に、分配用物品は、薬学的製剤をその中に適した形態で配置した容器を含む。好適な容器は、当業者に周知であり、瓶 (プラスチック及びガラス)、小袋 (サシェ)、アンプル、プラスチックバッグ、金属シリンダーなどの材料が挙げられる。容器は、パッケージの内容物への不用意なアクセスを防止するための不正開封防止アセンブリを含んでもよい。それに加えて、容器は、容器の内容物を説明するラベルをその上に配置している。ラベルは、適切な注意書きも含み得る。 40

【0191】

【0184】薬学的組成物は、水性又は油性の滅菌注射用懸濁液等の滅菌注射用調製物の形態であってもよい。この懸濁液は、上述されているこれらの好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、既知の技術に従って製剤化され得る。無菌注射可能調製物は、1, 3-ブタンジオールなどの非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の無菌注射可能溶液又は懸濁液でもあり得る。無菌注射可能調製物は、凍結乾燥された粉末としても調製され得る。利用され得る許容される添加物及び溶媒には、水、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌の不揮発性油が、溶媒又は懸濁媒として慣習的に用いられ得る。この目的のために、合成モノグリセリド又は合成ジグリセリドを含め、任意の無刺激不揮発性油が用いられ得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤 50

の調製において同様に使用され得る。

【 0 1 9 2 】

[0 1 8 5] 単一投与形態を生成するために担体材料と組み合わせられ得る A b - C I D E の量は、治療される宿主及び特定の投与様式に応じて変化し得る。例えば、ヒトへの経口投与を意図した徐放性製剤は、総組成物の約 5 ~ 約 9 5 % (重量 : 重量) まで変化し得る適切かつ都合の良い量の担体材料と配合される、およそ 1 ~ 1 0 0 0 m g の活性材料を含有し得る。薬学的組成物は、投与のために容易に測定可能な量を提供するように調製され得る。例えば、静脈内注入が意図される水溶液は、約 3 0 m L / 時間の速度での好適な容量の注入が起こり得るように、1 ミリリットルの溶液あたり約 3 ~ 5 0 0 μ g の活性成分を含有し得る。

10

【 0 1 9 3 】

[0 1 8 6] 非経口投与に適した製剤には、酸化防止剤、バッファ、静菌剤、及び対象レシピエントの血液と製剤を等張にする溶質を含有し得る水性及び非水性滅菌注射液；並びに懸濁化剤及び増粘剤を含み得る水性及び非水性滅菌懸濁剤液が含まれる。

【 0 1 9 4 】

[0 1 8 7] これらの製剤は、単位用量又は複数用量容器、例えば密封アンプル及びバイアルに包装されてもよく、注射用の滅菌液体担体（例えば水）を使用直前に加えるだけでよいフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存してもよい。即時調合注射液及び懸濁液は、前述の種類の滅菌粉末、顆粒及び錠剤から調製される。好ましい単位投与量製剤は、活性成分の本明細書に上記した一日用量又は一日単位副用量、又はその適切な画分を含有するものである。

20

【 0 1 9 5 】

[0 1 8 8] 主題は、上で定義した少なくとも 1 つの活性成分と、活性成分用の獣医用担体を共に含む、獣医用組成物をさらに提供する。獣医用担体は、本組成物の投与の目的に有用な材料であり、またさもなければ不活性であるか、又は獣医学の技術分野において許容され得、活性成分と両立可能な固体、液体、又は気体材料であってもよい。これらの獣医用組成物は、非経口で、又は任意の他の所望の経路によって投与されてもよい。

【 0 1 9 6 】

V I . 適応症及び治療方法

[0 1 8 9] 本明細書で開示される A b - C I D E は、B R M などの標的タンパク質に関連するか又はそれを含む様々な疾患又は障害を治療するために使用され得ることが想倒される。治療に使用するための A b - C I D E 又は A b - C I D E を含む組成物も、本明細書で提供される。いくつかの実施態様において、本明細書中で開示されるような疾患及び障害を治療又は予防するための A b - C I D E 又は A b - C I D E を含む組成物が本明細書で提供される。治療における A b - C I D E 又は A b - C I D E を含む組成物の使用も、本明細書で提供される。いくつかの実施態様では、本明細書で開示される疾患及び障害を治療又は予防するための A b - C I D E の使用が、本明細書で提供される。本明細書で開示される疾患及び障害を治療又は予防するための医薬の製造における A b - C I D E 又は A b - C I D E を含む組成物の使用も、本明細書で提供される。

30

【 0 1 9 7 】

[0 1 9 0] 一般に、治療すべき疾患又は障害は、B R M 依存性疾患又は障害のような、標的タンパク質依存性疾患又は障害である。例えば、標的タンパク質依存性の疾患又は障害は、がんなどの増殖亢進性の疾患である。本明細書で治療されるがんの例には、B R M 依存性がんが含まれる。ある特定の実施態様では、がんは、非小細胞肺癌である。

40

【 0 1 9 8 】

[0 1 9 1] ある特定の実施態様では、本明細書に記載される主題は、本明細書に記載される A b - C I D E 又は A b - C I D E を含む組成物を対象に投与することを含む、対象における標的タンパク質のレベルを減少させる方法であって、P B 部分が標的タンパク質に結合し、ユビキチンリガーゼが結合した標的タンパク質の分解に作用し、標的タンパク質のレベルが減少する、方法に関する。

50

【 0 1 9 9 】

[0 1 9 2] ある特定の実施態様では、上記のような抗体を含む A b - C I D E は、固形腫瘍などのがんを治療する方法に使用される。

【 0 2 0 0 】

[0 1 9 3] A b - C I D E は、治療される状態に適した任意の経路によって投与され得る。A b - C I D E は、典型的には非経口的に、すなわち注入、皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内及び硬膜外に投与される。

【 0 2 0 1 】

[0 1 9 4] A b - C I D E は、単独で、又は治療において他の薬剤と組み合わせて、使用され得る。例えば、A b - C I D E は、少なくとも1つの追加の治療薬と共投与されてもよい。上述のこのような併用療法は、併用投与（2つ以上の治療剤が同じ又は別個の製剤中に含まれる）、及び個別投与を包含するが、この場合、A b - C I D E の投与は、追加の治療剤及び/又はアジュバントの投与の前に、それと同時に、かつ/又はその後に行われ得る。A b - C I D E はまた、放射線療法と組み合わせて使用することもできる。

【 0 2 0 2 】

[0 1 9 5] A b - C I D E （及び任意の追加の治療剤）は、非経口、肺内、及び鼻腔内を含み、局所治療に所望される場合、病巣内投与を含む、任意の好適な手段によって投与され得る。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内又は皮下投与が含まれる。投薬は、その投与が短期間か又は長期であるかどうかにより部分的に依存し、任意の適切な経路、例えば、静脈内又は皮下注射などの注射により行うことができる。本明細書では、単回投与又は様々な時点にわたる複数回投与、ボース投与、パルス注入を含むがこれらに限定されない様々な投与スケジュールが想定される。

【 0 2 0 3 】

[0 1 9 6] 疾患の予防又は治療のために、A b - C I D E の適切な投与量（単独で又は1つ又は複数の他の追加の治療剤と組み合わせて使用される場合）は、治療される疾患の種類、A b - C I D E の種類、疾患の重症度及び経過、A b - C I D E が予防目的で投与されるか治療目的で投与されるか、以前の治療法、患者の病歴及びA b - C I D E に対する応答、並びに主治医の裁量に依存する。A b - C I D E は、好適には、患者に一度に又は一連の治療にわたって投与される。疾患の種類及び重症度に応じて、約 $1 \mu\text{g} / \text{kg}$ ~ $15 \text{mg} / \text{kg}$ （例えば、 $0.1 \text{mg} / \text{kg}$ ~ $10 \text{mg} / \text{kg}$ ）の A b - C I D E が、例えば、1回以上の別個の投与によるか、又は連続注入によるかにかかわらず、患者への投与のための初期候補投薬量であり得る。典型的な1日の投薬量は、上記の要因に応じて、約 $1 \mu\text{g} / \text{kg}$ から $100 \text{mg} / \text{kg}$ 以上の範囲であり得る。数日以上にわたる反復投与に関しては、病状に応じて、治療は一般に疾患症状の所望の抑制が起こるまで継続されるものとする。A b - C I D E の1つの例示的な投与量は、約 $0.05 \text{mg} / \text{kg}$ から約 $10 \text{mg} / \text{kg}$ の範囲であろう。したがって、約 $0.5 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $2.0 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $4.0 \text{mg} / \text{kg}$ 、又は $10 \text{mg} / \text{kg}$ （又はこれらの任意の組み合わせ）のうちの1つ又は複数の用量が、患者に投与され得る。このような用量は、断続的に、例えば、毎週又は3週間に1回（例えば、患者が約2 ~ 約20回、又は例えば約6回の用量を受けるように）投与され得る。初回の高負荷用量の後、1回又は複数回の低用量が投与され得る。しかしながら、他の投薬レジメンも有用であり得る。この治療法の進行は、従来の技術及びアッセイによって容易にモニタリングされる。

【 0 2 0 4 】

[0 1 9 7] 本明細書に記載される方法は、標的タンパク質を分解する方法を含む。特定の実施態様では、本方法は、対象にA b - C I D E を投与することを含み、標的タンパク質が分解される。タンパク質の分解レベルは、約1% ~ 約5%；又は約1% ~ 約10%；又は約1% ~ 約15%；又は約1% ~ 約20%；約1% ~ 約30%；又は約1% ~ 約40%；約1% ~ 約50%；又は約10% ~ 約20%；又は約10% ~ 約30%；又は約10% ~ 約40%；又は約10% ~ 約50%；又は少なくとも約1%；又は少なくとも約10%；又は少なくとも約20%；又は少なくとも約30%；又は少なくとも約40%；又

は少なくとも約 50 % ; 又は少なくとも約 60 % ; 又は少なくとも約 70 % ; 又は少なくとも約 80 % ; 又は少なくとも約 90 % ; 又は少なくとも約 95 % ; 又は少なくとも約 99 % であり得る。

【 0 2 0 5 】

[0 1 9 8] 本明細書に記載される方法は、非小細胞肺がんなどの新生物組織の増殖を減少させる方法を含む。ある特定の実施態様では、本方法は、A b - C I D E を対象に投与することを含み、新生物組織の増殖が減少する。減少レベルは、約 1 % ~ 約 5 % ; 又は約 1 % ~ 約 10 % ; 又は約 1 % ~ 約 15 % ; 又は約 1 % ~ 約 20 % ; 約 1 % ~ 約 30 % ; 又は約 1 % ~ 約 40 % ; 約 1 % ~ 約 50 % ; 又は約 10 % ~ 約 20 % ; 又は約 10 % ~ 約 30 % ; 又は約 10 % ~ 約 40 % ; 又は約 10 % ~ 約 50 % ; 又は少なくとも約 1 % ; 又は少なくとも約 10 % ; 又は少なくとも約 20 % ; 又は少なくとも約 30 % ; 又は少なくとも約 40 % ; 又は少なくとも約 50 % ; 又は少なくとも約 60 % ; 又は少なくとも約 70 % ; 又は少なくとも約 80 % ; 又は少なくとも約 90 % ; 又は少なくとも約 95 % ; 又は少なくとも約 99 % であり得る。

10

【 0 2 0 6 】

V I . 製造品

[0 1 9 9] 別の態様では、本明細書に記載されるのは、製造品であり、例えば、上記の疾患及び障害の治療に有用な材料を含む「キット」が提供される。キットは、A b - C I D E を含む容器を含む。本キットは、容器上の、又は容器に関連するラベル又は添付文書をさらに含み得る。「添付文書」という用語は、このような治療剤の適応症、使用法、投与量、投与、禁忌症についての情報、及び / 又はその使用に関する警告を含む、治療剤の商用のパッケージに通例含まれる説明書を指すように使用される。

20

【 0 2 0 7 】

[0 2 0 0] 好適な容器としては、例えば、瓶、バイアル、シリンジ、プリスターパックなどが挙げられる。「バイアル」とは、液体又は凍結乾燥調製物の保持に好適な容器である。一実施態様において、バイアルは、単回使用バイアル、例えば、ストッパーを有する 20 c c の単回使用バイアルである。容器は、ガラス又はプラスチック等の様々な材料から形成され得る。容器は、状態を治療するのに有効な A b - C I D E 又はその製剤を保持してもよく、滅菌アクセスポートを有してもよい（例えば、容器は、静注溶液バッグ、又は皮下注射針によって穿刺可能なストッパーを有するバイアルであってもよい）。

30

【 0 2 0 8 】

[0 2 0 1] 組成物中の少なくとも 1 つの活性物質は A b - C I D E である。ラベル又は添付文書は、本組成物ががん等の選択された症状を治療するために使用されることを示す。さらに、ラベル又は添付文書は、治療される患者が、過剰増殖性障害、神経変性、心肥大、疼痛、片頭痛、又は神経外傷性疾患若しくは事象等の障害を有する患者であることを示し得る。一実施態様において、ラベル又は添付文書は、A b - C I D E を含む組成物を使用して、異常な細胞増殖に起因する障害を治療できることを示す。ラベル又は添付文書はまた、組成物が他の障害を治療するために使用され得ることも示し得る。これに代えて、又はこれに加えて、製造品は、薬学的に許容されるバッファー、例えば、注射用静菌水 (B W F I) 、リン酸緩衝化生理食塩水、リンゲル液及びデキストロース溶液を含む第 2 の容器をさらに含み得る。本製造品は、他のバッファー、希釈剤、フィルタ、針及びシリンジを含む、商業的及びユーザーの観点から望ましい他の材料をさらに含み得る。

40

【 0 2 0 9 】

[0 2 0 2] キットは、A b - C I D E 及び存在する場合には第 2 の薬学的製剤の投与のための指示書をさらに含み得る。例えば、キットが A b - C I D E を含む第 1 の組成物と第 2 の薬学的製剤とを含む場合、キットは、キットを必要とする患者に対する、第 1 及び第 2 の薬学的組成物の同時の、連続した、又は別個の投与に関する指示書をさらに含み得る。

【 0 2 1 0 】

[0 2 0 3] 別の実施態様では、キットは、A b - C I D E の固体経口形態（例えば錠

50

剤又はカプセル)の送達に好適である。このようなキットは、好ましくは、いくつかの単位投与量を含む。このようなキットは、それらの意図される使用順序で配置された投与量を有するカードを含み得る。このようなキットの例は「ブリストアパック」である。ブリストアパックは包装業界において知られており、薬学的単位剤形の包装に幅広く使用されている。必要であれば、記憶の助けとなるものを、例えば数字、文字、若しくは他のマーキングの形態で、又は投薬量が投与され得る治療スケジュールの日にちを示すカレンダー挿入物と共に、提供することができる。

【0211】

一実施態様では、キットは、(a) A b - C I D Eを含む第1の容器と、任意選択的に (b) 第2の薬学的製剤を含有する第2の容器であって、第2の薬学的製剤が抗過剰増殖活性を有する第2の化合物を含む、第2の容器と、を含み得る。これに加えて又はこれに追加して、キットは、注射用静菌水 (B W F I)、リン酸緩衝食塩水、リンガー溶液、及びデキストロース溶液等の薬学的に許容される緩衝液を含む第3の容器をさらに含み得る。これは、他のバッファ、希釈剤、フィルタ、針及びシリンジを含む、商業的及びユーザーの観点から望ましい他の材料をさらに含み得る。

10

【0212】

[0205] キットが A b - C I D E と第2の治療剤とを含むある特定の他の実施態様では、キットは、分けられたボトル又は分けられたホイルパッケージ等の、別個の組成物を含有するための容器を含み得るが、その別個の組成物はまた、単一の分けられていない容器に含有され得る。典型的には、キットは、別個の成分の投与のための指示書を含む。キット形態は、別個の構成要素が好ましくは異なる投与形態 (例えば、経口及び非経口) で投与される場合、異なる投薬間隔で投与される場合、又は組み合わせの個々の構成成分の滴定が処方医師によって望まれる場合に、特に有利である。

20

【0213】

V I I . コンジュゲートの作製方法
一般的な合成経路

[0206] 本明細書に記載される主題はまた、L 1 - C I D E から C I D E、L 1 - C I D E 及び A b - L 1 - C I D E を調製する方法に関する。概して、本方法は、抗体又はそのバリエーション、突然変異、スプライスバリエーション、インデル及び融合体を、抗体が L 1 - C I D E 上の任意の利用可能な結合点に共有結合している条件下で、L 1 - C I D E と接触させることを含み、A b - L 1 - C I D E が調製される。本明細書に記載される主題はまた、L 1 に共有結合した A b - L 1 部分、すなわち抗体、又はそのバリエーション、突然変異、スプライスバリエーション、インデル及び融合体から A b - L 1 - C I D E を調製する方法であって、C I D E が A b - L 1 上の任意の利用可能な結合点に共有結合する条件下で C I D E を A b - L 1 と接触させることを含み、A b - L 1 - C I D E が調製される方法に関する。本方法は、A b - L 1 - C I D E の日常的な単離及び精製をさらに含み得る。

30

【0214】

[0207] 本明細書に記載される C I D E、L 1 - C I D E 及び A b - L 1 - C I D E 並びにその他の化合物は、特に本明細書に含まれる説明に照らして、化学分野で周知のプロセスに類似するプロセス、及び以下に記載される他の複素環のプロセスを含む合成経路によって合成することができる: Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Editors Katritzky and Rees, Elsevier, 1997, e.g. Volume 3; Liebigs Annalen der Chemie, (9): 1910 - 16, (1985); Helvetica Chimica Acta, 41: 1052 - 60, (1958); Arzneimittel - Forschung, 40 (12): 1328 - 31, (1990)。出発物質は一般に、Aldrich Chemicals (ウィスコンシン州ミルウォーキー)などの商業的供給源から入手可能であるか、又は当業者に周知の方法を使用して容易に調製される (例えば、Louis F. Fieser and Mary Fi

40

50

eser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1 - 23, Wiley, N. Y. (1967 - 2006 ed.) 又は Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, 付録含む (Beilstein オンラインデータベースを介しても入手可能) に概要が記載された方法により調製される)。

【0215】

【0208】本明細書に記載される CIDE、L1-CIDE 及び Ab-L1-CIDE 並びに他の化合物を合成するのに有用な合成化学変換及び保護基の方法論 (保護及び脱保護) 並びに必要な試薬及び中間体は、当該技術分野で周知であり、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); 及び L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) 並びにそれらの後続版に記載されているものを含む。CIDE、L1-CIDE 及び Ab-CIDE 並びに他の化合物の調製において、中間体の遠隔官能性 (例えば、一級アミン又は二級アミン) の保護が必要な場合がある。このような保護の必要性は、離れている官能基の性質及び調製方法の条件に応じて変わってくる。好適なアミノ保護基には、アセチル、トリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル (BOC)、ベンジルオキシカルボニル (CBz 又は CBZ)、及び 9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル (Fmoc) が含まれる。そのような保護の必要性は、当業者によって容易に決定される。保護基及びその用途の一般的な説明については、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991。

10

20

【0216】

【0209】一般的な手順及び実施例は、CIDE、L1-CIDE 及び Ab-CIDE 並びに本明細書に記載の他の化合物を調製するための例示的な方法を提供する。当業者は、Ab-L1-CIDE 及び化合物を合成するために他の合成経路が使用され得ることを理解するであろう。特定の出発物質及び試薬がスキーム、一般手順及び実施例に示され議論されているが、他の出発物質及び試薬を容易に置換して、種々の誘導体及び / 又は反応条件を提供することができる。さらに、記載された方法によって調製された例示的な化合物の多くは、当業者に周知の従来の化学を使用して、本開示に照らしてさらに修飾され得る。

30

【0217】

【0210】一般に、Ab-L1-CIDE は、国際公開第 2013/055987 号 ; 同第 2015/023355 号 ; 同第 2010/009124 号 ; 同第 2015/095227 号の手順に従って、CIDE を L1 リンカー試薬と連結して L1-CIDE を調製すること、及び L1-CIDE を、本明細書に記載される、システイン操作抗体を含む、抗体又はそのバリエーション、突然変異、スプライスバリエーション、インデル及び融合体のいずれかとコンジュゲートすることによって、調製することができる。あるいは、Ab-CIDE は、最初に、本明細書に記載されるシステイン操作抗体を含む抗体又はそのバリエーション、突然変異、スプライスバリエーション、インデル及び融合体を L1 リンカー試薬と結合させ、それを任意の CIDE とコンジュゲートさせることによって調製され得る。

40

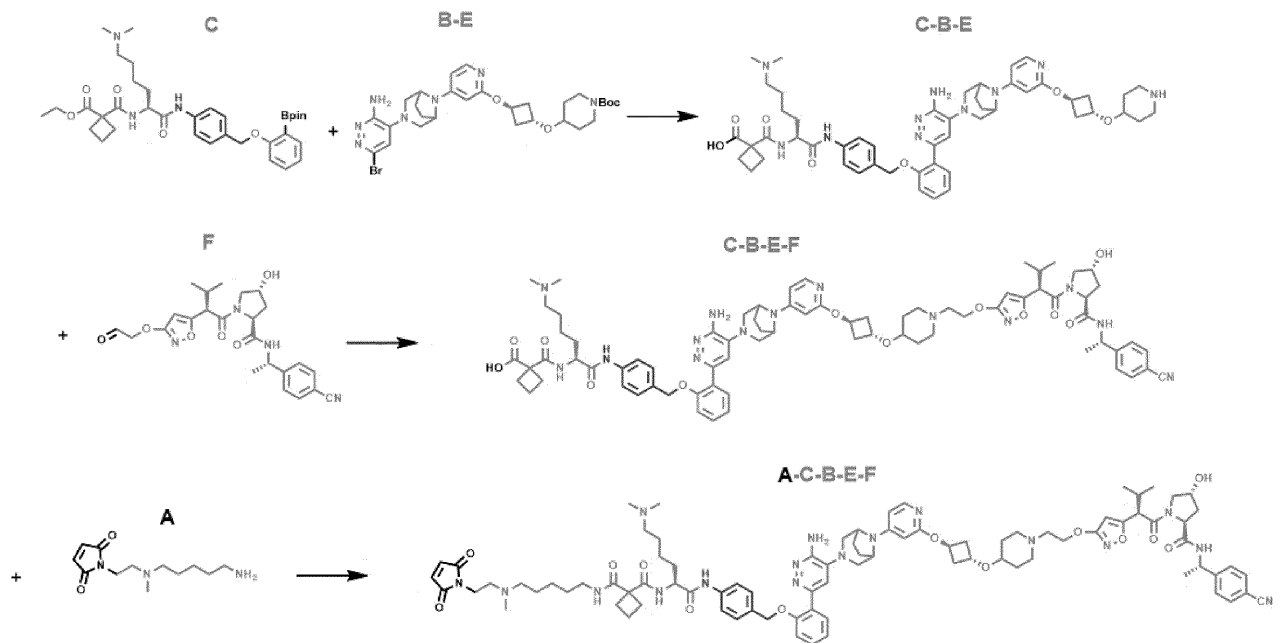
【0218】

【0211】以下の合成経路は、CIDE、L1-CIDE 及び Ab-L1-CIDE 並びに他の化合物及びその成分を調製する例示的な方法を記載する。CIDE、L1-CIDE 及び Ab-L1-CIDE 並びに他の化合物及びその成分を調製するための他の合成経路は、本明細書の他の箇所に開示されている。

50

【 0 2 1 9 】

[0 2 1 2] A b - C I D E を調製するための非限定的な一般的合成経路をスキーム 1 に示す。



スキーム 1

【 0 2 2 0 】

1. シス테인操作抗体

[0 2 1 3] シス테인操作抗体 (T H I O M A B ^{T M}) は、標準的な方法を用いて組み換え的に発現及び精製され得、通常、以下のように還元及び再酸化によってコンジュゲーションのために調製され得る。

【 0 2 2 1 】

[0 2 1 4] 組み換え発現した完全長のシス테인操作モノクローナル抗体 (T H I O M A B ^{T M} 抗体) は、シス테인付加物 (シスチン) を有するか、又は細胞培養条件のために、操作されたシス테인上でグルタチオン付加される。このように、哺乳動物細胞株から精製された T H I O M A B ^{T M} 抗体は、C y s 反応性リンカー L 1 - C I D E 中間体にコンジュゲートすることができない。シス테인操作抗体は、D T T (C l e l a n d の試薬、ジチオスレイトール) 又は T C E P (トリス (2 - カルボキシエチル) ホスフィン塩酸塩 ; G e t z e t a l (1 9 9 9) A n a l . B i o c h e m . V o l 2 7 3 : 7 3 - 8 0 ; S o l t e c V e n t u r e s , B e v e r l y , M A) などの還元剤で処理し、続いてデヒドロアスコルビン酸などの穏やかな酸化剤で鎖間ジスルフィド結合を再形成 (再酸化) することによって、本明細書に記載される L 1 - C I D E 中間体とのコンジュゲーションに対して反応性にされ得る。C H O 細胞に発現する完全長シス테인操作モノクローナル抗体 (T H I O M A B ^{T M} 抗体) (G o m e z e t a l (2 0 1 0) B i o t e c h n o l o g y a n d B i o e n g . 1 0 5 (4) : 7 4 8 - 7 6 0 ; G o m e z e t a l (2 0 1 0) B i o t e c h n o l . P r o g . 2 6 : 1 4 3 8 - 1 4 4 5) は、例えば、室温で 2 m M E D T A を含む 5 0 m M T r i s 、 p H 8 . 0 中で一晩、約 5 0 倍過剰の D T T で還元され、これにより、C y s 及びグルタチオン付加物が除去され、抗体の鎖間ジスルフィド結合が還元される。付加物の除去を P L R P - S カラムを使用する逆相 L C M S によって監視した。

【 0 2 2 2 】

[0 2 1 5] C y s 及びグルタチオン付加物を除去した後、T H I O M A B ^{T M} 抗体は、ここで詳しく説明されるカチオン交換クロマトグラフィーを含め、当該技術分野で一般

10

20

30

40

50

的に知られている方法によって精製され得る。還元された $\text{THIOMAB}^{\text{TM}}$ を希釈し、少なくとも 4 体積の 10 mM のコハク酸 (pH 5) に添加し、及び / 又は pH が約 5 になるまで 10 % の酢酸によって滴定することによって酸性にした。pH を下げ、希釈した $\text{THIOMAB}^{\text{TM}}$ 抗体を、その後、HiTrap S カチオン交換カラムにロードし、数カラム体積の 10 mM の酢酸ナトリウム (pH 5) で洗浄し、50 mM のトリス (pH 8.0)、150 mM の塩化ナトリウムで溶出した。再酸化を実行することによって、親 Mab 内に存在するシステイン残基間のジスルフィド結合が再度確立され得る。溶出され、還元された上述の $\text{THIOMAB}^{\text{TM}}$ 抗体を、15 × デヒドロアスコルビン酸 (DHA) で約 3 時間、又は 200 nM ~ 2 mM の水性硫酸銅 (CuSO_4) で室温で一晩処理した。当該技術分野において既知である他の酸化体 (すなわち、酸化剤) 及び酸化条件が使用され得る。周囲空気酸化もまた、効果的であり得る。この穏やかな部分的再酸化工程により、高い忠実度で鎖内ジスルフィドを効率的に形成する。再酸化は、PLRP-S カラムを使用する逆相 LCMS によってモニタリングされ得る。その後、再酸化した $\text{THIOMAB}^{\text{TM}}$ 抗体は、上述のコハク酸バッファーで希釈されて約 pH 5 に到達し、続いて、10 mM のコハク酸 (pH 5)、300 mM の塩化ナトリウム (バッファー B) 及び 10 mM のコハク酸 (pH 5) (バッファー A) の勾配で溶出を実行したことを除いて、上述のように S カラムで精製され得る。溶出した $\text{THIOMAB}^{\text{TM}}$ 抗体に、最終濃度 2 mM になるように EDTA が添加され得る。 $\text{THIOMAB}^{\text{TM}}$ は、必要に応じて最終濃度が 5 mg/mL 超になるように濃縮され得る。コンジュゲートの準備ができた得られた $\text{THIOMAB}^{\text{TM}}$ 抗体は、-20 °C 又は -80 °C で保存され得る。液体クロマトグラフィー / 質量分析は、6200 シリーズの TOF 又は QTOF Agilent LC/MS で行われ得る。サンプルを、PLRP-S (登録商標) (1000 Å、ミクロボアカラム (50 mm × 2.1 mm, Polymer Laboratories, Shropshire, UK)、80 °C に加熱) で色層分析した。30 ~ 40 % の B の直線勾配 (溶媒 A : 水中、0.05 % の TFA、溶媒 B : アセトニトリル中、0.04 % の TFA) を使用し、溶出剤を、エレクトロスプレー源を用いて直接イオン化した。データを回収し、Mass Hunter ソフトウェア (Agilent) によってデコンボリューションした。LC/MS 分析に先立ち、抗体 (50 マイクログラム) を、PNGase F (2 単位/mL; Prozyme, San Leandro, CA) で 2 時間 37 °C で処理して、N 結合型糖鎖 (炭水化物) を除去し得る。

10

20

30

【0223】

[0216] あるいは、抗体を、37 °C で 15 分間、LysC (0.25 µg / 50 µg (マイクログラム) 抗体) で部分的に消化して、LCMS による分析のための Fab 及び Fc 断片を得ることができる。

【0224】

2. リンカー L1 - CIDE 基の抗体へのコンジュゲーション

[0217] リンカー L1 - CIDE 化合物を抗体にコンジュゲートする 1 つの方法では、上記の還元及び再酸化手順の後、システイン操作抗体 ($\text{THIOMAB}^{\text{TM}}$ 抗体) を、10 mM コハク酸塩 (pH 5)、150 mM NaCl、2 mM EDTA 中で、1 M Tris で pH 7.5 ~ 8.5 に pH 調整する。チオール反応性基 (例えば、マレイミド若しくは 4 - ニトロピリジジスルフィド、又はメタンチオスルホニル (MTS) ジスルフィド) を有する約 3 モル ~ 20 当量の過剰のリンカー - CIDE 中間体を、プロピレングリコールの有無を問わず DMF 又は DMA に溶解した後、還元、再酸化及び pH 調整した抗体に添加する。反応物を室温又は 37 °C でインキュベートし、反応混合物の LCMS 分析によって決定される完了まで (1 ~ 約 24 時間) モニタリングする。反応が完了すると、コンジュゲートは、残りの未反応 L1 - CIDE 中間体及び凝集したタンパク質 (有意なレベルで存在する場合) を除去することを目的とする、いくつかの方法の 1 つ又は任意の組み合わせによって精製される。例えば、コンジュゲートは、最終 pH が約 5.5 になるまで 10 mM のヒスチジン - 酢酸 (pH 5.5) で希釈され、Akt 精製システムに接続された HiTrap S カラム (GE Healthcare) 又は S マキシスピン

40

50

カラム (P i e r c e) のいずれかを使用する S カチオン交換カラムクロマトグラフィーによって精製され得る。あるいは、コンジュゲートは、A k t a 精製システムに接続された S 2 0 0 カラム又は Z e b a スピンカラムを使用するゲル濾過クロマトグラフィーによって精製され得る。あるいは、未反応又は過剰のリンカー薬物を除去するために透析を使用してもよい。ゲル濾過又は透析のいずれかを使用して、T H I O M A B ^{T M} 抗体 - 薬物コンジュゲートは、2 4 0 m M のスクロースを有する 2 0 m M の H i s / 酢酸 (p H 5) 中に製剤化され得る。精製されたコンジュゲートは、遠心分離限外濾過によって濃縮され、及び / 又は無菌条件下で 0 . 2 μ m のフィルタを通してフィルタにかけ、保管のために凍結され得る。A b - L 1 - C I D E を B C A アッセイによって特性評価して、タンパク質濃度を決定し、凝集分析のために分析的 S E C (サイズ排除クロマトグラフィー) を行い、リジン C エンドペプチダーゼ (L y s C) での処理及び標準的な手段を用いた還元の後に L C - M S を行って、D A R を計算した。

10

【 0 2 2 5 】

[0 2 1 8] 0 . 7 5 m l / 分の流量で、0 . 2 5 m M の塩化カリウム及び 1 5 % の I P A を有する 0 . 2 M のリン酸カリウム (p H 6 . 2) 中、S h o d e x K W 8 0 2 . 5 カラムを使用して、コンジュゲートに対してサイズ排除クロマトグラフィーを実施する。コンジュゲートの凝集状態は、2 8 0 n m の溶出ピーク面積吸光度の積分によって決定された。

【 0 2 2 6 】

[0 2 1 9] A g i l e n t Q T O F 6 5 2 0 E S I 機器を使用して、A b - L 1 - C I D E に対して L C - M S 分析が実行され得る。一例として、A b - L 1 - C I D E は、トリス (p H 7 . 5) 中 1 : 5 0 0 重量のエンドプロテイナーゼ L y s C (P r o m e g a) で、3 7 ° C で 3 0 分間処理される。結果として生じる切断断片は、8 0 k D a に加熱した 1 0 0 0 μ m (オングストローム)、8 μ m (ミクロン) の P L R P - S (高度に架橋されたポリスチレン) カラムに充填され、5 分間で 3 0 % の B ~ 4 0 % の B までの勾配で溶出される。移動相 A は、0 . 0 5 % の T F A を有する H ₂ O であり、移動相 B は、0 . 0 4 % の T F A を有するアセトニトリルであった。流量は、0 . 5 m l / 分であった。タンパク質溶出を、2 8 0 n m での U V 吸光度検出によって、エレクトロスプレーイオン化及び M S 分析の前に監視した。非コンジュゲート F c 断片、残渣非コンジュゲート F a b、及び薬物化 F a b のクロマトグラフィー分解が、通常達成された。得られた m / z スペクトルを、M a s s H u n t e r (商標) ソフトウェア (A g i l e n t T e c h n o l o g i e s) を用いてデコンボリューションして、抗体断片の質量を算出した。デコンボリューションした L C M S スペクトルのピークを割り当て、定量化され得る。観察されたすべてのピークに対する C I D E コンジュゲート抗体に対応する 1 つ又は複数のピークの強度の比を計算することによって、C I D E 対抗体比 (D A R) が計算される。

20

30

【 0 2 2 7 】

3 . L 2 と E 3 L B の一般的な合成カップリングによる E 3 L B - L 2 中間体の調製

[0 2 2 0] ある特定の実施態様では、L 2 は、最初に第 1 の適切な溶媒、第 1 の塩基及び第 1 のカップリング試薬と接触して、第 1 の溶液が調製される。ある特定の実施態様では、L 2 と、第 1 の適切な溶媒、第 1 の塩基、及び第 1 のカップリング試薬との接触は、室温 (約 2 5 ° C) で約 1 5 分間進行する。次いで、E 3 L B は、前記第 1 の溶液と接触する。

40

【 0 2 2 8 】

[0 2 2 1] ある特定の実施態様では、E 3 L B と第 1 の溶液との接触は、室温 (約 2 5 ° C) で約 1 時間進行する。次いで、溶液は、濃縮され、任意選択的に精製される。

【 0 2 2 9 】

[0 2 2 2] ある特定の実施態様では、L 2 対第 1 の塩基対第 1 のカップリング試薬のモル比は、約 1 : 4 : 1 . 1 9 である。ある特定の実施態様では、L 2 対第 1 の塩基対第 1 のカップリング試薬のモル比は、約 1 : 2 : 0 . 5、約 1 : 3 : 1、約 1 : 4 : 2、約 1 : 5 : 3、又は約 1 : 6 : 4 である。

50

【0230】

[0223]ある特定の実施態様では、L2対E3LBのモル比は約1:1である。ある特定の実施態様では、L2対E3LBのモル比は、約1:0.5、約1:0.75、約1:2、又は約0.5:1である。

【0231】

4. E3LB-L2中間体とPBをカップリングするための一般的な合成法

[0224]ある特定の実施態様では、E3LB-L2中間体はPBにカップリングされて、CIDEが調製される。ある特定の実施態様では、PBは、最初に、第2の適切な溶媒、第2の塩基、及び第2のカップリング試薬と接触する。ある特定の実施態様では、接触は、室温(約25)で約10分間進行する。次いで、溶液は、E3LB-L2中間体と接触する。ある特定の実施態様では、第2の溶液とE3LB-L2中間体との接触は、室温(約25)で約1時間進行する。次いで、溶液は濃縮され、任意選択的に精製されて、CIDEが調製される。

10

【0232】

[0225]ある特定の実施態様では、PB対第2の塩基対第2のカップリング試薬のモル比は、約1:4:1.2である。ある特定の実施態様では、PB対第2の塩基対第2のカップリング試薬のモル比は、約1:3:0.75、約1:5:1、約1:3:2、又は約1:5:3である。

【0233】

[0226]ある特定の実施態様では、PB対E3LB-L2中間体のモル比は約1:1である。ある特定の実施態様では、PB対E3LB-L2中間体のモル比は、約1:0.5、約1:0.75、約1:2、又は約0.5:1である。

20

【0234】

5. CIDEとL1をカップリングしてL1-CIDEを調製するための一般的な合成方法

[0227]ある特定の実施態様では、CIDEは、第3の適切な溶媒中でL1及び第3の塩基と接触して、溶液が調製される。ある特定の実施態様では、接触は、約(約25)で約2時間進行する。次いで、溶液は、任意選択的に精製されて、L1-CIDEが調製され得る。

【0235】

[0228]ある特定の実施態様では、CIDE対L1のモル比は、約1:4である。ある特定の実施態様では、CIDE対L1のモル比は、約1:1、1:2、1:3、1:5、1:6、1:7、又は約1:8である。

30

【0236】

6. L1-CIDEと抗体をカップリングするための一般的な合成方法

[0229]ある特定の実施態様では、L1-CIDEは、チオール及び第4の適切な溶媒と接触して、第4の溶液が形成される。次いで、この溶液は、抗体と接触して、コンジュゲートが調製される。ある特定の実施態様では、

[0230]ある特定の実施態様では、チオールは、マレイミド又は4-ニトロピリジンスルフィドである。ある特定の実施態様では、適切な溶媒は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、及びプロピレングリコールからなる群より選択される。

