

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6280103号  
(P6280103)

(45) 発行日 平成30年2月14日 (2018. 2. 14)

(24) 登録日 平成30年1月26日 (2018. 1. 26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 K 7/02 (2006. 01)

C O 7 K 7/02 Z N A

C O 7 K 7/06 (2006. 01)

C O 7 K 7/06

A 6 1 K 38/08 (2006. 01)

A 6 1 K 38/08

請求項の数 18 (全 128 頁)

(21) 出願番号 特願2015-512771 (P2015-512771)  
 (86) (22) 出願日 平成25年5月14日 (2013. 5. 14)  
 (65) 公表番号 特表2015-518833 (P2015-518833A)  
 (43) 公表日 平成27年7月6日 (2015. 7. 6)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/041028  
 (87) 国際公開番号 W02013/173393  
 (87) 国際公開日 平成25年11月21日 (2013. 11. 21)  
 審査請求日 平成28年5月11日 (2016. 5. 11)  
 (31) 優先権主張番号 61/648, 532  
 (32) 優先日 平成24年5月17日 (2012. 5. 17)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/647, 300  
 (32) 優先日 平成24年5月15日 (2012. 5. 15)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 514291864  
 ソレント・セラピューティクス・インコー  
 ポレイテッド  
 Sorrento Therapeuti  
 cs, Inc.  
 アメリカ合衆国92121カリフォルニア  
 州サンディエゴ、ジュディシャル・ドライ  
 ブ9380番  
 (74) 代理人 100101454  
 弁理士 山田 卓二  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稜  
 (74) 代理人 100106518  
 弁理士 松谷 道子

最終頁に続く

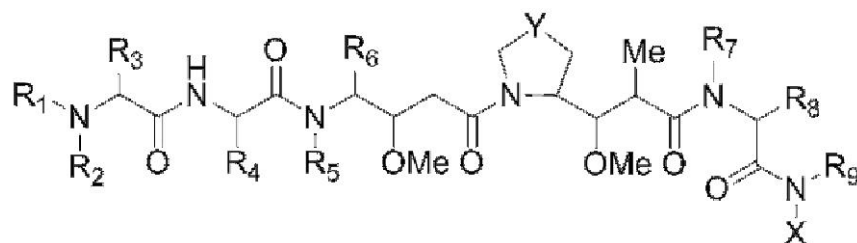
(54) 【発明の名称】 薬物コンジュゲート、コンジュゲーション方法およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式II

【化 1】



(II)

〔式中、

YはCH<sub>2</sub>であり；

R<sup>9</sup>はH(水素)、場合により置換されていてよいC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル、場合により置換  
 されていてよいC<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリールまたは  
 場合により置換されていてよいヘテロアリールであり；

場合によりR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>またはR<sup>7</sup>  
 およびR<sup>9</sup>はそれらが結合している原子と一体となって場合により置換されていてよい  
 環状5～7員環を形成し；

Xは -OR<sup>10</sup> および -SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup> から成る群から選択され；

R<sup>10</sup> はR<sup>C</sup> であり；

R<sup>1</sup> はH(水素)、場合により置換されていてよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、R<sup>1A</sup> またはR<sup>1B</sup> であり；

R<sup>1A</sup> はモノクローナル抗体または抗体フラグメントであり；

R<sup>1B</sup> は -L<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>C</sup>、-L<sup>1</sup>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>C</sup> または -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>C</sup> であり；

R<sup>2</sup> ~ R<sup>7</sup> は各々独立してH(水素)、場合により置換されていてよいC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキル、場合により置換されていてよいC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロアリールから成る群から選択され；

10

R<sup>8</sup> はH(水素)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>C</sup>、場合により置換されていてよいC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキル、場合により置換されていてよいC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルから成る群から選択され；

R<sup>C</sup> はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルであり、各々場合により1個以上のR<sup>D</sup> で置換されていてよいかまたはR<sup>C</sup> はモノクローナル抗体または抗体フラグメントであり；

各R<sup>D</sup> は独立して -OH、-N<sub>3</sub>、ハロ、シアノ、ニトロ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>E</sup>R<sup>F</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=O)NR<sup>E</sup>R<sup>F</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>E</sup>R<sup>F</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=O)NR<sup>E</sup>R<sup>F</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(=O)NR<sup>E</sup>R<sup>F</sup>、-NR<sup>G</sup>C(=O)R<sup>H</sup>、-NR<sup>G</sup>S(O)<sub>z</sub>R<sup>H</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>J</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=O)R<sup>J</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>J</sup>、場合により置換されていてよいC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキル、場合により置換されていてよいC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリルおよび場合により置換されていてよい-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキル)から成る群から選択され；

20

R<sup>E</sup> およびR<sup>F</sup> は各々水素、-[(L<sup>1</sup>)<sub>s</sub>(C(R<sup>2A</sup>)<sub>2</sub>)<sub>r</sub>(NR<sup>2A</sup>)<sub>s</sub>(C(R<sup>2A</sup>)<sub>2</sub>)<sub>r</sub>]-[L<sup>1</sup>(C(R<sup>2A</sup>)<sub>2</sub>)<sub>r</sub>(NR<sup>2A</sup>)<sub>s</sub>(C(R<sup>2A</sup>)<sub>2</sub>)<sub>r</sub>]<sub>s</sub>-(L<sup>1</sup>)<sub>s</sub>-R<sup>J</sup>、-[(L<sup>1</sup>)<sub>s</sub>(C(R<sup>2A</sup>)<sub>2</sub>)<sub>r</sub>(NR<sup>2A</sup>)<sub>s</sub>(C(R<sup>2A</sup>)<sub>2</sub>)<sub>r</sub>]-[L<sup>1</sup>]<sub>s</sub>[(C(R<sup>2A</sup>)<sub>2</sub>)<sub>r</sub>O(C(R<sup>2A</sup>)<sub>2</sub>)<sub>r</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>s</sub>]<sub>s</sub>-(L<sup>1</sup>)<sub>s</sub>-R<sup>J</sup>、場合により置換されていてよいC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキル、場合により置換されていてよいC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルから成る群から選択され；

30

各R<sup>G</sup> は水素、場合により置換されていてよいC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキル、場合により置換されていてよいC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールまたは場合により置換されていてよいヘテロシクリルであり；

各R<sup>H</sup> は独立して水素、場合により置換されていてよいC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキル、場合により置換されていてよいC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリルまたは -NR<sup>E</sup>R<sup>F</sup> であり；

40

各R<sup>J</sup> は独立して水素、場合により置換されていてよいC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキル、場合により置換されていてよい-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキル)、場合により置換されていてよいC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>2B</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>2B</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>2B</sup>R<sup>2B</sup>、-C(R<sup>2A</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>2B</sup>R<sup>2B</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=O)OR<sup>2B</sup> および -C(=O)NHR<sup>2B</sup> から成る群から選択され；

各R<sup>2A</sup> は独立して選択され、ここで、R<sup>2A</sup> は水素、ハロ、-OH、場合により置換さ

50

れていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $-O-(C_1 - C_8$  アルキル)、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリル、 $-(CH_2)_nOR^{2B}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{2C}R^{2C}$ 、 $-C(=O)OR^{2B}$  および  $-C(=O)NR^{2C}R^{2C}$  から成る群から選択されるかまたは場合により 2 個のジェミナル  $R^{2A}$  およびそれらが結合している炭素が一体となって場合により置換されていてよい 3 ~ 6 員炭素環式環を形成し；

各  $R^{2B}$  は独立して水素、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)OH$ 、 $-C(=O)(C(R^{2D})_2)_nL^3R^{2E}$ 、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよい  $-O-(C_1 - C_8$  アルキル)、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルから成る群から選択され；

10

各  $R^{2C}$  は独立して水素、 $-OH$ 、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよい  $-O-(C_1 - C_8$  アルキル)、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルから成る群から選択されるかまたは場合により両  $R^{2C}$  がそれらが結合している窒素と一体となって場合により置換されていてよいヘテロシクリルを形成し；

各  $R^{2D}$  は独立して水素、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよい  $-O-(C_1 - C_8$  アルキル)、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルから成る群から選択され；

20

各  $R^{2E}$  は独立して場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルおよび  $-(CH_2)_nC(=O)OR^{2F}$  から成る群から選択され；

各  $R^{2F}$  は独立して水素、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルから成る群から選択され；

30

各  $L^1$  は独立して  $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^{2A}-$ 、 $-S(=O)NR^{2A}-$ 、 $-S(=O)_2NR^{2A}-$ 、 $-C(=O)NR^{2A}C(=O)-$  および  $-C(CF_3)_2NR^{2A}-$  から成る群から選択され；

各  $L^2$  は独立して場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルから成る群から選択され；

各  $L^3$  は独立して  $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^{2A}-$ 、 $-S(=O)NR^{2A}-$ 、 $-S(=O)_2NR^{2A}-$ 、 $-C(=O)NR^{2A}C(=O)-$  および  $-C(CF_3)_2NR^{2A}-$  から成る群から選択され；

40

各  $m$  は独立して 1 または 2 であり；

各  $n$  は独立して 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

各  $r$  は独立して 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

各  $s$  は独立して 0 または 1 であり；

各  $z$  は独立して 1 または 2 である。]

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

50

$R^9$  が H (水素)、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、置換  $C_1 - C_8$  アルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され；

$R^1$  が H (水素) または非置換  $C_1 - C_6$  アルキル、 $R^{1A}$  または  $R^{1B}$  であり；

$R^2 \sim R^7$  が各々独立して H (水素)、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択されるかまたは  $R^1$  および  $R^2$  がそれらが結合している窒素と一体となって環状 5 ~ 7 員環を形成し；

$R^8$  が H (水素)、 $-(CH_2)_n R^C$ 、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルから成る群から選択され；

$R^C$  が  $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルであり、各々場合により 1 個以上の  $R^D$  で置換されていてよいかまたは  $R^C$  がモノクローナル抗体または抗体フラグメントであり；

各  $R^D$  が独立して  $-OH$ 、 $-N_3$ 、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-(CH_2)_n NR^E R^F$ 、 $-(CH_2)_n C(=O)NR^E R^F$ 、 $-O(CH_2)_n NR^E R^F$ 、 $-O(CH_2)_n C(=O)NR^E R^F$ 、 $-O(CH_2)_m OC(=O)NR^E R^F$ 、 $-NR^G C(=O)R^H$ 、 $-NR^G S(O)_2 R^H$ 、 $-O(CH_2)_m O(CH_2)_m R^J$ 、 $-O(CH_2)_n C(=O)R^J$ 、 $-O(CH_2)_n R^J$ 、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびまたは  $-O-(C_1 - C_8 \text{ アルキル})$  から成る群から選択され；

$R^E$  および  $R^F$  が各々独立して水素、 $-[(L^1)_s (C(R^{2A})_2)_r (NR^{2A})_s (C(R^{2A})_2)_r] - [L^1 (C(R^{2A})_2)_r (NR^{2A})_s (C(R^{2A})_2)_r]_s - (L^1)_s - R^J$ 、 $-[(L^1)_s (C(R^{2A})_2)_r (NR^{2A})_s (C(R^{2A})_2)_r] - (L^1)_s [(C(R^{2A})_2)_r O(C(R^{2A})_2)_r (L^2)_s]_s - (L^1)_s - R^J$ 、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され；

各  $R^G$  が独立して水素、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

各  $R^H$  が独立して水素、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたは  $-NR^E R^F$  であり；

各  $R^J$  が独立して水素、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $-O-(C_1 - C_8 \text{ アルキル})$ 、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n OR^{2B}$ 、 $-O(CH_2)_n OR^{2B}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{2B} R^{2B}$ 、 $-C(R^{2A})_2 NR^{2B} R^{2B}$ 、 $-(CH_2)_n C(=O)OR^{2B}$  および  $-C(=O)NHR^{2B}$  から成る群から選択され；

各  $R^{2A}$  が独立して選択され、ここで、 $R^{2A}$  が水素、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $-O-(C_1 - C_8 \text{ アルキル})$ 、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n OR^{2B}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{2C} R^{2C}$ 、 $-C(=O)OR^{2B}$  および  $-C(=O)NR^{2C} R^{2C}$  から成る群から選択されまたは場合により 2 個のジェミナル  $R^{2A}$  およびそれらが結合している炭素が 3 ~ 6 員炭素環式環を形成し；

各  $R^{2B}$  が独立して水素、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_n C(=O)OH$ 、 $-C(=O)(C(R^{2D})_2)_n L^3 R^{2E}$ 、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、 $-O-(C_1 - C_8 \text{ アルキル})$ 、アリール、ヘテロアリールおよび非置換ヘテロシクリルから成る群から選択され；

各  $R^{2C}$  が独立して水素、 $-OH$ 、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、 $-O-(C_1 - C_8 \text{ アルキル})$ 、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから成る群から選択されるかまたは場合により両  $R^{2C}$  がそれらが結合している窒素と一体となってヘテロシクリルを形成し；

各  $R^{2D}$  が独立して水素、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、 $-O-(C_1 - C_8 \text{ アルキル})$ 、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから成る群から選択され；

各  $R^{2E}$  が独立して  $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルおよび  $-(CH_2)_n C(=O)OR^{2F}$  から成る群から選択され；

各  $R^{2F}$  が独立して水素、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、アリール、

10

20

30

40

50



ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから成る群から選択され；  
各  $L^2$  が独立してアリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから成る群から選択される、

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  $-C(=O)(CH_2)_n R^C$  または  $R^C$  であり；  
 $R^C$  が 1 個以上の  $R^D$  で置換された  $C_1 - C_8$  アルキルであり；  
 $R^D$  が  $-O(CH_2)_m OC(=O)NR^E R^F$ 、 $-O(CH_2)_m O(CH_2)_m R^J$  または場合により置換されていてよいヘテロシクリルであり；  
 $R^J$  が  $-C(=O)OR^{2B}$  であり；  
 $R^{2B}$  が  $-OH$  である、

10

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 4】

$R^1$  が  $-C(=O)O(CH_2)_n R^C$  である、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 5】

$R^C$  が 1 個以上の  $R^D$  で置換されたアリールであり；  
 $R^D$  が  $-(CH_2)_n NR^E R^F$  であり；  
 $R^E$  が水素であり；  
 $R^F$  が  $-[(L^1)_s (C(R^{2A})_2)_r (NR^{2A})_s (C(R^{2A})_2)_r] - [L^1 (C(R^{2A})_2)_r (NR^{2A})_s (C(R^{2A})_2)_r]_s - (L^1)_s - R^J$  である、  
請求項 4 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 6】

$R^F$  が  $-[C(=O)(C(R^{2A})_2)(NR^{2A})] - [L^1 (C(R^{2A})_2)_r] - R^J$  または  $-[C(=O)(C(R^{2A})_2)(NR^{2A})] - L^1 [(C(R^{2A})_2)_r O(C(R^{2A})_2)_r] - R^J$  であり；  
 $R^J$  が  $-(CH_2)_n OR^{2B}$  または  $-C(=O)OR^{2B}$  であり；  
 $R^{2B}$  が水素または  $-(CH_2)_n C(=O)OH$  である、  
請求項 5 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 7】

$R^C$  が 1 個以上の  $R^D$  で置換されたアリールである、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 8】

$R^D$  が  $-(CH_2)_n NR^E R^F$  であり；  
 $R^E$  が水素であり；  
 $R^F$  が  $-[(L^1)_s (C(R^{2A})_2)_r (NR^{2A})_s (C(R^{2A})_2)_r] - [L^1 (C(R^{2A})_2)_r (NR^{2A})_s (C(R^{2A})_2)_r]_s - (L^1)_s - R^J$  である、  
請求項 7 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】

$R^F$  が  $-[C(=O)(C(R^{2A})_2)(NR^{2A})] - [C(=O)(C(R^{2A})_2)_r (NR^{2A})_s] - C(=O) - R^J$  である、請求項 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 10】

$R^D$  が  $-(CH_2)_n NR^E R^F$  であり；  
 $R^E$  が水素であり；  
 $R^F$  が  $-[(L^1)_s (C(R^{2A})_2)_r (NR^{2A})_s (C(R^{2A})_2)_r] - (L^1)_s - R^J$  である、  
請求項 7 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 11】

$R^F$  が  $-[C(=O)(C(R^{2A})_2)_r (NR^{2A})] - C(=O) - R^J$  である、請求項 10 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

50

## 【請求項 1 2】

$R^J$  が  $-(CH_2)_n C(=O)OR^{2B}$  であり； $R^{2B}$  が水素である、請求項 1 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 1 3】

$R^F$  が  $-[C(=O)(C(R^{2A})_2)(NR^{2A})] - C(=O)[(C(R^{2A})_2)_r O(C(R^{2A})_2)_r] - R^J$  であり；

$R^J$  が  $-(CH_2)_n C(=O)OR^{2B}$  であり；

$R^{2B}$  が水素である、

請求項 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 4】

10

$R^8$  が  $-(CH_2)_n R^C$  である、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 1 5】

$R^C$  が 1 個以上の  $R^D$  で置換されたアリールであり；

$R^D$  が  $-O(CH_2)_n R^J$  または  $-O(CH_2)_n C(=O)NR^E R^F$  であり；

$R^J$  が  $-(CH_2)_n C(=O)OR^{2B}$  であり；

$R^{2B}$  が水素である、

請求項 1 4 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】

20

$R^D$  が  $-O(CH_2)_n C(=O)NR^E R^F$  であり；

$R^E$  が水素であり；

$R^F$  が  $-[(L^1)_s (C(R^{2A})_2)_r (NR^{2A})_s (C(R^{2A})_2)_r] - (L^1)_s [(C(R^{2A})_2)_r O(C(R^{2A})_2)_r (L^2)_s]_s - (L^1)_s - R^J$  である、

請求項 1 5 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】

$R^{2D}$  が水素であり；

$L^3$  が  $-C(=O)-$  または  $-NR^{2A}C(=O)-$  であり；

$R^{2E}$  が場合により置換されていてよいヘテロシクリルまたは場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキルである、

請求項 1 6 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 8】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容される塩；および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【背景技術】

## 【0001】

背景

細胞毒性剤は、種々の癌を含む種々の状態の処置に治療効果を発揮する。したがって、例えば、癌処置における化学療法として、治療上有用な特性を有する細胞毒性剤の提供が望まれる。

40

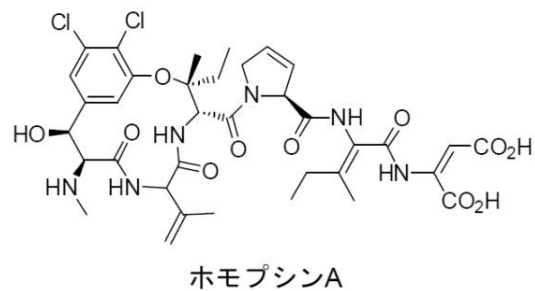
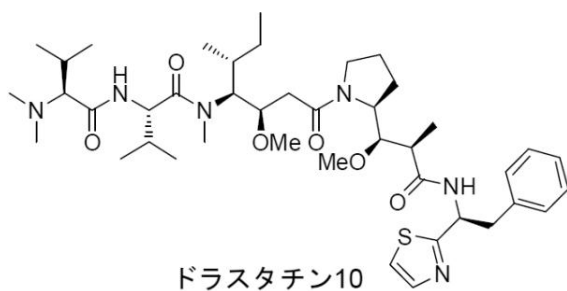
## 【0002】

化学療法としての細胞毒性剤の臨床的使用は、通常薬剤耐性を生じ、そのために、治療効果が低下する。したがって、薬剤耐性プロファイルが改善された細胞毒性剤の提供が望まれる。一つの可能性は、排出ポンプ抵抗性を有する細胞毒性化合物の設計である。他の可能性は、1 個を超える標的上で作用する可能性のある細胞毒性化合物の設計である。

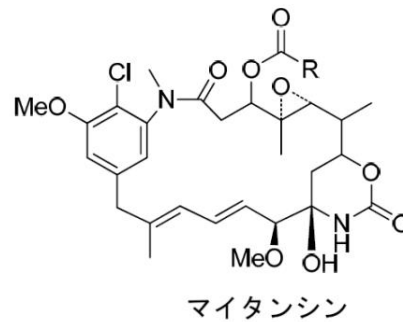
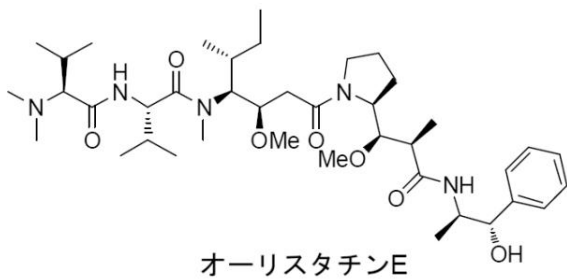
## 【0003】

チューブリンは、化学療法単独としてのまたは他の化学療法または活性剤コンジュゲートと組み合わせた、有糸分裂阻害剤の標的のクラスである。チューブリン結合剤の例は、次の化合物を含むが、これらに限定されない。

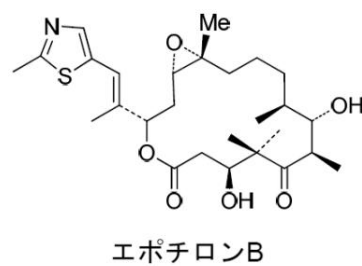
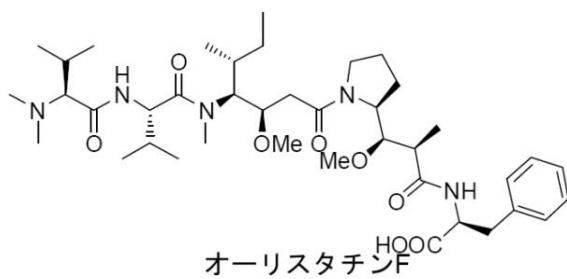
【表 1】



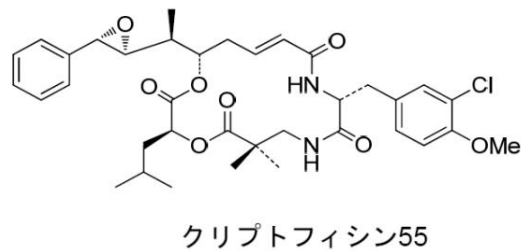
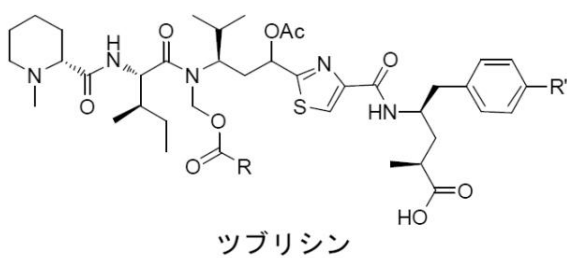
10



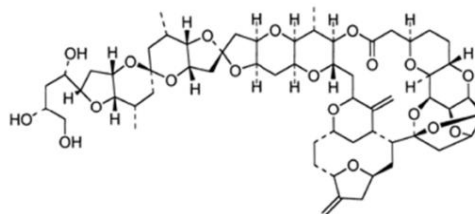
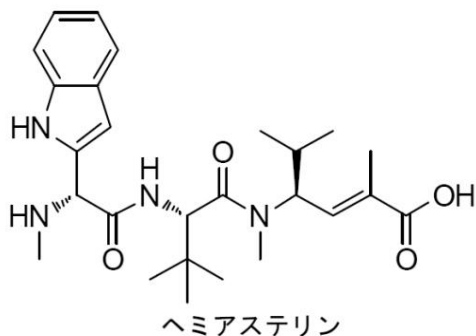
20



30

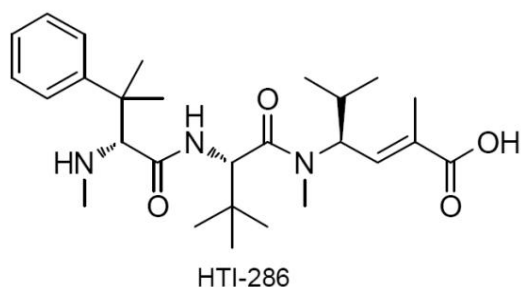


【表 2】



ハリコンドリンB

10

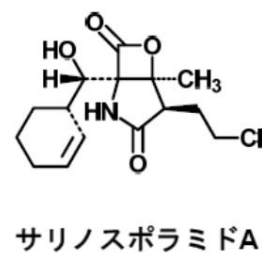
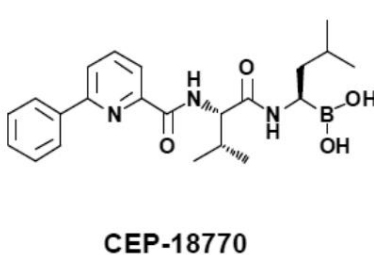
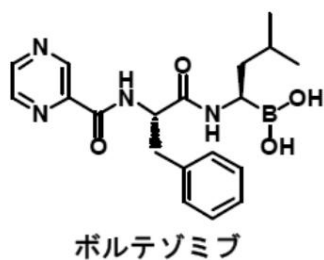


20

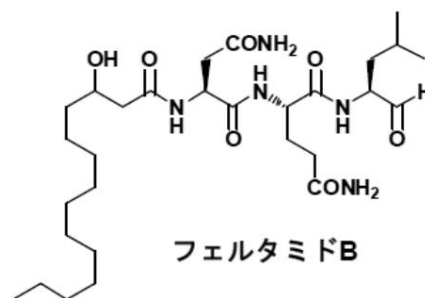
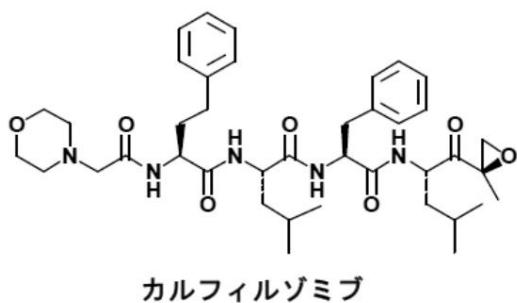
## 【 0 0 0 4 】

多くの酵素群、例えば、プロテアソーム、MMA P、FAPおよびuPAが、癌増殖および転移への関与から、癌治療標的として考えられている。プロテアソーム阻害剤の例は、次の化合物を含むが、これらに限定されない。

【表 3】



30

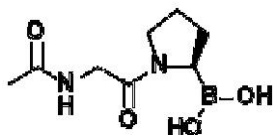


40

## 【 0 0 0 5 】

FAP阻害剤の例には次の化合物があるが、これに限定されない。

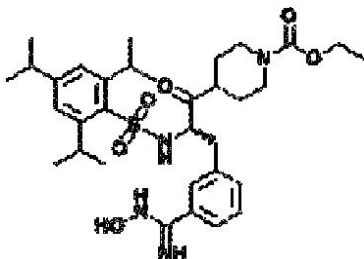
## 【化 1】



## 【0006】

u P A 阻害剤の例には次の化合物があるが、これに限定されない。

## 【化 2】



10

## 【0007】

M M P 阻害剤の例には次の化合物があるが、これらに限定されない。

Bioorganic & Medicinal Chemistry 15 (2007) 2223-2268に開示の化合物。

Cancer Metastasis Rev (2006) 25: 115-136に開示の化合物。

## 【発明の概要】

20

## 【0008】

## 要約

本発明は、ある態様において、化合物、化合物の製造方法およびその使用を提供する。

## 【0009】

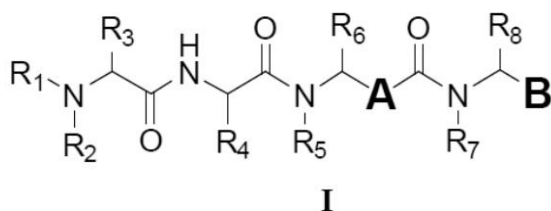
本発明は、ある態様において、化合物コンジュゲート、化合物コンジュゲートの製造方法およびその使用を提供する。

## 【0010】

本発明は、ある態様において、式 I

## 【化 3】

30

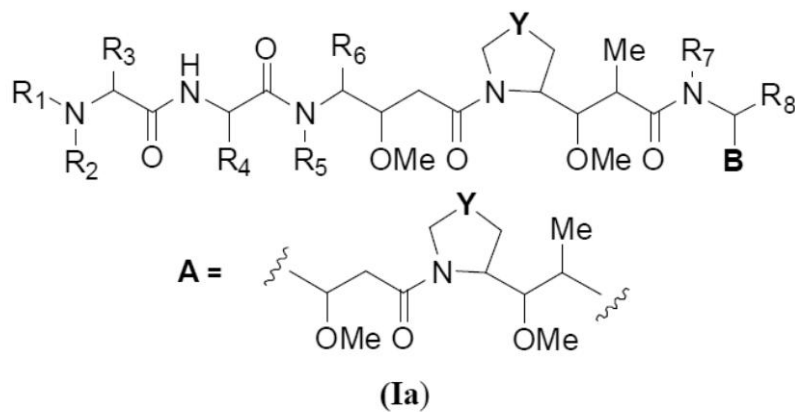


の構造を有する化合物を提供する。

## 【0011】

本発明は、ある態様において、式 I a

## 【化 4】



10

またはその薬学的に許容される塩を提供し、  
ここで、

B は、酵素阻害または排出ポンプ抵抗性に寄与する部分であり；

R<sub>1</sub> ~ R<sub>8</sub> は各々独立して H (水素)、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルおよび置換または環状 C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルからなる群から選択されるかまたは場合により R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> はそれらが結合している窒素と一体となって環状 5 ~ 7 員環であるかまたは場合により R<sub>1</sub> および R<sub>3</sub> はそれらが結合している原子と一体となって環状 5 ~ 7 員環であるかまたは場合により R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> はそれらが結合している原子と一体となって環状 5 ~ 7 員環であり；

20

Y は CH<sub>2</sub>、S、S = O、C = O、CHF、CHCN、CHN<sub>3</sub>、CH - OH、CH - ONH<sub>2</sub> または CHOR であり、ここで、R は C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルまたは置換 C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルである。

## 【0012】

ある態様において、B は CN、CHO、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、COOH、CO - N(R)OR、CO - N(R)CO - R、CO - CO - NHR、CO - N(R) - SO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COOH、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - CH(OH) - COOH、CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - COOH、CH = CH - COOH、CO - CH = CH - COOH、CH = CH - CONHOH、CH = CH - CONH - SO<sub>2</sub>R、CO - CH = CH - CONHOH、B(OH)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - B(OH)<sub>2</sub>、PO(OH)<sub>2</sub> または (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - PO(OH)<sub>2</sub>、- R - COOH、- R - CO - N(R)OR、- R - CO - NHR、- R - CO - N(R) - SO<sub>2</sub>R であってよく、ここで、各 R は独立して H (水素)、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、置換 C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、置換 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールおよび NR<sup>E</sup>R<sup>F</sup> およびから選択され、p は 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 である。

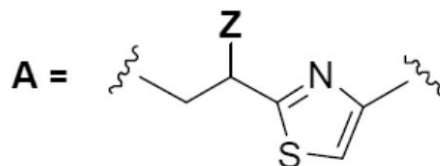
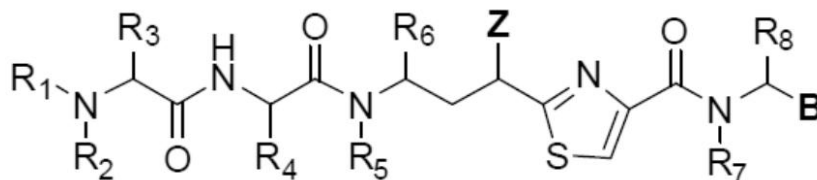
30

## 【0013】

ある態様において、式 I の構造を有する化合物は、式 I b

40

## 【化5】



(Ib)

10

の構造を有するかまたはその薬学的に許容される塩であり、

Bは、酵素阻害または排出ポンプ抵抗性に寄与する部分であり；

R<sub>1</sub> ~ R<sub>8</sub>は各々独立してH(水素)、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキルおよび置換または環状C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキルからなる群から選択されるかまたは場合によりR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれらが結合している窒素と一体となって環状5 ~ 7員環であるかまたは場合によりR<sub>1</sub>およびR<sub>3</sub>はそれらが結合している原子と一体となって環状5 ~ 7員環であるかまたは場合によりR<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>はそれらが結合している原子と一体となって環状5 ~ 7員環であり；

20

Zは - F、- SR、- N<sub>3</sub>、- NRR、- ONHR、- OAcまたは - ORであり、ここで、各Rは独立してH、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキルまたは置換C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキルである。

## 【0014】

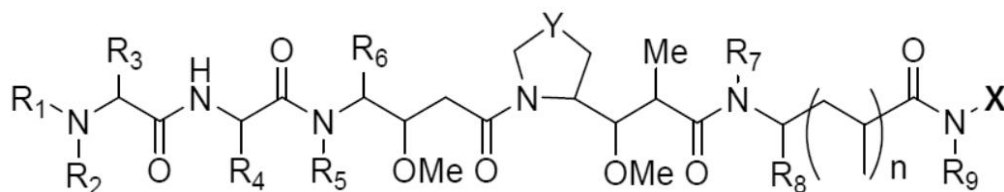
ある態様において、BはCN、CHO、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、COOH、CO-NHOH、CO-CO-NHR、CO-NH-SO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH(OH)-COOH、CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH、CH=CH-COOH、CO-CH=CH-COOH、CH=CH-CONHOH、CO-CH=CH-CONHOH、B(OH)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-B(OH)<sub>2</sub>、PO(OH)<sub>2</sub>または(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-PO(OH)<sub>2</sub>であってよく、ここで、RはC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキルまたは置換C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキルであり、nは0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である。

30

## 【0015】

ある態様は、式IIa

## 【化6】

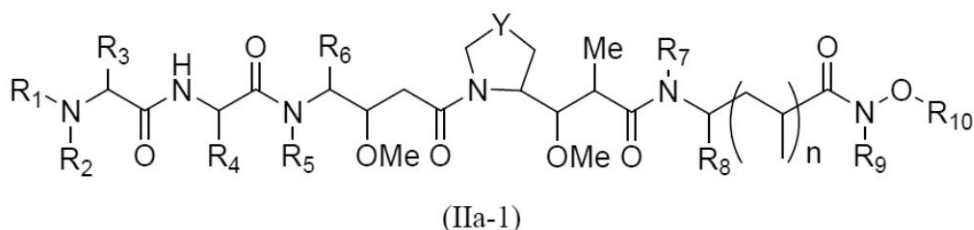


40

の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、

ここで、XがOR<sup>10</sup>であり、少なくとも1個のヘテロ原子からなる群から選択されるが、これらに限定されず、

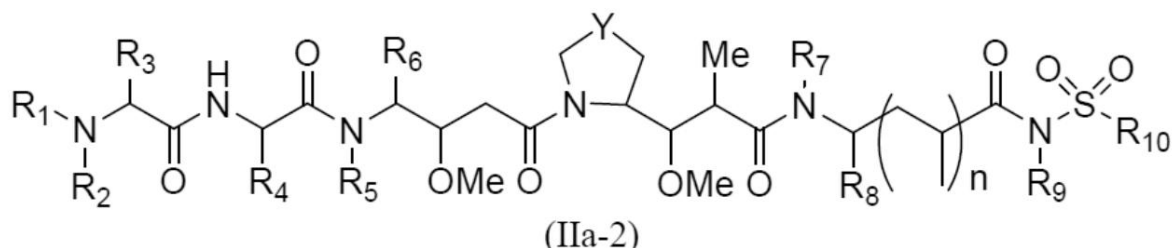
## 【化 7】



ここで、Xは $\text{SO}_2\text{R}^{10}$ であり、少なくとも1個のヘテロ原子からなる群から選択されるが、これらに限定されず：

10

## 【化 8】



$\text{R}_1 \sim \text{R}_{10}$ は各々独立してH(水素)、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルおよび置換または環状 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルからなる群から選択されるかまたは場合により $\text{R}_1$ および $\text{R}_3$ はそれらが結合している原子と一体となって環状5～7員環であるかまたは場合によりおよびそれぞれ $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$ および $\text{R}_9$ はそれらが結合している原子と一体となって環状5～7員環であり；

20

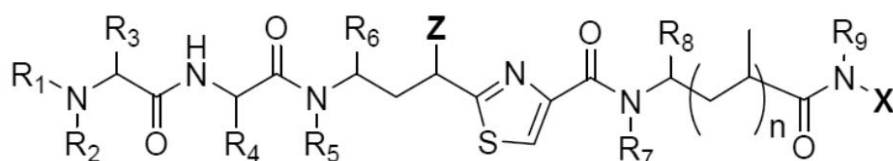
Xは少なくとも1個のヘテロ原子からなる基であり；

Yは $\text{CH}_2$ 、S、 $\text{S}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{CHF}$ 、 $\text{CHCN}$ 、 $\text{CHN}_3$ 、 $\text{CH-OH}$ 、 $\text{CH-ONH}_2$ または $\text{CHOR}$ であり、ここで、Rは $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルまたは置換 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルである。

## 【0016】

ある態様において、式Iの構造を有する二重活性化合物は式IIb

## 【化 9】

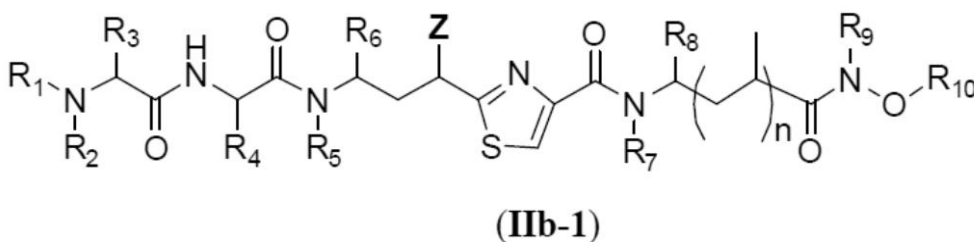


の構造を有しまたはその薬学的に許容される塩であり、

ここで、nは0または1であり；Xは $\text{OR}^{10}$ であり、少なくとも1個のヘテロ原子からなる群から選択されるが、これらに限定されず：

30

## 【化 10】

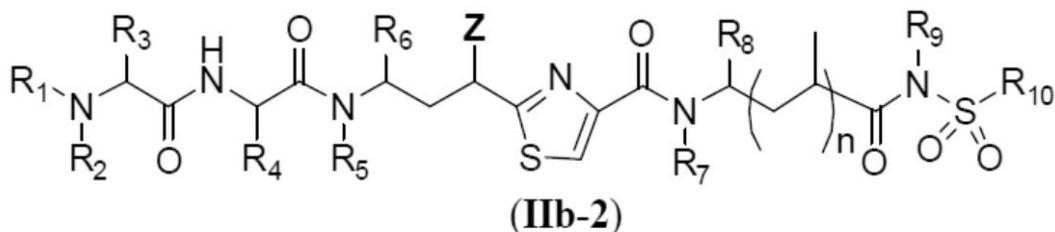


ここで、nは0または1であり；Xは $\text{SO}_2\text{R}^{10}$ であり、少なくとも1個のヘテロ原子からなる群から選択されるが、これらに限定されず：

40



## 【化 1 1】



$R_1 \sim R_{10}$  は各々独立して H (水素)、 $C_1 - C_8$  アルキルおよび置換または環状  $C_1 - C_8$  アルキルからなる群から選択されるかまたは場合により  $R_1$  および  $R_2$  はそれらが結合している窒素と一体となって環状 5 ~ 7 員環であるかまたは場合により  $R_1$  および  $R_3$  はそれらが結合している原子と一体となって環状 5 ~ 7 員環であるかまたは場合によりおよびそれぞれ  $R_7$ 、 $R_8$  および  $R_9$  はそれらが結合している原子と一体となって環状 5 ~ 7 員環であり；

X は少なくとも 1 個のヘテロ原子の基であり；

Z は - F、- SR、-  $N_3$ 、- NRR、- ONHR、- OAc または - OR であり、ここで、各 R は独立して H、 $C_1 - C_8$  アルキルまたは置換  $C_1 - C_8$  アルキルである。

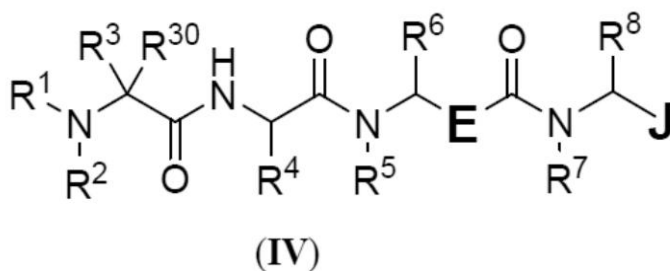
## 【0017】

また提供されるのは、リンカーでターゲティング部分にコンジュゲートした上記化合物である。また提供されるのは、リンカーを有する上記化合物である。

## 【0018】

ある態様は、式 IV

## 【化 1 2】



の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、

ここで：

$R_1 \sim R_8$  は各々独立して H (水素)、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルコキシ、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロアリールからなる群から選択されるかまたは場合により  $R^1$  および  $R^2$  はそれらが結合している窒素と一体となって場合により置換されていてよい環状 5 ~ 7 員環であるかまたは場合により  $R^1$  および  $R^3$  はそれらが結合している原子と一体となって場合により置換されていてよい環状 5 ~ 7 員環であるかまたは場合により  $R^7$  および  $R^8$  はそれらが結合している原子と一体となって場合により置換されていてよい環状 5 ~ 7 員環であるかまたは場合により  $R^1$  は  $R^{1A}$  または  $R^{1B}$  であり；

$R^{1A}$  はターゲティング部分を含み；

$R^{1B}$  は -  $L^1(CH_2)_nR^C$ 、-  $L^1O(CH_2)_nR^C$  または -  $(CH_2)_nR^C$  であり；

$R^C$  は  $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルであり、各々場合により 1 個以上の  $R^D$  で置換されていてよくまたは場合により  $R^C$  はターゲティング部分を含み；

各  $R^D$  は独立して - OH、-  $N_3$ 、ハロ、シアノ、ニトロ、-  $(CH_2)_nNR^ER^F$ 、-  $(CH_2)_nC(=O)NR^ER^F$ 、-  $O(CH_2)_nNR^ER^F$ 、-  $O(CH_2)_nC(=O)N$

10

20

30

40

50

$R^E R^F$ 、 $-O(CH_2)_m OC(=O)NR^E R^F$ 、 $-NR^G C(=O)R^H$ 、 $-NR^G S(O)_2 R^H$ 、 $-O(CH_2)_m O(CH_2)_m R^J$ 、 $-O(CH_2)_n C(=O)R^J$ 、 $-O(CH_2)_n R^J$ 、場合により置換されていてよい $C_1 - C_8$ アルキル、場合により置換されていてよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリルおよび場合により置換されていてよい $-O-(C_1 - C_8$ アルキル)からなる群から選択され；

各 $NR^E R^F$ は独立して選択され、ここで、 $R^E$ および $R^F$ は各々独立して水素、 $-[(L^1)_s (C(R^{2A})_2)_r (NR^{2A})_s (C(R^{2A})_2)_r] - [L^1 (C(R^{2A})_2)_r (NR^{2A})_s (C(R^{2A})_2)_r]_s - (L^1)_s - R^J$ 、 $-[(L^1)_s (C(R^{2A})_2)_r (NR^{2A})_s (C(R^{2A})_2)_r] - (L^1)_s [(C(R^{2A})_2)_r O(C(R^{2A})_2)_r (L^2)_s]_s - (L^1)_s - R^J$ 、場合により置換されていてよい $C_1 - C_8$ アルキル、場合により置換されていてよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルから選択され；

各 $R^G$ は独立して水素、場合により置換されていてよい $C_1 - C_8$ アルキル、場合により置換されていてよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールまたは場合により置換されていてよいヘテロシクリルであり；

各 $R^H$ は独立して水素、場合により置換されていてよい $C_1 - C_8$ アルキル、場合により置換されていてよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリルまたは $-NR^E R^F$ であり；

各 $R^J$ は独立して水素、場合により置換されていてよい $C_1 - C_8$ アルキル、場合により置換されていてよい $-O-(C_1 - C_8$ アルキル)、場合により置換されていてよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n OR^{2B}$ 、 $-O(CH_2)_n OR^{2B}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{2B} R^{2B}$ 、 $-C(R^{2A})_2 NR^{2B} R^{2B}$ 、 $-(CH_2)_n C(=O)OR^{2B}$ および $-C(=O)NHR^{2B}$ からなる群から選択され；

#### 【0019】

各 $R^{2A}$ は独立して選択され、ここで、 $R^{2A}$ は水素、ハロ、 $-OH$ 、場合により置換されていてよい $C_1 - C_8$ アルキル、場合により置換されていてよい $-O-(C_1 - C_8$ アルキル)、場合により置換されていてよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n OR^{2B}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{2C} R^{2C}$ 、 $-C(=O)OR^{2B}$ 、 $-C(=O)NR^{2C} R^{2C}$ からなる群から選択されるかまたは場合により2個のジェミナル $R^{2A}$ およびそれらが結合している炭素は一体となつて場合により置換されていてよい3～6員炭素環式環であり；

各 $R^{2B}$ は独立して水素、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_n C(=O)OH$ 、 $-C(=O)(C(R^{2D})_2)_n L^3 R^{2E}$ 、場合により置換されていてよい $C_1 - C_8$ アルキル、場合により置換されていてよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、場合により置換されていてよい $-O-(C_1 - C_8$ アルキル)、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルからなる群から選択され；

各 $NR^{2C} R^{2C}$ は独立して選択され、ここで、各 $R^{2C}$ は独立して水素、 $-OH$ 、場合により置換されていてよい $C_1 - C_8$ アルキル、場合により置換されていてよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、場合により置換されていてよい $-O-(C_1 - C_8$ アルキル)、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルからなる群から選択されるかまたは場合に

10

20

30

40

50

より両方の  $R^{2C}$  はそれらが結合している窒素と一体となつて場合により置換されていてよいヘテロシクリルであり；

各  $R^{2D}$  は独立して水素、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよい  $-O-$  ( $C_1 - C_8$  アルキル)、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルからなる群から選択され；

各  $R^{2E}$  は独立して場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルおよび  $-(CH_2)_n C(=O)OR^{2F}$  からなる群から選択され；

10

各  $R^{2F}$  は独立して水素、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルからなる群から選択され；

各  $L^1$  は独立して  $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^{2A}-$ 、 $-S(=O)NR^{2A}-$ 、 $-S(=O)_2NR^{2A}-$ 、 $-C(=O)NR^{2A}C(=O)-$  および  $-C(CF_3)_2NR^{2A}-$  からなる群から選択され；

各  $L^2$  は独立して場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルからなる群から選択され；

20

各  $L^3$  は独立して  $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^{2A}-$ 、 $-S(=O)NR^{2A}-$ 、 $-S(=O)_2NR^{2A}-$ 、 $-C(=O)NR^{2A}C(=O)-$  および  $-C(CF_3)_2NR^{2A}-$  からなる群から選択され；

各  $m$  は独立して 1 または 2 であり；

各  $n$  は独立して 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

各  $R$  は独立して 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

各  $s$  は独立して 0 または 1 であり；

30

各  $z$  は独立して 1 または 2 であり；

【0020】

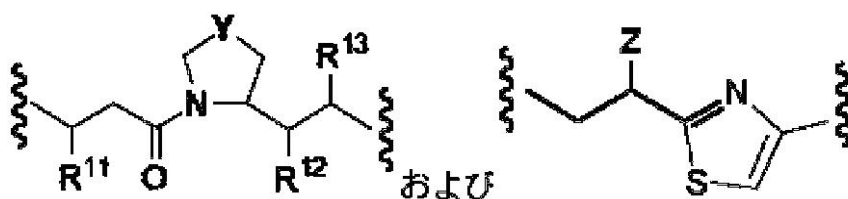
$R^7$  は H (水素)、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルからなる群から選択され；

$R^8$  は H (水素)、 $-(CH_2)_n R^C$ 、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルからなる群から選択され；

E は：

40

【化13】



から選択され、

ここで、Y は  $CH_2$ 、S、 $S=O$ 、 $C=O$ 、CHF、 $CHCN$ 、 $CHN_3$ 、 $CH-OH$ 、 $CH-ONH_2$  または  $CHOR^{14}$  であり、ここで、 $R^{14}$  は場合により置換されてい

50

てよい  $C_1 - C_8$  アルキルであり、Z は  $-F$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-N_3$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-ONHR^{14}$ 、 $-OAc$  または  $-OR^{14}$  であり、ここで、各  $R^{14}$  は独立して H (水素)、 $C_1 - C_8$  アルキル置換  $C_1 - C_8$  アルキルまたは  $NR^E R^F$  であり；

$R^{11} \sim R^{13}$  は各々独立して H (水素)、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルコキシ、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロアリールからなる群から選択され；

J は  $CN$ 、 $CHO$ 、 $CH_2OH$ 、 $CH_2F$ 、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $COOH$ 、 $CO-N(R^{15})OR^{15}$ 、 $CO-N(R^{15})CO-R^{15}$ 、 $CO-CO-NHR^{15}$ 、 $CO-N(R^{15})-SO_2R^{15}$ 、 $(CH_2)_pCOOH$ 、 $(CH_2)_p-CH(OH)-COOH$ 、 $CO-(CH_2)_p-COOH$ 、 $CH=CH-COOH$ 、 $CO-CH=CH-COOH$ 、 $CH=CH-CONHOH$ 、 $CH=CH-CONH-SO_2R$ 、 $CO-CH=CH-CONHOH$ 、 $B(OH)_2$ 、 $(CH_2)_p-B(OH)_2$ 、 $PO(OH)_2$  または  $(CH_2)_p-PO(OH)_2$ 、 $-R^{15}-COOH$ 、 $-CO-N(R^{15})OR^{15}$ 、 $-CO-N(R^{15})OR^{15}$ 、 $-R^{15}-CO-N(R^{15})OR^{15}$ 、 $-R^{15}-CO-NHR^{15}$ 、 $-R^{15}-CO-N(R^{15})-SO_2R^{15}$  から選択され、ここで、各  $R^{15}$  は独立して H (水素)、 $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、置換  $C_1 - C_8$  アルキル、置換  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールおよび  $NR^E R^F$  から選択され、p は 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 である。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】種々の細胞型に対する化合物または抗体薬物コンジュゲート(ADCs)の細胞毒性効果を示す。抗体薬物コンジュゲートに使用した抗体はトラスツマブである。

【図2】種々の細胞型に対する化合物または抗体薬物コンジュゲート(ADCs)の細胞毒性効果を示す。抗体薬物コンジュゲートに使用した抗体はトラスツマブである。

【図3】種々の細胞型に対する化合物または抗体薬物コンジュゲート(ADCs)の細胞毒性効果を示す。抗体薬物コンジュゲートに使用した抗体はトラスツマブである。

【図4】種々の細胞型に対する化合物または抗体薬物コンジュゲート(ADCs)の細胞毒性効果を示す。抗体薬物コンジュゲートに使用した抗体はトラスツマブである。

【図5】種々の細胞型に対する化合物または抗体薬物コンジュゲート(ADCs)の細胞毒性効果を示す。抗体薬物コンジュゲートに使用した抗体はトラスツマブである。

【図6】種々の細胞型に対する化合物または抗体薬物コンジュゲート(ADCs)の細胞毒性効果を示す。抗体薬物コンジュゲートに使用した抗体はトラスツマブである。

【図7】種々の細胞型に対する化合物または抗体薬物コンジュゲート(ADCs)の細胞毒性効果を示す。抗体薬物コンジュゲートに使用した抗体はトラスツマブである。

【図8】種々の細胞型に対する化合物または抗体薬物コンジュゲート(ADCs)の細胞毒性効果を示す。抗体薬物コンジュゲートに使用した抗体はトラスツマブである。

【図9】種々の細胞型に対する化合物または抗体薬物コンジュゲート(ADCs)の細胞毒性効果を示す。抗体薬物コンジュゲートに使用した抗体はトラスツマブである。

【図10】種々の細胞型に対する化合物または抗体薬物コンジュゲート(ADCs)の細胞毒性効果を示す。抗体薬物コンジュゲートに使用した抗体はトラスツマブである。

【発明を実施するための形態】

【0022】

詳細な記載

ある態様は化合物を提供する。

ある態様において、化合物はリンカーを含む。

ある態様において、化合物は細胞毒性剤を含む。

ある態様において、化合物はチューブリン結合特性またはチューブリン阻害特性を有する官能基を含む。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 3 】

ある態様において、化合物はプロテアーゼ阻害または排出ポンプ抵抗性特性を有する官能基を含む。例えば、官能基はプロテアソーム阻害特性を有し得る。

## 【 0 0 2 4 】

定義

ここで使用する一般的な有機の略称を次に定義する。

## 【表 4】

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Ac        | アセチル   |    |
| aq.       | 水性   |    |
| BOCまたはBoc | tert-ブトキシカルボニル   |    |
| BrOP      | プロモトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート                         |    |
| Bu        | n-ブチル  |    |
| °C        | 摂氏温度   |    |
| DCM       | 塩化メチレン   |    |
| DEPC      | シアノホスホン酸ジエチル   | 10 |
| DIC       | ジイソプロピルカルボジイミド   |    |
| DIEA      | ジイソプロピルエチルアミン  |    |
| DMF       | N,N'-ジメチルホルムアミド  |    |
| EDC       | 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド                             |    |
| Et        | エチル  |    |
| EtOAc     | 酢酸エチル  |    |
| Eq        | 当量   |    |
| Fmoc      | 9-フルオレニルメトキシカルボニル  | 20 |
| g         | グラム  |    |
| h         | 時間   |    |
| HATU      | 2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート |    |
| HOAt      | 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール                                      |    |
| HOBT      | N-ヒドロキシベンゾトリアゾール   |    |
| HOSu      | N-ヒドロキシスクシンイミド   |    |
| HPLC      | 高速液体クロマトグラフィー  |    |
| LC/MS     | 液体クロマトグラフィー-マススペクトロメトリー                                    |    |
| Me        | メチル  | 30 |
| MeOH      | メタノール  |    |
| MeCN      | アセトニトリル  |    |
| mL        | ミリリットル   |    |
| MS        | マススペクトロメトリー  |    |
| RP-HPLC   | 逆相HPLC   |    |
| rt        | 室温   |    |
| t-Bu      | tert-ブチル   |    |
| TEA       | トリエチルアミン   |    |
| Tert, t   | 3級   |    |
| TFA       | トリフルオロ酢酸   | 40 |
| THF       | テトラヒドロフラン  |    |
| THP       | テトラヒドロピラニル   |    |
| TLC       | 薄層クロマトグラフィー  |    |
| μL        | マイクロリットル   |    |

## 【0025】

用語“薬学的に許容される塩”は、化合物の生物学的有効性および特性を保持し、医薬で使用するのに生物学的にまたは他の点で望ましくないものではない、塩をいう。多くの場合、ここに開示する化合物は、アミノ基および/またはカルボキシル基またはそれらに

類する基の存在により、酸および／または塩基塩を形成できる。薬学的に許容される酸付加塩は無機酸および有機酸と形成できる。塩を形成できる無機酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを含む。塩を形成できる有機酸は、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基と形成できる。塩を形成できる無機塩基は、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどを含み、特に好ましいのは、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩である。塩を形成できる有機塩基は、例えば、1級、2級および3級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂など、特に、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミンおよびエタノールアミンを含む。多くのこのような塩は、1987年9月11日公開の、JohnstonらのWO 87 / 05297 (引用により本明細書にその全体を包含させる)に記載されているように、当分野で知られる。

