

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7657153号
(P7657153)

(45)発行日 令和7年4月4日(2025.4.4)

(24)登録日 令和7年3月27日(2025.3.27)

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	
C 1 2 N 15/87 (2006.01)	C 1 2 N 15/87	Z Z N A
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02	
C 0 7 K 5/02 (2006.01)	C 0 7 K 5/02	
C 0 7 K 7/02 (2006.01)	C 0 7 K 7/02	
請求項の数 38 (全205頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2021-538388(P2021-538388)	(73)特許権者	520004797 イントゥーセル, インコーポレーティッド 大韓民国 3 4 3 2 4 テジョン, テドク - グ, シニルドン - ロ, 1 0 1
(86)(22)出願日	令和2年1月2日(2020.1.2)	(74)代理人	110002572 弁理士法人平木国際特許事務所
(65)公表番号	特表2022-515885(P2022-515885 A)	(72)発明者	パーク, デギョ 大韓民国 3 4 3 2 4 テジョン, テドク - グ, シニルドン - ロ, 1 0 1, イント ゥーセル, インコーポレーティッド
(43)公表日	令和4年2月22日(2022.2.22)	(72)発明者	ウ, スン, ホ 大韓民国 3 4 3 2 4 テジョン, テドク - グ, シニルドン - ロ, 1 0 1, イント ゥーセル, インコーポレーティッド 最終頁に続く
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/000019		
(87)国際公開番号	WO2020/141460		
(87)国際公開日	令和2年7月9日(2020.7.9)		
審査請求日	令和5年1月4日(2023.1.4)		
(31)優先権主張番号	62/788,039		
(32)優先日	平成31年1月3日(2019.1.3)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
前置審査			

(54)【発明の名称】 切断可能なリンカーを含む化合物及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I')のコンジュゲート、

(D-L)_n-(CB)_cb

(I')

またはその薬学的に許容される塩であって、

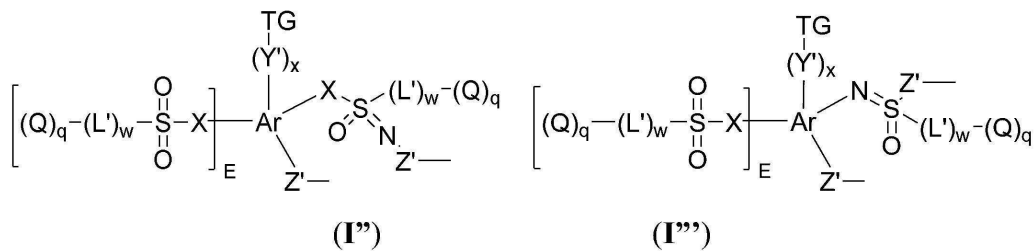
式中、

CBが標的化部分であり、

c b及びnが、各々独立して、1~約20の値を有する整数であり、

各D-Lが独立して、式(I'')または式(I''')の構造を有する基であり、

【化1】



各Qが独立して、ヘテロ原子によってL'またはS(O)₂に連結された活性剤であり、

Z' が、各出現において独立して、式 (I') または式 (I'') の構造を (CB) に接続する連結基、可溶化基、反応性基、固体表面、安定化基、キレート剤、バイオポリマー、活性剤、または検出可能部分であるが、但し、Z' の少なくとも1つの出現が式 (I') または式 (I'') の構造を (CB) に接続することを条件とし、

各 L' が独立して、O、S、及び N から選択されるヘテロ原子を介して -S(=O)(=N-) に結合したスペーサー部分であり、L' と -S(=O)(=N-) との間の結合の切断が L' と Q との間の結合の切断を促進して、前記活性剤を放出させるように選択され、

各 X が独立して、-O-、-C(R^b)₂-、または -N(R^c)- であり、

A r が、アリアルまたはヘテロアリアルを表し、

Y' が、-(CR^a)₂YN(R^a)-、-(CR^b)₂YO-、または -(CR^b)₂YS- であり、y が 1 である場合に前記 N、O、または S 原子が T G に結合するように位置付けられ、

T G が、活性化されると、前記 -S(=O)(=N-) と反応して (Q)_q-(L')_w を置き換えるとともに X-S(=O)(=N-) 及び A r の介在原子を含む 5 ~ 6 員環を形成することが可能な N、O、または S 原子を生成する、誘発基であり、

(Y')_x T G が、式 (I') において X に対してオルト位にあり、かつ式 (I'') において N(=S(=O)) に対してオルト位にあり、

q が、1 ~ 約 20 の値を有する整数であり、

w、x、及び y が、各々独立して、0 または 1 の値を有する整数であり、

E が、0、1、または 2 の値を有する整数であり、

各 R^a 及び R^c が独立して、水素または低級アルキルであり、

各 R^b が独立して、水素もしくは低級アルキルであるか、または

2 つの R^b が、それらが結合している原子と一緒に、3 ~ 5 員環を形成するが、

但し、w が 0 であるとき、q は 1 であることを条件とする、前記コンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

X が -O- である、請求項 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 3】

A r がフェニル、ピリジルまたはナフチルである、請求項 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4】

少なくとも 1 つの Z' が、以下：

(i) -NH-、-C(=O)-、-O-、-S-、及び -P- から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子、

(ii) 少なくとも 1 つのヘテロアリーレン、

(iii) 少なくとも 1 つのアミノ酸部分、糖結合、ペプチド結合、またはアミド結合、ならびに

(iv) C₁ ~ C₂₀ アルキル、C₆ ~ C₂₀ アリアル C₁ ~ C₈ アルキル、-(CH₂)_sCOOH、及び -(CH₂)_pNH₂ からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基 (s は、0 ~ 10 の値を有する整数であり、p は、1 ~ 約 10 の値を有する整数である)、のうちの少なくとも 2 つを含む、C₁₀ ~ C₁₀₀ 直鎖状または分岐状、飽和または不飽和アルキレン部分である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

【請求項 5】

少なくとも 1 つの Z' が、クリック化学反応を通して生産され得る官能基を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

【請求項 6】

少なくとも 1 つの Z' が下記を含み、

10

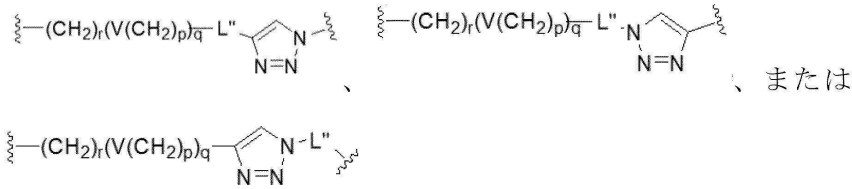
20

30

40

50

【化 2】



式中、

各 V が独立して、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{21}-$ 、 $-C(O)NR^{22}-$ 、 $-NR^{23}C(O)-$ 、 $-NR^{24}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{25}-$ 、 $-NR^{24}-S(=O)(=$ 10
 $N-)-$ 、または $-S(=O)(=N-)-NR^{25}-$ であり、

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、及び R^{25} が、各々独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、または $(C_1 \sim C_6)$ アルキル $(C_3 \sim C_{20})$ ヘテロアリールであり、

r が、1 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

p が、0 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

q が、1 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

L'' が単結合である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

【請求項 7】

CB 及び Ar を接続する前記 Z' が、共有結合によって直鎖で互いと接続された $(CH_2)_b$ 、 L^c 、 $(P^1)_a$ 、 W^{a1} 、 W^{a2} 、 W^{a3} 、 W^{b1} 、 Y^1 、及び Y^2 基を含む連結基 20
 であり、ここで、

W^{a1} 、 W^{a2} 、及び W^{a3} が、各々独立して、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-CH_2-$ であり、

W^{b1} が、アミド結合またはトリアゾリレンであり、

P^1 が、アミド結合、アミノ酸残基、またはペプチドであり、

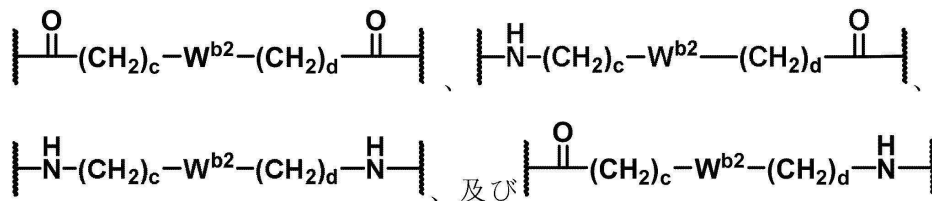
L^c がアルキレンであり、

Y^1 が、 $-(CH_2)_q-(CH_2CH_2X''_o)-$ または $-(CH_2)_q-(X''_2HC$ 30
 $H_2X''_o)-$ であり、

X'' が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、または $-CH-$ であり、

Y^2 が、単結合、または下記から選択される基であり、

【化 3】



W^{b2} が、アミド結合またはトリアゾリレンであり、 40

a が 0 ~ 10 であり、

b 、 c 、及び d が、各々独立して、1 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

o 及び q が、各々独立して、1 ~ 約 10 の値を有する整数である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

【請求項 8】

CB 及び Ar を接続する前記 Z' が、式 (A) の連結基であり、

** $-L^c-W^{b1}-(CH_2)_b-W^{a3}-(P^1)_a-Y^2-W^{a2}-Y^1-W^{a1}-*$ (A)

式中、

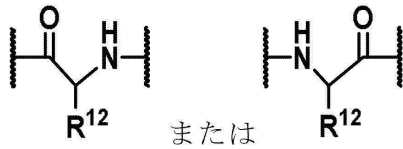
* が、CB への結合点であり、 50

* * が、A r への結合点である、請求項 7 に記載のコンジュゲート。

【請求項 9】

P¹ が、下記であり、

【化 4】



式中、

R¹² が、水素、アルキル、アミノ酸側鎖、-(CH₂)_sC(O)R¹³、または-(CH₂)_pNR¹⁴R¹⁵であり、

p が、1~約10の値を有する整数であり、

s が、0~約10の値を有する整数であり、

R¹³ が、OHまたは-NH(CH₂)_{s'}(X''')_{s'}(CH₂)_{s'}Z'''- (CB_m)であり、

R¹⁴ 及び R¹⁵ が、各々独立して、水素または-C(O)(CH₂)_{s'}(X''')_{s'}Z'''- (CB_m)であり、

s' が、0~約10の値を有する整数であり、

s' が、1~約10の値を有する整数であり、

m が、0または1の値を有する整数であり、

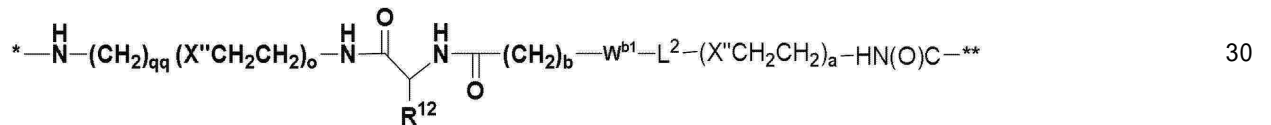
X''' が、-O-、-S-、-NH-、または-CHであり、

Z'' が、CBをR¹⁴もしくはR¹⁵の残部に接続する連結基であるか、またはZ'' が、反応性基を含む連結基である、請求項 7 または 8 に記載のコンジュゲート。

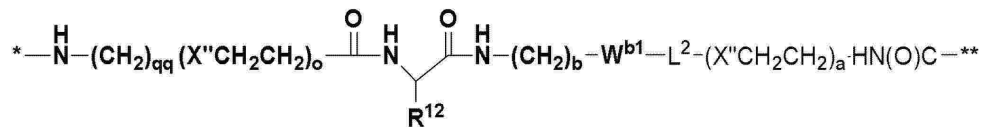
【請求項 10】

少なくとも1つのZ' が、式(F')、(G')、(H')、(J')、(K')、(L')、(M')、または(N')の連結基であり、

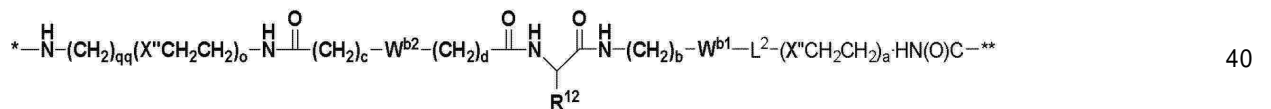
【化 5】



(F')



(G')



(H')

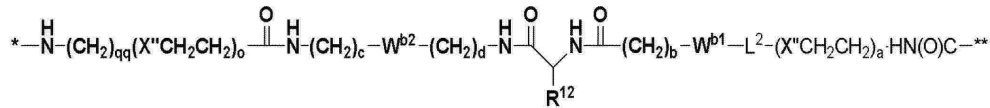
10

20

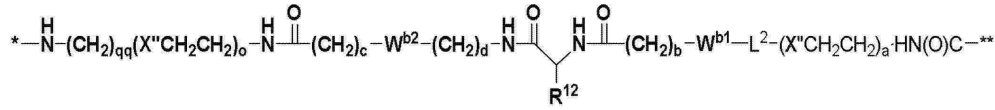
30

40

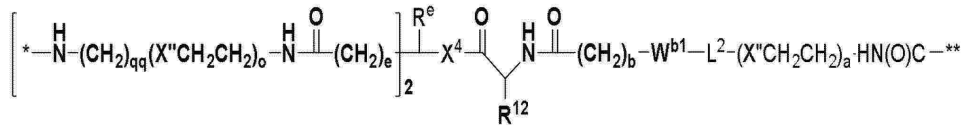
50



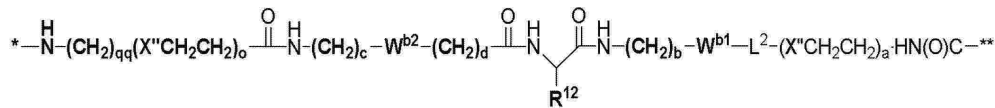
(J')



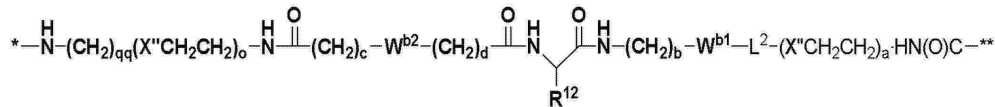
(K')



(L')



(M')



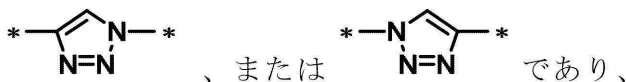
(N')

式中、

L²が、置換されていないまたは1つもしくは複数のC₁~C₆アルキル、C₅~C₁₄アリール、及びC₃~C₈ヘテロアリールで置換されたスペーサー部分であり、ここで、アルキル、アリール、及びヘテロアリールは、置換されていないか、またはC₁~C₁₀アルキル、-(CH₂)_uNH₂、-(CH₂)_uNR^{u1}R^{u2}、-(CH₂)_uCO₂H、-(CH₂)_uCO₂R^{u1}、及び-(CH₂)_uSO₂R^{u3}からなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されており、ここで、R^{u1}、R^{u2}、及びR^{u3}は、各々独立して、水素、C₁~C₁₅アルキル、C₆~C₂₀アリール、またはC₃~C₁₀ヘテロアリールであり、uは、1~約10の値を有する整数であり、

R^eがアルキルであり、X[']が、-O-、-S-、-NH-、または-C₂H-であり、X⁴が、-NHC(O)-(CH₂)_g-NH-または-C(O)NH-(CH₂)_h-NH-であり、W^{b1}及びW^{b2}が、各々独立して、-C(O)NH-、-NHC(O)-、

【化6】



であり、

R¹²が、水素、アルキル、アミノ酸側鎖、-(CH₂)_sC(O)R¹³または-(CH₂)_pNR¹⁴R¹⁵であり、R¹³が、OHまたは-NH(CH₂)_{s'}(X''')_{s'}(CH₂)_{s'}Z'''- (CB_m)であり、

、

R¹⁴及びR¹⁵が、各々独立して、水素または-C(O)(CH₂)_{s'}(X''')_{s'}Z'''- (CB_m)であり、

s及びs'が、各々独立して、0~約10の値を有する整数であり、

10

20

30

40

50

mが、0または1の値を有する整数であり、

X' ' 'が、-O-、-S-、-NH-、または-C≡Hであり、

Z' ' 'が、CBを¹R⁴もしくはR¹⁵の残部に接続する連結基であるか、またはZ' ' 'が、反応性基を含む連結基であり、

a、b、c、d、e、g、h、o、p、及びq qが、各々独立して、1~約10の値を有する整数であり、

s' ' 'が、1~約10の値を有する整数である、請求項7~9のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項11】

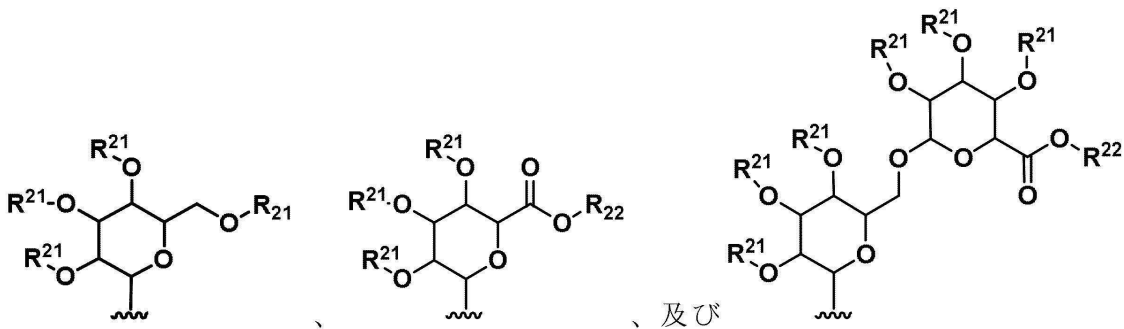
T Gが、求核試薬条件、塩基性試薬条件、光照射、還元剤条件、酸性条件、酵素条件、または酸化条件によって切断され得る反応性化学部分または官能基である、請求項1~10のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

10

【請求項12】

T Gが、下記から選択され、

【化7】



20

式中、

各R²¹が独立して、水素またはアセチルであり、

R²²が水素または低級アルキルである、請求項1~11のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項13】

Qが、化学的因子、生物学的因子、ホルモン、オリゴヌクレオチド、薬物、毒素、親和性リガンド、検出用プローブ、またはそれらの組み合わせである、請求項1~12のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

30

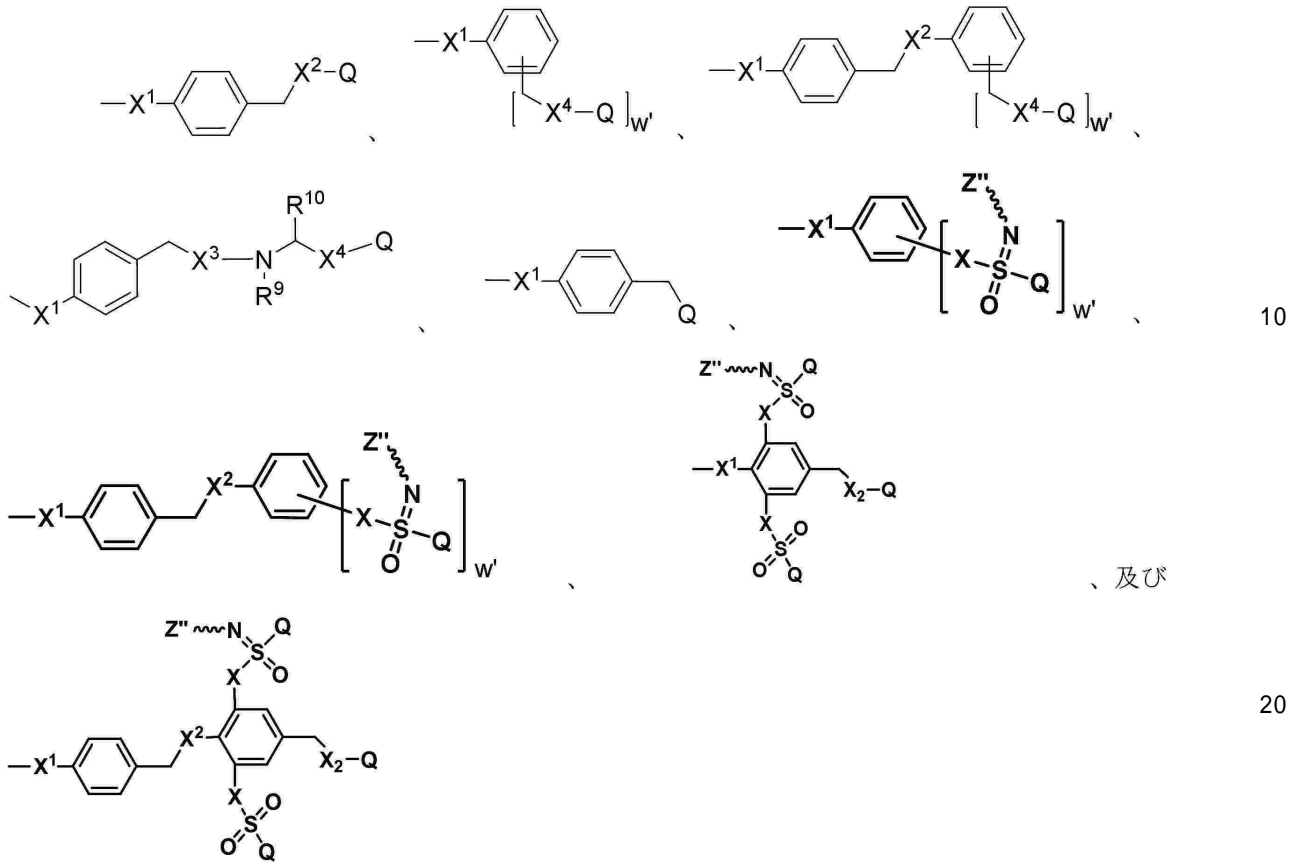
【請求項14】

(Q)_q - (L')_w - が、下記から選択され、

40

50

【化 8】



式中、

X^1 が、 $-O-$ または $-NR^a-$ であり、

X^2 が、 $-O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、または $-OC(O)NH-$ であり、

X^4 が、不在であるか、または $-O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、及び $-OC(O)NH-$ から選択され、

X^3 が、 $-OC(=O)-$ であり、

Z'' は、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アリール、及びヘテロアリールは、置換されていないか、または1つもしくは複数の置換基で置換されており、

w' が、1、2、3、4、または5の値を有する整数であり、

R^9 及び R^{10} が、各々独立して、水素、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アリール、及びヘテロアリールが、置換されていないか、または1つもしくは複数の置換基で置換されている、請求項1～11のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項15】

$(Q)_q - (L')_w -$ が、下記から選択され、

10

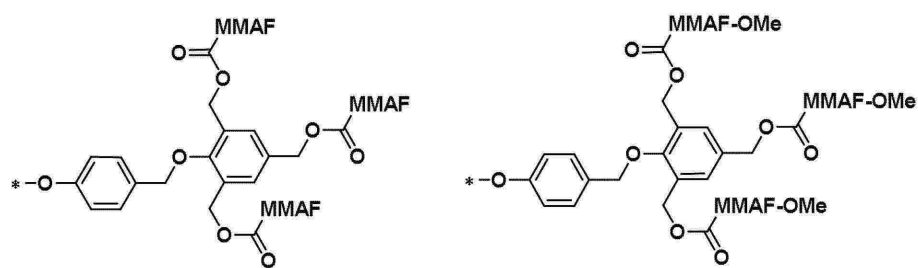
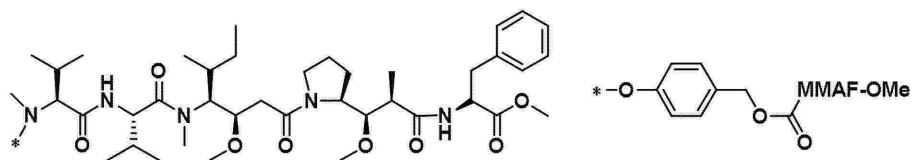
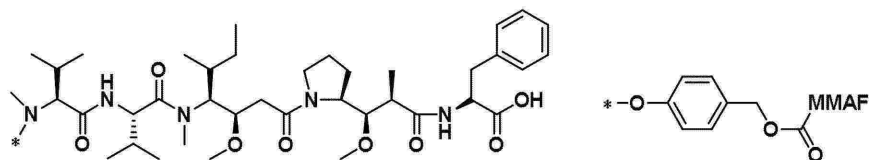
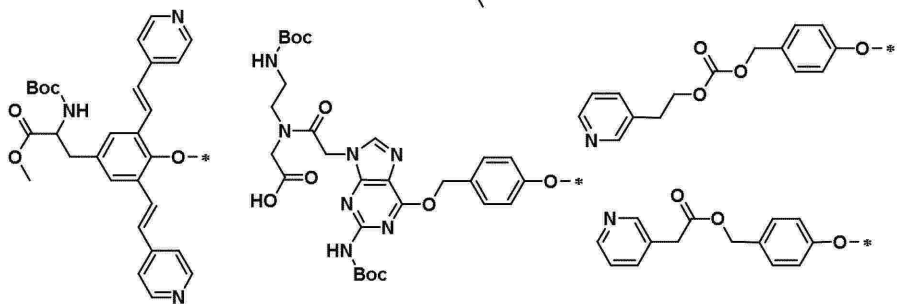
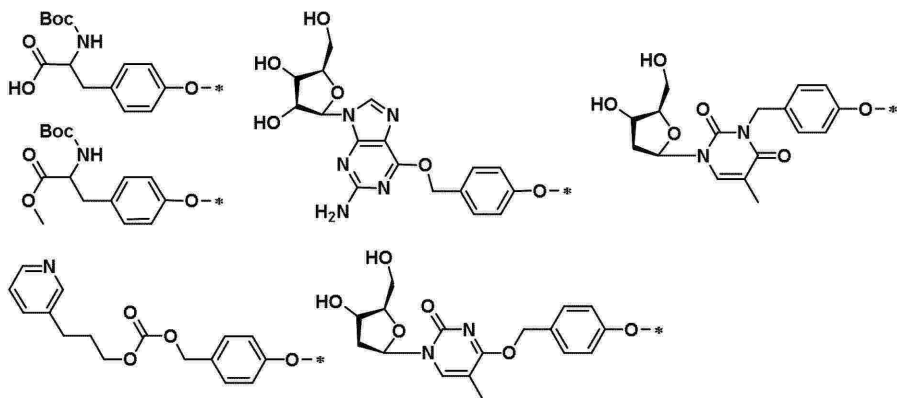
20

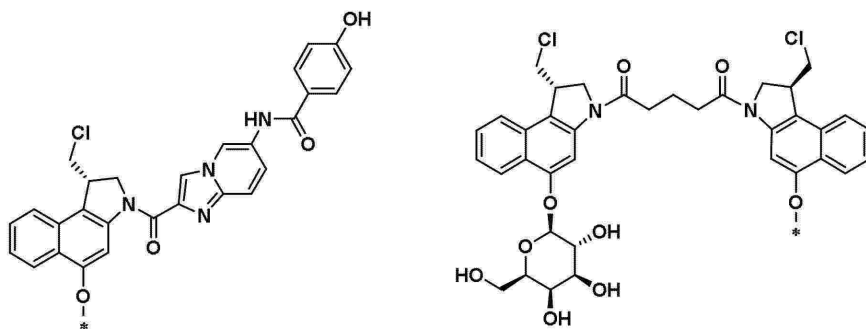
30

40

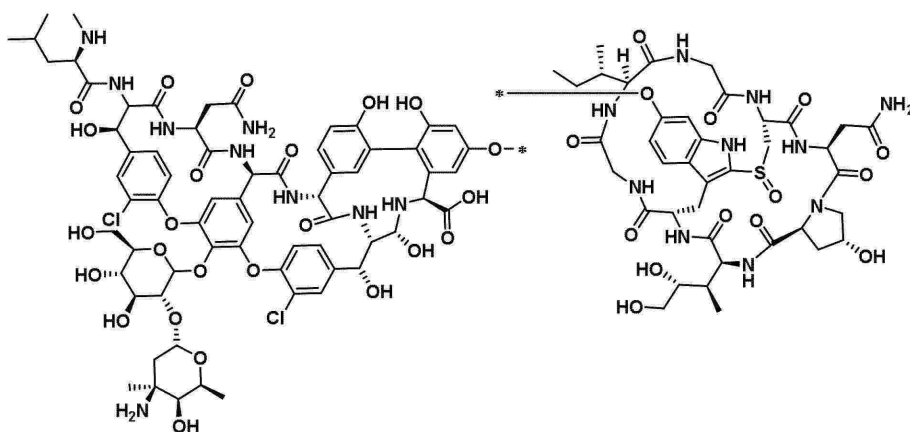
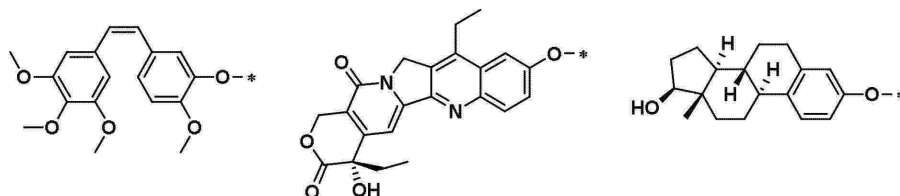
50

【化9】

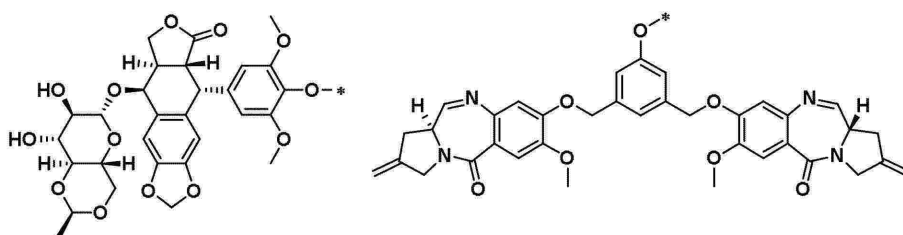




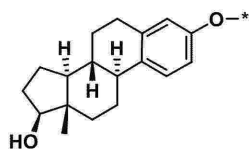
10



20

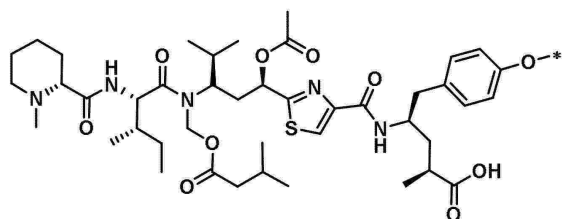
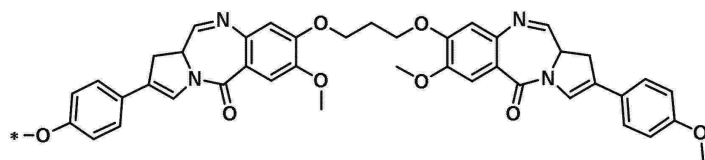


30

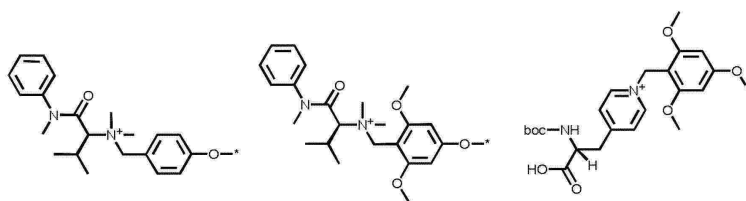
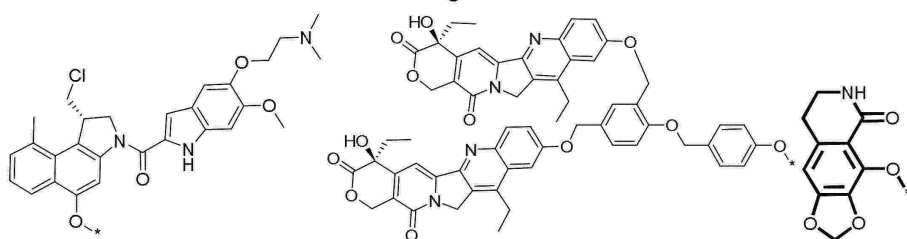


40

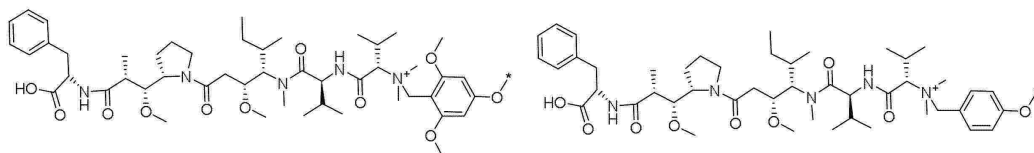
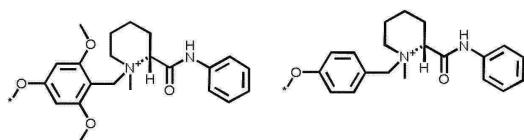
50



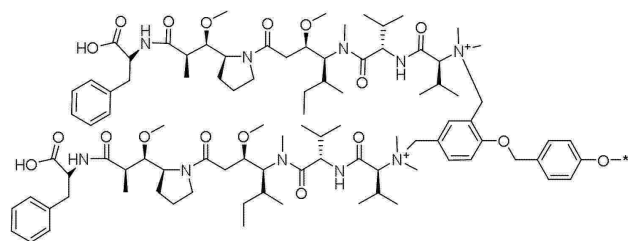
10



20

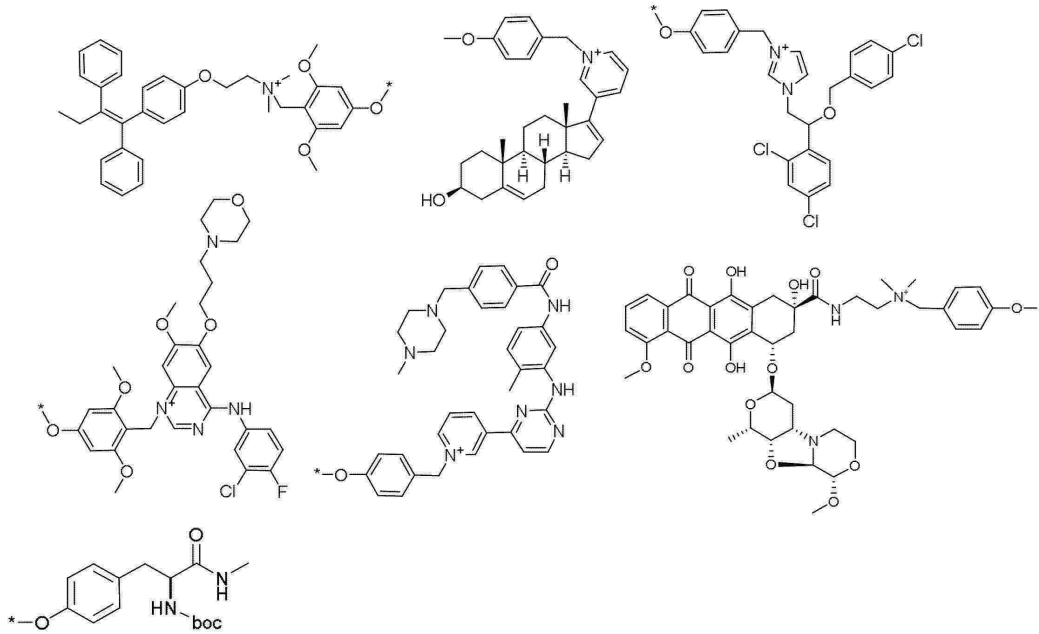


30



40

50



10

式中、*が、 $(Q)_q - (L')_w$ の、 $-S(=O)(=N-)-$ への結合点を表す、請求項14に記載のコンジュゲート。

20

【請求項16】

前記標的化部分が、ナノ粒子、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポソームである、請求項1~15のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項17】

前記標的化部分が、無傷のポリクローナル抗体、無傷のモノクローナル抗体、抗体断片、1本鎖Fv(scFv)変異体、多重特異性抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原決定部分を含む融合タンパク質、及び抗原認識部位を含む他の修飾された免疫グロブリン分子から選択される抗体である、請求項16に記載のコンジュゲート。