40

【0237】

[0231]ある特定の実施態様では、L1-CIDE対チオール反応性基のモル比は、約3:1~約20:1である。

【0238】

[0232]ある特定の実施態様では、L1-CIDE、チオール反応性基及び適切な溶媒を含む溶液と抗体との接触は、約1~約24時間進行する。ある特定の実施態様では、L1-CIDE、チオール反応性基及び適切な溶媒を含む溶液と抗体との接触は、約室温(約25)~約37で進行する。

【0239】

50

【 0 2 3 3 】 上記の一般的な方法のある特定の実施態様では、適切な溶媒は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド及び炭酸プロピレンからなる群より選択される極性非プロトン性溶媒である。

【 0 2 4 0 】

【 0 2 3 4 】 上記の一般的な方法のある特定の実施態様では、塩基は、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIEA)、トリエチルアミン、及び 2, 2, 2, 6, 6 - テトラメチリペリジンからなる群より選択される。ある特定の実施態様では、カップリング試薬は、1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU)、(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)、(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)、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)、O - (6 - クロロベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 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 (HCTU)、O - (N - スク - シンイミジル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチル - ウロニウムテトラフルオロボレート (TSTU)、O - (5 - ノルボルネン - 2, 3 - ジカルボキシイミド) - 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 (TNTU)、O - (1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 - ピリジル - 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 (TPTU)、及びカルボニルジイミダゾール (CDI) からなる群より選択される。

【 0 2 4 1 】

【 0 2 3 5 】 上記の一般的な方法のある特定の実施態様では、接触は、約 30 秒、1 分、2 分、3 分、4 分、5 分、6 分、7 分、8 分、9 分、10 分、11 分、12 分、13 分、14 分、15 分、16 分、17 分、18 分、19 分、20 分、30 分、60 分、90 分、120 分、180 分、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、10 時間、20 時間、40 時間、60 時間又は 72 時間にわたり進行する。

【 0 2 4 2 】

【 0 2 3 6 】 上記の一般的な方法のある特定の実施態様では、接触は、約 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、60、70、80、90、又は 100 で進行する。

【 0 2 4 3 】

【 0 2 3 7 】 以下の実施例は、例示を目的として提示されているのであって、限定を目的としているのではない。

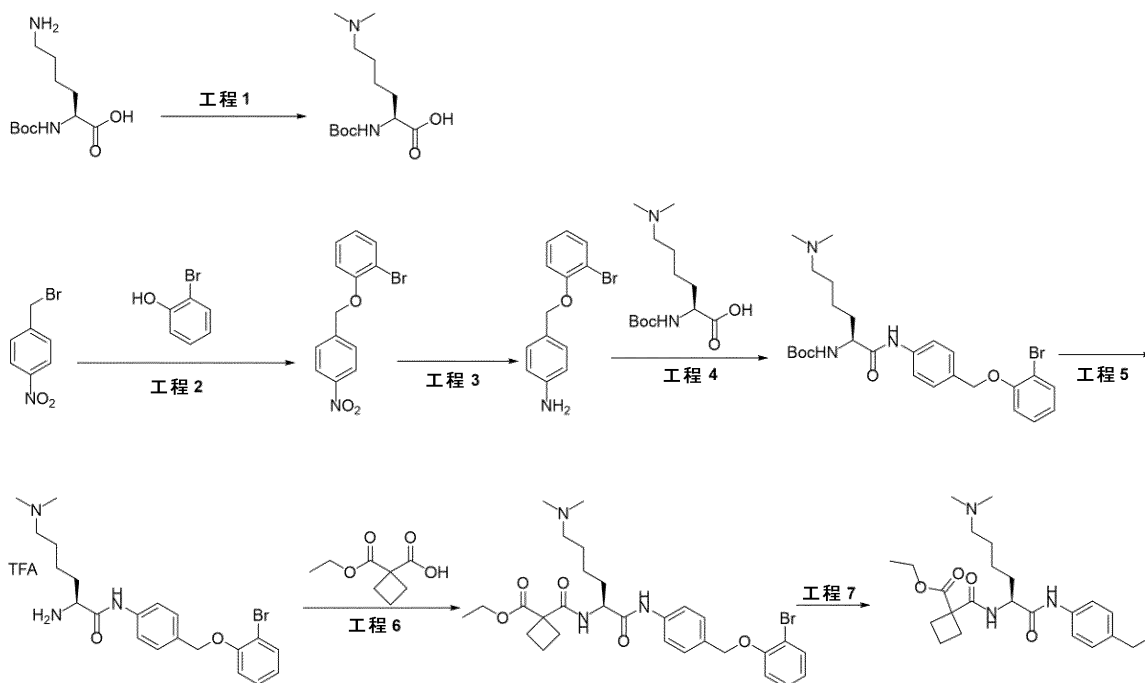
【 実施例 】

【 0 2 4 4 】

実施例 1

加水分解性リンカーの一部と PB の合成

【 0 2 3 8 】 中間体 1 : エチル (S) - 1 - ((6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 1 - ((4 - ((2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) ヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボキシレート

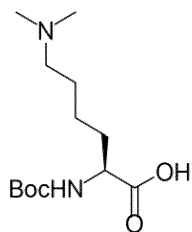


10

【 0 2 4 5 】

20

[0 2 3 9] 工程 1 : N^2 - (tert - ブトキシカルボニル) - N^6 , N^6 - ジメチル - L - リジン

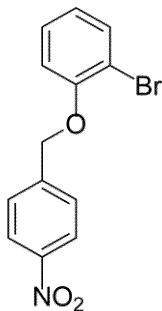


水素下 (3 atm) 、 (tert - ブトキシカルボニル) - L - リジン (20 . 0 g 、 81 . 2 mmol) 、 37 % 水性 CH_2O (12 . 2 g 、 150 mmol) 及び 10 % Pd / C (2 . 00 g) がメチルアルコール (100 mL) に入った溶液を室温で 4 時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を Et_2O で洗浄した。固体を濾過によって回収すると、表題化合物 20 . 6 g (収率 92 %) が白色の固体として得られた。LCMS (ESI) [M + H] $^+$ = 275 .

30

【 0 2 4 6 】

[0 2 4 0] 工程 2 : 1 - ブロモ - 2 - ((4 - ニトロベンジル) オキシ) ベンゼン



40

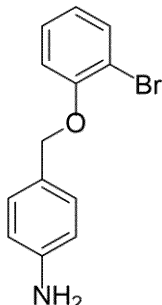
2 - ブロモフェノール (52 . 6 g 、 304 mmol) 、 1 - (ブロモメチル) - 4 - ニトロベンゼン (65 . 7 g 、 304 mmol) 及び K_2CO_3 (83 . 9 g 、 608 mmol) が DMF (700 mL) に入った溶液を室温で 1 時間攪拌した。 $EtOAc$ を添

50

加し、水を使用して3回洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮すると、表題化合物73.8g(収率78%)が黄色の固体として得られた。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.34-8.24(m, 2H), 7.81-7.70(m, 2H), 7.62(dd, $J=7.9, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.36(ddd, $J=8.3, 7.3, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.20(dd, $J=8.3, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 6.94(td, $J=7.6, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 5.39(s, 2H)。

【0247】

[0241] 工程3: 4-((2-ブロモフェノキシ)メチル)アニリン



10

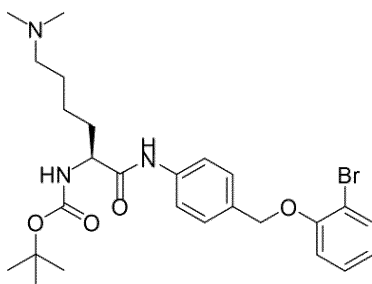
窒素下、1-ブロモ-2-((4-ニトロベンジル)オキシ)ベンゼン(43.0g、139.5mmol)及び K_2CO_3 (115g、837mmol)がアセトニトリル(800mL)及び水(400mL)に入った溶液に、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (242g、1395mmol)を0で小分けにして添加した。混合物を室温で6時間攪拌し、EtOAcを用いて生成物を1回抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮すると、表題化合物35g(粗製)が黄色の固体として得られた。LCMS(ESI) $[M+H]^+ = 278$ 。

20

【0248】

[0242] 工程4: tert-ブチル(S)-(1-((4-((2-ブロモフェノキシ)メチル)フェニル)アミノ)-6-(ジメチルアミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)カルバメート

30



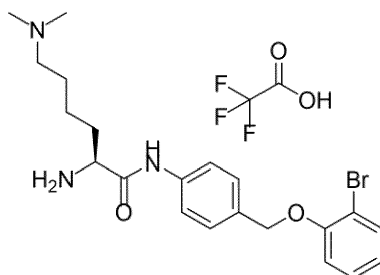
窒素下、 N^2 -(tert-ブトキシカルボニル)- N^6 , N^6 -ジメチル-L-リジン(13.3g、48.4mmol)及びNMM(10.3g、96.9mmol)がテトラヒドロフラン(200mL)に入った溶液に、クロロギ酸イソ-ブチル(7.91g、58.1mmol)を-25で滴下した。反応物を-25で0.5時間攪拌した。4-((2-ブロモフェノキシ)メチル)アニリン(16.1g、粗製)がテトラヒドロフラン(120mL)に入った溶液を-25で添加した。その反応物を室温で4時間攪拌した。溶媒を真空下で濃縮した。DCMを添加し、水で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(溶媒勾配: 0-9% MeOH/DCM)により精製し、6.70g(収率25%)の表題化合物を白色の固体として得た。LCMS(ESI) $[M+H]^+ = 534$ 。

40

【0249】

50

[0 2 4 3] 工程 5 : (S) - 2 - アミノ - N - (4 - ((2 - ブロモフェノキシ) メチル) フェニル) - 6 - (ジメチルアミノ) ヘキサンアミド (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩)



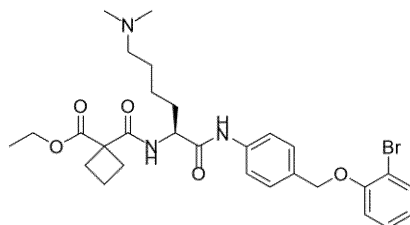
10

tert - ブチル (S) - (1 - ((4 - ((2 - ブロモフェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバメート (4 . 0 0 g 、 7 . 4 8 m m o l) が 5 % T F A / H F I P (5 0 m L) に入った溶液を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を真空下で濃縮して、次の工程で直接使用した。L C M S (E S I) [M + H] ⁺ = 4 3 4 .

【 0 2 5 0 】

[0 2 4 4] 工程 6 : エチル (S) - 1 - ((1 - ((4 - ((2 - ブロモフェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボキシレート

20



(S) - 2 - アミノ - N - (4 - ((2 - ブロモフェノキシ) メチル) フェニル) - 6 - (ジメチルアミノ) ヘキサンアミド (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩) (工程 5 からの粗製) 、 1 - (エトキシカルボニル) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (1 . 5 5 g 、 8 . 9 8 m m o l) 及び D I P E A (9 . 6 5 g 、 7 4 . 8 m m o l) の D M F (2 0 m L) 中の溶液に、H A T U (3 . 4 1 g 、 8 . 9 8 m m o l) を 0 で添加した。混合物を室温で 0 . 5 時間攪拌した。粗製物をプレパック C 1 8 カラム (溶媒勾配 : 水中 0 ~ 1 0 0 % M e O H (0 . 0 5 % N H ₄ H C O ₃)) により精製すると、2 . 7 0 g (収率 6 1 %) の表題化合物が赤色の固体として得られた。L C M S (E S I) [M + H] ⁺ = 5 8 8 . ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , p p m) δ 9 . 8 7 (s , 1 H) , 7 . 7 2 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 5 4 - 7 . 4 2 (m , 3 H) , 7 . 3 0 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 7 . 2 1 (d d d , J = 8 . 8 , 7 . 3 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 0 7 (d d , J = 8 . 4 , 1 . 5 H z , 1 H) , 6 . 7 7 (t d , J = 7 . 6 , 1 . 4 H z , 1 H) , 5 . 0 2 (s , 2 H) , 4 . 3 0 (q , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 4 . 0 0 (q , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 2 . 3 5 - 2 . 2 1 (m , 2 H) , 2 . 0 3 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 1 . 9 6 (s , 6 H) , 1 . 8 0 - 1 . 4 1 (m , 4 H) , 1 . 3 0 - 1 . 1 4 (m , 6 H) , 1 . 0 6 (t , J = 7 . 1 H z , 3 H) .

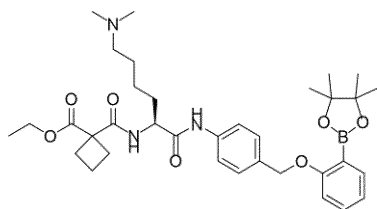
30

40

【 0 2 5 1 】

[0 2 4 5] 工程 7 : エチル (S) - 1 - ((6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 1 - ((4 - ((2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) ヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボキシレート

50



窒素下、エチル (S) - 1 - ((1 - ((4 - ((2 - ブロモフェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボキシレート (500 mg、0.852 mmol)、B₂Pi n₂ (649 mg、2.55 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (124 mg、0.170 mmol) 及び KOAc (250 mg、2.55 mmol) が 1, 4 - ジオキサン (5 mL) に入った溶液を、80 で 2 時間撹拌した。反応物を DCM で希釈し、水で洗淨した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (勾配: 0% ~ 20% MeOH / DCM (0.3% 7 M NH₃ / MeOH を含有)) によって精製して、390 mg (収率 72%) の表題化合物を黄色の固体として得た。LC - MS: (ESI, m/z): [M + H]⁺ = 636.

10

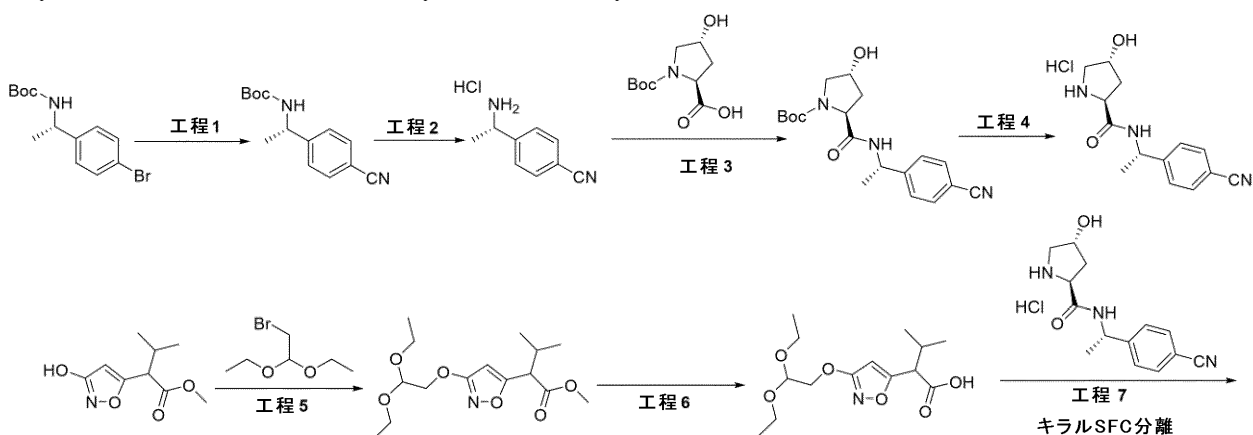
【0252】

実施例 2

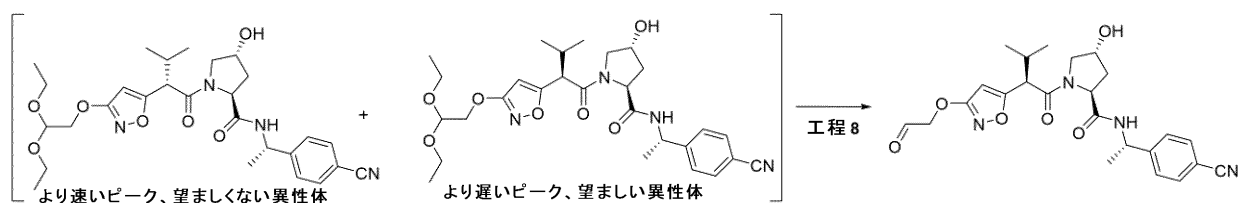
20

E3LB の一部の合成

[0246] 中間体 2: (2S, 4R) - N - ((S) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - (2 - オキソエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド



30

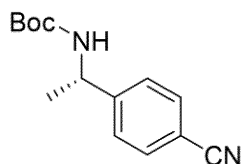


40

【0253】

[0247] 工程 1: tert - ブチル (S) - (1 - (4 - シアノフェニル) エチル) カルバメート

50

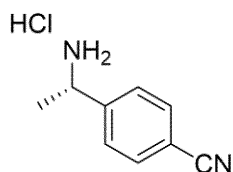


窒素下、tert-ブチル(S)-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)カルバメート(5.00 g、16.7 mmol)、シアノ亜鉛(2.32 g、20.1 mmol)及びPd(PPh₃)₄(184 mg、0.159 mmol)がDMF(50 mL)に入った溶液を80℃で30分間撹拌した。その後、反応混合物を水に注ぎ、固体を濾過により回収し、水で洗浄した。固体をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(溶媒勾配: 0%~30% EtOAc/石油エーテル)により精製して、2.80 g(収率68%)の表題化合物を無色の油として得た。LCMS(ESI): [M+H]⁺ = 247.

10

【0254】

[0248] 工程2: (S)-4-(1-アミノエチル)ベンゾニトリル(塩化水素塩)



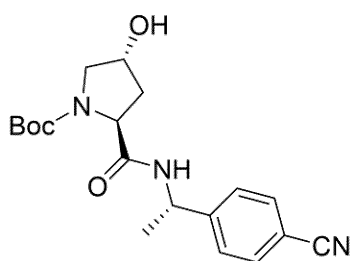
20

窒素下、tert-ブチル(S)-(1-(4-シアノフェニル)エチル)カルバメート(2.80 g、11.4 mmol)がCH₂Cl₂(10 mL)及び4M HCl/ジオキサン(20 mL)に入った溶液を室温で1時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮して、2.8 g(粗製)の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 147.

【0255】

[0249] 工程3: tert-ブチル(2S, 4R)-2-(((S)-1-(4-シアノフェニル)エチル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート

30



40

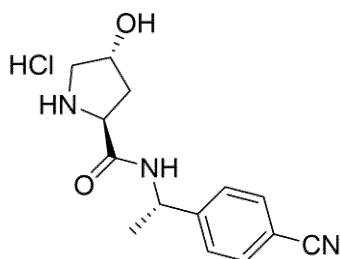
窒素下、(S)-4-(1-アミノエチル)ベンゾニトリル(2.35 g、16.1 mmol)、(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸(3.71 g、16.1 mmol)、HATU(7.34 g、19.3 mmol)及びDIPEA(20.7 g、161 mmol)がDMF(20 mL)に入った溶液を室温で30分間撹拌した。反応物をプレパックC18カラム(溶媒勾配: 水中0~60% ACN(0.05% NH₄HCO₃))により精製して、4.60 g(収率50%)の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 360.

【0256】

[0250] 工程4: (2S, 4R)-N-(((S)-1-(4-シアノフェニル)エ

50

チル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (塩化水素塩)

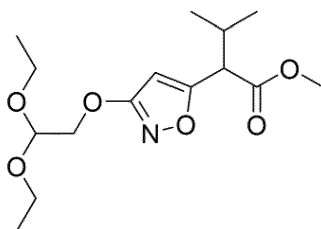


窒素下、tert - ブチル (2S, 4R) - 2 - (((S) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) カルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレート (3.50 g、9.7 mmol) が CH₂Cl₂ (35 mL) 及び 4 M HCl / ジオキサン (70 mL) に入った溶液を室温で 30 分間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮して、3.1 g (粗製) の表題化合物を白色の固体として得た。LC - MS : (ESI, m/z) : [M + H]⁺ = 260.

10

【0257】

[0251] 工程 5 : メチル 2 - (3 - (2, 2 - ジエトキシエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) - 3 - メチルブタノエート



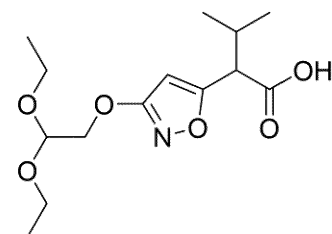
20

メチル 2 - (3 - ヒドロキシイソキサゾル - 5 - イル) - 3 - メチルブタノエート (10.0 g、50.2 mmol)、2 - ブロモ - 1, 1 - ジエトキシエタン (11.3 mL、75.1 mmol) 及び K₂CO₃ (13.9 g、101 mmol) が DMF (150 mL) に入った溶液を 70 °C で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、水で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をプレバック C18 カラム (溶媒勾配 : 水中 0 ~ 100 % ACN (0.05 % NH₄HCO₃)) により精製すると、12.5 g (収率 79 %) の表題化合物が黄色の油として得られた。LC - MS : (ESI, m/z) : [M + H]⁺ = 316.

30

【0258】

[0252] 工程 6 : 2 - (3 - (2, 2 - ジエトキシエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) - 3 - メチルブタン酸



40

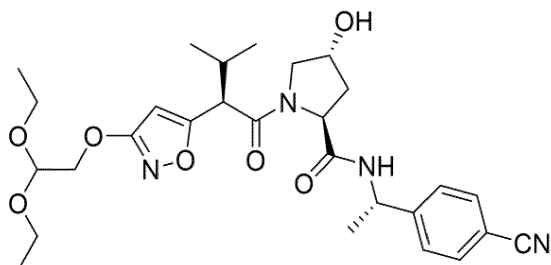
メチル 2 - (3 - (2, 2 - ジエトキシエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) - 3 - メチルブタノエート (12.5 g、39.6 mmol) 及び LiOH (4.75 g、198 mmol) がテトラヒドロフラン (100 mL) 及び水 (100 mL) に入った溶液を室温で 4 時間撹拌した。pH を 1 M の塩化水素で 4 ~ 5 に調整し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、表題化合物 13 g (粗製) を白色の固体として得た。LC - MS : (ESI, m/z) : [M + Na]⁺

50

= 3 2 4 .

【 0 2 5 9 】

[0 2 5 3] 工程 7 : (2 S , 4 R) - N - ((S) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) - 1 - ((R) - 2 - (3 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド



10

(2 S , 4 R) - N - ((S) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (塩化水素塩) (3 . 0 0 g 、 工程 4 から の 粗 製) 、 2 - (3 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) - 3 - メチルブタン酸 (3 . 0 0 g 、 9 . 9 6 m m o l) 、 H A T U (4 . 5 6 g 、 1 2 . 0 m m o l) 及 び D I P E A (3 . 8 5 g 、 2 9 . 8 m m o l) が D M F (3 0 m L) に 入 っ た 溶 液 を 室 温 で 3 0 分 間 攪 拌 し た 。 粗 製 物 を プレパック C 1 8 カラム (溶媒 勾配 : 水 中 0 ~ 1 0 0 % A C N (0 . 0 5 % N H 4 H C O 3)) に よ り 精 製 し て 、 2 つ の 異 性 体 の 4 . 3 g の 混 合 物 を 黄 色 の 固 体 と し て 得 た 。 混 合 物 を 以 下 の 条 件 : カ ラ ム : C H I R A L P A K I G - 3 、 3 . 0 * 5 0 m m 、 3 μ m ; 移 動 相 B : I P A (0 . 1 % D E A) ; 流 量 : 2 m L / 分 ; 勾 配 : 等 質 性 1 0 % B ; 波 長 : 2 2 0 n m で P r e p C h i r a l S F C に よ り 分 離 し て 、 2 . 1 4 g (よ り 速 い ピーク 、 望 ま し く な い 異 性 体) 及 び 2 . 6 g (よ り 遅 い ピーク 、 望 ま し い 異 性 体) を 黄 色 の 固 体 と し て 得 た 。

20

【 0 2 6 0 】

[0 2 5 4] よ り 速 い ピーク (望 ま し く な い 異 性 体) に つ い て は : L C - M S : (E S I , m / z) : [M + N a] ⁺ = 5 6 5 . ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , p p m) δ 8 . 3 5 (8 . 9 5) (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 8 5 - 7 . 7 0 (m , 2 H) , 7 . 5 2 - 7 . 3 0 (m , 2 H) , 6 . 0 8 (6 . 1 6) (s , 1 H) , 5 . 1 0 (d , J = 3 . 6 H z , 1 H) , 5 . 0 6 - 4 . 8 3 (m , 1 H) , 4 . 7 9 (t d , J = 5 . 2 , 1 . 7 H z , 1 H) , 4 . 5 5 - 4 . 2 9 (m , 1 H) , 4 . 2 7 - 4 . 1 9 (m , 1 H) , 4 . 1 2 - 3 . 9 9 (m , 2 H) , 3 . 7 3 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 3 . 6 7 - 3 . 3 8 (m , 6 H) , 2 . 3 4 - 2 . 1 5 (m , 1 H) , 2 . 0 9 - 1 . 8 1 (m , 1 H) , 1 . 7 8 - 1 . 6 0 (m , 1 H) , 1 . 4 0 - 1 . 2 5 (m , 3 H) , 1 . 1 9 - 1 . 0 5 (m , 6 H) , 1 . 0 5 - 0 . 9 0 (m , 3 H) , 0 . 8 5 - 0 . 7 0 (m , 3 H) .

30

【 0 2 6 1 】

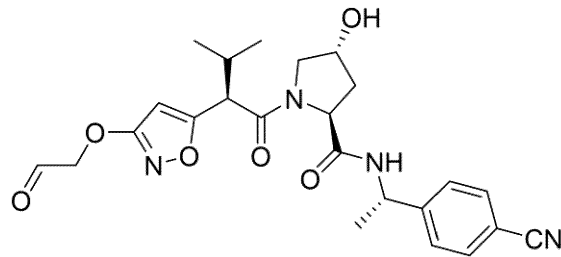
[0 2 5 5] よ り 遅 い ピーク (望 ま し い 異 性 体) に つ い て は : L C - M S : (E S I , m / z) : [M + N a] ⁺ = 5 6 5 . ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , p p m) δ 8 . 4 6 (8 . 8 5) (d , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 3 - 7 . 7 2 (m , 2 H) , 7 . 4 5 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 6 . 1 3 (5 . 9 2) (m , 1 H) , 5 . 0 9 (d , J = 3 . 3 H z , 1 H) , 4 . 9 8 - 4 . 8 2 (m , 1 H) , 4 . 7 9 (t d , J = 5 . 2 , 2 . 0 H z , 1 H) , 4 . 3 9 - 4 . 2 8 (m , 1 H) , 4 . 2 4 (s , 1 H) , 4 . 0 7 (d , J = 5 . 2 H z , 2 H) , 3 . 8 0 - 3 . 5 9 (m , 4 H) , 3 . 5 6 - 3 . 3 9 (m , 3 H) , 2 . 2 9 - 2 . 1 3 (m , 1 H) , 2 . 0 5 - 1 . 6 5 (m , 2 H) , 1 . 4 5 - 1 . 2 5 (m , 3 H) , 1 . 2 0 - 1 . 0 0 (m , 6 H) , 0 . 9 3 (t , J = 6 . 9 H z , 3 H) , 0 . 7 9 (d d , J = 9 . 4 , 6 . 7 H z , 3 H) .

40

【 0 2 6 2 】

50

【0256】工程8：(2S, 4R) - N - ((S) - 1 - (4 - シアノフェニル)エチル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - (2 - オキシエトキシ)イソキサゾル - 5 - イル)ブタノイル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド



10

(2S, 4R) - N - ((S) - 1 - (4 - シアノフェニル)エチル) - 1 - ((R) - 2 - (3 - (2, 2 - ジエトキシエトキシ)イソキサゾル - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (300 mg、0.550 mmol) がテトラヒドロフラン (3 mL) 及び 1 M H_2SO_4 (3 mL) に入った溶液を 50 で 2 時間撹拌した。溶液を冷却し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で pH を 8 に調整した。生成物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、250 mg (粗製) の表題化合物を白色の固体として得た。LC - MS : (ESI, m/z) : $[M + H]^+ = 469$.

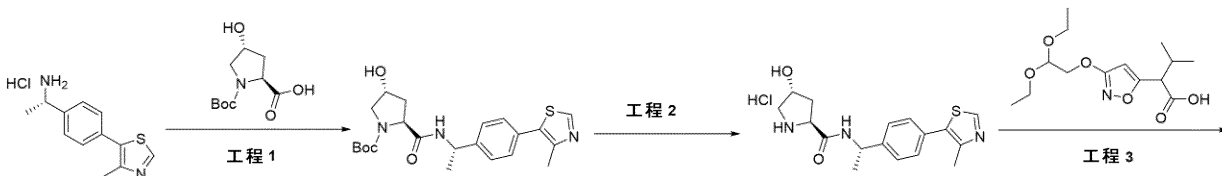
20

【0263】

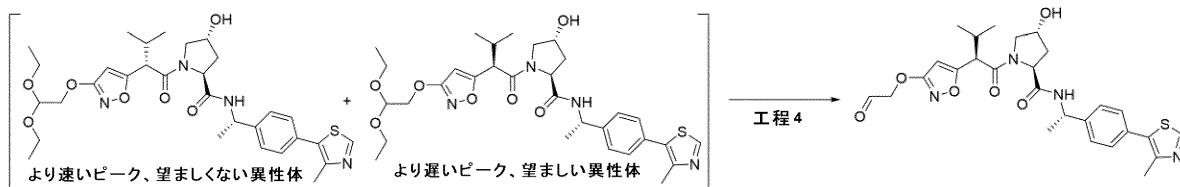
実施例 3

E 3 L B の一部の合成

【0257】中間体 3 : (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - (2 - オキシエトキシ)イソキサゾル - 5 - イル)ブタノイル) - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド



30

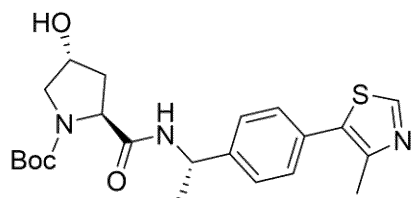


40

【0264】

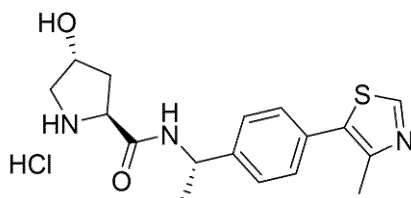
【0258】工程1：tert - ブチル (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート

50



(S)-1-(4-(4-メチルチアゾル-5-イル)フェニル)エタン-1-アミン(塩酸塩)(10.0 g、39.3 mmol)、(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸(9.07 g、39.2 mmol)、HATU(17.9 g、47.0 mmol)及びDIPEA(25.3 g、195 mmol)がDMF(100 mL)に入った溶液を室温で1時間撹拌した。反応物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をプレパックC18カラム(溶媒勾配:水中0~100% ACN(0.05% NH₄HCO₃))により精製すると、14.2 g(収率83%)の表題化合物が、オフホワイトの固体として得られた。LC-MS:(ESI, m/z):[M+H]⁺=432.

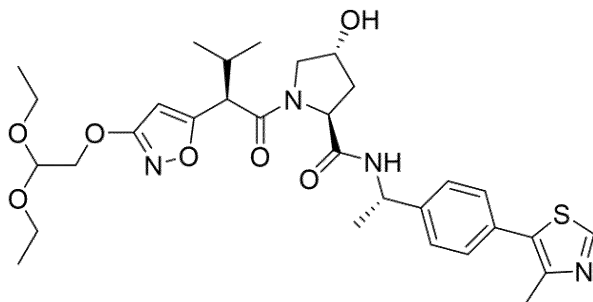
[0259]工程2:(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾル-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド(塩酸塩)



tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾル-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート(6.89 g、13.5 mmol)が4M HCl/ジオキサン(50 mL)及びジクロロメタン(100 mL)に入った溶液を室温で1時間撹拌した。溶媒を真空下で濃縮して、5.8 g(粗製)の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS:(ESI, m/z):[M+H]⁺=332.

【0265】

[0260]工程3:(2S, 4R)-1-((R)-2-(3-(2,2-ジエトキシエトキシ)イソキサゾル-5-イル)-3-メチルブタン酸)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾル-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド



2-(3-(2,2-ジエトキシエトキシ)イソキサゾル-5-イル)-3-メチルブタン酸(4.80 g、15.9 mmol)、(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾル-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2

- カルボキサミド (5 . 7 8 g 、 1 5 . 7 m m o l) 、 H A T U (7 . 2 9 g 、 1 9 . 2 m m o l) 及び D I P E A (6 . 1 9 g 、 4 8 . 0 m m o l) が D M F (6 0 m L) に入った溶液を室温で 3 0 分間撹拌した。粗製物をプレパック C 1 8 カラム (溶媒勾配 : 水中 0 ~ 1 0 0 % A C N (0 . 0 5 % N H ₄ H C O ₃)) により精製して、 2 つの異性体の 7 . 8 g の混合物を黄色の固体として得た。混合物を以下の条件 : カラム : C H I R A L A R T A m y l o s e - S A 、 5 * 2 5 c m 、 5 μ m ; 移動相 A : C O ₂ 、 移動相 B : M e O H ; 流量 : 2 0 0 m L / 分 ; 勾配 : 等質性 4 0 % B ; カラム温度 () : 3 5 ; 背圧 (バール) : 1 0 0 ; 波長 : 2 2 0 n m ; R T 1 (分) : 2 . 6 1 ; R T 2 (分) : 3 . 6 3 ; サンプル溶媒 : M e O H (0 . 1 % 2 M N H ₃ - M e O H) で P r e p c h i r a l S F C により分離し、 2 . 5 7 g のより速いピーク (望ましくない異性体) 及び 3 . 0 0 g のより遅いピーク (望ましい異性体) を黄色の固体として得た。

10

【 0 2 6 6 】

[0 2 6 1] より速いピーク (望ましくない異性体) については : L C - M S : (E S I , m / z) : [M + H] ⁺ = 6 1 5 ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , p p m) δ 9 . 0 2 (s , 1 H) , 8 . 3 1 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 8 - 7 . 2 9 (m , 4 H) , 6 . 1 6 (6 . 2 3) (s , 1 H) , 5 . 0 9 (d , J = 3 . 6 H z , 1 H) , 5 . 0 5 - 4 . 7 1 (m , 2 H) , 4 . 5 2 - 4 . 3 8 (m , 1 H) , 4 . 2 5 (s , 1 H) , 4 . 1 9 - 4 . 0 4 (m , 2 H) , 3 . 8 3 - 3 . 3 9 (m , 7 H) , 2 . 4 4 (d , J = 3 . 4 H z , 3 H) , 2 . 3 2 - 1 . 7 4 (m , 3 H) , 1 . 5 4 - 1 . 3 0 (m , 3 H) , 1 . 2 3 - 1 . 0 9 (m , 6 H) , 1 . 0 8 - 0 . 7 3 (m , 6 H) .

20

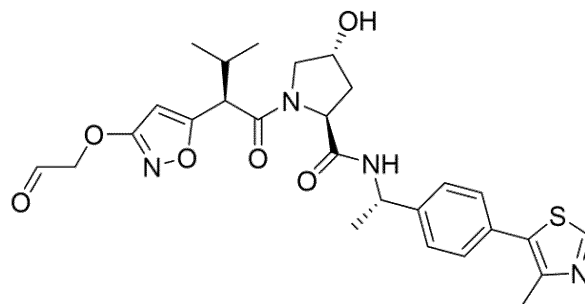
【 0 2 6 7 】

[0 2 6 2] より遅いピーク (望ましい異性体) については : L C - M S : (E S I , m / z) : [M + H] ⁺ = 6 1 5 ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , p p m) δ 8 . 9 7 (d , J = 2 . 6 H z , 1 H) , 8 . 4 0 (8 . 8 0) (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 7 . 5 0 - 7 . 2 6 (m , 4 H) , 6 . 1 2 (5 . 9 4) (s , 1 H) , 5 . 0 8 (d , J = 3 . 3 H z , 1 H) , 4 . 9 5 - 4 . 8 0 (m , 1 H) , 4 . 7 9 (t , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 4 . 3 6 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 4 . 2 6 (s , 1 H) , 4 . 0 8 (d , J = 5 . 2 H z , 2 H) , 3 . 7 3 - 3 . 3 6 (m , 7 H) , 2 . 4 4 (d , J = 1 . 5 H z , 3 H) , 2 . 2 9 - 1 . 9 6 (m , 2 H) , 1 . 8 0 - 1 . 6 5 (m , 1 H) , 1 . 5 0 - 1 . 3 0 (m , 3 H) , 1 . 2 0 - 1 . 0 5 (m , 6 H) , 1 . 0 5 - 0 . 9 0 (m , 3 H) , 0 . 8 5 - 0 . 7 0 (m , 3 H) .

30

【 0 2 6 8 】

[0 2 6 3] 工程 4 : (2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - (2 - オキシエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) ブタノイル) - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド



40

(2 S , 4 R) - 1 - ((R) - 2 - (3 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (3 0 0 m g 、 0 . 4 9 0 m m o l) がテトラヒドロフラン (3 m L) 及び 1 M H ₂ S

50

0.4 (3 mL) に入れた溶液を 50 で 2 時間撹拌した。溶液を冷却し、pH を飽和重炭酸ナトリウム溶液で 8 に調整した。生成物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、260 mg (粗製) の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 541.