#### 【0026】

ここで使用する“ $C_a \sim C_b$ ”または“ $C_{a-b}$ ”であって、ここで、“a”および“b”が整数であるものは、特定の基の炭素原子数をいう。すなわち、該基は、“a”個から“b”個(両端を含む)の炭素原子を含み得る。すなわち、例えば、“ $C_1 \sim C_4$  アルキル”または“ $C_{1-4}$  アルキル”基は、1～4個の炭素を有する全てのアルキル基、すなわち、 $CH_3-$ 、 $CH_3CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)-$  および  $(CH_3)_3C-$  を含む。

#### 【0027】

ここで使用する用語“ハロゲン”または“ハロ”は、元素周期表の第7族の放射安定性原子のいずれか一つ、例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味し、フッ素および塩素が好ましい。

#### 【0028】

ここで使用する“アルキル”は、完全に飽和された(すなわち、二重または三重結合を含まない)直鎖または分枝鎖炭化水素鎖をいう。アルキル基は1～20個の炭素原子を含み得る(ここで記載するときは常に、“1～20”のような数値範囲は、ある範囲の各整数をいい、例えば、“1～20個の炭素原子”は、アルキル基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、最大で20個(20個を含む)の炭素原子を含み得るが、本定義はまた数値範囲が指定されていない用語“アルキル”の各々も包含する)。アルキル基は、1～9個の炭素原子を有する中鎖アルキルでもあり得る。アルキル基は、また1～4個の炭素原子を有する低級アルキルであり得る。アルキル基は“ $C_1 \sim C_4$  アルキル”または類似の記号表示で表示し得る。単なる例として、“ $C_{1-4}$  アルキル”は、アルキル鎖に1～4個の炭素原子があることを意味し、すなわち、アルキル鎖はメチル、エチル、プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチルおよびt - ブチルからなる群から選択されるが、これらに限定されない。典型的アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどを含むが、これらに限定されない。

#### 【0029】

ここで使用する“アルコキシ”は、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、1 - メチルエトキシ(イソプロポキシ)、n - ブトキシ、イソ - ブトキシ、sec - ブトキシおよびtert - ブトキシなどを含むが、これらに限定されない、“ $C_1 \sim C_9$  アルコキシ”のような式 - OR (ここで、Rは上に定義したアルキルである)をいう。

#### 【0030】

ここで使用する“アルキルチオ”は、メチルメルカプト、エチルメルカプト、n - プロピルメルカプト、1 - メチルエチルメルカプト(イソプロピルメルカプト)、n - ブチルメ

10

20

30

40

50

ルカプト、イソ - ブチルメルカプト、*sec* - ブチルメルカプト、*tert* - ブチルメルカプトなどを含むが、これらに限定されない、“ $C_{1-9}$ アルキルチオ”などのような式 - SR(ここで、Rは上に定義したアルキルである)をいう。

#### 【0031】

ここで使用する“アルケニル”は、1個以上の二重結合を含む直鎖または分枝鎖炭化水素鎖をいう。アルケニル基は2～20個の炭素原子を有し得るが、本定義はまた数値範囲が指定されていない用語“アルケニル”も包含する。アルケニル基は、2～9個の炭素原子を有するアルケニルでもあり得る。アルケニル基はまた2～4個の炭素原子を有する低級アルケニルでもあり得る。アルケニル基は、“ $C_{2-4}$ アルケニル”または類似の記号表示で指定され得る。単なる例として、“ $C_{2-4}$ アルケニル”は、アルケニル鎖に2～4個の炭素原子が存在することを意味し、すなわち、アルケニル鎖はエテニル、プロペン - 1 - イル、プロペン - 2 - イル、プロペン - 3 - イル、ブテン - 1 - イル、ブテン - 2 - イル、ブテン - 3 - イル、ブテン - 4 - イル、1 - メチル - プロペン - 1 - イル、2 - メチル - プロペン - 1 - イル、1 - エチル - エテン - 1 - イル、2 - メチル - プロペン - 3 - イル、ブタ - 1, 3 - ジエニル、ブタ - 1, 2, - ジエニルおよびブタ - 1, 2 - ジエン - 4 - イルからなる群から選択される。典型的アルケニル基は、エテニル、プロベニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルなどを含むが、これらに限定されない。

10

#### 【0032】

ここで使用する“アルキニル”は、1個以上の三重結合を含む直鎖または分枝鎖炭化水素鎖をいう。アルキニル基は2～20個の炭素原子を有し得るが、本定義はまた数値範囲が指定されていない用語“アルキニル”も包含する。アルキニル基は、2～9個の炭素原子を有するアルキニルでもあり得る。アルキニル基はまた2～4個の炭素原子を有する低級アルキニルでもあり得る。アルキニル基は、“ $C_{2-4}$ アルキニル”または類似の記号表示で指定され得る。単なる例として、“ $C_{2-4}$ アルキニル”は、アルキニル鎖に2～4個の炭素原子が存在することを意味し、すなわち、アルキニル鎖はエチニル、プロピン - 1 - イル、プロピン - 2 - イル、ブチン - 1 - イル、ブチン - 3 - イル、ブチン - 4 - イルおよび2 - ブチニルからなる群から選択される。典型的アルキニル基は、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニルなどを含むが、これらに限定されない。

20

#### 【0033】

用語“芳香族”は、共役パイ電子系を有する環または環系をいい、炭素環式芳香族基(例えば、フェニル)およびヘテロ環式芳香族基(例えば、ピリジン)のいずれも含む。本用語は、環系全体が芳香族である限り、単環式または縮合環多環式(すなわち、原子の隣接する対を共有する環)基を含む。

30

#### 【0034】

ここで使用する“アリールオキシ”および“アリールチオ”は、フェニルオキシを含むが、これに限定されない、“ $C_{6-10}$ アリールオキシ”または“ $C_{6-10}$ アリールチオ”などのようなRO - およびRS - (ここで、Rは上に定義したアリールである)をいう。

#### 【0035】

“アラルキル”または“アリールアルキル”は、ベンジル、2 - フェニルエチル、3 - フェニルプロピルおよびナフチルアルキルを含むが、これらに限定されない、“ $C_{7-14}$ アラルキル”などのような、置換基として、アルキレン基を介して結合しているアリール基をいう。いくつかの例において、アルキレン基は低級アルキレン基(すなわち、 $C_{1-4}$ アルキレン基)である。

40

#### 【0036】

ここで使用する“ヘテロアリール”は、1個以上のヘテロ原子、すなわち、窒素、酸素および硫黄を含むが、これらに限定されない炭素以外の元素を環骨格に含む、芳香環または環系(すなわち、隣接する2個の原子を共有する2個以上の縮合環)をいう。ヘテロアリールが環系であるとき、該系中の全ての環は芳香族である。ヘテロアリール基は、5～1

50



8 個の環員(すなわち、炭素原子およびヘテロ原子を含む環骨格を構成する原子の数)を有してよいが、本定義はまた数値範囲が指定されていない用語“ヘテロアリアル”も包含する。ある態様において、ヘテロアリアル基は、5 ~ 10 個の環員または5 ~ 7 個の環員を有する。ヘテロアリアル基は“5 ~ 7 員ヘテロアリアル”、“5 ~ 10 員ヘテロアリアル”または類似の記号表示で指定され得る。ヘテロアリアル環の例は、フリル、チエニル、フタジニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、イソインドリルおよびベンゾチエニルを含むが、これらに限定されない。

10

**【0037】**

“ヘテロアラルキル”または“ヘテロアリアルアルキル”は、置換基として、アルキレン基を介して結合しているヘテロアリアル基をいう。例は、2 - チエニルメチル、3 - チエニルメチル、フリルメチル、チエニルエチル、ピロリルアルキル、ピリジルアルキル、イソキサゾリルアルキルおよびイミダゾリルアルキルを含むが、これらに限定されない。いくつかの例において、アルキレン基は低級アルキレン基(すなわち、 $C_{1-4}$ アルキレン基)である。

**【0038】**

ここで使用する“カルボシクリル”は、環系骨格に炭素原子のみを含む、非芳香族環式環または環系をいう。カルボシクリルが環系であるとき、2 個以上の環は、縮合、架橋またはスピロ結合形式で一体となっていてよい。カルボシクリルは、環系の少なくとも1 個の環が芳香族でない限り、あらゆる飽和度を有し得る。すなわち、カルボシクリルは、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロアルキニルを含む。カルボシクリル基は、3 ~ 20 個の炭素原子を有し得るが、本定義はまた数値範囲が指定されていない用語“カルボシクリル”も包含する。カルボシクリル基は、3 ~ 10 個の炭素原子を有する中サイズのカルボシクリルでもあり得る。カルボシクリル基はまた3 ~ 6 個の炭素原子を有するカルボシクリルであり得る。カルボシクリル基は、“ $C_{3-6}$ カルボシクリル”または類似の記号表示で指定され得る。カルボシクリル環の例は、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、シクロヘキセニル、2,3 - ジヒドロ - インデン、二環[2.2.2]オクタニル、アダマンチルおよびスピロ[4.4]ノナニルを含むが、これらに限定されない。

20

30

**【0039】**

“(カルボシクリル)アルキル”は、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルブチル、シクロブチルエチル、シクロプロピルイソプロピル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘブチルメチルなどを含むが、これらに限定されない、“ $C_{4-10}$ (カルボシクリル)アルキル”などのような、置換基として、アルキレン基を介して結合しているカルボシクリル基をいう。いくつかの例において、アルキレン基は低級アルキレン基である。

**【0040】**

ここで使用する“シクロアルキル”は、完全に飽和されたカルボシクリル環または環系をいう。例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを含む。

40

**【0041】**

ここで使用する“シクロアルケニル”は、少なくとも1 個の二重結合を有するカルボシクリル環または環系をいい、ここで、環系に芳香族の環はない。例はシクロヘキセニルである。

**【0042】**

ここで使用する“ヘテロシクリル”は、環骨格に少なくとも1 個のヘテロ原子を含む非芳香族環式環または環系をいう。ヘテロシクリルは、縮合、架橋またはスピロ結合形式で

50

一体となっていてよい。ヘテロシクリルは、環系の少なくとも1個の環が芳香族でない限り、あらゆる飽和度を有し得る。ヘテロ原子は環系の非芳香族環または芳香環に存在し得る。ヘテロシクリル基は3～20個の環員(すなわち、炭素原子およびヘテロ原子を含む環骨格を構成する原子の数)を有し得るが、本定義はまた数値範囲が指定されていない用語“ヘテロシクリル”も包含する。ヘテロシクリル基は、3～10個の環員を有する中サイズのヘテロシクリルでもあり得る。ヘテロシクリル基はまた3～6個の環員を有するヘテロシクリルでもあり得る。ヘテロシクリル基は、“3～6員ヘテロシクリル”または類似の記号表示で指定され得る。好ましい6員単環式ヘテロシクリルにおいて、ヘテロ原子は3個までのO、NまたはSから選択され、好ましい5員単環式ヘテロシクリルにおいて、ヘテロ原子は2個までのO、NまたはSから選択される。ヘテロシクリル環の例は、アゼピニル、アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジオキサニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、オキシラニル、オキセパニル、チエパニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ジオキソピペラジニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピロリジノイル、4-ピペリドニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、1,3-ジオキシニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキシニル、1,4-ジオキサニル、1,3-オキサチアニル、1,4-オキサチニル、1,4-オキサチアニル、2H-1,2-オキサジニル、トリオキサニル、ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジニル、1,3-ジオキソリル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジチオリル、1,3-ジチオラニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、1,3-オキサチオラニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロ-1,4-チアジニル、チアモルホリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ペンズイミダゾリジニルおよびテトラヒドロキノリンを含むが、これらに限定されない。

#### 【0043】

“(ヘテロシクリル)アルキル”は、置換基として、アルキレン基を介して結合しているヘテロシクリル基をいう。例は、イミダゾリニルメチルおよびインドリニルエチルを含むが、これらに限定されない。

#### 【0044】

ここで使用する“アシル”は、 $-C(=O)R$ (ここで、Rはここで定義した水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 7$ カルボシクリル、 $C_6 - 10$ アリール、5～10員ヘテロアリールおよび5～10員ヘテロシクリルを含む)をいう。非限定的例は、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイルおよびアクリルを含む。

#### 【0045】

“O-カルボキシ”基は、“ $-OC(=O)R$ ”基(ここで、Rはここで定義した水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 7$ カルボシクリル、 $C_6 - 10$ アリール、5～10員ヘテロアリールおよび5～10員ヘテロシクリルから選択される)をいう。

#### 【0046】

“C-カルボキシ”基は“ $-C(=O)OR$ ”基(ここで、Rはここで定義した水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 7$ カルボシクリル、 $C_6 - 10$ アリール、5～10員ヘテロアリールおよび5～10員ヘテロシクリルから選択される)をいう。非限定的例はカルボキシル(すなわち、 $-C(=O)OH$ )を含む。

#### 【0047】

“シアノ”基は“ $-CN$ ”基をいう。

“シアナト”基は“ $-OCN$ ”基をいう。

“イソシアナト”基は“ $-NCO$ ”基をいう。

“チオシアナト”基は“ $-SCN$ ”基をいう。

“イソチオシアナト”基は“ $-NCS$ ”基をいう。

## 【 0 0 4 8 】

“スルフィニル”基は“ $-S(=O)R$ ”基(ここで、 $R$ はここで定義した水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ カルボシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、5～10員ヘテロアリールおよび5～10員ヘテロシクリルから選択される)をいう。

## 【 0 0 4 9 】

“スルホニル”基は“ $-SO_2R$ ”基(ここで、 $R$ はここで定義した水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ カルボシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、5～10員ヘテロアリールおよび5～10員ヘテロシクリルから選択される)をいう。

10

## 【 0 0 5 0 】

“ $S$ -スルホンアミド”基は“ $-SO_2NR_A R_B$ ”基(ここで、 $R_A$ および $R_B$ は各々独立してここで定義した水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ カルボシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、5～10員ヘテロアリールおよび5～10員ヘテロシクリルから選択される)をいう。

## 【 0 0 5 1 】

“ $N$ -スルホンアミド”基は“ $-N(R_A)SO_2R_B$ ”基(ここで、 $R_A$ および $R_B$ は各々独立してここで定義した水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ カルボシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、5～10員ヘテロアリールおよび5～10員ヘテロシクリルから選択される)をいう。

20

## 【 0 0 5 2 】

“ $O$ -カルバミル”基は“ $-OC(=O)NR_A R_B$ ”基(ここで、 $R_A$ および $R_B$ は各々独立してここで定義した水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ カルボシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、5～10員ヘテロアリールおよび5～10員ヘテロシクリルから選択される)をいう。

## 【 0 0 5 3 】

“ $N$ -カルバミル”基は“ $-N(R_A)C(=O)OR_B$ ”基(ここで、 $R_A$ および $R_B$ は各々独立してここで定義した水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ カルボシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、5～10員ヘテロアリールおよび5～10員ヘテロシクリルから選択される)をいう。

30

## 【 0 0 5 4 】

“ $O$ -チオカルバミル”基は“ $-OC(=S)NR_A R_B$ ”基(ここで、 $R_A$ および $R_B$ は各々独立してここで定義した水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ カルボシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、5～10員ヘテロアリールおよび5～10員ヘテロシクリルから選択される)をいう。

## 【 0 0 5 5 】

“ウレア”基は“ $-N(R_A)C(=O)NR_A R_B$ ”基(ここで、 $R_A$ および $R_B$ は各々独立してここで定義した水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ カルボシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、5～10員ヘテロアリールおよび5～10員ヘテロシクリルから選択される)をいう。

40

## 【 0 0 5 6 】

“ $N$ -チオカルバミル”基は“ $-N(R_A)C(=S)OR_B$ ”基(ここで、 $R_A$ および $R_B$ は各々独立してここで定義した水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ カルボシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、5～10員ヘテロアリールおよび5～10員ヘテロシクリルから選択される)をいう。

## 【 0 0 5 7 】

“ $C$ -アミド”基は“ $-C(=O)NR_A R_B$ ”基(ここで、 $R_A$ および $R_B$ は各々独立してここで定義した水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ カルボシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、5～10員ヘテロアリールおよび5～10員ヘテロシクリルから選択される)をいう。

50

## 【 0 0 5 8 】

“ N - アミド ” 基は “ - N ( R <sub>A</sub> ) C ( = O ) R <sub>B</sub> ” 基 ( ここで、 R <sub>A</sub> および R <sub>B</sub> は各々独立してここで定義した水素、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキル、 C <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> アルケニル、 C <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> アルキニル、 C <sub>3</sub> - C <sub>7</sub> カルボシクリル、 C <sub>6</sub> - C <sub>10</sub> アリール、 5 ~ 10 員ヘテロアリールおよび 5 ~ 10 員ヘテロシクリルから選択される) をいう。

## 【 0 0 5 9 】

“ アミノ ” 基は “ - N R <sub>A</sub> R <sub>B</sub> ” 基 ( ここで、 R <sub>A</sub> および R <sub>B</sub> は各々独立してここで定義した水素、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキル、 C <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> アルケニル、 C <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> アルキニル、 C <sub>3</sub> - C <sub>7</sub> カルボシクリル、 C <sub>6</sub> - C <sub>10</sub> アリール、 5 ~ 10 員ヘテロアリールおよび 5 ~ 10 員ヘテロシクリルから選択される) をいう。非限定的例は遊離アミノ ( すなわち、 - N H <sub>2</sub> ) を含む

10

## 【 0 0 6 0 】

“ アミノアルキル ” 基は、アルキレン基を介して結合しているアミノ基をいう。

“ アルコキシアルキル ” 基は、 “ C <sub>2</sub> - C <sub>8</sub> アルコキシアルキル ” などのような、アルキレン基を介して結合しているアルコキシ基である。

## 【 0 0 6 1 】

ここで使用する置換基は、非置換親基に由来し、その中で、1個以上の水素原子の他の原子または基への置換がされている。特に断らない限り、基が “ 置換 ” されていると見なされるとき、該基は、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキル、 C <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> アルケニル、 C <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> アルキニル、 C <sub>3</sub> - C <sub>7</sub> カルボシクリル ( 場合によりハロ、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキル、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルコキシ、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ハロアルキルおよび C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ハロアルコキシで置換されていてよい)、 C <sub>3</sub> - C <sub>7</sub> - カルボシクリル - C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> - アルキル ( 場合によりハロ、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキル、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルコキシ、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ハロアルキルおよび C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ハロアルコキシで置換されていてよい)、 5 ~ 10 員ヘテロシクリル ( 場合によりハロ、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキル、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルコキシ、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ハロアルキルおよび C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ハロアルコキシで置換されていてよい)、 5 ~ 10 員ヘテロシクリル - C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> - アルキル ( 場合によりハロ、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキル、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルコキシ、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ハロアルキルおよび C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ハロアルコキシで置換されていてよい)、 アリール ( 場合によりハロ、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキル、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルコキシ、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ハロアルキルおよび C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ハロアルコキシで置換されていてよい)、 アリール ( C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ) アルキル ( 場合によりハロ、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキル、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルコキシ、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ハロアルキルおよび C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ハロアルコキシで置換されていてよい)、 5 ~ 10 員ヘテロアリール ( 場合によりハロ、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキル、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルコキシ、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ハロアルキルおよび C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ハロアルコキシで置換されていてよい)、 5 ~ 10 員ヘテロアリール ( C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ) アルキル ( 場合によりハロ、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキル、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルコキシ、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ハロアルキルおよび C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ハロアルコキシで置換されていてよい)、 ハロ、 シアノ、 ヒドロキシ、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルコキシ、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルコキシ ( C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ) アルキル ( すなわち、 エーテル)、 アリールオキシ、 スルフヒドリル ( メルカプト)、 ハロ ( C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ) アルキル ( 例えば、 - C F <sub>3</sub> )、 ハロ ( C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ) アルコキシ ( 例えば、 - O C F <sub>3</sub> )、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキルチオ、 アリールチオ、 アミノ、 アミノ ( C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> ) アルキル、 ニトロ、 O - カルバミル、 N - カルバミル、 O - チオカルバミル、 N - チオカルバミル、 C - アミド、 N - アミド、 S - スルホンアミド、 N - スルホンアミド、 C - カルボキシ、 O - カルボキシ、 アシル、 シアナト、 イソシアナト、 チオシアナト、 イソチオシアナト、 スルフィニル、 スルホニルおよびオキシ (= O) から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていることを意図する。基が “ 場合により置換されていてよい ” と記載されているときは常に、該基は上記置換基で置換されていてよい。

20

30

40

## 【 0 0 6 2 】

ある基の命名法は、文脈によって、モノラジカルまたはジラジカルを含み得ることは理解されるべきである。例えば、置換基が、分子の残りへの 2 個の結合点を必要とするならば、該置換基はジラジカルであると理解される。例えば、2 個の結合点を必要とするアル

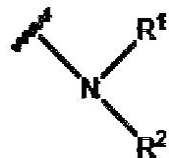
50

キルと見なされる置換基は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$  などのようなジラジカルを含む。他の基の命名法は、“アルキレン”または“アルケニレン”のように該基がジラジカルであることを明確に示す。

【0063】

2 個の R 基が、環(例えば、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環)を、“それらが結合している原子と一体となって”形成すると定義されるとき、該原子と 2 個の R 基の集合体が記載された環であることを意味する。該環は、個々に解釈されるとき各 R 基の定義以外には限定されない。例えば、次の構造が存在し：

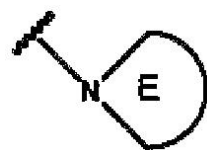
【化 1 4】



10

そして、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  が水素およびアルキルからなる群から選択されるまたは  $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  はそれらが結合している窒素と一体となってヘテロシクリルを形成すると定義されているとき、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は水素またはアルキルから選択できるかあるいは該部分構造は構造：

【化 1 5】



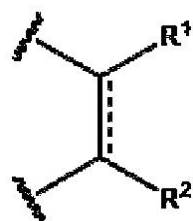
20

(式中、環 E は、描記されている窒素を含むヘテロシクリル環である)を有し得る。

【0064】

同様に、2 個の“隣接”する R 基が、“それらが結合している原子と一体となって”環を形成すると定義されるとき、該原子、該原子間の結合および 2 個の R 基の集合体が形成する環を意味する。例えば、次の構造が存在し：

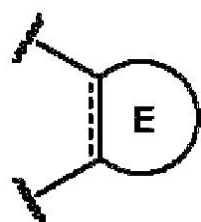
【化 1 6】



30

そして、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  が水素およびアルキルからなる群から選択されるまたは  $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  はそれらが結合している原子と一体となってアリールまたはカルボシクリルを形成すると定義されているとき、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は水素またはアルキルから選択され得るかあるいは該部分は構造：

【化 1 7】



40

(式中、E は破線で示す二重結合を含むアリール環またはカルボシクリルである)を有し得る。

【0065】

50

置換基がジラジカル(すなわち、分子の残りへの2個の結合点を有する)として記載されているときは常に、該置換基は、特に断らない限り、いずれかの指向性(directional configuration)を持って結合できる。すなわち、例えば、- A E - または

【化18】



として記載した置換基は、Aが分子の最左結合点で結合するように配向されている置換基ならびにAが分子の最右結合点で結合する場合を含む。

【0066】

ここで使用する“対象”は、ヒトまたは非ヒト哺乳動物、例えば、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、非ヒト霊長類または鳥類、例えば、ニワトリ、ならびに何らかの他の脊椎動物または無脊椎動物を意味する。

10

【0067】

#### 化合物

当業者は、ここに記載するいくつかの構造が、動的に見ても、他の化学構造により正しく表し得る、化合物の共鳴構造または互変異性体であり得ることを認識し、当業者は、このような構造がこのような化合物のサンプルの極めて少量部分しか表し得ないことを認識する。このような化合物は、このような共鳴構造または互変異性体がここに記載されていなくても、記載した構造の範囲内であると見なされる。

【0068】

20

同位体は、記載した化合物に存在し得る。ここに具体的にまたは一般に記載する化合物に存在する各化学元素は、該元素の同位体のいずれかを含有し得る。例えば、ここに具体的にまたは一般的に記載する化合物において、水素原子が、化合物に明確に記載されている場合も、また存在すると理解される場合もあり、それぞれこのような水素原子も、水素-1(プロチウム)および水素-2(重水素)を含み、これらに限定されない水素の同位体のいずれかも含有し得る。すなわち、ここでの化合物の記載は、文脈上明らかに他の解釈が必要でない限り、可能性のある全ての同位体形態を包含する。

【0069】

#### 有用性および適用

ある態様は、処置を必要とする患者に、ここに開示し、かつ記載する化合物を投与することを含む、該患者の処置方法を提供する。ある態様において、患者は癌、感染症または免疫系疾患を有し得る。ある態様において、化合物は抗腫瘍活性、抗菌活性または抗炎症活性を有し得る。

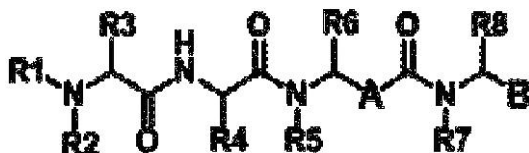
30

【0070】

#### 構造

ある態様は、構造

【化19】



40

〔式中、Aはチューブリン結合部分であり；Bはプロテアーゼ阻害または排出ポンプ抵抗性特性に寄与する基であり；R<sub>1</sub>～R<sub>8</sub>は各々独立してH(水素)、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル、置換または環状C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択されるかまたは場合によりR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれらが結合している窒素と一体となって環状5～7員環であるかまたは場合によりR<sub>1</sub>およびR<sub>3</sub>はそれらが結合している原子と一体となって環状5～7員環であるかまたは場合によりR<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>はそれらが結合している原子と一体となって環状5～7員環である。〕

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。ある態様において、本化合物は単独でAPI(活性医薬成分)としてまたはプロドラッグ形態で使用され得る。ある態

50

様において、本化合物は、リンカーおよび他の成分を含むコンジュゲートに包含され得る。ある態様において、本化合物は、リンカーおよび抗体、Fab、ペプチド、タンパク質リガンドなどのようなターゲティング部分を含むコンジュゲートに包含され得る。ある態様において、本化合物は、リンカーおよびHSA、脂質、ポリマー、ナノ粒子などのような担体分子を含むコンジュゲートに包含され得る。ある態様において、本化合物は、リンカーおよび葉酸のような小分子薬物/リガンドを含むコンジュゲートに包含され得る。

# 【0071】

ここで使用する用語“チューブリン結合部分”は、ある特定の条件下、チューブリン重合を阻害する化合物の構造成分をいう。ある態様において、本化合物は、インビボまたはインビトロ条件下に、チューブリン重合を阻害し得る。例えば、本化合物は、PBS中でチューブリン重合を阻害し得る。チューブリン重合を阻害する化合物の例は、Peltier, et al., “The Total Synthesis of Tubulysin D,” J. Am. Chem. Soc., 2006, 128 (50) : 16018-16019および米国公開番号2005/0239713(これらの開示を、全体を引用することにより本明細書に包含させる)に記載されている。

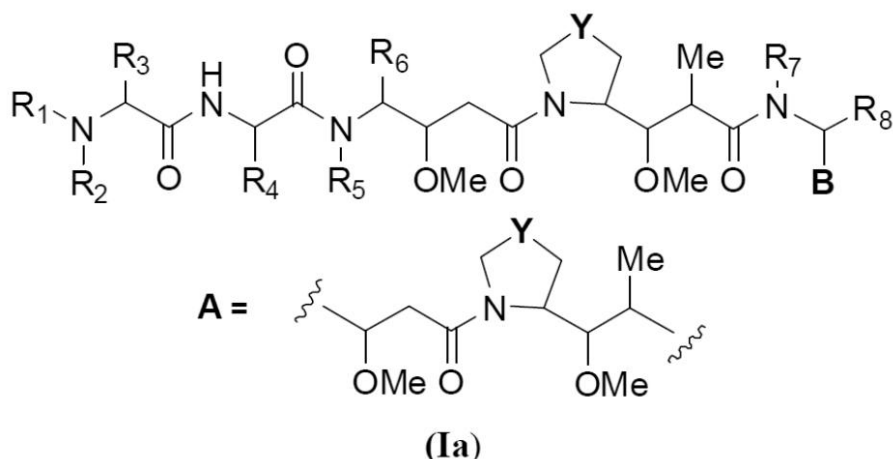
# 【0072】

ここで使用する用語“官能部分”は、ある特定の条件下、生物学的部分または生物学的部分のフラグメントと相互作用する化合物の構造成分をいう。ある態様において、本官能部分は、インビボまたはインビトロ条件下、生物学的部分または生物学的部分のフラグメントと相互作用し得る。例えば、本官能部分は、PBS中、生物学的部分または生物学的部分のフラグメントと相互作用し得る。ある態様において、本官能部分は、官能部分を含まない化合物と比較して、化合物に望ましい効果を提供し得る。ある態様において、本官能部分は、化合物における酵素阻害または排出ポンプ抵抗性に寄与し得る。

# 【0073】

ある態様において、細胞毒性化合物は、式Ia

# 【化20】



〔式中、

Bは、酵素阻害または排出ポンプ抵抗性に寄与する部分であり；  
 $R_1 \sim R_8$ は各々独立してH(水素)、 $C_1 - C_8$ アルキルおよび置換または環状 $C_1 - C_8$ アルキルからなる群から選択されるかまたは場合により $R_1$ および $R_2$ はそれらが結合している窒素と一体となって環状5～7員環であるかまたは場合により $R_1$ および $R_3$ はそれらが結合している原子と一体となって環状5～7員環であるかまたは場合により $R_7$ および $R_8$ はそれらが結合している原子と一体となって環状5～7員環であり；  
 Yは $CH_2$ 、S、 $S=O$ 、 $C=O$ 、CHF、CHCN、 $CHN_3$ 、 $CH-OH$ 、 $CH-ONH_2$ または $CHOR$ であり、ここで、Rは $C_1 - C_8$ アルキルまたは置換 $C_1 - C_8$ アルキルである。〕

の構造を有するかまたはその薬学的に許容される塩である。

# 【0074】

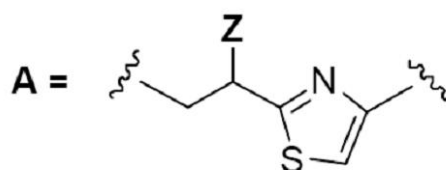
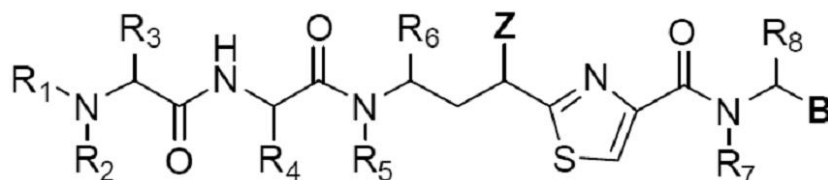
ある態様において、BはCN、CHO、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、COOH、CO-NHOH、CO-CO-NHR、CO-NH-SO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH(OH)-COOH、CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH、CH=CH-COOH、CO-CH=CH-COOH、CH=CH-CONHOH、CO-CH=CH-CONHOH、B(OH)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-B(OH)<sub>2</sub>、PO(OH)<sub>2</sub>または(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>n</sub>-PO(OH)<sub>2</sub>であってよく、ここで、RはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルまたは置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルであり、nは0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である。

【0075】

ある態様において、式Iの構造を有する二重活性化合物は、式I b

10

【化21】



(Ib)

20

〔式中、

Bは、酵素阻害または排出ポンプ抵抗性に寄与する部分であり；

R<sub>1</sub>～R<sub>8</sub>は各々独立してH(水素)、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルおよび置換または環状C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルからなる群から選択されるかまたは場合によりR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれらが結合している窒素と一体となって環状5～7員環であるかまたは場合によりR<sub>1</sub>およびR<sub>3</sub>はそれらが結合している原子と一体となって環状5～7員環であるかまたは場合によりR<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>はそれらが結合している原子と一体となって環状5～7員環であり；

30

Zは-F、-SR、-N<sub>3</sub>、-NRR、-ONHR、-OAcまたは-ORであり、ここで、各Rは独立してH、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルまたは置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルである。〕  
の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩である。

【0076】

ある態様において、BはCN、CHO、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、COOH、CO-NHOH、CO-CO-NHR、CO-NH-SO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH(OH)-COOH、CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH、CH=CH-COOH、CO-CH=CH-COOH、CH=CH-CONHOH、CO-CH=CH-CONHOH、B(OH)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-B(OH)<sub>2</sub>、PO(OH)<sub>2</sub>または(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>n</sub>-PO(OH)<sub>2</sub>であってよく、ここで、RはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルまたは置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルであり、nは0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である。

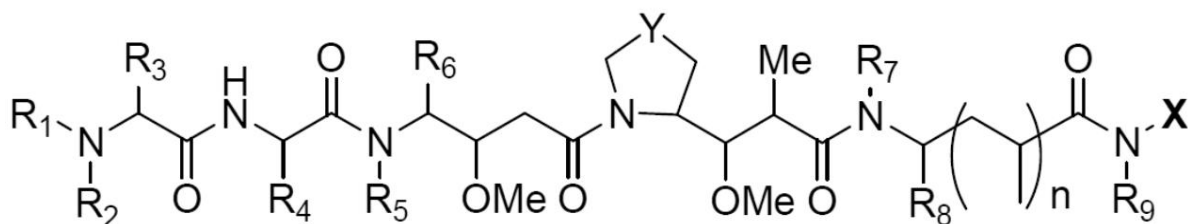
40

【0077】

ある態様は、式II a



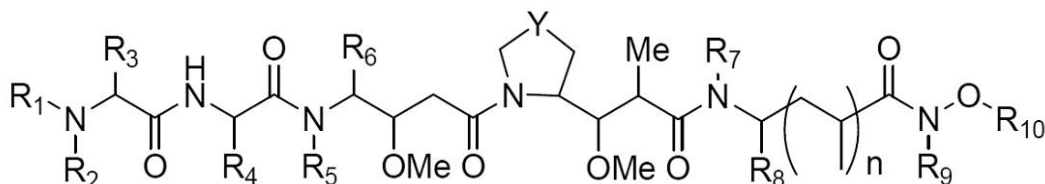
## 【化 2 2】



の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、

ここで、XはOR<sup>10</sup>であり、少なくとも1個のヘテロ原子からなる群から選択されるが、これらに限定されず：

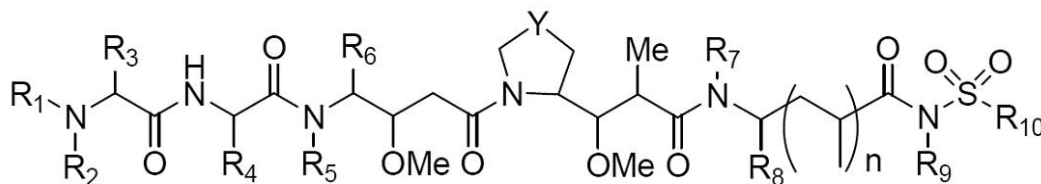
## 【化 2 3】



(IIa-1)

ここで、XはSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>であり、少なくとも1個のヘテロ原子からなる群から選択されるが、これらに限定されず：

## 【化 2 4】



(IIa-2)

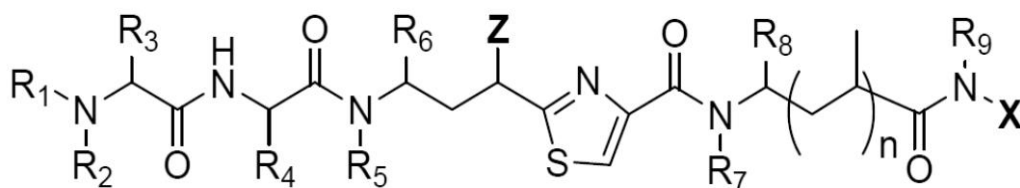
R<sub>1</sub> ~ R<sub>10</sub>は各々独立してH(水素)、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキルおよび置換または環状C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキルからなる群から選択され、または場合によりR<sub>1</sub>およびR<sub>3</sub>はそれらが結合している原子と一体となって環状5 ~ 7員環であるかまたは場合によりおよびそれぞれR<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>はそれらが結合している原子と一体となって環状5 ~ 7員環であり；Xは少なくとも1個のヘテロ原子からなる基であり；

YはCH<sub>2</sub>、S、S=O、C=O、CHF、CHCN、CHN<sub>3</sub>、CH-OH、CH-ONH<sub>2</sub>またはCHORであり、ここで、RはC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキルまたは置換C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキルである。

## 【0078】

ある態様において、式Iの構造を有する二重活性化合物は式IIb

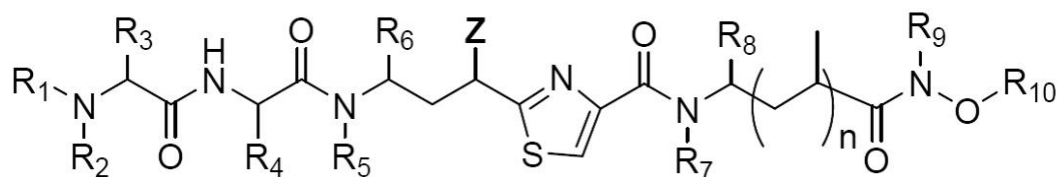
## 【化 2 5】



の構造を有しまたはその薬学的に許容される塩であり、

ここで、nは0または1であり；XはOR<sup>10</sup>であり、少なくとも1個のヘテロ原子からなる群から選択されるが、これらに限定されず：

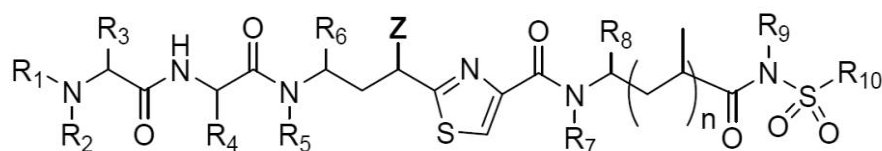
## 【化 2 6】



(IIb-1)

ここで、 $n$  は 0 または 1 であり； $X$  は  $SO_2R^{10}$  であり、少なくとも 1 個のヘテロ原子  
子からなる群から選択されるが、これらに限定されず；

## 【化 2 7】



(IIb-2)

$R_1 \sim R_{10}$  は各々独立して H (水素)、 $C_1 - C_8$  アルキルおよび置換または環状  $C_1 - C_8$  アルキルからなる群から選択されるかまたは場合により  $R_1$  および  $R_2$  はそれらが結合している窒素と一体となって環状 5 ~ 7 員環であるかまたは場合により  $R_1$  および  $R_3$  はそれらが結合している原子と一体となって環状 5 ~ 7 員環であるかまたは場合によりおよびそれぞれ  $R_7$ 、 $R_8$  および  $R_9$  はそれらが結合している原子と一体となって環状 5 ~ 7 員環であり；

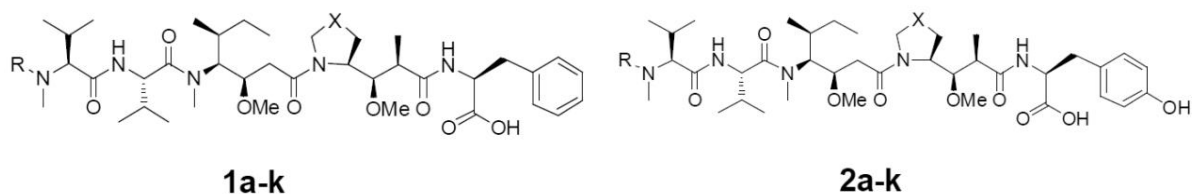
$X$  は少なくとも 1 個のヘテロ原子の基であり；

$Z$  は - F、- SR、-  $N_3$ 、- NRR、- ONHR、- OAc または - OR であり、ここで、各 R は独立して H、 $C_1 - C_8$  アルキルまたは置換  $C_1 - C_8$  アルキルである。

## 【0079】

式 I a の構造を有する化合物の例は、次のものを含むが、これらに限定されない。

## 【化 2 8】



1a-k

2a-k

## 【0080】

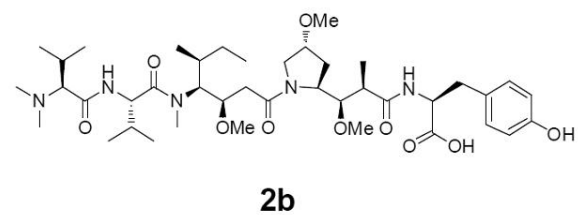
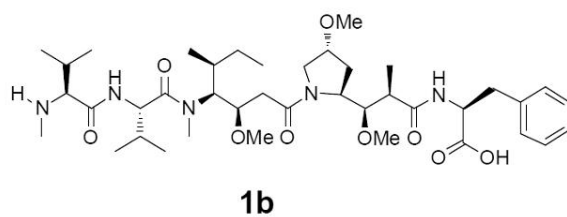
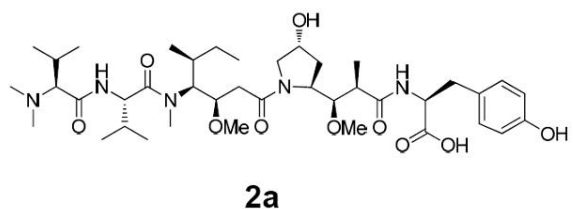
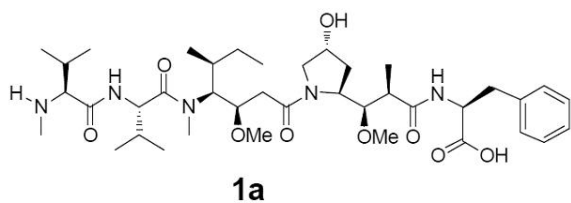
式 I a の構造を有する化合物の例は、次のものを含むが、これらに限定されない。

10

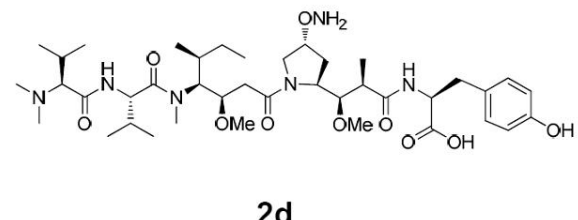
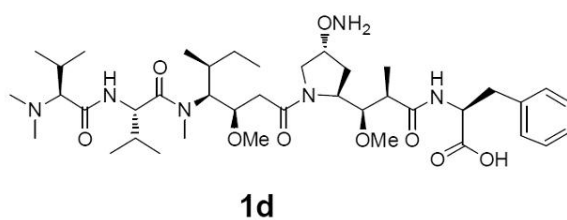
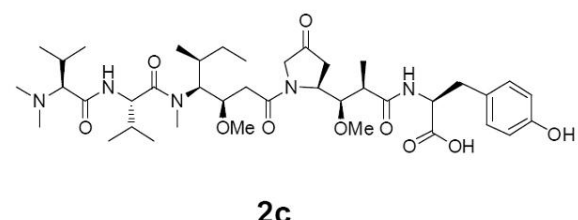
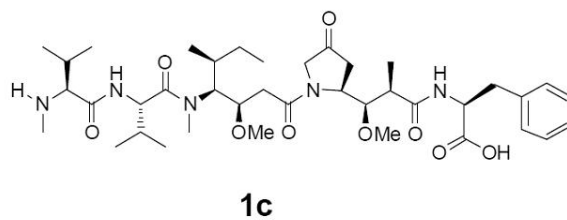
20

30

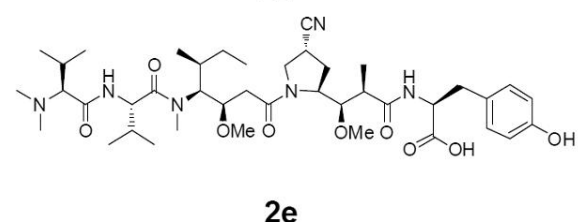
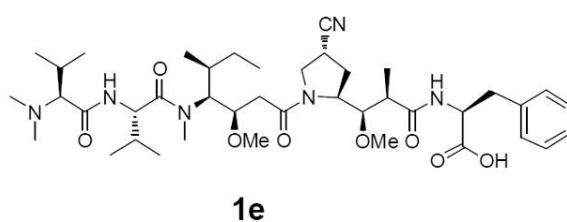
## 【化 29】



10



20

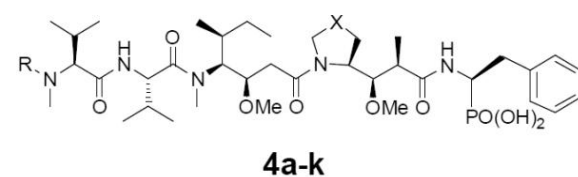
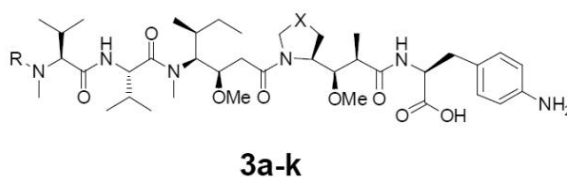


30

## 【0081】

式 I a の構造を有する一般的化合物の例は、次のものを含むが、これらに限定されない。

## 【化 30】

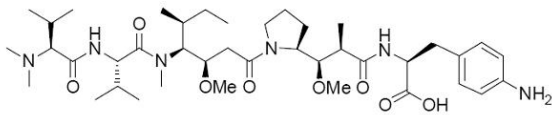
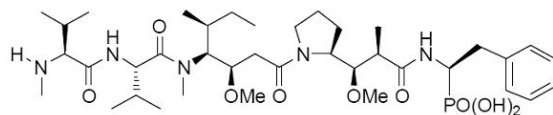
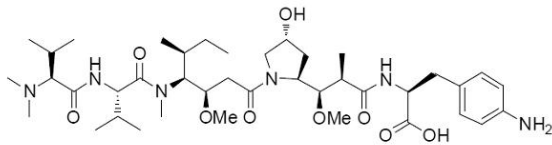
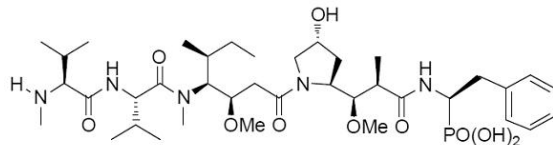
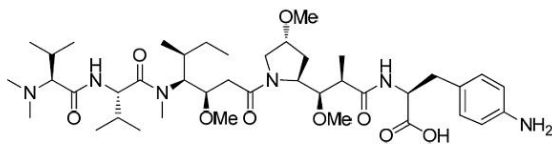
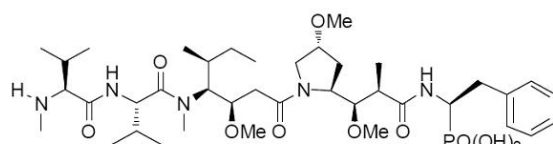
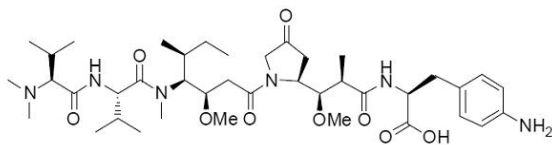
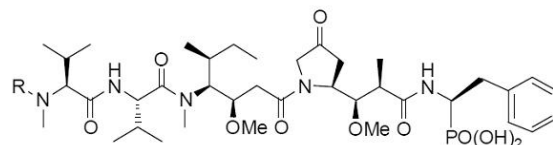
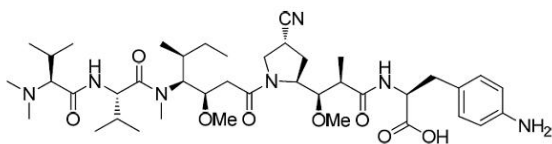
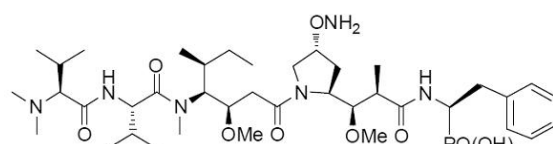


40

## 【0082】

式 I a の構造を有する化合物の例は、次のものを含むが、これらに限定されない。

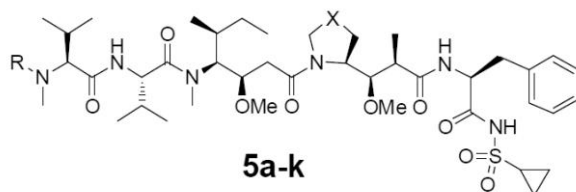
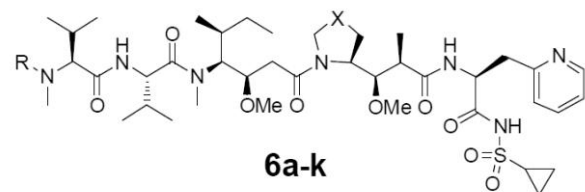
## 【化 3 1】

**3a****4a****3b****4b****3c****4c****3d****4d****3e****4e**

## 【 0 0 8 3 】

式 I a の構造を有する一般的化合物の例は、次のものを含むが、これらに限定されない。

## 【化 3 2】

**5a-k****6a-k**

## 【 0 0 8 4 】

式 I a の構造を有する化合物の例は、次のものを含むが、これらに限定されない。

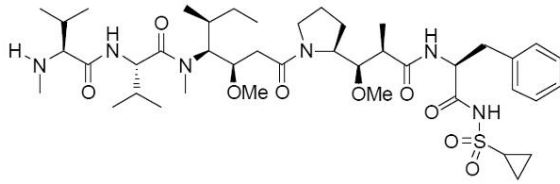
10

20

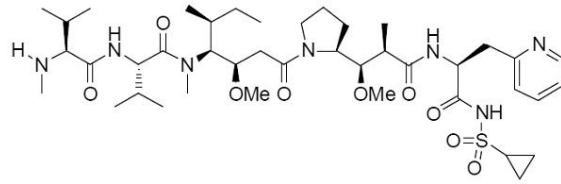
30

40

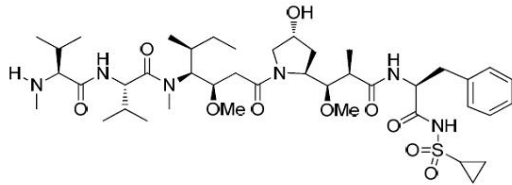
## 【化 3 3】



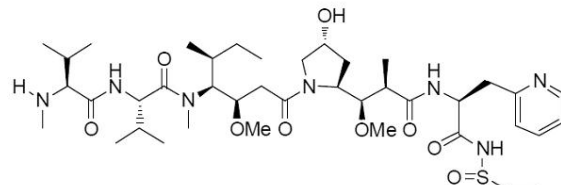
5a



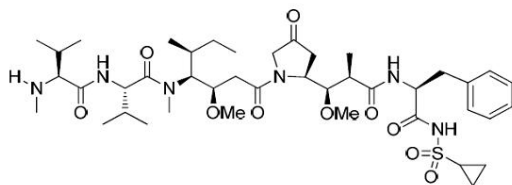
6a



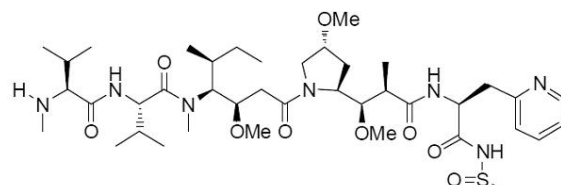
5b



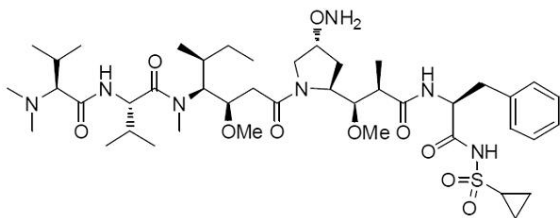
6b



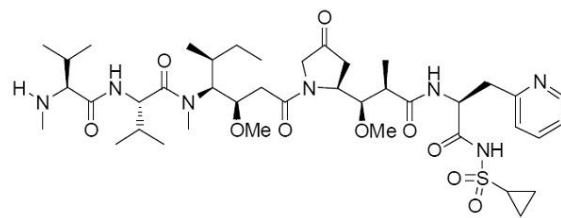
5c



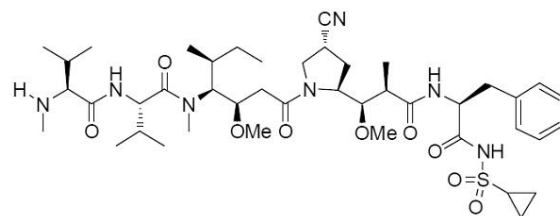
6c



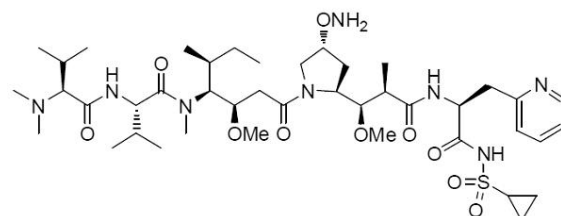
5d



6d



5e



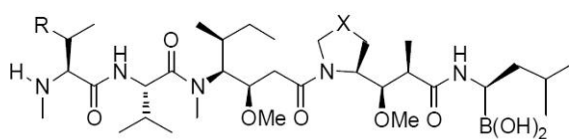
6e

## 【0085】

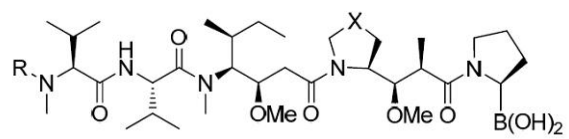
式 I a の構造を有する一般化合物の例は、次のものを含むが、これらに限定されない。

40

## 【化 3 4】



7a-k



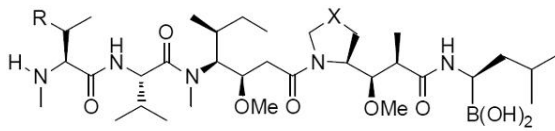
8a-k

## 【0086】

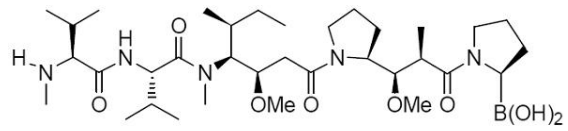
式 I a の構造を有する化合物の例は、次のものを含むが、これらに限定されない。

