

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7675060号  
(P7675060)

(45)発行日 令和7年5月12日(2025.5.12)

(24)登録日 令和7年4月30日(2025.4.30)

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 K 47/64 (2017.01)	A 6 1 K 47/64	
C 0 7 K 14/00 (2006.01)	C 0 7 K 14/00	Z N A
A 6 1 K 31/537(2006.01)	A 6 1 K 31/537	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

請求項の数 32 (全150頁)

(21)出願番号	特願2022-501186(P2022-501186)	(73)特許権者	522010565
(86)(22)出願日	令和2年7月9日(2020.7.9)		サイプレクサ 3 , インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2022-541747(P2022-541747 A)		Cybrexa 3 , Inc .
(43)公表日	令和4年9月27日(2022.9.27)		アメリカ合衆国06511コネチカット
(86)国際出願番号	PCT/US2020/041348		州ニュー・ヘイブン、ウィンチェスター
(87)国際公開番号	WO2021/007402		・アベニュー395、サイエンス・パー
(87)国際公開日	令和3年1月14日(2021.1.14)	(74)代理人	100145403
審査請求日	令和5年7月7日(2023.7.7)		弁理士 山尾 憲人
(31)優先権主張番号	62/872,638	(74)代理人	100156144
(32)優先日	令和1年7月10日(2019.7.10)		弁理士 落合 康
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100221534
(31)優先権主張番号	63/041,324		弁理士 藤本 志穂
(32)優先日	令和2年6月19日(2020.6.19)	(72)発明者	マーシャル, ダニエル リチャード
	最終頁に続く		アメリカ合衆国06511コネチカット
			最終頁に続く

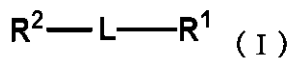
(54)【発明の名称】 治療薬としての微小管標的化剤のペプチドコンジュゲート

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

R<sup>1</sup>は、以下の配列：

ADDQNPWRAYLDLLFPD T L L L D L L W C G (配列番号1; P v 1)、

A E Q N P I Y W A R Y A D W L F T T P L L L L D L A L L V D A D E C G (配列番号

2; P v 2)、  
A D D Q N P W R A Y L D L L F P D T L L L D L L W D A D E C G (配列番号3; P

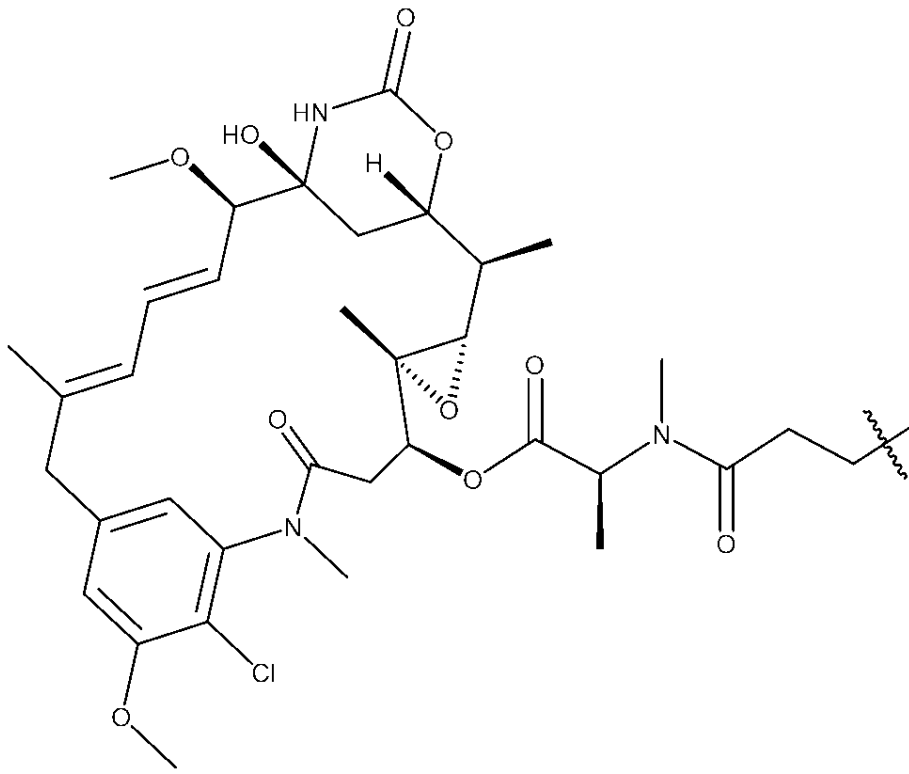
v 3)、及び  
A A E Q N P I Y W W A R Y A D W L F T T P L L L L D L A L L V D A D E G T C G (

配列番号6; P v 6)のうち少なくとも1つを含むペプチドであり、

ここで、R<sup>1</sup>が、R<sup>1</sup>のシステイン残基を介してLに結合しており、

R<sup>2</sup>は、

【化 2 - 1】



10

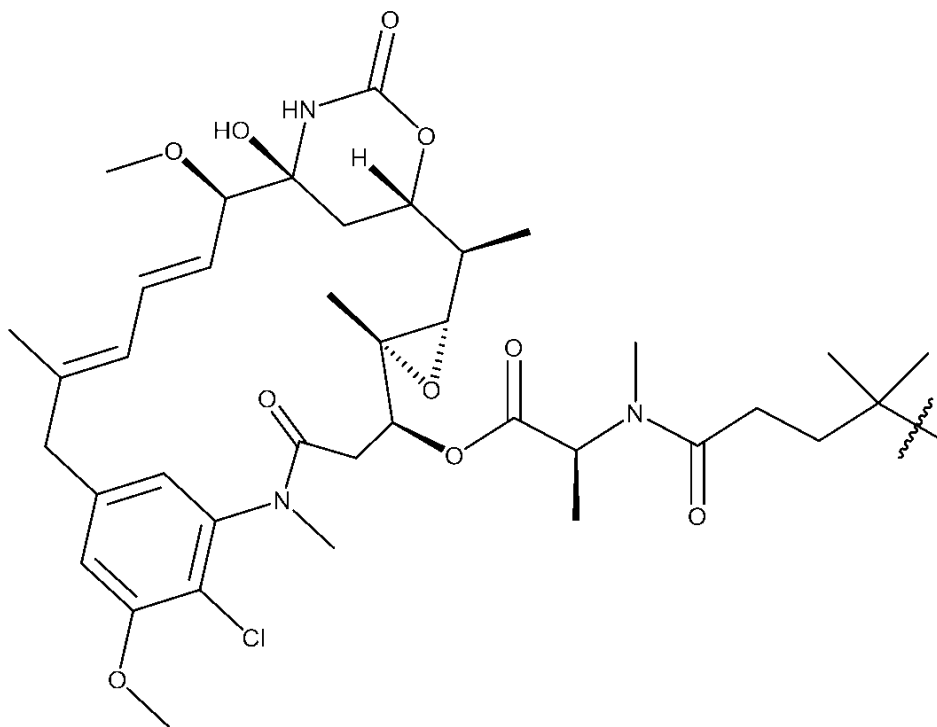
20

30

40

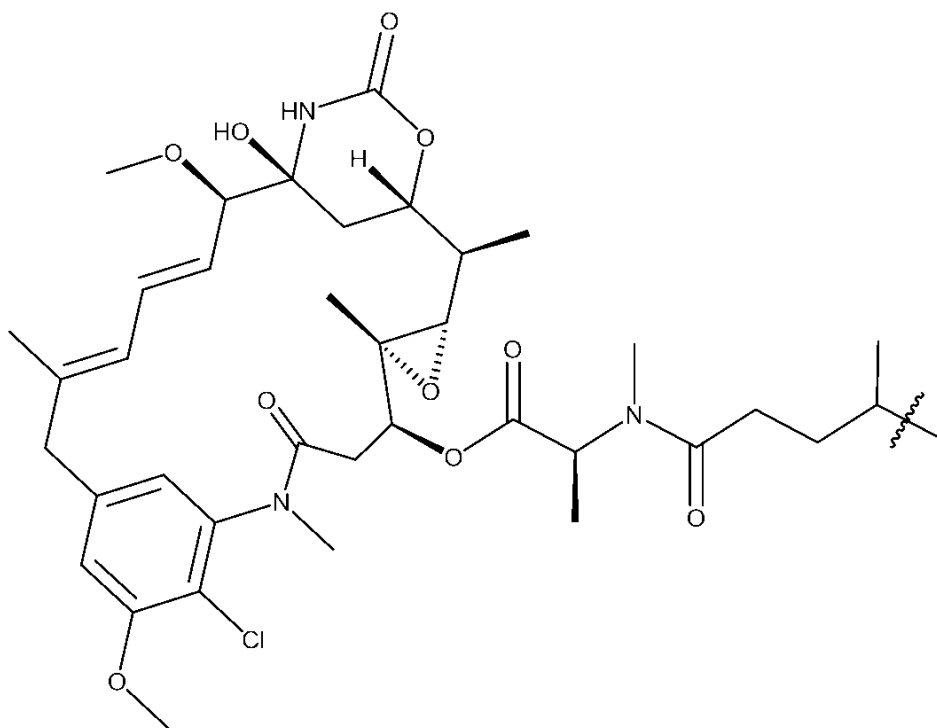
50

【化 2 - 2】



10

20

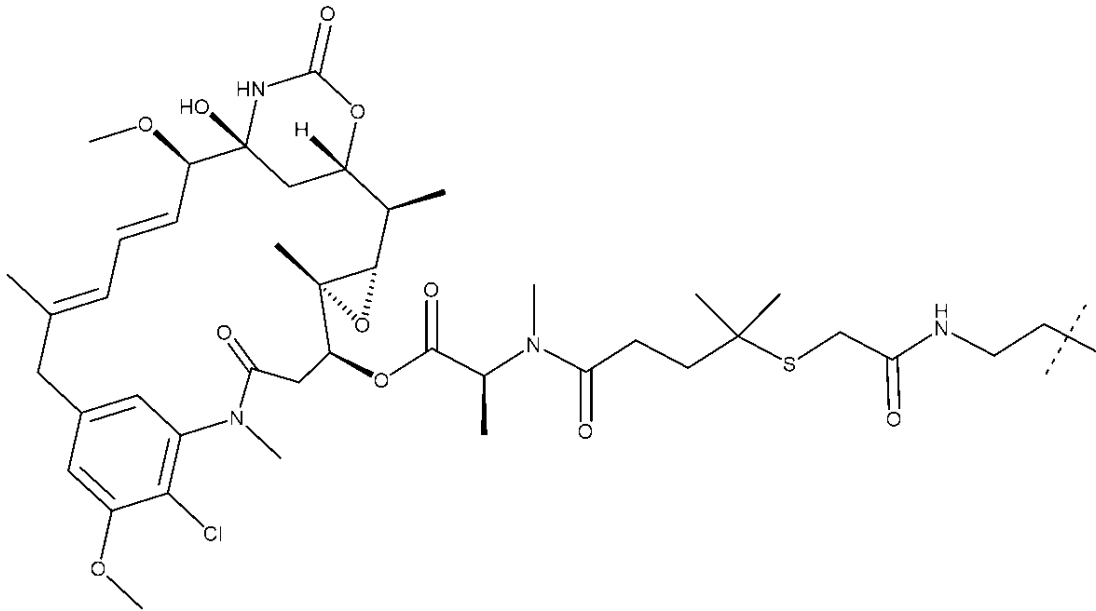


30

40

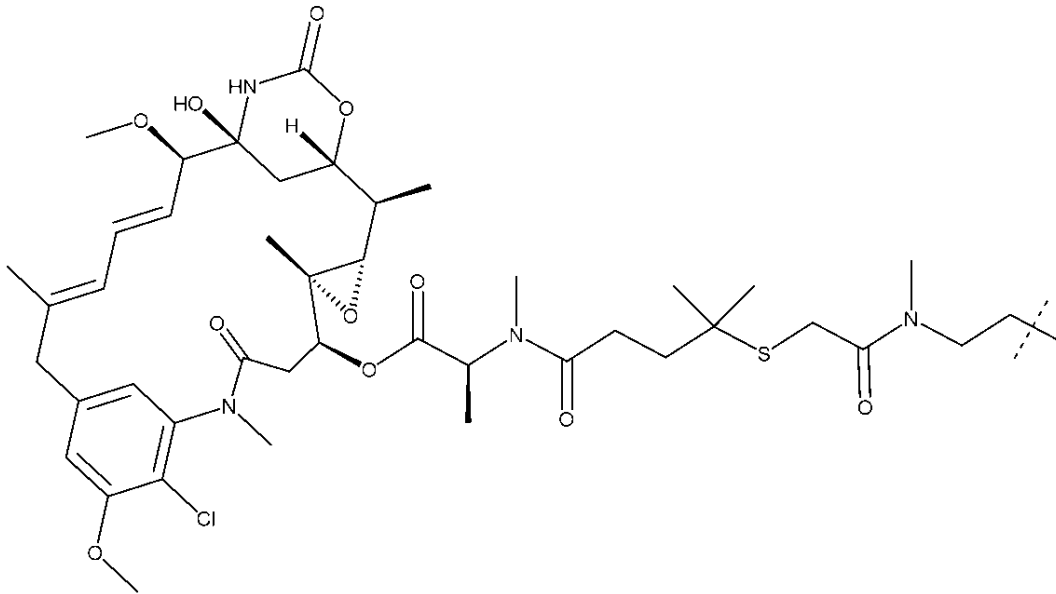
50

【化 2 - 3】



10

、及び



20

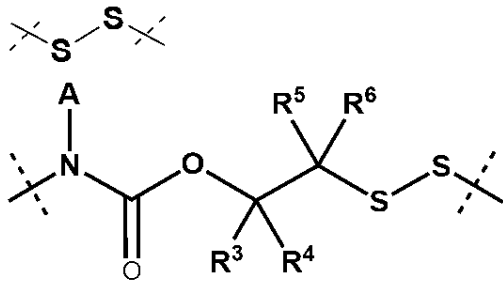
30

からなる群から選択され、  
L は、

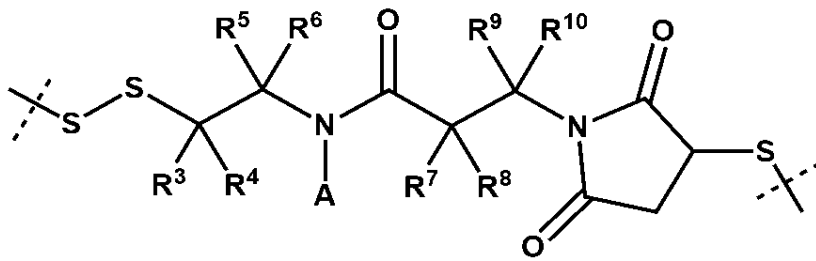
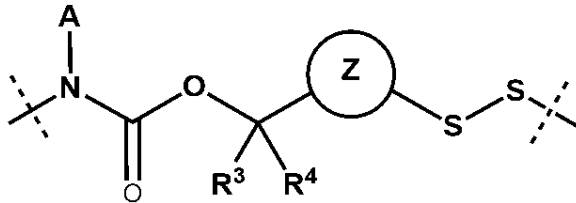
40

50

## 【化3】

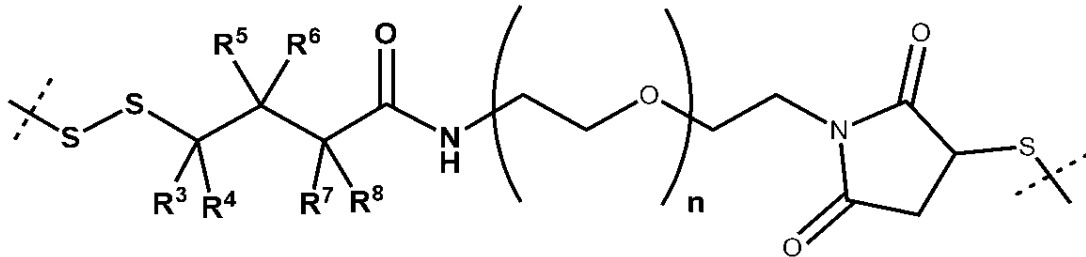


10



20

、及び



30

からなる群から選択され、  
式中、

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ はそれぞれ、独立して、H、 $C_1$ -4アルキル、 $C_1$ -4アルケニル、 $C_6$ -10アリール、 $C_3$ -10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、ここで、 $C_1$ -4アルキル、 $C_1$ -4アルケニル、 $C_6$ -10アリール、及び5~10員ヘテロアリールはそれぞれ、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

40

または、 $R^3$ 及び $R^4$ は、それらが結合している炭素原子と共に、 $C_3$ -14シクロアルキル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、 $C_1$ -4アルキル、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C$

50

(O)R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>、及びNR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、R<sup>3</sup>及びR<sup>5</sup>は、それらが結合している炭素原子と共に、C<sub>3-14</sub>シクロアルキル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、C<sub>1-4</sub>アルキル、八口、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、C(O)R<sup>b1</sup>、C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、C(O)OR<sup>a1</sup>、OC(O)R<sup>b1</sup>、OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>、及びNR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、R<sup>4</sup>及びR<sup>6</sup>が、それらが結合している炭素原子と共に、C<sub>3-14</sub>シクロアルキル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、C<sub>1-4</sub>アルキル、八口、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、C(O)R<sup>b1</sup>、C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、C(O)OR<sup>a1</sup>、OC(O)R<sup>b1</sup>、OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>、及びNR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

10

または、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、それらが結合している炭素原子と共に、C<sub>3-14</sub>シクロアルキル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、C<sub>1-4</sub>アルキル、八口、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、C(O)R<sup>b1</sup>、C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、C(O)OR<sup>a1</sup>、OC(O)R<sup>b1</sup>、OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>、及びNR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

20

または、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、それらが結合している炭素原子と共に、C<sub>3-14</sub>シクロアルキル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、C<sub>1-4</sub>アルキル、八口、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、C(O)R<sup>b1</sup>、C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、C(O)OR<sup>a1</sup>、OC(O)R<sup>b1</sup>、OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>、及びNR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、R<sup>7</sup>及びR<sup>9</sup>が、それらが結合している炭素原子と共に、C<sub>3-14</sub>シクロアルキル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、C<sub>1-4</sub>アルキル、八口、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、C(O)R<sup>b1</sup>、C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、C(O)OR<sup>a1</sup>、OC(O)R<sup>b1</sup>、OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>、及びNR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

30

または、R<sup>8</sup>及びR<sup>10</sup>は、それらが結合している炭素原子と共に、C<sub>3-14</sub>シクロアルキル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、C<sub>1-4</sub>アルキル、八口、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、C(O)R<sup>b1</sup>、C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、C(O)OR<sup>a1</sup>、OC(O)R<sup>b1</sup>、OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>、及びNR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、それらが結合している炭素原子と共に、C<sub>3-14</sub>シクロアルキル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、C<sub>1-4</sub>アルキル、八口、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、C(O)R<sup>b1</sup>、C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、C(O)OR<sup>a1</sup>、OC(O)R<sup>b1</sup>、OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>、及びNR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

40

Zは、C<sub>6-10</sub>アリールまたは5~10員ヘテロアリールであり、5~10員ヘテロアリールは、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立して選択された1、2、3、または4の環形成ヘテロ原子とを有し、C<sub>6-10</sub>アリールまたは5~10員ヘテロアリールはそれぞれ、C<sub>1-4</sub>アルキル、八口、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、C(O)R<sup>b1</sup>、C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、C(O)OR<sup>a1</sup>、OC(O)R<sup>b1</sup>、OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>

50

、及び  $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$  から独立して選択される 1、2、または 3 置換基で置換されていてもよく、

A は、H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり、

$\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{R}^{\text{c}1}$ 、及び  $\text{R}^{\text{d}1}$  はそれぞれ、独立して、H、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、 $\text{C}_{1-6}$  ハロアルキル、OH、CN、 $\text{NO}_2$ 、及び  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  から選択され、ここで、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル及び  $\text{C}_{2-6}$  アルケニルは、それぞれ、OH、CN、 $\text{NO}_2$ 、または  $\text{CO}_2\text{CH}$  で置換されていてもよく、及び

n は、0、1、または 2 である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

$\text{R}^1$  は、以下の配列：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (配列番号 1 ; Pv 1)、

AEQNPIYWARYADWLF T T P L L L L D L A L L V D A D E C G (配列番号 2 ; Pv 2)、

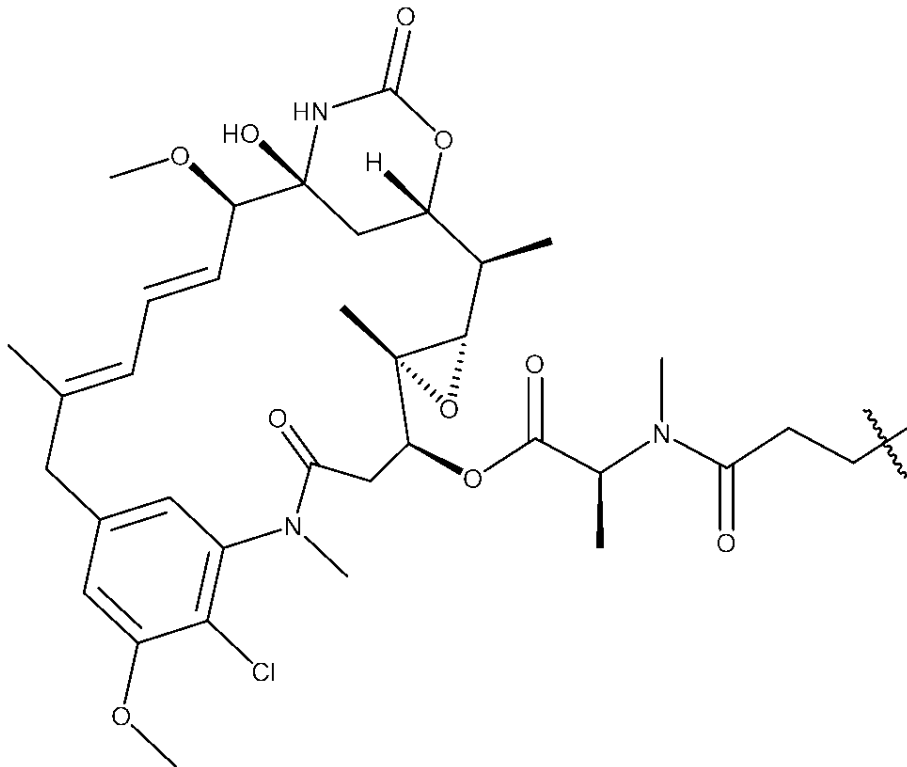
ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWD A D E C G (配列番号 3 ; Pv 3)、 及び

AAEQNPIYWWARYADWLF T T P L L L L D L A L L V D A D E G T C G (配列番号 6 ; Pv 6) のうちの少なくとも 1 つを含むペプチドであり、

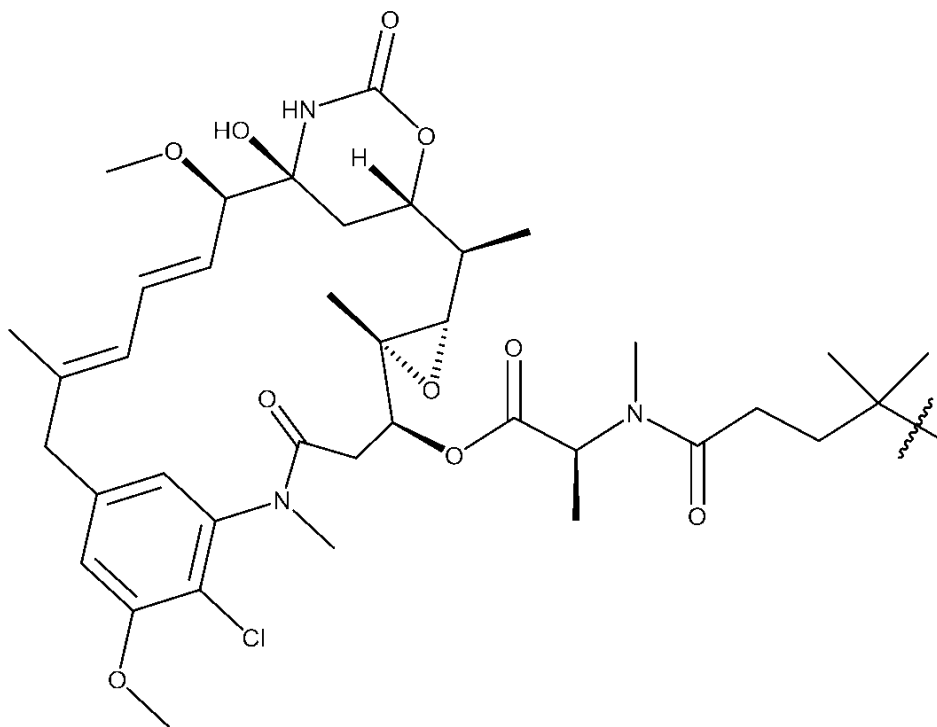
ここで、 $\text{R}^1$  が、 $\text{R}^1$  のシステイン残基を介して L に結合しており、

$\text{R}^2$  は、

【化 4 - 1】



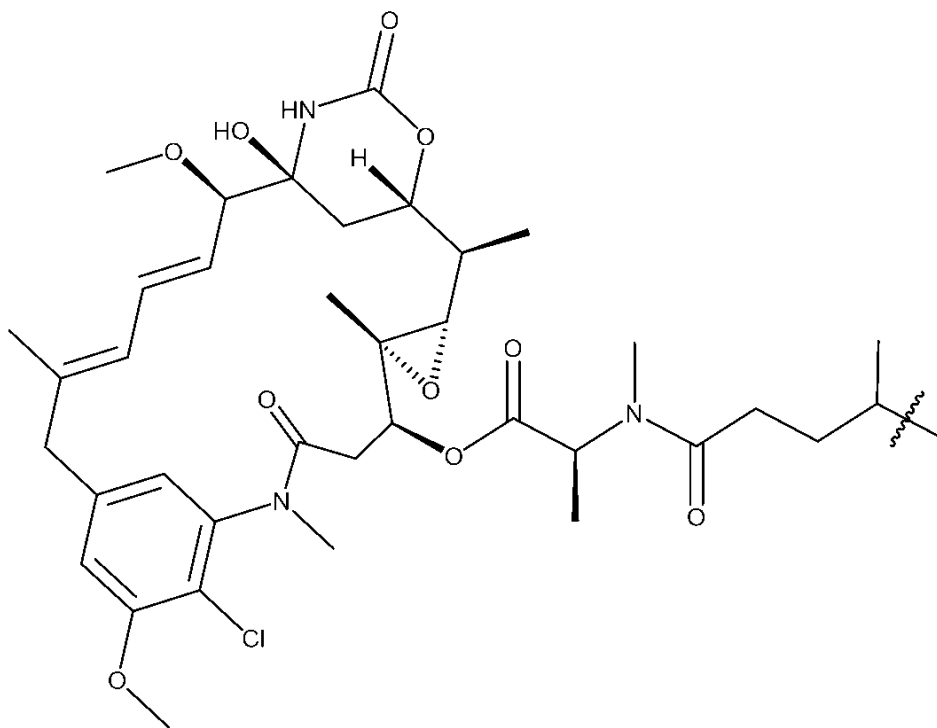
## 【化 4 - 2】



10

20

、及び



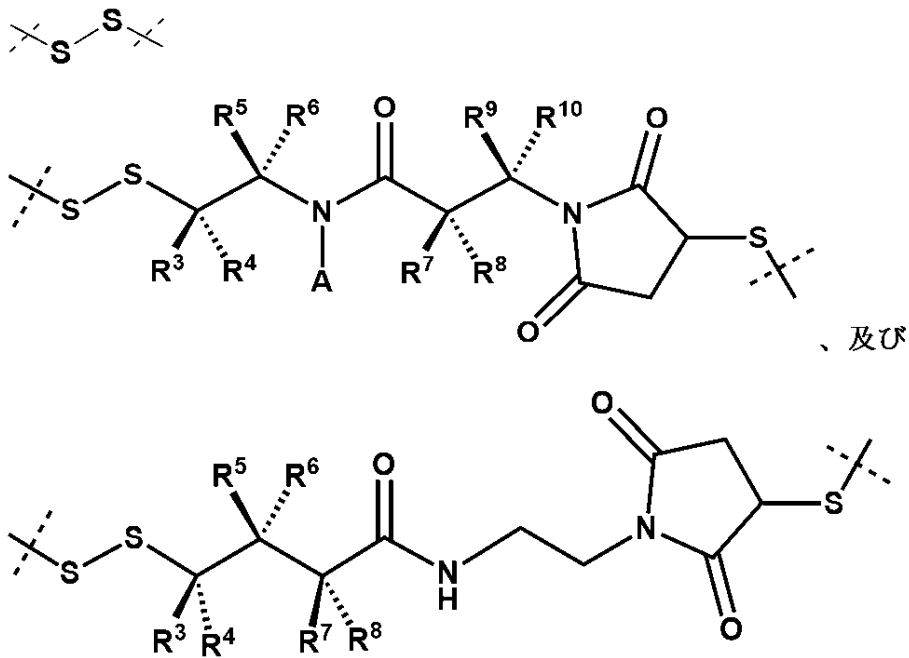
30

40

からなる群から選択され、  
Lは、

50

## 【化5】



から選択される基であり、式中、

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ はそれぞれ、独立して、H、 $C_1$ - $4$ アルキル、 $C_1$ - $4$ アルケニル、 $C_6$ - $10$ アリール、5~10員ヘテロアリール、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、ここで、 $C_1$ - $4$ アルキル、 $C_1$ - $4$ アルケニル、 $C_6$ - $10$ アリール、及び5~10員ヘテロアリールはそれぞれ、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

30

または、 $R^3$ 及び $R^4$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_3$ - $7$ シクロアルキル基を形成し、

または、 $R^3$ 及び $R^5$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_3$ - $7$ シクロアルキル基を形成し、

40

または、 $R^4$ 及び $R^6$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_3$ - $7$ シクロアルキル基を形成し、

または、 $R^5$ 及び $R^6$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、

50

$OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基を形成し、

または、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基を形成し、

または、 $R^7$ 及び $R^9$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基を形成し、

または、 $R^8$ 及び $R^{10}$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基を形成し、

または、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基を形成し、

Aは、Hまたは $C_{1-4}$ アルキルであり、及び

$R^{a1}$ 、 $R^{b1}$ 、 $R^{c1}$ 、及び $R^{d1}$ はそれぞれ、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、OH、CN、 $NO_2$ 、及び $CO_2CH_3$ から独立して選択され、ここで、 $C_{1-6}$ アルキル及び $C_{2-6}$ アルケニルは、それぞれ、OH、CN、 $NO_2$ 、または $CO_2CH$ で置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項3】

$R^1$ が、少なくとも以下の配列：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (配列番号1；Pv1)  
を含むペプチドである、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項4】

$R^1$ が、少なくとも以下の配列：

AEQNPIYWARYADWLF T T P L L L L D L A L L V D A D E C G (配列番号2、Pv2)  
を含むペプチドである、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項5】

$R^1$ が、少なくとも以下の配列：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWD A D E C G (配列番号3；Pv3)  
を含むペプチドである、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項6】

$R^1$ が、少なくとも以下の配列：

AAEQNPIYWARYADWLF T T P L L L L D L A L L V D A D E G T C G (

10

20

30

40

50

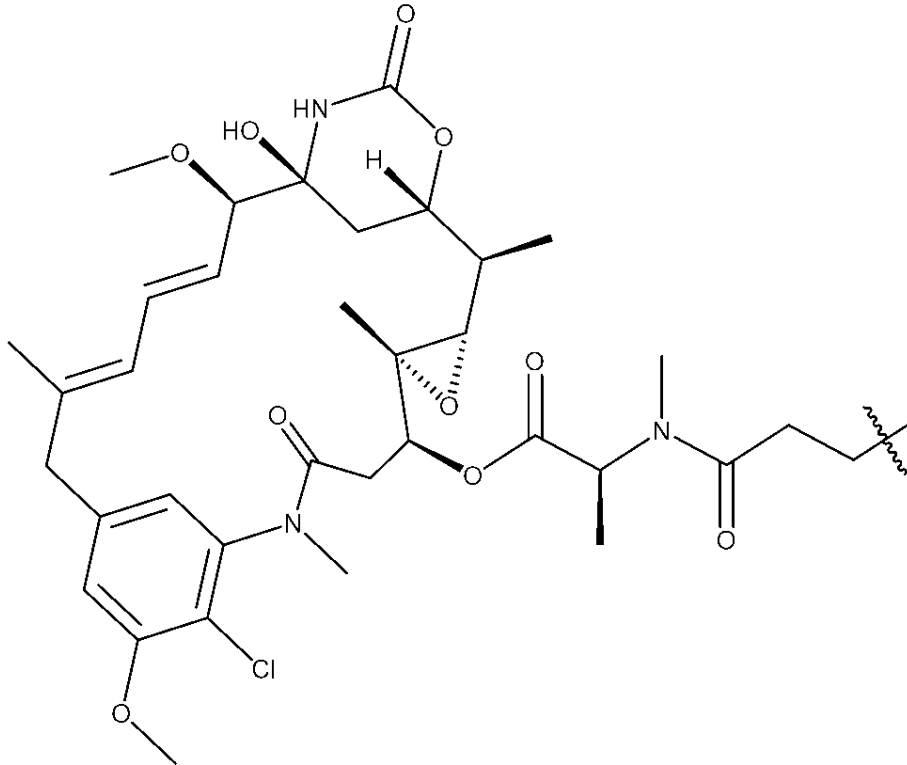
配列番号 6 ; P v 6 )

を含むペプチドである、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R<sup>2</sup> が、

【化 6】



である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R<sup>2</sup> が、

10

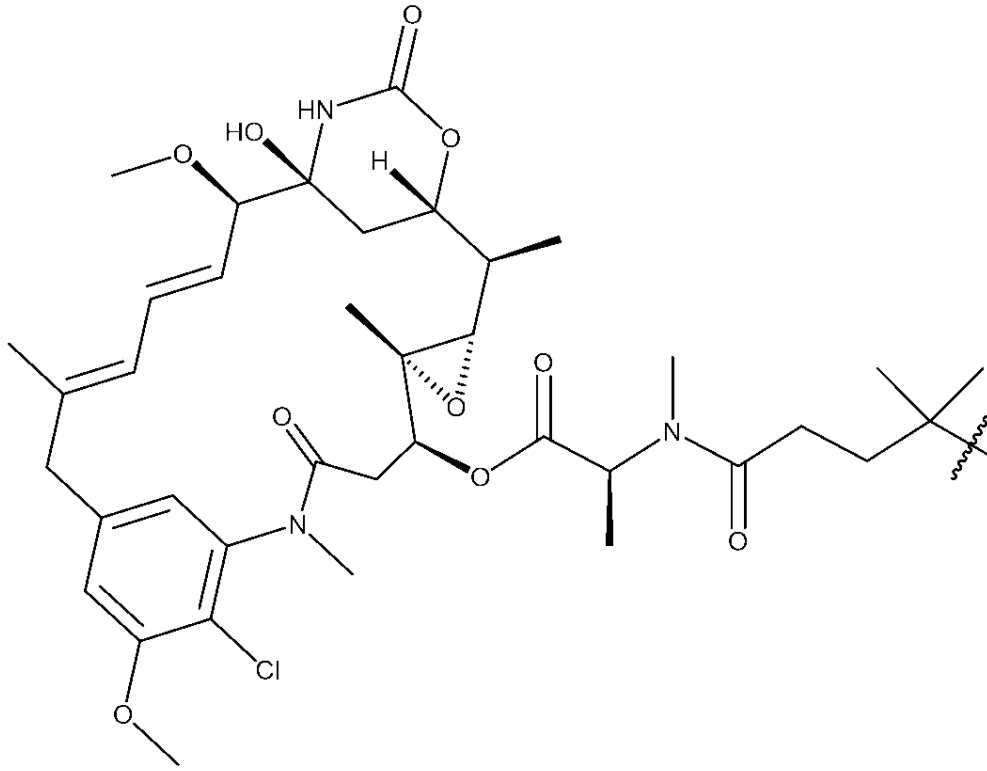
20

30

40

50

## 【化 7】



10

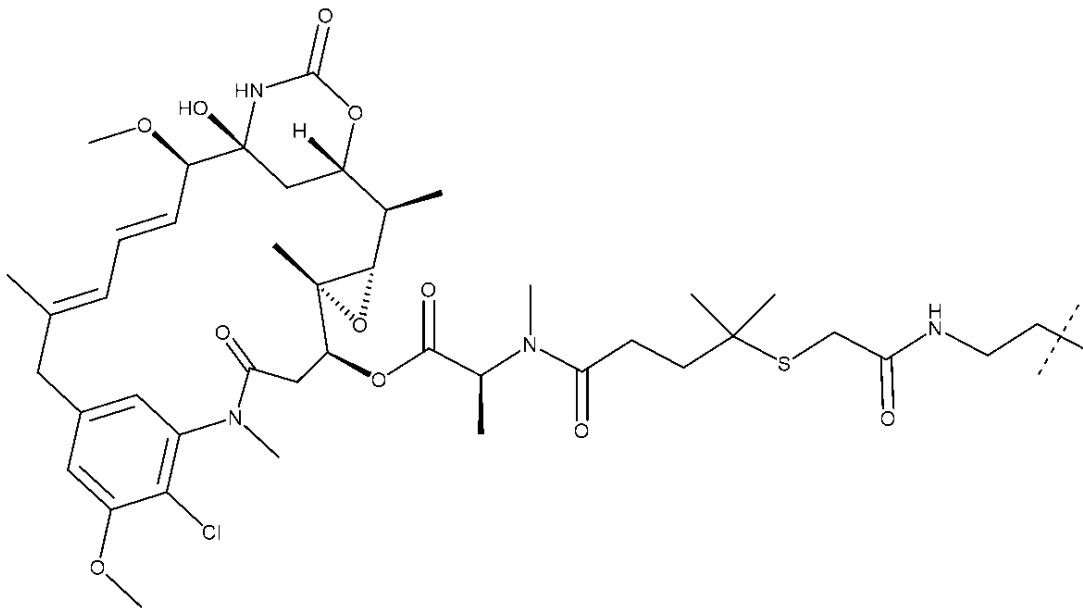
20

である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 9】

$R^2$  が、

## 【化 8】



30

40

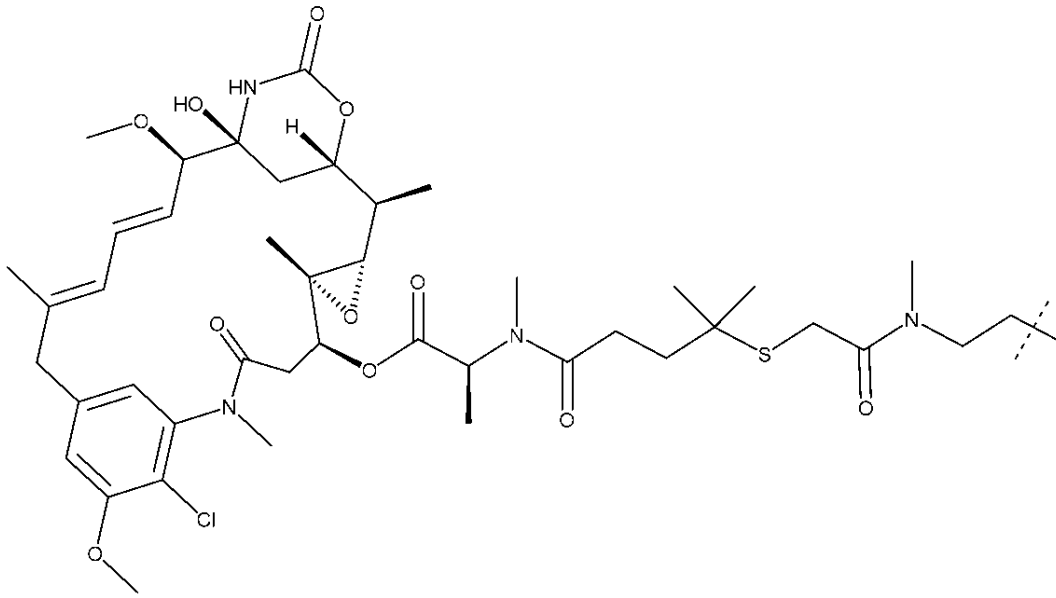
である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 10】

$R^2$  が、

50

## 【化 9】



10

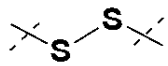
20

である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

L が、

【化 1 0】



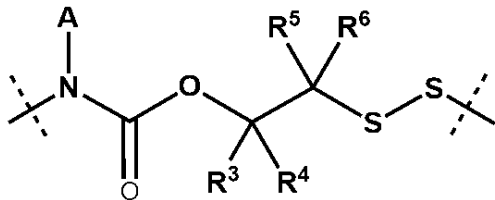
である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 1 2】

L が、

【化 1 1】



40

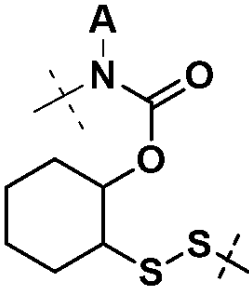
である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

L が、

50

【化 1 2】



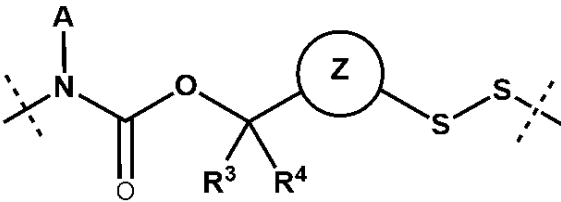
10

である、請求項 1 ~ 1.0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

L が、

【化 1 3】



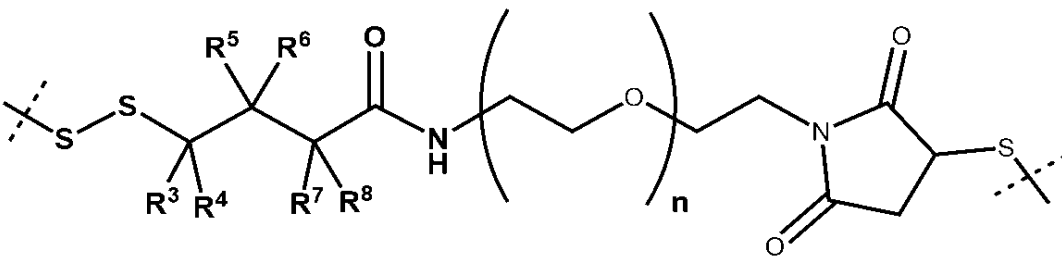
20

である、請求項 1 ~ 1.0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

L が、

【化 1 4】



30

である、請求項 1 ~ 1.0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

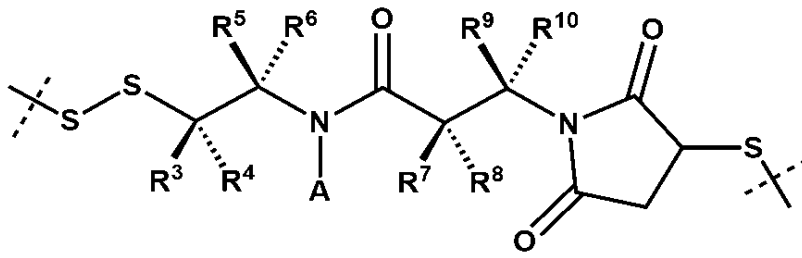
【請求項 1 6】

L が、

40

50

## 【化 1 5】



10

である、請求項 1 ~ 1.0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 7】

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び  $R^{10}$  がそれぞれ独立して、H 及び  $C_{1-4}$  アルキルから選択される、請求項 1 ~ 1.6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 8】

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び  $R^{10}$  がそれぞれ H である、請求項 1 ~ 1.6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 9】

A が H である、請求項 1 ~ 1.8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

## 【請求項 2 0】

A が  $CH_3$  である、請求項 1 ~ 1.8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2 1】

Z がフェニルである、請求項 1 ~ 2.0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2 2】

n が 0 である、請求項 1 ~ 2.1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

## 【請求項 2 3】

n が 1 である、請求項 1 ~ 2.1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2 4】

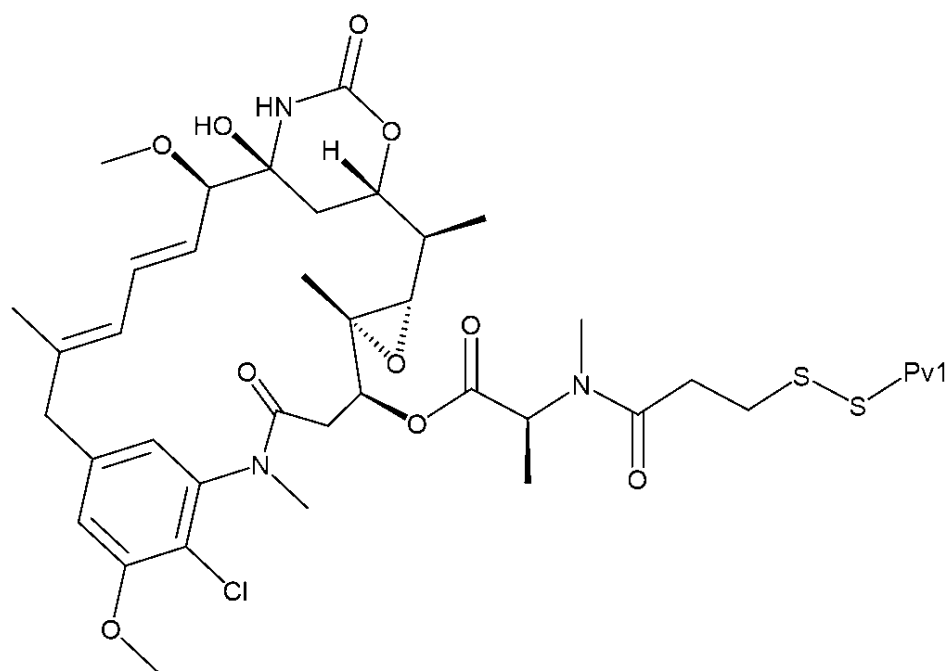
n が 2 である、請求項 1 ~ 2.1 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2 5】

40

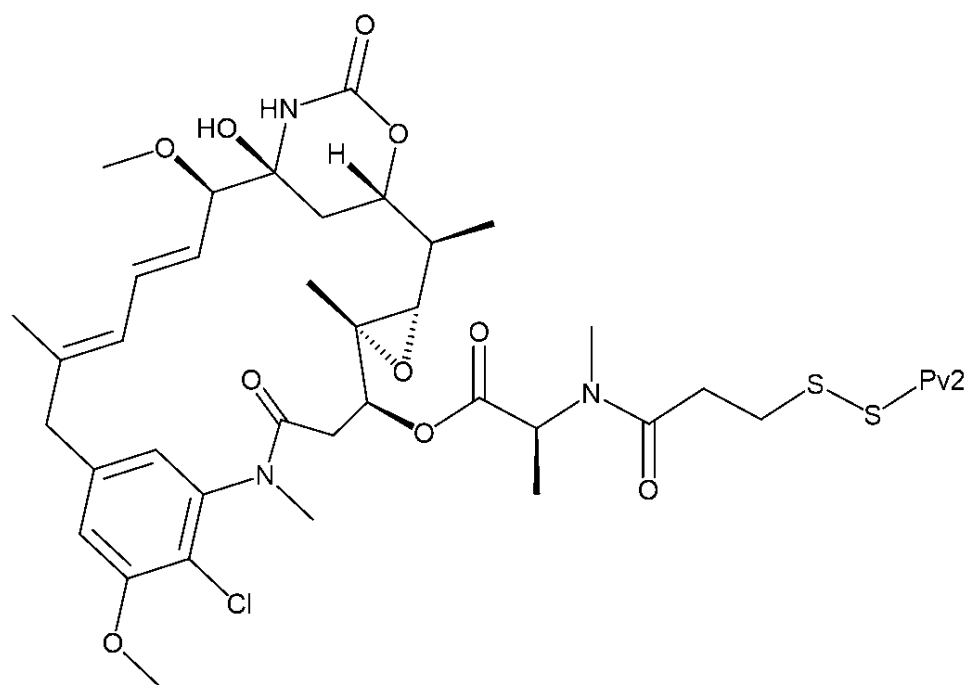
50

【化 1 6 - 1】



10

20

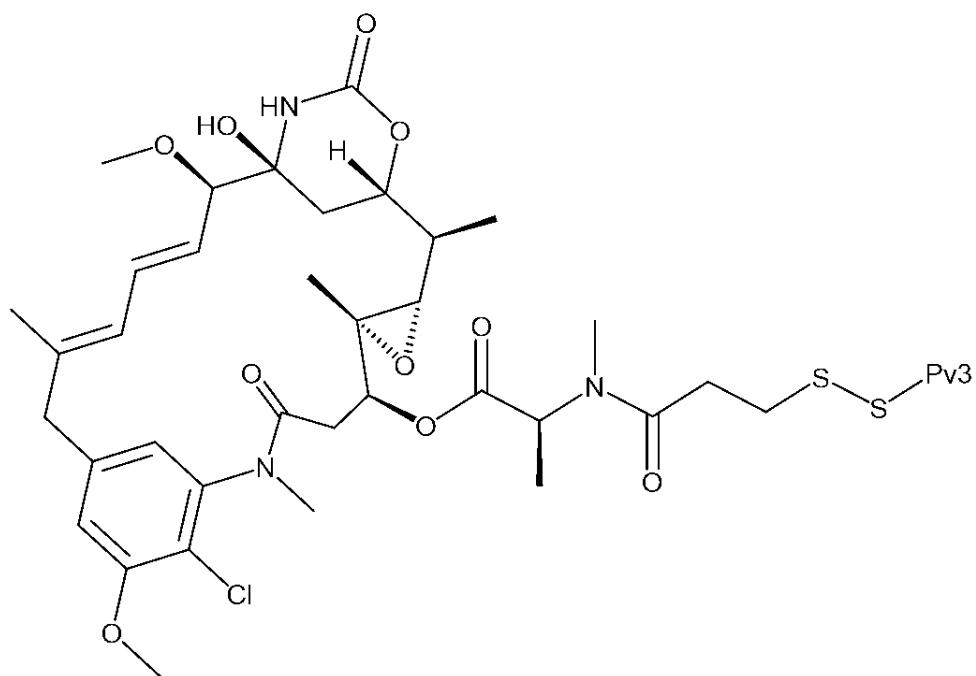


30

40

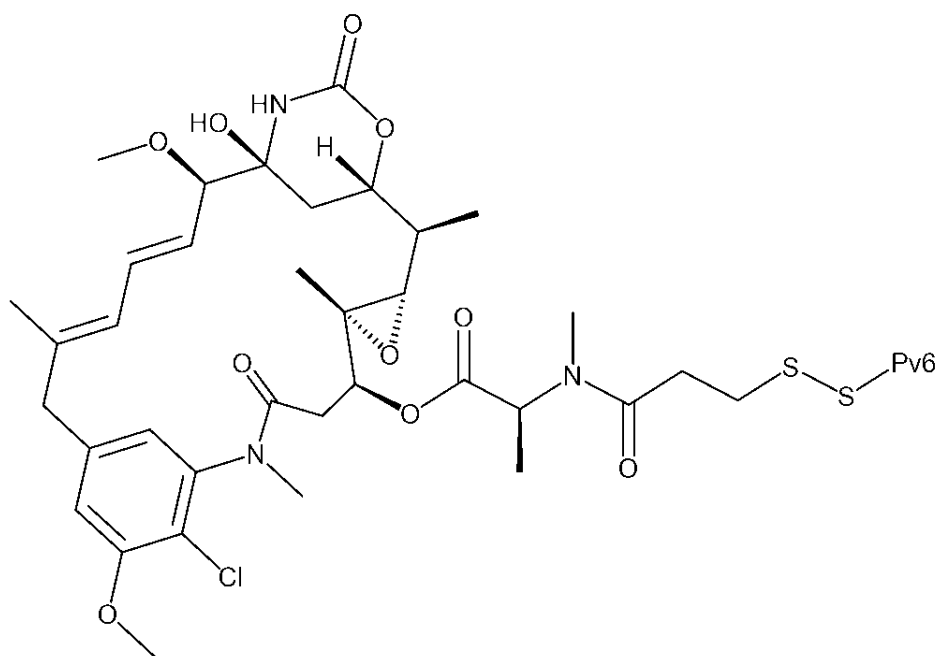
50

【化 1 6 - 2】



10

20

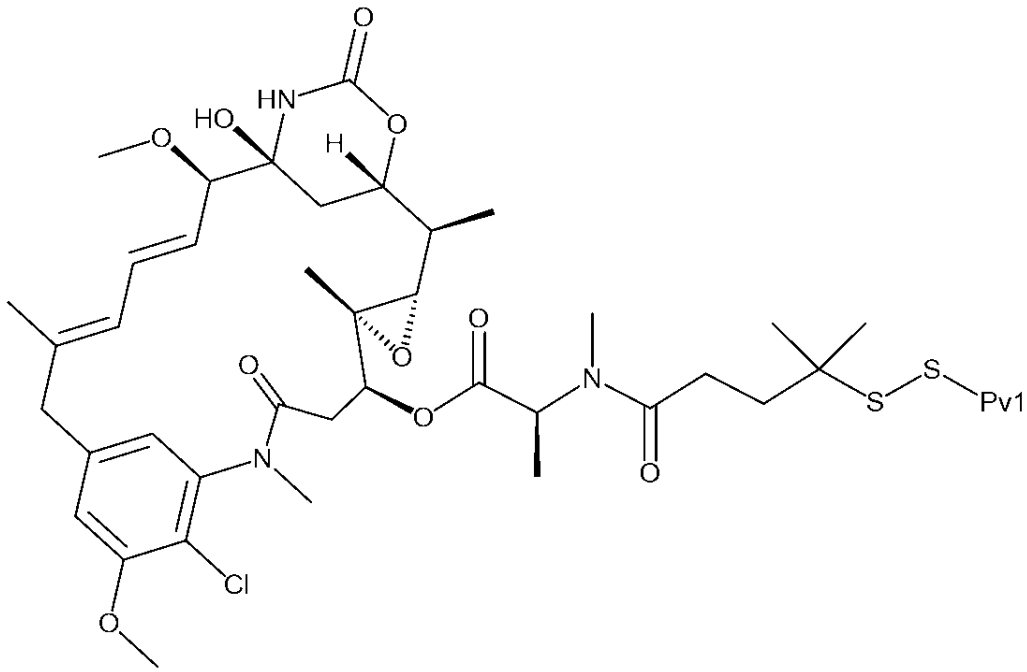


30

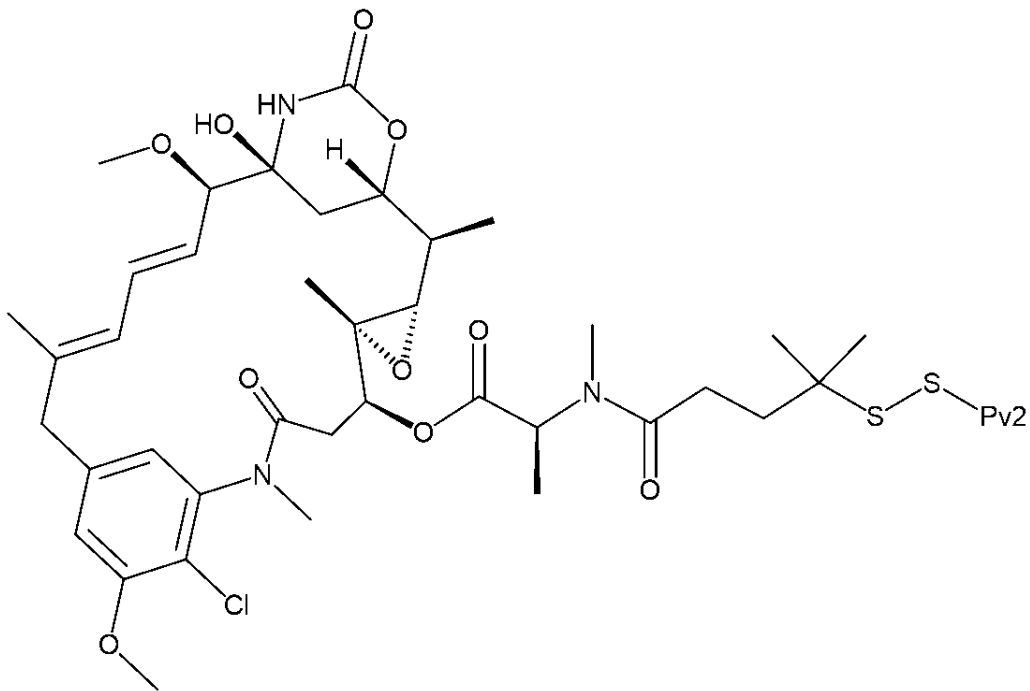
40

50

【化 1 6 - 3】



10



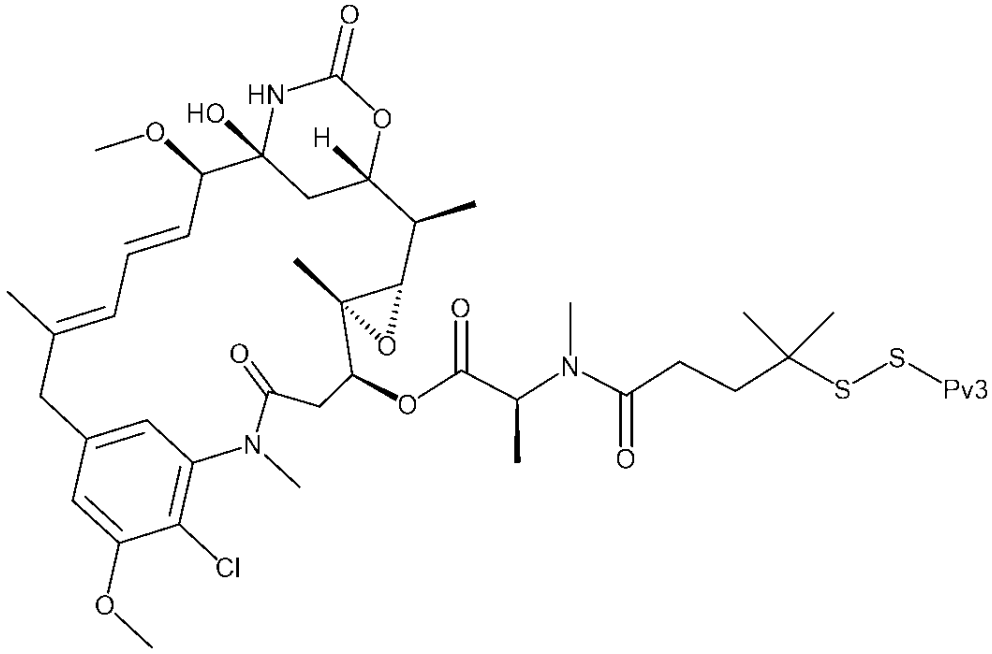
20

30

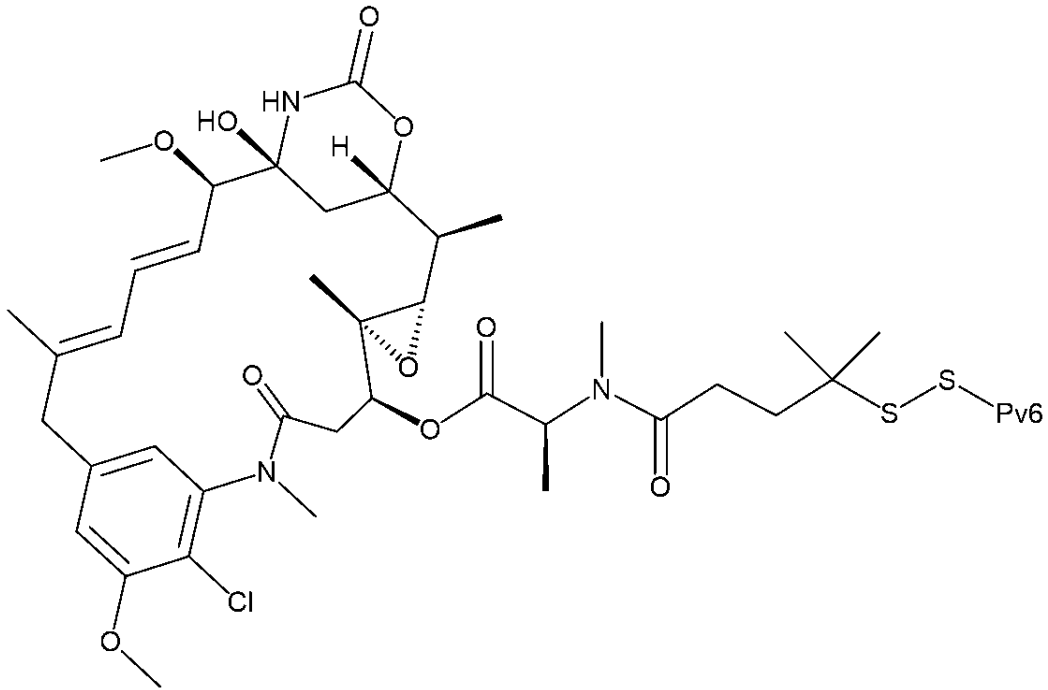
40

50

【化 1 6 - 4】



10



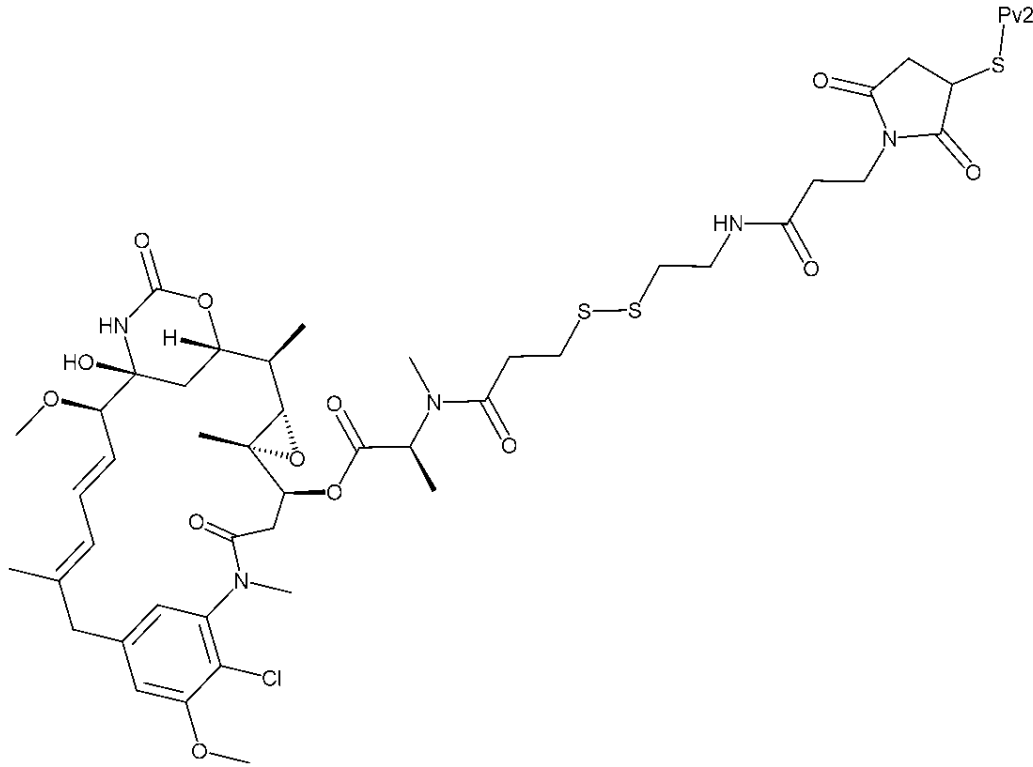
20

30

40

50

## 【化 1 6 - 5】



10

20

から選択され、

式中、

Pv1が、少なくとも配列：ADDQNPWRAYLDLLFPD TLLLDLLWCG（配列番号1）を含むペプチドであり、

Pv2が、少なくとも配列：AEQNPIYWARYADWLF TTP LLLLDLALLVDADECG（配列番号2）を含むペプチドであり、

Pv3が、少なくとも配列：ADDQNPWRAYLDLLFPD TLLLDLLWDADECG（配列番号3）を含むペプチドであり、そして

Pv6が、少なくとも配列：AAEQNPIYWWARYADWLF TTP LLLLDLALLVDADEGTCG（配列番号6）を含むペプチドである、請求項1に記載の化合物、またはそのいずれかの薬学的に許容される塩。