30

【請求項18】

前記抗体が、ムロモナブ-CD3、アブシキシマブ、リツキシマブ、ダクリズマブ、パリビズマブ、インフリキシマブ、トラスツズマブ、エタネルセプト、バシリキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、アレムツズマブ、イブリットモマブチウキセタン、アダリムマブ、アレファセプト、オマリズマブ、エファリズマブ、トシツモマブ-I¹³¹、セツキシマブ、ベバシズマブ、ナタリズマブ、ラニビズマブ、パニツムマブ、エクリズマブ、リロナセプト、セトリズマブベゴル、ロミプロスチム、AMG-531、CNTO-148、CNTO-1275、ABT-874、LEA-29Y、ベリムマブ、TACI-Ig、第2世代抗CD20、ACZ-885、トシリズマブ、アトリズマブ、メポリズマブ、ペルツズマブ、HuMax CD20、トレメリムマブ(CP-675206)、チシリムマブ、MDX-010、IDEC-114、イノツズマブオゾガマイシン、HuMax EGFR、アフリベルセプト、HuMax-CD4、Ala-Ala、ChAglyCD3、カツマキソマブ、IGN101、MT-201、プレゴボマブ(Pregovomab)、CH-14.18、WX-G250、AMG-162、AAB-001、モタビズマブ、エファングマブ、アウログラブ、ラキシバクマブ、第3世代抗CD20、LY2469298、及びベルツズマブから選択される、請求項16に記載のコンジュゲート。

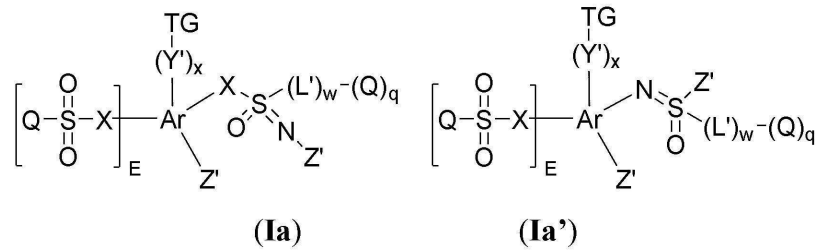
40

【請求項19】

式(Ia)または式(Ia')の化合物、

50

【化 1 0】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

各 Q が独立して、ヘテロ原子によって L' または S (O)₂ に連結された活性剤であり、Z' が、各出現において独立して、不在、式 (I a) または式 (I a ') の構造を (C B)_c に接続する連結基、可溶化基、反応性基、固体表面、安定化基、キレート剤、バイオポリマー、活性剤、または検出可能部分であるが、但し、Z' の少なくとも 1 つの出現が式 (I a) または式 (I a ') の構造を (C B)_c に接続することを条件とし、

各 L' が、O、S、及び N から選択されるヘテロ原子を介して - S (= O) (= N -) - に結合した連結基であり、L' と - S (= O) (= N -) - との間の結合の切断が L' 及び Q との間の結合の切断を促進して、前記活性剤を放出させるように選択され、

各 X が独立して、- O -、- C R^a₂ -、または - N R^c - であり、

A r が、アリールまたはヘテロアリールを表し、

Y' が、- (C R^b₂)_y N (R^a) -、- (C R^b₂)_y O -、または - (C R^b₂)_y S - であり、y が 1 である場合に前記 N、O、または S 原子が T G に結合するように位置付けられ、

T G が、活性化されると、前記 - S (= O) (= N -) - と反応して (Q)_q - (L')_w を置き換えるとともに X - S (= O) (= N -) - 及び A r の介在原子を含む 5 ~ 6 員環を形成することが可能な N、O、または S 原子を生成する、誘発基であり、

(Y')_x T G が、式 (I a) において X に対してオルト位にあり、かつ式 (I a ') において N (= S (= O)) に対してオルト位にあり、

q が、1 ~ 約 2 0 の値を有する整数であり、

w、x、及び y が、各々独立して、0 または 1 の値を有する整数であり、

E が、0、1、または 2 の値を有する整数であり、

各 R^a 及び R^c が独立して、水素または低級アルキルであり、

各 R^b が独立して、水素もしくは低級アルキルであるか、または 2 つの R^b が、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 5 員環を形成するが、但し、w が 0 であるとき、q は 1 であることを条件とする、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

請求項 1 9 に記載の化合物を標的化部分と反応させることを含む、コンジュゲートの調製方法。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートと、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 2 2】

画像化のための、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含む組成物。

【請求項 2 3】

検出のための、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含む組成物。

【請求項 2 4】

検出における使用のための請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含む組成物であって、前記使用が、材料を組成物と接触させることを含む、前記組成物。

【請求項 2 5】

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含む分子スイッチ、分子マシン、またはナノマシン。

【請求項 26】

分子デバイスの部分の移動方法であって、溶液中で、

(1) 請求項 25 に記載の分子スイッチ、分子マシン、またはナノマシンと、

(2) 前記誘発基を活性化する活性化剤と、を混合することを含む、前記方法。

【請求項 27】

標的細胞に関連する疾患または病態であって、標的化部分が、標的細胞に関連する分子に結合するように選択される前記疾患または病態を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含む薬学的組成物の使用。

10

【請求項 28】

前記標的細胞ががん細胞であり、前記標的化部分が、前記がん細胞に関連する（かつ健常細胞には関連しないか、または少なくとも健常細胞よりも腫瘍細胞に優先的に関連する）分子に結合するように選択される、請求項 27 に記載の使用。

【請求項 29】

前記疾患または病態が、自己免疫疾患、感染性疾患、または腫瘍である、請求項 27 または 28 に記載の使用。

【請求項 30】

増殖性疾患を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含む薬学的組成物の使用。

20

【請求項 31】

前記増殖性疾患が、自己免疫障害、慢性炎症性病態、過剰増殖性障害、ウイルス感染症、骨関節炎、アテローム性動脈硬化症、及び癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、白血病、またはリンパ系悪性腫瘍から選択されるがんから選択される、請求項 30 に記載の使用。

【請求項 32】

前記増殖性疾患が、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、白血病、またはリンパ系悪性腫瘍から選択されるがんである、請求項 31 に記載の使用。

【請求項 33】

標的細胞に関連する疾患または病態であって、標的化部分が、標的細胞に関連する分子に結合するように選択される前記疾患または病態を治療するための、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含む薬学的組成物。

30

【請求項 34】

前記標的細胞ががん細胞であり、前記標的化部分が、前記がん細胞に関連する（かつ健常細胞には関連しないか、または少なくとも健常細胞よりも腫瘍細胞に優先的に関連する）分子に結合するように選択される、請求項 33 に記載の薬学的組成物。

【請求項 35】

前記疾患または病態が、自己免疫疾患、感染性疾患、または腫瘍である、請求項 33 または 34 に記載の薬学的組成物。

【請求項 36】

増殖性疾患を治療するための、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含む薬学的組成物。

40

【請求項 37】

前記増殖性疾患が、自己免疫障害、慢性炎症性病態、過剰増殖性障害、ウイルス感染症、骨関節炎、アテローム性動脈硬化症、及び癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、白血病、またはリンパ系悪性腫瘍から選択されるがんから選択される、請求項 36 に記載の薬学的組成物。

【請求項 38】

前記増殖性疾患が、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、白血病、またはリンパ系悪性腫瘍から選択されるがんである、請求項 37 に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2019年1月3日に出願された米国仮特許出願第62/788,039号の利益を主張する。当該出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

抗体-薬物コンジュゲート(ADC)は、様々ながんにわたって有効性を有する、抗腫瘍剤の強力なクラスとして台頭している。ADCは共通して、細胞結合剤または標的化部分、リンカー、及び細胞傷害性薬剤の3つの明確に異なる特徴部から構成される。ADCのリンカー構成成分は、望ましい標的特異性、すなわち腫瘍細胞において高い活性を有するが、健常細胞においては活性が低い標的型の抗がん剤の開発において重要な特徴部である。

10

【0003】

したがって、ADCの調製に有用な改善されたリンカーが必要とされている。

【発明の概要】

【0004】

式(I')のコンジュゲート、

$$(D-L)_n - (CB)_c b$$

(I')

20

またはその薬学的に許容される塩が本明細書に提供され、

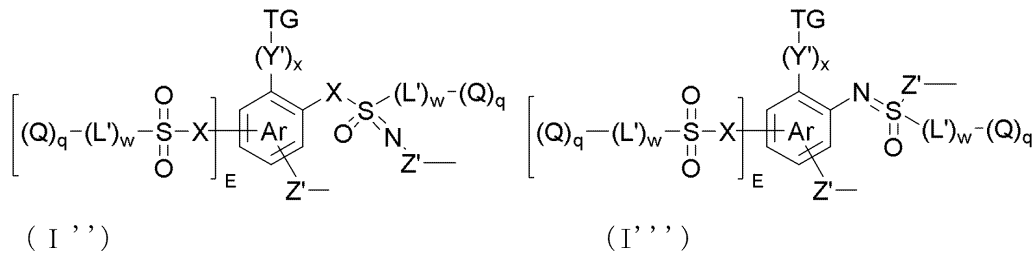
式中、

CBは標的化部分であり、

c b及びnは、各々独立して、1~約20、好ましくは1~約10の値を有する整数であり、

各D-Lは独立して、式(I'')または式(I''')の構造を有する基であり、

【化1】



30

各Qは独立して、ヘテロ原子、好ましくはOまたはNによりL'に連結された活性剤であり、

Z'は、各出現において独立して、式(I'')または式(I''')の構造を(L')に接

続する連結基、可溶化基、反応性基(例えば、前駆体基)、固体表面(例えば、粒子)、

安定化基、キレート剤、バイオポリマー(例えば、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、

オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポボディ)、

活性剤、または検出可能部分であるが、但し、Z'の少なくとも1つの出現が式(I'')または式(I''')の構造を(CB)に接続することを条件とし、

40

各L'は独立して、O、S、及びNから選択されるヘテロ原子、好ましくはOまたはNを介して

-S(=O)(=N-)-に結合したスペーサー部分であり、L'と-S(=O)(=N-)-との間の結合の切断がL'とQとの間の結合の切断を促進して、活性剤を放出させる

ように選択され、

各Xは独立して、-O-、-C(R^b)₂-、または-N(R^c)-、好ましくは-O-であり、

Arは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル、好

50

ましくはアリールまたはヘテロアリール等の環を表し、

Y' は、 $-(CR^c)_yN(R^a)-$ 、 $-(CR^b)_yO-$ 、または $-(CR^b)_yS-$ であり、 y が 1 である場合に N 、 O 、または S 原子が TG に結合するように位置付けられ、

TG は、活性化されると、 $-S(=O)(=N)-$ と反応して $(Q)_q-(L')_w$ を置き換えるとともに $X-S(=O)(=N)-$ 及び Ar の介在原子を含む 5 ~ 6 員環を形成することが可能な N 、 O 、または S 原子を生成する、誘発基であり、

q は、1 ~ 約 20、好ましくは 1 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

w 、 x 、及び y は、各々独立して、0 または 1 の値を有する整数であり、

E は、0、1、または 2 の値を有する整数であり、

各 R^a 及び R^c は独立して、水素または低級アルキルであり、

各 R^b は独立して、水素もしくは低級アルキルであるか、または

2 つの R^b は、それらが結合している原子と一緒に、3 ~ 5 員環、好ましくは 3 ~ 4 員環を形成するが、

但し、 w が 0 であるとき、 q は 1 であることを条件とする。

【0005】

ある特定の好ましい実施形態では、 E は 0 である。

【0006】

一部の実施形態では、本発明は、式 (I') の化合物と、担体 (例、薬学的に許容される担体) とを含む、組成物 (例、薬学的組成物) に関する。

【0007】

ある特定の実施形態では、本発明は、例えば、療法、画像化において、センサとして、分子スイッチとして、分子マシンとして、及び/またはナノマシンとして使用するための、式 (I') のコンジュゲート、及びかかるコンジュゲートを含む組成物を提供する。

【0008】

一部の実施形態では、本発明は、活性剤の細胞への送達方法において使用するための、式 (I') のコンジュゲート及びその薬学的組成物を提供し、ここで、標的化部分は、標的細胞に関連する分子に結合するように選択される。特に、本発明の化合物、コンジュゲート、及び組成物は、標的細胞ががん細胞であり、標的化部分が、がん細胞に関連する (かつ健全細胞には関連しないか、または少なくとも健全細胞よりも腫瘍細胞に優先的に関連する) 分子に結合するように選択される場合等に、哺乳動物 (例、ヒト) において異常な細胞成長を阻害するかまたは増殖性障害を治療するのに有用であり得る。

【0009】

本発明の式 (I') のコンジュゲート及びその薬学的組成物は、哺乳動物 (例、ヒト) においてがん、関節リウマチ、多発性硬化症、移植片対宿主病 (GVHD)、移植片拒絶、ループス、筋炎、感染症、AIDS 等の免疫不全症、及び炎症性疾患等の病態を治療するのに有用であり得る。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図 1】化合物 A - 1 の酵素的切断アッセイの結果を示す。

【図 2】化合物 A - 2 の酵素的切断アッセイの結果を示す。

【図 3】化合物 A - 3 の酵素的切断アッセイの結果を示す。

【図 4】化合物 A - 4 の酵素的切断アッセイの結果を示す。

【図 5】化合物 B - 1 の酵素的切断アッセイの結果を示す。

【図 6】様々な血漿における化合物 A - 2 の安定性試験の結果を示す。

【図 7】様々な血漿における化合物 A - 2 の安定性試験の結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0011】

一部の実施形態では、本発明は、切断可能なリンカーを含む化合物及びコンジュゲートならびにそれらの使用に関する。本明細書に開示される代表的な化合物及びコンジュゲ

10

20

30

40

50

トは、所望の機能または活性を有する活性剤（例、化学的因子、生物学的因子、ホルモン、オリゴヌクレオチド、薬物、毒素、リガンド、検出用プローブ等）と、既定の条件下で化学反応（例、物理化学反応及び/または生物学的反応）を経て、求核性ヘテロ原子を放出させる官能基と、求核性ヘテロ原子の近位に位置付けられ、それにより分子内環化反応において求核性ヘテロ原子と反応して活性剤を放出させ得る $-S(=O)(=N-)$ -官能基とを含む。一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、所望の標的受容体、または標的細胞に関連する他の分子に対して結合特異性を有する、標的化部分（例、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体等）をさらに含む。

【0012】

定義

「アルキル」という用語の意味は、当該技術分野で理解されている。例えば、単独または「アルコキシ」、「ハロアルキル」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」等といったより大きい部分の一部として使用される「アルキル」は、完全に飽和である直鎖または分岐炭化水素を指してもよい。典型的には、直鎖または分岐アルキル基は、別途規定されない限り、1～約20個の炭素原子、好ましくは1～約10個の炭素原子を有する非環式基である。直鎖及び分岐アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、及び*n*-オクチルが挙げられるが、これらに限定されない。 C_1 ～ C_6 直鎖または分岐アルキル基はまた、「低級アルキル」基とも称される。2つの可能な原子価を有するアルキル基は、アルキレンにあるように、接尾辞「エン」を付けて言及されることがある。例示的なアルキレン基には、メチレン、エチレン、プロピレン等が含まれる。

【0013】

その上、「アルキル」（または「低級アルキル」という用語は、「非置換アルキル」及び「置換アルキル」の両方を含んでもよく、このうち後者は、置換基が炭化水素骨格の1個または複数の炭素上の水素を置き換えているアルキル部分を指す。かかる置換基には、別途明記されない場合、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシル等）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメート等）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、サルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくは複素芳香族部分が含まれ得る。当業者であれば、適切な場合、炭化水素鎖上で置換された部分自体が置換され得ることを理解しよう。例えば、置換アルキルの置換基には、アルキル基、アミノ基、アジド基、イミノ基、アミド基、ホスホリル基（ホスホネート及びホスフィネートを含む）、スルホニル基（サルフェート、スルホンアミド、スルファモイル、及びスルホネートを含む）、及びシリル基、ならびにエーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシレート、及びエステルを含む）、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等の置換及び非置換形態が含まれてもよい。例示的な置換アルキルは下記に記載される。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等でさらに置換され得る。

【0014】

例えば、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシ等といった化学部分と併せて使用されるとき「 $C_x \sim C_y$ 」という用語は、鎖内に $x \sim y$ 個の炭素を含有する基を含んでもよく、ここで、「 x 」及び「 y 」は、1～約20から選択される整数であり、かつ x は、 y よりも少ない値の整数であり、 x 及び y は同じ値ではない。例えば、「 $C_x \sim C_y$ - アルキル」という用語は、トリフルオロメチル及び2, 2, 2-トリフルオロエチル等といったハロアルキル基を含む、鎖内に $x \sim y$ の数の炭素を含有する直鎖アルキル及び分岐鎖アルキル基を含む、置換または非置換の飽和炭化水素基を指す。「 $C_2 \sim C_y$ - アルケニル」及び「 $C_2 \sim C_y$ - アルキニル」という用語は、

10

20

30

40

50

長さ及び可能な置換の点で上述のアルキルに類似しているが、それぞれ少なくとも1つの二重または三重結合を含有する、置換または非置換の不飽和脂肪族基を指す。ヘテロアルキルに適用されるとき、「 $C_x \sim C_y$ 」は、その基が鎖内に $x \sim y$ の数の炭素及びヘテロ原子を含有することを示す。アリール基及びシクロアルキル基等の炭素環式構造に適用されるとき、「 $C_x \sim C_y$ 」は、その環が環内に $x \sim y$ の数の炭素原子を含むことを示す。

【0015】

「アルコキシ」という用語の意味は当該技術分野で理解されており、酸素が結合した、例えば、アルキル基、好ましくは低級アルキル基を指してもよい。代表的なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシ等が含まれる。

【0016】

「ハル」、「ハロ」、「及び「ハロゲン」という用語は、全体を通して互換的に使用され、フッ素すなわちフルオロ(F)、塩素すなわちクロロ(Cl)、臭素すなわちブロモ(Br)、またはヨウ素すなわちヨード(I)を指す。

【0017】

「シクロアルキル」という用語の意味は当該技術分野で理解されており、例えば、完全に飽和である置換または非置換の環式炭化水素を指してもよい。シクロアルキルには、単環式環及び二環式環が含まれる。典型的には、単環式シクロアルキル基は、別途規定されない限り、3～約10個の炭素原子、より典型的には3～8個の炭素原子を有する。二環式シクロアルキルの第2の環は、飽和環、不飽和環、及び芳香環から選択されてもよい。シクロアルキルには、2つの環の間で1個、2個、もしくは3個、またはそれよりも多くの原子が共有される二環式分子が含まれる。「縮合シクロアルキル」という用語は、環の各々が他方の環と2個の隣接した原子を共有する二環式シクロアルキルを指す。縮合二環式シクロアルキルの第2の環は、飽和環、不飽和環、及び芳香環から選択されてもよい。「シクロアルケニル」基は、1つまたは複数の二重結合を含有する環式炭化水素である。

【0018】

「アリール」という用語の意味は当該技術分野で理解されており、例えば、環の各原子が炭素である置換または非置換の単環式芳香族基を指してもよい。好ましくは、この環は、5員～7員環、より好ましくは6員環である。「アリール」という用語にはまた、2個以上の炭素が2つの隣り合った環に共通である2つ以上の環式環を有する多環式環系も含まれ、これらの環のうちの少なくとも1つが芳香族であり、例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及び/またはヘテロシクリルであり得る。アリール基には、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリン等が含まれる。

【0019】

「ヘテロシクリル」及び「複素環」という用語の意味は当該技術分野で理解されており、例えば、環構造が少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子、より好ましくは1個または2個のヘテロ原子を含む、置換または非置換の非芳香環構造、好ましくは3員～10員環、より好ましくは3員～7員環を指してもよい。かかる複素環にはまた、2個以上の炭素が2つの隣り合った環に共通である2つ以上の環式環を有する多環式環系も含まれ、これらの環のうちの少なくとも1つが複素環式であり、例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及び/またはヘテロシクリルであり得る。ヘテロシクリル基には、例えば、ペリジン、ペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、ラクタム等が含まれる。

【0020】

「ヘテロアリール」という用語の意味は当該技術分野で理解されており、例えば、環構造が少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子、より好ましくは1個または2個のヘテロ原子を含む、置換または非置換の芳香族単環構造、好ましくは5員～7員環、より好ましくは5員～6員環を指してもよい。「ヘテロアリール」及び「ヘタリール」という用語にはまた、2個以上の炭素が2つの隣り合った環に共通である2つ以上の環式環を有する多環式環系も含まれ、これらの環のうちの少なくとも1つが複素芳香

10

20

30

40

50

族であり、例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及び/またはヘテロシクリルであり得る。ヘテロアリール基には、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、及びピリミジン等が含まれる。

【0021】

「置換される」という用語は、置換基が当該部分の1個または複数の炭素またはヘテロ原子上の水素を置き換えている部分を指す。当業者であれば、「置換」または「~で置換される」には、かかる置換が当該置換原子及び置換基の許容される原子価に準拠していること、ならびに置換が安定な化合物、例えば、再配置、環化、脱離等によって等で自発的に転換を経ることがない化合物をもたらすこと、という黙示的条件が含まれることを理解しよう。本明細書で使用されるとき、「置換される」という用語は、有機化合物の全ての許容可能な置換基を含むことを企図する。

10

【0022】

一部の実施形態では、許容可能な置換基には、有機化合物の非環式及び環式、分岐状及び非分岐状、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族置換基が含まれる。許容可能な置換基は、適切な有機化合物に対して1つまたは複数であり得、同じであることも、または異なることもできる。本発明の目的において、窒素等のヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす、本明細書に記載される有機化合物の水素置換基及び/または任意の許容可能な置換基を有してもよい。置換基には、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシル等）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメート等）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、サルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アルキル、アラルキル、または芳香族もしくは複素芳香族部分等の、本明細書に記載される任意の置換基が含まれ得る。当業者であれば、適切な場合、置換基自体が置換され得ることを理解しよう。「非置換」との明確な定めのない限り、本明細書における化学部分への言及は、置換された変化形態を含むことが理解される。例えば、「アリール」基または部分への言及は、置換された変化形態及び非置換の変化形態の両方を黙示的に含む。

20

【0023】

投与が企図される「対象」という用語は、例えば、ヒト（すなわち、任意の年齢層の男性または女性、例えば、小児対象（例、幼児、子供、青年）または成人対象（例、若年成人、中年成人、または高齢成人））及び/または他の霊長動物（例、カニクイザル、アカゲザル）；ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、及び/またはイヌ等の商業的に意義のある哺乳動物を含めた哺乳動物；及び/またはニワトリ、カモ、ガチョウ、ウズラ、及び/またはシチメンチョウ等の商業的に意義のあるトリを含めたトリを含む。好ましい対象はヒトである。

30

【0024】

本明細書で使用されるとき、障害または病態を「予防する」治療薬とは、例えば、統計標本において、未治療の対照標本と比べて治療された標本における障害もしくは病態の発生率を低減するか、または未治療の対照標本と比べて障害もしくは病態の1つもしくは複数の症状の発症を遅延させるかもしくはその重症度を低減する化合物を指し得る。

40

【0025】

「治療すること (treating)」という用語は、予防的治療及び/または治療的治療 (therapeutic treatments) を含む。「予防的または治療的」治療という用語は当該技術分野で認識され、対象となる組成物のうちの1つまたは複数を宿主に投与することを含む。それが望まれない病態（例、宿主動物の疾患または他の望まれない状態）の臨床的発現前に投与される場合、治療は、予防的であり（すなわち、それは望まれない病態の発症に対して宿主を保護する）、一方で、それが望まれない病態の発現後に投与される場合、治療は、治療的である（すなわち、それは既存の望まれない病

50

態またはその副作用を減少させる、改善させる、または安定化することを意図する)。

【0026】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、単独で使用されてもよいし、または別の種類の治療化合物もしくは薬剤と共同投与 (conjointly administered) されてもよい。本明細書で使用される時、「共同投与 (conjoint administration)」という語句は、先に投与された治療化合物が体内でまだ有効である間に第2の化合物が投与される(例、これら2つの化合物が対象において同時に有効である(これは2つの化合物の相乗効果を含み得る))のような、2つ以上の異なる治療化合物の任意の形態の投与を指す。例えば、複数の異なる治療化合物及びコンジュゲートは、同じ製剤中でもまたは別個の製剤中でも、同時にまたは順次に、のいずれでも投与され得る。ある特定の実施形態では、複数の異なる治療化合物及びコンジュゲートは、互いの1時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、または1週間以内に投与され得る。故に、かかる治療を受ける対象は、複数の異なる治療化合物及びコンジュゲートの複合効果から恩恵を受けることができる。

10

【0027】

「異常な細胞成長」及び「増殖性障害」という用語は、本明細書で互換的に使用される。本明細書で使用される「異常な細胞成長」とは、別途指定されない限り、正常な調節機構とは独立した細胞成長を指す(例、接触障害の喪失)。これには、例えば、下記の異常な成長が含まれる：(1)変異したチロシンキナーゼの発現または受容体型チロシンキナーゼの過剰発現によって増殖する腫瘍細胞(腫瘍)、(2)異常なチロシンキナーゼの活性化が起こる他の増殖性疾患の良性及び悪性細胞、(3)受容体型チロシンキナーゼによって増殖する任意の腫瘍、(4)異常なセリン/トレオニンキナーゼの活性化によって増殖する任意の腫瘍、ならびに(5)異常なセリン/トレオニンキナーゼの活性化が起こる他の増殖性疾患の良性及び悪性細胞。

20

【0028】

「がん」及び「がん性」という用語は、典型的に無制御な細胞成長を特徴とする、哺乳動物における生理的状态を指すか、または説明する。「腫瘍」は、1つまたは複数のがん性細胞を含む。がんの例としては、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病またはリンパ系悪性腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。かかるがんのより詳細な例としては、扁平上皮癌(例、上皮性扁平上皮癌(epithelial squamous cell cancer))、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(「NSCLC」)、肺の腺癌及び肺の扁平上皮癌を含めた肺癌、腹膜の癌、肝細胞癌(hepatocellular cancer)、消化管癌を含めた胃癌(gastric cancer)または胃癌(stomach cancer)、膵臓癌、膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌(liver cancer)、膀胱癌、肝細胞癌(hepatoma)、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌または子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌(kidney cancer)または腎臓癌(renal cancer)、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝臓癌(hepatic carcinoma)、肛門癌、陰茎癌、急性白血病、ならびに頭部/脳及び頸部癌が挙げられる。

30

【0029】

本発明の化合物及びコンジュゲート
本開示は、式(I')のコンジュゲート、
(D-L)_n-(CB)_{c b}
(I')
またはその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、
CBは標的化部分であり、
c b及びnは、各々独立して、1~約20、好ましくは1~約10の値を有する整数であり、
各D-Lは独立して、式(I'')または式(I''')の構造を有する基であり、

40

50

、例示的な誘発基及びそれらを活性化する条件が下記で考察される。いくつかの誘発基は N、O、または S 原子を含むが、非求核性形態にある。例えば、NO₂ 基は、還元条件下で、 $-S(=O)(=N-)-$ と反応し得る NH₂ 基または NHOH 基に還元される誘発基であり、アセテート基は、加水分解条件下で、 $-S(=O)(=N-)-$ と反応し得るヒドロキシル基に加水分解される誘発基である。他の誘発基は N、O、または S 原子を含まないが、活性化されると、求核性 N、O、または S 原子に変換される。例えば、ボロネート基は、酸化条件下で（過氧化物等）、 $-S(=O)(=N-)-$ と反応し得るヒドロキシル基に変換される誘発基である。好ましくは、誘発基は、それを活性化する条件が、標的化部分等のコンジュゲートの他の部分を切断することも分解することもなく選択的な活性化をもたらすように選択される。ひとたび求核性 N、O、または S 原子が生成すると、その原子は、 $-S(=O)(=N-)-$ 部分を分子内攻撃して環を形成して、部分 (Q)_q - (L')_w - H を排出し、ここで、H は、 $-S(=O)(=N-)-$ 部分に元々結合していた Q または L' のヘテロ原子に結合している。

10

【0033】

w が 0 である実施形態では、q は 1 であり、Q はヘテロ原子を介して $-S(=O)(=N-)-$ に直接結合している。したがって、誘発基を活性化することにより求核性ヘテロ原子が生成し、この求核性ヘテロ原子は、 $-S(=O)(=N-)-$ 部分を分子内攻撃して環を形成して、活性剤 Q - H を排出し、ここで、H は、 $-S(=O)(=N-)-$ に元々結合していたヘテロ原子に結合している。

【0034】

w が 1 である実施形態では、L' は、Q の複数の発生の結合を許容するように選択されてもよく、Q は同じであっても、または異なってもよい。したがって、Q の各出現例は、スペーサー部分を介して $-S(=O)(=N-)-$ に間接的に結合している。かかる実施形態では、誘発基を活性化することにより求核性ヘテロ原子が生成し、この求核性ヘテロ原子は、 $-S(=O)(=N-)-$ 部分を分子内攻撃して環を形成して、部分 (Q)_q - L' - H を排出し、ここで、H は、 $-S(=O)(=N-)-$ に元々結合していた L' におけるヘテロ原子に結合している。かかる実施形態では、放出されたヘテロ原子は、活性剤（複数可）Q（Q が第四級アンモニウムとして L' に結合していた第三級アミンを有する場合等）または Q - H を排出する分子内反応を誘発する。例えば、ヘテロ原子は、Q - H のヒドロキシルとともに形成されたエステル部分と分子内環化反応を経て、環を形成するとともに活性剤 Q - H をはじき出してもよい。代替として、ヘテロ原子は、活性剤 Q または Q - H を排出する分子内互変異性化を経てよい。

20

30

【0035】

A_r は、誘発基の活性化後の反応を容易にするために分子内環化を経る部分が近接して保持されるような、二環または他の多環の環を含めた任意の好適な環であり得る。芳香環及び複素芳香環の平面状の性質は、かかる環上の置換基の強固な幾何形状により反応性部分の好都合な配置が確実となることから好ましいが、シクロアルケニルまたはヘテロシクロアルケニル等の他の種類の環も同様の幾何形状を強いることができる。5 員もしくは 6 員環、及び / または環内のヘテロ原子の数もしくは素性、及び / または他方の環上の置換基（例、電子供与置換基または電子求引置換基）は、結果として生じる環の結合角に基づいて環化速度を調節するように選択され得る。同様に、シクロアルキル環及びヘテロシクリル環のより柔軟な立体構造は、分子内環化速度を緩徐化することが所望される場合に有用であり得る。

40

【0036】

Z' は、A_r を 1 つまたは複数の C_B 基に接続する任意の好適な連結基であり得る。典型的には、連結基は、含まれ得る任意のアルキル鎖の疎水性の性質と均衡を保つために、例えば、ポリエチレングリコール (PEG) 部分、ペプチド配列、電荷担持部分（カルボキシレート、アミン、窒素含有環等）等の部分を含めることによって、水への溶解度（可溶化基）を促進するとともにコンジュゲートの凝集を妨げるのに十分に親水性であるべきである。モジュール式でコンジュゲートを調製することがしばしば有利であるため、Z' は、

50

2つの R^b が、それらが結合している炭素原子と一緒に、3～5員環、好ましくは3～4員環を形成するが、

但し、 w が0であるとき、 q は1であることを条件とする。

【0038】

一部の実施形態では、 Z' は各出現において独立して、反応性基（例えば、前駆体基）である。

【0039】

ある特定の好ましい実施形態では、 E は0である。

【0040】

式(I')、(Ia)、及び(Ia')のある特定の実施形態では、 $-Y'$ は、 $-(CH_2)_yNR''-$ 、 $-(CH_2)_yO-$ 、または $-(CH_2)_yS-$ であり、 y が1である場合に N 、 O 、または S 原子が TG に結合するように位置付けられ、 R'' は、水素または C_1-C_6 -アルキルであり、 y は、0または1の値を有する整数である。一部のかかる実施形態では、 TG は、 $-$ ガラクトシド、 $-$ グルクロニド、または $-$ ガラクトシド及び $-$ グルクロニドの組み合わせである。

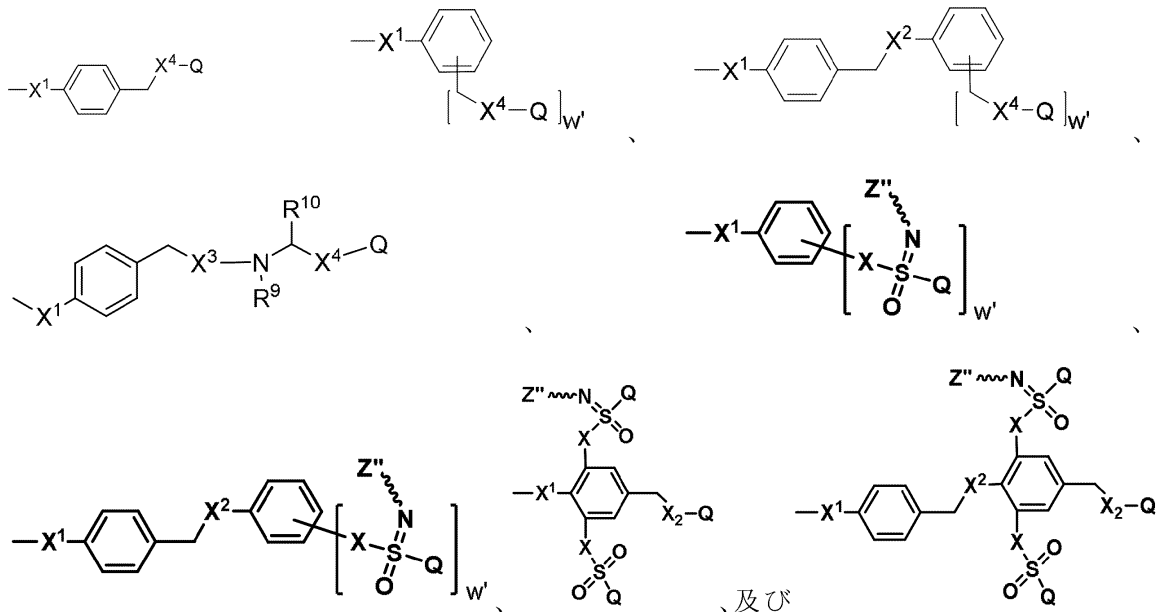
【0041】

式(I')、(Ia)、及び(Ia')の一部の実施形態では、 (L'_w) は、各 Q を $-S(=O)(=N-)-$ に連結し、各 Q は、ヘテロ原子、好ましくは O または N により L' 基のうちの1つに連結され、 Q のヘテロ原子を含めて $-O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、または $-OC(O)NH-$ 結合を形成する、活性剤である。

【0042】

他の実施形態では、 $(Q)_q-(L')_w-$ は、下記から選択され、

【化4】



式中、

各 Q は、独立してヘテロ原子、好ましくは O または N により L' に連結された活性剤であり、

X^4 は、不在であるか、または Q のヘテロ原子を含めて $-O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、もしくは $-OC(O)NH-$ 結合を形成し、

X^1 は、 $-O-$ または $-NR^a-$ であり、

X^2 は、 $-O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、または $-OC(O)NH-$ であり、

X^3 は、 $-OC(=O)-$ であり、

w' は、1、2、3、4、または5の値を有する整数であり、

X は、 $-O-$ 、 $-C(R^b)_2-$ 、または $-N(R^c)-$ 、好ましくは $-O-$ であり、

10

20

30

40

50

各 Z' は独立して、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アリール、及びヘテロアリールは、置換されていないか、または1つもしくは複数の置換基で置換されており、

R⁹ 及び R¹⁰ は、各々独立して、水素、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アリール、及びヘテロアリールは、置換されていないか、または、例えば、アルキル、-(CH₂)_uNH₂、-(CH₂)_uNR^{u1}R^{u2}、及び-(CH₂)_uSO₂R^{u3} から選択される1つもしくは複数の置換基で置換されており、

R^{u1}、R^{u2}、及びR^{u3} は、各々独立して、水素、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

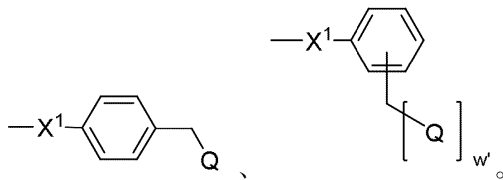
u は、1 ~ 約10の値を有する整数である。

10

【0043】

一部のかかる実施形態では、(Q)_q-(L')_w は、下記から選択される：

【化5】



【0044】

20

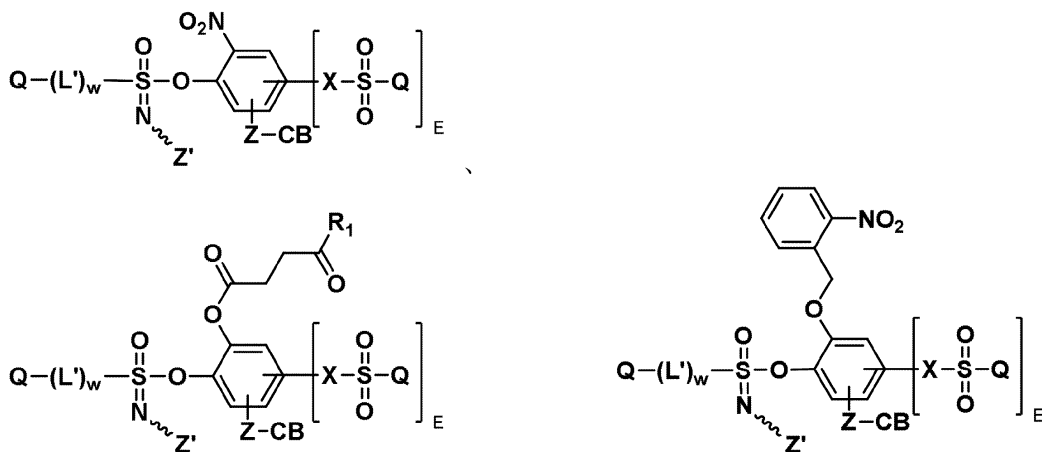
さらに、本発明は、式(Ia)または(Ia')によるコンジュゲートまたは式(Ia)による化合物を調製するための中間体を提供し、それらの式中の(Q)_q-(L')_wは、(Q)_q-(L')_wの結合を許容するように、ハロゲン(好ましくはフッ素)等の脱離基によって置き換えられる。

