

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-518506

(P2018-518506A)

(43) 公表日 平成30年7月12日 (2018.7.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 491/22 (2006.01)</b>	C O 7 D 491/22 C S P	4 C O 5 0
<b>C07D 498/22 (2006.01)</b>	C O 7 D 498/22	4 C O 7 2
<b>C07D 519/00 (2006.01)</b>	C O 7 D 519/00 3 1 1	4 C O 7 6
<b>A61K 31/5513 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5513	4 C O 8 6
<b>A61K 31/5517 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5517	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 93 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-566642 (P2017-566642)  
 (86) (22) 出願日 平成28年6月22日 (2016.6.22)  
 (85) 翻訳文提出日 平成30年2月21日 (2018.2.21)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/038750  
 (87) 国際公開番号 W02016/209951  
 (87) 国際公開日 平成28年12月29日 (2016.12.29)  
 (31) 優先権主張番号 62/183,350  
 (32) 優先日 平成27年6月23日 (2015.6.23)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 391015708  
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン  
 パニー  
 BRISTOL-MYERS SQUIB  
 B COMPANY  
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ  
 ー州 プリンストン、ルート206アンド  
 ・プロビンス・ライン・ロード  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 睦  
 (74) 代理人 100126778  
 弁理士 品川 永敏  
 (74) 代理人 100162684  
 弁理士 呉 英燦

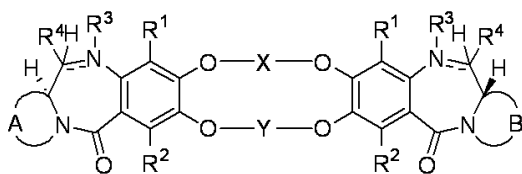
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 大環状ベンゾジアゼピン二量体、その結合体の製造および使用

## (57) 【要約】

式 I :

【化1】



【式中、

AおよびBは、独立して、式 I a または I b :

【化2】

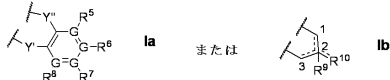
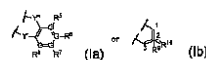
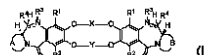
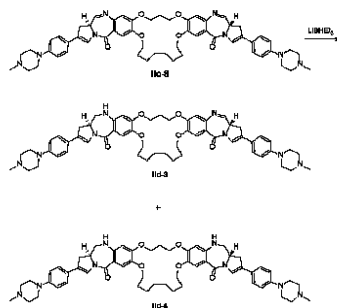


FIG. 10



で表されるものである」

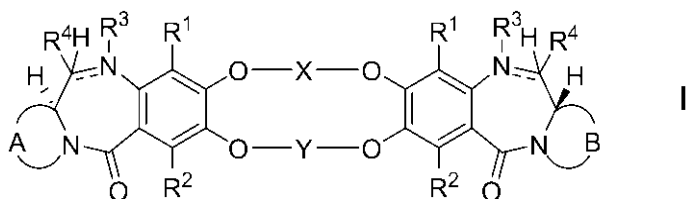
によって表される構造を有する大環状ベンゾジアゼピン  
 二量体、および式 I、I a、I b における他の変数は、  
 応用において定義される。そのような二量体は、特に、

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】

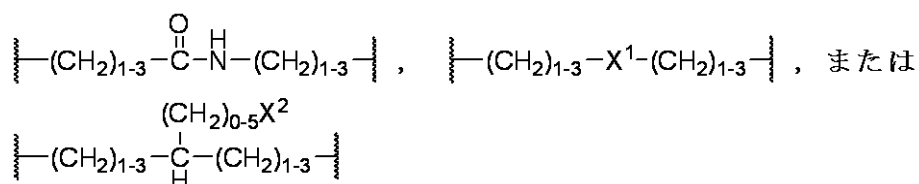


10

[ 式中、

X は、

## 【化 2】



20

であり；

X<sup>1</sup> は、CH<sub>2</sub>、O、NH、S(O)<sub>0-2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>X<sup>2</sup> もしくは O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>X<sup>2</sup> で置換されたもしくは置換されていない 3 から 7 員のシクロアルキレンもしくはヘテロシクロアルキレン、または (CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>X<sup>2</sup> もしくは O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>X<sup>2</sup> で置換されたもしくは置換されていない 3 から 7 員のシクロアルキレンもしくはヘテロシクロアルキレン 5 から 6 員のアリーレンもしくはヘテロアリーレンであり；

X<sup>2</sup> は、それぞれ独立して、Me、CO<sub>2</sub>H、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキル)<sub>2</sub>、SH、CHO、N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH、NHNH<sub>2</sub>、または C(=O)NHNH<sub>2</sub> であり；

Y は、(CH<sub>2</sub>)<sub>4-6</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4-6</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>4-6</sub>X<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>4-6</sub>、または (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub> であり；

30

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、OH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、シアノ、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>NH<sub>2</sub>、または NO<sub>2</sub> であり；

ジアゼピン環系中の二重線

## 【化 3】

-----

は、それぞれ独立して、単結合または二重結合を表し；

N に結合する二重線

40

## 【化 4】

-----

が単結合である場合、R<sup>3</sup> はそれぞれ H であり、二重線が二重結合である場合、R<sup>3</sup> は存在せず；

C に結合する二重線

## 【化 5】

-----

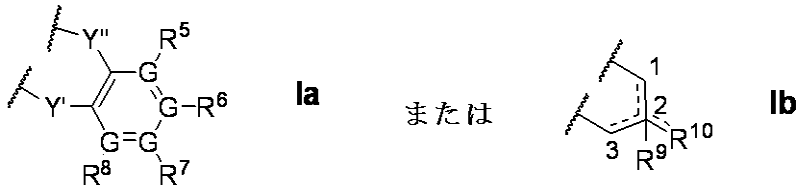
が単結合である場合、R<sup>4</sup> は H、OH、SO<sub>3</sub>Na、または SO<sub>3</sub>K であり、二重線が二

50

重結合である場合、 $R^4$  は存在せず；

A および B は、独立して、式 I a または I b ；

【化 6】



10

[ 式 I a 中、

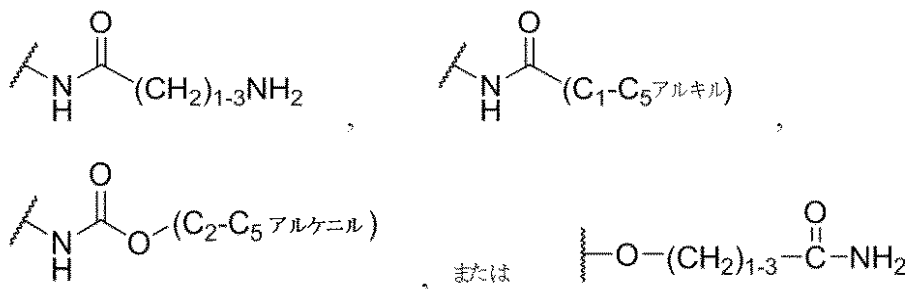
$Y'$  および  $Y''$  は独立して、存在しない、 $CH_2$ 、 $C=O$ 、または  $CHR^{1,2}$  であり；ここで、 $R^{1,2}$  はそれぞれ独立して、F、Cl、Br、または  $C_1 - C_3$  アルキルであり、但し、 $Y'$  および  $Y''$  はいずれも存在しないことはなく；

G はそれぞれ独立して、C または N であり、但し、2 つ未満の G が N であり；

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および  $R^8$  は、それぞれ独立して、H、 $C_1 - C_5$  アルキル、 $C(C(CH_2)_{1-5}X^2)$ 、OH、 $O(C_1 - C_5 \text{ アルキル})$ 、シアノ、 $NO_2$ 、F、Cl、Br、 $O(CH_2CH_2O)_{1-8}(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $(CH_2)_{0-5}X^2$ 、 $O(CH_2)_{2-5}X^2$ 、 $(CH_2)_{0-5}X^2$  もしくは  $O(CH_2)_{2-5}X^2$  で置換されたもしくは置換されていない 3 から 7 員のシクロアルキレンもしくはヘテロシクロアルキレン 3 から 7 員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル、 $(CH_2)_{0-5}X^2$  もしくは  $O(CH_2)_{2-5}X^2$  で置換されたもしくは置換されていない 3 から 7 員のシクロアルキレンもしくはヘテロシクロアルキレン 5 から 6 員のアリールもしくはヘテロアリール、

20

【化 7】



30

であるか；あるいは、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、または  $R^8$  が N である G に結合している場合、そのような  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、または  $R^8$  は存在しない]

[ 式 I b 中、

点線は  $C_1 - C_2$ 、 $C_2 - C_3$ 、または  $C_2 - R^{1,0}$  二重結合の任意の存在を表し；

$R^{1,0}$  は、H、 $=O$ 、 $=CH_2$ 、 $=CH(C_1 - C_5 \text{ アルキル})$ 、 $CH=CH(CH_2)_{1-5}X^2$ 、 $C(C(CH_2)_{1-5}X^2)$ 、 $C_1 - C_5$  アルキル、OH、 $O(C_1 - C_5 \text{ アルキル})$ 、シアノ、 $NO_2$ 、F、Cl、Br、 $O(CH_2CH_2O)_{1-8}(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $(CH_2)_{0-5}X^2$ 、 $(CH_2)_{0-5}X^2$ 、 $O(CH_2)_{2-5}X^2$  で置換されたもしくは置換されていない 4 から 7 員のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキル、 $(CH_2)_{0-5}X^2$  または  $O(CH_2)_{2-5}X^2$  で置換されたもしくは置換されていない 3 から 7 員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル、 $(CH_2)_{0-5}X^2$  もしくは  $O(CH_2)_{2-5}X^2$  で置換されたもしくは置換されていない 3 から 7 員のシクロアルキレンもしくはヘテロシクロアルキレン、5 から 6 員のアリールもしくはヘテロアリールであり；

40

$C_1 - C_2$ 、 $C_2 - C_3$ 、または  $C_2 - R^{1,0}$  二重結合が存在する場合、 $R^9$  は存在

50

せず、そうでない場合、Hである]

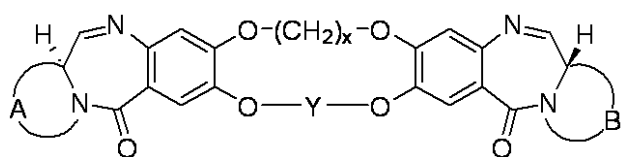
である]

によって表される構造を有する、ベンゾジアゼピン二量体、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

式 I I a :

【化8】



IIa

10

[式中、

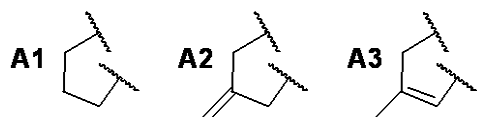
xは3または5であり；

Yは(CH<sub>2</sub>)<sub>7-12</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>または(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NH((CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>フェニル)(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>であり、ここで、フェニル基は適宜、NH<sub>2</sub>で置換されていてもよく；

AはA1、A2、またはA3；

20

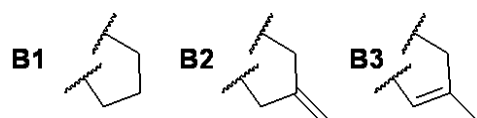
【化9】



であり；

BはB1、B2、またはB3；

【化10】



30

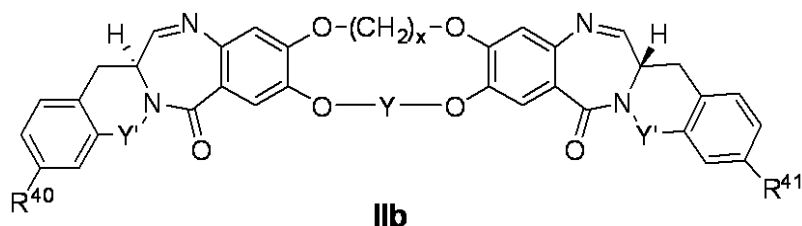
である]

で表される構造を有する、請求項1に記載のベンゾジアゼピン二量体。

【請求項3】

式 I I b :

【化11】



IIb

40

[式中、

xは3または5であり；

Y'は、それぞれ独立して、存在しない、またはCH<sub>2</sub>であり；

Yは(CH<sub>2</sub>)<sub>7-12</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>

50

$\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}$  または  $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NH}((\text{CH}_2)_{0-1}\text{フェニル})(\text{CH}_2)_{2-4}$  であり、ここで、フェニル基は適宜、 $\text{NH}_2$  で置換されていてもよく；

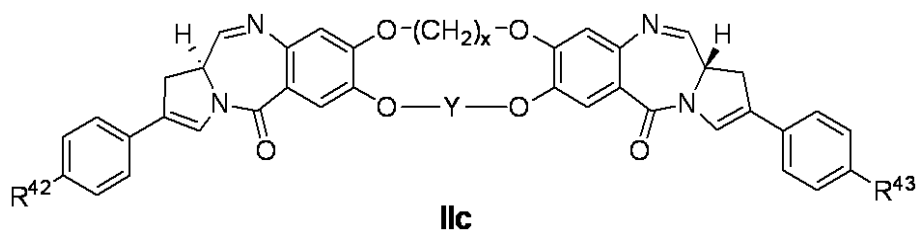
$\text{R}^{40}$  および  $\text{R}^{41}$  は、独立して、 $\text{H}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $\text{NH}_2$ 、または  $\text{C}_{1-3}\text{アルキル}$  である]

で表される構造を有する、請求項 1 に記載のベンゾジアゼピン二量体。

【請求項 4】

式 II c :

【化 12】



10

[ 式中、

$x$  は 3 または 5 であり；

$Y$  は  $(\text{CH}_2)_{7-12}$ 、 $(\text{CH}_2)_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{1-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}$  または  $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NH}((\text{CH}_2)_{0-1}\text{フェニル})(\text{CH}_2)_{2-4}$  であり、ここで、フェニル基は適宜、 $\text{NH}_2$  で置換されていてもよく；

20

$\text{R}^{42}$  および  $\text{R}^{43}$  は、独立して、 $\text{H}$ 、 $\text{OMe}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{O}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{NMe}$ 、または  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{NH}$  である]

で表される構造を有する、請求項 1 に記載のベンゾジアゼピン二量体。

【請求項 5】

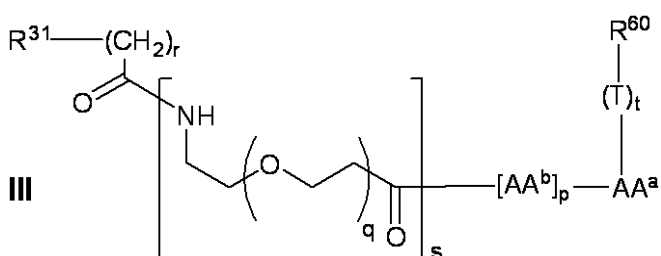
式 II b - 6、II c - 8、II c - 9、II c - 10、II c - 11、II d - 1、II d - 2、または II d - 3 で表される構造を有する、請求項 1 に記載のベンゾジアゼピン二量体。

【請求項 6】

式 III :

30

【化 13】

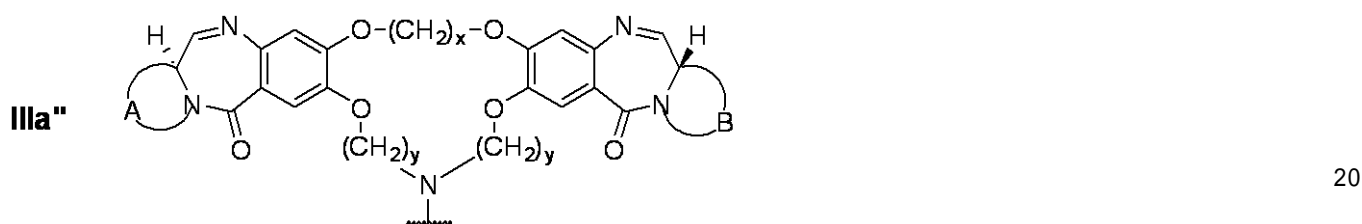
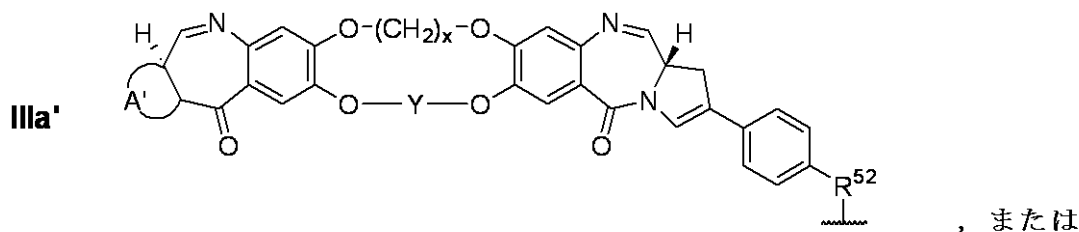
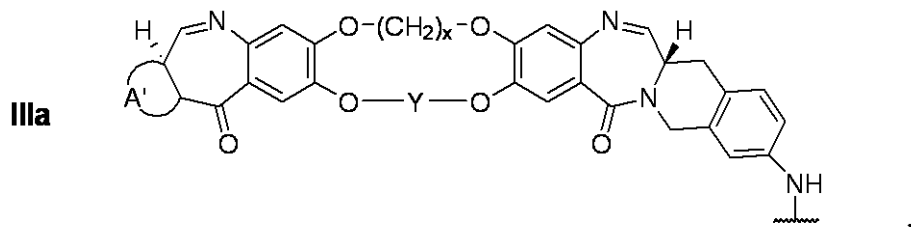


[ 式中、

$\text{R}^{60}$  は、式 III a、III a'、または III a'' :

40

## 【化 1 4】



で表されるものであり；

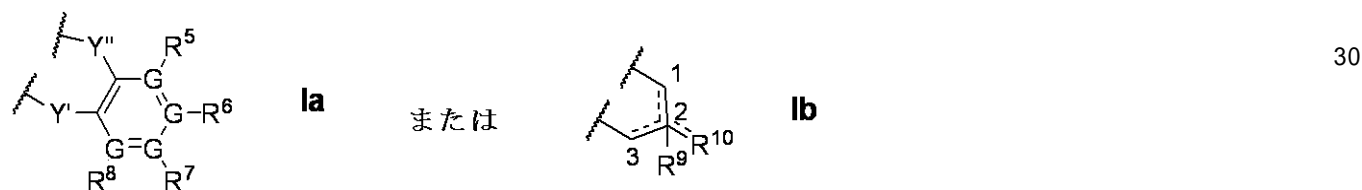
Y は  $(CH_2)_6 - 10$  であり；

x は 3 または 5 であり；

y は、それぞれ独立して、2、3 または 4 であり；

A および B は、独立して、式 I a または I b：

## 【化 1 5】



[ 式 I a 中、

Y' および Y'' は、独立して、存在しない、 $CH_2$ 、 $C=O$ 、または  $CHR^{1,2}$  であり；ここで、 $R^{1,2}$  はそれぞれ独立して、F、Cl、Br、または  $C_1 - C_3$  アルキルであり、但し、Y' および Y'' はいずれも存在しないことはなく；

G はそれぞれ独立して、C または N であり、但し、2 つ未満の G が N であり；

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および  $R^8$  は、それぞれ独立して、H、Cl、Br、 $C_1 - C_3$  アルキル、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$ 、 $O(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、または  $(OCH_2CH_2)_1 - 2 O(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$  であるか；あるいは、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、または  $R^8$  が N である G に結合している場合、そのような  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、または  $R^8$  は存在しない]

[ 式 I b 中、

点線は、 $C_1 - C_2$ 、 $C_2 - C_3$ 、または  $C_2 - R^{1,0}$  二重結合の任意の存在を表し；

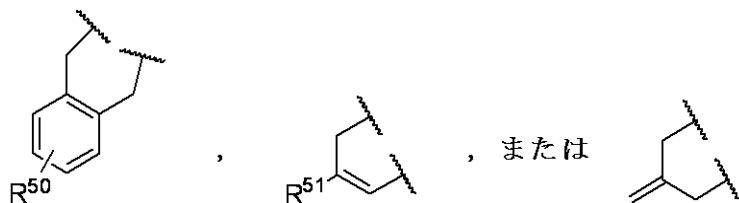
$C_1 - C_2$ 、 $C_2 - C_3$ 、または  $C_2 - R^{1,0}$  二重結合が存在する場合、 $R^9$  は存在せず、そうでない場合、H であり；

$R^{1,0}$  は H、Cl、Br、 $=CH_2$ 、 $=CH(C_1 - C_5 \text{ アルキル})$ 、 $C_1 - C_3$  アルキル、 $NO_2$ 、CN、または  $NH_2$  である]

で表されるものであり、

A' は、

【化 16】



10

であり；

R<sup>50</sup> は H、Cl、Br、C<sub>1</sub> - 3 アルキル、NO<sub>2</sub>、CN、NH<sub>2</sub>、O(C<sub>1</sub> - 3 アルキル)、または (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> - 2 O(C<sub>1</sub> - 3 アルキル) (好ましくは H) であり；

R<sup>51</sup> は H、Cl、Br、C<sub>1</sub> - 3 アルキル、NO<sub>2</sub>、CN、または NH<sub>2</sub> であり；

T は自己犠牲基であり；

t は 0 または 1 であり；

AA<sup>a</sup> および、AA<sup>b</sup> のそれぞれは、独立して、アラニン、 $\alpha$ -アラニン、 $\beta$ -アミノ酪酸、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、 $\gamma$ -カルボキシグルタミン酸、シトルリン、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、ノルロイシン、ノルバリン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、およびバリンから成る群から選択され；

20

p は 1、2、3、または 4 であり；

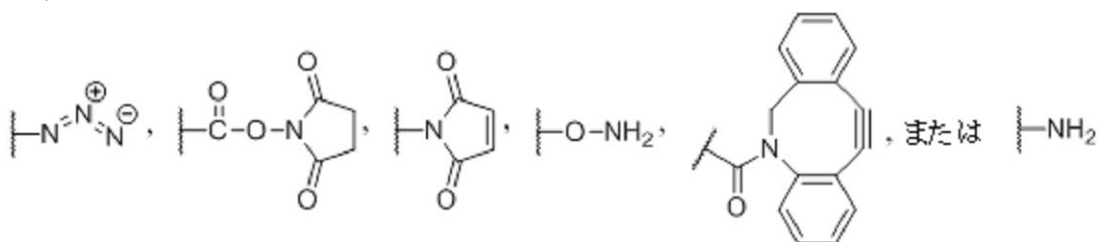
q は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 であり；

r は 1、2、3、4、または 5 であり；

s は 0 または 1 であり；

R<sup>31</sup> は

【化 17】



30

である]

で表される構造を有する、ベンゾジアゼピン二量体 - リンカー化合物。

【請求項 7】

40

R<sup>60</sup> が IIII a である、請求項 6 に記載のベンゾジアゼピン二量体 - リンカー化合物。

【請求項 8】

R<sup>60</sup> が IIII a' である、請求項 6 に記載のベンゾジアゼピン二量体 - リンカー化合物。

【請求項 9】

R<sup>60</sup> が IIII a'' である、請求項 6 に記載のベンゾジアゼピン二量体 - リンカー化合物。

【請求項 10】

式 IIII a - 1、IIII a - 2、IIII a - 3、IIII a - 4、IIII a - 5、IIII

50

a - 6、または I I I a - 7 で表される構造を有する、請求項 6 に記載のベンゾジアゼピン二量体リンカー化合物。

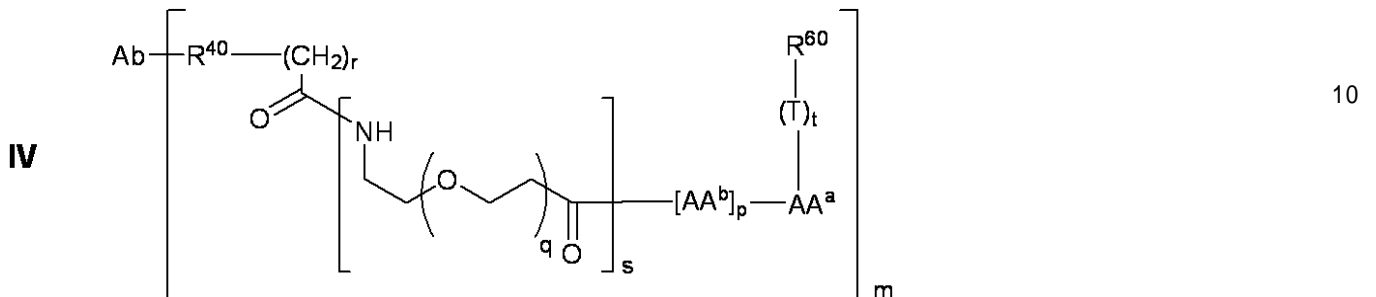
【請求項 1 1】

抗体に結合した、請求項 1 に記載のベンゾジアゼピン二量体を含む結合体。

【請求項 1 2】

式 I V :

【化 1 8】



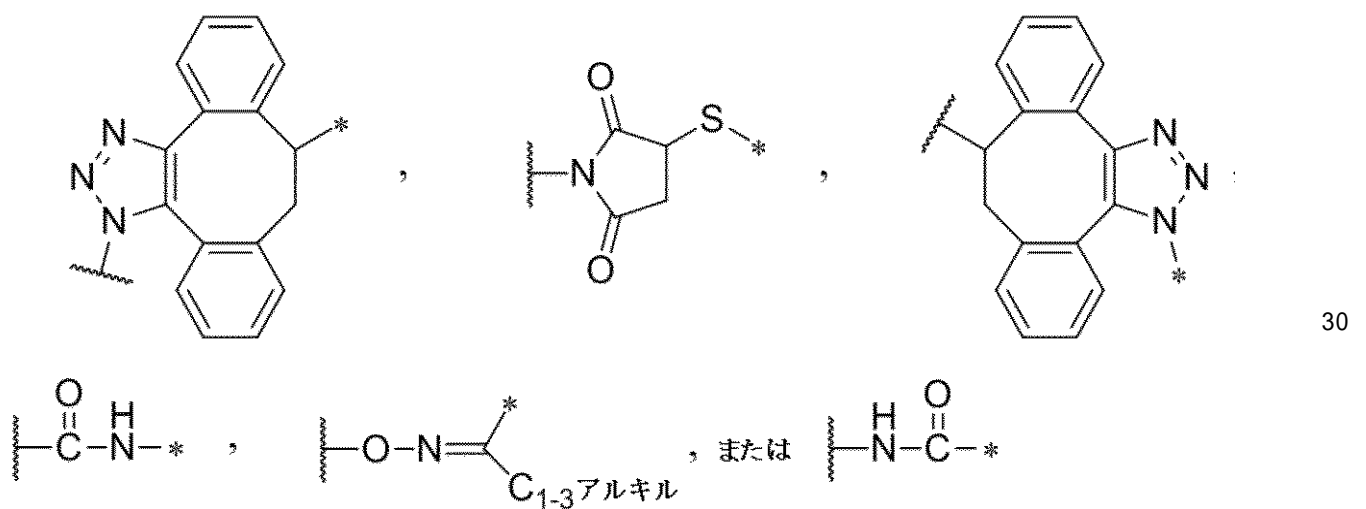
[ 式中、

A b は抗体であり；

m は 1、2、3、または 4 であり；

R<sup>40</sup> は

【化 1 9】



[ 式中、

A b に結合する R<sup>40</sup> のオープンな結合価は、アスタリスク ( \* ) によって表され、  
( CH<sub>2</sub> )<sub>r</sub> に結合する R<sup>40</sup> のオープンな結合価は、破線

【化 2 0】

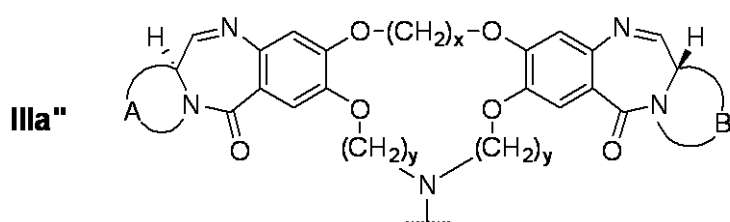
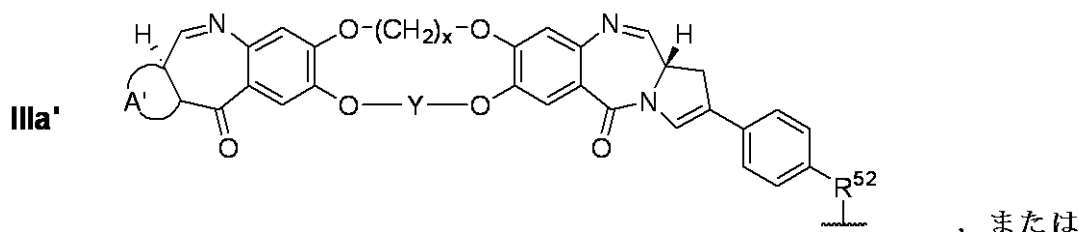
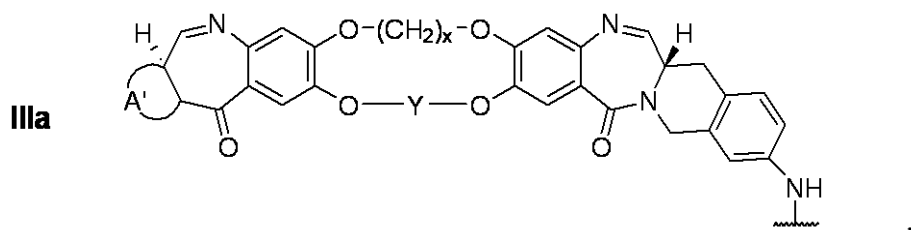


によって表される ]

R<sup>60</sup> は、式 I I I a、I I I a'、または I I I a'' :



## 【化 2 1】



によって表されるものであり；

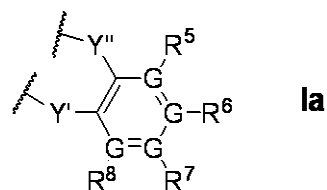
Y は  $(CH_2)_6 - 10$  であり；

x は 3 または 5 であり；

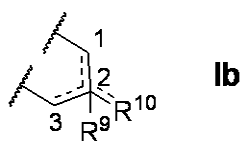
y はそれぞれ独立して、2、3、または 4 であり；

A および B は、それぞれ独立して、式 I a または I b：

## 【化 2 2】



または



[ 式 I a 中、

Y' および Y'' は、独立して、存在しない、 $CH_2$ 、 $C=O$ 、または  $CHR^{1,2}$  であり；ここで、 $R^{1,2}$  はそれぞれ独立して、F、Cl、Br、または  $C_1 - C_3$  アルキルであり、但し、Y' および Y'' はいずれも存在しないことはなく；

G は、それぞれ独立して、C または N であり、但し、2 つ未満の G が N であり；

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および  $R^8$  は、それぞれ独立して、H、Cl、Br、 $C_1 - C_3$  アルキル、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$ 、 $O(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、または  $(OCH_2CH_2)_1 - 2 O(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$  (好ましくは H) であるか；あるいは、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、または  $R^8$  が、N である G に結合する場合、そのような  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、または  $R^8$  は存在しない]

[ 式 I b 中、

点線は、 $C1 - C2$ 、 $C2 - C3$ 、または  $C2 - R^{1,0}$  二重結合の任意の存在を表し；

$C1 - C2$ 、 $C2 - C3$ 、または  $C2 - R^{1,0}$  が存在する場合、 $R^9$  は存在せず、そうでない場合、H であり；

10

20

30

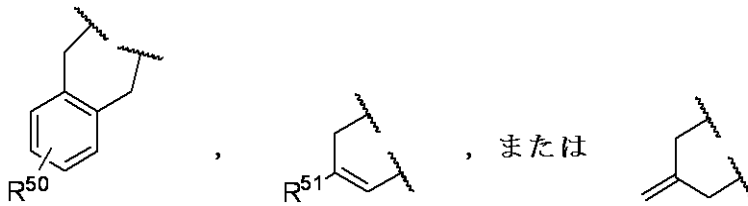
40

50

$R^{10}$  は H、Cl、Br、 $=CH_2$ 、 $=CH(C_{1-5}$  アルキル)、 $C_{1-3}$  アルキル、 $NO_2$ 、CN、または  $NH_2$  である]

A' は

【化 23】



10

であり；

$R^{50}$  は H、Cl、Br、 $C_{1-3}$  アルキル、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$ 、 $O(C_{1-3}$  アルキル)、または  $(OCH_2CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$  アルキル) であり；

$R^{51}$  は H、Cl、Br、 $C_{1-3}$  アルキル、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$  であり；

T は自己犠牲基であり；

t は 0 または 1 であり；

AA<sup>a</sup> および、AA<sup>b</sup> のそれぞれは、独立して、アラニン、 $\alpha$ -アラニン、 $\beta$ -アミノ酪酸、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、 $\gamma$ -カルボキシグルタミン酸、シトルリン、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、ノルロイシン、ノルバリン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、およびバリンから成る群から選択され；

20

p は 1、2、3、または 4 であり；

q は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 であり；

r は 1、2、3、4、または 5 であり；

s は 0 または 1 である]

で表されるものである]

によって表される構造を有する、請求項 11 に記載の結合体。

【請求項 13】

30

$R^{60}$  が III a である、請求項 12 に記載の結合体。

【請求項 14】

$R^{60}$  が III a' である、請求項 12 に記載の結合体。

【請求項 15】

$R^{60}$  が III a'' である、請求項 12 に記載の結合体。

【請求項 16】

請求項 11 または 12 に記載の結合体、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬製剤。

【請求項 17】

治療上の有効量の請求項 1 に記載のベンゾジアゼピン二量体、または請求項 11 もしくは 12 に記載の結合体を、対象に投与することを特徴とする、癌を患っている対象における、癌を治療する方法。

40

【請求項 18】

請求項 12 に記載のベンゾジアゼピン二量体の結合体を投与する、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

癌が、肺癌、胃癌、または卵巣癌である、請求項 18 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

( 関連出願の相互参照 )

本願は 3 5 U . S . C . § 1 1 9 ( e ) の下において、米国仮出願第 6 2 / 1 8 3 , 3 5 0 号 ( 2 0 1 5 年 6 月 2 3 日出願 ) の優先権を主張し、この開示は引用によって本明細書に援用される。

【 0 0 0 2 】

( 本発明の技術分野 )

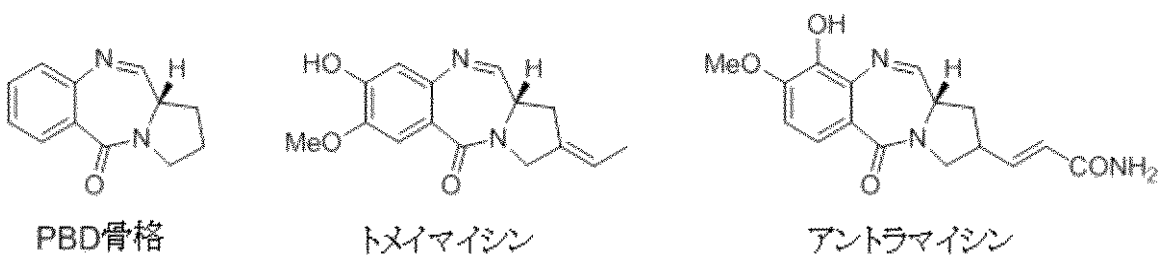
本発明は、大環状ベンゾジアゼピン二量体、それから誘導される二量体 - リンカー化合物、およびそれらの結合体、およびそれらの製造方法、および使用に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

トメイマイシンおよびアントラマイシンなどの、いくつかの自然発生する細胞毒素は、ベンゾジアゼピン環系を含む。ジアゼピン環に縮合したピロリジン環の付加的な存在を反映して、これらの化合物は、頻繁に、ピロロベンゾジアゼピンまたは P B D と称される。

【 化 1 】



10

20

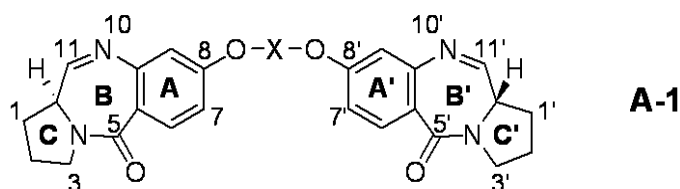
【 0 0 0 4 】

P B D は抗生物質活性および抗腫瘍活性を有し、後者の特徴によって抗癌剤としての関心を集めている。機構的に、P B D は配列選択的に、DNA の副溝に結合し、DNA をアルキル化する。異なる置換基の構造 - 活性の関係 ( S A R ) が研究されてきた ( A n t o n o w e t a l . 2 0 1 0 ; T h u r s t o n e t a l . 1 9 9 9 ) 。

【 0 0 0 5 】

さらなる研究は、P B D 二量体がまた、抗癌剤としての特別な有望性を示すことを示している。典型的な P B D 二量体の核構造は、式 A - 1 :

【 化 2 】



30

[ 式中、

X は二量体の半分を連結する架橋基である ]  
 によって表すことができる。

40

【 0 0 0 6 】

単量体 P B D と同様に、二量体は DNA 副溝結合剤 - アルキル化剤である。二機能性のため、アルキル化によって架橋された DNA が生じ、DNA の修復がより困難になる。( DNA のアルキル化はイミン基を介して起こる。還元されたイミン基の 1 つを有する P D B は、さらに DNA をアルキル化することができるが、架橋させることはできない。これらはさらに、一般的には活性がより弱い、生物学的に活性である。) 天然に存在する単量体から、合成単量体、合成二量体への抗癌剤としての P B D の進化についての総説としては、H a r t l e y 2 0 1 1 を参照されたい。

【 0 0 0 7 】

50

PBD二量体のSARは、A/A'およびC/C'環上の置換基、C/C'環中の不飽和、架橋基Xの構造および長さ、並びに環B/B'中のイミン二重結合の酸化または還元、並びにこれらの特徴の組み合わせによって探索されている。Bose et al. 1992, Gregson et al. 1999, Gregson et al. 2001aおよび2001b, Gregson et al. 2004, Gregson et al. 2009, Hartley et al. 2012, Howard et al. 2007, Howard et al. 2009a, Howard et al. 2010, Howard et al. 2013aおよび2013b, Liu et al. 2007, Thurston et al. 1996, Thurston et al. 2006, 並びにThurston et al. 2008を参照されたい。ほとんどのPBD二量体は、前記で示されるように8/8'架橋を介して連結するが、7/7'架橋もまた開示されている(Howard et al. 2009b)。

10

#### 【0008】

強い関心を集めている抗癌剤の種類は、抗体-薬物結合体(ADC、免疫複合体とも称される)である。ADCにおいて、治療剤(薬物、ペイロード、または弾頭とも称される)は、癌細胞で過剰発現する抗原(腫瘍関連抗原)に対する抗体に共有結合する。抗体は、抗原にすることによって、ADCを癌部位に送達する。そこで、共有結合(リンカーと称される)の切断または抗体の分解によって、治療剤が放出される。逆に言うと、ADCが血液系を循環している間、治療剤は抗体に共有結合しているため、不活性に保たれる。このように、ADCにおいて用いられる治療剤は、局所的な放出のため、通常の化学療法剤よりも、はるかに有力(すなわち、細胞毒性)でありうる。ADCの総説としては、Schrama et al. 2006を参照されたい。

20

#### 【0009】

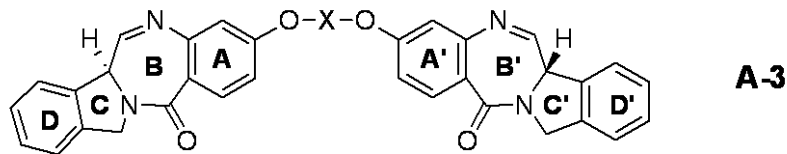
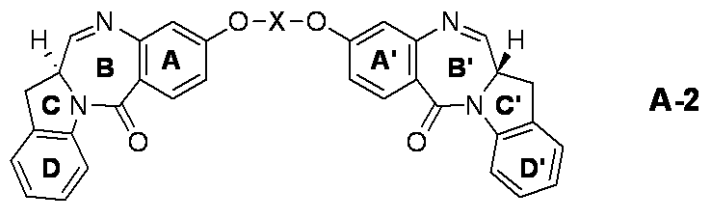
PBD二量体は、ADCにおける薬物として提案されてきた。C/C'環に存在する官能基、架橋基Xを介して、またはB/B'環中のイミン基を隔てて付加することによって、抗体に結合するリンカーを付加することができる。Bouchard et al. 2013, Commercon et al. 2013aおよび2013b, Flygare et al. 2013, Gauzy et al. 2012, Howard 2104a-2014e, Howard et al. 2011, Howard et al. 2013cおよび2013d, Howard et al. 2014a-2014d, Jeffrey et al. 2013, Jeffrey et al. 2014aおよび2014b, 並びにZhao et al. 2014を参照されたい。

30

#### 【0010】

ベンゾジアゼピン二量体の他の種類もまた、ADCの薬物として提案されている。構造的に、この種類は、式A-2およびA-3において示されるように、それぞれのC/C'環に縮合したフェニル環をさらに有するPBD二量体と見ることができる。Chari et al. 2013, Li et al. 2013, Fishkin et al. 2014, Li et al. 2014を参照されたい。

## 【化 3】



10

## 【 0 0 1 1 】

テトラヒドロイソキノリノ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピンなどの他の環系を有するベンゾジアゼピン化合物もまた開示される。K o t h a k o n d a e t a l . 2 0 0 4 .