50

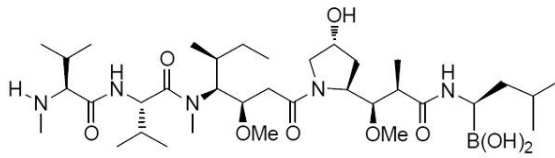
## 【化 3 5】



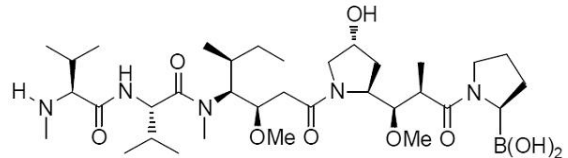
7a



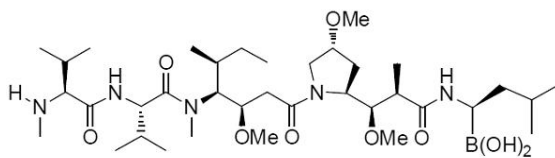
8a



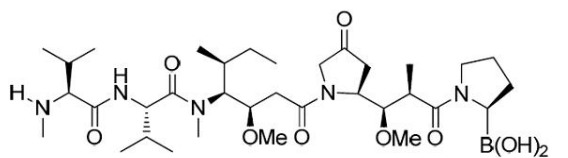
7b



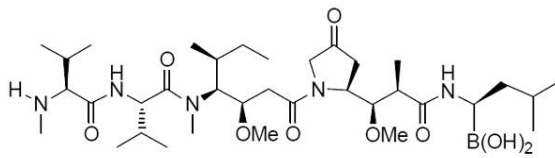
8b



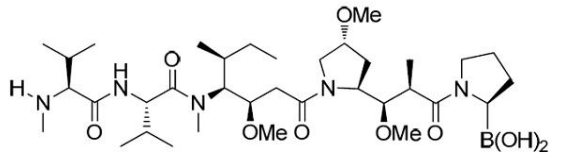
7c



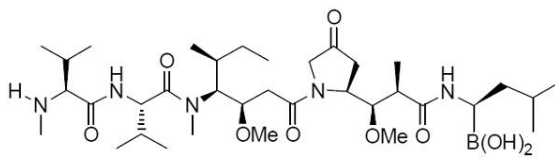
8c



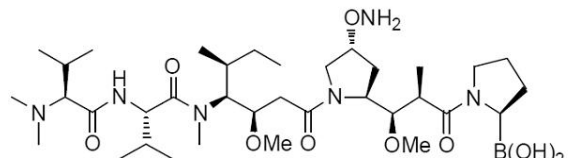
7d



8d



7e



8e

10

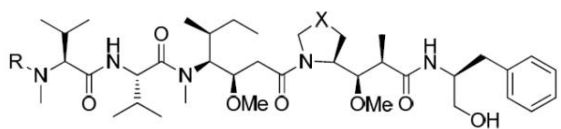
20

30

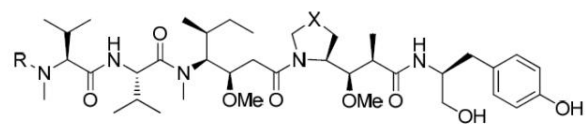
## 【 0 0 8 7 】

式 I a の構造を有する一般的化合物の例は、次のものを含むが、これらに限定されない。

## 【化 3 6】



9a-e



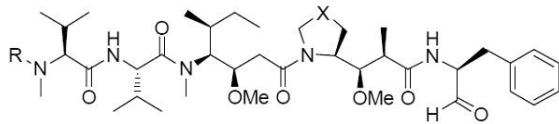
15a-e

## 【 0 0 8 8 】

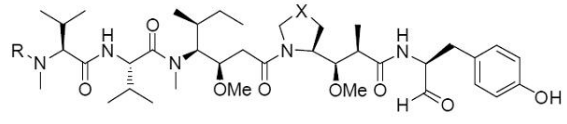
式 I a の構造を有する化合物の例は、次のものを含むが、これらに限定されない。

40

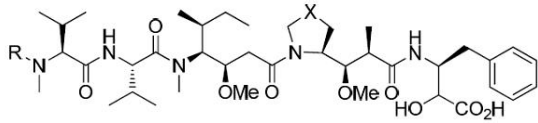
## 【化 3 7】



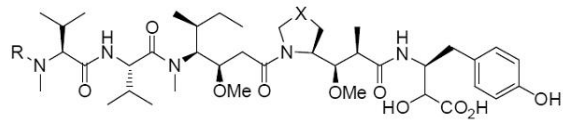
10-e



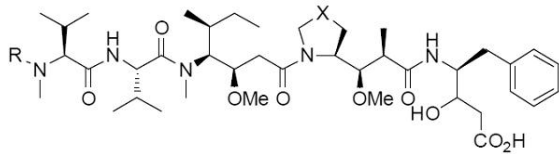
16-e



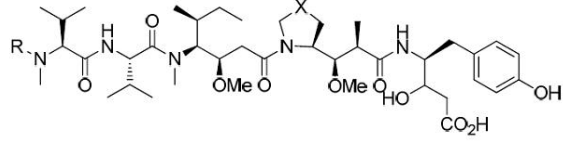
11a-e



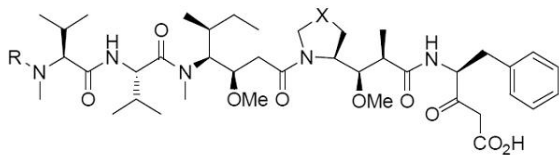
17a-e



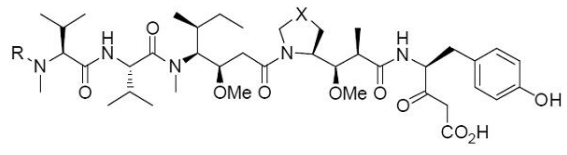
12a-e



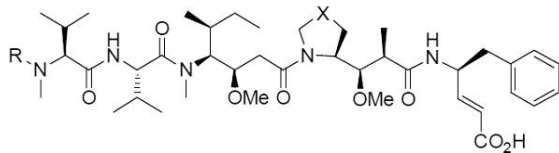
18a-e



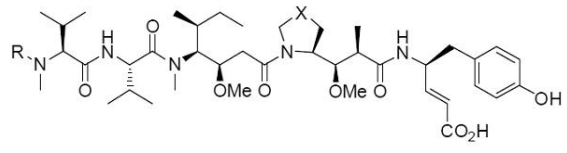
13a-e



19a-e



14a-e

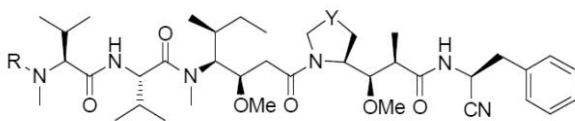


20a-e

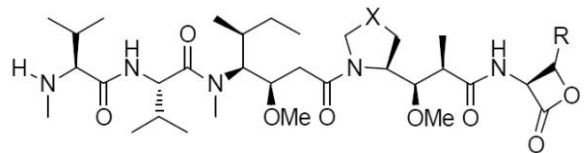
## 【 0 0 8 9】

式 I a の構造を有する一般的化合物の例は、次のものを含むが、これらに限定されない。

## 【化 3 8】



21a-e



27a-e

## 【 0 0 9 0】

式 I a の構造を有する化合物の例は、次のものを含むが、これらに限定されない。

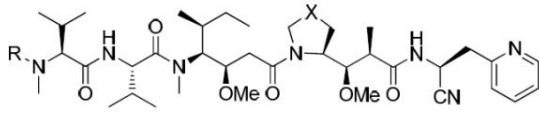
10

20

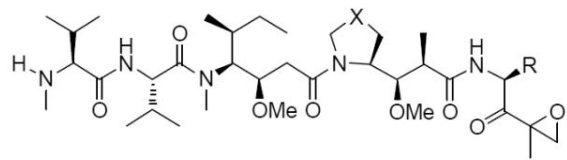
30

40

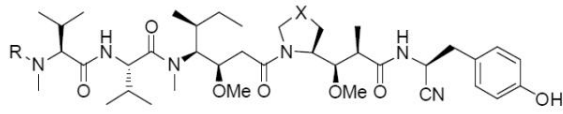
## 【化 3 9】



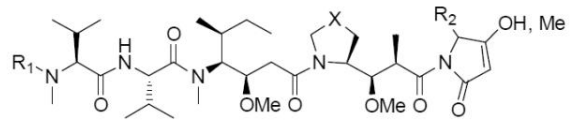
22a-e



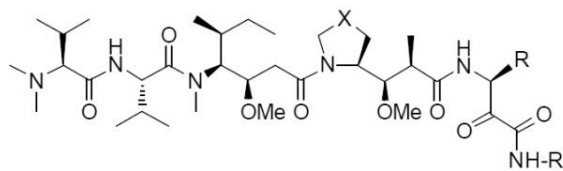
28a-k



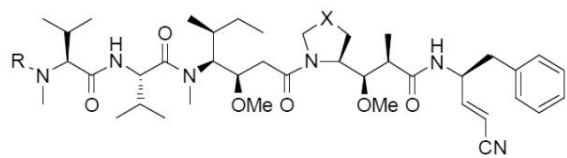
23a-e



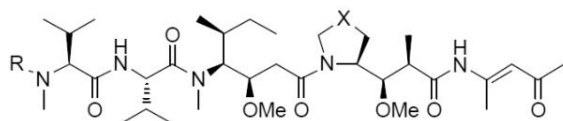
29a-q



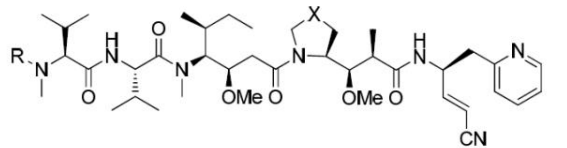
24a-k



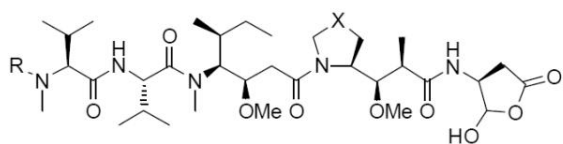
30a-k



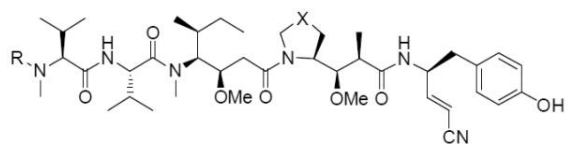
25a-k



31a-k



26a-e

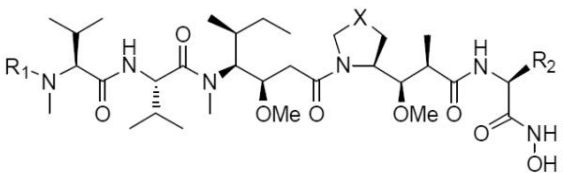


32a-k

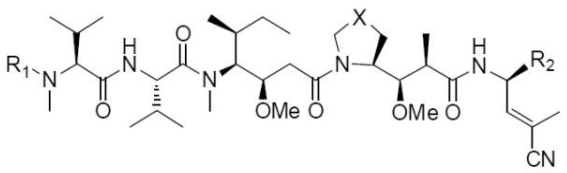
## 【 0 0 9 1】

式 I a の構造を有する一般的化合物の例は、次のものを含むが、これらに限定されない。

## 【化 4 0】



33a-q



38a-q

## 【 0 0 9 2】

式 I a の構造を有する化合物の例は、次のものを含むが、これらに限定されない。

10

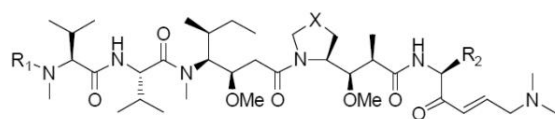
20

30

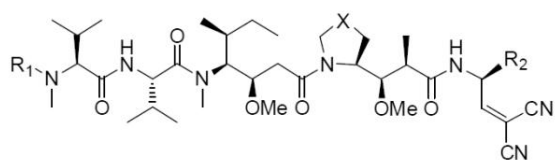
40



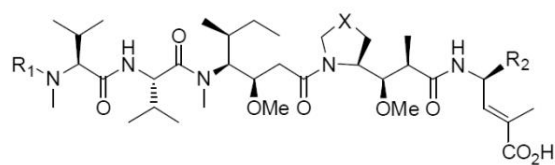
## 【化 4 1】



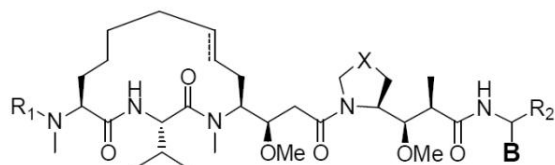
34a-q



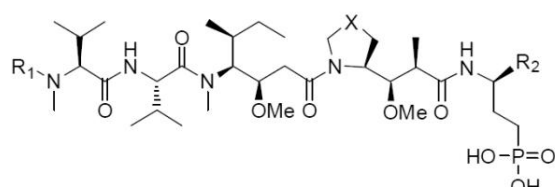
39a-q



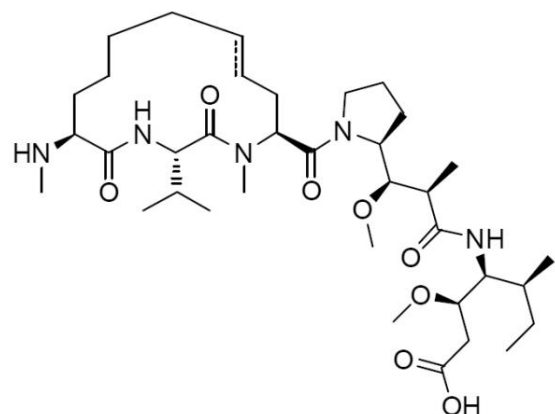
35a-q



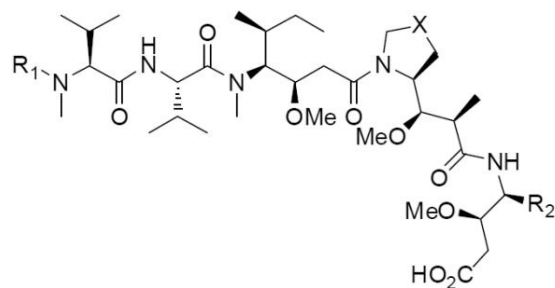
40a-q



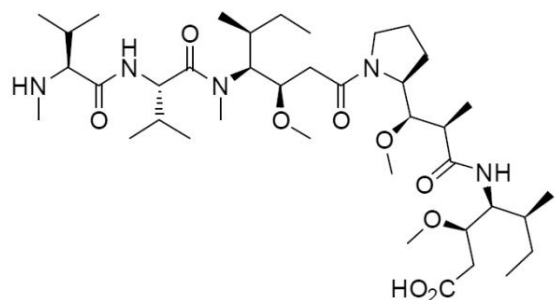
36a-q



41



37a-q



42

## 【 0 0 9 3 】

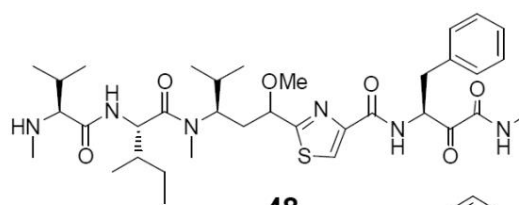
式 I b の構造を有する一般的化合物の例は、次のものを含むが、これらに限定されない。

。

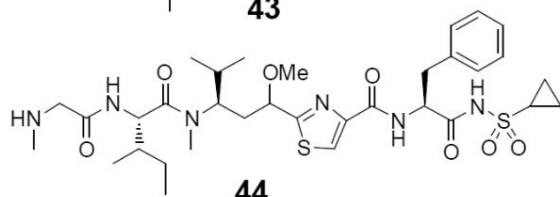
CN(C)C(=O)NC[C@H](CC)[C@@H](C)C(=O)N(C)[C@H](C)C[C@H](OC)c1csc(c1)C(=O)NC[C@H](Cc2ccccc2)C(=O)N(C)

**43**

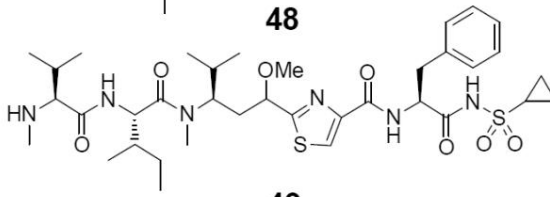
43



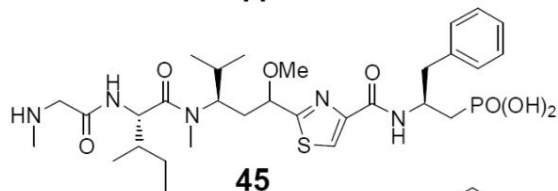
48



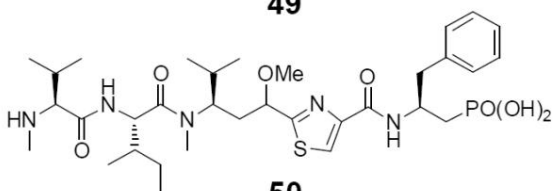
44



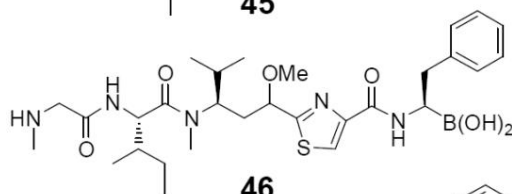
49



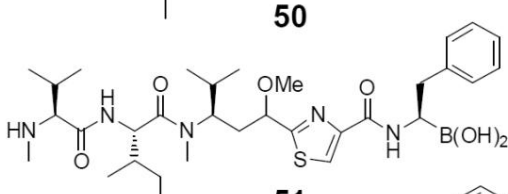
45



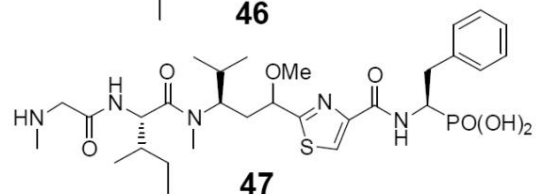
50



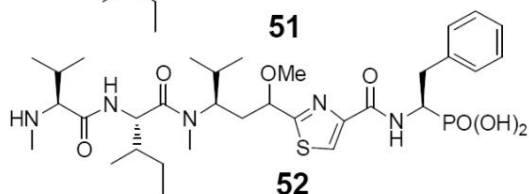
46



51



47

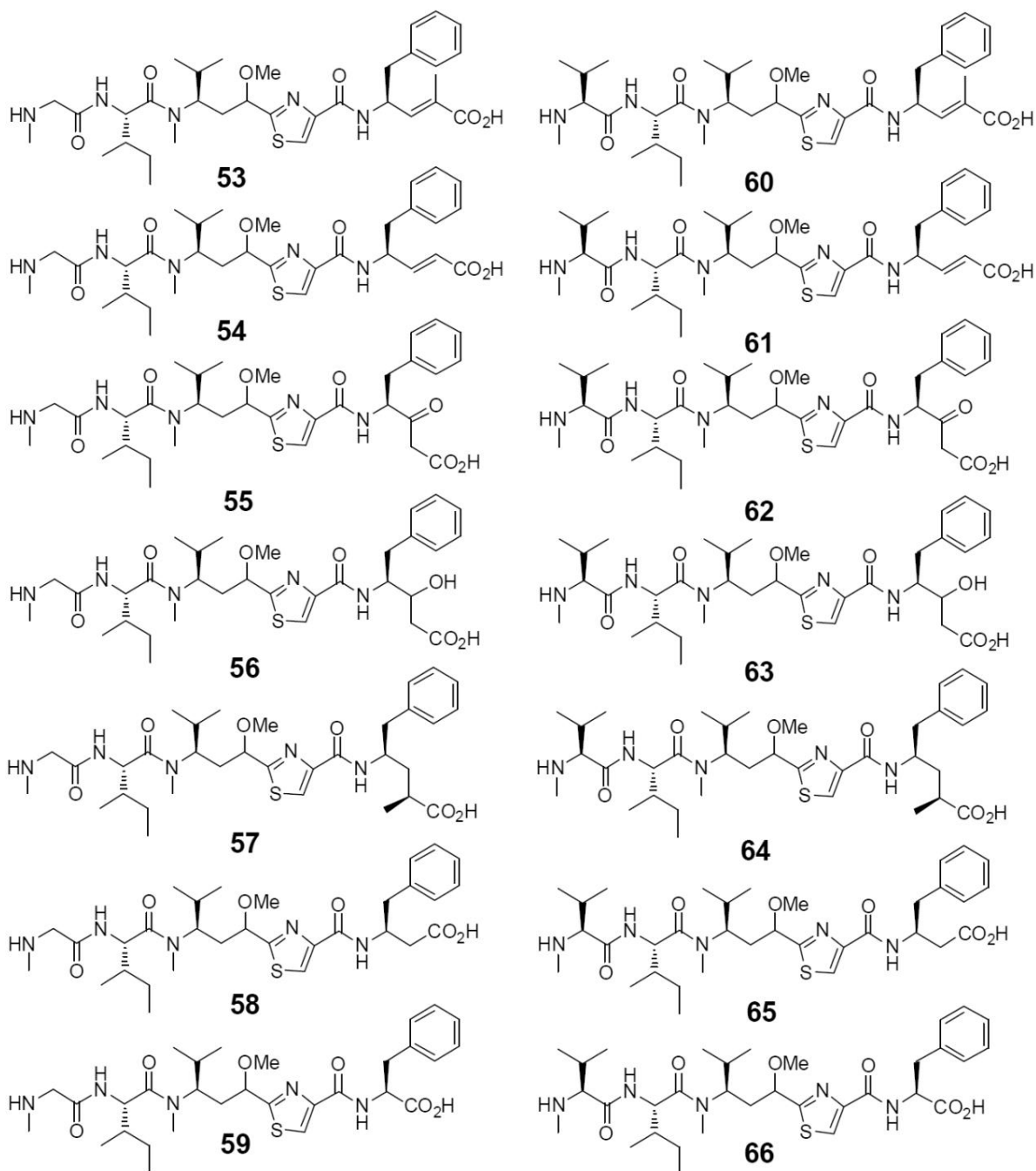


52

式 I b の構造を有する一般的化合物の例は、次のものを含むが、これらに限定されない

Q

## 【化 4 3】



## 【0095】

ある態様において、本化合物は、ターゲティング部分にコンジュゲートしている。

ある態様において、ターゲティング部分はモノクローナル抗体(m A B)を含む。ある態様において、本化合物は、スペーサーまたは多官能性リンカーを含む。

## 【0096】

ある態様において、該スペーサーは、N(窒素)原子を含む基によりm A Bに結合する。ある態様において、該多官能性リンカーは、N(窒素)原子を含む基によりm A Bに結合する。ある態様において、該スペーサーまたは多官能性リンカーは、所望により補助的部分に結合してよい。ある態様において、該補助的部分は、m A Bおよびペプチドのような第二のターゲティング部分であり得る。ある態様において、該補助的部分は、ポリエチレングリコール(P E G)などのような親水性ポリマーであり得る。ある態様において、該スペーサーまたは多官能性リンカーはN(窒素)原子を含む基を含み得る。ある態様において、

該スペーサーまたは多官能性リンカーは、N(窒素)原子を含む環状基を含み得る。

【0097】

ある態様において、該スペーサーは、スルフィド結合によりm A Bに結合する。ある態様において、該多官能性リンカーは、スルフィド結合によりm A Bに結合する。ある態様において、該スペーサーまたは多官能性リンカーは、所望により補助的部分に結合してよい。ある態様において、該補助的部分はm A Bおよびペプチドのような第二のターゲティング部分であり得る。ある態様において、該補助的部分はポリエチレングリコール(P E G)などのような親水性ポリマーであり得る。ある態様において、該スペーサーまたは多官能性リンカーは、2 ~ 5 原子架橋を含み得る。ある態様において、該スペーサーまたは多官能性リンカーは4 C 架橋を含み得る。

10

【0098】

関与するコンジュゲーション方法、スペーサーおよびリンカー

ある態様は、スペーサーまたは多官能性リンカーを介するターゲティング部分のコンジュゲート方法を提供する。

【0099】

ある態様において、該スペーサーまたは多官能性リンカーは2 ~ 5 原子架橋を含み得る。ある態様において、該方法は一工程または連続的コンジュゲーション法を含む。ある態様において、本化合物はスペーサーまたは多官能性リンカーを含む。ある態様において、該スペーサーまたは多官能性リンカーは、ペプチドのような開裂不可能または開裂可能単位を含み得る。

20

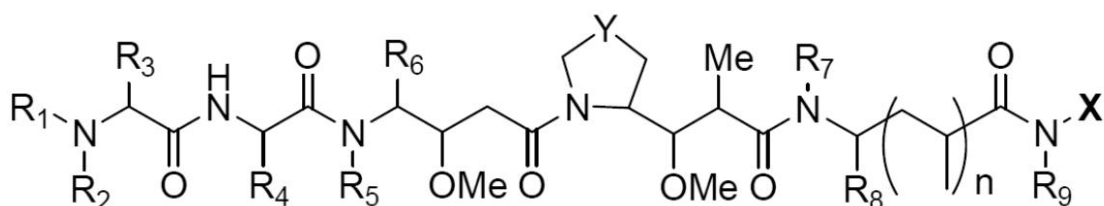
【0100】

ある態様において、該スペーサーまたは多官能性リンカーはN(窒素)原子を含む基を含み得る。ある態様において、該方法は、一工程または連続的コンジュゲーション法を含む。ある態様において、該スペーサーまたは多官能性リンカーは、ペプチドのような開裂不可能または開裂可能単位を含み得る。

【0101】

ある態様は、式II a

【化44】



(IIa)

30

の構造を有する化合物コンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩を提供し、

ここで、 $R^1 \sim R^9$  は各々独立してH(水素)、場合により置換されていてよい $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロアリールからなる群から選択されるかまたは場合により $R^1$  および $R^2$  はそれらが結合している窒素と一体となつて場合により置換されていてよい環状5 ~ 7 員環であるかまたは場合により $R^1$  および $R^3$  はそれらが結合している原子と一体となつて場合により置換されていてよい環状5 ~ 7 員環であるかまたは場合により $R^7$ 、 $R^8$  および $R^9$  はそれらが結合している原子と一体となつて場合により置換されていてよい環状5 ~ 7 員環であるかまたは場合により $R^1$  は $R^{1A}$  または $R^{1B}$  であり；

40

$R^{1A}$  はターゲティング部分を含み；

$R^{1B}$  は $-L^1(CH_2)_nR^C$ 、 $-L^1O(CH_2)_nR^C$  または $-(CH_2)_nR^C$  であり；

$R^C$  は $C_1 - C_8$  アルキル、 $C_3 - C_8$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよ

50

びヘテロシクリルであり、各々場合により 1 個以上の  $R^D$  で置換されていてよくまたは場合により  $R^C$  はターゲティング部分を含み；

【0102】

各  $R^D$  は独立して -OH、-N<sub>3</sub>、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-(CH_2)_nNR^ER^F$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)NR^ER^F$ 、 $-O(CH_2)_nNR^ER^F$ 、 $-O(CH_2)_nC(=O)NR^ER^F$ 、 $-O(CH_2)_mOC(=O)NR^ER^F$ 、 $-NR^GC(=O)R^H$ 、 $-NR^GS(O)_zR^H$ 、 $-O(CH_2)_mO(CH_2)_mR^J$ 、 $-O(CH_2)_nC(=O)R^J$ 、 $-O(CH_2)_nR^J$ 、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリルおよび場合により置換されていてよい -O-( $C_1 - C_8$  アルキル)からなる群から選択され；

各  $NR^ER^F$  は独立して選択され、ここで、 $R^E$  および  $R^F$  は各々独立して水素、 $-(L^1)_s(C(R^{2A})_2)_r(NR^{2A})_s(C(R^{2A})_2)_r] - [L^1(C(R^{2A})_2)_r(NR^{2A})_s(C(R^{2A})_2)_r]_s - (L^1)_s - R^J$ 、 $-(L^1)_s(C(R^{2A})_2)_r(NR^{2A})_s(C(R^{2A})_2)_r] - (L^1)_s[(C(R^{2A})_2)_rO(C(R^{2A})_2)_r(L^2)_s]_s - (L^1)_s - R^J$ 、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルからなる群から選択され；

各  $R^G$  は独立して水素、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールまたは場合により置換されていてよいヘテロシクリルであり；

各  $R^H$  は独立して水素、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリルまたは  $-NR^ER^F$  であり；

各  $R^J$  は独立して水素、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい -O-( $C_1 - C_8$  アルキル)、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリル、 $-(CH_2)_nOR^{2B}$ 、 $-O(CH_2)_nOR^{2B}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{2B}R^{2B}$ 、 $-C(R^{2A})_2NR^{2B}R^{2B}$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)OR^{2B}$  および  $-C(=O)NHR^{2B}$  からなる群から選択され；

各  $R^{2A}$  は独立して選択され、ここで、 $R^{2A}$  は水素、ハロ、-OH、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい -O-( $C_1 - C_8$  アルキル)、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリル、 $-(CH_2)_nOR^{2B}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{2C}R^{2C}$ 、 $-C(=O)OR^{2B}$ 、 $-C(=O)NR^{2C}R^{2C}$  からなる群から選択されまたは場合により 2 個のジェミナル  $R^{2A}$  およびそれらが結合している炭素は一体となって場合により置換されていてよい 3 ~ 6 員炭素環式環であり；

各  $R^{2B}$  は独立して水素、-OH、 $-(CH_2)_nC(=O)OH$ 、 $-C(=O)(C(R^{2D})_2)_nL^3R^{2E}$ 、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよい -O-( $C_1 - C_8$  アルキル)、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルからなる群から選択され；

【0103】

10

20

30

40

50

各  $R^{2C}$  は独立して選択され、ここで、各  $R^{2C}$  は独立して水素、 $-OH$ 、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよい  $-O-(C_1 - C_8 \text{ アルキル})$ 、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルからなる群から選択されるかまたは場合により両方の  $R^{2C}$  はそれらが結合している窒素と一体となって場合により置換されていてよいヘテロシクリルであり；

各  $R^{2D}$  は独立して水素、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよい  $-O-(C_1 - C_8 \text{ アルキル})$ 、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されて

10

いてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルからなる群から選択され；

各  $R^{2E}$  は独立して場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルおよび  $-(CH_2)_n C(=O)OR^{2F}$  からなる群から選択され；

各  $R^{2F}$  は独立して水素、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルからなる群から選択され；

20

各  $L^1$  は独立して  $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^{2A}-$ 、 $-S(=O)NR^{2A}-$ 、 $-S(=O)_2NR^{2A}-$ 、 $-C(=O)NR^{2A}C(=O)-$  および  $-C(CF_3)_2NR^{2A}-$  からなる群から選択され；

各  $L^2$  は独立して場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルからなる群から選択され；

各  $L^3$  は独立して  $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^{2A}-$ 、 $-S(=O)NR^{2A}-$ 、 $-S(=O)_2NR^{2A}-$ 、 $-C(=O)NR^{2A}C(=O)-$  および  $-C(CF_3)_2NR^{2A}-$  からなる群から選択され；

30

各  $m$  は独立して 1 または 2 であり；

各  $n$  は独立して 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

各  $R$  は独立して 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

各  $s$  は独立して 0 または 1 であり；

各  $z$  は独立して 1 または 2 であり

$R^7$  は  $H$  (水素)、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルからなる群から選択され；

$R^8$  は  $H$  (水素)、 $-(CH_2)_n R^C$ 、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリールおよび場合により置換されていてよいヘテロシクリルからなる群から選択され；

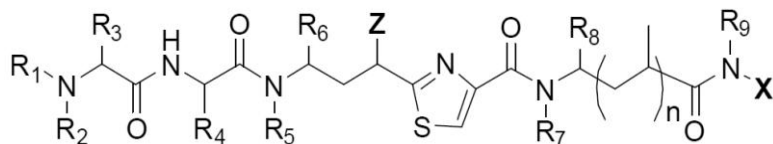
40

$X$  は少なくとも 1 個のヘテロ原子からなる基であるかまたは  $-OR^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$  からなる群から選択され、ここで、 $R^{10}$  は  $R^C$  である。

【0104】

ある態様において、式 I の構造を有する活性化合物は、式 II b

## 【化 4 5】



の構造を有するかまたはその薬学的に許容される塩であり、  
 ついで、

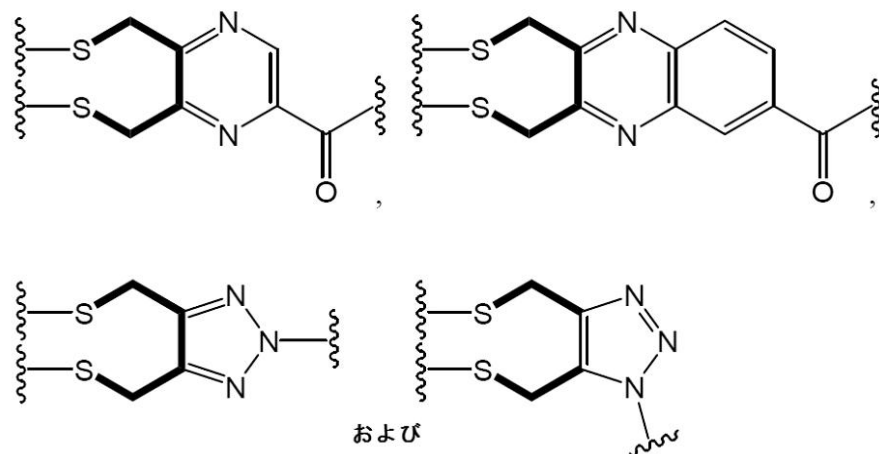
$R^9$  は H (水素)、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、置換  $C_1 - C_8$  アルキル、置換  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリールからなる群から選択されるかまたは場合により  $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  はそれらが結合している原子と一体となつて場合により置換されていてよい環状 5 ~ 7 員環であり、

$X$  は  $-OR^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$  からなる群から選択され、ここで、 $R^{10}$  は  $R^C$  であり； $n$  は 0 または 1 である。

## 【0105】

ある態様において、 $R^1$ 、 $R^{10}$  および  $X$  の少なくとも 1 個はターゲティング部分を含む。ある態様において、 $R^1$ 、 $R^{10}$  および  $X$  の少なくとも 1 個はさらにリンカーを含む。ある態様において、 $R^1$ 、 $R^{10}$  および  $X$  の少なくとも 1 個は  $-(CH_2)_n-$  (式中、 $n$  は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 である) を含む。ある態様において、 $R^1$ 、 $R^{10}$  および  $X$  の少なくとも 1 個は  $-(CH_2CH_2O)_n-$  (式中、 $n$  は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 である) を含む。ある態様において、 $R^1$ 、 $R^{10}$  および  $X$  の少なくとも 1 個は Val - Cit - PAB、Val - Ala - PAB、Phe - Lys - PAB、D - Val - Leu - Lys、Gly - Gly - Arg または Ala - Ala - Asn - PAB を含む。ある態様において、 $R^1$ 、 $R^{10}$  および  $X$  の少なくとも 1 個はペプチド、オリゴ糖、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、Val - Cit - PAB、Val - Ala - PAB、Phe - Lys - PAB、D - Val - Leu - Lys、Gly - Gly - Arg、Ala - Ala - Asn - PAB またはこれらの組み合わせを含む。ある態様において、該ターゲティング部分はモノクローナル抗体 (mAB) である。ある態様において、該ターゲティング部分は、抗体フラグメント、サロゲートまたは変異体である。ある態様において、該ターゲティング部分はタンパク質リガンドである。ある態様において、該ターゲティング部分はタンパク質骨格である。ある態様において、該ターゲティング部分はペプチドである。ある態様において、該ターゲティング部分は小分子リガンドである。ある態様において、該リンカーは 4 炭素架橋および少なくとも 2 個の硫黄原子を含む。ある態様において、該リンカーは

## 【化 4 6】

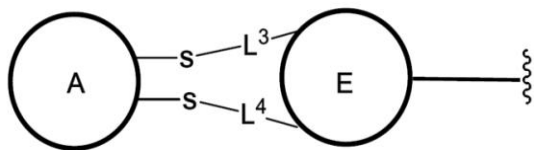


からなる群から選択されるフラグメントを含む

【0106】

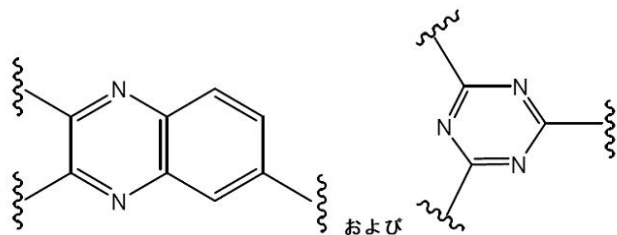
ある態様において、 $R^1$ 、 $R^{10}$  および  $X$  の少なくとも1個は

【化47】



を含み、ここで、A成分はターゲティング部分であり；E成分は場合により置換されていてよいヘテロアールまたは場合により置換されていてよいヘテロシクリルであり、 $L^3$ は場合により置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルであるかまたは $L^3$ は存在せず、 $L^3$ が存在しないとき、該硫黄はE成分に直接結合しており、 $L^4$ は場合により置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルであるかまたは $L^4$ は存在せず、 $L^4$ が存在しないとき、該硫黄はE成分に直接結合する。ある態様において、E成分は

【化48】



からなる群から選択されるフラグメントを含む。

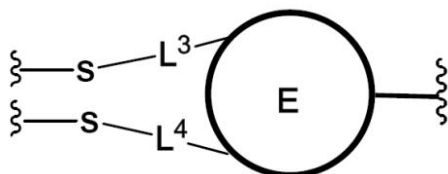
【0107】

ある態様において、 $L^3$ は $-(CH_2)-$ であり、 $L^4$ は $-(CH_2)-$ である。ある態様において、 $L^3$ は存在せず、 $L^4$ は存在しない。

【0108】

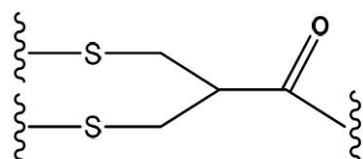
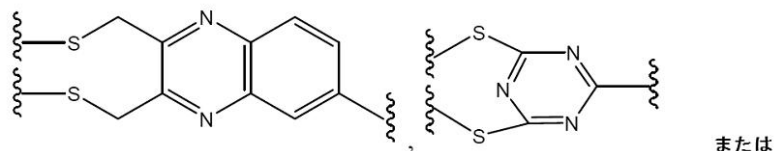
ある態様において、

【化49】



は、

【化50】



である。

【0109】

ある態様において、 $R^1$ 、 $R^{10}$  および  $X$  の少なくとも1個は

10

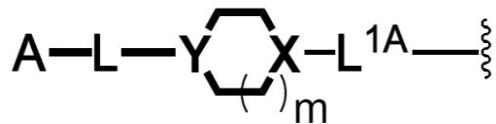
20

30

40



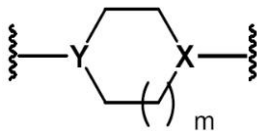
【化 5 1】



を含み、ここで、Aはターゲティング部分であり；XはN(窒素)またはCHであり；YはN(窒素)またはCHであり；mは0、1または2であり、Lはリンカーまたは存在せず、L¹Aはリンカーまたは存在しない。ある態様において、Lは存在しない。ある態様において、Lは-C(=O)-、-NH-C(=O)-、-C(=O)-O-、-NH-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-O-を含む。ある態様において、Lは-C(=O)-、-NH-C(=O)-、-C(=O)-O-、-NH-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-O-である。ある態様において、Lは-C(=O)-である。ある態様において、

10

【化 5 2】



は

【化 5 3】



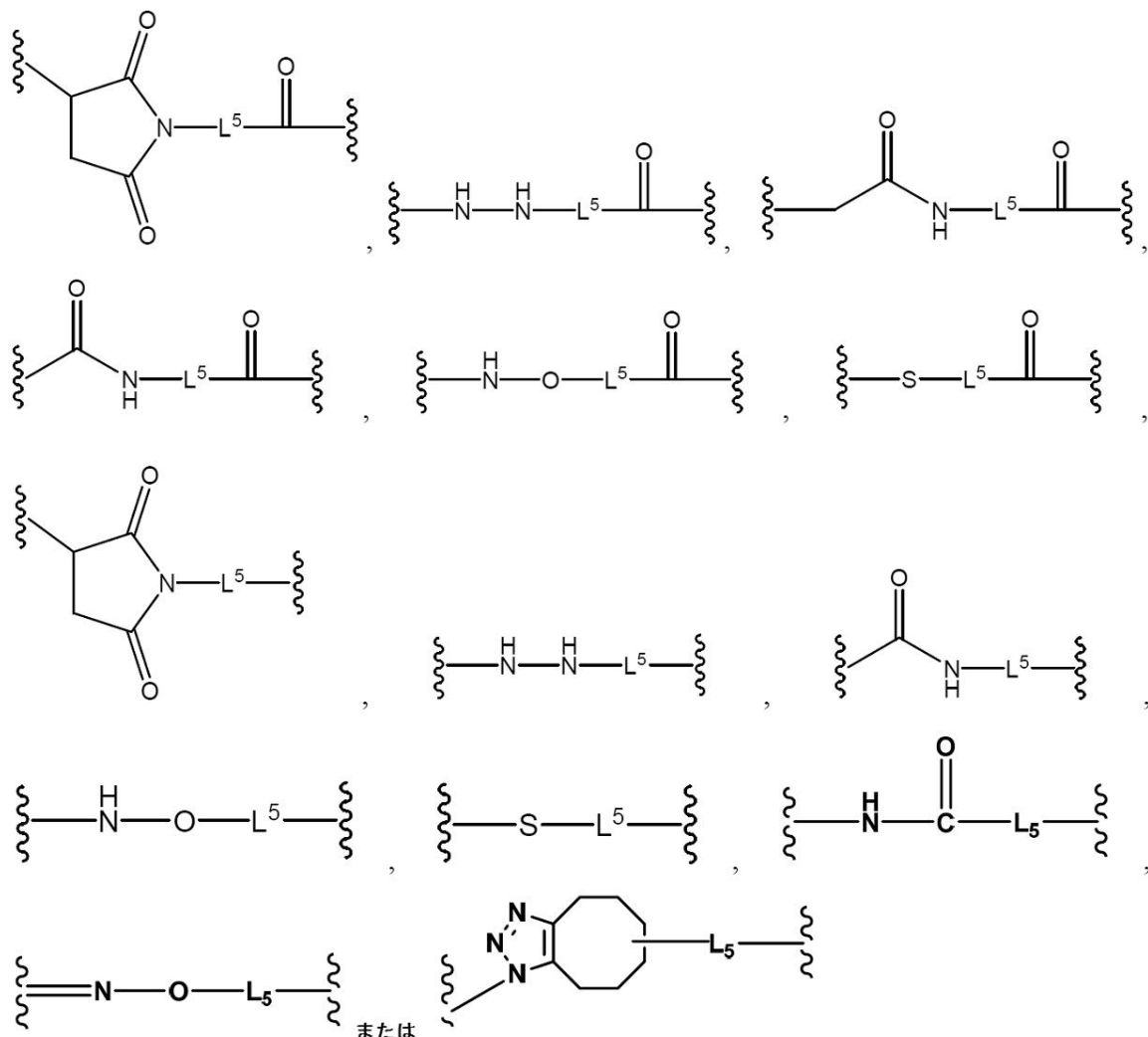
である。

【0 1 1 0】

ある態様において、R¹、R¹⁰およびXの少なくとも1個は、

20

## 【化 5 4】



10

20

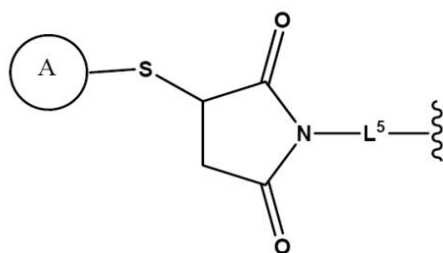
を含む、これらからなるまたは本質的にこれらからなり、ここで、 $L^5$  は場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルコキシ、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリルまたはこれらの組み合わせであってよい。ある態様において、 $L^5$  は場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキルである。ある態様において、 $L^5$  は  $C_1 - C_8$  アルキルである。

30

## 【0 1 1 1】

ある態様において、 $R^1$ 、 $R^{10}$  および  $X$  の少なくとも 1 個は、

## 【化 5 5】



40

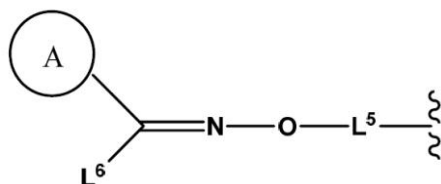
を含む、これらからなるまたは本質的にこれらからなり、ここで、 $A$  はターゲティング部分であり、 $L^5$  は場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アル

50

コキシ、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリルまたはこれらの組み合わせであり得る。ある態様において、 $L^5$  は場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキルである。ある態様において、 $L^5$  は  $C_1 - C_8$  アルキルである。

【0112】

ある態様において、 $R^1$ 、 $R^{10}$  および  $X$  の少なくとも1個は、  
【化56】

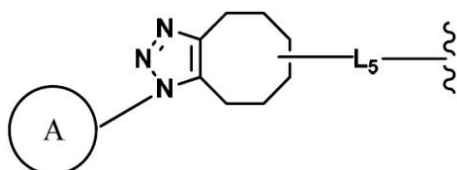


10

を含む、これらからなるまたは本質的にこれらからなり、ここで、 $A$  はターゲティング部分であり、 $L^5$  は場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルコキシ、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリルまたはこれらの組み合わせであり得る。ある態様において、 $L^5$  は場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキルである。ある態様において、 $L^5$  は  $C_1 - C_8$  アルキルである。 $L^6$  は  $H$ 、場合により置換  
20  
されている  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリルまたはこれらの組み合わせであり得る。

【0113】

ある態様において、 $R^1$ 、 $R^{10}$  および  $X$  の少なくとも1個は、  
【化57】

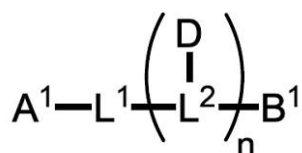


30

を含む、これらからなるまたは本質的にこれらからなり、ここで、 $A$  はターゲティング部分であり、 $L^5$  は場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいシクロオクチル環に縮環した  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルコキシ、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリルまたはこれらの組み合わせであり得る。ある態様において、 $L^5$  は場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキルである。ある態様において、 $L^5$  は  $C_1 - C_8$  アルキルである。  
40

【0114】

ある態様は、式  $V$   
【化58】



(V)

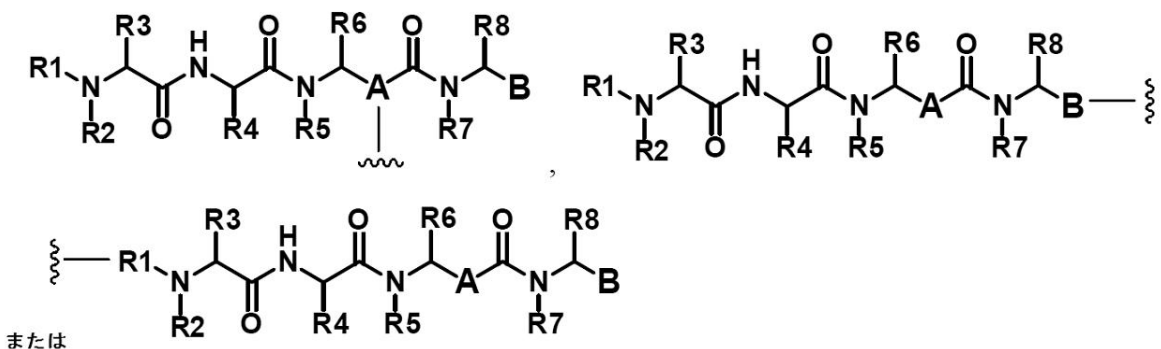
50

の構造を有する化合物コンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、 $A^1$ はターゲティング部分であってよく； $B^1$ は所望により第二のターゲティング部分を含んでよい補助的部分であるかまたは $B^1$ は存在せず、 $L^1$ はN(窒素)原子を含む基または2～5炭素架橋および少なくとも1個の硫黄原子を含む基を含み；各Dは独立して選択され、ここで、各Dは化合物を含み；各 $L^2$ は独立してリンカーであり、ここで、少なくとも1個の $L^2$ は $L^1$ に結合し；nは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である。ある態様において、 $A^1$ はモノクローナル抗体(mAb)であり得る。ある態様において、 $A^1$ は抗体フラグメント、サロゲートまたは変異体であり得る。ある態様において、 $A^1$ はタンパク質リガンドであり得る。ある態様において、 $A^1$ はタンパク質骨格であり得る。ある態様において、 $A^1$ はペプチドであり得る。ある態様において、 $A^1$ はRNAまたはDNAであり得る。ある態様において、 $A^1$ はRNAまたはDNAフラグメントであり得る。ある態様において、 $A^1$ は小分子リガンドであり得る。ある態様において、 $B^1$ は親水性ポリマーであり得る。ある態様において、該親水性ポリマーはポリエチレングリコール(PEG)などであり得る。ある態様において、 $B^1$ は生分解性ポリマーであり得る。ある態様において、該生分解性ポリマー構造不定タンパク質、ポリアミノ酸、ポリペプチド、多糖およびこれらの組み合わせであり得る。ある態様において、 $B^1$ はモノクローナル抗体(mAb)であり得る。ある態様において、 $B^1$ は抗体フラグメント、サロゲートまたは変異体であり得る。ある態様において、 $B^1$ はタンパク質リガンドであり得る。ある態様において、 $B^1$ はタンパク質骨格であり得る。ある態様において、 $B^1$ はペプチドであり得る。ある態様において、 $B^1$ はRNAまたはDNAであり得る。ある態様において、 $B^1$ はRNAまたはDNAフラグメントであり得る。ある態様において、 $B^1$ は小分子リガンドであり得る。ある態様において、Dは生物学的活性化合物を含み得る。ある態様において、Dはチューブリン結合剤またはチューブリン結合剤誘導体由来のコアを含み得る。ある態様において、DはエポチロンA、エポチロンB、バクリタキセルまたはその誘導体由来のコアを含む。

【0115】

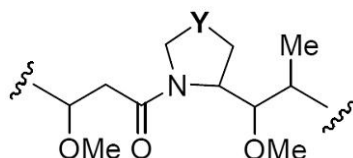
ある態様において、Dは

【化59】



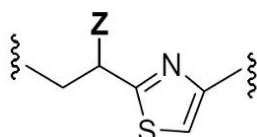
を含み、ここで、Aはチューブリン結合部分であり；Bはプロテアーゼ阻害部分であり； $R_1 \sim R_8$ は各々独立してH(水素)、 $C_1 - C_8$ アルキル、置換または環状 $C_1 - C_8$ アルキル、アリーールおよび置換アリーールからなる群から選択されるかまたは場合により $R_1$ および $R_2$ はそれらが結合している窒素と一体となって環状5～7員環であるかまたは場合により $R_1$ および $R_3$ はそれらが結合している原子と一体となって環状5～7員環であるかまたは場合により $R_7$ および $R_8$ はそれらが結合している原子と一体となって環状5～7員環である。ある態様において、Aは

## 【化 6 0】



であってよく；YはCH<sub>2</sub>、S、S=O、C=O、CHF、CHCN、CHN<sub>3</sub>、CH-OH、CH-ONH<sub>2</sub>またはCHORであってよく、ここで、RはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルまたは置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルである。ある態様において、Aは

## 【化 6 1】



であってよく；ZはN(窒素)、CH、C-OH、C-OR、CSH、CSRであってよく、ここで、RはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルまたは置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルである；XはF、OH、N<sub>3</sub>、OMeまたはORであってよく、ここで、RはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルまたは置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルであり；YはCH<sub>2</sub>、S、S=O、C=O、CHF、CHCN、CHN<sub>3</sub>、CH-OH、CH-ONH<sub>2</sub>またはCHORであってよく、ここで、RはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルまたは置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルである。ある態様において、L<sup>2</sup>はスペーサーまたは多官能性リンカーを含み得る。ある態様において、L<sup>2</sup>はスペーサーおよび多官能性リンカーを含み得る。ある態様において、L<sup>2</sup>は多官能性リンカーを含み得る。ある態様において、各L<sup>2</sup>はリンカーであってよく、ここで、該リンカーは生物学的条件化で開裂可能であっても、開裂不可能であってもよい。ある態様において、該リンカーは酵素により開裂され得る。ある態様において、L<sup>2</sup>はリンカーを含み得る。ある態様において、L<sup>1</sup>は、少なくとも1個のN(窒素)原子を含む環状基を含む。ある態様において、L<sup>1</sup>は、少なくとも2個のN(窒素)原子を含む環状基を含む。ある態様において、L<sup>1</sup>は、少なくとも1個のN(窒素)原子を含む環状基およびスペーサーを含む。ある態様において、L<sup>1</sup>は、少なくとも2個のN(窒素)原子を含む環状基およびスペーサーを含む。ある態様において、該スペーサーはアミド結合によりmABに結合する。ある態様において、該スペーサーはアミン結合を介してmABに結合する。

## 【0116】

ある態様において、L<sup>1</sup>は2～5炭素架橋および少なくとも1個の硫黄原子を含む。ある態様において、L<sup>1</sup>は2～5炭素架橋および少なくとも2個の硫黄原子を含む。ある態様において、L<sup>1</sup>は2～5炭素架橋およびスペーサーを含む。ある態様において、L<sup>1</sup>は2～5炭素架橋、少なくとも2個の硫黄原子およびスペーサーを含む。ある態様において、L<sup>1</sup>は1個以上の硫黄を含み得る。ある態様において、L<sup>1</sup>は2個以上の硫黄を含み得る。ある態様において、L<sup>1</sup>は丁度2個の硫黄を含み得る。ある態様において、4炭素架橋および/またはスペーサーを含み得る。ある態様において、L<sup>1</sup>は4炭素架橋またはスペーサーを含む。ある態様において、L<sup>1</sup>は4炭素架橋およびスペーサーを含み得る。ある態様において、L<sup>1</sup>は4炭素架橋および少なくとも2個の硫黄原子を含む。ある態様において、該スペーサーはスルフィド結合によりmABに結合する。ある態様において、該スペーサーはチオエーテルを介してmABに結合する。ある態様において、A<sup>1</sup>は少なくとも1個の修飾n-ブチルL-アミノ酸を含む。ある態様において、少なくとも1個の修飾L-リシン残基は、コンジュゲーション前のペプチドのL-リシン残基由来である。ある態様において、L<sup>1</sup>の少なくとも1個の窒素は、コンジュゲーション前のペプチドの少なくとも1個の修飾n-ブチルL-アミノ酸由来である。ある態様において、A<sup>1</sup>およびL<sup>1</sup>は、一体となって少なくとも1個の修飾L-リシン残基を含む。ある態様において、コンジュゲーション前のペプチドのL-リシン残基の側鎖の末端窒素は、L<sup>1</sup>の少なくとも1個のN(窒素)原子である。ある態様において、A<sup>1</sup>は、L<sup>1</sup>の少なくとも1

10

20

30

40

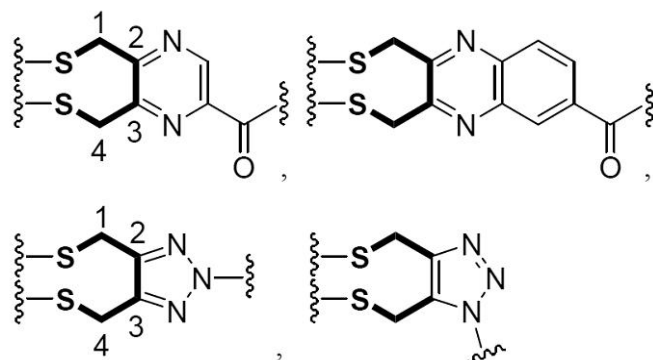
50

個のN(窒素)原子を提供する、コンジュゲーション前のペプチドのL-リシン残基の側鎖の $-(CH_2)_4-$ を含む。ある態様において、 $A^1$ は修飾n-ブチル-アミノ酸残基を含む。ある態様において、リンカーはペプチドであり得る。ある態様において、リンカーはオリゴ糖を含み得る。例えば、リンカーはキトサンを含み得る。ある態様において、 $L^2$ はリンカーおよび $-(CH_2)_n-$ (ここで、nは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である)を含み得る。ある態様において、 $L^2$ はリンカーおよび $-(CH_2CH_2O)_n-$ (ここで、nは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である)を含み得る。ある態様において、リンカーは $-(CH_2)_n-$ (ここで、nは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である)を含み得る。ある態様において、リンカーは $-(CH_2CH_2O)_n-$ (ここで、nは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である)を含み得る。ある態様において、リンカーはVal-Cit-PAB、Val-Ala-PAB、Phe-Lys-PAB、D-Val-Leu-Lay、Gly-Gly-Arg、Ala-Ala-Asn-PABなどを含み得る。ある態様において、リンカーはペプチド、オリゴ糖、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、Val-Cit-PAB、Val-Ala-PAB、Phe-Lys-PAB、D-Val-Leu-Lay、Gly-Gly-Arg、Ala-Ala-Asn-PABなどの任意の組み合わせを含み得る。ある態様において、該スペーサーはペプチドを含み得る。ある態様において、該スペーサーはオリゴ糖を含み得る。例えば、該スペーサーはキトサンを含み得る。ある態様において、該スペーサーは $-(CH_2)_n-$ (ここで、nは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である)を含み得る。ある態様において、 $L^1$ は、4炭素架橋および $-(CH_2)_n-$ (ここで、nは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である)を含む成分を含み得る。ある態様において、該スペーサーは $-(CH_2CH_2O)_n-$ (ここで、nは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である)を含み得る。ある態様において、 $L^1$ は、4炭素架橋および $-(CH_2CH_2O)_n-$ (ここで、nは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である)を含む成分を含み得る。ある態様において、該スペーサーはVal-Cit-PAB、Val-Ala-PAB、Phe-Lys-PAB、Ala-Ala-Asn-PABなどを含み得る。