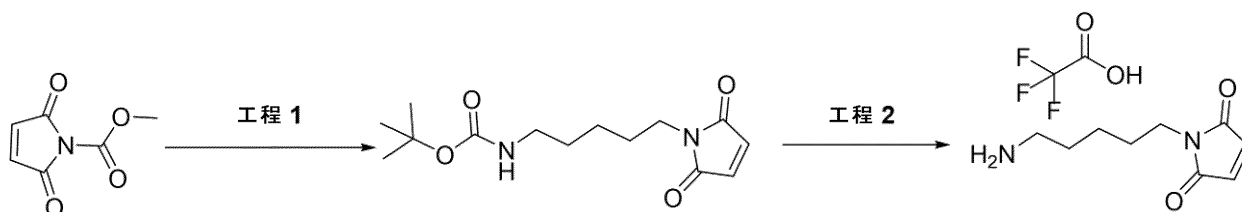
【0269】

実施例 4

加水分解性リンカーの一部の合成

【0264】中間体 4: 1-(5-アミノペンチル)-1H-ピロール-2,5-ジオン(2,2,2-トリフルオロ酢酸)

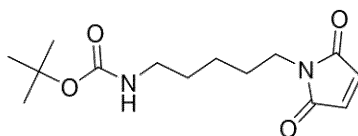
10



【0270】

【0265】工程 1: tert-ブチル(5-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ペンチル)カルバメート

20

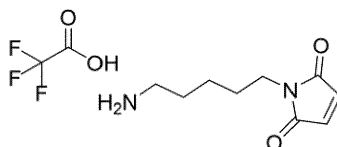


窒素下、tert-ブチル(5-アミノペンチル)カルバメート(2.60 g、12.8 mmol)のジオキサソ(20 mL)及び飽和 NaHCO₃(64 mL)中の溶液に、メチル 2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート(2.00 g、12.9 mmol)を 0 で添加した。溶液を 0 で 40 分間撹拌した。その後、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(勾配: 0% ~ 30% EtOAc / 石油エーテル)により精製して、2.00 g (収率 54%) の表題化合物を褐色の油として得た。LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 283.

30

【0271】

【0266】工程 2: 1-(5-アミノペンチル)-1H-ピロール-2,5-ジオン(2,2,2-トリフルオロ酢酸)



40

窒素下、tert-ブチル(5-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ペンチル)カルバメート(200 mg、0.709 mmol)の TFA (0.5 mL) 及びジクロロメタン(2 mL)中の溶液を室温で 30 分間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮して、270 mg (粗製) の表題化合物を黄色の油として得た。LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 183.

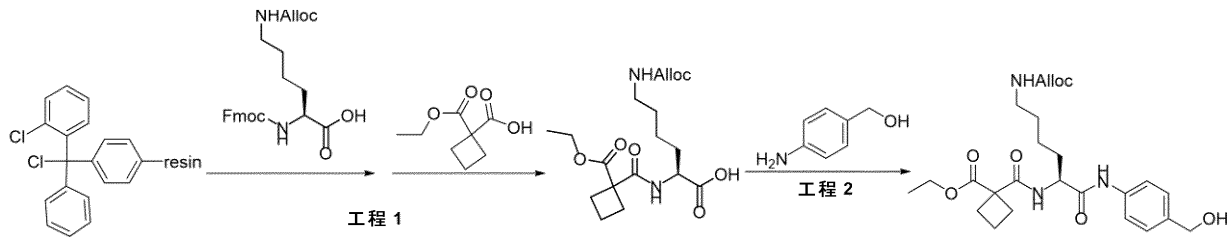
【0272】

実施例 5

加水分解性リンカーの一部の合成

50

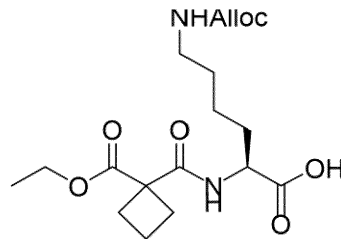
【 0 2 6 7 】 中間体 5 : エチル (S) - 1 - ((6 - (((アリルオキシ) カルボニル) アミノ) - 1 - ((4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボキシレート



10

【 0 2 7 3 】

【 0 2 6 8 】 工程 1 : N^6 - ((アリルオキシ) カルボニル) - N^2 - (1 - (エトキシカルボニル) シクロブタン - 1 - カルボニル) - L - リジン



20

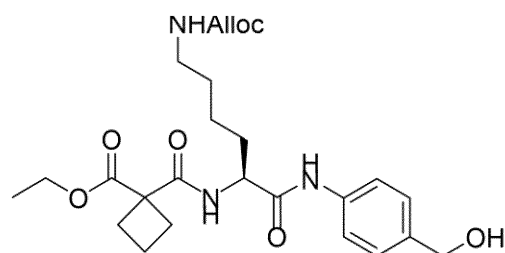
N^2 - (((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) - N^6 - ((アリルオキシ) カルボニル) - L - リジン (9 0 0 m g 、 1 . 9 8 m m o l) 及び D I P E A (1 g 、 7 . 7 5 m m o l) の D C M (1 0 m L) 及び D M F (1 0 m L) 中の溶液を 2 - クロロトリチルクロリド樹脂 (2 g) に添加した。混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。5 m L の M e O H を添加し、室温で 0 . 5 時間撹拌した。D M F を使用して樹脂を 3 回洗浄した。ピペリジン (4 m L) 及び D M F (1 6 m L) の溶液を添加し、室温で 0 . 5 時間かき混ぜた。その後、D M F を使用して 4 回洗浄した。その後、1 - エトキシカルボニルシクロブタンカルボン酸 (5 1 4 m g 、 2 . 9 8 m m o l) 及び D I P E A (7 7 1 m g 、 5 . 9 7 m m o l) が D M F (1 5 m L) に入った溶液に、H A T U (1 . 1 g 、 2 . 8 9 m m o l) 及び H O B t (4 5 4 m g 、 2 . 9 8 m m o l) を 0 で添加し、室温で 0 . 5 時間撹拌した。溶液を上記の樹脂に添加し、室温で 1 時間撹拌した。D M F を使用して樹脂を 3 回洗浄し、続いて D C M で洗浄した。H F I P (4 m L) 及び D C M (1 6 m L) の溶液中で樹脂を 1 時間かき混ぜた。樹脂をフィルタにかけ、濾液を濃縮して、9 0 0 m g (粗製) の表題化合物を黄色の油として得た。L C M S (E S I , m / z) [M + H] ⁺ = 3 8 5 .

30

【 0 2 7 4 】

【 0 2 6 9 】 工程 2 : エチル (S) - 1 - ((6 - (((アリルオキシ) カルボニル) アミノ) - 1 - ((4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボキシレート

40



N^6 - ((アリルオキシ) カルボニル) - N^2 - (1 - (エトキシカルボニル) シクロ

50

ブタン - 1 - カルボニル) - L - リジン (4 . 2 g、10 . 96 mmol)、(4 - アミノフェニル) メタノール (1 . 48 g、11 . 9 mmol)、EEDQ (5 . 41 g、21 . 8 mmol) の DCM (40 mL) 及び MeOH (20 mL) 中の溶液を 30 で 1 時間撹拌した。溶媒をエバポレートし、粗製物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶媒勾配 : DCM 中 0 - 10 % MeOH) により精製して、2 . 6 g (収率 49 %) の表題化合物を黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) [M + H]⁺ = 490 .

【0275】

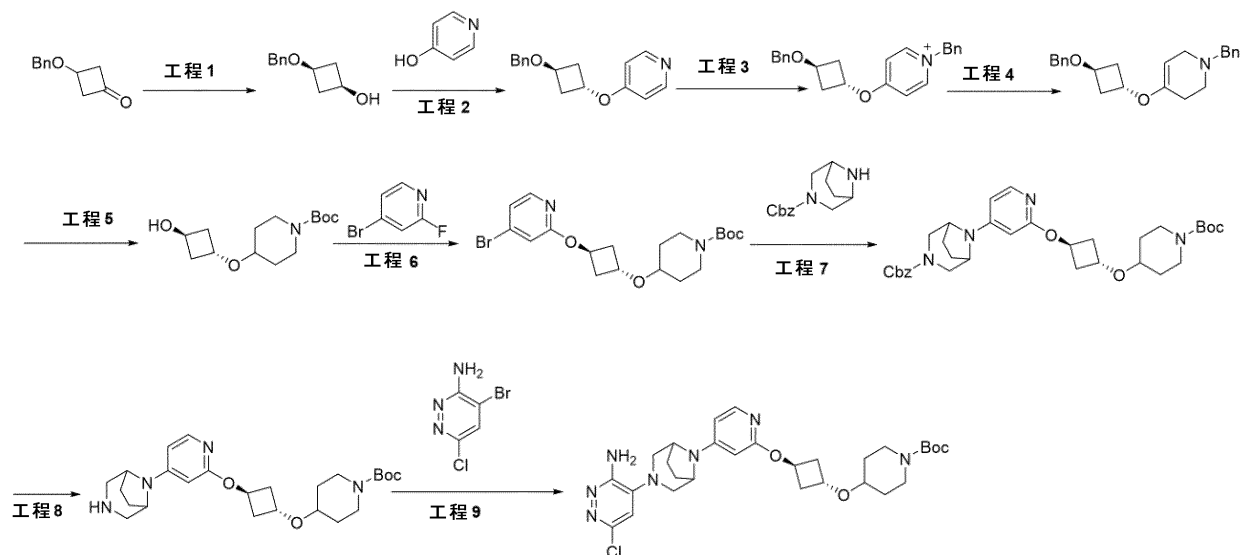
実施例 6

リンカー L 2 の一部の合成

10

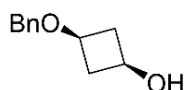
[0270] 中間体 6 : tert - ブチル 4 - ((1r, 3r) - 3 - ((4 - (3 - (3 - アミノ - 6 - クロロピリダジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

20



30

工程 1 : (1s, 3s) - 3 - (ベンジルオキシ) シクロブタン - 1 - オール



窒素下、3 - (ベンジルオキシ) シクロブタン - 1 - オン (10 . 0 g、56 . 8 mmol) がメタノール (100 mL) に入った溶液に NaBH₄ (2 . 15 g、56 . 9 mmol) を 0 で添加した。得られた溶液を 0 で 1 時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶媒勾配 : 0 - 50 % 酢酸エチル / 石油エーテル) により精製して、9 . 85 g (収率 97 . 4 %) の表題化合物を無色の油として得た。LC - MS : (ESI, m/z) : [M + H]⁺ = 179 .

40

【0276】

[0271] 工程 2 : 4 - ((1r, 3r) - 3 - (ベンジルオキシ) シクロブトキシ) ピリジン



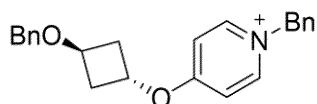
50

窒素下、(1s, 3s) - 3 - (ベンジルオキシ)シクロブタン - 1 - オール (11.0 g、61.7 mmol)、ピリジン - 4 - オール (8.80 g、92.5 mmol) 及び PPh_3 (19.4 g、74.2 mmol) がテトラヒドロフラン (110 mL) に入った溶液に、DIAD (14.9 g、74.1 mmol) を 0 で添加した。反応物を 50 で 2 時間撹拌した。有機層を真空下で濃縮した。得られた溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶媒勾配: 0 - 50% 酢酸エチル / 石油エーテル) により精製して、15.0 g (粗製) の表題化合物を黄色の油として得た。LC - MS: (ESI, m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 256$.

【0277】

10

[0272] 工程 3: 1 - ベンジル - 4 - ((1r, 3r) - 3 - (ベンジルオキシ)シクロブトキシ)ピリジン - 1 - イウム

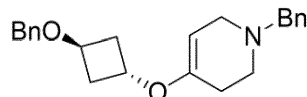


窒素下、4 - ((1r, 3r) - 3 - (ベンジルオキシ)シクロブトキシ)ピリジン (7.00 g、粗製) 及び BnBr (4.69 g、27.4 mmol) がトルエン (70 mL) に入った溶液を 80 で一晩撹拌した。溶液を真空下で濃縮した。石油エーテルを添加し、白色の固体が析出するまで溶液を撹拌した。濾過後、固体を回収し、7.86 g の表題化合物を白色の固体として得た。LC - MS: (ESI, m/z): $[\text{M}]^+ = 346$.

20

【0278】

[0273] 工程 4: 1 - ベンジル - 4 - ((1r, 3r) - 3 - (ベンジルオキシ)シクロブトキシ) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン



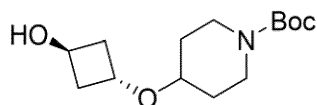
30

窒素下、1 - ベンジル - 4 - ((1r, 3r) - 3 - (ベンジルオキシ)シクロブトキシ)ピリジン - 1 - イウム (7.50 g、21.7 mmol) がエタノール (75 mL) に入った溶液に NaBH_4 (4.90 g、129 mmol) を 0 で添加した。得られた溶液を室温で 1 時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (勾配: 0 - 100% 酢酸エチル / 石油エーテル) により精製して、4.13 g (収率 55.1%) の表題化合物を黄色の油として得た。LC - MS: (ESI, m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 350$.

【0279】

[0274] 工程 5: tert - ブチル 4 - ((1r, 3r) - 3 - ヒドロキシシクロブトキシ)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

40



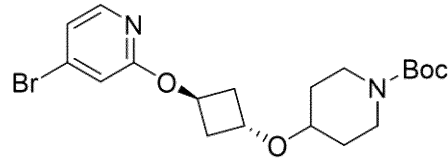
水素下 (3 atm)、1 - ベンジル - 4 - ((1r, 3r) - 3 - (ベンジルオキシ)シクロブトキシ) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン (4.00 g、11.4 mmol)、 Boc_2O (7.49 g、34.3 mmol)、20% $\text{Pb}(\text{OH})_2 / \text{C}$ (800 mg) 及び 10% Pd / C (800 mg) がメタノール (400 mL) に入った溶液を室温で 48 時間撹拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮した

50

。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶媒勾配：0 - 100% 酢酸エチル / 石油エーテル）により精製して、900 mg（収率28.9%）の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS：（ESI，m/z）：[M+H]⁺ = 272.

【0280】

[0275] 工程6：tert-ブチル 4-((1r, 3r)-3-((4-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)シクロブトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート



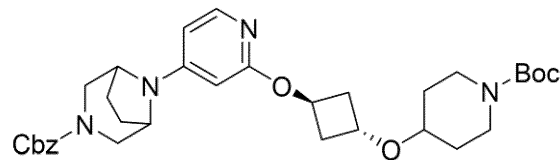
10

窒素下、tert-ブチル 4-((1r, 3r)-3-ヒドロキシシクロブトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート（3.27 g、12.0 mmol）、4-ブロモ-2-フルオロ-ピリジン（3.92 g、22.4 mmol）及びCs₂CO₃（7.81 g、24.0 mmol）がACN（150 mL）に入った溶液を90で12時間撹拌した。固体をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶媒勾配：0 - 30% 酢酸エチル / 石油エーテル）により精製して、4.50 g（収率87%）の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS：（ESI，m/z）：[M+H]⁺ = 427.

20

【0281】

[0276] 工程7：ベンジル 8-(2-((1r, 3r)-3-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)シクロブトキシ)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート



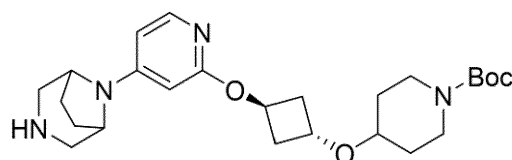
30

窒素下、tert-ブチル 4-((1r, 3r)-3-((4-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)シクロブトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート（4.50 g、10.5 mmol）、ベンジル 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート（3.23 g、13.1 mmol）、Cs₂CO₃（16.7 g、51.6 mmol）及びRuphos Pd G2（1.73 g、2.22 mmol）がトルエン（300 mL）に入った溶液を90で12時間撹拌した。溶液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶媒勾配：0 - 30% 酢酸エチル / 石油エーテル）により精製して、4.70 g（収率75.2%）の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS：（ESI，m/z）：[M+H]⁺ = 593.

40

【0282】

[0277] 工程8：tert-ブチル 4-((1r, 3r)-3-((4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)シクロブトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート



水素下（3 atm）、ベンジル 8-(2-((1r, 3r)-3-((1-(tert-

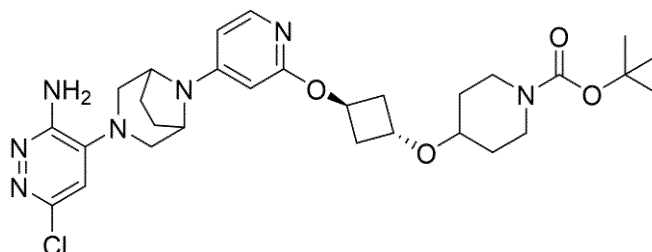
50

t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボキシレート (260 mg、0.438 mmol)、20% Pb(OH)₂/C(61.6 mg) のエタノール (40 mL) 及び THF (40 mL) 中の溶液を 60 で 3 時間撹拌した。濾過後、濾液を回収し、真空下で濃縮して、220 mg (粗製) の表題化合物を黒色の固体として得た。LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 459.

【0283】

[0278] 工程 9: tert - ブチル 4 - ((1r, 3r) - 3 - ((4 - (3 - (3 - アミノ - 6 - クロロピリダジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

10



窒素下、4 - ブロモ - 6 - クロロ - ピリダジン - 3 - アミン (0.60 g、2.98 mmol)、tert - ブチル 4 - ((1r, 3r) - 3 - ((4 - (3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.10 g、2.40 mmol) 及び DIPEA (3.10 g、24.0 mmol) が DMSO (15 mL) に入った溶液を 130 で 18 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をプレパック C18 カラム (溶媒勾配: 水中 0 ~ 100% ACN (0.05% NH₃·H₂O)) により精製すると、1.10 g (収率 78%) の表題化合物が、白色の固体として得られた。LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 586. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 7.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 6.1, 2.1 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.26 - 5.12 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.31 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 3.66 (dt, J = 13.4, 4.7 Hz, 2H), 3.50 - 3.37 (m, 1H), 3.18 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 35.6, 11.5 Hz, 4H), 2.40 - 2.21 (m, 4H), 2.13 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.33 - 1.20 (m, 2H).

20

30

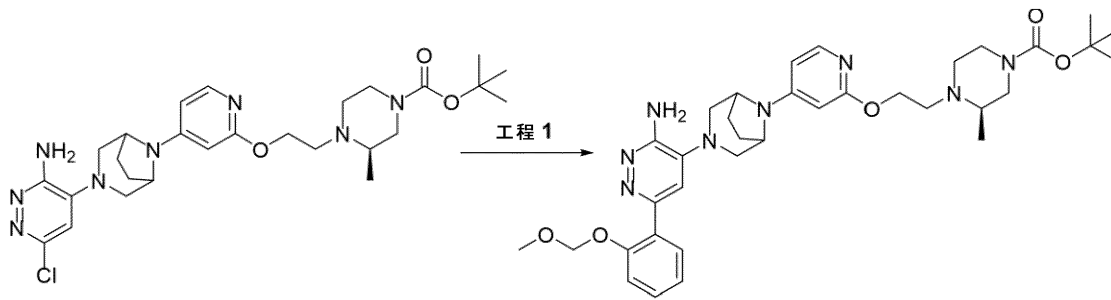
【0284】

実施例 7

PB とリンカー L2 の一部の合成

40

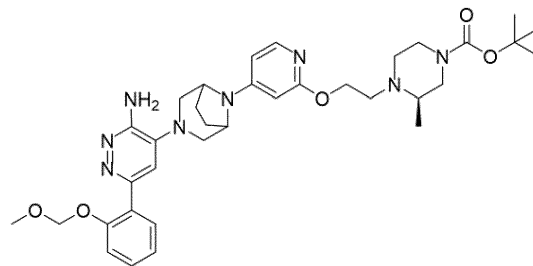
[0279] 中間体 7: tert - ブチル (3R) - 4 - (2 - ((4 - (3 - (3 - アミノ - 6 - (2 - (メトキシメトキシ) フェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート



【 0 2 8 5 】

10

[0 2 8 0] 工程 1 : *tert* - ブチル (3 R) - 4 - (2 - ((4 - (3 - (3 - アミノ - 6 - (2 - (メトキシメトキシ) フェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート



20

窒素下、*tert* - ブチル (3 R) - 4 - (2 - ((4 - (3 - (3 - アミノ - 6 - クロロピリダジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 . 0 0 g 、 1 . 7 9 m m o l 、 Genentech により提供) 、 (2 - (メトキシメトキシ) フェニル) ボロン酸 (3 9 1 m g 、 2 . 1 5 m m o l) 、 $Pd(PPh_3)_4$ (4 1 3 m g 、 0 . 3 5 8 m m o l) 及び K_2CO_3 (7 4 1 m g 、 5 . 3 7 m m o l) のジオキサン (1 0 m L) 及び水 (2 m L) 中の溶液を 1 0 0 で 1 時間攪拌した。反応物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶媒勾配 : 0 % ~ 1 0 % MeOH / DCM) により精製し、6 7 0 m g (収率 5 7 %) の表題化合物を黄色の固体として得た。LC - MS : (ESI , m/z) : $[M + H]^+ = 661$. 1H NMR (3 0 0 M H z , DMSO - d_6 , ppm) δ 7 . 7 6 (d , $J = 5 . 9$ H z , 1 H) , 7 . 5 8 (dd , $J = 7 . 6$, 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 4 (ddd , $J = 9 . 0$, 7 . 3 , 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 1 8 - 7 . 0 1 (m , 3 H) , 6 . 5 1 (dd , $J = 6 . 1$, 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 1 2 (d , $J = 2 . 0$ H z , 1 H) , 5 . 7 2 (s , 2 H) , 5 . 1 4 (s , 2 H) , 4 . 4 7 (s , 2 H) , 4 . 2 5 (t , $J = 6 . 1$ H z , 2 H) , 3 . 5 3 (d , $J = 1 2 . 8$ H z , 2 H) , 3 . 2 2 (s , 3 H) , 3 . 1 4 - 2 . 6 7 (m , 8 H) , 2 . 6 4 - 2 . 5 6 (m , 1 H) , 2 . 4 6 - 2 . 3 6 (m , 1 H) , 2 . 3 2 - 2 . 2 2 (m , 1 H) , 2 . 2 2 - 2 . 1 3 (m , 2 H) , 2 . 0 0 - 1 . 9 0 (m , 2 H) , 1 . 3 8 (s , 9 H) , 0 . 9 6 (d , $J = 6 . 2$ H z , 3 H) .

30

40

【 0 2 8 6 】

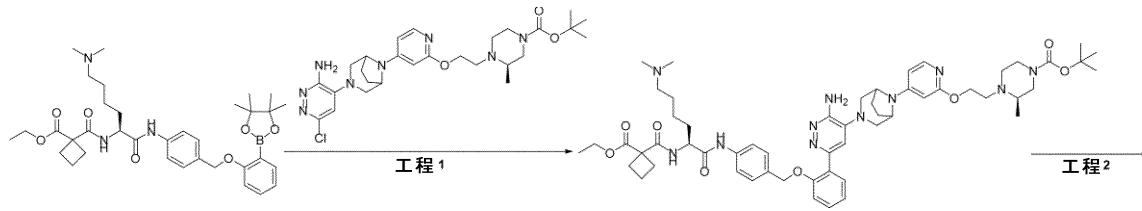
実施例 8

加水分解性リンカーと PB とリンカー L 2 の一部の合成

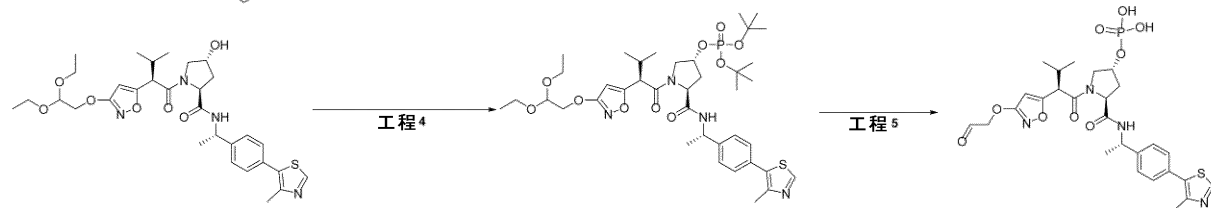
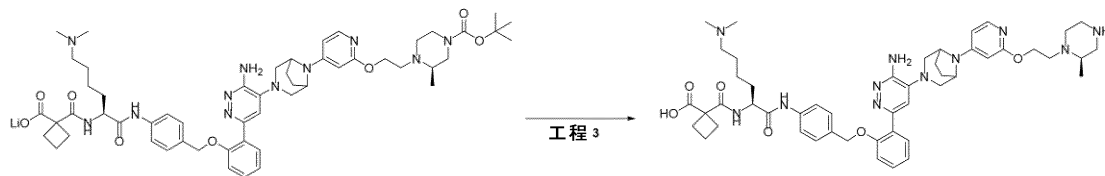
[0 2 8 1] 中間体 8 : 1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 2 - メチル - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 3 - メチル - 1 - ((2 S , 4 R) - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) - 4 - (ホスホノオキシ) ピロリジン - 1 - イル) -

50

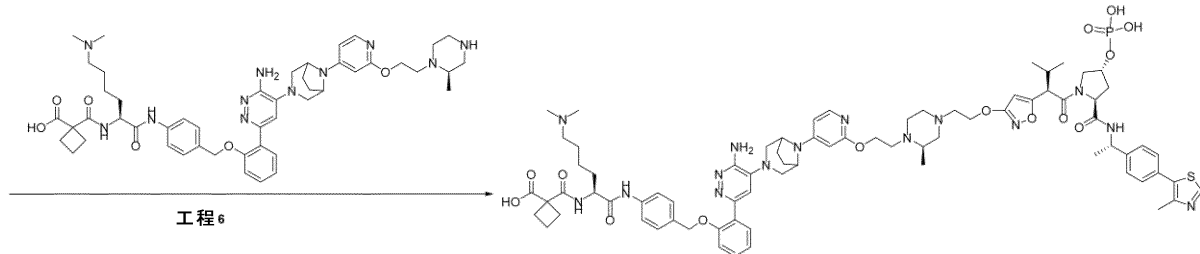
1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸



10



20

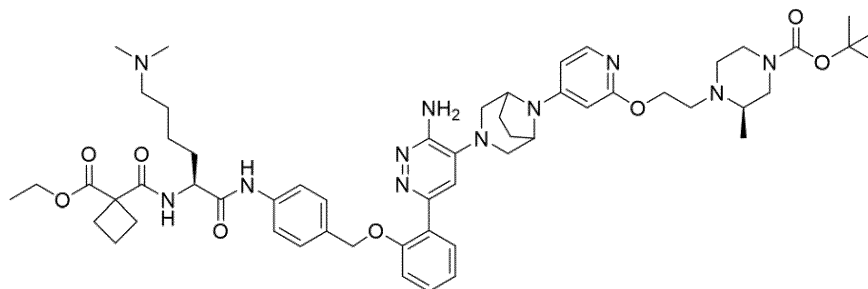


30

【 0 2 8 7 】

[0 2 8 2] 工程 1 : tert - ブチル (3 R) - 4 - (2 - ((4 - (3 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ((4 - ((S) - 6 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - (エトキシカルボニル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド) ヘキサナムド) ベンジル) オキシ) フェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート

40



窒素下、エチル (S) - 1 - ((6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 1 - ((4 - ((2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)

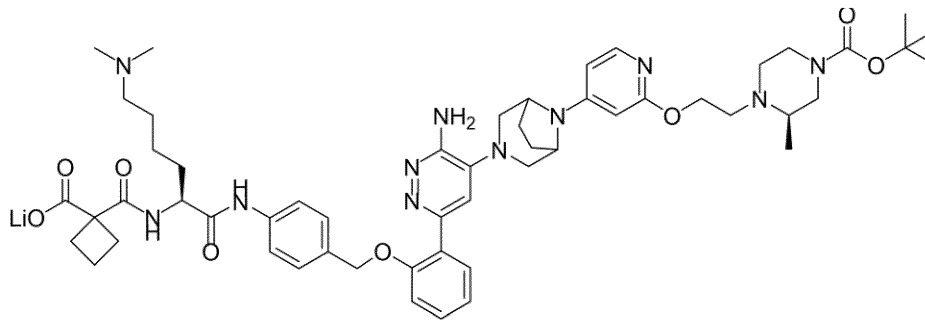
50

フェノキシ)メチル)フェニル)アミノ)ヘキサン-2-イル)カルバモイル)シクロブタン-1-カルボキシレート(316mg、0.570mmol)、tert-ブチル(3R)-4-(2-(4-(3-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(538mg、0.850mmol)、 K_3PO_4 (240mg、1.13mmol)及び $Ad_2nBuPPdG_2$ (37.8mg、0.0600mmol)の1,4-ジオキサン(4mL)及び水(1mL)中の溶液を95で3時間撹拌した。水を添加し、EtOAcを使用して3回抽出した。有機溶媒を合わせ、真空下で濃縮した。残渣をプレパックC18カラム(溶媒勾配:水中0~100% ACN(0.05% NH_4HCO_3))により精製すると、230mg(収率39%)の表題化合物が赤色の固体として得られた。LCMS(ESI)[M+H]⁺=1032.

10

【0288】

[0283]工程2:リチウム 1-((2S)-1-((4-((2-(6-アミノ-5-(8-(2-(2-(R)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノキシ)メチル)フェニル)アミノ)-6-(ジメチルアミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)カルバモイル)シクロブタン-1-カルボキシレート



20

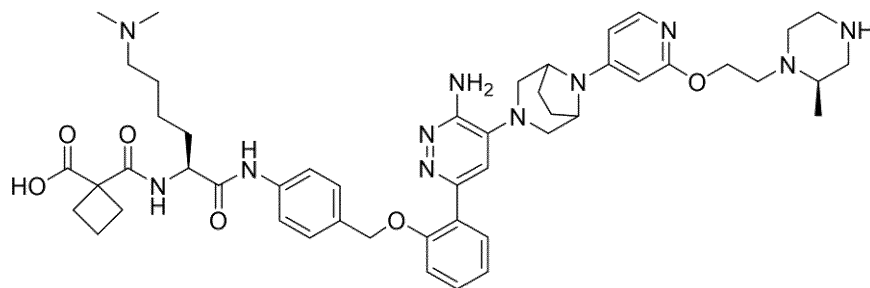
tert-ブチル(3R)-4-(2-(4-(3-(3-アミノ-6-(2-(4-(S)-6-(ジメチルアミノ)-2-(1-(エトキシカルボニル)シクロブタン-1-カルボキサミド)ヘキサンアミド)ベンジル)オキシ)フェニル)ピリダジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(210mg、0.200mmol)及びLiOH·H₂O(25.6mg、0.610mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)及び水(1mL)中の溶液を室温で1時間撹拌した。溶媒を真空下で濃縮すると、表題化合物254mg(粗製)が黄色の固体として得られた。

30

【0289】

[0284]工程3:1-((2S)-1-((4-((2-(6-アミノ-5-(8-(2-(2-(R)-2-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノキシ)メチル)フェニル)アミノ)-6-(ジメチルアミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)カルバモイル)シクロブタン-1-カルボン酸

40



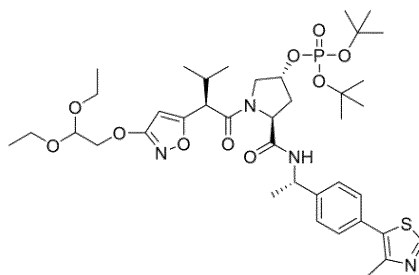
10

リチウム 1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボキシレート (254 mg 、 0 . 250 mmol) が 5 % TFA / HFIP (20 mL) に入った溶液を室温で 3 時間撹拌した。溶媒を真空下で濃縮した。残渣をプレバック C18 カラム (溶媒勾配 : 水中 0 ~ 100 % MeOH (0 . 05 % NH₄HCO₃)) により精製すると、102 mg (収率 44 %) の表題化合物が赤色の固体として得られた。LCMS (ESI, m/z) [M+H]⁺ = 905 .

20

【0290】

[0285] 工程 4 : ジ - tert - ブチル ((3 R , 5 S) - 1 - ((R) - 2 - (3 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 3 - イル) ホスフェート



30

窒素下、(2 S , 4 R) - 1 - ((R) - 2 - (3 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (500 mg 、 0 . 81 mmol) 及び 1 H - テトラゾール (5 . 4 mL 、 ACN 中 0 . 45 M) が THF (5 mL) に入った溶液に、ジ - tert - ブチル ジイソプロピルホスホラミダイト (451 mg 、 1 . 63 mmol) を 0 で滴下した。反応物を室温で一晩撹拌した。その後、tBuOOH (0 . 4 mL 、デカン中 5 M) を - 30 で添加し、- 30 で 30 分間撹拌した。その後、混合物を室温で 4 時間撹拌した。反応物を NaHSO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をプレバック C18 カラム (溶媒勾配 : 水中 0 ~ 70 % ACN (0 . 05 % NH₄HCO₃)) により精製すると、340 mg (51 %) の表題化合物が黄色の油として得られた。LC-MS : (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 807 .

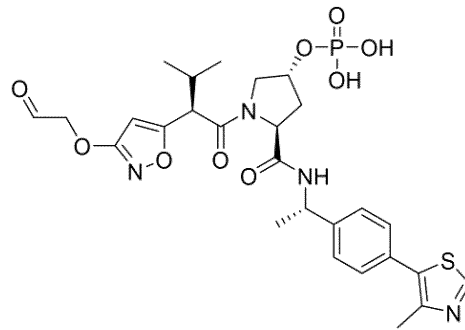
40

【0291】

[0286] 工程 5 : (3 R , 5 S) - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - (2 - オキソエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) ブタノイル) - 5 - (((S) - 1 - (4 -

50

(4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 3 - イル リン酸二水素



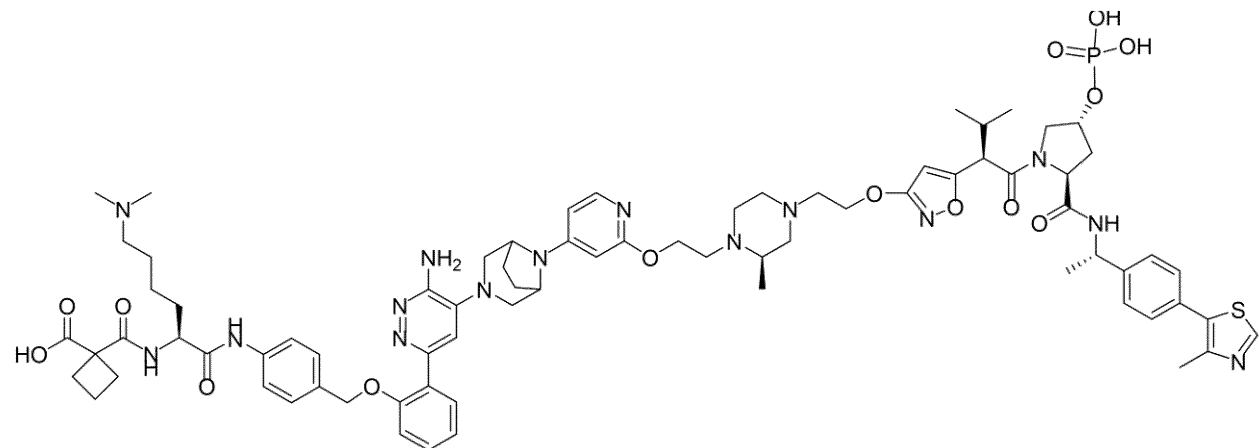
10

窒素下、ジ - tert - ブチル ((3 R , 5 S) - 1 - ((R) - 2 - (3 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 3 - イル) ホスフェート (150 mg 、 0 . 185 mmol) の HCOOH (0 . 5 mL) 及び水 (0 . 5 mL) 中の溶液を 60 で 1 時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮して、121 mg (粗製) の表題化合物を固体として得た。LC - MS : (ESI, m/z) : [M + H]⁺ = 695 .

【 0292 】

20

[0287] 工程 6 : 1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 2 - メチル - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 3 - メチル - 1 - ((2 S , 4 R) - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) - 4 - (ホスホノオキシ) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸



30

40

1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (100 mg 、 0 . 110 mmol) 、 (3 R , 5 S) - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - (2 - オキソエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) ブタノイル) - 5 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 3 - イル リン酸二水素 (1

50

21 mg、0.190 mmol) 及び NaOAc (13.6 mg、0.170 mmol) のメチルアルコール (1.2 mL) 及びジクロロメタン (0.4 mL) 中の溶液を室温で 1 時間撹拌した。その後、NaBH₃CN (34.7 mg、0.550 mmol) を添加し、室温で 0.5 時間撹拌した。水を添加して反応をクエンチした。溶媒を真空下で濃縮した。生成物を分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 ExRS、30 × 150 mm、5 µm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相 B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 9 分で 36% B から 60% B、60% B; 波長: 254 / 220 nm; R_T (分): 7.63) で精製して、30.0 mg (収率 18%) の表題化合物を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M + H]⁺ = 1509.