20

## 【 0 0 1 2 】

本明細書の最後には、第一著者または発明者、および年によって本明細書に引用される文献の完全な引用を列挙する。

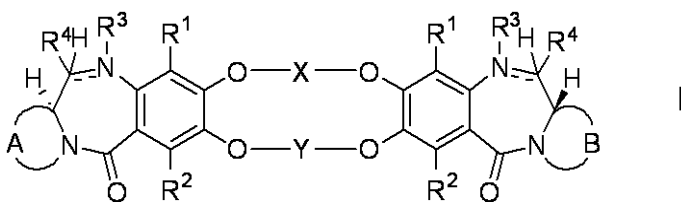
## 【発明の概要】

## 【 0 0 1 3 】

(本発明の簡潔な概要)

本発明は、式 I :

## 【化 4】

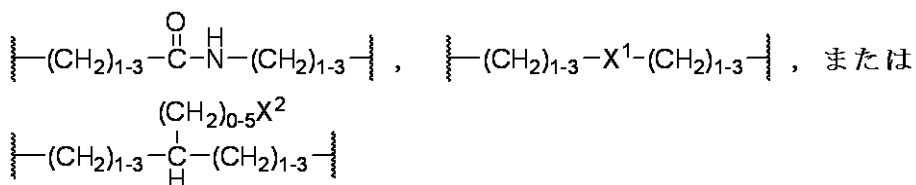


30

[ 式中、

X は

## 【化 5】



40

であり ;

X<sup>1</sup> は、CH<sub>2</sub>、O、NH、S(O)<sub>0-2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>X<sup>2</sup> もしくは O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>X<sup>2</sup> で置換されたもしくは置換されていない 3 から 7 員のシクロアルキレンもしくはヘテロシクロアルキレン、3 から 7 員のシクロアルキレンもしくはヘテロシクロアルキレン、または (CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>X<sup>2</sup> または O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>X<sup>2</sup> で置換されたもしくは置換されていない 5 から 6 員のアリーレンもしくはヘテロアリーレンであり ;

X<sup>2</sup> はそれぞれ独立して、Me、CO<sub>2</sub>H、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキル)、N

50

( $C_1 - C_5$  アルキル) $_2$ 、SH、CHO、 $N(CH_2CH_2)_2N(C_1 - C_3$  アルキル)、 $N(CH_2CH_2)_2NH$ 、 $NHNH_2$ 、または $C(=O)NHNH_2$ であり；

Y は $(CH_2)_{4-6}CH=CH(CH_2)_{4-6}$ 、 $(CH_2)_{4-6}X^1(CH_2)_{4-6}$ 、または $(CH_2)_2(OCH_2CH_2)_{2-3}$ であり；

$R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、OH、 $C_1 - C_3$  アルキル、 $O(C_1 - C_3$  アルキル)、シアノ、 $(CH_2)_{0-5}NH_2$ 、または $NO_2$ であり ( $R^1$  および  $R^2$  の両方は、好ましくはHである)；

ジアゼピン環系における二重線

【化 6】

----

10

はそれぞれ独立して、単結合または二重結合を表し；

Nに接する、すなわち結合する二重線

【化 7】

----

が単結合である場合、 $R^3$  はそれぞれHであり、二重線が二重結合である場合、 $R^3$  は存在せず；

Cに接する、すなわち結合する二重線

【化 8】

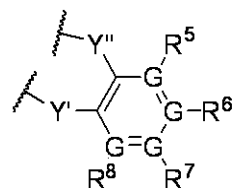
----

20

が単結合である場合、 $R^4$  はそれぞれH、OH、 $SO_3Na$ 、または $SO_3K$ であり、二重線が二重結合である場合、 $R^4$  は存在せず；

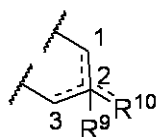
A および B は独立して、式 I a または I b：

【化 9】



Ia

または



Ib

30

[ 式 I a 中、

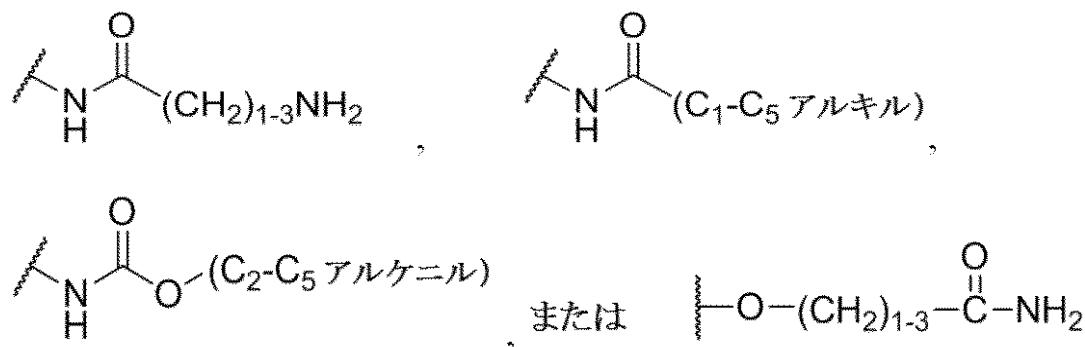
$Y'$  および  $Y''$  は独立して、存在しない、 $CH_2$ 、 $C=O$ 、または $CHR^{12}$ であり；ここで、 $R^{12}$  はそれぞれ独立して、F、Cl、Br、または $C_1 - C_3$  アルキルであり、但し、 $Y'$  および  $Y''$  は両方が存在しないことはなく；

G はそれぞれ独立して、C または N であり、但し、2 つ未満の G は N であり；

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および  $R^8$  は、それぞれ独立して、H、 $C_1 - C_5$  アルキル、 $C(CH_2)_{1-5}X^2$ 、OH、 $O(C_1 - C_5$  アルキル)、シアノ、 $NO_2$ 、F、Cl、Br、 $O(CH_2CH_2O)_{1-8}(C_1 - C_3$  アルキル)、 $(CH_2)_{0-5}X^2$ 、 $O(CH_2)_{2-5}X^2$ 、 $(CH_2)_{0-5}X^2$  もしくは  $O(CH_2)_{2-5}X^2$  で置換されたもしくは置換されていない 3 から 7 員のシクロアルキレンもしくはヘテロシクロアルキレン 3 から 7 員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル、 $(CH_2)_{0-5}X^2$  もしくは  $O(CH_2)_{2-5}X^2$  で置換されたもしくは置換されていない 3 から 7 員のシクロアルキレンもしくはヘテロシクロアルキレン 5 から 6 員のアリールもしくはヘテロアリール、

40

## 【化 10】



10

であるか；

あるいは、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、または $R^8$ が、NであるGに接している、すなわち結合している場合、そのような $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、または $R^8$ は存在しない]

[ 式 I b 中、

点線はC1 - C2、C2 - C3、またはC2 -  $R^{10}$  二重結合の任意の存在を表し；

C1 - C2、C2 - C3、またはC2 -  $R^{10}$  が存在する場合、 $R^9$  は存在せず、そうでない場合、Hであり；

$R^{10}$  はH、=O、=CH<sub>2</sub>、=CH(C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルキル)、CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>X<sup>2</sup>、C(C(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>X<sup>2</sup>、C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルキル、OH、O(C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルキル)、シアノ、NO<sub>2</sub>、F、Cl、Br、O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>1-8</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル)、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>X<sup>2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>X<sup>2</sup>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>X<sup>2</sup>で置換されたもしくは置換されていない4から7員のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>X<sup>2</sup>もしくはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>X<sup>2</sup>で置換されたもしくは置換されていない3から7員のシクロアルキレンもしくはヘテロシクロアルキレン3から7員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>X<sup>2</sup>もしくはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>X<sup>2</sup>で置換されたもしくは置換されていない3から7員のシクロアルキレンもしくはヘテロシクロアルキレン5から6員のアリールもしくはヘテロアリールである]

20

30

で表されるものである]

で表されるような大環状環構造を形成する、8/8' 架橋および7/7' 架橋の両方を有する、新たなベンゾジアゼピン二量体、またはその薬学的に許容可能な塩を提示する。

## 【0014】

別の実施態様において、本発明は、標的細胞上の化学物質に特異的にまたは選択的に結合する、標的部位に共有結合する式(I)の二量体を含む結合体を提示し、ここで、標的細胞は好ましくは癌細胞である。好ましくは、標的部位は抗体、さらに好ましくはモノクローナル抗体であり；より好ましくはヒトモノクローナル抗体であり、化学物質は腫瘍関連抗原である。腫瘍関連抗原は、癌細胞の表面に提示されるものであってもよく、または癌細胞によって周囲の細胞外空間に分泌されるものであってもよい。好ましくは、腫瘍関連抗原は、正常細胞と比べて、癌細胞によって過剰発現するもの、または通常細胞ではなく癌細胞によって発現するものである。

40

## 【0015】

別の実施態様において、標的部位に結合するのに適切な、反応性官能基を有するリンカー部位に共有結合する、式(I)に記載の二量体が提示される。

## 【0016】

別の実施態様において、対象に治療上の有効量の本発明の二量体、またはその標的部位との結合体を投与することを特徴とする、癌を患っている対象における、癌の治療方法が提示される。別の実施態様において、そのような癌を患っている対象における癌の治療剤の製造のための、本発明の二量体、またはその標的部位との結合体の使用が提示される。

50

本発明の二量体、またはその標的部位との結合体はまた、インビトロ、エクスピボ、またはインビボでの癌細胞の増殖を抑制するために用いることができる。特に、癌は肺癌、胃癌、または卵巣癌である。

【図面の簡単な説明】

【0017】

図1A - 1B、2、3、4A - 4B、5、6、7、8、9、および10は、本発明の二量体の合成のための反応スキームを示す。

【0018】

図11、12、13A - 13B、14、および15は、ADCの合成に用いることのできる、二量体 - リンカー化合物の製造のための反応スキームを示す。

10

【0019】

図16A - 16Bは、組み合わせで、本発明の他の二量体の合成を示す。

【0020】

図17は、癌細胞に対する、本発明の2つのADCの活性を示す。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明の詳細な説明

定義

「抗体」は、全抗体および任意の抗原結合性フラグメント（すなわち、「抗原結合部位」）またはその一本鎖変異体を意味する。全抗体は、ジスルフィド結合によって相互に結合した少なくとも2つの重（H）鎖および2つの軽（L）鎖を含むタンパク質である。重鎖はそれぞれ、重鎖の可変領域（ $V_H$ ）および、 $C_{H1}$ 、 $C_{H2}$  および  $C_{H3}$  の3つのドメインを含む重鎖の定常領域を含む。軽鎖はそれぞれ、軽鎖可変領域（ $V_L$  または  $V_K$ ）および、単一のドメイン  $C_L$  を含む軽鎖の定常領域を含む。 $V_H$  および  $V_L$  部位は、より保存されたフレームワーク領域（FR）が散在する、相補性決定領域（CDR）と呼ばれる超可変領域にさらに細分することができる。 $V_H$  および  $V_L$  はそれぞれ、FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、およびFR4の順で、アミノ末端からカルボキシ末端に配置された、3つのCDRおよび4つのFRを含む。可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。定常領域は、免疫系の様々な細胞（例えば、エフェクター細胞）、および古典的補体系の第一成分（ $C1q$ ）などの、宿主組織または因子への抗体の結合を媒介しうる。抗体は、抗体が抗原Xに、 $5 \times 10^{-8}$  M以下、より好ましくは  $1 \times 10^{-8}$  M以下、より好ましくは  $6 \times 10^{-9}$  M以下、より好ましくは  $3 \times 10^{-9}$  M以下、さらにより好ましくは  $2 \times 10^{-9}$  M以下のKDで結合する場合、抗原Xに「特異的に結合する」という。抗体は、キメラ、ヒト化、または好ましくはヒトでありうる。重鎖の定常領域は、グリコシル化の種類または程度に影響を与え、抗体半減期を延長し、エフェクター細胞もしくは補体系との相互作用を増強もしくは減少させ、または他のいくつかの性質を調節するように、遺伝子操作することができる。遺伝子操作は、1つ以上のアミノ酸の置換、付加もしくは欠失によって、または他の免疫グロブリンの種類からのドメインでドメインを置換することによって、または前記の組み合わせによって達成することができる。

20

30

40

【0022】

抗体の「抗原結合性フラグメント」および「抗原結合部位」（または、単に「抗体部位」もしくは「抗体フラグメント」）は、抗原に特異的に結合する能力を有する、抗体の1つ以上のフラグメントを意味する。抗体の抗原結合機能は、完全長の抗体のフラグメント、例えば、(i)  $V_L$ 、 $V_H$ 、 $C_L$  および  $C_{H1}$  ドメインから成る一価のフラグメントである、Fabフラグメント；(ii) ヒンジ領域においてジスルフィド架橋で連結された、2つのFabフラグメントを含む二価のフラグメントである、 $F(ab')_2$  フラグメント；(iii) ヒンジ領域の一部を有する、本質的にFabである、 $Fab'$  フラグメント（例えば、Abbas et al., Cellular and Molecular Immunology, 6th Ed., Saunders Elsevier 2007

50



を参照されたい) ; ( i v )  $V_H$  および  $C_{H1}$  ドメインから成る F d フラグメント ; ( v ) 抗体の単一のアームの  $V_L$  および  $V_H$  ドメインから成る F v フラグメント ; ( v i )  $V_H$  ドメインから成る d A b フラグメント ( W a r d e t a l . , ( 1 9 8 9 ) N a t u r e 3 4 1 : 5 4 4 - 5 4 6 ) ; ( v i i ) 単離した相補性決定領域 ( C D R ) ; 並びに ( v i i i ) 単一の可変領域および 2 つの定常領域を含む重鎖の可変領域である、ナノボディ ( n a n o b o d y ) などによって發揮することができることが示されている。好ましい抗原結合性フラグメントは、F a b、F ( a b ' ) <sub>2</sub>、F a b'、F v、および F d フラグメントである。さらに、F v フラグメントの 2 つのドメイン、 $V_L$  および  $V_H$  は、別の遺伝子にコードされているが、組み換え法を用いて、 $V_L$  および  $V_H$  領域を対にして、一価の分子を形成させる ( 一本鎖 F v または s c F v として知られている )、単一のタンパク質鎖として作製することができる合成リンカーによって、これらを結合することができる ; 例えば、B i r d e t a l . ( 1 9 8 8 ) S c i e n c e 2 4 2 : 4 2 3 - 4 2 6 ; および H u s t o n e t a l . ( 1 9 8 8 ) P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 8 5 : 5 8 7 9 - 5 8 8 3 を参照されたい。このような一本鎖抗体もまた、用語、抗体の「抗原結合性部位」に含まれる。

#### 【 0 0 2 3 】

「単離した抗体」は、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を意味する ( 例えば、抗原 X に特異的に結合する、単離した抗体は、抗原 X 以外の抗原に特異的に結合する抗体を実質的に含まない )。抗原 X に特異的に結合する単離した抗体は、しかしながら、他の種の抗原 X 分子など、他の抗原に対して交差反応性を有しうる。いくつかの実施態様において、単離した抗体は、ヒト抗原 X に特異的に結合し、他の ( 非ヒト ) 抗原 X 抗原と交差反応しない。さらに、単離した抗体は、他の細胞物質および / または化学物質を実質的に含まなくてもよい。

#### 【 0 0 2 4 】

「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」は、特定のエピトープに対して単一の結合特異性および親和性を示す、単一の分子組成物の抗体分子の製造を意味する。

#### 【 0 0 2 5 】

「ヒト抗体」は、フレームワークおよび C D R 領域 ( および存在する場合、定常領域 ) が、ヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列に由来する可変領域を有する抗体を意味する。ヒト抗体は、天然または合成の修飾などの、後の修飾を含みうる。ヒト抗体は、ヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列によってコードされていないアミノ酸配列 ( 例えば、インビトロでのランダムまたは部位特異的な突然変異誘発によって、またはインビボでの体細胞変異によって導入される変異 ) を含みうる。しかしながら、「ヒト抗体」は、マウスなどの他の哺乳動物種の生殖細胞系に由来する C D R 配列が、ヒトのフレームワーク配列に移植された抗体を含まない。

#### 【 0 0 2 6 】

「ヒトモノクローナル抗体」は、フレームワークおよび C D R 領域がヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列に由来する可変領域を有する、単一の結合特異性を示す抗体を意味する。ある実施態様において、ヒトモノクローナル抗体は、不死化細胞に融合したヒト重鎖導入遺伝子、および軽鎖導入遺伝子を含むゲノムを有する、遺伝子組み換え非ヒト動物、例えば、遺伝子組み換えマウスから得られる B 細胞を含むハイブリドーマによって産生される。

#### 【 0 0 2 7 】

「脂肪族」は、特定の数の炭素原子を有する ( 例えば、「 $C_3$  脂肪族」、「 $C_{1-5}$  脂肪族」、「 $C_1 - C_5$  脂肪族」、または「 $C_1$  から  $C_5$  脂肪族」、後者 3 つの用語は、1 から 5 個の炭素原子を有する脂肪族基と同義である )、または炭素原子の数が明確に特定されていない場合、1 から 4 個の炭素原子 ( 不飽和脂肪族基の例において、2 から 4 個の炭素 ) を有する、直鎖または分岐鎖、飽和または不飽和、非芳香族炭化水素基を意味する。同様の認識が、 $C_2 - C_4$  アルケン、 $C_4 - C_7$  環式脂肪族、などの他の種類の炭素数に

10

20

30

40

50

も適用される。同様に、「 $(\text{CH}_2)_{1-3}$ 」などの用語は、1、2または3である下付き文字を簡略化したものであると理解することができ、つまり、このような用語は、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ を表す。

#### 【0028】

「アルキル」は、適用される炭素原子の数を指定する同様の慣習で、飽和脂肪族基を意味する。例として、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル（または、同義的に、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル）基としては、これらに限定はされないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、*t*-ブチル、1-ブチル、2-ブチルなどが挙げられる。「アルキレン」は、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ などのアルキル基の二価の対応物を意味する。

10

#### 【0029】

「アルケニル」は、適用される炭素原子の数を指定する同様の慣習で、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む脂肪族基を意味する。例として、 $\text{C}_2 - \text{C}_4$  アルケニル基としては、これらに限定はされないが、エテニル（ビニル）、2-プロペニル（アリルまたはプロプ-2-エニル）、シス-1-プロペニル、トランス-1-プロペニル、E-（またはZ-）2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル（ブト-1,3-ジエニル）などが挙げられる。

#### 【0030】

「アルキニル」は、適用される炭素原子の数を指定する同様の慣習で、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む脂肪族基を意味する。例として、 $\text{C}_2 - \text{C}_4$  アルキニル基としては、エチニル（アセチレニル）、プロパルギル（プロプ-2-イニル）、1-プロピニル、ブト-2-イニルなどが挙げられる。

20

#### 【0031】

「環式脂肪族」は、1から3個の環を有し、それぞれの環が3から8個（好ましくは3から6個）の炭素原子を有する、飽和または不飽和、非芳香族炭化水素基を意味する。「シクロアルキル」は、環のそれぞれが飽和である、環式脂肪族基を意味する。「シクロアルケニル」は、少なくとも1つの環が、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、環式脂肪族基を意味する。「シクロアルキニル」は、少なくとも1つの環が、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する、環式脂肪族基を意味する。例として、環式脂肪族基としては、これらに限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、およびアダマンチルが挙げられる。好ましい環式脂肪族基としては、シクロアルキルであり、特に、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である。「シクロアルキレン」は、シクロアルキル基の二価の対応物を意味する。

30

#### 【0032】

「ヘテロ環式脂肪族」は、少なくとも1つの環中の、最大で3個（好ましくは1から2個）の炭素が、独立して、N、O、またはSから選択されるヘテロ原子で置換され、NおよびSが適宜、酸化されていてもよく、Nが適宜、4級化していてもよい、環式脂肪族基を意味する。同様に、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロアルケニル」および「ヘテロシクロアルキニル」は、それぞれ、少なくとも1つの環が修飾されている、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはシクロアルキニル基を意味する。ヘテロ環式脂肪族基の例としては、アジリジニル、アゼチジニル、1,3-ジオキサニル、オキセタニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオピラニルスルホン、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、1,3-ジオキサソラニル、テトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、1,4-ジオキサニル、チエタニルなどが挙げられる。「ヘテロシクロアルキレン」は、ヘテロシクロアルキル基の二価の対応物を意味する。

40

#### 【0033】

「アルコキシ」、「アリーロキシ」、「アルキルチオ」および「アリーロチオ」は、

50

それぞれ、-O(アルキル)、-O(アリール)、-S(アルキル)、および-S(アリール)を意味する。例としては、それぞれ、メトキシ、フェノキシ、メチルチオ、およびフェニルチオである。

【0034】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【0035】

「アリール」は、環のそれぞれが3から7個の炭素原子を有し、少なくとも1つの環が芳香族である、単環式、二環式、または三環式環系を有する炭化水素基を意味する。環系中の環は、(ナフチルのように)互いに縮合しているか、あるいは(ビフェニルのように)互いに結合していてもよく、(インダニルまたはシクロヘキシルフェニルのように)非芳香環に縮合または結合していてもよい。さらに例として、アリール基としては、これらに限定はされないが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ビフェニル、フェナントリル、アントラセニル、およびアセナフチルが挙げられる。「アリーレン」は、例えば、1,2-フェニレン、1,3-フェニレン、または1,4-フェニレンである、アリールの二価の対応物を意味する。

【0036】

「ヘテロアリール」は、環のそれぞれが3から7個の炭素原子を有し、少なくとも1つの環が、独立して、N、O、またはSから選択される1から4個のヘテロ原子を含む芳香環であり、NおよびSが適宜、酸化されていてもよく、Nが適宜4級化されていてもよい、単環式、二環式、または三環式環系を有する基を意味する。このような、芳香環を含む少なくとも1つのヘテロ原子は、(ベンゾフラニルまたはテトラヒドロイソキノリルのように)他の種類の環に縮合していてもよく、あるいは(フェニルピリジルまたは2-シクロペンチルピリジルのように)他の種類の環に直接結合していてもよい。さらに例として、ヘテロアリール基としては、ピロリル、フラニル、チオフェニル(チエニル)、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、N-オキソピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、シンノリニル、キノザリニル、ナフチリジニル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチオフェニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェノチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、ジベンゾチオフェニル、アクリジニルなどが挙げられる。「ヘテロアリーレン」は、ヘテロアリール基の二価の対応物を意味する。

【0037】

「置換されていないまたは置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキル」または「適宜置換されていてもよいヘテロアリール」などの句における、「置換されていないまたは置換された」または「適宜置換されていてもよい」を使用することなどによって、基が置換されていてもよいことが示されている場合、このような基は1つ以上の、好ましくは1から5の数の、さらに好ましくは1または2の数の、独立して選択される置換基を有していてもよい。置換基および置換パターンは、置換基が結合している基を考慮して、化学的に安定であり、当技術分野において既知の技術によって、および本明細書で説明される方法によって合成することができる化合物を生じるように、当業者が選択することができる。

【0038】

「アリールアルキル」、「(ヘテロ環式脂肪族)アルキル」、「アリールアルケニル」、「アル-ルアルキニル」、「ビアリールアルキル」などは、場合によって、アリール、ヘテロ環式脂肪族、ビアリールなどの基で置換されていてもよいアルキル、アルケニル、またはアルキニル基、場合によって、例えば、ベンジル、フェネチル、N-イミダゾイルエチル、N-モルホリノエチルなどのように、アルキル、アルケニルまたはアルキニル基がオープンな(満たされていない)結合価を有する、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基を意味する。逆に、「アルキルアリール」、「アルケニルシクロアルキル」などは、場合によって、例えばメチルフェニル(トリル)またはアリルシクロヘキシルなどのように、場合によって、アルキル、アルケニルなどの基で置換されていてもよいアリール

、シクロアルキルなどの基を意味する。「ヒドロキシアルキル」、「ハロアルキル」、「アルキルアリアル」、「シアノアリアル」などは、場合によって、1つ以上の特定の置換基（場合によって、ヒドロキシル、ハロなどでありうる）で置換されていてよい、アルキル、アリアルなどの基を意味する。

#### 【0039】

例えば、許容される置換基としては、これらに限定はされないが、アルキル（特にメチルまたはエチル）、アルケニル（特にアリル）、アルキニル、アリアル、ヘテロアリアル、環式脂肪族、ヘテロ環式脂肪族、ハロ（特にフルオロ）、ハロアルキル（特にトリフルオロメチル）、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル（特にヒドロキシエチル）、シアノ、ニトロ、アルコキシ、 $-O$ （ヒドロキシアルキル）、 $-O$ （ハロアルキル）（特に $-OCF_3$ ）、 $-O$ （シクロアルキル）、 $-O$ （ヘテロシクロアルキル）、 $-O$ （アリアル）、アルキルチオ、アリアルチオ、 $=O$ 、 $=NH$ 、 $=N$ （アルキル）、 $=NOH$ 、 $=NO$ （アルキル）、 $-C(=O)$ （アルキル）、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)O$ （アルキル）、 $-C(=O)O$ （ヒドロキシアルキル）、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ （アルキル）、 $-C(=O)N$ （アルキル） $_2$ 、 $-OC(=O)$ （アルキル）、 $-OC(=O)$ （ヒドロキシアルキル）、 $-OC(=O)O$ （アルキル）、 $-OC(=O)O$ （ヒドロキシアルキル）、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NH$ （アルキル）、 $-OC(=O)N$ （アルキル） $_2$ 、アジド、 $-NH_2$ 、 $-NH$ （アルキル）、 $-N$ （アルキル） $_2$ 、 $-NH$ （アリアル）、 $-NH$ （ヒドロキシアルキル）、 $-NHC(=O)$ （アルキル）、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NH$ （アルキル）、 $-NHC(=O)N$ （アルキル） $_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-OSO_2$ （アルキル）、 $-SH$ 、 $-S$ （アルキル）、 $-S$ （アリアル）、 $-S$ （シクロアルキル）、 $-S(=O)$ アルキル、 $-SO_2$ （アルキル）、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH$ （アルキル）、 $-SO_2N$ （アルキル） $_2$ などが挙げられる。

#### 【0040】

置換されている基が脂肪族基である場合、好ましい置換基は、アリアル、ヘテロアリアル、環式脂肪族、ヘテロ環式脂肪族、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、 $-O$ （ヒドロキシアルキル）、 $-O$ （ハロアルキル）、 $-O$ （シクロアルキル）、 $-O$ （ヘテロシクロアルキル）、 $-O$ （アリアル）、アルキルチオ、アリアルチオ、 $=O$ 、 $=NH$ 、 $=N$ （アルキル）、 $=NOH$ 、 $=NO$ （アルキル）、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ （アルキル）、 $-C(=O)N$ （アルキル） $_2$ 、 $-OC(=O)$ （アルキル）、 $-OC(=O)$ （ヒドロキシアルキル）、 $-OC(=O)O$ （アルキル）、 $-OC(=O)O$ （ヒドロキシアルキル）、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NH$ （アルキル）、 $-OC(=O)N$ （アルキル） $_2$ 、アジド、 $-NH_2$ 、 $-NH$ （アルキル）、 $-N$ （アルキル） $_2$ 、 $-NH$ （アリアル）、 $-NH$ （ヒドロキシアルキル）、 $-NHC(=O)$ （アルキル）、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NH$ （アルキル）、 $-NHC(=O)N$ （アルキル） $_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-OSO_2$ （アルキル）、 $-SH$ 、 $-S$ （アルキル）、 $-S$ （アリアル）、 $-S(=O)$ アルキル、 $-S$ （シクロアルキル）、 $-SO_2$ （アルキル）、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH$ （アルキル）、および $-SO_2N$ （アルキル） $_2$ である。さらに好ましい置換基は、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、 $-O$ （アリアル）、 $=O$ 、 $=NOH$ 、 $=NO$ （アルキル）、 $-OC(=O)$ （アルキル）、 $-OC(=O)O$ （アルキル）、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NH$ （アルキル）、 $-OC(=O)N$ （アルキル） $_2$ 、アジド、 $-NH_2$ 、 $-NH$ （アルキル）、 $-N$ （アルキル） $_2$ 、 $-NH$ （アリアル）、 $-NHC(=O)$ （アルキル）、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NH$ （アルキル）、 $-NHC(=O)N$ （アルキル） $_2$ 、および $-NHC(=NH)NH_2$ である。特に、フェニル、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、 $C_1 - C_4$ アルキルオキシ、 $O(C_2 - C_4$ アルキレン) $O$ 、および $O(C_2 - C_4$ アルキレン) $O$ ハロが好ましい。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 1 】

置換されている基が環式脂肪族、ヘテロ環式脂肪族、アリール、またはヘテロアリール基である場合、好ましい置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、 $-O$  (ヒドロキシアルキル)、 $-O$  (ハロアルキル)、 $-O$  (アリール)、 $-O$  (シクロアルキル)、 $-O$  (ヘテロシクロアルキル)、アルキルチオ、アリールチオ、 $-C(=O)$  (アルキル)、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)NHOH$ 、 $-C(=O)O$  (アルキル)、 $-C(=O)O$  (ヒドロキシアルキル)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$  (アルキル)、 $-C(=O)N$  (アルキル) $_2$ 、 $-OC(=O)$  (アルキル)、 $-OC(=O)$  (ヒドロキシアルキル)、 $-OC(=O)O$  (アルキル)、 $-OC(=O)O$  (ヒドロキシアルキル)、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NH$  (アルキル)、 $-OC(=O)N$  (アルキル) $_2$ 、アジド、 $-NH_2$ 、 $-NH$  (アルキル)、 $-N$  (アルキル) $_2$ 、 $-NH$  (アリール)、 $-NH$  (ヒドロキシアルキル)、 $-NHC(=O)$  (アルキル)、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NH$  (アルキル)、 $-NHC(=O)N$  (アルキル) $_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-OSO_2$  (アルキル)、 $-SH$ 、 $-S$  (アルキル)、 $-S$  (アリール)、 $-S$  (シクロアルキル)、 $-S(=O)$  アルキル、 $-SO_2$  (アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH$  (アルキル)、および  $-SO_2N$  (アルキル) $_2$  である。さらに好ましい置換基は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、 $-O$  (ヒドロキシアルキル)、 $-C(=O)$  (アルキル)、 $-C(=O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)NHOH$ 、 $-C(=O)O$  (アルキル)、 $-C(=O)O$  (ヒドロキシアルキル)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$  (アルキル)、 $-C(=O)N$  (アルキル) $_2$ 、 $-OC(=O)$  (アルキル)、 $-OC(=O)$  (ヒドロキシアルキル)、 $-OC(=O)O$  (アルキル)、 $-OC(=O)O$  (ヒドロキシアルキル)、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NH$  (アルキル)、 $-OC(=O)N$  (アルキル) $_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$  (アルキル)、 $-N$  (アルキル) $_2$ 、 $-NH$  (アリール)、 $-NHC(=O)$  (アルキル)、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NH$  (アルキル)、 $-NHC(=O)N$  (アルキル) $_2$ 、および  $-NHC(=NH)NH_2$  である。特に、 $C_1 - C_4$  アルキル、シアノ、ニトロ、ハロ、および  $C_1 - C_4$  アルコキシが好ましい。

10

20

30

## 【 0 0 4 2 】

「 $C_1 - C_5$  アルキル」または「5 から 10 %」などのように、範囲が明示されている場合、このような範囲は、第一の例における  $C_1$  および  $C_5$ 、並びに、第二の例における 5 % および 10 % などのように、範囲の端点を含む。

## 【 0 0 4 3 】

特定の立体異性体が (例えば、構造式中の関連する立体中心における太線もしくは点線の結合によって、構造式中の E もしくは Z 配置を有する二重結合の描写によって、または立体化学指定命名法の使用によって) 具体的に明示されない限り、全ての立体異性体が、純粋な化合物およびそれらの混合物として、本発明の範囲内に含まれる。特に明示されない限り、個々のエナンチオマー、ジアステレオマー、幾何異性体、並びにそれらの組み合わせおよび混合物は、全て本発明に含まれる。

40

## 【 0 0 4 4 】

化合物が、本明細書で用いられる構造式中に示されるものと等価である、互変異性形態 (例えば、ケトおよびエノール型)、共鳴型、および双性イオン型を有していてもよく、構造式はそのような互変異性体型、共鳴型、または双性イオン型を含むことが当業者には理解される。

## 【 0 0 4 5 】

「薬学的に許容可能なエステル」は、インビボ (例えば、ヒトの体内) で加水分解して、親化合物もしくはその塩を生じる、またはそれ自体が親化合物と類似した活性を有するエステルを意味する。適切なエステルとしては、 $C_1 - C_5$  アルキル、 $C_2 - C_5$  アルケ

50

ニルまたは  $C_2 - C_5$  アルキニルエステル、特にメチル、エチルまたは  $n$  - プロピルが挙げられる。

【 0 0 4 6 】

「薬学的に許容可能な塩」は、医薬製剤に適切な化合物の塩を意味する。化合物が 1 つ以上の塩基性基を有する場合、当該塩は、サルフェート、ヒドロブロマイド、タートレート、メシレート、マレアート、シトレート、ホスフェート、アセテート、パモエート（エンボネート）、ヒドロアイオダイド、ニトレート、ヒドロクロライド、ラクテート、メチルサルフェート、フマレート、ベンゾアート、スクシネート、メシレート、ラクトビオネート、スベラート、トシレートなどの酸付加塩でありうる。化合物が 1 つ以上の酸性基を有する場合、当該塩は、カルシウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、アンモニウム塩、亜鉛塩、ピペラジン塩、トロメタミン塩、リチウム塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、4 - フェニルシクロヘキシルアミン塩、ベンザチン塩、ナトリウム塩、テトラメチルアンモニウム塩などの塩でありうる。多形結晶形態および溶媒和もまた、本発明の範囲内に含まれる。

10

【 0 0 4 7 】

本明細書の式において、結合を横切る波線

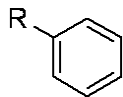
【 化 1 1 】



または結合の端点のアスタリスク（\*）は、共有結合部位を示す。例えば、式：

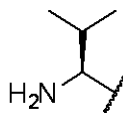
20

【 化 1 2 】

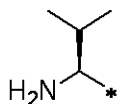


において、R が

【 化 1 3 】



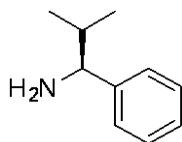
または



30

であるとの記載は、

【 化 1 4 】



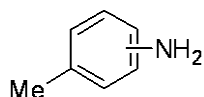
を意味する。

【 0 0 4 8 】

本明細書の式において、芳香環の 2 つの炭素間を横切る結合は、結合に付加する基が、芳香環の利用可能な部位のいずれかに位置しうることを意味する。例として、式：

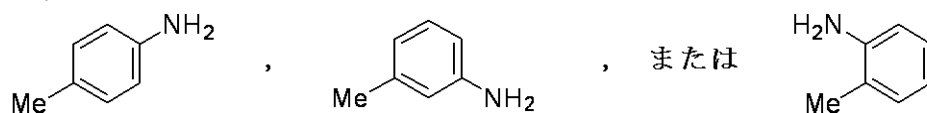
40

【 化 1 5 】



は、

## 【化 16】



を表す。

## 【0049】

二量体

好ましくは、式 I において、X は 3 から 5 個の原子の長さの C<sub>7</sub>/C<sub>7</sub>' 架橋であり、Y は 7、8、9、10、11、または 12 個の原子の長さの C<sub>8</sub>/C<sub>8</sub>' 架橋であり、ここで、それぞれの架橋における原子は、C、O、N、および S から選択され、特に、全ての原子は C であるか、あるいは 1 つが O、N、または S である以外の全てが C である。より好ましくは、X が 3 個の原子の長さである場合、Y は 7、8、9、または 10 個の原子の長さであり（さらに好ましくは、8 から 10 個の原子の長さである）、X が 5 個の原子の長さである場合、Y は 11 または 12 個の原子の長さである。

10

## 【0050】

好ましい実施態様において、式 I における X は (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> または (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> である。

## 【0051】

別の好ましい実施態様において、式 I、II a、II b、または II c（以下に示される後 3 つの式）における Y は (CH<sub>2</sub>)<sub>7-12</sub> であり、さらに好ましくは (CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub> である。

20

## 【0052】

式 I において、好ましい X および Y の組み合わせは、X が (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> で、Y が (CH<sub>2</sub>)<sub>8-10</sub> である、および X が (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> で、Y が (CH<sub>2</sub>)<sub>11-12</sub> である。さらに好ましい組み合わせは、X が (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> であり、Y が (CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub> である。

## 【0053】

別の好ましい実施態様において、式 I、II a、II b、または II c の Y は (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>、特に (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> である。

## 【0054】

別の好ましい実施態様において、式 I、II a、II b、または II c の Y は (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> NH (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> または (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> N (CH<sub>2</sub> (p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>)) (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> である。

30

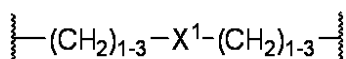
## 【0055】

式に存在する場合、X<sup>2</sup> は好ましくは、NH<sub>2</sub>、SH、または CO<sub>2</sub>H である。

## 【0056】

好ましくは、式 I における X が

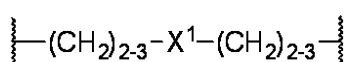
## 【化 17】



40

であり、X<sup>1</sup> が O または NH である場合、X は

## 【化 18】



である。

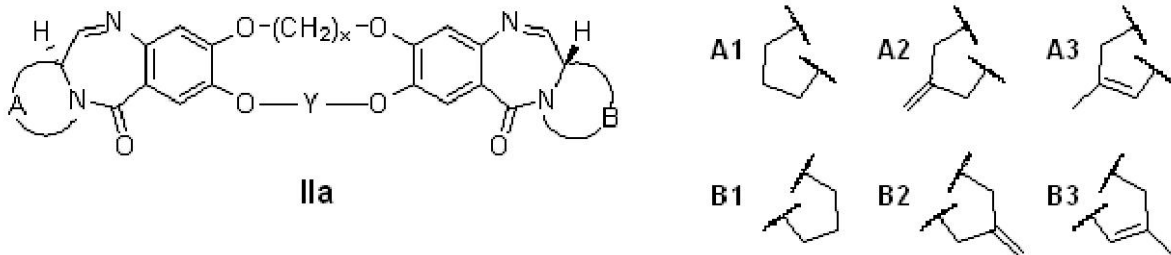
## 【0057】

好ましい実施態様において、本発明の二量体は、式 II a で表される構造を有し、ここで、x は 3 または 5（好ましくは 3）であり；Y は (CH<sub>2</sub>)<sub>7-12</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (

50

$\text{OCH}_2\text{CH}_2)_1 - 3$ 、 $(\text{CH}_2)_2 - 4\text{NH}(\text{CH}_2)_2 - 4$  または  $(\text{CH}_2)_2 - 4\text{NH}((\text{CH}_2)_0 - 1\text{フェニル})(\text{CH}_2)_2 - 4$  であり、ここで、フェニル基は適宜、 $\text{NH}_2$  で置換されていてもよく；A は以下に示される A 1、A 2、または A 3 であり、B は以下に示される B 1、B 2、または B 3 である。代表的な種を表 1 に列挙する。

【表 1】



10

表 1 - 式 I I a に記載の二量体の例				
二量体	x	Y	A	B
I I a - 1	3	$(\text{CH}_2)_7$	A 1	B 1
I I a - 2	3	$(\text{CH}_2)_8$	A 1	A 1
I I a - 3	3	$(\text{CH}_2)_9$	A 1	A 1
I I a - 4	3	$(\text{CH}_2)_{10}$	A 1	B 1
I I a - 5	3	$(\text{CH}_2)_{11}$	A 1	A 1
I I a - 6	3	$(\text{CH}_2)_{12}$	A 1	A 1
I I a - 7	5	$(\text{CH}_2)_{11}$	A 1	B 1
I I a - 8	5	$(\text{CH}_2)_{12}$	A 1	A 1
I I a - 9	3	$(\text{CH}_2)_4\text{---}\text{CH=CH}\text{---}(\text{CH}_2)_4$	A 1	A 1
I I a - 10	3	$(\text{CH}_2)_4\text{---}\text{CH=CH}\text{---}(\text{CH}_2)_4$	A 2	B 2
I I a - 11	3	$(\text{CH}_2)_{10}$	A 3	B 3
I I a - 12	3	$(\text{CH}_2)_8$	A 2	B 2
I I a - 13	3	$(\text{CH}_2)_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2$	A 2	B 2
I I a - 14	3	$(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_4$	A 2	B 2

20

30

40

## 【0058】

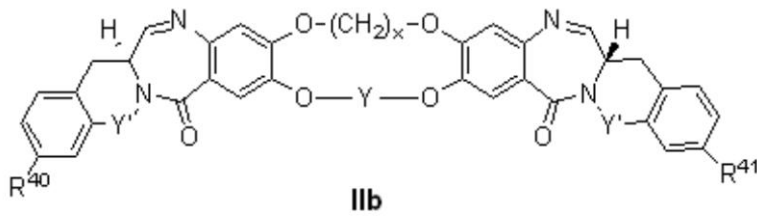
別の好ましい実施態様において、本発明の二量体は式 I I b で表される構造を有し、ここで、x は 3 または 5 (好ましくは 3) であり、Y' はそれぞれ独立して、存在しない、または  $\text{CH}_2$  であり、Y は  $(\text{CH}_2)_{7-12}$ 、 $(\text{CH}_2)_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_1 - 3$ 、 $(\text{CH}_2)_2 - 4\text{NH}(\text{CH}_2)_2 - 4$  または  $(\text{CH}_2)_2 - 4\text{NH}((\text{CH}_2)_0 - 1\text{フェニル})(\text{CH}_2)_2 - 4$  であり、ここで、フェニル基は適宜、 $\text{NH}_2$  で置換されて

