

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6088488号
(P6088488)

(45) 発行日 平成29年3月1日 (2017.3.1)

(24) 登録日 平成29年2月10日 (2017.2.10)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 47/50 (2017.01)

A 6 1 K 47/48 Z N A

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 37/02

請求項の数 63 (全 552 頁)

(21) 出願番号 特願2014-505642 (P2014-505642)
 (86) (22) 出願日 平成24年4月20日 (2012.4.20)
 (65) 公表番号 特表2014-512375 (P2014-512375A)
 (43) 公表日 平成26年5月22日 (2014.5.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/057247
 (87) 国際公開番号 W02012/143497
 (87) 国際公開日 平成24年10月26日 (2012.10.26)
 審査請求日 平成27年4月17日 (2015.4.17)
 (31) 優先権主張番号 11163467.1
 (32) 優先日 平成23年4月21日 (2011.4.21)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 11163474.7
 (32) 優先日 平成23年4月21日 (2011.4.21)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 505314468
 シアトル ジェネティックス、 インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 ワシントン 98021
 , ボセル, エス. イー. , 30ティ
 ーエイチ ドライブ - 21823
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 篠
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100138911
 弁理士 櫻井 陽子

最終頁に続く

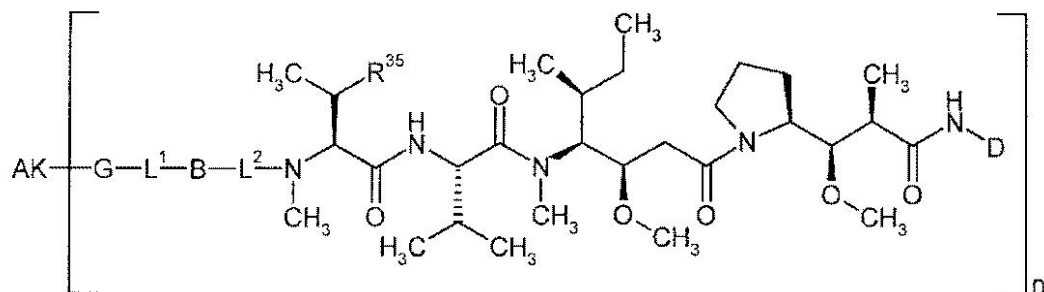
(54) 【発明の名称】 新規な結合剤-薬物複合体 (ADC) およびそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 (I a) :

【化1】



10

(I a)

n は、1 ~ 50 の数字であり、

基 $\text{§} - \text{G} - \text{L}^1 - \text{B} - \text{L}^2 - \text{§}$ は、リンカーであり、
ここで、

§ は、基 AK との結合部位を示し、

§ § は、窒素原子との結合部位を示し、

AK は、AK₁ または AK₂ であり、

20

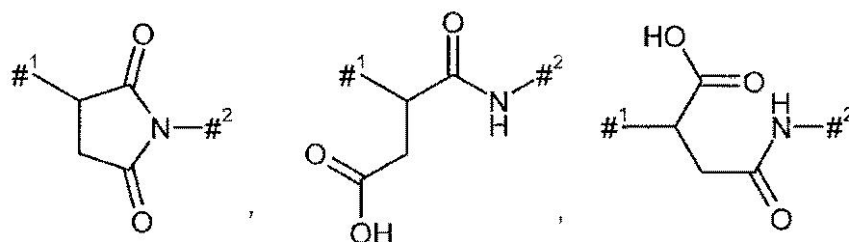
ここで、

AK_1 は、その硫黄原子を介して基 G に結合している結合剤であり、

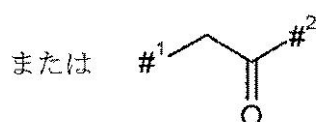
AK_2 は、その窒素原子を介して基 G に結合している結合剤であり、

G は、 $AK = AK_1$ の場合、式：

【化 2】



10



で示される基であり、

20

式中、

$\#^1$ は、基 AK_1 の硫黄原子との結合部位を示し、

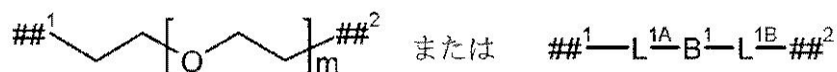
$\#^2$ は、基 L^1 との結合部位を示すか、

または

G は、 $AK = AK_2$ の場合、カルボニルであり、

L^1 は、結合、直鎖 ($C_1 \sim C_{10}$) アルカンジイルまたは式：

【化 3】



30

で示される基であり、

式中、

m は、2～6 の数字であり、

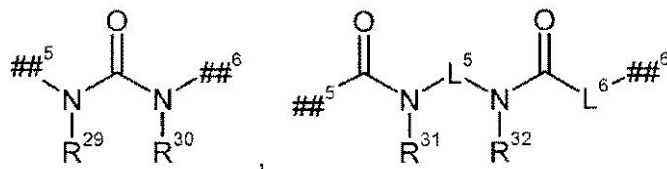
$##^1$ は、基 G との結合部位を示し、

$##^2$ は、基 B との結合部位を示し、

L^{1A} は、直鎖 ($C_2 \sim C_{10}$) アルカンジイルであり、

B^1 は、式：

【化 4】



10

で示される基であり、

式中、

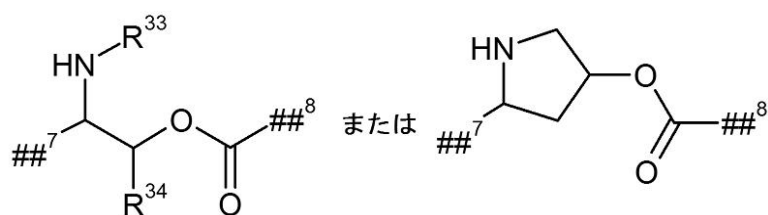
##⁵ は、基 L^{1A} との結合部位を示し、

##⁶ は、基 L^{1B} との結合部位を示し、

L⁵ は、結合または (C₂ ~ C₄) アルカンジイルであり、

L⁶ は、結合または式：

【化 5】



20

で示される基であり、

式中、

##⁷ は、カルボニル基との結合部位を示し、

##⁸ は、L^{1B} との結合部位を示し、

R³³ は、水素、(C₁ ~ C₄) アルキルカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルであり、

30

R³⁴ は、水素またはメチルであり、

R²⁹ は、水素または (C₁ ~ C₄) アルキルであり、

R³⁰ は、水素または (C₁ ~ C₄) アルキルであるか、

または

R²⁹ および R³⁰ は、これらが結合している原子とともに 5 員または 6 員ヘテロ環を形成し、

R³¹ は、水素または (C₁ ~ C₄) アルキルであり、

R³² は、水素または (C₁ ~ C₄) アルキルであるか、

または

R³¹ および R³² は、これらが結合している原子とともに 5 員または 6 員ヘテロ環を形成し、

40

L^{1B} は、直鎖 (C₂ ~ C₁₀) アルカンジイルであり、

かつ

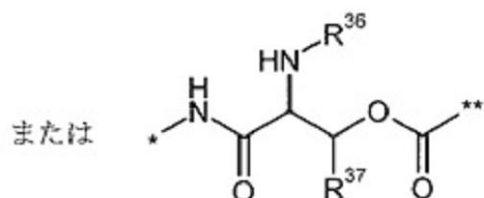
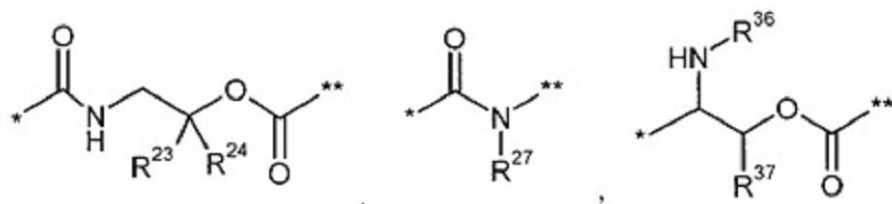
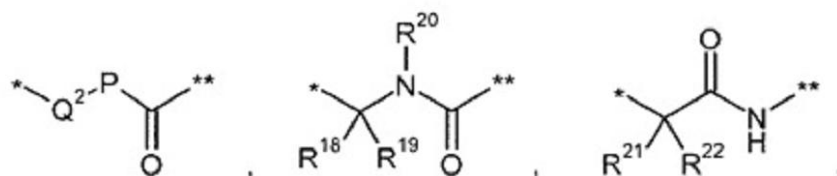
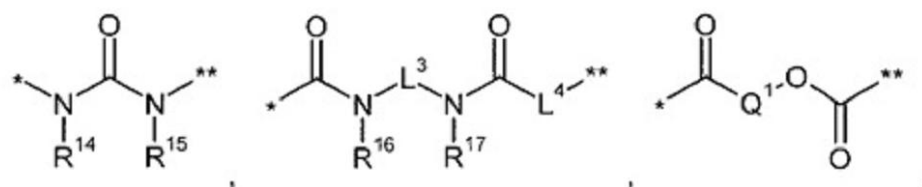
(C₁ ~ C₁₀) アルカンジイルは、メチル、ヒドロキシおよびベンジルからなる群から相互に独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されてもよく、

かつ

1, 2-、1, 3-または 1, 4-の相互関係にあるアルカンジイル鎖の 2 個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されて (C₃ ~ C₆) シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

50

Bは、結合または式：
【化6】



で示される基であり、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

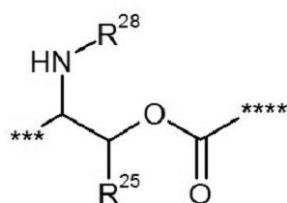
** は、 L^2 との結合部位を示し、

P は、O または NH であり、

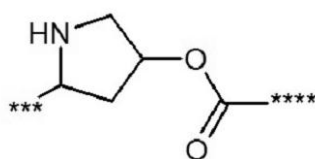
L^3 は、結合または ($C_2 \sim C_4$) アルカンジイルであり、

L^4 は、結合または式：

【化7】



または



で示される基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

10

20

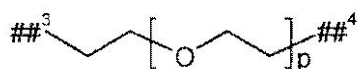
30

40

50

* * * * は、 L^2 との結合部位を示し、
 R^{25} は、水素またはメチルであり、
 R^{28} は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルカルボニル、*tert*-ブチルオキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルであり、
 Q^1 は、4～7員ヘテロ環であり、
 Q^2 は、3～7員炭素環または4～7員ヘテロ環であり、
 R^{14} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、
 R^{15} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであるか、または
 R^{14} および R^{15} は、これらが結合している原子とともに5員または6員ヘテロ環を形成し、
 R^{16} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、
 R^{17} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであるか、または
 R^{16} および R^{17} は、これらが結合している原子とともに5員または6員ヘテロ環を形成し、
 R^{18} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、
 R^{19} は、水素、または天然 α -アミノ酸またはそのホモログもしくは異性体の側鎖であり、
 R^{20} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであるか、または
 R^{19} および R^{20} は、これらが結合している原子とともにピロリジニル環を形成し、
 R^{21} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、
 R^{22} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであるか、または
 R^{21} および R^{22} は、これらが結合している原子とともに3～7員炭素環を形成し、
 R^{23} は、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、
 R^{24} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、
 R^{27} は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、
 R^{36} は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルカルボニル、*tert*-ブチルオキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルであり、
 R^{37} は、水素またはメチルであるか、または
 R^{36} および R^{37} は、これらが結合している原子とともにピロリジン環を形成し、
 L^2 は、直鎖 $(C_2 \sim C_{10})$ アルカンジイルまたは式：

【化8】



で示される基であり、

式中、

p は、2～6の数字であり、

$##^3$ は、基Bとの結合部位を示し、

$##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、

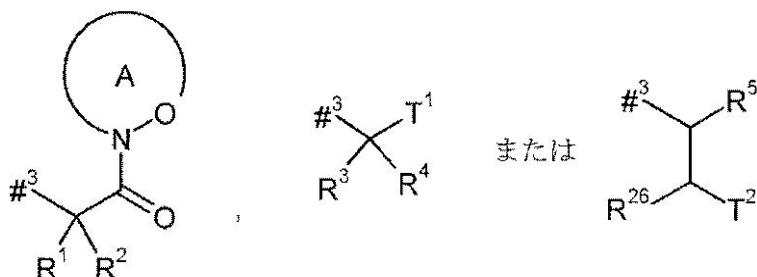
$(C_2 \sim C_{10})$ アルカンジイルは、メチル、ヒドロキシおよびベンジルからなる群

から相互に独立して選択される 1 ～ 4 個の置換基により置換されてもよく、
かつ

1, 2-、1, 3-または 1, 4-の相互関係にあるアルカンジイル鎖の 2 個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されて ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

D は、式：

【化 9】



10

で示される基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

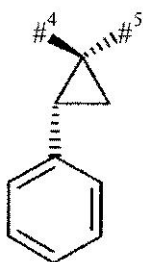
R¹ は、水素またはメチルであり、

R² は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、下記式：

【化 10】



30

で示される (1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

40

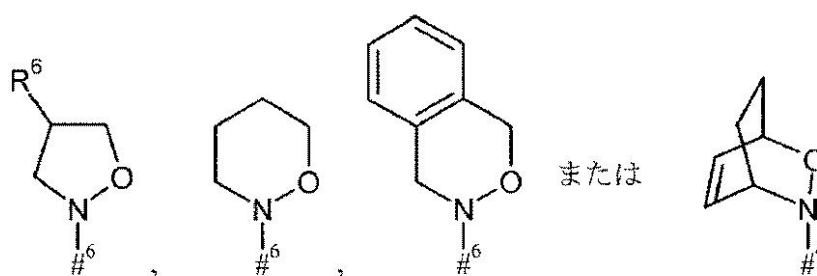
式中

#⁴ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N-O 成分を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 1 1】



10

で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

R³ は、水素またはメチルであり、

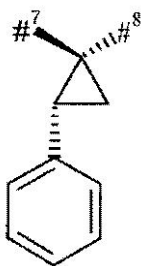
R⁴ は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

20

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 1 2】



30

で示される (1S, 2R)-2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

#⁷ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式：-C(=O)-OR⁷、-C(=O)-NR⁸R⁹、-C(=O)-NH-NH-R¹⁰ または -CH₂-O-R¹¹ で示される基であり、

40

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

または

R⁸ および R⁹ は、それらが結合している窒素原子とともに 4~7 員ヘテロ環を形成し、

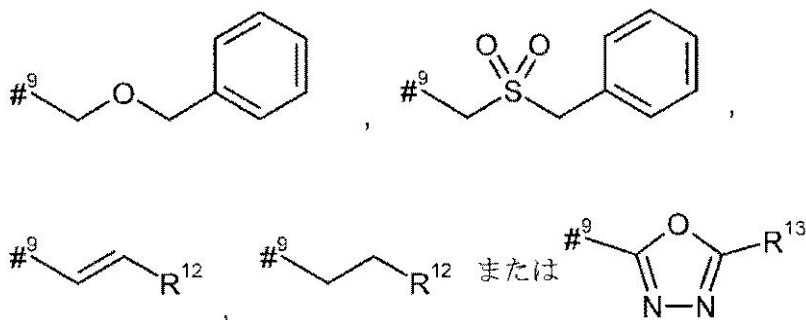
50

R^{10} は、ベンゾイルであり、

R^{11} は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルにより置換されてもよいベンジルであり、

R^5 は、水素、メチルまたは式：

【化13】



10

で示される基であり、

式中、

$\#^9$ は、 $-\text{CHC}(\text{R}^{26})-\text{T}^2$ との結合部位を示し、

R^{12} は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

20

R^{13} は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルであり、

R^{26} は、水素またはヒドロキシであり、

T^2 は、フェニル、ベンジル、1H-インドール-3-イルまたは1H-インドール-3-イルメチルであり、

R^{35} は、メチルまたはヒドロキシである]

で示される結合剤-薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項2】

n は、1～20の数字であり、

AK は、 AK_1 または AK_2 であり、

30

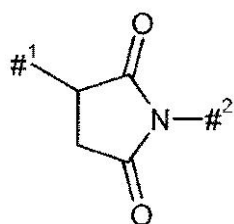
ここで、

AK_1 は、C4.4aと結合する抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、そのシステイン残基の硫黄原子を介して基Gに結合しており、

AK_2 は、C4.4aと結合する抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、そのリジン残基のNH側鎖を介して基Gに結合しており、

Gは、 $\text{AK} = \text{AK}_1$ の場合、式：

【化14】



40

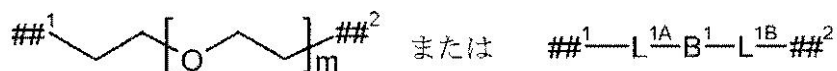
で示される基であり、

式中、

$\#^1$ は、基 AK_1 のシステイン残基との結合部位を示し、

50

#² は、基 L¹ との結合部位を示し、
 または
 G は、A K = A K₂ の場合、カルボニルであり、
 L¹ は、結合、直鎖 (C₂ ~ C₆) アルカンジイルまたは式：
 【化 1 5】



10

で示される基であり、

式中、

m は、2 ~ 6 の数字であり、

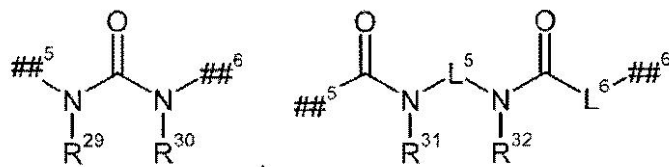
##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

L^{1A} は、直鎖 (C₂ ~ C₆) アルカンジイルであり、

B¹ は、式：

【化 1 6】



20



30

で示される基であり、

式中、

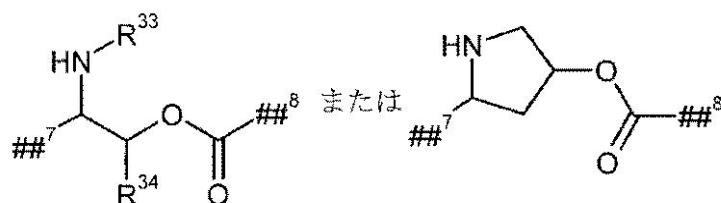
##⁵ は、基 L^{1A} との結合部位を示し、

##⁶ は、基 L^{1B} との結合部位を示し、

L⁵ は、結合であり、

L⁶ は、結合または式：

【化 1 7】



40

で示される基であり、

式中、

##⁷ は、カルボニル基との結合部位を示し、

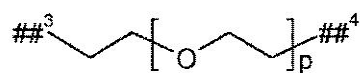
##⁸ は、L^{1B} との結合部位を示し、

R³³ は、水素、メチルカルボニルまたは t e r t -ブチルオキシカルボニルで

50

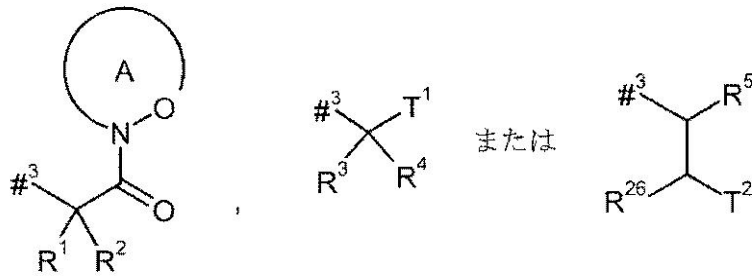
Q^{14} は、4～7員ヘテロ環であり、
 R^{14} は、水素であり、
 R^{15} は、水素であり、
 R^{16} は、水素またはメチルであり、
 R^{17} は、水素またはメチルであるか、
 または
 R^{16} および R^{17} は、これらが結合している原子とともにピペラジニル環を形成し、
 R^{18} は、水素であり、
 R^{19} は、水素、メチル、プロパン-2-イル、2-メチルプロパン-1-イルまたは1-メチルプロパン-1-イルであり、
 R^{20} は、水素またはメチルであるか、
 または
 R^{19} および R^{20} は、これらが結合している原子とともにピロリジニル環を形成し、
 R^{21} は、水素またはメチルであり、
 R^{22} は、水素またはメチルであるか、
 または
 R^{21} および R^{22} は、これらが結合している原子とともにシクロプロピル環を形成し、
 R^{23} は、メチルであり、
 R^{24} は、水素またはメチルであり、
 R^{27} は、水素であり、
 R^{36} は、水素、メチルカルボニルまたは *tert*-ブチルオキシカルボニルであり、
 R^{37} は、水素またはメチルであるか、
 または
 R^{36} および R^{37} は、これらが結合している原子とともにピロリジン環を形成し、
 L^2 は、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルまたは式：

【化20】



で示される基であり、
 式中、
 p は、2～6の数字であり、
 $##^3$ は、基Bとの結合部位を示し、
 $##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、
 ($C_2 \sim C_{10}$) アルカンジイルは、1個または2個のメチル置換基により置換されてもよく、
 D は、式：

【化 2 1】



10

で示される基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

R¹ は、水素であり、

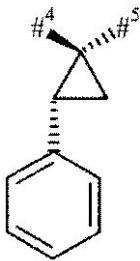
R² は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 2 2】

20



で示される (1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し

30

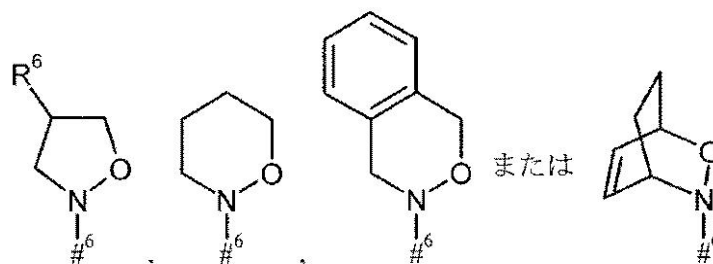
式中、

#⁴ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部にN-O成分を有する環Aは、任意に置換されてもよい、式：

【化 2 3】



40

で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

R³ は、水素であり、

R⁴ は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニル

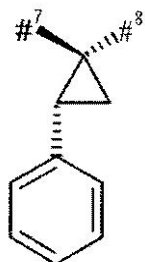
50

エチルまたは 1 H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R^3 および R^4 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 2 4】



10

で示される (1 S, 2 R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

7 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

8 は、基 T^1 との結合部位を示し、

T^1 は、式： $-C(=O)-OR^7$ 、 $-C(=O)-NR^8R^9$ 、 $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ または $-CH_2-O-R^{11}$ で示される基であり、

式中、

R^7 は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R^8 は、水素またはメチルであり、

R^9 は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

または

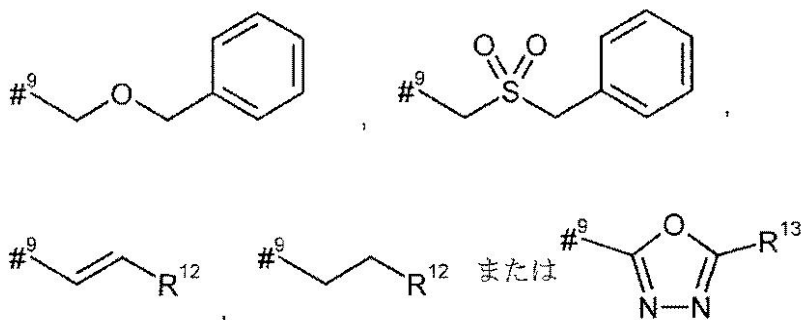
R^8 および R^9 は、それらが結合している窒素原子とともに、4～7員ヘテロ環を形成し、

R^{10} は、ベンゾイルであり、

R^{11} は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルにより置換されてもよいベンジルであり、

R^5 は、水素、メチルまたは式：

【化 2 5】



40

で示される基であり、

式中、

9 は、 $-CHC(R^{26})-T^2$ との結合部位を示し、

R^{12} は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-S(O)_2OH$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

R^{13} は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルで

50

あり、

R^{26} は、水素またはヒドロキシであり、

T^2 は、フェニル、ベンジル、1H-インドール-3-イルまたは1H-インドール-3-イルメチルであり、

R^{35} は、メチルまたはヒドロキシである、

請求項1に記載の一般式(Ia)で示される結合剤-薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項3】

n は、1～10の数字であり、

AK は、 AK_1 または AK_2 であり、

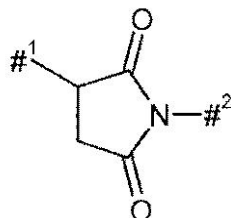
ここで、

AK_1 は、抗体B01-3、B01-10、M31-B01もしくはD02-6の6つのCDR配列、抗体B01-3、B01-10、M31-B01もしくはD02-6の軽鎖可変領域および重鎖可変領域、または抗体B01-3、B01-10、M31-B01もしくはD02-6の軽鎖および重鎖を含む抗体であり、そのシステイン残基の硫黄原子を介して基Gに結合しており、

AK_2 は、抗体B01-3、B01-10、M31-B01もしくはD02-6の6つのCDR配列、抗体B01-3、B01-10、M31-B01もしくはD02-6の軽鎖可変領域および重鎖可変領域、または抗体B01-3、B01-10、M31-B01もしくはD02-6の軽鎖および重鎖を含む抗体であり、そのリジン残基のNH側鎖を介して基Gに結合しており、

Gは、 $AK=AK_1$ の場合、式：

【化26】



で示される基であり、

式中、

$\#^1$ は、基 AK_1 のシステイン残基との結合部位を示し、

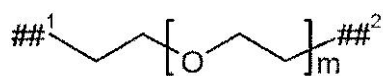
$\#^2$ は、基 L^1 との結合部位を示し、

または

Gは、 $AK=AK_2$ の場合、カルボニルであり、

L^1 は、結合、直鎖($C_2 \sim C_6$)アルカンジイルまたは式：

【化27】



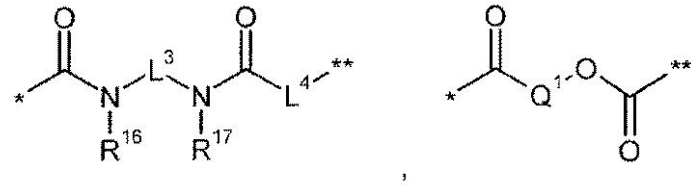
で示される基であり、

式中、

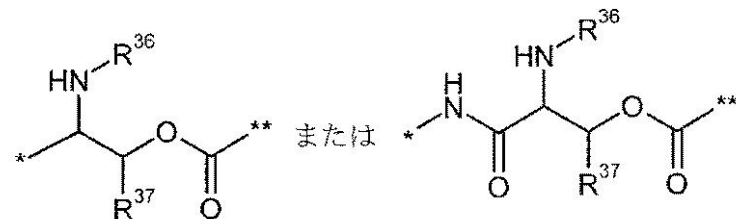
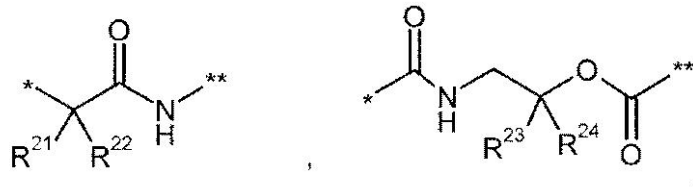
m は、2または3の数字であり、

##¹ は、基 G との結合部位を示し、
 ##² は、基 B との結合部位を示し、
 (C₂ ~ C₆) アルカンジイルは、1 個または 2 個のメチル置換基で置換されてもよい、

B は、結合または式：
 【化 2 8】



10



20

で示される基であり、

式中、

* は、L¹ との結合部位を示し、

** は、L² との結合部位を示し、

L³ は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L⁴ は、結合または式：

【化 2 9】



で示される基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、L² との結合部位を示し、

R²⁵ は、メチルであり、

R²⁸ は、水素、メチルカルボニルまたは tert-ブチルオキシカルボニルであ

り、

Q¹ は、ピペリジン-1, 4-ジイルであり、

R¹⁶ は、水素またはメチルであり、

R¹⁷ は、水素またはメチルであるか、

または

40

50

R^{16} および R^{17} は、これらが結合している原子とともにピペラジニル環を形成し、
 R^{21} は、水素またはメチルであり、
 R^{22} は、水素またはメチルであるか、
 または
 R^{21} および R^{22} は、これらが結合している原子とともにシクロプロピル環を形成し、

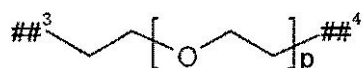
R^{23} は、メチルであり、

R^{24} は、水素であり、

R^{36} は、水素、メチルカルボニルまたは *tert*-ブチルオキシカルボニルであり 10

R^{37} は、水素またはメチルであり、

L^2 は、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルまたは式：
 【化30】



で示される基であり、

20

式中、

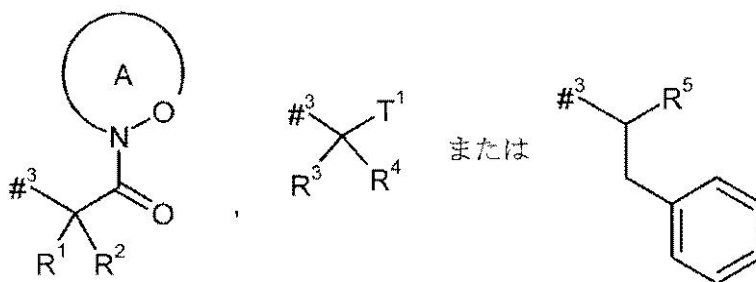
p は、2～6の数字であり、

$##^3$ は、基Bとの結合部位を示し、

$##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、

D は、式：

【化31】



30

で示される基であり、

式中、

$#^3$ は、窒素原子との結合部位を示し、

R^1 は、水素であり、

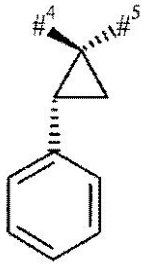
R^2 は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

40

または

R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 3 2】



10

で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、

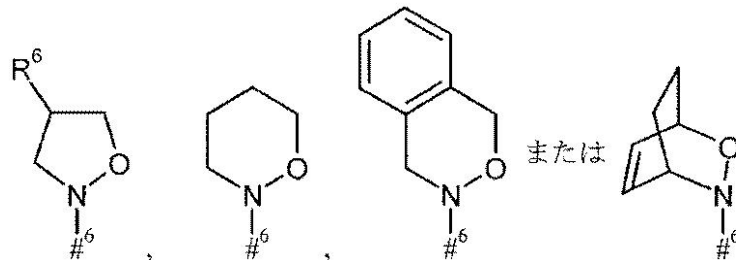
式中、

4 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

5 は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N - O 成分を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 3 3】



20

で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

6 は、カルボニル基との結合部位を示し、

R 6 は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

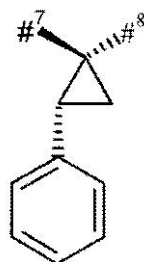
R 3 は、水素であり、

R 4 は、ベンジル、4 - ヒドロキシベンジル、1 - フェニルエチルまたは 1 H - インドール - 3 - イルメチルであるか、

または

R 3 および R 4 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 3 4】



40

で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、

式中、

7 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

50

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、
T¹ は、式： $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^{11}$ で示される基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

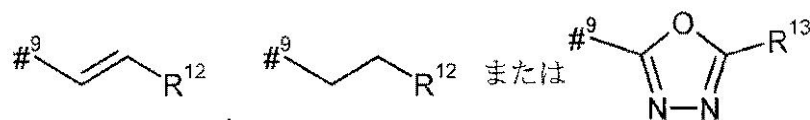
R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであり、

R¹¹ は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいベンジルであり、

R⁵ は、水素、メチルまたは式：

【化35】



で示される基であり、

式中、

#⁹ は、 $-\text{CHCH}_2$ フェニルとの結合部位を示し、

R¹² は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

R¹³ は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルであり、

R³⁵ は、メチルまたはヒドロキシである、

請求項1または2に記載の一般式(Ia)で示される結合剤-薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項4】

n は、1～10の数字であり、

AK は、AK₂であり、

ここで、

AK₂ は、抗体B01-3、B01-10、M31-B01もしくはD02-6の6つのCDR配列、抗体B01-3、B01-10、M31-B01もしくはD02-6の軽鎖可変領域および重鎖可変領域、または抗体B01-3、B01-10、M31-B01もしくはD02-6の軽鎖および重鎖を含む抗体であり、そのリジン残基のNH側鎖を介して基Gに結合しており、

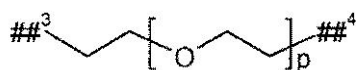
G は、カルボニルであり、

L¹ は、結合であり、

B は、結合であり、

L² は、直鎖(C₃～C₆)アルカンジイルまたは式：

【化36】



で示される基であり、

式中、

p は、2または3の数字であり、

##³ は、基Bとの結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

10

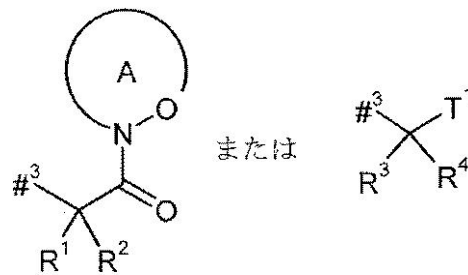
20

30

40

50

Dは、式：
【化37】



10

で示される基であり、

式中、

#³は、窒素原子との結合部位を示し、

R¹は、水素であり、

R²は、4-ヒドロキシベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか

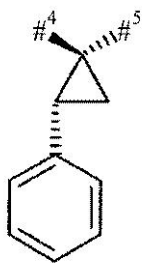
、

または

R¹およびR²は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化38】

20



30

で示される(1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し

、

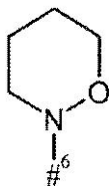
式中、

#⁴は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁵は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部にN-O成分を有する環Aは、任意に置換されてもよい、式：

【化39】



40

で示される単環式ヘテロ環であり、

式中、

#⁶は、カルボニル基との結合部位を示し、

R³は、水素であり、

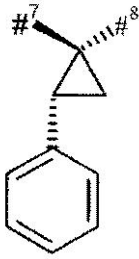
R⁴は、4-ヒドロキシベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか

、

または

50

R^3 および R^4 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：
【化 4 0】



10

で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、

式中、

7 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

8 は、基 T^1 との結合部位を示し、

T^1 は、式： $-C(=O)-OR^7$ または $-C(=O)-NR^8R^9$ で示される基であり、

式中、

R^7 は、水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、*tert*-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R^8 は、水素であり、

R^9 は、水素またはベンジルであり、

$R^{3,5}$ は、メチルである、

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I a) で示される結合剤 - 薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 5】

n は、1 ~ 10 の数字であり、

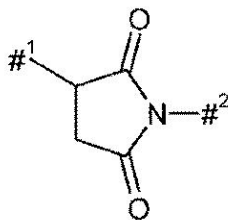
AK は、 AK_1 であり、

ここで、

AK_1 は、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 もしくは D02-6 の 6 つの CDR 配列、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 もしくは D02-6 の軽鎖可変領域および重鎖可変領域、または抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 もしくは D02-6 の軽鎖および重鎖を含む抗体であり、そのシステイン残基の硫黄原子を介して基 G に結合しており、

G は、式：

【化 4 1】



40

で示される基であり、

式中

50

#¹ は、基 A K₁ のシステイン残基との結合部位を示し、
 #² は、基 L¹ との結合部位を示し、
 L¹ は、結合、直鎖 (C₃ ~ C₅) アルカンジイルまたは式：
 【化 4 2】



で示される基であり、

10

式中、

m は、2 または 3 の数字であり、

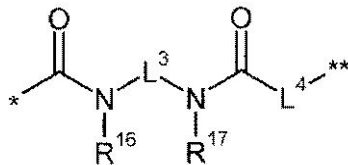
##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

(C₃ ~ C₅) アルカンジイルは、1 個または 2 個のメチル置換基で置換されてもよく、

B は、結合または式：

【化 4 3】



20

で示される基であり、

式中、

* は、L¹ との結合部位を示し、

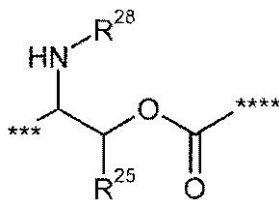
** は、L² との結合部位を示し、

L³ は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L⁴ は、結合または式：

30

【化 4 4】



で示される基であり、

40

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、L² との結合部位を示し、

R²⁵ は、メチルであり、

R²⁸ は、水素、メチルカルボニルまたは tert-ブチルオキシカルボニルであり、

R¹⁶ は、水素またはメチルであり、

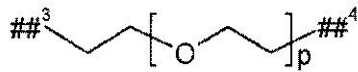
R¹⁷ は、水素またはメチルであるか、

または

R¹⁶ および R¹⁷ は、これらが結合している原子とともにピペラジニル環を形成し

50

、
 L^2 は、直鎖 ($C_3 \sim C_5$) アルカンジイルまたは式：
 【化 4 5】



で示される基であり、

式中、

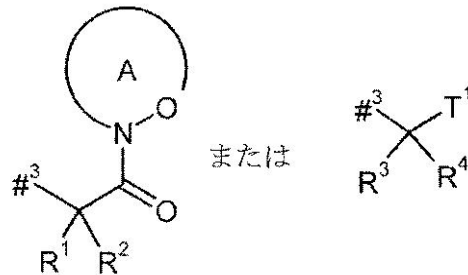
p は、2 または 3 の数字であり、

$\#^3$ は、基 B との結合部位を示し、

$\#^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、

D は、式：

【化 4 6】



で示される基であり、

式中、

$\#^3$ は、窒素原子との結合部位を示し、

R^1 は、水素であり、

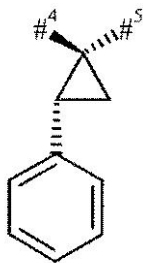
R^2 は、4-ヒドロキシベンジルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか

、

または

R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 4 7】



で示される (1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し

、

式中、

$\#^4$ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

$\#^5$ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N-O 成分を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

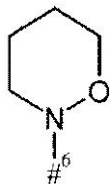
10

20

30

40

【化 4 8】



で示される単環式ヘテロ環であり、

式中、

6 は、カルボニル基との結合部位を示し、

R³ は、水素であり、

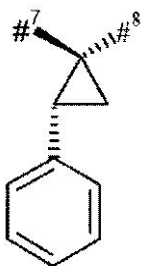
R⁴ は、4-ヒドロキシベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか

、

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 4 9】



で示される (1 S, 2 R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し

、

式中、

7 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

8 は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式：-C(=O)-OR⁷ または -C(=O)-NR⁸R⁹ で示される基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素であり、

R⁹ は、水素またはベンジルであり、

R^{3 5} は、メチルである、

請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I a) で示される結合剤-薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 6】

式 (XXX a) :

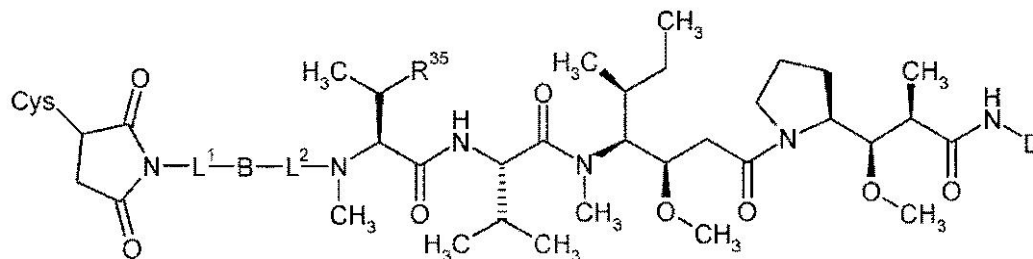
10

20

30

40

【化50】



(XXXa)

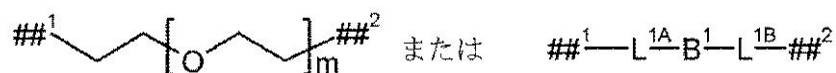
10

[式中、

Cysは、側鎖の硫黄原子を介してスクシンイミドの炭素原子に結合しているシステイン残基であり、

L¹は、結合、直鎖(C₁～C₁₀)アルカンジイルまたは式：

【化51】



20

で示される基であり、

式中

mは、2～6の数字であり、

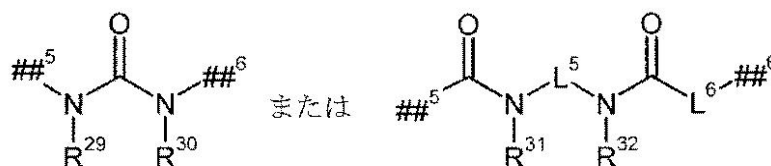
##¹は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

##²は、基Bとの結合部位を示し、

L¹Aは、直鎖(C₂～C₁₀)アルカンジイルであり、

B¹は、式：

【化52】



30

で示される基であり、

式中、

##⁵は、基L¹Aとの結合部位を示し、

##⁶は、基L¹Bとの結合部位を示し、

L⁵は、結合または(C₂～C₄)アルカンジイルであり、

L⁶は、結合であり、

40

R²⁹は、水素または(C₁～C₄)アルキルであり、

R³⁰は、水素または(C₁～C₄)アルキルであるか、

または

R²⁹およびR³⁰は、これらが結合している原子とともに5員または6員ヘテロ環を形成し、

R³¹は、水素または(C₁～C₄)アルキルであり、

R³²は、水素または(C₁～C₄)アルキルであるか、

または

R³¹およびR³²は、これらが結合している原子とともに5員または6員ヘテロ環を形成し、

50

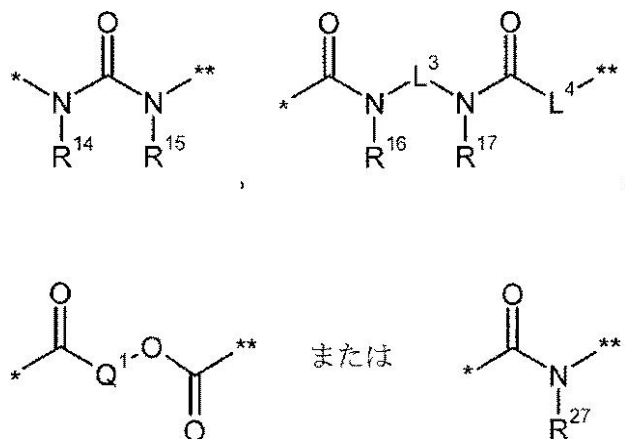
L^{1B} は、直鎖 ($C_2 \sim C_{10}$) アルカンジイルであり、かつ

($C_1 \sim C_{10}$) アルカンジイルは、相互に独立して、メチル、ヒドロキシおよびベンジルからなる群より選択される 1～4 個の置換基で置換されてもよく、かつ

1, 2-、1, 3-または 1, 4-の相互関係にあるアルカンジイル鎖の 2 個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されて ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

B は、結合または式：

【化 5 3】



10

20

で示される基であり、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

** は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合または ($C_2 \sim C_4$) アルカンジイルであり、

L^4 は、結合であり、

Q^1 は 4～7 員ヘテロ環であり、

R^{14} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、

R^{15} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであるか、

または

R^{14} および R^{15} は、これらが結合している原子とともに 5 員または 6 員ヘテロ環を形成し、

R^{16} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、

R^{17} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであるか、

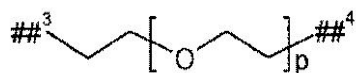
または

R^{16} および R^{17} は、これらが結合している原子とともに 5 員または 6 員ヘテロ環を形成し、

R^{27} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、

L^2 は、直鎖 ($C_2 \sim C_{10}$) アルカンジイルまたは式：

【化 5 4】



で示される基であり、

式中、

p は、2～6 の数字であり、

##³ は、基 B との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

30

40

50

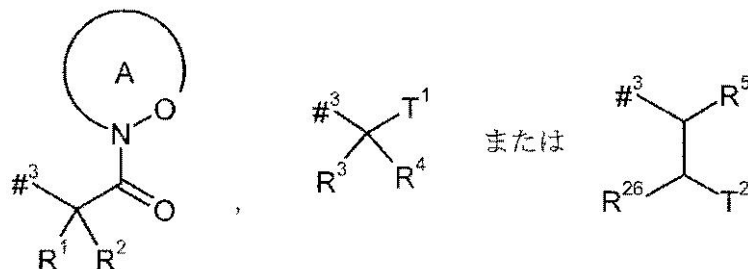
($C_2 \sim C_{10}$) アルカンジイルは、相互に独立して、メチル、ヒドロキシおよびベンジルからなる群から選択される 1～4 個の置換基により置換されてもよく、

かつ

1, 2-、1, 3-または 1, 4-の相互関係にあるアルカンジイル鎖の 2 個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されて ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

D は、式：

【化 5 5】



10

で示される基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

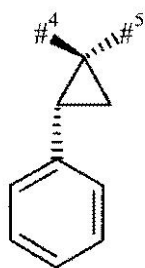
R¹ は、水素またはメチルであり、

R² は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 5 6】



で示される (1S, 2R)-2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

40

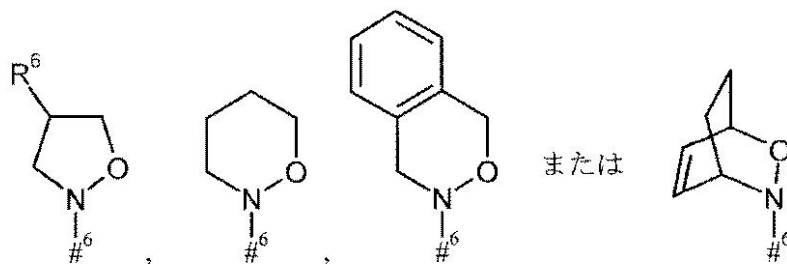
式中、

#⁴ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N-O 成分を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 5 7】



10

で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

6 は、カルボニル基との結合部位を示し、

R 6 は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

R 3 は、水素またはメチルであり、

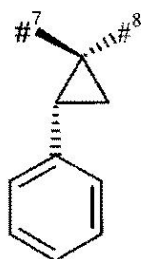
R 4 は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

20

または

R 3 および R 4 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 5 8】



30

で示される (1 S, 2 R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

7 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

8 は、基 T 1 との結合部位を示し、

T 1 は、式：-C(=O)-OR 7、-C(=O)-NR 8 R 9、-C(=O)-NH-NH-R 10 または -CH2-O-R 11 で示される基であり、

式中、

40

R 7 は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R 8 は、水素またはメチルであり、

R 9 は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

または

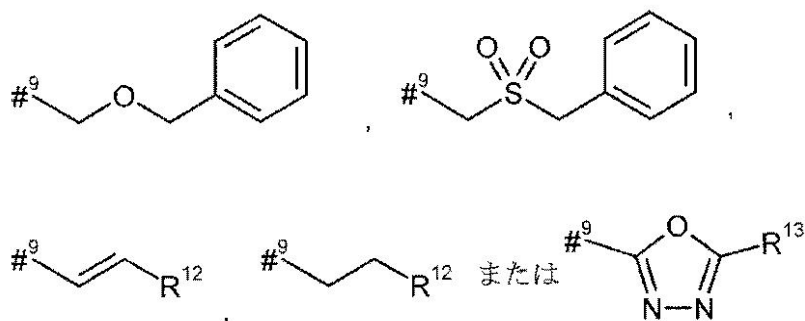
R 8 および R 9 は、それらが結合している窒素原子とともに、4~7員ヘテロ環を形成し、

R 10 は、ベンゾイルであり、

R 11 は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルにより置換されてもよいベンジルであり、

50

R⁵ は、水素、メチルまたは式：
【化 5 9】



10

で示される基であり、

式中、

#⁹ は、 $-\text{CHC}(\text{R}^{26})-\text{T}^2$ との結合部位を示し、

R¹² は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

R¹³ は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルであり、

R²⁶ は、水素またはヒドロキシであり、

20

T² は、フェニル、ベンジル、1H-インドール-3-イルまたは1H-インドール-3-イルメチルであり、

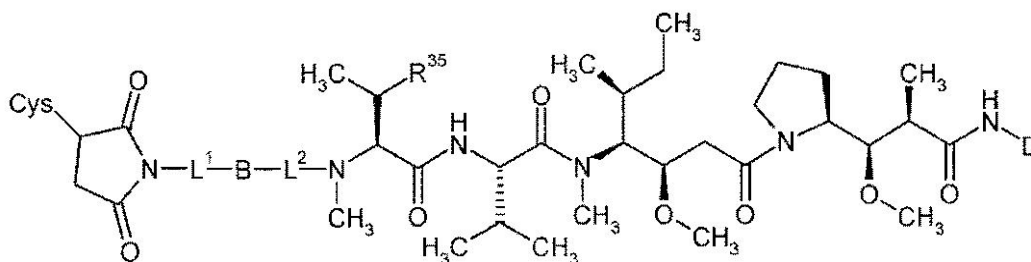
R³⁵ は、メチルまたはヒドロキシである]

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 7】

式 (XXX a) :

【化 6 0】



30

(XXX a)

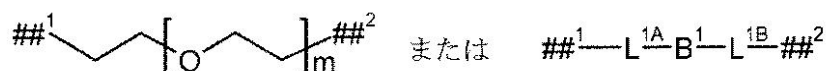
[式中、

Cys は、側鎖の硫黄原子を介してスクシンイミドの炭素原子に結合しているシステイン残基であり、

L¹ は、結合、直鎖 (C₂ ~ C₆) アルカンジイルまたは式：

40

【化 6 1】



で示される基であり、

式中、

m は、2 または 3 の数字であり、

##¹ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

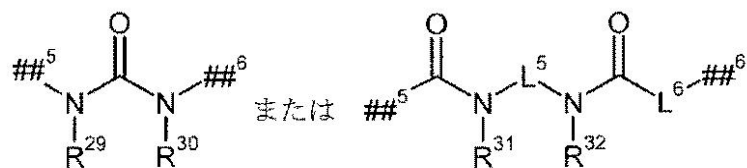
##² は、基 B との結合部位を示し、

50

L^{1A} は、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルであり、

B^1 は、式：

【化 6 2】



で示される基であり、

式中、

##⁵ は、基 L^{1A} との結合部位を示し、

##⁶ は、基 L^{1B} との結合部位を示し、

L^5 は、結合であり、

L^6 は、結合であり、

R^{29} は、水素であり、

R^{30} は、水素であり、

R^{31} は、水素またはメチルであり、

R^{32} は、水素またはメチルであり、

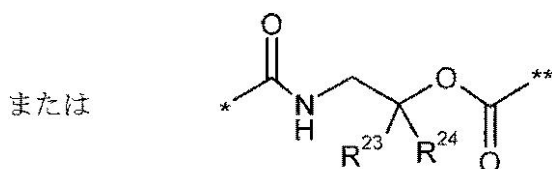
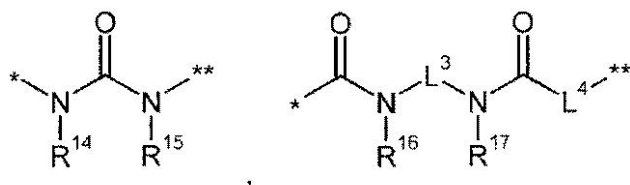
L^{1B} は、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルであり、

かつ

($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルは、1 個または 2 個のメチル置換基で置換されてもよく、

B は、結合または式：

【化 6 3】



で示される基であり、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

** は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L^4 は、結合であり、

R^{14} は、水素であり、

R^{15} は、水素であり、

R^{16} は、水素またはメチルであり、

R^{17} は、水素またはメチルであるか、

または

R^{16} および R^{17} は、これらが結合している原子とともにピペラジニル環を形成し

10

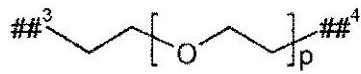
20

30

40

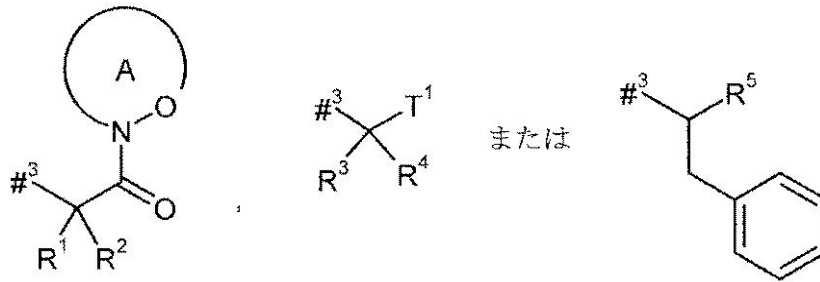
50

、
 $R^{2,3}$ は、メチルであり、
 $R^{2,4}$ は、水素またはメチルであり、
 L^2 は、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルまたは式：
 【化 6 4】



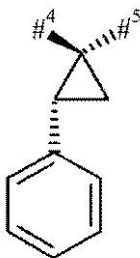
10

で示される基であり、
 式中、
 p は、2 または 3 の数字であり、
 $##^3$ は、基 B との結合部位を示し、
 $##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、
 D は、式：
 【化 6 5】



20

で示される基であり、
 式中、
 $##^3$ は、窒素原子との結合部位を示し、
 R^1 は、水素であり、
 R^2 は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、
 または
 R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：
 【化 6 6】



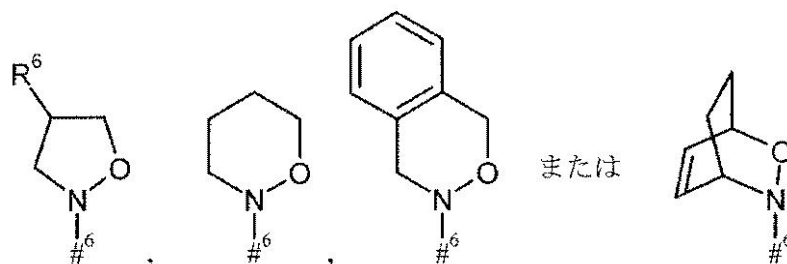
40

で示される (1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

、
 式中、
 $##^4$ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、
 $##^5$ は、カルボニル基との結合部位を示し、
 内部に N-O 成分を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

50

【化 6 7】



10

で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、
式中、

6 は、カルボニル基との結合部位を示し、

R 6 は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

R 3 は、水素であり、

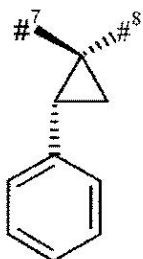
R 4 は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R 3 および R 4 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 6 8】

20



で示される (1 S, 2 R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

30

式中、

7 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

8 は、基 T 1 との結合部位を示し、

T 1 は、式：-C(=O)-OR 7、-C(=O)-NR 8 R 9、-C(=O)-NH-NH-R 10 または -CH2-O-R 11 で示される基であり、

式中、

R 7 は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R 8 は、水素またはメチルであり、

R 9 は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

40

または

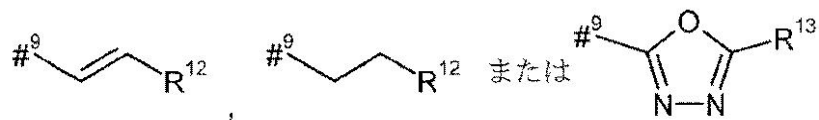
R 8 および R 9 は、それらが結合している窒素原子とともに4～7員ヘテロ環を形成し、

R 10 は、ベンゾイルであり、

R 11 は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいベンジルであり、

R 5 は、水素、メチルまたは式：

【化 6 9】



で示される基であり、

式中、

#⁹ は、 $-\text{CHCH}_2$ フェニルとの結合部位を示し、

R¹² は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

R¹³ は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルであり、

R³⁵ は、メチルまたはヒドロキシである]

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

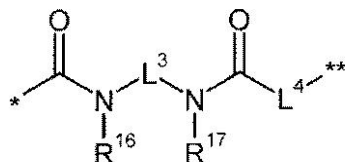
【請求項 8】

Cys は、側鎖の硫黄原子を介してスクシンイミドの炭素原子に結合しているシステイン残基であり、

L¹ は、結合または直鎖 ($\text{C}_2 - \text{C}_6$) アルカンジイルであり、

B は、結合または式：

【化 7 0】



で示される基であり、

式中、

* は、L¹ との結合部位を示し、

** は、L² との結合部位を示し、

L³ は、結合であり、

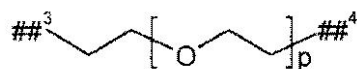
L⁴ は、結合であり、

R¹⁶ は、水素またはメチルであり、

R¹⁷ は、水素またはメチルであり、

L² は、直鎖 ($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$) アルカンジイルまたは式：

【化 7 1】



で示される基であり、

式中、

p は、2 または 3 の数字であり、

##³ は、基 B との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

10

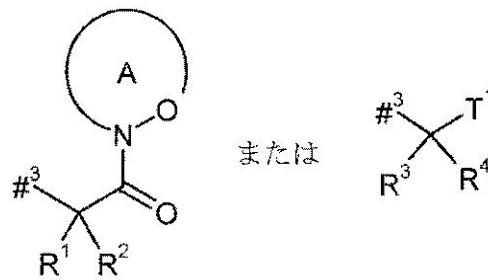
20

30

40

50

Dは、式：
【化72】



10

で示される基であり、

式中、

#³は、窒素原子との結合部位を示し、

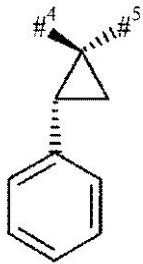
R¹は、水素であり、

R²は、ベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹およびR²は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化73】



20

で示される(1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

、

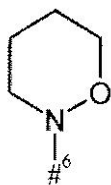
式中、

#⁴は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁵は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部にN-O成分を有する環Aは、任意に置換されてもよい、式：

【化74】



40

で示される単環式ヘテロ環であり、

式中、

#⁶は、カルボニル基との結合部位を示し、

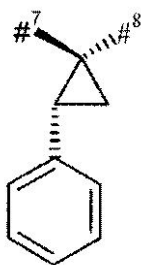
R³は、水素であり、

R⁴は、ベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R³およびR⁴は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 7 5】



10

で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、

式中、

#⁷ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式：-C(=O)-OR⁷ または -C(=O)-NR⁸R⁹ で示される基であり、

式中、

R⁷ は、水素であり、

R⁸ は、水素であり、

R⁹ は、水素であり、

R³⁵ は、メチルである、

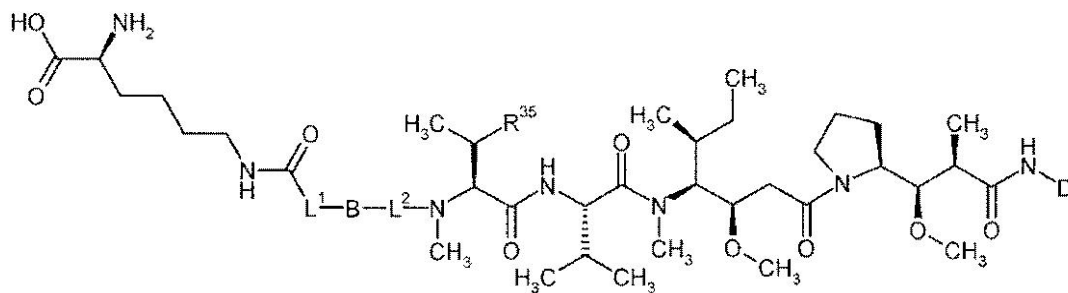
20

請求項 6 または 7 に記載の式 (XXX a) で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 9】

式 (XXX I) :

【化 7 6】



30

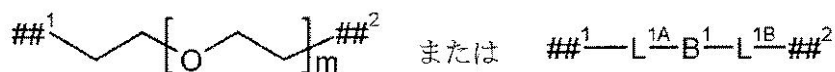
(XXX I)

[式中、

L¹ は、結合、直鎖 (C₁ ~ C₁₀) アルカンジイル、または式：

40

【化 7 7】



で示される基であり、

式中、

m は、2 ~ 6 の数字であり、

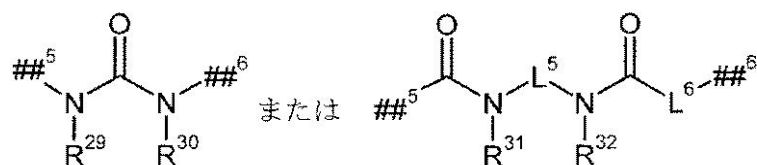
##¹ は、隣接カルボニル基との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

L^{1A} は、直鎖 (C₂ ~ C₁₀) アルカンジイルであり、

50

B¹は、式：
【化78】



で示される基であり、

式中、

##⁵は、基L^{1A}との結合部位を示し、

##⁶は、基L^{1B}との結合部位を示し、

L⁵は、結合または(C₂～C₄)アルカンジイルであり、

L⁶は、結合であり、

R²⁹は、水素または(C₁～C₄)アルキルであり、

R³⁰は、水素または(C₁～C₄)アルキルであるか、

または

R²⁹およびR³⁰は、これらが結合している原子とともに5員または6員ヘテロ環を形成し、

R³¹は、水素または(C₁～C₄)アルキルであり、

R³²は、水素または(C₁～C₄)アルキルであるか、

または

R³¹およびR³²は、これらが結合している原子とともに5員または6員ヘテロ環を形成し、

L^{1B}は、直鎖(C₂～C₁₀)アルカンジイルであり、

かつ

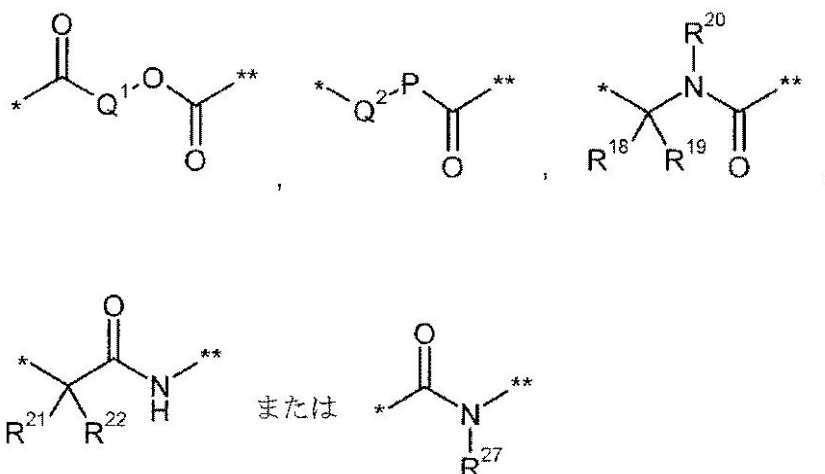
(C₁～C₁₀)アルカンジイルは、相互に独立して、メチル、ヒドロキシおよびベンジルからなる群より選択される1～4個の置換基で置換されてもよく、

かつ

1, 2-、1, 3-または1, 4-の相互関係にあるアルカンジイル鎖の2個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されて、(C₃～C₆)シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

Bは、結合または式：

【化79】



で示される基であり、

式中、

*は、L¹との結合部位を示し、

10

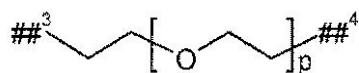
20

30

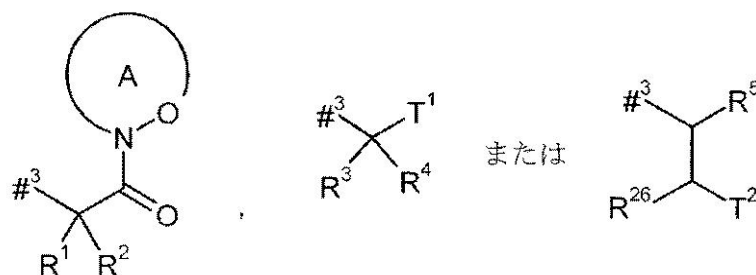
40

50

* * は、 L^2 との結合部位を示し、
P は、O または NH であり、
 Q^1 は、4 ～ 7 員ヘテロ環であり、
 Q^2 は、3 ～ 7 員炭素環または 4 ～ 7 員ヘテロ環であり、
 R^{1-8} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、
 R^{1-9} は、水素、または天然 α -アミノ酸またはそのホモログもしくは異性体の側鎖であり、
 R^{2-0} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであるか、
または
 R^{1-9} および R^{2-0} は、これらが結合している原子とともにピロリジニル環を形成し
、
 R^{2-1} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、
 R^{2-2} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであるか、
または
 R^{2-1} および R^{2-2} は、これらが結合している原子とともに 3 ～ 7 員炭素環を形成し
、
 R^{2-7} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、
 L^2 は、直鎖 ($C_2 \sim C_{10}$) アルカンジイルまたは式：
【化 80】



で示される基であり、
式
中、
p は、2 ～ 6 の数字であり、
##³ は、基 B との結合部位を示し、
##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、
(C₂ ～ C₁₀) アルカンジイルは、相互に独立して、メチル、ヒドロキシおよびベンジルからなる群より選択される 1 ～ 4 個の置換基で置換されてもよく、
かつ
1, 2-、1, 3-または 1, 4-の相互関係にあるアルカンジイル鎖の 2 個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されて (C₃ ～ C₆) シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、
D は、式：
【化 81】



で示される基であり、
 式中、
 #³ は、窒素原子との結合部位を示し、
 R¹ は、水素またはメチルであり、
 R² は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル

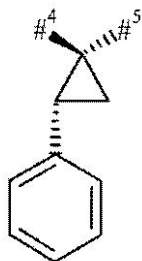
50

、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化82】



10

で示される (1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

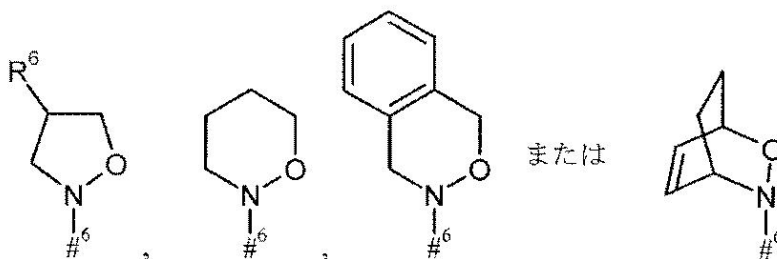
式中、

#⁴ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部にN-O成分を有する環Aは、任意に置換されてもよい、式：

【化83】



30

で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

R³ は、水素またはメチルであり、

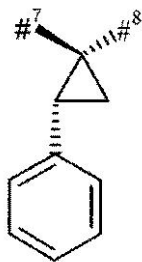
R⁴ は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

40

【化 8 4】



で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し 10

式中、

#⁷ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式： $-C(=O)-OR^7$ 、 $-C(=O)-NR^8R^9$ 、 $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ または $-CH_2-O-R^{11}$ で示される基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n - プロピル、tert - ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、 20

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n - プロピルまたはベンジルであるか、

または

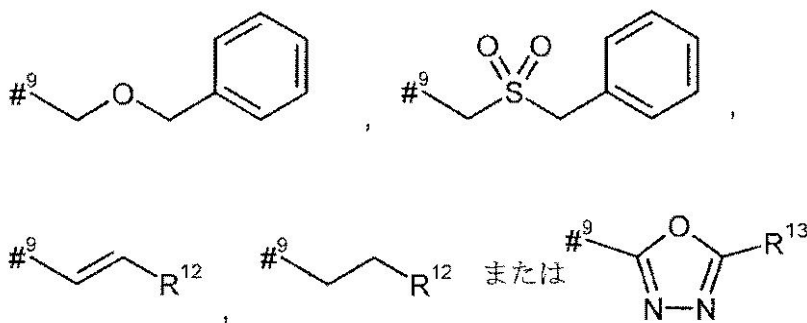
R⁸ および R⁹ は、それらが結合している窒素原子とともに、4 ~ 7 員ヘテロ環を形成し、

R¹⁰ は、ベンゾイルであり、

R¹¹ は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいベンジルであり、

R⁵ は、水素、メチルまたは式：

【化 8 5】



で示される基であり、 40

式中、

#⁹ は、 $-CHC(R^{26})-T^2$ との結合部位を示し、

R¹² は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-S(O)_2OH$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

R¹³ は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルであり、

R²⁶ は、水素またはヒドロキシであり、

T² は、フェニル、ベンジル、1H - インドール - 3 - イルまたは 1H - インドール - 3 - イルメチルであり、

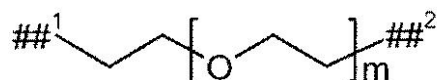
R³⁵ は、メチルまたはヒドロキシである]

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 10】

L^1 は、結合、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルまたは式：

【化 8 6】



で示される基であり、

式中、

m は、2 または 3 の数字であり、

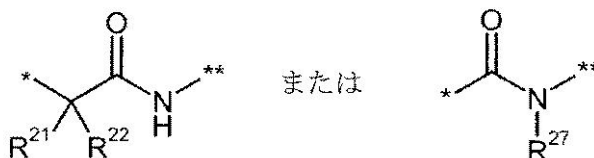
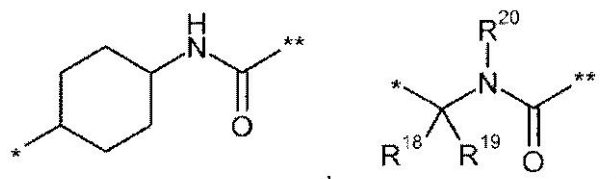
$\# \#^1$ は、隣接カルボニル基との結合部位を示し、

$\# \#^2$ は、基 B との結合部位を示し、

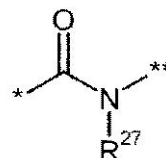
($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルは、1 個または 2 個のメチル置換基で置換されてもよく、

B は、結合または式：

【化 8 7】



または



で示される基であり、

式中、

$*$ は、 L^1 との結合部位を示し、

$**$ は、 L^2 との結合部位を示し、

R^{18} は、水素であり、

R^{19} は、メチル、プロパン-2-イル、2-メチルプロパン-1-イルまたは 1-メチルプロパン-1-イルであり、

R^{20} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであるか、

または

R^{19} および R^{20} は、これらが結合している原子とともにピロリジニル環を形成し

、

R^{21} は、水素またはメチルであり、

R^{22} は、水素またはメチルであるか、

または

R^{21} および R^{22} は、これらが結合している原子とともにシクロプロピル環を形成し、

R^{27} は、水素またはメチルであり、

L^2 は、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルまたは式：

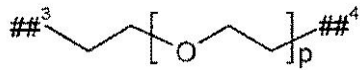
10

20

30

40

【化 8 8】



で示される基であり、

式中、

p は、2 または 3 の数字であり、

##³ は、基 B との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

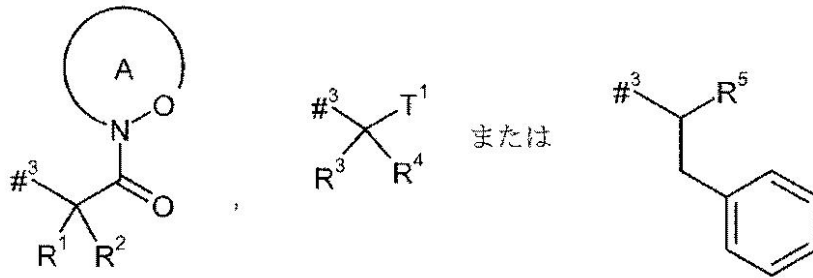
(C₂ ~ C₆) アルカンジイルは、1 個または 2 個のメチル置換基で置換されてもよく、

かつ

1, 4- の相互関係にあるアルカンジイル鎖の 2 個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されてフェニル環を形成してもよく、

D は、式：

【化 8 9】



で示される基であり、

式中、

##³ は、窒素原子との結合部位を示し、

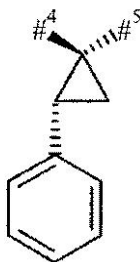
R¹ は、水素であり、

R² は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 9 0】



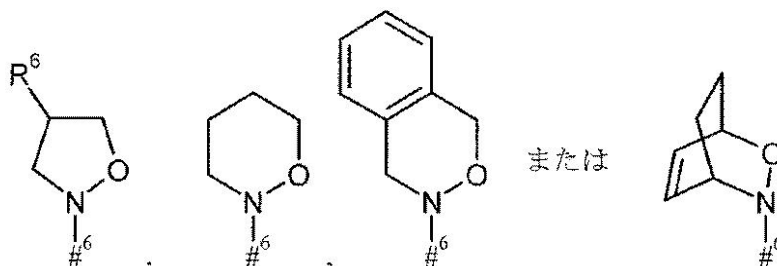
で示される (1S, 2R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

##⁴ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

##⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部にN－O成分を有する環Aは、任意に置換されてもよい、式：
【化91】



10

で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

#⁶は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

R³は、水素であり、

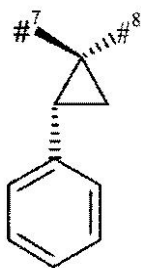
R⁴は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R³およびR⁴は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

20

【化92】



30

で示される(1S, 2R)-2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

#⁷は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁸は、基T¹との結合部位を示し、

T¹は、式：-C(=O)-OR⁷、-C(=O)-NR⁸R⁹、-C(=O)-NH-NH-R¹⁰または-CH₂-O-R¹¹で示される基であり、

式中、

R⁷は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

40

R⁸は、水素またはメチルであり、

R⁹は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

または

R⁸およびR⁹は、それらが結合している窒素原子とともに、4～7員ヘテロ環を形成し、

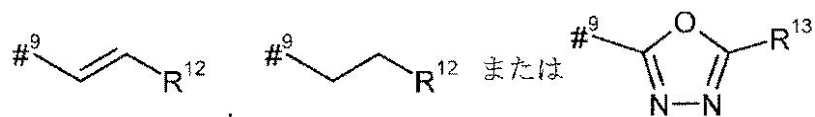
R¹⁰は、ベンゾイルであり、

R¹¹は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいベンジルであり、

R⁵は、水素、メチルまたは式：

50

【化 9 3】



で示される基であり、

式中、

#⁹ は、 $-\text{CHCH}_2$ フェニルとの結合部位を示し、

R¹² は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

R¹³ は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルであり、

R³⁵ は、メチルまたはヒドロキシである、

請求項 9 に記載の式 (XXXI) で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

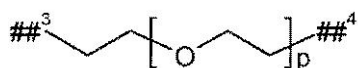
【請求項 11】

L¹ は、結合であり、

B は、結合であり、

L² は、直鎖 (C₂ ~ C₆) アルカンジイルまたは式：

【化 9 4】



で示される基であり、

式中、

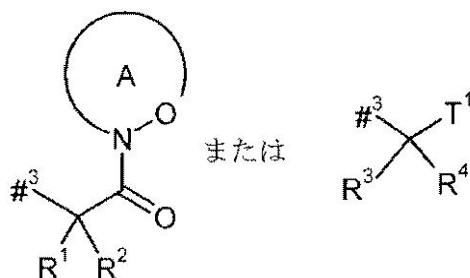
p は、2 または 3 の数字であり、

##³ は、基 B との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

D は、式：

【化 9 5】



で示される基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

R¹ は、水素であり、

R² は、ベンジルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

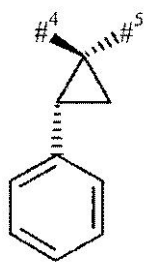
10

20

30

40

【化 9 6】



10

で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、

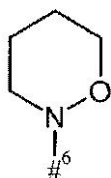
式中、

4 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

5 は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N - O 成分を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 9 7】



20

で示される単環式ヘテロ環であり、

式中、

6 は、カルボニル基との結合部位を示し、

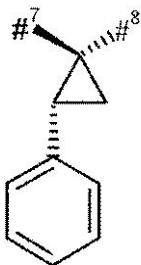
R³ は、水素であり、

R⁴ は、ベンジルまたは 1 H - インドール - 3 - イルメチルであるか、

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 9 8】



40

で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、

式中、

7 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

8 は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式：- C (= O) - O R⁷ または - C (= O) - N R⁸ R⁹ で示される基であり、

50

式中、

R^7 は、水素であり、

R^8 は、水素であり、

R^9 は、水素であり、

R^{35} は、メチルである、

請求項 9 または 10 に記載の式 (XXXI) で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 12】

下記の群から選択される、請求項 6 に記載の式 (XXXa) もしくは請求項 9 に記載の式 (XXXI) で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物：

$N-[6-(3-\{[(2R)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]スルファニル\}-2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)ヘキシル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-\{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-\{[(1S)-1-カルボキシ-2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ\}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル\}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド、$

$N-[6-(3-\{[(2R)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]スルファニル\}-2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)ヘキシル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-\{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-\{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ\}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル\}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド、$

$N-(6-\{[(5S)-5-アミノ-5-カルボキシペンチル]アミノ\}-6-オキソヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-\{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-\{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ\}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル\}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート、および$

$N-(6-\{[(5S)-5-アミノ-5-カルボキシペンチル]アミノ\}-6-オキソヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-\{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-\{[(1S)-1-カルボキシ-2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ\}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル\}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド。$

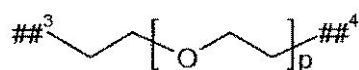
【請求項 13】

L^1 は、結合であり、

B は、結合であり、

L^2 は、直鎖 (C_3-C_6) アルカンジイルまたは式：

【化 99】



で示される基であり、

式中、

p は、2 または 3 の数字であり、

##³ は、基 B との結合部位を示し、

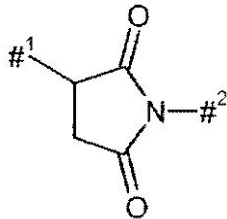
##⁴ は、窒素原子との結合部位を示す、

請求項 1 もしくは 2 に記載の一般式 (I a) で示される結合剤-薬物複合体、または請求項 6 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 14】

G は、式：

【化 100】



10

で示される基であり、

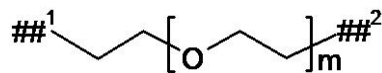
式中、

#¹ は、基 A K₁ のシステイン残基との結合部位を示し、

#² は、基 L¹ との結合部位を示し、

L¹ は、直鎖 (C₃ - C₅) アルカンジイルまたは式：

【化 101】



で示される基であり、

式中、

m は、2 または 3 の数字であり、

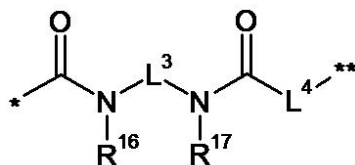
##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

(C₃ - C₅) アルカンジイルは、1 個または 2 個のメチル置換基により置換されてもよく、

B は、結合または式：

【化 102】



で示される基であり、

式中、

* は、L¹ との結合部位を示し、

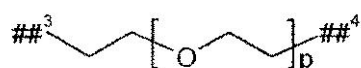
** は、L² との結合部位を示し、

L³ は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L⁴ は、結合であり、

L² は、直鎖 (C₃ - C₅) アルカンジイルまたは式：

【化 103】



50

で示される基であり、

式中、

p は、2 または 3 の数字であり、

##³ は、基 B との結合部位を示し、

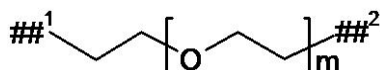
##⁴ は、窒素原子との結合部位を示す、

請求項 1 もしくは 2 に記載の一般式 (I a) で示される結合剤-薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 15】

L¹ は、直鎖 (C₃ - C₅) アルカンジイルまたは式：

【化 104】



で示される基であり、

式中、

m は、2 または 3 の数字であり、

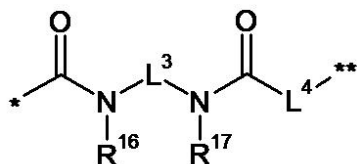
##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

(C₃ - C₅) アルカンジイルは、1 個または 2 個のメチル置換基により置換されてもよく、

B は、式：

【化 105】



で示される基であり、

式中、

* は、L¹ との結合部位を示し、

** は、L² との結合部位を示し、

L³ は、結合であり、

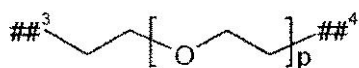
L⁴ は、結合であり、

R¹⁶ は、水素であり、

R¹⁷ は、水素であり、

L² は、直鎖 (C₃ - C₆) アルカンジイルまたは式：

【化 106】



で示される基であり、

式中、

p は、2 または 3 の数字であり、

##³ は、基 B との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示す、

請求項 1 もしくは 2 に記載の一般式 (I a) で示される結合剤-薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 16】

10

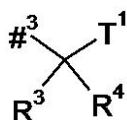
20

30

40

50

Dは、式：
【化107】



で示される基であり、

式中、

#³は、窒素原子との結合部位を示し、

R³は、水素であり、

R⁴は、4-ヒドロキシベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであり、

T¹は、式： $-C(=O)-OR^7$ または $-C(=O)-NR^8R^9$ で示される基であり、

式中、

R⁷は、水素であり、

R⁸は、水素であり、

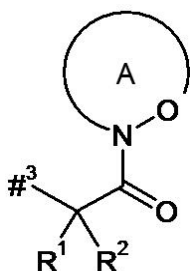
R⁹は、水素ある、

請求項1～5のいずれか1項に記載の一般式(Ia)で示される結合剤-薬物複合体、または請求項6、7、9および10のいずれか1項に記載の化合物、または請求項13～15のいずれか1項に記載の複合体もしくは化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項17】

Dは、式：

【化108】



で示される基であり、

式中、

#³は、窒素原子との結合部位を示し、

R¹は、水素またはメチルであり、

R²は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹およびR²は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

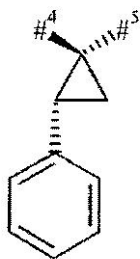
10

20

30

40

【化 1 0 9】



で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1 , 1 - ジイル基を形成し 10
、

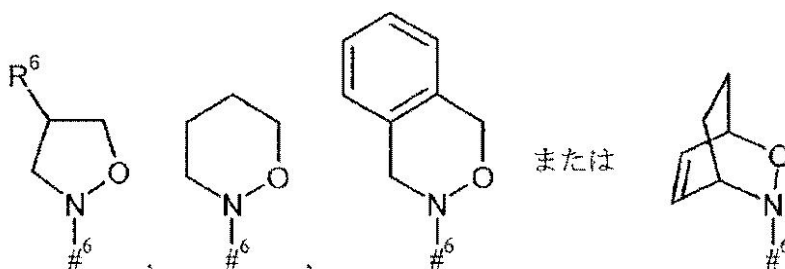
式中、

4 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

5 は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N - O 基を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 1 1 0】



20

で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

6 は、カルボニル基との結合部位を示し、

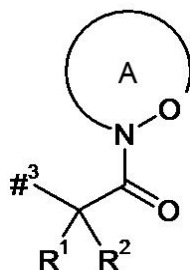
R 6 は、水素、ヒドロキシルまたはベンジルオキシである、

請求項 1 に記載の一般式 (I a) で示される結合剤 - 薬物複合体、または請求項 6 もしく 30
は 9 に記載の化合物、または請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の複合体もしくは化
合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 1 8】

D は、式：

【化 1 1 1】



40

で示される基であり、

式中、

3 は、窒素原子との結合部位を示し、

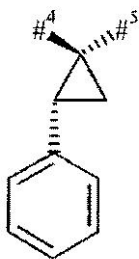
R 1 は、水素であり、

R 2 は、ベンジル、4 - ヒドロキシベンジル、1 - フェニルエチルまたは 1 H - イン
ドール - 3 - イルメチルであるか、

または

50

R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：
【化 1 1 2】



で示される (1S, 2R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、

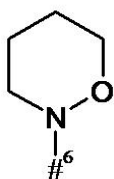
式中、

#⁴ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N - O 基を有する環 A は、式：

【化 1 1 3】



で示されるヘテロ環であり、

式中、

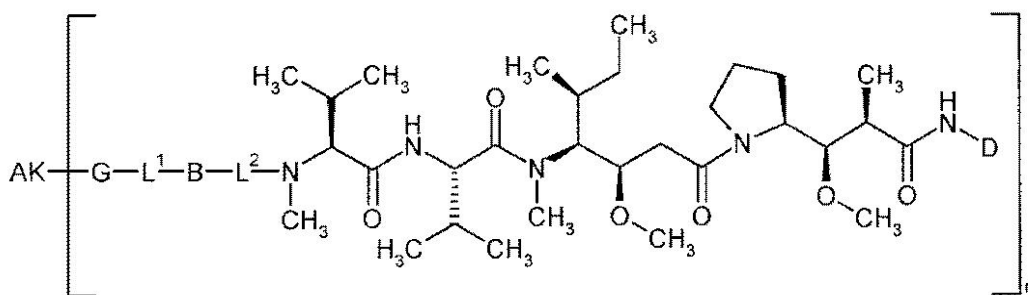
#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示す、

請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I a) で示される結合剤 - 薬物複合体、または請求項 6、7、9 もしくは 10 に記載の化合物、または請求項 13 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の複合体もしくは化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは前記塩の溶媒和物。

【請求項 19】

一般式 (I)：

【化 1 1 4】



(I)

[式中、

n は、1 ～ 50 の数字であり、

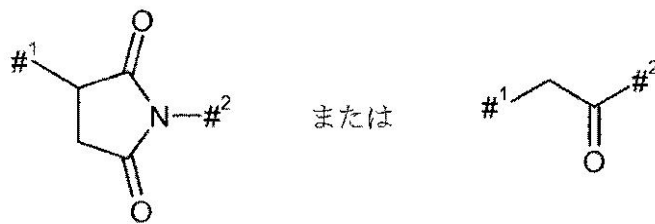
AK は、 AK_1 または AK_2 であり、

ここで、

AK_1 は、その硫黄原子を介して基 G に結合している結合剤であり、

AK_2 は、その窒素原子を介して基 G に結合している結合剤であり、

Gは、 $AK = AK_1$ の場合、式：
【化 1 1 5】



で示される基であり、

10

式中、

#¹ は、基 AK_1 の硫黄原子との結合部位を示し、

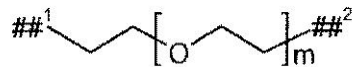
#² は、基 L^1 との結合部位を示すか、

または

Gは、 $AK = AK_2$ の場合、カルボニルであり、

L^1 は、結合、直鎖 ($C_1 \sim C_{10}$) アルカンジイルまたは式：

【化 1 1 6】



20

で示される基であり、

式中、

mは、2～6の数字であり、

##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

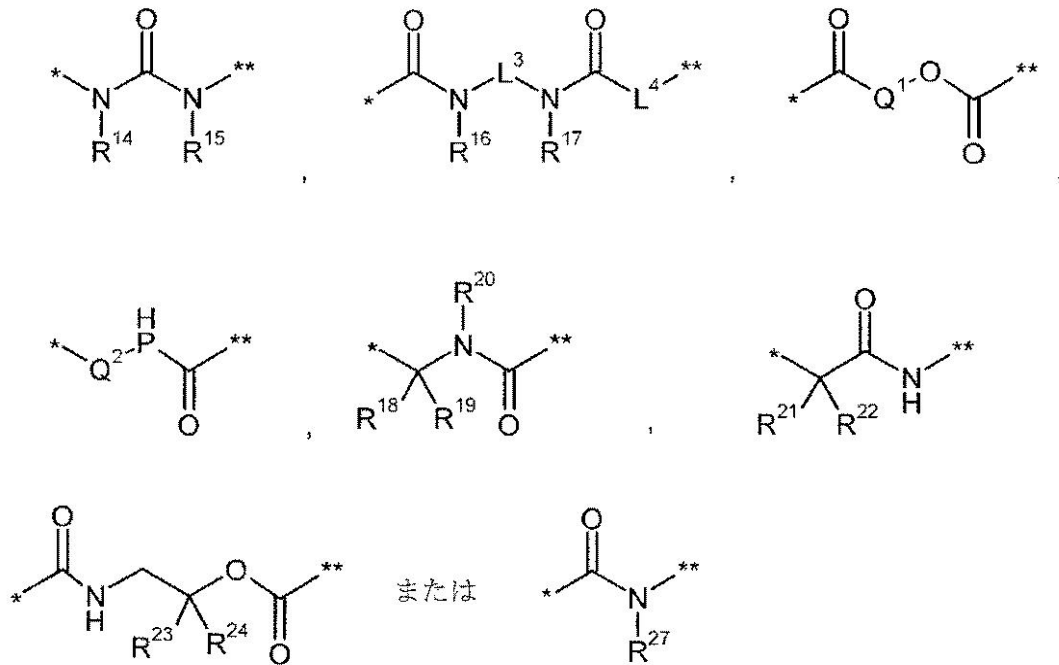
($C_1 \sim C_{10}$) アルカンジイルは、1～4個のメチル置換基で置換されてもよく、
かつ

1, 2-、1, 3-または1, 4-の相互関係にあるアルカンジイル鎖の2個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されて ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

30

Bは、結合または式：

【化 1 1 7】



10

20

で示される基であり、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

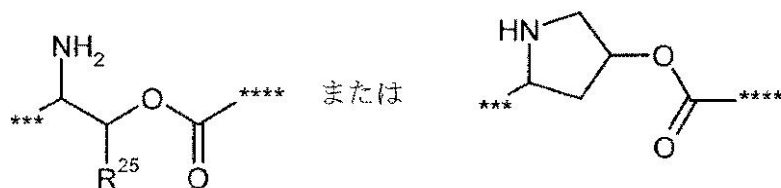
* * は、 L^2 との結合部位を示し、

P は、O または NH であり、

L^3 は、結合または ($C_2 \sim C_4$) アルカンジイルであり、

L^4 は、結合または式：

【化 1 1 8】



30

で示される基であり、

式中、

* * * は、カルボニル基との結合部位を示し、

* * * * は、 L^2 との結合部位を示し、

R^{25} は、水素またはメチルであり、

Q^1 は、4～7員ヘテロ環であり、

Q^2 は、3～7員炭素環または4～7員ヘテロ環であり、

R^{14} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、

R^{15} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであるか、

または

R^{14} および R^{15} は、これらが結合している原子とともに5員または6員ヘテロ環を形成し、

R^{16} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、

R^{17} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであるか、

または

40

50

R^{16} および R^{17} は、これらが結合している原子とともに 5 員または 6 員ヘテロ環を形成し、

R^{18} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、

R^{19} は、水素、または天然 α -アミノ酸またはそのホモログもしくは異性体の側鎖であり、

R^{20} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであるか、

または

R^{19} および R^{20} は、これらが結合している原子とともにピロリジニル環を形成し、

R^{21} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、

R^{22} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであるか、

または

R^{21} および R^{22} は、これらが結合している原子とともに 3～7 員炭素環を形成し、

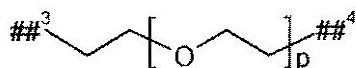
R^{23} は、($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、

R^{24} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、

R^{27} は、水素または ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、

L^2 は、直鎖 ($C_2 \sim C_{10}$) アルカンジイルまたは式：

【化 1 1 9】



で示される基であり、

式中、

p は、2～6 の数字であり、

##³ は、基 B との結合部位を示し、

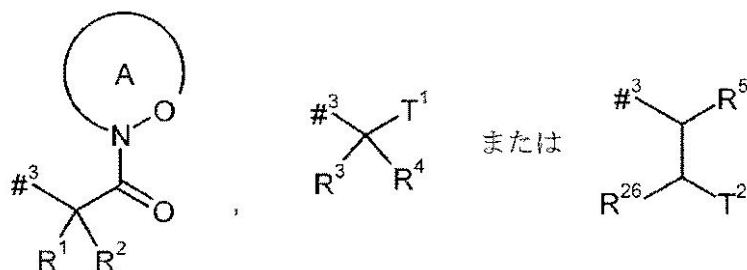
##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

($C_2 \sim C_{10}$) アルカンジイルは、1～4 個のメチル置換基で置換されてもよく、

1, 2-、1, 3-または 1, 4-の相互関係にあるアルカンジイル鎖の 2 個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されて ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

D は、式：

【化 1 2 0】



で示される基であり、

式中、

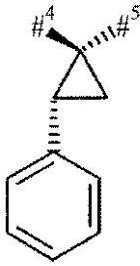
##³ は、窒素原子との結合部位を示し、

R^1 は、水素であり、

R^2 は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：
【化 1 2 1】



10

で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、

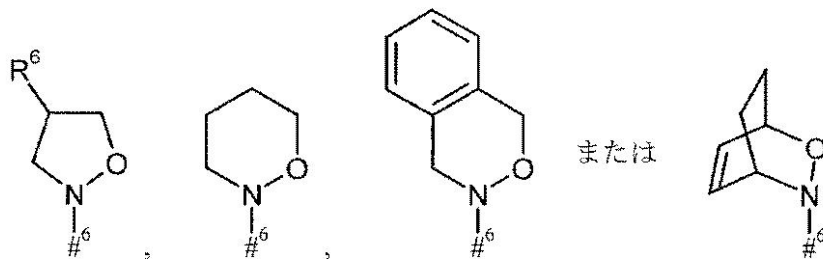
式中、

4 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

5 は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N - O 成分を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 1 2 2】



20

で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

6 は、カルボニル基との結合部位を示し、

R^6 は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

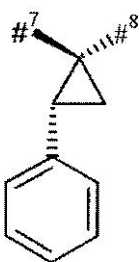
R^3 は、水素であり、

R^4 は、1 - ヒドロキシエチル、ベンジル、1 - フェニルエチルまたは 1 H - インドール - 3 - イルメチルであるか、

または

R^3 および R^4 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 1 2 3】



30

で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し

50

、

式中、

#⁷ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式： $-C(=O)-OR^7$ 、 $-C(=O)-NR^8R^9$ 、 $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ または $-CH_2-O-R^{11}$ で示される基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

または

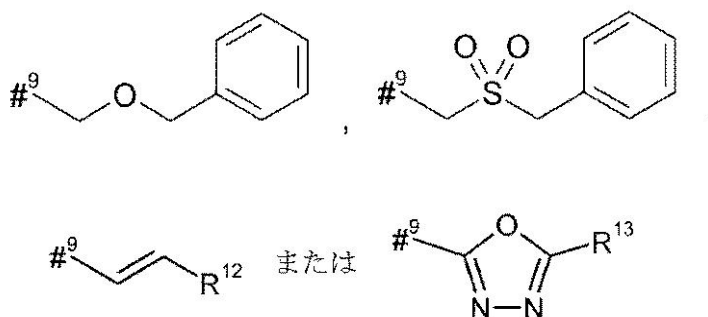
R⁸ および R⁹ は、それらが結合している窒素原子とともに、4～7員ヘテロ環を形成し、

R¹⁰ は、ベンゾイルであり、

R¹¹ は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいベンジルであり、

R⁵ は、水素、メチルまたは式：

【化124】



物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 2 1】

n は、1 ～ 20 の数字であり、

AK は、AK₁ または AK₂ であり、

ここで、

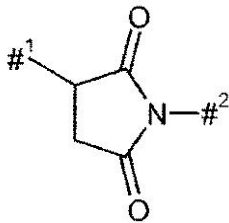
AK₁ は、C4. 4a と結合する抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、そのシステイン残基の硫黄原子を介して基 G に結合しており、

AK₂ は、C4. 4a と結合する抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、そのリジン残基の NH 側鎖を介して基 G に結合しており、

G は、AK = AK₁ の場合、式：

10

【化 1 2 5】



で示される基であり、

式中、

20

#¹ は、基 AK₁ のシステイン残基との結合部位を示し、

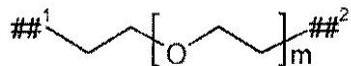
#² は、基 L¹ との結合部位を示すか、

または

G は、AK = AK₂ の場合、カルボニルであり、

L¹ は、結合、直鎖 (C₂ ～ C₆) アルカンジイルまたは式：

【化 1 2 6】



30

で示される基であり、

式中、

m は、2 ～ 6 の数字であり、

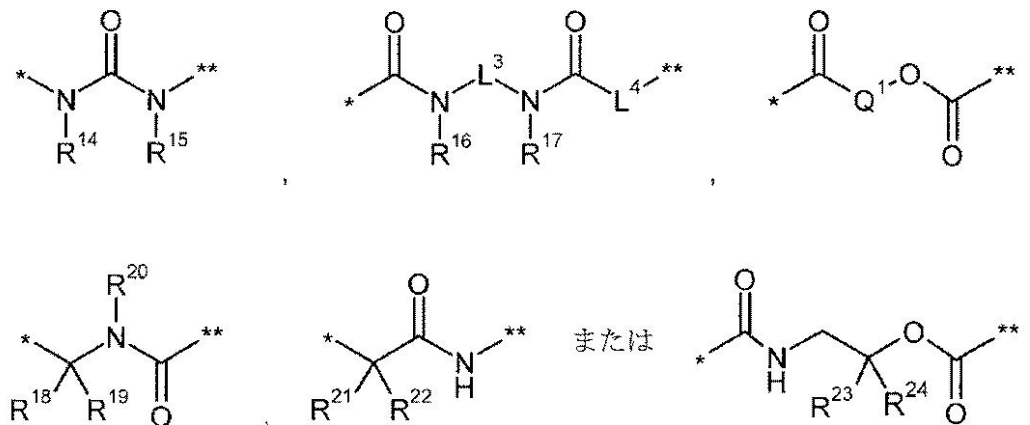
##¹ は、基 G との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

(C₂ ～ C₆) アルカンジイルは、1 個または 2 個のメチル置換基で置換されてもよく、

B は、結合または式：

【化 1 2 7】



10

で示される基であり、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

** は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L^4 は、結合または式：

20

【化 1 2 8】



で示される基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、 L^2 との結合部位を示し、

R^{25} は、メチルであり、

Q^1 は、4～6員炭素環またはピペリジン-1, 4-ジイルであり、

R^{14} は、水素であり、

R^{15} は、水素であり、

R^{16} は、水素またはメチルであり、

R^{17} は、水素またはメチルであるか、

または

R^{16} および R^{17} は、これらが結合している原子とともにピペラジニル環を形成し

30

40

R^{18} は、水素であり、

R^{19} は、水素、メチル、プロパン-2-イル、2-メチルプロパン-1-イルまたは1-メチルプロパン-1-イルであり、

R^{20} は、水素またはメチルであるか、

または

R^{19} および R^{20} は、これらが結合している原子とともにピロリジニル環を形成し

R^{21} は、水素またはメチルであり、

R^{22} は、水素またはメチルであるか、

または

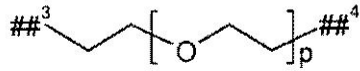
50

$R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ は、これらが結合している原子とともにシクロプロピル環を形成し、

$R^{2\ 3}$ は、メチルであり、

$R^{2\ 4}$ は、水素またはメチルであり、

L^2 は、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルまたは式：
【化 1 2 9】



10

で示される基であり、

式中、

p は、2～6の数字であり、

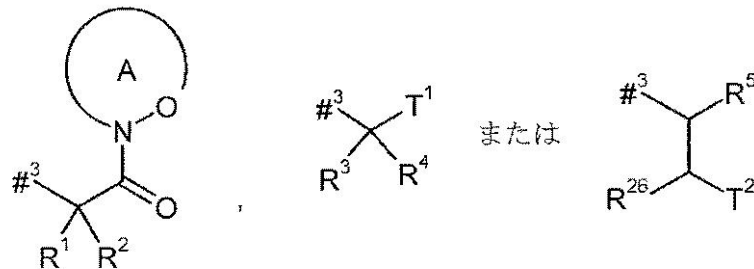
$##^3$ は、基Bとの結合部位を示し、

$##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、

($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルは、1個または2個のメチル置換基で置換されてもよく、

Dは、式：

【化 1 3 0】



20

で示される基であり、

式中、

$##^3$ は、窒素原子との結合部位を示し、

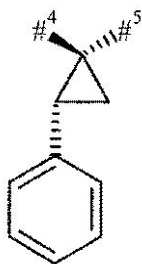
R^1 は、水素であり、

R^2 は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 1 3 1】



40

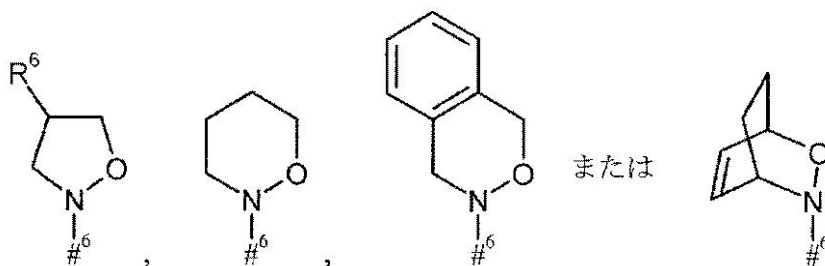
で示される (1S, 2R)-2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

$##^4$ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

50

#⁵は、カルボニル基との結合部位を示し、
内部にN-O成分を有する環Aは、任意に置換されてもよい、式：
【化132】



10

で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

#⁶は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

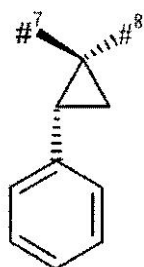
R³は、水素であり、

R⁴は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R³およびR⁴は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化133】



30

で示される(1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

#⁷は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁸は、基T¹との結合部位を示し、

T¹は、式： $-C(=O)-OR^7$ 、 $-C(=O)-NR^8R^9$ 、 $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ または $-CH_2-O-R^{11}$ で示される基であり、

式中、

R⁷は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸は、水素またはメチルであり、

R⁹は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

または

R⁸およびR⁹は、それらが結合している窒素原子とともに4~7員ヘテロ環を形成し、

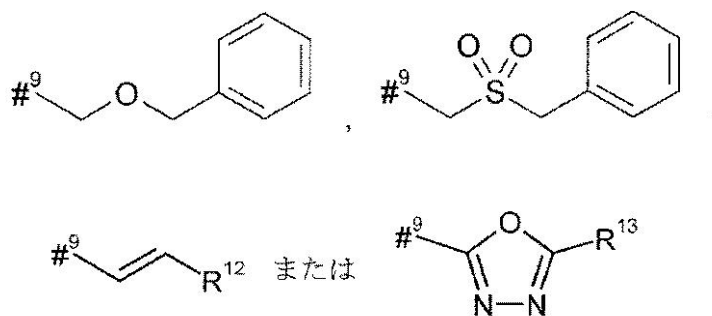
R¹⁰は、ベンゾイルであり、

R¹¹は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいベンジルであり、

R⁵は、水素、メチルまたは式：

50

【化 1 3 4】



10

で示される基であり、

式中、

#⁹ は、 $-\text{CHC}(\text{R}^{26})-\text{T}^2$ との結合部位を示し、

R^{12} は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

R^{13} は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルであり、

R^{26} は、水素またはヒドロキシであり、

T^2 は、フェニル、ベンジル、1H-インドール-3-イルまたは1H-インドール-3-イルメチルである、

20

請求項 19 もしくは 20 に記載の一般式 (I) で示される結合剤-薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 2 2】

n は、1 ~ 10 の数字であり、

AK は、 AK_1 または AK_2 であり、

ここで、

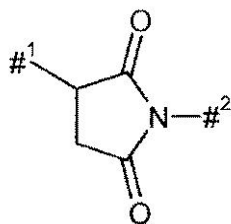
AK_1 は、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 もしくは D02-6 の 6 つの CDR 配列、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 もしくは D02-6 の軽鎖可変領域および重鎖可変領域、または抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 もしくは D02-6 の軽鎖および重鎖を含む抗体であり、そのシステイン残基の硫黄原子を介して基 G に結合しており、

30

AK_2 は、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 もしくは D02-6 の 6 つの CDR 配列、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 もしくは D02-6 の軽鎖可変領域および重鎖可変領域、または抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 もしくは D02-6 の軽鎖および重鎖を含む抗体であり、そのリジン残基の NH 側鎖を介して基 G に結合しており、

G は、 $\text{AK} = \text{AK}_1$ の場合、式：

【化 1 3 5】



40

で示される基であり、

式中、

#¹ は、基 AK_1 のシステイン残基との結合部位を示し、

#² は、基 L^1 との結合部位を示し、

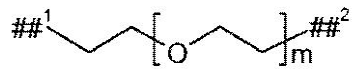
50

または

Gは、 $AK = AK_2$ の場合、カルボニルであり、

L^1 は、結合、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルまたは式：

【化136】



で示される基であり、

式中、

mは、2または3の数字であり、

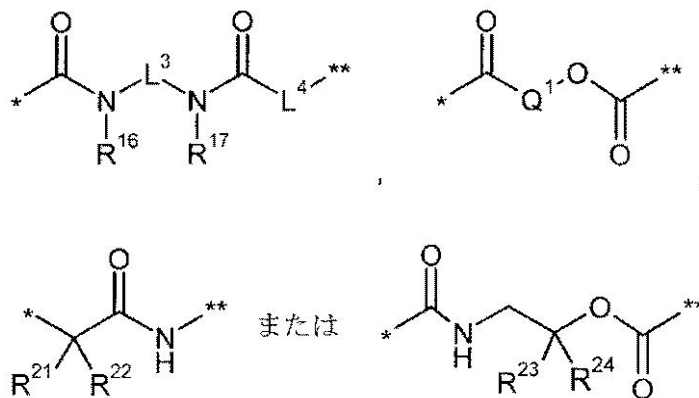
##¹は、基Gとの結合部位を示し、

##²は、基Bとの結合部位を示し、

($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルは、1個または2個のメチル置換基と置換されてもよく、

Bは、結合または式：

【化137】



で示される基であり、

式中、

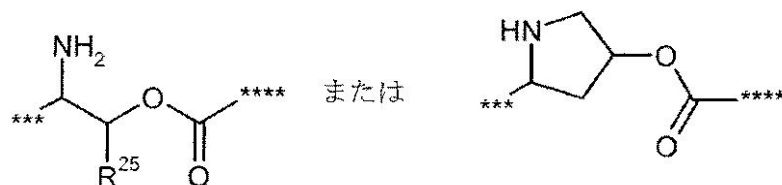
*は、 L^1 との結合部位を示し、

**は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合またはエタン-1,2-ジイルであり、

L^4 は、結合または式：

【化138】



で示される基であり、

式中、

***は、カルボニル基との結合部位を示し、

****は、 L^2 との結合部位を示し、

R^{25} は、メチルであり、

Q^1 は、ピペリジン-1,4-ジイルであり、

R^{16} は、水素またはメチルであり、

10

20

30

40

50

R^{17} は、水素またはメチルであるか、
または

R^{16} および R^{17} は、これらが結合している原子とともにピペラジニル環を形成し、

R^{21} は、水素またはメチルであり、

R^{22} は、水素またはメチルであるか、

または

R^{21} および R^{22} は、これらが結合している原子とともにシクロプロピル環を形成し、

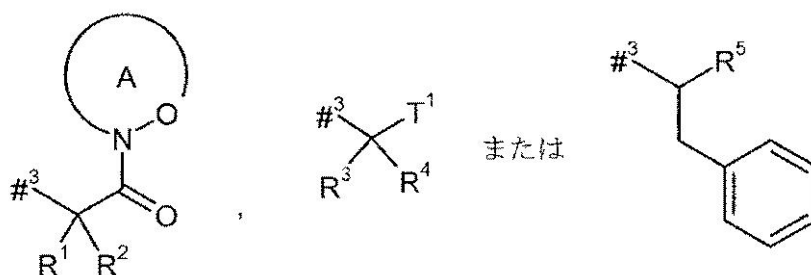
R^{23} は、メチルであり、

R^{24} は、水素であり、

L^2 は、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルであり、

D は、式：

【化139】



10

20

で示される基であり、

式中、

$\#^3$ は、窒素原子との結合部位を示し、

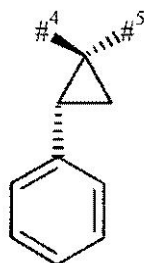
R^1 は、水素であり、

R^2 は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化140】



30

40

で示される (1S, 2R)-2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

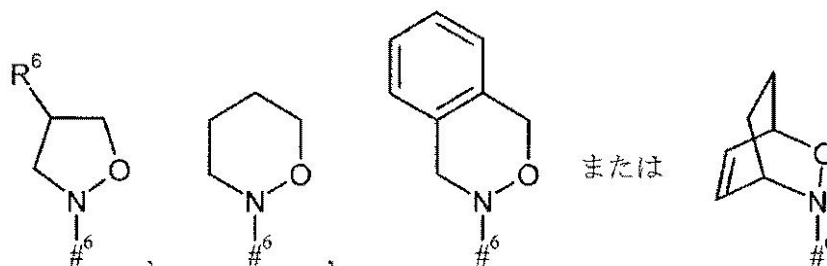
式中、

$\#^4$ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

$\#^5$ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部にN-O成分を有する環Aは、任意に置換されてもよい、式：

【化 1 4 1】



で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

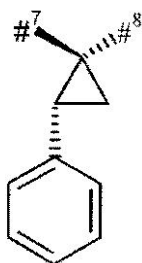
R³ は、水素であり、

R⁴ は、ベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 1 4 2】



で示される (1S, 2R)-2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

#⁷ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式： $-C(=O)-OR^7$ 、 $-C(=O)-NR^8R^9$ または $-CH_2-O-R^{11}$ の基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

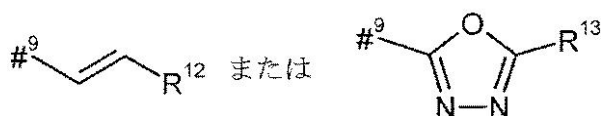
R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであり、

R¹¹ は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいベンジルであり、

R⁵ は、水素または式：

【化 1 4 3】



で示される基であり、

式中、

10

20

30

40

50

#⁹ は、 $-\text{CHCH}_2$ フェニルとの結合部位を示し、

R¹² は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

R¹³ は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルである、

請求項 19～21 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) で示される結合剤-薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

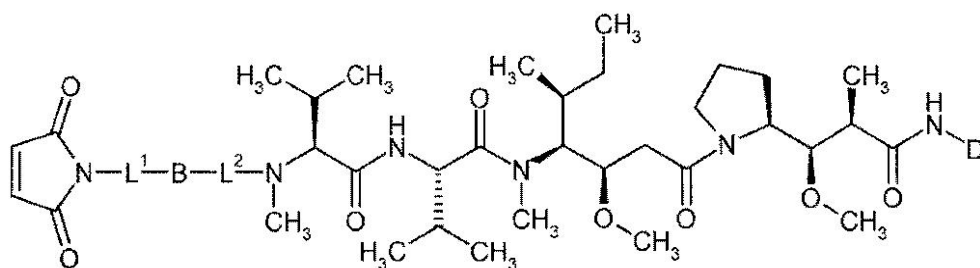
【請求項 23】

請求項 19～22 のいずれか 1 項に記載の本発明の一般式 (I) で示される結合剤-薬物複合体の調製方法であって、

結合剤の緩衝液中溶液を、

[A] 適切な還元剤と混合し、その後、式 (II)：

【化 144】

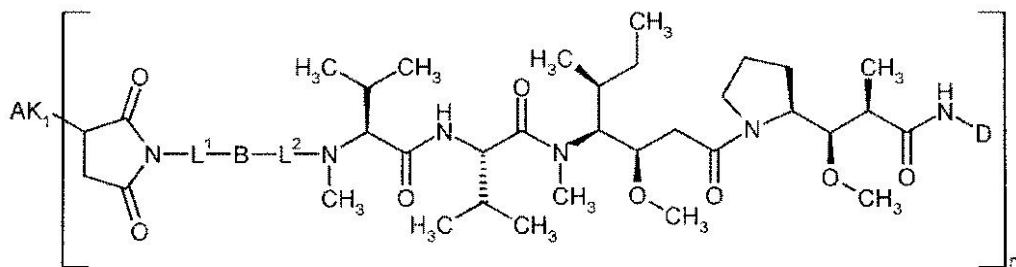


(II)

[式中、D、 L^1 、Bおよび L^2 は、それぞれ、請求項 19～22 のいずれか 1 項で示された定義を有する]

で示される化合物と反応させ、式 (I-A)：

【化 145】



(I-A)

[n 、 AK_1 、D、 L^1 、Bおよび L^2 は、それぞれ、請求項 19～22 のいずれか 1 項で示された定義を有する]

で示される結合剤-薬物複合体を得るか、

または

[B] 式 (III)：

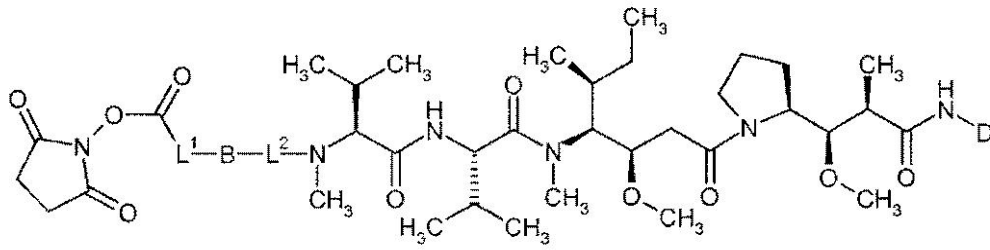
10

20

30

40

【化 1 4 6】



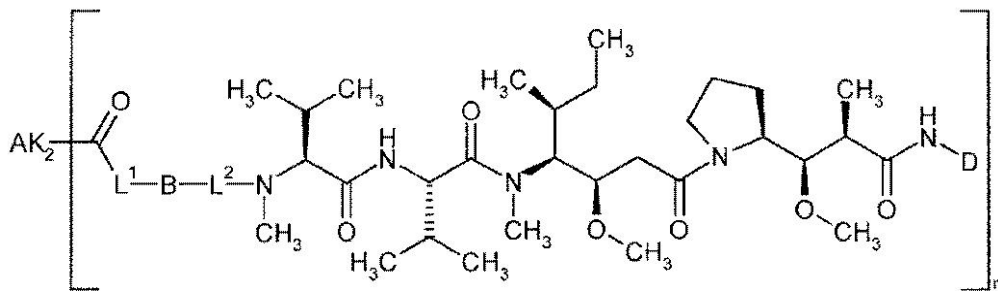
10

(I I I)

[D、L¹、BおよびL²は、それぞれ、請求項19～22のいずれか1項で示された定義を有する]

で示される化合物と反応させ、式(I-B)：

【化 1 4 7】



20

(I - B)

[n、AK₂、D、L¹、BおよびL²は、それぞれ、請求項19～22のいずれか1項で示された定義を有する]

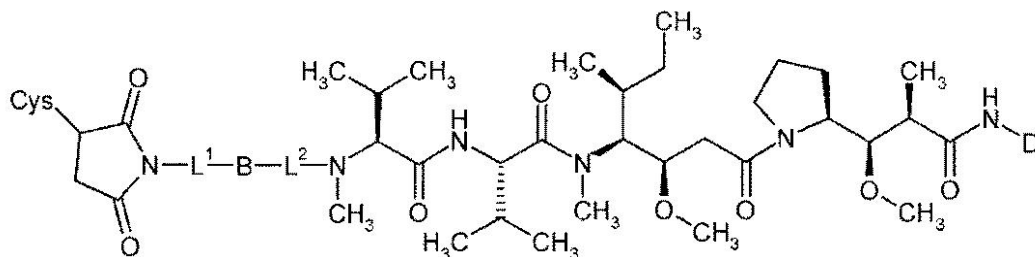
で示される結合剤－薬物複合体を得る、
という点を特徴とする方法。

30

【請求項 2 4】

式 (X X X)：

【化 1 4 8】



40

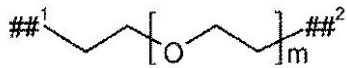
(X X X)

[式中、

Cysは、側鎖の硫黄原子を介してスクシンイミドの炭素原子に結合しているシステイン残基であり、

L¹は、結合、直鎖(C₁～C₁₀)アルカンジイルまたは式：

【化 1 4 9】



で示される基であり、

式中、

m は、2 ～ 6 の数字であり、

##¹ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

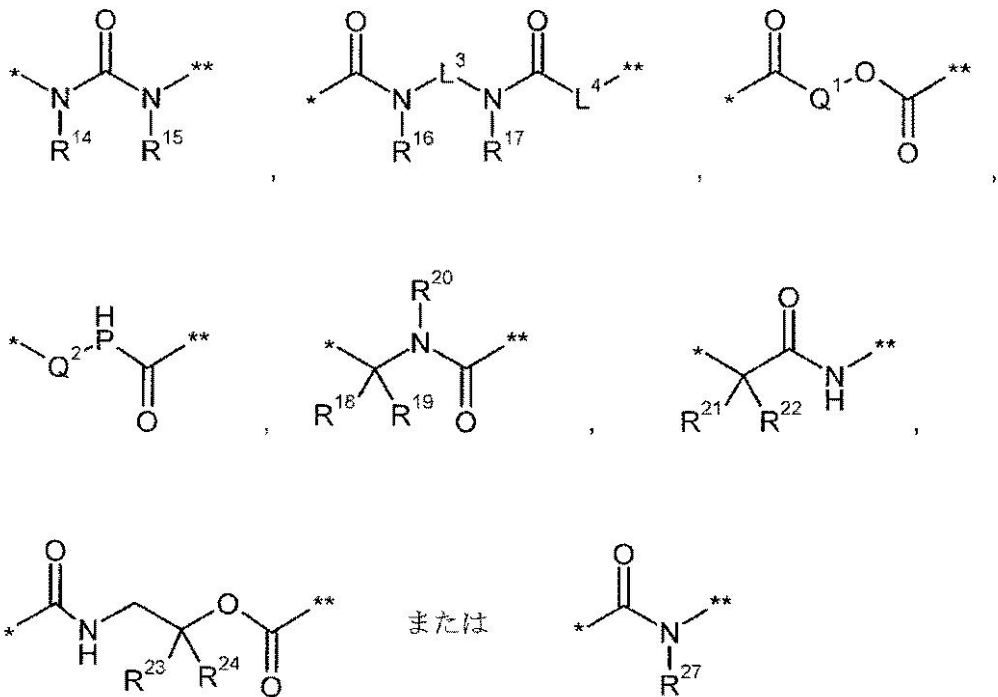
##² は、基 B との結合部位を示し、

(C₁ ～ C₁₀) アルカンジイルは、1 ～ 4 個のメチル置換基で置換されてもよく、
かつ

1, 2-、1, 3-または 1, 4-の相互関係にあるアルカンジイル鎖の 2 個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されて (C₃ ～ C₆) シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

B は、結合または式：

【化 1 5 0】



で示される基であり、

式中、

* は、L¹ との結合部位を示し、

** は、L² との結合部位を示し、

P は、O または NH であり、

L³ は、結合または (C₂ ～ C₄) アルカンジイルであり、

L⁴ は、結合または式：

20

30

40

【化 1 5 1】



で示される基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、L²との結合部位を示し、

R²⁵ は、水素またはメチルであり、

Q¹ は、3～7員炭素環または4～7員アザヘテロ環であり、

Q² は、3～7員炭素環または4～7員アザヘテロ環であり、

R¹⁴ は、水素または(C₁～C₄)アルキルであり、

R¹⁵ は、水素または(C₁～C₄)アルキルであるか、

または

R¹⁴ および R¹⁵ は、これらが結合している原子とともに5員または6員ヘテロ環を形成し、

R¹⁶ は、水素または(C₁～C₄)アルキルであり、

R¹⁷ は、水素または(C₁～C₄)アルキルであるか、

または

R¹⁶ および R¹⁷ は、これらが結合している原子とともに5員または6員ヘテロ環を形成し、

R¹⁸ は、水素または(C₁～C₄)アルキルであり、

R¹⁹ は、水素、または天然α-アミノ酸またはそのホモログもしくは異性体の側鎖であり、

R²⁰ は、水素または(C₁～C₄)アルキルであるか、

または

R¹⁹ および R²⁰ は、これらが結合している原子とともにピロリジニル環を形成し、

R²¹ は、水素または(C₁～C₄)アルキルであり、

R²² は、水素または(C₁～C₄)アルキルであるか、

または

R²¹ および R²² は、これらが結合している原子とともに3～7員炭素環を形成し、

R²³ は、(C₁～C₄)アルキルであり、

R²⁴ は、水素または(C₁～C₄)アルキルであり、

R²⁷ は、水素または(C₁～C₄)アルキルであり、

L² は、直鎖(C₂～C₁₀)アルカンジイルまたは式：

【化 1 5 2】



で示される基であり、

式中、

p は、2～6の数字であり、

##³ は、基Bとの結合部位を示し、

10

20

30

40

50

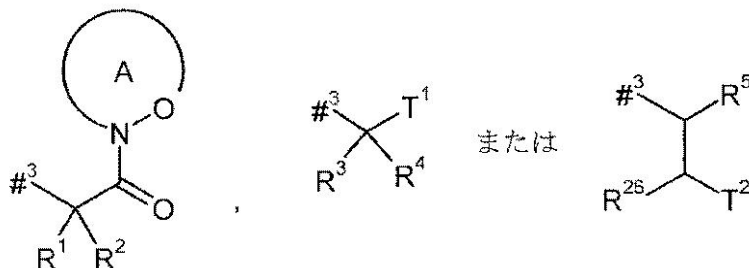
⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

(C₂ ~ C₁₀) アルカンジイルは、1 ~ 4 個のメチル置換基で置換されてもよく、かつ

1, 2 - , 1, 3 - または 1, 4 - の相互関係にあるアルカンジイル鎖の 2 個の炭素原子は、それらの間に位置する炭素原子を含めて架橋されて (C₃ ~ C₆) シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

D は、式：

【化 1 5 3】



10

で示される基であり、

式中、

³ は、窒素原子との結合部位を示し、

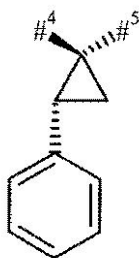
R¹ は、水素であり、

R² は、1 - ヒドロキシエチル、ベンジル、1 - フェニルエチルまたは 1 H - インドール - 3 - イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 1 5 4】



30

で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、

式中、

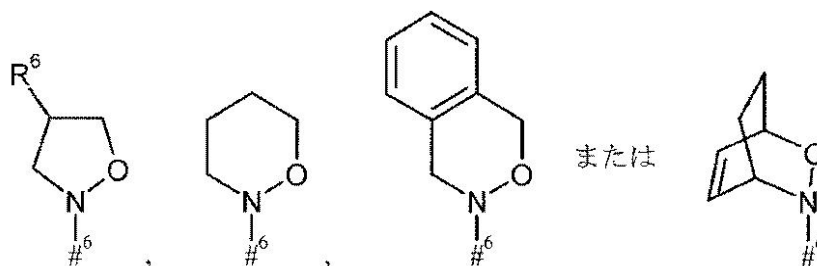
⁴ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N - O 成分を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

40

【化 1 5 5】



10

で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

R³ は、水素であり、

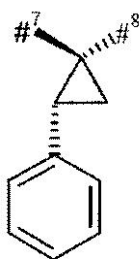
R⁴ は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

20

【化 1 5 6】



30

で示される (1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

#⁷ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式：-C(=O)-OR⁷、-C(=O)-NR⁸R⁹、-C(=O)-NH-NH-R¹⁰ または -CH₂-O-R¹¹ で示される基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

40

R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

または

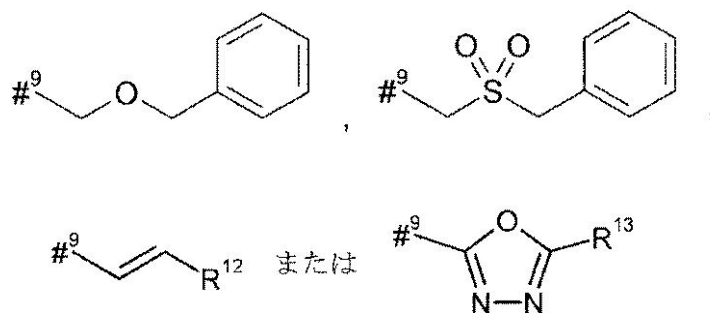
R⁸ および R⁹ は、それらが結合している窒素原子とともに4～7員ヘテロ環を形成し、

R¹⁰ は、ベンゾイルであり、

R¹¹ は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいベンジルであり、

R⁵ は、水素、メチルまたは式：

【化 1 5 7】



10

で示される基であり、

式中、

#⁹ は、 $-\text{CHC}(\text{R}^{26})-\text{T}^2$ との結合部位を示し、

R¹² は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

R¹³ は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルであり、

R²⁶ は、水素またはヒドロキシであり、

T² は、フェニル、ベンジル、1H-インドール-3-イルまたは1H-インドール-3-イルメチルである

20

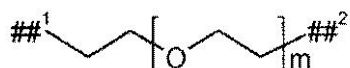
で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 2 5】

Cys は、側鎖の硫黄原子を介してスクシンイミドの炭素原子に結合しているシステイン残基であり、

L¹ は、結合、直鎖 (C₂ ~ C₆) アルカンジイルまたは式：

【化 1 5 8】



30

で示される基であり、

式中、

m は、2 ~ 6 の数字であり、

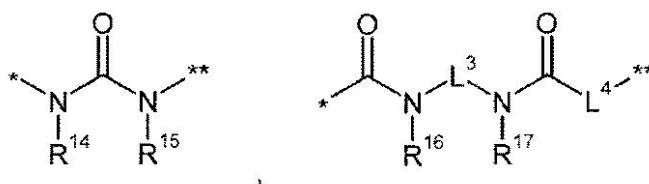
##¹ は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

##² は、基 B との結合部位を示し、

(C₂ ~ C₆) アルカンジイルは、1 個または 2 個のメチル置換基で置換されてもよく、

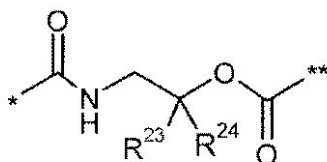
B は、結合または式：

【化 1 5 9】



40

または



50

で示される基であり、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

* * は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L^4 は、結合であり、

R^{14} は、水素であり、

R^{15} は、水素であり、

R^{16} は、水素またはメチルであり、

R^{17} は、水素またはメチルであるか、

10

または

R^{16} および R^{17} は、これらが結合している原子とともにピペラジニル環を形成し

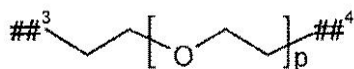
、

R^{23} は、メチルであり、

R^{24} は、水素またはメチルであり、

L^2 は、直鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルカンジイルまたは式：

【化160】



20

で示される基であり、

式中、

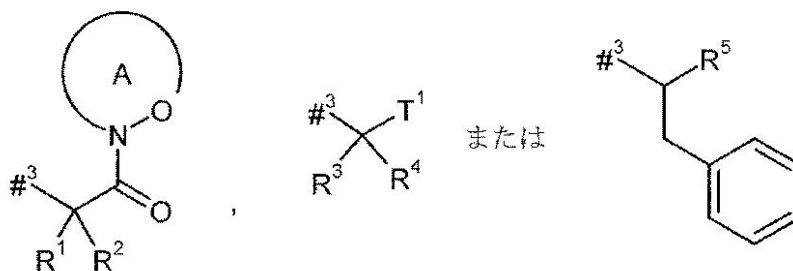
p は、2 または 3 の数字であり、

##³ は、基 B との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

D は、式：

【化161】



30

で示される基であり、

式中、

##³ は、窒素原子との結合部位を示し、

R^1 は、水素であり、

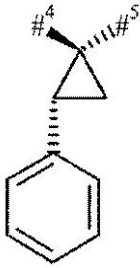
R^2 は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

40

または

R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 1 6 2】



で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し 10
、

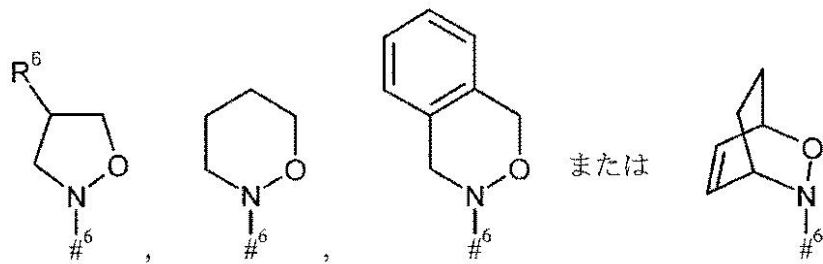
式中、

4 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

5 は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N - O 成分を有する環 A は、任意に置換されてもよい、式：

【化 1 6 3】



20

で示される単環式または二環式ヘテロ環であり、

式中、

6 は、カルボニル基との結合部位を示し、

R 6 は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

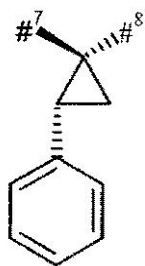
R 3 は、水素であり、

R 4 は、ベンジル、1 - フェニルエチルまたは 1 H - インドール - 3 - イルメチルで 30
あるか、

または

R 3 および R 4 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 1 6 4】



40

で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し
、

式中、

7 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

8 は、基 T 1 との結合部位を示し、

T 1 は、式：- C (= O) - O R 7、- C (= O) - N R 8 R 9、- C (= O) - N 50

$\text{H}-\text{NH}-\text{R}^{10}$ または $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^{11}$ で示される基であり、

式中、

R^7 は、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R^8 は、水素またはメチルであり、

R^9 は、水素、メチル、エチル、 n -プロピルまたはベンジルであり、

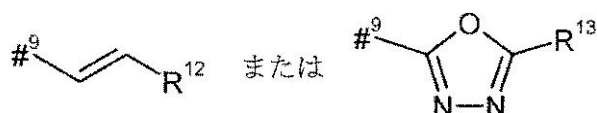
R^{10} は、ベンゾイルであり、

R^{11} は、フェニル基がメトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいベンジルであり、

R^5 は、水素または式：

【化 1 6 5】

10



で示される基であり、

式中、

$\#^9$ は、 $-\text{CHCH}_2$ フェニルとの結合部位を示し、

R^{12} は、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式： $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ で示される基で置換されてもよいフェニルであり、

20

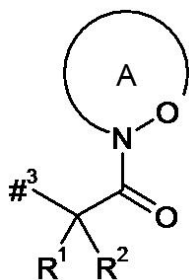
R^{13} は、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換されてもよいフェニルである、

請求項 2 4 に記載の式 (XXX) で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項 2 6】

D は、式：

【化 1 6 6】



30

で示される基であり、

式中、

$\#^3$ は、窒素原子との結合部位を示し、

R^1 は、水素であり、

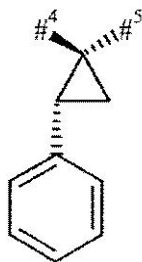
40

R^2 は、ベンジルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式：

【化 1 6 7】



で示される (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し 10

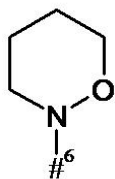
式中、

4 は、隣接窒素原子との結合部位を示し、

5 は、カルボニル基との結合部位を示し、

内部に N - O 基を有する環 A は、式：

【化 1 6 8】



20

で示されるヘテロ環であり、

式中、

6 は、カルボニル基との結合部位を示す、

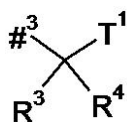
請求項 1 9 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) で示される結合剤 - 薬物複合体、
または請求項 2 4 もしくは 2 5 に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の
溶媒和物。

【請求項 2 7】

D は、式：

30

【化 1 6 9】



で示される基であり、

式中、

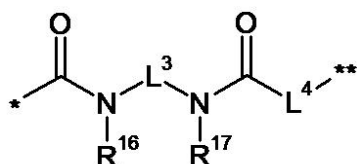
T¹ は、- C (= O) - O H または - C (= O) - N H₂ である、

請求項 1 9 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) で示される結合剤 - 薬物複合体、
または請求項 2 4 もしくは 2 5 に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の 40
溶媒和物。

【請求項 2 8】

B は、結合または式：

【化 1 7 0】



で示される基であり、

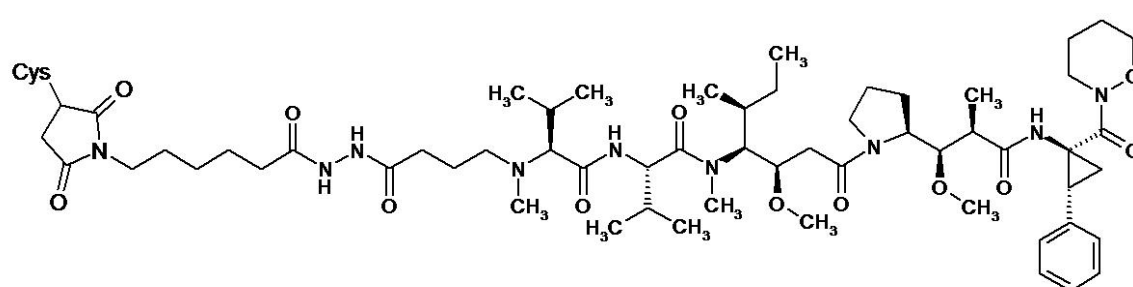
50

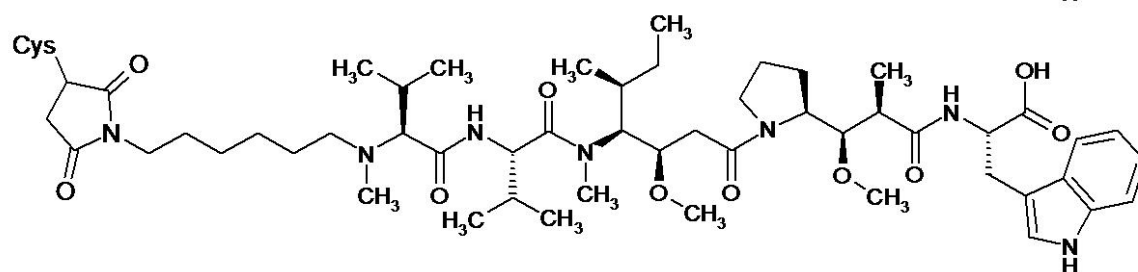
R¹⁻⁷ は、水素または (C₁ ~ C₄) アルキルである、

【請求項 29】

【請求項 30】

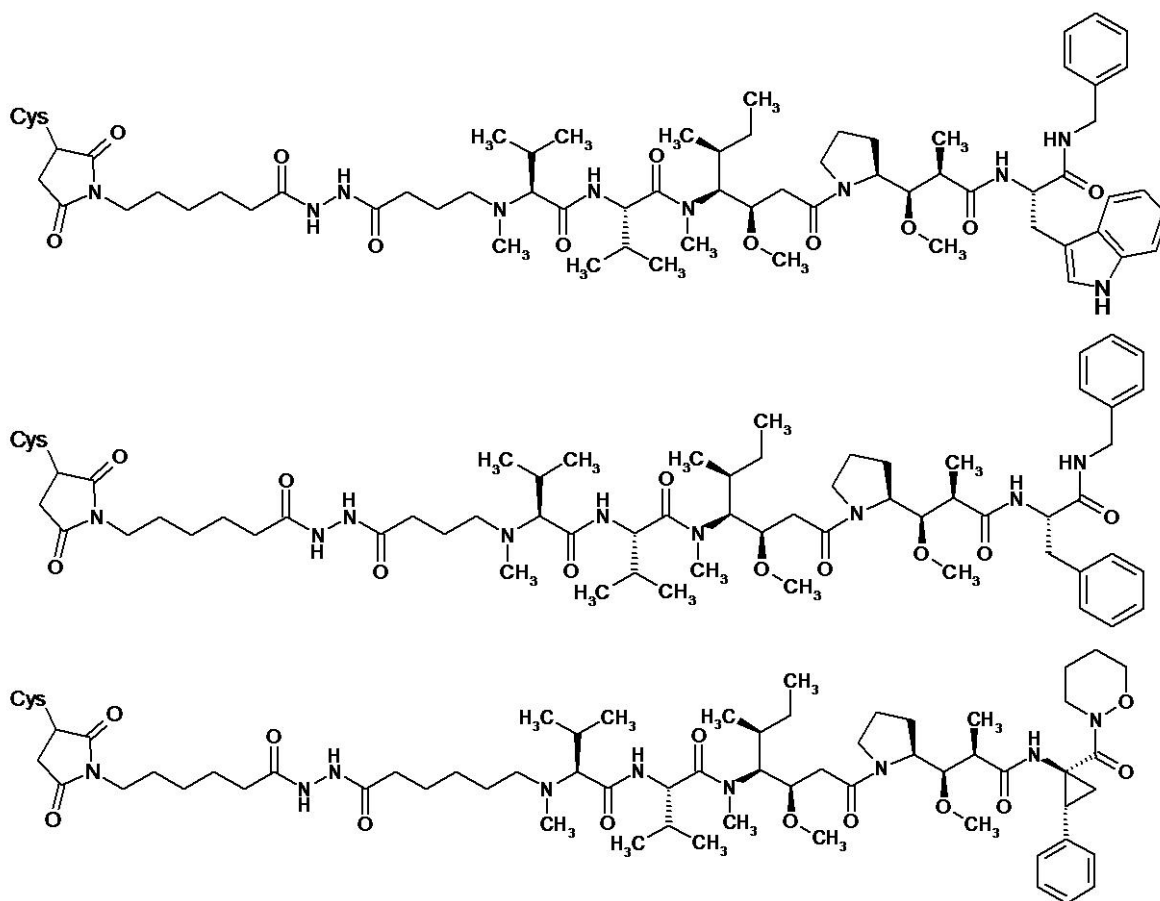
【化 1 7 1】



[illegible]CN1C=CC(=O)N(C1CCCCCCCNC(C)C[C@H](C)[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)[C@H](C)[C@@H](OC)CC(=O)N2CC[C@H]2[C@H](C)[C@@H](OC)C(=O)NC3=C4C(=O)N(OCC4)C3=CN5C=CC=CC=C5N

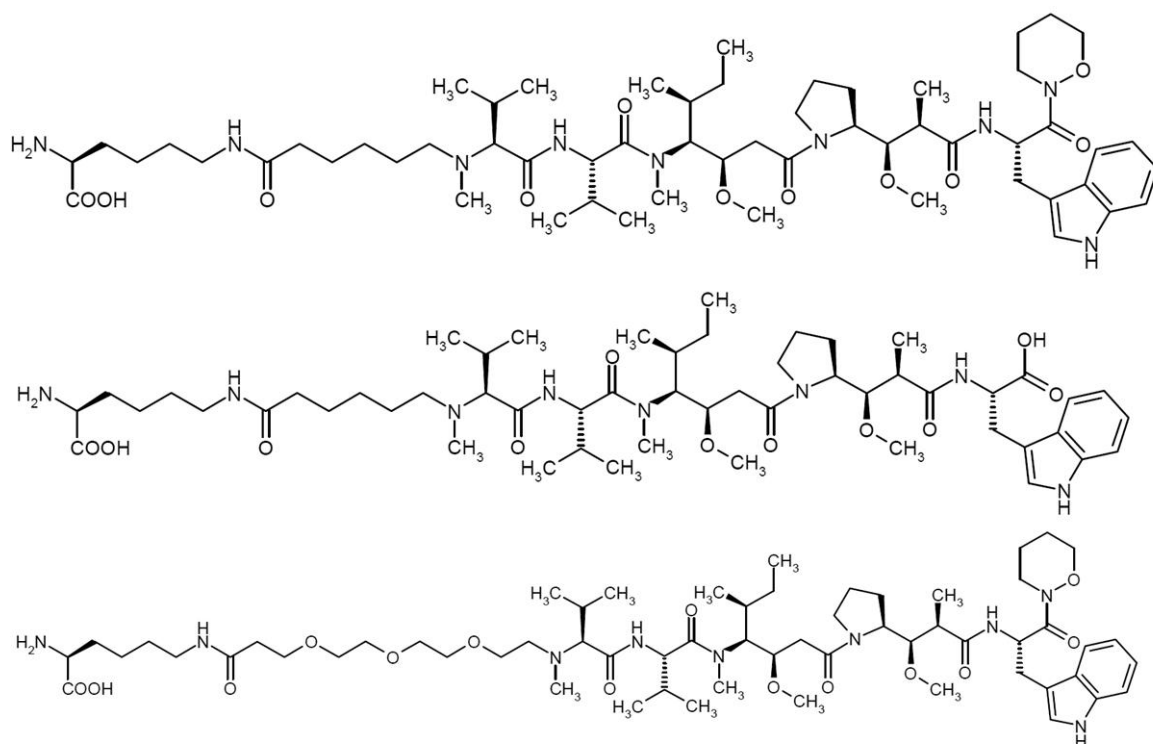
20

【化 1 7 3】



10

【化 1 7 4】

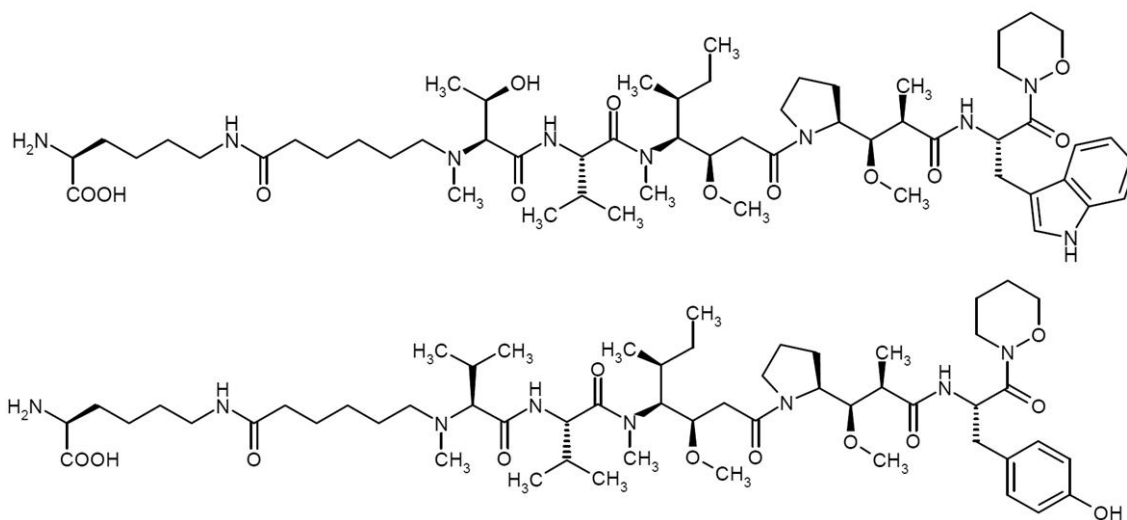


30

40

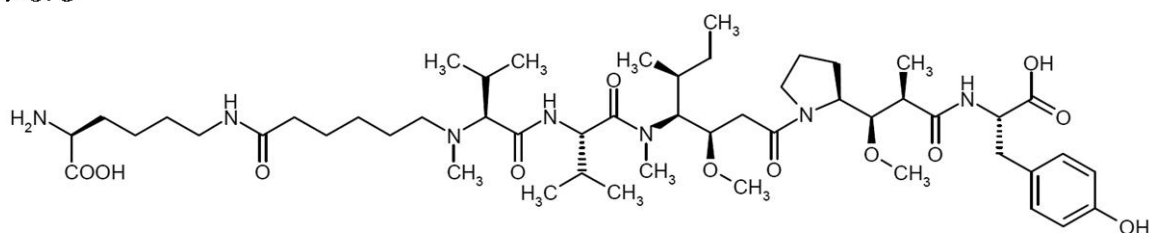
50

【化 1 7 5】



10

および

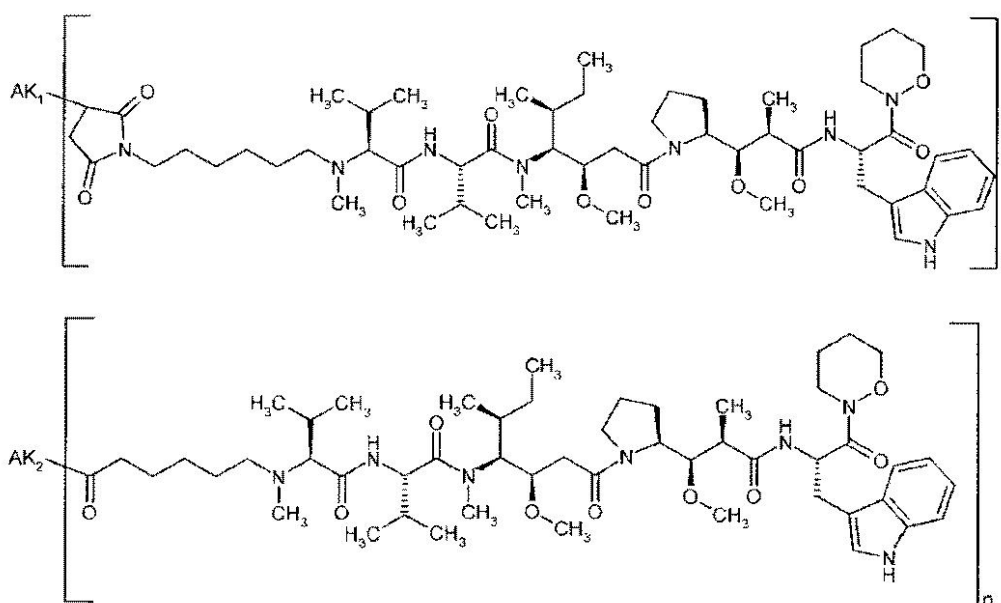


20

【請求項 3 1】

以下の化合物から選択される結合剤-薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物：

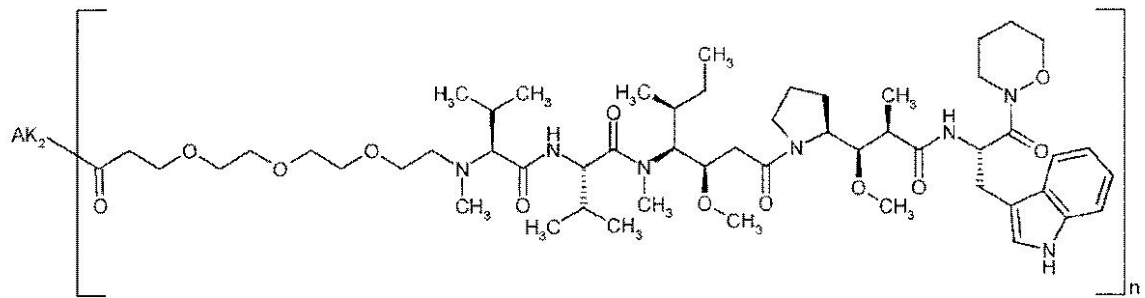
【化 1 7 6】



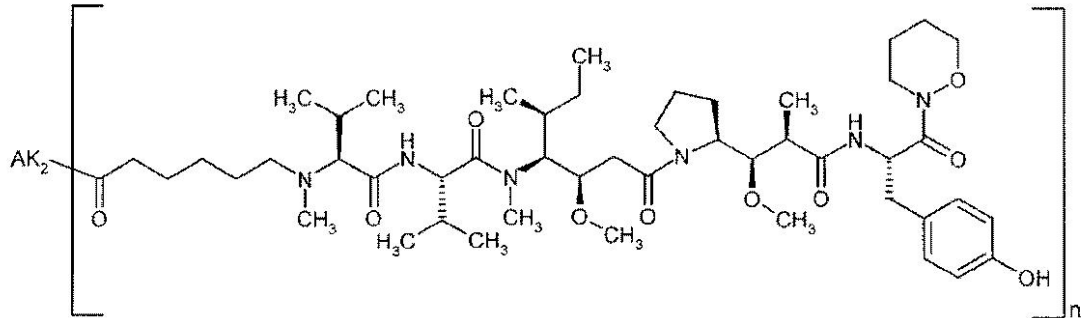
30

40

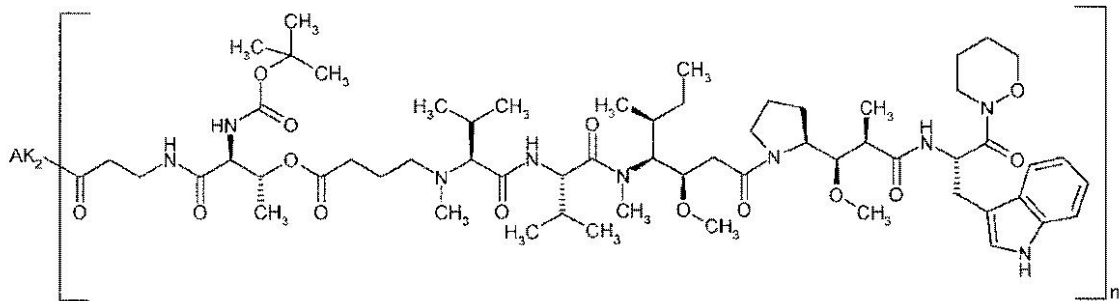
【化 1 7 7】



10



20



30

〔式中、

n は、2 ～ 8 の数字であり、

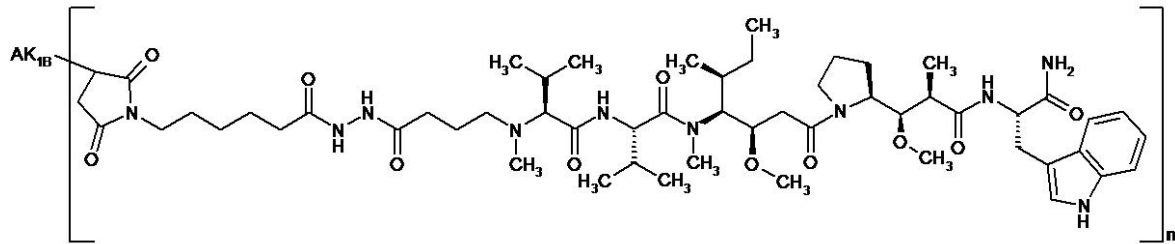
AK₁ は、そのシステイン残基を介してトキソフォアリンカーユニットに結合している結合剤であり、AK₂ は、そのリシン残基を介してトキソフォアリンカーユニットに結合している結合剤である〕。

40

【請求項 3 2】

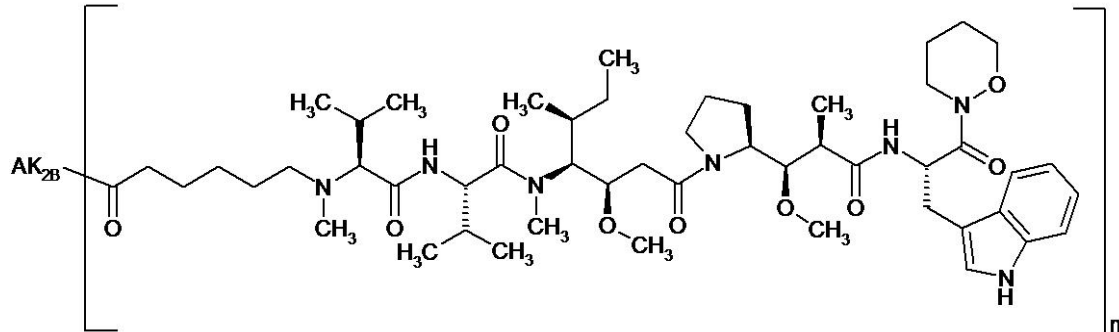
以下の化合物から選択される結合剤－薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物：

【化 1 7 8】



および

【化 1 7 9】



〔式中、

n は、2 ～ 8 の数字であり、

AK_{1B} は、そのシステイン残基を介してトキソフォアリンカーユニットに結合している結合剤であり、

AK_{2B} は、そのリシン残基を介してトキソフォアリンカーユニットに結合している結合剤である〕。

【請求項 3 3】

AK₁ は、C 4 . 4 a と結合するヒトもしくはヒト化抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、そのシステイン残基を介してトキソフォアリンカーユニットに結合しており、

AK₂ は、C 4 . 4 a と結合するヒトもしくはヒト化抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、そのリシン残基を介してトキソフォアリンカーユニットに結合している、請求項 3 1 に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 3 4】

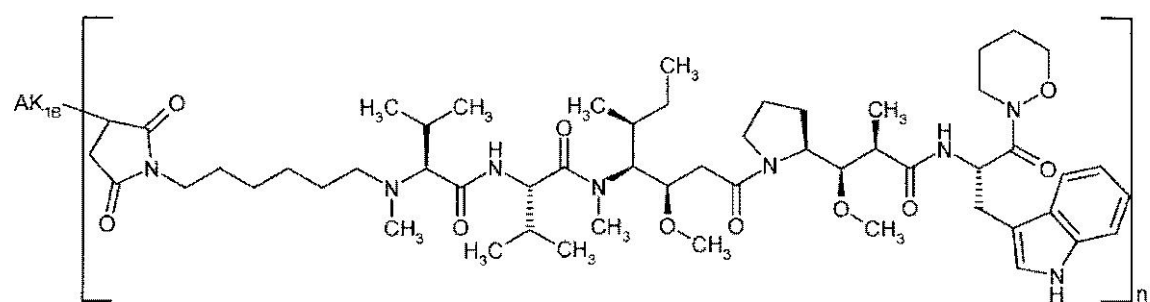
以下の化合物から選択される結合剤－薬物複合体、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物：

10

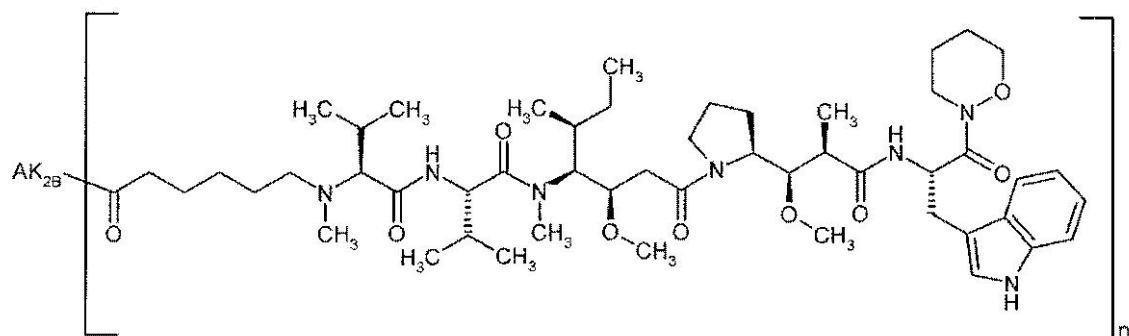
20

30

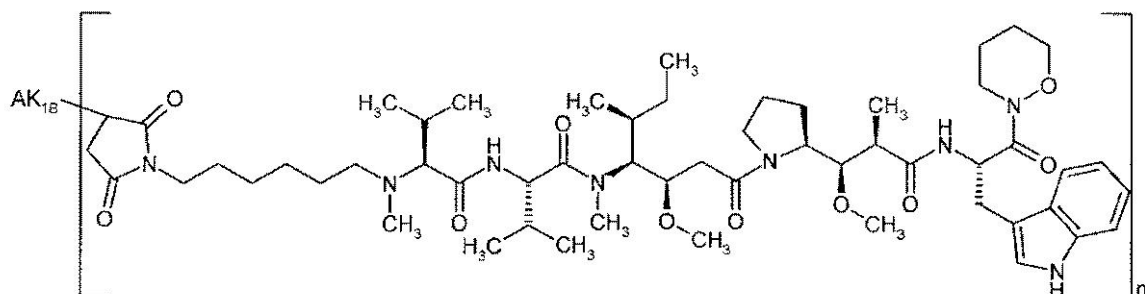
【化 1 8 0】



10



20



30

[illegible][illegible][illegible]CC(C)(C)OC(=O)[C@H](NC(=O)CCCC(=O)N)C(=O)OCCCC(=O)N(C)C(C)C(=O)NC(=O)[C@H](C)C(C)C(=O)N1CCCC1C(=O)[C@H](OC)C(C)C(=O)NC(=O)[C@@H](c2c[nH]c3ccccc23)N4CCCCO4[illegible]

50

【請求項 3 6】

結合剤が細胞外の標的分子に結合する、請求項 1～5、1 3～2 2、2 6～2 9、3 1、3 2、3 4および3 5のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 3 7】

結合剤が細胞外の癌標的分子に結合する、請求項 1～5、1 3～2 2、2 6～2 9、3 1、3 2および3 4～3 6のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 3 8】

標的分子、細胞外の標的分子、癌標的分子または細胞外の癌標的分子がタンパク質である、請求項 1～5、1 3～2 2、2 6～2 9、3 1、3 2および3 4～3 7のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

10

【請求項 3 9】

細胞外の標的分子に結合後、標的分子発現細胞により結合剤が内部に取り込まれる、請求項 1～5、1 3～2 2、2 6～2 9、3 1、3 2および3 4～3 8のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 4 0】

結合剤が結合タンパク質である、請求項 1～5、1 3～2 2、2 6～2 9、3 1、3 2および3 5～3 9のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 4 1】

結合剤が抗体もしくはその抗原結合抗体フラグメントまたは抗体模倣物である、請求項 1～5、1 3～2 2、2 6～2 9、3 1、3 2および3 5～4 0のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

20

【請求項 4 2】

結合剤がモノクローナル抗体である、請求項 1～5、1 3～2 2、2 6～2 9、3 1、3 2および3 5～4 1のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 4 3】

結合剤がヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体である、請求項 1～5、1 3～2 2、2 6～2 9、3 1、3 2および3 5～4 2のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 4 4】

結合剤がインタクト抗体または修飾されたインタクト抗体である、請求項 1～5、1 3～2 2、2 6～2 9、3 1、3 2および3 5～4 3のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

30

【請求項 4 5】

結合剤が I g G クラス抗体である、請求項 1～5、1 3～2 2、2 6～2 9、3 1、3 2および3 5～4 4のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 4 6】

結合剤が、E G F レセプター (N P__0 0 5 2 1 9. 2)、メソテリン (Q 1 3 4 2 1-3)、C 4. 4 a (N P__0 5 5 2 1 5. 2) および炭酸脱水酵素 I X (C A I X; N P__0 0 1 2 0 7. 2) からなる群より選択される細胞外癌標的分子に結合する、請求項 1～5、1 3～2 2、2 6～2 9、3 1、3 2および3 5～4 5のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

40

【請求項 4 7】

結合剤が、E G F レセプター (N P__0 0 5 2 1 9. 2)、メソテリン (Q 1 3 4 2 1-3)、C 4. 4 a (N P__0 5 5 2 1 5. 2) および炭酸脱水酵素 I X (C A I X; N P__0 0 1 2 0 7. 2) からなる群より選択される細胞外癌標的分子に特異的に結合する、請求項 1～5、1 3～2 2、2 6～2 9、3 1、3 2および3 5～4 6のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 4 8】

結合剤が C 4. 4 a と結合する抗体である、請求項 1～5、1 3～2 2、2 6～2 9、3 1、3 2および3 5～4 7のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 4 9】

50

結合剤が、C 4. 4 a の S 1 ドメイン（配列番号 1 のアミノ酸位置 1～85）に結合する抗体である、請求項 1～5、13～22、26～29、31、32 および 35～48 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 50】

結合剤が、C 4. 4 a と特異的に結合する抗体である、請求項 1～5、13～22、26～29、31、32 および 35～49 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 51】

結合剤が、C 4. 4 a との結合に対して抗体 M 3 1－B 0 1 および／または抗体 M 2 0－D 0 2－S－A と競合する抗 C 4. 4 a 抗体または抗原結合抗体フラグメントである、請求項 1～5、13～22、26～29、31、32 および 35～50 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体。

【請求項 52】

結合剤が、下記抗体からなる群より選択される、請求項 1～5、13～22、26～29、31、32 および 35～51 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体：

配列番号 75～77 で表される重鎖可変領域の C D R 配列および配列番号 78～80 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（B 0 1－1 0）、

配列番号 5、9 および 13 で表される重鎖可変領域の C D R 配列ならびに配列番号 17、21 および 25 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（M 3 1－B 0 1）、

配列番号 6、10 および 14 で表される重鎖可変領域の C D R 配列ならびに配列番号 18、22 および 26 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（M 2 0－D 0 2－S－A）、

配列番号 7、11 および 15 で表される重鎖可変領域の C D R 配列ならびに配列番号 19、23 および 27 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（M 6 0－G 0 3）

、

配列番号 8、12 および 16 で表される重鎖可変領域の C D R 配列ならびに配列番号 20、24 および 28 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（3 6－H 0 2）、

配列番号 45～47 で表される重鎖可変領域の C D R 配列および配列番号 48～50 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（B 0 1－3）、

配列番号 55～57 で表される重鎖可変領域の C D R 配列および配列番号 58～60 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（B 0 1－5）、

配列番号 65～67 で表される重鎖可変領域の C D R 配列および配列番号 68～70 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（B 0 1－7）、

配列番号 85～87 で表される重鎖可変領域の C D R 配列および配列番号 88～90 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（B 0 1－1 2）、

配列番号 95～97 で表される重鎖可変領域の C D R 配列および配列番号 98～100 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（D 0 2－4）、

配列番号 105～107 で表される重鎖可変領域の C D R 配列および配列番号 108～110 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（D 0 2－6）、

配列番号 115～117 で表される重鎖可変領域の C D R 配列および配列番号 118～120 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（D 0 2－7）、

配列番号 125～127 で表される重鎖可変領域の C D R 配列および配列番号 128～130 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（D 0 2－1 1）、ならびに

配列番号 135～137 で表される重鎖可変領域の C D R 配列および配列番号 138～140 で表される軽鎖可変領域の C D R 配列を含む抗体（D 0 2－1 3）。

【請求項 53】

結合剤が、下記抗体からなる群より選択される抗 C 4. 4 a 抗体または抗原結合抗体フラグメントである、請求項 1～5、13～22、26～29、31、32 および 35～52 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体：

配列番号 81 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 82 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体（B 0 1－7）、

配列番号 33 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 29 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (M31-B01)、
 配列番号 34 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 30 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (M20-D02S-A)、
 配列番号 35 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 31 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (M60-G03)、
 配列番号 36 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 32 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (M36-H02)、
 配列番号 51 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 52 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (B01-3)、
 配列番号 61 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 62 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (B01-5)、
 配列番号 71 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 72 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (B01-7)、
 配列番号 91 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 92 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (B01-12)、
 配列番号 101 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 102 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (D02-4)、
 配列番号 111 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 112 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (D02-6)、
 配列番号 121 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 122 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (D02-7)、
 配列番号 131 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 132 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (D02-11)、ならびに
 配列番号 141 で表される重鎖可変領域のアミノ酸配列および配列番号 142 で表される軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含む抗体 (D02-13)。

【請求項 54】

結合剤が、下記抗体からなる群より選択される抗-C4、4a 抗体または抗原結合抗体フラグメントである、請求項 1～5、13～22、26～29、31、32 および 35～53 のいずれか 1 項に記載の結合剤-薬物複合体：

配列番号 346 で表される軽鎖のアミノ酸配列および配列番号 347 で表される重鎖のアミノ酸配列を含む抗体 (M31-B01)、

配列番号 352 で表される軽鎖のアミノ酸配列および配列番号 353 で表される重鎖のアミノ酸配列を含む抗体 (B01-3)、

配列番号 364 で表される軽鎖のアミノ酸配列および配列番号 365 で表される重鎖のアミノ酸配列を含む抗体 (B01-10)、ならびに

配列番号 382 で表される軽鎖のアミノ酸配列および配列番号 383 で表される重鎖のアミノ酸配列を含む抗体 (D02-6)。

【請求項 55】

疾患を治療および／または予防する方法における使用のための、請求項 1～5、13～22、26～29、および 31～54 のいずれか 1 項に記載の結合剤-薬物複合体または化合物。

【請求項 56】

過剰増殖および／または血管新生疾患を治療および／または予防する方法における使用のための、請求項 1～5、13～22、26～29、および 31～54 のいずれか 1 項に記載の結合剤-薬物複合体または化合物。

【請求項 57】

過剰増殖および／または血管新生疾患を治療および／または予防する薬物の製造のための、請求項 1～5、13～22、26～29、および 31～54 のいずれか 1 項に記載の結合剤-薬物複合体または化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 58】

不活性で非毒性の薬学的に適切な賦形剤と組み合わせて、請求項 1～22 および 24～54 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体または化合物を含む、医薬。

【請求項 59】

1 つまたは複数の抗過剰増殖剤、細胞分裂阻害物質または細胞傷害性物質と組み合わせて、請求項 1～22 および 24～54 のいずれか 1 項に記載の結合剤－薬物複合体または化合物を含む、医薬。

【請求項 60】

過剰増殖および／または血管新生疾患を治療および／または予防する方法における使用のための、請求項 58 または 59 に記載の医薬。

10

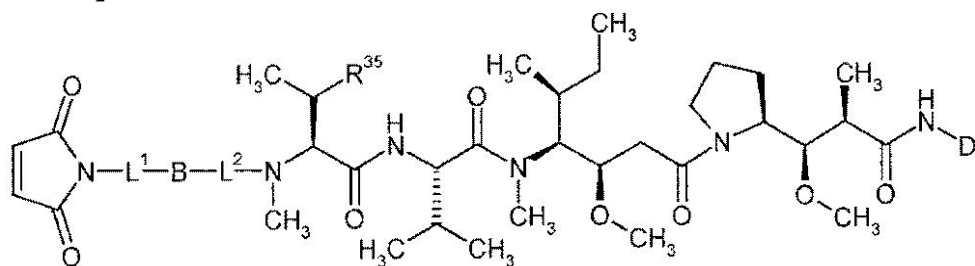
【請求項 61】

請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I a) で示される結合剤－薬物複合体の調製方法であって、

結合剤の緩衝液中溶液を、

[A] 適切な還元剤と混合し、その後、式 (I I a) :

【化 182】



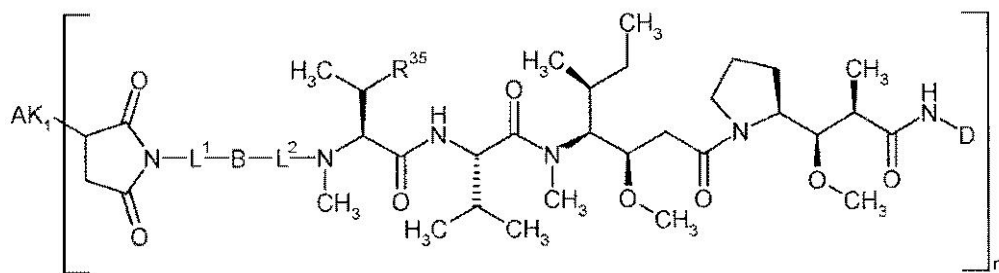
20

(I I a)

[式中、D、L¹、B、L² および R³⁵ は、それぞれ、請求項 1～5 のいずれか 1 項で示された定義を有する]

で示される化合物と反応させ、式 (I a-A) :

【化 183】



30

(I a-A)

[式中、n、AK₁、D、L¹、B、L² および R³⁵ は、それぞれ、請求項 1～5 のい

40

ずれか 1 項で示された定義を有する]

で示される化合物を得るか、

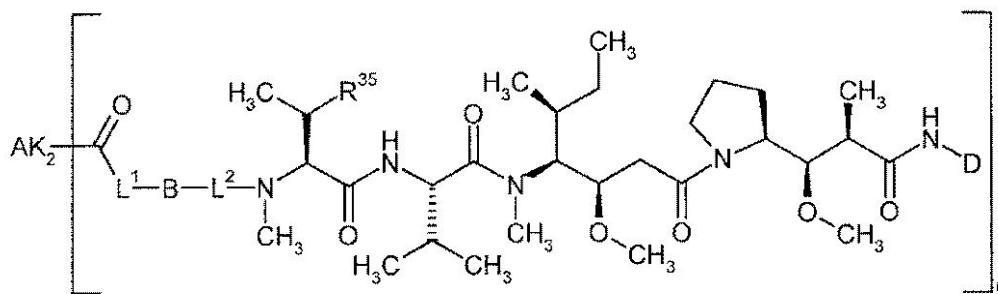
または

[B] 式 (I I I a) :

The chemical structure of compound (1) is shown. It consists of a succinimide group connected via a linker L^1 to a boron atom B , which is further connected via a linker L^2 to a chiral amine. The chiral amine is substituted with a methyl group and a R^{35} group. This is followed by a chiral amide linkage to a chiral amide, which is substituted with a methyl group and a CH_3CH_2 group. This is followed by a chiral ester linkage to a chiral amide, which is substituted with a methyl group and a CH_3O group. The final chiral amide is substituted with a methyl group and a CH_3O group, and the nitrogen atom is labeled with a deuterium atom (D).