#### 【0117】

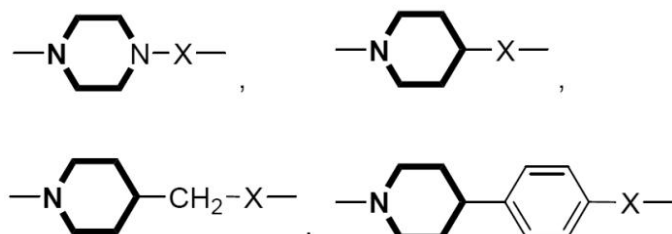
ある態様において、該スペーサーはペプチド、オリゴ糖、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、Val-Cit-PAB、Val-Ala-PAB、Phe-Lys-PAB、Ala-Ala-Asn-PABなどの任意の組み合わせであり得る。ある態様において、 $L^1$ は、

#### 【化62】



などを含むが、これらに限定されない。ある態様において、 $L^1$

## 【化 6 3】



などを含むが、これらに限定されない。

## 【0118】

10

ある態様において、本化合物コンジュゲートは、アミノ酸、アミノ酸残基、アミノ酸アナログおよび修飾アミノ酸からなる群から選択される、1個以上の成分を含み得る。

## 【0119】

ここで使用する用語“ペプチド”は、アミノ酸、アミノ酸残基、アミノ酸アナログおよび修飾アミノ酸からなる群からそれぞれ独立して選択される1個以上の成分を含む構造をいう。本成分は典型的にアミド結合を介して互いに結合する。

## 【0120】

ここで使用する用語“アミノ酸”は、天然に存在するアミノ酸、アミド結合形成に利用可能な窒素およびカルボン酸を有する分子、一般式  $\text{NH}_2 - \text{CHR} - \text{COOH}$  の分子または親アミノ酸を担持するペプチド内の残基であって、ここで、“R”は多くの種々の側鎖の一つである。“R”は、天然に存在するアミノ酸に見られる置換基であり得る。“R”はまた、天然に存在するアミノ酸のものではないものに関連する置換基でもよい。

20

## 【0121】

ここで使用する用語“アミノ酸残基”は、他のアミノ酸を結合したとき、水分子の喪失後に残るアミノ酸の部分を用いる。

## 【0122】

ここで使用する用語“アミノ酸アナログ”は、アミノ酸親化合物の構造誘導体をいい、これは、しばしば一元素違う。

## 【0123】

ここで使用する用語“修飾アミノ酸”は、20種の遺伝子によりコードされたアミノ酸に対応しない、“R”置換基を担持するアミノ酸をいう。

30

## 【0124】

ここで使用する遺伝子によりコードされたL-エナンチオマーアミノ酸の略語は、下記の通り慣用表記に従っている。D-アミノ酸は小文字で指定し、例えばD-プロリン = p などである。

【表 5】

表 1

| アミノ酸     | 一文字記号 | 一般的略称 |
|----------|-------|-------|
| アラニン     | A     | A l a |
| アルギニン    | R     | A r g |
| アスパラギン   | N     | A s n |
| アスパラギン酸  | D     | A s p |
| システイン    | C     | C y s |
| グルタミン    | Q     | G l n |
| グルタミン酸   | E     | G l u |
| グリシン     | G     | G l y |
| ヒスチジン    | H     | H i s |
| イソロイシン   | I     | I l e |
| ロイシン     | L     | L e u |
| リシン      | K     | L y s |
| フェニルアラニン | F     | P h e |
| プロリン     | P     | P r o |
| セリン      | S     | S e r |
| スレオニン    | T     | T h r |
| トリプトファン  | W     | T r p |
| チロシン     | Y     | T y r |
| バリン      | V     | V a l |

## 【 0 1 2 5 】

本化合物コンジュゲートにおけるあるアミノ酸残基は、顕著に有害に影響することなく他のアミノ酸残基と置き換えることができ、多くの場合ペプチドの活性を増強させさえする。すなわち、好ましい態様によりまた意図されるのは、構造内の少なくとも 1 個の定義したアミノ酸残基が他のアミノ酸残基またはその誘導体および/またはアナログで置換された、活性剤コンジュゲートの改変または変異形態である。好ましい態様において、アミノ酸置換は保存的であり、すなわち、置換されたアミノ酸残基は、置換されるアミノ酸残基と類似の物理的および化学的特性を有すると認識される。

## 【 0 1 2 6 】

保存的アミノ酸置換を定義する目的で、アミノ酸は、アミノ酸側鎖の物理的 - 化学的特長に主に依存して、親水性および疎水性の 2 個の主カテゴリーに都合よく分類できる。これらの 2 個の主カテゴリーは、さらに、アミノ酸側鎖の特徴によりさらに明瞭に定義されたサブカテゴリーに分類できる。例えば、親水性アミノ酸の群は、酸性、塩基性および極性アミノ酸にさらに細分できる。疎水性アミノ酸の群は、非極性および芳香族アミノ酸に細分できる。アミノ酸の種々のカテゴリーの定義は次のとおりである。

## 【 0 1 2 7 】

用語“親水性アミノ酸”は、Eisenberg et al., 1984, J. Mol. Biol. 179:125-142の標準化合意済疎水性尺度に従い 0 未満の疎水性を示すアミノ酸をいう。遺伝子によりコードされた親水性アミノ酸は T h r (T)、S e r (S)、H i s (H)、G l u (E)、A s n (N)、G l n (Q)、A s p (D)、L y s (K) および A r g (R) を含む。

## 【 0 1 2 8 】

用語“疎水性アミノ酸”は、Eisenberg, 1984, J. Mol. Biol. 179:1.25-142の標準化合意済疎水性尺度に従い、0 を超える疎水性を示すアミノ酸をいう。遺伝子によりコードされた疎水性アミノ酸は P r o (P)、I l e (I)、P h e (F)、V a l (V)、L e u (L)、T r p (W)、M e t (M)、A l a (A)、G l y (G) および T y r (Y) を含む。

## 【 0 1 2 9 】



用語“酸性アミノ酸”は、7未満の側鎖pK値を有する親水性アミノ酸をいう。酸性アミノ酸は、水素イオンの喪失により、生理学的pHで典型的に負に荷電した側鎖を有する。遺伝子によりコードされた酸性アミノ酸はGlu(E)およびAsp(D)を含む。

#### 【0130】

用語“塩基性アミノ酸”は、7を超える側鎖pK値を有する親水性アミノ酸をいう。塩基性アミノ酸は、ヒドロニウムイオンの喪失により、生理学的pHで典型的に正に荷電された側鎖を有する。遺伝子によりコードされた塩基性アミノ酸はHis(H)、Arg(R)およびLys(K)を含む。

#### 【0131】

用語“極性アミノ酸”は、生理学的pHでは荷電していないが、2個の原子により共有されている電子の対が、原子の一方により近接して維持された少なくとも1個の結合を有する、側鎖を有する親水性アミノ酸をいう。遺伝子によりコードされた極性アミノ酸はAsn(N)、Gln(Q)、Ser(S)およびThr(T)を含む。

#### 【0132】

用語“非極性アミノ酸”は、生理学的pHで荷電しておらず、2個の原子により共有されている電子の対が、一般に2個の原子のそれぞれに均等に維持された結合を有する側鎖を有する(すなわち、側鎖は極性ではない)、疎水性アミノ酸をいう。遺伝子によりコードされた非極性アミノ酸はLeu(L)、Val(V)、Ile(I)、Met(M)、Gly(G)およびAla(A)を含む。

#### 【0133】

用語“芳香族アミノ酸”は、少なくとも1個の芳香族またはヘテロ芳香環を有する側鎖を有する疎水性アミノ酸をいう。ある態様において、該芳香族またはヘテロ芳香環は、-OH、-SH、-CN、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-NO、-NH<sub>2</sub>、-NHR、-NRR、-C(O)R、-C(O)OH、-C(O)OR、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR、-C(O)NRRなど(ここで、各Rは独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、置換(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、置換(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、置換(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、(C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>)アリール、置換(C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>)アリール、(C<sub>6</sub>-C<sub>26</sub>)アルカリール、置換(C<sub>6</sub>-C<sub>26</sub>)アルカリール、5~20員ヘテロアリール、置換5~20員ヘテロアリール、6~26員アルコヘテロアリールまたは置換6~26員アルコヘテロアリールである)のような1個以上の置換基を有し得る。遺伝子によりコードされた芳香族アミノ酸はPhe(F)、Tyr(Y)およびTrp(W)を含む。

#### 【0134】

用語“脂肪族アミノ酸”は、脂肪族炭化水素側鎖を有する疎水性アミノ酸をいう。遺伝子によりコードされた脂肪族アミノ酸はAla(A)、Val(V)、Leu(L)およびIle(I)を含む。

#### 【0135】

アミノ酸残基Cys(C)は、他のCys(C)残基または他のスルファニル含有アミノ酸とジスルフィド架橋を形成できる点で、独特である。Cys(C)残基(および-SH含有側鎖を有する他のアミノ酸)が、ペプチド内で、還元遊離-SHまたは酸化ジスルフィド架橋形態で存在できる能力は、Cys(C)残基がペプチドの正味の疎水性または親水性特徴のいずれに寄与するかに影響する。Cys(C)は、Eisenberg(Eisenberg, 1984, supra)の標準化合意済尺度に従い0.29の疎水性を示すが、好ましい態様の目的で、Cys(C)は、上に定義した一般的分類に関わらず、極性親水性アミノ酸として分類されることは理解されるべきである。

#### 【0136】

ここで使用する用語“ターゲティング部分”は、生物学的部分またはそのフラグメントに結合するまたは結びつく構造をいう。

#### 【0137】

ある態様において、該ターゲティング部分はモノクローナル抗体(mAb)であり得る。

10

20

30

40

50

ある態様において、該ターゲティング部分は抗体フラグメント、サロゲートまたは変異体であり得る。ある態様において、該ターゲティング部分はタンパク質リガンドであり得る。ある態様において、該ターゲティング部分はタンパク質骨格であり得る。ある態様において、該ターゲティング部分はペプチドであり得る。ある態様において、該ターゲティング部分はRNAまたはDNAであり得る。ある態様において、該ターゲティング部分はRNAまたはDNAフラグメントであり得る。ある態様において、該ターゲティング部分は小分子リガンドであり得る。

#### 【0138】

ある態様において、該ターゲティング部分は、Janthur et al., "Drug Conjugates Such as Antibody Drug Conjugates (ADCs), Immunotoxins and Immunoliposomes Challenge Daily Clinical Practice," Int. J. Mol. Sci. 2012, 13, 16020-16045(その開示をその全体を引用により本明細書に包含させる)に記載の抗体フラグメントであり得る。ある態様において、該ターゲティング部分は、Trail, PA, "Antibody Drug Conjugates as Cancer Therapeutics," Antibodies 2013, 2, 113-129(その開示をその全体を引用により本明細書に包含させる)に開示の抗体フラグメントであり得る。

#### 【0139】

ある態様において、該ターゲティング部分は、HuM195-Ac-225、HuM195-Bi-213、Anyara(ナブツモマブ・エスタフェナトクス; ABR-217620)、AS1409、ゼヴァリン(イブリツモマブ・チウキセタン)、BIB015、BT-062、Neuradiab、CDX-1307、CR011-vcMMAE、トラスツマブ-DM1(R3502)、ベキサール(トシツモマブ)、IMGN242、IMGN388、IMGN901、<sup>131</sup>I-ラベツズマブ、IMMU-102(<sup>90</sup>Y-エピラツズマブ)、IMMU-107(<sup>90</sup>Y-クリバツズマブ・テトラキセタン)、MDX-1203、CAT-8015、EMD 273063(hu14.18-IL2)、ツコツズマブ・セルモロイキン(EMD 273066; huKS-IL2)、<sup>188</sup>Re-PTI-6D2、コタラ、L19-IL2、Teleukin(F16-IL2)、Tenarad(F16-<sup>131</sup>I)、L19-<sup>131</sup>I、L19-TNF、PSMA-ADC、DI-Leu16-IL2、SAR3419、SGN-35またはCMC544であり得る。ある態様において、該ターゲティング部分は、HuM195-Ac-225、HuM195-Bi-213、Anyara(ナブツモマブ・エスタフェナトクス; ABR-217620)、AS1409、ゼヴァリン(イブリツモマブ・チウキセタン)、BIB015、BT-062、Neuradiab、CDX-1307、CR011-vcMMAE、トラスツマブ-DM1(R3502)、ベキサール(トシツモマブ)、IMGN242、IMGN388、IMGN901、<sup>131</sup>I-ラベツズマブ、IMMU-102(<sup>90</sup>Y-エピラツズマブ)、IMMU-107(<sup>90</sup>Y-クリバツズマブ・テトラキセタン)、MDX-1203、CAT-8015、EMD 273063(hu14.18-IL2)、ツコツズマブ・セルモロイキン(EMD 273066; huKS-IL2)、<sup>188</sup>Re-PTI-6D2、コタラ、L19-IL2、Teleukin(F16-IL2)、Tenarad(F16-<sup>131</sup>I)、L19-<sup>131</sup>I、L19-TNF、PSMA-ADC、DI-Leu16-IL2、SAR3419、SGN-35またはCMC544の抗体部分を含み得る、これらからなり得るまたは本質的にこれらからなり得る。

#### 【0140】

ある態様において、該ターゲティング部分は、ブレンツキシマブ・ベドチン、トラスツマブ・エムタンシン、イノツズマブ・オゾガマイシン、ロルボツズマブ・メルタンシン、グレンバツムマブ・ベドチン、SAR3419、モキセツモマブ・シュードトクス、モキセツモマブ・シュードトクス、AGS-16M8F、AGS-16M8F、BIB-015、BT-062、IMGN-388またはIMGN-388。

#### 【0141】

ある態様において、該ターゲティング部分は、ブレンツキシマブ・ベドチン、トラスツマブ・エムタンシン、イノツズマブ・オゾガマイシン、ロルボツズマブ・メルタンシン、グレンバツムマブ・ベドチン、SAR3419、モキセツモマブ・シュードトクス、モキセツモマブ・シュードトクス、AGS-16M8F、AGS-16M8F、BIB-015、BT-062、IMGN-388またはIMGN-388の抗体部分を含み得る、これらからなり得るまたは本質的にこれらからなり得る。

#### 【0142】

ある態様において、該ターゲティング部分は、ブレンツキシマブ、イノツズマブ、ゲムツズマブ、ミラツズマブ、トラスツマブ、グレンバツムマブ、ロルボツズマブまたはラベツズマブを含み得るか、これらからなり得るか、または本質的にこれらからなり得る。

## 【 0 1 4 3 】

ここで使用する用語“リンカー”は、2個以上の成分を互いに連結する部分をいう。

## 【 0 1 4 4 】

ある態様において、該リンカーは、Janthur et al., “Drug Conjugates Such as Antibody Drug Conjugates (ADCs), Immunotoxins and Immunoliposomes Challenge Daily Clinical Practice,” Int. J. Mol. Sci. 2012, 13, 16020-16045に開示されたリンカーであり得る。ある態様において、該リンカーは、Trail, PA, “Antibody Drug Conjugates as Cancer Therapeutics,” Antibodies 2013, 2, 113-129に開示されたリンカーであり得る。ある態様において、該リンカーは米国特許番号 7, 8 2 9, 5 3 1 に開示されたリンカーであり得る。

10

## 【 0 1 4 5 】

ある態様において、該リンカーは、HuM195-Ac-225、HuM195-Bi-213、Anyara(ナブツモマブ・エスタフェナトクス; A B R - 2 1 7 6 2 0)、AS1409、ゼヴァリン(イブリツモマブ・チウキセタン)、BII B015、BT-062、Neuradiab、CDX-1307、CR011-vcMMAE、トラスツマブ-DM1(R3502)、ベキサール(トシツモマブ)、IMGN242、IMGN388、IMGN901、<sup>131</sup>I-ラベツズマブ、IMMU-102(<sup>90</sup>Y-エピラツズマブ)、IMMU-107(<sup>90</sup>Y-クリパツズマブ・テトラキセタン)、MDX-1203、CAT-8015、EMD 273063(hu14.18-IL2)、ツコツズマブ・セルモロイキン(EMD 273066; huKS-IL2)、<sup>188</sup>Re-PTI-6D2、コタラ、L19-IL2、Teleukin(F16-IL2)、Tenarad(F16-<sup>131</sup>I)、L19-<sup>131</sup>I、L19-TNF、PSMA-ADC、DI-Leu16-IL2、SAR3419、SGN-35またはCM C544のリンカー部分を含み得るか、これらからなり得るか、またはまたは本質的にこれらからなり得る。

20

## 【 0 1 4 6 】

ある態様において、該リンカーは、ブレンツキシマブ・ベドチン、トラスツマブ・エムタンシン、イノツズマブ・オゾガマイシン、ロルボツズマブ・メルタンシン、グレンバツムマブ・ベドチン、SAR3419、モキセツモマブ・シュードトクス、モキセツモマブ・シュードトクス、AGS-16M8F、AGS-16M8F、BII B-015、BT-062、IMGN-388またはIMGN-388のリンカー部分を含み得るか、これらからなり得るか、または本質的にこれらからなり得る。

## 【 0 1 4 7 】

ある態様において、該リンカーは、バリン-シトルリン残基、ヒドラジン、4-メルカプトブタノイル、4-(N-スクシンイミドメチル)シクロヘキサンカルボニル(S M C C)、マレイミドカプロイル、フェニルアラニンリシン、6-(3-(チオ)プロパンアミド)ヘキサノイル、3-メルカプトプロパノイル、4-メルカプトペンタノイルまたはリシン残基を含み得るか、これらからなり得るか、または本質的にこれらからなり得る。

30

## 【 0 1 4 8 】

ある態様において、該リンカーは、

10



30

【 0 1 4 9 】

【化 6 5】



50

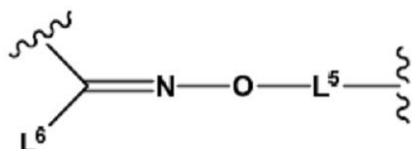
より置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリルまたはこれらの組み合わせであり得る。]

を含み得るか、これらからなり得るか、または本質的にこれらからなり得る。ある態様において、 $L^5$  は場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキルである。ある態様において、 $L^5$  は  $C_1 - C_8$  アルキルである。

【0150】

ある態様において、該リンカーは、

【化66】



10

〔式中、Aはターゲティング部分であり、 $L^5$  は場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルコキシ、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリルまたはこれらの組み合わせであり得る。]

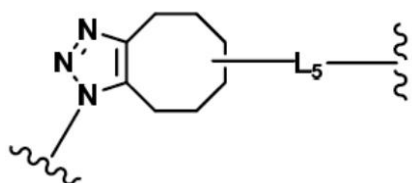
を含み得るか、これらからなり得るか、または本質的にこれらからなり得る。ある態様において、 $L^5$  は場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキルである。ある態様において、 $L^5$  は  $C_1 - C_8$  アルキルである。 $L^6$  はH、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリルまたはこれらの組み合わせであり得る。

20

【0151】

ある態様において、該リンカーは、

【化67】



30

〔式中、Aはターゲティング部分であり、 $L^5$  は場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキル、場合により置換されていてよい  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよいシクロオクチル環に縮環した  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルコキシ、場合により置換されていてよいアリール、場合により置換されていてよいヘテロアリール、場合により置換されていてよいヘテロシクリルまたはこれらの組み合わせであり得る。]

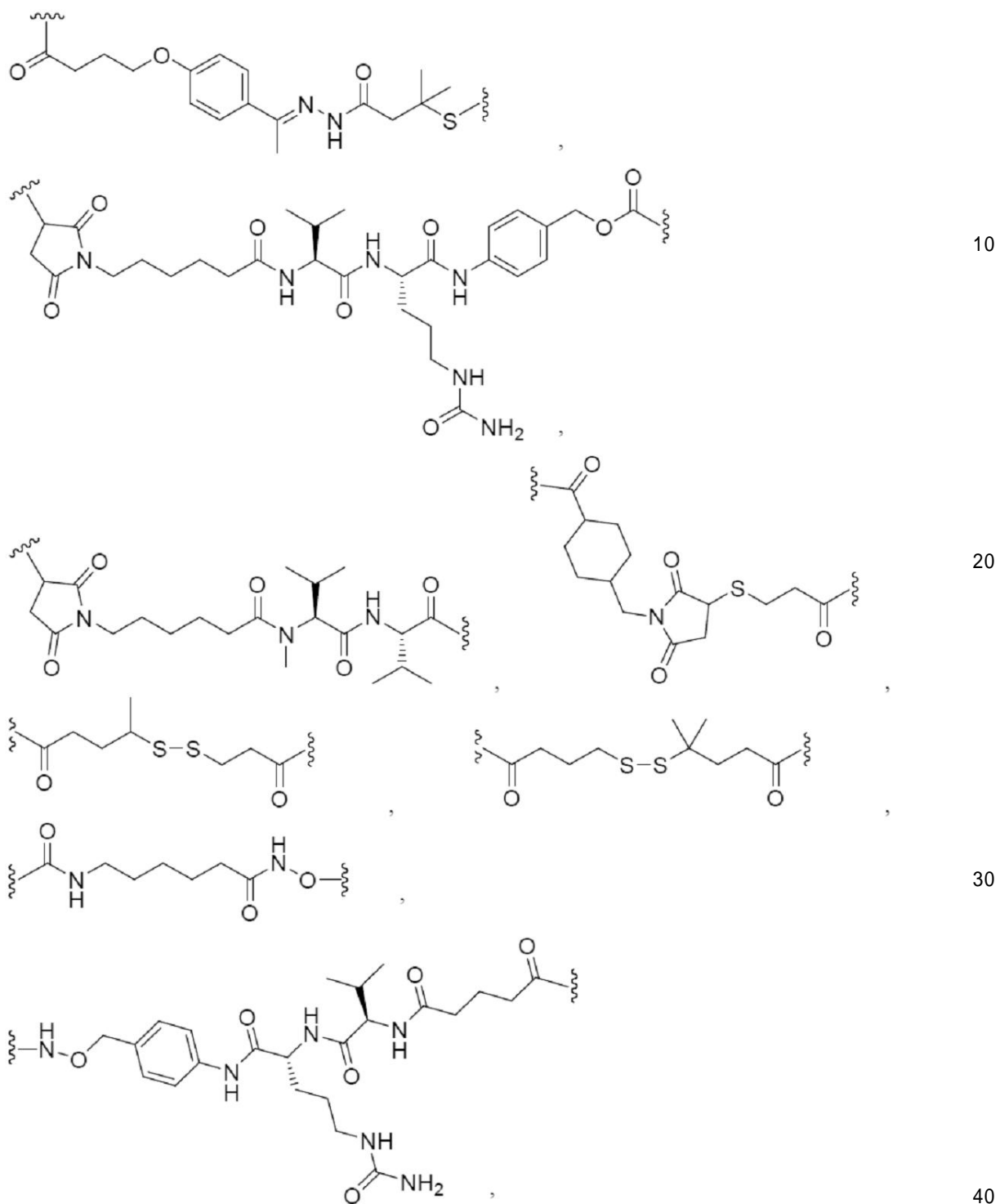
を含み得るか、これらからなり得るか、または本質的にこれらからなり得る。ある態様において、 $L^5$  は場合により置換されていてよい  $C_1 - C_8$  アルキルである。ある態様において、 $L^5$  は  $C_1 - C_8$  アルキルである。

40

【0152】

ある態様において、該リンカーは、次のものを含み得るか、これらからなり得るか、または本質的にこれらからなり得る。

【化 6 8】



【化 6 9】

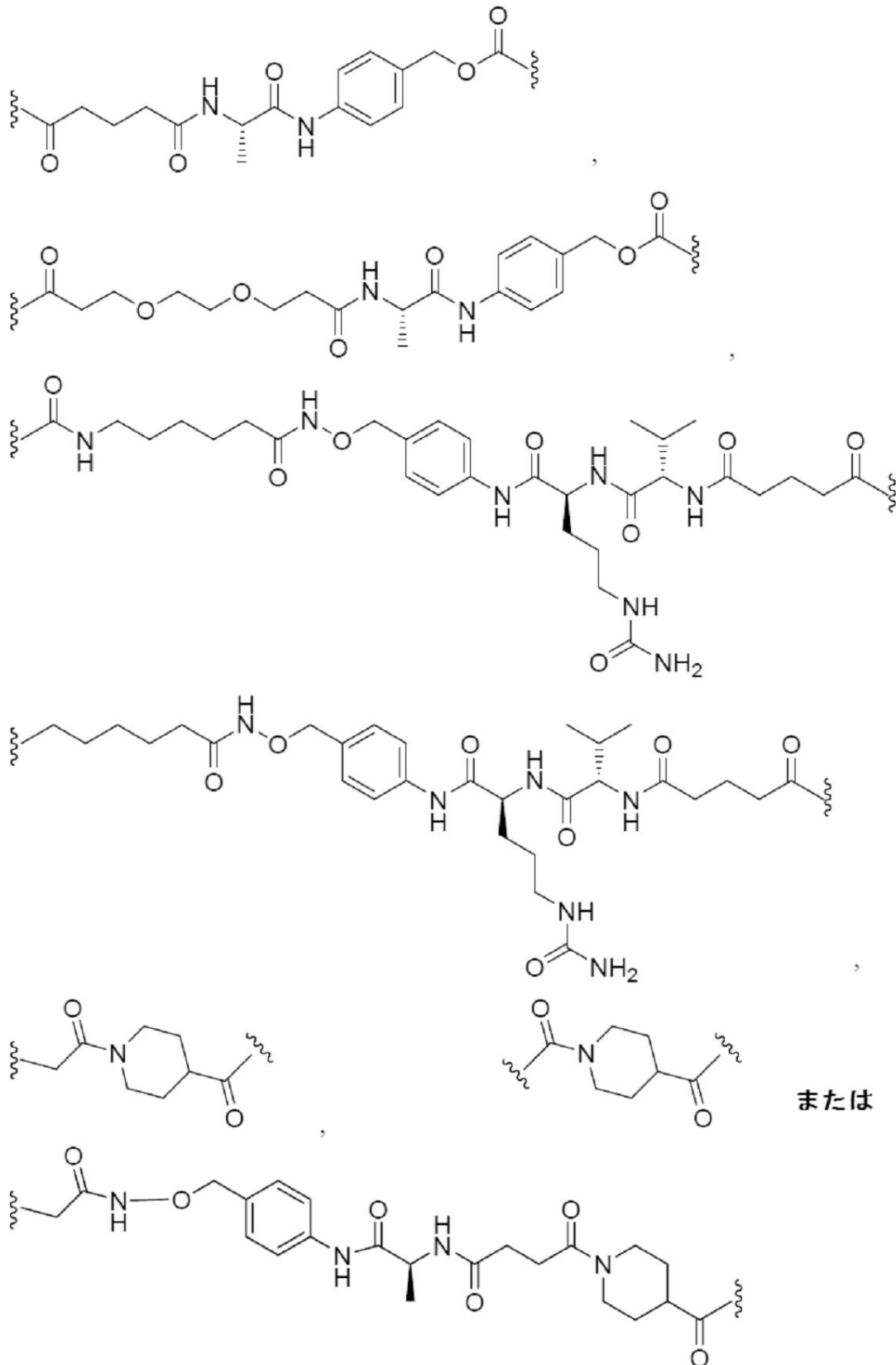


20

30

40

【化 7 0】



【 0 1 5 3】

当業者には当然であるが、上に定義したカテゴリーは相互排他的ではない。すなわち、2 種以上の物理的・化学的特性を示す側鎖を有するアミノ酸を、複合カテゴリーに包含さ

10

20

30

40

50



せ得る。例えば、Tyr(Y)のような極性置換基でさらに置換された芳香族部分を有するアミノ酸側鎖は、芳香族疎水性特性と極性または親水性特性の両者を示すことができ、それゆえに芳香族および極性カテゴリーのいずれにも包含させ得る。任意のアミノ酸の適切な分類は、特にここに提供した詳細な記載に照らして、当業者には明らかである。

#### 【0154】

上に定義したカテゴリーは遺伝子によりコードされたアミノ酸の観点で例示しているが、アミノ酸置換は、遺伝子によりコードされたアミノ酸に限定する必要はなく、ある態様において、好ましくは限定されない。ある態様において、該活性剤コンジュゲートは遺伝子によりコードされないアミノ酸を含み得る。すなわち、天然に存在する遺伝子によりコードされたアミノ酸に加えて、該活性剤コンジュゲートにおけるアミノ酸残基は、天然に存在する非コード化アミノ酸および合成アミノ酸で置換され得る。

10

#### 【0155】

該活性剤コンジュゲートのために有用な置換を提供するある一般に見られるアミノ酸は、  
 - アラニン(Ala)および3-アミノプロピオン酸、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dpr)、4-アミノ酪酸などのような他のオメガ-アミノ酸；  
 - アミノイソ酪酸(Aib)；  
 - アミノヘキサン酸(aha)；  
 - アミノ吉草酸(ava)；N-メチルグリシンまたはサルコシン(MeGly)；オルニチン(Orn)；シトルリン(Cit)；t-ブチルアラニン(t-BuA)；t-ブチルグリシン(t-BuG)；N-メチルイソロイシン(Me Ile)；フェニルグリシン(Phg)；シクロヘキシルアラニン(Cha)；ノルロイシン(Nle)；ナフチルアラニン(Nal)；4-フェニルフェニルアラニン、4-クロロフェニルアラニン(Ph(4-Cl))；2-フルオロフェニルアラニン(Ph(2-F))；3-フルオロフェニルアラニン(Ph(3-F))；4-フルオロフェニルアラニン(Ph(4-F))；ペニシラミン(Pen)；1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(Tic)；  
 - 2-チエニルアラニン(Thi)；メチオニンスルホキシド(MSO)；ホモアルギニン(hArg)；N-アセチルリシン(AClys)；2,4-ジアミノ酪酸(Dbu)；2,3-ジアミノ酪酸(Dab)；p-アミノフェニルアラニン(Ph(pNH<sub>2</sub>))；N-メチルバリン(MeVal)；ホモシステイン(hCys)、ホモフェニルアラニン(hPhe)およびホモセリン(hSer)；ヒドロキシプロリン(Hyp)、ホモプロリン(hPro)、N-メチル化アミノ酸およびペプチド(N-置換グリシン)を含むが、これらに限定されない。

20

30

#### 【0156】

上に定義したカテゴリーに従う遺伝子によりコードされたおよび一般的非コード化アミノ酸の分類を、下の表2に要約する。表2は説明のみを目的とし、ここに記載する活性剤コンジュゲートの置換に使用できるアミノ酸残基および誘導体の網羅的リストであることを意図しない。

【表 6】

表 2. 一般に見られるアミノ酸の分類

| 分類         | 遺伝子によりコードされる  | 遺伝子によりコードされない   |
|------------|---------------|---|
| <b>疎水性</b> |               |   |
| 芳香族        | F、Y、W         | Phg、NaI、Thi、Tic、Phe(4-Cl)、Phe(2-F)、Phe(3-F)、Phe(4-F)、hPhe |
| 非極性        | L、V、I、M、G、A、P | t-BuA、t-BuG、MeIle、Nle、MeVal、Cha、McGly、Aib                 |
| 脂肪族        | A、V、L、I       | b-Ala、Dpr、Aib、Ahx、MeGly、t-BuA、t-BuG、MeIle、Cha、Nle、MeVal   |
| <b>親水性</b> |               |   |
| 酸性         | D、E           |   |
| 塩基性        | H、K、R         | Dpr、Orn、hArg、Phe(p-NH <sub>2</sub> )、Dbu、Dab              |
| 極性         | C、Q、N、S、T     | Cit、AcLys、MSO、bAla、hSer                                   |
| ヘリックス遮断    | P、G           | D-Proおよび他のD-アミノ酸(L-ペプチド中)                                 |

10

20

## 【0157】

ここで具体的に記載していないアミノ酸残基は、ここに提供する定義に照らして、その観察される物理的および化学的特性に基づき、容易に分類できる。

## 【0158】

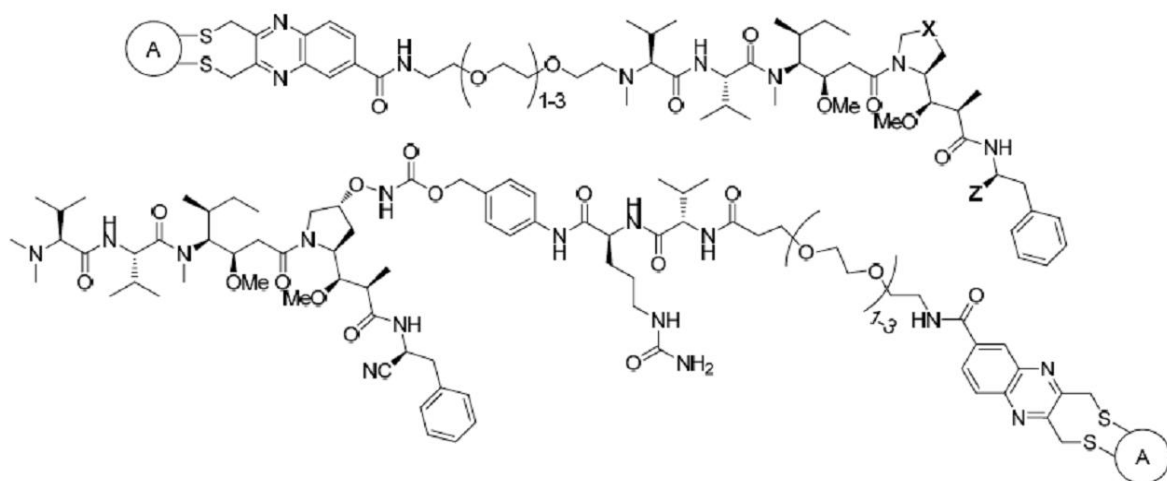
ほとんどの場合、本化合物コンジュゲートのアミノ酸はL-エナンチオマーアミノ酸で置換されているが、置換はL-エナンチオマーアミノ酸に限定されない。ある態様において、ペプチドは、有利に少なくとも1個のD-エナンチオマーアミノ酸からなる。このようなD-アミノ酸を含むペプチドは、排他的にL-アミノ酸からなるペプチドよりも口腔、消化管または血清での分解に安定であると考えられる。

30

## 【0159】

化合物コンジュゲートの例は、次の一般的化合物を含むが、これらに限定されない。

## 【化71】



40

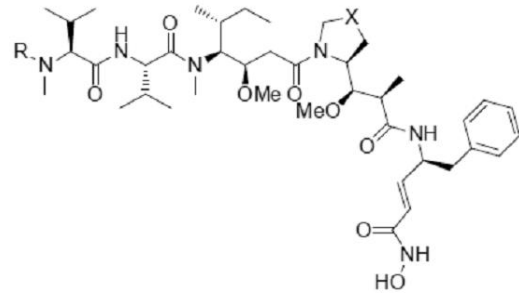
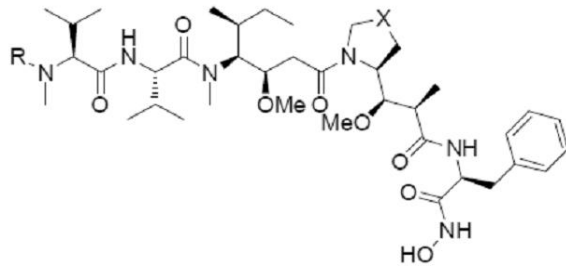
50

R は H (水素)、 $C_1 - C_8$  アルキル、置換または環状  $C_1 - C_8$  アルキルであり得る  
 X は S (硫黄)、 $CH_2$ 、 $CH - OH$ 、 $CH - OR$ 、 $CH - ONH_2$  または  $C = O$  であり得る。

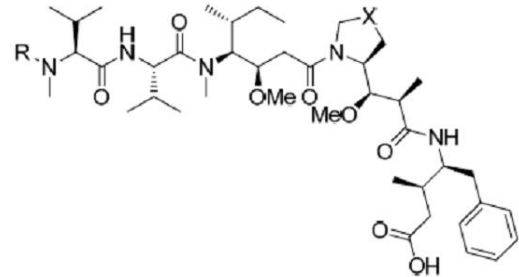
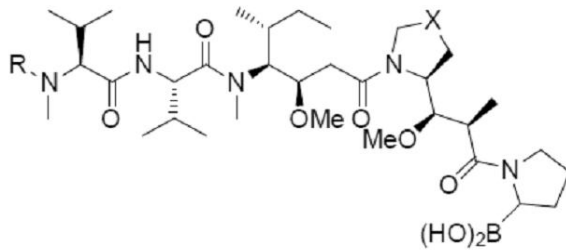
【0160】

化合物の例は、次の一般的化合物を含むが、これらに限定されない。

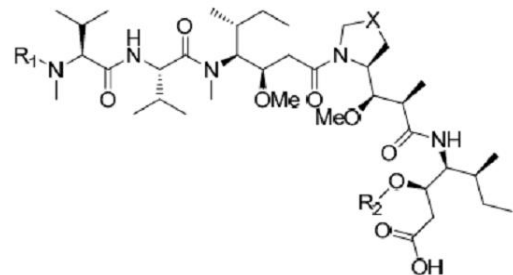
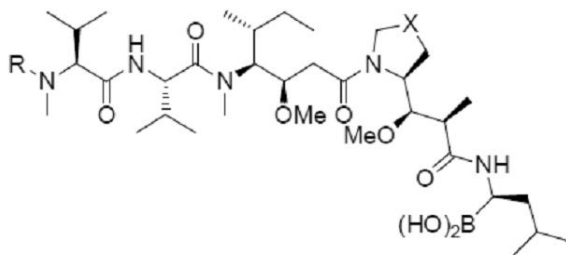
【化72】



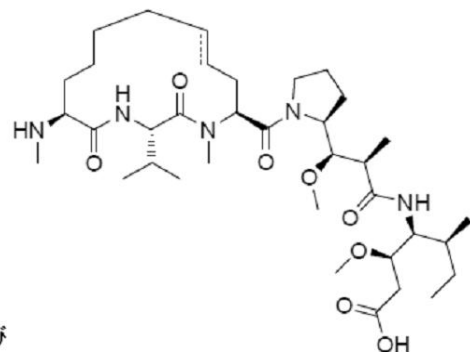
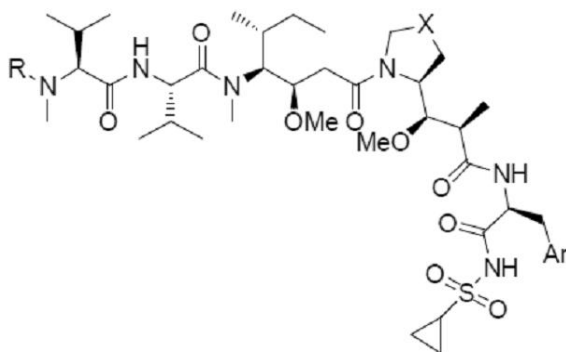
10



20



30



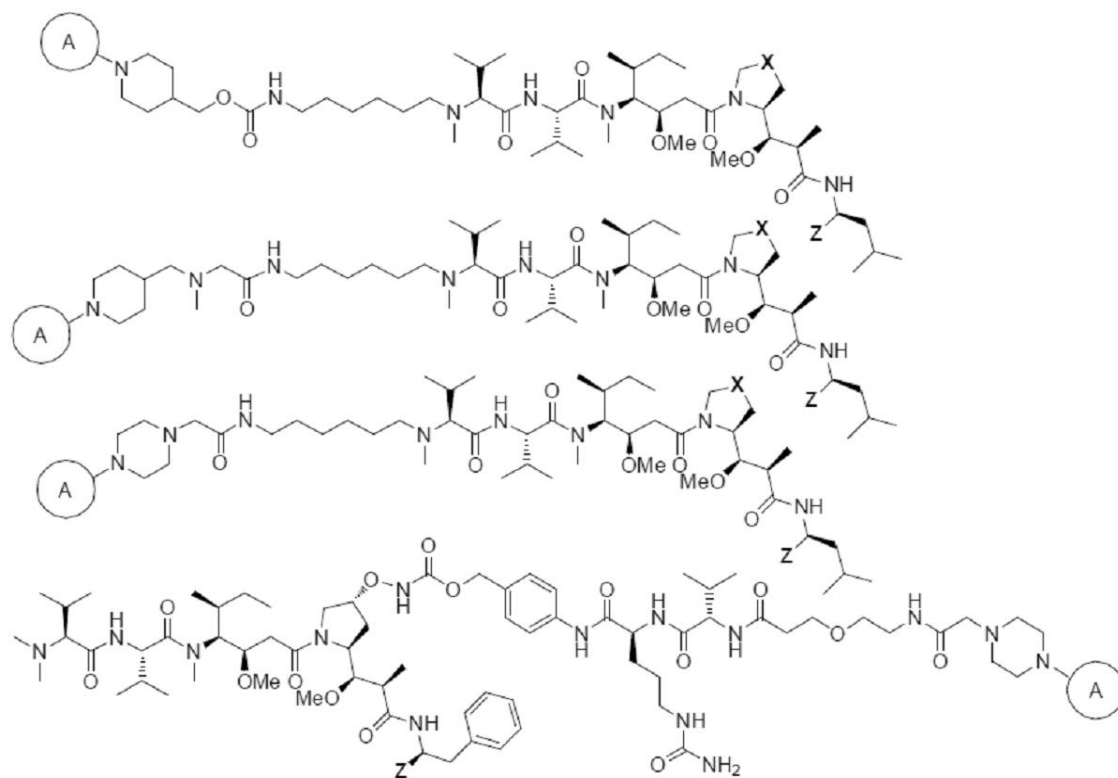
40

および

【0161】

化合物コンジュゲートの例は、次の一般的化合物を含むが、これらに限定されない。

## 【化 7 3】



10

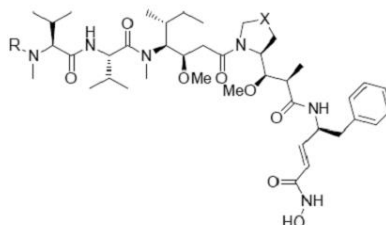
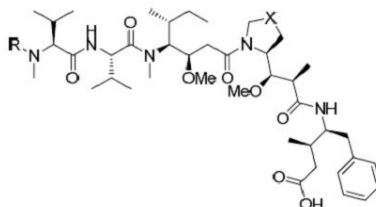
20

R は H (水素)、 $C_1 - C_8$  アルキル、置換または環状  $C_1 - C_8$  アルキルなどであり得る  
 X は S (硫黄)、 $CH_2$ 、 $CH - OH$ 、 $CH - OR$ 、 $CH - ONH_2$ 、 $C = O$  などであり得る。

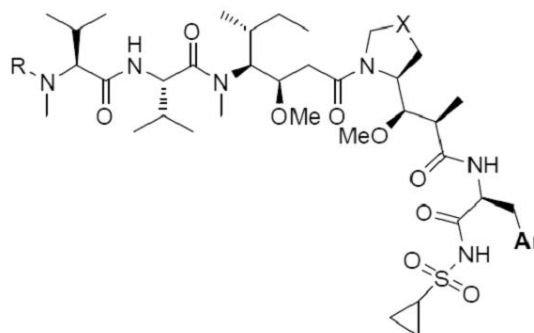
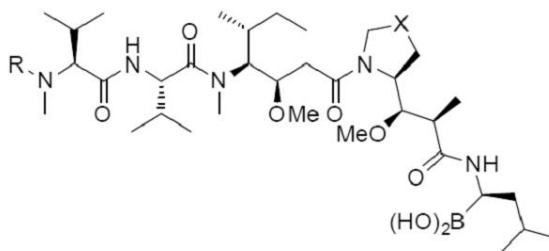
## 【 0 1 6 2 】

化合物の例は、次の化合物および一般的化合物を含むが、これらに限定されない。

The chemical structure shows a complex molecule with several functional groups and stereocenters. It includes a central amide bond, a chiral center with a methoxy group, and a terminal amide group with a benzyl substituent. The structure is drawn in a perspective view, with wedges and dashes indicating stereochemistry.

[illegible]

The chemical structure shows a complex molecule with a central amide bond. On the left, there is a side chain with a carboxylic acid group and a methyl group. This is connected to a central amide bond. To the right of the amide bond is a cyclic peptide ring. The ring contains a nitrogen atom with a methyl group, a carbonyl group, and a side chain with a carboxylic acid group. The side chain also has a methyl group and a carboxylic acid group. The structure is labeled with R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, and X.

[illegible]

ある態様において、ここに開示する化合物を医薬組成物で使用する。本化合物は、例えば、保存およびその後の投与のために調製された薬学的に許容される担体を含む医薬組成物で使用する。また、態様は、薬学的に許容される担体または希釈剤中の、薬学的に有効量の上記製品および化合物に関する。治療使用のために許容される担体または希釈剤は医薬分野で周知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985)に記載されており、これは、引用によりその全体を本明細書に包含させる。防腐剤、安定化剤、色素および風味剤も、医薬組成物中に添加できる。例えば、安息香酸ナトリウム、アスコルビン酸および p - ヒドロキシ安息香酸のエステルを防腐剤として添加できる。さらに、抗酸化剤および懸濁化剤を使用できる。

組成物は、経口投与用の錠剤、カプセル剤またはエリキシル剤、直腸投与用の坐薬、注射投与用の無菌溶液剤、懸濁液剤、経皮投与用のパッチ剤および皮下デポ剤などとして製

50

剤し、使用できる。注射剤は、液体で溶液剤または懸濁液剤として、注射前に液体中の溶液または懸濁液とするのに適する固形剤としてまたはエマルジョン剤として製剤できる。適切な添加物は、例えば、水、食塩水、デキストロース、マンニトール、ラクトース、レシチン、アルブミン、グルタミン酸ナトリウム、塩酸システインなどである。さらに、望むならば、注射用医薬組成物は湿潤剤、pH緩衝剤などのような微量の非毒性補助物質を含み得る。望むならば、吸収促進製剤(例えば、リポソーム)を使用できる。

#### 【0165】

非経腸投与用の医薬製剤は、水可溶性形態の活性化合物の水溶液を含む。さらに、活性化合物の懸濁液を、適当な油性注射懸濁液として製剤できる。適切な親油性溶媒または媒体は、ゴマ油のような脂肪油またはダイズ油、グレープフルーツ油またはアーモンド油のような他の有機油またはオレイン酸エチルまたはトリグリセリドのような合成脂肪酸エステルまたはリポソームを含む。水性注射懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールまたはデキストランのような懸濁液の粘性を高める物質を含み得る。所望により、懸濁液はまた、高度に濃縮された溶液の製造を可能とするために、適切な安定化剤または化合物の溶解度を高める薬剤も含み得る。

#### 【0166】

経口使用のための医薬製剤は、活性化合物と固形添加物を合わせ、場合により得られた混合物を粉碎し、顆粒の混合物を、適切な助剤添加後、望むならば、処理して、錠剤または糖衣錠核を得ることにより得ることができる。適切な添加物は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含む糖類、例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび/またはポリビニルピロリドン(PVP)のようなセルロース製剤のような充填剤である。望むならば、架橋リビニルピロリドン、寒天またはアルギン酸またはアルギン酸ナトリウムのようなその塩のような崩壊剤を添加できる。糖衣錠核に適切なコーティングを施す。この目的のために、所望によりアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタン、ラッカー溶液および適切な有機溶媒または溶媒混合物を含み得る、濃縮糖溶液を使用できる。活性化合物投与量の異なる組み合わせを同定するためまたは特徴付けるために、色素または顔料を錠剤または糖衣錠コーティングに添加できる。この目的のために、所望によりアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタン、ラッカー溶液および適切な有機溶媒または溶媒混合物を含み得る、濃縮糖溶液を使用できる。活性化合物投与量の異なる組み合わせを同定するためまたは特徴付けるために、色素または顔料を錠剤または糖衣錠コーティングに添加できる。

#### 【0167】

式IおよびIIの化合物を抗癌剤として製剤するために、既知界面活性剤、添加物、平滑剤、懸濁剤および薬学的に許容される薄膜形成物質およびコーティング助剤などを使用できる。好ましくはアルコール、エステル、硫酸化脂肪族アルコールなどを界面活性剤として使用でき、スクロース、グルコース、ラクトース、デンプン、結晶化セルロース、マンニトール、軽質無水ケイ酸、アルミン酸マグネシウム、マグネシウムメタシリケートアルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、炭酸カルシウム、酸性炭酸ナトリウム、リン酸水素カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどを添加物として使用でき、ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油などを平滑剤として使用でき、ココナツ油、オリーブ油、ゴマ油、ピーナツ油、ダイズを懸濁剤または滑剤として使用でき、セルロースまたは糖のような炭水化物の誘導体としての酢酸フタル酸セルロースまたはポリビニルの誘導体としての酢酸メチル-メタクリル酸コポリマーを懸濁剤として使用でき、そしてフタル酸エステルなどのような可塑剤を懸濁剤として使用できる。前記好ましい成分に加えて、甘味剤、芳香剤、着色剤、防腐剤などを、特に本化合物を経口投与するとき、本態様の該方法により製造した本化合物の投与用製剤に添加できる。

## 【 0 1 6 8 】

抗癌化合物として使用するとき、例えば、式 I および II の化合物または式 I および II の化合物を含む組成物を経口または非経口経路で投与できる。経口投与するとき、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、スプレー剤、シロップ剤または他のこのような形態で投与する。非経口投与するとき、水性懸濁液、油性製剤などとしてまたは点滴、坐薬、軟膏(salve)、軟膏剤(ointment)などとして、注射により投与するとき、皮下、腹腔内、静脈内、筋肉内などに投与できる。

## 【 0 1 6 9 】

一つの態様において、抗癌剤を、その有効性を増強するためにさらなる物質と混合できる。

10

## 【 0 1 7 0 】

投与方法

別の態様において、開示した化合物および開示した医薬組成物を、抗癌剤または抗炎症剤として、特定の方法により投与する。このような方法は、とりわけ、この態様の化合物を、当業者が生存組織と接触させるのに適すると見なす、(a)カプセル剤、錠剤、顆粒剤、スプレー剤、シロップ剤または他のこのような形態での投与を含む、経口経路を介する投与；(b)水性懸濁液、油性製剤などとしてのまたは点滴、坐薬、軟膏(salve)、軟膏剤(ointment)などとしての投与を含む、非経口経路を介する投与；皮下、腹腔内、静脈内、筋肉内、皮内などへの注射を介する投与；ならびに(c)局所投与、(d)直腸投与または(e)膣投与；および(f)制御放出製剤、デポ製剤および輸液ポンプ送達を介する投与を含む。このような投与方法のさらなる例としておよび投与方法のさらなる開示として、ここに開示するのは、眼内、鼻腔内および耳内経路を介する投与方法を含む、開示した化合物および医薬組成物の種々の投与方法である。

20

## 【 0 1 7 1 】

一回投与量として必要な開示した化合物を含む組成物の薬学的に有効量は、投与経路、処置するヒトを含む動物のタイプおよび考慮中の特定の動物の身体的特徴による。投与量は、所望の効果をj得るために調整できるが、体重、食習慣、併用薬および医療分野の当業者が認識するであろう他の因子のような因子による。典型的態様において、式 I および II により表される化合物を、抗癌剤を必要とする患者に、必要性が有効に減少するまたは好ましくはなくなるまで投与できる。

30

## 【 0 1 7 2 】

本態様の実施に際して、本製品または組成物を単独でまたは互いに組み合わせてまたは他の治療剤または診断剤と組み合わせて使用できる。これらの製品は、インビボで、通常哺乳動物で、好ましくはヒトでまたはインビトロで使用できる。インビボでの使用に際し、本製品または組成物を、多様な投与形態を用いて、非経腸的、静脈内、皮下、筋肉内、腸、直腸、膣、経鼻または腹腔内を含む、多様な方法で哺乳動物に投与できる。このような方法をまたインビボでの化学的活性の試験にも適用できる。

## 【 0 1 7 3 】

当業者には容易に明らかであるとおり、投与すべき有用なインビボ投与量および特定の投与方法は、年齢、体重および処置する哺乳動物種、特定の用いる化合物およびこれらの化合物を用いる具体的用途によりかわる。有効投与量レベル、すなわち、望む結果を達成するために必要な投与量レベルの決定は、日常的薬理学的方法を使用して、当業者により達成できる。典型的に、製品のヒト臨床適用は、低投与量レベルで開始し、投与量レベルを、望む効果が達成されるまで増加させる。あるいは、許容されるインビトロ試験を使用して、確立された薬理学的方法を使用して、本方法により同定された組成物の投与量および投与経路を確立できる。

40

## 【 0 1 7 4 】

非ヒト動物試験において、可能性のある製品の適用を高投与量レベルで開始し、投与量を、望む効果がもはや達成されないまたは有害副作用が消失するまで減少させる。投与量は、望む影響および治療適応症によって広範であり得る。典型的に、投与量は約 10 mg /

50

kg ~ 100 mg/kg体重、好ましくは約100 mg/kg ~ 10 mg/kg体重であり得る。あるいは投与量は、当業者に理解されるとおり、患者の体表面積に基づき、そして計算される。投与は、好ましくは1日1回または1日2回原則での経口である。

#### 【0175】

正確な製剤、投与経路および投与量は、患者の状態の観点から、個々の医師が選択できる。例えば、引用により全体を本明細書に包含させるFingl et al., in The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1975参照。担当医は、どのようにそしていつ、毒性または臓器機能不全により投与を終了、中断または調節するかを知っていることは注意すべきである。逆に、担当医はまた臨床応答が適切でないならば、処置を高レベルに調節するかも知っている(毒性を防止して)。目的の障害の管理のための投与量の強度は、処置する状態の重症度および投与経路により変わる。状態の重症度は、例えば、一部、標準的予後評価方法により評価できる。さらに、投与量およびおそらく投与頻度も、個々の患者の年齢、体重および応答によりかわる。上記と同等な計画が動物医薬で使用できる。

10

#### 【0176】

処置する特定の状態によって、このような薬剤を全身または局所用に製剤し、投与できる。製剤および投与のための多様な技術が、引用により全体を本明細書に包含させるRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)に見ることができる。適切な投与経路は経口、直腸、経皮、膣、経粘膜または腸投与；筋肉内、皮下、髄内注射、ならびに髄腔内、直接脳室内、静脈内、腹腔内、鼻腔内または眼内注射を含む非経腸送達を含み得る。