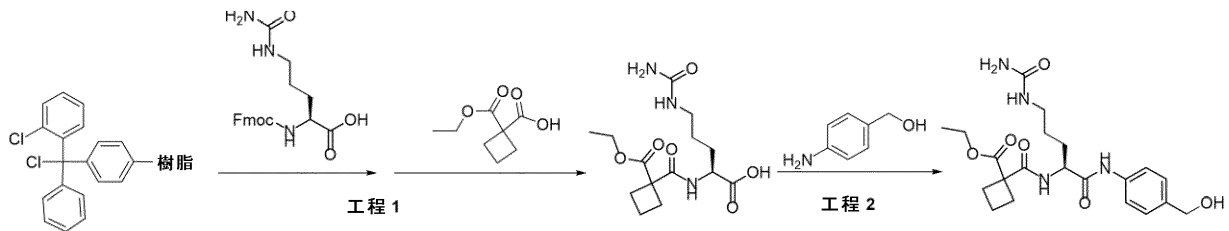
10

【0293】

実施例 9

加水分解性リンカーの一部の合成

【0288】中間体 9: エチル (S) - 1 - ((6 - ((アリルオキシ)カルボニル)アミノ) - 1 - ((4 - (ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル)カルバモイル)シクロブタン - 1 - カルボキシレート



20

【0294】

【0289】工程 1: (S) - 2 - (1 - (エトキシカルボニル)シクロブタン - 1 - カルボキサミド) - 5 - ウレイドペンタン酸

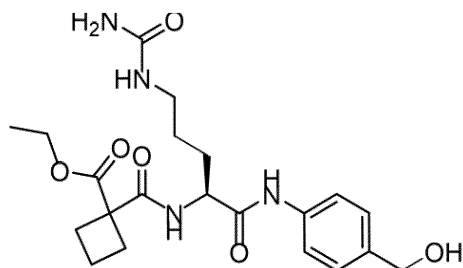
Fmoc-CIT-OH (4.00 g、10.0 mmol) 及び DIPEA (5.20 g、40.3 mmol) の DCM (40 mL) 及び DMF (40 mL) 中の溶液を 2 - クロロトリチルクロリド樹脂 (10.0 g) に添加した。混合物を 1 時間かき混ぜた。8 mL の MeOH を添加し、得られた溶液を室温で 0.5 時間撹拌した。DMF を使用して樹脂を 3 回洗浄した。ピペリジン (15 mL) 及び DMF (60 mL) の溶液を添加し、室温で 0.5 時間かき混ぜた。その後、DMF を使用して 4 回洗浄した。その後、1 - エトキシカルボニルシクロブタンカルボン酸 (2.60 g、15.1 mmol) 及び DIPEA (3.90 g、30.2 mmol) が DMF (60 mL) に入った溶液に、HATU (5.70 g、15.0 mmol) 及び HOBt (2.30 g、15.1 mmol) を 0 で添加し、反応物を室温で 0.5 時間撹拌した。得られた溶液を上記の樹脂に添加し、室温で 1 時間撹拌した。DMF を使用して樹脂を 3 回洗浄し、続いて DCM で洗浄した。HFIP (15 mL) 及び DCM (60 mL) の溶液中で樹脂を 1 時間かき混ぜた。樹脂をフィルタにかけ、濾液を濃縮して、3.7 g (粗製) の表題化合物を黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) [M + H]⁺ = 329.

30

40

【0295】

【0290】工程 2: エチル (S) - 1 - ((1 - ((4 - (ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ) - 1 - オキソ - 5 - ウレイドペンタン - 2 - イル)カルバモイル)シクロブタン - 1 - カルボキシレート



(S) - 2 - (1 - (エトキシカルボニル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド) - 5 -
ウレイドペンタン酸 (3 . 2 0 g 、 9 . 7 3 m m o l) 、 (4 - アミノフェニル) メタノ
ール (1 . 3 2 g 、 1 0 . 6 m m o l) 、 E E D Q (4 . 8 1 g 、 1 9 . 4 m m o l) の
D C M (2 0 m L) 及び M e O H (1 0 m L) 中の溶液を 3 0 で 2 時間 攪拌した。溶媒
をエバポレートし、粗製物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶媒勾配：
0 - 2 0 % M e O H / D C M) により精製して、1 . 7 5 g の表題化合物を褐色の油と
して得た。L C M S (E S I) [M + H] ⁺ = 4 3 4 .

10

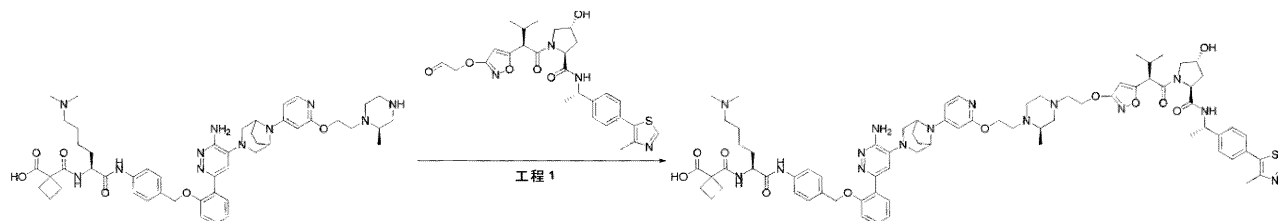
【 0 2 9 6 】

実施例 1 0

加水分解性リンカーの一部の合成

[0 2 9 1] 中間体 1 0 : 1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 -
- (8 - (2 - (2 - ((R) - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) -
4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニ
ル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン -
2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イ
ル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン
- 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジ
メチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 -
カルボン酸

20

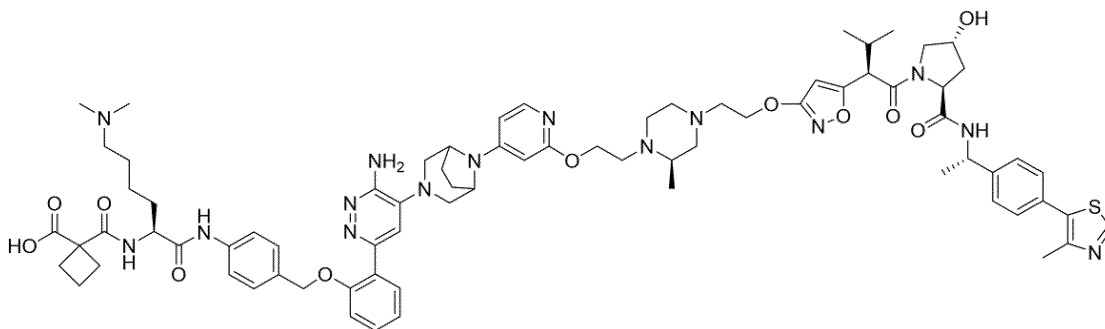


30

【 0 2 9 7 】

[0 2 9 2] 工程 1 : 1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 -
ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル)
エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 -
イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル)
エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3
- イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジ
メチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カ
ルボン酸

40



10

1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (102 mg 、 0 . 110 mmol) 、 (2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - (2 - オキソエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) ブタノイル) - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (61 . 0 mg 、 0 . 110 mmol) 及び CH_3COOH (13 . 6 mg 、 0 . 230 mmol) のメチルアルコール (1 . 2 mL) 及びジクロロメタン (0 . 4 mL) 中の溶液を室温で1時間撹拌した。その後、 NaBH_3CN (21 . 3 mg 、 0 . 340 mmol) を添加し、室温で0 . 5時間撹拌した。水を添加して反応をクエンチした。溶媒を真空下で濃縮した。残渣をプレパックC18カラム (溶媒勾配 : 水中0 ~ 100 % MeOH (0 . 05 % NH_4HCO_3)) により精製すると、80 . 0 mg (収率49 %) の表題化合物が黄色の固体として得られた。LCMS (ESI , m/z) [$M+H$] $^+ = 1429$. 【 0298 】

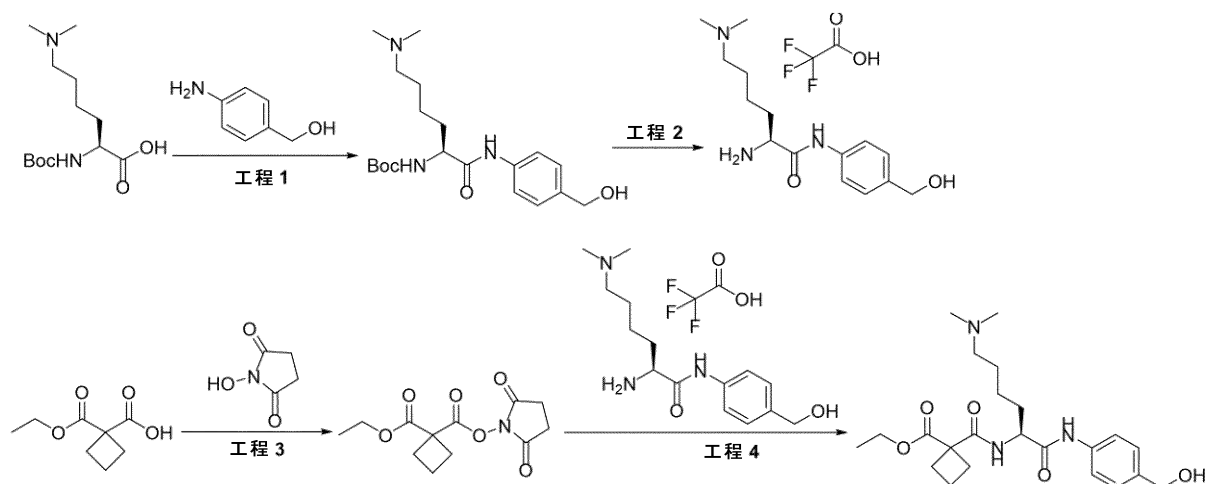
20

実施例 11

加水分解性リンカーの一部の合成

【 0293 】 中間体 11 : エチル (S) - 1 - ((6 - (ジメチルアミノ) - 1 - ((4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボキシレート

30

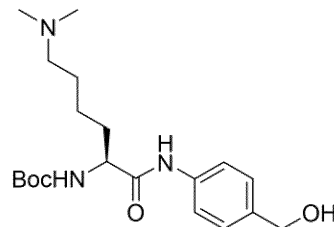


40

【 0299 】

【 0294 】 工程 1 : tert - ブチル (S) - (6 - (ジメチルアミノ) - 1 - ((4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバメート

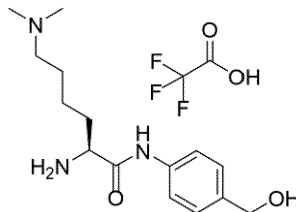
50



窒素下、 N^2 - (tert - ブトキシカルボニル) - N^6 , N^6 - ジメチル - L - リジン (5.00 g、18.2 mmol)、(4 - アミノフェニル)メタノール (2.46 g、20.1 mmol) 及びエチル 2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボキシレート (9.01 g、36.5 mmol) の MeOH (50 mL) 及び DCM (20 mL) 中の溶液を 30 で一晩撹拌した。溶媒を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶媒勾配: 0 - 20 % EtOAc / 石油エーテル) により精製して、2.32 g (収率 33 %) の表題化合物を白色の固体として得た。LCMS (ESI): $[M + H]^+ = 380$.

【0300】

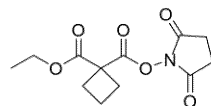
[0295] 工程 2: (S) - 2 - アミノ - 6 - (ジメチルアミノ) - N - (4 - (ヒドロキシメチル)フェニル)ヘキサナムド (2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩)



tert - ブチル (S) - (6 - (ジメチルアミノ) - 1 - ((4 - (ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル)カルバメート (2.20 g、5.78 mmol) の CH_2Cl_2 (15 mL) 及び TFA (5 mL) 中の溶液を室温で 1 時間撹拌した。溶媒を真空下で濃縮し、粗製物を次の工程で直接使用した。LC - MS: (ESI, m/z): $[M + H]^+ = 280$.

【0301】

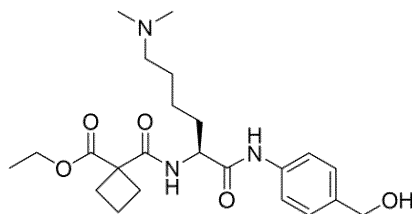
[0296] 工程 3: 1 - (2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) 1 - エチル シクロブタン - 1, 1 - ジカルボキシレート



1 - (エトキシカルボニル)シクロブタン - 1 - カルボン酸 (3.00 g、17.4 mmol)、1 - ヒドロキシピロリジン - 2, 5 - ジオン (2.21 g、19.2 mmol) 及び DCC (3.95 g、19.2 mmol) が THF (50 mL) に入った溶液を室温で 5 時間撹拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して、5.19 g (粗製) の表題化合物を黄色の油として得た。LC - MS: (ESI, m/z): $[M + H]^+ = 270$.

【0302】

[0297] 工程 4: エチル (S) - 1 - ((6 - (ジメチルアミノ) - 1 - ((4 - (ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル)カルバモイル)シクロブタン - 1 - カルボキシレート



(S) - 2 - アミノ - 6 - (ジメチルアミノ) - N - (4 - (ヒドロキシメチル)フェニル)ヘキサンアミド (2.9 g、10.4 mmol) 及び NaHCO₃ (2.27 g、83.2 mmol) が H₂O (30 mL) に入った溶液を室温で 30 分間撹拌した。その後、1 - (2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) 1 - エチル シクロブタン - 1, 1 - ジカルボキシレート (1.51 g、15.5 mmol) が DME (30 mL) に入った溶液を添加し、室温で一晩撹拌した。反応混合物をフィルタにかけて、濾液を真空下で濃縮した。残渣をプレパック C18 カラム (溶媒勾配: 水中 0 ~ 100% MeOH (0.05% NH₄HCO₃)) により精製すると、1.26 g (収率 49%) の表題化合物が無色の油として得られた。LC - MS: (ESI, m/z): [M + H]⁺ = 434. ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆, ppm) δ 9.77 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 3H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 4H), 2.07 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.83 - 1.51 (m, 4H), 1.37 - 1.16 (m, 4H), 1.07 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

10

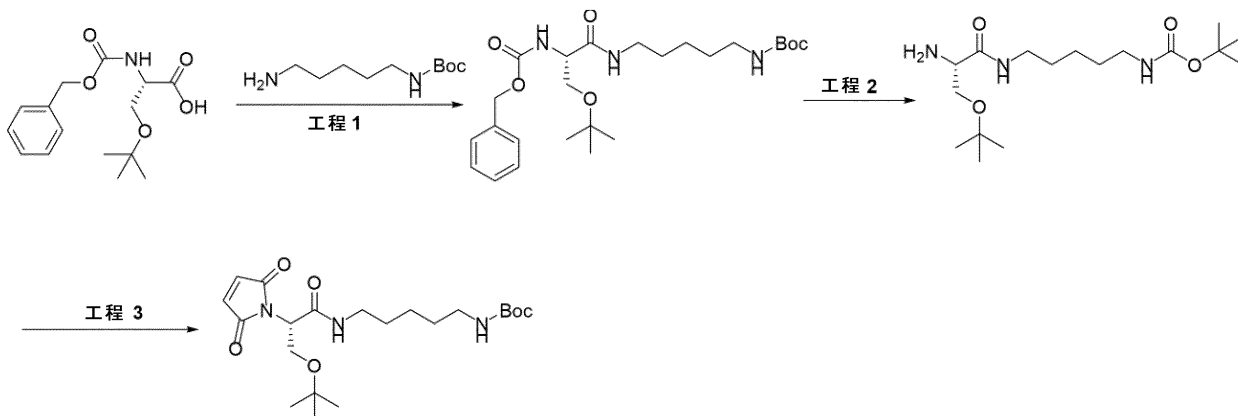
20

【0303】

実施例 12

加水分解性リンカーの一部の合成

[0298] 中間体 12: tert - ブチル (S) - (5 - (3 - (tert - ブトキシ) - 2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロル - 1 - イル) プロパンアミド) ペンチル) カルバメート

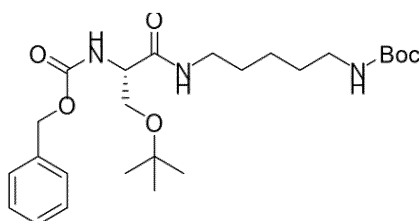


30

40

【0304】

[0299] 工程 1: ベンジル (S) - (2, 2, 16, 16 - テトラメチル - 4, 12 - ジオキソ - 3, 15 - ジオキサ - 5, 11 - ジアザヘプタデカン - 13 - イル) カルバメート

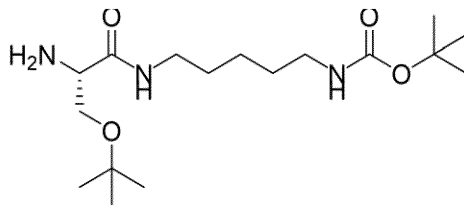


50

窒素下、N - ((ベンジルオキシ)カルボニル) - O - (tert - ブチル) - L - セリン (1.00 g、3.39 mmol)、tert - ブチル (5 - アミノペンチル)カルバメート (684 mg、3.39 mmol)、HATU (1.67 g、4.40 mmol) 及び DIPEA (1.31 g、10.1 mmol) が DMF (10 mL) に入った溶液を室温で30分間撹拌した。反応物をプレパック C18 カラム (溶媒勾配：水中0～60% ACN (0.05% NH_4HCO_3)) により精製して、980 mg (収率60%) の表題化合物を白色の固体として得た。LC - MS : (ESI, m/z) : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 480$.

【0305】

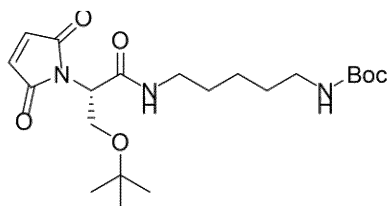
[0300] 工程2 : tert - ブチル (S) - (5 - (2 - アミノ - 3 - (tert - ブトキシ)プロパンアミド)ペンチル)カルバメート 10



水素下 (3 atm)、ベンジル (S) - (2, 2, 16, 16 - テトラメチル - 4, 12 - ジオキソ - 3, 15 - ジオキサ - 5, 11 - ジアザヘプタデカン - 13 - イル)カルバメート (980 mg、2.046 mmol) 及び 10% Pd/C (196 mg) が MeOH (200 mL) に入った溶液を室温で1時間撹拌した。固体をセライトパッドを介してフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮して、750 mg (粗製) の表題化合物を黄色の油として得た。LC - MS : (ESI, m/z) : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 346$. 20

【0306】

[0301] 工程3 : tert - ブチル (S) - (5 - (3 - (tert - ブトキシ) - 2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロル - 1 - イル)プロパンアミド)ペンチル)カルバメート



30

窒素下、tert - ブチル (S) - (5 - (2 - アミノ - 3 - (tert - ブトキシ)プロパンアミド)ペンチル)カルバメート (740 mg、2.14 mmol) 及び NaHCO_3 (540 mg、6.43 mmol) のジオキサン (5 mL) 及び H_2O (16 mL) 中の溶液に、メチル 2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - カルボキシレート (332 mg、2.14 mmol) を0 で添加した。溶液を0 で40分間撹拌した。その後、反応混合物を室温で0.5時間撹拌した。酢酸エチルを使用して3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (勾配：0%～60% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、540 mg (収率59%) の表題化合物を無色の油として得た。LC - MS : (ESI, m/z) : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 426$. 40

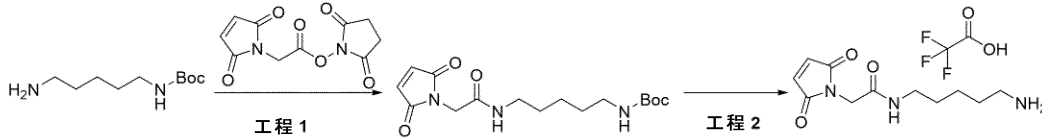
【0307】

実施例13

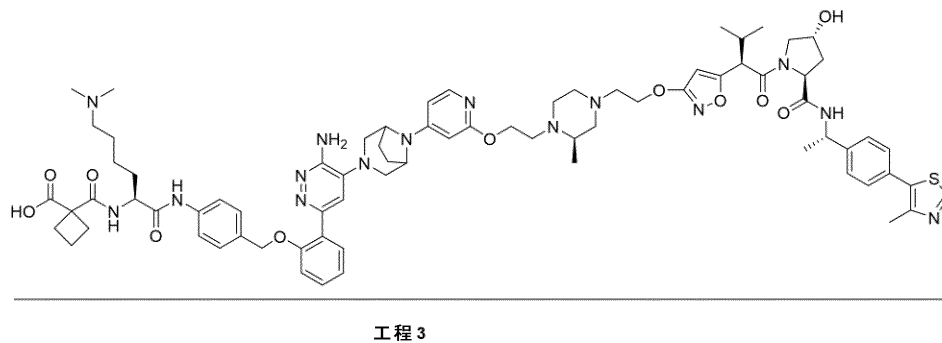
Hy - B - CIDE - 6 の合成

[0302] N - ((2S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ 50

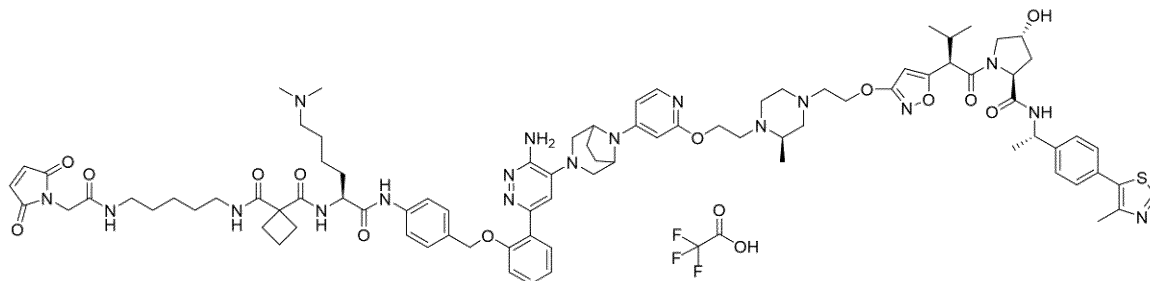
- 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) - N - (5 - (2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) アセトアミド) ペンチル) シクロブタン - 1 , 1 - ジカルボキサミド (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩)



10



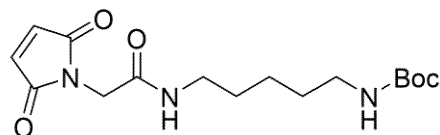
20



30

【 0 3 0 8 】

[0 3 0 3] 工程 1 : tert - ブチル (5 - (2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) アセトアミド) ペンチル) カルバメート



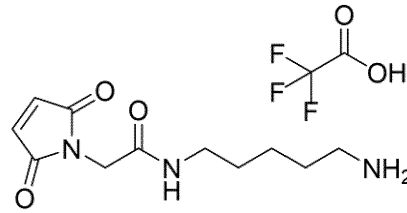
40

tert - ブチル (5 - アミノペンチル) カルバメート (5 0 0 m g 、 2 . 4 7 m m o l) 及び 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) アセテート (1 . 2 5 g 、 4 . 9 4 m m o l) 及び N M M (4 7 6 m g 、 4 . 4 5 m m o l) が D M F (3 m L) に入った溶液を室温で 1 時間攪拌した。残渣をプレパック C 1 8 カラム (溶媒勾配 : 水中 0 ~ 1 0 0 % A C N (0 . 0 5 % T F A)) により精製し、その後シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (勾配 : 0 % ~ 1 0 % M e O H / D C M) により再度精製して、3 4 3 m g (収率 4 1 %) の表題化合物を赤色の油として得た。L C M S (E S I) [M + H] ⁺ = 3 4 0 .

【 0 3 0 9 】

50

【 0 3 0 4 】 工程 2 : N - (5 - アミノペンチル) - 2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) アセトアミド (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩)



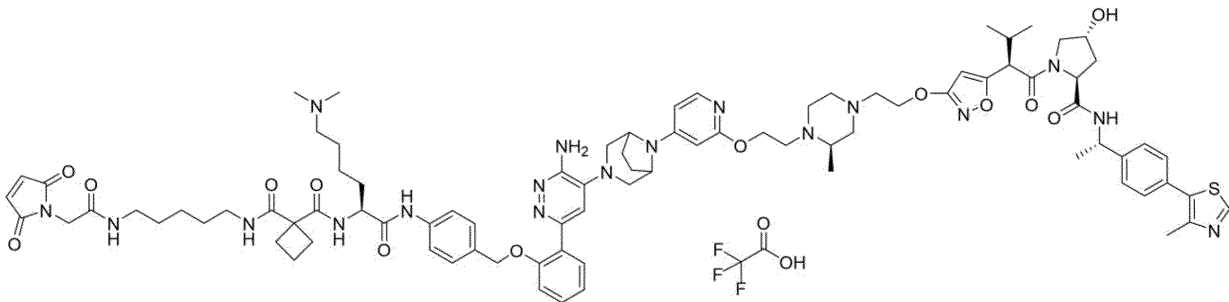
10

tert - ブチル (5 - (2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) アセトアミド) ペンチル) カルバメート (30 . 0 m g 、 0 . 0 9 0 0 m m o l) のジクロロメタン (2 m L) 及び 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (0 . 5 m L) 中の溶液を室温で 1 時間撹拌した。溶媒を真空下で濃縮して、32 . 0 m g (粗製) の表題化合物を黄色の油として得た。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 240$.

【 0 3 1 0 】

【 0 3 0 5 】 工程 3 : N - ((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) - N - (5 - (2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) アセトアミド) ペンチル) シクロブタン - 1 , 1 - ジカルボキサミド (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩)

20



30

1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (60 . 0 m g 、 0 . 0 4 0 0 m m o l) 、 N - (5 - アミノペンチル) - 2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) アセトアミド (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩) (30 . 0 m g 、 粗製) 及び DIPEA (54 . 2 m g 、 0 . 4 2 0 m m o l) が DMF (0 . 5 m L) に入った溶液に、HATU (19 . 2 m g 、 0 . 0 5 0 0 m m o l) を室温で添加した。反応物を室温で 10 分間撹拌した。粗製物を分取 HPLC (カラム : Xselect CSH F - Phenyl OBD カラム、19 * 250 mm、5 μ m ; 移動相 A : 水 (0 . 0 5 % TFA) 、移動相 B : ACN ; 流量 : 25 mL / 分 ; 勾配

40

50

： 11 分で 20 % B から 27 % B、27 % B；波長：254 nm；RT 1（分）：10.4）により精製して、31.5 mg（収率 45 %）の表題化合物を黄色の固体として得た。LCMS（ESI）[M+H]⁺ = 1650. ¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆）δ 10.20（s，1H），9.51（s，1H），8.99（s，1H），8.38（d，J = 7.6 Hz，1H），8.11（t，J = 5.4 Hz，1H），7.95 - 7.80（m，3H），7.67（d，J = 8.3 Hz，2H），7.58（td，J = 5.1，2.4 Hz，2H），7.51 - 7.25（m，8H），7.23 - 7.03（m，5H），6.69（d，J = 6.5 Hz，1H），6.32（s，1H），6.11（s，1H），5.10（s，2H），4.91（t，J = 7.3 Hz，1H），4.55（s，2H），4.47（s，2H），4.43 - 4.20（m，5H），3.99（s，2H），3.50 - 3.30（m，7H），3.30 - 3.15（m，4H），3.15 - 3.05（m，6H），3.05 - 2.95（m，5H），2.75（d，J = 4.4 Hz，6H），2.50 - 2.35（m，8H），2.23 - 1.60（m，13H），1.53 - 1.04（m，15H），1.05 - 0.90（m，3H），0.85 - 0.70（m，3H）。

10

【0311】

実施例 14

Hy-B-CIDE-1 の合成

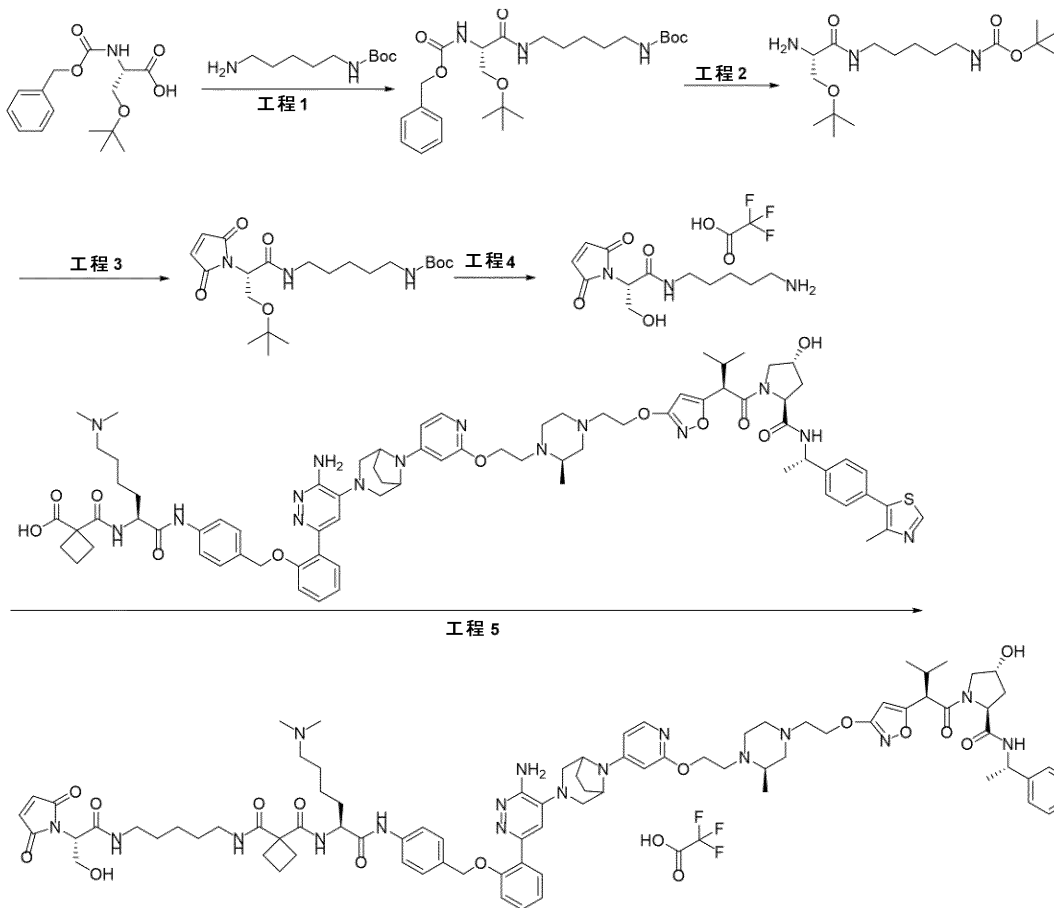
[0306] N-((2S)-1-((4-((2-(6-アミノ-5-(8-(2-(2-(R)-4-(2-(5-(R)-1-(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾル-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)イソキサゾル-3-イル)オキシ)エチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノキシ)メチル)フェニル)アミノ)-6-(ジメチルアミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)-N-(5-(S)-2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロル-1-イル)-3-ヒドロキシプロパンアミド)ベンチル)シクロブタン-1,1-ジカルボキサミド(2,2,2-トリフルオロ酢酸塩)

20

30

40

50

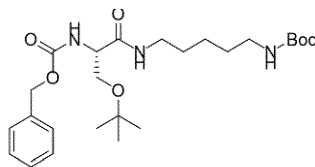


10

20

【 0 3 1 2 】

[0 3 0 7] 工程 1 : ベンジル (S) - (2 , 2 , 1 6 , 1 6 - テトラメチル - 4 , 1 2 - ジオキソ - 3 , 1 5 - ジオキサ - 5 , 1 1 - ジアザヘプタデカン - 1 3 - イル) カルバメート



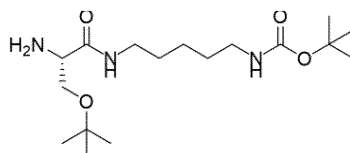
30

室温下、N - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - O - (t e r t - ブチル) - L - セリン (1 . 0 g 、 3 . 3 9 0 m m o l) 、 t e r t - ブチル (5 - アミノペンチル) カルバメート (6 8 4 m g 、 3 . 3 9 m m o l) 、 H A T U (1 . 6 7 g 、 4 . 4 0 m m o l) 及び D I P E A (1 . 3 1 g 、 1 0 . 1 m m o l) が D M F (1 0 m L) に入った溶液を室温で 3 0 分間攪拌した。反応物をプレパック C 1 8 カラム (溶媒勾配 : 水中 0 ~ 6 0 % A C N (0 . 0 5 % N H ₄ H C O ₃)) により精製して、9 8 0 m g (収率 6 0 %) の表題化合物を白色の固体として得た。L C - M S : (E S I , m / z) : [M + H] ⁺ = 4 8 0 .

40

【 0 3 1 3 】

[0 3 0 8] 工程 2 : t e r t - ブチル (S) - (5 - (2 - アミノ - 3 - (t e r t - ブトキシ) プロパンアミド) ペンチル) カルバメート



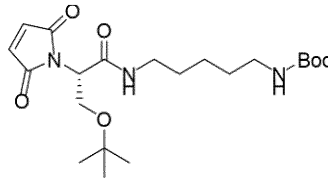
50

水素下 (1 atm)、ベンジル (S) - (2, 2, 16, 16 - テトラメチル - 4, 12 - ジオキソ - 3, 15 - ジオキサ - 5, 11 - ジアザヘプタデカン - 13 - イル) カルバメート (980 mg、2.046 mmol) 及び Pd/C (196 mg) が MeOH (200 mL) に入った溶液を室温で1時間撹拌した。固体をセライトパッドを介してフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮して、750 mg (粗製) の表題化合物を黄色の油として得た。LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 346.

【0314】

【0309】工程3: tert-ブチル (S) - (5 - (3 - (tert-ブトキシ) - 2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロル - 1 - イル) プロパンアミド) ペンチル) カルバメート

10



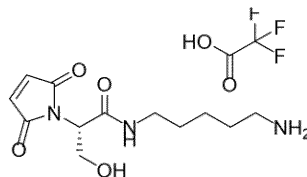
窒素下、tert-ブチル (S) - (5 - (2 - アミノ - 3 - (tert-ブトキシ) プロパンアミド) ペンチル) カルバメート (740 mg、2.145 mmol) 及び NaHCO₃ (540 mg、6.43 mmol) のジオキサン (5 mL) 及び H₂O (16 mL) 中の溶液に、メチル 2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - カルボキシレート (332 mg、2.14 mmol) を0 で添加した。溶液を0 で40分間撹拌した。その後、反応混合物を室温で0.5時間撹拌した。反応物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (勾配: 0% ~ 60% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、540 mg (収率59%) の表題化合物を無色の油として得た。LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 426

20

【0315】

【0310】工程4: (S) - N - (5 - アミノペンチル) - 2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロル - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンアミド (2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩)

30



窒素下、tert-ブチル (S) - (5 - (3 - (tert-ブトキシ) - 2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロル - 1 - イル) プロパンアミド) ペンチル) カルバメート (15.0 mg、0.035 mmol) が TFA (0.5 mL) に入った溶液を室温で1時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮して、20.0 mg (粗製) の表題化合物を無色の油として得た。LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 270.

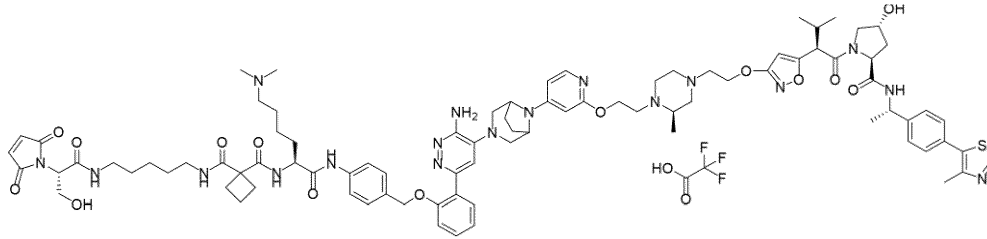
40

【0316】

【0311】工程5: N - ((2S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチ

50

ルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) - N - (5 - ((S) - 2 - (2 , 5 - ジ
オキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンアミド
) ペンチル) シクロブタン - 1 , 1 - ジカルボキサミド (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸
塩)



10

室素下、1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 2 1 m m o l) 、 (S) - N - (5 - アミノペンチル) - 2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンアミド (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩) (2 0 . 0 m g 、 粗製) 、 D I P E A (2 7 . 1 m g 、 0 . 2 1 0 m m o l) が D M F (0 . 9 m L) に入った溶液に、H A T U (1 0 . 4 m g 、 0 . 0 2 7 m m o l) を室温で添加した。得られた溶液を室温で 1 0 分間攪拌した。得られた溶液を分取 H P L C (X B r i d g e S h i e l d R P 1 8 O B D カラム、1 9 × 2 5 0 m m 1 0 μ m ; 移動相 A : 水 (0 . 0 5 % T F A) 、 移動相 B : A C N ; 流量 : 2 5 m L / 分 ; 勾配 : 1 0 分で 2 0 % B から 3 5 % B ; 2 5 4 / 2 2 0 n m ; R _{T1} : 8 . 2 6) により精製して、2 2 . 6 m g (収率 6 4 %) の H Y - B - C I D E - 1 を白色の固体として得た。L C - M S : (E S I , m / z) : [M + H] ⁺ = 1 6 8 0 . ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 1 0 . 2 1 (s , 1 H) , 9 . 4 5 (b r , 1 H) , 9 . 0 0 (d , J = 1 . 7 H z , 1 H) , 8 . 4 0 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 9 8 - 7 . 8 4 (m , 4 H) , 7 . 6 7 (d , J = 8 . 3 H z , 2 H) , 7 . 5 8 (d , J = 7 . 4 H z , 2 H) , 7 . 5 2 - 7 . 2 8 (m , 8 H) , 7 . 1 9 - 6 . 9 1 (m , 5 H) , 6 . 6 9 (s , 1 H) , 6 . 3 1 (s , 1 H) , 6 . 1 3 (s , 1 H) , 5 . 1 1 (s , 2 H) , 4 . 9 5 - 4 . 8 0 (m , 1 H) , 4 . 6 2 - 4 . 5 2 (m , 2 H) , 4 . 5 2 - 4 . 4 5 (m , 3 H) , 4 . 4 2 - 4 . 3 2 (m , 4 H) , 4 . 3 2 - 4 . 2 5 (m , 2 H) , 3 . 9 5 - 3 . 8 6 (m , 9 H) , 3 . 5 0 - 3 . 4 0 (m , 3 H) , 3 . 4 0 - 3 . 2 8 (m , 4 H) , 3 . 1 5 - 3 . 0 5 (m , 5 H) , 3 . 0 5 - 2 . 9 5 (m , 5 H) , 2 . 7 5 (d , J = 4 . 7 H z , 6 H) , 2 . 4 5 - 2 . 3 5 (m , 8 H) , 2 . 2 5 - 2 . 1 0 (m , 1 H) , 2 . 0 5 - 1 . 8 6 (m , 5 H) , 1 . 8 4 - 1 . 5 2 (m , 7 H) , 1 . 5 0 - 1 . 3 0 (m , 8 H) , 1 . 3 0 - 1 . 1 0 (m , 6 H) , 0 . 9 7 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) , 0 . 8 8 - 0 . 7 6 (m , 3 H) .