50



いてもよく；並びに、 $R^{40}$  および  $R^{41}$  は、独立して、 $H$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $OH$ 、 $O(C_{1-3} \text{ アルキル})$ 、 $NH_2$ 、または  $C_{1-3} \text{ アルキル}$  である。代表的な種を表 2 に列挙する。

【表 2】



10

表 2－式 II b に記載の二量体の例					
二量体	x	Y'	Y	$R^{40}$	$R^{41}$
II b-1	3	$CH_2$	$(CH_2)_8$	H	H
II b-2	3	$CH_2$	$(CH_2)_{10}$	H	H
II b-3	3	なし	$(CH_2)_{10}$	H	H
II b-4	3	$CH_2$	$(CH_2)_2(OCH_2CH_2)_2$	H	H
II b-5	3	$CH_2$	$(CH_2)_4NH(CH_2)_4$	H	H
II b-6	3	$CH_2$	$(CH_2)_8$	H	$NH_2$
II b-7	3	$CH_2$	$(CH_2)_2(OCH_2CH_2)_2$	H	$NH_2$
II b-8	3	$CH_2$	$(CH_2)_4-N-(CH_2)_4$ 	H	H

20

30

【0059】

別の好ましい実施態様において、本発明の二量体は式 II c で表される構造を有し、ここで、 $x$  は 3 または 5（好ましくは 3）であり、 $Y$  は  $(CH_2)_{7-12}$ 、 $(CH_2)_2(OCH_2CH_2)_{1-3}$ 、 $(CH_2)_{2-4}NH(CH_2)_{2-4}$  または  $(CH_2)_{2-4}NH((CH_2)_{0-1} \text{ フェニル}) (CH_2)_{2-4}$  であり、ここで、フェニル基は適宜、 $NH_2$  で置換されていてもよく；並びに、 $R^{42}$  および  $R^{43}$  は独立して、 $H$ 、 $OMe$ 、 $NH_2$ 、 $OCH_2CH_2OMe$ 、 $N(CH_2CH_2)O$ 、 $N(CH_2CH_2)NMe$ 、または  $N(CH_2CH_2)NH$  である。代表的な種を表 3 に列挙する。

40

【表 3】

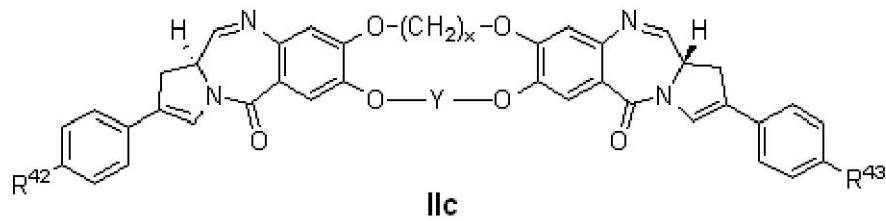


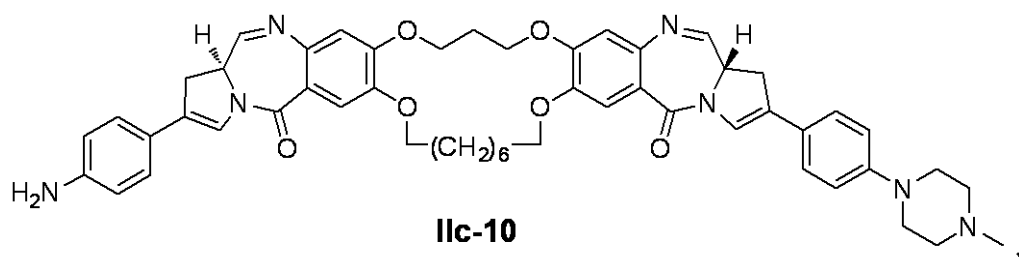
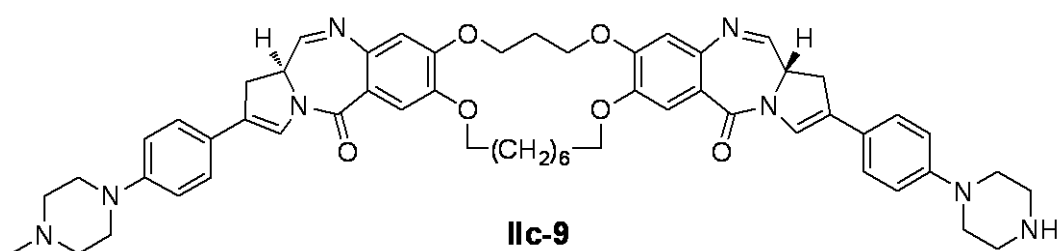
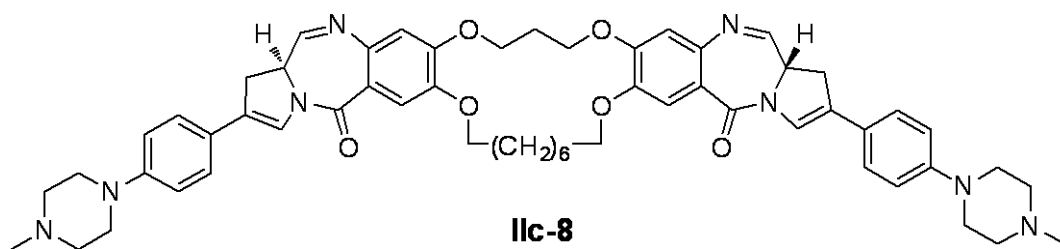
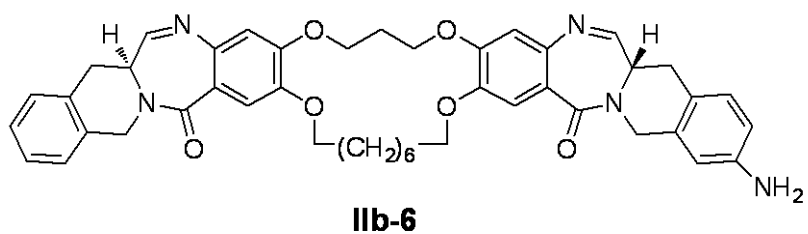
表 3 - 式 I I c に記載の二量体の例

二量体	x	Y	R <sup>42</sup>	R <sup>43</sup>
I I c - 1	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub>	H	H
I I c - 2	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	OMe	OMe
I I c - 3	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O Me	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O Me
I I c - 4	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>		
I I c - 5	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>		
I I c - 6	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
I I c - 7	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	OMe	OMe
I I c - 8	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>		
I I c - 9	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>		
I I c - 10	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>		NH <sub>2</sub>
I I c - 11	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	NH <sub>2</sub>	OMe

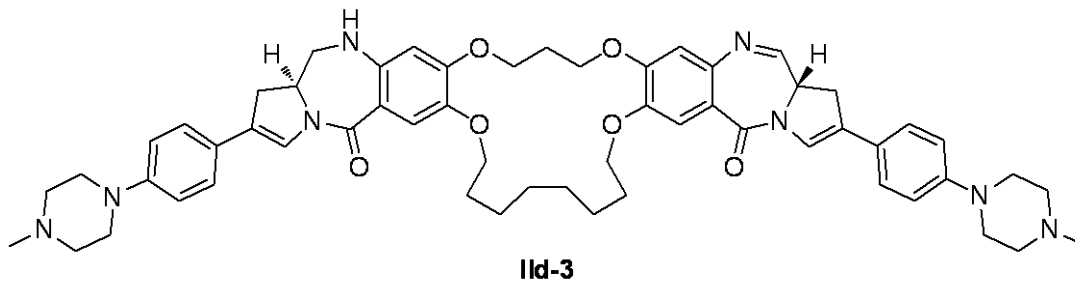
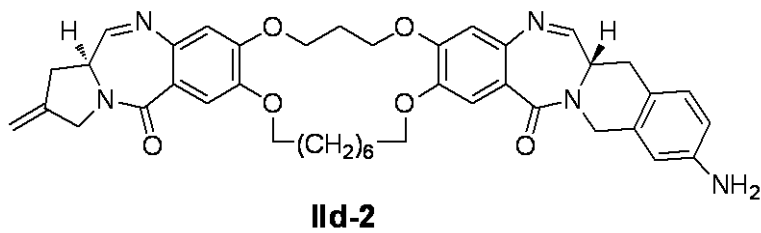
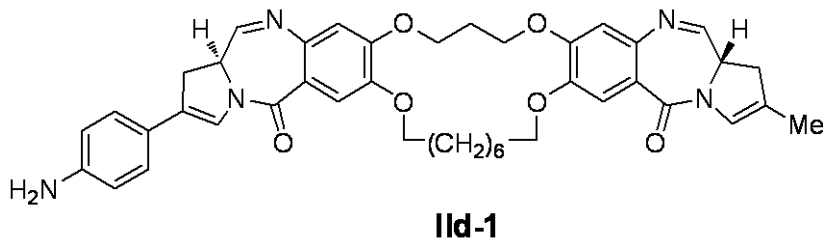
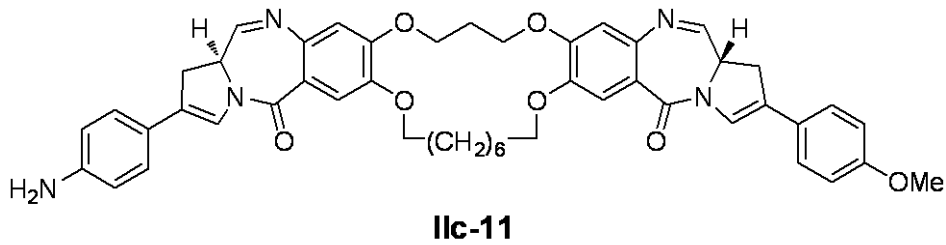
## 【0060】

好ましくは、本発明の二量体は、二量体 I I b - 6、I I c - 8、I I c - 9、I I c - 10、I I c - 11、I I d - 1、I I d - 2、および I I d - 3 :

【化 19】



【化 2 0】



から成る群から選択される。

【0061】

結合体

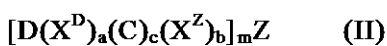
一般

本発明の二量体は、それ自体で治療剤として使用することができるが、好ましくは、癌細胞上の化学物質に特異的または選択的に結合する標的部位との結合体として使用される。好ましくは、標的部位は抗体またはその抗原結合部位であり、化学物質は腫瘍関連抗原である。

【0062】

そのため、本発明の別の実施態様は、式 (II) :

【化 2 1】



[式中、

Z はリガンドであり、D は本発明の二量体であり、 $-(X^D)_a(C)(X^Z)_b-$  は、Z および D に結合しているため、まとめて、「リンカー部位」または「リンカー」と称される]

で表される、本発明の二量体およびリガンドを含む結合体である。リンカー内で、Cは二量体Dの意図された生物学的作用の部位において、またはその付近で切断されるように設計した切断可能な基であり； $X^D$ および $X^Z$ は、それぞれ、DおよびC、並びにCおよびZを隔てているため、スパーサー部位（または「スパーサー」）と称され；下付き文字a、b、およびcは、独立して、0または1である（すなわち $X^D$ 、 $X^Z$ およびCの存在は任意である）。下付き文字mは1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10（好ましくは、1、2、3、または4）である。D、 $X^D$ 、C、 $X^Z$ およびZは以下にさらに詳細に記述される。

#### 【0063】

リガンドZ、例えば抗体は、標的機能を発揮する。抗原または受容体が存在している標的組織または細胞に結合することによって、リガンドZはそこに結合体を誘導する。リガンドZが抗体である場合、結合体は時に、抗体-薬物結合体（ADC）または免疫複合体と称される。好ましくは、標的組織または細胞は癌細胞または組織であり、抗原または受容体は腫瘍関連抗原、すなわち、非癌細胞と比較して、癌細胞に特異的に発現している抗原、または癌細胞で過剰発現している抗原である。標的組織または細胞において、基Cが切断されることによって、二量体Dが放出され、局所的に細胞毒性効果が発揮される。いくつかの例において、結合体はエンドサイトーシスによって標的細胞に取り込まれ、切断は標的細胞内で起こる。このように、目的の作用部位に、二量体Dが正確に送達され、必要な用量は減少する。また、二量体Dは通常、結合体の状態では生物学的に不活性（または著しく低い活性）であり、そのため、非標的組織または細胞に対する望ましくない毒性は減少する。抗癌剤は一般に、細胞に対してしばしば高い毒性であるため、これは重要な考慮事項である。

#### 【0064】

下付き文字mによって示されるように、リガンドZの分子のそれぞれは、リガンドZが結合可能な部位の数、および用いられる実験条件に応じて、1つより多い二量体Dと結合することができる。リガンドZのそれぞれの個々の分子は、整数個の二量体Dに結合するが、結合体の製造は、統計的な平均値を反映して、非整数比の二量体D対リガンドZについて解析されることが当業者には理解される。この比は置換率（SR）、または同義的に、薬物-抗体比（DAR）と称される。

#### 【0065】

リガンドZ

好ましくは、リガンドZは抗体である。便宜上および簡潔化のためであって、これらに限定されるものではないが、リガンドZの結合体に関する本明細書の以下の詳細な議論は、抗体の文脈で書かれているが、変更すべきところは変更して、他の種類のリガンドZを結合させることができることが当業者には理解される。例えば、リガンドとして葉酸を有する結合体は、細胞表面に葉酸受容体を有する細胞を標的にすることができる（Leamon et al., Cancer Res. 2008, 68(23), 9839）。同じ理由で、以下の詳細な議論は、主に、抗体Z対類似体Dが1:1の比（m=1）に関して記述する。

#### 【0066】

好ましくは、リガンドZは、癌細胞を選択的に標的にすることのできる、腫瘍関連抗原に対する抗体である。このような抗原の例として、以下が挙げられる：メソセリン、前立腺特異的膜抗原（PSMA）、CD19、CD22、CD30、CD70、B7H3、B7H4（O8Eとしても知られている）、タンパク質チロシンキナーゼ7（PTK7）、グリピカン-3、RG1、フコシル-GM1、CTLA-4、およびCD44。抗体は、動物（例えば、マウス）、キメラ、ヒト化、または、好ましくはヒトでありうる。抗体は、好ましくはモノクローナル抗体、特にヒトモノクローナル抗体である。前記のいくつかの抗原に対するヒトモノクローナル抗体の調製は、以下で開示される：Korman et al., US 8,609,816 B2 (2013; B7H4, O8Eとしても知られている；特に抗体2A7、1G11、および2F9)；Rao-Naik et al.,

10

20

30

40

50

8, 097, 703 B2 (2012; CD19; 特に、抗体5G7、13F1、46E8、21D4、21D4a、47G4、27F3、および3C10); King et al., US8, 481, 683 B2 (2013; CD22; 特に、抗体12C5、19A3、16F7、および23C6); Keler et al., US7, 387, 776 B2 (2008; CD30; 特に、抗体5F11、2H9、および17G1); Terrett et al., US8, 124, 738 B2 (2012; CD70; 特に、抗体2H5、10B4、8B5、18E7、および69A7); Korman et al., US6, 984, 720 B1 (2006; CTLA-4; 特に、抗体10D1、4B6、および1E2); Vistica et al., US8, 383, 118 B2 (2013、フコシル-GM1、特に、抗体5B1、5B1a、7D4、7E4、13B8、および18D5); Korman et al., US8, 008, 449 B2 (2011; PD-1; 特に、抗体17D8、2D3、4H1、5C4、4A11、7D3、および5F4); Huang et al., US2009/0297438 A1 (2009; PSMA. 特に、抗体1C3、2A10、2F5、2C6); Cardarelli et al., US7, 875, 278 B2 (2011; PSMA; 特に、抗体4A3、7F12、8C12、8A11、16F9、2A10、2C6、2F5、および1C3); Terrett et al., US8, 222, 375 B2 (2012; PTK7; 特に、抗体3G8、4D5、12C6、12C6a、および7C8); Terrett et al., US8, 680, 247 B2 (2014; グリピカン-3; 特に、抗体4A6、11E7、および16D10); Harkins et al., US7, 335, 748 B2 (2008; RG1; 特に、抗体A、B、C、およびD); Terrett et al., US8, 268, 970 B2 (2012; メソセリン; 特に、抗体3C10、6A4、および7B1); Xu et al., US2010/0092484 A1 (2010; CD44; 特に、抗体14G9、B8、B4、2D1、A3、D12、および1A9、A6、B9); Deshpande et al., US8, 258, 266 B2 (2012; IP10; 特に、抗体1D4、1E1、2G1、3C4、6A5、6A8、7C10、8F6、10A12、10A12S、および13C4); Kuhne et al., US8, 450, 464 B2 (2013; CXCR4; 特に、抗体F7、F9、D1、およびE2); およびKorman et al., US7, 943, 743 B2 (2011; PD-L1; 特に、抗体3G10、12A4、10A5、5F8、10H10、1B12、7H1、11E6、12B7、および13G4); これらの開示は引用によって本明細書に援用される。前記の抗体のそれぞれは、本発明のd二量体と共に、ADCに用いることができる。

#### 【0067】

リガンドZはまた、アフィボディ、ドメイン抗体(dAb)、ナノボディ、ユニボディ、DARPin、アンチカリン、パーサボディ、デュオカリン、リボカリン、またはアヴィマー(avimer)などの抗体フラグメントまたは抗体模倣体であってもよい。

#### 【0068】

リガンドZにおけるいくつかの異なる反応基のいずれか1つは、リシン残基の-アミノ基、側鎖の糖基、カルボン酸基、ジスルフィド基、およびチオール基などの結合部位でありうる。反応性基の種類はそれぞれ、いくつかの利点およびいくつかの欠点を有するトレードオフを示す。結合に適切な抗体の反応性基に関する総説としては、例えば、Garnett, Adv. Drug Delivery Rev. 53 (2001), 171-216およびDubowchik and Walker, Pharmacology & Therapeutics 83 (1999), 67-123を参照されたく、これらの開示は引用によって本明細書に援用される。

#### 【0069】

ある実施態様において、リガンドZはリシンの-アミノ基を介して結合する。抗体のほとんどは、多くのリシン-アミノ基を有し、これによって、当技術分野において既知の技術を用いて、アミド、尿素、チオ尿素、またはカルバメート結合を介して結合するこ

10

20

30

40

50

とができる。しかしながら、反応する - アミノ基およびその数を制御することは難しく、結合体の製造において、パッチ間での変動の可能性が生じる。また、結合によって、抗体の本来の立体構造を維持するために重要な、プロトン化された - アミノ基の中和が生じうるか、あるいは、抗原部位の近くまたは抗原部位におけるリシンにおいて結合が起こりうるが、いずれも好ましいことではない。

#### 【0070】

別の実施態様において、多くの抗体はグリコシル化されているため、リガンドZは側鎖の糖鎖を介して結合することができる。側鎖の糖鎖は、過ヨウ素酸によって酸化されて、アルデヒド基を生じることができ、これが次いでアミンと反応して、セミカルバゾン、オキシムまたはヒドラゾンなどのようなイミン基を形成することができる。必要に応じて、イミン基は、シアノ水素化ホウ素ナトリウムで還元することによって、さらに安定なアミンに変換することができる。側鎖の糖鎖を介する結合のさらなる開示としては、例えば、Rodwell et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83, 2632-2636 (1986)を参照されたく；この開示は、引用によって本明細書に援用される。リシン - アミノ基と同様に、結合部位の場所および化学量論の再現性に関する懸念が存在する。

#### 【0071】

さらに別の実施態様において、リガンドZはカルボン酸基を介して結合することができる。ある実施態様において、末端のカルボン酸基は官能化されて、カルボヒドラジドを生じ、これは次いでアルデヒド含有結合基と反応する。Fisch et al., Bioconjugate Chemistry 1992, 3, 147-153を参照されたい。

#### 【0072】

さらに別の実施態様において、抗体Zは、抗体Zのシステイン残基および結合体の他の部位における硫黄を架橋するジスルフィド基を介して結合することができる。いくつかの抗体は遊離のチオール（スルフヒドリル）基を欠くが、例えば、ヒンジ領域にジスルフィド基を有する。このような場合、遊離のチオール基は本来のジスルフィド基を還元することによって生成することができる。そのように生成されたチオール基は、次いで、結合に用いることができる。例えば、Packard et al., Biochemistry 1986, 25, 3548-3552；King et al., Cancer Res. 54, 6176-6185 (1994)；およびDoronina et al., Nature Biotechnol. 21(7), 778-784 (2003)を参照されたく；これらの開示は引用によって本明細書に援用される。この場合も、結合部位の位置および化学量論、並びに抗体の本来の立体構造が崩壊する可能性に関する懸念が存在する。

#### 【0073】

本来のジスルフィド結合を破壊することなく、抗体に遊離のチオール基を導入するための、多くの方法が知られており、これらの方法は本発明のリガンドZと共に実施することができる。使用される方法に応じて、所定の位置に予測通りの数の遊離のスルフヒドリルを導入することが可能でありうる。ある方法において、他のアミノ酸がシステインで置き換えられた変異抗体を生成する。例えば、Eigenbrot et al., US 7, 521, 541 B2 (2009)；Chilkoti et al., Bioconjugate Chem. 1994, 5, 504-507；Urnovitz et al., US 4, 698, 420 (1987)；Stimmel et al., J. Biol. Chem., 275(39), 30445-30450 (2000)；Bam et al., US 7, 311, 902 B2 (2007)；Kuan et al., J. Biol. Chem., 269(10), 7610-7618 (1994)；Poon et al., J. Biol. Chem., 270(15), 8571-8577 (1995)を参照されたい。別の方法において、さらにシステインをC末端に付加する。例えば、Cumber et al., J. Immunol., 149, 120-126 (1992)；King et al., Cancer Res., 54, 6176-6185 (1994)；Li et al., Bioconjugate Chem., 13, 985-

995 (2002); Yang et al., Protein Engineering, 16, 761-770 (2003); および、Olafson et al., Protein Engineering Design & Selection, 17, 21-27 (2004) を参照されたい。遊離のシステインを導入するための好ましい方法は、Liu et al., WO2009/026274 A1 において教示され、システイン含有アミノ酸配列を、抗体の重鎖のC末端に付加する。この方法は、抗原結合部位から離れた既知の位置に、既知の数のシステイン残基（重鎖あたり1つ）を導入する。本段落に引用される文書の開示は全て、引用によって本明細書に援用される。

#### 【0074】

さらに別の実施態様において、リシン - アミノ基は、2 - イミノチオランまたは N - スクシンイミジル - 3 - (2 - ピリジルジチオ) プロピオネート (SPDP) などの試薬によって修飾して、 - アミノ基をチオールまたはジスルフィド基に変換することができ、言うなれば、システイン代替物を生成する。しかしながら、この方法は、適切な - アミノ基に関する結合の位置および化学量論の同様の制限を伴う。

#### 【0075】

リンカー部位

前記の通り、本発明の結合体のリンカー部位は、最大で3つの要素を含む：切断可能な基C、および任意のスペーサー  $X^Z$  および  $X^D$ 。

#### 【0076】

切断可能な基Cは、生理学的条件下で切断可能な基であり、好ましくは、当該結合体が、一般に、血漿中で循環している間は比較的安定であるが、結合体が目的の作用部位、すなわち、標的細胞の近く、標的細胞において、または標的細胞内に到達すると、容易に切断されるようなものから選択される。好ましくは、結合体は、標的細胞表面上に提示される抗原に、抗体Zが結合することで、標的細胞に内在化される。次いで、標的細胞の小胞体（初期エンドソーム、後期エンドソーム、または、特にリソソーム）において、基Cの切断が生じる。

#### 【0077】

ある実施態様において、基CはpH感受性基である。血漿中のpHは、中性よりもわずかに高く、一方で、リソソーム内のpHは酸性で、およそ5である。このように、切断が酸によって触媒される基Cは、リソソーム内では、血漿中での速度よりも、数桁早い速度で切断される。適切な酸感受性基の例としては、シス - アコニチルアミドおよびヒドラゾンが挙げられ、Shen et al., US4,631,190 (1986); Shen et al., US5,144,011 (1992); Shen et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 102, 1048-1054 (1981) および Yang et al., Proc. Natl Acad. Sci (USA), 85, 1189-1193 (1988) において記述され；これらの開示は引用によって本明細書に援用される。

#### 【0078】

別の実施態様において、基Cはジスルフィドである。ジスルフィドは、周囲のチオール濃度に依存する速度で、チオール - ジスルフィド交換機構によって切断することができる。グルタチオンおよび他のチオールの細胞内濃度は、血清中濃度よりも高いため、ジスルフィドの切断速度は細胞内でより高い。さらに、チオール - ジスルフィド交換の速度は、ジスルフィドの立体的および静電的な特徴を調節（例えば、アルキル - アリールジスルフィド対アルキル - アルキルジスルフィド；アリール環の置換など）することによって調整することができ、血清安定性または特定の切断速度を向上させる、ジスルフィド結合の設計を可能にする。結合体中のジスルフィド切断可能な基に関する、さらなる開示としては、例えば、Thorpe et al., Cancer Res. 48, 6396-6403 (1988); Santi et al., US7,541,530 B2 (2009); Ng et al., US6,989,452 B2 (2006); Ng et al., WO2002/096910 A1; Boyd et al., US7,691,962

10

20

30

40

50



B 2 ; および S u f i e t a l . , U S 2 0 1 0 / 0 1 4 5 0 3 6 A 1 を参照されたく ; これらの開示は引用によって本明細書に援用される。

#### 【 0 0 7 9 】

好ましい切断可能な基は、血清中でプロテアーゼによるものとは対照的に、標的細胞内でプロテアーゼによって選択的に切断されるペプチドである。一般に、切断可能なペプチド基は、1 から 2 0 個のアミノ酸、好ましくは、1 から 6 個のアミノ酸、さらに好ましくは 1 から 3 個のアミノ酸を含む。アミノ酸は、中性および / または非中性の  $\alpha$ -アミノ酸でありうる。天然アミノ酸は、遺伝情報によってコードされるもの、並びに、それに由来するアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、 $\gamma$ -カルボキシグルタメート、シトルリン、および O - ホスホセリンである。これに関連して、用語「アミノ酸」はまた、アミノ酸類似体および模倣体を含む。類似体は、R 基が天然アミノ酸に存在しない以外は、天然アミノ酸と同じ  $H_2N(R)CHCO_2H$  の一般的な構造を有する化合物である。類似体の例としては、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニン - スルホキシド、およびメチオニンメチルスルホニウムが挙げられる。アミノ酸模倣体は、 $\alpha$ -アミノ酸の一般的な化学構造とは異なる構造を有するが、それと同様の様式で機能する化合物である。アミノ酸は、遺伝的にコードされたアミノ酸の「L」立体化学、並びに、エナンチオマー性「D」立体化学でありうる。

10

#### 【 0 0 8 0 】

好ましくは、群 C はプロテアーゼの切断認識配列であるアミノ酸配列を含む。多くの切断認識配列が、当技術分野において既知である。例えば、Matayoshi et al . Science 247 : 954 ( 1990 ) ; Dunn et al . Meth . Enzymol . 241 : 254 ( 1994 ) ; Seidah et al . Meth . Enzymol . 244 : 175 ( 1994 ) ; Thornberry , Meth . Enzymol . 244 : 615 ( 1994 ) ; Weber et al . Meth . Enzymol . 244 : 595 ( 1994 ) ; Smith et al . Meth . Enzymol . 244 : 412 ( 1994 ) ; および Bouvier et al . Meth . Enzymol . 248 : 614 ( 1995 ) を参照されたく ; これらの開示は引用によって本明細書に援用される。

20

#### 【 0 0 8 1 】

細胞に内在化されることを意図していない結合体に関しては、群 C は、標的組織近傍の細胞外マトリクスに存在するプロテアーゼ、例えば、死細胞近傍から放出されるプロテアーゼ、または、腫瘍関連プロテアーゼによって切断されるものから選択することができる。細胞外腫瘍関連プロテアーゼの例としては、マトリックスメタロプロテアーゼ ( MMP )、チメット ( thimet ) オリゴペプチターゼ ( TOP ) および CD 10 が挙げられる。

30

#### 【 0 0 8 2 】

細胞に内在化されるように設計されている結合体に関しては、群 C は好ましくは、エンドソームまたはリソソームプロテアーゼ、特に後者による切断のために選択されたアミノ酸配列を含む。そのようなプロテアーゼの限定されない例としては、カテプシン B、C、D、H、L および S、特にカテプシン B が挙げられる。カテプシン B は、配列 -  $AA^2 - AA^1$  - において、選択的にペプチドを切断し、ここで、 $AA^1$  は塩基性または強い水素結合性アミノ酸 ( リシン、アルギニン、またはシトルリンなど ) であり、 $AA^2$  は疎水性アミノ酸 ( フェニルアラニン、バリン、アラニン、ロイシン、またはイソロイシンなど )、例えば、Val - Cit ( ここで、Cit はシトルリンを表す ) または Val - Lys である。 ( ここで、アミノ酸配列は、文脈で明らかに異なることが示されない限り、 $H_2N - AA^2 - AA^1 - CO_2H$  のように、N から C の方向で記述される。 ) いくつかの例において、切断速度が遅くなりうるが、Lys - Val - Ala、Asp - Val - Ala、Val - Ala、Lys - Val - Cit、および Asp - Val - Cit もまた、カテプシン B の基質のペプチドモチーフである。カテプシン - 切断可能な基に関するさらなる情報としては、Dubowchik et al . , Bioorg . Med . Ch

40

50

em. Lett. 8, 3341-3346 (1998); Dubowchik et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 8 3347-3352 (1998); および Dubowchik et al., Bioconjugate Chem. 13, 855-869 (2002) を参照されたく; これらの開示は引用によって本明細書に援用される。ペプチジルリンカーの切断に用いることのできる他の酵素は、Ala-Ala-Asn において選択的に切断するリソソームシステインプロテアーゼである、レグマインである。

#### 【0083】

ある実施態様において、群 C は 2 つのアミノ酸配列 - AA<sup>2</sup> - AA<sup>1</sup> - から成るペプチドであり、ここで、AA<sup>1</sup> はリシン、アルギニン、またはシトルリンであり、AA<sup>2</sup> はフェニルアラニン、バリン、アラニン、ロイシンまたはイソロイシンである。別の実施態様において、C は Val-Cit、Ala-Val、Val-Ala-Val、Lys-Lys、Ala-Asn-Val、Val-Leu-Lys、Cit-Cit、Val-Lys、Ala-Ala-Asn、Lys、Cit、Ser、および Glu から成る群から選択される、1 から 3 個のアミノ酸の配列から成る。

10

#### 【0084】

単一のアミノ酸から成る切断可能基 C の製造および設計は、Chen et al., US 8,664,407 B2 (2014) において開示され、この開示は引用によって本明細書に援用される。

#### 【0085】

群 C はまた、光開裂可能な基、例えば、光に曝露されることで切断されるニトロベンジルエーテルであってもよい。

20

#### 【0086】

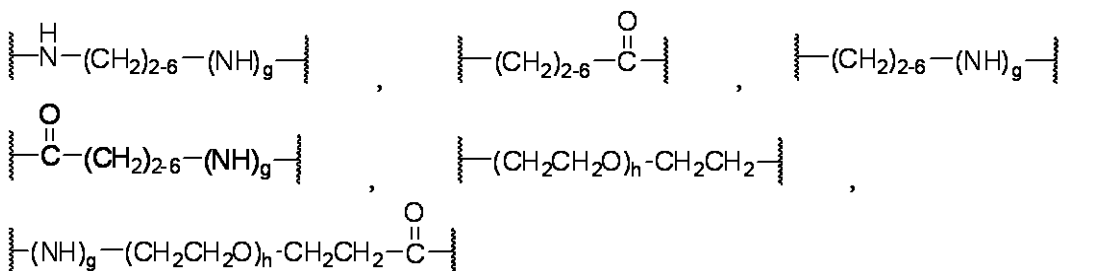
群 C は、抗体 Z または類似体 D に直接結合することができる; すなわち、スパーサー X<sup>Z</sup> および X<sup>D</sup> は、場合によっては存在しなくてもよい。例えば、群 C がジスルフィドである場合、2 つの硫黄のうち 1 つは抗体 Z におけるシステイン残基、またはその代理であってもよい。あるいは、群 C は、抗体の糖側鎖におけるアルデヒドに結合したヒドラゾンであってもよい。あるいは、群 C は、抗体 Z のリシン - アミノ基とで形成された、ペプチド結合であってもよい。好ましい実施態様において、二量体 D は、二量体 D のカルボキシルまたはアミン基とのペプチド結合を介して、群 C に直接結合している。

30

#### 【0087】

存在する場合、スパーサー X<sup>Z</sup> は群 C および抗体 Z の間を空間的に分離し、前者が後者による抗原結合を空間的に阻害しないように、または後者が前者の切断を空間的に阻害しないようにする。さらに、スパーサー X<sup>Z</sup> は、溶解度を上昇させる、または結合体の凝集特性を減少させるために用いることができる。スパーサー X<sup>Z</sup> は、任意の数の組み合わせで組み立てることのできる、1 つ以上のモジュラーセグメントを含むことができる。スパーサー X<sup>Z</sup> の適切なセグメントの例としては、

#### 【化 2 2】



40

およびこれらの組み合わせが挙げられ、ここで、下付文字 g は 0 または 1 であり、下付文字 h は 1 から 24 であり、好ましくは 2 から 4 である。これらのセグメントは、以下に例示するように、組み合わせることができる:

50

## 【化 2 3】



。

## 【0088】

スパーサー  $X^D$  は、存在する場合、群 C および二量体 D の間を空間的に分離し、後者が前者の切断を空間的または電氣的に阻害しないようにする。スパーサーは  $X^D$  また、結合体中にさらに分子量および化学官能基を導入するのに役立つことができる。一般に、増加した分子量および官能基は、結合体の血清半減期および他の性質に影響する。したがって、スパーサー基の賢明な選択によって、結合体の血清半減期を調節することができる。スパーサー  $X^D$  はまた、スパーサー  $X^Z$  の文脈において前記の通り、モジュラーセグメントから組み立てることができる。

10

## 【0089】

スパーサー  $X^Z$  および / または  $X^D$  は、存在する場合、好ましくは、それぞれ、Z および C、または D および C の間で、4 から 25 個の原子、さらに好ましくは 4 から 20 個の原子の直線上の分離を生じる。

20

## 【0090】

リンカーは、抗体および薬物を共有結合させることに加えて、他の機能を発揮することができる。例えば、リンカーは、結合体化学の反応の間、または最終 ADC 生成物のいずれかにおける、溶解度を上昇させる、ポリ(エチレングリコール)(PEG)基を含むことができる。PEG 基が存在する場合、スパーサー  $X^Z$  もしくは  $X^D$ 、または両方に組み込まれていてもよい。PEG 基における繰り返し単位の数値は、2 から 20、好ましくは 4 から 10 の間でありうる。

## 【0091】

スパーサー  $X^Z$  もしくは  $X^D$  のいずれか、または両方は、自己犠牲基を含みうる。自己犠牲基は、場合によっては、(1) 群 C および、抗体 Z または二量体 D のいずれかに結合し、(2) 群 C からの切断によって、反応の連鎖が開始され、自己犠牲基が抗体 Z または二量体 D から脱離するような構造を有する基である。言い換えれば、(群 C から切断された) 抗体 Z または二量体 D から遠位の部位における反応が、 $X^Z - Z$  または  $X^D - D$  結合の開裂をも引き起こす。結合体の切断の後、スパーサー  $X^D$  またはその一部が二量体 D に結合し続けている場合、後者の生物学的活性が損なわれる可能性があるため、自己犠牲基の存在は、スパーサー  $X^D$  の場合において好ましい。自己犠牲基を用いることは、特に切断可能な群 C がポリペプチドである場合に好ましく、その場合、自己犠牲基は一般にそれに隣接して位置する。

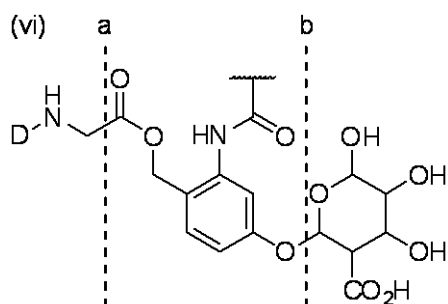
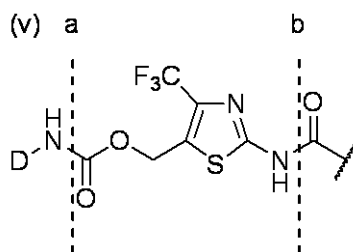
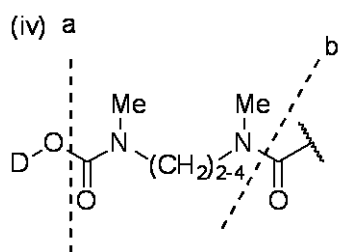
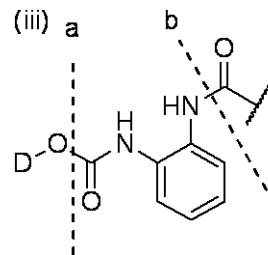
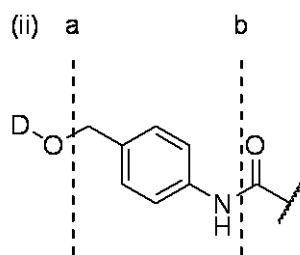
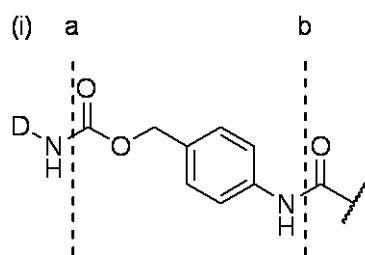
30

## 【0092】

パートナー分子 D におけるヒドロキシルまたはアミノ基に結合した自己犠牲基 (i) - (v) の例を、以下に示す：

40

## 【化 2 4】



10

20

## 【0093】

自己犠牲基は、点線 a および b の間の構造であり、その前後を提供するために、隣接する構造的特徴が示されている。自己犠牲基 (i) および (v) は、二量体 D - NH<sub>2</sub> に結合しており (すなわち、二量体 D はアミノ基を介して結合している)、一方で自己犠牲基 (ii)、(iii) および (iv) は二量体 D - OH に結合している (すなわち、二量体 D はヒドロキシルまたはカルボキシル基を介して結合している)。点線 b においてアミド結合を切断することによって (例えば、ペプチダーゼによって)、アミン窒素としてアミド窒素が放出され、場合によっては、点線 a における結合の切断、およびその結果として D - OH または D - NH<sub>2</sub> の放出を生じる反応連鎖が開始される。あるいは、自己犠牲反応を引き起こす切断は、異なる種類の酵素、例えば、構造 (vi) の場合のように、 $\alpha$ -グルクロニダーゼによって行われうる。自己犠牲基に関するさらなる開示としては、Carl et al., J. Med. Chem., 24 (3), 479 - 480 (1981); Carl et al., WO 81/01145 (1981); Dubowchik et al., Pharmacology & Therapeutics, 83, 67 - 123 (1999); Firestone et al., US 6,214,345 B1 (2001); Toki et al., J. Org. Chem. 67, 1866 - 1872 (2002); Doronina et al., Nature Biotechnology 21 (7), 778 - 784 (2003) (erratum, p. 941); Boyd et al., US 7,691,962 B2; Boyd et al., US 2008/0279868 A1; Sufi et al., WO 2008/083312 A2; Feng, US 7,375,078 B2; Jeffrey et al., US 8039,273; および Senter et al., US 2003/0096743 A1 を参照されたい; これらの開示は引用によって本明細書に援用される。好ましい自己犠牲基は、構造 (i) に示される、p - ア

30

40

50

ミノベンジルオキシカルボニル ( P A B C ) 基である。

【 0 0 9 4 】

別の実施態様において、抗体標的部および二量体 D は、切断不可能なリンカーによって結合されている、すなわち、要素 C は存在しない。抗体の分解は、最終的にリンカーを、二量体 D の生物学的活性を妨げない小さな付属部位に縮小する。

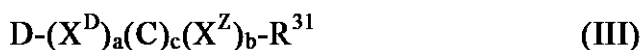
【 0 0 9 5 】

結合技術

本発明の結合体は、好ましくは、第一に、本発明の類似体 ( 以下の式において D で表される ) およびリンカー (  $X^D$  )<sub>a</sub> ( C )<sub>c</sub> (  $X^Z$  )<sub>b</sub> ( ここで、 $X^D$ 、C、 $X^Z$ 、a、b、および c は、式 ( I I ) で定義されるものである ) を含む化合物を製造し、式 ( I I I ) :