【0045】

ある特定のかかる実施形態では、Z' は、化合物をCB等の誘発剤に(例、上記でより詳細に考察されるような式(I')の化合物を調製するため)、固体表面に(例、ビーズ、ナノ粒子、固体支持アレイ、またはセンサ粒子を形成するため)、または目的とする任意の他の分子もしくは支持体に結合させるために使用され得る、反応性基(例、Zに関して下記でより詳細に考察されるような前駆体基)を含む。ある特定の好ましい実施形態では、式(I')の化合物は、下記から選択され、

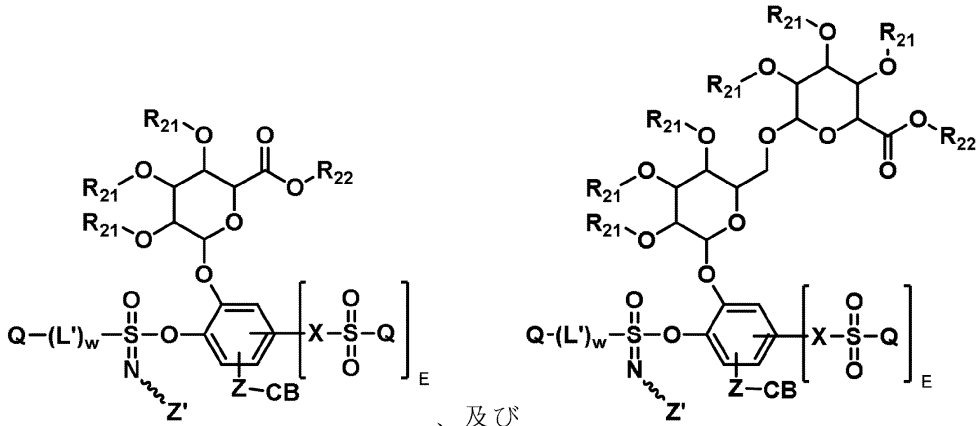
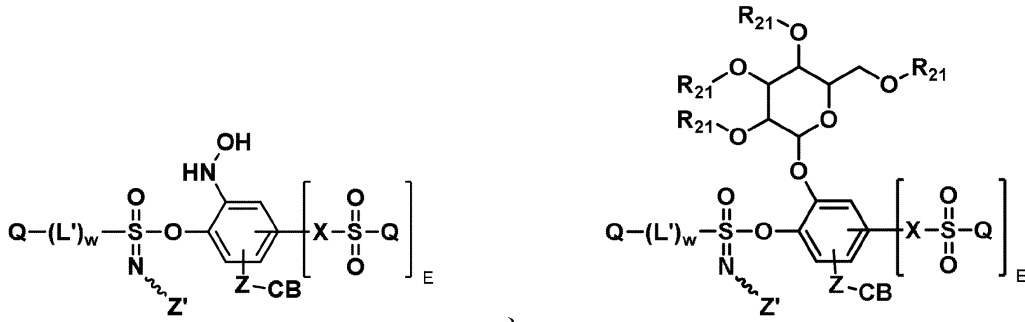
30

【化6】



40

50



、及び

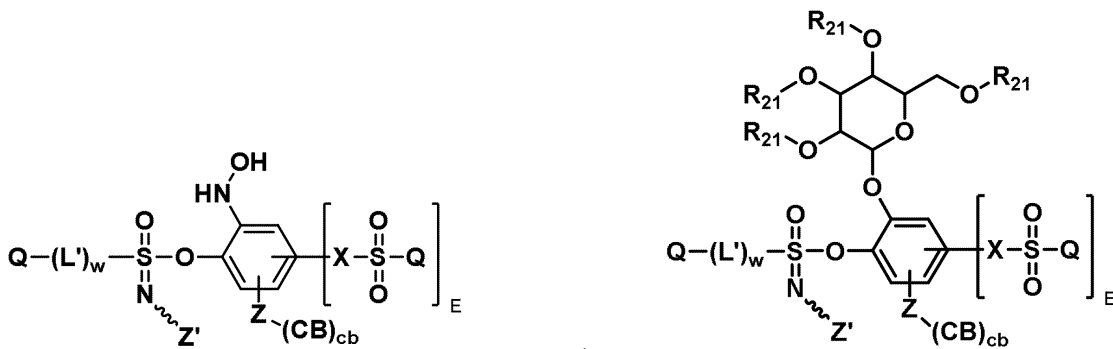
式中、

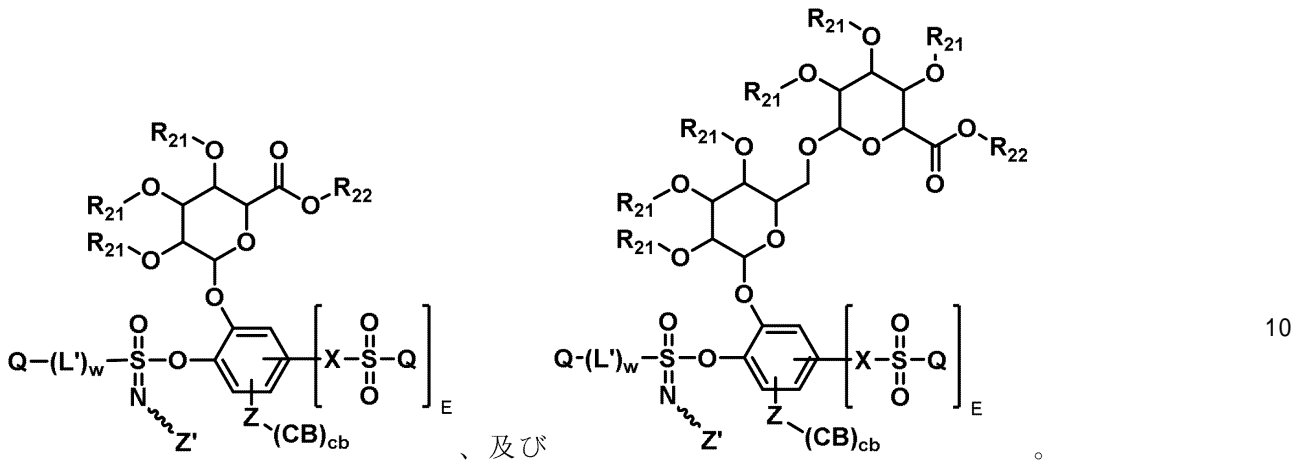
R¹は、C₁～C₆アルキルであり、R²¹及びR²²は、各々独立して、水素またはC₁～C₆-アルキルである。

【0046】

他の実施形態では、式(I')の化合物は、下記から選択される：

【化7】

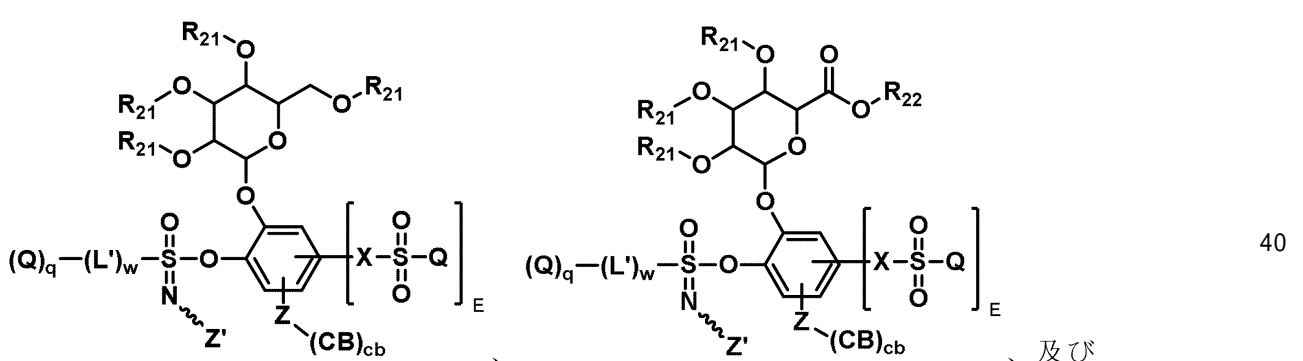
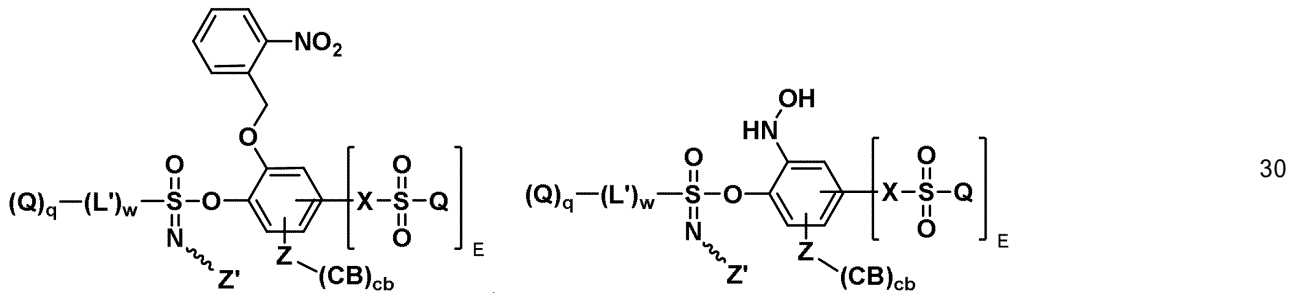
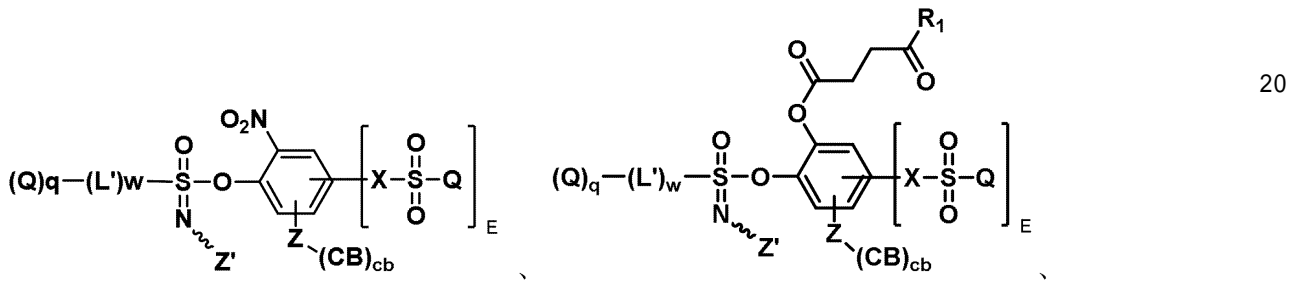


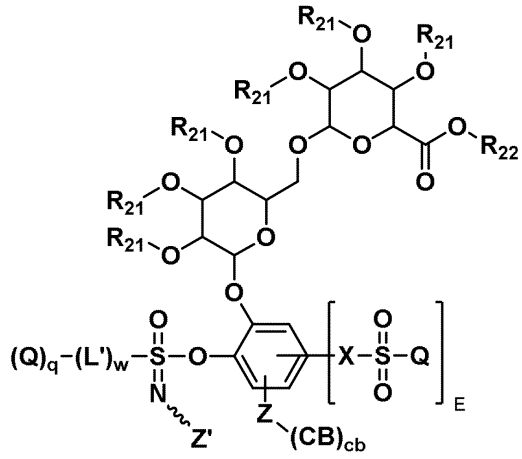


【 0 0 4 7 】

依然として他の実施形態では、式 (I ') の化合物は、下記から選択される :

【 化 8 】



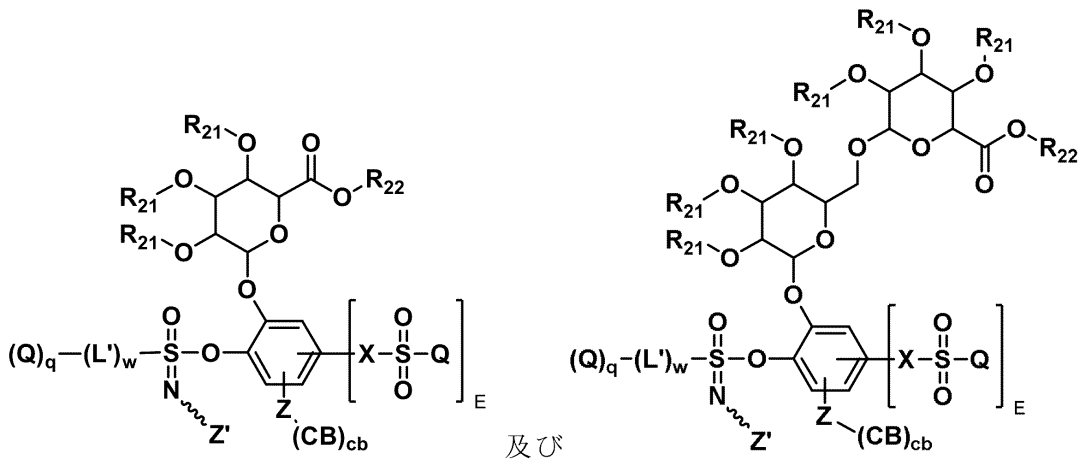


10

【 0 0 4 8 】

他の実施形態では、式 (I ') の化合物は、下記から選択される：

【 化 9 】



20

及び

30

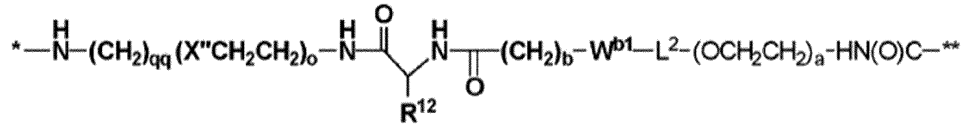
【 0 0 4 9 】

ある特定の好ましい実施形態では、Zは、式 (F)、(G)、(H)、(J)、(K)、(L)、(M)、または (N) の構造を有する連結基であり、

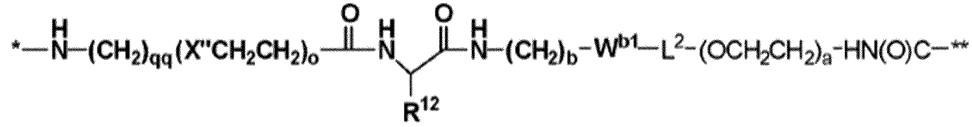
40

50

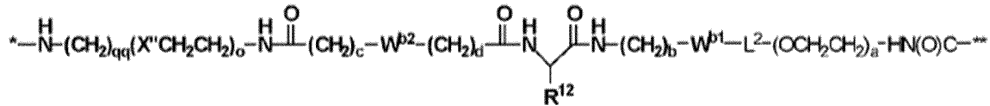
【化 1 0】



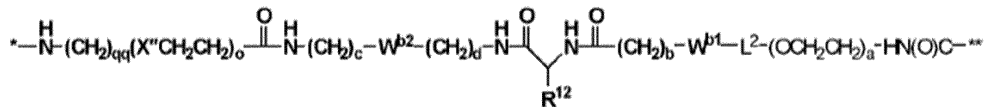
(F)



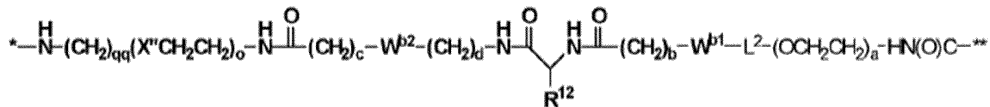
(G)



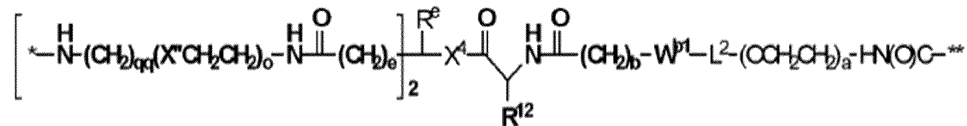
(H)



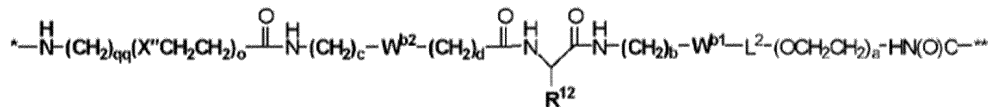
(J)



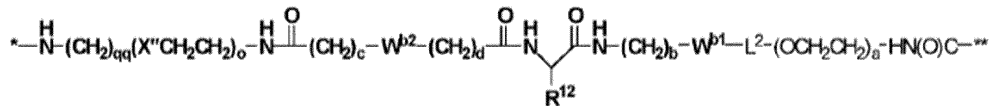
(K)



(L)



(M)



(N)

式中、

* は、C B への結合点であり、

* * は、A r への結合点であり、

R^e はアルキルであり、X'' は、- O -、- S -、- NH -、または - C₂H - であり、X⁴ は、- NH C (O) - (CH₂)_g - NH - または - C (O) NH - (CH₂)_h - NH - であり、W^{b1} 及び W^{b2} は、各々独立して、- C (O) NH -、- NH C (O) -、

10

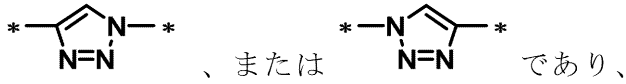
20

30

40

50

【化 1 1】



L² は、任意選択で存在するスペーサー部分であり、C₁ ~ C₆ アルキル、C₅ ~ C₁₄ アリール、及び C₃ ~ C₈ ヘテロアリール等の 1 つまたは複数の置換基でさらに置換されてもよく、ここで、アルキル、アリール、及びヘテロアリールは、例えば、C₁ ~ C₁₀ アルキル、- (CH₂)_u NH₂、- (CH₂)_u NR^{u1} R^{u2}、- (CH₂)_u CO₂ H、- (CH₂)_u CO₂ R^{u1}、及び - (CH₂)_u SO₂ R^{u3} からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基でさらに置換されてもよく、ここで、R^{u1}、R^{u2}、及び R^{u3} は、各々独立して、水素、C₁ ~ C₁₅ アルキル、C₆ ~ C₂₀ アリール、または C₃ ~ C₁₀ ヘテロアリールであり、u は、1 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

10

R¹² は、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、または天然アミノ酸部分等のアミノ酸部分であり、b、c、d、e、g、h、o、及び qq は、各々独立して、1 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

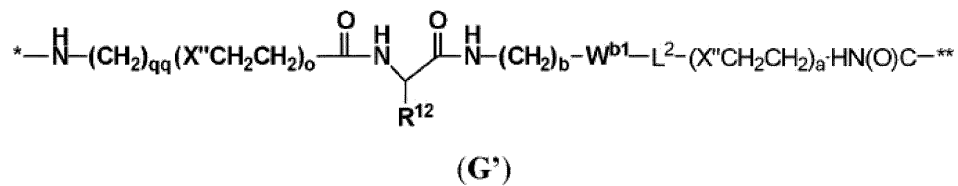
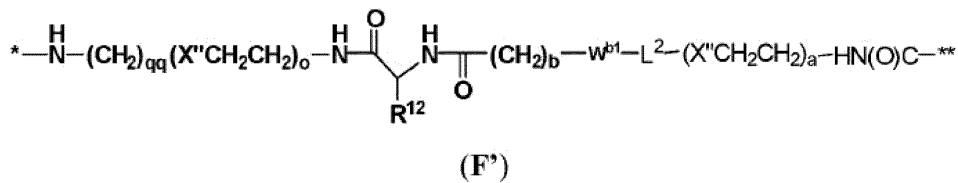
s' は、1 ~ 約 10 の値を有する整数である。

【0050】

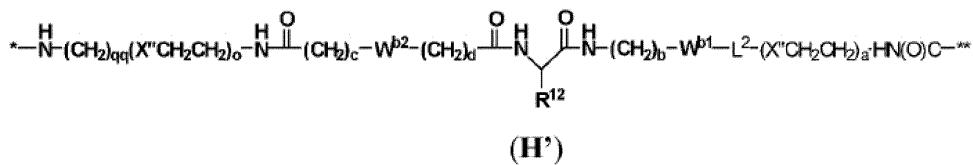
他の実施形態では、Z は、式 (F')、(G')、(H')、(J')、(K')、(L')、(M')、または (N') の構造を有する連結基である。

20

【化 1 2】

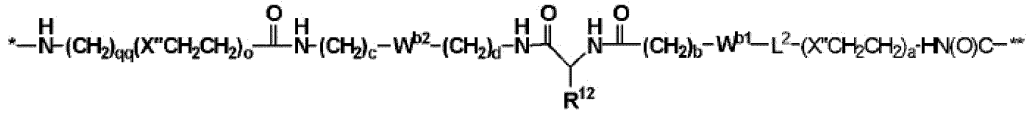


30

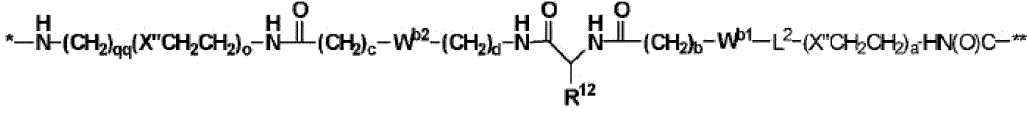


40

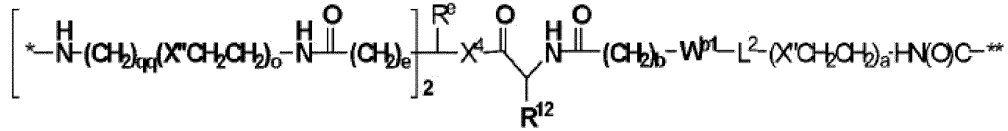
50



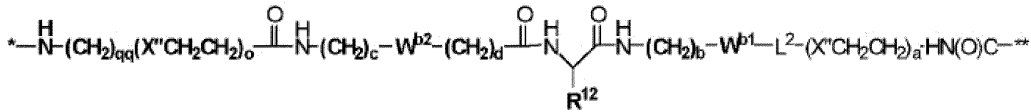
(J')



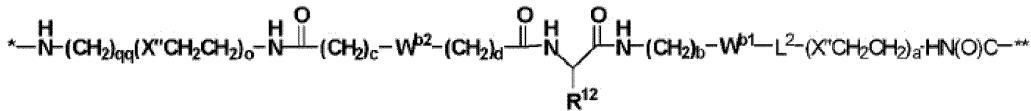
(K')



(L')



(M')

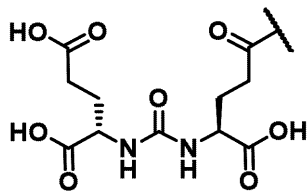
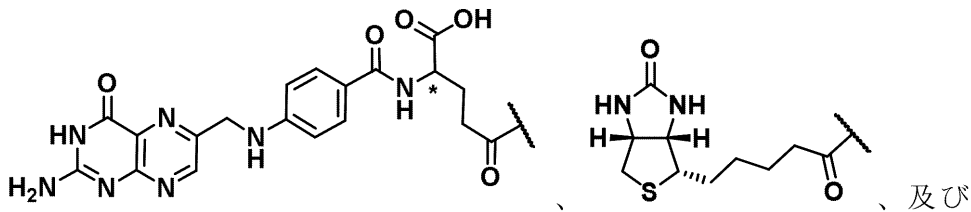


(N')

【 0 0 5 1 】

ある特定の好ましい実施形態では、C Bは、下記から選択される：

【 化 1 3 】



【 0 0 5 2 】

ある特定の好ましい実施形態では、(Q)_q - (L')_wは、下記から選択される：

10

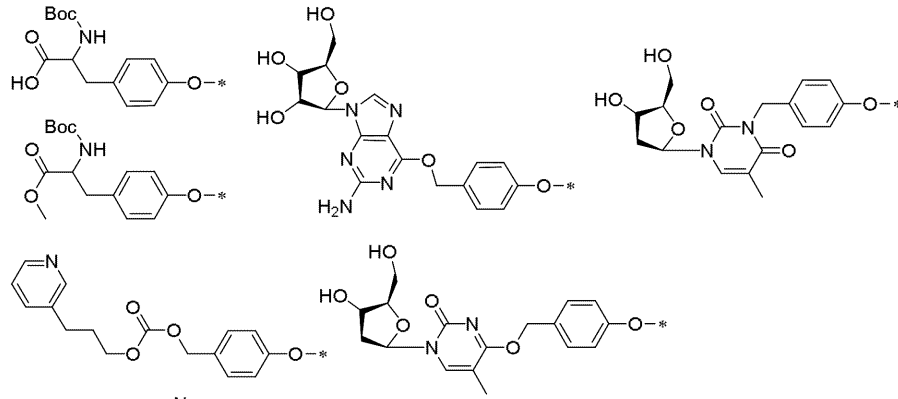
20

30

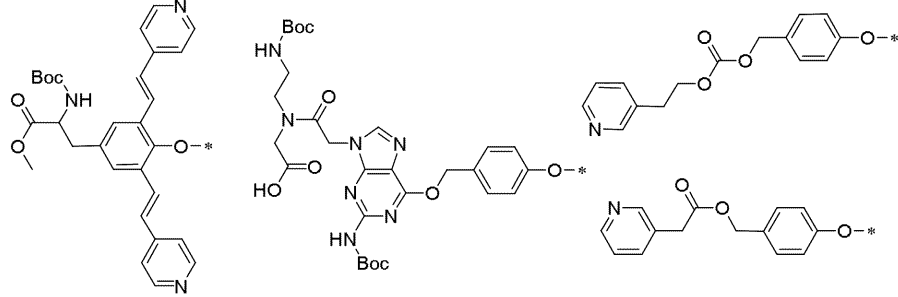
40

50

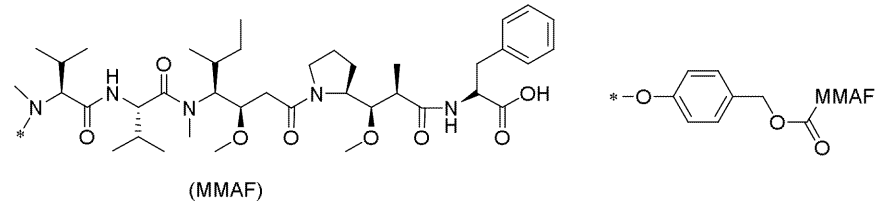
【化 1 4】



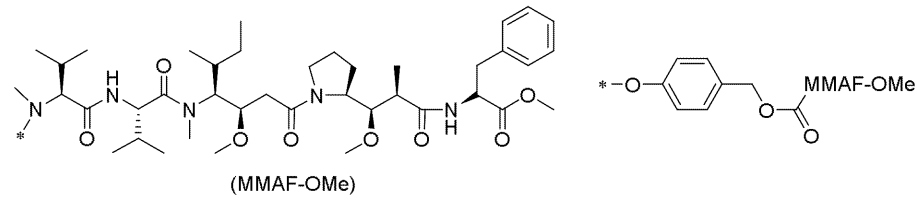
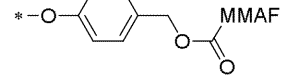
10



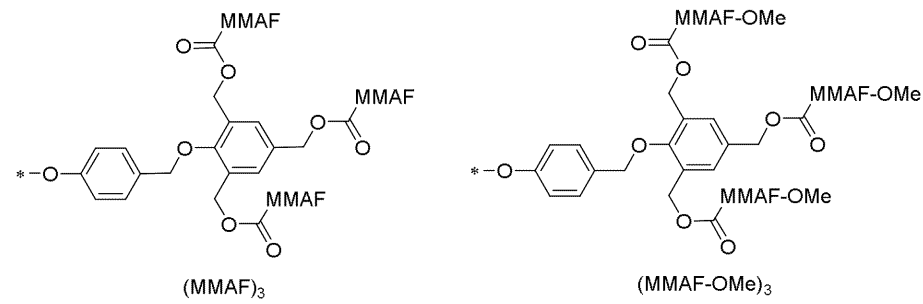
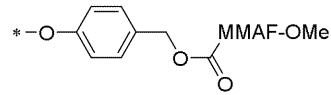
20



(MMAF)



(MMAF-OMe)

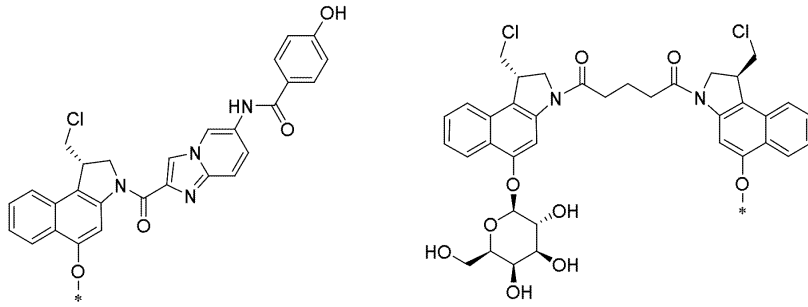


(MMAF)₃

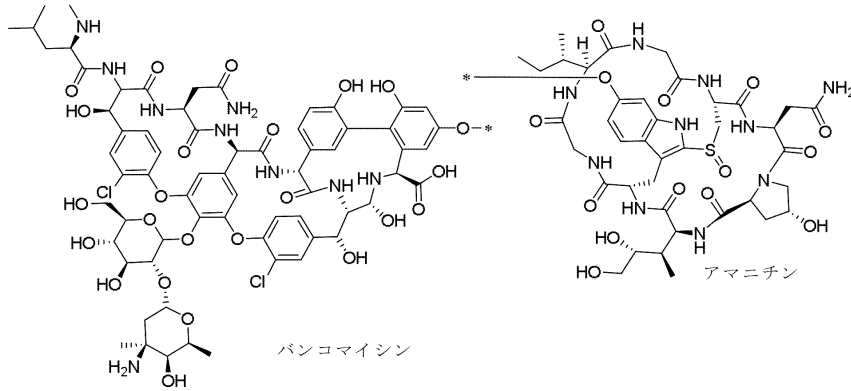
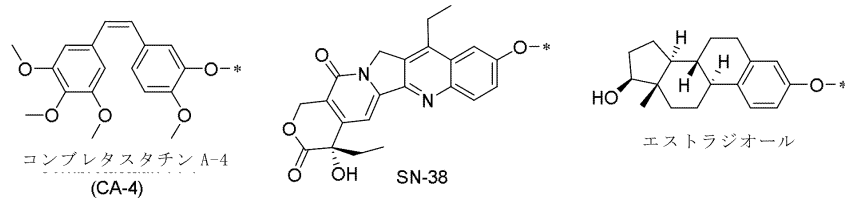
(MMAF-OMe)₃

40

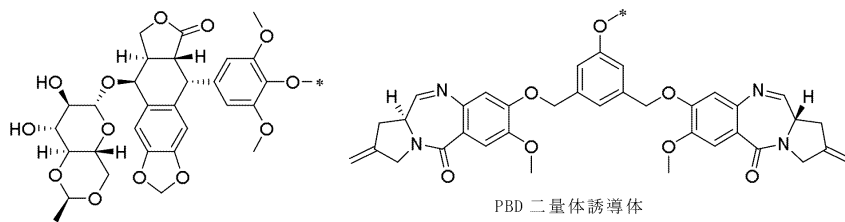
50



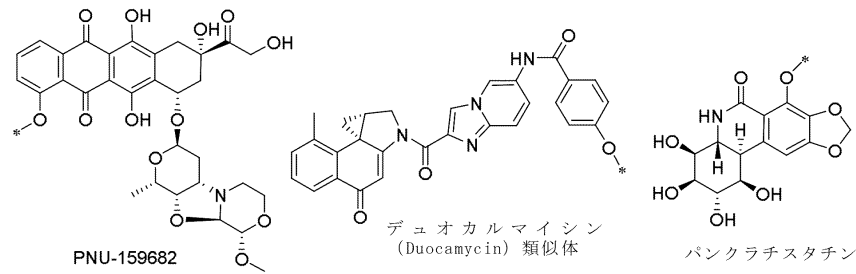
10



20

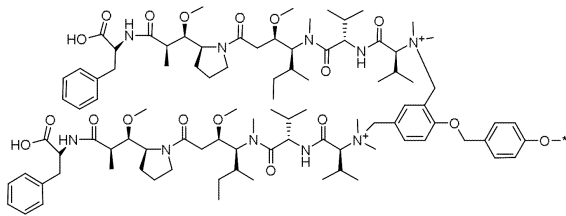
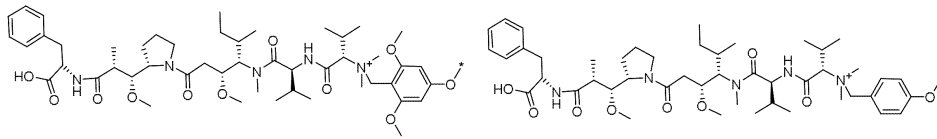
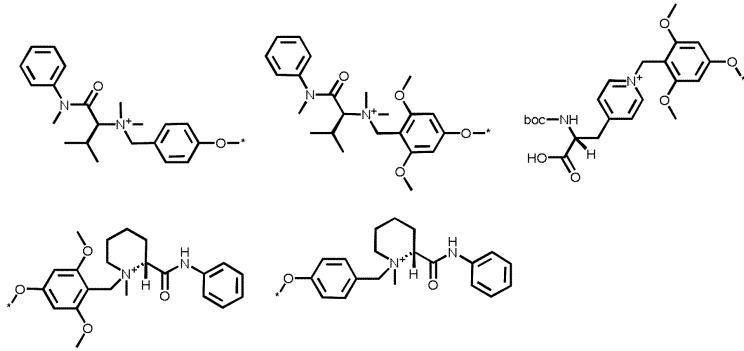
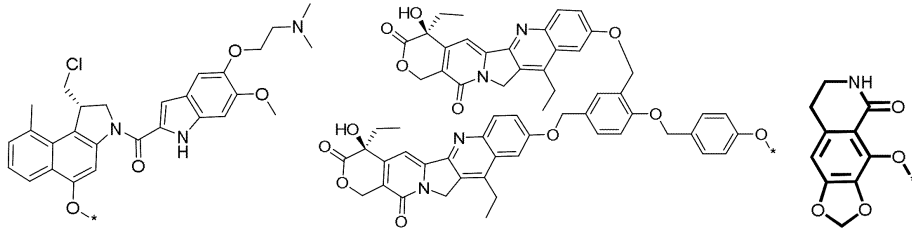
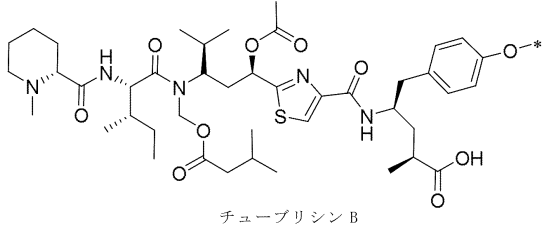
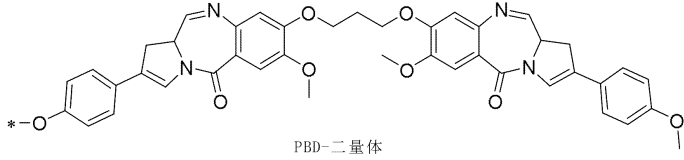