10

【化 1 8 5】



20

【請求項 6 2】

30

【 0 0 0 1 】

40

【 0 0 0 2 】

50

多い。「癌疾患」という名称は、一般的用語としてであって、従って、異なる臓器、組織および細胞の種類の規定の疾患の大きいグループについて述べる。

【0003】

初期段階の腫瘍は、外科的手段および放射線療法的手段によって除去することが可能である場合がある。転移性腫瘍は一般に、化学療法剤によって緩和医療が得られるに過ぎない。その場合の目的は、生活の質の改善と残存寿命の延長との最適の組み合わせを達成することである。

【0004】

現在、非経口的に投与される化学療法剤のほとんどは、腫瘍組織または腫瘍細胞を標的していない場合が多く、その代わり、それらの全身の投与の結果として、薬物に暴露されることが望ましくない位置、例えば、健康な細胞、組織および臓器などの中を含めて、身体内に非特異的に分布される。これによって望ましくない副作用、および全身毒性の重篤な影響さえ引き起こされる場合があり、従って、これによって薬物の治療上有用な用量範囲を大きく制限するか、または薬物の完全な中断を必要とすることが多い。

【0005】

従って、腫瘍細胞またはすぐ周囲の組織におけるこれらの化学療法剤の改善された選択性の利用性と、一方では、それに付随する事実上のブースト、および他方では毒性の副作用の最小化とが、新規な化学療法剤の開発において長年の間焦点となっていた。現在まで、標的細胞へ薬物を導入するという効果的な方法を発達させる多くの試みが行われてきた。それにもかかわらず、例えば、薬物と細胞内標的との間の会合の最適化、および隣接細胞への薬物の細胞内分布の最小化は、困難な問題であり続ける。

【0006】

例えば、モノクローナル抗体は、腫瘍組織および腫瘍細胞の標的指向性のアドレッシングに適切である。癌疾患の臨床的な処置のためのこのような抗体の重要性は、個々の特定の腫瘍疾患の治療にこれまでに承認された、トラスツズマブ (Herceptin)、リツキシマブ (Rituxan)、セツキシマブ (Erbix) およびベザシズマブ (Avastin) などの活性に基づいて、近年かなり全体的に増大を示した [例えば、G. P. Adams および L. M. Weiner, Nat. Biotechnol. 23, 1147-1157 (2005) を参照のこと]。結果として、いわゆる免疫複合体、例えば、上述の ADC などへの関心は顕著に増大しており、ADC では、腫瘍関連の抗原に対する中和抗体は、細胞毒性剤に対する連結単位 (「リンカー」) を介して共有結合されている。腫瘍細胞への ADC の導入および引き続く複合体の切断の後、細胞毒性剤自体、またはその細胞毒性剤から形成された細胞毒性活性を有する別の代謝物は、腫瘍細胞内に放出され、ここで、その効果が直接かつ選択的に発生することができる。この方法では、正常な組織に対する損傷を、癌疾患の従来化学療法と比較して有意に狭い限界内に維持することができよう [例えば、J. M. Lambert, Curr. Opin. Pharmacol. 5, 543-549 (2005); A. M. Wu および P. D. Senter, Nat. Biotechnol. 23, 1137-1146 (2005); P. D. Senter, Curr. Opin. Chem. Biol. 13, 235-244 (2009); L. Ducry および B. Stump, Bioconjugate Chem. 21, 5-13 (2010) を参照のこと]。

【0007】

抗体の代わりに、低分子薬スフェア (sphere) からの結合剤を、特定の標的位置 (「標的」) に対して、例えば、レセプターなどに対して選択的に結合する結合剤として用いることも可能である [例えば、E. Ruoslahti ら、Science 279, 377-380 (1998); D. Karkan ら、PLOS ONE 3 (6), e2469 (2008年6月25日)]。細胞毒性薬物とアドレッシングリガンドの複合体も公知であり、これは、薬物の遊離のための、リガンドと薬物との間の規定の切断ポイントを示す。この種の「予め決定されたブレイクポイント」は、例えば、作用位置で特定の酵素によって特定の部位で選択的に切断され得るペプチド鎖内に、存在し得る [例えば

、R. A. FirestoneおよびL. A. Telan, 米国特許出願公開第2002/0147138号を参照のこと]。

【0008】

腫瘍組織および腫瘍細胞の標的指向性のアドレッシングに特に適切なのは、抗原C4.4aに対するモノクローナル抗体である。C4.4a(遺伝子:LYPD3)は、最初、ラットの膵臓腫瘍細胞における転移関連の細胞表面タンパク質として記載された(Roesel M.ら、Oncogene 1998, 17(15):1989~2002)。ヒトC4.4aは、その胎盤のcDNAライブラリーから単離された(Wuerfel J.ら、Gene 2001, 262:35-41)。C4.4aは、uPAレセプターと構造的な相同性を示し、2つのLY6ドメイン(これは、典型的な3フィンガーの折り畳みパターンを示し、9つのジスルフィド架橋を介して連結される)を含む(Jacobson B. & Ploug M., Current Medicinal Chemistry 2008, 15:2559~2573)。C4.4aは、グリコホスファチジルイノシトール(GPI)を介して細胞中に固定される。このタンパク質は、高度にグリコシル化されて、多数のN-グリコシル化部位およびO-グリコシル化部位を含む。C4.4aは、肺癌、大腸癌、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、腎臓癌、頭頸部腫瘍および黒色腫の腫瘍細胞において強力な発現を示す。RNA分析は、原発性肺腫瘍の約50%および肺癌転移の約75%でC4.4a発現を示すが、健常な肺組織での発現は、検出不能であった(Wuerfel J.ら、Gene 2001, 262:35-41)。C4.4aは、小細胞肺癌における予後マーカーとして用いられ得る—高レベルのC4.4a発現は、劣った予後に関連する(Hansen L.ら、Lung Cancer 2007, 58:260-266)。同じことが、大腸癌についてもあてはまる。C4.4aは、腫瘍細胞の表面から切り出されて、予後血清マーカーとして用いられ得る(K. Konishiら、Cancer Science 2010)。黒色腫の詳細な発現分析によって、C4.4aが、原発性の悪性黒色腫の約60%で、ならびにリンパ節および皮膚転移の100%で発現されることが示された(Seiter S.ら、J Invest Dermatol. 2001, 116(2):344~347)。C4.4a遺伝子発現の上方制御は、隣接する正常組織と比較して乳癌組織で観察される(Fletcher G. C., Br. J. Cancer 2003, 88(4):579-585)。C4.4aは、腫瘍の治療のための理想的な標的タンパク質である。なぜなら、健常な組織におけるC4.4a発現は、皮膚ケラチノサイトおよび食道の内皮細胞に、また胎盤細胞にも限局されるからである(Wuerfel J.ら、Gene 2001, 262:35-41)。国際公開第01/23553号は、癌の治療がC4.4aの発現または活性を阻害できる、C4.4aインヒビター(例えば、抗-C4.4a抗体)の使用を記載している。

【0009】

C4.4aの正確な機能は未知である。創傷治癒の過程において、C4.4aは、ケラチノサイトを遊走させるのに上方制御される(Hansen L.ら、Biochem J. 2004, 380:845-857)。C4.4aは、おそらく細胞外マトリックスとの相互作用を通じて、腫瘍細胞侵襲においてある部分を担うと考えられる(Roesel M.ら、Oncogene 1998, 17(15):1989-2002; Paret C.ら、British Journal of Cancer 2007, 97:1146-1156)。可能性のあるリガンドは、ラミニン1および5、ならびにガレクチン3もまたそうである(Paret C., Int. J. Cancer 2005, 115:724-733)。

【0010】

アウリスタチンE(AE)およびモノメチルアウリスタチンE(MMAE)は、ドラスタチン類の合成アナログ(海洋の供給源からもともと単離され、ある場合には、腫瘍細胞に対して極めて強力な細胞毒性活性を有する、直線のシュードペプチドの特定の群)である[概説に関しては、例えば、G. R. Pettit, Prog. Chem. Org. Nat. Prod. 70, 1-79(1997); G. R. Pettitら、Anti-C

10

20

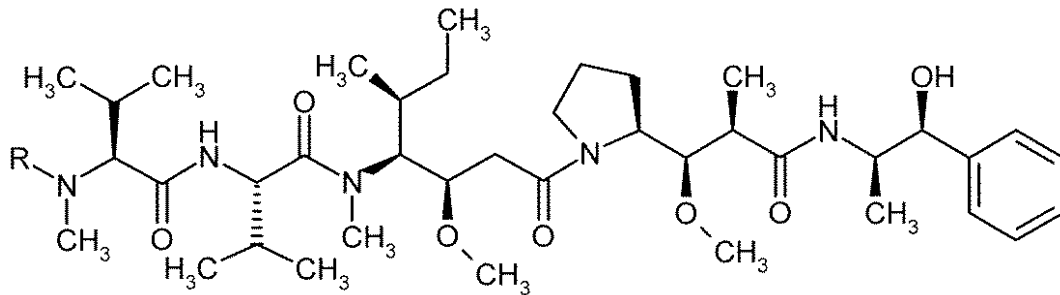
30

40

50

ancer Drug Design 10, 529-544 (1995); G. R. Pettitら、Anti-Cancer Drug Design 13, 243-277 (1998) を参照のこと]。

【化1】



10

アウリスタチンF (AE) : R=CH₃

モノメチルアウリスタチンE (MMAE) : R=H

【0011】

しかし、MMAEは、合成毒性が比較的高いという不利な点がある。腫瘍選択性を改善するために、MMAEをさらに具体的には、より標的された腫瘍療法のためのADC設定で酵素的に切断可能なバリナーシトルリンリンカーと組み合わせて用いる [国際公開第2005/081711-A2号; S. O. Droninaら、Bioconjugate Chem. 17, 114-124 (2006)]。タンパク質分解性の切断後、MMAEは、好ましくは、対応するADCから細胞内で遊離される。

20

【0012】

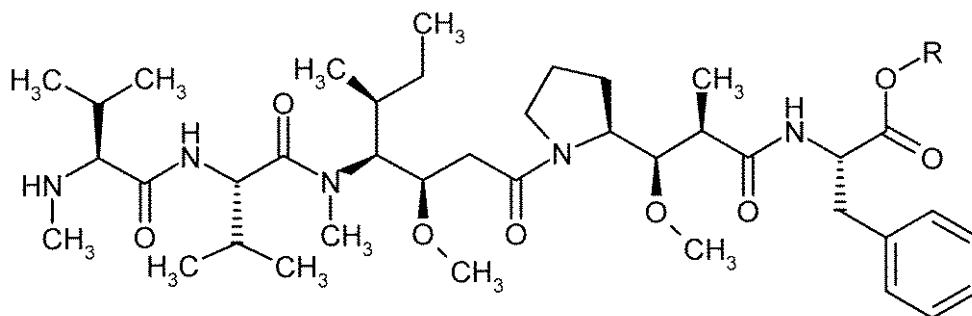
しかし、抗体-薬物複合体 (ADCs) の形態で使用する場合、MMAEは、酵素的に切断可能な予め決定されたブレイクポイントを有さない、抗体と薬物との間の連結単位 (リンカー) とは適合されない [S. O. Droninaら、Bioconjugate Chem. 17, 114-124 (2006)]。

【0013】

モノメチルアウリスタチンF (MMAF) は、MMAEと比較して、中程度の抗増殖活性しか示さないC末端フェニルアラニン単位を有するアウリスタチン誘導体である。この事実は、かなり高い確実性で、遊離のカルボキシル基 (その極性および荷電はこの化合物が細胞にアクセスする能力に有害に影響する) に起因する。これに関連して、MMAFのメチルエステル (MMAF-OMe) は、細胞アクセス能力を有する中性荷電のプロドラッグ誘導体として記載されており、これは、MMAFと比較して、インビトロで種々の癌細胞株に細胞毒性を有し、これは何桁も大きくなる [S. O. Droninaら、Bioconjugate Chem. 17, 114-124 (2006)]。この効果は、細胞へのプロドラッグの取り込み後に、細胞内エステル加水分解によって急速に放出される、MMAF自体によって生じると仮定され得る。

30

【化 2】



10

モノメチルウリスタチンF (MMAF) : R=H

モノメチルアウリスタチンFメチルエステル (MMAF-OMe) : R=CH₃

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

しかし、単純なエステル誘導体に基づく薬物の化合物は一般には、例えば、血漿中に存在するエステラーゼによって、意図する作用部位次第で、非特異的なエステル加水分解という理由で化学的な不安定性というリスクに曝される；この非特異的な加水分解は、治療

20

【0015】

モノメチルウリスタチンF (MMAF)、ならびにその種々のエステル誘導体およびアミド誘導体は、国際公開第2005/081711-A2号に開示された。C末端で、アミドで置換されたフェニルアラニン単位を有するさらなるアウリスタチンアナログは、国際公開第01/18032-A2号に記載される。国際公開第02/088172-A2号および国際公開第2007/008603-A1号は、フェニルアラニンの側鎖修飾に関するMMAFアナログを請求するが、国際公開第2007/008848-A2号は、フェニルアラニンのカルボキシル基が修飾されたアナログを請求する。C末端を介して連結されたアウリスタチン複合体は、近年国際公開第2009/117531-A1号に記載された[S. O. Doroninaら、Bioconjugate Chem. 19, 1960-1963 (2008)も参照のこと]。

30

【0016】

さらに、MMAEおよびMMAF等のアウリスタチン誘導体は、多くの腫瘍細胞によって発現される輸送タンパク質の基質でもあり、これによってこれらの薬物に対する耐性が引き起こされ得る。

【0017】

本発明で対処される問題は、新規なN, N-ジアルキルアウリスタチン誘導体と革新的な、適切なリンカーおよび結合剤との組み合わせを通じた、例えば、細胞内に形成される代謝物のそれらの特異的な腫瘍効果および／または輸送体タンパク質に関して基質となる能力の低下に関するような、極めて魅力的な活性プロファイルを示し、従って、過剰増殖性および／または血管形成性の疾患、例えば、癌疾患などの処置および／または予防のために適切な、新規な結合剤-薬物複合体(ADCs)の提供ということであった。

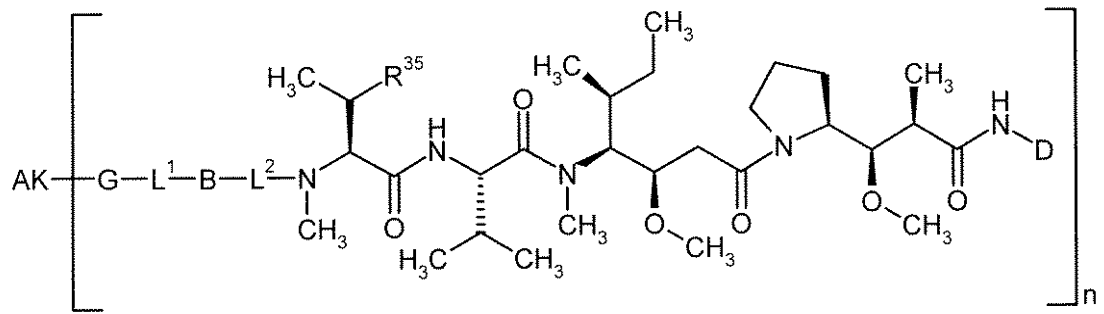
40

【課題を解決するための手段】

【0018】

本発明は、一般式(Ia)の結合剤-薬物複合体であって、

【化 3】



10

(Ia),

式中、

n が 1 ～ 50 の数であり、

AK が、結合剤であり、

基 $\S - G - L^1 - B - L^2 - \S$ がリンカーであり、

ここで、

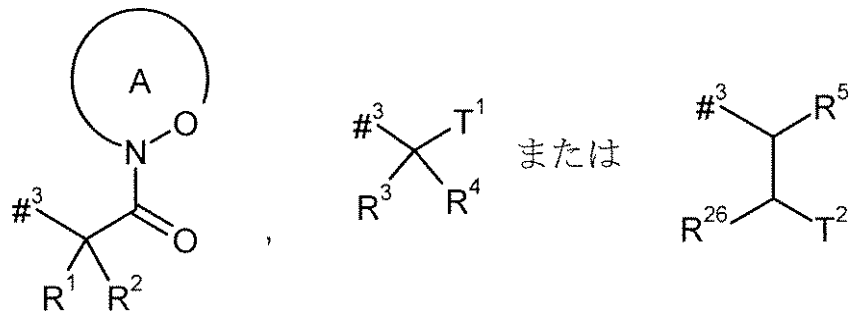
$\S$ は、AK 基との結合部位を示し、

$\S \S$ は、窒素原子との結合部位を示し、

D は、以下の式

20

【化 4】



30

の基であって、

式中、

$\#^3$ は、窒素原子との結合部位を示し、

R^1 は、水素またはメチルであり、

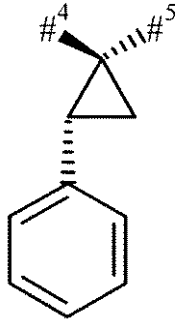
R^2 は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または、

R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式

40

【化 5】



10

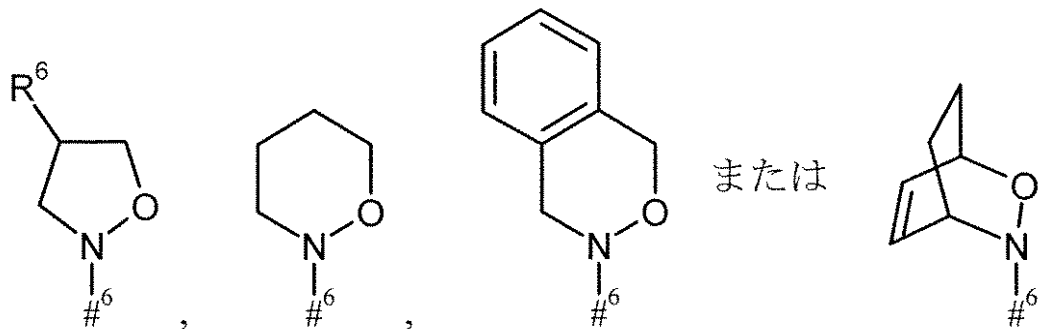
の (1 S, 2 R) - 2 - フェニルシクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、
式中、

4 は隣接する窒素原子との結合部位を示し、

5 はカルボニル基との結合部位を示し、

環 A にはその中に N - O 部分が存在しており、式

【化 6】



20

の単環または二環の、必要に応じて置換された複素環であり、
式中、

30

6 はカルボニル基との結合部位を示し、

R 6 は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

R 3 は、水素またはメチルであり、

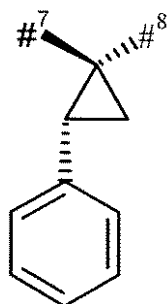
R 4 は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または、

R 3 および R 4 は、それらが結合している炭素原子とともに、式

40

【化 7】



10

の (1 S, 2 R) - 2 - フェニルシクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、
式中、

#⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式 - C (= O) - O R⁷、- C (= O) - N R⁸ R⁹、- C (= O) - N H - N H - R¹⁰ または - C H₂ - O - R¹¹ の基であり、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n - プロピル、tert - ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、

20

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n - プロピルまたはベンジルであるか、
または

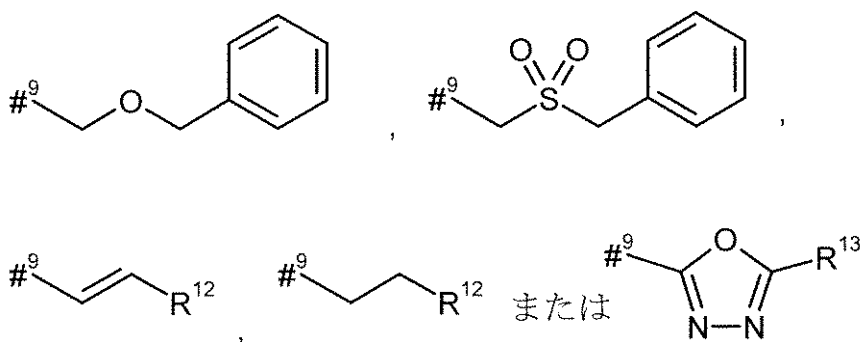
R⁸ および R⁹ は、それらが結合される窒素原子とともに、4 ~ 7 員の複素環を形成し、

R¹⁰ は、ベンゾイルであり、

R¹¹ は、ベンジルであって、フェニル基において、メトキシカルボニルまたはカルボキシルで置換され得、

R⁵ は、水素、メチルまたは以下の式：

【化 8】



30

の基であって、

式中、

40

#⁹ は、- C H C (R²⁶) - T² との結合部位を示し、

R¹² は、フェニルであって、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式 - S (O)₂ O H の基によって置換されてもよく、

R¹³ はフェニルであって、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R²⁶ は、水素またはヒドロキシであり、

T² は、フェニル、ベンジル、1 H - インドール - 3 - イルまたは 1 H - インドール - 3 - イルメチルであり、

R³⁵ は、メチルまたはヒドロキシである、結合剤 - 薬物複合体、

ならびに、またそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物を提供する。

50

【発明を実施するための形態】

【0019】

本発明の化合物は、式（I a）および（I）の化合物、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物、下で特定され式（I a）および（I）によって包含される式の化合物、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物、ならびに、実施例のように下に特定され、式（I a）および（I）によって包含される化合物、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物であって、下で特定され式（I a）および（I）によって包含される式の化合物が既に塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物ではない範囲内までである。

【0020】

それらの構造次第で、本発明の化合物は、異なる立体異性体で、すなわち、立体配置的な異性体で、そうでなければ必要に応じて立体配座的な異性体（鏡像異性体および／またはジアステレオ異性体、例としては、アトロプ異性体の場合の異性体）として存在してもよい。従って、本発明は、鏡像異性体およびジアステレオマー、ならびにそれらのそれぞれの混合物を包含する。立体異性的に相同な構成要素は、鏡像異性体および／またはジアステレオマーのこのような混合物から、公知の方法で単離され得る；この目的のためには、クロマトグラフィーの方法、より具体的には、HPLCクロマトグラフィー、アキラル相またはキラル相で用いることが好ましい。

【0021】

本発明の化合物は、互変異性型で存在してもよく、本発明は、全ての互変異性型を包含する。

【0022】

また、本発明は、本発明の化合物の全ての適切な放射性改変体を包含する。本発明の化合物の放射性改変体とは、本発明の化合物内の少なくとも1つの原子が、通常または自然界に優勢に存在する原子質量とは異なる原子質量であるが同じ原子数を有する別の原子により置換された化合物を意味することがここでは理解される。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例示は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素、例えば、 ^2H （重水素）、 ^3H （三重水素）、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I および ^{131}I という各々の同位体である。本発明の化合物の特定の放射性改変体、例えば、特に、その中に1つ以上の放射性同位体が組み込まれたものは、例えば、身体での薬物の作用または分布の機構を検討するために、有益なものであり得る；調製および検出が相対的に容易なおかげで、 ^3H または ^{14}C が同位体で標識された化合物は、これらの目的に特に適切である。さらに、同位体例えば、重水素などの組み込みは、化合物のより大きい代謝安定性の結果として特定の治療利点、例えば、身体中での半減期の延長または必要な活性用量の減少などをもたらし得る；従って、本発明の化合物のこのような修飾は、必要に応じて、また本発明の好ましい実施形態を構成し得る。本発明の化合物の同位体改変体は、当業者に公知の過程によって、例えば、下に記載される方法および実施例で再現される手順によって、それぞれの試薬および／または出発化合物の対応する同位体的な修飾を用いることによって、調製され得る。

【0023】

本発明に関して、好ましい塩類は、本発明による化合物の生理学的に許容される塩類である。それら自体は薬学的な適用に適さないが、それにもかかわらず、例えば、本発明の化合物の単離または精製に用いられ得る塩もまた包含される。

【0024】

本発明の化合物の生理学的に許容される塩には、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩類、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、および安息香酸の塩が包含される。

【0025】

本発明の化合物の生理学的に許容される塩には、また、通常の塩基の塩類、例えば、そして好ましくは、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウムおよびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩類（例えば、カルシウムおよびマグネシウム塩）ならびにアンモニアまたは1個～16個のC原子を有する有機アミン（例えば、そして好ましくは、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、アルギニン、リジン、および1, 2-エチレンジアミン）から誘導されるアンモニウム塩類が含まれる。

10

【0026】

溶媒和物とは、本発明に関して、固体または液体状態で溶媒分子との配位により錯体を形成する、本発明の化合物の形態である。水和物は、水との配位を生じる、溶媒和物のある特別な形態である。本発明に関して好ましい溶媒和物とは水和物である。

【0027】

さらに、本発明は、本発明の化合物のプロドラッグも包含する。「プロドラッグ」という用語は、ここで、それら自体は生物学的に活性であっても非活性であってもよいが、それらの体内滞在時間中に、本発明の化合物に（例えば、代謝的または加水分解的に）変換される化合物とみなす。

【0028】

本発明に関して、断りのない限り、置換基の定義は以下のとおりである。

20

【0029】

(C₁-C₄)-アルキルとは、本発明の文脈においては、1個～4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキルラジカルである。例として、そして好ましくは、以下を挙げることができる：メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、1-メチルプロピルおよびtert-ブチル。

【0030】

アルカンジイルとは、本発明の文脈においては、示した特定数の炭素原子を有する、直鎖のα, ω-二価アルキルラジカルである。例として、そして好ましくは、以下を挙げることができる：メチレン、エタン-1, 2-ジイル（1, 2-エチレン）、プロパン-1, 3-ジイル（1, 3-プロピレン）、ブタン-1, 4-ジイル（1, 4-ブチレン）、ペンタン-1, 5-ジイル（1, 5-ペンチレン）、ヘキサン-1, 6-ジイル（1, 6-ヘキシレン）、ヘプタン-1, 7-ジイル（1, 7-ヘキシレン）、オクタン-1, 8-ジイル（1, 8-オクチレン）、ノナン-1, 9-ジイル（1, 9-ノニレン）、デカン-1, 10-ジイル（1, 10-デシレン）。

30

【0031】

(C₃-C₇)-シクロアルキルおよび3員～7員の炭素環はそれぞれ、本発明の文脈においては、3～7個の炭素原子を有する、単環の飽和シクロアルキル基である。例として、そして好ましくは、以下を挙げることができる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル。

40

【0032】

R¹⁹の定義におけるα-アミノ酸の側鎖基は、天然に存在するα-アミノ酸の側鎖基だけでなく、これらのα-アミノ酸のホモログおよび異性体の側鎖基も包含する。ここでα-アミノ酸は、L立体配置であっても、あるいはD立体配置であってもよいし、そうでなければL型およびD型の混合物として存在してもよい。示され得る側鎖の例は以下のとおりである：メチル（アラニン）、プロパン-2-イル（バリン）、プロパン-1-イル（ノルバリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、1-メチルプロパン-1-イル（イソロイシン）、ブタン-1-イル（ノルロイシン）、tert-ブチル（2-tert-ブチルグリシン）、フェニル（2-フェニルグリシン）、ベンジル（フェニルアラニン）、p-ヒドロキシベンジル（チロシン）、インドール-3-イルメチル（トリ

50

プトファン)、イミダゾール-4-イルメチル(ヒスチジン)、ヒドロキシメチル(セリン)、2-ヒドロキシエチル(ホモセリン)、1-ヒドロキシエチル(トレオニン)、メルカプトメチル(システイン)、メチルチオメチル(S-メチルシステイン)、2-メルカプトエチル(ホモシステイン)、2-メチルチオエチル(メチオニン)、カルバモイルメチル(アスパラギン)、2-カルバモイルエチル(グルタミン)、カルボキシメチル(アスパラギン酸)、2-カルボキシエチル(グルタミン酸)、4-アミノブタン-1-イル(リジン)、4-アミノ-3-ヒドロキシブタン-1-イル(ヒドロキシ-リジン)、3-アミノプロパン-1-イル(オルニチン)、2-アミノエチル(2, 4-ジアミノ酪酸)、アミノメチル(2, 3-ジ-アミノプロピオン酸)、3-グアニジノプロパン-1-イル(アルギニン)、3-ウレイドプロパン-1-イル(シトルリン)。R¹⁻⁹の定義での好ましいα-アミノ酸側鎖基は、メチル(アラニン)、プロパン-2-イル(バリン)、2-メチルプロパン-1-イル(ロイシン)、ベンジル(フェニルアラニン)、イミダゾール-4-イルメチル(ヒスチジン)、ヒドロキシメチル(セリン)、1-ヒドロキシエチル(トレオニン)、4-アミノブタン-1-イル(リジン)、3-アミノプロパン-1-イル(オルニチン)、2-アミノエチル(2, 4-ジアミノ酪酸)、アミノメチル(2, 3-ジアミノ-プロピオン酸)、3-グアニジノプロパン-1-イル(アルギニン)。L立体配置が各々の場合に好ましい。

10

【0033】

4員~7員の複素環とは、本発明の文脈においては、全部で4個~7個の環原子を有し、N、O、S、SOおよび/またはSO₂の群から1個または2個の環内ヘテロ原子を含み、環の炭素原子を介して、または、必要に応じて環の窒素原子を介して連結されている、単環式の飽和複素環である。N、OまたはSの群から1個または2個の環内ヘテロ原子を有する5員~7員の複素環が好ましく、Nおよび/またはOの群から1個または2個の環内ヘテロ原子を有する5員~6員の複素環がさらに好ましい。例としては、以下が言及され得る; アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チオラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ヘキサヒドロアゼピニルおよびヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピニル。ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、およびモルホリニルが好ましい。

20

【0034】

それぞれA、B、D、G、L¹、L²、L⁴、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵で示され得る群の式では、#⁶、*、**、#³、#¹、#²、##¹、##²、##³、##⁴、***、****、#⁴、#⁵、#⁶、#⁷、#⁸または#⁹という記号が位置する線の終わりは、炭素原子でもCH₂基でもなく、各々の場合に指定された原子に結合される部分であって、ここに対してA、B、D、G、L¹、L²、L⁴、R¹、R²、R³、R⁴またはR⁵が結合される。

30

【0035】

本発明の文脈においては、多重に存在する全てのラジカルは、互いに独立した定義を有する。本発明の化合物におけるラジカルが置換される場合、そのラジカルは、別段特定しない限り、1回以上置換されてもよい。1つまたは2つの同一または異なる置換基(単数または複数)による置換が好ましい。特に好ましいのは、1つの置換基による置換である。

40

【0036】

本発明の文脈においては、用いられる用語は、別段特定しない限り、以下の定義を有する:

【0037】

「リンカー」という用語は、広義には、共有結合、または薬物に対して共有結合的に結合剤を連結する一連の原子を含む化学単位として理解される。「リンカー」という用語は、好ましくは、結合剤を薬物に対して共有結合的に連結する、本発明の意味における一連の原子として理解される。さらに、リンカーは、例えば、二価の化学的単位、例えば、ア

50

ルキルジイル類、アリールジイル類、ヘテロアリールジイル類、ヘテロシクリルジイル類、ジカルボニル酸エステル類、ジカルボニル酸アミド類によって提示され得る。

【0038】

「結合剤」という用語は、広義には、結合剤-薬物複合体を用いてアドレッシングされるべき特定の標的細胞集団上に存在する標的分子に結合する分子として理解される。「結合剤」という用語は、例えば、特定の糖鎖、またはリン脂質結合タンパク質に結合し得るタンパク質であるレクチンであると、その広義の解釈では理解され、これを包含するべきである。このような結合剤は、例えば、高分子量タンパク質（結合タンパク質）、ポリペプチドまたはペプチド（結合ペプチド）、非ペプチド（例えば、アプタマー（米国特許第5,270,163号）（Keefe AD., らによる概説記事 Nat. Rev. Drug Discov. 2010; 9: 537-550）、またはビタミン）および全ての他の細胞結合分子または物質を含む。結合タンパク質は、例えば、抗体および抗体フラグメントまたは抗体模倣物、例えば、アフィボディ（affibodies）、アドネクチン（adnectins）、アンチカリン（anticalins）、DARPs、アビマー（avimers）、ナノボディ（nanobodies）などである（Gebauer M. らの概説記事、Curr. Opinion in Chem. Biol. 2009; 13: 245-255; Nuttall S. D. ら、Curr. Opinion in Pharmacology 2008; 8: 608-617）。結合ペプチドは、例えば、リガンド-レセプター対のリガンド、例えば、リガンド-レセプター対 VEGF/KDR の VEGF、例えば、リガンド-レセプター対 トランスフェリン/トランスフェリンレセプターの トランスフェリン、またはリガンドレセプター対 TNF α /TNF α レセプターにおける TNF α 等の サイトカイン/サイトカインレセプターである。

【0039】

本発明による好ましい結合剤は、C4.4a に結合する（さらに具体的には、ヒト、モノクローナル）抗体または抗原結合抗体フラグメントである。抗 C4.4a 抗体の場合、n、言い換えれば、1 抗体分子あたりの トキソフォア（toxophore）分子の数は、好ましくは、1~10、さらに好ましくは 2~8 である。

【0040】

「標的分子」とは、最も広義では、標的細胞集団中に存在する分子であることが理解され、そしてタンパク質（例えば、増殖因子のレセプター）または非ペプチド分子（例えば、糖またはリン脂質）であってもよい。好ましくは、標的分子とはレセプターまたは抗原である。

【0041】

「細胞外」標的分子という用語は、細胞に結合して、細胞の外側に位置する標的分子、または細胞の外側に位置する標的分子の一部を記載し、すなわち、結合剤は、インタクタン細胞に対して、その細胞外標的分子に結合し得る。細胞外標的分子は、細胞膜中に固定されてもよいし、または細胞膜の一部であってもよい。当業者には、細胞外標的分子を特定するための方法は公知である。タンパク質に関して、これは、膜貫通ドメイン（単数または複数）および膜の中のタンパク質の方向の決定によって行われ得る。このデータは一般には、タンパク質データベース中で記録される（例えば、SwissProt）。

【0042】

「癌標的分子」という用語は、同じ組織型の非癌細胞と比較して 1 つ以上の癌細胞種に多重に存在する標的分子を述べる。癌標的分子は、好ましくは、同じ組織型の非癌細胞と比較して 1 つ以上の癌細胞種で選択的に示され、ここで「選択的に」とは同じ組織種の非癌細胞と比較して癌細胞上で少なくとも 2 倍の蓄積を述べる（「選択性の癌標的分子」）。癌標的分子の使用によって本発明の複合体を用いる癌細胞の選択的治療が可能になる。

【0043】

結合剤は、リンカーに対する結合を介して連結され得る。抗体に対する有機分子の共有結合（複合体化）の種々の能力は、文献から公知である。結合剤の連結は、結合剤のヘテロ原子によって生じ得る。連結に用いられ得る結合剤の発明的なヘテロ原子は、硫黄（一

10

20

30

40

50

実施形態では、結合剤のスルフヒドリル基を介する）、酸素（本発明に従い、結合剤のカルボキシルまたはヒドロキシ基による）および窒素（一実施形態では、結合剤の一級または二級のアミン基またはアミド基を介して）である。本発明で好ましいのは、抗体のシステイン残基の1つ以上の硫黄原子を介する、および／または抗体のリジン残基の1つ以上のNH基を介する抗体に対するトキソフォアの複合体化である。これらのヘテロ原子は、天然の結合剤中に存在してもよいし、または化学または分子生物学の方法によって導入されてもよい。本発明によれば、トキソフォアに対する結合剤の連結は、標的分子に対する結合剤の結合活性を上回る影響はほとんどない。好ましい実施形態では、この連結は、標的分子に対する結合剤の結合活性に対して全く影響がない。

【0044】

「抗体」という用語は、本発明によって、その最も広義で理解され、免疫グロブリン分子を包含し、これは、例えば、インタクトなまたは修飾されたモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体または多価特異的抗体（例えば、二重特異性抗体）である。免疫グロブリン分子は、好ましくは、4つのポリペプチド鎖、2つの重鎖（H鎖）および2つの軽鎖（L鎖）を有する分子であって、これは、典型的にはジスルフィド架橋によって連結される分子を含む。各々の重鎖は、重鎖の可変ドメイン（VHと略称）および重鎖の定常ドメインを含む。重鎖の定常ドメインは、例えば、3つのドメイン、CH1、CH2およびCH3を包含し得る。各々の軽鎖は、可変ドメイン（VLと略称）および定常ドメインを含む。この軽鎖の定常ドメインは、1つのドメイン（CLと略称）を含む。このVHおよびVLドメインはさらに、相補性決定領域（CDRと略称）とも呼ばれる、超可変性を有する領域、および低い配列変動性を有する領域（「フレームワーク領域」FRと略称）に小分割されてもよい。各々のVHおよびVL領域は典型的には、3つのCDRおよび最大4つのFRから構成される。例えば、アミノ末端からカルボキシル末端へ以下の順序で：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。抗体は、例えば、ウサギ、ラマ、ラクダ、マウスまたはラットなどの抗体に適切な任意の種から得てもよい。一実施形態では、抗体は、ヒトまたはマウス由来である。抗体は例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体であってもよい。

【0045】

「モノクローナル」抗体という用語は、実質的に相同な抗体の集団から得られた抗体を特定するものである。すなわち、集団の個々の抗体は、少数存在し得る天然に存在する変異を除けば同一である。モノクローナル抗体は、単一の抗原性結合部位を、高い特異性で認識する。「モノクローナル抗体」という用語は、特定の産生方法を指すものではない。

【0046】

「インタクト」抗体という用語は、抗原結合ドメインだけでなく、軽鎖および重鎖の定常ドメインも含む抗体を指す。この定常ドメインは、天然に存在するドメインであっても、または1つ以上のアミノ酸位置が変更されたその改変体であってもよい。

【0047】

「修飾されたインタクトな」抗体という用語は、ある抗体に由来するのではなく、そのアミノ末端またはカルボキシル末端を介して、共有結合（例えば、ペプチド結合）によって、別のポリペプチドまたはタンパク質と融合されたインタクトな抗体を指す。さらに、抗体は、トキソフォアに対するカップリングを容易にするために、規定の位置で反応性のシステインを導入することによって修飾されてもよい（Junutulaら、Nature Biotechnol. 2008 Aug; 26(8): 925-32を参照のこと）。

【0048】

「ヒト」抗体という用語は、ヒトから得られ得る抗体を指すか、または合成のヒト抗体である。「合成」ヒト抗体は、ヒト抗体配列の分析の基づく、インシリコで合成配列から得られる抗体であって、その抗体の一部であるかまたは全体である。ヒト抗体は例えば、ヒト由来である抗体配列のライブラリーから単離された核酸によってコードされてもよい。このような抗体の1例は、Soederlindら、Nature Biotech. 2000, 18: 853-856に見出され得る。

【0049】

「ヒト化」または「キメラ」抗体という用語は、非ヒト配列成分およびヒト配列成分からなる抗体を述べる。これらの抗体では、ヒト免疫グロブリン（レシピエント）の配列の一部を、非ヒト免疫グロブリン（ドナー）の配列成分で置き換える。多くの場合、ドナーは、マウスの免疫グロブリンである。ヒト化抗体では、レシピエント中のCDRのアミノ酸は、ドナーのアミノ酸によって置き換えられる。ある場合には、フレームワークのアミノ酸が同様に、ドナーの対応するアミノ酸で置き換えられる。ある場合には、ヒト化抗体は、レシピエントにもドナーにも存在せず、抗体の最適化の間に挿入されたアミノ酸を含む。例えば、キメラ抗体の場合、ドナー免疫グロブリンの可変ドメイン、そうでなければ全体的なFab画分、言い換えればVL-CLおよびVH+CH1は、ヒト抗体の定常領域と融合される。

10

【0050】

相補性決定領域（CDR）という用語は、本明細書において用いる場合、抗原に結合するのに必須の可変抗体ドメイン中のアミノ酸を指す。あらゆる可変領域は典型的には、CDR1、CDR2およびCDR3として特定される3つのCDR領域を有する。各々のCDR領域は、Kabatの定義によるアミノ酸、および／またはChotiaによって規定される、超可変ループのアミノ酸を含み得る。Kabatによる定義は、例えば、可変軽鎖のほぼアミノ酸位置24～34（CDR1）、50～56（CDR2）および89～97（CDR3）、ならびに可変重鎖の31～35（CDR1）、50～65（CDR2）および95～102（CDR3）という領域を包含する（Kabatら、Sequences of Proteins of Immunological Interest、第5版、Public Health Service、National Institutes of Health、Bethesda、MD、（1991））。Chotiaによる定義は、例えば、可変軽鎖のほぼアミノ酸位置26～32（CDR1）、50～52（CDR2）および91～96（CDR3）、ならびに可変重鎖の26～32（CDR1）、53～55（CDR2）および96～101（CDR3）という領域を包含するChotiaおよびLesk；J Mol Biol 196：901-917（1987）。いくつかの場合には、CDRは、KabatおよびChotiaに規定されるような1つのCDR領域由来のアミノ酸を含んでもよい。

20

【0051】

重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に依存して、抗体は、異なるクラスに分けられてもよい。インタクトな抗体には主な5つのクラスがあり：IgA、IgD、IgE、IgGおよびIgM、それらの数は、さらにサブクラス（アイソタイプ）、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1およびIgA2に分類できる。異なるクラスに対応する重鎖の定常ドメインは、[アルファ/α]、[デルタ/δ]、[イプシロン/ε]、[ガンマ/γ]および[ミュー/μ]と特定される。抗体の三次元構造およびサブユニット構造の両方が公知である。

30

【0052】

抗体／免疫グロブリンの「機能的フラグメント」または「抗原結合性抗体フラグメント」という用語は、抗体／免疫グロブリンの抗原結合ドメインをさらに包含する、抗体／免疫グロブリンのフラグメント（例えば、IgGの可変ドメイン）として規定される。抗体の「抗原結合ドメイン」は典型的には、抗体の1つ以上の超可変領域、例えばCDR1、CDR2、および／またはCDR3領域を包含する。しかし、抗体の「フレームワーク」または「足場」領域も、抗原に対する抗体の結合に関してある役割を果たし得る。フレームワーク領域は、CDRの足場を形成する。抗原結合ドメインは好ましくは、可変軽鎖の少なくともアミノ酸残基4～103と、可変重鎖のアミノ酸残基5～109とを包含し、より好ましくは可変軽鎖のアミノ酸残基3～107と可変重鎖の4～111とを含み、特に好ましいのは、完全な可変軽鎖および重鎖すなわち、VLのアミノ酸位置1～109とVHのアミノ酸位置1～113（国際公開第97/08320号による番号付与）である。

40

。

50

本発明の「機能的フラグメント」または「抗原結合性抗体フラグメント」には、最終的ではないが、Fab、Fab'、F(ab')₂、およびFvフラグメント；ダイアボディ(diabody)；単一ドメイン抗体(DAb)、線状抗体；抗体の個々の鎖(単鎖Fv、ScFvと略称)；ならびに多重特異性抗体、例えば、二重特異性および三重特異性抗体、(例えば、抗体フラグメントから形成される)が包含される(C. A. K. B. Brebaeck編(1995) Antibody Engineering (Breakthroughs in Molecular Biology)、Oxford University Press；R. KontermannおよびS. Duebel編(2001) Antibody Engineering (Springer Laboratory Manual)、Springer Verlag)。「多重特異性」または「多機能性」抗体以外の抗体とは、同一の結合部位を有する抗体である。多重特異性抗体は、抗原の異なるエピトープに特異的であってもよく、または2つ以上の抗原のエピトープに特異的であってもよい(例えば、国際公開第93/17715号；国際公開第92/08802；国際公開第91/00360号；国際公開第92/05793号；Tuttら、1991, J. Immunol. 147:6069；米国特許第4,474,893号；同第4,714,681号；同第4,925,648号；同第5,573,920号；同第5,601,819号；またはKostelnyら、1992, J. Immunol. 148:1547-1553を参照のこと)。F(ab')₂またはFab分子は、Ch1とCLドメインとの間に存在する分子間ジスルフィド相互作用の数が、減少され得るか、そうでなければ完全に妨げられ得るように構築され得る。

「機能的フラグメント」または「抗原結合抗体フラグメント」は、共有結合（例えば、ペプチド連結）によってそのアミノ末端またはカルボキシル末端を介して、抗体に由来するのではない、別のポリペプチドまたはタンパク質と融合され得る。さらに抗体および抗原-結合フラグメントは、トキソフォアに対する結合を容易にするために、規定の位置で反応性システインを導入することによって修飾されてもよい（Junutulaら、Nat Biotechnol. 2008 Aug; 26(8): 925~32を参照のこと）。

ポリクローナル抗体は、当業者に公知の方法によって調製され得る。モノクローナル抗体は、当業者に公知の方法によって調製され得る（KoehlerおよびMilstein, Nature, 256, 495～497, 1975）。ヒトおよびヒト化モノクローナル抗体は、当業者に公知の方法によって調製され得る（Olssonら、Meth Enzymol. 92, 3～16またはCabillyら、米国特許第4, 816, 567号またはBossら、米国特許第4, 816, 397号）。

当業者は、例えば、トランスジェニックマウス（N L o n b e r g および D H u s z a r, I n t R e v I m m u n o l . 1 9 9 5 ; 1 3 (1) : 6 5 ~ 9 3）またはファージディスプレイ技術（C l a c k s o n ら、N a t u r e . 1 9 9 1 A u g 1 5 ; 3 5 2 (6 3 3 6) : 6 2 4 ~ 8）などによって、ヒト抗体およびそのフラグメントを調製するための多様な方法を承知している。本発明の抗体は、例えば、多数の健常ボランティアから集められた多重の抗体のアミノ酸配列からなる組み換え抗体ライブラリーから得てもよい。抗体はまた、公知の組み換えDNA技術によって生成されてもよい。抗体の核酸配列は、慣用的な配列決定によって得られてもよいし、または公的にアクセス可能なデータベースから入手される。

「単離された」抗体または結合剤は、細胞の他の構成要素を除去するように精製された。診断用途または治療用途を邪魔し得る細胞の混入性の構成要素とは、例えば、細胞の酵素、ホルモンまたは他のペプチドまたは非ペプチド構成要素である。好ましい抗体または

結合剤とは、抗体または結合剤に対して、95%を超える程度まで（例えば、ローリー法、UV-Vis分光計またはSDSキャピラリーゲル電気泳動によって決定）精製されたものであり、これは、アミノ末端のまたは内部アミノ酸配列の少なくとも15アミノ酸を決定することができるような精製であるか、またはその精製は、均一になるまでであり、その均一性とは、SDS-PAGEによって還元条件または非還元条件下で決定される（検出は、クマシー・ブルー染色によって、好ましくは銀呈色によって検出され得る）。しかし、抗体は、正常には、1段階以上の精製工程によって調製される。

【0058】

「特定の結合」または「特異的に結合する」という用語は、予め決定された抗原／標的分子に結合する抗体または結合剤を指す。抗体または結合剤の特定の結合とは典型的には、少なくとも 10^{-7} Mという親和性を有する抗体または結合剤（Kd値として；すなわち、好ましくは 10^{-7} M未満のKd値を有するもの）を述べるが、ここで、この抗体または結合剤は、予め決定された抗原／標的分子でも、密接に関連する抗原／標的分子でもない、非特異的な抗原／標的分子（例えば、ウシ血清アルブミンまたはカゼイン）についてよりも、予め決定された抗原／標的分子について少なくとも2倍高い親和性を有する。

10

【0059】

癌細胞抗原に対して特異的である抗体は、当業者によって、彼らが慣れている方法（例えば、組み換え発現など）で調製されてもよいし、または商業的に入手されてもよい（例えば、Merck KGaA, Germanyなど）。癌の治療で公知の市販の抗体の例は、Erbix（登録商標）（cetuximab, Merck KGaA）、Avastin（登録商標）（bevacizumab, Roche）およびHerceptin（登録商標）（trastuzumab, Genentech）である。トラスツズマブ（Trastuzumab）は、IgG1 κ 型の組み換えヒトモノクローナル抗体であり、この抗体は、細胞ベースのアッセイ（Kd=5 nM）では、ヒト表皮増殖レセプターの細胞外ドメインに高い親和性で結合する。この抗体は、CHO細胞中で組み換え的に産生される。

20

【0060】

式（I）の化合物は、式（Ia）の化合物のサブグループに相当する。

【0061】

本発明の好ましい主題は、一般式（Ia）の結合剤-薬物複合体であり、
nは、1～50の数であり、

30

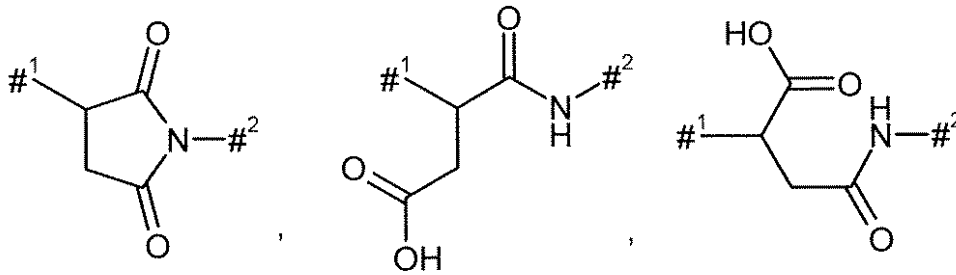
AKは、AK₁またはAK₂であり、

AK₁は、結合剤（好ましくは抗-C4.4a抗体）であって、これは、G基に対して結合剤の硫黄原子を介して結合され、

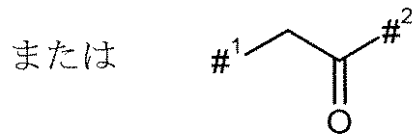
AK₂は、結合剤（好ましくは抗-C4.4a抗体）であって、これは、G基に対して結合剤の窒素原子を介して結合され、

Gは、AK=AK₁である場合、式

【化 9】



10



の基であり、

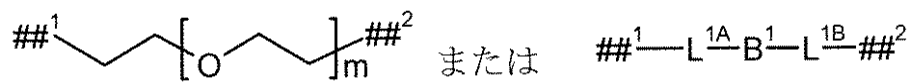
式中、

#¹ は、結合剤の硫黄原子との結合部位を示し、#² は、L¹ 基との結合部位を示しているか、

または

AK = AK₂ である場合は、カルボニルであり、L¹ は、結合、または直鎖 (C₁ - C₁₀) - アルカンジイル、式

【化 10】



30

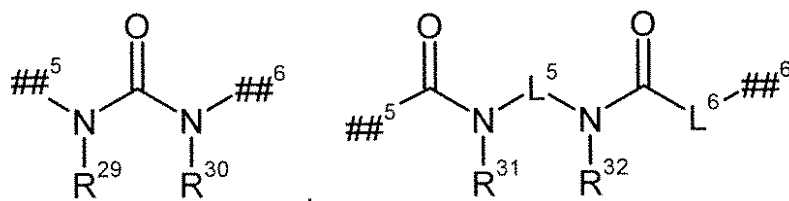
の基であり、

式中、

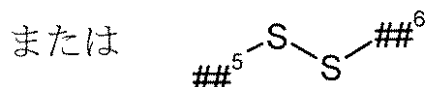
m は、2 ~ 6 の数であり、

##¹ は、G 基との結合部位を示し、##² は、B 基との結合部位を示し、L^{1A} は、直鎖 (C₂ - C₁₀) - アルカンジイルであり、B¹ は、式

【化 1 1】



10



の基であり、

式中、

##⁵ は、基 L^{1A} との結合部位を示し、

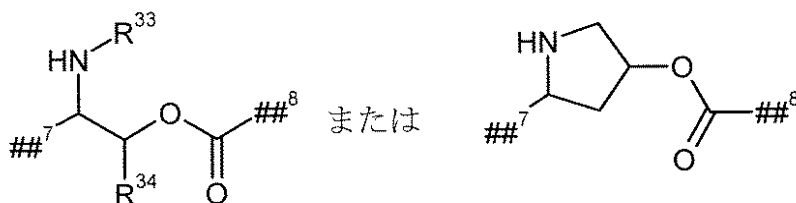
##⁶ は、基 L^{1B} との結合部位を示し、

L⁵ は、結合または (C₂ - C₄) - アルカンジイルであり、

L⁶ は、結合または式

20

【化 1 2】



30

の基であり、

式中、

##⁷ は、カルボニル基との結合部位を示し、

##⁸ は、L^{1B} との結合部位を示し、

R³³ は、水素、(C₁ - C₄) - アルキルカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルであり、

R³⁴ は水素またはメチルであり、

R²⁹ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルであり、

R³⁰ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルであるか、

あるいは

R²⁹ および R³⁰ は、それらが結合される原子とともに、5員または6員の複素環を形成し、

R³¹ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルであり、

R³² は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルであるか、

または

R³¹ および R³² は、それらが結合される原子とともに5員または6員の複素環を形成し、

L^{1B} は、直鎖 (C₂ - C₁₀) - アルカンジイルであり、

かつ

ここで (C₁ - C₁₀) - アルカンジイルは、メチル、ヒドロキシおよびベンジルからな

40

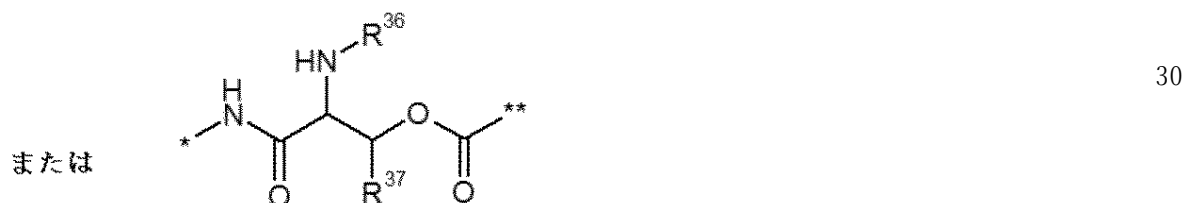
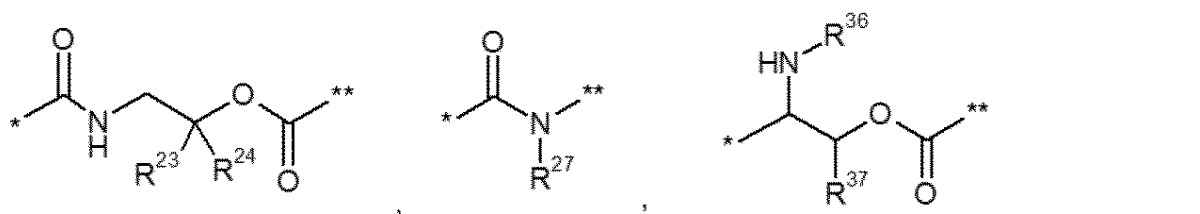
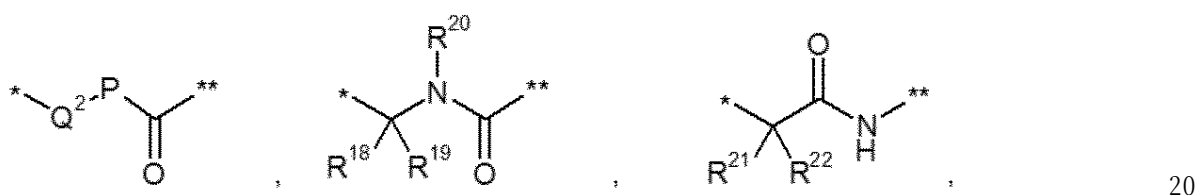
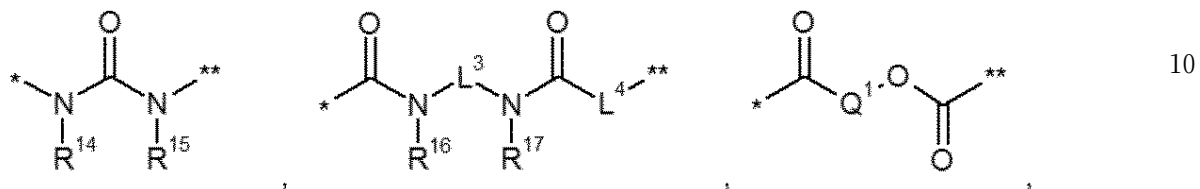
50

る群より互いに独立して選択される 1～4 個の置換基によって置換されてもよく、かつ

ここで、アルカンジイル鎖の 2 つの炭素原子は、互いに対して 1, 2、1, 3 または 1, 4 の関係で、それらの間に位置する任意の炭素原子の包含によって、架橋されて、(C₃ - C₆) - シクロアルキル環またはフェニル環を形成し、

B は、結合または式

【化 1 3】



の基であり、式中、

* は、L¹ との結合部位を示し、

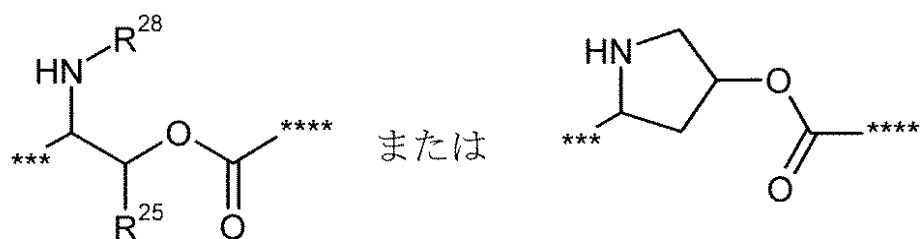
** は、L² との結合部位を示し、

P は、O または NH であり、

L³ は、結合または (C₂ - C₄) - アルカンジイルであり、

L⁴ は、結合または式

【化 1 4】



の基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、 L^2 との結合部位を示し、

R^{25} は、水素またはメチルであり、

R^{28} は、水素、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルであり、

Q^1 は、4員～7員の複素環であり、

Q^2 は、3員～7員の炭素環または4員～7員の複素環であり。

R^{14} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

R^{15} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであるか、

10

または

R^{14} および R^{15} は、それらが結合される原子とともに5員または6員の複素環を形成し、

R^{16} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

R^{17} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであるか、

または

R^{16} および R^{17} は、それらが結合される原子とともに5員または6員の複素環を形成し、

R^{18} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

R^{19} は、水素または天然の α -アミノ酸のまたはそのホモログまたは異性体の側鎖基であり、

20

R^{20} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであるか、

または

R^{19} および R^{20} は、それらが結合される原子とともにピロリジニル環を形成し、

R^{21} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

R^{22} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであるか、

または R^{21} および R^{22} は、それらが結合される原子とともに3員～7員の炭素環を形成し、

R^{23} は、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

R^{24} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

30

R^{27} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

R^{36} は、水素、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルであり、

R^{37} は、水素またはメチルであるか、

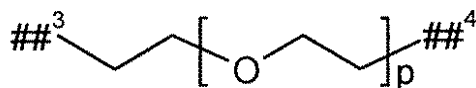
または

R^{36} および R^{37} は、それらが結合される原子とともに、ピロリジン環を形成し、

L^2 は、直鎖 $(C_2 - C_{10})$ - アルカンジイルであるか、あるいは式

【化15】

40



の基であり、

式中、

p は、2～6の数であり、

##³ は、B基との結合部位を示し、

##⁴ 窒素原子との結合部位を示し、

ここで $(C_2 - C_{10})$ - アルカンジイルは、メチル、ヒドロキシおよびベンジルからな

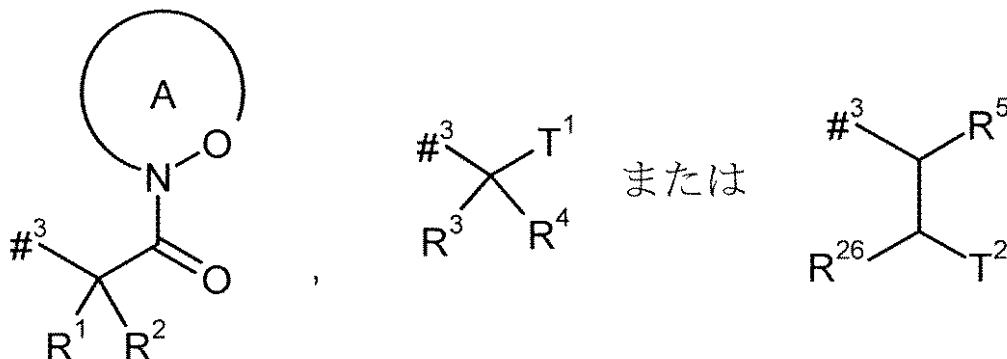
50

る群より互いに独立して選択される1～4個の置換基によって置換されてもよく、
そして、

ここで、アルカンジイル鎖の2つの炭素原子は、互いに対して1, 2, 1, 3または1, 4の関係で、それらの間に位置する任意の炭素原子の包含によって、架橋されて、(C₃ - C₆) - シクロアルキル環またはフェニル環を形成し得、

Dは、式

【化16】



10

の基であり、

式中、

#³は、窒素原子との結合部位を示し、

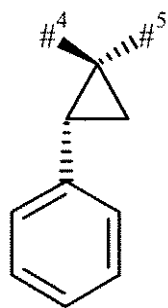
R¹は、水素またはメチルであり、

R²は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹およびR²は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化17】



40

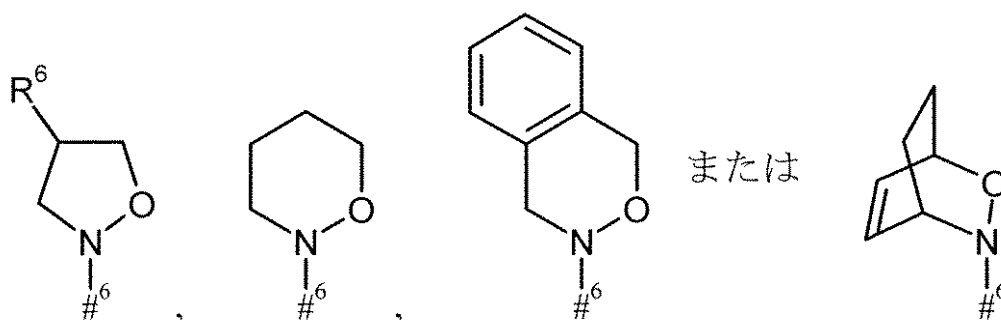
の(1S, 2R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
式中、

#⁴は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁵は、カルボニル基との結合部位を示し、

環Aにはその中にN-O部分が存在し、式

【化 1 8】



10

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、
式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

R³ は、水素またはメチルであり、

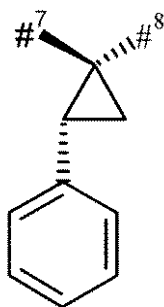
R⁴ は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニル-エチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

20

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 1 9】



30

の (1S, 2R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
式中、

#⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式 -C(=O)-OR⁷、-C(=O)-NR⁸R⁹、-C(=O)-NH-NH-R¹⁰ または -CH₂-O-R¹¹ の基であり、

40

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

または

R⁸ および R⁹ は、それらが結合される窒素原子とともに、4員～7員の複素環を形成し、

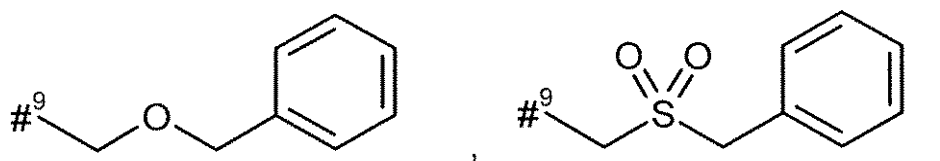
R¹⁰ は、ベンゾイルであり、

50

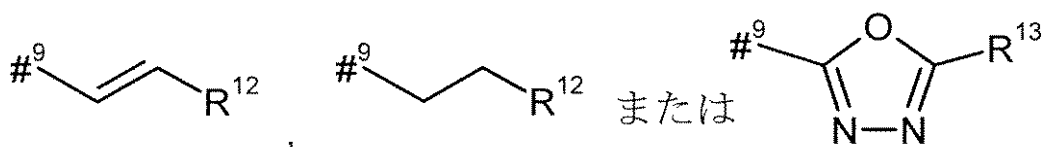
R^{11} は、ベンジルであり、これは、フェニル基中で、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R^5 は、水素、メチルまたは式

【化 20】



10



の基であり、

式中、

$\#^9$ は、 $-CHC(R^{26})-T^2$ との結合部位を示し、

R^{12} はフェニルであって、これは、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式 $-S(O)_2OH$ の基によって置換されてもよく、

R^{13} は、フェニルであって、これはメトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R^{26} は、水素またはヒドロキシであり、

T^2 は、フェニル、ベンジル、1H-インドール-3-イルまたは1H-インドール-3-イルメチルであり、

R^{35} は、メチルまたはヒドロキシである、

結合剤-薬物複合体、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0062】

本発明の好ましい主題は、上記等の一般式 (Ia) の結合剤-薬物複合体であり、式中

、

n は、1~50の数であり、

AK は、 AK_1 または AK_2 であり、

式中、

AK_1 は、結合剤（好ましくは、抗-C4.4a抗体）であり、これは、G基に対して結合剤の硫黄原子を介して結合され、

AK_2 は、結合剤（好ましくは、抗-C4.4a抗体）であり、これは、G基に対して結合剤の窒素原子を介して結合され、

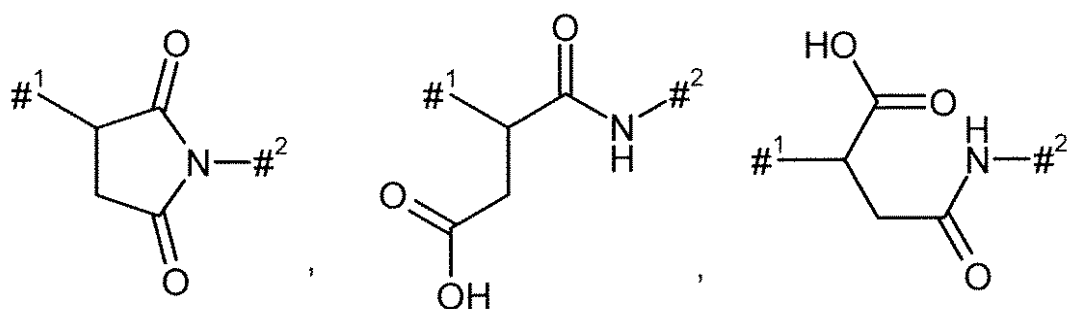
Gは、 $AK=AK_1$ である場合、式

20

30

40

【化 2 1】



10



の基であり、

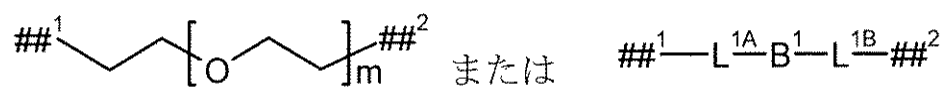
20

式中、#¹は、結合剤の硫黄原子との結合部位を示し、#²は、L¹基との結合部位を示し、

または

AK = AK₂である場合、カルボニルであり、L¹は、結合、または直鎖(C₁ - C₁₀) - アルカンジイル、式

【化 2 2】



30

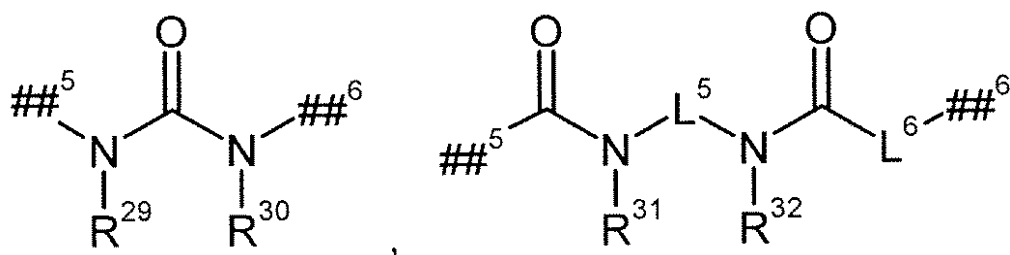
の基であり、

式中、

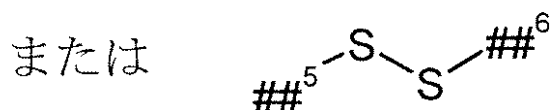
mは、2～6の数であり、

##¹は、G基との結合部位を示し、##²は、B基との結合部位を示し、L^{1A}は、直鎖(C₂ - C₁₀) - アルカンジイルであり、B¹は、式

【化 2 3】



10



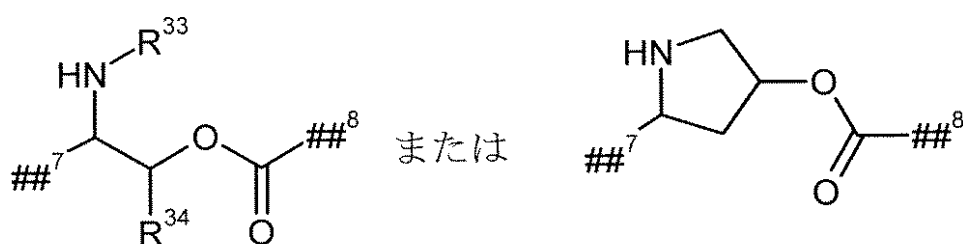
の基であり、

式中、

##⁵ は、基 L^{1A} との結合部位を示し、##⁶ は、基 L^{1B} との結合部位を示し、L⁵ は、結合または (C₂ - C₄) - アルカンジイルであり、L⁶ は、結合または式

【化 2 4】

20



30

の基であり、

式中、

##⁷ は、カルボニル基との結合部位を示し、##⁸ は、L^{1B} との結合部位を示し、R³³ は、水素 (C₁ - C₄) - アルキルカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルであり、R³⁴ は、水素またはメチルであり、R²⁹ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルであり、R³⁰ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルであるか、

または

R²⁹ および R³⁰ は、それらが結合される原子とともに 5 員または 6 員の複素環を形成し、R³¹ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルであり、R³² は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルであるか、

または

R³¹ および R³² は、それらが結合される原子とともに 5 員または 6 員の複素環を形成

40

50

し、

L^1 は、直鎖 ($C_2 - C_{10}$) - アルカンジイルであり、

かつ

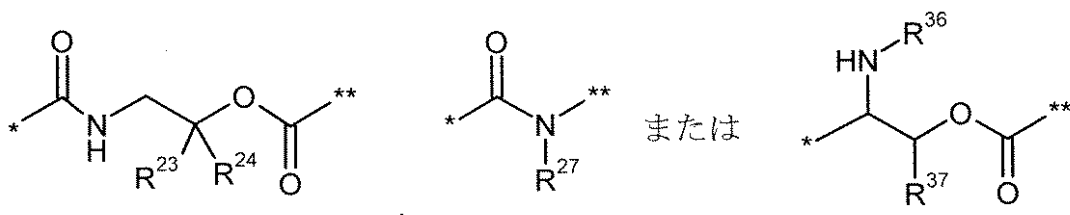
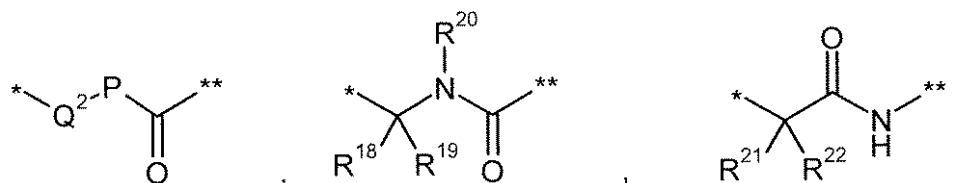
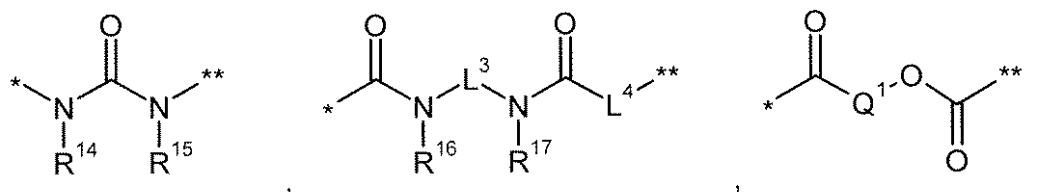
ここで、($C_1 - C_{10}$) - アルカンジイルは、メチル、ヒドロキシおよびベンジルからなる群より互いに独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基によって置換されてもよく、

かつ

ここで、アルカンジイル鎖の 2 つの炭素原子は、互いに対して 1, 2、1, 3 または 1, 4 の関係で、それらの間に位置する任意の炭素原子の包含によって、架橋されて、($C_3 - C_6$) - シクロアルキル環またはフェニル環を形成し得、

B は、結合または式

【化 2 5】



の基であり、

ここで、* は、 L^1 との結合部位を示し、

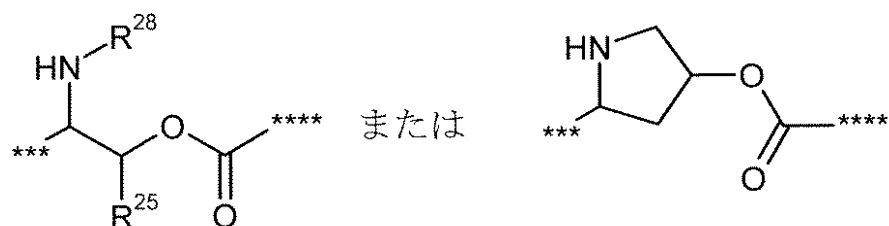
** は、 L^2 との結合部位を示し、

P は、O または NH であり、

L^3 は、結合または ($C_2 - C_4$) - アルカンジイルであり、

L^4 は、結合または式

【化 2 6】



の基であり、

ここで、***は、カルボニル基との結合部位を示し、

****は、 L^2 との結合部位を示し、

R^{25} は、水素またはメチルであり、

R^{28} は、水素、 $(C_1 - C_4)$ －アルキルカルボニル、tert－ブチルオキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルであり、

Q^1 は、4員～7員の複素環であり、

Q^2 は、3員～7員の炭素環または4員～7員の複素環であり、

R^{14} は、水素または $(C_1 - C_4)$ －アルキルであり、

R^{15} は、水素または $(C_1 - C_4)$ －アルキルであるか、

または

R^{14} および R^{15} は、それらが結合される原子とともに5員または6員の複素環を形成し、

R^{16} は、水素または $(C_1 - C_4)$ －アルキルであり、

R^{17} は、水素または $(C_1 - C_4)$ －アルキルであるか、

または

R^{16} および R^{17} は、それらが結合される原子とともに5員または6員の複素環を形成し、

R^{18} は、水素または $(C_1 - C_4)$ －アルキルであり、

R^{19} は、水素または天然の α －アミノ酸のまたはそのホモログまたは異性体の側鎖基であり、

R^{20} は、水素または $(C_1 - C_4)$ －アルキルであるか、

または

R^{19} および R^{20} は、それらが結合される原子とともにピロリジニル環を形成し、

R^{21} は、水素または $(C_1 - C_4)$ －アルキルであり、

R^{22} は、水素または $(C_1 - C_4)$ －アルキルであるか、

または

R^{21} および R^{22} は、それらが結合される原子とともに3員～7員の炭素環を形成し、

R^{23} は、 $(C_1 - C_4)$ －アルキルであり、

R^{24} は、水素または $(C_1 - C_4)$ －アルキルであり、

R^{27} は、水素または $(C_1 - C_4)$ －アルキルであり、

R^{36} は、水素、 $(C_1 - C_4)$ －アルキルカルボニル、tert－ブチルオキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルであり、

R^{37} は、水素またはメチルであるか、

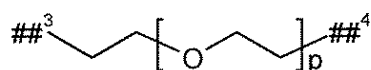
または

R^{36} および R^{37} は、それらが結合される原子とともにピロリジン環を形成し、

L^2 は、直鎖 $(C_2 - C_{10})$ －アルカンジイルであるか、または

式

【化27】



の基であり、

式中、 p は、2～6の数であり、

$##^3$ は、B基との結合部位を示し、

$##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、

ここで $(C_2 - C_{10})$ －アルカンジイルは、メチル、ヒドロキシおよびベンジルからなる基より互いに独立して選択される1～4個の置換基で置換されてもよく、

かつ

ここで、アルカンジイル鎖の2つの炭素原子は、互いに対して1, 2, 1, 3または1,

10

20

30

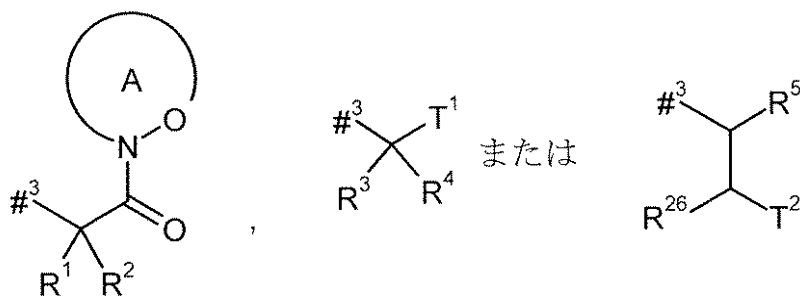
40

50

4 の関係で、それらの間に位置する任意の炭素原子の包含によって架橋されて、(C₃ - C₆) - シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

D は、式

【化 2 8】



10

の基であり、

式中、#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

R¹ は、水素またはメチルであり、

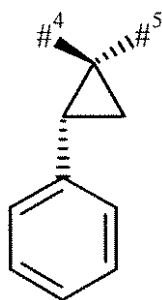
R² は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

20

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 2 9】



30

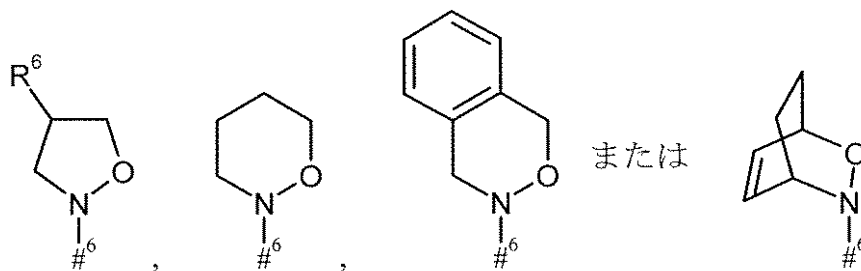
の (1S, 2R) - 2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

#⁴ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

環 A にはその中に N-O 部分が存在し、式

【化 3 0】



40

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、

式中、

50

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

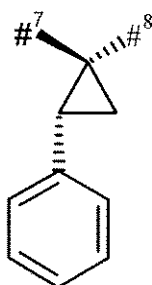
R³ は、水素またはメチルであり、

R⁴ は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化31】



の (1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、式中、

#⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式 $-C(=O)-OR^7$ 、 $-C(=O)-NR^8R^9$ 、 $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ または $-CH_2-O-R^{11}$ という基であり、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

または

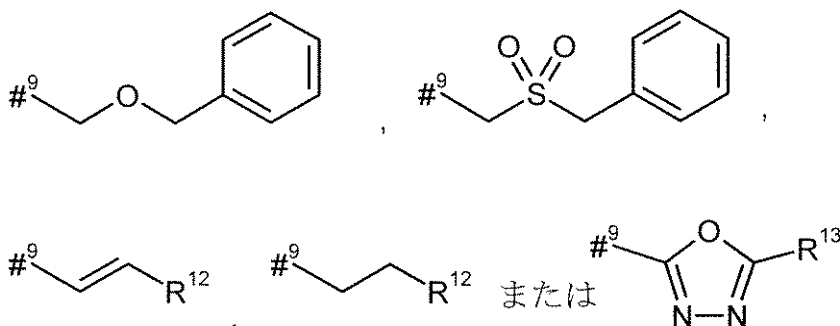
R⁸ および R⁹ は、それらが結合される窒素原子とともに、4員～7員の複素環を形成し、

R¹⁰ はベンゾイルであり、

R¹¹ はベンジルであって、フェニル基の中で、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R⁵ は、水素、メチルまたは式

【化32】



の基であって、

ここで、 $\#^9$ は、 $-\text{CHC}(\text{R}^{26})-\text{T}^2$ との結合部位を示し、
 R^{12} はフェニルであって、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式 $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}$
 H の基によって置換されてもよく、
 R^{13} はフェニルであって、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されて
 もよく、
 R^{26} は、水素またはヒドロキシであり、
 T^2 は、フェニル、ベンジル、1H-インドール-3-イルまたは1H-インドール-3-
 -イルメチルであり、
 R^{35} は、メチルまたはヒドロキシである、
 結合剤-薬物複合体、
 、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

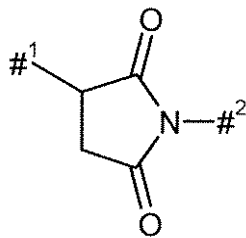
10

【0063】

本発明の好ましい主題は、一般式(Ia)の結合剤-薬物複合体であって、ここでnは
 1~20の数であり、
 AK は、 AK_1 または AK_2 であり、
 AK_1 は、C4.4aに結合し、かつ結合剤のシステイン残基の硫黄原子を介してG基に
 結合される抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、
 AK_2 は、C4.4aに結合し、かつ結合剤のリジン残基のNH側鎖を介してG基に結
 合される抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、
 G は、 $\text{AK}=\text{AK}_1$ である場合、式

20

【化33】



の基であって、

30

式中、

$\#^1$ は、結合剤のシステイン残基との結合部位を示し、

$\#^2$ は、 L^1 基との結合部位を示しているか、

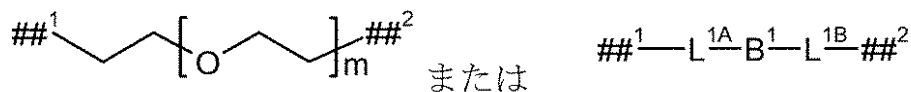
または

$\text{AK}=\text{AK}_2$ である場合、カルボニルであり、

L^1 は、結合、または直鎖(C_2-C_6)-アルカンジイル、式

【化34】

40



の基であって、

式中、

mは、2~6の数であり、

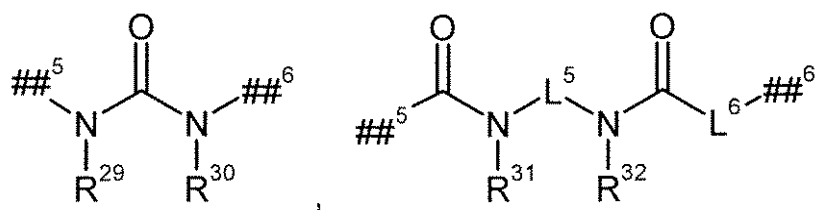
$\#\#^1$ は、G基との結合部位を示し、

$\#\#^2$ は、B基との結合部位を示し、

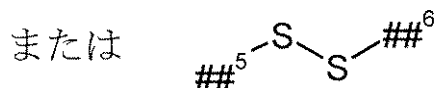
L^{1A} は、直鎖(C_2-C_6)-アルカンジイルであり、

50

B¹ は式
【化 3 5】



10



の基であって、

式中、

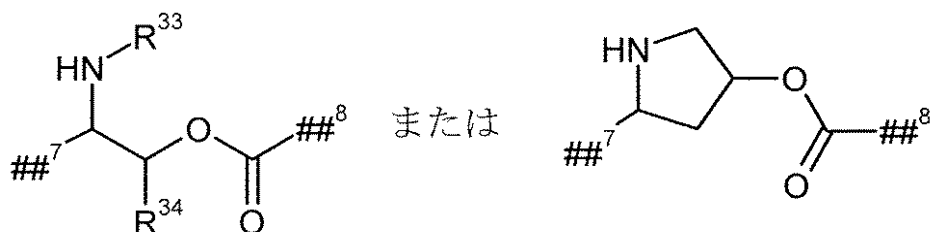
##⁵ は、基 L^{1A} との結合部位を示し、

##⁶ は、基 L^{1B} との結合部位を示し、

L⁵ は、結合であり、

L⁶ は、結合または式

【化 3 6】



30

の基であって、

式中、

##⁷ は、カルボニル基との結合部位を示し、

##⁸ は、L^{1B} との結合部位を示し、

R³³ は、水素、メチルカルボニルまたは *tert*-ブチルオキシカルボニルであり、R

R³⁴ は、水素またはメチルであり、

R²⁹ は、水素であり、

R³⁰ は、水素であり、

R³¹ は、水素またはメチルであり、

R³² は、水素またはメチルであり、

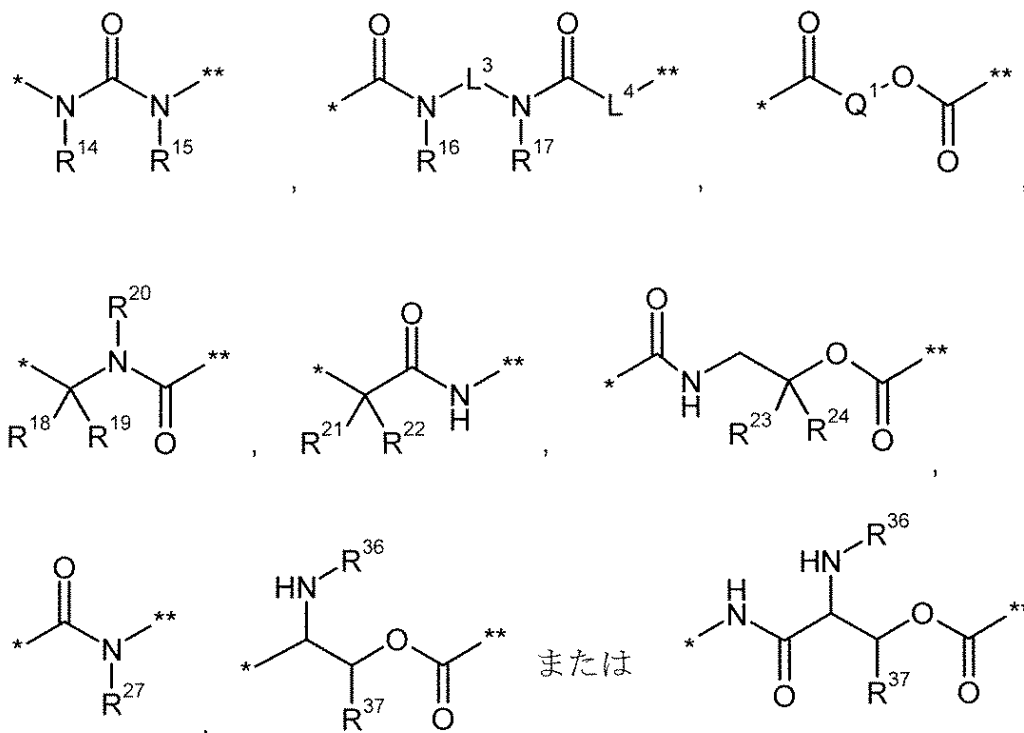
L^{1B} は、直鎖 (C₂ - C₆) - アルカンジイルであり、かつ

ここで (C₂ - C₆) - アルカンジイルは、1 または 2 個のメチル置換基によって置換されてもよく、

B は、結合または式

40

【化 3 7】



10

20

の基であって、

式中、

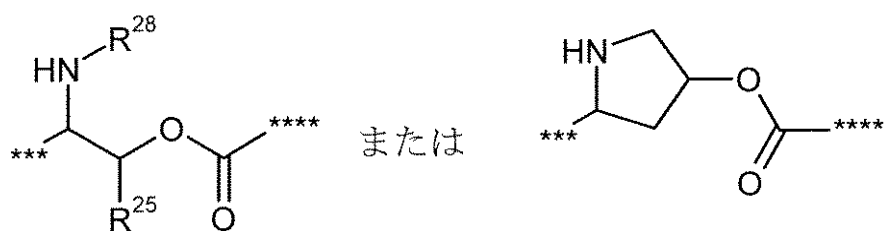
* は、 L^1 との結合部位を示し、

** は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L^4 は、結合または式

【化 3 8】



30

の基であって、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、 L^2 との結合部位を示し、

R^{25} は、水素またはメチルであり、

R^{28} は、水素、メチルカルボニルまたは *tert*-ブチルオキシカルボニルであり、 Q^1

は、4員～7員の複素環であり、

R^{14} は、水素であり、

R^{15} は、水素であり、

R^{16} は、水素またはメチルであり、

R^{17} は、水素またはメチルであるか、

または R^{16} および R^{17} は、それらが結合される原子とともにピペラジニル環を形成し

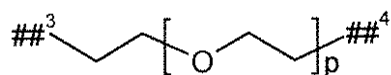
40

50

、
 R^{18} は、水素であり、
 R^{19} は、水素、メチル、プロパン-2-イル、2-メチルプロパン-1-イルまたは1-メチルプロパン-1-イル、
 R^{20} は、水素またはメチルであるか、
 または
 R^{19} および R^{20} は、それらが結合される原子とともに、ピロリジニル環を形成し、
 R^{21} は、水素またはメチルであり、
 R^{22} は、水素またはメチルであるか、
 または
 R^{21} および R^{22} は、それらが結合される原子とともに、シクロプロピル環を形成し、
 R^{23} はメチルであり、
 R^{24} は、水素またはメチルであり、
 R^{27} は、水素であり、
 R^{36} は、水素、メチルカルボニルまたは *tert*-ブチルオキシカルボニルであり、 R^{37} は、水素またはメチルであるか、
 または
 R^{36} および R^{37} は、それらが結合される原子とともにピロリジン環を形成し、 L^2 は、直鎖 ($C_2 - C_6$) -アルカンジイルであるか、あるいは式
 【化39】

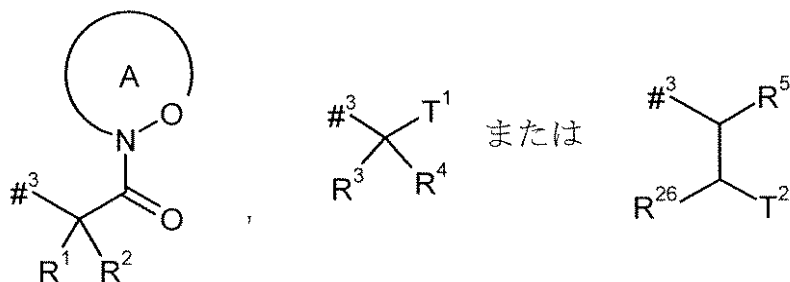
10

20



の基であって、
 式中、
 p は、2～6の数であり、
 $##^3$ は、B基との結合部位を示し、
 $##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、
 ここで ($C_2 - C_{10}$) -アルカンジイルは、1または2個のメチル置換基によって置換されてもよく、
 D は、式
 【化40】

30



40

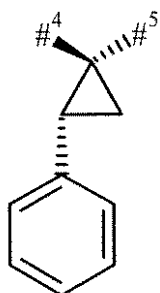
の基であって、
 式中、
 $#^3$ は、窒素原子との結合部位を示し、
 R^1 は、水素であり、
 R^2 は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

50

または

R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 4 1】



10

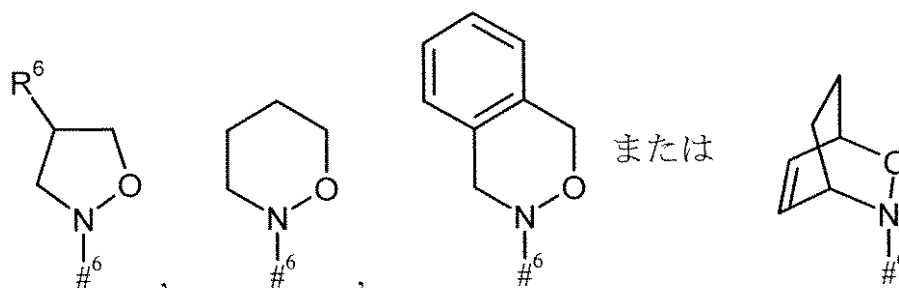
の (1S, 2R) - 2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
式中、

#4 は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#5 は、カルボニル基との結合部位を示し、

環 A にはその中に N-O 部分が存在し、式

【化 4 2】



20

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、
式中、

#6 は、カルボニル基との結合部位を示し、

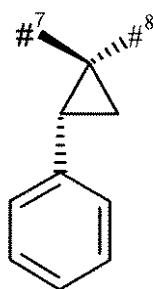
R^6 は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

R^3 は、水素であり、

R^4 は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または R^3 および R^4 は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 4 3】



30

40

の (1S, 2R) - 2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

50

#⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式 $-C(=O)-OR^7$ 、 $-C(=O)-NR^8R^9$ 、 $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ または $-CH_2-O-R^{11}$ の基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

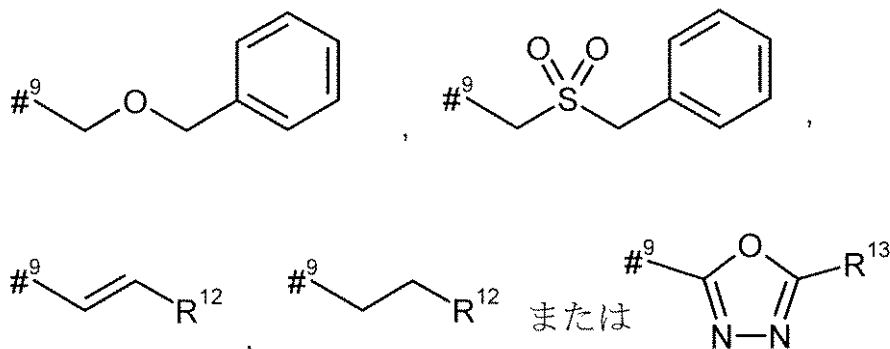
または

R⁸ および R⁹ は、それらが結合される窒素原子とともに、4員～7員の複素環を形成し、R¹⁰ は、ベンゾイルであり、

R¹¹ は、ベンジルであり、これは、フェニル基の中で、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R⁵ は、水素、メチルまたは式

【化44】



の基であり、

式中、

#⁹ は、 $-CHC(R^{26})-T^2$ との結合部位を示し、

R¹² は、フェニルであって、これは、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式 $-S(O)_2OH$ の基によって置換されてもよく、

R¹³ はフェニルであって、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R²⁶ は、水素またはヒドロキシであり、

T² はフェニル、ベンジル、1H-インドール-3-イルまたは1H-インドール-3-イルメチルであり、

R³⁵ は、メチルまたはヒドロキシである、

結合剤-薬物複合体、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0064】

本発明の好ましい主題は、上記で示される一般式 (Ia) の結合剤-薬物複合体であって、ここで n は 1～20 の数であり、

AK は、AK₁ または AK₂ であり、

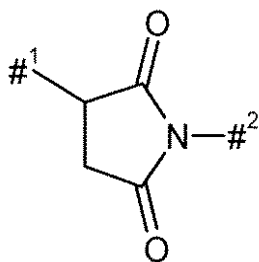
式中、

AK₁ は、C4.4a に結合し、かつ結合剤のシステイン残基の硫黄原子を介して G 基に結合される抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、

AK₂ は、C4.4a に結合し、かつ結合剤のリジン残基の NH 側鎖を介して G 基に結合される抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、

G は、AK = AK₁ である場合、式

【化 4 5】



10

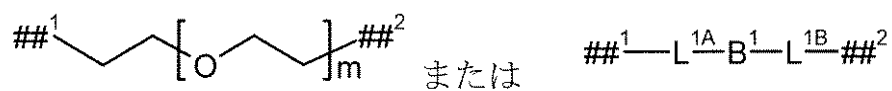
の基であり、

式中、#¹は、結合剤のシステイン残基との結合部位を示し、#²は、L¹基との結合部位を示しているか、

または

AK = AK₂である場合、カルボニルであり、L¹は、結合、または直鎖(C₂ - C₆) - アルカンジイル、式

【化 4 6】



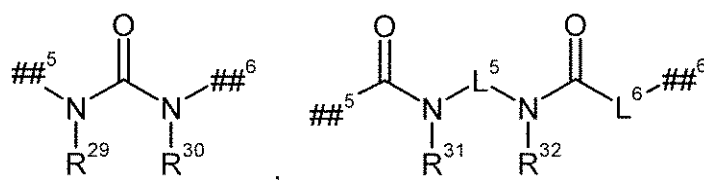
20

の基であり、

式中、mは、2～6の数であり、

##¹は、G基との結合部位を示し、##²は、B基との結合部位を示し、L^{1A}は、直鎖(C₂ - C₆) - アルカンジイルであり、B¹は、式

【化 4 7】



30

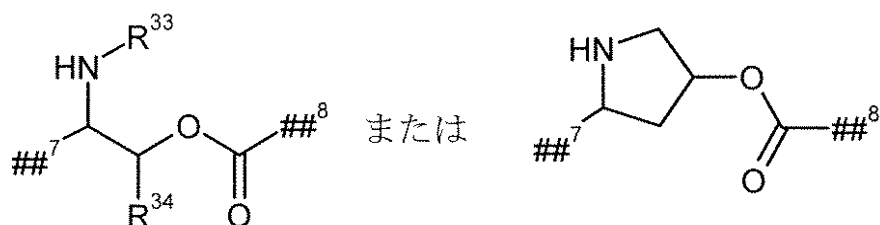


40

の基であり、

式中、##⁵は、基L^{1A}との結合部位を示し、##⁶は、基L^{1B}との結合部位を示し、L⁵は、結合であり、L⁶は、結合または式

【化 4 8】



の基であり、

10

⁷ は、カルボニル基との結合部位を示し、# # ⁸ は、L ^{1 B} との結合部位を示し、R ^{3 3} は、水素、メチルカルボニルまたは t e r t -ブチルオキシカルボニルであり、RR ^{3 4} は、水素またはメチルであり、R ^{2 9} は、水素であり、R ^{3 0} は、水素であり、R ^{3 1} は、水素またはメチルであり、R ^{3 2} は、水素またはメチルであり、L ^{1 B} は、直鎖 (C₂ - C₆) -アルカンジイルであり、

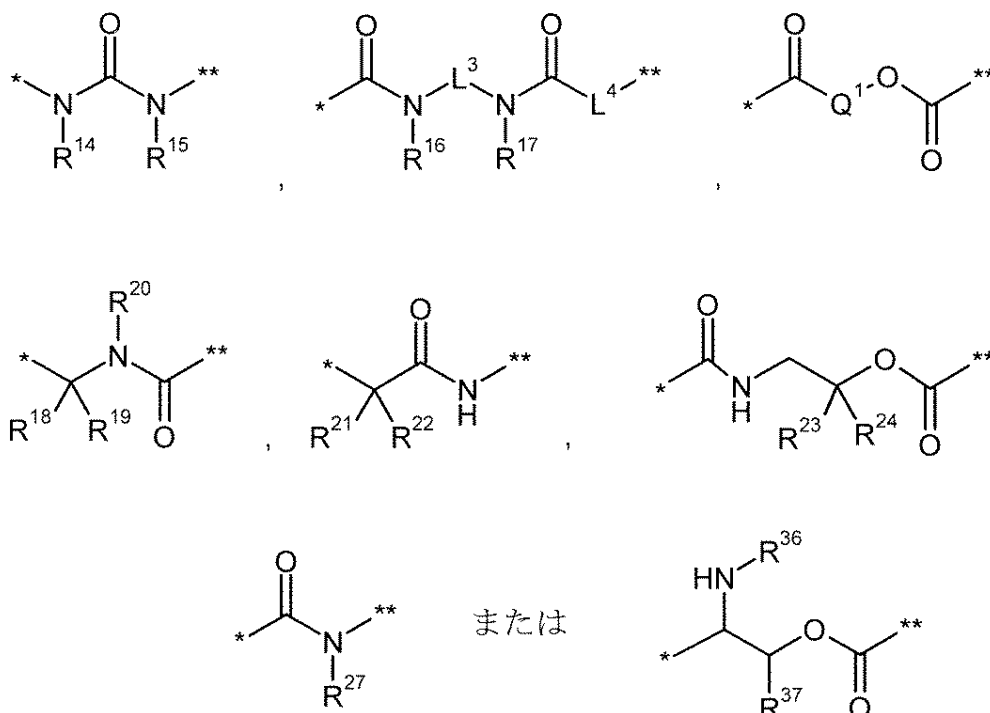
かつ

20

ここで (C₂ - C₆) -アルカンジイルは、1 または 2 個のメチル置換基によって置換されてもよく、

B は、結合または式

【化 4 9】



30

40

の基であり、

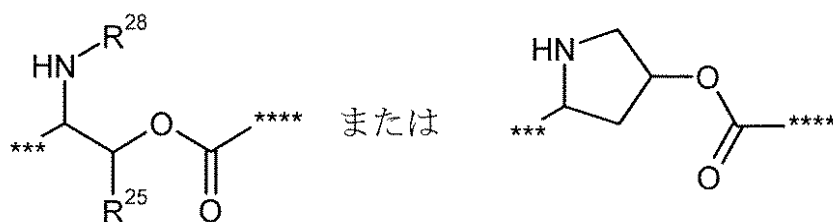
式中

* は、L ¹ との結合部位を示し、* * は、L ² との結合部位を示し、L ³ は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

50

L⁴ は、結合または式

【化 5 0】



10

の基であり、

式中

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、L² との結合部位を示し、

R²⁵ は、水素またはメチルであり、

R²⁸ は、水素、メチルカルボニルまたは tert-ブチルオキシカルボニルであり、Q

¹ は、4員～7員の複素環であり、

R¹⁴ は、水素であり、

R¹⁵ は、水素であり、

R¹⁶ は、水素またはメチルであり、

R¹⁷ は、水素またはメチルであるか、または

R¹⁶ および R¹⁷ は、それらが結合される原子とともにピペラジニル環を形成し、

R¹⁸ は、水素であり、

R¹⁹ は、水素、メチル、プロパン-2-イル、2-メチルプロパン-1-イルまたは 1-メチルプロパン-1-イルであり、

R²⁰ は、水素またはメチルであるか、

または

R¹⁹ および R²⁰ は、それらが結合される原子とともに、ピロリジニル環を形成し、

R²¹ は、水素またはメチルであり、

R²² は、水素またはメチルであるか、

または

R²¹ および R²² は、それらが結合される原子とともにシクロプロピル環を形成し、

R²³ は、メチルであり、

R²⁴ は、水素またはメチルであり、

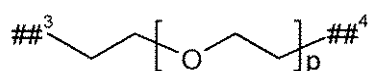
R²⁷ は、水素であり、

R³⁶ は、水素、(C₁-C₄)-アルキルカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニル、またはベンジルオキシカルボニルであり、

R³⁷ は、水素またはメチルであり、

L² は、直鎖(C₂-C₆)-アルカンジイルであるか、あるいは式

【化 5 1】



の基であり、

式中

p は、2～6の数であり、

##³ は、B基との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

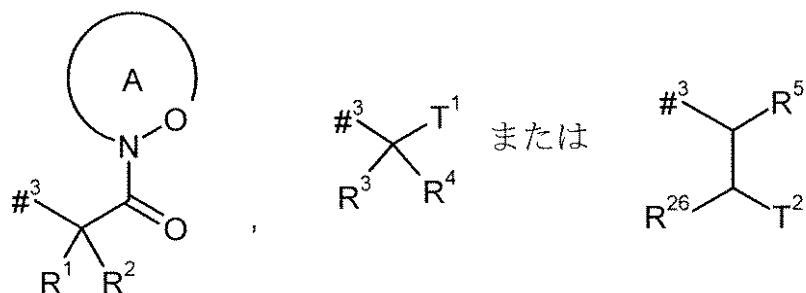
ここで(C₂-C₁₀)-アルカンジイルは、1または2個のメチル置換基によって置換

50

されてもよく、

Dは、式

【化52】



10

の基であり、

式中

#³は、窒素原子との結合部位を示し、

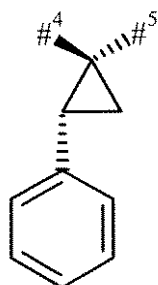
R¹は、水素であり、

R²は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルもしくは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹およびR²は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化53】



30

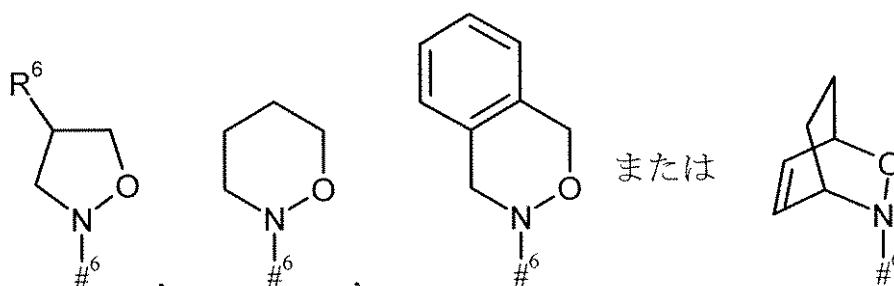
の(1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
式中、

#⁴は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁵は、カルボニル基との結合部位を示し、

環Aにはその中にN-O部分が存在し、式

【化54】



40

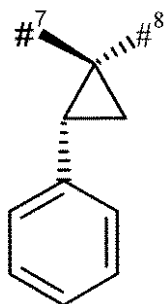
の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、
式中、

#⁶は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

50

R³ は、水素であり、
 R⁴ は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、
 または
 R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式
 【化55】



10

の (1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
 式中、

#⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

20

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式 -C(=O)-OR⁷、-C(=O)-NR⁸R⁹、-C(=O)-NH-NH-R¹⁰ または -CH₂-O-R¹¹ の基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

または

R⁸ および R⁹ は、それらが結合される窒素原子とともに、4員～7員の複素環を形成し、

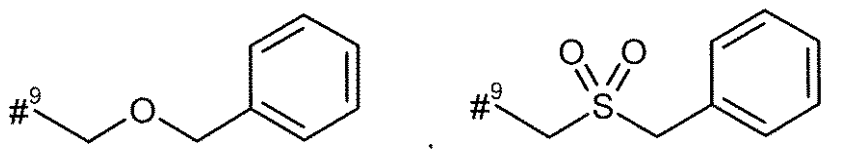
30

R¹⁰ は、ベンゾイルであり、

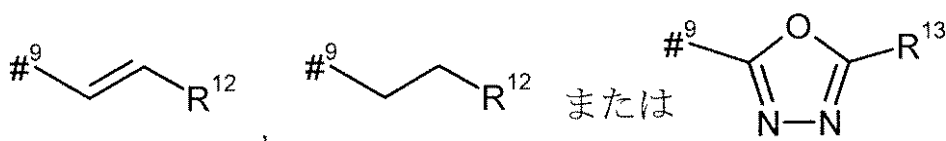
R¹¹ はベンジルであり、これは、フェニル基の中で、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R⁵ は、水素、メチルまたは式

【化56】



40



の基であり、

式中、

#⁹ は、-CHC(R²⁶)-T² との結合部位を示し、

50

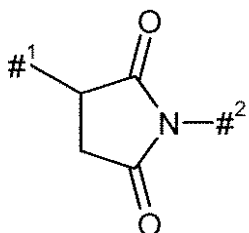
R^{12} はフェニルであって、これは、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式 $-S(O)_2OH$ の基によって置換されてもよく、
 R^{13} はフェニルであって、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、
 R^{26} は、水素またはヒドロキシであり、
 T^2 は、フェニル、ベンジル、1H-インドール-3-イルまたは1H-インドール-3-イルメチルであり、
 R^{35} は、メチルまたはヒドロキシである、
 結合剤-薬物複合体、
 、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

10

【0065】

本発明の好ましい主題は、一般式 (Ia) の結合剤-薬物複合体であって、ここで n は 1~10 の数であり、
 AK は、 AK_1 または AK_2 であり、
 式中、
 AK_1 は、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 または D02-6 の6つのCDR配列、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 または D02-6 の可変軽鎖および可変重鎖、または抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 または D02-6 の軽鎖および重鎖を含み、かつ結合剤のシステイン残基の硫黄原子を介してG基に結合される抗体であり、
 AK_2 は、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 または D02-6 の6つのCDR配列、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 または D02-6 の可変軽鎖および可変重鎖、または抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 または D02-6 の軽鎖および重鎖を含み、かつ結合剤のリジン残基のNH側鎖基を介してG基に結合される抗体であり、
 G は、 $AK = AK_1$ である場合、式
 【化57】

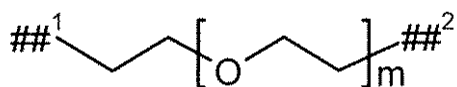
20



30

の基であり、
 式中、
 $\#^1$ は、結合剤のシステイン残基との結合部位を示し、
 $\#^2$ は、 L^1 基との結合部位を示しているか、
 または
 $AK = AK_2$ である場合、カルボニルであり、
 L^1 は、結合、または直鎖 ($C_2 - C_6$) -アルカンジイル、式
 【化58】

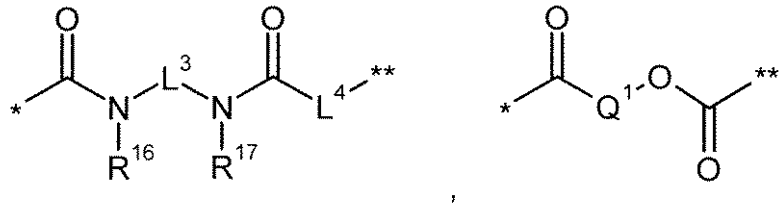
40



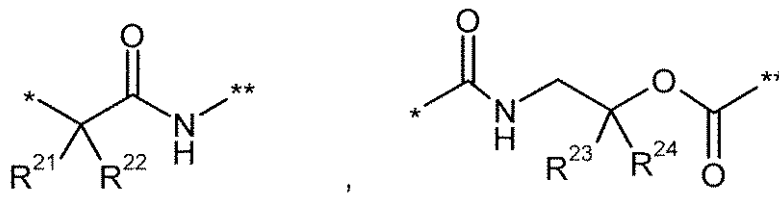
の基であり、

50

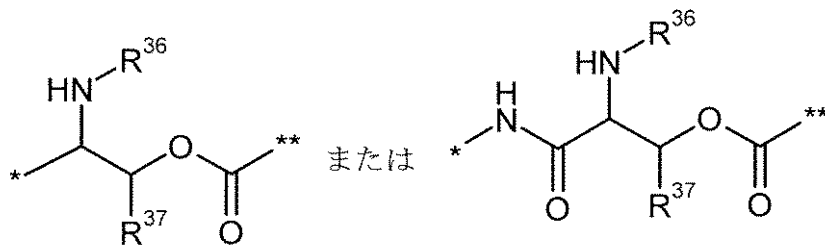
式中、 m は、2または3の数であり、
 $\# \#^1$ は、G基との結合部位を示し、
 $\# \#^2$ は、B基との結合部位を示し、
 ここで $(C_2 - C_6)$ -アルカンジイルは、1または2個のメチル置換基によって置換されてもよく、
 Bは、結合または式
 【化59】



10

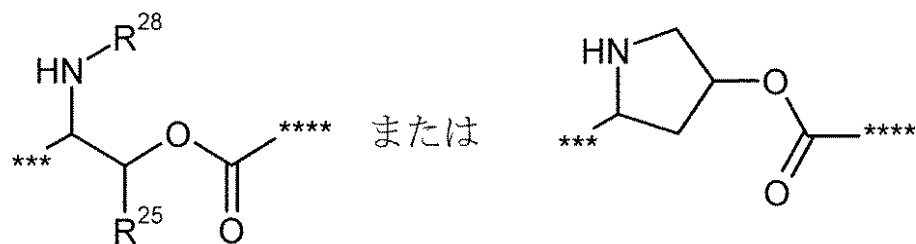


20



30

の基であり、
 式中、
 $*$ は、 L^1 との結合部位を示し、
 $**$ は、 L^2 との結合部位を示し、
 L^3 は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、
 L^4 は、結合または式
 【化60】



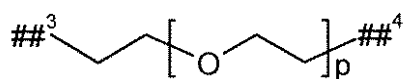
40

の基であり、
 $***$ は、カルボニル基との結合部位を示し、
 $****$ は、 L^2 との結合部位を示し、

50

R^{25} はメチルであり、
 R^{28} は、水素、メチルカルボニルまたは *tert*-ブチルオキシカルボニルであり、 Q^1 は、ピペリジン-1,4-ジイルであり、
 R^{16} は、水素またはメチルであり、
 R^{17} は、水素またはメチルであるか、
 または
 R^{16} および R^{17} は、それらが結合される原子とともに、ピペラジニル環を形成し、
 R^{21} は、水素またはメチルであり、
 R^{22} は、水素またはメチルであるか、
 または
 R^{21} および R^{22} は、それらが結合される原子とともにシクロプロピル環を形成し、
 R^{23} はメチルであり、
 R^{24} は、水素であり、
 R^{36} は、水素、メチルカルボニルまたは *tert*-ブチルオキシカルボニルであり、 R^{37} は、水素またはメチルであり、
 L^2 は、直鎖 ($C_2 - C_6$) -アルカンジイルであるか、あるいは式
 【化61】

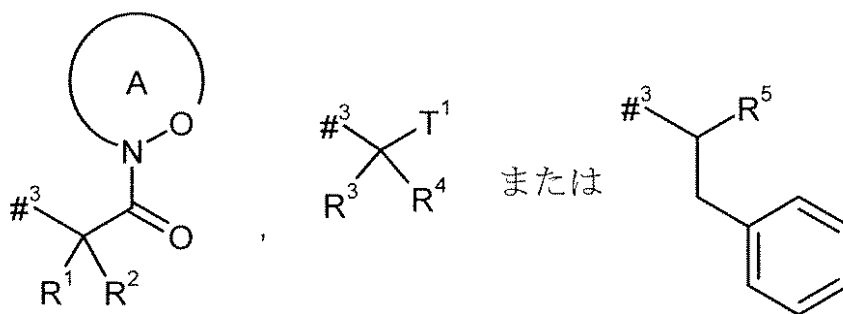
10



20

の基であり、
 式中、
 p は、2～6の数であり、
 $##^3$ は、B基との結合部位を示し、
 $##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、
 D は、式
 【化62】

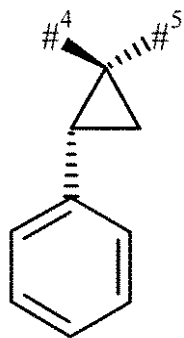
30



40

の基であり、
 式中、
 $#^3$ は、窒素原子との結合部位を示し、
 R^1 は、水素であり、
 R^2 は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1*H*-インドール-3-イルメチルであるか、
 または
 R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 6 3】



10

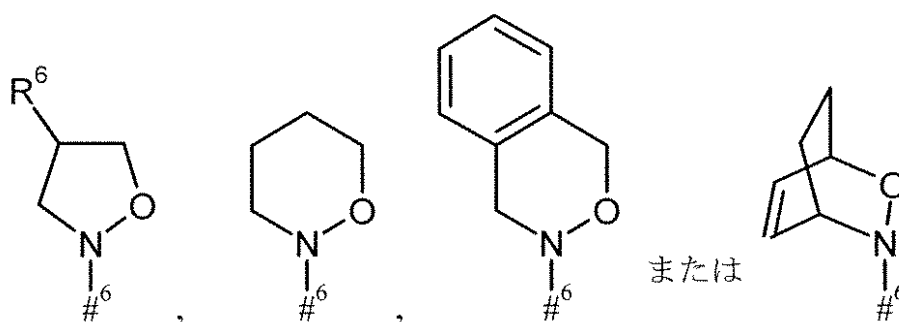
の (1 S, 2 R) - 2 - フェニルシクロプロパン - 1 , 1 - ジイル基を形成し、
式中、

4 は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

5 は、カルボニル基との結合部位を示し、

環 A にはその中に N - O 部分が存在し、式

【化 6 4】



20

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、

式中、

6 は、カルボニル基との結合部位を示し、

R 6 は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

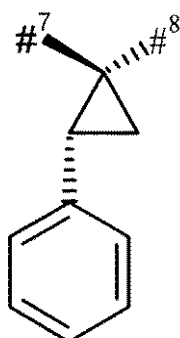
R 3 は、水素であり、

R 4 はベンジル、4 - ヒドロキシベンジル、1 - フェニルエチルまたは 1 H - インドール
- 3 - イルメチルであるか、

または

R 3 および R 4 は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 6 5】



30

40

50

の (1 S, 2 R) - 2 - フェニルシクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、
式中

#⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式 - C (= O) - O R⁷、- C (= O) - N R⁸ R⁹ または - C H₂ - O - R¹
の基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n - プロピル、tert - ブチル、ベンジルまたはアダ
マンチルメチルであり、

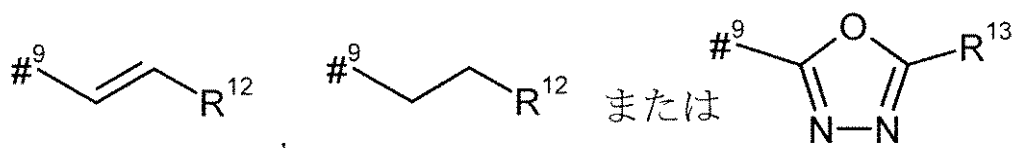
R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n - プロピルまたはベンジルであり、

R¹¹ はベンジルであり、これは、フェニル基の中で、メトキシカルボニルまたはカルボ
キシルによって置換されてもよく、

R⁵ は、水素、メチルまたは式

【化 6 6】



の基であり、

式中

#⁹ は、- C H C H₂ フェニルとの結合部位を示し、

R¹² はフェニルであって、これは、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式 - S (
O)₂ O H の基によって置換されてもよく、

R¹³ はフェニルであって、これは、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置
換されてもよく、

R³⁵ は、メチルまたはヒドロキシである、

結合剤 - 薬物複合体、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0 0 6 6】

本発明の好ましい主題は、上記等の一般式 (I a) の結合剤 - 薬物複合体であって、n
は 1 ~ 1 0 の数であり、

A K は、A K₁ または A K₂ であり、

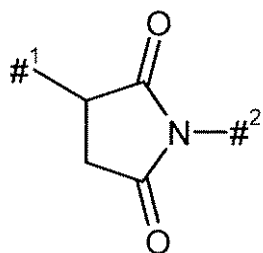
式中、

A K₁ は、抗体 B 0 1 - 3、B 0 1 - 1 0、M 3 1 - B 0 1 または D 0 2 - 6 の 6 つの C
D R 配列、抗体 B 0 1 - 3、B 0 1 - 1 0、M 3 1 - B 0 1 または D 0 2 - 6 の可変軽鎖
および可変重鎖、または抗体 B 0 1 - 3、B 0 1 - 1 0、M 3 1 - B 0 1 または D 0 2 -
6 の軽鎖および重鎖を含み、かつ結合剤のシステイン残基の硫黄原子を介して G 基に結合
される抗体であり、

A K₂ は、抗体 B 0 1 - 3、B 0 1 - 1 0、M 3 1 - B 0 1 または D 0 2 - 6 の 6 つの C
D R 配列、抗体 B 0 1 - 3、B 0 1 - 1 0、M 3 1 - B 0 1 または D 0 2 - 6 の可変軽鎖
および可変重鎖、または抗体 B 0 1 - 3、B 0 1 - 1 0、M 3 1 - B 0 1 または D 0 2 -
6 の軽鎖および重鎖を含み、かつ結合剤のリジン残基の N H 側鎖基を介して G 基に結合さ
れる抗体であり、

G は、A K = A K₁ である場合、式

【化 6 7】



の基であり、

10

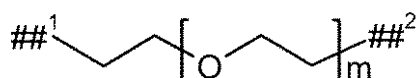
式中、

#¹ は、結合剤のシステイン残基との結合部位を示し、#² は、L¹ 基との結合部位を示しているか、

または

AK = AK₂ である場合は、カルボニルであり、L¹ は、結合、または直鎖 (C₂ - C₆) - アルカンジイル、式

【化 6 8】



20

の基であり、

式中、

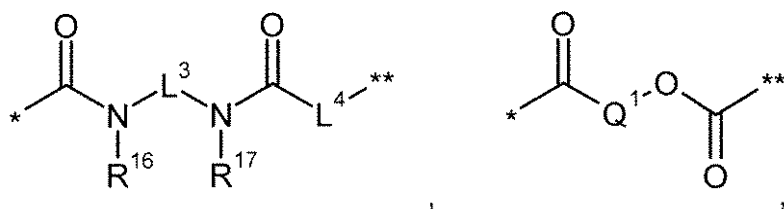
m は、2 または 3 の数であり、

##¹ は、G 基との結合部位を示し、##² は、B 基との結合部位を示し、ここで (C₂ - C₆) - アルカンジイルは、1 または 2 個のメチル置換基によって置換されてもよく、

B は、結合または式

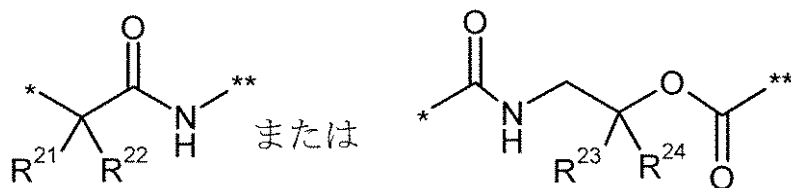
30

【化 6 9】



,

40



または

の基であり、

式中、

* は、L¹ との結合部位を示し、** は、L² との結合部位を示し、

50

L³ は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L⁴ は、結合または式

【化 7 0】



10

の基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、L² との結合部位を示し、

R²⁵ はメチルであり、

R²⁸ は、水素、メチルカルボニルまたはtert-ブチルオキシカルボニルであり、Q

¹ は、ピペリジン-1, 4-ジイルであり、

R¹⁶ は、水素またはメチルであり、

R¹⁷ は、水素またはメチルであるか、

20

または

R¹⁶ および R¹⁷ は、それらが結合される原子とともにピペラジニル環を形成し、

R²¹ は、水素またはメチルであり、

R²² は、水素またはメチルであるか、

または

R²¹ および R²² は、それらが結合される原子とともにシクロプロピル環を形成し、

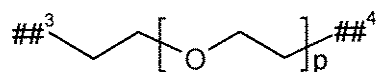
R²³ はメチルであり、

R²⁴ は、水素であり、

L² は、直鎖(C₂-C₆)-アルカンジイルであるか、あるいは式

【化 7 1】

30



の基であり、

式中、

p は、2～6の数であり、

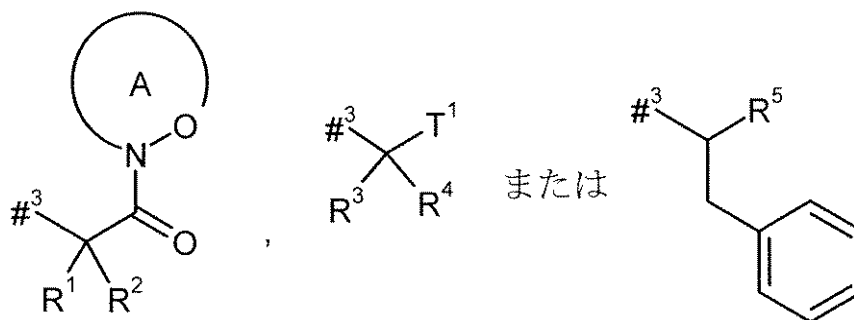
##³ は、B基との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

D は、式

40

【化 7 2】



10

の基であり、

式中、

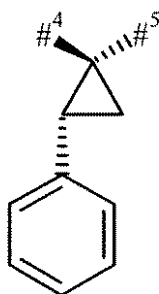
#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

R¹ は、水素であり、

R² は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 7 3】



20

の (1S, 2R) - 2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

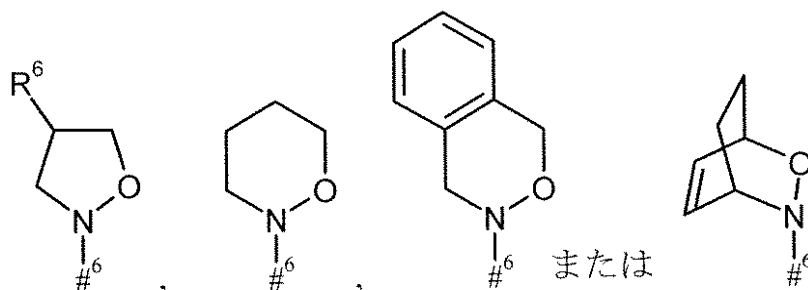
式中、

#⁴ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

環 A にはその中に N-O 部分が存在し、式

【化 7 4】



40

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、

式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

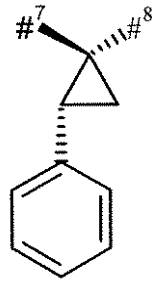
R³ は、水素であり、

R³ は、水素であり、

R⁴ は、ベンジル、1-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール

50

ルー 3-イルメチルであるか、または
 R^3 および R^4 は、それらが結合している炭素原子とともに、式
 【化 7 5】



10

の (1S, 2R)-2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
 式中、

#7 は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#8 は、基 T^1 との結合部位を示し、

T^1 は、式 $-C(=O)-OR^7$ 、 $-C(=O)-NR^8R^9$ または $-CH_2-O-R^{11}$ の基であり、 R^7 は、水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、*tert*-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

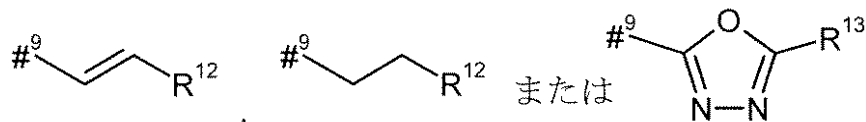
R^8 は、水素またはメチルであり、

R^9 は、水素、メチル、エチル、*n*-プロピルまたはベンジルであり、

R^{11} はベンジルであり、これは、フェニル基の中で、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R^5 は、水素、メチルまたは式

【化 7 6】



30

の基であり、

式中、

#9 は、 $-CHCH_2$ フェニルとの結合部位を示し、

R^{12} はフェニルであって、これは、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式 $-S(O)_2OH$ の基によって置換されてもよく、

R^{13} はフェニルであって、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R^{35} はメチルまたはヒドロキシである、

結合剤-薬物複合体、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

40

【0067】

本発明の好ましい主題は、上記等の一般式 (Ia) の結合剤-薬物複合体であって、*n* は 1~10 の数であり、

AK は、 AK_2 であり、

式中、

AK_2 は、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 または D02-6 の 6 つの CDR 配列、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 または D02-6 の可変軽鎖および可変重鎖、または抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 または D02-6 の軽鎖および重鎖を含み、かつ結合剤のリジン残基の NH 側鎖基を介して G 基に結合される抗体であり、

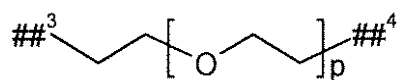
50

Gは、カルボニルであり、

L¹は、結合であり、

Bは、結合であり、

L²は、直鎖(C₃ - C₆) - アルカンジイルであるか、あるいは式【化77】



の基であり、

式中、

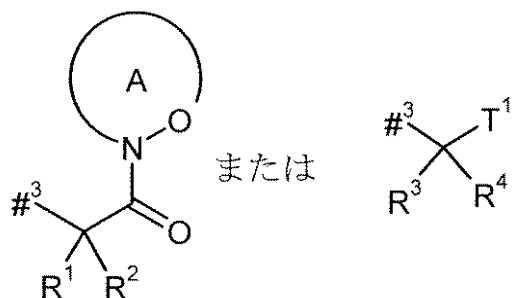
pは、2または3の数であり、

##³は、B基との結合部位を示し、

##⁴は、窒素原子との結合部位を示し、

Dは、式

【化78】



の基であり、

式中、##³は、窒素原子との結合部位を示し、

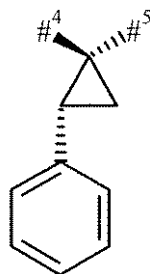
R¹は、水素であり、

R²は、ベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹およびR²は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化79】



の(1S, 2R) - 2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
式中、

##⁴は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

##⁵は、カルボニル基との結合部位を示し、

環Aにはその中にN-O部分が存在し、式

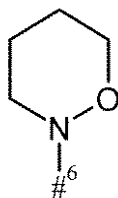
10

20

30

40

【化 8 0】



の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、
式中、

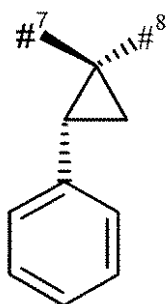
#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R³ は、水素であり、

R⁴ は、ベンジルまたは 1 H-インドール-3-イルメチルであるか、
または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 8 1】



の (1 S, 2 R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
式中、

#⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式 -C(=O)-OR⁷ または -C(=O)-NR⁸R⁹ の基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素であり、

R⁹ は、水素またはベンジルであり、

R^{3 5} は、メチルである、

結合剤-薬物複合体、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0068】

本発明の好ましい主題は、上記等の一般式 (I a) の結合剤-薬物複合体であって、n
は 1 ~ 10 の数であり、

AK は、AK₂ であり、

AK₂ は、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 または D02-6 の 6 つの CDR 配列、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 または D02-6 の可変軽鎖および可変重鎖、または抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 または D02-6 の軽鎖および重鎖を含み、かつ結合剤のリジン残基の NH 側鎖基を介して G 基に結合される抗体であり、

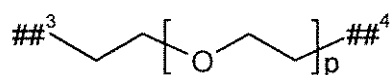
G は、カルボニルであり、

L¹ は、結合であり、

Bは、結合であり、

L²は、直鎖(C₃ - C₆) - アルカンジイルであるか、あるいは式

【化82】



の基であり、

式中、

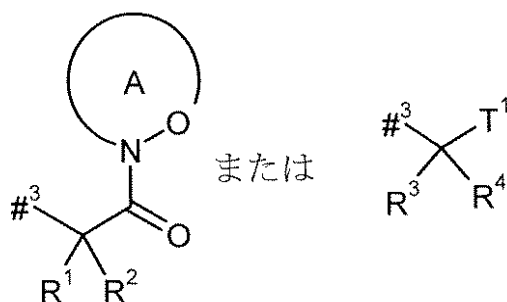
pは、2または3の数であり、

##³は、B基との結合部位を示し、

##⁴は、窒素原子との結合部位を示し、

Dは、式

【化83】



の基であり、

式中、

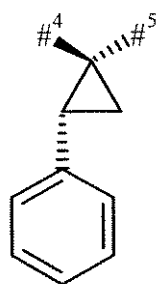
#³は、窒素原子との結合部位を示し、

R¹は、水素であり、

R²は、4-ヒドロキシベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、または

R¹およびR²は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化84】



の(1S, 2R) - 2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

#⁴は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁵は、カルボニル基との結合部位を示し、

環Aにはその中にN-O部分が存在し、式

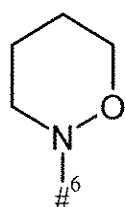
10

20

30

40

【化 8 5】



の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、
式中、

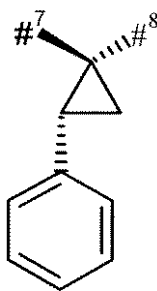
6 は、カルボニル基との結合部位を示し、

R³ は、水素であり、

R⁴ は、4-ヒドロキシベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 8 6】



の (1S, 2R) - 2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
式中、

7 は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

8 は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式 -C(=O)-OR⁷ または -C(=O)-NR⁸R⁹ の基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素であり、

R⁹ は、水素またはベンジルであり、

R³⁵ は、メチルである、

結合剤-薬物複合体、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0069】

本発明の好ましい主題は、上記等の一般式 (I a) の結合剤-薬物複合体であって、n は 1 ~ 10 の数であり、

AK は、AK₁ であり、

AK₁ は、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 または D02-6 の 6 つの CDR 配列、抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 または D02-6 の可変軽鎖および可変重鎖、または抗体 B01-3、B01-10、M31-B01 または D02-6 の軽鎖および重鎖を含み、かつ結合剤のシステイン残基の硫黄原子を介して G 基に結合される抗体であり、

G は、式

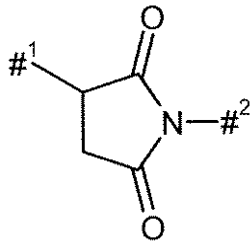
10

20

30

40

【化 8 7】



の基であり、

10

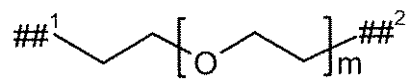
式中、

#¹ は、結合剤のシステイン残基との結合部位を示し、

#² は、L¹ 基との結合部位を示し、

L¹ は、結合、または直鎖 (C₃ - C₅) - アルカンジイルまたは式

【化 8 8】



20

の基であり、

式中、

m は、2 または 3 の数であり、

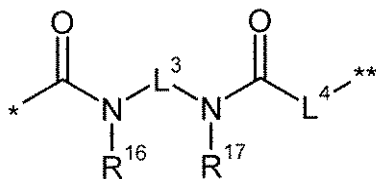
##¹ は、G 基との結合部位を示し、

##² は、B 基との結合部位を示し、

ここで (C₃ - C₅) - アルカンジイルは、1 または 2 個のメチル置換基によって置換されてもよく、

B は、結合または式

【化 8 9】



30

の基であり、

式中、

* は、L¹ との結合部位を示し、

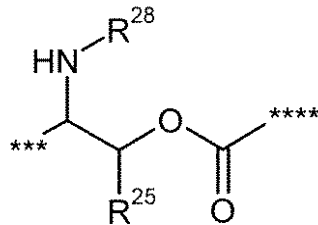
** は、L² との結合部位を示し、

40

L³ は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L⁴ は、結合または式

【化 9 0】



の基であり、

10

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、L² との結合部位を示し、

R²⁵ は、メチルであり、

R²⁸ は、水素、メチルカルボニルまたはtert-ブチルオキシカルボニルであり、R

¹⁶ は、水素またはメチルであり、

R¹⁷ は、水素またはメチルであるか、

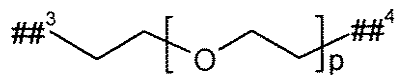
または

R¹⁶ および R¹⁷ は、それらが結合される原子とともにピペラジニル環を形成し、

L² は、直鎖(C₃ - C₅) - アルカンジイル、または式

20

【化 9 1】



の基であり、

p は、2 または 3 の数であり、

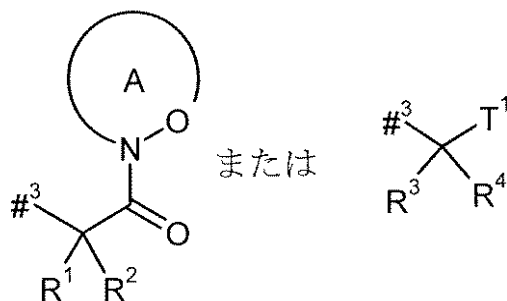
##³ は、B 基との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

30

D は、式

【化 9 2】



40

の基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

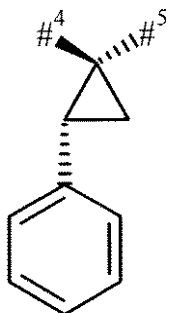
R¹ は、水素であり、

R² は、ベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 9 3】



10

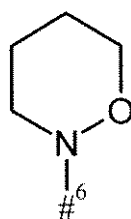
の (1 S, 2 R) - 2 - フェニルシクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、
式中、

4 は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

5 は、カルボニル基との結合部位を示し、

環 A にはその中に N - O 部分が存在し、式

【化 9 4】



20

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、
式中、

6 は、カルボニル基との結合部位を示し、

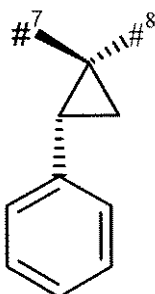
R 3 は、水素であり、

R 4 は、ベンジルまたは 1 H - インドール - 3 - イルメチルであるか、

または

R 3 および R 4 は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 9 5】



40

の (1 S, 2 R) - 2 - フェニルシクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、
式中、

7 は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

8 は、基 T 1 との結合部位を示し、

T 1 は、式 - C (= O) - O R 7 または - C (= O) - N R 8 R 9 の基であり、

式中、

R 7 は、水素、メチル、エチル、n - プロピル、tert - ブチル、ベンジルまたはアダ
マンチルメチルであり、

R 8 は、水素であり、

50

R⁹ は、水素またはベンジルであり、
 R^{3 5} は、メチルである、
 結合剤－薬物複合体、
 、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0070】

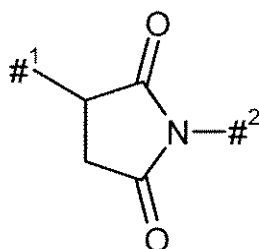
本発明の好ましい主題は、上記等の一般式（I a）の結合剤－薬物複合体であって、n
 は1～10の数であり、

AKは、AK₁であり、

AK₁は、抗体B01-3、B01-10、M31-B01またはD02-6の6つのC
 DR配列、抗体B01-3、B01-10、M31-B01またはD02-6の可変軽鎖
 および可変重鎖、または抗体B01-3、B01-10、M31-B01またはD02-
 6の軽鎖および重鎖を含み、かつ結合剤のシステイン残基の硫黄原子を介してG基に結合
 される抗体であり、

Gは、式

【化96】



の基であり、

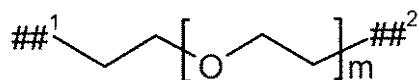
式中、

#¹ は、結合剤のシステイン残基との結合部位を示し、

#² は、L¹ 基との結合部位を示し、

L¹ は、結合、または直鎖（C₃－C₅）－アルカンジイルまたは式

【化97】



の基であり、

式中、

mは、2または3の数であり、

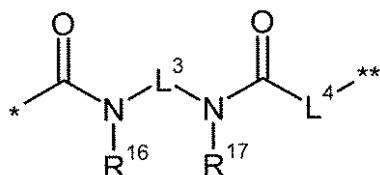
##¹ は、G基との結合部位を示し、

##² は、B基との結合部位を示し、

ここで（C₃－C₅）－アルカンジイルは、1または2個のメチル置換基によって置換さ
 れてもよく、

Bは、結合または式

【化98】



の基であり、

式中、

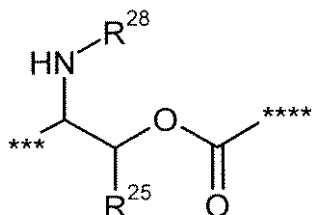
* は、 L^1 との結合部位を示し、

** は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L^4 は、結合または式

【化99】



10

の基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、 L^2 との結合部位を示し、

R^{25} は、メチルであり、

R^{28} は、水素、メチルカルボニルまたはtert-ブチルオキシカルボニルであり、 R 20

L^6 は、水素またはメチルであり、

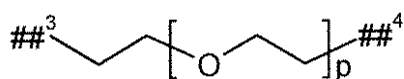
R^{17} は、水素またはメチルであるか、

または

R^{16} および R^{17} は、それらが結合される原子とともにピペラジニル環を形成し、

L^2 は、直鎖 ($C_3 - C_5$) -アルカンジイルであるか、あるいは式

【化100】



30

の基であり、

式中、

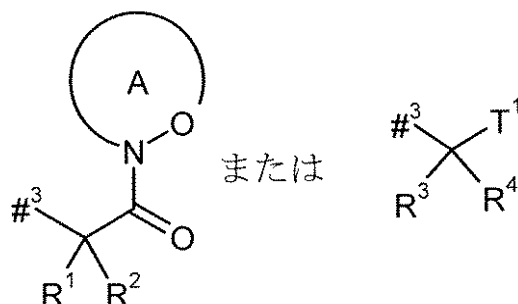
p は、2 または 3 の数であり、

##³ は、B 基との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

D は、式

【化101】



40

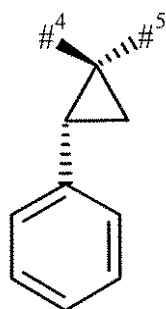
の基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

50

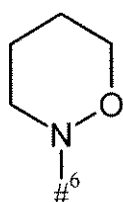
R¹ は、水素であり、
 R² は、4-ヒドロキシベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、または
 R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式
 【化102】



10

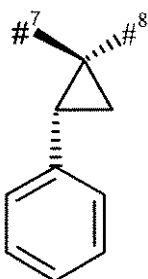
の(1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
 式中、
 #⁴ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、
 #⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、
 環Aにはその中にN-O部分が存在し、式
 【化103】

20



の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、
 式中、
 #⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、
 R³ は、水素であり、
 R⁴ は、4-ヒドロキシベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、または
 R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式
 【化104】

30



40

の(1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
 式中、
 #⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、
 #⁸ は、基T¹との結合部位を示し、
 T¹ は、式-C(=O)-OR⁷または-C(=O)-NR⁸R⁹の基であり、

50

式中

R^7 は、水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、*tert*-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R^8 は、水素であり、

R^9 は、水素またはベンジルであり、

R^{35} は、メチルである、

結合剤-薬物複合体、

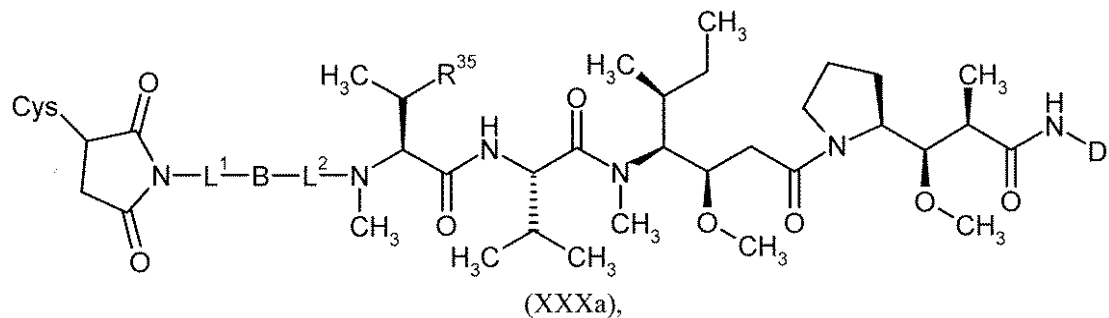
、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0071】

本発明によってさらに提供されるのは、式 (XXXa) の化合物：

10

【化105】



20

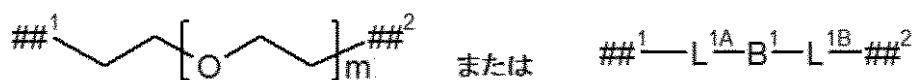
であって、

式中、

Cys は、側鎖の硫黄原子を介してスクシンイミドの炭素原子に結合されるシステイン残基であり、

L^1 は、結合、または直鎖 ($C_1 - C_{10}$) -アルカンジイル、式

【化106】



30

の基であり、

式中、

m は、2～6の数であり、

$##^1$ は、G基との結合部位を示し、

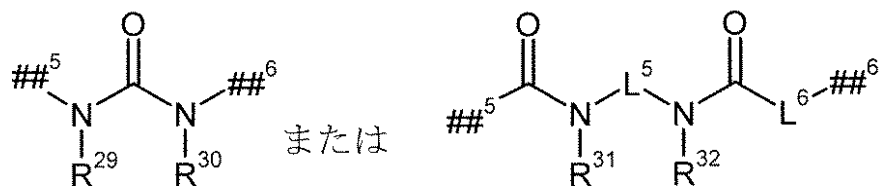
$##^2$ は、B基との結合部位を示し、

L^{1A} は、直鎖 ($C_2 - C_{10}$) -アルカンジイルであり、

B^1 は、式

【化107】

40



の基であり、

$##^5$ は、基 L^{1A} との結合部位を示し、

$##^6$ は、基 L^{1B} との結合部位を示し、

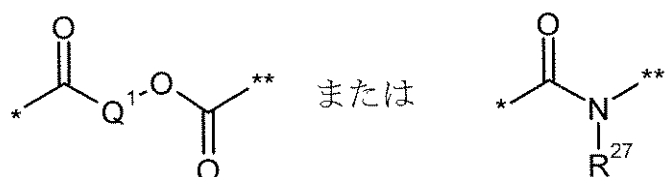
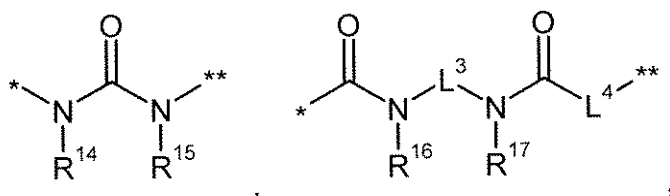
L^5 は、結合または ($C_2 - C_4$) -アルカンジイルであり、

50

L^6 は、結合であり、
 R^{29} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、
 R^{30} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであるか、または
 R^{29} および R^{30} は、それらが結合される原子とともに 5 員または 6 員の複素環を形成し、
 R^{31} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、
 R^{32} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであるか、
 または
 R^{31} および R^{32} は、それらが結合される原子とともに 5 員または 6 員の複素環を形成し、
 L^{1B} は、直鎖 $(C_2 - C_{10})$ - アルカンジイルであり、かつ
 ここで $(C_1 - C_{10})$ - アルカンジイルは、メチル、ヒドロキシおよびベンジルからなる基より互いに独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されてもよく、
 かつ
 ここでアルカンジイル鎖の 2 つの炭素原子は、互いに対して 1, 2、1, 3 または 1, 4 の関係で、それらの間に位置する任意の炭素原子の包含によって、架橋されて、 $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、
 B は、結合または式
 【化 108】

10

20



30

の基であり、
 式中、
 * は、 L^1 との結合部位を示し、
 ** は、 L^2 との結合部位を示し、
 P は、O または NH であり、
 L^3 は、結合または $(C_2 - C_4)$ - アルカンジイルであり、
 L^4 は、結合であり、
 Q^1 は、4 員 ~ 7 員の複素環であり、
 Q^2 は、3 員 ~ 7 員の炭素環または 4 員 ~ 7 員の複素環であり、
 R^{14} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、
 R^{15} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであるか、
 または
 R^{14} および R^{15} は、それらが結合される原子とともに 5 員または 6 員の複素環を形成し、
 R^{16} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、
 R^{17} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであるか、
 または

40

50

R^{16} および R^{17} は、それらが結合される原子とともに 5 員または 6 員の複素環を形成し、

R^{18} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

R^{19} は、水素または天然の α - アミノ酸のまたはそのホモログまたは異性体の側鎖基であり、

R^{20} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであるか、

または

R^{19} および R^{20} は、それらが結合される原子とともにピロリジニル環を形成し、

R^{21} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

R^{22} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであるか、

10

または

R^{21} および R^{22} は、それらが結合される原子とともに、3 員～7 員の炭素環を形成し、

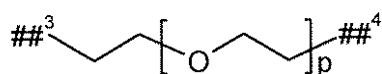
R^{23} は、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

R^{24} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

R^{27} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

L^2 は、直鎖 $(C_2 - C_{10})$ - アルカンジイルであるか、あるいは式

【化 109】



20

の基であり、

式中、

p は、2～6 の数であり、

$##^3$ は、B 基との結合部位を示し、

$##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、

ここで $(C_2 - C_{10})$ - アルカンジイルは、メチル、ヒドロキシおよびベンジルからなる基より互いに独立して選択される 1～4 個の置換基で置換されてもよく、

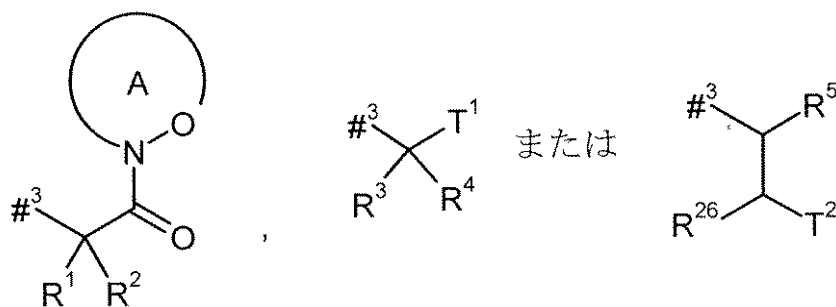
30

かつ

ここでアルカンジイル鎖の 2 つの炭素原子は、互いに対して 1, 2, 1, 3 または 1, 4 の関係で、それらの間に位置する任意の炭素原子の包含によって、架橋されて、 $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

D は、式

【化 110】



40

の基であり、

式中、

$##^3$ は、窒素原子との結合部位を示し、

R^1 は、水素またはメチルであり、

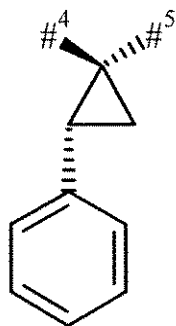
50

R^2 は、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニル-エチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化111】



10

の(1*S*, 2*R*)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、式中、

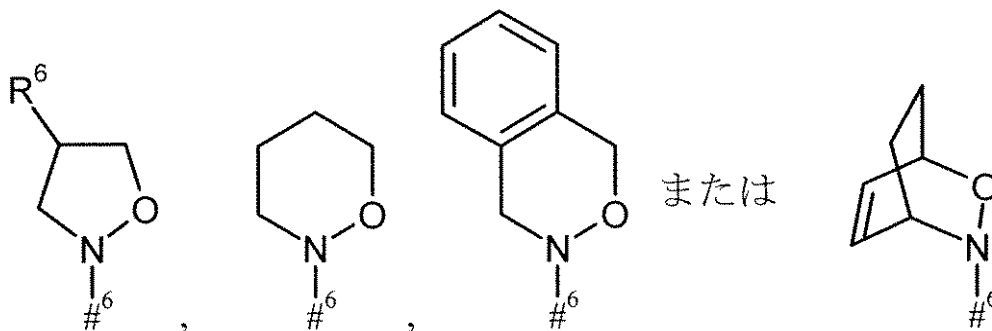
20

#4 は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#5 は、カルボニル基との結合部位を示し、

環Aにはその中にN-O部分が存在し、式

【化112】



30

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、式中、

#6 は、カルボニル基との結合部位を示し、

R^6 は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

40

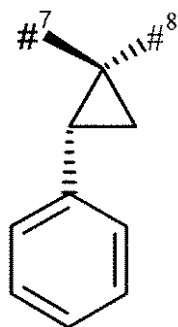
R^3 は、水素またはメチルであり、

R^4 は、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニル-エチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R^3 および R^4 は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 1 1 3】



10

の (1 S, 2 R) - 2 - フェニルシクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、
式中、

#⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式 - C (= O) - O R⁷、- C (= O) - N R⁸ R⁹、- C (= O) - N H - N H - R¹⁰ または - C H₂ - O - R¹¹ の基であり、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n - プロピル、tert - ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、

20

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n - プロピルまたはベンジルであるか、
または

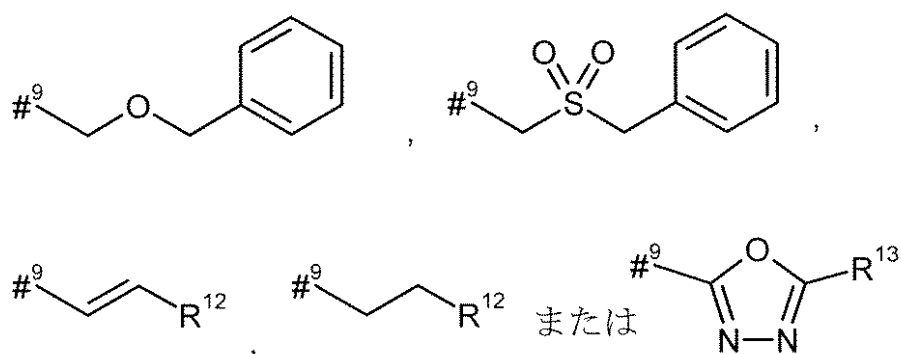
R⁸ および R⁹ は、それらが結合される窒素原子とともに、4 員 ~ 7 員の複素環を形成し、

R¹⁰ は、ベンゾイルであり、

R¹¹ はベンジルであり、これは、フェニル基の中で、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R⁵ は、水素、メチルまたは式

【化 1 1 4】



30

40

の基であり、

#⁹ は、- C H C (R²⁶) - T² との結合部位を示し、

R¹² はフェニルであって、これは、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式 - S (O)₂ O H の基によって置換されてもよく、

R¹³ はフェニルであって、これは、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R²⁶ は、水素またはヒドロキシであるか、

T² は、フェニル、ベンジル、1 H - インドール - 3 - イルまたは 1 H - インドール - 3 - イルメチルであり、

50

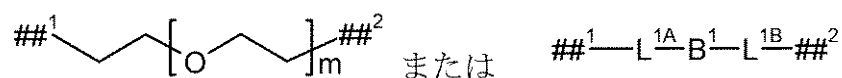
R³⁵は、メチルまたはヒドロキシである、
結合剤－薬物複合体、
、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0072】

本発明の好ましい主題の物質は、上記等の式（XXXa）の化合物であって、Cysは、システイン残基であって、当該システイン残基はスクシンイミドの炭素原子を介し、側鎖の硫黄原子を介して結合されており、

L¹は、結合、または直鎖（C₂－C₆）－アルカンジイル、式

【化115】



10

の基であり、

mは、2または3の数であり、

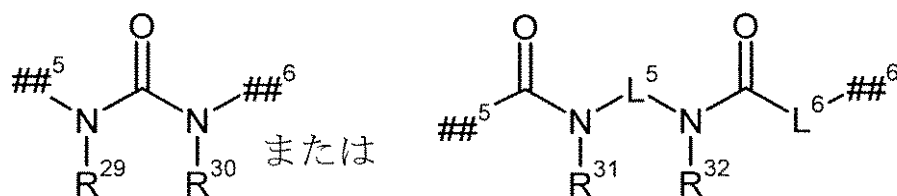
##¹は、G基との結合部位を示し、

##²は、B基との結合部位を示し、

L^{1A}は、直鎖（C₂－C₆）－アルカンジイルであり、

B¹は式

【化116】



20

の基であり、

式中、

##⁵は、基L^{1A}との結合部位を示し、

##⁶は、基L^{1B}との結合部位を示し、

L⁵は、結合であり、

L⁶は、結合であり、

R²⁹は、水素であり、

R³⁰は、水素であり、

R³¹は、水素またはメチルであり、

R³²は、水素またはメチルであり、

L^{1B}は、直鎖（C₂－C₆）－アルカンジイルであり、

かつ

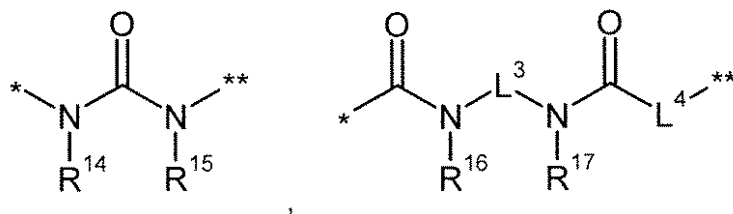
ここで、（C₂－C₆）－アルカンジイルは、1または2個のメチル置換基によって置換されてもよく、

Bは、結合または式

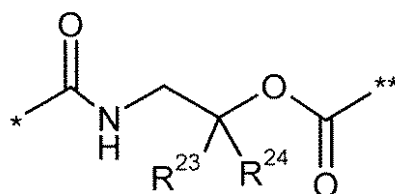
30

40

【化 1 1 7】



または



の基であり、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

** は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L^4 は、結合であり、

R^{14} は、水素であり、

R^{15} は、水素であり、

R^{16} は、水素またはメチルであり、

R^{17} は、水素またはメチルであるか、

または

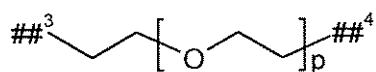
R^{16} および R^{17} は、それらが結合される原子とともにピペラジニル環を形成し、

R^{23} は、メチルであり、

R^{24} は、水素またはメチルであり、

L^2 は、直鎖 ($C_2 - C_6$) -アルカンジイルであるか、あるいは式

【化 1 1 8】



の基であり、

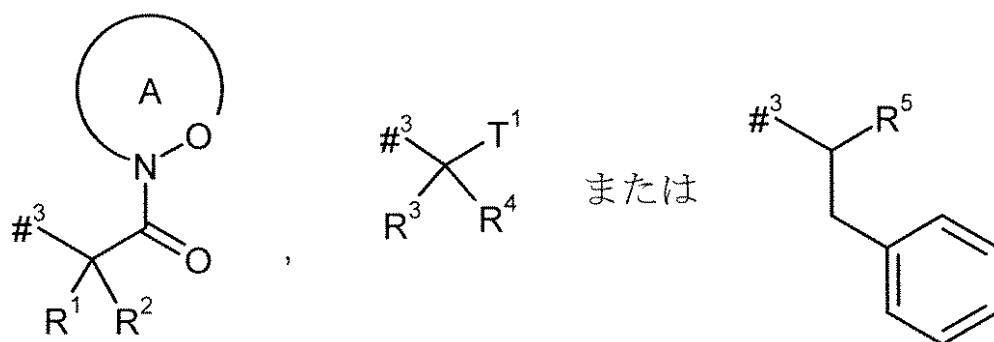
式中、

p は、2 または 3 の数であり、

##³ は、B 基との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、D は、式

【化 1 1 9】



10

の基であり、

式中、

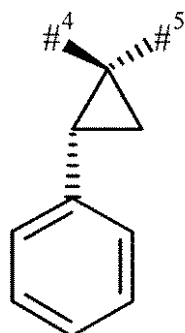
#³ は、窒素原子との結合部位を示し、R¹ は、水素であり、R² は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式

20

【化 1 2 0】



30

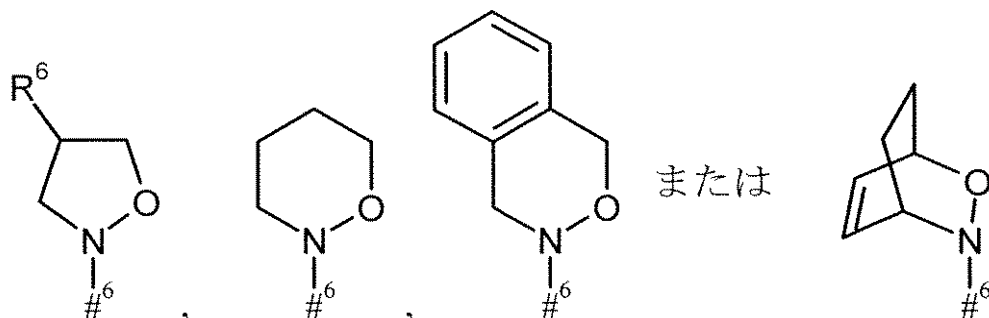
の (1S, 2R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

#⁴ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

環 A にはその中に N-O 部分が存在し、式

【化 1 2 1】



10

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、
式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

R³ は、水素であり、

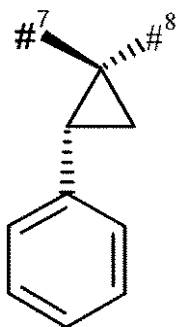
R⁴ は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

20

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 1 2 2】



30

の (1S, 2R) - 2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
式中、

#⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式 -C(=O)-OR⁷、-C(=O)-NR⁸R⁹、-C(=O)-NH-NH-R¹⁰ または -CH₂-O-R¹¹ の基であり、

式中、

40

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

または

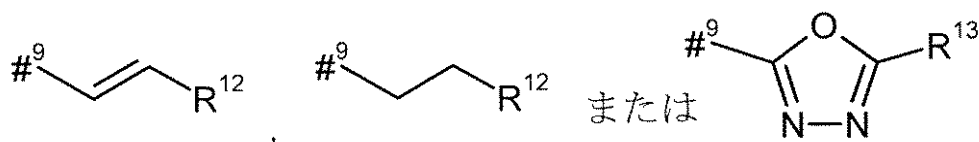
R⁸ および R⁹ は、それらが結合される窒素原子とともに、4員～7員の複素環を形成し、

R¹⁰ はベンゾイルであり、

R¹¹ は、ベンジルであり、これは、フェニル基の中で、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

50

R⁵ は、水素、メチルまたは式
【化 1 2 3】



の基であり、

式中、

#⁹ は、 $-\text{CHCH}_2$ フェニルとの結合部位を示し、

R¹² はフェニルであって、これは、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ の基によって置換されてもよく、

R¹³ はフェニルであって、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R³⁵ は、メチルまたはヒドロキシである、

化合物、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

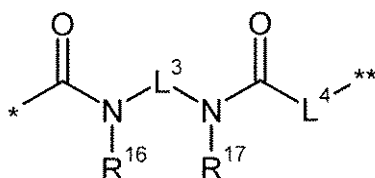
【0073】

本発明の好ましい主題の物質は、上記等の式 (XXXa) の化合物であって、Cys は、システイン残基であって、当該システイン残基はスクシンイミドの炭素原子を介し、側鎖の硫黄原子を介して結合されており、

L¹ は、結合、または直鎖 ($\text{C}_2 - \text{C}_6$) -アルカンジイルであり、

B は、結合または式

【化 1 2 4】



の基であり、

式中、

* は、L¹ との結合部位を示し、

** は、L² との結合部位を示し、

L³ は、結合であり、

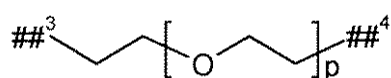
L⁴ は、結合であり、

R¹⁶ は、水素またはメチルであり、

R¹⁷ は、水素またはメチルであり、

L² は、直鎖 ($\text{C}_2 - \text{C}_6$) -アルカンジイルであるか、あるいは式

【化 1 2 5】

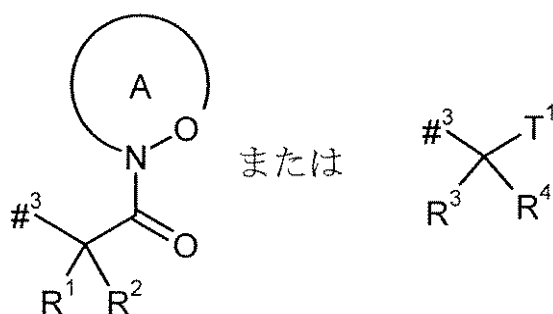


の基であり、

式中、

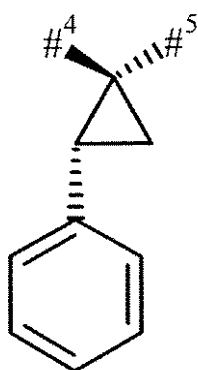
p は、2 または 3 の数であり、

³ は、B 基との結合部位を示し、
 # # ⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、
 D は、式
 【化 1 2 6】



10

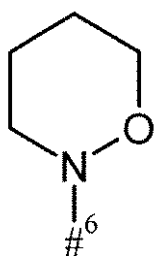
の基であり、
 式中、
 # ³ は、窒素原子との結合部位を示し、
 R ¹ は、水素であり、
 R ² は、ベンジルまたは 1 H-インドール-3-イルメチルであるか、
 または
 R ¹ および R ² は、それらが結合している炭素原子とともに、式
 【化 1 2 7】



30

の (1 S, 2 R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
 式中、
 # ⁴ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、
 # ⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、
 環 A にはその中に N-O 部分が存在し、式
 【化 1 2 8】

40



50

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、
式中、

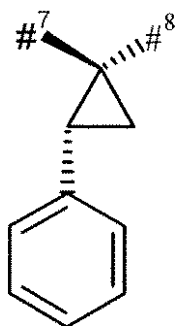
#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R³ は、水素であり、

R⁴ は、ベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、
または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化129】



10

の(1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
式中、

#⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式 -C(=O)-OR⁷ または -C(=O)-NR⁸R⁹ の基であり、
式中、

R⁷ は、水素であり、

R⁸ は、水素であり、

R⁹ は、水素であり、

R³⁵ は、メチルである、化合物、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

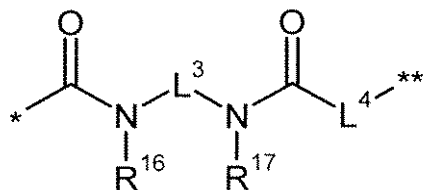
【0074】

本発明の好ましい主題の物質は、上記等の式 (XXXa) の化合物であって、Cys は
、システイン残基であって、当該システイン残基はスクシンイミドの炭素原子を介し、側
鎖の硫黄原子を介して結合されており、

L¹ は、結合、または直鎖 (C₂-C₆)-アルカンジイルであり、

Bは、結合または式

【化130】



40

の基であり、

式中、* は、L¹ との結合部位を示し、

** は、L² との結合部位を示し、

L³ は、結合であり、

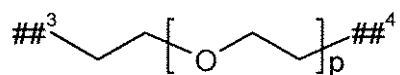
L⁴ は、結合であり、

R¹⁶ は、水素またはメチルであり、

R¹⁷ は、水素またはメチルであり、

50

L² は、直鎖 (C₂ - C₆) - アルカンジイルであるか、あるいは式
【化 1 3 1】



の基であり、

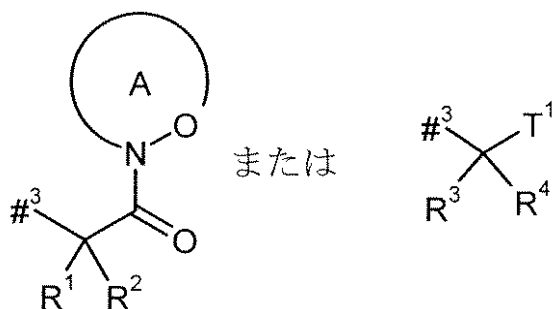
ここで、p は、2 または 3 の数であり、

##³ は、B 基との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

D は、式

【化 1 3 2】



の基であり、

式中、

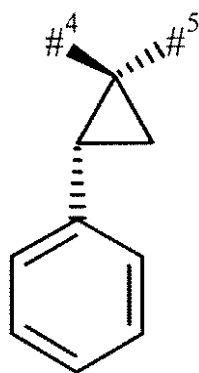
##³ は、窒素原子との結合部位を示し、

R¹ は、水素であり、

R² は、4-ヒドロキシベンジルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 1 3 3】



の (1S, 2R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
式中、

##⁴ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

##⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

環 A にはその中に N-O 部分が存在し、式

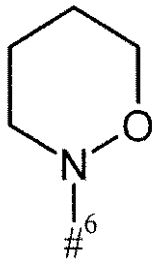
10

20

30

40

【化 1 3 4】



10

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、
式中、

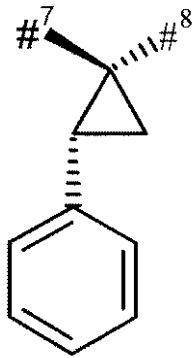
#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R³ は、水素であり、

R⁴ は、4-ヒドロキシベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 1 3 5】



20

30

の (1S, 2R) - 2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
式中、

#⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式 -C(=O)-OR⁷ または -C(=O)-NR⁸R⁹ の基であり、
式中、

R⁷ は、水素であり、

R⁸ は、水素であり、

R⁹ は、水素であり、

R³⁵ は、メチルである、化合物、

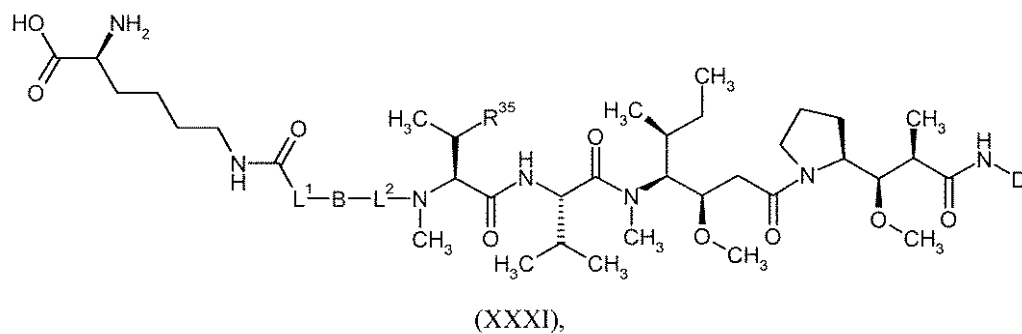
40

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0075】

本発明は、さらに、式 (XXXI)

【化 1 3 6】

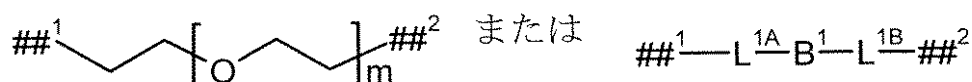


10

の化合物であって、式中、

L^1 は、結合、または直鎖 ($C_1 - C_{10}$) - アルカンジイル、式

【化 1 3 7】



の基であり、

m は、2 ~ 6 の数であり、

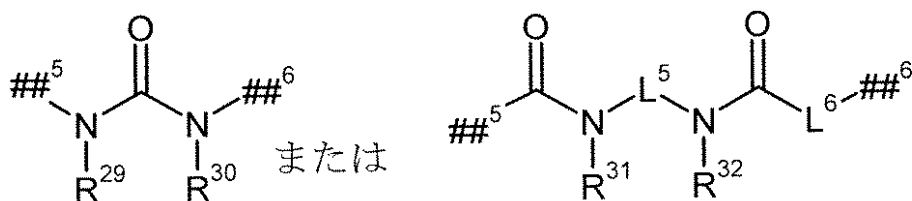
##^1 は、G 基との結合部位を示し、

##^2 は、B 基との結合部位を示し、

L^{1A} は、直鎖 ($C_2 - C_{10}$) - アルカンジイルであり、

B^1 は、式

【化 1 3 8】



30

の基であり、

##^5 は、基 L^{1A} との結合部位を示し、

##^6 は、基 L^{1B} との結合部位を示し、

L^5 は、結合または ($C_2 - C_4$) - アルカンジイルであり、

L^6 は、結合であり、

R^{29} は、水素または ($C_1 - C_4$) - アルキルであり、

R^{30} は、水素または ($C_1 - C_4$) - アルキルであるか、

または

R^{29} および R^{30} は、それらが結合される原子とともに 5 員または 6 員の複素環を形成し、

R^{31} は、水素または ($C_1 - C_4$) - アルキルであり、

R^{32} は、水素または ($C_1 - C_4$) - アルキルであるか、

または

R^{31} および R^{32} は、それらが結合される原子とともに 5 員または 6 員の複素環を形成し、

L^{1B} は、直鎖 ($C_2 - C_{10}$) - アルカンジイルであり、

かつ

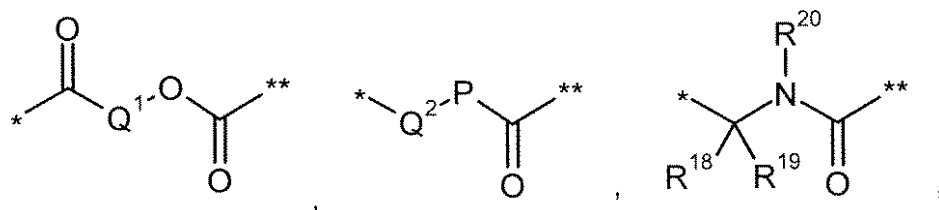
50

ここで (C₁ - C₁₀) - アルカンジイルは、メチル、ヒドロキシおよびベンジルからなる基より互いに独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されてもよく、かつ

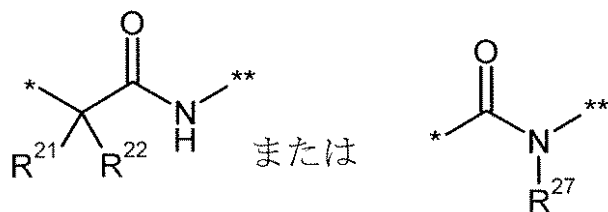
ここでアルカンジイル鎖の 2 つの炭素原子は、互いに対して 1, 2, 1, 3 または 1, 4 の関係で、それらの間に位置する任意の炭素原子の包含によって、架橋されて、(C₃ - C₆) - シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

B は、結合または式

【化 1 3 9】



10



20

の基であり、
式中、

* は、L¹ との結合部位を示し、

** は、L² との結合部位を示し、

P は、O または NH であり、

Q¹ は、4 員 ~ 7 員の複素環であり、

30

Q² は、3 員 ~ 7 員の炭素環または 4 員 ~ 7 員の複素環であり、

R¹⁸ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルであり、

R¹⁹ は、水素または天然の α - アミノ酸のまたはそのホモログまたは異性体の側鎖基であり、

R²⁰ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルであるか、

または

R¹⁹ および R²⁰ は、それらが結合される原子とともに、ピロリジニル環を形成し、

R²¹ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルであり、

R²² は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルであるか、

または

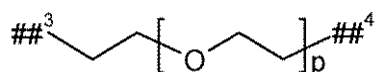
40

R²¹ および R²² は、それらが結合される原子とともに、3 員 ~ 7 員の炭素環を形成し、

R²⁷ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルであり、

L² は、直鎖 (C₂ - C₁₀) - アルカンジイルであるか、あるいは式

【化 1 4 0】



50

の基であり、

p は、2～6の数であり、

#³ は、B 基との結合部位を示し、

#⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

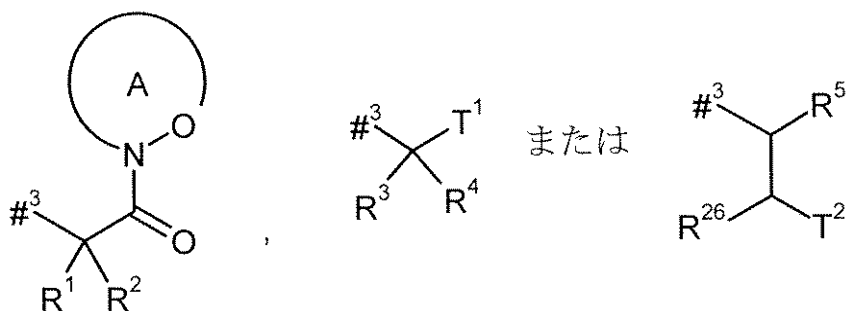
ここで (C₂ - C₁₀) - アルカンジイルは、メチル、ヒドロキシおよびベンジルからなる基より互いに独立して選択される 1～4 個の置換基で置換されてもよく、

かつ

ここでアルカンジイル鎖の 2 つの炭素原子は、互いに対して 1, 2, 1, 3 または 1, 4 の関係で、それらの間に位置する任意の炭素原子の包含によって、架橋されて、(C₃ - C₆) - シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

D は、式

【化 1 4 1】



の基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

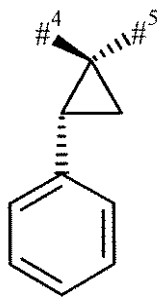
R¹ は、水素またはメチルであり、

R² は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 1 4 2】



の (1S, 2R) - 2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

#⁴ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

環 A にはその中に N-O 部分が存在し、式

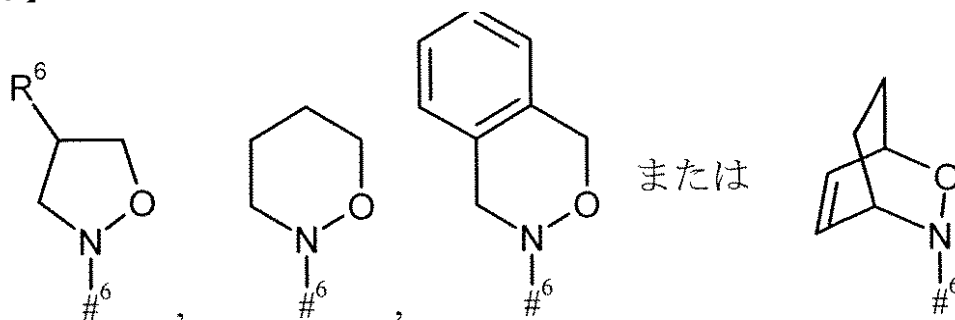
10

20

30

40

【化 1 4 3】



10

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、
式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

R³ は、水素またはメチルであり、

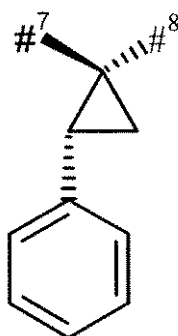
R⁴ は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニル-エチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

20

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 1 4 4】



30

の (1S, 2R) - 2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
式中、

#⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式 -C(=O)-OR⁷、-C(=O)-NR⁸R⁹、-C(=O)-NH-NH-R¹⁰ または -CH₂-O-R¹¹ の基であり、

40

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

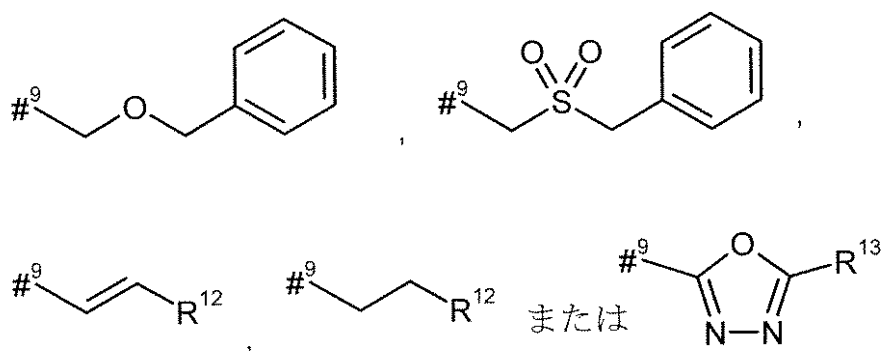
または

R⁸ および R⁹ は、それらが結合される窒素原子とともに、4員~7員の複素環を形成し、
R¹⁰ はベンゾイルであり、

R¹¹ はベンジルであり、これは、フェニル基の中で、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

50

R⁵ は、水素、メチルまたは式
【化 1 4 5】



の基であり、

#⁹ は、 $-\text{CHC}(\text{R}^{26})-\text{T}^2$ との結合部位を示し、

R¹² はフェニルであって、これは、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ の基によって置換されてもよく、

R¹³ はフェニルであって、これは、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R²⁶ は、水素またはヒドロキシであり、

T² は、フェニル、ベンジル、1H-インドール-3-イルまたは1H-インドール-3-イルメチルであり、

R³⁵ は、メチルまたはヒドロキシである、

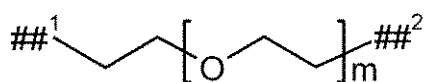
化合物、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0076】

本発明の好ましい主題の物質は、上記等の式 (XXXI) の化合物であって、L¹ は、結合、または直鎖 (C_2-C_6) -アルカンジイルまたは式

【化 1 4 6】



の基であり、

式中、

m は、2 または 3 の数であり、

##¹ は、G 基との結合部位を示し、

##² は、B 基との結合部位を示し、

ここで、 (C_2-C_6) -アルカンジイルは、1 または 2 個のメチル置換基によって置換されてもよく、

B は、結合または式

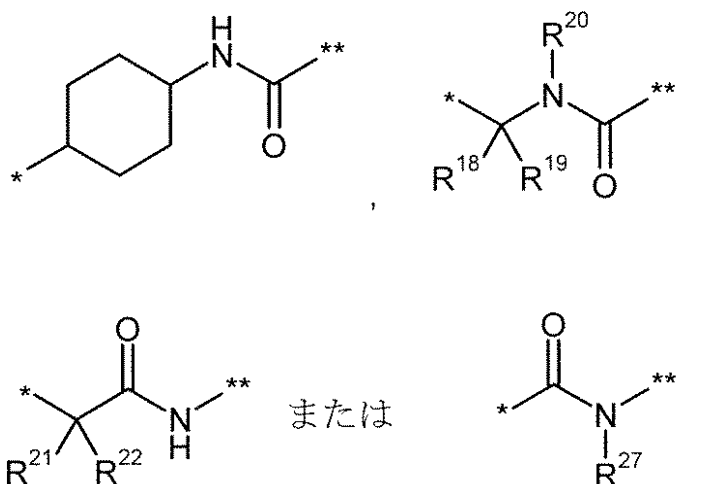
10

20

30

40

【化 1 4 7】



10

の基であり、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

** は、 L^2 との結合部位を示し、

20

R^{18} は、水素であり、

R^{19} は、メチル、プロパン-2-イル、2-メチルプロパン-1-イルまたは1-メチルプロパン-1-イルであり、

R^{20} は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであるか、

または

R^{19} および R^{20} は、それらが結合される原子とともにピロリジニル環を形成し、

R^{21} は、水素またはメチルであり、

R^{22} は、水素またはメチルであるか、

または

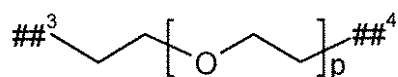
R^{21} および R^{22} は、それらが結合される原子とともにシクロプロピル環を形成し、

30

R^{27} は、水素またはメチルであり、

L^2 は、直鎖 $(C_2 - C_6)$ -アルカンジイルであるか、あるいは式

【化 1 4 8】



の基であり、

式中、

40

p は、2 または 3 の数であり、

##³ は、B 基との結合部位を示し、

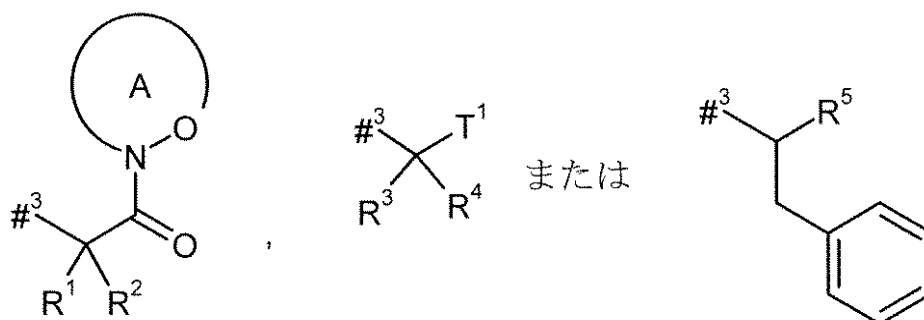
##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

ここで $(C_2 - C_{10})$ -アルカンジイルは、1 または 2 個のメチル置換基によって置換されてもよく、

かつここで、ここでアルカンジイル鎖の 2 つの炭素原子は、互いに対して 1, 4 の関係で、それらの間に位置する任意の炭素原子の包含によって架橋されて、フェニル環を形成してもよく、

D は式

【化 1 4 9】



10

の基であり、

式中、

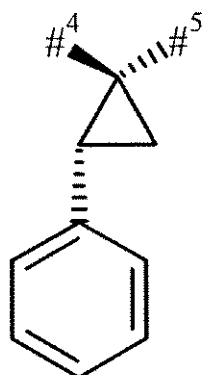
#³ は、窒素原子との結合部位を示し、R¹ は、水素であり、R² は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 1 5 0】

20



30

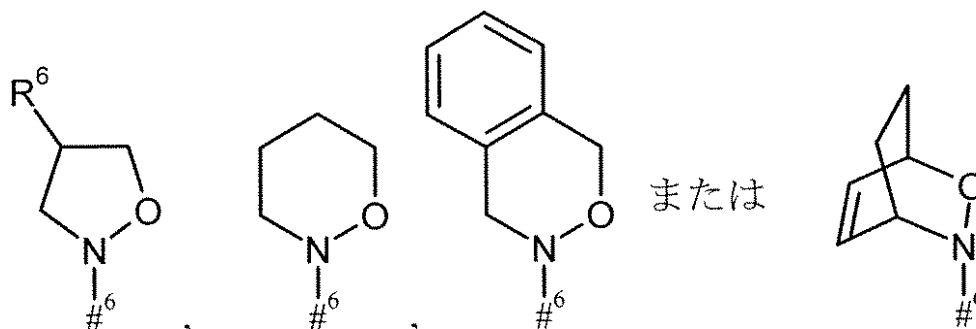
の (1S, 2R) - 2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

#⁴ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

環 A にはその中に N-O 部分が存在し、式

【化 1 5 1】



40

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、

50

式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

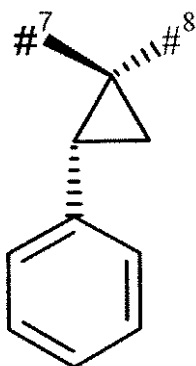
R³ は、水素であり、

R⁴ は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化152】



10

の (1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
式中、

#⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式 $-C(=O)-OR^7$ 、 $-C(=O)-NR^8R^9$ 、 $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ または $-CH_2-O-R^{11}$ の基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

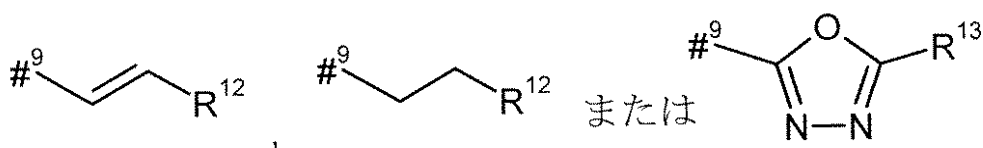
または

R⁸ および R⁹ は、それらが結合される窒素原子とともに、4員~7員の複素環を形成し、
R¹⁰ は、ベンゾイルであり、

R¹¹ はベンジルであり、これは、フェニル基の中で、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R⁵ は、水素、メチルまたは式

【化153】



40

の基であり、

式中、

#⁹ は、 $-CHCH_2$ フェニルとの結合部位を示し、

R¹² はフェニルであって、これは、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式 $-S(O)_2OH$ の基によって置換されてもよく、

R¹³ はフェニルであって、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されて

50

もよく、
 R^{35} は、メチルまたはヒドロキシである、
 化合物、
 、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0077】

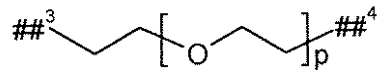
本発明の好ましい主題の物質は、上記の式 (XXXI) の化合物であって、 L^1 は、結合であり、

B は、結合であり、

L^2 は、直鎖 ($C_2 - C_6$) - アルカンジイルであるか、あるいは式

【化154】

10



の基であり、

式中、p は、2 または 3 の数であり、

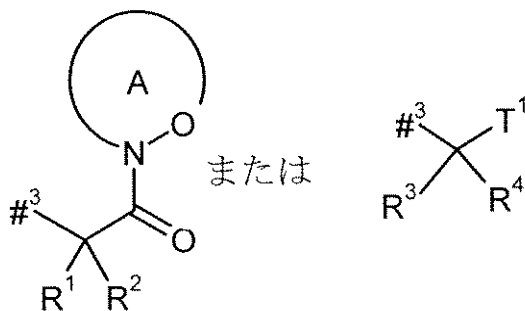
##³ は、B 基との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

D は式

【化155】

20



30

の基であり、

式中、##³ は、窒素原子との結合部位を示し、

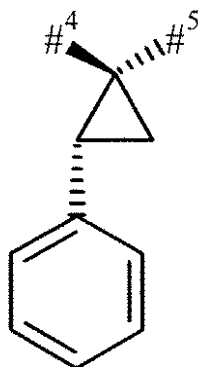
R^1 は、水素であり、

R^2 は、ベンジルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化156】



40

50

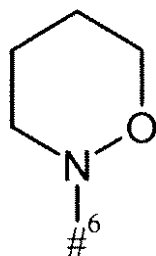
の (1 S, 2 R) - 2 - フェニル - シクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、
式中、

#⁴ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

環 A にはその中に N - O 部分が存在し、式

【化 1 5 7】



10

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、
式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

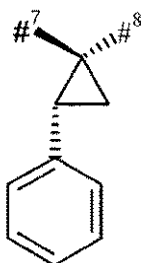
R³ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

R³ は、水素であり、

R⁴ は、ベンジルまたは 1 H - インドール - 3 - イルメチルであり、

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 1 5 8】



30

の (1 S, 2 R) - 2 - フェニルシクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、
式中、

#⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式 - C (= O) - O R⁷ または - C (= O) - N R⁸ R⁹ の基であり、

R⁷ は、水素であり、

R⁸ は、水素であり、

R⁹ は、水素であり、

R^{3 5} は、メチルである、

40

化合物、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

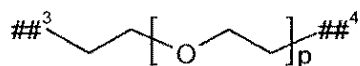
【0 0 7 8】

本発明の好ましい主題の物質は、上記の式 (X X X I) の化合物であって、L¹ は、結合であり、

B は、結合であり、

L² は、直鎖 (C₂ - C₆) - アルカンジイルであるか、あるいは式

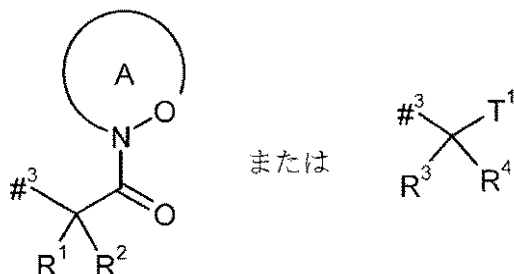
【化 1 5 9】



の基であり、
 式中、p は、2 または 3 の数であり、
 ##³ は、B 基との結合部位を示し、
 ##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、
 D は、式

10

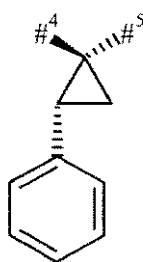
【化 1 6 0】



20

の基であり、
 式中、
 #³ は、窒素原子との結合部位を示し、
 R¹ は、水素であり、
 R² は、4-ヒドロキシベンジルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、ま
 たは
 R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 1 6 1】

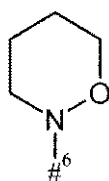


30

の (1S, 2R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
 #⁴ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、
 #⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、
 環 A にはその中に N-O 部分が存在し、式

40

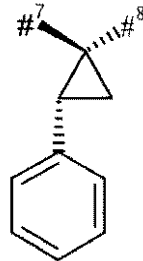
【化 1 6 2】



の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、
 式中、

50

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、
 R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、
 R³ は、水素であり、
 R⁴ は、4-ヒドロキシベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、
 または
 R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式
 【化163】



10

の (1S, 2R)-2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
 式中、

#⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式 -C(=O)-OR⁷ または -C(=O)-NR⁸R⁹ の基であり、

20

R⁷ は、水素であり、

R⁸ は、水素であり、

R⁹ は、水素であり、

R³⁵ は、メチルである、化合物、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0079】

本発明の好ましい主題の物質は、以下の群から選択される式 (XXXa) および (XX XI) の化合物である：

N-[6-(3-{[(2R)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]スルファニル}-2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)ヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(1S)-1-カルボキシ-2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチル-L-バリンアミド、N-[6-(3-{[(2R)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]スルファニル}-2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)ヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチル-L-バリンアミド、

30

40

N-(6-{[(5S)-5-アミノ-5-カルボキシペンチル]アミノ}-6-オキソヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセテート、

N-(6-{[(5S)-5-アミノ-5-カルボキシペンチル]アミノ}-6-オキソヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-

50

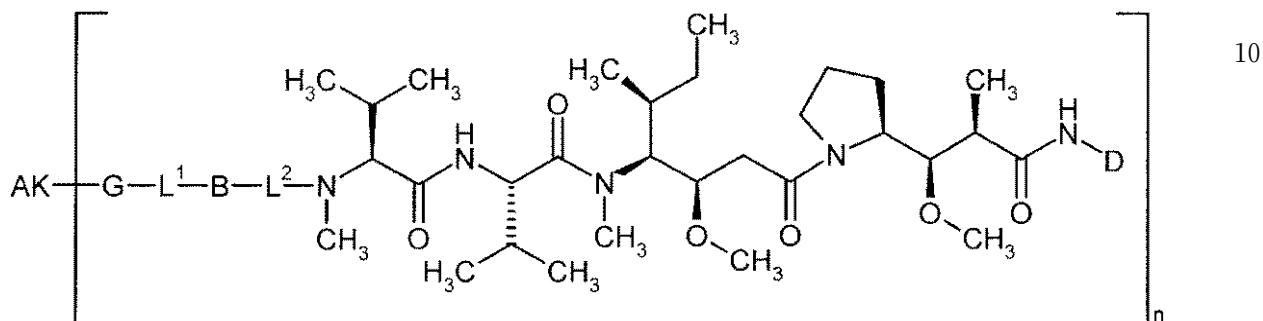
− 2 − [(1 R , 2 R) − 3 − { [(1 S) − 1 − カルボキシ − 2 − (1 H − インドール − 3 − イル) エチル] アミノ } − 1 − メトキシ − 2 − メチル − 3 − オキソプロピル] ピロリジン − 1 − イル } − 3 − メトキシ − 5 − メチル − 1 − オキソヘプタン − 4 − イル] − N − メチル − L − バリンアミド

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物。

【 0 0 8 0 】

本発明はさらに、一般式 (I) 式

【 化 1 6 4 】



(I),

の結合剤−薬物複合体であって、

n は、 1 〜 5 0 の数であり、

A K は、結合剤であり、

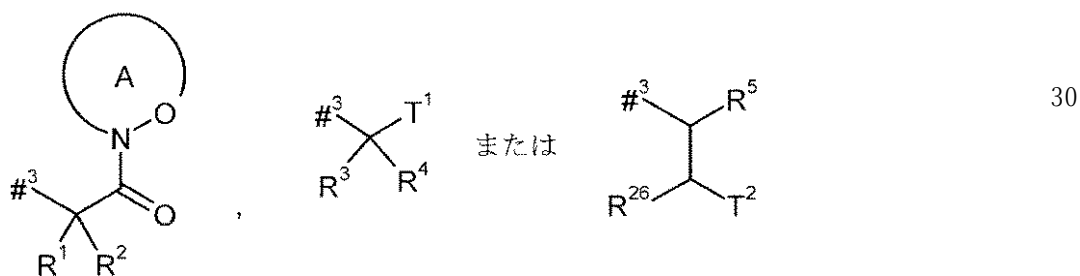
基 § − G − L¹ − B − L² − § § はリンカーであり、

ここで、 § は、 A K 基との結合部位を示しかつ

§ § は、窒素原子との結合部位を示し、

D は、式

【 化 1 6 5 】



の基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

R¹ は、水素であり、

R² は、 1 − ヒドロキシエチル、ベンジル、 1 − フェニルエチルまたは 1 H − インドール − 3 − イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式

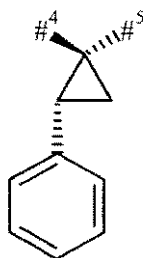
10

20

30

40

【化 1 6 6】



の (1 S, 2 R) - 2 - フェニル-シクロプロパン-1, 1 - ジイル基を形成し、

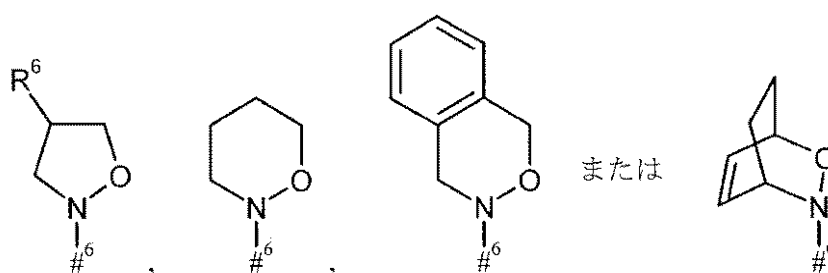
10

4 は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

5 は、カルボニル基との結合部位を示し、

環 A にはその中に N - O 部分が存在し、式

【化 1 6 7】



20

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、

式中、

6 は、カルボニル基との結合部位を示し、

R 6 は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

R 3 は、水素であり、

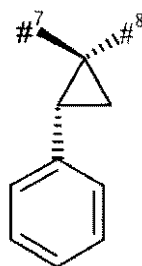
R 4 は、1 - ヒドロキシエチル、ベンジル、1 - フェニルエチルまたは 1 H - インドール - 3 - イルメチルであるか、

または

30

R 3 および R 4 は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 1 6 8】



40

の (1 S, 2 R) - 2 - フェニル-シクロプロパン-1, 1 - ジイル基を形成し、

式中、

7 は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

8 は、基 T 1 との結合部位を示し、

T 1 は、式 - C (= O) - O R 7 、 - C (= O) - N R 8 R 9 、 - C (= O) - N H - N H - R 1 0 または - C H 2 - O - R 1 1 であり、

式中、

R 7 は、水素、メチル、エチル、n - プロピル、tert - ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R 8 は、水素またはメチルであり、

50

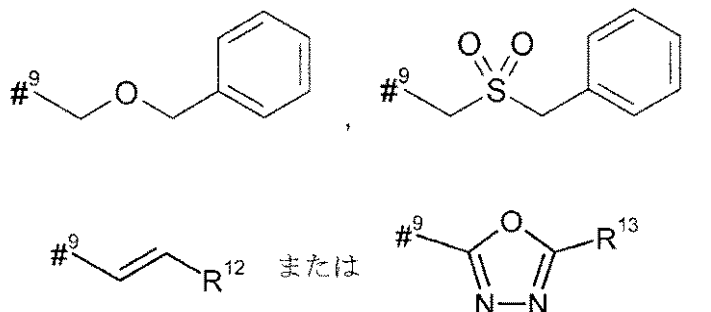
R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、
または

R⁸ および R⁹ は、それらが結合される窒素原子とともに、4員～7員の複素環を形成し、
R¹⁰ は、ベンゾイルであり、

R¹¹ はベンジルであり、これは、フェニル基の中で、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R⁵ は、水素、メチルまたは式

【化169】



10

の基であり、

式中、

#⁹ は、-CHC(R²⁶)-T² との結合部位を示し、

20

R¹² はフェニルであって、これは、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式-S(O)₂OHの基によって置換されてもよく、

R¹³ はフェニルであって、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R²⁶ は、水素またはヒドロキシであり、

T² は、フェニル、ベンジル、1H-インドール-3-イルまたは1H-インドール-3-イルメチルである、結合剤-薬物複合体、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物を提供する。

【0081】

本発明の好ましい主題の物質は、一般式(I)の結合剤-薬物複合体であり、式中、

30

nは、1～50の数であり、

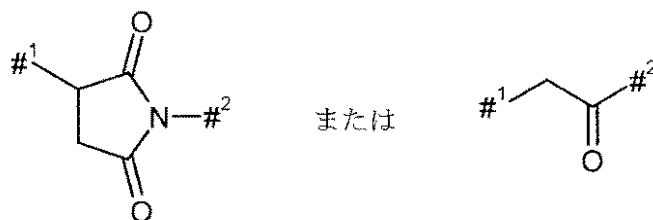
AKは、AK₁またはAK₂であり、

AK₁は結合剤であって、これは、G基に対して結合剤の硫黄原子を介して結合され、

AK₂は結合剤であって、これは、G基に対して結合剤の窒素原子を介して結合され、

Gは、AK=AK₁である場合、式

【化170】



または

40

の基であり、

式中、

#¹ は、結合剤の硫黄原子との結合部位を示し、

#² は、L¹ 基との結合部位を示しているか、

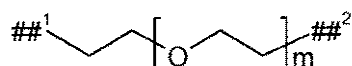
または

AK=AK₂である場合は、カルボニルであり、

L¹ は、結合、または直鎖(C₁-C₁₀)-アルカンジイルであるか、あるいは式

50

【化 1 7 1】



の基であり、

mは、2～6の数であり、

##¹は、G基との結合部位を示し、

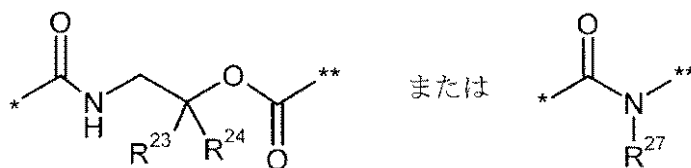
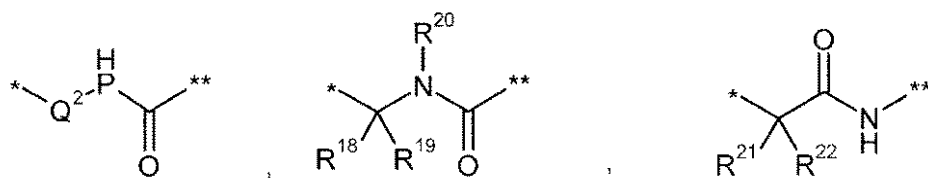
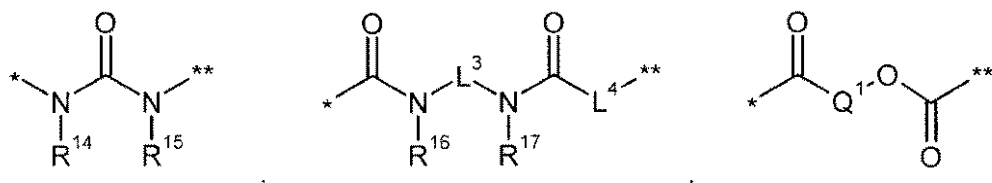
##²は、B基との結合部位を示し、

ここで(C₁ - C₁₀) - アルカンジイルは、1～4個のメチル置換基によって置換されてもよく、かつ

アルカンジイル鎖の2つの炭素原子は、互いに1, 2、1, 3または1, 4の関係で、それらの間に位置する任意の炭素原子の包含によって、架橋を形成して、(C₃ - C₆) - シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

Bは、結合または式

【化 1 7 2】



の基であり、

式中、

*は、L¹との結合部位を示し、

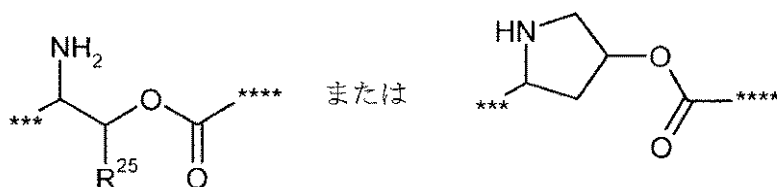
**は、L²との結合部位を示し、

Pは、OまたはNHであり、

L³は、結合または(C₂ - C₄) - アルカンジイルであり、

L⁴は、結合または式

【化 1 7 3】



10

20

30

40

50

の基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、 L^2 との結合部位を示し、

R^{25} は、水素またはメチルであり、

Q^1 は、4員～7員の複素環であり、

Q^2 は、3員～7員の炭素環または4員～7員の複素環であり、

R^{14} は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであり、

R^{15} は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであるか、

または

R^{14} および R^{15} は、それらが結合される原子とともに5員または6員の複素環を形成し、

R^{16} は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであり、

R^{17} は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであるか、

または

R^{16} および R^{17} は、それらが結合される原子とともに5員または6員の複素環を形成し、

R^{18} は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであり、

R^{19} は、水素または天然の α -アミノ酸のまたはそのホモログまたは異性体の側鎖基であり、

R^{20} は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであるか、

または

R^{19} および R^{20} は、それらが結合される原子とともにピロリジニル環を形成し、

R^{21} は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであり、

R^{22} は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであるか、

または

R^{21} および R^{22} は、それらが結合される原子とともに、3員～7員の炭素環を形成し、

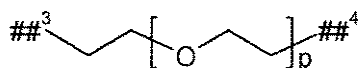
R^{23} は $(C_1 - C_4)$ -アルキルであり、

R^{24} は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであり、

R^{27} は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであり、

L^2 は、直鎖 $(C_2 - C_{10})$ -アルカンジイルまたは式

【化174】



の基であり、

式中、

p は、2～6の数であり、

##³ は、B基との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

ここで $(C_2 - C_{10})$ -アルカンジイルは、1～4個のメチル置換基によって置換されてもよく、

かつ

アルカンジイル鎖の2つの炭素原子は、互いに1, 2、1, 3または1, 4の関係で、それらの間に位置する任意の炭素原子の包含によって架橋を形成して、 $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

Dは、上記の定義を有する、結合剤-薬物複合体、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0082】

本発明の好ましい主題の物質は、一般式（I）の結合剤－薬物複合体であり、式中、

nは、1～50の数であり、

AKは、AK₁またはAK₂であり、

AK₁は、抗体または抗原結合抗体フラグメントであって、硫黄原子を介してG基に結合され、AK₂は、抗体または抗原結合抗体フラグメントであって、窒素原子を介してG基に結合され、G、L¹、B、L²およびDは、上記の定義を有する、結合剤－薬物複合体、

10

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0083】

本発明の好ましい主題の物質は、一般式（I）の結合剤－薬物複合体であり、式中、

nは1～20の数であり、

AKは、AK₁またはAK₂であり、

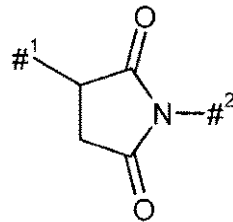
AK₁は、C4.4aに結合し、かつ結合剤のシステイン残基の硫黄原子を介してG基に結合される抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、

AK₂は、C4.4aに結合し、かつ結合剤のリジン残基のNH側鎖基を介してG基に結合される抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、

20

Gは、AK=AK₁である場合、式

【化175】



30

の基であり、

式中、

#¹は、結合剤のシステイン残基との結合部位を示し、

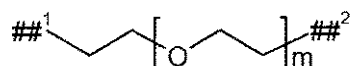
#²は、L¹基との結合部位を示しているか、

または

AK=AK₂である場合、カルボニルであり、

L¹は、結合、または直鎖（C₂－C₆）－アルカンジイルであるか、または式

【化176】



40

の基であり、

式中、

mは、2～6の数であり、

##¹は、G基との結合部位を示し、

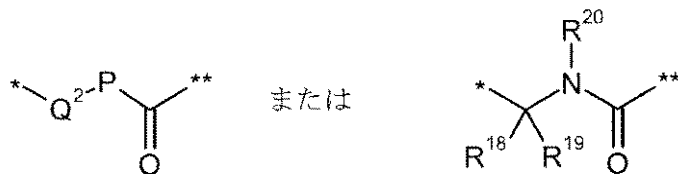
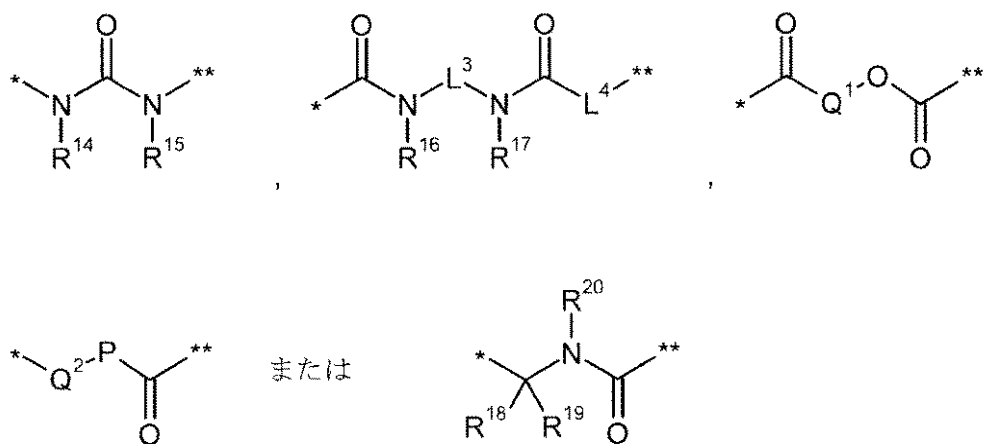
##²は、B基との結合部位を示し、