10

【 化 2 5 】



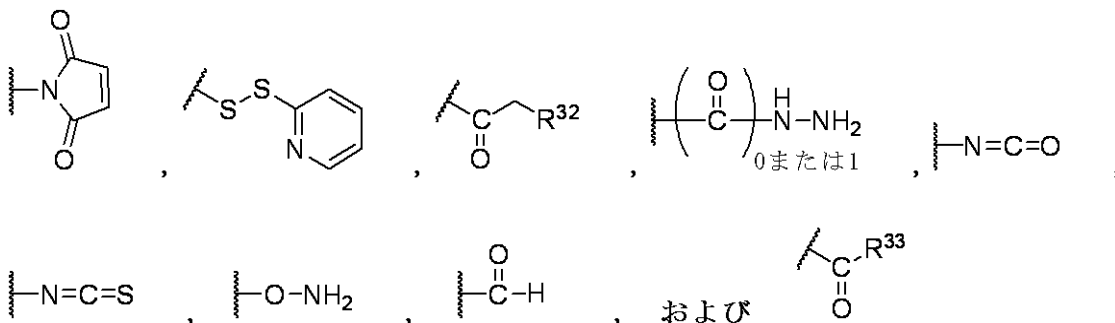
[ 式中、

$R^{31}$  は、抗体 Z の相補的な官能基と反応して結合体を生成するのに適切な官能基である]

によって表される、類似体 - リンカー組成物を生成することによって合成される。適切な基  $R^{31}$  の例としては、アミノ、アジド、シクロオクチン、

20

【 化 2 6 】



30

[ 式中、

$R^{32}$  は Cl、Br、F、メシレート、またはトシレートであり、 $R^{33}$  は Cl、Br、I、F、OH、-O-N-スクシンイミジル、-O-(4-ニトロフェニル)、-O-ペンタフルオロフェニル、または-O-テトラフルオロフェニルである]

が挙げられる。適切な基 D - (  $X^D$  )<sub>a</sub> C (  $X^Z$  )<sub>b</sub> -  $R^{31}$  を合成するために一般的に用いることのできる化学は、Ng et al. , US 7, 087, 600 B2 ( 2006 ) ; Ng et al. , US 6, 989, 452 B2 ( 2006 ) ; Ng et al. , US 7, 129, 261 B2 ( 2006 ) ; Ng et al. , WO 02/096910 A1 ; Boyd et al. , US 7, 691, 962 B2 ; Chen et al. , US 7, 517, 903 B2 ( 2009 ) ; Gangwar et al. , US 7, 714, 016 B2 ( 2010 ) ; Boyd et al. , US 2008/0279868 A1 ; Gangwar et al. , US 7, 847, 105 B2 ( 2010 ) ; Gangwar et al. , US 7, 968, 586 B2 ( 2011 ) ; Sufi et al. , US 2010/0145036 A1 ; および Chen et al. , US 2010/0113476 A1 において開示され ; これらの開示は引用によって本明細書に援用される。

40

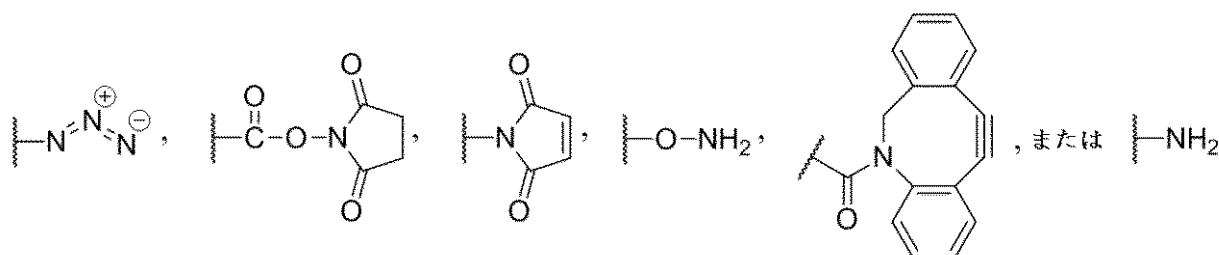
【 0 0 9 6 】

好ましい反応性官能基 -  $R^{31}$  は、-NH<sub>2</sub>、-OH、-CO<sub>2</sub>H、-SH、マレイミ

50

ド、シクロオクチン、アジド ( - N<sub>3</sub> )、ヒドロキシルアミノ ( - ONH<sub>2</sub> ) または N - ヒドロキシスクシンイミドである。特に好ましい官能基 - R<sup>31</sup> は、

【化 27】



10

である。

【0097】

- OH 基は、抗体の、例えば、アスパラギンまたはグルタミン酸の側鎖におけるカルボキシル基によってエステル化することができる。

【0098】

- CO<sub>2</sub>H 基は、- OH 基によってエステル化するか、あるいは、抗体の (例えば、リシンの側鎖における) アミノ基でアミド化することができる。

【0099】

N - ヒドロキシスクシンイミド基は、機能的に活性なカルボキシル基であり、(例えばリシンからの) アミノ基と反応することによって簡便にアミド化することができる。

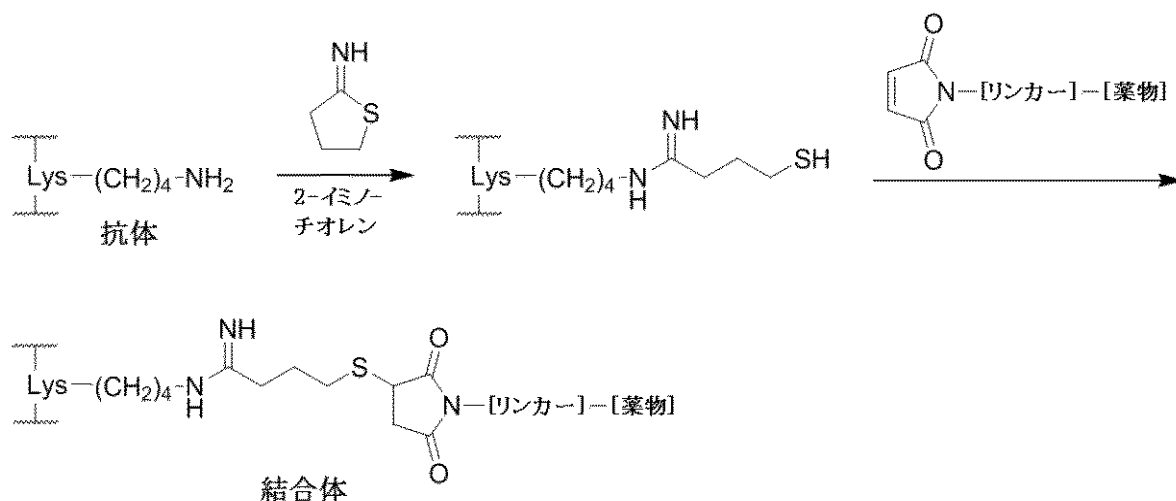
【0100】

マイケル付加反応において、マレイミド基を抗体の - SH 基 (例えば、抗体のシステインまたはスルフヒドリル官能基を導入するための化学修飾から) と結合させることができる。

【0101】

様々な技術によって、- SH 基を抗体に導入することができる。好ましいものとして、抗体の側鎖のリシン残基における - アミノ基を、2 - イミノチオランと反応させて、遊離のチオール ( - SH ) 基を導入する。チオール基は、マレイミドまたは他の求核受容性基と反応して、結合体を生じることができる：

【化 28】



40

【0102】

一般に、抗体に対して 2 から 3 個のチオールのチオール化量が達成される。代表的な方法としては、Cong et al, 2014 を参照されたく、この開示は引用によって本明細書に援用される。このように、ある実施態様において、本発明の二量体と結合するた

50

めの抗体は、イミノチオランとの反応によって修飾される1つ以上（好ましくは2または3個）のリシン残基を有する。

#### 【0103】

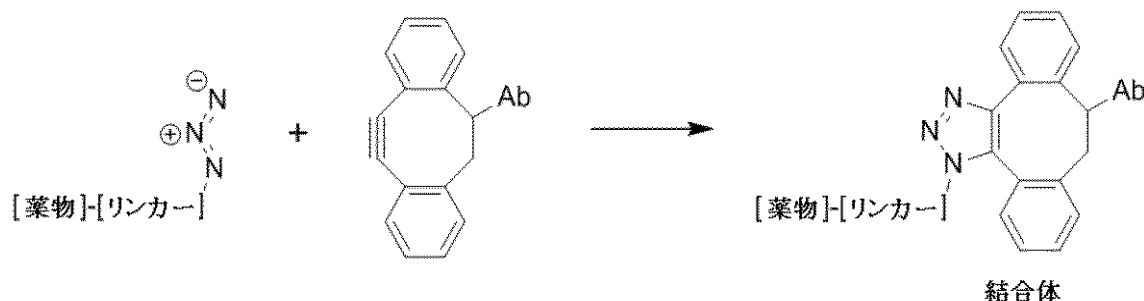
抗体がマレイミド基を導入するように改変されている場合は、上記の「鏡像」であるマイケル付加反応において、-SH基を結合に用いることもできる。抗体は、N-スクシンイミジル 4-(マレイミドメチル)-シクロヘキサカルボキシレート(SMCC)またはそのスルホン化バリエーションであるスルホ-SMCCによって、マレイミド基を持つように改変することができ、いずれの試薬もSigma-Aldrichから購入することができる。

#### 【0104】

別の結合技術は、シクロオクチンの歪んだアルキン結合にアジド基が付加されて、1, 2, 3-トリアゾール環を形成する、銅フリーの「クリックケミストリー」を用いる。例えば、Agard et al., J. Amer. Chem. Soc. 2004, 126, 15046; Best, Biochemistry 2009, 48, 6571を参照されたく、これらの開示は引用によって本明細書に援用される。アジドは抗体上に、シクロオクチンは薬物部位上に位置することができ、またはその逆であってもよい。好ましいシクロオクチン基は、ジベンゾシクロオクチン(DIBO)である。DIBO基を有する様々な試薬は、Invitrogen/Molecular Probes, Eugene, Oregonから購入することができる。以下の反応は、DIBO基が抗体(Ab)に結合している場合のクリックケミストリー結合を示す：

10

20



30

#### 【0105】

さらに別の結合技術は、非天然アミノ酸を抗体に導入することを含み、非天然アミノ酸が薬物部位における反応性官能基との結合のための官能性を提供する。例えば、Tian et al., WO 2008/030612 A2 (2008)において教示されているように、非天然アミノ酸、p-アセチルフェニルアラニン、抗体または他のポリペプチドに導入することができる。p-アセチルフェニルアラニンにおけるケトン基は、リンカー-薬物部位におけるヒドロキシルアミノ基と共に、オキシム形成を介した結合部位でありうる。あるいは、非天然アミノ酸、p-アジドフェニルアラニンは、抗体に導入されて、前記のように、クリックケミストリーを介した結合のためのアジド官能基を提供することができる。非天然アミノ酸はまた、Goerke et al., US 2010/0093024 A1 (2010)、およびGoerke et al., Biotechnol. Bioeng. 2009, 102 (2), 400-416において教示されるように、無細胞法を用いて、抗体または他のポリペプチドに導入することができる。前記の開示は引用によって本明細書に援用される。このように、ある実施態様において、本発明の二量体との結合体の製造に用いるための抗体は、非天然アミノ酸で置換される1つ以上のアミノ酸を含み、好ましくは、p-アセチルフェニルアラニンまたはp-アジドフェニルアラニン、さらに好ましくはp-アセチルフェニルアラニンである。

40

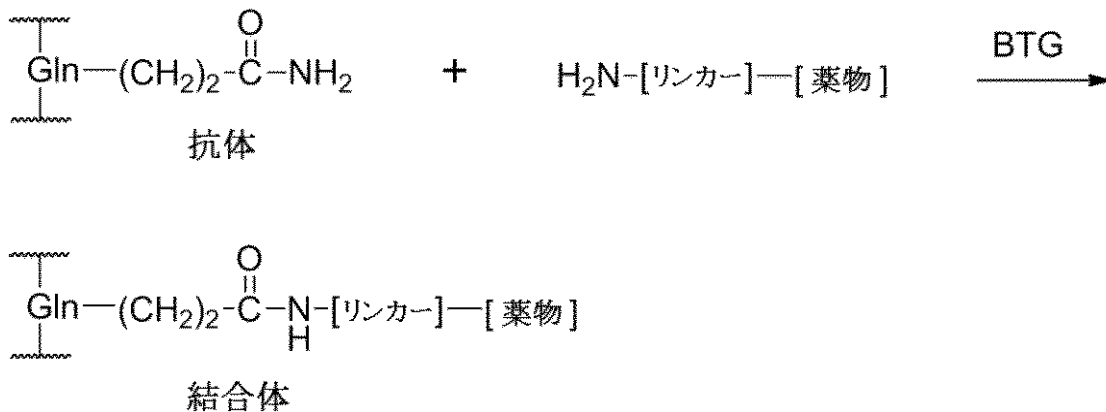
#### 【0106】

さらに別の結合技術は、Jeger et al., Angew. Chem. Int

50

． E d . 2 0 1 0 , 4 9 , 9 9 9 5 によって、酵素トランスグルタミナーゼ（好ましくは、細菌トランスグルタミナーゼまたは B T G ）を用いる。B T G はグルタミンの側鎖のカルボキサミド（アミン受容体）と、例えば、リシンの  $\gamma$  - アミノ基または 5 - アミノ - n - ペンチル基でありうる、アルキレンアミノ基（アミン供与体）との間にアミド結合を形成する。典型的な結合反応において、以下に示すように、グルタミン残基は抗体に位置し、一方でアルキレンアミノ基は、リンカー - 薬物部位に位置する：

【化 3 0】



10

20

【0107】

ポリペプチド鎖のグルタミン残基の位置決定は、B T G 介在トランスアミド化に対する感受性に大きく影響する。抗体のグルタミン残基のいずれも、通常は B T G の基質ではない。しかしながら、抗体が脱グリコシル化されている場合、グリコシル化部位はアスパラギン 297（N297）であるが、近隣のグルタミン 295（Q295）は、B T G 感受性である。抗体は P N G a s e F（ペプチド - N - グリコシダーゼ F）で処理することによって酵素的に脱グリコシル化することができる。あるいは、定常領域において N297A 変異を導入し、N297 グリコシル化部位を除去することによって、グリコシドを含まない抗体を合成することができる。さらに、抗体中の N297Q 置換は、グリコシル化を排除するだけでなく、アミン受容体でもある第二のグルタミン残基（297 位）もまた導入することが示されている。このように、ある実施態様において、本発明の二量体と結合する抗体は脱グリコシル化されている。別の実施態様において、抗体は N297Q 置換を有する。翻訳後修飾による、または N297A 変異を導入することによる脱グリコシル化は、抗体ごとに 2 つの B T G - 反応性グルタミン残基（重鎖ごとに 1 つ、295 位）を生じ、一方で、N297Q 置換を有する抗体は 4 つの B T G - 反応性グルタミン残基（重鎖ごとに 2 つ、295 および 297 位）を有することが当事者に理解される。

30

【0108】

Levary et al., PLoS One 2011, 6(4), e18342 ; Proft, Biotechnol. Lett. 2010, 32, 1-10 ; Ploegh et al., WO 2010/087994 A2 (2010) ; および Mao et al., WO 2005/051976 A2 (2005) において教示されるように、結合はまた、酵素ソルテース A を用いて達成することができる。ソルテース A 認識モチーフ（一般に L P X T G であり、ここで、X はいずれかの天然アミノ酸）は、リガンド Z に位置していてもよく、求核性受容体モチーフ（一般に G G G）は式 (I I I) における基 R<sup>31</sup> に位置していてもよく、またはその逆であってもよい。

40

【0109】

抗体はまた、Zhu et al., mAbs 2014, 6, 1 において教示されるように、グリコシル基を修飾して、オキシム形成による結合部位として機能するケト基を導入することによって、結合に用いることもできる。別の糖鎖工学のバリエーションにおいて、抗体のグリコシル基は、「クリックケミストリー」による結合のためのアジド基を

50



導入するために用いることができる。Huang et al., J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 12308、およびWang, US 8,900,826 B2 (2014)およびUS 7,807,405 B2 (2010)を参照されたい。

#### 【0110】

さらに別の結合技術は、一般に、ジスルフィド架橋と呼ぶことができる：抗体のジスルフィド結合が切断され、チオール（-SH）基の対を形成する。抗体は、次いで、2つのチオール反応性部位を含む、薬物-リンカー化合物によって処理される。チオール基と2つの部位との反応は、元のジスルフィド架橋を、一応は、再構築して抗体の3次構造を維持して再架橋し、薬物-リンカー部位の結合を達成する。例えば、Burt et al., WO 2013/190292 A2 (2013)およびJackson et al., US 2013/0224228 A1 (2013)を参照されたい。

#### 【0111】

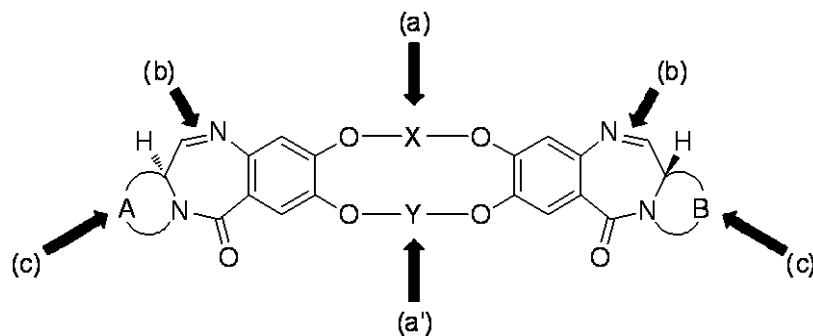
##### 二量体-リンカー化合物

一般に、本発明の二量体のADCは、二量体の官能基に結合したリンカーを含み、リンカーは当該抗体に結合している。利用可能な結合技術の多様性を反映して、本発明の二量体は、抗体への結合に適した、多くの異なる二量体-リンカー化合物に変化させることができる。

#### 【0112】

一般に、以下の図（簡略化のために示されていないいくつかの変数を有する、式Iの簡略化されたバージョンである）において説明されるように、リンカーを本発明の二量体へ結合させるための、異なる3つの様式が存在する：

##### 【化31】



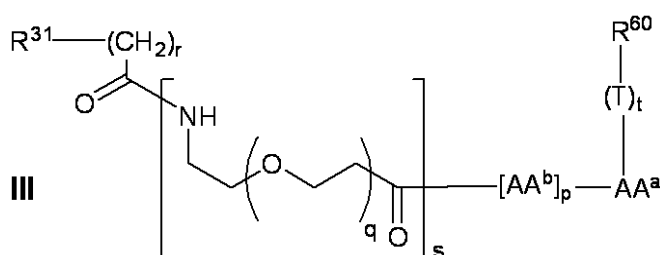
#### 【0113】

(a)および(a')の種類の二量体-リンカー化合物において、リンカーの結合のための官能基は、2つの二量体の半分の間の架橋XまたはYに存在する。(b)の種類の二量体-リンカー化合物において、リンカーは付加生成物として、イミン二重結合を介して結合する。(c)の種類の二量体-リンカー化合物において、リンカーの結合のための官能基は、AまたはBのいずれかに位置する。

#### 【0114】

好ましい二量体-リンカー化合物は、式III：

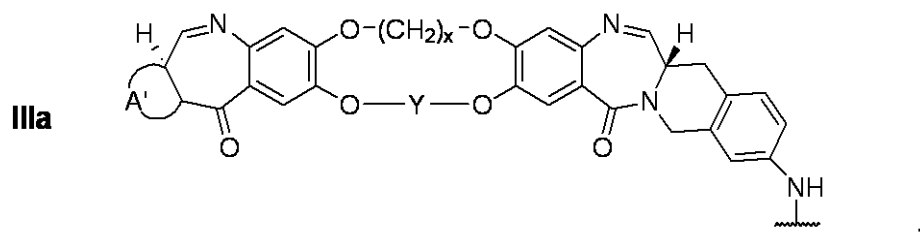
##### 【化32】



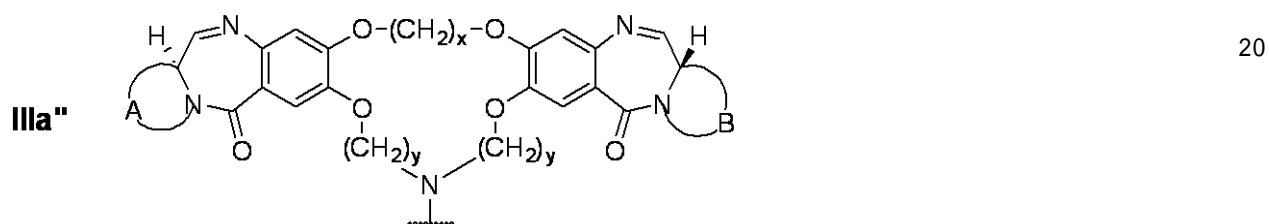
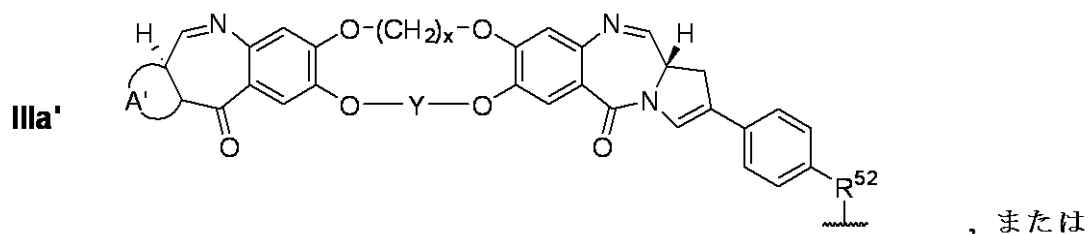
[式中、

$R^{60}$  は式 III a、III a'、または III a'' :

【化 3 3】



10



20

に記載のものであり ;

Y は  $(CH_2)_6 - 10$  (好ましくは  $(CH_2)_8$ ) であり ;

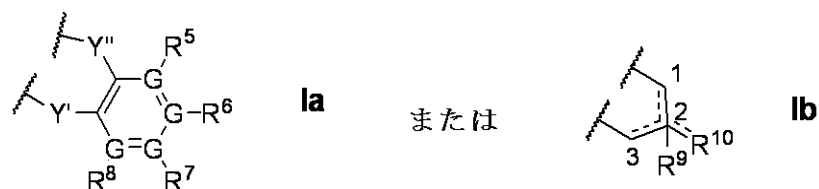
x は 3 または 5 (好ましくは 3) であり ;

y はそれぞれ独立して、2、3、または 4 (好ましくはいずれも 4) であり ;

30

A および B は独立して式 I a または I b :

【化 3 4】



[ 式 I a 中、

Y' および Y'' は独立して、存在しない、 $CH_2$ 、 $C=O$ 、または  $CHR^{12}$  であり ; ここで、 $R^{12}$  はそれぞれ独立して、F、Cl、Br、または  $C_1 - C_3$  アルキルであり、但し、Y' および Y'' はいずれも存在しないことはなく ;

40

G はそれぞれ独立して C または N であり、但し、2 つ未満の G が N であり ;

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および  $R^8$  はそれぞれ独立して、H、Cl、Br、 $C_1 - 3$  アルキル、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$ 、 $O(C_1 - 3$  アルキル)、または  $(OCH_2CH_2)_1 - 2 O(C_1 - 3$  アルキル) (好ましくは H) であるか ;

あるいは、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、または  $R^8$  が、N である G に接している、すなわち結合している場合、そのような  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、または  $R^8$  は存在しない]

[ 式 I b 中、

点線は  $C_1 - C_2$ 、 $C_2 - C_3$ 、または  $C_2 - R^{10}$  二重結合の任意の存在を示し ;

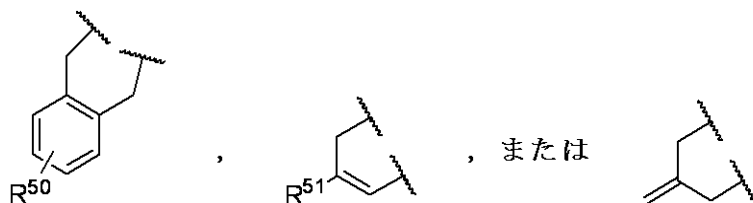
50

C 1 - C 2、C 2 - C 3、または C 2 - R<sup>10</sup> 二重結合が存在する場合、R<sup>9</sup> は存在せず、そうでない場合、H であり；

R<sup>10</sup> は H、Cl、Br、=CH<sub>2</sub>、=CH(C<sub>1-5</sub> アルキル)、C<sub>1-3</sub> アルキル、NO<sub>2</sub>、CN、または NH<sub>2</sub> (好ましくは H) である ] に記載のものであり；

A' は

【化 3 5】



10

であり；

R<sup>50</sup> は H、Cl、Br、C<sub>1-3</sub> アルキル、NO<sub>2</sub>、CN、NH<sub>2</sub>、O(C<sub>1-3</sub> アルキル)、または (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O(C<sub>1-3</sub> アルキル) (好ましくは H) であり；

R<sup>51</sup> は H、Cl、Br、C<sub>1-3</sub> アルキル、NO<sub>2</sub>、CN、または NH<sub>2</sub> (好ましくは H) であり；

20

T は自己犠牲基であり；

t は 0 または 1 であり；

AA<sup>a</sup> およびそれぞれの AA<sup>b</sup> は独立して、アラニン、 $\alpha$ -アラニン、 $\beta$ -アミノ酪酸、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、 $\gamma$ -カルボキシグルタミン酸、シトルリン、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、ノルロイシン、ノルバリン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、およびバリンから成る群から選択され；

p は 1、2、3、または 4 であり；

q は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 (好ましくは 2、3、4、または 8) であり；

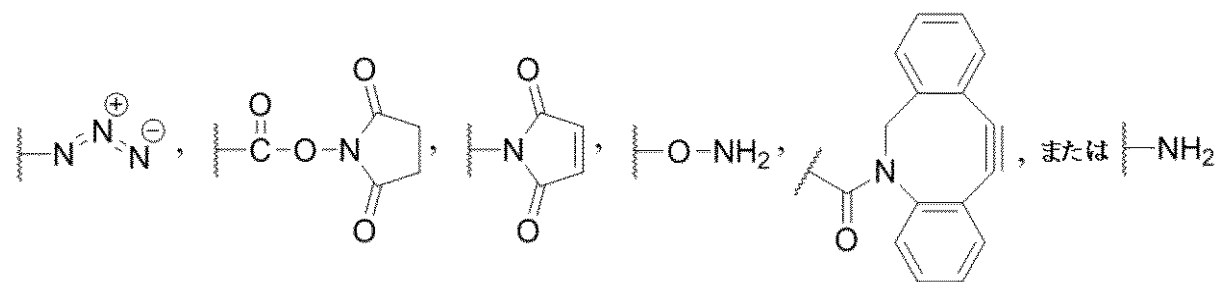
30

r は 1、2、3、4、または 5 (好ましくは 2、3、4、または 5) であり；

s は 0 または 1 であり；

R<sup>31</sup> は

【化 3 6】



40

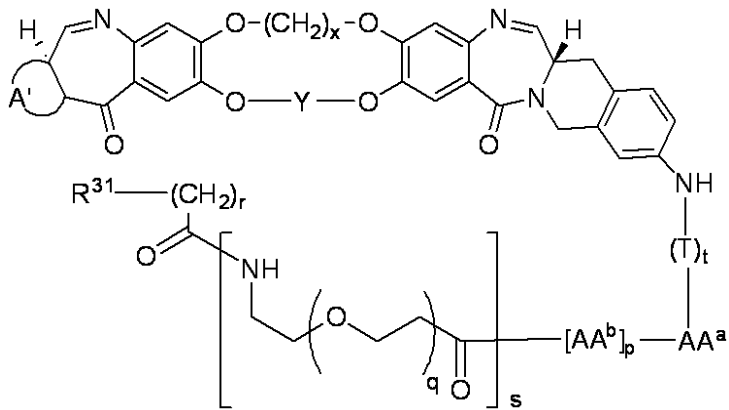
である ]

に記載の構造を有する。

【0115】

式 III に記載の好ましい二量体 - リンカー化合物において、R<sup>60</sup> は、以下の構造：

## 【化 3 7】



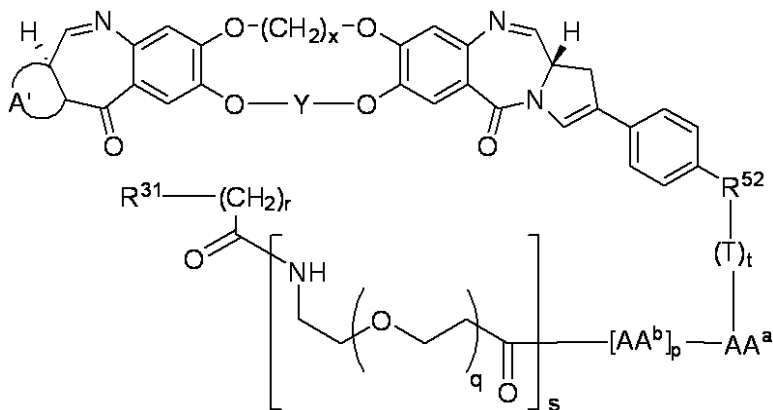
10

の二量体 - リンカーに対応する、I I I aである。

## 【0 1 1 6】

別の好ましい、式 I I I に記載の二量体 - リンカー化合物において、 $R^{60}$  は、以下の構造：

## 【化 3 8】



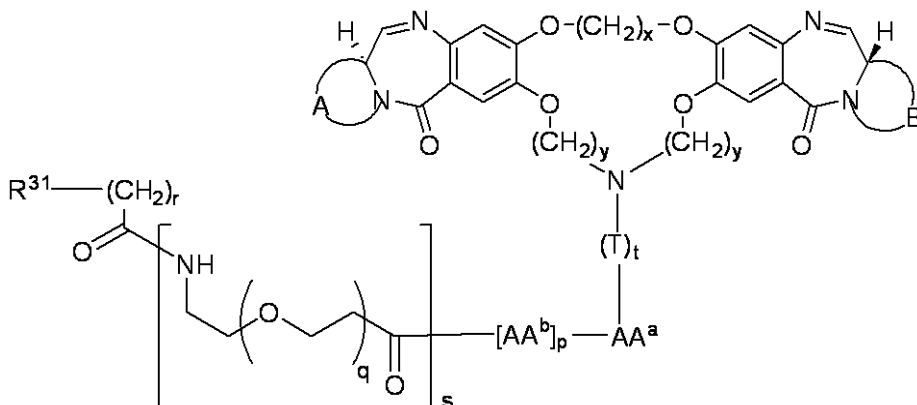
20

の二量体 - リンカー化合物に対応する、I I I a'である。

## 【0 1 1 7】

さらに別の好ましい、式 I I I に記載の二量体 - リンカー化合物において、 $R^{60}$  は、以下の構造：

## 【化 3 9】



40

の二量体 - リンカーに対応する、I I I a''である。

## 【0 1 1 8】

式 I I I における  $R^{31}$  は、前記のように、抗体の相補的な官能基と反応して結合を生

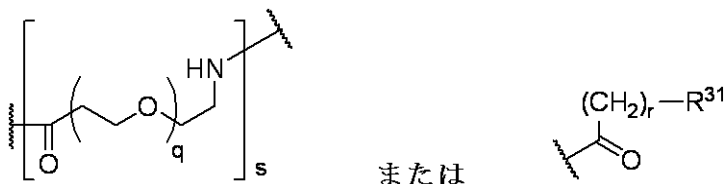
50

じさせることのできる反応性官能基である。

【0119】

式IIIにおいて、 $-AA^a - [AA^b]_p -$ は、長さがpの値によって決定されるポリペプチド（pが1である場合、ジペプチド、pが3である場合、テトラペプチドなど）を表す。 $AA^a$ はポリペプチドのカルボキシ末端にあり、そのカルボキシル基は二量体のアミン窒素とペプチド（アミド）結合を形成する。逆に、最後の $AA^b$ はポリペプチドのアミノ末端にあり、そのアミノ基は、sが1または0であるかによって、それぞれ

【化40】



10

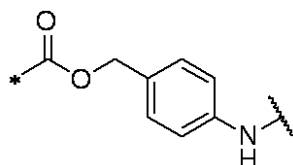
とペプチド結合を形成する。好ましいポリペプチド $-AA^a - [AA^b]_p -$ は、Val - Cit、Val - Lys、Lys - Val - Ala、Asp - Val - Ala、Val - Ala、Lys - Val - Cit、Ala - Val - Cit、Val - Gly、Val - Gln、およびAsp - Val - Citであり、 $H_2N - Val - Cit - CO_2H$ のように、通常のNからCの方向で記載されている。さらに好ましくは、ポリペプチドはVal - Cit、Val - Lys、またはVal - Alaである。好ましくは、ポリペプチド $-AA^a - [AA^b]_p -$ は、標的（癌）細胞内部に存在する酵素、例えば、カテプシン、および特にカテプシンBによって切断可能である。

20

【0120】

下付文字tが0または1に等しいと示されるように、自己犠牲基Tは、場合によって、式IIIの二量体-リンカー化合物中に存在してもよい。存在する場合、自己犠牲基Tは、好ましくは、p-アミノベンジルオキシカルボニル（PABC）基であり、その構造は以下：

【化41】



30

に示され、アスタリスク（\*）は二量体のアミン窒素に結合したPABCの末端を示し、波線

【化42】



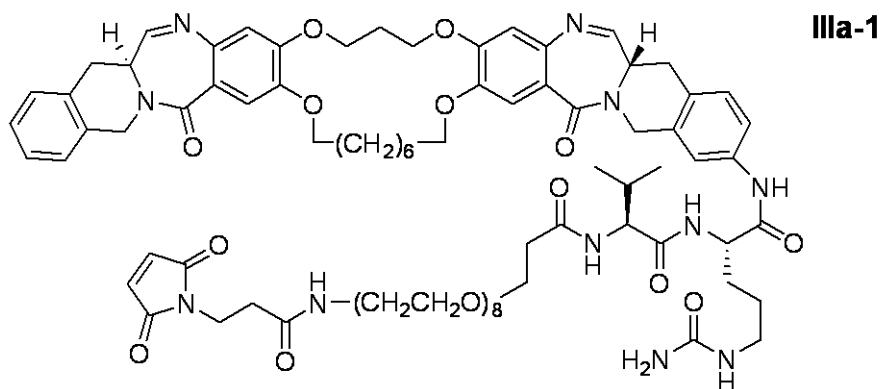
はポリペプチド $-AA^a - [AA^b]_p -$ に結合した末端を示す。

40

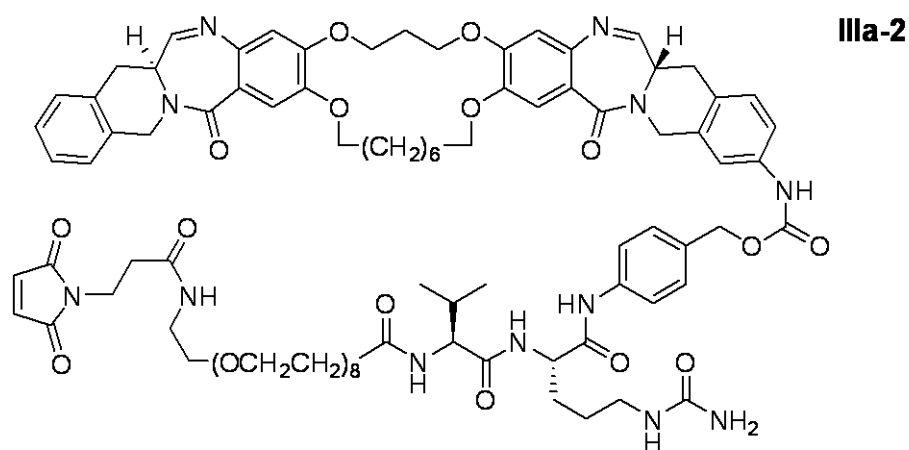
【0121】

好ましい二量体リンカー化合物は、式IIIa-1、IIIa-2、IIIa-3、IIIa-4、IIIa-5、IIIa-6、およびIIIa-7：

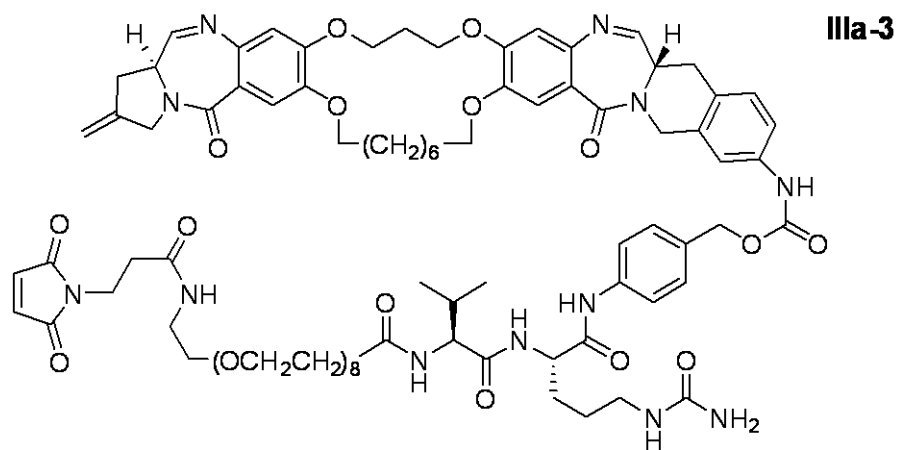
【化 4 3】



10



20



30

40

### IIIa-4

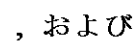


2

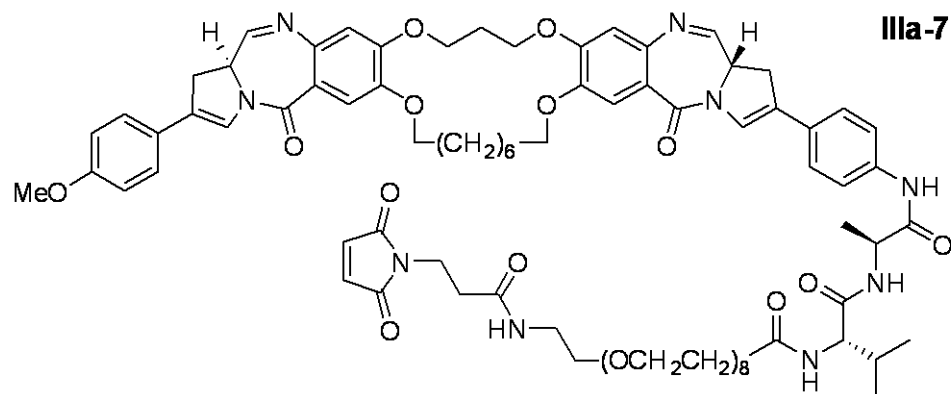
20



30



40



50

## 結合体の製造

この一般的な方法は、リシンの  $\alpha$ -アミノ基を 2-イミノチオランと反応させて、次い

で、前記のような、マレイミド含有薬物 - リンカー部位と反応させることによって、遊離のチオール基を抗体に導入することに基づく。最初に、抗体を、50 mM NaCl および 2 mM ジエチレントリアミンペンタ酢酸 (DTPA) を含む、0.1 M ホスフェート緩衝液 (pH 8.0) 中で緩衝液交換し、5 - 10 mg/mL に濃縮する。チオール化は抗体に 2 - イミノチオランを加えることによって達成する。加える 2 - イミノチオランの量は、予備実験によって決定することができ、抗体によって変化する。予備実験において、2 - イミノチオランを徐々に増やして滴定して抗体に加え、次いで、抗体と共に 1 時間、RT (室温、約 25 ) でインキュベートし、抗体を SEPHADEX (登録商標) G - 25 カラムを用いて、50 mM HEPES、5 mM グリシン、2 mM DTPA、pH 5.5 中に脱塩し、導入されたチオール基の数を速やかに、ジチオジピリジン (DTDP) との反応によって決定する。チオール基の DTDP との反応によって、チオピリジンが遊離し、これを分光学的に 324 nm において追跡することができる。0.5 - 1.0 mg/mL のタンパク質濃度のサンプルを一般的に用いる。280 nm における吸光度を用いて、サンプル中のタンパク質濃度を正確に決定することができ、次いで、それぞれのサンプルの分割量 (0.9 mL) を、0.1 mL DTDP (エタノール中の 5 mL ストック溶液) と共に、10 分間室温でインキュベートする。緩衝液のみおよび DTDP のブランクサンプルもまた、並行してインキュベートする。10 分後、324 nm における吸光度を測定し、チオール基の数を、チオピリジンの  $19,800 \text{ M}^{-1}$  の吸光計数を用いて定量する。

10

20

#### 【0123】

一般に、抗体につき約 2 から 3 個のチオール基のチオール化量が望ましい。例えば、いくつかの抗体では、これは 2 - イミノチオランの 1.5 倍過剰モルを加えて、次いで、室温で 1 時間インキュベートすることによって達成することができる。抗体を次いで、望ましいモル比において 2 - イミノチオランと共にインキュベートし、次いで、結合緩衝液 (50 mM HEPES、5 mM グリシン、2 mM DTPA、pH 5.5) 中で脱塩した。導入されたチオールの数を前記のように定量しながら、チオール化された物質を氷上に維持する。

#### 【0124】

導入されたチオールの数を確認した後、薬物 (二量体) - リンカー部位を、チオールに対して 2.5 倍過剰モルで加えた。結合反応は、最終濃度で 2.5 % プロピレングリコールおよび 5 % トレハロースを含む結合緩衝液中で進行させる。通常、薬物 - リンカーストック溶液は、100 % DMSO 中に溶解する。ストック溶液をチオール化抗体に直接添加する。

30

#### 【0125】

結合反応混合物を、穏やかに攪拌しながら室温で 2 時間インキュベートする。10 倍過剰モルの N - エチルマレイミド (DMSO 中の 100 mM ストック) を、次いで、結合体混合物に加え、さらに 1 時間攪拌して、未反応のチオールをブロックする。