30



40

50



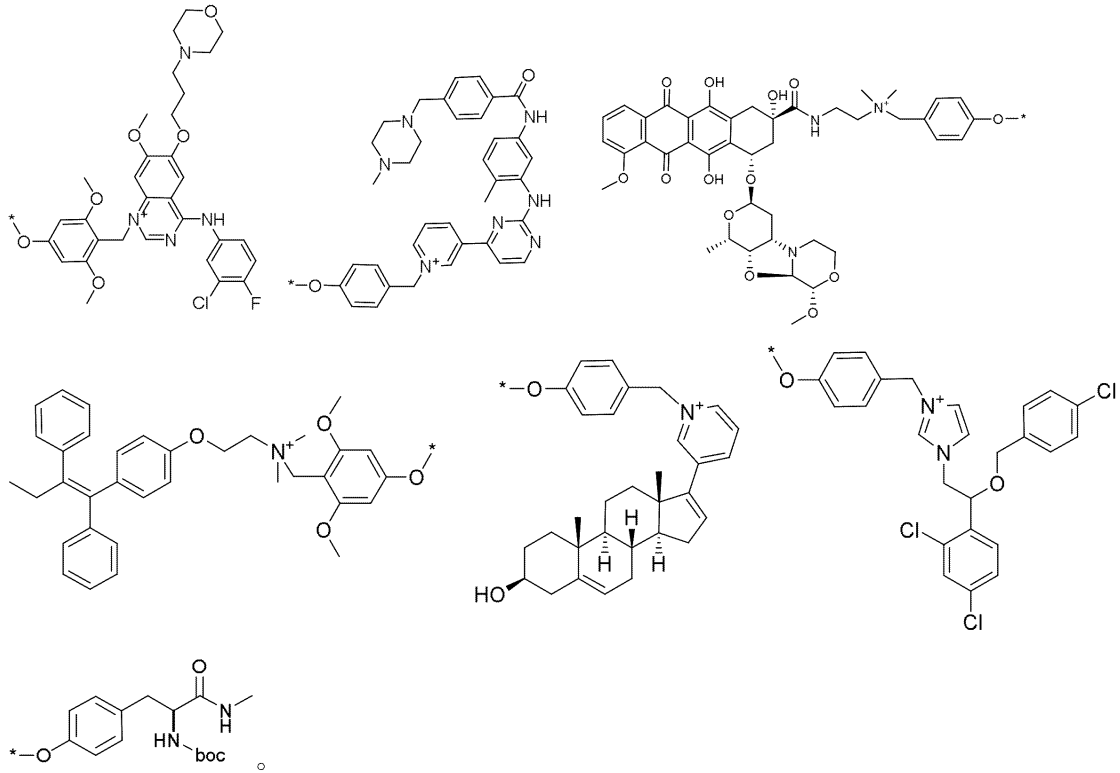
10

20

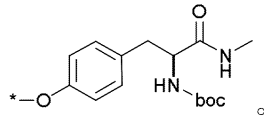
30

40

50



10

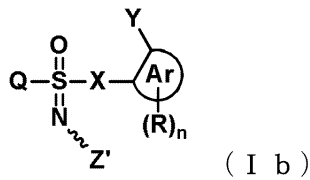


20

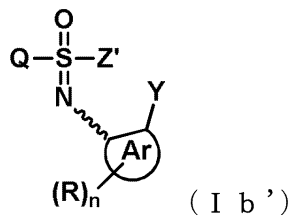
【 0 0 5 3 】

また、式 (I b) または式 (I b ') の化合物、

【 化 1 5 】



30



またはその薬学的に許容される塩も本明細書に提供され、式中、

X は、 - O - 、 - C H ₂ - 、または - N R ' - であり、

R ' は、水素、C₁ ~ C₆ - アルキル、C₆ ~ C₁₄ - アリール、または C₂ ~ C₂₀ - ヘテロアリールであり、

40

Ar は、C₅ ~ C₂₀ - 芳香環、C₂ ~ C₂₀ - 複素芳香環、C₂ ~ C₃₀ - 縮合環、または C₅ ~ C₂₀ - 芳香環 - C₂ ~ C₂₀ - 複素芳香環であり、

R は、Ar または - L¹' - Z - (C B)_{c b}、好ましくは - L¹' - Z - (C B)_{c b} 上の置換基であり、

L¹ は、ペプチド結合、アミノ結合、エーテル結合、トリアゾール結合、テトラゾール結合、糖結合、スルホンアミド結合、ホスホネート結合、スルホ結合、または dendrimer 構造のうち少なくとも 1 つをさらに含む、C₁ ~ C₂₀₀ - アルキレンまたは C₁ ~ C₂₀₀ アルキレンであり、

Z は、C B 及び L¹' を接続する連結単位または反応性基 (例、C B への接続を可能にする

50

前駆体基)であり、

Z'は、各出現において独立して、不在、式(I b)または式(I b')の構造を(C B_c)_bに接続する連結基、可溶化基、反応性基(例えば、前駆体基)、固体表面(例えば、粒子)、安定化基、キレート剤、バイオポリマー(例えば、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリピポデイ)、活性剤、または検出可能部分であり、

C Bは、受容体に結合する特性を有するリガンド等の標的化部分であり、

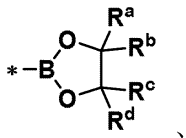
c bは、0、1、または2の値を有する整数であり、

nは、1、2、3、または4の値を有する整数であり、

Yは、-NO₂、-OC(O)(CH₂)_rC(O)R¹、-O(CH₂)_r-Ar¹-N O₂、-NHOH、-NHNH₂、-BR²R³、

10

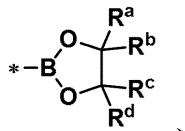
【化16】



または-Y'-TGであり、好ましくは、Yは、-NO₂、-OC(O)(CH₂)_rC(O)R¹、-O(CH₂)_r-Ar¹-NO₂、-NHNH₂、-BR²R³、

【化17】

20



または-Y'-TGであり、

R¹は、C₁~C₆アルキルであり、

rは、1、2、3、4、または5の値を有する整数であり、

Ar¹は、C₆~C₂₀アリーレンであり、

R²及びR³は、各々独立して、水素、C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-アルコキシ、またはヒドロキシであり、

30

R^a、R^b、R^c、及びR^dは、各々独立して、水素またはC₁~C₆アルキルであり、

Y'は、-(CH₂)_xNR'''-、-(CH₂)_xO-、または-(CH₂)_xS-であり、

R'''は、水素またはC₁~C₆アルキルであり、

xは、0または1の値を有する整数であり、

TGは誘発基であり、

Qは、-Q¹または-L'-(Q)_wであり、

L'は、一方の端に-O-または-NR''''-を、他方の端に-O-、-OC(O)-、-O(CO)O-、-OC(O)NR''''-、または-OC(O)NR''''H₂O-を有する、C

40

7~C₃₀-炭化水素スペーサーであり、ここで、-O-、-OC(O)-、-O(CO)O-、または-OC(O)NR''''-が、C₇~C₃₀炭化水素スペーサーにさらに含まれてもよく、このC₇~C₃₀炭化水素スペーサーは、C₁~C₆アルキル、C₅~C₁₄ア

リール、及びC₃~C₈ヘテロアリール等の1つまたは複数の置換基でさらに置換されており、ここで、アルキル、アリール、及びヘテロアリールは、例えば、C₁~C₁₀アルキル、-(CH₂)_uNH₂、-(CH₂)_uNR^{u1}R^{u2}、-(CH₂)_uCO₂H、-(CH₂)_uCO₂R^{u1}、及び-(CH₂)_uSO₂R^{u3}からなる群から選択される1つまたは複数の置換基でさらに置換されてもよく、ここで、R^{u1}、R^{u2}、及びR^{u3}は、各々独立して、水素、C₁~C₁₅アルキル、C₆~C₂₀アリール、またはC₃~C₁₀ヘテロアリールであり、uは、1~約10の値を有する整数であり、

Q¹は、-OH、-NH-、-NR₅R₆、-SH、-SO₂NH₂、または-COOHの

50

うちの少なくとも1つの官能基を含む活性剤であり、

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_5 \sim C_{14}$ -アリール、または $C_3 \sim C_8$ -ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アリール、及びヘテロアリールは、置換されているかまたは置換されておらず、

R^5 及び R^6 は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_3 \sim C_9$ -シクロアルキル、または $C_5 \sim C_{10}$ -ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは、置換されているかまたは置換されておらず、

R'' 及び R''' は、各々独立して、水素または C -アルキルであり、

w は、1、2、3、4、または5の値を有する整数である。

【0054】

一部の実施形態では、式(I)の化合物は、外部刺激によって分子内環化を誘導することができる官能基(例、Y)を含む。ある特定の実施形態では、該官能基は、Xに対してオルト位に導入される。

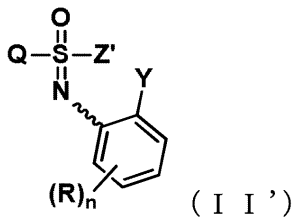
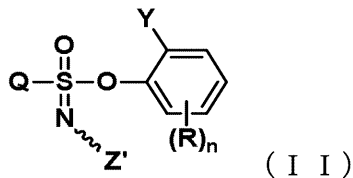
【0055】

一部の実施形態では、 R' は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ -アリール、または $C_2 \sim C_{20}$ -ヘテロアリールである。

【0056】

一部の実施形態では、Arは、 $C_5 \sim C_{20}$ -芳香環、 $C_2 \sim C_{20}$ -複素芳香環、 $C_2 \sim C_{30}$ -縮合環、または $C_5 \sim C_{20}$ -芳香環- $C_2 \sim C_{20}$ -複素芳香環である。例えば、Arは、ベンゼン環、ナフタレン環、ピリジン環、またはキノロン環であってもよい。好ましくは、Arは、ベンゼン環またはナフタレン環である。一部の実施形態では、式(Ib)または式(Ib')の化合物は、式(II)または式(II')による構造を有する化合物、

【化18】



またはその薬学的に許容される塩である。

【0057】

他の実施形態では、式(I)の化合物は、式(III)または式(III')による構造を有する化合物、

10

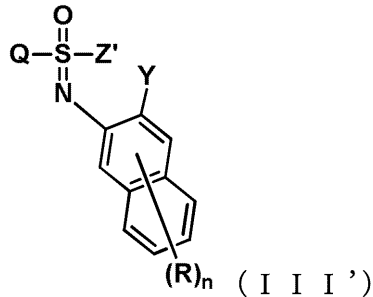
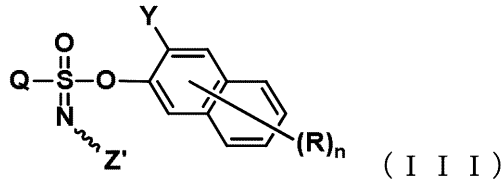
20

30

40

50

【化19】



10

またはその薬学的に許容される塩である。

【0058】

一部の実施形態では、本化合物は、式 (I b)、(I b ')、(I I)、(I I ')、(I I I)、または (I I I ') の化合物であり、式中、Rは、水素、ハロゲン (ハル)、アルデヒド、アセタール、ケタール、 $-R^*$ 、 $-OR^*$ 、 $-SR^*$ 、 $-NR^*R^{**}$ 、 $-C$ (ハル)₃、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NC$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $-OC(O)R^*$ 、 $-OS(O)R^*$ 、 $-S(O)_2R^*$ 、 $-S(O)_2OR^*$ 、 $-OS(O)OR^*$ 、 $-OS(O)_2OR^*$ 、 $-S(O)NR^*R^{**}$ 、 $-S(O)_2NR^*R^{**}$ 、 $-S(O)R^*$ 、 $-OP(O)(OR^*)_2$ 、 $-P(O)(OR^*)_2$ 、 $-OP(OR^*)_2$ 、 $-OP(OR^*)N(R^{**})_2$ 、 $-OP(O)(OR^*)N(R^{**})_2$ 、 $-PR^*$ 、 $-P(O)_2$ 、 $-P(O)R^*$ 、 $-C(O)$ ハル、 $-C(S)R^*$ 、 $-CO_2R^*$ 、 $-C(S)OR^*$ 、 $-C(O)SR^*$ 、 $-C(S)SR^*$ 、 $-C(O)NR^*R^{**}$ 、 $-C(S)NR^*R^{**}$ 、 $-C(=NR^*)NR^*R^{**}$ 、 $-NR^*C(O)R^{**}$ 、 $-NR^*S(O)_2OR^{**}$ 、 $-NR^*S(O)R^{**}$ 、 $-NR^*C(O)NR^{**}$ 、 $-SS-R^*$ 、または $-R^*SSR^{**}$ から選択され、ここで、 R^* 及び R^{**} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_{18}$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_3 \sim C_{15}$ 複素環、または $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアリールである。

20

30

【0059】

一部の実施形態では、本化合物は、式 (I b)、(I b ')、(I I)、(I I ')、(I I I)、または (I I I ') の化合物であり、式中、Rは、水素または $-(L^a - A^1 - L^b - L^c - Z)_m - CB$ であり、ここで、

L^a は、単結合または $C_1 \sim C_{20}$ - アルキレンであり、

A^1 は、 $-C(O)NR^*$ 、 $-NR^*C(O)-$ 、 $-NR^*$ 、 $-O-$ 、 $-PO_3-$ 、 $-OPO_3-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(=O)(=N-)-$ 、または $-SO_3-$ であり、

40

L^b は、 $-(CH_2CH_2O)_a-$ または $-(CH_2)_a-$ であり、

R^* は、水素、 $C_1 \sim C_{18}$ - アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ - アリール、 $C_3 \sim C_{15}$ - 複素環、または $C_3 \sim C_{20}$ ヘテロアリールであり、

a は、1 ~ 約 20 の値を有する整数であり、

L^c は、単結合または $C_1 \sim C_{20}$ - アルキレンであり、

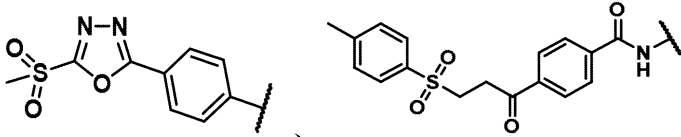
n は、1 または 2 の値を有する整数であり、

Z は、CB 及び L^c を接続する連結単位であるか、または

Z は、イソシアニド、イソチオシアニド、2 - ピリジルジスルフィド、ハロアセトアミド ($-NHC(O)CH_2-$ ハル)、マレイミド、ジエン、アルケン、ハロゲン化物、トシレート (TsO^-)、アルデヒド、スルホネート ($R-SO_3^-$)、

50

【化20】

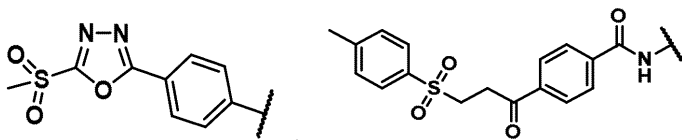


ホスホン酸 ($-P(=O)(OH)_2$)、ケトン、 $C_8 \sim C_{10}$ シクロアルキニル、 $-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-SH$ 、カルボン酸 ($-COOH$)、アセチレン ($-CCH$)、アジド ($-N_3$)、アミノ ($-NH_2$)、スルホン酸 ($-SO_3H$)、アルキノン誘導体 ($-C(O)C-C-R^a$ (ここで、 R^a は、 $C_1 \sim C_{10}$ -アルキルである))、及びリン酸二水素 ($-OP(=O)(OH)_2$) から選択される前駆体であり、
 Z' は、各出現において独立して、不在、式 (I b)、式 (I b')、(II)、(II')、(III)、または (III') の構造を $(CB)_{c_b}$ に接続する連結基、可溶化基、反応性基 (例えば、前駆体基)、固体表面 (例えば、粒子)、安定化基、キレート剤、バイオポリマー (例えば、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリピボディ)、活性剤、または検出可能部分であり、
 CB は、受容体に結合可能であるリガンド等の標的化部分であり、
 m は、0、1、または2の値を有する整数である。

【0060】

一部の実施形態では、本化合物は、式 (I b)、(I b')、(II)、(II')、(III)、または (III') の化合物であり、式中、 R は、水素または $-L^a-A_1-L^b-L^c-Z$ であり、ここで、
 L^a は、単結合または $C_1 \sim C_{20}$ -アルキレンであり、
 A^1 は、 $-C(O)NR^*$ 、 $-NR^*C(O)-$ 、 $-NR^*$ 、 $-O-$ 、 $-PO_3-$ 、 $-PO_4-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(=O)(=N-)$ 、または $-SO_3-$ であり、
 L^b は、 $-(CH_2CH_2O)_a-$ または $-(CH_2)_a-$ であり、
 R^* は、水素、 $C_1 \sim C_{18}$ -アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ -アリール、 $C_3 \sim C_{15}$ -複素環、または $C_3 \sim C_{20}$ -ヘテロアリールであり、
 a は、1 ~ 約20の値を有する整数であり、
 L^c は、単結合または $C_1 \sim C_{20}$ -アルキレンであり、
 n は、1または2の値を有する整数であり、
 Z は、イソシアニド、イソチオシアニド、2-ピリジルジスルフィド、ハロアセトアミド ($-NHC(O)CH_2-$ ハル)、マレイミド、ジエン、アルケン、ハロゲン化物、トシレート (TSO^-)、アルデヒド、スルホネート ($R-SO_3^-$)、

【化21】



ホスホン酸 ($-P(=O)(OH)_2$)、ケトン、 $C_8 \sim C_{10}$ シクロアルキニル、 $-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-SH$ 、カルボン酸 ($-COOH$)、アセチレン ($-CCH$)、アジド ($-N_3$)、アミノ ($-NH_2$)、スルホン酸 ($-SO_3H$)、アルキノン誘導体 ($-C(O)C-C-R^a$ (ここで、 R^a は、 $C_1 \sim C_{10}$ -アルキルである))、及びリン酸二水素 ($-OP(=O)(OH)_2$) から選択される前駆体であり、
 Z' は、各出現において独立して、不在、式 (I b)、式 (I b')、(II)、(II')、(III)、または (III') の構造を $(CB)_{c_b}$ に接続する連結基、可溶化基、反応性基 (例えば、前駆体基)、固体表面 (例えば、粒子)、安定化基、キレート剤、バイオポリマー (例えば、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド)

ド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポボディ)、活性剤、または検出可能部分である。

【0061】

一部の実施形態では、本化合物は、式(Ib)、(Ib')、(II)、(II')、(III)、または(III')の化合物であり、式中、Rは、*(-L^a - A¹ - L^b - L^c - Z)_m - CBであり、ここで、

L^aは、単結合またはC₁~C₂₀-アルキレンであり、

A¹は、-C(O)NR*、-NR*C(O)-、-NR*、-O-、-PO₃-、-PO₄-、-SO-、-SO₂-、-S(=O)(=N-)-、または-SO₃-であり、

L^bは、-(CH₂CH₂O)_a-または-(CH₂)_a-であり、

R*は、水素、C₁~C₁₈-アルキル、C₆~C₂₀-アリール、C₃~C₁₅-複素環、またはC₃~C₂₀-ヘテロアリールであり、

aは、1~約20の値を有する整数であり、

L^cは、単結合またはC₁~C₂₀-アルキレンであり、

nは、1または2の値を有する整数であり、

Zは、CB及びL^cを接続する連結単位であり、

CBは、受容体に結合する特性を有するリガンド等の標的化部分であり、

mは、1~2の値を有する整数である。

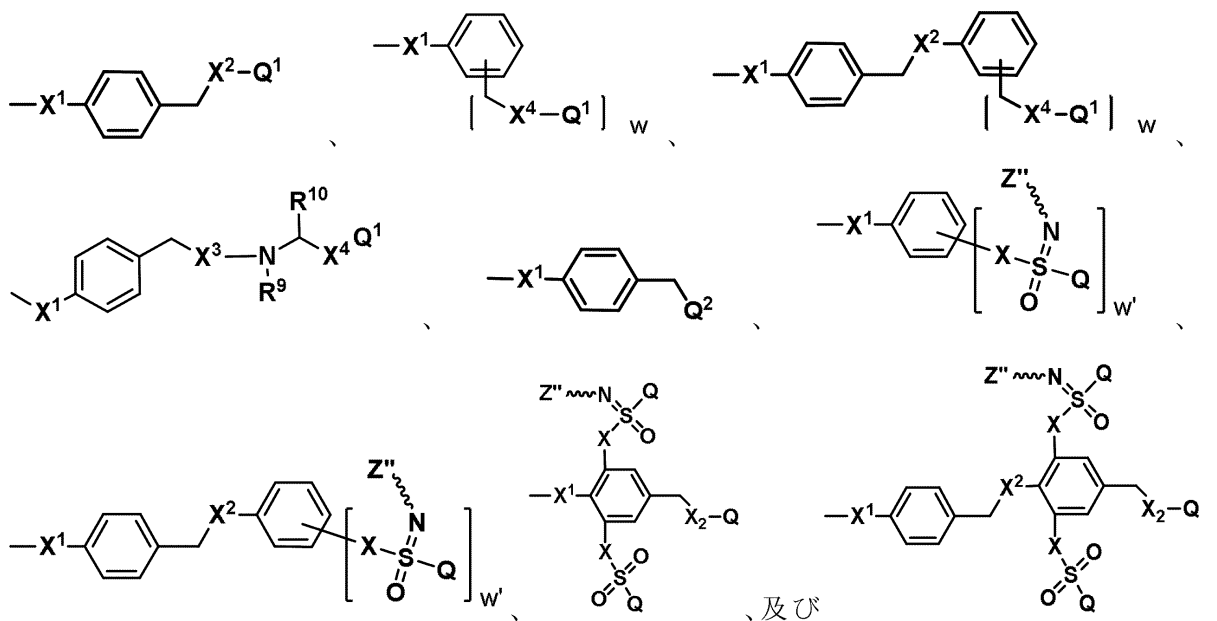
【0062】

一部の実施形態では、本化合物は、(Ib)、(Ib')、(II)、(II')、(III)、または(III')の化合物であり、式中、L'は、-O-、-OC(O)-、-O(CO)O-、または-OC(O)NR''''-をさらに含むC₃₀炭化水素スペーサーである。

【0063】

一部の実施形態では、本化合物は、式(Ib)、(Ib')、(II)、(II')、(III)、または(III')の化合物であり、式中、Qは、下記から選択される-L'- (Q¹)_wであり、

【化22】



式中、
Q¹は、-OH、-NR⁵R⁶、-SH、及び-COOHから選択される少なくとも1つの官能基を含む活性剤であり、
Q²は、-NR⁵R⁶を含む活性剤であり、
X¹は、-O-または-NR''''-であり、

X^2 及び X^4 は、各々独立して、不在であるか、または $-O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、及び $-OC(O)NH-$ から選択され、

X^3 は、 $-OC(=O)-$ であり、

Z'' は、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アリール、及びヘテロアリールは、置換されていないか、または1つもしくは複数の置換基で置換されており、

R^5 及び R^6 は、上記で定義したものと同一であり、

R^9 及び R^{10} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、または $C_3 \sim C_9$ ヘテロアリールであり、 R_9 及び R_{10} のアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-(CH_2)_u NH_2$ 、 $-(CH_2)_u NR^{u1} R^{u2}$ 、及び $-(CH_2)_u SO_2 R^{u3}$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基でさらに置換されてもよく、 R^{u1} 、 R^{u2} 、及び R^{u3} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、または $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロアリールであり、 u は、1 ~ 約10の値を有する整数であり、

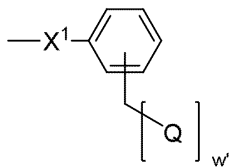
R''' は、水素または C_6 -アルキルであり、

w は、1、2、3、4、または5の値を有する整数である。

【0064】

ある特定の実施形態では、 $-L'-(Q)_w$ は、

【化23】



から選択される。

【0065】

$-OH$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-SH$ 、及び $-COOH$ から選択される、 Q 、 Q^1 、または Q^2 の少なくとも1つの官能基は、活性剤の L' への接続点としての役目を果たす。この官能基は、エステル結合、チオエステル結合、カーボネート結合、カルバメート結合、アミド結合、スルホンアミド結合、スルホネート結合、サルフェート結合、または他の好適な結合の一部として存在してもよく、つまり、この $-OH$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-SH$ 、及び $-COOH$ 部分は、活性剤がコンジュゲートの一部である間はそれ自体で存在しない。

【0066】

一部の実施形態では、 Q^2 は、 $-NR^5 R^6$ を含む活性剤であり、この活性剤は、第四級アミン構造で結合可能であり、例えば、活性剤の $-NR^5 R^6$ 部分は、 L' と第四級アミン結合を形成することが可能である。

【0067】

式 (I')、(Ia)、(Ib)、(Ib')、(II)、(II')、(III)、または (III') の一部の実施形態では、 R^4 は、置換アルキル、アリール、またはヘテロアリールである。一部のかかる実施形態では、 R^4 は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-(CH_2)_u NH_2$ 、 $-(CH_2)_u NR^{u1} R^{u2}$ 、 $-(CH_2)_u CO_2 H$ 、 $-(CH_2)_u CO_2 R^{u1}$ 、及び $-(CH_2)_u SO_2 R^{u3}$ から選択される1つまたは複数の置換基で置換されており、ここで、 R^{u1} 、 R^{u2} 、及び R^{u3} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、または $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロアリールであり、 u は、1 ~ 約10の値を有する整数である。

【0068】

式 (I')、(Ia)、(Ib)、(Ib')、(II)、(II')、(III)、または (III') の一部の実施形態では、 R^5 及び/または R^6 は、 $-NR^7 R^8$ で置換されたヘテロアリールであり、ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ -ア

10

20

30

40

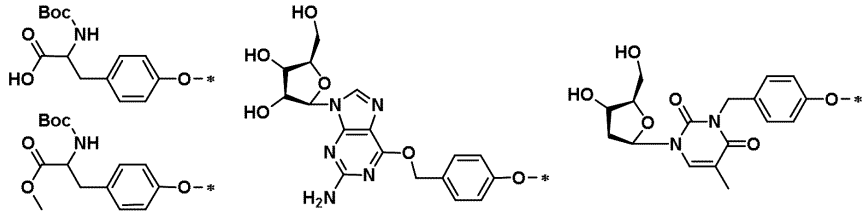
50

ルキル、 $C_3 \sim C_9$ -シクロアルキル、または $C_5 \sim C_{14}$ -アリールである。

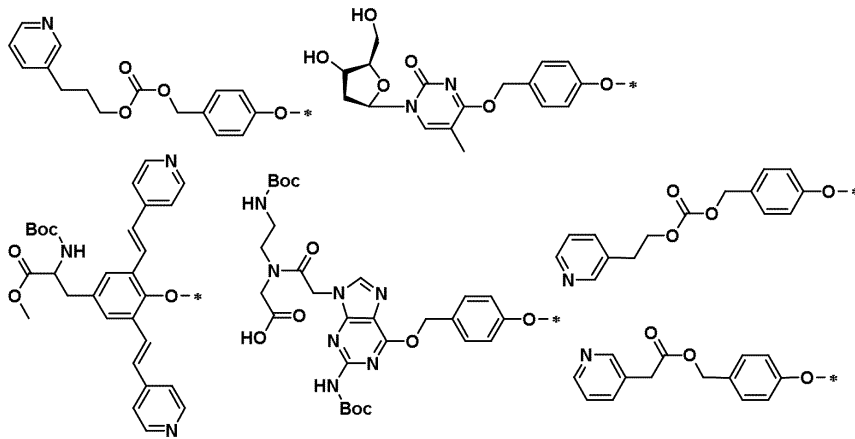
【0069】

式(I'')、(Ia)、(Ib)、(Ib')、(II)、(II') (III)、または(III')の一部の実施形態では、Qまたは-(L'w)-(Q)_qは、下記から選択される：

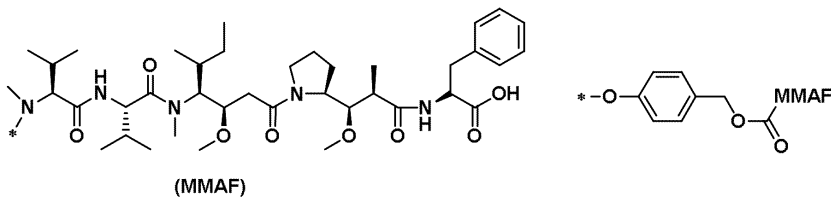
【化24】



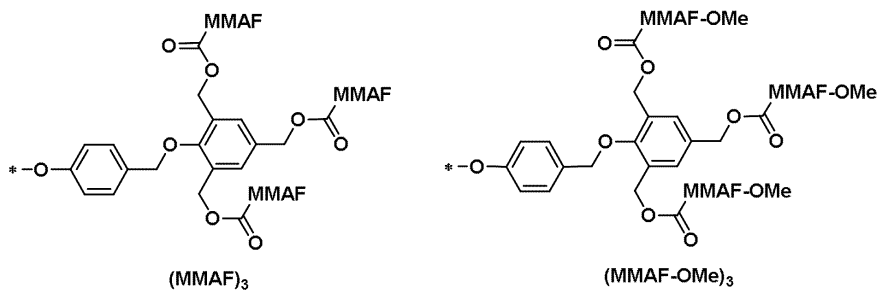
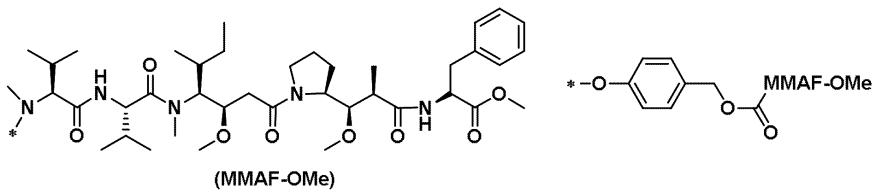
10



20

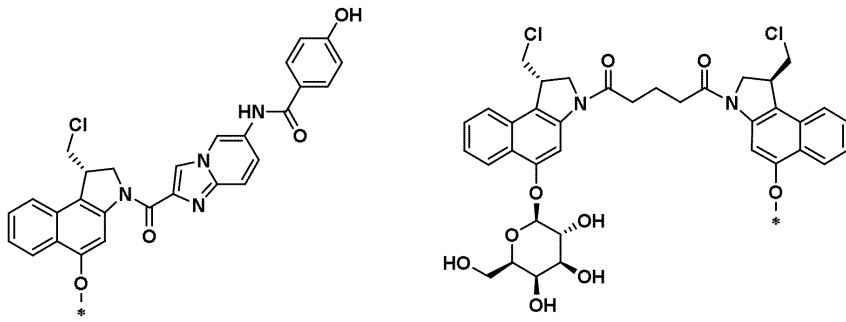


30

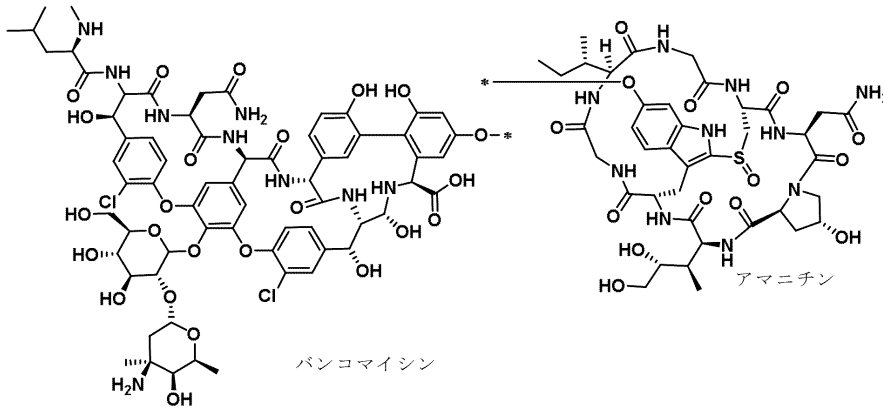
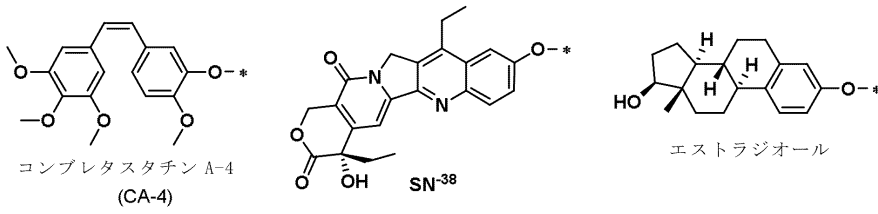


40

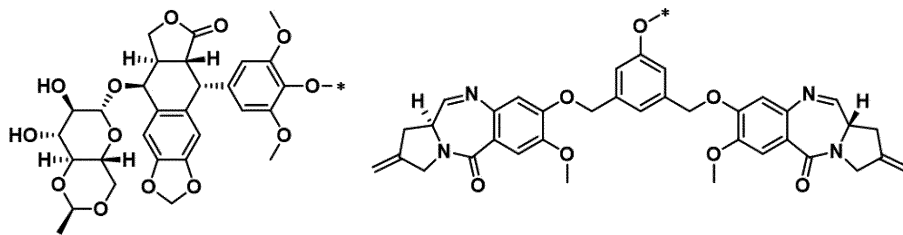
50



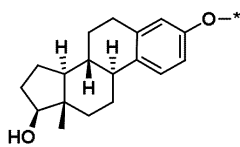
10



20

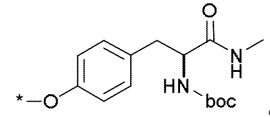
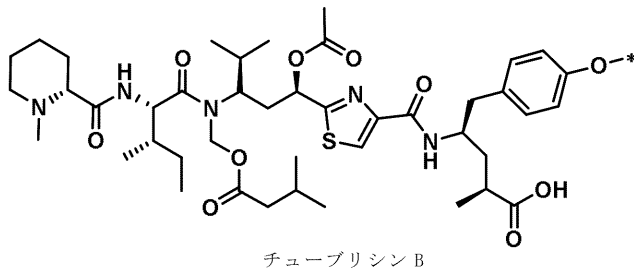
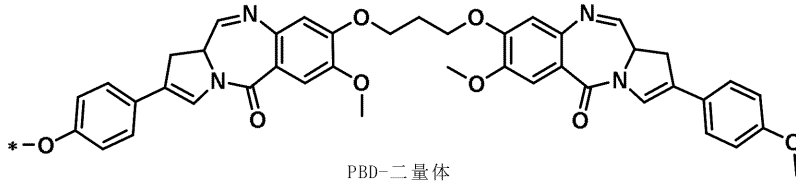


30



40

50



10

【0070】

ある特定の実施形態では、式 (I b)、(I b')、(II)、(II')、(III)、または (III') の化合物が本明細書に提供され、式中、

Y は、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_r-\text{Ar}^1-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{BR}^2\text{R}^3$ 、または $-\text{Y}'-\text{TG}$ であり、好ましくは、Y は、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_r-\text{Ar}^1-\text{NO}_2$ 、 $-\text{BR}^2\text{R}^3$ 、または $-\text{Y}'-\text{TG}$ であり、

20

R^1 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルであり、

r は、1、2、3、4、または 5 の値を有する整数であり、

Ar^1 は、フェニレン、ピフェニレン、またはナフチレンであり、

R^2 及び R^3 は、各々独立して、水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -アルコキシ、またはヒドロキシであり、

Y' は、 $-(\text{CH}_2)_x\text{NR}'$ 、 $-(\text{C}_2\text{H})_x\text{O}$ 、または $-(\text{CH}_2)_x\text{S}$ であり、

R' は、水素または $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -アルキルであり、

x は、0 または 1 の値を有する整数であり、

30

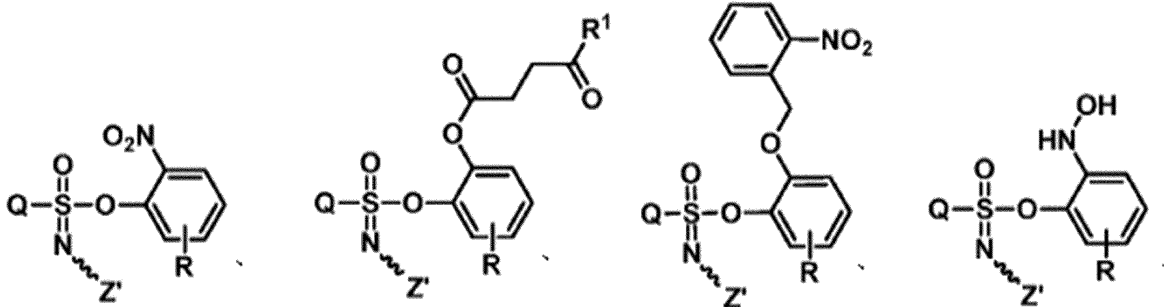
R' は、水素または $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -アルキルであり、

TG は、 $-\text{ガラクトシド}$ 、 $-\text{グルクロニド}$ 、または $-\text{ガラクトシド}$ 及び $-\text{グルクロニド}$ の組み合わせ等の誘発基である。