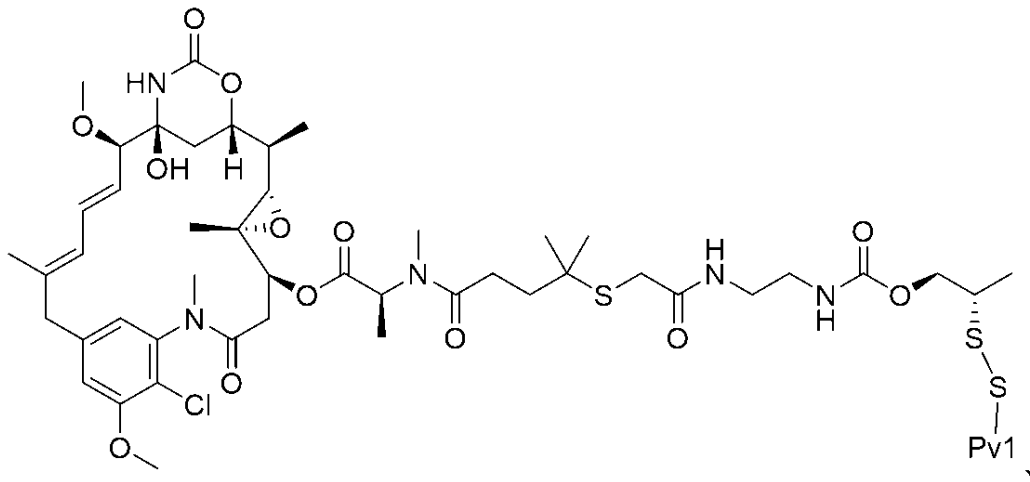
【請求項26】

30

40

50

【化 17 - 1】



10

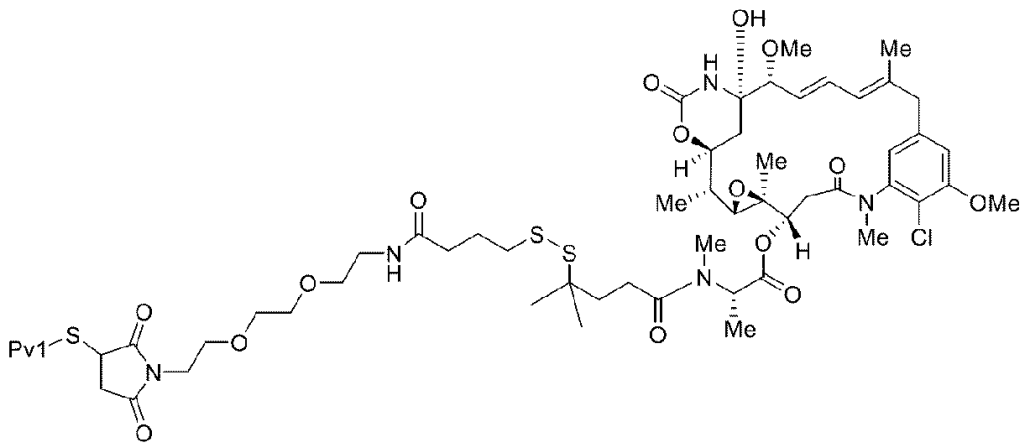
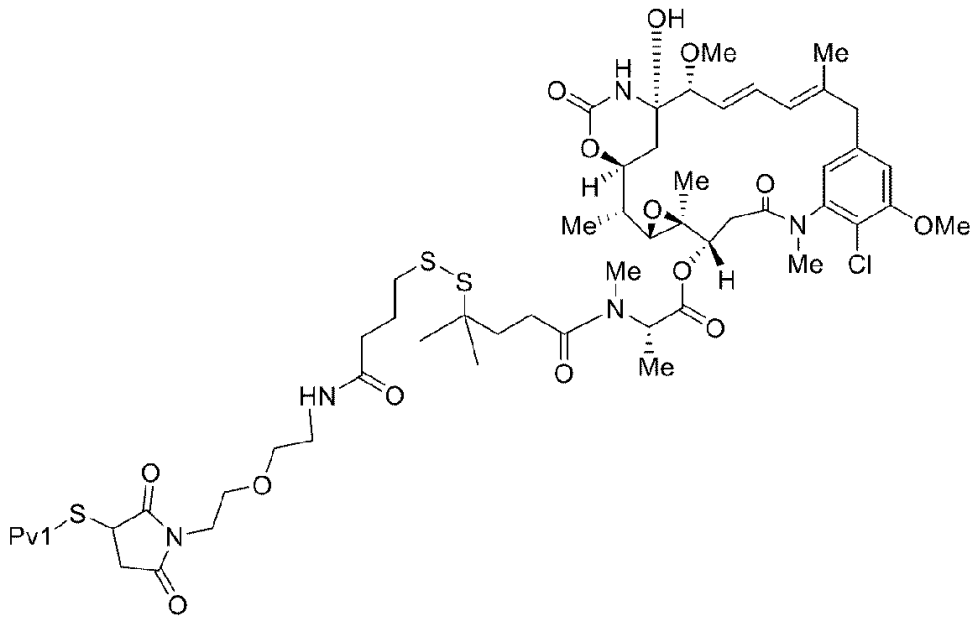
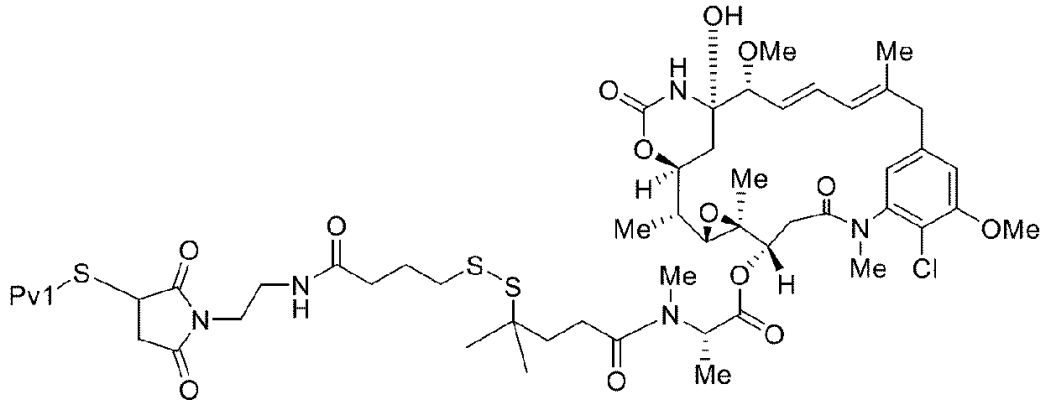
20

30

40

50

【化 17 - 2】



10

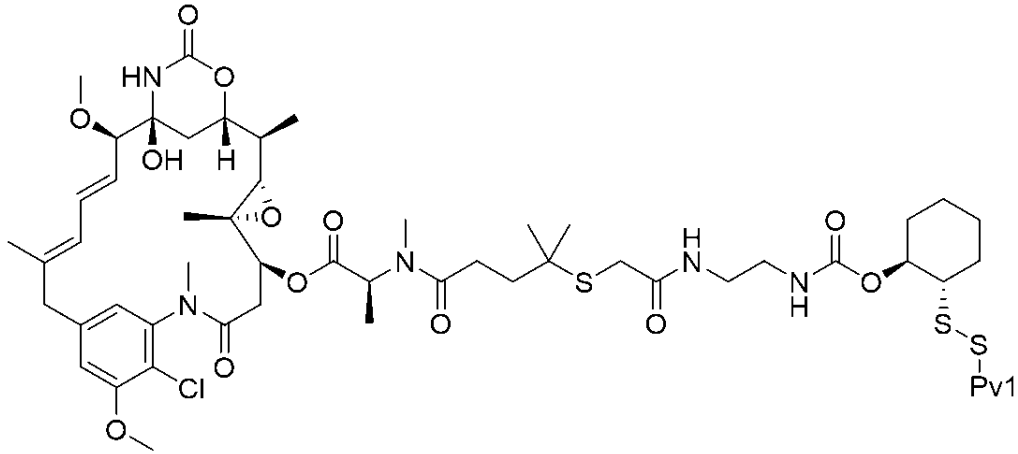
20

30

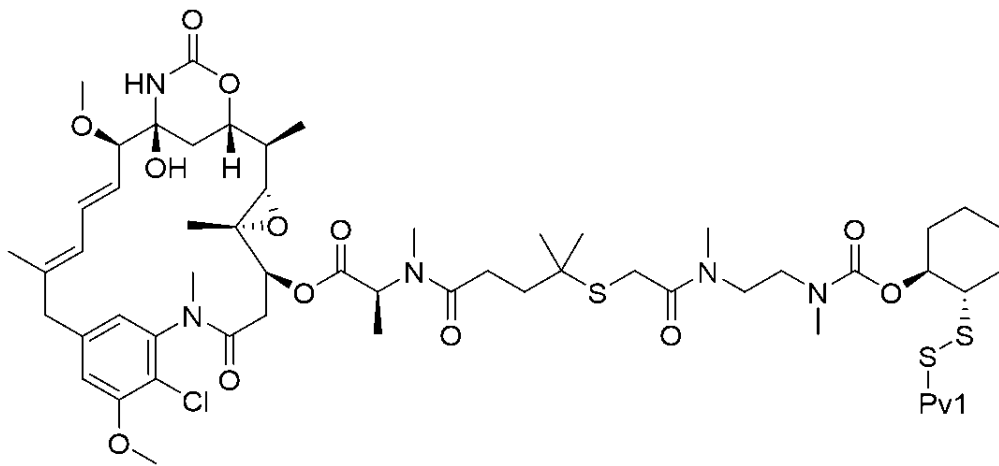
40

50

## 【化 17 - 3】

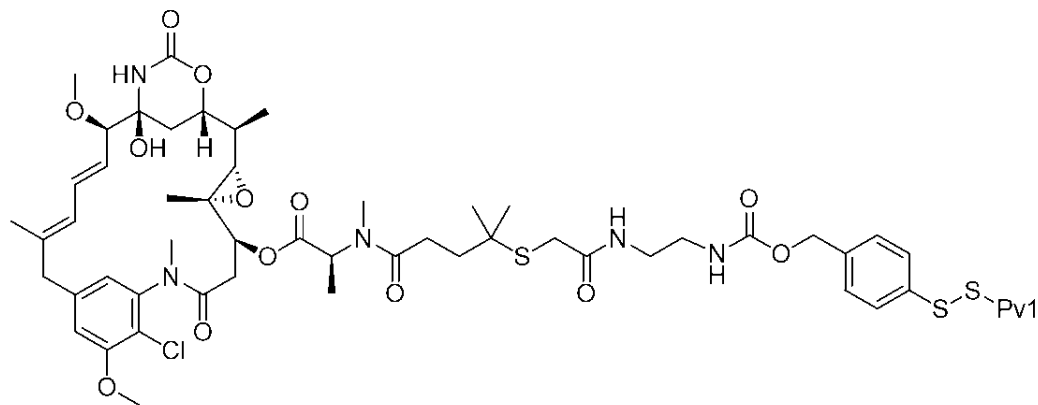


10



20

、及び



30

から選択され、

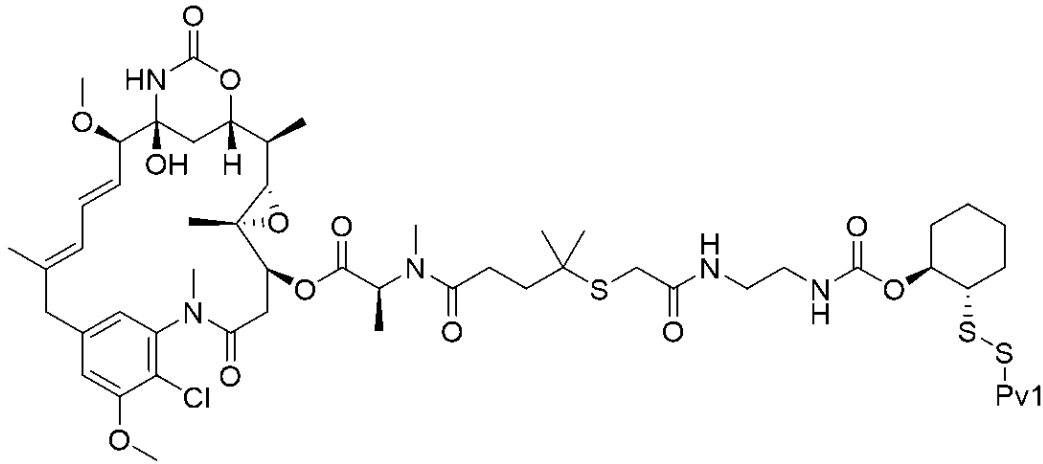
式中、Pv1が、少なくとも配列：ADDQNPWRAYLDLLFPD TLLLDL  
LWCG（配列番号1）を含むペプチドである、請求項1に記載の化合物、またはそのい  
 ずれかの薬学的に許容される塩。

40

## 【請求項 27】

50

## 【化 1 8】

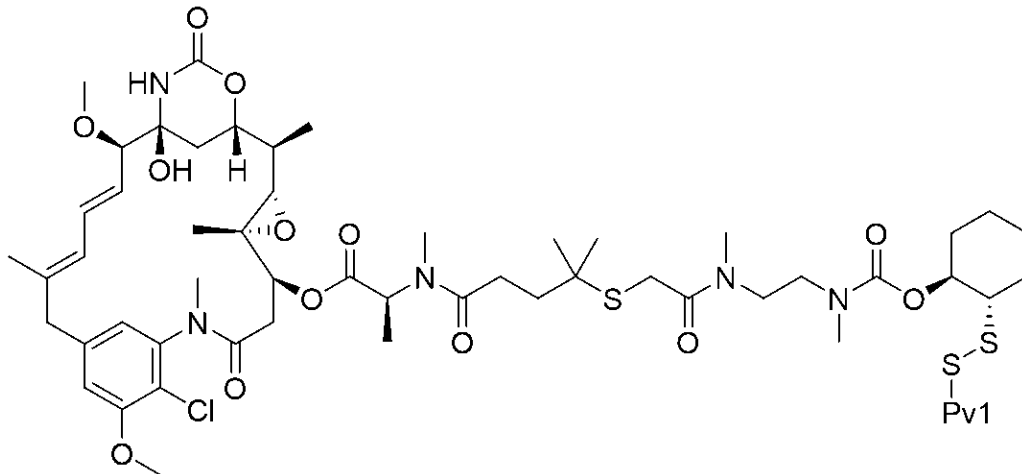


10

であって、式中、Pv1が、少なくとも配列：ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG（配列番号1）を含むペプチドである、請求項1に記載の化合物、またはそのいずれかの薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2 8】

## 【化 1 9】



20

であって、式中、Pv1が、少なくとも配列：ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG（配列番号1）を含むペプチドである、請求項1に記載の化合物、またはそのいずれかの薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2 9】

請求項1～28のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

## 【請求項 3 0】

請求項1～28のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、がんを治療するための医薬。

40

## 【請求項 3 1】

がんが、膀胱癌、骨癌、神経膠腫、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、上皮癌、食道癌、ユーイング肉腫、膵臓癌、胆嚢癌、胃癌、胃腸腫瘍、頭頸部癌、腸癌、カボジ肉腫、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌、肺癌、メラノーマ、前立腺癌、直腸癌、腎明細胞癌、皮膚癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、及び子宮癌から選択される、請求項30に記載の医薬。

## 【請求項 3 2】

がんが、肺癌、結腸直腸癌、及び胃癌から選択される、請求項30に記載の医薬。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、がんなどの疾患の治療に有用なマイタンシノイド誘導体などの微小管標的化剤のペプチドコンジュゲートに関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

がんは、細胞増殖の異常な制御を特徴とする一群の疾患である。がんの年間発生率は、米国だけで160万人を超えると推定されている。がんの治療には手術、放射線、化学療法、及びホルモンが使用されているが、米国ではがんは依然として2番目に多い死因である。毎年約60万人のアメリカ人ががんで死亡すると推定されている。

10

## 【0003】

医薬品の全身投与によるヒトのがんの治療は、がん細胞の特徴である制御されていない複製を遅らせるか終了させることによって機能することがよくある。そのような薬剤の1つのクラスは微小管標的化剤である。細胞分裂は、ランダムな長さの変化を受ける微小管で構成される無傷の有糸分裂紡錘体装置の形成を必要とする。微小管のランダムな長さの変化は、動的不安定性と呼ばれる。微小管の動的不安定性の崩壊は、さらなる細胞分裂の抑制につながる可能性がある。微小管を標的として動的不安定性を抑制する薬剤は、現在、様々ながんに対する効果的な抗がん剤として診療所で使用されている。Lopus, M, Cancer Lett., 2011, 307(2): 113 - 118を参照されたい。

20

## 【0004】

マイタンシノイド(例えば、メルタンシン、DM1、またはDM4)は、潜在的な臨床化学療法剤として浮上している微小管標的化剤のクラスである。Lopus, M, Cancer Lett., 2011, 307(2): 113 - 118; and Widdison, W., J. Med. Chem. 2006, 49: 4392 - 4408を参照されたい。DM1は、リンパ腫や乳癌を含むいくつかの種類のがんの治療に有用であるが、末梢神経障害などの毒性の副作用は、マイタンシノイドなどのチューブリン標的薬の臨床開発を妨げてきた。病組織へのDM1などのマイタンシノイド化合物の優先的送達は、これらの深刻な副作用を回避する可能性がある。したがって、病組織へのマイタンシノイド化合物のより選択的な送達が必要である。

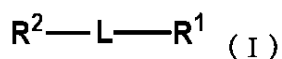
30

## 【発明の概要】

## 【0005】

本開示は、とりわけ、式(I)の化合物:

## 【化1】



またはその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、構成変数は本明細書で定義される。

40

## 【0006】

本開示はさらに、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

## 【0007】

本開示はまた、そのような治療を必要とするヒトまたは他の哺乳動物に治療有効量の本開示の化合物を投与することによって、疾患または状態(例えば、がん)を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態において、疾患または状態は、酸性または低酸素性の病組織によって特徴付けられる。

## 【0008】

本開示はまた、治療に使用するための薬剤の製造における本明細書に記載の化合物の使

50

用を提供する。本開示はまた、治療に使用するための本明細書に記載の化合物を提供する。

【0009】

本開示はまた、本開示の化合物を合成するための方法及びこれらの方法において有用な中間体を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】様々な濃度でのインビトロ - チューブリン重合（相対蛍光単位において）に対する遊離DM4及び化合物5の効果のプロットを示す図である。

【図2】ピアコア表面プラズモン共鳴によって決定された、インビトロでの - チューブリンへの化合物5の結合の動的分析を示す図である。

10

【図3A】DM4または化合物5を投与されたHCT116結腸直腸側面腫瘍を有するヌードマウスにおける平均腫瘍体積のプロットを示す図である。

【図3B】0日目と比較した、DM4または化合物5を投与されたHCT116結腸直腸側面腫瘍を有するヌードマウスの体重の変化率を示す図である。

【図4】DM4または化合物5を投与されたHCT116結腸直腸側面腫瘍を有するヌードマウスのカプランマイヤープロットを示す図である。

【図5A】尾静脈注射を介して4T1-RFP蛍光細胞を接種され、接種の11日後及びビヒクルまたは化合物6の3回の投与後に画像化されたヌードマウスの腹側像及び抽出された肺を示す図である。

【図5B】ビヒクルまたは化合物6の3回の投与後の4T1-RFP接種マウスの抽出された肺からの蛍光シグナルのグラフを示す図である。

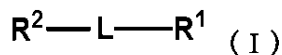
20

【発明を実施するための形態】

【0011】

式(I)の化合物：

【化2】



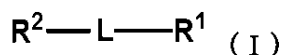
30

またはその薬学的に許容される塩が提供され、式中、  
R<sup>1</sup>はペプチドであり、  
R<sup>2</sup>は、小分子微小管標的化部分であり、及び  
Lは、部分R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>に共有結合されるリンカーである。

【0012】

式(I)の化合物：

【化3】



40

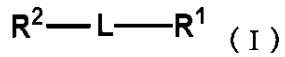
またはその薬学的に許容される塩が提供され、式中、  
R<sup>1</sup>は、5～50アミノ酸を有するペプチドであり、  
R<sup>2</sup>は、小分子微小管標的化部分であり、及び  
Lは、部分R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>に共有結合されるリンカーである。

【0013】

式(I)の化合物：

50

【化4】



またはその薬学的に許容される塩が提供され、式中、  
 $R^1$  は、酸性または低酸素性マントルを有する細胞膜をわたって  $R^2-L-$  を選択的に送達  
 することができるペプチドであり、  
 $R^2$  は、小分子微小管標的化部分であり、及び  
 $L$  は、部分  $R^1$  及び  $R^2$  に共有結合されるリンカーである。

10

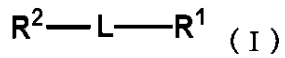
【0014】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、マイタンシン由来の微小管標的化部分である。

【0015】

式 (I) の化合物：

【化5】



20

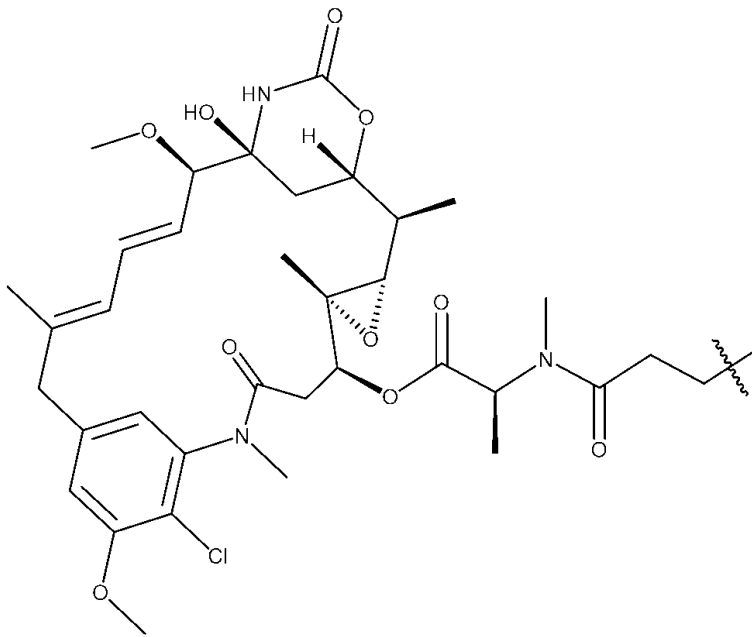
またはその薬学的に許容される塩が提供され、式中、  
 $R^1$  は、酸性または低酸素性マントルを有する細胞膜をわたって  $R^2-L-$  を選択的に送達  
 することができるペプチドであり、  
 $R^2$  は、

30

40

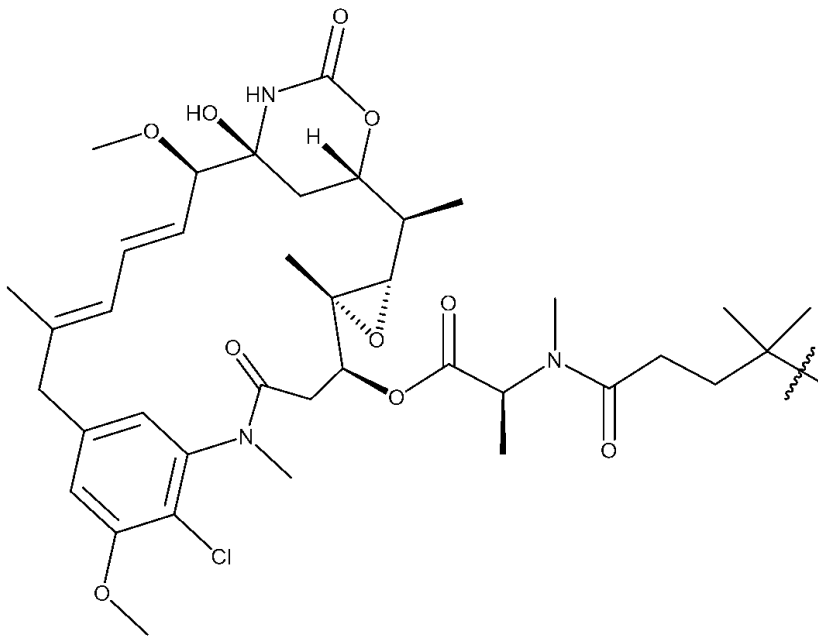
50

## 【化 6 - 1】



10

20

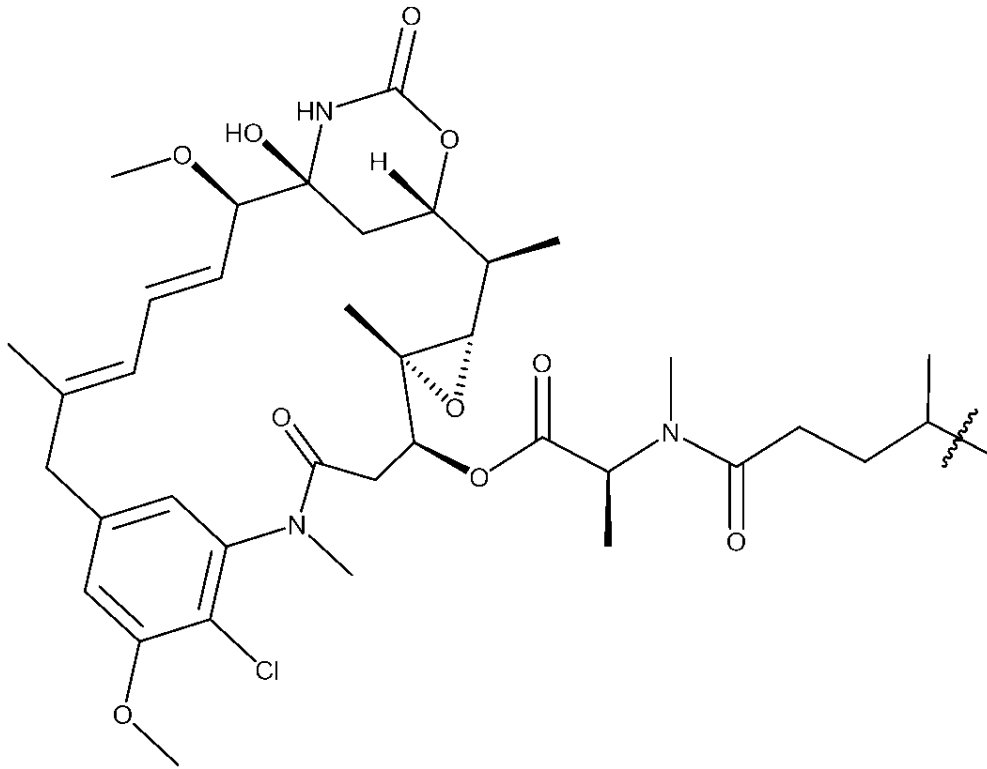


30

40

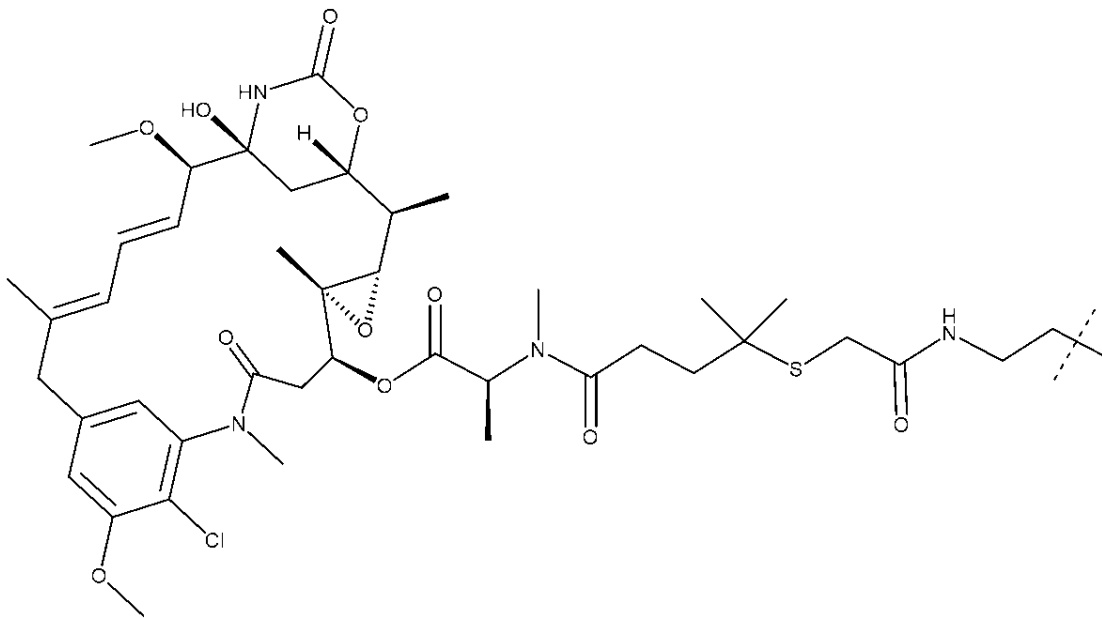
50

【化 6 - 2】



10

20



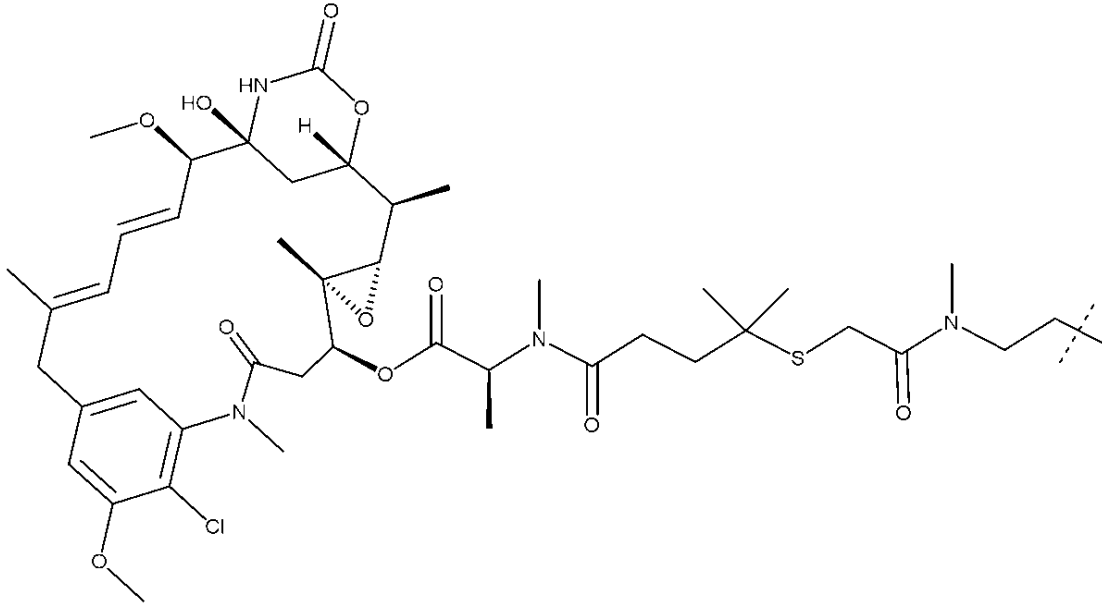
30

、及び

40

50

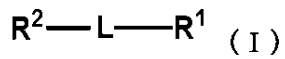
## 【化6-3】



10

からなる群から選択され、  
 Lは、部分R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>に共有結合されるリンカーである。  
 【0016】  
 式(I)の化合物：  
 【化7】

20



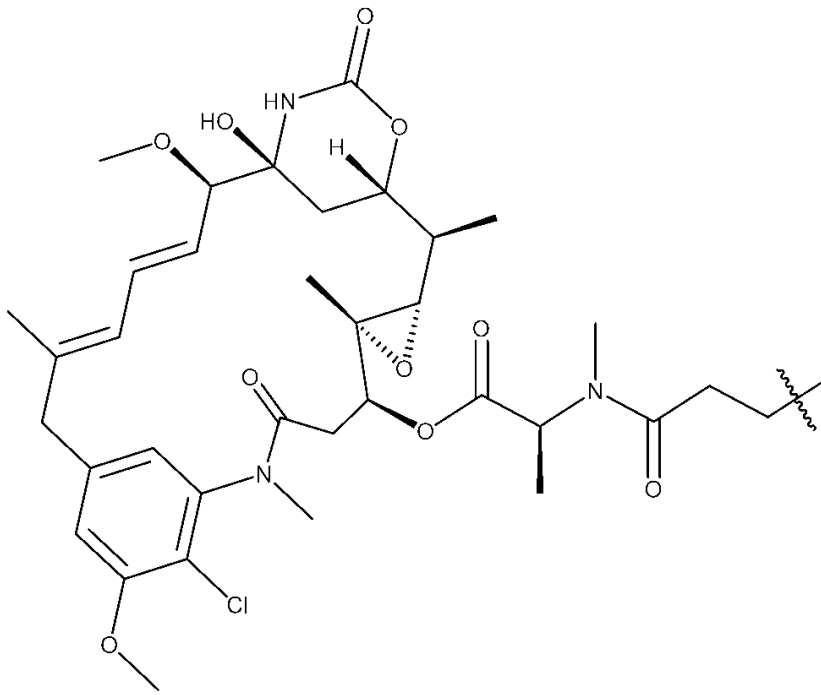
またはその薬学的に許容される塩が提供され、式中、  
 R<sup>1</sup>は、酸性または低酸素性マントルを有する細胞膜をわたってR<sup>2</sup>L-を選択的に送達  
 することができるペプチドであり、  
 R<sup>2</sup>は、

30

40

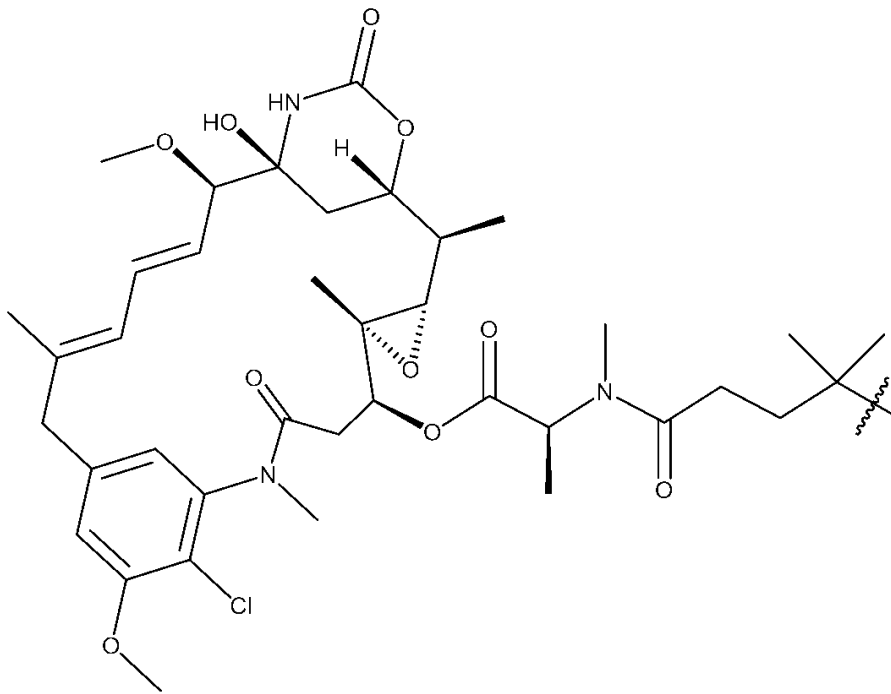
50

【化 8 - 1】



10

20



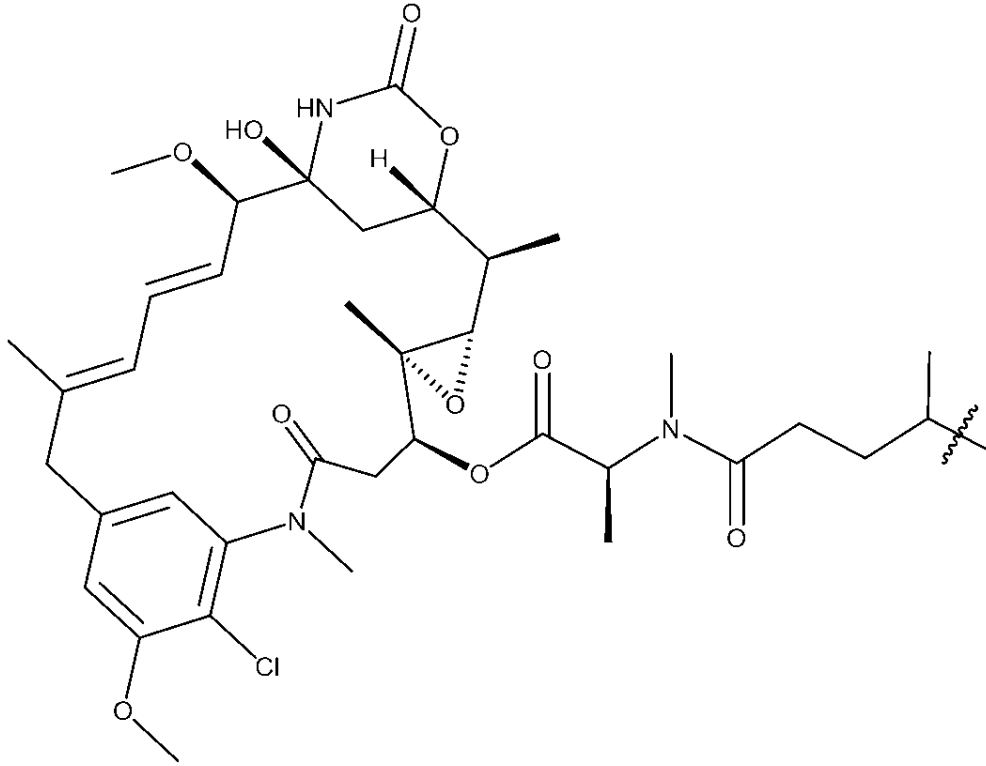
30

、及び

40

50

## 【化 8 - 2】



10

20

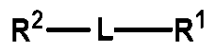
からなる群から選択され、及び  
L は、部分 R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> に共有結合されるリンカーである。

【0017】

式 (I) の化合物：

【化 9】

30



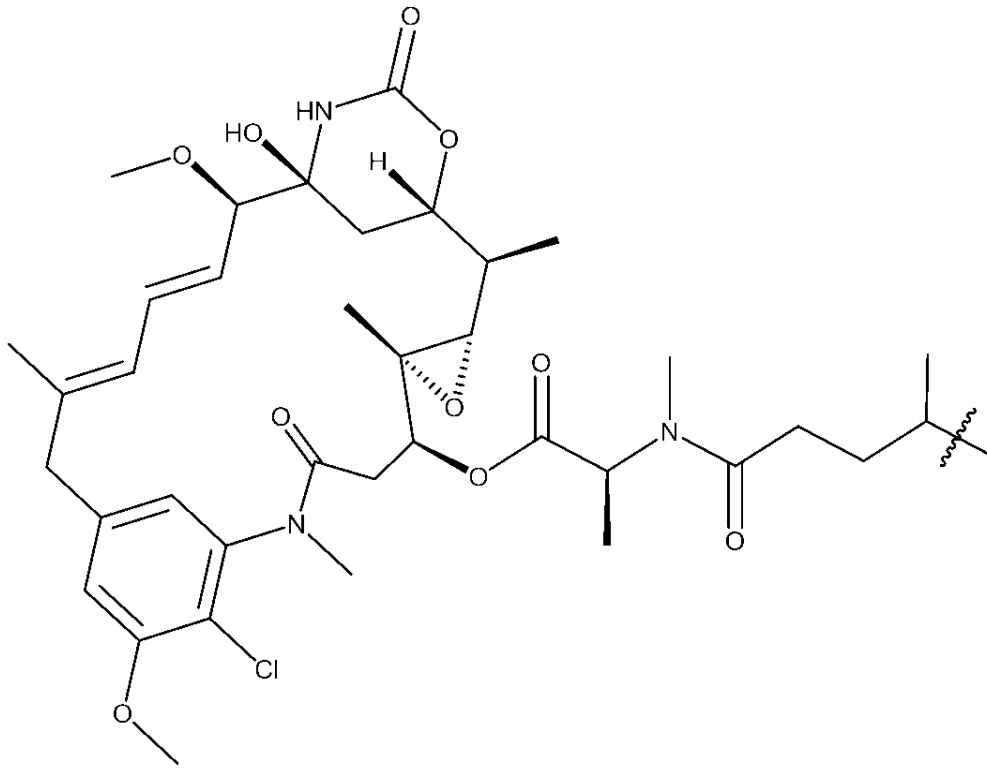
またはその薬学的に許容される塩が提供され、式中、  
R<sup>1</sup> は、酸性または低酸素性マントルを有する細胞膜をわたって R<sup>2</sup> L - を選択的に送達  
することができるペプチドであり、  
R<sup>2</sup> は、

40

50

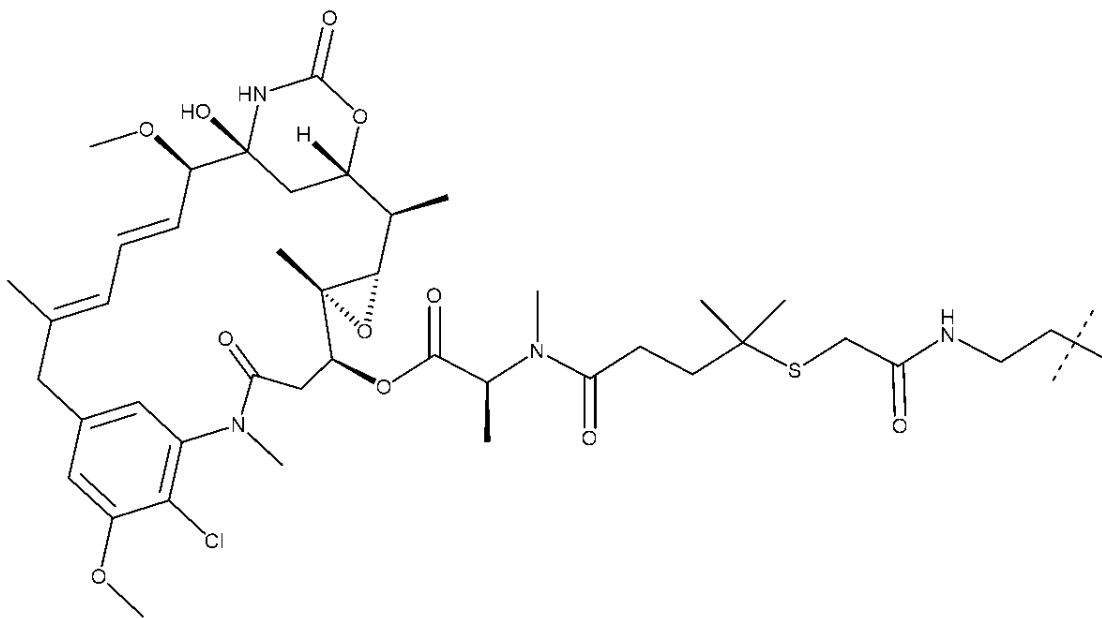


【化 10 - 2】



10

20



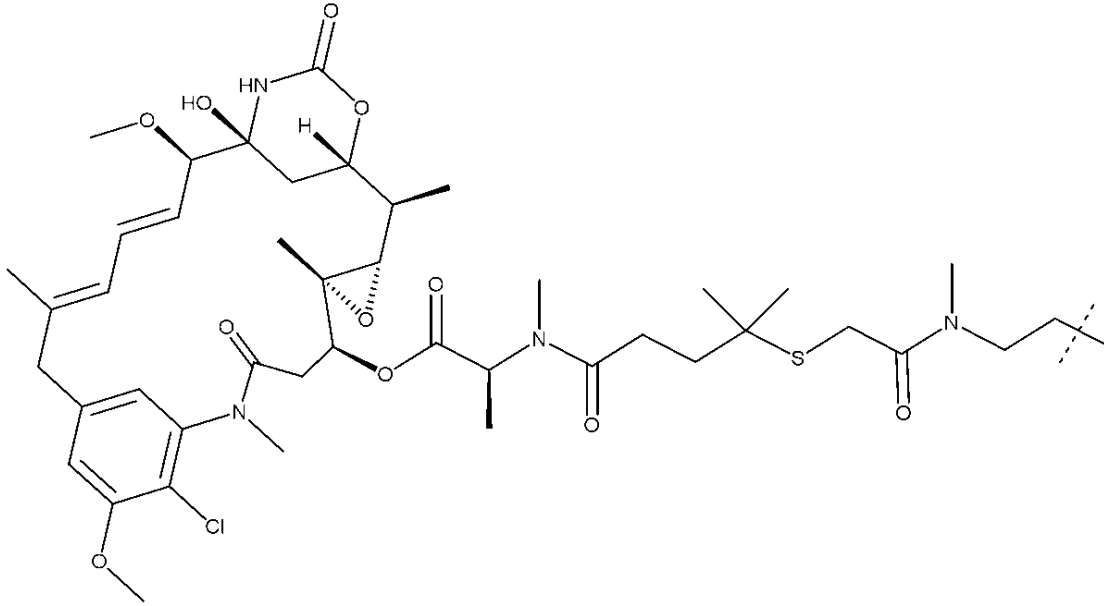
30

、及び

40

50

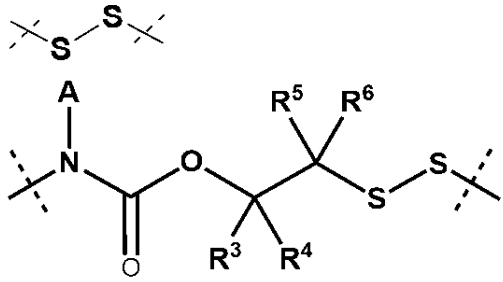
【化10-3】



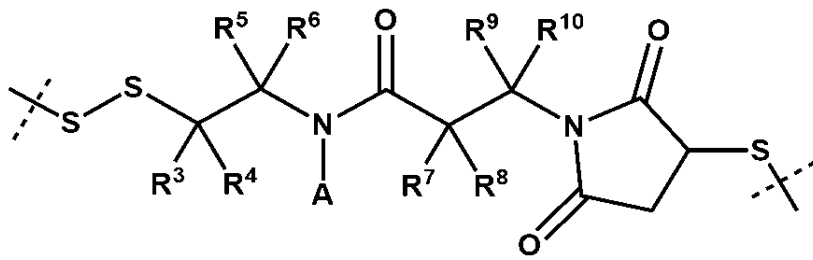
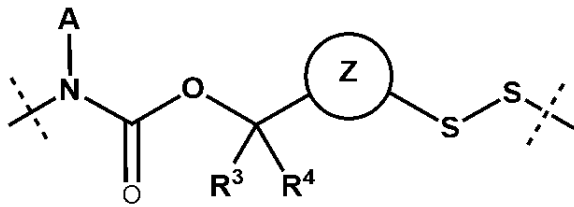
10

からなる群から選択され、  
Lは、  
【化11-1】

20



30

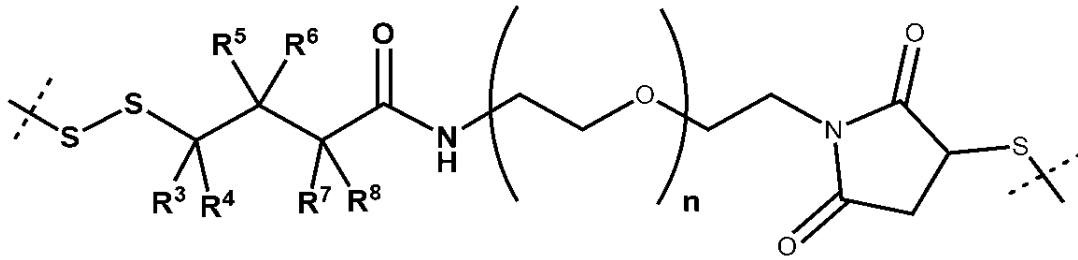


40

、及び

50

## 【化11-2】



からなる群から選択され、

式中、

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ はそれぞれ、独立して、 $H$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルケニル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、ここで、前記 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルケニル、 $C_{6-10}$ アリール、及び5~10員ヘテロアリールはそれぞれ、ハロ、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、 $R^3$ 及び $R^4$ は、それらが結合している炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、 $R^3$ 及び $R^5$ は、それらが結合している炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、 $R^4$ 及び $R^6$ は、それらが結合している炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、 $R^5$ 及び $R^6$ は、それらが結合している炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それらが結合している炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアルキル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して

10

20

30

40

50

O)  $R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して  
 選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、 $R^7$ 及び $R^9$ は、それらが結合している炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアルキ  
 ル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、 $C_{1-4}$ アルキル、ハ  
 口、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)$   
 $OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)$   
 $R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して  
 選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、 $R^8$ 及び $R^{10}$ は、それらが結合している炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアル  
 キル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、 $C_{1-4}$ アルキル、  
 八口、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)$   
 $OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)$   
 $R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立し  
 て選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、それらが結合している炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアル  
 キル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、 $C_{1-4}$ アルキル、  
 八口、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)$   
 $OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)$   
 $R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立し  
 て選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

Zは、 $C_{6-10}$ アリールまたは5~10員ヘテロアリールであり、ここで、5~10員ヘ  
 テロアリールは、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立して選択  
 された1、2、3、または4の環形成ヘテロ原子とを有し、ここで、 $C_{6-10}$ アリールま  
 たは5~10員ヘテロアリールはそれぞれ、 $C_{1-4}$ アルキル、八口、CN、 $NO_2$ 、 $OR$   
 $^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)$   
 $R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C$   
 $(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、ま  
 たは3置換基で置換されていてもよく、

Aは、Hまたは $C_{1-4}$ アルキルであり、

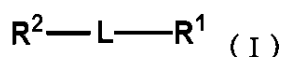
$R^{a1}$ 、 $R^{b1}$ 、 $R^{c1}$ 、及び $R^{d1}$ はそれぞれ、独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$   
 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ 八口アルキル、OH、CN、 $NO_2$ 、及びC  
 $O_2CH_3$ から選択され、ここで、前記 $C_{1-6}$ アルキル及び $C_{2-6}$ アルケニルは、それ  
 ぞれ、OH、CN、 $NO_2$ 、または $CO_2CH$ で置換されていてもよく、及び

nは、0、1、または2である。

【0018】

式(I)の化合物：

【化12】



的に許容される塩が提供され、式中、

$R^1$ は、酸性または低酸素性マントルを有する細胞膜をわたって $R^2L-$ を選択的に送達  
 することができるペプチドであり、

$R^2$ は、

10

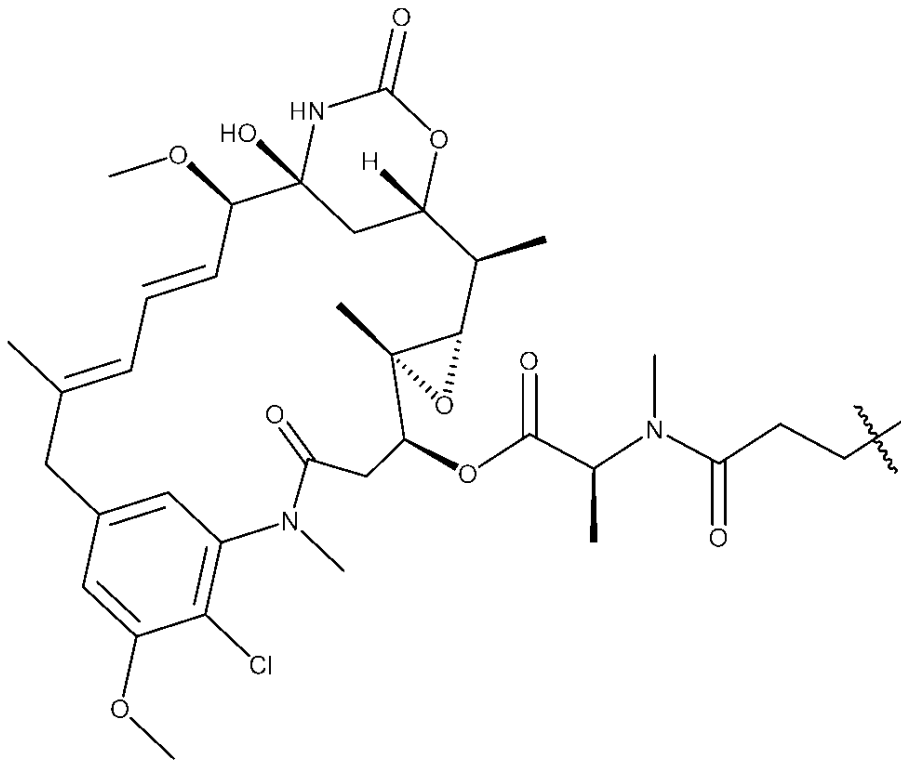
20

30

40

50

【化 1 3 - 1】



10

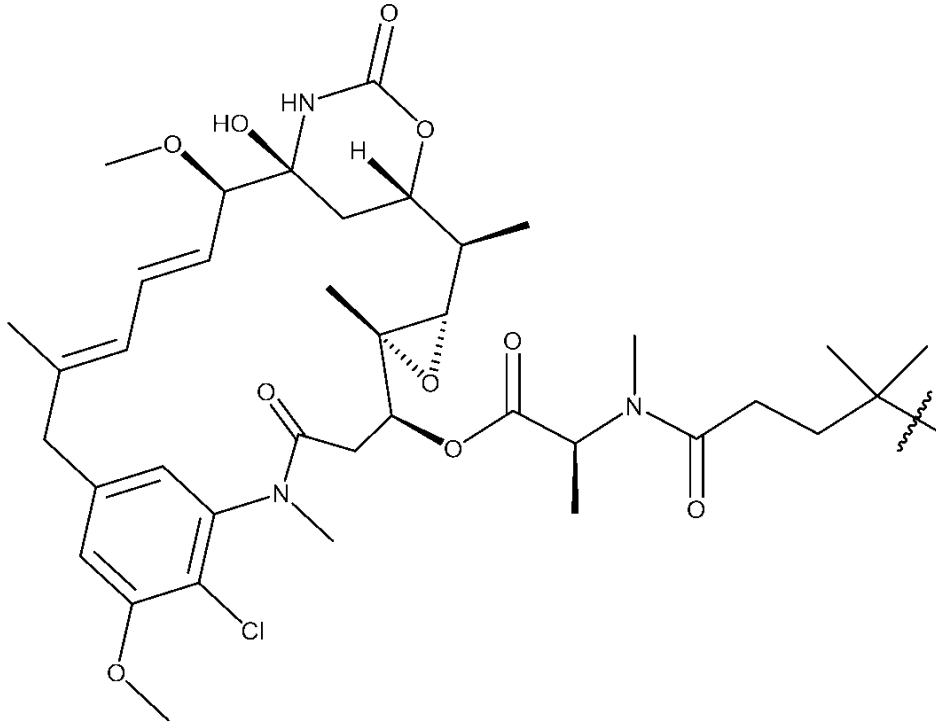
20

30

40

50

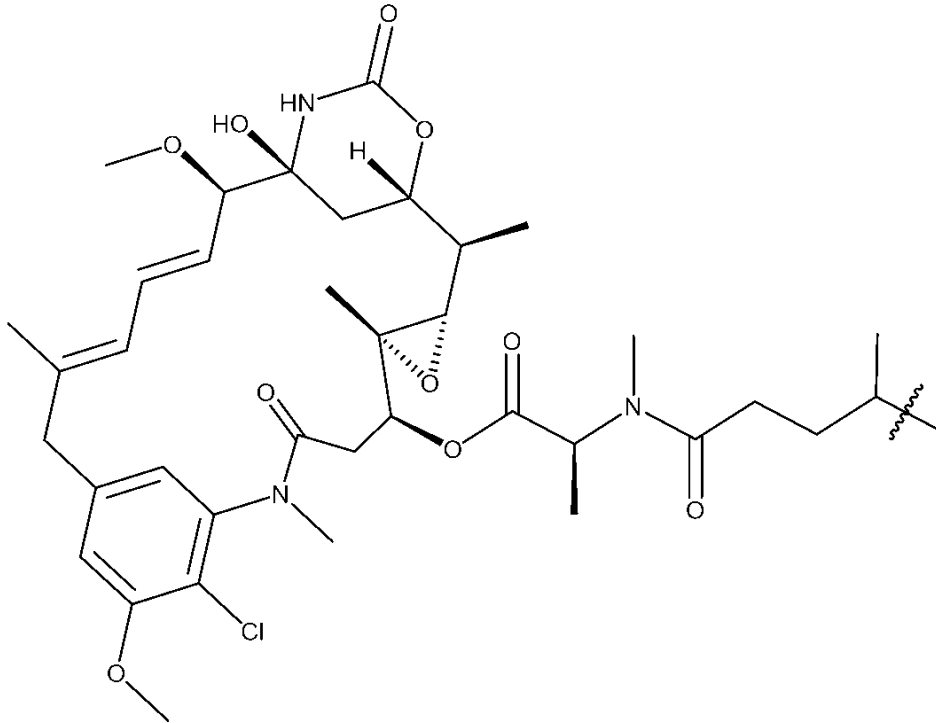
【化 1 3 - 2】



10

20

、及び



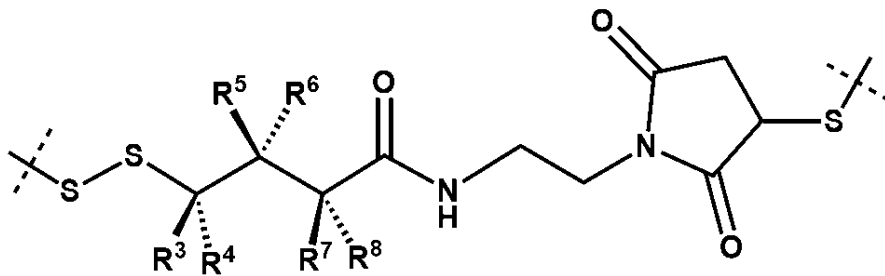
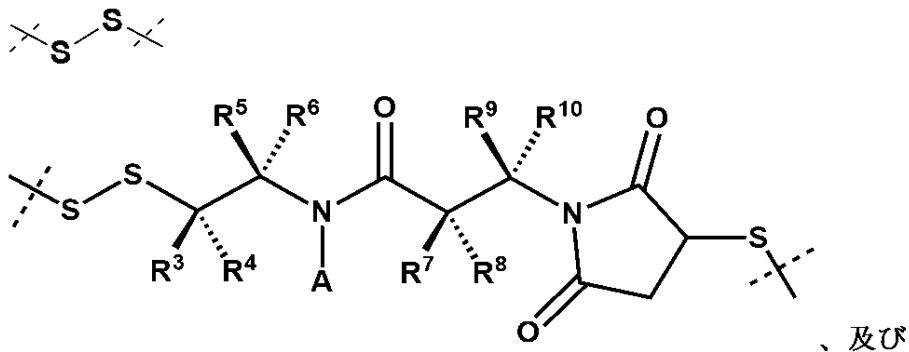
30