ここで（C₂－C₆）－アルカンジイルは、1または2個のメチル置換基によって置換されてもよく、

50

Bは、結合または式

【化 1 7 7】



の基であり、

* は、L¹ との結合部位を示し、

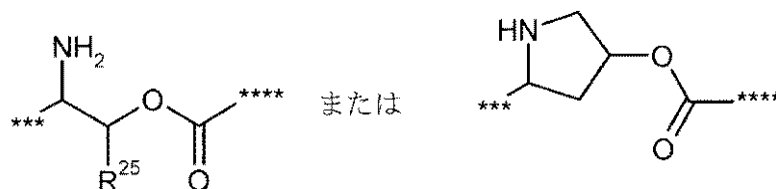
** は、L² との結合部位を示し、

P は、O または NH であり、

L³ は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L⁴ は、結合または式

【化 1 7 8】



の基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、L² との結合部位を示し、

R²⁵ は、メチルであり、

Q¹ は、4員～6員の炭素環またはピペリジン-1, 4-ジイルであり、

Q² は、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、

R¹⁴ は、水素であり、

R¹⁵ は、水素であり、

R¹⁶ は、水素またはメチルであり、

R¹⁷ は、水素またはメチルであるか、

または

R¹⁶ および R¹⁷ は、それらが結合される原子とともにピペラジニル環を形成し、

R¹⁸ は、水素であり、

R¹⁹ は、水素、メチル、プロパン-2-イル、2-メチルプロパン-1-イルまたは1-メチルプロパン-1-イルであり、

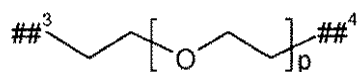
R²⁰ は、水素またはメチルであるか、

または R¹⁹ および R²⁰ は、それらが結合される原子とともにピロリジニル環を形成し、

L² は、直鎖 (C₂ - C₆) -アルカンジイルであるか、または式

40

【化 1 7 9】



の基であり、
式中、

p は、2 ～ 6 の数であり、

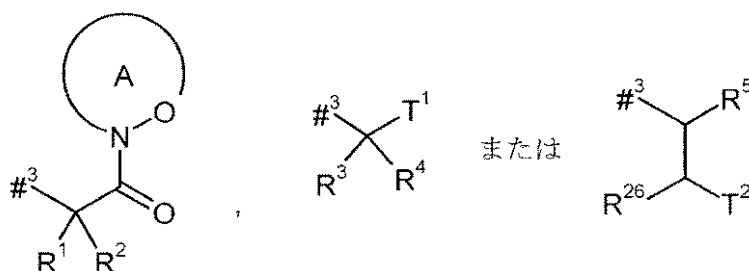
##³ は、B 基との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

ここで (C₂ - C₆) - アルカンジイルは、1 または 2 個のメチル置換基によって置換されてもよく、

D は、式

【化 1 8 0】



の基であり、
式中、

##³ は、窒素原子との結合部位を示し、

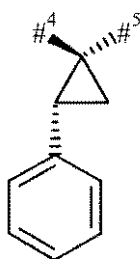
R¹ は、水素であり、

R² は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 1 8 1】



の (1S, 2R) - 2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
式中、

##⁴ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

##⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

環 A にはその中に N-O 部分が存在し、式

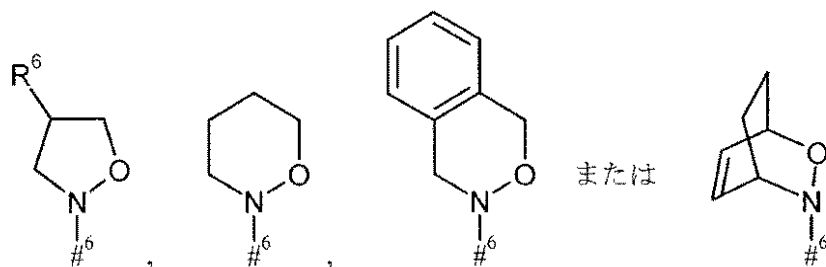
10

20

30

40

【化 1 8 2】



の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、
式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

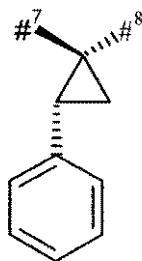
R³ は、水素であり、

R⁴ は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 1 8 3】



の (1S, 2R) - 2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
式中、

#⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式 -C(=O)-OR⁷、-C(=O)-NR⁸R⁹、-C(=O)-NH-NH-R¹⁰ または -CH₂-O-R¹¹ の基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

または

R⁸ および R⁹ は、それらが結合される窒素原子とともに、4員~7員の複素環を形成し

R¹⁰ は、ベンゾイルであり、

R¹¹ はベンジルであり、これは、フェニル基の中で、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R⁵ は、水素、メチルまたは式

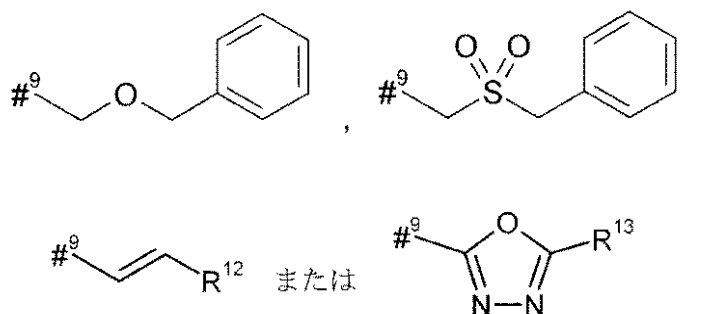
10

20

30

40

【化 1 8 4】



10

の基であり、

式中、

#⁹は、 $-\text{CHC}(\text{R}^{26})-\text{T}^2$ との結合部位を示し、

R^{12} は、フェニルであって、これは、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ の基によって置換されてもよく、

R^{13} はフェニルであって、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R^{26} は、水素またはヒドロキシであり、

20

T^2 は、フェニル、ベンジル、1H-インドール-3-イルまたは1H-インドール-3-イルメチルである、結合剤-薬物複合体、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0084】

本発明の特に好ましい主題の物質は、一般式(I)の結合剤-薬物複合体であり、ここで、nは1~10の数であり、

AKは、 AK_1 または AK_2 であり、

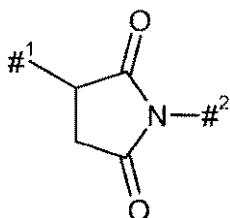
AK_1 は、表2に列举される抗体の6つのCDR配列、表2に列举される抗体の可変軽鎖および可変重鎖、または表2に列举される抗体の軽鎖および重鎖を含み、かつ結合剤のシステイン残基の硫黄原子を介してG基に結合される抗体であり、

30

AK_2 は、表2に列举される抗体の6つのCDR配列、表2に列举される抗体の可変軽鎖および可変重鎖、または表2に列举される抗体の軽鎖および重鎖を含み、かつ結合剤のリジン残基のNH側鎖基を介してG基に結合される抗体であり、

Gは、 $\text{AK} = \text{AK}_1$ である場合、式

【化 1 8 5】



40

の基であり、

#¹は、結合剤のシステイン残基との結合部位を示し、

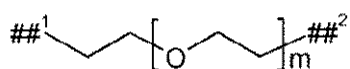
#²は、 L^1 基との結合部位を示しているか、

または

$\text{AK} = \text{AK}_2$ である場合、カルボニルであり、

L^1 は、結合、または直鎖(C_2-C_6)-アルカンジイルであるか、または式

【化 1 8 6】



の基であり、

式中、

m は、2 または 3 の数であり、

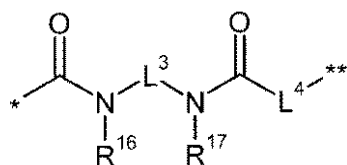
##¹ は、G 基との結合部位を示し、

##² は、B 基との結合部位を示し、

ここで (C₂ - C₆) - アルカンジイルは、1 または 2 個のメチル置換基によって置換されてもよく、

B は、結合または式

【化 1 8 7】



の基であり、

式中、

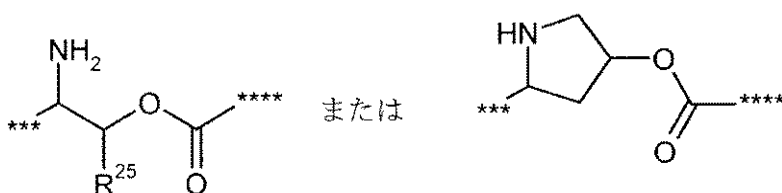
* は、L¹ との結合部位を示し、

** は、L² との結合部位を示し、

L³ は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L⁴ は、結合または式

【化 1 8 8】



の基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、L² との結合部位を示し、

R²⁵ は、メチルであり、

R¹⁶ は、水素またはメチルであり、

R¹⁷ は、水素またはメチルであるか、

または

R¹⁶ および R¹⁷ は、それらが結合される原子とともにピペラジニル環を形成し、

L² は、直鎖 (C₂ - C₆) - アルカンジイルであり、

D は、式

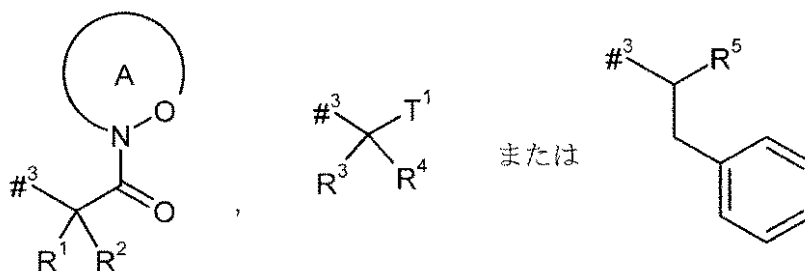
10

20

30

40

【化 1 8 9】



10

の基であり、

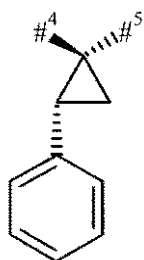
式中、

#³ は、原子との結合部位を示し、R¹ は、水素であり、R² は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 1 9 0】

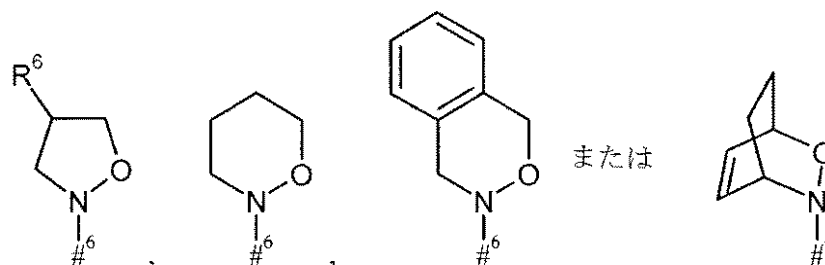


20

の (1S, 2R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
式中、#⁴ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

環 A にはその中に N-O 部分が存在し、式

【化 1 9 1】



30

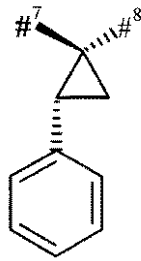
40

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、
式中、#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、R³ は、水素であり、R⁴ はベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、
、

または

50

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式
【化 1 9 2】



10

の (1 S, 2 R) - 2 - フェニルシクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、
式中、

#⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式 - C (= O) - O R⁷、- C (= O) - N R⁸ R⁹ または - C H₂ - O - R¹
の基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n - プロピル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであ
り、

R⁸ は、水素またはメチルであり、

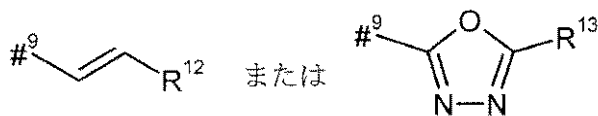
20

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n - プロピルまたはベンジル、

R¹ はベンジルであり、これは、フェニル基の中で、メトキシカルボニルまたはカルボ
キシルによって置換されてもよく、

R⁵ は、水素または式

【化 1 9 3】



30

の基であり、

式中、

#⁹ は、- C H C (R²) フェニルとの結合部位を記しており、

R¹ はフェニルであって、これは、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式 - S (
O)₂ O H の基によって置換されてもよく、

R¹ はフェニルであって、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されて
もよい、結合剤 - 薬物複合体、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0 0 8 5】

本発明の特に好ましい主題の物質は、一般式 (I) の結合剤 - 薬物複合体であって、n
は 1 ~ 1 0 の数であり、

40

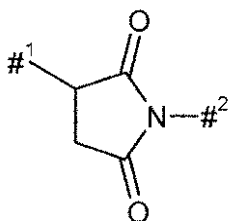
A K は、A K₁ または A K₂ であり、

A K₁ は、抗体 B 0 1 - 3、B 0 1 - 1 0 または D 0 2 - 6 の 6 つの C D R 配列、抗体 B
0 1 - 3、B 0 1 - 1 0 または D 0 2 - 6 の可変軽鎖および可変重鎖、または抗体 B 0 1
- 3、B 0 1 - 1 0 または D 0 2 - 6 の軽鎖および重鎖を含み、かつ結合剤のシステイン
残基の硫黄原子を介して G 基に結合される抗体であり、

A K₂ は、抗体 B 0 1 - 3、B 0 1 - 1 0、M 3 1 - B 0 1 または D 0 2 - 6 の 6 つの C
D R 配列、抗体 B 0 1 - 3、B 0 1 - 1 0、M 3 1 - B 0 1 または D 0 2 - 6 の可変軽鎖
および可変重鎖、または抗体 B 0 1 - 3、B 0 1 - 1 0、M 3 1 - B 0 1 または D 0 2 -
6 の軽鎖および重鎖を含み、かつ結合剤のリジン残基の N H 側鎖基を介して G 基に結合さ

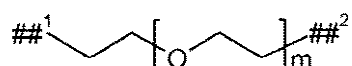
50

れる抗体であり、
Gは、 $AK = AK_1$ である場合、式
【化194】



10

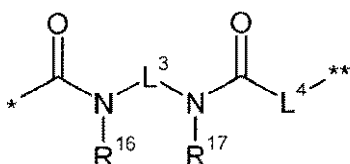
の基であり、
式中、
#¹は、結合剤のシステイン残基との結合部位を示し、
#²は、 L^1 基との結合部位を印するか、
または
 $AK = AK_2$ である場合は、カルボニルであり、
 L^1 は、結合、または直鎖($C_2 - C_6$)-アルカンジイルであるか、あるいは式
【化195】



20

の基であり、
式中、 m は、2または3の数であり、
##¹は、G基との結合部位を示し、
##²は、B基との結合部位を示し、
ここで、($C_2 - C_6$)-アルカンジイルは、1または2個のメチル置換基によって置換されてもよく、
Bは、結合または式
【化196】

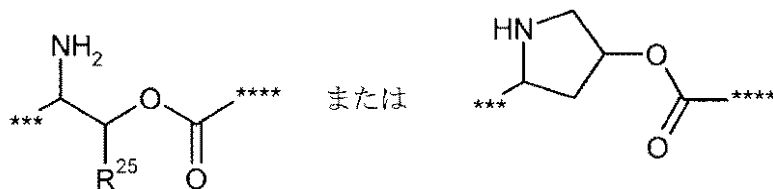
30



の基であり、
式中、
*は、 L^1 との結合部位を示し、
**は、 L^2 との結合部位を示し、
 L^3 は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、
 L^4 は、結合または式

40

【化 1 9 7】



の基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

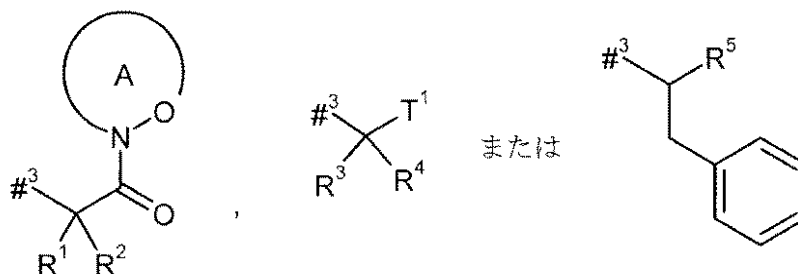
**** は、 L^2 との結合部位を示し、 R^{25} は、メチルであり、 R^{16} は、水素またはメチルであり、 R^{17} は、水素またはメチルであるか、

または

 R^{16} および R^{17} は、それらが結合される原子とともにピペラジニル環を形成し、 L^2 は、直鎖 ($C_2 - C_6$) - アルカンジイルであり、

D は、式

【化 1 9 8】



の基であり、

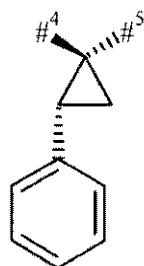
式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、 R^1 は、水素であり、 R^2 は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

 R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 1 9 9】



の (1S, 2R) - 2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、

#⁴ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

10

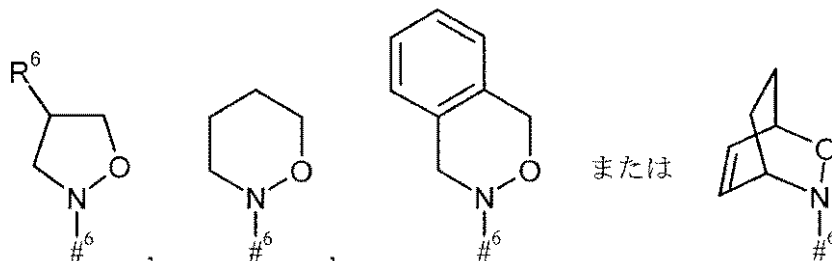
20

30

40

50

#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、
環 A にはその中に N—O 部分が存在し、式
【化 200】



10

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、
式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

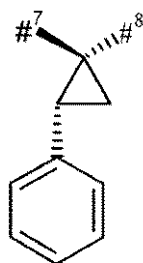
R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

R³ は、水素であり、

R⁴ はベンジル、1-フェニルエチルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであるか、
または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 201】



30

の (1S, 2R)-2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

式中、#⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、T 基との結合部位を示し、

T¹ は、式 -C(=O)-OR⁷、-C(=O)-NR⁸R⁹ または -CH₂-O-R¹¹
の基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

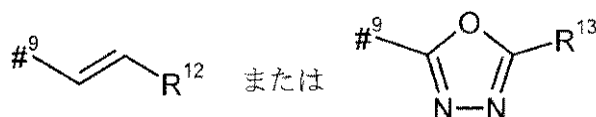
R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであり、

R¹¹ はベンジルであり、これは、フェニル基の中で、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R⁵ は、水素または式

【化 202】



の基であり、

50

式中、

#⁹は、 $-\text{CHC}(\text{R}^{26})$ フェニルとの結合部位を示し、

R^{12} はフェニルであって、これは、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ の基によって置換されてもよく、

R^{13} はフェニルであって、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよい、結合剤-薬物複合体、

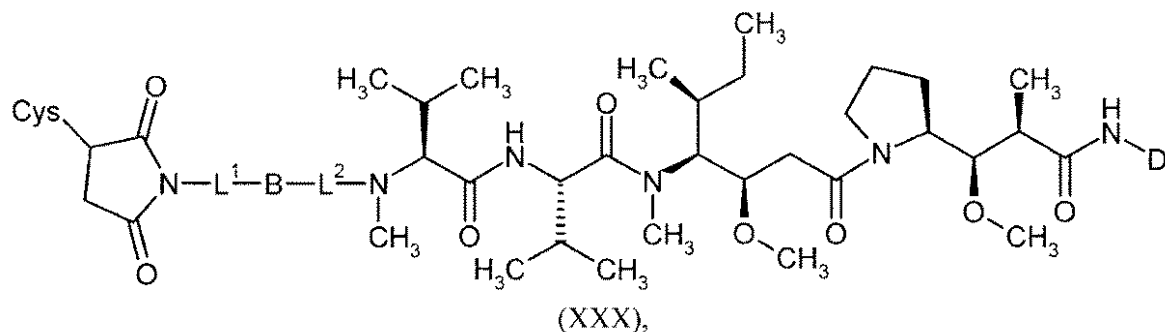
、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0086】

本発明は、さらに、式(XXX)

【化203】

10



20

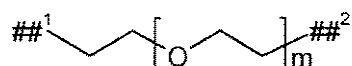
の化合物であって、

式中、

Cysは、側鎖の硫黄原子を介してスクシンイミドの炭素原子に結合されるシステイン残基であり、

L^1 は、結合、または直鎖($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$)-アルカンジイルまたは式

【化204】



30

の基であって、

mは、2~6の数であり、

##¹は、G基との結合部位を示し、

##²は、B基との結合部位を示し、

ここで($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$)-アルカンジイルは、1~4個のメチル置換基によって置換されてもよく、

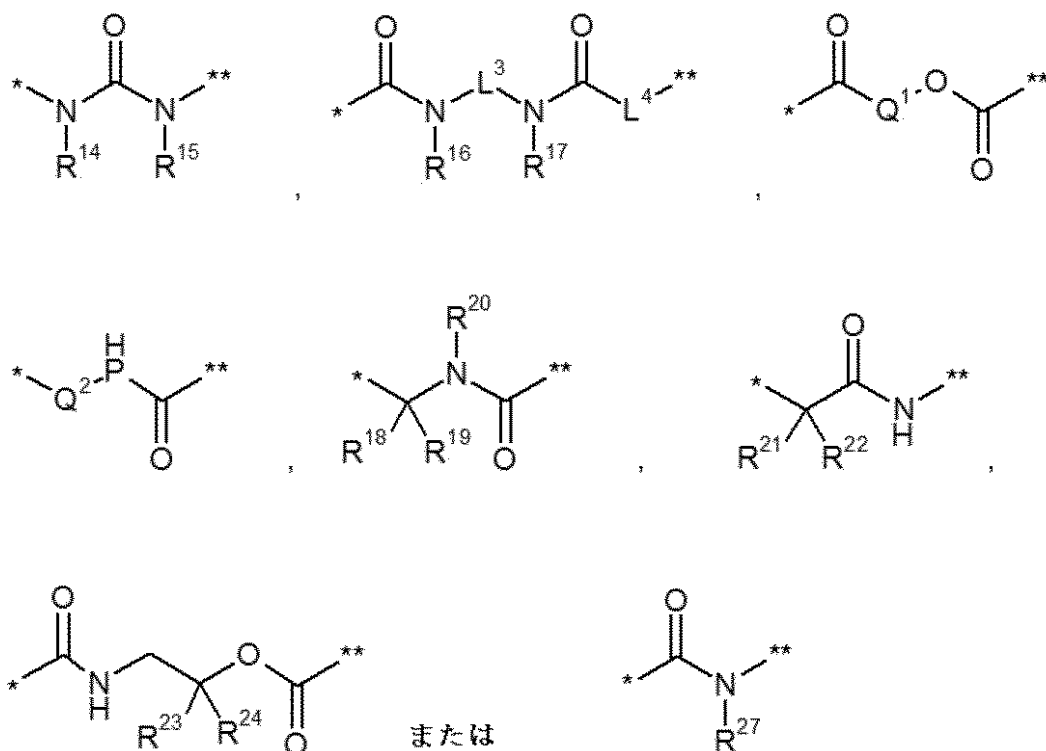
かつ

ここで、アルカンジイル鎖の2つの炭素原子は、互いに対して1, 2、1, 3または1, 4の関係で、それらの間に位置する任意の炭素原子の包含によって架橋されて、($\text{C}_3 - \text{C}_6$)-シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

Bは、結合または式

40

【化 2 0 5】



10

20

の基であって、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

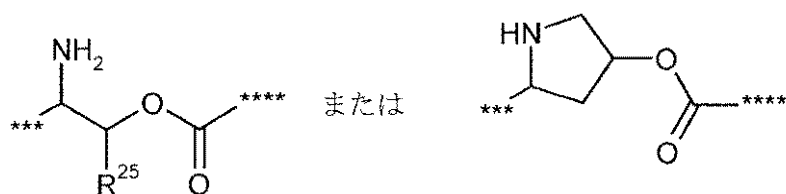
** は、 L^2 との結合部位を示し、

P は、O または NH であり、

L^3 は、結合または $(C_2 - C_4)$ - アルカンジイルであり、

L^4 は、結合または式

【化 2 0 6】



の基であって、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、 L^2 との結合部位を示し、

R^{25} は、水素またはメチルであり、

Q^1 は、3 員～7 員の炭素環または 4 員～7 員のアザ複素環であり、

Q^2 は、3 員～7 員の炭素環または 4 員～7 員のアザ複素環であり、

R^{14} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

R^{15} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであるか、

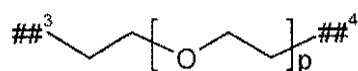
または

R^{14} および R^{15} は、それらが結合される原子とともに 5 員または 6 員の複素環を形成し、

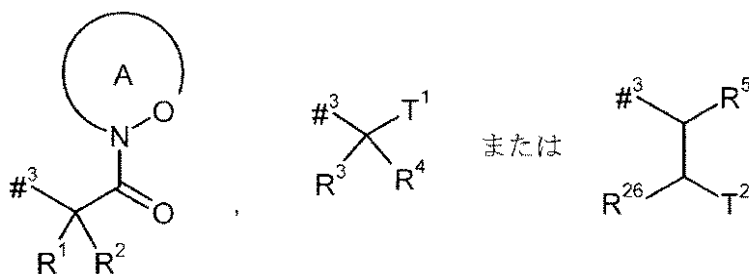
40

50

$R^{1\ 6}$ は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであり、
 $R^{1\ 7}$ は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであるか、
 または
 $R^{1\ 6}$ および $R^{1\ 7}$ は、それらが結合される原子とともに 5 員または 6 員の複素環を形成し、
 $R^{1\ 8}$ は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであり、
 $R^{1\ 9}$ は、水素または天然の α -アミノ酸のまたはそのホモログまたは異性体の側鎖基であり、
 $R^{2\ 0}$ は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであるか、
 または
 $R^{1\ 9}$ および $R^{2\ 0}$ は、それらが結合される原子とともにピロリジニル環を形成し、
 $R^{2\ 1}$ は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであり、
 $R^{2\ 2}$ は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであるか、
 または
 $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ は、それらが結合される原子とともに、3 員～7 員の炭素環を形成し、
 $R^{2\ 3}$ は、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルであり、
 $R^{2\ 4}$ は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであり、
 $R^{2\ 7}$ は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであり、
 L^2 は、直鎖 $(C_2 - C_{1\ 0})$ -アルカンジイルであるか、または式
 【化 207】



の基であって、
 式中
 p は、2～6の数であり、
 $\# \#^3$ は、B基との結合部位を示し、
 $\# \#^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、
 ここで $(C_2 - C_{10})$ -アルカンジイルは、1～4個の置換基によって置換されてもよく、
 ここで、アルカンジイル鎖の2つの炭素原子は、互いに対して1, 2, 1, 3または1, 4の関係で、それらの間に位置する任意の炭素原子の包含によって、架橋されて、 $C_3 - C_6$) -シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、
 D は、式
 【化208】



の基であって、
 式中、
 $\#^3$ は、窒素原子との結合部位を示し、

10

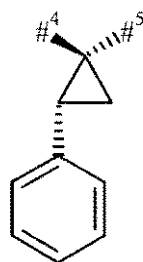
20

30

40

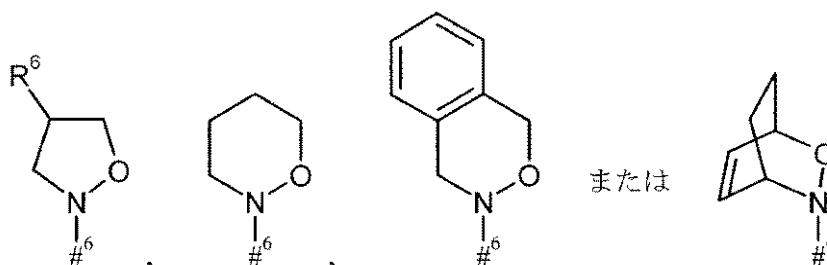
50

R¹ は、水素であり、
 R² は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、
 または
 R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式
 【化209】



10

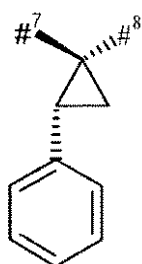
の (1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、
 式中、
 #⁴ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、
 #⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、
 環Aにはその中にN-O部分が存在し、式
 【化210】



30

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、
 式中、
 #⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、
 R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、
 R³ は、水素であり、
 R⁴ は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、
 または
 R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式
 【化211】

40



の (1S, 2R)-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、式中、#⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

50

#⁸ は、基 T¹ との結合部位を示し、

T¹ は、式 $-C(=O)-OR^7$ 、 $-C(=O)-NR^8R^9$ 、 $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ または $-CH_2-O-R^{11}$ の基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、tert-ブチル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

R⁸ は、水素またはメチルであり、

R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであるか、

または

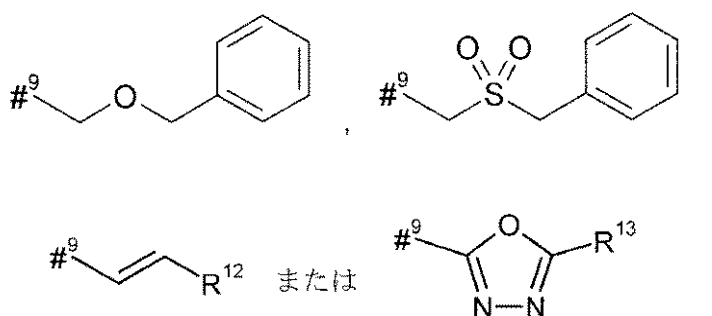
R⁸ および R⁹ は、それらが結合される窒素原子とともに、4員～7員の複素環を形成し

R¹⁰ は、ベンゾイルであり、

R¹¹ は、ベンジルであり、これは、フェニル基の中で、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R⁵ は、水素、メチルまたは式

【化212】



の基であり、

#⁹ は、 $-CHC(R^{26})-T^2$ との結合部位を示し、

R¹² はフェニルであって、これは、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式 $-S(O)_2OH$ の基によって置換されてもよく、

R¹³ はフェニルであって、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R²⁶ は、水素またはヒドロキシであり、

T² は、フェニル、ベンジル、1H-インドール-3-イルまたは1H-インドール-3-イルメチルである、化合物、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

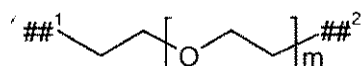
【0087】

さらに、本発明の実施形態で特に好ましいのは、また、式 (XXX) の化合物であって、式中、

Cys は、システイン残基であって、当該システイン残基はスクシンイミドの炭素原子を介し、側鎖の硫黄原子を介して結合されており、

L¹ は、結合、または直鎖 (C_2-C_6) -アルカンジイルまたは式

【化213】



の基であり、

式中、

mは、2～6の数であり、

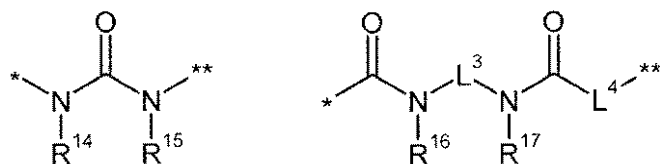
##¹は、G基との結合部位を示し、

##²は、B基との結合部位を示し、

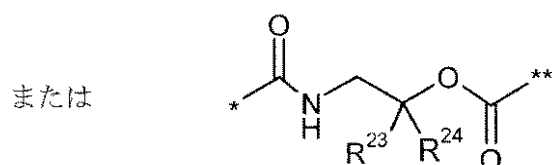
ここで、(C₂－C₆)－アルカンジイルは、1または2個のメチル置換基によって置換されてもよく、

Bは、結合または式

【化214】



10



20

の基であり、

式中、

*は、L¹との結合部位を示し、

**は、L²との結合部位を示し、

L³は、結合またはエタン－1，2－ジイルであり、

L⁴は、結合であり、

R¹⁴は、水素であり、

R¹⁵は、水素であり、

R¹⁶は、水素またはメチルであり、

R¹⁷は、水素またはメチルであるか、

または

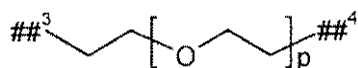
R¹⁶およびR¹⁷は、それらが結合される原子とともにピペラジニル環を形成し、

R²³は、メチルであり、

R²⁴は、水素またはメチルであり、

L²は、直鎖(C₂－C₆)－アルカンジイルであるか、あるいは式

【化215】



40

の基であり、

式中、

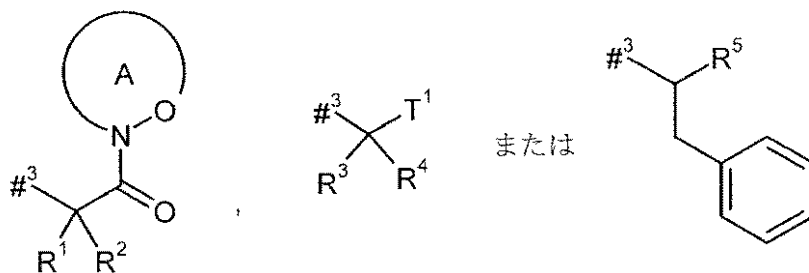
pは、2または3の数であり、

##³は、B基との結合部位を示し、

##⁴は、窒素原子との結合部位を示し、

Dは、式

【化 2 1 6】



10

の基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

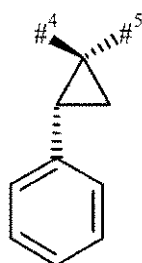
R¹ は、水素であり、

R² は、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 2 1 7】



20

の (1S, 2R) - 2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、

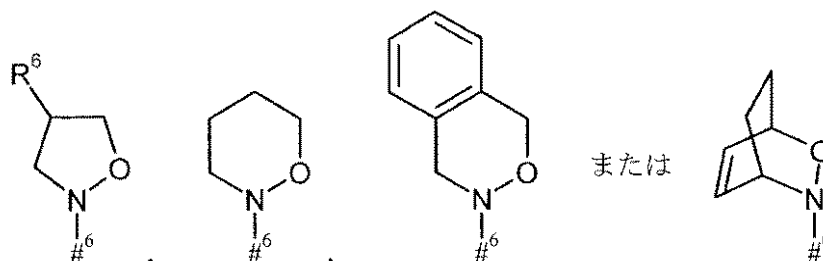
式中、

#⁴ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

環 A にはその中に N-O 部分が存在し、式

【化 2 1 8】



40

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、

式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

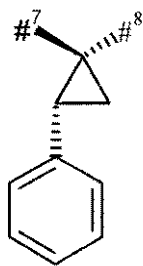
R³ は、水素であり、

R⁴ はベンジルであり、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

50

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式
【化 2 1 9】



10

の (1 S, 2 R) - 2 - フェニルシクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、
式中、

#⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁸ は、T 基との結合部位を示し、

T¹ は、式 $-C(=O)-OR^7$ 、 $-C(=O)-NR^8R^9$ 、 $-C(=O)-NH-NH-R^{10}$ または $-CH_2-O-R^{11}$ の基であり、

式中、

R⁷ は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、ベンジルまたはアダマンチルメチルであり、

20

R⁸ は、水素またはメチルであり、

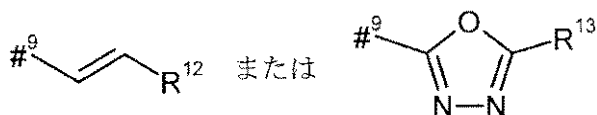
R⁹ は、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはベンジルであり、

R¹⁰ は、ベンゾイルであり、

R¹¹ はベンジルであり、これは、フェニル基の中で、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよく、

R⁵ は、水素または式

【化 2 2 0】



30

の基であり、

式中、

#⁹ は、 $-CHC(R^{26})$ フェニルとの結合部位を示し、

R¹² はフェニルであって、これは、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式 $-S(O)_2OH$ の基によって置換されてもよく、

R¹³ はフェニルであって、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されてもよい、化合物、

40

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0088】

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a) の化合物であって、ここで n = 1 - 20 であり、さらに好ましくは n = 1 - 10 であり、極めて好ましくは n = 2 - 8 である。

【0089】

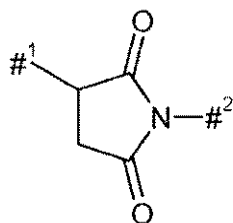
また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a) の化合物であって、AK は、AK₁ であり、

AK₁ は、C 4. 4 a に結合し、かつ結合剤のシステイン残基の硫黄原子を介して G 基に結合される抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、

50

Gは、式

【化221】



10

の基であり、

式中、

#¹は、結合剤のシステイン残基との結合部位を示し、

#²は、L¹基との結合部位を示し、

かつ

n、L¹、B、L²、DおよびR^{3 5}は、上記の定義を有する、化合物、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0090】

また、本発明の文脈において好ましいのは式(Ia)の化合物であって、AKは、AK₂であり、

20

式中、

AK₂は、C4.4aに結合し、かつ結合剤のリジン残基のNH側鎖基を介してG基に結合される抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、

Gは、カルボニルであり、

かつ

n、L¹、B、L²、DおよびR^{3 5}は上記の定義を有する、化合物、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0091】

また、本発明の文脈において好ましいのは式(Ia)の化合物であって、AKは、AK₁であり、

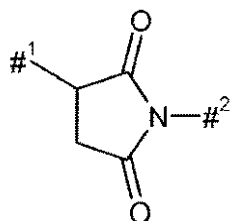
30

式中、

AK₁は、抗体B01-3、B01-10またはD02-6の6つのCDR配列、抗体B01-3、B01-10またはD02-6の可変軽鎖および可変重鎖、または抗体B01-3、B01-10またはD02-6の軽鎖および重鎖を含み、かつ結合剤のシステイン残基の硫黄原子を介してG基に結合される抗体であり、

Gは、式

【化222】



40

の基であり、

式中、

#¹は、結合剤のシステイン残基との結合部位を示し、

#²は、L¹基との結合部位を示し、

かつ

50

n 、 L^1 、 B 、 L^2 、 D および $R^{3\ 5}$ は上記の定義を有する、化合物、
、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0092】

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a) の化合物であって、 AK は、 AK_2 であり、

AK_2 は、抗体B01-3、B01-10、M31-B01またはD02-6の6つのCDR配列、抗体B01-3、B01-10、M31-B01またはD02-6の可変軽鎖および可変重鎖、または抗体B01-3、B01-10、M31-B01またはD02-6の軽鎖および重鎖を含み、かつ結合剤のリジン残基のNH側鎖基を介してG基に結合される抗体であり、

10

Gは、カルボニルであり、
かつ

n 、 L^1 、 B 、 L^2 、 D および $R^{3\ 5}$ は上記の定義を有する、化合物、
、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0093】

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a) の化合物であって、 AK は、 AK_2 であり、

AK_2 は、抗体B01-3、B01-10、M31-B01またはD02-6の6つのCDR配列、抗体B01-3、B01-10、M31-B01またはD02-6の可変軽鎖および可変重鎖、または抗体B01-3、B01-10、M31-B01またはD02-6の軽鎖および重鎖を含み、かつ結合剤のリジン残基のNH側鎖基を介してG基に結合される抗体であり、

20

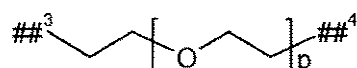
Gは、カルボニルであり、

L^1 は、結合であり、

Bは、結合であり、

L^2 は、直鎖 ($C_3 - C_6$) - アルカンジイルまたは式

【化223】



30

の基であり、

式中、

pは、2または3の数であり、

##³は、B基との結合部位を示し、

##⁴は、窒素原子との結合部位を示し、

n 、 D および $R^{3\ 5}$ は上記の定義を有する、化合物、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0094】

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a) の化合物であって、 AK は、 AK_1 であり、

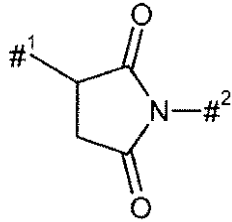
40

式中、

AK_1 は、抗体B01-3、B01-10またはD02-6の6つのCDR配列、抗体B01-3、B01-10またはD02-6の可変軽鎖および可変重鎖、または抗体B01-3、B01-10またはD02-6の軽鎖および重鎖を含み、かつ結合剤のシステイン残基の硫黄原子を介してG基に結合される抗体であり、

Gは、式

【化 2 2 4】



の基であり、

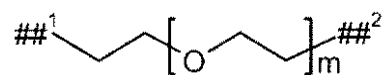
10

式中、 $\#^1$ は、結合剤のシステイン残基との結合部位を示し、

$\#^2$ は、 L^1 基との結合部位を示し、

L^1 は、結合、または直鎖 ($C_3 - C_5$) - アルカンジイルまたは式

【化 2 2 5】



の基であり、

20

m は、2 または 3 の数であり、

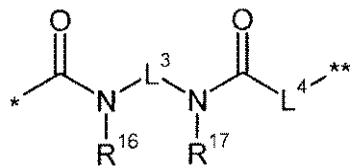
$##^1$ は、G 基との結合部位を示し、

$##^2$ は、B 基との結合部位を示し、

ここで ($C_3 - C_5$) - アルカンジイルは、1 または 2 個のメチル置換基によって置換されてもよく、

B は、結合または式

【化 2 2 6】



30

の基であり、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

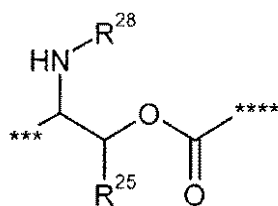
** は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L^4 は、結合または式

40

【化 2 2 7】



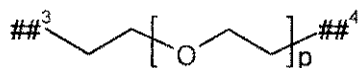
の基であり、

式中、

50

* * * は、カルボニル基との結合部位を示し、
 * * * * は、 L^2 との結合部位を示し、
 R^{25} は、メチルであり、
 R^{28} は、水素、メチルカルボニルまたは *tert*-ブチルオキシカルボニルであり、
 R^{16} は、水素またはメチルであり、
 R^{17} は、水素またはメチルであるか、
 または
 R^{16} および R^{17} は、それらが結合される原子とともにピペラジニル環を形成し、
 L^2 は、直鎖 ($C_3 - C_5$) -アルカンジイルまたは式
 【化228】

10



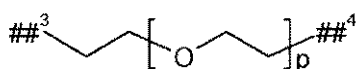
の基であり、
 式中、
 p は、2 または 3 の数であり、
 $##^3$ は、B 基との結合部位を示し、
 $##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、
 かつ

20

n 、 D および R^{35} は上記の定義を有する、化合物、
 、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0095】

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a)、(XXX a) および (XXX I)
) の化合物であって、 L^1 は、結合であり、
 B は、結合であり、
 L^2 は、直鎖 ($C_3 - C_6$) -アルカンジイルであるか、または式
 【化229】



30

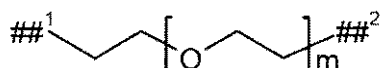
の基であり、
 式中、 p は、2 または 3 の数であり、
 $##^3$ は、B 基との結合部位を示し、
 $##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、
 かつ

n 、 AK 、 Cys 、 G 、 D および R^{35} は上記の定義を有する、化合物、
 、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0096】

40

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a) の化合物であって、 L^1 は、直鎖
 ($C_1 - C_{10}$) -アルカンジイルまたは式
 【化230】



の基であり、
 式中、 m は、2 ~ 6 の数であり、

50

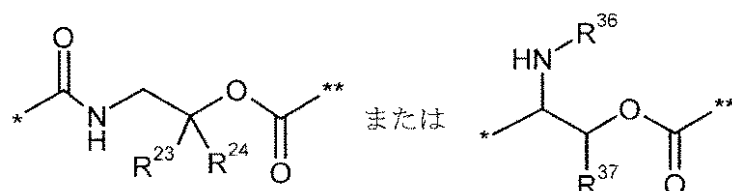
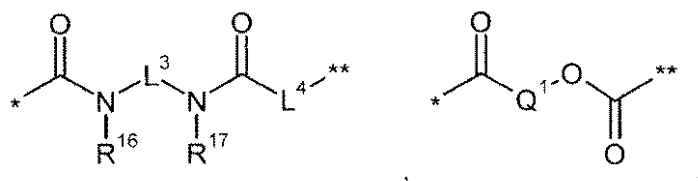
##¹ は、G 基との結合部位を示し、

² は、B基との結合部位を示し、

ここで (C₁ - C₁₀) - アルカンジイルは、メチル、ヒドロキシルおよびベンジルからなる群より互い独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基によって置換されてもよく、

Bは、結合または式

【化 2 3 1】



の基であり、

式中、

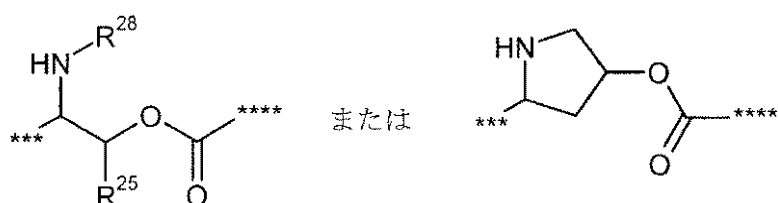
* は、 L^1 との結合部位を示し、

* * は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合または $(C_2 - C_4)$ - アルカンジイルであり、

L^4 は、式

【化 2 3 2】



の基であり、

式中、

* * * は、カルボニル基との結合部位を示し、

* * * * は、 L^2 との結合部位を示し、

R²⁵ は、水素またはメチルであり、

R^{2 8} は、水素、(C₁ - C₄) - アルキルカルボニル、tert - ブチルオキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルであり、

Q^1 は、4員～7員の複素環であり、

R¹⁻⁶ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルであり、

R¹⁻⁷ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルであるか、

または

R¹⁶ および R¹⁷ は、それらが結合される原子とともに 5 員または 6 員の複素環を形成し、

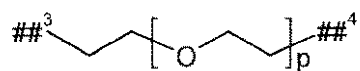
R²³ は、(C₁ - C₄) - アルキルであり、

R²⁻⁴ は、水素または (C₁ - C₄) -アルキルであり、

R³⁶は、水素、(C₁—C₄)—アルキルカルボニル、tert—ブチルオキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルであり、

R^{37} は、水素またはメチルであるか、
または

R^{36} および R^{37} は、それらが結合される原子とともにピロリジン環を形成し、
 L^2 は、直鎖 ($C_2 - C_{10}$) - アルカンジイルまたは式
【化 2 3 3】



の基であり、
式中、

p は、2～6の数であり、

$##^3$ は、B基との結合部位を示し、

$##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、

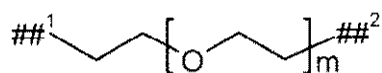
ここで ($C_2 - C_{10}$) - アルカンジイルは、メチル、ヒドロキシルおよびベンジルからなる群より互い独立して選択される1～4個の置換基によって置換されてもよく、
かつ

n 、 AK 、 G 、 D および R^{35} は上記の定義を有する、化合物、
、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0097】

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a) の化合物であって、 L^1 は、直鎖 ($C_1 - C_6$) - アルカンジイルまたは式

【化 2 3 4】



の基であり、
式中、

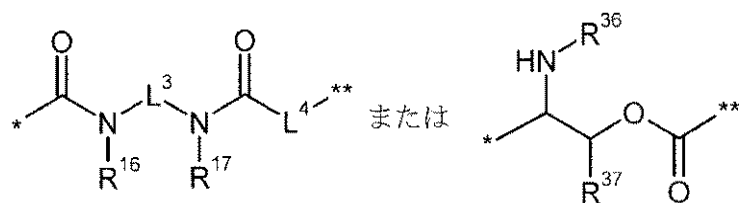
m は、2または3の数であり、

$##^1$ は、 G 基との結合部位を示し、

$##^2$ は、 B 基との結合部位を示し、

B は、結合または式

【化 2 3 5】



の基であり、
式中、

$*$ は、 L^1 との結合部位を示し、

$**$ は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L^4 は、式

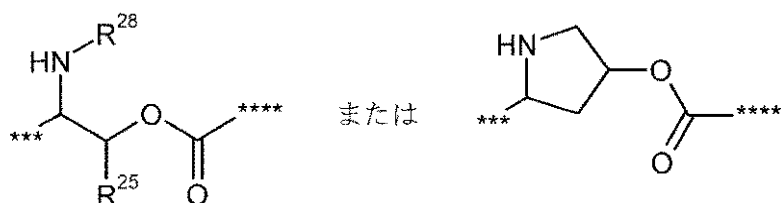
10

20

30

40

【化 2 3 6】



の基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、 L^2 との結合部位を示し、

R^{25} は、水素またはメチルであり、

R^{28} は、水素、メチルカルボニルまたは *tert*-ブチルオキシカルボニルであり、 R^{16}

は、水素またはメチルであり、

R^{17} は、水素またはメチルであるか、

または

R^{16} および R^{17} は、それらが結合される原子とともにピペラジニル環を形成し、

R^{36} は、水素、メチルカルボニルまたは *tert*-ブチルオキシカルボニルであり、 R^{37}

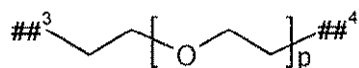
は、水素またはメチルであるか、

または

R^{36} および R^{37} は、それらが結合される原子とともにピロリジン環を形成し、

L^2 は、直鎖 ($\text{C}_2 - \text{C}_6$) - アルカンジイルであるか、あるいは式

【化 2 3 7】



の基であり、

p は、2 または 3 の数であり、

$\text{---}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---}$ は、B 基との結合部位を示し、

$\text{---}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---}$ は、窒素原子との結合部位を示し、

かつ

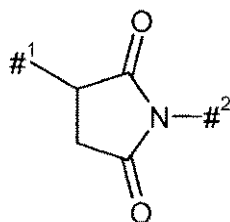
n 、A K、G、D および R^{35} は上記の定義を有する、化合物、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0098】

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a) および (XXX a) の化合物であ
って、G は、式

【化 2 3 8】



の基であり、

式中、

$\text{---}\text{C}^{\#1}$ は、結合剤のシステイン残基との結合部位を示し、

$\text{---}\text{N}^{\#2}$ は、 L^1 基との結合部位を示し、

10

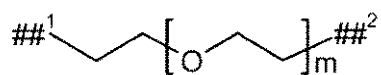
20

30

40

50

L¹ は、直鎖 (C₃ - C₅) - アルカンジイルまたは式
【化 2 3 9】



の基であり、

式中、m は、2 または 3 の数であり、

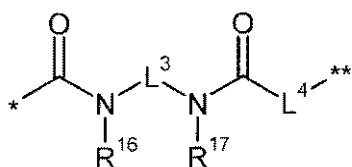
##¹ は、G 基との結合部位を示し、

##² は、B 基との結合部位を示し、

ここで (C₃ - C₅) - アルカンジイルは、1 または 2 個のメチル置換基によって置換されてもよく、

B は、結合または式

【化 2 4 0】



の基であり、

式中、

* は、L¹ との結合部位を示し、

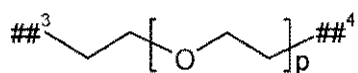
** は、L² との結合部位を示し、

L³ は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L⁴ は、結合であり、

L² は、直鎖 (C₃ - C₅) - アルカンジイルであるか、あるいは式

【化 2 4 1】



の基であり、

式中、

p は、2 または 3 の数であり、

##³ は、B 基との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

かつ

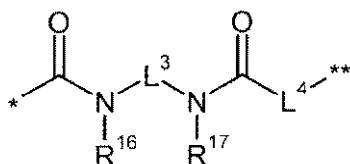
n、AK₁、Cys、D、R¹⁶ および R¹⁷ は上記の定義を有する、化合物、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0099】

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a) および (XXX a) の化合物であって、B は、結合または式

【化 2 4 2】



10

20

30

40

50

の基であり、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

** は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L^4 は、結合であり、

n、AK、Cys、G、 L^1 、 L^2 、D、 R^{16} 、 R^{17} および R^{35} は上記の定義を有する、化合物、

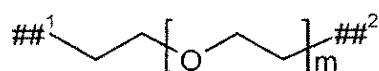
、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0100】

10

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (Ia)、(XXXa) および (XXXI) の化合物であって、 L^1 は、結合、または直鎖 ($C_3 - C_5$) -アルカンジイルまたは式

【化243】



の基であり、

式中、

20

m は、2 または 3 の数であり、

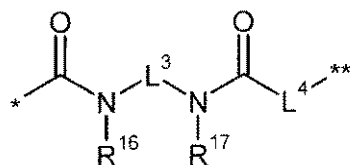
##¹ は、G 基との結合部位を示し、

##² は、B 基との結合部位を示し、

ここで ($C_3 - C_5$) -アルカンジイルは、1 または 2 個のメチル置換基によって置換されてもよく、

B は、結合または式

【化244】



30

の基であり、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

** は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合であり、

L^4 は、結合であり、

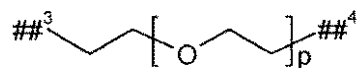
R^{16} は、水素であり、

R^{17} は、水素であり、

40

L^2 は、直鎖 ($C_3 - C_6$) -アルカンジイルであるか、あるいは式

【化245】



の基であり、

式中、

p は、2 または 3 の数であり、

##³ は、B 基との結合部位を示し、

50

##⁴は、窒素原子との結合部位を示し、
n、A K、C y s、G、DおよびR^{3 5}は上記の定義を有する、化合物、
、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

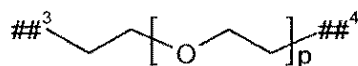
【0101】

また、本発明の文脈において好ましいのは式(I a)、(XXX a)および(XXX I)
)の化合物であって、L¹は、結合であり、

Bは、結合であり、

L²は、直鎖(C₃ - C₆) - アルカンジイルであるか、あるいは式

【化246】



10

の基であり、

式中、

pは、2または3の数であり、

##³は、B基との結合部位を示し、

##⁴は、窒素原子との結合部位を示し、

n、A K、C y s、G、DおよびR^{3 5}は上記の定義を有する、化合物、

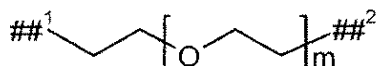
、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

20

【0102】

また、本発明の文脈において好ましいのは式(I a)、(XXX a)および(XXX I)
)の化合物であって、L¹は、結合、または直鎖(C₃ - C₅) - アルカンジイルまたは
式

【化247】



の基であり、

式中、

mは、2または3の数であり、

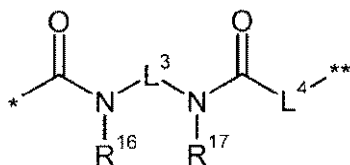
##¹は、G基との結合部位を示し、

##²は、B基との結合部位を示し、

ここで(C₃ - C₅) - アルカンジイルは、1または2個のメチル置換基によって置換されてもよく、

Bは、式

【化248】



40

の基であり、

式中、*は、L¹との結合部位を示し、

**は、L²との結合部位を示し、

L³は、結合であり、

L⁴は、結合であり、

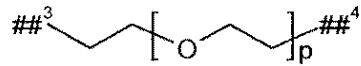
R^{1 6}は、水素であり、

50

R¹⁷ は、水素であり、

L² は、直鎖 (C₃ - C₆) - アルカンジイルであるか、あるいは式

【化 2 4 9】



の基であり、

式中、

p は、2 または 3 の数であり、

##³ は、B 基との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

n、AK、Cys、G、D および R³⁵ は上記の定義を有する、化合物、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0103】

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a) の化合物であって、n は、2 ~ 8、好ましくは 2 ~ 5 の数であり、

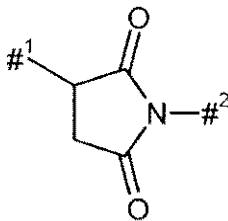
AK は、AK₁ または AK₂ であり、

AK₁ は、C 4. 4 a に結合し、かつ結合剤のシステイン残基の硫黄原子を介して G 基に結合される抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、

AK₂ は、C 4. 4 a に結合し、かつ結合剤のリジン残基の NH 側鎖基を介して G 基に結合される抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、

G は、AK = AK₁ である場合、式

【化 2 5 0】



の基であり、

式中、

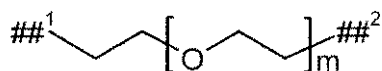
#¹ は、結合剤のシステイン残基との結合部位を示し、

#² は、L¹ 基との結合部位を示しているか、または

AK = AK₂ である場合は、カルボニルであり、

L¹ は、結合、または直鎖 (C₃ - C₅) - アルカンジイルまたは式

【化 2 5 1】



の基であり、

式中、

m は、2 または 3 の数であり、

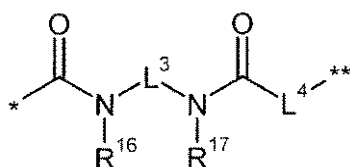
##¹ は、G 基との結合部位を示し、

##² は、B 基との結合部位を示し、

ここで (C₃ - C₅) - アルカンジイルは、1 または 2 個のメチル置換基によって置換されてもよく、

Bは、結合または式

【化 2 5 2】



の基であり、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

10

** は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合であり、

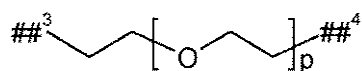
L^4 は、結合であり、

R^{16} は、水素であり、

R^{17} は、水素であり、

L^2 は、直鎖 ($C_3 - C_6$) - アルカンジイルであるか、あるいは式

【化 2 5 3】



20

の基であり、

式中、 p は、2 または 3 の数であり、

##³ は、B 基との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

かつ

D および R^{35} は上記の定義を有する、化合物、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0 1 0 4】

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a) の化合物であって、 n は、2 ~ 8

30

の数、好ましくは 2 ~ 5 であり、

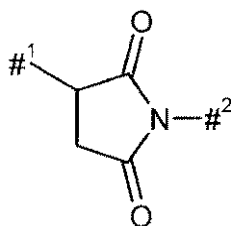
AK は、 AK_1 または AK_2 であって、

AK_1 は、C 4 . 4 a に結合し、かつ結合剤のシステイン残基の硫黄原子を介して G 基に結合される抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、

AK_2 は、C 4 . 4 a に結合し、かつ結合剤のリジン残基の NH 側鎖基を介して G 基に結合される抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、

G は、 $AK = AK_1$ である場合、式

【化 2 5 4】



40

の基であり、

#¹ は、結合剤のシステイン残基との結合部位を示し、

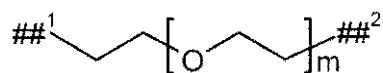
#² は、 L^1 基との結合部位を示しているか、

または

$AK = AK_2$ は、カルボニルであり、

50

L¹ は、結合であり、
 B は、結合であり、
 L² は、直鎖 (C₃ - C₆) - アルカンジイルであるか、あるいは式
 【化 2 5 5】



の基であり、

式中、

10

p は、2 または 3 の数であり、
 ##³ は、B 基との結合部位を示し、
 ##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、
 D および R^{3 5} は上記の定義を有する、化合物、
 、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0 1 0 5】

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a) の化合物であって、式中、

n は、2 ~ 8 の数、好ましくは 2 ~ 5 であり、

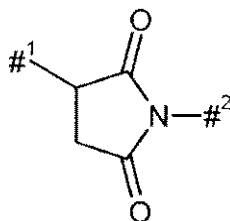
AK は、AK₁ であり、

AK₁ は、C 4 . 4 a に結合し、かつ結合剤のシステイン残基の硫黄原子を介して G 基に
 結合される抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、

20

G は、式

【化 2 5 6】



30

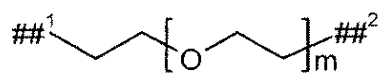
の基であり、

ここで、#¹ は、結合剤のシステイン残基との結合部位を示し、

#² は、L¹ 基との結合部位を示し、

L¹ は、直鎖 (C₃ - C₅) - アルカンジイルまたは式

【化 2 5 7】



の基であり、

40

式中、

m は、2 または 3 の数であり、

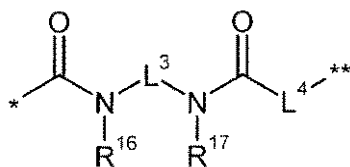
##¹ は、G 基との結合部位を示し、

##² は、B 基との結合部位を示し、

ここで (C₃ - C₅) - アルカンジイルは、1 または 2 個のメチル置換基によって置換されてもよく、

B は、式

【化 2 5 8】

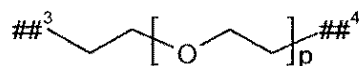


の基であり、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、* * は、 L^2 との結合部位を示し、 L^3 は、結合であり、 L^4 は、結合であり、 R^{16} は、水素であり、 R^{17} は、水素であり、 L^2 は、直鎖 ($C_3 - C_6$) - アルカンジイルであるか、あるいは式

【化 2 5 9】



の基であり、

式中、

p は、2 または 3 の数であり、

##³ は、B 基との結合部位を示し、##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、D および R^{35} は上記の定義を有する、化合物、

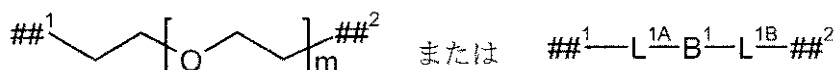
、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0106】

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a) の化合物であって、式中、

 L^1 は、結合、または直鎖 ($C_3 - C_5$) - アルカンジイル、式

【化 2 6 0】



の基であり、

m は、2 または 3 の数であり、

##¹ は、G 基との結合部位を示し、##² は、B 基との結合部位を示し、 L^{1A} は、直鎖 ($C_3 - C_6$) - アルカンジイルであり、 B^1 は、式

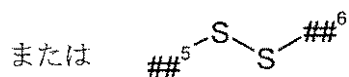
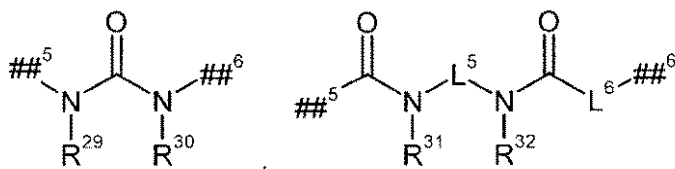
10

20

30

40

【化 2 6 1】



10

の基であり、

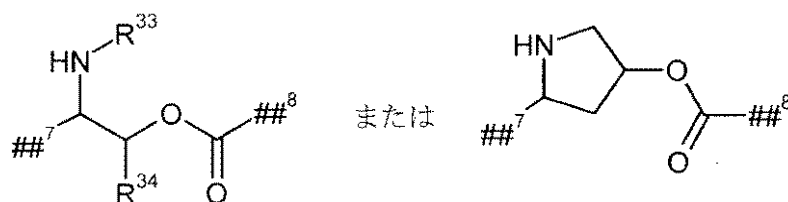
ここで、##⁵は、基 L^{1A}との結合部位を示し、

##⁶は、基 L^{1B}との結合部位を示し、

L⁵は、結合またはエタン-1, 2-ジイル、

L⁶は、結合または式

【化 2 6 2】



20

の基であり、

式中、

##⁷は、カルボニル基との結合部位を示し、

##⁸は、L^{1B}との結合部位を示し、

R³³は、水素、(C₁-C₄)-アルキルカルボニルまたはtert-ブチルオキシカルボニルであり、

R³⁴は、水素またはメチルであり、

R²⁹は、水素またはメチルであり、

R³⁰は、水素またはメチルであり、

R³¹は、水素またはメチルであり、

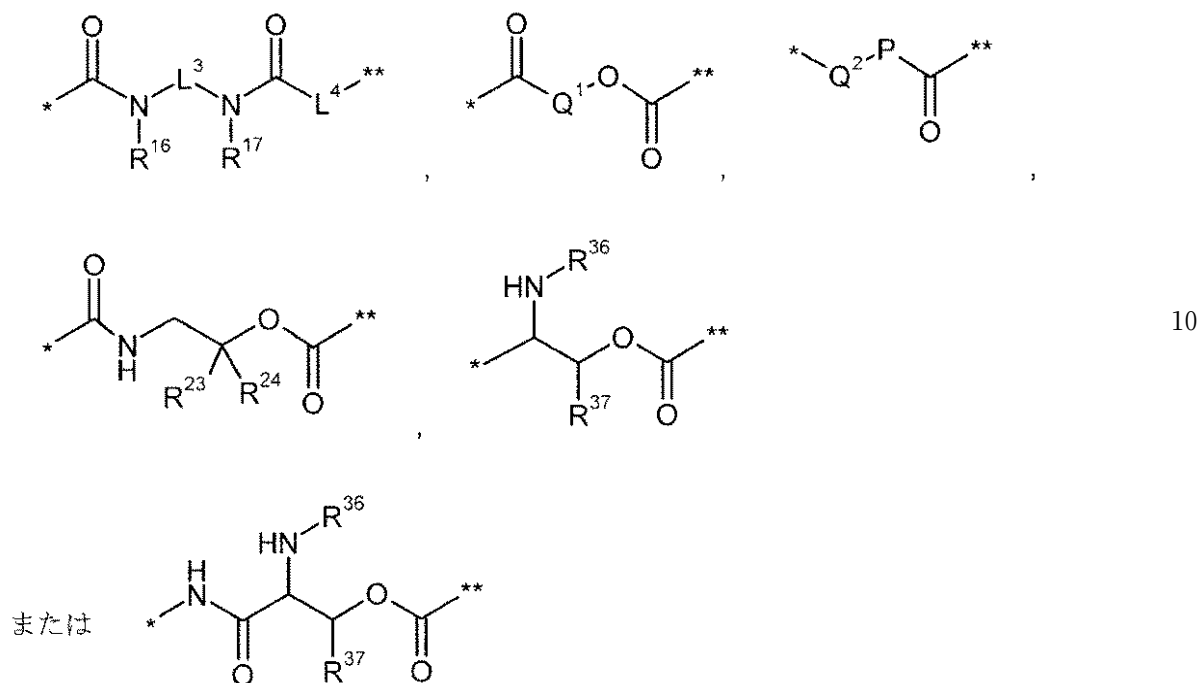
R³²は、水素またはメチルであり、

L^{1B}は、直鎖(C₃-C₆)-アルカンジイルであり、

Bは、結合または式

30

【化 2 6 3】



の基であり、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

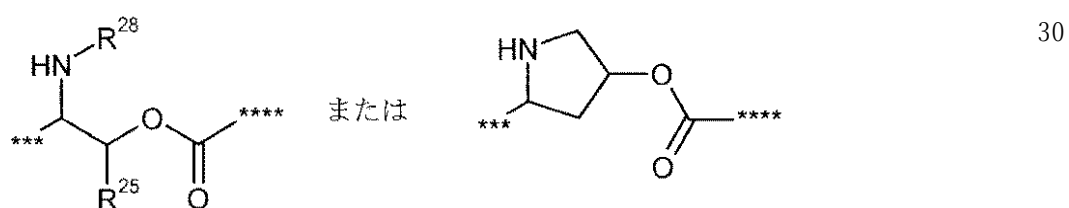
** は、 L^2 との結合部位を示し、

P は、O であり、

L^3 は、結合またはエタン-1, 2-ジイル、

L^4 は、式

【化 2 6 4】



の基であり、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、 L^2 との結合部位を示し、

R^{25} は、水素またはメチルであり、

R^{28} は、水素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルカルボニルまたはtert-ブチルオキシカルボニルであり、

40

Q^1 は、4員～7員の複素環であり、

Q^2 は、3員～7員の炭素環または4員～7員の複素環であり、

R^{16} は、水素またはメチルであり、

R^{17} は、水素またはメチルであり、

R^{23} は、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルであり、

R^{24} は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであり、

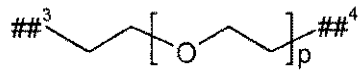
R^{36} は、水素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルカルボニルまたはtert-ブチルオキシカルボニルであり、

R^{37} は、水素またはメチルであるか、

50

または

R^{36} および R^{37} は、それらが結合される原子とともにピロリジン環を形成し、
 L^2 は、直鎖 ($C_2 - C_6$) - アルカンジイルであるか、あるいは式の基であり、式
 【化 2 6 5】



の基であり、

10

式中、

p は、2 または 3 の数であり、

$##^3$ は、B 基との結合部位を示し、

$##^4$ は、窒素原子との結合部位を示している、化合物、

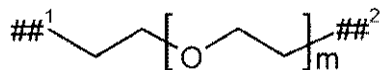
、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0 1 0 7】

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a) の化合物であって、式中、

L^1 は、直鎖 ($C_3 - C_5$) - アルカンジイルまたは式

【化 2 6 6】



20

の基であり、

式中、

m は、2 または 3 の数であり、

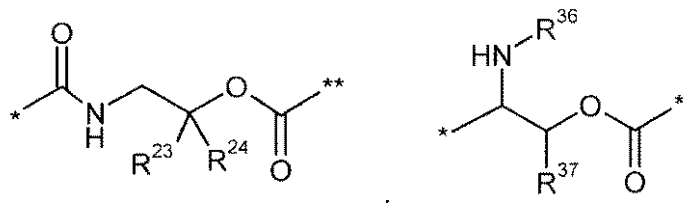
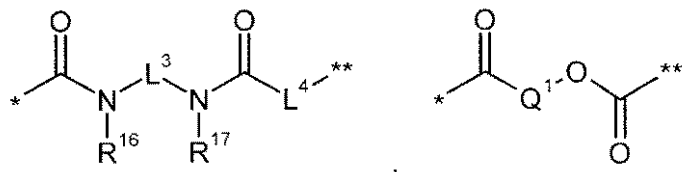
$##^1$ は、G 基との結合部位を示し、

$##^2$ は、B 基との結合部位を示し、

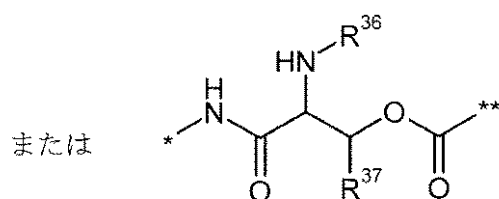
B は、式

【化 2 6 7】

30



40



の基であり、

50

式中、

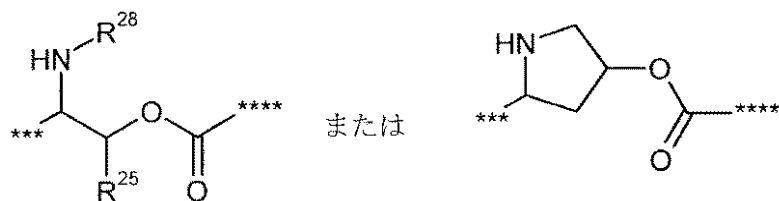
* は、 L^1 との結合部位を示し、

** は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合またはエタン-1, 2-ジイル、

L^4 は、式

【化 2 6 8】



10

の基であり、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、 L^2 との結合部位を示し、

R^{25} は、メチルであり、

R^{28} は、水素、メチルカルボニルまたは *tert*-ブチルオキシカルボニルであり、 Q

^{1} は、ピペリジン-1, 4-ジイルであり、

R^{16} は、水素またはメチルであり、

20

R^{17} は、水素またはメチルであり、

R^{23} は、メチルであり、

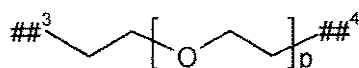
R^{24} は、水素であり、

R^{36} は、水素、メチルカルボニルまたは *tert*-ブチルオキシカルボニルであり、 R

^{37} は、水素またはメチルであり、

L^2 は、直鎖 ($C_2 - C_6$) -アルカンジイルであるか、あるいは式

【化 2 6 9】



30

の基であり、

式中、

p は、2 または 3 の数であり、

^{3} は、B 基との結合部位を示し、

^{4} は、窒素原子との結合部位を示している、化合物、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0 1 0 8】

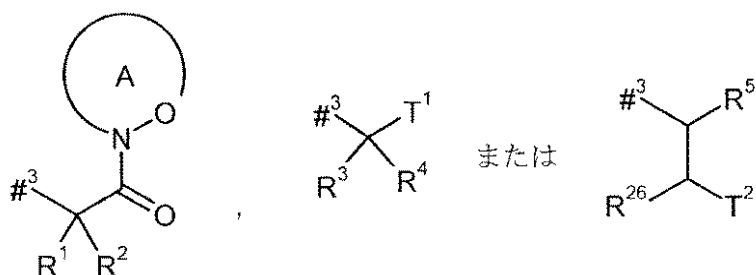
また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a)、(XXX a) および (XXX I)

40

の化合物であって、式中、

D は、式

【化 2 7 0】



50

の基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

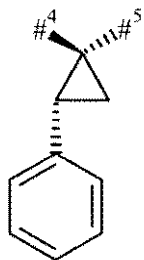
R¹ は、水素またはメチルであり、

R² は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニル-エチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化271】

10



の(1S, 2R)-2-フェニル-シクロプロパン-1, 1-ジイル基を形成し、式中、

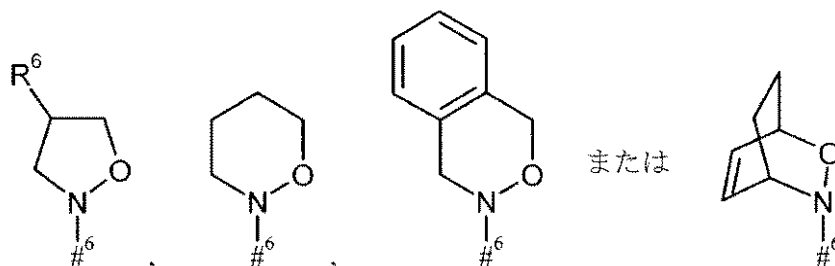
#⁴ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、

環Aにはその中にN-O部分が存在し、式

【化272】

20



30

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、

式中、

#⁶ は、ボニル基との結合部位を示し、

R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

R³ は、水素またはメチルであり、

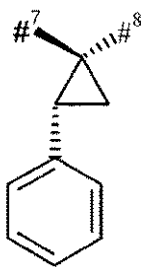
R⁴ は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニル-エチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子とともに、式

40

【化 2 7 3】



の (1 S, 2 R) - 2 - フェニルシクロプロパン - 1 , 1 - ジイル基を形成し、
式中、

⁷ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

⁸ は、基 T ¹ との結合部位を示し、

T ¹ は、式 - C (= O) - O R ⁷ 、 - C (= O) - N R ⁸ R ⁹ 、 - C (= O) - N H - N
H - R ^{1 0} または - C H ₂ - O - R ^{1 1} の基であり、

式中、

R ⁷ は、水素、メチル、エチル、n - プロピル、t e r t - ブチル、ベンジルまたはアダ
マンチルメチルであり、

R ⁸ は、水素またはメチルであり、

R ⁹ は、水素、メチル、エチル、n - プロピルまたはベンジルであるか、

または

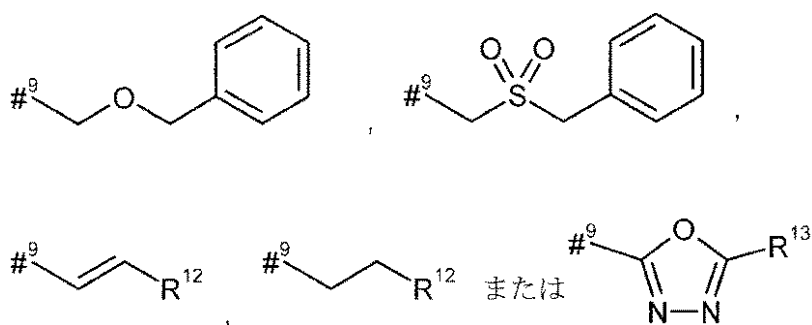
R ⁸ および R ⁹ は、それらが結合される窒素原子とともに、4 員 ~ 7 員の複素環を形成し
、

R ^{1 0} はベンゾイルであり、

R ^{1 1} はベンジルであり、これは、フェニル基の中で、メトキシカルボニルまたはカルボ
キシルによって置換されてもよく

R ⁵ は、水素、メチルまたは式

【化 2 7 4】



の基であって、

式中、

⁹ は、- C H C (R ^{2 6}) - T ² との結合部位を記しており、

R ^{1 2} はフェニルであって、これは、メトキシカルボニル、カルボキシルまたは式 - S (
O) ₂ O H の基によって置換されてもよく、

R ^{1 3} はフェニルであって、メトキシカルボニルまたはカルボキシルによって置換されて
もよく、

R ^{2 6} は、水素であり、

T ² は、フェニル、ベンジル、1 H - インドール - 3 - イルまたは 1 H - インドール - 3
- イルメチルであり、

かつ

n、A K、C y s、G、L ¹、B、L ²、D および R ^{3 5} は上記の定義を有する、化合物

10

20

30

40

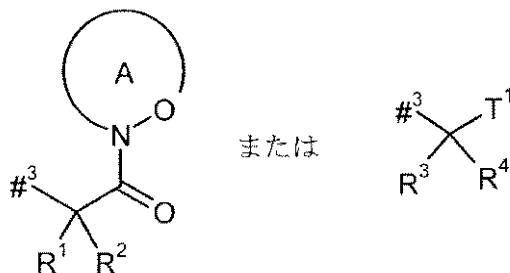
50

、
、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0109】

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a)、(XXX a) および (XXX I) の化合物であって、式中、Dは、式

【化275】



10

の基であって、

式中、 $\#^3$ は、窒素原子との結合部位を示し、

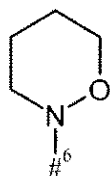
R^1 は、水素であり、

R^2 はベンジル、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであり、

20

環Aにはその中にN-O部分が存在し、式

【化276】



の複素環であり、

30

式中、

$\#^6$ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R^3 は、水素であり、

R^4 はベンジルであり、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであり、

T^1 は、式 $-C(=O)-OR^7$ または $-C(=O)-NR^8R^9$ の基であり、

式中、

R^7 は、水素であり、

R^8 は、水素であり、

R^9 は、水素であり、

40

n、AK、Cys、G、 L^1 、B、 L^2 、Dおよび R^{35} は上記の定義を有する、化合物

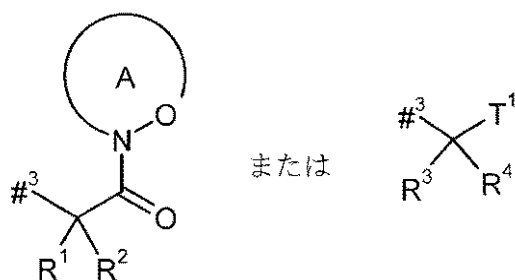
、
、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0110】

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a)、(XXX a) および (XXX I) の化合物であって、式中、

Dは、式

【化 2 7 7】



10

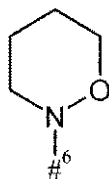
の基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、R¹ は、水素であり、R² はベンジルであり、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-イン
ドール-3-イルメチルであり、

環Aにはその中にN-O部分が存在し、式

【化 2 7 8】



20

の複素環であり、

式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、R³ は、水素であり、R⁴ はベンジルであり、4-ヒドロキシベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-イン
ドール-3-イルメチルであり、T¹ は、式-C(=O)-NR⁸R⁹の基であり、R⁸ は、水素であり、R⁹ は、水素であり、n、AK、Cys、G、L¹、B、L²、DおよびR³⁻⁵は上記の定義を有する、化合物

、

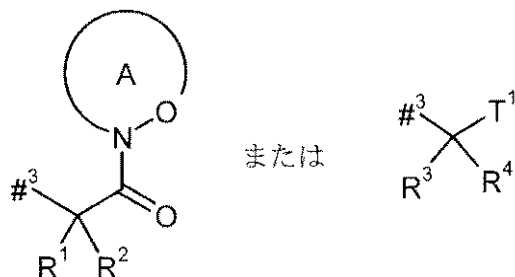
、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0111】

また、本発明の文脈において好ましいのは式(Ia)、(XXXa)および(XXXI)
(Ia)の化合物であって、式中、

Dは、式

【化 2 7 9】



50

の基であり、

式中、

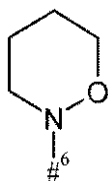
#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

R¹ は、水素であり、

R² は、4-ヒドロキシベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであり、

環Aにはその中にN-O部分が存在し、式

【化280】



10

の複素環であり、

式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R³ は、水素であり、

R⁴ は4-ヒドロキシベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであり、T¹ は、式-C(=O)-NR⁸R⁹の基であり、

R⁸ は、水素であり、

R⁹ は、水素であり、

n、AK、Cys、G、L¹、B、L²、DおよびR^{3 5}は、上記の定義を有する、化合物、

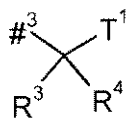
、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0112】

また、本発明の文脈において好ましいのは式(Ia)、(XXXa)および(XXXI)の化合物であって、式中、

Dは、式

【化281】



30

の基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

R³ は、水素であり、

R⁴ は、4-ヒドロキシベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであり、T¹ は、式-C(=O)-OR⁷または-C(=O)-NR⁸R⁹の基であり、

R⁷ は、水素であり、

R⁸ は、水素であり、

R⁹ は、水素であり、

n、AK、Cys、G、L¹、B、L²、DおよびR^{3 5}は、上記の定義を有する、化合物、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

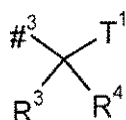
【0113】

また、本発明の文脈において好ましいのは式(Ia)、(XXXa)および(XXXI)の化合物であって、式中、

50

Dは、式

【化 2 8 2】



の基であり、

式中、

#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

R³ は、水素であり、

R⁴ は、4-ヒドロキシベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであり、

T¹ は、式-C(=O)-NR⁸R⁹であり、

式中、

R⁸ は、水素であり、

R⁹ は、水素であり、

n、AK、Cys、G、L¹、B、L²、DおよびR^{3 5}は、上記の定義を有する、化合物、

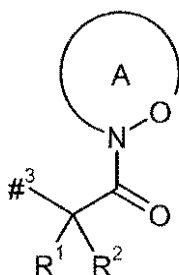
、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0 1 1 4】

また、本発明の文脈において好ましいのは式(Ia)、(XXXa)および(XXXI)の化合物であって、式中、

Dは、式

【化 2 8 3】



の基であり、

式中、

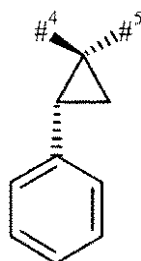
#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

R¹ は、水素またはメチルであり、

R² は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ヒドロキシエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、4-ヒドロキシ-3-アミノベンジル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1H-イミダゾール-4-イルメチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、または

R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 2 8 4】



10

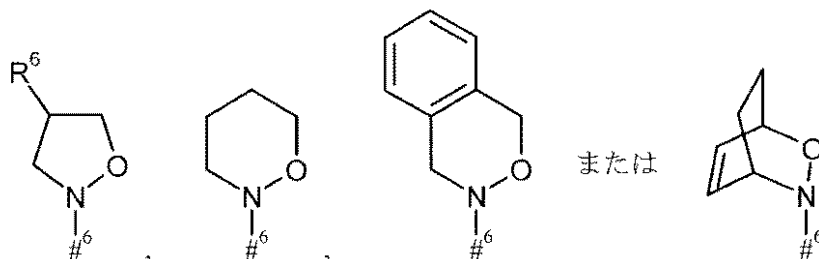
20

30

40

50

の (1 S, 2 R) - 2 - フェニルシクロプロパン - 1, 1 - ジイル基を形成し、式中、#⁴ は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、
 #⁵ は、カルボニル基との結合部位を示し、
 環 A にはその中に N - O 部分が存在し、式
 【化 2 8 5】



10

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、
 式中、
 の複素環であり、
 式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、
 R⁶ は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、
 かつ

20

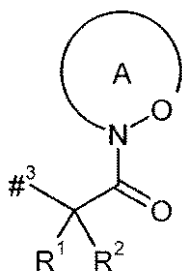
n、A K、C y s、G、L¹、B、L² および R^{3 5} は、上記の定義を有する、化合物、
 、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0 1 1 5】

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a)、(X X X a) および (X X X I)
) の化合物であって、式中、

D は、式

【化 2 8 6】



30

の基であり、

式中、#³ は、窒素原子との結合部位を示し、

R¹ は、水素であり、

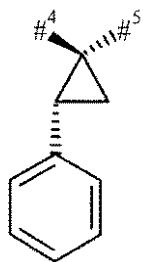
R² はベンジルであり、4 - ヒドロキシベンジル、1 - フェニルエチルまたは 1 H - イン
 ドール - 3 - イルメチルであるか、

40

または

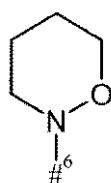
R¹ および R² は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化 2 8 7】



の (1 S, 2 R) - 2 - フェニルシクロプロパン - 1 , 1 - ジイル基を形成し、式中、# 10
 # 4 は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、
 # 5 は、カルボニル基との結合部位を示し、
 環 A にはその中に N - O 部分が存在し、式

【化 2 8 8】



20

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、
 式中、

6 は、カルボニル基との結合部位を示し、
 かつ

n、AK、Cys、G、L¹、B、L² および R^{3 5} は、上記の定義を有する、化合物、
 、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0 1 1 6】

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a)、(XXX a) および (XXX I
) の化合物であって、式中、

30

R^{3 5} は、ヒドロキシルであり、
 かつ

n、AK、Cys、G、L¹、B、L²、D および R^{3 5} は、上記の定義を有する、化合
 物、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0 1 1 7】

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I a)、(XXX a) および (XXX I
) の化合物であって、式中、

R^{3 5} は、メチルであり、

かつ

40

n、AK、Cys、G、L¹、B、L²、D および R^{3 5} は、上記の定義を有する、化合
 物、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0 1 1 8】

本発明の文脈において好ましいのは、さらに、また、式 (XXX a) の化合物であって
 、式中、

Cys は、L - システイン残基であり、これはスクシンイミドの炭素原子を介し、側鎖の
 硫黄原子を介して結合されている、化合物、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

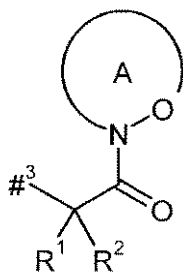
【0 1 1 9】

50

また、本発明の文脈において特に好ましいのは、式（I）および（XXX）の化合物であって、式中、

Dは、式

【化289】



10

の基であり、

式中、

#³は窒素原子との結合部位を示し、

R¹は、水素であり、

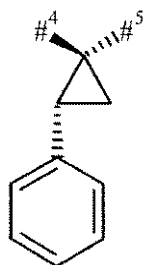
R²はベンジル、1-フェニルエチルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹およびR²は、それらが結合している炭素原子とともに、式

20

【化290】



の（1S，2R）-2-フェニルシクロプロパン-1，1-ジイル基を形成し、

30

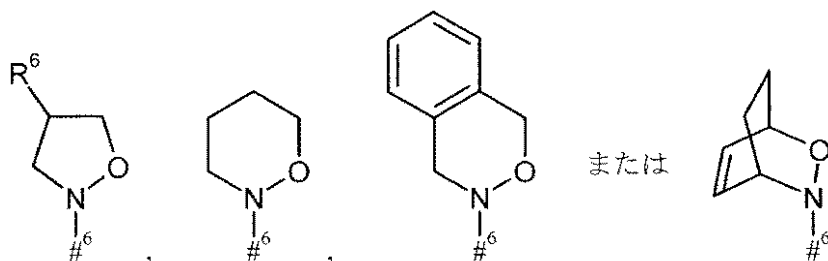
式中、

#⁴は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁵は、カルボニル基との結合部位を示し、

環Aにはその中にN-O部分が存在し、式

【化291】



40

の単環式または二環式の、必要に応じて置換されている複素環であり、

式中、

#⁶は、カルボニル基との結合部位を示し、

R⁶は、水素、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

n、AK、Cys、G、L¹、L²およびBは、上記で示される定義を有する、化合物、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

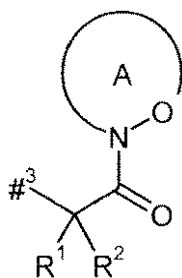
【0120】

50

また、本発明の文脈において好ましいのは式（I）および（XXX）の化合物であって、式中、

Dは、式

【化292】



10

の基であり、

式中、

#³は、窒素原子との結合部位を示し、

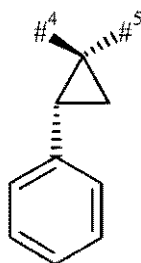
R¹は、水素であり、

R²は、ベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであるか、

または

R¹およびR²は、それらが結合している炭素原子とともに、式

【化293】



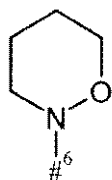
の基（1S, 2R）-2-フェニルシクロプロパン-1, 1-ジイル基であり、式中、

#⁴は、隣接する窒素原子との結合部位を示し、

#⁵は、カルボニル基との結合部位を示し、

環Aにはその中にN-O部分が存在し、式

【化294】



40

の複素環であり、

式中、

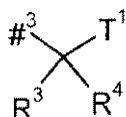
#⁶は、カルボニル基との結合部位を示し、

n、AK、Cys、G、L¹、L²およびBは、上記の定義を有する、化合物、
、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0121】

また、本発明の文脈において好ましいのは式（I）の化合物であって、式中、
Dは、式

【化 2 9 5】



の基であり、

T^1 は、 $-C(=O)-OH$ または $-C(=O)-NH_2$ であり、かつ

n 、 AK 、 G 、 L^1 、 B 、 L^2 、 $\#^3$ 、 R^3 および R^4 は、上記の定義を有する、化合物、である。

10

【0 1 2 2】

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I) の化合物であって、式中、

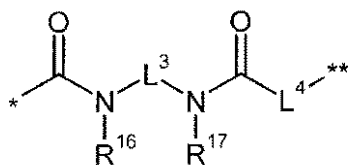
$n = 1 - 20$ であり、さらに好ましくは $n = 1 - 10$ であり、かつ極めて好ましくは $n = 2 - 8$ である化合物である。

【0 1 2 3】

また、本発明の文脈において好ましいのは式 (I) および (XXX) の化合物であって、式中、

B は、結合または式

【化 2 9 6】



20

の基であり、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

** は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

30

L^4 は、結合であり、

n 、 AK 、 Cys 、 G 、 L^1 、 L^2 、 D 、 R^{16} および R^{17} は、上記の定義を有する、化合物、

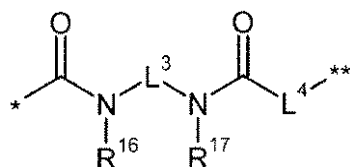
、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0 1 2 4】

また、本発明の文脈において特に好ましいのは、式 (I) および (XXX) の化合物であって、式中、

B は、式

【化 2 9 7】



40

の基であり、

式中、

* は、 L^1 との結合部位を示し、

** は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 および L^4 は、結合であり、

n 、 AK 、 Cys 、 G 、 L^1 、 L^2 、 D 、 R^{16} および R^{17} は、上記の定義を有する、

50

化合物、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

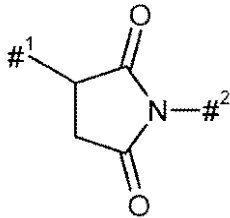
【0125】

また、本発明の文脈において好ましいのは一般式（I）の結合剤－薬物複合体であり、
AKは、AK₁であり、

AK₁は、結合剤であって、その結合剤のシステイン残基の硫黄原子を介してG基に結合
される結合剤であり、

Gは、式

【化298】



10

の基であり、

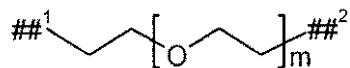
式中、

#¹は、結合剤のシステイン残基との結合部位を示し、

#²は、L¹基との結合部位を示し、

L¹は、結合、または直鎖（C₁－C₁₀）－アルカンジイルであるか、あるいは式

【化299】



の基であり、

式中、

mは、2～6の数であり、

##¹は、G基との結合部位を示し、

##²は、B基との結合部位を示し、

ここで、（C₁－C₁₀）－アルカンジイルは、

1～4個のメチル置換基によって置換されてもよく、

かつ

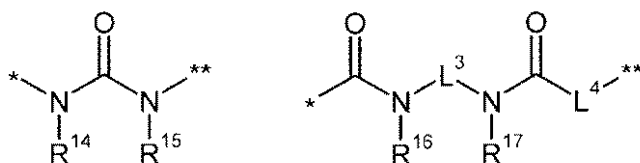
ここでアルカンジイル鎖の2つの炭素原子は、互いに対して1, 2、1, 3または1, 4

の関係で、それらの間に位置する任意の炭素原子の包含によって、架橋されて、（C₃－

C₆）－シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

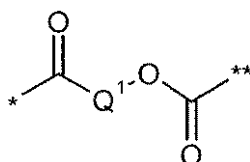
Bは、結合または式

【化300】



40

または



50

の基であり、

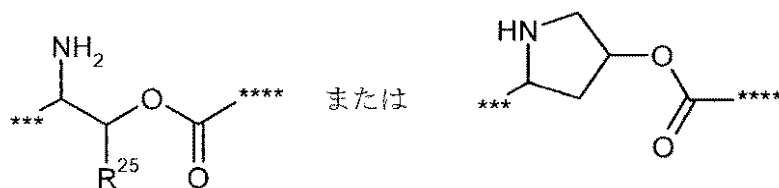
* は、 L^1 との結合部位を示し、

** は、 L^2 との結合部位を示し、

L^3 は、結合または $(C_2 - C_4)$ - アルカンジイルであり、

L^4 は、結合または式

【化 3 0 1】



10

の基であり、

式中、

*** は、カルボニル基との結合部位を示し、

**** は、 L^2 との結合部位を示し、

R^{25} は、水素またはメチルであり、

Q^1 は、4 員～7 員の複素環であり、

R^{14} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

R^{15} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであるか、

または

R^{14} および R^{15} は、それらが結合される原子とともに 5 員または 6 員の複素環を形成し、

R^{16} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

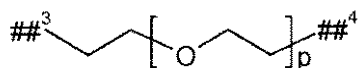
R^{17} は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであるか、

または

R^{16} および R^{17} は、それらが結合される原子とともに 5 員または 6 員の複素環を形成し、

L^2 は、直鎖 $(C_2 - C_{10})$ - アルカンジイルであるか、あるいは式

【化 3 0 2】



30

の基であり、

式中、

p は、2～6 の数であり、

##³ は、B 基との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

ここで $(C_2 - C_{10})$ - アルカンジイルは 1～4 個のメチル置換基によって置換されて

もよく、

かつ

アルカンジイル鎖の 2 つの炭素原子は、互いに対して 1, 2, 1, 3 または 1, 4 の関係で、それらの間に位置する任意の炭素原子の包含によって、架橋されて、 $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよい、結合剤-薬物複合体、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0 1 2 6】

また、本発明の文脈において好ましいのは、一般式 (I) の結合剤-薬物複合体であって、式中、

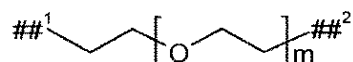
AK は、 AK_2 であり、

50

A K₂ は、結合剤であって、そのリジン残基の NH 側鎖基を介して G 基に結合される結合剤であり、

G は、カルボニルであり、

L¹ は、結合、または直鎖 (C₁ - C₁₀) - アルカンジイルであるか、あるいは式【化 303】



の基であり、

式中、

m は、2 ~ 6 の数であり、

##¹ は、G 基との結合部位を示し、

##² は、B 基との結合部位を示し、

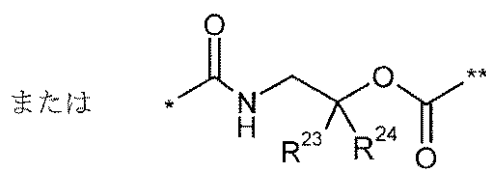
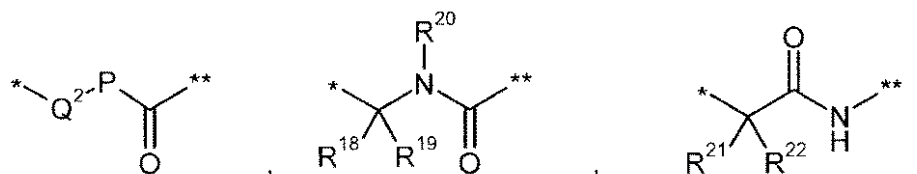
式中、(C₁ - C₁₀) - アルカンジイルは、1 ~ 4 個のメチル置換基によって置換されてもよく、

かつ

アルカンジイル鎖の 2 つの炭素原子は、互いに対して 1, 2, 1, 3 または 1, 4 の関係で、それらの間に位置する任意の炭素原子の包含によって、架橋されて、(C₃ - C₆) - シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよく、

B は、結合または式

【化 304】



の基であり、

式中、

* は、L¹ との結合部位を示し、

** は、L² との結合部位を示し、

P は、O または NH であり、

Q² は、3 員 ~ 7 員の炭素環または 4 員 ~ 7 員の複素環であり、

R¹⁸ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルであり、

R¹⁹ は、水素または天然の α - アミノ酸のまたはそのホモログまたは異性体の側鎖基であり、

R²⁰ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルであるか、

または

R¹⁹ および R²⁰ は、それらが結合される原子とともにピロリジニル環を形成し、

R²¹ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルであり、

R²² は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルであるか、

または

10

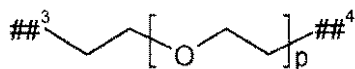
20

30

40

50

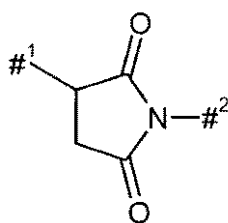
$R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ は、それらが結合される原子とともに、3員～7員の炭素環を形成し、
 $R^{2\ 3}$ は、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、
 $R^{2\ 4}$ は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、
 L^2 は、直鎖 $(C_2 - C_{10})$ - アルカンジイルであるか、あるいは式
 【化305】



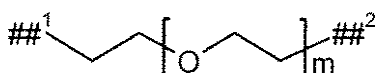
の基であり、
 式中、p は、2～6の数であり、
 ##³ は、B基との結合部位を示し、
 ##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、
 ここで $(C_2 - C_{10})$ - アルカンジイル 1～4個のメチル置換基によって置換されてもよく、
 かつ
 アルカンジイル鎖の2つの炭素原子は、互いに対して1, 2, 1, 3または1, 4の関係で、それらの間に位置する任意の炭素原子の包含によって、架橋されて、 $(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル環またはフェニル環を形成してもよい、結合剤-薬物複合体、
 、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0127】

本発明の文脈において特に好ましいのは、一般式 (I) の結合剤-薬物複合体であって、
 式中、
 n は、2～8の数であり、
 AK は、AK₁ または AK₂ であり、
 AK₁ は、C4. 4a に結合し、かつ結合剤のシステイン残基の硫黄原子を介してG基に結合される、ヒト抗体またはヒト化抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、
 AK₂ は、C4. 4a に結合し、かつ結合剤のリジン残基のNH側鎖基を介してG基に結合される、ヒト抗体またはヒト化抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、
 G は、AK = AK₁ である場合、式



の基であり、
 式中、
 #¹ は、結合剤のシステイン残基との結合部位を示し、
 #² は、L¹ 基との結合部位を示しているか、
 または
 AK = AK₂ である場合、カルボニルであり、
 L¹ は、結合、または直鎖 $(C_2 - C_6)$ - アルカンジイルであるか、あるいは式
 【化307】



10

20

30

40

50

の基であり、

式中、mは、2または3の数であり、

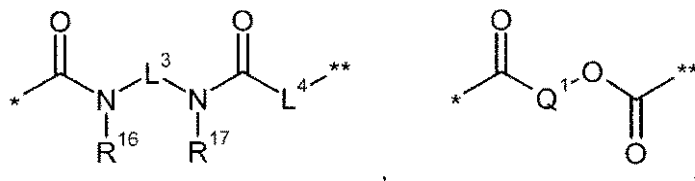
##¹は、G基との結合部位を示し、

##²は、B基との結合部位を示し、

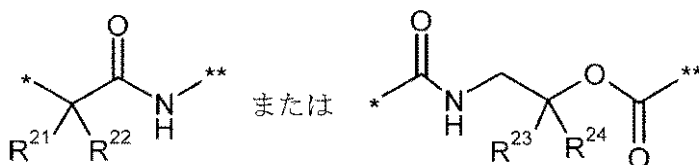
ここで(C₂ - C₆) - アルカンジイルは、1または2個のメチル置換基によって置換されてもよく、

Bは、結合または式

【化308】



10



20

の基であり、

式中、

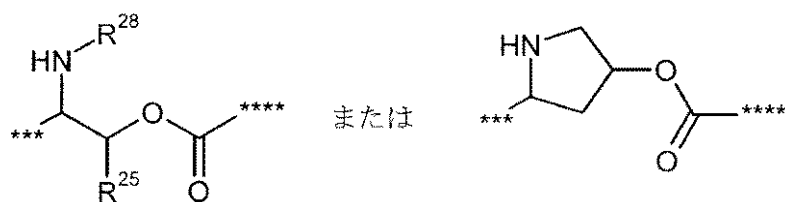
*は、L¹との結合部位を示し、

**は、L²との結合部位を示し、

L³は、結合またはエタン-1, 2-ジイルであり、

L⁴は、結合または式

【化309】



30

の基であり、

***は、カルボニル基との結合部位を示し、

****は、L²との結合部位を示し、

R²⁵は、メチルであり、

R²⁸は、水素、メチルカルボニルまたはtert-ブチルオキシカルボニルであり、Q

¹は、ピペリジン-1, 4-ジイルであり、

R¹⁶は、水素またはメチルであり、

R¹⁷は、水素またはメチルであるか、

または

R¹⁶およびR¹⁷は、それらが結合される原子とともにピペラジニル環を形成し、

R²¹は、水素またはメチルであり、

R²²は、水素またはメチルであるか、

またはR²¹およびR²²は、それらが結合される原子とともにシクロプロピル環を形成し、

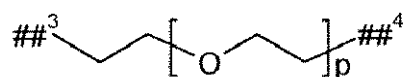
R²³は、メチルであり、

50

$R^{2,4}$ は、水素であり、

L^2 は、直鎖 ($C_2 - C_6$) - アルカンジイルであるか、あるいは式

【化 3 1 0】



の基であり、

式中、

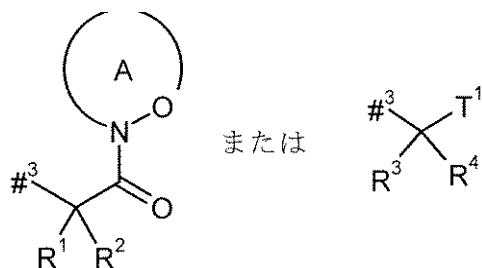
p は、2～6 の数であり、

$##^3$ は、B 基との結合部位を示し、

$##^4$ は、窒素原子との結合部位を示し、

D は、式

【化 3 1 1】



の基であり、

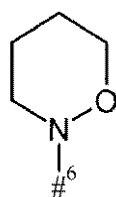
式中、

$##^3$ は、窒素原子との結合部位を示し、

R^1 は、水素であり、

R^2 は、4-ヒドロキシベンジルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであり、環 A にはその中に N-O 部分が存在し、式

【化 3 1 2】



であり、

式中、

$##^6$ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R^3 は、水素であり、

R^4 は、4-ヒドロキシベンジルまたは 1H-インドール-3-イルメチルであり、 T^1 は、式 $-C(=O)-NR^8R^9$ の基であり、

R^8 は、水素またはメチルであり、

R^9 は、水素、メチル、またはエチルであり、

$R^{3,5}$ は、メチルである、結合剤-薬物複合体、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0 1 2 8】

また、本発明の文脈において特に好ましいのは、一般式 (I) の結合剤-薬物複合体であって、式中、

n は、2～8 の数、好ましくは 2～5 であり、

10

20

30

40

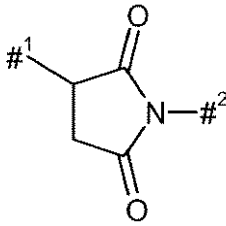
50

AKは、AK₁であり、

AK₁は、C4.4aに結合し、かつ結合剤のシステイン残基の硫黄原子を介してG基に結合される、ヒト抗体またはヒト化抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、

Gは、式

【化313】



10

の基であり、

式中、

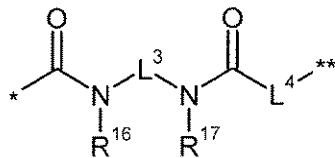
#¹は、結合剤のシステイン残基との結合部位を示し、

#²は、L¹基との結合部位を示し、

L¹は、ペンタン-1,5-ジイルであり、

Bは、式

【化314】



20

の基であり、

式中

*は、L¹との結合部位を示し、

**は、L²との結合部位を示し、

L³は、結合であり、

L⁴は、結合であり、

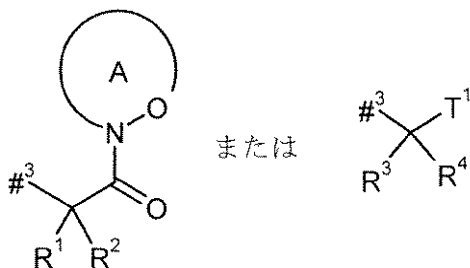
R¹⁶は、水素であり、

R¹⁷は、水素であり、

L²は、プロパン-1,3-ジイルであり、

Dは、式

【化315】



40

の基であり、

式中、

#³は、窒素原子との結合部位を示し、

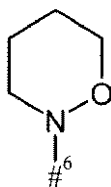
R¹は、水素であり、

R²は、4-ヒドロキシベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであり、

環Aにはその中にN-O部分が存在し、式

50

【化 3 1 6】



であり、

式中、

#⁶ は、カルボニル基との結合部位を示し、

R³ は、水素であり、

R⁴ は、4-ヒドロキシベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであり、T¹

は、式-C(=O)-NR⁸R⁹の基であり、

R⁸ は、水素であり、

R⁹ は、水素であり、

R³⁵ は、メチルである、結合剤-薬物複合体、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0129】

また、本発明の文脈において特に好ましいのは、一般式(Ia)の結合剤-薬物複合体であって、式中、

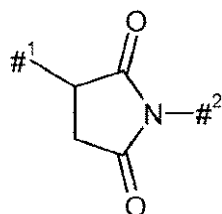
nは、2～8の数、好ましくは2～5であり、

AKは、AK₁であり、

AK₁は、C4.4aに結合し、かつ結合剤のシステイン残基の硫黄原子を介してG基に結合される、ヒト抗体またはヒト化抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、

Gは、式

【化 3 1 7】



の基であり、

式中、

#¹ は、結合剤のシステイン残基との結合部位を示し、

#² は、L¹基との結合部位を示し、

L¹ は、結合であり、

Bは、結合であり、

L² は、ヘキサノー1,6-ジイルであり、

かつDは、上記で示される定義を有する、結合剤-薬物複合体、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

【0130】

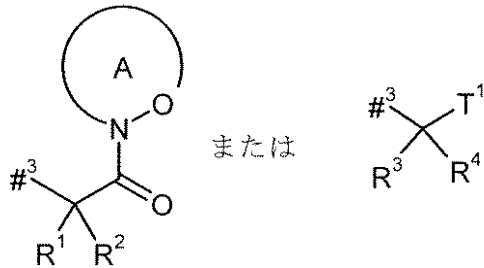
本発明の文脈において好ましいのは、一般式(Ia)の結合剤-薬物複合体であって、式中、

nは、2～8の数、好ましくは2～5であり、

AKは、AK₂であり、

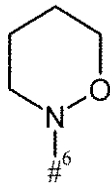
AK₂は、C4.4aに結合し、かつ結合剤のリジン残基のNH側鎖基を介してG基に結合される、ヒト抗体またはヒト化抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、

Gは、カルボニルであり、
 L^1 は、結合であり、
 Bは、結合であり、
 L^2 は、ペンタン-1, 5-ジイルであり、
 Dは、式
 【化318】



10

であり、
 式中、
 $\#^3$ は、窒素原子との結合部位を示し、
 R^1 は、水素であり、
 R^2 は、4-ヒドロキシベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチル、
 環Aにはその中にN-O部分が存在し、式
 【化319】



20

であり、
 式中、
 $\#^6$ は、カルボニル基との結合部位を示し、
 R^3 は、水素であり、
 R^4 は、4-ヒドロキシベンジルまたは1H-インドール-3-イルメチルであり、 T^1
 は、式-C(=O)-NR⁸R⁹の基であり、
 R^8 は、水素であり、
 R^9 は、水素であり、
 R^{35} は、メチルである、結合剤-薬物複合体、
 、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

30

【0131】

本発明の文脈において特に好ましいのは、一般式(Ia)の結合剤-薬物複合体であっ

40

て、式中、
 n は、2~8の数、好ましくは2~5であり、

AKは、AK₂であり、

AK₂は、C4.4aに結合し、かつ結合剤のリジン残基のNH側鎖基を介してG基に結合される、ヒト抗体またはヒト化抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、

Gは、カルボニルであり、

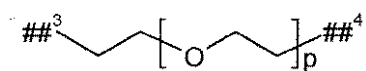
L^1 は、結合であり、

Bは、結合であり、

L^2 は、式

50

【化 3 2 0】



の基であり、

式中、

p は、3 の数であり、

##³ は、B 基との結合部位を示し、

##⁴ は、窒素原子との結合部位を示し、

かつ

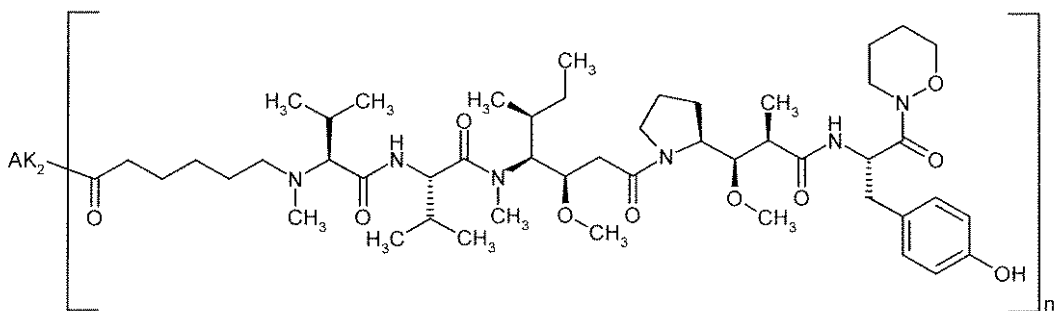
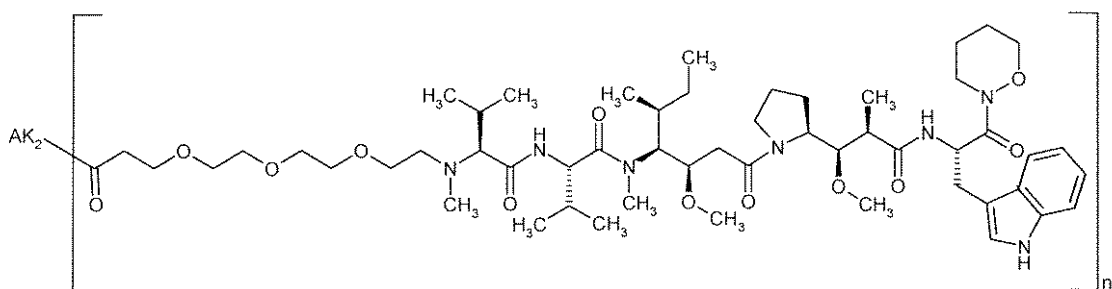
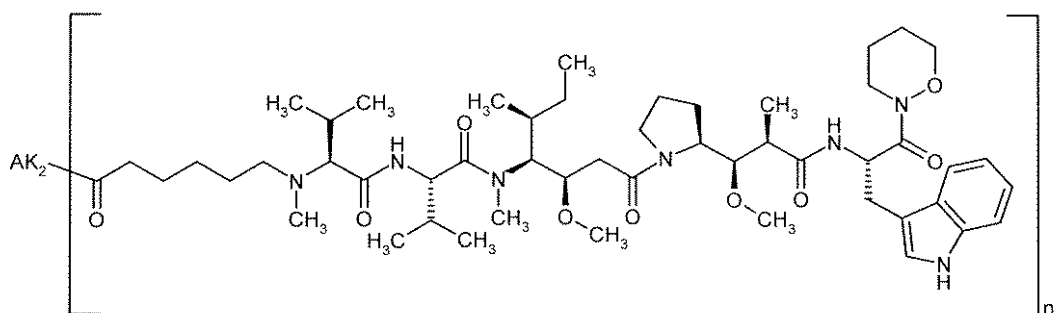
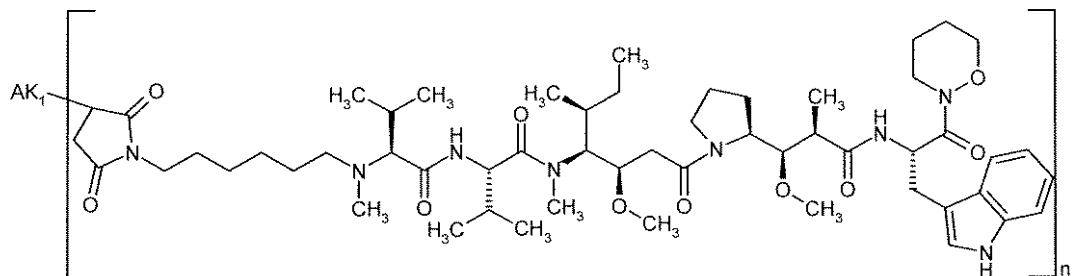
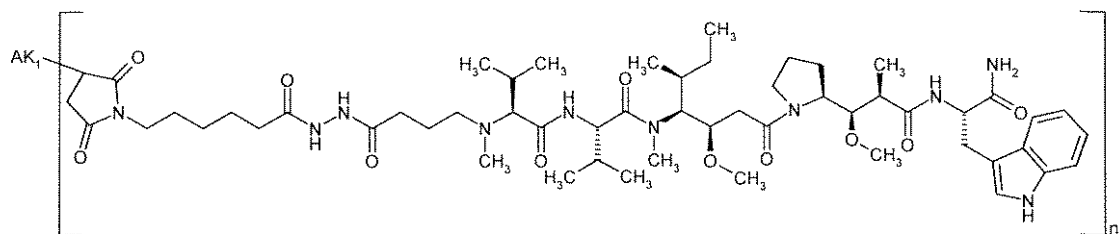
D は、上記の意味を有する、結合剤－薬物複合体、

、ならびにそれらの塩類、溶媒和物および塩類の溶媒和物である。

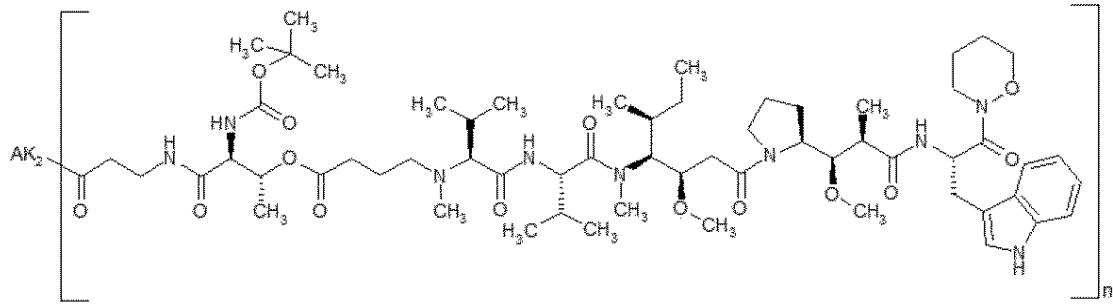
【0 1 3 2】

また、本発明の文脈において特に好ましいのは、以下の化合物から選択される結合剤－薬物複合体：

【化 3 2 1】



【化 3 2 2】



10

であって、ここで、各々の場合に、

n は、2～8の数、好ましくは2～5であり、

AK_1 は、C 4. 4 aに結合し、かつ結合剤のシステイン残基の硫黄原子を介してG基に結合される、ヒト抗体またはヒト化抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、かつ

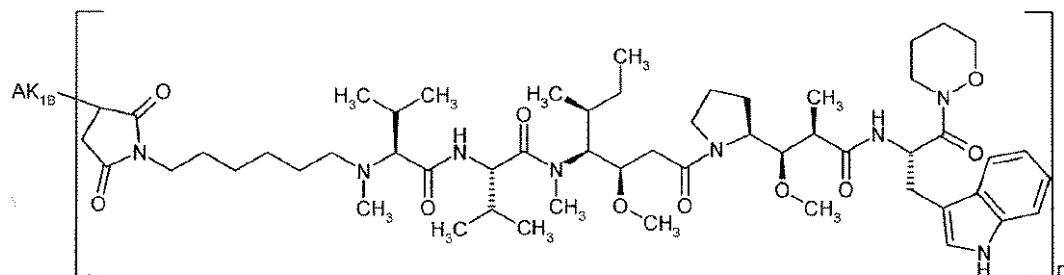
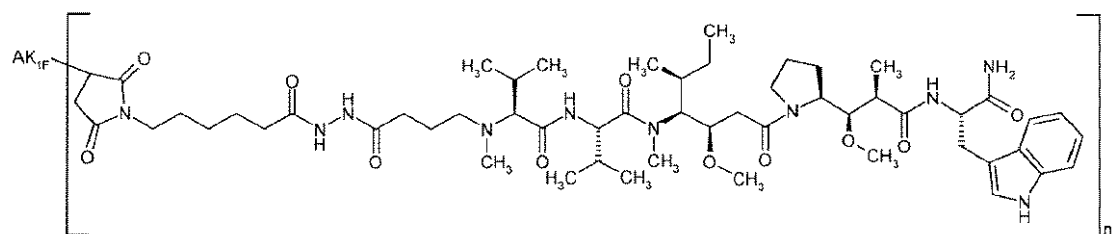
AK_2 は、C 4. 4 aに結合し、かつ結合剤のリジン残基のNH側鎖基を介してG基に結合される、ヒト抗体またはヒト化抗体または抗原結合抗体フラグメントである、結合剤－薬物複合体である。

【0 1 3 3】

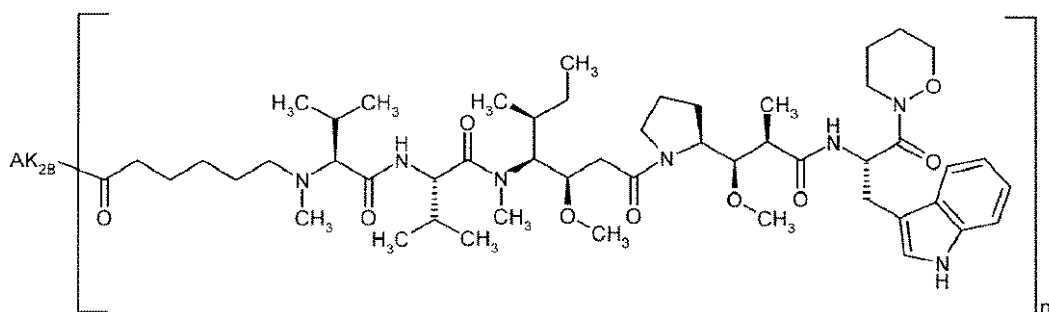
本発明の文脈において特に好ましいのは、以下の化合物から選択される結合剤－薬物複合体：

20

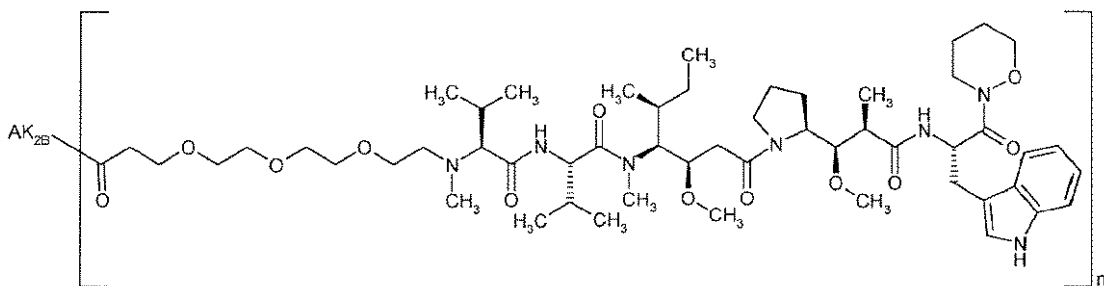
【化 3 2 3】



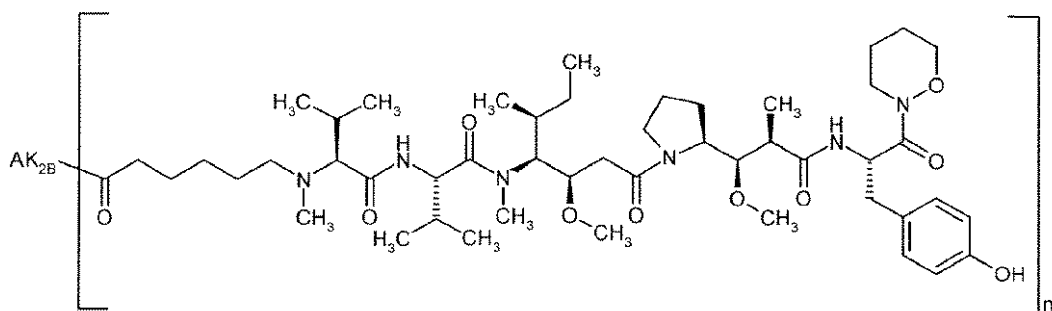
10



20

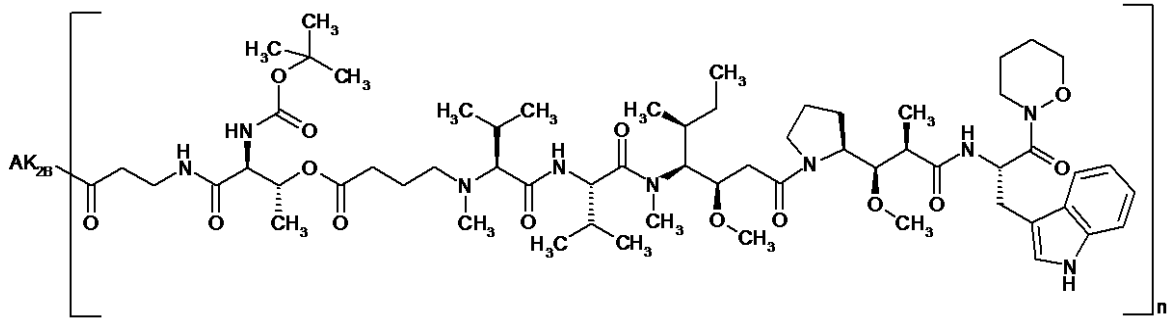


30



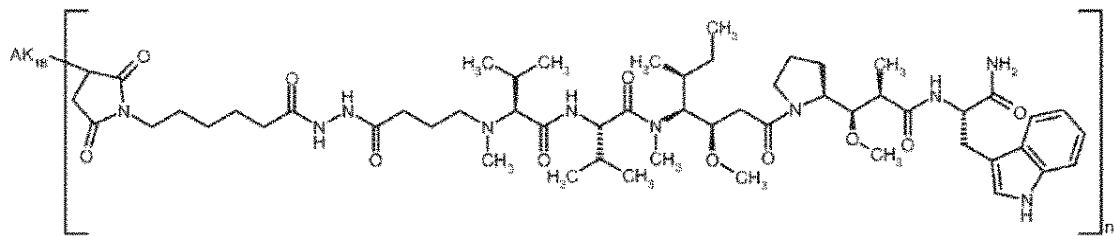
40

【化 3 2 4】



10

【化 3 2 5】



であって、ここで、各々の場合に、
nは、2～8の数、好ましくは2～5であり、
かつ

20

AK₁は、C 4. 4 aに結合する、ヒト抗体またはヒト化抗体または抗原結合抗体フラグメントである、結合剤－薬物複合体である。

【0 1 3 4】

これらの式では、AK_{1F}、AK_{1B}およびAK_{2B}は、他のヒトまたはヒト化抗C 4. 4 a抗体によって置換されてもよく。

【0 1 3 5】

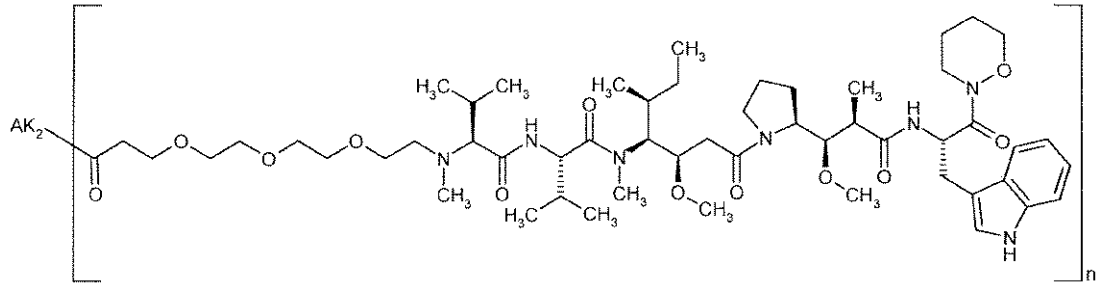
本発明の文脈においてさらに特に好ましいのは、以下の化合物から選択される結合剤－薬物複合体：

30

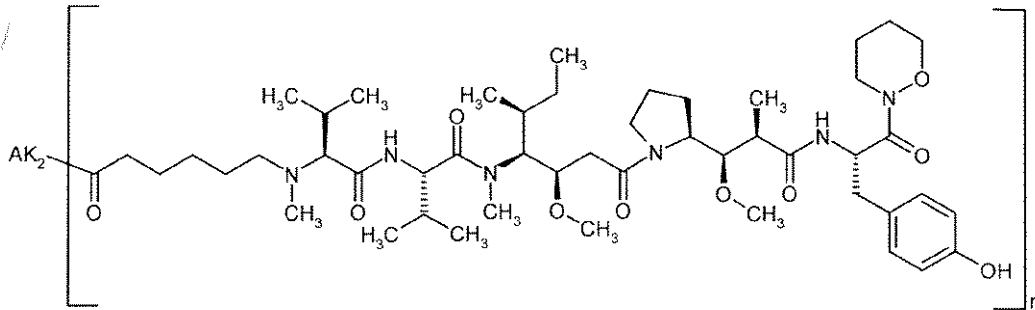
CN(C)CCCCCCC1C(=O)CC(K1)C(=O)NC(C)C(=O)N[C@@H](C)[C@H](OC)C(=O)N2C[C@H]([C@H](C2)OC)C(=O)C[C@H](OC)C(=O)N[C@@H](c3ccc4[nH]cnc4c3)c5cc6ccccc6n5[illegible]

20

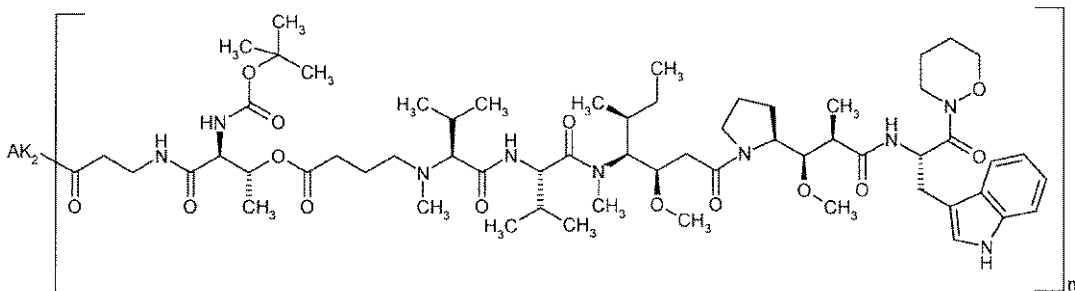
【化 3 2 7】



10



20



30

であって、

式中、

n は、2～8の数、好ましくは2～5であり、

かつ

AK_1 は、C 4. 4 a に結合し、かつシステイン残基を介してトキソフォアーリンカー単位に対して結合される、ヒト抗体またはヒト化抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、

AK_2 は、C 4. 4 a に結合し、かつリジン残基を介してトキソフォアーリンカーに結合される、ヒトまたはヒト化抗体または抗原結合抗体フラグメントである。

【0136】

本発明の文脈においてさらに特に好ましいのは、以下の化合物から選択される結合剤—薬物複合体：

40

[illegible][illegible][illegible]

30

[illegible][illegible]CN(C)CCCCC(=O)N(C)C(C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N(C)C(C)C(=O)OC[C@H](C)C(=O)N1CCCC1[C@H](C)C(=O)OC[C@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc2ccc(O)cc2)C(=O)N3CCCC3[illegible][illegible]

50

n は、2～8 の数、好ましくは 2～5 であり、
かつ

AK_1B および AK_2B は、B01-3 である、結合剤-薬物複合体である。

【0137】

ラジカルのそれぞれの組み合わせおよび好ましい組み合わせで個々に示されるラジカルの定義はまた、示されるラジカルのそれぞれの組み合わせと独立して、他の組み合わせのラジカル定義によって適宜、置換される。

【0138】

特に好ましいのは、上述の好ましい範囲のうちの 2 つ以上の組み合わせである。

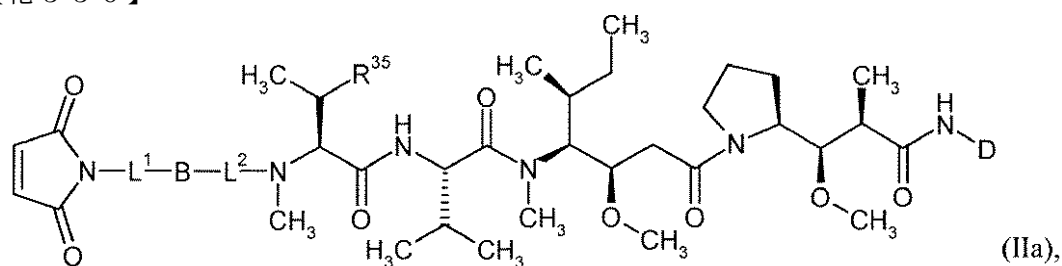
【0139】

本発明によってさらに提供されるのは、結合剤の溶液（好ましくは、例えば、PBS 緩衝液等の緩衝液中）で特徴付けられる、式 (Ia) の本発明の化合物を調製するための方法である。

【0140】

[A] を、例えば、ジチオスレイトールまたはトリス（2-カルボキシエチル）ホスフィンヒドロクロリド等の適切な還元剤と混合し、引き続いて式 (IIa) の化合物

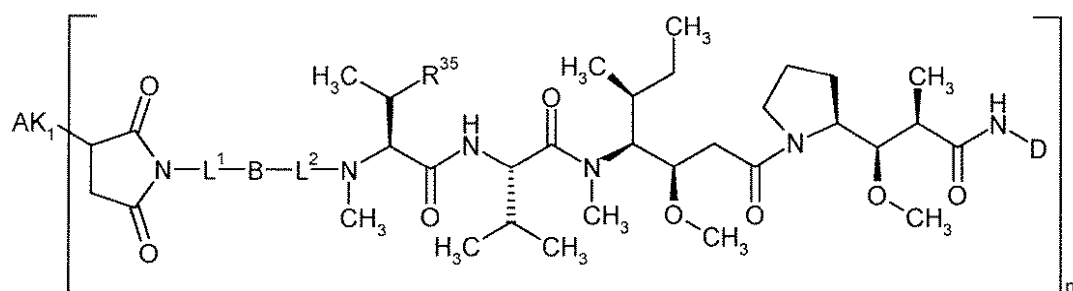
【化330】



と反応させ、

ここで、D、 L^1 、B、 L^2 および R^{35} は各々が、上記で示される定義を有して、
式 (I-A) の化合物：

【化331】



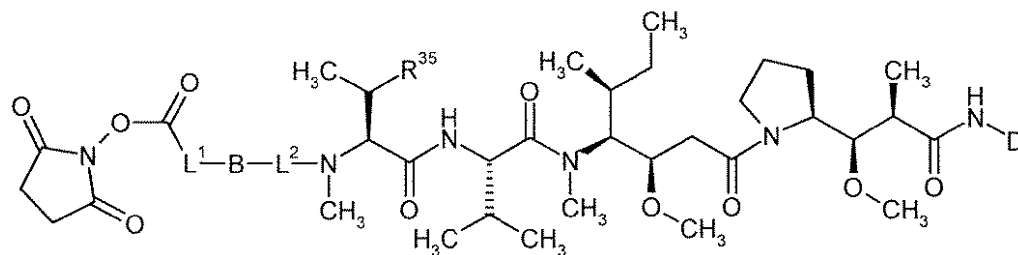
(Ia-A)、

を得て、

式中、n、 AK_2 、D、 L^1 、B、 L^2 および R^{35} は各々が、上記で示される定義を有し、

[B] を、式 (IIIa) 式 (I-A) の化合物：

【化 3 3 2】

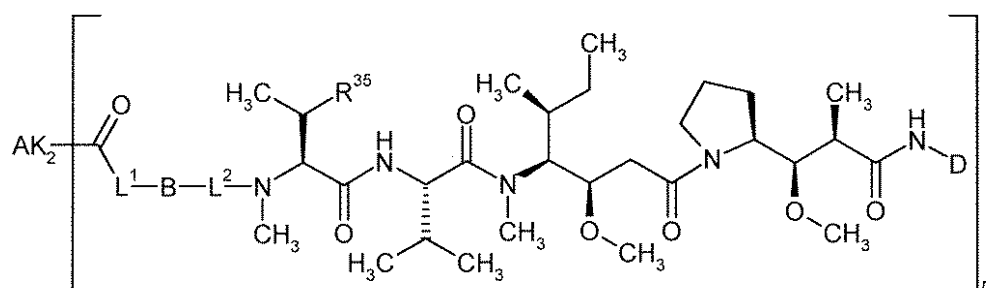


(IIIa),

10

であって、式中、D、 L^1 、B、 L^2 および R^{35} は各々が上記で示される定義を有する化合物と反応させて、式 (I a - B) の化合物

【化 3 3 3】



20

(Ia-B),

であって、式中、n、 AK_2 、D、 L^1 、B、 L^2 および R^{35} は各々が上記で示される定義を有する化合物を得る。

【0141】

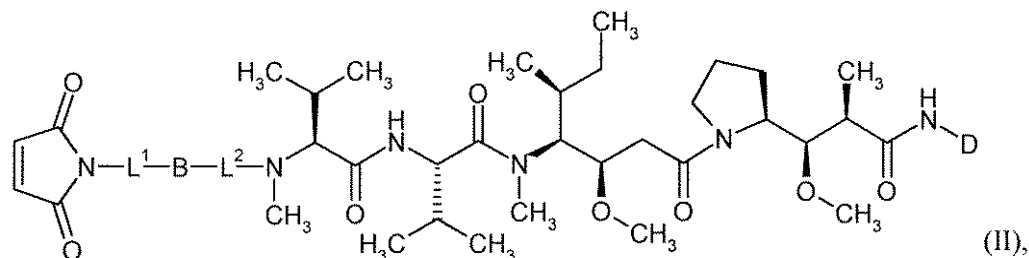
本発明によってさらに提供されるのは、PBS緩衝液中の結合剤の溶液で特徴づけられる、式 (I) の本発明の化合物を調製するための方法である。

30

【0142】

〔A〕は、例えば、ジチオスレイトールまたはトリス (2-カルボキシエチル) ホスフィンヒドロクロリド等の適切な還元剤と混合し、引き続いて式 (I I) の化合物

【化 3 3 4】

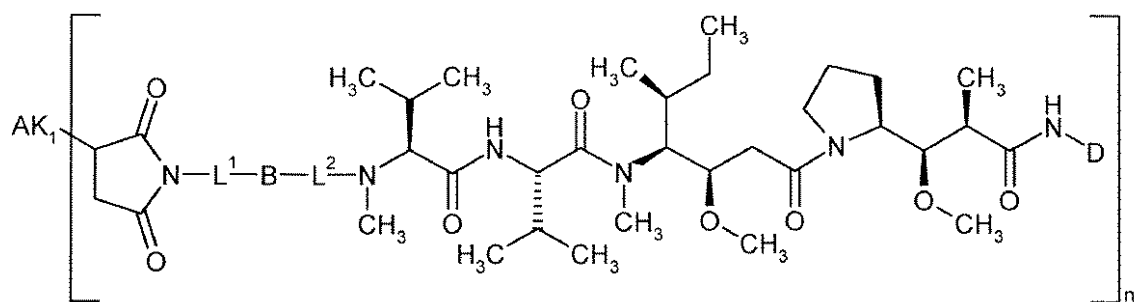


(II),

40

であって、式中、D、 L^1 、Bおよび L^2 は各々が上記で示される定義を有する化合物と反応させて、式 (I - A) の化合物

【化 3 3 5】



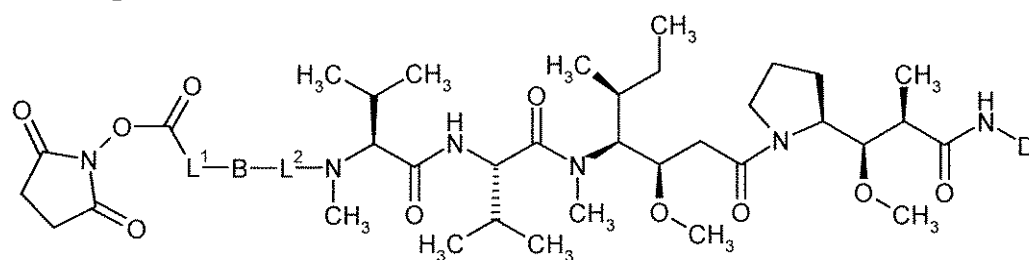
10

(I-A),

であって、式中、 AK_1 、 D 、 L^1 、 B および L^2 は各々が上記で示される定義を有する化合物を得るか、または

〔B〕は、式 (I I I)

【化 3 3 6】



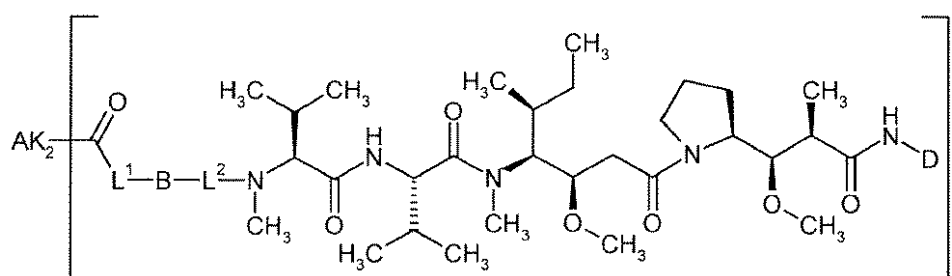
20

(III),

であって、式中、 D 、 L^1 、 B および L^2 は各々が上記で示される定義を有する化合物と反応させて、式 (I - B)

30

【化 3 3 7】



40

(I-B),

であって、式中、 AK_2 、 D 、 L^1 、 B および L^2 は各々が上記で示される定義を有する化合物を得る。

【0143】

システインカップリング：

抗体の部分的還元、およびこの（部分的に）還元された抗体と式 (I I) または (I I a) の化合物との引き続く結合体化は、当業者に公知の方法によって行う。例えば、Ducryら、, Bioconj. Chem. 2010, 21, 5および本明細書の引用文献、Klussmanら、, Bioconj. Chem. 2004, 15 (4)、765-

50

773を参照のこと。抗体の軽度の還元は、好ましくは、適切な緩衝液、好ましくはリン酸緩衝液中に存在する、抗体に対するTCEPの2～6当量物の添加によって、15～40℃の温度、好ましくはRTで30～180分間の攪拌によって、達成される。この後に、複合体化、DMSO、アセトニトリルまたはDMF中の式(II)または(IIa)の化合物の溶液をPBS緩衝液中の(部分的に)還元された抗体の溶液に添加し、0℃～+40℃、さらに好ましくは+10℃～30℃の温度で、30分～6時間、さらに具体的には、1～2時間、引き続く反応を続ける。

【0144】

リジンカップリング：

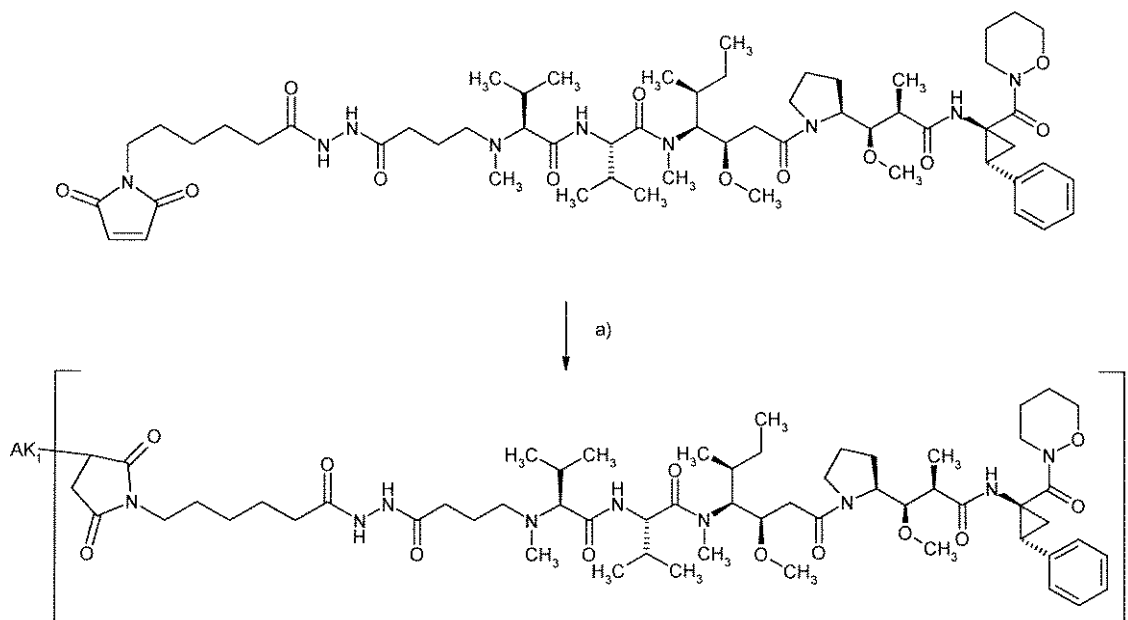
最初に、式(III)または(IIIa)の化合物または匹敵する活性化カルボキシル成分の全てを、ペプチド化学の従来の方法によって調製する。次いで、をれらを、例えば、DMSOまたはDMF等の不活性溶媒中に採取して、好ましくは中性pHのリン酸緩衝液中に存在する抗体に添加する。この溶液を15℃～40℃、好ましくはRTの温度で1～16時間攪拌する。

【0145】

上記の調製方法は、例として、下のスキーム(スキーム1および2)を用いて、説明される：

スキーム 1

【化338】



[a) : 1. AK (抗体)、TCEP、PBS緩衝液、RT ; 2. DMSO中のマレイミド誘導体の添加、RT]。

【0146】

スキーム 2

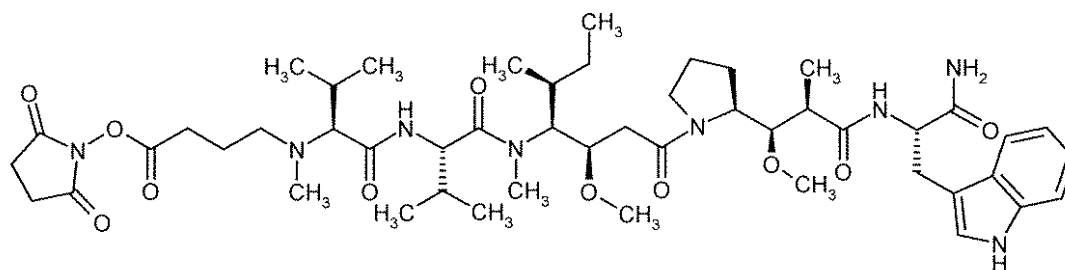
10

20

30

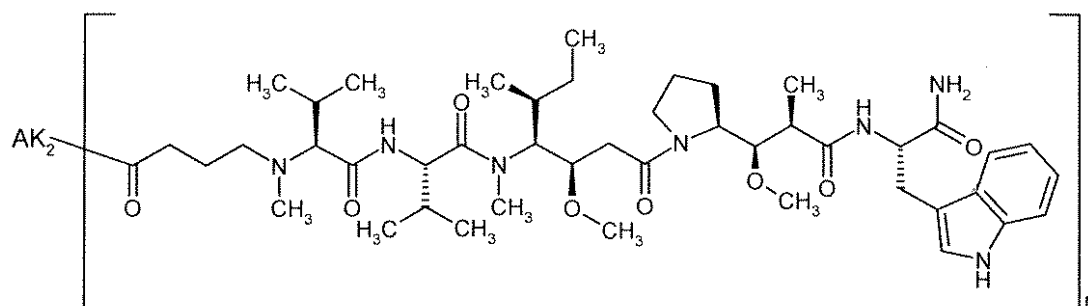
40

【化 3 3 9】



10

a)



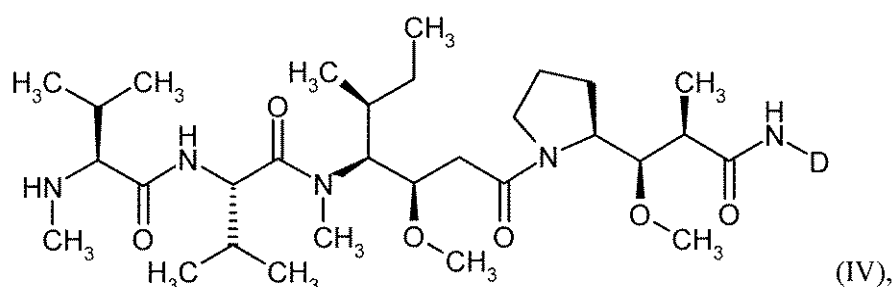
20

[a) : AK (抗体)、PBS 緩衝液を、RT で、リンカー-薬物成分の活性化カルボキシル誘導体と混合する]。

【0 1 4 7】

L¹ および B が結合である式 (I I) の化合物を、式 (I V) の化合物

【化 3 4 0】

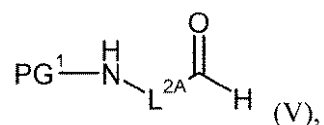


30

であって、

式中、D が上記の定義を有する化合物を、式 (V)

【化 3 4 1】



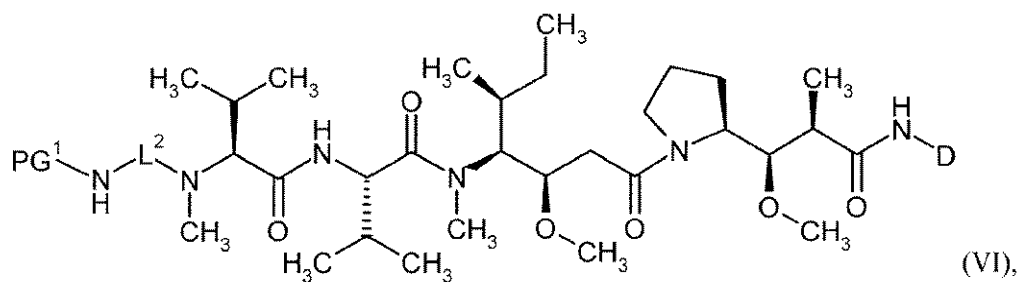
40

の化合物であって、

L^{2A} が L² の上記の定義を有するが、アルキル鎖長において 1 炭素原子ずつ短くなり、PG¹ は、アミノ-保護基、例えば、(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル、tert-ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルである化合物との不活性溶媒中での還元的アミノ化に供することによって調製して、

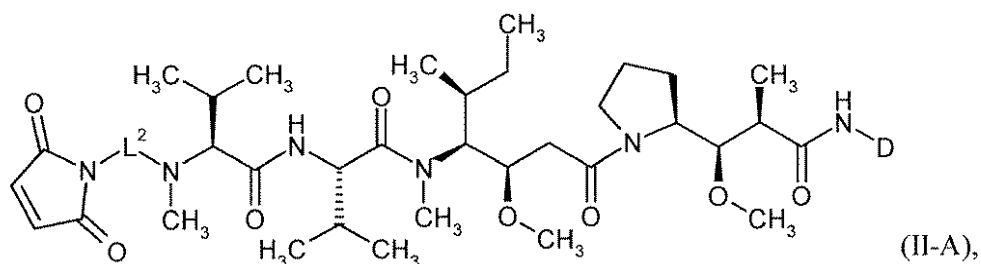
50

式 (V I) の化合物
【化 3 4 2】



10

であって、D、L² および P G¹ が上記の定義を有している化合物を得てもよく、
当業者に公知の方法によってこの化合物から保護基 P G¹ を除去し、不活性溶媒中の脱保
護された化合物と、適切な塩基の存在下で、メチル 2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ
-1H-ピロール-1-カルボキシレートと反応させて、式 (I I-A) の化合物
【化 3 4 3】



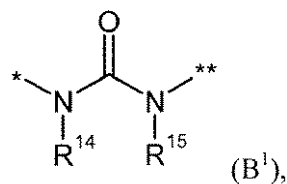
20

であって、D および L² が各々上記の定義を有している化合物を得る。

【0 1 4 8】

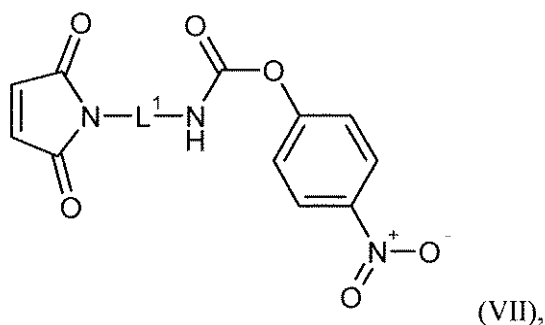
式 (I I) の化合物であって、B が式 (B¹) の基

【化 3 4 4】



30

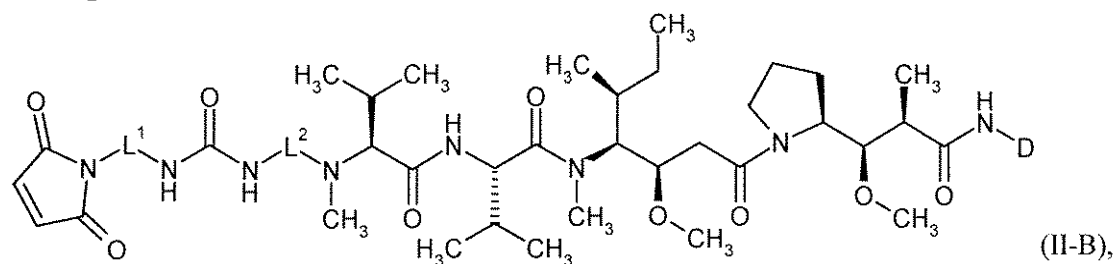
であって、
式中、*、**、R¹⁴ および R¹⁵ が各々上記の条件を有する化合物は、式 (V I) の
化合物から保護基 P G¹ を、当業者に公知の方法によって排除すること、ならびに不活
性な溶媒中の脱保護された化合物を、適切な塩基の存在下で、式 (V I I) の化合物
【化 3 4 5】



40

であって、L¹ が上記の定義を有する化合物と反応させることによって調製して、式 (I I-B) の化合物であり、

【化 3 4 6】



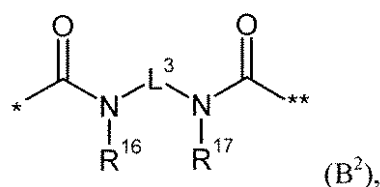
式中 D、 L^1 および L^2 が各々上記の定義を有する化合物を得る。

【0 1 4 9】

10

式 (I I) の化合物であって、B が式 (B^2) の基

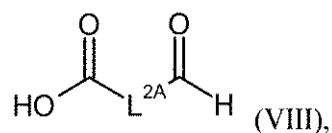
【化 3 4 7】



であって、式中 *、**、 L^3 、 R^{16} および R^{17} が各々上記の条件を有する化合物を、式 (I V) の化合物を、式 (V I I I) の化合物

20

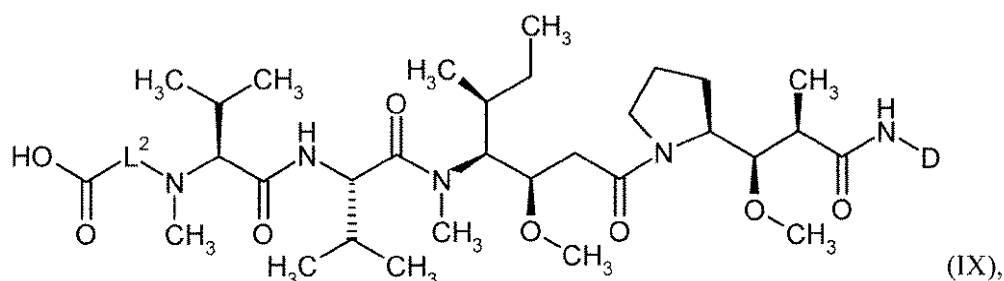
【化 3 4 8】



であって、 L^{2A} が L^2 という上記で定義された定義を有するが、アルキル鎖長において 1 炭素原子ずつ短くされる、化合物との不活性溶媒中での還元的アミノ化に供することによって調製して、式 (I X) の化合物

30

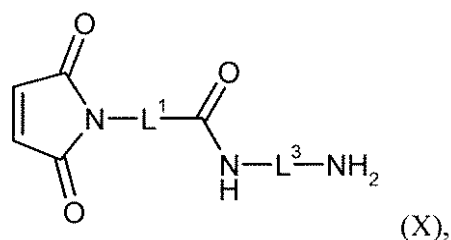
【化 3 4 9】



であって、D および L^2 が上記で定義された定義を有する化合物を得てもよく、この化合物を不活性な溶媒中で、適切なカップリング試薬および適切な塩基の存在下で、式 (X) の化合物

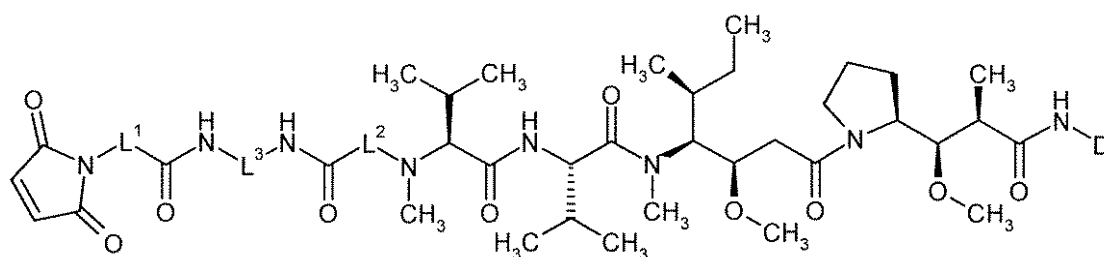
40

【化 3 5 0】



であって、 L^1 および L^2 が各々上記で示される定義を有する化合物と反応させて、式 (II-C) の化合物

【化 3 5 1】



20

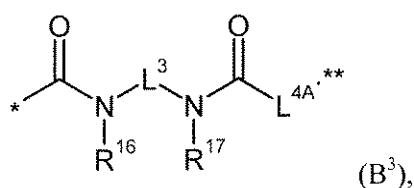
(II-C),

であって、 D 、 L^1 、 L^2 および L^3 が各々上記で示される定義を有する化合物を得る。

【0 1 5 0】

式 (I I) の化合物であって、 B が式 (B^3) の基

【化 3 5 2】

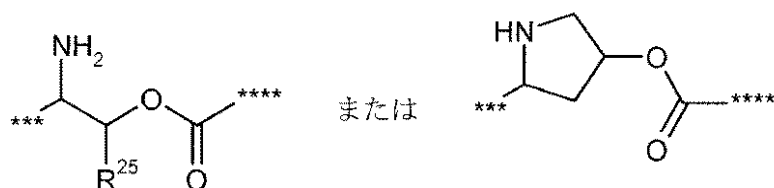


30

であって、 $*$ 、 $**$ 、 L^3 、 R^{16} および R^{17} は各々が、上記で示される条件を有し、かつ

 L^{4A} は、式

【化 3 5 3】



40

の基であって、

式中、

$***$ は、カルボニル基との結合部位を示し、

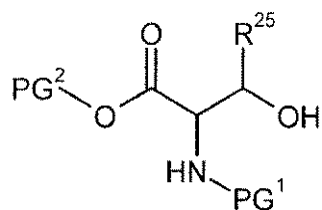
$****$ は、 L^2 との結合部位を示し、

R^{25} は、水素またはメチルである化合物を、

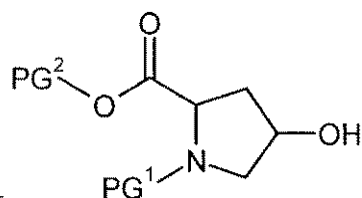
式 (I X) の化合物を、不活性な溶媒中で、適切な塩基および適切なカップリング試薬の存在下で、式 (X I - A) または (X I - B) の化合物

50

【化 3 5 4】



(XI-A) または



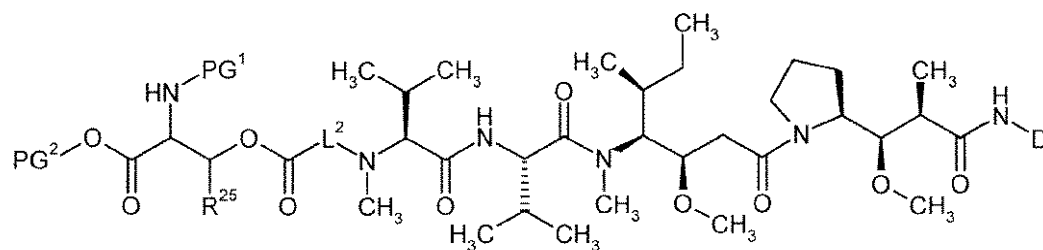
(XI-B)

であって、 R^{25} および PG^1 が上記の定義を有しており、
かつ

PG^2 は、適切なカルボキシル保護基、さらに具体的にはベンジルである化合物と反応
させることによって調製して、化合物 (XII-A) または (XII-B)

10

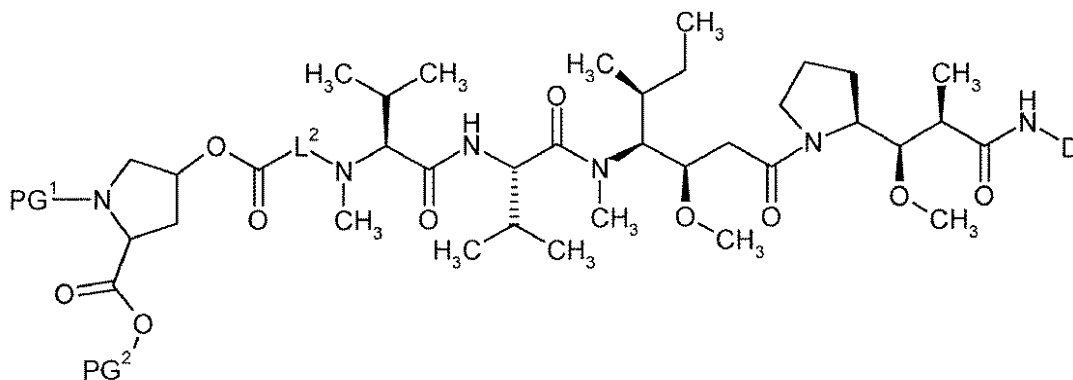
【化 3 5 5】



(XII-A)

20

または



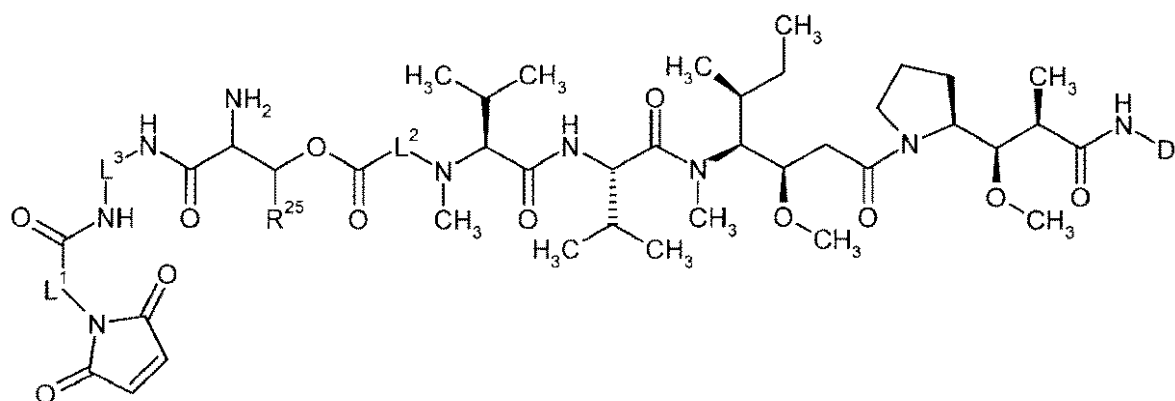
(XII-B),

30

であって、 D 、 PG^1 、 PG^2 および L^2 が上記の定義を有する化合物を得て、
この化合物から引き続き保護基 PG^2 を、当業者に公知の方法によって除去して、不活性
な溶媒中の脱保護された化合物を、適切なカップリング試薬および適切な塩基の存在下で
、式 (X) の化合物と反応させ、最終的には、保護基 PG^1 を、この化合物から、当業者
に公知の方法によって排除して、式 (I I-D-A) または (I I-D-B) の化合物

40

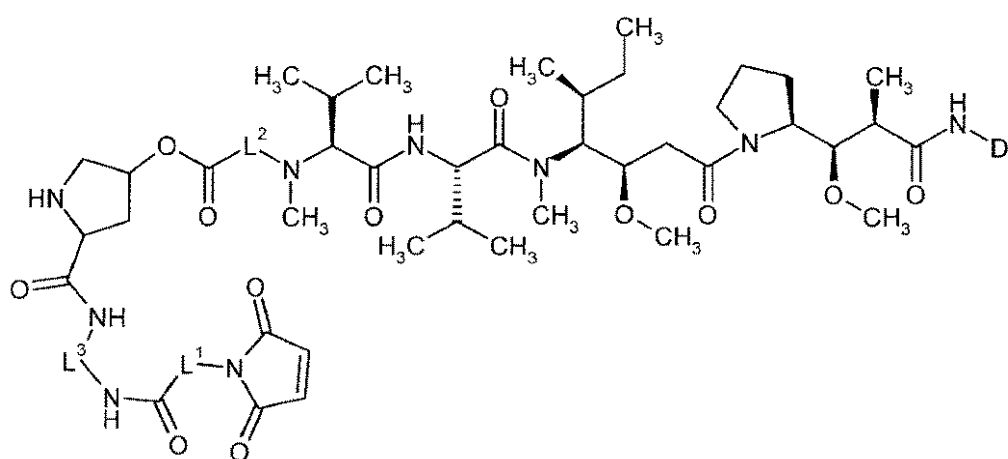
【化 3 5 6】



10

(II-D-A)

または



20

(II-D-B)

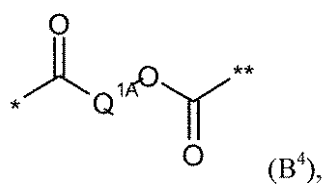
30

であって、D、 L^1 、 L^2 および L^3 が上記の定義を有する化合物を得る。

【0151】

式 (I I) の化合物であって、Bが式 (B⁴)

【化 3 5 7】

(B⁴),

40

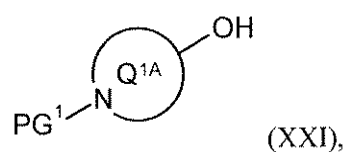
の基であり、

式中、*、** は各々が上記で示される条件を有し、かつ

Q^{1A} は、N連結の4員～7員の複素環である、化合物を、

式 (I X) の化合物を、不活性な溶媒中で適切な塩基および適切なカップリング試薬の存在下で、式 (X X I) の化合物

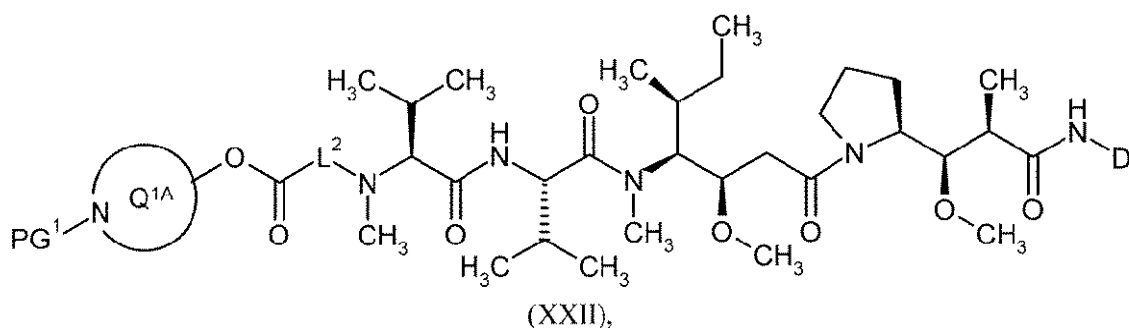
【化 3 5 8】



であって、PG¹ および Q^{1A} は各々が上記で示される定義を有する化合物と反応させて、式 (XXII) の化合物

【化 3 5 9】

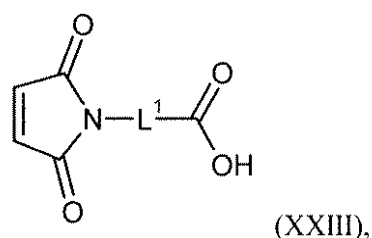
10



であって、PG¹、Q^{1A}、D および L² は上記で示される定義を有する化合物を得て、保護基 PG¹ を、この化合物から、当業者に公知の方法によって除去し、引き続き、不活性な溶媒中の脱保護された化合物を、適切なカップリング試薬および適切な塩基の存在下で、式 (XXIII) の化合物

20

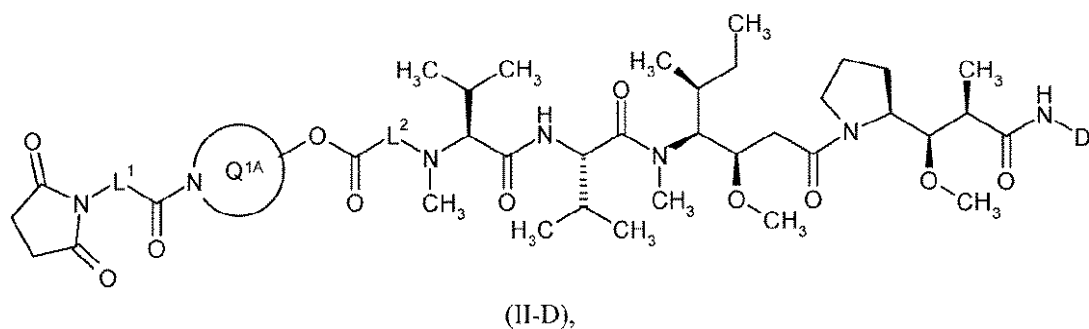
【化 3 6 0】



30

であって、L¹ が上記で示される定義を有する化合物と反応させて、式 (II-D) の化合物

【化 3 6 1】



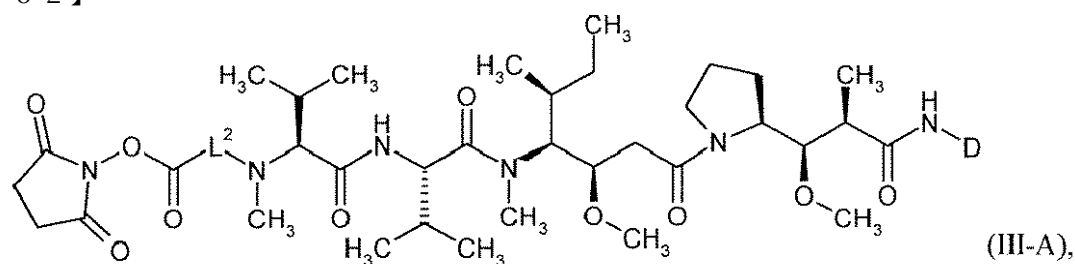
40

であって、Q^{1A}、D、L¹ および L² は上記で示される定義を有する化合物を得る。

【0152】

L¹ および B が結合である、式 (III) の化合物を、式 (IX) の化合物と、不活性な溶媒中で、適切なカップリング試薬および適切な塩基の存在下で、N-ヒドロキシスクシンイミドと反応させることによって調製して、式 (III-A) の化合物

【化 3 6 2】



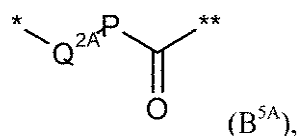
であって、D および L^2 は各々が上記で示される定義を有する化合物を得てもよい。

10

【0 1 5 3】

L^1 および B が結合であり、B が式 (B^{5A}) の基である式 (III) の化合物

【化 3 6 3】



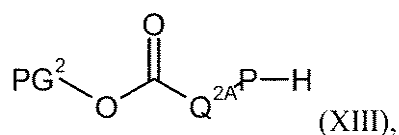
であって、式中、*、** および P が各々上記で示される定義を有し、かつ

20

Q^{2A} は、3 員～7 員の炭素環である化合物を、

式 (IX) の化合物と、不活性な溶媒中で、適切なカップリング試薬および適切な塩基の存在下で、式 (XIII) の化合物

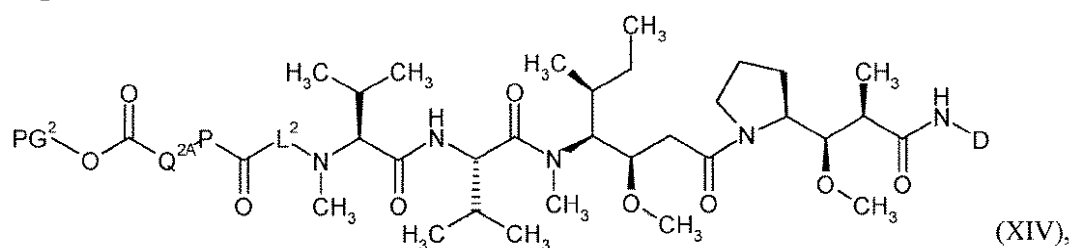
【化 3 6 4】



であって、式中、P、 Q^{2A} および PG^2 は各々が上記で示される定義を有する化合物と反応させて、式 (XIV) の化合物

30

【化 3 6 5】

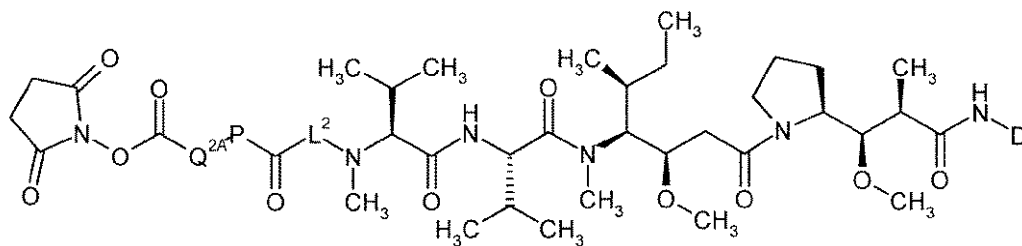


であって、式中、D、P、 Q^{2A} 、 L^2 および PG^2 は各々が上記で示される定義を有する化合物と反応させることによって調製して、

40

この化合物から保護基 PG^2 を、当業者に公知の方法によって除去し、引き続き、不活性な溶媒中の脱保護された化合物を、適切な塩基の存在下で、N-ヒドロキシスクシンイミドと反応させて、式 (III-B) の化合物

【化 3 6 6】



(III-B),

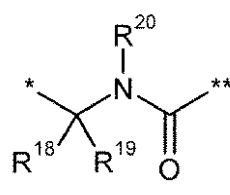
10

であって、式中、D、P、 Q^{2A} 、および L^2 は各々が上記で示される定義を有する化合物を得てもよい。

【0154】

L^1 が結合であり、Bが式(B^{5A})の基である式(III)の化合物

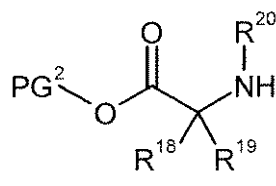
【化 3 6 7】

(B⁶),

20

であって、式中、*、**、 R^{18} 、 R^{19} および R^{20} は各々が上記で示される定義を有する化合物を、式(IX)の化合物を、不活性な溶媒中で、適切なカップリング試薬および適切な塩基の存在下で、式(XV)の化合物

【化 3 6 8】

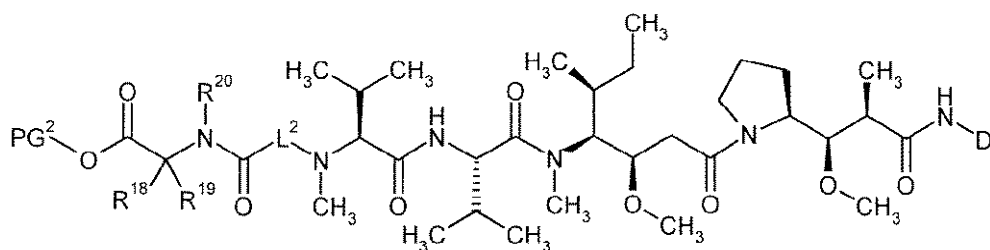


(XV),

30

であって、式中、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} および PG^2 は各々が上記で示される定義を有する化合物と反応させて、式(XVI)の化合物

【化 3 6 9】



(XVI),

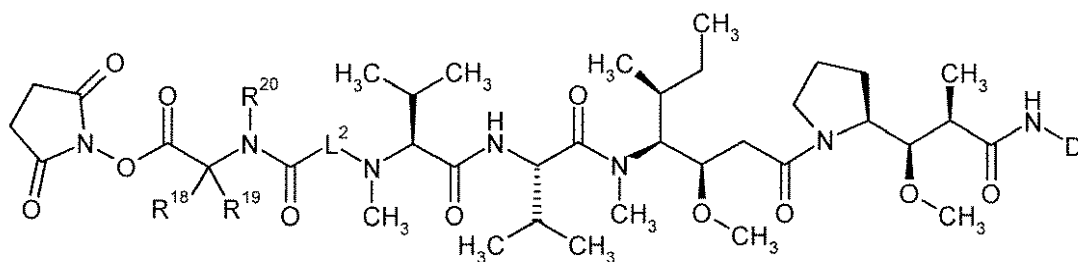
40

であって、式中、D、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 L^2 および PG^2 は各々が上記で示される定義を有する化合物を得て、

この化合物から保護基 PG^2 を当業者に公知の方法によって排除し、引き続き、不活性な溶媒中の脱保護された化合物を、適切なカップリング試薬および適切な塩基の存在下で、N-ヒドロキシスクシンイミドと反応させて、式(III-C)の化合物であり、

50

【化 3 7 0】



(III-C),

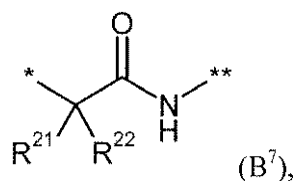
10

であって、式中、D、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 L^2 および PG^2 は各々が上記で示される定義を有する化合物を得てもよい。

【0155】

式 (III) の化合物であって、 L^1 が結合であり、かつ B が式 (B⁷) の基

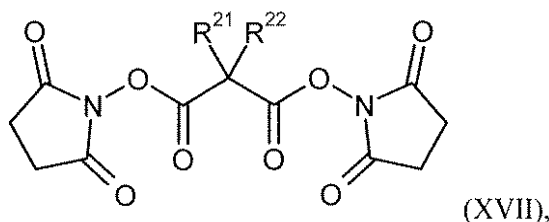
【化 3 7 1】

(B⁷),

20

であって、式中、*、**、 R^{21} および R^{22} は各々が上記で示される定義を有する化合物を、保護基 PG^1 を式 (VI) の化合物から当業者に公知の方法によって排除すること、およびこの得られた保護された化合物を、不活性な溶媒中で、適切な塩基の存在下で、式 (XVII) の化合物

【化 3 7 2】

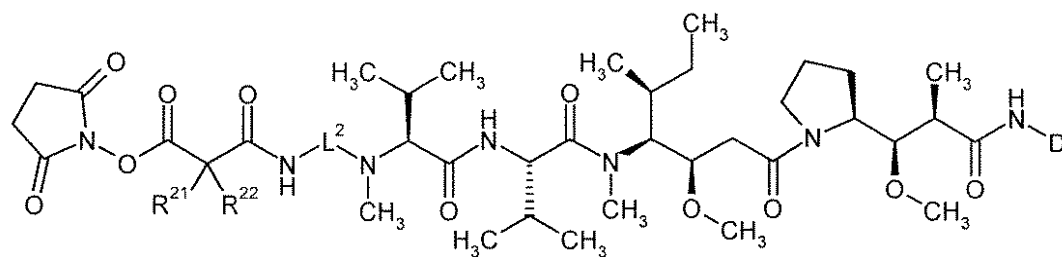


(XVII),

30

であって、式中、 R^{21} および R^{22} は各々が上記で示される定義を有する化合物と反応させることによって式 (III-D) の化合物

【化 3 7 3】



(III-D),

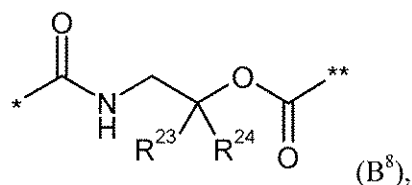
40

であって、式中、D、 R^{21} 、 R^{22} および L^2 が各々上記で示す定義を有する化合物を得てもよい。

50

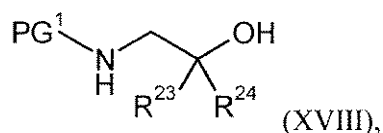
【0156】

式 (I I I) の化合物であって、式中、B が式 (B⁸) の基
【化 3 7 4】



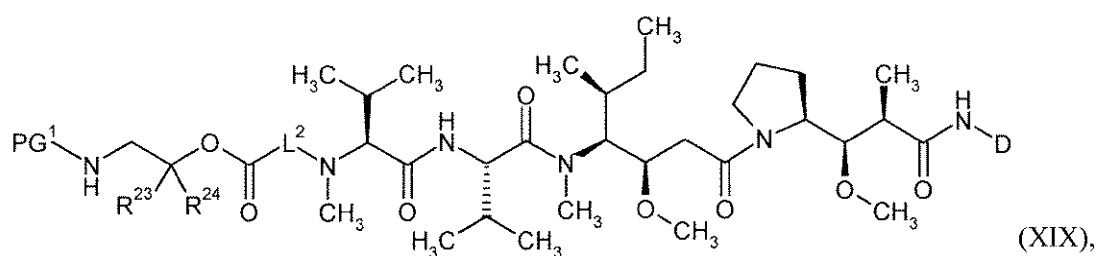
であって、*、**、R²³ および R²⁴ は各々が上記で示される定義を有する化合物を、式 (I X) の化合物を、不活性な溶媒中で、適切なカップリング試薬および適切な塩基の存在下で、式 (X V I I I) の化合物

【化 3 7 5】



であって、R²³、R²⁴ および P G¹ は各々が上記で示される定義を有する化合物と反応させて、式 (X I X)

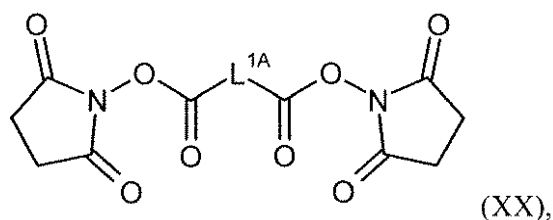
【化 3 7 6】



であって、式中、R²³、R²⁴ および P G¹ は各々が上記で示される定義を有する化合物を得て、

ここで保護基 P G¹ をこの化合物から当業者に公知の方法によって除去して、引き続き、不活性な溶媒中の脱保護された化合物を、適切なカップリング試薬および適切な塩基の存在下で、式 (X X) の化合物

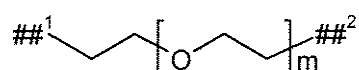
【化 3 7 7】



であって、式中、

L^{1A} は、直鎖 (C₁ - C₁₀) - アルカンジイルであるか、あるいは式

【化 3 7 8】



の基であって、

10

20

30

40

50

式中、

mは、2～6の数であり、

##¹は、G基との結合部位を示し、

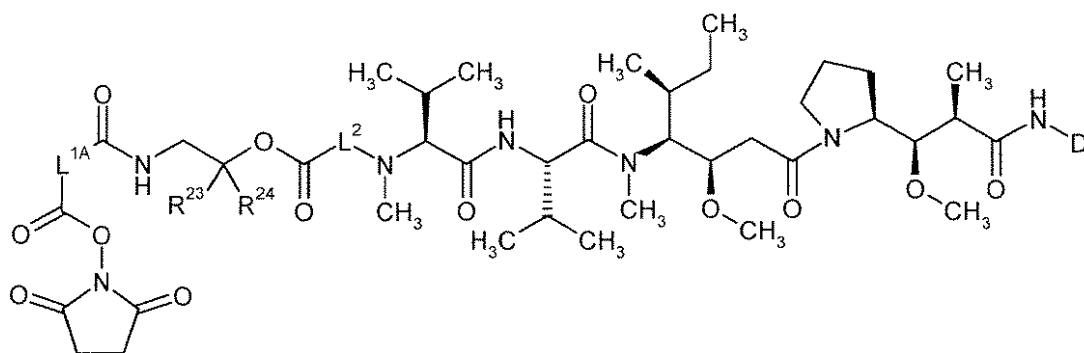
##²は、B基との結合部位を示し、

ここで、(C₁ - C₁₀) - アルカンジイルは1～4個のメチル置換基によって置換されてもよく、

かつ

ここでアルカンジイル鎖の2つの炭素原子は、互いに対して1, 2, 1, 3または1, 4の関係で、それらの間に位置する任意の炭素原子の包含によって、架橋されて、(C₃ - C₆) - シクロアルキル環またはフェニル環を形成し得る、化合物と反応させて、式(I I - E)の化合物

【化379】



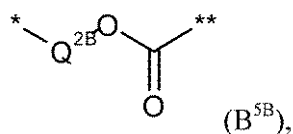
(III-E),

であって、式中、D、R²³、R²⁴、L^{1A}およびL²が各々上記で示す定義を有する化合物を得てもよい。

【0157】

式(I I I)の化合物であって、Bが式(B^{5B})

【化380】



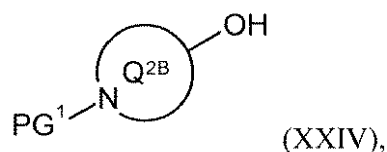
の基であって、式中、*および**が各々上記の定義を有しており、

かつ

Q^{2B}は、N連結の4員～7員の複素環である化合物を、

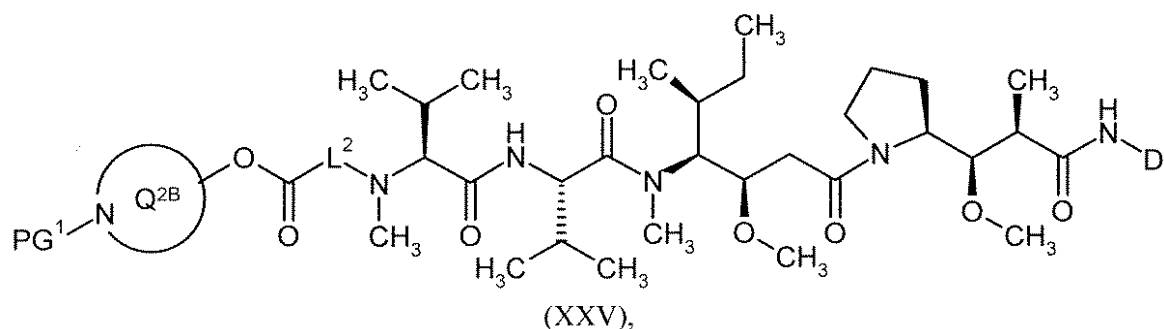
式(I X)の化合物を、不活性な溶媒中で適切な塩基および適切なカップリング試薬の存在下で式(X X I V)の化合物

【化381】



であって、式中、PG¹およびQ^{2B}は各々が上記で示される定義を有する化合物と反応させて、式(X X V)の化合物

【化 3 8 2】

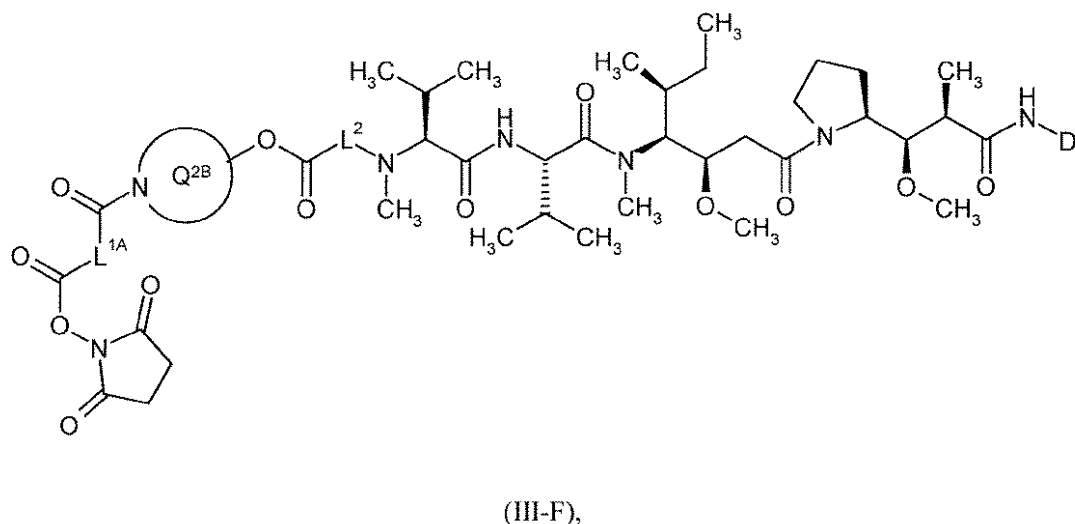


10

であって、式中、 PG^1 、 Q^{2B} 、 D および L^2 が上記で示される定義を有する化合物を得て、

ここで保護基 PG^1 をこの化合物から、当業者に公知の方法によって除去し、引き続き、不活性な溶媒中の脱保護された化合物を、適切な塩基の存在下で、式(X X)の化合物を用いて式(I I I - F)の化合物