20

30

40

【 0 3 1 7 】

実施例 1 5

H y - B - C I D E - 2 の合成

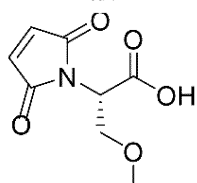
[0 3 1 2] N - ((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カ

50

10



[0 3 1 3] 工程 1 : (S) - 2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピ
ロル - 1 - イル) - 3 - メトキシプロパン酸

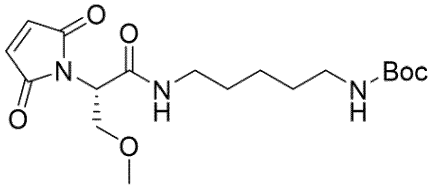


50

M⁺ = 198 .

【0319】

【0314】工程2：tert - ブチル (S) - (5 - (2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロル - 1 - イル) - 3 - メトキシプロパンアミド) ペンチル) カルバメート



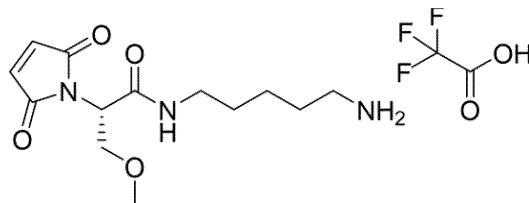
10

tert - ブチル (5 - アミノペンチル) カルバメート (0.62 mL、2.97 mmol)、(S) - 2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロル - 1 - イル) - 3 - メトキシプロパン酸 (600 mg、3.01 mmol)、HATU (1.50 g、3.94 mmol) 及び DIPEA (1.20 g、9.3 mmol) が DMF (10 mL) に入った溶液を室温で1時間撹拌した。反応物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機層を合わせ、真空下で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗製物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (勾配：0% ~ 100% 酢酸エチル / 石油エーテル) により精製して、150 mg (収率13%) の表題化合物を黄色の油として得た。LC - MS : (ESI, m/z) : [M + H]⁺ = 384 .

20

【0320】

【0315】工程3：(S) - N - (5 - アミノペンチル) - 2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロル - 1 - イル) - 3 - メトキシプロパンアミド (2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩)



30

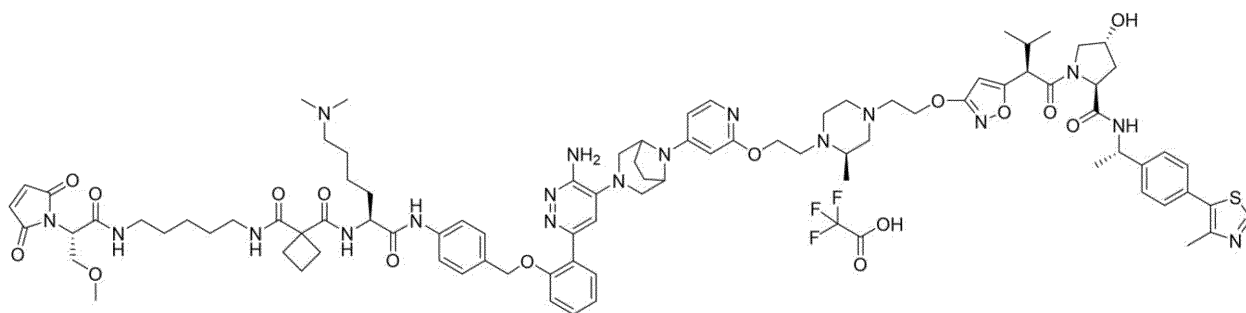
tert - ブチル (S) - (5 - (2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロル - 1 - イル) - 3 - メトキシプロパンアミド) ペンチル) カルバメート (25.0 mg、0.0700 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 及び 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 (1 mL) 中の溶液を室温で1時間撹拌した。溶媒を真空下で濃縮して、18 mg (粗製) の表題化合物を黄色の油として得た。LC - MS : (ESI, m/z) : [M + H]⁺ = 284 .

【0321】

【0316】工程4：N - ((2S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) - N - (5 - ((S) - 2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロル - 1 - イル) - 3 - メトキシプロパンアミド) ペンチル) シクロブタン - 1, 1 - ジカルボキサミド (2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩)

40

50



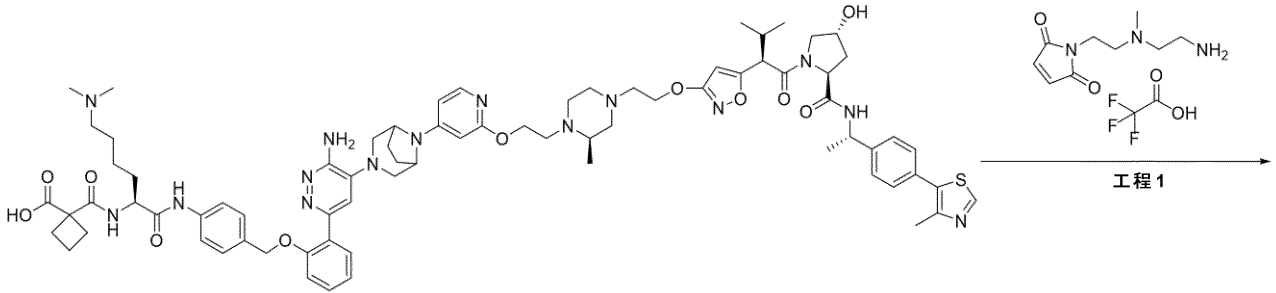
40

【 0 3 2 2 】

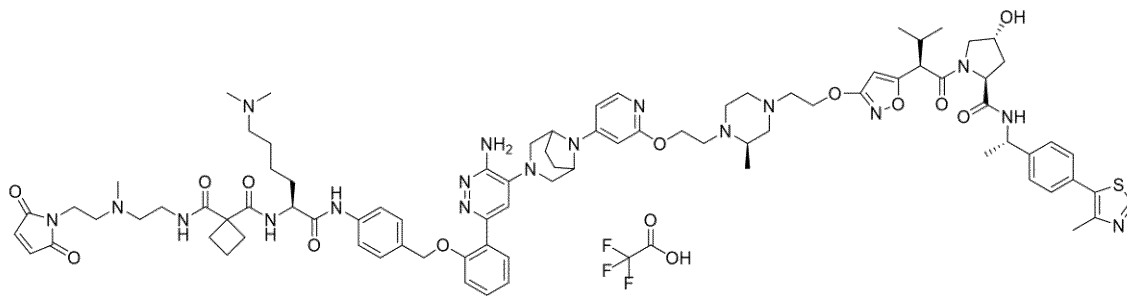
H y - B - C I D E - 5 の合成

50

キサゾール - 3 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) - N - (2 - ((2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) エチル) シクロブタン - 1 , 1 - ジカルボキサミド (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩)



10

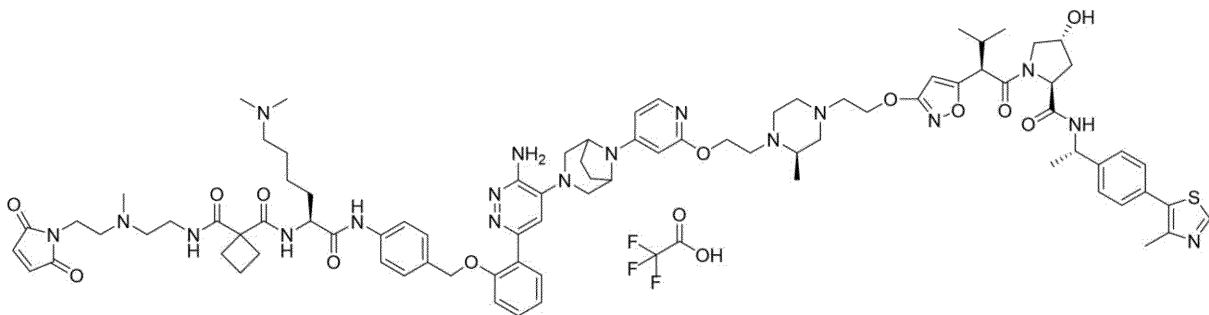


20

【 0 3 2 3 】

[0 3 1 8] 工程 1 : N - ((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) - N - (2 - ((2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) エチル) シクロブタン - 1 , 1 - ジカルボキサミド (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩)

30



40

1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン -

50

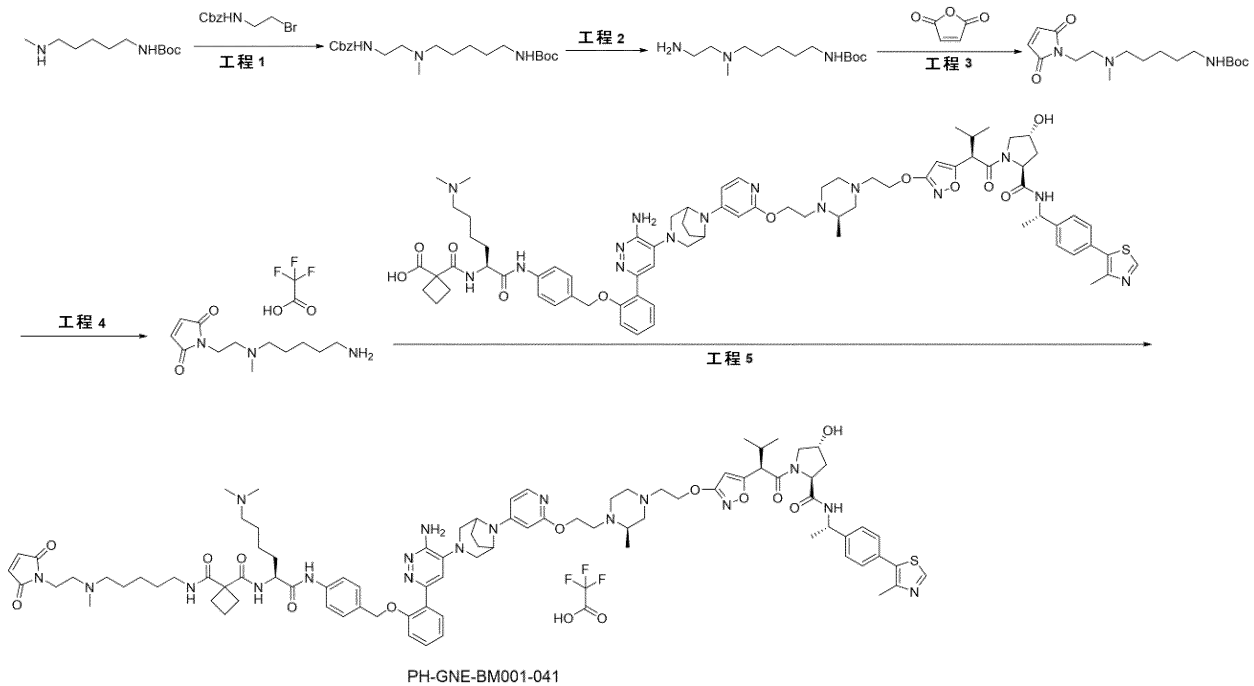
3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (60 mg、0.0420 mmol)、1 - (2 - ((2 - アミノエチル) (メチル) アミノ) エチル) - 1H - ピロール - 2, 5 - ジオン (2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩) (12.4 mg、粗製) 及び DIPEA (54.2 mg、0.420 mmol) が DMF (1 mL) に入った溶液に、HATU (19.2 mg、0.0505 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で10分間撹拌した。反応溶液を分取HPLC (カラム: Xselect CSH C18 OBDカラム 30 * 150 mm 5 μm; 移動相 A: 水 (0.05% TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 60 mL / 分; 勾配: 12分で5% Bから25% B、25% B; 波長: 254 / 220 nm; RT₁ (分): 12分) により精製して、34.3 mg (収率51%) の Hy - B - CIDE - 5 を白色の固体として得た。LC - MS: (ESI, m/z): [M + H]⁺ = 1608. ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) δ 10.21 (s, 1H), 9.59 (br, 1H), 8.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 18.6, 7.0 Hz, 2H), 7.68 - 7.51 (m, 4H), 7.49 - 7.26 (m, 9H), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 3H), 6.67 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.60 - 4.40 (m, 5H), 4.38 - 4.31 (m, 3H), 4.29 (s, 1H), 3.50 - 3.05 (m, 25H), 2.85 (s, 3H), 2.75 (s, 6H), 2.46 (s, 9H), 2.05 - 1.87 (m, 5H), 1.86 - 1.55 (m, 8H), 1.50 - 1.30 (m, 5H), 1.25 - 1.15 (m, 4H), 0.97 (d, J = 6.6, 3H), 0.89 - 0.70 (m, 3H).

【0324】

実施例 17

Hy - B - CIDE - 8 の合成

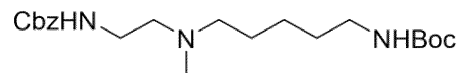
[0319] N - ((2S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) - N - (5 - ((2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) ペンチル) シクロブタン - 1, 1 - ジカルボキサミド (2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩)



10

工程 1 : *tert* - ブチル (5 - ((2 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) エチル) (メチル) アミノ) ペンチル) カルバメート

20

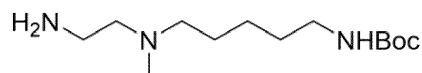


窒素下、*tert* - ブチル (5 - (メチルアミノ) ペンチル) カルバメート (1 . 0 0 g 、 4 . 6 2 m m o l) 、ベンジル N - (2 - ブロモエチル) カルバメート (1 . 8 0 g 、 6 . 9 7 m m o l) 及び D I P E A (1 . 8 0 g 、 1 3 . 9 m m o l) がアセトニトリル (1 0 m L) に入った溶液を 5 0 で 1 時間攪拌した。溶媒を真空下で濃縮し、水を添加した。得られた溶液を D C M で抽出し、有機層を合わせた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶媒勾配 : 0 - 5 % M e O H / D C M) により精製し、1 . 3 0 g (収率 7 1 %) の表題化合物を無色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M + H]⁺ = 3 9 4 .

30

【 0 3 2 5 】

[0 3 2 0] 工程 2 : *tert* - ブチル (5 - ((2 - アミノエチル) (メチル) アミノ) ペンチル) カルバメート



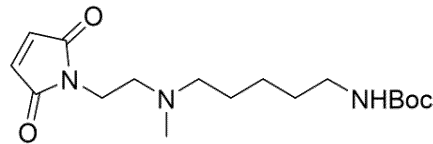
水素下 (3 a t m) 、メチルアミン (T H F 中 2 M) (7 . 5 m L 、 1 5 . 2 m m o l) 及び 1 0 % P d / C (2 4 0 m g) が M e O H (5 0 m L) に入った溶液を室温で 3 0 分間攪拌した (M e O H 中の微量のホルムアルデヒドを除去した) 。その後、*tert* - ブチル (5 - ((2 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) エチル) (メチル) アミノ) ペンチル) カルバメート (1 . 2 0 g 、 3 . 0 5 m m o l) を添加し、反応物を室温で 2 時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、8 1 0 m g (粗製) の表題化合物を黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M + H]⁺ = 2 6 0 .

40

【 0 3 2 6 】

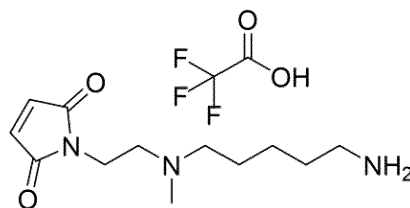
[0 3 2 1] 工程 3 : *tert* - ブチル (5 - ((2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) ペンチル) カルバメート

50



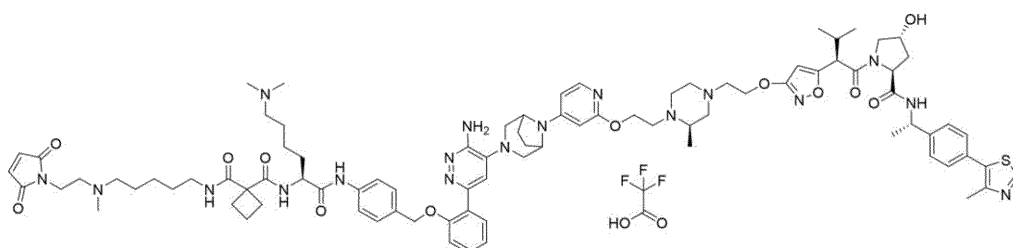
窒素下、tert-ブチル(5-((2-アミノエチル)(メチル)アミノ)ペンチル)カルバメート(800mg、3.08mmol)及び無水マレイン酸(300mg、3.05mmol)がCH₃COOH(10mL)に入った溶液を室温で1時間撹拌した。溶液を真空下で濃縮し、残渣をDCM/ヘキサン(1:4)で3回粉碎し、トルエン(10mL)を添加し、続いてトリエチルアミン(1.56g、15.4mmol)及び4Aモレキュラーシーブ(2.86g)を添加した。反応物を110℃で1時間撹拌した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(溶媒勾配:0-100% EtOAc/石油エーテル)により精製して、825mgの表題化合物を黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 340. [0327]

[0322]工程4: 1-((2-((5-アミノペンチル)(メチル)アミノ)エチル)-1H-ピロール-2,5-ジオン(2,2,2-トリフルオロ酢酸)



窒素下、tert-ブチル(5-((2-((2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エチル)(メチル)アミノ)ペンチル)カルバメート(13.0mg、0.0400mmol)のDCM(1mL)及び2,2,2-トリフルオロ酢酸(0.3mL)中の溶液を室温で30分間撹拌した。溶媒をエバポレートし、30mg(粗製)の表題化合物を黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 240. [0328]

[0323]工程5: N-((2S)-1-((4-((2-((6-アミノ-5-((8-((2-((2-((R)-4-((2-((5-((R)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((S)-1-((4-((4-メチルチアゾル-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)イソキサゾル-3-イル)オキシ)エチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノキシ)メチル)フェニル)アミノ)-6-(ジメチルアミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)-N-((5-((2-((2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エチル)(メチル)アミノ)ペンチル)シクロブタン-1,1-ジカルボキサミド(2,2,2-トリフルオロ酢酸塩)



窒素下、1-((2-((5-アミノペンチル)(メチル)アミノ)エチル)-1H-ピ

ロール - 2 , 5 - ジオン (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩) (8 . 0 m g 、粗製) 、 1
 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R)
 - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S)
) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピ
 ロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 -
 イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 -
 イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 -
 イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソ
 ヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (40 . 0 m g 、 0
 . 0300 mmol 、中間体 10) 及び D I P E A (38 . 7 m g 、 0 . 300 mmol)
) が N , N - ジメチルホルムアミド (1 m L) に入った溶液に、H A T U (14 . 0 m g
 、 0 . 0400 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で 10 分間攪拌した。粗製物
 を以下の条件：カラム：X s e l e c t C S H C 18 O B D カラム 30 * 150 m
 m 5 μ m , n ; 移動相 A : 水 (0 . 05 % T F A) 、移動相 B : A C N ; 流量：60 m
 L / 分；勾配：11 分で 19 % B から 34 % B 、34 % B ; 波長：254 / 220
 nm ; R T 1 (分) : 10 で分取 H P L C により精製して、7 . 0 m g の H y - B - C I
 D E - 8 を白色の固体として得た。

【 0329 】

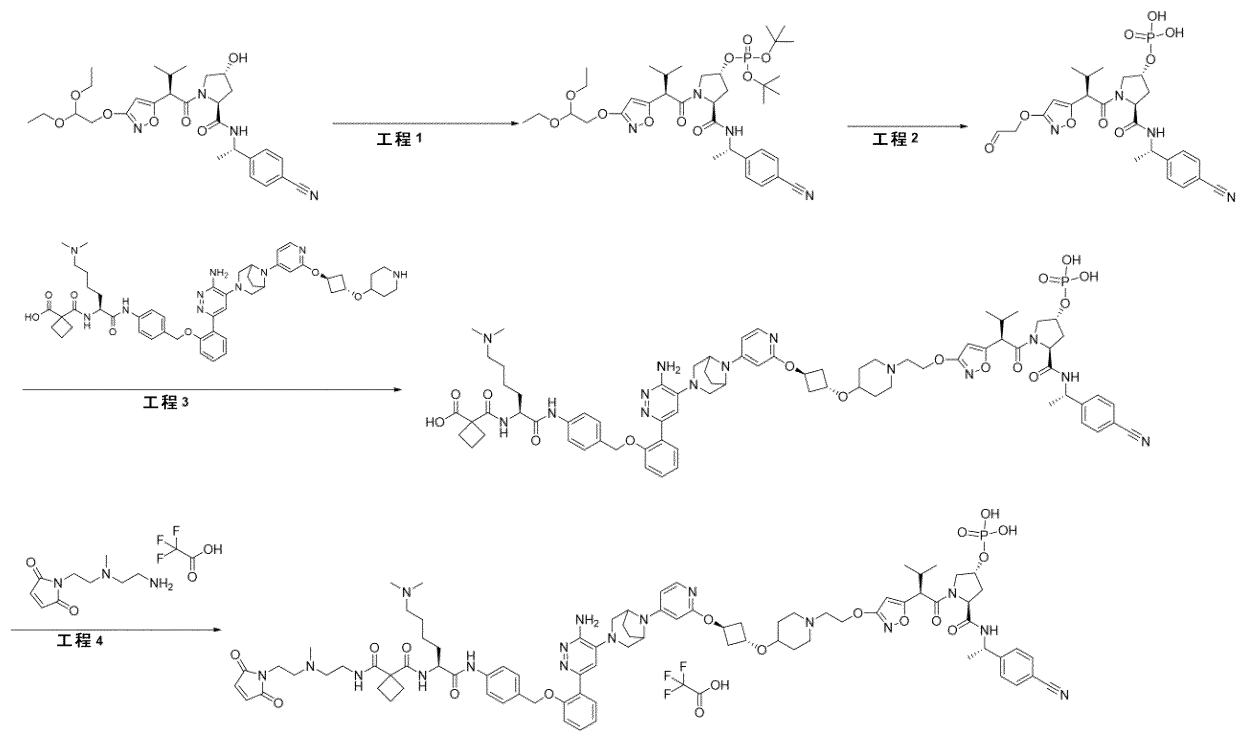
L C M S (E S I , m / z) : [M + H] ⁺ = 1649 . ¹ H N M R (300 M H z
 , D M S O - d ₆ , p p m) δ 10 . 13 (s , 1 H) , 9 . 57 (s , 1 H) , 8 .
 99 (s , 1 H) , 8 . 41 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 8 . 00 - 7 . 80 (m ,
 3 H) , 7 . 55 (d , J = 8 . 3 H z , 2 H) , 7 . 50 - 7 . 39 (m , 2 H) , 7
 . 39 - 7 . 11 (m , 8 H) , 7 . 08 - 6 . 97 (m , 2 H) , 6 . 96 (s , 2 H)
) , 6 . 56 (d , J = 6 . 5 H z , 1 H) , 6 . 18 (s , 1 H) , 6 . 00 (s , 1
 H) , 4 . 98 (s , 2 H) , 4 . 79 (t , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 4 . 50 - 4 .
 12 (m , 10 H) , 3 . 60 - 3 . 51 (m , 5 H) , 3 . 37 (q , J = 11 . 1 ,
 10 . 2 H z , 10 H) , 3 . 06 - 2 . 83 (m , 11 H) , 2 . 72 - 2 . 57 (m
 , 9 H) , 2 . 45 - 2 . 35 (m , 7 H) , 2 . 31 - 2 . 10 (m , 2 H) , 1 . 9
 9 - 1 . 85 (m , 3 H) , 1 . 79 (s , 2 H) , 1 . 72 - 1 . 39 (m , 9 H) ,
 1 . 34 (d , J = 7 . 0 H z , 3 H) , 1 . 25 (d , J = 7 . 0 H z , 3 H) , 1 .
 20 - 0 . 90 (m , 7 H) , 0 . 85 (d d , J = 6 . 6 , 3 . 7 H z , 3 H) , 0 .
 69 (d d , J = 10 . 5 , 6 . 6 H z , 3 H) .

【 0330 】

実施例 18

H y - B - P C I D E - 2 の合成

[0324] (3 R , 5 S) - 1 - ((2 R) - 2 - (3 - (2 - (4 - ((1 r , 3
 R) - 3 - ((4 - (3 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ((4 - ((S) - 6 - (ジメチル
 アミノ) - 2 - (1 - ((2 - ((2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H -
 ピロル - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) エチル) カルバモイル) シクロブタン -
 1 - カルボキサミド) ヘキサンアミド) ベンジル) オキシ) フェニル) ピリダジン - 4 -
 イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イ
 ル) オキシ) シクロブトキシ) ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) イソキサゾル - 5 - イ
 ル) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - (((S) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル)
 カルバモイル) ピロリジン - 3 - イル リン酸二水素 (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩)

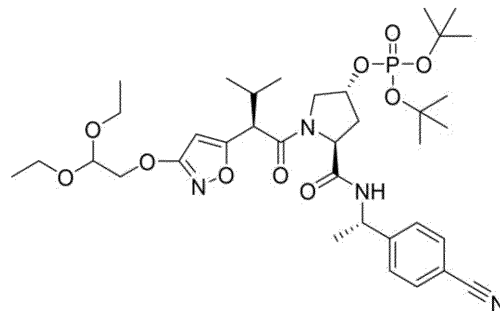


10

20

【 0 3 3 1 】

[0 3 2 5] 工程 1 : ジ - *tert* - ブチル ((3 *R* , 5 *S*) - 5 - (((*S*) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) カルバモイル) - 1 - ((*R*) - 2 - (3 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 3 - イル) ホスフェート



30

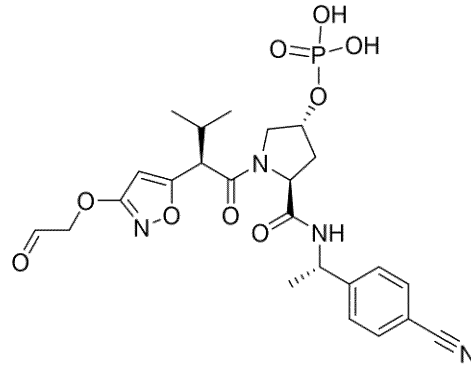
窒素下、(2 *S* , 4 *R*) - *N* - ((*S*) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) - 1 - ((*R*) - 2 - (3 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (500 mg、0 . 921 mmol) 及び 1 *H* - テトラゾール (6 . 1 mL、ACN 中 0 . 45 M) が THF (15 mL) に入った溶液に、ジ - *tert* - ブチル ジイソプロピルホスホラミダイト (511 mg、1 . 84 mmol) を 0 で添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。その後、*t* - BuOOH (デカン中 5 M) (0 . 74 mL、3 . 69 mmol) を - 30 で添加し、室温で 5 時間攪拌した。反応を NaHSO₃ でクエンチした。得られた溶液を EtOAc で抽出し、有機層を合わせた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (勾配 : 0 % ~ 87 % 酢酸エチル / 石油エーテル) により精製して、420 mg (収率 62 %) の表題化合物を無色の油として得た。LC - MS : (ESI , *m/z*) : [*M* + *H*]⁺ = 735 .

40

【 0 3 3 2 】

50

【 0 3 2 6 】 工程 2 : (3 R , 5 S) - 5 - (((S) - 1 - (4 - シアノフェニル)
エチル) カルバモイル) - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - (2 - オキシエトキシ)
イソキサゾル - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 3 - イル リン酸二水素



10

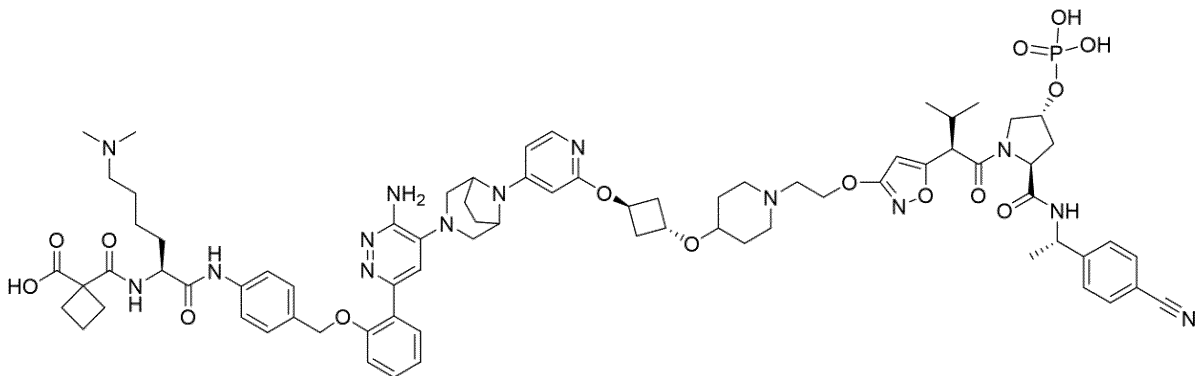
窒素下、ジ - t e r t - ブチル ((3 R , 5 S) - 5 - (((S) - 1 - (4 - シアノ
フェニル) エチル) カルバモイル) - 1 - ((R) - 2 - (3 - (2 , 2 - ジエトキシエ
トキシ) イソキサゾル - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 3 - イル) ホ
スフェート (7 0 . 0 m g 、 0 . 1 0 0 m m o l) の H C O O H (0 . 5 m L) 及び水 (0 . 5 m L) 中
の溶液を 6 0 で 1 時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮して、5 0 m g (粗製) の表
題化合物を固体として得た。L C - M S : (E S I , m / z) : [M + H] ⁺
= 5 4 9 .

20

【 0 3 3 3 】

【 0 3 2 7 】 工程 3 : 1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 -
(2 - (3 - ((1 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 2 - (((S) - 1 - (4 - シアノ
フェニル) エチル) カルバモイル) - 4 - (ホスホノオキシ) ピロリジン - 1 - イル) -
3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル)
ピペリジン - 4 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジ
アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ)
メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 -
イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸

30



40

窒素下、(3 R , 5 S) - 5 - (((S) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) カル
バモイル) - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - (2 - オキシエトキシ) イソキサゾ
ル - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 3 - イル リン酸二水素 (6 2 . 8 m g 、 0 .
1 1 5 m m o l) 、 1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 -
(2 - ((1 r , 3 r) - 3 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) シクロブトキシ) ピリジ
ン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジ
ン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1
- オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (5 6 . 0
m g 、 0 . 0 6 0 2 m m o l) 、 C H ₃ C O O N a (1 4 . 9 m g 、 0 . 1 8 2 m m o l

50

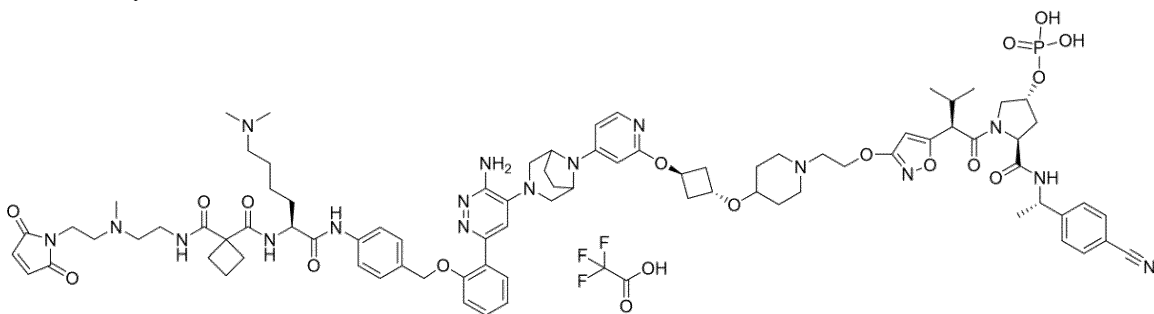
のメタノール (1 . 5 m L) 及びジクロロメタン (0 . 5 m L) 中の溶液を室温で 1 時間攪拌した。次いで、 NaBH_3CN (5 . 6 m g 、 0 . 0 8 9 1 m m o l) を添加し、室温で 3 時間攪拌した。反応を水でクエンチした。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をプレパック C 1 8 カラム (溶媒勾配 : 水中 0 ~ 1 0 0 % ACN (0 . 0 5 % NH_4HCO_3)) により精製すると、6 0 m g (収率 6 5 %) の表題化合物が、白色の固体として得られた。LC - MS : (ESI , m / z) : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 1464$.

【 0 3 3 4 】

[0 3 2 8] 工程 4 : (3 R , 5 S) - 1 - ((2 R) - 2 - (3 - (2 - (4 - ((1 r , 3 R) - 3 - ((4 - (3 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ((4 - ((S) - 6 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - ((2 - ((2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) エチル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド) ヘキサナムイド) ベンジル) オキシ) フェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) イソキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - (((S) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 3 - イル リン酸二水素 (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩)

10

20



【 0 3 3 5 】

[0 3 2 9] 1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (3 - ((1 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 2 - (((S) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) カルバモイル) - 4 - (ホスホノオキシ) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) オキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (6 0 . 0 m g 、 0 . 0 4 1 0 m m o l) 、 1 - (2 - ((2 - アミノエチル) (メチル) アミノ) エチル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩) (1 0 . 5 m g 、 粗製) 及び DIPEA (5 4 . 2 m g 、 0 . 4 2 0 m m o l) が DMF (1 m L) に入った溶液に、HATU (1 8 . 7 m g 、 0 . 0 4 9 2 m m o l) を室温で添加した。反応物を室温で 1 0 分間攪拌した。粗製物を分取 HPLC (カラム : Xselect CSH C18 OBD カラム 3 0 * 1 5 0 m m 5 μm , n ; 移動相 A : 水 (0 . 0 5 % TFA) 、移動相 B : ACN ; 流量 : 6 0 m L / 分 ; 勾配 : 1 2 分で 1 4 % B から 2 3 % B 、 2 3 % B ; 波長 : 2 5 4 / 2 2 0 n m ; R_{T1} (分) : 1 1 . 7 5 分) により精製して、2 0 . 3 m g (収率 3 0 %) の Hy - B - PCIDE - 2 を白色の固体として得た。

30

40

【 0 3 3 6 】

[0 3 3 0] LC - MS : (ESI , m / z) : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 1643$. ^1H NMR (3 0 0 M H z , $\text{DMSO}-d_6$) δ 1 0 . 2 4 (s , 1 H) , 9 . 6 7 (s , 1 H) , 8 . 5 6 (d , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 1 2 (s , 1 H) , 7 . 8 8 - 7 . 7 3 (m , 4 H) , 7 . 6 8 - 7 . 4 9 (m , 4 H) , 7 . 4 9 - 7 . 2 5 (m , 6 H) ,

50

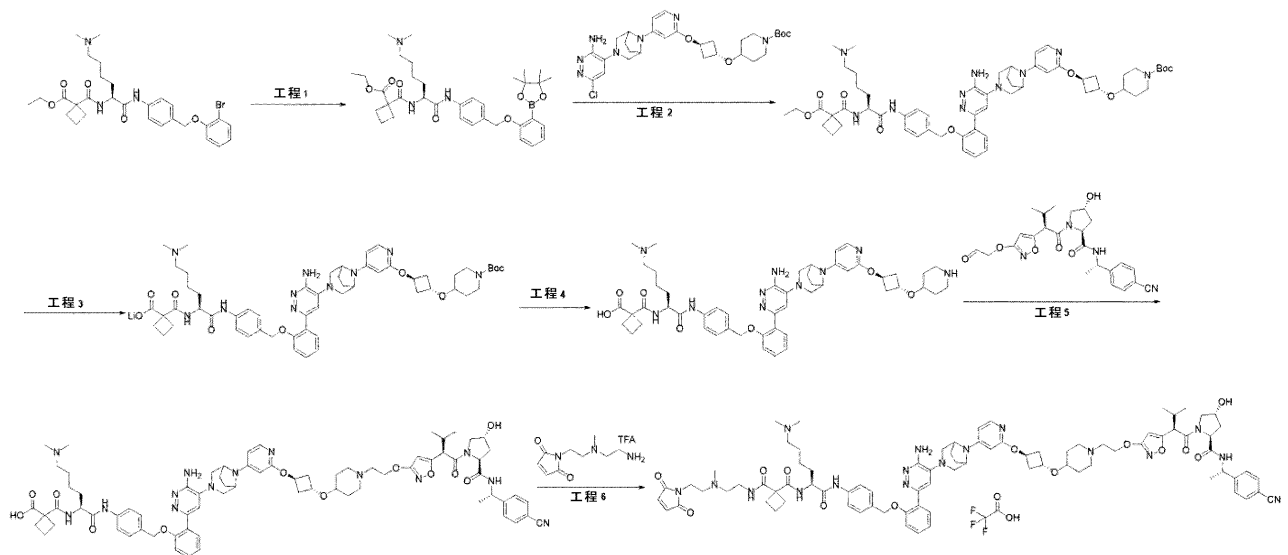
7.20 - 6.80 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 6.21 - 5.95 (m, 2H), 5.30 - 5.00 (m, 3H), 4.90 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.52 - 4.27 (m, 7H), 3.76 - 3.67 (m, 6H), 3.55 - 3.40 (m, 9H), 3.30 - 3.20 (m, 5H), 3.15 - 2.95 (m, 5H), 2.81 (s, 3H), 2.73 (s, 6H), 2.45 - 2.30 (m, 9H), 2.01 - 1.54 (m, 15H), 1.49 - 1.20 (m, 5H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

【0337】

実施例 19

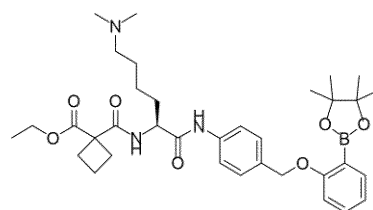
Hy - B - C I D E - 7 の合成

[0331] N - ((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((1 R , 3 r) - 3 - ((1 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 2 - (((S) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) カルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) - N - (2 - ((2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) エチル) シクロブタン - 1 , 1 - ジカルボキサミド (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩)



【0338】

[0332] 工程 1 : エチル (S) - 1 - ((6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 1 - ((4 - ((2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) ヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボキシレート



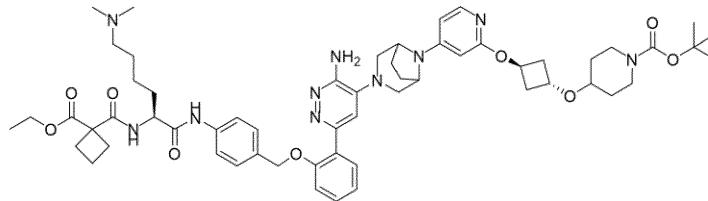
窒素下、エチル (S) - 1 - ((1 - ((4 - ((2 - プロモフェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモ

イル)シクロブタン - 1 - カルボキシレート (500 mg、0.852 mmol)、 B_2Pin_2 (649 mg、2.55 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (124 mg、0.170 mmol) 及び $KOAc$ (250 mg、2.55 mmol) が 1,4 - ジオキサン (5 mL) に入った溶液を 80 で 2 時間撹拌した。反応物を DCM で希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (勾配: 0% ~ 20% MeOH / DCM (0.3% 7 M NH_3 / MeOH を含有)) によって精製して、390 mg (収率 72%) の表題化合物を黄色の固体として得た。LC - MS: (ESI, m/z): $[M + H]^+ = 636$.