40

からなる群から選択され、  
Lは、

50

## 【化14】



からなる群から選択され、式中、  
 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ はそれぞれ、独立して、H、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルケニル、 $C_{6-10}$ アリール、5~10員ヘテロアリール、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、ここで、前記 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルケニル、 $C_{6-10}$ アリール、及び5~10員ヘテロアリールはそれぞれ、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、 $R^3$ 及び $R^4$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基を形成し、

または、 $R^3$ 及び $R^5$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基を形成し、

または、 $R^4$ 及び $R^6$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基を形成し、

または、 $R^5$ 及び $R^6$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、O

10

20

30

40

50

$R^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_3-7$ シクロアルキル基を形成し、  
 または、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_3-7$ シクロアルキル基を形成し、  
 または、 $R^7$ 及び $R^9$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_3-7$ シクロアルキル基を形成し、  
 または、 $R^8$ 及び $R^{10}$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_3-7$ シクロアルキル基を形成し、  
 または、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_3-7$ シクロアルキル基を形成し、  
 Aは、Hまたは $C_{1-4}$ アルキルであり、及び  
 $R^{a1}$ 、 $R^{b1}$ 、 $R^{c1}$ 、及び $R^{d1}$ はそれぞれ、独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、OH、CN、 $NO_2$ 、及び $CO_2CH_3$ から選択され、ここで、前記 $C_{1-6}$ アルキル及び $C_{2-6}$ アルケニルは、それぞれ、OH、CN、 $NO_2$ 、または $CO_2CH$ で置換されていてもよい。

## 【0019】

いくつかの実施形態では、Lの左側は $R^2$ に結合し、Lの右側は $R^1$ に結合する。

## 【0020】

いくつかの実施形態において、Lのジスルフィド部分の硫黄原子は、 $R^1$ のシステイン残基の一部である。

## 【0021】

本明細書で使用される場合、「ペプチド」は、天然に存在するアミノ酸残基及び任意選択で1つ以上の非天然に存在するアミノ酸から構成される、10~50アミノ酸配列を含む標的化部分を指す。いくつかの実施形態において、 $R^1$ のペプチドは、20から40、20から30アミノ酸、または30から40残基のペプチドである。本発明の化合物での使用に適したペプチドは、環境のpH変化に応答した立体構造の変化または二次構造の変化を介して細胞膜を横切って挿入することができるものである。このようにして、ペプチドは酸性組織を標的とし、細胞外pHの低下に応じて、細胞膜をわたって極性の細胞不透過性分子を選択的に移動させることができる。いくつかの実施形態において、ペプチドは、約6.0未満のpHを有する酸性または低酸素性マントルを有する細胞膜をわたってコンジュゲート部分(例えば、 $R^2L-$ )を選択的に送達することができる。いくつかの実施形態において、ペプチドは、約6.5未満のpHを有する酸性または低酸素性マントルを有する細胞膜をわたってコンジュゲート部分(例えば、 $R^2L-$ )を選択的に送達することができる。いくつかの実施形態において、ペプチドは、約5.5未満のpHを有する酸性または低酸素性マントルを有する細胞膜をわたってコンジュゲート部分(例えば、 $R^2L-$ )を選択的に送達することができる。いくつかの実施形態において、ペプチドは、

10

20

30

40

50

約 5.0 から 6.0 の pH を有する酸性または低酸素性マントルを有する細胞膜をわたってコンジュゲート部分（例えば、R<sup>2</sup>L<sup>-</sup>）を選択的に送達することができる。

【0022】

特定の実施形態において、R<sup>1</sup>のペプチドは、細胞膜をわたって送達されるペイロード部分（例えば、R<sup>2</sup>L<sup>-</sup>）への結合部位を形成することができるシステイン残基を含む。いくつかの実施形態では、R<sup>1</sup>はR<sup>1</sup>のシステイン残基を介してLに結合している。いくつかの実施形態において、システイン残基の硫黄原子は、ジスルフィド結合を含むリンカーLのジスルフィド結合の一部を形成することができる。

【0023】

pHに基づいて立体構造的に変化し、細胞膜を横切って挿入することができる適切なペプチドは、例えば、米国特許第 8,076,451号及び第 9,289,508号（これらのそれぞれは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されている。他の適切なペプチドは、例えば、Weerakkody, et al., PNAS 110(15), 5834-5839 (2013年4月9日)に記載されており、これも参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0024】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、以下の配列：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG（配列番号1；Pv1）、  
AEQNPIYWARYADWLF TTP LLLLDLALLVDADECG（配列番号  
2；Pv2）、及び

20

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG（配列番号3；Pv3）；

Ac-AAEQNPIYWARYADWLF TTP LLLLDLALLVDADEGTC  
CG（配列番号4；Pv4）；

AAEQNPIYWARYADWLF TTP LLLLDLALLVDADEGTC（配列  
番号5；Pv5）；ならびに

AAEQNPIYWWARYADWLF TTP LLLLDLALLVDADEGTCG（  
配列番号6；Pv6）のうちの少なくとも1つを含むペプチドであり、

ここで、R<sup>1</sup>は、R<sup>1</sup>のシステイン残基を介してLに結合している。

【0025】

30

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、以下の配列：

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG（配列番号1；Pv1）、  
AEQNPIYWARYADWLF TTP LLLLDLALLVDADECG（配列番号  
2；Pv2）、

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG（配列番号3；Pv3）、及び

AAEQNPIYWWARYADWLF TTP LLLLDLALLVDADEGTCG（  
配列番号6；Pv6）のうちの少なくとも1つを含むペプチドであり、

ここで、R<sup>1</sup>は、R<sup>1</sup>のシステイン残基を介してLに結合している。

【0026】

40

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、配列ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG（配列番号1；Pv1）を含むペプチドである。

【0027】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、配列AEQNPIYWARYADWLF TTP LLLLDLALLVDADECG（配列番号2；Pv2）を含むペプチドである。

【0028】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、配列ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG（配列番号3；Pv3）を含むペプチドである。

【0029】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、配列Ac-AAEQNPIYWARYADWL

50

F T T P L L L L D L A L L V D A D E G T K C G ( 配列番号 4 ; P v 4 ) を含むペプチドである。

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、配列 A A E Q N P I Y W A R Y A D W L F T T P L L L L D L A L L V D A D E G T C ( 配列番号 5 ; P v 5 ) を含むペプチドである。

【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、配列 A A E Q N P I Y W W A R Y A D W L F T T P L L L L D L A L L V D A D E G T C G ( 配列番号 6 ; P v 6 ) を含むペプチドである。

【 0 0 3 2 】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、配列 A D D Q N P W R A Y L D L L F P T D T L L L D L L W C G ( 配列番号 1 ; P v 1 ) からなるペプチドである。

【 0 0 3 3 】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、配列 A E Q N P I Y W A R Y A D W L F T T P L L L L D L A L L V D A D E C G ( 配列番号 2 ; P v 2 ) からなるペプチドである。

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、配列 A D D Q N P W R A Y L D L L F P T D T L L L D L L W D A D E C G ( 配列番号 3 ; P v 3 ) からなるペプチドである。

【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、配列 A c - A A E Q N P I Y W A R Y A D W L F T T P L L L L D L A L L V D A D E G T K C G ( 配列番号 4 ; P v 4 ) からなるペプチドである。

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、配列 A A E Q N P I Y W A R Y A D W L F T T P L L L L D L A L L V D A D E G T C ( 配列番号 5 ; P v 5 ) からなるペプチドである。

【 0 0 3 7 】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、配列 A A E Q N P I Y W W A R Y A D W L F T T P L L L L D L A L L V D A D E G T C G ( 配列番号 6 ; P v 6 ) からなるペプチドである。

【 0 0 3 8 】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、表 1 に示されるように、配列番号 7 から配列番号 3 1 1 から選択される少なくとも 1 つの配列を含むペプチドである。

【 0 0 3 9 】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、表 1 に示されるように、配列番号 7 から配列番号 3 1 1 から選択される 1 つの配列からなるペプチドである。

【 0 0 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 追加の R<sup>1</sup> 配列

配列番号	配列
7	AEQNPIYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDADEGT
8	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDADEGT
9	AEQNPIYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDADEGT
10	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDADEGTCCG
11	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDADEGTCCG
12	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDADEGTG
13	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDADEGT
14	AKEQNPIYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDADEGT
15	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDADEGTCKG
16	AKEQNPIYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDADECT
17	ACEQNPIYWARYANWLFTTPLL LLDLALLVDADEGTG
18	ACEQNPIYWARYAKWLFTTPLL LLDLALLVDADEGTG
19	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVNANQGT
20	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDADEGT
21	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLL LLDLALLVDADEGT
22	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDADEGT
23	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDADEGT
24	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLL LLDLALLVDADEGT
25	AAEQNPIYWARYADWLFTDPLL LLDLALLVDADEGT
26	GEQNPIYWAQYADWLFTTPLL LLDLALLVDADEGTCCG
27	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDADEGTCCG
28	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDADEGTCCG
29	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDADEGTCCG
30	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDADEGTCCG
31	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDADEGT
32	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDADECT
33	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLL LLDLALLVDADEGCT
34	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLL LLDLALLVNADECT
35	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLL LLDLALLVNANECT
36	AEQNPIYWARYADFLFTTPLL LLDLALLVDADET
37	AEQNPIYFARYADWLFTTPLL LLDLALLVDADEGT
38	AEQNPIYFARYADFLFTTPLL LLDLALLVDADET
39	AKEDQNPYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDG
40	ACEDQNPYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDG
41	AEDQNPYWARYADWLFTTPLL LLDLALLVDCG

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

42	AEDQNPYWARYADWLFTTPLLLLELALLVECG
43	AKEDQNPYWRAYADLFTPLTLLDLLALWDG
44	ACEDQNPYWRAYADLFTPLTLLDLLALWDG
45	ACDDQNPWRAYLDLLFPTDLLLLDLLW
46	TEDADVLLALDLLLLPTTFLWD
47	AEQNPIYWARYADWLFTTPL
48	AEQNPIYWARYADWLFTTPCL
49	ACEQNPIYWARYADWLFTTPL
50	AEQNPIYFARYADWLFTTPL
51	KEDQNPWARYADLLFPTTLAW
52	ACEDQNPWARYADLLFPTTLAW
53	ACEDQNPWARYADWLFTPLLLLD
54	ACEEQNPWARYAELLFPTTLAW
55	ACEEQNPWARYAEWLFTPLLLLE
56	ACEEQNPWARYLEWLFTETLLEL
57	GGEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
58	ACEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV
59	WARYADWLFTPLLLLDLALLV DADEGT
60	WARYADWLFTPLLLLDLALLV DADEGCT
61	GGEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
62	ACEQNPIY WARYADWLFTPLLLLDLALLV DADEGT
63	AKEQNPIY WARYADWLFTPLLLLDLALLV DADEGT
64	AKEQNPIY WARYADWLFTPLLLLDLALLV DADECT
65	AAEQNPIY WARYADWLFTTALLLLDLALLV DADEGT
66	ACAEQNPIY WARYADWLFTTGLLLLDLALLV DADEGT
67	AEQNPIY WARYADFLFTTALLLLDLALLV DADE_T
68	AEQNPIY FARYADWLFTPLLLLDLALLV DADEGT
69	AEQNPIY FARYADFLFTTALLLLDLALLW DADE_T
70	AKEDQNP_Y WARYADWLFTPLLLLDLALLV DG_____
71	ACEDQNP_Y WARYADWLFTPLLLLDLALLV DG_____
72	AEDQNP_Y WARYADWLFTPLLLLDLALLV DG_____
73	AEDQNP_Y WARYADWLFTPLLLLELALLV ECG_____
74	AKEDQNP_Y WRAYAD_LFT_PLTLLDLLALW DG_____
75	ACEDQNP_Y WRAYAD_LFT_PLTLLDLLALW DG_____
76	AKEDQNDP_Y WARYADWLFTPLLLLDLALLV G_____
77	TEDADVLLALDLLLLPTTFLWDAYRAWYPNQECA
78	GGEQNPIY WARYADWLFTPLLLLDLALLV DADEGT
79	AEQNPIY WARYADWLFTTPL

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

80	AEQNPIY WARYADWLFTTPCL
81	ACEQNPIY WARYADWLFTTPL
82	ACEQNPIY FARYADWLFTTPL
83	ACDDQNP WRAYLDLLFPTDTLLLDLLW
84	ACEEQNP WRAYLELLFPTETLLELLW
85	ACDDQNP WARYLDWLFPDTLLLDL
86	CDNNNP WRAYLDLLFPTDTLLLDW
87	ACEEQNP WARYLEWLFPETLLEL
88	ACEDQNP WARYADWLFPDTLLLD
89	ACEEQNP WARYAEWLFPDTLLLE
90	ACEDQNP WARYADLLFPDTLAW
91	ACEDQNP WARYAELLFPDTLW
92	KEDQNP WARYADLLFPDTLW
93	DDDEDNP IYWARYAHWLFTTPLLLHALLVDADECT
94	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLDGALLVDADECT
95	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHALLVNADECT
96	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHALLVNANECT
97	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLHALLVDADECT
98	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLALLVDADEGIG
99	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLALLVDADET
100	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLALLVDADEGT
101	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLALLVDADEGTGCG
102	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDALLVDADEGTGCG
103	GGEQNPIYWARYAWDLFTTPLLLDLALLVDADEGTGCG
104	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLDLALLVDADEGTGCG
105	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLELALLVDADEGTGCG
106	GGEQNPIYWARYDAWLFTTPLLLDLALLVDADEGTGCG
107	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLDLALLVDADEGTGCG
108	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLDLALLVDADEGTGCG
109	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLDLALLVDADEGTGCG
110	ACEQNPIYWARYANWLFTTPLLLNLALLVDADEGTG
111	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHALLVNANECT
112	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHALLVNADECT
113	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLHALLVDADECT
114	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLHALLVDADECT
115	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLDGALLVDADECT
116	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLALLVNANQGT
117	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLELALLVDADEGTGCG

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

118	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLELALLVDADEGTCG
119	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLELALLVDADEGKCG
120	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
121	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
122	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
123	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVNANQGT
124	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLHLGALLVNADECT
125	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLHLGALLVNANECT
126	ACEQNPIYWARYAKWLFTTPLLKLALLVDADEGTG
127	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
128	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
129	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
130	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
131	AAEQNPIYWARYADWFTDPLLDDLALLVDADEGT
132	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
133	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
134	AAEQNPIYWARYADWLFTTGLLDDLALLVDADEGT
135	AEQNPIYWARYAAWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
136	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
137	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
138	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
139	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALALLVDADEGTCG
140	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGKCG .....EGTK(ロードミン)C(ファロイジン)G
141	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLELALLDADEGKCG
142	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
143	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTC(ファロイジン)G
144	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
145	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADET
146	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTG
147	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGT
148	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVNANQGT
149	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLHLGALLVNADECT
150	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLHLGALLVNANECT
151	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
152	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTC(ファロイジン)G

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

153	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLELALLVDADEGTKCG
154	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTKCG
155	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLBBGALLVDADECT
156	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLBDGALLVDADECT
157	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLBBGALLVNADECT
158	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLBBGALLVNANECT
159	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLBBGALLVDADECT
160	DDDEDNPIYWARYADWTFFTPLLBBHGALLVDADECT
161	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLBDGALLVDADECT
162	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLBBHGALLVDADECT
163	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLBBHGALLVNADECT
164	DDDEDNPIYWARYHWLFTTPLLBBHGALLVNANECT
165	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLBBHGALLVNANECT
166	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLBBHGALLVNADECT
167	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLBBHGALLVDADECT
168	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLBBHGALLVDADECT
169	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLBDGALLVDADECT
170	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVNANQGT
171	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLBBHGALLVNADECT
172	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLBBHGALLVDADECT
173	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLBBHGALLVDADECT
174	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLBDGALLVDADECT
175	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLBBHGALLVNANECT
176	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLBDGALLVDADECT
177	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLBBHGALLVDADECT
178	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLBBHGALLVDADECT
179	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLBBHGALLVNADECT
180	DDDEDNPIYWARYAHLFTTPLLBBHGALLVNANECT
181	AAEQNPIYWARYADWLFTTGLLLDLALLVDADEGT
182	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTGCG
183	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTGCG
184	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTGCG
185	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTGCG
186	AAEQNPIYWARYAHLFTTPLLDDLALLVDADEGTGCG
187	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTGCG
188	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTGCG
189	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTGCG
190	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTGCG

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

191	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
192	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
193	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
194	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
195	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
196	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
197	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
198	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
199	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
200	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
201	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
202	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLELALLVDADEGKCG
203	.....EGTK(リダミン)C(ファロイジン)G
204	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGKCG
205	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTG
206	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGTC(ファロイジン)G
207	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGKCG
208	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLELALLVDADEGKCG
209	AAEQNPIYWARYADWLDLPLLDDLALLVDADEGT
210	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
211	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
212	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
213	GGEQNPIYWARYDAWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
214	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLDDLALLVDADEGTCG
215	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLELALLVDADEGTCG
216	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALALLVDADEGTCG
217	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLELALLVDADEGTCG
218	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLELALLVDADEGTCG
219	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLELALLVDADEGKCG
220	ACEQNPIYWARYAKWLFTTPLLKLALLVDADEGTG
221	ACEQNPIYWARYANWLFTTPLLNLALLVDADEGTG
222	AAEQNPIYWARYADWFTTALLLDDLALLVDADEGT
223	AEQNPIYFARYADLLFPTLAW
224	AEQNPIYWARYADLLFPTLAF
225	AEQNPIYWARYADLLFPTLAW
226	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADET
227	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLDDLALLVDADEGT

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

228	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTGCG
229	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGKCG
230	AKEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADECT
231	CCTCTTACCTCAGTTACA
232	D-Arg8 D-Arg8-CCTCTTACCTCAGTTACA
233	D-Lys4 D-Lys4-CCTCTTACCTCAGTTACA
234	S-S-CCTCTTACCTCAGTTACA
235	S-S-CCTCTGACCTCATTTACA
236	D-Arg8-Deca D-Arg8-Deca-CCTCTTACCTCAGTTACA
237	D-Arg8-Deca-ミスマッチ D-Arg8-Deca- CCTCTGACCTCATTTACA
238	S-S-CCTCTTACCTCAGTTACA
239	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGTGCG
240	AEDQNPYWARYDWLFTTPLLALLDLALLVDCG
241	AEDQNPYWARYADWLFTTPLLALLELALLVECG
242	AEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADEGCT
243	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLDLALLVDADET
244	AE-QN-PI YWARYADWLFTTPLLALLDLALLV DADEGT-COOH
245	AEDQN-P- YWARYADWLFTTPLLALLDLALLV D---G--COOH
246	AEDQNDP-YWARYADWLFTTPLLALLDLALLV---G--COOH
247	AEQNPI YWARYADFLFTTPLLALLDLALLV DADET-COOH
248	AEQNPI YFARYADWLFTTPLLALLDLALLV DADET-COOH
249	AEQNPI YFARYADFLFTTPLLALLDLALLW DADET-COOH
250	AE-QN-PI YWARYADWLFTTPLLALLDLALLV DADEGCT- COOH
251	AEDQN-PI YWARYADWLFTTPLLALLDLALLV DC--G-T-COOH
252	AEDQNDPI YWARYADWLFTTPLLALLELALLV EC--G-T-COOH
253	キレート-ACEEQNPWARYLEWLFPTETLLEL
254	AEQNPIY WARYADWLFTTPLLALLDLALLV DADEGT-COOH
255	AKEDQNPY WARYADWLFTTPLLALLDLALLV DG-COOH
256	AKEDQNDPY WARYADWLFTTPLLALLDLALLV G-COOH
257	AEQNPI YWARYADWLFTTPLLALLDLALLV DADEGC-Biotin- T-COO H
258	AEDQNP YWARYADWLFTTPLLALLDLALLV DC-Biotin-G- COOH
259	AEDQNP YWARYADWLFTTPLLALLELALLV EC-Biotin-G- COOH
260	ACEQNPIY WARYADWLFTTPLLALLDLALLV DADEGT
261	ACEDQNPY WARYADWLFTTPLLALLDLALLV DG
262	ACEDQNPY WRAYADLFTPLTLLDALLW DG

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

263	ACDDQNP WRAYLDLLFPTDTLLLDLLW
264	WRAYLELLFPTETLLELLW
265	WARYLDWLFPTDTLLLDL
266	WRAYLDLLFPTDTLLLDW
267	WARYLEWLFPTETLLEL
268	WAQYLELLFPTETLLEW
269	WRAYLELLFPTETLLEW
270	WARYADWLFPTTLLLD
271	WARYAEWLFPTTLLLE
272	ACEDQNP WARYADLLFPTTLAW
273	ACEEQNP WARYAELLFPTTLAW
274	Ac-TEDAD VLLALDLLLLPTTFLWDAYRAW YPNQECA-Am
275	CDDDDDNPNY WARYANWLFPTPLLLLNGLLV EAEET
276	CDDDDDNPNY WARYAPWLFPTPLLLLPGLLV EAEET
277	Ac-AEQNPIYWARYADWLFPTPLLLLDLALLVDADEGCT
278	Ac-AEQNPIYWARYADWLFPTPLLLLDLALLVDADEGTG
279	ACEQNPIYWARYANWLFPTPLLLNLALLVDADEGT
280	Ac-AAEQNPIYWARYADWLFPTPLLLLELALLVDADEGKCG
281	DDDEDNPIYWARYADWLFPTPLLLHGLLVDADET
282	CDDDEDNPIYWARYAHWLFPTPLLLHGLLVDADET
283	DDDEDNPIYWARYAHWLFPTPLLLHGLLVDADEGT
284	DDDEDNPIYWARYAHWLFPTPLLLHGLLVNADEGT
285	DDDEDNPIYWARYAHWLFPTPLLLHGLLVNANEGT
286	AKEDQNDPYWARYADWLFPTPLLLDLALLVG
287	AEDQNPYWARYADWLFPTPLLLELALLVCG
288	AKDDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWC
289	ACEEQNPWRAYLELLFPTETLLELLW
290	ACDDQNPWARYLDWLFPTDTLLLDL
291	CDNNNPWRAYLDLLFPTDTLLLDW
292	CEEQPWAQYLELLFPTETLLEW
293	EEQQPWRAYLELLFPTETLLEW
294	CDDDDDNPNY WARYANWLFPTPLLLLNGLLV EAEET
295	CDDDDDNPNY WARYAPWLFPTPLLLLPGLLV EAEET
296	AEQNPIYFARYADLLFPTTLAW
297	AEQNPIYWARYADLLFPTTLAF
298	AEQNPIYWARYADLLFPTTLAW
299	KEDQNPWARYADLLFPTTLW
300	ACEEQNPQAEYAEWLFPTTLLLE

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

301	AAEEQNPWARYLEWLFPTETLLEL
302	AKEEQNPWARYLEWLFPTETLLEL
303	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTGG
304	XXEXNPIYWAXXXXLFTXXLLLXXXALLVXAXXXTXG
305	DAAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLLDLLALLVDADEGTKGG
306	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTGG
307	XXEXNPIYWAXXXXLFTXXLLLXXXALLVXAXXXTGG
308	DGGEQNDPIYWARYADWLFTTPLLLLLDLLALLVDADEGCTXGG
309	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLLDLALLVDADEGTGG
310	AEDQNPYWARYDWLFTTPLLLLLDLALLVDCG
311	GLAGLAGLLGLEGLLGLPLGLLEGLWLGLELEGN

10

## 【0041】

本発明で有用な列挙されたペプチドのいずれも、非システイン残基をシステインで置き換えるか、またはシステイン残基をN末端もしくはC末端のいずれかに付加することによって、システイン残基を含むように修飾することができる。

20

## 【0042】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ のペプチドは、立体構造的に制限されたペプチドである。立体構造的に制限されたペプチドは、例えば、大環状ペプチド及びステープルされたペプチドを含み得る。ステープルされたペプチドは、2つのアミノ酸側鎖間の共有結合によって拘束され、ペプチド大環状化合物を形成するペプチドである。立体構造的に制限されたペプチドは、例えば、Guerlavais et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry 2014, 49, 331-345; Chang et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2013), 110(36), E3445-E3454; Tesauro et al., Molecules 2019, 24, 351-377; Dougherty et al., Journal of Medicinal Chemistry (2019), 62(22), 10098-10107; 及び Dougherty et al., Chemical Reviews (2019), 119(17), 10241-10287 に記載されており、これらのそれぞれは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

30

## 【0043】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、10から50個のアミノ酸を有するペプチドである。いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、20から40個のアミノ酸を有するペプチドである。いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、20から40個のアミノ酸を有するペプチドである。いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、10から20個のアミノ酸を有するペプチドである。いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、20から30個のアミノ酸を有するペプチドである。いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、30から40個のアミノ酸を有するペプチドである。

40

## 【0044】

適切な小分子微小管標的化部分(例えば、 $R^2$ )は、マイタンシノイドのような細胞毒性化合物であり得、これは、正常組織に有害な影響を与える可能性があるため、全身に送達されると望ましくない副作用をもたらす可能性がある。小分子微小管標的化剤には、マイタンシノイド、アクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、ジスコデルモリド、ピンカアルカロイド、コルヒチン、コンプレタスタチン、ならびにそれらの誘導体及び類似体

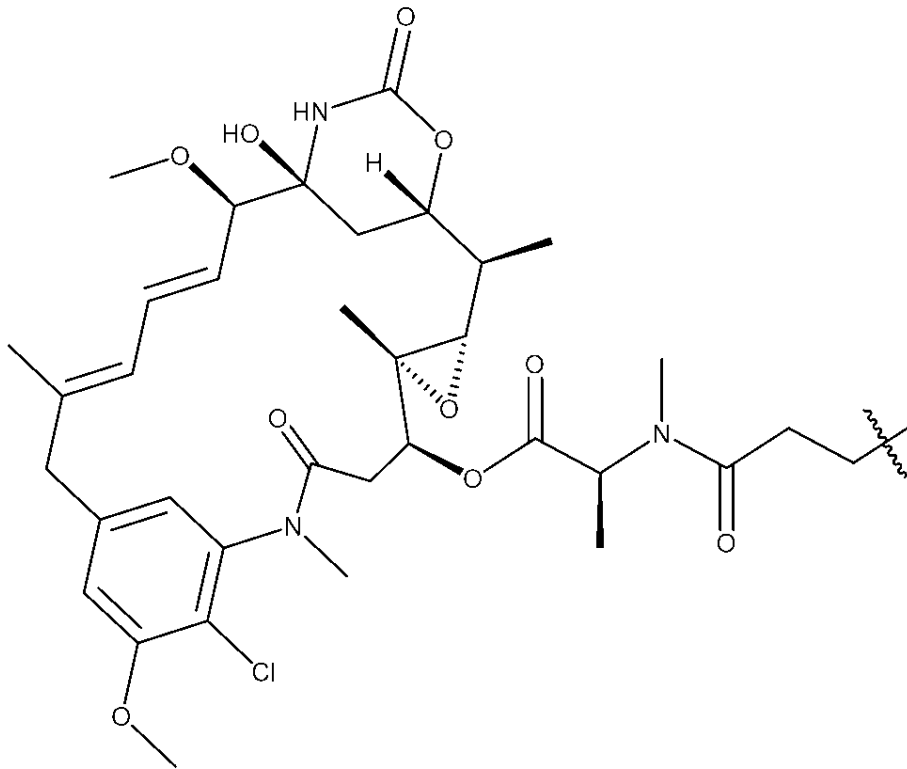
50

が含まれるが、これらに限定されない。微小管標的化剤は、Tangutur, A. D., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2017, 17(22): 2523 - 2537 に記載されている。微小管標的化剤には、マイタンシン (DM1) などのマイタンシノイドならびにその誘導体及び類似体も含まれ、これらは、Lopus, M, *Cancer Lett.*, 2011, 307(2): 113 - 118; 及び Widdison, W., *J. Med. Chem.* 2006, 49: 4392 - 4408 に記載されている。

【0045】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、次の基：

【化15】



である。

【0046】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、次の基：

10

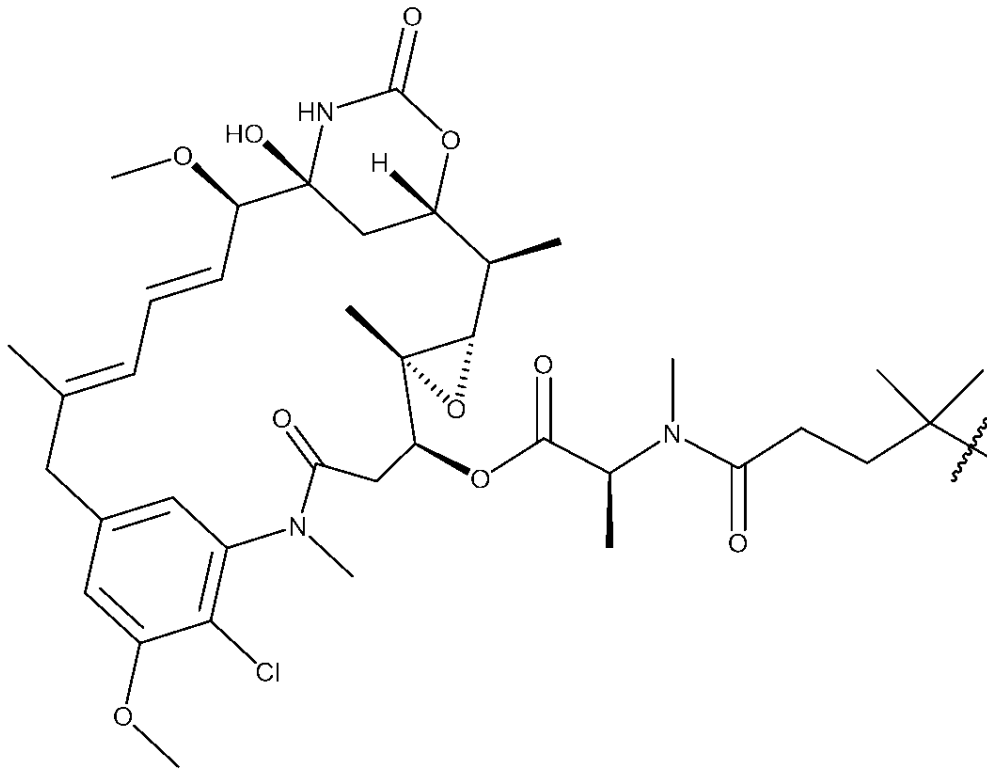
20

30

40

50

【化 1 6】



10

20

である。

【 0 0 4 7】

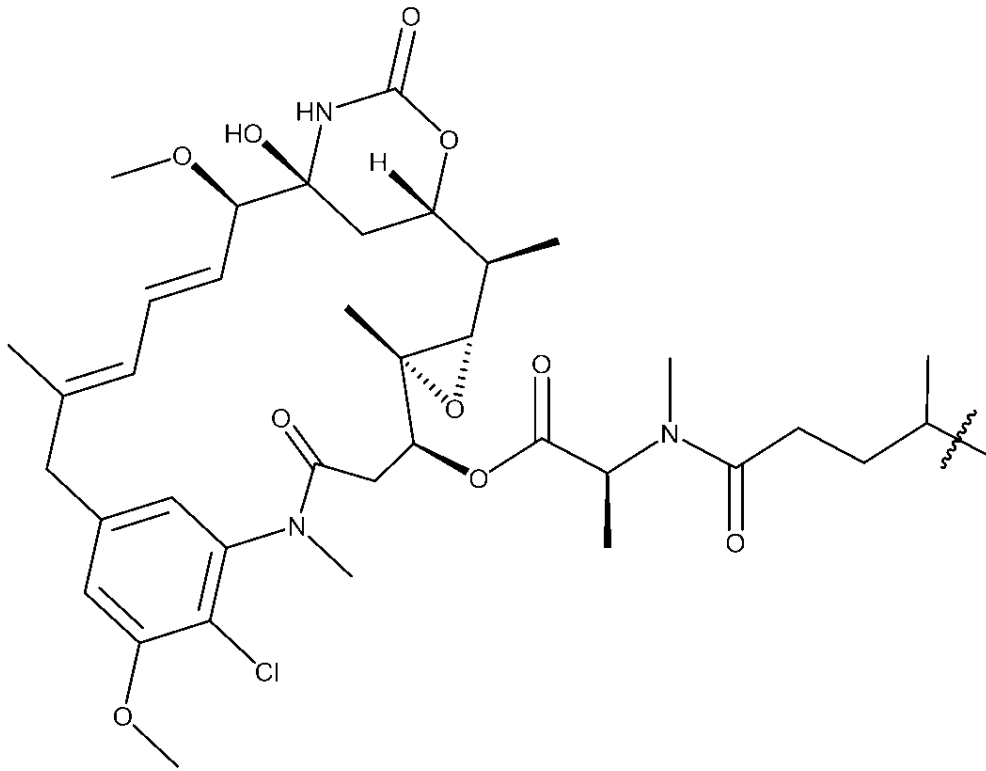
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、次の基：

30

40

50

【化17】



10

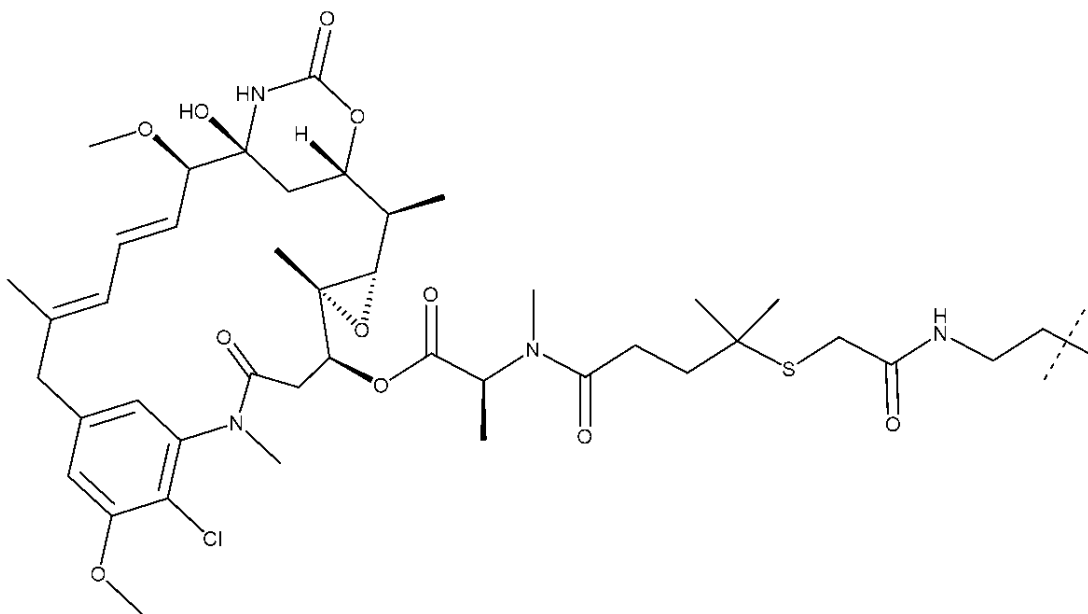
20

である。

【0048】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、次の基：

【化18】



30

40

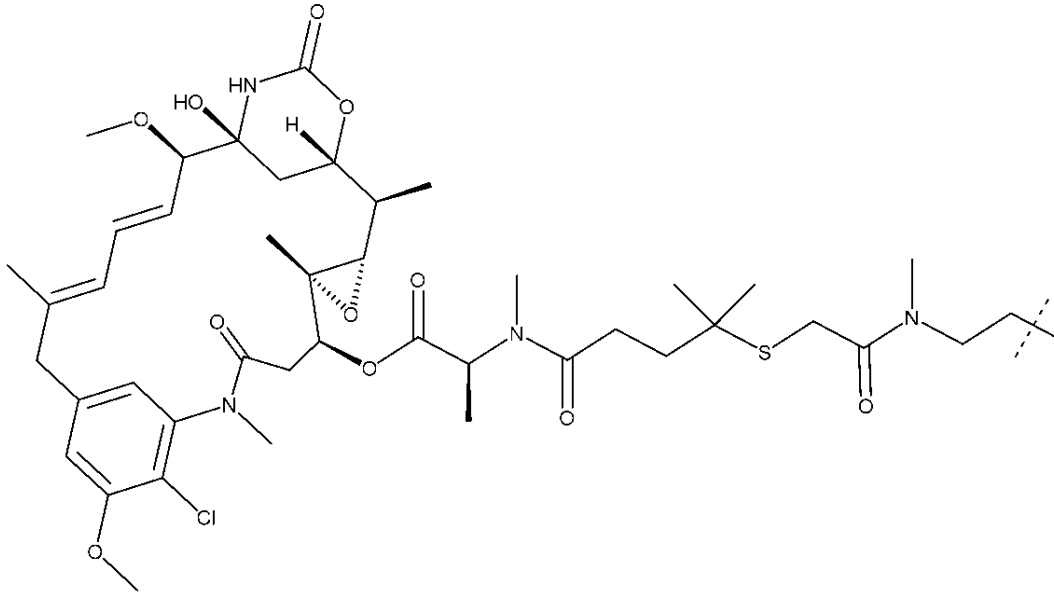
である。

50

【0049】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、次の基：

【化19】



10

20

である。

【0050】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ はマイタンシノイドである。いくつかの実施形態において、 $R^2$ はDM1またはDM4である。いくつかの実施形態において、 $R^2$ はDM1である。いくつかの実施形態において、 $R^2$ はDM4である。

【0051】

いくつかの実施形態において、Lは、 $R^1$ 及び $R^2$ を共有結合する連結部分であり、病組織の細胞内などの酸性または低酸素組織の近くで $R^2$ を含む部分を放出するように機能する。

30

【0052】

いくつかの実施形態において、Lは1から40、1から30、1から25、1から20、1から15、1から10、または1から5の鎖原子の鎖（炭素とヘテロ原子の両方を含む）であり、1から10の $R^9$ 置換基で置換されていてもよく、ここで、Lの1つ以上の鎖炭素原子を酸化してカルボニル（ $C=O$ ）を形成することができ、1つ以上のN及びS鎖原子は、それぞれ任意選択で酸化されて、アミノオキシド、スルホキシドまたはスルホニル基を形成することができ、ここで、

各 $R^9$ は、独立して、OH、CN、 $-COOH$ 、 $NH_2$ 、ハロ、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、フェニル、5～6員のヘテロアリール、4～6員のヘテロシクロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、及び $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択され、ここで、 $R^9$ の $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員のヘテロアリールは、それぞれハロ、OH、CN、 $-COOH$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルコキシ、フェニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリールまたは4～6員ヘテロシクロアルキルで置換され、及び

40

2つの $R^9$ 基は、それらが結合している鎖原子とともに、フェニル、5～6員のヘテロアリール、4～6員のヘテロシクロアルキル、または $C_{3-6}$ シクロアルキル環を形成できる

。

50

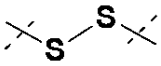
【0053】

いくつかの実施形態において、 $R^9$ は、独立して、OH、CN、 $-COOH$ 、 $NH_2$ 、ハロ、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)及び $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される。

【0054】

いくつかの実施形態では、Lは、次の基：

【化20】



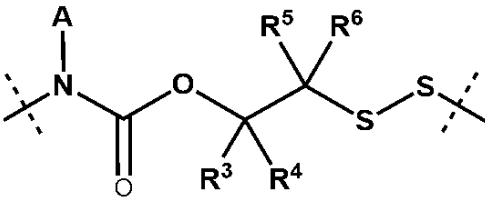
10

である。

【0055】

いくつかの実施形態において、Lは、次の基：

【化21】



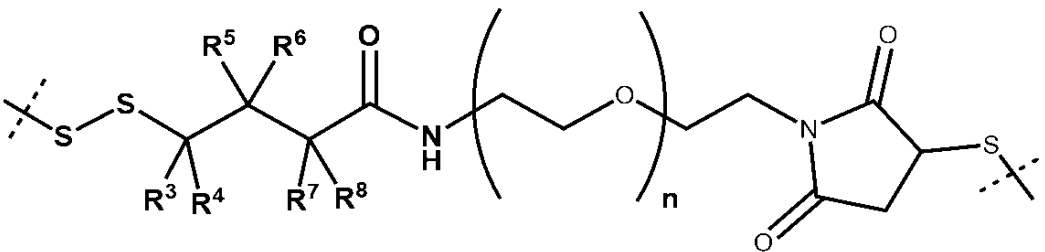
20

である。

【0056】

いくつかの実施形態において、Lは、次の基：

【化22】



30

である。

【0057】

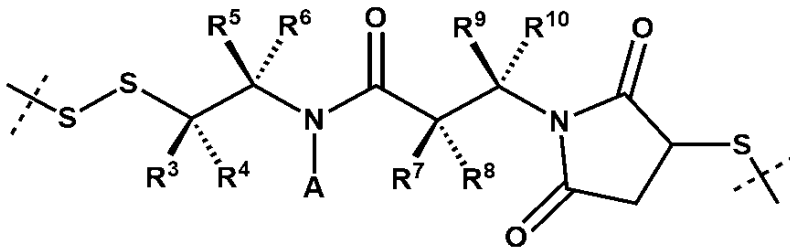
いくつかの実施形態において、 $n$ は0である。いくつかの実施形態において、 $n$ は1である。いくつかの実施形態において、 $n$ は2である。

【0058】

いくつかの実施形態において、Lは、次の基：

40

【化23】



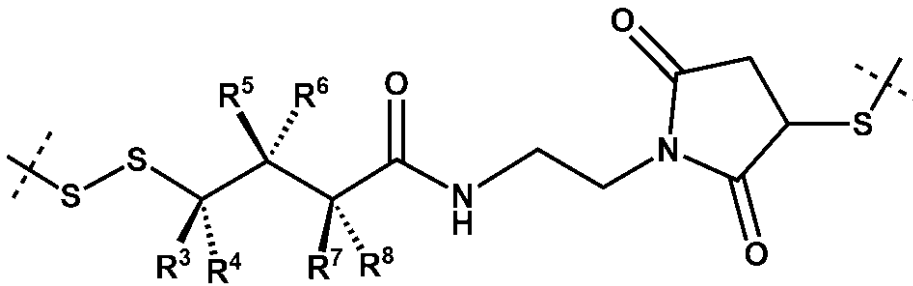
10

である。

【0059】

いくつかの実施形態において、Lは、次の基：

【化24】



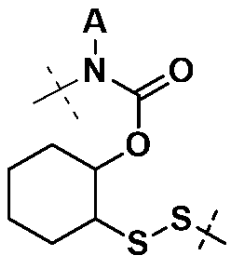
20

である。

【0060】

いくつかの実施形態において、Lは、次の基：

【化25】



30

である。

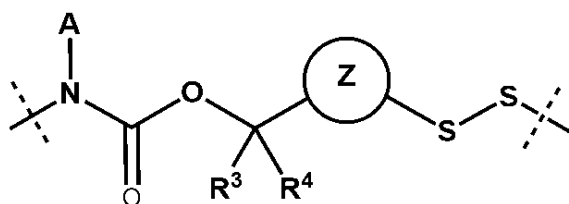
【0061】

いくつかの実施形態において、Lは、次の基：

40

50

## 【化 2 6】



10

である。

## 【0062】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ は、それぞれ独立して、H及び $C_{1-4}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ はそれぞれHである。

## 【0063】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 及び $R^4$ は、それぞれ独立して、H及び $C_{1-4}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 及び $R^4$ はそれぞれHである。

## 【0064】

いくつかの実施形態では、 $R^5$ 及び $R^6$ は、それぞれ独立して、H及び $C_{1-4}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^5$ 及び $R^6$ はそれぞれHである。

20

## 【0065】

いくつかの実施形態では、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それぞれ独立して、H及び $C_{1-4}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれHである。

## 【0066】

いくつかの実施形態では、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、それぞれ独立して、H及び $C_{1-4}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^9$ 及び $R^{10}$ はそれぞれHである。

## 【0067】

いくつかの実施形態において、AはHである。いくつかの実施形態において、Aは $C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態において、Aは $CH_3$ である。

30

## 【0068】

いくつかの実施形態において、Zは、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3の置換基で置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリールである。

## 【0069】

いくつかの実施形態において、Zは、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3の置換基で置換されていてもよいフェニルである。

40

## 【0070】

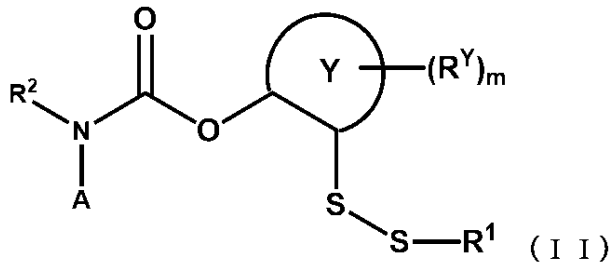
いくつかの実施形態において、Zはフェニルである。

## 【0071】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、式(II)：

50

## 【化 2 7】



10

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

$R^1$  はペプチドであり、

$R^2$  は、小分子微小管標的化部分であり、

A は、H または  $C_{1-4}$  アルキルであり、

環 Y は、単環式  $C_{5-7}$  シクロアルキル環または単環式 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル環であり、

各  $R^Y$  は独立して、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$  から選択され、

20

または 2 つの隣接する  $R^Y$  は、それらが結合している原子と共に、縮合単環式  $C_{5-7}$  シクロアルキル環、縮合単環式 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル環、縮合  $C_{6-10}$  アリール環、または縮合した 6 ~ 10 員のヘテロアリール環を形成し、それぞれが、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$  から独立して選択された 1、2、または 3 の置換基で置換されていてもよく、

$R^{a1}$ 、 $R^{b1}$ 、 $R^{c1}$ 、及び  $R^{d1}$  は、それぞれ独立して、H、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $C_{2-4}$  アルキニルから選択され、それぞれ、ハロ、OH、CN、及び  $NO_2$  から独立して選択された 1、2、または 3 の置換基で置換されていてもよく、及び

30

m は、0、1、2、または 3 である。

## 【0072】

式 ( I I ) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^1$  は、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、または配列番号 5 の配列を含むペプチドである。

## 【0073】

式 ( I I ) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^1$  は、Pv1、Pv2、Pv3、Pv4、または Pv5 である。

## 【0074】

式 ( I I ) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^1$  は、 $R^1$  のシステイン残基を介してコアに結合しており、式 I I のジスルフィド部分の硫黄原子の 1 つは、システイン残基から誘導されている。

40

## 【0075】

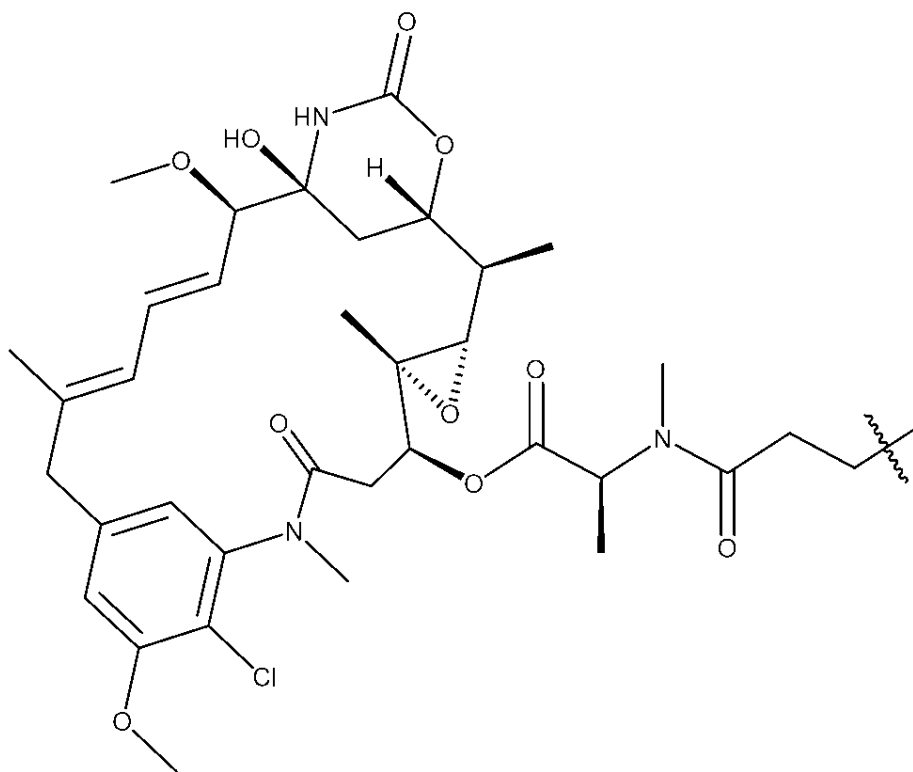
式 ( I I ) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^2$  は、マイタンシノイドである。式 ( I I ) のいくつかの実施形態において、 $R^2$  は、DM1 または DM4 である。式 ( I I ) のいくつかの実施形態において、 $R^2$  は DM1 である。式 ( I I ) のいくつかの実施形態において、 $R^2$  は DM4 である。

## 【0076】

式 ( I I ) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^2$  は、次の基：

50

【化 2 8】



10

20

である。

【 0 0 7 7】

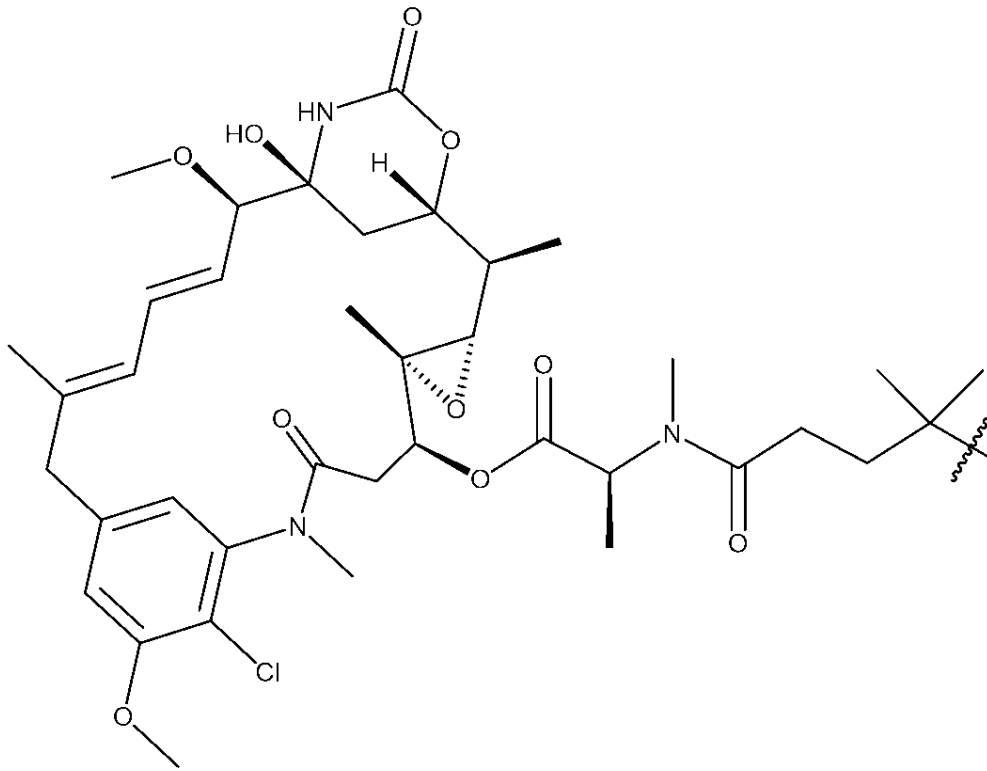
式 ( I I ) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^2$  は、次の基：

30

40

50

【化 2 9】



10

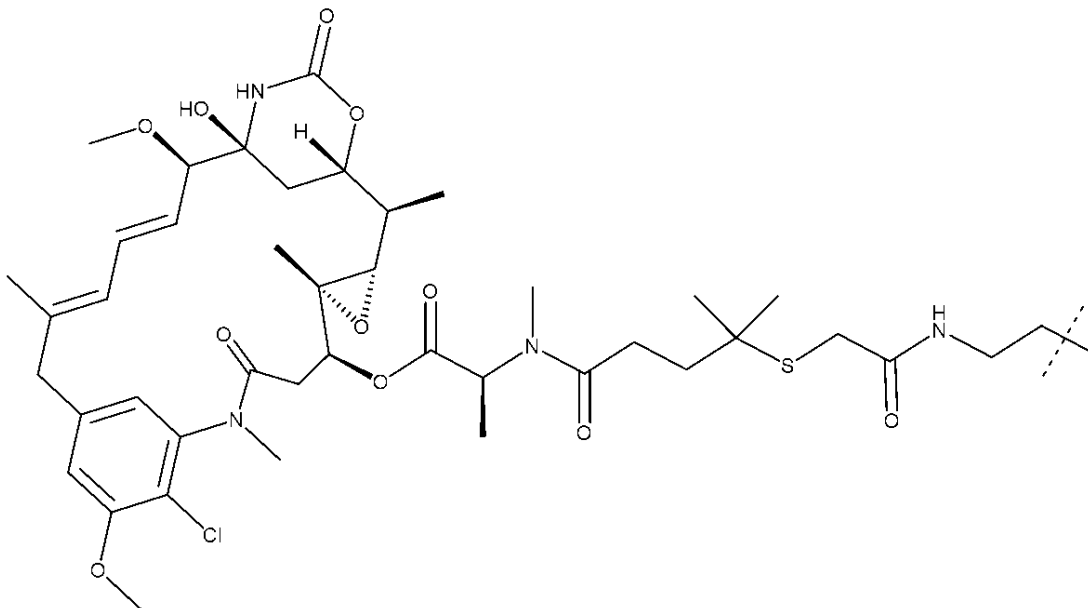
20

である。

【 0 0 7 8】

式 ( I I ) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^2$  は、次の基：

【化 3 0】



30

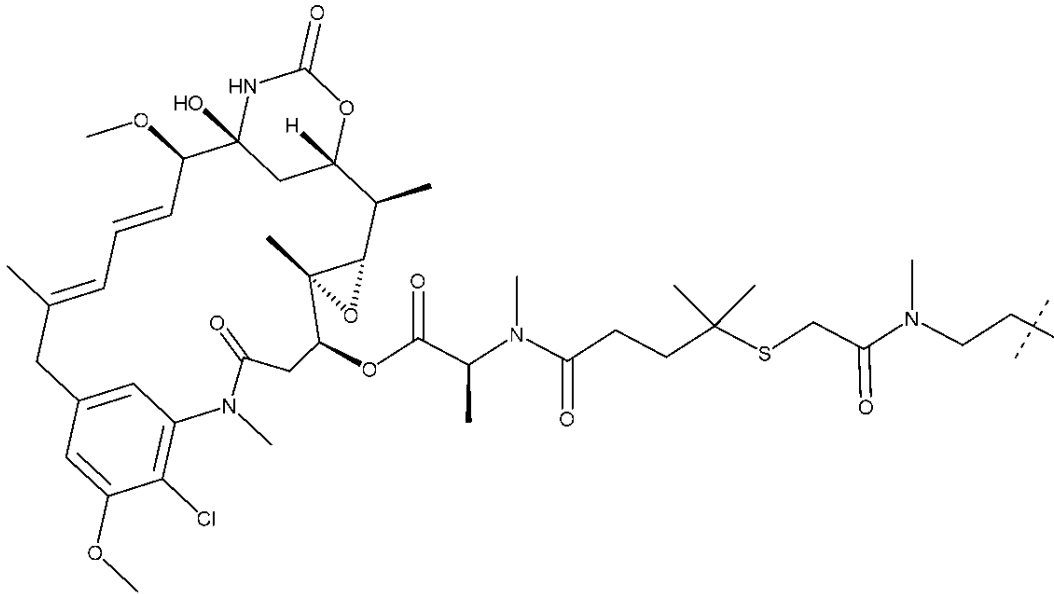
40

である。

【 0 0 7 9】

50

式(II)の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^2$ は、次の基：  
【化31】



10

20

である。

【0080】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態において、AはHである。式(II)の化合物のいくつかの実施形態において、Aは $C_{1-4}$ アルキルである。式(II)の化合物のいくつかの実施形態において、Aは $CH_3$ である。

【0081】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態において、環Yは、単環式 $C_{5-7}$ シクロアルキル環である。

【0082】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態では、環Yはシクロペンチル環である。

【0083】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態では、環Yはシクロヘキシル環である。

【0084】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態では、環Yはシクロヘプチル環である。

【0085】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態において、環Yは、単環式5~7員ヘテロシクロアルキル環である。

【0086】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態において、環Yは、5員ヘテロシクロアルキル環である。

【0087】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態において、環Yは、6員ヘテロシクロアルキル環である。

【0088】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態において、環Yは、7員ヘテロシクロアルキル環である。

【0089】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態において、2つの隣接する $R^Y$ は、それらが結合している原子と共に、縮合単環式 $C_{5-7}$ シクロアルキル環、縮合単環式5~7員ヘテ

30

40

50

ロシクロアルキル環、縮合 $C_{6-10}$ アリール環、または縮合した6~10員のヘテロアリール環を形成し、それぞれが、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択された1、2、または3の置換基で置換されていてもよい。

【0090】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態では、 $m$ は、0である。

【0091】

式(II)の化合物のいくつかの実施形態では、 $m$ は、1である。

10

【0092】

式(II)の化合物の他の実施形態では、 $m$ は、2である。

【0093】

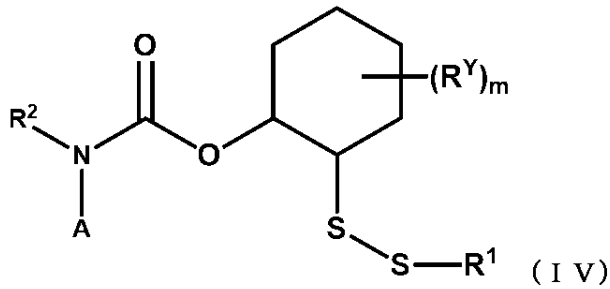
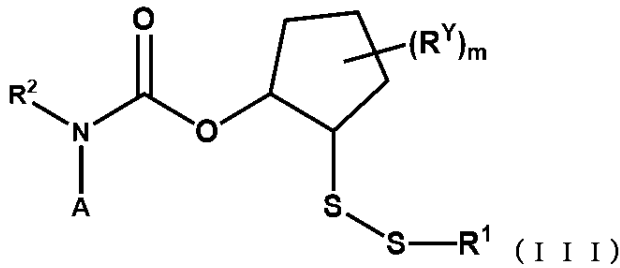
式(II)の化合物の他の実施形態では、 $m$ は、3である。

【0094】

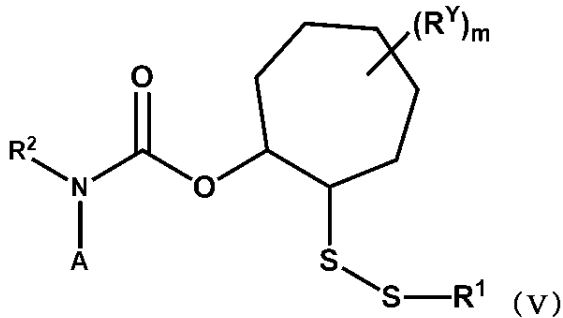
いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、式(III)、式(IV)、または式(V)

【化32】

20



30



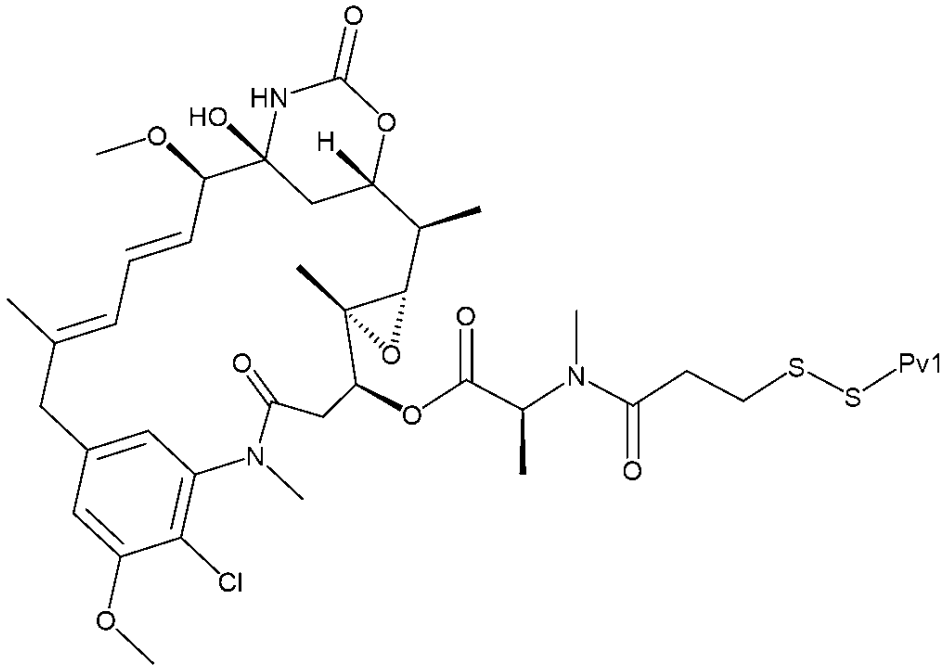
40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^Y$ 、 $A$ 、及び $m$ は、式(II)についての上記の実施形態のいずれかと同様に定義される。