【化 3 8 3】



20

30

であって、式中、 Q^{2B} 、 D 、 L^{1A} および L^2 が上記の定義を有する化合物に変換してもよい。

【0 1 5 8】

反応(I V) + (V) → (V I) および (I V) + (V I I I) → (I X) は、還元的アミノ化に慣習的であり、かつ反応条件下で不活性である溶媒中で、必要に応じて、酸および／または水除去剤の触媒としての存在下で生じる。このような溶媒としては、例えば、アルコール類、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノールまたは*tert*-ブタノール、エーテル類、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンまたは*bis*(2-メトキシエチル)エーテル、または他の溶媒、例えば、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミドまたは水が挙げられる。これらの溶媒の混合物を用いることもまた可能である。溶媒として1, 4-ジオキサン／水混合物に、酢酸または希塩酸を触媒として添加して用いることが好ましい。

40

【0 1 5 9】

この反応に適切な還元剤は、具体的には、ホウ化水素の錯体、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素テトラ-*n*-ブチルアンモニウムまたはボラン-ピリジン錯体などである。シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはボラン-ピリジン錯体を用いることが好ましい。

【0 1 6 0】

50

反応 (I V) + (V) → (V I) および (I V) + (V I I I) → (I X) は、一般には、0℃～+120℃、好ましくは+50℃～+100℃の温度範囲で生じる。この反応は、大気より増大した圧または低下した圧で行われてもよい（例えば、0.5～5バール）；大気圧で行われることが通常である。

【0161】

上記のカップリング反応 (I X) + (X) → (I I - C)、(X I I - A) または (X I I - B) + (X) → (I I - D - A) または (I I - D - B)、(I X) + (X I I I) → (X I V)、(I X) + (X V) → (X V I) および (X X I I) + (X X I I I) → (I I - D)（それぞれ、アミン成分およびカルボン酸成分からのアミド形成）は、ペプチド化学の標準的な方法によって行われる〔例えば、M. Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin, 1993; M. Bodanszky および A. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin, 1984; H. -D. Jakubke および H. Jeschkeit, Aminosäuren, Peptide, Proteine, Verlag Chemie, Weinheim, 1982を参照のこと〕。

【0162】

これらのカップリング反応のための不活性な溶媒の例は、エーテル類、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンまたはbis(2-メトキシエチル)エーテル、炭化水素類、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサンまたは石油画分、ハロゲン化炭化水素類、例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、テトラクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエチレンもしくはクロロベンゼン、または双極子非プロトン性溶媒、例えば、アセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド (DMA)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素 (DMPU) またはN-メチルピロリジンノン (NMP) である。このような溶媒の混合物を用いることも可能である。N,N-ジメチルホルムアミドを用いることが好ましい。

【0163】

これらのカップリングのための適切な活性化／縮合剤の例としては、カルボジイミド類、例えば、N,N'-ジエチル、N,N'-ジプロピル、N,N'-ジイソプロピル、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) またはN-(3-ジメチルアミノイソプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC)、ホスゲン誘導体、例えば、N,N'-カルボニルジイミダゾール (CDI) またはクロロギ酸イソブチル、1,2-オキサゾリウム化合物、例えば、2-エチル-5-フェニル-1,2-オキサゾリウム3-スルフェートまたは2-tert-ブチル-5-メチルイソキサゾリウムペルクロレート、アシルアミノ化合物、例えば、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン、リン化合物、例えば、プロパンホスホン酸無水物、ジエチルシアノホスホネート、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスホリルクロリド、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、またはベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP)、またはウロニウム化合物、例えば、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-(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)、2-(2-オキソ-1-(2H)-ピリジル)-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 (TPTU)、O-(7-アザ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 (HATU) またはO-(1H-6-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-

10

20

30

40

50

テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TCTU) であって、必要に応じて、さらなる補助剤、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) またはN-ヒドロキシスクシンイミド (HOSu)、および塩基としてのアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム、または三級アミン塩基、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンまたは4-N, N-ジメチルアミノピリジンと組み合わせたものが挙げられる。

【0164】

本発明の文脈においては、このようなカップリング反応のための活性化剤／縮合剤としては、N-(3-ジメチルアミノイソプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC) を1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミンと、またはO-(7-アザ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 (HATU) と組み合わせて、N, N-ジイソプロピルエチルアミンとの組み合わせと同様に用いることが好ましい。

【0165】

カップリング反応 $(IX) + (X) \rightarrow (III-C)$ 、 $(III-A)$ または $(III-B) + (X) \rightarrow (III-D-A)$ または $(III-D-B)$ 、 $(IX) + (XIII) \rightarrow (XIV)$ 、 $(IX) + (XV) \rightarrow (XVI)$ および $(XII) + (XIII) \rightarrow (III-D)$ は、 $-20^{\circ}\text{C} \sim +60^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim +40^{\circ}\text{C}$ の温度範囲で一般に行われる。この反応は、大気圧より大きいまたは小さい圧力 (例えば、0.5~5 バール) で生じる；大気圧下で行われることが通常である。

【0166】

エステル化 $(IX) + (XVIII) \rightarrow (XII)$ および $(IX) + (XI-A)$ または $(XI-B) \rightarrow (XII-A)$ または $(XII-B)$ 、 $(IX) + (XIV) \rightarrow (XV)$ 、および $(IX) + (XII) \rightarrow (XII)$ も、上記のアミドカップリング反応と同様に起こる。これらの反応は、好ましくはジクロロメタン中で、N-(3-ジメチルアミノイソプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC) および4-ジメチルアミノピリジンを用いて、 $+50^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度で、大気圧下で生じる。

【0167】

必要に応じて化合物中に存在する官能基—例えば、具体的には、アミノ、ヒドロキシル、およびカルボキシル基はまた、有用であるかまたは必須である場合、上記の工程段階の間、一時的に保護された形態で存在してもよい。これらの場合、このような保護基は、ペプチド化学から公知の慣用的な方法に従って導入され、除去される [例えば、T. W. Greene および P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999; M. Bodanszky and A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, 1984 を参照のこと]。2つ以上の正確な保護基が存在する場合、それらはやはり、必要に応じてワンポット反応で同時に遊離されてもよいし、そうでなければやはり別々の反応工程で遊離されてもよい。

【0168】

アミノ-保護基 PG¹ として、tert-ブトキシカルボニル (Boc)、ベンジルオキシカルボニル (Z) または (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル (Fmoc) を用いることが好ましく；ヒドロキシル、またはカルボキシル官能基については、tert-ブチルもしくはベンジルを保護基 PG² として用いることが好ましい。tert-ブチルもしくはtert-ブトキシカルボニル基の除去は典型的には、強酸、例えば、塩化水素、臭化水素またはトリフルオロ酢酸を、不活性な溶媒、例えば、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキササン、ジクロロメタンまたは酢酸での処置によって達成され；この反応は、必要に応じてまた、不活性な溶媒の添加なしに行ってもよい。保護基としてベン

ジルもしくはベンジルオキシカルボニルの場合、この基は、好ましくは適切なパラジウム触媒、例えば、活性炭上のパラジウムなどの存在下での水素化分解によって除去される。

(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル基は、一般には、ジエチルアミンまたはピペリジン等の二級アミン塩基を用いて除去される。

【0169】

反応(VI)→(II-A)は、反応条件下で不活性な溶媒、例えば、エーテル類、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンもしくはbis(2-メトキシエチル)エーテル、アルコール類、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノールもしくはtert-ブタノール、または双極性非プロトン性溶媒、例えば、アセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)もしくはN-メチルピロリジノン(NMP)または水の中で生じる。このような溶媒の混合物を用いることも可能である。好ましいのは、1,4-ジオキサンおよび水の混合物を用いることである。

10

【0170】

反応(VI)→(II-A)に適切な塩基は、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムもしくは炭酸リチウム等のアルカリ金属炭酸塩類、炭酸水素ナトリウムもしくは炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩類、またはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドもしくはカリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類である。炭酸水素ナトリウムを用いることが好ましい。

20

【0171】

反応(VI)→(II-A)は、0℃～+50℃、好ましくは+10℃～+30℃の温度範囲で生じる。この反応は、大気圧より高圧または低圧(例えば、0.5～5バール)のもとで生じる；大気圧下で行われることが通常である。

【0172】

反応(VI)+(VII)→(II-B)は、反応条件下で不活性である溶媒中、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンもしくはbis(2-メトキシエチル)エーテル等のエーテル類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノールもしくはtert-ブタノール等のアルコール類、またはアセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)もしくはN-メチルピロリジノン(NMP)等の双極子-非プロトン性溶媒または水などの中で生じる。このような溶媒の混合物を使用することも可能である。DMFを用いることが好ましい。

30

【0173】

反応(VI)+(VII)→(II-B)に適切な塩基は、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンまたは4-N,N-ジメチルアミノピリジンなどの三級アミン塩基である。N,N-ジイソプロピルエチルアミンを用いることが好ましい。

40

【0174】

反応(VI)+(VII)→(II-B)は、0℃～+50℃、好ましくは+10℃～+30℃の温度範囲で生じる。この反応は、大気圧より高圧または低圧(例えば、0.5～5バール)のもとで生じ得る；大気圧下で行われることが通常である。

【0175】

反応(IX)→(III-A)、(XIV)→(III-B)および(XVI)→(III-C)、ならびに(VI)+(XVII)→(III-D)、(XIX)+(XX)→(III-E)および(XXV)+(XX)→(III-F)も、反応条件下で不活性である溶媒中で生じる。適切な溶媒の例は、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2

50

ージメトキシエタンもしくはbis (2-メトキシエチル) エーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサンもしくは石油画分等の炭化水素類、ジクロロメタン、トリクロロメタン、テトラクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエチレンもしくはクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類、またはアセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド (DMA)、N, N'-ジメチルプロピレン尿素 (DMPU) もしくはN-メチルピロリジノン (NMP) 等の双極子-非プロトン性溶媒である。このような溶媒の混合物を使用することも可能である。N, N-ジメチルホルムアミドを用いることが好ましい。

10

【0176】

これらの反応に適切な塩基は、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンまたは4-N, N-ジメチルアミノピリジン等の三級アミン類である。好ましいのは、N, N-ジイソプロピルエチルアミンを、必要に応じて4-N, N-ジメチルアミノピリジンを加えて用いることである。

【0177】

反応 (IX) $\rightarrow$ (III-A)、(XIV) $\rightarrow$ (III-B) および (XVI) $\rightarrow$ (III-C)、ならびに (VI) + (XVII) $\rightarrow$ (III-D) および (XIX) + (XX) $\rightarrow$ (III-E) は、0℃～+50℃、好ましくは+10℃～+30℃の温度範囲で生じる。この反応は、大気圧より高圧または低圧のもとで（例えば、0.5～5バール）生じ得る；大気圧下で行われることが通常である。

20

【0178】

式 (II)、(III)、(I-A) および (I-B) の化合物は、それぞれ式 (IIa)、(IIIa)、(Ia-A) および (Ia-B) の化合物の量未満である（ここでR³⁵はメチルである）。化合物 (IIa) および (IIIa) の調製は、上記等の式 (II) および (III) の化合物の調製と同様に行われる。

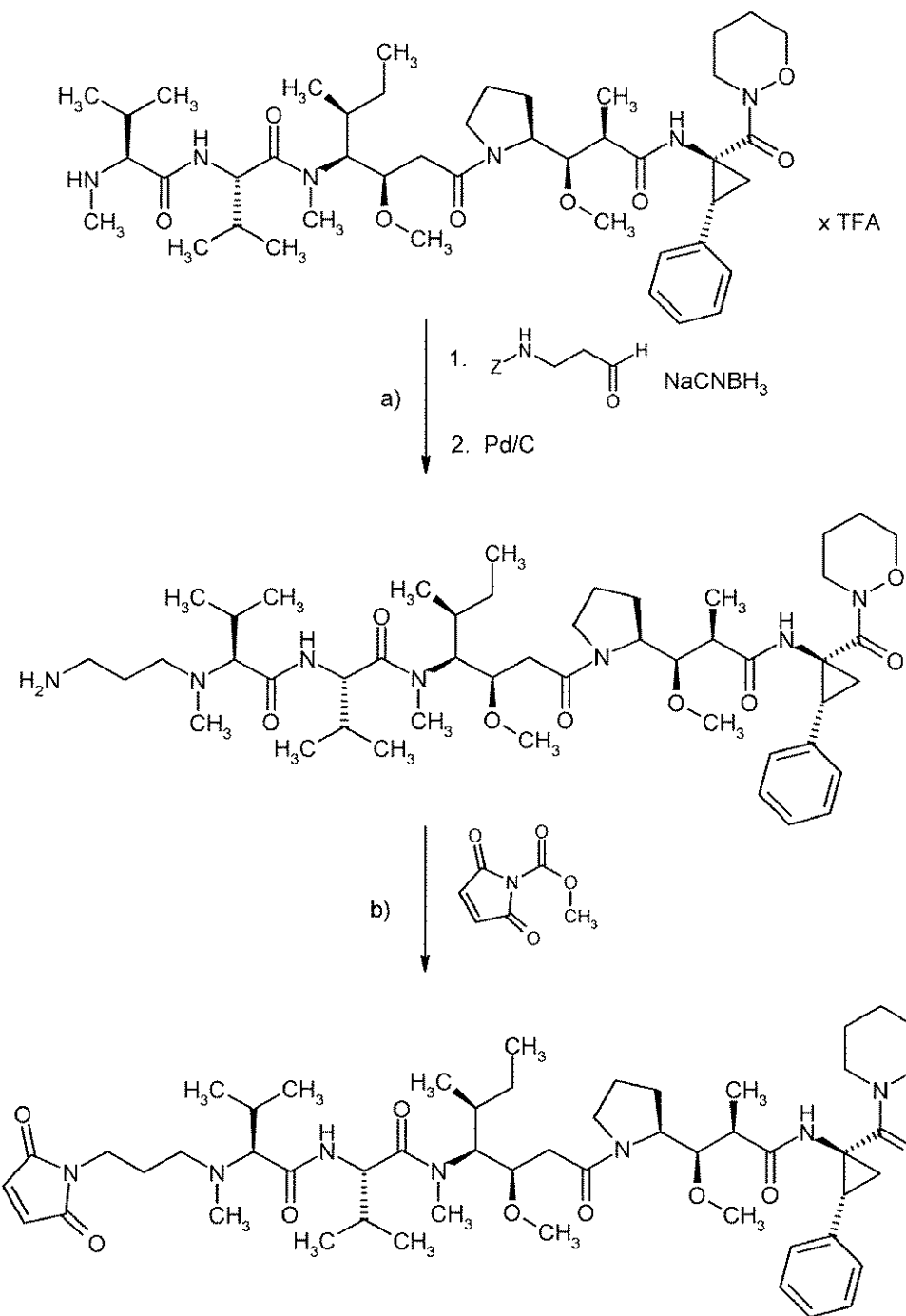
【0179】

上記の方法は、例えば、以下の合成スキームによって図示される（スキーム3～13, 18）：

30

スキーム3

【化 3 8 4】

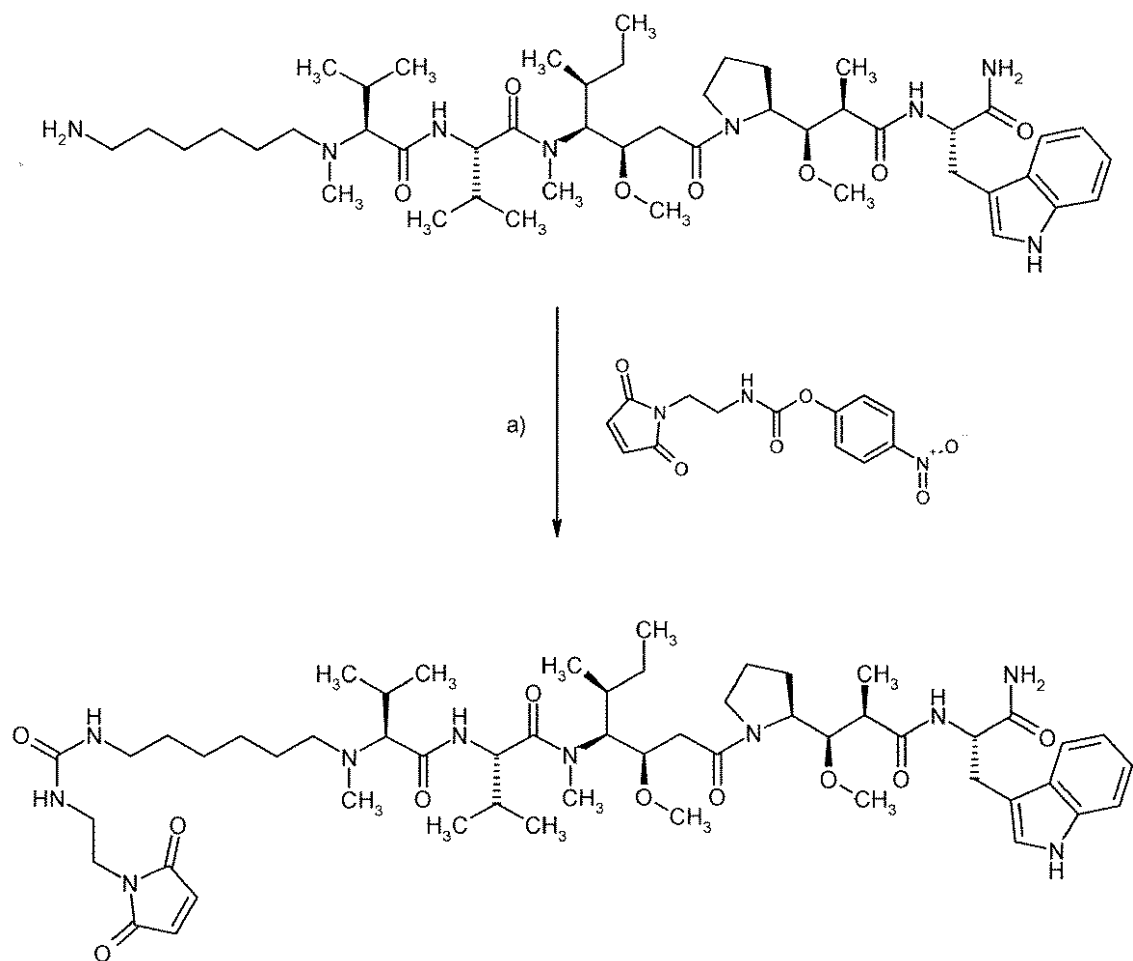


[a) : 1. 水/ジオキサン、1NのHCl、100℃; 2. H₂、Pd/C、メタノール、RT; b) : NaHCO₃、H₂O、ジオキサン、RT]。

【0180】

スキーム 4

【化 3 8 5】

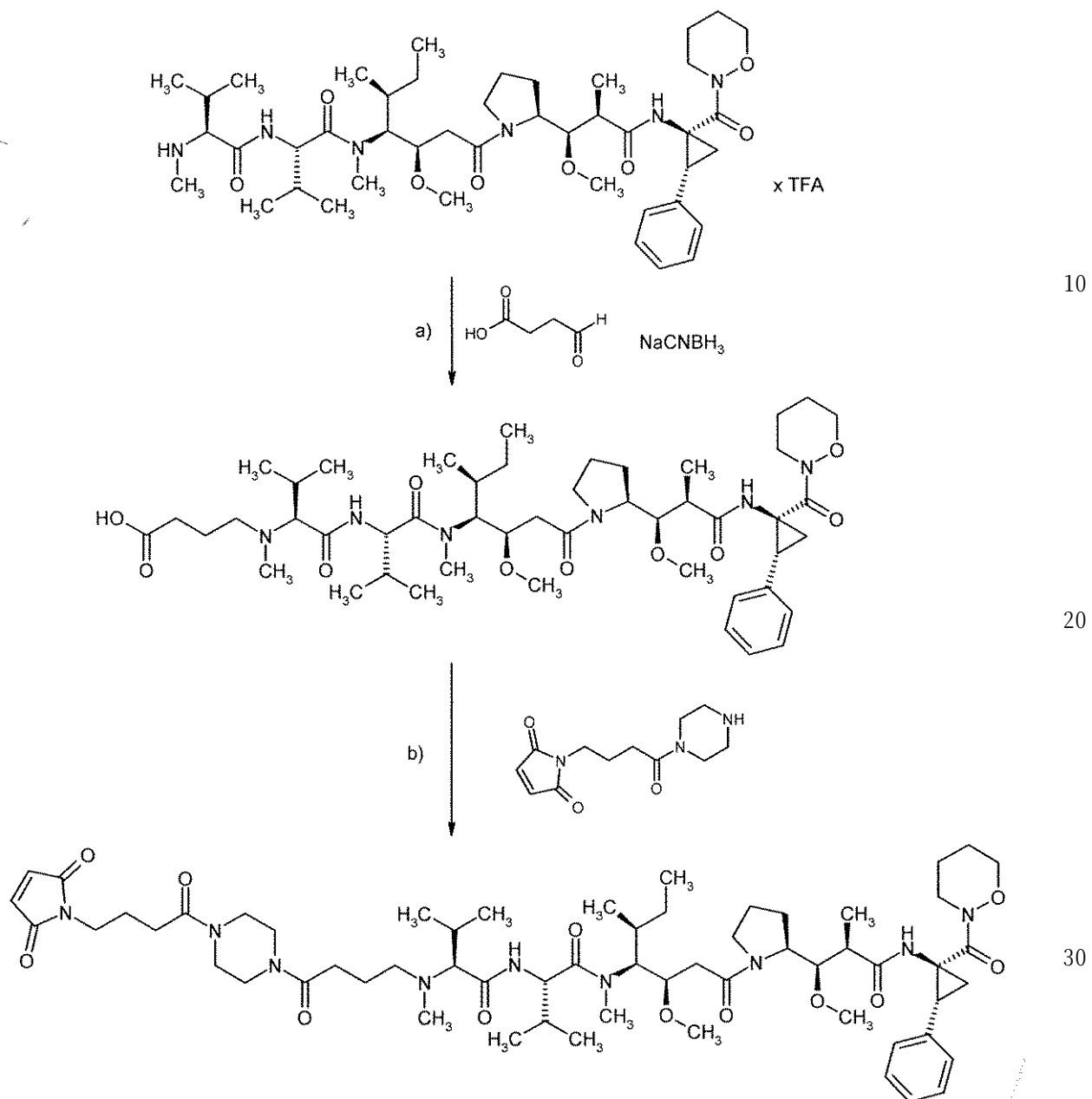


[a) : ジイソプロピルエチルアミン、DMF、RT] 。

【 0 1 8 1 】

スキーム 5

【化 3 8 6】

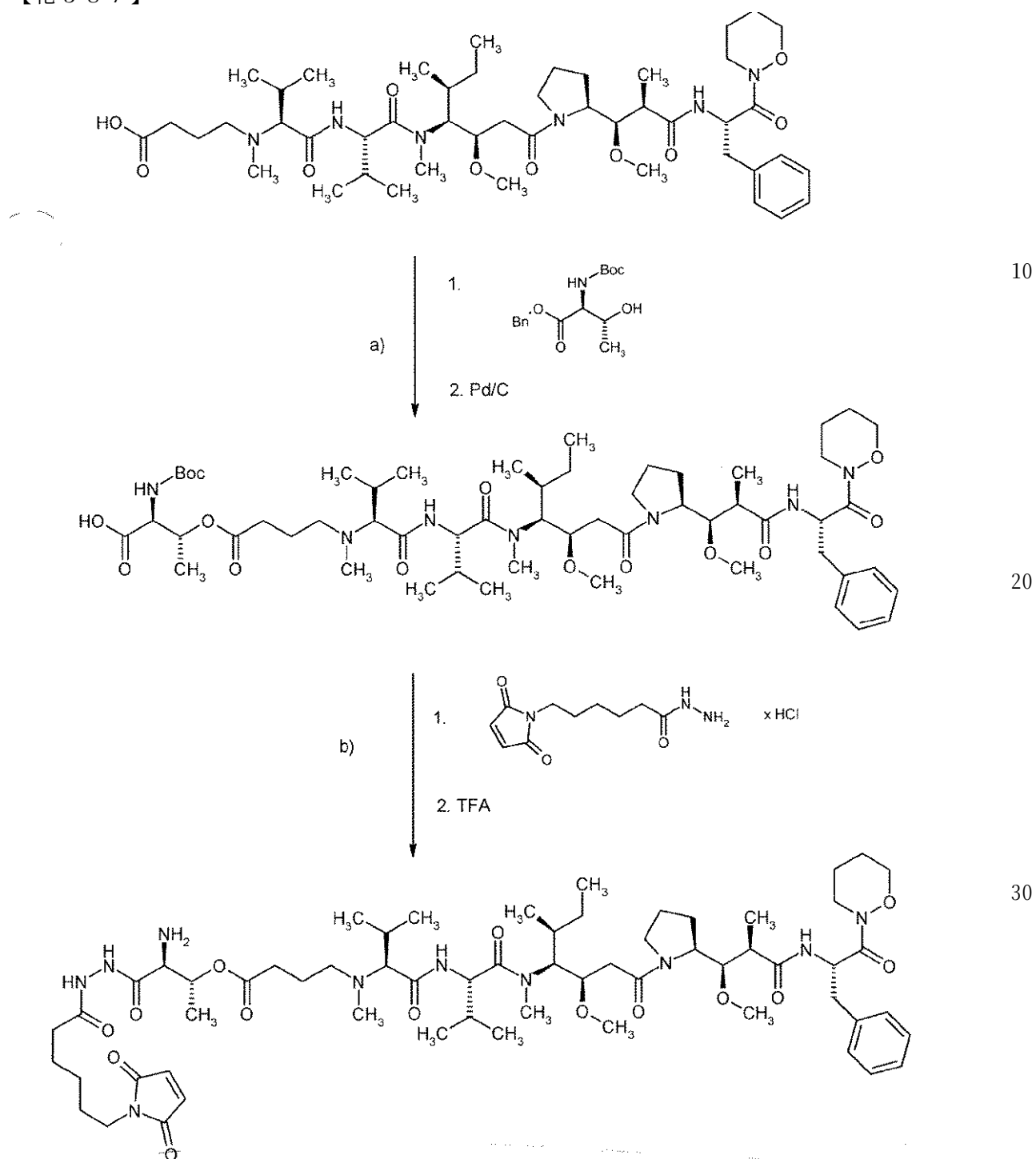


[a) : 水/ジオキサン、1 N の HCl、100℃; b) : HATU, ジイソプロピルアミン、DMF、RT]。

【0182】

スキーム 6

【化 3 8 7】

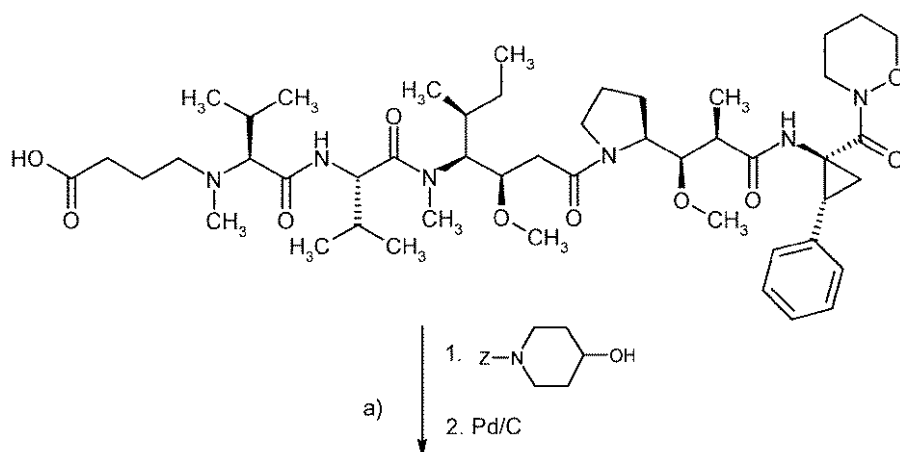


[a) : 1. EDCI、DMAP、ジクロロメタン、RT ; 2. H₂、メタノール、RT ; b) : 1. EDCI、HOBT、ジイソプロピルアミン、DMF、RT ; 2. ジクロロメタン、RT]。

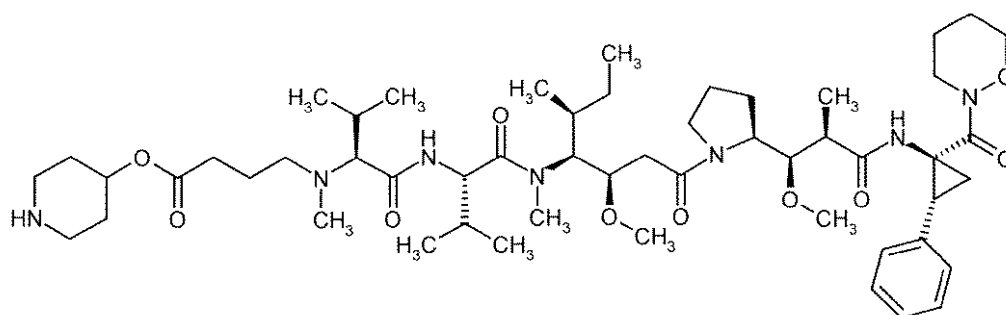
【0183】

スキーム7

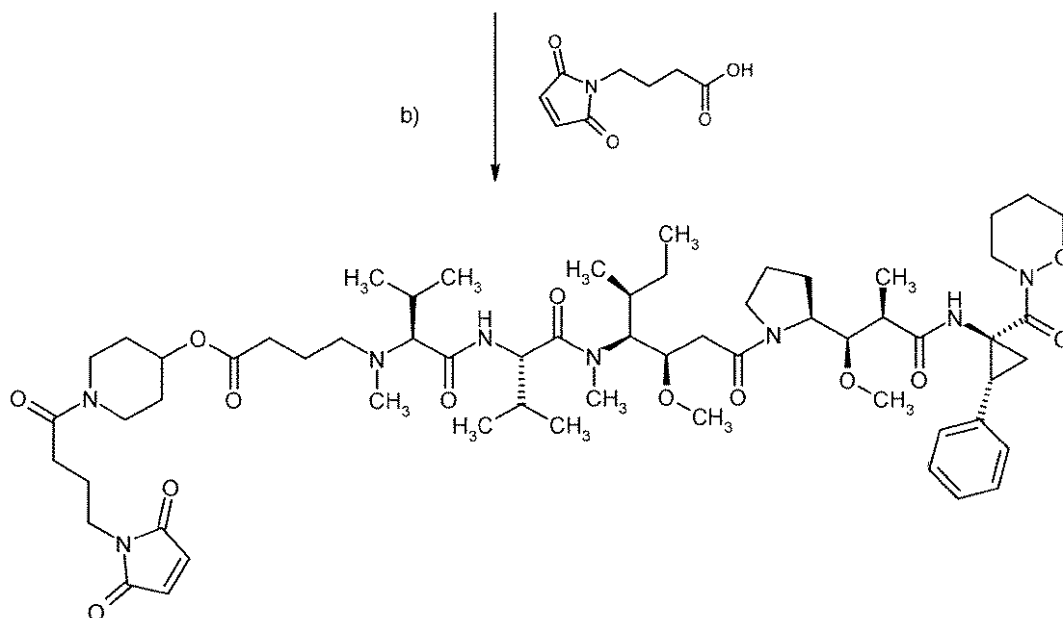
【化 3 8 8】



10



20



30

[a) : 1. EDCI、DMAP、ジクロロメタン、RT ; 2. H₂、メタノール、RT
; b) : HATU、ジイソプロピルアミン、DMF、RT]。

40

【0184】

スキーム 8

CC(C)[C@H](NC(=O)N(C)CCC(=O)O)C(=O)N(C)[C@H](C)C(=O)N1CCCC1C(=O)O[C@H](C)[C@H](C)C(=O)N[C@@H](C)[C@H](C)C(=O)OCC1=CC=CC=C1

a)

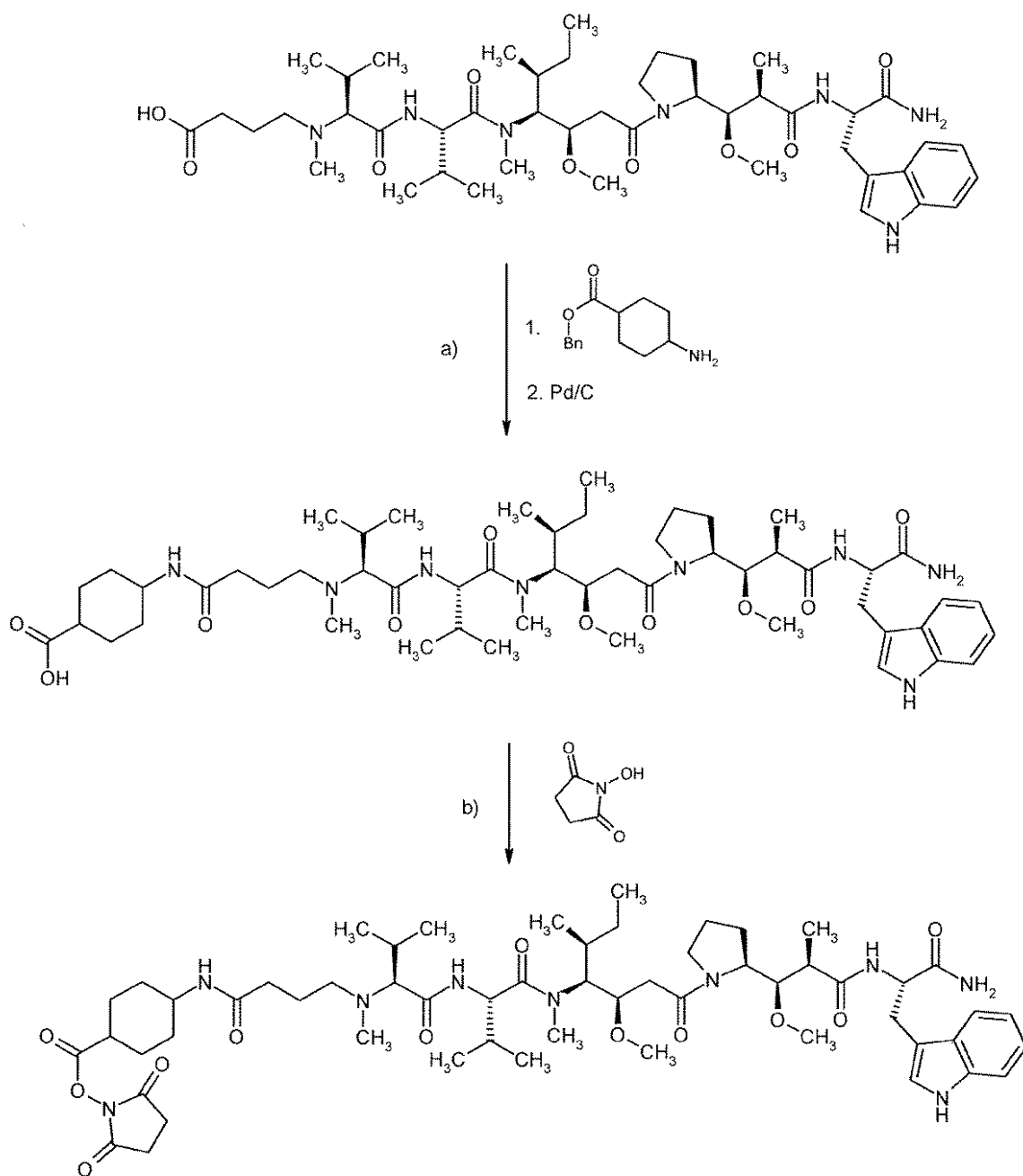
O=C1CCC(=O)N1OCN(C)CCC(=O)OC1C(=O)CC1C(=O)N(C)[C@H](C)C[C@@H](C)C(=O)NC(=O)[C@H](C)[C@@H](C)C(=O)N(C)[C@H](C)[C@@H](CO)CC(=O)N1CCCC1[C@H]1C[C@@H](OC)[C@H](C)C(=O)N[C@@H](C)[C@H](C)C(=O)OCc2ccccc2

[a) : EDCI、ジクロロメタン、RT]。

【 0 1 8 5 】

スキーム 9

【化 3 9 0】

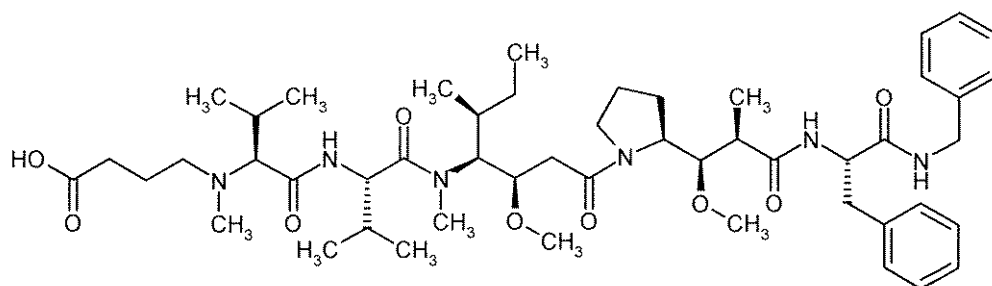


[a) : HATU、ジイソプロピルエチルアミン、DMF、RT ; 2. H_2 、メタノール、RT ; b) : EDCI、DMAP、ジクロロメタン、RT]。

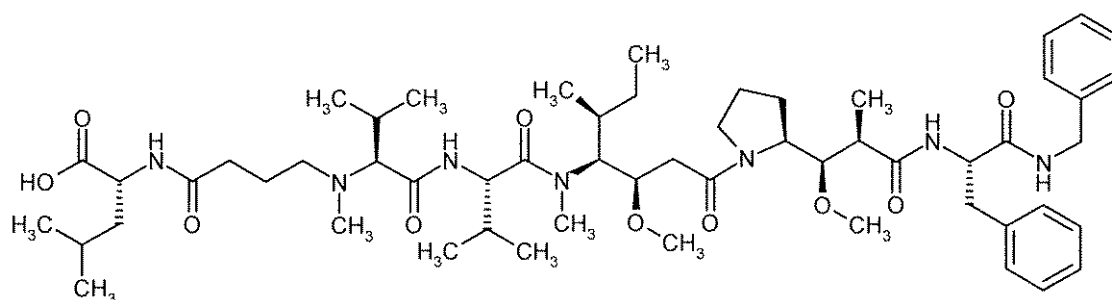
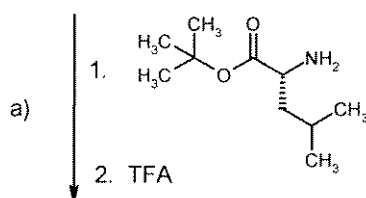
【0186】

スキーム 10

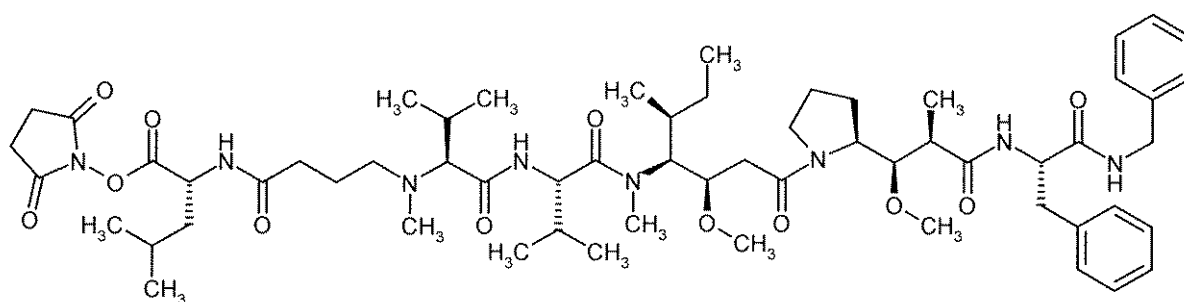
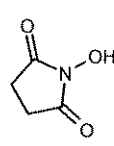
【化 3 9 1】



10



20



30

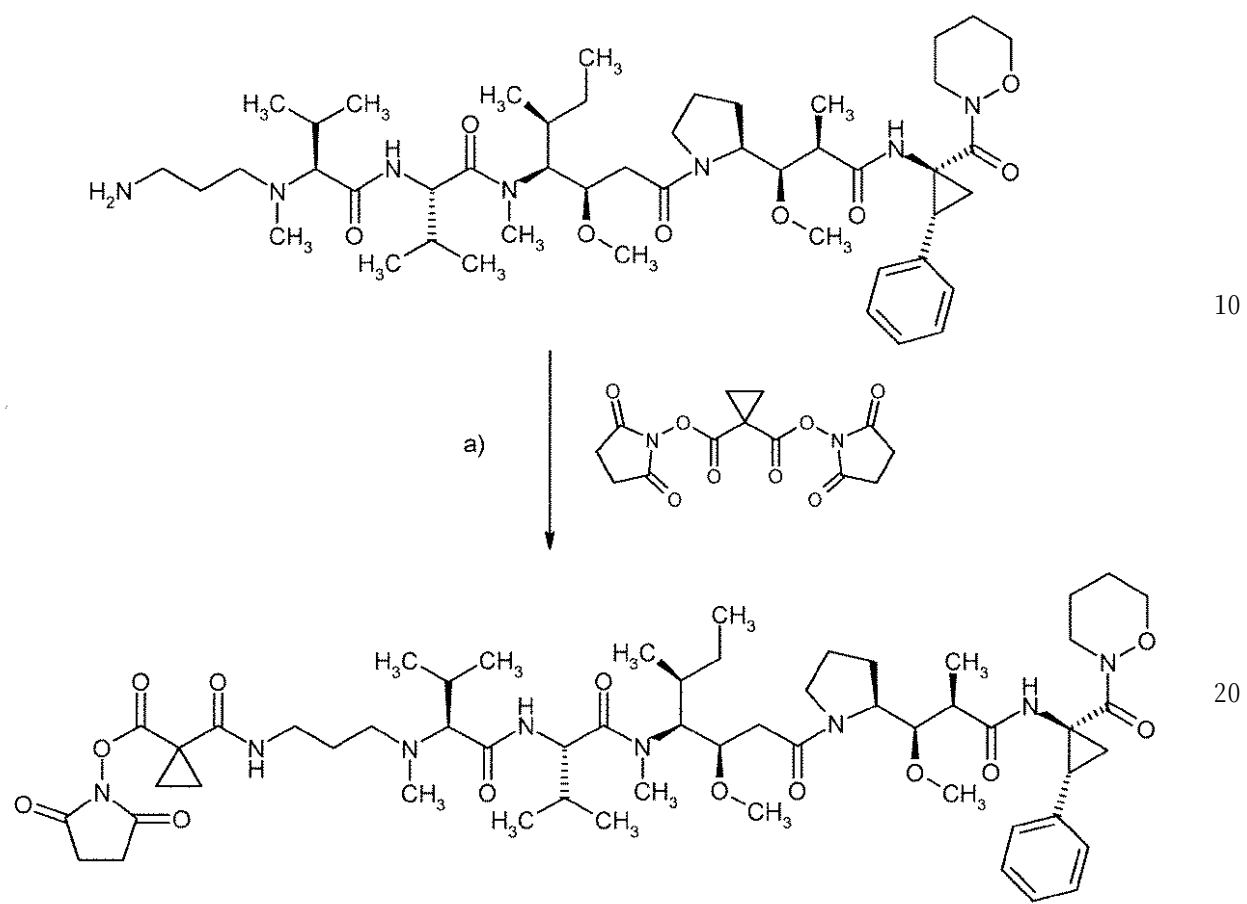
[a) : 1. HATU、ジイソプロピルエチルアミン、DMF、RT ; 2. ジクロロメタン、RT ; b) : EDCI、DMAP、ジクロロメタン、RT] 。

【0187】

40

スキーム 11

【化 3 9 2】

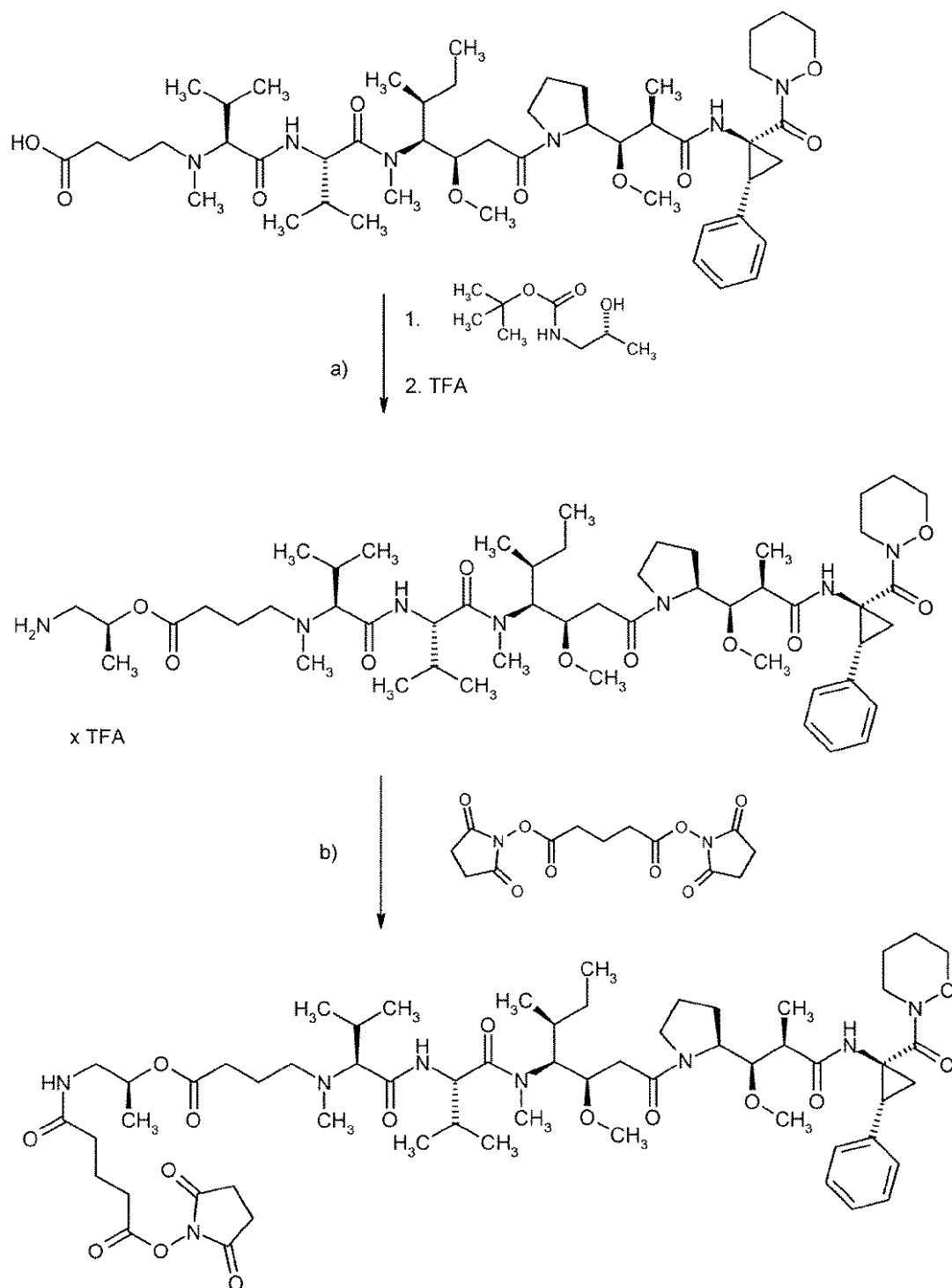


[a) : ジイソプロピルエチルアミン、DMF、RT]。

【0188】

スキーム 12

【化 3 9 3】

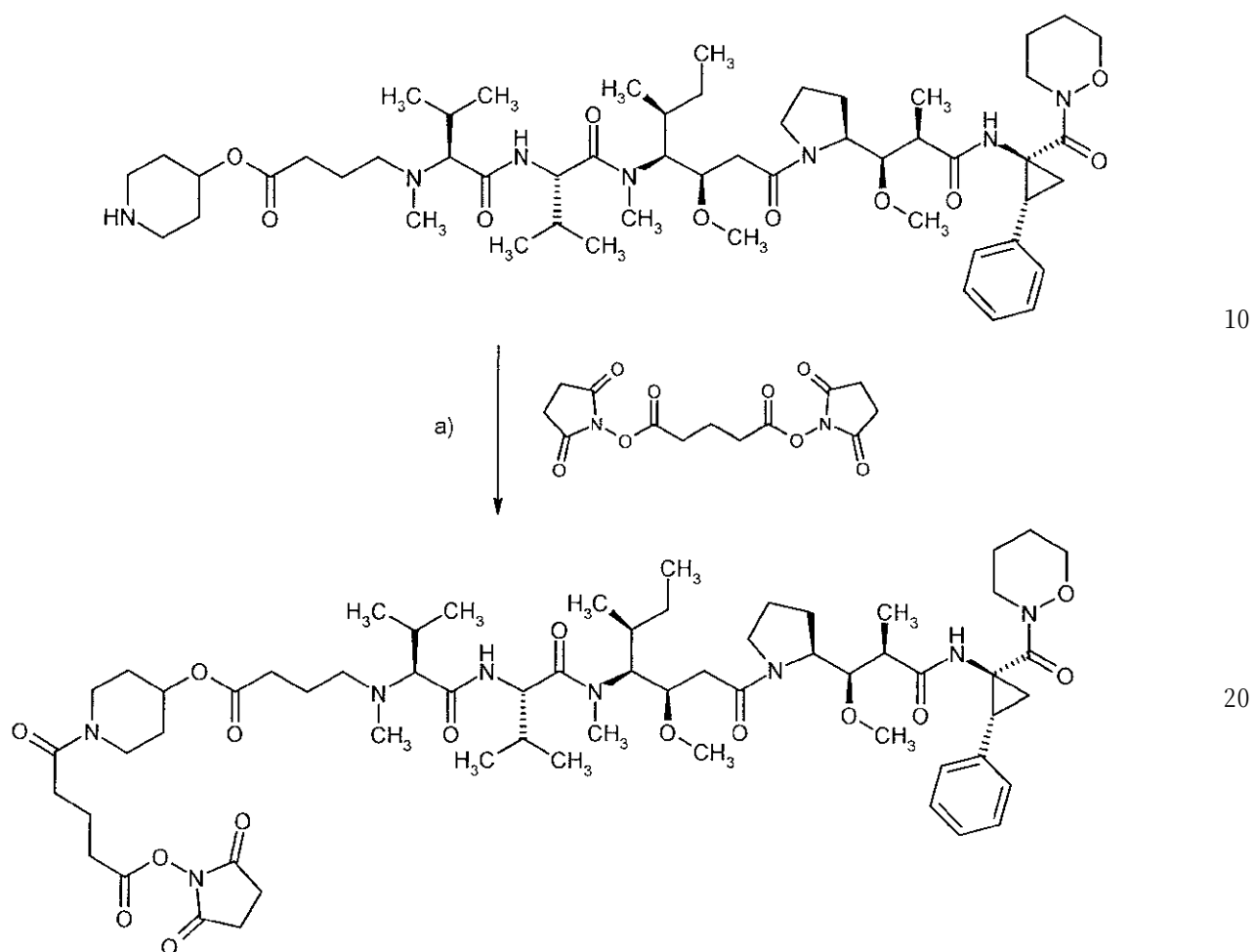


[a) : 1. EDCI、DMAP、ジクロロメタン、RT ; 2. ジクロロメタン、RT ;
 b) : ジイソプロピルアミン、DMAP、ジクロロメタン、RT] 。

【0189】

スキーム 13

【化 3 9 4】



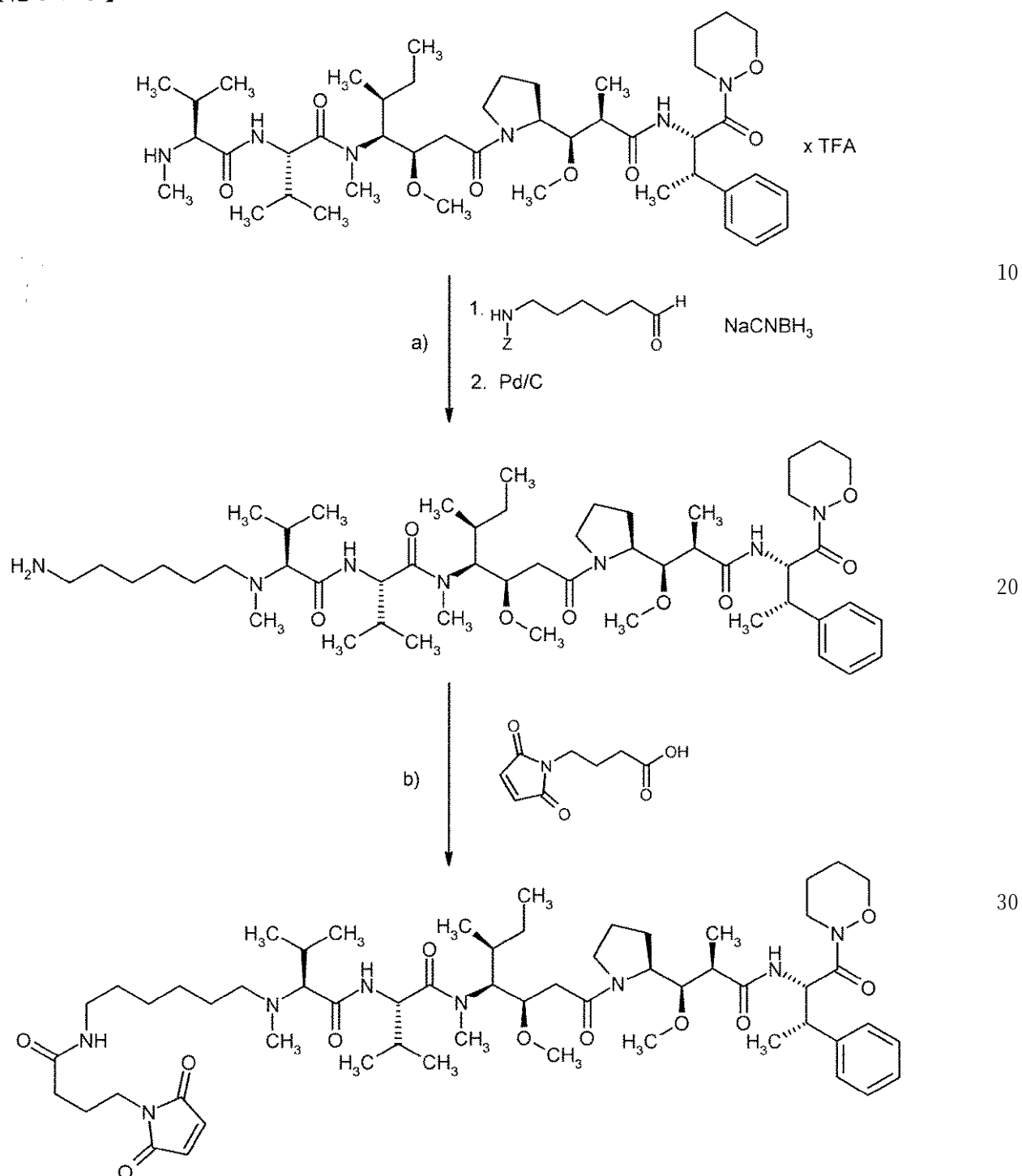
[a) : DMAP、ジイソプロピルアミン、ジクロロメタン、RT]。

【0190】

スキーム 18

30

【化 3 9 5】



[a) : 1. 水/ジオキサン、1NのHCl、100℃；2. H_2 、Pd/C、メタノール、RT；b) : HATU、ジイソプロピルエチルアミン、RT]

【0191】

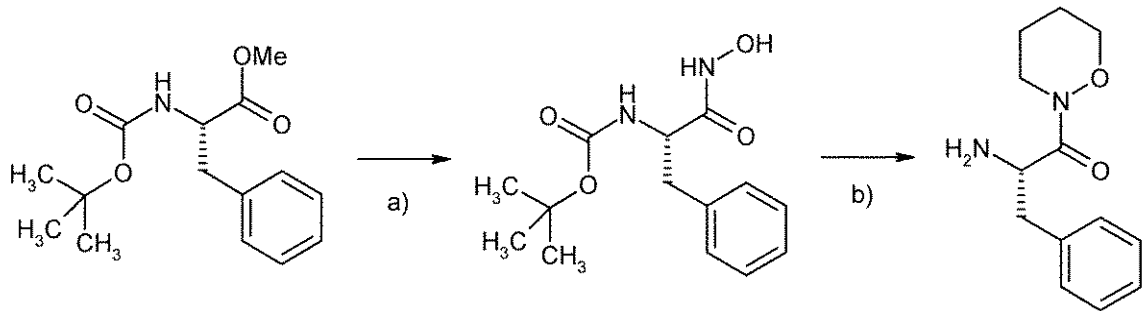
式 (IV) の化合物は、ペプチド化学の慣習的な方法によって、文献から公知の方法と類似であり、この実験のセクションに記載されるように、市販のアミノ酸構築ブロックまたは文献から公知のものから調製してもよい（例えば、Pettitら、*Synthesis* 1996, 719；Shioiriら、*Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 931；Shioiriら、*Tetrahedron* 1993, 49, 1913；Kogaら、*Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 2395；Vidalら、*Tetrahedron* 2004, 60, 9715；Poncetら、*Tetrahedron* 1994, 50, 5345. Pettitら、*J. Org. C*

hem. 1994, 59, 1796)。下の合成スキーム（スキーム14～16）は、調製を例として図示する。

【0192】

スキーム14

【化396】



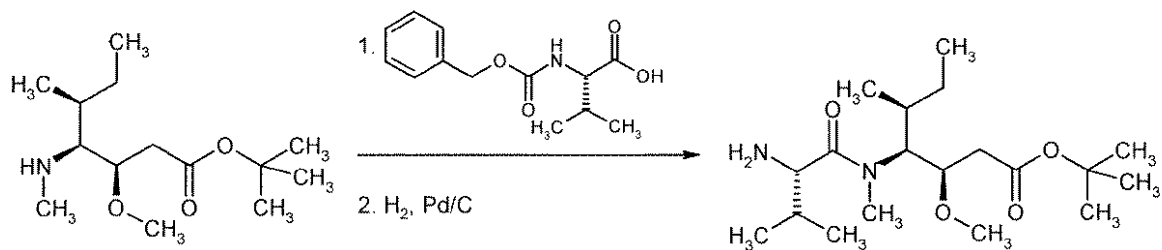
10

[a) : ヒドロキシルアミン塩酸塩、KOH、MeOH、 $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$; b) : $\text{BrCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 K_2CO_3 、アセトン、還流]。

【0193】

スキーム15

【化397】



20

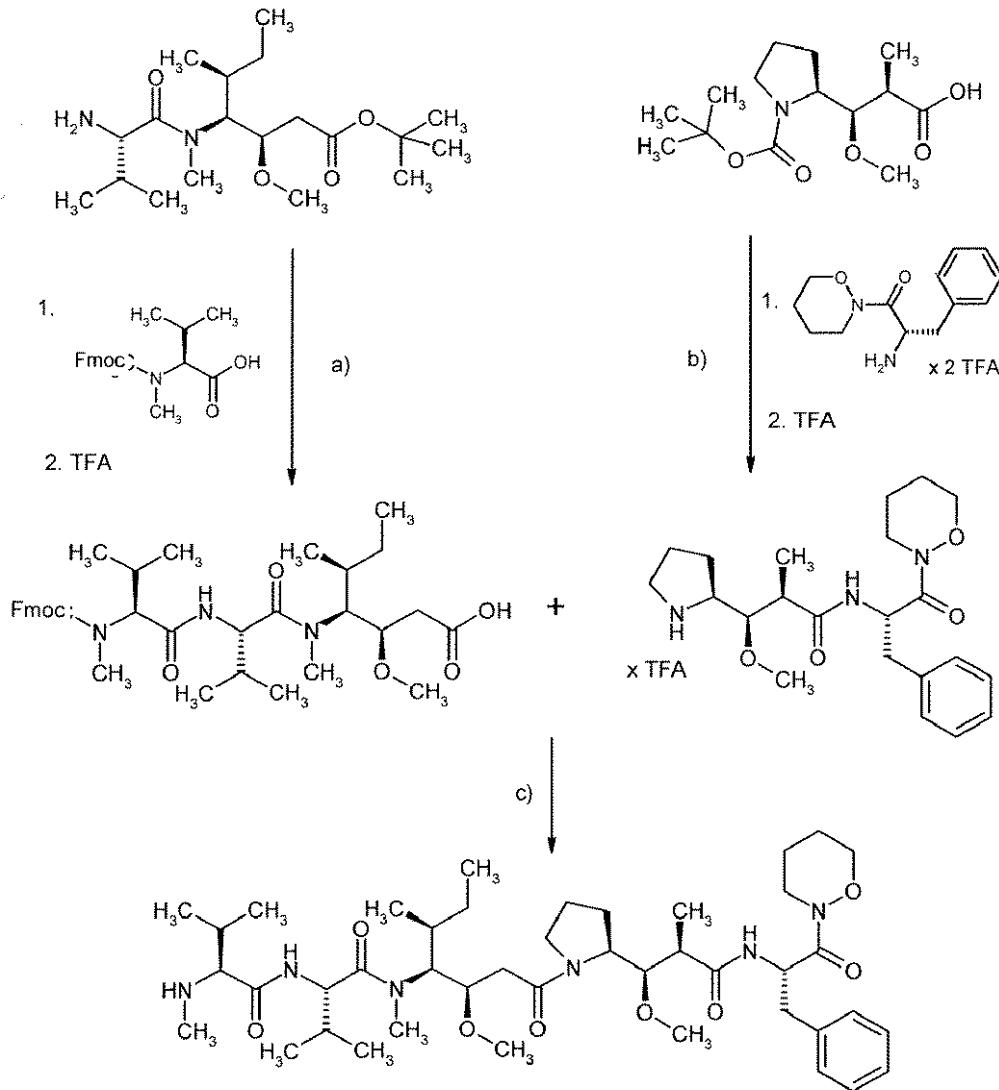
[a) : 1. ジイソプロピルエチルアミン、BEP、ジクロロメタン、 $-10^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$; 2. MeOH]。

【0194】

スキーム16

30

【化 3 9 8】



[a) : 1. ジイソプロピルエチルアミン、BEP、DMF、RT ; 2. ジクロロメタン ; b) : 1. HATU、ジイソプロピルエチルアミン、DMF、RT ; 2. ジクロロメタン、RT ; c) : 1. HATU、ジイソプロピルエチルアミン、DMF、RT ; 2. ペリジン、DMF、RT]。

【0195】

式 (XI)、(XIII)、(XV)、(XVII) および (XXI) の化合物であって、必要に応じて、そのキラル型またはジアステレオマー型を含む化合物は市販されているか、または文献中のように記載されているか、またはそれらは、文献に記載の方法と同様に、当業者に明らかである経路によって調製されてもよい。多数の包括的な指示、および出発材料の調製に対する文献情報はまた、出発化合物および中間体の調製に関するセクション中で、実験のセクションにも示される。

【0196】

式 (V)、(VII)、(VIII)、(X)、(XVIII)、(XX) および (XXII) の化合物であって、必要に応じて、そのキラル型またはジアステレオマー型を含む化合物は、文献から公知であるか、または文献に公開された方法と同様に、当業者に明らかである経路によって調製されてもよい。多数の包括的な指示、および出発材料の調製に対する文献情報はまた、出発化合物および中間体の調製に関するセクション中で、実験のセクションにも示される。

【0197】

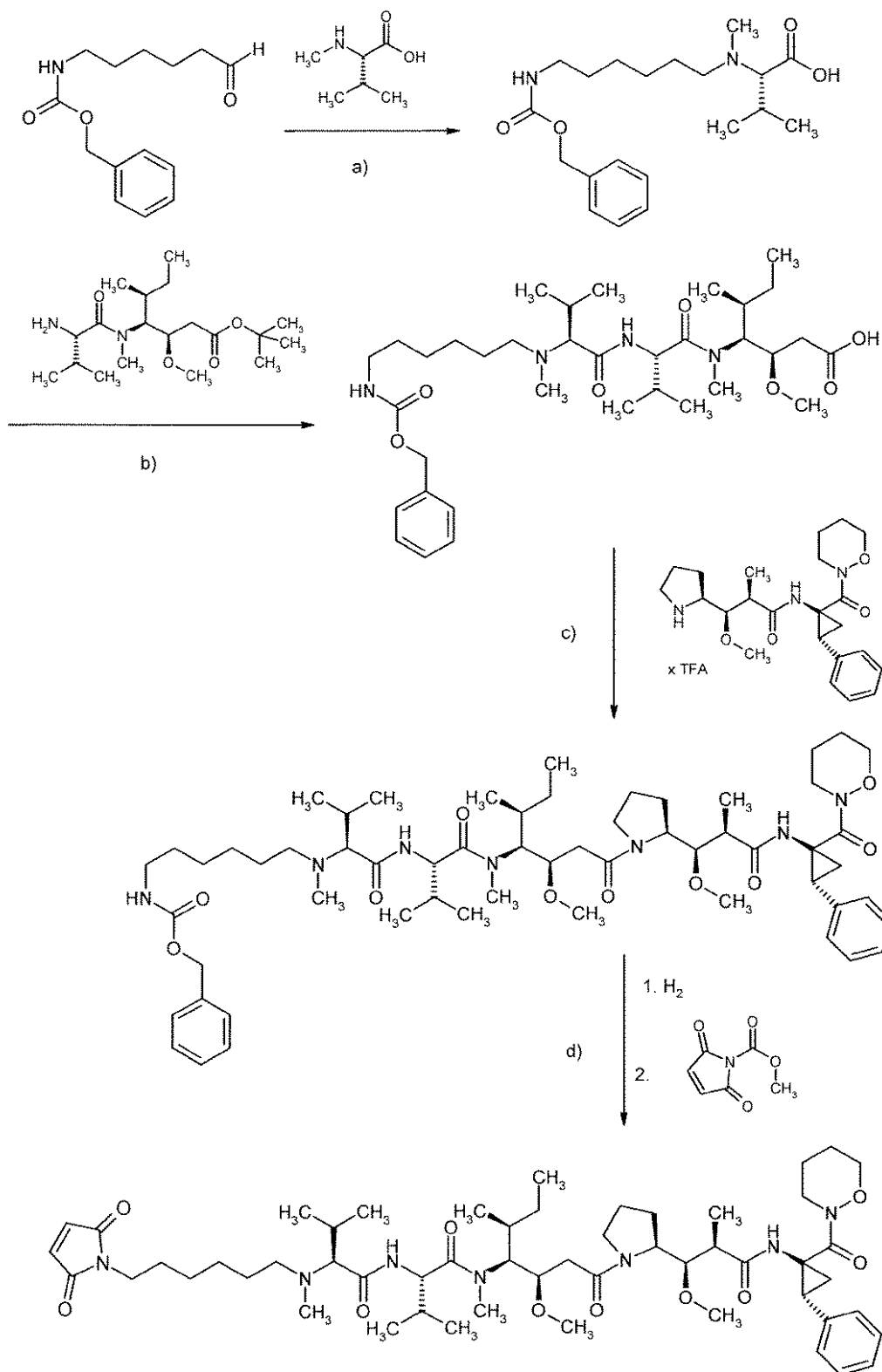
あるいは、調製配列の個々の工程は、異なる順序で行ってもよい。このアプローチは、

例として下の合成スキームに図示される（スキーム 17、19 および 20）。

【0198】

スキーム 17

【化 399】



[a) : ボランーピリジン錯体, 酢酸, MeOH; b) : 1. HOBt, EDCI、ジイソプロピルエチルアミン、DMF、RT; 2. TFA、ジクロロメタン、RT; c) : HATU、ジイソプロピルエチルアミン、DMF、RT; d) : 1. Pd/C, MeOH、RT; 2. NaHCO₃、ジオキサン、水]。

【0199】

10

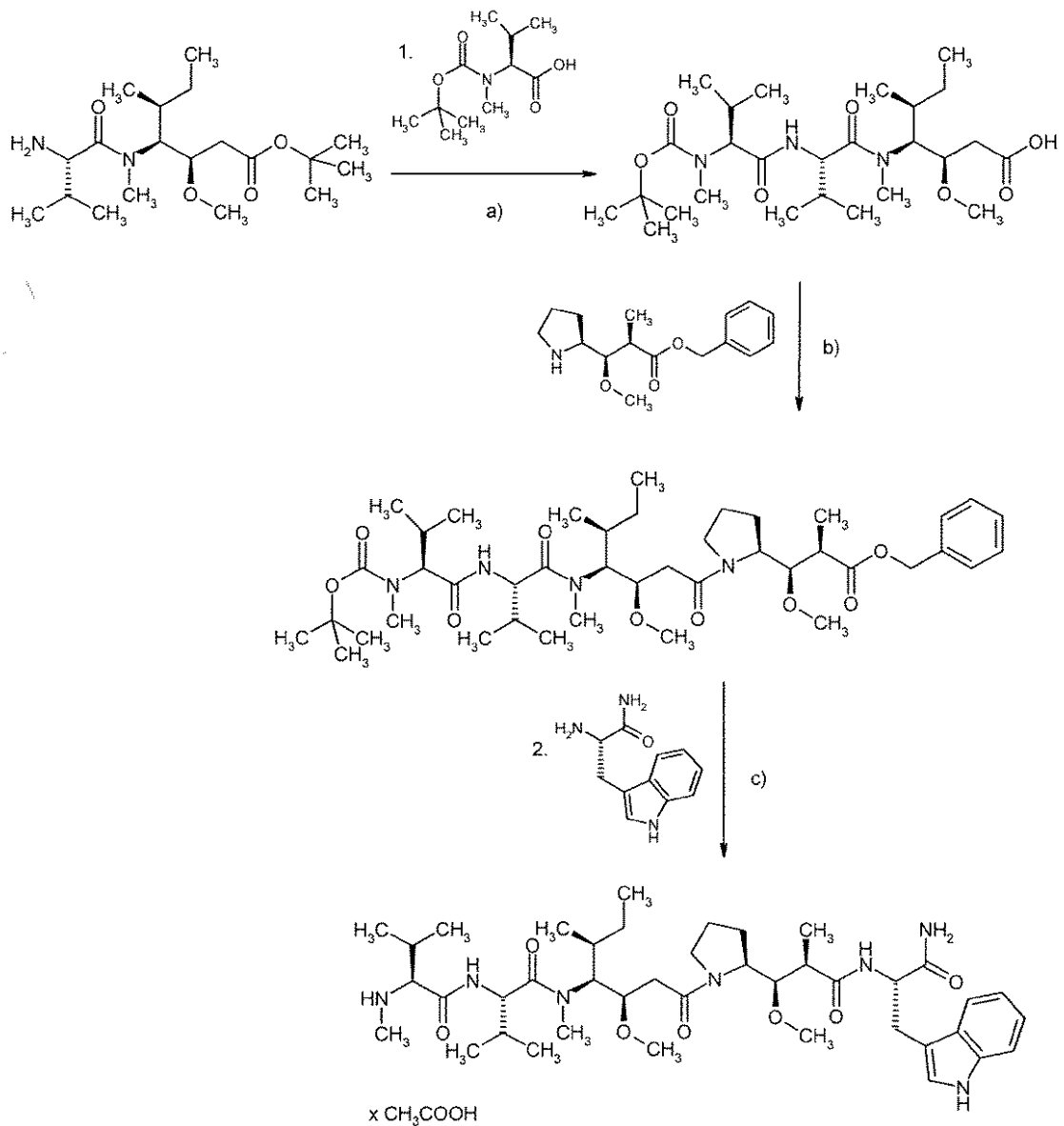
20

30

40

50

スキーム 19
【化 400】



[a) : 1. HATU、ジイソプロピルエチルアミン、DMF、RT ; 2. TFA、ジクロロメタン、RT ; 3. $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}(\text{C}=\text{O})_2\text{O}$ 、DMF、ジイソプロピルエチルアミン ; b) : ジイソプロピルエチルアミン、BEP、DMF、RT ; c) : 1. H_2 、Pd/C (10%)、メタノール、RT ; 2. HATU、ジイソプロピルエチルアミン、DMF、RT ; 3. TFA、ジクロロメタン、RT]。

【0200】

スキーム 20

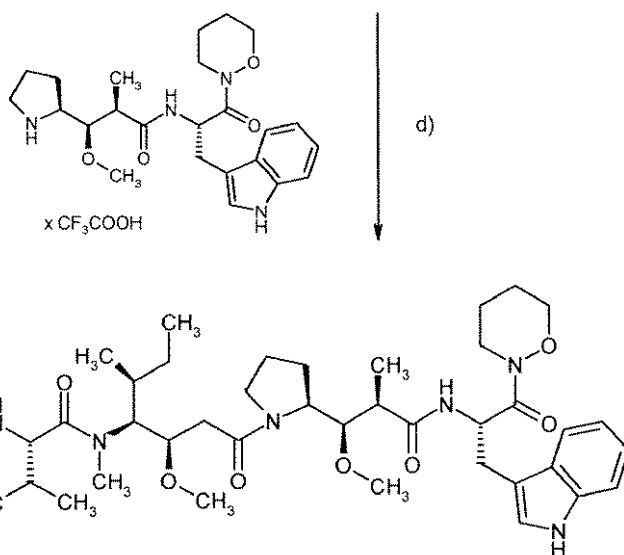
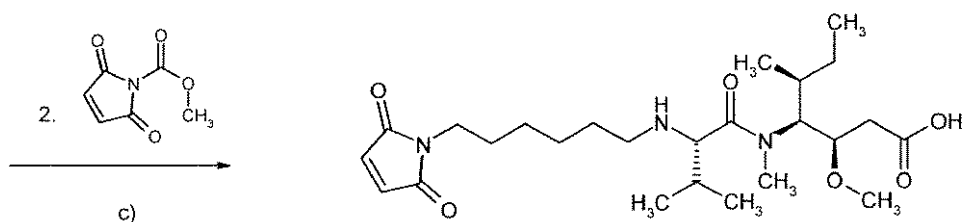
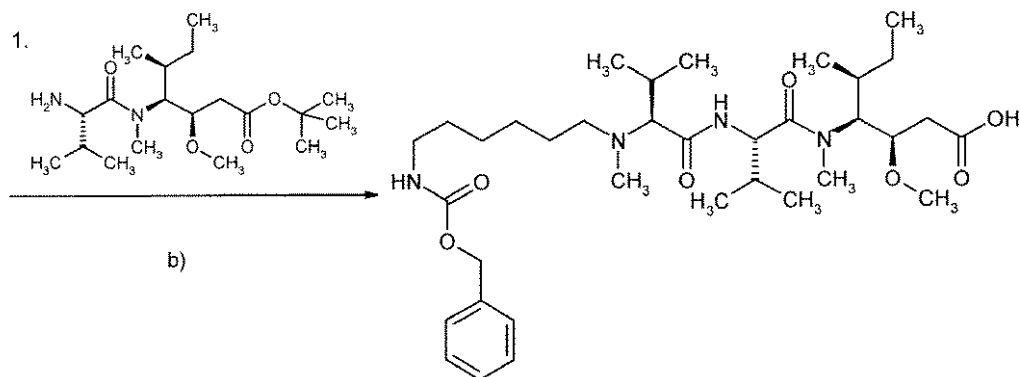
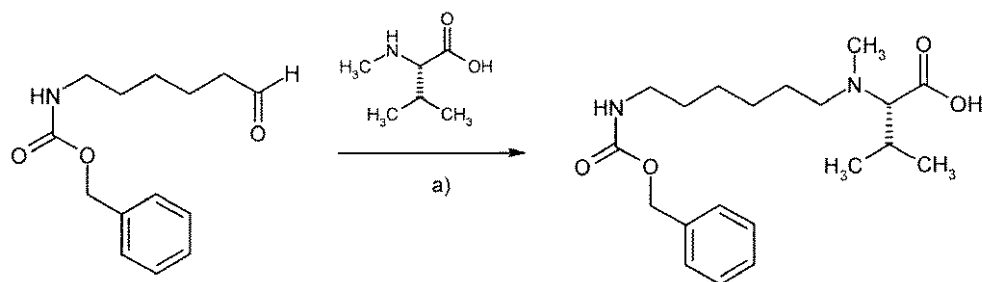
10

20

30

40

【化 4 0 1】



[a) : 1. [a) : ボランーピリジン錯体、酢酸、MeOH ; b) : 1. HOBt, EDCI、ジイソプロピルエチルアミン、DMF、RT ; 2. TFA、ジクロロメタン、RT ; c) : 1. H₂、Pd/C、MeOH、RT ; 2. NaHCO₃、ジオキサン、水 ; d) : HATU、ジイソプロピルエチルアミン、DMF、RT ;]

【0201】

一実施形態では、結合剤は、癌細胞上に存在する標的分子に結合する。1つの好ましい実施形態では、この結合剤は、癌標的分子に結合する。

【0202】

別の好ましい実施形態では、標的分子は、選択性の癌標的分子である。

【0203】

1つの特に好ましい実施形態では、標的分子はタンパク質である。

【0204】

一実施形態では、この標的分子は、細胞外標的分子である。1つの好ましい実施形態では、この細胞外標的分子はタンパク質である。

【0205】

癌標的分子は、当業者に公知である。その例を下に列挙する。

【0206】

癌標的分子の例は以下のとおりである：

(1) EGFレセプター (NCBI 参照配列 NP_005219.2)

10

配列 (1210 アミノ酸)：

>gi|29725609|ref|NP_005219.2|上皮成長因子レセプター
アイソフォーム前駆体 [Homo sapiens]
MRPSGTAGAAALLAALCPASRALEEKKVCQGTSNKLTQ
LGTTFEDHFLSLQRMFNNC EVVLGNLEITYVQRNYDLSFLK
TIQEVAGYVLI ALNTVERI PLENLQII RGNMY YENS YALA
VLSNYDANKTGLKELPMRNLQEILHGAVRFSNNPALCNVE
SIQWRDIVSSDFLSNMSMDFQNH LGSCQKCDPSCPNGSCW
GAGEENCQKLTKI ICAQQCSGRRCRGKSPSDCCHNQCAAGC
TGPRESDCLVCRKFRDEATCKDTC PPLMLYNPTTTYQMDVN
PEGKYSFGATCVKKCPRNYVVTDHGS CVRACGADSYEMEE
DGV RKCKKCEGPCRKVCNGIGIGEFKDSL SINATNIKHFK
NCTSI SGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKT VKE
ITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGR TKQH GQFSLAV
VSLNITSLGLRSLKEISDGDV IISGNKNLCYANTINWKKL
FGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPPEP
RDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGE PRE FVENSEC IQCHP
ECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTC PAGVM
GENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPTNG
PKIPS IATGMVGALLLLLVVALGIGL FMRRRHIVRKRTL R
RLLQERELVEPLTPSGEAPNQALLRI LKETEFKKIKVLGS
GAFGT VYKGLWIP EG EKVKIPVAIKE LREATSPKANKEIL
DEAYVMASVDNPHVCRL LGICLTSTVQLITQLMPFGCLLD
YVREHKDNIGSQYLLNWC VQIAKGMNYLED RRLVHRDLAA
RNVLVKTPQHVKITDFGLAKLLGAE EKEYHAEGGKVPIKW
MALESILHRIYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGSKPYDGIPA
SEISSILEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDADSRPK
FRELII EF SKMARDPQRYLV IQGDERMHLPSPPTDSNFYRA
LMDEEDMDDVVDAD EYLIPQQGFFSSPSTSRTPLLSSLSA
TSNNSTVACIDRNLQSCPIKEDSFLQRYSSDPTGALTED
SIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPS
RDPHYQDPHSTAVGNPEYLN TVQP TCVNSTFD SPAHWAQK
GSHQISLDNPDYQQDFFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRV
APQSSEFI GA

20

30

40

細胞外ドメインは下線が付されている。

【0207】

(2) メソテリン (Mesothelin) (SwissProt reference Q13421-3)

配列 (622 アミノ酸)：

>sp|Q13421-3|MSLN_HUMAN メソテリンのアイソフォーム2 O

50

S=Homo sapiens GN=MSLN
 MALPTARPLLGSCGTPALGSLLFLFLS LGWVQPSRTLAGE
 TGQEAAPLDGVLANPPNIS
 LSPRQLLGFPCEVSGLSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQ
 LRCLAHRLSEPPEDLDALPL
 DLLLLFLNPDASFSGPQACTRFFSRI TKANVDLLPRGAPERQ
 RLLPAALACWGVRGSLSEA
 DVRALGGLACDLPGRFVAESA EVLLPRLVSCPGPLDQDQQ
 EAARAALQGGGPPYPGPSTW
 SVSTMDALRGLLPVLGQPI IRSIPQGI VAAWRQRS SRDPS 10
 WRQPERTILRPRFRREVEKT
 ACPSGKKAREIDESLI FYKKWELEACVDAALLATQMDRVN
 AIPFTYEQLDVLKHKLDELY
 PQGYPESVIQHLGYLFLKMSPEDIRKWNVTSLET LKALLE
 VNKGHEMSPQVATLIDRFVK
 GRGQLDKDTLDTLTAFYPGYLCSLSPEELSSVPPSSIWAV
 RPQDLDTCDPRQLDVLYPKA
 RLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKALSQQNVSM DL
 ATFMKLRTDAVLPLTVAEVQ
 KLLGPHVEGLKAEERHRPVRDWILRQRQDDLDTLGLGLQG 20
 GIPNGYLVLDLSMQEALSGT
 PCLLGPGPVLTVLALLLASTLA

メソテリンは、アミノ酸296～598によってコードされる。アミノ酸37-286は、
 「巨核球増強因子」をコードする。メソテリンは、GPIアンカーによって細胞膜に固
 定され、細胞外に位置する。

【0208】

(3) カルボアンヒドラーゼIX (SwissProt reference Q16790) 配列(459アミノ酸) :
 >sp|Q16790|CAH9_HUMANカルボニックアンヒドラーゼ9 OS=Homo sapiens GN=CA9 PE=1 SV=2 30
 MAPLCPS PWLP LLIPAPAPGLTVQLLLS LLLLV PVHPQRL
PRMQEDSPLGGGSSGEDDPL
GEEDLPSEEDSPREEDPPGEEDLPGEEDLPGEEDLPEVKP
KSEEEGSLKLEDLPTVEAPG
DPQEPQNNAHRDKEGDDQSHWRYGGDPPWPRVSPACAGRF
QSPVDIRPQLAAFCPALRPL
ELLGFQLPPLPELRLRNNGHSVQLTLPPGLEMALGPGREY
RALQLHLHWGAAGRPGSEHT
VEGHRFP AEIHVVHLSTAFARVDEALGRPGGLAVLAAFL E 40
EGPEENSAYEQLLSRLEEIA
EEGSETQVPGLDISALLPSDFSRYFQYEGSLTTPPCAQGV
IWTVFNQTVMLSAKQLHTLS
DTLWGP GDSRLQLNFRATQPLNGRVIEASFPA GVDSSPRA
AEPVQLNSCLAAGDILALVF
 GLLFAVTSVAFLVQMRRQHRRG TKGGVSYRPAEVAETGA
 細胞外ドメインは下線が付されている。

【0209】

(4) C4.4a (NCBI 参照配列NP_055215.2; Synonym LYPD3)
 配列(346 アミノ酸) :

>gi|93004088|ref|NP_055215.2|ly6/PLAURドメイン-含有タンパク質 3前駆体 [Homo sapiens]
MDPARKAGAQAAMIWTAGWLLLLLLLRGGAQALECYSCVQKA
DDGCSPNKMKTVKCAPGVDVCTEAVGAVETIHGQFSLAVR
GCGSGLPGKNDRGLDLHGLLAFIQQLQQAQDRCNAKLNLT
SRALDPAGNESAYPPNGVECYSCVGLSREACQGTSPPPVVS
CYNASDHVYKGCFDGNVTLTAAANVTVSLLPVRGCVQDEFCT
RDGVTGPGFTLSGSCCQGSRCNSDLRNKTYFSPRIPPLVR
LPPPEPTTVASTTSVTTSTSAPVRPTSTTKPMPAPTSQTP
RQGVEHESRDEEPRLTGGAAGHQDRSNSGQYPAKGGPQQ
PHNKGCVAPTAGLAALLLAVAAGVLL

10

この成熟した、細胞外ドメインは下線が付されている（配列番号1）。

【0210】

(5) CD52 (NCBI参照配列NP_001794.2)

>gi|68342030|ref|NP_001794.2|CAMPATH-1抗原前駆体 [Homo sapiens]
MKRFLFLLLTISLLVMVQIQTGLSGQNDTSQTSSPSASSN
ISGGIFLFFVANAI IHLFCFS

【0211】

(6) Her2 (NCBI参照配列NP_004439.2)

20

>gi|54792096|ref|NP_004439.2|レセプター チロシン-タンパク質キナーゼ erbB-2アイソフォーム [Homo sapiens]
MELAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTDMKLRRLPASPE
THLDMLRHLYQGCQVVQGNLELTYLPTNASLSFLQDIQEV
QGYVLIAHNQVRQVPLQRLRIVRGTTQLFEDNYALAVLDNG
DPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQRNPQ
LCYQDITLWKDIFHKNNQLALTLIDTNRSRACHPCSPMCK
GSRCWGESSEDCQSLTRTVCAGGCARCKGPLPTDCCHEQC
AAGCTGPKHSDCLACLHFNHSGICELHCPALVTYNTDTFE
SMPNPEGRYTFGASCVTACPYNYLSTDVGSCTLVCP LHNQ
EVTAE DGTQRCEKCSKPCARVCYGLGMEHLREVRAVTSAN
IQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPLQPEQLQVF
ETLEEITGYLYISAWPDSLPLDLSVFQNLQVIRGRILHNGA
YSLTLQGLGISWLGLRSLRELGSGLALIIHHNTHLCFVHTV
PWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGLACHQLCARGHC
WPGPTQCVNCSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNARHC
LPCHPECQPQNGSVTCFGPEADQCACAHYKDP PFCVARC
PSGVKPDLSYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDK
GCPAEQRASPLTSIIISAVVGILLVVVLGVVFGILIKRRQQ
KIRKYTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETEL
RKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTS
PKANKEILDEAYVMAGVGS PYVSRLLGICLTSTVQLVTQL
MPYGCILLDHVRENRRGLGSQDLLNWCMQIAKGMSYLEDVR
LVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHAD
GGKVPIKWMALESI LRRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGA
KPYDGI PAREIPDLL EKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWM
IDSECRPRFRFRELVS EFSRMARDPQRFVVIQNE DLGPASPL
DSTFYRSLLED DDMGDLVDAEEYLVPQQGFFC PDPAPGAG
GMVHHRHRS SSTRSGGGDLTLGLEPSEEEAPRSPLAPSEG
AGSDVFDGDLGMGA AKGLQSLPTHDPSP LQRYSEDP TVPL

30

40

50

PSETDGYVAPLTCSPQPEYVNQPDVVRPQPSPSPREGPLPAA
 RPAGATLERPKTSLPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYLTPQ
 GGAAPQPHPPPAFSPAFDNLYYWDQDPPERGAPPSTFKGT
 PTAENPEYLGLDVPV

【0212】

(7) CD20 (NCBI 参照配列 NP_068769. 2)

>gi|23110987|ref|NP_068769.2|B-リンパ球抗原 CD
 20 [Homo sapiens]

MTTPRNSVNGTFPAEPMKGP IAMQSGPKPLFRRMSSLVGP
 TQSFFMRESKTLGAVQIMNGLFHIALGGLLMIPAGIYAPI
 CVTVWYPLWGGIMYIISGSLLAATEKNSRKCLVKGKMIMN
 SLSLFAAISGMILSIMDILNIKISHFLKMESLNFIRAHTP
 YININYNCEPANPSEKNSPSTQYCYSIQSLFLGLSVMLIF
 AFFQELVIAGIVENEWKRTC SRPKSNIVLLSAEEKKEQTI
 EIKEEVVGLTETSSQPKNEEDIEIIPIQEEEEEEETETNFP
 EPPQDQESSPIENDSSP

10

【0213】

(8) リンパ球-活性化抗原CD30 (SwissProt ID P28908)

>gi|68348711|ref|NP_001234.2|腫瘍壊死因子レセプター
 スーパファミリーメンバー 8アイソフォーム 1前駆体 [Homo sapiens]

MRVLLAALGLLFLGALRAFPQDRPFEDTCHGNPSHYYDKA
 VRRC CYRC PMGLFPTQQCPQRPTDCRKQCEPDYYLDEADR
 CTACVTCSRDDLVEKTPCAWNSSSRVCECRPGMFCSTSAVN
 SCARCF FHSVCPAGMIVKFPGTAQKNTVCEPASPGVSPAC
 ASPENCKEPPSSGTIPQAKPTPVSPATSSASTMPVRGGTRL
 AQEAASKLTRAPDSPSSVGRPSSDPGLSPTQPCPEGSGDC
 RKQCEPDYYLDEAGRCTACVSCSRDDLVEKTPCAWNSSRT
 CECRPGMICATSATNSRARCVPYPICAAETVTKPQDMAEK
 DTTFEAPPLGTQPD CNPTPENGEAPASTSPTQSSLVDSQA
 SKTLP IPTSAPVALSSTGKPVLDAGPVLFWVILVLVVVVG
 SSAFL LCHRRACRKRI RQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRP
 RRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYL
 ESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIIYIM
 KADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHY
 PEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK

20

30

【0214】

(9) リンパ球接着分子CD22 (SwissProt ID P20273)

>gi|157168355|ref|NP_001762.2|B細胞レセプターCD
 22アイソフォーム1前駆体 [Homo sapiens]

MHLLGPWLLLLLVLEYLAFSDSSKWVFEHPETLYAWEGACV
 WIPCTYRALDGDLESFILFHNPEYNKNTSKFDGTRLYEST
 KDGKVPSEQKR VQFLGDKNKNCTLSIHPVHLNDSGQLGLR
 MESKTEKWMERIHLNVSERPFPPIHQLPPEIQESQEVTLT
 CLLNFSCYGYPIQLQWLLLEGVPMRQA AVTSTSLTIKSVFT
 RSELKFSPQWSHHGKIVTCQLQDADGKFLSNDTVQLNVKH
 TPKLEIKVTPSDAIVREGDSVTMTCEVSSSNPEYTTVSWL
 KDGTSLKKQNTFTLNLREVTKDQSGKYCCQVSNDVGPGRS
 EEVFLQVQYAPEPSTVQILHSPAVEGSQVEFLCMSLANPL
 PTNYTWYHNGKEMQGRTEEKVIHPKILPWHAGTYSCVAEN
 ILGTGQRGPGAELDVQYPPKKVTTVIQNPMPIREGDTVTL

40

50

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

10

【0215】

(10) 骨髓性細胞表面抗原CD33 (SwissProt ID P20138)
>gi|130979981|ref|NP_001763.3|骨髓性細胞表面抗原C
D33アイソフォーム1前駆体 [Homo sapiens]
M P L L L L L P L L W A G A L A M D P N F W L Q V Q E S V T V Q E G L C V L V P
C T F F H P I P Y Y D K N S P V H G Y W F R E G A I I S R D S P V A T N K L D Q
E V Q E E T Q G R F R L L G D P S R N N C S L S I V D A R R R D N G S Y F F R M
E R G S T K Y S Y K S P Q L S V H V T D L T H R P K I L I P G T L E P G H S K N
L T C S V S W A C E Q G T P P I F S W L S A A P T S L G P R T T H S S V L I I T
P R P Q D H G T N L T C Q V K F A G A G V T T E R T I Q L N V T Y V P Q N P T T
G I F P G D G S G K Q E T R A G V V H G A I G G A G V T A L L A L C L C L I F F
I V K T H R R K A A R T A V G R N D T H P T T G S A S P K H Q K K S K L H G P T
E T S S C S G A A P T V E M D E E L H Y A S L N F H G M N P S K D T S T E Y S E
V R T Q

20

【0216】

(11) 貫通糖タンパク質NMB (SwissProt ID Q14956)
>gi|52694752|ref|NP_001005340.1|膜貫通糖タンパク
質NMBアイソフォーム前駆体 [Homo sapiens]
M E C L Y Y F L G F L L L A A R L P L D A A K R F H D V L G N E R P S A Y M R E
H N Q L N G W S S D E N D W N E K L Y P V W K R G D M R W K N S W K G G R V Q A
V L T S D S P A L V G S N I T F A V N L I F P R C Q K E D A N G N I V Y E K N C
R N E A G L S A D P Y V Y N W T A W S E D S D G E N G T G Q S H H N V F P D G K
P F P H H P G W R R W N F I Y V F H T L G Q Y F Q K L G R C S V R V S V N T A N
V T L G P Q L M E V T V Y R R H G R A Y V P I A Q V K D V Y V V T D Q I P V F V
T M F Q K N D R N S S D E T F L K D L P I M F D V L I H D P S H F L N Y S T I N
Y K W S F G D N T G L F V S T N H T V N H T Y V L N G T F S L N L T V K A A A P
G P C P P P P P P R P S K P T P S L A T T L K S Y D S N T P G P A G D N P L E
L S R I P D E N C Q I N R Y G H F Q A T I T I V E G I L E V N I I Q M T D V L M
P V P W P E S S L I D F V V T C Q G S I P T E V C T I I S D P T C E I T Q N T V
C S P V D V D E M C L L T V R R T F N G S G T Y C V N L T L G D D T S L A L T S
T L I S V P D R D P A S P L R M A N S A L I S V G C L A I F V T V I S L L V Y K
K H K E Y N P I E N S P G N V V R S K G L S V F L N R A K A V F F P G N Q E K D
P L L K N Q E F K G V S

30

40

【0217】

(12) 接着分子CD56 (SwissProt ID P13591)
>gi|94420689|ref|NP_000606.3|neural細胞接着分
子1アイソフォーム1 [Homo sapiens]
M L Q T K D L I W T L F F L G T A V S L Q V D I V P S Q G E I S V G E S K F F L
C Q V A G D A K D K D I S W F S P N G E K L T P N Q Q R I S V V W N D D S S S T

50

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

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

【0218】

(13) 表面分子CD70 (SwissProt ID P32970)

>gi|4507605|ref|NP_001243.1|CD70抗原 [Homo sapiens]

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

【0219】

(14) 表面分子CD74 (SwissProt ID P04233)

>gi|10835071|ref|NP_004346.1|HLAクラスII組織適合性抗原γ鎖アイソフォームb [Homo sapiens]

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

【0220】

(15) B-リンパ球抗原CD19 (SwissProt ID P15391)

>gi|296010921|ref|NP_001171569.1|B-リンパ球抗原CD19アイソフォーム1前駆体 [Homo sapiens]

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

10

20

30

40

50

WHWLLRTGGWKVSAVTLAYLIFCLCSLVGILHLQRALVLR
RKRRKMTDPTRRFFKVTPPPGSGPQNQYGNVLSLPTPTSG
LGRAQRWAAGLGGTAPSYGNPSSDVQADGALGSRSPPGVG
PEEEEGEGYEEPDSEEDSEFYENDSNLGQDQLSQDGSgye
NPEDEPLGPEDEDSFSNAESYENEDDEELTQPVAR TMDFLS
PHGSAWDPSREATSLAGSQSYEDMRGILYAAPQLRSIRGQ
PGPNHEEDADSYENMDNPDGPDPAWGGGGGRMG TWSTR

【0221】

(16) 表面タンパク質ムチン-1 (SwissProt ID P15941)
>gi|65301117|ref|NP_002447.4|ムチン-1アイソフォーム1前駆体 [Homo sapiens]

10

MTPGTQSPFFLLLLTLVLT VVTGSGHASSTPGGEKET SAT
QRSSVPSSTEKNALSTGVSF FFLSFHISNLQFNSSLEDPS
TDYYQELQRDI SEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVV VQ
LTLAFREGTINVHDTVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVS
DVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVALAIVYLIALA
VCQCRRKNYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPS
STD RSPYEKVSAGNGGSSLSYTNPAVAATSANL

【0222】

(17) 表面タンパク質CD138 (SwissProt ID P18827)
>gi|29568086|ref|NP_002988.3|シンデカン-1前駆体 [Homo sapiens]

20

MRRAALWLWLCALALSLQPALPQIVATNLP PEDQDGS GDD
SDNFSGSGAGALQDITLSQQTPSTWKDTQLLTAIPTSP EP
TGLEATAASTSTLPAGEGPKEGEAVVLP EVEPGLTAREQE
ATPRPRETTQLPTTHQASTTTATTAQEPATSHPHRDMQPG
HHETSTPAGPSQADLHTPHTEDGGPSATERAAEDGASSQL
PAAEGSGEQDFTFETSGENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGAT
GASQGLLDRKEVLGGV IAGGLVGLIFAVCLVGFMLYRMKK
KDEGSYSLEEPKQANGGAYQKPTKQEEFYA

30

【0223】

(18) インテグリン α V (Genbank Accession No. : NP_002201.1)
>gi|4504763|ref|NP_002201.1|インテグリン α -Vアイソフォーム1前駆体 [Homo sapiens]

MAFPFRRRLRLGPRGLPLLLSGLLLPLCRAFNLDVDS PAE
YSGPEGSYFGFAVDFFVPSASSRMFLLVGAPKANTTQPGI
VEGGQVLKCDWSSTRRCQPIEFDATGNRDYAKDDPLEFKS
HQWFGASVRSKQDKILACAPLYHWRT EMKQEREPVGT CFL
QDGTKTVEYAPCRSQDIDADGQGF CQGGFSIDFTKADRVL
LGGPGSFYWQGQLISDQVAEIVSKYDPNVYSIKYNNQLAT
RTAQAI FDDSYLGYSVAVGDFNGDGI DDFVSGVPRAARTL
GMVYIYDGKNMSSLYNFTGEQMAAYFGFSVAATDINGDDY
ADVFIGAPLFMDRGS DGKLQEVGQVS VSLQRASGDFQT TK
LNGFEVFARFGSAIAPLGDLDQDGFNDIAIAAPYGGEDKK
GIVYIFNGRSTGLNAVPSQILEGQWAARSMPPSF GYS MKG
ATDIDKNGYPDLIVGAFGVDRAILYRARPVITVNAGLEVY
PSILNQDNKTC SLPGTALKVSCFNVRFC LKADGKGVLPRK
LNFQVELLLDKLKQKGAIRRALFLYSRSPSHSKNMTISR G
GLMQCEE LIAYL RDESEFRDKLTPIITIFMEYRLDYRTAAD

40

50

TTGLQPILNQFTPANISRQAHILLDCGEDNVCKPKLEVSV
 DSDQKKIYIGDDNPLTLIVKAQNQGEGAYEAELIVSIPLQ
 ADFIGVVRNNEALARLSCAFKTENQTRQVVCDLGNPMKAG
 TQLLAGLRF SVHQQSEMDTSVKFDLQIQSSNLFDKVSPVV
 SHKVDLAVLA AVEIRGVSSPDHIFLPIPNWEHKENPETEE
 DVGPPVQHIYELRNNGPSSFSKAMLHLQWPYKYNNNTLLY
 ILHYDIDGPMNCTSDMEINPLRIKISSSLQTTEKNDTVAGQ
 GERDHLITKRDLALSEGDIHTLGC GVAQCLKIVCQVGRLD
 RGKSAIILYVKSLLWTETFMNKENQNHSYSLKSSASFNVIE
 FPYKNLP IEDITNSTLVTTNVTWGIQPA PMPVPVWVIILA
 VLAGLLLLAVLVFVMYRMGFFKRVRPPQEEQEREQLQPHE
 NGE GNS ET

10

【0224】

(19) 奇形癌由来増殖因子1タンパク質TDGF1 (Genbank Accession No. : NP_003203.1)

>gi|4507425|ref|NP_003203.1|奇形癌由来増殖因子1アイソフォーム1前駆体 [Homo sapiens]

MDCRKMARFSYSVIWIMAI SKVFELGLVAGLGHQEFARPS
 RGYLAFRDDSIWPQEEPAIRPRSSQRVPPMGIQHSKELNR
 TCC L N G G T C M L G S F C A C P P S F Y G R N C E H D V R K E N C G S V P H
 DTWLPKKCSLCKCWHGQLRCFPQAFLPGCDGLVMDEHLVA
 SRTPELPPSARTTTTFMLVGICLSIQSYY

20

【0225】

(20) 前立腺特異的膜抗原PSMA (Swiss Prot ID: Q04609)

>gi|4758398|ref|NP_004467.1|グルタミン酸塩カルボキシペプチダーゼ2アイソフォーム1 [Homo sapiens]

MWNLLHETDS AVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFG
 WFIKSSNEATNITPKHNMKAF LDELKAENIKKFLYNFTQI
 PHLAGTEQN FQLAKQIQSQWKEFG L D S V E L A H Y D V L L S Y P
 NKTHPNYIS I INEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPP
 FSAFSPQGMPEGLVYVNYARTEDFFKLERDMKINC SGKI
 VIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAPGVK
 SYPDGWNLP GGGVQ RGNILNLNGAGDPLTPGYPAN EYAYR
 RGI AEAVGLPSIPVHPIGYYDAQK LLEKMGG SAPPDSSWR
 GSLKVPYNVGP GFTGNFSTQKV KMH I HSTNEVTRIYNVIG
 TLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVR
 SFGTLKKEGWPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSR
 LLQERGVAYINADSSI EGN YTLRV DCTPLMYSLVHNLTK E
 LKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGND
 FEVFFQRLG IASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYE
 LVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVFELANSIVLPFDCRDY
 AVVLRKYADK IYSISMKHPQEMKTYSVSFD SLFSAVKNFT
 E I A S K F S E R L Q D F D K S N P I V L R M M N D Q L M F L E R A F I D P L G
 LPDRPFYRHVIYAPSSH NKYAGESFPGIYDALFDIESKVD
 PSKA WGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVA

30

40

【0226】

(21) チロシンタンパク質キナーゼEPHA2 (Swiss Prot ID: P29317)

>gi|32967311|ref|NP_004422.2|エフリン型Aレセプター2前駆体 [Homo sapiens]

50

MELQAARACFALLWGICALAAAAAQQGKEVVLLDFAAAGGE
LGWLTHPYGKGWDLMQNIMNDMPIYMYSVCNVMSGDQDNW
LRTNWVYRGEAERIFIELKFTVRDCNSFPGGASSCKETFN
LYYAESDLDYGTNFQKRLFTKIDTIAPDEITVSSDFEARH
VKLNVEERSVGPLTRKGFYLAFAQDIGACVALLSVRVYYKK
CPELLQGLAHFPETIAGSDAPSLATVAGTCVDHAVVPPGG
EPRMHCAVDGEWLVPIGQCLCQAGYEKVEDACQACSPGF
FKFEASESPCLECPEHTLPSPEGATSCCECEEGFFRAPQDP
ASMPCTRPPSAPHYLTAVGMGAKVELRWTPPQDSGGREDI
VYSVTCEQCWPESGECGPCEASVRYSEPPHGLTRTSVTVS
DLEPHMNYTFTVEARNGVSGLVTSRSFRTASVSINQTEPP
KVRLEGRSTTSLSVSWSIPPPQQSRVWKYEVTYRKKGDSN
SYNVRRTTEGFSVTLLDDLPDTTYLVQVQALTQEGQGAGSK
VHEFQTLSPEGSGNLAVIGGVAVGVVLLLVLAGVGFFFIHR
RRKNQRARQSPEDVYFSKSEQLKPLKTYVDPHTYEDPNQA
VLKFTTEIHPSCVTRQKVI GAGEFGGEVYKGMLKTS SGGKKE
VPVAIKTLKAGYTEKQRVDFLGEAGIMGQFSHHNIIRLEG
VISKYKPMMIITEYMEENGALDKFLREKDGESVLQLVGML
RGI AAGMKYLANMNYVHRDLAARNILVNSNLVCKVSDFG
SRVLEDDPEATYTTSGGKIPIRWTAPEAISYRKFTSASDV
WSFGIVMWEVMTYGERPYWELSNHEVMKAINDGFRLPTPM
DCPSAIYQLMMQCWQQERARRPKFADIVSILDKLIRAPDS
LKTLLADFDPRVSI RLPSTSGSEGVPFRTVSEWLES IKMQQ
YTEHFMAAGYTAIEKV VQMTNDDIKRIGVRLPGHQKRIAY
SLLGLKDQVNTVGIP I

【0227】

(22) 表面タンパク質SLC44A4 (Genbank Accession No : NP_001171515)

>gi|295849282|ref|NP_001171515.1|コリン輸送体様
タンパク質4アイソフォーム2 [Homo sapiens]

MGGKQRDEDDDEAYGKPKYDPSFRGPIKNRSCTDVICCVL
FLLFILGYIVVGIVAWLYGDPQVLYPRNSTGAYCGMGEN
KDKPYLLYFNIFSCILSSNIISVAENGLQCPTPQTVITSL
QQELCPSFLLPSAPALGRCFPWTNVTTPALPGITNDTTIQ
QGISGLIDSLNARDISVKIFEDFAQSWYWILVALGVALVL
SLLFILLRLVAGPLVLVLILGLVLGLAYGIYYCWEEYRV
LRDKGASISQLGFTTNLSAYQSVQETWLAALIVLAVLEAI
LLLMILIFLRQIRIRIAIALLLKEASKAVGQMMSTMFYPLVTF
VLLLICIAYWAMTALYLATSGQPQYVLWASNISSPGCEKV
PINTSCNPHTAHLVNSSCPGLMCFVQGYSSKGLIQRSVFNL
QIYGVVLGLFWTLNWVLALGQCVLAGAFASFYWAFHKPQDI
PTFPLISAFIRTLRYHTGSLAFGALILTLVQIARVILEYI
DHKLRGVQNPVARCIMCCFKCCLWCLEKFIKFLNRNAYIM
IAIYGKNFCVSAKNAFMLLMRNIVRVVVLVDKVTDL LFFG
KLLVVGGVGVLSFFFFSGRIPGLGKDFKSPHLNYYWLPIM
TSILGAYVIA SGFFSVFGMCVDTLFLCFLEDLERNNGSLD
RPYYMSKSL LKILGKKNEAPPDNKKRKK

【0228】

(23) 表面タンパク質MPR1B (SwissProt : O00238)

【0229】

10

20

30

40

50

- (24) 輸送体タンパク質 SLC7A5 (SwissProt: Q01650)
【0230】
- (25) 上皮前立腺抗原 STEAP1 (SwissProt: Q9UHE8)
【0231】
- (26) 卵巣癌腫抗原 MUC16 (SwissProt: Q8WXI7)
【0232】
- (27) 輸送体タンパク質 SLC34A2 (SwissProt: O95436)
【0233】
- (28) 表面タンパク質 SEMA5b (SwissProt: Q9P283)
【0234】 10
- (29) 表面タンパク質 LYPD1 (SwissProt: Q8N2G4)
【0235】
- (30) エンドセリンレセプターB型 EDNRB (SwissProt: P24530)
【0236】
- (31) 環フィンガータンパク質 RNF43 (SwissProt: Q68DV7)
【0237】
- (32) 前立腺癌関連タンパク質 STEAP2 (SwissProt: Q8NFT2)
【0238】
- (33) 陽イオンチャネル TRPM4 (SwissProt: Q8TD43)
【0239】 20
- (34) 補体レセプター CD21 (SwissProt: P20023)
【0240】
- (35) B細胞抗原レセプター錯体関連タンパク質 CD79b (SwissProt: P40259)
【0241】
- (36) 細胞接着抗原 CEACAM6 (SwissProt: P40199)
【0242】
- (37) ジペプチダーゼ DPEP1 (SwissProt: P16444)
【0243】 30
- (38) インターロイキンレセプター IL20Ra (SwissProt: Q9UHF4)
【0244】
- (39) プロテオグリカン BCAN (SwissProt: Q96GW7)
【0245】
- (40) エフリンレセプター EPHB2 (SwissProt: P29323)
【0246】
- (41) 前立腺幹細胞関連タンパク質 PSCA (Genbank Accession No: NP_005663.2)
【0247】 40
- (42) 表面タンパク質 LHFPL3 (SwissProt: Q86UP9)
【0248】
- (43) レセプタータンパク質 TNFRSF13C (SwissProt: Q96RJ3)
【0249】
- (44) B細胞抗原レセプター錯体-関連タンパク質 CD79a (SwissProt: P11912)
【0250】
- (45) レセプタータンパク質 CXCR5 (SwissProt: P32302)
【0251】 50

(46) イオンチャネル P2X5 (SwissProt: Q93086)

【0252】

(47) リンパ球抗原 CD180 (SwissProt: Q99467)

【0253】

(48) レセプタータンパク質 FCRL1 (SwissProt: Q96LA6)

【0254】

(49) レセプタータンパク質 FCRL5 (SwissProt: Q96RD9)

【0255】

(50) MHCクラスII分子 Ia 抗原 HLA-DOB (Genbank Accession No: NP_002111.1)

10

【0256】

(51) T細胞タンパク質 VTCN1 (SwissProt: Q7Z7D3)。

【0257】

本発明の好ましい主題では、癌標的分子は、癌標的分子(1)～(51)からなる群より選択される。

【0258】

本発明の別の特に好ましい主題では、結合剤は、癌標的分子(1)～(51)からなる群より選択される細胞外癌標的分子に結合する。

【0259】

本発明の別の特に好ましい主題では、結合剤は、癌標的分子(1)～(51)からなる群より選択される細胞外癌標的分子に特異的に結合する。

20

【0260】

本発明の1つの特に好ましい主題では、癌標的分子は、EGFレセプター(NP_005219.2)、メソテリン(Q13421-3)、C4.4a(NP_055215.2)およびカルボアンヒドラーゼIX(CA IX; NP_001207.2)からなる群、さらに具体的にはC4.4a(NP_055215.2)より選択される。

【0261】

本発明の別の特に好ましい主題では、結合剤は、EGFレセプター(NP_005219.2)、メソテリン(Q13421-3)、C4.4a(NP_055215.2)およびカルボアンヒドラーゼIX(CA IX; Q16790)からなる群より、さらに具体的にはC4.4a(NP_055215.2)より選択される細胞外癌標的分子に結合する。

30

【0262】

本発明の別の特に好ましい主題では、結合剤は、EGFレセプター(NP_005219.2)、メソテリン(Q13421-3)、C4.4a(NP_055215.2)およびカルボアンヒドラーゼIX(CA IX; Q16790)からなる群より、さらに具体的にはC4.4a(NP_055215.2)より選択される細胞外癌標的分子に対して特異的に結合する。

【0263】

1つの好ましい実施形態では、結合剤は、標的細胞上のその細胞外標的分子に対する結合後、結合の結果として表的細胞によって内部移行される。この効果は、結合剤-薬物複合体(これは、免疫複合体であっても、またはADCであってもよい)が、標的細胞によって取り込まれるということである。

40

【0264】

一実施形態では、結合剤は、結合タンパク質である。1つの好ましい実施形態では、結合剤は抗体、抗原結合抗体フラグメント、多価特異的抗体または抗体模倣物である。

【0265】

好ましい抗体模倣物は、アフィボディ(affibodies)、アドネクチン(adnectins)、アンチカリン(anticalins)、DARPin(s)、アビマー(avimers)、またはナノボディ(nanobodies)である。好ましい多価

50

特異的抗体は、二重特異性抗体および三重特異性抗体である。

【0266】

1つの好ましい実施形態では、結合剤は、抗体または抗原結合抗体フラグメント、さらに好ましくは単離された抗体または単離された抗原結合抗体フラグメントである。

【0267】

好ましい抗原結合抗体フラグメントは、Fab、Fab'、F(ab')₂およびFvフラグメント、ダイアボディ、DAbs、線状抗体およびscFvである。特に好ましいのは、Fab、ダイアボディおよびscFvである。

【0268】

1つの特に好ましい実施形態では、この結合剤は抗体である。特に好ましいのは、モノクローナル抗体またはその抗原結合抗体フラグメントである。さらに特に好ましいのは、ヒト抗体、ヒト化抗体もしくはキメラ抗体、またはそれらの抗原結合抗体フラグメントである。

【0269】

癌標的分子に結合する、抗体または抗原結合抗体フラグメントは、例えば、化学合成または組み換え発現等の公知の方法を用いて、当業者によって調製され得る。癌標的分子の結合剤は、商業的に入手してもよいし、または公知の方法、例えば、化学合成または組み換え発現などを用いて当業者によって調製されてもよい。抗体または抗原結合抗体フラグメントを調製するためのさらなる方法は、国際公開第2007/070538号に記載されている(22頁「抗体」)に記載されている。当業者には、ファージディスプレイライブラリー等の方法(例えば、Morphosys HuCAL Gold)がどのようにコンパイルできるか、抗体または抗原結合フラグメントの開発にどのように用いることができるかは公知である(国際公開第2007/070538号、24頁ffおよび70頁の実施例1、72頁の実施例2を参照のこと)。B細胞由来のDNAライブラリーを用いる、抗体を調製するためのさらなる方法は、例えば26頁(国際公開第2007/070538)に記載されている。抗体をヒト化するための方法は、国際公開第2007070538号の30~32頁に、および詳細には、Queen, ら、Pros. Natl. Acad. Sci. USA 86:10029~10033, 1989に、または国際公開第90/0786に記載されている。さらに、一般的にはタンパク質の組み換え発現のための、および具体的には抗体の組み換え発現のための方法は、当業者には公知である(例えば、BergerおよびKimrnel (Guide to Molecular Cloning Techniques, Methods in Enzymology, Vol. 152, Academic Press, Inc.); Sambrook, ら、(Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (第2版, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Cold Spring Harbor, N. Y.; 1989) Vol. 1-3); Current Protocols in Molecular Biology, (F. M. Ausabel ら [編集], Current Protocols, Green Publishing Associates, Inc. / John Wiley & Sons, Inc.); Harlow ら、(Monoclonal Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (19881, Paul [編集])); Fundamental Immunology, (Lippincott Williams & Wilkins (1998)); ならびに Harlow, ら、(Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1998))。当業者は、タンパク質/抗体の発現に必須である、対応するベクター、プロモーターおよびシグナルペプチドを公知である。通常の方法はまた、国際公開第2007/070538号の41~45頁に記載される。IgG1抗体を調製するための方法は、例えば、国際公開第2007/070538号の74頁ffの実施例6に記載されている。抗体の内部移行を、その抗原に対する

10

20

30

40

50

結合後に決定することを可能にする方法は、当業者に公知であり、例えば、国際公開第2007/070538号の80頁に記載されている。当業者は、異なる標的分子特異性を有する抗体を調製するのと同様に、カルボアンヒドラーゼIX (Mn) 抗体を調製するために用いた、国際公開第2007/070538号に記載の方法を用いることが可能である。

【0270】

EGFR抗体

癌標的分子EGFRに結合する抗体の例は、セツキシマブ (INN番号7906)、パニツムマブ (INN番号8499) およびニモツズマブ (INN番号8545) である。セツキシマブ (薬物バンクアクセス番号 (Drug Bank Accession Number) DB00002) は、SP2/0マウス骨髄腫細胞で産生され、ImClone Systems Inc/Merck KgaA/Bristol-Myers Squibb Co. が販売しているキメラ抗EGFR1抗体である。セツキシマブは、野性型K-Ras遺伝子を有する、転移性のEGFR発現の結腸直腸癌の処置について適応される。セツキシマブは 10^{-10} Mという親和性を有する。

配列：

セツキシマブ軽鎖 (κ)：

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

セツキシマブ重鎖：

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

【0271】

パニツムマブ (INN番号8499) (薬物バンクアクセス番号 (Drug Bank Accession Number) DB01269) は、ヒトEGFレセプター1に特異的に結合し、Abgenix/Amgenが販売する、組み換えモノクローナルヒトIgG2抗体である。パニツムマブは、トランスジェニックマウス (Xenomouse) の免疫に由来する。これらのマウスは、ヒト免疫グロブリン (軽鎖および重鎖) を産生できる。EGFRに対する抗体を産生する、特異的なB細胞クローンを選択し、このクローンをCHO細胞 (チャイニーズハムスター卵巣細胞) で不死化した。これらの細胞をここで、100%ヒト抗体の産生のために用いる。パニツムマブは、フルオロピリミジン、オキサリプラチンおよびイリノテカンでの化学療法に耐性である、EGFR発現の、転移性の結腸直腸癌の処置について適応される。パニツムマブは、 10^{-11} Mという親和性を有する。

配列：

パニツムマブ軽鎖 (κ)：

DIQMTQSPSSLSASVGVDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKP
 GKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFITSSSLQP
 EDIATYFCQHFDHLPALFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPP
 SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
 LSSPVTCKSFNRGEC

パニツムマブ重鎖：

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSSVSSGDYYWTWIR
 QSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTQF
 SLKLSSTVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMTVTVSSA
 STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTY
 TCNVVDHKPSNTKVDKTVVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFL
 FPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGV
 EVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
 VSLTCLVKGFYPSDIAVEWEESNGQPENNYKTTPMLDSDG
 SFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLS
 LSPG

【0272】

ニモツズマブ（INN番号8545）（欧州特許第00586002号、欧州特許第00712863号）は、ヒトEGFレセプター1に特異的に結合し、YM Biosciences Inc.（Mississauga Canada）が販売しているヒト化モノクローナルIgG1抗体である。ニモツズマブは、非分泌性のNSO細胞（哺乳動物細胞株）で産生される。ニモツズマブは、頭頸部腫瘍、極めて悪性の星細胞腫およびグリア芽細胞腫多型（EUおよびUSでは未承認）および膀胱癌（オーファンドラッグ、EMA）の処置に承認されている。ニモツズマブは、 10^{-8} Mという親和性を有する。

【0273】

EGFR抗体のさらなる実施形態は以下のとおりである：

ーザルツマブ／2F8／HuMax-EGFR，Genmab A／Sより（国際公開第02／100348，国際公開第2004／056847，INN番号8605）

ーネシツマブ／11F8，ImClone／IMC-11F8，ImClone Systems Inc. [Eli Lilly & Co]より（国際公開第2005／090407号（欧州特許出願公開第01735348号（A1））、米国特許出願公開第2007／0264253号（A1））、米国特許第7，598，350号、国際公開第2005／090407-A1号）、INN番号9083）

ーマツズマブ／抗EGFR MAb，Merck KGaA／抗EGFR MAb，武田／EMD 72000／EMD-6200／EMD-72000およびEMD-55900／MAb 425／モノクローナル抗体425，Merck KGaA／武田より（国際公開第92／15683号，INN番号8103（マツズマブ））

ーRG-7160／GA-201／GA201／R-7160／R7160／RG7160／RO-4858696／RO-5083945／RO4858696／RO5083945，Glycart Biotechnology AGより（Roche Holding AG）（国際公開第2010／112413-A1号，国際公開第2010／115554号）

ーGT-MAB 5.2-GEX／CetuGEX，Glycotope GmbHより（国際公開第2008／028686-A2号（欧州特許出願公開第01900750号（A1））、欧州特許出願公開第01911766号（A1））、欧州特許出願公開第02073842号（A2））、米国特許出願公開第2010／0028947号（A1））

ーISU-101，Isu Abxis Inc（ISU Chemical Co L

10

20

30

40

50

td) / Scancell より (国際公開第 2008 / 004834 - A1 号)
 - ABT-806 / mAb-806 / ch-806 / 抗 EGFR モノクローナル抗体 806, Ludwig Institute for Cancer Research / Abbott / Life Science Pharmaceuticals より (国際公開第 02 / 092771, 国際公開第 2005 / 081854 号および国際公開第 2009 / 023265 号)

- SYM-004 (2つのキメラ IgG1 抗体 (992 および 1024) からなる)、SympHogen A / S より (国際公開第 2010 / 022736 - A2 号)

- MR1-1 / MR1-1 KDEL, IVAX Corp (Teva Pharmaceutical Industries Ltd) (Duke University) より、(特許: 国際公開第 2001 / 062931 - A2 号)

- 欠失変異体に対する抗体、EGFRvIII, Amgen / Abgenix より (国際公開第 2005 / 010151, 米国特許第 7, 628, 986 号)

- SC-100, Scancell Ltd より (国際公開第 01 / 088138 - A1 号)

- MDX-447 / EMD 82633 / BAB-447 / H 447 / MAb, EGFR, Medarex / Merck KGaA, Bristol-Myers Squibb (US) / Merck KGaA (DE) / 武田 (JP) より、(国際公開第 91 / 05871 号、国際公開第 92 / 15683 号)

- 抗 EGFR-Mab, XenCor より (国際公開第 2005 / 056606 号)

- DXL-1218 / 抗 EGFR モノクローナル抗体 (癌)、InNexus, InNexus Biotechnology Inc. より, Pharmaprojects PH048638

【0274】

1つの好ましい実施形態では、抗 EGFR 抗体は、セツキシマブ、パニツムマブ、ニモツズマブ、ザルツムマブ、ネシツムマブ (necitumumab)、マツズマブ (matuzumab)、RG-716、GT-MAB 5.2-GEX、ISU-101、ABT-806、SYM-004、MR1-1、SC-100、MDX-447、および DXL-1218 からなる群より選択される。

【0275】

1つの特に好ましい実施形態では、抗 EGFR 抗体は、セツキシマブ、パニツムマブ、ニモツズマブ、ザルツムマブ、ネシツムマブおよびマツズマブからなる群より選択される。

【0276】

当業者は、上述の抗体の CDR 領域から配列の変動によって、さらなる抗体を調製するために用いられ得る方法を承知しており、これらのさらなる抗体は、標的分子について同様またはこれより高い親和性および／または特異性を有する。

【0277】

さらなる実施形態では、抗 EGFR 抗体または抗原結合抗体フラグメントは、以下からなる群より選択される：

抗体または抗原結合抗体フラグメントであって、以下の抗体のうち1つの軽鎖の3つのCDR領域および1つの重鎖の3つのCDR領域を含むもの：セツキシマブ、パニツムマブ、ニモツズマブ、ザルツムマブ、ネシツムマブ、マツズマブ、RG-716、GT-MAB 5.2-GEX、ISU-101、ABT-806、SYM-004、MR1-1、SC-100、MDX-447、および DXL-1218。

【0278】

別の実施形態では、抗 EGFR 抗体または抗原結合抗体フラグメントは、以下からなる群より選択される：

抗体または抗原結合抗体フラグメントであって、以下の抗体のうち1つの軽鎖の3つのCDR領域および1つの重鎖の3つのCDR領域を含むもの：セツキシマブ、パニツムマブ

10

20

30

40

50

、ニモツズマブ、ザルツムマブ、ネシツムマブ、マツズマブ。

【0279】

カルボヒドラーゼ I X 抗体

癌標的分子カルボヒドラーゼ I X に結合する抗体の例は、国際公開第 2007/070538-A 2 号（例えば、請求項 1～16）に記載されている。

【0280】

1つの好ましい実施形態では、抗カルボヒドラーゼ I X 抗体または抗原結合抗体フラグメントは、抗カルボヒドラーゼ I X 抗体または抗原結合抗体フラグメント 3 e e 9（請求項 4（a）国際公開第 2007/070538-A 2 号）、3 e f 2（請求項 4（b）国際公開第 2007/070538-A 2 号）、1 e 4（請求項 4（c）国際公開第 2007/070538-A 2 号）、3 a 4（請求項 4（d）国際公開第 2007/070538-A 2 号）、3 a b 4（請求項 4（e）国際公開第 2007/070538-A 2 号）、3 a h 1 0（請求項 4（f）国際公開第 2007/070538-A 2 号）、3 b b 2（請求項 4（g）国際公開第 2007/070538-A 2 号）、1 a a 1（請求項 4（h）国際公開第 2007/070538-A 2 号）、5 a 6（請求項 4（i）国際公開第 2007/070538-A 2 号）および 5 a a 3（請求項 4（j）国際公開第 2007/070538-A 2 号）からなる群より選択されるからなる群より選択される。

【0281】

1つの好ましい実施形態では、抗カルボヒドラーゼ I X 抗体または抗原結合抗体フラグメントは、以下からなる群より選択される：

抗カルボヒドラーゼ I X 抗体またはその抗原結合抗体フラグメントであって抗体 3 e e 9 の軽鎖の 3 つの C D R 領域の配列および重鎖の 3 つの C D R 領域の配列を含むもの（国際公開第 2007/070538-A 2 号より）、

抗カルボヒドラーゼ I X 抗体またはその抗原結合抗体フラグメントであって抗体 3 e f 2 の軽鎖の 3 つの C D R 領域の配列および重鎖の 3 つの C D R 領域の配列を含むもの（国際公開第 2007/070538-A 2 号より）、

抗カルボヒドラーゼ I X 抗体またはその抗原結合抗体フラグメントであって抗体 1 e 4 の軽鎖の 3 つの C D R 領域の配列および重鎖の 3 つの C D R 領域の配列を含むもの（国際公開第 2007/070538-A 2 号）、

抗カルボヒドラーゼ I X 抗体またはその抗原結合抗体フラグメントであって抗体 3 a 4 の軽鎖の 3 つの C D R 領域の配列および重鎖の 3 つの C D R 領域の配列を含むもの（国際公開第 2007/070538-A 2 号）、

抗カルボヒドラーゼ I X 抗体またはその抗原結合抗体フラグメントであって抗体 3 a b 4 の軽鎖の 3 つの C D R 領域の配列および重鎖の 3 つの C D R 領域の配列を含むもの（国際公開第 2007/070538-A 2 号）、

抗カルボヒドラーゼ I X 抗体またはその抗原結合抗体フラグメントであって抗体 3 a h 1 0 の軽鎖の 3 つの C D R 領域の配列および重鎖の 3 つの C D R 領域の配列を含むもの（国際公開第 2007/070538-A 2 号）、

抗カルボヒドラーゼ I X 抗体またはその抗原結合抗体フラグメントであって抗体 3 b b 2 の軽鎖の 3 つの C D R 領域の配列および重鎖の 3 つの C D R 領域の配列を含むもの（国際公開第 2007/070538-A 2 号）、

抗カルボヒドラーゼ I X 抗体またはその抗原結合抗体フラグメントであって抗体 1 a a 1 の軽鎖の 3 つの C D R 領域の配列および重鎖の 3 つの C D R 領域の配列を含むもの（国際公開第 2007/070538-A 2 号）、

抗カルボヒドラーゼ I X 抗体またはその抗原結合抗体フラグメントであって抗体 5 a 6 の軽鎖の 3 つの C D R 領域の配列および重鎖の 3 つの C D R 領域の配列を含むもの（国際公開第 2007/070538-A 2 号）、ならびに

抗カルボヒドラーゼ I X 抗体またはその抗原結合抗体フラグメントであって抗体 5 a a 3 の軽鎖の 3 つの C D R 領域の配列および重鎖の 3 つの C D R 領域の配列を含むもの（国際公開第 2007/070538-A 2 号）。

10

20

30

40

50

【0282】

CDR領域の本明細書に示される配列は、国際公開第2007/070538-A2号の128～130頁の図2a～2cに開示される。

【0283】

1つの好ましい実施形態では、抗カルボヒドラーゼIX抗体または抗原結合抗体フラグメントは、以下からなる群より選択される：

抗体または抗原-結合フラグメントであって抗体3ee9の可変軽鎖および可変重鎖のアミノ酸配列を含むもの（国際公開第2007/070538-A2号の137頁の図4bに示されるように）、

抗体または抗原-結合フラグメントであって抗体3ef2の可変軽鎖および可変重鎖のアミノ酸配列を含むもの（国際公開第2007/070538-A2号、138頁の図4c、および137頁の図4bに示される）、

抗体または抗原-結合フラグメントであって抗体1e4の可変軽鎖および可変重鎖のアミノ酸配列を含むもの（国際公開第2007/070538-A2号、136頁の図4aに示される）、

抗体または抗原-結合フラグメントであって抗体3a4の可変軽鎖および可変重鎖のアミノ酸配列を含むもの（国際公開第2007/070538-A2号、136頁の図4aに示される）、

抗体または抗原-結合フラグメントであって抗体3ab4の可変軽鎖および可変重鎖のアミノ酸配列を含むもの（国際公開第2007/070538-A2号の136頁の図4aに示される）、

抗体または抗原-結合フラグメントであって抗体3ah10の可変軽鎖および可変重鎖のアミノ酸配列を含むもの（国際公開第2007/070538-A2号の136頁の図4aに示される）、

抗体または抗原-結合フラグメントであって抗体3bb2の可変軽鎖および可変重鎖のアミノ酸配列を含むもの（国際公開第2007/070538-A2号の137頁の図4bに示される）、

抗体または抗原-結合フラグメントであって抗体1aa1の可変軽鎖および可変重鎖のアミノ酸配列を含むもの（国際公開第2007/070538-A2号の136頁の図4aに示される）、

抗体または抗原-結合フラグメントであって抗体5a6の可変軽鎖および可変重鎖のアミノ酸配列を含むもの（国際公開第2007/070538-A2号の137頁の図4bに示される）、および

抗体または抗原-結合フラグメントであって抗体5aa3の可変軽鎖および可変重鎖のアミノ酸配列を含むもの（国際公開第2007/070538-A2号の137頁の図4bに示される）。

【0284】

1つの特に好ましい実施形態では、抗カルボヒドラーゼIX抗体は、国際公開第2007/070538-A2号の抗体3ee9である。

【0285】

1つの特に好ましい実施形態では、抗カルボヒドラーゼIX抗体または抗原結合抗体フラグメントは、抗体3ee9の可変重鎖のCDR領域のアミノ酸配列（VH3-CDR1：GFTFS SYGMS；VH3-CDR2：GISSLGSTTY YADSVKG；VH3-CDR3：TGS PGTFMHGDH，国際公開第2007070538-A2号の128頁の図2aを参照のこと）および抗体3ee9の可変軽鎖のCDR領域のアミノ酸配列（VLk1-CDR1：RASQD INNYLS；VLk1-CDR2：YGASNLQS；VLk1-CDR3：QQYYGRPT，国際公開第2007/070538-A2号の129頁の図2bを参照のこと）。

【0286】

1つの特に好ましい実施形態では、抗カルボヒドラーゼIX抗体または抗原結合抗体フ

10

20

30

40

50

ラグメントは、抗体 3 e e 9 の可変重鎖のアミノ酸配列を含む

(VH3: ELVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSGISSLGSTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTGSPGTFMHGDHWGQGTLTVSS, 国際公開第 2007070538-A 2 号の頁 137 の図 4b を参照のこと)

および抗体 3 e e 9 の可変軽鎖のアミノ酸配列

(VLk1: DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDINNYLSWYQQKPKAPKLLIYGASN LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFAVYYCQQYYGRPTTFGQGGTKVEIKRT, 国際公開第 2007070538-A 2 号の 137 頁の図 4b を参照のこと)。

10

【0287】

1 つの好ましい実施形態では、抗カルボヒドラーゼ IX 抗体 3 e e 9 は、IgG 抗体である。

【0288】

1 つの特に好ましい実施形態では、抗カルボヒドラーゼ IX 抗体 3 e e 9 は、IgG1 抗体 (3 e e 9-IgG1) であり、

ここで、重鎖のアミノ酸配列は以下の配列を含む：

QVELVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSGISSLGSTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTGSPGTFMHGDHWGQGTLTVSS
SASTKGPSPVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKKVEPKSCDKHTCPCPCPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

およびこの軽鎖のアミノ酸配列は、以下の配列を含む：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDINNYLSWYQQKPKGKAPKLLIYGASN LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFAVYYCQQYYGRPTTFGQGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC

30

抗カルボヒドラーゼ IX 抗体 3 e e 9-IgG1：

本発明のさらなる態様は、抗カルボヒドラーゼ IX 抗体 3 e e 9-IgG1 の提供である。

【0289】

40

C4.4a 抗体：

本発明によって特に好ましい結合剤は、抗 C4.4a 抗体、さらに具体的にはヒトまたはヒト化抗 C4.4a 抗体である。この抗体は、好ましくは、少なくとも 10^{-7} M (Kd 値として；言い換えれば、好ましくは 10^{-7} M 未満の Kd 値を有するもの)、好ましくは少なくとも 10^{-8} M、さらに好ましくは 10^{-9} M ~ 10^{-11} M の範囲の親和性を有する。この Kd 値は、例えば、表面プラズモン共鳴分光法によって決定され得る。

【0290】

本発明の抗体-薬物複合体は同様に、これらの範囲で親和性を示す。この親和性は好ましくは、薬物の複合体化によって実質的に影響されない (一般には、この親和性は、1 ケタ未満の大きさまで、言い換えれば、例えば、多くとも 10^{-8} M ~ 10^{-7} M 低下され

50

る)。

【0291】

本発明によって用いられる抗体はまた、好ましくは、高い選択性が顕著である。高い選択性とは、本発明の抗体が、独立した他の抗原、例えば、ヒト血清アルブミンよりも少なくとも2倍、好ましくは5倍またはより好ましくは10倍優れているという、標的タンパク質への親和性を呈する場合に存在する（この親和性は、例えば、表面プラズモン共鳴分光法によって決定され得る）。

【0292】

さらに、用いられる本発明の抗体は、好ましくは交差反応性である。前臨床研究、例えば、毒性学的研究または活性研究（例えば、異種移植片マウス）を容易にできるおよびより良好に解釈できるように、本発明によって用いられる抗体が、ヒト標的タンパク質にのみ結合するのではなく、この研究に用いられる種の種標的タンパク質にも結合する場合が有利である。一実施形態では、本発明によって用いられる抗体は、ヒト標的タンパク質に加えて、少なくとも1つのさらなる種の標的タンパク質には交差反応性である。毒性学的研究および活性研究のために、げっ歯類、イヌおよび非ヒト霊長類のファミリーの種を用いることが好ましい。好ましいげっ歯類の種は、マウスおよびラットである。好ましい非ヒト霊長類は、アカゲザル、チンパンジーおよびロングテールマカク（long-tailed macaques）である。

【0293】

一実施形態では、ヒト標的タンパク質に加えて、本発明によって用いられる抗体は、マウス、ラットおよびロングテールマカク（*Macaca fascicularis*）からなる種のグループから選択される少なくとも1つのさらなる種の標的タンパク質に対して交差反応性である。特に好ましいのは、ヒト標的タンパク質に加えて、マウス標的タンパク質に対して少なくとも交差反応性である本発明によって用いられる抗体である。好ましいのは交差反応性の抗体であって、さらなる非ヒト種の標的タンパク質についての親和性の差異が、ヒト標的タンパク質の親和性から、50倍以下、さらに具体的には10倍以下である抗体である。

【0294】

抗C4.4a抗体は、例えば、国際公開第01/23553号または国際公開第2011070088号に記載される。これらの抗体は、本発明によって用いられ得る。

【0295】

C4.4a抗体および抗原-結合フラグメントの例は、下に記載する。抗体の配列は、表1に示しており、ここで各々のラインは、カラム1に列挙される抗体のそれぞれ、可変軽鎖のおよび可変重鎖のそれぞれのCDRアミノ酸配列を再現している。可変軽鎖のアミノ酸配列、および可変重鎖のアミノ酸配列、ならびにカラム1に示す抗体の核酸配列を、各々の場合にまた示す。

【0296】

一実施形態では、抗C4.4a抗体または抗原結合抗体フラグメントは、C4.4aのS1ドメインS1（配列番号1のアミノ酸位置1～85）に結合する。

【0297】

一実施形態では、抗C4.4a抗体または抗原結合抗体フラグメントは、ヒトC4.4a（配列番号1）と、およびマウスのC4.4a（配列番号2）と交差反応性である。

【0298】

一実施形態では、抗C4.4a抗体またはその抗原結合抗体フラグメントは、C4.4aを発現する細胞に結合した後、細胞によって内部移行される。

【0299】

別の実施形態では、抗C4.4a抗体または抗原結合抗体フラグメントは、C4.4aに対する結合に関して、抗体M31-B01と、および/または抗体M20-D02-S-Aと競合する。抗体M31-B01およびM20-D02-S-Aは、C4.4aに対する結合に関して、競合する。抗体B01-1～B01-12は、親和性成熟によってM

10

20

30

40

50

31-B01から調製され、C4.4aに対する結合に関してM31-B01と競合する。抗体D02-1~D02-13は、親和性成熟によってM20-D02-S-Aから調製されて、C4.4aに対する結合に関してM20-D02-S-Aと競合する。

【0300】

さらなる実施形態では、抗C4.4a抗体または抗原結合抗体フラグメントは、表1または表2に示される、少なくとも1つ、2つまたは3つのCDRアミノ酸配列を含む。

【0301】

別の実施形態では、抗C4.4a抗体または抗原結合抗体フラグメントは、表1または表2に示される、抗体の少なくとも1つ、2つまたは3つのCDRアミノ酸配列を含む。

【0302】

さらなる実施形態では、抗C4.4a抗体または抗原結合抗体フラグメントは、表1または表2に示される抗体の可変軽鎖の少なくとも1つ、2つまたは3つのCDRアミノ酸配列、および可変重鎖の少なくとも1つ、2つまたは3つのCDRアミノ酸配列を含む。

【0303】

別の実施形態では、抗C4.4a抗体または抗原結合抗体フラグメントは、表1または表2に示される抗体の、可変軽鎖のCDRアミノ酸配列と、および可変重鎖のCDRアミノ酸配列と少なくとも50%、60%、70%、80%、90%または95%同一である配列を含む。

【0304】

別の実施形態では、抗C4.4a抗体または抗原結合抗体フラグメントのCDR配列は、
CDR配列の配列番号297(CDR H1)、配列番号298(CDR H2)および配列番号299(CDR H3)に一致する重鎖のCDR配列、ならびにCDR配列の配列番号300(CDR L1)、配列番号22(CDR L2)および配列番号301(CDR L3)に一致する軽鎖のCDR配列、または
CDR配列の配列番号302(CDR H1)、配列番号303(CDR H2)および配列番号304(CDR H3)に一致する重鎖のCDR配列、ならびにCDR配列の配列番号305(CDR L1)、配列番号306(CDR L2)および配列番号307(CDR L3)に一致する軽鎖のCDR配列を含む。

【0305】

別の実施形態では、抗C4.4a抗体または抗原結合抗体フラグメントは、表1または表2に示される抗体の可変軽鎖と、および可変重鎖と少なくとも50%、60%、70%、80%、90%または95%同一である配列を含む。

【0306】

別の実施形態では、抗C4.4a抗体または抗原結合抗体フラグメントは、表1または表2に示される抗体の可変軽鎖の3つのCDRアミノ酸配列と、可変重鎖の3つのCDRアミノ酸配列とを含む。

【0307】

別の実施形態では、抗C4.4a抗体または抗原結合抗体フラグメントは、表1または表2に示される抗体の可変軽鎖および／または可変重鎖を含む。

【0308】

別の実施形態では、抗C4.4a抗体または抗原結合抗体フラグメントは、表1または表2に示される抗体の可変軽鎖および可変重鎖を含む。

【0309】

1つの好ましい実施形態では、C4.4a抗体および抗原結合抗体フラグメントは、以下からなる群より選択される：

抗体であって、配列番号75-77の配列によって示される可変重鎖のCDR配列を含み、かつ配列番号78-80の配列によって示される可変軽鎖のCDR配列を含む抗体(B01-10)、

抗体であって、配列番号5、9および13の配列によって示される可変重鎖のCDR配列

10

20

30

40

50

を含み、かつ配列番号 17、21 および 25 の配列によって示される可変軽鎖の C D R 配列を含む抗体 (M31-B01)、
 抗体であって、配列番号 6、10 および 14 の配列によって示される可変重鎖の C D R 配列を含み、かつ配列番号 18、22 および 26 の配列によって示される可変軽鎖の C D R 配列を含む抗体 (M20-D02-S-A)、
 抗体であって、配列番号 7、11 および 15 の配列によって示される可変重鎖の C D R 配列を含み、かつ配列番号 19、23 および 27 の配列によって示される可変軽鎖の C D R 配列を含む抗体 (M60-G03)、
 抗体であって、配列番号 8、12 および 16 の配列によって示される可変重鎖の C D R 配列を含み、かつ配列番号 20、24 および 28 の配列によって示される可変軽鎖の C D R 配列を含む抗体 (36-H02)、
 抗体であって、配列番号 45～47 の配列によって示される可変重鎖の C D R 配列を含み、かつ配列番号 48～50 の配列によって示される可変軽鎖の C D R 配列を含む抗体 (B01-3)、
 抗体であって、配列番号 55～57 の配列によって示される可変重鎖の C D R 配列を含み、かつ配列番号 58～60 の配列によって示される可変軽鎖の C D R 配列を含む抗体 (B01-5)、
 抗体であって、配列番号 65～67 の配列によって示される可変重鎖の C D R 配列を含み、かつ、配列配列番号 68～70 によって示される可変軽鎖の C D R 配列を含む抗体 (B01-7)、
 抗体であって、配列番号 85～87 の配列によって示される可変重鎖の C D R 配列を含み、かつ配列番号 88～90 の配列によって示される可変軽鎖の C D R 配列を含む抗体 (B01-12)、
 抗体であって、配列番号 95～97 の配列によって示される可変重鎖の C D R 配列を含み、かつ配列番号 98～100 の配列によって示される可変軽鎖の C D R 配列を含む抗体 (D02-4)、
 抗体であって、配列番号 105～107 の配列によって示される可変重鎖の C D R 配列を含み、かつ配列番号 108～110 の配列によって示される可変軽鎖の C D R 配列を含む抗体 (D02-6)、
 抗体であって、配列番号 115～117 の配列によって示される可変重鎖の C D R 配列を含み、かつ配列番号 118～120 の配列によって示される可変軽鎖の C D R 配列を含む抗体 (D02-7)、
 抗体であって、配列番号 125～127 の配列によって示される可変重鎖の C D R 配列を含み、かつ配列番号 128～130 の配列によって示される可変軽鎖の C D R 配列を含む抗体 (D02-11)、
 ならびに抗体であって、配列番号 135～137 の配列によって示される可変重鎖の C D R 配列を含み、かつ配列番号 138～140 の配列によって示される可変軽鎖の C D R 配列を含む抗体 (D02-13)。

【0310】

1つの好ましい実施形態では、C4.4a 抗体および抗原結合抗体フラグメントは、以下からなる群より選択される：
 抗体であって、配列番号 81 の配列によって示される可変重鎖のアミノ酸配列を含み、かつ配列番号 82 の配列によって示される可変軽鎖のアミノ酸配列を含む、抗体 (B01-7)、
 抗体であって、配列番号 33 の配列によって示される可変重鎖のアミノ酸配列を含み、かつ配列番号 29 の配列によって示される可変軽鎖のアミノ酸配列を含む、抗体 (M31-B01)、
 抗体であって、配列番号 34 の配列によって示される可変重鎖のアミノ酸配列を含み、かつ配列番号 30 の配列によって示される可変軽鎖のアミノ酸配列を含む、抗体 (M20-D02-S-A)、

10

20

30

40

50

抗体であって、配列番号 35 の配列によって示される可変重鎖のアミノ酸配列を含み、かつ配列番号 31 の配列によって示される可変軽鎖のアミノ酸配列を含む、抗体 (M60-G03)、

抗体であって、配列番号 36 の配列によって示される可変重鎖のアミノ酸配列を含み、かつ配列番号 32 の配列によって示される可変軽鎖のアミノ酸配列を含む、抗体 (M36-H02)、

抗体であって、配列番号 51 の配列によって示される可変重鎖のアミノ酸配列を含み、かつ配列番号 52 の配列によって示される可変軽鎖のアミノ酸配列を含む、抗体 (B01-3)、

抗体であって、配列番号 61 の配列によって示される可変重鎖のアミノ酸配列を含み、かつ配列番号 62 の配列によって示される可変軽鎖のアミノ酸配列を含む、抗体 (B01-5)、

抗体であって、配列番号 71 の配列によって示される可変重鎖のアミノ酸配列を含み、かつ配列番号 72 の配列によって示される可変軽鎖のアミノ酸配列を含む、抗体 (B01-7)、

抗体であって、配列番号 91 の配列によって示される可変重鎖のアミノ酸配列を含み、かつ配列番号 92 の配列によって示される可変軽鎖のアミノ酸配列を含む、抗体 (B01-12)、

抗体であって、配列番号 101 の配列によって示される可変重鎖のアミノ酸配列を含み、かつ配列番号 102 の配列によって示される可変軽鎖のアミノ酸配列を含む、抗体 (D02-4)、

抗体であって、配列番号 111 の配列によって示される可変重鎖のアミノ酸配列を含み、かつ配列番号 112 の配列によって示される可変軽鎖のアミノ酸配列を含む、抗体 (D02-6)、

抗体であって、配列番号 121 の配列によって示される可変重鎖のアミノ酸配列を含み、かつ配列番号 122 の配列によって示される可変軽鎖のアミノ酸配列を含む、抗体 (D02-7)、

抗体であって、配列番号 131 の配列によって示される可変重鎖のアミノ酸配列を含み、かつ配列番号 132 の配列によって示される可変軽鎖のアミノ酸配列を含む、抗体 (D02-11)、

ならびに

抗体であって、配列番号 141 の配列によって示される可変重鎖のアミノ酸配列を含み、かつ配列番号 142 の配列によって示される可変軽鎖のアミノ酸配列を含む、抗体 (D02-13)。

【0311】

別の実施形態では、抗 C4.4a 抗体は、表 2 に示される抗体の軽鎖および重鎖を含む。

【0312】

1つの好ましい実施形態では、抗 C4.4a 抗体は、表 2 に示される抗体の軽鎖および重鎖を含む。

【0313】

1つの特に好ましい実施形態では、C4.4a 抗体は、以下からなる群より選択される：

抗体であって、配列番号 346 によって示される軽鎖のアミノ酸配列を含み、かつ配列番号 347 によって示される重鎖のアミノ酸配列を含む、抗体 (M31-B01)、

抗体であって、配列番号 352 によって示される軽鎖のアミノ酸配列を含み、かつ配列番号 353 によって示される重鎖のアミノ酸配列を含む、抗体 (B01-3)、

抗体であって、配列番号 364 によって示される軽鎖のアミノ酸配列を含み、かつ配列番号 365 によって示される重鎖のアミノ酸配列を含む、抗体 (B01-10)、

抗体であって、配列番号 382 によって示される軽鎖のアミノ酸配列を含み、かつ配列番

10

20

30

40

50

号 3 8 3 によって示される重鎖のアミノ酸配列を含む、抗体（D 0 2 - 6）。

【表 1】

表 1 : C 4 , 4 a 抗体の配列

抗体	配列番号 HCDR1	配列番号 HCDR2	配列番号 HCDR3	配列番号 LCDR1	配列番号 LCDR2	配列番号 LCDR3	配列番号 VH タンパク質	配列番号 VL タンパク質	配列番号 VH スクレオト	配列番号 VL スクレオト
M31-B01	5	9	13	17	21	25	33	29	41	37
M20-D02 S-A	6	10	14	18	22	26	34	30	42	38
M60-G03	7	11	15	19	23	27	35	31	43	39
M36-H02	8	12	16	20	24	28	36	32	44	40
B01-3	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
B01-5	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64
B01-7	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74
B01-10	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84
B01-12	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94
D02-4	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104
D02-6	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114
D02-7	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124
D02-11	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134
D02-13	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144
B01-nn1	145	146	147	148	149	150	151	152	308	309
B01-nn2	153	154	155	156	157	158	159	160	310	311
B01-nn3	161	162	163	164	165	166	167	168	312	313
B01-nn4	169	170	171	172	173	174	175	176	314	315
B01-nn5	177	178	179	180	181	182	183	184	316	317
B01-2	185	186	187	188	189	190	191	192	318	319
B01-4	193	194	195	196	197	198	199	200	320	321
B01-6	201	202	203	204	205	206	207	208	322	323
B01-8	209	210	211	212	213	214	215	216	324	325
B01-9	217	218	219	220	221	222	223	224	326	327
B01-11	225	226	227	228	229	230	231	232	328	329
B01-12	233	234	235	236	237	238	239	240	330	331
D02-ogl	241	242	243	244	245	246	247	248	332	333
D02-5	249	250	251	252	253	254	255	256	334	335
D02-8	257	258	259	260	261	262	263	264	336	337
D02-9	265	266	267	268	269	270	271	272	338	339
D02-10	273	274	275	276	277	278	279	280	340	341
D02-11	281	282	283	284	285	286	287	288	342	343
D02-12	289	290	291	292	293	294	295	296	344	345

10

20

30

40

【表 2】

表 2 : C 4 . 4 a 抗体の軽鎖および重鎖の配列

抗体	軽鎖 配列番号	重鎖 配列番号
M 3 1 - B 0 1	3 4 6	3 4 7
B 0 1 - 1	3 4 8	3 4 9
B 0 1 - 2	3 5 0	3 5 1
B 0 1 - 3	3 5 2	3 5 3
B 0 1 - 4	3 5 4	3 5 5
B 0 1 - 5	3 5 6	3 5 7
B 0 1 - 6	3 5 8	3 5 9
B 0 1 - 7	3 6 0	3 6 1
B 0 1 - 8	3 6 2	3 6 3
B 0 1 - 1 0	3 6 4	3 6 5
B 0 1 - 1 1	3 6 6	3 6 7
B 0 1 - 1 2	3 6 8	3 6 9
M 2 0 - D 0 2 S - A	3 7 0	3 7 1
D 0 2 - 1	3 7 2	3 7 3
D 0 2 - 2	3 7 4	3 7 5
D 0 2 - 3	3 7 6	3 7 7
D 0 2 - 4	3 7 8	3 7 9
D 0 2 - 5	3 8 0	3 8 1
D 0 2 - 6	3 8 2	3 8 3
D 0 2 - 7	3 8 4	3 8 5
D 0 2 - 8	3 8 6	3 8 7
D 0 2 - 9	3 8 8	3 8 9
D 0 2 - 1 0	3 9 0	3 9 1
D 0 2 - 1 1	3 9 2	3 9 3
D 0 2 - 1 2	3 9 4	3 9 5
D 0 2 - 1 3	3 9 6	3 9 7

【0 3 1 4】

抗 C 4 . 4 a 抗体 I g G :

本発明のさらなる態様は、表 2 に示される抗体の軽鎖および重鎖のアミノ酸配列を含む、抗-C 4 . 4 a I g G 1 抗体の提供である。

【0 3 1 5】

メソテリン抗体

本発明のさらなる態様は、新規な抗メソテリン抗体 (M F - T a) であって、そのアミノ酸配列が、配列番号 3 9 8 (H C D R 1)、配列番号 3 9 9 (H C D R 2) および配列番号 4 0 0 (H C D R 3) の配列によって示される可変重鎖の C D R 配列、ならびに配列番号 4 0 1 (L C D R 1)、配列番号 4 0 2 (L C D R 2) および配列番号 4 0 3 (L C D R 3) の配列によって示される可変軽鎖の C D R 配列を含む、抗体の提供である。

【0 3 1 6】

1 つの好ましい実施形態では、抗メソテリン抗体 M F - T a または抗原結合抗体フラグメントのアミノ酸配列は、配列番号 4 0 4 の配列によって示される可変重鎖の配列、および配列番号 4 0 5 の配列によって示される可変軽鎖の配列を含む。1 つの好ましい実施形態では、抗メソテリン抗体 M F - T a または抗原結合抗体フラグメントのアミノ酸配列は、配列番号 4 0 6 の核酸配列によってコードされる可変重鎖の配列、および配列番号 4 0

10

20

30

40

50

7の核酸配列によってコードされる可変軽鎖の配列を含む。

【0317】

1つの特に好ましい実施形態では、抗メソテリン抗体MF-Taのアミノ酸配列は、配列番号408の配列によって示される重鎖の配列、および配列番号409の配列によって示される軽鎖の配列を含む。

【0318】

1つの特に好ましい実施形態では、抗メソテリン抗体MF-Taのアミノ酸配列は、配列番号410の核酸配列でコードされる重鎖の配列、および配列番号411の核酸配列でコードされる軽鎖の配列を含む。

【0319】

癌標的分子メソテリンに結合する抗体のさらなる例は、当業者に公知であり、例えば、国際公開第2009/068204に記載されており、かつ本発明の結合剤-薬物複合体に用いられ得る。

【0320】

結合剤-薬物複合体の一実施形態では、この結合剤は、抗メソテリン抗体または抗原結合抗体フラグメントであり、この抗体は、メソテリンに結合し、不変の結合を呈する。

【0321】

結合剤-薬物複合体の一実施形態では、抗メソテリン抗体または抗原結合抗体フラグメントは、国際公開第v2009/068204-A1号(表7; 61~63頁)に記載の抗体の軽鎖の3つのCDR領域のアミノ酸配列および重鎖の3つのCDR領域のアミノ酸配列を含む。

【0322】

1つの好ましい実施形態では、メソテリン抗体または抗原結合抗体フラグメントは以下からなる群より選択される:

抗メソテリン抗体またはその抗原結合抗体フラグメントであって抗体MF-Taの軽鎖の3つのCDR領域の配列および重鎖の3つのCDR領域の配列を含むもの、

抗メソテリン抗体またはその抗原結合抗体フラグメントであって抗体MF-Jの軽鎖の3つのCDR領域の配列および重鎖の3つのCDR領域の配列を含むもの(国際公開第2009068204-A1号; 表7; 頁61)、

抗メソテリン抗体またはその抗原結合抗体フラグメントであって抗体MOR06640の軽鎖の3つのCDR領域の配列および重鎖の3つのCDR領域の配列を含むもの(国際公開第2009/068204-A1号; 表7; 頁61)、

抗メソテリン抗体またはその抗原結合抗体フラグメントであって抗体MF-226の軽鎖の3つのCDR領域の配列および重鎖の3つのCDR領域の配列を含むもの(国際公開第2009/068204-A1号; 表7; 頁61)ならびに

抗メソテリン抗体またはその抗原結合抗体フラグメントであって抗体MOR06626の軽鎖の3つのCDR領域の配列および重鎖の3つのCDR領域の配列を含むもの(国際公開第2009/068204-A1号; 表7; 頁61)。

【0323】

1つの特に好ましい実施形態では、メソテリン抗体または抗原結合抗体フラグメントは以下からなる群より選択される:

抗メソテリン抗体またはその抗原結合抗体フラグメントであって、抗体MF-Taの可変軽鎖の配列および可変重鎖の配列を含むもの、

抗メソテリン抗体またはその抗原結合抗体フラグメントであって、抗体MF-Jの可変軽鎖の配列および可変重鎖の配列を含むもの(国際公開第2009/068204-A1号; 表7; 頁61)、

抗メソテリン抗体またはその抗原結合抗体フラグメントであって、抗体MOR06640の可変軽鎖の配列および可変重鎖の配列を含むもの(国際公開第2009/068204-A1号; 表7; 頁61)、

抗メソテリン抗体またはその抗原結合抗体フラグメントであって、抗体MF-226の可

10

20

30

40

50

変軽鎖の配列および可変重鎖の配列を含むもの（国際公開第2009/068204-A 1号；表7；頁61）、

抗メソテリン抗体またはその抗原結合抗体フラグメントであって、抗体MOR06626の可変軽鎖の配列および可変重鎖の配列を含むもの（国際公開第2009/068204-A 1号；表7；頁61）。

【0324】

さらなる抗体：

癌標的分子Her2に結合する抗体の例は、トラスツズマブ（Genentech）である。トラスツズマブは、とりわけ乳がんの処置のために用いられるヒト化抗体である。癌標的分子CD20に結合する抗体の1例は、リツキシマブ（Genentech）である。リツキシマブ（CAS番号：174722-31-7）は、非ホジキンリンパ腫の処置のために用いられるキメラ抗体である。癌標的分子CD52に結合する抗体の1例は、アレムツズマブ（Genzyme）である。アレムツズマブ（CAS number：216503-57-0）は、慢性リンパ球性白血病の処置に用いられる化抗体である。

【0325】

HER2に結合する抗体の他の例は、トラスツズマブ（INN 7637, CAS No：RN：180288-69-1）およびベルツズマブ（Cas No：380610-27-5）以外に、国際公開第2009/123894-A2号、国際公開第200/8140603-A2号、または国際公開第2011/044368-A2号に開示されるような抗体である。抗-HER2複合体の例は、トラスツズマブ-エムタンシン（INN No. 9295）である。

【0326】

癌標的分子CD30に結合し、かつ癌、例えば、ホジキンリンパ腫の処置に用いられ得る抗体の例は、ブレンツキシマブ、イラツムマブおよび国際公開第2008/092117、国際公開第2008/036688または国際公開第2006/089232に開示されるような抗体である。抗-CD30複合体の例は、ブレンツキシマブ・ベドチン（brentuximab vedot ine）（INN No. 9144）である。

【0327】

癌標的分子CD22に結合し、かつ癌、例えば、リンパ腫の処置に用いられ得る抗体の例は、イノツズマブまたはエブラツズマブである。抗CD22複合体の例は、イノツズマブ・オザガマイシン（INN No. 8574）、または抗CD22-MMAEおよび抗CD22-MC-MMAE（CAS RN：139504-50-0および474645-27-7）である。

【0328】

癌標的分子CD33に結合し、かつ癌、例えば、白血病の処置に用いられ得る抗体の例は、ゲムツズマブまたはリンツズマブ（INN 7580）である。抗-CD33複合体の例は、ゲムツズマブ-オザガマイシンである。

【0329】

癌標的分子NMBに結合し、癌、例えば、黒色腫または乳癌の処置に用いられ得る抗体の例は、グレムバツズマブ（INN 9199）である。抗-NMB複合体の例は、グラムバツズマブ・ベドチン（CAS RN：474645-27-7）である。

【0330】

癌標的分子CD56に結合し、癌、例えば、多発性骨髄腫、肺の小細胞癌、MCCまたは卵巣癌の処置に用いられ得る抗体の例は、ロルバツズマブである。抗-CD56複合体の例は、ロルバツズマブ・メルタンシン（CAS RN：139504-50-0）である。

【0331】

癌標的分子CD70に結合し、癌、例えば、非ホジキンリンパ腫または腎細胞癌の処置に用いられ得る抗体の例は、国際公開第2007/038637-A2号または国際公開第2008/070593-A2号に開示される。抗-CD70複合体の例は、SGN-

10

20

30

40

50

75 (CD70 MMAF) である。

【0332】

癌標的分子CD74に結合し、癌、例えば、多発性骨髄腫の処置に用いられ得る抗体の例は、ミラツズマブである。抗-CD74複合体の例は、ミラツズマブドキシソルピシン (CAS RN: 23214-92-8) である。

【0333】

癌標的分子CD19に結合し、かつ癌、例えば、非ホジキンリンパ腫の処置のために用いられ得る抗体の例は、国際公開第2008/031056-A2号に開示される。さらなる抗体および抗-CD19複合体 (SAR3419) の例は、国際公開第2008/047242-A2号に開示される。

10

【0334】

癌標的分子ムチン-1に結合し、かつ癌、例えば、非ホジキンリンパ腫の処置に用いられ得る抗体の例は、クリバツズマブまたは国際公開第2003/106495-A2号、国際公開第2008/028686-A2号に開示される抗体である。抗ムチン複合体の例は、国際公開第2005/009369-A2号に開示される。

【0335】

癌標的分子CD138に結合する抗体、および癌、例えば、多発性骨髄腫の処置に用いられ得るその複合体の例は、国際公開第2009/080829-A1号、国際公開第2009/080830-A1号に開示される。

【0336】

癌標的分子インテグリン α Vに結合し、かつ癌、例えば、黒色腫、骨肉腫または癌腫の処置に用いられ得る抗体の例は、インテツムマブ (Cas RN: 725735-28-4)、アブシキシマブ (Cas-RN: 143653-53-6)、エトラシズマブ (Cas-RN: 892553-42-3) または米国特許第7,465,449号、欧州特許出願公開第19859号 (A1)、国際公開第2002/012501-A1号もしくは国際公開第2006/062779-A2号に開示の抗体である。抗インテグリン α V複合体の例は、インテツムマブ-DM4および国際公開第2007/024536-A2号に開示される他のADCである。

20

【0337】

癌標的分子TDGF1に結合し、かつ癌の処置に用いられ得る抗体の例は、国際公開第02/077033-A1号、米国特許第7,318,924号、国際公開第2003/083041-A2号および国際公開第2002/088170-A2号に開示される抗体である。抗TDGF1複合体の例は、国際公開第2002/088170-A2号に開示される。

30

【0338】

癌標的分子PSMAに結合し、かつ癌、例えば、前立腺癌の処置に用いられ得る抗体の例は、国際公開第97/35616-A1号、国際公開第99/47554-A1号、および国際公開第01/009192-A1号に開示の抗体である。抗PSMA複合体の例は、国際公開第2009/026274-A1号に開示される。

【0339】

癌標的分子EPHA2に結合し、複合体を調製するために用いられ得、かつ癌の処置に用いられ得る抗体の例は、国際公開第2004/091375-A2号に開示される。

40

【0340】

癌標的分子SLC44A4に結合し、複合体を調製するために用いられ得、癌、例えば、膵臓癌または前立腺癌の処置に用いられ得る抗体の例は、国際公開第2009/033094-A2号および米国特許第2009/0175796-A1号に開示される。

【0341】

癌標的分子HLA-DOBに結合する抗体の例は、抗体lym-1 (Cas-RN: 301344-99-0) であって、これは、癌、例えば、非ホジキンリンパ腫の処置に用いられ得る。抗HLA-DOB複合体の例は、例えば、国際公開第2005/08171

50

1-A 2号に開示される。

【0342】

癌標的分子VTCN1に結合し、複合体を調製するために用いられ得、癌、例えば、卵巣癌、膵臓癌、肺癌または乳癌の処置に用いられ得る抗体の例は、国際公開第2006/074418-A 2号に開示される。

【0343】

本発明の化合物は、有用な薬理学的特性を保有し、ヒトおよび動物における疾患の予防および処置のために用いられ得る。

【0344】

式(Ia)の本発明の結合剤-薬物複合体(ADCs)は、本発明の実験のセクション(C-1~C-6)で示されるアッセイに基づいて示され得るように、腫瘍細胞に関して高くかつ特異的な細胞毒性活性を呈する。式(Ia)の、本発明の結合剤-薬物複合体(ADCs)の一部に対するこの高くて特異的な細胞毒性活性は、新規なN,N-ジアルキルアウリスチン誘導体および結合剤と、リンカー(トキソフォアの遊離に関して、酵素的、加水分解的または還元的に切断可能な所定のブレイクポイントを示すだけでなく、このような所定のブレイクポイントがないことも示す)との適切な組み合わせを通じて達成される。さらに具体的には、トキソフォアの遊離に関して、酵素的、加水分解的または還元的に切断可能な所定のブレイクポイントを有さず、腫瘍細胞へのADCの取り込み後、および抗体の完全な細胞内の酵素的な破壊後、依然として完全にまたは部分的にはインタクトである適切なリンカーの使用を通じて、活性は、腫瘍細胞に対して極めて特異的に限定される。ADCと安定なリンカーとの間の適合性は、とりわけ、細胞内で形成される代謝物が十分な有効性で形成され得、それらの標的に達することが可能で、かつ、輸送体タンパク質によって、やはり事前に腫瘍細胞で増殖されることなく、標的上でそれらの抗増殖活性を十分な力価で発揮することが可能であることを前提とする。本発明の式(Ia)の化合物が取り込まれた後、細胞内で形成される代謝物は、輸送体タンパク質に関する基質として能力の低下を示し、それによって、それらが全身循環へ再分布すること、従ってトキソフォア自体による潜在的な副作用の誘発が抑制される。

【0345】

ADCと適切なリンカー化学物質との、および該当の標的との適合性によって、比較的低い程度まで輸送体タンパク質について基質を示す代謝物と組み合わせ、拡大された治療ウィンドウが得られる。

【0346】

さらに具体的には、式(Ia)の本発明の結合剤-薬物複合体は、C4.4aを発現する腫瘍細胞に関して高くかつ特異的な細胞毒性活性を呈する。C4.4aを発現しない腫瘍細胞に関する活性は、同じ時点では有意に弱い。

【0347】

特性のこのプロフィールに基づいて、従って、本発明の化合物は、一般的にヒトおよび動物における過剰増殖性疾患の処置に特定の程度まで適切である。この化合物は、一方では、細胞増殖および細胞分裂を阻害、ブロック、減少または低下し、他方では、アポトーシスを増大することが可能である。

【0348】

本発明の化合物が使用され得る処置のための過剰増殖性疾患としては、具体的には、癌および腫瘍疾患の群が挙げられる。本発明の文脈においては、これらは、具体的には、ただし限定はされないが、以下の疾患を意味すると理解される：哺乳動物癌腫および乳房腫瘍(乳管および小葉型であって、非浸潤性(in situ)も)、気道の腫瘍(小細胞および非小細胞癌、気管支癌)、脳腫瘍(例えば、脳幹の腫瘍、および視床下部の腫瘍、星状細胞腫瘍、髄芽腫、上皮細胞腫瘍および神経外胚葉性腫瘍および松果体腫瘍)、消化器官の腫瘍(食道、胃、胆嚢、小腸、大腸、直腸)、肝臓腫瘍(例としては、肝細胞癌、胆管細胞癌および混合型肝細胞癌および胆管細胞癌)、頭頸部領域の癌(咽頭、下咽頭、鼻咽頭、中咽頭、唇および口腔)、皮膚腫瘍(扁平上皮癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケ

10

20

30

40

50

ル細胞皮膚癌および非黒色腫の皮膚癌)、軟部組織腫瘍(軟部組織肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫および横紋筋肉腫を含む)、眼の腫瘍(眼内黒色腫および網膜芽細胞腫)、内分泌腺および外分泌腺(例えば、甲状腺および副甲状腺、膵臓および唾液腺)の腫瘍、尿路の腫瘍(膀胱、陰茎、腎臓、腎盂および尿管の腫瘍)および生殖器官の腫瘍(女性の子宮内膜、子宮頸部、卵巣、膣、外陰部および子宮の癌、ならびに男性の前立腺および精巣の癌)。これらとしてはまた、固体型の増殖性の血液疾患、および循環中の血球の疾患として、例えば、リンパ腫、白血病および骨髄増殖性の疾患、例えば、急性骨髄性、急性リンパ芽球性、慢性リンパ球性、慢性骨髄性および有毛細胞の白血病、ならびに、AIDS関連リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、癌性T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫および中枢神経系リンパ腫が挙げられる。

10

【0349】

抗CA9結合剤－薬物複合体に関して好ましい過剰増殖性疾患

本発明の化合物が好ましくは使用され得る処置に関する過剰増殖性疾患は、CA9－過剰発現性の腫瘍、乳房の癌および乳房の腫瘍(例えば、乳管および小葉型であって、非浸潤性(in situ)も);気道の腫瘍(例えば、小細胞および非小細胞癌、気管支癌)、例としては、好ましくは、肺の非小細胞癌;脳腫瘍(例えば、脳幹の腫瘍、および視床下部の腫瘍、星状細胞腫瘍、髄芽腫、上皮細胞腫および/または神経外胚葉性腫瘍および松果体腫瘍);消化器官の腫瘍(食道、胃、胆嚢、小腸、大腸、直腸)、例としては、さらに好ましくは、胃の腫瘍および腸の腫瘍;肝臓腫瘍(例としては、肝細胞癌、胆管細胞癌および混合型肝細胞および胆管細胞癌);頭頸部領域(例えば、咽頭、下咽頭、鼻咽頭、中咽頭、唇、口腔、舌および食道)の癌;尿路の腫瘍(膀胱、陰茎、腎臓、腎盂および尿管の腫瘍)、例としては、さらに好ましくは、腎臓の腫瘍および膀胱の腫瘍;および/または生殖器官の腫瘍(女性の子宮内膜、子宮頸部、卵巣、膣、外陰部および子宮の癌、ならびに/または男性の前立腺および精巣の癌)、例としては、より好ましくは子宮頸部および子宮の癌である。

20

【0350】

抗EGFR結合剤－薬物複合体に関する好ましい過剰増殖性疾患

本発明の化合物が好ましくは使用される処置に関する過剰増殖性疾患は、EGFR－過剰発現性の腫瘍、気道の腫瘍(例えば、小細胞および非小細胞癌、気管支癌)、例としては、好ましくは、肺の非小細胞癌;消化器官(例えば、食道、胃、胆嚢、小腸、大腸、直腸)の腫瘍、例としては、特に、腸の腫瘍;内分泌腺および外分泌腺(例えば、甲状腺および副甲状腺、膵臓および唾液腺)の腫瘍、例としては、好ましくは、膵臓の腫瘍;頭頸部領域(例えば、咽頭、下咽頭、鼻咽頭、中咽頭、唇、口腔、舌および食道)の腫瘍;および/または神経膠腫である。

30

【0351】

抗メソテリン結合剤－薬物複合体に関する好ましい過剰増殖性疾患

本発明の化合物が好ましくは使用される処置に関する過剰増殖性疾患は、メソテリン－過剰発現性の腫瘍、生殖器官の腫瘍(女性の子宮内膜、子宮頸部、卵巣、膣、外陰部および子宮の癌、ならびに/または男性の前立腺および精巣の癌)、例としては好ましくは、卵巣癌腫;内分泌腺および外分泌腺(例えば、甲状腺および副甲状腺、膵臓および唾液腺)の腫瘍、例としては、好ましくは膵臓;気道の腫瘍(例えば、小細胞および非小細胞癌、気管支癌)、例としては、好ましくは、肺の非小細胞癌;および/または中皮腫である。

40

【0352】

抗C4.4a結合剤－薬物複合体に関する好ましい過剰増殖性疾患

本発明の化合物が好ましくは使用され得る処置に関する過剰増殖性疾患は、C4.4a－過剰発現性の腫瘍、扁平上皮細胞癌(例えば、子宮頸部、外陰部、膣の癌、肛門管、子宮内膜、ファローピウス管、陰茎、陰嚢の癌、食道、乳房の癌、膀胱の癌、胆管、子宮内膜、子宮および卵巣の癌);乳癌および乳房の腫瘍(例えば、乳管および小葉型であって、非浸潤性(in situ)も);気道の腫瘍(例えば、小細胞および非小細胞癌、気

50

管支癌)、例としては、好ましくは、肺の非小細胞癌;扁平上皮細胞癌および肺の腺癌;頭頸部領域の腫瘍(例えば、咽頭、下咽頭、鼻咽頭、中咽頭、唇、口腔、舌および食道、頭頸部領域の扁平上皮細胞癌);尿路の腫瘍(膀胱、陰茎、腎臓、腎盂および尿管の腫瘍、膀胱の扁平上皮細胞癌)、例としては、さらに好ましくは、腎臓の腫瘍および膀胱の腫瘍;皮膚の腫瘍(扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚癌および非黒色腫の皮膚癌)、例としては、さらに好ましくは、黒色腫;内分泌腺および外分泌腺(例えば、甲状腺および副甲状腺、膵臓および唾液腺)の腫瘍、例としては、好ましくは膵臓の腫瘍;消化器官(例えば、食道、胃、胆嚢、小腸、大腸、直腸)の腫瘍、例としては、特に、結腸直腸の癌;および/または生殖器官の腫瘍(女性の子宮内膜、子宮頸部、卵巣、膣、外陰部および子宮の癌、ならびに/または男性の前立腺および精巣の癌)、例としては、より好ましくは子宮の癌である。

10

【0353】

ヒトにおいて十分記載されたこれらの疾患はまた、他の哺乳動物の相当する原因でも生じ得、これらは本発明の化合物で処置され得る。

【0354】

本発明の文脈においては、「処置、治療(treatment)」または「処置する、治療する(treat)」という用語は、従来の意味で用いられ、ある疾患または健康異常に対処、あるいはこれを低減、軽減または緩和するという目的で患者を世話し、介護して、看護すること、ならびに、この疾患、例えば、癌疾患などによって損なわれた生存条件を改善することを意味する。

20

【0355】

本発明はさらに、具体的には上述の疾患において、疾患の処置および/または予防のために本発明の化合物の使用を提供する。

【0356】

本発明はさらに、疾患、具体的には上述の疾患の処置および/または予防のための医薬の調製のための、本発明の化合物の使用を提供する。

【0357】

本発明はさらに、疾患、具体的には上述の疾患の処置および/または予防のための方法における、本発明の化合物の使用を提供する。

【0358】

本発明はさらに、疾患、具体的には上述の疾患の処置および/または予防のための方法であって、本発明の化合物の少なくとも1つの有効量を用いる方法を提供する。

30

【0359】

本発明の抗C4.4a結合剤-薬物複合体は好ましくは、患者において癌(ここで処置されるべき患者の癌細胞は、C4.4a発現を有する)を処置するために用いられる。C4.4a発現が癌細胞において健康な細胞よりも高い患者に処置を行うことがより好ましい。

【0360】

癌の処置に関して抗-C4.4a結合剤-薬物複合体に対して有利に応答する患者を特定する1方法は、患者の癌細胞におけるC4.4a発現を決定することを包含する。一実施形態では、C4.4a発現は、C4.4a遺伝子発現分析によって決定される。当業者には、例えば、RNA検出、定量的または定性的なポリメラーゼ連鎖反応または蛍光インサイチュハイブリダイゼーション(FISH)等の遺伝子発現分析のための方法は公知である。別の好ましい実施形態では、C4.4a発現は、抗-C4.4a抗体での免疫組織化学によって決定される。免疫組織化学は、好ましくはホルムアルデヒド固定組織で行われる。免疫組織化学における使用のための抗体は、複合体でも用いられる同じ抗体である。免疫組織化学における使用のための抗体は、二次抗体であり、これは好ましくは特異的に、C4.4a標的タンパク質を認識する。

40

【0361】

本発明による化合物は、それ自体で使用されてもよいし、または必要に応じて、1つ以

50

上の他の薬理的に活性な物質と組み合わせて（この組み合わせが望ましくなく、かつ許容されない副作用をもたらさない限り）使用されてもよい。従って、本発明はさらに、具体的には、上述の疾患の処置および／または予防のために、本発明の少なくとも1つの化合物および1つ以上のさらなる薬物を含む医薬を提供する。

【0362】

例えば、本発明の化合物は、癌疾患の処置のために、公知の抗増殖性、細胞増殖抑制性または細胞毒性の物質と組み合わされてもよい。例として挙げることができる組み合わせで適切な薬物は以下のとおりである：

アルデスロイキン、アレンドロン酸、アルファフェロン、アリトレチノイン、アロプリノール、アロプリム、アロキシ、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アミホスチン、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンズメト、アラネスプ、アルグラビン、亜ヒ酸、アロマシン、5-アザシチジン、アザチオプリン、BCGもしくはt i c e e B C G、ベスタチン、酢酸ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾン・ナトリウム、ベキサロテン、硫酸ブレオマイシン、プロクスウリジン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルシトニン、カンパス、カペシタビン、カルボプラチン、カソデックス、セフェソン、セルモロイキン、セルビジン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、クラドリピン、クロドロン酸、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノキソム、デカドロン、リン酸デカドロン、デレストロゲン、デニロイキン・ディフィトックス、デボメドロール、デスロレリン、デキスラゾキサン、ジエチルスチルベストロール、ジフルカン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、ドロナビノール、D W-166HC、エリガルド、エリテク、エレンス、エメンド、エビルピシン、エポエチン-アルファ、エポゲン、エプタプラチン、エルガミゾール、エストレース、エストラジオール、エストラムスチン・リン酸ナトリウム、エチニル・エストラジオール、エチオール、エチドロン酸、エトポフォス、エトポシド、ファドロゾール、ファルストン、フィルグラスチム、フィナステリド、フリグラスチム、フロクシウリジン、フルコナゾール、フルダラビン、5-フルオロデオキシウリジン・モノホスファート、5-フルオロウラシル（5-FU）、フルオキシメステロン、フルタミド、ホルメスタン、ホステアピン、ホテムスチン、フルベストラント、ガンマガルド、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、グリベック、グリアデル、ゴセレリン、グラニセトロン塩酸塩、ヒストレリン、ハイカムチン、ヒドロコルトン、エイルトロ-ヒドロキシノニルアデニン、ヒドロキシウレア、イブリツモマブ・チウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、インターフェロン α 、インターフェロン α 2、インターフェロン α -2A、インターフェロン α -2B、インターフェロン α -n1、インターフェロン α -n3、インターフェロン β 、インターフェロン γ -1a、インターロイキン-2、イントロンA、イレッサ、イリノテカン、キトリル、レンチナン・スルフェート、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、レボホリン酸カルシウム塩、レボトロイド、レボキシル、ロムスチン、ロニダミン、マリノール、メクロレタミン、メコバラミン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲステロール、メルファラン、メネスト、6-メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、メトビキス、ミルテホシン、ミノサイクリン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、モドレナール、ミオセト、ネダプラチン、ニューラスタ、ニューメガ、ノイボゲン、ニルタミド、ノルバデックス、NSC-631570、OCT-43、オクトレオチド、オndanセトロン塩酸塩、オラブレド、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペジアブレド、ペグアスパラガーゼ、ペガシス、ペントスタチン、ピシバニール、ピロカルピン塩酸塩、ピラルビシン、プリカマイシン、ポルフィマー・ナトリウム、プレドニムスチン、プレドニソロン、プレドニゾン、プレマリン、プロカルバジン、プロクリット、ラルチトレキセド、レビフ、レニウム-186エチドロン酸、リツキシマブ、ロフェロン-A、ロムルチド、サラゲン、サンドスタチン、サルグラモスチム、セムスチン、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソルーメドロール、ストレプトゾシン、ストロンチウム-89クロライド、シントロイド、タモキシフェン、タムスロシン、タソネルミン、タストラクトン、タキソテール、テセロイキン、テモゾロミド、テニポシド、プロピオン酸テスト

10

20

30

40

50

ステロン、テストレド、チオグアニン、チオテパ、チロトロピン、チルドロン酸、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、タスツズマブ、テオスルファン、トレチノイン、トレキサール、トリメチルメラミン、トリメトレキサート、トリプトレリン・アセテート、トリプトレリン・パモエート、UFT、ウリジン、バルルビシン、ベスナリノン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ビルリジン、ザインカード、ジノスタチン・スチマラマー、ゾフラン；ABI-007、アコルピフェン、アクチンムン、アフィニタク、アミノプテリン、アルゾキシフェン、アソプリスニル、アタメスタン、アトラセンタン、アバスチン、BAY43-9006（ソラフェニブ）、CCI-779、CDC-501、セレブレックス、セツキシマブ、クリスナツール、シプロテロン・アセタート、デシタビン、DN-101、ドキシソルビシン-MTC、dSLIM、デュタステライド、エドテカリン、エフロルニチン、エキサテカン、フェンレチニド、ヒスタミン二塩酸塩、ヒストレリン・ハイドロゲル・インプラント、ホルミウム-166 DOTMP、イバンドロン酸、インターフェロン γ 、イントロン-PEG、イキサベピロン、キーホール・リンペット・ヘモシアニン、L-651582、ランレオチド、ラソホキシフェン、リブラ、ロナファルニブ、ミプロキシフェン、ミノドロナート、MS-209、リボソームMTP-PE、MX-6、ナファレリン、ネモルビシン、ネオバスタット、ノラトレキセド、オブリメルセン、onco-TCS、オシデム、パクリタキセル・ポリグルタメート、パミドロン酸二ナトリウム、PN-401、QS-21、クアゼパム、R-1549、ラロキシフェン、ランビルナーゼ、13-cis-レチノイン酸、サトラプラチン、セオカルシツール、T-138067、タルセバ、タキソプレキシン、チモシン α 1、チアゾフリン、チピファルニブ、チラパザミン、TLK-286、トレミフェン、TransMID-107R、バルスポダル、バプレオチド、バタラニブ、ベルテポルフィン、ビンフルニン、Z-100、ゾレドロン酸、およびこれらの組合せ。

【0363】

好ましい実施形態では、本発明の化合物は、例えば（この列挙は最終的ではないが）以下等の抗過剰増殖性の薬剤と組み合わせられてもよい：

アミノグルテチミド、L-アスパラギナーゼ、アザチオプリン、5-アザシチジン、ブレオマイシン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、コラスパーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、2', 2'-ジフルオロデオキシシチジン、ドセタキセル、ドキシソルビシン（アドリアマイシン）、エピルビシン、エポチロン、およびその誘導体、エリスローヒドロキシノニルアデニン、エチニル-エストラジオール、エトポシド、リン酸フルダラビン、5-フルオロデオキシウリジン、5-フルオロデオキシウリジン-リン酸塩、5-フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ヘキサメチルメラミン、ヒドロキシウレア、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、イダルビシン、イフォスアミド、インターフェロン、イリノテカン、ロイコボリン、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、6-メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、パクリタキセル、ペントスタチン、N-ホスホノアセチル-L-アスパラギン酸（PALA）、プリカマイシン、プレドニゾロン、プレドニゾン、プロカルバジン、ラロキシフェン、セムスチン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、テニポシド、プロピオン酸テストステロン、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トリメチルメラミン、ウリジン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよびビノレルビン。

【0364】

本発明の化合物はまた、極めて有望な方式で、抗体（例えば、アバスチン、リツキサン、エルビツクス（erbitux）、ハーセプチン）等の生物学的治療剤と組み合わせられてもよい。本発明の化合物をまた、血管形成に対する治療剤と、例えば、アバスチン、アキシチニブ、レセンチン、レゴラフェニブ、ソラフェニブまたはスニチニブなどと組み合わせることで正の効果を達成してもよい。プロテアソームのおよびmTORのインヒビターとの、および抗ホルモンおよびステロイドの代謝性酵素インヒビターとの組み合わせ

10

20

30

40

50

せは、それらの副作用のプロフィールが有利であるおかげで、同様に特に適切である。

【0365】

一般には、以下の目的が、本発明の化合物と、細胞増殖抑制作用または細胞毒性作用を有する他の因子との組み合わせで探究され得る：

- －腫瘍の増殖を遅らせるか、腫瘍の大きさを減少するか、または腫瘍の完全な排除において、個々の薬物での処置と比較して活性の改善；
- －単独療法よりも低用量で用いられる化学療法剤を使用するという能力；
- －個々の投与と比較して副作用の少ない、より耐受性の治療という能力；
- －広範なスペクトルの腫瘍の処置の能力；
- －治療に対する高い奏功率の達成；
- －現行の標準的治療と比較して患者の長い生存時間。

10

【0366】

本発明による化合物はさらに、放射線療法および／または外科的介入と組み合わせて使用されてもよい。

【0367】

本発明はさらに、本発明の少なくとも1つの化合物を含む医薬を、慣習的に1つ以上の不活性な、非毒性の薬学的に安定な賦形剤とともに提供し、および上述の目的のためのそれらの使用を提供する。

【0368】

本発明の化合物は、全身におよび／または局所的に作用し得る。それらは、この目的に関して適切な方式で、例えば、経口的に、非経口的に、肺に、経鼻的に、舌下に、舌側に、口腔内に、直腸に、経皮的に (dermally)、経皮的に (transdermally)、結膜に、眼に、またはインプラントもしくはステントとして投与されてもよい。

20

【0369】

本発明の化合物は、これらの投与経路に適切な投与型で投与されてもよい。

【0370】

先行技術によって機能する投与型であって、本発明の化合物を急速に、および／または改変された方式で放出し、本発明の化合物を結晶型、および／または非晶質型でおよび／または可溶化型で含む投与型が、経口投与のために適切であり、これは、例えば、錠剤 (例えば、胃液に耐性であり、遅延して溶解されるか、または不溶性であって本発明の化合物の放出を制御するコーティングによってコーティングされていない錠剤またはコーティングされた錠剤)、フィルム／オブラートまたは錠剤 (口腔内で急速に分解する)、フィルム／凍結乾燥物、カプセル (例えば、硬性または軟性のゼラチンカプセル)、フィルムコーティングされた錠剤、顆粒、ペレット、散剤、エマルジョン、懸濁液、エアロゾルまたは液剤である。

30

【0371】

非経口投与は、(例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内または腰椎内での) 吸収工程を回避して達成されても、または (例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内での) 吸収工程を含めて達成されてもよい。非経口投与に適する投与形態は、液剤、懸濁剤、エマルジョン、凍結乾燥剤または滅菌散剤の形態の注射および点滴用製剤を包含する。

40

【0372】

他の投与経路について、例えば、吸入用医薬型 (粉末吸入器、噴霧器を含む)、点鼻薬、液剤またはスプレー、舌に、舌下にまたは口腔内に投与するための錠剤、フィルム／オブラートまたはカプセル、坐剤、耳または眼用の製剤、腔用カプセル、水性懸濁液 (ローション、振盪混合物)、親油性懸濁剤、軟膏、クリーム、経皮治療システム (例えば、パッチ)、乳液、ペースト、泡状物、散布用散剤、インプラントまたはステントが適切である。

【0373】

経口または非経口投与、特に経口投与および静脈内投与が好ましい。

50

【0374】

本発明の化合物は、上記した投与形態に変換され得る。このことは、不活性かつ非毒性の薬学的に適切な賦形剤と混合することにより、それ自体公知の方法で達成され得る。これらの賦形剤としては、とりわけ、担体物質（例えば、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール）、溶媒（例えば、液体ポリエチレングリコール）、乳化剤および分散剤または湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート）、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成および天然のポリマー（例えば、アルブミン）、安定化剤（例えば、酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸）、着色剤（例えば、無機色素、例えば酸化鉄など）ならびに矯味剤および／または矯臭剤が挙げられる。

【0375】

10

一般に、有効な結果を達成するのに、非経口投与の場合では、約0.001～1mg／体重kg、好ましくは約0.01～0.5mg／体重kgの量を投与するのが有利であることが判明した。経口投与の場合、その投薬量は約0.01～100mg／体重kg、好ましくは約0.01～20mg／体重kg、極めて特に好ましくは0.1～10mg／体重kgである。

【0376】

それにもかかわらず、必要に応じて、特に体重、投与経路、有効成分に対する個々の応答、製剤の性質および投与を行う時点または間隔に依存して、この用量は上記の量から逸脱してもよい。従って、上記の最小量より少なくても十分な場合があってもよく、一方では上記した上限を越えなければならない場合もある。相対的に大量に投与する場合、これらの量を1日にわたって複数の個々の用量に分割することが望ましいこともある。

20

【0377】

以下の実施例は本発明を例示するものである。本発明はその実施例に限定されない。

【0378】

以下の試験および実施例におけるパーセンテージの図は、特記しない限り、重量パーセントであり；部は重量部である。液体／液体溶液の溶媒割合、希釈割合および濃度の値は、各々の場合に、容量を基準とする。