#### 【0126】

サンプルを次いで、0.2  $\mu$  のフィルターを介して濾過する。当該物質を、TFF VivaFlow 50 Sartorius 30 MWCO PES 膜を介して、10 mL グリシン、20 mg/mL ソルビトール、1.5 % アセトニトリル (MeCN) pH 5.0 (5 x TFF 緩衝液交換体積) に緩衝液交換し、未反応の薬物を除去する。最終的な製剤化は、TFF によって、20 mg/mL ソルビトール、10 mg/mL グリシン、pH 5.0 中で実施する。

40

#### 【0127】

前記の条件および方法は例であり、限定されず、結合のための他の方法が当技術分野において既知であり、本発明において用いることができることが当業者には理解される。

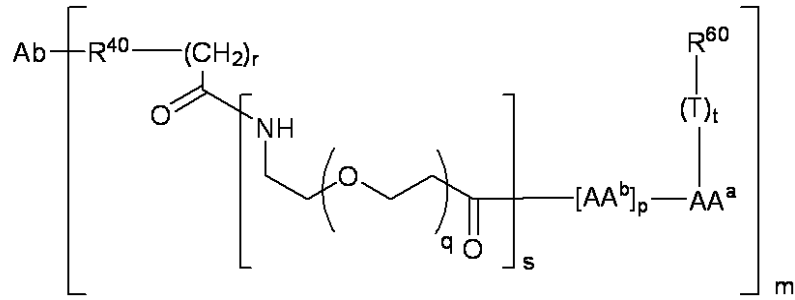
#### 【0128】

本発明の好ましい結合体は、式 I V :



【化 4 5】

IV



10

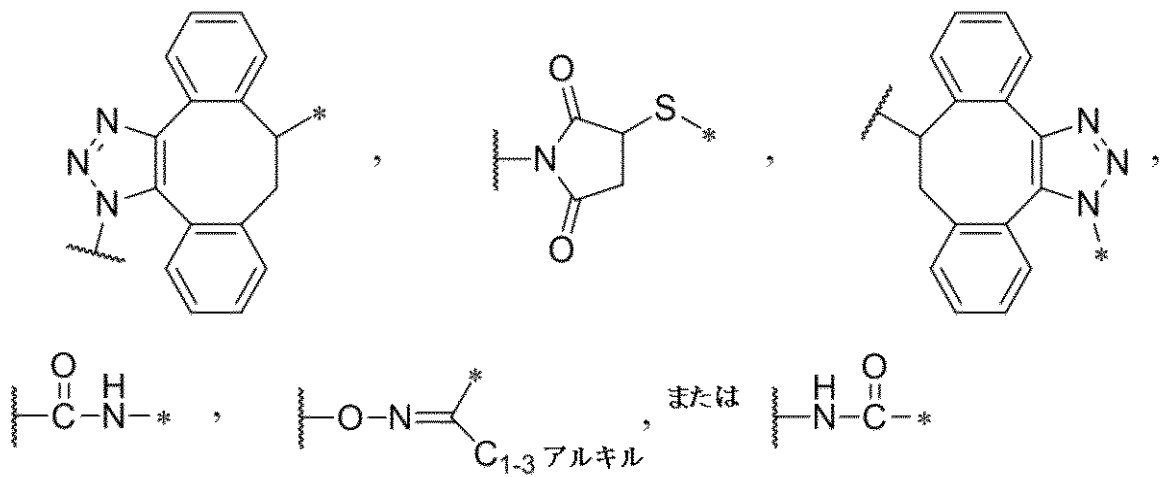
[ 式中、

A b は抗体であり；

m は 1、2、3、または 4 であり；

R<sup>40</sup> は

【化 4 6】



20

[ 式中、

30

A b に結合する R<sup>40</sup> のオープンな結合価はアスタリスク ( \* ) によって表され、 ( CH<sub>2</sub> )<sub>r</sub> に結合する R<sup>40</sup> のオープンな結合価は波線

【化 4 7】

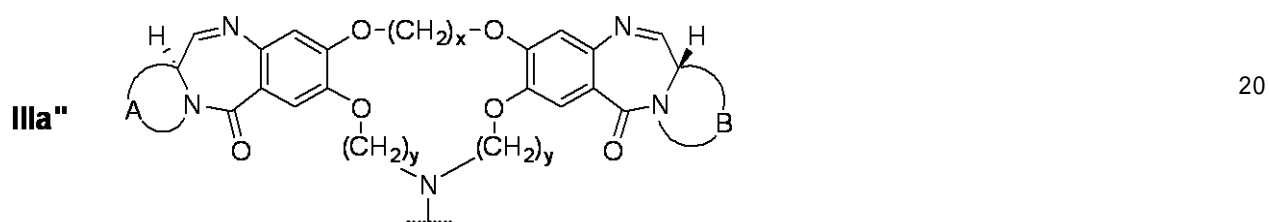
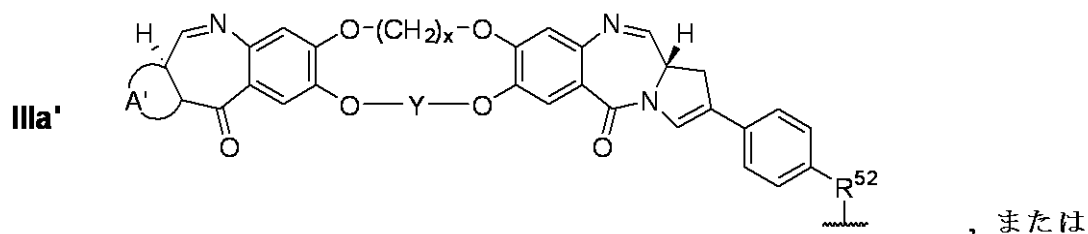
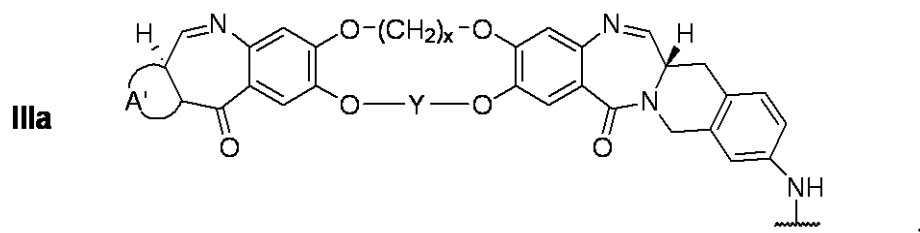


によって表される ]

であり；

R<sup>60</sup> は式 I I I a、I I I a'、または I I I a''；

## 【化 4 8】



に記載のものであり；

Y は  $(CH_2)_{6-10}$  (好ましくは  $(CH_2)_8$ ) であり；

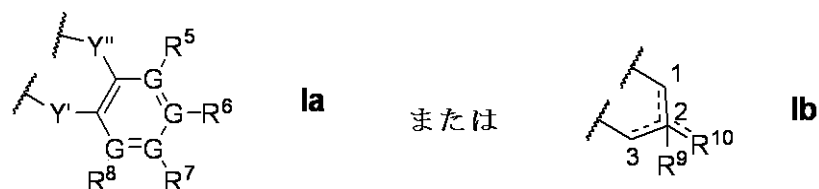
x は 3 または 5 (好ましくは 3) であり；

y はそれぞれ独立して、2、3、または 4 (好ましくはいずれも 4) であり；

A および B は独立して、式 I a または I b ；

30

## 【化 4 9】



[ 式 I a 中、

Y' および Y'' は独立して、存在しない、 $CH_2$ 、 $C=O$ 、または  $CHR^{12}$  であり；ここで、 $R^{12}$  はそれぞれ独立して、F、Cl、Br、または  $C_1-C_3$  アルキルであり、但し、Y' および Y'' はいずれも存在しないことはなく；

40

G はそれぞれ独立して、C または N であり、但し、2 つ未満の G が N であり；

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および  $R^8$  はそれぞれ独立して、H、Cl、Br、 $C_1-C_3$  アルキル、 $NO_2$ 、CN、 $NH_2$ 、 $O(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ 、または  $(OCH_2CH_2)_{1-2}O(C_1-C_3 \text{ アルキル})$  (好ましくは H) であるか；

あるいは、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、または  $R^8$  が N である G に接している、すなわち結合している場合、そのような  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、または  $R^8$  は存在しない]

[ 式 I b 中、

点線は  $C_1-C_2$ 、 $C_2-C_3$ 、または  $C_2-R^{10}$  二重結合の任意の存在を示し；

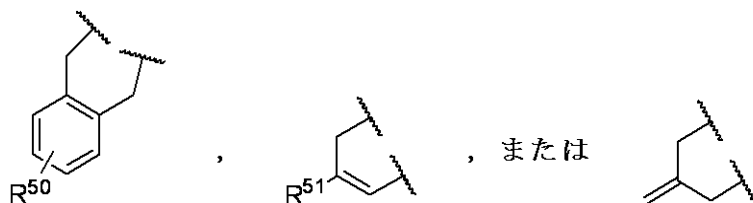
50

C 1 - C 2、C 2 - C 3、またはC 2 - R <sup>1 0</sup> 二重結合が存在する場合、R <sup>9</sup> は存在せず、そうでない場合、Hであり；

R <sup>1 0</sup> はH、Cl、Br、=CH<sub>2</sub>、=CH(C<sub>1</sub>-<sub>5</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、NO<sub>2</sub>、CN、またはNH<sub>2</sub>(好ましくはH)である]であり；

A' は

【化50】



10

であり；

R <sup>5 0</sup> はH、Cl、Br、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、NO<sub>2</sub>、CN、NH<sub>2</sub>、O(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル)、または(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-<sub>2</sub>O(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル)(好ましくはH)であり；

R <sup>5 1</sup> はH、Cl、Br、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、NO<sub>2</sub>、CN、NH<sub>2</sub>(好ましくはH)であり；

20

Tは自己犠牲基であり；

tは0または1であり；

AA<sup>a</sup>およびそれぞれのAA<sup>b</sup>は、独立して、アラニン、 $\alpha$ -アラニン、 $\beta$ -アミノ酪酸、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、 $\gamma$ -カルボキシグルタミン酸、シトルリン、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、ノルロイシン、ノルバリン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、およびバリンから成る群から選択され；

pは1、2、3、または4であり；

qは1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10(好ましくは2、3、4、または8)であり；

30

rは1、2、3、4、または5(好ましくは2、3、4、または5)であり；

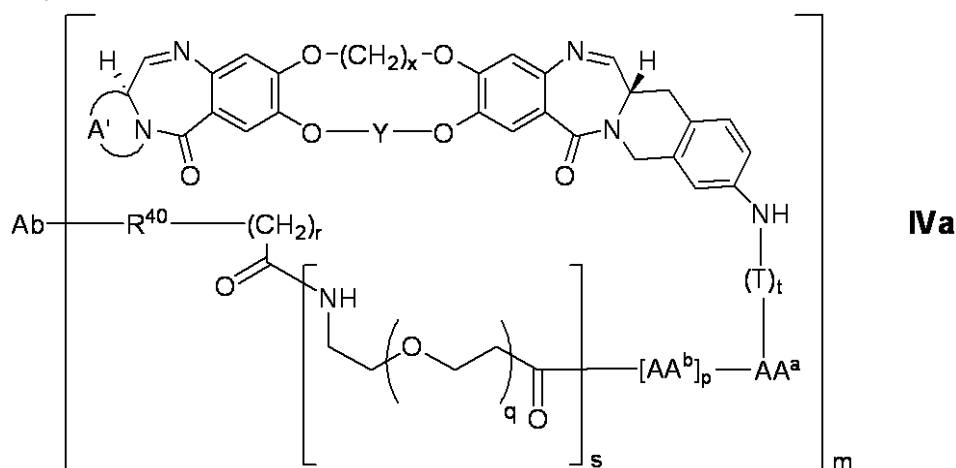
sは0または1である]

によって示される構造を有する。

【0129】

式IVに記載の好ましい結合体において、R<sup>60</sup>は、式IVa：

【化51】



40

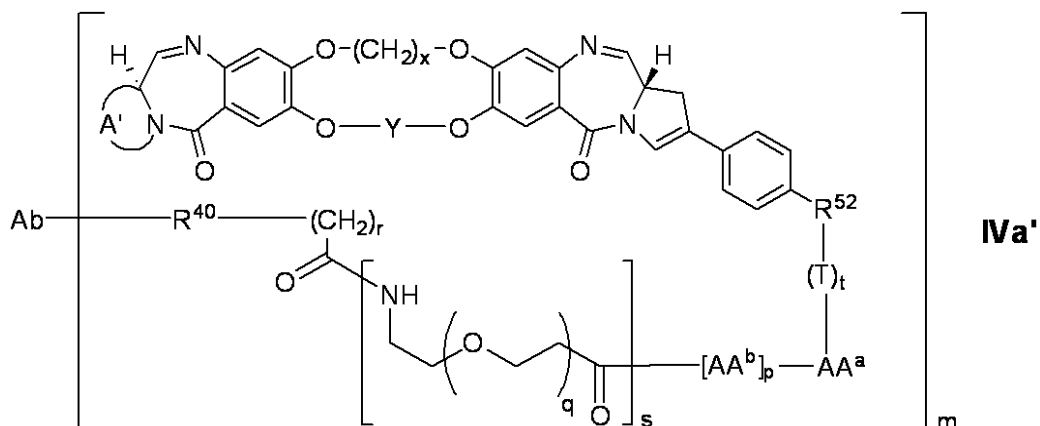
50

によって表される構造を有する結合体に対応する、I I I aである。

【0130】

別の好ましい、式IVに記載の結合体において、 $R^{60}$ は、式IVa'：

【化52】

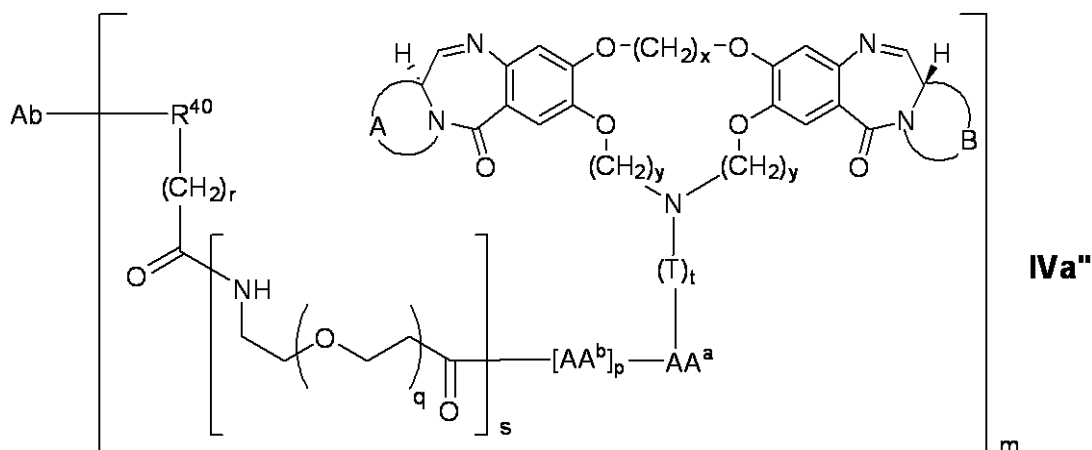


によって表される構造を有する結合体に対応する、I I I a'である。

【0131】

別の好ましい、式IVに記載の結合体において、 $R^{60}$ は、式IVa''：

【化53】



によって表される構造を有する結合体に対応する、I I I a''である。

【0132】

医薬組成物

別の局面において、本開示は、薬学的に許容可能な担体または賦形剤と共に製剤化された、本発明の化合物、またはその結合体を含む医薬組成物を提示する。それは、適宜、抗体または他の薬物などの、1つ以上のさらなる薬学的に活性な成分を含みうる。医薬組成物は、他の治療剤、特に他の抗癌剤との併用療法において投与することができる。

40

【0133】

医薬組成物は1つ以上の賦形剤を含みうる。用いられうる賦形剤としては、担体、界面活性剤、増粘または乳化剤、固体結合剤、分散または懸濁補助剤、可溶化剤、着色剤、風味剤、コーティング剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、防腐剤、等張剤、およびそれらの組み合わせが挙げられる。適切な賦形剤の選択および使用は、Gennaro, ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 2003)において教示され、この開示は引用によって本明細書に援用される。

50

## 【0134】

好ましくは、医薬組成物は、静脈内、筋肉内、皮下、非経口、脊髄または上皮投与（例えば、注射または注入による）に適切である。投与経路によっては、活性化合物は、それを不活性化しうる酸および他の自然条件の作用から保護するために、材料中でコーティングされうる。語句「非経口投与」は、経腸および局所投与以外の、通常は注射による投与様式を意味し、これらに限定はされないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、関節内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内、硬膜外および胸骨内注射並びに注入が挙げられる。あるいは、医薬組成物は、例えば、鼻腔内、経口、膺、直腸、舌下、または局所投与などの、局所、上皮または粘膜性投与経路などの経口経路を介して投与することができる。

10

## 【0135】

医薬組成物は、無菌水溶液または分散液の形態でありうる。それらはまた、マイクロエマルジョン、リポソーム、または薬物の高濃度を達成するのに適切な他の規則構造でありうる。組成物はまた、投与前に水中で再構成するための、凍結乾燥物の形態で提供されることもできる。

## 【0136】

単一剤形を製造するために担体物質と組み合わせることのできる活性成分の分量は、治療される対象および特定の投与様式によって変化し、一般に、治療効果を生じる組成物の分量である。一般に、100分率で、この分量は、薬学的に許容可能な担体との組み合わせにおいて、約0.01パーセントから約99パーセントの活性成分、好ましくは約0.1パーセントから約70パーセント、最も好ましくは約1パーセントから約30パーセントの活性成分の範囲である。

20

## 【0137】

投与レジメンは、治療応答を生じるように調整する。例えば、単一のボラスを投与してもよく、いくつかの分割用量を長期間投与してもよく、あるいは状況の緊急性によって示されるように、用量を比例的に減少または増加させてもよい。投与の容易さおよび用量の均一性のために、単位投与剤形で非経口組成物を処方することが特に有利である。「単位投与剤形」は、治療される対象の単位用量として適切な、物理的に別個の単位をいい；それぞれの単位は、必要な薬学的担体との組み合わせで、目的の治療応答を生じるように計算された、所定の量の活性化合物を含む。

30

## 【0138】

用量は、宿主体重の約0.0001から100mg/kg、およびより通常は0.01から5mg/kgの範囲である。例えば、用量は、0.3mg/kg体重、1mg/kg体重、3mg/kg体重、5mg/kg体重もしくは10mg/kg体重、または1-10mg/kg、もしくはその他に、0.1から5mg/kgの範囲内でありうる。例示的な治療レジメンは、週に1回、各2週に1回、各3週に1回、各4週に1回、月に1回、各3ヶ月に1回、または各3から6ヶ月に1回の投与である。好ましい投与レジメンとしては、以下の投与スケジュールのいずれか1つを用いた静脈内投与による、1mg/kg体重または3mg/kg体重が挙げられる：(i)各4週に6回の投与、次いで、各3ヶ月；(ii)各3週間；(iii)3mg/kg体重で1回、次いで、各3週間、1mg/kg体重。いくつかの方法において、用量は、約1-1000μg/mL、いくつかの方法においては約25-300μg/mLの血漿抗体濃度を達成するように調整する。

40

## 【0139】

本発明の化合物の「治療上の有効量」は、好ましくは、疾患症状の重症度の低下、疾患状態のない期間の頻度および持続期間の増加、または疾患の苦痛による機能障害もしくは無力感の予防をもたらす。例えば、腫瘍を有する対象の治療のための「治療上の有効量」は、好ましくは、腫瘍の増殖を、未治療の対象に対して、少なくとも約20%、より好ましくは少なくとも約40%、さらにより好ましくは少なくとも約60%、さらにより好ましくは少なくとも約80%抑制する。治療上の有効量の治療化合物は、対象において、腫瘍の大きさを減少させるか、そうでなければ症状を改善することができ、対象は一般にヒ

50

トであるが、他の哺乳動物であってもよい。

【0140】

医薬組成物は、植込錠、経皮パッチ、およびマイクロカプセル化送達システムなどの放出制御製剤または徐放性製剤であってもよい。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸などの、生分解性、生体適合性ポリマーを用いることができる。例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978を参照されたい。

【0141】

治療組成物は、(1)無針皮下注入デバイス(例えば、US 5,399,163; 5,383,851; 5,312,335; 5,064,413; 4,941,880; 4,790,824; および4,596,556); (2)マイクロ注入ポンプ(US 4,487,603); (3)経皮デバイス(US 4,486,194); (4)注入装置(US 4,447,233および4,447,224); および(5)浸透圧デバイス(US 4,439,196および4,475,196)などの医療デバイスによって投与することができる; これらの開示は引用によって本明細書に援用される。

【0142】

いくつかの実施態様において、医薬組成物はインビボでの適切な分布を確保するように製剤化することができる。例えば、本発明の治療化合物が血液脳関門を通過することを確実にするために、特定の細胞または臓器への選択的な輸送を増強するための標的部位をさらに含みうる、リポソーム中に製剤化することができる。例えば、US 4,522,811; 5,374,548; 5,416,016; および5,399,331; V. V. Ranade (1989) J. Clin. Pharmacol. 29:685; Umezawa et al., (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1038; Bloeman et al. (1995) FEBS Lett. 357:140; M. Owais et al. (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39:180; Biscoe et al. (1995) Am. J. Physiol. 1233:134; Schreier et al. (1994) J. Biol. Chem. 269:9090; Keinänen and Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346:123; およびKillion and Fidler (1994) Immunomethods 4:273を参照されたい。

【0143】

使用

本発明の化合物またはその結合体は、これらに限定はされないが、以下の過剰増殖性疾患などの疾患を治療するために用いることができる: 頭、首、鼻腔、副鼻腔、上咽頭、口腔、中咽頭、喉頭、下咽頭、唾液腺、および傍神経節腫の腫瘍などの頭頸部癌; 肝臓および胆管の癌、特に肝細胞癌; 腸癌、特に大腸癌; 卵巣癌; 小細胞および非小細胞性肺癌(SCLCおよびNSCLC); 線維肉腫、悪性線維性組織球腫、胎児性横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、神経線維肉腫、骨肉腫、滑膜肉腫、脂肪肉腫、および胞巣状軟部肉腫などの乳癌肉腫; 急性前骨髄球性白血病(APL)、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、および慢性骨髄性白血病(CML)などの白血病; 中枢神経形の新生物、特に脳癌; 多発性骨髄腫(MM)、ホジキンリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、大細胞型B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、およびT細胞未分化大細胞型リンパ腫などの、リンパ腫。臨床的に、本明細書に記載の方法の実施および組成物の使用によって、(適用可能な場合)癌性腫瘍の大きさもしくは数の減少、および/または関連症状の軽減が生じる。病理学的に、本明細書に記載の方法および組成物の使用の実施によって、以下などの病理学的に関連する応答が生じる: 癌細胞増殖の阻害、癌または腫瘍の大きさの縮小、さらなる

転移の予防、および腫瘍血管新生の阻害。このような疾患の治療方法は、対象に、治療上の有効量の本発明の組み合わせを投与することを特徴とする。当該方法は必要に応じて繰り返す。特に、癌は腎臓、肺、胃、または卵巣癌でありうる。

#### 【0144】

本発明の化合物またはそれらの結合体は、抗体、アルキル化剤、血管新生阻害剤、代謝拮抗剤、DNA開裂剤、DNAクロスリンカー、DNAインターカレーター、DNA副溝結合剤、エンジン、熱ショックタンパク質90阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、免疫調節剤、微小管安定化剤、ヌクレオシド（プリンまたはピリミジン）類似体、核外移行阻害剤、プロテアソーム阻害剤、トポイソメラーゼ（IまたはII）阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、およびセリン/スレオニンキナーゼ阻害剤などの他の治療剤との組み合わせで投与することができる。特定の治療剤としては、アダリマブ、アンサマイトシン P3、オーリスタチン、ベンダムスチン、ベバシズマブ、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カリストアチン A (callistatin A)、カンプトテシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、シスプラチン、クラドリビン、シタラビン、クリプトフィシン、ダカルバジン、ダサチニブ、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキシソルビシン、デュオカルマイシン、ジネミシン A、エボチロン、エトポシド、フロクスウリジン、フルダラビン、5-フルオロウラシル、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、イピリマブ、ヒドロキシ尿素、イマチニブ、インフリキシマブ、インターフェロン、インターロイキン、 - ラバコン、レナリドマイド、イリノテカン、メイタンシン、メクロレタミン、メルファラン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、マイトマイシン C、ニロチニブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、プロカルバジン、スベロイルアニリドヒドロキサム酸 (SAHA)、6-チオグアニン、チオテパ、テニポシド、トポテカン、トラスツズマブ、トリコスタチン A、ビンブラスチン、ビンクリスチン、およびビンデシンが挙げられる。

#### 【実施例】

#### 【0145】

本発明の実施は、以下の実施例を参照することによってさらに理解することができるが、それらは限定するためではなく、例示するために提示される。以下の一般的な方法は例であり、同等の代替方法を用いることができることが当業者には理解される。

#### 【0146】

実施例 1 - 二量体 II a - 9

本実施例は図 1 A - 1 B および二量体 II a - 9 の合成に関する。

#### 【0147】

4 - (ベンジルオキシ) - 5 - メトキシ - 2 - ニトロベンゾイルクロライド 1 は、対応するメチルエステルから、以下のように合成した：テトラヒドロフラン (THF、350 mL) 中のメチル 4 - (ベンジルオキシ) - 5 - メトキシ - 2 - ニトロベンゾアート (Harve Chem、15 g、47.3 mmol) 溶液に、NaOH (56.7 mL、142 mmol、2.5 M) の水溶液を加えた。反応液を 50 °C で 5 時間攪拌した。反応液を室温 (RT) に冷却し、次いで真空中で濃縮して、THF を留去した。残った水層を HCl (6 N) 水溶液で pH 2 まで酸性にした。得られた黄色の析出物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、4 - (ベンジルオキシ) - 5 - メトキシ - 2 - ニトロ安息香酸 (14.32 g、100% 収率) を得た。LCMS (M+H) = 304.08; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 7.60 (s, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.98 (s, 3H)。

#### 【0148】

前記の THF (30 mL) 中のニトロ安息香酸 (1.2 g、3.96 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (0.416 mL、4.75 mmol) を滴下して加え、次いで、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF、20 uL) を加えた。得られた溶液を室温で 35 時間攪拌し、その後、真空中で濃縮して、酸クロライド 1 を黄色の固形物として得た。

#### 【0149】

10

20

30

40

50

酸クロライド 1 を、THF ( 20 mL ) に溶解し、THF ( 10 mL ) 中の S - メチルピロリジン - 2 - カルボキシレート 2 塩酸塩 ( 0.768 g、4.75 mmol ) およびトリエチルアミン ( NEt<sub>3</sub>、1.65 mL、11.87 mmol ) の溶液に、0 で滴下して加えた。反応混合物を室温まで昇温させ、室温で 1 時間攪拌し、その後 LiCl 水溶液で反応を停止させ、濃縮して THF を留去した。得られた混合物を EtOAc ( 3 × ) で抽出した。有機層を合わせて、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、次いでブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空で濃縮した。粗生成物の混合物を ISCO シリカゲルクロマトグラフィー ( 80 g カラム、15 分で 0 % から 100 % EtOAc / ジクロロメタン ( DCM ) の勾配 ) を用いて精製し、エステル 3 ( 1.18 mg、収率 72 % ) を得た。LCMS (M+H) = 415.4; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, クロロホルム - d) 7.77 (s, 1H), 7.51 - 7.32 (m, 5H), 6.92 - 6.80 (m, 1H), 5.25 - 5.20 (m, 2H), 4.80 - 4.73 (m, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.87 (m, 2H).

10

## 【 0 1 5 0 】

エステル 3 ( 900 mg、2.172 mmol ) および Pd ( OH )<sub>2</sub> ( 20 % / 炭素、90 mg ) の EtOH ( 15 mL ) 中の懸濁液を、H<sub>2</sub> ( 50 psi ) 下で 3 時間攪拌した。反応混合物をセライト ( 登録商標 ) パッドを介して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を合わせて濃縮して、MeOH ( 10 mL ) 中に溶解した。AcOH を 1 滴加えた後、反応液を 80 で 5 時間加熱した。反応液をついで室温まで冷却し、濃縮した。残留物を ISCO シリカゲルクロマトグラフィー ( 40 g カラム、0 - 100 % EtOAc / ヘキサンの勾配 ) を用いて精製し、化合物 4 を得た。LCMS (M+H) = 263; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, クロロホルム - d) 10.18 (s, 1H), 9.89 (br. s., 1H), 7.22 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.17 - 3.96 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.63 - 3.37 (m, 2H), 1.96 - 1.63 (m, 4H).

20

## 【 0 1 5 1 】

化合物 4 ( 0.8 g、3.05 mmol ) および 1, 3 - プロモプロパン 4 a ( 0.308 g、1.525 mmol ) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 527 mg、3.81 mmol ) の、DMSO ( 8 mL ) 中の懸濁液を、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を NH<sub>4</sub>Cl 水溶液で希釈し、クロロホルム ( 3 × ) で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空で濃縮した。粗生成物の混合物を ISCO シリカゲルクロマトグラフィー ( 0 % から 10 % MeOH / DCM の勾配 ) を用いて精製し、化合物 5 ( 670 mg、78 % 収率 ) を得た。LCMS (M+H) = 565; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, クロロホルム - d) 7.45 (s, 2H), 6.54 (s, 2H), 4.19 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 4.03 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 2.73 (br. s., 2H), 2.37 - 2.32 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 6H).

30

## 【 0 1 5 2 】

化合物 5 ( 650 mg、1.151 mmol ) の DCM ( 2 mL ) 中の溶液に、- 78 で、三臭化ホウ素 ( 10.04 mL、10.4 mmol、DCM 中に 1 M ) の溶液を滴下して加えた。反応液をゆっくりと - 5 に昇温させ、30 分間攪拌した。反応液を次いで、リン酸二カリウム緩衝液 ( 5 mL ) で反応を停止させ、次いで濃縮して DCM を留去した。残ったスラリーを濾過して、灰色の固形物を得て、これを ISCO シリカゲルクロマトグラフィー ( 120 g カラム、0 % から 10 % MeOH / DCM の勾配 ) を用いて精製し、化合物 6 ( 202 mg、33 % 収率 ) を得た。LCMS (M+H) = 537; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.10 (br. s., 2H), 9.44 - 9.01 (m, 2H), 7.17 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 4.13 (br. s., 5H), 4.03 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.51 (br. s., 6H), 2.46 (br. s., 1H), 2.32 - 2.16 (m, 2H), 2.06 - 1.66 (m, 7H).

40

## 【 0 1 5 3 】

化合物 6 ( 86 mg、0.160 mmol )、6 - プロモヘキサ - 1 - エン 6 a ( 52.3 mg、0.321 mmol )、および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 66.5 mg、0.481 mmol ) の DMF ( 1.5 mL ) 中の懸濁液を、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を濾過

50



し、ISCOシリカゲルクロマトグラフィー（40 g カラム、0 % から 10 % MeOH / DCM の勾配）を用いて精製し、化合物 7（55 mg、収率 49 %）を得た。LCMS (M+H) = 701.7.

#### 【0154】

バイアルに化合物 7（52 mg、0.074 mmol）を加えた。グラブス - II 触媒（6.30 mg、7.42  $\mu$ mol）のDCE（10 mL）溶液を、次いで加えた。得られた溶液を脱気して、75 で 1 時間加熱した。反応混合物を次いで濃縮し、ISCOシリカゲルクロマトグラフィー（12 g カラム、0 % から 10 % MeOH / DCM の勾配）を用いて精製し、21 員のマクロサイクロ 8（44 mg、88 %、~10 % の 20 員のマクロサイクル副生成物 9 と共に）を得た。LCMS (M+H) = 673.7.

10

#### 【0155】

化合物 8 および 9（18 mg、0.027 mmol）の混合物のDMF（1 mL）溶液に、0 で、NaH（4.01 mg、0.067 mmol）を加えた。得られた懸濁液を 0 で 30 分間攪拌し、次いで、2 - (クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン（SEM-Cl、0.014 mL、0.080 mmol）を加えた。反応液を次いで、0 で 1 時間攪拌し、その後、ブラインで反応を停止させた。混合物をEtOAc（3 $\times$ ）で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、ISCOシリカゲルクロマトグラフィー（12 g カラム、0 % から 100 % MeOH / DCM の勾配）を用いて精製し、化合物 10 を得た。LCMS (M+H) = 933; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, クロロホルム - d)

7.37 (s, 2H), 7.22 (s, 2H), 5.48 (m, 2H), 5.43 (t, J=3.5 Hz, 2H), 4.70 (m, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 4H), 4.14 - 4.03 (m, 6H), 3.84 - 3.65 (m, 7H), 3.62 - 3.50 (m, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 10H), 1.80 (m, 4H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 0.98 (m, 4H), 0.04 - 0.02 (s, 18H).

20

#### 【0156】

化合物 10 のTHF / EtOH（1 : 1、1 mL）溶液に、0 で、水素化ホウ素リチウムの溶液（0.268 mL、0.535 mmol、THF 中に 2 M）を加えた。得られた溶液を 0 で 1 時間攪拌し、その後、室温まで昇温させ、5 分間攪拌した。反応液を次いで、ブラインで反応を停止させ、CHCl<sub>3</sub>（3 $\times$ ）で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。残留物を次いで、CHCl<sub>3</sub> / EtOH（1 : 1、2 mL）中に取り込んだ。シリカゲル（0.9 g）、次いで水（1 mL）を加えた。得られた懸濁液を室温で 48 時間攪拌し、次いで濾過し、10 % MeOH / CHCl<sub>3</sub> で洗浄した。濾液を濃縮して、逆相HPLC（カラム：Phenomenex Luna C18 20 $\times$ 100 mm；移動相 A：0.1 % トリフルオロ酢酸（TFA）を含む、10 : 90 MeCN : 水；移動相 B：0.1 % TFA 酸を含む、90 : 10 MeCN : 水；勾配：15 分にわたり、0 - 80 % B；流量：20 mL / 分；検出：220 nm におけるUV）を用いて精製し、得た。目的の画分を含む画分を合わせて、NaHCO<sub>3</sub>水溶液中で中性化し、次いでクロロホルムで抽出し、乾燥させ、二量体IIa-9を得た（7.1 mg、2 ステップにわたり 39 %）。LCMS (M+H) = 641.3; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, クロロホルム - d)

7.68 (d, J=4.4 Hz, 2H), 7.53 (s, 2H), 6.85 (s, 2H), 5.46 (m, 2H), 4.36 - 4.23 (m, 4H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 2H), 3.75 (dt, J=7.5, 4.0 Hz, 2H), 3.60 (dt, J=11.8, 7.8 Hz, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 6H), 2.14 - 2.01 (m, 8H), 1.88 - 1.77 (m, 4H), 1.67 - 1.58 (m, 4H).

30

40

#### 【0157】

実施例 2 - 二量体IIa-3およびIIa-4

本実施例は図 2 および二量体IIa-3およびIIa-4の二量体の合成に関する。

#### 【0158】

化合物 8 および 9（24 mg、0.036 mmol）の混合物、およびMeOH（3 mL）中の10 % Pd / C（6 mg）の懸濁液を、H<sub>2</sub> バルーン下で 3 時間攪拌した。反応混合物をN<sub>2</sub> でパージし、セライト（登録商標）パッドを介して濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を合わせて濃縮して、21 員のマクロサイクル 11（24 mg、収率 100

50

%、～10%のマクロサイクル12と共に)を得た。LCMS (M+H) = 675.4.

【0159】

マクロサイクル11および12(24mg、0.036mmol)の混合物の、DMF(1mL)中の溶液に、0でNaH(5.33mg、0.089mmol)を加えた。得られた懸濁液を0で30分攪拌し、その後、SEM-Cl(0.019mL、0.107mmol)を加えた。反応液を0で1時間攪拌し、その後ブラインで反応を停止させた。混合物をEtOAc(3×)で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、ISCOシリカゲルクロマトグラフィー(12gカラム、0%から100%MeOH/DCMの勾配)を用いて精製し、SEM-マクロサイクルの混合物(21員マクロサイクル: LCMS (M+H) = 935.20員マクロサイクル: LCMS (M+H) = 921)を得た。

10

【0160】

前記のSEM-マクロサイクルの混合物の、THF/EtOH(1:1、1mL)中の溶液に、0で、LiBH<sub>4</sub>(0.356mL、0.71mmol、THF中の2M)の溶液を加えた。得られた溶液を0で1時間攪拌し、その後、室温まで昇温させ、15分間攪拌した。反応液をブラインで反応を停止させ、CHCl<sub>3</sub>(3×)で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。残留物をCHCl<sub>3</sub>/EtOH(1:1、2mL)中に取り込んだ。シリカゲル(0.9g)を加え、水(1mL)を加えた。得られた懸濁液を室温で48時間攪拌し、濾過し、10%MeOH/CHCl<sub>3</sub>で洗浄した。濾液を濃縮して、逆相HPLCを用いて精製し、二量体IIa-4およびIIa-3を得た(カラム: Phenomenex Luna C18 20×100mm; 移動相A: 0.1%トリフルオロ酢酸(TFA)を含む、10:90 MeCN:水; 移動相B: 0.1%TFA酸を含む、90:10 MeCN:水; 勾配: 15分にわたり、0-80%B; 流量: 20mL/分; 検出: 220nmにおけるUV)。

20

【0161】

二量体IIa-4: (7.5mg, 収率31%); LCMS (M+H) = 643.4; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.68 (d, J=4.4 Hz, 2H), 7.53 (s, 2H), 6.84 (s, 2H), 4.33 - 4.16 (m, 6H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 6H), 2.15 - 2.04 (m, 4H), 1.85 - 1.77 (m, 4H), 1.61 - 1.52 (m, 4H), 1.44 - 1.38 (m, 8H).

30

【0162】

二量体IIa-3: (1mg, 収率4%); LCMS (M+H) = 629.4; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.68 (d, J=4.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 6.86 (s, 2H), 4.37 - 4.24 (m, 4H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 4.12 - 4.06 (m, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.79 - 3.70 (m, 4H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 6H), 2.14 - 2.06 (m, 4H), 1.83 - 1.78 (m, 4H), 1.61 - 1.52 (m, 4H), 1.43 - 1.33 (m, 6H).

【0163】

実施例3 - 二量体IIa-1

本実施例は図3および二量体IIa-1の合成に関する。

【0164】

化合物6(29mg、0.054mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(7.47mg、0.054mmol)の、DMF(1.5mL)中の懸濁液に、1,7-ジブロモヘプタン(14.64mg、0.057mmol)を加えた。混合物を50で2時間加熱した。反応液を室温に冷却した。反応混合物を濾過し、ISCOシリカゲルクロマトグラフィー(12gカラム、0から10%MeOH/DCMの勾配)を用いて精製し、マクロサイクル13を得た。LCMS (M+H) = 633.5.

40

【0165】

マクロサイクル13のDMF(0.8mL)中の溶液に、0でNaH(4.32mg、0.108mmol)を加えた。得られた懸濁液を0で30分間攪拌し、その後、SEM-Cl(0.019mL、0.11mmol)を加えた。反応液を0で1時間攪拌

50

し、その後、ブラインで反応を停止させた。混合物をEtOAc (3×)で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、ISCOシリカゲルクロマトグラフィ (12 g カラム、0%から100% MeOH / DCMの勾配)を用いて精製し、SEM - マクロサイクル14 (9 mg、10.08 μmol、2ステップにわたり収率18.6%)を得た。LCMS (M+H) = 893.4.

#### 【0166】

SEM - マクロサイクル14 (9 mg、10.08 μmol)のTHF / EtOH (1:1、1 mL)中の溶液に、0 で、LiBH<sub>4</sub>の溶液 (101 μL、0.202 mmol、THF中に2 M)を加えた。得られた溶液を0 で1時間攪拌し、その後、室温まで昇温させ、15分間攪拌した。反応液をブラインで反応を停止させ、CHCl<sub>3</sub> (3×)で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。残留物をCHCl<sub>3</sub> / EtOH (1:1、2 mL)中に取り込んだ。シリカゲル (0.7 g)、次いで、水 (0.6 mL)を加えた。得られた懸濁液を室温で24時間攪拌し、濾過し、10% MeOH / CHCl<sub>3</sub>で洗浄した。濾液を濃縮して、逆相HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 20×100 mm; 移動相A: 0.1%トリフルオロ酢酸 (TFA)を含む、10:90 MeCN: H<sub>2</sub>O; 移動相B: 0.1% TFA酸を含む、90:10 MeCN: 水; 勾配: 15分にわたり、0 - 70% B; 流量: 20 mL / 分; 検出: 220 nmにおけるUV)を用いて精製し、二量体IIa - 1 (1.8 mg、2.70 μmol、収率26.8%)を得た。LCMS (M+H) = 601.2; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, クロロホルム - d) 7.68 (d, J=4.4 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 6.90 (s, 2H), 4.35 - 4.25 (m, 4H), 4.18 (dt, J=9.5, 5.7 Hz, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.77 - 3.72 (m, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 2.42 - 2.28 (m, 6H), 2.14 - 2.03 (m, 4H), 1.91 - 1.80 (m, 4H), 1.70 - 1.61 (m, 4H), 1.49 - 1.41 (m, 2H).