20

#### 【0177】

注射のために、本態様の薬剤を、好ましくはハンクス溶液、リンゲル溶液または生理学的食塩水緩衝液のような生理的適合性緩衝液中の、水溶液として製剤できる。また、経粘膜投与のために、透過すべき障壁に適する浸透剤を製剤に使用する。このような浸透剤は当分野で一般に知られる。本態様の実施に関してここに開示する化合物を全身投与に適する投与量に製剤するための薬学的に許容される担体の使用は、本態様の範囲内である。担体の適切な選択および適切な製造実践により、ここに開示する組成物、特に、溶液として製剤したものを、静脈内注射によるように、非経腸的に投与できる。本化合物を、経口投与に適する投与量に、当分野で周知の薬学的に許容される担体を使用して容易に製剤できる。このような担体により、本態様の化合物を、処置する患者による経口摂取のための錠剤、丸剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁液剤などへの製剤が可能となる。

30

#### 【0178】

細胞内への投与が意図される薬剤は、当業者に周知の技術を使用して投与できる。例えば、このような薬剤をリポソームに封入し、次いで上記のとおり投与できる。リポソーム形成時に水溶液に存在する全ての分子は、水性内部に取り込まれる。リポソーム内容物は外部微小環境から保護され、リポソームが細胞膜と融合するため、同時に細胞質に効率的に送達される。さらに、疎水性のために、小有機分子は細胞内に直接投与できる。

#### 【0179】

有効量の決定は、特にここに適用する詳細な開示に照らして、当業者の能力の範囲内である。活性成分に加えて、これらの医薬組成物は、薬学的に使用できる製剤への活性化化合物の加工を容易にする、添加物および助剤を含む適切な薬学的に許容される担体を含み得る。経口投与用に製剤された製剤は錠剤、糖衣錠剤、カプセル剤または液剤の形であり得る。医薬組成物を、例えば、慣用の混合、溶解、造粒、糖衣製造、浮上、乳化、カプセル封入、封入または凍結乾燥処理により、それ自体知られる方法で製造できる。

40

#### 【0180】

ここに開示する化合物は、知られた方法を使用して有効性および毒性を評価できる。例えば、特定の化合物またはある化学的部分を共有する一部の化合物の毒性を、インビトロで哺乳動物のおよび好ましくはヒトの細胞株のような細胞株に対する毒性の測定により確立できる。このような試験の結果は、しばしば、哺乳動物またはより具体的に、ヒトのよ

50



うな動物における毒性の予測である。あるいは、マウス、ラット、ウサギ、イヌまたはサルのような動物モデルにおける特定の化合物の毒性を、知られた方法を使用して測定できる。特定の化合物の有効性を、インビトロ方法、動物モデルまたはヒト臨床試験のような数種の本分野で認められている方法を使用して確立できる。本分野で認められているインビトロモデルは、癌、心血管疾患および種々の免疫機能不全および感染症を含む、ここに開示する化合物により軽減される状態を含む、ほとんど全ての種類の状態について存在する。同様に、許容される動物モデルを使用して、このような状態の処置に対する化合物の有効性を確立できる。有効性を決定するためのモデルを選択するとき、当業者は、適当なモデル、投与量および投与経路およびレジメを選択するために、最先端技術を手がかりにできる。当然、ヒト臨床試験もヒトにおける化合物の有効性決定に使用できる。

10

#### 【0181】

当業者には理解されたとおり、“必要”は絶対的用語ではなく、単に患者が抗癌剤を使用する処置により利益を受け得ることを意味する。“患者”は、抗癌剤の使用により利益を受け得る生物を意味する。

#### 【0182】

“治療有効量”、“薬学的に有効量”または類似の用語は、目的とする細胞、組織、系、動物またはヒトに生物学的または医学的応答をもたらす薬物または薬剤の量を意味する。好ましい態様において、医学的応答は、研究者、獣医師、医師または他の臨床医が追求しているものである。

#### 【0183】

20

一つの態様において、ここに記載した化合物、好ましくは式IおよびIIのいずれかを有する化合物は、例えば、10%の癌細胞に影響を与え得るならば、有効な抗癌剤と見なされる。より好ましい態様において、10~50%の癌細胞に影響を与え得るならば、化合物は有効である。さらに好ましい態様において、50~80%の癌細胞に影響を与え得るならば、化合物は有効である。さらに好ましい態様において、80~95%の癌細胞に影響を与え得るならば、化合物は有効である。さらに好ましい態様において、95~99%の癌細胞に影響を与え得るならば、化合物は有効である。“影響”は、各化合物の作用機序により規定される。

#### 【実施例】

#### 【0184】

30

#### 一般的合成法

##### 一般法A - H A T U 仲介アミド結合形成

酸(アミンに関して1.1当量)の無水DMF溶液に、H A T U(酸に関して1当量)およびD I E A(酸に関して2当量)を添加し、混合物を室温で1分撹拌した。混合物をアミンのDMF溶液に添加し、反応混合物を反応が完了するまで室温で撹拌した(L C / M Sによりモニター)。溶媒を減圧下除去し、残渣を所望により逆相H P L Cで精製して、最終純粋産物を得た。

#### 【0185】

##### 一般法B - D I C / H O A t 仲介アミド結合形成

撹拌中のカルボン酸(1.1当量)、アミンおよびH O A t(1.1当量)の無水DMF溶液に、D I C(1.1当量)を添加し、反応混合物を室温で撹拌した。反応完了後(L C / M Sによりモニター)、溶媒を減圧下除去し、残渣を所望により逆相H P L Cで精製して、最終純粋産物を得た。

40

#### 【0186】

##### 一般法C - H C l / ジオキサンを使用する酸感受性保護基(B o c、T H P、t - B u)除去

酸感受性保護基含有化合物を4 N H C l / ジオキサンに溶解し、混合物を室温で2時間撹拌した。溶液を減圧下濃縮し、残渣を冷エーテルで2回洗浄した。必要であれば、逆相H P L Cで精製した。

#### 【0187】

50

一般法 D - Fmoc 基の除去

Fmoc 含有化合物を 2 ~ 5 % ピペリジンの DMF 溶液に溶解した。混合物を室温で 1 時間撹拌した。溶媒を減圧下除去した。必要であれば、逆相 HPLC で精製した。

【0188】

一般法 E - 還元的アルキル化

アミンを DMF に溶解し、アルデヒド (5 当量) を添加し、続いてナトリウムシアノボロハイドライド (5 当量) を添加した。HOAc を添加して、反応混合物の pH を 4 ~ 5 に調整した。混合物を反応完了まで室温で撹拌した (1 ~ 4 時間、HPLC でモニター)。必要であれば、逆相 HPLC で精製した。

【0189】

一般法 F - 鹸化 - エステルからの Me / Et 除去

撹拌中のエステルの MeOH に、1 M LiOH 水溶液を、混合物の pH が約 13 ~ 14 になるまで添加し、反応混合物を反応完了するまで室温で撹拌した (~ 16 時間、HPLC でモニター)。クエン酸 (~ 10 % 水溶液) を添加して反応物を中和し、溶媒を減圧下除去した。粗製の生成物を所望により RP-HPLC で精製するかまたは直接次工程で利用した。

【0190】

一般法 G - ビス(p-ニトロフェニル)カーボネートでのヒドロキシル/フェノール基活性化

撹拌中のアルコール/フェノールの THF / DMF (2 / 1) 溶液に、ビス(p-ニトロフェニル)カーボネート (3 ~ 5 当量)、続いて DIEA (2 ~ 4 当量) を添加し、反応混合物を室温で出発物質の大部分が消費されるまで撹拌した。反応の進行を LC / MS によりモニターした。粗製の生成物を所望によりフラッシュカラムクロマトグラフィーまたは沈殿と洗浄により精製した。

【0191】

一般法 H - アミンと環状無水物(グルタル酸無水物またはコハク酸無水物)の反応

アミン含有化合物を DMF に溶解した。グルタル酸無水物 (3 当量) を添加し、続いて DIEA (4 当量) を添加した。反応混合物を室温で出発物質の大部分が消費されるまで撹拌した。反応の進行を LC / MS によりモニターした。粗製の生成物を RP-HPLC により精製して、純粋カルボン酸を得た。

【0192】

一般法 I - p-ニトロフェニルカーボネート(例えば Fmoc VC - PAB - PNP)でのカルバメートの形成

アミン含有化合物を DMF に溶解し、アルキル/アリール p-ニトロフェニルカーボネート (1.5 当量) を添加し、続いて IEA (2 当量) および HOBt (触媒、5 %) を添加した。反応混合物をアミンの大部分が消費されるまで室温で撹拌した。反応の進行を LC / MS によりモニターした。粗製の生成物を場合により RP-HPLC により精製して、純粋カルバメート。

【0193】

一般法 J - 酸からの活性化エステル(例えば NHS)の形成

酸を DCM に溶解し、必要であれば DMF を添加して溶解を助けた。N-ヒドロキシスクシンイミド (1.5 当量)、続いて EDC.HCl (1.5 当量) を添加した。反応混合物を酸の大部分が消費されるまで室温で 1 時間撹拌した。反応の進行を RP-HPLC でモニターした。混合物を DCM で希釈し、クエン酸 (10 % 水溶液) および塩水で連続的に洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮乾固した。粗製の生成物を所望により RP-HPLC またはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

【0194】

活性剤コンジュゲート形成のための一般的スキームコンジュゲーション方法 A . 活性化カルボン酸を介する Lys 残基上のコンジュゲーション

10

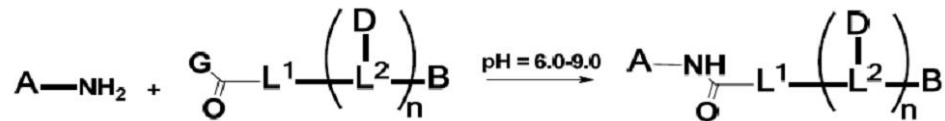
20

30

40

50

【化 7 5】

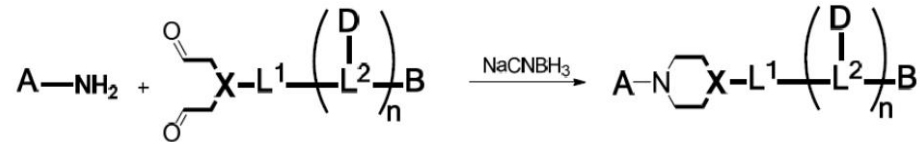


【0195】

コンジュゲーション方法 B . ジアルデヒドでの還元的アルキル化を介する L y s 残基上の  
コンジュゲーション

【化 7 6】

10

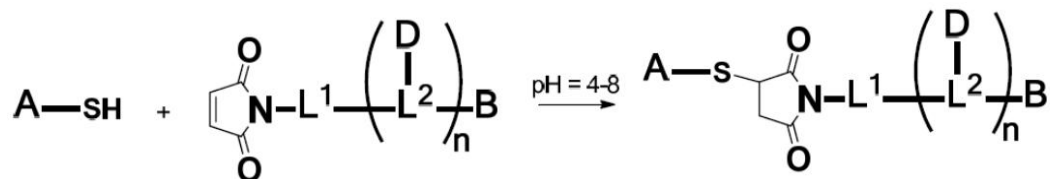


【0196】

コンジュゲーション方法 C . マレイミド化学を用いる個別の C y s 側鎖上のコンジュゲ-  
ーション

【化 7 7】

20

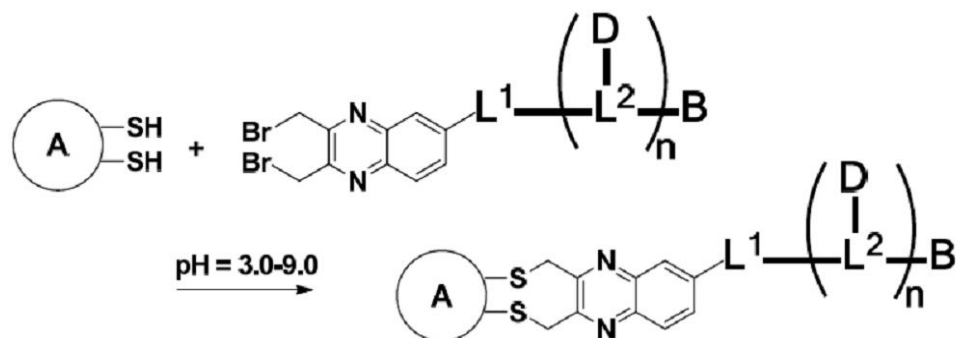


【0197】

コンジュゲーション方法 D . 環状構造形成による 2 個の C y s 側鎖上のコンジュゲ-  
ーション

【化 7 8】

30

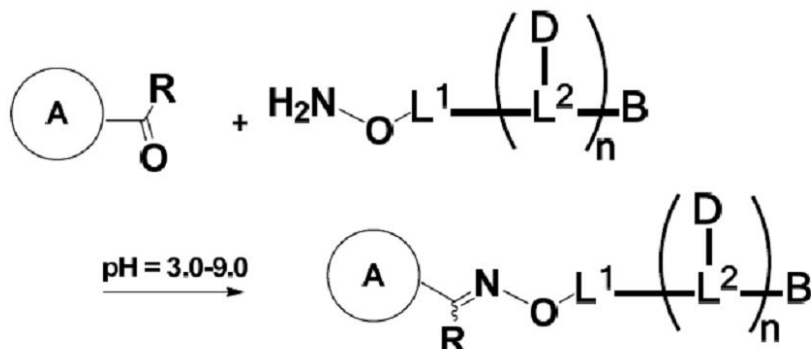


【0198】

コンジュゲーション方法 E . オキシム部分の形成によるカルボニル(ケトン/アルデヒド)  
担持生物製剤上のコンジュゲーション

【化 7 9】

40

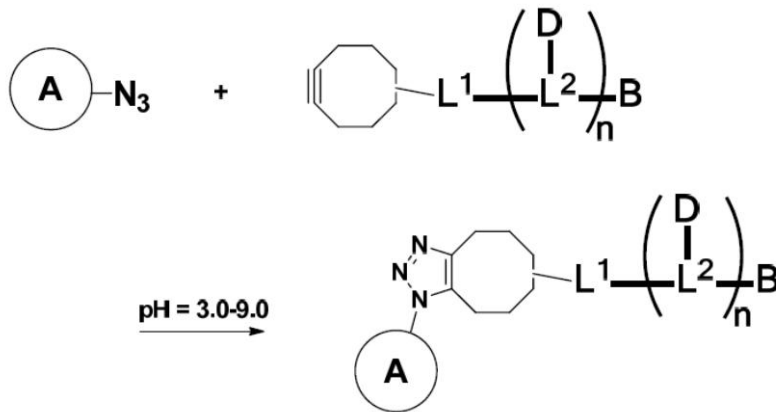


50

【 0 1 9 9 】

コンジュゲーション方法 F . 無銅クリック化学を使用するアジド担持生物製剤上のコンジュゲーション

【 化 8 0 】



10

【 0 2 0 0 】

実験の記載

工程 1 . 薬物リンカー構築物合成 ( -  $L^2$  -  $D$  )

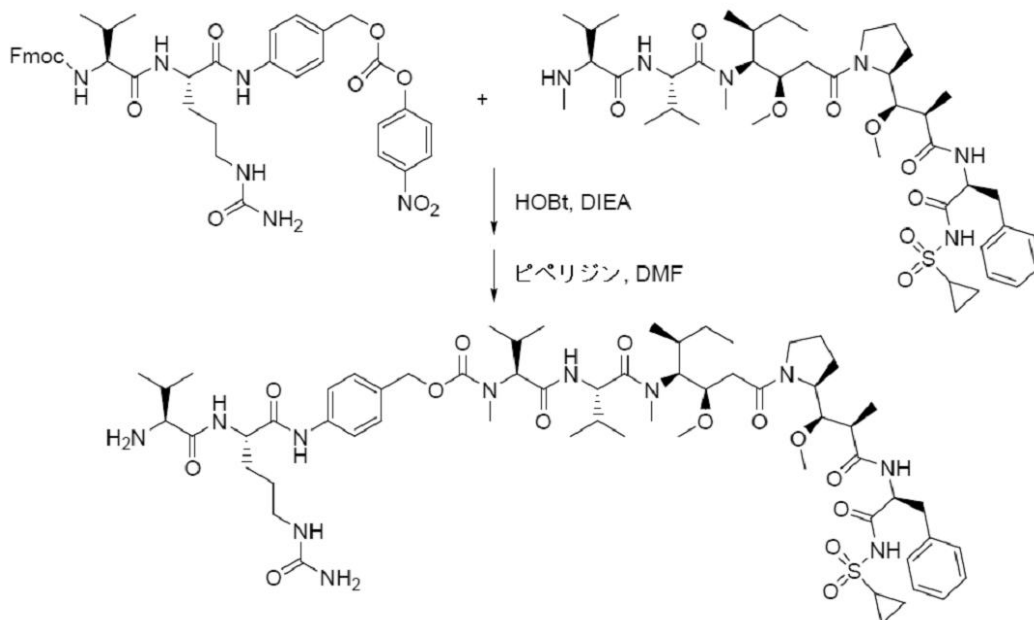
薬物リンカー構築物の合成方法を記載するが、これに限定されない。

20

方法 1 - 1 : カルバメート結合を介して結合したリンカーおよび薬物。次の一般法を用いた。

活性化およびカルバメート形成のための一般法 G および I 、 ならびに誘導体化のための保護基の除去のための一般法 C 、 D および F

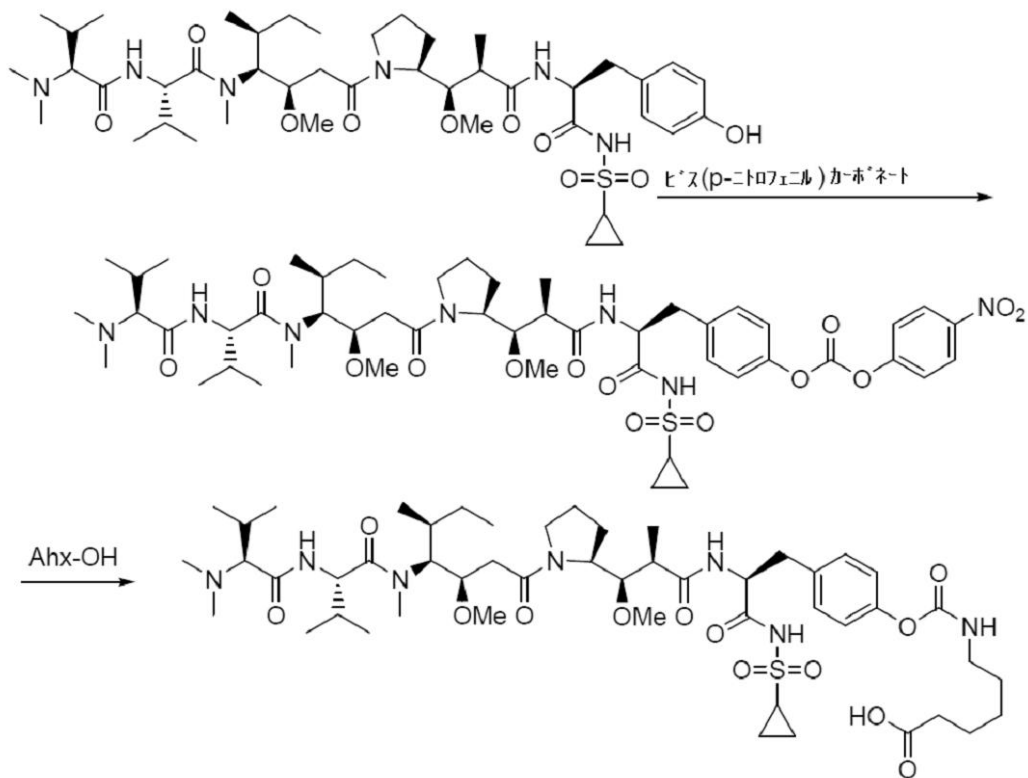
【 化 8 1 】



30

40

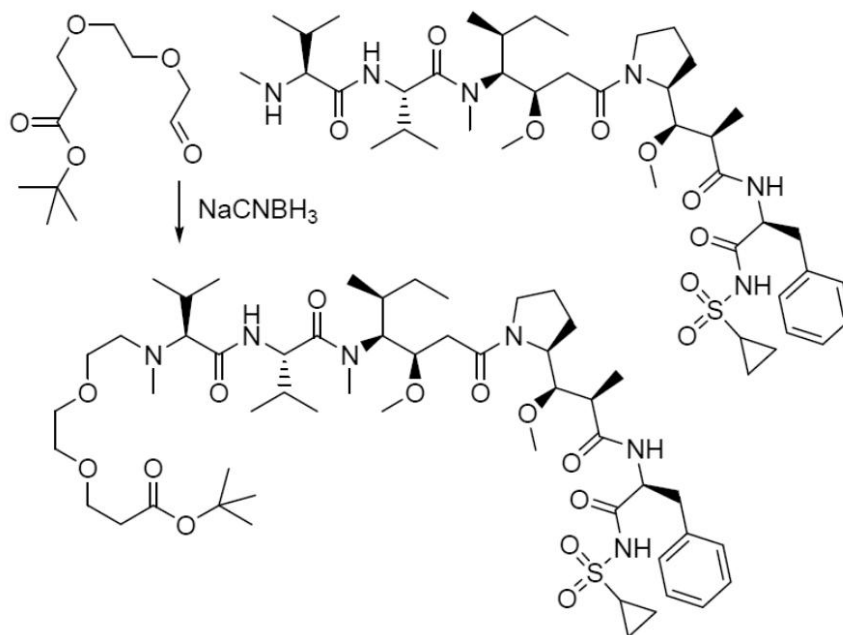
## 【化 8 2】



## 【 0 2 0 1】

方法 1 - 2 . 還元的アルキル化により結合したリンカーおよび薬物 (一般法 E)

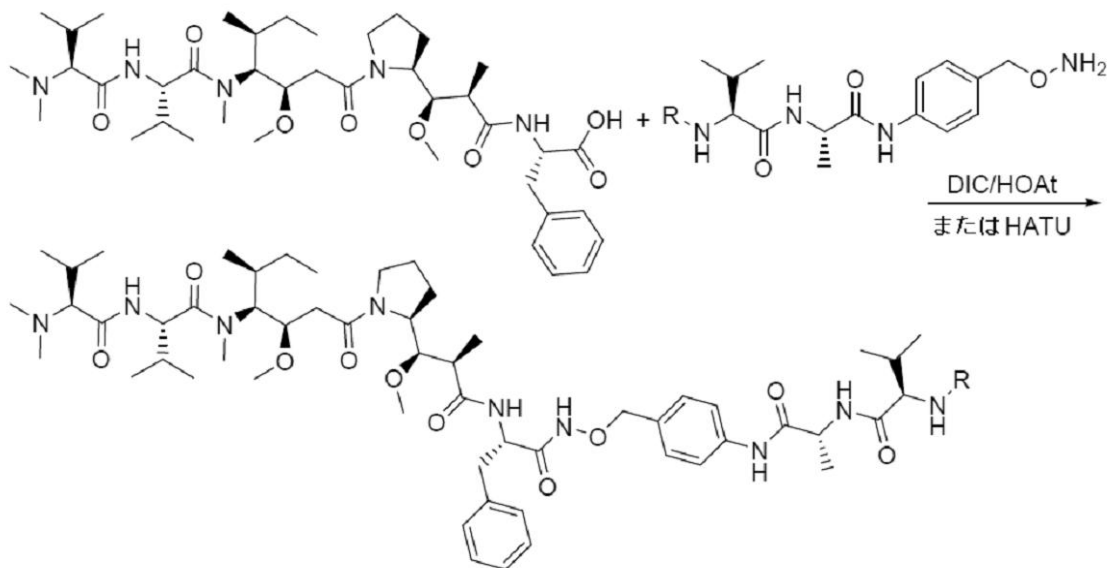
## 【化 8 3】



## 【 0 2 0 2】

方法 1 - 3 . ヒドロキサメートの形成によりアルコキシアミノリンカーに結合したカルボン酸部分含有活性分子 (一般法 A または B)、および保護基の除去

## 【化 8 4】



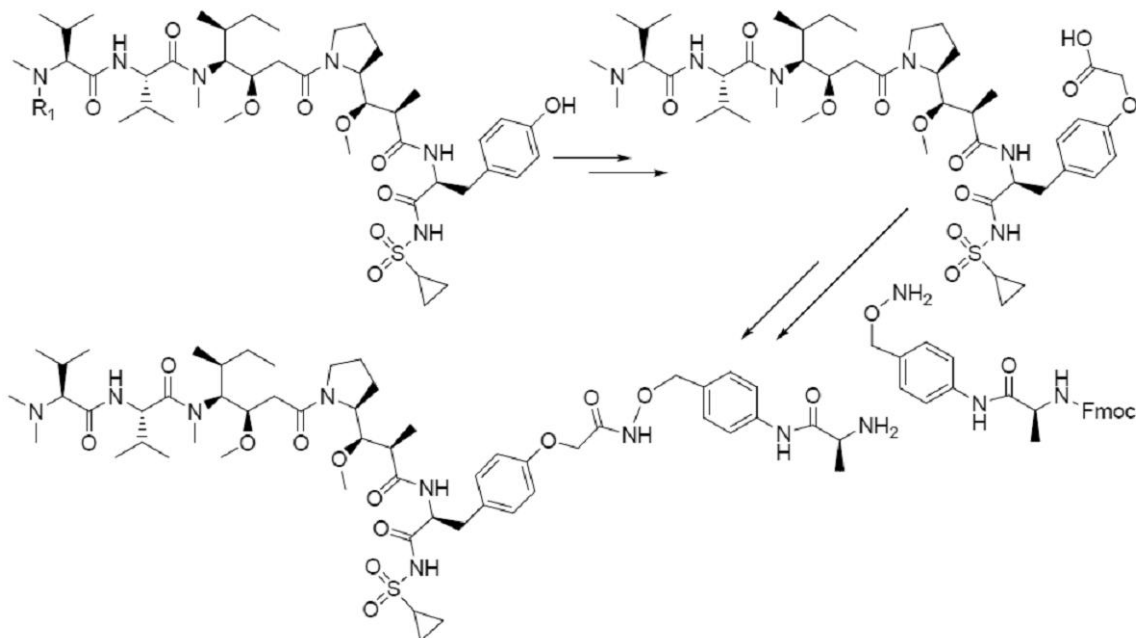
10

## 【 0 2 0 3】

ヒドロキサム酸である活性分子について、構築物が酵素開裂条件下でヒドロキサム酸を遊離するため、上記方法を使用できる。対応するカルボン酸から反応を開始する必要がある。

20

## 【化 8 5】



30

40

## 【 0 2 0 4】

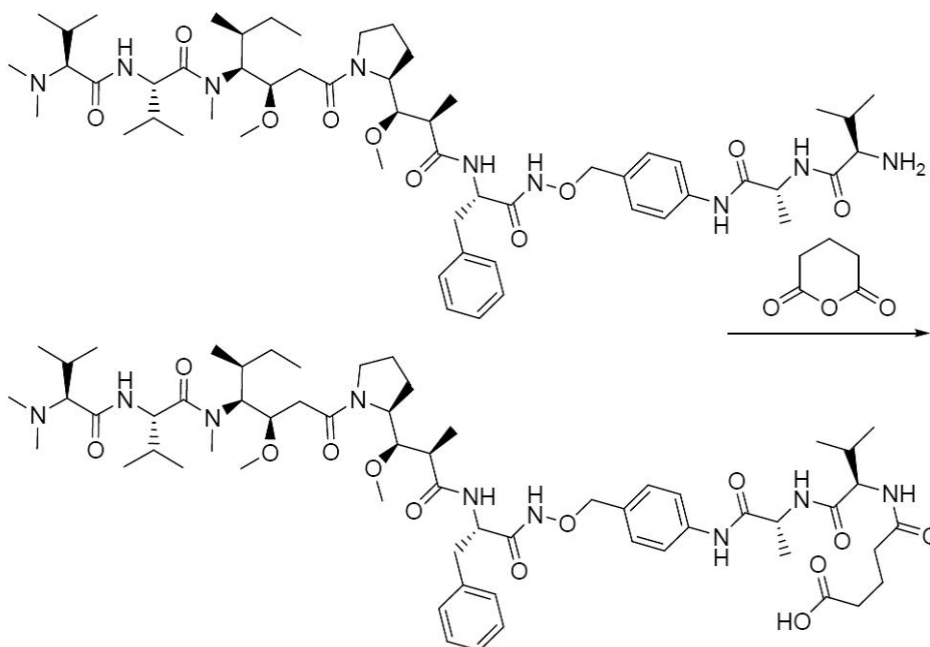
工程 2. 官能基の L 1 - ( L 2 - D ) への導入

コンジュゲーション反応に適する官能基の導入方法を記載するが、これに限定されない。

## 【 0 2 0 5】

方法 2 - 1. カルボン酸を導入するために環状無水物と反応させる遊離アミノ基担持化合物 (一般法 H)

## 【化 8 6】



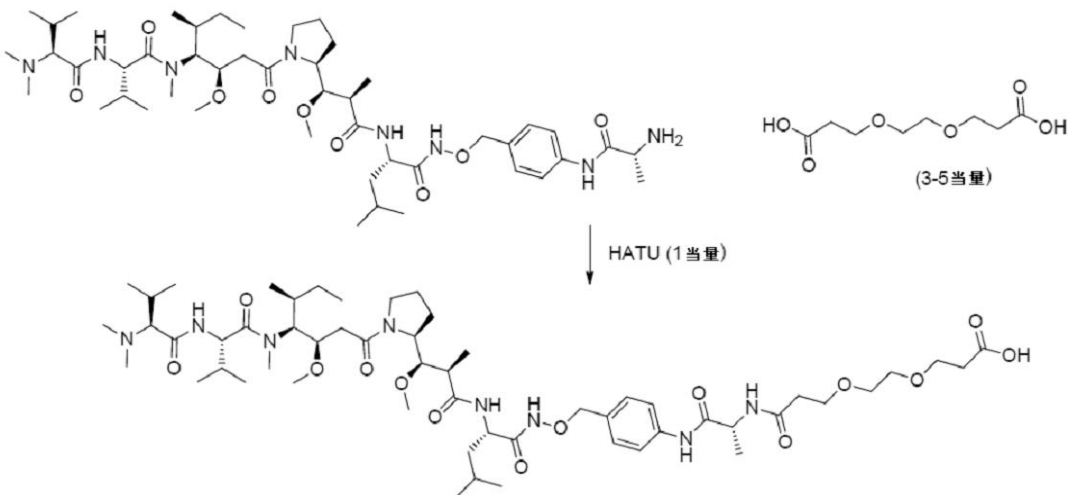
10

## 【 0 2 0 6】

方法 2 - 2. カルボン酸を導入するために二酸と反応させる遊離アミノ基担持化合物(一般法 B)

20

## 【化 8 7】

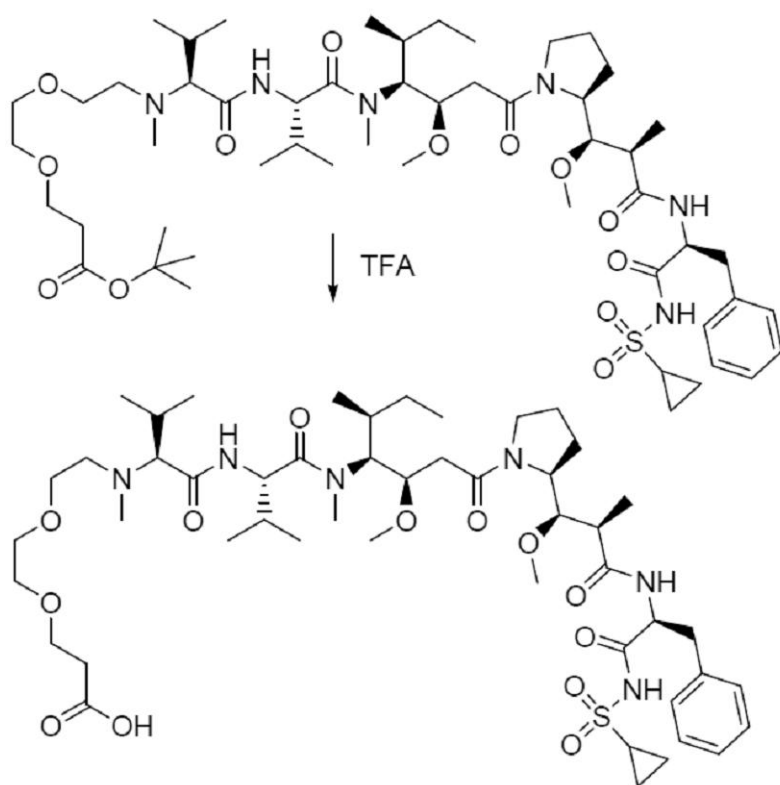


30

## 【 0 2 0 7】

方法 2 - 3. 遊離カルボン酸を復活させるカルボン酸保護基除去(一般法 C、F)

## 【化 8 8】



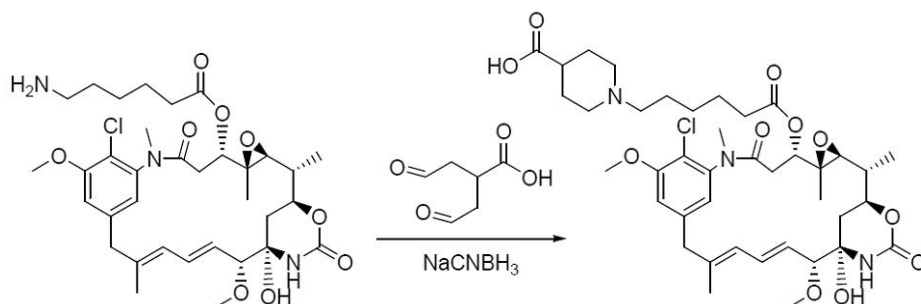
10

20

## 【 0 2 0 8】

方法 2 - 4 . カルボン酸部分担持ジアルデヒドによる 1 級アミンの還元的アルキル化(一般法 E)

## 【化 8 9】



30

## 【 0 2 0 9】

アミン(NH<sub>2</sub> - Ahx - マイタンシノール)(20mg)をアセトニトリル(2mL)に溶解し、1mLのNaOAc緩衝液(100mM、pH = 4.0)を添加した。ジアルデヒド(0.5 M 水溶液、0.2mL)、続いてNaCNBH<sub>3</sub>(10mg)を添加した。反応混合物を室温で30分攪拌し、RP-HPLCで直接精製し、凍結乾燥して所望の酸(16mg)を白色固体として得た。MS実測値：790.5(M + H)<sup>+</sup>

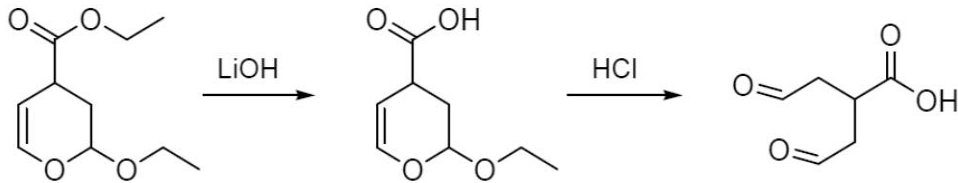
40

## 【 0 2 1 0】

ジアルデヒドカルボン酸を次のスキームに従い、合成した。



## 【化 9 0】



## 【 0 2 1 1】

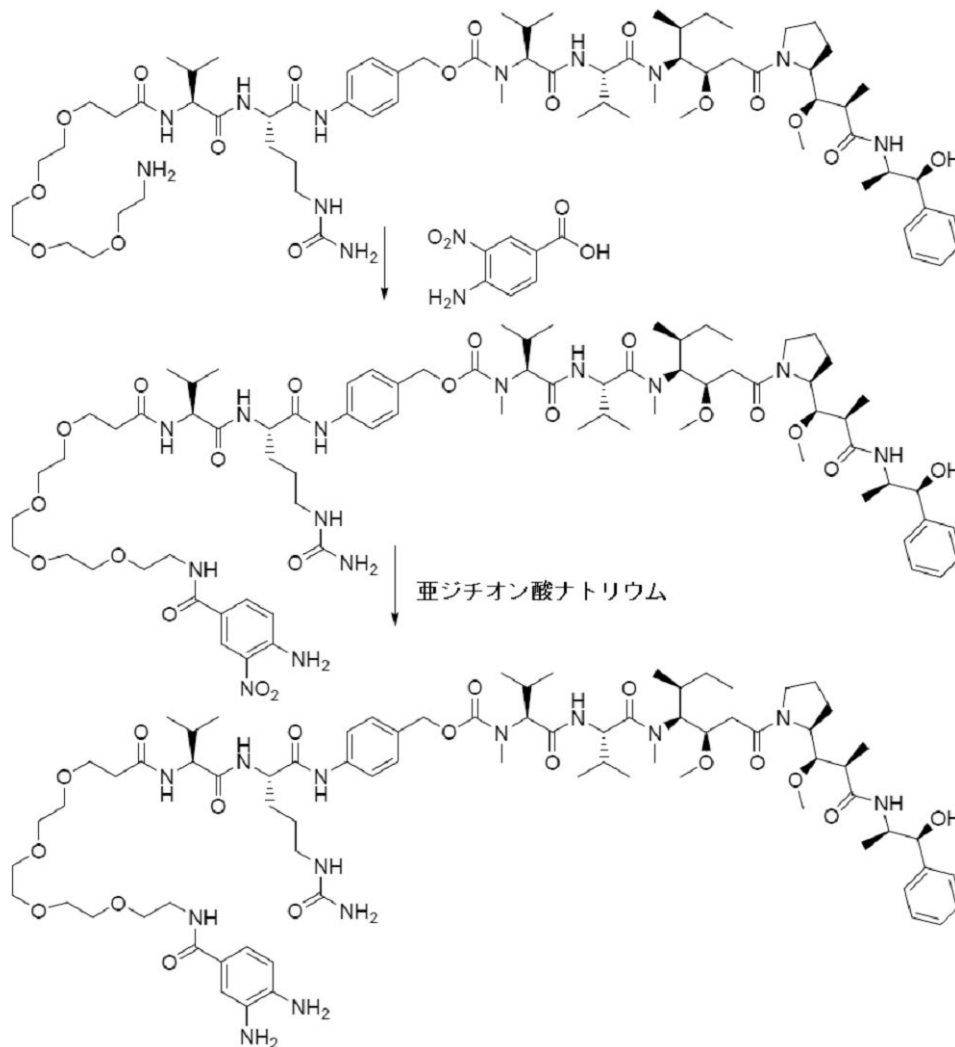
エステル、2H-ピラン-4-カルボン酸、2-エトキシル-3,4-ジヒドロ-エチルエステルを文献法(Chem Communications, (1) 25-26, 1998)に従い合成し、一般法Fを使用して鹸化し、続いて1N HCl水溶液で室温で1時間処理した。ジアルデヒド水溶液を、さらに精製することなく直接次工程で使用した。

10

## 【 0 2 1 2】

方法2-5. o-フェニレンジアミン部分の導入

## 【化 9 1】



20

30

40

3-ニトロ-4-アミノ安息香酸を、標準的アミド化反応(一般法B)を使用して導入した。ニトロ基を、亜ジチオン酸ナトリウム(3当量)のアセトニトリル/水溶液を使用して還元して、所望のo-フェニレンジアミンを得た。MS実測値: 1504.8 (M+H)<sup>+</sup>

## 【 0 2 1 3】

工程3. コンジュゲーション前の最終官能基導入

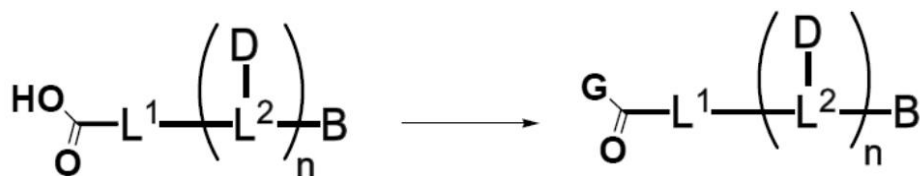
コンジュゲーション反応前の最終活性基の導入方法を記載するが、これに限定されない

## 【 0 2 1 4】

50

## 方法 3 - 1. カルボン酸のその対応する活性形態への活性化

【化 9 2】



G は、- F、- Cl、- Br、- I、- N<sub>3</sub>、- OR (R = アルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール)、SR (R = アルキル、アリールヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール)、- ON(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup> (R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> は各々独立して - (C = O) - R からなる群から選択され、R = H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリールであるかまたは R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は一体となって環状構造を形成するかまたは R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = (C - R)、RC(=O)O - および RSO<sub>2</sub> - O - (R = アルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリールである) から選択される脱離基である。

10

【0215】

カルボン酸を、その活性形態を形成する多様な方法を使用して活性化できる。例えば、カルボン酸を、次の方法を使用して活性化できる：A) Tetrahedron 61 (2005) 10827-10852；B) Beckwith, A. L. J. In The Chemistry of Amides; Zabicky, J., Ed.; Synthesis of Amides; Interscience: London, 1970; pp 105-109；C) Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups; Pearson, A. J., Roush, W. R., Eds.; Wiley: New York, 1999; pp 370-373；D) Lloyd-Williams, P., Albericio, F., and Giralt, E. (1997). Chemical approaches to the synthesis of peptide and proteins (Series ed. C. W. Rees). CRC Press, New York；E) Peptide chemistry: A practical textbook: By M Bodansky. Springer-Verlag, Heidelberg. 1988；および F) The practice of peptide synthesis, 2nd ed., by M. Bodansky and A. Bodansky, Springer-Verlag, New York (この各々を、引用によりその全体を本明細書に包含させる)。

20

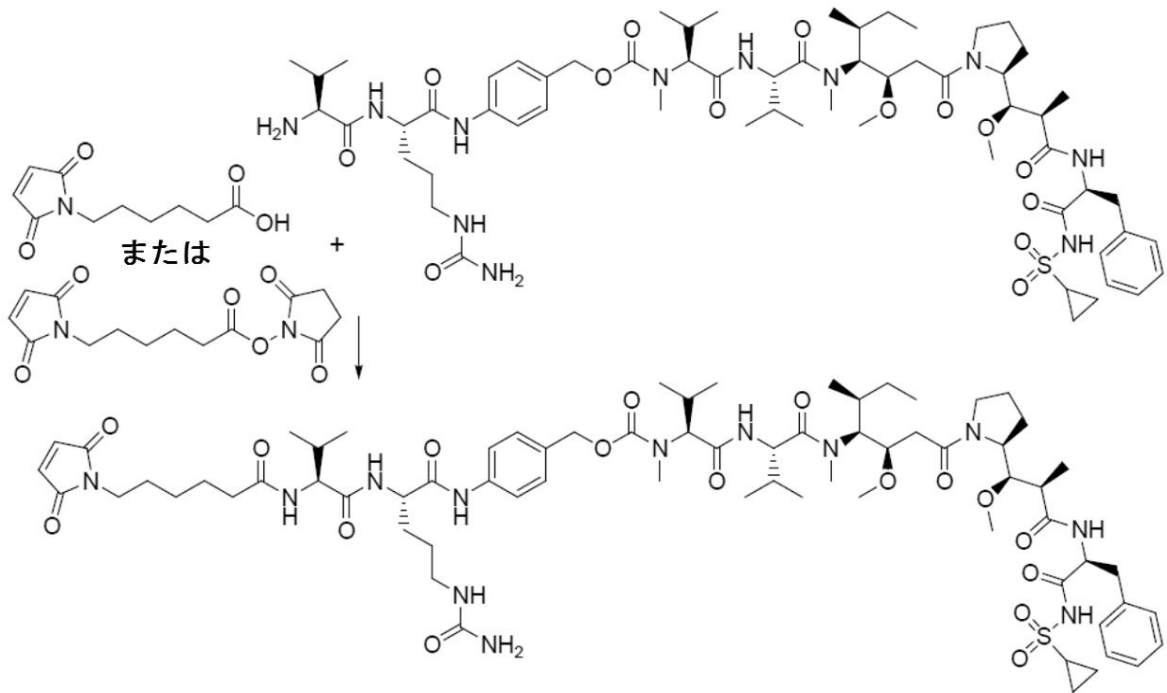
【0216】

## 方法 3 - 2. マレイミド部分の導入

a. アミド化経由(一般法 A または B によるか、マレイミド部分を有する活性化エステルから)

30

## 【化 9 3】



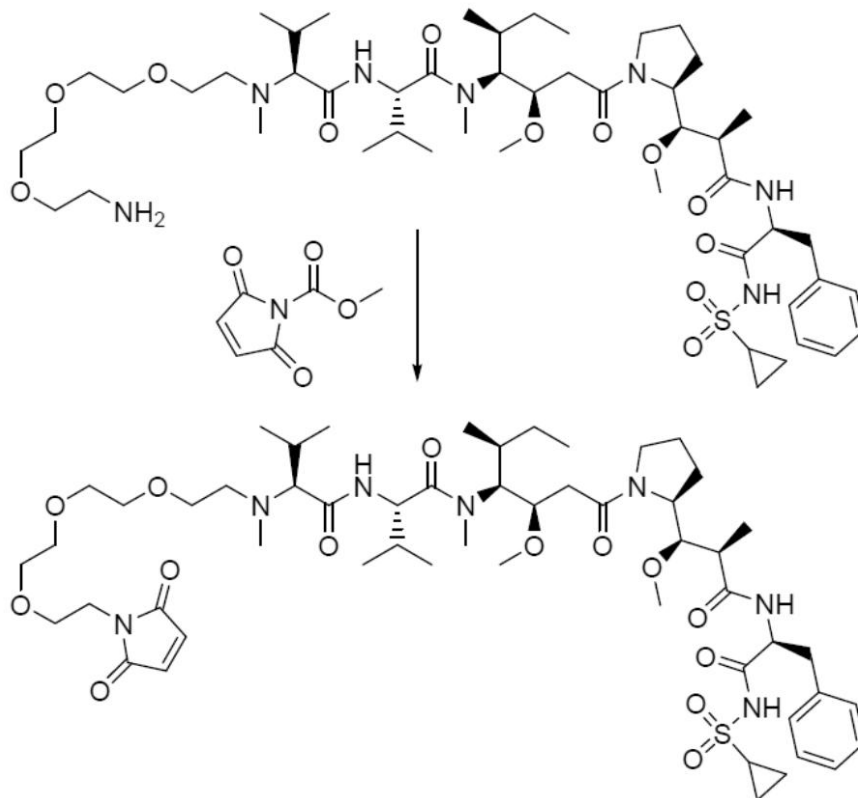
10

20

## 【 0 2 1 7 】

b. N - メトキシ - カルボニルマレイミドを使用して既存のアミノ基をマレイミドへ直接変換

## 【化 9 4】



30

40

## 【 0 2 1 8 】

アミン(0.1 mmol)をアセトニトリル/水(6/4、v/v、3 mL)に溶解した。混合物を氷 - 水浴で冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(0.5 mL)、続いて N - メトキシカルボニルマレイミド(0.12 mmol)で処理した。混合物を室温で1時間攪拌した。pHをクエン

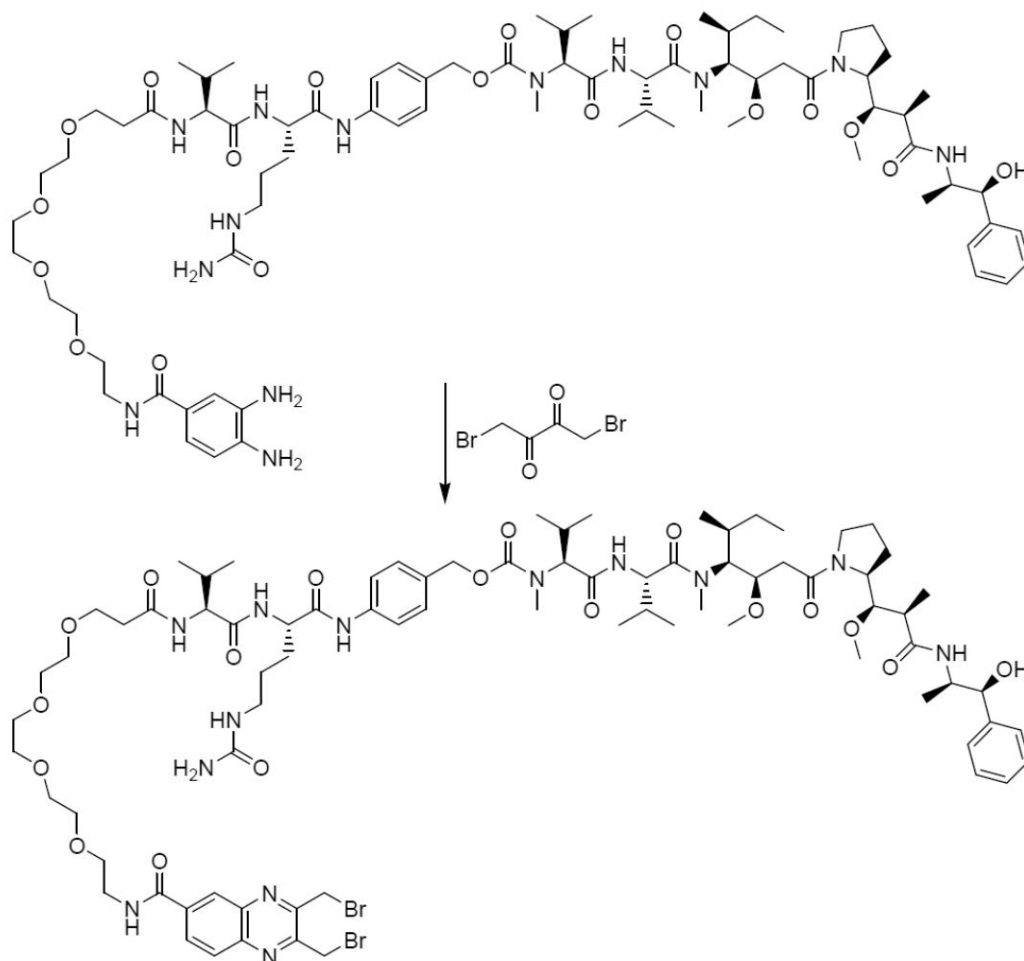
50

酸で 6 ～ 7 に調節し、溶液を濃縮した。残渣を R P - H P L C により精製し、凍結乾燥して所望のマレイミドを白色粉末として得た ( 5 8 % )。M S 実測値： 1 0 9 1 . 2 ( M + H )<sup>+</sup>

【 0 2 1 9 】

方法 3 - 3 . ジブロモメチルキノキサリンの形成

【 化 9 5 】



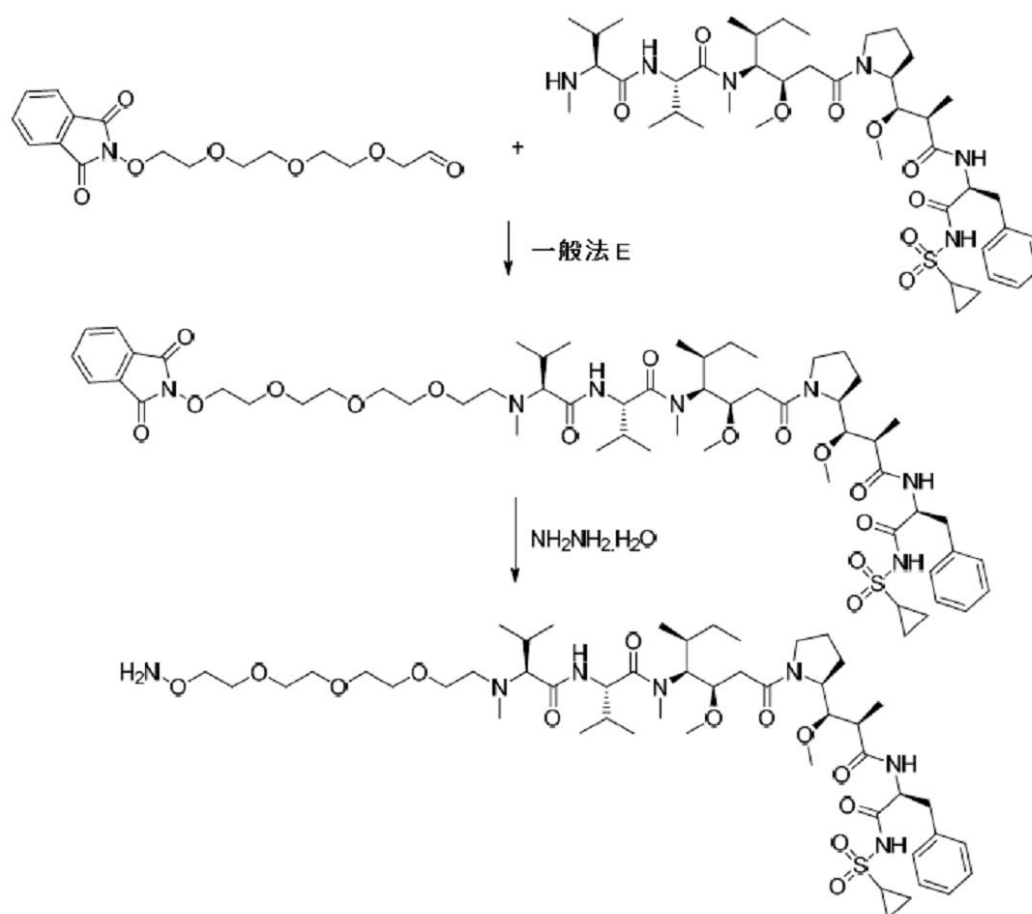
【 0 2 2 0 】

o - フェニレンジアミノ化合物 ( 1 2 mg ) をアセトニトリル / 水に溶解した。ジブロモメチルジケトン ( 1 0 mg ) を添加した。混合物を室温で 1 0 分攪拌し、R P - H P L C で直接精製し、凍結乾燥して所望のキノキサリンを白色粉末 ( 1 2 mg ) として得た。M S 実測値： 1 7 1 3 . 0 ( M + H )<sup>+</sup>