【0071】

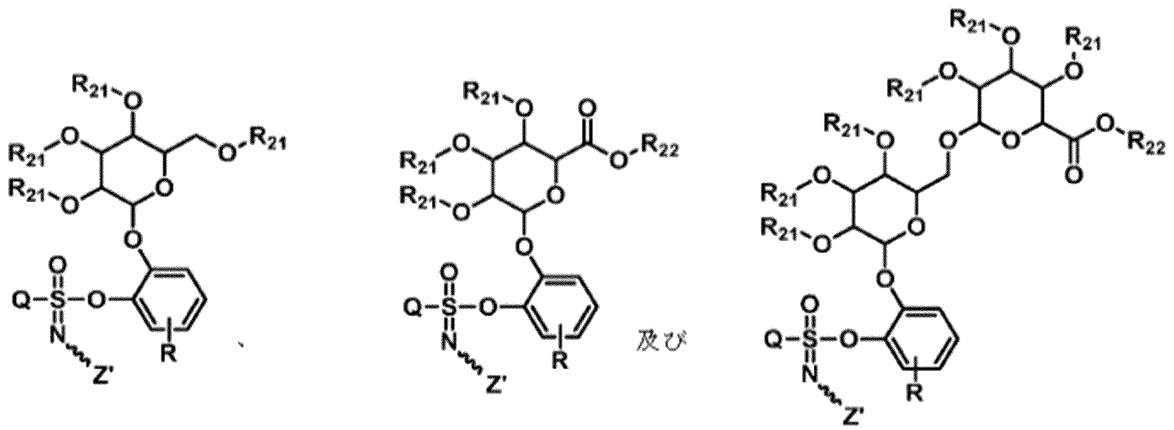
ある特定の実施形態では、式 (I b)、(I b')、(II)、(II')、(III)、または (III') の化合物は、下記から選択され、

【化25】



40

50



10

式中、

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{21} 及び R^{22} は、各々独立して、水素またはアセチルであり、

R は、水素、 $* - L^a - A_1 - L^b - L^c - Z$ 、または式 (F)、(G)、(H)、(J)、(K)、(L)、(M)、もしくは (N) の構造を有する基であり、

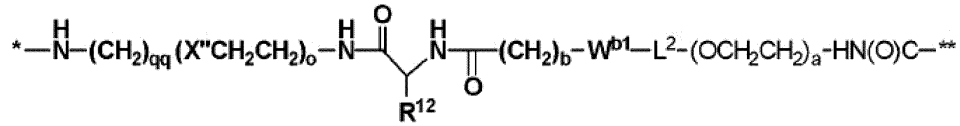
20

30

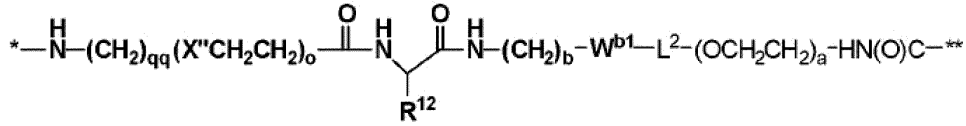
40

50

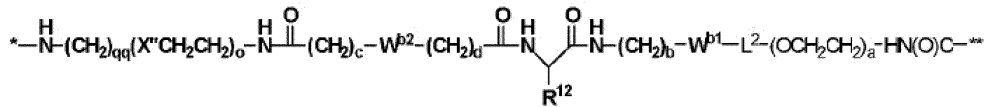
【化 2 6】



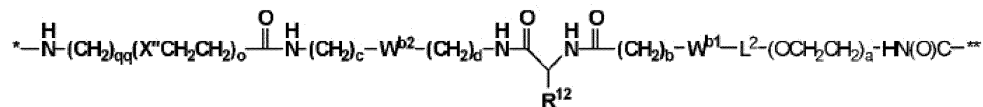
(F)



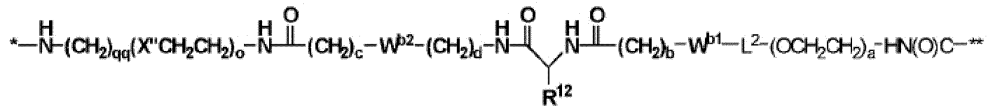
(G)



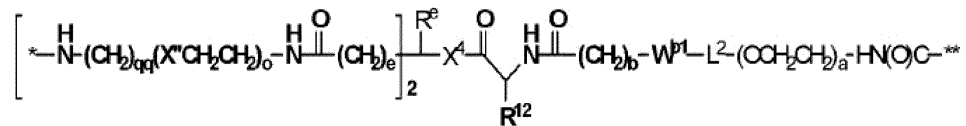
(H)



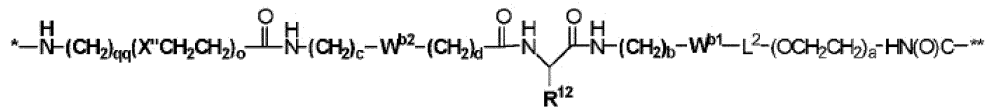
(J)



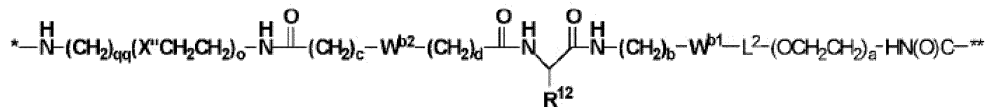
(K)



(L)



(M)



(N)

L^a は、単結合または C₁ ~ C₂₀ アルキレンであり、

A¹ は、-C(O)NH-、-NHCO-、-NH-、-O-、-PO₃-、-PO₄-、-SO-、-SO₂-、-S(=O)(=N)-、または -SO₃- であり、

L^b は、-(CH₂CH₂O)_a- または -(CH₂)_a- であり、

a は、1 ~ 約 20 の値を有する整数であり、

L^c は、C₁ ~ C₂₀ アルキレンであり、

X' は、-O-、-S-、-NH-、または -C₂H- であり、

W^{b1} 及び W^{b2} は、各々独立して、-C(O)NH-、-NHCO-、

10

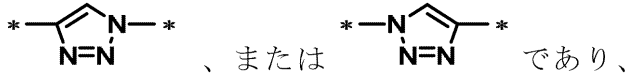
20

30

40

50

【化27】



R^{12} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、アミノ酸部分、 $-(CH_2)_s COR^{13}$ 、または
 $-(CH_2)_p NR^{14} R^{15}$ であり、

R^{13} は、OH または $-NH(CH_2)_s \cdot (X' \cdot C_2HCH_2)_s \cdot Z'$ であり、

R^{14} 及び R^{15} は、各々独立して、水素または $-(C(O)(CH_2)_s \cdot (X' \cdot C_2HCH_2)_s \cdot Z)_m - CB$ であり、

X' は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、または $-C_2H-$ であり、

R^e は、 $C_1 \sim C_8$ - アルキルまたは $-(L^{1'} - Z)_m - CB$ であり、

X^4 は、 $-NHC(O) - (CH_2)_g - NH-$ または $-C(O)NH - (CH_2)_h - NH-$ であり、

b 、 c 、 d 、 e 、 g 、 h 、 o 、及び q は、各々独立して、1 ~ 約10の値を有する整数であり、

p は、1 ~ 約10の値を有する整数であり、

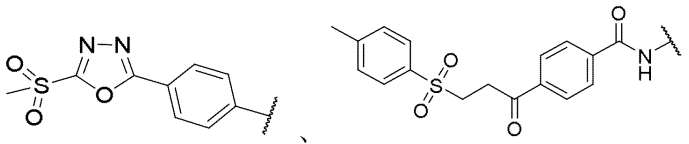
s 及び s' は、各々独立して、0 ~ 約10の値を有する整数であり、

s' は、1 ~ 約10の値を有する整数であり、

m は、0 または 1 の値を有する整数であり、

Z' は、イソシアニド、イソチオシアニド、2-ピリジルジルスフィド、ハロアセトアミド
 $(-NHC(O)CH_2 - \text{ハル})$ 、マレイミド、ジエン、アルケン、ハロゲン化物、トシ
 レート (TsO^-)、アルデヒド、スルホネート ($R-SO_3^-$)、

【化28】



ホスホン酸 ($-P(=O)(OH)_2$)、ケトン、 $C_8 \sim C_{10}$ - シクロアルキニル、 $-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-SH$ 、カルボン酸 ($-COOH$)、アセチレン ($-C \equiv CH$)、アジド ($-N_3$)、アミノ ($-NH_2$)、スルホン酸 ($-SO_3H$)、アルキノン誘導体 ($-C(O)C \equiv C - R^a$ (ここで、 R^a は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルである))、またはリン酸二水素 ($-OP(=O)(OH)_2$) であり、

Z' は、各出現において独立して、不在、式 (Ib) または式 (Ib') の構造を (CB_c)
 b に接続する連結基、可溶化基、反応性基 (例えば、前駆体基)、固体表面 (例えば、粒子)、安定化基、キレート剤、バイオポリマー (例えば、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポドイ)、活性剤、または検出可能部分であり、

CB は、下記から選択されるリガンドであり、

10

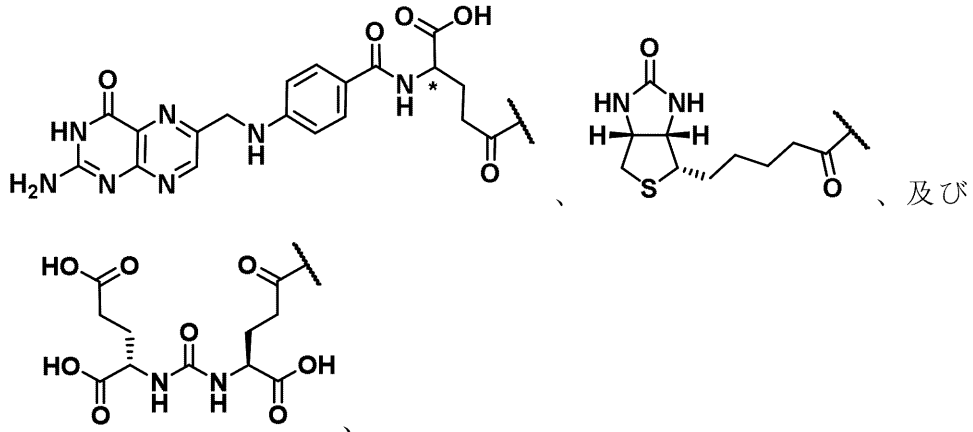
20

30

40

50

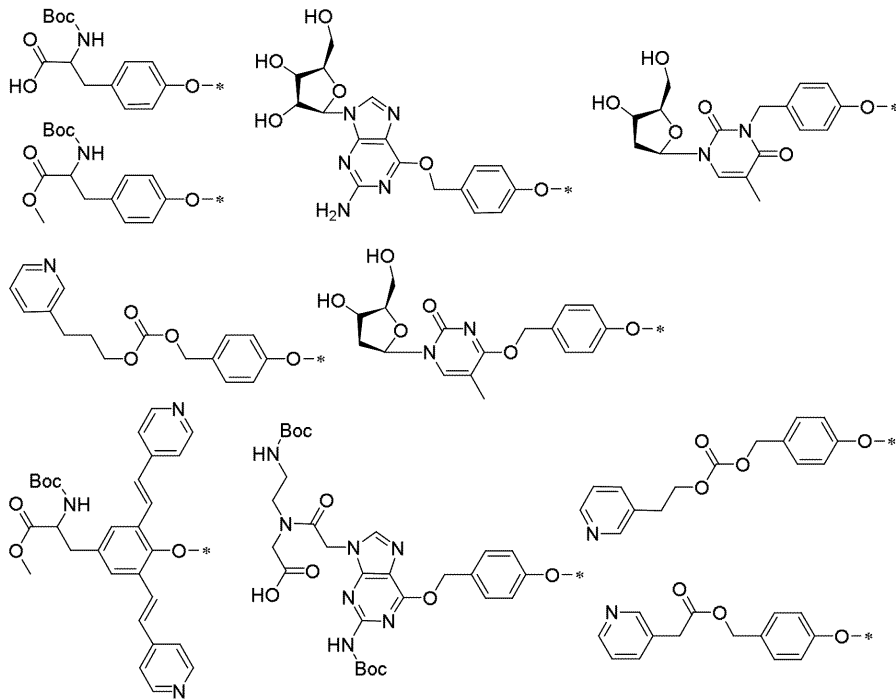
【化 2 9】



10

Qは、下記から選択される：

【化 3 0】

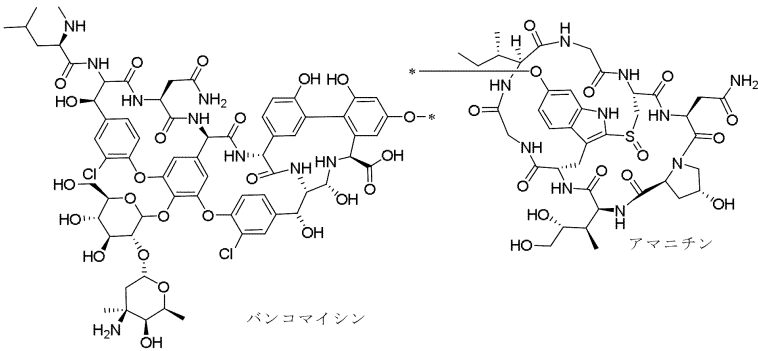
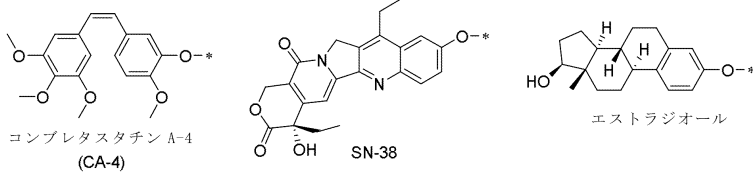
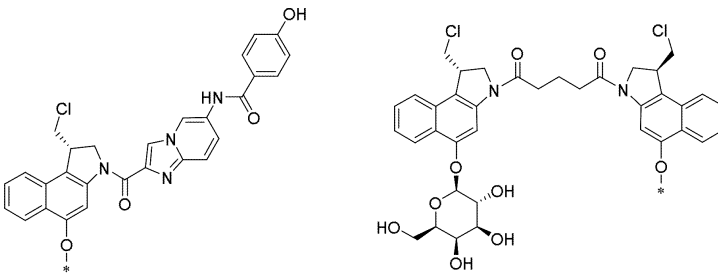
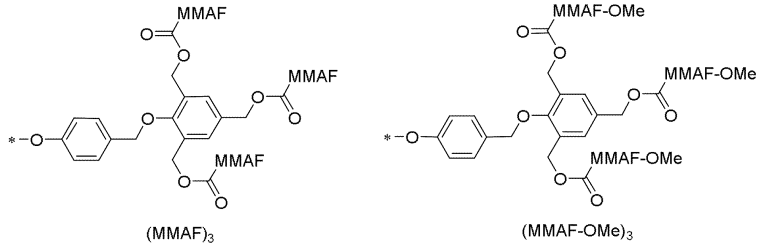
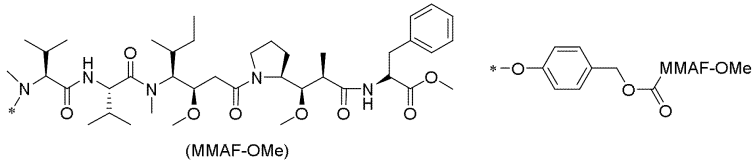
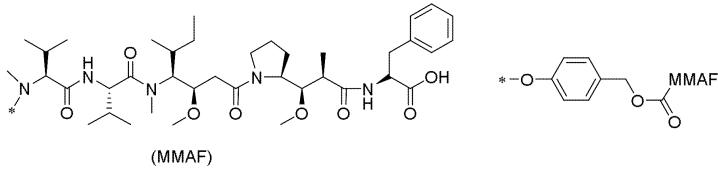


20

30

40

50



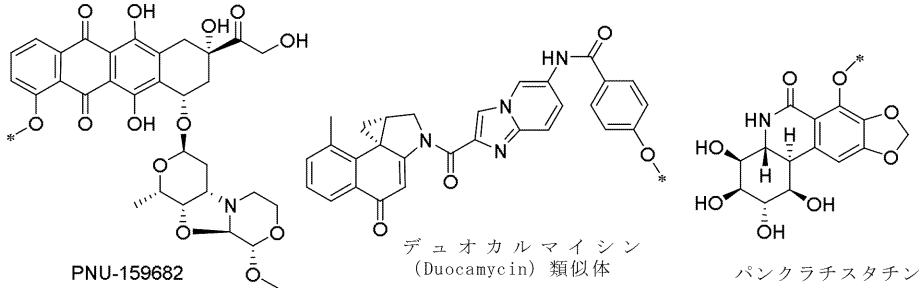
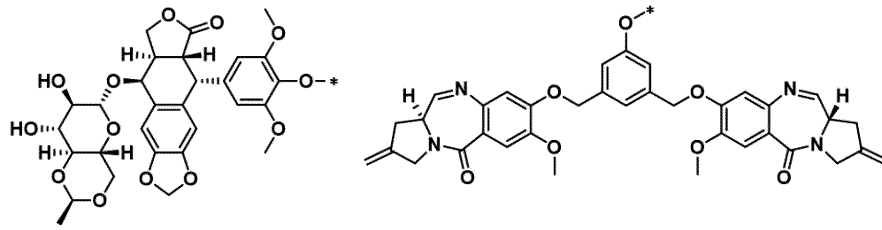
10

20

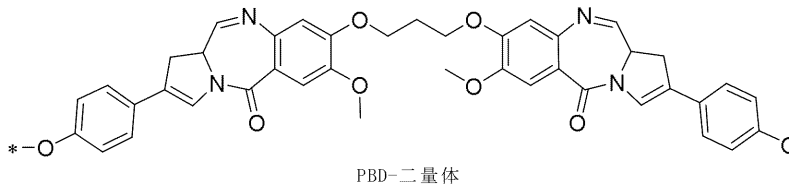
30

40

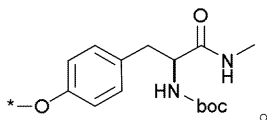
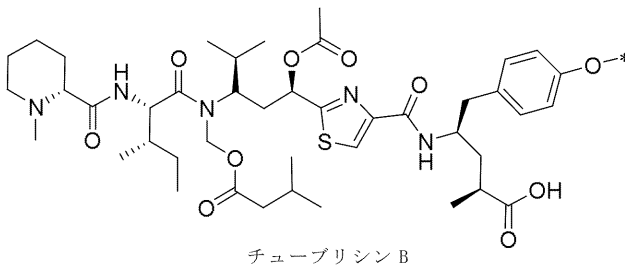
50



10



20



30

【0072】

活性剤の放出

上述したように、ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、誘発基を活性化する化学反応に次ぐ分子内環化反応を通して、1つまたは複数の活性剤（ Q 、 Q^1 、 Q^2 によって表される）を解離させることが可能である。ある特定の実施形態では、化学反応は、物理化学反応及び/または生化学反応である。

40

【0073】

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、 A_r 上で X （例、 O ）に対して隣接した原子において導入された求核性官能基（ Y または Y' ）を含む。典型的には、求核性官能基は、下記でさらに詳述されるように、誘発基（ TG ）によってマスクされる。活性化されると、誘発基は、分子内環化において近くの $-S(=O)$ （ $=N-$ ）部分と反応する求核性官能基を放出させ、最終的には1つまたは複数の活性剤（ Q 、 Q^1 、または Q^2 ）を放出させる。一部のかかる実施形態では、1つまたは複数の活性剤は、化学反応、物理化学反応、及び/または生化学反応後に分子内環化反応を通して放出されるか（例えば、反応スキーム1を参照されたい）、あるいは活性剤は、分子内環化反応後に1,6-脱離または1,4-脱離を通して放出される（例えば、反応スキ-

50

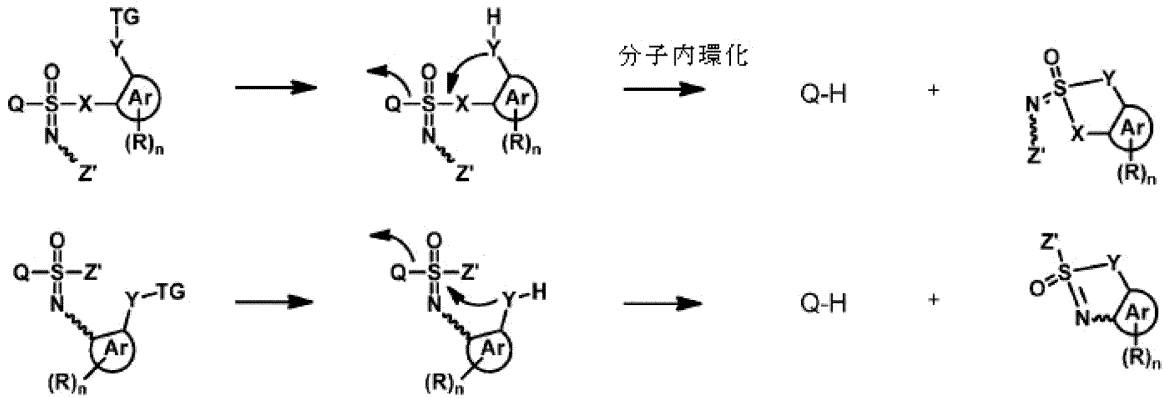
ム 2 を参照されたい)。

【 0 0 7 4 】

例として、Y が - Y ' - T G である場合の機構が反応スキーム 1 に示される。

反応スキーム 1 :

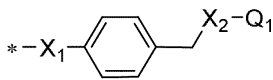
【 化 3 1 】



10

Q が

【 化 3 2 】

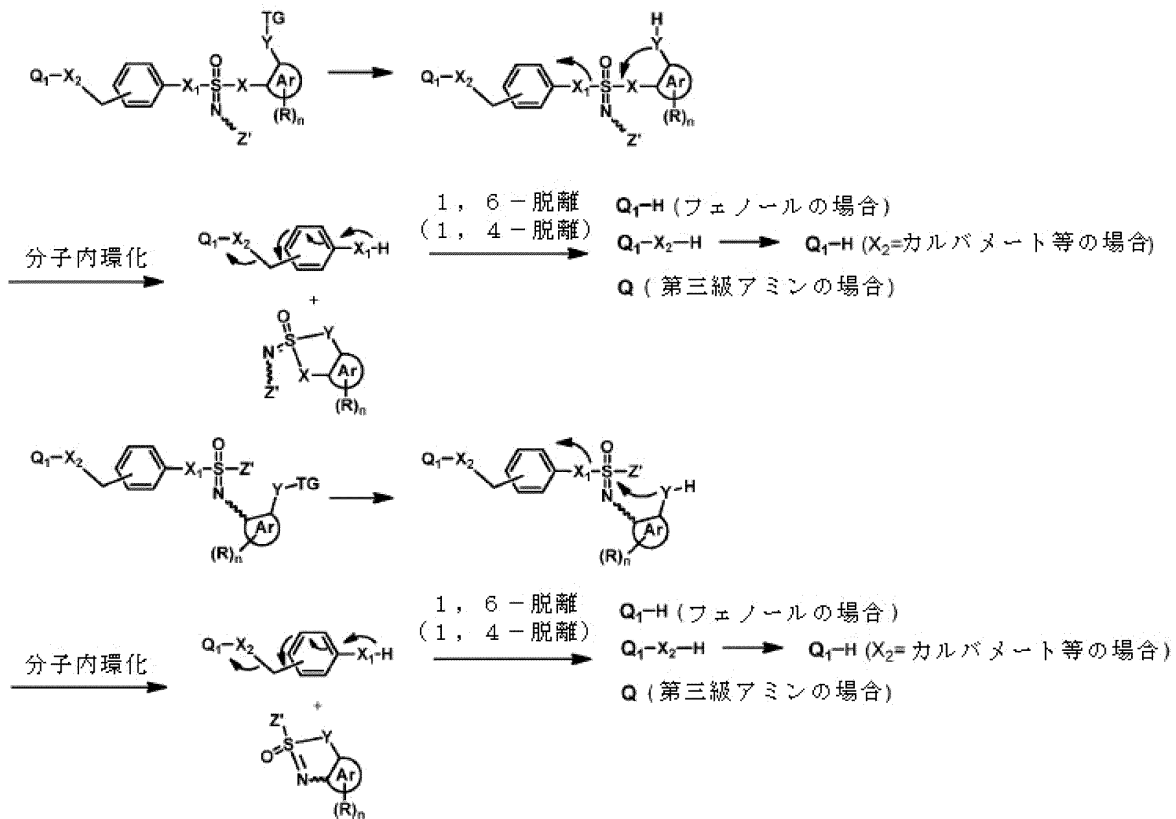


20

である場合の機構が反応スキーム 2 に示される。

反応スキーム 2 :

【 化 3 3 】



30

40

【 0 0 7 5 】

50

一部の実施形態では、放出されたときの Q^1 は、 $-OH$ 、 $-NH-$ 、 $-SH$ 、及び $-COOH$ から選択される少なくとも1つの官能基を含む活性剤である。これらの実施形態によれば、本明細書にさらに記載されるように、 Q^1 は、 $-OH$ 、 $-NH-$ 、 $-SH$ 、及び $-COOH$ によって、例えば、エステル、アミド、チオエステル、カルバメート、尿素、オキシム、ヒドラゾン等から選択される官能基により、本明細書に記載されるような化合物にコンジュゲートされる。一部のかかる実施形態では、 Q^2 が Q^1 の代わりに使用され、 Q^2 はアミン基含有薬物である。他の実施形態では、 Q^2 は、アンモニウム単位と結合可能である活性剤である。依然として他の実施形態では、 Q^2 は、 Q^2 放出の放出時に、アミン基を有するその元の形態で解離することが可能であり、ここで、活性剤は、薬物、毒素、親和性リガンド、検出用プローブ、またはそれらの組み合わせであり得る。

10

【0076】

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、化学的及び生理的に安定である。一部のかかる実施形態では、本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、血中での活性剤の解離がほとんどない状態で所望の標的細胞に到達し、それによって薬物を選択的に放出する。

【0077】**誘発基 (TG)**

一部の実施形態では、本発明のコンジュゲートは、誘発基 (TG) を含む。TGは、生物学的反応等の化学反応によって切断可能、好ましくは選択的に切断可能な基である。概して、誘発基は、YまたはY'基の求核性質をマスクする役目を果たし、それによって、本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートに安定性を提供する (例、コンジュゲートが標的位置に到達するかまたは既定の誘発条件を経験する前の、自壊または分子内環化を阻止することによって)。活性化されると、誘発基は、上述したように、求核性YまたはY'基を放出させ、自壊または分子内環化が起こることを可能にする。

20

【0078】

一部の実施形態では、TGは、TEV、トリプシン、トロンピン、カテプシンB、カテプシン (cathespain) D、カテプシンK、カスパーゼ1、マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP) 等によって認識される配列 (ペプチド配列等) もしくは部分を含み、これは酵素 (例、酸化還元酵素、転移酵素、加水分解酵素、脱離酵素、異性化酵素、連結酵素等) によって加水分解され得、及び/または、ホスホジエステル、リン脂質、エステル、 α -ガラクトース、 β -グルコース、フコース、オリゴ糖等から選択される部分を含んでもよい。

30

【0079】

一部の実施形態では、TGは、求核試薬条件下で切断され得る反応性化学部分または官能基を含む (例、シリルエーテル、2-N-アシルニトロベンゼンスルホンアミド、不飽和ビニルスルフィド、活性化後のスルホンアミド、マロンジアルデヒド-インドール誘導体、レプリノイルエステル、ヒドラゾン、またはアシルヒドラゾン)。

【0080】

一部の実施形態では、TGは、塩基性試薬条件下で切断され得る反応性化学部分または官能基を含んでもよい (例、2-シアノエチルエステル、エチレングリコリルジスクシネート、2-スルホニルエチルエステル、アルキルチオエステル、またはチオフェニルエステル)。

40

【0081】

一部の実施形態では、TGは、光照射によって切断され得る反応性化学部分または官能基を含んでもよい (例、2-ニトロベンジル誘導体、フェナシルエステル、8-キノリニルベンゼンスルホネート、クマリン、ホスホトリエステル、ビス-アリールヒドラゾン、またはビマンピ-チオプロピオン酸誘導体)。

【0082】

一部の実施形態では、TGは、還元剤条件によって切断され得る反応性化学部分または官能基を含んでもよい (例、ヒドロキシルアミン、ジスルフィド、レプリネート、ニトロ

50

、または4 - ニトロベンジル誘導体)。

【0083】

一部の実施形態では、TGは、酸性条件を用いて切断され得る反応性化学部分または官能基を含んでもよい(例、糖類、tert - ブチルカルバメート類似体、ジアルキルまたはジアリールジアルコキシシラン、オルトエステル、アセタール、アコニチル(aconyl)、ヒドラゾン、-チオプロピオネート、ホスホロアミデート、イミン、トリチル、ビニルエーテル、ポリケタール、及びアルキル2 - (ジフェニルホスフィノ)ベンゾエート誘導体; アルキルエステル、8 - ヒドロキシキノリンエステル、及びピコリン酸エステル)。

【0084】

一部の実施形態では、TGは、酸化条件下で切断され得る反応性化学部分または官能基を含んでもよい(例、ボロネート、ビシナルジオール、パラメトキシベンジル誘導体、またはセレン化合物)。

【0085】

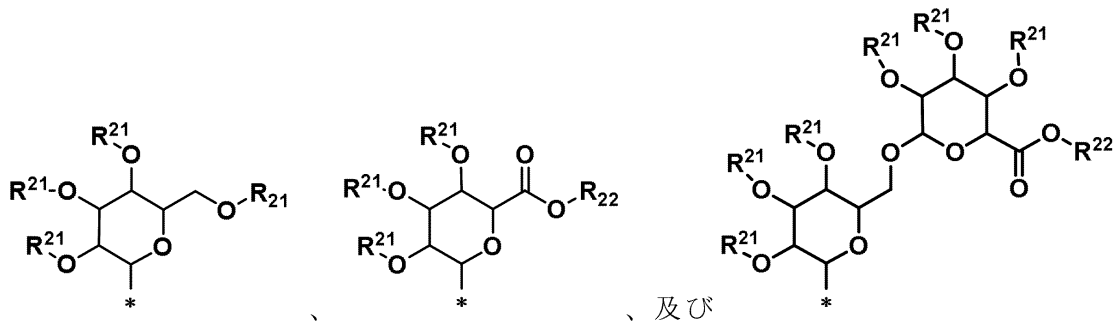
ある特定の好ましい実施形態では、TGは糖類を含み、これは酸性または酵素条件下で切断され得る。ある特定の好ましい実施形態では、誘発基は-NO₂であり、これは還元条件下で切断され得る。ある特定の好ましい実施形態では、誘発基はボロネートであり、これは酸化条件下で切断され得る。ある特定の好ましい実施形態では、誘発基はエステルであり、これは酸性、塩基性、または酵素条件下で切断され得る。ある特定の好ましい実施形態では、誘発基はヒドラゾンであり、これは求核性条件下または酸性条件下で切断され得る。ある特定の好ましい実施形態では、誘発基はヒドロキシルアミンであり、これは還元条件下で切断され得る。

【0086】

糖類誘発基

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、糖類誘発基、例えば、下記から選択される誘発基を含み、

【化34】



式中、各R²¹は独立して、水素であるか、またはO - R²¹がヒドロキシ保護基(例、アセチル)であるように選択され、R²²は、水素または低級アルキル(例、C₁ ~ C₆ - アルキル)である。ある特定の実施形態では、ヒドロキシ保護基は、有機合成において使用可能であり、これには、限定されないが、メチルエーテル、メトキシメチルエーテル、メチルチオメチルエーテル、2 - メトキシエトキシメチルエーテル、ビス(2 - クロロエトキシ)メチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、テトラヒドロチオピラニルエーテル、4 - メトキシテトラヒドロピラニルエーテル、4 - メトキシテトラヒドロチオピラニルエーテル、テトラヒドロフラニルエーテル、1 - エトキシエチルエーテル、1 - メチル - 1 - メトキシエチルエーテル、2 - (フェニルセレニル)エチルエーテル、t - ブチルエーテル、アリルエーテル、ベンジルエーテル、o - ニトロベンジルエーテル、トリフェニルメチルエーテル、-ナフチルジフェニルメチルエーテル、p - メトキシフェニルジフェニルメチルエーテル、9 - (9 - フェニル - 10 - オキソ)アントリルエーテル、トリメチルシリルエーテル、イソプロピルジメチルシリルエーテル、t - ブチルジメチ

ルシリルエーテル、*t*-ブチルジフェニルシリルエーテル、トリベンジルシリルエーテル、トリスプロピルシリルエーテル、ギ酸エステル、酢酸エステル、トリクロロ酢酸エステル、フェノキシ酢酸エステル、イソ酪酸エステル、ピバル酸 (*pivaloate*) エステル、アダマントエート (*adamantoate*) エステル、安息香酸エステル、2, 4, 6-トリメチル安息香酸エステル、炭酸メチル、炭酸2, 2, 2-トリクロロエチル、炭酸アリル、*p*-ニトロフェニルカーボネート、ベンジルカーボネート、*p*-ニトロベンジルカーボネート、*S*-ベンジルチオカーボネート、*N*-フェニルカルバメート、硝酸エステル、2, 4-ジニトロフェニルスルフェン酸エステル等が含まれるが、これらに限定されない。

【0087】

誘発基としての保護基

一部の実施形態では、TGは、化学反応、物理化学反応、及び/または生物学的反応によって切断可能な基である。ある特定の実施形態では、TGは保護基である。一部のかかる実施形態では、保護基は、アミン基保護基、アルコール保護基、またはチオール保護基である。

【0088】

アミン保護基

ある特定の実施形態では、アミン保護基は、有機合成において使用可能な全般的な保護基であり、これには、限定されないが、*m*-ニトロフェニルカルバメート、3, 5-ジメトキシベンジルカルバメート、*o*-ニトロベンジルカルバメート、フェニル (*o*-ニトロフェニル)メチルカルバメート、アルキルカルバメート、9-フルオレニルメチルカルバメート、2, 2, 2-トリクロロエチルカルバメート、2-トリメチルシリルエチルカルバメート (*Teoc*)、*t*-ブチルカルバメート (*Boc*)、ビニルカルバメート (*Voc*)、アリルカルバメート (*Alloc*)、1-イソプロピルアリルカルバメート (*Ipaoc*)、8-キノリルカルバメート、*N*-ヒドロキシピペリジニルカルバメート、ベンジルカルバメート、*p*-メトキシベンジルカルバメート、*p*-ニトロベンジルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、フェニルアセトアミド、ベンズアミド、*N*-フタルイミド、*N*-2, 3-ジフェニルマレイミド、*N*-2, 5-ジメチルピロール、*N*-1, 1-ジメチルチオメチレンアミン、*N*-ベンジリデンアミン、ベンゼンスルフェンアミド、*o*-ニトロベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、*p*-トルエンシルホンアミド、メタンスルホンアミド等が含まれるが、これらに限定されない。

【0089】

アルコール保護基

ある特定の実施形態では、アルコール保護基は、有機合成において使用可能な全般的な保護基であり、これには、限定されないが、メチルエーテル、メトキシメチルエーテル (*MOM*エーテル)、ベンジルオキシメチルエーテル (*BOM*エーテル)、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルエーテル (*SEM*エーテル)、フェニルチオメチルエーテル (*PTM*エーテル)、2, 2-ジクロロ-1, 1-ジフルオロエチルエーテル、*p*-ブromoフェナシルエーテル、クロロプロピルメチルエーテル、イソプロピルエーテル、シクロヘキシルエーテル、4-メトキシベンジル、2, 6-ジクロロベンジルエーテル、4-(ジメチルアミノカルボニル)ベンジルエーテル、9-アントリルメチルエーテル、4-ピコリルエーテル、メチルチオメチルエーテル (*MTM*エーテル)、2-メトキシエトキシメチルエーテル (*MEM*エーテル)、ビス(2-クロロエトキシ)メチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル (*THP*エーテル)、テトラヒドロチオピラニルエーテル、4-メトキシテトラヒドロピラニルエーテル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルエーテル、テトラヒドロフランエーテル、1-エトキシエチルエーテル、1-メチル-1-メトキシエチルエーテル、2-(フェニルセレニル)エチルエーテル)、*t*-ブチルエーテル、アリルエーテル、ベンジルエーテル、*o*-ニトロベンジルエーテル、トリフェニルメチルエーテル、*n*-ナフチルジフェニルメチルエーテル、*p*-メトキシフェニルジフェニ

10

20

30

40

50

ルメチルエーテル、9 - (9 - フェニル - 10 - オキソ) アントリルエーテル、トリメチルシリルエーテル (TMSエーテル)、イソプロピルジメチルシリルエーテル、t - ブチルジメチルシリルエーテル (TBDMSEエーテル)、t - ブチルジフェニルシリルエーテル、トリベンジルシリルエーテル、トリイソプロピルシリルエーテル、ギ酸エステル、酢酸エステル、トリクロロ酢酸エステル、フェノキシ酢酸エステル、イソ酪酸エステル、ピバル酸 (pivaloate) エステル、アダマントエート (adamantoate) エステル、安息香酸エステル、2, 4, 6 - トリメチル安息香酸 (メシトエート (Mesitoate)) エステル、炭酸メチル、炭酸2, 2, 2 - トリクロロエチル、炭酸アリル、p - ニトロフェニルカーボネート、ベンジルカーボネート、p - ニトロベンジルカーボネート、S - ベンジルチオカーボネート、N - フェニルカルバメート、硝酸エステル、2, 4 - ジニトロフェニルスルフェン酸エステル、ジメチルホスフィニルエステル (DMPEエステル)、ジメチルチオホスフィニルエステル (MPTエステル)、アリールメタンスルホネート、アリールトルエンスルホネート等が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0090】