#### 【0167】

#### 実施例4 - 二量体IIb - 5

本実施例は図4A - 4Bおよび二量体IIb - 5の合成に関する。

#### 【0168】

メチル 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンゾアート14 (18 g、99 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20.48 g、148 mmol)および1,3 - ジブロモプロパン15 (5.04 mL、49.4 mmol)の、DMSO (300 mL)中の懸濁液を、室温で16時間攪拌した。この反応混合物に水を加え、得られた溶液を室温で20分間攪拌した。得られた析出物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させた。得られた白色の固形物を、EtOAc / DCMで粉砕し、濾過して、化合物16 (10.45 g、52.4%)および暗褐色の濾液を得た。濾液をISCO (15分にわたり、0% - 50%のEtOAc / DCM、120 g カラム)で精製して、さらに化合物16 (3.55 g、17.7%)を得た。LCMS (M+H) = 405; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 7.58 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J=2.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.22 (t, J=6.2 Hz, 4H), 3.83 (s, 6H), 3.81 (s, 6H), 2.24 (t, J=6.2 Hz, 2H).

#### 【0169】

塩化スズ (IV) (19.91 mL、19.91 mmol、DCM中の1 M)の溶液に、0 で、濃硝酸 (1.375 mL、27.7 mmol)を滴下して加えた。得られた混合物を、化合物16 (3.5 g、8.65 mmol)のDCM (15 mL)溶液に、-25 で滴下して加えた。反応液を-25 で30分間攪拌し、その後、水 (100 mL)で反応を停止させた。有機層を分離した。水層をEtOAc (2×)で抽出した。有機層を合わせて濃縮して、粗生成物を得て、これを熱DCM / ヘキサンから再結晶させて、化合物17 (3.5 g、収率82%)を灰白色の結晶として得た。LCMS (M+H) = 495; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 7.68 (s, 2H), 7.32 (s, 2H), 4.29 (t, J=6.2 Hz, 4H), 3.91 (s, 6H), 3.83 (s, 6H), 2.35 - 2.13 (m, 2H).

#### 【0170】

フラスコに化合物 17 (3.1 g、6.27 mmol) および NaOH 水溶液 (25.08 mL、62.7 mmol、2.5 M) を加えた。反応混合物を 100 で 16 時間加熱した。不均一な混合物が、反応の終わりに赤色の溶液になった。反応混合物を室温に冷却し、HCl 水溶液で pH 2 まで酸性にした。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、化合物 18 (2.65 g、6.05 mmol、収率 96%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 13.41 (br. s., 2H), 10.62 (br. s., 2H), 7.59 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 4.31 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 2.25 (quin, J = 6.1 Hz, 2H).

#### 【0171】

化合物 18 (2.9 g、6.62 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、室温で、塩化オキサリル (1.390 mL、15.88 mmol)、次いで、2 滴の DMF を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌し、その後濃縮し、MeOH (20 mL) 中に溶解させた。得られた溶液を室温で 30 分間攪拌し、濃縮した。粗生成物を水で粉碎し、濾過し、乾燥させて、化合物 19 (3 g、6.43 mmol、収率 97%) を得た。LCMS (M+H) = 467; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.80 (br. s., 2H), 7.65 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 4.33 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 3.80 (s, 6H), 2.39 - 2.15 (m, 2H).

10

#### 【0172】

化合物 19 (1 g、2.144 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.889 g、6.43 mmol) の DMF (1 mL) 中の懸濁液に、1, 4 - ジブロモブタン 19a (3.70 g、17.15 mmol) を加えた。反応混合物を 80 で 2 時間加熱し、その後、室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc (3x) で抽出した。有機層を合わせて濃縮し、ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (40 g カラム、0% から 50% の EtOAc / ヘキサンの勾配) を用いて精製し、化合物 20 (0.95 g、収率 60.2%) を得た。LCMS (M+H) = 521; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.47 (s, 2H), 7.04 (s, 2H), 4.31 (s, 5H), 4.11 (s, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.51 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 2.42 (s, 2H), 2.14 - 1.92 (m, 8H).

20

#### 【0173】

化合物 20 (0.95 g、1.290 mmol)、2 - ニトロベンゼンスルホンアミド 21a (0.261 g、1.290 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.535 g、3.87 mmol) の、DMF (20 mL) 中の懸濁液を、80 で 2 時間加熱した。反応液を水で希釈し、EtOAc (3x) で抽出した。有機層を合わせて濃縮し、ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (80 g カラム、0% から 80% EtOAc / ヘキサンの勾配) を用いて精製し、マクロサイクル 21 (330 mg、収率 32.9%) を得た。LCMS (M+H) = 777.5; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.97 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 4H), 4.17 - 4.07 (m, 4H), 3.90 (s, 6H), 3.36 (br. s., 4H), 2.31 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.86 - 1.80 (m., 8H).

30

#### 【0174】

マクロサイクル 21 (320 mg、0.412 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、2 - メルカプトエタノール (322 mg、4.12 mmol) および 1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (DBU、310 μL、2.060 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、DCM で希釈し、水、次いでブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物を DCM (4 mL) 中に取り込み、0 に冷却した。次いで、トリエチルアミン (115 μL、0.824 mmol)、次いで、クロロギ酸アリル (Alloc - Cl、99 mg、0.824 mmol) を加えた。混合物を 0 で 30 分間攪拌し、その後、水で反応を停止させ、DCM で抽出し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物を ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (40 g カラム、0% から 70% EtOAc / ヘキサンの勾配) を用いて精製し、マクロサイクル 22 (140 mg、0.207 mmol、収率 50.3%) を得た。LCMS (M+H) = 676.2.

40

#### 【0175】

マクロサイクル 22 の、MeOH (1 mL) および THF (6 mL) 中の懸濁液に、N

50

a O H 水溶液 ( 1 M、 1 m L ) を加えた。得られた混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、T H F および M e O H を留去した。残留物を H C l 水溶液 ( 1 N ) で酸性にし、E t O A c ( 3 x ) で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、酸 2 3 ( 1 3 5 m g、 0 . 2 0 8 m m o l、 収率 9 7 % ) を得た。LCMS ( M + H ) = 485 .

**【 0 1 7 6 】**

酸 2 3 ( 1 3 5 m g、 0 . 2 0 8 m m o l ) の T H F ( 2 m L ) 中の溶液に、塩化オキサリル ( 4 5 . 6  $\mu$  L、 0 . 5 2 1 m m o l )、次いで、DMF ( 5 u L ) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮した。残留物を T H F ( 1 0 m L ) 中に溶解し、0 に冷却した。( S ) - ベンジル 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート p - トルエンスルホン酸塩 2 3 a ( A c c e l a、 2 7 5 m g、 0 . 6 2 5 m m o l ) および N E t <sub>3</sub> ( 0 . 2 9 m L、 2 . 0 9 m m o l ) の、T H F ( 5 m L ) 中の溶液を、滴下して加えた。反応混合物をゆっくりと室温まで昇温させて、1 5 分間攪拌し、その後水で反応を停止させた。得られた混合物を E t O A c ( 3 x ) で抽出した。有機層を合わせて乾燥させ、濃縮して、I S C O シリカゲルクロマトグラフィー ( 1 2 g カラム、 0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサンの勾配 ) を用いて精製し、化合物 2 4 ( 1 9 0 m g、 0 . 1 6 6 m m o l、 収率 8 0 % ) を得た。LCMS ( M + H ) = 1146.8 .

**【 0 1 7 7 】**

化合物 2 4 ( 1 9 0 m g、 0 . 1 6 6 m m o l )、亜鉛粉末 ( 1 0 8 m g、 1 . 6 5 8 m m o l )、および N H <sub>4</sub> C l ( 1 3 3 m g、 2 . 4 8 6 m m o l ) の、M e O H ( 4 m L ) 中の懸濁液を、5 0 に加熱し、8 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、M e O H で希釈し、セライト ( 登録商標 ) パッドを介して濾過し、M e O H、次いで E t O A c で洗浄した。濾液を合わせて濃縮し、I S C O シリカゲルクロマトグラフィー ( 2 4 g カラム、 0 % から 1 0 % M e O H / D C M の勾配 ) を用いて精製し、化合物 2 5 ( 1 2 5 m g、 0 . 1 4 4 m m o l、 収率 8 7 % ) を得た。LCMS ( M + H ) = 870.1; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, クロロホルム - d ) 7.40 - 7.36 ( m, 3H), 7.35 - 7.21 ( m, 9H), 6.52 ( br. s., 2H), 6.01 - 5.76 ( m, 1H), 5.25 ( dd, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.16 ( dd, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 5.06 ( d, J = 15.2 Hz, 2H), 4.55 ( d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.45 ( d, J = 15.4 Hz, 2H), 4.24 - 4.05 ( m, 4H), 4.00 ( br. s., 2H), 3.49 ( dd, J = 15.4, 7.0 Hz, 2H), 3.31 ( br. s., 4H), 3.01 ( dd, J = 15.4, 6.4 Hz, 2H), 2.19 ( d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.84 - 1.76 ( m., 8H).

**【 0 1 7 8 】**

化合物 2 5 ( 1 2 0 m g、 0 . 1 3 8 m m o l ) の D M F ( 5 m L ) 中の溶液に、0 で N a H ( 9 . 9 3 m g、 0 . 4 1 4 m m o l ) を加えた。得られた懸濁液を 3 0 分間攪拌し、その後 S E M - C l ( 0 . 0 7 3 m L、 0 . 4 1 4 m m o l ) を加えた。反応混合物を次いで、ゆっくりと室温まで昇温させ、2 時間攪拌し、その後ブラインで反応を停止させた。得られた混合物を E t O A c ( 3 x ) で抽出した。有機層を合わせて乾燥させ、濃縮し、I S C O シリカゲルクロマトグラフィー ( 2 4 g カラム、 E t O A c / ヘキサンの勾配 ) を用いて精製し、中間体 S E M - マクロサイクル ( 8 2 m g、 0 . 0 7 3 m m o l、 収率 5 2 . 6 % ) を得た。

**【 0 1 7 9 】**

前記の中間体 S E M マクロサイクル ( 8 2 m g、 0 . 0 7 3 m m o l ) を、D C M ( 5 m L ) 中に溶解した。溶液を N <sub>2</sub> でバージし、その後、P d ( P h <sub>3</sub> P ) <sub>4</sub> ( 7 . 9 7 m g、 6 . 9 0  $\mu$  m o l ) およびモルホリン ( 0 . 0 6 0 m L、 0 . 6 9 0 m m o l ) を順次加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後濃縮して、I S C O シリカゲルクロマトグラフィー ( 1 2 g カラム、 0 % から 2 0 % M e O H / D C M の勾配 ) を用いて精製し、マクロサイクル 2 6 ( 5 6 m g、 0 . 0 5 4 m m o l、 収率 3 8 . 8 % ) を得た。LCMS ( M + H ) = 1046.3; <sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, クロロホルム - d ) 7.40 - 7.27 ( m, 12H), 5.51 ( d, J = 10.1 Hz, 2H), 5.11 ( d, J = 15.4 Hz, 2H), 4.66 ( d, J = 10.1 Hz, 2H), 4.45 ( d, J = 15.4 Hz, 2H), 4.35 - 4.24 ( m, 6H), 4.21 - 4.14 ( m, 2H), 4.08 - 3.99

(m, 2H), 3.79 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.32 - 3.13 (m, 4H), 3.04 (s, 2H), 2.30 (br. s., 2H), 2.18 (d, J=6.2 Hz, 4H), 1.95 (br. s., 4H), 1.65 (br. s., 4H), 0.97 (dd, J=4.2, 3.1 Hz, 4H), 0.03 (s, 18H).

#### 【0180】

マクロサイクル26 (46 mg、44  $\mu$ mol) のTHF (1 mL) 中の溶液に、-78 で、水素化トリエチルホウ素リチウムの溶液 (SUPER-HYDRIDE (登録商標)、0.13 mL、0.123 mmol、THF中の1 M) を加えた。得られた溶液を-78 で2時間攪拌し、その後、ブラインで反応を停止させ、CHCl<sub>3</sub> (3×) で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。残留物を次いで、CHCl<sub>3</sub> / EtOH (1:1、2 mL) 中に取り込んだ。シリカゲル (0.8 g)、次いで水 (0.6 mL) を加えた。得られた懸濁液を室温で24時間攪拌し、次いで濾過し、10% MeOH / CHCl<sub>3</sub> で洗浄した。濾液を濃縮して、逆相HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 20×100 mm; 移動相A: 0.1% TFAを含む、10:90 MeCN:水; 移動相B: 0.1% TFAを含む、90:10 MeCN:水; 勾配: 15分にわたり、10-70% B; 流量: 20 mL / 分; 検出: 220 nmにおけるUV) を用いて精製して、二量体I Ib-5 (20 mg、24  $\mu$ mol、収率54.3%) を得た。LCMS (M+H) = 754.2; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.54 (s, 2H), 7.49 (d, J=5.3 Hz, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 8H), 6.84 (s, 2H), 5.03 (d, J=15.6 Hz, 2H), 4.56 (d, J=15.4 Hz, 2H), 4.37 - 4.20 (m, 4H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.36 - 3.25 (m, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 6H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 1.96 (br. s., 8H).

#### 【0181】

#### 実施例5 - 中間体化合物48

本実施例は、図5および中間体化合物48の合成に関する。

#### 【0182】

室温の、化合物19 (10.36 g、22.21 mmol) のDMF (178 mL) 中の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12.28 g、89 mmol) を加えた。混合物を100 に加熱し、次いで、1,8-ジヨードオクタン19b (5.30 mL、26.7 mmol) のDMF (44.4 mL) 中の溶液を、1.5時間かけて滴下して加えた。反応混合物を100 で3時間以上攪拌し、室温に冷却し、H<sub>2</sub>O (2000 mL) の入った攪拌フラスコにゆっくりと加えた。得られた沈殿を真空濾過で回収した (H<sub>2</sub>Oで洗浄した)。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (220 g シリカゲル; 0-10% EtOAc - DCMの直線状勾配) によって精製し、マクロサイクル43 (5.994 g、47%) を白色の固形物として得た。LC-MS m/z 594 [M+18]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.53 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 4.33 (t, J=6.1 Hz, 4H), 4.15 (t, J=5.3 Hz, 4H), 3.91 (s, 6H), 2.36 (quin, J=6.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 4H), 1.61 - 1.52 (m, 4H), 1.49 - 1.42 (m, 4H).

#### 【0183】

室温のマクロサイクル43 (5.994 g、10.40 mmol) のTHF (78 mL) 中の懸濁液に、MeOH (26.0 mL)、次いで、1 MのNaOH水溶液 (104 mL、104 mmol) を加えた。黄色の懸濁液を50 で4時間攪拌し、徐々に透明な黄色の溶液になった。反応混合液を室温まで冷却し、一部濃縮し、1 MのHCl水溶液で酸性にした。得られた固形物を真空濾過によって回収し (H<sub>2</sub>Oで洗浄した)、マクロサイクル44 (5.41 g、95%) を黄色の固形物として得た。LC-MS m/z 566 [M+18]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.58 (br s, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.30 (s, 2H), 4.27 (t, J=6.2 Hz, 4H), 4.16 (t, J=5.1 Hz, 4H), 2.20 (quin, J=6.1 Hz, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 4H), 1.53 - 1.44 (m, 4H), 1.42 - 1.32 (m, 4H).

#### 【0184】

室温の、マクロサイクル44 (5.144 g、9.38 mmol) のTHF (94 mL) 溶液に、塩化オキサリル (2.140 mL、22.51 mmol)、次いで、DMF (

7.29  $\mu\text{L}$ 、0.094 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで真空で濃縮した。残留物をTHF (94 mL)中に取り込み、0 に冷却した。NEt<sub>3</sub> (7.84 mL、56.3 mmol)および化合物44a (5.84 g、22.51 mmol)を加えた。冷却槽を除き、反応混合物を室温で3時間攪拌した。飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (250 mL)およびH<sub>2</sub>O (250 mL)の混合物の添加によって反応を停止させ、EtOAc (2×250 mL)で抽出した。有機層を合わせて、飽和NaCl (250 mL)水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (120 g シリカゲル; 0 - 100% EtOAc - ヘキサンの直線状勾配)によって精製し、化合物45 (9.274 g、96%)を黄色の泡状物として得た。LC-MS m/z 1031 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【0185】

0 の、化合物45 (9.274 g、8.99 mmol)のMeOH (56.2 mL)およびTHF (56.2 mL)中の溶液に、NH<sub>4</sub>Cl (9.62 g、180 mmol)および亜鉛末 (11.76 g、180 mmol)を加えた。得られた懸濁液を50 で22時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、セライト (登録商標)で濾過した (300 mLのEtOAcで洗浄した)。濾液を真空で濃縮した。粗製物質をDCM (400 mL)中に取り込み、H<sub>2</sub>O (400 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、化合物46 (8.2 g、定量的収率)を、黄色の泡状物として得た。LC-MS m/z 907 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.25 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 4.46 (quin, J=5.2 Hz, 2H), 4.24 - 4.12 (m, 6H), 4.06 - 3.96 (m, 4H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 4H), 1.54 - 1.43 (m, 4H), 1.41 - 1.32 (m, 4H), 0.87 - 0.83 (m, 18H), 0.08 (s, 12H).

20

## 【0186】

0 の、化合物46 (8.16 g、8.99 mmol)のDMF (90 mL)溶液に、NaH (1.798 g、鉍油中に60% w/w、45.0 mmol)を加えた。反応混合物を0 で30分間攪拌し、SEM-Cl (6.38 mL、36.0 mmol)を滴下して加えた。反応混合物を0 で30分間攪拌した。飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を滴下して加えて反応を停止させ、次いで、室温まで昇温させ、EtOAc (400 mL)で希釈し、H<sub>2</sub>O (2×400 mL)および飽和NaCl水溶液 (200 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (220 g シリカゲル; 0 - 100% EtOAc - ヘキサンの直線状勾配)によって精製し、化合物47 (7.980 g、76%)を白色の泡状物として得た。LC-MS m/z 1168 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36 (s, 2H), 7.24 (s, 2H), 5.48 (d, J=10.0 Hz, 2H), 4.69 (d, J=9.9 Hz, 2H), 4.58 (quin, J=5.7 Hz, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 6H), 4.19 - 4.06 (m, 4H), 3.82 - 3.63 (m, 6H), 3.56 (dd, J=11.9, 5.6 Hz, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 2H), 2.33 (quin, J=6.0 Hz, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 4H), 1.62 - 1.54 (m, 4H), 1.50 - 1.40 (m, 4H), 1.01 - 0.95 (m, 4H), 0.88 (s, 18H), 0.10 (s, 12H), 0.04 (s, 18H).

30

## 【0187】

室温の、化合物47 (7.979 g、6.83 mmol)のTHF (68.3 mL)中の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF、17.08 mL、THF中の1 M溶液、17.08 mmol)を加えた。透明な黄色の溶液を、室温で15時間攪拌した。反応混合物をDCM (400 mL)で希釈し、H<sub>2</sub>O (400 mL)および飽和NaCl水溶液 (400 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (25 gのあらかじめ詰め込まれた充填カートリッジと120 gのシリカゲル; 0 - 10% MeOH - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の直線状勾配)によって精製し、化合物48 (5.360 g)の白色の泡状物を得た。後処理の水層を合わせて、DCM (250 mL)で抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。この物質をフラッシュクロマトグラフィー (3×) (25 gのあらかじめ

40

50

め詰め込まれた充填カートリッジと80gのシリカゲル；0-10% MeOH - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の直線状勾配)によって精製し、さらに0.617gの化合物48を得た。2つの単離物を合わせて、化合物48(5.997g、93%)を白色の泡状物として得た。LC-MS m/z 939 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 5.48 (d, J=10.0 Hz, 2H), 4.70 (d, J=10.0 Hz, 2H), 4.69 - 4.64 (m, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 6H), 4.16 - 4.03 (m, 4H), 3.85 (dd, J=12.7, 2.1 Hz, 2H), 3.78 (td, J=9.6, 7.1 Hz, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 4H), 2.97 (dt, J=13.6, 5.5 Hz, 2H), 2.32 (quin, J=6.1 Hz, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 4H), 1.63 - 1.53 (m, 4H), 1.48 - 1.42 (m, 4H), 0.99 (ddd, J=9.5, 6.9, 2.3 Hz, 4H), 0.08 - -0.01 (m, 18H).

10

## 【0188】

実施例6 - 二量体IIc-7およびIIc-8

本実施例は、図6および二量体IIc-7およびIIc-8の合成に関する。

## 【0189】

0 の、化合物48(5.997g、6.38mmol)のDCM(31.9mL)およびDMSO(31.9mL)中の溶液に、NEt<sub>3</sub>(8.90mL、63.8mmol)、次いでSO<sub>3</sub>-ピリジン複合体(4.06g、25.5mmol)を加えた。反応液を16時間攪拌しながら、室温まで昇温させた。反応液をDCM(400mL)で希釈し、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(400mL)、H<sub>2</sub>O(2×400mL)、および飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(400mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(25gのあらかじめ詰め込まれた充填カートリッジと120gのシリカゲル；0-100% EtOAc - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の直線状勾配)によって精製し、化合物54(4.822g、81%)を白色の泡状物として得た。LC-MS m/z 935 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36 (s, 2H), 7.28 (s, 2H), 5.52 (d, J=10.1 Hz, 2H), 4.76 (d, J=10.0 Hz, 2H), 4.65 (dd, J=9.8, 3.0 Hz, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 4H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 4.18 - 4.06 (m, 4H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.78 (td, J=9.8, 6.7 Hz, 2H), 3.69 (td, J=9.8, 6.6 Hz, 2H), 3.58 (dd, J=19.1, 2.9 Hz, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 4H), 1.64 - 1.53 (m, 4H), 1.50 - 1.42 (m, 4H), 0.99 (ddd, J=9.8, 6.6, 4.7 Hz, 4H), 0.04 (s, 18H).

20

30

## 【0190】

-78 の、化合物54(4.822g、5.16mmol)のDCM(129mL)溶液に、2,6-ルチジン(3.72mL、32.0mmol)およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物(Tf<sub>2</sub>O、30.9mL、DCM中の1M溶液、30.9mmol)を、30分かけて滴下して加えた。淡黄色の溶液を、1.5時間かけて-20に昇温させ、次いで、-20でさらに1時間攪拌した。反応液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(400mL)で希釈し、DCM(2×200mL)で抽出した。有機層を合わせて、H<sub>2</sub>O(200mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(2×)(25gのあらかじめ詰め込まれた充填カートリッジと120gのシリカゲル；0-100% EtOAc - ヘキサンの直線状勾配)によって精製し、化合物55(4.018g、65%)を橙色の泡状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.38 (t, J=2.0 Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 5.33 - 5.26 (m, 2H), 5.21 (d, J=10.5 Hz, 2H), 4.91 (dd, J=10.8, 3.5 Hz, 2H), 4.31 - 4.18 (m, 4H), 4.10 - 4.03 (m, 4H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.53 - 3.38 (m, 4H), 3.18 (ddd, J=16.3, 11.0, 2.1 Hz, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 4H), 1.55 - 1.46 (m, 4H), 1.44 - 1.35 (m, 4H), 0.85 - 0.70 (m, 4H), -0.08 (s, 18H).

40

## 【0191】

化合物55(65mg、0.054mmol)、(4-メトキシフェニル)ボロン酸(18.12mg、0.119mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィ

50



ノ) フェロセン]ジクロロパラジウム (II) ( $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ )、1.983 mg、 $2.71 \mu\text{mol}$ ) の混合物を排気し、 $\text{N}_2$  を充填し、次いで、THF ( $1084 \mu\text{L}$ ) およびリン酸三カリウム ( $542 \mu\text{L}$ 、 $\text{H}_2\text{O}$  中の  $0.5 \text{ M}$  溶液、 $0.271 \text{ mmol}$ ) を加えた。混合物を  $\text{N}_2$  で 5 分間パージし、次いで、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を EtOAc ( $50 \text{ mL}$ ) で希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( $50 \text{ mL}$ ) および飽和  $\text{NaCl}$  ( $50 \text{ mL}$ ) 水溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー ( $5 \text{ g}$  のあらかじめ詰め込まれた充填カートリッジと  $24 \text{ g}$  のシリカゲル;  $0 - 100\% \text{ EtOAc} - \text{ヘキサン}$  の直線状勾配) によって精製し、化合物 56a ( $50.3 \text{ mg}$ 、 $83\%$ ) を白色の泡状物として得た。LC-MS  $m/z$  1116  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $400\text{MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.42 (s, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 4H), 7.34 - 7.32 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 6.91 - 6.87 (m, 4H), 5.53 (d,  $J=10.1 \text{ Hz}$ , 2H), 4.76 (d,  $J=10.1 \text{ Hz}$ , 2H), 4.65 (dd,  $J=10.5$ ,  $3.4 \text{ Hz}$ , 2H), 4.32 (t,  $J=6.2 \text{ Hz}$ , 4H), 4.19 - 4.06 (m, 4H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.71 (td,  $J=9.6$ ,  $7.0 \text{ Hz}$ , 2H), 3.15 (ddd,  $J=16.1$ ,  $10.7$ ,  $2.1 \text{ Hz}$ , 2H), 2.35 (quin,  $J=5.9 \text{ Hz}$ , 2H), 1.85 - 1.77 (m, 4H), 1.64 - 1.55 (m, 4H), 1.50 - 1.42 (m, 4H), 1.00 (ddd,  $J=9.5$ ,  $7.0$ ,  $2.2 \text{ Hz}$ , 4H), 0.04 (s, 18H).

10

#### 【0192】

- 78 の、化合物 56a ( $50.3 \text{ mg}$ 、 $0.045 \text{ mmol}$ ) の THF ( $1503 \mu\text{L}$ ) 中の溶液に、水素化トリエチルホウ素リチウム ( $225 \mu\text{L}$ 、THF 中の  $1 \text{ M}$  溶液、 $0.225 \text{ mmol}$ ) を滴下して加えた。反応混合物を - 78 で 1 時間攪拌した。反応混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  ( $10 \text{ mL}$ ) で希釈し、DCM ( $2 \times 10 \text{ mL}$ ) で抽出した。有機層を合わせて、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を  $\text{CHCl}_3$  ( $1.0 \text{ mL}$ ) および EtOH ( $1.0 \text{ mL}$ ) 中に取り込み、次いで、シリカゲル ( $0.50 \text{ g}$ ) および  $\text{H}_2\text{O}$  ( $0.50 \text{ mL}$ ) を加えた。反応液を室温で 3 日間攪拌した。混合物を、セライト (登録商標) を介して濾過し ( $\text{CHCl}_3$  で洗浄した)、濾液を真空中で濃縮した。粗製物質を分取 HPLC (3 回注入、それぞれ  $2 \text{ mL}$  の DMSO 中; Phenomenex Luna C18 21.  $2 \times 100 \text{ mm}$ ; 12 分にわたり、 $0.1\% \text{ v/v TFA}$  を含む、 $42 - 90\% \text{ MeCN} - \text{H}_2\text{O}$  の直線状勾配;  $20 \text{ mL/分}$ ;  $220 \text{ nm}$  で検出) によって精製した。生成物を含む画分を速やかに飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( $100 \text{ mL}$ ) で希釈し、 $\text{CHCl}_3$  ( $2 \times 50 \text{ mL}$ ) で抽出した。有機層を合わせて、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、二量体 IIc - 7 ( $6.0 \text{ mg}$ 、 $15\%$ ) を橙色の固形物として得た。LC-MS  $m/z$  823  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $400\text{MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.89 (d,  $J=4.0 \text{ Hz}$ , 2H), 7.54 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 4H), 6.94 - 6.89 (m, 4H), 6.88 (s, 2H), 4.47 - 4.40 (m, 2H), 4.39 - 4.25 (m, 4H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.59 (ddd,  $J=16.3$ ,  $11.5$ ,  $1.9 \text{ Hz}$ , 2H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 4H), 1.64 - 1.55 (m, 4H), 1.49 - 1.43 (m, 4H).

20

30

#### 【0193】

二量体 IIc - 8 は、前記の二量体 IIc - 7 について記載される合成方法によって、同様に合成した。二量体 IIc - 8 についての分析データは: LC-MS  $m/z$  960  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $400\text{MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.88 (d,  $J=4.0 \text{ Hz}$ , 2H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.39 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 4H), 6.94 - 6.90 (m, 4H), 6.89 - 6.87 (m, 2H), 4.45 - 4.38 (m, 2H), 4.37 - 4.25 (m, 4H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 8H), 2.62 - 2.56 (m, 8H), 2.37 (s, 6H), 2.38 - 2.30 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 4H), 1.62 - 1.52 (m, 4H), 1.48 - 1.40 (m, 4H).

40

#### 【0194】

実施例 7 - 二量体 IIc - 9、IIc - 10、IIc - 11、および IID - 1

本実施例は、図 7 および二量体 IIc - 9、IIc - 10、IIc - 11 および IID - 1 の合成に関する。

50

## 【 0 1 9 5 】

化合物 5 5 ( 0 . 5 1 g、0 . 4 2 5 m m o l )、( 4 - アミノフェニル ) ボロン酸 ( 5 8 m g、0 . 4 2 5 m m o l )、および  $PcCl_2$  ( d p p f ) ( 1 6 m g、2 1  $\mu$  m o l ) の混合物を排気し、 $N_2$  を充填した。THF ( 8 . 5 m L ) およびリン酸三カリウム ( 4 . 2 5 m L、 $H_2O$  中に 0 . 5 M 溶液、2 . 1 2 6 m m o l ) を加えた。混合物に  $N_2$  を 5 分間パージし、次いで、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を DCM ( 3 0 m L ) で希釈し、飽和 NaCl 水溶液 ( 3 0 m L ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー ( 4 0 g カラム ; 0 - 1 0 0 % EtOAc - ヘキサンの直線状勾配 ) によって精製し、化合物 5 7 b ( 2 0 5 m g、4 2 % ) を黄色の泡状物として得た。LC - MS m/z 1142 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【 0 1 9 6 】

化合物 5 7 b ( 7 0 m g、0 . 0 6 1 m m o l )、( 4 - メトキシフェニル ) ボロン酸 ( 1 2 . 1 m g、0 . 0 8 0 m m o l )、および  $PcCl_2$  ( d p p f ) ( 2 . 2 4 m g、3 . 1  $\mu$  m o l ) の混合物を排気し、 $N_2$  を充填した。THF ( 1 2 2 6  $\mu$  L ) およびリン酸三カリウム ( 6 1 3  $\mu$  L、 $H_2O$  中の 0 . 5 M 溶液、0 . 3 0 6 m m o l ) を加えた。混合物に  $N_2$  を 5 分間パージし、次いで、室温で 3 0 分間撹拌した。反応液を EtOAc ( 3 0 m L ) で希釈し、飽和 NaCl 水溶液 ( 3 0 m L ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー ( 4 0 g カラム ; 0 - 1 0 0 % EtOAc - ヘキサンの直線状勾配 ) によって精製し、化合物 5 8 a ( 6 0 m g、8 9 % ) を黄色の泡状物として得た。LC - MS m/z 1100.8 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【 0 1 9 7 】

以下の化合物 5 8 d から化合物 5 7 b の合成によって説明されるように、ボロン酸を用いる代わりに、グリニャール試薬を用いることもできる : - 3 0 の、化合物 5 7 b ( 1 1 2 m g、0 . 0 9 8 m m o l ) および鉄 ( I I I ) アセチルアセトナート ( 3 . 4 6 m g、9 . 8 0  $\mu$  m o l ) の、THF ( 1 3 3 4  $\mu$  L ) および NMP ( 6 6 . 7  $\mu$  L ) の溶液に、メチルマグネシウムブロミド ( 1 3 1  $\mu$  L、Et<sub>2</sub>O 中の 3 . 0 M 溶液、0 . 3 9 2 m m o l ) をゆっくりと滴下して加えた。反応液を - 3 0 で 1 0 分間撹拌し、次いで飽和  $NH_4Cl$  水溶液 ( 3 0 m L ) を加えて反応を停止させ、EtOAc ( 2 x 3 0 m L ) で抽出した。有機層を合わせて、飽和 NaCl 水溶液 ( 3 0 m L ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させて、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー ( 5 g のあらかじめ詰め込まれた充填カートリッジと 1 2 g のシリカゲル ; 0 - 1 0 0 % EtOAc -  $CH_2Cl_2$  の直線状勾配 ) で精製し、化合物 5 8 d ( 5 0 m g、5 1 % ) を黄色の泡状物として得た。LC - MS m/z 1008 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR ( 400MHz,  $CDCl_3$  ) 7 . 42 - 7.38 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 5H), 6.70 - 6.64 (m, 3H), 5.55 - 5.48 (m, 2H), 4.77 - 4.71 (m, 2H), 4.62 (dd, J = 10.6, 3.2 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 10.4, 3.3 Hz, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 4H), 4.18 - 4.05 (m, 4H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3 . 84 - 3.64 (m, 6H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.12 (ddd, J = 16.1, 10.5, 2.0 Hz, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.34 (quin, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.8 3 - 1.76 (m, 4H), 1.63 - 1.56 (m, 4H), 1.49 - 1.43 (m, 4H), 0.99 (ddd, J = 9.6, 6.9, 2.4 Hz, 4H), 0.04 (s, 18H).

30

40

## 【 0 1 9 8 】

- 7 8 の、粗製化合物 5 8 a ( 3 0 m g、0 . 0 2 7 m m o l ) の THF ( 1 m L ) 中の溶液に、水素化トリエチルホウ素リチウム ( 2 7 3  $\mu$  L、THF 中の 1 M 溶液、0 . 2 7 3 m m o l ) を滴下して加えた。反応液を - 7 8 で 1 時間撹拌した。反応液をブラインで希釈し、EtOAc ( 3 x ) で抽出した。有機層を合わせて、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質を EtOH / THF ( 1 : 1、2 m L ) 中に取り込み、ギ酸水溶液 ( 0 . 0 5 5、1 m L ) を加えた。得られた溶液を室温で 2 時間撹拌し、その後、 $NaHCO_3$  水溶液で中性にした。得られた混合物をクロロホルム ( 3 x ) で抽出した。有機層をあわせて  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を次いで、フラッシュクロマトグラフィー ( 1 2 g カラム、0 - 1 0 % MeOH /

50

D C M ) によって精製し、二量体 I I c - 1 1 ( 1 1 m g 、 4 5 % ) を得た。LC - MS m/z 808.4 [M+H]<sup>+</sup> .

【 0 1 9 9 】

二量体 I I c - 9、I I c - 1 0、および I I d - 1 は、前記の二量体 I I c - 1 1 について記載される合成方法に従って、同様に合成した。これらの分析データを以下に示す。

【 0 2 0 0 】

二量体 I I c - 9 : LC - MS m/z 876 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.90 - 7.86 (m, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 2H), 4.36 - 4.25 (m, 4H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 4H), 2.65 - 2.57 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 4H), 1.62 - 1.54 (m, 4H), 1.49 - 1.40 (m, 4H).

10

【 0 2 0 1 】

二量体 I I c - 1 0 : LC - MS m/z 946 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.88 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.39 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 4H), 6.94 - 6.90 (m, 4H), 6.89 - 6.86 (m, 2H), 4.45 - 4.38 (m, 2H), 4.37 - 4.24 (m, 4H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 4H), 3.22 - 3.15 (m, 4H), 3.07 - 3.02 (m, 4H), 2.61 - 2.55 (m, 4H), 2.39 - 2.29 (m, 6H), 1.84 - 1.76 (m, 4H), 1.64 - 1.51 (m, 4H), 1.48 - 1.40 (m, 4H).

20

【 0 2 0 2 】

二量体 I I d - 1 : LC - MS 716 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.87 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 6.88 - 6.84 (m, 2H), 6.76 - 6.73 (m, 1H), 6.70 - 6.66 (m, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 4.35 - 4.22 (m, 5H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.84 - 3.69 (m, 2H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.34 (quin, J = 6.1 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.82 - 1.75 (m, 4H), 1.63 - 1.53 (m, 4H), 1.48 - 1.40 (m, 4H).

30

【 0 2 0 3 】

実施例 8 - 二量体 I I b - 6

本実施例は、図 8 および二量体 I I b - 6 の合成に関する。

【 0 2 0 4 】

室温の、化合物 4 4 ( 1 . 0 0 6 g 、 1 . 8 3 4 m m o l ) の DMF ( 1 2 . 2 3 m L ) 溶液に、N, N, N', N' - テトラメチル - O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート ( H A T U 、 1 . 7 4 3 g 、 4 . 5 9 m m o l ) 、次いで ( S ) - エチル 7 - ニトロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート 4 4 b ( 0 . 4 5 9 g 、 1 . 8 3 4 m m o l ) を少量ずつ加え、次いで、N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( D I E A 、 1 . 9 1 7 m L 、 1 1 . 0 0 m m o l ) を滴下して加えた。得られた透明な褐色の溶液を室温で 3 0 分間攪拌し、次いで、( S ) - ベンジル 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート 4 - メチルベンゼンスルホネート 4 4 c ( 0 . 8 0 6 g 、 1 . 8 3 4 m m o l ) を加えた。反応液を室温でさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を、0 で、H<sub>2</sub>O ( 1 2 5 m L ) の攪拌フラスコにゆっくりと加え、得られた析出物を真空濾過によって回収した ( H<sub>2</sub>O で洗浄した ) 。固形物を E t O A c ( 2 0 0 m L ) に溶解させ、飽和 N a C l 水溶液 ( 1 5 0 m L ) で洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー ( 2 5 g のあらかじめ詰め込まれた充填カートリ

40

50

ツジと220gのRediSep Gold シリカゲル; 0-100% EtOAc - ヘキサンの直線状勾配)で精製し、化合物67(538mg、29%)を褐色の泡状物として得た。LC-MS m/z 1030 [M+H]<sup>+</sup>。

【0205】

室温の、化合物67(538mg、0.522mmol)のMeOH(3264μL)およびTHF(3264μL)中の溶液に、NH<sub>4</sub>Cl(559mg、10.45mmol)、亜鉛末(683mg、10.45mmol)、およびHOAc(1滴)を加えた。得られた懸濁液を60℃で18時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、セライト(登録商標)を介して濾過した(EtOAc、DCM、MeOH、およびDCM中の%5 v/v Et<sub>3</sub>Nで洗浄した)。濾液を真空で濃縮した。粗製物質をDCM(200mL)中に取り込み、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(200mL)およびH<sub>2</sub>O(200mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、化合物68(250mg、61%)を橙色の固形物として得た。LC-MS m/z 786 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0206】

0.1の化合物68(250mg、0.318mmol)のDMF(3181μL)溶液に、NaH(63.6mg、鉍油中の60% w/w、1.591mmol)を加えた。反応液を0℃で30分間撹拌し、次いでSEM-Cl(226μL、1.272mmol)を加えた。反応液を0℃で30分間撹拌した。反応液に飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加えて反応を停止させ、次いで、室温まで昇温させ、EtOAc(100mL)で希釈し、H<sub>2</sub>O(100mL)および飽和NaCl水溶液(100mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(5gのあらかじめ詰め込まれた充填カートリッジと40gのシリカゲル; 0-10% MeOH - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の直線状勾配)によって精製し、化合物69(289mg、87%)を黄色の泡状物として得た。LC-MS m/z 1047 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0207】

-78℃の化合物69(43.9mg、0.042mmol)のTHF(1398μL)溶液に、水素化トリエチルホウ素リチウム(210μL、THF中の1M溶液、0.210mmol)を滴下して加えた。反応液を-78℃で1.5時間撹拌した。反応液をH<sub>2</sub>O(10mL)で希釈し、CHCl<sub>3</sub>(2×10mL)で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をCHCl<sub>3</sub>(1mL)およびEtOH(1mL)中に取り込み、次いで、シリカゲル(0.5g)およびH<sub>2</sub>O(0.5mL)を加えた。反応液を室温で2日間撹拌した。混合物を、セライト(登録商標)を介して濾過し(アセトン、CHCl<sub>3</sub>、および10% MeOH - CHCl<sub>3</sub>で洗浄した)、濾液を真空で濃縮した。この物質をCHCl<sub>3</sub>およびH<sub>2</sub>O中に取り込み、層を分離した。水層をCHCl<sub>3</sub>で抽出して、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製物質を分取HPLC(2回注入、それぞれ、2mLの1:1 MeCN - DMSO中; Phenomenex Luna C18 21.2×100mm; 12分にわたり、0.1% v/v TFAを含む、26-90% MeCN - H<sub>2</sub>Oの直線状勾配; 20mL/分; 220nmでの検出)によって精製した。生成物を含む画分を、速やかに飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mL)で希釈し、CHCl<sub>3</sub>(2×50mL)で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させて、濾過し、真空で濃縮して、二量体IIb-6(6.6mg、19%)を灰白色の固形物として得た。LC-MS m/z 754 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.54 - 7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 4H), 7.13 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.86 - 6.83 (m, 2H), 6.66 - 6.62 (m, 2H), 5.01 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.90 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J=15.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 4H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 4.08 (dt, J=9.6, 4.9 Hz, 2H), 3.98 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.78 - 3.65 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 1H), 2.33 (qu in, J=6.1 Hz, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 4H), 1.62 - 1.50 (m, 4H), 1.48 - 1.39 (m, 4H)。

30

40

50

## 【 0 2 0 8 】

## 実施例 9 - 二量体 I I d - 2

本実施例は、図 9 および二量体 I I d - 2 の合成に関する。

## 【 0 2 0 9 】

図 9 に示す反応スキームに従い、二量体 I I d - 2 は、前記の実施例の方法と同様に合成した。LC - MS  $m/z$  704  $[M+H]^+$  .