【0095】

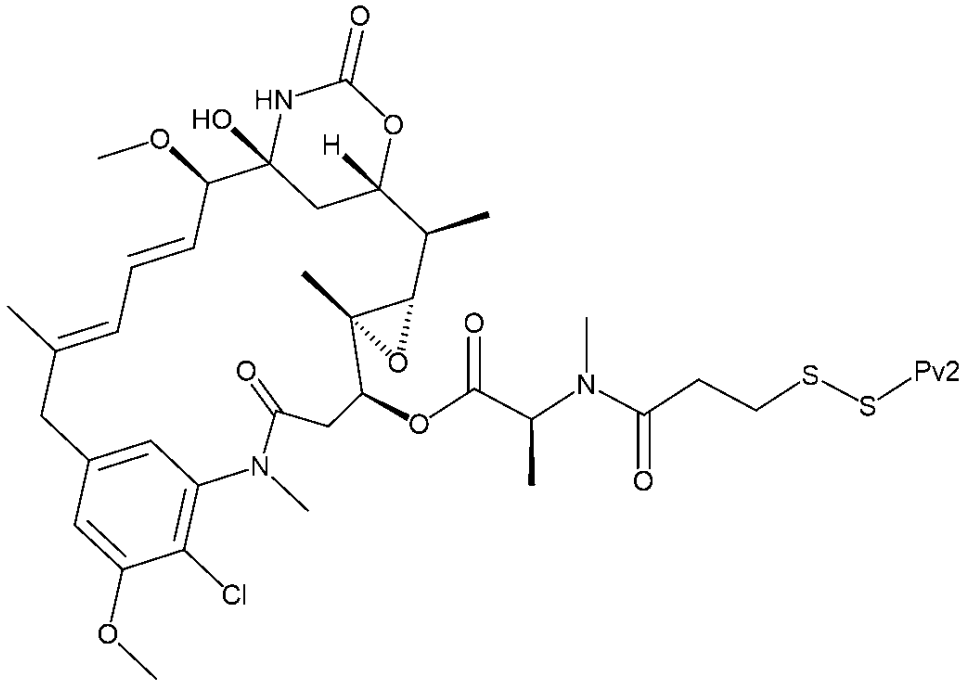
50

いくつかの実施形態では、式 ( I ) の化合物は、  
【化 3 3 - 1】



10

20

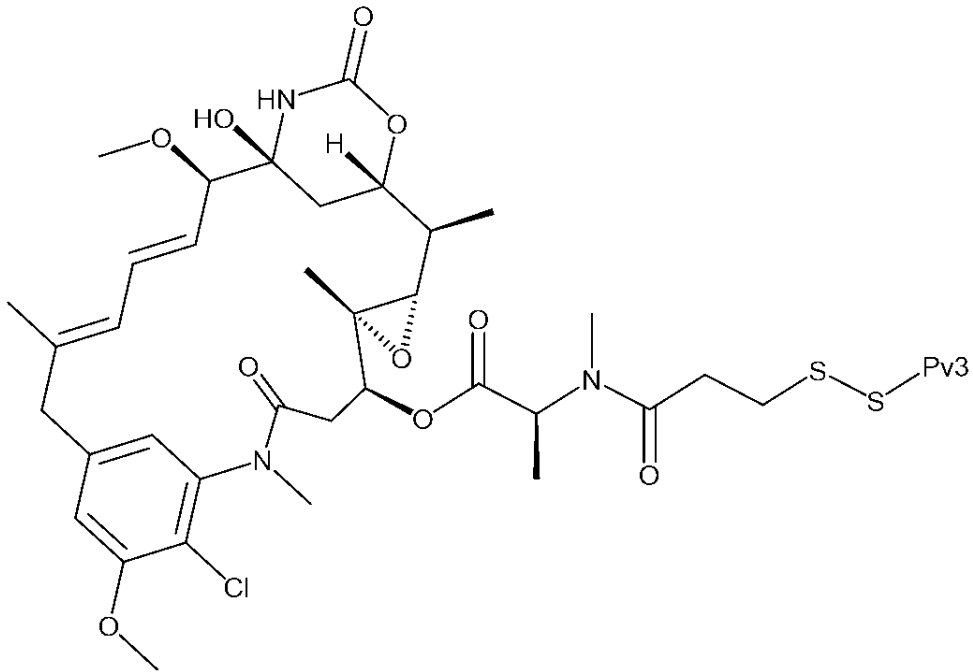


30

40

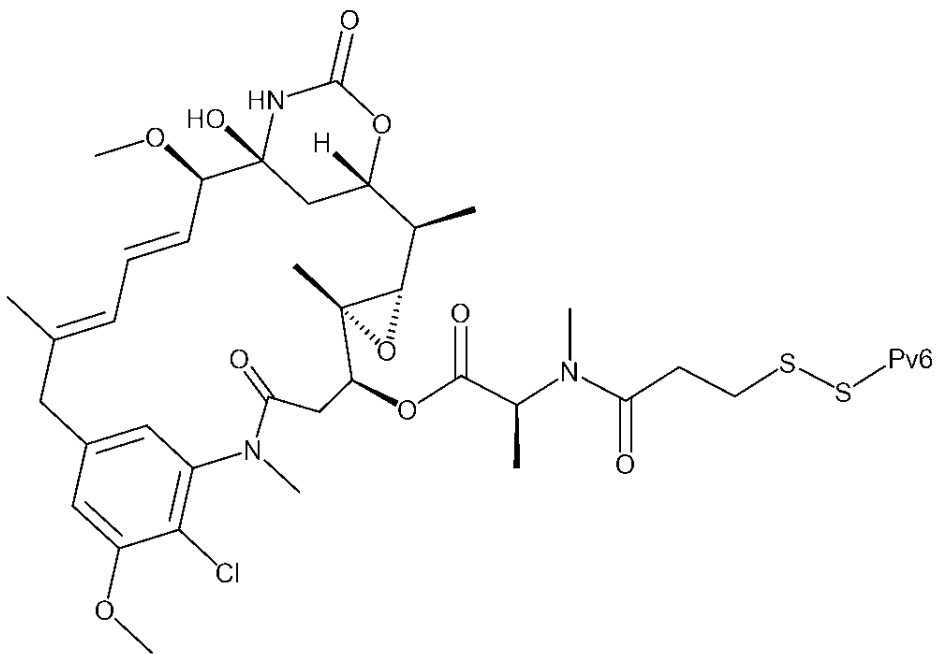
50

## 【化 3 3 - 2】



10

20

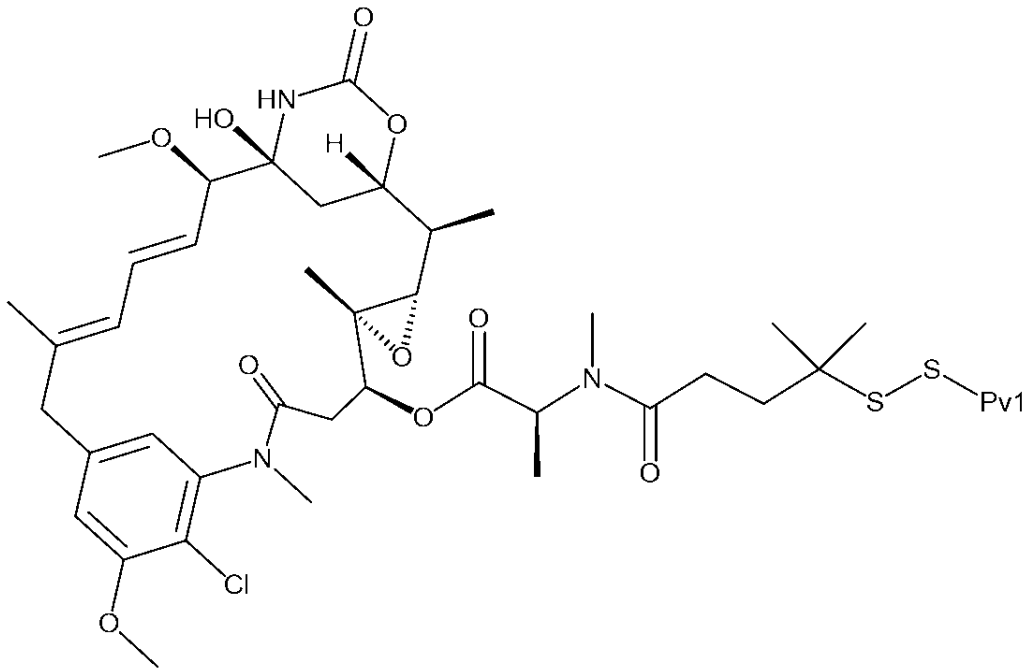


30

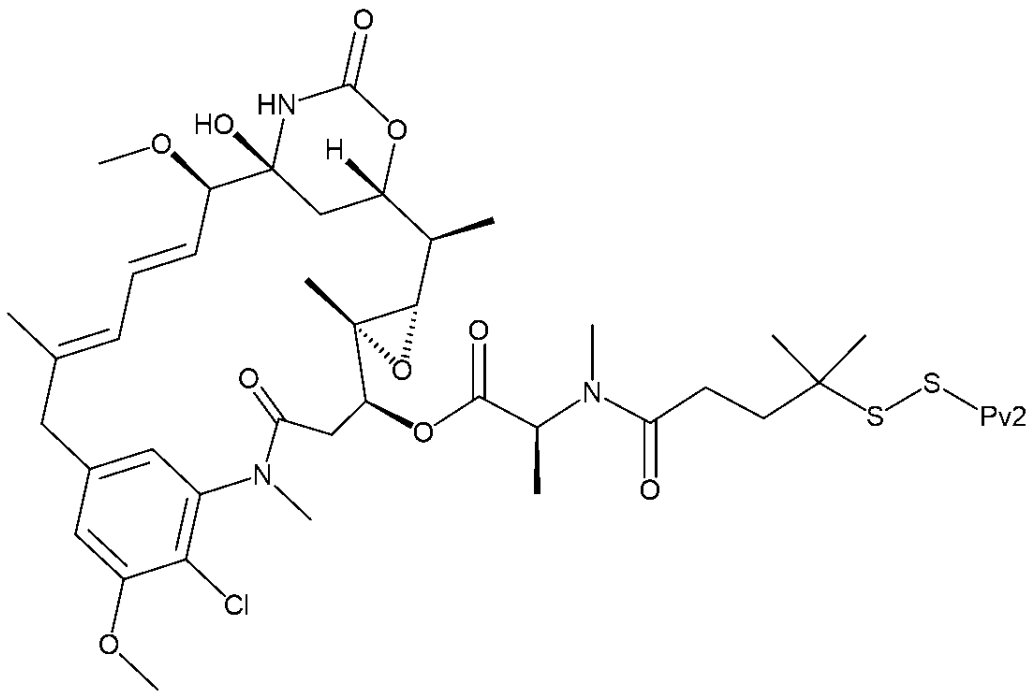
40

50

【化 3 3 - 3】



10



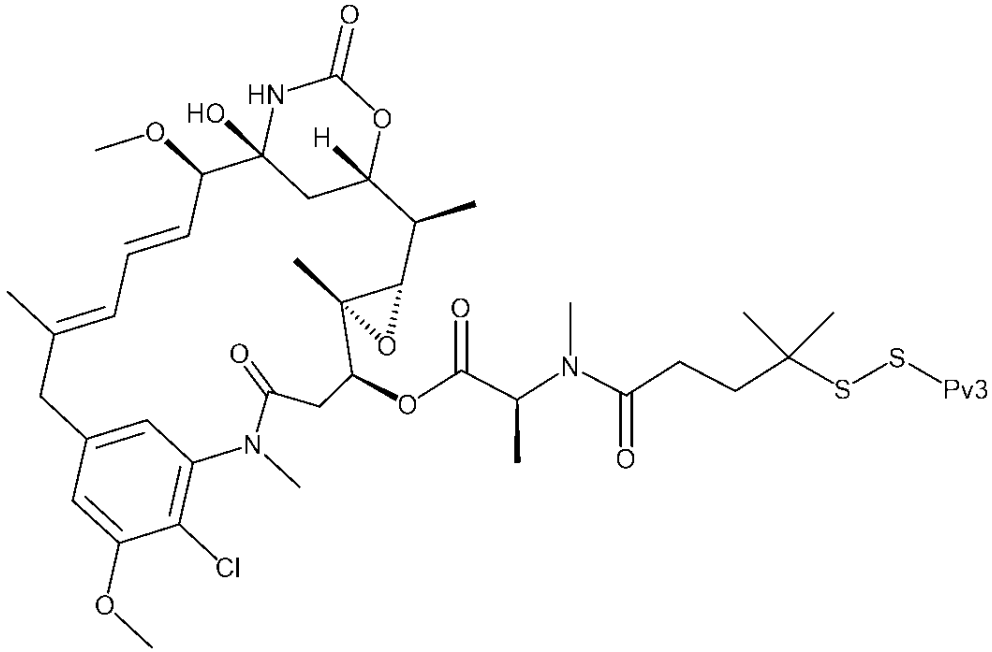
20

30

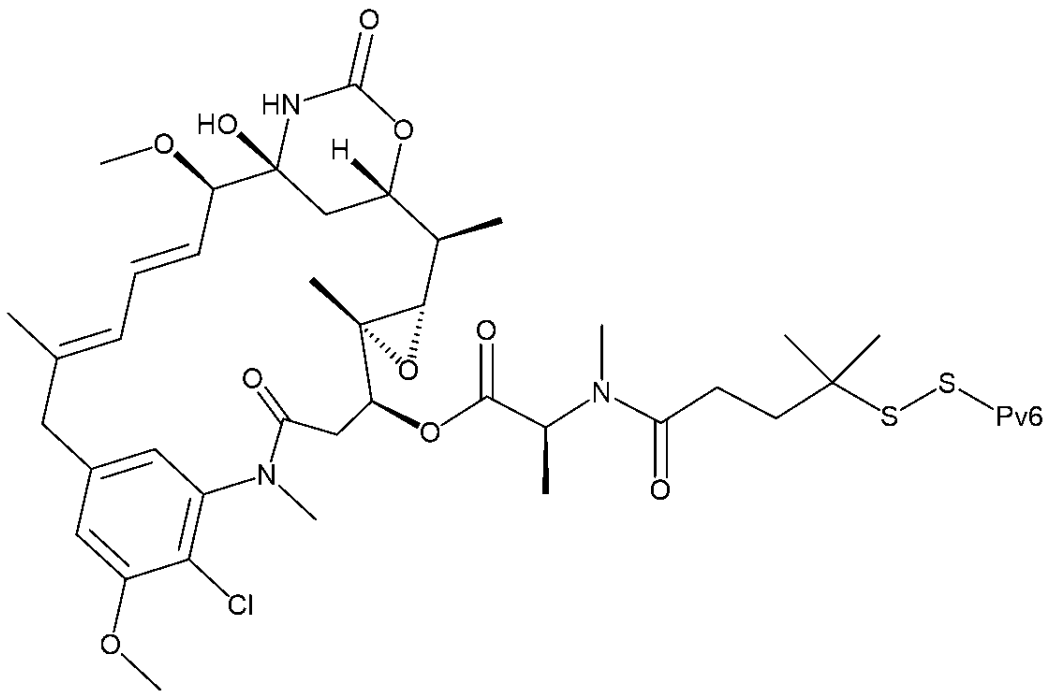
40

50

【化 3 3 - 4】



10



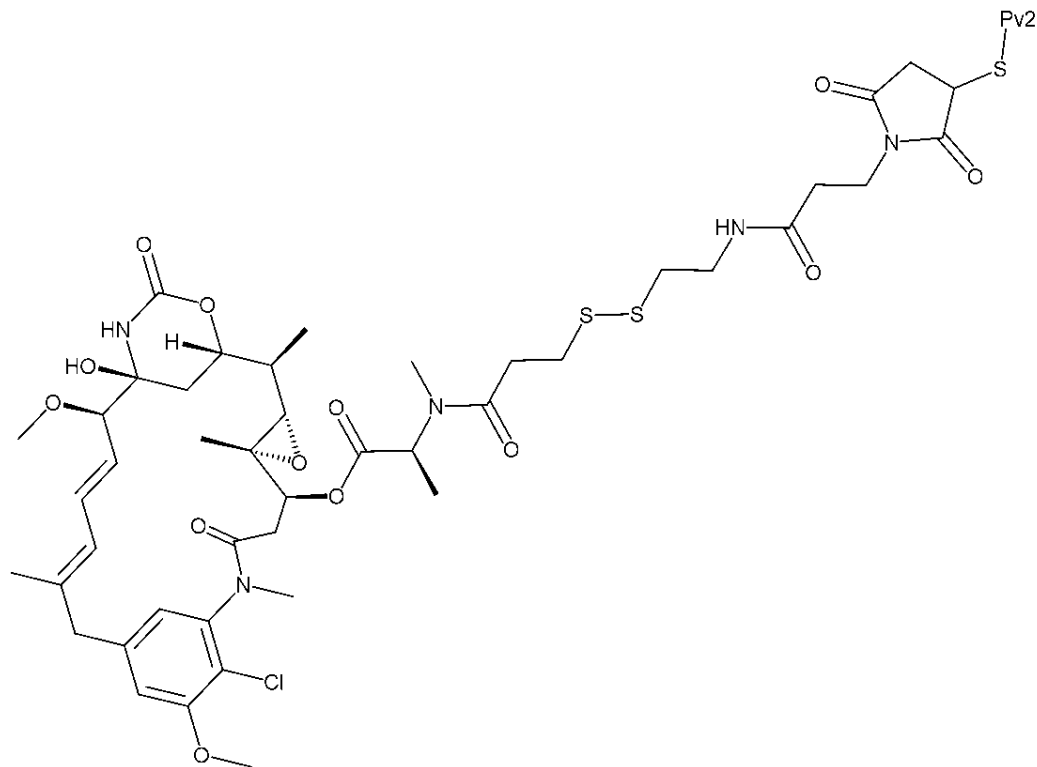
20

30

40

50

【化 3 3 - 5】



10

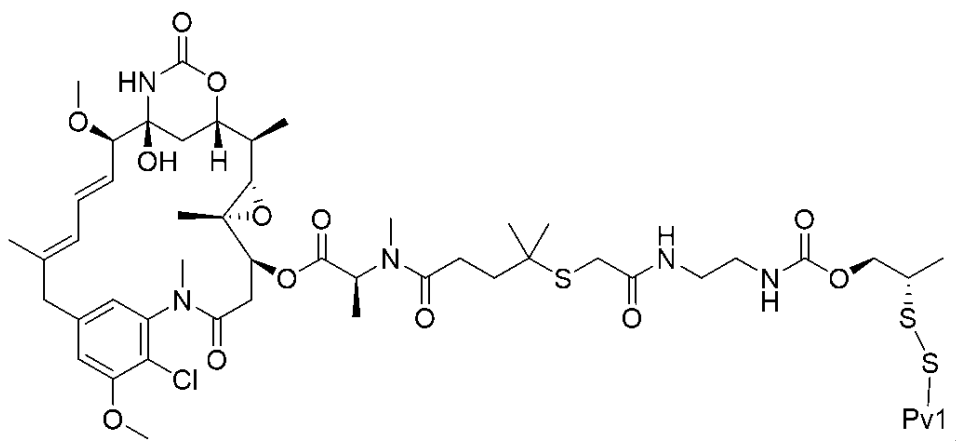
20

から選択され、  
または前述のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【 0 0 9 6】

いくつかの実施形態では、式 ( I ) の化合物は、

【化 3 4 - 1】

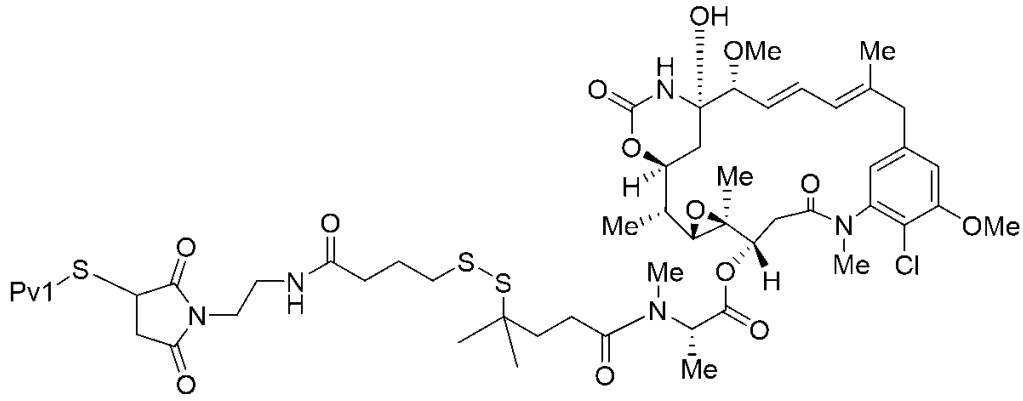


30

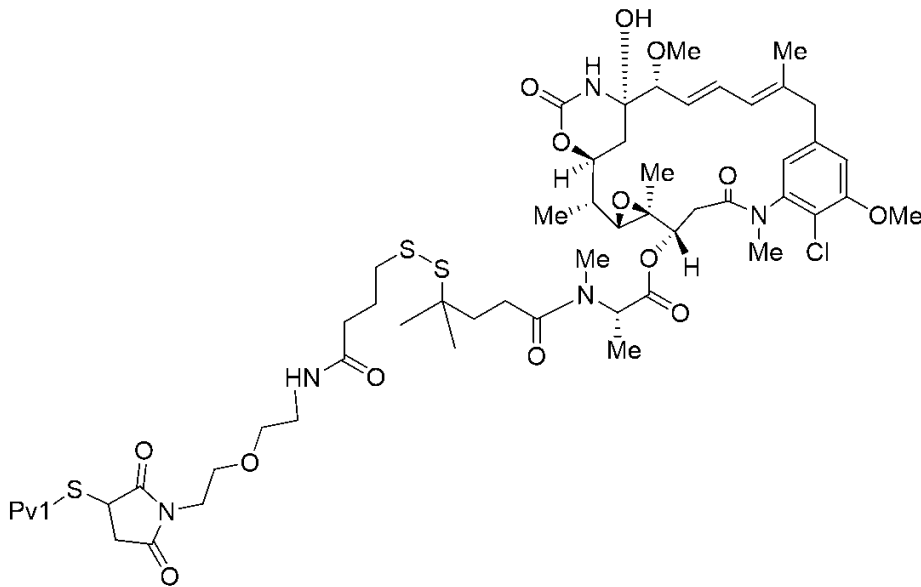
40

50

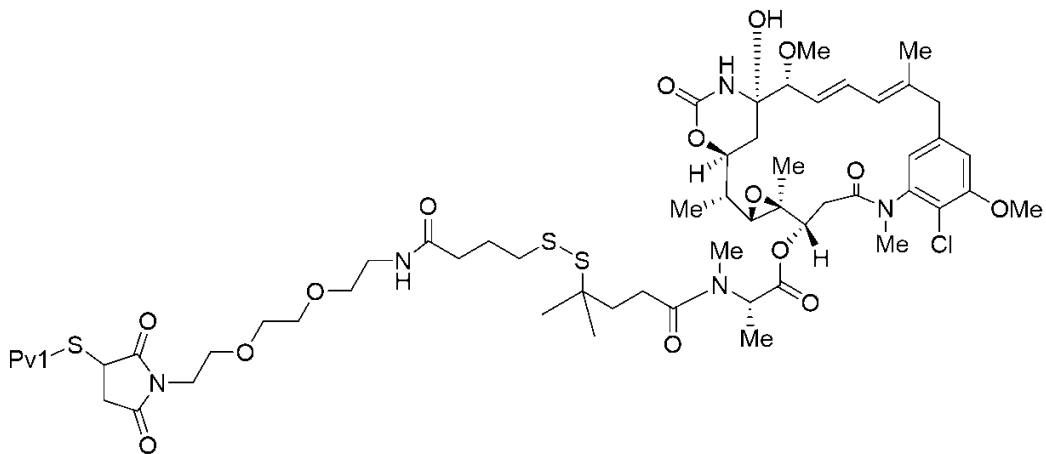
## 【化 3 4 - 2】



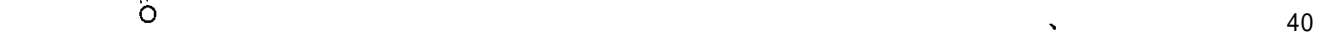
10



20



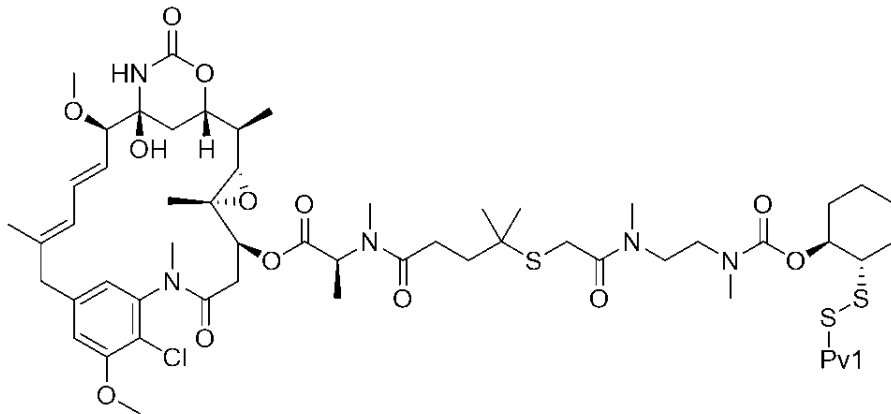
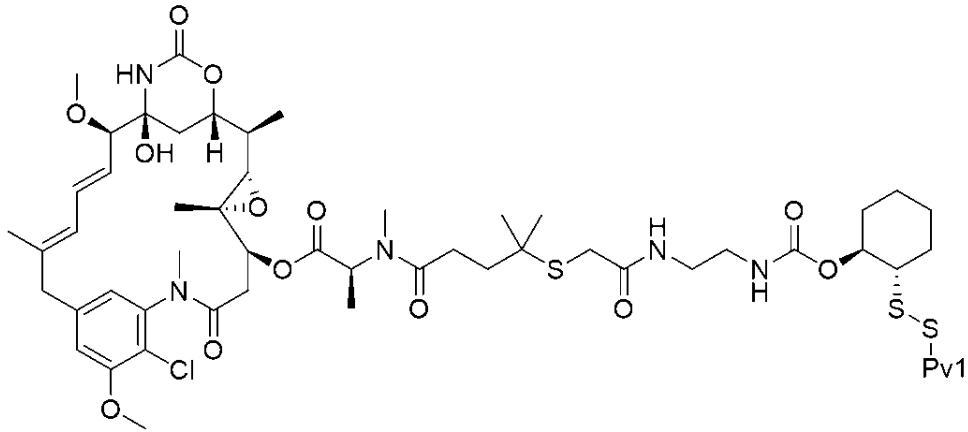
30



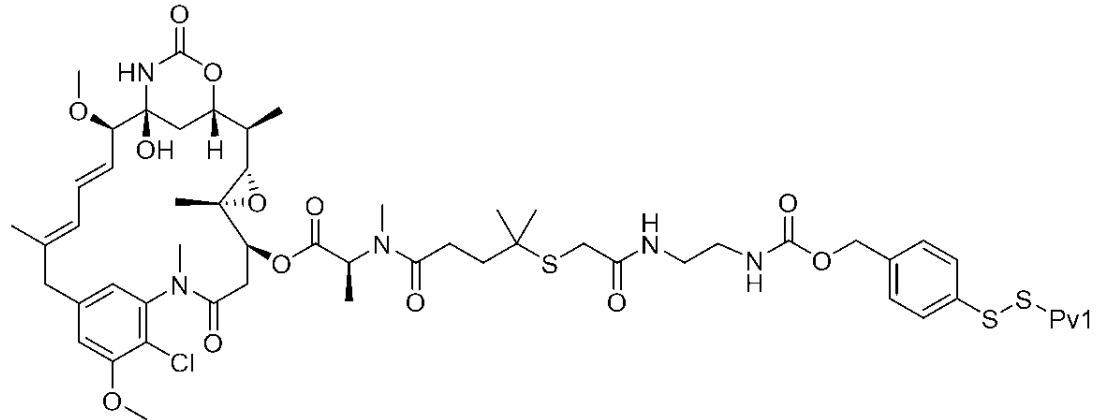
40

50

## 【化 3 4 - 3】



、及び



から選択され、  
 または前述のいずれかの薬学的に許容される塩である。

## 【 0 0 9 7】

いくつかの実施形態において、本明細書中提供されるのは、式 ( I - A )

10

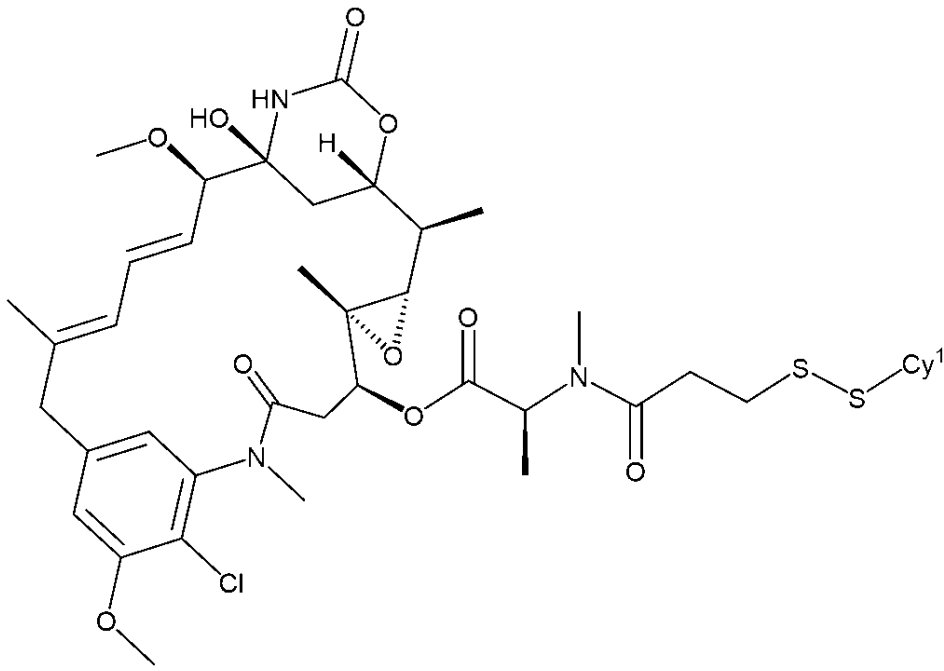
20

30

40

50

## 【化35】



10

20

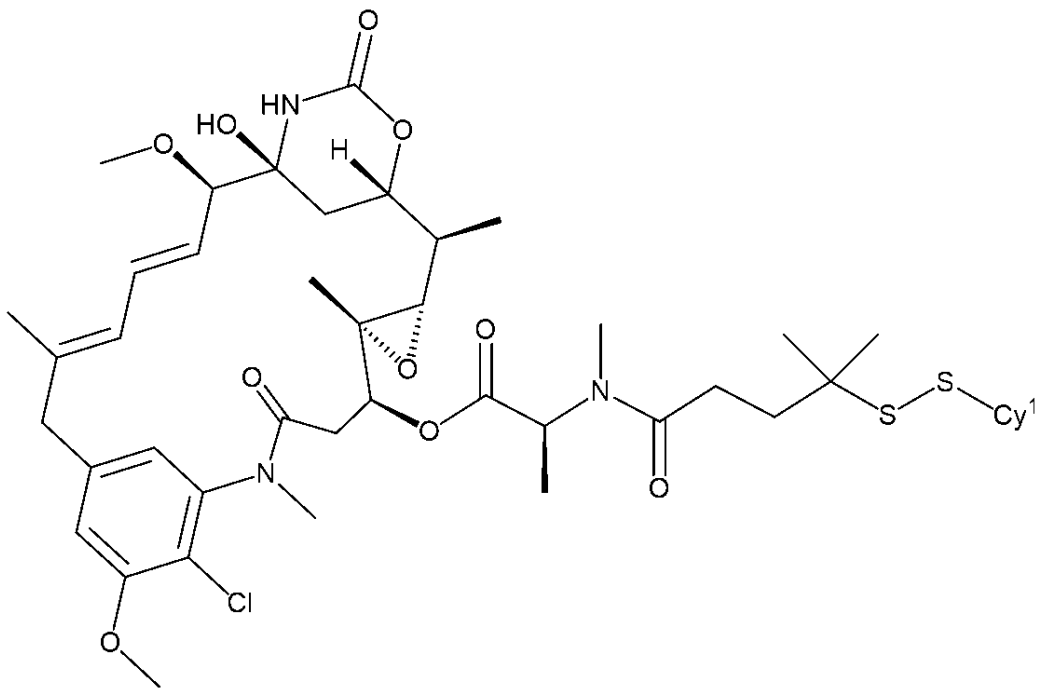
(I-A)

を有する化合物またはその塩であり、式中、Cy<sup>1</sup>は、C<sub>6</sub>-<sub>10</sub>アリールまたは5~10員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、Cy<sup>1</sup>はピリジルである。

## 【0098】

いくつかの実施形態において、本明細書中提供されるのは、式(I-B)

## 【化36】



30

40

(I-B)

50

を有する化合物またはその塩であり、式中、 $Cy^1$ は、 $C_{6-10}$ アリールまたは5～10員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 $Cy^1$ はピリジルである。

## 【0099】

本発明の分子は、例えば、フルオロフォア、放射性同位元素などのプローブでタグ付けすることができる。いくつかの実施形態では、プローブは、LICORなどの蛍光プローブである。蛍光プローブは、光励起（例えば、フルオロフォア）時に光を再放出することができる任意の部分を含むことができる。

## 【0100】

アミノ酸は、次のようにIUPACの略語：アラニン（Ala；A）、アルギニン（Arg；R）、アスパラギン（Asn；N）、アスパラギン酸（Asp；D）、システイン（Cys；C）、グルタミン（Gln；Q）、グルタミン酸（Glu；E）、グリシン（Gly；G）、ヒスチジン（His；H）、イソロイシン（Ile；I）、ロイシン（Leu；L）、リジン（Lys；K）、メチオニン（Met；M）、フェニルアラニン（Phe；F）、プロリン（Pro；P）、セリン（Ser；S）、スレオニン（Thr；T）、トリプトファン（Trp；W）、チロシン（Tyr；Y）、バリン（ヴァル；V）で表される。

10

## 【0101】

「Pv1」という用語は、配列番号1のペプチドであるADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCGを意味する。

## 【0102】

「Pv2」という用語は、配列番号2のペプチドであるAEQNPIYWARADWLFTTPLLLLDLALLVDADECGを意味する。

20

## 【0103】

「Pv3」という用語は、配列番号3のペプチドであるADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECGを意味する。

## 【0104】

「Pv4」という用語は、配列番号4のペプチドであるAc-AAEQNPIYWARADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCGを意味する。

## 【0105】

「Pv5」という用語は、配列番号5のペプチドであるAAEQNPIYWARADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCを意味する。「Pv6」という用語は、配列番号6のペプチドであるAAEQNPIYWARADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCGを意味する。本発明の化合物において、ペプチド $R^1$ は、システイン部分によってジスルフィドリンカーに結合している。

30

## 【0106】

「酸性及び/または低酸素マントル」という用語は、7.0より低く、好ましくは6.5より低いpHを有する、問題の病組織における細胞の環境を指す。酸性または低酸素性マントルは、より好ましくは約5.5のpHを有し、最も好ましくは約5.0のpHを有する。式(I)の化合物は、pH依存的に酸性及び/または低酸素性マントルを有する細胞膜を横切って挿入して $R^2L$ を細胞に挿入し、その後、リンカーのジスルフィド結合が切断されて遊離 $R^2L$ （または $R^2L^*$ 、ここで、 $L^*$ は劣化の産物である）を送達する。式(I)の化合物はpH依存性であるので、それらは、細胞を取り巻く酸性または低酸素性マントルの存在下でのみ細胞膜に優先的に挿入し、酸性または低酸素性マントルを有しない「正常な」細胞の細胞膜には挿入しない。

40

## 【0107】

ペプチド $R^1$ 、または細胞膜を横切るペプチド $R^1$ もしくは本発明の化合物の挿入の様式を指すために本明細書で使用される「pH感受性」または「pH依存性」という用語は、ペプチドが、中性pHでの膜脂質二重層よりも酸性または低酸素性マントルを有する細胞膜脂質二重層に対してより高い親和性を有することを意味する。したがって、本発明の化合物は、細胞膜脂質二重層が酸性または低酸素性マントル（「病的」細胞）を有する場

50

合、細胞膜を介して優先的に挿入して、 $R^2L$ を細胞の内部に挿入する（したがって、上記のように $R^2H$ を送達する）が、マントル（細胞膜脂質二重層の環境）が酸性または低酸素性（「正常な」細胞）ではない場合、細胞膜を介して挿入されない。この優先的な挿入は、ペプチド $R^7$ が、膜の挿入を容易にするらせん構造を形成する結果として達成されると考えられている。

【0108】

「小分子微小管標的化部分」という用語は、微小管に結合する化学基を指す。小分子微小管標的化部分は、微小管の活性を阻害する化合物に由来する基であり得る。例えば、小分子微小管標的化部分は、微小管の動的安定性を抑制し得る。いくつかの実施形態において、小分子微小管標的化部分は、約100～1500、約100～800、約500～1000、約600～1000、約100～500、約700～900、または約250～500の分子量(Da)を有する。

10

【0109】

明確にするために、別個の実施形態の文脈において説明される本発明のある特徴を、単一の実施形態において組み合わせで提供することもできることが更に理解される（一方でこれらの実施形態は、多重従属形態で記述されるかのように組み合わせられることが意図される）。逆に、簡潔にするために、単一の実施形態の文脈において説明される本発明の様々な特徴を、別々に、または任意の好適な部分組み合わせで提供することもできる。したがって、式(I)の化合物の実施形態として記載される特徴は、任意の適切な組み合わせで組み合わせることができると考えられる。

20

【0110】

本明細書の様々な場所で、化合物の特定の特徴が群または範囲で開示されている。このような開示が、このような群及び範囲のメンバーのそれぞれ1つ1つの個別の部分的組み合わせを含むことが具体的に意図される。例えば、「 $C_{1-6}$ アルキル」という用語は、メチル、エチル、 $C_3$ アルキル、 $C_4$ アルキル、 $C_5$ アルキル及び $C_6$ アルキルを個別に（限定されないが）開示することを特に意図している。

【0111】

「 $n$ 員」という用語は、 $n$ が整数であり、典型的には、環形成原子の数が $n$ である部分における環形成原子の数を表す。例えば、ピペリジニルは6員のヘテロシクロアルキル環の例であり、ピラゾリルは5員のヘテロアリール環の例であり、ピリジルは6員のヘテロアリール環の例であり、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレンは10員のシクロアルキル基の例である。

30

【0112】

本明細書の様々な場所で、二価の連結基を定義する変数を記載することがある。各連結置換基が、連結置換基の順方向及び逆方向の両方の形態を含むことが特に意図されている。例えば、 $-NR(CR'R''R''')-$ は、 $-NR(CR'R''R''')-$ と $-(CR'R''R''')NR-$ との両方を含み、各形態を個別に開示することを意図している。構造に連結基が必要な場合、その基のためにリストされているMarkush変数は連結基であると理解される。例えば、構造が連結基を必要とし、その変数のMarkush基定義が「アルキル」または「アリール」をリストしている場合、「アルキル」または「アリール」は、それぞれ連結アルキレン基またはアリーレン基を表すことが理解される。

40

【0113】

「置換された」という用語は、原子または原子の群が、別の群に結合した「置換基」として水素を正式に置き換えることを意味する。「置換された」という用語は、別段の記載がない限り、任意のレベルの置換、例えば、そのような置換が許可される場合、一置換、二置換、三置換、四置換、または五置換を指す。置換基は独立して選択され、置換は化学的にアクセス可能な任意の位置にあり得る。所与の原子での置換は原子価によって制限されることを理解されたい。所与の原子での置換は、化学的に安定な分子をもたらすことを理解されたい。「置換されていてよい」という句は、非置換または置換されたものを意味する。「置換された」という用語は、水素原子が除去され、置換基によって置き換えら

50

れることを意味する。単一の二価置換基、例えば、オキソは、2つの水素原子を置き換えることができる。

【0114】

「 $C_{n-m}$ 」という用語は、端点を含む範囲を示し、ここで、 $n$ 及び $m$ は整数であり、炭素の数を示す。例としては、 $C_{1-4}$ 、 $C_{1-6}$ などが挙げられる。

【0115】

単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる「アルキル」という用語は、直鎖または分岐状であり得る飽和炭化水素基を指す。「 $C_{n-m}$ アルキル」という用語は、 $n$ から $m$ 個の炭素原子を有するアルキル基を指す。アルキル基は、正式には、化合物の残りの部分へのアルキル基の結合点で置き換えられた1つのC-H結合を持つアルカンに対応する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1~6個の炭素原子、1~4個の炭素原子、1~3個の炭素原子、または1~2個の炭素原子を含有する。アルキル部分の例としては、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、tert-ブチル、イソブチル、sec-ブチルなどの化学基、2-メチル-1-ブチル、 $n$ -ペンチル、3-ペンチル、 $n$ -ヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピルなどのより高次の同族体が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0116】

単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる「アルケニル」という用語は、1つ以上の二重炭素-炭素結合を有するアルキル基に対応する直鎖または分岐炭化水素基を指す。アルケニル基は、正式には、化合物の残りの部分へのアルケニル基の結合点で置き換えられた1つのC-H結合を持つアルケンに対応する。「 $C_{n-m}$ アルケニル」という用語は、 $n$ から $m$ 個の炭素を有するアルケニル基を指す。いくつかの実施形態において、アルケニル部分は、2から6、2から4、または2から3個の炭素原子を含む。例示的なアルケニル基は、エテニル、 $n$ -プロペニル、イソプロペニル、 $n$ -ブテニル、sec-ブテニルなどを含むが、これらに限定されない。

20

【0117】

単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる「アルキニル」という用語は、1つ以上の三重炭素-炭素結合を有するアルキル基に対応する直鎖または分岐炭化水素基を指す。アルキニル基は、正式には、化合物の残りの部分へのアルキル基の結合点で置き換えられた1つのC-H結合を持つアルキンに対応する。「 $C_{n-m}$ アルキニル」という用語は、 $n$ から $m$ 個の炭素を有するアルキニル基を指す。アルキニル基の例として、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イルなどを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルキニル部分は、2から6、2から4、または2から3個の炭素原子を含む。

30

【0118】

単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる「アルキレン」という用語は、二価のアルキル結合基を指す。アルキレン基は、正式には、化合物の残りの部分へのアルキレン基の結合点で置き換えられた2つのC-H結合を持つアルカンに対応する。「 $C_{n-m}$ アルキレン」という用語は、 $n$ から $m$ 個の炭素原子を有するアルキレン基を指す。アルキレン基の例としては、エタン-1,2-ジイル、エタン-1,1-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、プロパン-1,2-ジイル、プロパン-1,1-ジイル、ブタン-1,4-ジイル、ブタン-1,3-ジイル、ブタン-1,2-ジイル、2-メチル-プロパン-1,3-ジイルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0119】

「アミノ」という用語は、式-NH<sub>2</sub>の基を指す。

【0120】

「カルボニル」という用語は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用され、-C(=O)-基を指し、これはC(O)と書くこともできる。

【0121】

「シアノ」または「ニトリル」という用語は、式-CNの基を指し、これは-CNと

50

書くこともできる。

【0122】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用され、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨードを指す。いくつかの実施形態では、「ハロ」は、F、Cl、またはBrから選択されるハロゲン原子を指す。いくつかの実施形態では、ハロ基はFである。

【0123】

本明細書で使用される「ハロアルキル」という用語は、1つ以上の水素原子がハロゲン原子で置き換えられているアルキル基を指す。「 $C_n - m$ ハロアルキル」という用語は、 $n$ から $m$ 個の炭素原子を有し、少なくとも1から $\{2(n - m) + 1\}$ までのハロゲン原子を有する $C_n - m$ アルキル基を指し、これらは同じでも異なってもよい。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はフルオロ原子である。いくつかの実施形態では、ハロアルキル基は、1~6個または1~4個の炭素原子を有する。ハロアルキル基の例としては、 $CF_3$ 、 $C_2F_5$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $CCl_3$ 、 $CHCl_2$ 、 $C_2Cl_5$ などが挙げられる。いくつかの実施形態では、ハロアルキル基は、フルオロアルキル基である。

10

【0124】

単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる「ハロアルコキシ」という用語は、式-O-ハロアルキルの基を指し、このアルキル基は、上記で定義された通りである。「 $C_n - m$ ハロアルコキシ」という用語は、ハロアルコキシ基を指し、そのハロアルキル基は、 $n$ から $m$ 個の炭素を有する。ハロアルコキシ基の例として、トリフルオロメトキシなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、ハロアルコキシ基は、1~6個、1~4個、または1~3個の炭素原子を有する。

20

【0125】

「オキシ」という用語は、二価の置換基としての酸素原子を指し、炭素に結合するとカルボニル基を形成するか、またはヘテロ原子に結合してスルホキシドもしくはスルホン基、もしくはN-オキシド基を形成する。いくつかの実施形態において、複素環式基は、1つまたは2つのオキシ(=O)置換基によって置換されていてもよい。

【0126】

環形成N原子に関する「酸化された」という用語は、環形成N-オキシドを指す。

【0127】

環形成S原子に関する「酸化された」という用語は、環形成スルホニルまたは環形成スルフィニルを指す。

30

【0128】

「芳香族」という用語は、1つ以上の多価不飽和環を含み、芳香族の特徴を有する(すなわち、 $(4n + 2)$ 非局在化( $\pi$ )電子を有し、 $n$ は、整数である)、炭素環または複素環を指す。

【0129】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「アリール」という用語は、単環式または多環式(例えば、2つの縮合環を有する)であり得る芳香族炭化水素基を指す。「 $C_n - m$ アリール」という用語は、 $n$ から $m$ 個の環炭素原子を有するアリール基を指す。アリール基には、例えば、フェニル、ナフチルなどが含まれる。いくつかの実施形態において、アリール基は、6から約10個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アリール基は、6個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アリール基は、10個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アリール基はフェニルである。

40

【0130】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」という用語は、単環式、または硫黄、酸素及び窒素から選択される少なくとも1つのヘテロ原子環員を有する多環式芳香族複素環を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール環は、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール部分における任

50

意の環形成 N は、N - オキシドであり得る。いくつかの実施形態において、ヘテロアリアル環は、炭素原子と、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子環員とを含む 5 ~ 14 個の環原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアリアル環は、炭素原子と、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子環員とを含む 5 ~ 10 個の環原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアリアル環は、5 ~ 6 個の環原子と、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される 1 または 2 個のヘテロ原子環員とを有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアリアルは、5 員または 6 員のヘテロアリアル環である。他の実施形態では、ヘテロアリアルは、8 員、9 員、または 10 員の縮合二環式ヘテロアリアル環である。

【0131】

5 員ヘテロアリアル環は、5 つの環原子を有するヘテロアリアル基であり、1 つ以上（例えば、1、2 または 3）の環原子が、N、O 及び S から独立して選択される。

【0132】

6 員ヘテロアリアル環は、6 つの環原子を有するヘテロアリアル基であり、1 つ以上（例えば、1、2 または 3）の環原子が、N、O 及び S から独立して選択される。

【0133】

「シクロアルキル」という用語は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用され、環化アルキル及びアルケニル基を含む非芳香族炭化水素環系（単環式、二環式または多環式）を指す。「 $C_n - m$ シクロアルキル」という用語は、 $n$  から  $m$  個の環員炭素原子を有するシクロアルキルを指す。シクロアルキル基は、単環式または多環式（例えば、2、3、または 4 個の縮合環を有する）基及び多環式を含み得る。シクロアルキル基は、3、4、5、6、または 7 個の環形成炭素（ $C_{3-7}$ ）を有することができる。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3 から 6 個の環員、3 から 5 個の環員、または 3 から 4 個の環員を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は単環式である。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は単環式または二環式である。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、 $C_{3-6}$  単環式シクロアルキル基である。シクロアルキル基の環形成炭素原子は、オキソまたはスルフィド基を形成するために任意選択で酸化されることができる。シクロアルキル基には、シクロアルキルイデンも含まれる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。シクロアルキルの定義には、ベンゾ、またはシクロペンタンやシクロヘキサンなどのチエニル誘導体など、シクロアルキル環に縮合した（すなわち、それと共有結合を有する）1 つ以上の芳香族環を有する部分も含まれる。縮合芳香環を含むシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して結合することができる。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

【0134】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「ヘテロシクロアルキル」という用語は、非芳香族環または環系を指し、これは、必要に応じて、環構造の一部として 1 つまたは複数のアルケニレン基を含み得、窒素、硫黄、酸素、及びリンから独立して選択された少なくとも 1 つのヘテロ原子環員を有し、4 ~ 10 個の環員、4 ~ 7 個の環員、または 4 ~ 6 個の環員を有する。「ヘテロシクロアルキル」という用語には、単環式の 4、5、6、及び 7 員のヘテロシクロアルキル基が含まれる。ヘテロシクロアルキル基は、単環式または二環式（例えば、2 つの縮合または架橋環を有する）またはスピロ環式環系を含むことができる。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する単環式基である。ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子及びヘテロ原子は、必要に応じて酸化されて、オキソもしくはスルフィド基を形成でき、または他の酸化された結合（例えば、 $C(O)$ 、 $S(O)$ 、 $C(S)$  または  $S(O)_2$ 、N - オキシドなど）もしくは窒素原子を四級化す

10

20

30

40

50

ることができる。ヘテロシクロアルキル基は、環形成炭素原子または環形成ヘテロ原子を介して結合することができる。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、0から3個の二重結合を含む。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、0から2個の二重結合を含む。ヘテロシクロアルキルの定義には、ベンゾ、またはピペリジン、モルホリン、アゼピンなどのチエニル誘導体など、ヘテロシクロアルキル環に縮合した（すなわち、それと共有結合を有する）1つ以上の芳香族環を有する部分も含まれる。縮合芳香環を含むヘテロシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して結合することができる。ヘテロシクロアルキル基の例としては、2-ピロリジニル、モルホリニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びピペラジニルが挙げられる。

10

**【0135】**

特定の場所では、定義または実施形態は、特定の環（例えば、アゼチジン環、ピリジン環など）を指す。特に明記しない限り、これらの環は、原子の原子価を超えない限り、任意の環員に結合することができる。例えば、アゼチジン環は環の任意の位置に結合することができるが、アゼチジン-3-イル環は3位に結合する。

**【0136】**

本明細書に記載の化合物は、非対称であり得る（例えば、1つ以上の立体中心を有する）。エナンチオマーやジアステレオマーなどのすべての立体異性体は、特に明記されていない限り意図されている。非対称に置換された炭素原子を含有する本発明の化合物は、光学的活性形態、またはラセミ形態で単離され得る。ラセミ混合物の分解または立体選択的合成などによって、光学的に不活性な出発物質から光学的に活性な形態を調製する方法が当技術分野で知られている。オレフィン、C=N二重結合等の多くの幾何異性体もまた、本明細書に記載される化合物中に存在することができ、すべてのそのような安定した異性体が本発明において企図される。本発明の化合物のシス及びトランス幾何異性体が説明され、異性体の混合として、または分離された異性形態として単離され得る。

20

**【0137】**

化合物のラセミ混合物の分解は、当技術分野で知られている多くの方法のいずれかによって実施することができる。1つの方法は、光学活性な塩形成有機酸であるキラル分解酸を使用する部分再結晶を含む。部分再結晶化方法のための好適な分解剤は、例えば、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、または -カンファースルホン酸などの様々な光学活性カンファースルホン酸のD形態及びL形態などの光学活性酸である。部分結晶化法に好適なその他の分解剤としては、 -メチルベンジルアミン、2-フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N-メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1,2-ジアミノシクロヘキサンなどの立体異性的に純粋な形態（例えば、S及びR形態、またはジアステレオマー的に純粋な形態）を含む。

30

**【0138】**

ラセミ混合物の分解はまた、光学活性分解剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）で充填したカラム上の溶出によって実行され得る。好適な溶出溶媒組成物は、当業者によって決定され得る。

40

**【0139】**

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、(R)配置を有する。他の実施形態では、化合物は(S)配置を有する。複数のキラル中心を有する化合物では、特に明記しない限り、化合物中の各キラル中心は独立して(R)または(S)であり得る。

**【0140】**

本発明の化合物はまた、互変異性型を含む。互変異性型は、プロトンの同時移動とともに、隣接する二重結合との単結合の交換から生じる。互変異性型には、同じ実験式と総電荷を持つ異性体のプロトン化状態であるプロトトロピック互変異性体が含まれる。互変異性体の例としては、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、エナミン-イミン対、及び環状形態が挙げられ、ここで、プロトンは、例えば、1H-及

50

び3H-イミダゾール、1H-、H2-及び4H-1,2,4-トリアゾール、1H-及び2H-イソインドール、ならびに1H-及び2H-ピラゾールなど、複素環系の2つの以上の位置を占有し得る。互変異性型は、平衡状態にあるか、適切な置換によって1つの形態に立体的に固定されている可能性がある。

#### 【0141】

本明細書の化合物はまた、中間体または最終化合物中で発生する原子のすべての同位体を含み得る。同位体は、同じ原子番号であるが、異なる質量数を有する原子を含む。例えば、水素の同位体は、トリチウム及び重水素を含む。本発明の化合物の1個以上の構成原子は、天然または非天然存在度の原子の同位体で交換または置換され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも1個の重水素原子を含む。例えば、本開示の化合物における1つ以上の水素原子を、重水素で置き換えるか、または置換してもよい。いくつかの実施形態では、化合物は、2個以上の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12個の重水素原子を含む。有機化合物に同位体を含めるための合成方法は、当技術分野で知られている (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。同位体標識された化合物は、NMR分光法、代謝実験、及び/またはアッセイなどの様々な研究で使用できる。

#### 【0142】

重水素などのより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性の結果として生じるある特定の治療利益、例えば、インピボでの半減期の増加または必要な投与量の減少をもたらす可能性があり、したがって、場合によっては、好ましい場合がある。(A. Keres et al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xue et al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312)。

#### 【0143】

本明細書で使用される「化合物」という用語は、描写された構造のすべての立体異性体、幾何異性体、互変異性体及び同位体を含むことを意味する。この用語はまた、それらがどのように調製されるかに関係なく、例えば、合成的に、生物学的プロセス(例えば、代謝または酵素変換)、またはそれらの組み合わせによって調製されるかに関係なく、本発明の化合物を指すことを意味する。

#### 【0144】

本明細書に記載されるすべての化合物及びその薬学的に許容される塩は、水及び溶媒(例えば、水和物及び溶媒和物)などの他の物質と共に見出され得るか、または単離され得る。固体状態であるとき、本明細書に記載される化合物及びその塩は、様々な形態で発生し得、例えば、水和物を含む溶媒和物の形態をとり得る。化合物は、多形または溶媒和物などの任意の固体形態であり得るので、特に明記しない限り、本明細書における化合物及びその塩への言及は、化合物の任意の固体形態を包含すると理解されるべきである。

#### 【0145】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物またはその塩は、実質的に単離される。「実質的に単離される」とは、化合物が、それが形成または検出された環境から少なくとも部分的にまたは実質的に分離されることを意味する。部分的な分離は、例えば、本発明の化合物が豊富な組成物を含み得る。実質的な分離は、少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重

10

20

30

40

50

量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99重量%の本発明の化合物またはその塩を含有する組成物を含み得る。

【0146】

本明細書で用いられる「薬学的に許容される」という語句は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症のないヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適した、安全な医学的判断の範囲内にあり、妥当な利益/リスク比に見合う、化合物、材料、組成物及び/または剤形を指す。

【0147】

本明細書で使用される「周囲温度」及び「室温」という表現は、当技術分野で理解されており、一般に、反応が行われる部屋の温度とほぼ同じ温度、例えば、約20 から約30 の温度である反応温度を指す。

10

【0148】

本発明の化合物はまた、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩を含む。「薬学的に許容される塩」という用語は、親化合物が既存の酸または塩基部分とその塩の形態に変換することによって修飾される、開示された化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の無機または有機酸性塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成された親化合物の非毒性の塩が含まれる。本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、水中または有機溶媒中、あるいは2つの混合物中の化学量論量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製することができる。一般に、エーテル、酢酸エチル、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールまたはブタノール）またはアセトニトリル（MeCN）のような非水性媒体が好ましい。適切な塩のリストはRemington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup> Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 and in Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002) 30

20

30

【0149】

合成

その塩を含む本発明の化合物は、既知の有機合成技術を使用して調製することができ、以下のスキームのような多くの可能な合成経路のいずれかに従って合成することができる。

【0150】

本明細書の化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒中で実行され得る。好適な溶媒は、反応が実行される温度、すなわち、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度の範囲に及び得る温度において、出発物質（反応物質）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であり得る。所定の反応は、1つの溶媒または1つを上回る溶媒の混合物中で実行され得る。特定の反応ステップに応じて、その特定の反応ステップに好適な溶媒が当業者によって選択され得る。

40

【0151】

本発明の化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を伴い得る。保護及び脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定することができる。保護基の化学的性質は、例えば、Kocienski, Protecting Groups, (Thieme, 2007); Robertson, Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., March's Advanced Organic 50

50

Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6<sup>th</sup> Ed. (Wiley, 2007); Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," J. Chem. Educ., 1997, 74(11), 1297; 及び Wuts et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., (Wiley, 2006) に記載されている。

## 【0152】

反応は、当技術分野で知られている任意の適切な方法に従って監視することができる。例えば、生成物形成は、核磁気共鳴分光法（例えば、 $^1\text{H}$  または  $^{13}\text{C}$ ）、赤外分光法、分光光度法（例えば、UV-可視）、質量分析などの分光手段、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）や薄層クロマトグラフィー（TLC）などのクロマトグラフィー法によって監視することができる。

10

## 【0153】

以下のスキームは、本発明の化合物を調製することに関連する一般的なガイダンスを提供する。当業者は、スキームに示される調製が、本発明の様々な化合物を調製するための有機化学の一般的な知識を使用して修正または最適化され得ることを理解するであろう。

## 【0154】

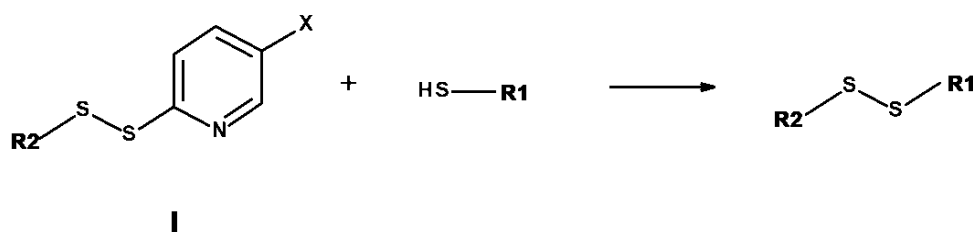
式(I)の化合物は、例えば、以下のスキームに図示されるようなプロセスを使用して調製され得る。

## 【0155】

スキーム1：直接コンジュゲートの合成

20

## 【化37】



30

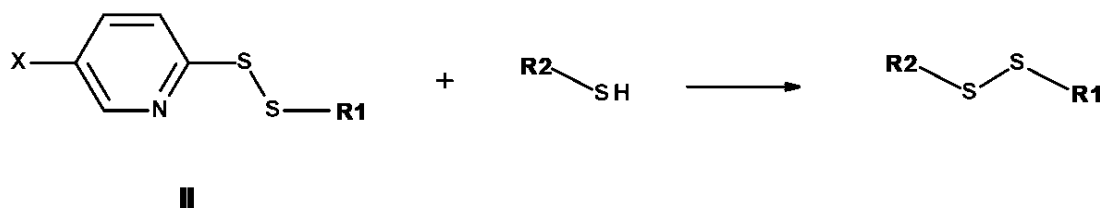
DM1またはDM4などの固有のチオール( $\text{R}^2\text{-SH}$ )を含む小分子微小管標的化合物は、ピリジジスルフィド(ここで、Xは、例えば、H、ハロなどである)の形成によって活性化することができ、これは、ジスルフィド交換反応でチオール含有 $\text{R}^1$ ペプチドで置換されて目的のコンジュゲートを得ることができる。ここで、 $-\text{S}-\text{S}-$ は結合部分Lである。