チオール保護基

ある特定の実施形態では、チオール保護基は、有機合成において使用可能であり、これには、限定されないが、S - ベンジルチオエーテル、S - p - メトキシベンジルチオエーテル、S - o - または p - ヒドロキシルまたはアセトキシベンジルチオエーテル、S - p - ニトロベンジルチオエーテル、S - 4 - ピコリルチオエーテル、S - 2 - ピコリルN - オキシドチオエーテル、S - 9 - アントリルメチルチオエーテル、S - 9 - フルオレニルメチルチオエーテル、S - メトキシメチルモノチオアセタール、A - アセチル誘導体、S - ベンゾイル誘導体、S - (N - エチルカルバメート)、S - (N - メトキシメチルカルバメート) 等が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0091】

連結基

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、共有結合により各CB及びArを接続する連結基を含む。典型的な連結基は、例えばC₁₀ ~ C₁₀₀直鎖状または分岐状、飽和または不飽和アルキレン等の、安定な非加水分解性部分である。ある特定の実施形態では、連結単位は、以下の4つの基準のうち、少なくとも2つ、より好ましくは少なくとも3つを満たす：

30

(i) アルキレン部分における少なくとも1つの - CH₂ - が、- NH -、- C (= O)、- O -、- S -、及び - P - から選択される1つまたは複数のヘテロ原子で置換されている (すなわち、それによって置き換えられている)、

(ii) 少なくとも1つのヘテロアリーレンがアルキレン部分に含まれる、

(iii) 少なくとも1つのアミノ酸部分、糖結合、ペプチド結合、またはアミド結合がアルキレン部分に含まれる、ならびに

(iv) アルキレンは、C₁ ~ C₂₀アルキル、C₆ ~ C₂₀アリールC₁ ~ C₈アルキル、- (CH₂)_sCOOH、及び - (CH₂)_pNH₂からなる群から選択される1つまたは複数の置換基でさらに置換され得、ここで、sは、0 ~ 10の値を有する整数であり、pは、1 ~ 約10の値を有する整数である。

40

【0092】

ある特定の実施形態では、連結単位は、以下のうちの少なくとも2つ、より好ましくは少なくとも3つを含む：

(i) - NH -、- C (= O)、- O -、- S -、及び - P - から選択される少なくとも1個のヘテロ原子、

(ii) 少なくとも1つのヘテロアリーレン、

(iii) 少なくとも1つのアミノ酸部分、糖結合、ペプチド結合、またはアミド結合、ならびに

(iv) アルキレンは、C₁ ~ C₂₀アルキル、C₆ ~ C₂₀アリールC₁ ~ C₈アルキル、- (CH₂)_sCOOH、及び - (CH₂)_pNH₂からなる群から選択される1つまた

50

は複数の置換基でさらに置換され得、ここで、sは、0～10の値を有する整数であり、pは、1～約10の値を有する整数である。

【0093】

他の実施形態では、各CB及びArを接続する連結基は、クリック化学反応を通して生産される官能基を含む。

【0094】

代替的な実施形態では、連結単位は、クリック化学反応に関与可能な反応性官能基を含む。

【0095】

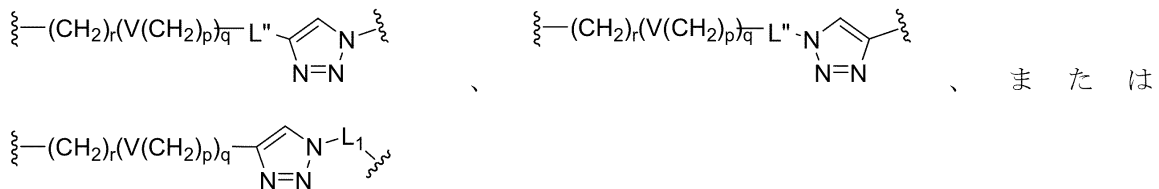
クリック化学反応は、温和な条件下で行うことができる反応であり、生体分子内で一般的に見出されない官能基（例、アジド基、アセチレン基等）に対して極めて選択的である。したがって、この反応は、複合の誘発基、標的化部分等の存在下で実施することができる。さらに、クリック化学は、反応特異性が高い。例えば、アジド基とアセチレン基との間のクリック化学反応は、分子内に存在する他の官能基からの干渉を受けることなく選択的に進行する。例えば、アジド-アセチレンクリック化学は、高収率でトリアゾール部分をもたらし得る。

10

【0096】

故に、一部の実施形態では、各CB及びArを接続する連結基は、

【化35】



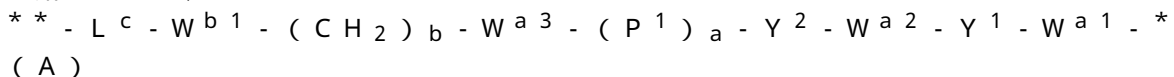
20

を含み、Vは、単結合、-O-、-S-、-NR²¹-、-C(O)NR²²-、-NR²³C(O)-、-NR²⁴SO₂-、または-SO₂NR²⁵-、-NR²⁴-S(=O)(=N-)-、もしくは-S(=O)(=N-)-NR²⁵-であり得、R²¹～R²⁵は、各々独立して、水素、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキル(C₆～C₂₀)アリール、または(C₁～C₆)アルキル(C₃～C₂₀)ヘテロアリールであり得、rは、1～約10の値を有する整数であり得、pは、0～約10の値を有する整数であり得、qは、1～約10の値を有する整数であり得、L'は単結合であり得る。

30

【0097】

他の実施形態では、各CB及びArを接続する連結単位は、式(A)によって表される連結基であり、



(A)

式中、

*は、CBへの結合点であり、

**は、Arへの結合点であり、

40

W^{a1}、W^{a2}、及びW^{a3}は、各々独立して、-NH-、-C(=O)-、または(-CH₂)_bであり、

W^{b1}は、アミド結合またはトリアゾリレンであり、

P¹は、W^{a3}及びY²を接続するリンカーであり、アミノ酸部分、ペプチド結合、またはアミド結合であり、

L^cはアルキレンであり、

Y²は、単結合、-W^{a4}-(CH₂)_c-W^{b2}-(CH₂)_d-W^{a5}-、または-W^{a6}-(CH₂)_e-CR^eR^f-X-であり、

R^eは、C₁～C₈アルキルまたはCB-W_{a7}-Y₃-W_{c1}-(CH₂)_f-であり、

R^fは、B-W^{a7}-Y³-W^{c1}-(CH₂)_f-であり、

50

Xは、 $-NHC(=O)-(CH_2)_g-W^{a8}$ - または $-C(=O)NH-(CH_2)_h-W^{a9}$ - であり、

W^{a4} 、 W^{a5} 、 W^{a6} 、 W^{a7} 、 W^{a8} 、及び W^{a9} は、各々独立して、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、または $-CH_2-$ であり、

W^{b2} は、アミド結合またはトリアゾリレンであり、

W^{c1} は、 $-NHC(=O)-$ または $-C(=O)NH-$ であり、

Y^3 は、 $-(CH_2)_i-(X'CH_2CH_2)_j-(CH_2)_k-$ であり、

X' は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、または $-CH_2-$ であり、

CBは、上記で定義したものと同一であり、

b、c、d、e、f、g、h、i、及びjは、各々独立して、1～約10の値を有する整数であり、

10

k及びyは、各々独立して、0～約10の値を有する整数であり、

Y^1 は、 $-(CH_2)_q-(CH_2CH_2X''^o)-$ または $-(CH_2)_q-(X''^oC_2HCH_2)_o-$ であり、

X''^o は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、または $-CH_2-$ であり、

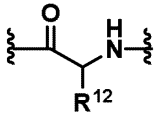
o及びqは、1～約10の値を有する整数である。

【0098】

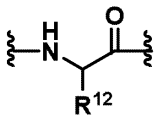
一部の実施形態では、 P^1 は、式(B)または(C)によって表される少なくとも1つの単位を含み、

【化36】

20



(B)



(C)

30

式中、

R^{12} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、天然アミノ酸側鎖等のアミノ酸側鎖(例、H、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、S-メチルチオエーテル、ベンジル、インドール、ピロリジン、ピロリン、ヒドロキシメチル、チロシル、リジル、イミダゾール、グリシル、グルタミル、カルバモイルブタン酸、カルボキサミド、アスパラギン酸、1-ヒドロキシエチル、及び2-ヒドロキシエチル)、 $-(CH_2)_sCOR^{13}$ 、または $-(CH_2)_pNR^{14}R^{15}$ であり、

R^{13} は、OHまたは $-NH(CH_2)_{s'}(X''^oC_2HCH_2)_{s'}Z$ であり、

R^{14} 及び R^{15} は、各々独立して、水素または $-(C(O)(CH_2)_{s'}(X''^oC_2HCH_2)_{s'}Z)_m-CB$ であり、

40

X''^o は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、または $-CH_2-$ であり、

Z及びCBは、上記で定義したものと同一であり、

pは、1～約10の値を有する整数であり、

s及びs'は、0～約10の値を有する整数であり、

s'は、1～約10の値を有する整数であり、

mは、0または1の値を有する整数である。

【0099】

式(B)または(C)の一部の実施形態では、

R^{12} は、水素、アルキル、アミノ酸側鎖、 $-(CH_2)_sC(O)R^{13}$ 、または $-(C$

50

$H_2)_p NR^{14} R^{15}$ であり、

p は、1～約10の値を有する整数であり、

s は、0～約10の値を有する整数であり、

R^{13} は、OHまたは $-NH(CH_2)_{s'}(X'''\epsilon CH_2)_{s'}Z''-(CB_m)$ であり、

R^{14} 及び R^{15} は、各々独立して、水素または $-C(O)(CH_2)_{s'}(X'''\epsilon CH_2)_{s'}Z''-(CB_m)$ であり、

s'' は、0～約10の値を有する整数であり、

s' は、1～約10の値を有する整数であり、

m は、0または1の値を有する整数であり、

X''' は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、または $-CH_2$ であり、

Z'' は、 CB を R^{14} もしくは R^{15} の残部に接続する連結基であるか、または Z'' は、反応性基を含む連結基である。

【0100】

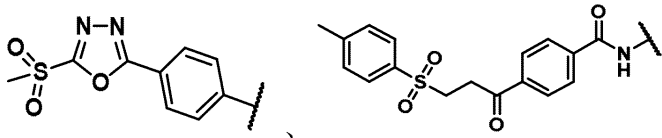
式(B)または(C)の一部のかかる実施形態では、

R^{13} は、OHまたは $-NH(CH_2)_{s'}(X'''\epsilon CH_2)_{s'}Z''$ であり、

R^{14} 及び R^{15} は、各々独立して、水素または $-C(O)(CH_2)_{s'}(X'''\epsilon CH_2)_{s'}Z''$ であり、

Z'' は、イソシアニド、イソチオシアニド、2-ピリジルジスルフィド、ハロアセトアミド($-NHC(O)CH_2-$ ハル)、マレイミド、ジエン、アルケン、ハロゲン化物、トシレート(TSO^-)、アルデヒド、スルホネート($R-SO_3^-$)、

【化37】



ホスホン酸($-P(=O)(OH)_2$)、ケトン、 $C_8 \sim C_{10}$ シクロアルキニル、 $-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-SH$ 、カルボン酸($-COOH$)、アセチレン($-CCH$)、アジド($-N_3$)、アミノ($-NH_2$)、スルホン酸($-SO_3H$)、アルキノン誘導体($-C(O)C-C-R^a$ (ここで、 R^a は、 $C_1 \sim C_{10}$ -アルキルである))、及びリン酸二水素($-OP(=O)(OH)_2$)から選択される連結単位の反応性前駆体である。

【0101】

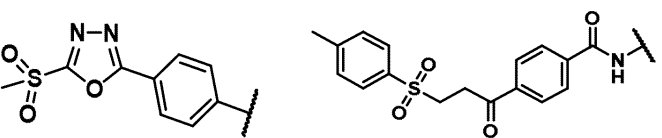
式(B)または(C)の他のかかる実施形態では、

R^{13} は、OHまたは $-NH(CH_2)_{s'}(X'''\epsilon CH_2)_{s'}Z''CB$ であり、

R^{14} 及び R^{15} は、各々独立して、水素または $-C(O)(CH_2)_{s'}(X'''\epsilon CH_2)_{s'}Z''CB$ であり、

Z'' は、 CB を R^{14} または R^{15} の残部に接続する、イソシアニド、イソチオシアニド、2-ピリジルジスルフィド、ハロアセトアミド($-NHC(O)CH_2-$ ハル)、マレイミド、ジエン、アルケン、ハロゲン化物、トシレート(TSO^-)、アルデヒド、スルホネート($R-SO_3^-$)、

【化38】



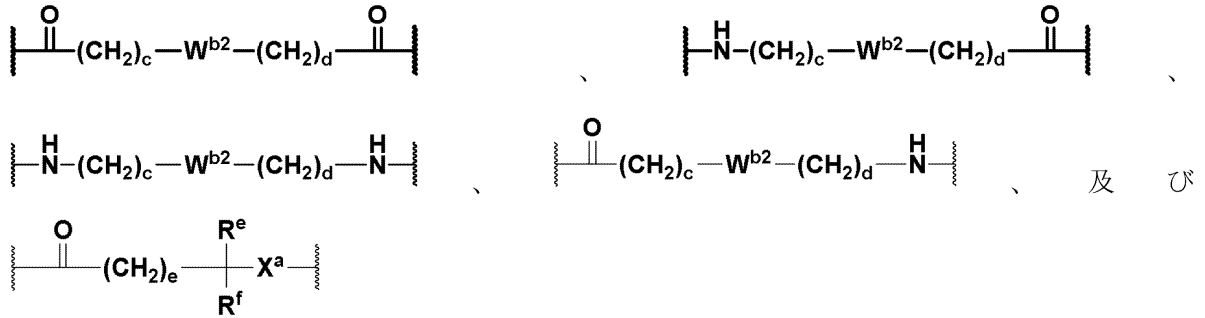
ホスホン酸($-P(=O)(OH)_2$)、ケトン、 $C_8 \sim C_{10}$ シクロアルキニル、 $-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-SH$ 、カルボン酸($-COOH$)、アセチレン($-C$

CH)、アジド(-N₃)、アミノ(-NH₂)、スルホン酸(-SO₃H)、アルキノン誘導体(-C(O)C-C-R^a(ここで、R^aは、C₁~C₁₀-アルキルである))、及びリン酸二水素(-OP(=O)(OH)₂)から選択される前駆体から形成される連結単位である。

【0102】

一部の実施形態では、Y²は、単結合であるか、または下記から選択され、

【化39】

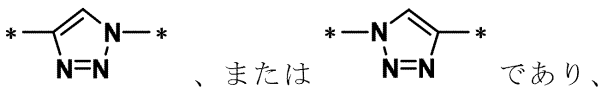


10

式中、

W^{b2}は、-C(O)NH-、-NH C(O)-、

【化40】



20

R^eは、C₁~C₈-アルキルまたは-(L^{1'}-Z)-_mCBであり、

R^fは、B-W_{b2}'-(CH₂)_i-(X''C₂HCH₂)_j-NH-C(=O)-(CH₂)_f-であり、

X^aは、-NH C(=O)-(CH₂)_g-NH-または-C(O)NH-(CH₂)_h-NH-であり、

W^{b2}は、-C(O)NH-または-NH C(=O)-であり、

30

c、d、e、f、g、h、i、及びjは、各々独立して、1~約10の値を有する整数であり、

X''は、-O-、-S-、-NH-、または-C₂H-であり、

L^{1'}、Z、m、及びBは、上記で定義したものと同一である。

【0103】

ある特定の実施形態では、各CB及びArを接続する連結単位は、共有結合によって互いと接続された(CH₂)_b、L^c、(P¹)_a、W^{a1}、W^{a2}、W^{a3}、Y¹、及びY²基を含む連結基であり、ここで、

W^{a1}、W^{a2}、及びW^{a3}は、各々独立して、-NH-、-C(O)-、または-CH₂-であり、

40

W^{b1}は、アミド結合またはトリアゾリレンであり、

P¹は、アミド結合、アミノ酸残基、またはペプチドであり、

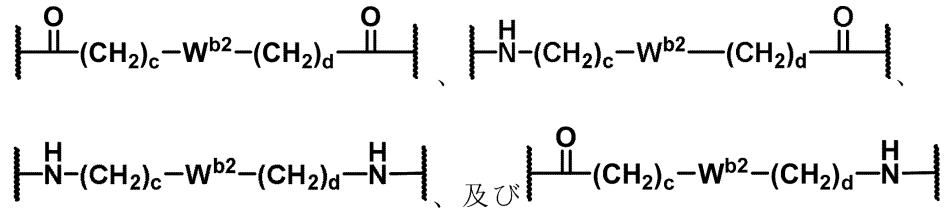
L^cはアルキレンであり、

Y¹は、-(CH₂)_q-(CH₂CH₂X''_o)-または-(CH₂)_q-(X''C₂HCH₂X''_o)-であり、

X''は、-O-、-S-、-NH-、または-C₂H-であり、

Y²は、単結合、または下記から選択される基であり、

【化 4 1】



W^{b2} は、アミド結合またはトリアゾリレンであり、

a は 0 ~ 10 であり、

b 、 c 、及び d は、各々独立して、1 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

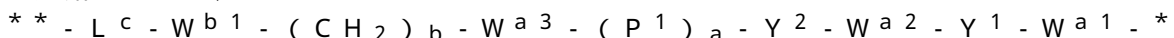
o 及び q は、各々独立して、1 ~ 約 10 の値を有する整数である。

【0104】

一部の実施形態では、 R^{12} は、天然アミノ酸側鎖である。他の実施形態では、 R^{12} は、非天然アミノ酸側鎖である。

【0105】

一部の実施形態では、各 C B 及び A r を接続する連結単位は、式 (A) によって表される連結基であり、



(A)

式中、

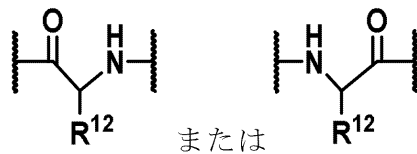
$*$ は、 C B への結合点であり、

$**$ は、 A r への結合点である。

【0106】

一部のかかる実施形態では、 P^1 は、下記であり、

【化 4 2】



式中、

R^{12} は、水素、アルキル、アミノ酸側鎖、 $-(\text{CH}_2)_s\text{COOH}$ 、または $-(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ であり、

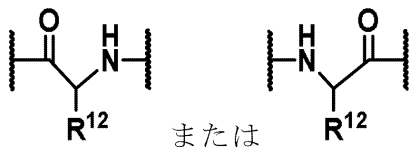
p は、1 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

s 及び s' は、各々独立して、0 ~ 約 10 の値を有する整数である。

【0107】

一部の実施形態では、 P^1 は、下記であり、

【化 4 3】



式中、

R^{12} は、水素、アルキル、アミノ酸側鎖、 $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、または $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ であり、

p は、1 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

s は、0 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

10

20

30

40

50

R^{13} は、OH または $-NH(CH_2)_s(X'')_s(Z'')$ - (CB_m) であり、

R^{14} 及び R^{15} は、各々独立して、水素または $-C(O)(CH_2)_s(X'')_s(Z'')$ - (CB_m) であり、

s'' は、0 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

s' は、1 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

m は、0 または 1 の値を有する整数であり、

X'' は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、または $-CH$ であり、

Z'' は、CB を R^{14} もしくは R^{15} の残部に接続する連結基であるか、または Z'' は、反応性基を含む連結基である。

10

【0108】

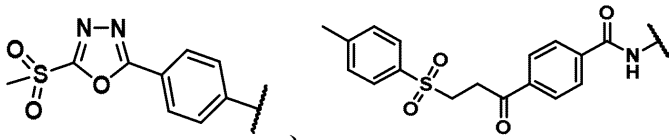
P^1 の一部のかかる実施形態では、

R^{13} は、OH または $-NH(CH_2)_s(X'')_s(Z'')$ であり、

R^{14} 及び R^{15} は、各々独立して、水素または $-C(O)(CH_2)_s(X'')_s(Z'')$ であり、

Z'' は、イソシアニド、イソチオシアニド、2-ピリジルジスルフィド、ハロアセトアミド ($-NHC(O)CH_2$ -ハル)、マレイミド、ジエン、アルケン、ハロゲン化物、トシレート (TSO^-)、アルデヒド、スルホネート ($R-SO_3^-$)、

【化44】



20

ホスホン酸 ($-P(=O)(OH)_2$)、ケトン、 $C_8 \sim C_{10}$ シクロアルキニル、 $-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-SH$ 、カルボン酸 ($-COOH$)、アセチレン ($-CCH$)、アジド ($-N_3$)、アミノ ($-NH_2$)、スルホン酸 ($-SO_3H$)、アルキノン誘導体 ($-C(O)C-C-R^a$ (ここで、 R^a は、 $C_1 \sim C_{10}$ -アルキルである))、及びリン酸二水素 ($-OP(=O)(OH)_2$) から選択される連結単位の反応性前駆体である。

30

【0109】

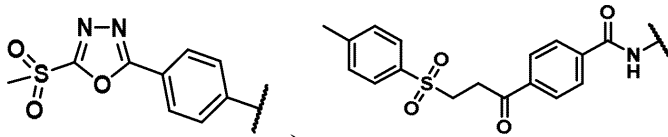
P^1 の他のかかる実施形態では、

R^{13} は、OH または $-NH(CH_2)_s(X'')_s(Z'')$ CB であり、

R^{14} 及び R^{15} は、各々独立して、水素または $-C(O)(CH_2)_s(X'')_s(Z'')$ CB であり、

Z'' は、CB を R^{14} または R^{15} の残部に接続する、イソシアニド、イソチオシアニド、2-ピリジルジスルフィド、ハロアセトアミド ($-NHC(O)CH_2$ -ハル)、マレイミド、ジエン、アルケン、ハロゲン化物、トシレート (TSO^-)、アルデヒド、スルホネート ($R-SO_3^-$)、

【化45】



40

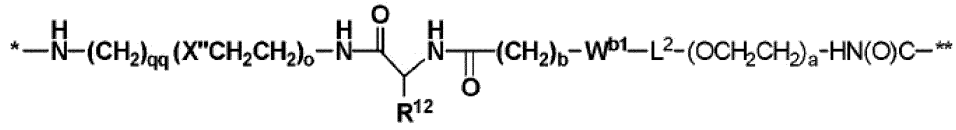
ホスホン酸 ($-P(=O)(OH)_2$)、ケトン、 $C_8 \sim C_{10}$ シクロアルキニル、 $-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-SH$ 、カルボン酸 ($-COOH$)、アセチレン ($-CCH$)、アジド ($-N_3$)、アミノ ($-NH_2$)、スルホン酸 ($-SO_3H$)、アルキノン誘導体 ($-C(O)C-C-R^a$ (ここで、 R^a は、 $C_1 \sim C_{10}$ -アルキルである))、及びリン酸二水素 ($-OP(=O)(OH)_2$) から選択される前駆体から形成される連

50

結単位である。

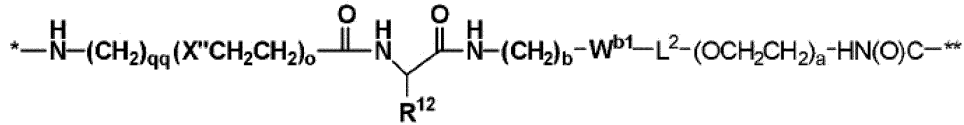
【 0 1 1 0 】

代替的な実施形態では、C B 及び A r を接続する連結単位は、式 (F)、(G)、(H)、(J)、(K)、(L)、(M)、または (N) によって表される連結基であり、
【化 4 6】

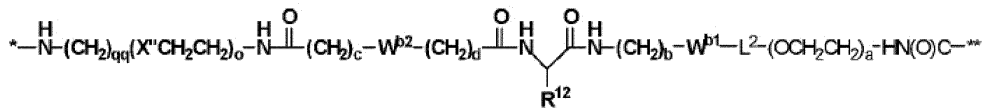


(F)

10

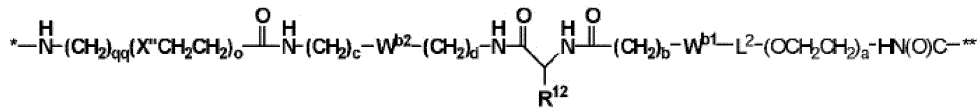


(G)

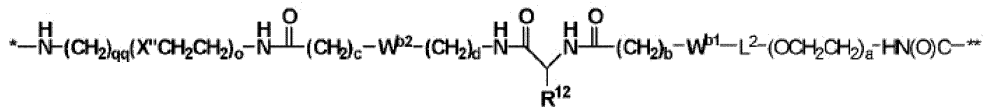


(H)

20

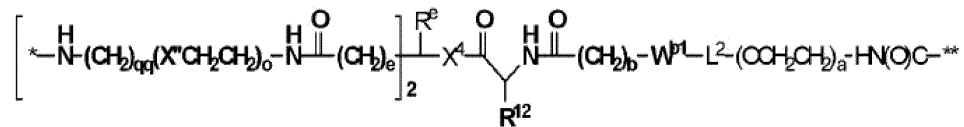


(J)

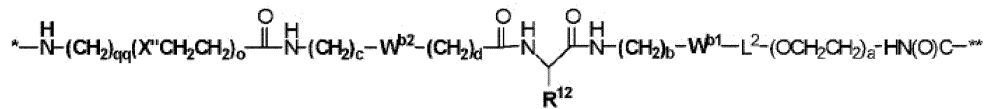


(K)

30

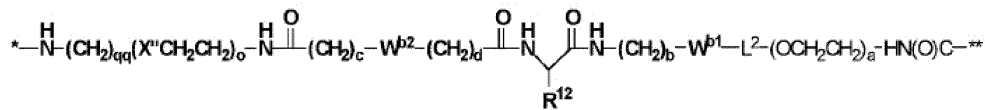


(L)



(M)

40



(N)

式中、

R^e はアルキルであり、

X⁴ は、-NHCO-(CH₂)_g-NH- または -CO NH-(CH₂)_h-NH-

であり、

e、g、及び h は、各々独立して、1 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

50

s' は、1 ~ 約10の値を有する整数である。

【0111】

式(F)、(G)、(H)、(I)、(J)、(K)、(L)、または(M)の一部の実施形態では、

R^{12} は、水素、アルキル、アミノ酸側鎖、 $-(CH_2)_s C(O)R^{13}$ 、または $-(CH_2)_p NR^{14}R^{15}$ であり、

p は、1 ~ 約10の値を有する整数であり、

s は、0 ~ 約10の値を有する整数であり、

R^{13} は、OHまたは $-NH(CH_2)_{s'}(X'''\text{C}_6H_2)_{s'}Z''$ $-(CB_m)$ であり、

R^{14} 及び R^{15} は、各々独立して、水素または $-C(O)(CH_2)_{s'}(X'''\text{C}_6H_2)_{s'}Z''$ $-(CB_m)$ であり、

s'' は、0 ~ 約10の値を有する整数であり、

s' は、1 ~ 約10の値を有する整数であり、

m は、0または1の値を有する整数であり、

X''' は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、または $-CH_2-$ であり、

Z'' は、 CB を R^{14} もしくは R^{15} の残部に接続する連結基であるか、または Z'' は、反応性基を含む連結基である。

【0112】

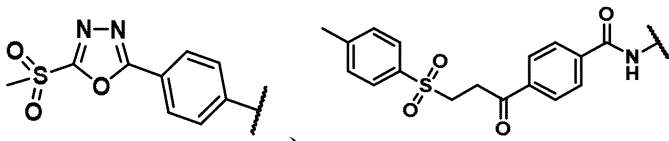
式(F)、(G)、(H)、(I)、(J)、(K)、(L)、または(M)の一部の 20
かかる実施形態では、

R^{13} は、OHまたは $-NH(CH_2)_{s'}(X'''\text{C}_6H_2)_{s'}Z''$ であり、

R^{14} 及び R^{15} は、各々独立して、水素または $-C(O)(CH_2)_{s'}(X'''\text{C}_6H_2)_{s'}Z''$ であり、

Z'' は、イソシアニド、イソチオシアニド、2-ピリジルジスルフィド、ハロアセトアミド($-NHC(O)CH_2-$ ハル)、マレイミド、ジエン、アルケン、ハロゲン化物、トシレート(TSO^-)、アルデヒド、スルホネート($R-SO_3^-$)、

【化47】



ホスホン酸($-P(=O)(OH)_2$)、ケトン、 $C_8 \sim C_{10}$ シクロアルキニル、 $-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-SH$ 、カルボン酸($-COOH$)、アセチレン($-CCH$)、アジド($-N_3$)、アミノ($-NH_2$)、スルホン酸($-SO_3H$)、アルキノン誘導体($-C(O)C-C-R^a$ (ここで、 R^a は、 $C_1 \sim C_{10}$ -アルキルである))、及びリン酸二水素($-OP(=O)(OH)_2$)から選択される連結単位の反応性前駆体である。

【0113】

式(F)、(G)、(H)、(I)、(J)、(K)、(L)、または(M)の一部の 40
かかる実施形態では、

R^{13} は、OHまたは $-NH(CH_2)_{s'}(X'''\text{C}_6H_2)_{s'}Z''CB$ であり、

R^{14} 及び R^{15} は、各々独立して、水素または $-C(O)(CH_2)_{s'}(X'''\text{C}_6H_2)_{s'}Z''CB$ であり、

Z'' は、 CB を R^{14} または R^{15} の残部に接続する、イソシアニド、イソチオシアニド、2-ピリジルジスルフィド、ハロアセトアミド($-NHC(O)CH_2-$ ハル)、マレイミド、ジエン、アルケン、ハロゲン化物、トシレート(TSO^-)、アルデヒド、スルホネート($R-SO_3^-$)、

10

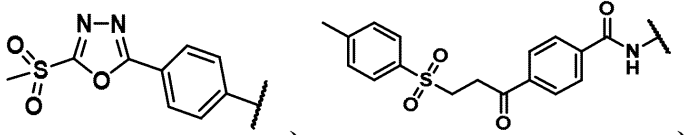
20

30

40

50

【化 4 8】



ホスホン酸 (- P (= O) (OH) ₂)、ケトン、C₈ ~ C₁₀シクロアルキニル、- OH、- NHOH、- NHHH₂、- SH、カルボン酸 (- COOH)、アセチレン (- CCH)、アジド (- N₃)、アミノ (- NH₂)、スルホン酸 (- SO₃H)、アルキノン誘導体 (- C (O) C C - R^a (ここで、R^aは、C₁ ~ C₁₀-アルキルである))、及びリン酸二水素 (- OP (= O) (OH) ₂) から選択される前駆体から形成される連結単位である。

10

【0114】

標的化部分

本発明の化合物及びコンジュゲートは、リガンドまたは標的化部分、CBをさらに含む。一部の実施形態では、リガンドまたは標的化部分は、例えば、水素結合、金属配位、疎水性力、ファンデルワールス力、 π -相互作用、ハロゲン結合、静電効果、及び/または電磁効果等の非共有結合性の結合により、少なくとも1つの他の分子と特異的な相互作用を経ることができる、任意の分子認識要素である。ある特定の実施形態では、CBは、ナノ粒子、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、リポボディ (r e p e b o d y) 等から選択される。

20

【0115】

本発明の化合物及びコンジュゲートは、1つまたは複数の標的化部分を含んでもよい。つまり、可変のcbは、1、2、3、4、5、1 ~ 10、または1 ~ 20から選択される整数値を有してもよい。

【0116】

一部の実施形態では、CBは、共有結合 (例、ペプチド結合) によってコンジュゲートされた2つ以上の独立して選択される天然アミノ酸または非天然アミノ酸を含み、このペプチドは、ペプチド結合によってコンジュゲートされている2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個、またはそれよりも多くの天然アミノ酸または非天然アミノ酸を含んでもよい。一部の実施形態では、リガンドは、より短いアミノ酸配列 (例、天然タンパク質の断片または合成ポリペプチド断片) ならびに完全長タンパク質 (例、予め操作された (p r e - e n g i n e e r e d) タンパク質) を含む。

30

【0117】

一部の実施形態では、CBは、受容体に結合する、抗体、ホルモン、薬物、抗体類似体 (例、非IgG)、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド等から選択される。ある特定の実施形態では、CBは、特定の臓器、組織、または細胞において薬物を選択的に標的化する。他の実施形態では、CBは、正常細胞と比較してがん細胞において過剰発現される受容体に特異的に結合し、モノクローナル抗体 (m A b) または抗体断片、及び低分子非抗体に分類され得る。好ましくは、CBは、ライブラリスクリーンにおいて特定される、ペプチド、腫瘍細胞特異的ペプチド、腫瘍細胞特異的アプタマー、腫瘍細胞特異的炭水化物、腫瘍細胞特異的モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、及び抗体断片から選択される。

40

【0118】

例示的なリガンドまたは標的化部分には、カルニチン、イノシトール、リボ酸、ピリドキサール、アスコルビン酸、ナイアシン、パントテン酸、葉酸、リボフラビン、チアミン、ピオチン、ビタミンB₁₂、他の水溶性ビタミン (ビタミンB)、脂溶性ビタミン (ビタミンA、D、E、K)、RGD (A r g - G l y - A s p)、NGR (A s n - G l y - A r g)、トランスフェリン、VIP (血管作動性腸管ペプチド) 受容体、APRPG

50

(Ala - Pro - Arg - Pro - Gly) ペプチド、TRX - 20 (チオレドキシ
 - 20)、インテグリン、ヌクレオリン、アミノペプチダーゼN (CD13)、エンドグ
 リン、血管上皮成長因子受容体 (vascular epithelial growth
 factor receptor)、低密度リポタンパク質受容体、トランスフェリン受
 容体、ソマトスタチン受容体、ボンベシン、神経ペプチドY、黄体形成ホルモ
 ン放出ホルモン受容体、葉酸受容体、上皮成長因子受容体、トランスフォー
 ミング成長因子、線維芽細胞成長因子受容体、アジア糖タンパク質受容
 体、ガレクチン - 3 受容体、E - セレクチン受容体、ヒアルロン酸受容体、
 前立腺特異的膜抗原 (PSMA)、コレシストキニンA受容体、コレシストキ
 ニンB受容体、ジスコイジンドメイン受容体、ムチン受容体、オピオイド
 受容体、プラスミノゲン受容体、ブラジキニン受容体、インスリン受容体、
 インスリン様成長因子受容体、アンジオテンシンAT1受容体、アンジオテ
 ンシンAT2受容体、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子受容体 (GM - C
 SF受容体)、ガラクトサミン受容体、シグマ - 2 受容体、デルタ様3 (DLL - 3)、
 アミノペプチダーゼP、メラノトランスフェリン、レプチン、破傷風毒素Tet1、
 破傷風毒素G23、RVG (狂犬病ウイルス糖タンパク質) ペプチド、HER2
 (ヒト上皮成長因子受容体2)、GPNMB (糖タンパク質非転移性b)、Ley、
 CA6、CanAng、SLC44A4 (溶質輸送体ファミリー44メンバー4)、CEACAM5
 (がん胎児性抗原関連細胞接着分子5)、ネクチン - 4、炭酸脱水酵素9、
 TNNB2、5T4、CD30、CD37、CD74、CD70、PMEL17、EphA2 (エフリンA
 2受容体)、Trop - 2、SC - 16、組織因子、ENPP - 3 (AGS - 16)、SLITRK6
 (SLIT及びNTRK様ファミリーメンバー6)、CD27、ルイスY抗原、LIV1、
 GPR161 (Gタンパク質共役受容体161)、PBR (末梢型ベンゾジアゼピン
 (peripheral - type benzodiazepine) 受容体)、MERTK (Mer受容体
 型チロシンキナーゼ) 受容体、CD71、LLT1 (レクチン様転写物1または
 CED2D)、インターロイキン - 22 受容体、シグマ1受容体、ペルオキシソーム
 増殖剤活性化受容体、DLL3、C4.4a、cKIT、エフリンA、CTLA4 (細胞傷
 害性Tリンパ球関連タンパク質4)、FGFR2b (線維芽細胞成長因子受容体
 2b)、N - アセチルコリン受容体、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体、ガ
 ストリン放出ペプチド受容体、骨形成タンパク質受容体1B型 (BMPRI
 B)、E16 (LAT1、SLC7A5)、STEAP1 (前立腺の6回膜貫通型上皮抗原)、
 0772P (CA125、MUC16)、MPF (MSLN、メソテリン)、Napi3b (SLC34A2)、
 Sem5b (セマフォリン5b)、ETBR (エンドセリン受容体B型)、MSG783
 (RNF124)、STEAP2 (前立腺の6回膜貫通型上皮抗原2)、TrpM4 (一過性
 受容器電位カチオン5チャネル、サブファミリーM、メンバー4)、CRIP
 TO (奇形癌腫由来成長因子)、CD21、CD79b、FcRH2 (IFGP4)、HER2
 (ErBB2)、NCA (CEACM6)、MDP (DPEP1)、IL20R - アルファ (IN20Ra)、
 プレピカン (BCAN)、EphB2R、ASLG659 (B7h)、CD276、PSCA (前立腺
 幹細胞抗原前駆体)、GEDA、BAFF - R (BR3)、CD22 (BL - CAM)、CD79a、
 CXCR5、HLA - DOB、P2X5、CD72、LY64、FcRH1、IRTA2、TENB2、
 SSTR2、SSTR5、SSTR1、SSTR3、SSTR4、ITGAV (インテグリン、アル
 ファ5)、ITGB6 (インテグリン、ベータ6)、MET、MUC1、EGFRvIII、
 CD33、CD19、IL2RA (インターロイキン2受容体、アルファ)、AXL、BCMA、
 CTA (がん精巢 (testis) 抗原)、CD174、CLEC14A、GPR78、CD25、
 CD32、LGR5 (GPR49)、CD133 (プロミン)、ASG5、ENPP3 (エクトヌクレ
 オチドピロホスファターゼ / ホスホジエステラーゼ3)、PRR4 (プロ
 リンリッチタンパク質4)、GCC (グアニル酸シクラーゼ2C)、Liv - 1
 (SLC39A6)、CD56、CanAg、TIM - 1、RG - 1、B7 - H4、PTK7、
 CD138、クローディン、Her3 (ErBB3)、RON (MST1R)、CD20、TNC
 (テネイシンC)、FAP、DKK - 1、CD52、CS1 (SLAMF7)