【0339】

10

[0333] 工程 2: tert - ブチル 4 - ((1r, 3r) - 3 - ((4 - (3 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ((4 - (S) - 6 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - (エトキシカルボニル)シクロブタン - 1 - カルボキサミド)ヘキサンアミド)ベンジル)オキシ)フェニル)ピリダジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)シクロブトキシ)ピペリジン - 1 - カルボキシレート



20

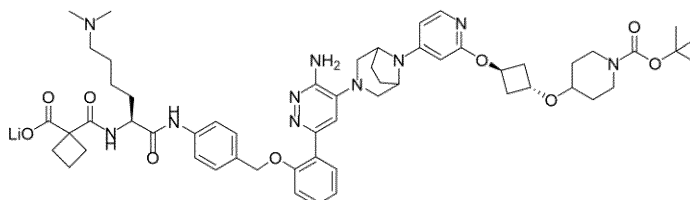
窒素下、エチル (S) - 1 - ((6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 1 - ((4 - ((2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)メチル)フェニル)アミノ)ヘキサン - 2 - イル)カルバモイル)シクロブタン - 1 - カルボキシレート (390 mg、0.614 mmol)、tert - ブチル 4 - ((1r, 3r) - 3 - ((4 - (3 - (3 - アミノ - 6 - クロロピリダジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)シクロブトキシ)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (395 mg、0.676 mmol)、 $Ad_2nBuPPdG2$ (41.0 mg、0.061 mmol) 及び K_2CO_3 (260 mg、1.22 mmol) のジオキサン (5.0 mL) 及び H_2O (1.2 mL) 中の溶液を 95 で 2 時間撹拌した。得られた溶液を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を真空下で濃縮した。残渣をプレパック C18 カラム (溶媒勾配: 水中 0 ~ 100% MeOH (0.1% NH_4HCO_3)) により精製すると、310 mg (収率 47%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC - MS: (ESI, m/z): $[M + H]^+ = 1060$.

30

【0340】

[0334] 工程 3: リチウム 1 - ((2S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((1r, 3r) - 3 - ((1 - (tert - ブトキシカルボニル)ピペリジン - 4 - イル)オキシ)シクロブトキシ)ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル)ピリダジン - 3 - イル)フェノキシ)メチル)フェニル)アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル)カルバモイル)シクロブタン - 1 - カルボキシレート

40



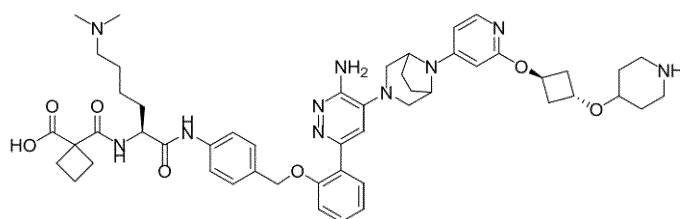
50

tert - ブチル 4 - ((1 r , 3 r) - 3 - ((4 - (3 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ((4 - ((S) - 6 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - (エトキシカルボニル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド) ヘキサンアミド) ベンジル) オキシ) フェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (270 mg、0.255 mmol) 及び LiOH . H₂O (32.1 mg、0.765 mmol) の THF (2 mL) 及び H₂O (2 mL) 中の溶液を室温で 1 時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗製物を次の工程で直接使用した。LC - MS : (ESI , m / z) : [M + H]⁺ = 1032 .

【 0341 】

10

【 0335 】工程 4 : 1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((1 r , 3 r) - 3 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸



20

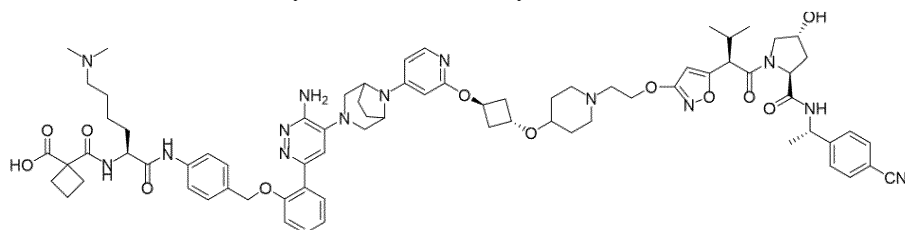
リチウム 1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((1 r , 3 r) - 3 - ((1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボキシレート (最後の工程からの粗製物) の TFA (0.75 mL) 及び HFIP (14 mL) 中の溶液を室温で 30 分間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた粗製生成物をプレパック C18 カラム (溶媒勾配 : 水中 0 ~ 100 % MeOH (0.1 % NH₄HCO₃)) により精製すると、170 mg (収率 71 %) の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC - MS : (ESI , m / z) : [M + H]⁺ = 932 .

30

【 0342 】

【 0336 】工程 5 : 1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((1 R , 3 r) - 3 - ((1 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 2 - (((S) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) カルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) オキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸

40



窒素下、1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (

50

(br, 2H), 8.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 - 7.70 (m, 4H), 7.70 - 7.50 (m, 4H), 7.51 - 7.27 (m, 6H), 7.19 - 6.96 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 6.17 - 5.98 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 4H), 4.45 - 4.19 (m, 5H), 3.76 - 3.65 (m, 7H), 3.43 (s, 5H), 3.30 - 3.20 (m, 5H), 3.14 - 2.97 (m, 6H), 2.84 (s, 3H), 2.75 (s, 7H), 2.42 - 2.30 (m, 7H), 2.27 - 2.24 (m, 1H), 2.07 - 1.52 (m, 17H), 1.50 - 1.20 (m, 5H), 0.96 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 0.82 (dd, J = 9.1, 6.6 Hz, 3H).

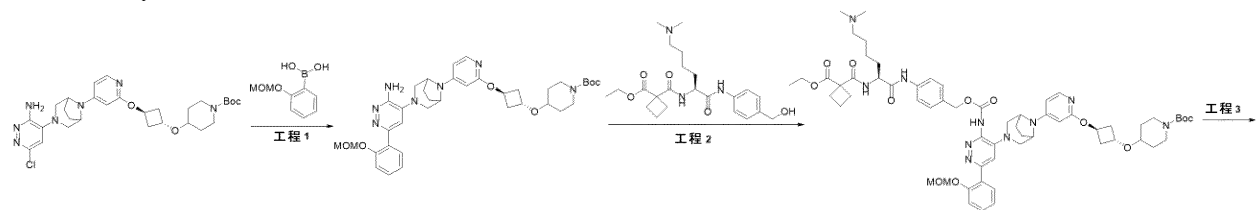
10

【0344】

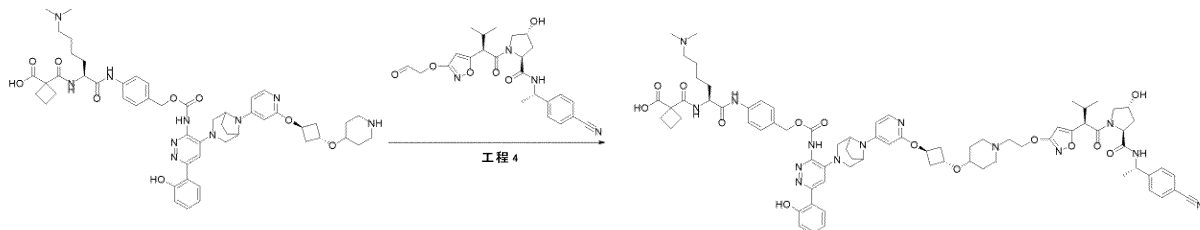
実施例 20

Hy - B - C I D E - 9 の合成

[0338] 6 - (8 - クロロ - 4 - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - [1, 4]オキサゼピノ[5, 6, 7 - デ]キナゾリン - 9 - イル) - 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミン(2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩)



20

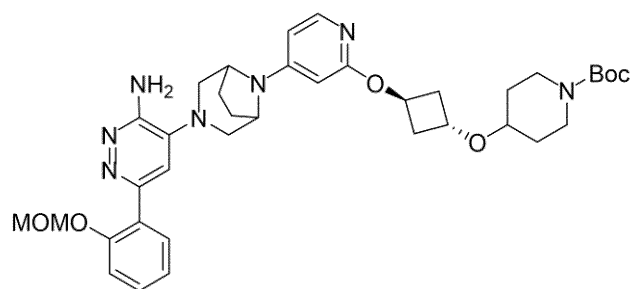


30

【0345】

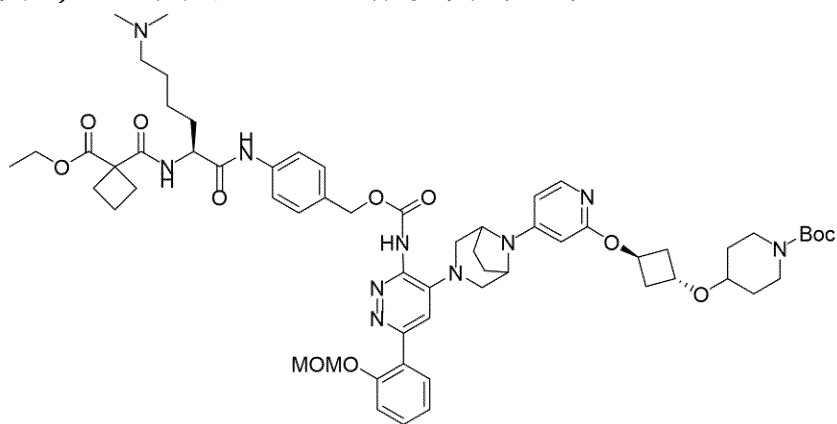
[0339] 工程 1: tert - ブチル 4 - ((1r, 3r) - 3 - ((4 - (3 - (3 - アミノ - 6 - (2 - (メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)シクロブトキシ)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

40



窒素下、tert-ブチル 4-((1r, 3r)-3-((4-(3-(3-アミノ
- 6-クロロピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン
- 8-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)シクロブトキシ)ピペリジン-1-カルボキ
シレート(1.50g、2.56mmol)、2-(メトキシメトキシ)フェニルボロン
酸(559mg、3.07mmol)、Pd(PPh₃)₄(591mg、0.512m
mol)及びK₂CO₃(1.06g、7.68mmol)のジオキサン(12.5mL
)及びH₂O(2.5mL)中の溶液を100℃で1時間撹拌した。反応混合物を水で希
釈し、DCMで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮
した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィー(溶媒
勾配: 0~10% MeOH/DCM)により精製し、1.33g(収率75%)の表題
化合物を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 688.
【0346】

【0340】工程2: tert-ブチル 4-((1r, 3r)-3-((4-(3-
(3-((4-(5-(ジメチルアミノ)-2-(1-(エトキシカルボニ
ル)シクロブタン-1-カルボキサミド)ヘキサンアミド)ベンジル)オキシ)カルボニ
ル)アミノ)-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-4-イル)-3,
8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-2-イル)オキシ
)シクロブトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

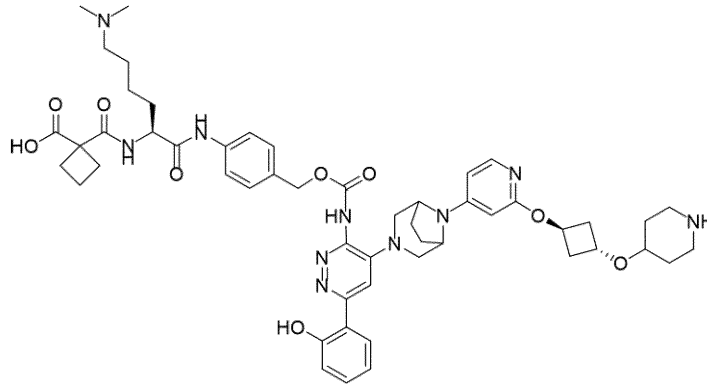


窒素下、tert-ブチル 4-((1r, 3r)-3-((4-(3-(3-アミノ
- 6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザ
ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)シクロブト
キシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(400mg、0.582mmol)、エチル
(5-1-((6-(ジメチルアミノ)-1-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル)
アミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)カルバモイル)シクロブタン-1-カルボ
キシレート(882mg、2.04mmol)及びDIPEA(1.19g、9.20m
mol)がTHF(10mL)に入った溶液に、トリホスゲン(313mg、1.05m
mol)を0℃で添加した。反応物を室温で0.5時間撹拌した。溶媒をエバポレートし
、残渣をプレパックC18カラム(溶媒勾配: 水中0~100% MeOH(0.05%
NH₄HCO₃))により精製すると、160mg(23%)の表題化合物が黄色の固体

として得られた。LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 1148.

【0347】

【0341】工程3: 1-((2S)-6-(ジメチルアミノ)-1-((4-((6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(8-(2-((1r, 3r)-3-(ピペリジン-4-イルオキシ)シクロブトキシ)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)カルバモイル)シクロブタン-1-カルボン酸



10

20

tert-ブチル 4-((1r, 3r)-3-((4-(3-(3-((4-((S)-6-(ジメチルアミノ)-2-(1-(エトキシカルボニル)シクロブタン-1-カルボキサミド)ヘキサンアミド)ベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)シクロブトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (60.0 mg、0.0520 mmol) 及び LiOH・H₂O (6.58 mg、0.156 mmol) の THF (0.5 mL) 及び H₂O (0.5 mL) 中の溶液を室温で1時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。その後、それを濃縮 HCl (0.33 mL) 及び H₂O (0.67 mL) の溶液に溶解した。反応物を室温で20分間撹拌した。得られた混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液で0 で pH = 8 に塩基性化し、プレバック C18 カラム (溶媒勾配: 水中0~100% MeOH (0.05% NH₄HCO₃)) により精製すると、35 mg の表題化合物が黄色の固体として得られた。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 976.

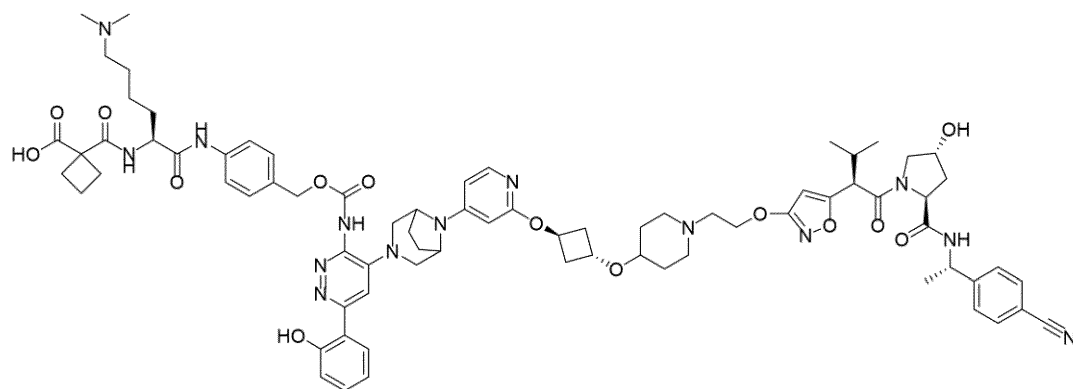
30

【0348】

【0342】工程4: 1-((2S)-1-((4-((4-((4-((8-(2-((1R, 3r)-3-((1-(2-((5-((R)-1-((2S, 4R)-2-((S)-1-(4-シアノフェニル)エチル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)イソキサゾル-3-イル)オキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)シクロブトキシ)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-3-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-6-(ジメチルアミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)カルバモイル)シクロブタン-1-カルボン酸

40

50



10

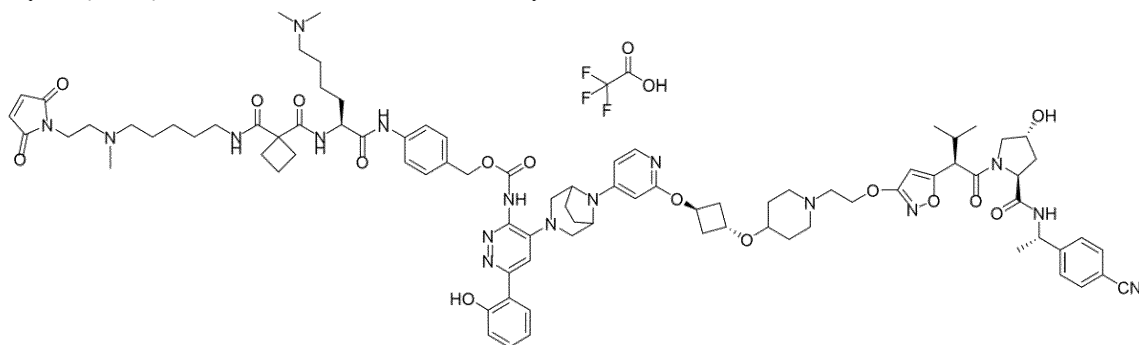
窒素下、1 - (((2 S) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - ((4 - ((((6 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (8 - (2 - ((1 r , 3 r) - 3 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) カルバモイル) オキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (30 . 0 mg 、 0 . 0310 mmol) 、 (2 S , 4 R) - N - ((S) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - (2 - オキソエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (28 . 8 mg 、 0 . 0620 mmol) 及び HOAc (3 . 69 mg 、 0 . 0620 mmol) の DCM (0 . 75 mL) 及び MeOH (0 . 25 mL) 中の溶液を室温で1時間撹拌した。その後、NaBH₃CN (2 . 90 mg 、 0 . 0460 mmol) を添加し、室温で0 . 5時間撹拌した。反応を水で0 でクエンチした。得られた混合物を真空下で濃縮し、プレパックC18カラム (溶媒勾配 : 水中0 ~ 100 % MeOH (0 . 05 % NH₄HCO₃)) により精製して、27 mg の表題化合物を白色の固体として得た。LCMS (ESI , m/z) : [M + H] ⁺ = 1428 .

20

【 0349 】

[0343] 工程5 : 4 - ((S) - 6 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - ((5 - ((2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) ペンチル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド) ヘキサンアミド) ベンジル (4 - (8 - (2 - ((1 R , 3 r) - 3 - ((1 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 2 - (((S) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) カルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 3 - イル) カルバメート (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩)

30



40

1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((((4 - (8 - (2 - ((1 R , 3 r) - 3 - ((1 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 2 - (((S) - 1 - (4 - シ

50

アノフェニル)エチル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)イソキサゾル-3-イル)オキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)シクロブトキシ)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-3-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-6-(ジメチルアミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)カルバモイル)シクロブタン-1-カルボン酸(22.0mg、0.0150mmol)、1-(2-(5-アミノペンチル)(メチル)アミノ)エチル)-1H-ピロール-2,5-ジオン(2,2,2-トリフルオロ酢酸塩)(5.5mg、粗製)及びDIPEA(19.9mg、0.154mmol)がDMF(1mL)に入った溶液に、HATU(7.62mg、0.0200mmol)を室温で添加した。反応物を室温で10分間撹拌した。得られた混合物を以下の条件：カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、30*150mm、5 μ m；移動相A：水(0.05%TFA)、移動相B：ACN；流量：60mL/分；勾配：10分で2%Bから32%B、32%B；波長：220/254nm；RT(分)：11.93で、分取HPLCにより精製して、13.8mgのHy-B-CIDE-9を白色の固体として得た。

10

【0350】

[0344] LCMS(ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 1649. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 10.17(s, 1H), 10.03(s, 1H), 9.70(br, 1H), 9.47(br, 2H), 8.47(d, J = 7.3Hz, 1H), 7.99-7.83(m, 4H), 7.78(m, J = 9.1, 7.3Hz, 2H), 7.64(d, J = 8.2Hz, 3H), 7.45(m, J = 8.5, 2.4Hz, 2H), 7.37-7.25(m, 3H), 7.08(d, J = 3.9Hz, 2H), 6.98-6.90(m, 2H), 6.72(s, 1H), 6.22(s, 1H), 6.14(s, 1H), 5.20(s, 1H), 5.11(s, 2H), 4.89(t, J = 7.0Hz, 1H), 4.69(s, 2H), 4.50(s, 2H), 4.44-4.38(m, 1H), 4.31(t, J = 11.3Hz, 3H), 3.75-3.69(m, 7H), 3.42-3.39(m, 2H), 3.38-3.33(m, 2H), 3.33-3.27(m, 3H), 3.27-3.12(m, 7H), 3.12-3.00(m, 4H), 3.00(s, 3H), 2.74(s, 6H), 2.46-2.38(m, 7H), 2.37-2.09(m, 1H), 2.05-2.00(m, 2H), 1.95-1.85(m, 5H), 1.85-1.75(m, 5H), 1.75-1.59(m, 5H), 1.43(t, J = 6.6Hz, 3H), 1.33(d, J = 7.0Hz, 4H), 1.30-1.20(m, 3H), 0.94(d, J = 6.5Hz, 3H), 0.78(d, J = 6.8Hz, 3H).

20

30

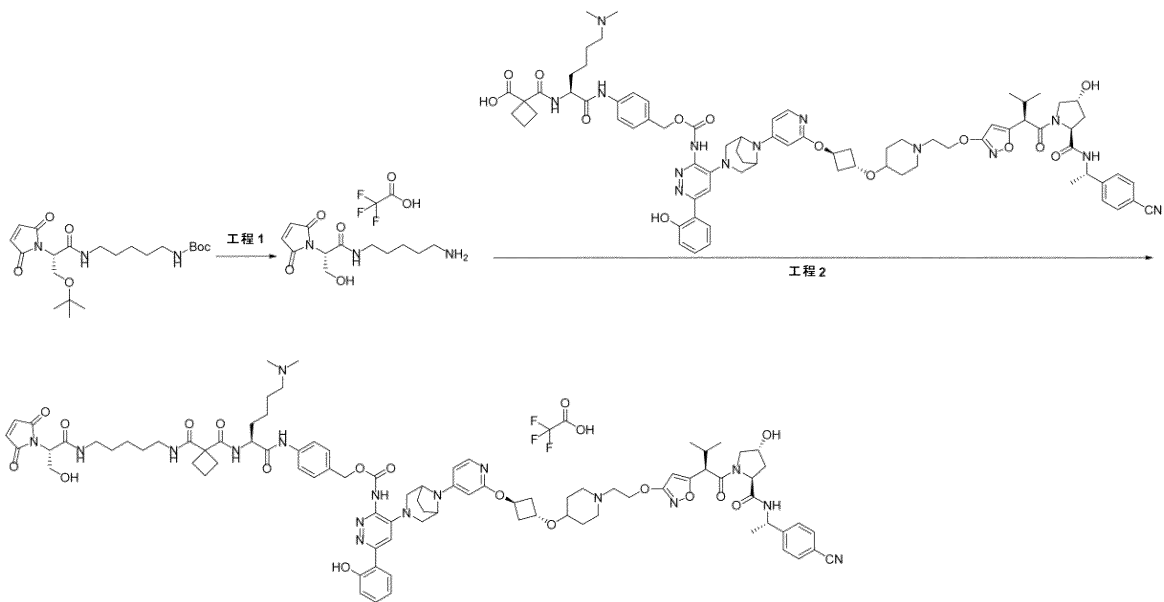
【0351】

実施例 21

Hy-B-CIDE-10の合成

[0345] 4-(5-(ジメチルアミノ)-2-(1-(2-(5-(2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-3-ヒドロキシプロパンアミド)ペンチル)カルバモイル)シクロブタン-1-カルボキサミド)ヘキサナミド)ベンジル(4-(8-(2-(1R,3r)-3-(1-(2-(5-(R)-1-(2S,4R)-2-(5-(アノフェニル)エチル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)イソキサゾル-3-イル)オキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)シクロブトキシ)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-3-イル)カルバメート

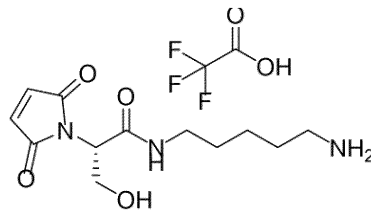
40



10

【 0 3 5 2 】

[0 3 4 6] 工程 1 : (S) - N - (5 - アミノペンチル) - 2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンアミド (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸) 20

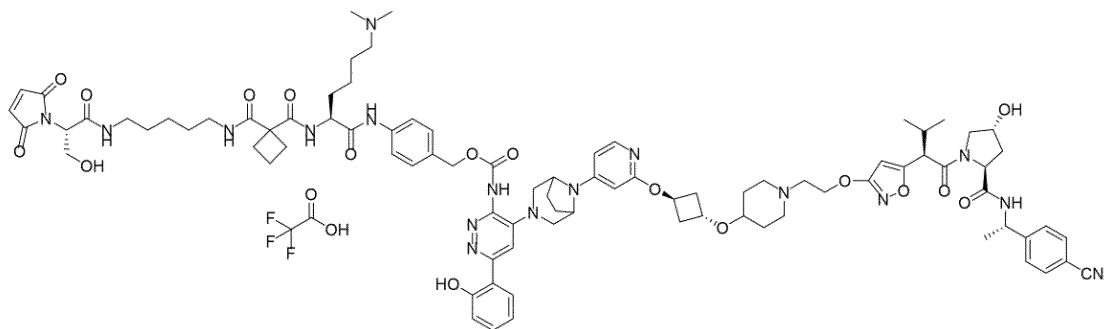


窒素下、tert - ブチル (S) - (5 - (3 - (tert - ブトキシ) - 2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) プロパンアミド) ペンチル) カルバメート (8 . 8 m g 、 0 . 0 0 9 4 m m o l) が T F A (0 . 3 m L) に入った溶液を室温で 1 . 5 時間攪拌した。溶媒を真空下で濃縮して、10 m g (粗製) の表題化合物を無色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M + H]⁺ = 270 . 30

【 0 3 5 3 】

[0 3 4 7] 工程 2 : 4 - ((S) - 6 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - ((5 - ((S) - 2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンアミド) ペンチル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド) ヘキサナミド) ベンジル (4 - (8 - (2 - ((1 R , 3 r) - 3 - ((1 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 2 - (((S) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) カルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 3 - イル) カルバメート (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩) 40

50



10

1 - (((2 S) - 1 - ((4 - (((4 - (8 - (2 - ((1 R , 3 r) - 3 - ((1 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 2 - (((S) - 1 - (4 - シアノフェニル)エチル)カルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル)イソキサゾル - 3 - イル)オキシ)エチル)ピペリジン - 4 - イル)オキシ)シクロブトキシ)ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ[3 . 2 . 1]オクタン - 3 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル)ピリダジン - 3 - イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル)カルバモイル)シクロブタン - 1 - カルボン酸 (27 . 0 m g 、 0 . 0190 m m o l) 、 (S) - N - (5 - アミノベンチル) - 2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンアミド (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸) (8 . 8 m g 、 粗製) 及び D I P E A (24 . 4 m g 、 0 . 189 m m o l) が D M F (0 . 9 m L) に入った溶液に、 H A T U (9 . 3 m g 、 0 . 025 m m o l) を室温で添加した。反応物を室温で 10 分間撹拌した。粗製物を以下の条件：カラム： X s e l e c t C S H C 18 O B D カラム 30 * 150 m m 5 μ m , n ; 移動相 A : 水 (0 . 05 % T F A) 、 移動相 B : A C N ; 流量： 60 m L / 分；勾配： 12 分で 15 % B から 27 % B 、 27 % B ; 波長： 254 / 220 n m ; R_T (分) : 12 で、分取 H P L C により精製して、 9 . 9 m g の H y - B - C I D E - 10 を白色の固体として得た。

20

【 0354 】

[0348] L C M S (E S I , m / z) : [M + H] ⁺ = 1679 . ¹ H N M R (300 M H z , D M S O - d₆ , p p m) δ 10 . 16 (s , 1 H) , 10 . 04 (s , 1 H) , 9 . 60 (b r , 1 H) , 9 . 35 (b r , 1 H) , 8 . 47 (d , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 8 . 06 - 7 . 84 (m , 4 H) , 7 . 79 (t , J = 8 . 3 H z , 2 H) , 7 . 69 - 7 . 58 (m , 3 H) , 7 . 45 (d , J = 8 . 4 , 2 H) , 7 . 40 - 7 . 34 (m , 3 H) , 7 . 04 (s , 2 H) , 7 . 00 - 6 . 88 (m , 2 H) , 6 . 72 (s , 1 H) , 6 . 21 (s , 1 H) , 6 . 14 (s , 1 H) , 5 . 19 (s , 1 H) , 5 . 11 (s , 2 H) , 4 . 89 (t , J = 7 . 1 H z , 1 H) , 4 . 68 (d , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 4 . 55 - 4 . 23 (m , 7 H) , 3 . 97 - 3 . 82 (m , 2 H) , 3 . 67 (d , J = 9 . 5 H z , 3 H) , 3 . 62 - 3 . 52 (m , 8 H) , 3 . 17 - 2 . 95 (m , 10 H) , 2 . 73 (d , J = 4 . 1 H z , 6 H) , 2 . 45 - 2 . 30 (m , 8 H) , 2 . 19 - 1 . 97 (m , 4 H) , 1 . 95 - 1 . 85 (m , 5 H) , 1 . 82 - 1 . 53 (m , 8 H) , 1 . 45 - 1 . 30 (m , 8 H) , 1 . 25 - 1 . 15 (m , 4 H) , 0 . 95 (t , J = 6 . 4 H z , 3 H) , 0 . 90 - 0 . 70 (m , 3 H) .

30

40

【 0355 】

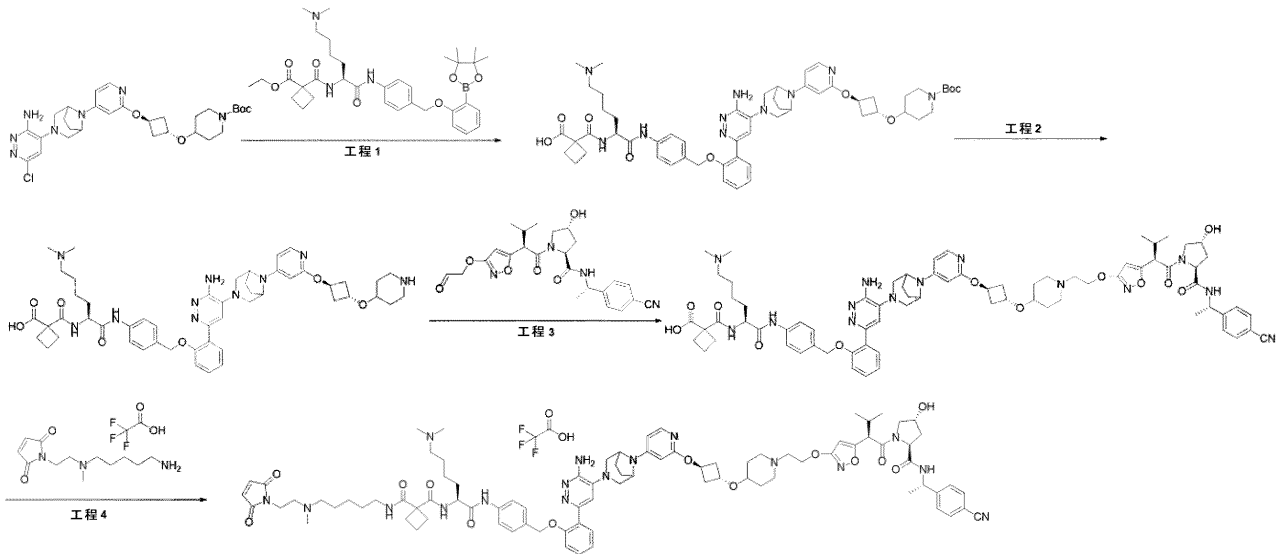
実施例 22

H y - B - C I D E - 11 の合成

[0349] N - ((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((1 R , 3 r) - 3 - ((1 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 2 - (((S) - 1 - (4 - シアノフェニル)エチル)カルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロ

50

リジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) - N - (5 - ((2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) ペンチル) シクロブタン - 1, 1 - ジカルボキサミド (2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩)



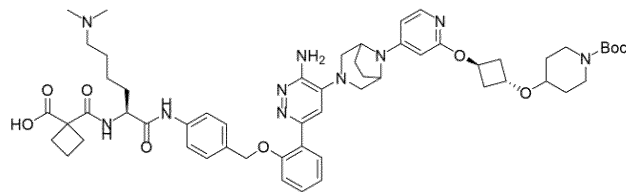
10

20

【0356】

[0350] 工程 1: 1 - ((2S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((1r, 3r) - 3 - ((1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸

30



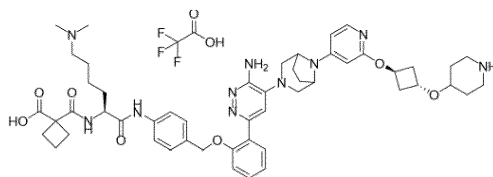
窒素下、tert - ブチル 4 - ((1r, 3r) - 3 - ((4 - (3 - (3 - アミノ - 6 - クロロピリダジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (550 mg、0.900 mmol)、エチル (S) - 1 - ((6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 1 - ((4 - ((2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) ヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボキシレート (600 mg、0.900 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (138 mg、0.200 mmol) 及び Na₂CO₃ (300 mg、2.800 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (10 mL) 及び水 (2 mL) 中の溶液を 110 で 1 時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、LiOH・H₂O (160 mg、3.800 mmol) を添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。得られた混合物をプレバック C18 カラム (溶媒勾配: 水中 0 ~ 70% ACN (0.5% NH₄HCO₃)) により精製すると、383 mg (収率 39%) の表題化合物が褐色の固体として得られた。LCMS (ESI, m/z): [M + H]⁺ = 1032.

40

50

【 0 3 5 7 】

[0 3 5 1] 工程 2 : 1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((1 r , 3 r) - 3 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩)



10

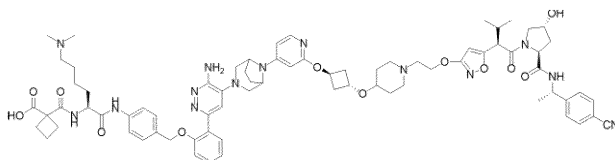
1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((1 r , 3 r) - 3 - ((1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (3 8 3 . 0 m g 、 0 . 3 7 0 0 m m o l) の D C M (1 m L) 及び 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (1 m L) 中の溶液を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を真空中でエバポレートし、残渣をプレパック C 1 8 カラム (溶媒勾配 : 水中 0 ~ 1 0 0 % A C N (0 . 0 5 % T F A)) により精製して、2 9 0 m g の表題化合物を白色の固体として得た。L C M S (E S I , m / z) : [M + H] ⁺ = 9 3 1 .

20

【 0 3 5 8 】

[0 3 5 2] 工程 3 : 1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((1 R , 3 r) - 3 - ((1 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 2 - (((S) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) カルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) オキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸

30



1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((1 r , 3 r) - 3 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩) (2 6 0 m g 、 0 . 2 4 8 m m o l) 、 (2 S , 4 R) - N - ((S) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - (2 - オキソエトキシ) イソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (1 9 5 m g 、 0 . 4 2 0 m m o l) 及び N a O A c (2 2 8 m g 、 2 . 7 9 m m o l) の M e O H (1 m L) 及び D C M (3 m L) 中の溶液を室温で 1 時間攪拌した。その後、N a B H ₃ C N (5 2 . 0 m g 、 0 . 8 3 0 m m o l) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。粗製物をプレパック C 1 8 カラム (溶媒勾配 : 水中 0 ~ 1 0 0 % M e O H

40

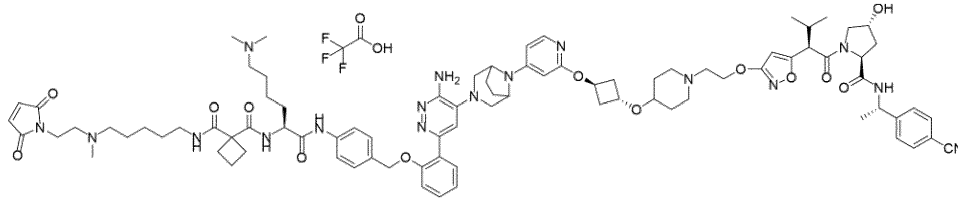
50

(0.05% NH_4HCO_3))により精製して、210mgの表題化合物を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 1383$.