【実施例】

【0379】

A. 実施例

30

略語および頭字語：

【表 3 - 1】

A 4 3 1 N S	ヒト腫瘍細胞株
A 5 4 9	ヒト腫瘍細胞株
A B C B 1	A T P 結合カセットサブファミリーBのメンバー1 (P - g p および M D R 1 について同義)
a b s .	絶対値
A D C	抗体-薬物-複合体
A c	アセチル
a q .	水性、水溶液
A T P	アデノシン三リン酸
B C R P	乳癌耐性タンパク質、流出輸送体
B o c	t e r t - ブトキシカルボニル
b r .	ブロード (NMRにおいて)
E x .	実施例
c a .	およそ (c i r c a)、ほぼ、約
C A I X	カルボヒドラーゼ I X
C I	化学イオン化 (MSにおいて)
d	二重線 (NMRにおいて)
d	日数
T L C	薄層クロマトグラフィー
D C I	直接化学イオン化 (MSにおいて)
d d	二重の二重線 (NMRにおいて)
D M A P	4 - N, N - ジメチルアミノピリジン
D M E	1, 2 - ジメトキシエタン
D M E M	ダルベッコ改変イーグル培地 (細胞培養用の標準化栄養培地)
D M F	N, N - ジメチルホルムアミド
D M S O	ジメチルスルホキシド
D P B S, D - P B S, P B S	ダルベッコリン酸緩衝化生理食塩水 P B S = D P B S = D - P B S, p H 7. 4, (S i g m a より)、 N o. D 8 5 3 7 組成: 0. 2 g K C l 0. 2 g K H ₂ P O ₄ (無水) 8. 0 g N a C l 1. 1 5 g N a ₂ H P O ₄ (無水) H ₂ Oで1 Lにする
d t	三重線の二重線 (NMRにおいて)
D T T	D L - ジチオスレイトール
E D C	N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド 塩酸塩
E G F R	上皮成長因子レセプター
E I	電子衝撃イオン化 (MSにおいて)
E L I S A	酵素結合免疫吸着アッセイ
e q .	当量

10

20

30

40

【表 3 - 2】

ESI	エレクトロスプレーイオン化 (MSにおいて)
ESI-MicroTof q	ESI-MicroTof q (質量分析計の名称であって、Tof=飛行時間であり、q=四重極である)
FCS	ウシ胎仔血清
Fmoc sat.	(9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル
GTP	グアノシン5'-三リン酸塩
h	時間数
HATU	O-(7-アザ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
HCT-116	ヒト腫瘍細胞株
HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-エタンスルホン酸
HOAc	酢酸
HOBt	1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール水和物
HOSu	N-ヒドロキシスクシンイミド
HPLC	高圧、高性能液体クロマトグラフィー
HT29	ヒト腫瘍細胞株
IC ₅₀	最大半分阻害濃度
i. m.	筋肉内、筋肉内への投与
i. v.	静脈内、静脈内への投与
conc.	濃度
LC-MS	液体クロマトグラフィー-カップリング質量分析法
LLC-PK1細胞	Lewis 肺癌ブタ腎臓細胞株
L-MDR	ヒトMDR1トランスフェクトLLC-PK1細胞
m	多重線 (NMRにおいて)
MDR1	多剤耐性タンパク質1
min	分
MS	質量分析法
MTT	3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニル-2H-テトラゾリウムブロミド
NCI-H292	ヒト腫瘍細胞株
NCI-H520	ヒト腫瘍細胞株
NMM	N-メチルモルホリン
NMP	N-メチル-2-ピロリジノン
NMR	核磁気共鳴分光法
NMRI	マウス株、Naval Medical Research Institute (NMRI) より
Nudeマウス	実験動物
NSCLC	非小細胞肺癌 (非小細胞気管支癌)

10

20

30

40

【表 3 - 3】

PBS	リン酸緩衝化生理食塩水
Pd/C	活性炭上のパラジウム
P-gp	P-糖タンパク質、輸送体タンパク質
PNGase F	糖排除のための酵素
quant.	定量的 (収率に関して)
quart	四重線 (NMRにおいて)
quint	五重線 (NMRにおいて)
Rf	保持指数 (TLCに関して)
RT	室温
Rt	保持時間 (HPLCに関して)
s	一重線 (NMRにおいて)
s. c.	皮下、皮膚の下への投与
SCC-4	ヒト腫瘍細胞株
SCC-9	ヒト腫瘍細胞株
SCIDマウス	重症複合型免疫不全のある実験用マウス
t	三重線 (NMRにおいて)
tert	三級
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
UV	紫外分光法
v/v	容積比 (溶液の)
Z	ベンジルオキシカルボニル

【0380】

HPLCおよびLC-MS法:

方法1 (LC-MS):

装置: Waters Acquity SQD UPLCシステム; カラム: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50mm $\times$ 1mm; 溶出剤 A: 1 lの水+0.25 mlの99%の強度のギ酸、溶出剤 B: 1 lのアセトニトリル+0.25 mlの99%の強度のギ酸; 勾配: 0.0分の90%のA $\rightarrow$ 1.2分の5%のA $\rightarrow$ 2.0分の5%のA; 流速: 0.40 ml/分; オープン: 50 $^{\circ}$ C; UV検出: 210-400 nm。

【0381】

方法2 (LC-MS):

装置: Waters UPLC Acquityを備えたMicromass Quattro Premier; カラム: Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50mm $\times$ 1mm; 溶出剤 A: 1 lの水+0.5 mlの50%の強度のギ酸、溶出剤 B: 1 lのアセトニトリル+0.5 mlの50%の強度のギ酸; 勾配: 0.0分の90%のA $\rightarrow$ 0.1分の90%のA $\rightarrow$ 1.5分の10%のA $\rightarrow$ 2.2分の10%のA; 流速: 0.33 ml/分; オープン: 50 $^{\circ}$ C; UV検出: 210 nm。

【0382】

方法3 (LC-MS):

装置: HPLC Agilentシリーズ 1100を備えたMicromass Quattro Micro MS; カラム: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20mm $\times$ 4mm; 溶出剤 A: 1 lの水+0.5 mlの50%の強度のギ酸、溶出剤 B: 1 lのアセトニトリル+0.5 mlの50%の強度のギ酸; 勾配: 0.0分の1

00%のA→3.0分の10%のA→4.0分の10%のA→4.01分の100%のA
(流速 2.5ml/分)→5.00分の100%のA;オープン:50℃;流速:2ml/分;UV検出:210nm。

【0383】

方法4 (LC-MS) :

MS装置: Micromass ZQ; HPLC装置: HP 1100シリーズ; UV
DAD; カラム: Phenomenex Gemini 3μ 30mm×3.00mm; 溶出剤A: 1lの水+0.5mlの50%の強度のギ酸、溶出剤B: 1lのアセト
ニトリル+0.5mlの50%の強度のギ酸; 勾配: 0.0分の90%のA→2.5分の3
0%のA→3.0分の5%のA→4.5分の5%のA; 流速: 0.0分の1ml/分→2
.5分/3.0分/4.5分の2ml/分; オープン: 50℃; UV検出: 210nm。

10

【0384】

方法5 (LC-MS) :

装置: HP 1090シリーズ II; カラム: Merck Chromolith
SpeedROD RP-18e, 50mm×4.6mm; 予備カラム: Merck C
hromolith Guard Cartridge Kit RP-18e, 5mm
×4.6mm; 注入容積: 5μl; 溶出剤A: 水に含有される70%のHClO₄ (4m
l/リットル)、溶出剤B: アセトニトリル; 勾配: 0.00分の20%のB→0.50
分の20%のB→3.00分の90%のB→3.50分の90%のB→3.51分の20
%のB→4.00分の20%のB; 流速: 5ml/分; カラム温度: 40℃。

20

【0385】

方法6 (LC-MS) :

装置: DAD 996を備えるWaters 2695; カラム: Merck Chr
omolith SpeedROD RP-18e, 50mm×4.6mm; Ord. N
o.: 1.51450.0001, 予備カラム: Merck Chromolith G
uard Cartridge Kit RP-18e, 5mm×4.6mm; Ord.
No.: 1.51470.0001、溶出剤A: 水に含有される70%のHClO₄ (4
ml/リットル)、溶出剤B: アセトニトリル; 勾配: 0.00分の5%のB→0.50
分の5%のB→3.00分の95%のB→4.00分の95%のB; 流速: 5ml/分。

30

【0386】

方法7 (LC-MS) :

MS装置: Waters ZQ; HPLC装置: Agilent 1100シリーズ;
UV DAD; カラム: Thermo Hypersil GOLD 3μ 20mm×
4mm; 溶出剤A: 1lの水+0.5mlの50%の強度のギ酸、溶出剤B: 1lのアセ
トニトリル+0.5mlの50%の強度のギ酸; 勾配: 0.0分の100%のA→3.0
分の10%のA→4.0分の10%のA→4.1分の100%のA (流速 2.5ml/分)
; オープン: 55℃; 流速: 2ml/分; UV検出: 210nm。

【0387】

方法8 (LC-MS) :

MS装置: Waters ZQ; HPLC装置: Agilent 1100シリーズ;
UV DAD; カラム: Thermo Hypersil GOLD 3μ 20mm×
4mm; 溶出剤A: 1lの水+0.5mlの50%の強度のギ酸、溶出剤B: 1lのアセ
トニトリル+0.5mlの50%の強度のギ酸; 勾配: 0.0分の100%のA→2.0
分の60%のA→2.3分の40%のA→3.0分の20%のA→4.0分の10%のA
→4.2分の100%のA (流速2.5ml/分); オープン: 55℃; 流速: 2ml/分
; UV検出: 210nm。

40

【0388】

方法9 (LC-MS) :

装置: Waters Acquity SQD UPLCシステム; カラム: Wate
rs Acquity UPLC HSS T3 1.8μ 50mm×1mm; 溶出剤

50

A : 1 l の水 + 0 . 2 5 m l の 9 9 % の強度のギ酸、溶出剤 B : 1 l のアセトニトリル + 0 . 2 5 m l の 9 9 % の強度のギ酸 ; 勾配 : 0 . 0 分の 9 5 % の A → 6 . 0 分の 5 % の A → 7 . 5 分の 5 % の A ; オープン : 5 0 °C ; 流速 : 0 . 3 5 m l / 分 ; UV 検出 : 2 1 0 - 4 0 0 n m 。

【0389】

方法10 (LC-MS) :

装置 : A g i l e n t 1 2 0 0 シリーズ ; カラム : A g i l e n t E c l i p s e X D B - C 1 8 5 μ 4 . 6 m m × 1 5 0 m m ; 予備カラム : P h e n o m e n e x K r u d K a t c h e r D i s p o s a b l e P r e - C o l u m n ; 注入容積 : 5 μ l ; 溶出剤 A : 1 l の水 + 0 . 0 1 % のトリフルオロ酢酸 ; 溶出剤 B : 1 l のアセトニトリル + 0 . 0 1 % のトリフルオロ酢酸 ; 勾配 : 0 . 0 0 分の 1 0 % の B → 1 . 0 0 分の 1 0 % の B → 1 . 5 0 分の 9 0 % の B → 5 . 5 分の 1 0 % の B ; 流速 : 2 m l / 分 ; カラム温度 : 3 0 °C 。

10

【0390】

全ての反応物または試薬 (その調製は、下に明確には記載されていない) に関して、それらは、一般的に入手可能な供給源から市販されている。全ての他の反応物または試薬 (r e a c e n t) (その調製は、同様に、下には記載されておらず、市販はされていないかまたは一般的には入手できない供給源から得られた) に関して、それらの調製を記載している公表文献に対して言及する。

【0391】

方法11 (LC-MS) :

装置 : W a t e r s A C Q U I T Y S Q D U P L C システム ; カラム : W a t e r s A c q u i t y U P L C H S S T 3 1 . 8 μ 3 0 × 2 m m ; 溶出剤 A : 1 l の水 + 0 . 2 5 m l の 9 9 % の強度のギ酸、溶出剤 B : 1 l のアセトニトリル + 0 . 2 5 m l の 9 9 % の強度のギ酸 ; 勾配 : 0 . 0 分の 9 0 % の A → 1 . 2 分の 5 % の A → 2 . 0 分の 5 % の A オープン : 5 0 °C ; 流速 : 0 . 6 0 m l / 分 ; UV 検出 : 2 0 8 - 4 0 0 n m 。

20

【0392】

方法12 (HPLC) :

装置 : カラムオープンおよび DAD を備えた A g i l e n t 1 2 0 0 シリーズ ; カラム : M e r c k C h r o m o l i t h S p e e d R O D R P - 1 8 e , 5 0 m m × 4 . 6 m m ; O r d . N o . : 1 . 5 1 4 5 0 . 0 0 0 1 ; 予備カラム : M e r c k C h r o m o l i t h G u a r d C a r t r i d g e K i t (カートリッジ キット) R P - 1 8 e , 5 m m × 4 . 6 m m ; O r d . N o . : 1 . 5 1 4 7 0 . 0 0 0 1 ; 溶出剤 A : 水に含有される 7 0 % の H C l O ₄ (4 m l / リットル)、溶出剤 B : アセトニトリル ; 勾配 : 0 . 0 0 分の 5 % の B → 0 . 5 0 分の 5 % の B → 3 . 0 0 分の 9 5 % の B → 4 . 0 0 分の 9 5 % の B ; 流速 : 5 m l / 分 ; カラム温度 : 3 0 °C 。

30

【0393】

方法13 (LC-MS) :

MS 装置 : W a t e r s (M i c r o m a s s) Q u a t t r o M i c r o ; 装置 H P L C : A g i l e n t 1 1 0 0 シリーズ ; カラム : Y M C - T r i a r t C 1 8 3 μ 5 0 × 3 m m ; 溶出剤 A : 1 l の水 + 0 . 0 1 モルの炭酸アンモニウム、溶出剤 B : 1 l のアセトニトリル ; 勾配 : 0 . 0 分の 1 0 0 % の A → 2 . 7 5 分の 5 % の A → 4 . 5 分の 5 % の A ; オープン : 4 0 °C ; 流速 : 1 . 2 5 m l / 分 ; UV 検出 : 2 1 0 n m 。

40

【0394】

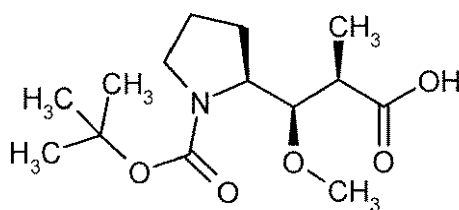
出発化合物および中間体 :

出発化合物1

(2 R, 3 R) - 3 - [(2 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - メチルプロパン酸 (B o c - ドラプロイン)

50

【化 4 0 2】



表題の化合物は、文献の方法によって種々の方法で調製され得る；例えば、Pettitら、*Synthesis* 1996, 719；Shioiriら、*Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 931；Shioiriら、*Tetrahedron* 1993, 49, 1913；Kogaら、*Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 2395；Vidalら、*Tetrahedron* 2004, 60, 9715；Poncetら、*Tetrahedron* 1994, 50, 5345を参照のこと。これは、遊離の酸として、またはジシクロヘキシルアミンとの1：1の塩として調製された。

10

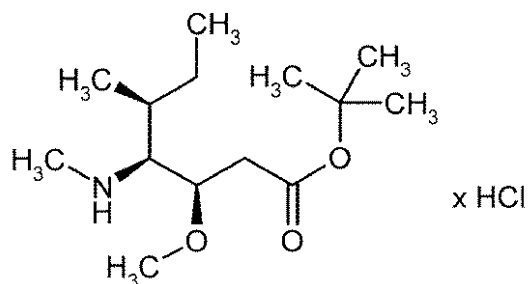
【0395】

出発化合物 2 a

tert-ブチル (3R, 4S, 5S) - 3-メトキシ-5-メチル-4-(メチルアミノ)ヘプタノエートヒドロクロライド
(ドライソロイシン-OtBu×HCl)

20

【化 4 0 3】



30

表題の化合物は、文献の方法によって種々の方法で調製され得る；例えば、Pettitら、*J. Org. Chem.* 1994, 59, 1796；Kogaら、*Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 2395；Shioiriら、*Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 931；Shioiriら、*Tetrahedron* 1993, 49, 1913を参照のこと。

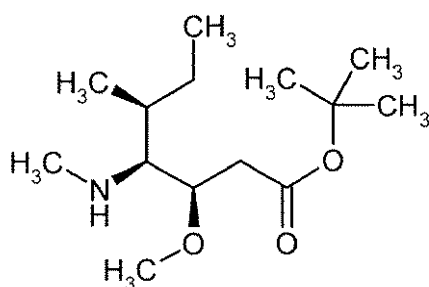
【0396】

出発化合物 2 b

tert-ブチル (3R, 4S, 5S) - 3-メトキシ-5-メチル-4-(メチルアミノ)ヘプタノエート (ドライソロイシン-O^tBu)

40

【化 4 0 4】



10

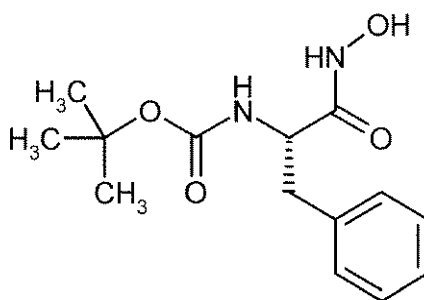
この化合物は、1 N 塩酸の添加なしに水素化を行った以外は、出発化合物 2 a と同様に調製した。

【 0 3 9 7】

出発化合物 3

N α - (t e r t - ブトキシカルボニル) - N - ヒドロキシル、 - フェニルアラニンアミド

【化 4 0 5】



20

表題の化合物は、文献の方法によって調製した (A. R i t t e r ら、J. O r g. C h e m. 1 9 9 4, 5 9, 4 6 0 2)。

収率：7 5 0 m g (理論値の 7 5 %)

30

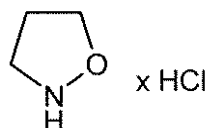
L C - M S (方法 3) : R_t = 1. 6 7 分 ; M S (E S I p o s) : m / z = 2 8 1 (M + H)⁺。

【 0 3 9 8】

出発化合物 4

1, 2 - オキサゾリジンヒドロクロライド

【化 4 0 6】



40

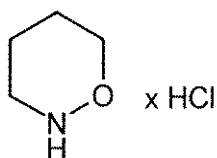
表題の化合物は、文献の方法によって調製され得る (例えば、H. K i n g, J. C h e m. S o c. 1 9 4 2, 4 3 2 を参照のこと) ; これは市販もされている。

【 0 3 9 9】

出発化合物 5

1, 2 - オキサジナンヒドロクロライド

【化 4 0 7】



表題の化合物は、文献の方法によって調製され得る（例えば、H. King, J. Chem. Soc. 1942, 432を参照のこと）。

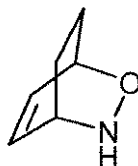
【0 4 0 0】

10

出発化合物 6

2-オキサー-3-アザビシクロ [2.2.2] オクト-5-エン

【化 4 0 8】



20

表題の化合物は、文献の方法によってBoc保護型で調製してもよい（例えば、C. Johnsonら、Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2059を参照のこと）；脱保護は、トリフルオロ酢酸での処理および引き続く中和によって慣習的な方法で達成された。

収率：149mg（理論値の89%）

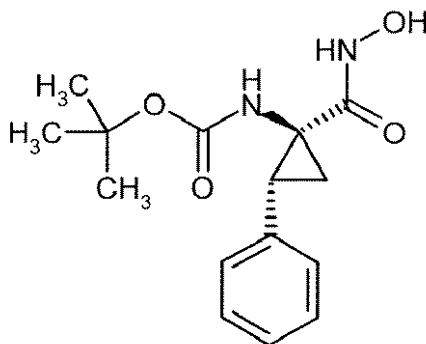
【0 4 0 1】

出発化合物 7

tert-ブチル (1S, 2R) -1- (ヒドロキシカルバモイル) -2-フェニルシクロプロピルカルバメート

【化 4 0 9】

30



40

表題の化合物は、市販の (1S, 2R) -1- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -2-フェニルシクロプロパンカルボン酸 (C. Cattivieiraら、Chirality 1999, 11, 583) から出発して文献の方法によって調製した (A. Ritterら、J. Org. Chem. 1994, 59, 4602)。

収率：339mg（理論値の59%）

LC-MS（方法1）：R_t = 0.82分；MS（ESI pos）：m/z = 293（M+H）⁺。

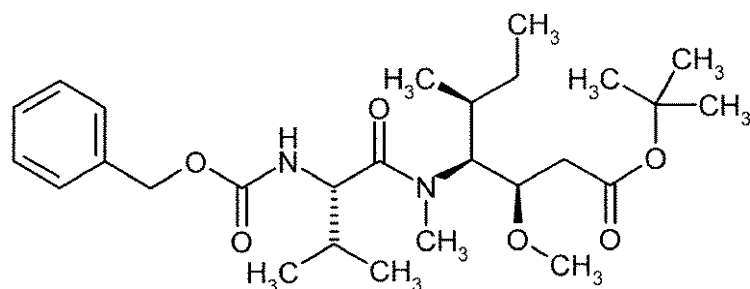
【0 4 0 2】

中間体 1

tert-ブチル (3R, 4S, 5S) -4- [{N- [(ベンジルオキシ) カルボニ

50

ル] - L-バリン} (メチル) アミノ] - 3-メトキシ-5-メチルヘプタノエート
【化410】



10

10.65 g (41.058 mmol) の tert-ブチル (3R, 4S, 5S) - 3-メトキシ-5-メチル-4-[(メチルアミノ)ヘプタノエート (出発化合物 2b) を、250 ml のジクロロメタンに採取して、その溶液を -10℃ まで冷却した。次いで、攪拌しながら、10.317 g (41.058 mmol) の N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-L-バリン、16.866 g (61.586 mmol) の 2-ブロモ-1-エチルピリジニウムテトラフルオロホウ酸塩 (BEP) および 28.6 ml の N,N-ジイソプロピルエチルアミンを添加して、その混合物を引き続き RT で 20 時間攪拌した。次いで、その反応混合物を、ジクロロメタンで希釈して、飽和塩化ナトリウム溶液とともに 2 回振盪して、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮した。その残渣を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって、4:1 の石油エーテル/酢酸エチルを溶出剤として用いて精製した。対応する画分を濃縮して、その残渣を、高真空下で一晩乾燥した。10.22 g (理論値の 51%) の表題の化合物を、黄色っぽい油状物として得た。HPLC (方法 5) : $R_t = 2.3$ 分;

20

LC-MS (方法 2) : $R_t = 1.59$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 493$ ($M+H$)⁺。

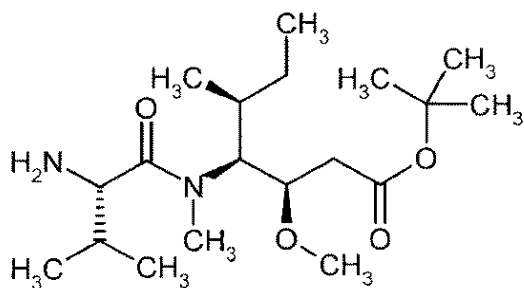
【0403】

中間体 2

tert-ブチル (3R, 4S, 5S) - 3-メトキシ-5-メチル-4-[(メチル (L-バリン) アミノ)ヘプタノエート

30

【化411】



40

500 mg (1 mmol) の tert-ブチル (3R, 4S, 5S) - 4-[{N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-L-バリン} (メチル) アミノ] - 3-メトキシ-5-メチルヘプタノエート (中間体 1) を、50 ml のメタノール中に溶解して、活性炭上での 100 mg の 10% のパラジウムの添加後、標準の水素圧下で、RT で 1 時間水素化した。次いでその触媒をろ過して、その溶媒を減圧下で除去した。これによって 370 mg (定量的) の表題の化合物を、実質的に無色の油状物として得た。

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.59$ 分;

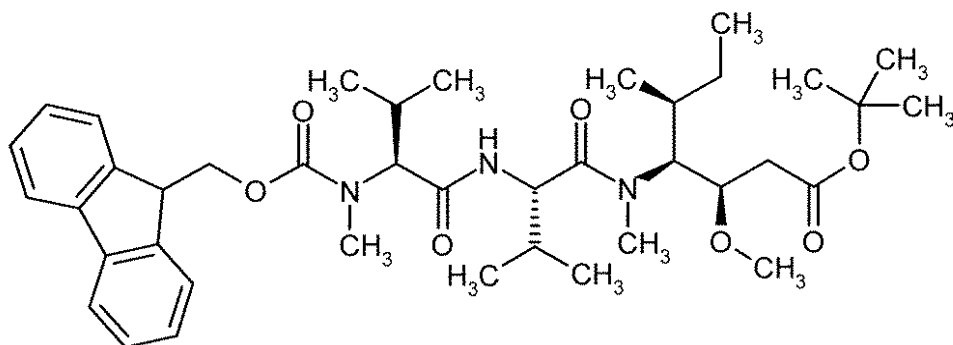
LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.74$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 359$ ($M+H$)⁺。

【0404】

50

中間体 3

N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-tert-ブトキシ-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド
【化412】



10

4.64 g (13.13 mmol) の N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリンを、20 ml の DMF に溶解して、連続して 4.28 g (11.94 mmol) の tert-ブチル (3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-5-メチル-4-[メチル(L-バリル)アミノ]ヘプタノエート (中間体 2)、2.75 g (14.33 mmol) の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド、および 2.2 g (14.33 mmol) の 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物と混合した。この混合物を、RTで一晩攪拌した。次いで、その反応混合物を、半飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルの混合物中に注いだ。その有機相を除去し、連続して飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過して、濃縮した。その残渣を、さらに精製することなく、次の段階で直接用いた。

20

収率：9.1 g (定量的、60%という純度)

HPLC (方法 5) : $R_t = 2.7$ 分 ;

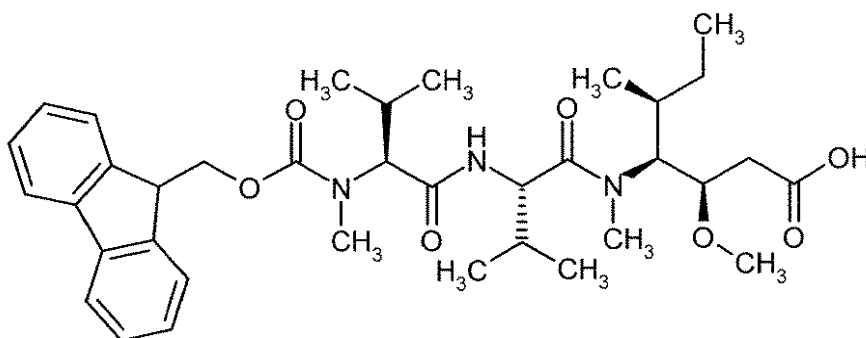
LC-MS (方法 2) : $R_t = 1.99$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 694$ (M+H)⁺。

30

【0405】

中間体 4

N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリル-N-[(2R, 3S, 4S)-1-カルボキシ-2-メトキシ-4-メチルhexan-3-イル]-N-メチル-L-バリンアミド
【化413】



40

9.1 g の粗生成物 N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-tert-ブトキシ-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

50

(中間体 3) を、56.6 ml のジクロロメタンに採取し、56.6 ml のトリフルオロ酢酸を添加し、その混合物を RT で 2 時間攪拌した。引き続き、その反応混合物を減圧下で濃縮し、残りの残渣を、フラッシュクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン、3 : 1 のジクロロメタン／酢酸エチルおよび 15 : 5 : 0.5 のジクロロメタン／酢酸エチル／メタノールを溶出剤として用いて精製した。対応する画分および濃縮物の精製後、5.8 g (理論値の 86%) の表題の化合物を無色の泡状物として得た。HPLC (方法 5) : $R_t = 2.2$ 分;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.3$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 638$ ($M+H$)⁺。

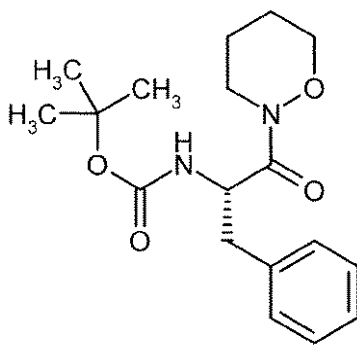
【0406】

10

中間体 5

tert-ブチル (2S)-1-(1,2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イルカルバメート

【化 414】



20

500 mg (1.9 mmol) の N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニンを、10 ml の DMF に溶解し、連続して、466 mg (3.8 mmol) の 1,2-オキサジナンヒドロクロライド (出発化合物 5)、433 mg (2.3 mmol) の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド、382 mg (2.8 mmol) の 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物および 731 mg (5.7 mmol) の N,N-ジイソプロピルエチルアミンと混合した。その混合物を RT で一晩攪拌した。次いで、この反応混合物を、半飽和の塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルの混合物中に注いだ。この有機相を取り出して、連続して、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥して、ろ過して、濃縮した。620 mg (理論値の 98%) の表題の化合物を得た。

30

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.8$ 分;

LC-MS (方法 2) : $R_t = 1.62$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 235$ ($M-C_4H_8-CO_2+H$)⁺。

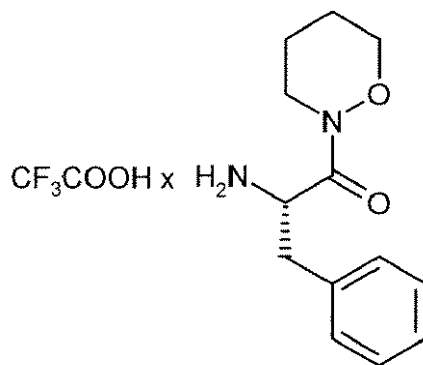
【0407】

中間体 6

(2S)-2-アミノ-1-(1,2-オキサジナン-2-イル)-3-フェニルプロパン-1-オントリフルオロアセテート

40

【化 4 1 5】



10

620 mg (1.85 mmol) の *tert*-ブチル (2*S*)-1-(1,2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イルカルバメート (中間体5) を、5 ml のジクロロメタン中に採取して、10 ml のトリフルオロ酢酸を添加し、その混合物を、RTで30分間攪拌した。引き続き、その反応混合物を、減圧下で濃縮して、残りの残渣を、水/アセトニトリルから凍結乾燥した。この方法では、779 mg (理論値の91%) の表題の化合物を、無色の泡状物として得た。

HPLC (方法5) : $R_t = 0.45$ 分;

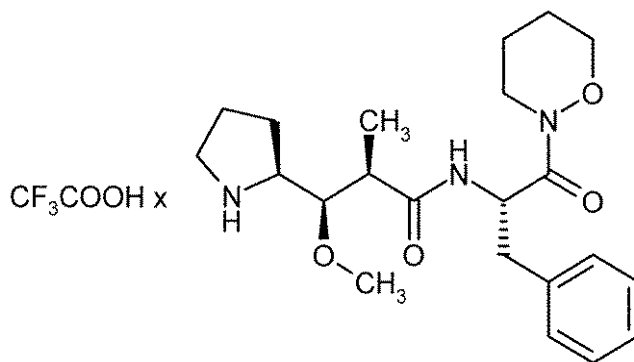
LC-MS (方法3) : $R_t = 1.09$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 235$ (20 $M+H$)⁺。

【0408】

中間体7

(2*R*, 3*R*)-3-メトキシ-2-メチル-N-[(2*S*)-1-(1,2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]-3-[(2*S*)-ピロリジン-2-イル]プロパンアミドトリフルオロアセテート

【化 4 1 6】



30

360 mg (1.25 mmol) の (2*R*, 3*R*)-3-[(2*S*)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]-3-メトキシ-2-メチルプロパン酸 (出発化合物1) を、10 ml のDMFに採取し、連続して、579.2 mg (1.25 mmol) の (2*S*)-2-アミノ-1-(1,2-オキサジナン-2-イル)-3-フェニルプロパン-1-オントリフルオロアセテート (中間体6)、714.5 mg (1.88 mmol) の *O*-(7-アザ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リン酸塩 (HATU) および655 μ l の *N,N*-ジイソプロピルエチルアミンと混合した。その混合物を、RTで16時間攪拌した。次いで、その反応混合物を濃縮し、その残渣を、酢酸エチル中に採取して、5%のクエン酸水溶液と、次いで5%の炭酸水素ナトリウム水溶液と、引き続き飽和塩化ナトリウム溶液と素早く振盪することによって抽出した。この有機相を濃縮して、その残渣を、シリカ

40

50

ゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって、16 : 4ジクロロメタン／メタノールを溶出剤として用いて精製した。対応する画分をあわせて、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を高真空下で乾燥した後、503.5mg（理論値の74%）のBoc保護の中間体tert-ブチル（2S）-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-カルボン酸塩を得た。

HPLC（方法12）： $R_t = 2.0$ 分；

LC-MS（方法1）： $R_t = 1.12$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 504$ （ $M+H$ ）⁺。

10

503mg（1mmol）のこの中間体を、20mlのジクロロメタン中に採取して、10mlのトリフルオロ酢酸を添加して、その混合物をRTで30分間攪拌した。引き続き、その反応混合物を、減圧下で濃縮して、ジクロロメタンで再蒸留した。残りの残渣を、酢酸エチルからn-ペンタンを用いて沈殿して、その溶媒をデカントした。このように得られた残渣を、水中に溶解して、酢酸エチルと振盪することによって抽出して、その水相を、引き続き凍結乾燥した。この方法では、462mg（理論値の89%）の表題の化合物を無色の泡状物として得た。

HPLC（方法12）： $R_t = 1.53$ 分；

LC-MS（方法11）： $R_t = 0.57$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 404$ （ $M+H$ ）⁺。

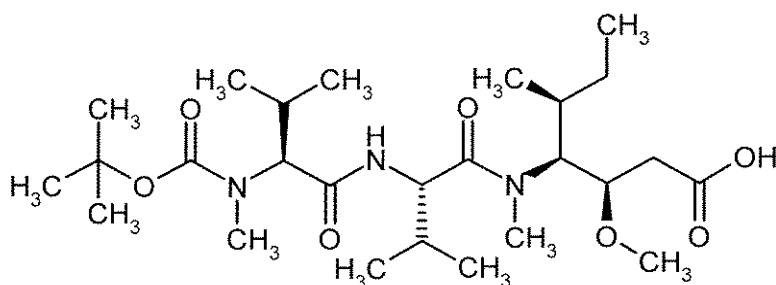
20

【0409】

中間体8

N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(2R, 3S, 4S)-1-カルボキシ-2-メトキシ-4-メチルヘキサン-3-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化417】



30

51mg（0.08mmol）のN-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリル-N-[(2R, 3S, 4S)-1-カルボキシ-2-メトキシ-4-メチルヘキサン-3-イル]-N-メチル-L-バリンアミド（中間体4）を、10mlのDMFに溶解し、0.5mlのピペリジンを添加した。RTで10分間の攪拌後、その反応混合物を、減圧下で濃縮して、その残渣をジエチルエーテルと攪拌した。不溶性の構成要素を、ろ過して、ジエチルエーテルで繰り返し洗浄した。次いで、濾過残渣を、5mlのジオキサン／水に採取して、その溶液を、1Nの水酸化ナトリウム溶液を用いてpH11に調節した。超音波処理下で、全部で349mg（1.6mmol）のジ-tert-ブチルジカルボネートを、溶液のpHを11に維持したまま、数回少しずつ添加した。反応終了後、ジオキサンを蒸発させて、その水溶液をクエン酸を用いて2～3のpHに調節した。その混合物を、各時点で50mlの酢酸エチルを用いて2回抽出した。その有機相を合わせて、硫酸マグネシウム上で乾燥して、減圧下で濃縮した。その残渣をジエチルエーテル中に採取して、表題の化合物を、ペンタンで抽出した。溶媒は、デカンテーションによって除去した。その残渣を、ペンタンを用いて数回以上消化して、最終的に、高真空下で乾燥した。40mg（理論値の97%）の表題の化合物をこの

40

50

ようにして得た。

HPLC（方法6）： $R_t = 2.2$ 分；

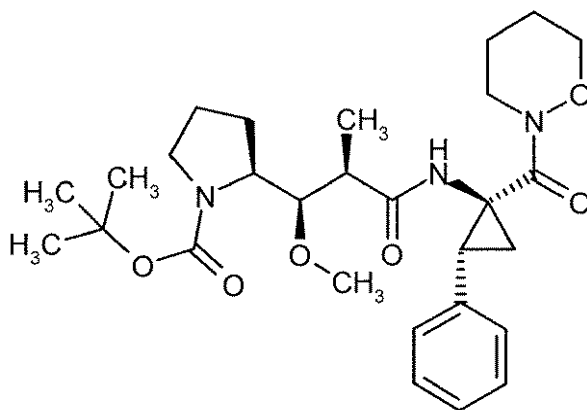
LC-MS（方法2）： $R_t = 1.32$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 516$ （ $M+H$ ）⁺。

【0410】

中間体9

tert-ブチル（2S）-2-〔（1R, 2R）-1-メトキシ-2-メチル-3-〔（1S, 2R）-1-（1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル）-2-フェニルシクロプロピル〕アミノ〕-3-オキソプロピル〕ピロリジン-1-カルボン酸塩

【化418】



表題の化合物は、3段階にわたって、中間体5、6および7の合成と同様に、市販の（1S, 2R）-1-〔（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕-2-フェニルシクロプロパンカルボン酸と1, 2-オキサジナンヒドロクロライド（出発化合物5）とのカップリング、引き続きトリフルオロ酢酸での脱保護および出発化合物1とのカップリングによって調製した。最終生成物は、分取HPLCによって精製した。HPLC（方法5）： $R_t = 2.12$ 分；

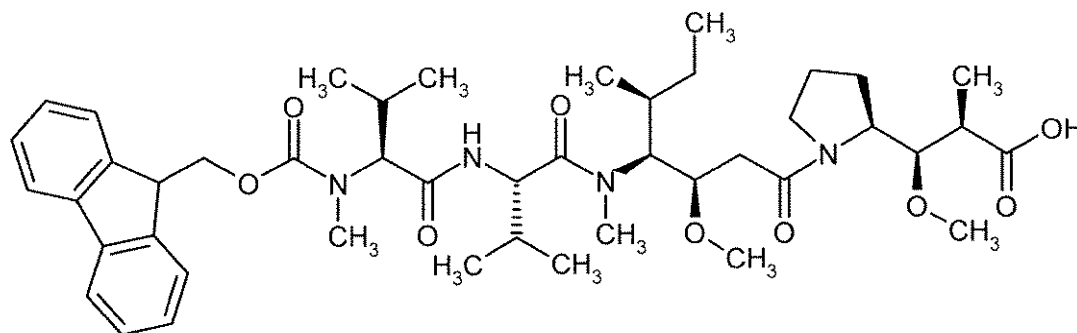
LC-MS（方法2）： $R_t = 1.25$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 516$ （ $M+H$ ）⁺。

【0411】

中間体10

N-〔（9H-フルオレン-9-イルメトキシ）カルボニル〕-N-メチル-L-バリル-N-〔（3R, 4S, 5S）-1-〔（2S）-2-〔（1R, 2R）-2-カルボキシ-1-メトキシプロピル〕ピロリジン-1-イル〕-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル〕-N-メチル-L-バリンアミド

【化419】



315 mg（0.494 mmol）のN-〔（9H-フルオレン-9-イルメトキシ）カルボニル〕-N-メチル-L-バリル-N-〔（2R, 3S, 4S）-1-カルボキシ

ー2-メトキシ-4-メチルヘキサン-3-イル] -N-メチル-L-バリンアミド (中間体4) を、12 ml のDMF中に溶解し、104 mg (0.543 mmol) の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライドおよび83 mg (0.543 mmol) の1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物と混合し、その混合物をRTで90分間攪拌した。引き続き、112 μ l のN,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび149 mg (0.494 mmol) の(2R, 3R)-3-メトキシ-2-メチル-3-[(2S)-ピロリジン-2-イル]プロパン酸トリフルオロアセテート (これは、トリフルオロ酢酸によってBoc保護基の排除によって、出発化合物1から事前に調製した) を、添加した。その混合物を、RTで2時間攪拌し、次いで、高真空下で濃縮した。残りの残渣を、分取HPLCによって2回精製した。140 mg (理論値の35%) の表題の化合物を、無色の泡状物の形態で得た。

10

HPLC (方法5) : R_t = 2.40分;

LC-MS (方法1) : R_t = 1.38分; MS (ESI pos) : m/z = 807 ($M+H$)⁺。

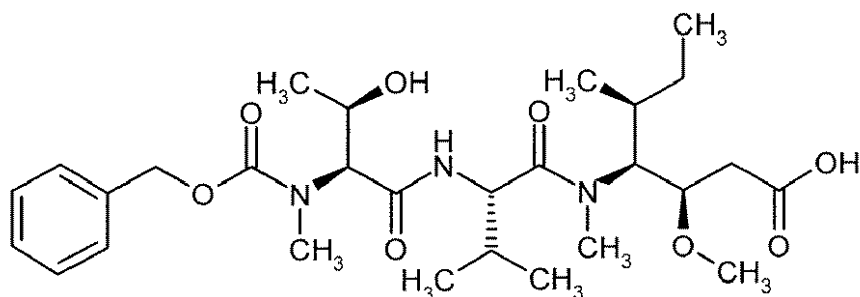
【0412】

中間体11

N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N-メチル-L-トレオニル-N-[(2R, 3S, 4S)-1-カルボキシ-2-メトキシ-4-メチルヘキサン-3-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化420】

20



最初に、N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N-メチル-L-トレオニンを、237 mg (0.887 mmol) のそのジシクロヘキシルアミン塩から、それを酢酸エチル中に採取すること、および5%の硫酸水溶液での抽出振盪によって遊離させた。この有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥して、ろ過して、濃縮した。その残渣を、16 ml のDMF中に採取して、連続して365 mg (1 mmol) のtert-ブチル(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-5-メチル-4-[メチル(L-バリン)アミノ]ヘプタノエート (中間体2)、185 mg (0.967 mmol) の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライドおよび148 mg (0.967 mmol) の1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物と混合した。その混合物を、RTで2時間攪拌した。次いで、反応混合物を、半飽和の塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルの混合物中に注いだ。この有機相を取り出して、連続して、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液を用いて洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥して、ろ過して、濃縮した。その残渣を、分取HPLCによって精製した。283 mg (理論値の53%) のtert-ブチルエステル中間体N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N-メチル-L-トレオニル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-tert-ブトキシ-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを、このようにして得た。

30

HPLC (方法5) : R_t = 2.17分。

283 mg (0.466 mmol) のこの中間体を、5 ml のジクロロメタン中に採取して、5 ml の無水トリフルオロ酢酸を添加した。その混合物をRTで2時間攪拌した。引き続き、その反応混合物を、高真空下で濃縮し、残りの残渣を、分取HPLCによって

40

50

精製した。これによって156mg（理論値の61％）の表題の化合物を無色の泡状物として得た。

HPLC（方法5）： $R_t = 1.50$ 分；

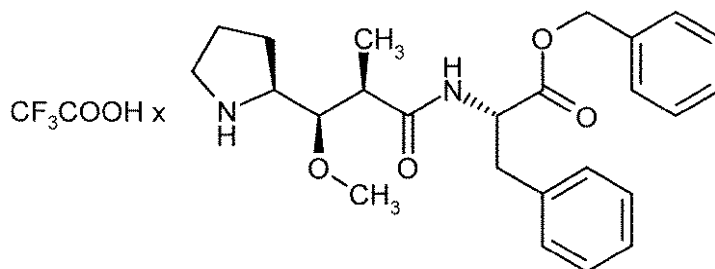
LC-MS（方法2）： $R_t = 1.09$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 552$ （ $M+H$ ）⁺。

【0413】

中間体12

ベンジル N- { (2R, 3R) - 3-メトキシ-2-メチル-3- [(2S) -ピロリジン-2-イル] プロパノイル } - L-フェニルアラニナートトリフルオロアセテート
【化421】

10



第一の工程では、出発化合物1を、600mg（1.28mmol）の対応するジシクロヘキシルアンモニウム塩から、100mlの酢酸エチル中にこの塩を溶解すること、および最初に50mlの0.5%硫酸、次に飽和塩化ナトリウム溶液を用いて抽出振盪することによって遊離した。次いで、その有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥して、ろ過して、濃縮して、中間体7の合成と同様にベンジルL-フェニルアラニナートと直ちに反応させ、次いで脱保護した。

20

収率：650mg（2段階にまたがって94％）

HPLC（方法6）： $R_t = 1.76$ 分；

LC-MS（方法2）： $R_t = 1.68$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 425$ （ $M+H$ ）⁺。

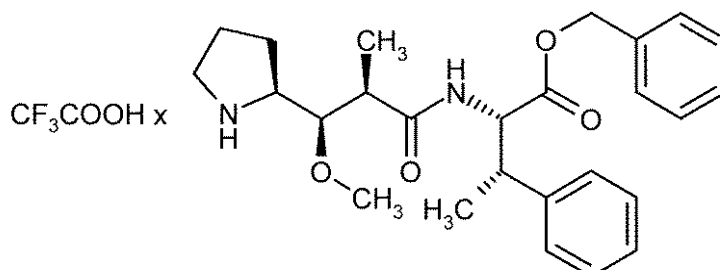
【0414】

中間体13

ベンジル (βS) - N- { (2R, 3R) - 3-メトキシ-2-メチル-3- [(2S) -ピロリジン-2-イル] プロパノイル } - β-メチル-L-フェニルアラニナートトリフルオロアセテート

【化422】

30



40

最初に、(2R, 3R) - 3- [(2S) - 1- (tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] - 3-メトキシ-2-メチルプロパン酸を、351mg（0.75mmol）のジシクロヘキシルアミン塩（出発化合物1）を、これを、酢酸エチル中に採取すること、および5%の硫酸水素カリウム水溶液を用いる抽出振盪によって遊離した。この有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥して、ろ過して、濃縮した。その残渣を、10mlのDMF中に採取して、連続して、373mg（0.75mmol）のベンジル (β

50

S) - β -メチル-L-フェニルアラニナートトリフルオロアセテート [市販の (β S) - N - (tert-ブトキシカルボニル) - β -メチル-L-フェニルアラニンから、EDC/DMA P-媒介性のベンジルアルコールでのエステル化およびトリフルオロ酢酸での Boc 保護基の引き続く解離から調製]、428 mg (1.125 mmol) の O - (7-アザ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リン酸塩 (HATU) および 392 μ l の N, N - ジイソプロピルエチルアミンと混合した。その混合物を、RT で 20 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を、半飽和の塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルの混合物に注いだ。この有機相を取り出して、連続して、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、引き続き濃縮した。その残渣を、分取 HPLC によって精製した。これによって 230 mg (理論値の 57%) の Boc 保護の中間体ベンジル (β S) - N - { (2R, 3R) - 3 - [(2S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン-2-イル] - 3-メトキシ-2-メチルプロパノイル} - β -メチル-L-フェニルアラニナートを得た。

HPLC (方法 6) : $R_t = 2.3$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.36$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 539$ (M+H)⁺。

230 mg (0.42 mmol) のこの中間体を、5 ml のジクロロメタン中に採取し、5 ml のトリフルオロ酢酸を添加し、その混合物を RT で 30 分間攪拌した。引き続き、その反応混合物を、減圧下で濃縮した。残りの残渣を、反応混合物をさらに減圧下で乾燥し、次いでアセトニトリル/水から凍結乾燥した。この方法では、230 mg (定量的) の表題の化合物を得た。

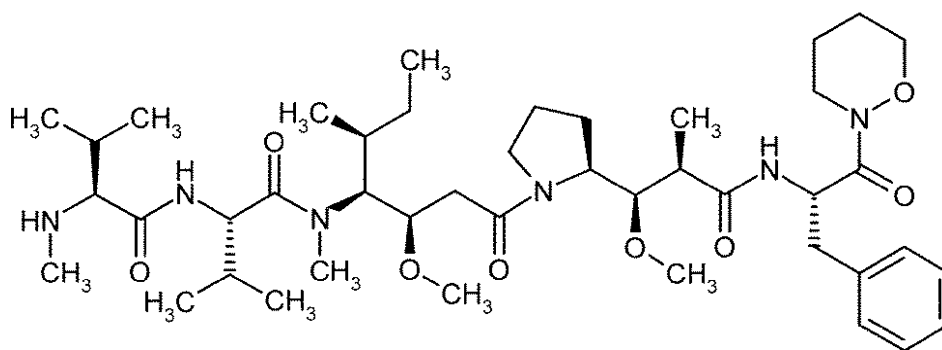
HPLC (方法 6) : $R_t = 1.6$ 分。

【0415】

中間体 14

N-メチル-L-バリル-N- [(3R, 4S, 5S) - 3-メトキシ-1 - { (2S) - 2 - [(1R, 2R) - 1-メトキシ-2-メチル-3 - { [(2S) - 1 - (1, 2-オキサジナン-2-イル) - 1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] アミノ } - 3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル } - 5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] - N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセテート

【化 423】



$x \text{CF}_3\text{COOH}$

143 mg (0.223 mmol) の N - [(9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] - N-メチル-L-バリル-N- [(2R, 3S, 4S) - 1-カルボキシ-2-メトキシ-4-メチルヘキサン-3-イル] - N-メチル-L-バリンアミド (中間体 4) を、15 ml の DMF 中に採取して、連続して、141 mg (0.22 mmol) の (2R, 3R) - 3-メトキシ-2-メチル-N - [(2S) - 1 - (1, 2-オキサジナン-2-イル) - 1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] - 3 - [(2S) - 1 - (1, 2-オキサジナン-2-イル) - 1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] プロパンアミドトリフルオロアセテート (中間体 7)、102 mg (0.27 mmol) の O - (7-アザ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リン酸塩 (HATU) および 128 μ l (0.74 mmol) の N, N-ジイソプロピルエチルアミンと混合した。その混合物を RT で 3 時間混合した。その反応混合物を、次いで半飽和の塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルの混合物中に注いだ。この有機相を取り出して、連続して、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液を用いて洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥して、ろ過して、濃縮した。これによって 275 mg (定量的) の Fmoc 保護の中間体 N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを得た。

10

HPLC (方法 5) : $R_t = 2.73$ 分;

LC-MS (方法 4) : $R_t = 3.19$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 1023$ (M+H)⁺。

46 mg (0.045 mmol) のこの中間体を、4 ml の DMF 中に溶解した。1 ml のピペリジンを添加した後、その反応混合物を、RT で 1 時間攪拌した。引き続き、その反応混合物を、減圧下で濃縮して、その残渣を分取 HPLC によって精製した (溶出剤 : アセトニトリル + 0.01 % の TFA / 水 + 0.01 % の TFA)。22 mg (理論値の 54 %) の表題の化合物を無色の泡状物として得た。

20

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.68$ 分;

LC-MS (方法 2) : $R_t = 1.03$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 801$ (M+H)⁺

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 8.8$ (m, 2H)、8.7 (m, 1H)、8.42 および 8.15 (2d, 1H)、7.3-7.1 (m, 5H)、5.12 および 4.95 (2m, 1H)、4.70 および 4.62 (2m, 1H)、4.62 および 4.50 (2t, 1H)、4.1-3.9 (m, 3H)、3.85 (m, 1H)、3.75-3.6 (m, 2H)、3.23, 3.18, 3.17, 3.14, 3.02 および 2.96 (6s, 9H)、3.1-2.9 および 2.75 (2m, 2H)、2.46 (m, 3H)、2.4-2.1 (m, 2H)、2.05 (br. m, 2H)、1.85-1.55 (br. m, 6H)、1.5-1.2 (br. m, 3H)、1.1-0.8 (m, 18H)、0.75 (t, 3H) [さらなるシグナルは H₂O ピーク下に隠れている]。

30

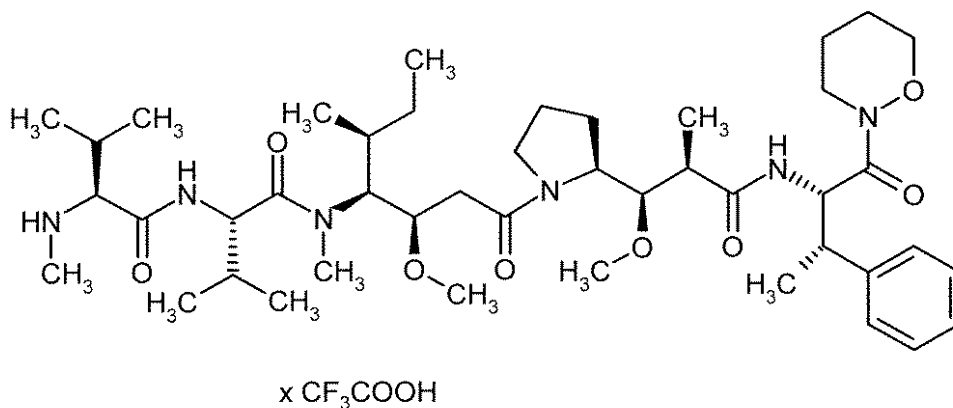
【0416】

中間体 15

N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S, 3S)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセテート

40

【化 4 2 4】



10

126 mg (0.198 mmol) の N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリル-N-[(2R, 3S, 4S)-1-カルボキシ-2-メトキシ-4-メチルヘキサン-3-イル]-N-メチル-L-バリンアミド (中間体4) を、10 ml の DMF 中に採取して、連続して 105 mg (0.198 mmol) の (2R, 3R)-3-メトキシ-2-メチル-N-[(2S, 3S)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル]-3-[(2S)-ピロリジン-2-イル]プロパンアミドトリフルオロアセテート (中間体17) 、41.6 mg (0.217 mmol) の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド、33 mg (0.217 mmol) の 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物および 79 μl (0.454 mmol) の N,N-ジイソプロピルエチルアミンと混合した。混合物を、RTで一晩攪拌した。次いで、その反応混合物を半飽和の塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルの混合物中に注いだ。この有機相を取り出して、連続して、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液を用いて洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥して、ろ過して、濃縮した。これによって 220 mg (定量的) の Fmoc 保護の中間体 N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S, 3S)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを得た。

20

30

HPLC (方法5) : $R_t = 2.77$ 分;

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.5$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 1037$ ($M+H$)⁺。

220 mg (0.212 mmol) のこの中間体を、5 ml の DMF 中に溶解した。1 ml のピペリジンを添加した後、その反応混合物を RT で 1 時間攪拌した。引き続き、その反応混合物を、減圧下で濃縮して、その残渣を分取 HPLC によって精製した (溶出剤 : アセトニトリル + 0.01% の TFA / 水 + 0.01% の TFA)。91 mg (理論値の 46%) の表題の化合物を無色の泡状物として得た。

40

HPLC (方法5) : $R_t = 1.71$ 分;

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.9$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 815$ ($M+H$)⁺。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 8.87$ および 8.80 (2d, 2H)、 8.75 (m, 1H)、 8.40 および 7.98 (2d, 1H)、 $7.3-7.1$ (m, 5H)、 5.45 および 5.2 (2t, 1H)、 4.78 および 4.62 (2m, 1H)、 4.73 および 4.58 (2t, 1H)、 $4.2-4.0$ (m, 3H)、 $3.7-3.6$ (m, 1H)、 3.35 , 3.20 , 3.18 , 3.14 , 3.12 および 3.00 (6s, 9H)、 3.1 および 2.95 (2m, 2H)、 2.46 (m, 3H)

50

、2.4-2.0 (m, 4H)、1.9-1.6 (m, 4H)、1.6-1.2 (m, 5H)、1.1-0.75 (m, 21H)、0.80 (t, 3H) [さらなるシグナルはH₂Oピークの下に隠れている]。

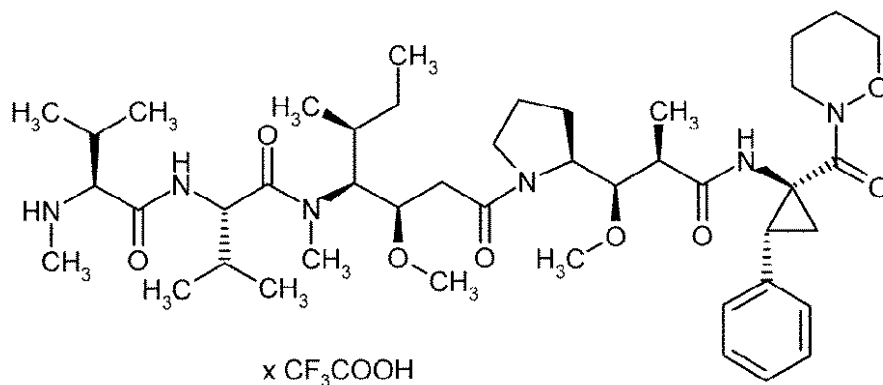
【0417】

中間体16

N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセテート

10

【化425】



20

617mg (1.2mmol)のtert-ブチル(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-カルボン酸塩(中間体24)を、44mlのジクロロメタン中に採取して、4.4mlのトリフルオロ酢酸を添加し、その混合物をRTで30分間攪拌した。引き続き、その反応混合物を、減圧下で濃縮して、残りの残渣を、ジオキサン/水から凍結乾燥した。702mg(定量的)の脱保護された化合物(2R, 3R)-3-メトキシ-2-メチル-N-[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]-3-[(2S)-ピロリジン-2-イル]プロパンアミドトリフルオロアセテートを、粗生成物として得て、これを、さらに精製することなく、以下の段階に用いた。

30

470mg(0.74mmol)のN-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリル-N-[(2R, 3S, 4S)-1-カルボキシ-2-メトキシ-4-メチルヘキサン-3-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体4)を、57mlのDMF中に採取して、連続して、390mg(約0.74mmol)の上記で得た(2R, 3R)-3-メトキシ-2-メチル-N-[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]-3-[(2S)-ピロリジン-2-イル]プロパンアミドトリフルオロアセテート、336mg(0.88mmol)のO-(7-アザ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リン酸塩(HATU)および423μl(2.4mmol)のN, N-ジイソプロピルエチルアミンと混合した。この混合物をRTで2時間攪拌した。この反応混合物を、次いで半飽和の塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルの混合物中に注いだ。この有機相を取り出して、連続して、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、濃縮した。その残渣を分取HPLCによって精製した。これによって453mg(理論値の59%)のFmoc保護の中間体N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[

40

50

(1S, 2R) - 1 - (1, 2 - オキサジナン - 2 - イルカルボニル) - 2 - フェニルシクロプロピル] アミノ} - 3 - オキソプロピル] ピロリジン - 1 - イル} - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリニンアミドを得た。

HPLC (方法5) : $R_t = 2.58$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 3.10$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1035$ (M+H)⁺。

453 mg (0.438 mmol) のこの中間体を、24 ml の DMF 中に溶解した。2.4 ml のピペリジンを添加した後、その反応混合物を RT で 30 分間攪拌した。引き続き、その反応混合物を、減圧下で濃縮して、その残渣を、分取 HPLC (溶出剤 : 水の中に含有されるアセトニトリル / 0.1% の TFA) によって精製した。260 mg (理論値の 64%) の表題の化合物を無色の泡状物として得た。

HPLC (方法5) : $R_t = 1.64$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.86$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 813$ (M+H)⁺

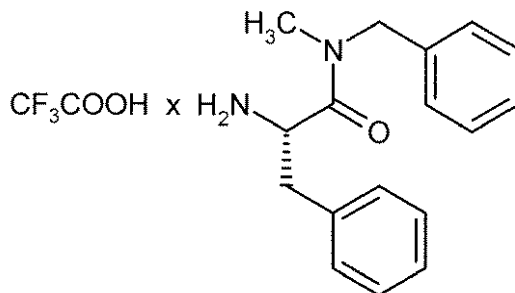
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 8.8$ (m, 2H)、8.65 (m, 2H)、7.3 - 7.1 (m, 5H)、4.8 - 4.05 (m, 2H)、4.0 および 3.82 (2m, 2H)、3.8 - 3.5 (m, 8H)、3.32, 3.29, 3.20, 3.19, 3.12 および 3.00 (6s, 9H)、2.65 (t, 1H)、2.5 - 2.45 (m, 3H)、2.4 - 1.3 (m, 15H)、1.15 - 0.85 (m, 18H)、0.8 および 0.75 (2d, 3H) [さらなるシグナルは、H₂O ピークの下に隠れている]。

【0418】

中間体 17

N - ベンジル - N - メチル - L - フェニルアラニンアミドトリフルオロアセテート

【化426】



1000 mg (3.77 mmol) の N - (tert - ブトキシカルボニル) - L - フェニルアラニンを、10 ml の DMF 中に溶解して、457 mg (3.77 mmol) の N - メチルベンジルアミン、2150 mg (5.65 mmol) の O - (7 - アザ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リン酸塩および 657 μ l の N, N - ジイソプロピルエチルアミンと混合した。この反応混合物を、RT で 30 分攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。その残渣をジクロロメタン中に採取して、水を用いて 3 回振盪することによって抽出した。この有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥して、濃縮した。その残渣を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって、3 : 1 の石油エーテル / 酢酸エチルを溶出剤として用いて精製した。その生成物の画分を濃縮して、その残渣を高真空下で乾燥した。これによって、1110 mg (理論値の 75%) の Boc 保護の中間体 N - ベンジル - N^a - (tert - ブトキシカルボニル) - N - メチル - L - フェニルアラニンアミドを得た。

HPLC (方法6) : $R_t = 2.1$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.14$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 369$ (M+H)⁺。

1108 mg (3,007 mmol) のこの中間体を、30 ml のジクロロメタン中に

採取して、10 ml のトリフルオロ酢酸を添加し、その混合物をRTで30分間攪拌した。引き続き、その反応混合物を、減圧下で濃縮して、残りの残渣を、ジクロロメタンとともに攪拌して、溶媒を蒸留した。その残渣をペンタンを用いて2回攪拌し、その溶媒を各時点で再度デカントして、表題の化合物を最終的に高真空下で乾燥した。1075 mg (理論値の93%) の表題の化合物を、このようにして樹脂として得た。

HPLC (方法6) : $R_t = 1.6$ 分 ;

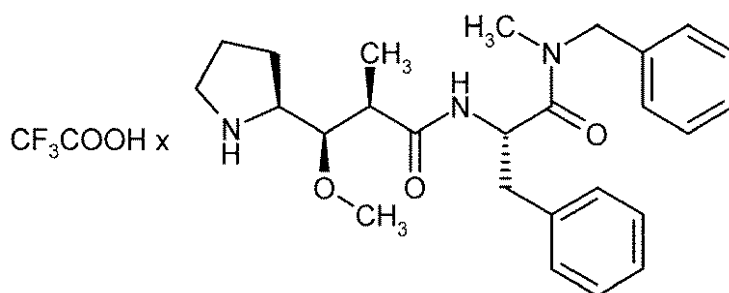
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.6$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 269$ ($M+H$)⁺。

【0419】

中間体 18

N-ベンジル-N^a-{(2R, 3R)-3-メトキシ-2-メチル-3-[(2S)-ピロリジン-2-イル]プロパノイル}-N-メチル-L-フェニルアラニンアミドトリフルオロアセテート

【化427】



最初に、(2R, 3R)-3-[(2S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]-3-メトキシ-2-メチルプロパン酸 (出発化合物1) を、141 mg (0.491 mmol) のそのジシクロヘキシルアミン塩から、それを酢酸エチル中に採取すること、および5%の硫酸水溶液との抽出振盪によって遊離した。この有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥して、ろ過して、濃縮した。その残渣を10 ml のDMFの中に採取して、187.6 mg (0.49 mmol) のN-ベンジル-N-メチル-L-フェニルアラニンアミドトリフルオロアセテート (中間体9)、190.3 mg (1.47 mmol) のO-(7-アザ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リン酸塩 (HATU) および256 μl のN, N-ジイソプロピルエチルアミンを添加した。この混合物を、RTで1時間攪拌した。次いで、この反応混合物を濃縮して、その残渣を酢酸エチル中に採取して、その溶液を引き続き、連続して、飽和塩化アンモニウム溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水とともに振盪することによって抽出した。この有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥して、濃縮した。その残渣を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって、30:1のアセトニトリル/水を溶出剤として用いて精製した。生成物の画分を濃縮して、その残渣を高真空下で乾燥した。これによって、168 mg (理論値の64%) のBoc保護の中間体tert-ブチル(2S)-2-[(1R, 2R)-3-({(2S)-1-[ベンジル(メチル)アミノ]-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル}アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-カルボン酸塩を得た。

HPLC (方法6) : $R_t = 2.2$ 分 ;

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.22$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 538$ ($M+H$)⁺。

168 mg (0.312 mmol) のこの中間体を、15 ml のジクロロメタン中に採取して、3 ml のトリフルオロ酢酸を添加し、その混合物をRTで30分間攪拌した。引き続き、その反応混合物を、減圧下で濃縮した。その残りの残渣を、最初にジクロロメタンと、次いでジエチルエーテルとともに攪拌し、その溶媒を、各時点で再度蒸留した。高

真空下での乾燥後、170mg（理論値の99%）の表題の化合物を樹脂として得た。

HPLC（方法6）： $R_t = 1.7$ 分；

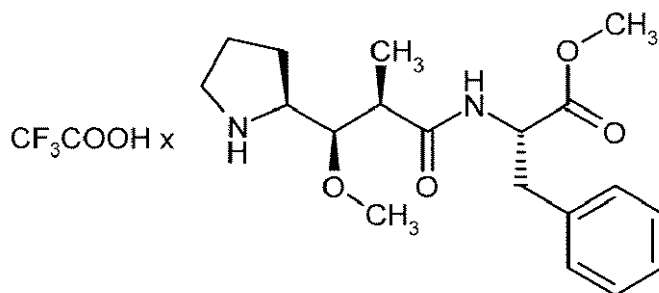
LC-MS（方法1）： $R_t = 0.73$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 438$ （ $M+H$ ）⁺。

【0420】

中間体19

メチルN-{(2R, 3R)-3-メトキシ-2-メチル-3-[(2S)-ピロリジン-2-イル]プロパノイル}-L-フェニルアラニナートトリフルオロアセテート

【化428】



10

表題の化合物を、中間体18の合成と同様に、(2R, 3R)-3-[(2S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]-3-methoxy-2-methylpropanoic acid (出発化合物1)（ジシクロヘキシルアミン塩およびメチルL-フェニルアラニナートヒドロクロライドから遊離された）から進行して調製した。

HPLC（方法5）： $R_t = 0.6$ 分；

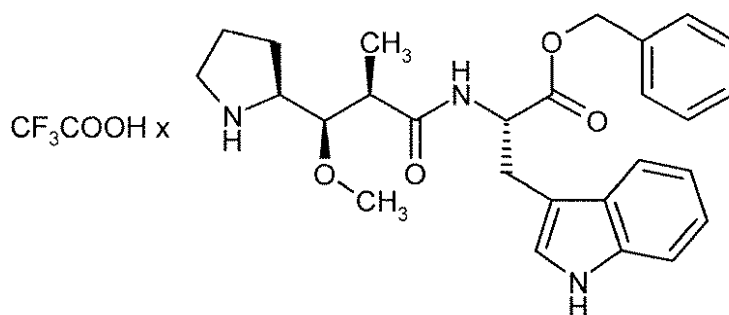
LC-MS（方法3）： $R_t = 1.17$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 349$ （ $M+H$ ）⁺。

【0421】

中間体20

ベンジル N-[(2R, 3R)-3-メトキシ-2-メチル-3-[(2S)-ピロリジン-2-イル]プロパノイル]-L-トリプトファナートトリフルオロアセテート

【化429】



40

表題の化合物を、中間体18の合成と同様に、(2R, 3R)-3-[(2S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]-3-methoxy-2-methylpropanoic acid (出発化合物1)（ジシクロヘキシルアミン塩、およびベンジルL-トリプトファナートから遊離した）から進行して調製した。

HPLC（方法6）： $R_t = 2.0$ 分；

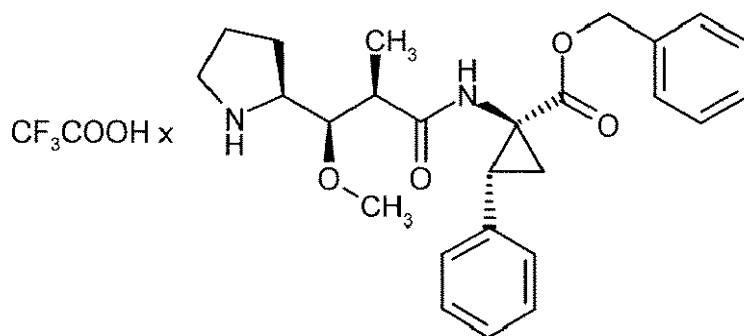
LC-MS（方法1）： $R_t = 0.8$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 464$ （ $M+H$ ）⁺。

【0422】

中間体21

50

ベンジル (1 S, 2 R) - 1 - ({ (2 R, 3 R) - 3 - メトキシ - 2 - メチル - 3 -
[(2 S) - ピロリジン - 2 - イル] プロパノイル } アミノ) - 2 - フェニルシクロプロ
パンカルボキシレートトリフルオロアセテート
【化 4 3 0】



10

表題の化合物は、中間体 18 の合成と同様に、(2 R, 3 R) - 3 - [(2 S) - 1 -
(tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - メチル
プロパン酸 (出発化合物 1) (これは、ジシクロヘキシルアミン塩、およびベンジル (1
S, 2 R) - 1 - アミノ - 2 - フェニルシクロプロパンカルボン酸塩から遊離した) から
進行して調製した。ベンジル (1 S, 2 R) - 1 - アミノ - 2 - フェニルシクロプロパン
カルボン酸塩は、標準の方法によって、市販の (1 S, 2 R) - 1 - [(tert - ブト
キシカルボニル) アミノ] - 2 - フェニルシクロプロパンカルボン酸を、ベンジルアルコ
ールでエステル化すること、および引き続くトリフルオロ酢酸での Boc 脱離により事前
に調製した。

20

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.5$ 分 ;

LC-MS (方法 2) : $R_t = 0.93$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 437$ (M+H)⁺。

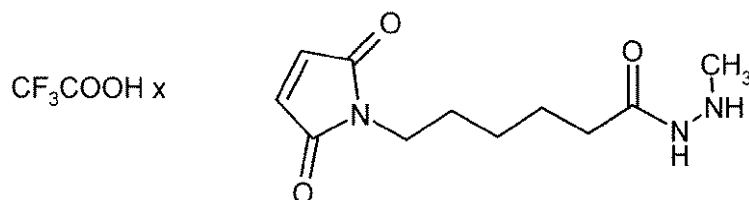
【0 4 2 3】

中間体 2 2

6 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - N' - メ
チルヘキサンヒドラジドトリフルオロアセテート

30

【化 4 3 1】



100 mg (473 μ mol) の 6 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H -
ピロール - 1 - イル) ヘキサン酸を、71 μ l の DMF 中に溶解し、次いで 139 mg (
947 μ mol) の tert - ブチル 1 - メチルヒドラジンカルボン酸塩、182 mg (
947 μ mol) の 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒ
ドロクロライドおよび 145 mg (947 μ mol) の 1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾト
リアゾール水和物と混合した。この混合物を、RT で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮
した。残りの残渣を、分取 HPLC によって精製した。ジオキサン / 水からの凍結乾燥後
、129 mg (理論値の 80%) の保護された中間体を、無色の泡状物として得た。

40

引き続き、129 mg (380 μ mol) を、8 ml のジクロロメタン中に含まれる 2
ml のトリフルオロ酢酸で脱ブロックした。RT で 1 時間攪拌した後、その反応混合物を
、減圧下で濃縮した。その残渣を、アセトニトリル / 水から凍結乾燥して、これを 125

50

mg (理論値の83%)の表題の化合物無色の泡状物として残した。

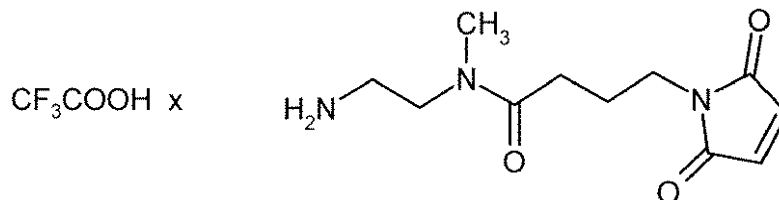
LC-MS (方法1): $R_t = 0.38$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 240$ ($M+H$)⁺。

【0424】

中間体 23

N-(2-アミノエチル)-4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-N-メチルブタンアミドトリフルオロアセテート

【化432】



10

最初に、35mg (164 μ mol)のtert-ブチル2-(メチルアミノ)エチルカルバメートヒドロクロライドトリフルオロアセテート、30mg (164 μ mol)の4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ブタン酸、75mg (197 μ mol)のO-(7-アザ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リン酸塩および57 μ lのN,N-ジイソプロピルエチルアミンを、5mlのDMF中で合わせ、RTで一晩撹拌した。引き続き、この溶媒を減圧下で除去して、残りの残渣を、分取HPLCによって精製した。対応する画分を濃縮して、ジオキサン/水からの凍結乾燥によって、35mg (理論値の63%)の保護された中間体を得た。

20

HPLC (方法12): $R_t = 1.6$ 分;

LC-MS (方法1): $R_t = 0.71$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 340$ ($M+H$)⁺。

引き続き、保護された中間体の全体の量を、5mlのジクロロメタン中の1mlのトリフルオロ酢酸を用いて脱ブロックして、28mg (理論値の77%)の表題の化合物を得た。

30

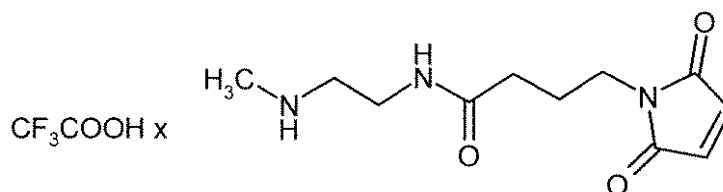
LC-MS (方法3): $R_t = 0.75$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 240$ ($M+H$)⁺。

【0425】

中間体 24

4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-N-[2-(メチルアミノ)エチル]ブタンアミドトリフルオロアセテート

【化433】



40

最初に、35mg (164 μ mol)のtert-ブチル(2-アミノエチル)メチルカルバメートヒドロクロライドトリフルオロアセテート、30mg (164 μ mol)の4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ブタン酸、75mg (197 μ mol)のO-(7-アザ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リン酸塩および57 μ lのN,N-ジイソプロピルエチルアミンを、5mlのDMF中で合わせて、RTで30分間撹拌した

50

。引き続き、溶媒を減圧下で除去して、残りの残渣を、分取HPLCによって精製した。対応する画分を濃縮して、ジオキサン／水からの凍結乾燥によって、51mg（理論値の91％）の保護された中間体を得た。

HPLC（方法12）： $R_t = 1.6$ 分；

LC-MS（方法1）： $R_t = 0.77$ 分；MS（ESIpos）： $m/z = 340$ （ $M+H$ ）⁺。

引き続き、全体の量を5mlのジクロロメタン中に含まれる1mlのトリフルオロ酢酸を用いて脱保護して、45mg（理論値の69％）の表題の化合物を得た。

LC-MS（方法1）： $R_t = 0.19$ 分；MS（ESIpos）： $m/z = 240$ （ $M+H$ ）⁺。

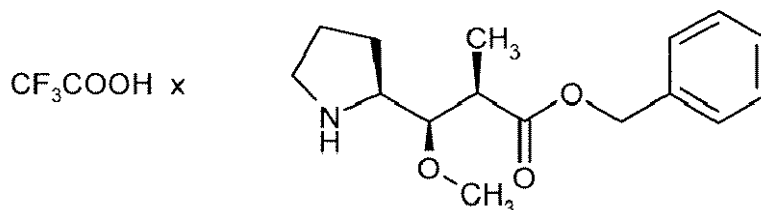
10

【0426】

中間体25

ベンジル（2R, 3R）-3-メトキシ-2-メチル-3-〔（2S）-ピロリジン-2-イル〕プロパノエートトリフルオロアセテート

【化434】



20

最初に、（2R, 3R）-3-〔（2S）-1-（tert-ブトキシカルボニル）ピロリジン-2-イル〕-3-メトキシ-2-メチルプロパン酸を、1.82g（3.88mmol）のそのジシクロヘキシルアミン塩から、それを酢酸エチル中に採取すること、および100mlの0.5％硫酸を用いて抽出振盪することによって遊離した。この有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥して、ろ過して、濃縮した。その残渣を10mlのジオキサンおよび10mlの水の中に採取して、1517mg（4.66mmol）の炭酸セシウムを添加し、その混合物を、超音波浴中で5分間処理して、減圧下で濃縮し、DMFを用いて1回再蒸留した。次いで、その残渣を、15mlのジクロロメタンの中に採取し、1990mg（11.64mmol）の臭化ベンジルを添加した。この混合物を、超音波浴中で15分間処理し、次いで、減圧下で濃縮した。その残渣を、酢酸エチルと水との間で分配し、その有機相を取り出して、飽和塩化ナトリウム溶液とともに振盪することによって抽出し、次いで濃縮した。次いで、その残渣を分取HPLCによって精製した。これによって、1170mg（理論値の80％）のBoc保護の中間体を得た。

30

引き続き、これらの1170mgを、15mlのジクロロメタンの中に含有される5mlのトリフルオロ酢酸で直ちに脱保護した。RTで15分間攪拌した後、その反応混合物を、減圧下で濃縮した。その残渣を、ジオキサンから凍結乾燥した。高真空下での乾燥後、1333mg（理論値の84％）の表題の化合物が、黄色の油状物として残った。

40

HPLC（方法6）： $R_t = 1.5$ 分；

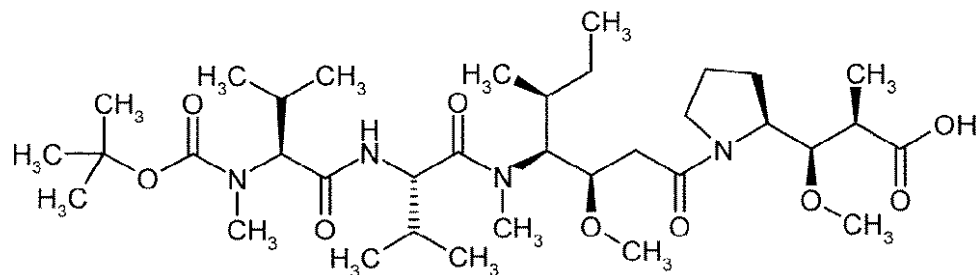
LC-MS（方法1）： $R_t = 0.59$ 分；MS（ESIpos）： $m/z = 278$ （ $M+H$ ）⁺。

【0427】

中間体26

N-（tert-ブトキシカルボニル）-N-メチル-L-バリル-N-〔（3R, 4S, 5S）-1-〔（2S）-2-〔（1R, 2R）-2-カルボキシ-1-メトキシプロピル〕ピロリジン-1-イル〕-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル〕-N-メチル-L-バリンアミド

【化 4 3 5】



1200 mg (2.33 mmol) の N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリン-N-[(2R, 3S, 4S)-1-カルボキシ-2-メトキシ-4-メチルヘキサン-3-イル]-N-メチル-L-バリンアミド (中間体 5) を、910.8 mg (2.33 mmol) の ベンジル (2R, 3R)-3-メトキシ-2-メチル-3-[(2S)-ピロリジン-2-イル]プロパノエートトリフルオロアセテート (中間体 14)、1327 mg (3.49 mmol) の O-(7-アザ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リン酸塩および 2027 μ l の N, N-ジイソプロピルエチルアミンが含有される 50 ml の DMF と合わせて、その混合物を RT で 5 分間攪拌した。その後、溶媒を減圧下で除去した。残りの残渣を、酢酸エチル中に採取して、連続して、5% のクエン酸水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム溶液とともに振盪することによって抽出した。この有機相を除去して、濃縮した。その残渣を、分取 HPLC によって精製した。生成物の画分を、合わせて、濃縮して、その残渣を高真空下で乾燥した。これによって、1000 mg (理論値の 55%) の ベンジルエステル中間体 N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-(ベンジロキシ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを樹脂として得た。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.56$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 775$ ($M+H$)⁺。

この得られた中間体の全量を、メタノールおよびジクロロメタン (20 : 1) の 25 ml の混合物中に採取して、ベンジルエステル基を、活性炭上の 10% パラジウムを触媒として用いて標準の水素圧下での水素化によって除去した。RT で 30 分間の攪拌後、この触媒をろ過して、この濾液を、減圧下で濃縮した。これによって、803 mg (理論値の 91%) の表題の化合物を、白色の固体として得た。

HPLC (方法 6) : $R_t = 2.1$ 分 ;

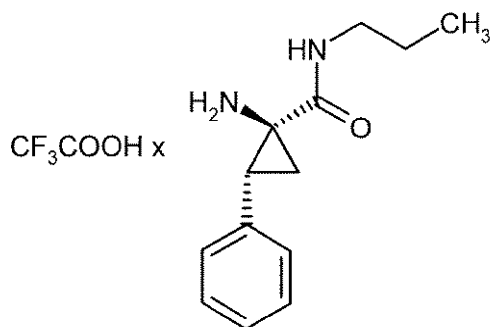
LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.24$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 685$ ($M+H$)⁺。

【0428】

中間体 27

(1S, 2R)-1-アミノ-2-フェニル-N-プロピルシクロプロパンカルボキサミドトリフルオロアセテート

【化 4 3 6】



10

表題の化合物は、市販の (1 S, 2 R) - 1 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - フェニルシクロプロパンカルボン酸と n - プロピルアミンとを O - (7 - アザ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リン酸塩 (H A T U) の存在下でカップリングすること、およびトリフルオロ酢酸での引き続く B o c 脱離によって調製した (収率 : 両方の段階にまたがって理論値の 8 5 %) 。

H P L C (方法 6) : $R_t = 1.2$ 分 ;

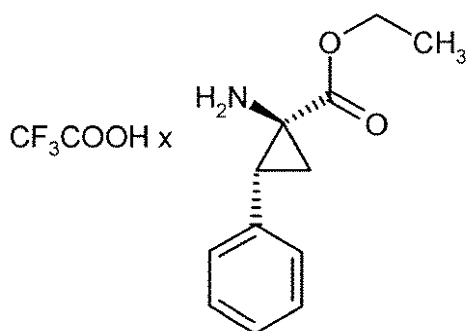
L C - M S (方法 1) : $R_t = 0.52$ 分 ; M S (E S I p o s) : $m/z = 219$ (20 $M + H$) $^+$ 。

【 0 4 2 9 】

中間体 2 8

エチル (1 S, 2 R) - 1 - アミノ - 2 - フェニルシクロプロパンカルボキシレートトリフルオロアセテート

【化 4 3 7】



30

表題の化合物を、標準的な方法によって、市販の (1 S, 2 R) - 1 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - フェニルシクロプロパンカルボン酸とエタノールとのエステル化、および引き続くトリフルオロ酢酸による B o c 脱離によって調製した。

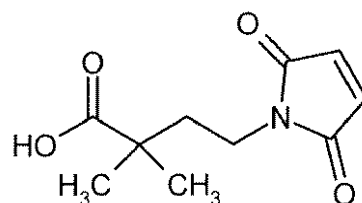
L C - M S (方法 1) : $R_t = 0.50$ 分 ; M S (E S I p o s) : $m/z = 206$ (40 $M + H$) $^+$ 。

【 0 4 3 0 】

中間体 2 9

4 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 2, 2 - ジメチルブタン酸

【化 4 3 8】



44 ml の飽和炭酸水素ナトリウム溶液中の 1.39 g (8.95 mmol) の N-メトキシカルボニルマレイミドの溶液に、0℃で、1.5 g (8.95 mmol) の 4-アミノ-2,2-ジメチル酪酸を添加し、その混合物を 40 分間攪拌した。引き続き、冷却槽を、取り除き、その反応混合物をさらに 1 時間攪拌した。氷で冷却しながら、次に、反応混合物を、硫酸を添加することによって pH 3 に調節し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥して、濃縮した。1.17 g (79%という純度、理論値の 49%) の表題の化合物を得た。

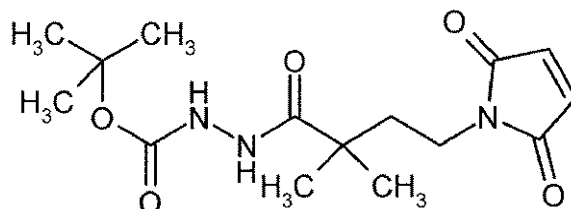
LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.64$ 分 ; $m/z = 212$ ($M+H$)⁺。

【0431】

中間体 30

tert-ブチル 2-[4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-2,2-ジメチルブタノイル]ヒドラジンカルボン酸塩

【化 4 3 9】



2 ml の THF 中の 50 mg (237 μmol) の 4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-2,2-ジメチルブタン酸の溶液に、0℃で、最初に 26 μl (237 μmol) の 4-メチルモルホリンおよび次いで 31 μl (237 μmol) のクロロギ酸イソブチルを添加した。冷却槽を取り除き、および RT でさらに 15 分攪拌した後、31.3 mg (237 μmol) の tert-ブチルオキシカルボニルヒドラジドを添加した。その反応混合物を一晩攪拌し、次いで濃縮した。その残渣を分取 HPLC によって精製した。50.8 mg (理論値の 66%) の表題の化合物を得た。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.71$ 分 ; $m/z = 324$ ($M-H$)⁻。

【0432】

中間体 31

4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-2,2-ジメチルブタンヒドラジドトリフルオロアセテート

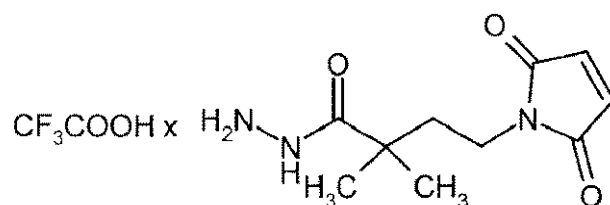
10

20

30

40

【化 4 4 0】



50 mg (154 μmol) の *tert*-ブチル 2-[4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-イル)-2,2-ジメチルブタノイル] ヒドラジンカルボン酸塩を、2 ml のジクロロメタン中に溶解し、0.4 ml のトリフルオロ酢酸を添加した。その反応混合物を、RT で 30 分間攪拌し、次いで濃縮した。55.2 mg (93% の純度、理論値の 99%) の表題の化合物を得た。

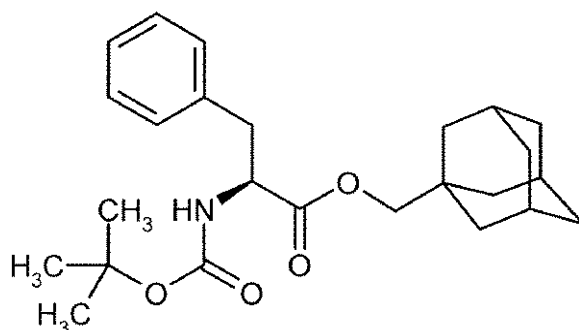
LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.36$ 分 ; $m/z = 226$ ($M+H$)⁺。

【0 4 3 3】

中間体 3 2

アダマンタン-1-イルメチル *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*L*-フェニルアラニナート

【化 4 4 1】



25 ml のジクロロメタン中の 500 mg (1.89 μmol) の *N*-*Boc*-*L*-フェニルアラニンの溶液に、RT で、1192 mg (6.2 μmol) の EDC、578 μl (4.1 μmol) のトリエチルアミン、345 mg (2.8 μmol) の DMA P および 345 mg (2.1 μmol) の 1-アダマンチルメタノールを添加した。その反応混合物を一晩攪拌し、次いで 50 ml のジクロロメタンで希釈し、連続して 10% のクエン酸水溶液、水および飽和塩化ナトリウム溶液を用いて洗浄した。この有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥して、次いで濃縮して、その残渣を分取 HPLC によって精製した。769 mg (理論値の 90%) の表題の化合物を得た。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 1.84$ 分 ; $m/z = 414$ ($M+H$)⁺。

【0 4 3 4】

中間体 3 3

アダマンタン-1-イルメチル *L*-フェニルアラニナートヒドロクロライド

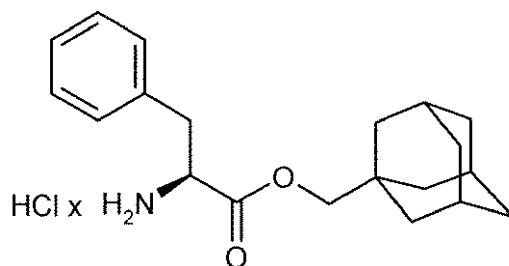
10

20

30

40

【化 4 4 2】



10

769 mg (1.86 mmol) のアダマンタン-1-イルメチルN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニナート (中間体 13) を、ジオキサン中の 25 ml の 4 N の溶液の塩化水素中に溶解し、RT で 1 時間攪拌した。引き続き、その反応混合物を濃縮して、その残渣を減圧下で乾燥した。619 mg (理論値の 95%) の表題の化合物を得た。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.82$ 分 ; $m/z = 314$ ($M+H$)⁺。

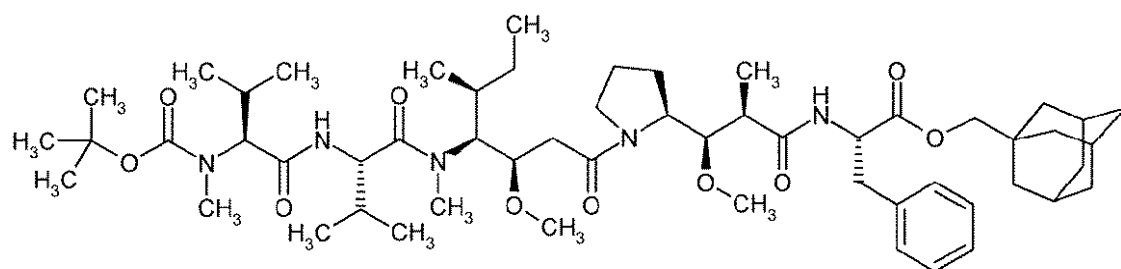
【0 4 3 5】

中間体 3 4

N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

20

【化 4 4 3】



30

1 ml の DMF 中の 20 mg (29 μmol) の N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-2-カルボキシ-1-メトキシプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドの溶液に、RT で、15.3 μl (88 μmol) の N,N-ジイソプロピルエチルアミン、6.7 mg (44 μmol) の HOBt および 6.7 mg (35 μmol) の EDC を添加し、その混合物を 30 分間攪拌した。引き続き、10.1 mg (32 μmol) のアダマンタン-1-イル-L-フェニルアラニナートヒドロクロライドを添加した。一晩攪拌した後、その反応混合物を、分取 HPLC を介して、直接、その成分に分けた。27.5 mg (理論値の 93%) の表題の化合物を得た。LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.70$ 分 ; $m/z = 980$ ($M+H$)⁺。

40

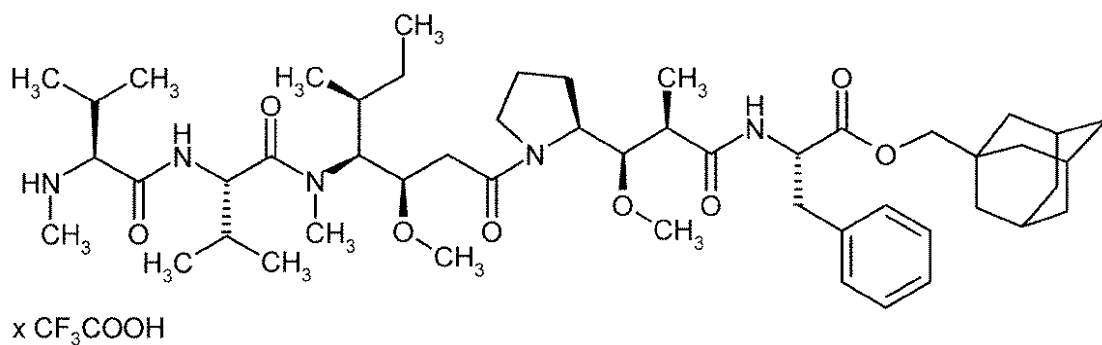
【0 4 3 6】

中間体 3 5

N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-

50

4-イル] -N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセテート
【化444】



27. 5 mg (28 μ mol) のN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{ (2S)-2-[(1R, 2R)-3-{ [(2S)-1-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを、1.8 ml のジクロロメタン中に溶解し、361 μ l のTFAを添加した。その反応混合物を、30分間攪拌し、次いで濃縮した。その残渣を水の中に採取して、凍結乾燥した。22.7 mg (理論値の81%) の表題の化合物を得た。

20

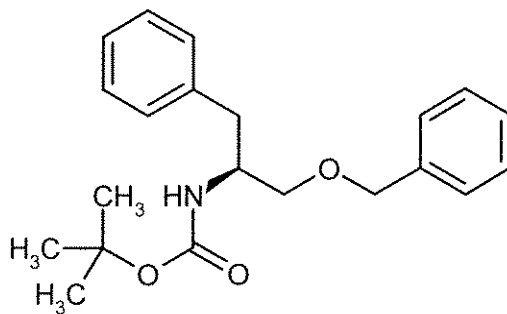
LC-MS (方法1) : $R_t = 1.14$ 分 ; $m/z = 880$ ($M+H$)⁺。

【0437】

中間体36

tert-ブチル (2S)-1-(ベンジルオキシ)-3-フェニルプロパン-2-イルカルバメート

【化445】



アルゴン雰囲気下で、500 mg (1.99 mmol) のN-Boc-L-フェニアラニノールを、5 ml のDMF中に溶解し、0℃まで冷却した。引き続き、灯油中の水素化ナトリウムの60%懸濁液を添加した。この反応混合物を、ガスの発生が終わるまで攪拌し、次いで260 μ l (2.19 mmol) の臭化ベンジルを添加した。冷却槽を取り除いて、その反応混合物を、RTで2時間攪拌した。その後、その反応混合物を濃縮して、その残渣を氷水中に採取し、その混合物をジクロロメタンで抽出した。この有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥して、濃縮した。その残渣を、分取HPLCによって精製した。226 mg (理論値の33%) の表題の化合物を得た。

40

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.28$ 分 ; $m/z = 342$ ($M+H$)⁺。

【0438】

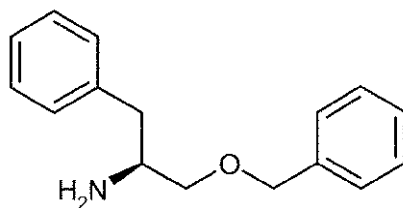
中間体37

(2S)-1-(ベンジルオキシ)-3-フェニルプロパン-2-アミンヒドロクロラ

50

イド

【化 4 4 6】



x HCl

10

220 mg (644 μmol) の *tert*-ブチル (2*S*) - 1 - (ベンジルオキシ) - 3 - フェニルプロパン - 2 - イルカルバメートを、ジオキサンに含有される、11 ml の 4 N 溶液の塩化水素に溶解して、RT で 1 時間撹拌した。次いで、その反応混合物を濃縮して、その残渣を減圧下で乾燥した。138 mg (理論値の 77%) の表題の化合物を得た。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.65$ 分 ; $m/z = 242$ ($M+H$)⁺。

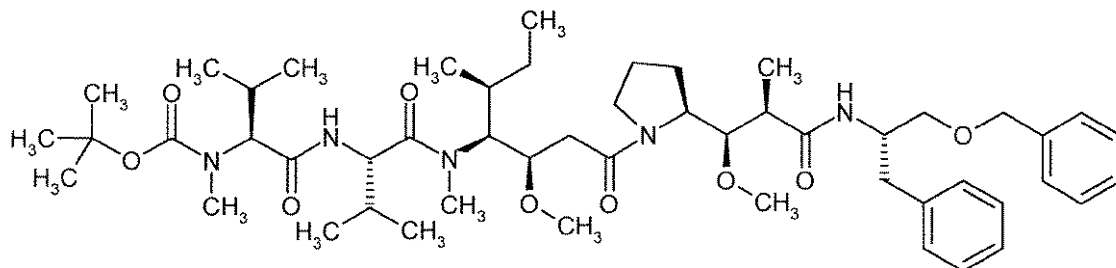
【0 4 3 9】

中間体 3 8

N - (*tert*-ブトキシカルボニル) - N - メチル - L - バリル - N - [(3*R*, 4*S*, 5*S*) - 1 - { (2*S*) - 2 - [(1*R*, 2*R*) - 3 - { [(2*S*) - 1 - (ベンジルオキシ) - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル] アミノ } - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリンアミド

20

【化 4 4 7】



30

1 ml の DMF に含有される 20 mg (29 μmol) の N - (*tert*-ブトキシカルボニル) - N - メチル - L - バリル - N - [(3*R*, 4*S*, 5*S*) - 1 - { (2*S*) - 2 - [(1*R*, 2*R*) - 2 - カルボキシ - 1 - メトキシプロピル] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリンアミドの溶液に、RT で、15.3 μl (88 μmol) の N, N - ジイソプロピルエチルアミン、6.7 mg (44 μmol) の HOBT および 6.7 mg (35 μmol) の EDC を添加して、その混合物を 30 分間撹拌した。引き続き、7.8 mg (32 μmol) の (2*S*) - 1 - (ベンジルオキシ) - 3 - フェニルプロパン - 2 - アミンヒドロクロライドを添加した。一晩撹拌した後、その反応混合物を、分取 HPLC を介してその成分に直接分離した。26 mg (理論値の 98%) の表題の化合物を得た。

40

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.51$ 分 ; $m/z = 909$ ($M+H$)⁺。

【0 4 4 0】

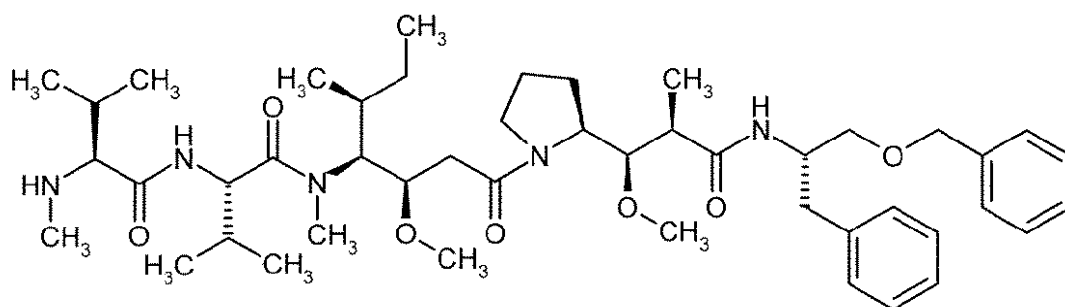
中間体 3 9

N - メチル - L - バリル - N - [(3*R*, 4*S*, 5*S*) - 1 - { (2*S*) - 2 - [(1*R*, 2*R*) - 3 - { [(2*S*) - 1 - (ベンジルオキシ) - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル] アミノ } - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L -

50

バリニンアミドトリフルオロアセテート

【化 4 4 8】



$x \text{CF}_3\text{COOH}$

26 mg (29 μmol) の N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルオキシ)-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを、1.8 ml のジクロロメタン中に溶解し、370 μl の TFA を添加した。その反応混合物を、RT で 30 分間攪拌し、次いで濃縮した。その残渣を、水に採取して、凍結乾燥した。26.4 mg (定量的) の表題の化合物を得た。

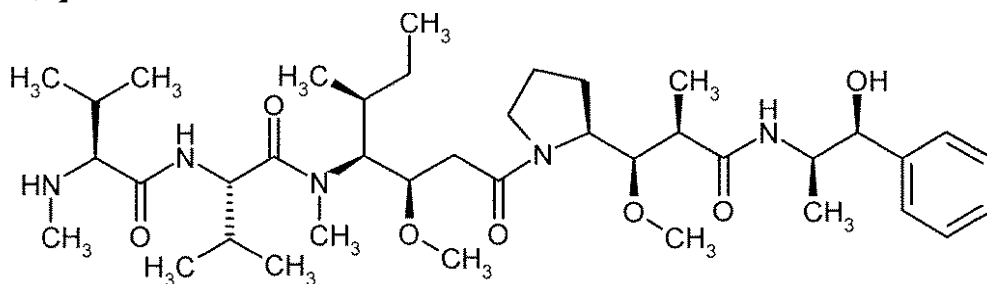
LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.97$ 分 ; $m/z = 809$ ($M+H$)⁺。

【0 4 4 1】

中間体 40

N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(1S, 2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 4 4 9】



10 ml の DMF に含有される 50 mg (70 μmol) の中間体 26 および 11 mg (70 μmol) の (1S, 2R)-2-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オールを、42 mg (0.11 μmol) の O-(7-アザ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リン酸塩および 25 μl の N, N-ジイソプロピルエチルアミンと混合し、その反応混合物を RT で 5 分間攪拌した。これに続いて濃縮して、分取 HPLC によって残滓を精製した。対応する画分を合わせ、濃縮して、高真空中で乾燥した後、49 mg (81%) の保護された中間体を得た。引き続き、Boc 基を、公知の条件によって、ジクロロメタンに含有されるトリフルオロ酢酸で脱離させた。濃縮の後に、分取 HPLC による表題の化合物の精製を続け、26 mg (52%) の表題の化合物を得た。

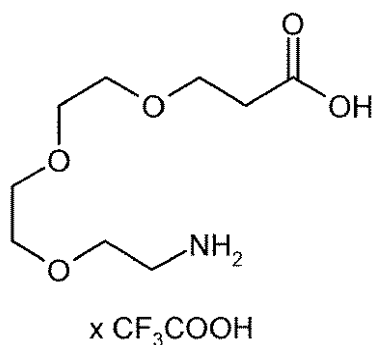
HPLC (方法 12) : $R_t = 1.65$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.77$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 718$ ($M+H$)⁺。

【0442】

中間体41

3- {2- [2- (2-アミノエトキシ) エトキシ] エトキシ} プロパン酸トリフルオ
ロアセテート
【化450】



10

150 mg (541 μmol) の tert-ブチル 3- {2- [2- (2-アミノエトキシ) エトキシ] エトキシ} プロパノエートを、3 ml のジクロロメタン中に溶解し、1.5 ml のトリフルオロ酢酸を添加し、その反応混合物を RT で 1 時間攪拌し、次いで濃縮した。

181 mg (理論値の 100%) の表題の化合物を得た。

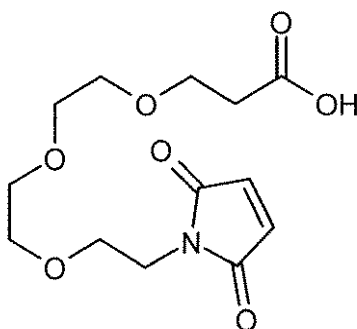
20

MS (EI) : m/z 222 ($M+H$)⁺。

【0443】

中間体42

3- (2- {2- [2- (2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) エトキシ] エトキシ} エトキシ) プロパン酸
【化451】



30

186 mg (555 μmol) の 3- {2- [2- (2-アミノエトキシ) エトキシ] エトキシ} プロパン酸トリフルオロアセテートを、2.6 ml の飽和炭酸水素ナトリウム溶液中に溶解して、0℃で 86 mg (555 μmol) の N-メトキシカルボニルマレイミドと混合した。その反応混合物を、0℃で 40 分間、RT で 1 時間攪拌し、次いで 0℃まで再度冷却し、硫酸を用いて pH 3 に調節し、25 ml の酢酸エチルを用いて 3×抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥して、濃縮した。126 mg (理論値の 75%) の表題の化合物を得た。

40

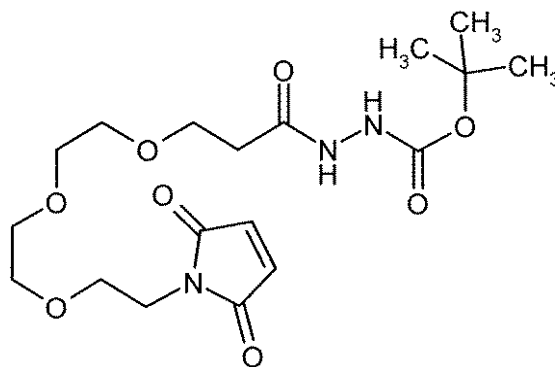
LC-MS (方法1) : R_t = 0.53 分; m/z = 302 ($M+H$)⁺。

【0444】

中間体43

tert-ブチル 15- (2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) -4-オキソ-7,10,13-トリオキサ-2,3-ジアザペンタデカン-1-エート

【化 4 5 2】



10

125 mg (417 μmol) の 3-(2-{2-[2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エトキシ]エトキシ}エトキシ)プロパン酸を、0℃で2.1 ml の THF 中に溶解し、46 μl (417 mmol) の 4-メチルモルホリンおよび 54.5 μl (417 μmol) のクロロギ酸イソブチルと混合した。この氷浴を取り除き、その反応混合物を RT で 30 分間攪拌した。引き続き、0℃で、55 mg (417 μmol) の tert-ブチルオキシカルボニルヒドラジドを添加した。反応混合物を RT で一晩温め、濃縮して、分取 HPLC によって精製した。

60 mg (理論値の 33%) の表題の化合物を得た。

20

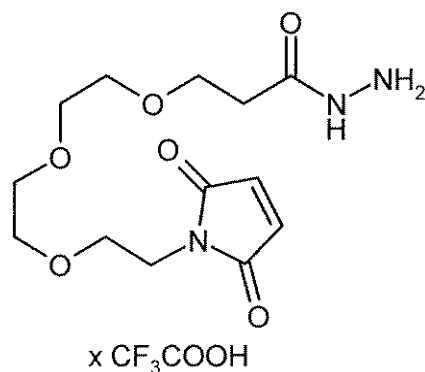
LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.66$ 分 ; $m/z = 416$ ($M+H$)⁺。

【0 4 4 5】

中間体 4 4

3-(2-{2-[2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エトキシ]エトキシ}エトキシ)プロパンヒドラジドトリフルオロアセテート

【化 4 5 3】



30

60 mg (145 μmol) の tert-ブチル 15-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-4-オキソ-7,10,13-トリオキサ-2,3-ジアザペンタデカン-1-エートを、1 ml のジクロロメタン中に溶解し、0.2 ml のトリフルオロ酢酸を添加した。その反応混合物を、RT で 30 分間攪拌し、次いで濃縮した。

40

62 mg (理論値の 100%) の表題の化合物を得た。

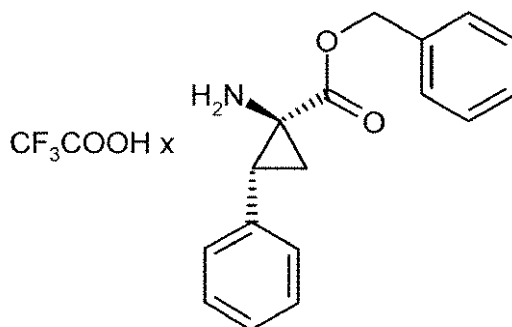
LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.35$ 分 ; $m/z = 316$ ($M+H$)⁺。

【0 4 4 6】

中間体 4 5

ベンジル (1S, 2R)-1-アミノ-2-フェニルシクロプロパンカルボキシレートトリフルオロアセテート

【化 4 5 4】



10

表題の化合物を、標準的な方法によって、市販の(1S, 2R)-1-[(tert-butylcarbamoyl)amino]-2-phenylcyclopropanecarboxylic acidを、ベンジルアルコールでエステル化すること、および引き続くトリフルオロ酢酸によるBoc脱離によって調製した。

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.72$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 268$ ($M+H$)⁺。

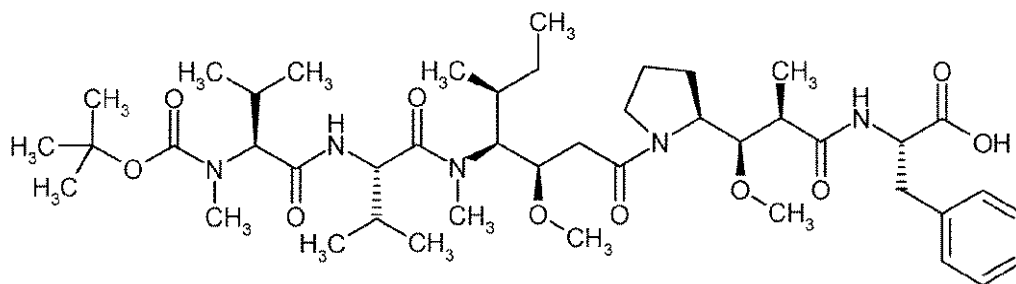
【0 4 4 7】

20

中間体 4 6

N-(tert-butylcarbamoyl)-N-methyl-L-valeryl-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(1S)-1-carboxy-2-phenylethyl]amino}-1-methoxy-2-methyl-3-oxopropyl]pyrrolidine-1-yl}-3-methoxy-5-methyl-1-oxohexan-4-yl]-N-methyl-L-valinamide

【化 4 5 5】



30

383 mg (0.743 mmol) の N-(tert-butylcarbamoyl)-N-methyl-L-valeryl-N-[(2R, 3S, 4S)-1-carboxy-2-methoxy-4-methylhexan-3-yl]-N-methyl-L-valinamide (中間体 8) を、485 mg (0.743 mmol) のベンジル N-{(2R, 3R)-3-methoxy-2-methyl-3-[(2S)-pyrrolidine-2-yl]propanoate} (中間体 12)、424 mg (1.114 mmol) の O-(7-azabenzotriazole-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate および 388 μ l の N,N-ジイソプロピルエチルアミン (15 ml の DMF 中に含有) と合わせて、その混合物を RT で 10 分間攪拌した。引き続き、その溶媒を減圧下で除去した。残りの残渣を、酢酸エチル中に採取し、連続して、5% のクエン酸水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム溶液を用いる振盪によって抽出した。この有機相を取り出して濃縮し、その残渣を分取 HPLC によって精製した。生成物の画分を、合わせて濃縮し、その残渣を高真空下で乾燥した。335 mg (理論値の 48%) のベンジルエステル中間体を泡状物として得た。

40

50

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.49$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 922$ ($M+H$)⁺。

100 mg (0.11 mmol) のこの中間体を、15 ml のメタノール中に採取して、ベンジルエステル基を、活性炭上の10%パラジウムを触媒として用いて標準水素圧下での水素化によって除去した。RTで1時間の攪拌後、その触媒を濾過して、その濾液を減圧下で濃縮した。ジオキサンからの凍結乾燥後、85 mg (理論値の94%) の表題の化合物を固体として得た。

HPLC (方法12) : $R_t = 2.4$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.24$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 832$ ($M+H$)⁺。

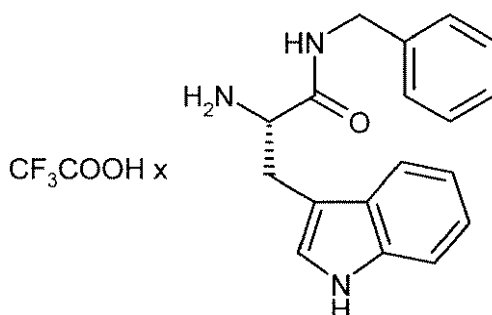
10

【0448】

中間体 47

N-ベンジル-L-トリプトファンアミドトリフルオロアセテート

【化456】



20

202 mg (0.5 mmol) の2,5-ジオキソピロリジン-1-イルN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-トリプトファンおよび45 mg (0.42 mmol) のベンジルアミンを、10 ml のDMF中に溶解し、110 μ l (630 μ mol) のN,N-ジイソプロピルエチルアミンを添加した。その反応混合物を、RTで3時間攪拌した。引き続き、その反応混合物を、減圧下で濃縮して、およびその残渣を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (溶出剤: 20:0.5:0.05 ジクロロメタン/メタノール/17%のアンモニア水溶液) によって精製した。対応する画分を合わせて、濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルで溶かし、次いで高真空下で乾燥した。引き続き、この残渣を10 ml のジクロロメタン中に採取し、3 ml の無水トリフルオロ酢酸を添加した。RTで45分間攪拌した後、その混合物を濃縮して、その残渣を分取HPLCによって精製した。高真空下での乾燥後、117 mg (両方の段階にわたって理論値の57%) の表題の化合物を得た。

30

HPLC (方法12) : $R_t = 1.6$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.66$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 294$ ($M+H$)⁺。

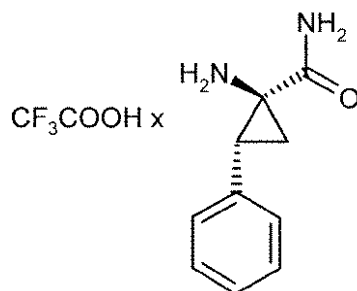
【0449】

中間体 48

(1S, 2R)-1-アミノ-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミドトリフルオロアセテート

40

【化 4 5 7】



10

50 mg (180 μ mol) の市販の (1S, 2R) - 1 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - フェニルシクロプロパンカルボン酸を、5 ml の DMF の中に溶解し、94 μ l (541 μ mol) の N, N - ジイソプロピルエチルアミン、31 mg (270 μ mol) の N - ヒドロキシスクシンイミドおよび 41.5 mg (216 μ mol) の EDC を添加し、次いでその混合物を RT で一晩攪拌した。その反応混合物を次いで濃縮して、その残渣を、ジオキサン中に採取し、71 mg (901 μ mol) の炭酸水素アンモニウムを添加し、次いで、その反応混合物を、RT で 3 日間静置させた。その反応混合物を、次いで、酢酸エチルおよび水の 1 : 1 混合物で希釈した。この有機相を取り出して、硫酸マグネシウム上で乾燥して、濃縮した。得られた残渣を引き続き、3 ml のジクロロメタン中に採取して、3 ml の無水トリフルオロ酢酸を添加した。RT で 1 時間攪拌した後、濃縮した。その残渣をペンタンと攪拌し、吸引ろ過して、ジオキサンから凍結乾燥した。この方法では、32 mg (両方の段階にまたがって理論値の 62%) の表題の化合物を得た。

20

HPLC (方法 6) : $R_t = 0.38$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.20$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 177$ (M+H)⁺。

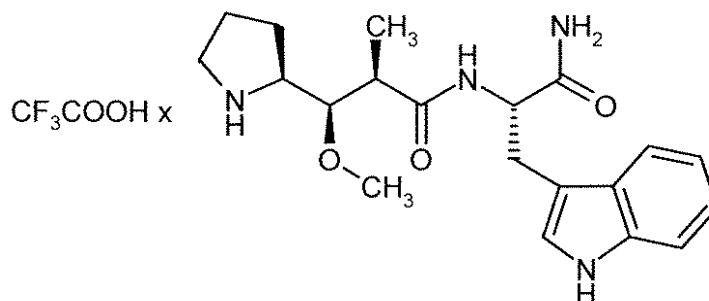
【0450】

中間体 49

N^a - { (2R, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - [(2S) - ピロリジン - 2 - イル] プロパノイル } - L - トリプトファンアミドトリフルオロアセテート

30

【化 4 5 8】



40

表題の化合物を、中間体 13 の合成と同様に、出発化合物 1 および L - トリプトファンアミドヒドロクロライドから調製した。

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.4$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.92$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 473$ (M+H)⁺。

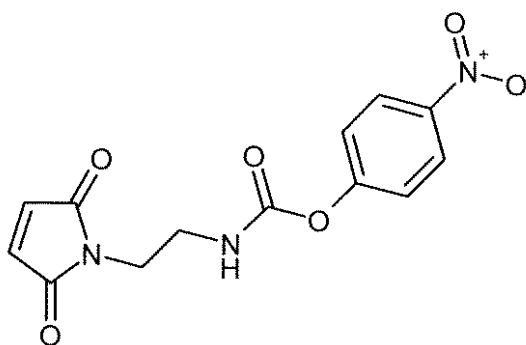
【0451】

中間体 50

4 - ニトロフェニル 2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール -

50

1-イル) エチルカルバマート
【化459】



10

アルゴン下で、813mg (3.1mmol) のトリフェニルホスフィンと25mlのTHF中に溶解し、-70℃に冷却した。627mg (3.1mmol) のジイソプロピルアゾジカルボキシラートを滴下後、混合物を5分間攪拌した。その後、5mlのTHFに溶解した500mg (3.1mmol) のtert-ブチル2-アミノエチルカルバマートを滴下し、反応混合物を-70℃でさらに5分間攪拌した。次に、1mlのTHFに溶解した136.6mg (1.55mmol) の2, 2-ジメチル-1-プロパノールおよび301mg (3.1mmol) のマレイミドを加え、反応混合物を-70℃でさらに10分間攪拌し、混合物をRTに暖めた。RTでさらに16時間攪拌後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取HPLCを使って精製した。これにより、463mg (62%) の保護中間体を得た。

20

標準条件下でBoc保護基を除去後、652mgの1-(2-アミノエチル)-1H-ピロール-2, 5-ジオンをトリフルオロアセタートとして得た。

【0452】

112.9mg (543μmol) のニトロフェニルクロホルマートを30mlのTHF中に溶解し、100mg (271.6μmol) の1-(2-アミノエチル)-1H-ピロール-2, 5-ジオンとトリフルオロアセタートを添加後、混合物をRTで30分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固後、ジエチルエーテルを使ってスラリー化した。吸引濾過および乾燥後、60mg (理論値の95%) の標記化合物を得た。

30

HPLC (方法5) : Rt = 0.65分 ;

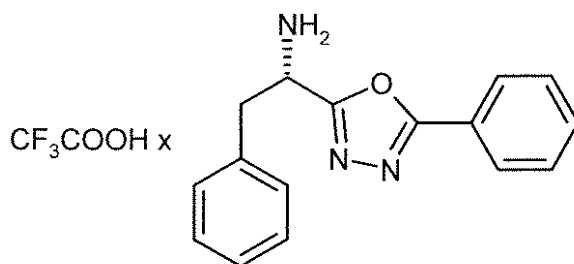
LC-MS (方法1) : Rt = 0.74分 ; MS (ESI pos) : m/z = 306 (M+H) +。

【0453】

中間体51

(1S)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エタンアミントリフルオロアセタート

【化460】



40

最初に、200mg (0.75mmol) のN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニンと0℃で5.5mlのジクロロメタンに添加し、128mg (0.79mmol) の1, 1'-カルボニルジイミダゾールを加えた。30分後、103mg (0.75mmol) のベンゾイルヒドラジドを添加した。さらに0℃で45分後、最後

50

に、500mg (1.5mmol) の炭素テトラブロミドおよび395mg (1.5mmol) のトリフェニルホスフィンを添加した。反応混合物を、最初、0℃で2時間、次に、RTで一晩攪拌した。その後、混合物をロータリーエバポレーターで濃縮し、残渣を高真空下乾燥した。得られた粗生成物を分取HPLCで精製した。217mg (理論値の78%) のBoc保護中間体のtert-ブチル(1S)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチルカルバマートを得た。

LC-MS (方法12) : $R_t = 1.15$ 分; MS (ESIpos) : $m/z = 366$ (M+H)⁺。

【0454】

217mg (0.59mmol) の前記中間体を3mlのジクロロメタンに溶解し、0.6mlのトリフルオロ酢酸を加え、混合物をRTで30分間攪拌した。その後、反応混合物を減圧下濃縮した。残った反応混合物を残渣をさらに減圧下乾燥後、ジオキサンから凍結乾燥した。この結果、214mg (理論値の90%) の標記化合物を得た。

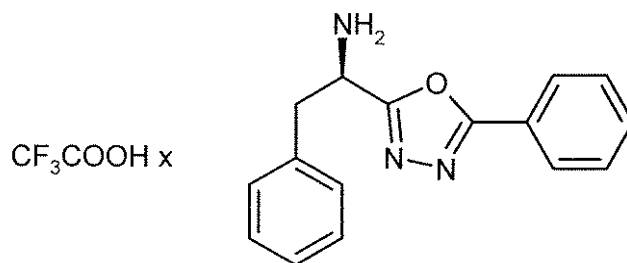
LC-MS (方法11) : $R_t = 0.62$ 分; MS (ESIpos) : $m/z = 266$ (M+H)⁺。

【0455】

中間体52

(1R)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エタンアミントリフルオロアセタート

【化461】



最初に、200mg (0.75mmol) のN-(tert-ブトキシカルボニル)-D-フェニルアラニンと0.75mlのジクロロメタンに加え、これに、128.3mg (0.79mmol) の1,1'-カルボニルジイミダゾールを加えた。30分後、103mg (0.75mmol) のベンゾイルヒドラジドを加えた。さらに0℃で45分後、最終的に、500mg (1.5mmol) の炭素テトラブロミドおよび395mg (1.5mmol) のトリフェニルホスフィンを加えた。反応混合物を、最初、0℃で2時間、続いて、RTで一晩攪拌した。その後、混合物をロータリーエバポレーターで濃縮し、残渣を高真空下乾燥した。得られた粗生成物を分取HPLCにより精製した。219mg (理論値の80%) のBoc保護中間体のtert-ブチル(1R)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチルカルバマートを得た。

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.36$ 分; MS (ESIpos) : $m/z = 366$ (M+H)⁺。

【0456】

219mg (0.6mmol) の前記中間体を3mlのジクロロメタン中に溶解し、0.6mlのトリフルオロ酢酸を加え、混合物をRTで30分間攪拌した。その後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残りの反応混合物残渣を減圧下でさらに乾燥した後、ジオキサンから凍結乾燥した。この結果、196mg (理論値の86%) の標記化合物を固体として得た。

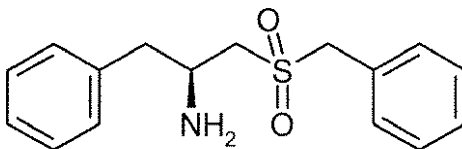
HPLC (方法10) : $R_t = 2.41$ 分。

【0457】

中間体53

(2S)-1-(ベンジルスルホニル)-3-フェニルプロパン-2-アミン

【化462】



10

最初に、200mg (1.13mmol) の(4S)-4-ベンジル-1,3-オキサゾリジン-2-オンを3mlのtert-ブタノールに加え、280mg (2.26mmol) のベンジメルカプタンを加えた。その後、混合物を2日間加熱還流した。次に、反応混合物をロータリーエバポレーターで濃縮し、得られた(2S)-1-(ベンジルスルファニル)-3-フェニルプロパン-2-アミン中間体を、その後、後処理無しで直接変換した。

HPLC (方法10) : $R_t = 2.63$ 分LC-MS (方法1) : $R_t = 0.67$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 258$ ($M+H$)⁺。

【0458】

20

上記で得られた粗製中間体を2mlの30%過酸化水素溶液および5mlのギ酸に溶解し、混合物をRTで12時間混合した。その後、反応混合物を飽和硫酸ナトリウム溶液に加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を分取HPLCにより精製した。これにより、343mg (理論値の61%) の標記化合物を得た。

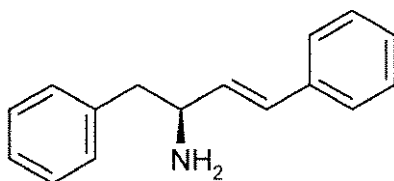
HPLC (方法10) : $R_t = 2.40$ 分 ;LC-MS (方法12) : $R_t = 0.65$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 290$ ($M+H$)⁺。

【0459】

中間体54

(2S,3E)-1,4-ジフェニルブタ-3-エン-2-アミン

【化463】



30

552.7mg (9.85mmol) の水酸化カリウムをメタノールに溶解し、1.1gの中性の酸化アルミニウムに吸着させ、高真空下乾燥した。240mg (0.82mmol) の(2S)-1-(ベンジルスルホニル)-3-フェニルプロパン-2-アミンおよび上記で調製された酸化アルミニウム上の1.56gの水酸化カリウムの、6.2mlのn-ブタノール中溶液に、5~10℃で307μl (3.3mmol) のジブロモジフルオロメタンを滴下した。反応混合物をRTで2時間攪拌した後、セライトを通して濾過し、残渣をジクロロメタンで十分に洗浄した。濾液を濃縮し、得られた残渣を減圧下乾燥した。得られた粗生成物を分取HPLCで精製した。98mg (理論値の35%) のE/Zジアステレオマー比率4:1の標記化合物を得た。

40

HPLC (方法10) : $R_t = 2.46$ 分 ;LC-MS (方法12) : $R_t = 0.75$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 224$

50

(M+H)⁺。

【0460】

得られたE/Zジアステレオマー混合物を2mlのエタノールおよび0.2mlのN,N-ジイソプロピルエチルアミンに溶解し、HPLCを使ってキラル相を分離した〔カラム：Daicel Chiral pak AD-H、5μM250mm×20mm、溶出剤：ヘキサン／（エタノール＋0.2%ジエチルアミン）50：50v/v；UV検出：220nm；温度：30℃〕。該当する画分をロータリーエバポレーターで濃縮し、残渣を減圧下乾燥して、45mgの標記化合物を得た。

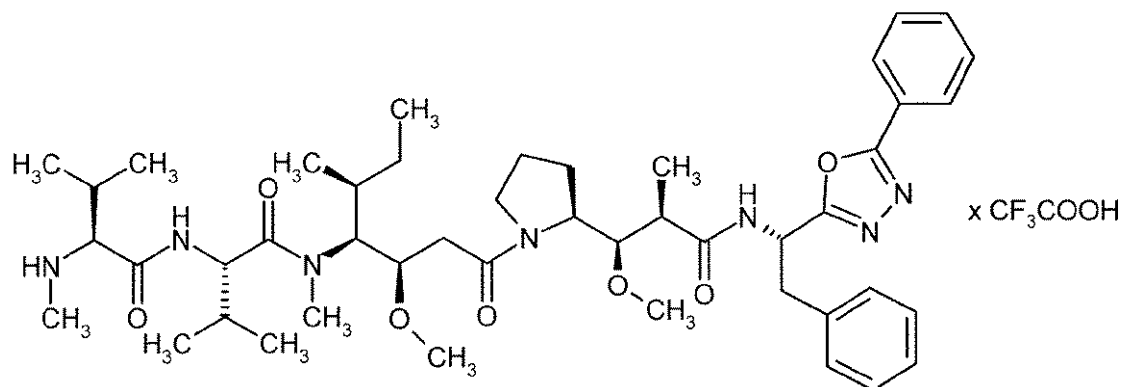
¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）：δ [ppm] = 2.62–2.83 (m, 2H), 3.52–3.71 (m, 1H), 6.18–6.30 (m, 1H), 6.34–6.46 (m, 1H), 6.98–7.57 (m, 10H) [これ以外のシグナルは溶媒のピークで隠された]。

【0461】

中間体55

N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1S)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート

【化464】



20mg (29μmol)のN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-2-カルボキシ-1-メトキシプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを1mlのDMFに溶解し、13.3mg (35μmol)のHATUおよび15.3μl (88μmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンを加え、混合物をRTで30分攪拌した。その後、12.2mg (32μmol)の(1S)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エタナミントリフルオロアセタートを添加した。反応混合物をRTで一晩攪拌した後、分取HPLCで分離した。これにより、22mg (理論値の81%)のN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1S)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを得た。

LC-MS（方法12）：R_t = 1.45分；MS（ESIpos）：m/z = 933 (M+H)⁺。

【0462】

その後、BOC保護基をトリフルオロ酢酸で除去することにより、22.4 mg (理論値の98%)の標記化合物を得た。

LC-MS (方法11) : $R_t = 0.85$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 833$ (M+H)⁺。

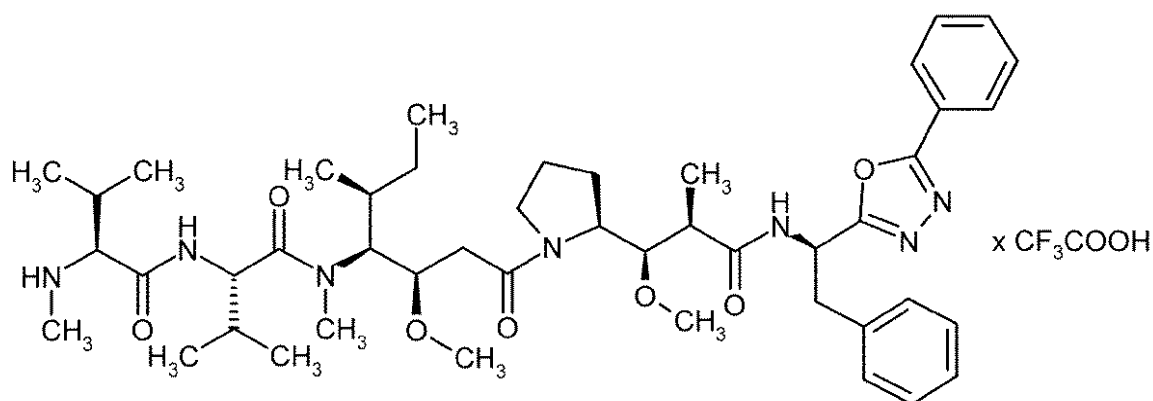
【0463】

中間体56

N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1R)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート

10

【化465】



20

N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1R)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを、中間体55の合成と同様にして、20 mg (29 μ mol)のN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-2-カルボキシ-1-メトキシプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドと、12.2 mg (32 μ mol)の(1R)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エタンアミントリフルオロアセタートとの反応により調製した。

30

収量 : 17 mg (理論値の64%)

HPLC (方法10) : $R_t = 3.74$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.45$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 933$ (M+H)⁺。

40

【0464】

その後、BOC保護基をトリフルオロ酢酸で除去することにより、17.1 mg (理論値の99%)の標記化合物を得た。

HPLC (方法10) : $R_t = 2.55$ 分 ;

LC-MS (方法11) : $R_t = 0.85$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 833$ (M+H)⁺。

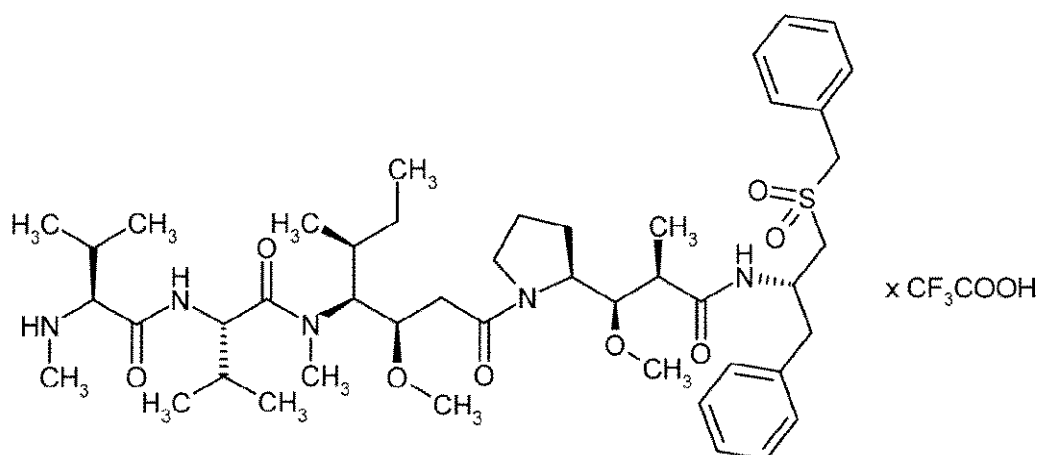
【0465】

中間体57

N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルスルホニル)-3-フェニルプロパン-

50

2-yl] アミノ} - 1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} - 3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] - N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート
 【化466】



N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルスルホニル)-3-フェニルプロパン-2-yl] アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを、中間体55の合成と同様にして、20mg (29 μmol) のN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-2-カルボキシ-1-メトキシプロピル] ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドと、9.3mg (20 μmol) の(2S)-1-(ベンジルスルホニル)-3-フェニルプロパン-2-アミンとの合成により調製した。

20

収量：19.2mg (理論値の68%)

HPLC (方法10) : $R_t = 3.5$ 分；

LC-MS (方法12) : $R_t = 1.41$ 分；MS (ESI pos) : $m/z = 957$ (M+H)⁺。

30

【0466】

その後、BOC保護基をトリフルオロ酢酸で除去することにより、19.3mg (理論値の99%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法10) : $R_t = 2.52$ 分；

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.86$ 分；MS (ESI pos) : $m/z = 857$ (M+H)⁺。

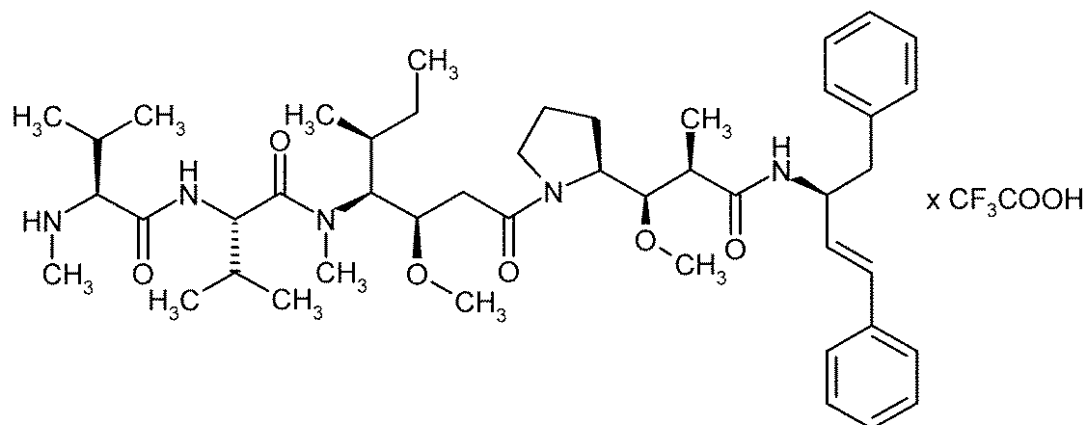
40

【0467】

中間体58

N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S, 3E)-1, 4-ジフェニルブタ-3-エン-2-イル] アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート

【化 4 6 7】



10

5

N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S, 3E)-1, 4-ジフェニルブター-3-エン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを、中間体55の合成と同様にして、20mg (29 μmol) のN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-2-カルボキシ-1-メトキシプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドと、7.1mg (32 μmol) の(2S, 3E)-1, 4-ジフェニルブター-3-エン-2-アミンとの反応により調製した。

20

収量：15.1mg (理論値の58%)

HPLC (方法10) : $R_t = 4.2$ 分 ;

LC-MS (方法12) : $R_t = 1.51$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 891$ (M+H)⁺。

【0468】

その後、BOC保護基をトリフルオロ酢酸で除去することにより、15.7mg (理論値の99%) の標記化合物を得た。

30

HPLC (方法10) : $R_t = 2.62$ 分 ;

LC-MS (方法12) : $R_t = 0.97$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 791$ (M+H)⁺。

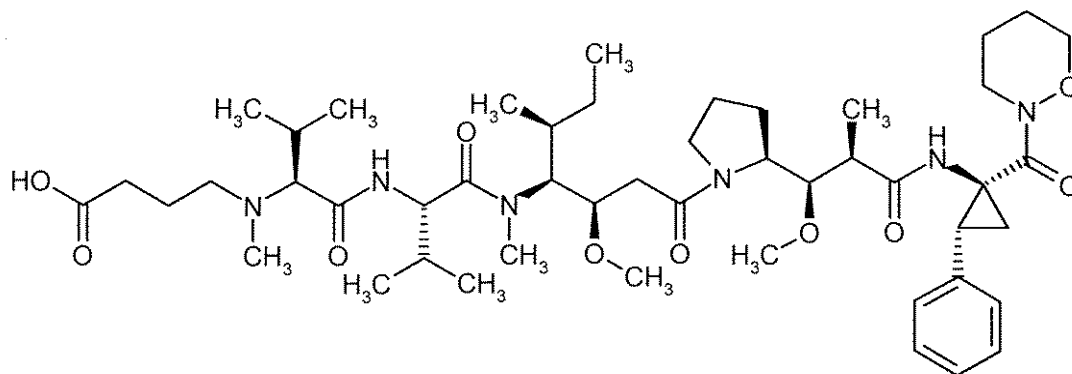
【0469】

中間体61

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

40

【化 4 6 8】



10

50 mg (0.054 mmol) の N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート (中間体 16) を 8 ml のジオキサン/水に溶解し、70 ml (0.108 mmol) の 4-オキソブタン酸の水中 15% 溶液を加えた。その後、反応混合物を 100℃ で 1 時間攪拌した。RT に冷却後、3.7 mg (0.059 mmol) のナトリウムシアノボロヒドリドを加え、混合物を約 300 μl の 0.1 N 塩酸を加えて pH を 3 に調節した。次に、反応混合物を 100℃ でさらに 2 時間攪拌した。冷却後、別の 70 ml (0.108 mmol) の 15% の 4-オキソブタン酸溶液を加え、反応混合物を、再度、100℃ で 1 時間攪拌した。その後、追加の 3.7 mg (0.059 mmol) のナトリウムシアノボロヒドリドを添加し、約 300 μl の 0.1 N 塩酸を使って調節して、pH を 3 に戻し、反応混合物を 100℃ でさらに 2 時間攪拌した。変換がまだ不完全な場合には、この手順を 3 回繰り返した。最後に反応混合物を濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製した。この結果、32 mg (理論値の 65%) の標記化合物を無色発泡体の形で得た。

20

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.64$ 分;

LC-MS (方法 9) : $R_t = 4.76$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 899$ (M+H)⁺

30

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 8.95$ および 8.8 (2m, 1H), 8.88 および 8.65 (2s, 1H), $7.4-7.1$ (m, 5H), 5.0 , 4.78 , 4.65 および 4.55 (4m, 2H), $4.1-3.7$ (m, 5H), 3.32 , 3.29 , 3.20 , 3.12 , 3.1 および 3.0 (6s, 9H), 2.75 (m, 2H), 2.63 (t, 1H), $2.4-2.2$ (m, 4H), $2.1-1.2$ (m, 12H), $1.2-0.8$ (m, 16H), 0.75 (m, 3H) [これら以外のシグナルは、H₂O および DMSO ピークで隠された]。

【0470】

中間体 62

40

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

C[C@H](C)[C@@H](OC(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@@H](CO)CC[C@H](C)[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C[C@@H](C)CCC(=O)O)C(=O)N[C@@H](C)C

中間体 6 1 の合成と同様にして、標記化合物を、5 0 m g の N-メチル-L-バリル-N-〔(3 R, 4 S, 5 S)-3-メトキシ-1-{(2 S)-2-[(1 R, 2 R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2 S)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート(中間体 1 4)と、4-オキソブタン酸との反応により調製した。

LC-MS (方法9) : $R_t = 4.77$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 887$ (20 M+H)⁺。

中間体 6 3

N- (4-カルボキシベンジル) -N-メチル-L-バリル-N- [(3 R, 4 S, 5 S) -3-メトキシ-1- { (2 S) -2- [(1 R, 2 R) -1-メトキシ-2-メチル-3- { [(1 S, 2 R) -1- (1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル) -2-フェニルシクロプロピル] アミノ} -3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド

CN(C)C(C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N(C)[C@H](C)C(=O)O[C@H](C)C(=O)N1CC[C@H](C1)C[C@H](OC)C(=O)N[C@H](C2CC[C@H](C2)C3=CC=CC=C3)C(=O)N4CCCCC4

標記化合物を、15 mg の N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート(中間体16)と、4-ホルミル安息香酸との反応により、中間体61の合成と同様にして調製した。

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.97$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 947$ (M+H)⁺。

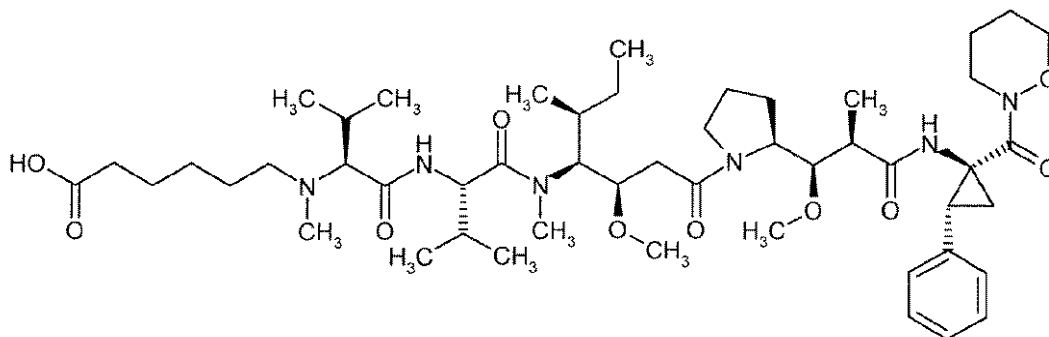
50

【0472】

中間体64

N-(5-カルボキシペンチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化471】



10

10 mg (0.011 mmol) の N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート (中間体16) を 2 ml のジオキサン/水に溶解し、2.8 mg (0.022 mmol) の 6-オキソヘキサン酸を加えた。その後、反応混合物を 100℃ で 1 時間攪拌した。RT に冷却後、0.75 mg (0.012 mmol) のナトリウムシアノボロヒドリドを加え、混合物に 0.1 N 塩酸を加えて pH: 3 に調節した後、反応混合物を 100℃ でさらに 1 時間攪拌した。冷却後、追加の 2.8 mg (0.022 mmol) の 6-オキソヘキサン酸を添加し、反応混合物を再度 100℃ で 1 時間攪拌した。追加の 0.75 mg (0.012 mmol) のナトリウムシアノボロヒドリドを加えた後、0.1 N 塩酸を添加して pH を 3 に戻した。その後、反応混合物を 100℃ でさらに 1 時間攪拌した。その後、この手続きを 3 回繰り返した。最後に反応混合物を濃縮して、粗生成物を分取 HPLC で精製した。これにより、6.4 mg (理論値の 64%) の標記化合物を、無色発泡体の形で得た。

20

30

HPLC (方法5): $R_t = 1.68$ 分;

LC-MS (方法9): $R_t = 4.86$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 927$ ($M+H$)⁺。

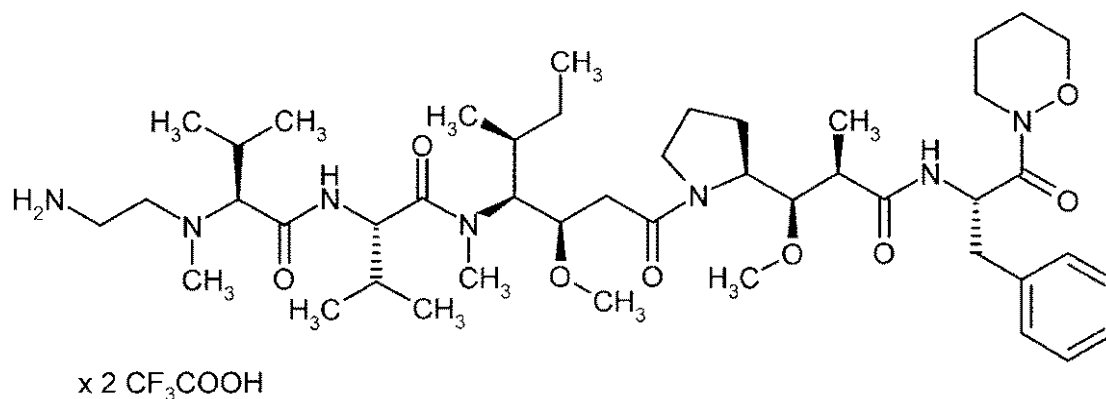
【0473】

中間体65

N-(2-アミノエチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドビストリフルオロアセタート

40

【化 4 7 2】



10

68 mg の N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート (中間体 14) を、tert-ブチル 2-オキソエチルカルバマートと反応させた後、Boc 保護基をトリフルオロ酢酸で除去して、標記化合物を調製した。

20

収量：49 mg (2 段の反応を合わせて理論値の 62%)

HPLC (方法 5) : R_t = 1.58 分 ;

LC-MS (方法 2) : R_t = 1.05 分 ; MS (ESI pos) : m/z = 844 (M+H)⁺

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) : δ = 8.25 (m, 1H), 8.45 および 8.15 (2d, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.23-7.1 (m, 5H), 5.12 および 4.95 (2m, 1H), 4.72 および 4.62 (2m, 1H), 4.6 および 4.52 (2t, 1H), 4.2-3.8 (m, 4H), 3.7 (d, 1H), 3.23, 3.20, 3.19, 3.18, 3.03 および 2.98 (6s, 9H), 3.0-2.7 (m, 6H), 2.4-1.2 (m, 15H), 1.05, 1.0, 0.88 および 0.82 (4d, 6H), 0.92 (m, 6H), 0.73 (m, 6H) [これら以外のシグナルは、H₂O のピークで隠された]。

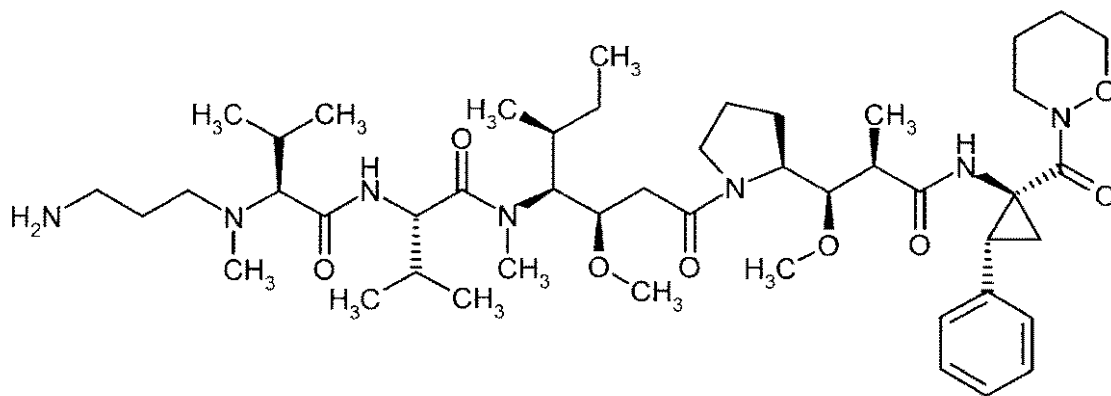
30

【0474】

中間体 66

N-(3-アミノプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 4 7 3】



10

標記化合物を、25 mg (0.027 mmol) の N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート (中間体 16) と、ベンジル 3-オキソプロピルカルバマートとの反応、およびその後の Z 保護基の水素添加脱離 (エタノール溶媒中で、10%パラジウム炭素を触媒として使って) により、中間体 65 の合成と同様にして調製した。

20

収量: 11 mg (2 段反応の理論値の 41%)

HPLC (方法 5): $R_t = 1.53$ 分;

LC-MS (方法 1): $R_t = 0.72$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 870$ ($M+H$)⁺。

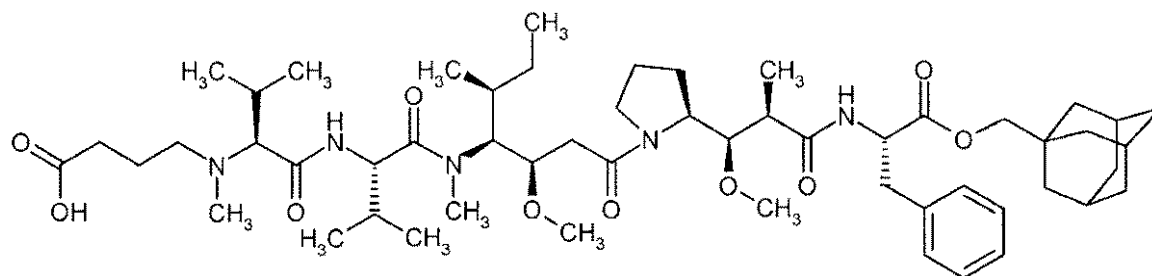
【0 4 7 5】

中間体 6 7

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

30

【化 4 7 4】



40

26 mg (26 μ mol) の N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート、および 33.9 μ L の 15% スクシナルデヒド酸水溶液 (53 μ mol) を 957 μ L の 1:1-ジオキサン/水混合物に溶解し、100℃で1時間加熱した。短時間冷却の後、1.81 mg (29 μ mol) のナトリウムシアノボロヒドリドを添加した。0.1 N 塩酸を加えて、反応混合物の pH を 3 に調節し、混合物を 100℃でさらに 2 時間加熱した。同量のスクシナルデヒド酸溶液、ナトリウムシアノボロヒドリドおよび

50

塩酸を再度添加した後、混合物をもう一度 100℃で 2 時間加熱した。その後、反応混合物を、分取 HPLC を使って、成分に直接分離した。これにより、18.5 mg（理論値の 73%）の標記化合物を得た。

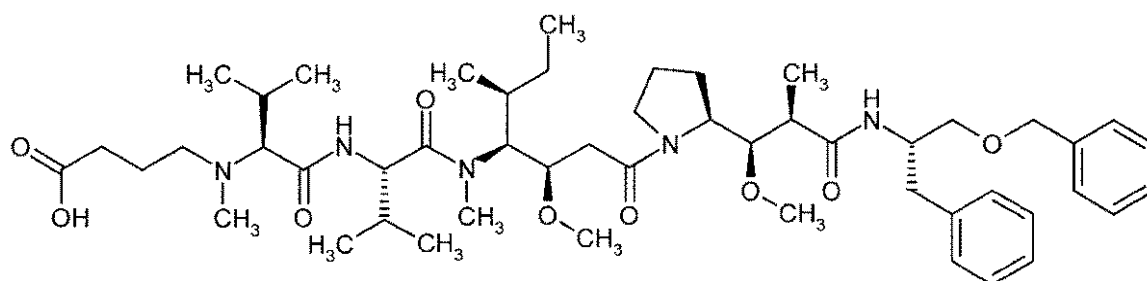
LC-MS (方法1): $R_t = 1.17$ 分; $m/z = 967$ ($M+H$)⁺。

【 0 4 7 6 】

中間体 68

N- (3-カルボキシプロピル) -N-メチル-L-バリル-N- [(3 R, 4 S, 5 S) -1- { (2 S) -2- [(1 R, 2 R) -3- { [(2 S) -1- (ベンジルオキシ) -3-フェニルプロパン-2-イル] アミノ} -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド

【化 4 7 5】



2.4 mg (26 μmol) の N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルオキシ)-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート、および 33.7 μL の 15% スクシナルデヒド酸水溶液 (52 μmol) を、953 μL の 1:1-ジオキサン/水混合物に溶解し、100℃で1時間加熱した。短時間の冷却後、1.80 mg (29 μmol) のナトリウムシアノボロヒドリドを加えた後、0.1 N 塩酸を加えて反応混合物の pH を 3 に調節し、混合物を 100℃でさらに2時間加熱した。再度、同量のスクシナルデヒド酸溶液、ナトリウムシアノボロヒドリドおよび塩酸を添加後、混合物を、もう一度、100℃で2時間加熱した。その後、反応混合物を、分取 HPLC を使って直接成分に分離した。これにより、15.2 mg (理論値の 65%) の標記化合物を得た。

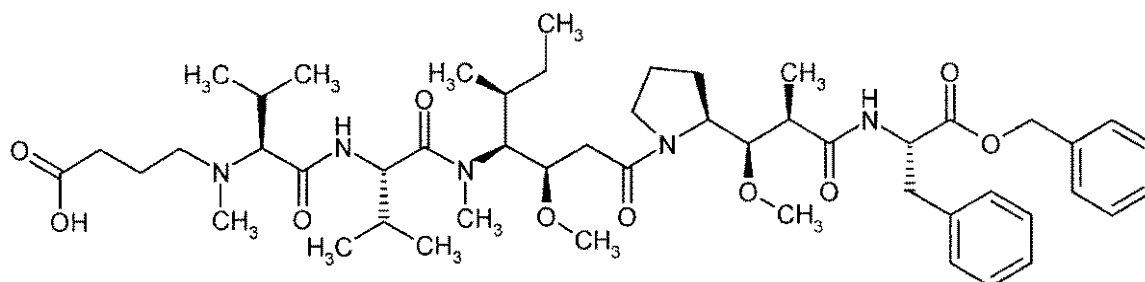
LC-MS (方法1) : $R_t = 1.01$ 分; $m/z = 895$ ($M+H$)⁺。

【 0 4 7 7 】

中間体 6 9

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{ (2S)-2-[(1R, 2R)-3-{ [(2S)-1-(ベンジルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] アミノ }-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル }-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 4 7 6】



53 mg (84 μ mol) の N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリル-N-[(2R, 3S, 4S)-1-カルボキシ-2-メトキシ-4-メチルヘキサン-3-イル]-N-メチル-L-バリンアミド (中間体4)、および 45 mg (84 μ mol) のベンジル N-{(2R, 3R)-3-メトキシ-2-メチル-3-[(2S)-ピロリジン-2-イル]プロパノイル}-L-フェニルアラニナートトリフルオロアセタート (中間体12) を 2 ml の DMF に溶解し、19 μ l の N,N-ジイソプロピルエチルアミン、14 mg (92 μ mol) の HOBt および 17.6 mg (92 μ mol) の EDC を添加し、混合物を RT で一晩攪拌した。その後、反応混合物を濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製した。この結果、59 mg (理論値の 68%) の Fmoc-保護中間体 N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを得た。

10

LC-MS (方法1): $R_t = 1.55$ 分; $m/z = 1044$ (M+H)⁺。

【0478】

57 mg (0.055 mmol) のこの中間体を 5 ml の DMF 中の 1.2 ml のピペリジンで処理し、Fmoc 保護基を除去した。分取 HPLC を使った濃縮と精製後、39 mg (理論値の 76%) の遊離アミン中間体 N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドをトリフルオロアセタートとして得た。

20

HPLC (方法5): $R_t = 1.9$ 分;

LC-MS (方法1): $R_t = 1.01$ 分; $m/z = 822$ (M+H)⁺。

【0479】

37 mg (0.045 mmol) のこの中間体を 5 ml のジオキサン/水に溶解し、中間体66化合物の調製と同様に、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下、15%の4-オキソブタン酸水溶液と反応させた。16 mg (理論値の 39%) の標記化合物を無色発泡体の形で得た。

30

HPLC (方法6): $R_t = 2.1$ 分;

LC-MS (方法1): $R_t = 1.01$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 908$ (M+H)⁺。

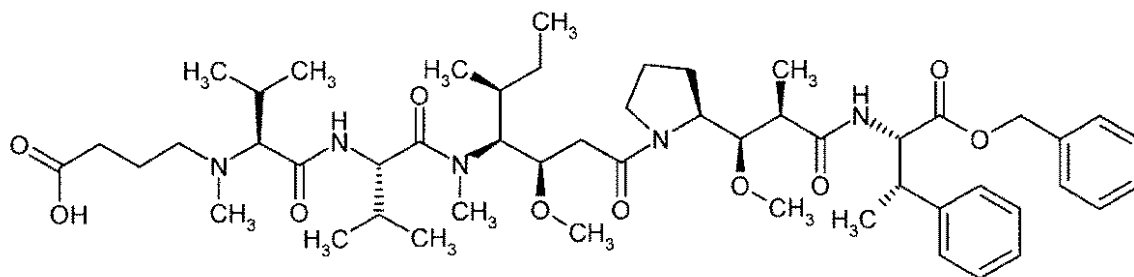
【0480】

中間体70

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S, 3S)-1-(ベンジルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

40

【化 4 7 7】



最初に、中間体 14 で記載の合成と同様に、中間体 4 および 26 から出発して、アミン化合物 N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S, 3S)-1-(ベンジルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを調製した。

【0481】

30mg (0.032mmol) のこの化合物を 6ml のジオキサン/水に溶解し、41μL (0.063mmol) の 15% の 4-オキソブタン酸水溶液を加えた。その後、反応混合物を 100℃ で 1 時間攪拌した。RT に冷却後、2.2mg (0.035mmol) のナトリウムシアノボロヒドリドを加え、約 300μL の 0.1N 塩酸を加えることにより、混合物の pH を 3 に調節した。次いで、反応混合物を 100℃ でさらに 2 時間攪拌した。冷却後、追加の 41μL (0.063mmol) の 15% の 4-オキソブタン酸溶液を加え、反応混合物を、再度、100℃ で 1 時間攪拌した後、追加の 2.2mg (0.035mmol) のナトリウムシアノボロヒドリドを添加し、約 300μL の 0.1N 塩酸を使って pH を 3 に戻した。その後、反応混合物を 100℃ でさらに 2 時間攪拌した。変換がそれでも不完全の場合は、この手続きを、3 回繰り返した。最後に反応混合物を濃縮し、粗生成物を分取 HPLC で精製した。この結果、24mg (理論値の 82%) の標記化合物を無色発泡体の形で得た。

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.9$ 分 ;

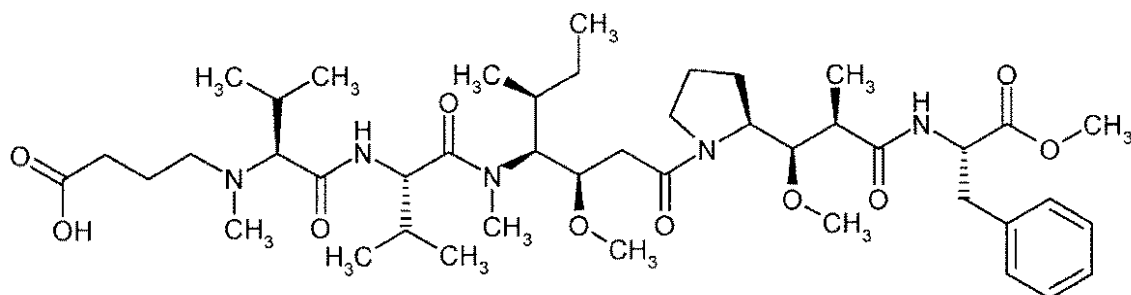
LC-MS (方法 9) : $R_t = 5.15$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 922$ ($M+H$)⁺。

【0482】

中間体 71

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-3-{[(2S)-1-メトキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 4 7 8】



最初に、中間体 14 に記載の合成と同様に、中間体 4 および 39 から出発して、アミン化合物 N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(

(2S)-2-[(1R, 2R)-1-methoxy-3-{[(2S)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl]amino}-2-methyl-3-oxopropyl]pyrrolidine-1-yl]-5-methyl-1-oxohexan-4-yl]-N-methyl-L-valinamideを調製した。

【0483】

次に、中間体61の調製と同様に、7mg (0.009mmol)のこの化合物を使って、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下、4-oxopentan-2-yl acidと反応させて、2mg (理論値の22%)の標記化合物を無色発泡体の形で得た。

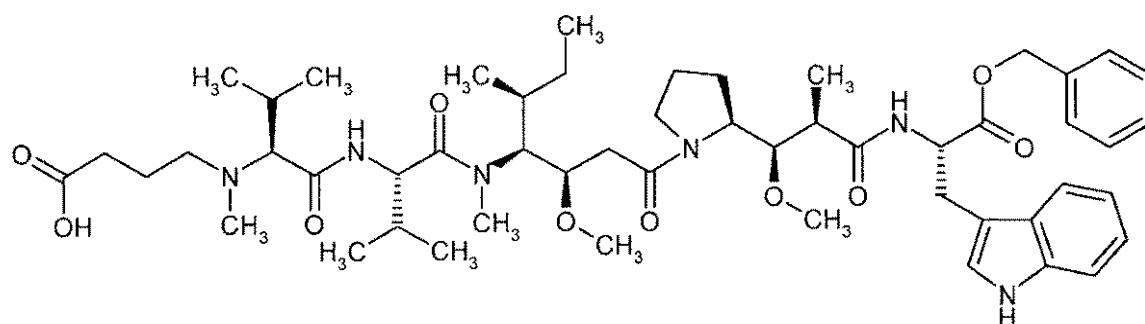
HPLC (方法6): $R_t = 1.9$ 分;

LC-MS (方法2): $R_t = 1.06$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 832$ (M+H)⁺. 10

【0484】

中間体72

N-(3-carboxypropyl)-N-methyl-L-valeryl-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(benzyloxy)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropyl]amino}-1-methoxy-2-methyl-3-oxopropyl]pyrrolidine-1-yl}-3-methoxy-5-methyl-1-oxohexan-4-yl]-N-methyl-L-valinamide
【化479】



212mg (411μmol)のN-(tert-butoxycarbonyl)-N-methyl-L-valeryl-N-[(2R, 3S, 4S)-1-carboxy-2-methoxy-4-methylhexan-3-yl]-N-methyl-L-valinamide (中間体8) および237mg (411μmol)のベンジル-N-{(2R, 3R)-3-methoxy-2-methyl-3-[(2S)-pyrrolidine-2-yl]propanoate}-L-tryptophan trifluoroacetate (中間体20)を30mlのDMF中に溶解し、188mg (493μmol)のO-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphateおよび215μlのN,N-diisopropylethylamineを添加した。反応混合物をRTで20時間攪拌後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLCで精製した。生成画分を合わせて、濃縮し、残渣を高真空下乾燥した。これにより、315mg (理論値の80%)のBoc保護中間体N-(tert-butoxycarbonyl)-N-methyl-L-valeryl-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(benzyloxy)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropyl]amino}-1-methoxy-2-methyl-3-oxopropyl]pyrrolidine-1-yl}-3-methoxy-5-methyl-1-oxohexan-4-yl]-N-methyl-L-valinamideを無色の発泡体として得た。

LC-MS (方法1): $R_t = 1.45$ 分; $m/z = 961$ (M+H)⁺.