## 【0156】

スキーム2：直接コンジュゲートの合成

## 【化38】

40



あるいは、固有のチオールを有する $\text{R}^1$ ペプチドは、ジスルフィド交換反応においてチ

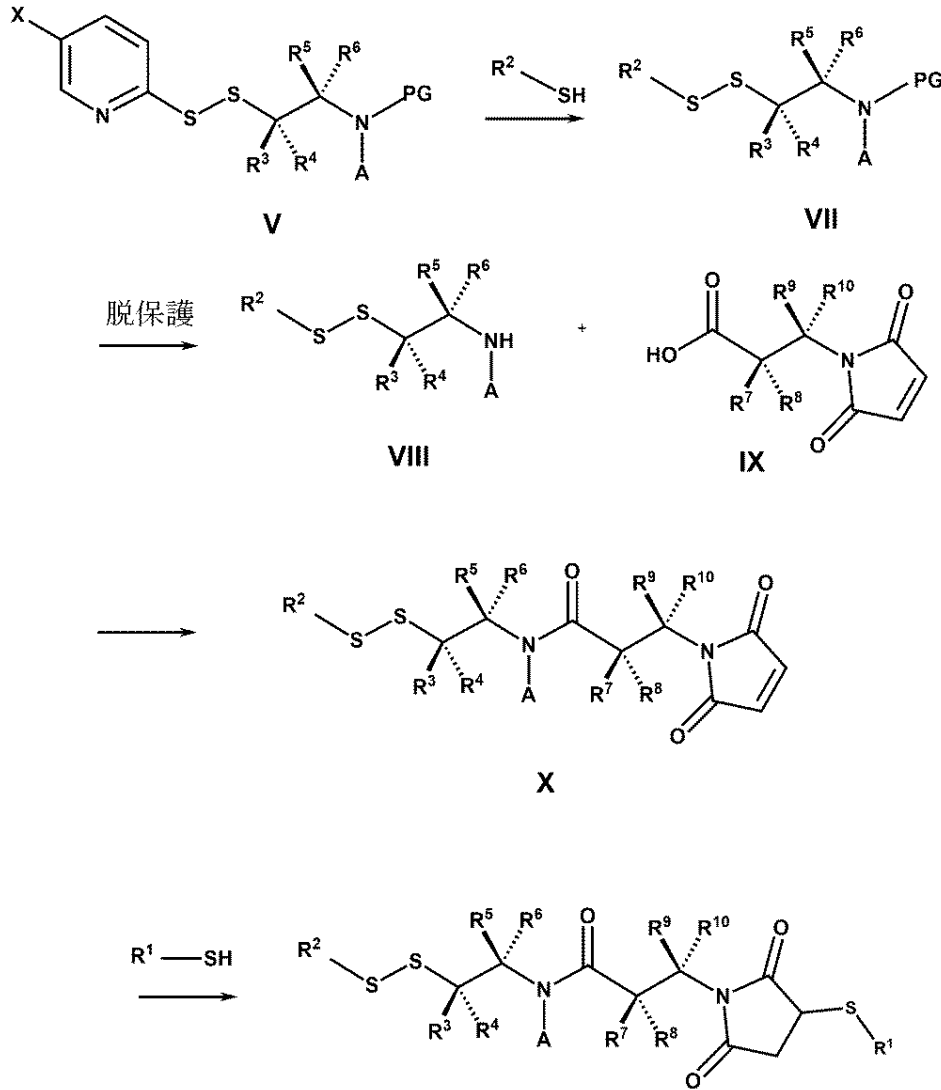
50

オール含有  $R^2$  で置換されることができるピリジルジスルフィド ( I I ) の形成によって活性化されて目的の直接コンジュゲートを得ることができる。ここで、L は - S - S - である。

【 0 1 5 7 】

スキーム 3 : チオエチルアミンアミドコンジュゲートの合成

【 化 3 9 】



ピリジルジスルフィド V として活性化されたチオール基を含む保護されたエチルアミンは、ジスルフィド交換反応においてチオール含有  $R^2$  と反応して VII を得ることができる。ジスルフィド VII を脱保護して VIII を生成し、さらに酸カップリング反応でプロピオン酸マレイミド IX と反応させてアミド X を生成することができる。アミド X をマイケル付加でチオール含有ペプチドと反応させて、目的のコンジュゲートを生成することができる。

【 0 1 5 8 】

スキーム 4 : チオ酪酸アミドコンジュゲートの合成

10

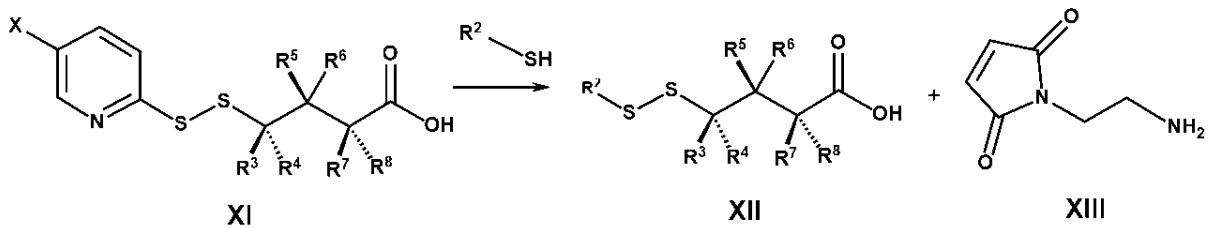
20

30

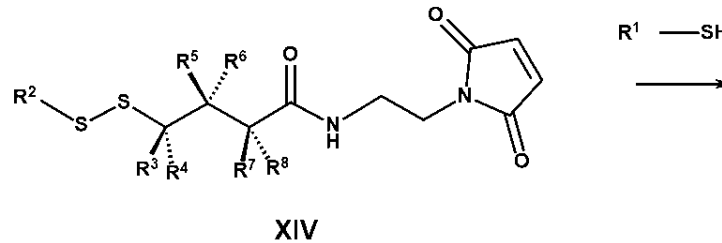
40

50

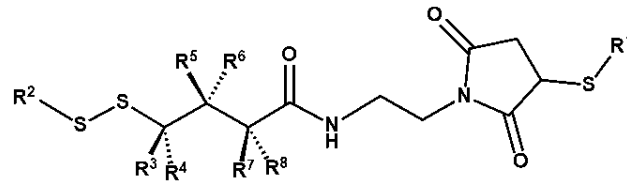
## 【化40】



10



XIV



20

ピリジジスルフィドX Iとして活性化されたチオール含有酪酸は、ジスルフィド交換反応においてチオール含有R<sup>2</sup>と反応してX I Iを得ることができる。ジスルフィド酸X I Iは、酸カップリング反応でエチルアミノマレイミドX I I Iと反応させてアミドX I Vを生成することができる。アミドX I Vをマイケル付加でチオール含有ペプチドと反応させて、目的のコンジュゲートを生成することができる。

## 【0159】

30

ペプチドR<sup>1</sup>は、Merri fieldによってJ . A . C . S . , Vol . 8 5 , p g s . 2 1 4 9 - 2 1 5 4 ( 1 9 6 3 ) で最初に記載された固相合成法を使用して調製することができるが、他の当技術分野で知られている方法も使用することができる。Merri field技術はよく理解されており、ペプチドを調製するための一般的な方法である。固相ペプチド合成に有用な技術は、Bodanszky、Springer Verlagによる1984年の「Principles of Peptide Synthesis」というテキストなどのいくつかの本に記載されている。この合成方法は、固体樹脂粒子への共有結合によって結合された成長中のペプチド鎖への保護されたアミノ酸の段階的な付加を含む。この手順により、試薬と副産物が濾過によって除去されるため、中間体を精製する必要がなくなる。この方法の一般的な概念は、共有結合による鎖の最初のアミノ酸の固体ポリマーへの結合と、それに続く後続の保護されたアミノ酸の追加に依存し、これらは、所望の配列が組み立てられるまで1つずつ、段階的に行われる。最後に、保護されたペプチドが固体樹脂支持体から除去され、保護基が切断される。

40

## 【0160】

アミノ酸は、任意の適切なポリマーに結合させることができる。ポリマーは、使用する溶媒に不溶性であり、容易に濾過できる安定した物理的形態を有し、最初の保護されたアミノ酸が共有結合によってしっかりと結合できる官能基を含まなければならない。この目的には、セルロース、ポリビニルアルコール、ポリメチルメタクリレート、ポリスチレンなどの様々なポリマーが適している。

## 【0161】

50

### 使用方法

本明細書で提供されるのは、がんまたは神経変性疾患などの疾患の治療における式（I）の化合物の使用である。本発明の別の態様は、がんなどの酸性または低酸素性の病組織が関与する疾患の治療における式（I）の化合物の使用である。低酸素症とアシドーシスは、がんを含む多くの疾患のプロセスの生理学的マーカーである。がんでは、低酸素症は固形腫瘍内の酸性環境の発達に関与する1つのメカニズムである。その結果、セル内の通常のpHを維持するために、水素イオンをセルから（例えば、プロトンポンプによって）除去しなければならない。この水素イオンの輸出の結果として、がん細胞は、正常細胞と比較した場合、細胞膜脂質二重層全体のpH勾配が増加し、細胞外環境のpHが低くなる。細胞毒性剤の有効性と治療指数を改善するための1つのアプローチは、この生理学的特性を利用して、健康な組織上の低酸素細胞に化合物を選択的に送達することである。

10

#### 【0162】

これらの治療方法において、治療有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩は、単剤として、または電離放射線もしくはがんの場合の細胞毒性剤などの他の形態の治療と組み合わせて投与され得る。併用療法において、式（I）の化合物は、当業者によって理解されるように、他の治療法の前に、他の治療法と同時に、または他の治療法の後に投与され得る。いずれかの治療法（単剤または他の治療法との併用）は、複数回の投与または一定期間にわたる治療を含む治療過程として投与することができる。

#### 【0163】

本開示の化合物を使用して治療可能ながんの例としては、結腸直腸癌、胃癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、ファロピウス管癌、子宮内膜癌、子宮体癌、子宮頸癌、膣癌、外陰部癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病を含む慢性または急性白血病、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓癌または尿道癌、腎骨盤癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、アスベストによって誘発されるものを含む環境誘発癌、及びこれらの癌の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

#### 【0164】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物で治療可能ながんは、膀胱癌、骨癌、神経膠腫、乳癌（例えば、三重陰性乳癌）、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、上皮癌、食道癌、ユーイング肉腫、膵臓癌、胆嚢癌、胃癌、胃腸腫瘍、頭頸部癌（上部気道消化器癌）、腸癌、カポジ肉腫、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌（例えば、肝細胞癌）、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、腺癌）、メラノーマ、前立腺癌、直腸癌、腎明細胞癌、皮膚癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、及び子宮癌を含む。

#### 【0165】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物で治療可能ながんは、メラノーマ（例えば、転移性悪性メラノーマ）、腎癌（例えば、明細胞癌）、前立腺癌（例えば、ホルモン抵抗性前立腺癌）、乳癌、三重陰性乳癌、結腸癌、及び肺癌（例えば、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌）を含む。さらに、本開示は、本開示の化合物を使用して増殖が阻害され得る難治性または再発性の悪性腫瘍を含む。

40

#### 【0166】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物を使用して治療可能ながんは、固形腫瘍（例えば、前立腺癌、結腸癌、食道癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮癌、腎癌、肝癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、甲状腺癌、神経膠芽細胞腫、肉腫、膀胱癌など）、血液癌（例えば、リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）などの白血病、DLBC、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発または難治性NHL及び再

50

発瀉胞を含む)、ホジキンリンパ腫または多発性骨髄腫)、及びこれらの癌の組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【0167】

特定の実施形態において、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、化学療法剤、標的がん療法、免疫療法または放射線療法と組み合わせて使用され得る。薬剤は、単一の剤形で本化合物と組み合わせることができ、または薬剤は、別個の剤形として同時にまたは連続して投与することができる。いくつかの実施形態において、化学療法剤、標的がん療法、免疫療法または放射線療法は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩と一緒に投与された場合、対応する微小管標的化剤(例えば、 $R^2-H$ )と組み合わせて投与された場合と比較して、骨髄の毒性の低下を示すなど、患者に対する毒性が少ない。

10

【0168】

適切な化学療法剤または他の抗がん剤は、例えば、ウラシルマスタード、クロラムスチン、シクロホスファミド(Cytosan(商標))、イフォスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、プスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、及びテモゾロミドなどのアルキル化剤(窒素マスタード、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホネート、ニトロソ尿素及びトリアゼンを含むがこれらに限定されない)を含む。

【0169】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに適した他の薬剤は、必要に応じて、カルムスチン(BCNU)及びシスプラチンのような他の化学療法剤と一緒にダカルバジン(DTIC); DTIC、BCNU、シスプラチン、及びタモキシフェンで構成される「ダートマス療法」; シスプラチン、ピンブラスチン、及びDTICの組み合わせ; またはテモゾロミドを含む。本発明による化合物はまた、インターフェロンアルファ、インターロイキン2、及び腫瘍壊死因子(TNF)などのサイトカインを含む免疫療法薬と組み合わせることができる。

20

【0170】

適切な化学療法剤または他の抗がん剤は、例えば、代謝拮抗剤(葉酸拮抗薬、ピリミジン類似体、プリン類似体及びアデノシンデアミナーゼ阻害剤を含むがこれらに限定されない)、例えばメトトレキサート、5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、リン酸フルダラビン、ペントスタチン、及びゲムシタビンを含む。

30

【0171】

適切な化学療法剤または他の抗がん剤は、例えば、特定の天然産物及びそれらの誘導体(例えば、ピンカルカロイド、抗腫瘍抗生物質、酵素、リンホカイン及びエピドフィロトキシン)、例えば、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキソルピシン、エピルピシン、イダルピシン、ara-C、パクリタキセル(TAXOL(商標))、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、インターフェロン(特にIFN-a)、エトポシド、及びテニポシドをさらに含む。

40

【0172】

本発明の化合物と組み合わせて投与することができる他の細胞毒性剤は、例えば、ナベルペン、CPT-11、アナストロゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサフィン、シクロホスファミド、イホスファミド、及びドロロキサフィンを含む。

【0173】

例えば、エピドフィロトキシンなどの細胞毒性剤; 抗腫瘍酵素; トポイソメラーゼ阻害剤; プロカルバジン; ミトキサントロン; シスプラチンやカルボプラチンなどの白金配位錯体; 生物学的反応調整薬; 成長阻害剤; 抗ホルモン治療薬; ロイコボリン; テガフル; 及び造血成長因子も適切である。

【0174】

50

他の抗がん剤（複数可）は、トラスツズマブ（ハーセプチン）などの抗体治療薬、CTLA-4、4-1BB、PD-1などの共刺激分子に対する抗体、またはサイトカイン（IL-10、TGF-βなど）に対する抗体を含む。

【0175】

他の抗がん剤はまた、CCR2及びCCR4を含むケモカイン受容体に対するアンタゴニストなどの免疫細胞の遊走をブロックするものを含む。

【0176】

他の抗がん剤はまた、アジュバントや養子T細胞移植などの免疫系を増強するものを含む。

【0177】

本発明の化合物と組み合わせて投与することができる抗がんワクチンには、例えば、樹状細胞、合成ペプチド、DNAワクチン及び組換えウイルスを含む。

【0178】

本発明の化合物と組み合わせて使用するための他の適切な薬剤は、肺癌及び他の固形腫瘍で使用されるプラチナベースのダブルット（シスプラチンまたはカルボプラチン+ゲムシタピン；シスプラチンまたはカルボプラチン+ドセタキセル；シスプラチンまたはカルボプラチン+パクリタキセル；シスプラチンまたはカルボプラチン+ペメトレキセド）などの化学療法の組み合わせ、またはゲムシタピン+パクリタキセル結合粒子（Abraxane（登録商標））を含む。

【0179】

本発明の化合物は、乳癌及び他の腫瘍の治療のための抗ホルモン剤と組み合わせて有効であり得る。適切な例は、タモキシフェン及びトレミフェンを含むがこれらに限定されない抗エストロゲン剤、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタンを含むがこれらに限定されないアロマターゼ阻害剤、アドレナリンコルチコステロイド（例えば、プレドニソン）、プロゲステロン（例えば、酢酸メガストロール）、及びエストロゲン受容体アンタゴニスト（例えば、フルベストラント）である。前立腺癌及び他のがんの治療に使用される適切な抗ホルモン剤もまた、本発明の化合物と組み合わせることができる。これらは、フルタミド、ピカルタミド、及びニルタミドを含むがこれらに限定されない抗アンドロゲン、リュープロリド、ゴセレリン、トリプトレリン、及びヒストレリンを含む黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）類似体、LHRHアンタゴニスト（例えば、デガレリクス）、アンドロゲン受容体遮断薬（例えば、エンザルタミド）、及びアンドロゲン産生を阻害する薬剤（例えば、アピラテロン）を含む。

【0180】

本発明の化合物は、特に標的療法に対する一次または後天的耐性を発症した患者のために、膜受容体キナーゼに対する他の薬剤と組み合わせて、またはそれと順番に投与することができる。これらの治療薬は、EGFR、Her2、VEGFR、c-Met、Ret、IGFR1、またはFlt-3に対する阻害剤または抗体、及びBcr-Ab1やEML4-Alkなどのがん関連融合タンパク質キナーゼに対する阻害剤または抗体を含む。EGFRに対する阻害剤は、ゲフィチニブ及びエルロチニブを含み、EGFR/Her2に対する阻害剤は、ダコミチニブ、アファチニブ、ラピチニブ、及びネラチニブを含むが、これらに限定されない。EGFRに対する抗体は、セツキシマブ、パニツムマブ、及びネシツムマブを含むが、これらに限定されない。c-Metの阻害剤は、本発明の化合物と組み合わせて使用することができる。これらには、オナルツムズマブ（onartumzumab）、チバンチニブ（tivantinib）、及びINC-280が含まれる。Ab1（またはBcr-Ab1）に対する薬剤は、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、及びボナチニブを含み、Alk（またはEML4-ALK）に対する薬剤は、クリゾチニブを含む。

【0181】

血管新生阻害剤は、本発明の化合物と組み合わせていくつかの腫瘍において有効であり得る。これらには、VEGFもしくはVEGFRに対する抗体またはVEGFRのキナー

10

20

30

40

50

ゼ阻害剤が含まれる。VEGFに対する抗体または他の治療用タンパク質は、ベバシズマブ及びアフリベルセプトを含む。VEGFRキナーゼの阻害剤及び他の抗血管新生阻害剤は、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、セジラニブ、バゾパニブ、レゴラフェニブ、プリバニブ、及びバンデタニブを含むが、これらに限定されない。

【0182】

細胞内シグナル伝達経路の活性化はがんで頻繁に起こり、これらの経路の構成要素を標的とする薬剤は、有効性を高め、耐性を低下させるために受容体標的化剤と組み合わせられている。本発明の化合物と組み合わせることができる薬剤の例としては、PI3K-AKT-mTOR経路の阻害剤、Raf-MAPK経路の阻害剤、JAK-STAT経路の阻害剤、ならびにタンパク質シャペロン及び細胞周期進行の阻害剤が挙げられる。

10

【0183】

PI3キナーゼに対する薬剤は、ピララリシブ、イデラリシブ、ブパルリシブを含むが、これらに限定されない。ラパマイシン、シロリムス、テムシロリムス、及びエベロリムスなどのmTORの阻害剤は、本発明の化合物と組み合わせることができる。他の適切な例には、ベムラフェニブ及びダブラフェニブ(Raf阻害剤)及びトラメチニブ、セルメチニブ及びGDC-0973(MEK阻害剤)が含まれるが、これらに限定されない。1つ以上のJAK(例えば、ルキソリチニブ、バリシチニブ、トファシチニブ)、Hsp90(例えば、タネスピマイシン)、サイクリン依存性キナーゼ(例えば、パルボシクリブ)、HDAC(例えば、パノビノスタット)、PARP(例えば、オラパリブ)、及びプロテアソーム(例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ)の阻害剤も本発明の化合物と組み合わせることができる。本発明の化合物と組み合わせることができるPARP阻害剤の更なる例は、タラゾパリブである。

20

【0184】

これらの化学療法剤のほとんどを安全かつ効果的に投与するための方法は、当業者に知られている。さらに、それらの投与は標準的な文献に記載されている。例えば、化学療法剤の多くの投与は、“Physicians’ Desk Reference”(PDR, e.g., 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ)に記載されており、その開示は、あたかもその全体が記載されているかのように参照により本明細書に組み込まれる。

【0185】

化合物(治療薬、有効成分、薬物など)の「治療有効量」という句は、治療される障害または状態の臨床的に許容可能な基準に従って症状を緩和する、状態を改善する、または、病状の発症を遅らせる療法または治療を必要とする対象に投与される化合物の量を指す。例えば、治療有効量は、インビトロアッセイ、インビボ動物アッセイ、または臨床試験において所望の治療効果を有することが実証されている量であり得る。治療有効量は、他の多くの要因の中でも、特定の剤形、投与方法、治療プロトコル、治療される特定の疾患または状態、利益/リスク比などに基づいて変化する可能性がある。

30

【0186】

前記治療有効量は、臨床試験、動物モデル、またはインビトロ細胞培養アッセイから得ることができる。ヒトでの使用に適した有効量は、動物モデルまたはインビトロ細胞培養アッセイから決定された有効量から計算できることが当技術分野で知られている。例えば、Reagan-Shaw et al., FASEB J. 2008: 22(3) 659-61によって報告されているように、「 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 」(インビトロ細胞培養アッセイに基づく有効量)は、「 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日」(マウスの有効量)に等しい。さらに、マウスの代謝速度がヒトの6倍速いという事実に基づいて、マウスの有効量からヒトの有効量を計算することができる。

40

【0187】

式(I)の化合物を細胞毒性剤と組み合わせる治療の例として、治療有効量の式(I)の化合物を、治療有効量の電離放射線または細胞毒性剤も含む治療計画の一部としてがんに罹患している患者に投与することができる。この治療計画の文脈において、「

50

治療的に有効な」量という用語は、併用療法において有効であることを意味すると理解されるべきである。がん治療分野の当業者は、最適な治療結果を達成するために投与量を調整する方法を理解するであろう。

【0188】

同様に、非がん性疾患または状態（心血管疾患など）の治療のための本発明の化合物の適切な投与量は、医学技術者によって容易に決定され得る。

【0189】

本明細書で使用される「治療」という用語は、化合物または組成物を投与されていない対象と比較して、対象においてがん、脳卒中、心筋梗塞、または長期の神経変性疾患などの酸性または低酸素性の病組織が関与する疾患の頻度を低減し、発症を遅延させ、または進行を低減する化合物または組成物の投与を含む。これは、対象の状態を改善または安定化する方法で、状態の症状、臨床徴候、または基礎となる病状を逆転、軽減、または阻止すること（例えば、がんの場合の腫瘍増殖の退行、または梗塞、脳卒中、または同様の心血管疾患における心筋虚血再灌流傷害の減少または改善）を含む。「阻害する」または「減少する」という用語は、未治療の対照集団と比較して、集団における腫瘍増殖を阻害または低減する（例えば、腫瘍のサイズを減少させる）方法に関するがんの使用される。

10

【0190】

本明細書に記載のすべての出版物（特許を含む）は、例えば、本明細書に記載の開示に関連して使用され得る、出版物において記述される構成及び手順を記述及び開示する目的で参照することにより、本明細書に組み込まれる。本文全体を通して考察された出版物は、単にそれらの開示が本出願の出願日以前であるために提供される。

20

【0191】

本明細書に開示されるのは、いくつかのタイプの範囲である。任意のタイプの範囲が開示または主張される場合、その意図は、かかる範囲が、その範囲の終点、ならびにその中に包含される任意のサブ範囲及びサブ範囲の組み合わせを含めて、合理的に包含できるように各可能な番号を個別に開示または請求することである。例えば、治療有効量の有効成分の範囲が開示または請求される場合、その意図は、本明細書の開示と一致して、かかる範囲が包含することができるすべての可能な数を個別に開示または請求することである。例えば、化合物の治療有効量は、（対照の体重の）約  $1 \text{ mg} / \text{kg}$  から約  $50 \text{ mg} / \text{kg}$  の範囲にあり得るとい開示によって開示または請求する。

30

【0192】

製剤化、剤形、及び投与

本発明の医薬組成物を調製するために、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を、従来の医薬配合技術に従って、医薬担体と密接に混合する有効成分として組み合わせる。この担体は、投与に望まれる調製物の形態に応じて、例えば、経口または非経口など、様々な形態をとることができる。経口剤形で組成物を調製する際に、例えば、懸濁液、秘薬、及び溶液などの経口液体調製物の場合、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、防腐剤、着色剤などの通常の医薬媒体のいずれかを使用することができ、または、例えば、粉末、カプセル、及び錠剤などの経口固形製剤の場合、デンプン、糖、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの担体を使用することができる。投与が容易であるため、錠剤及びカプセルは最も有利な経口投与単位形態であり、その場合、固形医薬担体が明らかに使用される。所望される場合、錠剤は、標準技術によって糖コーティングまたは腸溶コーティングされ得る。非経口剤の場合、担体は、通常、滅菌水を含むが、他の成分、例えば、溶解性を助けるか、または保存のための成分が含まれ得る。注射可能な懸濁液も調製することができ、その場合、適切な液体担体、懸濁剤などを使用することができる。製薬及び医療分野の当業者は、治療される特定の疾患または状態に適した本発明の医薬組成物の投与量を容易に決定することができるであろう。

40

【実施例】

【0193】

ここで使用されているように、すべての略語、記号、及び規則は、現代の科学文献で使

50

用されているものと一致している。例えば、Janet S. Dodd, ed., The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 2nd Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997を参照されたい。以下の定義は、本明細書に使用される用語及び略語を説明している。

## 【0194】

ブライン	: 水中の飽和NaCl溶液	
DCM	: ジクロロメタン	
TFA	: トリフルオロ酢酸	
DIPEA	: ジイソプロピルエチルアミン	10
DMA	: ジメチルアセトアミド	
DME	: ジメトキシエタン	
DMF	: ジメチルホルムアミド	
DMSO	: メチルスルホキシド	
DTT	: ジチオスレイトール	
MSD	: 質量分析検出器	
Et <sub>2</sub> O	: エチルエーテル	
EtOAc	: 酢酸エチル	
EtOH	: エチルアルコール	
HATU	: O - ( 7 - アザ - ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テ	20
トラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート		
HOBt	: 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
RP	: 逆相	
HPLC	: 高速液体クロマトグラフィー	
IPA	: イソプロパノール	
LAH	: 水素化アルミニウムリチウム	
N - BuLi	: n - ブチルリチウム	
LC - MS	: 液体クロマトグラフィー質量分析	
LDA	: リチウムジイソプロピルエチルアミド	
Me	: メチル	30
MeOH	: メタノール	
MTBE	: メチル t - ブチルエーテル	
NMP	: N - メチルピロリジン	
Ph	: フェニル	
PNPC	: パラ - ニトロフェニルクロロホルメート	
RTまたはrt	: 室温	
SFC	: 超臨界流体クロマトグラフィー	
TBAI	: ヨウ化テトラブチルアンモニウム	
TBME	: tert - ブチルメチルエーテル	
tBu	: ターシャリーブチル	40
THF	: テトラヒドロフラン	
TEA	: トリエチルアミン	
TMEDA	: テトラメチルエチレンジアミン	
GSH	: グルタチオン	
GS	: 硫黄で結合したグルタチオン	
LiOH	: 水酸化リチウム	
DPPA	: ジフェニルホスホリルアジド	
Sn ( Bu ) <sub>2</sub> ( ラウリン酸 ) <sub>2</sub>	: ジブチルスズジラウレート	
PBS	: リン酸緩衝生理食塩水	
ACN	: アセトニトリル	50

AcOH : 酢酸

EEDQ : N - エトキシカルボニル - 2 - エトキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン

DMAP : 4 - ジメチルアミノピリジン

EDC : 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド

【0195】

使用したHPLC方法を以下に示す。

【0196】

HPLC方法

A : Sunfire C18 150 × 4.6 mm ; H<sub>2</sub>O / アセトニトリル w / TFA 修飾子 ( 0.05% ) ; 流量 : 1 ml / 分 ; 波長 = 217 nm。

【0197】

B : Ace Equivalence 250 × 4.6 mm ; H<sub>2</sub>O / アセトニトリル w / TFA 修飾子 ( 0.05% ) ; 流量 : 1 ml / 分 ; 波長 = 217 nm。

【0198】

C : Sunfire C18 150 × 30 mm ; H<sub>2</sub>O / アセトニトリル w / TFA 修飾子 ( 0.05% ) ; 流量 : 30 ml / 分 ; 波長 = 217 nm。

【0199】

D : Sunfire C18 150 × 4.6 mm ; H<sub>2</sub>O / アセトニトリル w / AcOH 修飾子 ( 0.5% ) ; 流量 : 1 ml / 分 ; 波長 = 217 nm。

【0200】

E : Sunfire C18 150 × 30 mm ; H<sub>2</sub>O / アセトニトリル w / AcOH 修飾子 ( 0.5% ) ; 流量 : 30 ml / 分 ; 波長 = 217 nm。

【0201】

F : Agilent 1100 / 1200 / 1260 または 1290 システム ( MS と結合または非結合 ) 。

【0202】

【表2】

HPLC パラメータ			
移動相 A	水中の 0.1%AcOH		
移動相 B	ACN 中の 0.1%AcOH		
カラム	Merck Chromolith RP-18e		
カラム温度	室温		
オートサンプラー温度	室温		
注入量	5 μL		
流量	1ml/分		
波長	λ=254、220 または 280nm での Agilent ダイオードアレイ 検出器		
勾配プログラム	時間(分)	%A	%B
	開始	95.00	5.00
	4.00	5.00	95.00
	4.99	5.00	95.00
	5.00	95.00	5.00
	6.00	95.00	5.00
実行時間	6.00		

【0203】

G : Agilent 1100 / 1200 / 1260 または 1290 システム ( MS と結合または非結合 ) 。

【0204】

【表 3】

HPLC パラメータ			
移動相 A	水中の 0.1%TFA		
移動相 B	ACN 中の 0.1%TFA		
カラム	AgilentEclipse XDB C8 カラム(3.5 $\mu$ m, 4.6x150mm)		
カラム温度	40°C		
オートサンプラー温度	室温		
注入量	5 $\mu$ L		
流量	1.5mL/分		
波長	$\lambda$ =254、220 または 280nm での Agilent ダイオードアレイ検出器		
勾配プログラム	時間(分)	%A	%B
	開始	80.00	20.00
	0.20	80.00	20.00
	7.50	20.00	80.00
	8.00	0.00	100.00
	9.00	0.00	100.00
	10.00	80.00	20.00
実行時間	10.00		

10

20

## 【0205】

## 質量分析法

Maldi - TOF (マトリックス支援レーザー 脱離/イオン化 - 飛行時間; Matrix-assisted laser desorption/ionization - Time of Flight) 質量分析は、Applied Biosystems Voyager System 6268 で測定した。サンプルは、ABサイエンスプレート (部品番号 V700666) 上で -シアノヒドロキシ桂皮酸のマトリックスとして調製した。

## 【0206】

E SI (エレクトロスプレーイオン化) 質量分析は、1946MSDを備えた Agilent 1100 シリーズ LC - MS または Waters Xevo Qtof 高分解能 MS のいずれかで測定され、どちらも質量/電荷種 ( $m/z = 3$ ) を提供する。

## 【0207】

実施例で使用される出発物質の供給源は、以下の表に示されている。

## 【0208】

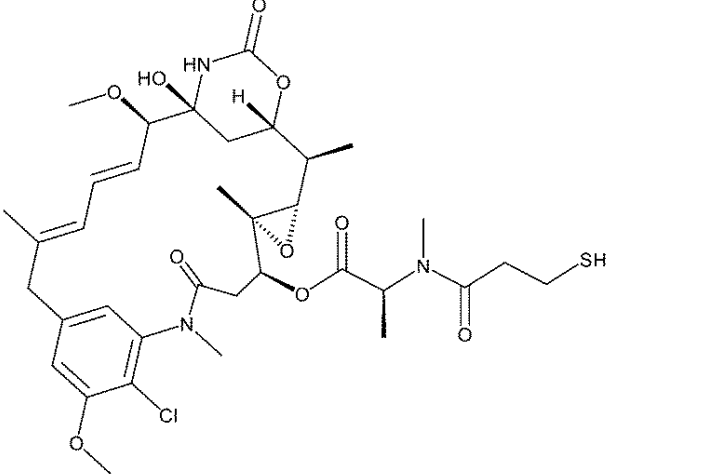
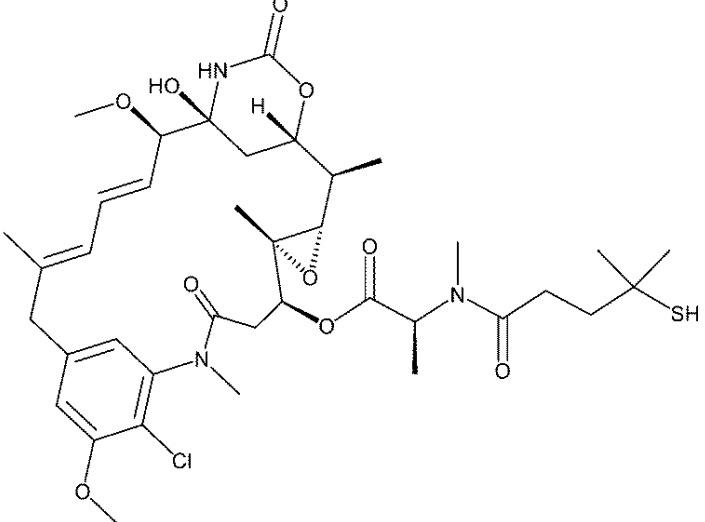
30

40

50

【表 4 - 1】

表 2 : R<sup>2</sup> の出発物質

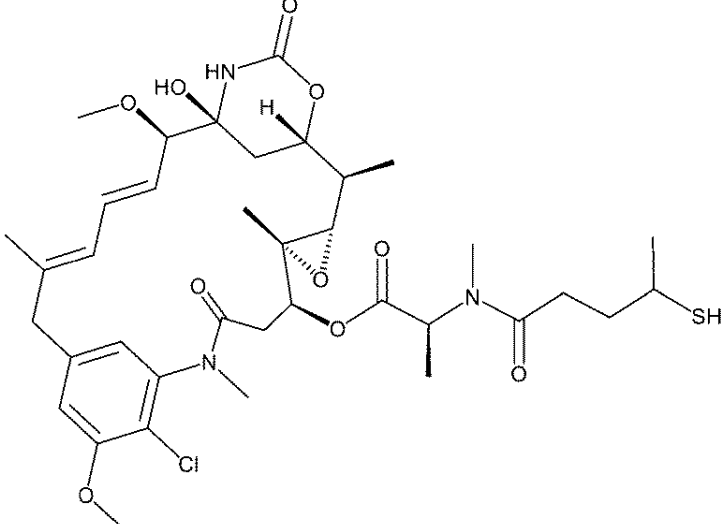
R <sup>2</sup> コード	R <sup>2</sup> H 構造	合成、参照または購入済み
R <sup>2</sup> SH-1		MedKoo 123212
R <sup>2</sup> SH-2		MedKoo 206839

10

20

30

【表 4 - 2】

R <sup>2</sup> SH-3		US20040235840 A1
---------------------	--	---------------------

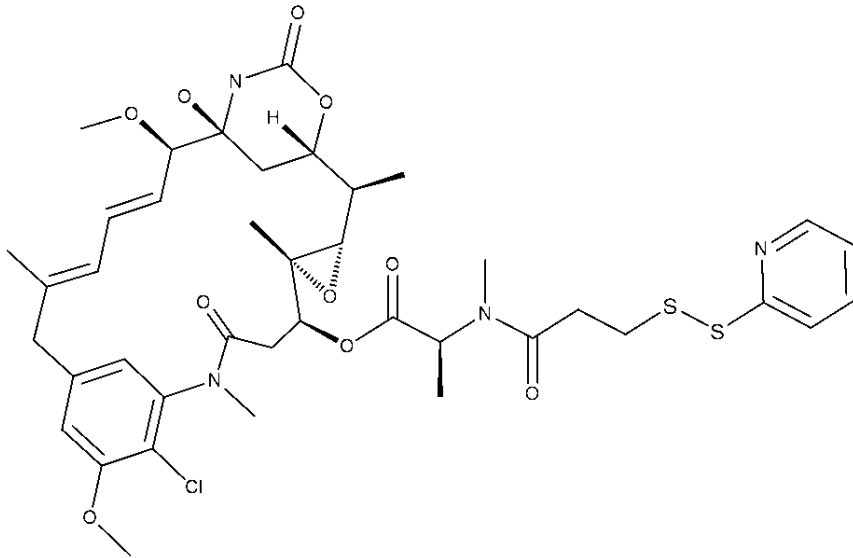
40

50

【 0 2 0 9 】

中間体 I ( R<sup>2</sup> S - S - P y r ) の合成

【 化 4 1 】



10

20

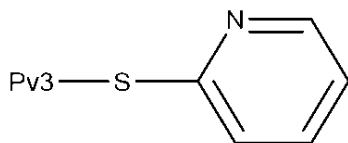
1 mL の CH<sub>3</sub>CN 中の [ ( 1 S , 2 R , 3 S , 6 S , 1 6 E , 1 8 E , 2 0 R , 2 1 S ) - 1 1 - クロロ - 2 1 - ヒドロキシ - 1 2 , 2 0 - ジメトキシ - 2 , 5 , 9 , 1 6 - テトラメチル - 8 , 2 3 - ジオキソ - 4 , 2 4 - ジオキサ - 9 , 2 2 - ジアザテトラシクロ [ 1 9 . 3 . 1 . 1 1 0 , 1 4 . 0 3 , 5 ] ヘキサコサ - 1 0 ( 2 6 ) , 1 1 , 1 3 , 1 6 , 1 8 - ペンタエン - 6 - イル ] ( 2 S ) - 2 - [ メチル ( 3 - スルファニルプロパノイル ) アミノ ] プロパノエート ( 4 6 . 7 m g , 0 . 0 6 m m o l ) に、2 - ( 2 - ピリジルジスルファニル ) ピリジン ( 2 0 . 0 m g , 0 . 0 9 m m o l ) を加えた。混合物を濃縮及び精製 ( Si O<sub>2</sub>、0 ~ 1 0 % Me O H / C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ) して [ ( 1 S , 2 R , 3 S , 6 S , 1 6 E , 1 8 E , 2 0 R , 2 1 S ) - 1 1 - クロロ - 2 1 - ヒドロキシ - 1 2 , 2 0 - ジメトキシ - 2 , 5 , 9 , 1 6 - テトラメチル - 8 , 2 3 - ジオキソ - 4 , 2 4 - ジオキサ - 9 , 2 2 - ジアザテトラシクロ [ 1 9 . 3 . 1 . 1 1 0 , 1 4 . 0 3 , 5 ] ヘキサコサ - 1 0 ( 2 6 ) , 1 1 , 1 3 , 1 6 , 1 8 - ペンタエン - 6 - イル ] ( 2 S ) - 2 - [ メチル ( 3 - ( 2 - ピリジルジスルファニル ) プロパノイル ) アミノ ] プロパノエート ( 5 3 . 6 m g 、 収率 : 1 0 0 % ) を得た。MS m / z 8 4 7 . 1 [ M + H ]<sup>+</sup>。

30

【 0 2 1 0 】

P v 3 - S - P y r ( 中間体 I I - 3 ) の合成

【 化 4 2 】



40

P v 3 ( 2 5 0 m g , 0 . 0 6 m m o l ; 自由流動性固体として ) 及び 2 - ( 2 - ピリジルジスルファニル ) ピリジン ( 0 . 1 1 0 g , 0 . 5 m o l ) を Me O H ( 1 0 m L ) に溶解し、反応物を室温で一晩攪拌した。LC - MS は、目的の生成物が形成されたことを示す。反応混合物を濃縮し、残留物を DMSO に取り、逆相カラムクロマトグラフィー ( 4 0 ~ 6 5 % C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O ( 0 . 5 % A c O H ) 、 1 3 分間 ) によって精製して

50

、 212 mg の所望の生成物 ( 187 mg 、 収率 : 74.9% ) を得た。MS m/z = 31273.4。

【0211】

中間体 II - 1、II - 2、及び II - 6 を、以下に示すように、Pv1、Pv2、及び Pv6 を使用して、II - 3 と同様に調製した。

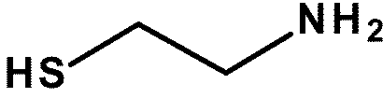
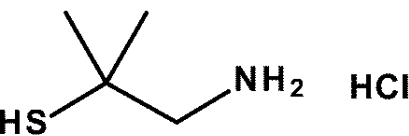
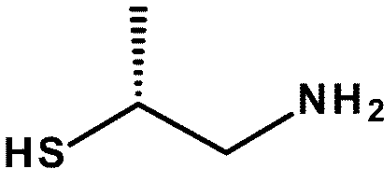
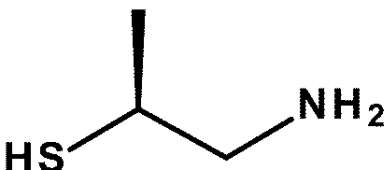
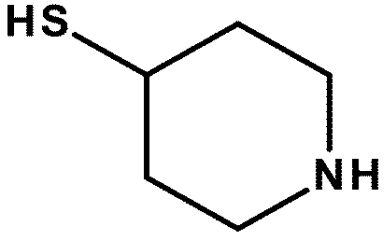
【表5】

中間体	構造	MS A: Maldi-TOF B: m/z=3
II-1	Pv1-SPyr	B: 1130.1
II-2	Pv2-SPyr	B: 1373.9
II-3	Pv3-SPyr	B: 1273.4
II-6	Pv6-SPyr	B: 1450.3

10

【0212】

【表6】

中間体	構造	購入済み、参照または合成済み
III-1		Enamine EN3000-33931
III-2		Astatech 39541
III-3		Enamine EN3000-6731388
III-4		Enamine EN3000-6731596
III-5		Astatech 39018

20

30

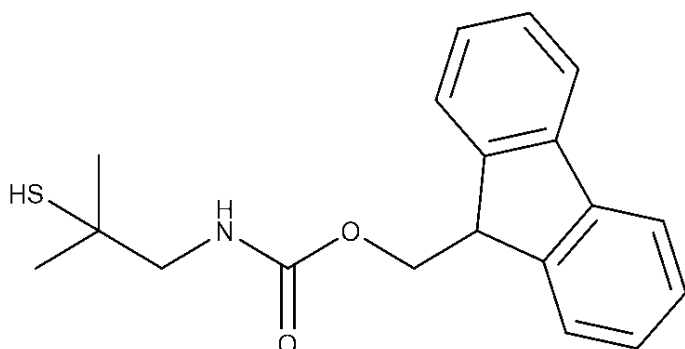
40

50

## 【0213】

中間体VI-2の合成

## 【化43】



10

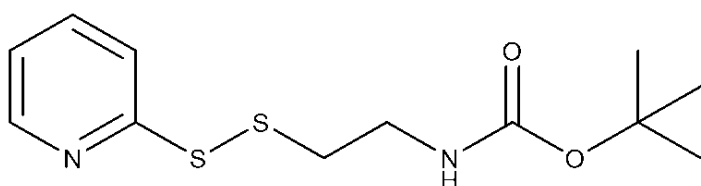
1-アミノ-2-メチル-プロパン-2-チオール塩酸塩(100mg、0.706mmol)を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7mL)に溶解し、それに9H-フルオレン-9-イルメチルカルボノクロリド(274mg、1.06mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(182mg、1.41mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で洗浄して濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(0~50%EtOAc/ヘキサン)で精製して、9H-フルオレン-9-イルメチルN-(2-メチル-2-スルファニル-プロピル)カルバメート(213mg、収率:92.2%)を得た。MSm/z 350.1[M+Na]<sup>+</sup>。

20

## 【0214】

中間体V-1の合成

## 【化44】



30

2-(2-ピリジルジスルファニル)ピリジン(746mg、3.38mmol)をMeOH(15mL)に溶解し、それに、tert-ブチルN-(2-スルファニルエチル)カルバメート(200mg、1.13mmol)を加えた。反応物を室温で3時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(0~50%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、tert-ブチルN-[2-(2-ピリジルジスルファニル)エチル]カルバメート(200mg、収率:61.9%)を得た。MSm/z 287.1[M+H]<sup>+</sup>。

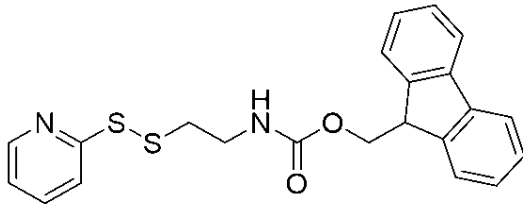
40

## 【0215】

中間体V-2の合成

50

## 【化45】

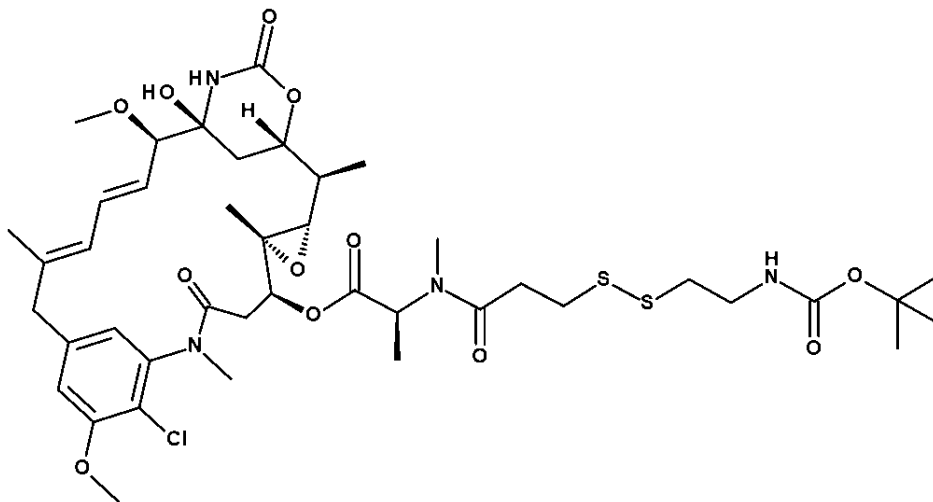


2-(2-ピリジルジスルファニル)エタンアミン塩酸塩(200 mg、0.898 mmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、それに9H-フルオレン-9-イルメチルカルボノクロリド(348 mg、1.35 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(232 mg、1.80 mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水で洗浄して濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(0~50% EtOAc/ヘキサン)で精製して、9H-フルオレン-9-イルメチルN-[2-(2-ピリジルジスルファニル)エチル]カルバメート(288 mg、収率:78.5%)を得た。MS m/z 409.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0216】

中間体VII-1の合成

## 【化46】



1 mLのCH<sub>3</sub>CN中の[(1S, 2R, 3S, 6S, 16E, 18E, 20R, 21S)-11-クロロ-21-ヒドロキシ-12, 20-ジメトキシ-2, 5, 9, 16-テトラメチル-8, 23-ジオキソ-4, 24-ジオキサ-9, 22-ジアザテトラシクロ[19.3.1.110, 14.03, 5]ヘキサコサ-10(26), 11, 13, 16, 18-ペンタエン-6-イル](2S)-2-[メチル(3-スルファニルプロパノイル)アミノ]プロパノエート(25.0 mg、0.03 mmol)を含むバイアルに、tert-ブチルN-[2-(2-ピリジルジスルファニル)エチル]カルバメート(中間体V-1、14.5 mg、0.051 mmol)及び4-メチルモルホリン(0.138 mL、1.25 mmol)を加えた。混合物を16時間攪拌した。LC-MS分析によって、目的の物質が示された。混合物を濃縮し、50 mLのEtOAcに溶解し、1 x 25 mLの飽和NH<sub>4</sub>Cl及び1 x 25 mLの飽和ブラインで洗浄した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過して濃縮した。粗残留物を精製(SiO<sub>2</sub>、0~100% EtOAc/ヘキサン)して、[(1S, 2R, 3S, 6S, 16E, 18E, 20R, 21S)-

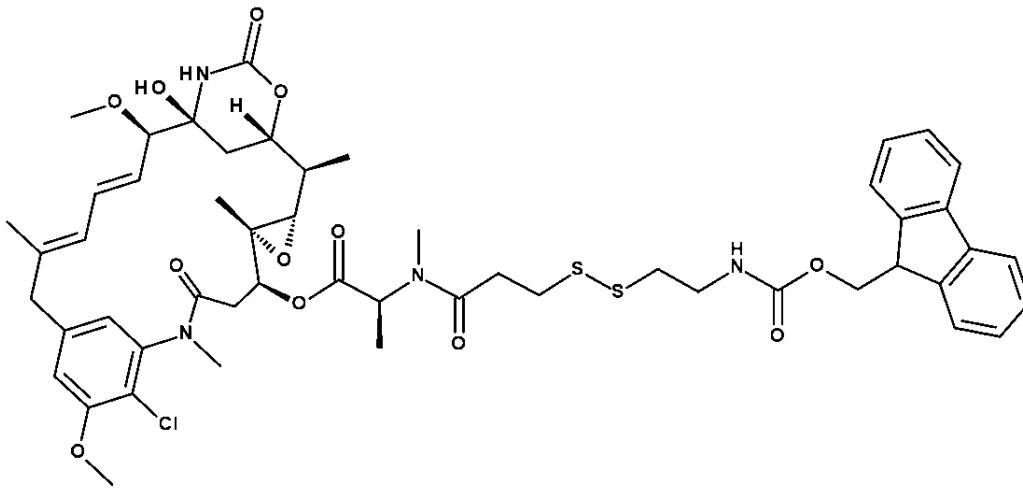
11 - クロロ - 21 - ヒドロキシ - 12 , 20 - ジメトキシ - 2 , 5 , 9 , 16 - テトラ  
 メチル - 8 , 23 - ジオキソ - 4 , 24 - ジオキサ - 9 , 22 - ジアザテトラシクロ [ 1  
 9 . 3 . 1 . 110 , 14 . 03 , 5 ] ヘキサコサ - 10 ( 26 ) , 11 , 13 , 16 ,  
 18 - ペンタエン - 6 - イル ] ( 2 S ) - 2 - [ 3 - [ 2 - ( tert - ブトキシカルボ  
 ニルアミノ ) エチルジスルファニル ] プロパノイル - メチル - アミノ ] プロパノエート (   
 30 . 9 mg 、 収率 : 100 % ) を得た。MS m / z 913 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 1 7 】

中間体 VII - 2 の合成

【 化 4 7 】

10



20

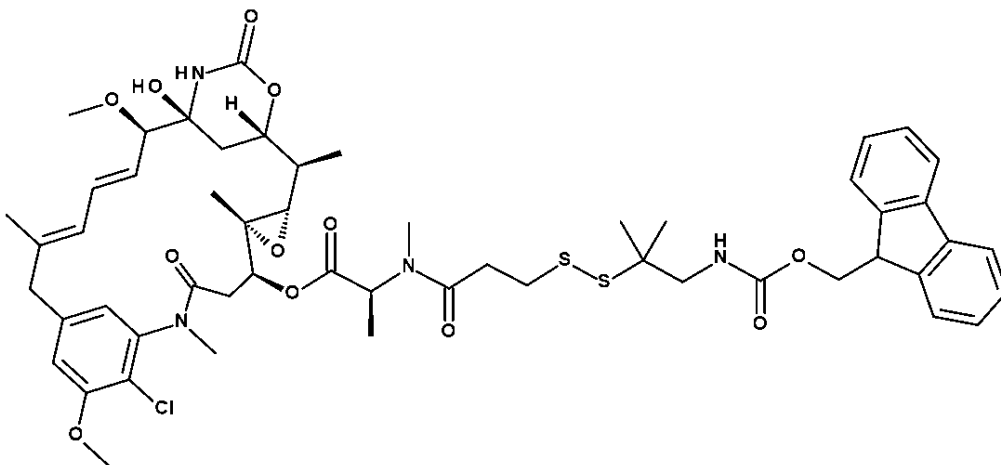
中間体 VII - 2 は、中間体 V - 1 の代わりに中間体 V - 2 を使用して、VII - 1 と  
 同様に調製した。

【 0 2 1 8 】

中間体 VII - 3 の合成

【 化 4 8 】

30



40

1 mL の CH<sub>3</sub>CN 中の [ ( 1 S , 2 R , 3 S , 6 S , 16 E , 18 E , 20 R , 21  
 S ) - 11 - クロロ - 21 - ヒドロキシ - 12 , 20 - ジメトキシ - 2 , 5 , 9 , 16 -  
 テトラメチル - 8 , 23 - ジオキソ - 4 , 24 - ジオキサ - 9 , 22 - ジアザテトラシク

50

口 [ 19 . 3 . 1 . 110 , 14 . 03 , 5 ] ヘキサコサ - 10 ( 26 ) , 11 , 13 , 16 , 18 - ペンタエン - 6 - イル ] ( 2S ) - 2 - [ 3 - [ 2 - ( 9H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ ) エチルジスルファニル ] プロパノイル - メチル - アミノ ] プロパノエート ( 25 . 0 mg , 0 . 03 mmol ) を含むバイアルに、9H - フルオレン - 9 - イルメチルN - ( 2 - メチル - 2 - スルファニル - プロピル ) カルバメート ( 14 . 5 mg , 0 . 044 mmol ) 及び 4 - メチルモルホリン ( 0 . 120 mL , 1 . 09 mmol ) を加えた。混合物を 16 時間攪拌した。LC - MS 分析は、目的の物質が形成されたことを示した。混合物を濃縮し、50 mL の EtOAc に溶解し、1 x 25 mL の飽和 NH<sub>4</sub>Cl 及び 1 x 25 mL の飽和ブラインで洗浄した。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過して濃縮した。粗残留物を精製 ( SiO<sub>2</sub>、0 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン ) して、[ ( 1S , 2R , 3S , 6S , 16E , 18E , 20R , 21S ) - 11 - クロロ - 21 - ヒドロキシ - 12 , 20 - ジメトキシ - 2 , 5 , 9 , 16 - テトラメチル - 8 , 23 - ジオキソ - 4 , 24 - ジオキサ - 9 , 22 - ジアザテトラシクロ [ 19 . 3 . 1 . 110 , 14 . 03 , 5 ] ヘキサコサ - 10 ( 26 ) , 11 , 13 , 16 , 18 - ペンタエン - 6 - イル ] ( 2S ) - 2 - [ 3 - [ [ 2 - ( 9H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル ] ジスルファニル ] プロパノイル - メチル - アミノ ] プロパノエート ( 0 . 0313 g , 収率 : 100 % ) を得た。MS m/z 1085 . 0 [ M + Na ]<sup>+</sup>。

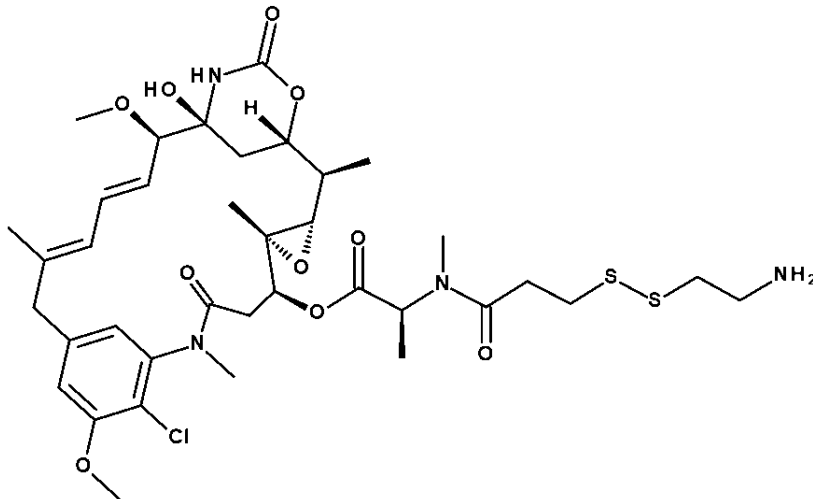
10

【 0219 】

中間体 VII - 1 の合成 ( BOC 脱保護 )

20

【 化 49 】



30

[ ( 1S , 2R , 3S , 6S , 16E , 18E , 20R , 21S ) - 11 - クロロ - 21 - ヒドロキシ - 12 , 20 - ジメトキシ - 2 , 5 , 9 , 16 - テトラメチル - 8 , 23 - ジオキソ - 4 , 24 - ジオキサ - 9 , 22 - ジアザテトラシクロ [ 19 . 3 . 1 . 110 , 14 . 03 , 5 ] ヘキサコサ - 10 ( 26 ) , 11 , 13 , 16 , 18 - ペンタエン - 6 - イル ] ( 2S ) - 2 - [ 3 - [ 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) エチルジスルファニル ] プロパノイル - メチル - アミノ ] プロパノエート ( 31 . 9 mg , 0 . 05 mmol ) を 0 . 3 / 0 . 1 / 0 . 1 mL の CH<sub>3</sub>CH / H<sub>2</sub>O / TFA に溶解した。混合物を 36 時間攪拌した。LC - MS は完全な脱保護を示した。混合物を分取 HPLC ( 20 ~ 95 % CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O w / 0 . 05 % TFA ) によって精製して、[ ( 1S , 2R , 3S , 6S , 16E , 18E , 20R , 21S ) - 11 - クロロ - 21 - ヒドロキシ - 12 , 20 - ジメトキシ - 2 , 5 , 9 , 16 - テトラメチル - 8 , 23 - ジオキソ - 4 , 24 - ジオキサ - 9 , 22 - ジアザテトラシクロ [ 19 . 3 . 1 . 110 , 1

40

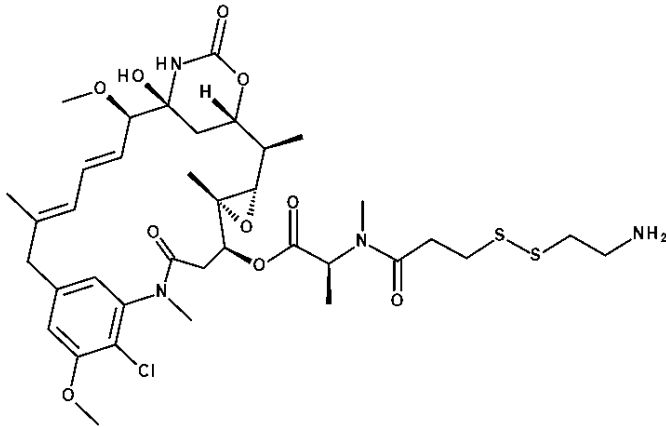
50

4.03, 5]ヘキサコサ-10(26), 11, 13, 16, 18-ペンタエン-6-イル](2S)-2-[3-(2-アミノエチルジスルファニル)プロパノイル-メチル-アミノ]プロパノエート; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸(22.9 mg、収率: 70.7%)を得た。MS m/z 813.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0220】

中間体VII I - 1の代替合成(FMOC脱保護)

【化50】



[(1S, 2R, 3S, 6S, 16E, 18E, 20R, 21S)-11-クロロ-21-ヒドロキシ-12, 20-ジメトキシ-2, 5, 9, 16-テトラメチル-8, 23-ジオキソ-4, 24-ジオキサ-9, 22-ジアザテトラシクロ[19.3.1.110, 14.03, 5]ヘキサコサ-10(26), 11, 13, 16, 18-ペンタエン-6-イル](2S)-2-[3-[2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)エチルジスルファニル]プロパノイル-メチル-アミノ]プロパノエート(中間体VII I - 2、29.6 mg、0.03 mmol)を含むバイアルに、0.5 mLのDMF及び4-メチルモルホリン(0.120 mL、1.09 mmol)を加えた。混合物を40℃で16時間攪拌した。LC-MSによって、完全な脱保護が確認された。混合物を精製(20~95% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O w/0.05% TFA)して、[(1S, 2R, 3S, 6S, 16E, 18E, 20R, 21S)-11-クロロ-21-ヒドロキシ-12, 20-ジメトキシ-2, 5, 9, 16-テトラメチル-8, 23-ジオキソ-4, 24-ジオキサ-9, 22-ジアザテトラシクロ[19.3.1.110, 14.03, 5]ヘキサコサ-10(26), 11, 13, 16, 18-ペンタエン-6-イル](2S)-2-[3-(2-アミノエチルジスルファニル)プロパノイル-メチル-アミノ]プロパノエートトリフルオロアセテート(22.9 mg、収率: 86.4%)を得た。MS m/z 813.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0221】