【0359】

[0353] 工程4: N - ((2S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((1R, 3r) - 3 - ((1 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2S, 4R) - 2 - (((S) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) カルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) オキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) - N - (5 - ((2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) ベンチル) シクロブタン - 1, 1 - ジカルボキサミド (2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩)

10



20

1 - (((2S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((1R, 3r) - 3 - ((1 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2S, 4R) - 2 - (((S) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) カルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) オキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (50.0mg、0.0400mmol)、1 - (2 - ((5 - アミノベンチル) (メチル) アミノ) エチル) - 1H - ピロール - 2, 5 - ジオン (2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩) (30.0mg、粗製) 及びDIPEA (46.6mg、0.360mmol) がDMF (1mL) に入った溶液に、HATU (18.0mg、0.0500mmol) を室温で添加した。反応物を室温で10分間撹拌した。粗製物を以下の条件: カラム: Xselect CSH C18 OBDカラム 30 * 150mm 5μm, n; 移動相A: 水 (0.05% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 60mL/分; 勾配: 12分で8% Bから26% B、26% B; 波長: 254/220nm; R_T (分): 12で、分取HPLCにより精製して、16.7mgのHy-B-CIDE-11を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 1604$. ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 10.12 (s, 1H), 9.53 (s, 2H), 8.36 (d, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H), 8.00 - 7.77 (m, 3H), 7.74 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.55 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.45 - 7.29 (m, 5H), 7.21 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.02 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.04 (d, $J = 9.9\text{ Hz}$, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.80 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H), 4.69 - 4.49 (m, 1H), 4.39 (s, 4H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.27 - 4.03 (m, 3H), 3.70 - 3.52 (m, 6H), 3.40 - 3.30 (m, 5H), 3.03 - 2.78 (m, 11H), 2.82 - 2.70 (m, 9H), 2.45 - 2.30 (m, 8H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 4H), 1.77 (s, 4H), 1.69 - 1.54 (m, 5H), 1.54 - 1.40 (m, 5H), 1.

30

40

50

3.9 - 1.28 (m, 3H), 1.25 - 1.14 (m, 8H), 0.84 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 0.69 (dd, J = 9.2, 6.6 Hz, 3H).

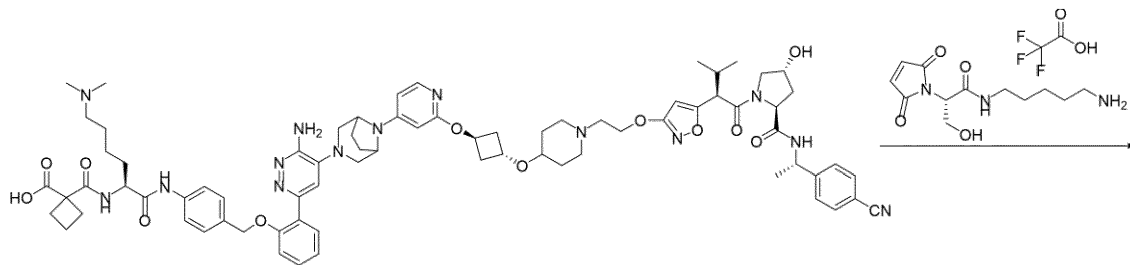
【0360】

実施例 23

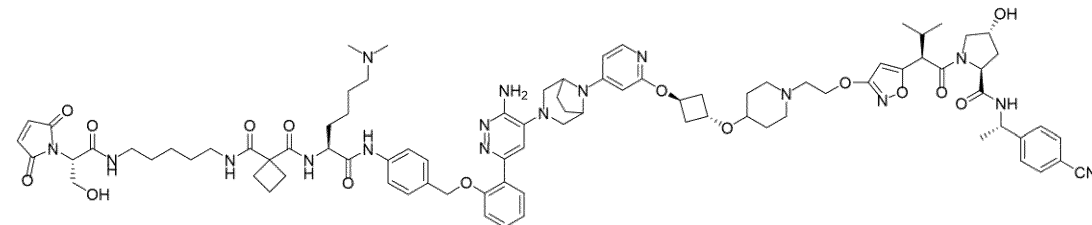
Hy-B-CIDE-12の合成

[0354] N - ((2S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((1R, 3r) - 3 - ((1 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2S, 4R) - 2 - (((S) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) カルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) オキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) - N - (5 - ((S) - 2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロル - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンアミド) ペンチル) シクロブタン - 1, 1 - ジカルボキサミド (2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩)

10



20



30

【0361】

[0355] 工程 1: N - ((2S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((1R, 3r) - 3 - ((1 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2S, 4R) - 2 - (((S) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) カルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) オキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) - N - (5 - ((S) - 2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロル - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンアミド) ペンチル) シクロブタン - 1, 1 - ジカルボキサミド (2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩)

40

窒素下、1 - (((2S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((1R, 3r) - 3 - ((1 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2S, 4R) - 2 - (((S) - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル) カルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) オキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (40.0 mg, 0.

50

0.300 mmol)、(S)-N-(5-アミノペンチル)-2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロル-1-イル)-3-ヒドロキシプロパンアミド(2,2,2-トリフルオロ酢酸塩)(30.0 mg、粗製)及びDIPEA(37.0 mg、0.290 mmol)がN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)に入った溶液に、HATU(14.0 mg、0.0400 mmol)を室温で添加した。反応物を室温で10分間攪拌した。生成物を以下の条件：カラム：Xselect CSH C18 OBDカラム 30*150 mm 5 µm, n; 移動相A：水(0.05% TFA)、移動相B：ACN; 流量：60 mL/分; 勾配：12分で12% Bから27% B、27% B; 波長：254/220 nm; RT(分)：12で、分取HPLCにより精製して、7.2 mgのHy-B-CIDE-12を白色の固体として得た。

10

LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 1634. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 10.23(s, 1H), 9.59(d, J = 47.0 Hz, 2H), 8.49(d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.00-7.75(m, 6H), 7.68(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57(t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.52-7.28(m, 6H), 7.14(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05(s, 2H), 6.98(s, 1H), 6.64(s, 1H), 6.17(d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.25-5.05(m, 4H), 4.92(t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.58-4.25(m, 9H), 4.01-3.85(m, 3H), 3.74-3.66(m, 3H), 3.17-2.96(m, 11H), 2.80-2.70(m, 7H), 2.45-2.30(m, 8H), 2.29-2.18(m, 2H), 2.16-1.52(m, 18H), 1.49-1.13(m, 12H), 0.97(d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.82(dd, J = 9.3, 6.6 Hz, 3H).

20

【0362】

実施例 24

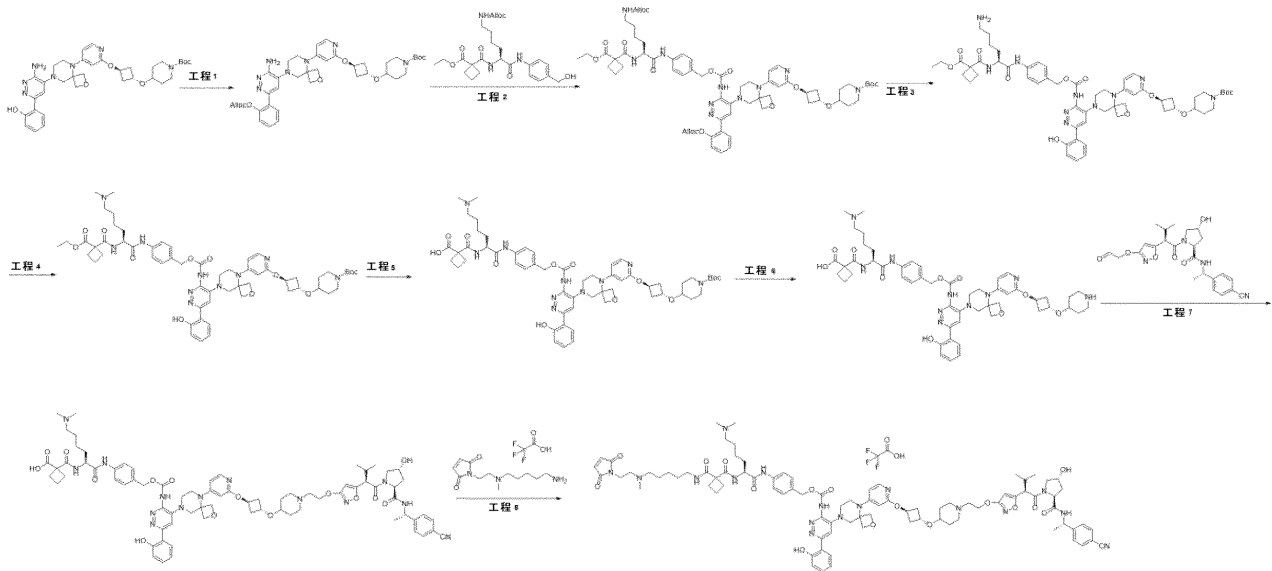
Hy-B-CIDE-13の合成

[0356] 4-((S)-6-(ジメチルアミノ)-2-(1-((5-((2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロル-1-イル)エチル)(メチル)アミノ)ペンチル)カルバモイル)シクロブタン-1-カルボキサミド)ヘキサンアミド)ベンジル(4-(5-(2-((1R,3r)-3-((1-(2-((5-((R)-1-((2S,4R)-2-((S)-1-(4-シアノフェニル)エチル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)イソキサゾル-3-イル)オキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)シクロブトキシ)ピリジン-4-イル)-2-オキサ-5,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-イル)-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-3-イル)カルバメート(2,2,2-トリフルオロ酢酸塩)

30

40

50

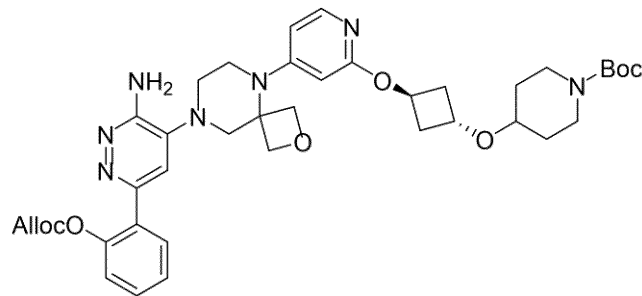


10

【 0 3 6 3 】

[0 3 5 7] 工程 1 : *tert* - ブチル 4 - ((1 *r* , 3 *r*) - 3 - ((4 - (8 - (6 - (2 - (((アリルオキシ) カルボニル) オキシ) フェニル) - 3 - アミノピリダジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 , 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

20



30

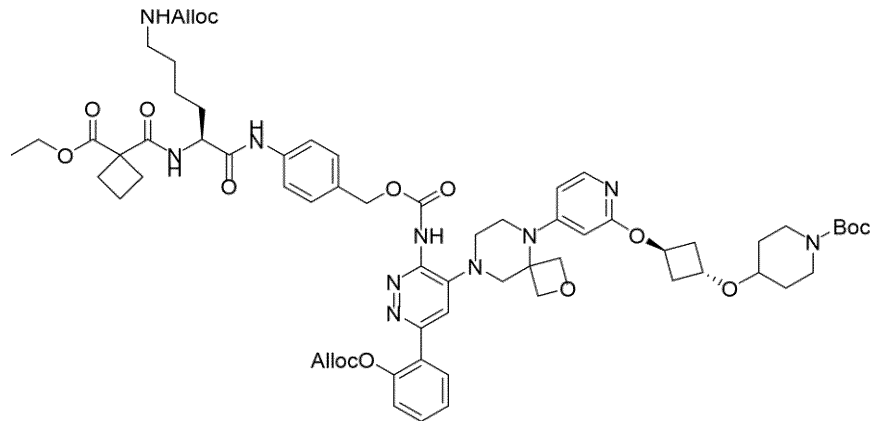
窒素下、*tert* - ブチル 4 - ((1 *r* , 3 *r*) - 3 - ((4 - (8 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 , 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (480 mg 、 7 . 28 mmol) 及び D P I E A (847 mg 、 65 . 6 mmol) が D C M (6 mL) に入った溶液に、A l l o c C l (306 mg 、 25 . 5 mmol) を 0 で添加した。得られた溶液を室温で 30 分間攪拌した。粗製物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶媒勾配 : 0 ~ 5 % M e O H / D C M) により精製して、505 mg (収率 86 %) の表題化合物を黄色の固体として得た。L C - M S : (E S I , m / z) : [M + H] ⁺ = 744 .

40

【 0 3 6 4 】

[0 3 5 8] 工程 2 : *tert* - ブチル 4 - ((1 *r* , 3 *r*) - 3 - ((4 - (8 - (3 - (((4 - ((S) - 6 - (((アリルオキシ) カルボニル) アミノ) - 2 - (1 - (エトキシカルボニル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド) ヘキサナムイド) ベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) - 6 - (2 - (((アリルオキシ) カルボニル) オキシ) フェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 , 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

50



10

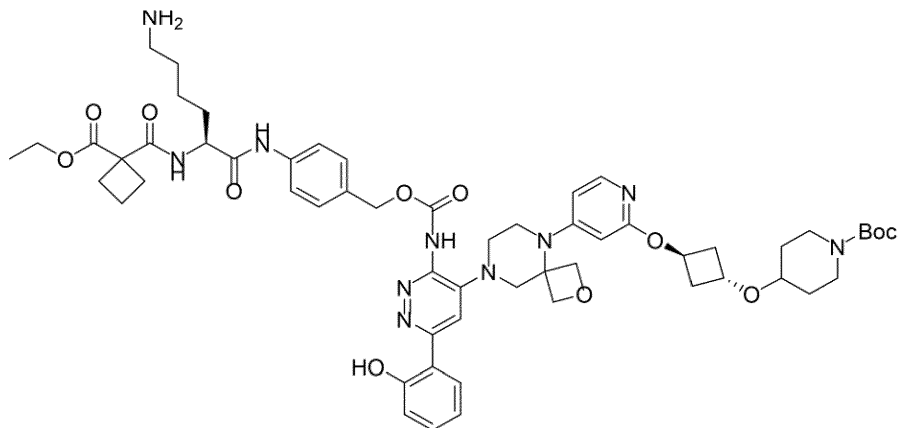
窒素下、tert-ブチル 4-((1r, 3r)-3-((4-(8-(6-(2-((アリルオキシ)カルボニル)オキシ)フェニル)-3-アミノピリダジン-4-イル)-2-オキサ-5, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)シクロブトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(460mg、0.619mmol)、エチル(S)-1-((6-((アリルオキシ)カルボニル)アミノ)-1-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)カルバモイル)シクロブタン-1-カルボキシレート(908mg、1.86mmol)及びDIPEA(480mg、3.72mmol)がTHF(6mL)に入った溶液に、トリホスゲン(208mg、0.433mmol)を0で添加した。反応物を室温で0.5時間撹拌した。溶媒をエバポレートし、残渣をプレパックC18カラム(溶媒勾配：水中0~100% ACN(0.05% NH₄HCO₃))により精製すると、230mg(29%)の表題化合物が黄色の固体として得られた。LC-MS:(ESI, m/z): [M+H]⁺=1260.

20

【0365】

[0359]工程3: tert-ブチル 4-((1r, 3r)-3-((4-(8-(3-((4-(S)-6-アミノ-2-(1-(エトキシカルボニル)シクロブタン-1-カルボキサミド)ヘキサンアミド)ベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-オキサ-5, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)シクロブトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

30



40

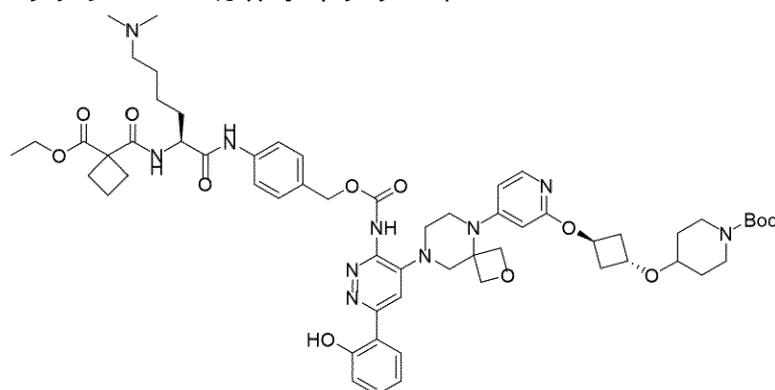
窒素下、tert-ブチル 4-((1r, 3r)-3-((4-(8-(3-((4-(S)-6-((アリルオキシ)カルボニル)アミノ)-2-(1-(エトキシカルボニル)シクロブタン-1-カルボキサミド)ヘキサンアミド)ベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-6-(2-((アリルオキシ)カルボニル)オキシ)フェニル)ピリダジン-4-イル)-2-オキサ-5, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5

50

-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)シクロブトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(230mg、0.183mmol)、ピロリジン(131mg、1.83mmol)及びPd(PPh₃)₄(22.0mg、0.01830mmol)がDCM(4mL)に入った溶液を室温で1時間撹拌した。溶媒をエバポレートし、粗製物を次の工程に直接使用した。

【0366】

[0360]工程4: tert-ブチル 4-((1*r*, 3*r*)-3-((4-(8-(3-((4-(*S*)-6-(ジメチルアミノ)-2-(1-(エトキシカルボニル)シクロブタン-1-カルボキサミド)ヘキサナムド)ベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-オキサ-5, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)シクロブトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート



窒素下、tert-ブチル 4-((1*r*, 3*r*)-3-((4-(8-(3-((4-(*S*)-6-アミノ-2-(1-(エトキシカルボニル)シクロブタン-1-カルボキサミド)ヘキサナムド)ベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-オキサ-5, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)シクロブトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(230mg、粗製)及び37%の水性CH₂O(230mg)がMeOH(4mL)に入った溶液を室温で1時間撹拌した。その後、NaBH₃CN(63.5mg、1.06mmol)を添加し、溶液を室温で15分間撹拌した。反応を水でクエンチし、得られた残渣をプレパックC18カラム(溶媒勾配:水中0~90% MeOH(0.05% NH₄HCO₃))により精製して、140mg(収率55%)の表題化合物を黄色の固体として得た。LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 1120.

【0367】

[0361]工程5: 1-((*S*)-1-((4-((1*r*, 3*r*)-3-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)シクロブトキシ)ピリジン-4-イル)-2-オキサ-5, 8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-イル)-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-3-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ)-6-(ジメチルアミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)カルバモイル)シクロブタン-1-カルボン酸

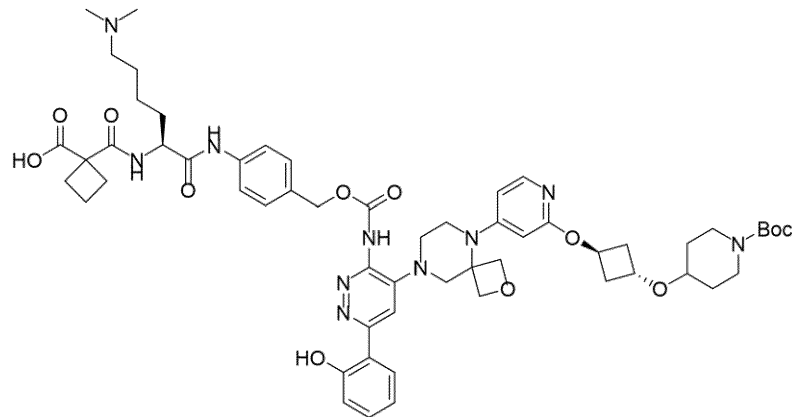
10

20

30

40

50



10

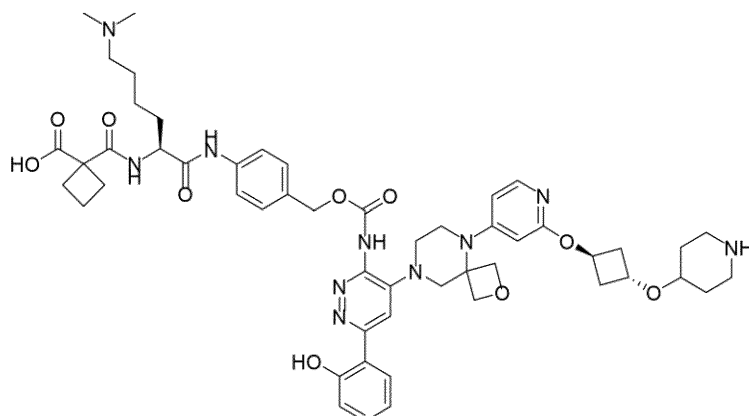
窒素下、tert - ブチル 4 - ((1 r , 3 r) - 3 - ((4 - (8 - (3 - (((4 - ((S) - 6 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - (エトキシカルボニル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド) ヘキサナムイド) ベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 , 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (140 mg 、 0 . 125 mmol) 及び LiOH . H₂O (15 . 9 mg 、 0 . 375 mmol) の THF (2 mL) 及び H₂O (2 mL) 中の溶液を室温で 1 時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮して、160 mg (粗製) の表題化合物を黄色の固体として得た。LC - MS : (ESI , m / z) : [M + H]⁺ = 1092 .

20

【 0368 】

[0362] 工程 6 : 1 - (((S) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - ((4 - (((6 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (5 - (2 - ((1 r , 3 r) - 3 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 , 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 8 - イル) ピリダジン - 3 - イル) カルバモイル) オキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸

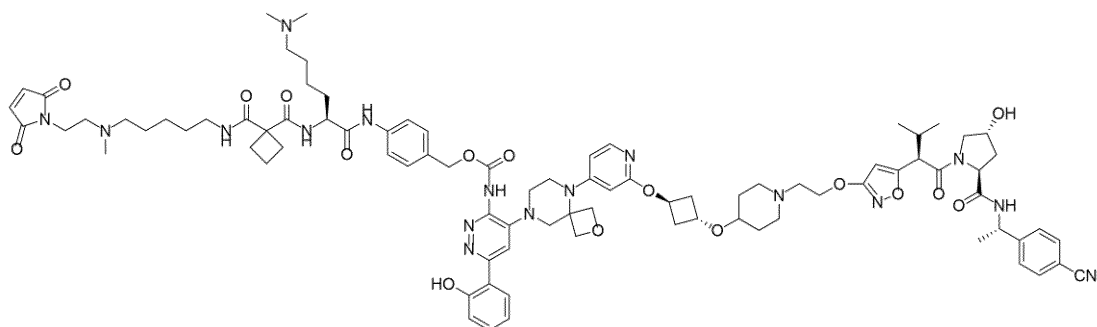
30



40

窒素下、1 - (((S) - 1 - ((4 - (((4 - (5 - (2 - ((1 r , 3 r) - 3 - ((1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) シクロブトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 2 - オキサ - 5 , 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 8 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 3 - イル) カルバモイル) オキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (160 mg 、 粗製) の HFIP (4 . 8 mL) 及び 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (0 . 25 mL) 中の溶液を室温で 15 分間撹拌した。溶媒を真空下でエバポレートし、プレパック C18 カラム (溶媒勾配 : 水中 0 ~ 70 % ACN (0 . 05 % NH₄HCO₃)) により精製して、74 . 0

50



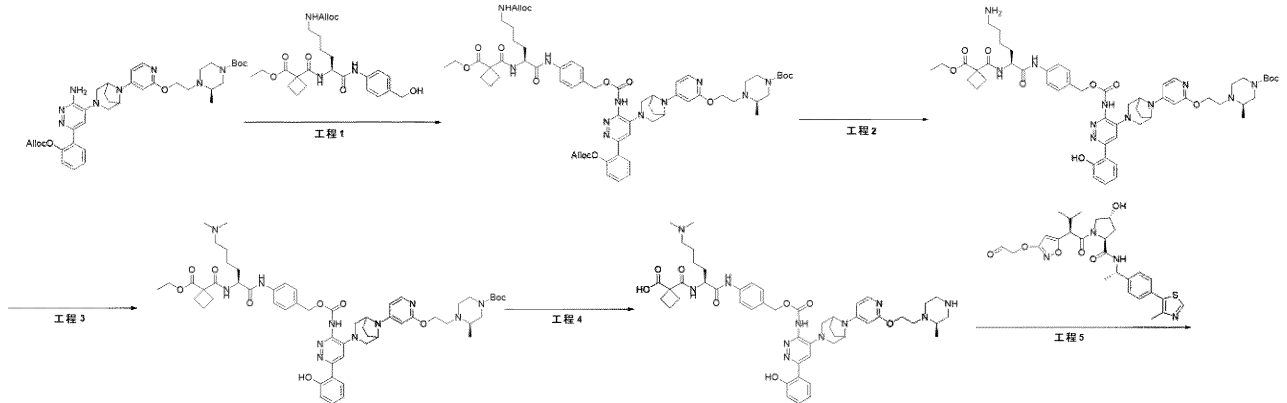
40

【 0 3 7 1 】

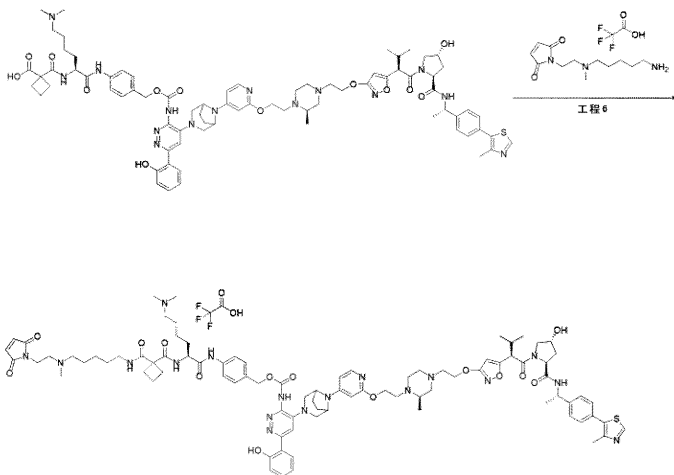
[0 3 6 5] 4 - ((S) - 6 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - ((5 - ((2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) ペンチル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド) ヘキサニアミド) ベンジル (4 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2

50

S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 3 - イル) カルバメート (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩)



10



20

【 0 3 7 2 】

[0 3 6 6] 工程 1 : t e r t - ブチル (3 R) - 4 - (2 - ((4 - (3 - (3 - (((4 - ((S) - 6 - (((アリルオキシ) カルボニル) アミノ) - 2 - (1 - (エトキシカルボニル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド) ヘキサンアミド) ベンジル) オキシ) カルボニル) アミノ) - 6 - (2 - (((アリルオキシ) カルボニル) オキシ) フェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート

40



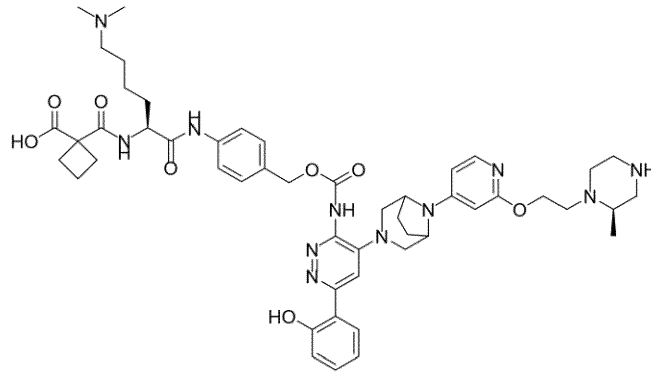
20

30

40



窒素下、tert-ブチル(3R)-4-(2-((4-(3-(3-(((4-(S)-6-(((アリルオキシ)カルボニル)アミノ)-2-(1-(エトキシカルボニル)シクロブタン-1-カルボキサミド)ヘキサナムイド)ベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-6-(2-(((アリルオキシ)カルボニル)オキシ)フェニル)ピリダジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(4



10

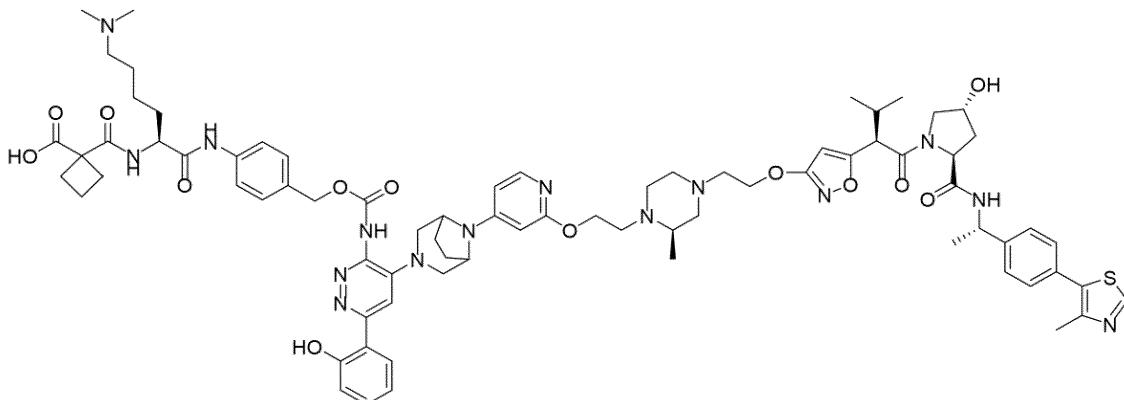
tert - ブチル (3R) - 4 - (2 - ((4 - (3 - (3 - ((4 - ((S) - 6 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - (エトキシカルボニル)シクロブタン - 1 - カルボキサミド)ヘキサナムイド)ベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ) - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル)ピリダジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)エチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (75.0 mg、0.0697 mmol) 及び LiOH・H₂O (8.4 mg、0.210 mmol) の THF (5 mL) 及び水 (5 mL) の溶液を室温で 1 時間撹拌した。溶媒を真空下で濃縮した。その後、5% TFA が入った HFIP (3 mL) を添加し、溶液を室温で 1 時間撹拌した。溶媒を真空下で濃縮した。残渣をプレパック C18 カラム (溶媒勾配: 水中 0 ~ 100% MeOH (0.05% NH₄HCO₃)) により精製すると、55.0 mg (収率 83%) の表題化合物が白色の固体として得られた。LC-MS: (ESI, m/z): [M]⁺ = 949.

20

【0376】

[0370] 工程 5: 1 - ((2S) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - ((4 - ((4 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル)イソキサゾル - 3 - イル)オキシ)エチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル)エトキシ)ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル)ピリダジン - 3 - イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル)カルバモイル)シクロブタン - 1 - カルボン酸

30



40

窒素下、1 - ((2S) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - ((4 - ((6 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル)エトキシ)ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル)ピリダジン - 3 - イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)アミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル)カルバモイル)シクロブタン - 1 - カルボン酸

50

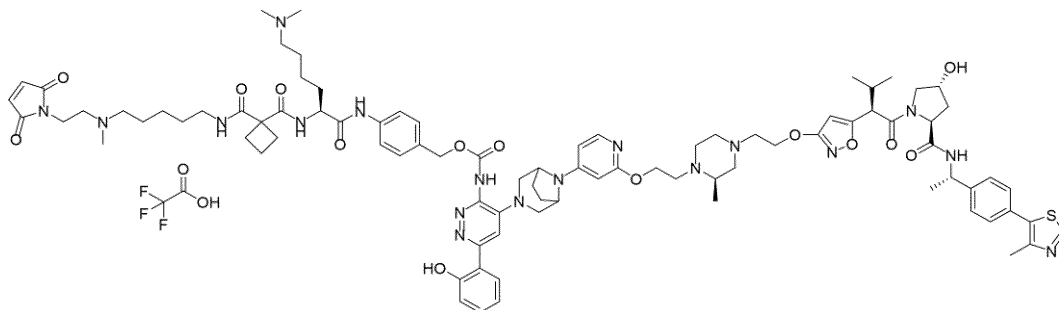
(20.0 g、0.0211 mmol)、(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - (2 - オキソエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) ブタノイル) - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (19.4 mg、0.0359 mmol) 及び NaOAc (4.0 mg、0.0488 mmol) がメチルアルコール (1.5 mL) に入った溶液を室温で1時間攪拌した。その後、NaBH₃CN (5.2 mg、0.0827 mol) を添加し、室温で3時間攪拌した。反応溶液を真空下で濃縮した。残渣をプレパック C18 カラム (溶媒勾配: 水中0~100% CH₃OH (0.05% NH₄HCO₃)) により精製すると、18 mg (収率58%) の表題化合物が、白色の固体として得られた。LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 1473.

10

【0377】

[0371] 工程6: 4 - ((S) - 6 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - ((5 - ((2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロル - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) ペンチル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド) ヘキサナミド) ベンジル (4 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 3 -

20



30

1 - ((2S) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - ((4 - ((4 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 3 - イル) カルバモイル) オキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (40.0 mg、0.0272 mmol)、1 - (2 - ((5 - アミノペンチル) (メチル) アミノ) エチル) - 1H - ピロール - 2, 5 - ジオン (2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩) (9.70 mg、粗製) 及び DIPEA (35.1 mg、0.272 mmol) がDMF (1 mL) に入った溶液に、HATU (13.5 mg、0.0355 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で10分間攪拌した。粗製物を以下の条件: カラム: XSelect CSHフルオロフェニル、30×150 mm、5 μm; 移動相A: 水 (0.05% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 10分で15% Bから20% B; 波長: 254/220 nm; RT (分): 10.5で、分取HPLCにより精製して、13.0 mg (収率28.3%) のHy-B-CIDE-14を黄色の固体として得た。LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 1808. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 10.09 (s, 1H)

40

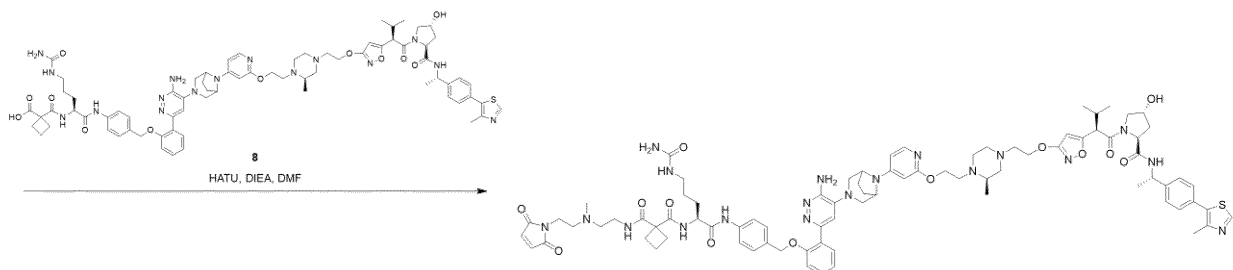
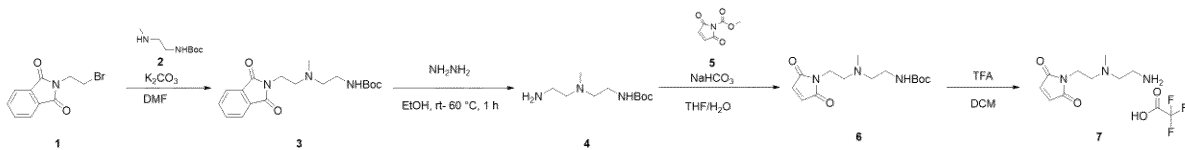
50

, 9.97 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.88 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.00 - 7.80 (m, 4H), 7.58 - 7.50 (m, 3H), 7.39 - 7.16 (m, 7H), 6.96 (s, 2H), 6.84 (ddd, J = 11.0, 7.0, 2.3 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.95 - 4.80 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.35 - 4.21 (m, 4H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 3.59 - 3.48 (m, 6H), 3.40 - 3.30 (m, 4H), 3.27 - 2.97 (m, 14H), 2.89 (s, 4H), 2.70 - 2.60 (m, 9H), 2.45 - 2.34 (m, 4H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.17 - 2.03 (m, 2H), 2.05 - 1.83 (m, 5H), 1.83 - 1.66 (m, 5H), 1.66 - 1.49 (m, 4H), 1.34 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.20 - 1.10 (m, 6H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.69 (dd, J = 10.7, 6.6 Hz, 3H).

【0378】

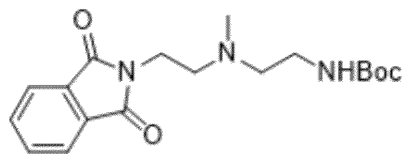
実施例 26

Hy - B - C I D E - 3 の合成



【0379】

【0372】工程1: tert - ブチル (2 - ((2 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) エチル) (メチル) アミノ) エチル) カルバメート



炭酸カリウム (10.9 g、78.7 mmol)、2 - (2 - ブロモエチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (10.0 g、39.4 mmol) 及び tert - ブチル (2 - (メチルアミノ) エチル) カルバメート (8.23 g、47.2 mmol) が N , N - ジメチルホルムアミド (200 mL) に入った混合物を、N₂ 雰囲気下、90 で 16 時間攪拌した。反応物を 25 に冷却し、水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (50 mL × 3)。有機物をブライン (20 mL × 2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮して乾燥させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、100 - 200 メッシュ、ジクロロメタン中 0 ~ 15 % メタノール) によって精製して、表題化合物 (4.5 g、収率 32.9 %) を白色の固体として得た。

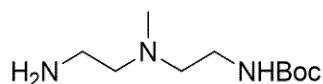
【0380】

【0373】¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) : δ (ppm) 7.92 - 7

. 82 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 4.32 - 4.28 (m, 1H), 4.01 - 3.98 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.37 - 3.09 (m, 3H), 2.94 - 2.78 (m, 1H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.55 - 2.50 (m, 1H), 2.31 - 2.35 (m, 1H), 1.49 - 1.32 (m, 10H).

【0381】

[0374] 工程2: tert-ブチル(2-((2-アミノエチル)(メチル)アミノ)エチル)カルバメート



10

tert-ブチル(2-((2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エチル)(メチル)アミノ)エチル)カルバメート(4.00g、11.5mmol)がアセトニトリル(60mL)に入った攪拌溶液に、ヒドラジン-水和物(22.4mL、230mmol)を滴下した。結果として生じた混合物を、N₂雰囲気下、70℃で16時間攪拌した。反応混合物を氷水(15.0mL)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した(20.0mL×3)。合わせた有機層をブラインで洗浄し(20.0mL×2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗製生成物を得て、これを分取TLC(ジクロロメタン中5%メタノール)により精製して、表題化合物(1.50g、収率60%)を無色の油として得た。

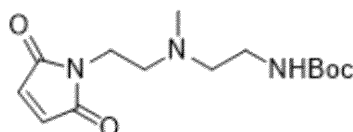
20

【0382】

[0375] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm) 4.13 - 4.10 (m, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 2.96 - 2.92 (m, 5H), 1.41 (s, 9H).