【 0 2 2 1 】

方法 3 - 4 . ヒドロキシルアミン部分の取り込み

【化 9 6】



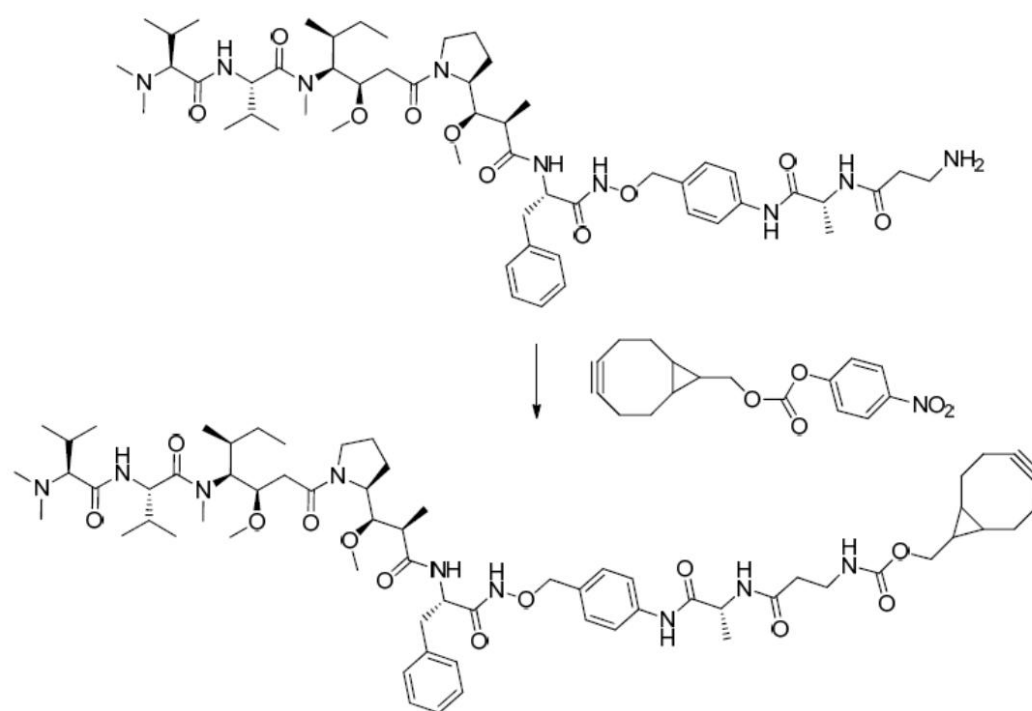
10

20

【 0 2 2 2】

方法 3 - 5 . シクロオクチン部分の導入

【化 9 7】



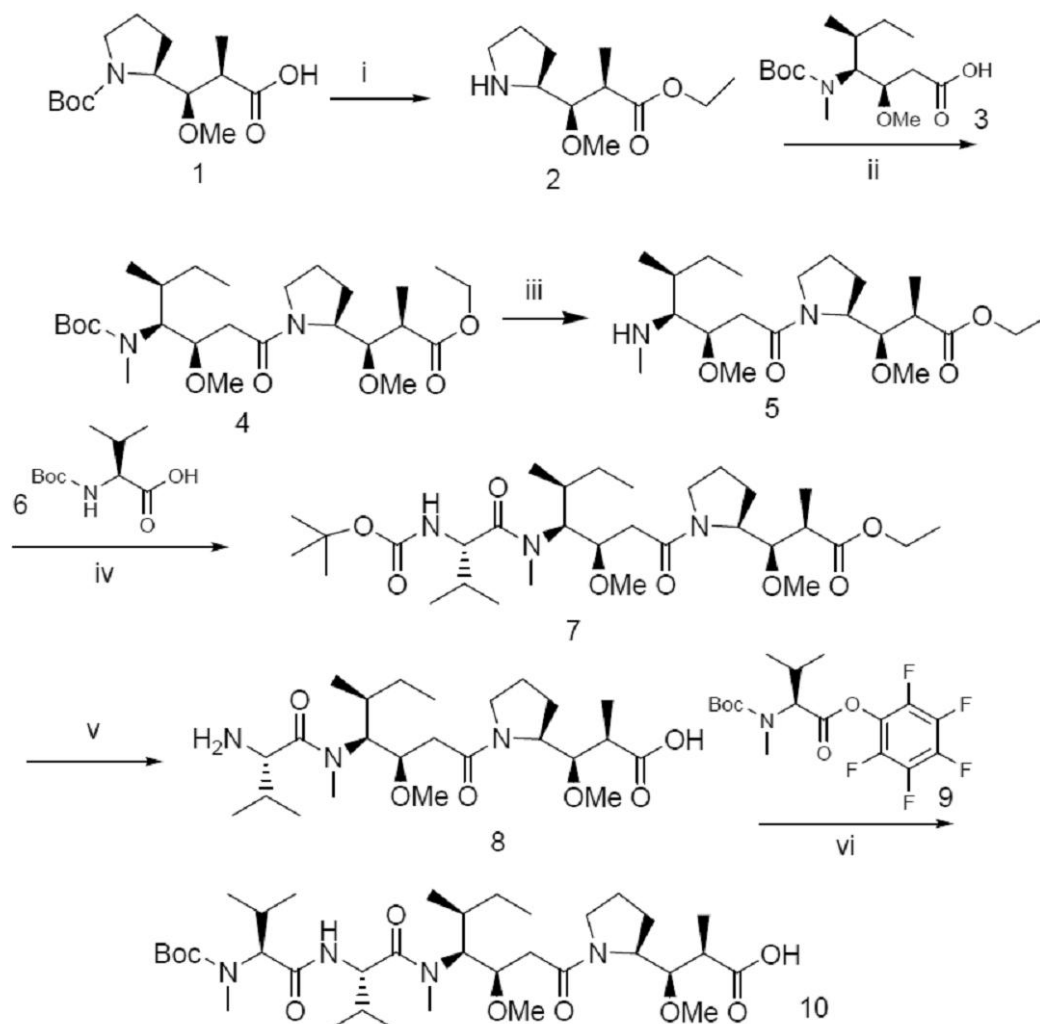
40

【 0 2 2 3】

50

## 実施例 I. 化合物 10 の合成

## 【化 9 8】



スキーム I. 試薬および条件：i.  $\text{SOCl}_2$ 、 $\text{EtOH}$ ；ii.  $\text{DEPC}$ 、 $\text{TFA}$ 、 $\text{DCM}$ ；iii.  $\text{TFA}$ 、 $\text{DCM}$ ；iv.  $\text{BrOP}$ 、 $\text{DCM}$ 、 $\text{DIEA}$ ；v.  $\text{TFA}$ 、 $\text{DCM}$ ；vi.  $\text{DIEA}$ 、 $\text{DCM}$ 、 $\text{HOBt}$

## 【0224】

化合物 1 (23.4 g、81.53 mmol) の乾燥  $\text{EtOH}$  (200 mL) 溶液に、 $\text{SOCl}_2$  (100 mL) を 0 で添加した。混合物を一夜攪拌し、溶媒を減圧下の蒸発により除去した。残渣をさらに精製せずに直ぐに次工程で使用した。化合物 2 (81.53 mmol)、化合物 3 (50 g、163.1 mmol) の乾燥  $\text{DMF}$  (150 mL) 溶液に、 $\text{DEPC}$  (15.9 g、97.8 mmol)、 $\text{TEA}$  (41 g、0.408 mol) を 0 で添加した。混合物を 2 時間、0 で攪拌した。混合物を一夜、室温で攪拌した。溶媒を減圧下の蒸発により除去した。残渣を酢酸エチル-トルエン (2 : 1、900 mL) で希釈し、1 M  $\text{KHSO}_4$ 、水、飽和  $\text{NaHCO}_3$  および塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、残渣を得て、これをカラム (ヘキサン：酢酸エチル： $\text{DCM}$  = 5 : 1 : 1) で精製して、38 g の化合物 4 を得た。

## 【0225】

$\text{Boc-Val-OH}$  (30.6 g、0.142 mol)、化合物 5 (25 g の化合物 4 から) の  $\text{DCM}$  (400 mL) 溶液に、 $\text{BrOP}$  (28 g、70.87 mmol)、 $\text{DIEA}$  (30 g、0.236 mol) を 0 で添加した。混合物を遮光し、0.5 時間、0 で攪拌した。混合物を 48 時間、室温で攪拌した。溶媒を減圧下の蒸発により除去した。残渣を酢酸エチル-トルエン (3 : 1、900 mL) で希釈し、1 M  $\text{KHSO}_4$ 、水、飽和  $\text{NaHCO}_3$  および塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、残渣を得て、これをシリカゲルカラム (ヘキサン：酢酸エチル： $\text{DCM}$  = 3 : 1 : 1) で精製して、22 g の化合物 7 を得た。

## 【 0 2 2 6 】

化合物 7 ( 4 0 g、 6 6 . 7 mmol ) の T H F ( 6 0 0 mL ) 溶液に、 L i O H ( 1 4 g、 0 . 3 3 mol ) の水 ( 3 0 0 mL ) 中の混合物を 1 0 未満で添加した。混合物を 5 日、 2 5 で撹拌した。 T H F を蒸発により除去した。水層を E t <sub>2</sub> O ( 2 0 0 mL × 3 ) で洗浄した。水層を 0 で 1 N H C l で p H 2 まで酸性化し、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水および塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮し、残渣を P r e p - H P L C で精製して、 1 4 g の化合物 8 を得た。

## 【 0 2 2 7 】

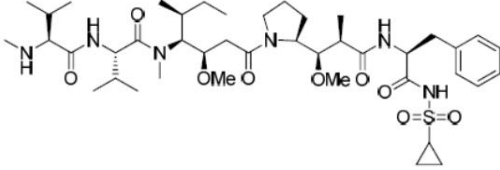
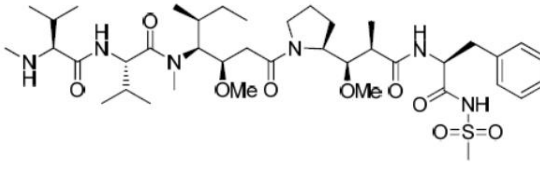
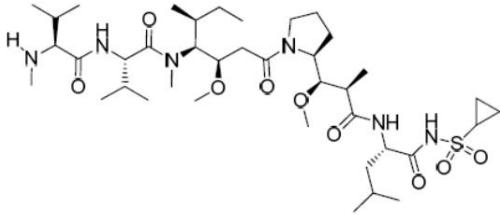
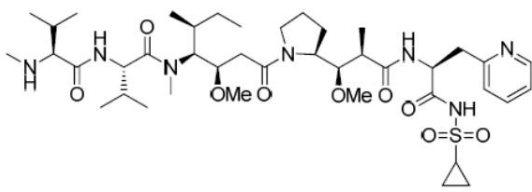
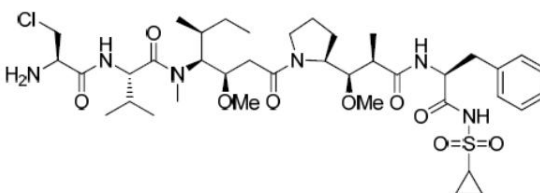
化合物 8 ( 3 g ) の D C M ( 1 0 0 mL ) 溶液に、化合物 9 ( 3 g、一般法 J に従い、 B o c - N - M e - V a l - O H から E D C およびペンタフルオロフェノールを使用して製造) を添加した。 D I E A ( 2 . 6 mL ) を添加し、続いて H O B t ( 触媒 1 0 0 mg ) を添加し、反応混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。溶媒を減圧下除去し、残渣をシリカゲルカラムで精製して、化合物 1 0 を、白色粉末 ( 3 . 1 g ) として得た。 C <sub>35</sub> H <sub>64</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub> の M S m / z 計算値 6 8 4 . 5、実測値 7 0 7 . 6 ( [ M + N a ] <sup>+</sup> )

10

## 【 0 2 2 8 】

実施例 II. 細胞毒性化合物 - スルホンアミド誘導体の製造

【表 7】

| ID | 細胞毒性化合物(D)  | -L1-(L2-D)<br>合成方法   | コンジューグ<br>ーション法     | MS 実測値<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|----|---|--|---------------------|------------------------------|
| 13 |    | 1-1, 1-2,<br>2-1, 2-2,<br>2-3, 2-4,<br>2-5, 3-1,<br>3-2, 3-3,<br>3-4 | A, B, C,<br>D, E, F | 835.6                        |
| 14 |    | 1-1, 1-2,<br>2-1, 2-2,<br>2-3, 2-4,<br>2-5, 3-1,<br>3-2, 3-3,<br>3-4 | A, B, C,<br>D, E, F | 809.6                        |
| 16 |   | 1-1, 1-2,<br>2-1, 2-2,<br>2-3, 2-4,<br>2-5, 3-1,<br>3-2, 3-3,<br>3-4 | A, B, C,<br>D, E, F | 801.7                        |
| 18 |  | 1-1, 1-2,<br>2-1, 2-2,<br>2-3, 2-4,<br>2-5, 3-1,<br>3-2, 3-3,<br>3-4 | A, B, C,<br>D, E, F | 836.6                        |
| 30 |  | 1-1, 1-2,<br>2-1, 2-2,<br>2-3, 2-4,<br>2-5, 3-1,<br>3-2, 3-3,<br>3-4 | A, B, C,<br>D, E, F | 827.5                        |

10

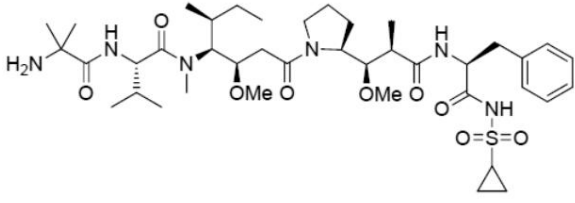
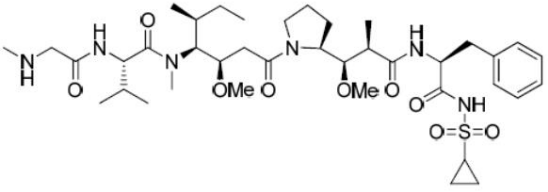
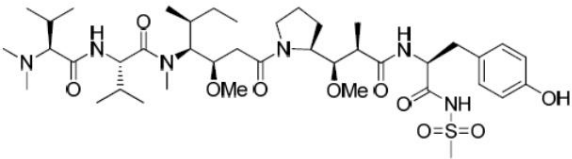
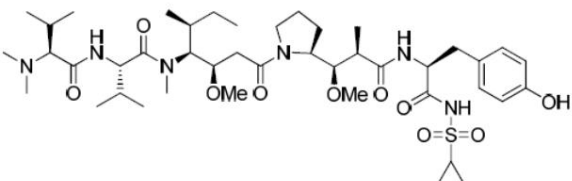
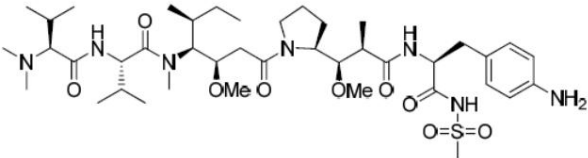
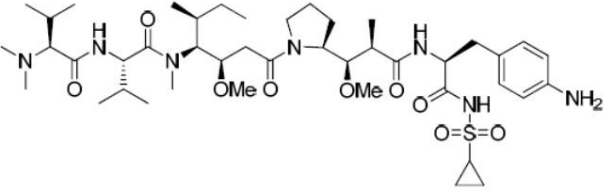
20

30

40



【表 8】

|     |   |  |                                      |                     |       |
|-----|---|--|--------------------------------------|---------------------|-------|
| 31  |    | 1-1,<br>2-1,<br>2-3,<br>2-5,<br>3-2,<br>3-4      | 1-2,<br>2-2,<br>2-4,<br>3-1,<br>3-3, | A, B, C,<br>D, E, F | 807.8 |
| 32  |    | 1-1,<br>2-1,<br>2-3,<br>2-5,<br>3-2,<br>3-4      | 1-2,<br>2-2,<br>2-4,<br>3-1,<br>3-3, | A, B, C,<br>D, E, F | 793.4 |
| 35  |    | 1-1,<br>1-3,<br>2-2,<br>2-4,<br>3-1,<br>3-3, 3-4 | 1-2,<br>2-1,<br>2-3,<br>2-5,<br>3-2, | A, B, C,<br>D, E, F | 839.6 |
| 37  |  | 1-1,<br>1-3,<br>2-2,<br>2-4,<br>3-1,<br>3-3, 3-4 | 1-2,<br>2-1,<br>2-3,<br>2-5,<br>3-2, | A, B, C,<br>D, E, F | 865.7 |
| 121 |  | 1-1,<br>2-1,<br>2-3,<br>2-5,<br>3-2,<br>3-4      | 1-2,<br>2-2,<br>2-4,<br>3-1,<br>3-3, | A, B, C,<br>D, E, F | 838.3 |
| 122 |  | 1-1,<br>2-1,<br>2-3,<br>2-5,<br>3-2,<br>3-4      | 1-2,<br>2-2,<br>2-4,<br>3-1,<br>3-3, | A, B, C,<br>D, E, F | 864.5 |

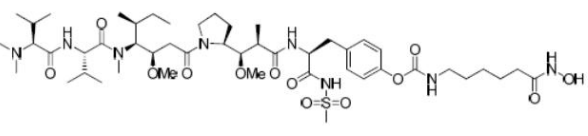
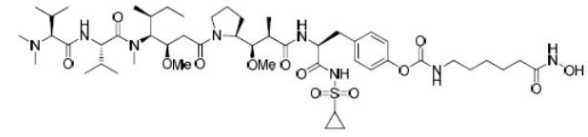
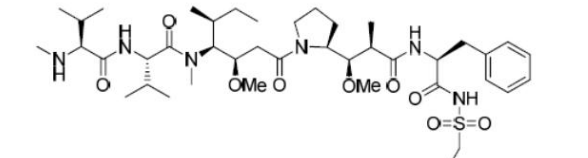
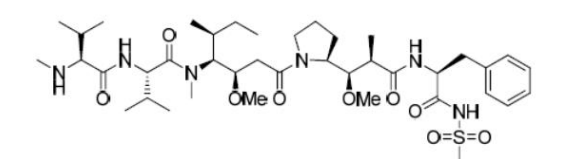
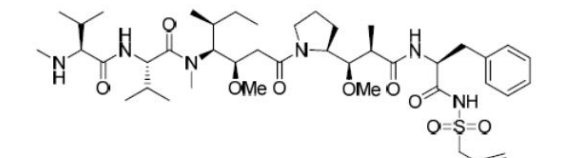
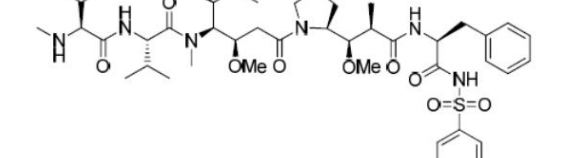
10

20

30

40

【表 9】

|     |   |  |                     |        |
|-----|---|--|---------------------|--------|
| 44  |    | 1-3, 2-1,<br>2-2, 2-3,<br>2-4, 3-1,<br>3-2, 3-4                      | A, B, C,<br>D, E, F | 1011.8 |
| 45  |    | 1-3, 2-1,<br>2-2, 2-3,<br>2-4, 3-1,<br>3-2, 3-4                      | A, B, C,<br>D, E, F | 1037.5 |
| 123 |    | 1-1, 1-2,<br>2-1, 2-2,<br>2-3, 2-4,<br>2-5, 3-1,<br>3-2, 3-3,<br>3-4 | A, B, C,<br>D, E, F | 823.2  |
| 124 |   | 1-1, 1-2,<br>2-1, 2-2,<br>2-3, 2-4,<br>2-5, 3-1,<br>3-2, 3-3,<br>3-4 | A, B, C,<br>D, E, F | 837.5  |
| 125 |  | 1-1, 1-2,<br>2-1, 2-2,<br>2-3, 2-4,<br>2-5, 3-1,<br>3-2, 3-3,<br>3-4 | A, B, C,<br>D, E, F | 835.7  |
| 126 |  | 1-1, 1-2,<br>2-1, 2-2,<br>2-3, 2-4,<br>2-5, 3-1,<br>3-2, 3-3,<br>3-4 | A, B, C,<br>D, E, F | 871.7  |

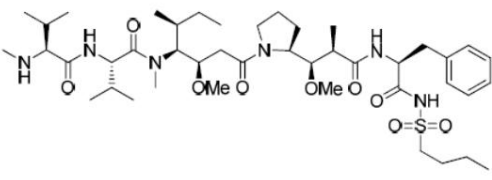
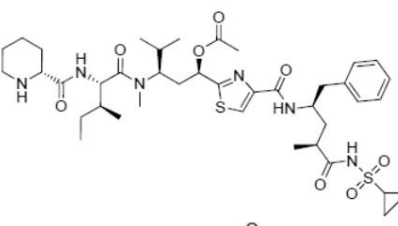
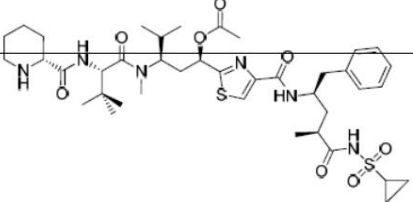
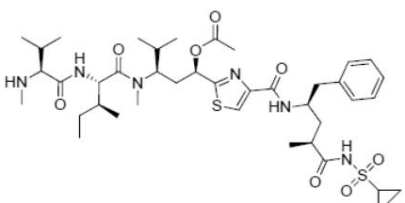
10

20

30

40

【表 10】

|     |   |   |                                      |                     |       |
|-----|---|---|--------------------------------------|---------------------|-------|
| 127 |    | 1-1,<br>2-1,<br>2-3,<br>2-5,<br>3-2,<br>3-4 | 1-2,<br>2-2,<br>2-4,<br>3-1,<br>3-3, | A, B, C,<br>D, E, F | 851.3 |
| 128 |    | 1-1,<br>2-1,<br>2-3,<br>2-5,<br>3-2,<br>3-4 | 1-2,<br>2-2,<br>2-4,<br>3-1,<br>3-3, | A, B, C,<br>D, E, F | 817.5 |
| 129 |    | 1-1,<br>2-1,<br>2-3,<br>2-5,<br>3-2,<br>3-4 | 1-2,<br>2-2,<br>2-4,<br>3-1,<br>3-3, | A, B, C,<br>D, E, F | 817.1 |
| 130 |  | 1-1,<br>2-1,<br>2-3,<br>2-5,<br>3-2,<br>3-4 | 1-2,<br>2-2,<br>2-4,<br>3-1,<br>3-3, | A, B, C,<br>D, E, F | 818.4 |

10

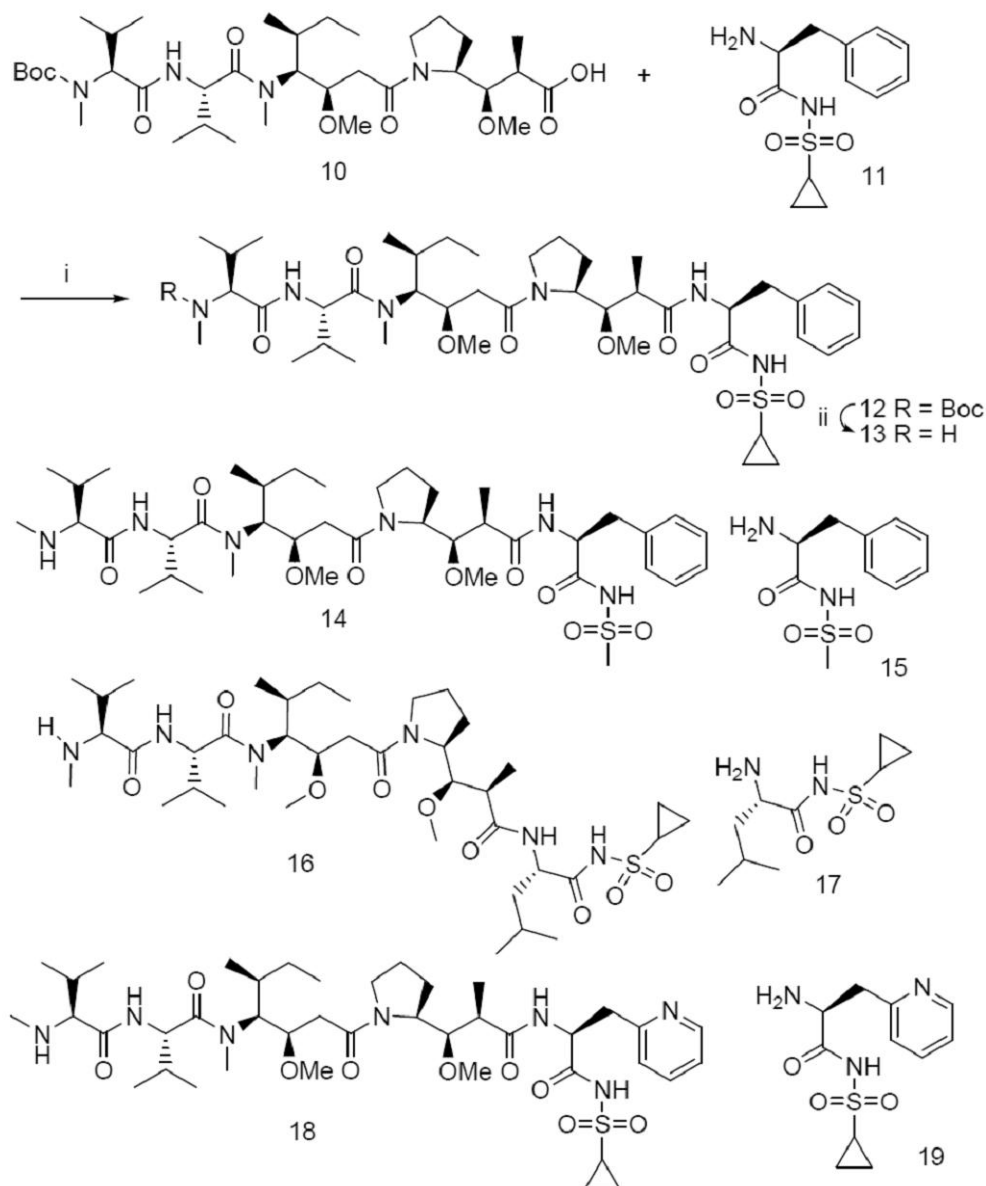
20

30

## 【0230】

実施例IIa. 化合物13、14、16、18の合成

## 【化 9 9】



10

20

30

スキームIIa. 試薬および条件: i. DIC / HOAt、DMF、rt、16時間; ii. HCl / ジオキサン

## 【0231】

アミノ酸スルホンアミド誘導体 11、15、17、19を、Boc保護アミノ酸およびシクロプロピル/メチルスルホンアミドを使用して先に報告された方法に従い合成し(ARKIVOC 2004 (xii) 14-22)、Boc除去した(一般法C)

## 【0232】

実施例IIa-1. 化合物13の合成

40

化合物13を、次のとおり上記一般法を使用して合成した: Boc-N-Me-Val-Val-Dil-Dap-OH(化合物10)とアミン11の間のDIC/HOAt仲介アミド結合形成(一般法B)、続いてBoc除去(一般法C)。最終化合物を逆相HPLCで精製し、凍結乾燥して、化合物13を白色粉末として得た。C<sub>42</sub>H<sub>70</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>SのMS m/z計算値834.5、実測値835.6([M+H]<sup>+</sup>)

## 【0233】

実施例IIa-2. 化合物14の合成

化合物14を、次のとおり上記一般法を使用して合成した: Boc-N-Me-Val-Val-Dil-Dap-OH(化合物10)とアミン15の間のDIC/HOAt仲介アミド結合形成(一般法B)、続いてBoc除去(一般法C)。最終化合物を逆相HPLCで

50

精製し、凍結乾燥して、化合物 14 を白色粉末として得た。C<sub>40</sub>H<sub>68</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S の MS m/z 計算値 808.5、実測値 809.6 ([M+H]<sup>+</sup>)

【0234】

実施例 IIa - 3. 化合物 16 の合成

化合物 16 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：Boc-N-Me-Val-Val-Dil-Dap-OH (化合物 10) とアミン 17 の DIC/HOAt 仲介アミド結合形成 (一般法 B)、続いて Boc 除去 (一般法 C)。最終化合物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、化合物 16 を白色粉末として得た。C<sub>39</sub>H<sub>72</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S の MS m/z 計算値 800.5、実測値 801.7 ([M+H]<sup>+</sup>)

【0235】

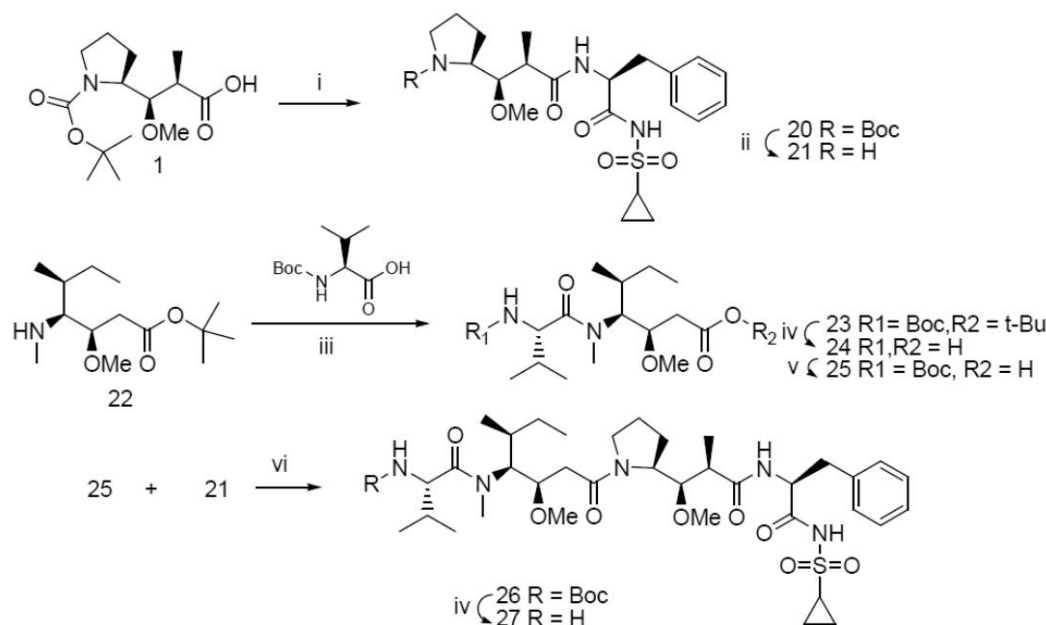
実施例 IIa - 4. 化合物 18 の合成

化合物 18 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：Boc-N-Me-Val-Val-Dil-Dap-OH (化合物 10) とアミン 19 の間の DIC/HOAt 仲介アミド結合形成 (一般法 B)、続いて Boc 除去 (一般法 C)。最終化合物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、化合物 18 を白色粉末として得た。C<sub>41</sub>H<sub>69</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>S の MS m/z 計算値 835.5、実測値 836.6 ([M+H]<sup>+</sup>)

【0236】

実施例 IIb. 化合物 27 の合成

【化 100】



スキーム IIb. 試薬および条件：i. 化合物 11、EDC、HOBT、DMF；ii. HCl、iPrOH；iii. PyBrOP、DIEA、DCM；iv. TFA、DCM；v. Boc<sub>2</sub>O、NaHCO<sub>3</sub>、ジオキサン、水；vi. HATU、DIEA、DMF

【0237】

攪拌中の化合物 1 (2.9 g、10 mmol) および化合物 11 (HCl 塩、3 g) の無水 DMF (100 mL) 溶液に、HOBT (1.54 g) および EDC·HCl (2 g) を添加した。DIEA (20 mmol) を添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下除去し、残渣を酢酸エチル (500 mL) に溶解し、クエン酸 (10% 水溶液、200 mL)、NaHCO<sub>3</sub> (飽和水溶液、200 mL) および塩水で連続的に乾燥させた。有機層を乾燥させ、蒸発乾固して、化合物 20 をシロップ状物として得て、これを 6N HCl の iPr-OH 溶液 (100 mL) で 1 時間処理し、濃縮して、化合物 21 を得た。化合物 21 を、さらに精製することなく直接次工程で使用した。

【0238】

Boc-Val-OH (2.5 g)、化合物 22 の DCM (150 mL) 溶液に、PyBrO

10

20

30

40

50

P (1.1 mmol)、DIEA (2.2) を 0 で添加した。混合物を遮光し、0.5 時間、0 で撹拌した。混合物を 24 時間、室温で撹拌した。溶媒を減圧下の蒸発により除去した。残渣を酢酸エチル (300 mL) で希釈し、1 M  $\text{KHSO}_4$ 、水、飽和  $\text{NaHCO}_3$  および塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、残渣を得て、これをシリカゲルカラム (ヘキサン：酢酸エチル) で精製して、3.2 g の化合物 23 を得た。

#### 【0239】

化合物 23 (3 g) を DCM (100 mL) に溶解し、TFA (30 mL) を添加した。混合物を室温で 2 時間撹拌し、減圧下濃縮した。残渣をジオキサン (200 mL) に溶解した。飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (80 mL)、続いて Boc 無水物 (2.2 g) を添加した。混合物を室温で 4 時間撹拌し、1 N  $\text{HCl}$  を使用して pH 3 ~ 4 に中和した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、これを水および塩水で洗浄した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製して、化合物 25 をシロップ状物として得た。

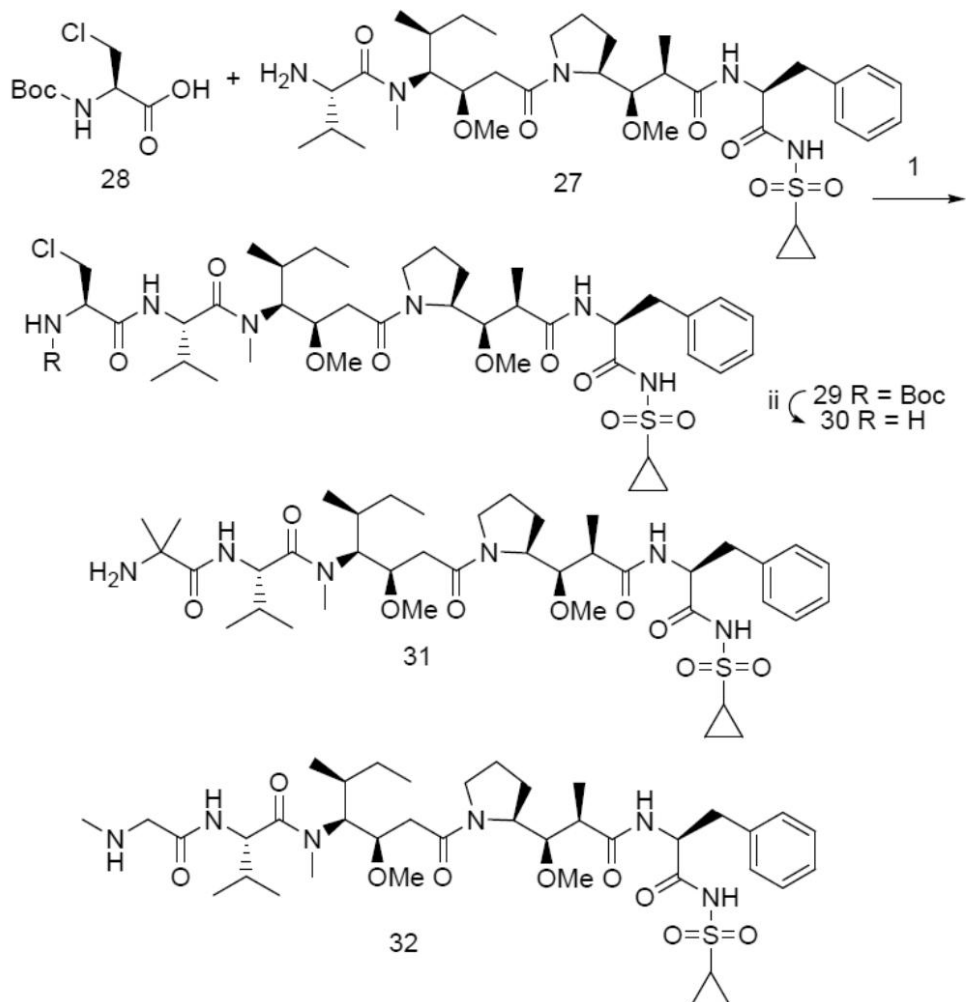
#### 【0240】

化合物 27 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：化合物 21 とアミン 25 の間の HATU 仲介アミド結合形成 (一般法 A)、続いて Boc 除去 (一般法 C)。最終化合物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、化合物 27 を白色粉末として得た。 $\text{C}_{36}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$  の MS  $m/z$  計算値 721.4、実測値 722.5 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ )

#### 【0241】

実施例 IIc. 化合物 30、31 および 31 の合成

#### 【化101】



スキーム IIc. 試薬および条件：i. HATU、DIEA、DMF；ii.  $\text{HCl}$  / ジオキサン、MeOH

#### 【0242】

実施例 IIc - 1. 化合物 30 の合成

化合物 30 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した： - C l - N - B o c - A l a - O H (化合物 28) とアミン 27 の間の H A T U 仲介アミド結合形成 (一般法 A)、続いて B o c 除去 (一般法 C)。最終化合物を逆相 H P L C で精製し、凍結乾燥して、化合物 30 を白色粉末として得た。C<sub>39</sub>H<sub>63</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S の M S m / z 計算値 826.4、実測値 827.5 ([M + H]<sup>+</sup>)

#### 【0243】

実施例 II c - 2. 化合物 31 の合成

化合物 31 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した： N - B o c - A i b - O H とアミン 27 の間の H A T U 仲介アミド結合形成 (一般法 A)、続いて B o c 除去 (一般法 C)。最終化合物を逆相 H P L C で精製し、凍結乾燥して、化合物 31 を白色粉末として得た。C<sub>40</sub>H<sub>66</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S の M S m / z 計算値 806.5、実測値 807.8 ([M + H]<sup>+</sup>)

#### 【0244】

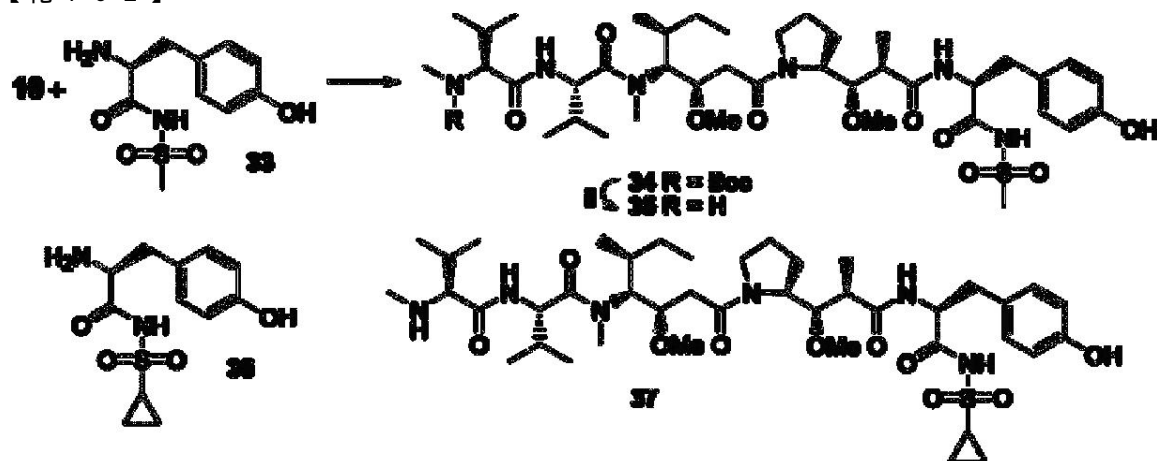
実施例 II c - 3. 化合物 32 の合成

化合物 32 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した： N - B o c - S a r - O H とアミン 27 の間の H A T U 仲介アミド結合形成 (一般法 A)、続いて B o c 除去 (一般法 C)。最終化合物を逆相 H P L C で精製し、凍結乾燥して、化合物 32 を白色粉末として得た。C<sub>39</sub>H<sub>64</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S の M S m / z 計算値 792.5、実測値 793.4 ([M + H]<sup>+</sup>)

#### 【0245】

実施例 II d. 化合物 35 および 37 の合成

#### 【化102】



スキーム II d. 試薬および条件： i. D I C / H O A t、DMF、r t、16 時間； ii. H C l / ジオキサン

#### 【0246】

アミノ酸スルホンアミド誘導体 33 および 36 を、B o c 保護アミノ酸およびシクロプロピル / メチルスルホンアミドを使用して先に報告された方法に従い合成し (W O 2007146695)、続いて B o c 除去した (一般法 C)。

#### 【0247】

実施例 II d - 1. 化合物 35 の合成

化合物 35 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した： B o c - N - M e - V a l - V a l - D i l - D a p - O H (化合物 10) とアミン 33 の間の D I C / H O A t 仲介アミド結合形成 (一般法 B)、続いて B o c 除去 (一般法 C)。最終化合物を逆相 H P L C で精製し、凍結乾燥して、化合物 35 を白色粉末として得た。C<sub>41</sub>H<sub>70</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>S の M S m / z 計算値 838.5、実測値 839.6 ([M + H]<sup>+</sup>)

#### 【0248】

実施例 II d - 2. 化合物 37 の合成

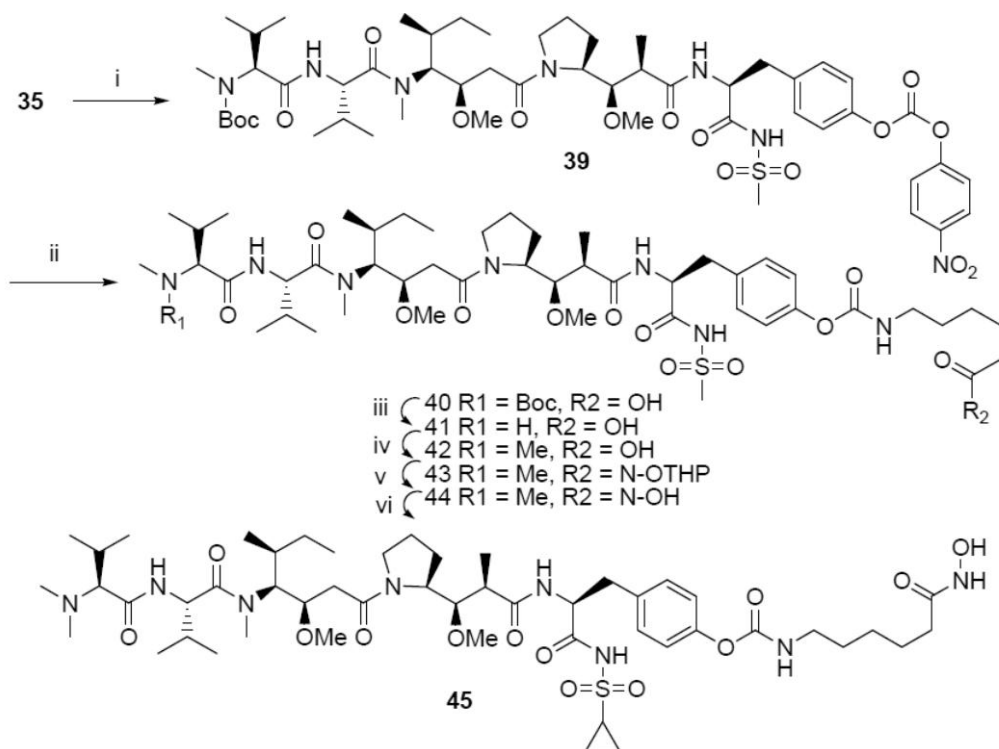
化合物 37 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した： B o c - N - M e - V a l

-Val-Dil-Dap-OH(化合物10)とアミン36の間のDIC/HOAt仲介アミド結合形成(一般法B)、続いてBoc除去(一般法C)。最終化合物を逆相HPLCで精製し、凍結乾燥して、化合物37を白色粉末として得た。 $C_{43}H_{72}N_6O_{10}S$ のMS  $m/z$ 計算値864.5、実測値865.7( $[M+H]^+$ )

【0249】

実施例IIe. 化合物44および45の合成

【化103】



スキームIIe. 試薬および条件: i.ビス(ニトロフェニル)カーボネート、DIEA、THF/DMF、r.t.; ii.6-アミノヘキサン酸、 $NaHCO_3$ (水性); iii.HCl/ジオキサン(4N); iv.HCHO、 $NaCNBH_3$ 、DMF、HOAc; v.DIC、HOAc、 $NH_2-O-THP$ ; vi.HCl/ $H_2O$ (4N)、DMF

【0250】

実施例IIe-1. 化合物44の合成

フェノール35(1mmol)を3当量のビス(p-ニトロフェニル)カーボネートで処理して、活性化カーボネート39を形成した(一般法G)。粗製の生成物をさらに精製することなく直接次工程で使用した。6-アミノヘキサン酸(5当量)を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(5mL)に溶解し、この溶液を添加した。反応混合物を室温で16時間撹拌した。クエン酸(10%水溶液)を添加して反応物を酸性化し( $pH=4\sim5$ )、EtOAc(150mL)で希釈した。有機層を乾燥し( $Na_2SO_4$ で)、濃縮して、粗製の生成物40を得て、これを次の方法に付した: Boc除去(一般法C)、HCHOを使用する還元的アルキル化(一般法E)、化合物42とTHP-O-NH<sub>2</sub>の間のDIC/HOAt仲介アミド結合形成(一般法B)、続いてTHPの除去(一般法C、4N HCl水溶液を使用)。最終化合物を逆相HPLCで精製し、凍結乾燥して、化合物44を白色粉末として得た。 $C_{48}H_{82}N_8O_{13}S$ のMS  $m/z$ 計算値1010.6、実測値1011.8( $[M+H]^+$ )

【0251】

実施例IIe-2. 化合物45の合成

化合物45を、化合物44の合成について記載したのと同じ方法に従い合成した。最終化合物を逆相HPLCで精製し、凍結乾燥して、化合物45を白色粉末として得た。 $C_{50}H_{84}N_8O_{13}S$ のMS  $m/z$ 計算値1036.6、実測値1037.5( $[M+H]^+$ )

10

20

30

40

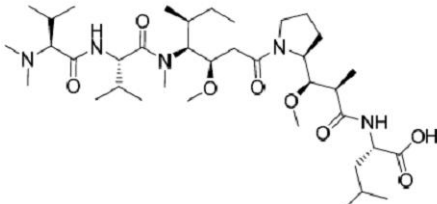
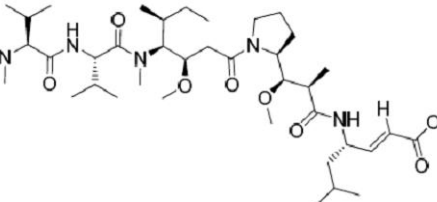
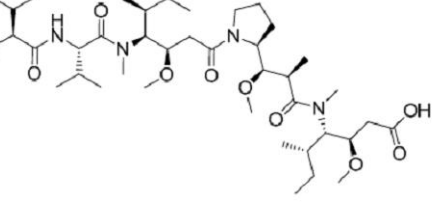
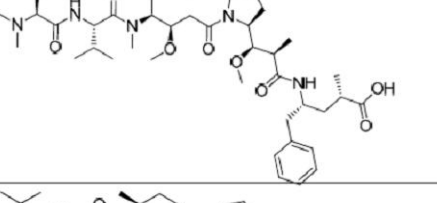
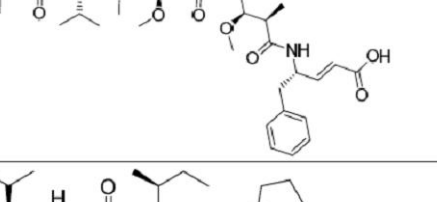
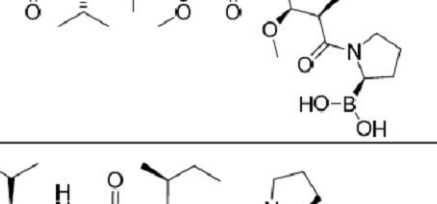

50



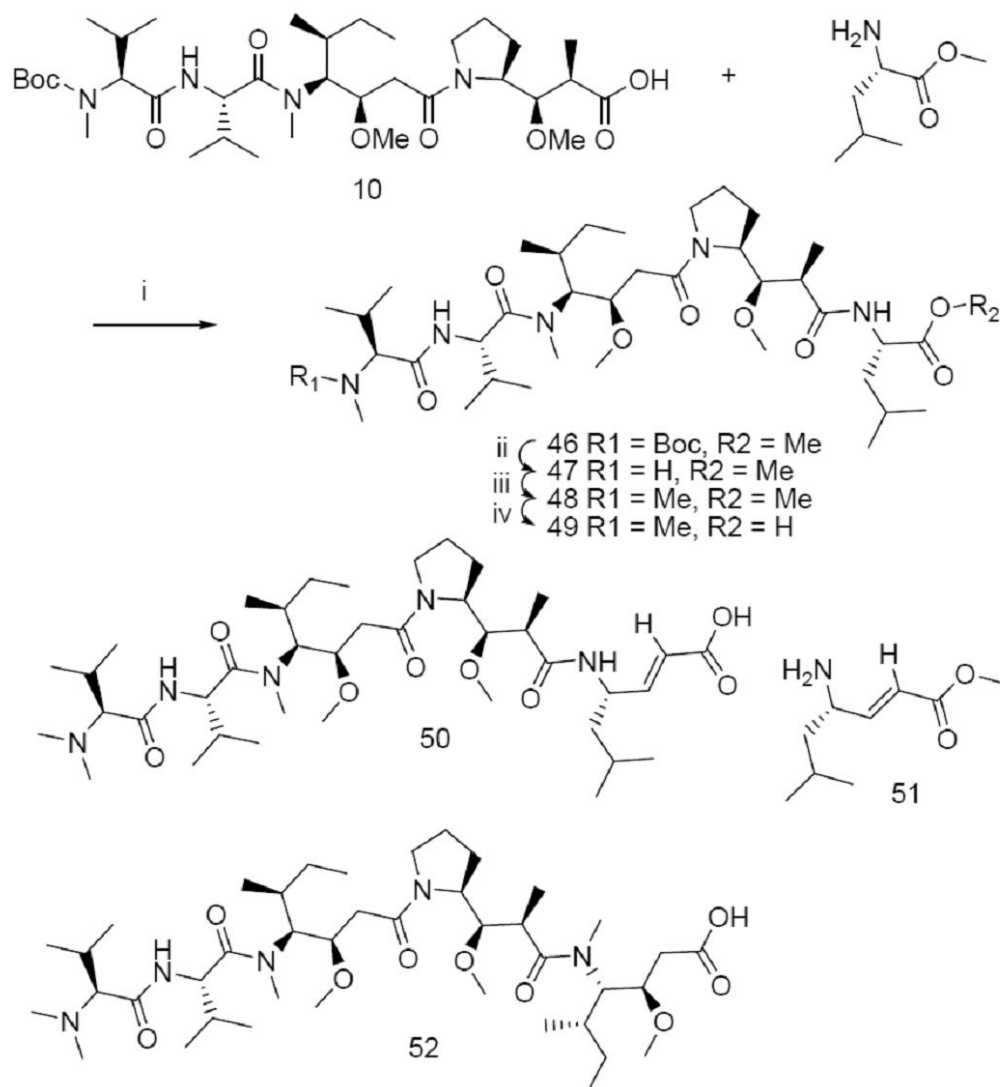
【 0 2 5 2 】

実施例III. 細胞毒性化合物の合成

【表 1 1】

| ID  | 細胞毒性化合物(D)  | -L <sup>1</sup> -(L <sup>2</sup> -D)<br>合成方法    | コンシグレーション方法         | MS 実測<br>値<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|---|---|---------------------|----------------------------------|
| 49  |    | 1-3, 2-1,<br>2-2, 2-3,<br>2-4, 3-1,<br>3-2, 3-4 | A, B, C, D,<br>E, F | 712.5                            |
| 50  |    | 1-3, 2-1,<br>2-2, 2-3,<br>2-4, 3-1,<br>3-2, 3-4 | A, B, C, D,<br>E, F | 738.5                            |
| 52  |   | 1-3, 2-1,<br>2-2, 2-3,<br>2-4, 3-1,<br>3-2, 3-4 | A, B, C, D,<br>E, F | 784.7                            |
| 53  |  | 1-3, 2-1,<br>2-2, 2-3,<br>2-4, 3-1,<br>3-2, 3-4 | A, B, C, D,<br>E, F | 788.7                            |
| 54  |  | 1-3, 2-1,<br>2-2, 2-3,<br>2-4, 3-1,<br>3-2, 3-4 | A, B, C, D,<br>E, F | 772.5                            |
| 137 |  | 1-3, 2-1,<br>2-2, 2-3,<br>2-4, 3-1,<br>3-2, 3-4 | A, B, C, D,<br>E, F | 682.4                            |
| 138 |  | 1-3, 2-1,<br>2-2, 2-3,<br>2-4, 3-1,<br>3-2, 3-4 | A, B, C, D,<br>E, F | 698.6                            |

## 【化 1 0 4】



10

20

30

スキームIII. 試薬および条件：i. HATU、DIEA、DMF；ii. HCl / ジオキサン；iii. HCHO、NaCNBH<sub>3</sub>、DMF、HOAc；iv. LiOH、MeOH / H<sub>2</sub>O

## 【0254】

## 実施例III-1. 化合物49の合成

化合物49を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：Boc-N-Me-Val-Val-Dil-Dap-OH(化合物10)とNH<sub>2</sub>-Leu-OMeの間のHATU仲介アミド結合形成(一般法A)、続いてBoc除去(一般法C)、HCHOでの還元的アルキル化(一般法E)およびエステルからのメチル基除去のための鹸化(一般法F)。最終化合物を逆相HPLCで精製し、凍結乾燥して、化合物49を白色粉末として得た。C<sub>37</sub>H<sub>69</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>のMS m/z計算値711.5、実測値712.5([M+H]<sup>+</sup>)

40

## 【0255】

## 実施例III-2. 化合物50の合成

化合物50を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：Boc-N-Me-Val-Val-Dil-Dap-OH(化合物10)とアミン51の間のHATU仲介アミド結合形成(一般法A)、続いてBoc除去(一般法C)、HCHOでの還元的アルキル化(一般法E)およびエステルからのメチル基除去のための鹸化(一般法F)。最終化合物を逆相HPLCで精製し、凍結乾燥して、化合物51を白色粉末として得た。C<sub>39</sub>H<sub>71</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>のMS m/z計算値737.5、実測値738.5([M+H]<sup>+</sup>)

## 【0256】

50

化合物 5 1 を文献法に従い合成した(J. Org. Chem., 2001, 66, 7355-7364)。

【 0 2 5 7 】

実施例 III - 3 . 化合物 5 2 の合成

化合物 5 2 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：B o c - N - M e - V a l - V a l - D i l - D a p - O H (化合物 1 ) とアミン 2 2 の間の H A T U 仲介アミド結合形成(一般法 A)、続いて B o c および t - B u の除去(一般法 C)、H C H O での還元的アルキル化(一般法 E)。最終化合物を逆相 H P L C で精製し、凍結乾燥して、化合物 5 2 を白色粉末として得た。C<sub>41</sub>H<sub>66</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub> の M S m / z 計算値 7 8 3 . 6、実測値 7 8 4 . 7 ([M + H]<sup>+</sup>)

【 0 2 5 8 】

10

実施例 III - 4 . 化合物 4 9 について記載した方法を使用して合成した他の化合物の分析結果は次の通りである。

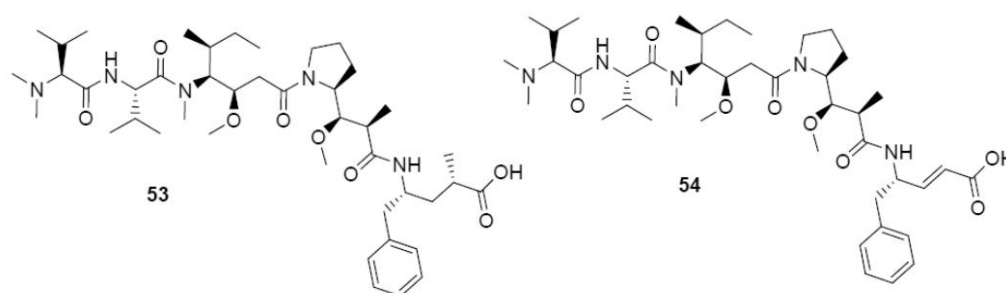
化合物 5 3 : C<sub>43</sub>H<sub>73</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub> の M S m / z 計算値 7 8 7 . 6、実測値 7 8 8 . 7 ([M + H]<sup>+</sup>)

【 0 2 5 9 】

化合物 5 4 : C<sub>42</sub>H<sub>69</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub> の M S m / z 計算値 7 7 1 . 5 実測値 7 7 2 . 5 ([M + H]<sup>+</sup>)