【0485】

50mg (52μmol)のこの中間体を9mlのジクロロメタン中の1mlのトリフルオロ酢酸で処理して、Boc保護基を除去した。分取HPLCを使って濃縮と精製後、

20

30

40

50

29 mg (理論値の57%)の遊離アミン中間体N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルオキシ)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドをトリフルオロアセタートとして得た。

LC-MS (方法1): $R_t = 0.99$ 分; $m/z = 861$ ($M+H$)⁺。

【0486】

29 mg (0.03 mmol)のこの中間体を6 mlのジオキサン/水に溶解し、39 μ L (0.059 mmol)の15%4-オキソブタン酸水溶液を加えた。その後、反応混合物を100℃で1時間攪拌した。RTに冷却後、2 mg (0.033 mmol)のナトリウムシアノボロヒドリドを添加し、約300 μ Lの0.1 N塩酸を加えることにより混合物のpHを3に調節した。次に、反応混合物を100℃でさらに2時間攪拌した。冷却後、追加の39 μ L (0.059 mmol)の15%の4-オキソブタン酸溶液を加え、反応混合物を、再度、100℃で1時間攪拌した。その後、追加の2 mg (0.033 mmol)のナトリウムシアノボロヒドリドを添加した後、約300 μ Lの0.1 N塩酸を使って、pHを3に戻し、混合物を100℃でさらに2時間攪拌した。その後、反応混合物を半飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルの1:1混合物中に注ぎ込んだ。有機相を取り出し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥して、濃縮した。残渣を水/アセトニトリルから凍結乾燥して、27 mg (理論値の94%)の標記化合物を無色発泡体の形で得た。

HPLC (方法5): $R_t = 2.2$ 分;

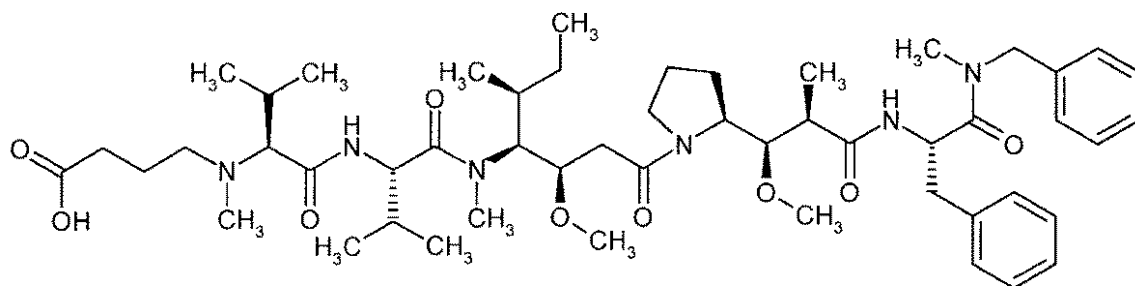
LC-MS (方法9): $R_t = 5.04$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 947$ ($M+H$)⁺。

【0487】

中間体73

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-({(2S)-1-[ベンジル(メチル)アミノ]-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル}アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化480】



最初に、中間体14に記載の合成と同様に、中間体4および38から出発して、アミン化合物N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-({(2S)-1-[ベンジル(メチル)アミノ]-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル}アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを調製した。

【0488】

次に、中間体61の調製と同様に、25 mg (0.026 mmol)のこの化合物を使って、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で4-オキソブタン酸と反応させて、13

mg（理論値の54%）の標記化合物を無色発泡体の形で得た。

HPLC (方法 12) : $R_f = 2.2$ 分 ;

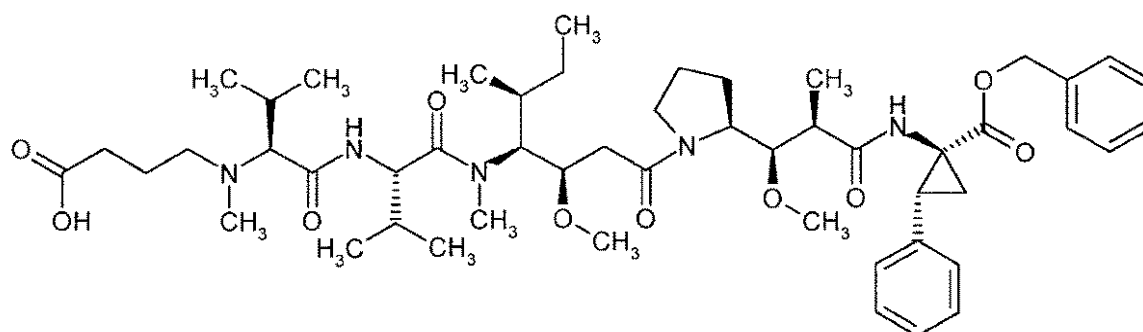
LC-MS (方法9) : $R_t = 5.01$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 921$ ($M+H$)⁺。

【 0 4 8 9 】

中間体 7 4

N- (3-カルボキシプロピル) -N-メチル-L-バリル-N- [(3 R, 4 S, 5 S) -1- { (2 S) -2- [(1 R, 2 R) -3- ({ (1 S, 2 R) -1- [(ベンジルオキシ) カルボニル] -2-フェニルシクロプロピル} アミノ) -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド

【化 4 8 1】



50 mg (73 μmol) の N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-2-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル}]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体26)および28 mg (73 μmol) のベンジル(1S, 2R)-1-アミノ-2-フェニルシクロプロパンカルボキシラートトリフルオロアセタート(中間体45)を5 ml のDMFに溶解し、42 mg (110 μmol) のO-(7-アザ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ァートおよび38 μl のN,N-ジイソプロピルエチルアミンを添加した。反応混合物をRTで5時間攪拌した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLCで精製した。生成画分を合わせて、濃縮した。ジオキサン/水から結乾燥後、35 mg(理論値の51%)のBoc保護中間体N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-({(1S, 2R)-1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-2-フェニルシクロプロピル}アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]}ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを無色の発泡体として得た。

LC-MS (方法1): $R_t = 1.52$ 分; $m/z = 934$ (M+H)⁺。

【 0 4 9 0 】

$$N, N, N', N'$$

35mgのこの中間体を5mlのジクロロメタン中の1mlのトリフルオロ酢酸で処理し、Boc保護基を除去した。濃縮およびジオキサン／水から凍結乾燥後、34mg（理論値の97%）の遊離アミン中間体N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-({(1S, 2R)-1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-2-フェニルシクロプロピル}アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドをトリフルオロアセタートとして得た。

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.91$ 分 ; $m/z = 834$ ($M+H$)⁺。

【0491】

次に、中間体66の量性と同様に、11mg (0.011mmol) のこの中間体を使って、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で、4-オキソブタン酸と反応させて2.5mg (理論値の24%) の標記化合物を無色発泡体の形で得た。

HPLC (方法12) : $R_t = 2.2$ 分 ;

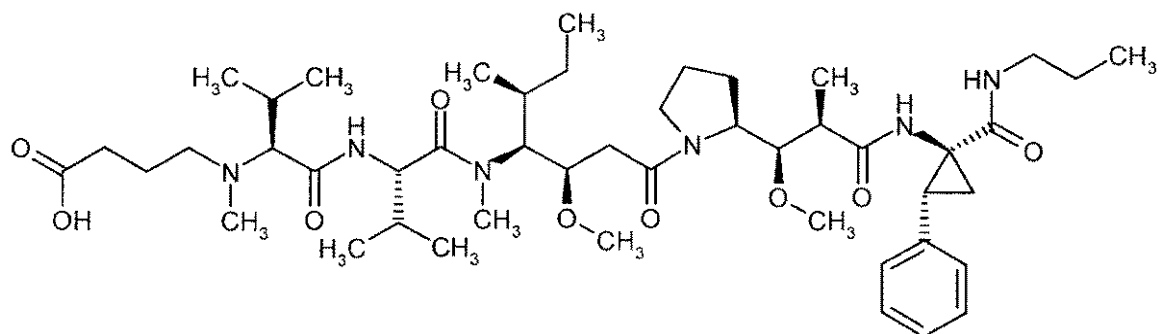
LC-MS (方法9) : $R_t = 5.1$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 920$ ($M+H$)⁺。

【0492】

中間体75

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1S, 2R)-2-フェニル-1-(プロピルカルバモイル)シクロプロピル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化482】



最初に、中間体74で記載の合成と同様に、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-2-カルボキシ-1-メトキシプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド (中間体26) および (1S, 2R)-1-アミノ-2-フェニル-N-プロピルシクロプロパンカルボキサミドトリフルオロアセタート (中間体27) を、O-(7-アザ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ァートの存在下でカップリングさせ、次いで、Boc保護基をトリフルオロ酢酸を使って脱離させることにより、アミン化合物N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1S, 2R)-2-フェニル-1-(プロピルカルバモイル)シクロプロピル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを、トリフルオロアセタートとして調製した。

【0493】

次に、中間体61の調製と同様に、14mg (0.016mmol) のこの化合物を使って、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で、4-オキソブタン酸と反応させて11.3mg (理論値の83%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法6) : $R_t = 1.9$ 分 ;

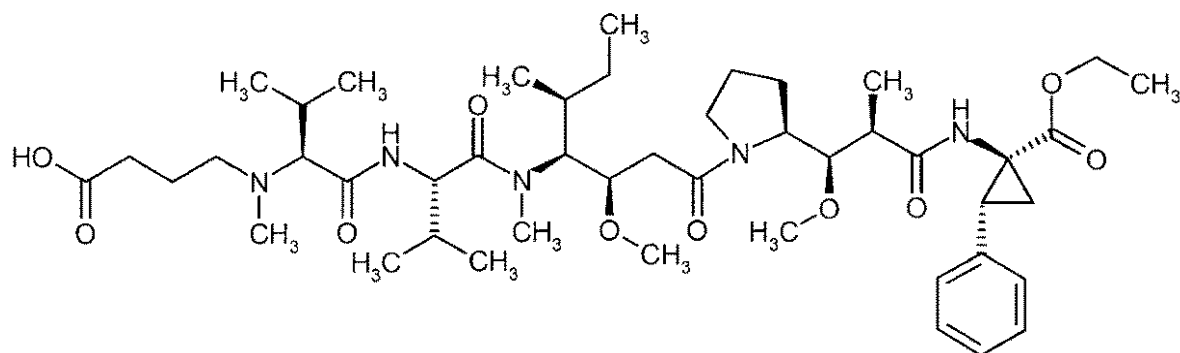
LC-MS (方法2) : $R_t = 1.27$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 871$ ($M+H$)⁺。

【0494】

中間体76

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(1S, 2R)-1-(エトキ

シカルボニル) - 2 - フェニルシクロプロピル] アミノ} - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル] ピロリジン - 1 - イル} - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリニンアミド
【化 4 8 3】



10

最初、中間体 4 6 (N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - メチル - L - バリル - N - [(3R, 4S, 5S) - 1 - {(2S) - 2 - [(1R, 2R) - 2 - カルボキシ - 1 - メトキシプロピル] ピロリジン - 1 - イル} - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリニンアミド) と、中間体 4 8 (エチル (1S, 2R) - 1 - アミノ - 2 - フェニルシクロプロパンカルボキシラートトリフルオロアセタート) とを、O - (7 - アザ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ァートの存在下でカップリングさせた後、Boc を除去して、出発化合物 N - メチル - L - バリル - N - [(3R, 4S, 5S) - 1 - {(2S) - 2 - [(1R, 2R) - 3 - {[(1S, 2R) - 1 - (エトキシカルボニル) - 2 - フェニルシクロプロピル] アミノ} - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル] ピロリジン - 1 - イル} - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリニンアミドトリフルオロアセタートを調製した。

20

【0 4 9 5】

次に、中間体 6 1 と同様に、70 mg (0.079 mmol) のこの出発材料を使って、4 - オキソブタン酸と反応させて 46 mg (理論値の 68%) の標記化合物を得た。

30

HPLC (方法 6) : $R_t = 1.9$ 分;

LC-MS (方法 2) : $R_t = 1.28$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 858$ ($M+H$)⁺。

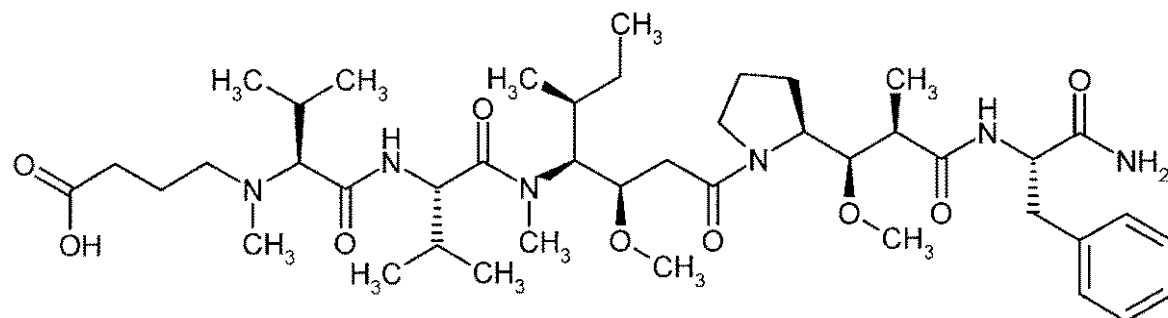
【0 4 9 6】

中間体 7 7

N - (3 - カルボキシプロピル) - N - メチル - L - バリル - N - [(3R, 4S, 5S) - 1 - {(2S) - 2 - [(1R, 2R) - 3 - {[(2S) - 1 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル] アミノ} - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル] ピロリジン - 1 - イル} - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリニンアミド

40

【化 4 8 4】



50

最初、中間体 75 で記載の合成と同様に、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-2-カルボキシ-1-メトキシプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体 26) および L-フェニルアラニンアミド塩酸塩を、O-(7-アザ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ァートの存在下でカップリングさせた後、トリフルオロ酢酸を使って Boc 保護基を除去して、アミン化合物 N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドをトリフルオロアセタートとして調製した。

10

【0497】

次に、中間体 61 の調製と同様に、47 mg (0.049 mmol) のこの化合物を使って、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で 4-オキソブタン酸と反応させて 39 mg (理論値の 96%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法 6) : $R_t = 1.7$ 分;

LC-MS (方法 9) : $R_t = 4.44$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 817$ (M+H)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 8.95$ および 8.8 (2m, 1H), 8.25 および 8.0 (2d, 1H), 7.45 , 7.35 および 7.0 (3s, broad, 2H), $7.3-7.1$ (m, 5H), $4.8-4.4$ (2m, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.22 , 3.18 , 3.15 , 3.05 および 3.00 (5s, 9H), $2.85-2.7$ (m, 4H), $2.45-1.6$ (m, 12H), $1.5-1.2$ (m, 3H), $1.1-0.7$ (m, 21H) [これらの他のシグナルは、溶媒のピークに隠された]。

20

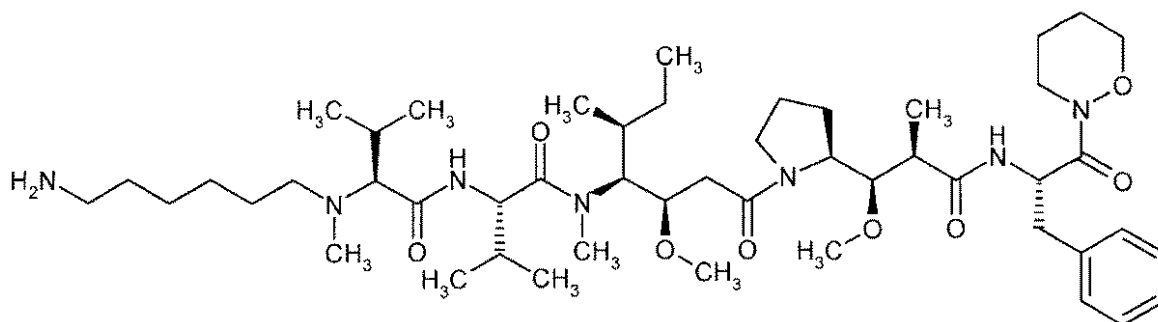
【0498】

中間体 78

N-(6-アミノヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

30

【化 485】



40

20 mg (16 μ mol) の中間体 14 の化合物およびベンジル 6-オキソヘキシルカルバマートから出発して、2段階の反応の全般で中間体 66 と同様にしてこの化合物を調製し、メタノール溶媒中で水素添加を行った。

収量 : 7.6 mg (2段階で理論値の 55%)

HPLC (方法 6) : $R_t = 1.8$ 分;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.7$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 901$ (M+H)⁺。

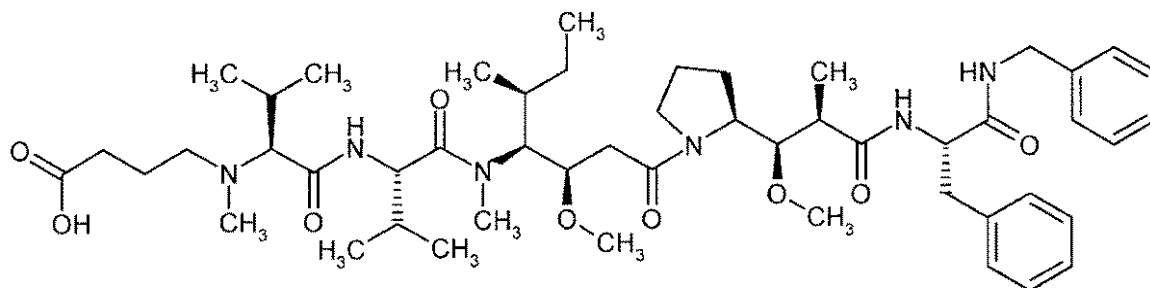
50

【0499】

中間体79

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化486】



10

36 mg (43 μ mol) の N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(1S)-1-カルボキシ-2-フェニルエチル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド (中間体46)、および 4.6 mg (43 μ mol) のベンジルアミンを 5 ml の DMF に溶解し、7.5 μ l (88 μ mol) の N,N-ジイソプロピルエチルアミン、10 mg (65 μ mol) の HOBT および 10 mg (52 μ mol) の EDC を添加した後、混合物を RT で一晩攪拌した。その後、反応混合物を濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製した。29 mg (理論値の 73%) の Boc 保護中間体 N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを得た。

20

30

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.43$ 分 ; $m/z = 921$ ($M+H$)⁺。

【0500】

29 mg のこの中間体を、6 ml のジクロロメタン中の 1 ml のトリフルオロ酢酸で処理し、Boc 保護基を除去した。濃縮およびジオキサン/水から凍結乾燥後、30 mg (定量収量) の遊離アミン中間体 N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドをトリフルオロアセタートとして得た。

40

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.95$ 分 ; $m/z = 821$ ($M+H$)⁺。

【0501】

次に、中間体61の調製と同様に、17 mg (0.018 mmol) のこの中間体を使って、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で4-オキソブタン酸と反応させ、13 mg (理論値の80%) の標記化合物を無色発泡体の形で得た。

HPLC (方法5) : $R_t = 1.7$ 分 ;

LC-MS (方法9) : $R_t = 4.97$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 907$ ($M+H$)⁺。

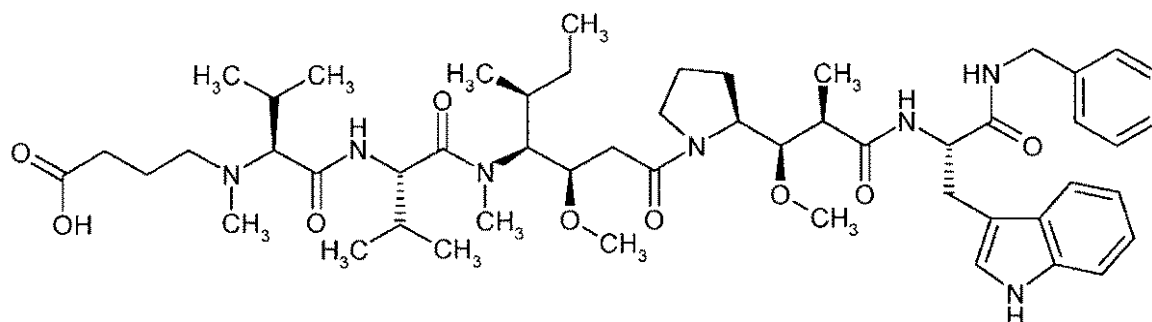
50

【0502】

中間体80

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルアミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化487】



10

最初に、中間体74で記載の合成と同様に、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-2-カルボキシ-1-メトキシプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体26)およびN-ベンジル-L-トリプトファンアミドトリフルオロアセタート(中間体47)を、O-(7-アザ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ァートの存在下でカップリングさせた後、トリフルオロ酢酸を使って、Boc保護基を除去して、アミン化合物N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルアミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドをトリフルオロアセタートとして調製した。

20

30

【0503】

次に、中間体61の調製と同様に、10mg(0.01mmol)のこの化合物を使って、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で4-オキソプタン酸と反応させて、2.5mg(理論値の26%)の標記化合物を得た。

HPLC(方法5): $R_t = 1.7$ 分;

LC-MS(方法2): $R_t = 1.13$ 分; MS(ESI pos): $m/z = 946$ ($M+H$)⁺。

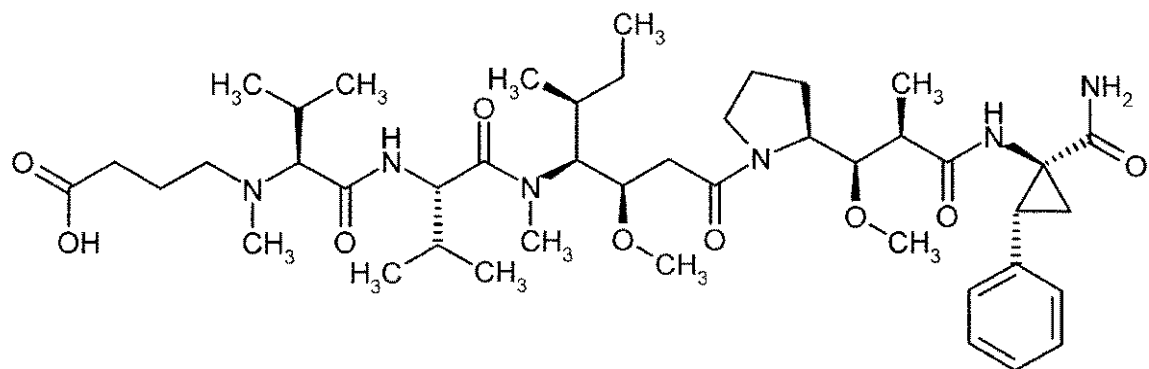
【0504】

中間体81

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(1S, 2R)-1-カルバモイル-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

40

【化 4 8 8】



10

最初に、中間体 74 で記載の合成と同様に、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-2-カルボキシ-1-メトキシプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体 26)および(1S, 2R)-1-アミノ-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミドトリフルオロアセタート(中間体 48)を、O-(7-アザ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ァートの存在下でカップリングさせた後、トリフルオロ酢酸を使って Boc 保護基を除去して、アミン化合物 N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(1S, 2R)-1-カルバモイル-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドをトリフルオロアセタートとして調製した。

20

【0505】

次に、中間体 61 の調製と同様に、14mg (0.0163mmol) のこの化合物を使って、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で 4-オキソブタン酸と反応させて、8mg (理論値の 57%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.6$ 分 ;

30

LC-MS (方法 9) : $R_t = 4.64$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 829$ ($M+H$)⁺。

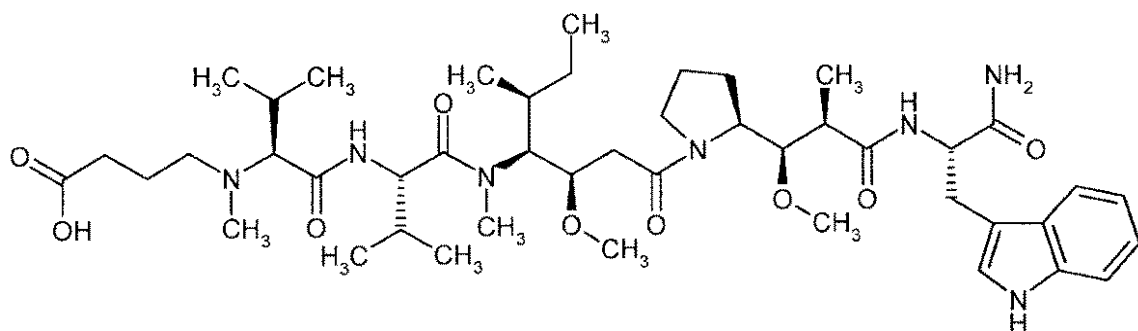
【0506】

中間体 82

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 4 8 9】

40



50

最初に、中間体 69 で記載の合成と同様に、N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリル-N-[(2R, 3S, 4S)-1-カルボキシ-2-メトキシ-4-メチルヘキサン-3-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体 4)およびN^a-{(2R, 3R)-3-メトキシ-2-メチル-3-[(2S)-ピロリジン-2-イル]プロパノイル}-L-トリプトファンアミドトリフルオロアセタート(中間体 49)を、O-(7-アザ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ァートの存在下でカップリングさせた後、ピペリジンを使ってFmoc保護基を除去し、アミン化合物N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドをトリフルオロアセタートとして調製した。

10

【0507】

次に、中間体 61 の調製と同様に、78 mg (0.088 mmol) のこの化合物を使って、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で4-オキソブタン酸と反応させて、68 mg (理論値の90%)の標記化合物を得た。

HPLC (方法5): R_t = 1.8 分;

LC-MS (方法9): R_t = 4.49 分; MS (ESI pos): m/z = 856 (M+H)⁺。

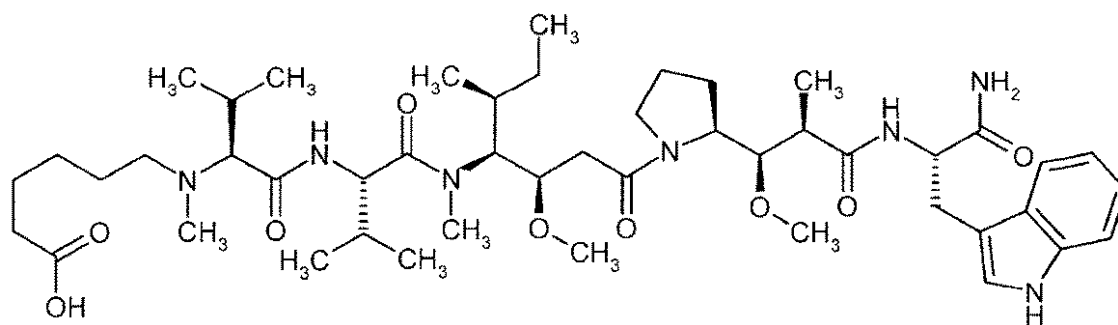
20

【0508】

中間体 83

N-(5-カルボキシペンチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化490】



30

中間体 82 の化合物と同様に、20 mg (26 μmol) のN-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタートから出発して、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で4-オキソブタン酸と反応させて表記化合物を調製した。

40

収量: 5 mg (理論値の25%)

HPLC (方法5): R_t = 1.6 分;

LC-MS (方法11): R_t = 0.72 分; MS (ESI pos): m/z = 884 (M+H)⁺。

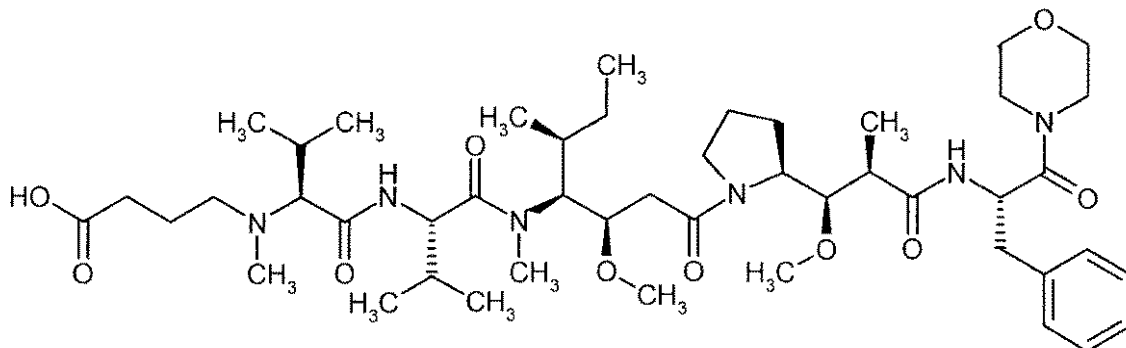
50

【0509】

中間体84

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S)-1-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化491】



10

最初に、中間体79、で記載の合成と同様に、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(1S)-1-カルボキシ-2-フェニルエチル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体46)およびモルホリンをEDCおよびHOBTの存在下でカップリングさせ、その後、トリフルオロ酢酸を使ってBoc保護基を除去して、アミン化合物N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドをトリフルオロアセタートとして調製した。

20

30

【0510】

次に、中間体61の調製と同様に、30mg(0.033mmol)のこの化合物を使って、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で4-オキソブタン酸と反応させて、22mg(理論値の76%)の標記化合物を得た。

HPLC(方法5): $R_t = 1.6$ 分;

LC-MS(方法9): $R_t = 4.58$ 分; MS(ESI pos): $m/z = 887$ ($M+H$)⁺。

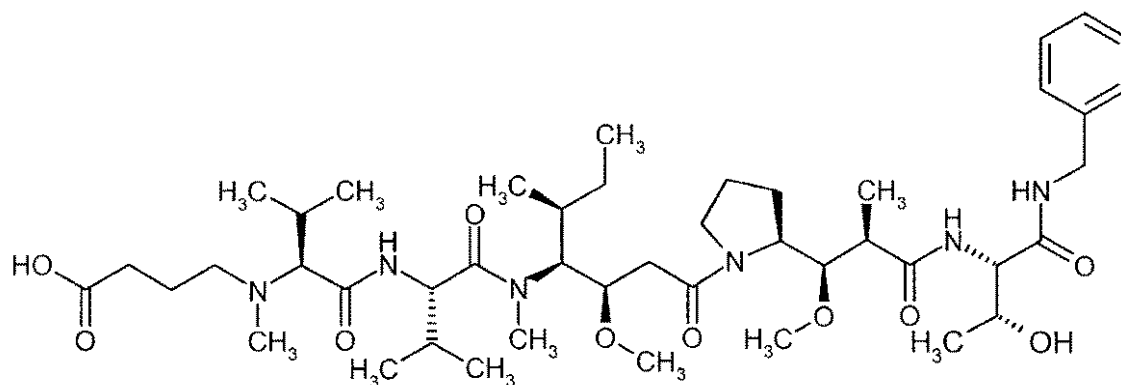
【0511】

中間体85

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S, 3R)-1-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

40

【化 4 9 2】



10

最初に、中間体 7 9 で記載の合成と同様に、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(1S)-1-カルボキシ-2-フェニルエチル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体 4 6)およびN-ベンジル-L-トレオニンアミドトリフルオロアセタートをHATUの存在下でカップリングさせ、その後、トリフルオロ酢酸を使ってBoc保護基を除去して、アミン化合物N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S, 3R)-1-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドをトリフルオロアセタートとして調製した。

20

【0512】

次に、中間体 6 1 の調製と同様に、21mg(0.024mmol)のこの化合物を使って、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で4-オキソブタン酸と反応させて、20mg(理論値の97%)の標記化合物を得た。

HPLC(方法5): $R_t = 1.54$ 分;

LC-MS(方法9): $R_t = 4.49$ 分; MS(ESI pos): $m/z = 861$ ($M+H$)⁺。

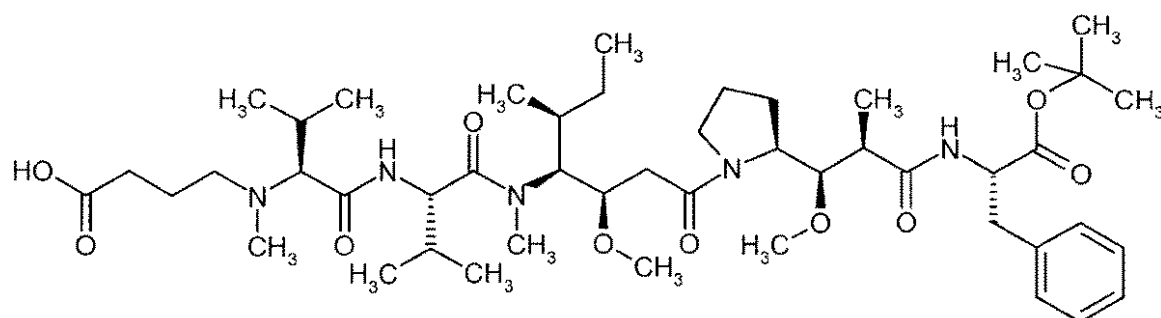
30

【0513】

中間体 8 6

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-tert-ブトキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 4 9 3】



40

最初に、中間体 7 4 で記載の合成と同様に、N-(tert-ブトキシカルボニル)-

50

N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-2-カルボキシ-1-メトキシプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体26)およびtert-ブチル-L-フェニルアラニナート塩酸塩を、O-(7-アザ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ァートの存在下でカップリングさせ、その後、トリフルオロ酢酸を使ってBoc保護基を除去して、tert-ブチルエステルを得る(ジクロロメタン中でトリフルオロ酢酸と共に40分間攪拌して)ことにより、アミン化合物N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-tert-ブトキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドをトリフルオロアセタートとして調製した。

10

【0514】

次に、22mg(0.02mmol)のこの化合物を使って、中間体61の調製と同様に、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で4-オキソブタン酸と反応させて、16mg(理論値の94%)の標記化合物を得た。

HPLC(方法5): $R_t = 2.0$ 分;

LC-MS(方法9): $R_t = 5.05$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 874$ (M+H)⁺。

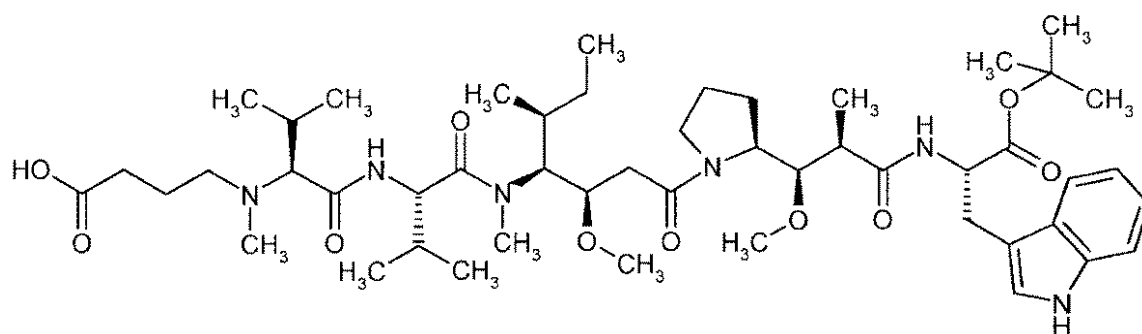
20

【0515】

中間体87

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-tert-ブトキシ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化494】



30

230mg(336μmol)のN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-2-カルボキシ-1-メトキシプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体26)およびtert-ブチル-L-トリプトファナート塩酸塩から出発して、3段階にわたり中間体86で記載の合成と同様にしてこの化合物を調製した。

40

収量: 95mg(3段階の反応全体で理論値の31%)。

HPLC(方法5): $R_t = 2.0$ 分;

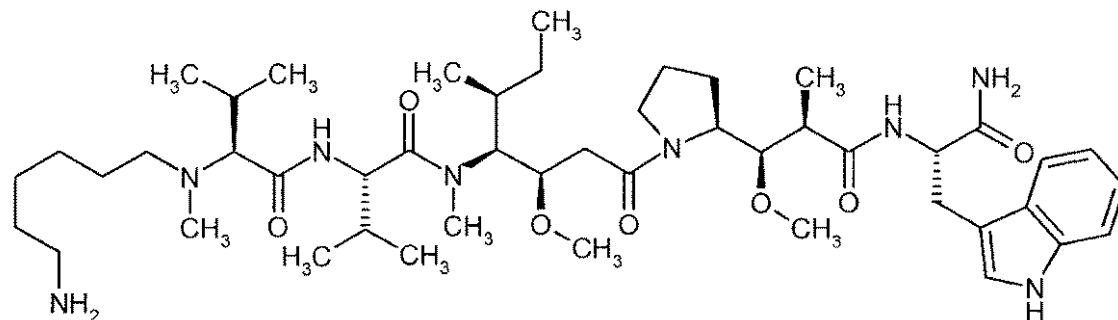
LC-MS(方法9): $R_t = 5.05$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 913$ (M+H)⁺。

【0516】

中間体88

50

N-(6-アミノヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド
【化495】



10

最初に、中間体69で記載の合成と同様に、N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリル-N-[(2R, 3S, 4S)-1-カルボキシ-2-メトキシ-4-メチルヘキサ-3-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体4)およびN^a-{(2R, 3R)-3-メトキシ-2-メチル-3-[(2S)-ピロリジン-2-イル]プロパノイル}-L-トリプトファンアミドトリフルオロアセタート(中間体49)を、O-(7-アザ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ァートの存在下でカップリングさせ、続いて、ピペリジンを使ってFmoc保護基を除去して、アミン化合物N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドをトリフルオロアセタートとして調製した。

20

【0517】

30

次に、30mg(0.03mmol)のこの化合物を使って、中間体61の化合物の調製と同様に、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で、ベンジル6-オキソヘキシルカルバマート(ベンジル6-ヒドロキシヘキシルカルバマートの酸化により、前もって入手)と反応させて、17mg(理論値の45%)のZ-保護された化合物を得た。その後、メタノール中の10%パラジウム/活性炭上で水素化分解して、標記化合物を得た。

収量：14mg(理論値の95%)

HPLC(方法5)：R_t=1.5分；

LC-MS(方法1)：R_t=0.73分；MS(ESIpos)：m/z=869(M+H)⁺。

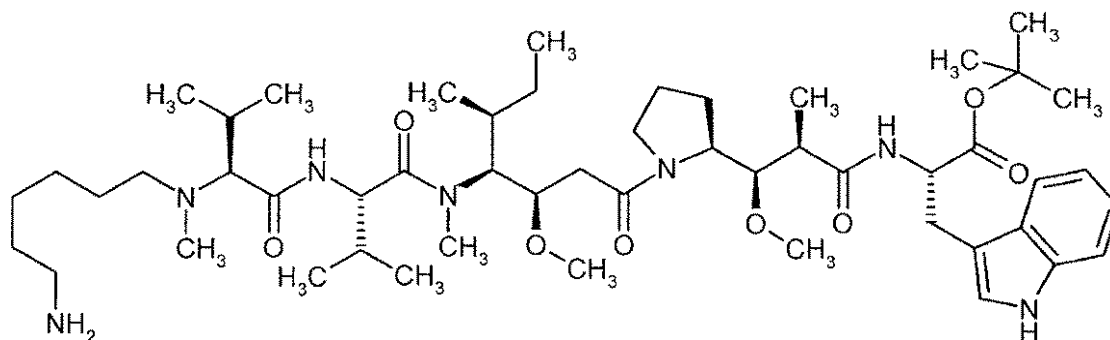
【0518】

40

中間体89

N-(6-アミノヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-tert-ブトキシ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 4 9 6】



10

最初に、中間体 86 で記載の合成と同様に、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-2-カルボキシ-1-メトキシプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体 26) および tert-ブチル-L-トリプトファン塩酸塩を、O-(7-アザ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ァートの存在下でカップリングさせ、その後、トリフルオロ酢酸を使って Boc 保護基を除去して、tert-ブチルエステルを得る(1:10 トリフルオロ酢酸/ジクロロメタンと共に 30 分間攪拌して) ことにより、アミン化合物 N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-tert-ブトキシ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドをトリフルオロアセタートとして調製した。

20

【0519】

次に、71 mg (0.075 mmol) のこの化合物を使って、中間体 61 の化合物の調製と同様に、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下でベンジル 6-オキソヘキシルカルバマート(ベンジル 6-ヒドロキシヘキシルカルバマートの酸化により前もって入手)と反応させて 35 mg (理論値の 44%) の Z-保護された化合物を得た。その後、メタノール中、10%パラジウム/活性炭上で水素化分解して、標記化合物を得た。

30

収量: 30 mg (理論値の 98%)

HPLC (方法 5): Rt = 1.9 分;

LC-MS (方法 1): Rt = 0.77 分; MS (ESI pos): m/z = 926 (M+H)+。

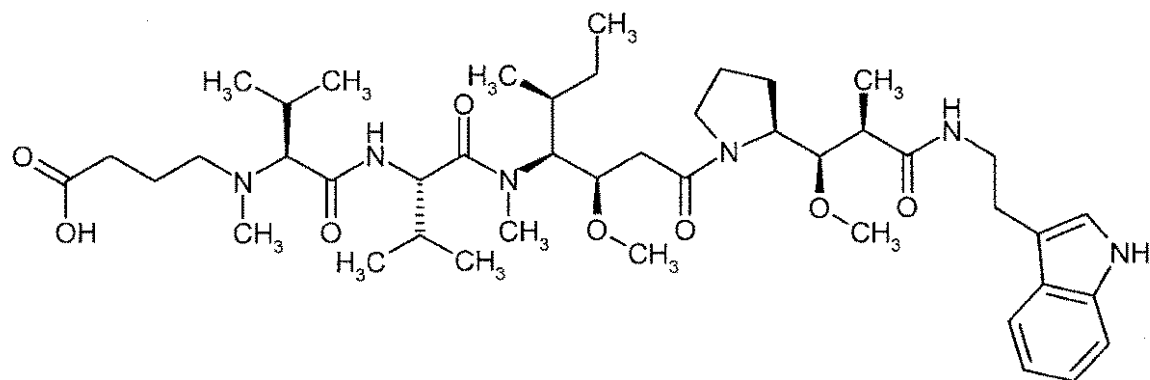
【0520】

中間体 90

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

40

【化 4 9 7】



10

最初に、中間体 7 4 で記載の合成と同様に、N- (tert-ブトキシカルボニル) - N-メチル-L-バリル-N- [(3R, 4S, 5S) - 1- { (2S) - 2- [(1R, 2R) - 2-カルボキシ-1-メトキシプロピル] ピロリジン-1-イル} - 3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] - N-メチル-L-バリンアミド (中間体 2 6) および 2- (1H-インドール-3-イル) エタンアミンを、O- (7-アザ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ァートの存在下でカップリングさせ、その後、トリフルオロ酢酸を使って Boc 保護基を除去して、アミン化合物 N-メチル-L-バリル-N- [(3R, 4S, 5S) - 1- { (2S) - 2- [(1R, 2R) - 3- { [2- (1H-インドール-3-イル) エチル] アミノ} - 1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} - 3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] - N-メチル-L-バリンアミドをトリフルオロアセタートとして調製した。

20

【0 5 2 1】

次に、100mg (0.119mmol) のこの化合物を使って、中間体 6 1 の調製と同様に、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で 4-オキソブタン酸と反応させて、50mg (理論値の 49%) の標記化合物を得た。ここで、標記化合物をジクロロメタン/メタノール/17%アンモニアを溶出剤として使って、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製した。この精製過程で、溶出剤の混合比率を初期の 15/2/0.2 から 15/4/0.5 に切り替えた。

30

HPLC (方法 6) : $R_t = 1.8$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.87$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 813$ ($M+H$)⁺。

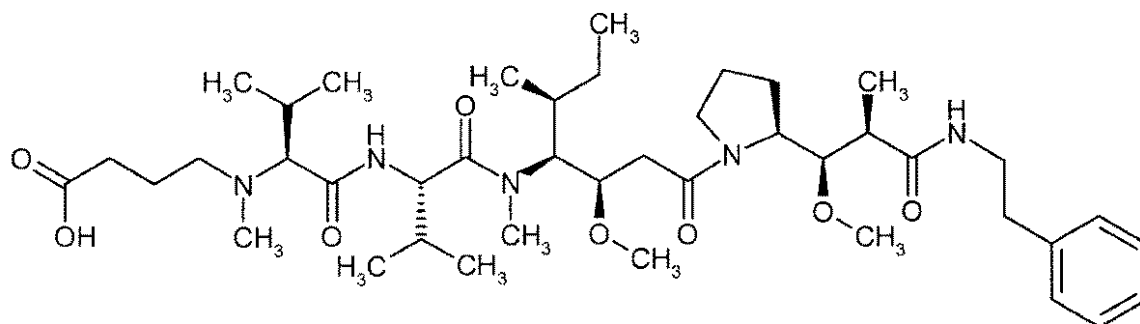
【0 5 2 2】

中間体 9 1

N- (3-カルボキシプロピル) - N-メチル-L-バリル-N- { (3R, 4S, 5S) - 3-メトキシ-1- [(2S) - 2- { (1R, 2R) - 1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3- [(2-フェニルエチル) アミノ] プロピル} ピロリジン-1-イル] - 5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル} - N-メチル-L-バリンアミド

40

【化 4 9 8】



10

最初に、中間体 7 4 で記載の合成と同様に、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-2-カルボキシ-1-メトキシプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体 2 6) およびフェニルエチルアミンを、O-(7-アザ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ァートの存在下でカップリングさせ、その後、トリフルオロ酢酸を使って Boc 保護基を除去して、アミン化合物 N-メチル-L-バリル-N-{(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-[(2S)-2-{(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-[(2-フェニルエチル)アミノ]プロピル}ピロリジン-1-イル]-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル}-N-メチル-L-バリンアミドをトリフルオロアセタートとして調製した。

20

【0 5 2 3】

次に、57 mg (0.071 mmol) のこの化合物を使って、中間体 6 1 の調製と同様に、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で 4-オキソブタン酸と反応させて、44 mg (理論値の 80%) の標記化合物を得た。また、標記化合物は、ここで、ジクロロメタン/メタノール/17%アンモニアを溶出剤(15/2/0.2→15/4/0.5)として使って、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製できる。

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.7$ 分;

30

LC-MS (方法 9) : $R_t = 4.64$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 774$ ($M+H$)⁺。

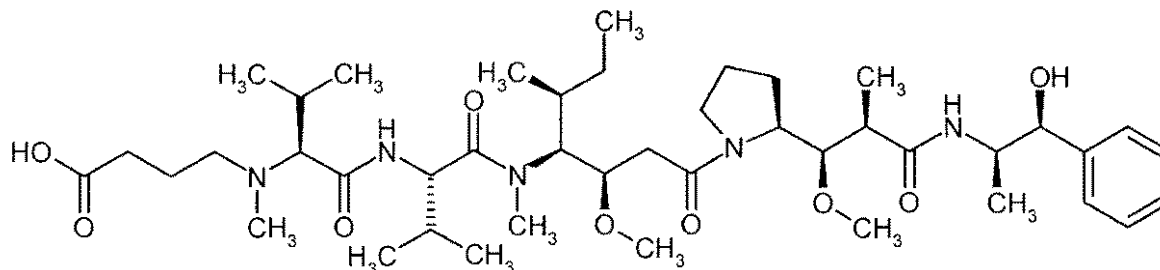
【0 5 2 4】

中間体 9 2

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(1S, 2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 4 9 9】

40



100 mg (0.139 mmol) の N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S,

50

5 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [(1 R, 2 R) - 3 - { [(1 S, 2 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル] アミノ } - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリンアミド (中間体 40) を使って、中間体 61 の調製と同様に、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で 4 - オキソブタン酸と反応させて、94 mg (理論値の 84%) 標記化合物を得た。標記化合物を分取 HPLC で精製した。

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.5$ 分 ;

LC-MS (方法 9) : $R_t = 4.46$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 804$ (M+H)⁺。

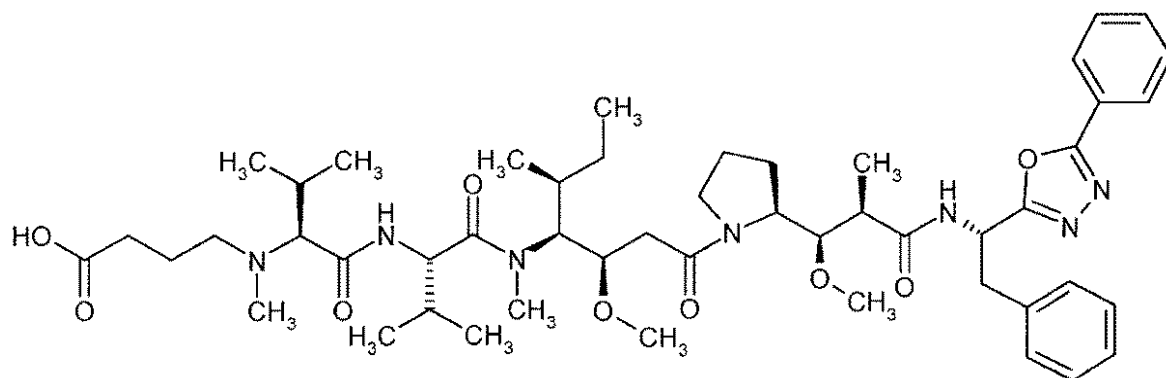
10

【0525】

中間体 93

N - (3 - カルボキシプロピル) - N - メチル - L - バリル - N - [(3 R, 4 S, 5 S) - 3 - メトキシ - 1 - { (2 S) - 2 - [(1 R, 2 R) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 - { [(1 S) - 2 - フェニル - 1 - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) エチル] アミノ } プロピル] ピロリジン - 1 - イル } - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリンアミド

【化500】



20

22.4 mg (24 μmol) の N - メチル - L - バリル - N - [(3 R, 4 S, 5 S) - 3 - メトキシ - 1 - { (2 S) - 2 - [(1 R, 2 R) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 - { [(1 S) - 2 - フェニル - 1 - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) エチル] アミノ } プロピル] ピロリジン - 1 - イル } - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリンアミドトリフルオロアセタートを 1.4 ml のジオキサン / 水に溶解し、中間体 61 の調製と同様に、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で、15% の 4 - オキソブタン酸水溶液と反応させた。ジオキサンから凍結乾燥後、8.2 mg (理論値の 38%) の標記化合物を白色固体の形で得た。

30

HPLC (方法 10) : $R_t = 2.54$ 分

LC-MS (方法 12) : $R_t = 0.94$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 919$ (M+H)⁺。

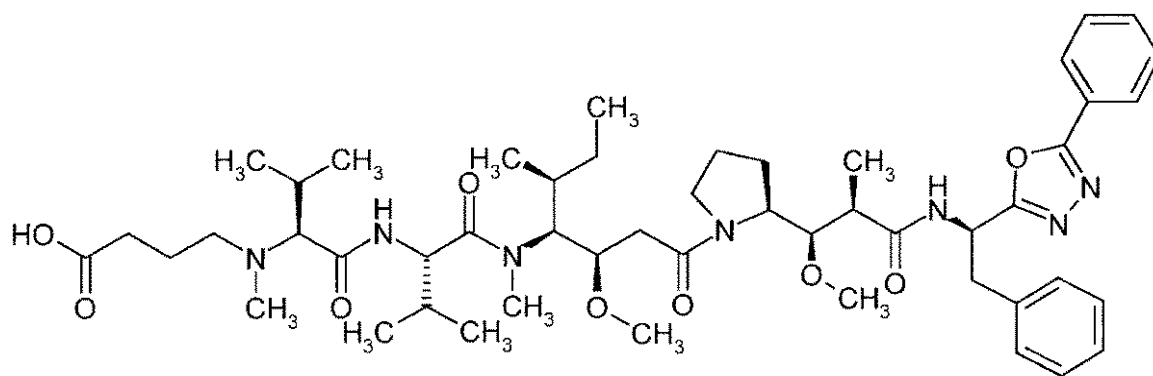
40

【0526】

中間体 94

N - (3 - カルボキシプロピル) - N - メチル - L - バリル - N - [(3 R, 4 S, 5 S) - 3 - メトキシ - 1 - { (2 S) - 2 - [(1 R, 2 R) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 - { [(1 R) - 2 - フェニル - 1 - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) エチル] アミノ } プロピル] ピロリジン - 1 - イル } - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリンアミド

【化501】



10

17. 1 mg (18 μ mol) のN-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1R)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタートを1.1 ml のジオキサン/水に溶解し、中間体61の調製と同様に、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で、15%の4-オキソブタン酸水溶液と反応させた。ジオキサンから凍結乾燥後、14.8 mg (理論値の89%)の標記化合物を白色固体の形で得た。

20

HPLC (方法10): $R_t = 2.54$ 分;

LC-MS (方法12): $R_t = 0.92$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 919$ ($M+H$)⁺。

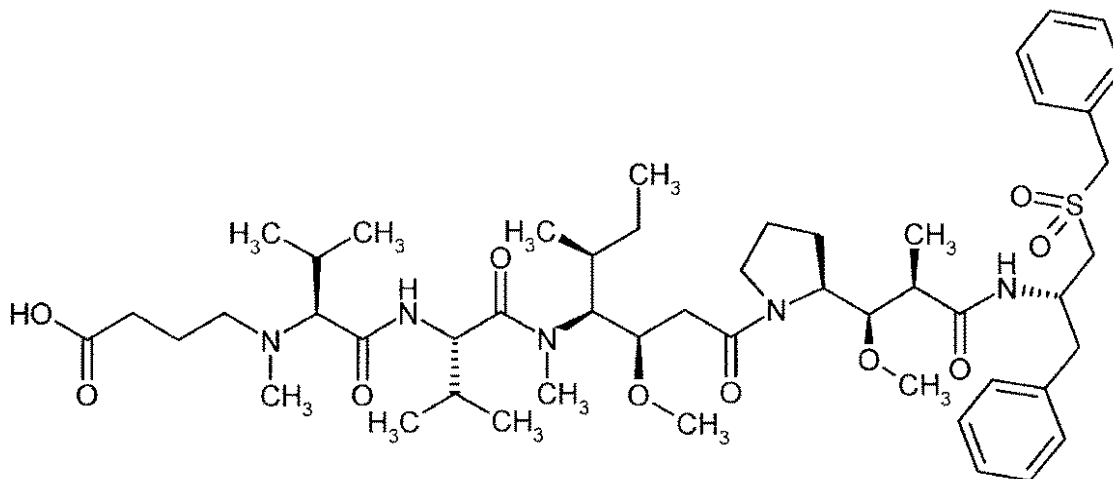
【0527】

中間体95

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルスルホニル)-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

30

【化502】

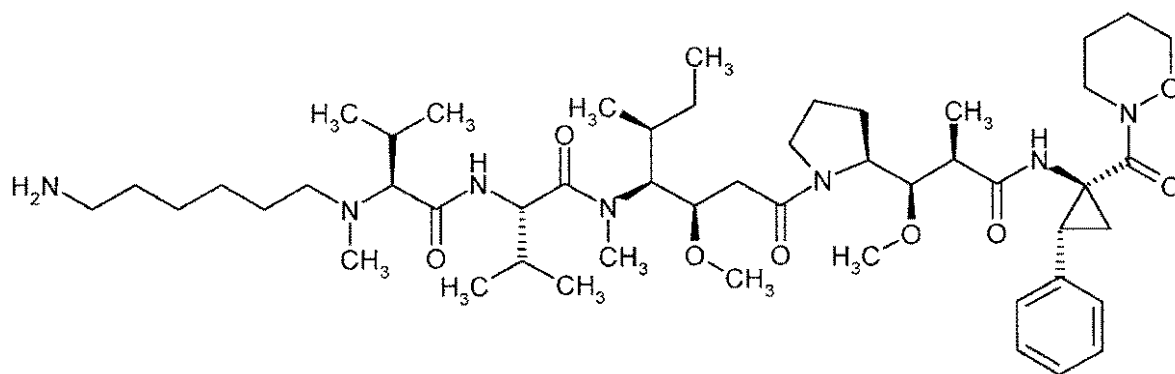


40

19. 3 mg (20 μ mol) のN-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルスルホニル)-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-

50

【化504】



10

標記化合物を、200mg (0.108mmol) のN-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート (中間体16) と、ベンジル6-オキソヘキシルカルバマートの反応、およびその後のZ保護基の水素添加脱離 (5%パラジウム炭素を触媒とし、メタノールを溶媒として) により、中間体66の合成と同様にして調製した。

収量: 69mg (2段階反応合わせて理論値の65%)

20

HPLC (方法5): $R_t = 1.7$ 分;

LC-MS (方法1): $R_t = 0.76$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 912$ ($M+H$)⁺。

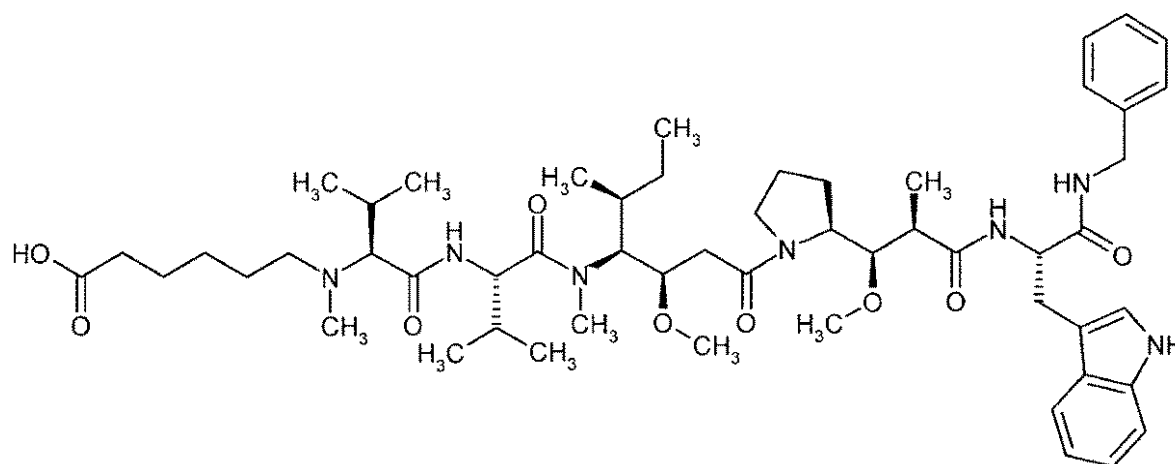
【0530】

中間体98

N-(5-カルボキシペンチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルアミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

30

【化505】



40

この化合物を、中間体80で記載の合成と同様にして調製した。分取HPLCにより精製を行った。

収量: 40mg (2段階反応合わせて理論値の29%)

HPLC (方法5): $R_t = 1.9$ 分;

LC-MS (方法1): $R_t = 0.92$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 974$ ($M+H$)⁺。

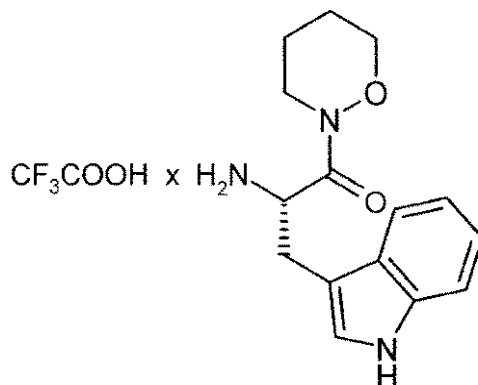
50

【0531】

中間体99

(2S)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1,2-オキサジナン-2-イル)プロパン-1-オントリフルオロアセタート

【化506】



10

324 mg (0.81 mmol) の2,5-ジオキソピロリジン-1-イルN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-トリプトファナートを20 mlのDMFに溶解し、200 mg (1.62 mmol) の1,2-オキサジナン塩酸塩(出発化合物5)および850 μ lのN,N-ジイソプロピルエチルアミンを加えた。反応混合物を50℃で一晩攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、水で抽出した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。残渣を4:1のジクロロメタン/酢酸エチルを溶出剤として使用して、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製した。生成画分を濃縮し、残渣を高真空下乾燥した。この結果、147.5 mg (理論値の48%)のBoc保護中間体を得た。

20

HPLC (方法12): $R_t = 1.9$ 分;

LC-MS (方法1): $R_t = 1.03$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 374$ ($M+H$)⁺。

【0532】

30

166 mg (444.5 μ mol) のこの中間体を使って、20 mlのジクロロメタン中の3 mlのトリフルオロ酢酸を使った標準条件下、Boc保護基を除去し、HPLC精製後、155 mg (理論値の86%)の標記化合物を得た。

HPLC (方法12): $R_t = 1.43$ 分;

LC-MS (方法11): $R_t = 0.56$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 274$ ($M+H$)⁺。

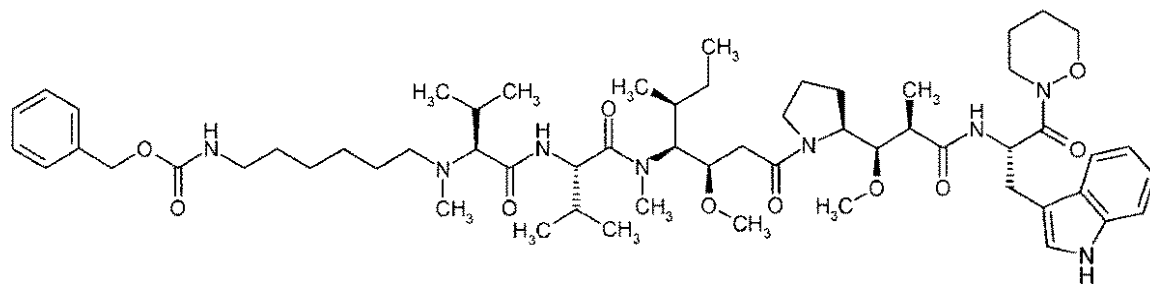
【0533】

中間体100

N-(6-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1,2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

40

【化 5 0 7】



177 mg (260 μ mol) のN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-2-カルボキシ-1-メトキシプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体26)、および100 mg (260 μ mol) の(2S)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)プロパン-1-オントリフルオロアセタート(中間体99)を15 mlのDMFに溶解し、118 mg (310 μ mol)のO-(7-アザ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ァートおよび140 μ lのN,N-ジイソプロピルエチルアミンを添加した。反応混合物をRTで30分間攪拌した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLCで精製した。生成画分を合わせて濃縮した。ジオキサンから凍結乾燥後、170 mg(理論値の68%)のBoc保護中間体を得た。

LC-MS(方法1): R_t = 1.36分; m/z = 940 ($M+H$)⁺。

【0534】

170 mgのこの中間体を、30 mlのジクロロメタン中の3 mlのトリフルオロ酢酸で30分間処理し、Boc保護基を除去した。その後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLCで精製して、155 mg(理論値の86%)の脱保護N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド中間体を得た。

HPLC(方法12): R_t = 1.85分;

LC-MS(方法1): R_t = 0.86分; MS(ESI pos): m/z = 840 ($M+H$)⁺。

【0535】

次に、中間体97の調製と同様に、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で、50 mg (0.052 mmol)のこの中間体を、ベンジル6-オキソヘキシルカルバマートと反応させ、続いて、Z保護基の水素添加脱離(5%パラジウム炭素を触媒として、メタノールを溶媒として使って)を行い、標記化合物を調製した。

収量: 21 mg(理論値の37%)

HPLC(方法12): R_t = 2.1分;

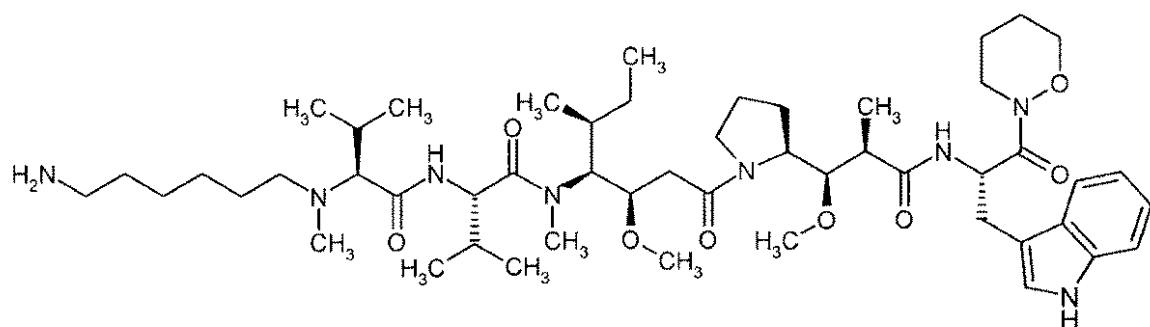
LC-MS(方法1): R_t = 1.02分; MS(ESI pos): m/z = 1073 ($M+H$)⁺。

【0536】

中間体101

N-(6-アミノヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バ

リンアミド
【化508】



10

26.7 mg (24.87 μmol) の中間体100を10 ml のメタノールに溶解し、パラジウム／活性炭（5%）上で、標準水素圧力下で30分間水素添加した。触媒を濾別し、溶媒を減圧下で留去した。残渣を高真空下で乾燥後、22.5 mg（理論値の96%）の標記化合物を得た。

HPLC（方法5）： $R_t = 1.7$ 分；

LC-MS（方法1）： $R_t = 0.76$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 939$ （ $M+H$ ）⁺。

【0537】

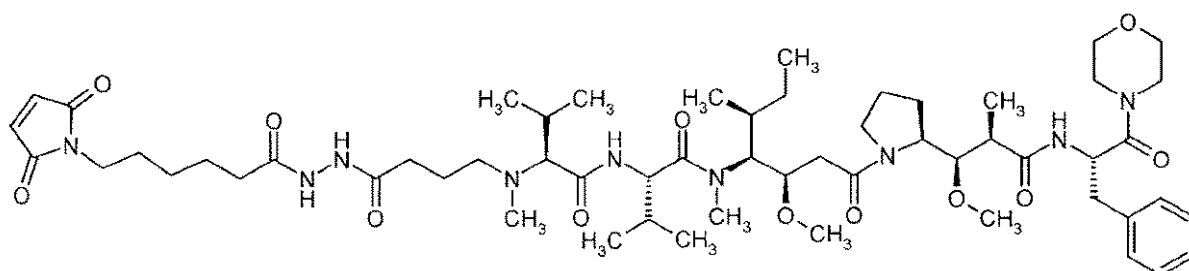
20

中間体102

N-（4-〔2-〔6-（2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル）ヘキサノイル〕ヒドラジノ〕-4-オキソブチル）-N-メチル-L-バリン-N-〔（3R,4S,5S）-3-メトキシ-1-〔（2S）-2-〔（1R,2R）-1-メトキシ-2-メチル-3-〔〔（2S）-1-（モルホリン-4-イル）-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル〕アミノ〕-3-オキソプロピル〕ピロリジン-1-イル〕-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル〕-N-メチル-L-バリンアミド

【化509】

30



N-（3-カルボキシプロピル）-N-メチル-L-バリン-N-〔（3R,4S,5S）-3-メトキシ-1-〔（2S）-2-〔（1R,2R）-1-メトキシ-2-メチル-3-〔〔（2S）-1-（モルホリン-4-イル）-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル〕アミノ〕-3-オキソプロピル〕ピロリジン-1-イル〕-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル〕-N-メチル-L-バリンアミド、および市販の6-（2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル）ヘキサノヒドラジドから、中間体157で記載の合成と同様に、この化合物を調製した。

40

収量：8 mg（理論値の71%）

HPLC（方法12）： $R_t = 1.9$ 分；

LC-MS（方法1）： $R_t = 0.87$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 1094$ （ $M+H$ ）⁺。

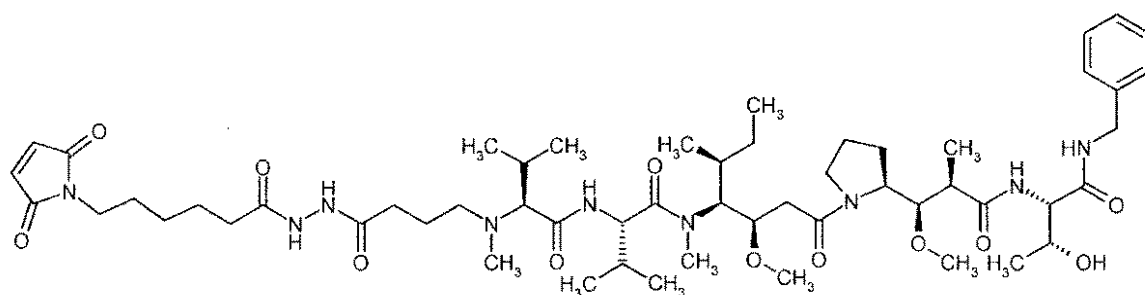
【0538】

中間体103

50

N-(4-{2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S,3R)-1-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化510】



N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S,3R)-1-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド、および市販の6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノヒドラジドから、中間体157で記載の合成と同様にして、この化合物を調製した。

収量：3mg（理論値の22%）

HPLC（方法5）： $R_t = 1.6$ 分；

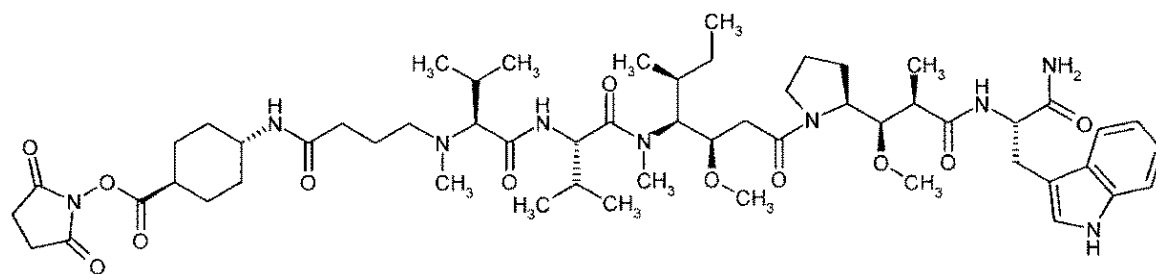
LC-MS（方法1）： $R_t = 0.78$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 1069$ （ $M+H$ ）⁺。

【0539】

中間体104

N-{4-[(trans-4-{[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]カルボニル}シクロヘキシル)アミノ]-4-オキソブチル}-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化511】



最初に、ベンジルtrans-4-アミノシクロヘキサンカルボキシラートトリフルオロアセタートを、Boc保護基を導入し、次いで、ベンジルエステル保護基を導入し、その後、Boc保護基を従来のペプチド化学法により脱離することにより、trans-4

ーアミノシクロヘキサンカルボン酸から調製した。

【0540】

次に、15 mg (18 μmol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを5 ml のジメチルホルムアミドに溶解し、その後、13 mg (35 μmol) の O-(7-アザ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ァート、9 μl の N, N-ジイソプロピルエチルアミンおよび15 mg (44 μmol) のベンジル trans-4-アミノシクロヘキサンカルボキシラートトリフルオロアセタートと混合した。混合物をRTで1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残った残渣を分取HPLCで精製した。同一画分を合わせて、溶媒を減圧下留去した。残渣を高真空下で乾燥後、14.7 mg (理論値の78%) の保護中間体を無色の発泡体として得た。

10

HPLC (方法6) : $R_t = 2.0$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.95$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1072$ (M+H)⁺。

【0541】

この保護中間体から、最初に、水素添加によりベンジルエステルを除去し、遊離カルボキシル成分を定量的収率で得た。14 mg (14 μmol ; 1当量) の脱保護化合物を5 ml のDMF中に溶解し、4.1 mg (21 μmol ; 1.5当量) の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、7.5 μl (44 μmol ; 3.1当量) の N, N-ジイソプロピルエチルアミンおよび0.9 mg (7 μmol ; 0.5当量) の 4-ジメチルアミノピリジンの存在下、3.3 mg (29 μmol ; 2.1当量) の N-ヒドロキシスクシンイミドをと混合し、混合物をRTで一晩攪拌した。その後、別の10当量の N-ヒドロキシスクシンイミド、5当量の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、5当量の N, N-ジイソプロピルエチルアミンおよび0.5当量の 4-ジメチルアミノピリジンを加え、反応混合物を超音波洗浄機で5時間処理した。その後、溶媒を留去し、残渣を分取HPLCで精製し、同一画分を合

20

30

の標記化合物を無色の発泡体として得た。

HPLC (方法6) : $R_t = 1.8$ 分 ;

LC-MS (方法11) : $R_t = 0.77$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1078$ (M+H)⁺。

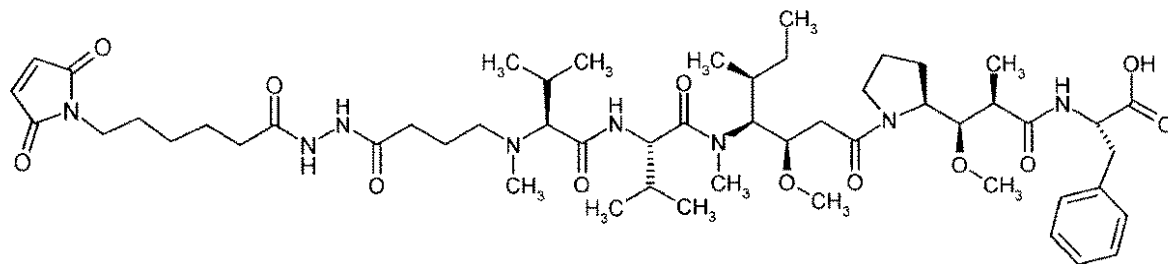
【0542】

中間体105

N-(4-{2-[6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(1S)-1-カルボキシ-2-フェニルエチル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

40

【化 5 1 2】



4- { [(2S)-1- { [(2S)-1- { [(3R, 4S, 5S)-1- { (2S)-2- [(1R, 2R)-3- { [(2S)-1-tert-butyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl] amino} -1-methoxy-2-methyl-3-oxopropyl] pyrrolidine-1-yl} -3-methoxy-5-methyl-1-oxohexan-4-yl] (methyl) amino} -3-methylbutan-2-yl] amino} -3-methyl-1-oxopropyl-2-yl] (methyl) amino} butanoic acid, and about 6- (2, 5-dioxo-2, 5-dihydro-1H-pyrol-1-yl) hexylhydrazide from intermediate 157 in the same manner as the synthesis of this compound. The ester intermediate was obtained in 42% yield. In the 2nd step, 6 mg (6 μmol) of this intermediate was treated with trifluoroacetic acid to cleave it. After HPLC purification, 3.4 mg (theoretical value of 48%) of the labeled compound was obtained.

HPLC (method 5): $R_t = 1.66$ min;

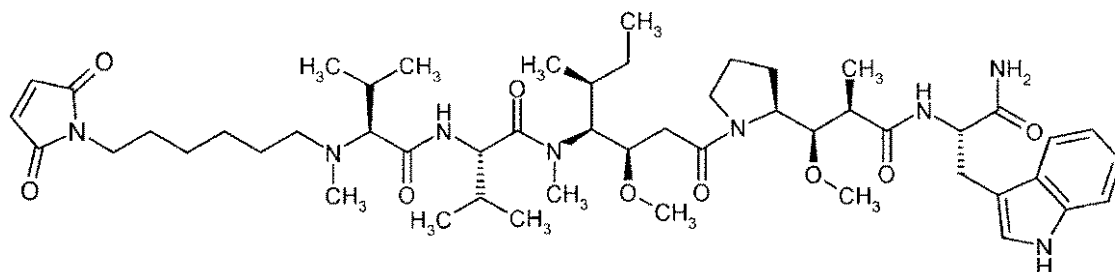
LC-MS (method 2): $R_t = 1.04$ min; MS (ESI pos): $m/z = 1025$ ($M+H$)⁺.

【0 5 4 3】

中間体 106

N- [6- (2, 5-dioxo-2, 5-dihydro-1H-pyrol-1-yl) hexyl] -N-methyl-L-valeryl-N- [(3R, 4S, 5S)-1- { (2S)-2- [(1R, 2R)-3- { [(2S)-1-amino-3- (1H-indol-3-yl)-1-oxopropyl] amino} -1-methoxy-2-methyl-3-oxopropyl] pyrrolidine-1-yl} -3-methoxy-5-methyl-1-oxohexan-4-yl] -N-methyl-L-valinamide

【化 5 1 3】



14 mg (16 μmol) of N- (6-aminohexyl) -N-methyl-L-valeryl-N- [(3R, 4S, 5S)-1- { (2S)-2- [(1R, 2R)-3- { [(2S)-1-amino-3- (1H-indol-3-yl)-1-oxopropyl] amino} -1-methoxy-2-methyl-3-oxopropyl] pyrrolidine-1-yl} -3-methoxy-5-methyl-1-oxohexan-4-yl] -N-methyl-L-valinamide (intermediate 88) was dissolved in 750 μl of dioxane, and 1.5 ml of saturated sodium hydroxide solution was added and mixed. After 3.2 mg (21 μmol) of methyl 2, 5-dioxo-2, 5-dihydro-1H-pyrol-1-carboxylate was added and mixed. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour, concentrated under reduced pressure. The remaining residue was extracted by HPLC and purified. After freeze-drying, 5.5 mg (theoretical value of 36%) of the labeled compound was obtained.

HPLC (方法5) : $R_t = 1.7$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.84$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 949$ ($M+H$)⁺。

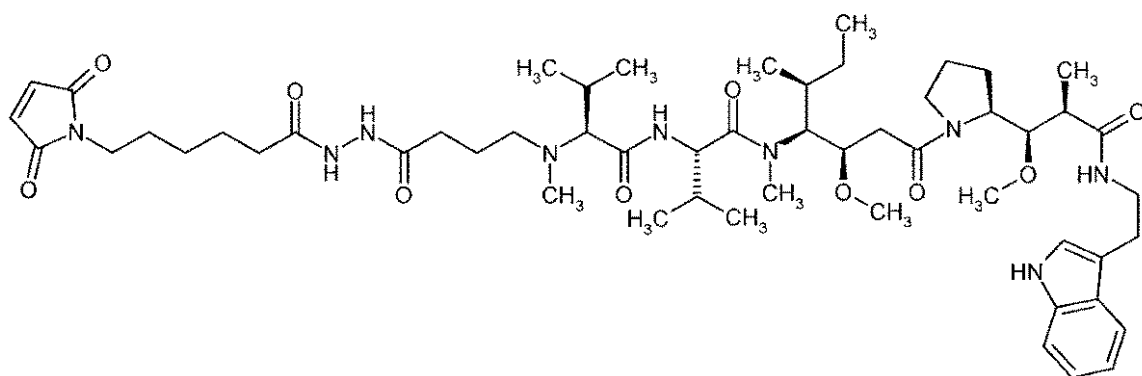
【0544】

中間体107

N-(4-{2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

10

【化514】



20

38 mg (47 μ mol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを、37 ml の DMF 中に溶解し、その後、71 mg (187 μ mol) の O-(7-アザ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ァート、33 μ l の N,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび 37 mg (140 μ mol) の市販の 6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノヒドラジドと混合した。混合物を RT で 1 時間攪拌し、続いて、高真空下で濃縮し、残った残渣を分取 HPLC を使って精製した。この結果、12.2 mg (理論値の 26%) の標記化合物を無色の発泡体として得た。

30

HPLC (方法5) : $R_t = 1.6$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.85$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1020$ ($M+H$)⁺。

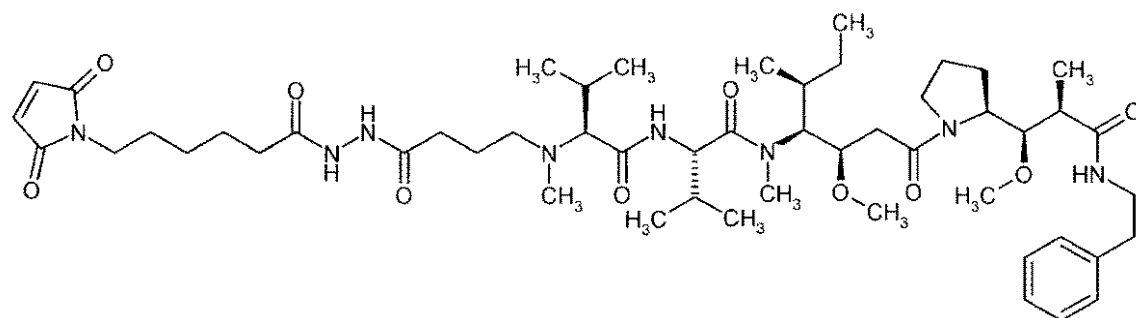
【0545】

中間体108

N-(4-{2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-{(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-[(2S)-2-{(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-[(2-フェニルエチル)アミノ]プロピル}ピロリジン-1-イル]-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル}-N-メチル-L-バリンアミド

40

【化 5 1 5】



10

この化合物を中間体 107 と同様に調製した。

収量：2.5 mg (理論値の 30%)

HPLC (方法 12) : $R_t = 1.9$ 分；

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.9$ 分；MS (ESI pos) : $m/z = 981$ ($M+H$)⁺。

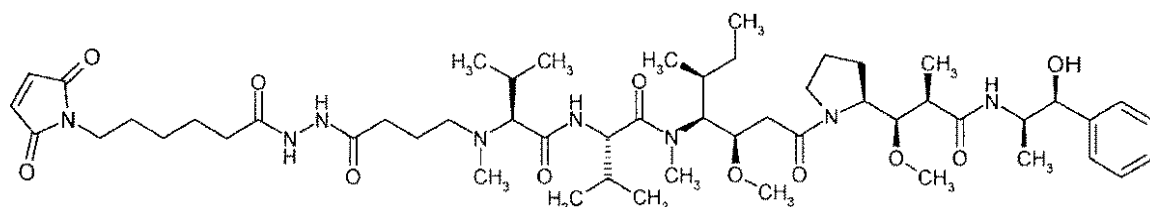
【0546】

中間体 109

N-(4-{2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

20

【化 5 1 6】



30

中間体 92 の化合物から、中間体 107 と同様にして、この化合物を調製した。

収量：35 mg (理論値の 65%)

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.9$ 分；

LC-MS (方法 11) : $R_t = 0.76$ 分；MS (ESI pos) : $m/z = 1011$ ($M+H$)⁺。

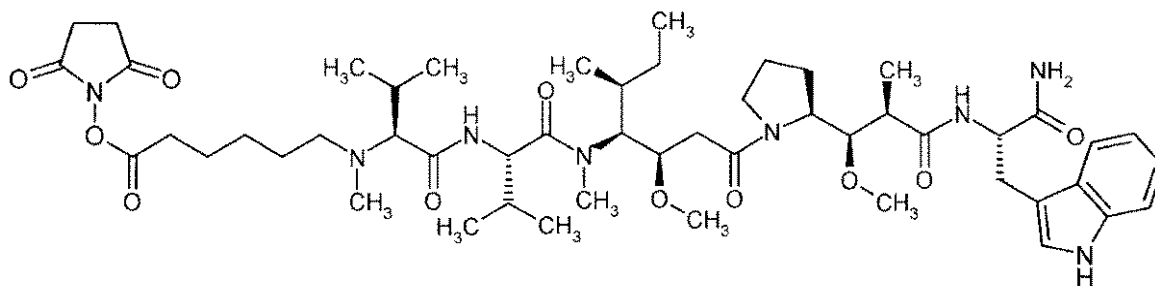
【0547】

中間体 110

N-{6-[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) オキシ] -6-オキソヘキシル}-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

40

【化 5 1 7】



10

中間体 1 4 7 と同様にして、中間体 8 3 の化合物から、この化合物を調製した。

収量：2.4 mg (理論値の 2.4 %)

HPLC (方法 6) : $R_t = 1.8$ 分；

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.87$ 分；MS (ESI pos) : $m/z = 981$ ($M+H$)⁺。

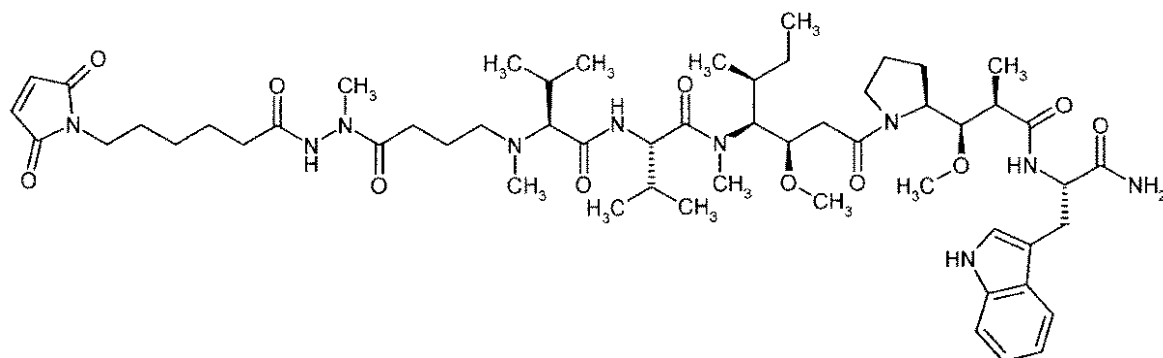
【0 5 4 8】

中間体 1 1 1

N- (4- {2- [6- (2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ヘキサノイル] -1-メチルヒドラジノ} -4-オキソブチル) -N-メチル-L-バリン-N- [(3R, 4S, 5S) -1- { (2S) -2- [(1R, 2R) -3- { [(2S) -1-アミノ-3- (1H-インドール-3-イル) -1-オキソプロパン-2-イル] アミノ} -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド

20

【化 5 1 8】



30

中間体 1 4 0 と同様に、中間体 8 2 および中間体 2 2 から、この化合物を調製した。

収量：6.5 mg (理論値の 5.1 %)

HPLC (方法 6) : $R_t = 1.8$ 分；

LC-MS (方法 1) : $R_t = 4.71$ 分；MS (ESI pos) : $m/z = 1077$ ($M+H$)⁺。

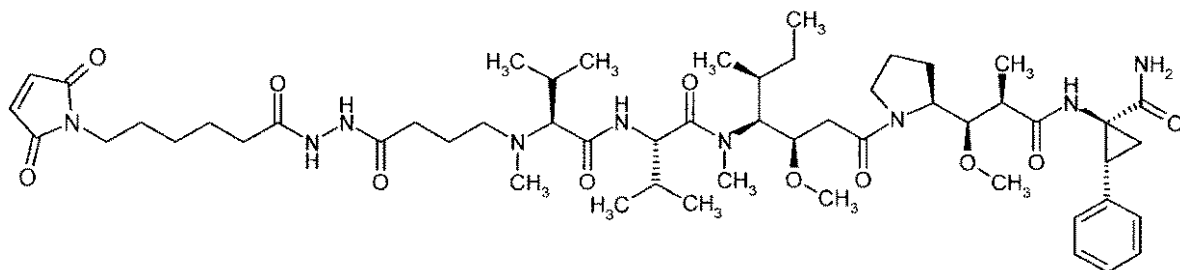
40

【0 5 4 9】

中間体 1 1 2

N- (4- {2- [6- (2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ヘキサノイル] ヒドラジノ} -4-オキソブチル) -N-メチル-L-バリン-N- [(3R, 4S, 5S) -1- { (2S) -2- [(1R, 2R) -3- { [(1S, 2R) -1-カルバモイル-2-フェニルシクロプロピル] アミノ} -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド

【化 5 1 9】



10

中間体 8 1 の化合物から、中間体 1 5 7 と同様にこの化合物を調製した。

収量：5.7 mg (理論値の 5.7%)

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.6$ 分；

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.87$ 分；MS (ESI pos) : $m/z = 1036$ ($M+H$)⁺。

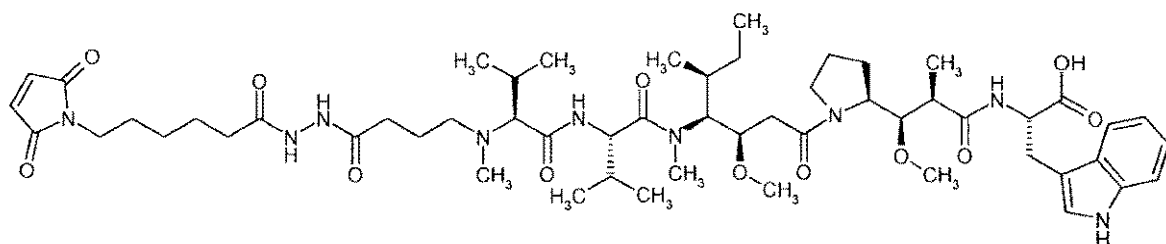
【0 5 5 0】

中間体 1 1 3

N-〔4-〔2-〔6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル〕ヒドラジノ〕-4-オキソブチル〕-N-メチル-L-バリン-
N-〔(3R,4S,5S)-1-〔(2S)-2-〔(1R,2R)-3-〔(1S)-1-カルボキシ-2-(1H-インドール-3-イル)エチル〕アミノ〕-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル〕ピロリジン-1-イル〕-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル〕-N-メチル-L-バリンアミド

20

【化 5 2 0】



30

95 mg (104 μ mol) の 4-〔〔(2S)-1-〔〔(2S)-1-〔〔(3R,4S,5S)-1-〔(2S)-2-〔(1R,2R)-3-〔〔(2S)-1-tert-ブトキシ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル〕アミノ〕-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル〕ピロリジン-1-イル〕-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル〕(メチル)アミノ〕-3-メチルブタン-2-イル〕アミノ〕-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル〕(メチル)アミノ〕ブタン酸を、DMF 中に溶解し、79.5 mg (209 μ mol) の O-(7-アザ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ァート、73 μ l の N,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび 68 mg (261 μ mol) の市販の 6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサンヒドラジドと混合した。混合物を RT で 2 時間攪拌し、続いて、高真空中で濃縮および、残った残渣の分取 HPLC による精製を行った。この結果、104 mg (理論値の 89%) の tert-ブチルエステルの標記化合物を無色の発泡体として得た。

40

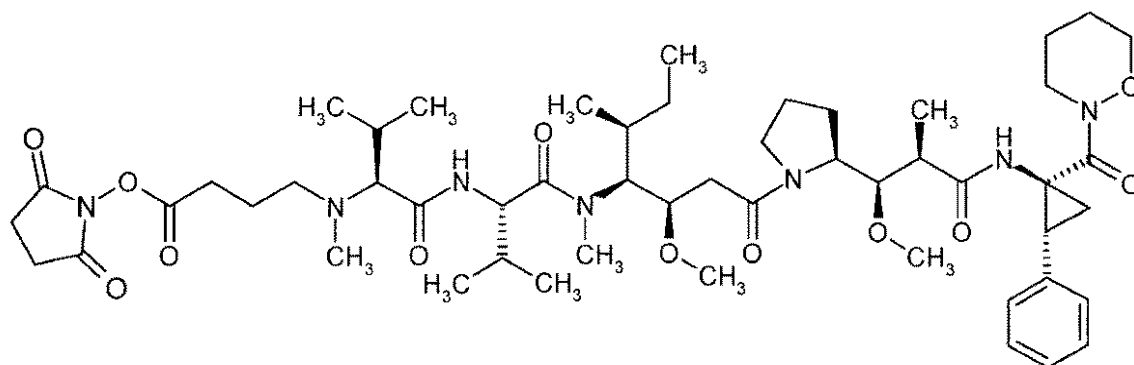
HPLC (方法 5) : $R_t = 2.0$ 分；

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.93$ 分；MS (ESI pos) : $m/z = 1121$ ($M+H$)⁺。

【0 5 5 1】

50

【化 5 2 2】



10

8 mg (9 μ mol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{ (2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{ [(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル] アミノ}-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドから出発して、中間体 147 の化合物と同様に、この化合物を調製した。濃縮後、活性化エステルを分取 HPLC で精製し、減圧下で溶媒を除去後、直ちに抗体と反応させた。

20

収量：3 mg (理論値の 27%) (加水分解感受性)

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.7$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.87$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 996$ ($M+H$)⁺。

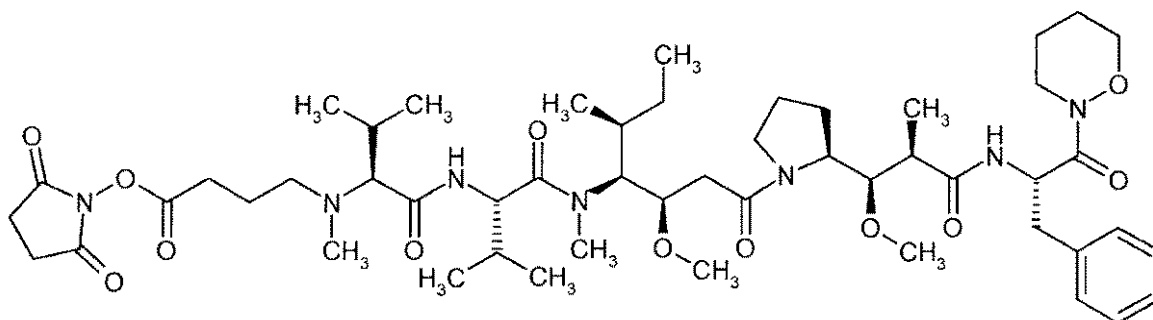
【0554】

中間体 116

N-{4-[(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) オキシ]-4-オキソブチル}-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{ (2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{ [(2S)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] アミノ}-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

30

【化 5 2 3】



40

5 mg (6 μ mol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{ (2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{ [(2S)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] アミノ}-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L

50

ーバリンアミドから出発して、中間体147の化合物と同様に、この化合物を調製した。濃縮後、活性化したエステルを分取HPLCで精製し、減圧下で溶媒を除去後、直ちに抗体と反応させた。

収量：3.2 mg (理論値の43%) (加水分解感受性)

HPLC (方法5) : $R_t = 1.7$ 分 ;

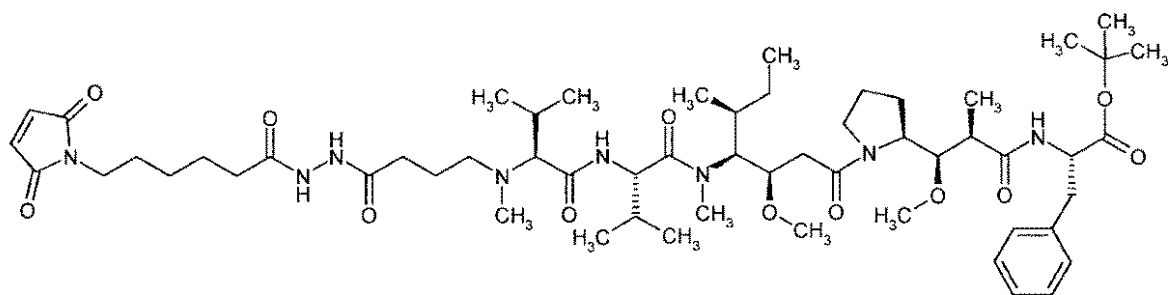
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.92$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 984$ ($M+H$)⁺。

【0555】

中間体117

N-(4-{2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリン-
N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-tert-ブトキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化524】



中間体157と同様に、中間体86の化合物から、この化合物を調製した。

収量：7 mg (理論値の42%)

HPLC (方法5) : $R_t = 1.6$ 分 ;

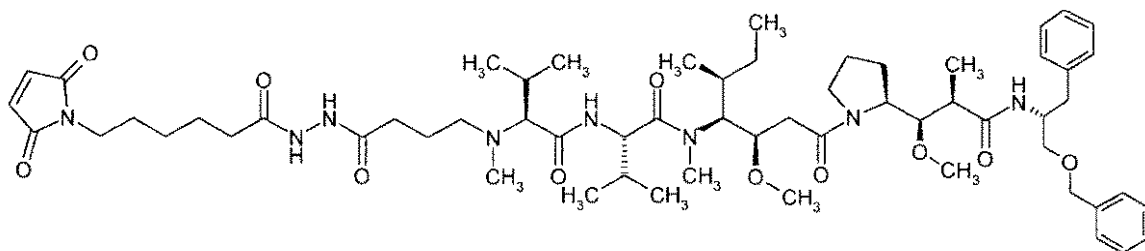
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.94$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1081$ ($M+H$)⁺。

【0556】

中間体118

N-(4-{2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリン-
N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2R)-1-(ベンジルオキシ)-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化525】



中間体68の化合物の7 mg (7.8 μmol) から、中間体157と同様にして、目的化合物を調製した。

収量：6.3 mg (理論値の53%)

10

20

30

40

50

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.00$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1102$ ($M+H$)⁺。

【0557】

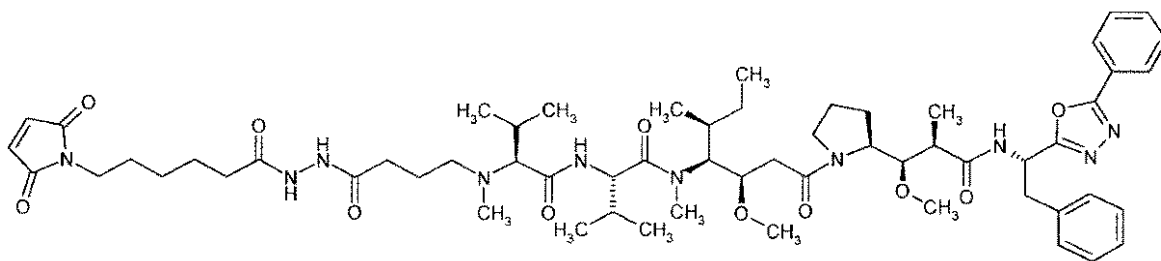
中間体119

N-(4-{2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1S)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-

10

バリンアミド

【化526】



20

7.4 mg (8.1 mmol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1S)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド および 6.3 mg (24.2 mmol) の 6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノヒドラジド塩酸塩をカップリングさせ、中間体157と同様に後処理を行った。1.6 mg (理論値の13%)の標記化合物を固体として得た。

LC-MS (方法11) : $R_t = 0.89$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1126$ ($M+H$)⁺。

30

【0558】

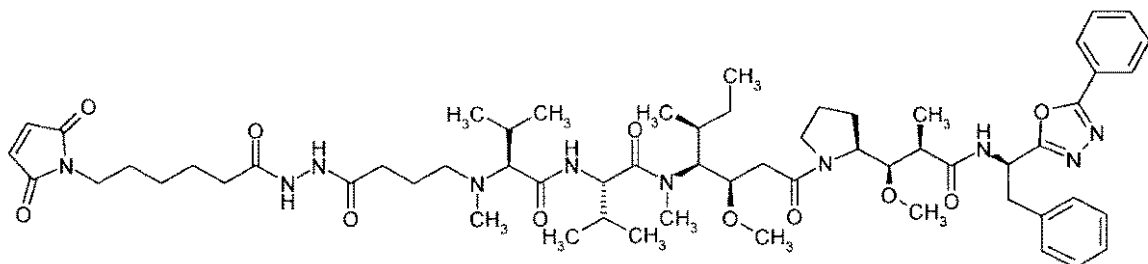
中間体120

N-(4-{2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1R)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-

40

バリンアミド

【化527】



12.8 mg (13.9 mmol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-

50

L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S) -3-メトキシ-1- { (2S) -2- [(1R, 2R) -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3- { [(1R) -2-フェニル-1- (5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エチル] アミノ } プロピル] ピロリジン-1-イル } -5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミドおよび10.9mg (41.8mmol) の6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ヘキサンヒドラジド塩酸塩をカップリングさせ、中間体157と同様に後処理を行った。10.8mg (理論値の59%) の標記化合物を固体として得た。

LC-MS (方法11) : $R_t = 0.90$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 1126$ (M+H)⁺。

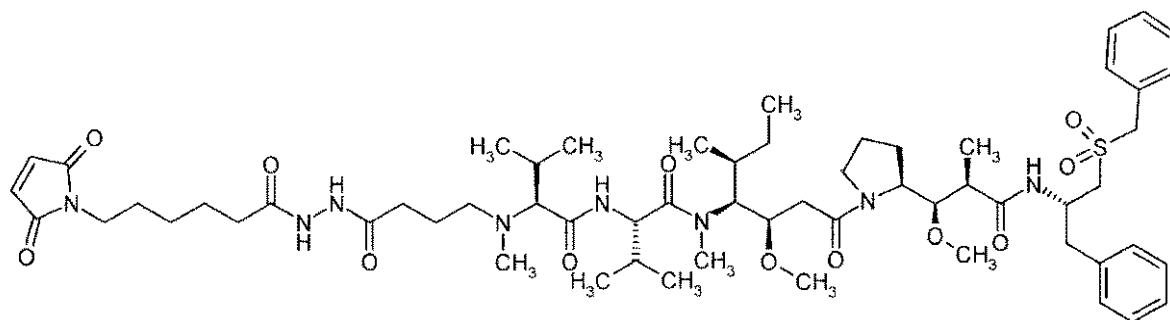
10

【0559】

中間体121

N-(4-{2-[6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ヘキサノイル] ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S) -1- { (2S) -2- [(1R, 2R) -3- { [(2S) -1- (ベンジルスルホニル) -3-フェニルプロパン-2-イル] アミノ } -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル } -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド

【化528】



20

7.4mg (7.9mmol) のN-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S) -1- { (2S) -2- [(1R, 2R) -3- { [(2S) -1- (ベンジルスルホニル) -3-フェニルプロパン-2-イル] アミノ } -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル } -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミドおよび6.2mg (23.5mmol) の6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ヘキサンヒドラジド塩酸塩をカップリングさせ、中間体157と同様に後処理を行った。6.9mg (理論値の74%) の標記化合物を固体として得た。

30

LC-MS (方法11) : $R_t = 0.87$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 1150$ (M+H)⁺。

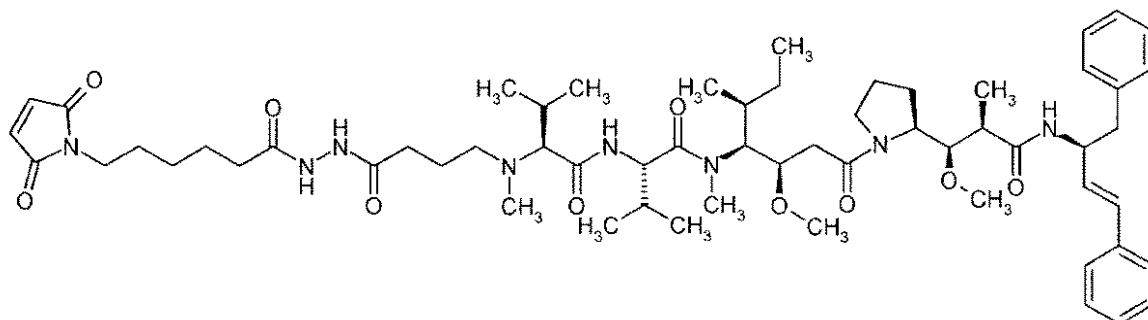
【0560】

中間体122

N-(4-{2-[6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ヘキサノイル] ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S) -1- { (2S) -2- [(1R, 2R) -3- { [(2S, 3E) -1, 4-ジフェニルブタ-3-エン-2-イル] アミノ } -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル } -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド

40

【化 5 2 9】



10

8 mg (9.1 μmol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{ (2S)-2-[(1R, 2R)-3-{ [(2S, 3E)-1, 4-ジフェニルブタ-3-エン-2-イル] アミノ }-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル }-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドおよび 7.2 mg (27.4 μmol) の 6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ヘキサンヒドラジド塩酸塩をカップリングさせて、中間体 157 と同様に後処理を行った。8.2 mg (理論値の 82%) の標記化合物を白色固体として得た。

LC-MS (方法 11) : $R_t = 0.95$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 1083$ ($M+H$)⁺。

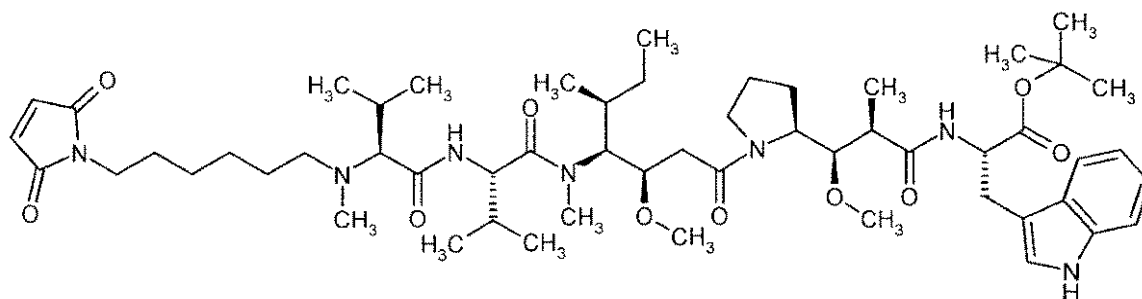
20

【0561】

中間体 123

N-[6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ヘキシル]-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{ (2S)-2-[(1R, 2R)-3-{ [(2S)-1-tert-ブトキシ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル] アミノ }-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル }-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 5 3 0】



30

30 mg (30 μmol) の中間体 89 を 2 ml の 1, 4-ジオキサンに溶解し、4 ml の飽和ナトリウムヒドロゲンカルボナート溶液と混合し、続いて、7.5 mg (50 μmol) のメチル 2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレートと混合した。反応混合物を RT で 1 時間攪拌後、減圧下濃縮した。残った残渣を分取 HPLC で精製した。凍結乾燥後、24 mg (理論値の 74%) の標記化合物を得た。

40

HPLC (方法 5) : $R_t = 2.2$ 分;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.01$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 1006$ ($M+H$)⁺。

【0562】

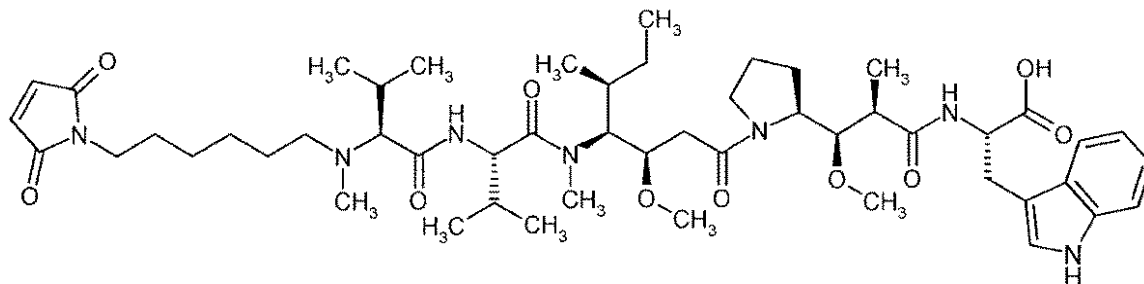
中間体 124

N-[6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ヘキ

50

シル] -N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(1S)-1-カルボキシ-2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化531】



10

22 mg (20 μ mol) の中間体123を、8 ml のジクロロメタン中の4 ml のトリフルオロ酢酸と、RTで1時間反応させた。その後、反応混合物を減圧下濃縮した。残った残渣を分取HPLCで精製した。凍結乾燥後、11 mg (理論値の54%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法5) : $R_t = 1.8$ 分;

20

LC-MS (方法11) : $R_t = 0.85$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 950$ (M+H)⁺。

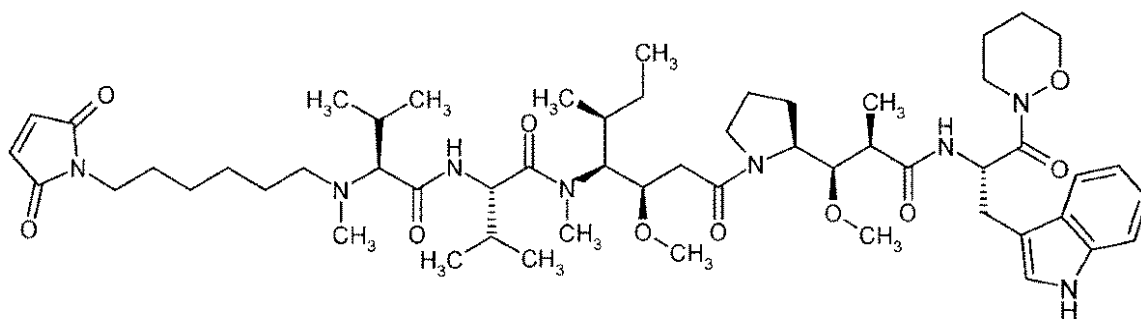
【0563】

中間体125

N-[(6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

30

【化532】



40

22.5 mg (20 μ mol) の中間体101を2 ml の1:1ジオキサン/水に溶解し、5.6 mg (40 μ mol) のメチル2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレートおよび0.25 ml の飽和ナトリウムヒドロゲンカルボナート溶液と混合した。反応混合物をRTで30分攪拌した。その後、追加の0.25 ml の飽和ナトリウムヒドロゲンカルボナート溶液を加え、反応混合物をRTでさらに15分攪拌した後、減圧下濃縮した。残った残渣を分取HPLCで精製した。凍結乾燥後、12.8 mg (理論値の50%) の標記化合物を無色の発泡体として得た。

HPLC (方法5) : $R_t = 1.9$ 分;

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.95$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 1019$

50

(M+H)⁺。

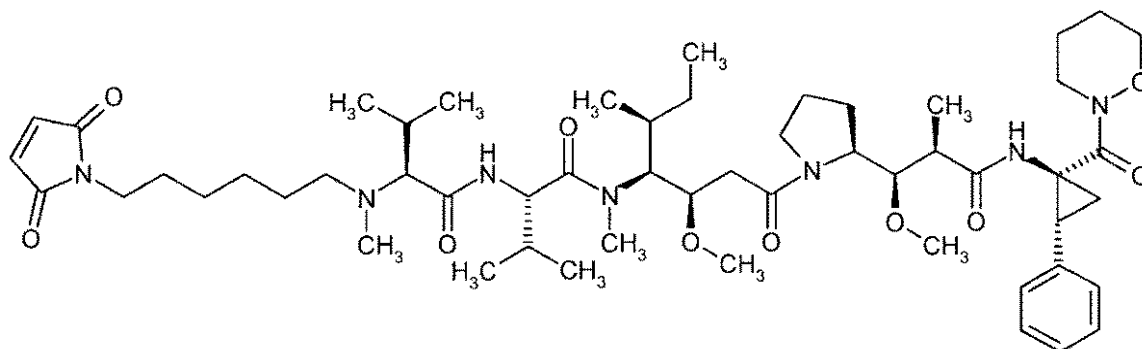
【0564】

中間体126

N-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキシル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S,2R)-1-(1,2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化533】

10



20

64mg (70 μmol) のN-(6-アミノヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S,2R)-1-(1,2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体97)を3mlの1:1ジオキサン/水に溶解し、4mlの飽和ナトリウムヒドロゲンカルボナート溶液を使ってpHを9に調節し、その後、16.3mg (110 μmol) のメチル2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシラートと混合した。反応混合物をRTで1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。ここでさらに8mg (55 μmol) のメチル2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシラートを添加し、反応混合物のpHを再度9に調節し、RTでさらに1時間攪拌した。続いて、濃縮と分取HPLCにより残った残渣の精製を行った。最初は、31mgのこの時点で非環化の中間体を得た。27mgのこの中間体を再度、2mlの1:1ジオキサン/水に溶解し、250 μlの飽和ナトリウムヒドロゲンカルボナート溶液を混合した。RTで2時間の攪拌後、反応混合物を濃縮し、残渣を分取HPLCで精製した。凍結乾燥後、20mg(理論値の29%)の標記化合物を得た。

30

HPLC(方法5): R_t = 1.96分;

LC-MS(方法1): R_t = 0.97分; MS(ESIpos): m/z = 992 (M+H)⁺。

40

【0565】

中間体127

N-{6-[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]}-6-オキソヘキシル-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルアミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

[illegible]

10

20

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.98$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 1071$
(M+H)⁺。

中間体 1 2 8

30

CN1CCCC1C(=O)NCCCCCNC(=O)NCCCCN(C)C(=O)[C@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N(C)C[C@H](C)[C@H](OC)C(=O)N1CCCC1[C@H](C)[C@H](OC)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)N3CCCC3

40

50

ーLーバリンアミドを845 μ lのDMFに溶解した後、3.2 mg (17 μ mol)の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、2.6 mg (17 μ mol)の1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物、1.96 μ lのN,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび5.9 mg (22.5 μ mol)の市販の6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサンヒドラジドを混合した。混合物をRTで一晩攪拌した後、高真空下濃縮した。残った残渣を分取HPLCで精製した。これにより、2.2 mg (理論値の36%)の標記化合物を無色の発泡体として得た。

HPLC (方法5) : $R_t = 1.7$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.88$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1094$ (M+H)⁺。

10

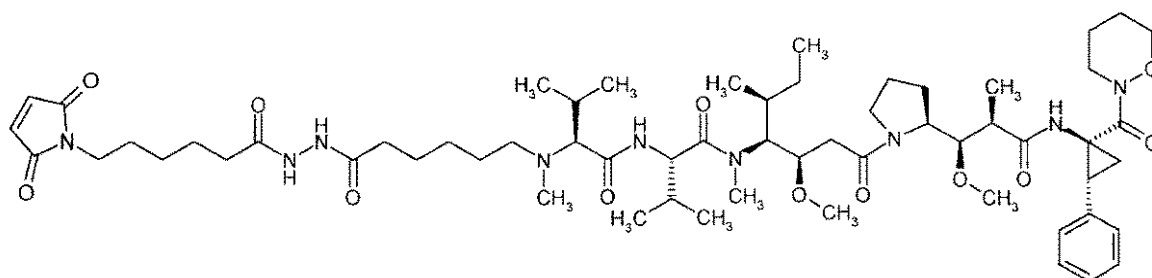
【0567】

中間体129

N-(6-{2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-6-オキソヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S,2R)-1-(1,2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

20

【化536】



4 mg (4.3 μ mol)のN-(5-カルボキシペンチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S,2R)-1-(1,2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを646 μ lのDMFに溶解し、2.5 mg (13 μ mol)の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、2.0 mg (13 μ mol)の1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物、2.25 μ lのN,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび4.5 mg (17 μ mol)の市販の6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサンヒドラジドを混合した。混合物をRTで3時間攪拌後、高真空下濃縮した。残った残渣を分取HPLCで精製した。この結果、1.9 mg (理論値の39%)の標記化合物を無色の発泡体として得た。

30

HPLC (方法5) : $R_t = 1.7$ 分 ;

LC-MS (方法9) : $R_t = 4.9$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1134$ (M+H)⁺。

40

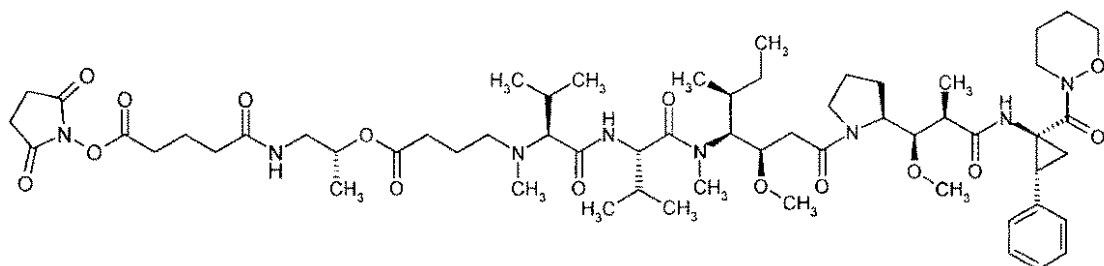
【0568】

中間体130

N-(4-{[(2R)-1-(5-[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]-5-オキソペンタノイル)アミノ]プロパン-2-イル}オキシ)-4-オキソソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1

50

－ { (2 S) － 2 － [(1 R, 2 R) － 1 － メトキシ － 2 － メチル － 3 － { [(1 S, 2 R) － 1 － (1, 2 － オキサジナン － 2 － イルカルボニル) － 2 － フェニルシクロプロピル] アミノ } － 3 － オキソプロピル] ピロリジン － 1 － イル } － 5 － メチル － 1 － オキソヘプタン － 4 － イル] － N － メチル － L － バリンアミド
【化 5 3 7】



10

10. 5 mg (11. 7 μmol) の N － (3 － カルボキシプロピル) － N － メチル － L － バリル － N － [(3 R, 4 S, 5 S) － 3 － メトキシ － 1 － { (2 S) － 2 － [(1 R, 2 R) － 1 － メトキシ － 2 － メチル － 3 － { [(1 S, 2 R) － 1 － (1, 2 － オキサジナン － 2 － イルカルボニル) － 2 － フェニルシクロプロピル] アミノ } － 3 － オキソプロピル] ピロリジン － 1 － イル } － 5 － メチル － 1 － オキソヘプタン － 4 － イル] － N
－ メチル － L － バリンアミドを 3. 7 ml のジクロロメタンに溶解後、 6. 7 mg (35
 μmol) の 1 － (3 － ジメチルアミノプロピル) － 3 － エチルカルボジイミド塩酸塩、
0. 7 mg (5. 8 μmol) の 4 － ジメチルアミノピリジンおよび 8. 2 mg (47 μmol) の市販の tert-ブチル (2 R) － 2 － ヒドロキシプロピルカルバマートを混
合した。混合物を RT で一晩攪拌し、高真空下濃縮した。残った残渣を分取 HPLC で精
製した。これにより、 7. 5 mg (理論値の 61%) の Boc 保護中間体を無色の発泡体
として得た。

20

HPLC (方法 5) : $R_t = 2. 0$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1. 03$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1056$ (M+H)⁺。

【0569】

30

その後、Boc 保護基をトリフルオロ酢酸で除去した。次に、 4. 9 mg (0. 005 mmol) の脱保護粗生成物を、さらに精製せずに、 1. 8 ml のジクロロメタンに溶解し、 3. 7 mg (0. 011 mmol) の 1, 1' － [(1, 5 － ジオキソペンタン － 1, 5 － ジイル) ビス (オキシ)] ジピロリジン － 2, 5 － ジオン、 2. 4 μl (0. 014 mmol) の N, N-ジイソプロピルエチルアミンおよび 0. 6 mg (5 μmol) の 4 － ジメチルアミノピリジンと混合した。混合物を RT で 2 時間攪拌後、高真空下濃縮した。残った残渣を分取 HPLC で精製した。これにより、 0. 77 mg (理論値の 15%) の標記化合物を無色の発泡体として得た。

HPLC (方法 5) : $R_t = 1. 8$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0. 93$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1167$ (M+H)⁺。

40

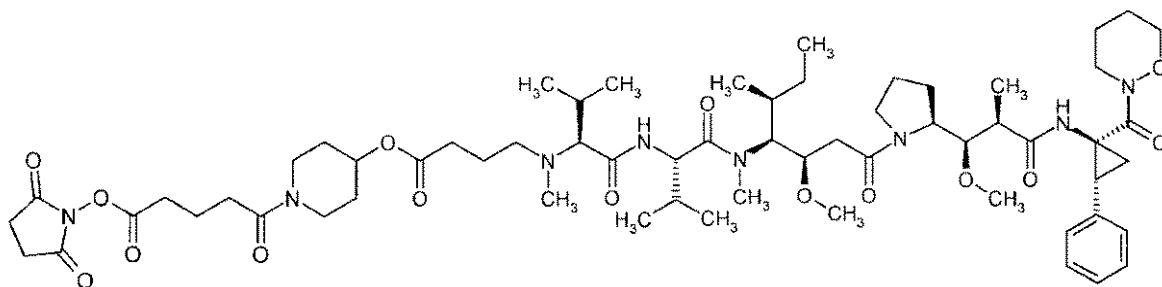
【0570】

中間体 131

N － { 4 － [(1 － { 5 － [(2, 5 － ジオキソピロリジン － 1 － イル) オキシ] － 5 － オキソペンタノイル} ピペリジン － 4 － イル) オキシ] － 4 － オキソブチル} － N － メチル － L － バリル － N － [(3 R, 4 S, 5 S) － 3 － メトキシ － 1 － { (2 S) － 2 － [(1 R, 2 R) － 1 － メトキシ － 2 － メチル － 3 － { [(1 S, 2 R) － 1 － (1, 2 － オキサジナン － 2 － イルカルボニル) － 2 － フェニルシクロプロピル] アミノ } － 3 － オキソプロピル] ピロリジン － 1 － イル } － 5 － メチル － 1 － オキソヘプタン － 4 － イル] － N － メチル － L － バリンアミド

50

【化 5 3 8】



10 mg (11 μmol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを 2 ml のジクロロメタンに溶解後、4.3 mg (22 μmol) の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、0.88 mg (6 μmol) の 4-ジメチルアミノピリジンおよび 5.2 mg (22 μmol) の市販のベンジル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラートと混合した。混合物を RT で一晩攪拌した後、高真空下濃縮した。残った残渣を分取 HPLC で精製した。これにより、5 mg (理論値の 40%) の Z-保護中間体を無色の発泡体として得た。

HPLC (方法 5) : $R_t = 2.1$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.04$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1116$ (M+H)⁺。

【0571】

その後、Z 保護基をエタノール中でパラジウム／活性炭を使った水素添加により離脱させた。4.6 mg (0.005 mmol) の脱保護粗生成物を、さらなる精製無しで、1.8 ml のジクロロメタンに溶解し、3.8 mg (0.012 mmol) の 1, 1'-[(1, 5-ジオキソペンタン-1, 5-ジイル)ビス(オキシ)]ジピロリジン-2, 5-ジオン、0.8 μl (0.005 mmol) の N, N-ジイソプロピルエチルアミンおよび 0.6 mg (5 μmol) の 4-ジメチルアミノピリジンと混合した。混合物を RT で一晩攪拌し、高真空下濃縮した。残った残渣を分取 HPLC で精製した。この結果、0.96 mg (理論値の 16%) の標記化合物を無色の発泡体として得た。

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.8$ 分 ;

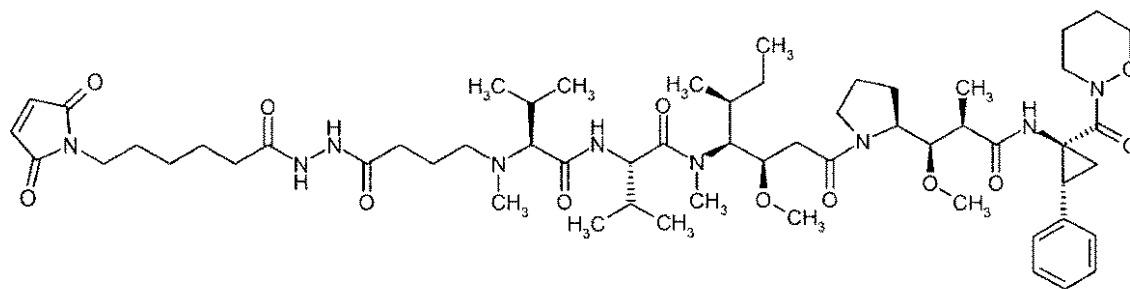
LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.94$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1193$ (M+H)⁺。

【0572】

中間体 132

N-(4-{2-[6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジニル}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 5 3 9】



10

15 mg (16.7 μmol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを 2500 μl の DMF に溶解後、9.6 mg (50 μmol) の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、7.6 mg (50 μmol) の 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物、5.8 μl の N, N-ジイソプロピルエチルアミンおよび 17.4 mg (67 μmol) の市販の 6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノヒドラジドと混合した。混合物を RT で一晩攪拌後、高真空下濃縮した。残った残渣を分取 HPLC で精製した。この結果、11.2 mg (理論値の 52%) の標記化合物を無色の発泡体として得た。

20

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.7$ 分 ;

LC-MS (方法 2) : $R_t = 1.09$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1106$ (M+H)⁺。

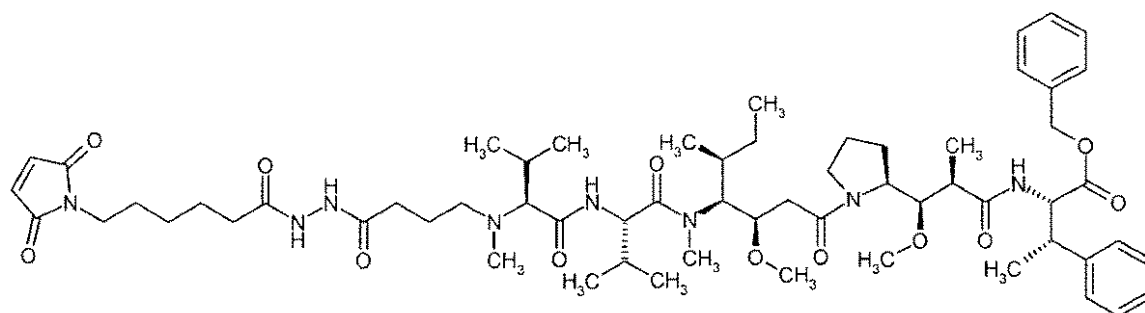
【0573】

中間体 133

N-(4-{2-[6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジニル}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S, 3S)-1-(ベンジルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

30

【化 5 4 0】



40

5.8 mg (6.3 μmol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S, 3S)-1-(ベンジルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}

50

}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを943 μ lのDMFに溶解後、3.6 mg (19 μ mol)の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、2.9 mg (19 μ mol)の1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物、2.2 μ lのN,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび6.6 mg (25 μ mol)の市販の6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサニドラジドと混合した。混合物をRTで一晩攪拌後、高真空下濃縮した。残った残渣を分取HPLCで精製した。この結果、4.5 mg (理論値の64%)の標記化合物を無色の発泡体として得た。

HPLC (方法5): $R_t = 2.0$ 分;

LC-MS (方法1): $R_t = 1.03$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 1129$ (M+H)⁺。

10

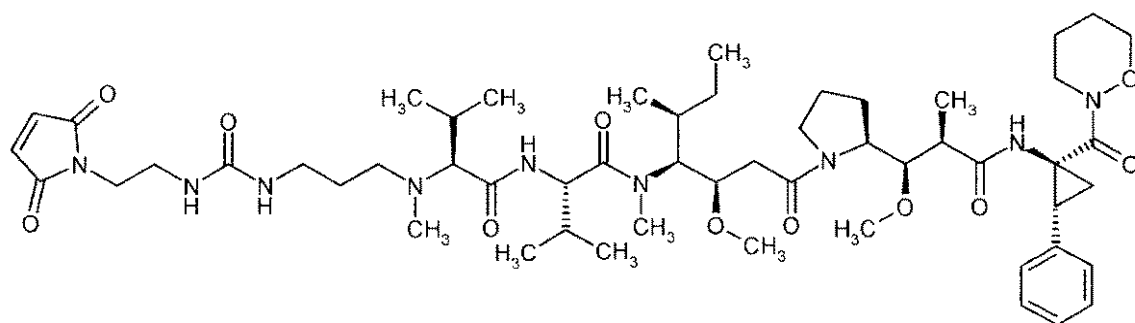
【0574】

中間体134

N-[3-({ [2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エチル]カルバモイル} アミノ)プロピル]-N-メチル-L-バリン-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S,2R)-1-(1,2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

20

【化541】



30

最初に、4-ニトロフェニル2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エチルカルバマートを、市販の1-(2-アミノエチル)-1H-ピロール-2,5-ジオントリフルオロアセタートおよび4-ニトロフェニルクロロカルボナートから出発して、標準条件下で調製した。

【0575】

5 mg (6 μ mol)のN-(3-アミノプロピル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S,2R)-1-(1,2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを1000 μ lのDMFに溶解後、2 μ lのN,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび2.2 mg (9 μ mol)の4-ニトロフェニル2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エチルカルバマートと混合した。混合物をRTで1時間攪拌後、高真空下濃縮した。残った残渣を分取HPLCで精製した。この結果、1.6 mg (理論値の23%)の標記化合物を無色の発泡体として得た。

40

HPLC (方法5): $R_t = 1.7$ 分;

LC-MS (方法2): $R_t = 1.09$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 1036$ (M+H)⁺。

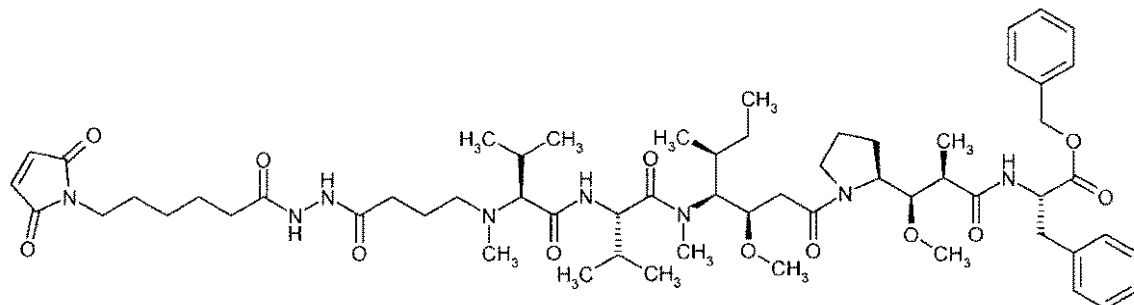
【0576】

50

中間体 135

N-(4-{2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化542】



10

10 mg (11 μmol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを 4000 μl の DMF に溶解後、6.3 mg (33 μmol) の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、4.5 mg (33 μmol) の 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物、5.7 μl の N,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび 11.5 mg (44 μmol) の市販の 6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノヒドラジドと混合した。混合物を RT で一晩攪拌後、高真空下濃縮した。残った残渣を分取 HPLC で精製した。この結果、2.6 mg (理論値の 14%) の標記化合物を無色の発泡体として得た。

20

30

HPLC (方法6) : $R_t = 2.1$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.01$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1115$ (M+H)⁺。

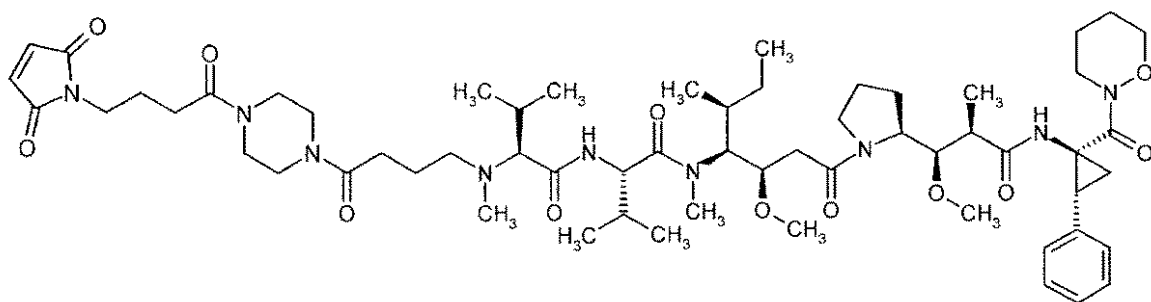
【0577】

中間体 136

N-(4-{4-[4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ブタノイル]ピペラジン-1-イル}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S,2R)-1-(1,2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

40

【化 5 4 3】



10

最初に、1-[4-オキソ-4-(ピペラジン-1-イル)ブチル]-1H-ピロール-2,5-ジオントリフルオロアセタートを、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートおよび4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ブタン酸から出発して、2段の反応にわたり標準条件下で調製した。

【0578】

5mg (5.6 μmol) のN-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S,2R)-1-(1,2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを1000 μlのDMFに溶解後、2.1mg (11 μmol) の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、1.7mg (11 μmol) の1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物、2 μlのN,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび3.5mg (5.6 μmol) の1-[4-オキソ-4-(ピペラジン-1-イル)ブチル]-1H-ピロール-2,5-ジオントリフルオロアセタートと混合した。混合物をRTで一晩攪拌した。その後、2.1mg (5.6 μmol) のO-(7-アザ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ァートを加え、反応混合物をRTでさらに3時間攪拌した。その後、溶媒を減圧下除去し、残った残渣を分取HPLCで精製した。同一画分を濃縮し、水からの凍結乾燥により、0.6mg (理論値の10%)の標記化合物を無色の発泡体として得た。

20

30

HPLC (方法6) : $R_t = 1.9$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.9$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1132$ (M+H)⁺。

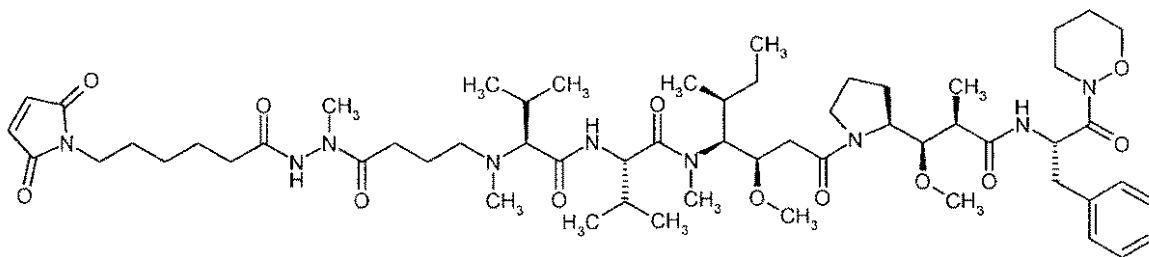
【0579】

中間体 137

N-(4-{2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]-1-メチルヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S)-1-(1,2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

40

【化 5 4 4】



最初に、6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-N'-メチルヘキサヒドラジドトリフルオロアセタートを、市販の6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサ酸およびtert-ブチル1-メチルヒドラジンカルボキシレートから出発して、2段の反応にわたり標準条件下で調製した。

【 0 5 8 0 】

6. 9 mg (8 μ mol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S) -3-メトキシ-1-{ (2S) -2-[(1R, 2R) -1-メトキシ-2-メチル-3-{ [(2S) -1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] アミノ } -3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミドを 2540 μ l の DMF に溶解後、3. 6 mg (9 μ mol) の O-(7-アザ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ァート、3 μ l の N, N-ジイソプロピルエチルアミンおよび 4. 1 mg (12 μ mol) の 6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-N'-メチルヘキサンヒドラジドトリフルオロアセタートと混合した。混合物を RT で一晩攪拌した。その後、溶媒を減圧下除去し、残った残渣を分取 HPLC で精製した。その結果、3. 9 mg (理論値の 45%) の標記化合物を無色の発泡体として得た。

H P L C (方法 5) : $R_t = 1.8$ 分 ;

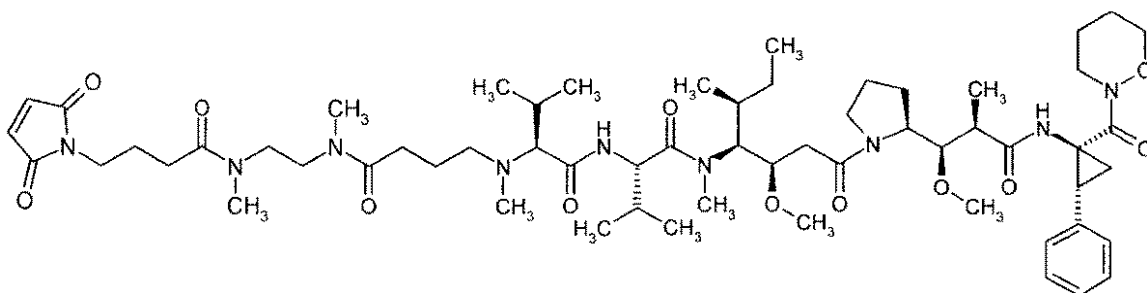
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.93$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1108$
(M+H)⁺.

【 0 5 8 1 】

中間体 1 3 8

N- { 4- [(2- { [4- (2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ブタノイル] (メチル) アミノ} エチル) (メチル) アミノ] -4-オキソプロピル} -N-メチル-L-バリル-N- [(3R, 4S, 5S) -3-メトキシ-1- { (2S) -2- [(1R, 2R) -1-メトキシ-2-メチル-3- { [(1S, 2R) -1- (1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル) -2-フェニルシクロプロピル] アミノ} -3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド

【化 5 4 5】



tert-ブチルメチル2-(メチルアミノ)エチルカルバマートおよび4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ブタン酸から出発して、2段の反応で、4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-N-メチル-N-[2-(メチルアミノ)エチル]ブタンアミドトリフルオロアセタートを最初に調製した。

【0582】

6.6 mg (7.3 μmol) のN-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S,2R)-1-(1,2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを2000 μl のDMFに溶解後、5.6 mg (14.7 μmol) のO-(7-アザ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ァート、2.6 μl のN,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび4.1 mg (9 μmol) の4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-N-メチル-N-[2-(メチルアミノ)エチル]ブタンアミドトリフルオロアセタートと混合した。RTで3時間攪拌後、同量のHATUおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミンを再度加え、反応混合物をRTで一晩攪拌した。その後、溶媒を減圧下除去し、残った残渣を分取HPLCで精製した。これにより、4 mg (理論値の44%)の標記化合物を無色の発泡体として得た。

HPLC (方法6): $R_t = 2.0$ 分;

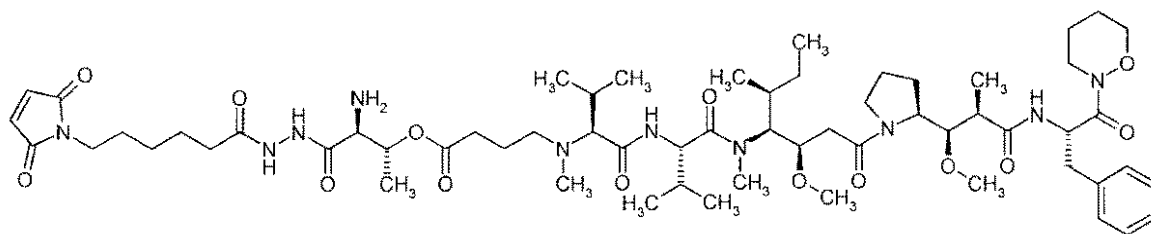
LC-MS (方法1): $R_t = 0.91$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 1134$ (M+H)⁺。

【0583】

中間体139

(2R,3S)-3-アミノ-4-{2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブタン-2-イル(3R,4S,7S,10S)-4-[(2S)-ブタン-2-イル]-7,10-ジイソプロピル-3-(2-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S)-1-(1,2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-2-オキソエチル)-5,11-ジメチル-6,9-ジオキソ-2-オキサ-5,8,11-トリアザペンタデカン-15-オアート

【化546】



13 mg (14.7 μmol) のN-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S)-1-(1,2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを10 ml のジクロロメタンに溶解後、8.4 mg (44 μmol) の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、5.4 mg (44 μmol) の4-ジメチルアミノピリジンおよび9 mg (29.3 μmol)

の市販のベンジルN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-トレオニナートと混合した。混合物をRTで5時間攪拌した。その後、反応混合物を水と振盪することにより2回抽出し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧下濃縮した。残った残渣を分取HPLCで精製した。ジオキサン/水から凍結乾燥後、14mg(理論値の81%)の保護中間体を無色の発泡体として得た。

HPLC(方法12): $R_t = 2.3$ 分;

LC-MS(方法1): $R_t = 1.13$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 1178$ (M+H)⁺。

【0584】

続いて、メタノール中で10%パラジウム/活性炭を使って、水素添加によりZ保護基を離脱させた。9.5mg(0.0087mmol)の脱保護粗生成物を、次に、さらに精製をしないで、5mlのDMFに溶解し、5mg(26.2μmol)の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、4mg(26.2μmol)の1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物、54.6μlのN,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび9.1mg(34.9μmol)の市販の6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサンヒドラジドを混合した。混合物をRTで1時間攪拌後、高真空下濃縮した。残った残渣を分取HPLCで精製した。ジオキサンから凍結乾燥後、9.5mg(理論値の84%)のBoc保護中間体を得た。

HPLC(方法12): $R_t = 2.1$ 分;

LC-MS(方法1): $R_t = 0.97$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 1295$ (M+H)⁺。

【0585】

続いて、2mlのジクロロメタン中の0.5mlのトリフルオロ酢酸を使って、Boc保護中間体の9.5mg(7.3μmol)を脱保護し、ジオキサンから凍結乾燥後、9mg(理論値の82%)の標記化合物を無色の発泡体として得た。

HPLC(方法12): $R_t = 2.1$ 分;

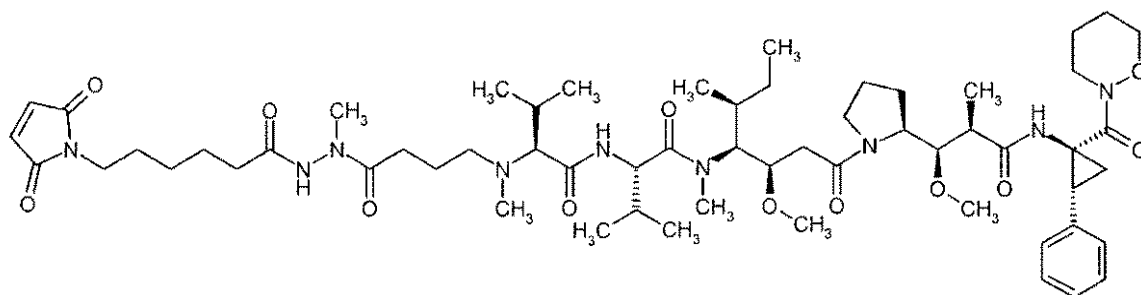
LC-MS(方法1): $R_t = 0.84$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 1195$ (M+H)⁺。

【0586】

中間体140

N-(4-{2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]-1-メチルヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S,2R)-1-(1,2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化547】



4.1mg(12μmol)の6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-N'-メチルヘキサンヒドラジドトリフルオロアセタート(中間体22)を中間体61由来の6.9mg(8μmol)の化合物とともに、2.5mlのD

MFに溶解後、3.5 mg (9 μ mol) のO-(7-アザ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ァートおよび3 μ l のN, N-ジイソプロピルエチルアミンと混合した。混合物をRTで一晩攪拌後、高真空下濃縮した。残った残渣を分取HPLCで精製した。ジオキサンから凍結乾燥後、2.6 mg (理論値の30%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法5) : $R_t = 1.8$ 分;

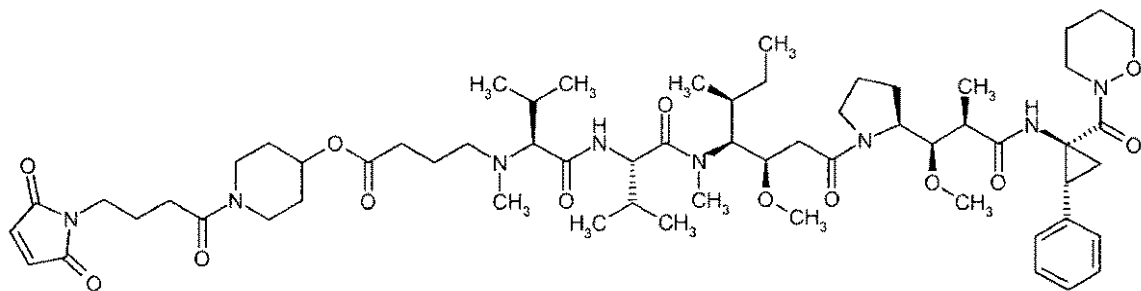
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.90$ および 0.91 分; MS (ESI pos) : $m/z = 1120$ (M+H)⁺。

【0587】

中間体141

N-[4-({1-[4-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ブタノイル] ピペリジン-4-イル} オキシ)-4-オキソブチル]-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル] アミノ}-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化548】



44 mg (49 μ mol) のN-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル] アミノ}-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを2 ml のジクロロメタンに溶解後、18.8 mg (98 μ mol) の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、3.8 mg (24 μ mol) の4-ジメチルアミノピリジンおよび23 mg (98 μ mol) の市販のベンジル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートと混合した。混合物をRTで一晩攪拌後、高真空下濃縮した。残った残渣を分取HPLCで精製した。この結果、22 mg (理論値の40%) のZ-保護中間体を無色の発泡体として得た。

HPLC (方法5) : $R_t = 2.1$ 分;

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.04$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 1116$ (M+H)⁺。

【0588】

続いて、エタノール中でパラジウム/活性炭を使って水素添加によりZ保護基を離脱させた。

19 mg (19 μ mol) の脱保護粗生成物を、さらなる精製無しで、4 ml のDMFに加え、7 mg (39 μ mol) の4-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ブタン酸、11 mg (29 μ mol) のO-(7-アザ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ァートおよび5 μ l のN, N-ジイソプロピルエチルアミンを混合した。混合物をRTで1時間攪拌した後、高真空下濃縮した。残った残渣を分取HPLCで精製した。ジオ

10

20

30

40

50

キサンから凍結乾燥後、7.5 mg (理論値の34%)の標記化合物を得た。

HPLC (方法5): $R_t = 1.8$ 分;

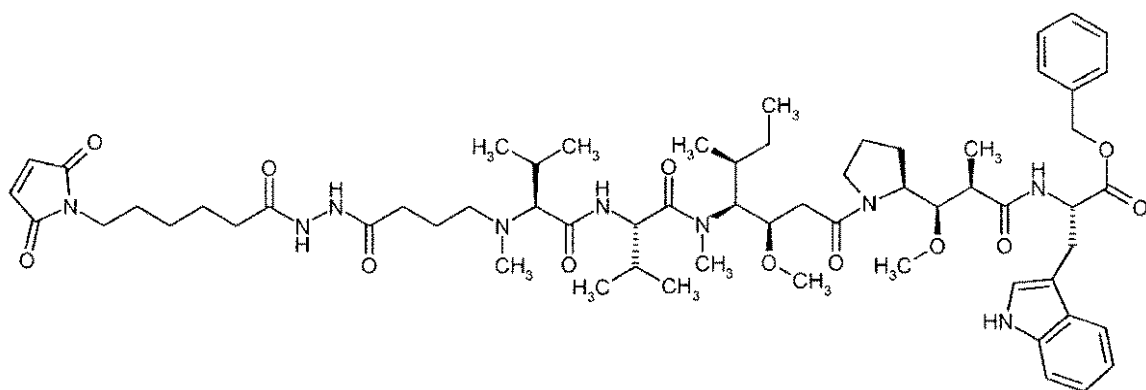
LC-MS (方法1): $R_t = 0.94$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 1147$ (M+H)⁺。

【0589】

中間体142

N-(4-{2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルオキシ)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化549】



9 mg (9.5 μmol)のN-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルオキシ)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド (中間体72)を1000 μlのDMFに溶解後、10 mg (38 μmol)の市販の6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノヒドラジド、7.2 mg (19 μmol)のO-(7-アザ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ァートおよび8 μlのN,N-ジイソプロピルエチルアミンと混合し、反応混合物をRTで1時間攪拌した。その後、溶媒を減圧下除去し、残った残渣を分取HPLCで精製した。同一画分を濃縮し、凍結乾燥により6.4 mg (理論値の58%)の標記化合物を無色の発泡体として得た。

HPLC (方法5): $R_t = 1.9$ 分;

LC-MS (方法1): $R_t = 0.99$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 1154$ (M+H)⁺。

【0590】

中間体143

N-(4-{2-[4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-2,2-ジメチルブタノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S,2R)-1-(1,2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

10

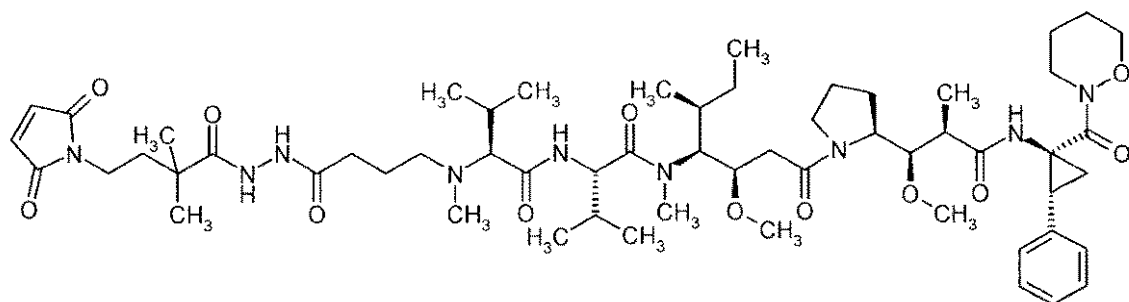
20

30

40

50

【化 5 5 0】



10

中間体 142 と同様に、6 mg (6.7 μmol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド (中間体 61) を、3 mg (8.7 μmol) の 4-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-2, 2-ジメチルブタンヒドラジドトリフルオロアセタートと反応させ、2 mg (理論値の 27%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法 12) : $R_t = 2.1$ 分 ;

20

LC-MS (方法 3) : $R_t = 1.92$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1106$ ($M+H$)⁺。

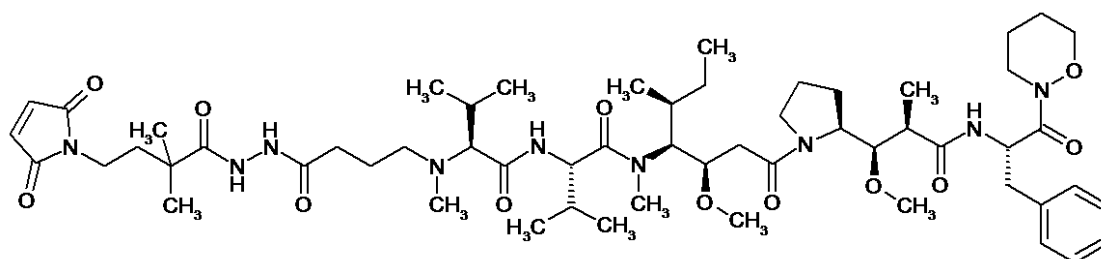
【0591】

中間体 144

N-(4-{2-[4-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-2, 2-ジメチルブタノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

30

【化 5 5 1】



40

5 mg (5.6 μmol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドの 1 ml の DMF 中溶液に、7.65 mg (22.5 μmol) の 4-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-2, 2-ジメチルブタンヒドラジドトリフルオロアセタート、3.2 mg (16.9 μmol) の EDC、1.96 μl (11.3 μmol) の ジイソプロピルエチルアミンおよび 2.6 mg (16.9 μmol) の HOBt を添加した。反応混合物を RT で 3 時間攪拌した。その

50

後、追加の 0.95 mg (2.8 μ mol) の 4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-2,2-ジメチルブタンヒドラジドトリフルオロアセタートを加えた。一晚攪拌後、反応混合物を濃縮し、分取 HPLC で精製し、3.5 mg (85% 純度、理論値の 48%) の標記化合物を得た。

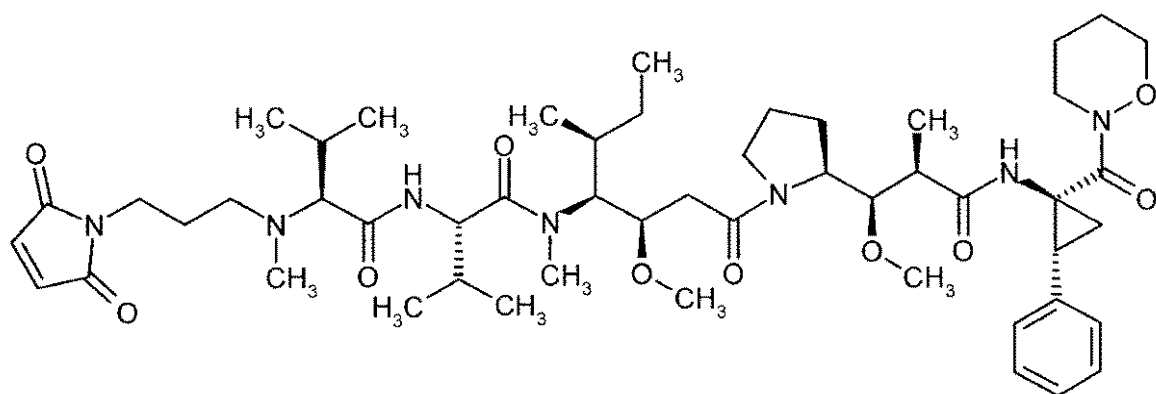
LC-MS (方法 3) : $R_t = 1.86$ 分 ; $m/z = 1094$ ($M+H$)⁺。

【0592】

中間体 145

N-[3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロピル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S,2R)-1-(1,2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化552】



12 mg (14 μ mol) の N-(3-アミノプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S,2R)-1-(1,2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド (中間体 66) を 750 μ l のジオキサンに溶解し、1.5 ml の飽和ナトリウムヒドロゲンカルボナート溶液および続けて 3.2 mg (21 μ mol) のメチル 2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシラートを混合した。反応混合物を RT で 1 時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残った残渣を分取 HPLC で精製した。凍結乾燥後、4.2 mg (理論値の 32%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.7$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.94$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 950$ ($M+H$)⁺。

【0593】

中間体 146

N-(4-{2-[(6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル)ヒドラジノ]-4-オキソブチル}-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-({(2S)-1-[ベンジル(メチル)アミノ]-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

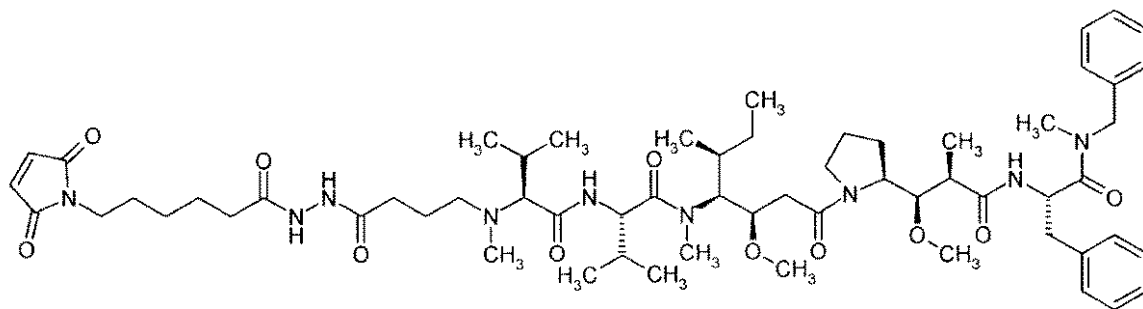
10

20

30

40

【化 5 5 3】



10

9 mg (9.8 μmol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{ (2S)-2-[(1R, 2R)-3-({ (2S)-1-[ベンジル(メチル)アミノ]-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル}アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体73)を、中間体133と同様に、10 mg (39 μmol) の 6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサニヒドラジドと反応させ、1.8 mg (理論値の15%)の標記化合物を得た。

HPLC (方法12) : $R_t = 2.2$ 分 ;

20

LC-MS (方法9) : $R_t = 5.11$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1128$ (M+H)⁺。

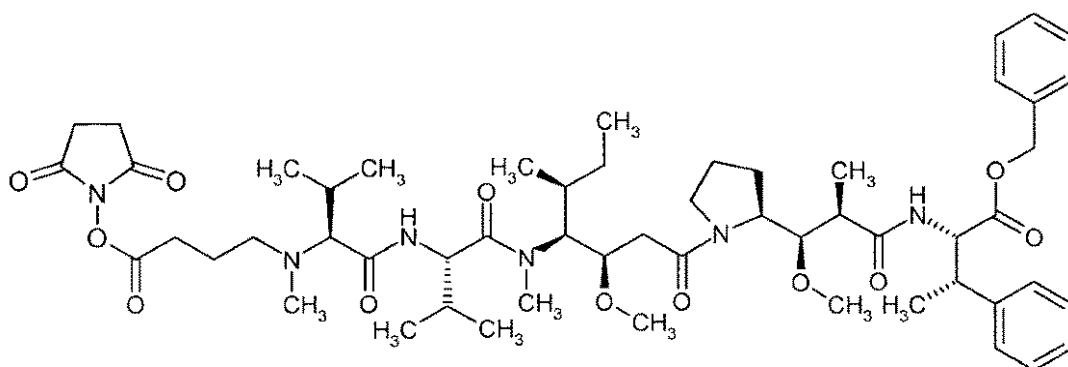
【0594】

中間体147

N-{4-[(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]-4-オキソブチル}-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{ (2S)-2-[(1R, 2R)-3-{ [(2S, 3S)-1-(ベンジルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

30

【化 5 5 4】



40

16 mg (17 μmol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{ (2S)-2-[(1R, 2R)-3-{ [(2S, 3S)-1-(ベンジルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体70)を2 ml のジクロロメタンに溶解し、2.6 mg (23 mmol) の 1-ヒドロキシピロリジン-2, 5-ジオン、続いて、4 mg (21 μmol) の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩と混合した。RTで2時間攪拌後、同じ量の1-ヒドロキシピロリジン-2, 5-ジオンおよび1-(3-ジ

50

メチルアミノプロピル) - 3-エチルカルボジイミド塩酸塩を再度加えた。その後、RTで一晩攪拌し、反応混合物を減圧下濃縮した。残った残渣を分取HPLCで精製した。凍結乾燥後、10mg (理論値の56%)の標記化合物を得た。

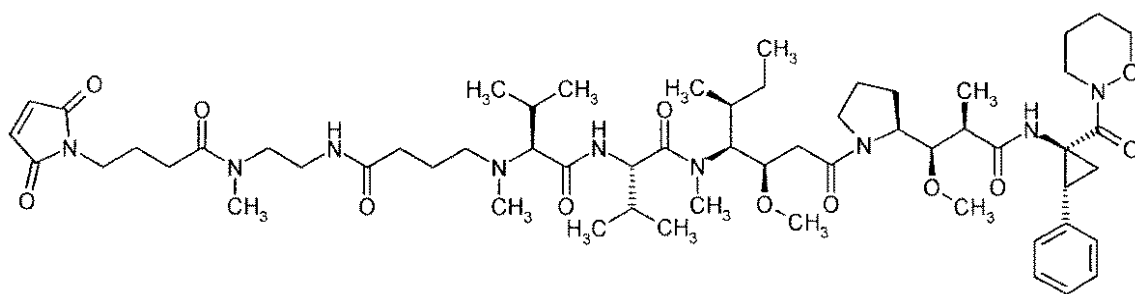
HPLC (方法5) : $R_t = 2.0$ 分。

【0595】

中間体148

N- {4- [(2- { [4- (2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ブタノイル] (メチル) アミノ} エチル) アミノ] -4-オキソブチル} -N-メチル-L-バリル-N- [(3R, 4S, 5S) -3-メトキシ-1- { (2S) -2- [(1R, 2R) -1-メトキシ-2-メチル-3- { [(1S, 2R) -1- (1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル) -2-フェニルシクロプロピル] アミノ} -3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド

【化555】



6mg (7 μmol) のN- (3-カルボキシプロピル) -N-メチル-L-バリル-N- [(3R, 4S, 5S) -3-メトキシ-1- { (2S) -2- [(1R, 2R) -1-メトキシ-2-メチル-3- { [(1S, 2R) -1- (1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル) -2-フェニルシクロプロピル] アミノ} -3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド (中間体61) を、2.8mg (8 μmol) のN- (2-アミノエチル) -4- (2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) -N-メチルブタンアミドトリフルオロアセタート、10.1mg (27 μmol) のO- (7-アザ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ァートおよび5 μl のN, N-ジイソプロピルエチルアミンと、2mlのDMF中で混合し、RTで一晩攪拌した。その後、さらに5mg (23.5 μmol) のO- (7-アザ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ァートおよび3 μl のN, N-ジイソプロピルエチルアミンを添加した。RTでさらに5時間攪拌後、溶媒を減圧下除去し、残った残渣を分取HPLCで精製した。同一の画分を濃縮し、ジオキサン凍結乾燥により、1.3mg (理論値の15%)の標記化合物を得た。

HPLC (方法12) : $R_t = 2.1$ 分；

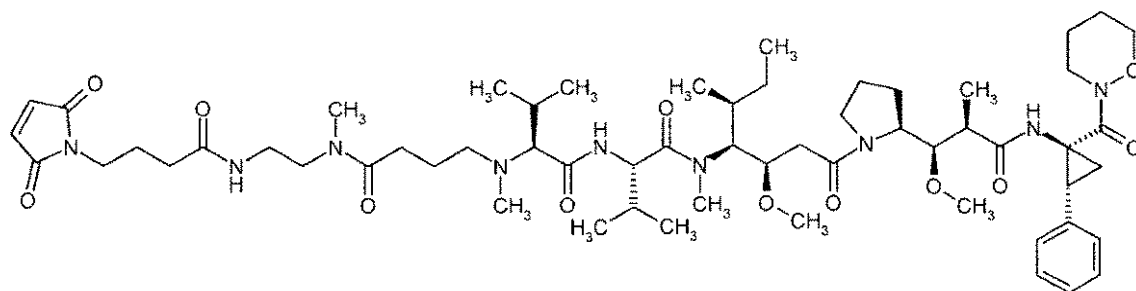
LC-MS (方法2) : $R_t = 1.21$ 分；MS (ESI pos) : $m/z = 1120$ (M+H)⁺。

【0596】

中間体149

N- {4- [(2- { [4- (2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ブタノイル] アミノ} エチル) (メチル) アミノ] -4-オキソブチル} -N-メチル-L-バリル-N- [(3R, 4S, 5S) -3-メトキシ-1- { (2S) -2- [(1R, 2R) -1-メトキシ-2-メチル-3- { [(1S, 2R) -1- (1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル) -2-フェニルシクロプロピル] アミノ} -3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -5-メチル-1-オキソヘプタン-4

－イル]－N－メチル－L－バリンアミド
【化556】



10

6 mg (7 μ mol) のN-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体61)を、3.1 mg (9 μ mol) の4-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-N-[2-(メチルアミノ)エチル]ブタンアミドトリフルオロアセタート、10.1 mg (27 μ mol) のO-(7-アザ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ァートおよび5 μ lのN, N-ジイソプロピルエチルアミンと、2 mlのDMF中で混合し、混合物をRTで4時間攪拌した。その後、溶媒を減圧下除去し、残った残渣を分取HPLCで精製した。同一の画分を濃縮し、ジオキサンからの凍結乾燥により、1 mg(理論値の13.4%)の標記化合物を得た。

20

HPLC(方法12): R_t = 2.1分;

LC-MS(方法1): R_t = 0.89分; MS(ESI pos): m/z = 1121 ($M+H$)⁺。

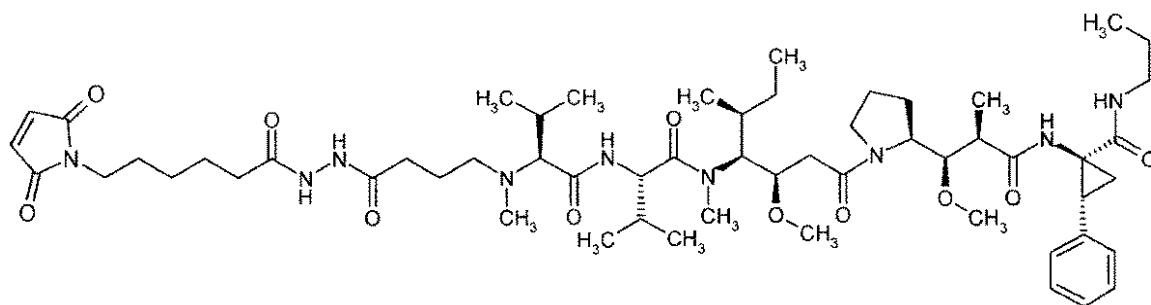
【0597】

中間体150

30

N-(4-{2-[6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1S, 2R)-2-フェニル-1-(プロピルカルバモイル)シクロプロピル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化557】



40

7.9 mg (9 μ mol) のN-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1S, 2R)-2-フェニル-1-(プロピルカルバモイル)シクロプロピル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イ

50

ル} - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリンアミドを 3 ml の DMF に溶解後、10.4 mg (54 μmol) の 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩、8.3 mg (54 μmol) の 1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール水和物、9 μl の N, N - ジイソプロピルエチルアミンおよび 9.5 mg (36 μmol) の市販の 6 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) ヘキサニドヒドラジドと混合した。混合物を RT で一晩攪拌後、高真空下濃縮した。残った残渣を分取 HPLC で精製した。この結果、4.3 mg (理論値の 22%) の標記化合物を無色の発泡体として得た。

HPLC (方法 6) : $R_t = 1.9$ 分 ;

LC-MS (方法 9) : $R_t = 4.93$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1078$ (M+H)⁺。 10

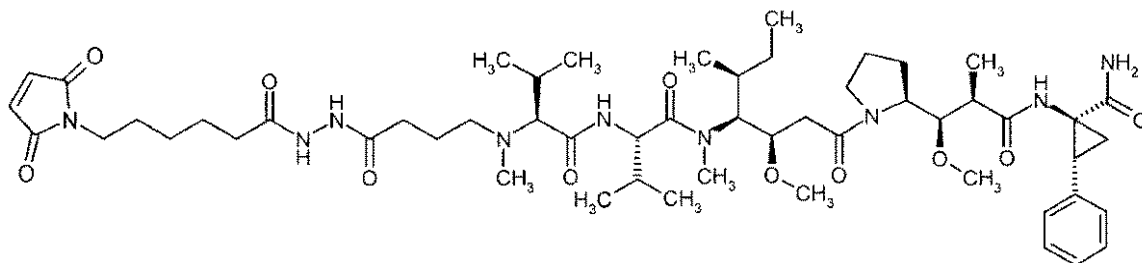
【0598】

中間体 151

N - (4 - {2 - [6 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) ヘキサノイル] ヒドラジノ} - 4 - オキソブチル) - N - メチル - L - バリル - N - [(3R, 4S, 5S) - 1 - {(2S) - 2 - [(1R, 2R) - 3 - {[(1S, 2R) - 1 - カルバモイル - 2 - フェニルシクロプロピル] アミノ} - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル] ピロリジン - 1 - イル} - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリンアミド

【化 558】

20



30

中間体 81 の化合物から出発して、中間体 150 と同様に、標記化合物を調製した。

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.7$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.87$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1036$ (M+H)⁺。

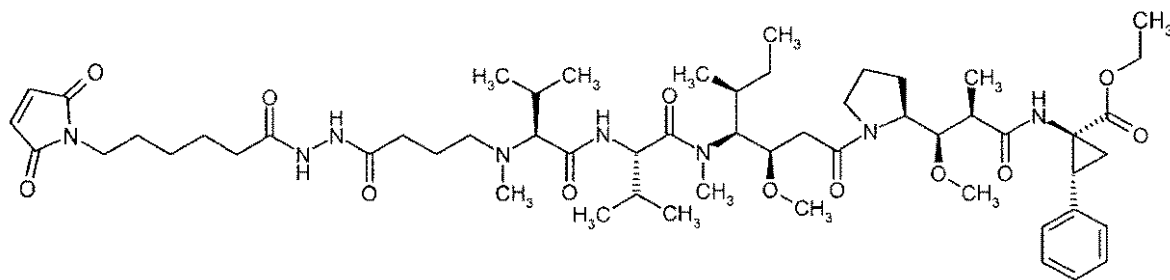
【0599】

中間体 152

N - (4 - {2 - [6 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) ヘキサノイル] ヒドラジノ} - 4 - オキソブチル) - N - メチル - L - バリル - N - [(3R, 4S, 5S) - 1 - {(2S) - 2 - [(1R, 2R) - 3 - {[(1S, 2R) - 1 - (エトキシカルボニル) - 2 - フェニルシクロプロピル] アミノ} - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル] ピロリジン - 1 - イル} - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリンアミド

40

【化 5 5 9】



10 mg (12 μ mol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(1S, 2R)-1-(エトキシカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを 3 ml の DMF に溶解後、8.9 mg (23 μ mol) の O-(7-アザ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ァート、10 μ l の N, N-ジイソプロピルエチルアミンおよび 12 mg (47 μ mol) の市販の 6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサニヒドラジドと混合した。混合物を RT で 1 時間攪拌した。続いて、高真空下で濃縮し、残った残渣を分取 HPLC により精製した。この結果、5.8 mg (理論値の 37%) の標記化合物を無色の発泡体として得た。

HPLC (方法 6) : R_t = 2.0 分 ;

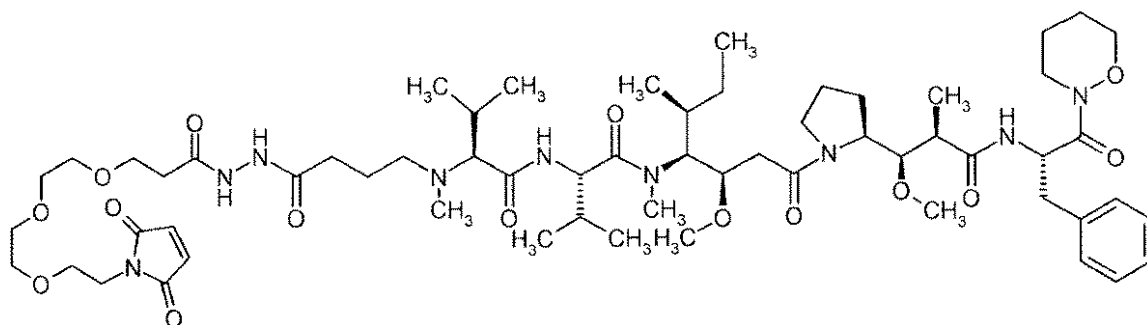
LC-MS (方法 9) : R_t = 4.99 分 ; MS (ESI pos) : m/z = 1066 ($M+H$)⁺。

【0600】

中間体 153

N-[1-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-12, 15-ジオキソ-3, 6, 9-トリオキサ-13, 14-ジアザオクタデカン-18-イル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 5 6 0】



5 mg (5.6 μ mol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドの、1 ml の DMF 中溶液に、9.7 mg (22.5 μ mol) の 3

－（２－〔２－〔２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ〕エトキシ〕エトキシ）プロパンヒドラジドトリフルオロアセタート、３．２ｍｇ（１６．９μｍｏｌ）のＥＤＣ、１．９６μｌ（１１．３μｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンおよび２．６ｍｇ（１６．９μｍｏｌ）のＨＯＢＴを加えた。反応混合物をＲＴで３時間攪拌した。その後、追加の１．２ｍｇ（２．８μｍｏｌ）の３－（２－〔２－〔２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ〕エトキシ〕エトキシ）プロパンヒドラジドトリフルオロアセタートを添加した。反応混合物をＲＴで一晩攪拌後、分取ＨＰＬＣで精製した。

３．６ｍｇ（理論値の５１％）の標記化合物を得た。

ＬＣ－ＭＳ（方法１）：Ｒ_t＝０．９０分；ｍ／ｚ＝１１８５（Ｍ＋Ｈ）⁺。

10

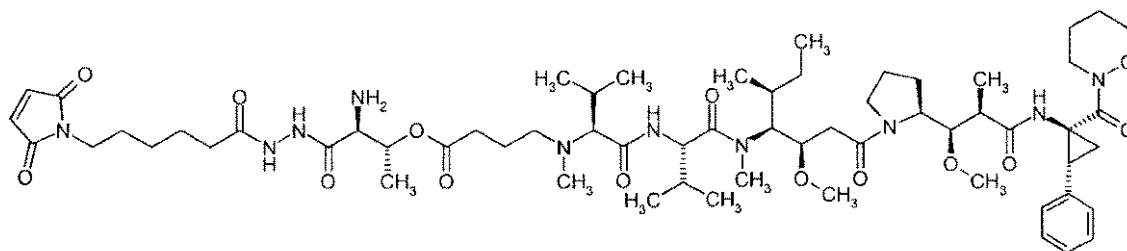
【０６０１】

中間体１５４

（２Ｒ，３Ｓ）－３－アミノ－４－〔２－〔６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサノイル〕ヒドラジノ〕－４－オキソブタン－２－イル（３Ｒ，４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ）－４－〔（２Ｓ）－ブタン－２－イル〕－７、１０－ジイソプロピル－３－（２－〔（２Ｓ）－２－〔（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－３－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－１－（１，２－オキサジナン－２－イルカルボニル）－２－フェニルシクロプロピル〕アミノ〕－３－オキソプロピル〕ピロリジン－１－イル〕－２－オキソエチル）－５、１１－ジメチル－６、９－ジオキソ－２－オキサ－５、８、１１－triaza-pentadecan-15-yl-ether

20

【化５６１】



１５ｍｇ（１７μｍｏｌ）のＮ－（３－カルボキシプロピル）－Ｎ－メチル－Ｌ－バリン－Ｎ－〔（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－〔（２Ｓ）－２－〔（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－３－〔〔（１Ｓ）－１－（１，２－オキサジナン－２－イル）－２－フェニルシクロプロピル〕アミノ〕－３－オキソプロピル〕ピロリジン－１－イル〕－５－メチル－１－オキソヘブタン－４－イル〕－Ｎ－メチル－Ｌ－バリンアミドを１０ｍｌのジクロロメタンに溶解後、１２．８ｍｇ（６７μｍｏｌ）の１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩、１０ｍｇ（８３μｍｏｌ）の４－ジメチルアミノピリジンおよび１０．３ｍｇ（３３μｍｏｌ）の市販のベンジルＮ－（tert-ブトキシカルボニル）－Ｌ－トレオニナートと混合した。混合物を４時間加熱還流した。その後、同量のカップリング試薬および４－ジメチルアミノピリジンを再度加え、反応混合物を一晩加熱還流した。次に、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水と１回振盪することにより抽出して、有機相を取り出し、高真空下濃縮した。残った残渣を分取ＨＰＬＣで精製した。その結果、７．７ｍｇ（理論値の３７％）の保護中間体を無色の発泡体として得た。

30

ＨＰＬＣ（方法１２）：Ｒ_t＝２．５分；

ＬＣ－ＭＳ（方法１）：Ｒ_t＝１．１３分；ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝１１９０（Ｍ＋Ｈ）⁺。

40

【０６０２】

その後、標準水素圧力下、メタノール中で、１０％パラジウム／活性炭を使った水素添加によりベンジルエステル保護基を除去し、得られた酸を、中間体１５１で記載のように、６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサノヒ

50

ドラジドに連結した。最終ステップで、Boc保護基をトリフルオロ酢酸を使って脱離させた。残った残渣を分取HPLCで精製し、0.22mg（2段階で理論値の2.5%）の標記化合物を無色の発泡体として得た。

HPLC（方法12）： $R_t = 2.0$ 分；

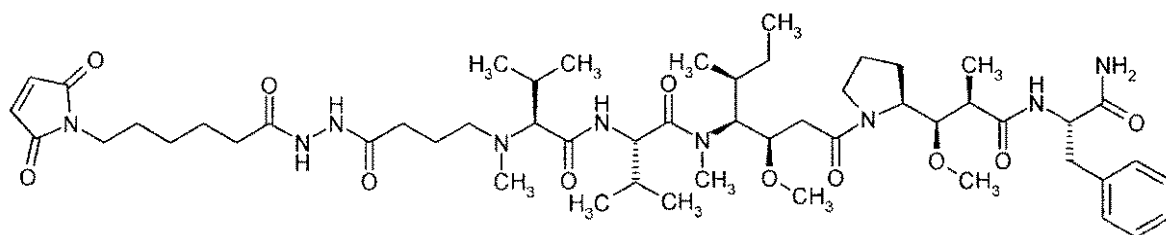
LC-MS（方法1）： $R_t = 0.81$ 分；MS（ESIpos）： $m/z = 1207$ （ $M+H$ ）⁺。

【0603】

中間体155

N-（4-（2-（6-（2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル）ヘキサノイル）ヒドラジノ）-4-オキソブチル）-N-メチル-L-バリル-N-（（3R,4S,5S）-1-（（2S）-2-（（1R,2R）-3-（（2S）-1-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル）アミノ）-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル）ピロリジン-1-イル）-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル）-N-メチル-L-バリンアミド

【化562】



N-（3-カルボキシプロピル）-N-メチル-L-バリル-N-（（3R,4S,5S）-1-（（2S）-2-（（1R,2R）-3-（（2S）-1-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル）アミノ）-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル）ピロリジン-1-イル）-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル）-N-メチル-L-バリンアミドおよび市販の6-（2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル）ヘキサノヒドラジドから、中間体152で記載の合成と同様にして、標記化合物を調製した。

HPLC（方法5）： $R_t = 1.6$ 分；

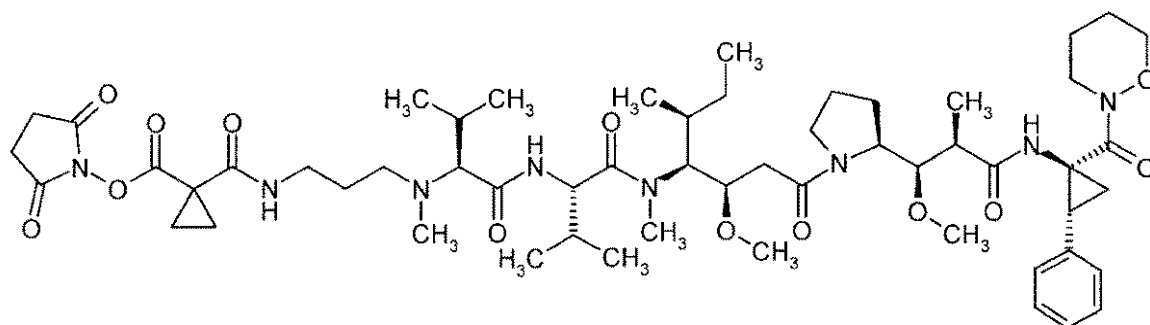
LC-MS（方法1）： $R_t = 0.82$ 分；MS（ESIpos）： $m/z = 1024$ （ $M+H$ ）⁺。

【0604】

中間体156

N-（3-（（1-（（2,5-ジオキソピロリジン-1-イル）オキシ）カルボニル）シクロプロピル）カルボニル）アミノ）プロピル）-N-メチル-L-バリル-N-（（3R,4S,5S）-3-メトキシ-1-（（2S）-2-（（1R,2R）-1-メトキシ-2-メチル-3-（（1S,2R）-1-（1,2-オキサジナン-2-イルカルボニル）-2-フェニルシクロプロピル）アミノ）-3-オキソプロピル）ピロリジン-1-イル）-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル）-N-メチル-L-バリンアミド

【化 5 6 3】



10

N-(3-アミノプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドおよび1, 1'-[シクロプロパン-1, 1-ジイルビス(カルボニルオキシ)]ジピロリジン-2, 5-ジオン(前もって、対応するジカルボン酸から作成)から、中間体131の最終段階で記載の合成と同様にして、標記化合物を調製した。

HPLC(方法12): $R_t = 2.0$ 分;

20

LC-MS(方法1): $R_t = 0.92$ 分; MS(ESI pos): $m/z = 1080$ (M+H)⁺。

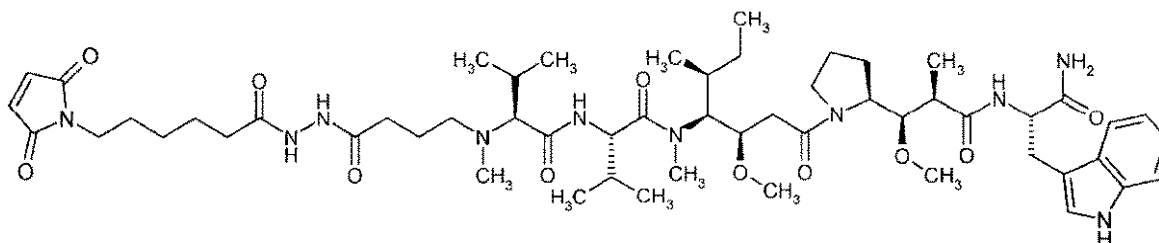
【0605】

中間体157

N-(4-{2-[6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

30

【化 5 6 4】



40

15mg (18 μ mol)の(N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを3.8mlのDMFに溶解後、27mg (70 μ mol)のO-(7-アザ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ァート、12 μ lのN, N-ジイソプロピルエチルアミンおよび14mg (53 μ mol)の市販の6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノヒドラジドと混合した。反応混合物をRTで1時間攪拌し、続いて、高真空下で濃縮し、残った残渣を分取HPLCで精製した。これにより、6.2m

50

g (理論値の33%)の標記化合物を無色の発泡体として得た。

HPLC (方法5): $R_t = 1.6$ 分;

LC-MS (方法1): $R_t = 0.85$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 1063$ ($M+H$)⁺。

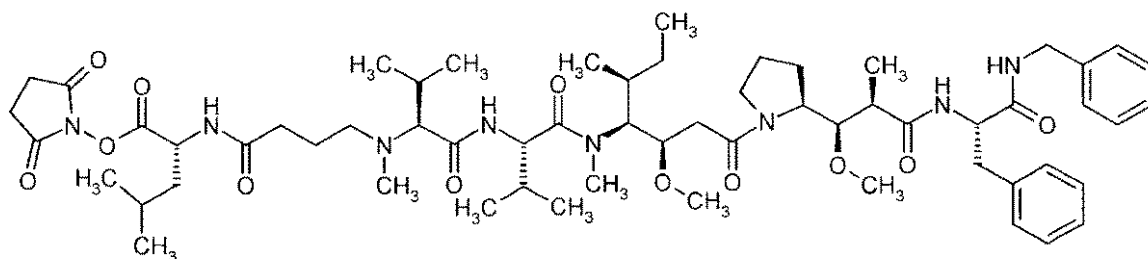
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 特性シグナル): $\delta = 10.8$ (d, 1H), 9.8–9.7 (m, 2H), 9.6および9.4 (2m, 1H), 8.9, 8.88, 8.78および8.75 (4d, 1H), 8.08および7.85 (2d, 1H), 7.6–6.9 (m, 9H), 4.7–4.4 (m, 3H), 3.4 (t, 2H), 3.23, 3.2, 3.18, 3.0, および2.99 (5s, 9H), 2.8 (m, 3H), 2.1 (t, 2H), 1.06および1.01 (2d, 3H), 0.95–0.8 (m, 15H), 0.8–0.75 (dd, 3H)。

【0606】

中間体158

N-[4-({(2R)-1-[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル} アミノ)-4-オキソブチル]-N-メチル-L-バリン-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化565】



13 mg (14.7 μ mol)のN-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを4 mlのジメチルホルムアミドに溶解後、9.4 mg (25 μ mol)のO-(7-アザ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ァート、6 μ lのN,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび7 mg (31 μ mol)の市販のtert-ブチルD-ロイシナート塩酸塩と混合した。混合物をRTで5時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残った残渣を分取HPLCで精製した。ジオキサン/水から凍結乾燥後、6.5 mg (理論値の49%)の保護中間体を無色の発泡体として得た。

HPLC (方法5): $R_t = 2.2$ 分;

LC-MS (方法1): $R_t = 1.21$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 1076$ ($M+H$)⁺。

【0607】

最初に、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸を使って、この保護中間体からBoc保護基を離脱させ、6.2 mg (理論値の99%)の脱保護化合物を得た。5.2 mg (5 μ mol)のこの中間体を1.5 mlのジクロロメタンに溶解し、1.2 mg (6 μ mol)

10

20

30

40

50

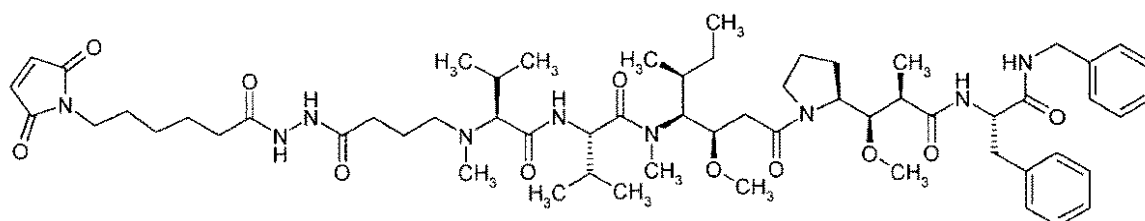
1) の 1- (3-ジメチルアミノプロピル) - 3-エチルカルボジイミド塩酸塩および 0.16 mg (1 μ mol) の 4-ジメチルアミノピリジンの存在下で、0.8 mg (7 μ mol) の N-ヒドロキシスクシンイミドと反応させた。RT で 2 時間攪拌後、反応混合物を濃縮し、分取 HPLC で精製した。1.3 mg の標記化合物を得て、その一部を反応物質に加水分解した。

【0608】

中間体 159

N- (4- {2- [6- (2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ヘキサノイル] ヒドラジノ} -4-オキソブチル) -N-メチル-L-バリル-N- [(3R, 4S, 5S) -1- { (2S) -2- [(1R, 2R) -3- { [(2S) -1- (ベンジルアミノ) -1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] アミノ} -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド

【化566】



N- (3-カルボキシプロピル) -N-メチル-L-バリル-N- [(3R, 4S, 5S) -1- { (2S) -2- [(1R, 2R) -3- { [(2S) -1- (ベンジルアミノ) -1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] アミノ} -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミドおよび市販の 6- (2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ヘキサンヒドラジドから、中間体 157 で記載の合成と同様にして、標記化合物を調製した。

収量：6 mg (理論値の 53%)

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.9$ 分 ;

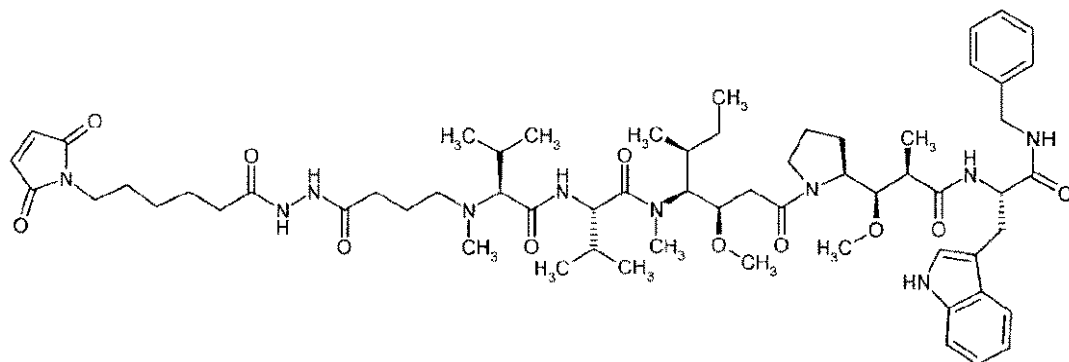
LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.94$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1114$ (M+H)⁺。

【0609】

中間体 160

N- (4- {2- [6- (2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ヘキサノイル] ヒドラジノ} -4-オキソブチル) -N-メチル-L-バリル-N- [(3R, 4S, 5S) -1- { (2S) -2- [(1R, 2R) -3- { [(2S) -1- (ベンジルアミノ) -3- (1H-インドール-3-イル) -1-オキソプロパン-2-イル] アミノ} -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド

【化 5 6 7】



10

20 mg (21 μ mol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{ (2S)-2-[(1R, 2R)-3-{ [(2S)-1-(ベンジルアミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル] アミノ } -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル } -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミドおよび市販の 6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ヘキサンヒドラジドから、中間体 157 で記載の合成と同様にして、標記化合物を調製した。

収量：13 mg (理論値の 52%)

20

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.9$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.92$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1153$ (M+H)⁺。

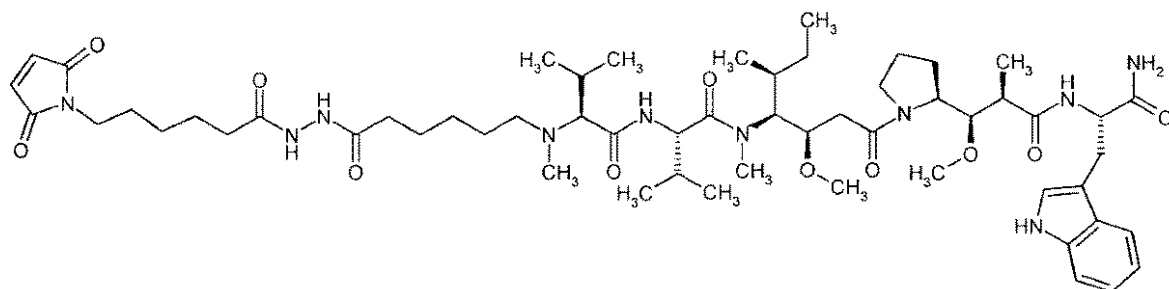
【0610】

中間体 161

N-(6-{2-[6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ヘキサノイル] ヒドラジノ } -6-オキソヘキシル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{ (2S)-2-[(1R, 2R)-3-{ [(2S)-1-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル] アミノ } -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル } -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド

30

【化 5 6 8】



40

N-(5-カルボキシペンチル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{ (2S)-2-[(1R, 2R)-3-{ [(2S)-1-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル] アミノ } -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル } -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミドおよび市販の 6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ヘキサンヒドラジドから、中間体 157 で記載の合成と同様にして、標記化合物を調製した。

収量：0.8 mg (理論値の 16%)

50

HPLC (方法5) : $R_t = 1.6$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.78$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1092$ (M+H)⁺。

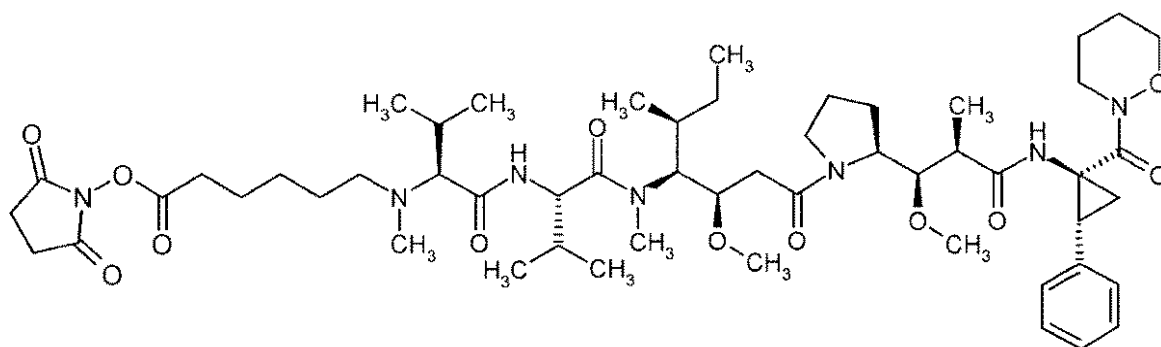
【0611】

中間体162

N- {6- [(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) オキシ] -6-オキソヘキシル} -N-メチル-L-バリル-N- [(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1- { (2S)-2- [(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3- { [(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル] アミノ} -3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド

10

【化569】



20

18 mg (20 μ mol) の N-(5-カルボキシペンチル)-N-メチル-L-バリル-N- [(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1- { (2S)-2- [(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3- { [(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル] アミノ} -3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド (中間体64) を 3.2 ml のジクロロメタンに溶解し、22 mg (190 μ mol) の 1-ヒドロキシピロリジン-2, 5-ジオン、続いて、11 mg (60 μ mol) の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩および 0.24 mg (0.17 μ mol) の DMAP と混合した。RT で 2 時間攪拌後、さらに 22 mg (190 μ mol) の 1-ヒドロキシピロリジン-2, 5-ジオン、11 mg (60 μ mol) の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩および 0.24 mg (0.17 μ mol) の DMAP を添加し、反応混合物を RT でさらに 1 時間攪拌した後、引き続き、減圧下で濃縮を行った。残った残渣を分取 HPLC で精製した。凍結乾燥後、8.2 mg (理論値の 41%) の標記化合物を得た。

30

HPLC (方法5) : $R_t = 2.0$ 分 ;

LC-MS (方法11) : $R_t = 0.9$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1024$ (M+H)⁺。

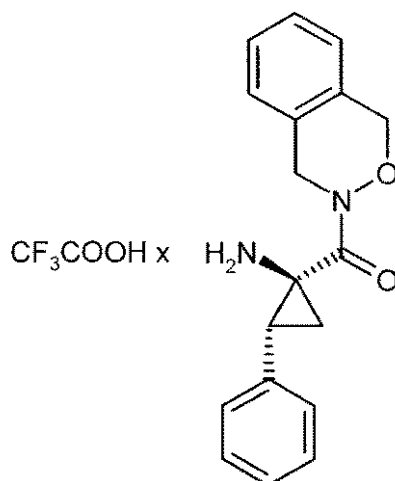
40

【0612】

中間体163

[(1S, 2R)-1-アミノ-2-フェニルシクロプロピル] (1, 4-ジヒドロ-3H-2, 3-ベンゾオキサジン-3-イル) メタノントリフルオロアセタート

【化 5 7 0】



10

最初に、265mg (0.82mmol) のtert-ブチル(1S, 2R)-1-(ヒドロキシカルバモイル)-2-フェニルシクロプロピルカルバマート(出発化合物7)から出発し、文献の方法(H. King, J. Chem. Soc. 1942, 432、を参照)と同様にして、1, 2-ビス(プロモメチル)ベンゼンと反応させることにより、Boc保護tert-ブチル(1S, 2R)-1-(1, 4-ジヒドロ-3H-2, 3-ベンゾオキサジン-3-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピルカルバマート中

20

間体を調製した。

収量：108mg (理論値の34%)

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.3$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 395$ (M+H)⁺。

【0613】

108mg (0.27mmol) のこの中間体を3.7ml のジクロロメタンに溶解し、1.8ml のトリフルオロ酢酸を添加し、混合物をRTで15分間攪拌した。次に、減圧下で濃縮し、残った残渣をジオキサンから凍結乾燥した。112mg の標記化合物を無色の発泡体として、定量的収率で得た。

30

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.7$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 295$ (M+H)⁺。

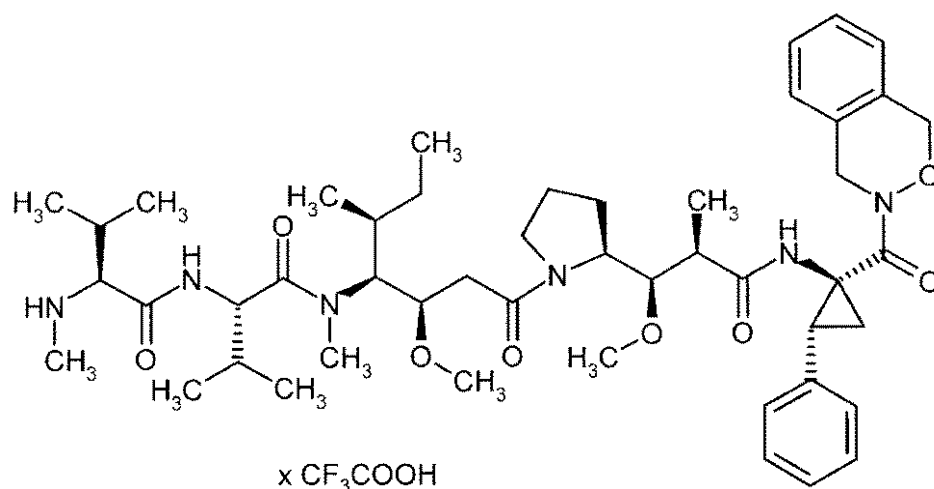
【0614】

中間体 164

N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{ (2S)-2-[(1R, 2R)-3-{ [(1S, 2R)-1-(1, 4-ジヒドロ-3H-2, 3-ベンゾオキサジン-3-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル] アミノ } -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル } -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート

40

【化 5 7 1】



10

166 mg (0.196 mmol) の N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-2-カルボキシ-1-メトキシプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド (中間体 10) を 40 ml の DMF 中に溶解し、80 mg (0.196 mmol) の [(1S, 2R)-1-アミノ-2-フェニルシクロプロピル] (1, 4-ジヒドロ-3H-2, 3-ベンゾオキサジン-3-イル) メタノントリフルオロアセタート (中間体 163)、112 mg (0.294 mmol) の O-(7-アザ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ァート (HATU) および 682 μl (3.9 mmol) の N, N-ジイソプロピルエチルアミンと、連続的に混合した。次いで、混合物を RT で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、溶液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過、濃縮した。残渣を最終的に分取 HPLC で精製した。この方法により、19 mg (理論値の 9%) の Fmoc-保護中間体 N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 4-ジヒドロ-3H-2, 3-ベンゾオキサジン-3-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを得た。

20

30

HPLC (方法 5) : R_t = 1.68 分 ;

LC-MS (方法 1) : R_t = 1.51 分 ; MS (ESI pos) : m/z = 1083 (M+H)⁺。

【0615】

40

19 mg (0.015 mmol) のこの中間体を 4 ml の DMF に溶解した。817 μL の ピペリジンを添加後、反応混合物を RT で 5 分間攪拌し、続いて、減圧下で濃縮を行い、残渣を、最初、ジエチルエーテルで温浸し、その後、分取 HPLC で精製した (溶出剤 : アセトニトリル + 0.1% TFA / 0.1% aq. TFA)。同一画分を合わせて、溶媒を減圧下除去し、残渣をジオキサン/水から凍結乾燥した。12 mg (理論値の 92%) の標記化合物を無色の発泡体として得た。

HPLC (方法 6) : R_t = 2.0 分 ;

LC-MS (方法 1) : R_t = 0.94 分 ; MS (ESI pos) : m/z = 861 (M+H)⁺。

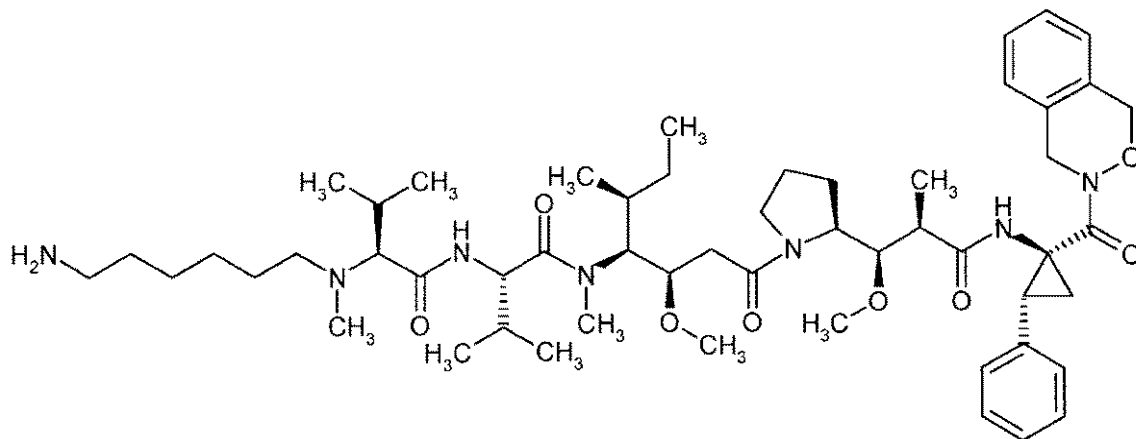
【0616】

50

中間体 165

N-(6-アミノヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 4-ジヒドロ-3H-2, 3-ベンゾオキサジン-3-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化572】



中間体97の調製と同様に、ナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で、ベンジル6-オキソヘキシルカルバマートとともに20mg(0.021mmol)の中間体164を使い、続いて、Z保護基の水素添加脱離を行い(5%パラジウム炭素を触媒とし、メタノール溶媒中で)、標記化合物を調製した。

収量: 4.5mg(2段の反応で理論値の23%)

HPLC(方法12): $R_t = 1.9$ 分;

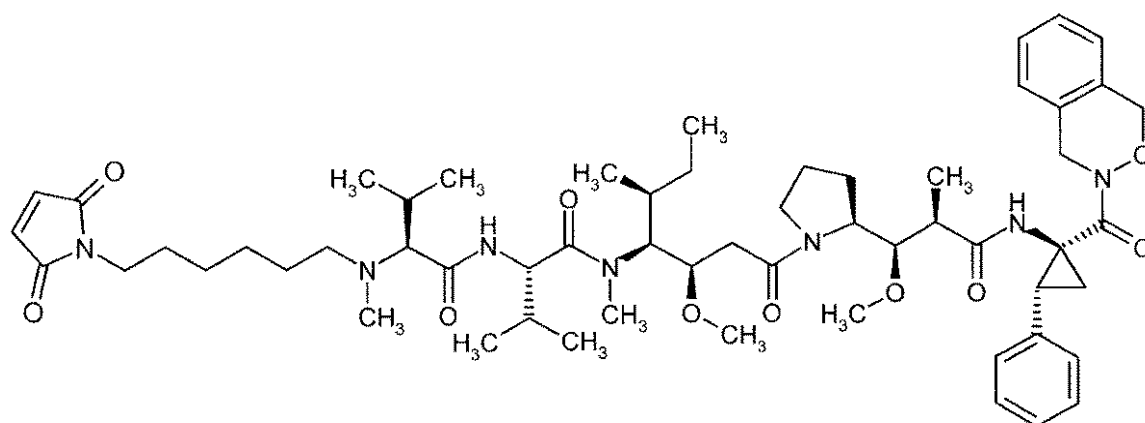
LC-MS(方法1): $R_t = 0.9$ 分; MS(ESI pos): $m/z = 960$ (M+H)⁺。

【0617】

中間体 166

N-[6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキシル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 4-ジヒドロ-3H-2, 3-ベンゾオキサジン-3-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化573】



4. 4 mg (4.5 μ mol) の中間体 165 を 1 ml の 1:1 ジオキサン/水に溶解した後、1 mg (6.8 μ mol) のメチル 2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシラートおよび 50 μ l の飽和ナトリウムヒドロゲンカルボナート水溶液と混合した。反応混合物を RT で 30 分攪拌した後、追加の 50 μ l の飽和ナトリウムヒドロゲンカルボナート水溶液を加え、反応混合物を RT でさらに 15 分間攪拌し、減圧下濃縮した。残った残渣を分取 HPLC で精製した。凍結乾燥後、1 mg (理論値の 21%) の標記化合物を無色の発泡体として得た。

HPLC (方法 12) : $R_t = 2.1$ 分;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.08$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 1040$ ($M+H$)⁺。

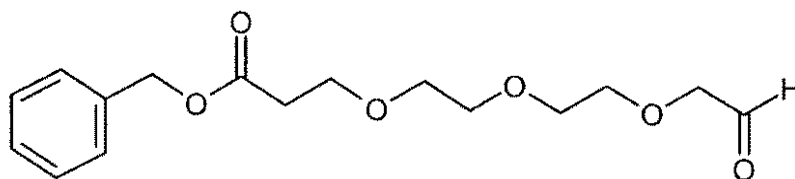
10

【0618】

中間体 167

ベンジル 3- {2- [2- (2-オキソエトキシ) エトキシ] エトキシ} プロパノアート

【化 574】



20

6 g (21.55 mmol) の市販の 3- {2- [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エトキシ} プロパン酸を使い、標準条件下で、最初に、塩化ベンジルおよび炭酸セシウムでエステル化、および、それに続く、三酸化硫黄-ピリジン複合体を使った酸化により、標記化合物を調製した。

収量: 611 mg (2段階の反応で理論値の 10%)

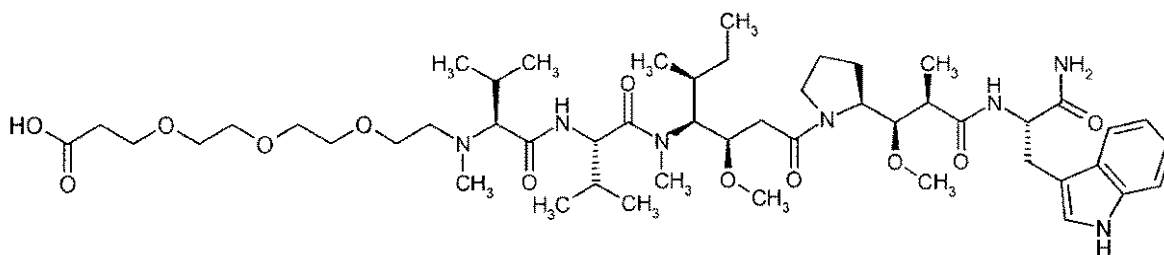
LC-MS (方法 2) : $R_t = 1.69$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 311$ ($M+H$)⁺。

【0619】

中間体 168

N- (2- {2- [2- (2-カルボキシエトキシ) エトキシ] エトキシ} エチル) -N-メチル-L-バリル-N- [(3R, 4S, 5S)-1- { (2S)-2- [(1R, 2R)-3- { [(2S)-1-アミノ-3- (1H-インドール-3-イル) -1-オキソプロパン-2-イル] アミノ} -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド

【化 575】



40

最初に、中間体 69 で記載の合成と同様に、N- [(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル] -N-メチル-L-バリル-N- [(2R, 3S, 4S)-1-カルボキシ-2-メトキシ-4-メチルヘキサン-3-イル] -N-メチル-L-バリンアミド (中間体 4) および N^a- { (2R, 3R)-3-メトキシ-2-メチル-3- [(2S)-ピロリジン-2-イル] プロパノイル} -L-トリプトファンアミドトリフルオロ

50

アセタート（中間体 49）を、O-（7-アザ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ァートの存在下でカップリングさせ、その後、Fmoc 保護基をピペリジンを使って脱離させることにより、アミン化合物 N-メチル-L-バリル-N-〔（3R，4S，5S）-1-〔（2S）-2-〔（1R，2R）-3-〔（2S）-1-アミノ-3-（1H-インドール-3-イル）-1-オキソプロパン-2-イル〕アミノ〕-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル〕ピロリジン-1-イル〕-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル〕-N-メチル-L-バリンアミドをトリフルオロアセタートとして調製した。

【 0 6 2 0 】

25 mg (0.028 mmol) のこの化合物および 17.5 mg (0.06 mmol) の中間体 167 を 2 ml のメタノール中で混合し、12.6 mg (0.14 mmol) のボラン-ピリジン複合体および 2.5 ml の酢酸と混合した。反応混合物を RT で一晩攪拌した。その後、同量のボラン-ピリジン複合体および酢酸を再度加え、反応混合物を RT でさらに 24 時間攪拌した。続いて、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製した。同一画分の濃縮および 1:1 ジオキサン/水からの凍結乾燥後、26.5 mg (理論値の 88%) の Z-保護標記化合物を得た。

H P L C (方法 1 2) : $R_t = 2.04$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.97$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1064$
(M+H) $^{+}$.