10

20

30

40

50

、アネキシンA1、V-CAM、gp100、MART-1、MAGE-1（黒色腫抗原コード遺伝子-1）、MAGE-3（黒色腫関連抗原3）、BAGE、GAGE-1、MUM-1（多発性骨髄腫がん遺伝子1）、CDK4、TRP-1（gp75）、TAG-72（腫瘍関連糖タンパク質-72）、ガングリオシドGD2、GD3、GM2、GM3、VEP8、VEP9、My1、VIM-D5、D156-22、OX40、RNAK、PD-L1、TNFR1、TNFR2等が含まれるが、これらに限定されない。

【0119】

標的

一部の実施形態では、分子認識要素の標的（単数または複数）は、1つまたは複数の特定の細胞型または組織型に具体的に関連する。一部の実施形態では、標的は、1つまたは複数の特定の疾患状態に具体的に関連する。一部の実施形態では、標的は、1つまたは複数の特定の発生段階に具体的に関連する。例えば、細胞型特異的マーカーは典型的に、参照細胞集団におけるよりも、その細胞型において少なくとも2倍高いレベルで発現される。一部の実施形態では、細胞型特異的マーカーは、参照集団におけるその平均発現量よりも少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、または少なくとも1,000倍高いレベルで存在する。細胞型特異的マーカーの検出または測定により、多くの、ほとんどの、または全ての他の種類の細胞から目的とする細胞型（単数または複数）を識別することが可能となり得る。一部の実施形態では、標的は、本明細書に記載されるようなタンパク質、炭水化物、脂質、及び/または核酸を含み得る。

【0120】

一部の実施形態では、ある物質は、それが核酸標的化部分等の標的化部分に特異的に結合する場合、「標的とされる」と見なされる。一部の実施形態では、核酸標的化部分等の標的化部分は、ストリンジェントな条件下で標的に特異的に結合する。

【0121】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるコンジュゲート及び化合物は、ある臓器、組織、細胞、細胞外マトリックス構成成分、及び/または細胞内区画に関連する1つまたは複数の標的（例、抗原）に特異的に結合する標的化部分を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載されるコンジュゲート及び化合物は、特定の臓器または臓器系に関連する標的に特異的に結合する標的化部分を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載されるコンジュゲート及び化合物は、1つまたは複数の細胞内標的（例、小器官、細胞内タンパク質）に特異的に結合する標的化部分を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載されるコンジュゲート及び化合物は、罹患した臓器、組織、細胞、細胞外マトリックス構成成分、及び/または細胞内区画に関連する標的に特異的に結合する標的化部分を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載されるコンジュゲート及び化合物は、特定の細胞型（例、内皮細胞、がん細胞、悪性細胞、前立腺癌細胞等）に関連する標的に特異的に結合する標的化部分を含む。

【0122】

一部の実施形態では、本明細書に記載されるコンジュゲート及び化合物は、1つまたは複数の特定の組織型（例、肝臓組織対前立腺組織）に特有の標的に結合する標的化部分を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載されるコンジュゲート及び化合物は、1つまたは複数の特定の細胞型（例、T細胞対B細胞）に特有の標的に結合する標的化部分を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載されるコンジュゲート及び化合物は、1つまたは複数の特定の疾患状態（例、腫瘍細胞対健常細胞）に特有の標的に結合する標的化部分を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載されるコンジュゲート及び化合物は、1つまたは複数の特定の発生段階（例、幹細胞対分化細胞）に特有の標的に結合する標的化部分を含む。

【0123】

一部の実施形態では、標的は、1つもしくは少数の細胞型に、1つもしくは少数の疾患

に、及び/または1つもしくは少数の発生段階に排他的にまたは主として関連するマーカーであってもよい。細胞型特異的マーカーは典型的に、例えば、複数の(例、5~10種以上の)異なる組織または臓器由来の細胞をおよそ等量で含有する混合物からなり得る参照細胞集団におけるよりも、その細胞型において少なくとも2倍高いレベルで発現される。一部の実施形態では、細胞型特異的マーカーは、参照集団におけるその平均発現量よりも少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、または少なくとも1000倍高いレベルで存在する。細胞型特異的マーカーの検出または測定により、多くの、ほとんどの、または全ての他の種類の細胞から目的とする細胞型(単数または複数)を識別することが可能となり得る。

10

【0124】

一部の実施形態では、標的は、タンパク質、炭水化物、脂質、及び/または核酸を含む。一部の実施形態では、標的は、腫瘍マーカー、インテグリン、細胞表面受容体、膜貫通型タンパク質、細胞間タンパク質、イオンチャネル、膜輸送体タンパク質、酵素、抗体、キメラタンパク質、糖タンパク質等といった、タンパク質及び/またはその特徴的部分を含む。一部の実施形態では、標的は、糖タンパク質、糖(例、単糖類、二糖類、多糖類)、グリコカリックス(すなわち、ほとんどの真核細胞の外表面上にある炭水化物が豊富な辺縁帯)等といった、炭水化物及び/またはその特徴的部分を含む。一部の実施形態では、標的は、油、脂肪酸、グリセリド、ホルモン、ステロイド(例、コレステロール、胆汁酸)、ビタミン(例、ビタミンE)、リン脂質、スフィンゴ脂質、リポタンパク質等といった、脂質及び/またはその特徴的部分を含む。一部の実施形態では、標的は、DNA核酸; RNA核酸; 修飾DNA核酸; 修飾RNA核酸; DNA、RNA、修飾DNA、及び修飾RNAの任意の組み合わせを含む核酸といった、核酸及び/またはその特徴的部分を含む。

20

【0125】

多数のマーカーが当該技術分野で既知である。典型的なマーカーとしては、細胞表面タンパク質、例えば、受容体が挙げられる。例示的な受容体には、トランスフェリン受容体; LDL受容体; 上皮成長因子受容体ファミリーメンバー(例、EGFR、Her2、Her3、Her4)または血管内皮細胞成長因子受容体等の成長因子受容体、サイトカイン受容体、細胞接着分子、インテグリン、セレクトリン、及びCD分子が含まれるが、これらに限定されない。マーカーは、悪性細胞上で排他的にまたはより高い量で存在する分子、例えば、腫瘍抗原であり得る。

30

【0126】

ナノ粒子

一部の実施形態では、標的化部分は、粒子(例、標的粒子)、好ましくはナノ粒子、任意選択で、標的に特異的にまたは好ましくは(preferably)結合し得る標的化分子に結合させた標的型ナノ粒子を含む。一部の実施形態では、標的化粒子はそれ自体が本発明の化合物を導き(例えば、腫瘍細胞または組織における濃縮によって)、標的化粒子において追加の標的化分子は何ら結合していない。

【0127】

本明細書における「ナノ粒子」とは、1000nm未満の直径を有する任意の粒子を意味する。一部の実施形態では、治療剤及び/または標的化分子は、例えばポリマーマトリックスにおいて、粒子の一団と結びつけられ得る。一部の実施形態では、標的化分子は、ポリマーマトリックスの表面と共有結合性で結びつけられ得る。一部の実施形態では、共有結合性の結びつきは、リンカーによって媒介される。一部の実施形態では、治療剤は、ポリマーマトリックスの表面と結びつけられ、ポリマーマトリックス内にカプセル封入され、ポリマーマトリックスによって包囲され、及び/またはポリマーマトリックス全体に分散させられ得る。例えば、米国特許第8,246,968号を参照されたく、これは参照によりその全体が本明細書に援用される。

40

【0128】

50

一般に、本発明のナノ粒子は、任意の種類粒子を含む。任意の粒子が本発明により使用され得る。一部の実施形態では、粒子は、生分解性かつ生体適合性である。一般に、生体適合性物質は、細胞に有毒でない。一部の実施形態では、物質は、細胞へのその添加によりもたらされる細胞死がある特定の閾値未満である場合、生体適合性と見なされる。一部の実施形態では、物質は、細胞へのその添加が有害作用を誘導しない場合、生体適合性と見なされる。一般に、生分解性物質は、治療的に意義のある一定期間（例、数週間、数ヶ月、または数年）をかけて生理的条件下で分解を経るものである。一部の実施形態では、生分解性物質は、細胞機構によって分解され得る物質である。一部の実施形態では、生分解性物質は、化学プロセスによって分解され得る物質である。一部の実施形態では、粒子は、生体適合性であると同時に生分解性である物質である。一部の実施形態では、粒子は、生体適合性であるが、生分解性ではない物質である。一部の実施形態では、粒子は、生分解性であるが、生体適合性ではない物質である。

10

【0129】

多くの場合、各粒子が同様の特性を有するように、サイズ、形状、及び/または組成の点で比較的均一である粒子の集団を使用することが望ましい。例えば、粒子の少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%が、平均直径または最大寸法の5%、10%、または20%以内に該当する直径または最大寸法を有し得る。一部の実施形態では、粒子の集団は、サイズ、形状、及び/または組成に関して不均一であってもよい。様々な異なる粒子が本発明により使用され得る。一部の実施形態では、粒子は、球体または球状体である。一部の実施形態では、粒子は、球体または球状体である。一部の実施形態では、粒子は、平坦または板状である。一部の実施形態では、粒子は、立方体または直方体である。一部の実施形態では、粒子は、長円または楕円である。一部の実施形態では、粒子は、円柱、円錐、または角錐である。

20

【0130】

一部の実施形態では、粒子は、マイクロ粒子（例、ミクロスフェア）である。一般に、「マイクロ粒子」は、1000 μ m未満の直径を有する任意の粒子を指す。一部の実施形態では、粒子は、ピコ粒子（例、ピコスフェア（picospheres））である。一般に、「ピコスフェア」は、1nm未満の直径を有する任意の粒子を指す。一部の実施形態では、粒子はリボソームである。一部の実施形態では、粒子はミセルである。

【0131】

粒子は、中実であることも中空であることもでき、1つまたは複数の層（例、ナノシェル、ナノリング）を含み得る。一部の実施形態では、各層は、他の層（複数可）に対して固有の組成及び固有の特性を有する。例えば、粒子は、コアが1つの層であり、シェルが第2の層である、コア/シェル構造を有してもよい。粒子は、複数の異なる層を含んでもよい。一部の実施形態では、1つの層は実質的に架橋結合していてもよく、第2の層は実質的に架橋結合していない、といったものである。一部の実施形態では、1つの、少数の、または全ての異なる層が、送達対象の1つまたは複数の治療剤または診断剤を含んでもよい。一部の実施形態では、1つの層は送達対象の薬剤を含み、第2の層は送達対象の薬剤を含まない、といったものである。一部の実施形態では、各々個々の層が、送達対象の異なる薬剤または薬剤の組を含む。

30

40

【0132】

一部の実施形態では、粒子は多孔質であり、多孔質とは、粒子が穴またはチャネルを含有することを意味し、これらの穴またはチャネルは典型的に、粒子のサイズと比較して小さい。例えば、粒子は、多孔質シリカ粒子、例えば、メソ多孔質シリカナノ粒子であってもよいし、またはメソ多孔質シリカのコーティングを有してもよい（Lin et al., 2005, J. Am. Chem. Soc., 127: 4570）。粒子は、直径約1nm~約50nmの範囲、例えば、直径約1~20nmの孔を有してもよい。粒子の体積の約10%~95%は、孔またはチャネル内の空隙からなってもよい。

【0133】

粒子は、コーティング層を有してもよい。生体適合性コーティング層の使用は、例えば

50

、粒子が細胞に有毒な材料を含有する場合に有利であり得る。好適なコーティング材料には、ウシ血清アルブミン（BSA）等の天然タンパク質、ポリエチレングリコール（PEG）またはPEG誘導体等の生体適合性親水性ポリマー、リン脂質 - （PEG）、シリカ、脂質、ポリマー、デキストラン等の炭水化物、本発明のナノ粒子と結びつけることができる他のナノ粒子等が含まれるが、これらに限定されない。コーティングは、例えば、浸漬によって、交互積層（layer-by-layer）技法を用いて、自己集合、コンジュゲーションによって等、様々なやり方で適用され得るか、または集合させられ得る。自己集合とは、高次構造の構成成分（例、分子）の互いに対する自然の引力に依存した、高次構造の自発的集合のプロセスを指す。それは典型的に、分子のランダムな移動、及びサイズ、形状、組成、または化学特性に基づく結合の形成を通して起こる。

10

【0134】

ポリマーの例としては、ポリアルキレン（例、ポリエチレン）、ポリカーボネート（例、ポリ（1,3-ジオキサン-2-オン））、ポリ無水物（例、ポリ（セバシン酸無水物））、ポリヒドロキシ酸（例、ポリ（3-ヒドロキシアルカノエート））、ポリフマレート、ポリカプロラクトン、ポリアミド（例、ポリカプロラクタム）、ポリアセタール、ポリエーテル、ポリエステル（例、ポリラクチド、ポリグリコリド）、ポリ（オルトエステル）、ポリビニルアルコール、ポリウレタン、ポリホスファゼン、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリシアノアクリレート、ポリ尿素、ポリスチレン、及びポリアミンが挙げられる。一部の実施形態では、本発明によるポリマーには、21 C.F.R. § 177.2600の下で米国食品医薬品局（FDA）によってヒトにおける使用が承認されたポリマーが含まれ、これには、ポリエステル（例、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ（乳酸-コ-グリコール酸））、ポリカプロラクトン、ポリバレロラクトン、ポリ（1,3-ジオキサン-2-オン）；ポリ無水物（例、ポリ（セバシン酸無水物））；ポリエーテル（例、ポリエチレングリコール）；ポリウレタン；ポリメタクリレート；ポリアクリレート；及びポリシアノアクリレートが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0135】

一部の実施形態では、粒子は、非ポリマー粒子（例、金属粒子、量子ドット、セラミック粒子、無機材料、骨由来の材料、骨代用材を含むポリマー、ウイルス粒子等）であり得る。一部の実施形態では、送達対象の治療剤または診断剤は、かかる非ポリマー粒子の表面に結びつけられ得る。一部の実施形態では、非ポリマー粒子は、金属原子（例、金原子）の凝集体等、非ポリマー構成成分の凝集体である。一部の実施形態では、送達対象の治療剤または診断剤は、非ポリマー構成成分の凝集体の表面と結びつけられ及び/または非ポリマー構成成分の凝集体内にカプセル封入され、非ポリマー構成成分の凝集体によって包囲され、及び/または非ポリマー構成成分の凝集体の全体に分散させられ得る。

30

【0136】

粒子（例、ナノ粒子、マイクロ粒子）は、当該技術分野で既知の任意の方法を用いて調製されてもよい。例えば、微粒子製剤は、ナノ沈殿、フローフォーカシング流体チャネル（flow focusing fluidic channels）、噴霧乾燥、一重乳剤（single emulsion）及び二重乳剤（double emulsion）溶媒蒸発、溶媒抽出、相分離、粉碎、微粒子乳剤手順、微細加工、ナノ加工、犠牲層、単純及び複合コアセルベーション等の方法、ならびに他の好適な方法によって形成され得る。代替または追加として、単分散半導体（monodisperse semiconductor）、導電性ナノ粒子、磁性ナノ粒子、有機ナノ粒子、及び他のナノ粒子のための水性溶媒及び有機溶媒の合成が記載されている（Pellegrino et al., 2005, Small, 1:48、Murray et al., 2000, Ann. Rev. Mat. Sci., 30:545、及びTrindade et al., 2001, Chem. Mat., 13:3843）。

40

【0137】

カプセル封入薬剤の送達用のマイクロ粒子の作製方法が文献に記載される（例えば、Dobrow, Ed., "Microcapsules and Nanoparticle

50

s in Medicine and Pharmacy, "CRC Press, Boca Raton, 1992, Mathiowitz et al., 1987, J. Control. Release, 5:13, Mathiowitz et al., 1987, Reactive Polymers, :275、及びMathiowitz et al., 1988, J. Appl. Polymer Sci., 35:755を参照されたい)。

【0138】

核酸標的化部分

一部の実施形態では、標的化部分は、核酸標的化部分を含む。

【0139】

一般に、核酸標的化部分は、臓器、組織、細胞、細胞外マトリックス構成成分、及び/または細胞内区画に関連する構成成分(標的)に結合する任意のポリヌクレオチドである。

10

【0140】

一部の実施形態では、核酸標的化部分は、アプタマーである。アプタマーは典型的に、特定の臓器、組織、細胞、細胞外マトリックス構成成分、及び/または細胞内区画に関連する特定の標的構造に結合するポリヌクレオチドである。一般に、アプタマーの標的化機能は、アプタマーの3次元構造に基づく。一部の実施形態では、アプタマーの標的への結合は典型的に、アプタマー及び標的の両方の2次元及び/または3次元構造間の相互作用によって媒介される。一部の実施形態では、アプタマーの標的への結合は、アプタマーの一次配列のみに基づくのではなく、アプタマー及び/または標的の3次元構造(複数可)に左右される。一部の実施形態では、アプタマーは、塩基対合を途絶する構造(例、ヘアピンループ)によって中断される、相補的なワトソン・クリック型塩基対合を介してそれらの標的に結合する。

20

【0141】

一部の実施形態では、核酸標的化部分は、シュピーゲルマー(spiegelmers)である(PCT公開第WO98/08856号、同第WO02/100442号、及び同第WO06/117217号)。一般に、シュピーゲルマーは、標的(すなわち、鏡像アプタマー)に特異的に結合することができる合成の鏡像核酸である。シュピーゲルマーは、エキソヌクレアーゼ及びエンドヌクレアーゼの影響を受けにくくする構造的特長を特徴とする。

【0142】

当業者であれば、標的に特異的に結合可能ないずれの核酸標的化部分(例、アプタマーまたはシュピーゲルマー)も本発明により使用され得ることを認識しよう。一部の実施形態では、本発明による使用対象の核酸標的化部分は、疾患、障害、及び/または病態に関連するマーカーを標的とし得る。一部の実施形態では、本発明による使用対象の核酸標的化部分は、がん関連の標的を標的とし得る。一部の実施形態では、本発明による使用対象の核酸標的化部分は、腫瘍マーカーを標的とし得る。いずれの種類のがん及び/またはいずれの腫瘍マーカーも、本発明による核酸標的化部分を用いて標的とされ得る。ほんの少数の例を挙げると、核酸標的化部分は、前立腺癌、肺癌、乳癌、結腸直腸癌、膀胱癌、膵臓癌、子宮内膜癌、卵巣癌、骨癌、食道癌、肝臓癌、胃癌、脳腫瘍、皮膚黒色腫、及び/または白血病に関連するマーカーを標的とし得る。

30

40

【0143】

本発明の核酸(送達対象の核酸核酸(nucleic acid nucleic acid)標的化部分及び/または機能的RNA、例えば、下記でさらに詳細に記載されるRNA誘導実体、リボザイム、tRNA等)は、化学合成、酵素的合成、より長い前駆体の酵素的切断または化学的切断等を含むが、これらに限定されない、任意の利用可能な技法に従って調製されてもよい。

【0144】

RNAの合成方法は当該技術分野で既知である(例えば、Gait, M. J. (ed.) Oligonucleotide synthesis: a practical approach, Oxford [Oxfordshire], Washington, D

50

. C . : I R L P r e s s , 1 9 8 4、及び Herdewijn, P. (ed.) Oligonucleotide synthesis: methods and applications, Methods in molecular biology, v. 288 (Clifton, N.J.) Totowa, N.J.: Humana Press, 2005を参照されたい)。

【0145】

核酸核酸標的化部分を形成する核酸は、天然に存在するヌクレオシド、修飾ヌクレオシド、炭化水素リンカー（例、アルキレン）もしくはポリエーテルリンカー（例、PEGリンカー）が1つもしくは複数のヌクレオシドの間に挿入された天然に存在するヌクレオシド、炭化水素もしくはPEGリンカーが1つもしくは複数のヌクレオシドの間に挿入された修飾ヌクレオシド、またはそれらの組み合わせを含んでもよい。一部の実施形態では、核酸核酸標的化部分のヌクレオチドまたは修飾ヌクレオチドは、核酸核酸標的化部分の結合親和性及び選択性が置換によって実質的に低減されないことを条件として（例、標的に対する核酸核酸標的化部分の解離定数は、約 $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ を超えるべきでない）、炭化水素リンカーまたはポリエーテルリンカーで置き換えられ得る。

10

【0146】

本発明による核酸は、もっぱら天然に存在する核酸において見出される種類のヌクレオチドを含んでもよいか、あるいは、代わりに、1つもしくは複数のヌクレオチド類似体を含むか、または天然に存在する核酸の構造とはその他の点で異なる構造を有してもよいことが当業者には理解されよう。米国特許第6,403,779号、同第6,399,754号、同第6,225,460号、同第6,127,533号、同第6,031,086号、同第6,005,087号、同第5,977,089号、及びその中の参考文献は、使用され得る多種多様な特定のヌクレオチド類似体及び修飾について開示している。Crooke, S. (ed.) Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications (1st ed), Marcel Dekker; ISBN: 0824705661; 1st edition (2001)、及びその中の参考文献を参照されたい。例えば、2'-修飾には、ハロ基、アルコキシ基、及びアシルオキシ基が含まれる。一部の実施形態では、2'-OH基は、H、OR、R、ハロ、SH、SR、NH₂、NHR、NR₂、またはCNから選択される基によって置き換えられ、ここで、Rは、C₁~C₆アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、ハロは、F、Cl、Br、またはIである。修飾された結合の例としては、ホスホロチオエート結合及び5'-N-ホスホロアミダイト結合が挙げられる。

20

30

【0147】

様々な異なるヌクレオチド類似体、修飾された骨格、または天然に存在しないヌクレオシド間結合を含む核酸が本発明において利用され得る。本発明の核酸は、天然ヌクレオシド（すなわち、アデノシン、チミジン、グアノシン、シチジン、ウリジン、デオキシアデノシン、デオキシチミジン、デオキシグアノシン、及びデオキシシチジン）または修飾ヌクレオチドを含んでもよい。修飾ヌクレオチドの例としては、塩基修飾ヌクレオチド（例、アラシチジン、イノシン、イソグアノシン、ネブラリン、プソイドウリジン、2,6-ジアミノプリン、2-アミノプリン、2-チオチミジン、3-デアザ-5-アザシチジン、2'-デオキシウリジン、3-ニトロピロール (3-nitro pyrrole)、4-メチルインドール、4-チオウリジン、4-チオチミジン、2-アミノアデノシン、2-チオチミジン、2-チオウリジン、5-プロモシチジン、5-ヨードウリジン、イノシン、6-アザウリジン、6-クロロプリン、7-デアザアデノシン、7-デアザグアノシン、8-アザアデノシン、8-アジドアデノシン、ベンズイミダゾール、M1-メチルアデノシン、ピロロ-ピリミジン、2-アミノ-6-クロロプリン、3-メチルアデノシン、5-プロピニルシチジン、5-プロピニルウリジン、5-プロモウリジン、5-フルオロウリジン、5-メチルシチジン、7-デアザアデノシン、7-デアザグアノシン、8-オキソアデノシン、8-オキソグアノシン、O(6)-メチルグアニン、及び2-チオシチジン）、化学的または生物学的に修飾された塩基（例、メチル化された塩基）、修飾され

40

50

た糖（例、2'-フルオロリボース、2'-アミノリボース、2'-アジドリボース、2'-O-メチルリボース、L-鏡像異性ヌクレオシドのアラビノース、及びヘキソース）、修飾されたリン酸基（例、ホスホロチオエート結合及び5'-N-ホスホロアミダイト結合）、及びそれらの組み合わせが挙げられる。核酸の化学合成用の天然及び修飾ヌクレオチドモノマーは、容易に入手可能である。場合によっては、かかる修飾を含む核酸は、天然に存在するヌクレオチドのみからなる核酸と比べて改善された特性を示す。一部の実施形態では、本明細書に記載される核酸修飾は、ヌクレアーゼ（例、エキソヌクレアーゼ、エンドヌクレアーゼ等）による消化を低減する及び/または阻止するために利用される。例えば、核酸の構造は、消化を低減するために一方または両方の鎖の3'末端にヌクレオチド類似体を含めることによって安定化されてもよい。

10

【0148】

修飾核酸は、分子の全長に沿って均一に修飾される必要はない。異なるヌクレオチド修飾及び/または骨格構造が核酸における種々の位置に存在してもよい。当業者であれば、ヌクレオチド類似体または他の修飾（複数可）が、核酸の機能が実質的に影響を受けないような、核酸の任意の位置（複数可）に位置してもよいことを理解しよう。ほんの一例を挙げると、修飾は、標的に特異的に結合する核酸標的化部分の能力が実質的に影響を受けないような、核酸標的化部分の任意の位置に位置してもよい。修飾領域は、一方または両方の鎖の5'末端及び/または3'末端にあってもよい。例えば、両方の鎖のうちいずれかの5'及び/または3'末端におけるおおよそ1~5つの残基がヌクレオチド類似体である、及び/または骨格修飾を有する、修飾された核酸標的化部分が用いられてきた。修飾は、5'または3'末端の修飾であり得る。一方または両方の核酸鎖は、少なくとも50%の未修飾ヌクレオチド、少なくとも80%の未修飾ヌクレオチド、少なくとも90%の未修飾ヌクレオチド、または100%の未修飾ヌクレオチドを含んでもよい。

20

【0149】

本発明による核酸は、米国特許出願公開第2003/0175950号、同第2004/0192626号、同第2004/0092470号、同第2005/0020525号、及び同第2005/0032733号に記載されるもの等の、例えば、糖、ヌクレオシド、またはヌクレオシド間結合に対する修飾を含んでもよい。本発明は、これらに記載される修飾のうちいずれか1つまたは複数を有する任意の核酸の使用を包含する。例えば、いくつかの末端コンジュゲート、例えば、コレステロール等の脂質、リトコール酸、ラウリン酸 (aluric acid)、または長いアルキル分岐鎖は、細胞の取り込みを改善することが報告されている。類似体及び修飾は、例えば、治療剤または診断剤の改善された送達、標的に対する核酸標的化部分の改善された特異的結合等をもたらすものを選択するために、例えば当該技術分野で既知の任意の適切なアッセイを用いて、試験されてもよい。一部の実施形態では、本発明による核酸は、1つまたは複数の非天然ヌクレオシド結合を含んでもよい。一部の実施形態では、3'-3'結合または5'-5'結合等の結合を生み出すために、核酸標的化部分の3'末端、5'末端、または3'末端及び5'末端の両方における1つまたは複数の内部ヌクレオチドが反転される。

30

【0150】

一部の実施形態では、本発明による核酸は合成ではなく、むしろそれらの天然の環境から単離された天然に存在する実体である。

40

【0151】

任意の方法を用いて、新規の核酸標的化部分を設計することができる（例えば、米国特許第6,716,583号、同第6,465,189号、同第6,482,594号、同第6,458,543号、同第6,458,539号、同第6,376,190号、同第6,344,318号、同第6,242,246号、同第6,184,364号、同第6,001,577号、同第5,958,691号、同第5,874,218号、同第5,853,984号、同第5,843,732号、同第5,843,653号、同第5,817,785号、同第5,789,163号、同第5,763,177号、同第5,696,249号、同第5,660,985号、同第5,595,877号、同第5,567

50

、588号、及び同第5,270,163号、ならびに米国特許出願公開第2005/0069910号、同第2004/0072234号、同第2004/0043923号、同第2003/0087301号、同第2003/0054360号、及び同第2002/0064780号を参照されたい)。

【0152】

タンパク質、炭水化物、脂質、及び/または核酸に結合する核酸標的化部分が設計及び/または特定され得る。一部の実施形態では、腫瘍マーカー、インテグリン、細胞表面受容体、膜貫通型タンパク質、細胞間タンパク質、イオンチャネル、膜輸送体タンパク質、酵素、抗体、キメラタンパク質等といったタンパク質及び/またはその特徴的部分に結合する核酸標的化部分が、本発明の複合体において使用するために設計及び/または特定され得る。一部の実施形態では、糖タンパク質、糖(例、単糖類、二糖類、及び多糖類)、グリコカリックス(すなわち、ほとんどの真核細胞の外表面上にある炭水化物が豊富な辺縁帯)等といった炭水化物及び/またはその特徴的部分に結合する核酸標的化部分が、本発明の複合体において使用するために設計及び/または特定され得る。一部の実施形態では、油、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、グリセリド、ホルモン、ステロイド(例、コレステロール、胆汁酸)、ビタミン(例、ビタミンE)、リン脂質、スフィンゴ脂質、リポタンパク質等といった脂質及び/またはその特徴的部分に結合する核酸標的化部分が、本発明の複合体において使用するために設計及び/または特定され得る。一部の実施形態では、DNA核酸、RNA核酸、修飾DNA核酸、修飾RNA核酸、ならびにDNA、RNA、修飾DNA、及び修飾RNAの任意の組み合わせを含む核酸等といった核酸及び/またはその特徴的部分に結合する核酸標的化部分が、本発明の複合体において使用するために設計及び/または特定され得る。

10

20

【0153】

核酸標的化部分(例、アプタマーまたはシュピーゲルマー)は、任意の利用可能な方法を用いて設計及び/または特定されてもよい。一部の実施形態では、核酸標的化部分は、核酸の候補混合物から核酸標的化部分を特定することによって設計及び/または特定される。

【0154】

本発明の化合物の調製方法

本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、単純な調製方法を介して調製することができる(例えば、実施例1~78を参照されたい)。かかる調製方法は、簡便な精製を可能にする。

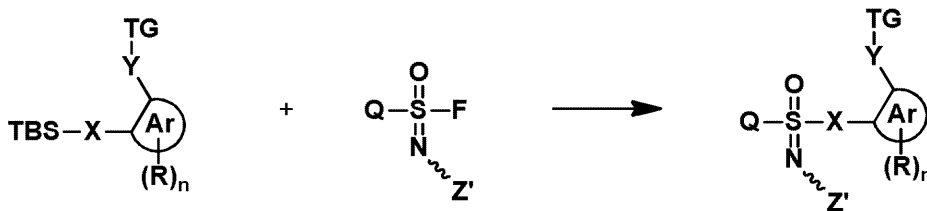
30

【0155】

故に、本発明の化合物の調製方法もまた本明細書に提供される。例えば、本発明の化合物は、反応スキーム3、4、5、6、または7のうちのいずれか1つに示されるように調製することができ、

反応スキーム3:

【化49】

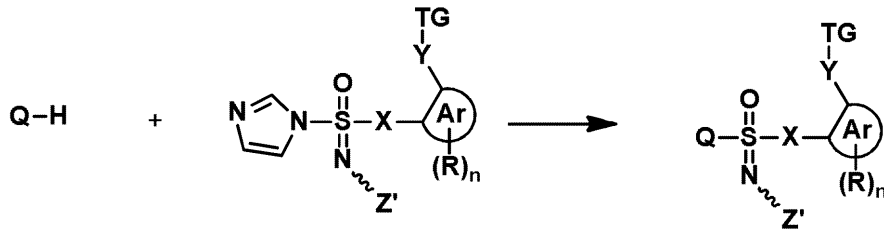


40

反応スキーム4:

50

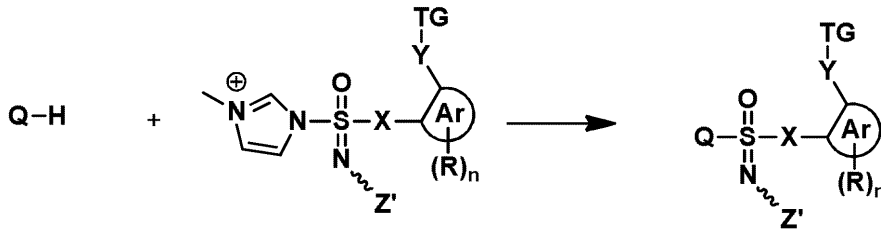
【化50】



反応スキーム5：

10

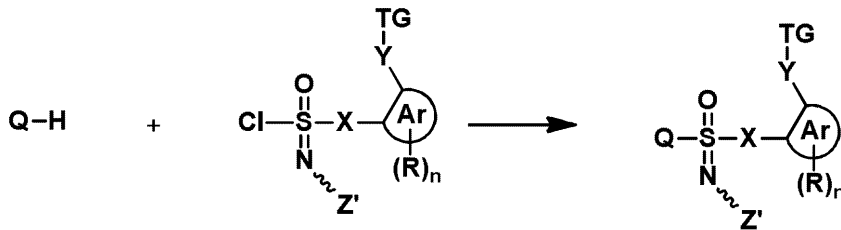
【化51】



反応スキーム6：

20

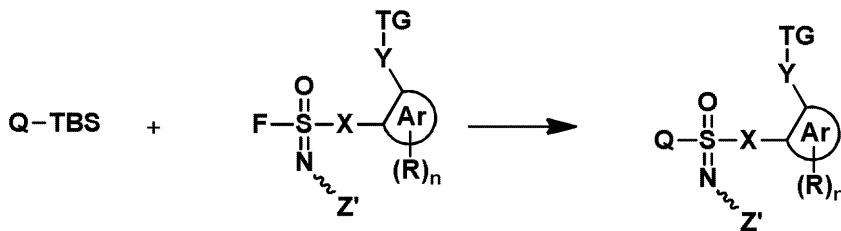
【化52】



反応スキーム7：

30

【化53】



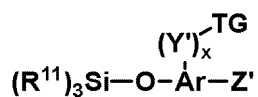
式中、X、Y、Ar、R、及びnは、上記で定義したものと同一である。

40

【0156】

また、化合物の調製方法も本明細書に提供され、該方法は、式(IIc)の化合物、

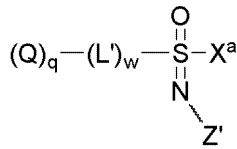
【化54】



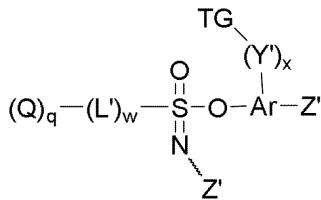
(IIc)

50

またはその薬学的に許容される塩を、ハロゲン化スルホニル、
【化 5 5】



と反応させて、式 (I a a) の化合物、
【化 5 6】



(I a a)

またはその薬学的に許容される塩をもたらすことを含み、式中、
 X^a は、ハロゲンであり、

Q は、ヘテロ原子、好ましくは O または N によって L' に連結された活性剤であり、
 Z' は不在であるか、または各出現において独立して、式 (I I c)、ハロゲン化スルホニル、もしくは (I a a) の構造を (C B)_{c b} に接続する連結基、可溶化基、反応性基 (例えば、前駆体基)、固体表面 (例えば、粒子)、安定化基、キレート剤、バイオポリマー (例えば、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポディ)、活性剤、もしくは検出可能部分であるが、但し、 Z' の少なくとも 1 つの出現が式 (I I c)、ハロゲン化スルホニル、または (I a a) の構造を (C B)_{c b} に接続することを条件とし、