## 【 0 2 1 0 】

## 実施例 10 - 二量体 I I d - 3 および I I d - 4

本実施例は、図 10 および二量体 I I d - 3 および I I d - 4 の合成に関する。

## 【 0 2 1 1 】

- 78 の、二量体 I I c - 8 ( 46 . 2 mg、0 . 048 mmol ) の THF ( 482  $\mu$  L ) 中の懸濁液に、Li B H E t <sub>3</sub> ( 48 . 2  $\mu$  L、THF 中の 1 M 溶液、0 . 048 mmol ) を滴下して加えた。反応混合物を - 78 で 15 分間撹拌した。次いで、H<sub>2</sub>O を加えて反応を停止させ、室温に昇温させ、飽和 Na H C O<sub>3</sub> 水溶液 ( 25 mL ) および H<sub>2</sub>O ( 25 mL ) で希釈し、10 % Me O H - C H C l<sub>3</sub> ( 2 x 50 mL ) で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製物質を分取 H P L C ( D M S O 中 1 mL の 4 回の注入 ; P h e n o m e n e x L u n a C 18 21 . 2 x 100 mm ; 25 分にわたり、0 - 50 % Me C N - H<sub>2</sub>O w / 0 . 05 % v / v H C O<sub>2</sub> H の直線状勾配 ; 20 mL / 分 ; 220 nm での検出 ) で精製した。モノおよびビス還元生成物を含む画分を、別々に凍結乾燥させて、次いで分取 H P L C に  
20  
よって再精製し、二量体 I I d - 3 ( 2 . 7 mg、6 % ) を淡黄色の固形物として、二量体 I I d - 4 ( 1 . 24 mg、3 % ) もまた淡黄色の固形物として得た。これらの分析データを以下に示す。

## 【 0 2 1 2 】

二量体 I I d - 3: LC - MS  $m/z$  961  $[M+H]^+$  ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.87 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 4H), 6.94 - 6.86 (m, 5H), 6.13 (s, 1H), 4.41 (dt, J = 11.1, 4.7 Hz, 1H), 4.37 - 4.22 (m, 5H), 4.18 (dt, J = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 4.13 - 3.96 (m, 3H), 3.62 - 3.52 (m, 3H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 8 H), 2.75 - 2.69 (m, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 8H), 2.41 (s, 6H), 2.35 - 2.28 (m, 2  
30  
H), 1.84 - 1.70 (m, 4H), 1.62 - 1.51 (m, 4H), 1.47 - 1.38 (m, 4H).

## 【 0 2 1 3 】

二量体 I I d - 4: LC - MS  $m/z$  963  $[M+H]^+$  ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.56 (s, 2H), 7.51 - 7.50 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 4H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.10 (s, 2H), 4.36 - 4.29 (m, 2H), 4.24 - 4.17 (m, 4H), 4.10 - 3.97 (m, 4H), 3.59 - 3.50 (m, 4H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 8H), 2.72 (dd, J = 16.0, 3.4 Hz, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 8H), 2.36 (s, 6H), 2.34 - 2.26 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 4H), 1.64 - 1.50 (m, 4H), 1.43 - 1.36 (m, 4H).

## 【 0 2 1 4 】

## 実施例 11 - 二量体 - リンカー I I I a - 1

本実施例は、図 11 および二量体 - リンカー I I I a - 1 の合成に関する。

## 【 0 2 1 5 】

0 の、ジペプチド 69 a ( 70 . 4 mg、0 . 142 mmol ) および H A T U ( 53 . 9 mg、0 . 142 mmol ) の混合物に、DMF ( 945  $\mu$  L ) を加えた。混合物を 0 で 10 分間撹拌し、2,6 - ルチジン ( 22 . 02  $\mu$  L、0 . 189 mmol ) を加えた。この混合物を、0 で、バイアル中の化合物 69 ( 98 . 9 mg、0 . 095 mmol ) に滴下して加えた。反応液を室温まで昇温させて、22 時間撹拌した。次いで、これを 0 のバス内にある、H<sub>2</sub>O ( 20 mL ) の入った撹拌フラスコに滴下して加えた。析出物を真空濾過によって回収し ( H<sub>2</sub>O で洗浄した )、D C M ( 50 mL ) 中に取り込み、H<sub>2</sub>O ( 50 mL ) で洗浄した。水層を D C M ( 50 mL ) で抽出した。有機層を  
50

10

20

30

40

50

合わせて、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー（5 gのあらかじめ詰め込まれた充填カートリッジと24 gのシリカゲル；0 - 10 %  $\text{MeOH} - \text{DCM}$ の直線状勾配）で精製した。画分を混合して、フラッシュクロマトグラフィー（5 gのあらかじめ詰め込まれた充填カートリッジと24 gの  $\text{RediSep Gold}$  シリカゲル；0 - 10 %  $\text{MeOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ の直線状勾配）で再精製し、2つのカラムの生成物を合わせて、化合物70（68.8 mg、48 %）を得た。LC - MS  $m/z$  1525  $[\text{M} + \text{H}]^+$  .

#### 【0216】

室温の、化合物70（39.9 mg、0.026 mmol）のDMF（1047  $\mu\text{L}$ ）中の溶液に、シリカ担持ピペラジン（575 mg、0.91 mmol / g 充填、0.523 mmol）を加えた充填。懸濁液を室温で18時間攪拌し、次いで濾過し（ $\sim 2\text{ mL}$ のDMFで洗浄した）、濾液を真空で濃縮した。粗製の化合物71を、他のバッチ（0.019 mmol スケール）からの粗製の化合物71と合わせて、さらに精製を行うことなく用いた。LC - MS  $m/z$  1303  $[\text{M} + \text{H}]^+$  .

10

#### 【0217】

- 78 の、粗製化合物71のTHF（1356  $\mu\text{L}$ ）溶液に、 $\text{LiBHET}_3$ （203  $\mu\text{L}$ 、THF中の1 M溶液、0.203 mmol）を滴下して加えた。反応液を-78で1.5時間攪拌し、次いで飽和 $\text{NaCl}$ 水溶液（50 mL）で希釈して、DCM（2  $\times$  50 mL）で抽出した。有機層を合わせて、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物を $\text{CHCl}_3$ （1 mL）および $\text{EtOH}$ （1 mL）中に取り込み、次いで、シリカゲル（0.5 g）および $\text{H}_2\text{O}$ （0.5 mL）を加えた。反応混合物を室温で2日間攪拌し、次いで、セライト（登録商標）を介して濾過し（10 %  $\text{EtOH} - \text{CHCl}_3$ で洗浄した）、濾液を真空で濃縮した。粗製精製物を分取HPLC（2回注射、それぞれ2 mLのDMSO中；*Phenomenex Luna C18 21.2  $\times$  100 mm*；12分にわたり、0.1 %  $v/v$  TFAを含む、18 - 90 %  $\text{MeCN} - \text{H}_2\text{O}$ の直線状勾配；20 mL / 分；220 nmでの検出）で精製した。生成物を含む画分を、重力下で、PL -  $\text{HCO}_3$  MP樹脂を充填したSPEカートリッジ（*Agilent*、500 mg、1.8 mmol / g 充填）（3 mLの1 : 1  $\text{MeCN} - \text{H}_2\text{O}$ で洗浄）を介して濾過し、溶出液を凍結乾燥して、化合物72（4.9 mg、12 %）を白色の固形物として得た。LC - MS  $m/z$  1011  $[\text{M} + \text{H}]^+$  .

20

30

#### 【0218】

室温の、化合物72（4.9 mg、4.85  $\mu\text{mol}$ ）のDMSO（129  $\mu\text{L}$ ）中の溶液に、化合物71a（6.69 mg、9.70  $\mu\text{mol}$ ）のDMSO（64.7  $\mu\text{L}$ ）溶液、次いで、2,6 - ルチジン（1.130  $\mu\text{L}$ 、9.70  $\mu\text{mol}$ ）を加えた。透明な無色の溶液を室温で4時間攪拌した。反応液を分取HPLC（1回の注入；*Phenomenex Luna C18 21.2  $\times$  100 mm*；12分にわたり、0.1 %  $v/v$  TFAを含む、18 - 90 %  $\text{MeCN} - \text{H}_2\text{O}$ の直線状勾配；20 mL / 分；220 nm検出）で精製した。生成物を含む画分を、重力下で、PL -  $\text{HCO}_3$  MP樹脂を充填したSPEカートリッジ（*Agilent*、200 mg、1.8 mmol / g 充填）（2 mLの1 : 1  $\text{MeCN} - \text{H}_2\text{O}$ で洗浄）を介して濾過し、溶出液を凍結乾燥して、二量体 - リンカー化合物II Ia - 1（2.4 mg、31 %）を白色の固形物として得た。LC - MS  $m/z$  1585  $[\text{M} + \text{H}]^+$  .

40

#### 【0219】

実施例12 - 二量体II Ia - 2、II Ia - 3、およびII Ia - 4

本実施例は、図12および二量体 - リンカーII Ia - 2、II Ia - 3、およびII Ia - 4の合成に関する。

#### 【0220】

室温の、二量体II b - 6（7 mg、9.29  $\mu\text{mol}$ ）のDMF（93  $\mu\text{L}$ ）中の溶液に、化合物72a（12.47 mg、0.011 mmol）のDMF（93  $\mu\text{L}$ ）溶液、次いで、DIEA（4.85  $\mu\text{L}$ 、0.028 mmol）を加えた。透明な橙色の溶液

50

を室温で15分間撹拌し；次いで、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール（1.517 mg、0.011 mmol）を加えた。反応混合物を室温で29時間撹拌し、次いで、DMSOで希釈し、分取HPLCで精製した（1回の注入；Phenomenex Luna C18 21.2 x 100 mm；15分にわたり、0.1% v/v TFAを含む、18-90% MeCN-H<sub>2</sub>Oの直線状勾配；20 mL/分；220 nmでの検出）。生成物を含む画分を、重力下で、PL-HCO<sub>3</sub> MP樹脂を充填したSPEカートリッジ（Agilent、200 mg、1.8 mmol/g 充填）（2 mLの1:1 MeCN-H<sub>2</sub>Oで洗浄）を介して濾過し、溶出液を凍結乾燥して、二量体-リンカーIIIa-2（4.43 mg、28%）を白色の固形物として得た。LC-MS m/z 1734 [M+H]<sup>+</sup>。

10

#### 【0221】

二量体-リンカーIIIa-3およびIIIa-4を同様に合成した。二量体-リンカーIIIa-3：LC-MS m/z 1684 [M+H]<sup>+</sup>。二量体-リンカーIIIa-4：LC-MS m/z 1925 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0222】

実施例13-二量体-リンカーIIIa-11

本実施例は、図13A-13Bおよび二量体-リンカーIIIa-11の合成に関する。

#### 【0223】

0 の、化合物44e（2.065 g、8.09 mmol）のDMF（25.7 mL）溶液に、化合物44（2.114 g、3.85 mmol）、次いで、DIEA（5.37 mL、30.8 mmol）およびHATU（3.22 g、8.48 mmol）を少量ずつ加えた。反応液を0 で5分間、および室温で1時間撹拌した。次いで、これをゆっくりと、0 のバス内にある、H<sub>2</sub>O（200 mL）の入った撹拌フラスコに加えた。得られた沈殿を真空濾過（H<sub>2</sub>O洗浄）によって回収し、EtOAc（200 mL）中に溶解させ、飽和NaCl水溶液（200 mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー（25 gのあらかじめ詰め込まれた充填カートリッジと40 gのRediSep Gold シリカゲル；0-100% EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の直線状勾配）で精製し、化合物76（3.1 g、定量的）を橙色のフィルム状物質として得た。LC-MS m/z 795 [M+H]<sup>+</sup>。

20

30

#### 【0224】

0 の、化合物76（3.1 g、3.90 mmol）のTHF（39.0 mL）溶液に、LiBH<sub>4</sub>（5.85 mL、THF中の2.0 M溶液、11.70 mmol）を滴下して加えた。反応液を0 で30分間撹拌し、次いで室温まで昇温させ、さらに3時間撹拌した。反応液を0 に冷却し、1 M HCl水溶液（100 mL）を加えて反応を停止させ、H<sub>2</sub>O（400 mL）で希釈し、10% MeOH-EtOAc（400 mL）およびEtOAc（400 mL）で抽出した。有機層を合わせて、飽和NaCl水溶液（200 mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物77をさらに精製を行うことなく用いた。LC-MS m/z 739 [M+H]<sup>+</sup>。

40

#### 【0225】

0 の、粗精製物77のDCM（77 mL）に、NEt<sub>3</sub>（1.607 mL、11.53 mmol）、次いで塩化アセチル（0.713 mL、9.99 mmol）を加えた。反応液を室温に昇温させて、20時間撹拌し、DCM（400 mL）で希釈し、H<sub>2</sub>O（400 mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー（25 gのあらかじめ詰め込まれた充填カートリッジと80 gのシリカゲル；0-100% EtOAc-ヘキサンの直線状勾配）で精製し、化合物78（1.59 g、50%）を白色の泡状物として得た。LC-MS m/z 823 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0226】

室温の、化合物78（1.59 g、1.932 mmol）のEtOH（61.8 mL）中の溶液に、AcOH（15.46 mL）、次いで、亜鉛末（3.79 g、58.0 mmol）

50

o 1) を加えた。反応液を還流して 1 時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、セライト (登録商標) を介して濾過した (400 mL の DCM で洗浄した)。濾液を  $H_2O$  (400 mL)、飽和  $NaHCO_3$  水溶液 (400 mL)、および  $H_2O$  (400 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させて、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (2.5 g のあらかじめ詰め込まれた充填カートリッジと 40 g のシリカゲル; 0 - 10 %  $MeOH - CH_2Cl_2$  の直線状勾配) で精製した。画分を混合して、フラッシュクロマトグラフィー (2.5 g のあらかじめ詰め込まれた充填カートリッジと 12 g のシリカゲル; 0 - 10 %  $MeOH - DCM$  の直線状勾配) で再精製し、両方のカラムからの生成物を合わせて、化合物 79 (1.162 g、79 %) を白色の泡状物として得た。LC - MS  $m/z$  763  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ) 6.80 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 5.04 - 5.00 (m, 2H), 4.99 - 4.95 (m, 2H), 4.86 - 4.75 (m, 2H), 4.37 (br s, 4H), 4.24 - 4.08 (m, 12H), 3.94 (t,  $J=5.5$  Hz, 4H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 2H), 2.31 (quin,  $J=6.4$  Hz, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.76 - 1.65 (m, 4H), 1.61 - 1.52 (m, 4H), 1.44 - 1.37 (m, 4H).

10

# 【 0 2 2 7 】

0 のトリホスゲン (117 mg、0.396 mmol) および  $NEt_3$  (487  $\mu L$ 、3.49 mmol) の THF (3695  $\mu L$ ) 溶液に、化合物 79 (444 mg、0.582 mmol) の THF (3695  $\mu L$ ) 溶液を滴下して加えた。濁った混合物を 0 で 10 分間攪拌し、次いで、化合物 79a (231 mg、0.611 mmol) の THF (5543  $\mu L$ ) 中の懸濁液を滴下して加え、次いで、アリルアルコール (41.7  $\mu L$ 、0.611 mmol) を加えた。懸濁液を 0 で 1 時間攪拌し、次いで、室温まで昇温させて 5 時間攪拌した。反応液を  $H_2O$  (125 mL) で希釈し、 $CH_2Cl_2$  (2  $\times$  125 mL) で抽出した。有機層を合わせて、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (5 g のあらかじめ詰め込まれた充填カートリッジと 80 g の Redi Sep Gold シリカゲル; 0 - 10 %  $MeOH - DCM$  の直線状勾配) で精製し、化合物 80 (214 mg、29 %) を灰白色の固形物として得た。LC - MS  $m/z$  1250  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ ) 9.98 (s, 1H), 9.13 - 9.02 (m, 2H), 8.14 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 5.98 - 5.85 (m, 2H), 5.36 - 5.26 (m, 2H), 5.22 - 5.13 (m, 2H), 5.06 - 4.93 (m, 6H), 4.62 - 4.50 (m, 4H), 4.50 - 4.46 (m, 2H), 4.45 - 4.38 (m, 1H), 4.22 - 3.80 (m, 17H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 7H), 1.69 - 1.62 (m, 4H), 1.54 - 1.46 (m, 4H), 1.40 - 1.35 (m, 4H), 1.30 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 0.83 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H).

20

30

# 【 0 2 2 8 】

室温の、化合物 80 (213 mg、0.170 mmol) の  $MeOH$  (3097  $\mu L$ ) 溶液に、 $H_2O$  (310  $\mu L$ ) および  $K_2CO_3$  (118 mg、0.852 mmol) を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌し、 $H_2O$  (100 mL) で希釈し、 $EtOAc$  (2  $\times$  100 mL) で抽出した。有機層を合わせて、飽和  $NaCl$  水溶液 (100 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (5 g のあらかじめ詰め込まれた充填カートリッジと 40 g のシリカゲル; 0 - 10 %  $MeOH - CH_2Cl_2$  の直線状勾配) で精製し、化合物 81 (159 mg、80 %) を白色の固形物として得た。LC - MS  $m/z$  1166  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ ) 9.99 (s, 1H), 9.17 - 8.86 (m, 2H), 8.15 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 5.98 - 5.85 (m, 2H), 5.35 - 5.26 (m, 2H), 5.23 - 5.14 (m, 2H), 5.07 - 4.76 (m, 8H), 4.56 - 4.52 (m, 2H), 4.50 - 4.46 (m, 2H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 4H), 4.08 - 3.80 (m, 10H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.39 - 3.26 (m, 2H), 3.22 - 3.03 (m, 1H), 2.65 - 2.46 (m, 4H), 2.21 -

40

50



2.12 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 4H), 1.55 - 1.46 (m, 4H), 1.42 - 1.34 (m, 4H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

# 【0229】

室温の、化合物 81 (157 mg、0.135 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3365  $\mu\text{L}$ ) 溶液に、デス-マーチンペルヨージナン (DMP、120 mg、0.283 mmol) を加えた。反応液を室温で4時間攪拌し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (50 mL) で希釈し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせて、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (5 g のあらかじめ詰め込まれた充填カートリッジと 40 g のシリカゲル; 0 - 10%  $\text{MeOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$  の直線状勾配) で精製した。画分を合わせて、フラッシュクロマトグラフィー (5 g のあらかじめ詰め込まれた充填カートリッジと 40 g の Redi Sep シリカゲル; 0 - 10%  $\text{MeOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$  の直線状勾配) で再精製し、両方のカラムからの生成物を合わせて、化合物 82 (115 mg、74%) を白色の固形物として得た。LC-MS  $m/z$  1162  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

10

# 【0230】

室温の化合物 82 (96.5 mg、0.083 mmol) の DCM (1661  $\mu\text{L}$ ) 中の懸濁液に、モルホリン (36.5  $\mu\text{L}$ 、0.415 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (4.80 mg、4.15  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。反応液を室温で2時間攪拌し、 $\text{N}_2$  気流の下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (12 g シリカゲル; 0 - 10%  $\text{MeOH} - \text{DCM}$  の直線状勾配) で精製した。画分を合わせて、フラッシュクロマトグラフィー (12 g シリカゲル; 0 - 10%  $\text{MeOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$  の直線状勾配) で精製し、両方のカラムからの生成物を合わせて、化合物 83 (54.9 mg、68%) を得た。LC-MS  $m/z$  976  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

20

# 【0231】

室温の、化合物 83 (42.3 mg、0.043 mmol) の DMF (867  $\mu\text{L}$ ) 溶液に、2,6-ルチジン (15.14  $\mu\text{L}$ 、0.130 mmol)、次いで化合物 83a (20.04 mg、0.065 mmol) を加えた。反応液を室温で2日間攪拌し、DMF で希釈し、分取 HPLC (5 回の 1 mL の注入; Phenomenex Luna C18 21, 2 × 100 mm; 25 分にわたり、0.05%  $v/v$   $\text{HCO}_2\text{H}$  を含む、20 - 80%  $\text{MeCN} - \text{H}_2\text{O}$  の直線状勾配; 20 mL / 分; 220 nm で検出) で精製した。生成物を含む画分を凍結乾燥して、フラッシュクロマトグラフィー (12 g Redi Sep Gold シリカゲル; 0 - 20%  $\text{MeOH} - \text{DCM}$  の直線状勾配) で精製し、二量体-リンカー IIIa-11 (3.67 mg、7%) を灰白色の固形物として得た。LC-MS  $m/z$  1170  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

30

# 【0232】

実施例 14 - 二量体-リンカー IIIa-5

本実施例は図 14 および二量体-リンカー IIIa-5 の合成に関する。

# 【0233】

化合物 57a (82.5 mg、0.067 mmol)、化合物 84 (45.3 mg、0.074 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (2.463 mg、3.37  $\mu\text{mol}$ )、および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (35.7 mg、0.337 mmol) の混合物を排気し、 $\text{N}_2$  を充填した。THF (898  $\mu\text{L}$ ) および  $\text{H}_2\text{O}$  (449  $\mu\text{L}$ ) を加えた。混合物を  $\text{N}_2$  で 5 分間バージし、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) で希釈し、DCM (2 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせて、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (5 g のあらかじめ詰め込まれた充填カートリッジと 24 g のシリカゲル; 0 - 20%  $\text{MeOH} - \text{DCM}$  の直線状勾配) で精製し、化合物 85 (98.9 mg、94%) を橙色のフィルム状物質として得た。LC-MS  $m/z$  1561  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

40

# 【0234】

50

- 78 の、化合物 85 (98.9 mg、0.063 mmol) の THF (2112  $\mu$ L) 溶液に、LiBHEt<sub>3</sub> (317  $\mu$ L、THF 中の 1 M 溶液、0.317 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を - 78 で 1 時間攪拌し、H<sub>2</sub>O (50 mL) で希釈し、CHCl<sub>3</sub> (50 mL) および 10% MeOH - CHCl<sub>3</sub> (50 mL) で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、THF (4217  $\mu$ L)、MeCN w / 0.05% v / v HCO<sub>2</sub>H (2109  $\mu$ L)、および H<sub>2</sub>O w / 0.05% v / v HCO<sub>2</sub>H (2109  $\mu$ L) の混合物中に取り込んで、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (50 mL) を加えて反応を停止させ、CHCl<sub>3</sub> (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (24 g の塩基性アルミナ; 0 - 20% MeOH - CHCl<sub>3</sub> の直線状勾配) で精製し、化合物 86 (54.6 mg、68%) を橙色の固形物として得た。LC - MS m/z 1286 [M + 18]<sup>+</sup>.

10

#### 【0235】

室温の化合物 86 (29.0 mg、0.023 mmol) の THF (457  $\mu$ L) 中の溶液に、ピペリジン (45.3  $\mu$ L、0.457 mmol) を加えた。透明な橙色の溶液を室温で 45 分間攪拌して、次いで、真空中で濃縮した。粗製物質を MeCN (2 mL) および MeOH (2 mL) の混合物中に取り込み、ヘプタン (4 x 2 mL) で洗浄した。MeCN - MeOH 層を真空中で濃縮した。残留物を CHCl<sub>3</sub> 中に取り込み、濃縮して (2 x)、化合物 87 を得て、これをさらに精製を行うことなく用いた。LC - MS m/z 1065 [M + H]<sup>+</sup>.

20

#### 【0236】

室温の、粗製物質 87 および化合物 71a (23.65 mg、0.034 mmol) の DMSO (457  $\mu$ L) 中の溶液に、2, 6 - ルチジン (6.66  $\mu$ L、0.057 mmol) を加えた。透明な黄色の溶液を室温で 1.5 時間攪拌し、DMSO で希釈し、分取 HPLC (1 mL の 3 回の注入; Phenomenex Luna C18 21.2 x 100 mm; 25 分にわたり、20 - 60% MeCN - H<sub>2</sub>O w / 0.05% v / v HCO<sub>2</sub>H の直線状勾配; 20 mL / 分; 220 nm での検出) で精製した。生成物を含む画分を凍結乾燥して、二量体 - リンカー IIIa - 5 (6.97 mg、19%) を淡黄色の固形物として得た。LC - MS m/z 1621 [M + H]<sup>+</sup>.

30

#### 【0237】

実施例 15 - 二量体 - リンカー IIIa - 6

本実施例は図 15 および二量体 - リンカー IIIa - 6 の合成に関する。

#### 【0238】

0 の、化合物 58d (50.0 mg、0.050 mmol) および化合物 88 (24.42 mg、0.060 mmol) の DMF (496  $\mu$ L) 中の溶液に、HATU (22.62 mg、0.060 mmol)、次いで、2, 6 - ルチジン (14.44  $\mu$ L、0.124 mmol) を加えた。反応混合物を 0 で 10 分間、室温で 2 時間攪拌し、0 のバス内にある、H<sub>2</sub>O (20 mL) の入った攪拌フラスコに滴下して加えた。得られた析出物を真空濾過によって回収し (H<sub>2</sub>O で洗浄した)、次いで、DCM (50 mL) および飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (50 mL) 中に取り込んだ。層を分離して、水層を DCM (50 mL) で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (12 g のシリカゲル; 0 - 10% MeOH - DCM の直線状勾配) で精製して、化合物 89 (61.5 mg、89%) を黄色の固形物として得た。LC - MS m/z 1401 [M + H]<sup>+</sup>.

40

#### 【0239】

- 78 の、化合物 89 (61.5 mg、0.044 mmol) の THF (1463  $\mu$ L) 溶液に、LiBHEt<sub>3</sub> (220  $\mu$ L、THF 中の 1 M 溶液、0.220 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を - 78 で 1 時間攪拌し、H<sub>2</sub>O を加えて反応を停止させ、室温まで昇温させ、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (25 mL) および H<sub>2</sub>O (25 mL)

50

の混合物で希釈し、10% MeOH - CHCl<sub>3</sub> (2 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。この残留物を、THF (5867 μL)、EtOH (5867 μL)、および H<sub>2</sub>O w / 0.05% v / v HCO<sub>2</sub>H (2933 μL) の混合物中に取り込み、室温で2時間撹拌した。反応液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (50 mL) で希釈し、CHCl<sub>3</sub> (50 mL)、次いで、10% MeOH - CHCl<sub>3</sub> (50 mL) で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (12 g シリカゲル; 0 - 20% MeOH - DCM の直線状勾配) で精製して、化合物 90 (49 mg、定量的) を黄色の固形物として得た。LC - MS m/z 1109 [M + H]<sup>+</sup>。

【0240】

室温の、化合物 90 (49 mg、0.044 mmol) の THF (884 μL) 溶液に、ピペリジン (88 μL、0.884 mmol) を加えた。透明な橙色の溶液を、室温で1時間撹拌し、真空で濃縮した。粗生成物を MeCN (2 mL) および MeOH (2 mL) の混合物中に取り込み、ヘプタン (4 × 2 mL) で洗浄した。MeCN - MeOH 層を真空で濃縮した。この生成物 91 を CHCl<sub>3</sub> 中に取り込み、濃縮して (2 ×)、次いで、さらに精製を行うことなく用いた。LC - MS m/z 887 [M + H]<sup>+</sup>。

【0241】

室温の、粗生成物 91 および化合物 71a (22.76 mg、0.033 mmol) の DMSO (440 μL) 溶液に、2,6 - ルチジン (6.41 μL、0.055 mmol) を加えた。透明な、黄色の溶液を室温で30分間撹拌した。化合物 71a (3.2 μL、0.027 mmol) の DMSO (0.220 mL) 溶液をさらに加えて、反応混合物をさらに1.5時間撹拌し、DMSO で希釈し、分取 HPLC (1 mL の3回の注入; Phenomenex Luna C18 21, 2 × 100 mm; 25分にわたり、20 - 60% MeCN - H<sub>2</sub>O w / 0.05% v / v HCO<sub>2</sub>H の直線状勾配; 20 mL / 分; 220 nm での検出) で精製した。生成物を含む画分を凍結乾燥して、二量体 - リンカー IIIa - 6 (6.51 mg、20%) を黄色の固形物として得た。LC - MS m/z 1461 [M + H]<sup>+</sup>。

【0242】

実施例 16 - 二量体 IIIb - 8

本実施例は、図 16 A および 16 B、並びに二量体 IIIb - 8 の合成に関する。

【0243】

化合物 19 (10 g、21.44 mmol) のアセトン (80 mL) 溶液に、臭化ベンジル (5.23 mL、44.0 mmol、Aldrich)、次いで、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11.85 g、86 mmol、Aldrich) を加えた。得られた淡黄色の反応混合物を、80 で一晩撹拌した。黄色の反応混合物を 200 mL の冷水に注いだ。固体の析出物を濾過で回収し、水およびエーテルで洗浄し、真空で乾燥させ、淡黄色の固形物 (12.8 g、92%) を得た。

【0244】

直前のステップ (12.8 g、19.80 mmol) からの析出物の、THF (75 mL) および MeOH (25 mL) 中の懸濁液に、NaOH (39.6 mL、119 mmol、3.0 N) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌して、淡褐色の均一な溶液を得た。反応混合物を真空で濃縮して、有機溶媒の大部分を留去した。残留物を 1.0 N の HCl で、pH 2 - 3 に中性化した。生成した固形物を濾過で回収し、水およびエーテルで洗浄し、灰白色の固形物を得た。固体を真空で一晩乾燥させ、化合物 92 を白色の固形物 (10.21 g、83%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.47 (s, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 10H), 7.16 (s, 2H), 5.18 (s, 4H), 4.31 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 2.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 619.5 (M + H)<sup>+</sup>。

【0245】

化合物 92 を、実施例 14 および図 4 A に記述される方法によって、化合物 93 および 94 を介して、化合物 95 に変換した。

## 【0246】

Pd(OH)<sub>2</sub> / 炭素 (0.060 g、0.085 mmol、Aldrich) を含む圧力フラスコに、化合物95 (0.94 g、0.853 mmol) の MeOH (10 mL) および EtOAc (10 mL) 溶液を加えた。得られた反応混合物を 20 psi の圧力の H<sub>2</sub> 下で 2 時間、および 40 psi の圧力でさらに 2 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドを介して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、650 mg の化合物96 を淡い橙色の固形物 (650 mg、83%) として得た。MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 921.6 (M + H)<sup>+</sup>.

## 【0247】

化合物96 (101 mg、0.110 mmol) および 1,4-ジブロモブタン96a (189 mg、0.877 mmol、Aldrich) の、DMF (1 mL) 中の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45.5 mg、0.329 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を水で希釈した。生成した固形物を濾過によって回収し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、化合物97 (110 mg、84%) を半固体として得た。MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 1191.6 (M + H)<sup>+</sup>.

10

## 【0248】

化合物97 (470 mg、0.395 mmol) および tert-ブチル (4-(アミノメチル)フェニル)カルバメート97a (88 mg、0.395 mmol、Aldrich) の、DMF (4 mL) 中の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (164 mg、1.184 mmol) を加えた。反応液を 85 で 3 時間加熱した。反応液を水で希釈し、DCM (3 ×) で抽出した。有機層を合わせて乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、化合物98 (175 mg、35%) を、半固体として得た。MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 1251.5 (M + H)<sup>+</sup>.

20

## 【0249】

化合物98 (78.5 mg、0.063 mmol) および 2,6-ルチジン (0.022 mL、0.188 mmol、Aldrich) の、DCM (1.0 mL) 中の溶液に、室温で、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (TMS-OTf、0.034 mL、0.188 mmol、Aldrich) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、化合物99 (23 mg、32%) を半固体として得た。MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 1152.6 (M + H)<sup>+</sup>.

30

## 【0250】

-78 の、化合物99 (46 mg、0.040 mmol) の THF (1 mL) 中の溶液に、SUPER-HYDRIDE (登録商標) の溶液 (0.399 mL、0.399 mmol、THF 中に 1 M、Aldrich) を加えた。反応液を -78 で 1 時間攪拌した。反応液を水で反応を停止させ、クロロホルム (2 ×)、次いで、クロロホルム中の 10% MeOH (2 ×) で抽出した。有機層を合わせて乾燥させ、濃縮して、分取 HPLC で精製した。生成物を含む画分を合わせて、NaHCO<sub>3</sub> で中性にして、クロロホルム (2 ×) およびクロロホルム中の 10% MeOH (2 ×) で抽出した。有機抽出液を合わせて、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。生成物を次いで、週末にわたって高真空下に置き、二量体 IIb-8 (12 mg、32%) を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.61 - 7.55 (m, 4H), 7.49 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 6H), 7.09 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.86 - 6.82 (m 2H), 6.55 (s, 2H), 5.03 (d, J=15.5 Hz, 2H), 4.57 (d, J=15.5 Hz, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 8H), 4.01 - 3.88 (m, 4H), 3.37 - 3.07 (m, 4H), 2.52 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.93 - 1.85 (m 6H), 1.71 - 1.60 (m, 8H). MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 859.2 (M + H)<sup>+</sup>.

40

## 【0251】

実施例 17 - さらなる二量体および二量体-リンカー

前記の合成原理に従って、以下のさらなる二量体および二量体リンカーを合成した：

## 【0252】

50

二量体 I I a - 2 : LCMS (M+H) = 615.2 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CHLOROFORM - d) 7.68 (d, J=4.4 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 6.88 (s, 2H), 4.39 - 4.25 (m, 4H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.83 (ddd, J=11.7, 7.2, 4.3 Hz, 2H), 3.76 (dt, J=7.6, 4.0 Hz, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 6H), 2.13 - 2.01 (m, 4H), 1.84 - 1.7 (m, 4H), 1.64 - 1.52 (m, 4H), 1.48 - 1.42 (m, 4H).

【 0 2 5 3 】

二量体 I I a - 5 : LCMS (M+H) = 657.4 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CHLOROFORM - d) 7.69 (d, J=4.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 6.84 (s, 2H), 4.36 - 4.17 (m, 6H), 4.15 - 4.08 (m, 2H), 3.84 (ddd, J=11.7, 7.2, 4.3 Hz, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 2.46 - 2.30 (m, 6H), 2.16 - 2.03 (m, 4H), 1.88 - 1.78 (m, 4H), 1.65 - 1.50 (m, 6H), 1.48 - 1.34 (m, 8H).

10

【 0 2 5 4 】

二量体 I I a - 6 : LCMS (M+H) = 671.4 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CHLOROFORM - d) 7.68 (d, J=4.4 Hz, 2H), 7.53 (s, 2H), 6.84 (s, 2H), 4.34 - 4.15 (m, 6H), 4.12 - 4.05 (m, 2H), 3.84 (ddd, J=11.7, 7.2, 4.3 Hz, 2H), 3.78 - 3.73 (m, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 2.52 - 2.30 (m, 6H), 2.17 - 2.02 (m, 4H), 1.92 - 1.77 (m, 4H), 1.65 - 1.50 (m, 6H), 1.43 - 1.27 (m, 10 H).

【 0 2 5 5 】

二量体 I I a - 7 : LCMS (M+H) = 685.3 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CHLOROFORM - d) 7.68 (d, J=4.4 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 6.83 (s, 2H), 4.22 - 4.03 (m, 10H), 3.84 (dd, J=11.7, 7.1, 4.5 Hz, 3H), 3.76 (dt, J=7.5, 4.0 Hz, 2H), 3.61 (dt, J=11.8, 7.8 Hz, 2H), 2.34 (td, J=6.7, 2.6 Hz, 4H), 2.08 (d, J=5.1 Hz, 4H), 1.99 - 1.92 (m, 5H), 1.88 - 1.76 (m, 8H), 1.59 - 1.50 (m, 14H), 1.47 - 1.38 (m, 7H).

20

【 0 2 5 6 】

二量体 I I a - 8 : LCMS (M+H) = 699.5 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CHLOROFORM - d) 7.68 (d, J=4.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 6.81 (s, 2H), 4.23 - 4.01 (m, 10H), 3.84 (ddd, J=11.7, 7.2, 4.3 Hz, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.61 (dt, J=11.9, 7.6 Hz, 2H), 2.34 (td, J=6.7, 2.9 Hz, 4H), 2.09 (dd, J=6.9, 4.7 Hz, 4H), 2.00 - 1.92 (m, 5H), 1.88 - 1.72 (m, 8H), 1.58 (br. s., 13H), 1.39 (d, J=6.2 Hz, 12H).

30

【 0 2 5 7 】

二量体 I I a - 10 : LC - MS m/z 665 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.68 (d, J=4.4 Hz, 2H), 7.50 (s, 2H), 6.84 (s, 2H), 5.47 - 5.43 (m, 2H), 5.23 - 5.14 (m, 4H), 4.34 - 4.20 (m, 8H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 4H), 1.87 - 1.76 (m, 4H), 1.64 - 1.56 (m, 4H).

【 0 2 5 8 】

二量体 I I a - 11 : LC - MS m/z 667 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 2 5 9 】

二量体 I I a - 12 : LC - MS m/z 639 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.68 (d, J=4.4 Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 6.86 (s, 2H), 5.22 - 5.15 (m, J=4.0 Hz, 4H), 4.36 - 4.23 (m, 8H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 4.12 - 4.05 (m, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 2H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.34 (quin, J=6.2 Hz, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 4H), 1.63 - 1.54 (m, 4H), 1.48 - 1.40 (m, 4H).

40

【 0 2 6 0 】

二量体 I I a - 13 : LC - MS m/z 643 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.67 (d, J=4.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 2H), 6.86 (s, 2H), 5.22 - 5.13 (m, 4H), 4.40 - 4.25 (m, 10H), 4.23 - 4.17 (m, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 6H), 3.84 - 3.77 (m, 4H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 2H), 2.32 (quin, J=6.0 Hz, 2H).

【 0 2 6 1 】

二量体 I I a - 14 : LC - MS m/z 672.5 [M+H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>.

50

## 【 0 2 6 2 】

二量体 I I b - 1 : LC - MS m/z 739 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.55 (s, 2H), 7.49 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 8H), 6.87 (s, 2H), 5.02 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 4.38 - 4.24 (m, 4H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 4.10 (dt, J = 9.7, 5.1 Hz, 2H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.34 - 3.24 (m, 2H), 3.22 - 3.11 (m, 2H), 2.35 (quin, J = 6.1 Hz, 2H), 1.91 - 1.74 (m, 4H), 1.59 (d, J = 5.9 Hz, 6H), 1.50 - 1.40 (m, 4H), 0.97 - 0.82 (m, 2H).

## 【 0 2 6 3 】

二量体 I I b - 2 : LC - MS m/z 767 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.53 (s, 2H), 7.47 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 8H), 6.81 (s, 2H), 5.01 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 4.33 - 4.14 (m, 6H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 2.39 (quin, J = 6.7 Hz, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 4H), 1.62 - 1.52 (m, 4H), 1.41 - 1.32 (m, 8H).

10

## 【 0 2 6 4 】

二量体 I I b - 3 : LC - MS m/z 739 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.32 - 7.20 (m, 4H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 6.86 (s, 2H), 4.50 (dt, J = 10.9, 4.2 Hz, 2H), 4.38 - 4.05 (m, 8H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 4H), 1.59 (s, 4H), 1.42 - 1.31 (m, 8H).

20

## 【 0 2 6 5 】

二量体 I I b - 4 : LC - MS m/z 743.2 (M + H)<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub> - d) 7.53 (s, 2H), 7.47 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 8H), 6.86 (s, 2H), 5.01 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 6H), 4.24 - 4.18 (m, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 6H), 3.82 (d, J = 1.1 Hz, 4H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 2H).

## 【 0 2 6 6 】

二量体 I I b - 7 : LC - MS m/z 758.6 (M + H)<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 7.48 (s, 2H), 7.43 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 4H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.52 (br. s., 2H), 4.91 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 6H), 4.20 - 4.16 (m, 2H), 3.91 - 3.88 (m, 6H), 3.65 (s, 4H), 3.46 - 3.45 (m, 2H), 3.10 - 3.06 (m., 2H), 2.25 - 2.17 (m, 2H).

30

## 【 0 2 6 7 】

二量体 I I c - 1 : LC - MS m/z 791 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CHLOROFORM - d) 7.91 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 4H), 7.49 - 7.32 (m, 10H), 6.86 (s, 2H), 4.51 - 4.42 (m, 2H), 4.37 - 3.84 (m, 8H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 4H), 1.69 - 1.20 (m, 12H).

## 【 0 2 6 8 】

二量体 I I c - 2 : LC - MS m/z 907 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.89 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 4H), 6.94 - 6.89 (m, 4H), 6.82 (s, 2H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 4.21 - 3.96 (m, 8H), 3.84 (s, 6H), 3.59 (ddd, J = 16.2, 11.4, 1.9 Hz, 2H), 3.39 (ddd, J = 16.4, 5.2, 1.5 Hz, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 4H), 1.86 - 1.70 (m, 6H), 1.62 - 1.51 (m, 4H), 1.45 - 1.30 (m, 12H).

40

## 【 0 2 6 9 】

二量体 I I c - 3 : LC - MS m/z 996 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.89 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.32 (m, 4H), 6.97 - 6.91 (m, 4H), 6.82 (s, 2H), 4.46 - 4.38 (m, 2H), 4.20 - 4.03 (m, 12H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.48 - 3.47 (m, 6H), 3.42 - 3.34 (m, 2

50

H), 2.04 - 1.92 (m, 4H), 1.86 - 1.71 (m, 6H), 1.60 - 1.51 (m, 4H), 1.45 - 1.29 (m, 12H).