【 0 2 6 0 】

【 化 1 0 5 】



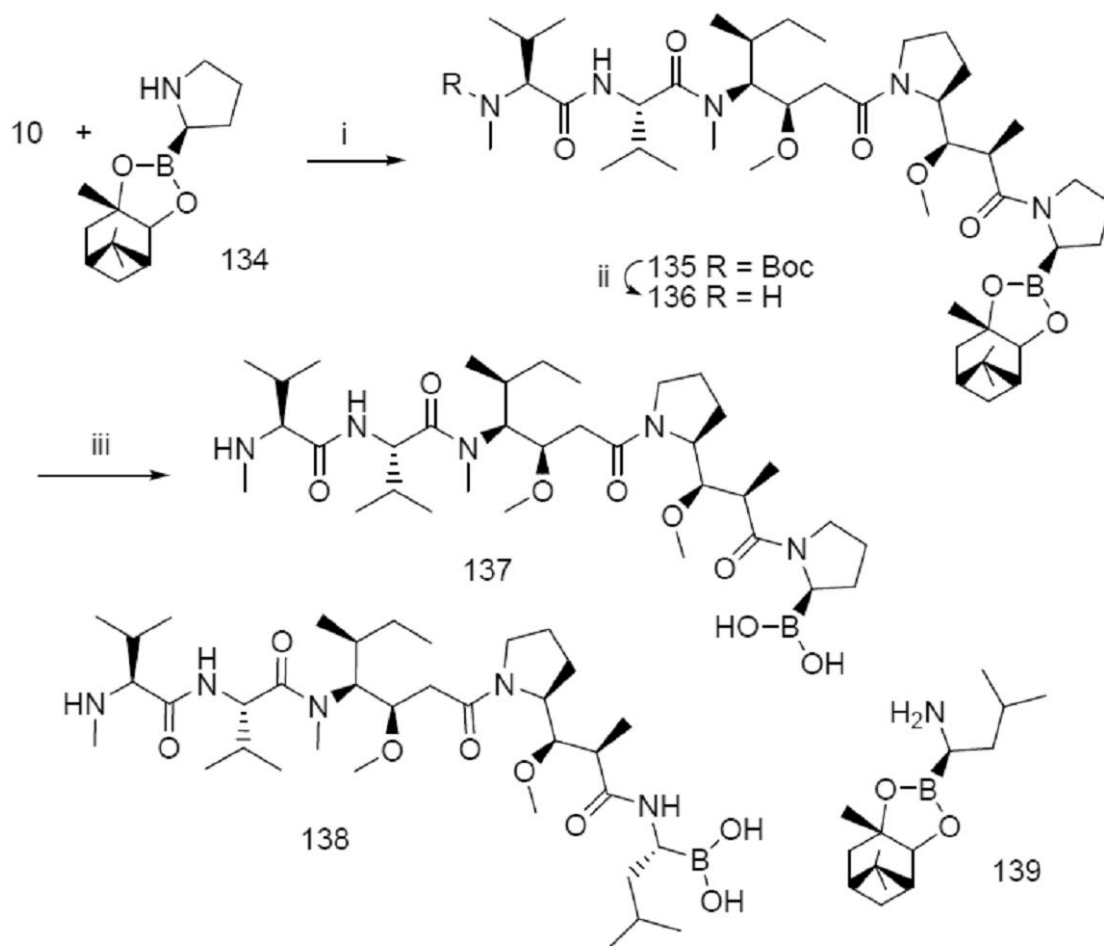
20

【 0 2 6 1 】

実施例 III - 5

30

## 【化 1 0 6】



スキームIII - 5. 試薬および条件: i. HATU、DIEA DMF、rt、1時間; ii. HCl / ジオキサン、MeOH; iii. フェニルボロン酸、ヘキサン、水、rt、18時間  
 【0262】

## 実施例III - 5 a. 化合物137の合成

中間体136を、次のとおり上記一般法を使用して合成した(0.1 mmol規模): Boc-N-Me-Val-Val-Dil-Dap-OH(化合物1)とアミン134の間のHATU仲介アミド結合形成(一般法A)、続いてBoc除去(一般法C)。HCl塩11を水(5 mL)に溶解し、ヘキサン(5 mL)を添加した。フェニルボロン酸(10当量)を添加し、懸濁液を室温で1時間激しく撹拌した。ヘキサン層を除去し、新鮮ヘキサン(5 mL)を添加した。混合物をさらに2時間撹拌し、水層を回収し、濃縮した。最終化合物を逆相HPLCで精製し、凍結乾燥して、化合物12を白色粉末として得た。 $C_{34}H_{64}BN_5O_8$ のMS  $m/z$  計算値681.5、実測値682.4 ( $[M+H]^+$ )

## 【0263】

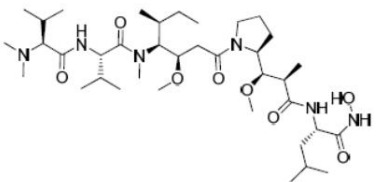
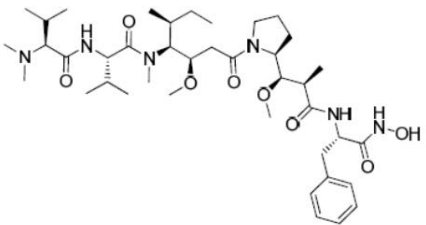
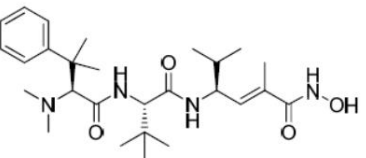
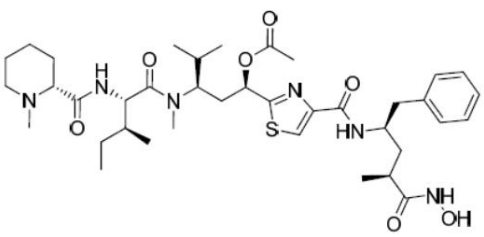
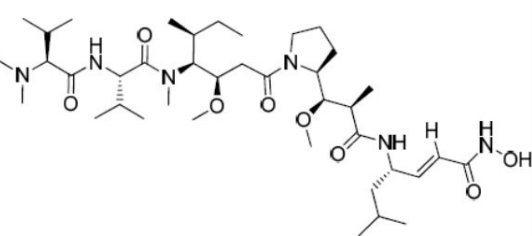
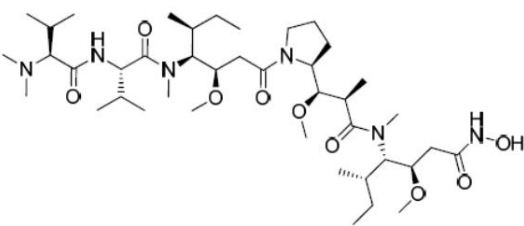
## 実施例III - 5 b. 化合物138の合成

本化合物138を、化合物137の製造について記載したのと同じ順番を用いて製造した(出発物質として化合物139)。RP-HPLC精製および凍結乾燥して白色粉末として得た。 $C_{35}H_{68}BN_5O_8$ のMS  $m/z$  計算値697.5、実測値698.6 ( $[M+H]^+$ )

## 【0264】

## 実施例IV. 細胞毒性化合物 - ヒドロキサム酸誘導体の製造

【表 1 2】

| ID | 細胞毒性化合物(D)  | -L <sup>1</sup> -(L <sup>2</sup> -D)<br>合成方法    | コンシグレーション<br>方法     | MS 実測値<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|----|---|---|---------------------|------------------------------|
| 56 |    | 1-3, 2-1,<br>2-2, 2-3,<br>2-4, 3-1,<br>3-2, 3-4 | A, B, C, D,<br>E, F | 727.6                        |
| 57 |    | 1-3, 2-1,<br>2-2, 2-3,<br>2-4, 3-1,<br>3-2, 3-4 | A, B, C, D,<br>E, F | 761.6                        |
| 59 |    | 1-3, 2-1,<br>2-2, 2-3,<br>2-4, 3-1,<br>3-2, 3-4 | A, B, C, D,<br>E, F | 489.5                        |
| 58 |  | 1-3, 2-1,<br>2-2, 2-3,<br>2-4, 3-1,<br>3-2, 3-4 | A, B, C, D,<br>E, F | 743.5                        |
| 60 |  | 1-3, 2-1,<br>2-2, 2-3,<br>2-4, 3-1,<br>3-2, 3-4 | A, B, C, D,<br>E, F | 753.5                        |
| 61 |  | 1-3, 2-1,<br>2-2, 2-3,<br>2-4, 3-1,<br>3-2, 3-4 | A, B, C, D,<br>E, F | 799.5                        |

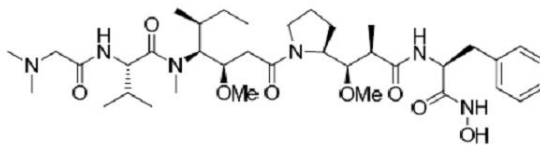
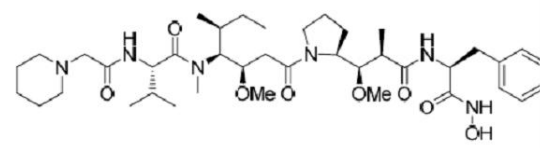
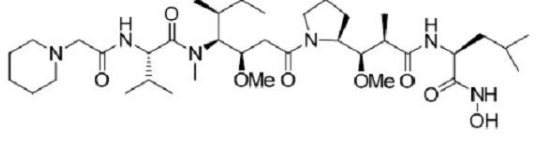
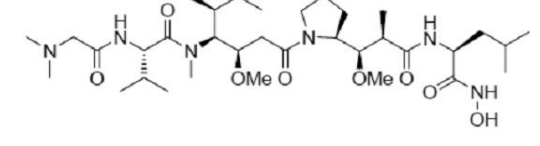
10

20

30

40

【表 1 3】

|    |   |   |                     |       |
|----|---|---|---------------------|-------|
| 73 |    | 1-3, 2-1,<br>2-2, 2-3,<br>2-4, 3-1,<br>3-2, 3-4 | A, B, C, D,<br>E, F | 719.3 |
| 74 |    | 1-3, 2-1,<br>2-2, 2-3,<br>2-4, 3-1,<br>3-2, 3-4 | A, B, C, D,<br>E, F | 759.4 |
| 75 |    | 1-3, 2-1,<br>2-2, 2-3,<br>2-4, 3-1,<br>3-2, 3-4 | A, B, C, D,<br>E, F | 725.2 |
| 76 |  | 1-3, 2-1,<br>2-2, 2-3,<br>2-4, 3-1,<br>3-2, 3-4 | A, B, C, D,<br>E, F | 685.7 |

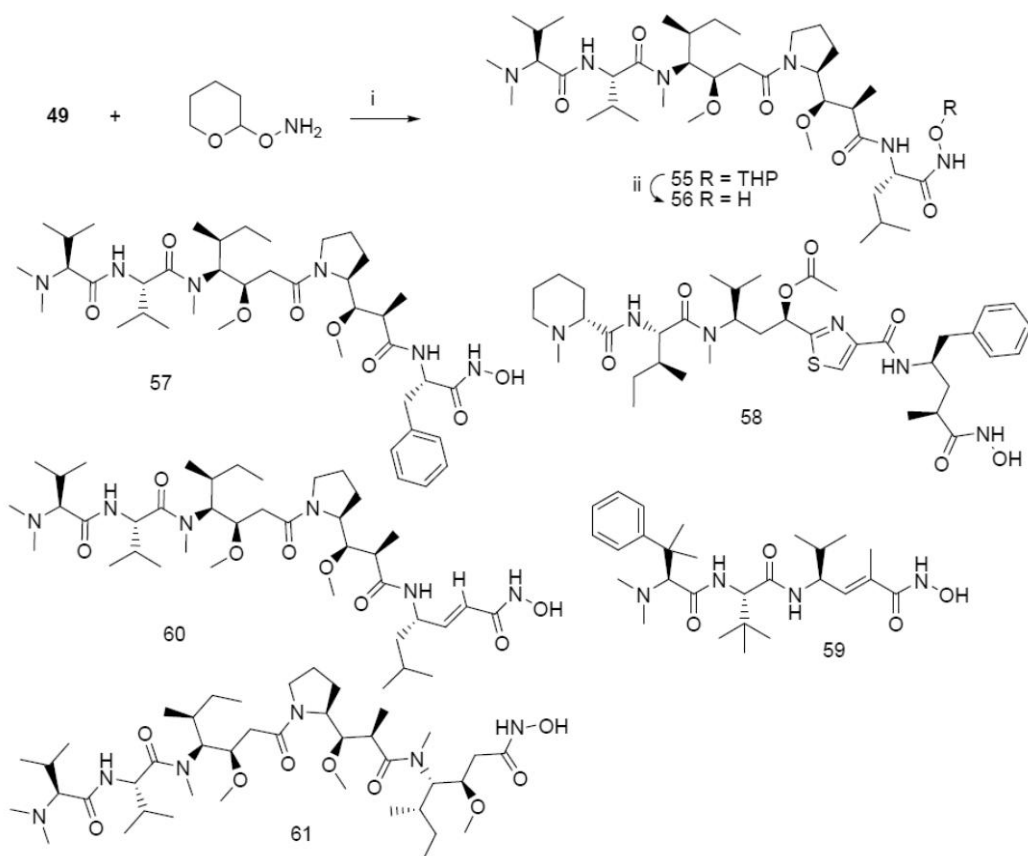
【 0 2 6 5 】

10

20

30

## 【化 1 0 7】



スキームIV.試薬および条件：i. DIC / HOAc、DMF；ii. HCl / 水、DMF  
【 0 2 6 6】

## 実施例IV - 1. 化合物 5 6 の合成

化合物 5 6 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：Me<sub>2</sub>-Val-Val-Dil-Dap-LeuOH (化合物 4 9) と THP-O-NH<sub>2</sub> の間の DIC / HOAc 仲介アミド結合形成 (一般法 B)、続いて THP の除去 (一般法 C、4 N HCl 水溶液を使用)。最終化合物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、化合物 5 6 を白色粉末として得た。C<sub>37</sub>H<sub>70</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub> の MS m/z 計算値 726.5、実測値 727.6 ([M + H]<sup>+</sup>)

## 【 0 2 6 7】

## 実施例IV - 2. 化合物 5 7 の合成

ジメチルオーリスタチン F を、化合物 1 0 および NH<sub>2</sub>-Phe-OMe から、化合物 4 9 の合成について上に記載した合成法を使用して合成した。

## 【 0 2 6 8】

化合物 5 7 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：ジメチルオーリスタチン F と THP-O-NH<sub>2</sub> の間の DIC / HOAc 仲介アミド結合形成 (一般法 B)、続いて THP の除去 (一般法 C、4 N HCl 水溶液を使用)。最終化合物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、化合物 5 7 を白色粉末として得た。C<sub>40</sub>H<sub>68</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub> の MS m/z 計算値 760.5、実測値 761.6 ([M + H]<sup>+</sup>)

## 【 0 2 6 9】

## 実施例IV - 3. 化合物 5 8 の合成

化合物 5 8 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：ツブリシン (J. Am. Chem. Soc., 2006, 128 (50), pp 16018-16019) と THP-O-NH<sub>2</sub> の間の DIC / HOAc 仲介アミド結合形成 (一般法 B)、続いて THP の除去 (一般法 C、4 N HCl 水溶液を使用)。最終化合物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、化合物 4 5 を白色粉末として得た。C<sub>38</sub>H<sub>58</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S の MS m/z 計算値 742.4、実測値 743.5 ([M + H]<sup>+</sup>)



+ H]<sup>+</sup>)

【0270】

実施例IV-4. 化合物59の合成

化合物59を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：HTI-286 (Bioorg Med Chem Lett. 2004, 14(16):4329-32)とTHP-O-NH<sub>2</sub>の間のDIC/HOAt仲介アミド結合形成(一般法B)、続いてTHPの除去(一般法C、4N HCl水溶液を使用)。最終化合物を逆相HPLCで精製し、凍結乾燥して、化合物59を白色粉末として得た。C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>のMS m/z計算値488.3、実測値489.5([M+H]<sup>+</sup>)

【0271】

実施例IV-5. 化合物60の合成

化合物60を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：化合物50とTHP-O-NH<sub>2</sub>の間のDIC/HOAt仲介アミド結合形成(一般法B)、続いてTHPの除去(一般法C、4N HCl水溶液を使用)。最終化合物を逆相HPLCで精製し、凍結乾燥して、化合物47を白色粉末として得た。C<sub>39</sub>H<sub>72</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>のMS m/z計算値752.5、実測値753.5([M+H]<sup>+</sup>)

【0272】

実施例IV-6. 化合物61の合成

化合物61を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：化合物52とTHP-O-NH<sub>2</sub>の間のDIC/HOAt仲介アミド結合形成(一般法B)、続いてTHPの除去(一般法C、4N HCl水溶液を使用)。最終化合物を逆相HPLCで精製し、凍結乾燥して、化合物61を白色粉末として得た。C<sub>41</sub>H<sub>78</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>のMS m/z計算値798.5、実測値799.5([M+H]<sup>+</sup>)

【0273】

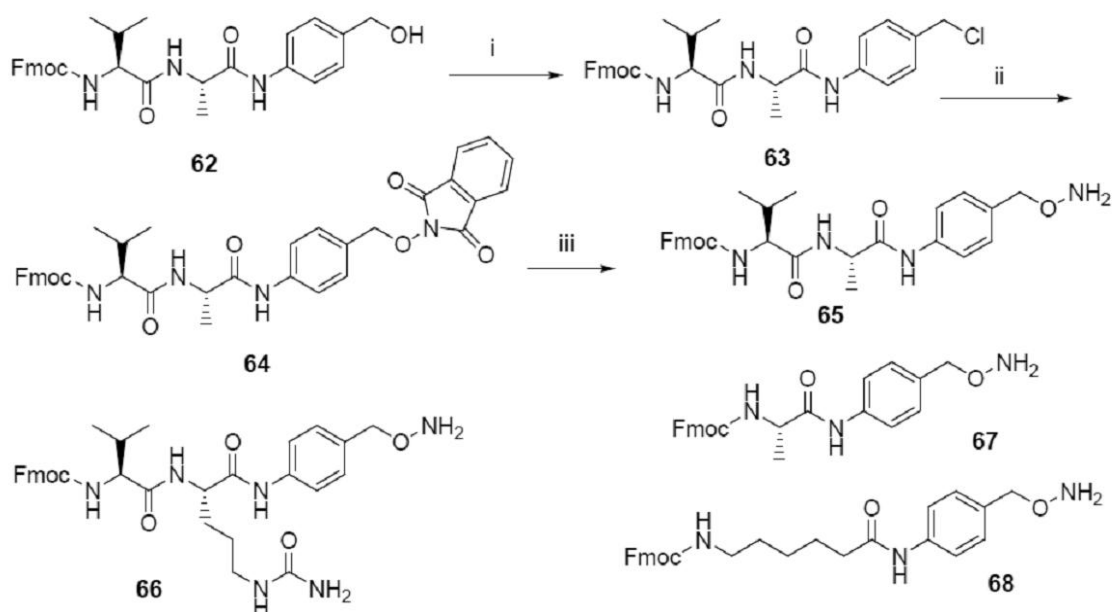
実施例V. アルコキシアミンリンカー65、66、67および68の合成

【表14】

| ID | 構造 |
|----|----|
| 65 |    |
| 66 |    |
| 67 |    |
| 68 |    |

【 0 2 7 4 】

【 化 1 0 8 】



10

スキーム V. 試薬および条件: i.  $\text{SOCl}_2$ 、THF、1 h; ii. N-ヒドロキシフタルイミド、 $\text{NaHCO}_3$ 、DMF、rt、48 時間; iii.  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、HOAc、DMF

20

【 0 2 7 5 】

#### 実施例 V - 1. 化合物 65 の合成

撹拌中の Fmoc-Val-PAB (62) (Bioconjugate Chem., 2002, 13, 855-859) (9 g、15 mmol) の THF (200 mL) 溶液に、塩化チオニル (18 mmol) を滴下した。添加完了後、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。TLC 分析 (酢酸エチル / ヘキサン、1 / 1、v / v) は反応の完了を示した。溶媒を減圧下除去し、残渣をヘキサン (100 mL) で洗浄して、化合物 63 をわずかに黄色を帯びた固体として得た (8.8 g)。

【 0 2 7 6 】

30

化合物 63 (6.2 g、10 mmol) を無水 DMF (100 mL) に溶解した。N-ヒドロキシフタルイミド (3.2 g、20 mmol)、続いて固体  $\text{NaHCO}_3$  (3.4 g、40 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 48 時間撹拌した。TLC 分析は化合物 61 の大部分が消費されたことを示した。反応物を酢酸エチル (500 mL) で希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( $3 \times 200$  mL) および塩水 (200 mL) で連続的に洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、化合物 64 を黄褐色固体として得て、これを、さらに精製することなく直接次工程で使用した。

【 0 2 7 7 】

先の工程からの粗製の化合物 64 を DMF (100 mL) に溶解した。HOAc (6 mL)、続いてヒドラジン水和物 (5 mL) を添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。LC / MS は反応の完了を示した。反応混合物を 1 L の水を含むビーカーに撹拌下に注加した。沈殿した固体を濾過により回収し、水で 2 回洗浄して、化合物 65 を、白色固体として得た (純度 > 85%、直接次工程で使用可能)。RP-HPLC 精製して純粋化合物 63 を得た。 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5$  の MS  $m/z$  計算値 530.3、実測値 531.4 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ )

40

【 0 2 7 8 】

#### 実施例 V - 2. 化合物 66 の合成

化合物 66 を、化合物 Fmoc-Val-PAB (Bioconjugate Chem., 2002, 13, 855-859) から出発して、化合物 63 の合成について上に記載した方法を使用して合成した。 $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_6$  の MS  $m/z$  計算値 616.3、実測値 617.5 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ )

【 0 2 7 9 】

50

## 実施例 V - 3 . 化合物 6 7 の合成

化合物 6 4 を、化合物 F m o c - A - P A B ( 報告された方法に従い製造 : Bioconjugate Chem., 2002, 13, 855-859) から出発して、化合物 6 3 の合成について上に記載した方法を使用して合成した。C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> の M S m / z 計算値 431.2、実測値 432.6 ([M + H]<sup>+</sup>)

【 0 2 8 0 】

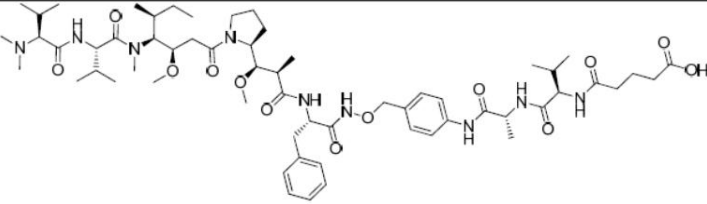
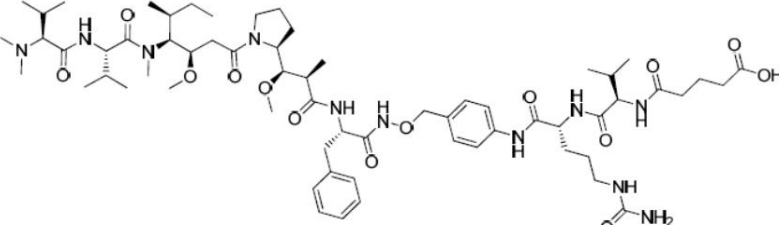
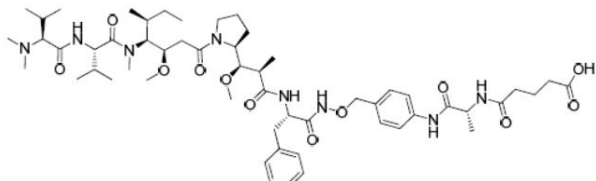
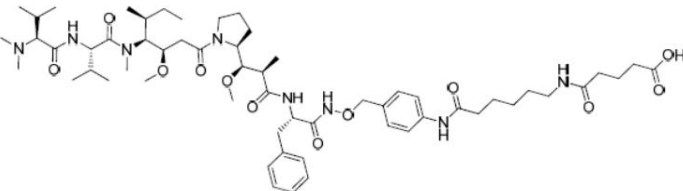
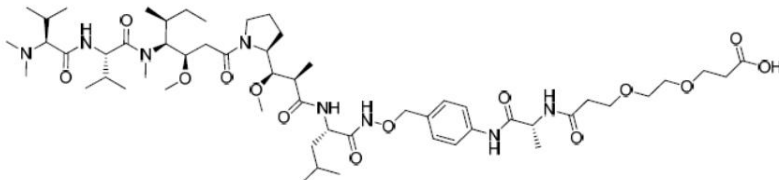
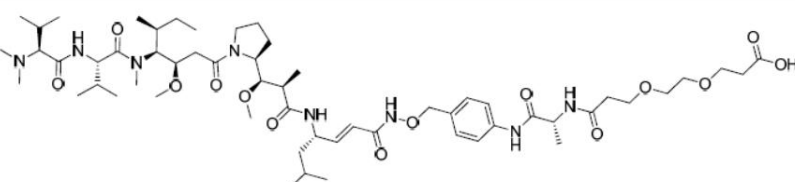
## 実施例 V - 4 . 化合物 6 8 の合成

化合物 6 8 を、化合物 F m o c - A h x - P A B から出発して、化合物 6 8 の合成について上に記載した方法を使用して合成した。C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> の M S m / z 計算値 473.2、実測値 474.3 ([M + H]<sup>+</sup>)

【 0 2 8 1 】

実施例 VIII. - L<sup>1</sup> - ( L<sup>2</sup> - D ) - の合成

【表 15】

| ID | -L <sup>1</sup> -(L <sup>2</sup> -D)の構造  | コシ ュケ<br>ー ジ ョ ン 法 | MS 実<br>測 値<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|----|--|--------------------|-----------------------------------|
| 83 |    | A                  | 1150.9                            |
| 84 |    | A                  | 1237.1                            |
| 85 |    | A                  | 1051.9                            |
| 86 |  | A                  | 1093.9                            |
| 88 |  | A                  | 1091.9                            |
| 89 |  | A                  | 1118.0                            |

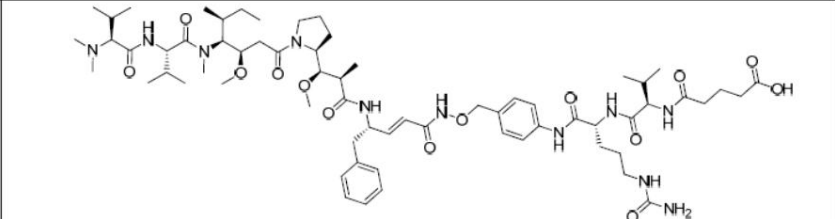
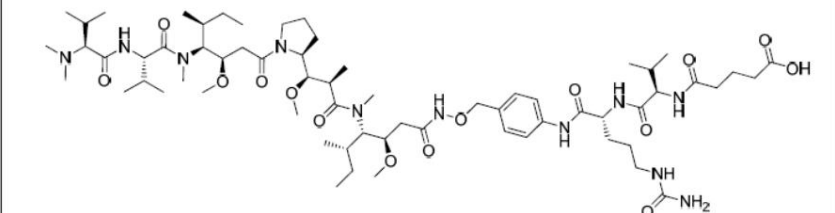
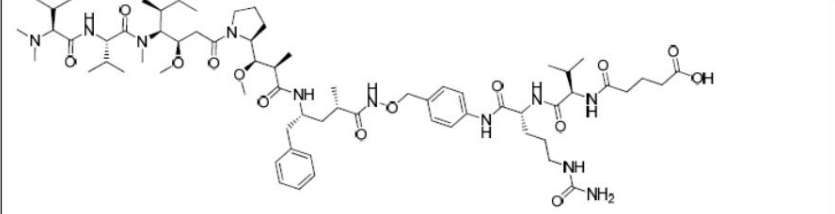
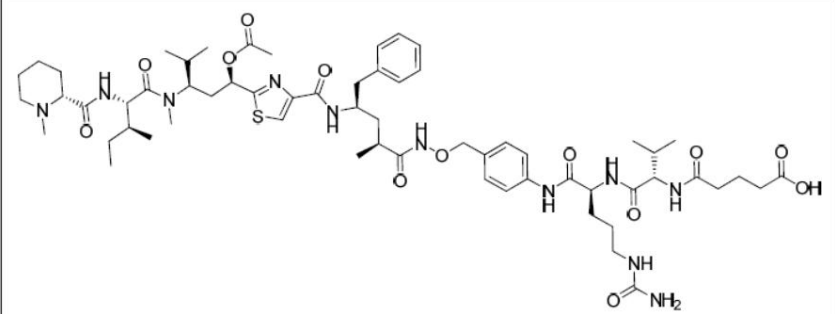
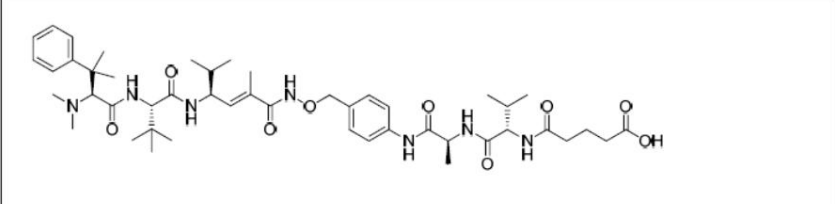
10

20

30

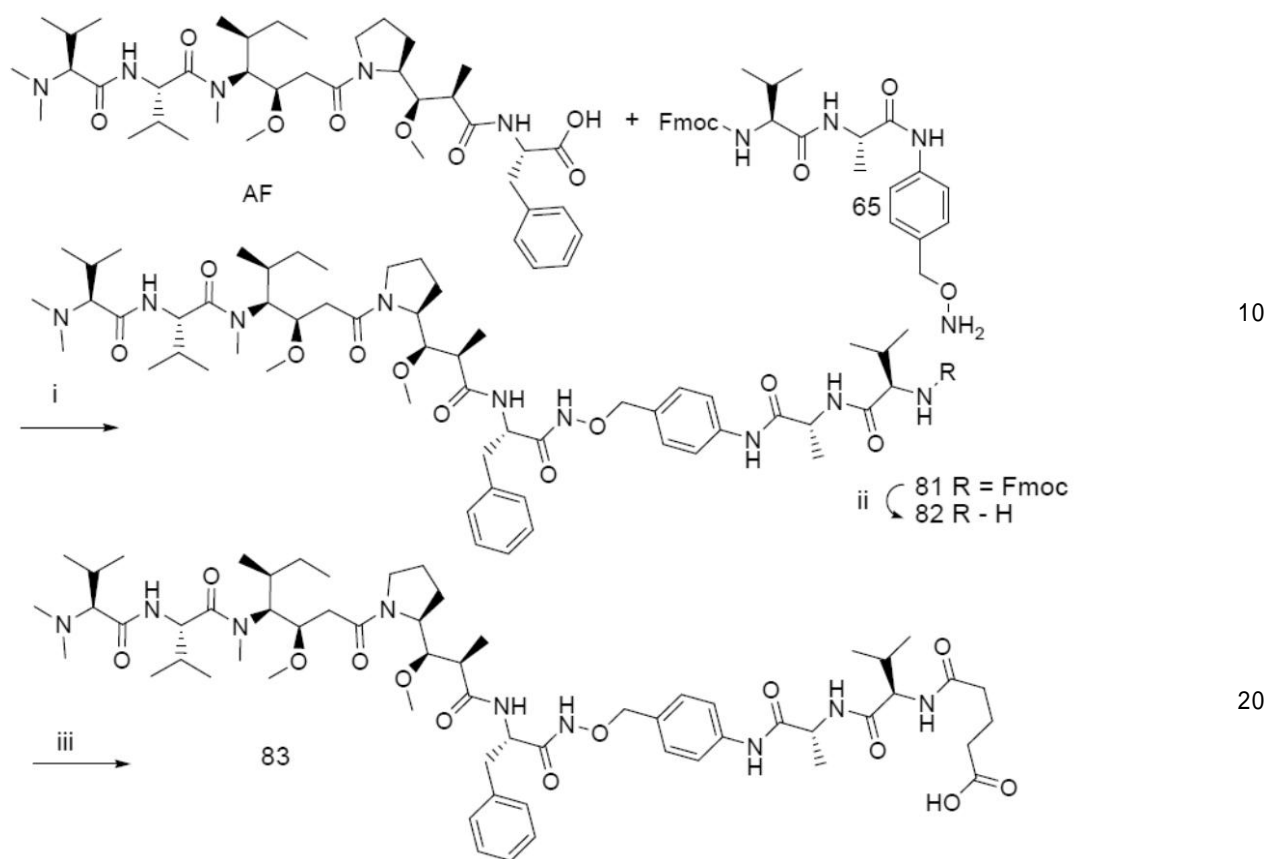
40

【表 16】

|    |  |   |        |
|----|--|---|--------|
| 90 |    | A | 1263.1 |
| 91 |    | A | 1274.8 |
| 93 |    | A | 1278.9 |
| 92 |   | A | 1218.9 |
| 94 |  | A | 878.4  |

【 0 2 8 2 】

## 【化 1 0 9】



スキーム 11. 試薬および条件：i。DIC、HOAt、DMF、r.t.；ii。ピペリジン、DMF；iii。グルタル酸無水物、DIEA、DMF、r.t。

## 【0283】

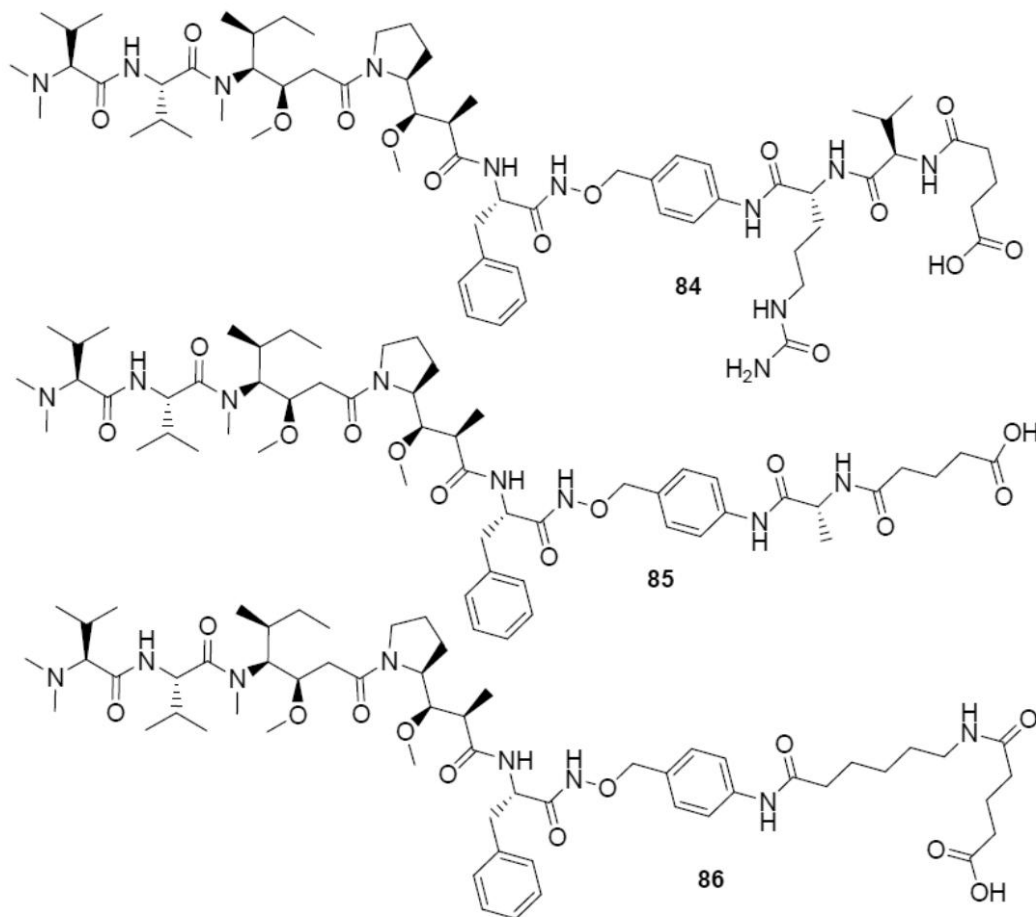
## 実施例VIII - 1. 化合物 83 の合成

化合物 83 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：オーリスタチン F と化合物 65 の間の DIC / HOAt 仲介アミド結合形成（一般法 B）、続いて Fmoc の除去（一般法 D）およびグルタル酸無水物との反応（一般法 H）。最終化合物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、化合物 83 を白色粉末として得た。C<sub>60</sub>H<sub>95</sub>N<sub>9</sub>O<sub>13</sub> の MS m/z 計算値 1149.7、実測値 1150.9 ([M + H]<sup>+</sup>)

30

## 【0284】

## 【化 1 1 0】



10

20

## 【 0 2 8 5】

## 実施例VIII - 2. 化合物 8 4 の合成

化合物 8 4 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：オーリスタチン F と化合物 6 6 の間の D I C / H O A t 仲介アミド結合形成(一般法 B)、続いて F m o c の除去(一般法 D)およびグルタル酸無水物との反応(一般法 H)。最終化合物を逆相 H P L C で精製し、凍結乾燥して、化合物 8 4 を白色粉末として得た。C<sub>63</sub>H<sub>101</sub>N<sub>11</sub>O<sub>14</sub> の M S m / z 計算値 1 2 3 5 . 8、実測値 1 2 3 7 . 1 ([M + H]<sup>+</sup>)

30

## 【 0 2 8 6】

## 実施例VIII - 3. 化合物 8 5 の合成

化合物 8 5 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：オーリスタチン F と化合物 6 7 の間の D I C / H O A t 仲介アミド結合形成(一般法 B)、続いて F m o c の除去(一般法 D)およびグルタル酸無水物との反応(一般法 H)。最終化合物を逆相 H P L C で精製し、凍結乾燥して、化合物 8 5 を白色粉末として得た。C<sub>55</sub>H<sub>86</sub>N<sub>8</sub>O<sub>12</sub> の M S m / z 計算値 1 0 5 0 . 6、実測値 1 0 5 1 . 9 ([M + H]<sup>+</sup>)

40

## 【 0 2 8 7】

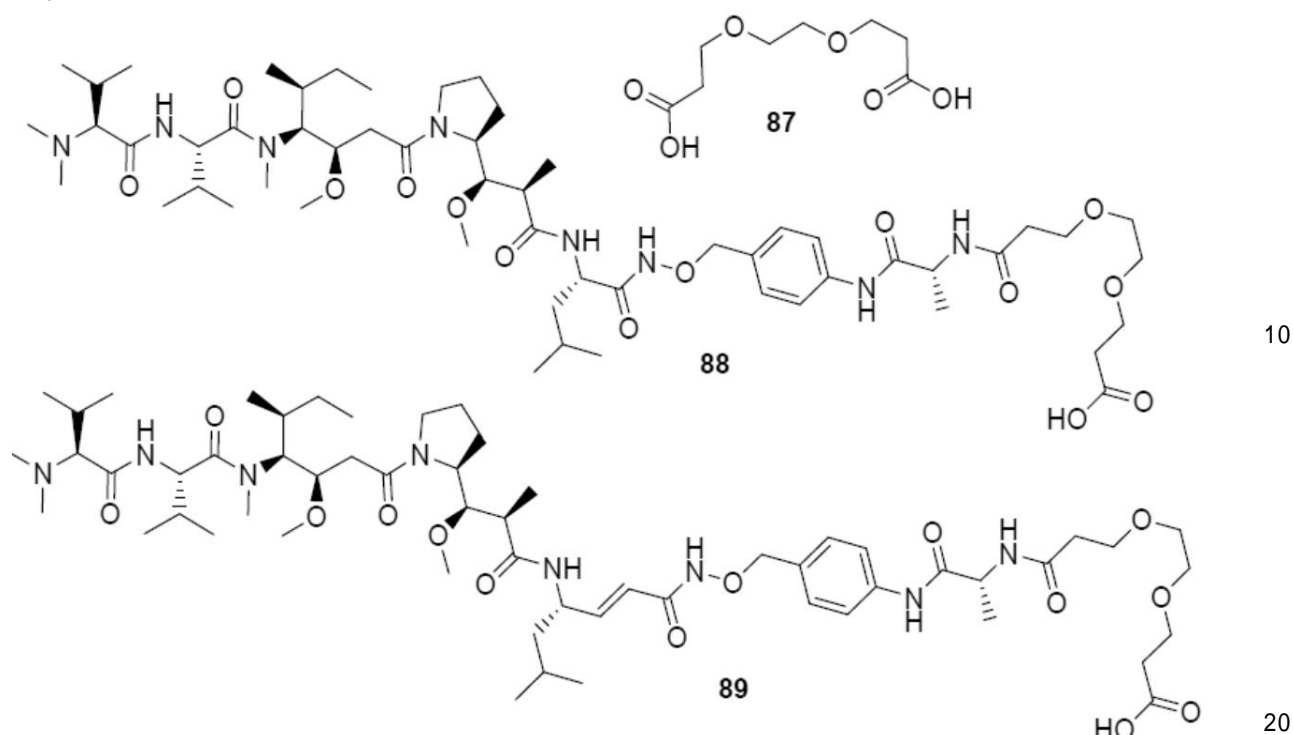
## 実施例VIII - 4. 化合物 8 6 の合成

化合物 8 6 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：オーリスタチン F と化合物 6 8 の間の D I C / H O A t 仲介アミド結合形成(一般法 B)、続いて F m o c の除去(一般法 D)およびグルタル酸無水物との反応(一般法 H)。最終化合物を逆相 H P L C で精製し、凍結乾燥して、化合物 8 6 を白色粉末として得た。C<sub>58</sub>H<sub>92</sub>N<sub>8</sub>O<sub>12</sub> の M S m / z 計算値 1 0 9 2 . 7、実測値 1 0 9 3 . 9 ([M + H]<sup>+</sup>)

## 【 0 2 8 8】

## 実施例VIII - 5. 化合物 8 8 の合成

## 【化 1 1 1】



化合物 88 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：化合物 49 と化合物 67 の間の DIC / HOAt 仲介アミド結合形成（一般法 B）形成、続いて Fmoc の除去（一般法 D）および HATU を使用する酸 87 とのアミド形成（一般法 A、3 当量の酸 87 および 1 当量の HATU を使用した）。最終化合物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、化合物 88 を白色粉末として得た。 $C_{55}H_{94}N_8O_{14}$  の MS  $m/z$  計算値 1090.7、実測値 1091.9 ( $[M+H]^+$ )

## 【0289】

実施例 VIII - 6. 化合物 89 の合成

化合物 89 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：化合物 50 と化合物 67 の間の DIC / HOAt 仲介アミド結合形成（一般法 B）、続いて Fmoc の除去（一般法 D）および HATU を使用する酸 87 とのアミド形成（一般法 A、3 当量の酸 87 および 1 当量の HATU を使用した）。最終化合物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、化合物 89 を白色粉末として得た。 $C_{59}H_{96}N_8O_{14}$  の MS  $m/z$  計算値 1116.7、実測値 1118.0 ( $[M+H]^+$ )

## 【0290】

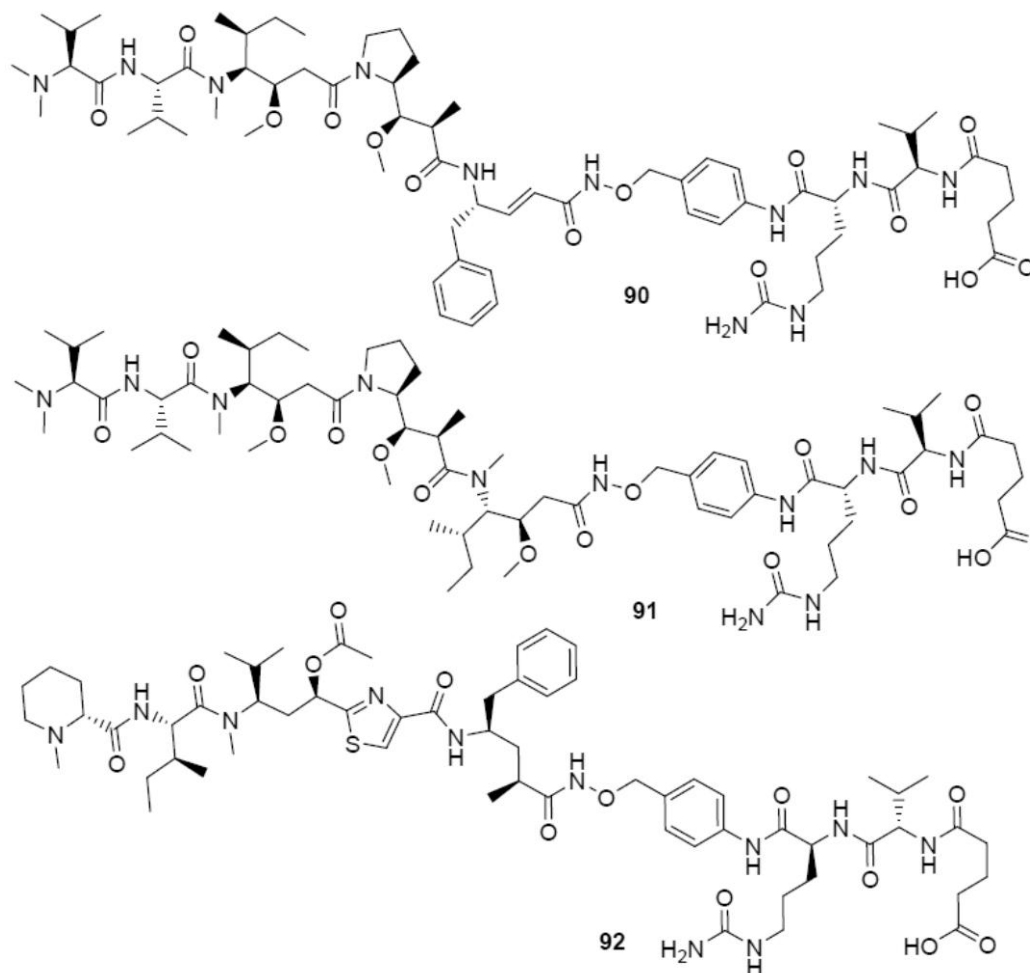
実施例 VIII - 7. 化合物 90 の合成

化合物 90 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：化合物 54 と化合物 66 の間の DIC / HOAt 仲介アミド結合形成（一般法 B）、続いて Fmoc の除去（一般法 D）およびグルタル酸無水物との反応（一般法 H）。最終化合物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、化合物 90 を白色粉末として得た。 $C_{65}H_{103}N_{11}O_{14}$  の MS  $m/z$  計算値 1261.8、実測値 1263.1 ( $[M+H]^+$ )

## 【0291】



## 【化 1 1 2】



10

20

## 【 0 2 9 2】

## 実施例VIII - 8. 化合物 9 1 の合成

化合物 9 1 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：化合物 5 2 と化合物 6 6 の間の D I C / H O A t 仲介アミド結合形成(一般法 B)、続いて F m o c の除去(一般法 D)およびグルタル酸無水物との反応(一般法 H)。最終化合物を逆相 H P L C で精製し、凍結乾燥して、化合物 9 1 を白色粉末として得た。C<sub>64</sub>H<sub>111</sub>N<sub>11</sub>O<sub>15</sub>の M S m / z 計算値 1 2 7 3 . 8、実測値 1 2 7 4 . 8 ([M + H]<sup>+</sup>)

30

## 【 0 2 9 3】

## 実施例VIII - 9. 化合物 9 2 の合成

化合物 9 2 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：ツブリシン M と化合物 6 6 の間の D I C / H O A t 仲介アミド結合形成(一般法 B)、続いて F m o c の除去(一般法 D)およびグルタル酸無水物との反応(一般法 H)。最終化合物を逆相 H P L C で精製し、凍結乾燥して、化合物 9 2 を白色粉末として得た。C<sub>61</sub>H<sub>91</sub>N<sub>11</sub>O<sub>13</sub>S の M S m / z 計算値 1 2 1 7 . 7、実測値 1 2 1 8 . 9 ([M + H]<sup>+</sup>)

40

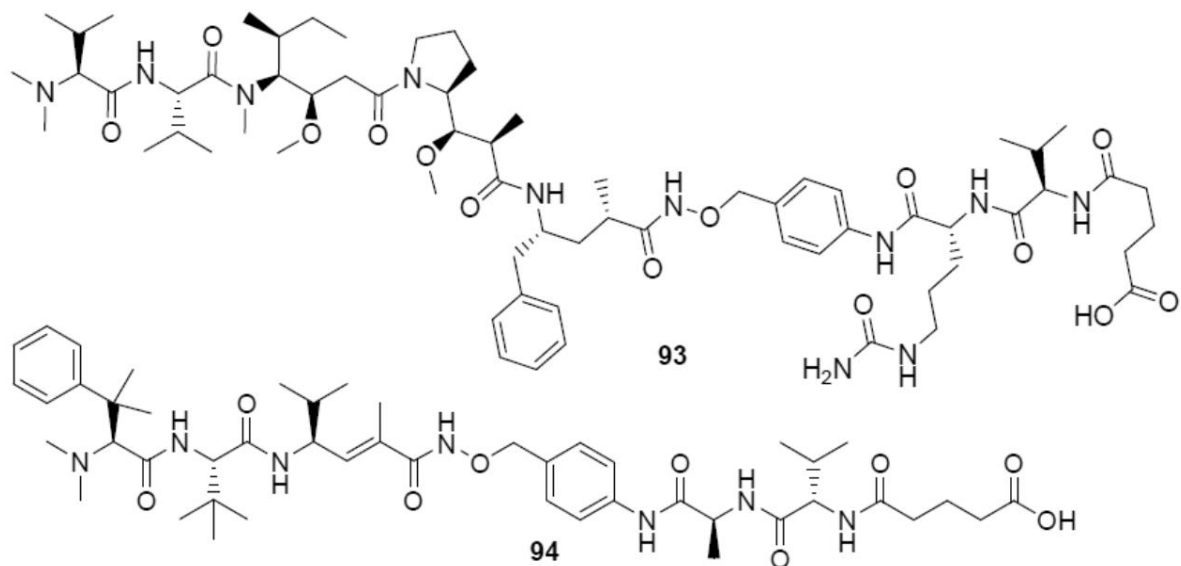
## 【 0 2 9 4】

## 実施例VIII - 1 0. 化合物 9 3 の合成

化合物 9 3 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：化合物 5 3 と化合物 6 6 の間の D I C / H O A t 仲介アミド結合形成(一般法 B)、続いて F m o c の除去(一般法 D)およびグルタル酸無水物との反応(一般法 H)。最終化合物を逆相 H P L C で精製し、凍結乾燥して、化合物 9 3 を白色粉末として得た。C<sub>66</sub>H<sub>107</sub>N<sub>11</sub>O<sub>14</sub>の M S m / z 計算値 1 2 7 7 . 8、実測値 1 2 7 8 . 9 ([M + H]<sup>+</sup>)

## 【 0 2 9 5】

## 【化 1 1 3】



10

## 【 0 2 9 6】

実施例VIII - 1 1 . 化合物 9 4 の合成

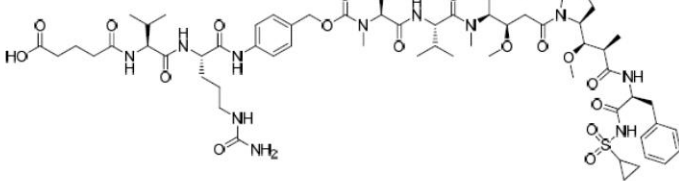
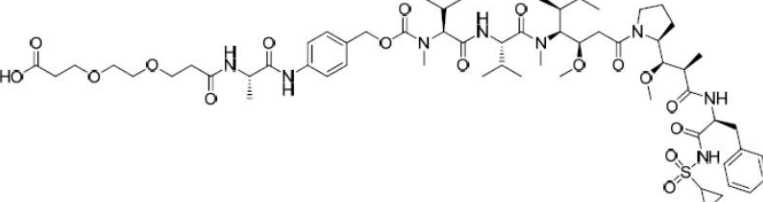
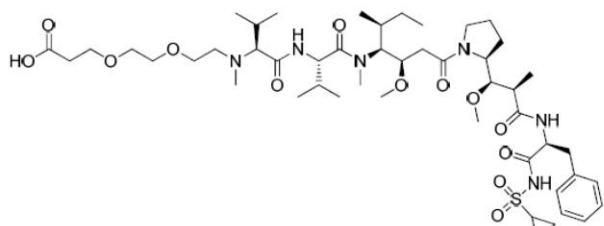
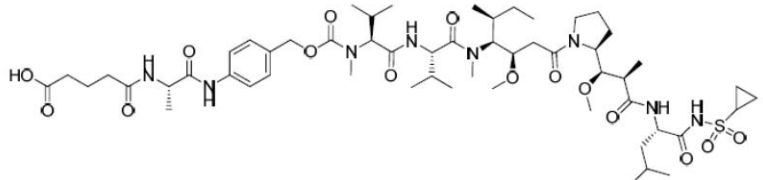
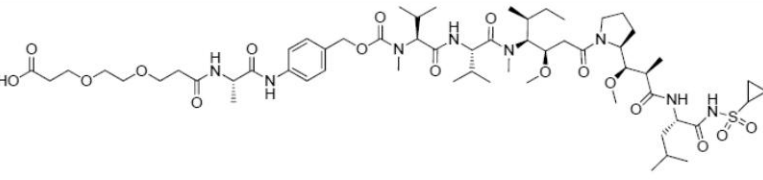
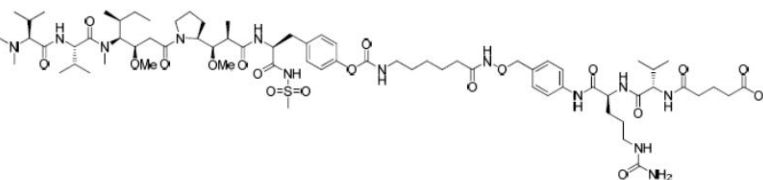
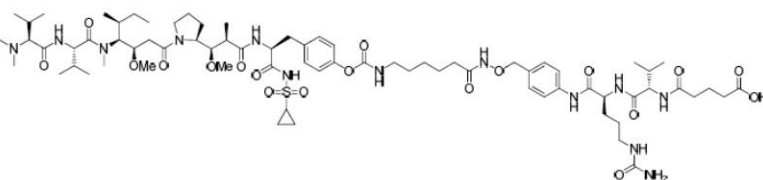
化合物 9 4 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：化合物 H T I - 2 8 6 と化合物 6 6 の間の D I C / H O A t 仲介アミド結合形成(一般法 B)、続いて F m o c の除去(一般法 D)およびグルタル酸無水物との反応(一般法 H)。最終化合物を逆相 H P L C で精製し、凍結乾燥して、化合物 9 4 を白色粉末として得た。C<sub>47</sub>H<sub>71</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub> の M S m / z 計算値 8 7 7 . 5、実測値 8 7 8 . 4 ([M + H]<sup>+</sup>)

20

## 【 0 2 9 7】

実施例IX. - L<sup>1</sup> - (L<sup>2</sup> - D) - の合成

【表 17】

| ID  | -L <sup>1</sup> -(L <sup>2</sup> -D)の構造  | コンジ<br>ゲーション<br>法 | MS 実<br>測値<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|--|-------------------|----------------------------------|
| 97  |    | A                 | 1354.9                           |
| 98  |    | A                 | 1243.8                           |
| 99  |    | A                 | 995.8                            |
| 102 |  | A                 | 1135.6                           |
| 103 |  | A                 | 1209.8                           |
| 104 |  | A                 | 1486.9                           |
| 105 |  | A                 | 1512.9                           |