中間体VII I - 2の合成

10

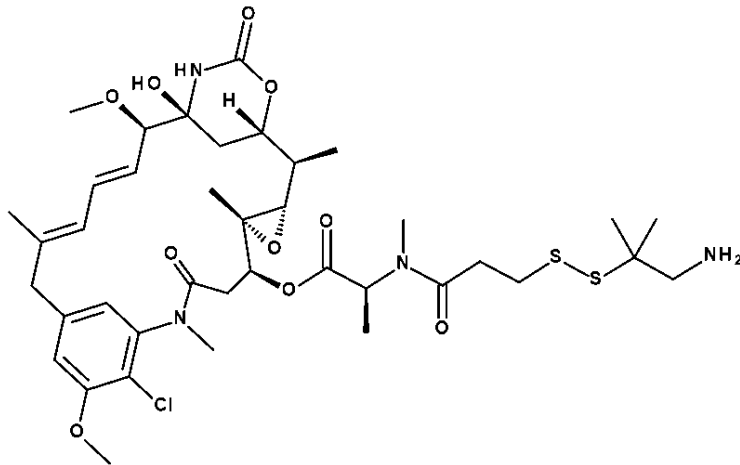
20

30

40

50

## 【化 5 1】



10

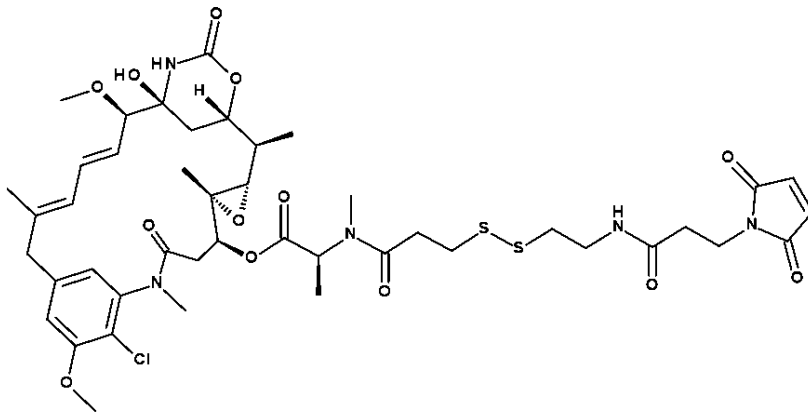
中間体VIII-2は、中間体VIII-1と同様に調製した。MS  $m/z$  841.2  
[M + H]<sup>+</sup>。

【0222】

20

中間体X-1の合成

## 【化 5 2】



30

1 mLのDMF中の[(1S, 2R, 3S, 6S, 16E, 18E, 20R, 21S)-11-クロロ-21-ヒドロキシ-12, 20-ジメトキシ-2, 5, 9, 16-テトラメチル-8, 23-ジオキソ-4, 24-ジオキサ-9, 22-ジアザテトラシクロ[19.3.1.1.10, 14.03, 5]ヘキサコサ-10(26), 11, 13, 16, 18-ペンタエン-6-イル](2S)-2-[3-(2-アミノエチルジスルファニル)プロパノイル-メチル-アミノ]プロパノエートトリフルオロアセテート(中間体VIII-1; 45.8 mg, 0.05 mmol)に、3-(2, 5-ジオキソピロール-1-イル)プロパン酸(12.5 mg, 0.074 mmol)、TBTU(23.8 g, 0.074 mmol)及びDIPEA(0.0169 mL, 0.1 mmol)を加えた。LC-MSは、生成物への完全な変換を示した。混合物を50 mLのEtOAcで希釈した。これを1 x 25 mLの飽和NH<sub>4</sub>Cl、4 x 25 mLのH<sub>2</sub>O、及び1 x 25 mLのH<sub>2</sub>Oで洗浄した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過して濃縮した。粗生成物を精製(SiO<sub>2</sub>, 0~10% MeOH/Cl<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)して、[(1S, 2R, 3S, 6S, 16

40

50

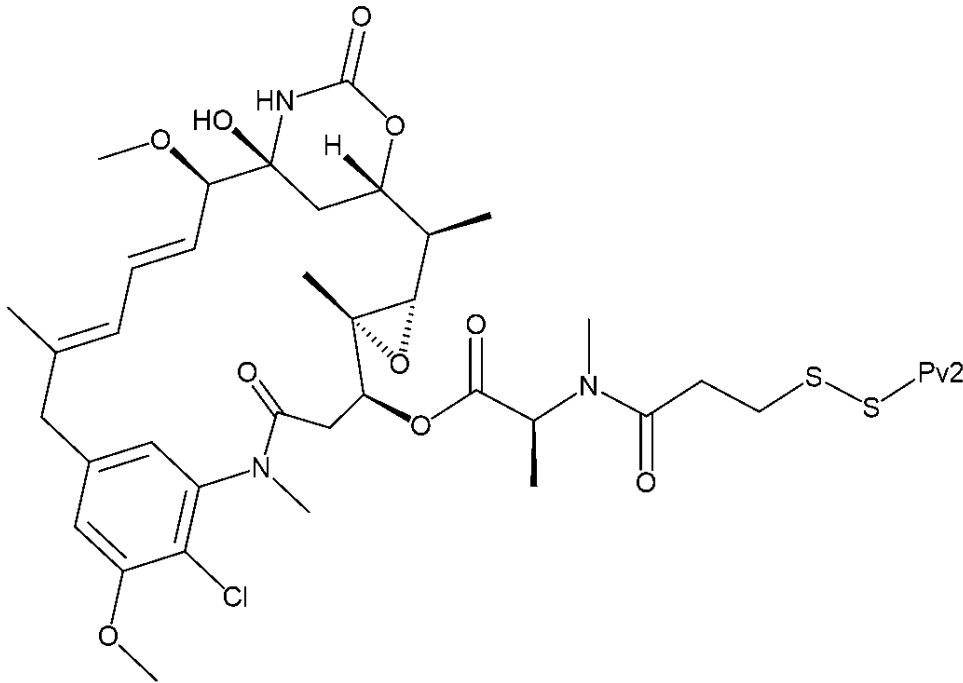
E, 18E, 20R, 21S) - 11 - クロロ - 21 - ヒドロキシ - 12, 20 - ジメトキシ - 2, 5, 9, 16 - テトラメチル - 8, 23 - ジオキソ - 4, 24 - ジオキサ - 9, 22 - ジアザテトラシクロ [19.3.1.110, 14.03, 5]ヘキサコサ - 10 (26), 11, 13, 16, 18 - ペンタエン - 6 - イル] (2S) - 2 - [3 - [2 - [3 - (2, 5 - ジオキソピロール - 1 - イル)プロパノイルアミノ]エチルジスルファニル]プロパノイル - メチル - アミノ]プロパノエート (17.3 mg、収率：36.5%) を得た。MS m/z 986.1 [M + Na]<sup>+</sup>。

【0223】

実施例 2：化合物 2 の合成

【化 5 3】

10



20

30

Pv2 (25.0 mg、0.006 mmol; 自由流動性固体として) 及び [(1S, 2R, 3S, 6S, 16E, 18E, 20R, 21S) - 11 - クロロ - 21 - ヒドロキシ - 12, 20 - ジメトキシ - 2, 5, 9, 16 - テトラメチル - 8, 23 - ジオキソ - 4, 24 - ジオキサ - 9, 22 - ジアザテトラシクロ [19.3.1.110, 14.03, 5]ヘキサコサ - 10 (26), 11, 13, 16, 18 - ペンタエン - 6 - イル] (2S) - 2 - [メチル - [3 - (2 - ピリジルジスルファニル)プロパノイル]アミノ]プロパノエート (7.70 mg、0.009 mmol) を含むバイアルに、1 mL の脱気した DMF 及び 0.5 mL の脱気した H<sub>2</sub>O を加えた。これに CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (0.0103 mL、0.180 mmol) を加えた。混合物を 72 時間攪拌した。LC-MS は、所望の生成物の形成を示した。混合物を分取 HPLC (Sunfire C18 150 × 30 mm; 20 ~ 77% H<sub>2</sub>O / アセトニトリル w / 0.5% AcOH 修飾子、15 分間実行、流量：30 mL / 分、波長 = 217 nm) で精製し、目的のコンジュゲート (17.0 mg、収率：59.1%) を得た。

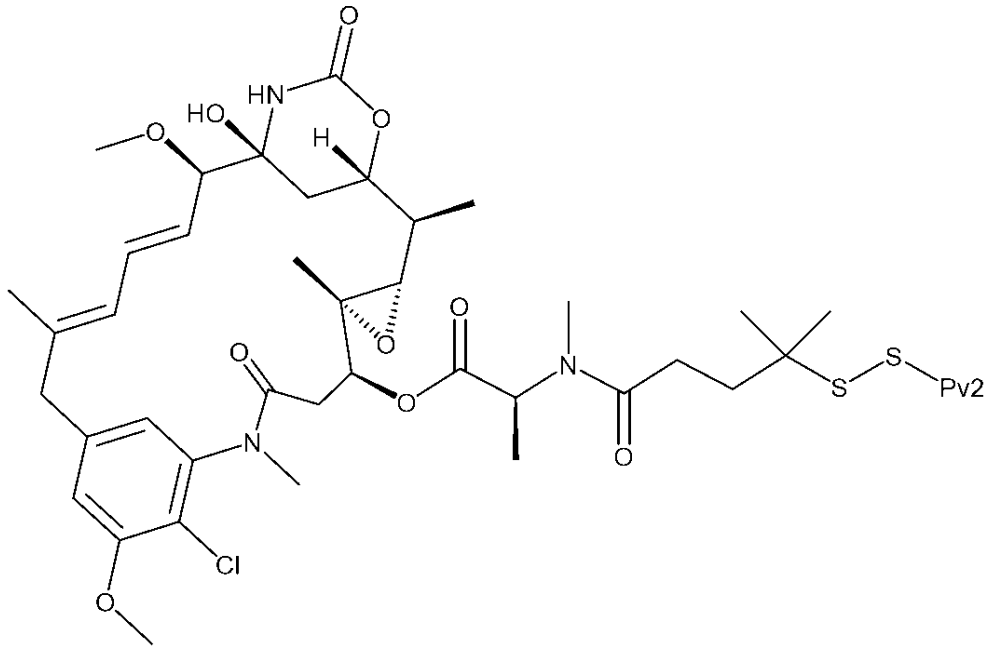
40

【0224】

実施例 6：化合物 6 の合成

50

## 【化 5 4】



Pv2-SPyr (中間体 II - 2 ; 27.0 mg、6.55 e - 6 m l) 及び [ ( 1 S , 2 R , 3 S , 6 S , 16 E , 18 E , 20 R , 21 S ) - 11 - クロロ - 21 - ヒドロキシ - 12 , 20 - ジメトキシ - 2 , 5 , 9 , 16 - テトラメチル - 8 , 23 - ジオキソ - 4 , 24 - ジオキサ - 9 , 22 - ジアザテトラシクロ [ 19 . 3 . 1 . 110 , 14 . 03 , 5 ] ヘキサコサ - 10 , 12 , 14 ( 26 ) , 16 , 18 - ペンタエン - 6 - イル ] ( 2 S ) - 2 - [ メチル - ( 4 - メチル - 4 - スルファニル - ペンタノイル ) アミノ ] プロパノエート ( 7.67 mg、0.01 mm l ) を含むバイアルに、1 mL の脱気した DMF 及び 0.5 mL の脱気した H<sub>2</sub>O を加えた。これに CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H ( 0.015 mL、0.262 mmol ) を加えた。混合物を 72 時間攪拌した。LC-MS は、所望の生成物の形成を示した。混合物を分取 HPLC ( Sunfire C18 150 × 30 mm ; 20 ~ 80 % H<sub>2</sub>O / アセトニトリル w / 0.5 % AcOH 修飾子、16 分間実行、流量 : 30 ml / 分、波長 = 217 nm ) で精製し、目的のコンジュゲート ( 11.4 g、収率 : 36.6 % ) を得た。

## 【 0 2 2 5 】

実施例 9 : 化合物 9 の合成

10

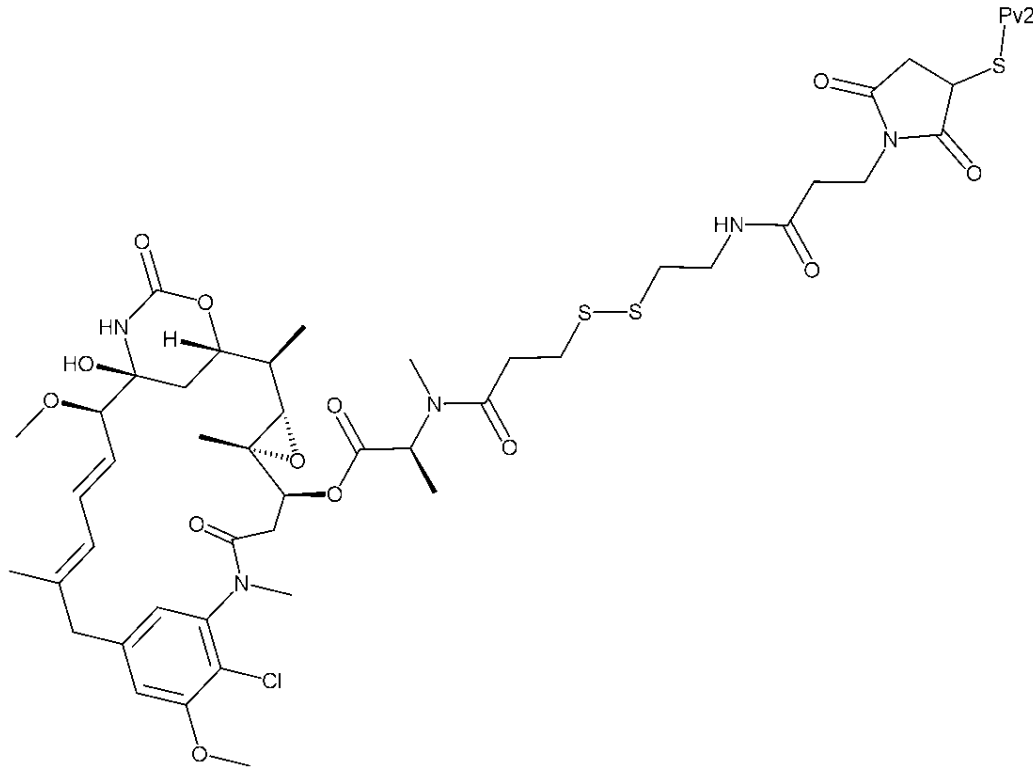
20

30

40

50

## 【化 5 5】



10

20

Pv2 (25.0 mg、0.006 mL; 自由流動性固体として) 及び [(1S, 2R, 3S, 6S, 16E, 18E, 20R, 21S) - 11 - クロロ - 21 - ヒドロキシ - 12, 20 - ジメトキシ - 2, 5, 9, 16 - テトラメチル - 8, 23 - ジオキソ - 4, 24 - ジオキサ - 9, 22 - ジアザテトラシクロ [19.3.1.110, 14.03, 5] ヘキサコサ - 10 (26), 11, 13, 16, 18 - ペンタエン - 6 - イル] (2S) - 2 - [3 - [2 - [3 - (2, 5 - ジオキソピロール - 1 - イル) プロパノイルアミノ] エチルジスルファニル] プロパノイル - メチル - アミノ] プロパノエート (中間体 X - 1、0.00877 g、0.01 mL) を含むバイアルに、1 mL の CH<sub>3</sub>CN を加えた。混合物は不均一であった。これに 0.5 mL の CH<sub>3</sub>CN、0.5 mL の H<sub>2</sub>O、及び 0.5 mL の MeOH を加えた。均一性は達成されなかった。混合物を 72 時間激しく攪拌した。LC - MS は、所望の生成物の形成を示した。混合物を分取 HPLC (Sunfire C18 150 x 30 mm; 45 ~ 61% H<sub>2</sub>O / アセトニトリル w / 0.5% TFA 修飾子、13 分間実行、流量: 30 mL / 分、波長 = 217 nm) で精製し、目的のコンジュゲート (21.1 mg、収率: 70.0%) を得た。

30

## 【0226】

化合物 1、3、及び 4 は、それぞれ Pv1、Pv3、及び Pv4 を使用して、化合物 2 の化合物と同様に合成した。化合物 5、7、及び 8 は、それぞれ中間体 II - 1、II - 3、及び II - 6 を使用して、化合物 6 と同様に合成した。

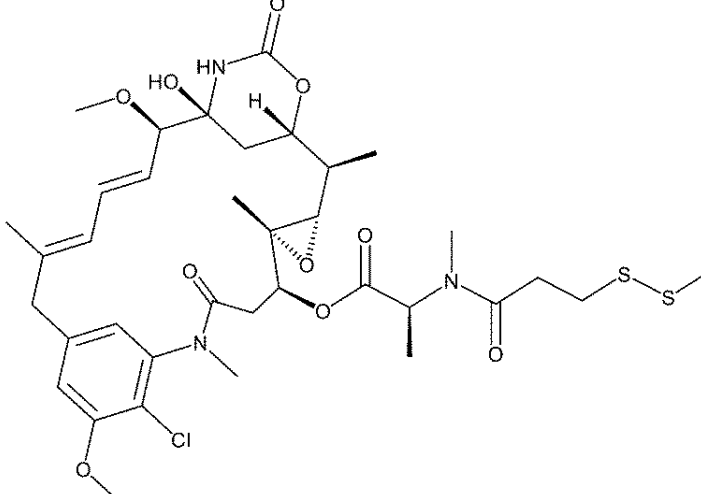
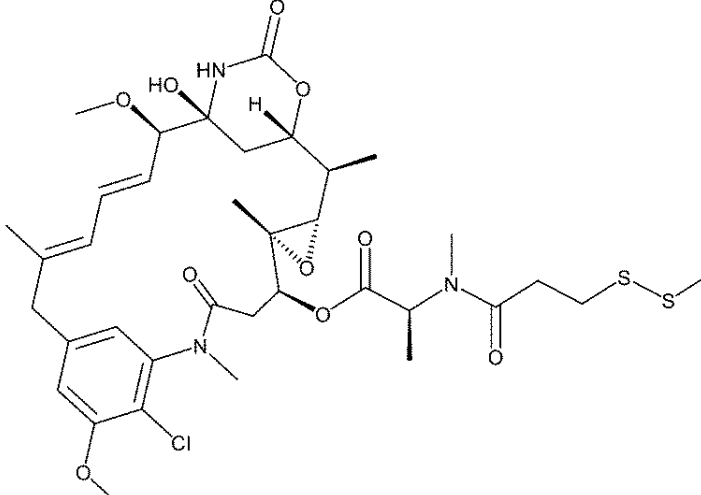
## 【0227】

40

50

【表 7 - 1】

表 4 : 化合物の例

化合物	構造	MS A: Maldi-TOF (M+) B: ESI (m/z=3)	条件 %ACN/ H <sub>2</sub> O 実行時間 保持時間
1		B: 1339.3	D 20-95% 11分 7.28分
2		B: 1582.7	A 20-95% 11分 7.0分

10

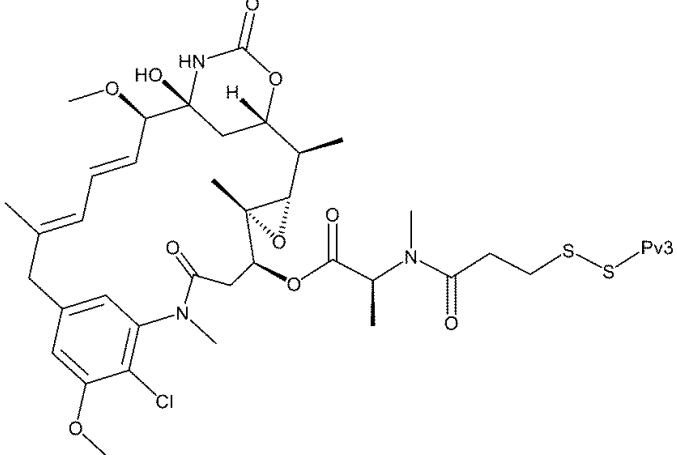
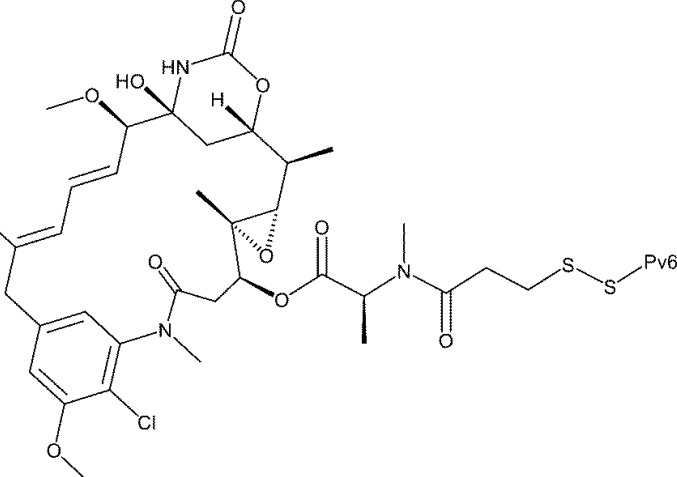
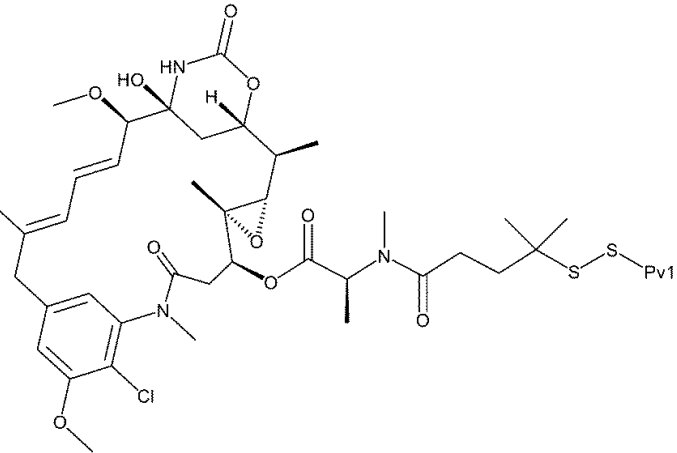
20

30

40

50

【表 7 - 2】

3		B: 1483.8	D 20- 95% 11 分 7.82 分
4		B: 1659.4	A 20- 95% 11 分 6.9 分
5		B: 1352.8	A 20- 95% 11 分 6.81 分

10

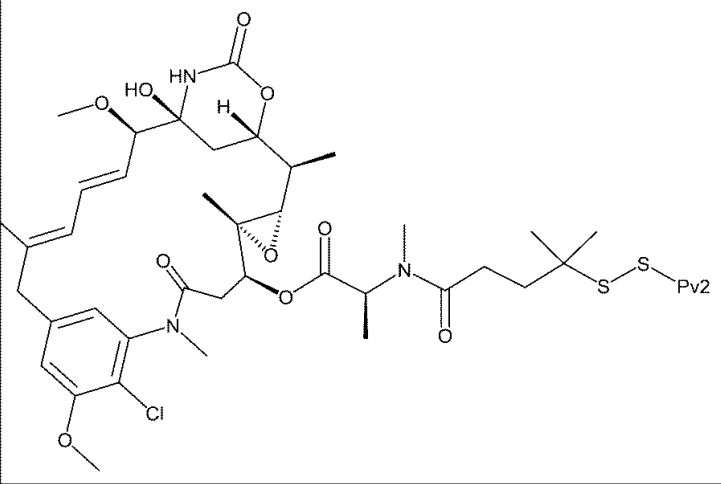
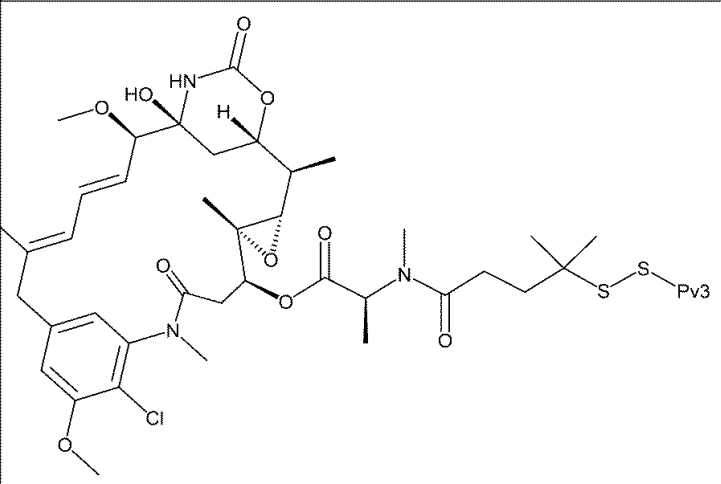
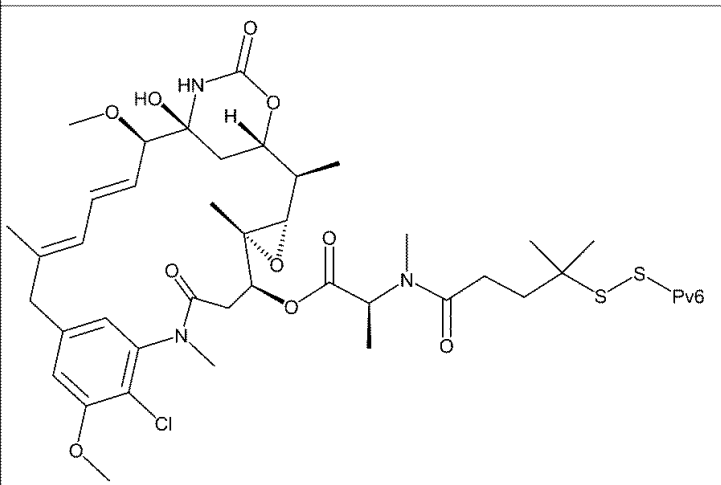
20

30

40

50

【表 7 - 3】

6		B: 1597.0	A 20- 95% 11分 7.44分
7		B: 1487.1	A 20- 95% 11分 6.60分
8		B: 1673.4	A 20- 95% 11分 7.14分

10

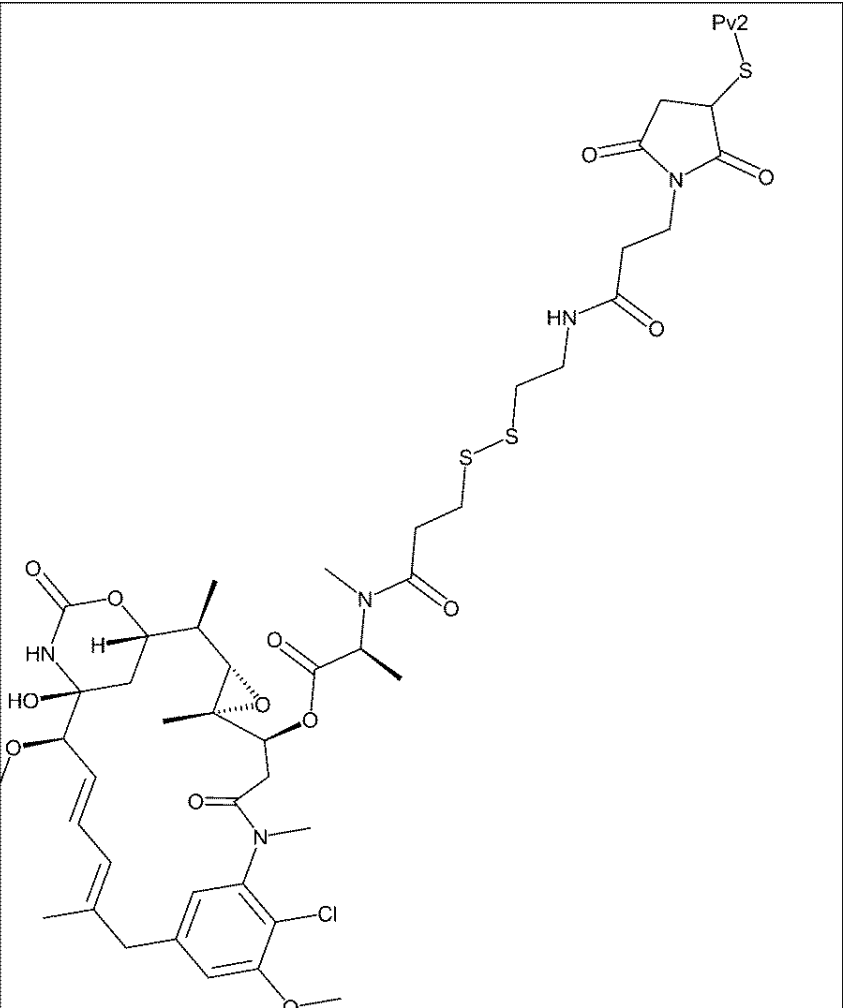
20

30

40

50

【表 7 - 4】

9		B: 1659.4	A 20- 95% 11分 7.16 分
---	---	-----------	-------------------------------------

10

20

30

## 【0228】

実施例 5 : 化合物 5 の詳細な合成

3 mL の 2 : 1 CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 中の Pv 1 ( 50 . 0 mg 、 1 . 48 e - 5 m l ) 及び [ ( 1 S , 2 R , 3 S , 6 S , 16 E , 18 E , 20 R , 21 S ) - 11 - クロロ - 21 - ヒドロキシ - 12 , 20 - ジメトキシ - 2 , 5 , 9 , 16 - テトラメチル - 8 , 23 - ジオキソ - 4 , 24 - ジオキサ - 9 , 22 - ジアザテトラシクロ [ 19 . 3 . 1 . 110 , 14 . 03 , 5 ] ヘキサコサ - 10 , 12 , 14 ( 26 ) , 16 , 18 - ペンタエン - 6 - イル ] ( 2 S ) - 2 - [ メチル - ( 4 - メチル - 4 - スルファニル - ペンタノイル ) アミノ ] プロパノエート ( 0 . 0150 g 、 1 . 92 e - 5 m l ) に、N - メチルモルホリン ( 0 . 0600 mL 、 0 . 000546 m l ) を加えた。混合物を 36 時間攪拌した。LC - MS 分析は、所望の物質の形成を示した。混合物を Gilson 分取 HPLC ( Sunfire C18 30 x 150 mm ; 20 ~ 80 % CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O w / 0 . 05 % TFA 、 16 分間実行、13 . 5 分 ) で精製して、目的のコンジュゲートを得た。混合物を Gilson 分取 HPLC ( Sunfire C18 30 x 150 mm ; 20 ~ 72 % CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O w / 0 . 05 % TFA 、 15 分間実行、12 . 5 分 ; 保持時間 : 6 . 847 分 ) で精製して、化合物 5 ( 0 . 0322 g 、 7 . 94 e - 6 m l 、 収率 : 53 . 8 % ) を得た。ESI ( m / z = 3 ) 1352 . 8。

40

## 【0229】

化合物 5 a : 化合物 5 の代替合成

ステップ 1 : Pv 1 - S - ピリジルの調製

50

ペプチドPv1及び2, 2'-ジピリジルジスルフィドをMeOHに溶解し、反応物を一晩攪拌した。LC-MSは、所望の生成物が形成されたことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物をDMSOに取り、逆相カラムクロマトグラフィー(40~75%ACN/H<sub>2</sub>O(0.5%AcOH)、15分)によって精製して、212mgの所望の生成物を得た。

【0230】

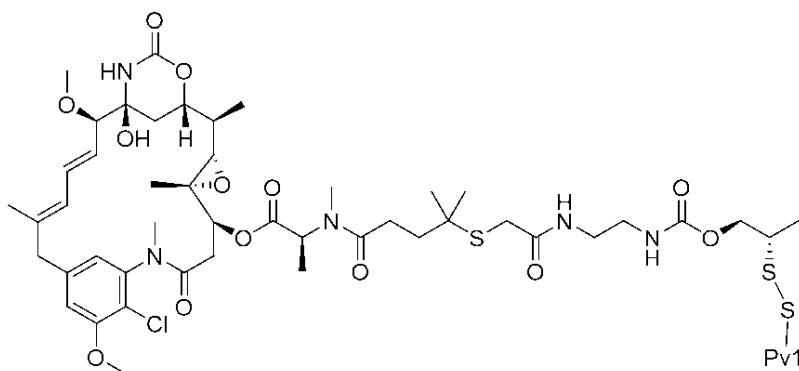
ステップ2：化合物5の調製

Pv1-SPyr(25.0mg、736e-6mol)及び[(1S, 2R, 3S, 6S, 16E, 18E, 20R, 21S)-11-クロロ-21-ヒドロキシ-12, 20-ジメトキシ-2, 5, 9, 16-テトラメチル-8, 23-ジオキソ-4, 24-ジオキサ-9, 22-ジアザテトラシクロ[19.3.1.110, 14.03, 5]ヘキサコサ-10, 12, 14(26), 16, 18-ペンタエン-6-イル](2S)-2-[メチル-(4-メチル-4-スルファニル-ペンタノイル)アミノ]プロパノエート(0.00864g、1.11e-5mol)を含むバイアルに、1mLの脱気したDMF及び0.5mLの脱気したH<sub>2</sub>Oを加えた。これにCH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H(0.017mL、0.000295mol)を加えた。混合物を72時間攪拌した。LC-MSは、所望の生成物の形成を示した。混合物をGilson分取HPLC(Sunfire C18 30x150mm; 20~80CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>Ow/0.5%AcOH、16分間実行、12.9分)で精製し、化合物5(0.00750g、1.85e-6mol、収率：25.1%)を得た。

【0231】

実施例10：化合物10の合成

【化56】



ステップ1：(1<sup>4</sup>S, 1<sup>6</sup>S, 3<sup>2</sup>S, 3<sup>3</sup>S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R)-8<sup>6</sup>-クロロ-1<sup>4</sup>-ヒドロキシ-8<sup>5</sup>, 14-ジメトキシ-3<sup>3</sup>, 2, 7, 10-テトラメチル-1<sup>2</sup>, 6-ジオキソ-7-アザ-1(6, 4)-オキサジナナ-3(2, 3)-オキシラナ-8(1, 3)-ベンゼナシクロテトラデカファン-10, 12-ジエン-4-イルN-(4-(2-(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)-2-オキソエチル)チオ)-4-メチルペンタノイル)-N-メチル-L-アラニネート

10

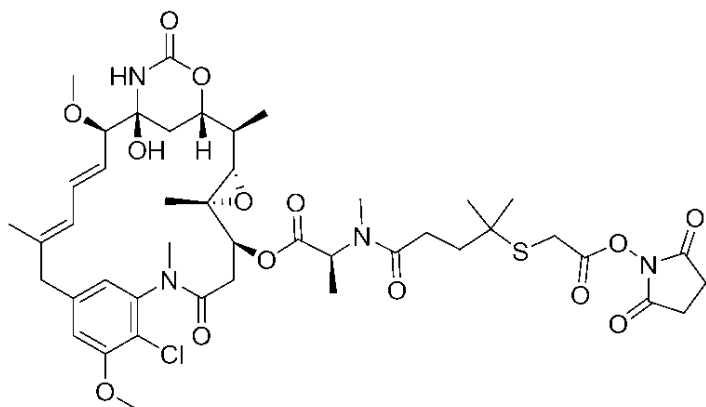
20

30

40

50

## 【化57】



10

180 mgのDM4 (0.23 mmol) 及び57 mgのプロモ酢酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (0.24 mmol) をDMF (4.6 mL) に溶解し、氷水浴で冷却した。36.2 μLのDBU (0.24 mmol) を一度に加え、混合物を室温まで温めた。その瞬間、LC/MSはほぼ95%の変換を示し、0.1 mLのAcOHを添加して反応をクエンチした。粗反応混合物を50 gのC18AQカラムに直接ロードし、標準の10~100% B勾配 (A:水w0.05% AcOH; B:水w0.05% AcOH) で精製した。画分を含む生成物を凍結乾燥して、160 mgの生成物 (77%の収率) を得た。254 nmでのHPLC純度: 96%。保持時間: 2.83分 (方法F)。LCMS: 935.4 MH<sup>+</sup>。

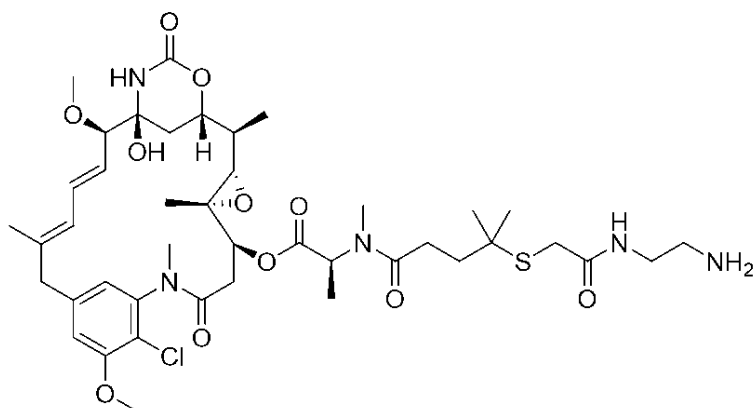
20

## 【0232】

ステップ2: (1<sup>4</sup>S, 1<sup>6</sup>S, 3<sup>2</sup>S, 3<sup>3</sup>S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R) - 8<sup>6</sup>-クロロ-1+ -ヒドロキシ-8<sup>5</sup>, 14-ジメトキシ-3<sup>3</sup>, 2, 7, 10-テトラメチル-1<sup>2</sup>, 6-ジオキソ-7-アザ-1(6, 4)-オキサジナナ-3(2, 3)-オキシラナ-8(1, 3)-ベンゼナシクロテトラデカファン-10, 12-ジエン-4-イルN-(4-((2-(2-アミノエチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)-4-メチルペンタノイル)-N-メチル-L-アラニネート

30

## 【化58】



40

25 mgの(1<sup>4</sup>S, 1<sup>6</sup>S, 3<sup>2</sup>S, 3<sup>3</sup>S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R) - 8<sup>6</sup>-クロロ-1<sup>4</sup>-ヒドロキシ-8<sup>5</sup>, 14-ジメトキシ-3<sup>3</sup>, 2, 7, 10-テトラメチル-1<sup>2</sup>, 6-ジオキソ-7-アザ-1(6, 4)-オキサジナナ-3(2, 3)-オキシラナ-8(1, 3)-ベンゼナシクロテトラデカファン-10, 12-ジエン-

50

4 - イル N - ( 4 - ( ( 2 - ( ( 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル ) オキシ ) - 2 - オキソエチル ) チオ ) - 4 - メチルペンタノイル ) - N - メチル - L - アラニネート ( 0 . 0 2 7 mmol ) 及び 3 6 mg の N 1 - ( ( 4 - メトキシフェニル ) ジフェニルメチル ) エタン - 1 , 2 - ジアミン ( 0 . 1 1 mmol , 4 当量 ) をジオキサン ( 1 mL ) に溶解した。3 時間後、LC / MS で反応が完了したように見えた。混合物を濃縮乾固し、水 ( 2 mL ) 中の 8 0 % AcOH に溶解した。LC / MS は中間体の完全な脱保護を示し、混合物を直接凍結乾燥した。残留物を DMSO ( 1 mL ) に溶解し、1 5 . 5 g の C 1 8 Aq カラムにロードし、標準の 5 ~ 1 0 0 % B 勾配 ( A : 水 w 0 . 0 5 % AcOH ; B : 水 w 0 . 0 5 % AcOH ) で精製した。画分を含む生成物を凍結乾燥して、1 8 mg の生成物を得た。2 5 4 nm での HPLC 純度 : 9 5 % 。保持時間 : 2 . 1 7 分 ( 方法 F ) 。 LCMS : 8 8 0 . 4 MH<sup>+</sup>。

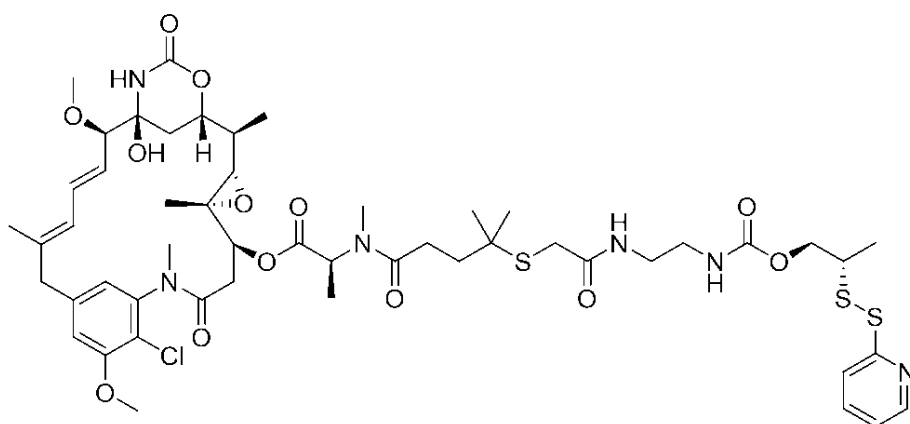
10

## 【 0 2 3 3 】

ステップ 3 : ( 1<sup>4</sup>S , 1<sup>6</sup>S , 3<sup>2</sup>S , 3<sup>3</sup>S , 2R , 4S , 10E , 12E , 14R ) - 8<sup>6</sup> - クロロ - 1<sup>4</sup> - ヒドロキシ - 8<sup>5</sup> , 14 - ジメトキシ - 3<sup>3</sup> , 2 , 7 , 10 - テトラメチル - 1<sup>2</sup> , 6 - ジオキソ - 7 - アザ - 1 ( 6 , 4 ) - オキサジナナ - 3 ( 2 , 3 ) - オキシラナ - 8 ( 1 , 3 ) - ベンゼナシクロテトラデカファン - 10 , 12 - ジエン - 4 - イル ( 2S , 18S ) - 2 , 3 , 7 , 7 - テトラメチル - 4 , 10 , 15 - トリオキソ - 18 - ( ピリジン - 2 - イルジスルファニール ) - 16 - オキサ - 8 - チア - 3 , 11 , 14 - トリアザノナデカノエート

## 【 化 5 9 】

20



30

DMF ( 0 . 2 mL ) 中の ( 1<sup>4</sup>S , 1<sup>6</sup>S , 3<sup>2</sup>S , 3<sup>3</sup>S , 2R , 4S , 10E , 12E , 14R ) - 8<sup>6</sup> - クロロ - 1<sup>4</sup> - ヒドロキシ - 8<sup>5</sup> , 14 - ジメトキシ - 3<sup>3</sup> , 2 , 7 , 10 - テトラメチル - 1<sup>2</sup> , 6 - ジオキソ - 7 - アザ - 1 ( 6 , 4 ) - オキサジナナ - 3 ( 2 , 3 ) - オキシラナ - 8 ( 1 , 3 ) - ベンゼナシクロテトラデカファン - 10 , 12 - ジエン - 4 - イル N - ( 4 - ( ( 2 - ( ( 2 - アミノエチル ) アミノ ) - 2 - オキソエチル ) チオ ) - 4 - メチルペンタノイル ) - N - メチル - L - アラニネート ( 1 4 mg , 0 . 0 1 6 mmol ) の溶液を固体 ( S ) - 4 - ニトロフェニル ( 2 - ( ピリジン - 2 - イルジスルファニール ) プロピル ) カーボネート ( 6 . 6 mg , 0 . 0 1 8 mmol ) に加えた。得られた溶液に触媒的 HOAt 及び DIEA ( 1 0 mL , 0 . 0 5 7 mmol ) を加え、室温で 3 時間撹拌した。溶液を酢酸 ( 1 0 mL ) で中和し、逆相カラム ( Redi SEP C 1 8 ( 1 5 . 5 g ) ) に適用し、酢酸 ( 0 . 0 5 % ) を含む水中のアセトニトリル ( 3 0 % ~ 9 5 % ) の勾配で溶出して、1 8 mg ( 収率 8 5 % ) の表題生成物を得た。2 5 4 nm での HPLC 純度 : 9 9 % 。保持時間 : 2 . 8 5 分 ( 方法 F ) 。 LCMS : 1 1 2 9 . 4 MNa<sup>+</sup>。

40

## 【 0 2 3 4 】

50

## ステップ4：化合物10の合成

DMF (1 mL) 中の (1<sup>4</sup>S, 1<sup>6</sup>S, 3<sup>2</sup>S, 3<sup>3</sup>S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R) - 8<sup>6</sup> - クロロ - 1<sup>4</sup> - ヒドロキシ - 8<sup>5</sup>, 14 - ジメトキシ - 3<sup>3</sup>, 2, 7, 10 - テトラメチル - 1<sup>2</sup>, 6 - ジオキソ - 7 - アザ - 1(6, 4) - オキサジナナ - 3(2, 3) - オキシラナ - 8(1, 3) - ベンゼナシクロテトラデカファン - 10, 12 - ジエン - 4 - イル(2S, 18S) - 2, 3, 7, 7 - テトラメチル - 4, 10, 15 - トリオキソ - 18 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニル) - 16 - オキサ - 8 - チア - 3, 11, 14 - トリアザノナデカノエート (17.7 mg, 0.0857 mmol) の溶液を重炭酸ナトリウム (1.8 mg, 0.0214 mmol) 及び水 (50 mL) で処理した。得られた溶液をペプチド P v 1 (31.5 mg, 0.0899 mmol) で処理し、室温で3時間攪拌した後、逆相カラム Redi Sep C18 (15.5 g) に適用し、酢酸アンモニウム (10 mM) を含む水中のアセトニトリル (30% ~ 70%) の勾配で溶出した。画分を組み合わせて凍結し、凍結乾燥して白色の固体として 18.7 mg (収率 50%) の生成物を得た。254 nm での HPLC 純度: 99%。保持時間: 6.49 分 (方法 G)。LCMS: 2138.0 (M + 2H) / 2<sup>+</sup>, 1425.3 (M + 3H) / 3<sup>+</sup>。

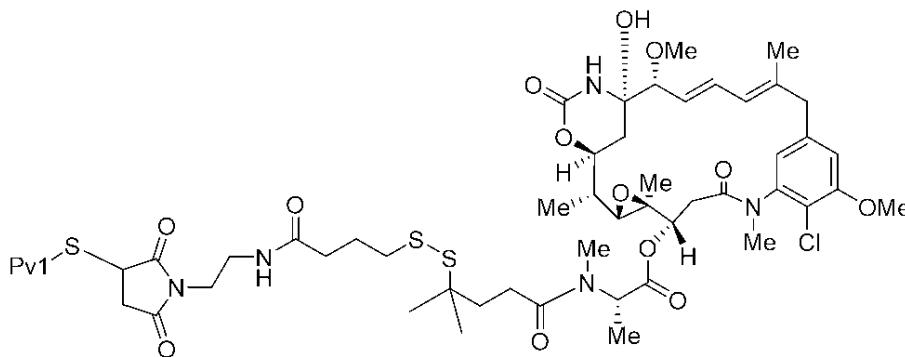
10

## 【0235】

## 実施例11：化合物11の合成

## 【化60】

20



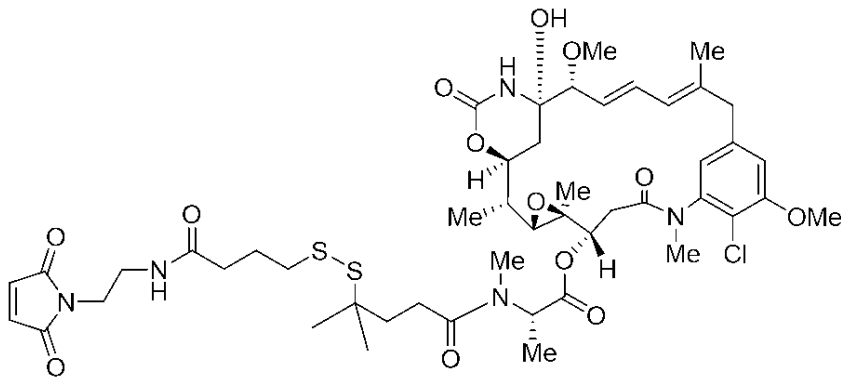
30

ステップ1：(1<sup>4</sup>S, 1<sup>6</sup>S, 3<sup>2</sup>S, 3<sup>3</sup>S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R) - 8<sup>6</sup> - クロロ - 1<sup>4</sup> - ヒドロキシ - 8<sup>5</sup>, 14 - ジメトキシ - 3<sup>3</sup>, 2, 7, 10 - テトラメチル - 1<sup>2</sup>, 6 - ジオキソ - 7 - アザ - 1(6, 4) - オキサジナナ - 3(2, 3) - オキシラナ - 8(1, 3) - ベンゼナシクロテトラデカファン - 10, 12 - ジエン - 4 - イルN - (4 - ((4 - ((2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) エチル) アミノ) - 4 - オキソブチル) ジスルファニル) - 4 - メチルペンタノイル) - N - メチル - L - アラニネート

40

50

## 【化61】



10

DM4 (10 mg、0.013 mmol) 及びスクシンイミジル 4 - (2 - ピリジルジチオ) ブタノエート (6 mg、0.02 mmol) を DMF (0.26 mL) に混合した。トリエチルアミンを加え (0.015 mL)、混合物を 2 時間攪拌した。1 - (2 - アミノエチル) - 1H - ピロール - 2, 5 - ジオン塩酸塩 (5 mg、0.026 mmol) を加え、3 時間後、混合物を Redi SEP C18 Aq (15.5 g) カラムに直接ロードし、酢酸 (0.05%) を含む水中のアセトニトリル (30% ~ 95%) の勾配で溶出して、6 mg (収率 40%) の表題生成物を得た。254 nm での HPLC 純度: 92%。保持時間: 2.83 分 (方法 F)。LCMS: 1020.4 MH<sup>+</sup>。

20

## 【0236】

ステップ 2: 化合物 11 の合成

(1<sup>4</sup>S, 1<sup>6</sup>S, 3<sup>2</sup>S, 3<sup>3</sup>S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R) - 8<sup>6</sup> - クロロ - 1<sup>4</sup> - ヒドロキシ - 8<sup>5</sup>, 14 - ジメトキシ - 3<sup>3</sup>, 2, 7, 10 - テトラメチル - 1<sup>2</sup>, 6 - ジオキソ - 7 - アザ - 1(6, 4) - オキサジナナ - 3(2, 3) - オキシラナ - 8(1, 3) - ベンゼナシクロテトラデカファン - 10, 12 - ジエン - 4 - イル N - (4 - ((4 - ((2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) エチル) アミノ) - 4 - オキソブチル) ジスルファニル) - 4 - メチルペンタノイル) - N - メチル - L - アラニネート (6 mg、0.006 mmol) 及び Pv1 ペプチド (22.3 mg、0.006 mmol) の溶液を DMF (0.12 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.001 mL) で処理した。30 分後、反応混合物を Redi SEP C8 (15.5 g) カラムに直接ロードし、TFA (0.05%) を含む水中のアセトニトリル (35% ~ 75%) の勾配で溶出して、16 mg (収率 64%) の表題化合物を得た。254 nm での HPLC 純度: 98%。保持時間: 6.19 分 (方法 G)。LCMS: 2150.2 (M + 2H) / 2<sup>+</sup>, 1433.3 (M + 3H) / 3<sup>+</sup>。

30

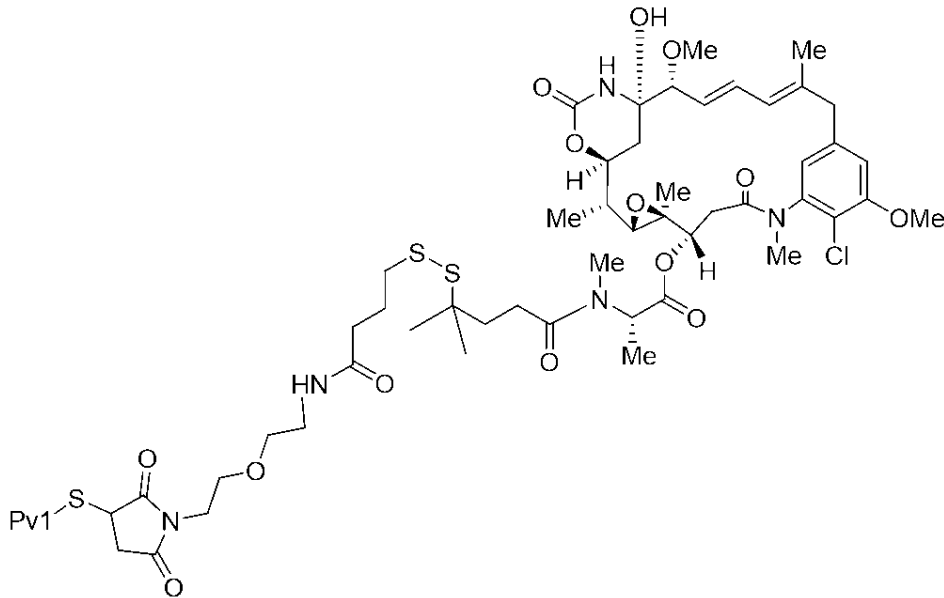
## 【0237】

実施例 12: 化合物 12 の合成

40

50

## 【化62】

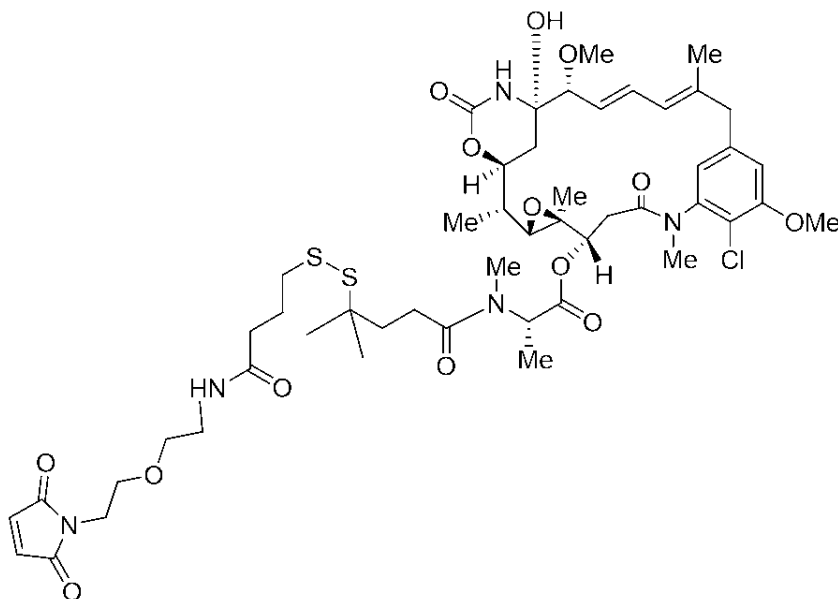


10

ステップ1：((1<sup>4</sup>S, 1<sup>6</sup>S, 3<sup>2</sup>S, 3<sup>3</sup>S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R) - 8<sup>6</sup> - クロロ - 1<sup>4</sup> - ヒドロキシ - 8<sup>5</sup>, 14 - ジメトキシ - 3<sup>3</sup>, 2, 7, 10 - テトラメチル - 1<sup>2</sup>, 6 - ジオキソ - 7 - アザ - 1(6, 4) - オキサジナナ - 3(2, 3) - オキシラナ - 8(1, 3) - ベンゼナシクロテトラデカファン - 10, 12 - ジエン - 4 - イル(S) - 1 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 16, 16, 20, 21 - テトラメチル - 10, 19 - ジオキソ - 3, 6 - ジオキサ - 14, 15 - ジチア - 9, 20 - ジアザドコサン - 22 - オエート

20

## 【化63】



30

40

DM4 (20 mg、0.026 mmol) 及びスクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)ブタノエート(12 mg、0.04 mmol)をDMF(0.75 mL)に混合した。トリエチルアミンを加え(0.045 mL)、混合物を2時間攪拌した。1-(21

50

- (2 - (2 - (2 - アミノエトキシ)エトキシ)エチル) - 1H - ピロール - 2, 5 - ジオン塩酸塩 (9 mg、0.036 mmol) を加え、3 時間後、混合物を Redi SEP C18Aq (15.5 g) カラムに直接ロードし、酢酸 (0.05%) を含む水中のアセトニトリル (30% ~ 95%) の勾配で溶出して、17 mg (収率 61%) を得た。254 nm での HPLC 純度: 99%。保持時間: 2.84 分 (方法 F)。LCMS: 1108.4 MH<sup>+</sup>。

【0238】

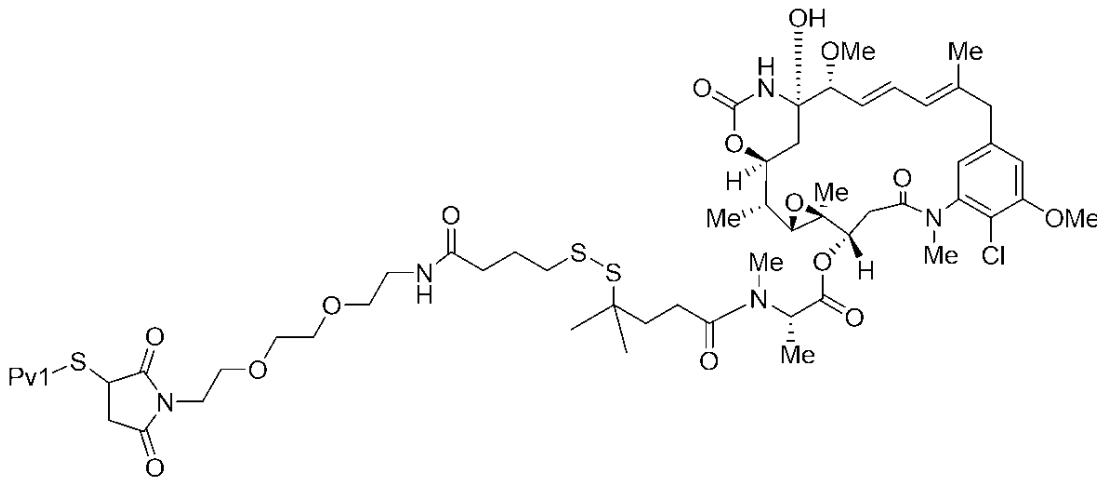
ステップ 2: 化合物 12 の合成

(1<sup>4</sup>S, 1<sup>6</sup>S, 3<sup>2</sup>S, 3<sup>3</sup>S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R) - 8<sup>6</sup> - クロロ - 1<sup>4</sup> - ヒドロキシ - 8<sup>5</sup>, 14 - ジメトキシ - 3<sup>3</sup>, 2, 7, 10 - テトラメチル - 1<sup>2</sup>, 6 - ジオキソ - 7 - アザ - 1(6, 4) - オキサジナナ - 3(2, 3) - オキシラナ - 8(1, 3) - ベンゼナシクロテトラデカファン - 10, 12 - ジエン - 4 - イル(S) - 1 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 16, 16, 20, 21 - テトラメチル - 10, 19 - ジオキソ - 3, 6 - ジオキサ - 14, 15 - ジチア - 9, 20 - ジアザドコサン - 22 - オエート (15 mg、0.014 mmol) 及び Pv1 ペプチド (52 mg、0.015 mmol) の溶液を DMF (0.28 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.006 mL) で処理した。30 分後、反応混合物を Redi SEP C8 (15.5 g) カラムに直接ロードし、TFA (0.05%) を含む水中のアセトニトリル (35% ~ 60%) の勾配で溶出して、25 mg (収率 34%) を得た。254 nm での HPLC 純度: 98%。保持時間: 6.26 分 (方法 G)。LCMS: 2194.0 (M + 2H) / 2<sup>+</sup>, 1463.0 (M + 3H) / 3<sup>+</sup>。

【0239】

実施例 13: 化合物 13 の合成

【化 64】



ステップ 1: 1<sup>4</sup>S, 1<sup>6</sup>S, 3<sup>2</sup>S, 3<sup>3</sup>S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R) - 8<sup>6</sup> - クロロ - 1<sup>4</sup> - ヒドロキシ - 8<sup>5</sup>, 14 - ジメトキシ - 3<sup>3</sup>, 2, 7, 10 - テトラメチル - 1<sup>2</sup>, 6 - ジオキソ - 7 - アザ - 1(6, 4) - オキサジナナ - 3(2, 3) - オキシラナ - 8(1, 3) - ベンゼナシクロテトラデカファン - 10, 12 - ジエン - 4 - イル(S) - 1 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 13, 13, 17, 18 - テトラメチル - 7, 16 - ジオキソ - 3 - オキサ - 11, 12 - ジチア - 6, 17 - ジアザノナデカン - 19 - オエート

10

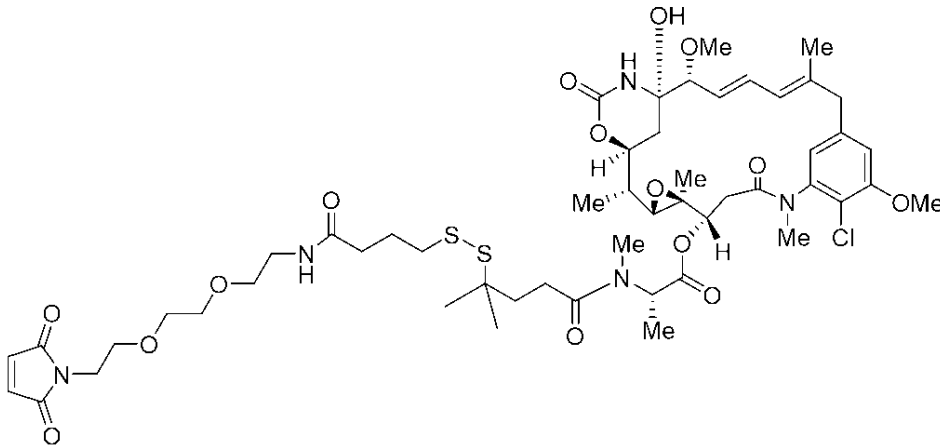
20

30

40

50

## 【化 6 5】



10

DM4 (20 mg、0.026 mmol) 及びスクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)ブタノエート(12 mg、0.04 mmol)をDMF(0.75 mL)に混合した。トリエチルアミンを加え(0.045 mL)、混合物を2時間攪拌した。1-(2-(2-アミノエトキシ)エチル)-1H-ピロール-2,5-ジオン塩酸塩(5 mg、0.024 mmol)を加え、3時間後、混合物をRediSEP C18Aq(15.5 g)カラムに直接ロードし、酢酸(0.05%)を含む水中のアセトニトリル(30%~95%)の勾配で溶出して、13 mg(収率41%)の表題生成物を得た。254 nmでのHPLC純度:94%。保持時間:2.85分(方法F)。LCMS:1064.4 M<sup>H+</sup>。