【 0 2 7 0 】

二量体 I I c - 4 : LC - MS m/z 1017  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, CHLOROFORM - d)  
7.88 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 6.82 (s, 2H), 4.46 - 4.37 (m, 2H), 4.21 - 4.01 (m, 8H), 3.91 - 3.85 (m, 8H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 8H), 1.97 (quin, J = 6.9 Hz, 4H), 1.86 - 1.72 (m, 6H), 1.56 (s, 4H), 1.44 - 1.22 (m, 12H).

【 0 2 7 1 】

二量体 I I c - 5 : LC - MS m/z 1061  $[M+H_2O]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, CHLOROFORM - d)  
7.88 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.81 (s, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 2H), 4.20 - 4.01 (m, 8H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 8H), 2.63 - 2.57 (m, 8H), 2.37 (s, 6H), 1.97 (quin, J = 7.0 Hz, 4H), 1.87 - 1.71 (m, 6H), 1.66 - 1.48 (m, 4H), 1.43 - 1.22 (m, 12H).

【 0 2 7 2 】

二量体 I I c - 6 : LC - MS m/z 767  $[M+H]^+$ .

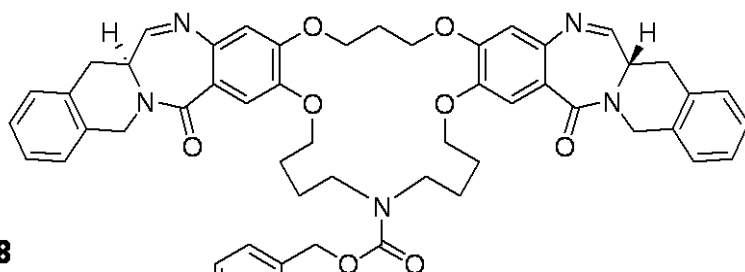
【 0 2 7 3 】

二量体 - リンカー I I I a - 7 : LC - MS m/z 777  $[M+2H]^+$ .

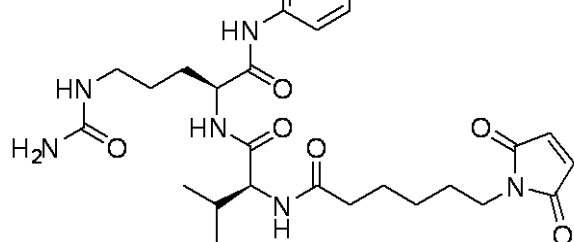
【 0 2 7 4 】

二量体 - リンカー I I I a - 8 : LC - MS m/z 1352.8  $[M+H]^+$ .

【 化 5 4 】



IIIa-8



【 0 2 7 5 】

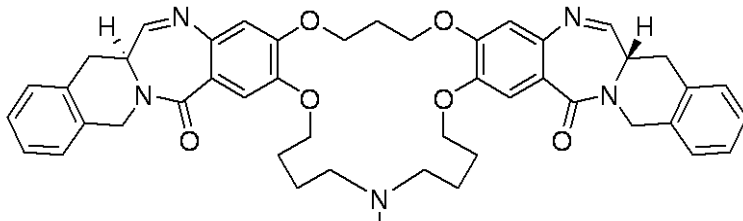
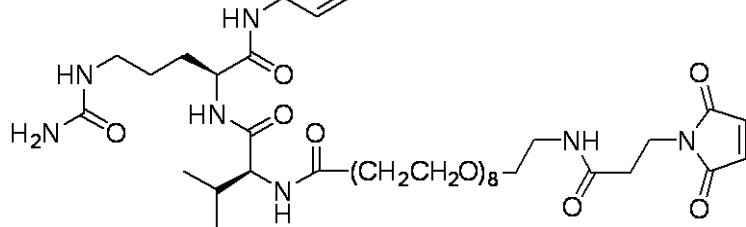
二量体 - リンカー I I I a - 9 : LC - MS m/z 1734.2  $[M+H]^+$ .

10

20

30

【化 5 5】

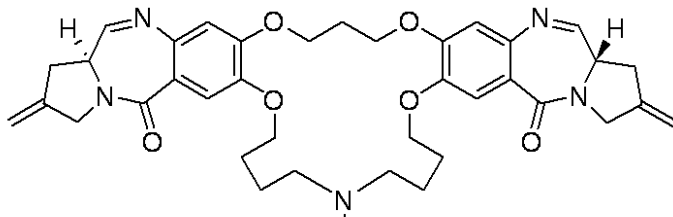
**IIIa-9**

10

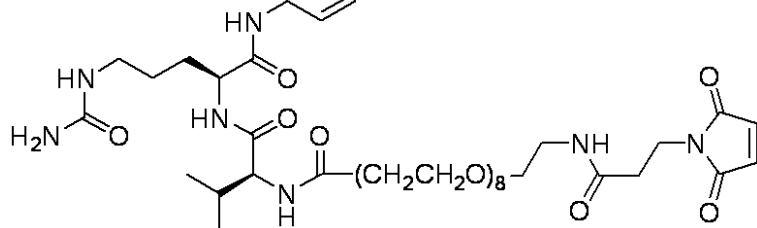
【 0 2 7 6 】

二量体 - リンカー I I I a - 1 0 : LC - MS m/z 1633 [M + H]<sup>+</sup>.

【化 5 6】



20

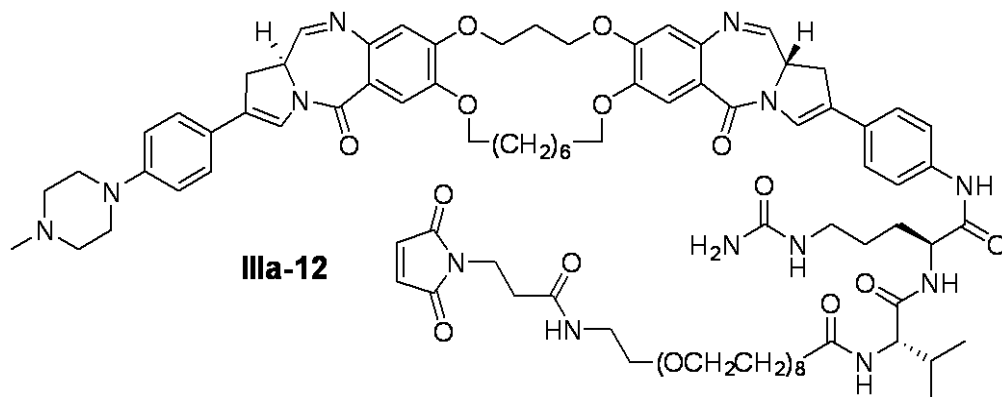
**IIIa-10**

30

【 0 2 7 7 】

二量体 - リンカー I I I a - 1 2 : LC - MS m/z 1707 [M + H]<sup>+</sup>.

【化 5 7】



40

**IIIa-12**

【 0 2 7 8 】

実施例 1 8 - 生物学的活性 (二量体)

本発明の二量体の、様々な異なる癌細胞株に対する細胞毒性活性を、表 4 に示す。H 2 2 6 はヒト肺癌細胞株である。N 8 7 はヒト胃癌細胞株である。O V C A R 3 はヒト卵巣

50



癌細胞株である。HCT116はヒト大腸癌細胞株である。HCT116/VM46は多剤耐性およびパクリタキセル耐性である、ヒト大腸癌細胞株である。

【表4】

表4－二量体の細胞毒性活性					
二量体	細胞株 (IC <sub>50</sub> , nM)				
	H226	N87	OVCAR3	HCT116	HCT116/ VM46
IIa-1	8.1	4.6	3.4	—	74
IIa-2	1.6	2.7	1.2	—	—
IIa-3	8.7	8.3	7.3	—	—
IIa-4	12	22	20	—	—
IIa-5	69	150	78	—	—
IIa-6	110	310	140	—	—
IIa-7	12	87	14	—	—
IIa-8	10	15	9.9	—	—
IIa-9	12	13	12	—	—
IIa-10	2.0	2.3	0.47	—	11
IIa-11	13	18	8.6	—	48
IIa-12	0.32	0.89	0.52	—	4.8
IIa-13	29	40	20	32	85
IIa-14	21	23	50	38	170
IIb-1	0.22	0.53	0.33	—	1.3
IIb-2	3.0	2.5	1.3	—	17
IIb-3	5.9	11	3.5	—	13
IIb-4	0.15	0.14	0.20	0.068	2.0
IIb-5	0.45	0.35	0.60	0.077	7.3
IIb-6	0.21	0.25	0.21	0.016	0.66
IIb-7	0.56	0.40	0.56	0.19	3.5
IIb-8	0.13	0.27	0.25	0.015	1.2
IIc-1	12	12	7.6	—	30
IIc-2	220	230	>250	48	>250
IIc-3	32	29	104	13	58
IIc-4	—	—	—	—	—
IIc-5	—	—	—	—	—
IIc-6	1.1	1.5	1.7	0.13	6.4

【表 5】

表4(続き) - 二量体の細胞毒性活性					
二量体	細胞株 (IC <sub>50</sub> , nM)				
	H226	N87	OVCAR3	HCT116	HCT116/ VM46
IIc-7	0.99	0.62	1.8	0.17	1.1
IIc-8	0.047	0.034	0.35	0.006	0.076
IIc-9	0.33	0.68	1.0	0.063	0.16
IIc-10	0.044	0.36	0.36	0.022	0.071
IIc-11	0.36	0.56	0.31	0.063	0.36
IId-1	0.66	1.4	1.2	0.14	1.2
IId-2	0.56	1.1	0.71	0.11	2.8
IId-3	0.035	0.072	0.26	0.045	0.033
IId-4	8.1	12	20	2.0	4.8

## 【0279】

実施例 19 - 生物学的活性 (ADC)

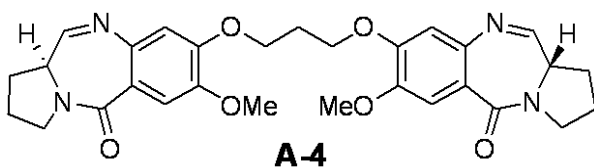
図 17 は、二量体 - リンカー III a - 7 で合成した 2 つの ADC、1 つは抗 CD70 抗体、および 1 つは抗メソセリン抗体とで合成した 2 つの ADC の活性を示す。ADC は一般に前記の方法で合成した。それぞれは、約 2 の薬物 - 抗体比を有した。活性は、<sup>3</sup>H チミジン取り込みアッセイを用いて測定し、ここで、放射性標識チミジンの取り込みの減少は、細胞増殖の阻害を示す (Cong et al., US 8,980,824 B2 (2015))。図から理解できるように、いずれの ADC も活性であり、EC<sub>50</sub> 値はナノモル以下の範囲であった。

## 【0280】

実施例 20 - 比較活性

表 5 は、本発明の二量体の細胞毒性活性を、式 A - 4 に示す構造を有する非大環状 PBD のものと比較する。注目すべきは、同等の、および場合によっては、優れた細胞毒性の可能性から明らかとなり、両方のベンゾジアゼピン環が DNA 副溝に滑り込む能力に干渉する立体的制約を大環状環が導入しないようであることである。

## 【化 58】



【表 6】

表5 - 比較活性			
二量体	細胞株 (EC <sub>50</sub> , nM)		
	H226	N87	OVCAR3
A-4	70	63	56
IIa-1	8.1	4.6	3.4
IIa-2	1.6	2.7	1.2
IIa-3	8.7	8.3	7.3
IIa-4	12	22	20
IIa-5	69	150	78
IIa-6	110	310	140
IIa-7	12	87	14
IIa-8	10	15	9.9
IIa-9	12	13	12

10

20

## 【0281】

本発明の前記の詳細な説明は、主にまたは専ら、本発明の特定の部分または局面に関する節を含む。これは明確化および簡便化のためであり、特定の特徴は開示された文のみではないものに関連してもよく、本明細書の開示は、異なる文に存在する情報の適切な組み合わせの全てを含むことが理解される。同様に、本明細書の様々な図および説明は、本発明の特定の実施態様に関連するが、特定の特徴が、特定の図または実施態様の文脈において開示される場合、そのような特徴もまた、適切な範囲で、他の図または実施態様の文脈において、他の特徴と組み合わせて、または一般に本発明において用いることができることが理解される。

30

## 【0282】

さらに、本発明は、いくつかの好ましい実施態様の関連から特に記載されるが、本発明はそのような好ましい実施態様に限定されない。さらに、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によって定義される。

## 【0283】

## 参考文献

前記の本明細書において、第一著書（または発明者）および日付によって簡潔に引用された、以下の参考文献の完全な引用を以下に示す。これらの参考文献のそれぞれは、全ての目的について、引用によって本明細書に援用される。

## 【0284】

Antonow et al., J. Med. Chem. 2010, 53, 2927.  
 Bose et al., J. Am. Chem. Soc. 1992, 114(12), 4939.  
 Bouchard et al., US 8,404,678 B2 (2013).  
 Chari et al., WO 2013/177481 A1 (2013).  
 Commercon et al., US 8,481,042 B2 (2013) [2013a].  
 Commercon et al., US 2013/0137659 A1 (2013) [2013b].  
 Fishkin et al., US 8,765,740 B2 (2014).  
 Flygare et al., US 2013/0266595 A1 (2013).  
 Gauzy et al., US 8,163,736 B2 (2012).  
 Gregson et al., Chem. Comm. 1999 (9), 797.

40

50

Gregson et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 2859 [2001a].  
Gregson et al., J. Med. Chem. 2001, 44, 737 [2001b].  
Gregson et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 1161.  
Gregson et al., US 7,612,062 B2 (2009).  
Hartley, Exp. Opin. Investigational Drugs 2011, 20(6), 733.  
Hartley et al., Investigational New Drugs 2012, 30, 950.  
Howard, US 2014/0120118 A1 (2014) [2014a].  
Howard, US 2014/0127239 A1 (2014) [2014b].  
Howard, WO 2014/096365 A1 (2014) [2014c].  
Howard, WO 2014/096368 A1 (2014) [2014d].  
Howard, WO 2014/140174 A1 (2014) [2014e].  
Howard et al., US 2007/0191349 A1 (2007).  
Howard et al., US 7,528,126 B2 (2009) [2009a].  
Howard et al., US 7,557,099 B2 (2009) [2009b].  
Howard et al., US 7,741,319 B2 (2010).  
Howard et al., US 2011/0256157 A1 (2011).  
Howard et al., US 8,501,934 B2 (2013) [2013a].  
Howard et al., US 8,592,576 B2 (2013) [2013b].  
Howard et al., US 2013/0028919 A1 (2013) [2013c].  
Howard et al., WO 2013/041606 A1 (2013) [2013e].  
Howard et al., US 8,697,688 B2 (2014) [2014a].  
Howard et al., US 2014/0234346 A1 (2014) [2014b].  
Howard et al., US 2014/0274907 A1 (2014) [2014c].  
Howard et al., WO 2014/140862 A2 (2014) [2014d].  
Jeffrey et al., Bioconj. Chem. 2013, 24, 1256.  
Jeffrey et al., US 2014/0286970 A1 (2014) [2014a].  
Jeffrey et al., US 2014/0302066 A1 (2014) [2014b].  
Kothakonda et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 4371.  
Li et al., US 8,426,402 B2 (2013).  
Li et al., WO 2014/031566 A1 (2014).  
Liu et al., US 7,244,724 B2 (2007).  
Schrama et al., Nature Rev. Drug Disc. 2006, 5, 147.  
Thurston et al., J. Org. Chem. 1996, 61(23), 8141.  
Thurston et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 1951.  
Thurston et al., US 7,049,311 B1 (2006).  
Thurston et al., US 7,407,951 B1 (2008).  
Zhao et al., WO 2014/080251 A1 (2014)

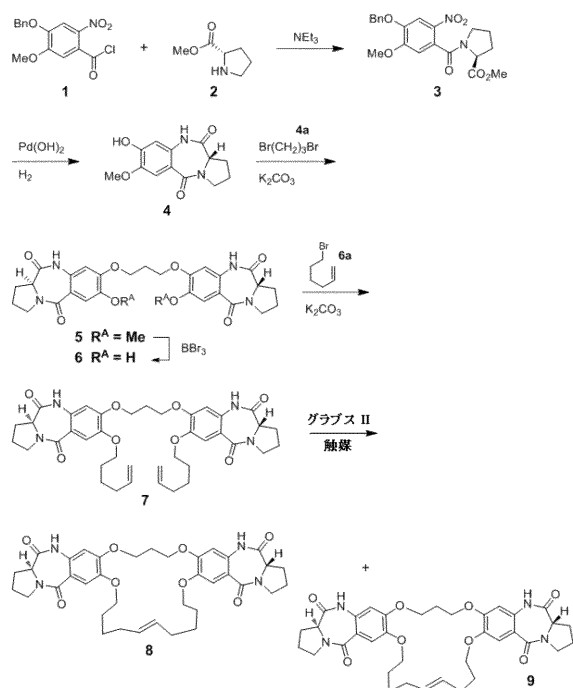
10

20

30

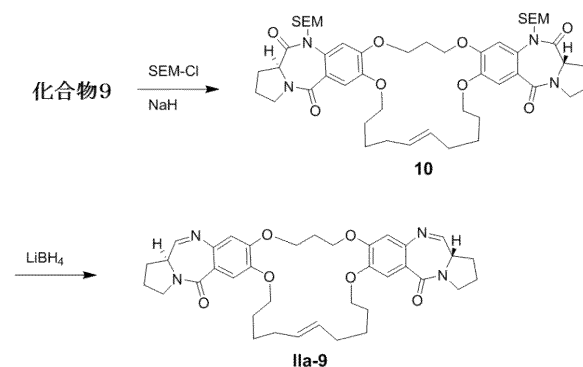
## 【図 1 A】

図1A



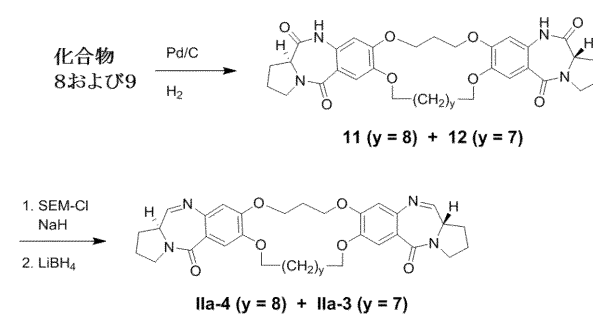
## 【図 1 B】

図1B



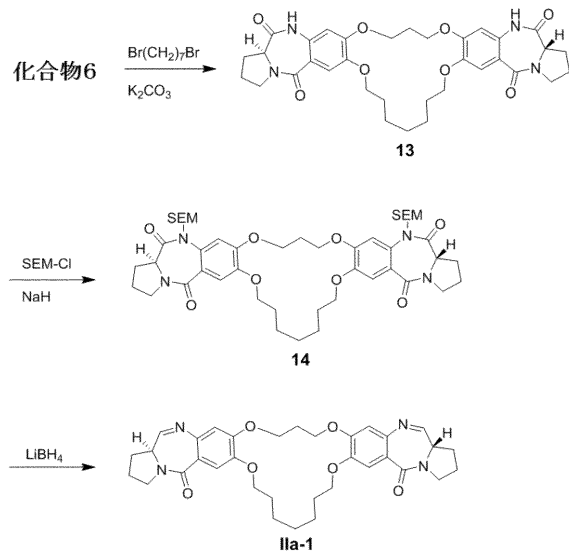
## 【図 2】

図2



## 【図 3】

図3



## 【図 4 A】

図4A

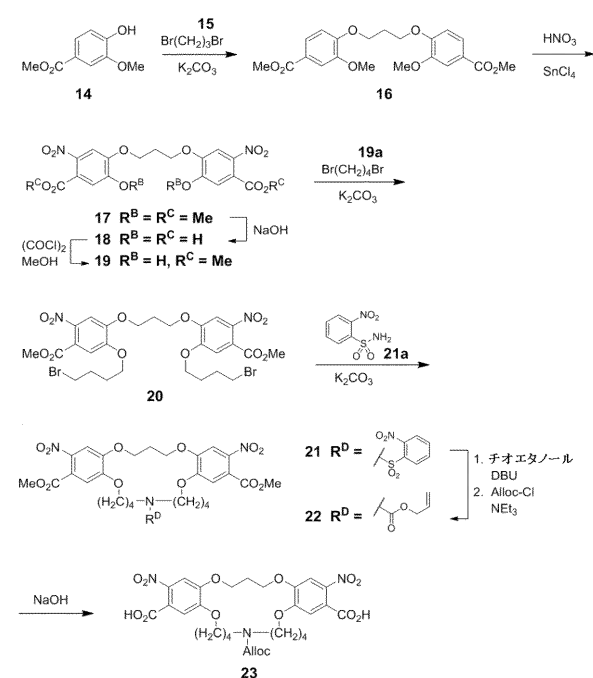
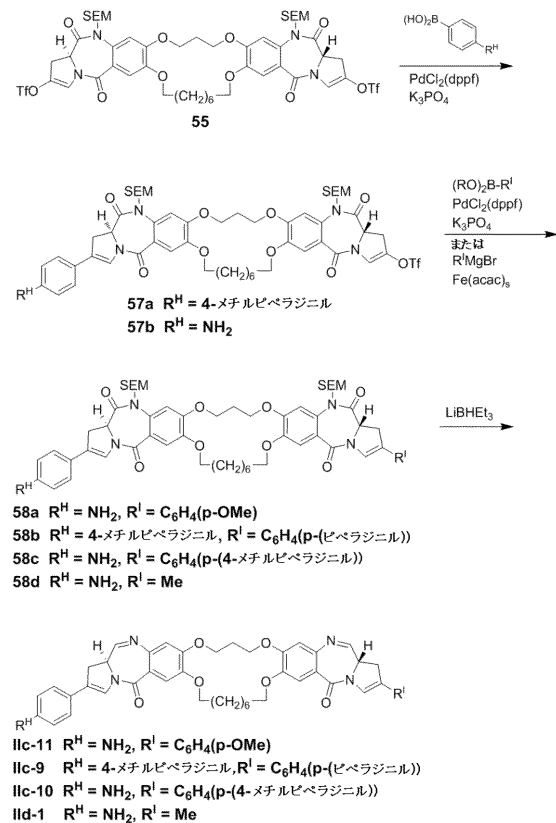


図4B

## 图5

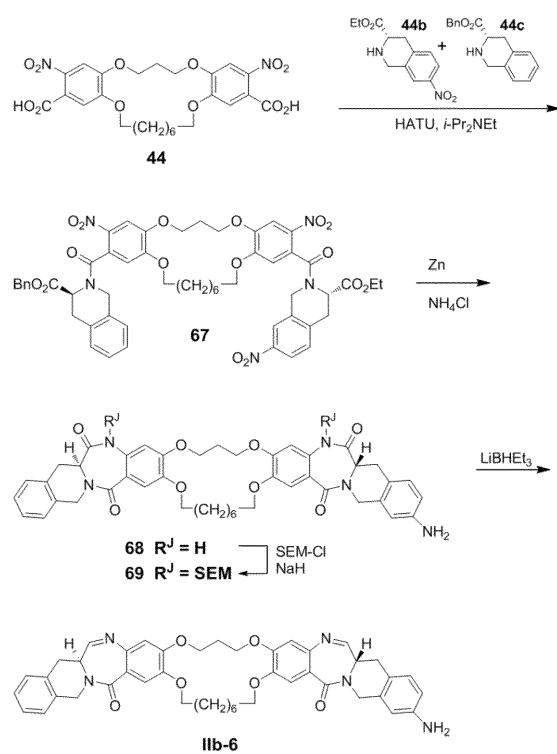
## 图6

図7



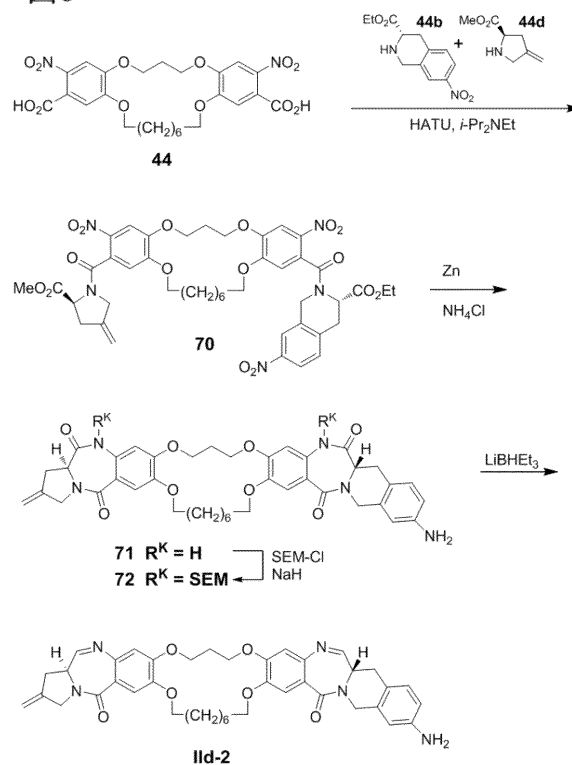
## 【 図 8 】

図8



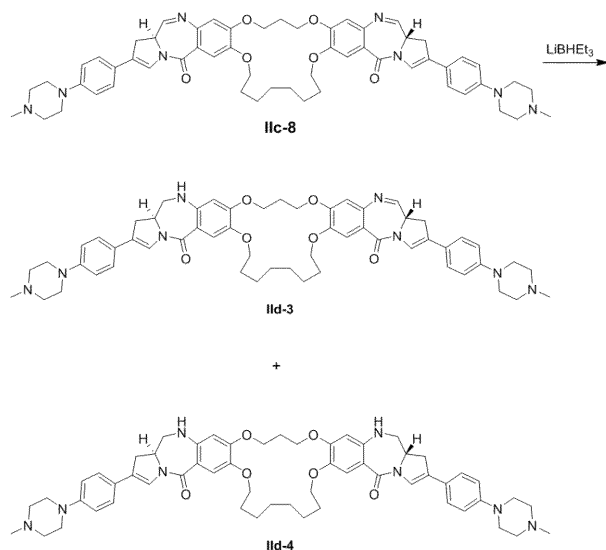
## 【 図 9 】

図9



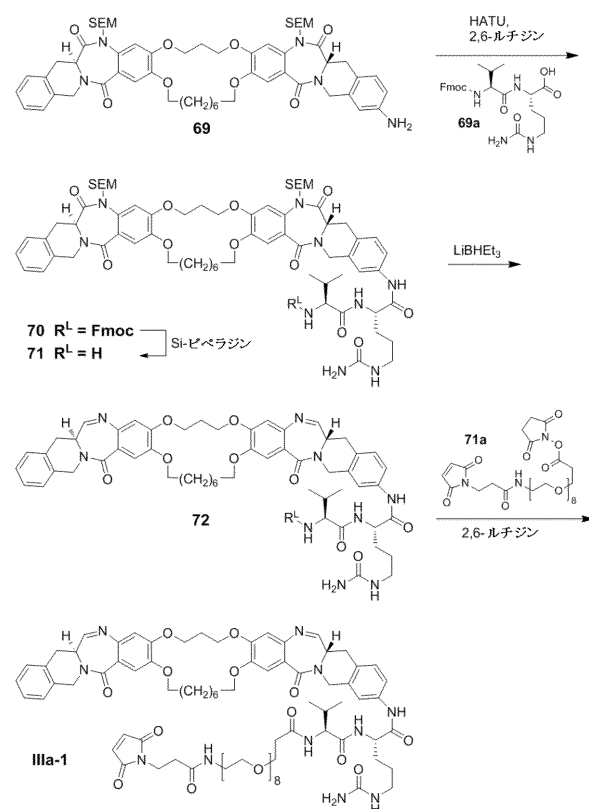
## 【 図 10 】

図10



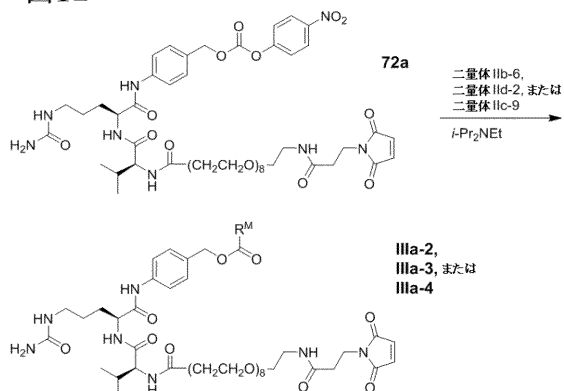
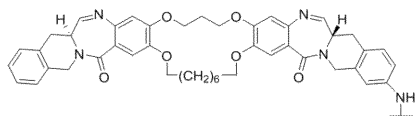
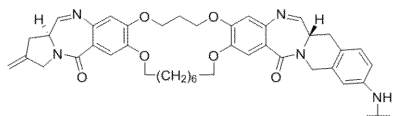
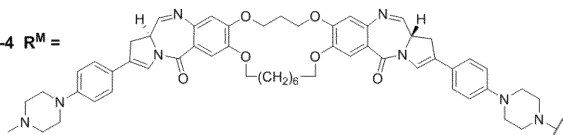
## 【 図 11 】

図11



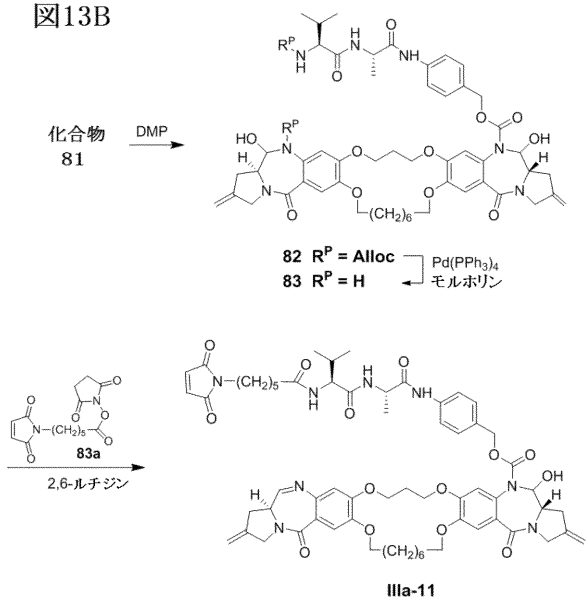
## 【 図 1 2 】

図12

IIIa-2  $R^M =$ IIIa-3  $R^M =$ IIIa-4  $R^M =$ 

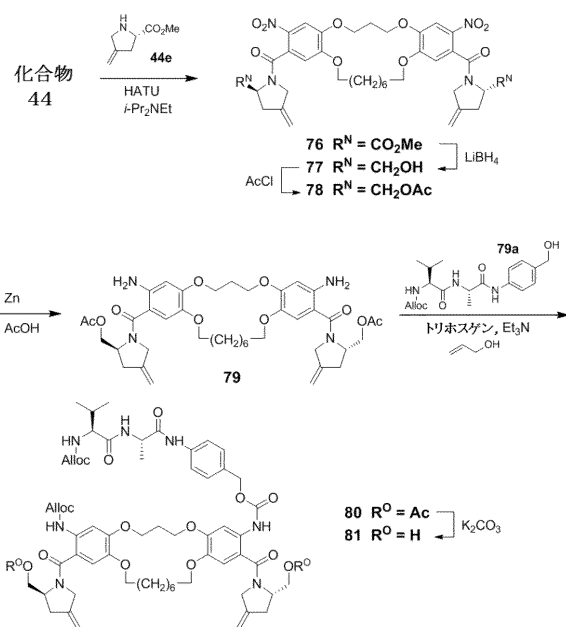
## 【 図 1 3 B 】

図13B



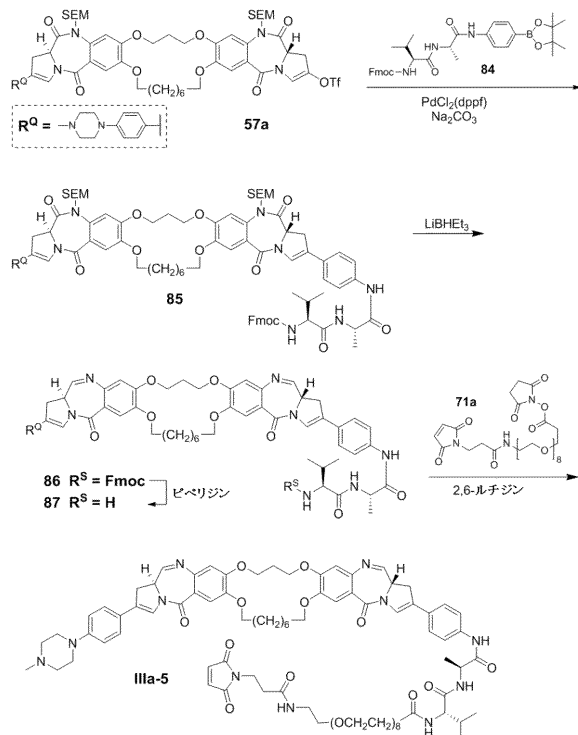
## 【 図 1 3 A 】

図13A



## 【 図 1 4 】

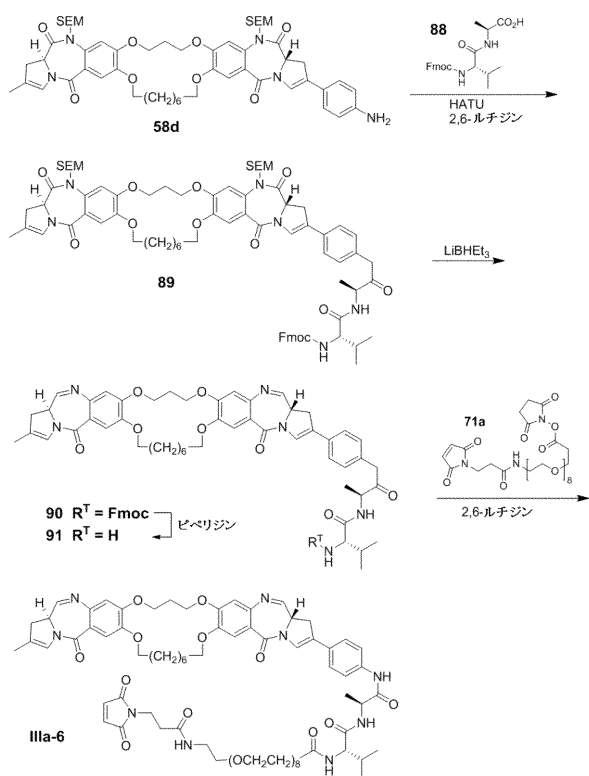
図14





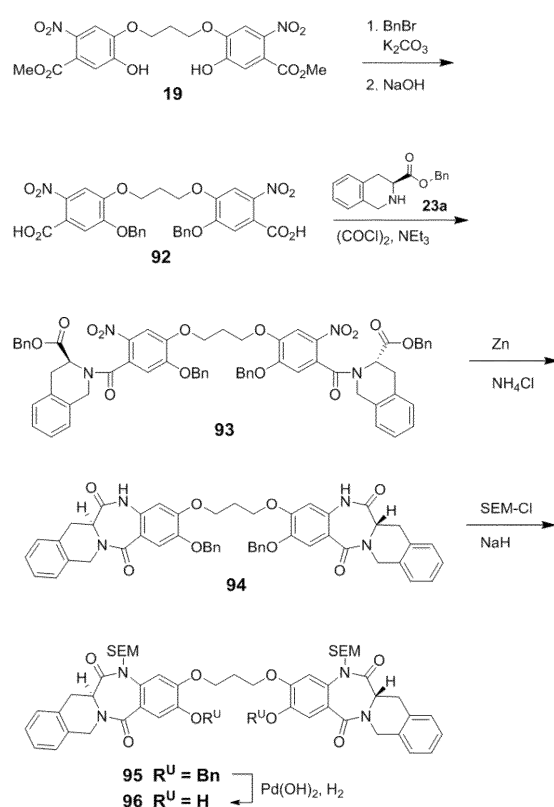
## 【図 15】

図15



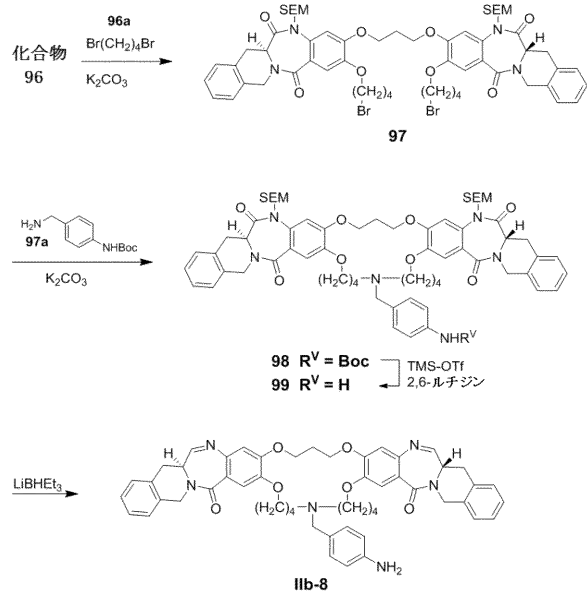
## 【図 16 A】

図16A



## 【図 16 B】

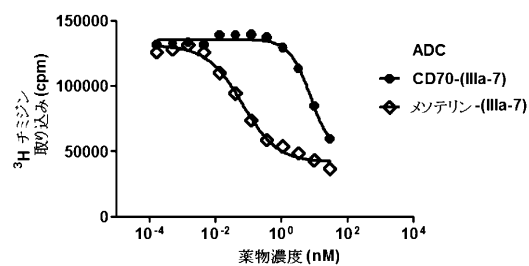
図16B



## 【図 17】

図17

N87胃癌細胞に対するADCの活性



ADC	CD70-(IIIa-7)	メソテリン-(IIIa-7)
EC <sub>50</sub> (nM)	7.6	0.066

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2016/038750

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D519/00 A61K31/5513 A61K31/5517 A61P35/00  
ADD.

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/140862 A2 (SPIROGEN SARL [CH]) 18 September 2014 (2014-09-18) claims; examples	1-19
A	----- WO 2011/130616 A1 (SPIROGEN LTD [GB]; SEATTLE GENETICS INC [US]; HOWARD PHILIP WILSON [GB] 20 October 2011 (2011-10-20) claims; examples	1-19
A	----- WO 2005/085259 A2 (SPIROGEN LTD [GB]; HOWARD PHILIP WILSON [GB]; KANG GYOUNG-DONG [GB]) 15 September 2005 (2005-09-15) claims; examples	1-19
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 August 2016

Date of mailing of the international search report

19/09/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fazzi, Raffaella

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2016/038750

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DYEISON ANTONOW ET AL: "Structure-Activity Relationships of Monomeric C2-Aryl Pyrrolo[2,1- c ][1,4]benzodiazepine (PBD) Antitumor Agents", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 53, no. 7, 8 April 2010 (2010-04-08), pages 2927-2941, XP055097547, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm901722v table 1</p> <p>-----</p>	1-19

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/038750

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014140862 A2	18-09-2014	AU 2014229529 A1 CA 2904044 A1 CN 105142674 A EP 2968594 A2 HK 1214140 A1 JP 2016510806 A KR 20150126686 A US 2016144052 A1 WO 2014140862 A2	08-10-2015 18-09-2014 09-12-2015 20-01-2016 22-07-2016 11-04-2016 12-11-2015 26-05-2016 18-09-2014
WO 2011130616 A1	20-10-2011	AU 2011239525 A1 CA 2795353 A1 CN 102971329 A EP 2558475 A1 EP 2789622 A1 HK 1202536 A1 JP 5875083 B2 JP 2013523897 A KR 20130040889 A NZ 602933 A US 2013059800 A1 US 2014066435 A1 WO 2011130616 A1 ZA 201207357 B	01-11-2012 20-10-2011 13-03-2013 20-02-2013 15-10-2014 02-10-2015 02-03-2016 17-06-2013 24-04-2013 26-09-2014 07-03-2013 06-03-2014 20-10-2011 29-07-2015
WO 2005085259 A2	15-09-2005	AT 498628 T EP 1723151 A2 US 2007191309 A1 WO 2005085259 A2	15-03-2011 22-11-2006 16-08-2007 15-09-2005

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 K 47/68</b>	<b>(2017.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/68</b>	
<b>A 6 1 P 35/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>35/00</b>	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ジャン・ヨン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ロバート・エム・ボルジレリ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 アンドリュー・ジェイ・テベン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 エリック・エム・スタング

アメリカ合衆国 2 2 0 6 6 バージニア州グレート・フォールズ、ヒドゥン・クリーク・ドライブ 9 2 2 2 番

(72)発明者 アンドリュー・エフ・ドネル

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 グレッチェン・エム・シュローダー

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ハイディ・エル・ペレス

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ドナ・ディ・ウェイ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA08 BB04 CC04 DD03 EE04 FF05 GG03 HH04

4C072 AA01 AA07 BB04 BB07 BB08 CC05 CC13 DD07 EE09 FF03

FF07 GG07 GG09 HH02 HH07 MM01 UU01

4C076 AA95 CC27 EE59

4C086 AA01 AA02 AA03 CB11 GA16 MA01 MA04 NA14 ZB26

## 【要約の続き】

抗体 - 薬物結合体 ( A D C ) における薬物成分として用いられる場合、抗癌剤として有用である。