【0383】

[0376] 工程3: tert-ブチル(2-((2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロル-1-イル)エチル)(メチル)アミノ)エチル)カルバメート



30

tert-ブチル(2-((2-アミノエチル)(メチル)アミノ)エチル)カルバメート(100mg、0.46mmol)がテトラヒドロフラン(2.00mL)に入った溶液に、メチル 2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート(107mg、0.69mmol)と、重炭酸ナトリウム(116mg、1.38mmol)が水(1.00mL)に入った溶液とを添加した。反応混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、有機層を真空中で濃縮して乾燥させた。得られた溶液に水(20.0mL)を添加し、酢酸エチルで抽出した(3×20mL)。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して乾燥させた。残渣を(シリカゲル、100~200メッシュ、ジクロロメタン中0~10%メタノール)により精製して、表題化合物(73mg、収率53.4%)を無色の油として得た。

40

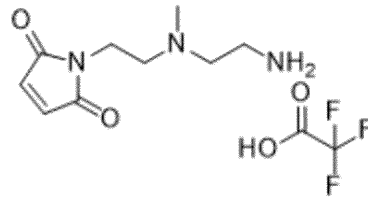
【0384】

[0377] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm) 6.71 (s, 2H), 3.65 - 3.62 (m, 2H), 3.16 - 3.13 (m, 2H), 2.62 - 2.41 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.45 (s, 10H).

【0385】

[0378] 工程4: 1-(2-((2-アミノエチル)(メチル)アミノ)エチル)-1H-ピロール-2,5-ジオン2,2,2-トリフルオロアセテート

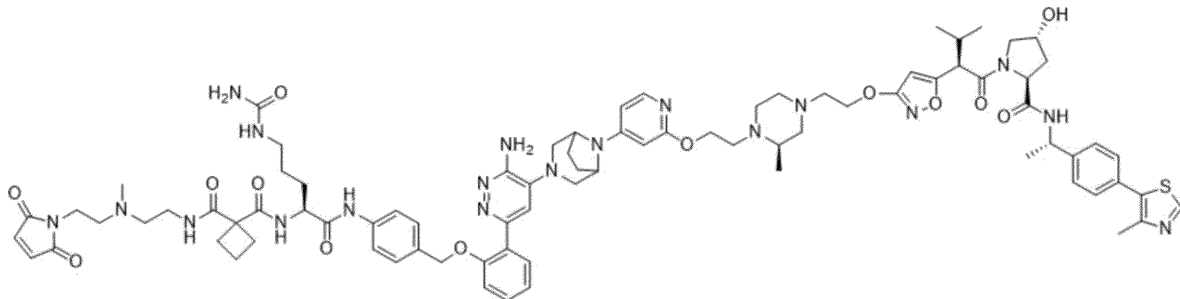
50



tert - ブチル (2 - ((2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロ
ル - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) エチル) カルバメート (73 . 0 m g 、 0 .
25 m m o l) がジクロロメタン (2 . 0 m L) に入った溶液に、リフルオロ酢酸 (2 .
31 m L 、 29 . 95 m m o l) を添加した。反応混合物を 20 で 5 時間攪拌した。反
応物を濃縮して、表題化合物 (40 m g 、 82 . 6 %) を黄色の油として得た。

【 0386 】

[0379] 工程 5 : N - ((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8
- (2 - (2 - ((R) - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒ
ドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エ
チル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イ
ル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エ
トキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 -
イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソ -
5 - ウレイドペンタン - 2 - イル) - N - (2 - ((2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 -
ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) エチル) シクロブタン
- 1 , 1 - ジカルボキサミド



1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソ - 5 - ウレイドペンタン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタンカルボン酸 (40 . 0 m g 、 0 . 03 m m o l) 及び 1 - (2 - ((2 - アミノエチル) (メチル) アミノ) エチル) - 1 H - ピロー
ル - 2 , 5 - ジオン 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート (10 . 5 m g 、 0 . 03 m m o l) が N , N - ジメチルホルムアミド (4 . 00 m L) に入った溶液に、N , N - ジイ
ソプロピルエチルアミン (0 . 01 m L 、 0 . 08 m m o l) 、 2 - (7 - アザベンゾト
リアゾル - 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 (12 . 8 m g 、 0 . 03 m m o l) を添加した。反応混合物を 25 で 3 時間
攪拌した。混合物を油ポンプにより濃縮した。残渣を分取 H P L C (B o s t o n G r
e e n O D S 150 * 30 m m * 5 u m 、 水 (0 . 075 % トリフルオロ酢酸) - ア
セトニトリル、20 % ~ 50 %) により精製して、表題化合物 (12 . 0 m g 、 収率 26
. 7 %) を白色の固体として得た。

【 0 3 8 7 】

[0 3 8 0] ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ 1 0 . 1 9 (s , 1 H) , 9 . 0 2 - 8 . 8 6 (m , 1 H) , 8 . 3 9 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 9 4 (d , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 7 . 8 7 - 7 . 7 8 (m , 2 H) , 7 . 6 5 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 7 . 5 1 - 7 . 4 1 (m , 5 H) , 7 . 3 6 (d , J = 6 . 8 H z , 5 H) , 7 . 2 9 - 7 . 0 9 (m , 1 H) , 6 . 9 7 (s , 2 H) , 6 . 7 6 (s , 1 H) , 6 . 4 2 (s , 1 H) , 6 . 1 5 - 5 . 9 6 (m , 2 H) , 5 . 0 7 (s , 2 H) , 4 . 9 3 - 4 . 8 6 (m , 1 H) , 4 . 7 1 - 4 . 6 0 (m , 2 H) , 4 . 5 2 - 4 . 2 4 (m , 9 H) , 3 . 6 6 (s , 4 H) , 3 . 3 3 (d , J = 7 . 2 H z , 5 H) , 3 . 0 9 - 2 . 9 6 (m , 8 H) , 2 . 4 5 (s , 3 H) , 2 . 4 2 - 2 . 3 4 (m , 4 H) , 2 . 2 9 - 2 . 1 4 (m , 2 H) , 2 . 0 4 (d , J = 1 1 . 2 H z , 3 H) , 1 . 9 1 (s , 2 H) , 1 . 8 3 - 1 . 5 5 (m , 5 H) , 1 . 5 1 - 1 . 3 0 (m , 9 H) , 1 . 1 9 (d , J = 5 . 8 H z , 5 H) , 0 . 9 6 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) , 0 . 8 6 - 0 . 7 5 (m , 3 H) .

【 0 3 8 8 】

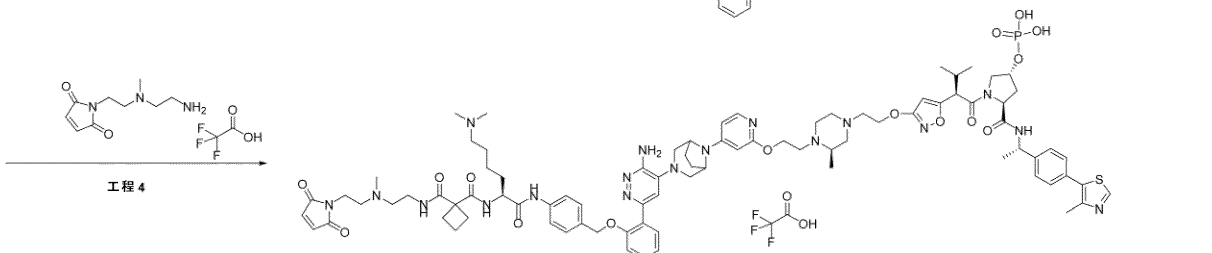
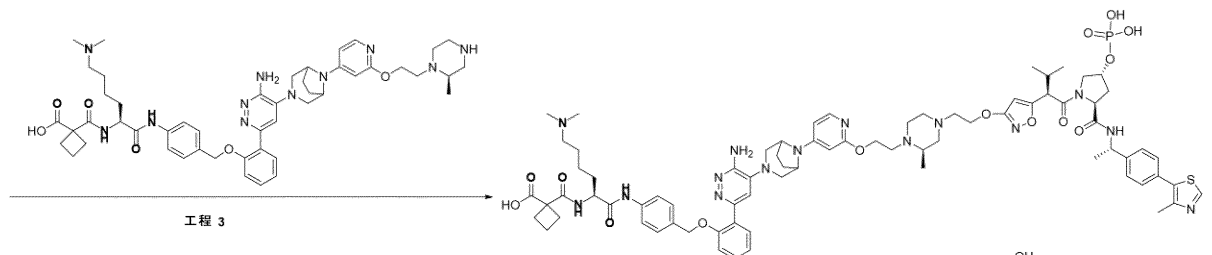
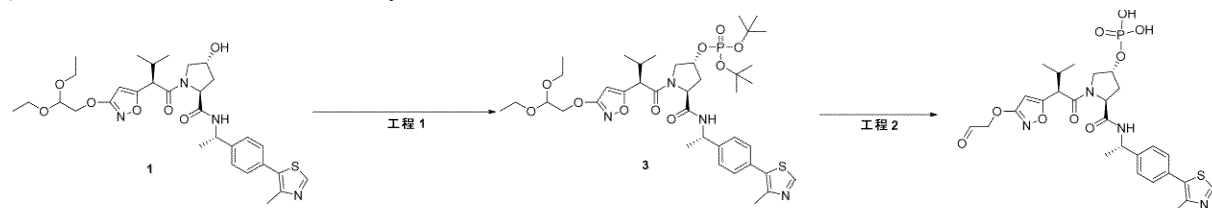
[0 3 8 1] L C M S (E S I) m/z : 1 6 0 9 . 8 [$M + H$] $^+$.

【 0 3 8 9 】

実施例 2 7

H y - B - P C I D E - 1 の合成

[0 3 8 2] (3 R , 5 S) - 1 - ((2 R) - 2 - (3 - (2 - ((3 R) - 4 - (2 - ((4 - (3 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ((4 - ((S) - 6 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - ((2 - ((2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) エチル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド) ヘキサナムイド) ベンジル) オキシ) フェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 3 - イル リン酸二水素 (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩)



10

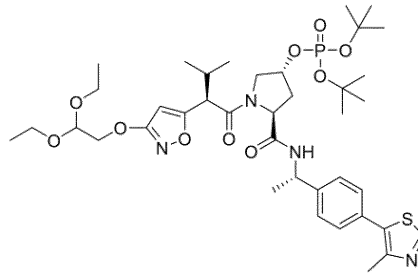
30

40

50

【 0 3 9 0 】

[0 3 8 3] 工程 1 : ジ - t e r t - ブチル ((3 R , 5 S) - 1 - ((R) - 2 - (3 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 3 - イル) ホスフェート



10

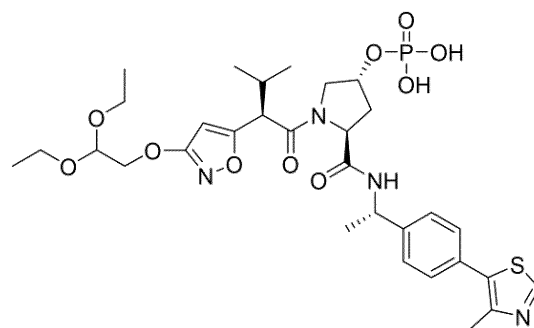
窒素下、(2 S , 4 R) - 1 - ((R) - 2 - (3 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (5 0 0 m g 、 0 . 8 1 m m o l) 及び 1 H - テトラゾール (5 . 4 m L 、 A C N 中 0 . 4 5 M) が T H F (5 m L) に入った溶液に、ジ - t e r t - ブチル ジイソプロピルホスホラミダイト (4 5 1 m g 、 1 . 6 3 m m o l) を 0 で滴下した。反応物を室温で一晩攪拌した。その後、t B u O O H (0 . 4 m L 、 デカン中 5 M) を - 3 0 で添加し、- 3 0 で 3 0 分間攪拌した。その後、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応物を N a H S O 3 水溶液でクエンチし、E t O A c で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をプレパック C 1 8 カラム (溶媒勾配 : 水中 0 ~ 7 0 % A C N (0 . 0 5 % N H 4 H C O 3)) により精製すると、3 4 0 m g (5 1 %) の表題化合物が黄色の油として得られた。L C - M S : (E S I , m / z) : [M + H] ⁺ = 8 0 7 .

20

【 0 3 9 1 】

[0 3 8 4] 工程 2 : (3 R , 5 S) - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - (2 - オキシエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) ブタノイル) - 5 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 3 - イル リン酸二水素

30



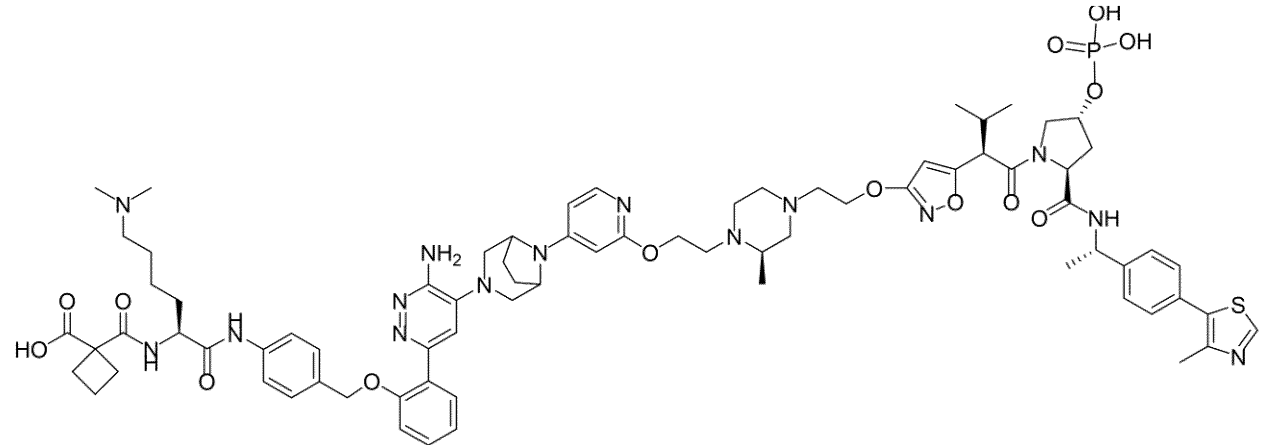
40

窒素下、ジ - t e r t - ブチル ((3 R , 5 S) - 1 - ((R) - 2 - (3 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 3 - イル) ホスフェート (1 5 0 m g 、 0 . 1 8 5 m m o l) の H C O O H (0 . 5 m L) 及び水 (0 . 5 m L) 中の溶液を 6 0 で 1 時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮して、1 2 1 m g (粗製) の表題化合物を固体として得た。L C - M S : (E S I , m / z) : [M + H] ⁺ = 6 9 5 .

【 0 3 9 2 】

50

[0 3 8 5] 工程 3 : 1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 2 - メチル - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 3 - メチル - 1 - ((2 S , 4 R) - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) - 4 - (ホスホノオキシ) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸

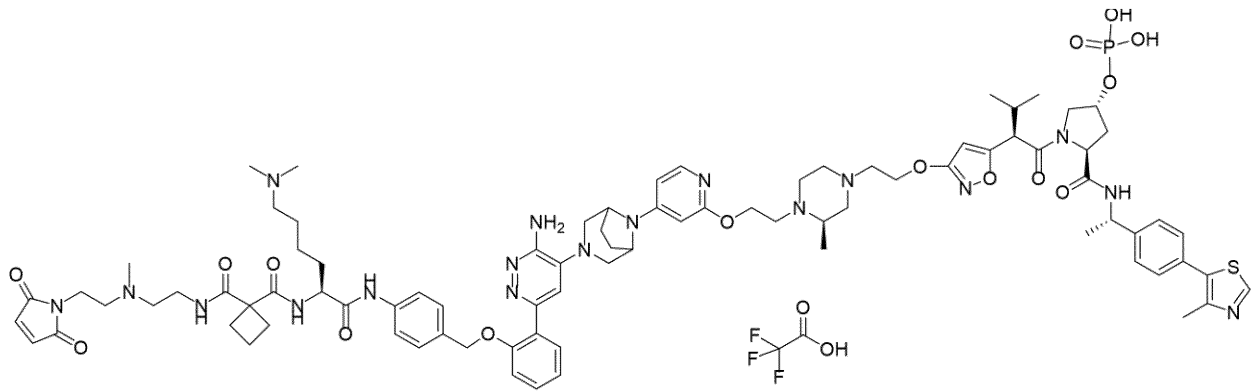


1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (1 0 0 m g 、 0 . 1 1 0 m m o l) 、 (3 R , 5 S) - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - (2 - オキソエトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) ブタノイル) - 5 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 3 - イル リン酸二水素 (1 2 1 m g 、 0 . 1 9 0 m m o l) 及び Na O A c (1 3 . 6 m g 、 0 . 1 7 0 m m o l) のメチルアルコール (1 . 2 m L) 及びジクロロメタン (0 . 4 m L) 中の溶液を室温で 1 時間撹拌した。その後、Na B H ₃ C N (3 4 . 7 m g 、 0 . 5 5 0 m m o l) を添加し、室温で 0 . 5 時間撹拌した。水を添加して反応をクエンチした。溶媒を真空下で濃縮した。生成物を分取 H P L C (カラム : Y M C - A c t u s T r i a r t C 1 8 E x R S 、 3 0 * 1 5 0 m m 、 5 μ m ; 移動相 A : 水 (1 0 m m o l / L N H ₄ H C O ₃) 、 移動相 B : A C N ; 流量 : 6 0 m L / 分 ; 勾配 : 9 分で 3 6 % B から 6 0 % B 、 6 0 % B ; 波長 : 2 5 4 / 2 2 0 n m ; R T 1 (分) : 7 . 6 3) で精製して、3 0 . 0 m g (収率 1 8 %) の表題化合物を白色の固体として得た。L C M S (E S I) [M + H] ⁺ = 1 5 0 9 .

【 0 3 9 3 】

[0 3 8 6] 工程 4 : (3 R , 5 S) - 1 - ((2 R) - 2 - (3 - (2 - ((3 R) - 4 - (2 - ((4 - (3 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ((4 - ((S) - 6 - (ジメチルアミノ) - 2 - (1 - ((2 - ((2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) エチル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド) ヘキサンアミド) ベンジル) オキシ) フェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) イソキサゾル - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 3 - イル リン酸二水素

(2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩)



10

1 - (((2 S) - 1 - ((4 - ((2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (2 - ((R) - 2 - メチル - 4 - (2 - ((5 - ((R) - 3 - メチル - 1 - ((2 S , 4 R) - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾル - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) - 4 - (ホスホノオキシ) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソキサゾル - 3 - イル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (30 . 0 mg 、 0 . 0200 mmol) 、 1 - (2 - ((2 - アミノエチル) (メチル) アミノ) エチル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオン (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩) (12 . 3 mg 、 粗製) 及び D I P E A (25 . 6 mg 、 0 . 200 mmol) が D M F (1 mL) に入った溶液に、H A T U (9 . 07 mg 、 0 . 0200 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で 10 分間撹拌した。粗製物を分取 H P L C (カラム : X s e l e c t C S H C 18 O B D カラム 30 * 150 mm 5 μ m ; 移動相 A : 水 (0 . 05 % T F A) 、 移動相 B : A C N ; 流量 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 10 分で 12 % B から 24 % B 、 24 % B ; 波長 : 254 / 220 nm ; R T 1 (分) : 10 分) により精製して、8 . 70 mg (収率 24 %) の H y - B - P C I D E - 1 を白色の固体として得た。L C M S (E S I) [M + H] ⁺ = 1688 . ¹ H N M R (300 M H z , D M S O - d 6) δ 10 . 26 (s , 1 H) , 8 . 99 (s , 1 H) , 8 . 50 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 8 . 15 (t , 1 H) , 7 . 87 (d , J = 6 . 5 H z , 2 H) , 7 . 65 (d , J = 8 . 3 H z , 2 H) , 7 . 61 - 7 . 51 (m , 2 H) , 7 . 50 - 7 . 30 (m , 8 H) , 7 . 20 - 6 . 90 (m , 5 H) , 6 . 62 (s , 1 H) , 6 . 14 (s , 1 H) , 5 . 99 (s , 1 H) , 5 . 09 (s , 2 H) , 4 . 92 (t , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 4 . 79 (s , 1 H) , 4 . 55 - 4 . 25 (m , 8 H) , 3 . 80 - 3 . 65 (m , 8 H) , 3 . 25 - 2 . 95 (m , 17 H) , 2 . 70 (s , 3 H) , 2 . 62 (s , 6 H) , 2 . 48 - 2 . 38 (m , 9 H) , 2 . 20 - 1 . 55 (m , 13 H) , 1 . 52 - 1 . 30 (m , 5 H) , 1 . 30 - 1 . 15 (m , 4 H) , 0 . 85 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) , 0 . 85 - 0 . 70 (m , 3 H) .

20

30

40

【 0394 】

実施例 28

D C 50 及び D m a x を決定するための細胞アッセイ

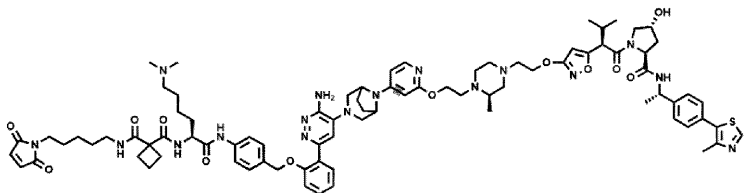
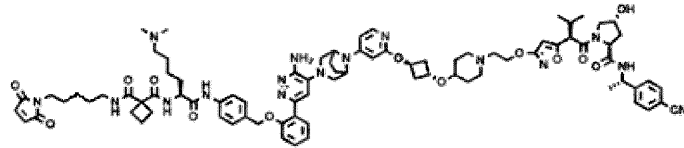
[0387] H C C 515 及び H 1944 細胞を、それぞれ 4000 及び 2500 細胞 / ウェルで 384 ウェルプレートに播種した。翌日、A b - C I D E を添加した。24 時間の薬物処理後、細胞を 4 % ホルムアルデヒドで 15 分間固定した。プレートを P B S で 3 回洗浄した。細胞を I F ブロッキング溶液 (P B S 中 10 % F C S 、 1 % B S A 、 0 . 1 % T r i t o n 、 0 . 01 % アジド、X - 100) とインキュベートした。1 . 5 時間後、I F ブロッキング緩衝液で希釈した一次抗体の 2 × 溶液 : B R M (C e l l

50

signalingカタログ番号11966、1:2000)を添加した。プレートを4で一晩インキュベートした。翌朝、細胞をPBSで3回洗浄した。次いで、細胞を二次抗体(ウサギAlexa 488 A21206(1:2000))と共に暗所において室温で1時間インキュベートした。Hoechst H3570を1:5000でウェルに添加し、プレートをさらに30分間インキュベートした。プレートを3×PBSで洗浄し、OperaPhoenix(商標)High Content Screening Systemで画像化した。核染色をマスクとして使用して、核BRM平均シグナル強度を定量した。

【0395】

[0388] データを以下の表に示す。このデータは、本明細書に開示された抗体標的化戦略が成功していること、及び加水分解性リンカーを含むAb-CIDEが、非加水分解性リンカーを含むAb-CIDEと同様のレベルで標的タンパク質を分解できることを証明している。

抗体コンジュゲートCIDEのL1-D	Ab 標的	DC50 μ g/mL (NCI-H1944)	DCmax (NCI-H1944)	DAR
非加水分解性 	TfR2	0.112	90	6.14
Hy-B-CIDE-6	TfR2	0.28	90	5.60
Hy-B-CIDE-1	TfR2	0.23	89	5.79
Hy-B-CIDE-2	TfR2	0.29	90	5.93
Hy-B-CIDE-5	TfR2	0.71	76	5.41
Hy-B-CIDE-8	TfR2	0.151	74	5.41
非加水分解性 	TfR2	0.36	80	5.61
Hy-B-CIDE-7	TfR2	0.32	62	5.61
Hy-B-CIDE-7	TfR2	0.14	75	13.75
Hy-B-CIDE-11	TfR2	37.28	53	5.51
Hy-B-CIDE-12	TfR2	20.59	60	5.77
Hy-B-CIDE-9	TfR2	3.87	82	5.80
Hy-B-CIDE-10	TfR2	7.46	80	5.48
Hy-B-PCIDE-2	TfR2	ND	42	13.13

【0396】

実施例29

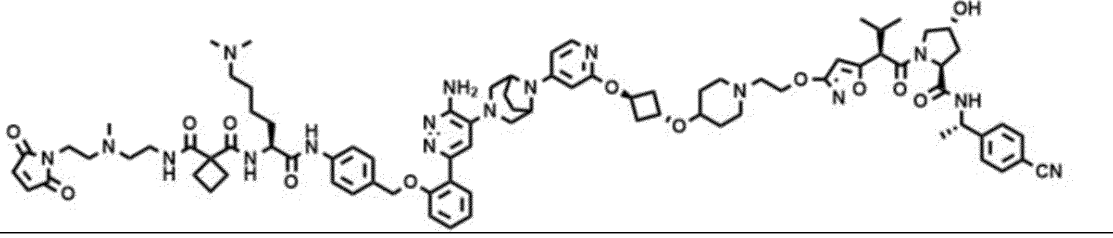
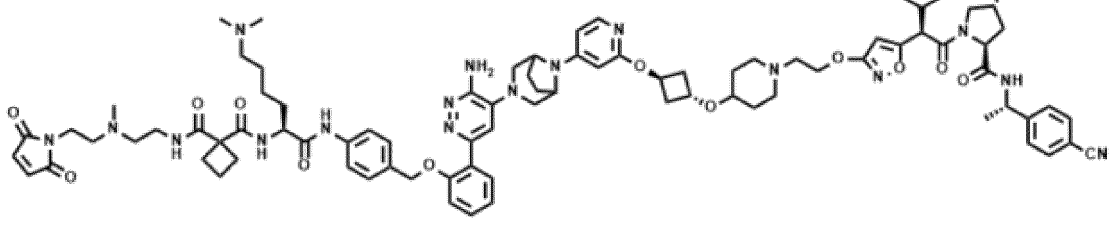
加水分解性リンカーの抗体への結合による高DARの達成

[0389] 加水分解性マレイミド含有リンカーは、高いDAR(6を超える値)を提供することが示された。このレベルのDARでは、ある特定の非加水分解性リンカーは不安定になるが、抗体コンジュゲート加水分解性リンカーは調製され、単離され、特性評価

された。したがって、加水分解性リンカーは高いDARを得る上で有利であり、その結果、単一の抗体に結合できるCIDEの数が増える。

【0397】

【0390】加水分解性リンカーを含むCIDEで得られるDARのレベルを示すデータ：

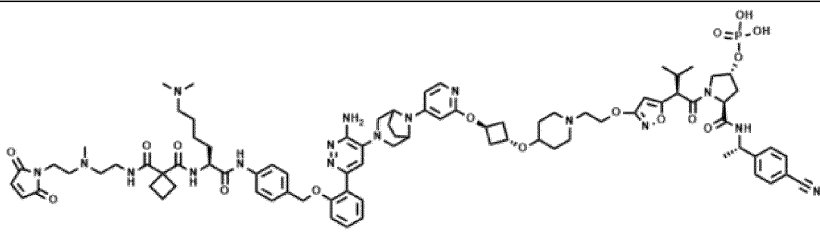
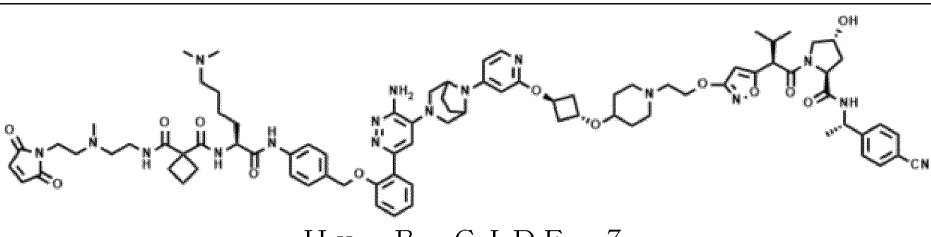
L1-CIDE	DAR
 Hy-B-CIDE-7	5.61
 Hy-B-CIDE-7	13.75

10

20

【0398】

【0391】CIDEを含む加水分解性リンカーとコンジュゲート抗体のDARレベルは、CIDEを含む非加水分解性リンカーと比較して有利に高い：

L1-CIDE	DAR14 合成	安定性
 Hy-B-PCIDE-2	13.13	安定
 Hy-B-CIDE-7	13.75	安定
非加水分解性	高DARは達成不可能	不安定

30

40

50

【 0 3 9 9 】

[0 3 9 2] 使用した数（例えば量、温度など）に関しては正確を期すべく努力したが、いくつかの実験誤差及び偏差が考慮されるべきである。

【 0 4 0 0 】

[0 3 9 3] 当業者であれば、本明細書に記載される主題の実施に使用することができる、本明細書に記載されるものに類似又は同等である多数の方法及び材料を理解するであろう。本開示は、決して記載される方法及び材料のみに限定されるものではない。

【 0 4 0 1 】

[0 3 9 4] 特に定義しない限り、本明細書で使用される技術及び科学用語は、主題が属する分野の当業者により一般的に理解されるのと同じ意味を有し、Singleton et al (1994) Dictionary of Microbiology and Molecular Biology, 2nd Ed., J. Wiley & Sons, New York, NY; and Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immunobiology, 5th Ed., Garland Publishing, New York. と一致する。

10

【 0 4 0 2 】

[0 3 9 5] 本明細書及び特許請求の範囲を通して、「含む (comprise / comprises、及び comprising)」という語は、文脈上矛盾する場合を除き、非限定的な意味で使用される。本明細書に記載される実施態様は、実施態様「からなる」及び / 又は「から本質的になる」ことを含む。

20

【 0 4 0 3 】

[0 3 9 6] 本明細書で使用される場合、値を指すときの「約」という用語は、特定の量から、いくつかの実施態様では $\pm 50\%$ 、いくつかの実施態様では $\pm 20\%$ 、いくつかの実施態様では $\pm 10\%$ 、いくつかの実施態様では $\pm 5\%$ 、いくつかの実施態様では $\pm 1\%$ 、いくつかの実施態様では $\pm 0.5\%$ 、及びいくつかの実施態様では $\pm 0.1\%$ の変動を包含することを意味し、それによって、開示された方法を実施するために、又は開示された組成物を使用するために適切である。

【 0 4 0 4 】

[0 3 9 7] 値の範囲が提供される場合、範囲の上限及び下限と、その範囲内に記載された他の任意の値又は介在する値との間には、文脈上別途指示がない限り、下限の単位の 10 分の 1 までの各介在値が包含されることが理解される。これらの小さい範囲の上限及び下限は、独立してより小さい範囲に含まれてもよく、また、記載された範囲内のいずれかの具体的に除外された制限に従うことを条件として、包含される。記載された範囲が上下限の一方又は両方を含む場合、包含された上下限の一方又は両方を除いた範囲もまた、含まれる。

30

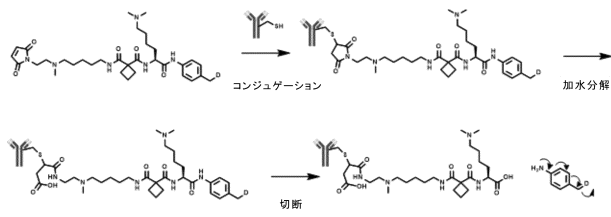
【 0 4 0 5 】

[0 3 9 8] 本明細書に記載された多くの修正及び他の実施態様は、前述の説明及び関連する図面に提示された教示の利益を有するこの主題が属する技術分野の当業者に想起されるであろう。したがって、本発明は開示された特定の実施態様に限定されるものではなく、修正及び他の実施態様は添付の特許請求の範囲に含まれることが意図されていると理解されよう。本明細書には特定の用語が用いられているが、それらは包括的及び説明的意味でのみ使用されているのであって、限定を目的としない。

40

【図面】

【図 1】



10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/061216

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K47/68 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020/086858 A1 (GENENTECH INC [US]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 30 April 2020 (2020-04-30) cited in the application page 2, paragraph 4 - page 3, paragraph 2 L1-CIDE compounds on page 301 and page 302 L1-CIDE compounds on page 303 page 424, compound L1BC2 page 436, compound L1BC6 page 441, compound L1BC8 page 450, compound L1BC10 page 461, compound L1BQ1 page 467, compound L1BQ2 page 479, compound L1BQ6 page 485, compound L1BQ8 page 490, compound L1BQ10 page 494, compound L1BQ11 page 497, compound L1BQ12 page 501, compound L1BQ13 -/-	1-58

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 May 2023

Date of mailing of the international search report

15/05/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Villard, Anne-Laure

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/061216

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y, P	page 517, compound L1BQ19 page 529; table 1 ----- WO 2022/020288 A1 (GENENTECH INC [US]) 27 January 2022 (2022-01-27) compound L1-CIDE-BRM1-2 on page 142 compound L1-CIDE-BRM1-5 on page 160 compound L1-CIDE-BRM1-13 on page 193 compound L1-CIDE-BRM1-14 on page 199 compound L1-CIDE-BRM1-16 compound L1-CIDE-BRM1-18 on page 219 compound L1-CIDE-BRM1-19 on page 228 compound L1-CIDE-BRM1-20 on page 232 compound L1-CIDE-BRM1-21 on page 237 pages 245-246, table 2 -----	1-58
	WO 2021/067606 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC [US]; GENENTECH INC [US]) 8 April 2021 (2021-04-08) paragraphs [0010], [0174] -----	54
	WO 2016/025752 A1 (PROLYNX LLC [US]) 18 February 2016 (2016-02-18) paragraphs [0005], [0008], [0009] examples 7,10,11,14 figure 1 -----	1-4, 10-29, 35-58
	FONTAINE SHAUN D. ET AL: "Long-Term Stabilization of Maleimide-Thiol Conjugates", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 26, no. 1, 26 December 2014 (2014-12-26), pages 145-152, XP093044061, US ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/bc5005262 Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/bc5005262> abstract table 1; compounds 11-13,18 -----	1, 4-26, 29-58
	WO 2008/103693 A2 (MEDAREX INC [US]; CHEN LIANG [US] ET AL.) 28 August 2008 (2008-08-28) compounds on page 63 -----	1, 4, 10-26, 29, 35-58
3	Y US 5 091 542 A (AHLEM CLARENCE [US] ET AL) 25 February 1992 (1992-02-25) column 1, lines 5-16 example 4 -----	1, 4-26, 29-58
1	-----	

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/061216

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2021/100912 A1 (ZHU YI [CN] ET AL) 8 April 2021 (2021-04-08) paragraphs [0012], [0014], [0015], [0028] -----	1-58
A	ROBERT P LYON ET AL: "Self-hydrolyzing maleimides improve the stability and pharmacological properties of antibody-drug conjugates", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 32, no. 10, 1 October 2014 (2014-10-01), pages 1059-1062, XP055554600, New York ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt.2968 abstract figure 1 -----	1-58

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/061216

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020086858	A1	30-04-2020	AU 2019365238 A1 CA 3115110 A1 CN 113056287 A EP 3870235 A1 IL 282441 A JP 2022505450 A TW 202037381 A US 2023067037 A1 WO 2020086858 A1	13-05-2021 30-04-2020 29-06-2021 01-09-2021 30-06-2021 14-01-2022 16-10-2020 02-03-2023 30-04-2020
WO 2022020288	A1	27-01-2022	AR 123019 A1 AU 2021312225 A1 BR 112023001143 A2 CA 3188649 A1 CO 2023000679 A2 EP 4185328 A1 KR 20230042032 A TW 202216215 A WO 2022020288 A1	26-10-2022 16-02-2023 14-02-2023 27-01-2022 26-01-2023 31-05-2023 27-03-2023 01-05-2022 27-01-2022
WO 2021067606	A1	08-04-2021	CN 114787159 A EP 4038066 A1 JP 2022550437 A WO 2021067606 A1	22-07-2022 10-08-2022 01-12-2022 08-04-2021
WO 2016025752	A1	18-02-2016	NONE	
WO 2008103693	A2	28-08-2008	AU 065404 A1 AU 2008218766 A1 CA 2678514 A1 CL 2008000510 A1 CN 101616911 A EP 2121667 A2 JP 2010519310 A KR 20090122439 A TW 2009000059 A US 2010113476 A1 WO 2008103693 A2	03-06-2009 28-08-2008 28-08-2008 22-08-2008 30-12-2009 25-11-2009 03-06-2010 30-11-2009 01-01-2009 06-05-2010 28-08-2008
US 5091542	A	25-02-1992	AU 638313 B2 CA 2037811 A1 EP 0446071 A2 JP H06228091 A NO 176438 B US 5091542 A ZA 911740 B	24-06-1993 10-09-1991 11-09-1991 16-08-1994 27-12-1994 25-02-1992 25-11-1992
US 2021100912	A1	08-04-2021	AU 2018288029 A1 CA 3095067 A1 CN 108452321 A CN 113952469 A DE 112018007259 T5 EP 3769786 A1 JP 7224365 B2 JP 2021519749 A SG 11202007919R A US 2021100912 A1 WO 2018233571 A1	21-01-2021 27-12-2018 28-08-2018 21-01-2022 24-12-2020 27-01-2021 17-02-2023 12-08-2021 29-09-2020 08-04-2021 27-12-2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/061216

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 F 9/6561(2006.01)	C 0 7 F 9/6561	Z

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T R I T O N

8 0 - 4 9 9 0 , サウス サンフランシスコ , ディーエヌエー ウェイ 1 , シーノオー ジェネンテック , インコーポレイテッド

(72)発明者 ベーカー ドックレー , サマー エー .

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0 , サウス サンフランシスコ , ディーエヌエー ウェイ 1 , シーノオー ジェネンテック , インコーポレイテッド

(72)発明者 ドラゴビッチ , ピーター スコット

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0 , サウス サンフランシスコ , ディーエヌエー ウェイ 1 , シーノオー ジェネンテック , インコーポレイテッド

F ターム (参考) 4C076 CC15 CC27 EE41 EE59 FF34

4C085 AA21 EE01

4H045 AA11 AA20 AA30 BA72 DA76 EA28 FA50 FA74

4H050 AA01 AB28 BB25 WA17 WA23 WA24