20

## 【0240】

ステップ2:化合物13の合成

14S, 16S, 32S, 33S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R)-86-クロロ-14-ヒドロキシ-85,14-ジメトキシ-33,2,7,10-テトラメチル-12,6-ジオキソ-7-アザ-1(6,4)-オキサジナナ-3(2,3)-オキシラナ-8(1,3)-ベンゼナシクロテトラデカファン-10,12-ジエン-4-イル(S)-1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-16,16,20,21-テトラメチル-10,19-ジオキソ-3,6-ジオキサ-14,15-ジチア-9,20-ジアザドコサン-22-オエート(18 mg、0.017 mmol)及びPv1ペプチド(63 mg、0.019 mmol)の溶液をDMF(0.34 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.007 mL)で処理した。30分後、反応混合物をRediSEP C8(15.5 g)カラムに直接ロードし、TFA(0.05%)を含む水中のアセトニトリル(35%~60%)の勾配で溶出して、25 mg(収率34%)の表題生成物を得た。254 nmでのHPLC純度:99%。保持時間:6.24分(方法G)。LCMS:2172.0(M+2H)/2<sup>+</sup>, 1448.7(M+3H)/3<sup>+</sup>。

30

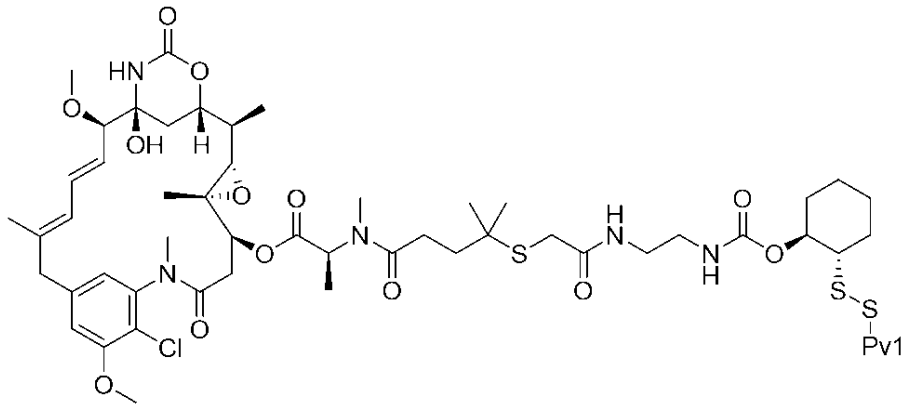
40

## 【0241】

実施例14:化合物14の合成

50

## 【化66】

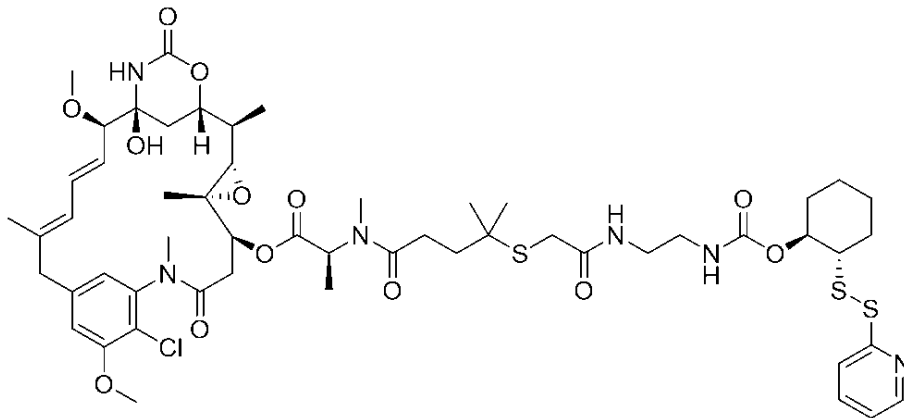


10

ステップ1: 1<sup>4</sup>S, 1<sup>6</sup>S, 3<sup>2</sup>S, 3<sup>3</sup>S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R)  
 - 8<sup>6</sup>-クロロ-1<sup>4</sup>-ヒドロキシ-8<sup>5</sup>, 14-ジメトキシ-3<sup>3</sup>, 2, 7, 10-テトラ  
 ラメチル-1<sup>2</sup>, 6-ジオキソ-7-アザ-1(6, 4)-オキサジナナ-3(2, 3)  
 - オキシラナ-8(1, 3)-ベンゼナシクロテトラデカファン-10, 12-ジエン-  
 4-イル(S)-9, 9, 13, 14-テトラメチル-1, 6, 12-トリオキソ-1-  
 ((1S, 2S)-2-(ピリジン-2-イルジスルファニール)シクロヘキシル)オ  
 キシ)-8-チア-2, 5, 13-トリアザペンタデカン-15-オエート

20

## 【化67】



30

DMF中の(1<sup>4</sup>S, 1<sup>6</sup>S, 3<sup>2</sup>S, 3<sup>3</sup>S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R)  
 - 8<sup>6</sup>-クロロ-1<sup>4</sup>-ヒドロキシ-8<sup>5</sup>, 14-ジメトキシ-3<sup>3</sup>, 2, 7, 10-テトラ  
 ラメチル-1<sup>2</sup>, 6-ジオキソ-7-アザ-1(6, 4)-オキサジナナ-3(2, 3)  
 - オキシラナ-8(1, 3)-ベンゼナシクロテトラデカファン-10, 12-ジエン-  
 4-イルN-(4-((2-(2-アミノエチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ  
 )-4-メチルペンタノイル)-N-メチル-L-アラニネート(14 mg、0.016  
 mmol; 実施例10、ステップ2)の溶液を4-ニトロフェニル((1S, 2S)-2-  
 (ピリジン-2-イルジスルファニール)シクロヘキシル)カーボネート(7.2 mg  
 、0.018 mmol)に加えた。得られた溶液に触媒的HOAt及びDIEA(10 mL、  
 0.057 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。溶液を酢酸(10 mL)で中

40

50

和し、逆相カラム Redi SEP C18 (15.5 g) に適用し、酢酸 (0.05%) を含む水中のアセトニトリル (30% ~ 95%) の勾配で溶出して、15 mg (収率 80%) の表題生成物を得た。254 nm での HPLC 純度: 98%。保持時間: 3.05 分 (方法 F)。LCMS: 1147.4 MH<sup>+</sup>。

【0242】

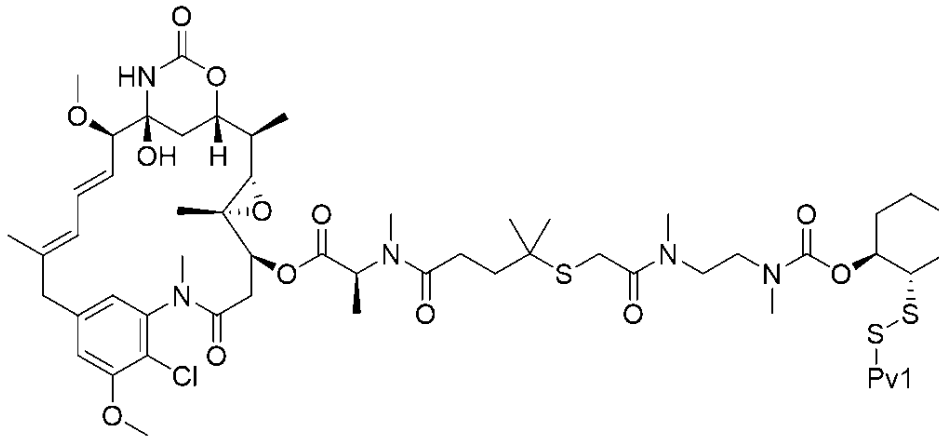
ステップ 2: 化合物 14 の合成

(1<sup>4</sup>S, 1<sup>6</sup>S, 3<sup>2</sup>S, 3<sup>3</sup>S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R) - 8<sup>6</sup> - クロロ - 1<sup>4</sup> - ヒドロキシ - 8<sup>5</sup>, 14 - ジメトキシ - 3<sup>3</sup>, 2, 7, 10 - テトラメチル - 1<sup>2</sup>, 6 - ジオキソ - 7 - アザ - 1(6, 4) - オキサジナナ - 3(2, 3) - オキシラナ - 8(1, 3) - ベンゼナシクロテトラデカファン - 10, 12 - ジエン - 4 - イル(S) - 9, 9, 13, 14 - テトラメチル - 1, 6, 12 - トリオキソ - 1 - ((1S, 2S) - 2 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニール) シクロヘキシル) オキシ) - 8 - チア - 2, 5, 13 - トリアザペンタデカン - 15 - オエート (17 mg, 0.015 mmol) 及び Pv1 ペプチド (47 mg, 0.013 mmol) の溶液を DMF (0.34 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.007 mL) で処理した。30 分後、反応混合物を Redi SEP C8 (15.5 g) カラムに直接ロードし、TFA (0.05%) を含む水中のアセトニトリル (35% ~ 60%) の勾配で溶出して、28 mg (収率 37%) を得た。254 nm での HPLC 純度: 99%。保持時間: 7.36 分 (方法 G)。LCMS: 2158.0 (M + 2H) / 2<sup>+</sup>, 1439.0 (M + 3H) / 3<sup>+</sup>。

【0243】

実施例 15: 化合物 15 の合成

【化 68】



ステップ 1: (1<sup>4</sup>S, 1<sup>6</sup>S, 3<sup>2</sup>S, 3<sup>3</sup>S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R) - 8<sup>6</sup> - クロロ - 1<sup>4</sup> - ヒドロキシ - 8<sup>5</sup>, 14 - ジメトキシ - 3<sup>3</sup>, 2, 7, 10 - テトラメチル - 1<sup>2</sup>, 6 - ジオキソ - 7 - アザ - 1(6, 4) - オキサジナナ - 3(2, 3) - オキシラナ - 8(1, 3) - ベンゼナシクロテトラデカファン - 10, 12 - ジエン - 4 - イル(S) - 5, 9, 9, 13, 14 - ペンタメチル - 6, 12 - ジオキソ - 8 - チア - 2, 5, 13 - トリアザペンタデカン - 15 - オエート

10

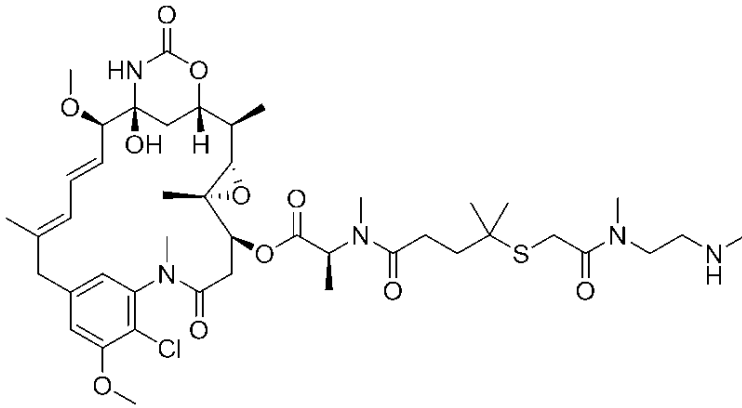
20

30

40

50

## 【化 6 9】



10

25 mg の (1<sup>4</sup>S, 1<sup>6</sup>S, 3<sup>2</sup>S, 3<sup>3</sup>S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R) - 8<sup>6</sup> - クロロ - 1<sup>4</sup> - ヒドロキシ - 8<sup>5</sup>, 14 - ジメトキシ - 3<sup>3</sup>, 2, 7, 10 - テトラメチル - 1<sup>2</sup>, 6 - ジオキソ - 7 - アザ - 1 (6, 4) - オキサジナナ - 3 (2, 3) - オキシラナ - 8 (1, 3) - ベンゼナシクロテトラデカファン - 10, 12 - ジエン - 4 - イルN - (4 - ((2 - (2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ) - 2 - オキソエチル) チオ) - 4 - メチルペンタノイル) - N - メチル - L - アラニネート (0.027 mmol) 及び 40 mg の N1 - ((3 - メトキシフェニル) ジフェニルメチル) - N1, N2 - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン (0.11 mmol, 4 当量) をジオキサン (1 mL) に溶解した。3 時間後、LC/MS で反応が完了したように見えた。0.05 mL の TFA を加え、混合物を 15.5 g の C18AQ カラムにロードし、標準の 5 ~ 100% B 勾配 (A: 水 w 0.05% TFA; B: ACN w 0.05% TFA) で精製した。画分を含む生成物を凍結乾燥して、22 mg の生成物を得た (75% 収率)。254 nm での HPLC 純度: 98%。保持時間: 2.25 分 (方法 F)。LCMS: 908.4 MH<sup>+</sup>。

20

## 【0244】

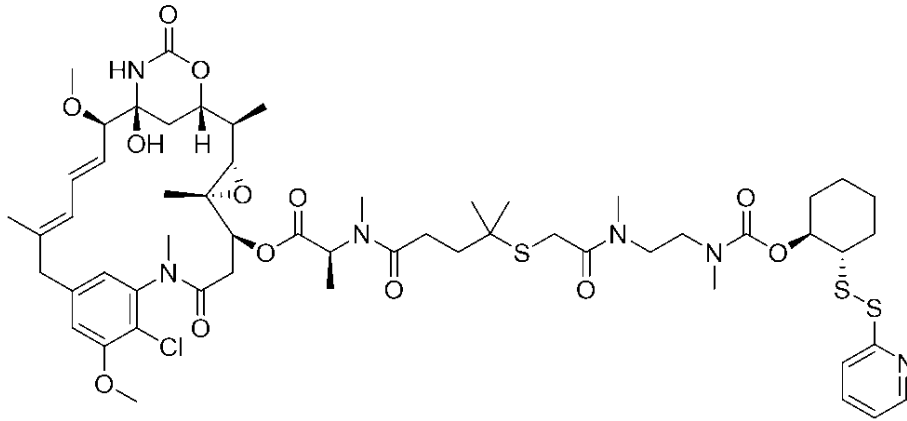
ステップ 2: (1<sup>4</sup>S, 1<sup>6</sup>S, 3<sup>2</sup>S, 3<sup>3</sup>S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R) - 8<sup>6</sup> - クロロ - 1<sup>4</sup> - ヒドロキシ - 8<sup>5</sup>, 14 - ジメトキシ - 3<sup>3</sup>, 2, 7, 10 - テトラメチル - 1<sup>2</sup>, 6 - ジオキソ - 7 - アザ - 1 (6, 4) - オキサジナナ - 3 (2, 3) - オキシラナ - 8 (1, 3) - ベンゼナシクロテトラデカファン - 10, 12 - ジエン - 4 - イル (S) - 2, 5, 9, 9, 13, 14 - ヘキサメチル - 1, 6, 12 - トリオキソ - 1 - ((1S, 2S) - 2 - (ピリジン - 2 - イルジスルファネイル) シクロヘキシル) オキシ) - 8 - チア - 2, 5, 13 - トリアザペンタデカン - 15 - オエート

30

40

50

## 【化 7 0】



10

DMF (0.2 mL) 中の (1<sup>4</sup>S, 1<sup>6</sup>S, 3<sup>2</sup>S, 3<sup>3</sup>S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R) - 8<sup>6</sup> - クロロ - 1<sup>4</sup> - ヒドロキシ - 8<sup>5</sup>, 14 - ジメトキシ - 3<sup>3</sup>, 2, 7, 10 - テトラメチル - 1<sup>2</sup>, 6 - ジオキソ - 7 - アザ - 1 (6, 4) - オキサジナナ - 3 (2, 3) - オキシラナ - 8 (1, 3) - ベンゼナシクロテトラデカファン - 10, 12 - ジエン - 4 - イル (S) - 5, 9, 9, 13, 14 - ペンタメチル - 6, 12 - ジオキソ - 8 - チア - 2, 5, 13 - トリアザペンタデカン - 15 - オエート溶液を固体 - 4 - ニトロフェニル ((1S, 2S) - 2 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニール) シクロヘキシル) カーボネート (6.6 mg, 0.018 mmol) に加えた。得られた溶液に触媒的 HOAc 及び DIEA (10 mL, 0.057 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。溶液を酢酸 (10 mL) で中和し、逆相カラム RediSEP C18 (15.5 g) に適用し、酢酸 (0.05%) を含む水中のアセトニトリル (30% ~ 95%) の勾配で溶出して、16 mg (収率 82%) の表題生成物を得た。254 nm での HPLC 純度: 97%。保持時間: 3.36 分 (方法 F)。LCMS: 1175.5 MH<sup>+</sup>。

20

## 【0245】

30

## ステップ 3: 化合物 15 の合成

(1<sup>4</sup>S, 1<sup>6</sup>S, 3<sup>2</sup>S, 3<sup>3</sup>S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R) - 8<sup>6</sup> - クロロ - 1<sup>4</sup> - ヒドロキシ - 8<sup>5</sup>, 14 - ジメトキシ - 3<sup>3</sup>, 2, 7, 10 - テトラメチル - 1<sup>2</sup>, 6 - ジオキソ - 7 - アザ - 1 (6, 4) - オキサジナナ - 3 (2, 3) - オキシラナ - 8 (1, 3) - ベンゼナシクロテトラデカファン - 10, 12 - ジエン - 4 - イル (S) - 2, 5, 9, 9, 13, 14 - ヘキサメチル - 1, 6, 12 - トリオキソ - 1 - ((1S, 2S) - 2 - (ピリジン - 2 - イルジスルファニール) シクロヘキシル) オキシ - 8 - チア - 2, 5, 13 - トリアザペンタデカン - 15 - オエート (16 mg, 0.014 mmol) 及び P v 1 ペプチド (52 mg, 0.015 mmol) の溶液を DMF (0.28 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.008 mL) で処理した。30 分後、反応混合物を RediSEP C8 (15.5 g) カラムに直接ロードし、TFA (0.05%) を含む水中のアセトニトリル (35% ~ 60%) の勾配で溶出して、32 mg (収率 44%) の表題生成物を得た。254 nm での HPLC 純度: 99%。保持時間: 6.86 分 (方法 G)。LCMS: 2172.0 (M + 2H) / 2<sup>+</sup>, 1448.4 (M + 3H) / 3<sup>+</sup>。

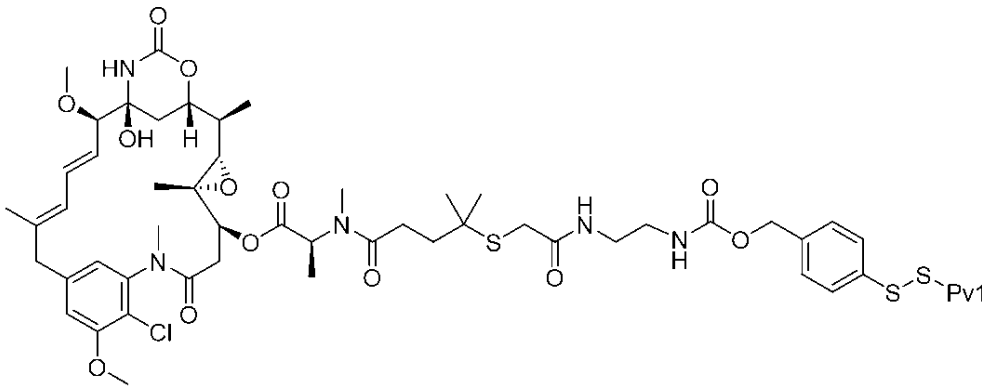
40

## 【0246】

## 実施例 16: 化合物 16 の合成

50

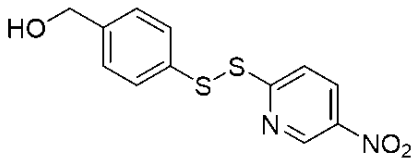
## 【化 7 1】



10

ステップ 1 : ( 4 - ( ( 5 - ニトロピリジン - 2 - イル ) ジスルファニール ) フェニル ) メタノール

## 【化 7 2】



20

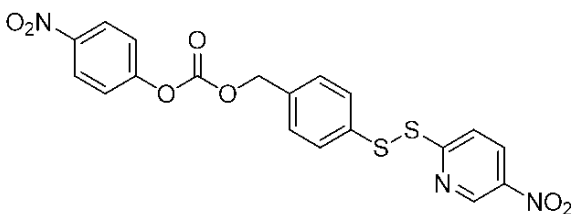
THF ( 10 mL ) 中の ( 4 - メルカプトフェニル ) メタノール ( 0 . 74 g、4 . 83 mmol ) の溶液を、5 - ニトロ - 2 - ( ( 4 - ニトロフェニル ) ジスルファニール ) ピリジン ( 1 . 0 g、3 . 23 mmol ) で処理した。得られた懸濁液を室温で 2 時間攪拌し、そして溶媒を真空中で蒸発させた。残留物を DCM に溶解し、RediSep シリカゲルカラムに適用し、ヘキサン中の酢酸エチル ( 10 % から 60 % ) の勾配で溶出して、生成物 ( 0 . 499 g、52 % 収率 ) を得た。254 nm での HPLC 純度 : 90 %。保持時間 : 2 . 72 分 ( 方法 F )。MS データ、295 . 1 ( M + H )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) δ 9 . 18 ( s, 1 H ), 8 . 58 ( d の d, 1 H ), 8 . 02 ( d, 1 H ), 7 . 56 ( d, 2 H ), 7 . 34 ( d, 2 H ), 5 . 24 ( t, 1 H ) 及び 4 . 47 ( d, 2 H )。

30

## 【 0 2 4 7】

ステップ 2 : 4 - ニトロフェニル ( 4 - ( ( 5 - ニトロピリジン - 2 - イル ) ジスルファニール ) ベンジル ) カーボネート

## 【化 7 3】



40

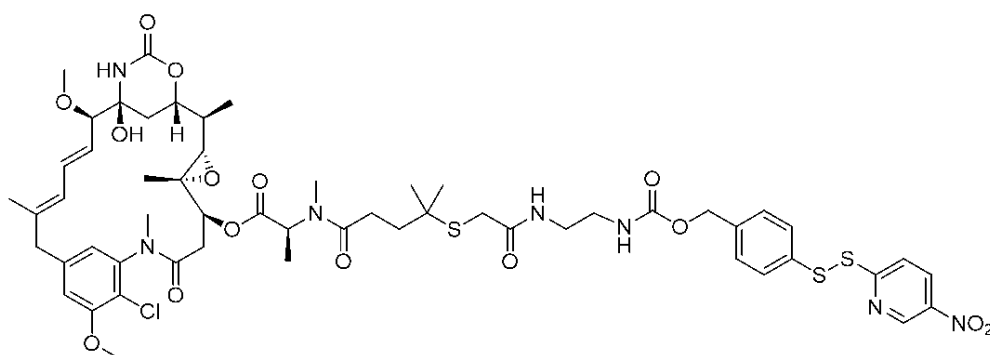
50

THF (5 mL) 中の 4 - ニトロフェニルクロロホルメート (255 mg、1.26 mmol) の溶液を氷浴上で冷却し、溶液 (4 - ((5 - ニトロピリジン - 2 - イル)ジスルファニール)フェニル)メタノール (220 mg、0.748 mmol) で処理し、THF (5 mL) 中のトリエチルアミン (0.7 mL、5.03 mmol)、及び 4 - ジメチルアミノピリジン (45 mg、0.368 mmol) の溶液を約 15 分かけて加えた。氷浴を取り除き、溶液を室温で 1 時間攪拌し、冷凍庫で一晩保存した。溶媒を真空で蒸発させ、残留物を DCM に溶解し、Redi Sep シリカゲルカラム (12 g) に適用し、ヘキサン中の酢酸エチル (2% から 100%) の勾配で溶出した。Redi Sep C18 カートリッジ (50 g) での逆相クロマトグラフィーにより生成物をさらに精製して酢酸 (0.05%) を含む水中のアセトニトリル (30% ~ 95%) の勾配で溶出し、生成物 55 mg (16%) を得た。254 nm での HPLC 純度: 99% 超。保持時間: 3.77 分 (方法 F)。MS データ, 460.7 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.29 (d, 1H), 8.39 (d of d, 1H), 8.28 (d of d, 2H), 7.83 (d of d, 1H), 7.55 (d of d, 2H), 7.44 (d of d), 7.36 (d of d, 2H) 及び 5.26 (d, 2H)。

## 【0248】

ステップ 3: (14S, 16S, 32S, 33S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R) - 86 - クロロ - 14 - ヒドロキシ - 85, 14 - ジメトキシ - 33, 2, 7, 10 - テトラメチル - 12, 6 - ジオキソ - 7 - アザ - 1 (6, 4) - オキサジナナ - 3 (2, 3) - オキシラナ - 8 (1, 3) - ベンゼナシクロテトラデカファン - 10, 12 - ジエン - 4 - イル (S) - 11, 11, 15, 16 - テトラメチル - 1 - (4 - ((5 - ニトロピリジン - 2 - イル)ジスルファニール)フェニル) - 3, 8, 14 - トリオキソ - 2 - オキサ - 10 - チア - 4, 7, 15 - トリアザヘプタデカン - 17 - オエート

## 【化 74】



DMF (1 mL) 中の (14S, 16S, 32S, 33S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R) - 86 - クロロ - 14 - ヒドロキシ - 85, 14 - ジメトキシ - 33, 2, 7, 10 - テトラメチル - 12, 6 - ジオキソ - 7 - アザ - 1 (6, 4) - オキサジナナ - 3 (2, 3) - オキシラナ - 8 (1, 3) - ベンゼナシクロテトラデカファン - 10, 12 - ジエン - 4 - イル N - (4 - ((2 - ((2 - アミノエチル)アミノ) - 2 - オキソエチル)チオ) - 4 - メチルペンタノイル) - N - メチル - L - アラニネート (15 mg、0.017 mmol; 実施例 10、ステップ 2) の溶液を固体 4 - ニトロフェニル (4 - ((5 - ニトロピリジン - 2 - イル)ジスルファニール)ベンジル)カーボネート (26 mg、0.0566 mmol) に加えた。得られた溶液に触媒的 HOAt 及び DIEA (10 mL、0.057 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。溶液を酢酸 (7 mL、0.122 mmol) で中和し、逆相カラム Redi Sep C18 (15.5 g) に適用し、酢酸 (0.05%) を含む水中のアセトニトリル (30% ~ 95%) の勾配で溶出した。溶離液として DCM 中のメタノール (0.2% から 6%) の勾配を使用するシ

リカゲルカラム Redi Sep (4 g) でのさらなる精製により、表題生成物 (10.3 mg、50% 収率) を得た。254 nm での HPLC 純度: 99% 超。保持時間: 3.16 分 (方法 F)。MS データ, 1182.3 (M + H - H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, 1201.3 (M + H)<sup>+</sup>, 1222.3 (M + Na)<sup>+</sup>。

【0249】

ステップ 4: 化合物 16 の合成

DMF (1 mL) 中の (14S, 16S, 32S, 33S, 2R, 4S, 10E, 12E, 14R) - 86 - クロロ - 14 - ヒドロキシ - 85, 14 - ジメトキシ - 33, 2, 7, 10 - テトラメチル - 12, 6 - ジオキソ - 7 - アザ - 1 (6, 4) - オキサジナナ - 3 (2, 3) - オキシラナ - 8 (1, 3) - ベンゼナシクロテトラデカファン - 10, 12 - ジエン - 4 - イル (S) - 11, 11, 15, 16 - テトラメチル - 1 - (4 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) ジスルファニール) フェニル) - 3, 8, 14 - トリオキソ - 2 - オキサ - 10 - チア - 4, 7, 15 - トリアザヘプタデカン - 17 - オエート (10.3 mg、0.00857 mmol) の溶液を重炭酸ナトリウム (1.8 mg、0.0214 mmol) 及び水 (50 mL) で処理した。得られた溶液をペプチド P v 1 (31.5 mg、0.0899 mmol) で処理し、室温で 3 時間攪拌した後、逆相カラム Redi Sep C18 (15.5 g) に適用し、酢酸アンモニウム (10 mM) を含む水中のアセトニトリル (30% ~ 70%) の勾配で溶出した。画分を組み合わせ凍結し、凍結乾燥して白色の固体として 18.7 mg (収率 50%) の生成物を得た。254 nm での HPLC 純度: 99%。保持時間: 6.63 分 (方法 G)。MS データ, 2162.4 (M + 2H) / 2<sup>+</sup>, 1441.8 (M + 3H) / 3<sup>+</sup>, 1082.6 (M + 4H) / 4<sup>+</sup>, 1435.7 (M + 3H - H<sub>2</sub>O) / 3<sup>+</sup>。

【0250】

実施例 A: 成長遅延アッセイ

細胞を 96 ウェルの黒い壁の透明な底板 (Greiner) に、ウェルあたり 2500 個の DLD-1 WT 細胞、ウェルあたり 5000 個の FaDu 及び HeLa 細胞、ウェルあたり 3000 個の HCT116 で、10% FBS 含有増殖培地にプレATINGした。細胞を室温で 60 分間接着させた後、37 °C の 5% CO<sub>2</sub> インキュベーターに戻した。24 時間後、培地を除去し、様々な薬物濃度を含む新鮮な増殖培地で置き換えた。各薬物濃度を 3 回加えた。薬物で処理されていない対照には、増殖培地のみが含まれていた。細胞をインキュベーターに戻した。薬物添加の 96 時間後、細胞を 4% パラホルムアルデヒドで 20 分間固定し、1 µg/mL のヘキストで染色した。プレートを Cytation 5 オートイメージャー (BioTek) で画像化し、Cell Profiler (<http://cellprofiler.org>) を使用して細胞をカウントした。細胞増殖遅延パーセントが計算され、Graph Pad Prism を使用してデータがプロットされた。

【0251】

10

20

30

40

50

## 【表 8】

表 5：成長遅延アッセイデータ

実施例	DLD-1 (IC <sub>50</sub> , nM)	HCT116 (IC <sub>50</sub> , nM)	FaDu (IC <sub>50</sub> , nM)	HeLa (IC <sub>50</sub> , nM)
R <sup>2</sup> SH-1 (表 2 参照)	9.8	4.3	2.8	2.6
R <sup>2</sup> SH-2 (表 2 参照)	0.45	0.20	0.13	0.02
1	60.5	21.8	10.4	7.4
2	114	21.1	15.4	8.0
3	45.1	19.3	10.1	6.9
4	11.7	2.5	1.4	0.85
5	9.4	2.7	2.3	0.95
6	8.3	3.3	5.2	1.8
7	NC*	3.4	4.6	2.0
8	9.8	3.0	3.4	1.6

NC\* = 計算されていない

## 【0252】

## 実施例 B：インビトロチューブリン重合への効果

蛍光ベースのチューブリン重合アッセイ（細胞骨格カタログ番号BK011P）を実行して、インビトロチューブリン重合に対する非結合DM4及び化合物5の影響を定量化した。DM4及び化合物5は、DMSOで10mMのストックとして調製し、DMSOの最終濃度が0.2%になるように、超純水で10Xから200、50、及び5µMに希釈した。キット試薬を急速に解凍し、早期重合を防ぐために氷上で冷たく保った。チューブリン反応混合物は、精製ブタ脳チューブリン、GTP、及びグリセロール緩衝液をすべて1Xキット緩衝液で混合し、最終濃度が2mg/mLチューブリン、1mM GTP、及び15%グリセロールになるように氷上で調製した。5µLのDM4、化合物5、またはDMSO対照を、事前に温めた黒色のハーフウェル反応プレートに37で1分以内で加え、蒸発させないように温めた。50µLのチューブリン反応混合物を各ウェルに迅速に添加し、すぐに事前に温めたCytation 5イメージングリーダー（BioTek）に入れた。動的読み取りは、360励起/450発光で37で2時間実行され、重合が発生するときに蛍光レポーターが微小管に組み込まれることによる蛍光の増強を追跡するために、2.5分ごとに読み取りが行われた。

## 【0253】

図1は、0.5µM、5µM、及び20µMでのインビトロ - チューブリン重合（相対蛍光単位において）に対する遊離DM4及び化合物5の効果のプロットを示している。

## 【0254】

## 実施例 C：コンジュゲート結合の動的分析

結合実験は、Biacore S200機器を使用して実行された。ストレプトアビジンが予め固定化されたシリーズSセンサーチップは、50mM NaOH中の1M NaClでコンディショニングされた。HeLa細胞に由来するビオチン標識ヒトチューブリンを、HBS-P+緩衝液中125µg/mLの濃度で10µl/分の流量でセンサーチップに固定化した。タンパク質の最後の3000RU（応答ユニット）をチップに直接固定した。チューブリンを固定化した後、センサーチップを50%イソプロパノール、50mM NaOH、及び1M NaClで洗浄し、続いてアッセイ緩衝液で4時間平衡化した。ストレプトアビジン - ビオチンキャプチャーブランク（リファレンスFC）を使用して、非特異的結合をモニターした。

## 【0255】

動的結合データを収集するために、アッセイ緩衝液で希釈した化合物5を、100µMから0.048µM及び50µMから0.024µMの範囲の濃度で、60µL/分の流

量及び25の温度でフローセルに注入した。複合体を60秒間解離させた。チューブリンへの化合物の結合をリアルタイムでモニターして、オン(K<sub>a</sub>)及びオフ(K<sub>off</sub>)率を取得した。親和定数(K<sub>D</sub>)は、定常状態の動力学によって計算された。

【0256】

図2は、ピアコア表面プラズモン共鳴によって決定された、インビトロでの - チューブリンへの化合物5の結合の動的分析を示している。化合物5は、遊離DM4(3.55 μM)と同様のK<sub>D</sub>で - チューブリンに結合でき、遊離DM4と比較してオン/オフ速度が遅くなる。

【0257】

実施例D：マウス結腸直腸癌モデルにおける化合物5の有効性

10

6週齢のメスの無胸腺ヌードFoxn<sup>0/0</sup>マウスは、Taconic Labs(カタログ番号NCRNU-F)から入手し、使い捨てケージシステムのAlphaDri寝具にケージごとに5匹収容した。結腸直腸癌に由来するヒトHCT116細胞を、フェノールレッドを含まないマトリゲルで1:1に希釈し、100 μLで2.5 × 10<sup>6</sup>細胞の密度で各マウスの左脇腹に皮下移植した。異種移植片が100 ~ 200 mm<sup>3</sup>の平均体積に達したとき、マウスをランダムに群分けをし、以下の表に詳述されているように処理した。マウスに、腹腔内(IP)投与量のピヒクル、または0.21、0.29、0.35、0.42 μm<sup>3</sup> / kgの化合物5(1.1、1.4、1、7、または2 mg / kg化合物5に相当)もしくは0.42 μm<sup>3</sup> / kgの非抱合型DM4(0.33 mg / kgの非結合DM4に相当)を投与した。用量は、クエン酸緩衝液中の5%マンニトールで0.1 mg / μLのDMSOストックを希釈することによって調製し、2回目と3回目の投与の間に2日間で12 mL / kg(25 gマウスあたり300 μL)の量でQDX4を投与した。異種移植腫瘍はノギスで測定し、体積は楕円体体積の式：体積 = / 6 × (長さ) × (幅)<sup>2</sup>を使用して計算した。動物の体重は、腫瘍体積の評価と同時に測定した。動物は、死亡、腫瘍サイズが2000 mm<sup>3</sup>を超える、または体重減少が20%を超える場合に研究から除外した。カプランマイヤー分析を使用して、死亡または研究からの除外に基づいて生存率を評価した。

20

【0258】

図3Aは、DM4または化合物5を投与されたHCT116結腸直腸側面腫瘍を有するヌードマウスにおける平均腫瘍体積のプロットを示している。

30

【0259】

図3Bは、0日目と比較した、DM4または化合物5を投与されたHCT116結腸直腸側面腫瘍を有するヌードマウスの体重の変化率を示している。

【0260】

図4は、DM4または化合物5を投与されたHCT116結腸直腸側面腫瘍を有するヌードマウスのカプランマイヤープロットを示している。動物は、死亡、腫瘍サイズが2000 mm<sup>3</sup>を超える、または体重減少が20%を超える場合に研究から除外した。遊離DM4は、投与後の期間中にDM4群の動物の半分の自然死を誘発した。図4に示すように、化合物5は、インビボで安全量のDM4を送達し、そうでなければ、遊離のDM4として投与された場合に全身毒性及び死をもたらす。

40

【0261】

実施例E：マウス肺癌モデルにおける肺転移に対する化合物6の効果

マウス乳癌に由来し、近赤外蛍光タンパク質(iRFP)をトランスフェクトしたマウス4T1-iRFPがん細胞を、5%CO<sub>2</sub>の加湿雰囲気下で37で単層として培養した。移植の1及び3日前に細胞を継代し、細胞の生存率を維持するために必要に応じて培地を2~3日ごとに交換した。細胞が80%のコンフルエンスを超えないようにした。移植の日に、細胞をトリプシン処理し、完全培地で洗浄し、1200 rpmで5分間の遠心分離によってペレット化した。上澄みをデカントし、細胞を滅菌PBSで3回洗浄し、遠心分離によりペレット化した。最後の遠心分離中に、トリパンプルー排除を使用して生存率を決定した。細胞を滅菌PBSに再懸濁し、最終濃度を5 × 10<sup>5</sup>細胞 / 100 μL

50

にした。細胞は27ゲージの針で滅菌1ccツベルクリン注射器に引き込まれた。気泡を取り除き、余分な細胞混合物をコニカルチューブに戻し、各シリンジに100 $\mu$ Lの注入量を残した。100 $\mu$ Lの細胞を、6週齢のメスの無胸腺ヌードFoxn<sup>nu</sup>マウス(Taconic Labsカタログ番号NCRNU-F)の内側尾静脈に直接注入した。

【0262】

細胞注射の3日後、マウスにビヒクルまたは2.5mg/kgの化合物6を1日1回、2日間腹腔内投与し、続いて2日間無治療し、続いて化合物6を単回投与し、合計化合物6を3回投与した。注射の11日後、マウスを安楽死させ、LI-COR PEARL Triology小動物イメージャーを使用して画像化のために肺を取り出し、肺転移を視覚化及び定量化し、腫瘍増殖に対する化合物の効果を評価した。

10

【0263】

図5Aは、尾静脈注射を介して4T1-RFP蛍光細胞を接種され、接種の11日後及びビヒクルまたは化合物6の3回の投与後に画像化されたヌードマウスの腹側像及び抽出された肺を示している。

【0264】

図5Bは、ビヒクルまたは化合物6の3回の投与後の4T1-RFP接種マウスの抽出された肺からの蛍光シグナルのグラフを示している。

【0265】

本明細書に説明されるものに加えて、本発明の種々の修正は、前述の説明から当業者には明らかとなるであろう。かかる修正は、添付の特許請求の範囲内に入るようにも意図されている。本出願において引用されるすべての特許、特許出願、及び刊行物を含むが、これらに限定されない各参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

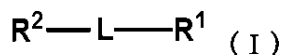
20

本発明は、以下の態様および実施態様を含む。

[項1]

式(I)

【化75】



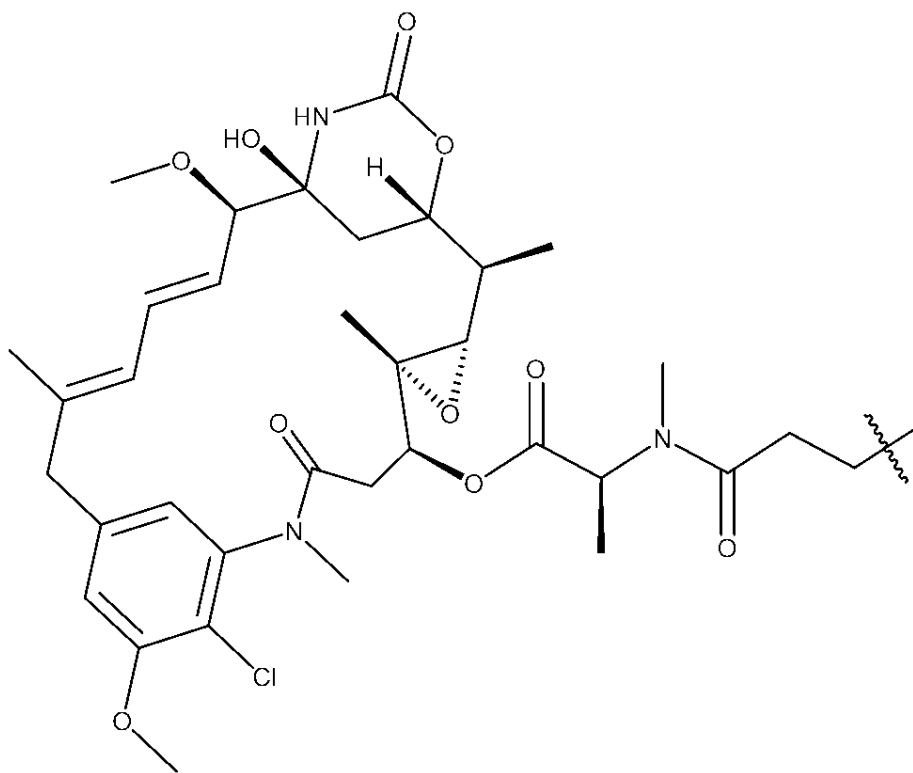
30

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、  
R<sup>1</sup>は、酸性または低酸素性マントルを有する細胞膜をわたってR<sup>2</sup>L-を選択的に送達することができるペプチドであり、  
R<sup>2</sup>は、

40

50

【化 7 6 - 1】



10

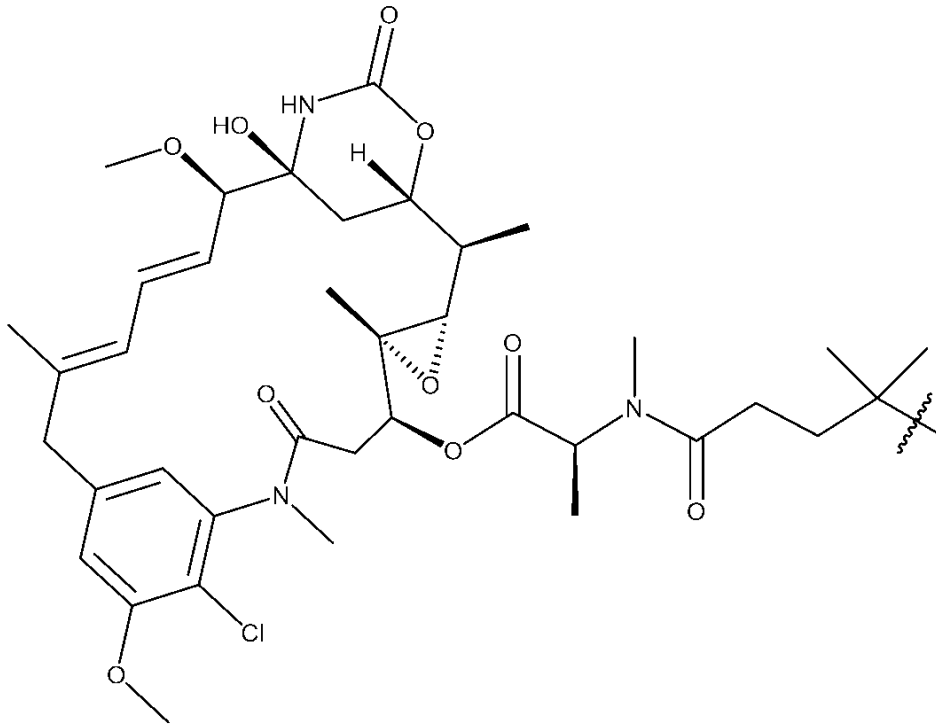
20

30

40

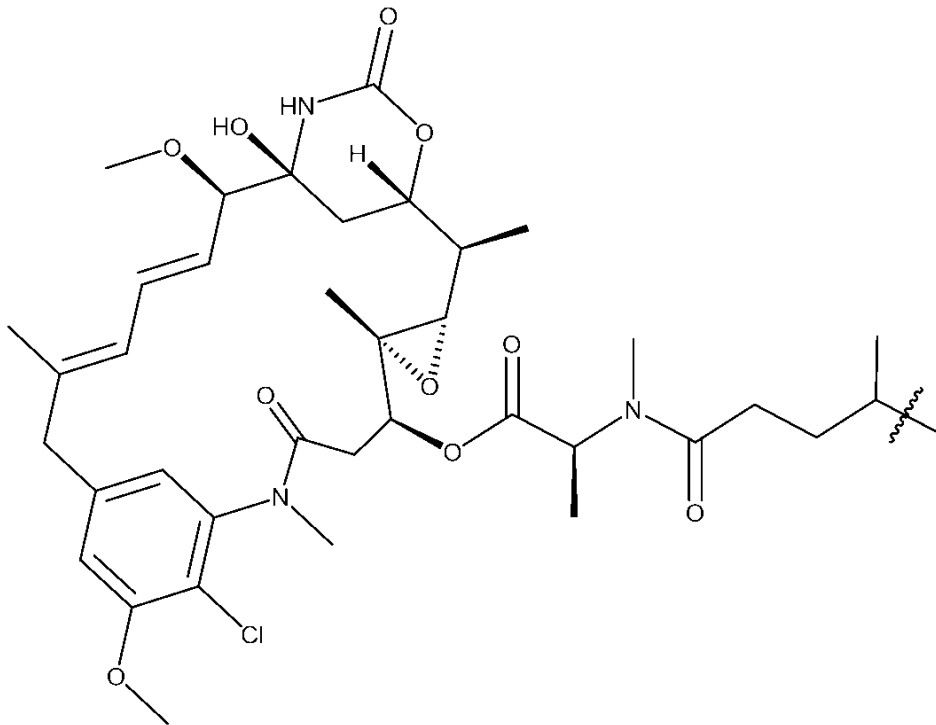
50

【化 7 6 - 2】



10

20

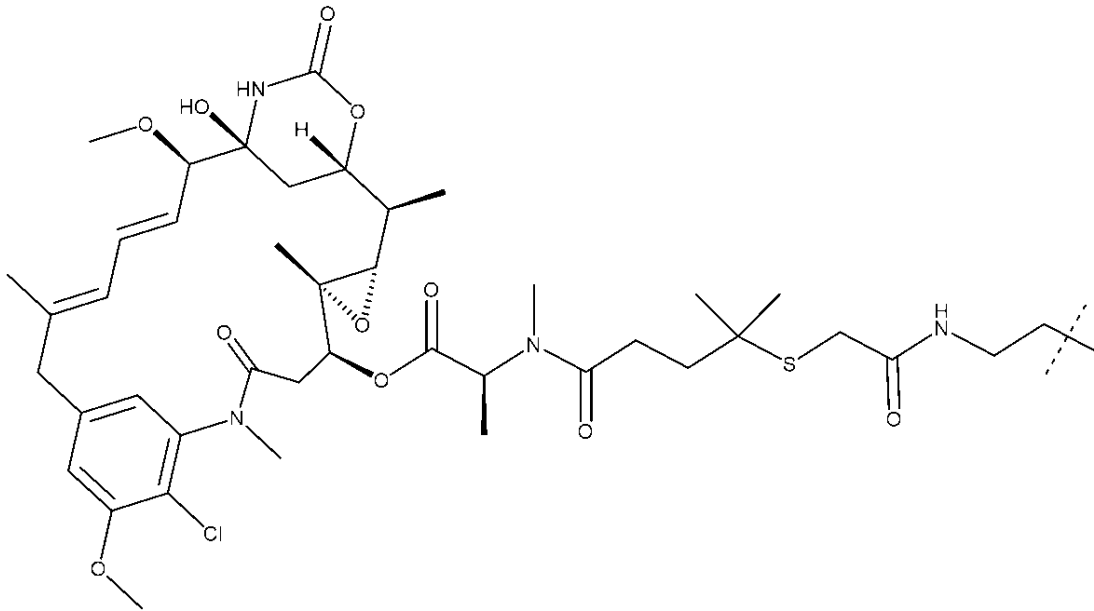


30

40

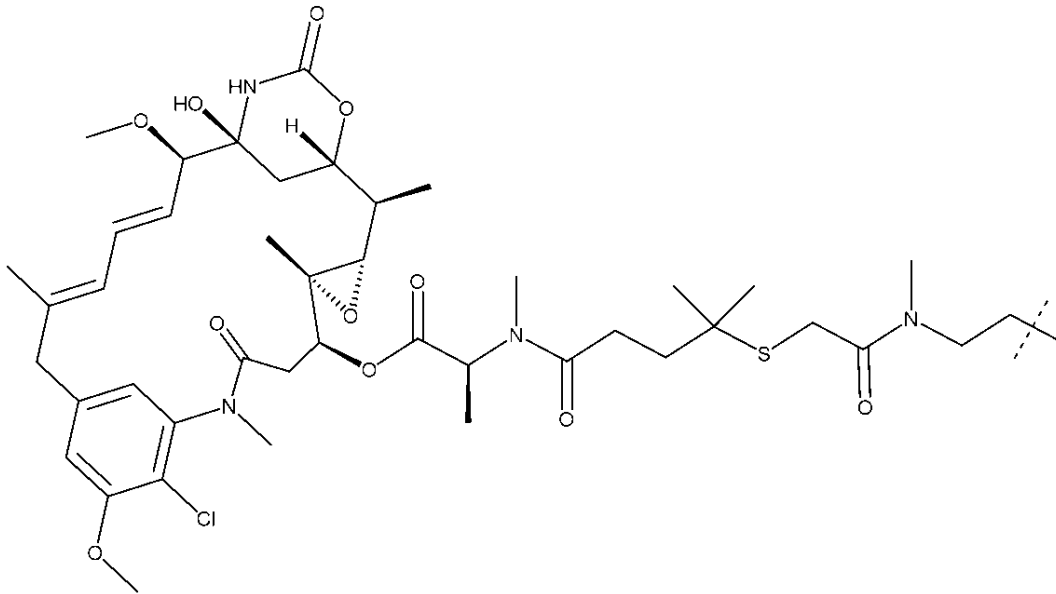
50

【化76-3】



10

、及び



20

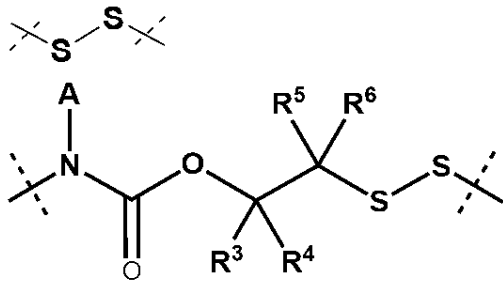
30

からなる群から選択され、  
Lは、

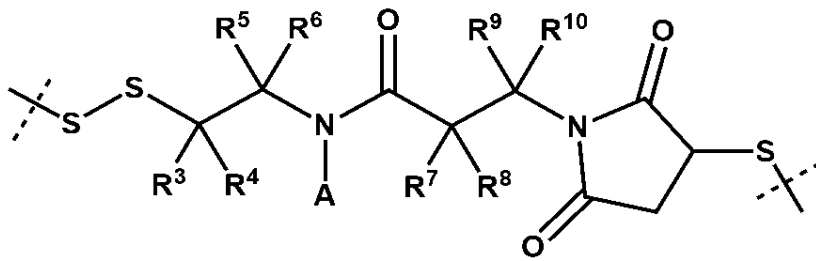
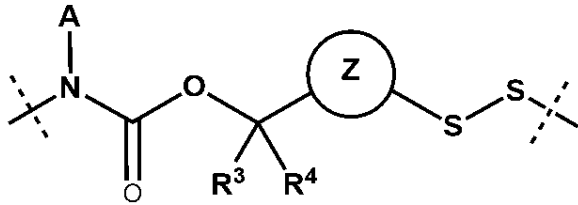
40

50

【化 77】

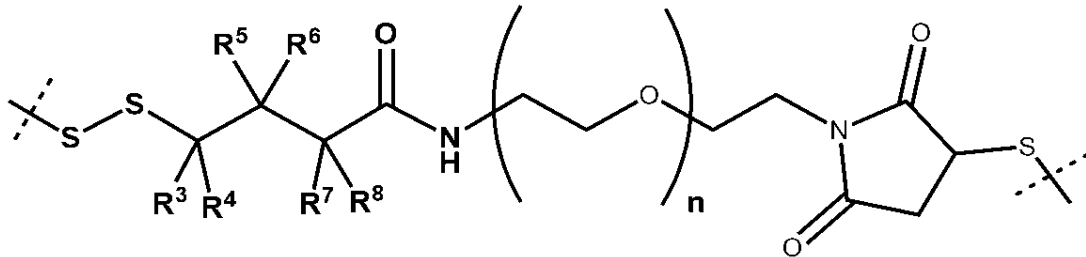


10



20

、及び



30

からなる群から選択され、  
式中、

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ はそれぞれ、独立して、H、 $C_1-4$ アルキル、 $C_1-4$ アルケニル、 $C_6-10$ アリール、 $C_3-10$ シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、ここで、前記 $C_1-4$ アルキル、 $C_1-4$ アルケニル、 $C_6-10$ アリール、及び5~10員ヘテロアリールはそれぞれ、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

40

または、 $R^3$ 及び $R^4$ は、それらが結合している炭素原子と共に、 $C_3-14$ シクロアルキル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、 $C_1-4$ アルキル、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

50

○)  $R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して  
 選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、 $R^3$ 及び $R^5$ は、それらが結合している炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアルキ  
 ル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、 $C_{1-4}$ アルキル、八  
 口、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)$   
 $OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)$   
 $R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して  
 選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、 $R^4$ 及び $R^6$ が、それらが結合している炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアルキ  
 ル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、 $C_{1-4}$ アルキル、八  
 口、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)$   
 $OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)$   
 $R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して  
 選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、 $R^5$ 及び $R^6$ は、それらが結合している炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアルキ  
 ル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、 $C_{1-4}$ アルキル、八  
 口、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)$   
 $OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)$   
 $R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して  
 選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それらが結合している炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアルキ  
 ル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、 $C_{1-4}$ アルキル、八  
 口、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)$   
 $OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)$   
 $R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して  
 選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、 $R^7$ 及び $R^9$ が、それらが結合している炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアルキ  
 ル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、 $C_{1-4}$ アルキル、八  
 口、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)$   
 $OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)$   
 $R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して  
 選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、 $R^8$ 及び $R^{10}$ は、それらが結合している炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアル  
 キル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、 $C_{1-4}$ アルキル、  
 八口、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)$   
 $OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)$   
 $R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立し  
 て選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、それらが結合している炭素原子と共に、 $C_{3-14}$ シクロアル  
 キル基または4~14員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれ、 $C_{1-4}$ アルキル、  
 八口、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)$   
 $OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)$   
 $R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立し  
 て選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

Zは、 $C_{6-10}$ アリールまたは5~10員ヘテロアリールであり、前記5~10員ヘテロ  
 アリールは、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立して選択され  
 た1、2、3、または4の環形成ヘテロ原子とを有し、前記 $C_{6-10}$ アリールまたは5~  
 10員ヘテロアリールはそれぞれ、 $C_{1-4}$ アルキル、八口、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $S$   
 $R^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、  
 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)O$

10

20

30

40

50

$R^{a1}$ 、及び  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$  から独立して選択される 1、2、または 3 置換基で置換されていてもよく、

A は、H または  $C_{1-4}$  アルキル であり、

$R^{a1}$ 、 $R^{b1}$ 、 $R^{c1}$ 、及び  $R^{d1}$  はそれぞれ、独立して、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、OH、CN、 $NO_2$ 、及び  $CO_2CH_3$  から選択され、ここで、前記  $C_{1-6}$  アルキル 及び  $C_{2-6}$  アルケニル は、それぞれ、OH、CN、 $NO_2$ 、または  $CO_2CH$  で置換されていてもよく、及び

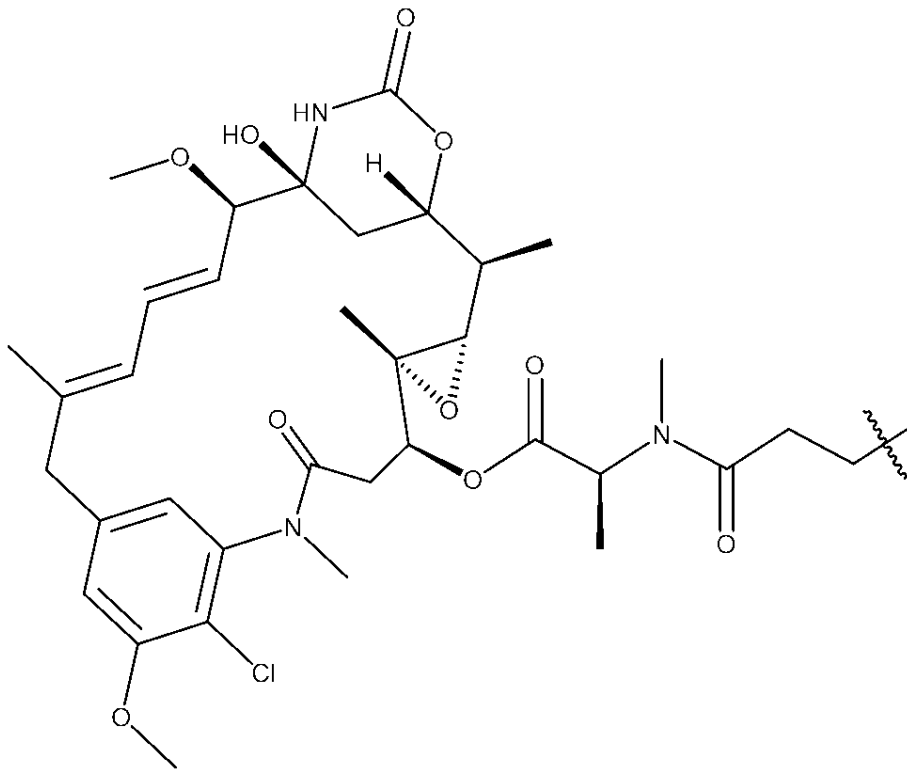
n は、0、1、または 2 である、前記化合物 またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 2 ]