【 0 6 2 1 】

25 mg (0.024 mmol) のこの中間体を 10 ml のメタノールに溶解し、10 % パラジウム／活性炭上で、標準水素圧力下、RT で 45 分間、水素化した。次に、触媒を濾別し、溶媒を減圧下除去した。ジオキサンから凍結乾燥後、19.7 mg (理論値の 85 %) の標記化合物を得た。

HPLC (方法 1 2) : $R_f = 1.8$ 分 ;

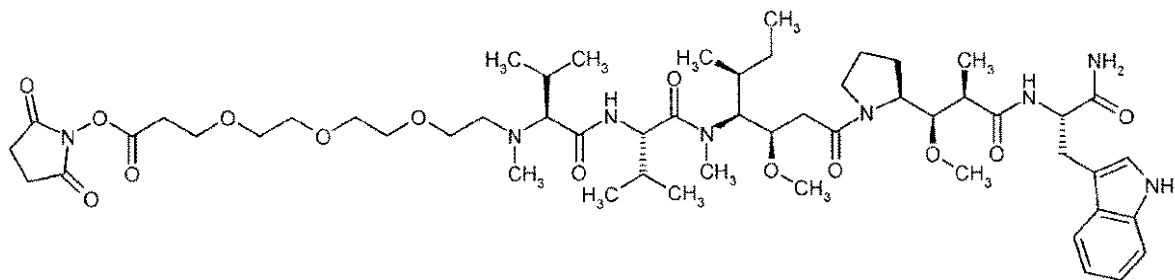
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.83$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 974$ ($M+H$)⁺。

【 0 6 2 2 】

中間体 1 6 9

N- { 2- [2- (2- { 3- [(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) オキシ]
- 3-オキソプロポキシ } エトキシ) エトキシ] エチル } -N-メチル-L-バリル-N
- [(3 R, 4 S, 5 S) -1- { (2 S) -2- [(1 R, 2 R) -3- { [(2 S)
-1-アミノ-3- (1 H-インドール-3-イル) -1-オキソプロパン-2-イル]
アミノ } -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル } -
3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリン
アミド

【化 5 7 6】



10 mg (10 μ mol) の中間体 168 を 3 ml の DMF 中に溶解し、3.5 mg (30 μ mol) の 1-ヒドロキシピロリジン-2, 5-ジオン、続いて、2.4 mg (10 μ mol) の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩および 5 μ l の N, N-ジイソプロピルエチルアミンと混合した。RT で 20 時間攪拌後、8 mg (0.02 μ mol) の HATU を加え、反応混合物を再度 RT で一晩攪拌した。

後、減圧下濃縮した。残った残渣を分取HPLCで精製した。ジオキサンから凍結乾燥後、8.6mg（理論値の64%）の標記化合物を得た。

HPLC（方法12）：R_t = 1.9分；

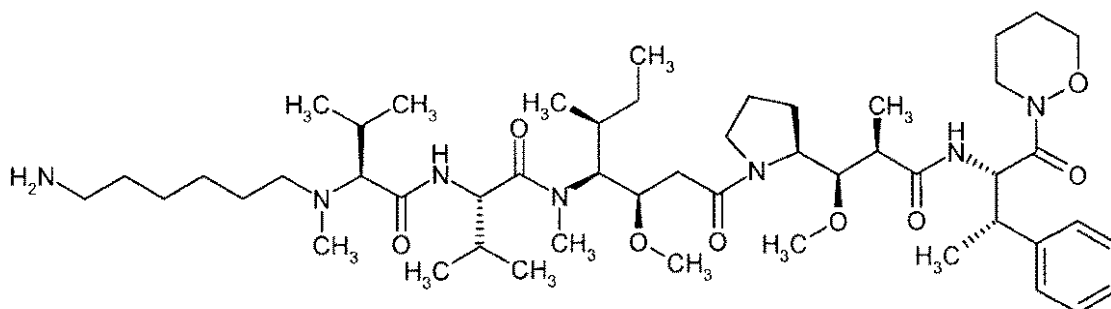
LC-MS（方法11）：R_t = 0.81分；MS（ESI pos）：m/z = 1071（M+H）⁺。

【0623】

中間体170

N-（6-アミノヘキシル）-N-メチル-L-バリル-N-〔（3R, 4S, 5S）-3-メトキシ-1-〔（2S）-2-〔（1R, 2R）-1-メトキシ-2-メチル-3-〔〔（2S, 3S）-1-（1, 2-オキサジナン-2-イル）-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル〕アミノ〕-3-オキソプロピル〕ピロリジン-1-イル〕-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル〕-N-メチル-L-バリンアミド

【化577】



26mg（0.028mmol）の中間体15から出発して、2段階反応の中間体101と同様に、標記化合物を調製した。

収量：16.7mg（2段階で理論値の63%）

HPLC（方法12）：R_t = 1.9分；

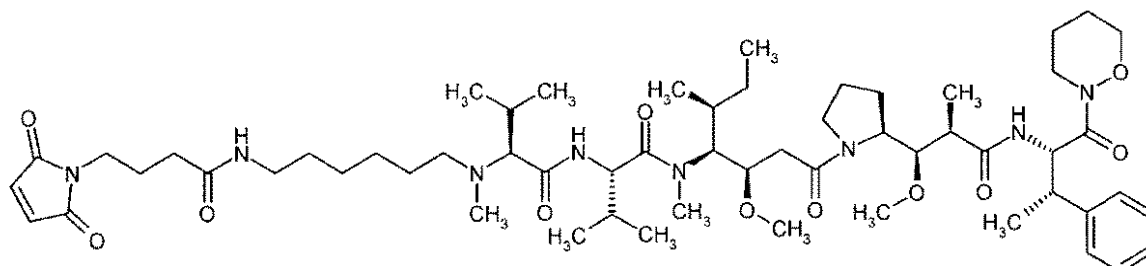
LC-MS（方法1）：R_t = 0.81分；MS（ESI pos）：m/z = 914（M+H）⁺。

【0624】

中間体171

N-（6-〔〔4-（2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル）ブタンイル〕アミノ〕ヘキシル）-N-メチル-L-バリル-N-〔（3R, 4S, 5S）-3-メトキシ-1-〔（2S）-2-〔（1R, 2R）-1-メトキシ-2-メチル-3-〔〔（2S, 3S）-1-（1, 2-オキサジナン-2-イル）-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル〕アミノ〕-3-オキソプロピル〕ピロリジン-1-イル〕-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル〕-N-メチル-L-バリンアミド

【化578】



6.7mg（7.3μmol）の中間体170から形成された化合物および3mg（14.7μmol）の市販の4-（2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル）ブタン酸を2mlのDMFに溶解し、5.6mg（14.7μmol）のO-（7-アザ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ァート (HATU) および 2 μl の N, N-ジイソプロピルエチルアミンと混合した。混合物を RT で 30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製した。同一画分を合わせて、溶媒を減圧下除去した後、残渣をジオキサンから凍結乾燥した。この結果、4.5 mg (理論値の 56%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法 12) : $R_t = 2.0$ 分 ;

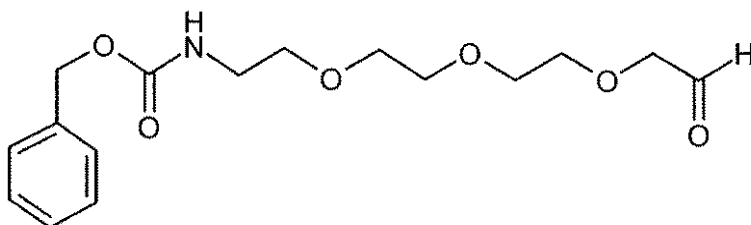
LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.12$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1079$ (M+H)⁺。

【0625】

中間体 172

ベンジル 2- {2- [2- (2-オキソエトキシ) エトキシ] エトキシ} エチルカルバマート

【化 579】



市販の 2- {2- [2- (2-アミノエトキシ) エトキシ] エタノール} から、標準条件下で、最初、Z 保護基を導入し、その後、三酸化硫黄-ピリジン複合体で酸化することにより標記化合物を調製した。

HPLC (方法 12) : $R_t = 1.4$ 分 ;

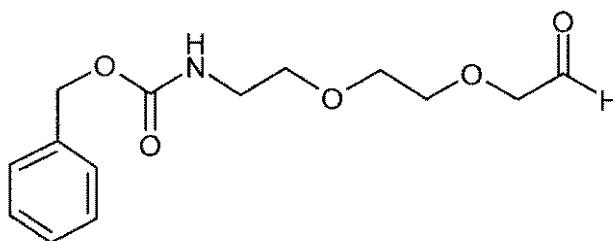
LC-MS (方法 11) : $R_t = 0.65$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 326$ (M+H)⁺。

【0626】

中間体 173

ベンジル {2- [2- (2-オキソエトキシ) エトキシ] エチルカルバマート

【化 580】



中間体 172 と同様に、市販の 2- [2- (2-アミノエトキシ) エタノール} から、標準条件下で、最初に、Z 保護基を導入し、その後、三酸化硫黄-ピリジン複合体を使って酸化することにより、標記化合物を調製した。

HPLC (方法 12) : $R_t = 1.3$ 分 ;

LC-MS (方法 11) : $R_t = 0.68$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 282$ (M+H)⁺。

【0627】

中間体 174

N- (2- {2- [2- (2-アミノエトキシ) エトキシ] エトキシ} エチル) -N-メチル-L-バリル-N- [(3R, 4S, 5S) -3-メトキシ-1- { (2S) -2- [(1R, 2R) -1-メトキシ-2-メチル-3- { [(1S, 2R) -1- (1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル) -2-フェニルシクロプロピル] アミノ} -3

10

20

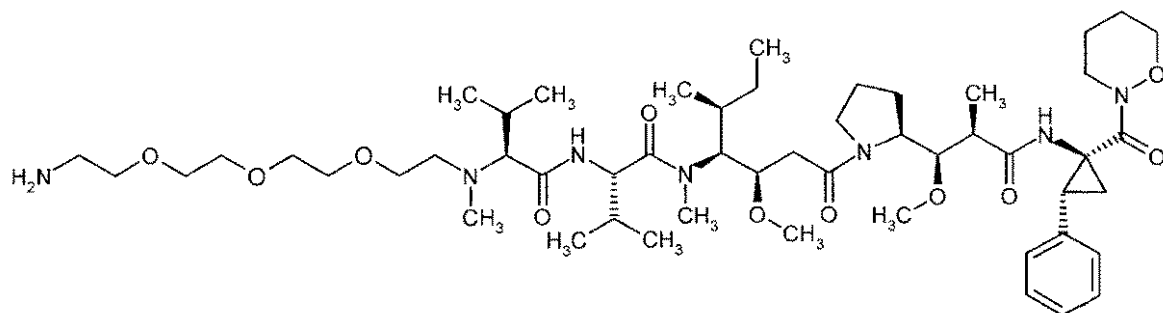
30

40

50

ーオキソプロピル] ピロリジンー1ーイル}ー5ーメチルー1ーオキソヘプタンー4ーイル]ーNーメチルーLーバリンアミド

【化581】



10

中間体167の調製と同様に、ボランーピリジン複合体の存在下で、ベンジル2- {2- [2- (2-オキソエトキシ) エトキシ] エトキシ} エチルカルバマートを使って、47mg (0.05mmol) の中間体16を還元的アミノ化した。その後、5%パラジウム炭素を触媒として、メタノール溶媒中で水素添加を行うことによりZ保護基を除去し、38mg (2段階反応で理論値の66%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法5) : $R_t = 1.7$ 分;

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.8$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 988$ ($M + H$)⁺。 20

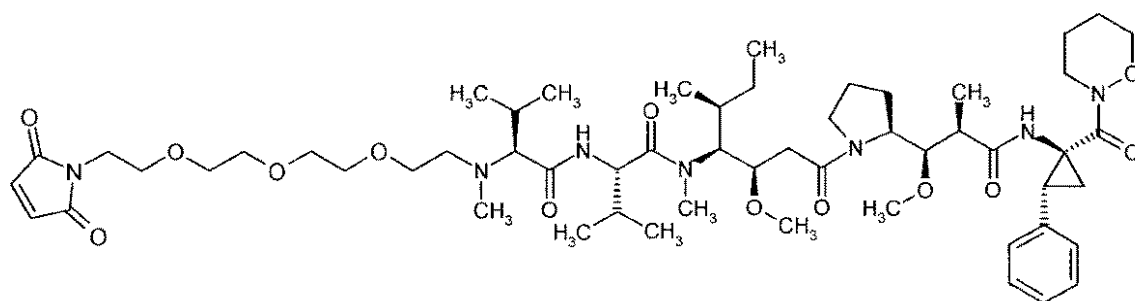
【0628】

中間体175

N- [2- (2- {2- [2- (2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) エトキシ] エトキシ} エトキシ) エチル]ーNーメチルーLーバリンーNー [(3R, 4S, 5S)ー3ーメトキシ-1- { (2S)ー2- [(1R, 2R)ー1ーメトキシ-2ーメチルー3- { [(1S, 2R)ー1- (1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)ー2-フェニルシクロプロピル] アミノ}ー3-オキソプロピル] ピロリジンー1-イル}ー5-メチルー1-オキソヘプタンー4-イル]ーNーメチルーLーバリンアミド

30

【化582】



40

34mg (0.03mmol) の中間体174から出発して、中間体166と同様に、調製した。

収量: 8.3mg (理論値の23%)

HPLC (方法5) : $R_t = 1.9$ 分;

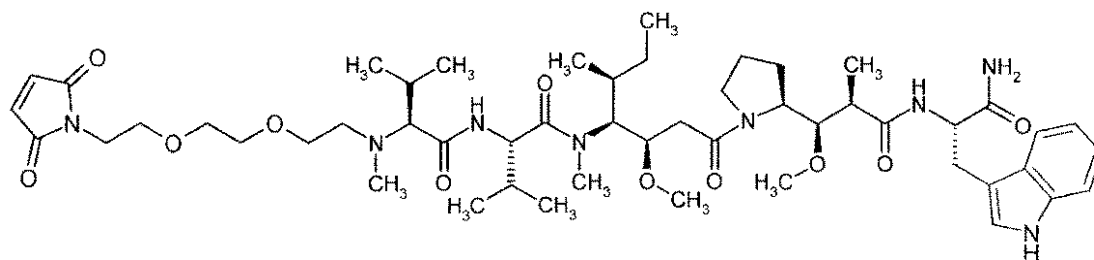
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.97$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 1068$ ($M + H$)⁺。

【0629】

中間体176

N- (2- {2- [2- (2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) エトキシ] エトキシ} エチル)ーNーメチルーLーバリンーNー [(3R, 4S 50

, 5 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [(1 R, 2 R) - 3 - { [(2 S) - 1 - アミノ - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] アミノ } - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリニンアミド
【化 5 8 3】



10

中間体 1 7 4 および 1 7 5 と同様に、中間体 1 7 3 を使った中間体 1 6 の還元的アミノ化から出発して、続いて、脱保護およびマレイミドの形成により調製した。

HPLC (方法 1 2) : $R_t = 1.8$ 分 ;

LC-MS (方法 1 1) : $R_t = 0.8$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 981$ ($M+H$)⁺。

【0 6 3 0】

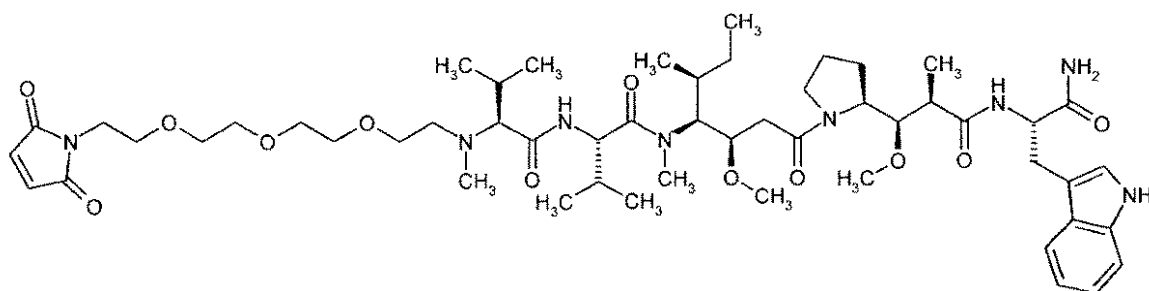
20

中間体 1 7 7

N - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) エトキシ] エトキシ } エトキシ) エチル] - N - メチル - L - バリル - N - [(3 R, 4 S, 5 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [(1 R, 2 R) - 3 - { [(2 S) - 1 - アミノ - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] アミノ } - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリニンアミド

【化 5 8 4】

30



中間体 1 7 4 および 1 7 5 と同様に、中間体 1 7 2 を使った中間体 1 6 の還元的アミノ化から出発して、続いて、脱保護およびマレイミドの形成により調製した。

40

HPLC (方法 1 2) : $R_t = 1.9$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.86$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1025$ ($M+H$)⁺。

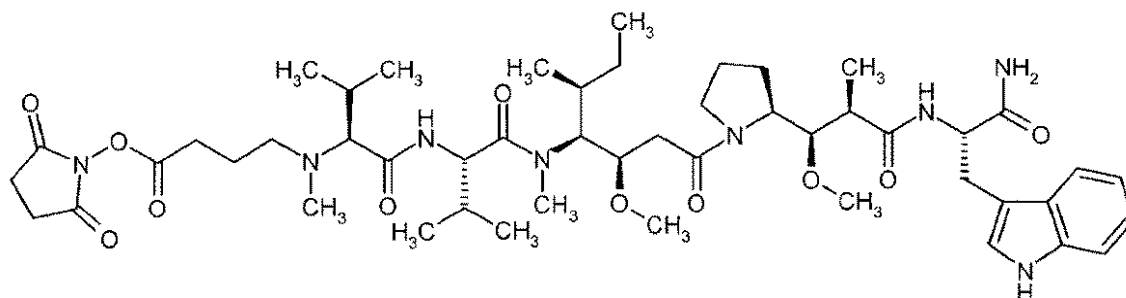
【0 6 3 1】

中間体 1 7 8

N - { 4 - [(2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ] - 4 - オキソブチル } - N - メチル - L - バリル - N - [(3 R, 4 S, 5 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [(1 R, 2 R) - 3 - { [(2 S) - 1 - アミノ - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] アミノ } - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 -

50

イル] -N-メチル-L-バリンアミド
【化585】



10

中間体162と同様に、6mgの中間体82から出発して、調製を行った。

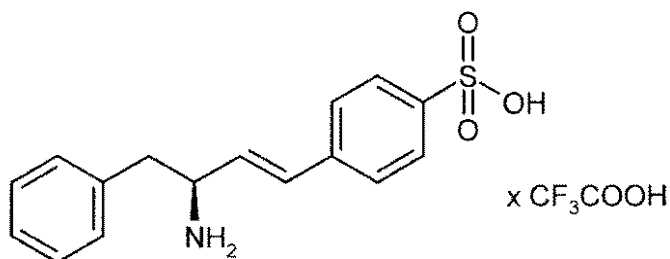
LC-MS（方法1）： $R_t = 0.82$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 953$ （ $M+H$ ）⁺。

【0632】

中間体179

4-[(1E, 3S)-3-アミノ-4-フェニルブタ-1-エン-1-イル]ベンゼンスルホン酸トリフルオロアセタート

【化586】



20

13.6mg（0.06mmol）のパラジウム（II）アセタート、469mg（1.46mmol）のカリウム4-ヨードベンゼンスルホナート、300mg（1.21mmol）の（S）-tert-ブチル1-フェニルブタ-3-エン-2-イルカルバマート、16.5mg（0.12mmol）のフェニル尿素および167.6mg（1.21mmol）の炭酸カリウムの、7.5mlのDMF中混合物を、マイクロ波を使って160℃で15分間加熱した。その後、粗生成物を分取HPLCで直接精製した。これにより、31%のBOC保護化合物および69%の遊離アミンからなる312mgの混合物を得た。

30

【0633】

次に、この混合物を、30mlのジクロロメタンに溶解し、1mlのトリフルオロ酢酸と混合し、RTで20時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣をジエチルエーテルと共に攪拌し、形成された析出物を吸引により濾別し、ジエチルエーテルで洗浄した。これにより、200mg（理論値の62%）の標記化合物を得た。

40

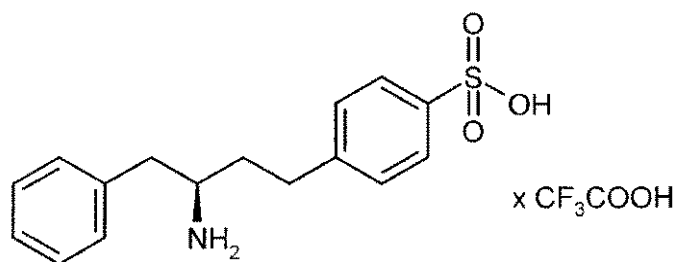
LC-MS（方法11）： $R_t = 0.44$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 304$ （ $M+H$ ）⁺。

【0634】

中間体180

4-[(3R)-3-アミノ-4-フェニルブチル]ベンゼンスルホン酸

【化 5 8 7】



100 mg (0.25 mmol) の 4-[(1E, 3S)-3-アミノ-4-フェニルブター-1-エン-1-イル] ベンゼンスルホン酸トリフルオロアセタート を 10 ml の酢酸および数滴の DMF と水中に懸濁し、70 mg (0.07 mmol) のパラジウム炭素 (10%) と混合し、水素圧力 2.2 bar 下で 24 時間水素化した。溶液を濾過し、濾液を分取 HPLC で精製した。29 mg (76% 純度、理論値の 21%) の生成物を得た。

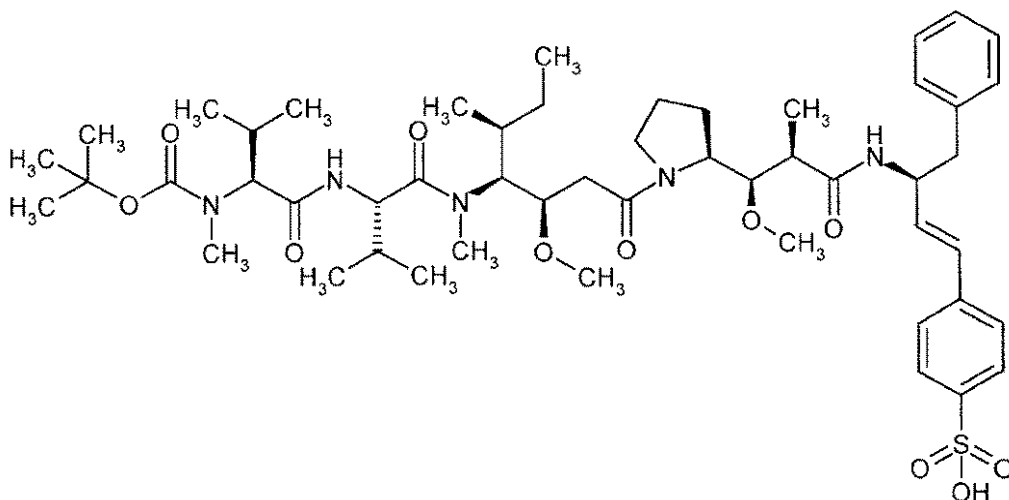
LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.46$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 306$ ($M+H$)⁺。

【0635】

中間体 181

N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(2S, 3E)-1-フェニル-4-(4-スルホフェニル)ブター-3-エン-2-イル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 5 8 8】



90 mg (0.13 mmol) の N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-2-カルボキシ-1-メトキシプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドの、4 ml の DMF 中溶液に、60 mg (0.16 mmol) の HATU および 69 μ l の (0.39 mmol) ヒューニツヒ塩基を加えた。反応混合物を RT で 30 分間攪拌した後、60.3 mg (0.13 mmol) の 4-[(1E, 3S)-3-アミノ-4-フェニルブター-1-エン-1-イル] ベンゼンスルホン酸トリフルオロアセタート と混合した。一晩攪拌後、反応混合物を分取 HPLC で精製した。この結果、標記化合物および脱保護済みのアミンからなる 44 : 56 混合物の 127 mg を得た。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.21$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 971$ (

$M+H)^+$; $R_t = 0.84$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 871$ ($M+H)^+$ (脱保護化合物)。

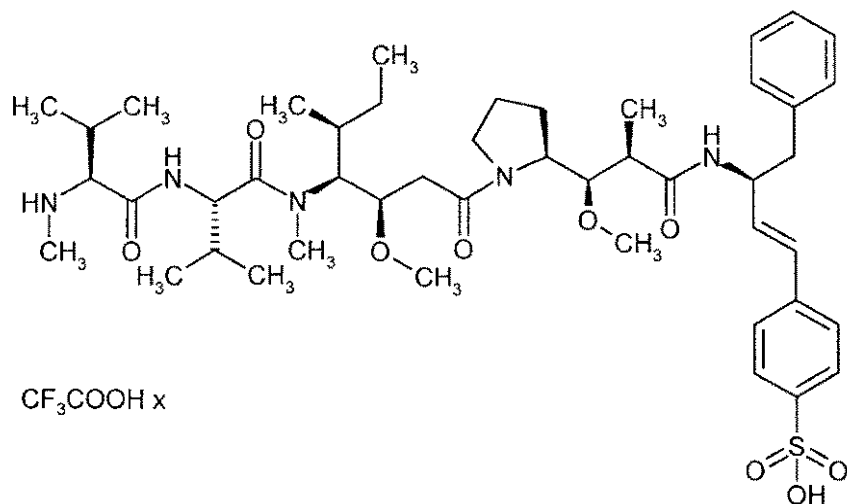
【0636】

中間体182

N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(2S, 3E)-1-フェニル-4-(4-スルホフェニル)ブタ-3-エン-2-イル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート

【化589】

10



20

90 mg の中間体180を4.6 ml のジクロロメタンに溶解し、0.92 ml のトリフルオロ酢酸を添加した。反応混合物をRTで30分間攪拌後、濃縮した。得られた粗生成物を分取HPLCで精製した。

91 mg (理論値の98%)の目的化合物を得た。

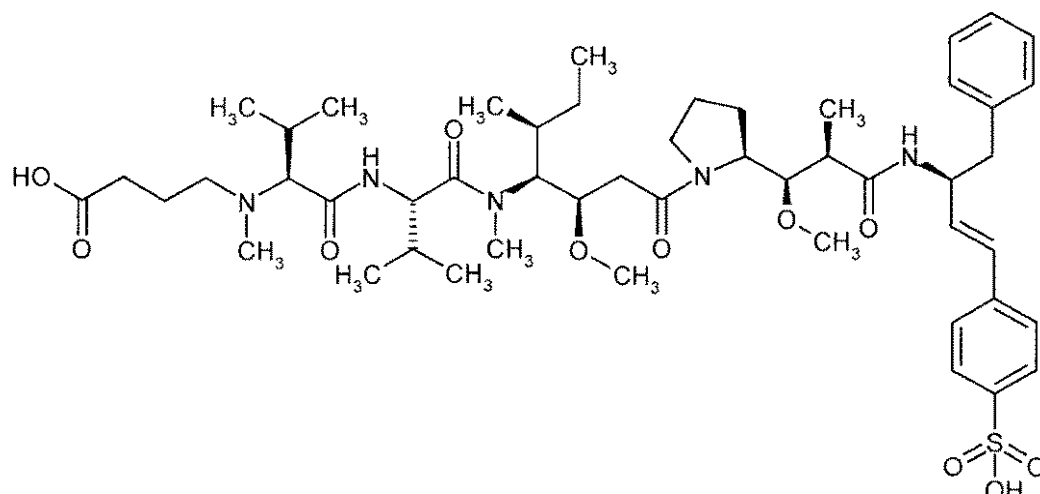
LC-MS (方法1): $R_t = 0.85$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 871$ ($M+H)^+$ 。 30

【0637】

中間体183

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(2S, 3E)-1-フェニル-4-(4-スルホフェニル)ブタ-3-エン-2-イル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 5 9 0】



10

16.7 μ l (0.03 mmol) の15%スクシンアルデヒド水溶液を、最初に943 μ lのメタノールに加え、17mg (0.02 mmol) のN-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(2S, 3E)-1-フェニル-4-(4-スルホフェニル)ブタ-3-エン-2-イル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート(中間体181)および1.1 μ l (0.02 mmol)の酢酸と混合した。反応混合物をRTで5分間攪拌後、2.9 μ l (0.02 mmol)のボラン-ピリジン複合体を加えた。1時間後、追加のそれぞれ2当量のスクシンアルデヒド、酢酸およびボラン-ピリジン複合体を加え、混合物をRTで20時間攪拌した。次に、反応混合物を分取HPLCで精製した。この結果、20mg (83%純度、理論値の80%)の標記化合物を得た。

20

LC-MS(方法1): R_t = 0.87分; MS(ESI pos): m/z = 957 ($M+H$)⁺。

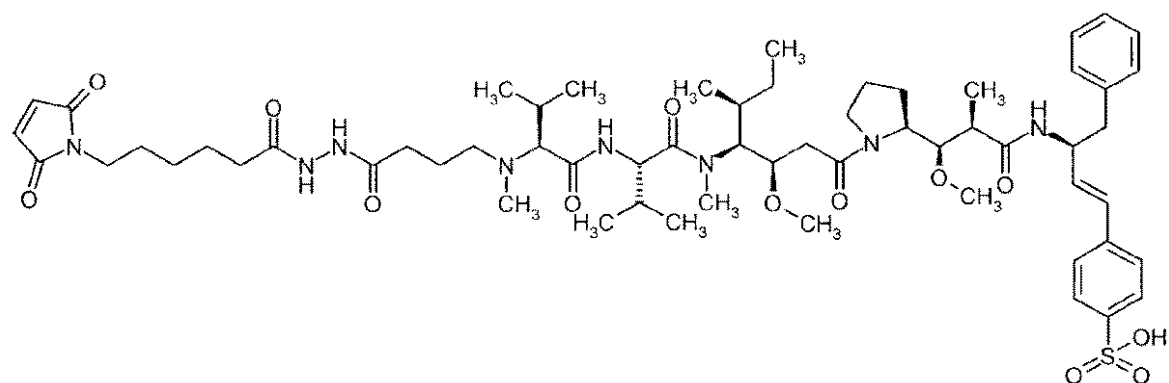
【0638】

30

中間体184

N-(4-{2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(2S, 3E)-1-フェニル-4-(4-スルホフェニル)ブタ-3-エン-2-イル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 5 9 1】



40

50

8 mg (7.5 μmol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(2S, 3E)-1-フェニル-4-(4-スルホフェニル)ブタ-3-エン-2-イル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド、2.8 mg (8.2 μmol) の 6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサンヒドラジドトリフルオロアセタート、3.4 mg (9 μmol) の HATU および 3.9 μl の ヒューニッヒ塩基を 0.77 ml の DMF 中、RT で 20 時間攪拌した。その後、反応混合物を分取 HPLC で精製し、3 mg (理論値の 31%) の標記化合物を得た。

10

LC-MS (方法 1): $R_t = 0.90$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 1164$ ($M+H$)⁺。

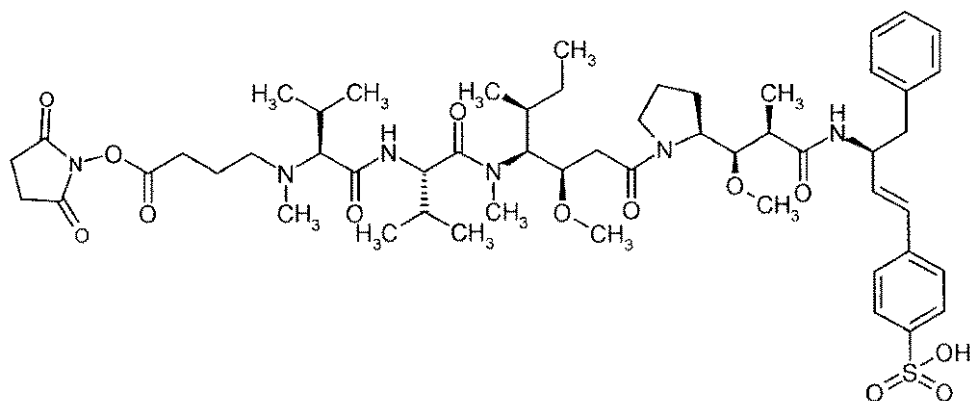
【0639】

中間体 185

N-{4-[(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]-4-オキソブチル}-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(2S, 3E)-1-フェニル-4-(4-スルホフェニル)ブタ-3-エン-2-イル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

20

【化592】



30

8 mg (7.5 μmol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(2S, 3E)-1-フェニル-4-(4-スルホフェニル)ブタ-3-エン-2-イル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドの、2 ml の DMF 中溶液に、8.6 mg (74.8 μmol) の N-ヒドロキシスクシンイミド、8.5 mg (22.4 μmol) の EDCI および 0.1 mg (0.75 μmol) の DMAPI を加えた。反応混合物を RT で 20 時間攪拌後、1.3 μl (7.5 μmol) の ヒューニッヒ塩基を加え、混合物を 1 時間攪拌した。その後、反応混合物を分取 HPLC で精製した。2.6 mg (72% 純度、理論値の 21%) の標記化合物を得た。

40

LC-MS (方法 1): $R_t = 0.89$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 1054$ ($M+H$)⁺。

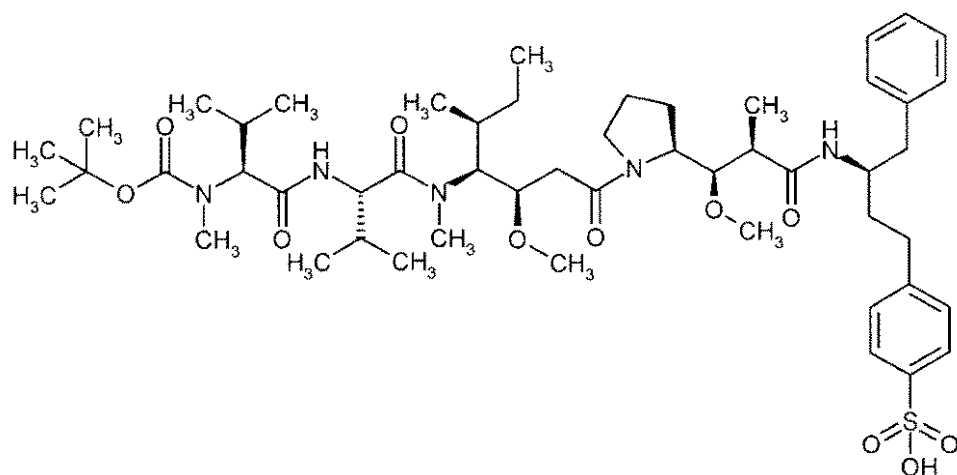
【0640】

中間体 186

N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2

50

ーメチルー3ーオキソー3ー{[(2R)ー1ーフェニルー4ー(4ースルホフェニル)ブタンー2ーイル]アミノ}プロピル]ピロリジンー1ーイル}ー5ーメチルー1ーオキソヘプタンー4ーイル]ーNーメチルーLーバリンアミド
【化593】



10

43 mg (0.06 mmol) のN-(tert-ブトキシカルボニル)ーNーメチルーLーバリンーNー[(3R, 4S, 5S)ー1ー{(2S)ー2ー[(1R, 2R)ー2ーカルボキシー1ーメトキシプロピル]ピロリジンー1ーイル}ー3ーメトキシー5ーメチルー1ーオキソヘプタンー4ーイル]ーNーメチルーLーバリンアミドの、1.9 ml のDMF中溶液に、29 mg (0.07 mmol) のHATUおよび33 μ l (0.19 mmol) のヒューニツヒ塩基を加えた。反応混合物をRTで30分攪拌した後、29 mg (0.07 mmol) の4ー[(3R)ー3ーアミノー4ーフェニルブチル]ベンゼンスルホン酸トリフルオロアセタートと混合した。一晚攪拌後、反応混合物を分取HPLCで精製した。この結果、標記化合物および脱保護済みのアミンからなる58 mgの45 : 55混合物を得た。

20

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.09$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 973$ ($M+H$)⁺ ; $R_t = 0.87$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 873$ ($M+H$)⁺ (脱保護化合物)。

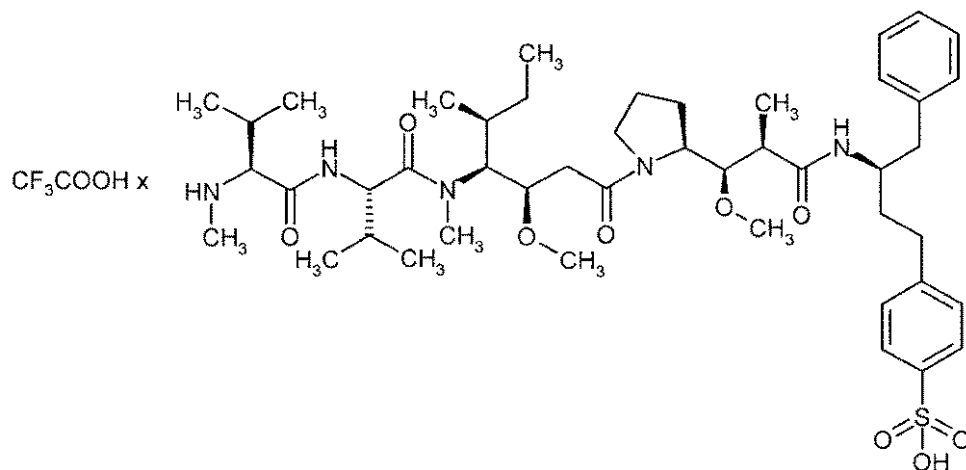
30

【0641】

中間体187

NーメチルーLーバリンーNー[(3R, 4S, 5S)ー3ーメトキシー1ー{(2S)ー2ー[(1R, 2R)ー1ーメトキシー2ーメチルー3ーオキソー3ー{[(2R)ー1ーフェニルー4ー(4ースルホフェニル)ブタンー2ーイル]アミノ}プロピル]ピロリジンー1ーイル}ー5ーメチルー1ーオキソヘプタンー4ーイル]ーNーメチルーLーバリンアミドトリフルオロアセタート

【化 5 9 4】



10

58 mg の中間体 186 を 4.1 ml のジクロロメタンに溶解し、0.41 ml のトリフルオロ酢酸を加え、混合物を RT で 30 分間攪拌した。減圧下濃縮後、粗生成物を分取 HPLC で精製した。

50 mg (90% 純度、理論値の 85%) の標記化合物を得た。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.87$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 873$ ($M+H$)⁺。

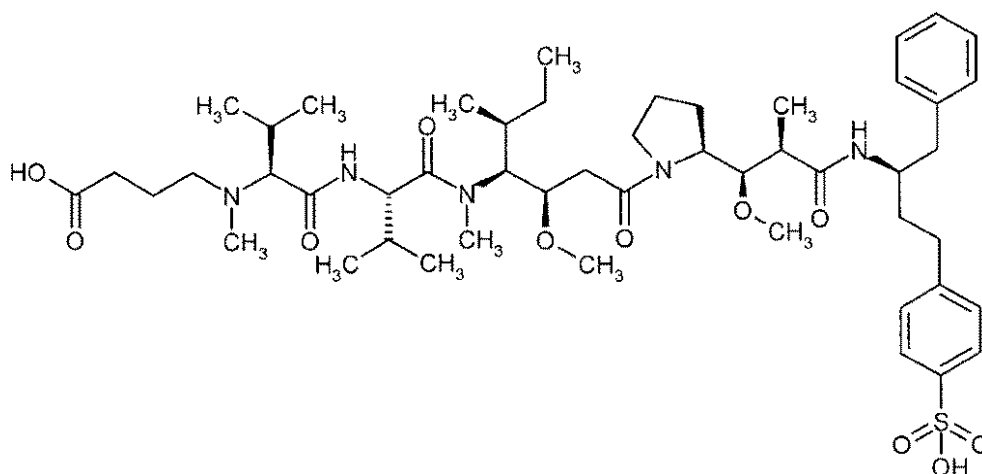
20

【0 6 4 2】

中間体 188

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(2R)-1-フェニル-4-(4-スルホフェニル)ブタン-2-イル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 5 9 5】



30

40

171 μl (0.26 mmol) の 15% のスクシナルデヒド水溶液を、最初に、2.5 ml のメタノールに加え、50 mg (0.05 mmol) の N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(2R)-1-フェニル-4-(4-スルホフェニル)ブタン-2-イル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタートおよび 11.6 μl (0.2 mmol) の酢酸と混合した。反応混合物を R

50

Tで5分間攪拌後、30 μ l (0.24 mmol) のボランーピリジン複合体を加えた。24時間攪拌後、追加の当量のボランーピリジン複合体を加え、混合物をさらに2時間攪拌した。その後、反応混合物を分取HPLCで精製し、40 mg (90%純度、理論値の66%) の標記化合物を得た。

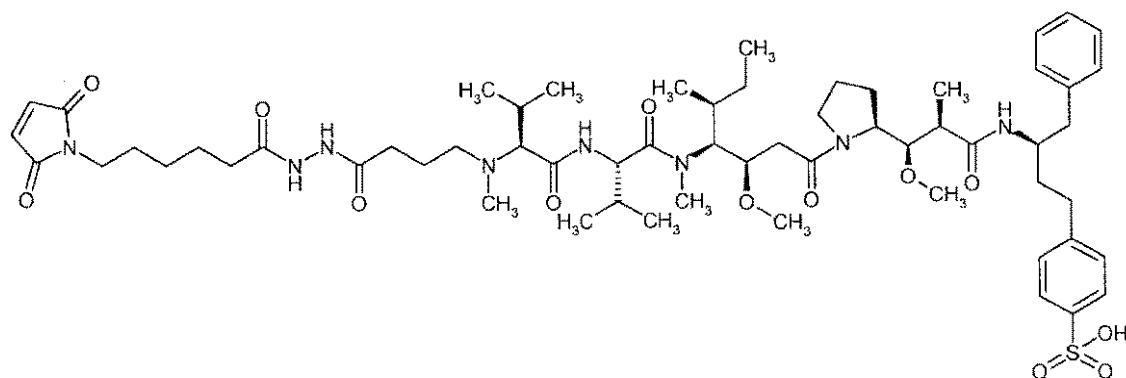
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.91$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 959$ (M+H)⁺。

【0643】

中間体189

N-(4-{2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(2R)-1-フェニル-4-(4-スルホフェニル)ブタン-2-イル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化596】



10 mg (9.3 μ mol) のN-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(2R)-1-フェニル-4-(4-スルホフェニル)ブタン-2-イル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド、3.5 mg (10.3 μ mol) の6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノヒドラジドトリフルオロアセタート、4.3 mg (11.2 μ mol) のHATUおよび4.9 μ l (28 μ mol) のヒューニツヒ塩基を1 mlのDMF中、RTで20時間攪拌した。その後、反応混合物を分取HPLCで精製し、4.2 mg (92%純度、理論値の33%) の標記化合物を得た。

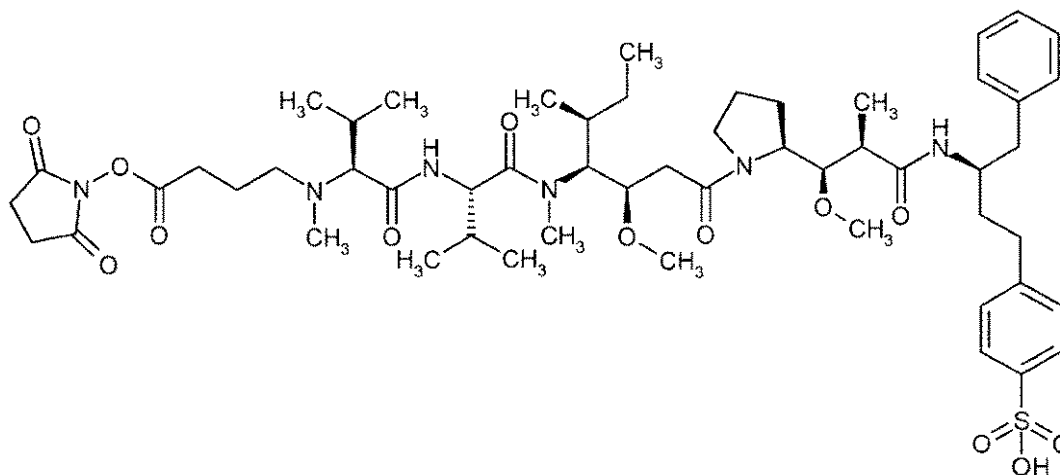
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.91$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 1166$ (M+H)⁺。

【0644】

中間体190

N-{4-[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]}-4-オキソブチル-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(2R)-1-フェニル-4-(4-スルホフェニル)ブタン-2-イル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 5 9 7】



10

10 mg (9.3 μ mol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(2R)-1-フェニル-4-(4-スルホフェニル)ブタン-2-イル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘブタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドの、2.5 ml の DMF 中溶液に、10.7 mg (93 μ mol) の N-ヒドロキシスクシンイミド、10.6 mg (28 μ mol) の EDCI および 0.12 mg (0.9 μ mol) の DMAP を加えた。反応混合物を RT で 20 時間攪拌した後、分取 HPLC で精製し、3.8 mg (72% 純度、理論値の 25%) の標記化合物を得た。

20

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.90$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1055$ (M+H)⁺。

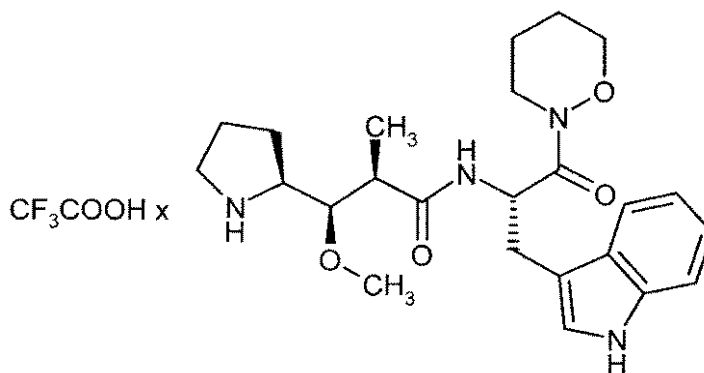
【0 6 4 5】

中間体 191

(2R, 3R)-N-[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1,2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]-3-メトキシ-2-メチル-3-[(2S)-ピロリジン-2-イル]プロパンアミドトリフルオロアセター

30

【化 5 9 8】



40

化合物 1 および (2S)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1,2-オキサジナン-2-イル)プロパン-1-オントリフルオロアセター (中間体 99) から出発して、2 段階全体にわたり中間体 7 の合成と同様にして、標記化合物を調製した。

2 段階全体での収量 : 62 mg (理論値の 67%)

HPLC (方法 6) : $R_t = 1.65$ 分 ;

50

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.7$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 443$ ($M+H$)⁺。

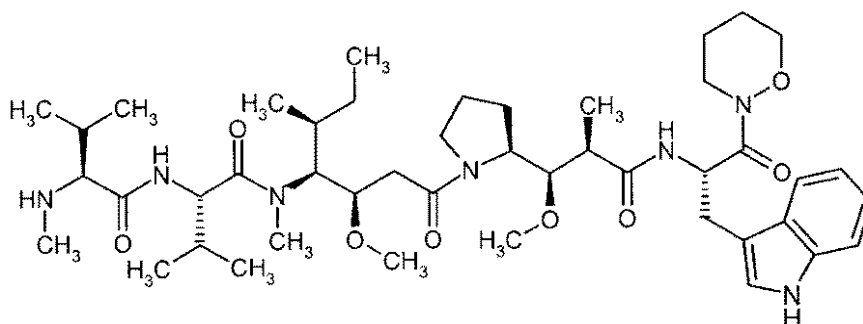
【0646】

中間体192

N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化599】

10



20

1015 mg (1.59 mmol) の N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリル-N-[(2R, 3S, 4S)-1-カルボキシ-2-メトキシ-4-メチルヘキサン-3-イル]-N-メチル-L-バリンアミド (中間体4) を 50 ml の DMF 中に溶解し、654 mg (2.39 mmol) の 2-プロモ-1-エチルピリジニウムテトラフルオロボラート (BEP) および 2.8 ml の N, N-ジイソプロピルエチルアミンと混合し、RT で 10 分間攪拌した。その後、1083 mg (1.75 mmol) の (2R, 3R)-N-[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]-3-メトキシ-2-メチル-3-[(2S)-ピロリジン-2-イル]プロパンアミドトリフルオロアセタート (中間体191) を加え、混合物を RT で 30 分間超音波洗浄機で処理した。次に、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を 300 ml の酢酸エチルに溶解した。有機相を 5% クエン酸水溶液および 5% ナトリウムヒドロゲンカルボナート水溶液で続けて洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過、濃縮した。得られた粗生成物 (1684 mg) を、さらに精製せずに、20 ml のアセトニトリルに溶解し、2 ml のピペリジンを加え、反応混合物を RT で 10 分間攪拌した。その後、混合物を減圧下濃縮し、残渣をジエチルエーテルと混合した。溶媒を蒸発させて再度濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶出剤: 15:1:0.1 → 15:2:0.2 ジクロロメタン/メタノール/17% 水性のアンモニア溶液) で精製した。同一画分を合わせて、溶媒を減圧下除去し、残渣をアセトニトリル/水から凍結乾燥し、895 mg (2段階反応合わせて 67%) の標記化合物を得た。

30

40

HPLC (方法12) : $R_t = 1.8$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.84$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 840$ ($M+H$)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 10.8$ (d, 1H), 8.3 および 8.05 (2d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.15 および 7.08 (2s, 1H), 7.05-6.9 (m, 2H), 5.12 および 4.95 (2m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.1-3.8 (m, 4H), 3.75 (d, 1H), 3.23, 3.18, 3.17, 3.12, 2.95 および 2.88 (6s, 9H), 3.1-3.0 および 2.85 (2m, 2H), 2.65 (d, 1H), 2.4-2.2 (m, 3H), 2.15 (m, 3H)

50

, 1.95 (br. m, 2H), 1.85–0.8 (br. m, 11H), 1.08 および 1.04 (2d, 3H), 0.9–0.75 (m, 15H), 0.75–0.65 (dd, 3H) [これ以外のシグナルは、H₂O ピークで隠された]。

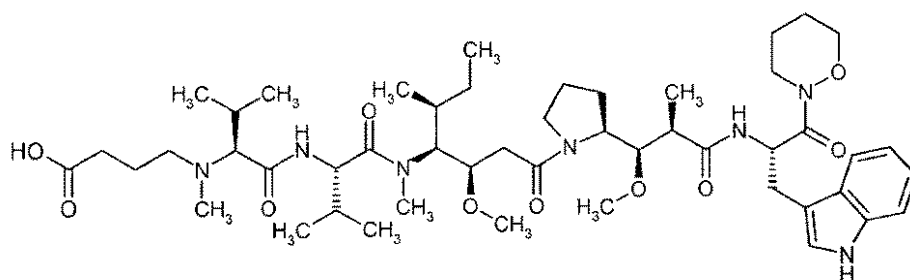
【0647】

中間体 193

N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

10

【化600】



20

50mg (0.052mmol) の N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド (中間体 192) および 204 μl の 15% の 4-オキソブタン酸水溶液を 2ml のメタノール中で混合し、23.4mg (0.252mmol) のボラン-ピロリジン複合体および 6 μl の酢酸を混合した。反応混合物を RT で一晩攪拌した。続いて、減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製した。同一画分の濃縮後、38mg (理論値の 78%) の標記化合物を得た。

30

HPLC (方法 5): R_t = 1.7 分;

LC-MS (方法 9): R_t = 4.7 分; MS (ESI pos): m/z = 926 (M+H)⁺。

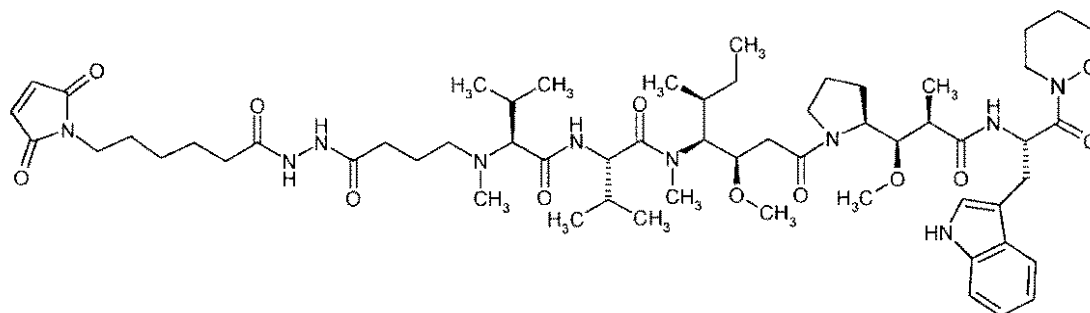
【0648】

中間体 194

N-(4-{2-[6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

40

【化 6 0 1】



10

10 mg (11 μ mol) の N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{ (2S)-2-[(1R, 2R)-3-{ [(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル] アミノ }-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル }-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドおよび市販の 6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ヘキサニドヒドラジドから、中間体 157 で記載の合成と同様にして、この化合物を調製した。

収量：4.4 mg (理論値の 35%)

20

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.8$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.90$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1133$ (M+H)⁺。

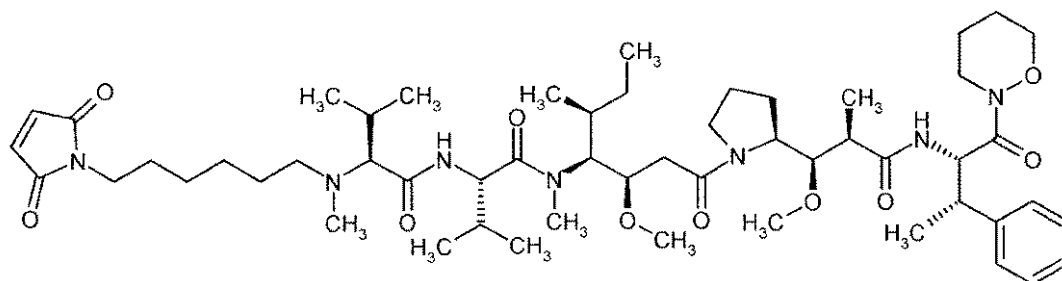
【0649】

中間体 195

N-[6-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ヘキシル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{ (2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{ [(2S, 3S)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル] アミノ }-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル }-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

30

【化 6 0 2】



40

9 mg (0.010 mmol) の中間体 170 から出発して、中間体 166 と同様にして、この化合物を調製した。

収量：1.1 mg (理論値の 10%)

HPLC (方法 12) : $R_t = 2.0$ 分 ;

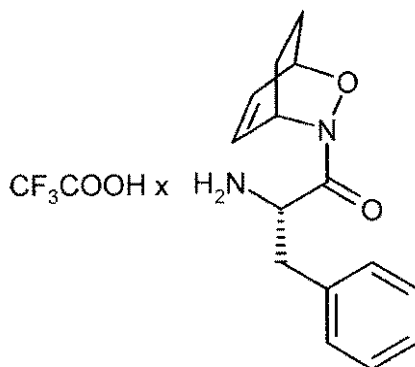
LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.99$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 994$ (M+H)⁺。

【0650】

中間体 196

50

(2S)-2-アミノ-1-(2-オキサ-3-アザビシクロ[2.2.2]オクター
5-エン-3-イル)-3-フェニルプロパン-1-オントリフルオロアセタート
【化603】



10

41 mg (0.37 mmol) の 2,5-ジオキソピロリジン-1-イルN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニナートを 10 ml の DMF に溶解し、149 mg (0.41 mmol) の 2-オキサ-3-アザビシクロ[2.2.2]オクター5-エン (出発化合物 6) および 72 μ l (0.41 mmol) の N,N-ジイソプロピルエチルアミンと混合した。混合物を RT で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、5%クエン酸水溶液、続いて、5%水性のナトリウムヒドロゲンカルボナート溶液と振盪することにより抽出した。有機相を濃縮し、残渣を 10:1 トルエン/エタノールを溶出剤としたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製した。同一の画分を合わせて、溶媒を減圧下除去した。残渣を高真空下乾燥後、69 mg (理論値の 47%) の Boc 保護中間体: tert-ブチル (2S)-1-(2-オキサ-3-アザビシクロ[2.2.2]オクター5-エン-3-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イルカルバマートをジアステレオマー混合物として得た。

20

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.1$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 359$ (M+H)⁺。

【0651】

64 mg (0.18 mmol) のこの中間体を 10 ml のジクロロメタンに溶解し、1 ml のトリフルオロ酢酸を添加し、混合物を RT で 30 分攪拌した。この後、減圧下で濃縮し、残った残渣を水/ジオキサンから凍結乾燥した。この結果、66 mg (定量) の標記化合物を発泡体として得た。

30

HPLC (方法 6): $R_t = 1.45$ 分;

LC-MS (方法 3): $R_t = 1.12$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 259$ (M+H)⁺。

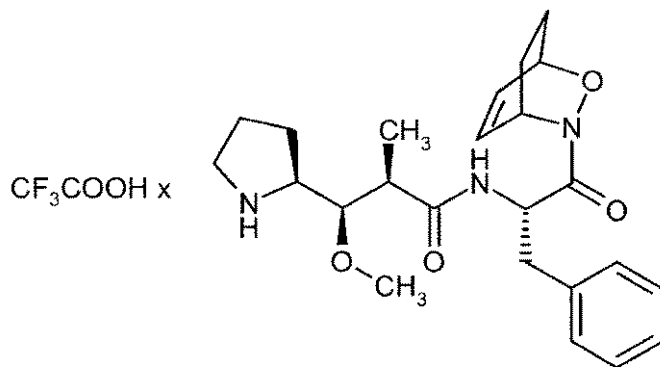
【0652】

中間体 197

(2R,3R)-3-メトキシ-2-メチル-N-[(2S)-1-(2-オキサ-3-アザビシクロ[2.2.2]オクター5-エン-3-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]-3-[(2S)-ピロリジン-2-イル]プロパンアミドトリフルオロアセタート

40

【化 6 0 4】



10

最初に、酢酸エチルに溶解し、5%カリウムヒドロゲンスルファート水溶液を使って抽出のための振盪することにより、83mg (0.18mmol) のそのジシクロヘキシルアミン塩から、(2R, 3R) - 3 - [(2S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - メチルプロパン酸 (出発化合物1) を遊離させた。有機相を硫酸マグネシウム上での乾燥し、濾過、濃縮した。残渣を10mlのDMFに溶解し、66mg (0.18mmol) の (2S) - 2 - アミノ - 1 - (2 - オキサ - 3 - アザビシクロ [2.2.2] オクタ - 5 - エン - 3 - イル) - 3 - フェニルプロパン - 1 - オントリフルオロアセタート (中間体196)、101mg (0.266mmol) の O - (7 - アザ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ァート (HATU) および93μl (0.53mmol) の N, N - ジイソプロピルエチルアミンと、連続的に混合した。混合物をRTで30分攪拌した。その後、反応混合物を濃縮し、残渣を分取HPLCで精製した。この結果、52mg (理論値の56%) の Boc 保護中間体: tert-ブチル (2S) - 2 - [(1R, 2R) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - { [(2S) - 1 - (2 - オキサ - 3 - アザビシクロ [2.2.2] オクタ - 5 - エン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル] アミノ } - 3 - オキソプロピル] ピロリジン - 1 - カルボキシラートを得た。

20

30

HPLC (方法6) : $R_t = 2.13$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.13$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 528$ (M+H)⁺。

【0653】

52mg (0.1mmol) のこの中間体を10mlのジクロロメタンに溶解し、1mlのトリフルオロ酢酸を加え、混合物をRTで20分攪拌した。続いて、減圧下で濃縮し、残った残渣を20mlのジエチルエーテルと共に攪拌した。10分後、混合物を濾過し、濾過残渣を高真空下乾燥した。この結果、39mg (理論値の72%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法6) : $R_t = 1.62$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.68$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 428$ (M+H)⁺。

40

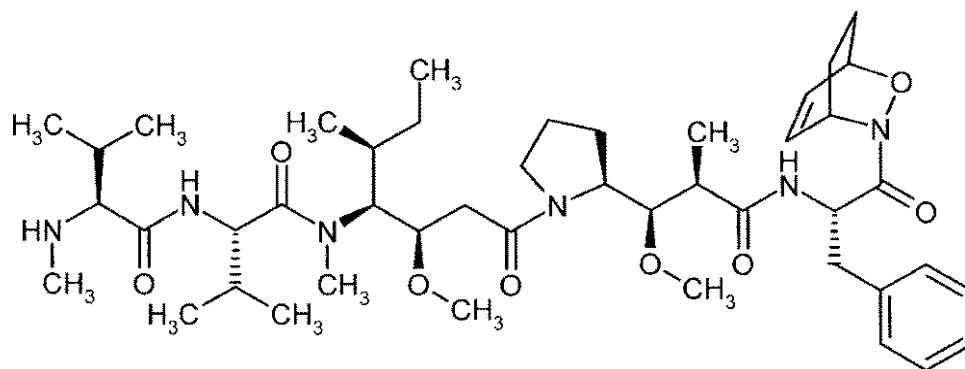
【0654】

中間体198

N - メチル - L - バリル - N - [(3R, 4S, 5S) - 3 - メトキシ - 1 - { (2S) - 2 - [(1R, 2R) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - { [(2S) - 1 - (2 - オキサ - 3 - アザビシクロ [2.2.2] オクタ - 5 - エン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル] アミノ } - 3 - オキソプロピル] ピロリジン - 1 - イル } - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリンアミドトリフルオロアセタート

50

【化 6 0 5】



10

x CF₃COOH

44. 5 mg (0.071 mmol) の N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリル-N-[(2R, 3S, 4S)-1-カルボキシ-2-メトキシ-4-メチルヘキサン-3-イル]-N-メチル-L-バリンアミド (中間体4) を 10 ml の DMF に溶解し、38.6 mg (0.071 mmol) の (2R, 3R)-3-メトキシ-2-メチル-N-[(2S)-1-(2-オキサ-3-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-5-エン-3-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]-3-[(2S)-ピロリジン-2-イル]プロパンアミドトリフルオロ

アセタート (中間体197)、32.5 mg (0.086 mmol) の O-(7-アザ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ァート (HATU) および 41 μl (0.235 mmol) の N, N-ジイソプロピルエチルアミンを、連続的に混合した。混合物を RT で 1 時間攪拌した。次に、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。有機相を 5% クエン酸水溶液および 5% ナトリウムヒドロゲンカルボナート水溶液で続けて洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾過、濃縮した。この結果、73 mg (理論値の 98%) の Fmoc-保護中間体：N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S)-1-(2-オキサ-3-ア

20

30

ザビシクロ[2.2.2]オクタ-5-エン-3-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを得た。

HPLC (方法6) : R_t = 2.78 分 ;

LC-MS (方法3) : R_t = 2.96 分 ; MS (ESI pos) : m/z = 1047 (M+H)⁺。

【0655】

73 mg (0.071 mmol) のこの中間体を 5 ml の DMF に溶解した。0.5 ml の ピペリジン を添加後、反応混合物を RT で 10 分間攪拌した。続いて、減圧下で濃縮し、残渣をジエチルエーテルで繰り返し温浸した。ジエチルエーテルをデカントで除去後、残渣を分取 HPLC (溶出剤 : アセトニトリル / 0.1% aq. TFA) で精製した。16 mg (理論値の 26%) の標記化合物を発泡体として得た。

40

HPLC (方法6) : R_t = 1.94 分 ;

LC-MS (方法3) : R_t = 1.71 分 ; MS (ESI pos) : m/z = 825 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 8.9-8.6 (m, 3H), 8.4, 8.3, 8.1 および 8.0 (4d, 1H), 7.3-7.1 (m, 5H), 6.7-6.5 (m, 2H), 5.2-4.8 (m, 3H), 4.75-4.55 (m, 3H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.7-3.4 (m, 4H), 3.22, 3.17, 3.15, 3.05, 3.02 および 2.95 (6s, 9H), 3.0 および 2.

50

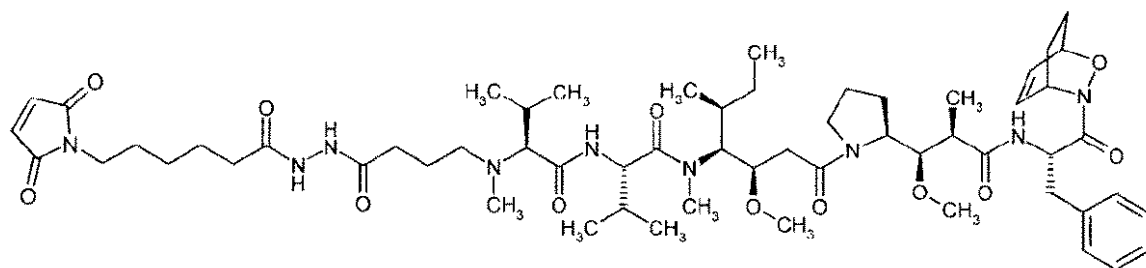
7 (2 br. m, 2H), 2.46 (m, 3H), 2.4-1.2 (br. m, 13H), 1.1-0.85 (m, 18H), 0.75 (m, 3H) [これ以外のシグナルは、H₂Oピークで隠された]。

【0656】

中間体199

N-(4-{2-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S)-1-(2-オキサ-3-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-5-エン-3-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化606】



23 mg (24 μmol) の N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S)-1-(2-オキサ-3-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-5-エン-3-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート (中間体198) から出発し、中間体193および194と同様にして、標記化合物を調製した。

HPLC (方法12): Rt = 1.9分;

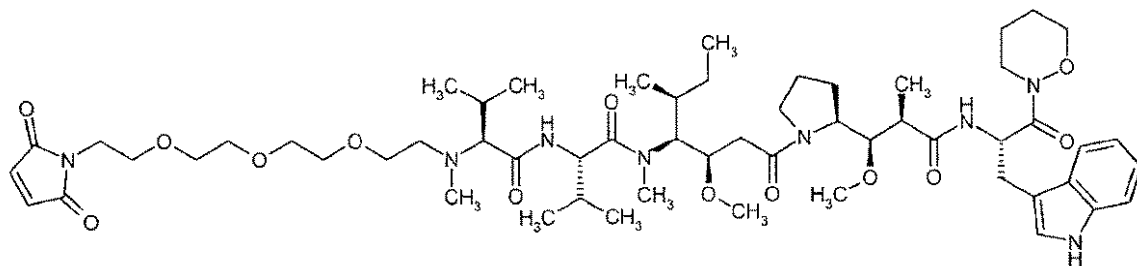
LC-MS (方法2): Rt = 2.1分; MS (ESI pos): m/z = 1118 (M+H)+。

【0657】

中間体200

N-[2-(2-{2-[2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エチル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1,2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化607】



10

20

30

40

50

H P L C (方法 1 2) : R t = 1 . 9 分 ;

【 0 6 5 8 】

N-〔6-〔(プロモアセチル)アミノ〕ヘキシル〕-N-メチル-L-バリル-N-〔(3R, 4S, 5S)-1-〔(2S)-2-〔(1R, 2R)-3-〔(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル〕アミノ〕-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル〕ピロリジン-1-イル〕-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル〕-N-メチル-L-バリンアミド

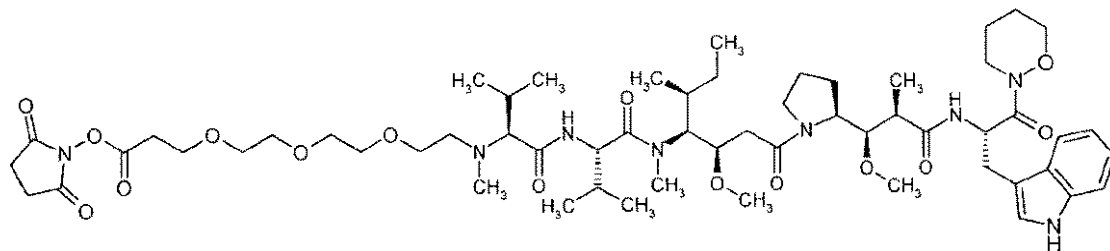
C[C@H](C)[C@@H](N(C)CCCCCCCNC(=O)CCBr)C(=O)N[C@@H](C)[C@H](C)C(=O)N[C@@H](C)[C@H](CO)C(=O)N1CCC[C@H]1[C@@H](OC)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)C(=O)N3CCCCO3

HPLC (方法5) : $R_f = 1.8$ 分 ;

【 0 6 5 9 】

N-〔2-〔2-(2-{3-〔(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) オキシ〕-3-オキソプロポキシ〕 エトキシ〕 エチル〕-N-メチル-L-バリル-N-〔(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-〔(1R, 2R)-3-{〔(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル〕 アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル〕 ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル〕-N-メチル-L-バリンアミド

【化 6 0 9】



最初に、中間体 1 6 7 を使った中間体 1 9 2 の還元的アルキル化から初め、続いて、N- (2- {2- [2- (2-カルボキシエトキシ) エトキシ] エチル) -N-メチル-L-バリル-N- [(3R, 4S, 5S) -1- { (2S) -2- [(1R, 2R) -3- { [(2S) -3- (1H-インドール-3-イル) -1- (1, 2-オキサジナン-2-イル) -1-オキソプロパン-2-イル] アミノ} -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミドのベンジルエステルの水素添加開裂により、中間体 1 6 8 と同様に調製を行った。

【0 6 6 0】

1 3 mg (1 0 μmol) のこの中間体を 5 ml の DMF に溶解し、2. 1 mg (2 0 mmol) の 1-ヒドロシピロリジン-2, 5-ジオン、6. 5 μl の N, N-ジイソプロピルエチルアミンおよび 7. 1 mg (0. 0 2 mmol) の HATU と混合した。反応混合物を RT で一晩攪拌後、減圧下濃縮した。残った残渣を分取 HPLC で精製した。アセトニトリル/水から凍結乾燥後、9. 2 mg (理論値の 6 2 %) の標記化合物を得た。

HPLC (方法 1 2) : $R_t = 2. 0$ 分 ;

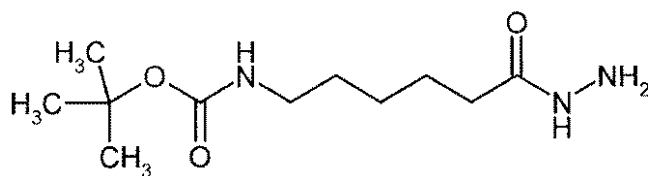
LC-MS (方法 2) : $R_t = 2. 1$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1 1 4 1$ ($M+H$)⁺。

【0 6 6 1】

中間体 2 0 3

tert-ブチル 6-ヒドラジノ-6-オキソヘキシルカルバマート

【化 6 1 0】



6- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ヘキサン酸とベンジルヒドラジンカルボキシラートを、EDCI および HOBT の存在下でカップリングさせ、その後に、ベンジロキシカルボニル保護基を水素添加開裂させることによる標準ペプチド化学手法により標記化合物を調製した。

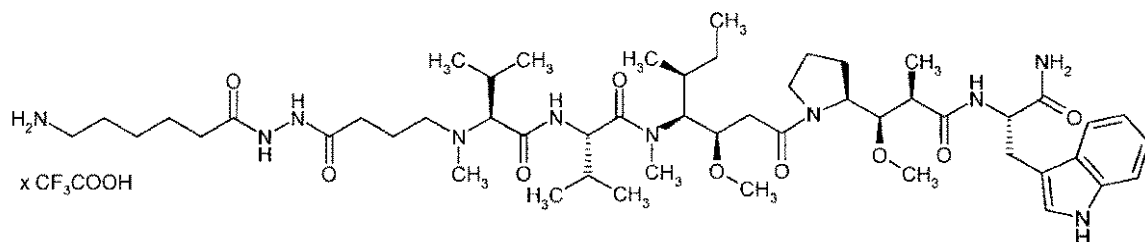
LC-MS (方法 1 1) : $R_t = 0. 5 9$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 2 4 6$ ($M+H$)⁺。

【0 6 6 2】

中間体 2 0 4

N- {4- [2- (6-アミノヘキサノイル) ヒドラジノ] -4-オキソブチル} -N-メチル-L-バリル-N- [(3R, 4S, 5S) -1- { (2S) -2- [(1R, 2R) -3- { [(2S) -1-アミノ-3- (1H-インドール-3-イル) -1-オキソプロパン-2-イル] アミノ} -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]

ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]
 -N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート
 【化611】



10

146 mg (50 μ mol) の (N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{ (2S)-2-[(1R, 2R)-3-{ [(2S)-1-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル] アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを 5 ml の DMF に溶解後、30.6 mg (80 μ mol) の O-(7-アザ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ァート、19 μ l の N, N-ジイソプロピルエチルアミンおよび 22.4 mg (60 μ mol) の tert-ブチル 6-ヒドラジノ-6-オキソヘキシルカルバマートと混合した。反応混合物を RT で 1.5 時間攪拌した。続いて、高真空下で濃縮し、残った残渣を分取 HPLC で精製した。この結果、43 mg (理論値の 68%) の保護中間体を得て、次に、これを 10 ml のジクロロメタンに溶解し、1 ml のトリフルオロ酢酸で脱保護した。反応混合物を濃縮し、残渣をジクロロメタンと攪拌し、溶媒を減圧下で再度除去した。これにより、45 mg (2 段の反応で理論値の 68%) の標記化合物を得た。

20

HPLC (方法 12) : R_t = 1.6 分 ;

LC-MS (方法 11) : R_t = 0.66 分 ; MS (ESI pos) : m/z = 983 ($M+H$)⁺。

【0663】

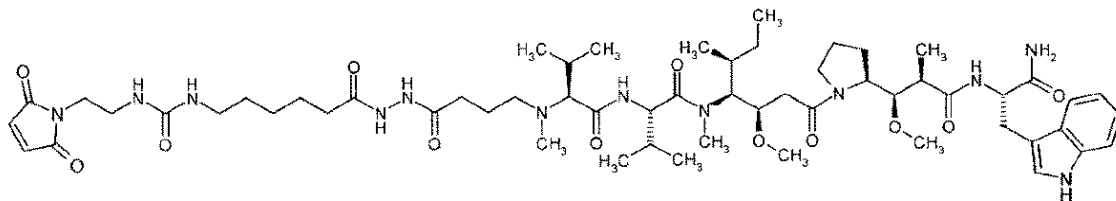
30

中間体 205

N-(4-{2-[6-({ [2-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロロール-1-イル) エチル] カルバモイル} アミノ) ヘキサノイル] ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{ (2S)-2-[(1R, 2R)-3-{ [(2S)-1-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル] アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化612】

40



中間体 50 および 204 から出発して、中間体 114 と同様に、この化合物を調製した。

。

収量 : 4 mg (理論値の 78%)

HPLC (方法 12) : R_t = 1.7 分 ;

50

LC-MS (方法11) : $R_t = 0.73$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1149$ ($M+H$)⁺。

【0664】

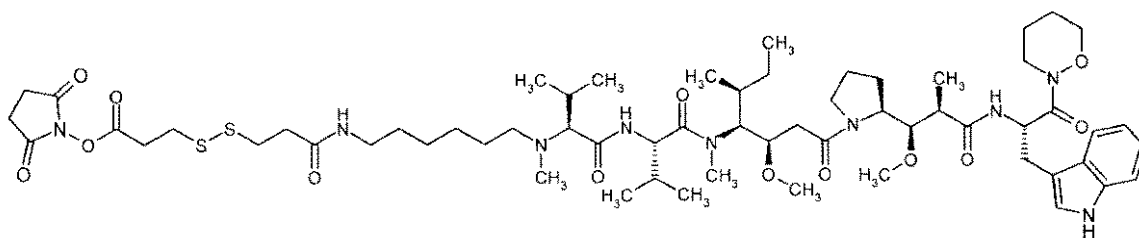
中間体206

N-(6-{[3-({3-[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) オキシ] -3-オキソプロピル} ジスルファニル) プロパノイル] アミノ} ヘキシル) -N-メチル-L-バリン-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1,2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル] アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソ

10

ヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド

【化613】



20

8 mg (10 μ mol) の中間体101を2 ml のDMFに溶解し、8.6 mg (20 μ mol) の1,1'-{ジスルファンジイルビス[(1-オキソプロパン-3,1-ジイル) オキシ]} ジピロリジン-2,5-ジオンおよび3.7 μ l のN,N-ジイソプロピルエチルアミンと混合した。反応混合物をRTで2時間攪拌後、溶媒を減圧下で留去し、残渣を分取HPLCで精製した。7.2 mg (理論値の68%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法5) : $R_t = 1.9$ 分 ;

LC-MS (方法11) : $R_t = 0.94$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 615$ [$1/2$ ($M+2H$)⁺] 。

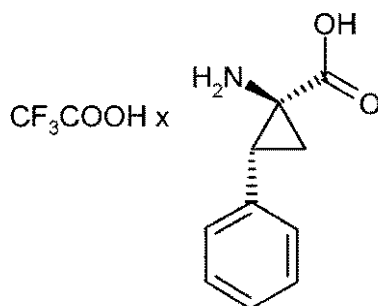
【0665】

中間体207

(1S,2R)-1-アミノ-2-フェニルシクロプロパンカルボン酸トリフルオロアセタート

30

【化614】



40

210 mg (0.76 mmol) の市販の(1S,2R)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-フェニルシクロプロパンカルボン酸をトリフルオロ酢酸を使って脱保護して、標記化合物を定量的収率で得た。

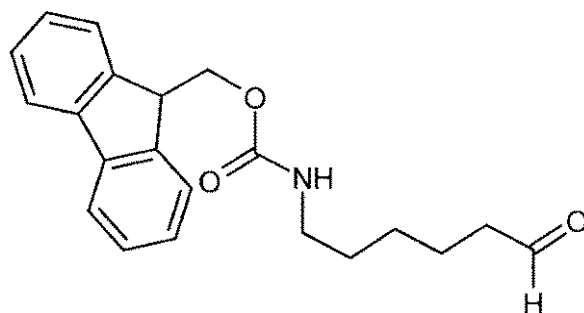
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.23$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 178$ ($M+H$)⁺。

【0666】

中間体208

50

9H-フルオレン-9-イルメチル6-オキソヘキシルカルバマート
【化615】



10

1 g (2.95 mmol) の市販の9H-フルオレン-9-イルメチル6-ヒドロキシヘキシルカルバマートから、標準条件下で、三酸化硫黄-ピリジン複合体で酸化することにより、標記化合物を調製した。840 mg (理論値の85%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法12) : $R_t = 2.0$ 分;

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.1$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 338$ ($M + H$)⁺。

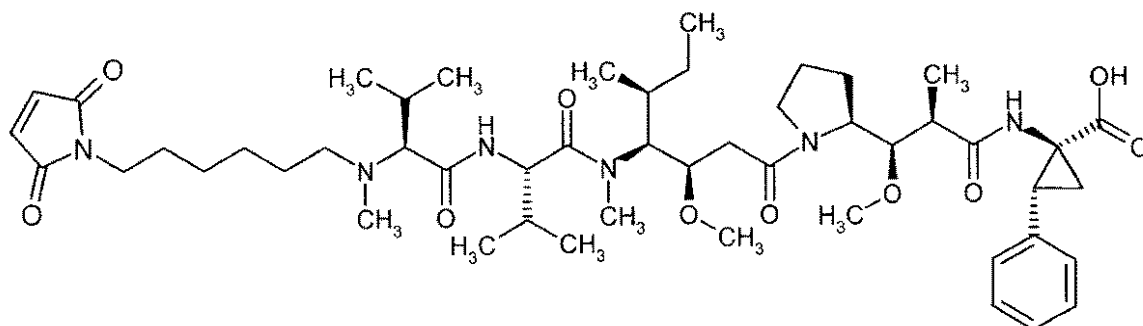
【0667】

中間体209

20

N-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキシル]-N-メチル-L-バリン-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S,2R)-1-カルボキシ-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化616】



30

最初に、中間体75で記載の合成と同様に、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-2-カルボキシ-1-メトキシプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド (中間体26)、および(1S,2R)-1-アミノ-2-フェニルシクロプロパンカルボン酸トリフルオロアセタート (中間体207)を、O-(7-アザ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ァートの存在下でカップリングさせ、その後、トリフルオロ酢酸を使ってBoc保護基を除去することにより、アミン化合物：N-メチル-L-バリン-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S,2R)-1-カルボキシ-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドをトリフルオロアセタートとして得た。

40

50

【0668】

22 mg (0.026 mmol) のこの化合物の、10 ml のメタノール中溶液に、17 mg (0.05 mmol) の9H-フルオレン-9-イルメチル6-オキソヘキシルカルバマート (中間体208) および2.3 mg の酢酸、さらに、11.4 mg (0.12 mmol) のボラン-ピリジン複合体を加えた。反応混合物をRTで一晩攪拌した。その後、同量のボラン-ピリジン複合体および酢酸、および、8 mg のフルオレン-9-イルメチル6-オキソヘキシルカルバマートを再度加え、反応混合物をRTでさらに24時間攪拌した。続いて、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLCで精製した。同一画分を濃縮後、生成物を直接次の段階に使用した。

【0669】

10

33 mg の未だ不純物を含む中間体を5 ml のDMFに溶解し、1 ml のピペリジンを加えた。RTで15分間攪拌後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を分取HPLCで精製した。この結果、11 mg (2段の反応で理論値の55%) のアミノカルボン酸中間体を得た。

HPLC (方法12) : $R_t = 1.7$ 分 ;

LC-MS (方法11) : $R_t = 0.7$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 843$ ($M+H$)⁺。

【0670】

6 mg (7.12 μ mol) のこの中間体を1 ml のジオキサンに溶解後、6.6 mg (42.7 μ mol) のメチル2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレートおよび5 μ l の飽和ナトリウムヒドロゲンカルボナート水溶液と混合した。反応混合物をRTで1時間攪拌した後、さらに、それぞれ50 μ l ずつ3回に分けて飽和ナトリウムヒドロゲンカルボナート水溶液を添加し、反応混合物をRTでさらに30分攪拌した。その後、反応混合物をトリフルオロ酢酸を使ってpH2に酸性化し、減圧下濃縮した。残った残渣を分取HPLCで精製した。アセトニトリル/水から凍結乾燥後、4 mg (理論値の60%) の標記化合物を発泡体として得た。

20

HPLC (方法12) : $R_t = 1.9$ 分 ;

LC-MS (方法11) : $R_t = 0.88$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 923$ ($M+H$)⁺。

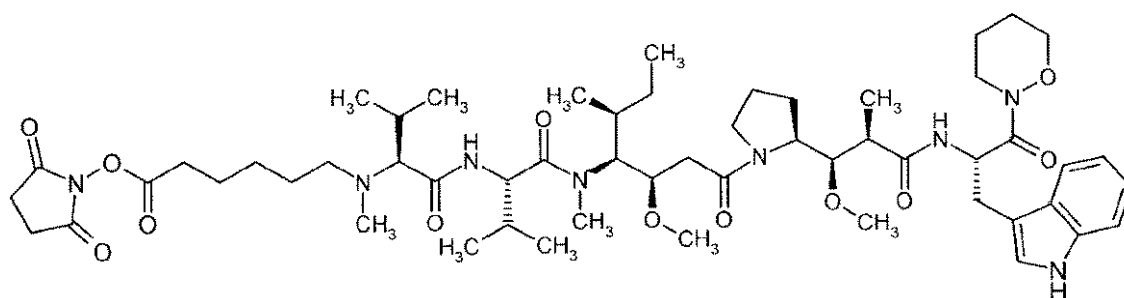
【0671】

30

中間体210

N- {6- [(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) オキシ] -6-オキソヘキシル} -N-メチル-L-バリル-N- [(3R,4S,5S)-1- { (2S)-2- [(1R,2R)-3- { [(2S)-3- (1H-インドール-3-イル) -1- (1,2-オキサジナン-2-イル) -1-オキソプロパン-2-イル] アミノ} -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド

【化617】



40

最初に、6-オキソヘキサン酸を文献の方法 (J. Org. Chem. 58, 1993, 2196-2200) に従い調製した。

80 mg (0.08 mmol) のN-メチル-L-バリル-N- [(3R,4S,5S

50

)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体192)および65.4mg(0.5mmol)の6-オキソヘキサン酸を9mlのメタノール中で混合し、10μlの酢酸および37.4mg(0.4mmol)のボラン-ピリジン複合体と混合した。反応混合物をRTで一晩攪拌した。続いて、減圧下で濃縮し、残渣を1:1アセトニトリル/水に溶解し、トリフルオロ酢酸を使ってpHを2に調節した。反応混合物を再度濃縮し、残渣を分取HPLCで精製した。同一画分を濃縮し、70mg(理論値の86%)のN-(5-カルボキシペンチル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドをトリフルオロアセタートとして得た。

10

HPLC(方法12): $R_t = 1.9$ 分;

LC-MS(方法1): $R_t = 0.87$ 分; MS(ESI pos): $m/z = 955$ (M+H)⁺。

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆, 特性シグナル): $\delta = 12.0$ (br. M, 1H), 10.8 (s, 1H), 9.4 (m, 1H), 8.9および8.8 (2d, 1H), 8.3および8.02 (2d, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.15および7.1 (2s, 1H) 7.05-6.9 (m, 2H), 5.12および4.95 (2m, 1H), 4.7-4.5 (m, 2H), 4.1-3.8 (m, 4H), 3.75 (d, 1H), 3.25, 3.2, 3.18, 3.13, 2.98および2.88 (6s, 9H), 2.8 (m, 3H), 1.08および1.04 (2d, 3H), 0.95-0.8 (m, 15H), 0.8-0.65 (dd, 3H)。

20

【0672】

22mg(23μmol)のこの中間体を1.8mlのジクロロメタンに溶解し、13.2mg(70μmol)の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、26.5mg(230μmol)の1-ヒドロキシピロリジン-2, 5-ジオンおよび0.28mg(2μmol)のジメチルアミノピリジンと混合し、反応混合物をRTで2時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧下濃縮し、残った残渣を分取HPLCで精製した。アセトニトリル/水から凍結乾燥後、21.3mg(理論値の88%)の標記化合物を得た。

30

HPLC(方法12): $R_t = 1.9$ 分;

LC-MS(方法1): $R_t = 0.94$ 分; MS(ESI pos): $m/z = 1052$ (M+H)⁺。

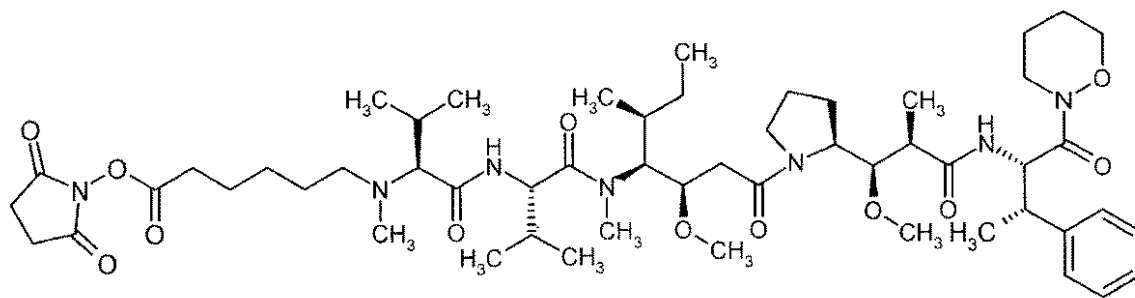
【0673】

中間体211

N-{6-[(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]-6-オキソヘキシル}-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S, 3S)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

40

【化 6 1 8】



10

15 mg (20 μ mol) のN-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S, 3S)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート(中間体15)を、中間体210と同様にして、6-オキソヘキサン酸で還元的にアルキル化した。

収量：9.2 mg (理論値の61%)

HPLC(方法12)： R_t = 1.9分；

LC-MS(方法1)： R_t = 0.87分；MS(ESIpos)： m/z = 929 (20 $M+H$)⁺。

【0674】

9 mg (10 μ mol) のこの中間体を3 mlのDMFに溶解し、5.6 mg (48 μ mol) の1-ヒドロキシピロリジン-2, 5-ジオン、5 μ lのN, N-ジイソプロピルエチルアミンおよび5.5 mg (0.015 mmol) のHATUと混合し、反応混合物を超音波洗浄機で6時間処理した。この途中で、毎時5.5 mgのHATUを添加した。その後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をアセトニトリル/水に溶解し、トリフルオロ酢酸を使ってpHを2に調節した。再度減圧下で濃縮後、残った残渣を分取HPLCで精製した。アセトニトリル/水から凍結乾燥後、5.8 mg (理論値の57%) の標記化合物を得た。

30

HPLC(方法12)： R_t = 2.0分；

LC-MS(方法1)： R_t = 0.95分；MS(ESIpos)： m/z = 1027 ($M+H$)⁺。

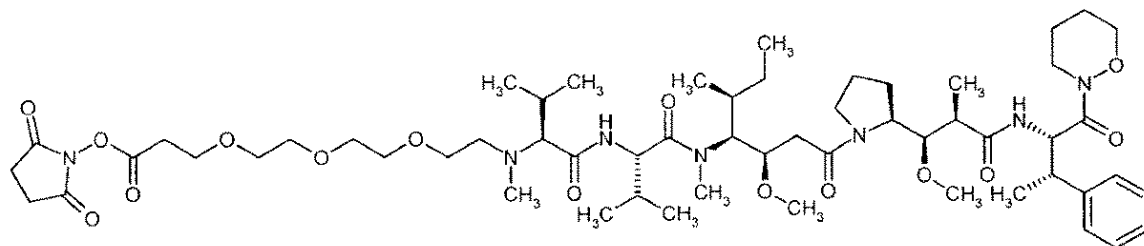
【0675】

中間体212

N-{2-[2-(2-{3-[(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]-3-オキソプロポキシ}エトキシ)エトキシ]エチル}-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(2S, 3S)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

40

【化 6 1 9】



最初に、中間体 1 6 8 と同様にして、中間体 1 6 7 を使った中間体 1 5 の還元的アルキル化から初め、続いて、N-（2- {2- [2-（2-カルボキシエトキシ）エトキシ] エトキシ} エチル）-N-メチル-L-バリル-N- [（3 R, 4 S, 5 S）-3-メトキシ-1- {（2 S）-2- [（1 R, 2 R）-1-メトキシ-2-メチル-3- { [（2 S, 3 S）-1-（1, 2-オキサジナン-2-イル）-1-オキソ-3-フェニルブタン-2-イル] アミノ} -3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミドのベンジルエステルの水素添加開裂により調製を行った。

【0 6 7 6】

8. 4 mg（8 μmol ）のこの中間体を 3 ml の DMF に溶解し、9. 5 mg（8 0 μmol ）の 1-ヒドロキシピロリジン-2, 5-ジオン、1 0 μl の N, N-ジイソプロピルエチルアミンおよび 9. 4 mg（2 5 μmol ）の HATU と混合し、反応混合物を RT で一晩攪拌後、減圧下濃縮した。その後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をアセトニトリル／水に溶解し、トリフルオロ酢酸を使って pH を 2 に調節した。減圧下で再度濃縮後、残った残渣を分取 HPLC で精製した。アセトニトリル／水から凍結乾燥後、4 mg（理論値の 3 2 %）の標記化合物を得た。

HPLC（方法 1 2）：R_t = 2. 0 分；

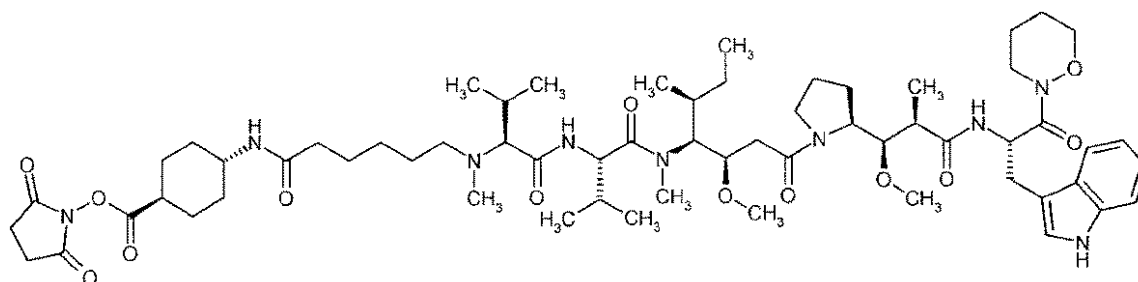
LC-MS（方法 1）：R_t = 0. 9 6 分；MS（ESI pos）：m/z = 1 1 1 7（M+H）⁺。

【0 6 7 7】

中間体 2 1 3

N- {6- [（trans-4- { [（2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル）オキシ] カルボニル} シクロヘキシル）アミノ] -6-オキソヘキシル} -N-メチル-L-バリル-N- [（3 R, 4 S, 5 S）-1- {（2 S）-2- [（1 R, 2 R）-3- { [（2 S）-3-（1 H-インドール-3-イル）-1-（1, 2-オキサジナン-2-イル）-1-オキソプロパン-2-イル] アミノ} -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド

【化 6 2 0】



N-（5-カルボキシペンチル）-N-メチル-L-バリル-N- [（3 R, 4 S, 5 S）-1- {（2 S）-2- [（1 R, 2 R）-3- { [（2 S）-3-（1 H-インドール-3-イル）-1-（1, 2-オキサジナン-2-イル）-1-オキソプロパン-2-イル] アミノ} -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-

イル} - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリンアミド (この化合物の合成は、中間体 210 で記載) から出発して、中間体 104 と同様に、この化合物を調製した。9. 3 mg の標記化合物 (3 段階の反応で理論値の 37%) を得た。

HPLC (方法 12) : $R_t = 1.9$ 分 ;

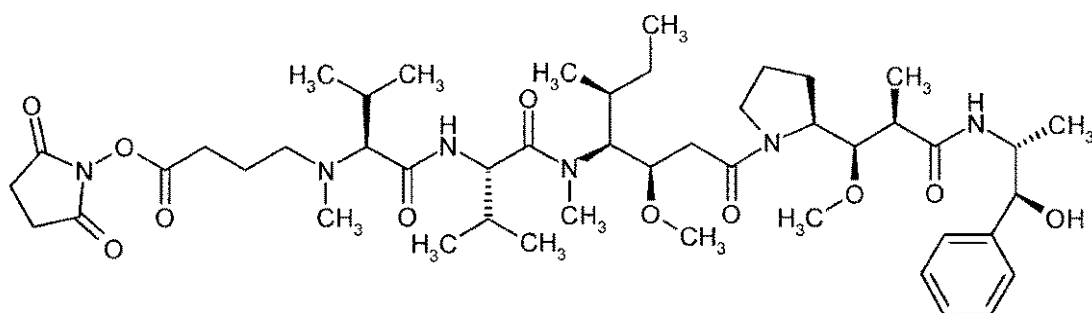
LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.9$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1177$ (M+H)⁺。

【0678】

中間体 214

N - { 4 - [(2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ] - 4 - オキソブチル } - N - メチル - L - バリル - N - [(3 R , 4 S , 5 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [(1 R , 2 R) - 3 - { [(1 S , 2 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル] アミノ } - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリンアミド

【化 621】



中間体 92 を活性エステルに変換することにより、中間体 210 と同様に、この化合物を調製した。

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.6$ 分 ;

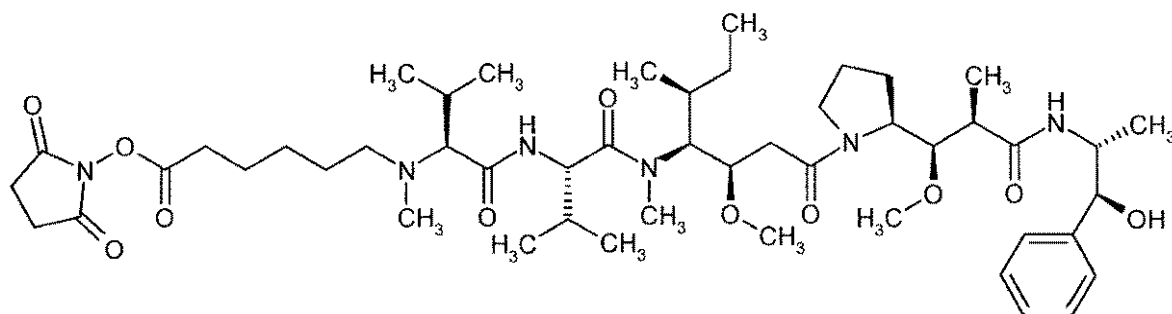
LC-MS (方法 11) : $R_t = 0.82$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 901$ (M+H)⁺。

【0679】

中間体 215

N - { 6 - [(2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ] - 6 - オキソヘキシル } - N - メチル - L - バリル - N - [(3 R , 4 S , 5 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [(1 R , 2 R) - 3 - { [(1 S , 2 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル] アミノ } - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリンアミド

【化 622】



最初に、中間体 183 と同様に、中間体 40 をボラン-ピリジン複合体とともに使

用して、N-（5-カルボキシペンチル）-N-メチル-L-バリル-N-〔（3R，4S，5S）-1-〔（2S）-2-〔（1R，2R）-3-〔（1S，2R）-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル〕アミノ〕-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル〕ピロリジン-1-イル〕-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル〕-N-メチル-L-バリンアミドを調製した。この化合物から、中間体210と同様にして、活性エステルを生成した。34mg（2段階の反応で理論値の36％）の標記化合物を得た。

H P L C (方法 5) : $R_t = 1.6$ 分 ;

LC-MS (方法1) : R_t = 0.85分; MS (ESI pos) : m/z = 930 (M+H)⁺。

10

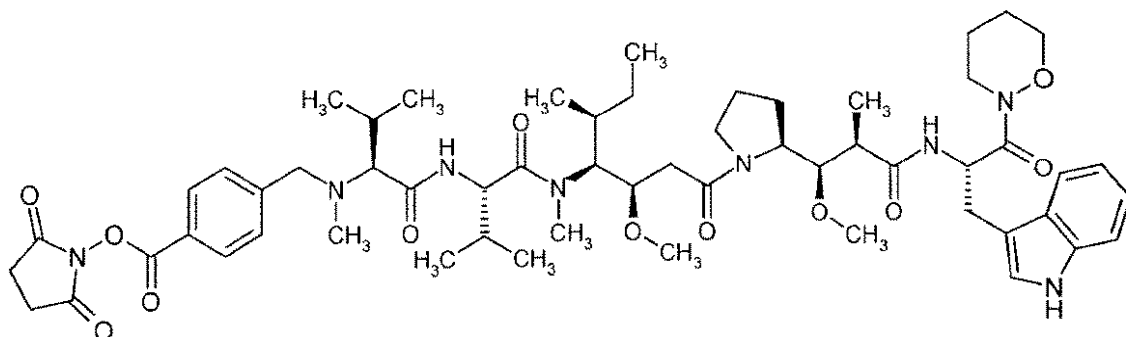
【 0 6 8 0 】

中間体 2 1 6

$\text{N}-(4-\{[(2, 5\text{-ジオキソピロリジン-1-イル})\text{オキシ}] \text{カルボニル}\} \text{ベンジル})-\text{N}-\text{メチル}-\text{L}-\text{バリン}-\text{N}-[(3\text{R}, 4\text{S}, 5\text{S})-1-\{(2\text{S})-2-[(1\text{R}, 2\text{R})-3-\{[(2\text{S})-3-(1\text{H}-\text{インドール-3-イル})-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)]-1-オキソプロパン-2-イル}] \text{アミノ}\}-1-\text{メトキシ}-2-\text{メチル}-3-\text{オキソプロピル}] \text{ピロリジン-1-イル}\}-3-\text{メトキシ}-5-\text{メチル}-1-\text{オキソヘプタン-4-イル}]-\text{N}-\text{メチル}-\text{L}-\text{バリンアミド}$

【化 6 2 3】

20



最初に、中間体 183 の調製と同様に、中間体 192 を 4-ホルミル安息香酸およびボラン-ピリジン複合体と反応させて、N-(4-カルボキシベンジル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]}アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを得た。次にこの化合物を使って、中間体 210 と同様にして、11 mg (理論値の 68%) の標記化合物を生成した。

30

HPLC (方法5) : $R_t = 1.8$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.13$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 1072$
(M+H)⁺。

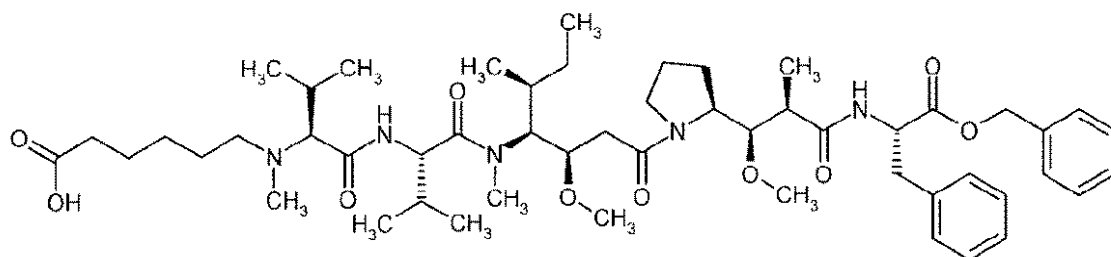
40

【 0 6 8 1 】

中間体 217

N-(5-カルボキシペンチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{ (2S)-2-[(1R, 2R)-3-{ [(2S)-1-(ベンジルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル] アミノ }-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル }-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 6 2 4】



53 mg (84 μ mol) のN-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリル-N-[(2R, 3S, 4S)-1-カルボキシ-2-メトキシ-4-メチルヘキサン-3-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体4)および45 mg (84 μ mol) のベンジルN-{(2R, 3R)-3-メトキシ-2-メチル-3-[(2S)-ピロリジン-2-イル]プロパノイル}-L-フェニルアラニナートトリフルオロアセタート(中間体12)を2 ml のDMFに溶解し、19 μ l のN,N-ジイソプロピルエチルアミン、14 mg (92 μ mol) のHOBtおよび17.6 mg (92 μ mol) のEDCを加えた後、混合物をRTで一晩攪拌した。その後、反応混合物を濃縮し、残渣を分取HPLCで精製した。この結果、59 mg (理論値の68%) のFmoc-保護中間体N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを得た。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.55$ 分; $m/z = 1044$ (M+H)⁺。

【0682】

57 mg (0.055 mmol) のこの中間体を5 ml のDMF中の1.2 ml のピペリジンで処理し、Fmoc保護基を離脱させた。濃縮後、分取HPLCにより精製し、39 mg (理論値の76%) の遊離アミン中間体:N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドをトリフルオロアセタートとして得た。

HPLC (方法5) : $R_t = 1.9$ 分;

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.01$ 分; $m/z = 822$ (M+H)⁺。

【0683】

60 mg (0.06 mmol) のこの中間体を、中間体210と同様に、ボラン-ピリジン複合体の存在下で、6-オキソヘキサン酸と反応させた。45 mg (理論値の75%) の標記化合物を発泡体として得た。

HPLC (方法5) : $R_t = 1.9$ 分;

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.97$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 9936$ (M+H)⁺。

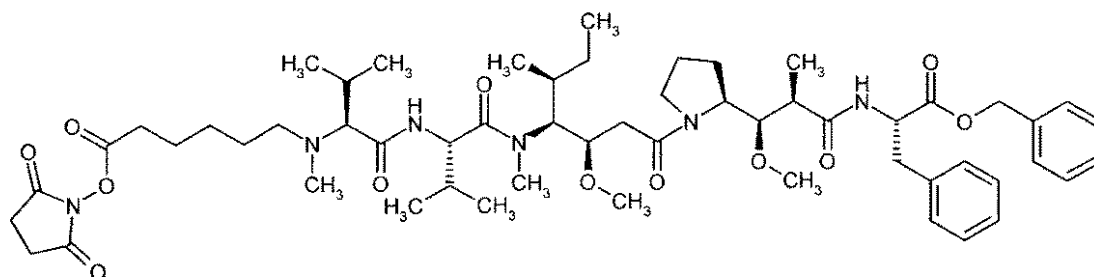
【0684】

中間体218

N-{6-[(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]-6-オキソヘキシル}-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-

N-メチル-L-バリンアミド

【化625】



10

42 mg (0.05 mmol) の中間体 217 を活性エステルに変換することにより、この化合物を調製した。

収量：26 mg (54%)

HPLC (方法5) : $R_t = 2.1$ 分；

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.01$ 分；MS (ESI pos) : $m/z = 1034$ (M+H)⁺。

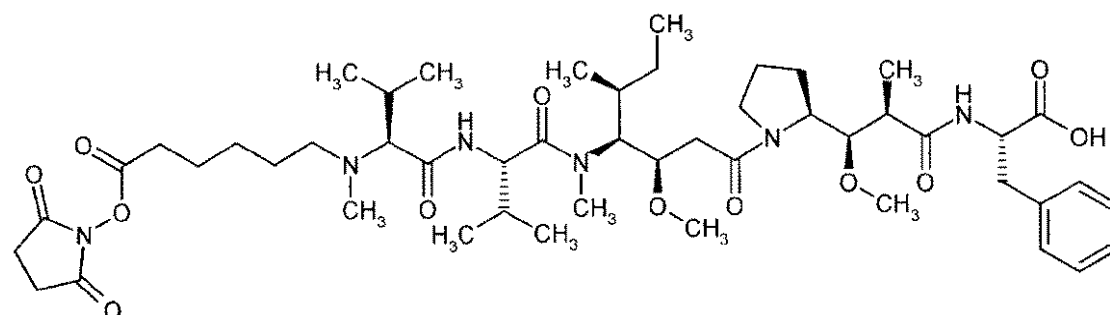
【0685】

中間体 219

N- {6- [(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) オキシ] -6-オキソヘキシル} -N-メチル-L-バリン-N- [(3R, 4S, 5S)-1- { (2S)-2- [(1R, 2R)-3- { [(1S)-1-カルボキシ-2-フェニルエチル] アミノ} -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド

20

【化626】



30

20 mg (0.02 mol) の中間体 218 由来の化合物を 2.4 ml のメタノールに溶解し、5%パラジウム/活性炭上で、標準水素圧力下、RTで30分間水素添加した。次に、触媒を濾別し、溶媒を減圧下除去した。残渣を1:1アセトニトリル/水から凍結乾燥して、14 mg (理論値の92%) の標記化合物を無色の発泡体として得た。

HPLC (方法5) : $R_t = 1.7$ 分；

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.86$ 分；MS (ESI pos) : $m/z = 944$ (M+H)⁺。

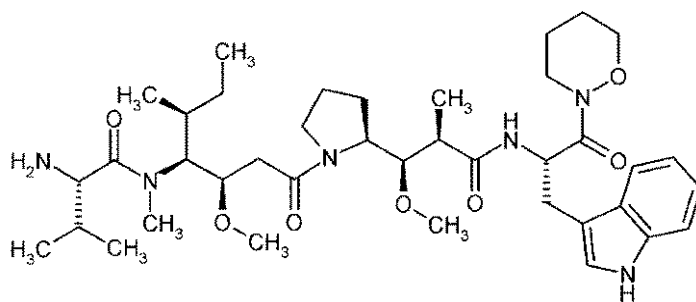
40

【0686】

中間体 220

N- [(3R, 4S, 5S)-1- { (2S)-2- [(1R, 2R)-3- { [(2S)-3- (1H-インドール-3-イル) -1- (1, 2-オキサジナジン-2-イル) -1-オキソプロパン-2-イル] アミノ} -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド

【化 6 2 7】



10

10 ml のジクロロメタン中の 0.5 g (1.01 mmol) の中間体 1 を 1 ml のトリフルオロ酢酸と混合した。超音波洗浄機で 30 分の処理後、混合物を濃縮し、最初に DCM で、次にジエチルエーテルで再蒸留し、高真空下乾燥した。油状残渣をさらに精製せずに次の段階で使用した。

【0687】

500 mg のこの中間体を 20 ml の DMF に溶解し、466 mg (3.8 mmol) の中間体 191, 382 mg (1.01 mmol) の O-(7-アザ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ァート (HATU) および 440 μ l (2.5 mmol) の N,N-ジイソプロピルエチルアミンと混合した。混合物を RT で 1 時間攪拌した後、濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、最初に、2 回の 5% クエン酸水溶液で、次に、飽和ナトリウムヒドロゲンカルボナート水溶液で振盪することにより抽出した。有機相を濃縮し、残渣を 95:5 ジクロロメタン/メタノールを溶出剤として使用したシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製した。同一画分を合わせ、溶媒を減圧下除去した。残渣を高真空下乾燥後、562 mg (両段階あわせて理論値の 65%) の Z-保護中間体を得た。

20

【0688】

562 mg (0.57 mmol) のこの中間体を 50 ml のメタノールに溶解し、155 mg の 10% パラジウム/活性炭を使って、標準水素圧力下、RT で 20 分間水素添加した。その後、触媒を濾別し、溶媒を減圧下した。残渣を分取 HPLC で精製した。同一画分を合わせ、溶媒を減圧下留去し、残渣をジオキサンから凍結乾燥し、361 mg (理論値の 87%) の標記化合物を発泡体として得た。

30

HPLC (方法 5): Rt = 1.75 および 1.86 分にダブルピーク;

LC-MS (方法 1): Rt = 0.84 分および 0.91 分に同質量のダブルピーク;

MS (ESI pos): m/z = 944 (M+H)⁺。

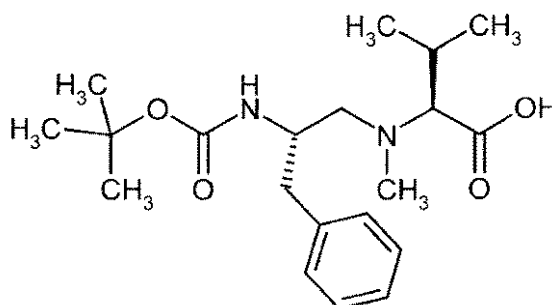
【0689】

中間体 221

N-{ (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フェニルプロピル }-N-メチル-L-バリン

40

【化 6 2 8】



50

100 mg (0.76 mmol) の市販の N-メチル-L-バリンおよび 285 mg (1.14 mmol) の市販の tert-ブチル (2S)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イルカルバマートを 22 ml のメタノール中で混合し、340 mg (3.66 mmol) のボラン-ピリジン複合体および 70 μ l の酢酸と混合した。反応混合物を RT で一晩攪拌し、続いて、減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタン/メタノール/17% アンモニア水溶液を溶出剤として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製した。同一画分の濃縮後、1:1 ジオキサン/水から凍結乾燥して、259 mg (理論値の 93%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法 12) : $R_t = 1.6$ 分;

LC-MS (方法 11) : $R_t = 0.76$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 365$ (M+H)⁺。

10

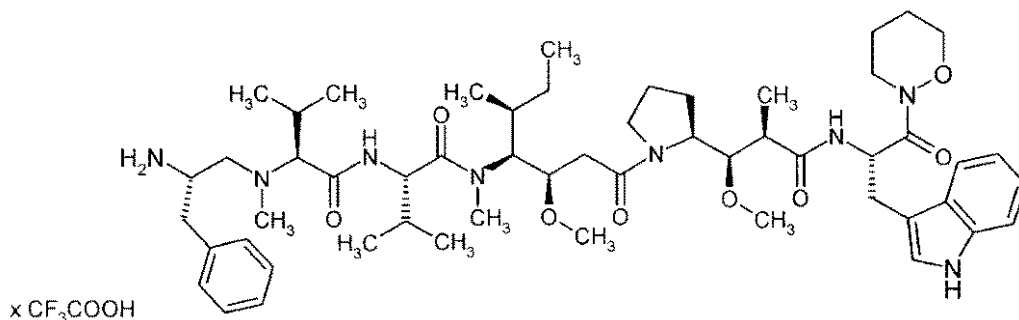
【0690】

中間体 222

N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート

【化 629】

20



30

40 mg (0.11 mmol) の N-{(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フェニルプロピル}-N-メチル-L-バリン (中間体 221) を 5 ml の DMF に溶解し、80 mg (0.11 mmol) の N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド (中間体 220)、50 mg (0.13 mmol) の O-(7-アザ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ァート (HATU) および 57 μ l (2.5 mmol) の N, N-ジイソプロピルエチルアミンと混合した。混合物を RT で 1 時間攪拌後、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、最初、5% クエン酸水溶液、次に、水で洗浄した。有機相を濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製した。同一画分を合わせ、溶媒を減圧下除去した。ジオキサンから凍結乾燥後、60 mg (理論値の 50%) の保護中間体を得た。

40

HPLC (方法 12) : $R_t = 2.2$ 分;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.17$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 1073$ (M+H)⁺。

【0691】

60 mg (0.05 mmol) のこの中間体を 10 ml のジクロロメタンに溶解し、2

50

ml のトリフルオロ酢酸を加え、反応混合物をRTで1.5時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧下濃縮し、残った残渣を分取HPLCで精製した。同一画分を合わせて、溶媒を減圧下除去し、残渣をジオキサン／水から凍結乾燥した。この結果、25mg（理論値の42%）の標記化合物を発泡体として得た。

HPLC（方法12）： $R_t = 1.9$ 分；

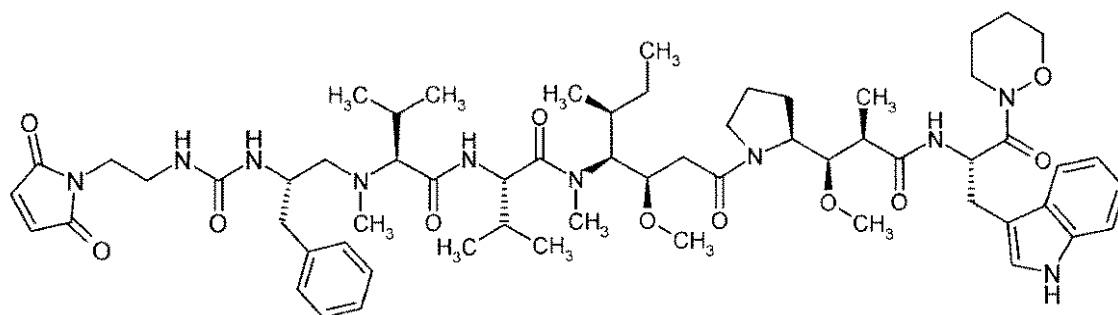
LC-MS（方法1）： $R_t = 0.95$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 974$ （ $M+H$ ）⁺。

【0692】

中間体223

N-[(2S)-2-({[2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エチル]カルバモイル}アミノ)-3-フェニルプロピル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1,2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化630】



5mg（4.6μmol）の中間体222から出発して、中間体134と同様にして調製を行った。3.4mg（理論値の65%）の標記化合物を得た。

HPLC（方法12）： $R_t = 2.0$ 分；

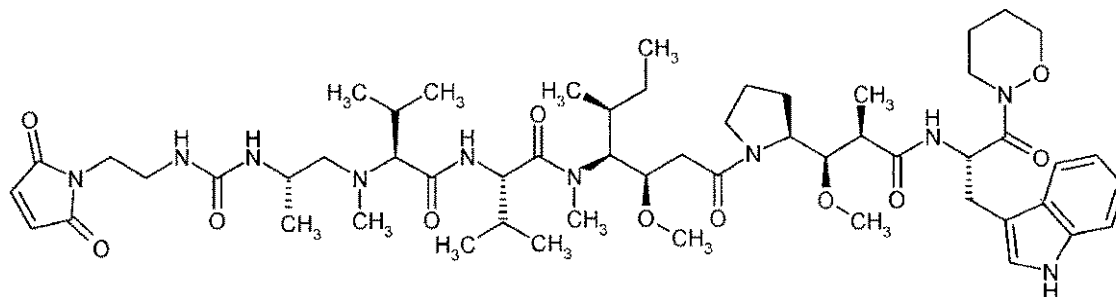
LC-MS（方法1）： $R_t = 0.99$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 1140$ （ $M+H$ ）⁺。

【0693】

中間体224

N-[(2S)-2-({[2-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エチル]カルバモイル}アミノ)プロピル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1,2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 6 3 1】



中間体 223 の合成と同様に調製を行った。

H P L C (方法 1 2) : $R_t = 1.9$ 分 ;

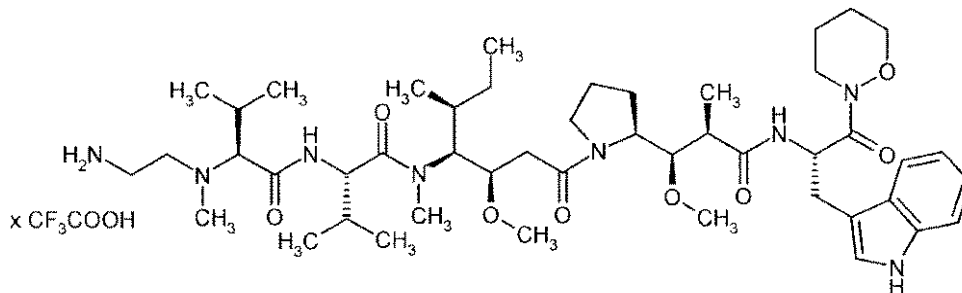
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.92$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 1064$
(M+H)⁺.

【 0 6 9 4 】

中間体 2 2 5

$$\begin{aligned} & \text{N}-(2-\text{アミノエチル})-\text{N}-\text{メチル}-\text{L}-\text{バリル}-\text{N}-[(3\text{R}, 4\text{S}, 5\text{S})- \\ & 1-\{(2\text{S})-2-[(1\text{R}, 2\text{R})-3-\{[(2\text{S})-3-(1\text{H}-\text{インドール}- \\ & 3-\text{イル})-1-(1, 2-\text{オキサジナン}-2-\text{イル})-1-\text{オキソプロパン}-2-\text{イル} \\ &]\text{アミノ}\}-1-\text{メトキシ}-2-\text{メチル}-3-\text{オキソプロピル}]\text{ピロリジン}-1-\text{イル}\} \\ & -3-\text{メトキシ}-5-\text{メチル}-1-\text{オキソヘプタン}-4-\text{イル}]-\text{N}-\text{メチル}-\text{L}-\text{バリ} \\ & \text{ンアミドトリフルオロアセタート} \end{aligned}$$

【化 6 3 2】



100 mg (0.76 mmol) の市販の N-メチル-L-バリンおよび 182 mg (1.14 mmol) の市販の tert-ブチル 2-オキソエチルカルバマートを 20 ml のメタノール中で混合し、340 mg (3.66 mmol) のボラン-ピリジン複合体および 65 μ l の酢酸と混合した。反応混合物を RT で一晩攪拌し、続いて、減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタン/メタノール/17%アンモニア水溶液 (15/4/0.5) を溶出剤として使ったシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製した。同一画分の濃縮および 1:1 ジオキサン/水からの凍結乾燥後、190 mg (39% 純度、理論値の 35%) の中間体を得て、これをさらに精製せずに変換した。

【 0 6 9 5 】

50 mg (0.07 mmol) のこの中間体を 10 ml の DMF に溶解し、52 mg (0.07 mmol) の N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]}アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド (中間体 220)、32 mg (0.09 mmol) の O-(7-アザ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ァート (HATU) および 37

μl (0.2 mmol) の N, N-ジイソプロピルエチルアミンと混合した。混合物を RT で一晩攪拌後、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、最初、5%クエン酸水溶液、次に、水で振盪することにより抽出した。有機相を濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製した。同一画分を合わせて、溶媒を減圧下除去した。ジオキサンから凍結乾燥後、53 mg (理論値の 76%) の保護中間体を得た。

HPLC (方法 12) : $R_t = 2.0$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.02$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 984$ (M+H)⁺。

【0696】

53 mg (0.05 mmol) のこの中間体を 10 ml のジクロロメタンに溶解し、2 ml のトリフルオロ酢酸を加え、反応混合物を RT で 30 分間攪拌した。その後、反応混合物を減圧下濃縮し、残った残渣を分取 HPLC で精製した。同一画分を合わせて、溶媒を減圧下除去し、残渣をジオキサン/水から凍結乾燥して、21 mg (理論値の 40%) の標記化合物を 65% 純度で得た。

HPLC (方法 12) : $R_t = 1.7$ 分 ;

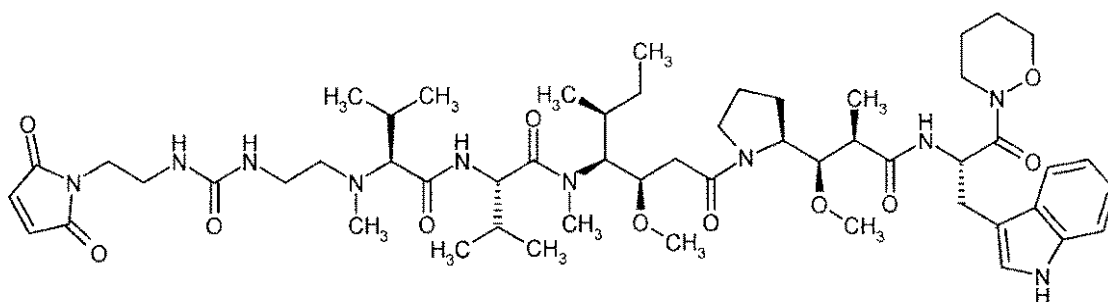
LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.87$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 884$ (M+H)⁺。

【0697】

中間体 226

N-[2-({ [2-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) エチル] カルバモイル} アミノ) エチル] -N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル] アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化633】



中間体 225 から出発して、中間体 134 の合成と同様に調製を行った。11.6 mg (理論値の 59%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法 12) : $R_t = 1.9$ 分 ;

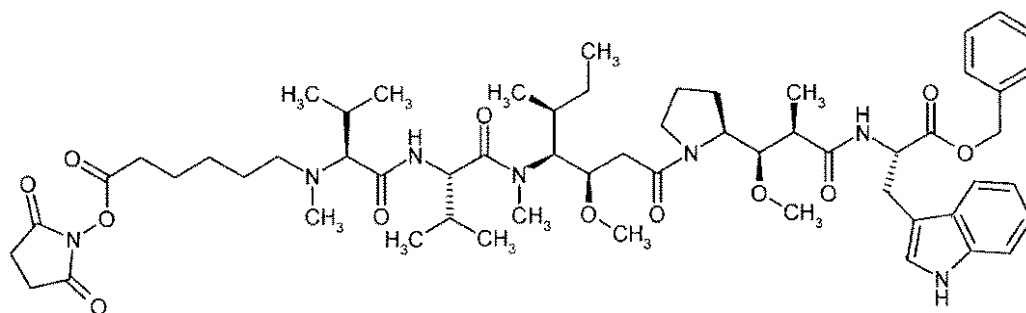
LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.90$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1050$ (M+H)⁺。

【0698】

中間体 227

N-{6-[(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) オキシ]-6-オキソヘキシル}-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルオキシ)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル] アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 6 3 4】



10

中間体 2 1 8 と同様にして、活性エステルに変換することにより、この化合物を調製した。

収量：1 8 m g（理論値の 5 1 %）

H P L C（方法 5）：R_t = 2. 1 分；

L C - M S（方法 1）：R_t = 0. 9 8 分；M S（E S I p o s）：m/z = 1 0 7 3（M + H）⁺。

【0 6 9 9】

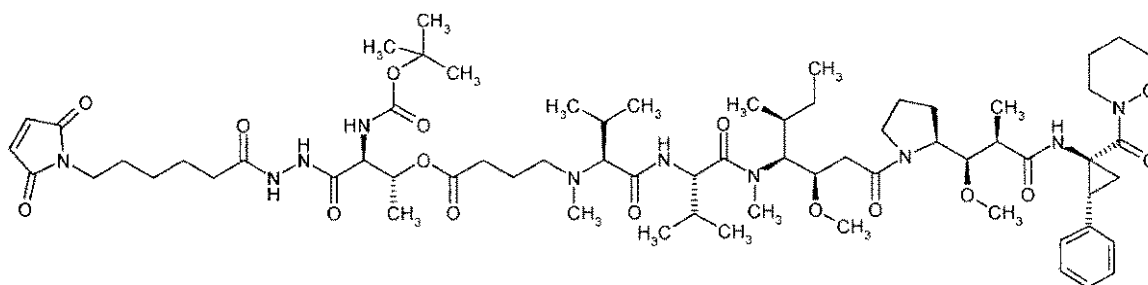
中間体 2 2 8

（2 R, 3 S）- 3 - [（t e r t - ブトキシカルボニル）アミノ] - 4 - { 2 - [6 - （2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル）ヘキサノイル] ヒドラジノ } - 4 - オキソブタン - 2 - イル（3 R, 4 S, 7 S, 1 0 S）- 4 - [（2 S）- ブタン - 2 - イル] - 7、1 0 - ジイソプロピル - 3 - （2 - {（2 S）- 2 - [（1 R, 2 R）- 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - { [（1 S, 2 R）- 1 - （1, 2 - オキサジナン - 2 - イルカルボニル）- 2 - フェニルシクロプロピル] アミノ} - 3 - オキソプロピル] ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソエチル）- 5、1 1 - ジメチル - 6、9 - ジオキソ - 2 - オキサ - 5、8、1 1 - トリアザペンタデカン - 1 5 - オアート

【化 6 3 5】

20

30



中間体 1 5 4 の合成で得られた B o c 保護中間体を、市販の 6 - （2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル）ヘキサンヒドラジドとカップリングさせることにより、標記化合物を調製した。

H P L C（方法 1 2）：R_t = 2. 1 分；

L C - M S（方法 1）：R_t = 0. 9 7 分；M S（E S I p o s）：m/z = 1 3 0 8（M + H）⁺。

【0 7 0 0】

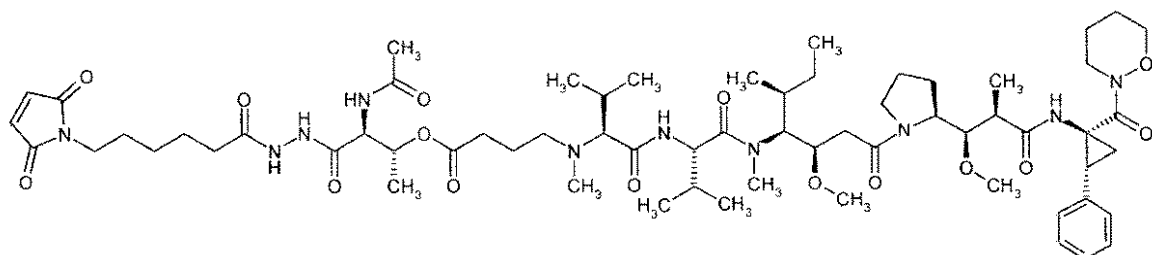
中間体 2 2 9

（2 R, 3 S）- 3 - アセトアミド - 4 - { 2 - [6 - （2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル）ヘキサノイル] ヒドラジノ } - 4 - オキソブタン - 2 - イル（3 R, 4 S, 7 S, 1 0 S）- 4 - [（2 S）- ブタン - 2 - イル] - 7、1 0 - ジイソプロピル - 3 - （2 - {（2 S）- 2 - [（1 R, 2 R）- 1 - メトキシ -

40

50

2-メチル-3- { [(1S, 2R) -1- (1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル) -2-フェニルシクロプロピル] アミノ} -3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -2-オキソエチル) -5、11-ジメチル-6、9-ジオキソ-2-オキサ-5、8、11-トリアザペンタデカン-15-オアート
【化636】



10

7. 5mg (2.5 μ mol) の中間体154を、0.4 μ l のN, N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下で、1ml のDMF中の2.3 μ l の無水酢酸を使ってアセチル化することにより、標記化合物を調製した。

収量：1.4mg (理論値の40%)

HPLC (方法12) : R_t = 1.9分;

LC-MS (方法1) : R_t = 0.86分; MS (ESI pos) : m/z = 1250 (M+H)⁺。

20

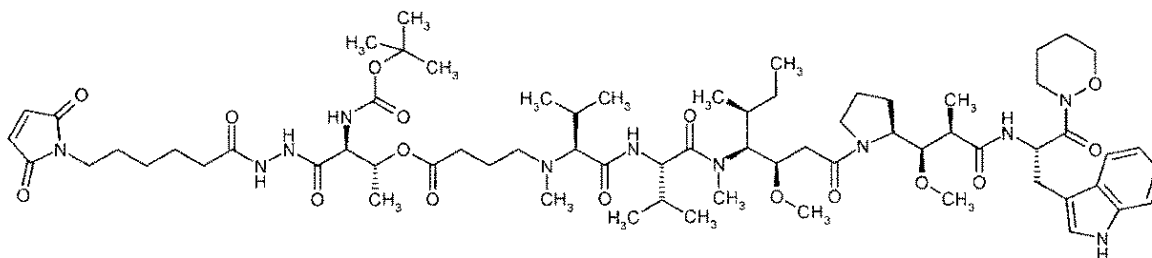
【0701】

中間体230

(2R, 3S) -3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -4- {2- [6- (2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) ヘキサノイル] ヒドラジノ} -4-オキソブタン-2-イル (3R, 4S, 7S, 10S) -4- [(2S) -ブタン-2-イル] -3- (2- { (2S) -2- [(1R, 2R) -3- { [(2S) -3- (1H-インドール-3-イル) -1- (1, 2-オキサジナン-2-イル) -1-オキソプロパン-2-イル] アミノ} -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -2-オキソエチル) -7、10-ジイソプロピル-5、11-ジメチル-6、9-ジオキソ-2-オキサ-5、8、11-トリアザペンタデカン-15-オアート

30

【化637】



40

中間体193から出発して、中間体228と同様にして、この化合物を調製した。16mg (3段階の反応で理論値の30%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法12) : R_t = 2.0分;

LC-MS (方法1) : R_t = 1.02分; MS (ESI pos) : m/z = 1335 (M+H)⁺。

【0702】

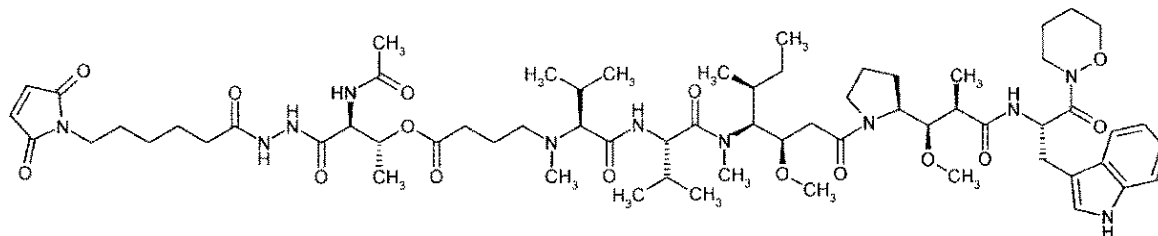
中間体231

(2R, 3S) -3-アセトアミド-4- {2- [6- (2, 5-ジオキソ-2, 5-

50

ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブタン-2-イル(3R, 4S, 7S, 10S)-4-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(2-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-2-オキソエチル)-7, 10-ジイソプロピル-5, 11-ジメチル-6, 9-ジオキソ-2-オキサ-5, 8, 11-トリアザペンタデカン-15-オアート

【化638】



10

8mg(6μmol)の中間体230から、最初に、トリフルオロ酢酸で脱保護し、その後、N,N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下、DMF中の無水酢酸でアセチル化して、この化合物を調製した。2mg(2段の反応で理論値の37%)の標記化合物を得た。

20

HPLC(方法12): $R_t=1.9$ 分;

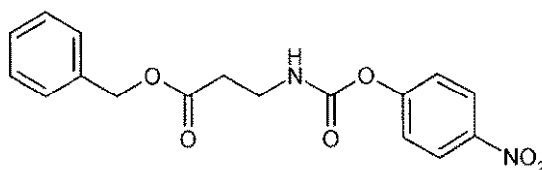
LC-MS(方法1): $R_t=0.88$ 分;MS(ESIpos): $m/z=1277$ (M+H)⁺。

【0703】

中間体232

ベンジルN-[(4-ニトロフェノキシ)カルボニル]-ベータアラニナート

【化639】



30

200mg(0.57mmol)の市販の4-メチルベンゼンスルホン酸-ベンジルベータアラニナートおよび229mg(1.14mmol)の4-ニトロフェニルクロロカルボナートを15mlのテトラヒドロフランに溶解し、反応混合物を30分間加熱還流した。その後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLCで精製した。同一画分の濃縮、および高真空下での残渣の乾燥後、86mg(理論値の44%)の標記化合物を得た。

40

HPLC(方法12): $R_t=1.8$ 分;

LC-MS(方法1): $R_t=1.07$ 分;MS(ESIpos): $m/z=345$ (M+H)⁺。

【0704】

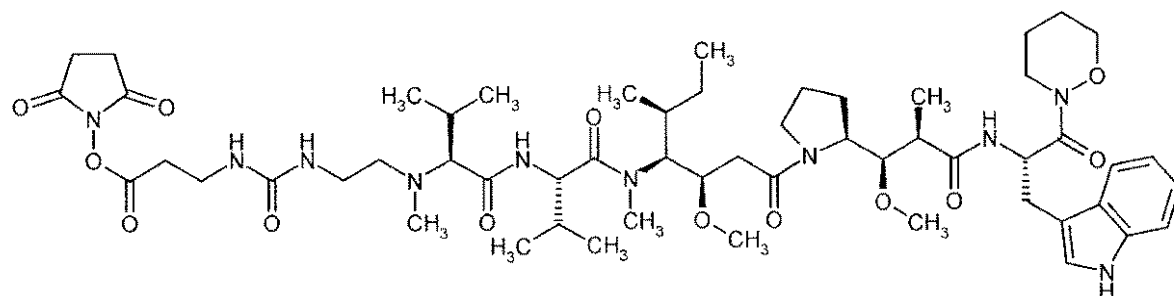
中間体233

N-{2-[(3-[(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]-3-オキソプロピル}カルバモイル]アミノ]エチル}-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソ

50

プロパン-2-イル] アミノ} -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル] -N-メチル-L-バリンアミド

【化640】



10

1 3 mg (10 μ mol) の中間体 225 および 6.7 mg (20 μ mol) の中間体 232 を 3 ml の DMF 中に溶解し、7 μ l の N, N-ジイソプロピルエチルアミンを加えた。混合物を RT で一晩攪拌後、高真空下濃縮した。残った残渣を分取 HPLC で精製した。同一画分の濃縮および高真空下での残渣の乾燥後、5.4 mg (理論値の 38%) の保護中間体を得た。

HPLC (方法 5) : $R_t = 2.1$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.6$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1089$ (20 $M+H$)⁺。

【0705】

5.4 mg (5 μ mol) のこの中間体を 5 ml のメタノールに溶解し、2 mg の 10% パラジウム/活性炭の添加後、標準水素圧力下、RT で 20 分間水素添加した。触媒を濾別し、溶媒を減圧下除去した。残渣を高真空下乾燥後、5 mg (定量) の酸中間体を得た。

HPLC (方法 12) : $R_t = 1.8$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.84$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 999$ ($M+H$)⁺。

【0706】

30

5 mg (10 μ mol) のこの中間体を 1 ml の DMF に溶解し、5.8 mg (50 μ mol) の 1-ヒドロキシピロリジン-2, 5-ジオン、続いて、2.6 μ l の N, N-ジイソプロピルエチルアミンおよび 3.8 mg (10 μ mol) の HATU と混合した。RT で 20 時間攪拌後、反応混合物を減圧下濃縮した。残った残渣を分取 HPLC で精製した。1:1 ジオキサン/水から凍結乾燥後、1.1 mg (理論値の 20%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法 12) : $R_t = 1.9$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.87$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1096$ ($M+H$)⁺。

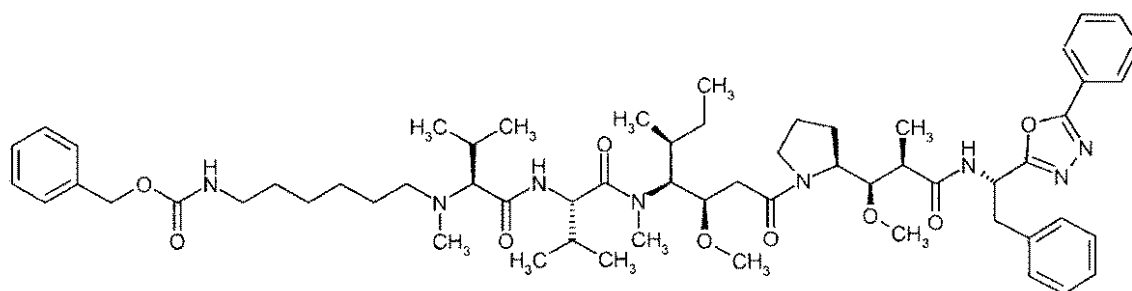
【0707】

40

中間体 234

N-(6-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ヘキシル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1S)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 6 4 1】



10

25 mg (30 μmol) の N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1S)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド (中間体 55) および 45 mg (180 μmol) のベンジル 6-オキソヘキシルカルバマートを 3 ml のメタノールに溶解し、酢酸で酸性化した。その後、室温で、15 μl (144 μmol ; 9.4 M) のボラン-ピリジン複合体を加えた。混合物を RT で 24 時間攪拌し、8 時間後、酢酸および 15 μl (144 μmol ; 9.4 M) のボラン-ピリジン複合体を再度

20

加えた。次に、反応混合物を TFA で pH 2 に調節し、分取 HPLC で精製した。生成画分を合わせて、濃縮し、残渣を高真空中乾燥して、15 mg (理論値の 46%) の標記化合物発泡体として得た。

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.03$ 分; $m/z = 1066$ ($M+H$)⁺。

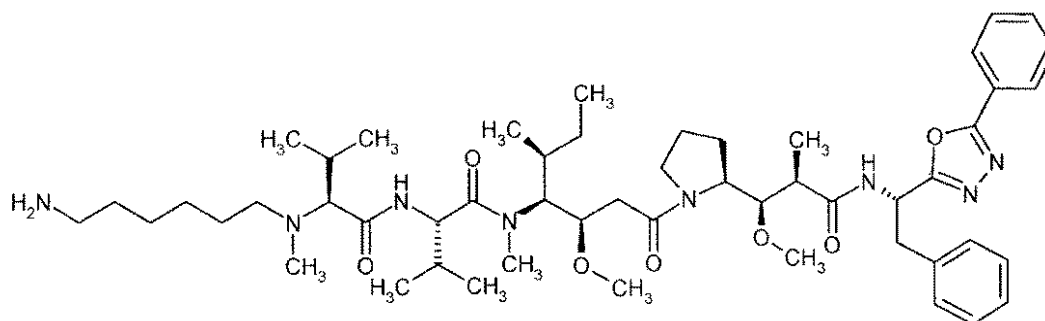
【0708】

中間体 235

N-(6-アミノヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1S)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

30

【化 6 4 2】



40

15 mg (14 μmol) の N-(6-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1S)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド (中間体 234) を 3 ml のメタノールに溶解し、1.8 mg のパラジウム炭素 (5%) を加えた。その後、反応混合物を標

50

準水素圧力下、RTで2時間水素添加した。触媒を濾別し、溶媒を減圧下除去した。残渣を1:1アセトニトリル/水から凍結乾燥して、11mg(理論値の86%)の標記化合物を発泡体として得た。

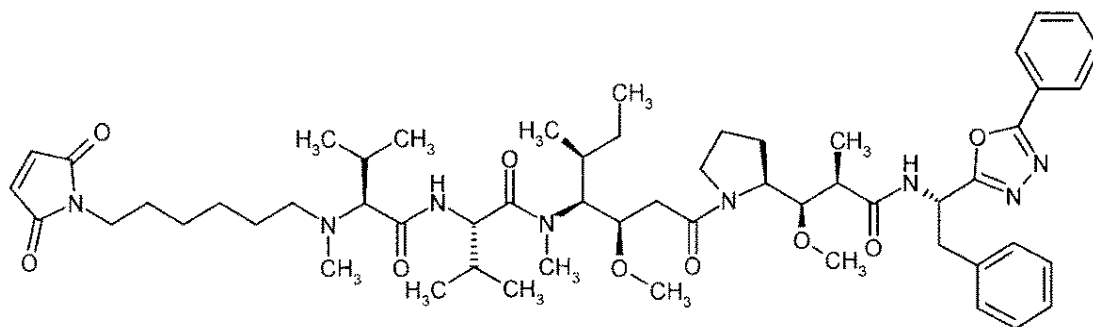
LC-MS(方法1): $R_t = 0.81$ 分; $m/z = 932$ ($M+H$)⁺。

【0709】

中間体236

N-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキシル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1S)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化643】



11mg(12μmol)のN-(6-アミノヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1S)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体235)を500μlの1:1ジオキサン/水に溶解し、253μlの1Mナトリウムヒドロゲンカルボナート水溶液、次に、2.8mg(18μmol)のメチル2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレートと混合した。反応混合物をRTで30分間攪拌した後、トリフルオロ酢酸で酸性化した。反応混合物を分取HPLCで精製した。凍結乾燥後、0.8mg(理論値の7%)の標記化合物を得た。

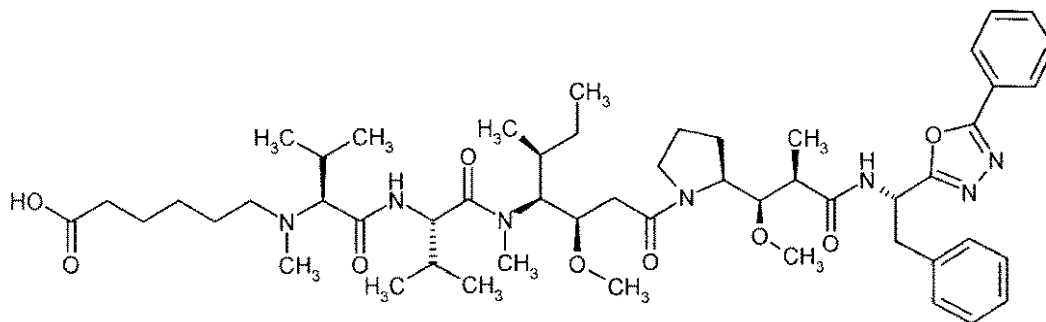
LC-MS(方法1): $R_t = 1.01$ 分; $m/z = 1012$ ($M+H$)⁺。

【0710】

中間体237

N-(5-カルボキシペンチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1S)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 6 4 4】



10

25 mg (30 μ mol) のN-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1S)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド(中間体55)および23 mg (180 μ mol)の6-オキソヘキササン酸を3 mlのメタノールに溶解し、酢酸で酸性化した。次に、室温で、15 μ l (144 μ mol; 9.4 M)のボラン-ピリジン複合体を加えた。反応混合物をRTで20時間攪拌し、8時間後、酢酸と15 μ l (144 μ mol; 9.4 M)のボラン-ピリジン複合体を再度加えた。その後、反応混合物をトリフルオロ酢酸でpH 2に調節し、分取HPLCで精製した。生成画分を合わせたて、濃縮し、残渣を凍結乾燥して、21 mg (理論値の74%)の標記化合物を発泡体として得た。

20

LC-MS (方法1): $R_t = 0.91$ 分; $m/z = 947$ ($M+H$)⁺。

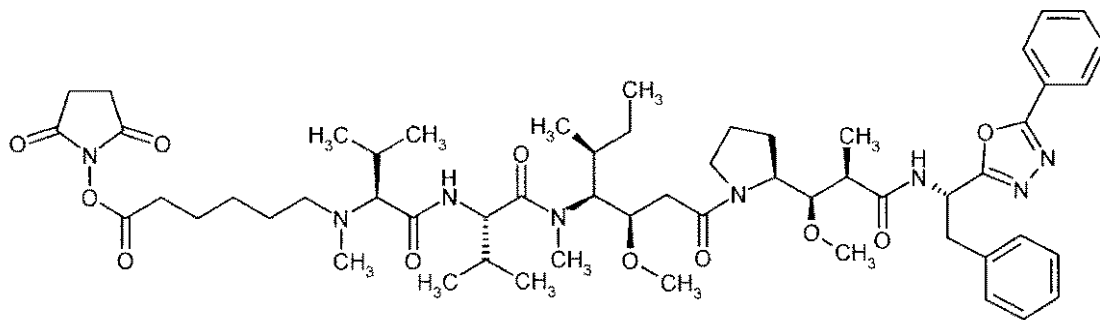
【0711】

中間体238

N-{6-[(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]-6-オキソヘキシル}-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-{[(1S)-2-フェニル-1-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]アミノ}プロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

30

【化 6 4 5】



40

21 mg (22 μ mol)の中間体237を1 mlのDMFに溶解し、38 mg (33 μ mol)の1-ヒドロキシピロリジン-2, 5-ジオン、次に2.4 mg (10 μ mol)のO-(7-アザ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ァート(HATU)および19 μ lのN, N-ジイソプロピルエチルアミンと混合した。攪拌後、RTで2時間攪拌し、反応混合物を分取HPLCで精製した。ジオキサンから凍結乾燥後、22 mg (理論値の96%)の標記化

50

合物を得た。

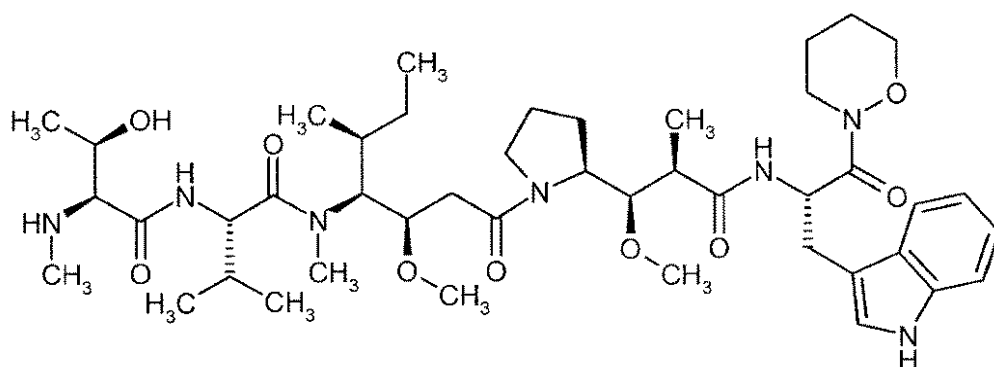
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.95$ 分 ; $m/z = 1044$ ($M+H$)⁺。

【0712】

中間体239

N-メチル-L-スレオニル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート

【化646】



最初に、5%硫酸水溶液で振盪して抽出することにより、N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N-メチル-L-トレオニンを、237mg (0.887mmol)のそのジシクロヘキシルアミン塩を酢酸エチルに溶解することにより、遊離させた。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過、濃縮した。14.7mg (0.055mmol)のN-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N-メチル-L-トレオニンを3mlのDMFに溶解し、40mg (0.055mmol)の中間体220、12.7mg (0.066mmol)の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩および10mg (0.066mmol)の1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水合物と、連続的に混合した。その後、混合物をRTで2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣分取HPLCで精製した。この結果、29mg (理論値の54%)のZ-保護中間体を得た。

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.15$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 976$ ($M+H$)⁺。

【0713】

29mg (0.003mmol)のこの中間体を5mlのメタノールに溶解し、5mgの5%パラジウム炭素上で、標準圧力下、RTで1時間水素添加した。次に、触媒を濾別し、溶媒を留去した。残った残渣を分取HPLCで精製し、17mg (理論値の54%)の標記化合物を得た。

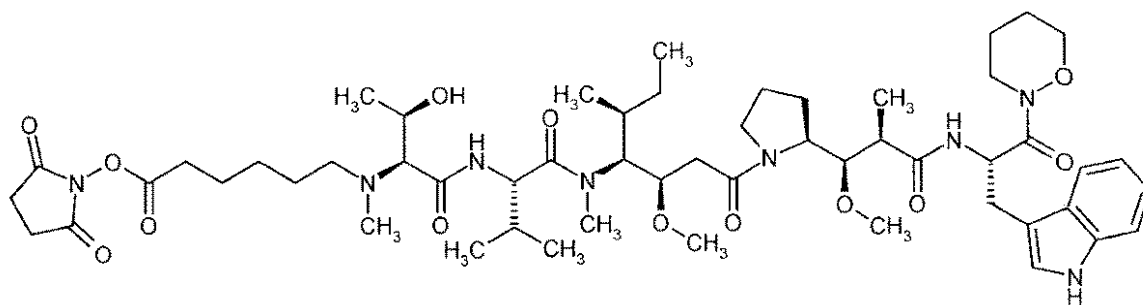
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.77$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 842$ ($M+H$)⁺。

【0714】

中間体240

N-{6-[(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]-6-オキソヘキシル}-N-メチル-L-スレオニル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5

ーメチルー１ーオキソヘプタンー４ーイル]ーNーメチルーLーバリンアミド
【化 6 4 7】



10

15. 6 mg (0.016 mmol) の中間体 239 から、中間体 210 と同様にして、この化合物を調製した。10. 8 mg (2 段階で理論値の 67%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.7$ 分 ;

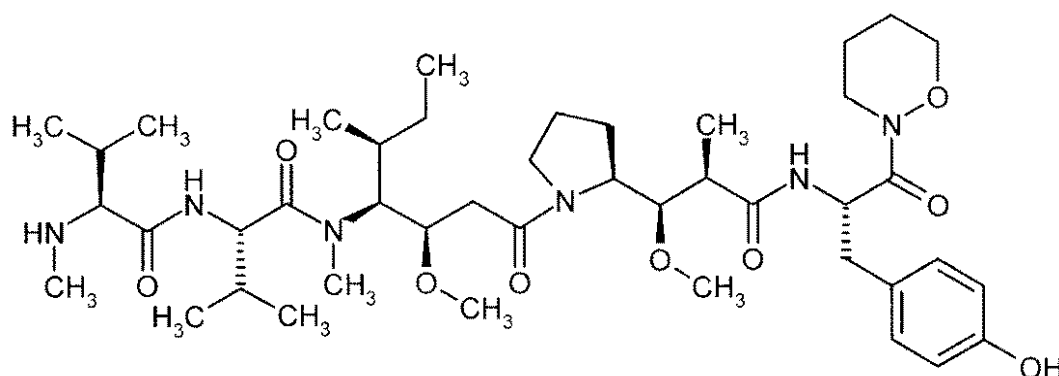
LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.85$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1053$ ($M+H$)⁺。

【0715】

中間体 241

20

NーメチルーLーバリンーNー[(3R, 4S, 5S)ー1ー{(2S)ー2ー[(1R, 2R)ー3ー{[(2S)ー3ー(4ーヒドロキシフェニル)ー1ー(1, 2ーオキサジナンー2ーイル)ー1ーオキソプロパンー2ーイル]アミノ}ー1ーメトキシー2ーメチルー3ーオキソプロピル]ピロリジンー1ーイル}ー3ーメトキシー5ーメチルー1ーオキソヘプタンー4ーイル]ーNーメチルーLーバリンアミドトリフルオロアセタート
【化 6 4 8】



30

最初に、中間体 5 と同様に、トリフルオロ酢酸ー(2S)ー2ーアミノー3ー(4ーヒドロキシフェニル)ー1ー(1, 2ーオキサジナンー2ーイル)プロパンー1ーオン (1 : 1) を調製した。次に、この試薬を使って、中間体 75 で記載の合成と同様に、Nー(tertーブトキシカルボニル)ーNーメチルーLーバリンーNー[(3R, 4S, 5S)ー1ー{(2S)ー2ー[(1R, 2R)ー2ーカルボキシー1ーメトキシプロピル]ピロリジンー1ーイル}ー3ーメトキシー5ーメチルー1ーオキソヘプタンー4ーイル]ーNーメチルーLーバリンアミド (中間体 26) と、Oー(7ーアザベンゾトリアゾールー1ーイル)ーN, N, N', N'ーテトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートの存在下でカップリングさせ、その後トリフルオロ酢酸を使って Boc 保護基を除去して、標記化合物を調製した。

40

HPLC (方法 12) : $R_t = 1.7$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.85$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 817$ (

50

M+H)⁺。

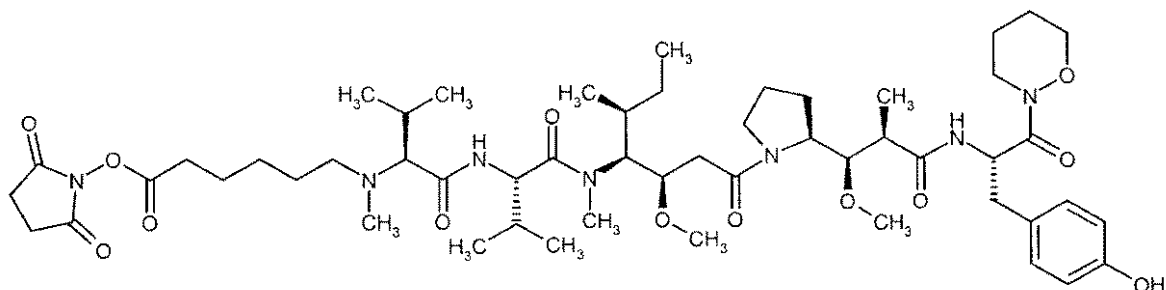
【0716】

中間体242

N-〔6-〔(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) オキシ〕-6-オキソヘキシル〕-N-メチル-L-バリル-N-〔(3R, 4S, 5S)-1-〔(2S)-2-〔(1R, 2R)-3-〔(2S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル〕アミノ〕-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル〕ピロリジン-1-イル〕-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル〕-N-メチル-L-バリンアミド

【化649】

10



20

中間体210と同様に、ボラン-ピリジン複合体の存在下、50mg (0.05mmol) の中間体241を6-オキソヘキサン酸と反応させた。その後、22.5mg (0.02mmol) の得られた酸を活性化エステルに変換した。13.5mg (2段階で理論値の36%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法12) : R_t = 1.8分 ;

LC-MS (方法1) : R_t = 0.86分 ; MS (ESI pos) : m/z = 1028 (M+H)⁺。

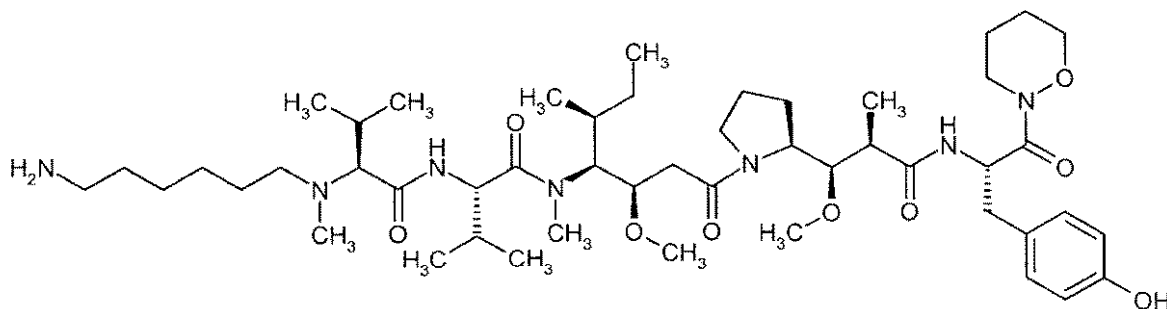
【0717】

中間体243

N-(6-アミノヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-〔(3R, 4S, 5S)-1-〔(2S)-2-〔(1R, 2R)-3-〔(2S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル〕アミノ〕-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル〕ピロリジン-1-イル〕-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル〕-N-メチル-L-バリンアミド

30

【化650】



40

ベンジル 6-オキソヘキシルカルバマートおよびボラン-ピリジン複合体を使った中間体241の還元的アルキル化、およびその後のメタノール溶媒中での水素添加により、中間体78と同様に調製を行った。

50

収量：17.5 mg (2段階で理論値の34%)

HPLC (方法12) : $R_t = 1.7$ 分；

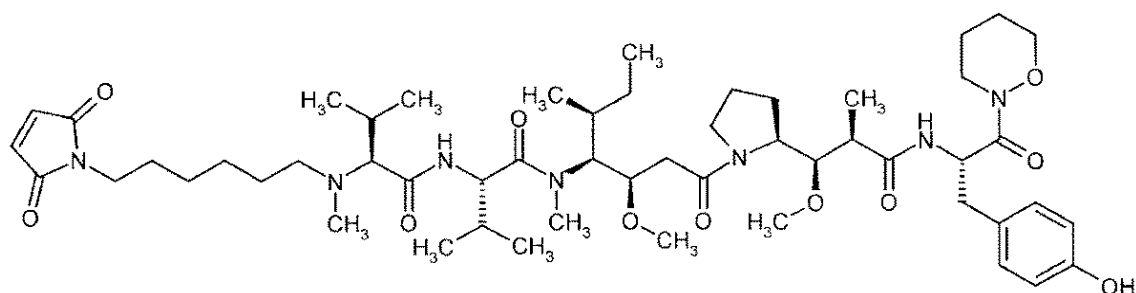
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.63$ 分；MS (ESI pos) : $m/z = 916$ ($M+H$)⁺。

【0718】

中間体244

N-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキシル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(1,2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化651】



中間体243から出発して、中間体166と同様にして調製を行った。

収量：1.3 mg (理論値の12%)

HPLC (方法12) : $R_t = 1.9$ 分；

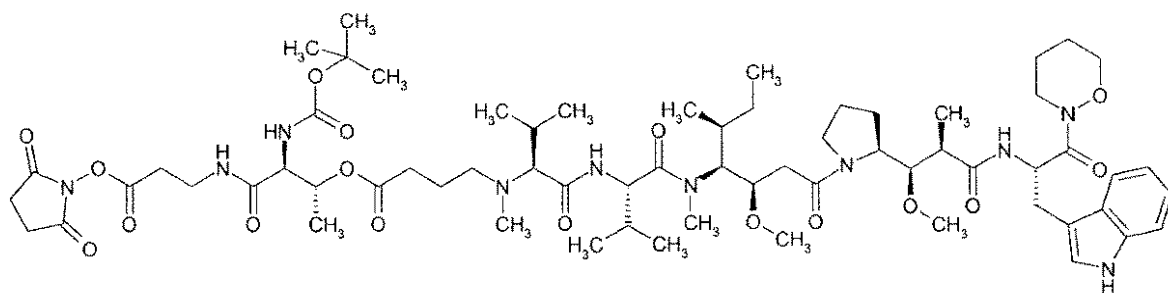
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.89$ 分；MS (ESI pos) : $m/z = 996$ ($M+H$)⁺。

【0719】

中間体245

2,5-ジオキソピロリジン-1-イルO-[(3R,4S,7S,10S)-4-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(2-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1,2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-2-オキソエチル)-7,10-ジイソプロピル-5,11-ジメチル-6,9,15-トリオキソ-2-オキサ-5,8,11-トリアザペンタデカン-15-イル]-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-スレオニル-ベーターアラニナート

【化652】



最初に、中間体154の場合に記載したように、中間体193をベンジルN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-トレオニナートと反応させ、次に、ベンジルエステルを

水素化分解により除去した。得られた 30 mg (0.027 mmol) の N-[4-({(1S, 2R)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-カルボキシプロパン-2-イル}オキシ)-4-オキソブチル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドを、次に、HATU の存在下、4-メチルベンゼンスルホン酸-ベンジルベーターアラニナートとカップリングさせ、ベンジルエステルを水素化分解により除去した(収量: 24 mg (2段階で理論値の 71%))。最後に、10 mg (0.008 mmol) の得られた酸を活性化エステルに変換した。HPLC 精製後、2.7 mg (理論値の 23%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法 5): $R_t = 1.9$ 分;

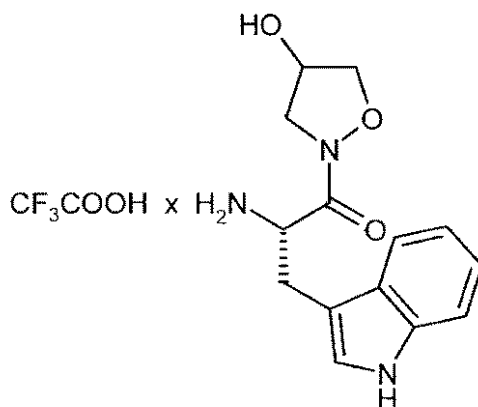
LC-MS (方法 1): $R_t = 1.01$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 1295$ ($M+H$)⁺。

【0720】

中間体 246a

(2S)-2-アミノ-1-(4-ヒドロキシ-1, 2-オキサゾリジン-2-イル)-3-(1H-インドール-3-イル)プロパン-1-オントリフルオロアセタート (ジアステレオマー 1)

【化 653】



1.6 g (3.982 mmol) の 2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-トリプトファナートを 15 ml の DMF に溶解し、500 mg (3.982 mmol) の 1, 2-オキサゾリジン-4-オールおよび 100 μ l の N, N-ジイソプロピルエチルアミンと混合した。反応混合物を RT で一晩攪拌した。次に、追加の 100 μ l の N, N-ジイソプロピルエチルアミンを加え、混合物を最初、超音波洗浄機で 5 時間処理し、次に、RT で一晩攪拌し、その後、減圧下濃縮した。残った残渣を酢酸エチルに溶解し、最初に、5% クエン酸水溶液で 2 回、次に、飽和ナトリウムヒドロゲンカルボナート水溶液、最後に水で抽出した。有機相を濃縮し、95:5 ジクロロメタン/メタノールを溶出剤として使用したシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで、残渣をジアステレオマーに分離した。両方のジアステレオマーの同一画分を合わせて、溶媒を減圧下除去した。残渣を高真空下乾燥した後、272 mg (理論値の 18%) のジアステレオマー 1 ($R_f = 0.18$ (95:5 ジクロロメタン/メタノール)) および 236 mg (理論値の 16%) のジアステレオマー 2 ($R_f = 0.13$ (95:5 ジクロロメタン/メタノール))、さらに、333 mg (理論値の 22%) の Boc 保護中間体の混合画分を得た。

【0721】

標準条件下、20 ml のジクロロメタン中の 5 ml のトリフルオロ酢酸を使って、この

中間体の 272 mg (725 μmol) のジアステレオマー 1 から、Boc 保護基を脱離させ、ジオキサン/水から凍結乾燥後、290 mg (定量) の標記化合物を 75% 純度で得て、さらに精製せずに、次の段階に使用した。

HPLC (方法 12) : $R_t = 1.1$ 分 ;

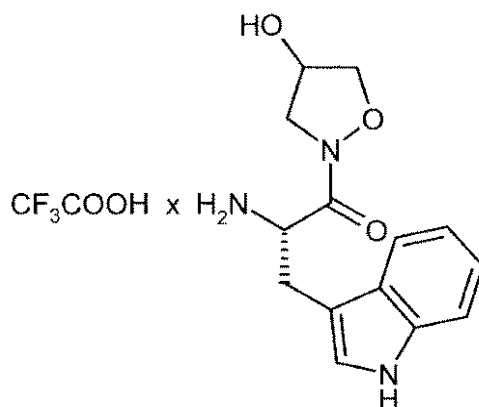
LC-MS (方法 13) : $R_t = 1.80$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 276$ ($M+H$)⁺。

【0722】

中間体 246b

(2S)-2-アミノ-1-(4-ヒドロキシ-1,2-オキサゾリジン-2-イル)-3-(1H-インドール-3-イル)プロパン-1-オントリフルオロアセタート (ジアステレオマー 2)

【化654】



標準条件下、20 ml のジクロロメタン中の 5 ml のトリフルオロ酢酸を使って、246a で記載の中間体の 236 mg (630 μmol) のジアステレオマー 2 から、保護基を脱離させ、濃縮後、ジエチルエーテルで攪拌し、高真空下で残渣を乾燥して、214 mg (76%) の標記化合物を得た。

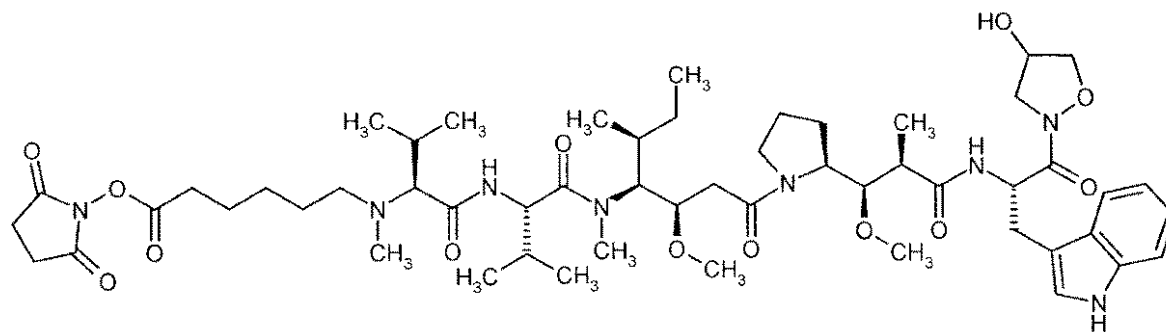
LC-MS (方法 13) : $R_t = 1.84$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 276$ ($M+H$)⁺。

【0723】

中間体 247a

N-{6-[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]-6-オキソヘキシル}-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-(4-ヒドロキシ-1,2-オキサゾリジン-2-イル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド (ジアステレオマー 1)

【化 6 5 5】



10

この化合物を合成するために、中間体 7 4 で記載のように、中間体 2 6 および 2 4 6 a のカップリングと、それに続く B o c 保護基の脱離を最初に行った。その後、中間体 2 1 0 で記載のように、ボランーピリジン複合体の存在下での 6-オキソヘキサン酸を使ったアルキル化と、それに続く、酸の活性エステルへの変換を行った。標記化合物を分取 H P L C で精製した。

H P L C (方法 1 2) : $R_t = 1.8$ 分 ;

L C - M S (方法 1) : $R_t = 0.86$ 分 ; M S (E S I p o s) : $m/z = 1053$ (M+H)⁺。

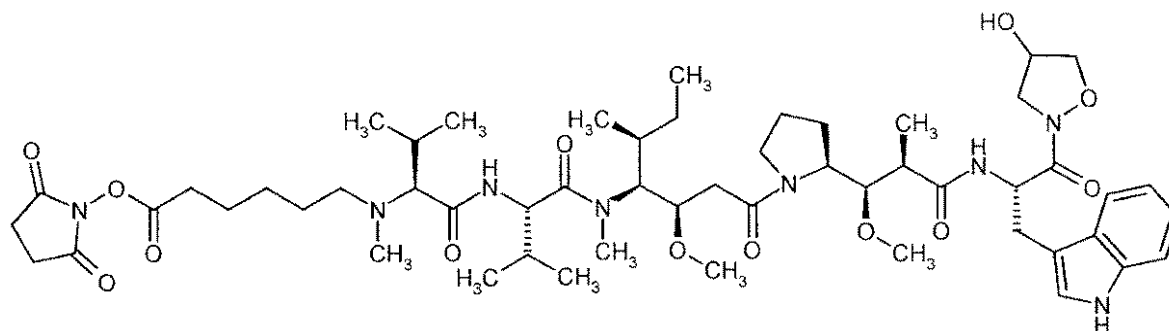
【0 7 2 4】

20

中間体 2 4 7 b

N - { 6 - [(2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ] - 6 - オキソヘキシル } - N - メチル - L - バリル - N - [(3 R , 4 S , 5 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [(1 R , 2 R) - 3 - { [(2 S) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 1 , 2 - オキサゾリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル] アミノ } - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリンアミド (ジアステレオマー 2)

【化 6 5 6】



30

この化合物を合成するために、中間体 7 4 で記載のように、中間体 2 6 および 2 4 6 b のカップリング、とそれに続く B o c 保護基の脱離を最初に行った。その後、中間体 2 1 0 で記載のように、ボランーピリジン複合体の存在下での 6-オキソヘキサン酸を使ったアルキル化と、それに続く、酸の活性エステルへの変換を行った。標記化合物を分取 H P L C で精製した。

40

H P L C (方法 1 2) : $R_t = 1.8$ 分 ;

L C - M S (方法 1) : $R_t = 0.86$ 分 ; M S (E S I p o s) : $m/z = 1053$ (M+H)⁺。

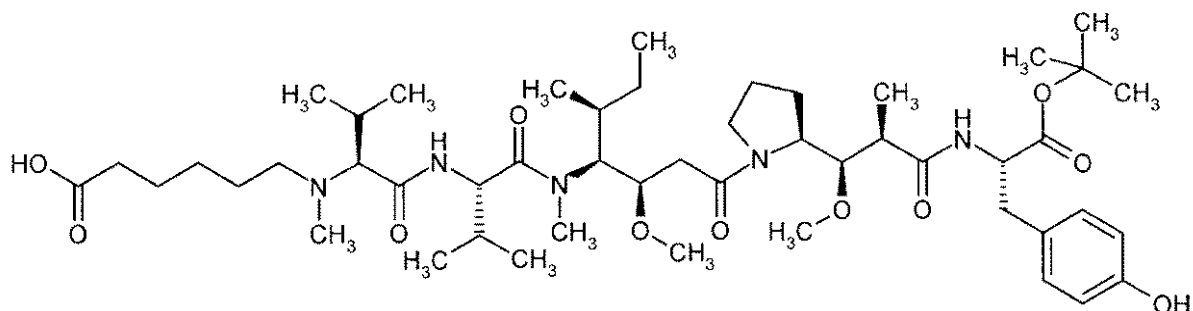
【0 7 2 5】

中間体 2 4 8

N - (5 - カルボキシペンチル) - N - メチル - L - バリル - N - [(3 R , 4 S , 5 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [(1 R , 2 R) - 3 - { [(2 S) - 1 - t e r t - プト

50

キシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル] アミノ}-1-
 -メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-
 -5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド
 【化657】



最初に、中間体86で記載の合成と同様に、N-(tert-ブトキシカルボニル)-
 N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R,
 2R)-2-カルボキシ-1-メトキシプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メト
 キシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド (20
 中間体26)と、tert-ブチルL-チロシナートを、O-(7-アザベンゾトリアゾ
 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
 ファートの存在下でカップリングさせ、その後、トリフルオロ酢酸を使ってBoc保護基を
 除去して、tert-ブチルエステルを得る(ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で4
 0分間攪拌)ことにより、アミン化合物: tert-ブチルN-[(2R, 3R)-3-
 メトキシ-3-{(2S)-1-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-5-メチル-
 4-(メチル{(2S)-3-メチル-2-[(N-メチル-L-バリン)アミノ]ブチ
 ル}アミノ)ヘプタノイル]ピロリジン-2-イル}-2-メチルプロパノイル]-L-
 チロシナートをトリフルオロアセタートとして調製した。次に、この化合物の38mg (30
 0.04mmol)を使って、中間体210の調製と同様に、ボラン-ピリジン複合体の
 存在下、6-オキソヘキサノ酸との反応により、31mg(理論値の99%)の標記化合
 物を得た。

HPLC(方法12): $R_t = 1.8$ 分;

LC-MS(方法1): $R_t = 0.88$ 分; MS(ESI pos): $m/z = 918$ ($M+H$)⁺。

【0726】

B: 抗体-薬物複合体(ADC)の調製

B-1. 抗C4.4a抗体生成用一般的方法

表1および表2の配列により表される抗C4.4a抗体は、組換えヒトC4.4a配列
 番号1およびマウスC4.4a配列番号2ならびにC4.4a発現細胞に対するファージ
 ディスプレイライブラリーの選別により生成される。この方式で得られる抗体は、ヒトI
 gG1フォーマットに再フォーマットされ、本明細書で記載の実施例に使われる。 40

【0727】

B-2. 哺乳動物細胞での抗C4.4a抗体発現用一般的方法

抗体、例えば、M31-B01(軽鎖配列番号346および重鎖配列番号347)または
 表2のそれ以外の抗体は、哺乳動物細胞培養で産生された。このために、HEK293
 6E細胞を適切なCMVプロモーターベースの発現プラスミドで一過性に形質移入した。
 抗体の重鎖および軽鎖は、ともに単一ベクター系に、または別々に2ベクター系にクロ
 ン化される。細胞培養規模は、振盪フラスコ中の1.5L迄か、または「培養バッグ(w
 ave-bag)」で10L迄である。発現は、1%「FCS ultra low I
 gG」(Invitrogen)を含むトリプトンTN1(Organotechnie 50

）および 0.5 mM バルブプロ酸を補充した F17 培地（Invitrogen）を使って、37℃で 5～6 日で起こった。発現収量は、100～600 mg/l であった。

【0728】

B-3. 細胞上清由来抗体の生成用一般的方法

抗体、例えば、M31-B01（軽鎖配列番号 346 および重鎖配列番号 347）またはこれ以外の表 2 の抗体を細胞培養上清から入手した。細胞上清を遠心分離で清澄化し、細胞を除去した。その後、細胞上清を Mab Select Sure（GE Healthcare）クロマトグラフィーカラムを使って親和性クロマトグラフィーにより精製した。このために、カラムを DPBS pH 7.4（Sigma/Aldrich）で平衡化し、細胞上清をアプライし、カラムを約 10 カラム倍量の DPBS pH 7.4 + 500 mM 塩化ナトリウムで洗浄した。抗体を 50 mM 酢酸ナトリウム pH 3.5 + 500 mM 塩化ナトリウムで溶出し、その後、さらに、DPBS pH 7.4 と Superdex 200 カラム（GE Healthcare）を使ったゲル濾過クロマトグラフィーで精製した。

【0729】

B-4. シス테인側鎖へのカップリング用一般的方法

カップリング反応で使用した抗体は以下の通りである。：

抗 C4.4a M31-B01

抗 C4.4a B01-3

抗 C4.4a B01-10

抗 C4.4a B01-7

抗 C4.4a D02-4

抗 C4.4a D02-6

抗 C4.4a D02-7

PBS 緩衝液中の 1 mg/ml ～ 15 mg/ml の濃度範囲の対応する抗体の溶液に、3 当量のトリス（2-カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（TCPE）の PBS 緩衝液中溶液を加え、混合物を RT で 1 時間攪拌した。その後、目的負荷量に応じて、2～10 当量のカップリング用マレイミド前駆化合物またはハロゲン化物前駆化合物（中間体 102、103、105～109、111～114、117～126、128、129、132～146、148～155、157、159～161、166、171、175～177、184、189、194～195、199～201、205、209、223～224、226、228～231、236 および 244）を DMSO 中溶液として添加した。この場合の DMSO の量は、総容量の 10% を越えるべきではない。このバッチを RT で 60～120 分攪拌後、PBS で平衡化された PD10 カラム（セファデックス（登録商標）G-25、GE Healthcare）にアプライし、PBS 緩衝液で溶出した。任意選択で、超遠心分離法による濃縮手順を追加で実施した。必要に応じ、低分子量成分のさらに効率的な除去の目的で、PBS 緩衝液を使った再希釈後に、限外濾過による濃縮を繰り返した。

【0730】

通常、別段の指定がない限り、還元およびそれに続くカップリング用に、PBS 緩衝液中の 5 mg の対応する抗体を使った。PD10 カラムによる精製後、いずれの場合にも、これにより、3.5 ml の PBS 緩衝液中の対応する ADC の溶液が得られた。その後、示された特定のタンパク質濃度が、これらの溶液に対し測定された。さらに、抗体の負荷量（薬物/mAb 比率）は、下記の方法に従い決定された。

【0731】

この方法は、実施例 1～3、5～30、32～36、38～59、61～66、68～70、80、82～85、87、88、92～95、97、98、107、109～114、119 および 122 で説明される免疫複合体の調製に使用された。

【0732】

図示された構造式で、AK_{1A}～AK_{1G} の定義は、以下の通りである。

AK_{1A} = 抗C4. 4a抗体M31-B01 (部分還元) - S §¹
 AK_{1B} = 抗C4. 4a抗体B01-3 (部分還元) - S §¹
 AK_{1C} = 抗C4. 4a抗体B01-10 (部分還元) - S §¹
 AK_{1D} = 抗C4. 4a抗体B01-7 (部分還元) - S §¹
 AK_{1E} = 抗C4. 4a抗体D02-4 (部分還元) - S §¹
 AK_{1F} = 抗C4. 4a抗体D02-6 (部分還元) - S §¹
 AK_{1G} = 抗C4. 4a抗体D02-7 (部分還元) - S §¹

ここで

§¹は、スクシンイミド基との連結を意味し、

また

Sは、部分還元抗体のシステイン残渣の硫黄原子を表す。

【0733】

B-5. リシン側鎖へのカップリング用一般的方法

カップリング反応に使用された抗体は以下の通りである。

抗C4. 4a抗体M31-B01

抗C4. 4a抗体B01-3

PBS緩衝液中の1mg/ml～15mg/mlの濃度範囲の対応する抗体の溶液に、目的負荷量に応じて、2～5当量のカップリング用前駆化合物 (中間体104、110、115、116、127、130、131、147、156、158、162、169、178、185、190、202、206、210～216、218、219、227、233、238、240、242、245、247aおよび247b)) をDMSO中溶液として加えた。RTで30分の攪拌後、同量のDMSO中前駆物質化合物を再度加えた。あるいは、4～10当量のカップリング用前駆化合物を一気に添加することも可能であった。この場合のDMSOの量は、総容量の10%を越えるべきではない。さらにRTで30分の攪拌後、このバッチをPBSで平衡化されたPD10カラム (セファデックス (登録商標) G-25、GE Healthcare) にアプライし、PBS緩衝液で溶出した。任意選択で、超遠心分離法による濃縮手順を追加で実施した。必要に応じ、低分子量成分のさらに効率的除去の目的で、PBS緩衝液を使った再希釈後に、限外濾過による濃縮を繰り返した。

【0734】

通常、別段の指定がない限り、カップリング用に、PBS緩衝液中の5mgの対応する抗体を使った。PD10カラムによる精製後、いずれの場合にも、これにより、3.5mlのPBS緩衝液中の対応するADCの溶液が得られた。その後、示された特定のタンパク質濃度は、これらの溶液に対し測定され、抗体 (薬物/mAb比率) の負荷量は、下記の方法に従い決定された。

【0735】

この方法は、実施例4、31、37、60、67、81、86、89～91、96、99～106、108、118、120、121および123～125で説明される免疫複合体の調製に使用された。

【0736】

図示された構造式で、 AK_{2A} および A_{2B} の定義は、以下の通りである。

AK_{2A} = 抗C4. 4a抗体M31-B01-NH §²

AK_{2B} = 抗C4. 4a抗体B01-3-NH §²

ここで

§²は、カルボニル基との連結を意味し、

また

NHは、抗体のリジン残基の側鎖アミノ基を表す。

【0737】

B-6. システイン付加物調製用一般的方法：

10 μmol の上記マレイミド前駆化合物を3mlのDMFに溶解し、2.1mg (20

10

20

30

40

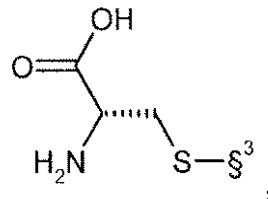
50

μmol) の L-システインを混合した。反応混合物を RT で 2 時間攪拌した後、減圧下濃縮し、分取 HPLC で精製した。

【0738】

図示した構造式で、Cys の定義は以下の通りである。

【化658】



10

式中、

S^3 は、リンカー トキソフォア ユニットとの連結を意味する。

【0739】

本発明の複合体のさらなる精製とキャラクタリゼーション

特定のケースでは、反応が起こった後で、反応混合物を、例えば、限外濾過で濃縮し、その後、脱塩し、例えば、セファデックス（登録商標）G-25 を使って、クロマトグラフィーにより精製した。溶出は、例えば、リン酸塩緩衝食塩水（PBS）で行った。その後、溶液を無菌濾過し、凍結した。代替りのオプションは、複合体を凍結乾燥することである。

20

【0740】

B-7. トキソフォア負荷量の決定

得られた実施例に記載の PBS 緩衝液中複合体溶液の トキソフォア 負荷量は、以下のように決定された。

リシン連結 ADC の トキソフォア 負荷量は、個別複合体種の分子量の質量分析測定により決定された。この場合、最初に、抗体複合体を PNGase F を用いて脱グリコシル化し、試料を酸性化して、HPLC 分離後、ESI-MicroTof Q (Bruker Daltonik) を使って質量分析した。TIC (全イオンクロマトグラム) のシグナルを介して全てのスペクトルを考慮し、種々の複合体種の分子量を MaxEnt Deconvolution に基づいて計算した。別の種の信号積分後、DAR (薬物/抗体比率) を計算した。

30

【0741】

分子量測定に加えて、タンパク質特定の特定のために、脱グリコシル化および/または変性後、トリプシン消化を行い、この消化、変性後の還元および誘導体化により、検出されたトリプシンペプチドに基づいてタンパク質の同一性を確定した。

【0742】

システイン連結複合体の トキソフォア 負荷量を、還元、変性した ADC の逆相クロマトグラフィーにより測定した。ADC 溶液 (1 mg/mL, 50 μL) をグアニジウム塩酸塩 (GuHCl) (28.6 mg) および DL-ジチオトレイトール (DTT) の溶液 (500 mM, 3 μL) と混合した。混合物を 55°C で 1 時間インキュベートし、HPLC で分析した。

40

【0743】

HPLC 分析は、Agilent 1260 HPLC システムで、220 nm の検出により行った。使用カラムは、Polymer Laboratories PLRP-S Polymeric Reversed Phase カラム (カタログ番号 PL1912-3802) (2.1 $\times$ 150 mm, 8 μM 粒径, 1000 Å) で、流速 1 mL/分、使用勾配: 0 分、25% B; 3 分、25% B; 28 分、50% B; 溶出剤 A は、水中 0.05% トリフルオロ酢酸 (TFA)、溶出剤 B は、アセトニトリル中 0.05% トリフ

50

ルオロ酢酸、であった。

【0744】

非複合化抗体の軽鎖（L0）および重鎖（H0）との保持時間比較により検出ピークを割り当てた。複合化試料のみに認められる検出ピークを、トキシフォアを有する軽鎖（L1）に、および、1つ、2つ、および3つのトキシフォアを有する重鎖（H1、H2、H3）に割り当てた。

【0745】

トキシフォアを持つ抗体の平均負荷量を以下のように計算した：最初に、L0およびL1のトキシフォア数加重積分結果の合計を、L0およびL1の単一加重積分結果の合計で除算した結果として、軽鎖負荷量を、軽鎖に属するピークL0およびL1のピーク面積（積分で計算）から計算した。同じ方式で、H0、H1、H2およびH3のトキシフォア数加重積分結果の合計を、H0、H1、H2およびH3の単一加重積分結果の合計で除算した結果として、重鎖負荷量を、重鎖に属するピークH0、H1、H2およびH3のピーク面積（積分で計算）から計算した。DARは、軽鎖負荷量および重鎖負荷量の2倍の合計として、軽鎖負荷量および重鎖負荷量により与えられる。因子2は、抗体が、2つの軽鎖および2つの重鎖から構成されるという事実を考慮している。特定の個別のケースでは、特定のピークの共溶出のために、トキシフォア負荷量を正確に決定することは不可能であろう。

【0746】

B-8. ADCの抗原結合の試験

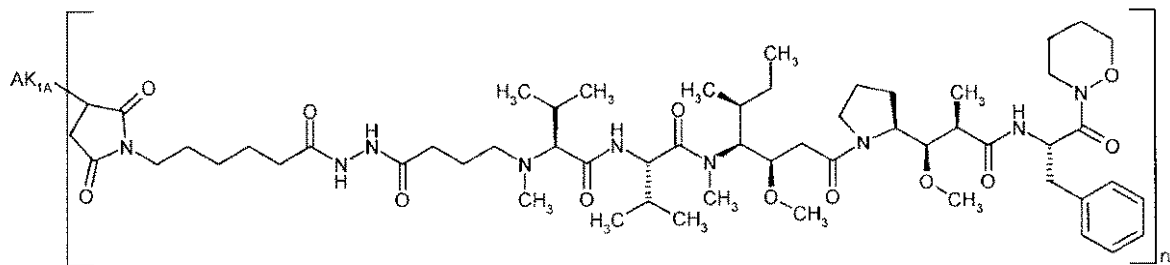
結合剤の標的分子に対する結合能力をカップリング生成後に試験した。当業者は、これを実現する種々の方法を知っており一例えば、複合体の親和性をELISA技術または表面プラズモン共鳴法分析（BIACore（登録商標）測定）により試験できる。複合体濃度は、よく知られた方法一例えば、抗体複合体に関しては、タンパク質測定を使って当業者により測定されうる（また、Doronina et al. ; Nature Biotechnol. 2003 ; 21 : 778-784、およびPolson et al. , Blood 2007 ; 1102 : 616-623、を参照）。

【0747】

実施例—免疫複合体

実施例1

【化659】



この実施例では、DPBS pH7.4中の70mgの抗C4.4a M31-B01を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離により濃縮した。