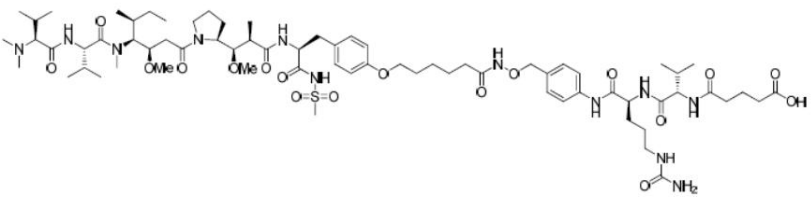
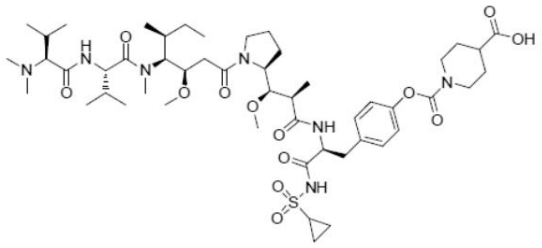
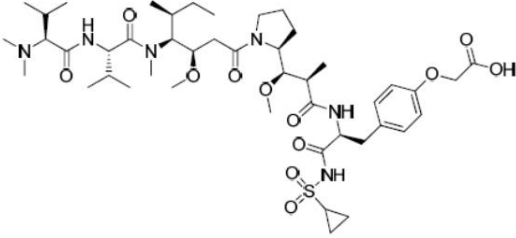
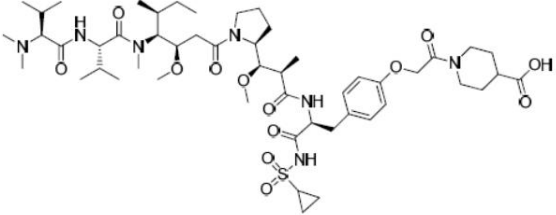
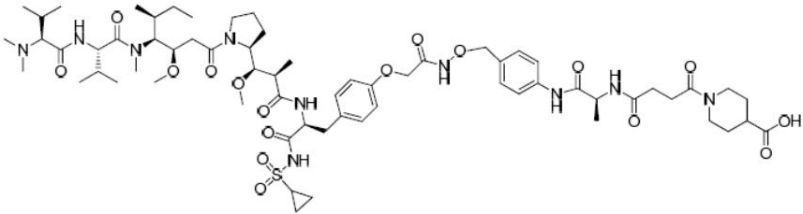
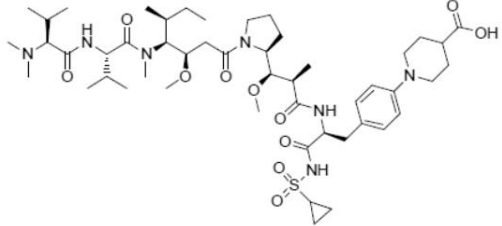
10

20

30

40

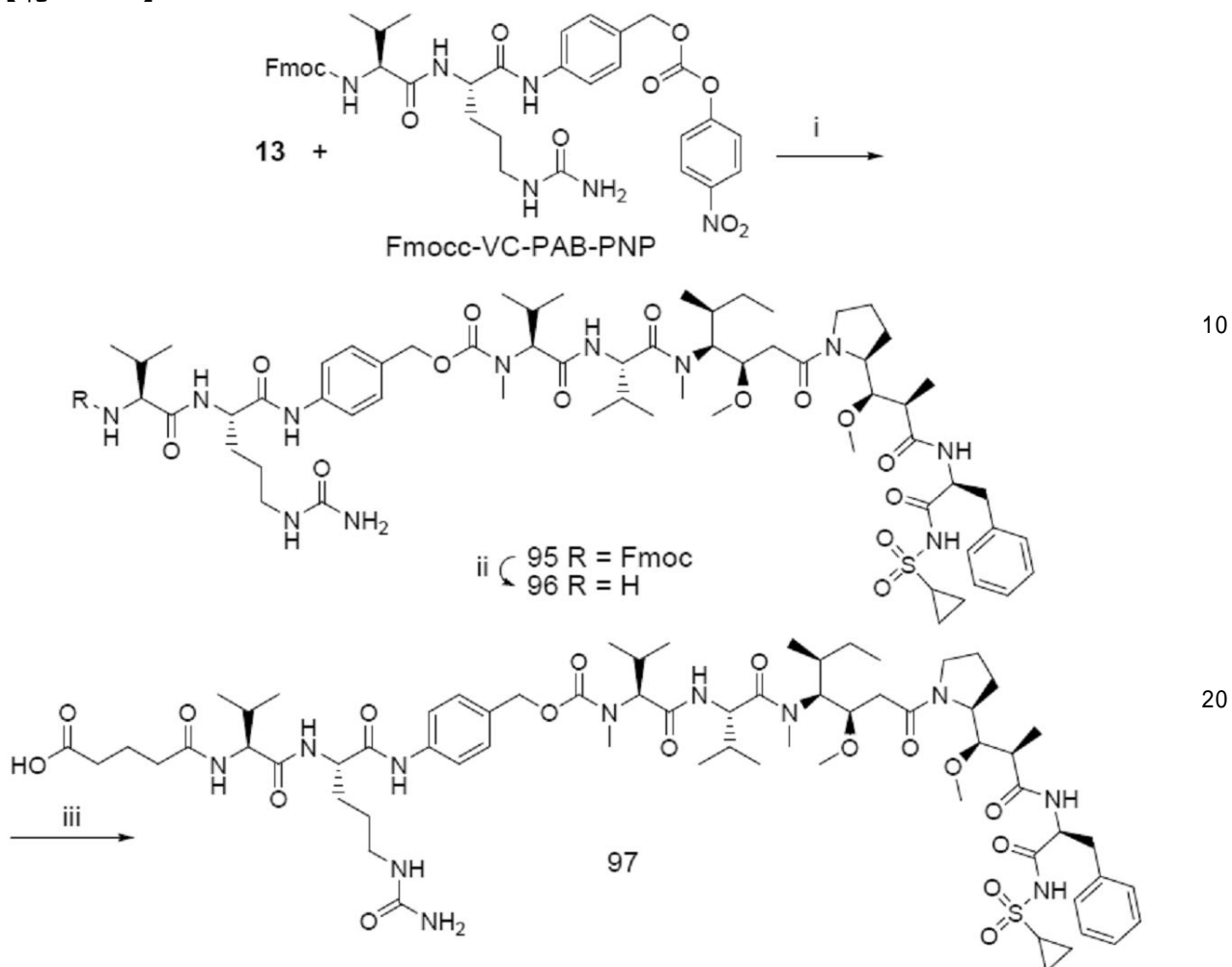
【表 18】

|     |  |   |        |
|-----|--|---|--------|
| 131 |    | A | 1444.0 |
| 110 |     | A | 1020.8 |
| 113 |    | A | 923.7  |
| 114 |   | A | 1034.7 |
| 115 |  | A | 1325.9 |
| 132 |   | A | 976.3  |

【0298】

実施例 IX - 1 . 化合物 97 の合成

## 【化 1 1 4】



スキームIX. 試薬および条件：i. DIEA、HOBt (5%)、DMF、rt、48時間；ii. ピペリジン、DMF；iii. グルタル酸無水物、DIEA、DMF

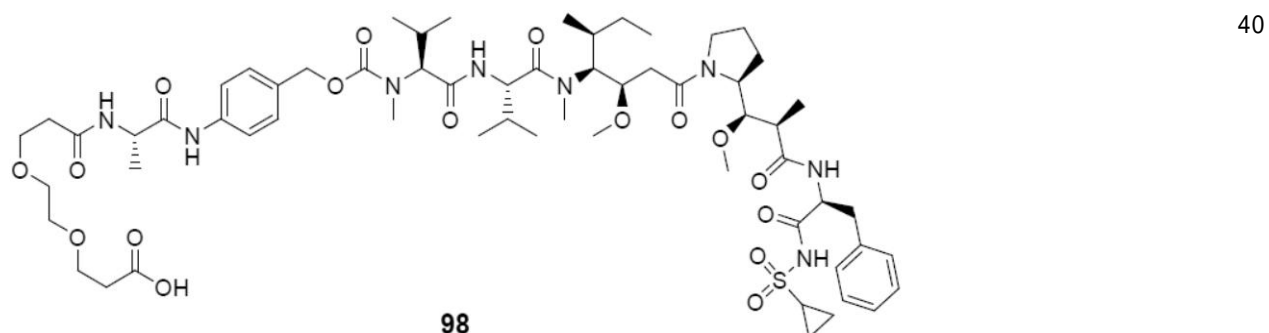
## 【0299】

化合物97を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：化合物13とFmoc-VC-PAB-PNPの間のカルバメート形成(一般法I)、続いてFmocの除去(一般法D)およびグルタル酸無水物との反応(一般法H)。最終化合物を逆相HPLCで精製し、凍結乾燥して、化合物97を白色粉末として得た。C<sub>66</sub>H<sub>103</sub>N<sub>11</sub>O<sub>17</sub>SのMS m/z 計算値1353.7、実測値1354.9([M+H]<sup>+</sup>)

## 【0300】

実施例IX-2. 化合物98の合成

## 【化 1 1 5】



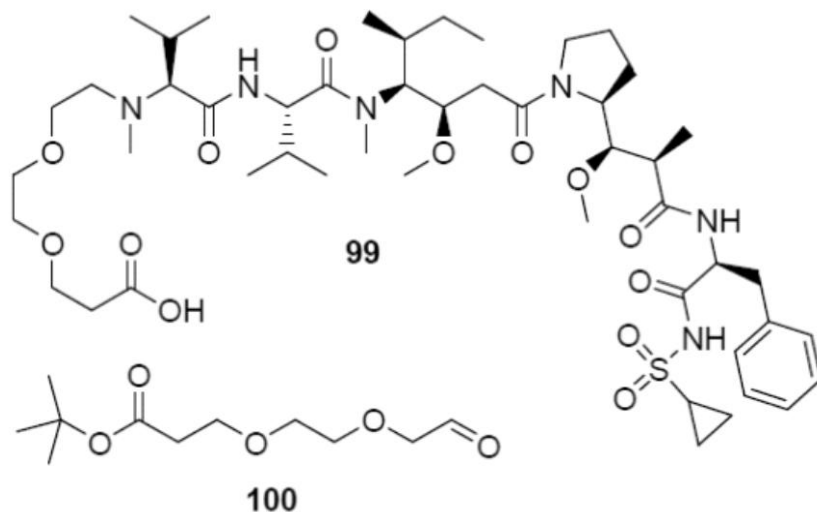
化合物98を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：化合物4とFmoc-A-PAB-PNPの間のカルバメート形成(一般法I)、続いてFmocの除去(一般法D)お

よびH A T Uを使用する酸87とのアミド形成(一般法A、3当量の酸87および1当量のH A T Uを使用した)。最終化合物を逆相H P L Cで精製し、凍結乾燥して、化合物98を白色粉末として得た。 $C_{61}H_{94}N_8O_{17}S$ のMS  $m/z$  計算値1242.7、実測値1243.8 ( $[M+H]^+$ )

【0301】

実施例IX-3. 化合物99の合成

【化116】

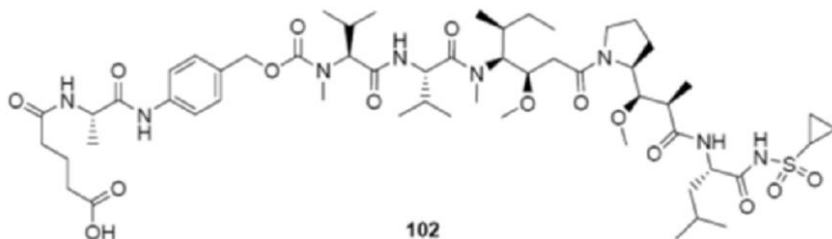


化合物99を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：還元的アルキル化条件下での化合物13とアルデヒド100の反応(一般法E)およびFmoc-A-PAB-PNP、続いてt-Buエステルの除去(一般法C)。最終化合物を逆相H P L Cで精製し、凍結乾燥して、化合物99を白色粉末として得た。 $C_{49}H_{82}N_6O_{13}S$ のMS  $m/z$  計算値994.6、実測値995.8 ( $[M+H]^+$ )

【0302】

実施例IX-4. 化合物102の合成

【化117】



化合物102を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：化合物16とFmoc-A-PAB-PNPの間のカルバメート形成(一般法I)、続いてFmocの除去(一般法D)およびグルタル酸無水物との反応(一般法H)。最終化合物を逆相H P L Cで精製し、凍結乾燥して、化合物102を白色粉末として得た。 $C_{55}H_{90}N_8O_{15}S$ のMS  $m/z$  計算値1134.6、実測値1135.6 ( $[M+H]^+$ )

【0303】

実施例IX-5. 化合物103の合成

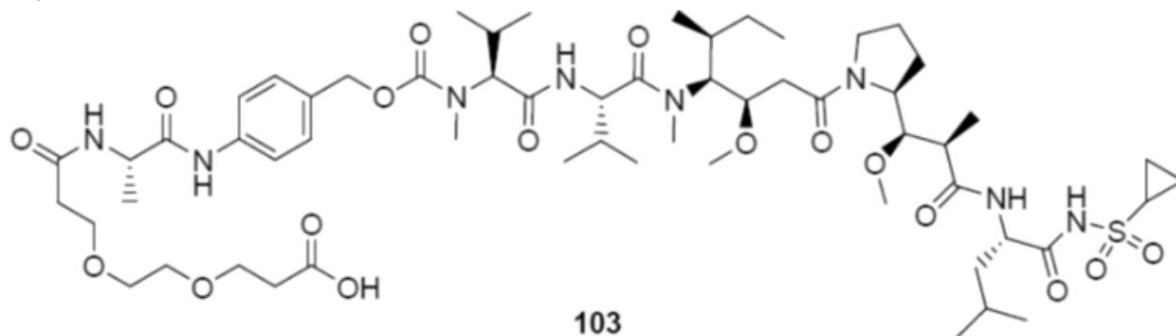
10

20

30

40

## 【化 1 1 8】



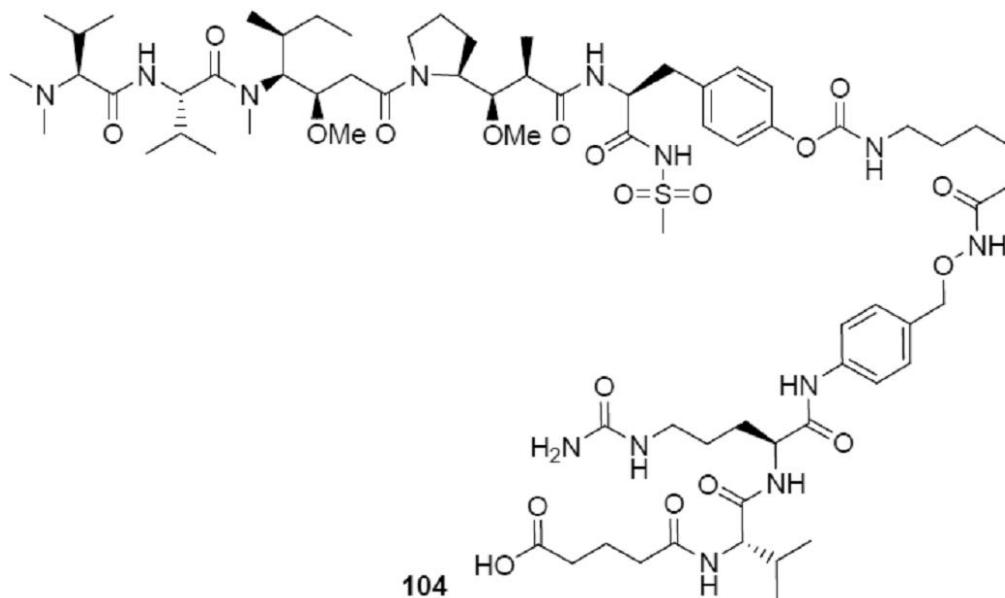
10

化合物 103 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：化合物 16 と Fmoc - A - PAB - PNP の間のカルバメート形成(一般法 I)、続いて Fmoc の除去(一般法 D)および HATU を使用する酸 87 とのアミド形成(一般法 A、3 当量の酸 87 および 1 当量の HATU を使用した)。最終化合物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、化合物 103 を白色粉末として得た。 $C_{58}H_{96}N_8O_{17}S$  の MS  $m/z$  計算値 1208.7、実測値 1209.8 ( $[M+H]^+$ )

## 【0304】

実施例 IX - 6 . 化合物 104 の合成

## 【化 1 1 9】



20

30

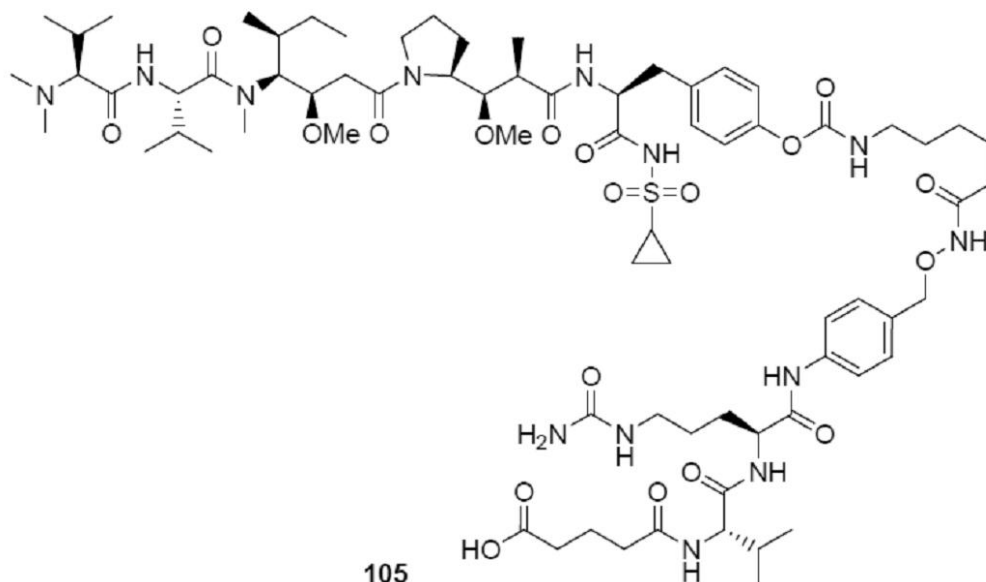
化合物 104 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：化合物 42 と化合物 66 の間の DIC / HOAt 仲介アミド結合形成(一般法 B)、続いて Fmoc の除去(一般法 D)およびグルタル酸無水物との反応(一般法 H)。最終化合物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、化合物 104 を白色粉末として得た。 $C_{71}H_{115}N_{13}O_{19}S$  の MS  $m/z$  計算値 1485.8、実測値 1486.9 ( $[M+H]^+$ )

40

## 【0305】

実施例 IX - 7 . 化合物 105 の合成

## 【化 1 2 0】

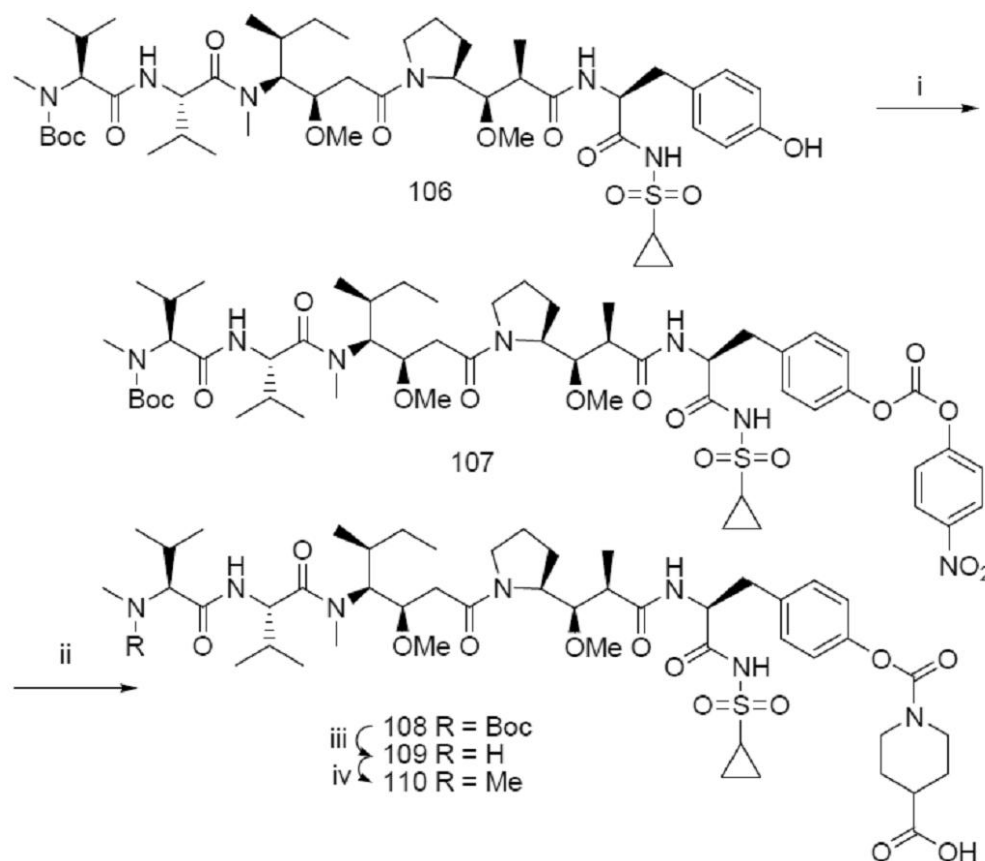


化合物 105 を、化合物 104 の合成について記載したのと同じ方法で合成した。最終化合物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、化合物 105 を白色粉末として得た。C<sub>73</sub>H<sub>117</sub>N<sub>13</sub>O<sub>19</sub>S の MS m/z 計算値 1511.8、実測値 1512.9 ([M + H]<sup>+</sup>)

## 【0306】

実施例 IX - 8 . 化合物 110 の合成

## 【化 1 2 1】



スキーム IX - 8 . 試薬および条件 : i . ビス(ニトロフェニル)カーボネート、DIEA、THF / DMF、r . t . ; ii . ピペリジン 4 - カルボン酸、NaHCO<sub>3</sub> (水性) ; iii . HCl / ジオキサン (4 N) ; iv . HCHO、NaCNBH<sub>3</sub>、DMF、HOAc

## 【0307】

10

20

30

40

50



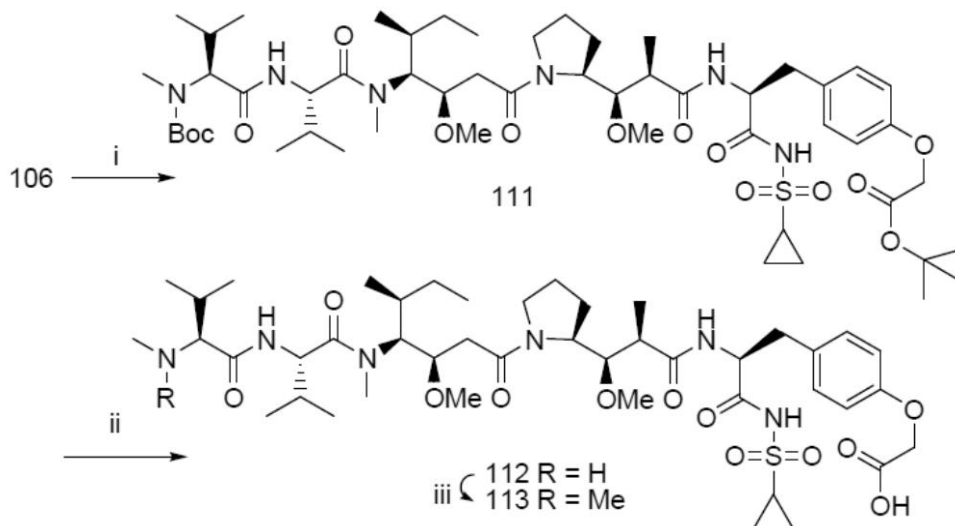
フェノール 106 (1 mmol) を 3 当量のビス(p - ニトロフェニル)カーボネートで処理して、活性化カーボネート 107 を形成させた(一般法 G)。粗製の生成物をさらに精製することなく直接次工程使用した。ピペリジン 4 - カルボン酸(5 当量)を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(5 mL)に溶解し、溶液を添加した。反応混合物を室温で 8 時間撹拌した。クエン酸(10 % 水溶液)を添加して反応物を酸性化し(pH = 4 ~ 5)、EtOAc(150 mL)で希釈した。有機層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で)、濃縮して、粗製の生成物 108 を得て、これを次の方法に付した: Boc 除去(一般法 C)および HCHO を使用する還元的アルキル化(一般法 E)。最終化合物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、化合物 110 を白色粉末として得た。C<sub>50</sub>H<sub>81</sub>N<sub>7</sub>O<sub>13</sub>S の MS m/z 計算値 1019.6、実測値 1020.8 ([M + H]<sup>+</sup>)

10

【0308】

実施例 IX - 9. 化合物 113 の合成

【化 122】



20

スキーム X. 試薬および条件: i. ブロモ酢酸 t - ブチル、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、DMF、rt、2 h; ii. HCl / ジオキサン(4 N); iii. HCHO、NaCNBH<sub>3</sub>、HOAc、DMF

30

【0309】

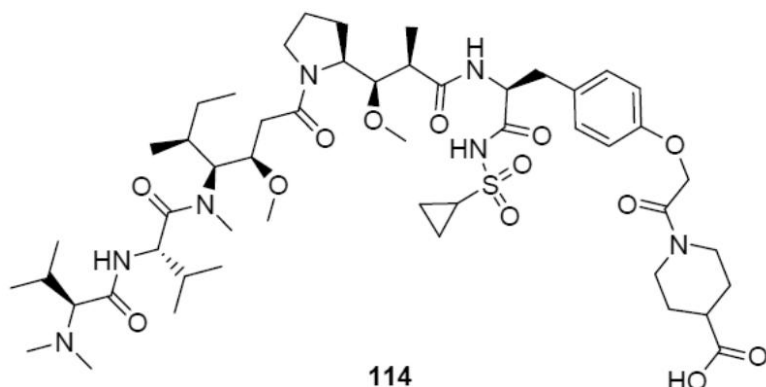
撹拌中の化合物 106 (0.2 mmol、190 mg) の無水 DMF (5 mL) 溶液に、ブロモ酢酸 t - ブチル(0.3 mmol)、続いて固体炭酸カリウム(55 mg、0.4 mmol)。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。LC / MS により、反応の完了が確認された。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、10 % クエン酸水溶液および塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮乾固して、粗製の化合物 111 を得て、これを次の工程に付した: Boc および t - Bu の除去(一般法 C)および HCHO を使用する還元的アルキル化(一般法 E)。最終化合物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、化合物 113 を白色粉末として得た。C<sub>45</sub>H<sub>74</sub>N<sub>6</sub>O<sub>12</sub>S の MS m/z 計算値 922.5; 実測値 923.7 ([M + H]<sup>+</sup>)

【0310】

実施例 IX - 10. 化合物 114 の合成

40

## 【化 1 2 3】



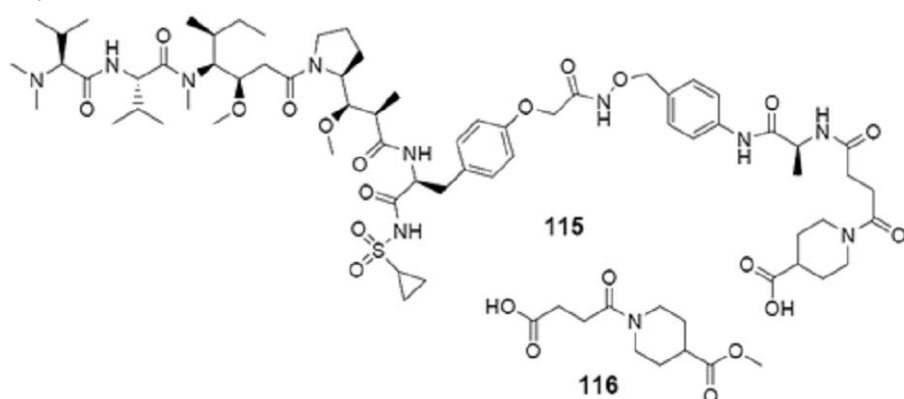
10

化合物 1 1 4 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：化合物 1 1 3 とイソニコチン酸メチルの間の H A T U 仲介アミド結合形成(一般法 A)、続いてエステルからのメチル基除去のための鹼化(一般法 F)。最終化合物を逆相 H P L C で精製し、凍結乾燥して、化合物 1 1 4 を白色粉末として得た。C<sub>51</sub>H<sub>83</sub>N<sub>7</sub>O<sub>13</sub>S の M S m / z 計算値 1 0 3 3 . 6、実測値 1 0 3 4 . 7 ([M + H]<sup>+</sup>)

## 【 0 3 1 1】

実施例 IX - 1 1 . 化合物 1 1 5 の合成

## 【化 1 2 4】



20

化合物 1 1 5 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：化合物 1 1 3 と化合物 6 7 の間の D I C / H O A t 仲介アミド結合形成(一般法 B)、続いて F m o c の除去(一般法 D)、酸 1 1 6 との H A T U 仲介アミド化反応(一般法 A)およびエステルからのメチル基除去のための鹼化(一般法 F)。最終化合物を逆相 H P L C で精製し、凍結乾燥して、化合物 1 1 5 を白色粉末として得た。C<sub>65</sub>H<sub>100</sub>N<sub>10</sub>O<sub>17</sub>S の M S m / z 計算値 1 3 2 4 . 7、実測値 1 3 2 5 . 9 ([M + H]<sup>+</sup>)

30

## 【 0 3 1 2】

実施例 X . コンジュゲーション前の最終官能基の導入

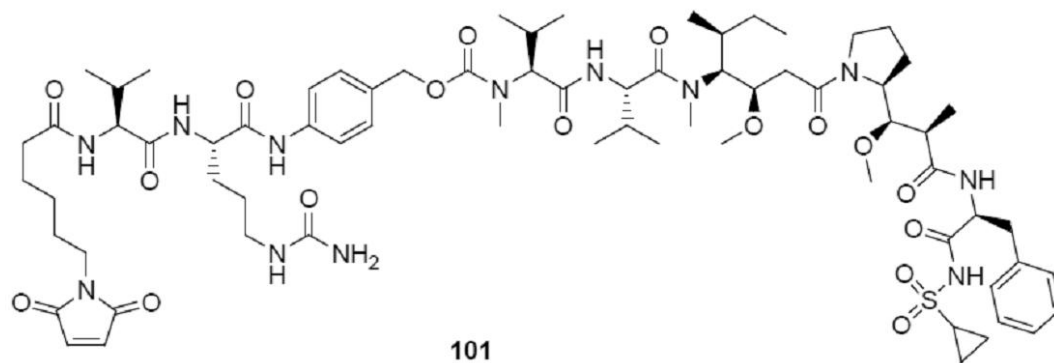
【表 19】

| ID  | 構造 | コンジ ュゲー ション方法 | MS 実測値<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|----|---------------|------------------------------|
| 101 |    | C             | 1433.9                       |
| 118 |    | C             | 1091.2                       |
| 120 |    | D             | 1829.5                       |
| 133 |    | B             | 1136.6                       |
| 136 |    | E             | 1026.6                       |
| 139 |    | F             | 1184.8                       |

## 【 0 3 1 3 】

実施例 X - 1 . 化合物 1 0 1 の合成

## 【化 1 2 5】



10

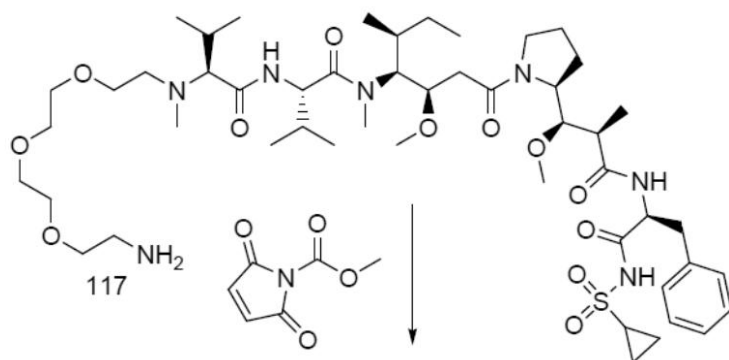
化合物 101 を、次のとおり上記一般法を使用して合成した：化合物 13 と Fmoc-V-C-PAB-PNP の間のカルバメート形成（一般法 I）、続いて Fmoc の除去（一般法 D）および 6-マレイミドヘキサン酸とのアミド化反応（一般法 A）。最終化合物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、化合物 101 を白色粉末として得た。C<sub>71</sub>H<sub>108</sub>N<sub>12</sub>O<sub>17</sub>S の MS m/z 計算値 1432.8、実測値 1433.9 ([M+H]<sup>+</sup>)

## 【0314】

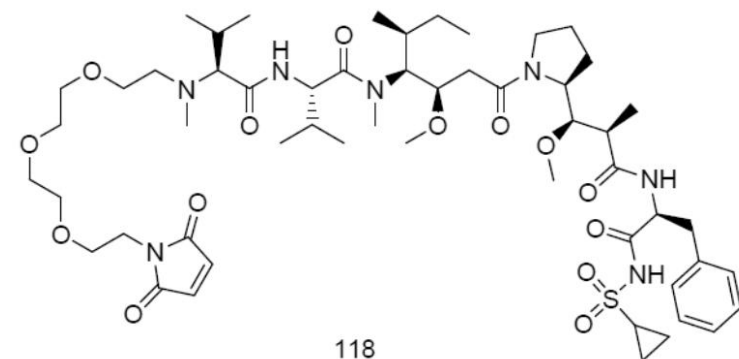
実施例 X-2. N-メトキシ-カルボニルマレイミドを使用する、既存のアミノ基のマレイミドへの直接変換

## 【化 1 2 6】

20



30



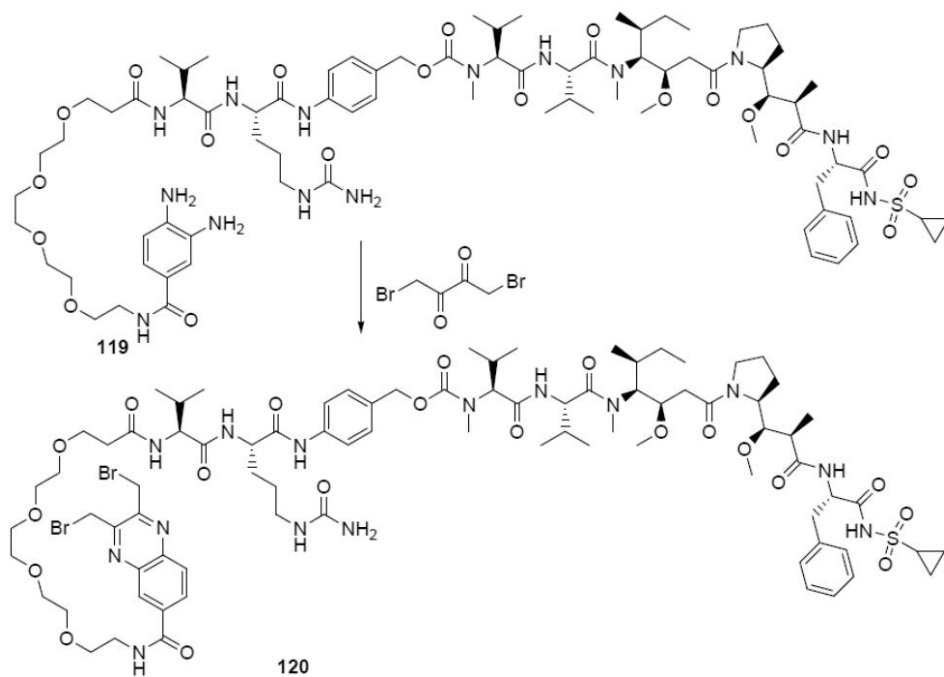
40

アミン (117、0.1 mmol) をアセトニトリル/水 (6/4、v/v、3 mL) に溶解した。混合物を氷-水浴で冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (0.5 mL)、続いて N-メトキシカルボニルマレイミド (0.12 mmol) で処理した。混合物を室温で 1 時間撹拌した。pH をクエン酸で 6~7 に調節し、溶液を濃縮した。残渣を RP-HPLC により精製し、凍結乾燥して、所望のマレイミド 118 を白色粉末として得た (58%)。MS 実測値：1091.2 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0315】

実施例 X-3. ジブロモメチルキノキサリンの形成

## 【化 1 2 7】



10

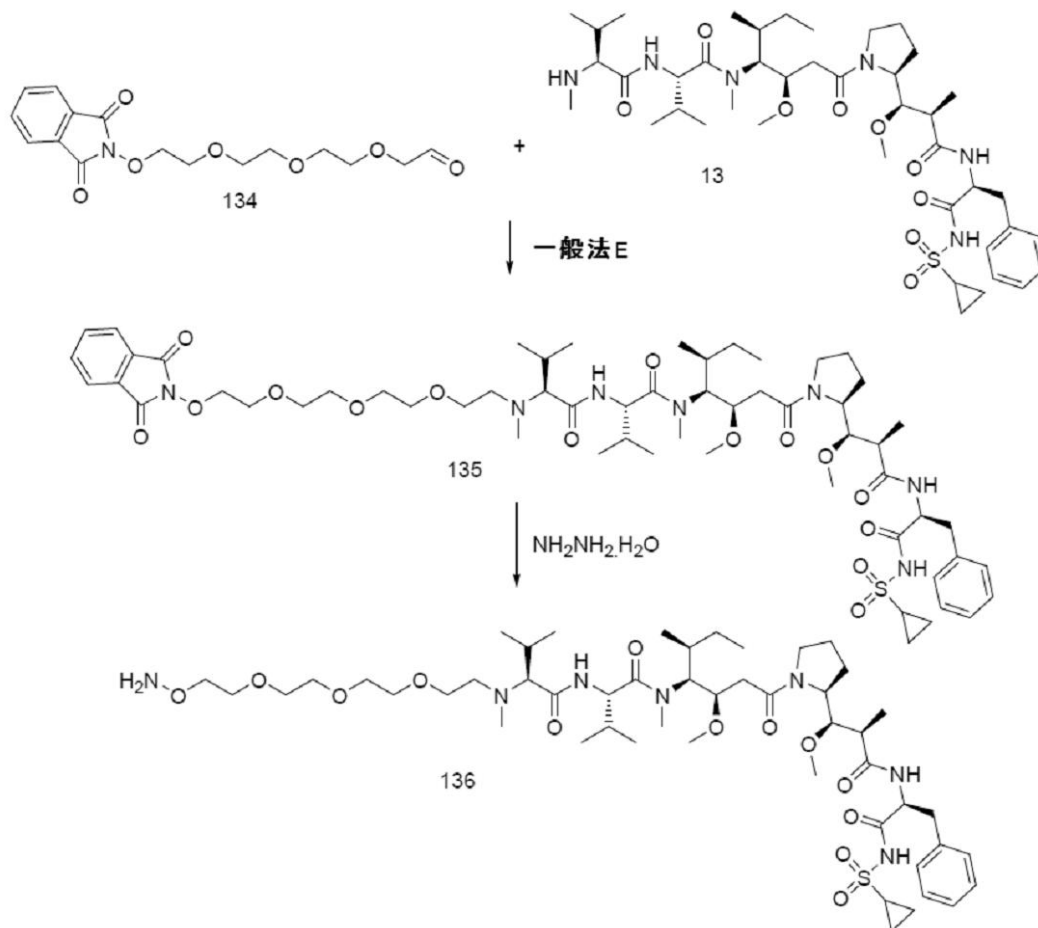
20

o - フェニレンジアミノ化合物 119 (12 mg) をアセトニトリル / 水 (6 / 4、v / v、1 mL) に溶解した。NaOAc 緩衝液 (100 mM、pH = 4.0、0.3 mL) を添加し、続いてジブロモメチルジケトン (10 mg) を添加した。混合物を室温で 10 分攪拌し、RP-HPLC で直接精製し、凍結乾燥して、所望のキノキサリン 120 を白色粉末 (12 mg) として得た。MS 実測値：1829.5 (M + H)<sup>+</sup>

## 【0316】

実施例 X - 4 . 化合物 136 の合成

## 【化 1 2 8】



化合物 13 (50 mg) を、還元的アルキル化条件下にアルデヒドで処理した (一般法 E)。精製せずに、ヒドラジン水和物 (20  $\mu$ L) を反応混合物に添加した。10 分後、粗製の混合物を RP-HPLC で精製して、化合物 136 を、白色粉末 (46 mg) として得た。MS 実測値: 1026.6 (M + H)<sup>+</sup>

## 【0317】

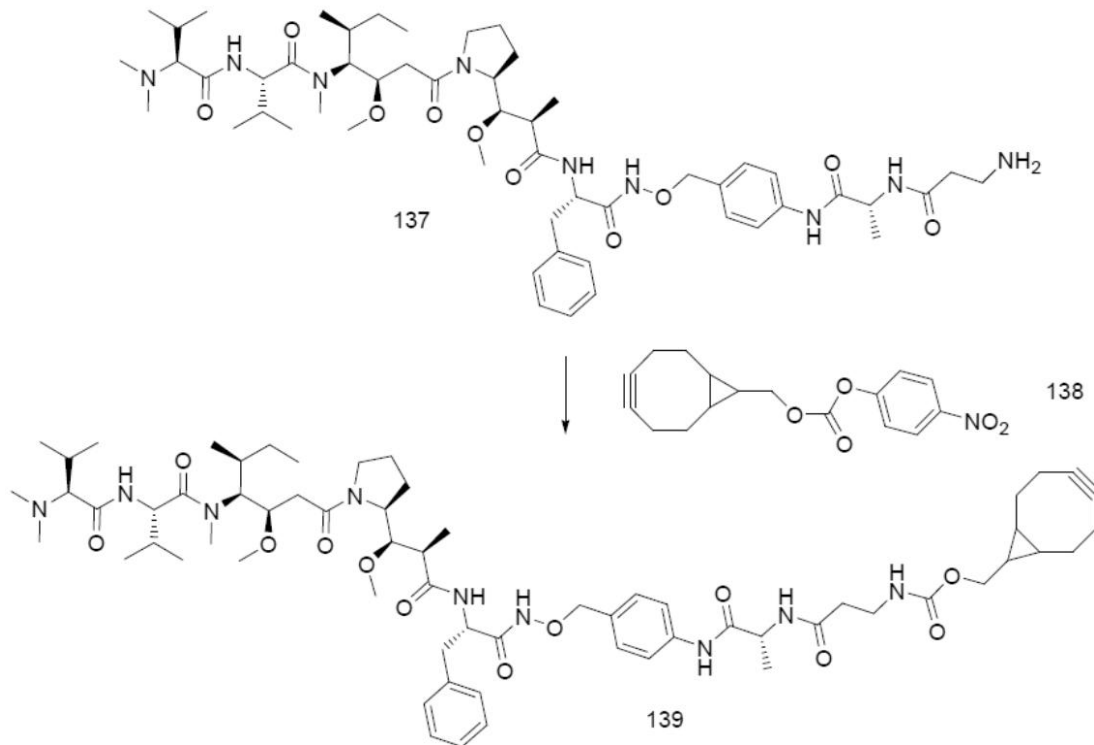
実施例 X - 5. 化合物 139 の合成

10

20

30

## 【化 1 2 9】



化合物 1 3 9 を、一般法 I に従い化合物 1 3 7 およびカーボネート 1 3 8 から合成した。  
MS 実測値：1 1 8 4 . 8 (M + H)<sup>+</sup>

## 【0 3 1 8】

図に記載した抗体薬物コンジュゲートは、実施例XIに従い製造した。

## 【0 3 1 9】

## 実施例XI. 抗体薬物コンジュゲートの製造

0 . 5 ~ 5 0 mgs / mL のトラスツマブの、0 ~ 3 0 % 有機溶媒を含む pH 6 . 0 ~ 9 . 0 の緩衝液中の溶液に、0 . 1 ~ 1 0 当量の化合物 8 4、9 2、9 3 または 9 8 のカルボン酸活性化誘導体を分割してまたは連続的方法により添加した。0 ~ 4 0 で 0 . 5 ~ 5 0 時間、穏やかな攪拌または振盪しながら反応させ、H I C - H P L C (疎水性相互作用クロマトグラフィー - H P L C) でモニターした。得られた粗製の A D C 生成物を、常法により、必要な脱塩、緩衝液交換 / 製剤および所望により精製を行う下流工程に付した。最終 A D C 生成物を H I C - H P L C、S E C、R P - H P L C および所望により L C - M S により同定した。平均 D A R (薬物抗体比) を UV 吸収および / または M S スペクトロスコピーにより計算した。

## 【0 3 2 0】

## 実施例XII. インビトロ細胞毒性実験

使用した細胞株は、S K - B R - 3 ヒト乳がん (H E R 2 三重陽性)、H C C 1 9 5 4 ヒト腺癌 (H E R 2 三重陽性)、M C F 7 ヒト乳がん (H E R 2 正常) および M D A - M B - 4 6 8 ヒト乳がん (H E R 2 陰性) であった。これらの細胞は A T C C から入手可能であった。S K - B R - 3 細胞を、1 0 % ウシ胎児血清添加マッコイ 5 A 培地 (Caisson Labs, North Logan, UT) で増殖させた。H C C 1 9 5 4 細胞を、1 0 % ウシ胎児血清添加 R P M I - 1 6 4 0 培地 (Caisson Labs, North Logan, UT) で増殖させた。M C F 7 細胞および M D A - M B - 4 6 8 細胞を、1 0 % ウシ胎児血清添加 D M E M / F 1 2 培地 (Caisson Labs, North Logan, UT) で増殖させた。S K - B R - 3 細胞、M C F 7 細胞および M D A - M B - 4 6 8 細胞を、約 7, 5 0 0 細胞 / ウェルで 9 6 ウェルプレートに平板培養し、H C C 1 9 5 4 細胞を、約 2 0, 0 0 0 細胞 / ウェルで 9 6 ウェルプレートに平板培養した。化合物または抗体 - 薬物コンジュゲートを同じ日に 2 個ずつ添加した。7 2 時間、3 7 のインキュベーション後、CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI) を添加し、細胞生

生存能を、製造者のプロトコルに従い決定した。生存能パーセントは次のとおり決定した。  
 生存能% = 2 個の平均発光値 (処置ウェル) / 未処置ウェルの平均発光値

【図 1】

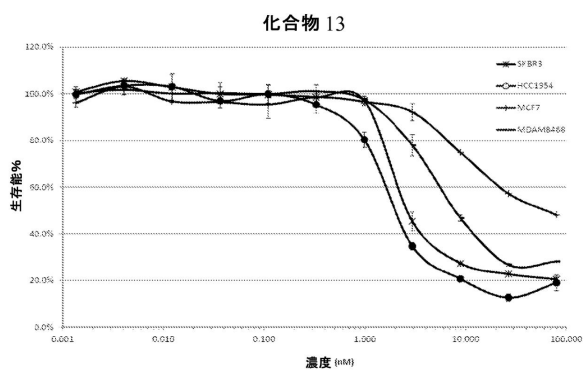


FIG. 1

【図 2】

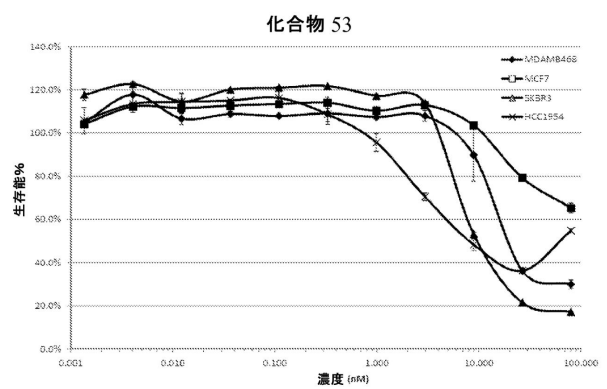


FIG. 2



【図 3】

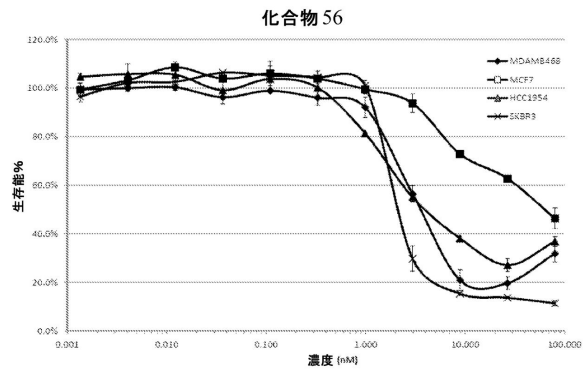


FIG. 3

【図 4】

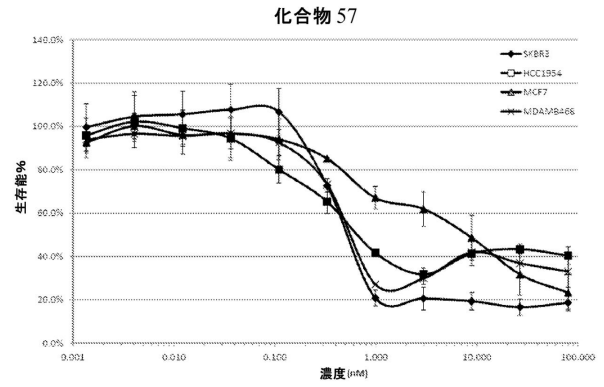


FIG. 4

【図 5】

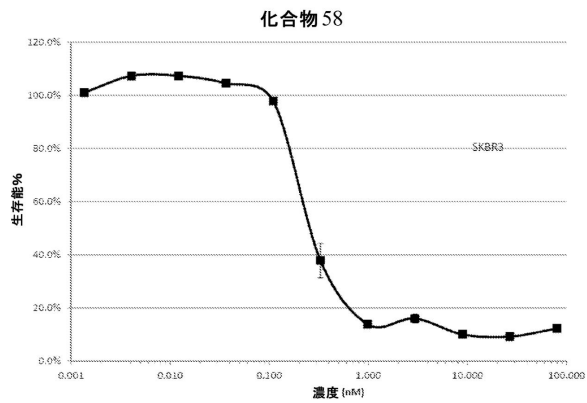


FIG. 5

【図 6】

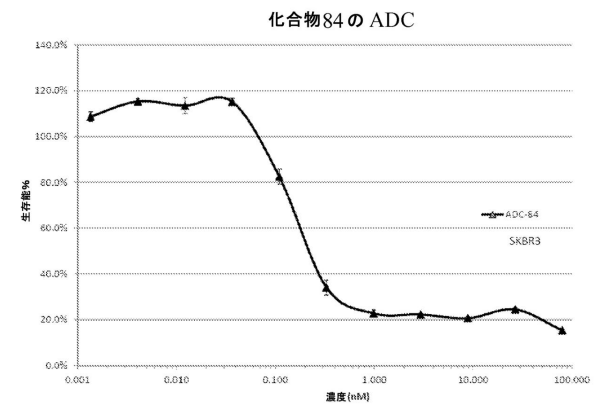


FIG. 6

【図 7】

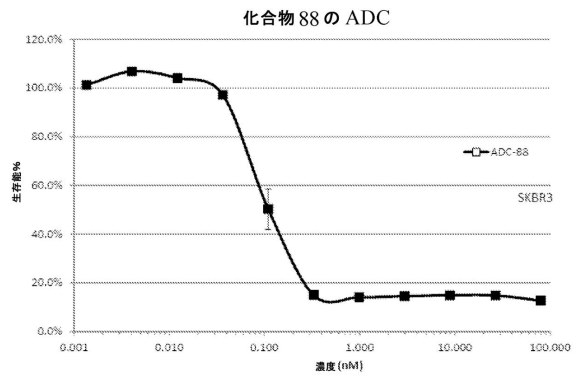


FIG. 7

【図 8】

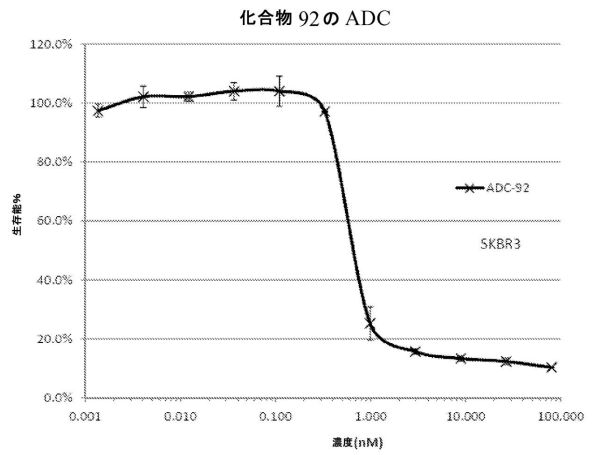


FIG. 8

【図 9】

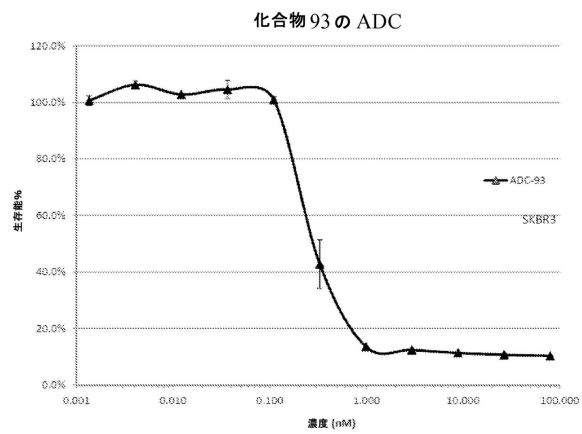


FIG. 9

【図 10】

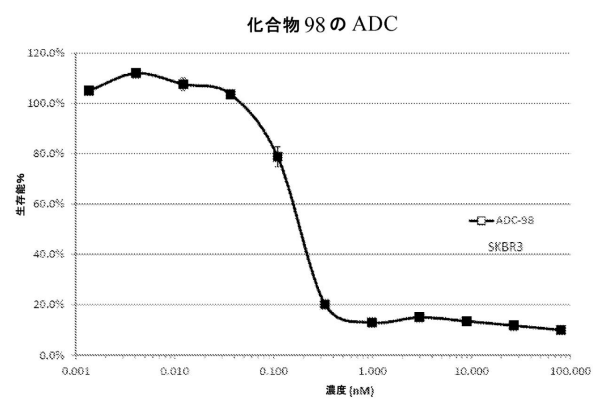


FIG. 10

【配列表】

0006280103000001.app

## フロントページの続き

(31)優先権主張番号 61/652,512

(32)優先日 平成24年5月29日(2012.5.29)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 61/648,406

(32)優先日 平成24年5月17日(2012.5.17)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100067035

弁理士 岩崎 光隆

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ジェンウェイ・ミャオ

アメリカ合衆国92127カリフォルニア州サンディエゴ、サニーフィールド・プレイス15887番

(72)発明者 ユーフォン・ホン

アメリカ合衆国92128カリフォルニア州サンディエゴ、アシュリー・プレイス11980番

(72)発明者 トン・ジュウ

アメリカ合衆国92127カリフォルニア州サンディエゴ、シマロン・クレスト・ドライブ16657番

審査官 戸来 幸男

(56)参考文献 国際公開第2011/153346(WO, A1)

特表2010-521485(JP, A)

特表2009-509977(JP, A)

特表2010-531363(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07K 7/00-11/02

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/

BIOSIS/WPIDS(STN)

JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580(JDreamIII)

PubMed