$R^1$  は、酸性または低酸素性マントルを有する細胞膜をわたって  $R^2L$  - を選択的に送達することができるペプチド であり、

$R^2$  は、

【化 78 - 1】



10

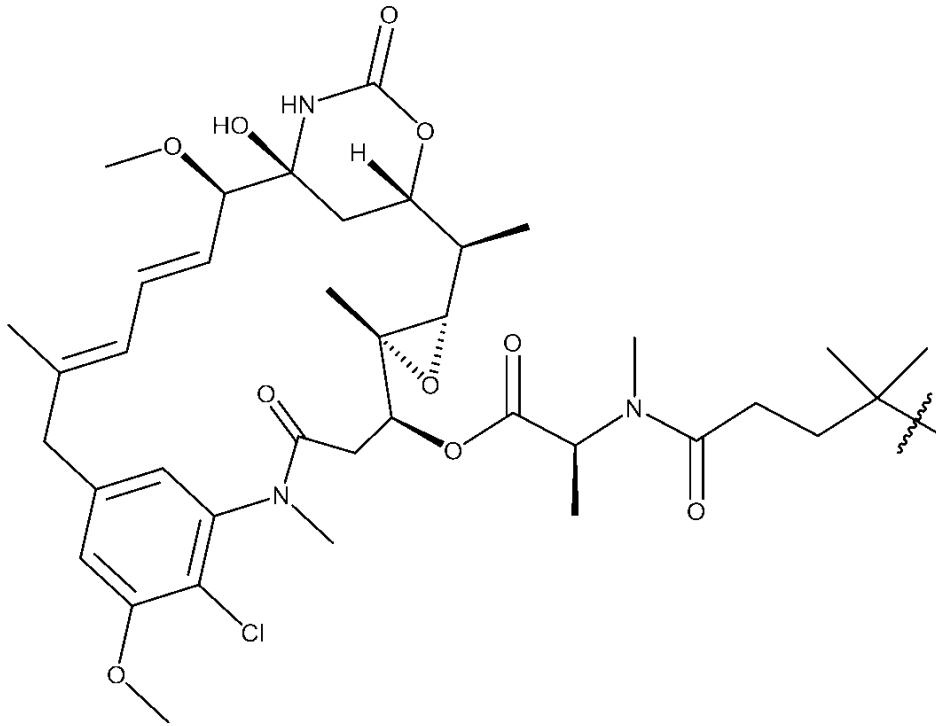
20

30

40

50

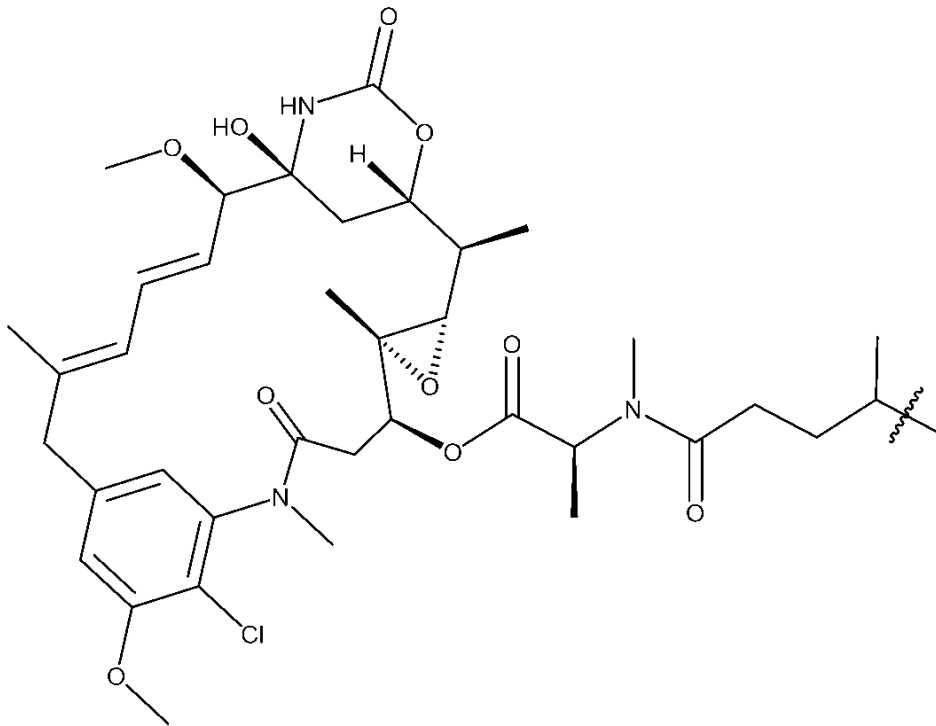
【化 7 8 - 2】



10

20

、及び



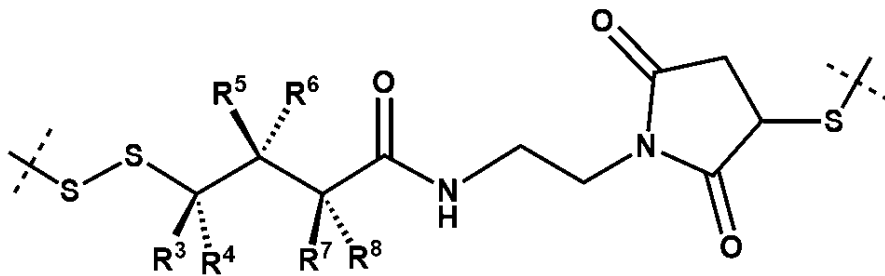
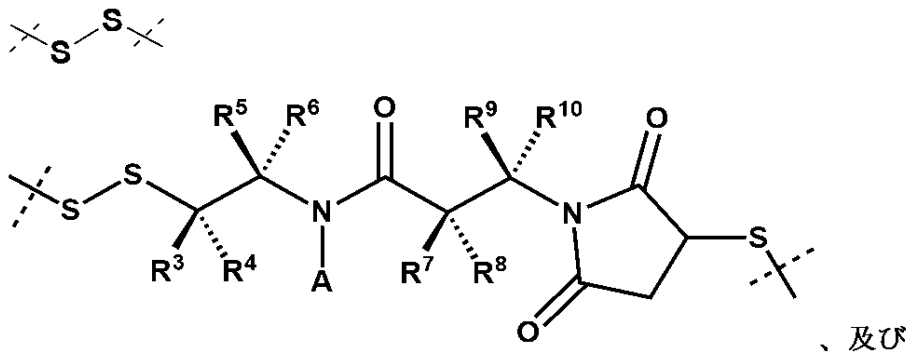
30

40

からなる群から選択され、  
Lは、

50

## 【化79】



から選択される基であり、式中、

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ はそれぞれ、独立して、H、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルケニル、 $C_{6-10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、ここで、前記 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルケニル、 $C_{6-10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールはそれぞれ、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよく、

または、 $R^3$ 及び $R^4$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基を形成し、

または、 $R^3$ 及び $R^5$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基を形成し、

または、 $R^4$ 及び $R^6$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基を形成し、

または、 $R^5$ 及び $R^6$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、O

30

40

50

$R^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_3-7$ シクロアルキル基を形成し、  
 または、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_3-7$ シクロアルキル基を形成し、  
 または、 $R^7$ 及び $R^9$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_3-7$ シクロアルキル基を形成し、  
 または、 $R^8$ 及び $R^{10}$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_3-7$ シクロアルキル基を形成し、  
 または、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、それらが結合している炭素原子と共に、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、または3置換基で置換されていてもよい $C_3-7$ シクロアルキル基を形成し、  
 $A$ は、 $H$ または $C_{1-4}$ アルキルであり、及び  
 $R^{a1}$ 、 $R^{b1}$ 、 $R^{c1}$ 、及び $R^{d1}$ はそれぞれ、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $OH$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、及び $CO_2CH_3$ から独立して選択され、ここで、前記 $C_{1-6}$ アルキル及び $C_{2-6}$ アルケニルは、それぞれ、 $OH$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、または $CO_2CH$ で置換されていてもよい、項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 3 ]

前記 $R^7$ が、約6.0未満のpHを有する酸性または低酸素性マントルを有する細胞膜を横切って $R^2L-$ を選択的に送達することができるペプチドである、項1または2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 4 ]

前記 $R^7$ が、以下の配列  
 ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (配列番号1; Pv1)、  
 AEQNPIYWARYADWLF T T P L L L L D L A L L V D A D E C G (配列番号2; Pv2)、及び  
 ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (配列番号3; Pv3)、及び  
 AA EQNPIIYWWARYADWLF T T P L L L L D L A L L V D A D E G T C G (配列番号6; Pv6)のうち少なくとも1つを含むペプチドであり、  
 ここで、前記 $R^1$ が、 $R^1$ のシステイン残基を介してLに結合している、項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 5 ]

前記 $R^1$ が、少なくとも以下の配列  
 ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (配列番号1; Pv1)、  
 AEQNPIIYWARYADWLF T T P L L L L D L A L L V D A D E C G (配列番号2; Pv2)

10

20

30

40

50

を含むペプチドである、項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 6 ]

前記 R<sup>1</sup> が、少なくとも以下の配列

A E Q N P I Y W A R Y A D W L F T T P L L L L D L A L L V D A D E C G ( 配列番号 2、P v 2 )

を含むペプチドである、項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 7 ]

前記 R<sup>1</sup> が、少なくとも以下の配列

A D D Q N P W R A Y L D L L F P T D T L L L D L L W D A D E C G ( 配列番号 3 ; P v 3 )

を含むペプチドである、項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 8 ]

前記 R<sup>1</sup> が、少なくとも以下の配列

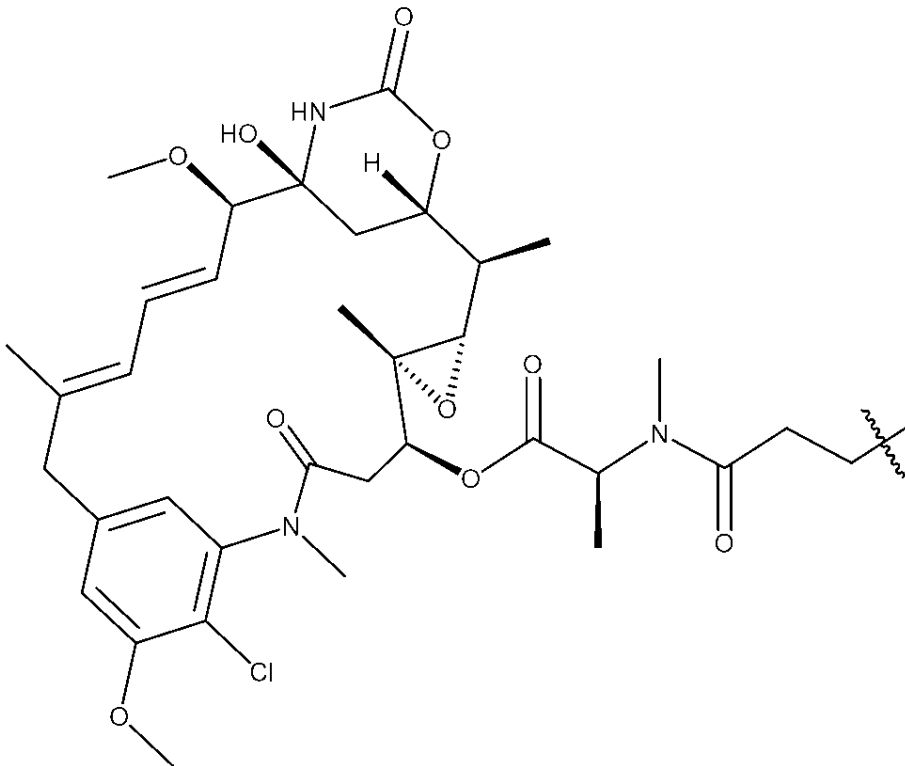
A A E Q N P I Y W W A R Y A D W L F T T P L L L L D L A L L V D A D E G T C G ( 配列番号 6 ; P v 6 )

を含むペプチドである、項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 9 ]

前記 R<sup>2</sup> が、

【化 8 0】



である、項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 1 0 ]

前記 R<sup>2</sup> が、

10

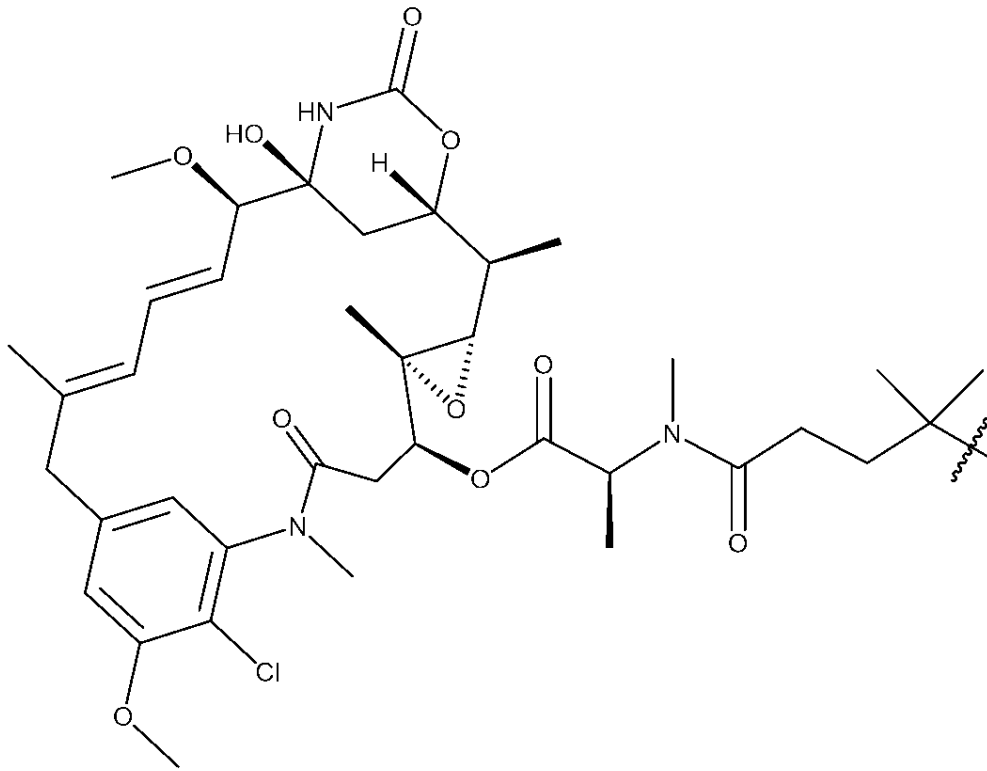
20

30

40

50

## 【化 8 1】



10

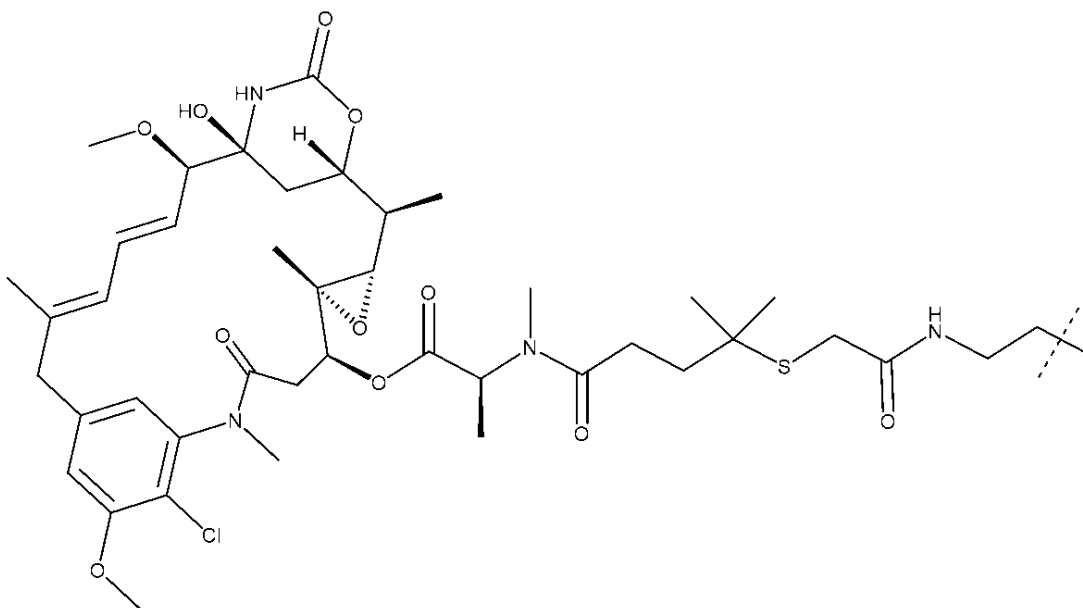
20

である、項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 1 1 ]

前記 R<sup>2</sup> が、

## 【化 8 2】



30

40

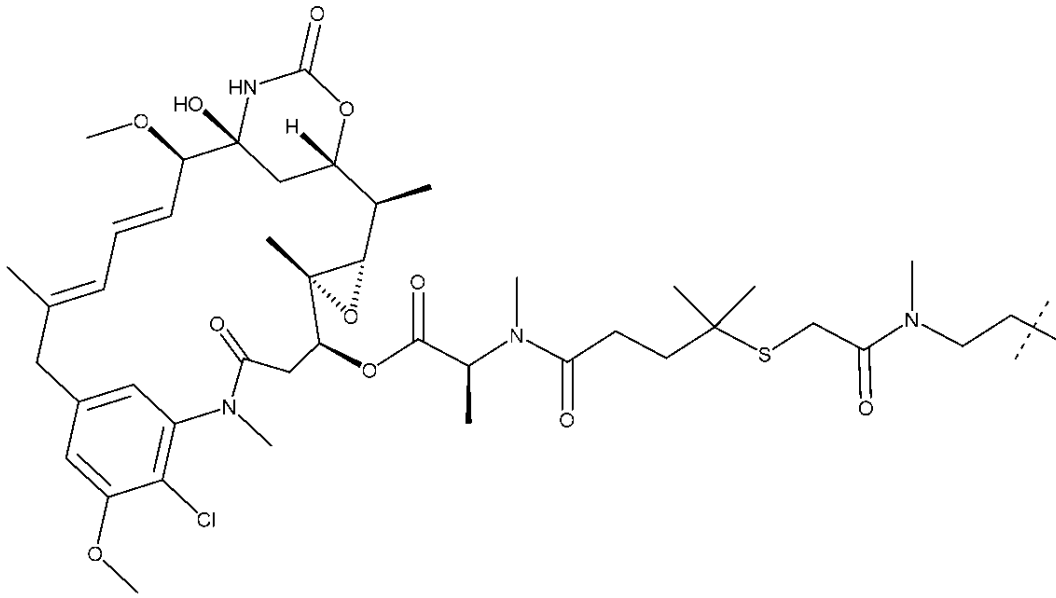
である、項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 1 2 ]

前記 R<sup>2</sup> が、

50

## 【化 8 3】



10

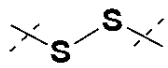
20

である、項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 1 3 ]

前記 L が、

## 【化 8 4】



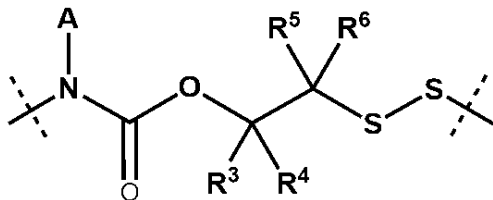
である、項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

[ 項 1 4 ]

前記 L が、

## 【化 8 5】



40

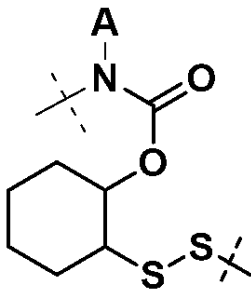
である、項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 1 5 ]

前記 L が、

50

【化 8 6】



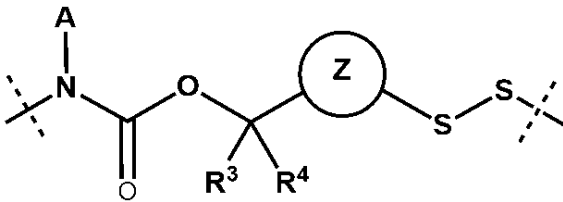
10

である、項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 1 6 ]

前記 L が、

【化 8 7】



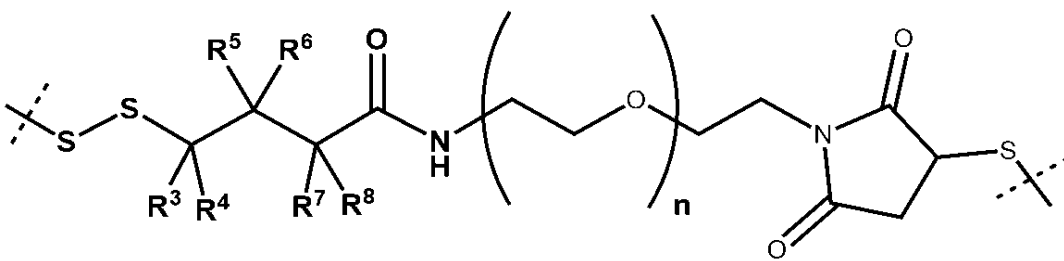
20

である、項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 1 7 ]

前記 L が、

【化 8 8】



30

である、項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

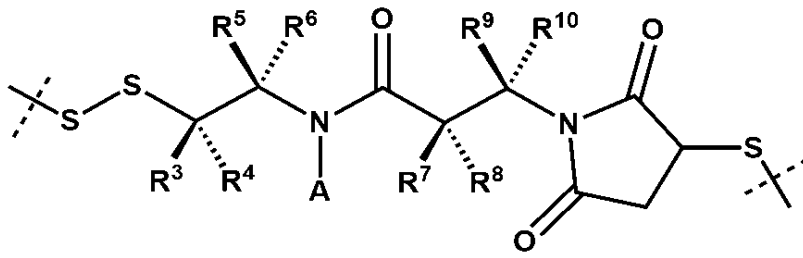
[ 項 1 8 ]

前記 L が、

40

50

## 【化 8 9】



10

である、項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 1 9 ]

前記 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、及び R<sup>10</sup> がそれぞれ独立して、H 及び C<sub>1</sub>-4 アルキルから選択される、項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 2 0 ]

前記 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、及び R<sup>10</sup> がそれぞれ H である、項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 2 1 ]

前記 A が H である、項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

[ 項 2 2 ]

前記 A が CH<sub>3</sub> である、項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 2 3 ]

前記 Z がフェニルである、項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 2 4 ]

前記 n が 0 である、項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

[ 項 2 5 ]

前記 n が 1 である、項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 2 6 ]

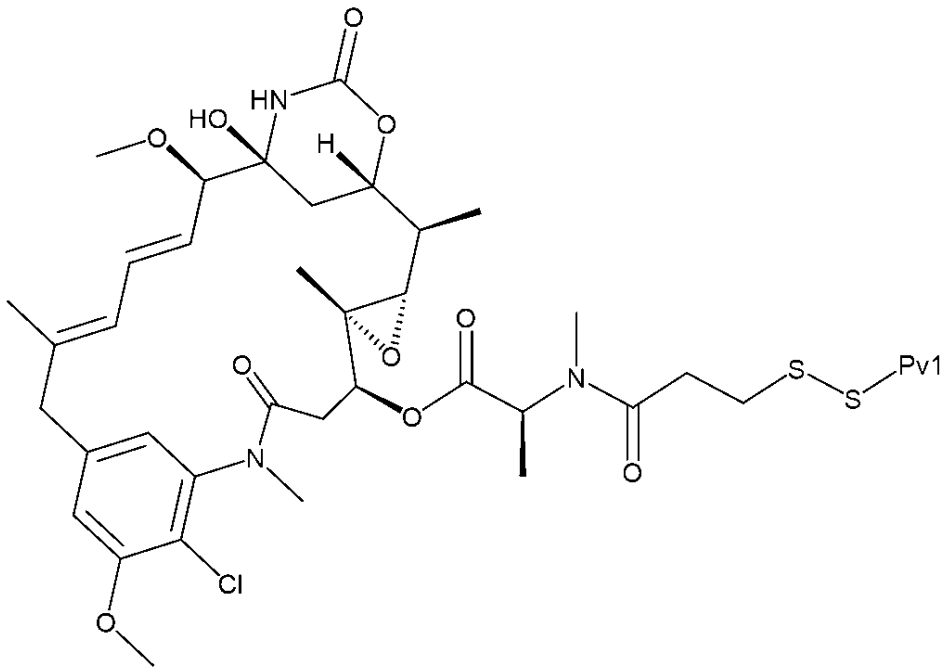
前記 n が 2 である、項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[ 項 2 7 ]

40

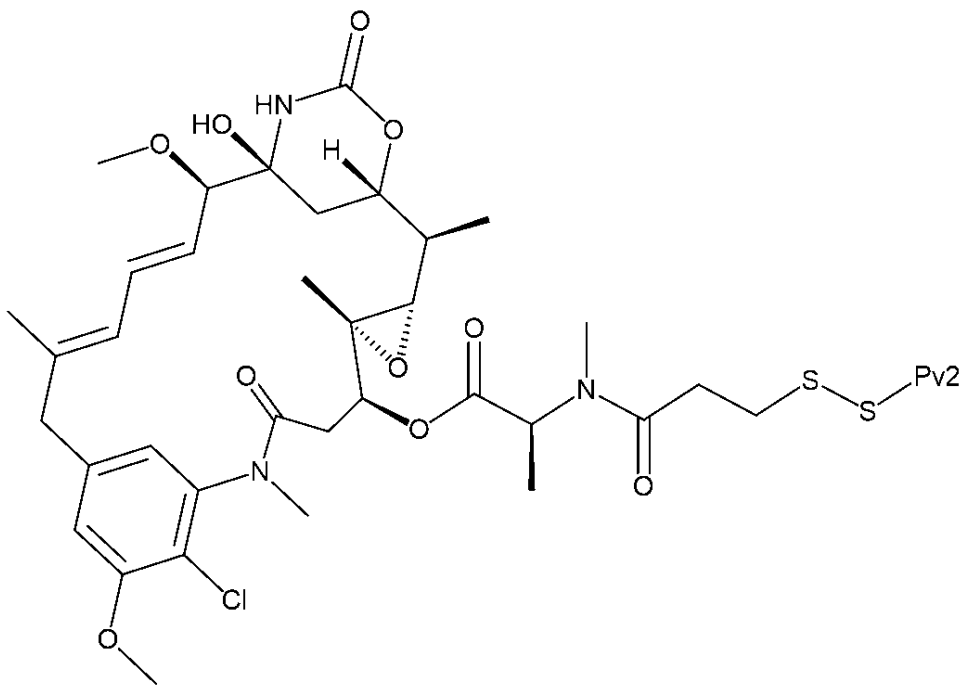
50

【化90-1】



10

20

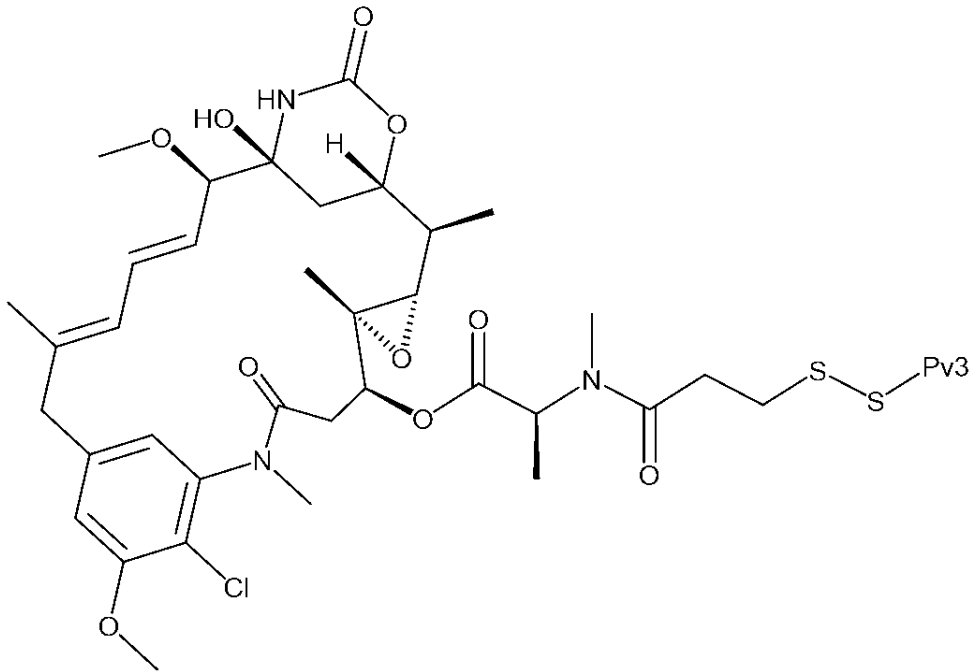


30

40

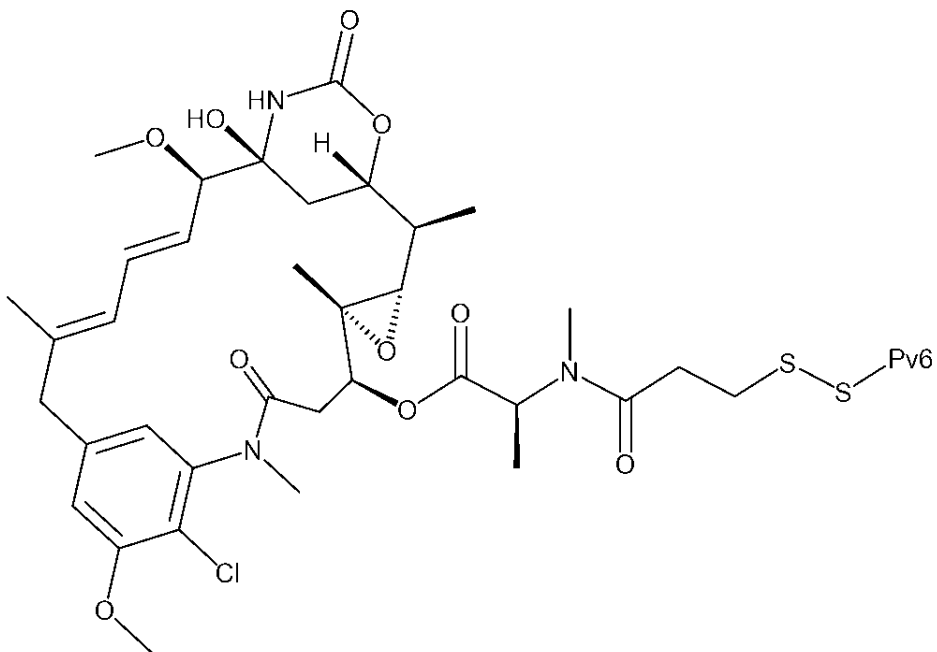
50

【化 9 0 - 2】



10

20

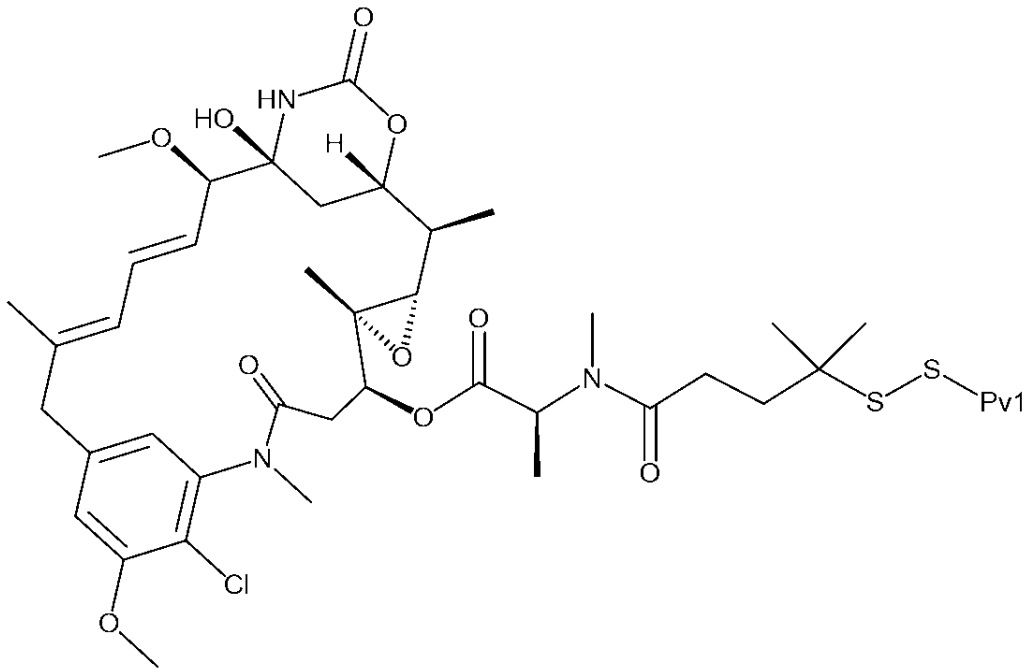


30

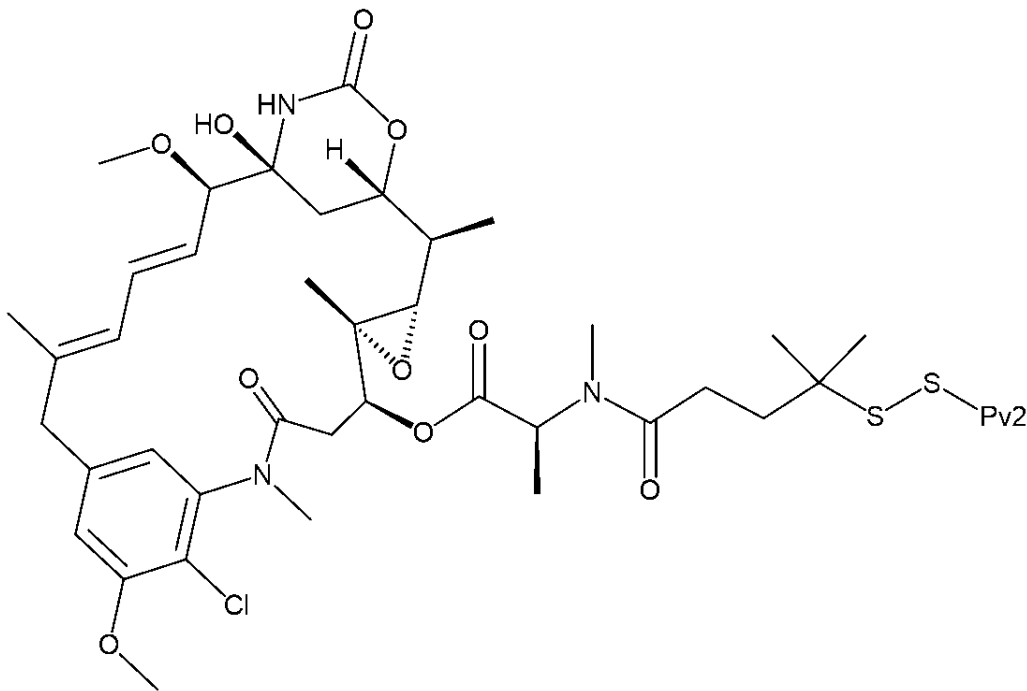
40

50

【化90-3】



10



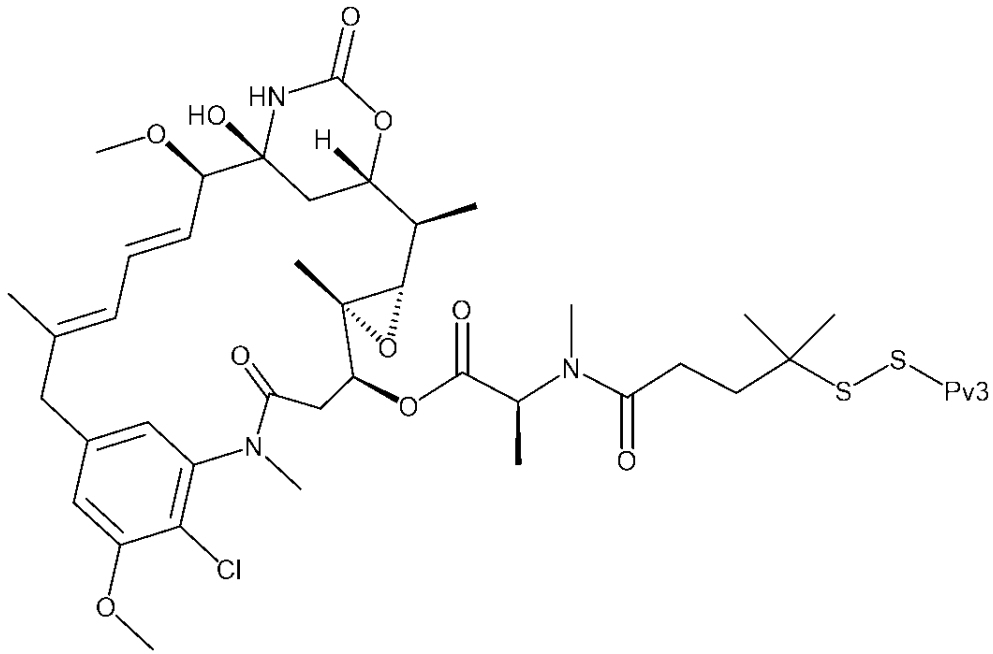
20

30

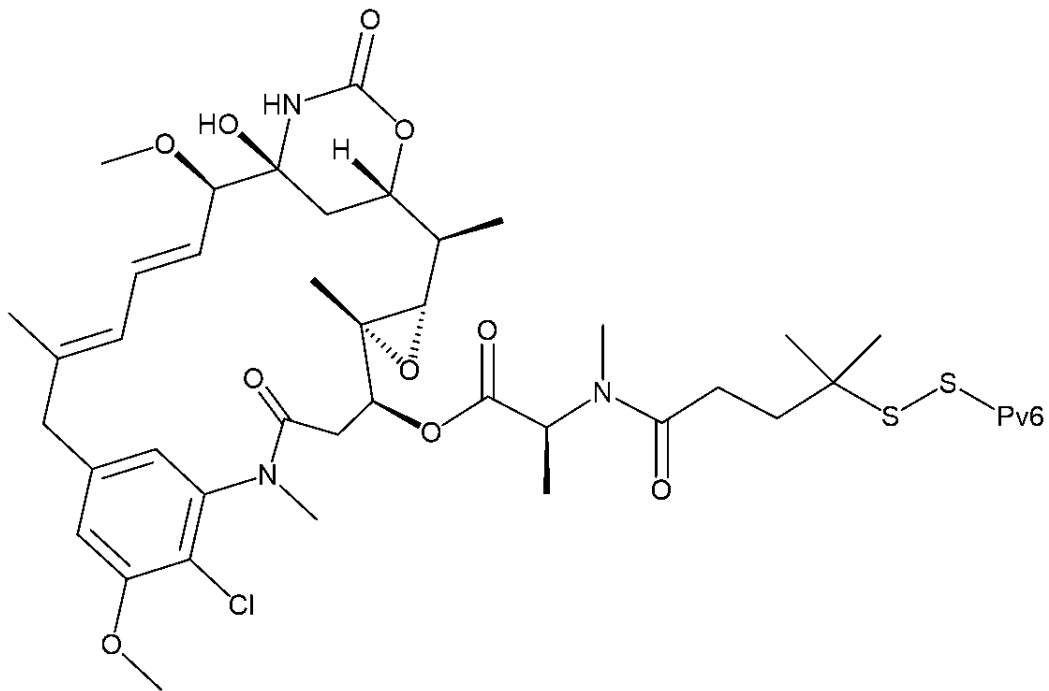
40

50

【化90-4】



10



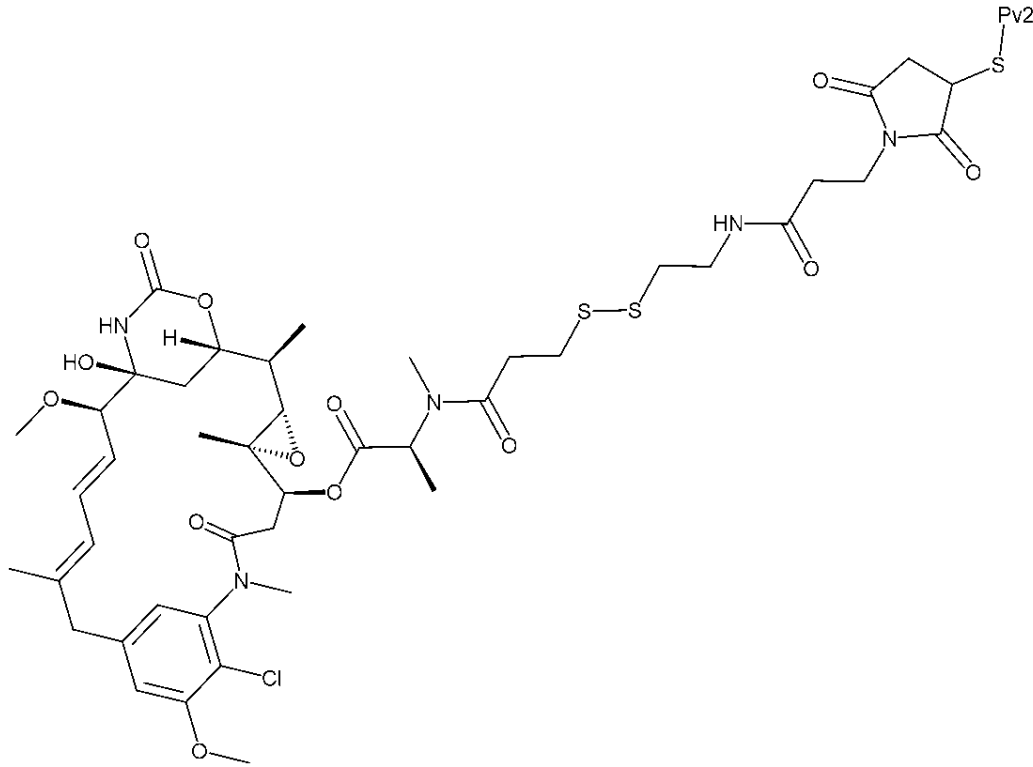
20

30

40

50

【化 9 0 - 5】



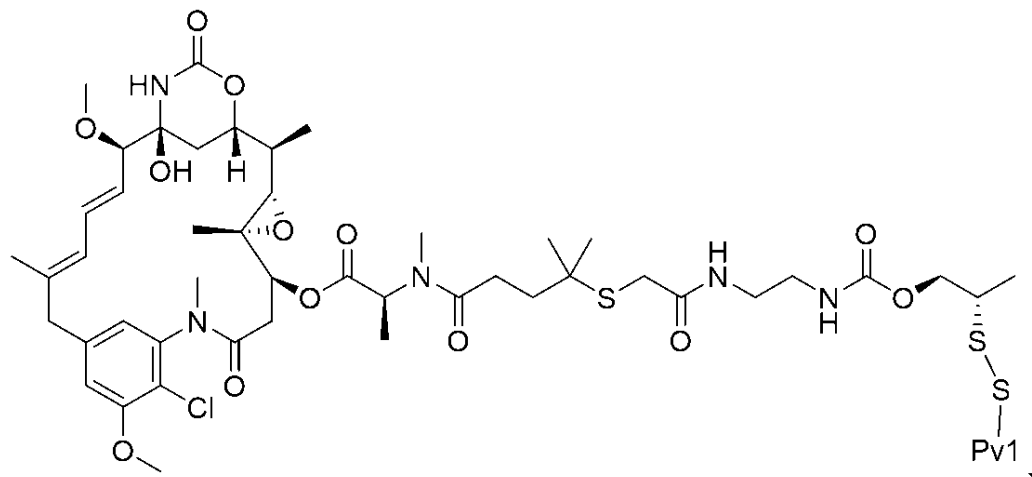
10

20

から選択される、項 1 に記載の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩。

[ 項 2 8 ]

【化 9 1 - 1】

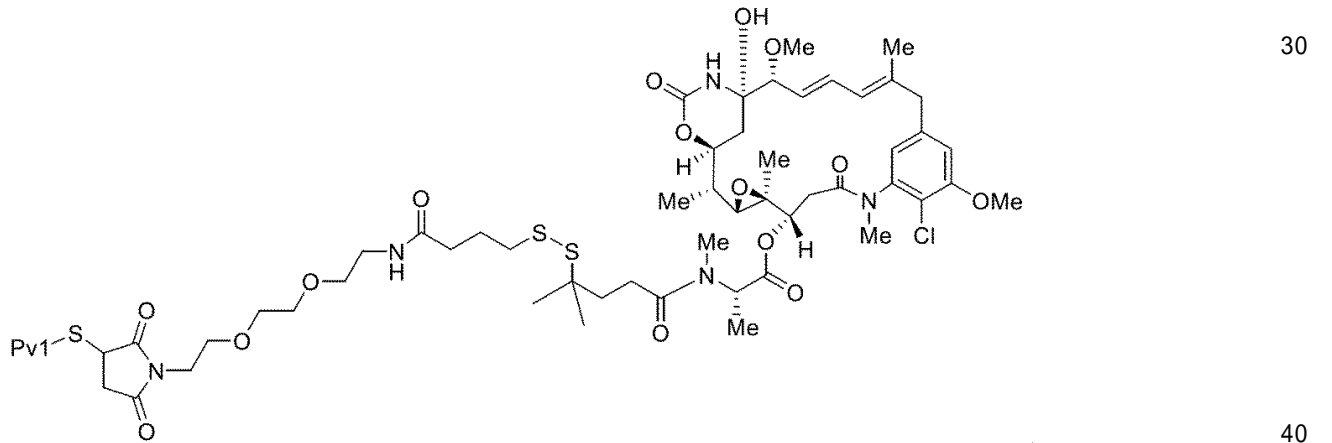
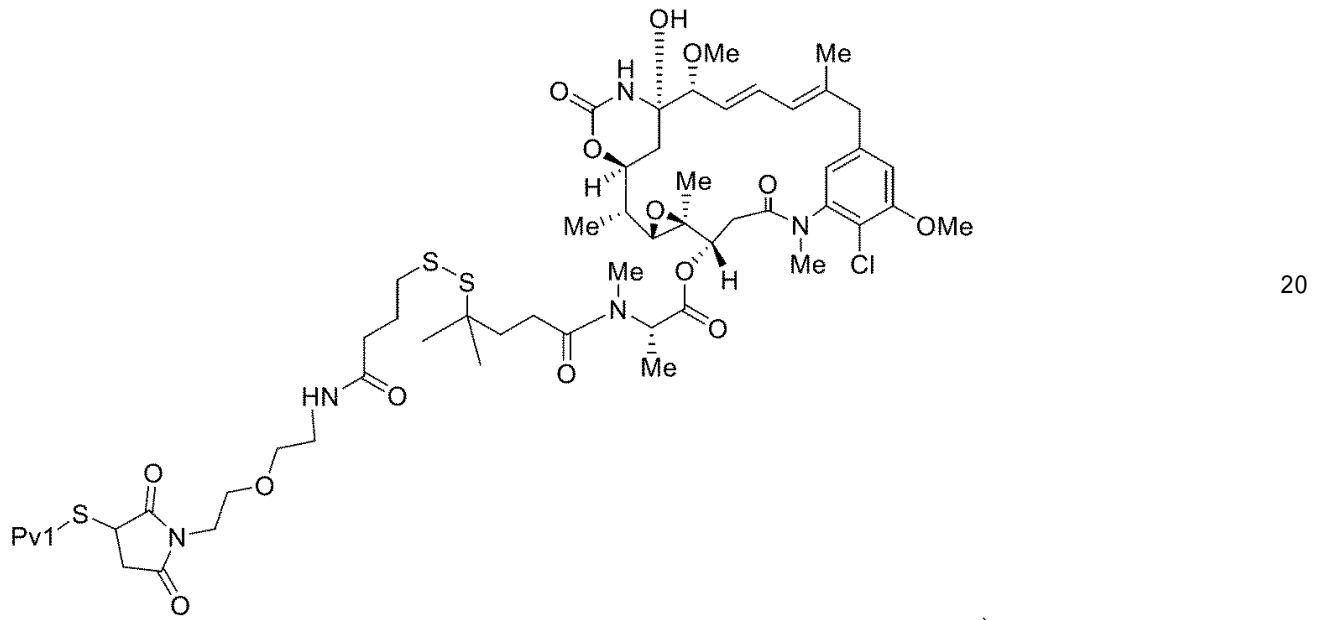
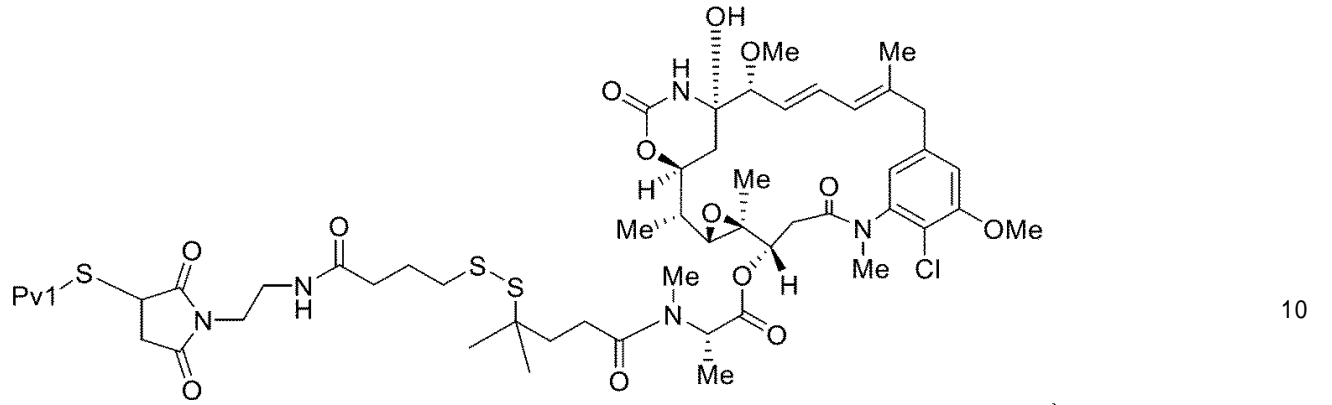


30

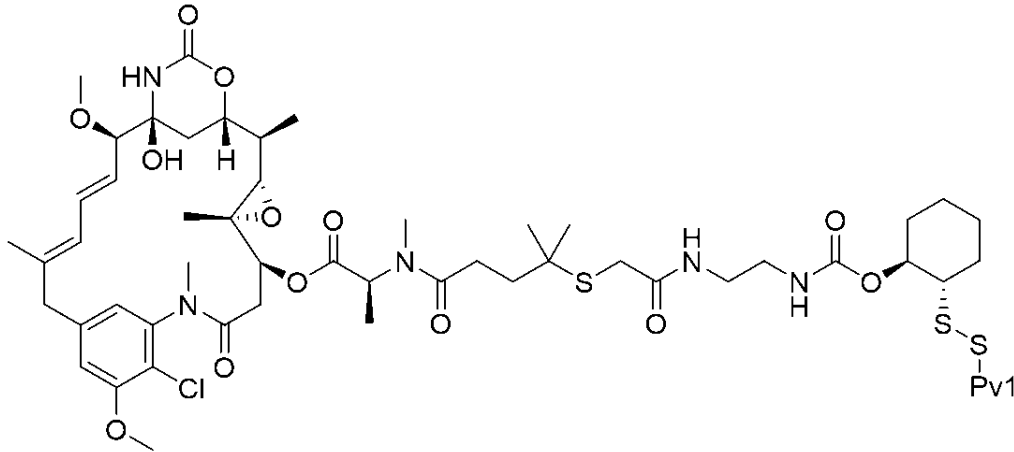
40

50

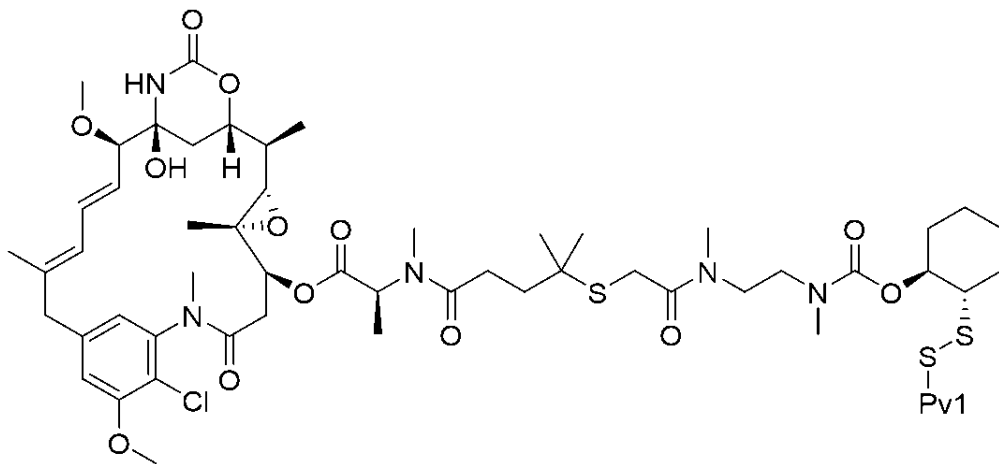
【化 9 1 - 2】



## 【化 9 1 - 3】

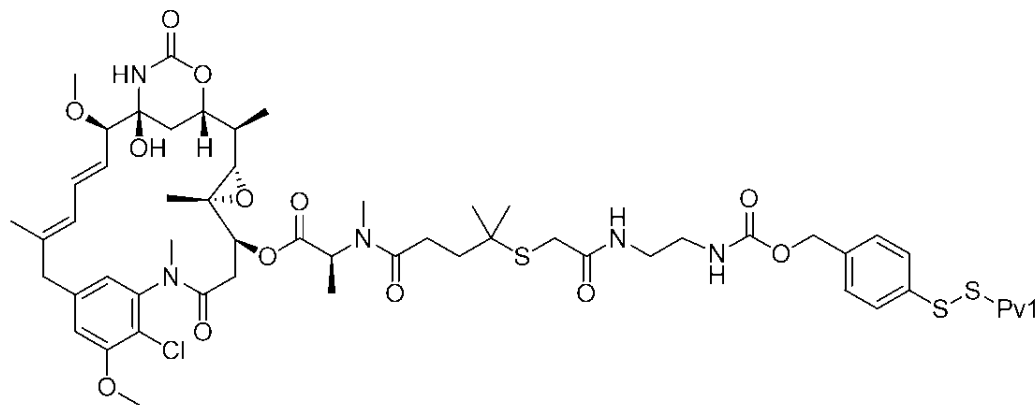


10



20

、及び



30

から選択される、項 1 に記載の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩。

[ 項 2 9 ]

40

項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

[ 項 3 0 ]

治療有効量の項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を患者に投与することを含む、がんの治療を必要とする前記患者のがんを治療する方法。

[ 項 3 1 ]

前記がんは、膀胱癌、骨癌、神経膠腫、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、上皮癌、食道癌、ユーイング肉腫、膵臓癌、胆嚢癌、胃癌、胃腸腫瘍、頭頸部癌、腸癌、カポジ肉腫、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌、肺癌、メラノーマ、前立腺癌、直腸癌、腎明細胞癌、皮膚癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、及び子宮癌から選択される、項 3 0 に記載

50

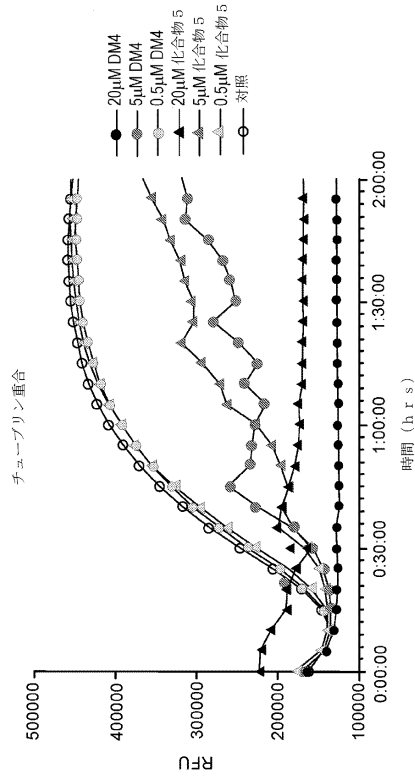
の方法。

[ 項 3 2 ]

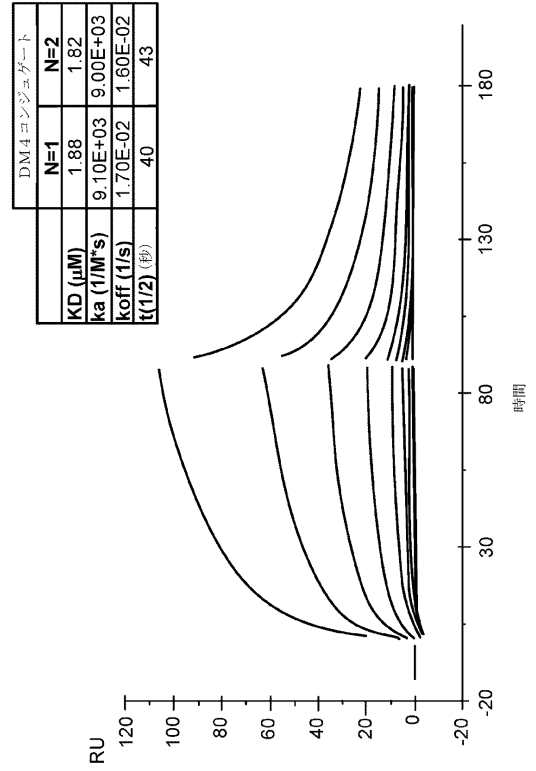
前記がんが、肺癌、結腸直腸癌、及び胃癌から選択される、項 3 0 に記載の方法。

【 図 面 】

【 図 1 】



【 図 2 】



10

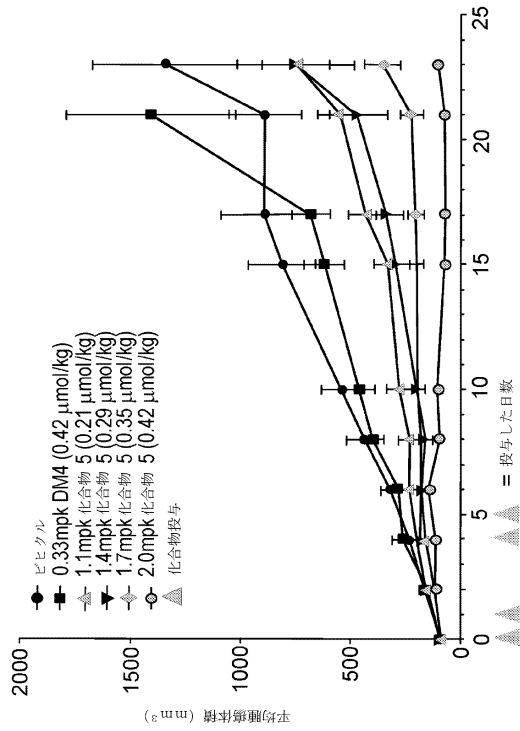
20

30

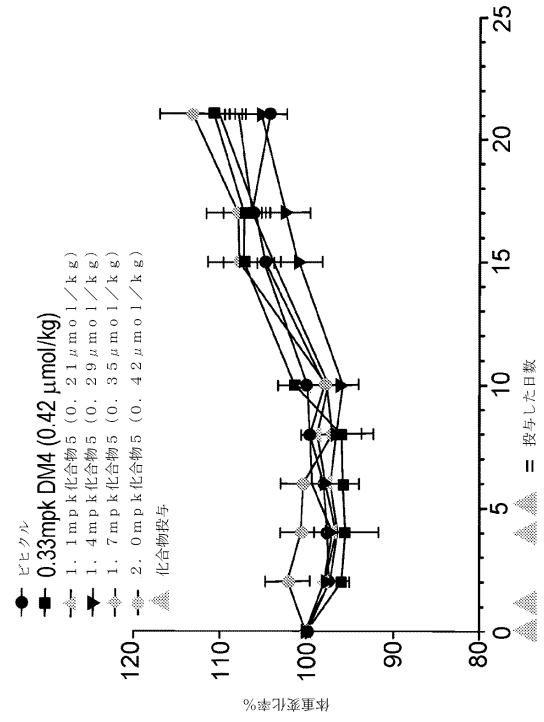
40

50

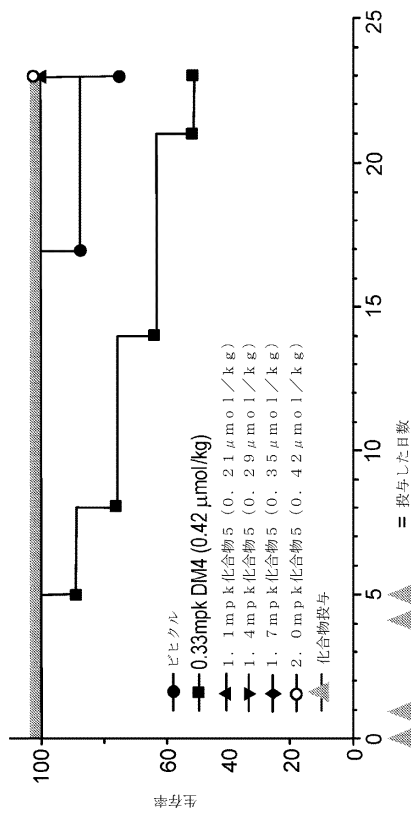
【 図 3 A 】



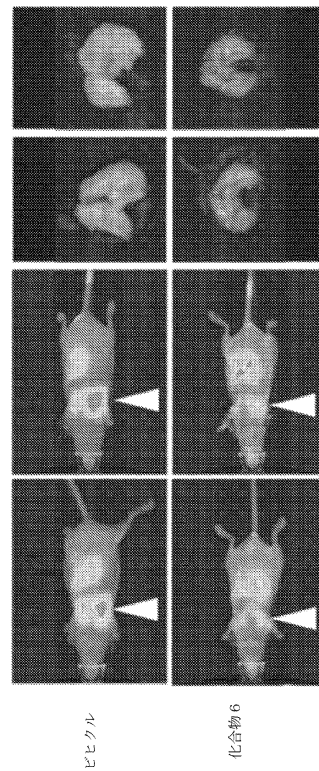
【 図 3 B 】



【 図 4 】



【 図 5 A 】




10

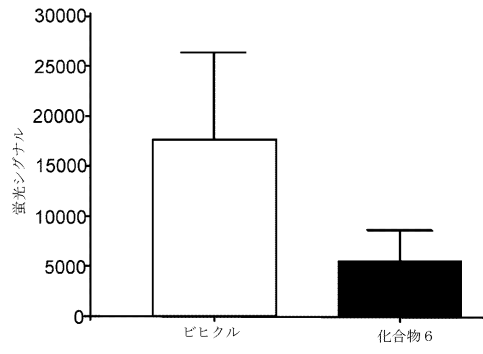
20

30

40

50

【 5 B】



10

【配列表】

0007675060000001.app

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

州ニュー・ヘイブン、ウィンチェスター・アベニュー 395、サイエンス・パーク5

## (72)発明者 チェンゲリー、ヨハンナ マリー

アメリカ合衆国06511コネチカット州ニュー・ヘイブン、ウィンチェスター・アベニュー395、サイエンス・パーク5

## (72)発明者 マグワイア、ロバート ジョン

アメリカ合衆国06511コネチカット州ニュー・ヘイブン、ウィンチェスター・アベニュー395、サイエンス・パーク5

## (72)発明者 ボークマン、ロバート エイ

アメリカ合衆国06355コネチカット州ミスティック、ドッグウッド・レイン135

審査官 榎本 佳予子

## (56)参考文献

特表2018-535212(JP, A)

国際公開第2012/047354(WO, A1)

国際公開第2018/023098(WO, A1)

国際公開第2006/078816(WO, A1)

米国特許出願公開第2017/0267727(US, A1)

特表2004-520450(JP, A)

J. Med. Chem., 2019年, 62, pp.2708-2719

Cancer Letters, 2011年, 307, pp.113-118

PNAS, 2018年, 115(12), E2811-E2818

J. Med. Chem., 2006年, 49, pp.4392-4408

## (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K 47/00 - 47/69

A61K 31/00 - 33/44

A61P 1/00 - 43/00

C07K 14/00 - 14/825

C07D

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