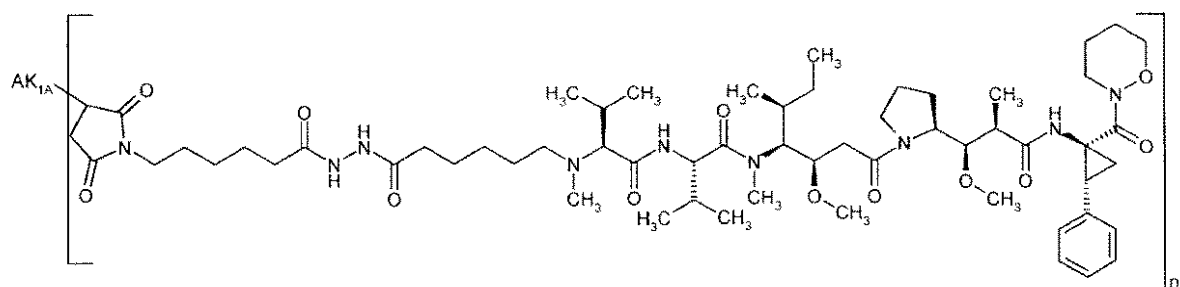
タンパク質濃度：12.2mg/ml

薬物/mAb比率：1.5

【0748】

実施例2

【化 6 6 0】



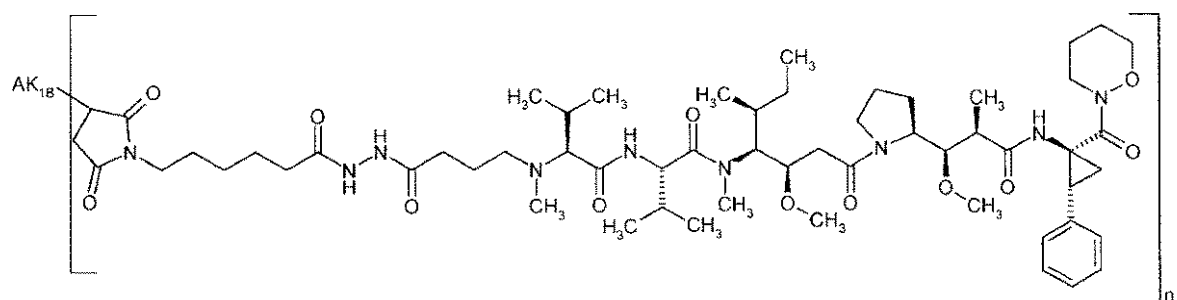
タンパク質濃度：0.87 mg/ml

藥物／m A b 比率：5. 8

【 0 7 4 9 】

实施例 3

【化 6 6 1】



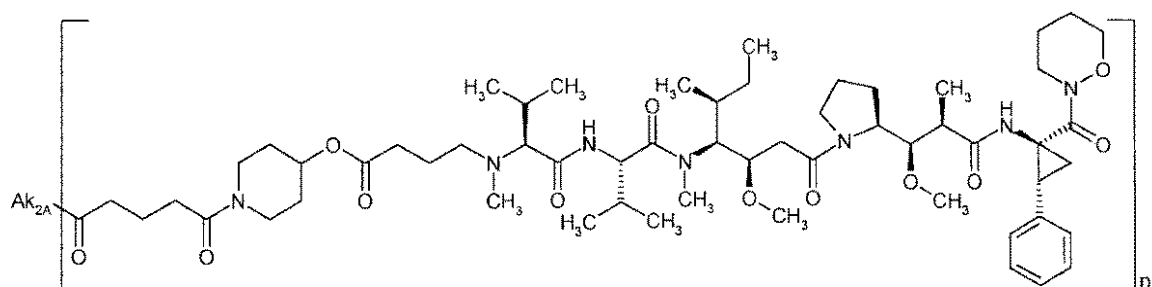
タンパク質濃度：1.16 mg/ml

薬物／m A b 比率：3. 1

【 0 7 5 0 】

实施例 4

【化 6 6 2】



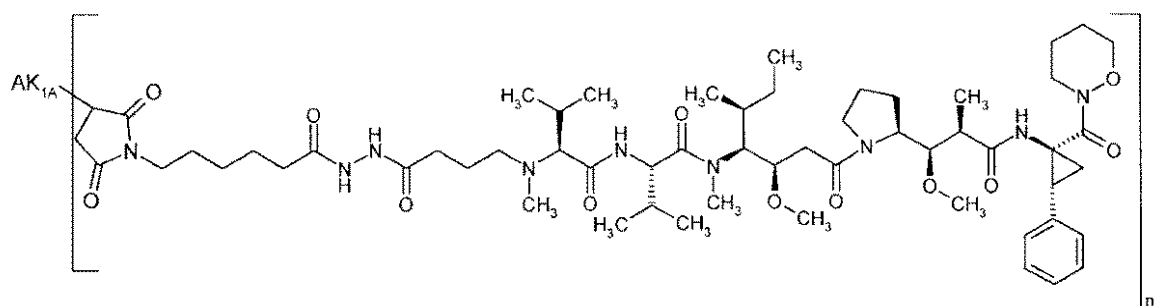
タンパク質濃度：1.24 mg/ml

薬物／m A b 比率：1．6

【 0 7 5 1 】

实施例 5

【化 6 6 3】



10

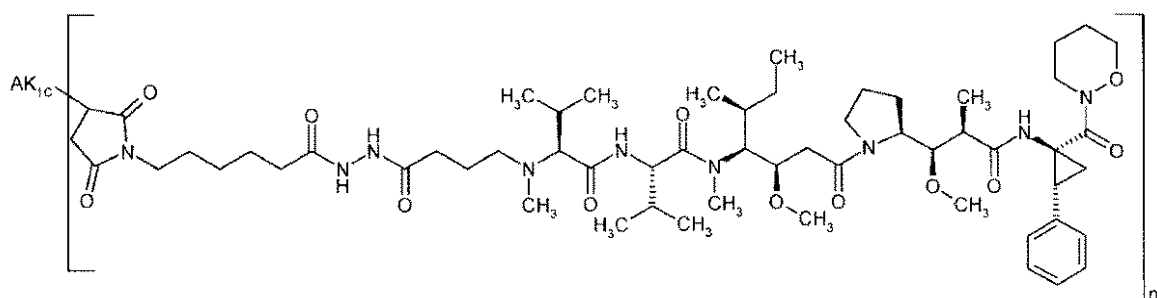
タンパク質濃度：0.88 mg/ml

薬物/mAb比率：6.9

【0752】

実施例 6

【化 6 6 4】



20

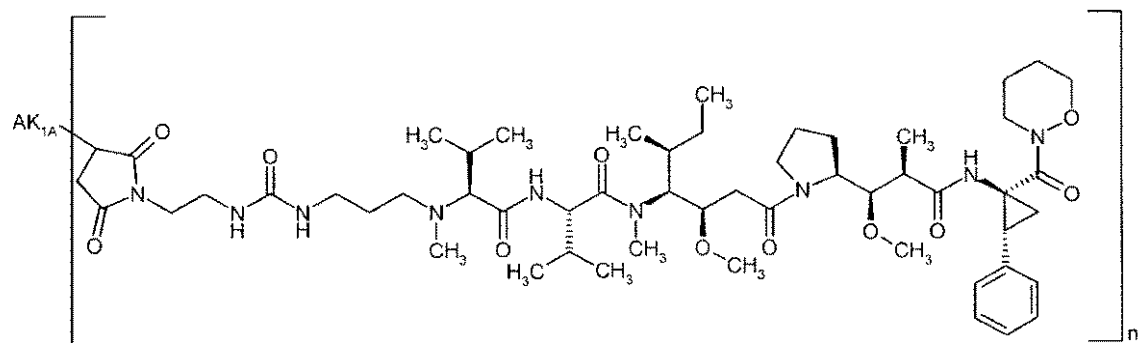
タンパク質濃度：1.2 mg/ml

薬物/mAb比率：2.8

【0753】

実施例 7

【化 6 6 5】



40

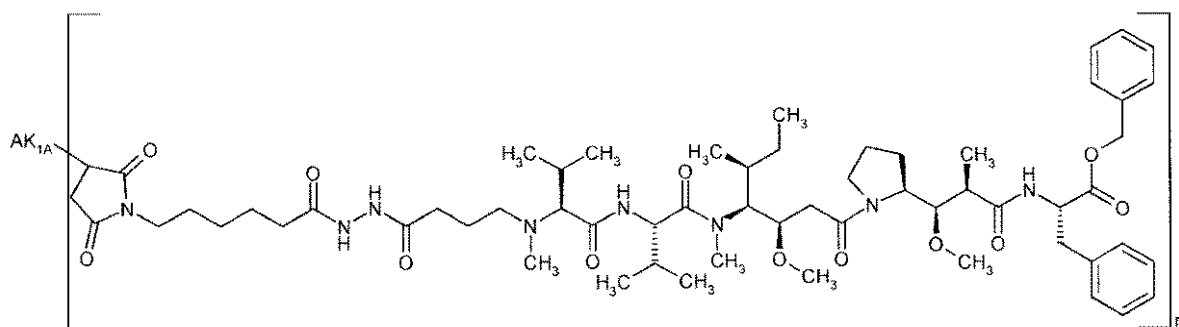
タンパク質濃度：0.9 mg/ml

薬物/mAb比率：3.9

【0754】

実施例 8

【化 6 6 6】



10

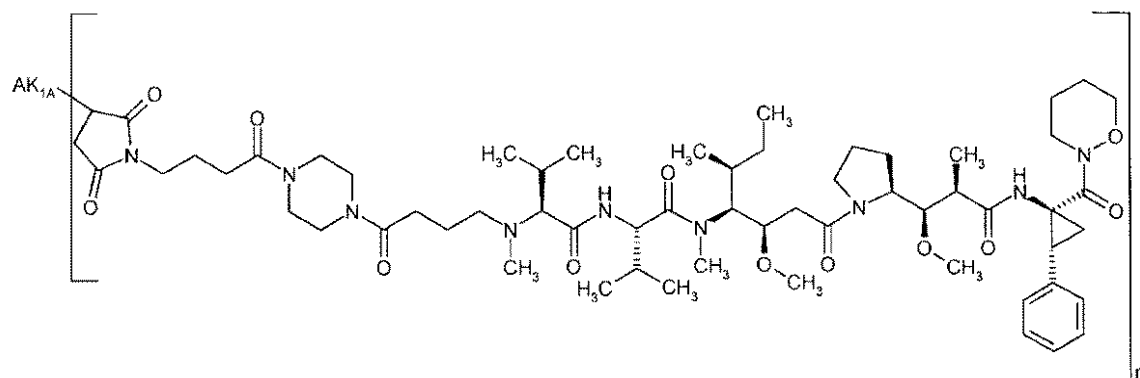
タンパク質濃度：0.52 mg/ml

薬物/mAb比率：1.6

【0755】

実施例 9

【化 6 6 7】



20

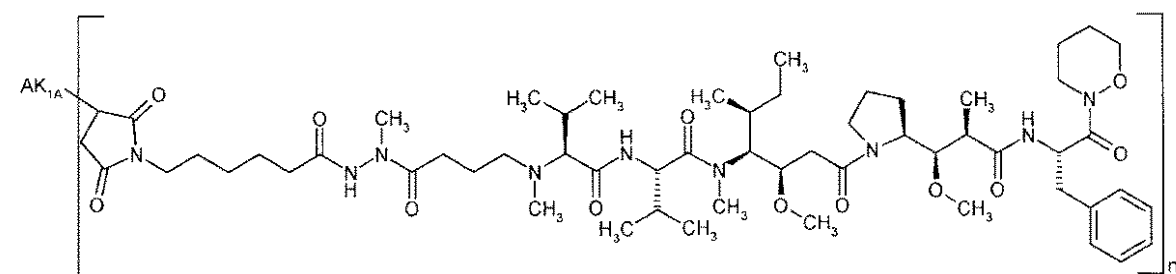
タンパク質濃度：0.47 mg/ml

薬物/mAb比率：6.6

【0756】

実施例 10

【化 6 6 8】



40

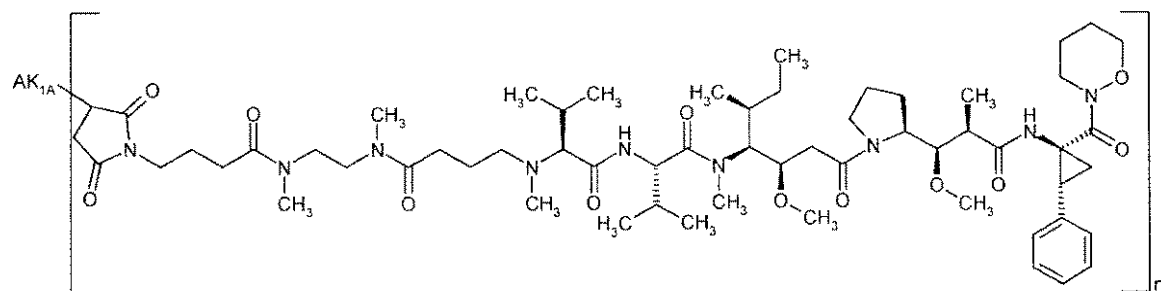
タンパク質濃度：0.77 mg/ml

薬物/mAb比率：6.9

【0757】

実施例 11

【化 6 6 9】



10

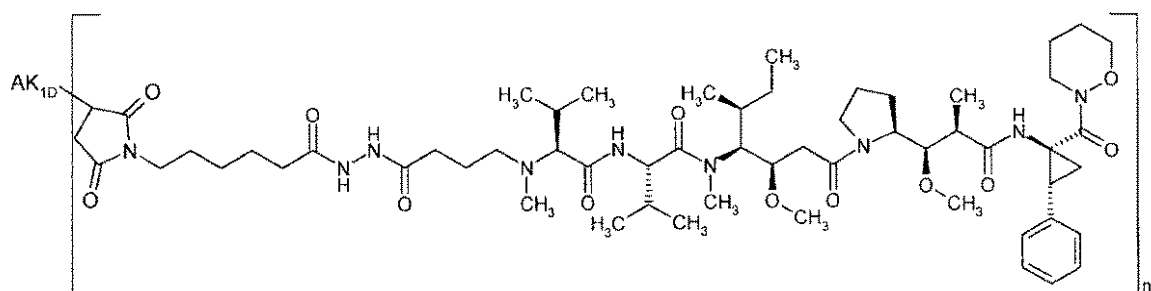
タンパク質濃度：0.47 mg/ml

薬物/mAb比率：4.0

【0758】

実施例 1 2

【化 6 7 0】



20

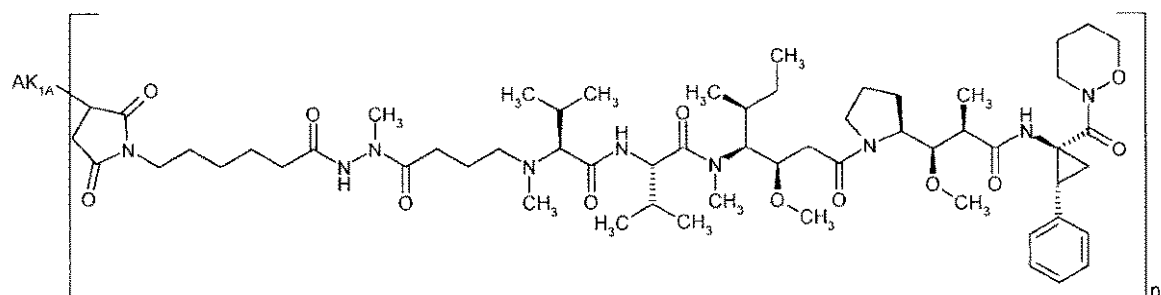
タンパク質濃度：1.46 mg/ml

薬物/mAb比率：2.5

【0759】

実施例 1 3

【化 6 7 1】



30

タンパク質濃度：0.45 mg/ml

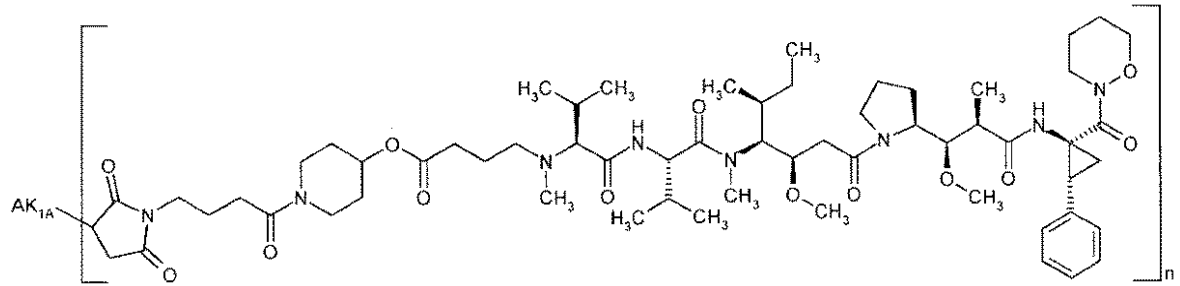
薬物/mAb比率：3.3

【0760】

実施例 1 4

40

【化 6 7 2】



10

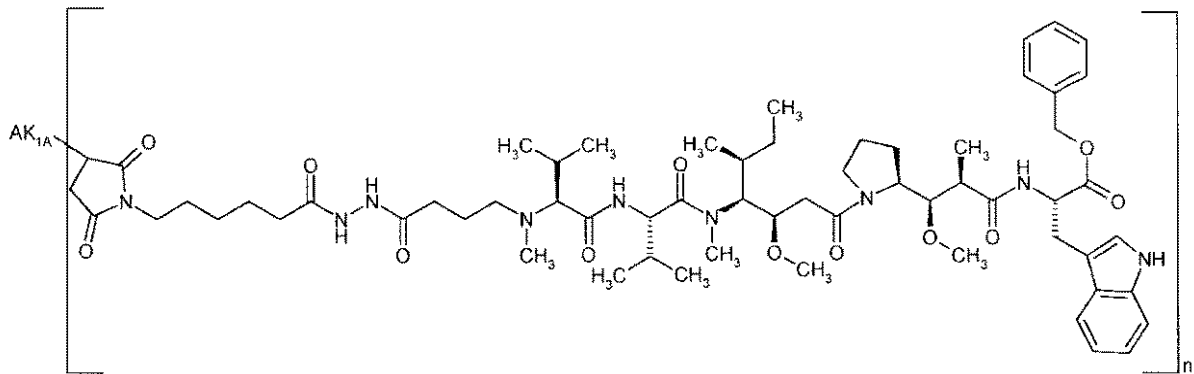
タンパク質濃度：0.98 mg/ml

薬物/mAb比率：3.6

【0761】

実施例 15

【化 6 7 3】



20

DPBS pH7.4中の70mgの抗C4.4a M31-B01を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮した。

タンパク質濃度：9.42 mg/ml

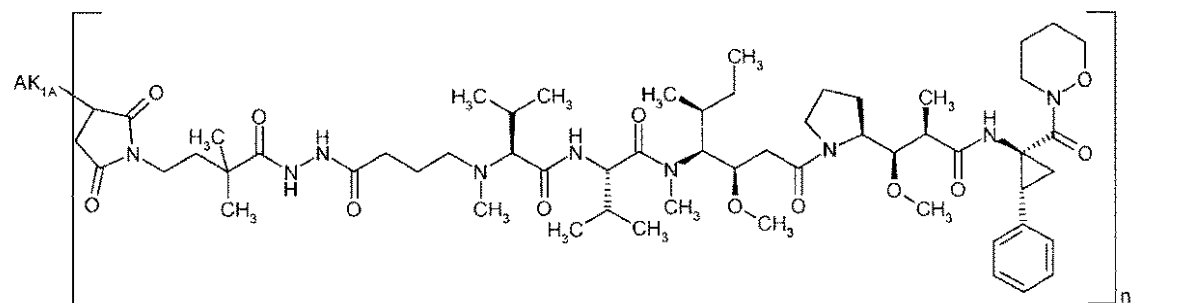
薬物/mAb比率：4.1

30

【0762】

実施例 16

【化 6 7 4】



40

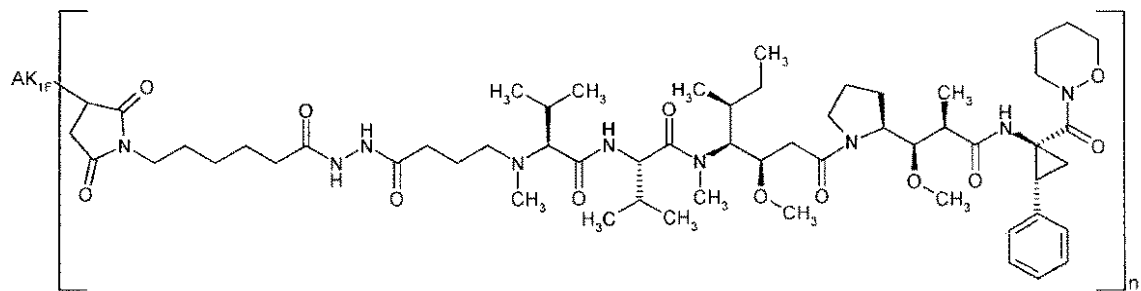
タンパク質濃度：0.65 mg/ml

薬物/mAb比率：1.8

【0763】

実施例 17

【化 6 7 5】



10

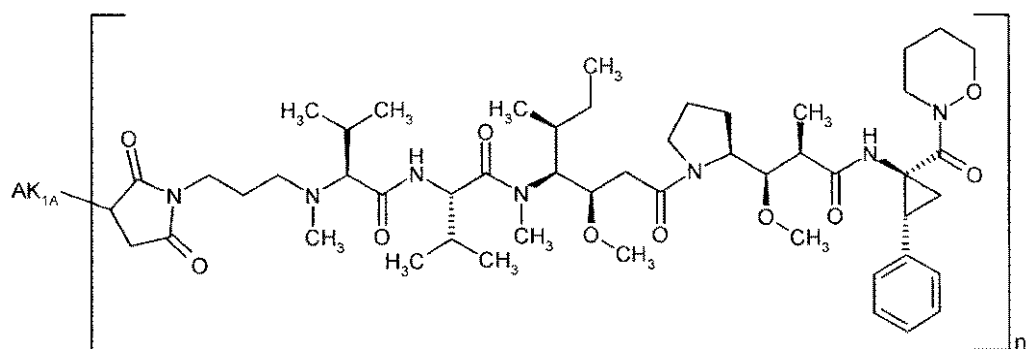
タンパク質濃度：1.07 mg/ml

薬物/mAb比率：確定不能

【0764】

実施例 18

【化 6 7 6】



20

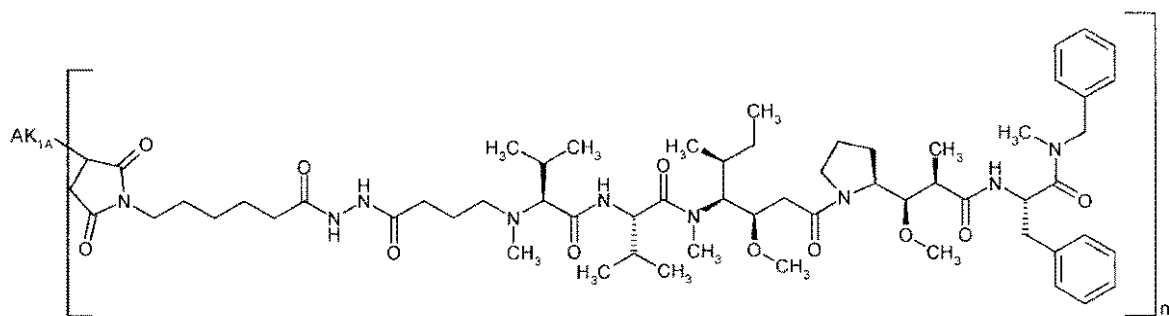
タンパク質濃度：0.47 mg/ml

薬物/mAb比率：4.4

【0765】

実施例 19

【化 6 7 7】



40

タンパク質濃度：0.43 mg/ml

薬物/mAb比率：4.8

【0766】

実施例 20

[illegible]

薬物／m A b 比率：2. 6

实施例 2 1

[illegible]

薬物／m A b 比率：0.6

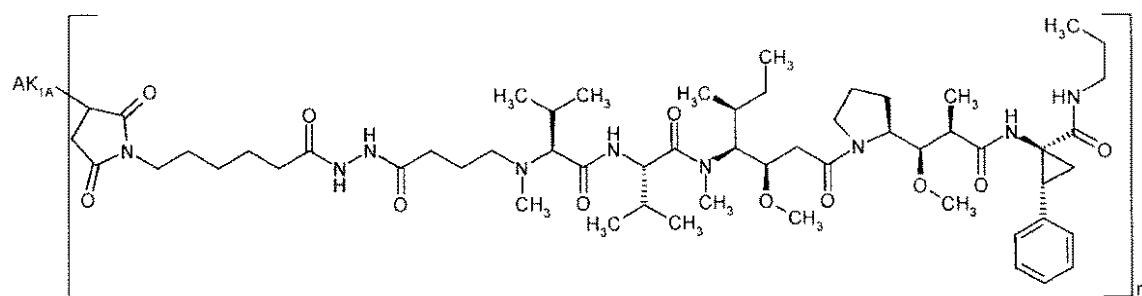
实施例 22

[illegible]

藥物／m A b 比率：1 . 3

实施例 23

【化 6 8 1】



10

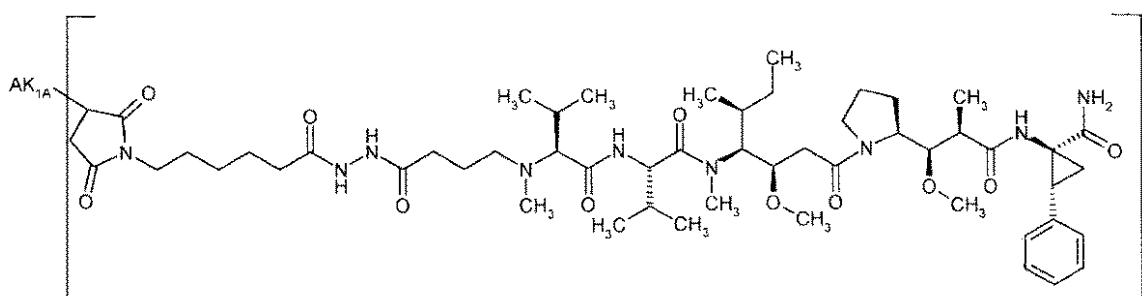
タンパク質濃度：0.65 mg/ml

薬物/mAb比率：1.1

【0770】

実施例 2 4

【化 6 8 2】



20

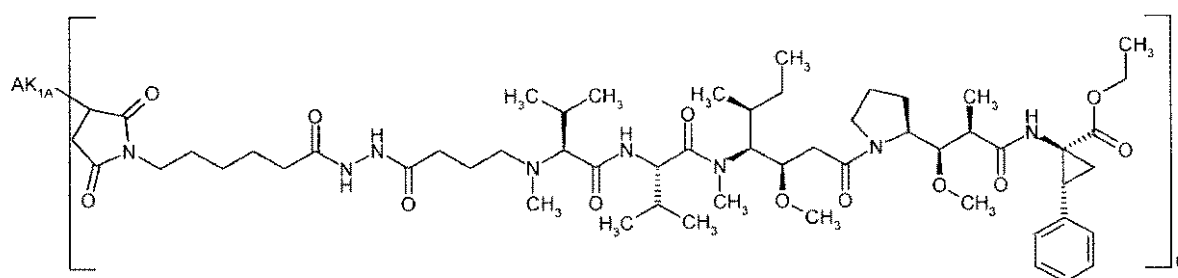
タンパク質濃度：1.04

薬物/mAb比率：3.5

【0771】

実施例 2 5

【化 6 8 3】



30

タンパク質濃度：0.62 mg/ml

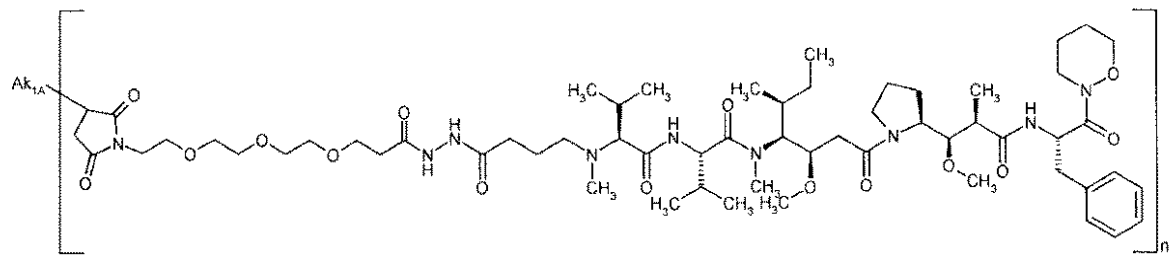
薬物/mAb比率：2.4

【0772】

実施例 2 6

40

【化 6 8 4】



D P B S p H 7 . 4 中の 9 0 m g の 抗 C 4 . 4 a M 3 1 - B 0 1 を 使 っ て カ ッ プ リ 10
 ングを行、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮した。

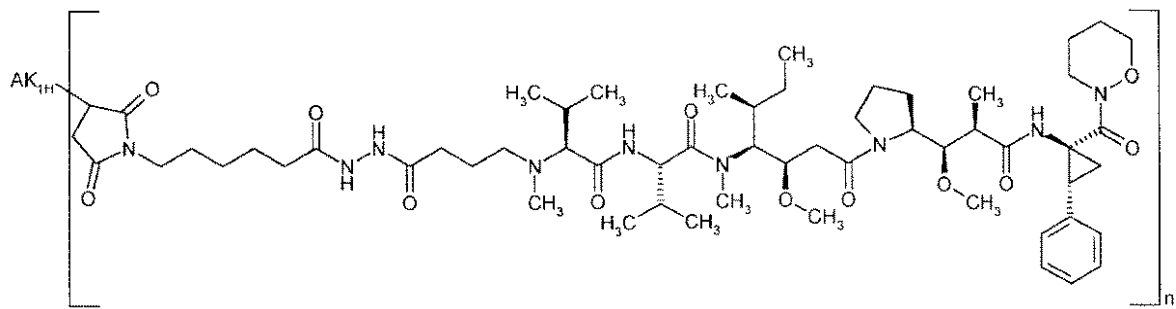
タンパク質濃度：1 1 . 2 m g / m l

薬物 / m A b - 比率：2 . 3

【0 7 7 3】

実施例 2 7

【化 6 8 5】



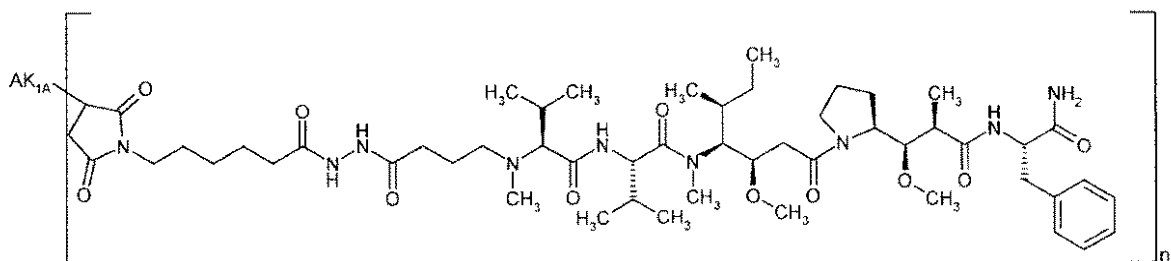
タンパク質濃度：1 . 1 1 m g / m l

薬物 / m A b - 比率：2 . 4

【0 7 7 4】

実施例 2 8

【化 6 8 6】



D P B S p H 7 . 4 中の 7 0 m g の 抗 C 4 . 4 a M 3 1 - B 0 1 を 使 っ て カ ッ プ リ 40
 ングを行、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮した。

タンパク質濃度：1 0 . 7 m g / m l

薬物 / m A b 比率：2 . 2

【0 7 7 5】

実施例 2 9

[illegible]

10

薬物／m A b 比率：1．8

实施例 30

[illegible]

20

薬物／m A b 比率：2. 1

实施例 3 1

CC(C)[C@H](NC(=O)N(CCCCNC(C)C[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C[C@H](C)[C@H](OC)CC(=O)N1CCCC1[C@H](OC)[C@H](C)C(=O)N[C@@H](C)[C@H](C)C(=O)NC(C)C(=O)NC2=CC=CC=C2)[C@@H](C)C(=O)N2=CC=CC=C2

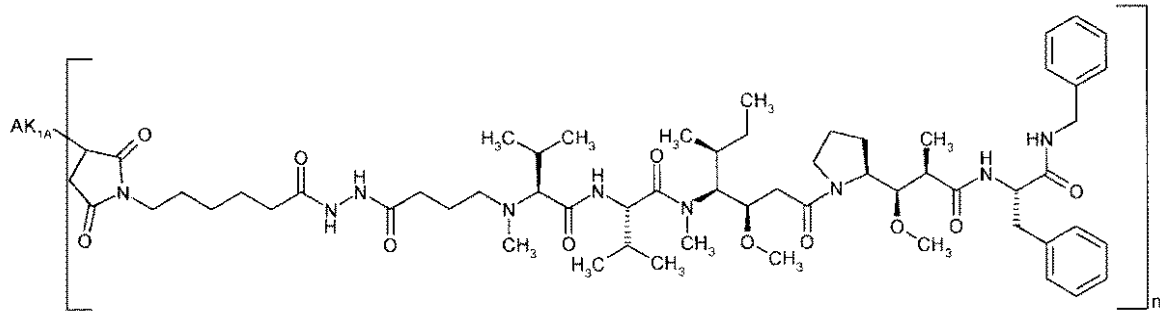
30

薬物／m A b 比率：0.3

实施例 3 2

40

【化 6 9 0】



10

D P B S p H 7 . 4 中 の 7 0 m g の 抗 C 4 . 4 a M 3 1 - B 0 1 を 使 っ て カ ッ プ リ ン グ を 行 い 、 セ フ ァ デ ッ ク ス 精 製 後 、 バ ッ チ を 超 遠 心 分 離 で 濃 縮 し た 。

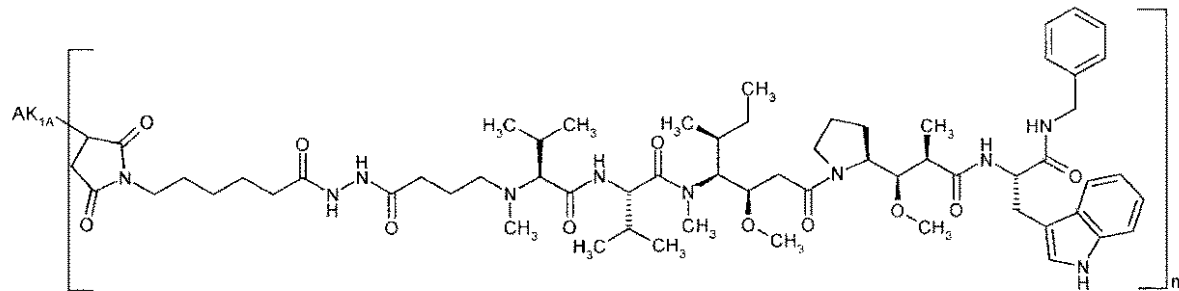
タンパク質濃度：12.0 mg / ml

薬物 / m A b 比 率 ： 3 . 2

【 0 7 7 9 】

実施例 3 3

【化 6 9 1】



20

D P B S p H 7 . 4 中 の 9 0 m g の 抗 C 4 . 4 a M 3 1 - B 0 1 を 使 っ て カ ッ プ リ ン グ を 行 い 、 セ フ ァ デ ッ ク ス 精 製 後 、 バ ッ チ を 超 遠 心 分 離 で 濃 縮 し た 。

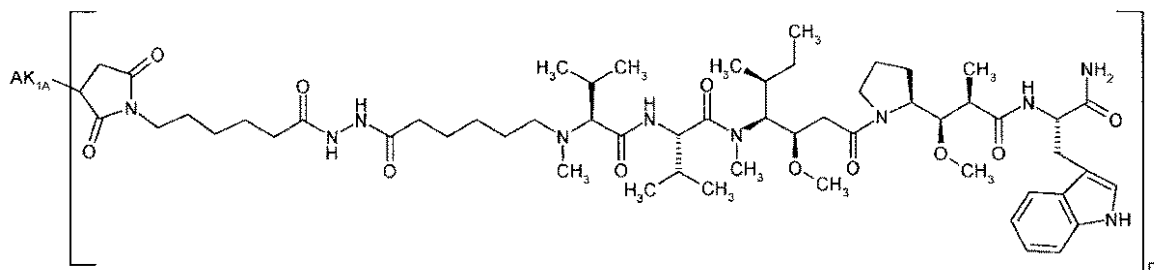
タンパク質濃度：10.2 mg / ml

薬物 / m A b 比 率 ： 4 . 3

【 0 7 8 0 】

実施例 3 4

【化 6 9 2】



40

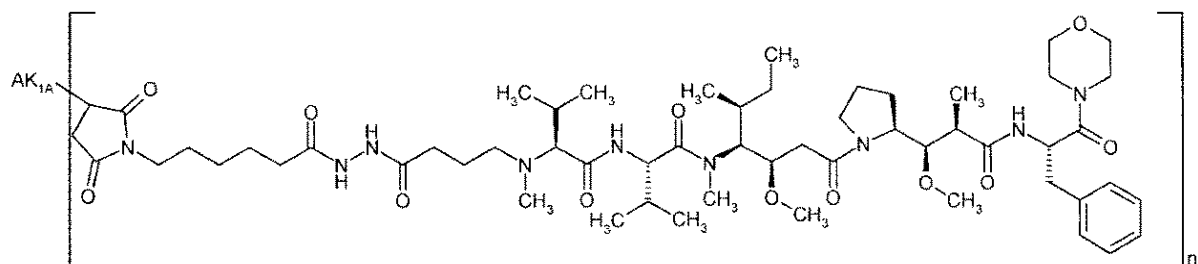
タンパク質濃度：1.37 mg / ml

薬物 / m A b 比 率 ： 2 . 6

【 0 7 8 1 】

実施例 3 5

【化 6 9 3】



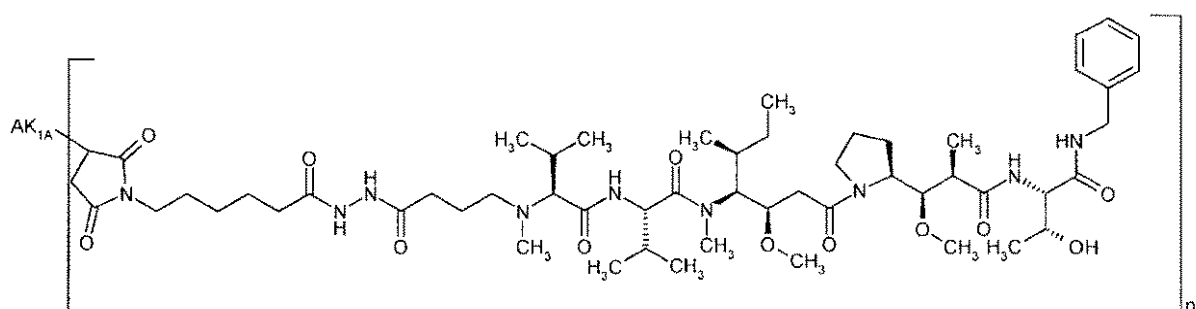
タンパク質濃度：1.14 mg/ml

薬物/mAb比率：2.0

【0782】

実施例 36

【化 6 9 4】



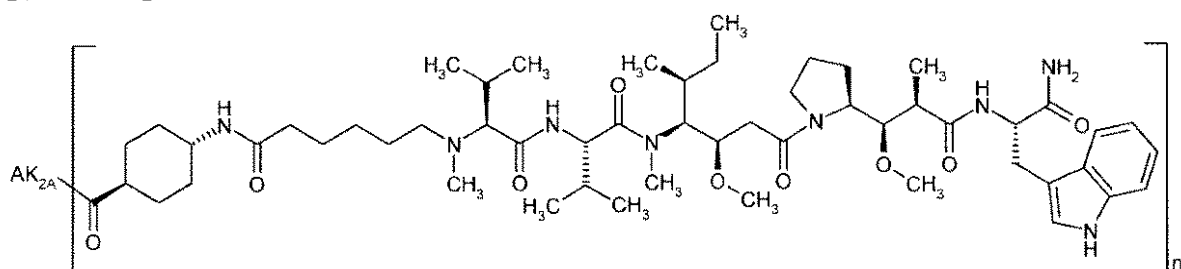
タンパク質濃度：1.07 mg/ml

薬物/mAb比率：3.5

【0783】

実施例 37

【化 6 9 5】



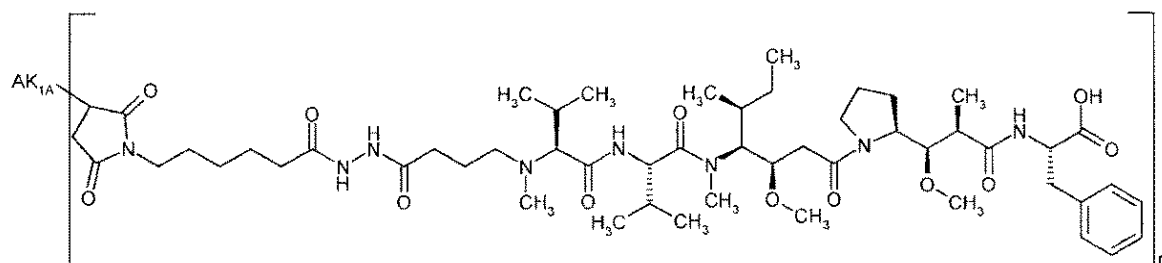
タンパク質濃度：1.14 mg/ml

薬物/mAb比率：1.9

【0784】

実施例 38

【化 6 9 6】



10

20

30

40

50

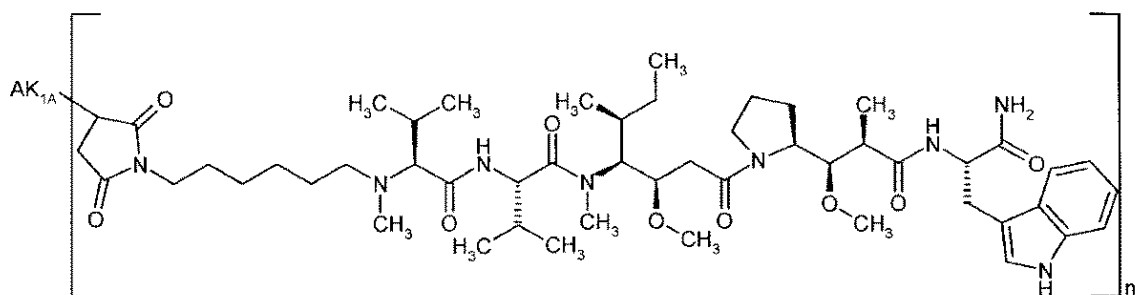
タンパク質濃度：1.22 mg/ml

薬物/mAb比率：3.3

【0785】

実施例39

【化697】



10

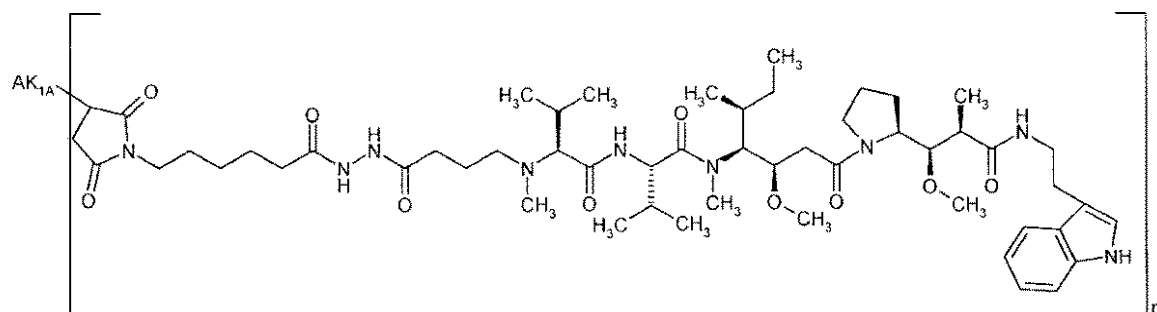
タンパク質濃度：1.3 mg/ml

薬物/mAb比率：3.2

【0786】

実施例40

【化698】



20

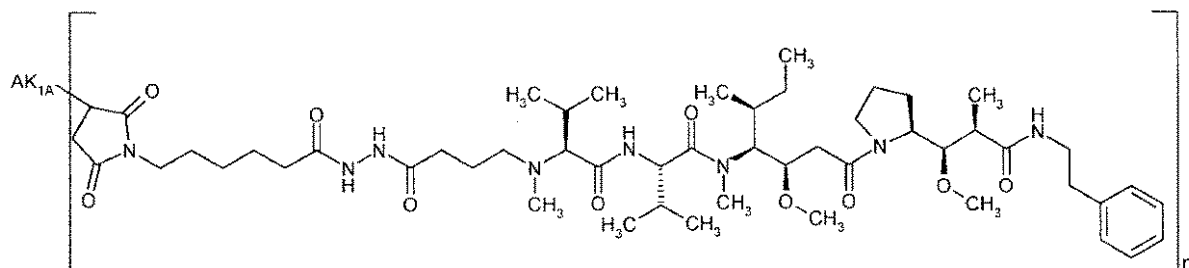
タンパク質濃度：1.23 mg/ml

薬物/mAb比率：3.3

【0787】

実施例41

【化699】



30

40

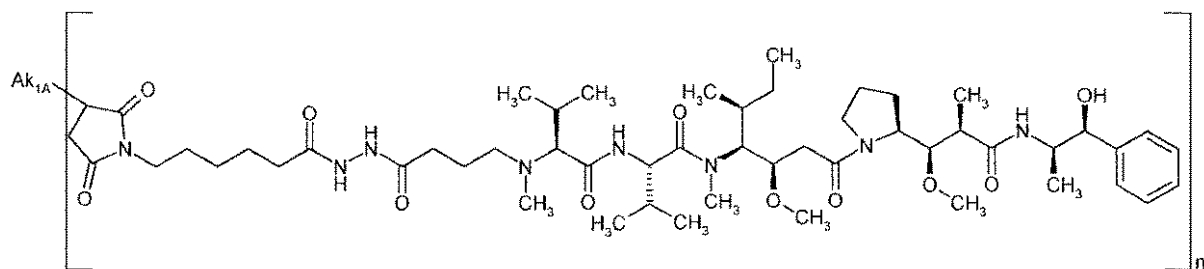
タンパク質濃度：1.64 mg/ml

薬物/mAb比率：1.8

【0788】

実施例42

【化 7 0 0】



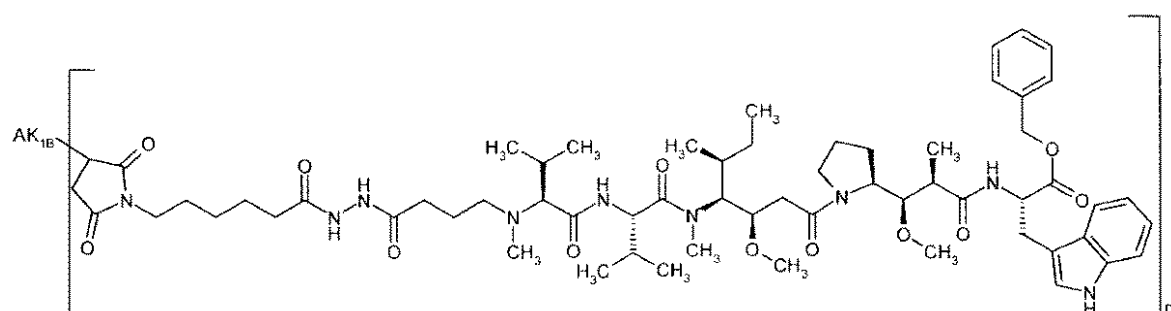
タンパク質濃度：1.07 mg/ml

薬物/mAb比率：3.1

【0789】

実施例 43

【化 7 0 1】



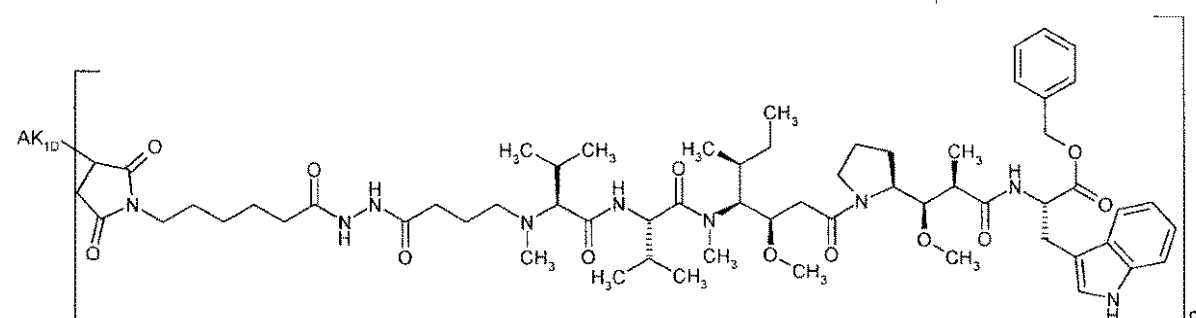
タンパク質濃度：1.14 mg/ml

薬物/mAb比率：2.3

【0790】

実施例 44

【化 7 0 2】



タンパク質濃度：1.23 mg/ml

薬物/mAb比率：3.4

【0791】

実施例 45

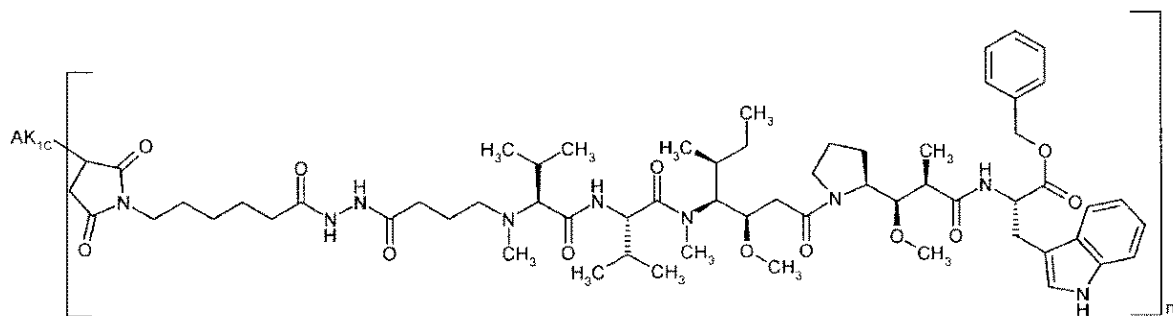
10

20

30

40

【化 7 0 3】



10

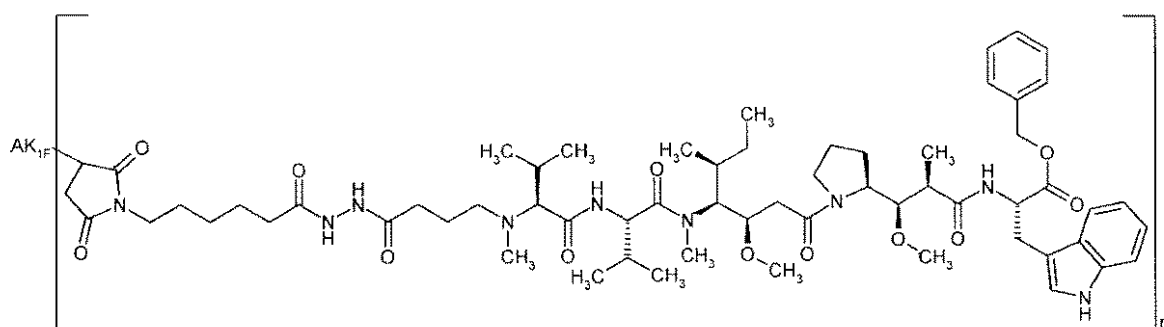
タンパク質濃度：1. 2 2 m g / m l

薬物 / m A b 比率：2. 5

【 0 7 9 2】

実施例 4 6

【化 7 0 4】



20

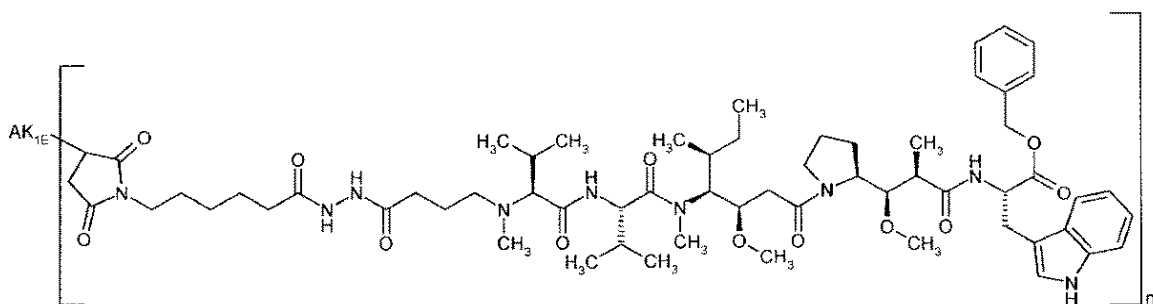
タンパク質濃度：1. 2 2 m g / m l

薬物 / m A b 比率：2. 4

【 0 7 9 3】

実施例 4 7

【化 7 0 5】



40

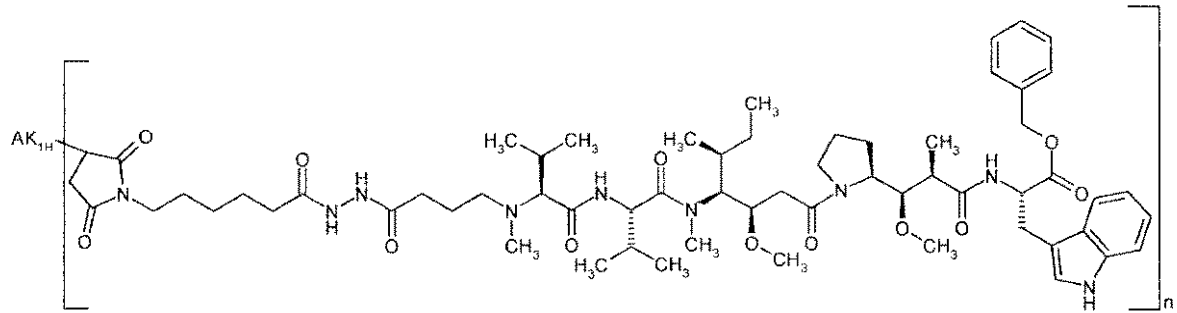
タンパク質濃度：1. 3 2 m g / m l

薬物 / m A b 比率：確定不能

【 0 7 9 4】

実施例 4 8

【化 7 0 6】



10

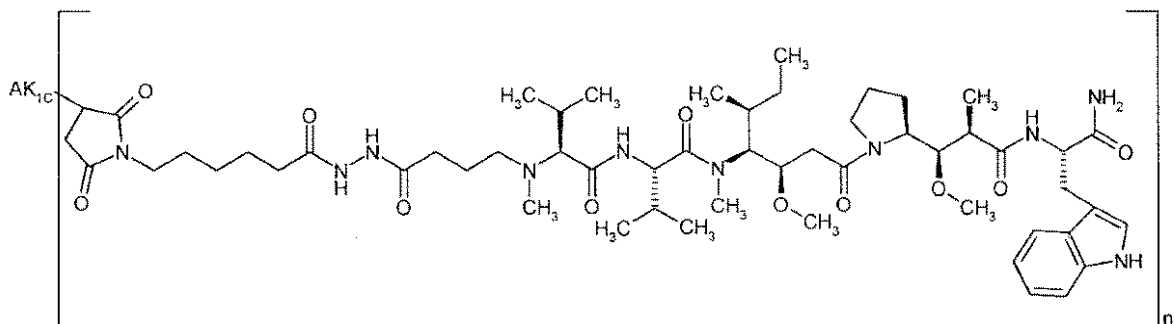
タンパク質濃度：1.44 mg / ml

薬物 / mAb 比率：2.3

【0795】

実施例 49

【化 7 0 7】



20

DPBS pH7.4中の250mgの抗C4.4a B01-10を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮した。

タンパク質濃度：12.8 mg / ml

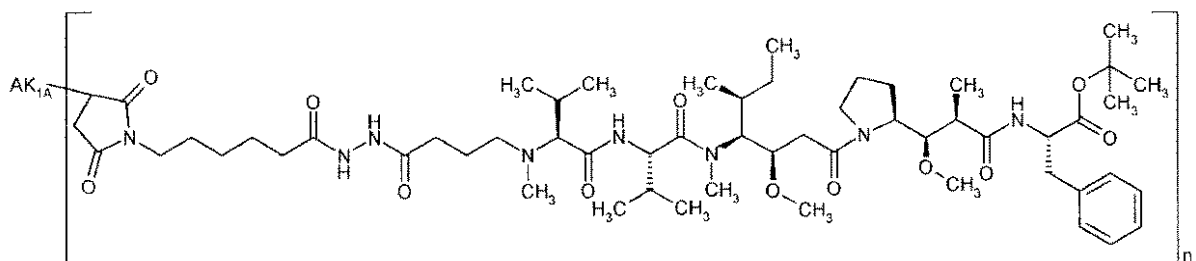
薬物 / mAb 比率：5.2

30

【0796】

実施例 50

【化 7 0 8】



40

タンパク質濃度：0.9 mg / ml

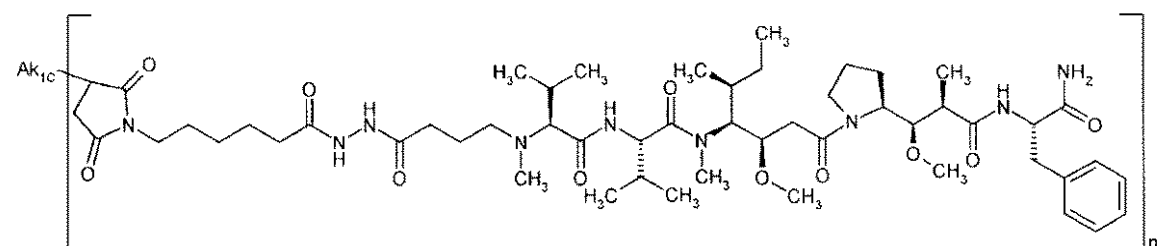
薬物 / mAb 比率：2

【0797】

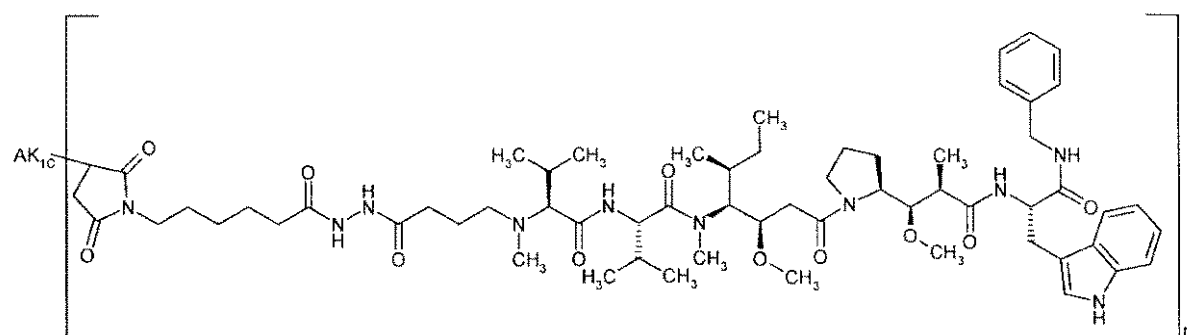
実施例 51

CN1C=CC2=C1C(=O)N(C2)C(=O)NCCCCC(=O)NNC(=O)CCCCN(C)C(=O)[C@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)[C@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)COC(=O)C[C@H]1CCCN1C(=O)COC(=O)[C@H](C)NC(=O)NCCc1ccccc1

【化 7 1 0】

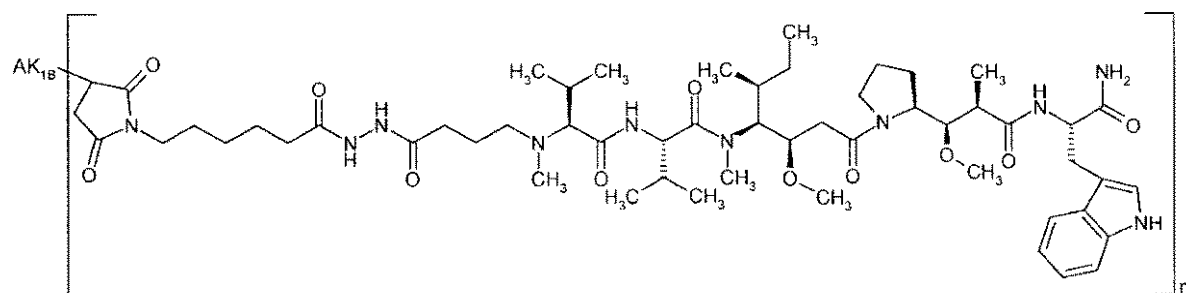


【化 7 1 1】



实施例 54

【化 7 1 2】



10

D P B S p H 7 . 4 中 の 5 0 m g の 抗 C 4 . 4 a B 0 1 - 3 を 使 っ て カ ッ プ リ ン グ
 を 行 い 、 セ フ ァ デ ッ ク ス 精 製 後 、 バ ッ チ を 超 遠 心 分 離 で 濃 縮 し た 。

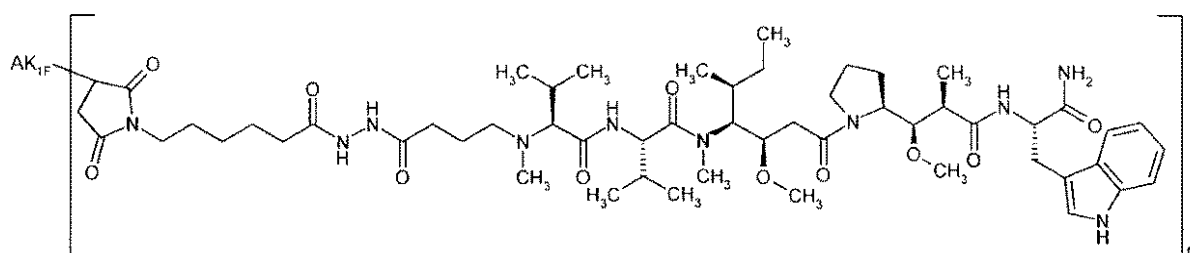
タンパク質濃度：11.5 mg / ml

薬物 / m A b 比 率：5.2

【0801】

実施例 5 5

【化 7 1 3】



20

D P B S p H 7 . 4 中 の 2 5 0 m g の 抗 C 4 . 4 a D 0 2 - 6 を 使 っ て カ ッ プ リ ン グ
 を 行 い 、 セ フ ァ デ ッ ク ス 精 製 後 、 バ ッ チ を 超 遠 心 分 離 で 濃 縮 し た 。

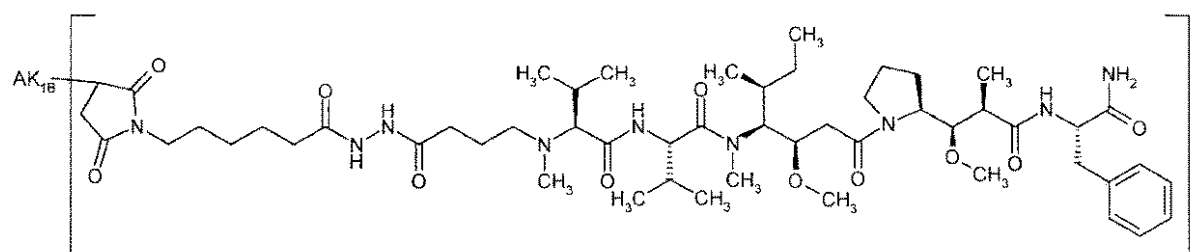
タンパク質濃度：13 mg / ml

薬物 / m A b 比 率：5.2

【0802】

実施例 5 6

【化 7 1 4】



40

D P B S p H 7 . 4 中 の 2 5 0 m g の 抗 C 4 . 4 a B 0 1 - 3 を 使 っ て カ ッ プ リ ン グ
 を 行 い 、 セ フ ァ デ ッ ク ス 精 製 後 、 バ ッ チ を 超 遠 心 分 離 で 濃 縮 し た 。

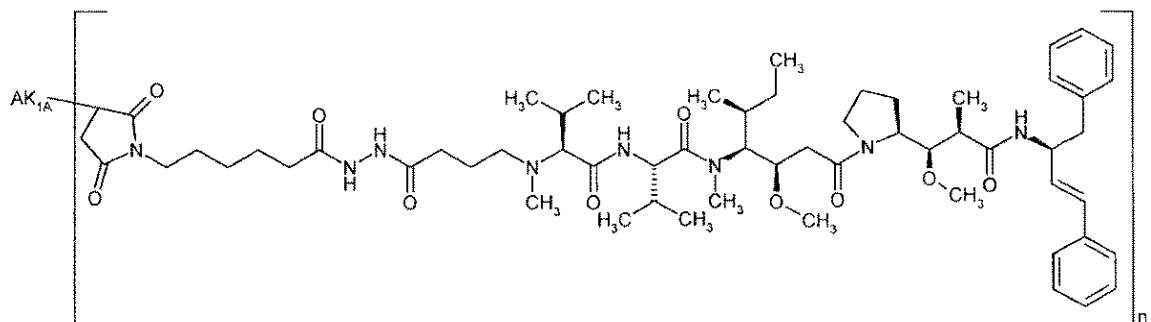
タンパク質濃度：10.3 mg / ml

薬物 / m A b 比 率：4.9

【0803】

実施例 5 7

【化 7 1 5】



10

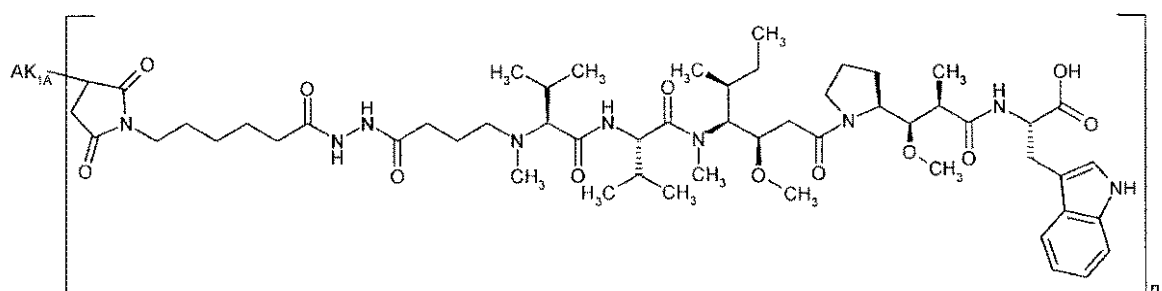
タンパク質濃度：0.88 mg/ml

薬物/mAb比率：3.2

【0804】

実施例 58

【化 7 1 6】



20

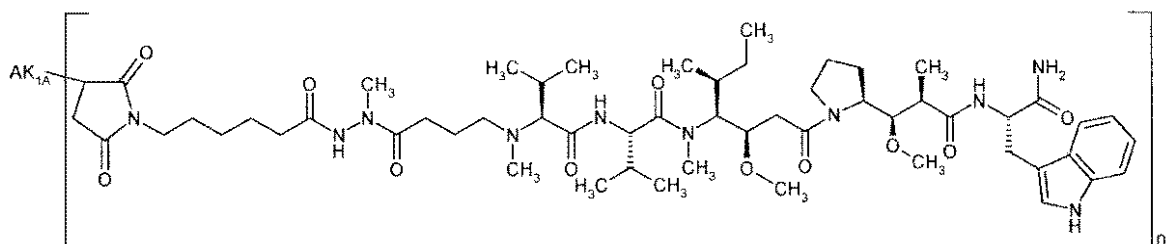
タンパク質濃度：1.18 mg/ml

薬物/mAb比率：3.4

【0805】

実施例 59

【化 7 1 7】



30

タンパク質濃度：1.23 mg/ml

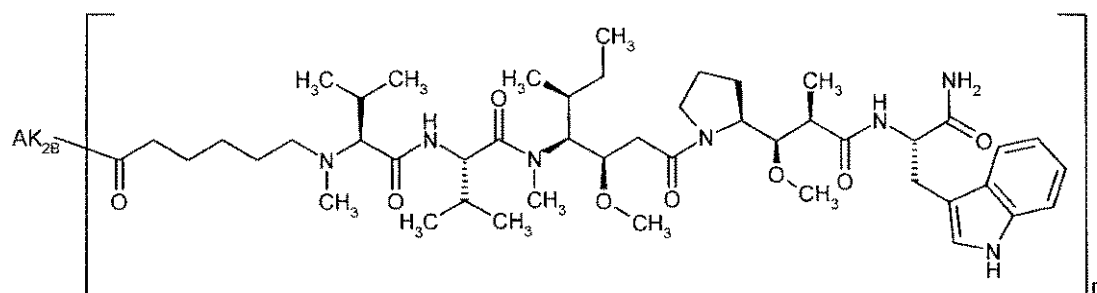
薬物/mAb比率：3.0

【0806】

実施例 60

40

【化 7 1 8】



10

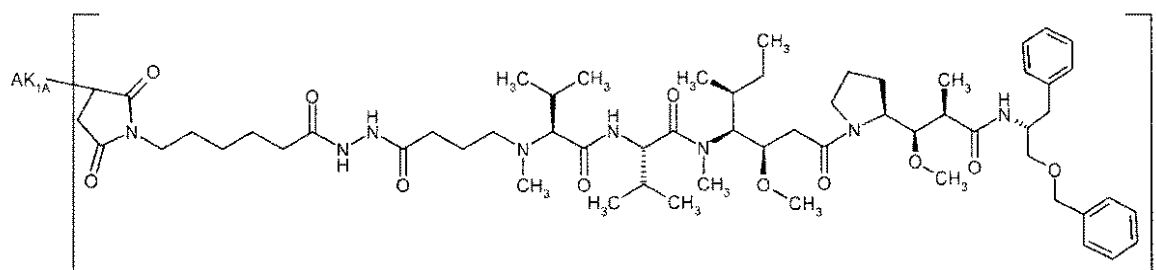
タンパク質濃度：1. 3 m g / m l

薬物 / m A b 比率：3. 3

【 0 8 0 7】

実施例 6 1

【化 7 1 9】



20

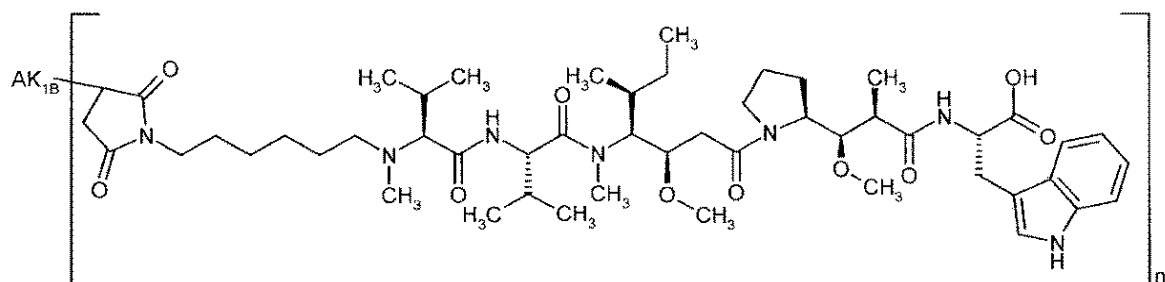
タンパク質濃度：1. 1 1 m g / m l

薬物 / m A b 比率：確定不能

【 0 8 0 8】

実施例 6 2

【化 7 2 0】



30

タンパク質濃度：1. 2 5 m g / m l

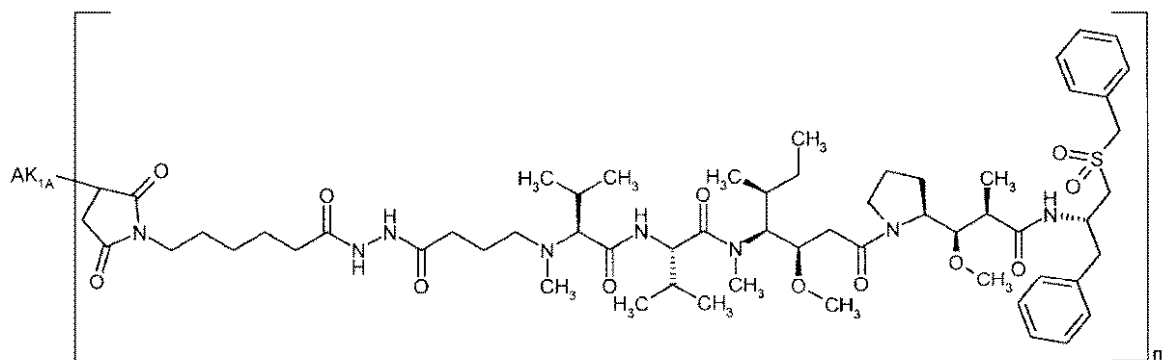
薬物 / m A b 比率：2. 4

【 0 8 0 9】

実施例 6 3

40

【化 7 2 1】



10

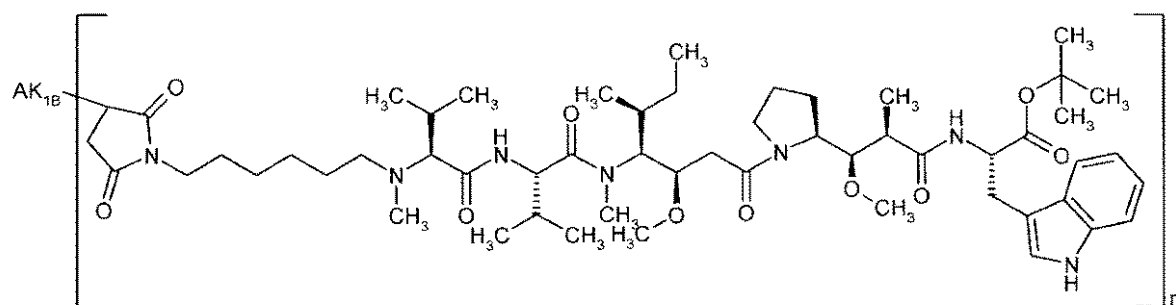
タンパク質濃度：0.88 mg/ml

薬物/mAb比率：5.0

【0810】

実施例 6 4

【化 7 2 2】



20

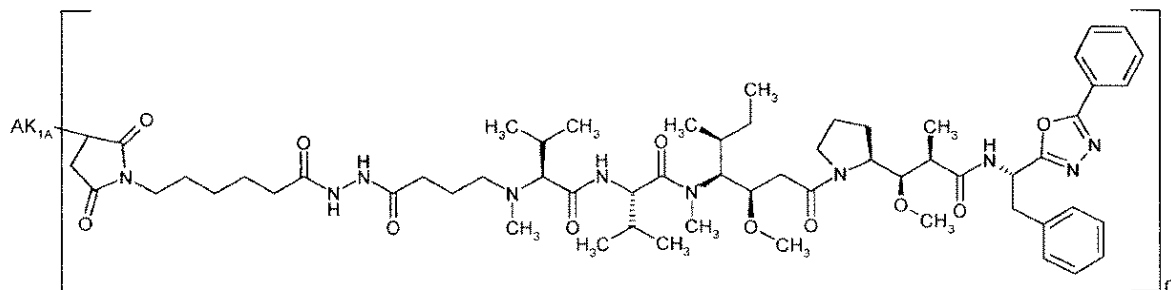
タンパク質濃度：1.23 mg/ml

薬物/mAb比率：3.3

【0811】

実施例 6 5

【化 7 2 3】



40

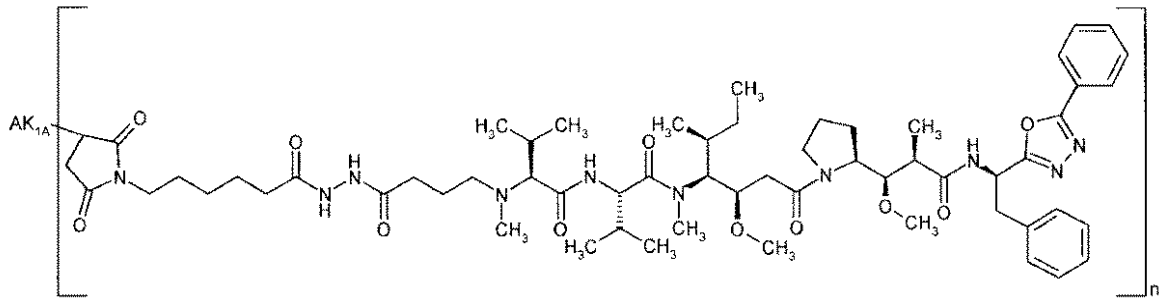
タンパク質濃度：0.93 mg/ml

薬物/mAb比率：1.8

【0812】

実施例 6 6

【化 7 2 4】



10

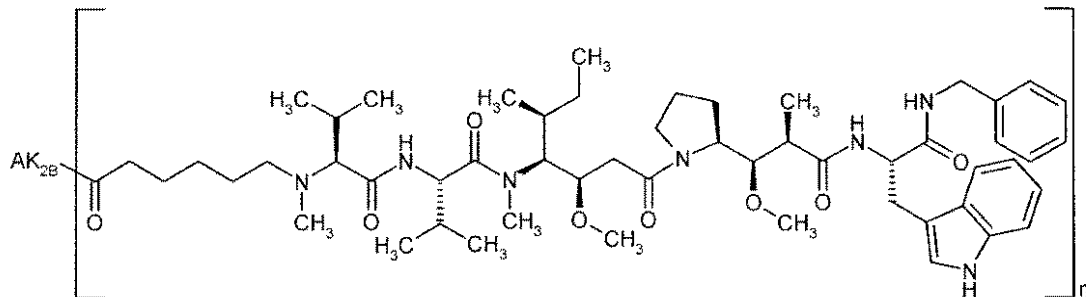
タンパク質濃度：0.85 mg/ml

薬物/mAb比率：5.3

【0813】

実施例 6 7

【化 7 2 5】



20

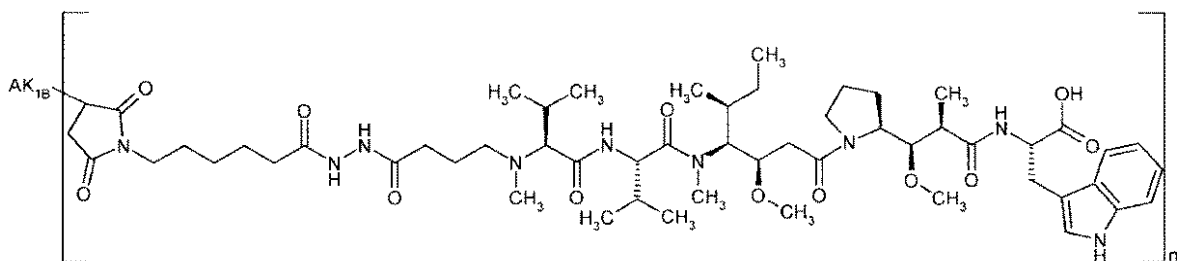
タンパク質濃度：1.51 mg/ml

薬物/mAb比率：1.4

【0814】

実施例 6 8

【化 7 2 6】



30

DPBS pH7.4中の150mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮した。

40

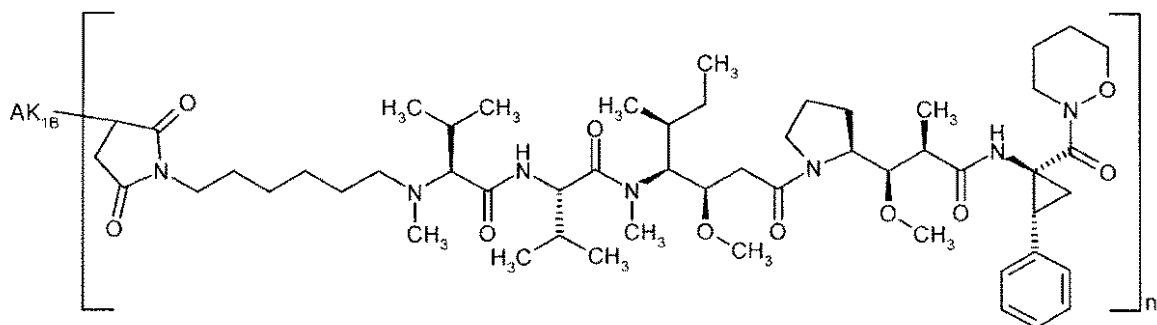
タンパク質濃度：11.0 mg/ml

薬物/mAb比率：4.5

【0815】

実施例 6 9

【化 7 2 7】



10

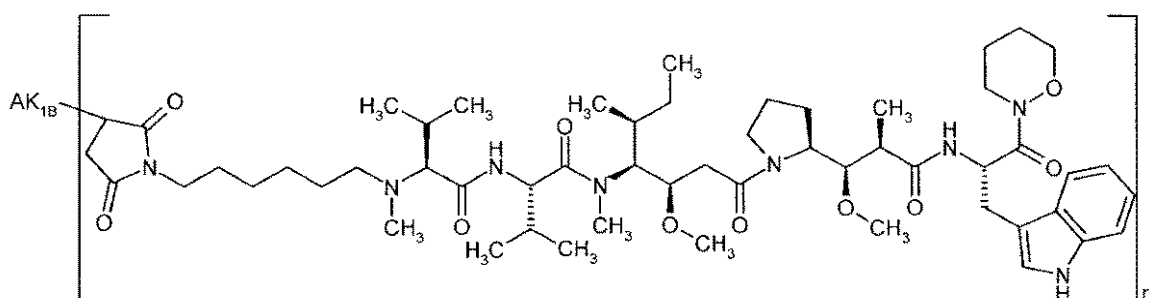
タンパク質濃度：1. 2 mg / ml

薬物 / mAb 比率：3. 3

【0816】

実施例 70

【化 7 2 8】



20

タンパク質濃度：1. 25 mg / ml

薬物 / mAb 比率：3. 1

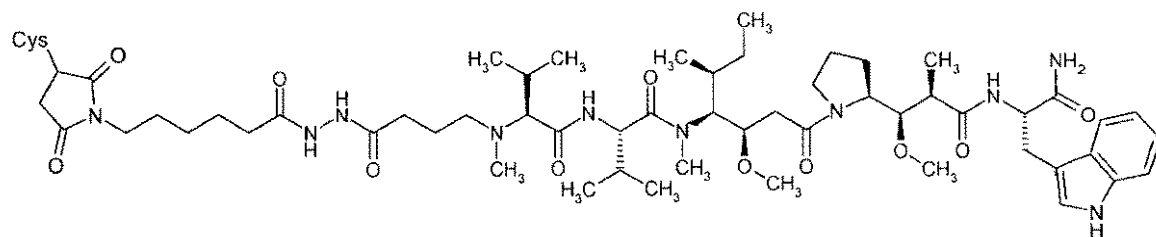
【0817】

実施例 71

N- (4- {2- [6- (3- { [(2R)-2-アミノ-2-カルボキシエチル] スルファニル} -2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) ヘキサノイル] ヒドラジノ} -4-オキソブチル) -N-メチル-L-バリン-N- [(3R, 4S, 5S)-1- { (2S)-2- [(1R, 2R)-3- { [(2S)-1-アミノ-3- (1H-インドール-3-イル) -1-オキソプロパン-2-イル] アミノ} -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル) -N-メチル-L-バリンアミド

30

【化 7 2 9】



40

10 mg (10 μmol) の中間体 157 を 5. 2 ml の DMF に溶解し、2. 28 mg (20 μmol) の L-システイン と混合した。反応混合物を RT で 2 時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取 HPLC で精製した。この結果、5. 8 mg (理論値の 48%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法 5) : R_t = 1. 45 分 ;

50

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.74$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1184$ ($M+H$)⁺。

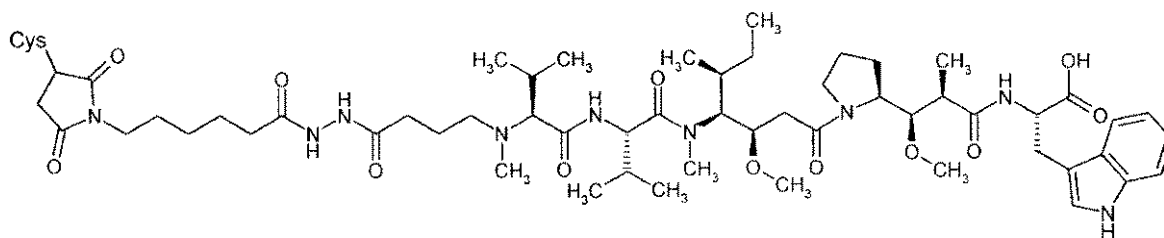
【0818】

実施例 7.2

N-(4-{2-[6-(3-{[(2R)-2-アミノ-2-カルボキシエチル] スルファニル}-2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) ヘキサノイル] ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(1S)-1-カルボキシ-2-(1H-インドール-3-イル) エチル] アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

10

【化730】



20

10 mg (10 μ mol) の中間体 113 を 5.2 ml の DMF に溶解し、2.28 mg (20 μ mol) の L-システイン と混合した。反応混合物を RT で 2 時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取 HPLC で精製した。この結果、6 mg (理論値の 54%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法5) : $R_t = 1.5$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.77$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1185$ ($M+H$)⁺。

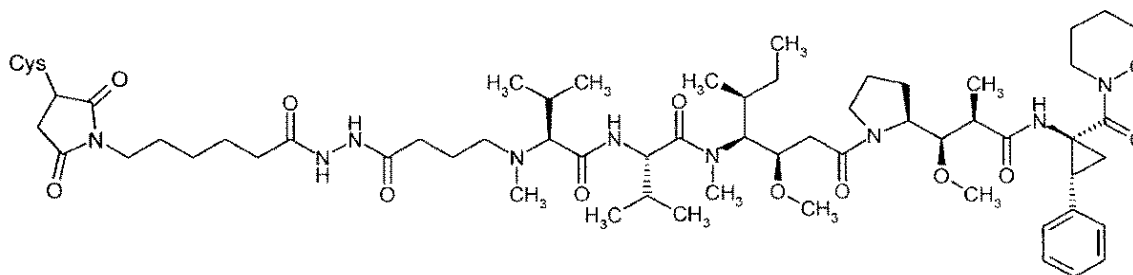
【0819】

実施例 7.3

N-(4-{2-[6-(3-{[(2R)-2-アミノ-2-カルボキシエチル] スルファニル}-2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) ヘキサノイル] ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル] アミノ}-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

30

【化731】



40

9 mg (8.3 μ mol) の中間体 132 を 4 ml の DMF に溶解し、3 mg (24.4 μ mol) の L-システイン と混合した。反応混合物を RT で一晩攪拌後、減圧下濃縮し、分取 HPLC で精製した。この結果、6.8 mg (理論値の 68%) の標記化合物を得た。

50

HPLC (方法12) : $R_t = 1.8$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.78$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1227$ ($M+H$)⁺。

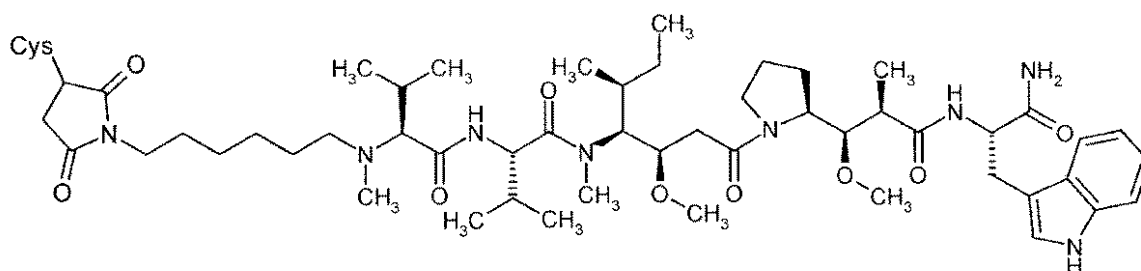
【0820】

実施例 7 4

N-[6-(3-{[(2R)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]スルファニル}-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)ヘキシル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

10

【化732】



20

10 mg (10 μ mol) の中間体 106 を 5.8 ml の DMF に溶解し、2.5 mg (20 μ mol) の L-システイン と混合した。反応混合物を RT で 2 時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取 HPLC で精製した。この結果、5.2 mg (理論値の 46%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法5) : $R_t = 1.5$ 分 ;

LC-MS (方法11) : $R_t = 0.71$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1070$ ($M+H$)⁺。

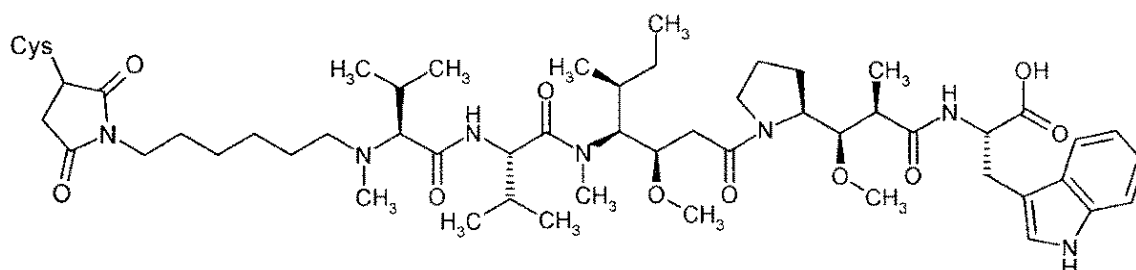
【0821】

実施例 7 5

N-[6-(3-{[(2R)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]スルファニル}-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)ヘキシル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S)-1-カルボキシ-2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

30

【化733】



40

10 mg (10 μ mol) の中間体 124 を 4 ml の DMF に溶解し、2.5 mg (20 μ mol) の L-システイン と混合した。反応混合物を RT で 2 時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取 HPLC で精製した。この結果、7.2 mg (理論値の 64%) の標記化合物を得た。

50

HPLC (方法5) : $R_t = 1.6$ 分 ;

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.8$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1071$ ($M+H$)⁺。

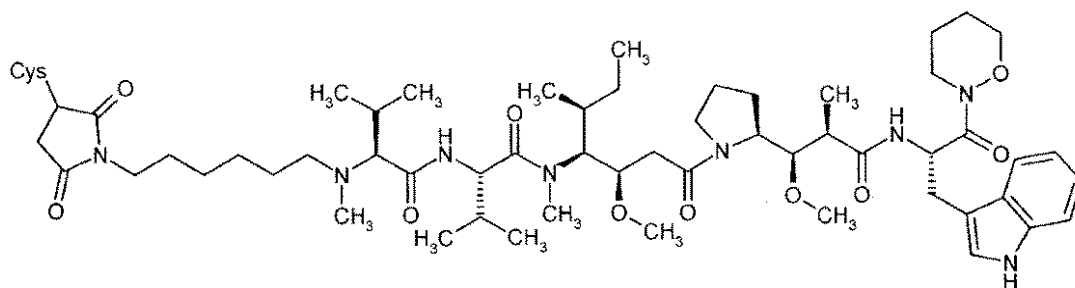
【0822】

実施例 76

N-[6-(3-{[(2R)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]スルファニル}-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)ヘキシル]-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1,2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

10

【化734】



20

10 mg (10 μ mol) の中間体 125 を 4 ml の DMF に溶解し、2.4 mg (20 μ mol) の L-システイン と混合した。反応混合物を RT で 2 時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取 HPLC で精製した。この結果、7.7 mg (理論値の 69%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法5) : $R_t = 1.7$ 分 ;

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.91$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1140$ ($M+H$)⁺。

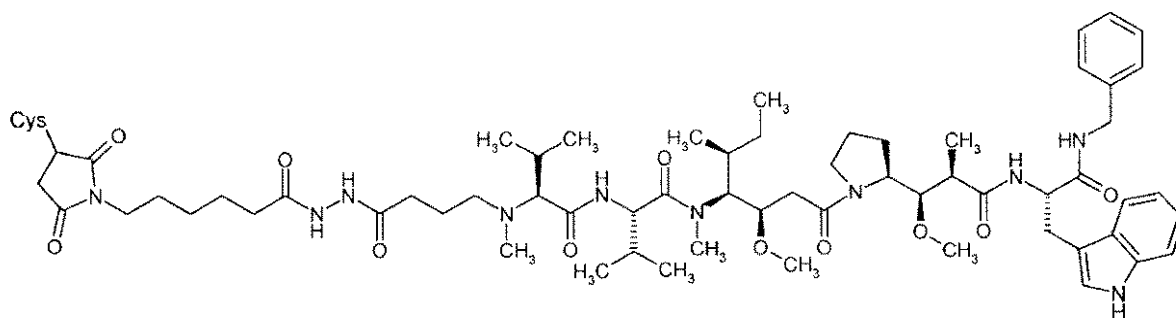
30

【0823】

実施例 77

N-(4-{2-[6-(3-{[(2R)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]スルファニル}-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルアミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 7 3 5】



10

10 mg (10 μ mol) の中間体 160 を 3 ml の DMF に溶解し、2.1 mg (20 μ mol) の L-システインと混合した。反応混合物を RT で 2 時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取 HPLC で精製した。この結果、8.1 mg (理論値の 73%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.7$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.86$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1274$ (M+H)⁺。

【0824】

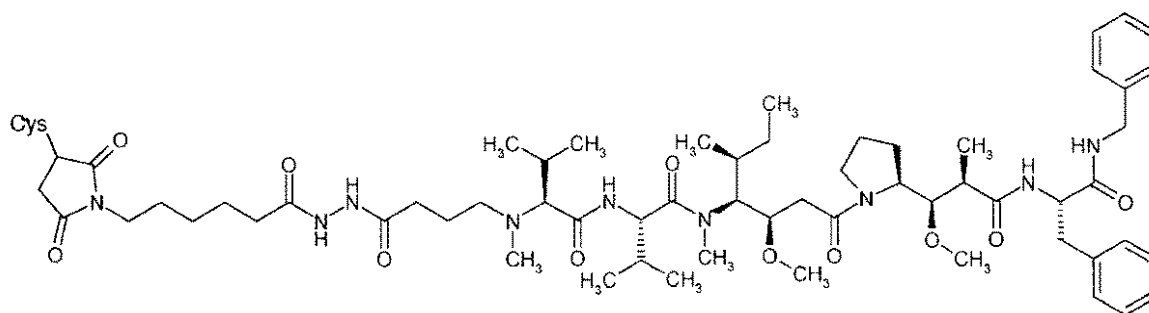
20

実施例 78

N-(4-{2-[6-(3-{[(2R)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]スルファニル}-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-4-オキソブチル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-1-(ベンジルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド

【化 7 3 6】

30



3.5 mg (3 μ mol) の中間体 159 を 1 ml の DMF に溶解し、0.76 mg (6 μ mol) の L-システインと混合した。反応混合物を RT で 2 時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取 HPLC で精製した。この結果、2.6 mg (理論値の 65%) の標記化合物を得た。

40

HPLC (方法 5) : $R_t = 1.75$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.85$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1235$ (M+H)⁺。

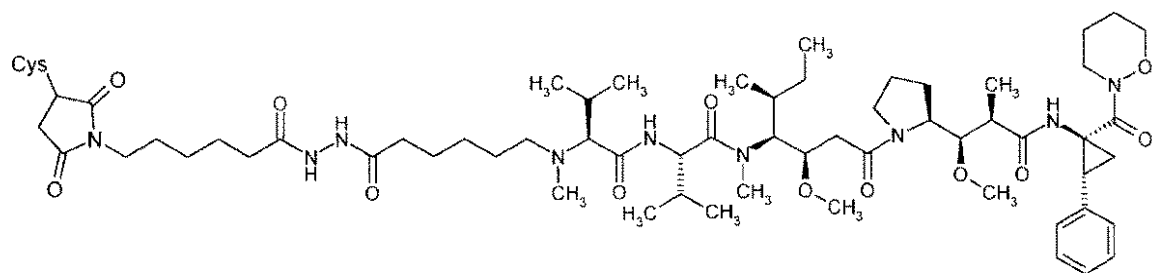
【0825】

実施例 79

N-(6-{2-[6-(3-{[(2R)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]スルファニル}-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)ヘキサノイル]ヒドラジノ}-

50

6-オキソヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R, 4S, 5S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-{[(1S, 2R)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イルカルボニル)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド
【化737】



10

3.6 mg (3 μ mol) の中間体 129 を 1 ml の DMF に溶解し、0.77 mg (6 μ mol) の L-システイン と混合した。反応混合物を RT で 2 時間攪拌後、減圧下濃縮し、分取 HPLC で精製した。この結果、1.55 mg (理論値の 39%) の標記化合物を得た。

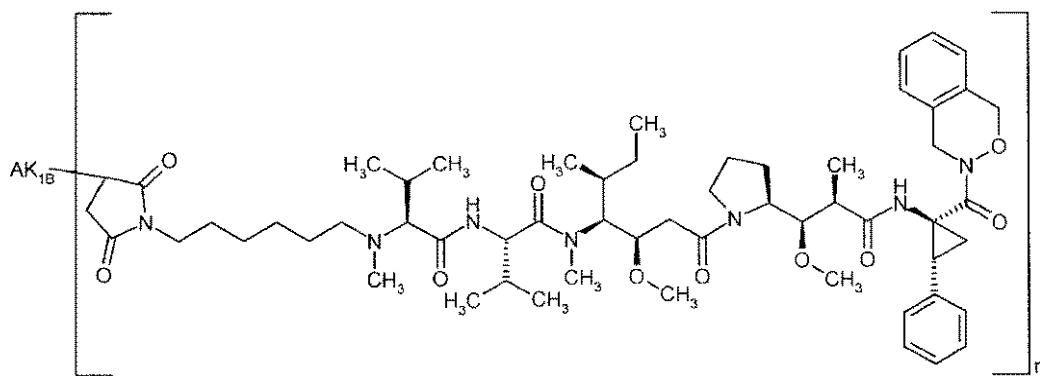
HPLC (方法 5) : $R_t = 1.6$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.87$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1255$ (M+H)⁺。

【0826】

実施例 80

【化738】



30

PBS 中の 5 mg の抗 C4.4a B01-3 を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離により濃縮し、再希釈した。

タンパク質濃度 : 0.83 mg/ml

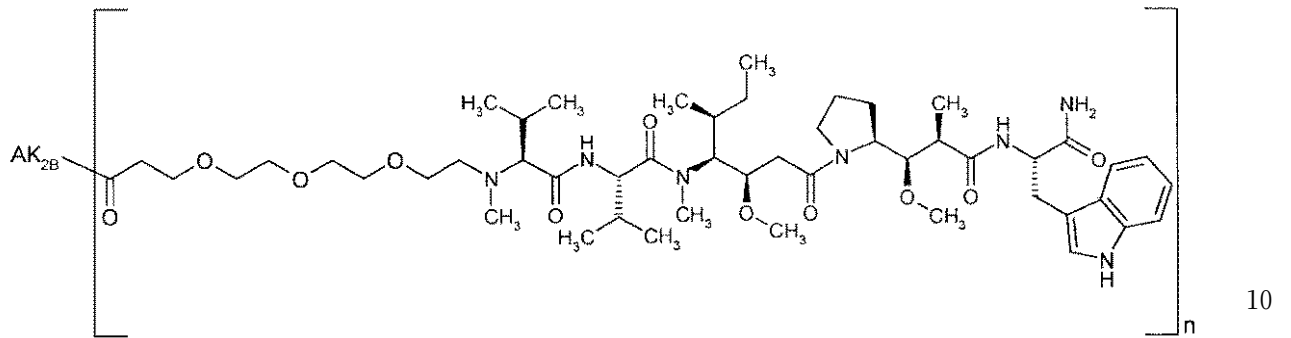
薬物/mAb 比率 : 1.6

【0827】

実施例 81

40

【化 7 3 9】



PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

タンパク質濃度：1.59mg/ml

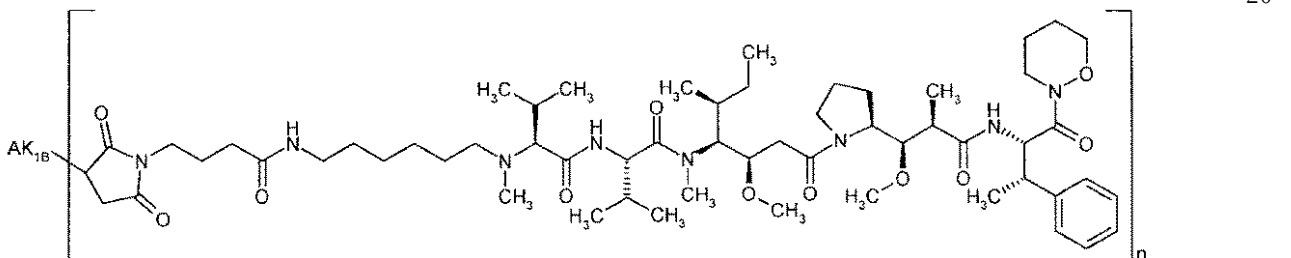
薬物/mAb比率：3.1

薬物/mAb比率：2.9

【0828】

実施例 8 2

【化 7 4 0】



PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

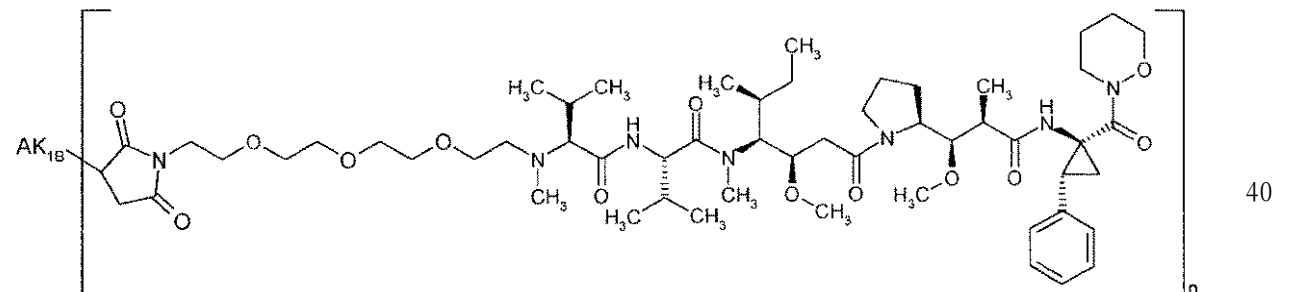
タンパク質濃度：1.25mg/ml

薬物/mAb比率：4.0

【0829】

実施例 8 3

【化 7 4 1】



PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

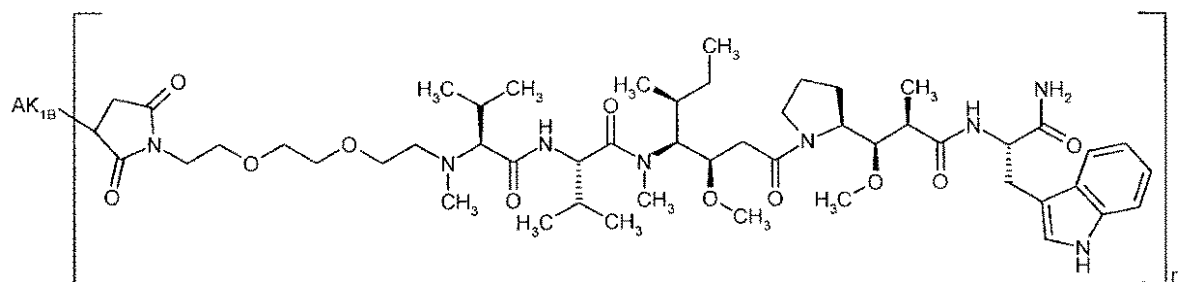
タンパク質濃度：1.27mg/ml

薬物/mAb比率：3.6

【0830】

実施例 8 4

【化 7 4 2】



10

PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

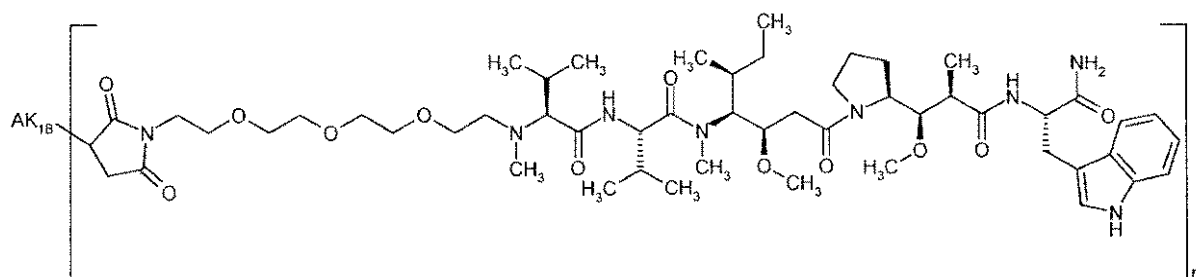
タンパク質濃度：1.54mg/ml

薬物/mAb比率：4.7

【0831】

実施例 8 5

【化 7 4 3】



20

PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

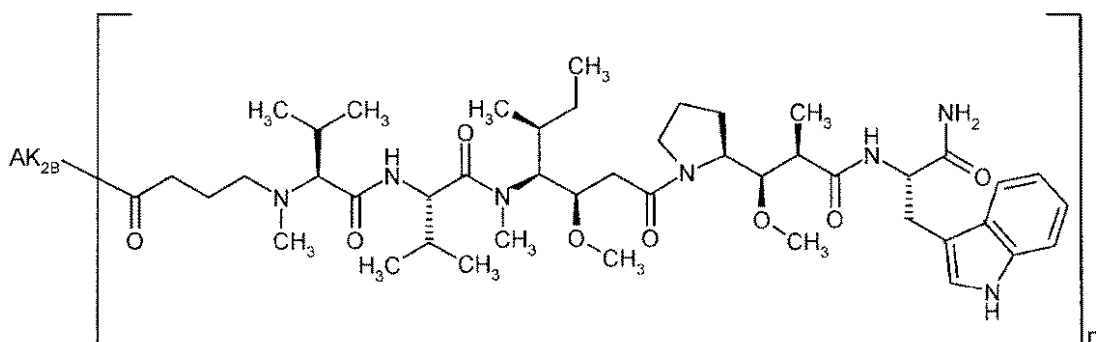
タンパク質濃度：1.73mg/ml

薬物/mAb比率：4.7

【0832】

実施例 8 6

【化 7 4 4】



40

PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

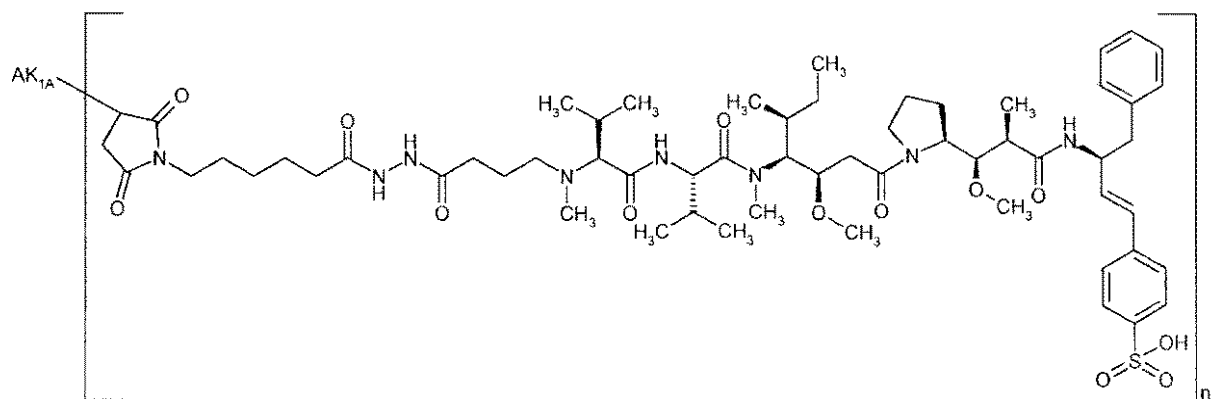
タンパク質濃度：1.66mg/ml

薬物/mAb比率：1.3

【0833】

実施例 8 7

【化 7 4 5】



10

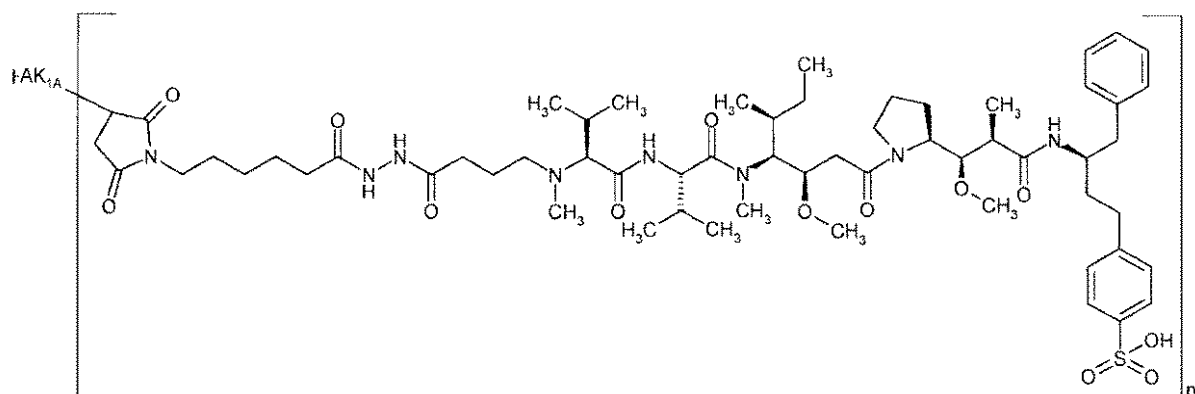
タンパク質濃度：2.11 mg/ml

薬物/mAb比率：5.5

【0834】

実施例 88

【化 7 4 6】



20

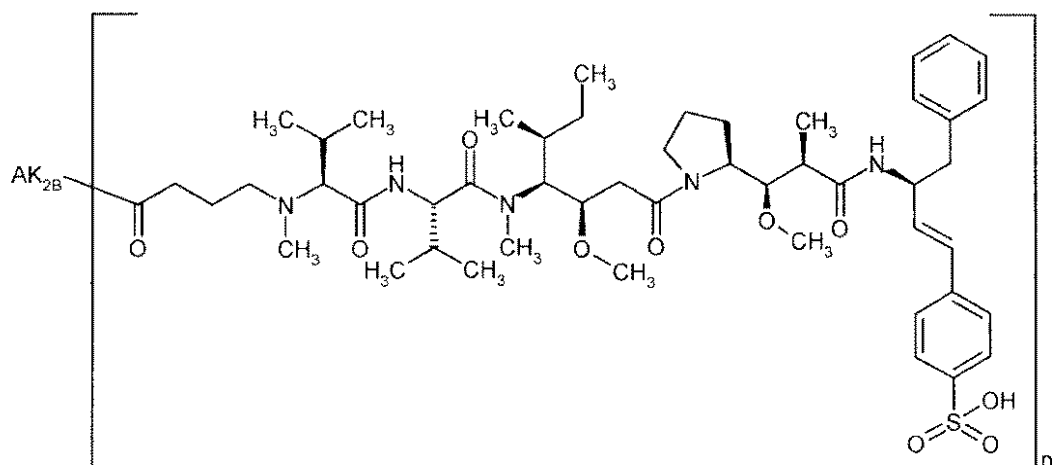
タンパク質濃度：1.53 mg/ml

薬物/mAb比率：3.4

【0835】

実施例 89

【化 7 4 7】



40

タンパク質濃度：1.5 mg/ml

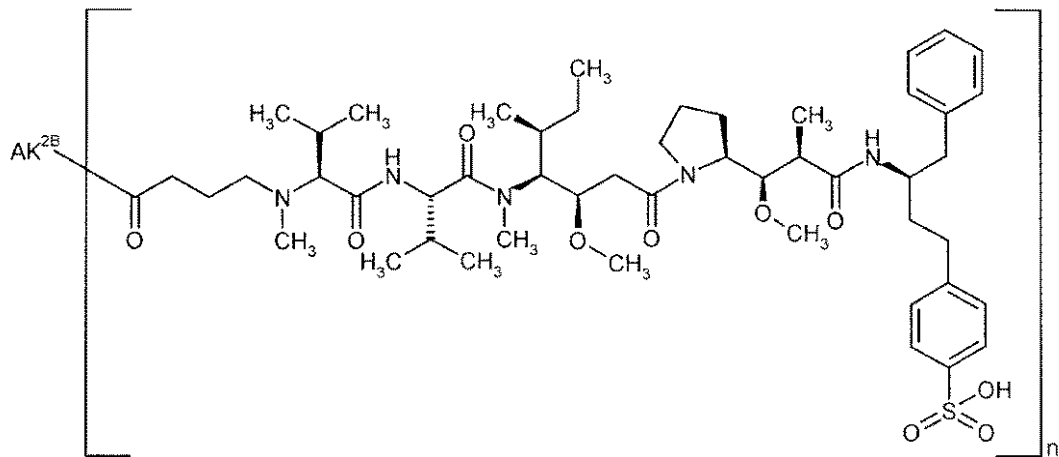
50

薬物／m A b 比率：0. 2

【0836】

実施例 9 0

【化748】



10

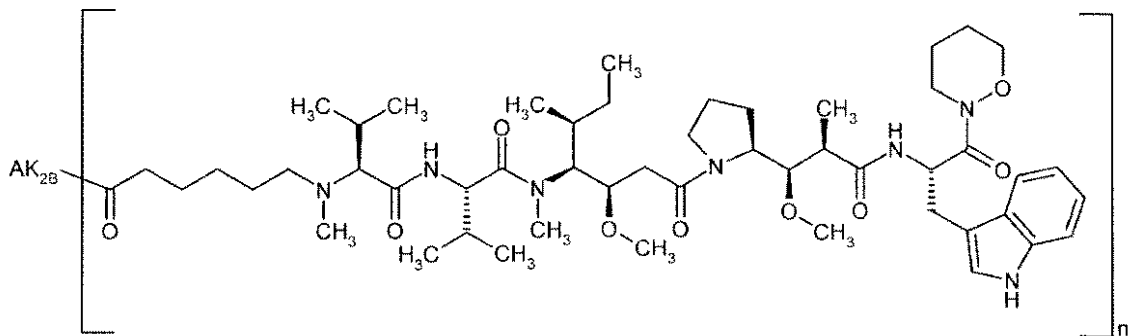
タンパク質濃度：1. 32 mg / ml

薬物／m A b 比率：0. 1

【0837】

実施例 9 1

【化749】



30

PBS中80mgの抗C4. 4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、PBSで再希釈後、再度濃縮した。

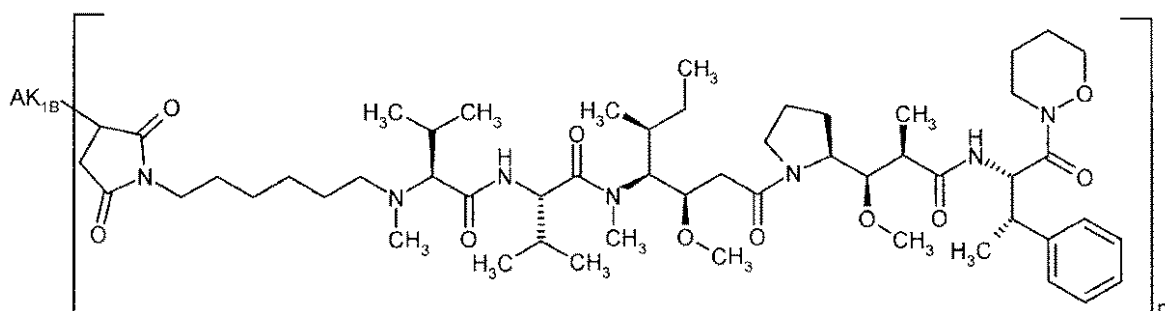
タンパク質濃度：10. 3 mg / ml

薬物／m A b 比率：3. 1

【0838】

実施例 9 2

【化750】



50

PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

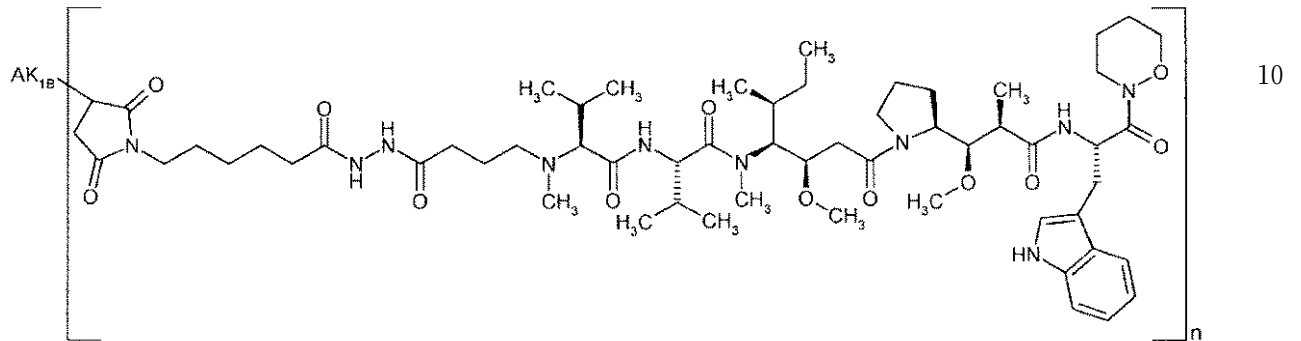
タンパク質濃度：1.09mg/ml

薬物/mAb比率：1.8

【0839】

実施例93

【化751】



PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

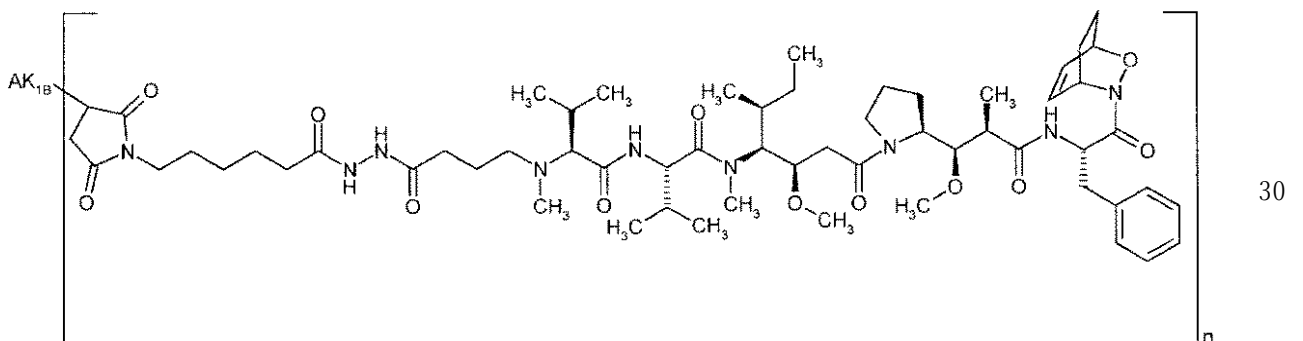
タンパク質濃度：1.52mg/ml

薬物/mAb比率：4.2

【0840】

実施例94

【化752】



PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

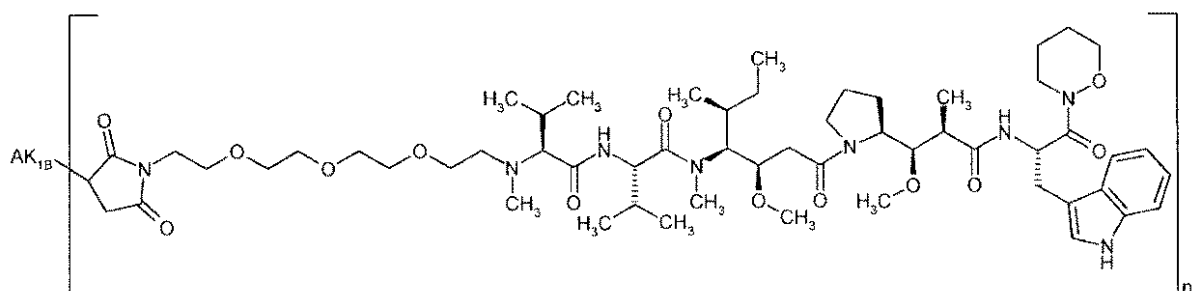
タンパク質濃度：1.1mg/ml

薬物/mAb比率：3.3

【0841】

実施例95

【化753】



PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス

クス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

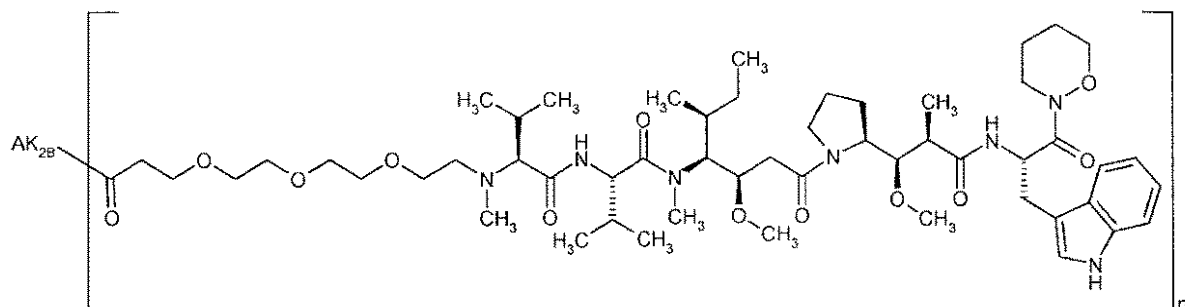
タンパク質濃度：1.43 mg/ml

薬物/mAb比率：4.8

【0842】

実施例 9 6

【化754】



10

PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、PBSで再希釈後、再度濃縮した。

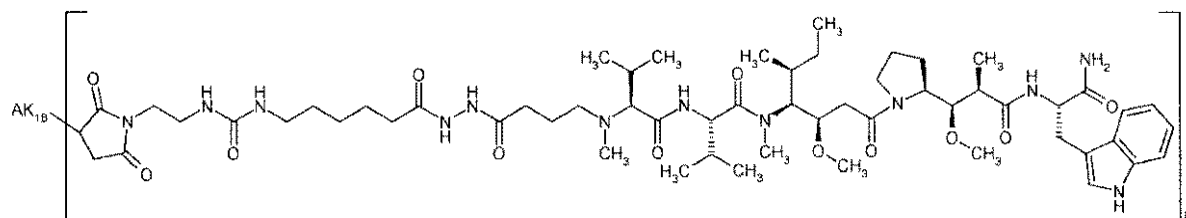
タンパク質濃度：1.36 mg/ml

薬物/mAb比率：4.6

【0843】

実施例 9 7

【化755】



20

PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

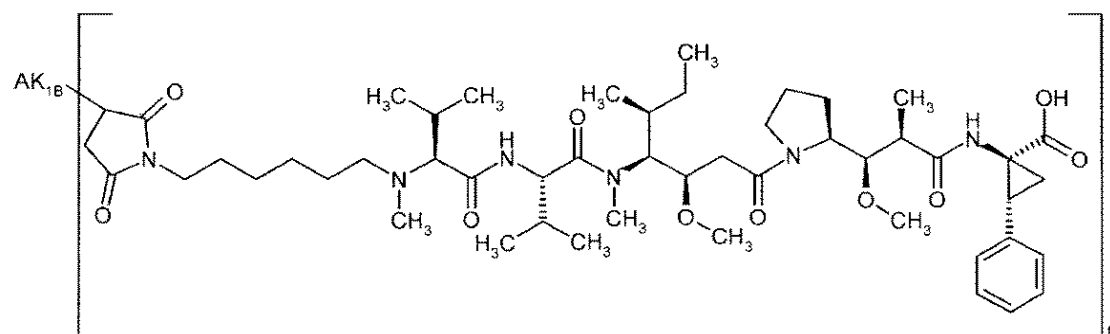
タンパク質濃度：1.33 mg/ml

薬物/mAb比率：4.0

【0844】

実施例 9 8

【化756】



40

PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

タンパク質濃度：1.33 mg/ml

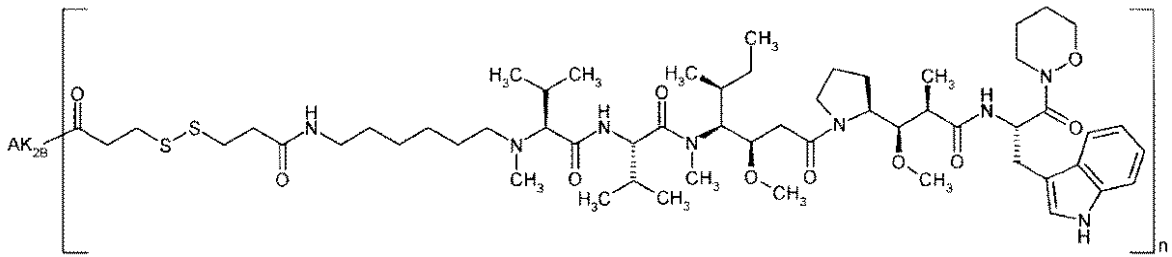
50

薬物／m A b 比率：4．6

【0845】

実施例 99

【化757】



10

PBS中5mgの抗C4．4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

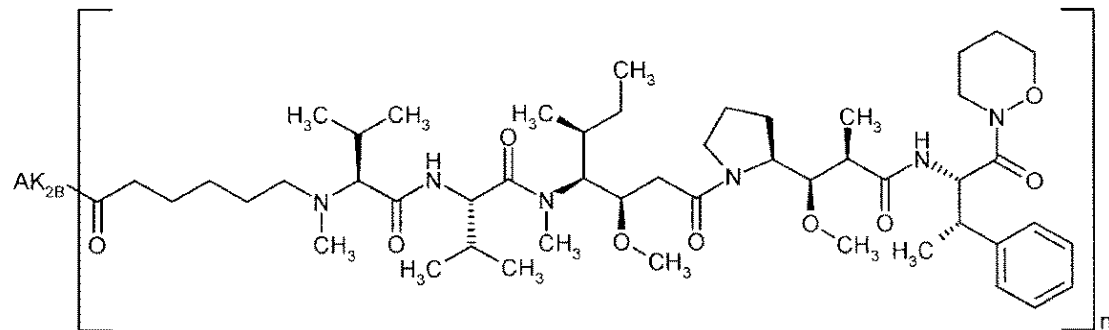
タンパク質濃度：1．47mg／ml

薬物／m A b 比率：1．6

【0846】

実施例 100

【化758】



20

PBS中5mgの抗C4．4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

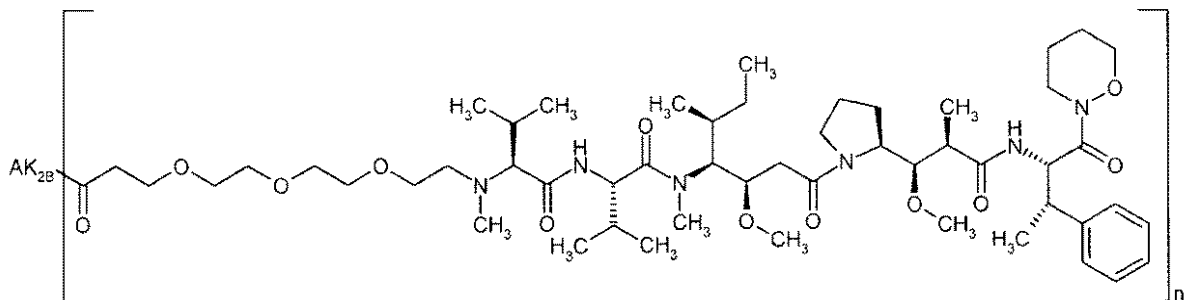
タンパク質濃度：1．49mg／ml

薬物／m A b 比率：4．5

【0847】

実施例 101

【化759】



40

PBS中5mgの抗C4．4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

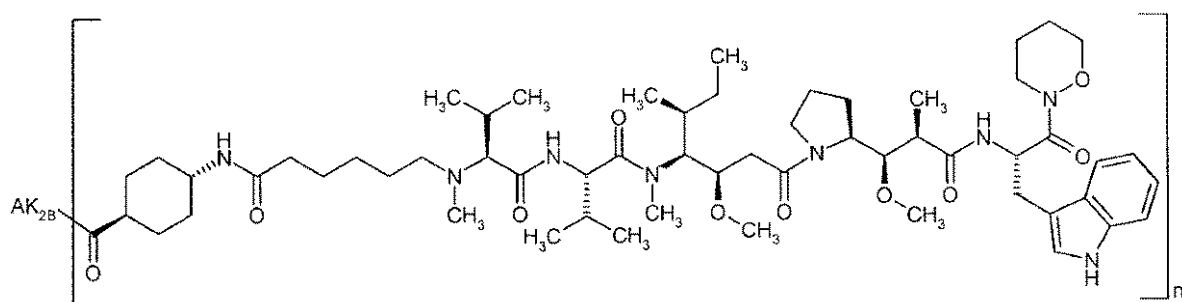
タンパク質濃度：1．29mg／ml

薬物／m A b 比率：3．3

【0848】

50

実施例 102
【化 760】



10

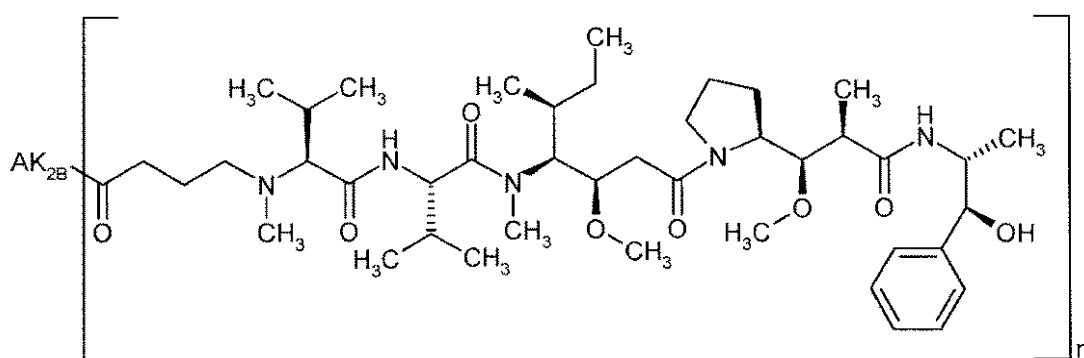
PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

タンパク質濃度：1.74mg/ml

薬物/mAb比率：3.5

【0849】

実施例 103
【化 761】



20

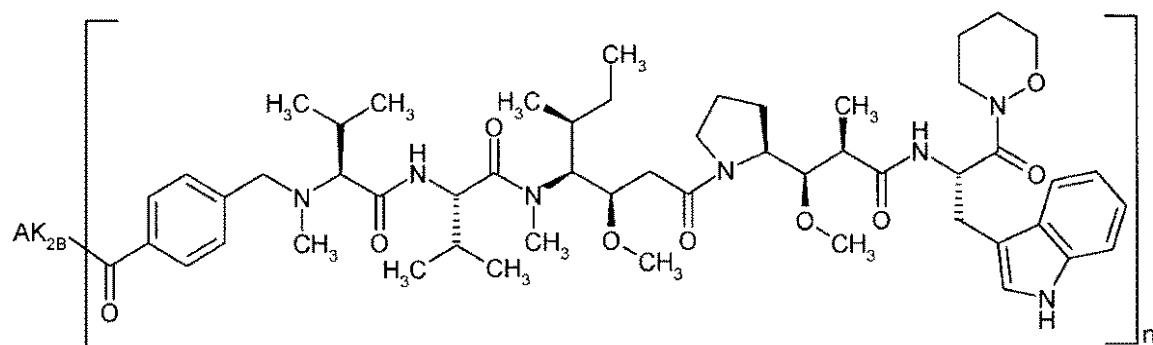
PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

タンパク質濃度：1.09mg/ml

薬物/mAb比率：3.2

【0850】

実施例 104
【化 762】



40

PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

タンパク質濃度：1.63mg/ml

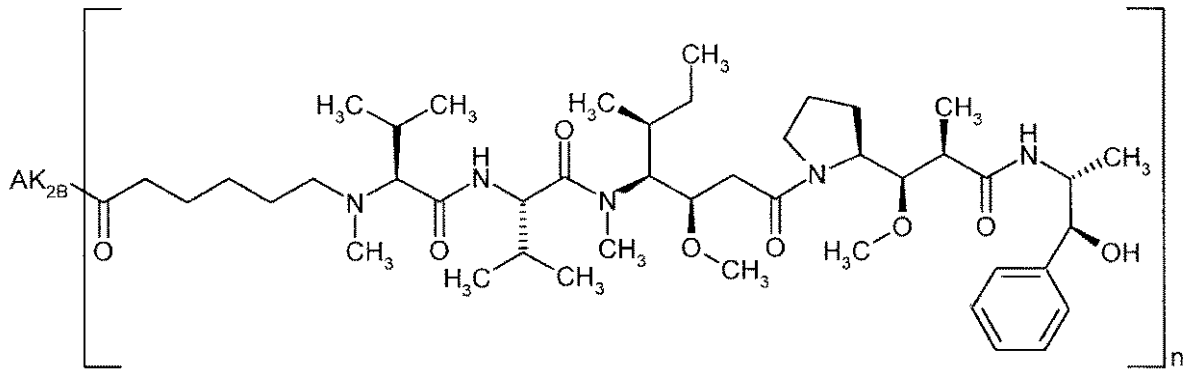
薬物/mAb比率：0.2

50

【0851】

実施例105

【化763】



10

PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

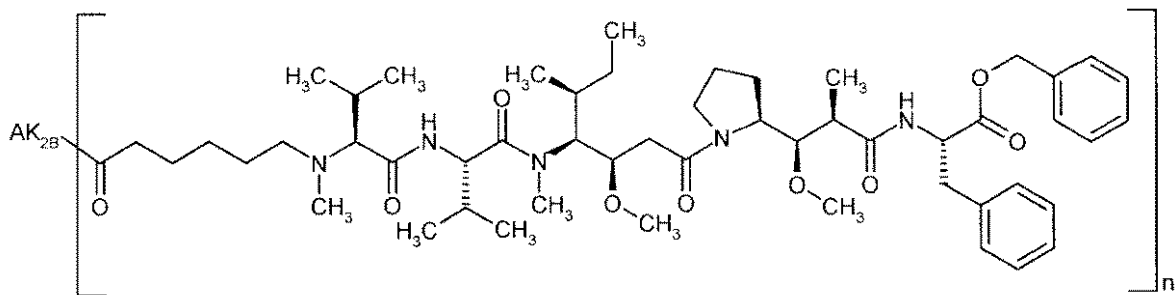
タンパク質濃度：1.41mg/ml

薬物/mAb比率：7.6

【0852】

実施例106

【化764】



30

PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

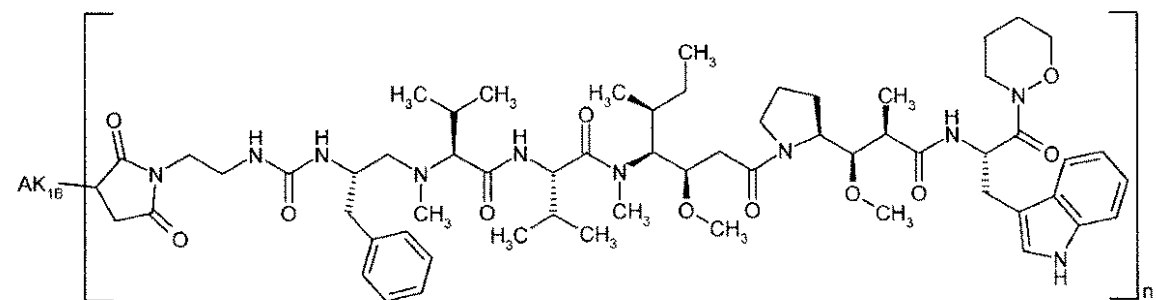
タンパク質濃度：2.0mg/ml

薬物/mAb比率：1.6

【0853】

実施例107

【化765】



40

PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

タンパク質濃度：1.67mg/ml

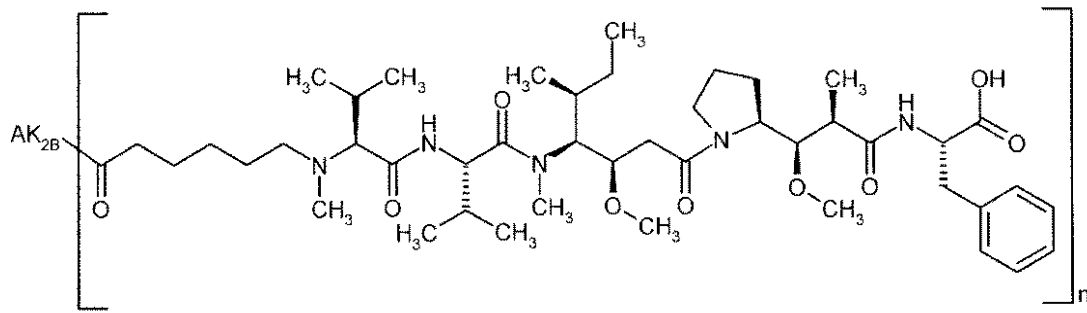
薬物/mAb比率：2.8

50

【0854】

実施例108

【化766】



10

PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

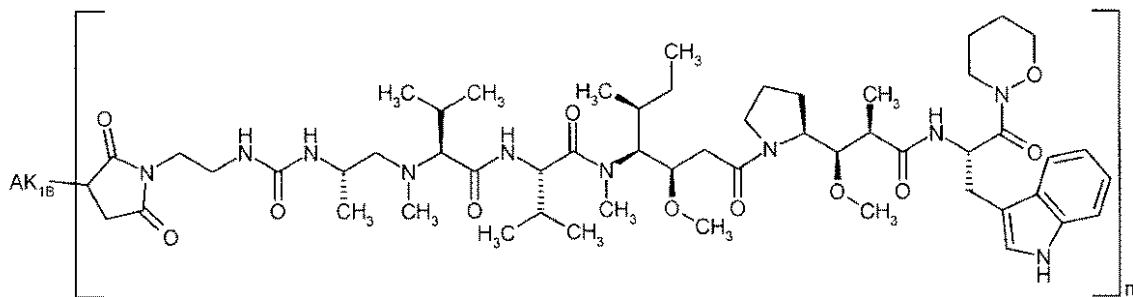
タンパク質濃度：1.91mg/ml

薬物/mAb比率：5.3

【0855】

実施例109

【化767】



20

PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

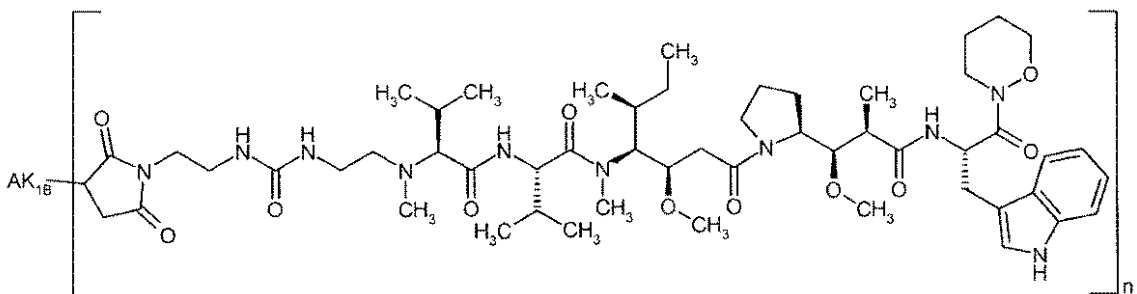
タンパク質濃度：1.82mg/ml

薬物/mAb比率：4.6

【0856】

実施例110

【化768】



40

PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

タンパク質濃度：1.9mg/ml

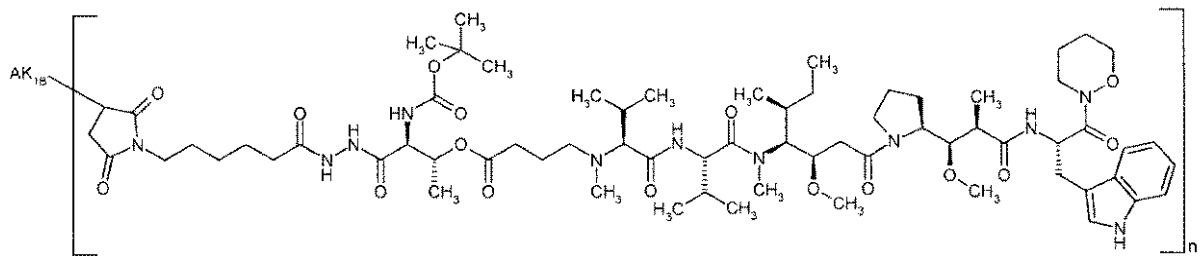
薬物/mAb比率：4.2

50

【0857】

実施例 111

【化769】



10

PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

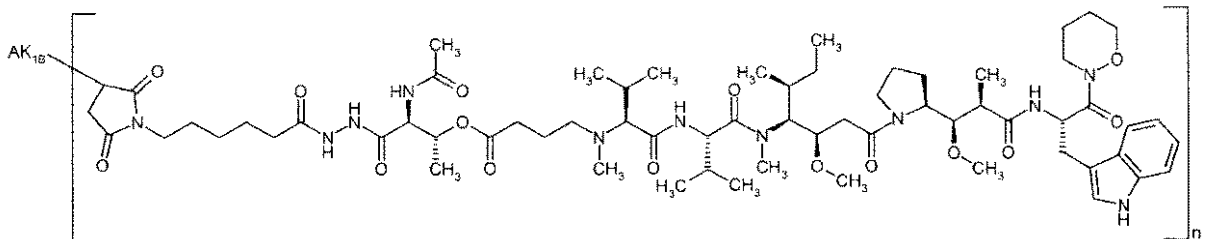
タンパク質濃度：1.89mg/ml

薬物/mAb-比率：2.7

【0858】

実施例 112

【化770】



20

PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

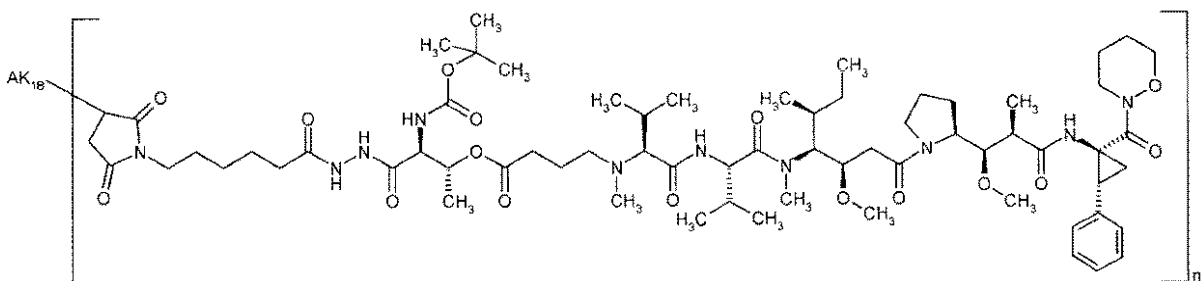
タンパク質濃度：1.73mg/ml

薬物/mAb-比率：2.3

【0859】

実施例 113

【化771】



40

PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

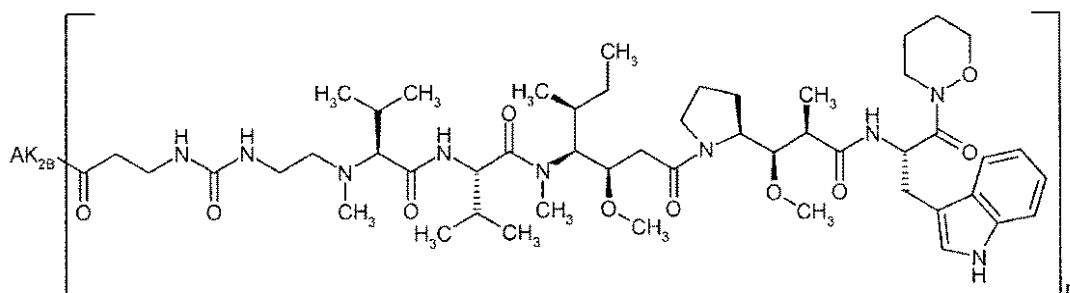
タンパク質濃度：1.71mg/ml

薬物/mAb-比率：3.3

【0860】

実施例 114

【化 772】



10

PBS中5mgの抗C4.4aB01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

タンパク質濃度：1.47mg/ml

薬物/mAb比率：3.9

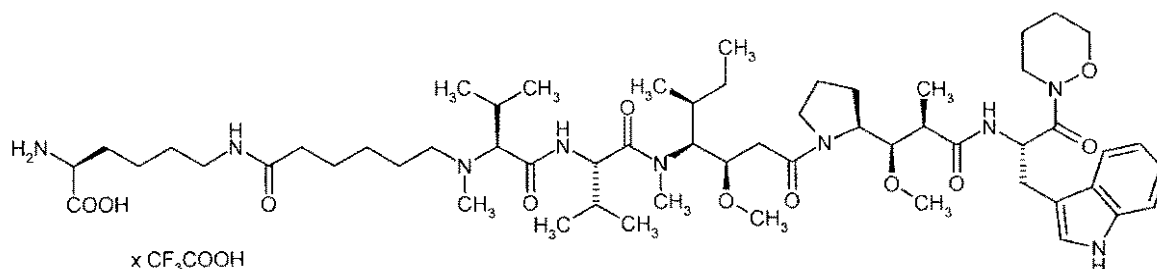
【0861】

実施例115

N-(6-{[(5S)-5-アミノ-5-カルボキシペンチル]アミノ}-6-オキソヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1,2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート

20

【化 773】



30

15.5mg (15 μmol) の中間体210を5mlのDMFに溶解し、4.4mg (18 μmol) のN²-(tert-ブトキシカルボニル)-L-リシンおよび7.7 μL (44 μmol) のN,N-ジイソプロピルエチルアミンと混合した。反応混合物をRTで一晩攪拌後、減圧下濃縮した。その後、残渣を分取HPLCで精製した。この結果、14mg (理論値の81%) の保護中間体の標記化合物を得て、これを1mlのジクロロメタンに溶解し、1mlのトリフルオロ酢酸で脱保護した。バッチを濃縮し、残渣のアセトニトリル/水(1:1)からの凍結乾燥後、15mg (理論値の97%) の標記化合物を得た。

40

HPLC (方法12) : R_t = 1.8分 ;

LC-MS (方法1) : R_t = 0.79分 ; MS (ESI pos) : m/z = 1083 (M+H)⁺。

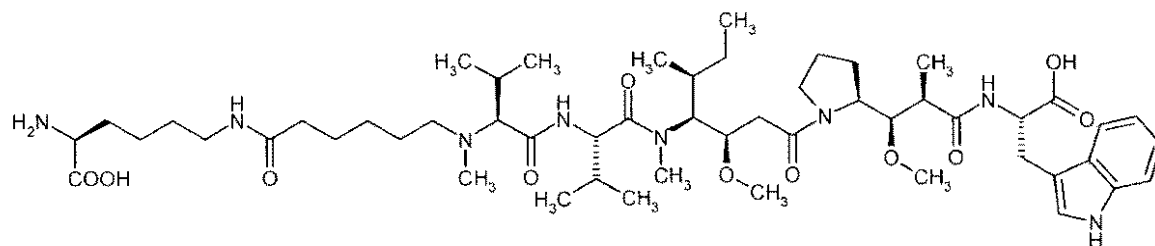
【0862】

実施例116

N-(6-{[(5S)-5-アミノ-5-カルボキシペンチル]アミノ}-6-オキソヘキシル)-N-メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S)-1-カルボキシ-2-(1H-インドール

50

－3－イル）エチル〕アミノ}－1－メトキシ－2－メチル－3－オキソプロピル〕ピロリジン－1－イル}－3－メトキシ－5－メチル－1－オキソヘプタン－4－イル〕－N－メチル－L－バリンアミド
 【化774】



10

40 mg (40 μ mol) の中間体227を5 ml のDMFに溶解し、11.5 mg (40 μ mol) のN²－〔（ベンジルオキシ）カルボニル〕－L－リシンおよび13 μ L (80 μ mol) のN,N－ジイソプロピルエチルアミンと混合した。反応混合物をRTで一晩攪拌後、減圧下濃縮し、分取HPLCで精製した。この結果、32.5 mg (理論値の70%) の保護中間体の標記化合物を得た。

【0863】

32.5 mg のこの中間体を10 ml のメタノールに溶解し、2 mg の10%パラジウム／活性炭の添加後、標準水素圧力下、RTで30分間水素添加した。次に、触媒を濾過により除去し、溶媒を減圧下除去した。残渣のジオキサン／水1：1からの凍結乾燥により26 mg (理論値の99%) の標記化合物を得た。

20

HPLC (方法12) : R_t = 1.7分；

LC-MS (方法1) : R_t = 0.76分；MS (ESI pos) : m/z = 1014 (M+H)⁺。

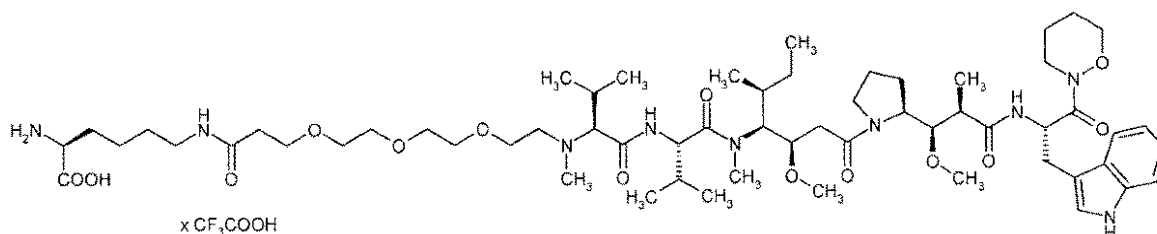
【0864】

実施例117

N－〔(18S)－18－アミノ－18－カルボキシ－12－オキソ－3,6,9－トリオキサ－13－アザオクタデク－1－イル〕－N－メチル－L－バリン－N－〔(3R,4S,5S)－1－{(2S)－2－[(1R,2R)－3－{[(2S)－3－(1H－インドール－3－イル)－1－(1,2－オキサジナン－2－イル)－1－オキソプロパン－2－イル〕アミノ}－1－メトキシ－2－メチル－3－オキソプロピル〕ピロリジン－1－イル}－3－メトキシ－5－メチル－1－オキソヘプタン－4－イル〕－N－メチル－L－バリンアミドトリフルオロアセタート

30

【化775】

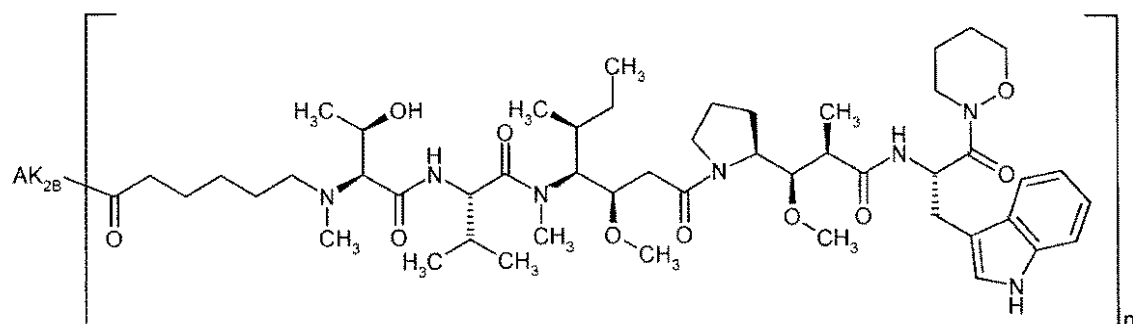


40

3.5 mg (3 μ mol) の中間体202を2 ml のDMFに溶解し、0.8 mg (3 μ mol) のN²－(tert-ブトキシカルボニル)－L－リシンおよび1.6 μ L (10 μ mol) のN,N－ジイソプロピルエチルアミンと混合した。反応混合物をRTで一晩攪拌後、減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル／水：(1：1)に溶解し、トリフルオロ酢酸を使ってpHを2にした後、分取HPLCで精製した。この結果、1 mg (理論値の25%) の保護中間体の標記化合物を得て、これを500 μ Lのジクロロメタンに溶解し、500 μ Lのトリフルオロ酢酸で脱保護した。バッチを濃縮し、残渣のアセトニ

50

【化 7 7 8】



10

5 mg の抗 C 4 . 4 a B 0 1 - 3 を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、反応混合物を超遠心分離で濃縮し、P B S で再希釈した。

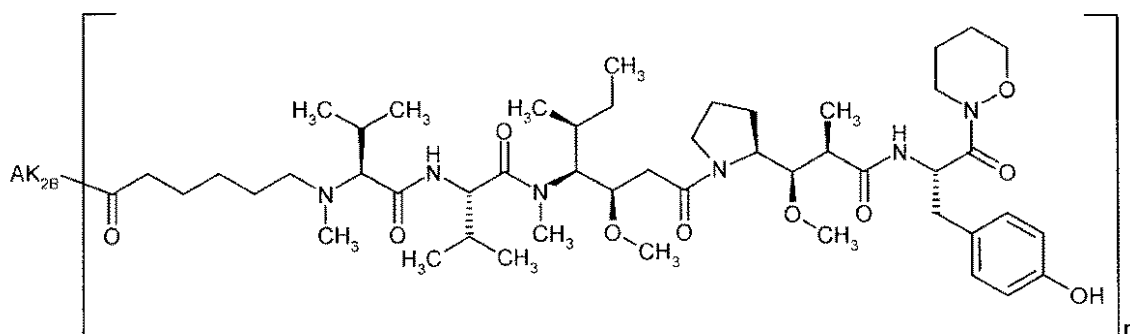
タンパク質濃度：1 . 3 9 m g / m l

薬物 / m A b 比率：7 . 1

【 0 8 6 8 】

実施例 1 2 1

【化 7 7 9】



20

5 mg の抗 C 4 . 4 a B 0 1 - 3 を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、反応混合物を超遠心分離で濃縮し、P B S で再希釈した。

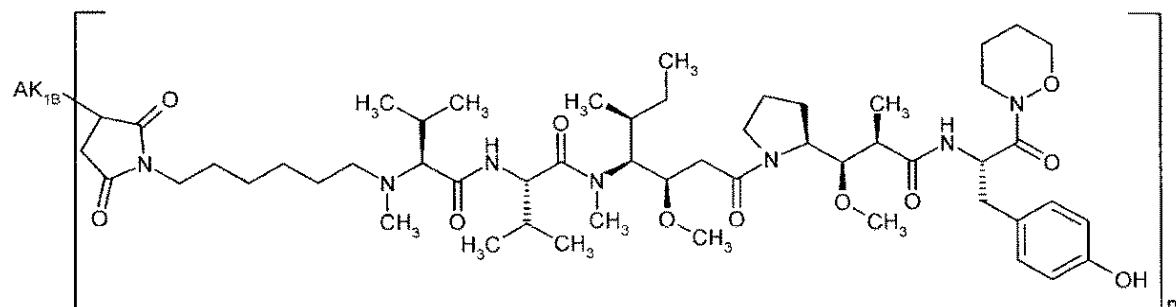
タンパク質濃度：1 . 5 4 m g / m l

薬物 / m A b 比率：2 . 4

【 0 8 6 9 】

実施例 1 2 2

【化 7 8 0】



40

P B S 中 5 m g の抗 C 4 . 4 a B 0 1 - 3 を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

タンパク質濃度：1 . 4 8 m g / m l

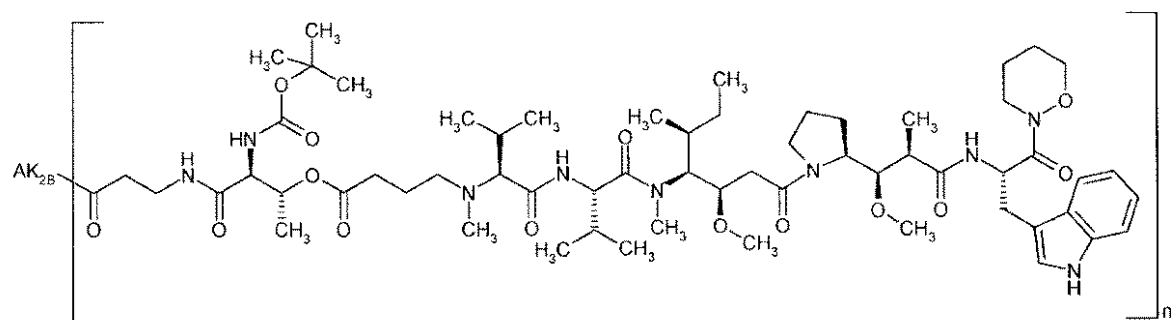
薬物 / m A b 比率：2 . 4

【 0 8 7 0 】

実施例 1 2 3

50

【化 7 8 1】



10

PBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、再希釈した。

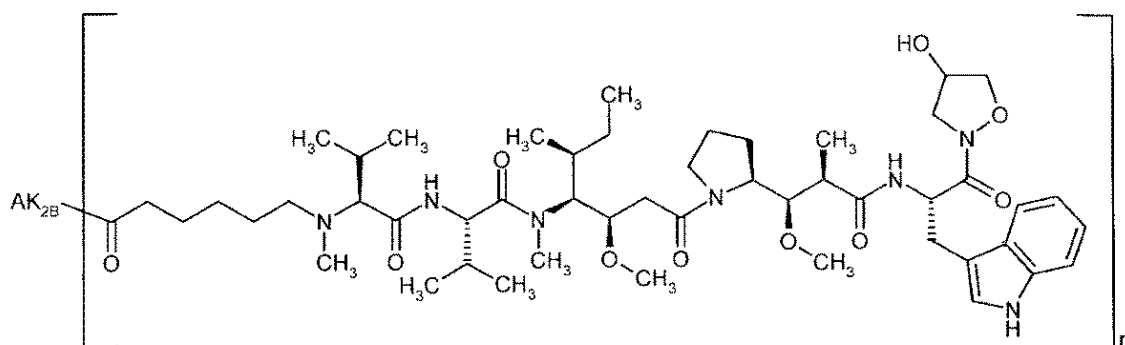
タンパク質濃度：1.43mg/ml

薬物/mAb比率：3.6

【0871】

実施例124 ジアステレオマー1

【化 7 8 2】



20

中間体247aおよびPBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、PBSで再希釈した。

30

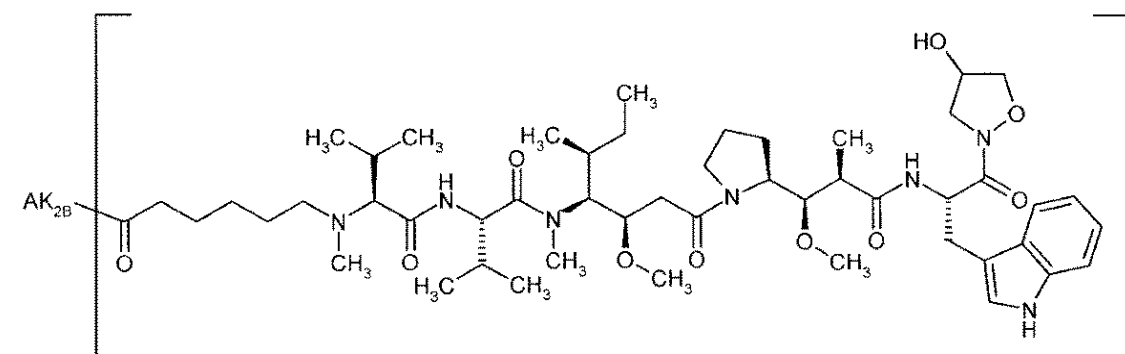
タンパク質濃度：1.45mg/ml

薬物/mAb比率：3.8

【0872】

実施例125 ジアステレオマー2

【化 7 8 3】



40

中間体247aおよびPBS中5mgの抗C4.4a B01-3を使ってカップリングを行い、セファデックス精製後、バッチを超遠心分離で濃縮し、PBSで再希釈した。

タンパク質濃度：1.42mg/ml

薬物/mAb比率：4.0

50

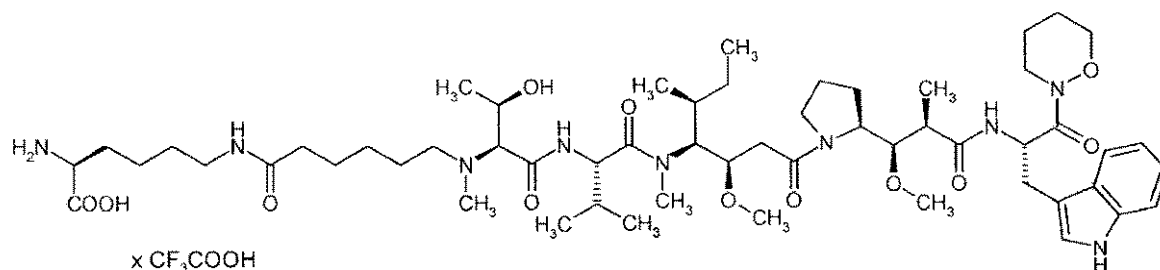
【0873】

実施例126

N-(6-{[(5S)-5-アミノ-5-カルボキシペンチル]アミノ}-6-オキソヘキシル)-N-メチル-L-スレオニル-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート

【化784】

10



8.6 mg (8 μ mol) の中間体240を5 ml のDMFに溶解し、4.0 mg (16 μ mol) のN²-(tert-ブトキシカルボニル)-L-リシンおよび2 μ L (16 μ mol) のN,N-ジイソプロピルエチルアミンと混合した。反応混合物をRTで4時間攪拌した後、同量のN²-(tert-ブトキシカルボニル)-L-リシンおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミンと再度混合し、RTで一晩攪拌した。その後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLCで精製した。この結果、7 mg (理論値の72%) の保護中間体の標記化合物を得て、これを1 ml のジクロロメタンに溶解し、0.5 ml のトリフルオロ酢酸で脱保護した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取HPLCで精製した。高真空下で乾燥し、3.3 mg (理論値の47%) の標記化合物を得た。

HPLC (方法5) : R_t = 1.5 分 ;

LC-MS (方法1) : R_t = 0.8 分 ; MS (ESI pos) : m/z = 1084 (M+H)⁺。

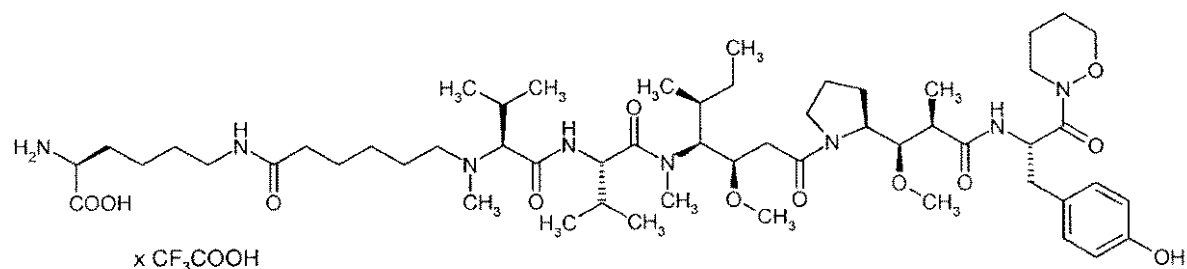
【0874】

実施例127

N-(6-{[(5S)-5-アミノ-5-カルボキシペンチル]アミノ}-6-オキソヘキシル)-N-メチル-L-バリン-N-[(3R, 4S, 5S)-1-{(2S)-2-[(1R, 2R)-3-{[(2S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(1, 2-オキサジナン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート

【化785】

40



50

8 mg (8 μ mol) の中間体 242 を 3 ml の DMF に溶解し、2.9 mg (12 μ mol) の N^2 -(tert-ブトキシカルボニル)-L-リシンおよび 2.7 μ L (16 μ mol) の N,N -ジイソプロピルエチルアミンと混合した。反応混合物を RT で一晩攪拌後、同量の N^2 -(tert-ブトキシカルボニル)-L-リシンおよび N,N -ジイソプロピルエチルアミンと再度混合し、RT でさらに 4 時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製した。アセトニトリル/水からの凍結乾燥により 6.5 mg (理論値の 72%) の保護中間体の標記化合物を得て、これを 5 ml のジクロロメタンに溶解し、0.75 ml のトリフルオロ酢酸で脱保護した。バッチを濃縮し、残渣をジオキサン/水から凍結乾燥し、5 mg (理論値の 76%) の標記化合物を得た。

10

HPLC (方法 12) : $R_t = 1.7$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.69$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 1059$ ($M+H$)⁺。

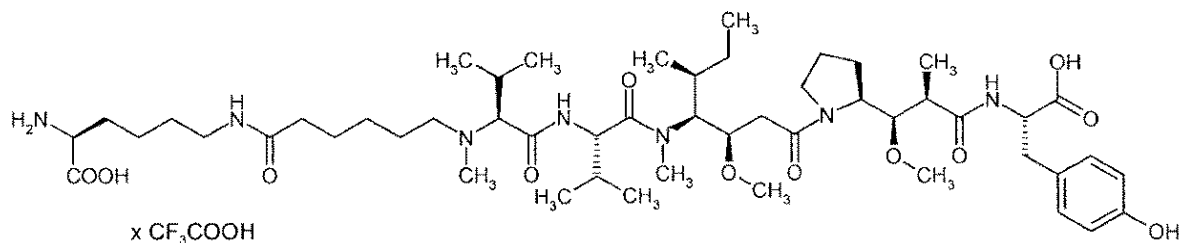
【0875】

実施例 128

N -(6-{[(5S)-5-アミノ-5-カルボキシペンチル]アミノ}-6-オキソヘキシル)- N -メチル-L-バリル-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S)-1-カルボキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]- N -メチル-L-バリンアミドトリフルオロアセタート

20

【化 786】



30

最初に、38 mg (41 μ mol) の中間体 248 を、 N -ヒドロキシスクシンイミドエステルに変換した。得られた 72 mg の粗生成物を 5 ml の DMF に溶解し、24 mg (100 μ mol) の N^2 -(tert-ブトキシカルボニル)-L-リシンおよび 23 μ L の N,N -ジイソプロピルエチルアミンと 9 混合した。反応混合物を RT で一晩攪拌後、16 mg の N^2 -(tert-ブトキシカルボニル)-L-リシンおよび 12 μ L の N,N -ジイソプロピルエチルアミンと再度混合した後、超音波洗浄機でさらに 2 時間処理した。次に、バッチを減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製した。アセトニトリル/水から凍結乾燥し、20 mg (理論値の 50%) の保護中間体の標記化合物を得た。

【0876】

次に、15 mg (12 μ mol) のこの中間体を 3 ml のジクロロメタンに溶解し、1 ml のトリフルオロ酢酸と混合した。RT で 40 分の攪拌後、1.5 ml のトリフルオロ酢酸をさらに添加し、バッチを超音波洗浄機で 1 時間処理した。その後、反応混合物を濃縮し、残渣をジオキサン/水から凍結乾燥して、13 mg (理論値の 90%) の標記化合物を得た。

40

HPLC (方法 12) : $R_t = 1.5$ 分 ;

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.68$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 990$ ($M+H$)⁺。

【0877】

C : 生物活性の評価 :

本発明の化合物の生物学的効果を下記に記載のアッセイで実証した。

50

C-1. C4. 4aを標的としたADCの細胞傷害性の解析

抗C4. 4aADCの細胞傷害性を異なる細胞株で解析した：

A549 (CCL-185、ATCC)、完全C4. 4aレセプター用配列を形質移入、
A549、模擬形質移入 (Mock transfected)

A549 野生型 (DSMZ、ロット11)

NCI-H292、C4. 4a内因性発現肺癌細胞株 (CRL-1848、ATCC)

SCC-4 C4. 4a内因性発現扁平上皮癌細胞株 (CRL-1624、ATCC)

SCC-9 C4. 4a内因性発現扁平上皮癌細胞株 (CRL-1629、ATCC)

HCT-116 C4. 4a内因性発現結腸癌細胞株 (CCL-247、ATCC)

HCT-116/VM46、VM46形質移入HCT-116

A431NS (CRL-2592、ATCC)

【0878】

細胞を、それぞれの細胞株に対し、American Tissue Type Collection (ATCC) に示されるような、標準的方法により培養する。この手続きのために、細胞を、トリプシン (0.05%) およびEDTA (0.02%) のPBS (Biochrom AG #L2143) 中溶液を使って剥離し、ペレット化し、培地中に再懸濁し、計数し、96-培養ホワイトウエルプレート (Costar #3610) に播種し (2500細胞/100μL/ウエル)、5%二酸化炭素下、37℃のインキュベーター中でインキュベートした。24時間後、100μLの培地中の抗体-薬物複合体を、 10^{-7} M ~ 10^{-11} M (二倍の値) の濃度で細胞にアプライし、5%二酸化炭素下、37℃のインキュベーター中でインキュベートした。72時間後、細胞生存率をCell Titer Glow Luminescent Cell Viability Assay (Promega #G7573および#G7571) を使って測定する。このために、100μLの基質を細胞バッチ毎に加え、その後、プレートをアルミニウム箔で覆い、プレートシェーカーを使い180rpmで2分間振盪を加え、ラボベンチ上に8分間静置後、Victor X2 (Perkin Elmer) を使って測定する。基質は、生存細胞のATP含量を検出し、発光シグナルを生成する。そのシグナルの大きさが、細胞の生存能力に直接比例する。測定データを使って、Graph Pad Prism LaboratoryソフトウェアによりIC₅₀の計算を行う。

表3は、このアッセイの代表的実施例のIC₅₀値¹⁾の一覧である。

10

20

30

【表 4】

表3

実施例	IC ₅₀ [nM] A549 :C4. 4a	IC ₅₀ [nM] A549 Mock	実施例	IC ₅₀ [nM] A549 :C4. 4a	IC ₅₀ [nM] A549 Mock	実施例	IC ₅₀ [nM] A549 :C4. 4a	IC ₅₀ [nM] A549 Mock
1	0.081	11.15	41	0.4	2	90	>100	>100
2	0.7	50	42	0.1	14	91	0.15	kH
3	0.47	4.75	43	0.062	6.33	92	0.29	>100
4	0.6	100	44	0.044	6.93	93	0.04	>100
5	0.4	20	45	0.058	4.01	94	0.035	100
	0.2	26						
	0.1	17						
6	0.53	4.50	46	0.062	7.74	95	0.036	>100
7	0.39	32	47	0.066	9.11	96	0.018	>100
8	0.01	0.15	48	0.061	6.78	97	0.062	>100
9	0.43	10	49	0.076	100	98	0.06	>100
10	0.01	25	50	0.02	0.02	99	0.1	80
11	4	>100	51	0.044	44	100	0.1	kH
12	0.58	6.36	52	0.04	45	101	0.3	kH
13	0.7	14.9	53	0.046	26	102	0.1	kH
14	0.1	65.5	54	0.074	>100	103	0.2	30
15	0.030	9.53	55	0.053	>100	104	3	kH
16	3.8	21	56	0.037	60	105	0.03	50
17	0.62	4.19	57	0.3	1	106	0.05	20
18	0.4	>100	58	0.04	>100	107	>100	kH
19	1.2	66.1	59	0.1	>100	108	0.03	>100
20	0.46	4.20	60	0.04	>100	109	1	>100
21	4.5	12.7	61	0.44	6.8	110	0.2	kH
22	5	16	62	0.09	50	112	0.27	>100
23	0.4	0.7	63	0.1	0.4	113	3	>100
24	0.3	23	64	0.04	0.52	114	0.05	>100
25	5.4	53	65	0.03	0.04	118	0.29	20
26	0.052	11.27	66	0.03	0.04	119	0.32	15
27	0.65	6.70	67	0.08	26	120	0.07	>100
28	0.062	>100	68	0.02	>100	121	0.03	7
29	0.02	2.5	69	0.17	0.27	122	0.04	>100
30	0.1	71	70	0.06	7	123	0.02	>100
31	0.32	9	80	3.0	>100	124	0.04	>100
32	0.035	6.19	81	0.045	>100	125	0.04	>100
33	0.037	~30	82	0.06	>100			
34			83	0.27	>100			
35	0.3	20	84	0.13	>100			
36	0.08	>100	85	0.14	>100			
37	0.1	kH	86	0.17	>100			
38	0.03	50	87	0.28	>100			
39	0.04	1.5	88	1.1	>100			
40	0.6	50	89	1.3	>100			

¹⁾ 報告の活性データは、本実験セクションで記載の表示薬物／mAB比を有する実施例に関するものである。値は、異なる薬物／mAB比では、おそらく変化するであろう。

¹⁾ 報告の活性データは、本実験セクションで記載の表示薬物／m A B比を有する実施例に関するものである。値は、異なる薬物／m A B比では、おそらく変化するであろう。

【0879】

C-2. チューブリン重合に与える効果の測定

癌細胞は、増加した細胞分裂の結果として腫瘍の形成に繋がることが多い変性細胞である

10

20

30

40

50

。微小管は、紡錘体装置の紡錘糸を形成し、細胞周期の必須成分である。微小管の調節された構築と分解は、娘細胞中の染色体の正確な分裂を可能とし、連続的動的方法を構成する。この動的方法に対する破壊は、不正確な細胞分裂を生じ、最終的に細胞が死に至る。しかし、癌細胞の細胞分裂の増加は、化学療法の規定成分である紡錘糸毒に対する微小管の感受性を特に増大させる。パクリタキセルまたはエポチロン等の紡錘糸毒は、微小管の重合速度の急激増加に繋がり、一方、ビンカルカロイドまたは他のモノメチルオーリスチンE (MMAE) は、微小管の重合速度の急激な低下に繋がる。両ケースで、細胞周期の必要な活動力が決定的に破壊される。本発明との関連で検討される化合物は、微小管の重合速度の低下をもたらす。

【0880】

チューブリン重合を、Cytoskeleton (Denver, Colorado, USA; order number: BK011) の「Fluorescence-based Microtubule Polymerisation Assay Kit」を使って調査した。このアッセイでは、GTPを非重合チューブリンに添加し、自発的に重合が起こるのを可能とする。このアッセイは、フルオロフォア4', 6-ジエチルジノ-2-フェニルインドール (DAPI) のチューブリンへの結合に基づいている。遊離および結合DAPIは、異なる発光スペクトルに基づいて鑑別できる。DAPIは、非重合チューブリンに比べ、重合チューブリンに対し顕著な高親和性を示すので、チューブリン重合は、結合DAPIフルオロフォアの蛍光の増加により追跡できる。

【0881】

このアッセイを行うために、本発明の化合物のDMSO中溶液を初期濃度10mMから水中の1 μ Mに希釈した。緩衝液の対照に加えて、重合増加効果のあるパクリタキセル、および重合抑制効果のあるビンブラスチンをアッセイ対照として、追加で実験した。測定は、ハーフベースエリアの96ウェルプレートを使って、行った。チューブリン重合の反応速度を蛍光光度計を使って37 $^{\circ}$ Cで1時間モニターした。励起波長を、355nmとし、460nmで発光をモニターした。最初の10分間の線形増加領域に対し、分毎の蛍光の変化 (ΔF /分) から計算した。この変化は、微小管の重合速度を表す。試験物質の効力を重合速度の減少に基づいて定量化した。

1 μ Mの濃度でのMMAEの抑制値を100%に設定する。

表4は、代表的実施例によるチューブリン重合の抑制に関するデータである。

【表 5】

表 4.

実施例	トキソフォアの濃度 [μM]	トキソフォアの存在下でのチューブリン重合[%] : 1μM MMAF のチューブリン重合速度を 100% に設定
MMAF	1	100
MMAF	10	34
MMAF	100	0
115	1	45
115	10	1
116	1	80
116	10	14
117	1	60
117	10	0
71	1	88
71	10	25
72	1	109
72	10	27
73	1	120
74	1	117
74	10	64
75	1	107
75	10	25
76	1	121
76	10	35
77	1	111
77	10	45
78	1	110
117	1	78
117	10	24
126	1	102
126	10	31
127	1	88
127	10	21
128	1	90
128	10	17

【0882】

MMAF トキソフォアおよび実施例は、それらの濃度の関数として、チューブリン重合を抑制する。100 μM MMAF では、チューブリン重合は、完全に抑制される。実施例 115 は、1 μM では、1 μM MMAF の測定値の 45 % 迄チューブリン重合速度を抑制する。

【0883】

C-3. 細胞透過性測定用インビトロ試験

物質の細胞透過性は、Caco-2 細胞を使ったフラックスアッセイのインビトロ試験により調査できる [M. D. Troutman and D. R. Thakker, Pharm. Res. 20 (8)、1210-1224 (2003)]。このために、細胞を 24 ウェルフィルタープレートで 15~16 日間培養した。透過の測定に、それぞれの実施例を、ヘ pes 緩衝液中で頂端膜側に (A) または基底膜側に (B)、細胞に適用し、2 時間インキュベートした。0 時間後および 2 時間後、試料をシスおよびトランス区画から採取した。この試料を HPLC (Agilent 1200、Boehringer、Germany) で逆相カラムを使い分離した。HPLC system を Turbo

10

20

30

40

50

Ion Spray Interfaceを介してTriple Quadrupole質量分析計API 4000 (Applied Biosystems Applera, Darmstadt, Germany)と連結した。透過性を P_{app} 値に基づいて評価した。この値は、Schwab等により報告された式を使って計算した [D. Schwab et al., J. Med. Chem. 46, 1716-1725 (2003)]。

【0884】

細胞内に放出されたトキシフォアにとって非常に重要性なのは、BからAへの透過性である [P_{app} (B-A)] : この透過性が低いほど、細胞内放出後の細胞中の実施例の滞留時間が長くなり、従って、また、生化学的標的 (この例では：チューブリン) との相互作用に使える時間も長くなる。

下の表5に、このアッセイからの代表的実施例の透過性データを列挙する。

【表6】

表5

実施例	P_{app} (B-A) [nm/s]
71	2
72	1.6
73	2.5
74	5
75	1
77	7
115	2
116	1
126	1.8
127	1.5

実施例は、BからAへの低い透過性 [P_{app} (B-A)] を示し、従って、CaCo-2細胞中で長い滞留時間を有する。比較として、モノメチルオーリスタチンE (MMAE) およびモノメチルオーリスタチンF (MMAF) は、この検査で73 nm/sの P_{app} (B-A) 値を示し、従って、CaCo-2細胞中で、著しく短い滞留時間を有する。

【0885】

C-4. P-糖タンパク質 (P-gp) に対する基質特性測定用インビトロ試験

多くの腫瘍細胞は、薬物の輸送タンパク質を発現し、これは、細胞分裂阻害薬に対する耐性の発生を伴うことが多い。例えば、P-糖タンパク質 (P-gp) またはBCRP等のこのような輸送タンパク質の基質ではない物質は、従って、改善された活性プロファイルを示す可能性がある。

【0886】

P-gp (ABCB1) に対する物質の基質特性を、P-gpを過剰発現させるLLC-PK1細胞を使ってフラックスアッセイにより測定した (L-MDR1細胞) [A. H. Schinkel et al., J. Clin. Invest. 96, 1698-1705 (1995)]。このために、LLC-PK1細胞またはL-MDR1細胞を96ウェルフィルタープレートで3~4日間培養した。透過の測定のために、それぞれの試験物質を、単独でまたは阻害剤 (例えば、イベルメクチンまたはベラパミル) の存在下、ヘPes緩衝液中で、頂端膜側に (A) または基底膜側に (B) 細胞に適用し、2時間インキュベートした。0時間後および2時間後、試料をシスおよびトランス区画から採取した。この試料をHPLCで逆相カラムを使い分離した。HPLCシステムをTurbo Ion Spray Interfaceを介して、トリプル四重極質量分析計API 3000 (Applied Biosystems Applera, Darmstadt, Germany)と連結した。透過性を P_{app} 値に基づいて評価した。この値は、Sc

h w a b等により報告された式を使って計算した [D. S c h w a b e t a l.、J . M e d. C h e m. 4 6、1 7 1 6－1 7 2 5（2 0 0 3）]。

【0887】

細胞内に放出されたトキソフォアにとって非常に重要性なのは、BからAへの透過性である $[P_{app} (B-A)]$ ：この透過性が低いほど、細胞内放出後の細胞中の実施例の滞留時間が長くなり、従って、また、生化学的標的（この例では：チューブリン）との相互作用に使える時間も長くなる。

下表6に、L-MDR1細胞を使って行ったこのアッセイからの代表的実施例の透過性データを示す。

【表7】

表6

実施例	$P_{app} (B-A)$ [nm/s]
71	3
72	3.6
73	2.1
74	3.6
75	4
77	2
115	6
116	4

実施例は、BからAへの低い透過性 $[P_{app} (B-A)]$ を示し、従って、L-MDR1細胞中で長い滞留時間を有する。

【0888】

C-5. インビボ活性試験

本発明の複合体の活性を、例えば、異種移植モデルを使ってインビボで試験した。当業者なら、本発明の複合体の活性を試験する先行技術の方法を理解している（例えば、国際公開第2005/081711号；Polson et al.、Cancer Res. 2009 Mar 15；69（6）：2358－64、を参照）。このために、例えば、げっ歯類（例えば、マウス）に、結合剤の標的分子を発現する腫瘍細胞株を移植した。これらの担癌げっ歯類に、その後、本発明の複合体もしくは対照抗体複合体、または等張性塩溶液を投与した。投与を単回または複数回行った。腫瘍成長を週2回、ノギスを使って測定した。数週間の腫瘍成長後、複合体処理動物の腫瘍サイズを対照群のそれと比較した。複合体処理動物は、顕著に小さい腫瘍サイズを示した。

【0889】

C-5a. マウスの実験腫瘍を使ったADCの試験

一方では、治療抗体とマウス種との交差反応性の不足により、また他方では、マウスまたはキメラ抗体の投与に対する人体での抗薬物抗体（ADA）の発生率により、免疫毒素療法の場合の臨床的状況に比べて、マウス異種移植腫瘍モデルの予測力には、限界があることが多い。癌治療のために、例えば、免疫複合体手法のために、特異的C4.4a発現の全潜在能力を利用するには、高親和性で、選択的で、種交差反応性を示し、本発明において採用されるのが好ましい、ヒト抗体が必要である。このような抗体を使えば、マウス異種移植腫瘍モデルは、臨床的状況に対する有意義な知見をもたらす。

【0890】

C4.4aを発現しているヒト腫瘍細胞をヌードマウスまたはSCIDマウス等の免疫抑制マウスの側腹部の皮下に播種する。1～1000万細胞を細胞培養液から取りだし、遠心分離し、100μLの培地または50%培地／50%マトリゲルを使って再懸濁する。細胞懸濁液をマウスの皮下に注入する。

【0891】

数日の内に腫瘍が成長する。25 mm²のサイズの腫瘍確立以降に処理を開始する。

【0892】

A D Cでの処理をマウスの静脈内経路を介し尾静脈中で行う。A D CをP B Sに溶解し、10 ml / kgの容量で投与する。

【0893】

処理スキームは、抗体の薬物動態学により管理される。標準としては、処理を、4日目毎に3回行う。しかし、処理を、続けてもよく、または後の時点で3日の処理の2回目のサイクルを続けてもよい。

【0894】

標準的基準として、処理群あたり8動物を使った。腫瘍成長中、または処理後に特定の大きいバラツキが予測される場合は、この数を増やしてもよい。活性物質を受けた群と同様に、ひとつの群が、対照群として、同じスキームに従い、緩衝液のみで処理される。

10

【0895】

実験の過程で、腫瘍面積が、ノギスを使って、2次元（長さ／幅）で定期的に測定される。

【0896】

実験の最後に、腫瘍を取り出し、秤量する。治療群（T）の対照群（C）に対する平均腫瘍重量の比率が、T / Cとして表される。対照群および処理群が異なる時間で終わる場合は、T / C値は、全ての処理群および対照群の最後にともに測定した腫瘍面積に基づいて計算される。

20

【0897】

100万S C C-4細胞を雌N M R Iヌードマウスの側腹部皮下に播種する。

【0898】

A D Cによる静脈内処理を30～35 mm²の平均腫瘍サイズで開始する。対照群が最大許容サイズに到達すると、実験を終了し、腫瘍を取り出し、秤量する。C 4. 4 aを標的とする試験した全てのA D Cは、用量依存的に腫瘍成長を抑制した。30 mg / kgの用量で、実施例54、実施例49、実施例51および実施例53は、それぞれ0. 1未満のT / Cに達した。対照に比較して顕著な抗腫瘍活性が、実施例49、52、53、54および56の15 mg / kg 迄減らした用量で実現され、0. 29以下のT / C値に達した。

30

【0899】

100万N C I-H 292細胞を雌N M R Iヌードマウスの側腹部皮下に播種した。

【0900】

A D Cによる静脈内処理を30～35 mm²の平均腫瘍サイズで開始する。対照群および処理分が最大許容サイズに到達すると、実験を終了する。この方式で、処理終了後の腫瘍のさらなる成長の差異により、A D Cのさらなるキャラクタリゼーションを提供することができる。結果的に、最後にともに測定した時点での腫瘍面積を、対照に対する抗腫瘍活性（T / C）測定用に採用した。使用したN C I-H 292マウスモデルで、全ての試験A D Cは、対照に比べ、腫瘍成長を用量依存的に減らすことが示される。顕著な抗腫瘍効果が、実施例54の1. 9 mg / kg 迄減らした用量で、および、実施例49の3. 75 mg / kg 迄減らした用量で、得られた。このモデルで得られた最小T / C値は、実施例54の30 mg / kgで0. 16のT / C、実施例49の30 mg / kgで0. 17のT / C、実施例53の30 mg / kgで0. 16のT / C、実施例51の15 mg / kgで0. 17のT / C、および実施例70の3. 75 mg / kgで0. 19のT / Cである。7. 5 mg / kgの一定用量を使ったA D Cの比較投与の場合は、実施例49および54のそれぞれで0. 20のT / C、実施例51で0. 27のT / C、実施例52で0. 22のT / C、実施例53で0. 23のT / C、実施例55で0. 24のT / C、実施例56で0. 21のT / C、および実施例70で0. 17のT / Cの実現が可能であった。

40

【0901】

50

C-6. C4. 4a形質移入および非形質移入A549細胞を含むA549腫瘍モデルにおける薬物動態学

7~30mg/kgの種々のADCの静脈内投与後、ADCおよび潜在的代謝物の血漿中濃度および腫瘍中濃度を測定し、薬物動態学的パラメータ、例えば、クリアランス（CL）、曲線下面積（AUC）および半減期（ $t_{1/2}$ ）を計算した。

【0902】

潜在的代謝物の定量化のための分析

タンパク質のメタノールによる沈殿後、タンデム質量分析計（MS）に連結された高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）を使って、血漿および腫瘍中の化合物の測定を行った。

10

【0903】

100μLの血漿の処理のために、それを400μLのメタノールおよび10μLの内部標準（ISTD、メタノール中の50ng/mL）と混合し、10秒間振盪を加えた。16000gで5分間の遠心処理後、250μLの上清をオートサンプラーバイアルに移し、バイアル中の組成を250μLのアモニウムアセタート緩衝液（AAC、10mM、pH6.8）を加えて完成し、再度振盪を加えた。

【0904】

腫瘍の処理に対しては、腫瘍を4倍量のメタノールと混合した。Tissue Lysor II（QuiaGen）中で、試料をインパクト30回/分で6分間細分化後、16000gで5分間遠心分離した。50μLの上清をオートサンプラーバイアルに移し、50μLのアモニウムアセタート緩衝液（10mM、pH6.8）および5μLのISTDを加えて組成を完成した。再度振盪を加えた後、腫瘍細胞試料測定の準備が整った。

20

【0905】

両マトリックス試料の測定を、最終的に、SCIEXのAPI4000装置上のTurbo Ion Spray Interface（TISP）を介して大気圧イオン化/タンデム質量分析計に連結されたHPLCで行った。

【0906】

HPLC/LC-MSMS（TISP）分析は、HP1100ポンプ（Agilent）を使い、Geminiカラム（5μMC18 110A、50×3mm、Phenomenex）で行った。

30

【0907】

校正のために、血漿試料を0.5~2000μg/Lの濃度で混合した。検出限界（LOQ）は、約2μg/Lであった。線形範囲は、2~1000μg/Lであった。

【0908】

主要試料の校正のために、未処理腫瘍の上清を0.5~200μg/Lの濃度で混合した。検出限界は、5μg/Lであった。線形範囲は、5~200μg/Lであった。

【0909】

妥当性試験の品質管理には、5および50μg/L、および追加の500μg/Lの血漿を含めた。これらの試料で検出された濃度は、目的の値から20%まで変動した（データは添付せず）。

40

【0910】

D. 医薬組成物用実施例

本発明の化合物は、以下のようにして製剤に変換できる：

i. v. 溶液：

本発明の化合物を飽和溶解度未満の濃度で生理学的に耐容できる溶媒（例えば、等張性食塩水溶液、D-PBS、またはポリソルベート80を添加したクエン酸塩緩衝液中のグリシンおよび塩化ナトリウムを含む配合物）に溶解する。溶液を無菌濾過し、無菌で、発熱性物質不含の注射剤容器中に分注する。

【0911】

i. v. 溶液：

50

本発明の化合物は、言及された投与型に変換できる。これは、不活性で、非毒性の、薬学的に適切な賦形剤（例えば、緩衝物質、安定剤、可溶化剤、防腐剤）「と混合」または「に溶解」することによる既知の方法により実現できる。例えば、以下のものが含まれていてもよい：アミノ酸（グリシン、ヒスチジン、メチオニン、アルギニン、リシン、ロイシン、イソロイシン、トレオニン、グルタミン酸、フェニルアラニン、等）、糖および関連化合物（ブドウ糖、ショ糖、マンニトール、トレハロース、ショ糖、マンノース、ラクトース、ソルビトール）、グリセリン、ナトリウム塩、カリウム、アンモニウム塩およびカルシウム塩（例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウムまたはリン酸水素二ナトリウム、その他多数）、アセタート／酢酸緩衝液系、リン酸塩緩衝液系、クエン酸およびクエン酸塩緩衝液系、トロメタモール（トリスおよびトリス塩）、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート 80 およびポリソルベート 20）、ポロキサマー（例えば、ポロキサマー 188 およびポロキサマー 171）、マクロゴール（PEG 誘導体、例えば、3350）、トリトン X-100、EDTA 塩、グルタチオン、アルブミン（例えば、ヒト）、尿素、ベンジルアルコール、フェノール、クロロクレゾール、メタクレゾール、塩化ベンザルコニウム、その他多数。

【0912】

i. v.、s. c. または i. m. 溶液へのさらなる変換用凍結乾燥物：

あるいは、本発明の化合物は、安定な凍結乾燥物（場合によっては、上述の賦形剤を使って）に変換でき、投与前に、適切な溶媒（例えば、注射用水、等張性食塩水溶液）で再構成し、投与できる。

【配列表】

0006088488000001.app

フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 11163472.1
(32)優先日 平成23年4月21日(2011.4.21)
(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)
- (31)優先権主張番号 11163470.5
(32)優先日 平成23年4月21日(2011.4.21)
(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)
- (31)優先権主張番号 11168557.4
(32)優先日 平成23年6月1日(2011.6.1)
(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)
- (31)優先権主張番号 11168556.6
(32)優先日 平成23年6月1日(2011.6.1)
(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)
- (31)優先権主張番号 11168559.0
(32)優先日 平成23年6月1日(2011.6.1)
(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)
- (31)優先権主張番号 11168558.2
(32)優先日 平成23年6月1日(2011.6.1)
(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)
- (31)優先権主張番号 11193621.7
(32)優先日 平成23年12月14日(2011.12.14)
(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)
- (31)優先権主張番号 11193623.3
(32)優先日 平成23年12月14日(2011.12.14)
(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)
- (31)優先権主張番号 11193609.2
(32)優先日 平成23年12月14日(2011.12.14)
(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)
- (31)優先権主張番号 11193618.3
(32)優先日 平成23年12月14日(2011.12.14)
(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)
- (72)発明者 ハンスーゲオルク・レルヒェン
ドイツ51375レーフェルクーゼン、ジュールダーシュトラッセ3番
- (72)発明者 ラルス・リンデン
ドイツ40235デュッセルドルフ、ブルッフシュトラッセ72番
- (72)発明者 シェリフ・エル・シャイク
ドイツ45219エッセン、キルヒフェルトシュトラッセ8番
- (72)発明者 イェルク・ヴィルダ
ドイツ16548グリーニッケ／ノルトバーン、シュタークシュトラッセ47アー番
- (72)発明者 シャルロッテ・クリスティーネ・コピッツ
ドイツ10589ベルリン、ブラーヘシュトラッセ21番
- (72)発明者 ヨアヒム・シューマッハー
ドイツ42113ヴッパータール、リプケンスコーテン31番
- (72)発明者 ジモーネ・グレフェン
ドイツ41541ドルマゲン、アム・シュネッケナッカー45番
- (72)発明者 クリストフ・マーレルト
ドイツ42111ヴッパータール、クラニヒヴェーク11番
- (72)発明者 ベアトリクス・シュテルテールトヴィッヒ

- ドイツ42489ヴュルフラート、ゲルツハイデ10エフ番
(72)発明者 スヴェン・ゴルフア
ドイツ12247ベルリン、ロイトリンガー・シュトラッセ7アール番
(72)発明者 ルドルフ・バイアー
ドイツ13353ベルリン、キアウチューシュトラッセ1番
(72)発明者 イリング・ハイスラー
ドイツ42369ヴッパータール、フリーデンスホルト45ベール番
(72)発明者 アクセル・ハレンガ
ドイツ42115ヴッパータール、ザドヴァシュトラッセ17番
(72)発明者 カールーハインツ・ティーラウフ
ドイツ14169ベルリン、ホーホヴィルトプファート45番
(72)発明者 ザンドラ・ブルーダー
ドイツ51375レーフェルクーゼン、ベートーヴェンシュトラッセ33番
(72)発明者 ハイケ・ペトルル
ドイツ10249ベルリン、リヒャルトーゾルゲーシュトラッセ72番
(72)発明者 ハンナ・イエリセン
ドイツ45239エッセン、シュタインベック48番
(72)発明者 ザンドラ・ボルコフスキー
ドイツ16540ホーエン・ノイエンドルフ、ケーテシュトラッセ9番

審査官 小堀 麻子

- (56)参考文献 特表2013-533228 (JP, A)
特表2013-540114 (JP, A)
特表2014-515735 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 47/00

A61K 38/00

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)