L' は、 O 、 S 、及び N から選択されるヘテロ原子、好ましくは O または N を介して $-S(=O)(=N-)-$ に結合した連結基であり、 L' と $-S(=O)(=N-)-$ との間の結合の切断が L' と Q との間の結合の切断を促進して、活性剤を放出させるように選択され、
 Ar は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル、好ましくはアリールまたはヘテロアリール等の環を表し、

Y' は、 $-(CR^d)_yN(R^a)-$ 、 $-(CR^b)_yO-$ 、または $-(CR^b)_yS-$ であり、これにより、 y が 1 である場合に N 、 O 、または S 原子が TG に結合し、
 O 及び Y' は、 Ar の隣接した原子上に位置付けられ、

TG は、活性化されると、 $-S(=O)(=N-)-$ と反応して $(Q)_q-(L')_w$ を置き換えるとともに $X-S(=O)(=N-)-$ 及び Ar の介在原子を含む 5 ~ 6 員環を形成することが可能な N 、 O 、または S 原子を生成する、誘発基であり、

q は、1 ~ 約 20、好ましくは 1 ~ 約 10 の値を有する整数であり、
 w 、 x 、及び y は、各々独立して、0 または 1 の値を有する整数であり、
各 R^a 及び R^c は独立して、水素または低級アルキルであり、
各 R^b は独立して、水素もしくは低級アルキルであるか、または
2 つの R^b は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 5 員環、好ましくは 3 ~ 4 員環を形成するが、

但し、 w が 0 であるとき、 q は 1 であることを条件とする。

【0157】

連結基の反応性基は、1, 3 - 双極子環化付加反応、ヘテロディールス・アルダー反応、求核置換反応、非アルドール型カルボニル反応、炭素 - 炭素多重結合への付加、酸化反応、クリック反応、または任意の他の分子間カップリング反応に参与することが可能な部分であり得る。好ましくは、反応性基は、1, 3 - 双極子環化付加、ヘテロディールス・

10

20

30

40

50

アルダー、オキシム/ヒドラゾン縮合、またはクリック反応等の、生体分子に一般的でない反応パートナーとの選択的反応に關与するように選択される。

【0158】

ある特定の好ましい実施形態では、連結基は、アルキンもしくはアジド（これは反応してトリアゾールを形成する）、アルキン及びニトリルオキシド（これは反応してイソキサゾールを形成する）、またはカルボニル（例、アルデヒドまたはケトン）、またはヒドラジンもしくはヒドロキシルアミン（これは反応してオキシムまたはヒドラゾンを形成する）を含んでもよい。

【0159】

安定化基（例えば、PEG）は、血液または非標的組織に存在し得る酵素による化学療法剤またはマーカーのクリアランス及び代謝を制限する。安定化基は、化学療法剤またはマーカーの分解をブロックするように働くことができ、また、薬剤またはマーカーの他の物理的特徴を提供する（例えば、リガンド薬物結合体の溶解度を増加させる、またはリガンド薬物結合体の凝集特性を減少させる）こともできる。安定化基はまた、製剤化形態または非製剤化形態のいずれかで保存中の化学療法剤またはマーカーの安定性を改善し得る。理想的には、薬剤またはマーカーをヒト血液中に37℃で2時間保存することによって安定化剤を試験したときに、安定化剤が薬剤またはマーカーを分解から保護する役割を果たし、かつ所与のアッセイ条件下でヒト血液中に存在する酵素による作用物質またはマーカーの切断が20%未満、好ましくは10%未満、より好ましくは5%未満、さらに好ましくは2%未満となる場合、安定化基は治療剤またはマーカーを安定化するのに有用である。本発明はまた、これらのリンカーを含有するコンジュゲートにも關する。

10

20

【0160】

好適な安定化基の例としては、非アミノ酸、例えば、コハク酸、ジグリコール酸、マレイン酸、ポリエチレングリコール、ピログルタミン酸、酢酸、ナフチルカルボン酸、テレフタル酸、及びグルタル酸誘導体、ならびにアスパラギン酸のベータ-カルボキシ基またはグルタミン酸のガンマ-カルボキシ基でペプチドのN末端に結合している非遺伝的にコードされたアミノ酸またはアスパラギン酸またはグルタミン酸が挙げられる。

【0161】

一部の実施形態では、本方法は、式(IIa)、(IIb)、または(IIc)の中間化合物を利用して、式(IIa)の化合物をもたらす、式中、Ar、TG、Y'、Z'、及びR^aは、式(I')のコンジュゲートまたは式(Ia)もしくは(Ia')の化合物に關して上記で定義した通りである。

30

【0162】

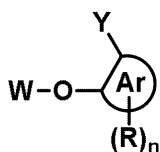
本発明は、これらの方法において有用である、上述の化合物をさらに提供する。

【0163】

中間化合物

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、式(IV)による構造を有する中間化合物、

【化57】



(IV)

40

またはその薬学的に許容される塩を利用する方法によって調製することができ、式中、Wは、水素、-SiR¹⁶R¹⁷R¹⁸、または-S(=O)(=N)-Gであり、R¹⁶、R¹⁷、及びR¹⁸は、各々独立して、C₁-C₆-アルキルであり、Gは、ハロゲン（好ましくはフッ素）、イミダゾール、またはN-メチルイミダゾリウムであり、

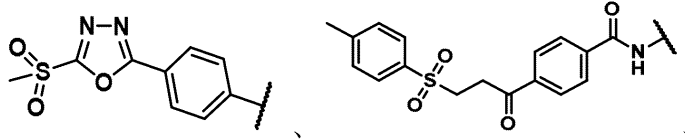
50

R は、置換基または - L¹ - Z であり、

L¹ は、任意選択でペプチド結合、アミノ結合、エーテル結合、トリアゾール結合、テトラゾール結合、糖結合、スルホンアミド結合、ホスホネート結合、スルホ結合、またはデンドリマー構造のうちの少なくとも1つを含む、C₁ ~ C₂₀₀ - アルキレンであり、

Z は、イソシアニド、イソチオシアニド、2 - ピリジルジスルフィド、ハロアセトアミド (- NHC(O)CH₂ - ハル)、マレイミド、ジエン、アルケン、ハロゲン化物、トシレート (TsO⁻)、アルデヒド、スルホネート (R - SO₃⁻)、

【化58】



10

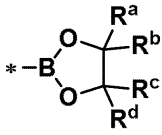
ホスホン酸 (- P(=O)(OH)₂)、ケトン、C₈ ~ C₁₀シクロアルキル、- OH、- NHOH、- NHNH₂、- SH、カルボン酸 (- COOH)、アセチレン (- C≡C - H)、アジド (- N₃)、アミノ (- NH₂)、スルホン酸 (- SO₃H)、アルキノン誘導体 (- C(O)C≡C - R^a (ここで、R^a は、C₁ ~ C₁₀アルキルである))、及びリン酸二水素 (- OP(=O)(OH)₂) から選択される前駆体であり、

n は、1 ~ 4 の値を有する整数であり、

Y は、- NO₂、- OC(O)(CH₂)_rC(O)R₁、- O(CH₂)_r - Ar₁ - NO₂、- NHNH₂、- BR₂R₃、

20

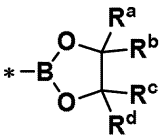
【化59】



または - Y' - TG 等の、- NO₂、- OC(O)(CH₂)_rC(O)R₁、- O(CH₂)_r - Ar₁ - NO₂、- NHOH、- NHNH₂、- BR₂R₃、

【化60】

30



または - Y' - TG であり、

R¹ は、C₁ ~ C₆アルキルであり、

r は、1 ~ 5 の整数であり、

Ar¹ は、C₆ ~ C₂₀ - アリーレンであり、

R² 及び R³ は、各々独立して、水素、C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ - アルコキシ、またはヒドロキシであり、

40

R^a、R^b、R^c、及び R^d は、各々独立して、水素または C₁ ~ C₆アルキルであり、

Y' は、- (CH₂)_xNR'' -、- (C₂H)_xO -、または - (CH₂)_xS - であり、

R'' は、水素または C₁ ~ C₆アルキルであり、

x は、0 または 1 の整数であり、

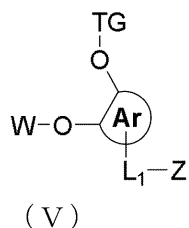
TG は誘発基である。

【0164】

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、式 (V) による構造を有する中間化合物、

50

【化 6 1】



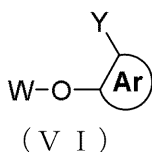
またはその薬学的に許容される塩を利用する方法によって調製することができ、式中、
 W、 L^1 、及びZは、式(IV)に関して定義したのと同じであり、
 TGは、 β -ガラクトシド、 β -グルクロニド、または β -ガラクトシド及び β -グルク
 ロニドの組み合わせ等の誘発基である。

10

【0165】

他の実施形態では、本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、式(VI)に
 よる構造を有する中間化合物、

【化 6 2】



20

またはその薬学的に許容される塩を利用する方法によって調製することができ、式中、
 Wは、式(IV)に関して定義したのと同じであり、

Yは、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_r-\text{Ar}^1-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{BR}^2\text{R}^3$ 、または $-\text{O}-\text{TG}$ であり、

R^1 は、 NO_2 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_r-\text{Ar}^1-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{BR}^2\text{R}^3$ 、または $-\text{O}-\text{TG}$ 等の、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -ア
 ルキルであり、

R^1 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -アルキルであり、

30

rは、1~5の整数であり、

Ar^1 は、フェニレン、ピフェニレン、またはナフタレンであり、

R^2 及び R^3 は、各々独立して、水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -アルコキシ、
 またはヒドロキシであり、

R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d は、各々独立して、水素または $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -アルキルであり、

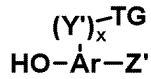
TGは、誘発基である β -ガラクトシド、 β -グルクロニド、または β -ガラクトシド及
 び β -グルクロニドの組み合わせである。

【0166】

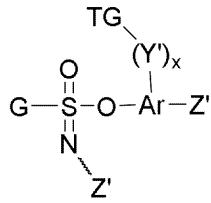
また、式(IIa)、(IIb)、または(IIc)の中間化合物、

40

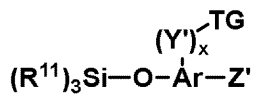
【化63】



(I I a)



(I I b)



(I I c)

またはその薬学的に許容される塩も本明細書に提供され、式中、
Gは、ハロゲン、イミダゾール、またはN-メチルイミダゾリウムであり、
各R¹¹は独立して、C₁~C₆-アルキルであり、
Arは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル等の環を表し、

TGは、活性化されると、X-SO₂及びArの介在原子を含む5~6員環を形成することが可能なN、O、またはS原子を生成する、誘発基であり、

Y'は、-(CR^b₂)_yN(R^a)-、-(CR^b₂)_yO-、または-(CR^b₂)_yS-であり、yが1である場合にN、O、またはS原子がTGに結合するように位置付けられ、

O及びY'は、Arの隣接した原子上に位置付けられ、

x及びyは、各々独立して、0または1の値を有する整数であり、

Z'は不在であるか、または各出現において独立して、式(I I a)、(I I b)、もしくは(I I c)の構造を(CB)_c_bに接続する連結基、可溶化基、反応性基(例えば、前駆体基)、固体表面(例えば、粒子)、安定化基、キレート剤、バイオポリマー(例えば、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリピボディ)、活性剤、もしくは検出可能部分であるが、但し、Z'の少なくとも1つの出現が式(I I a)、(I I b)、または(I I c)の構造を(CB)_c_bに接続することを条件とし、

各R^aは独立して、水素もしくはアルキルであり、

各R^bは独立して、水素もしくはアルキルであるか、または

2つのR^bは、それらが結合している炭素原子と一緒に、3員環等の3~5員環を形成する。

【0167】

一部の実施形態では、中間化合物は、式(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物であり、式中、Ar、TG、Y'、Z'、及びR^aは、式(I')のコンジュゲートまたは式(I a)もしくは(I a')の化合物に関して上記で定義した通りである。

【0168】

好ましい実施形態では、中間化合物は、式(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物であり、式中、Arは、アリール(例、フェニルまたはナフチル)である。

【0169】

一部の実施形態では、式(I I a)、(I I b)、または(I I c)の化合物である中間化合物が本明細書に提供され、式中、少なくとも1つのZ'(例えば、(CB)_c_bに接

10

20

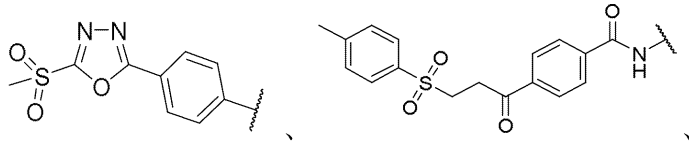
30

40

50

続された Z')、任意選択で各 Z' は、イソシアニド、イソチオシアニド、2-ピリジルジスルフィド、ハロアセトアミド (-NHCO(CH₂)_n-ハロ)、マレイミド、ジエン、アルケン、ハロゲン化物、トシレート (TsO⁻)、アルデヒド、スルホネート (R-SO₃⁻)、

【化64】



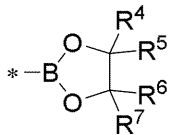
10

ホスホン酸 (-P(=O)(OH)₂)、ケトン、C₈~C₁₀シクロアルキニル、-OH、-NHOH、-NHNH₂、-SH、カルボン酸 (-COOH)、アセチレン (-C≡CH)、アジド (-N₃)、アミノ (-NH₂)、スルホン酸 (-SO₃H)、アルキノン誘導体 (-C(O)C=C-R^a)、及びリン酸二水素 (-OP(=O)(OH)₂) から選択される1つまたは複数の基を含む連結基である。

【0170】

他の実施形態では、中間化合物は、式 (I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物であり、式中、xは0である。一部のかかる実施形態では、TGは、NO₂、-OC(O)(CH₂)_rC(O)R¹、-NHNH₂、-BR²R³、

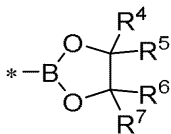
【化65】



20

等の、-NO₂、-OC(O)(CH₂)_rC(O)R¹、-NHOH、-NHNH₂、-BR²R³、

【化66】



30

であり、ここで、

R¹は、C₁~C₆アルキルであり、

R²及びR³は、各々独立して、水素、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、またはヒドロキシであり、

R⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷は、各々独立して、水素またはC₁~C₆アルキルであり、

rは、1、2、3、4、または5の値を有する整数である。

【0171】

代替的な実施形態では、中間化合物は、式 (I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物であり、式中、TGは、-ガラクトシド、-グルクロニド、または-ガラクトシド及び-グルクロニドの組み合わせを含む誘発基である。

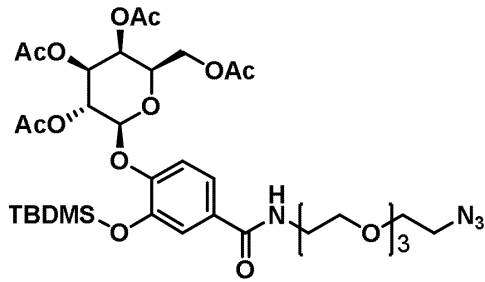
【0172】

特定の実施形態では、中間化合物は、

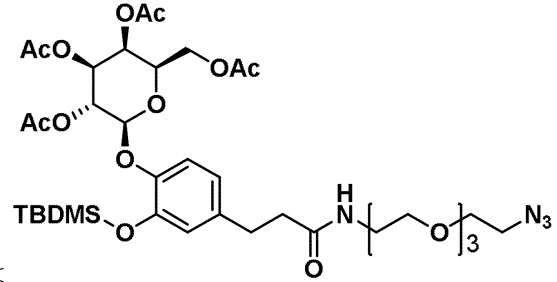
40

50

【化 6 7】



もしくは



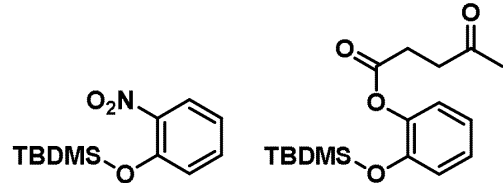
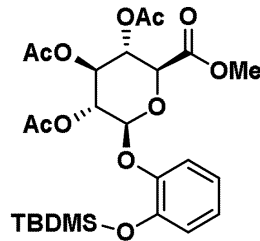
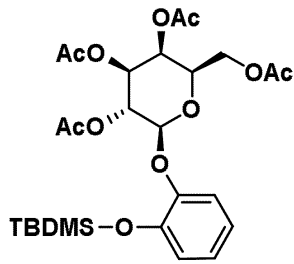
10

またはその薬学的に許容される塩である。

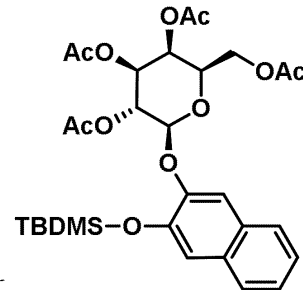
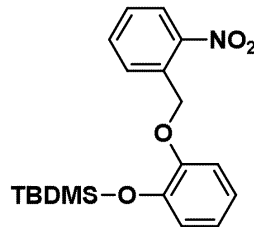
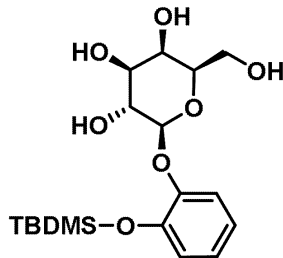
【 0 1 7 3】

ある特定の他の実施形態では、中間化合物は、

【化 6 8】



20



、もしくは

30

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 7 4】

抗体 - 薬物コンジュゲート (ADC)

一部の実施形態では、C Bは抗体であり、Qは薬物である。したがって、本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、抗体を薬物部分にコンジュゲートして、抗体 - 薬物コンジュゲート (ADC) を形成するために使用されてもよい。抗体 - 薬物コンジュゲート (ADC) は、1つまたは複数の薬物部分 (複数可) を腫瘍関連抗原等の標的組織に選択的に送達するADCの能力に起因して、疾患、例えば、がんを治療する上での治療有効性を増加させ得る。故に、ある特定の実施形態では、本発明は、治療的使用、例えばがんの治療に向けた、ADCを提供する。

40

【 0 1 7 5】

本発明のADCは、1つまたは複数の薬物部分に連結された抗体を含む。ADCの特異性は、抗体の特異性によって定められる。一実施形態では、抗体は、1つまたは複数の細胞傷害性薬物 (複数可) に連結され、これが体内でがん細胞に送達される。

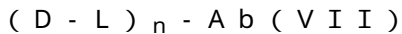
【 0 1 7 6】

本発明のADCにおいて使用され得る薬物の例が下記に提供される。「薬物」、「薬剤」、及び「薬物部分」という用語は、本明細書で互換的に使用される。「連結される」及び「コンジュゲートされる」という用語もまた本明細書で互換的に使用され、抗体及び部分が共有結合性で連結されることを示す。

50

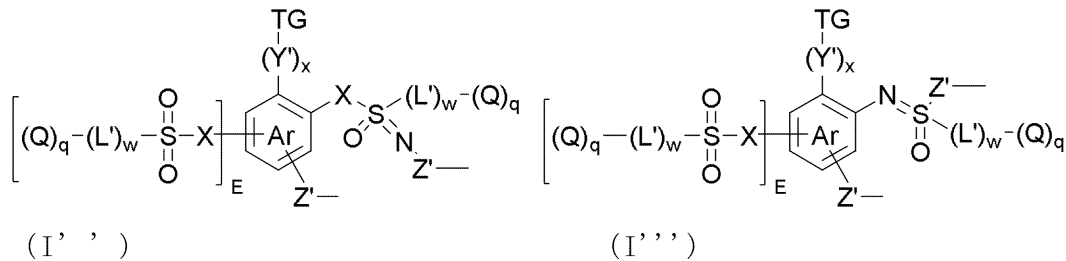
【0177】

一部の実施形態では、ADCは、以下の式(式VII)を有し、



式中、Abは抗体であり、(D-L)はリンカー-薬物部分である。リンカー-薬物部分は、リンカーL及び薬物部分Dでできている。薬物部分は、標的細胞に対して、例えば、細胞分裂停止活性、細胞傷害活性、または別様の治療活性を有してもよい。nは、1~約20、好ましくは1~約10の値を有する整数である。好ましくは、D-Lは、式(I')または式(I'')の構造を有し、

【化69】



10

各Qは独立して、ヘテロ原子、好ましくはOまたはNによってL'に連結された活性剤であり、

Z'は、各出現において独立して、式(I')または式(I'')の構造を(Cb)に接続する連結基、可溶化基、反応性基(例えば、前駆体基)、固体表面(例えば、粒子)、安定化基、キレート剤、バイオポリマー(例えば、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポボディ)、活性剤、または検出可能部分であるが、但し、Z'の少なくとも1つの出現が式(I')または式(I'')の構造を(Cb)に接続することを条件とし、

20

各L'は独立して、O、S、及びNから選択されるヘテロ原子、好ましくはOまたはNを介して-S(=O)(=N)-に結合したスペーサー部分であり、L'と-S(=O)(=N)-との間の結合の切断がL'とQとの間の結合の切断を促進して、活性剤を放出させるように選択され、

各Xは独立して、-O-、-C(R^b)₂-、または-N(R^c)-、好ましくは-O-であり、

30

Arは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル、好ましくはアリールまたはヘテロアリール等の環を表し、

Y'は、-(CR^a)₂Y-N(R^a)-、-(CR^b)₂YO-、または-(CR^b)₂YS-であり、yが1である場合にN、O、またはS原子がTGに結合するように位置付けられ、

TGは、活性化されると、-S(=O)(=N)-と反応して(Q)_q-(L')_wを置き換えるとともにX-S(=O)(=N)-及びArの介在原子を含む5~6員環を形成することが可能なN、O、またはS原子の形成を生成する、誘発基であり、

qは、1~約20、好ましくは1~約10の値を有する整数であり、

40

w、x、及びyは、各々独立して、0または1の値を有する整数であり、

Eは、0、1、または2の値を有する整数であり、

各R^a及びR^cは独立して、水素または低級アルキルであり、

各R^bは独立して、水素もしくは低級アルキルであるか、または

2つのR^bが、それらが結合している原子と一緒に、3~5員環、好ましくは3~4員環を形成するが、

但し、wが0であるとき、qは1であることを条件とする。

【0178】

ある特定の実施形態では、Eは0である。

【0179】

50

一部の実施形態では、 n は、1~8、1~7、1~6、1~5、1~4、1~3、1~2の範囲の値を有するか、または1の値を有する整数である。 cb が1であり、かつ n が1であるとき、ADCの薬物対抗体比(DAR)は、(D-L)中に存在する薬物の数と同等である。 cb が1以外であるとき、ADCの薬物対抗体比(DAR)は、(D-L)中に存在する薬物の数対コンジュゲート中に存在する抗体の数の比と同等である。

【0180】

コンジュゲーション用の例示的な薬物

本発明のADCは、1つまたは複数の活性剤(複数可)または薬物(複数可)が特定の細胞に送達されるため、例えば、抗がん療法でしばしば見られる副作用を低減し得る、標的療法を提供する。

【0181】

例えば、薬物は、エルロチニブ(TARCEVA; Genentech/OSI Pharm.); ボルテゾミブ(VELCADE; Millennium Pharm.); フルベストラント(FASLODEX; AstraZeneca); スーテント(SU11248; Pfizer); レトロゾール(FEMARA; Novartis); メシル酸イマチニブ(GLEEVEC; Novartis); PTK787/ZK 222584 (Novartis); オキサリプラチン(Eloxatin; Sanofi); 5-フルオロウラシル(5-FU); ロイコボリン; ラパマイシン(シロリムス、RAPAMUNE; Wyeth); ラパチニブ(TYKERB, GSK572016; GlaxoSmithKline); ロナファルニブ(SCH 66336); ソラフェニブ(BAY43-9006; Bayer Labs.); ゲフィチニブ(IRESSA; AstraZeneca); AG1478、AG1571(SU 5271; Sugen); アルキル化剤(例、チオテパまたはCYTOXAN(登録商標)シクロホスファミド); スルホン酸アルキル(例、ブスルファン、インプロスルファンまたはピボスルファン); アジリジン(例、ベンゾドーパ(benzodopa)、カルボコン、メツレドーパ(meturedopa)、またはウレドーパ(uredopa)); エチレンイミン、メチルメラミン、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、トリメチロールメラミン; アセトゲニン(例、プラタシンまたはプラタシノン); 合成類似体であるトポテカンを含むカンプトテシン; プリオスタチン; カリスタチン(callystatin); CC-1065(そのアドゼレシン、カルゼレシン(carzelesin)、またはビゼレシン(bizelesin)合成類似体を含む); クリプトフィシン(例、クリプトフィシン1またはクリプトフィシン8); ドラスタチン; デュオカルマイシン(合成類似体であるKW-2189、及びCB1-TM1を含む); エリュテロピン; パンクラチスタチン; サルコジクチン; スポンジスタチン; 窒素マスタード(例、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド(cholophosphamide)、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビチン(novembichin)、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、またはウラシルマスタード); ニトロソ尿素(nitrosourea)(例、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、またはラニムスチン(ranimustine)); 抗生物質(例、エンジイン抗生物質としての、カリケアマイシガンマ1I及びカリケアマイシンオメガI1から選択されるカリケアマイシンまたはダイネミシンAを含むダイネミシン); ビスホスホネート(例、クロドロネート); エスペラミシン、ネオカルジノスタチン発色団または関連する色素タンパク質であるエンジイン抗生物質発色団、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ADRLIMYCIN(登録商標)ドキシソルピシン(例、モルホリノ-ドキシソルピシン、シアノモルホリノ-ドキシソルピシン、2-ピロリノ-ドキシソルピシン、リポソームドキシソルピシン、またはデオキシドキシソルピシン)、エピルピシン、エソルピシ

10

20

30

40

50

ン、マルセロマイシン、マイトマイシン（例、マイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン（potfiromycin）、ピューロマイシン、クエラマイシン（quelamycin）、ロドルピシン、ストレプトニグリン（streptomigrin）、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、またはゾルピシン）；代謝拮抗剤（例、5 - フルオロウラシル（5 - FU））；葉酸類似体（例、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、またはトリメトレキサート）；プリン類似体（例、フルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、またはチオグアニン（thioguanine））；ピリミジン類似体（例、アンシタピン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、またはフロクスウリジン）；アンドロゲン（例、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、またはテストラクトン）；抗副腎剤（anti-adrenal）（例、アミノグルテチミド、ミトタン、またはトリロスタン）；葉酸補充剤（例、フロリン酸（frolinic acid））；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレプリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビスアントレン；エダトレキサート（edatraxate）；デフォファミン；デメコルチン；ジアジクオン；エフロルニチン（elfornithine）；酢酸エリブチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；マイタンシノイド（例、マイタンシンまたはアンサマイトシン；トリコテセン（例、T - 2 毒素、ベラクリン（verracurin）A、ロリジン（roridin）A、またはアングイジン）；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラエリン（nitraerine）；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ロソキサントロン；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）多糖類；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2, 2', 2'' - トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特に、T - 2 毒素、ベラクリンA、ロリジンA、またはアングイジン）；ウレタン；ピンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン（gacytosine）；アラビノシド（「Ara - C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド（例、TAXOL（登録商標）パクリタキセル（Bristol - Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.）、アブラキサン（商標）パクリタキセルのクレモホール不含アルブミン操作ナノ粒子製剤（American Pharmaceutical Partners, Schaumber, Ill.）、またはTAXOTERE（登録商標）ドセタキセル（Rhone - Poulenc Rorer, Antony, France））；クロラムブシル；ゲムシタピン；6 - チオグアニン；メルカプトプリン；白金類似体（例、シスプラチンまたはカルボプラチン）；ピンブラスチン；白金；エトポシド、イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ナベルピン（登録商標）ピノレルピン；ノバントロン；テニボシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；キセロダ；イバンドロネート；CPT - 11；トポイソメラーゼ阻害剤RFS 2000；ジフルオロメチルオルニチン（difluorometlhylornithine）（DFMO）；レチノイド（例、レチノイン酸）；カペシタピン；及びその薬学的に許容される塩、その溶媒和物、その酸、またはその誘導体からなる群から選択されてもよい。

【0182】

有糸分裂阻害剤

一部の実施形態では、本発明のリンカーを用いて、抗体を1つまたは複数の有糸分裂阻害剤（複数可）にコンジュゲートして、がんの治療のためのADCを形成してもよい。本明細書で使用される「有糸分裂阻害剤」という用語は、がん細胞にとって特に重要な生物学的プロセスである有糸分裂または細胞分裂を妨げる、細胞傷害性薬剤及び/または治療剤を指す。有糸分裂阻害剤は、しばしば微小管重合または微小管脱重合に影響を及ぼすことによって、微小管を途絶して細胞分裂が阻止されるようにする。故に、ある特定の実施

10

20

30

40

50

形態では、抗体は、チューブリン重合を阻害することによって微小管形成を途絶する1つまたは複数の有糸分裂阻害剤（複数可）にコンジュゲートされる。一実施形態では、本発明のADCにおいて使用される有糸分裂阻害剤は、Taxol（登録商標）（バクリタキセル）、Taxotere（登録商標）（ドセタキセル）、またはIxempra（登録商標）（イキサベピロン）である。本明細書に開示されるADCにおいて使用され得る有糸分裂阻害剤の例が下記に提供される。上述のアウリスタチンが有糸分裂阻害剤の属に含まれる。

【0183】

アウリスタチン

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのアウリスタチンにコンジュゲートしてもよい。アウリスタチンは、微小管のダイナミクス及びGTPの加水分解に干渉し、それによって細胞分裂を阻害することによって抗がん活性を持つことが全般的に示されている、ドラスタチン類似体の群を代表する。例えば、アウリスタチンE（米国特許第5,635,483号）は、チューブリン上で抗がん薬ビンクリスチンと同じ部位に結合することによってチューブリン重合を阻害する化合物である、海洋天然産物のドラスタチン10の合成類似体である（G.R. Pettit, Prog. Chem. Org. Nat. Prod., 70:1-79 (1997)）。ドラスタチン10、アウリスタチンPE、及びアウリスタチンEは、4つのアミノ酸を有する直鎖状ペプチドであり、このアミノ酸のうち3つはドラスタチンクラスの化合物に固有である。有糸分裂阻害剤のアウリスタチンサブクラスの例示的な実施形態には、モノメチルアウリスタチンD（MMA DまたはアウリスタチンD誘導体）、モノメチルアウリスタチンE（MMA EまたはアウリスタチンE誘導体）、モノメチルアウリスタチンF（MMA FまたはアウリスタチンF誘導体）、アウリスタチンFフェニレンジアミン（AFP）、アウリスタチンEB（AEB）、アウリスタチンEFP（AEFP）、及び5-ベンゾイル吉草酸-AEエステル（AEVB）が含まれるが、これらに限定されない。アウリスタチン誘導体の合成及び構造は、米国特許出願公開第2003-0083263号、同第2005-0238649号、及び同第2005-0009751号、国際特許公開第WO04/010957号、国際特許公開第WO02/088172号、ならびに米国特許第6,323,315号、同第6,239,104号、同第6,034,065号、同第5,780,588号、同第5,665,860号、同第5,663,149号、同第5,635,483号、同第5,599,902号、同第5,554,725号、同第5,530,097号、同第5,521,284号、同第5,504,191号、同第5,410,024号、同第5,138,036号、同第5,076,973号、同第4,986,988号、同第4,978,744号、同第4,879,278号、同第4,816,444号、及び同第4,486,414号に記載され、これらの各々は参照により本明細書に援用される。

【0184】

ドラスタチン

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのドラスタチンにコンジュゲートして、ADCを形成してもよい。ドラスタチンは、インド洋アメフラシ科Dolabella auriculariaから単離された短いペプチド化合物である（Pettit et al., J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 4677を参照されたい）。ドラスタチンの例としては、ドラスタチン10及びドラスタチン（dolastatin）15が挙げられる。Dolabella auriculariaに由来する7つのサブユニットからなるデブシペプチドである、ドラスタチン15は、同生物から得られる5つのサブユニットからなるペプチドである、抗チューブリン剤のドラスタチン10に構造的に関連する強力な抗有糸分裂剤である。故に、一実施形態では、本発明のADCは、抗体と、本明細書に記載されるようなリンカーと、少なくとも1つのドラスタチンとを含む。上述のアウリスタチンは、ドラスタチン10の合成誘導体である。

【0185】

マイタンシノイド

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのマイタンシノイドにコンジュゲートして、ADCを形成してもよい。マイタンシノイドは、高等植物の *Celastraceae* 科、*Rhamnaceae* 科、及び *Euphorbiaceae* 科の成員、ならびにセン類のいくつかの種から元々単離された強力な抗腫瘍剤である (Kupchan et al., *J. Am. Chem. Soc.* 94:1354-1356 [1972]、Waniet al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun* 390: [1973]、Powell et al., *J. Nat. Prod.* 46:660-666 [1983]、Sakai et al., *J. Nat. Prod.* 51:845-850 [1988]、及び Suwanborirux et al., *Experientia* 46:117-120 [1990])。エビデンスにより、マイタンシノイドは、微小管タンパク質チューブリンの重合を阻害し、それによって微小管の形成を阻止することにより有糸分裂を阻害することが示唆される (例えば、米国特許第6,441,163号及び Remillard et al., *Science*, 189, 1002-1005 (1975) を参照されたい)。マイタンシノイドは、細胞培養モデルを用いてインビトロで、及び実験動物系を用いてインビボで、腫瘍細胞の成長を阻害することが示されている。その上、マイタンシノイドの細胞傷害作用は、例えば、メトトレキサート、ダウノルピシン、及びピンクリスチン等の従来の化学療法剤よりも1,000倍大きい (例えば、米国特許第5,208,020号を参照されたい)。

10

【0186】

マイタンシン、マイタンシノール、マイタンシノールのC-3エステル、ならびに他のマイタンシノール類似体及び誘導体を含むものであるマイタンシノイド (例えば、米国特許第5,208,020号及び同第6,441,163号を参照されたく、これらの各々は参照により本明細書に援用される)。マイタンシノールのC-3エステルは、天然に存在するものであるか、または合成由来であることができる。その上、天然に存在するC-3マイタンシノールエステル及び合成C-3マイタンシノールエステルはいずれも、単純なカルボン酸とのC-3エステル、またはN-メチル-L-アラニンの誘導体とのC-3エステルとして分類され得、このうち後者が前者よりも細胞傷害性である。合成マイタンシノイド類似体は、例えば、Kupchan et al., *J. Med. Chem.*, 21, 31-37 (1978) に記載される。

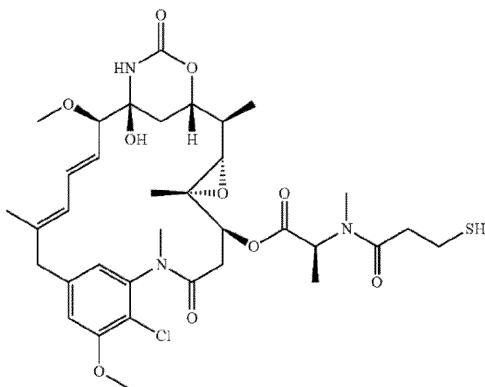
20

【0187】

本発明のADCにおいて使用するのに好適なマイタンシノイドは、天然の供給源から単離するか、合成的に生産するか、または半合成的に生産することができる。その上、マイタンシノイドは、最終的なコンジュゲート分子中で十分な細胞傷害作用が与えられる限り、任意の好適な状態で修飾することができる。例示的なマイタンシノイドであるメルタンシン (DM1) の構造が下記に提供される。

30

【化70】



40

メルタンシン (DM1)

【0188】

50

マイタンシノイドの代表的な例としては、DM1 (N2'-デアセチル-N2'-(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-マイタンシン;メルタンシン、薬物マイタンシノイド1とも称される); ImmunoGen, Inc.; Chari et al. (1992) Cancer Res 52:127も参照されたい)、DM2、DM3 (N2'-デアセチル-N2'-(4-メルカプト-1-オキソペンチル)-マイタンシン)、DM4 (4-メチル-4-メルカプト-1-オキソペンチル)-マイタンシン)、及びマイタンシノール(合成マイタンシノイド類似体)が挙げられるが、これらに限定されない。マイタンシノイドの他の例は、参照により本明細書に援用される、米国特許第8,142,784号に記載される。

【0189】

アンサマイトシンは、種々の細菌性供給源から単離されたマイタンシノイド抗生物質の群である。これらの化合物は、強力な抗腫瘍活性を有する。代表的な例としては、アンサマイトシンP1、アンサマイトシンP2、アンサマイトシンP3、及びアンサマイトシンP4が挙げられるが、これらに限定されない。

【0190】

植物アルカロイド

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つの植物アルカロイド、例えば、タキサンまたはピンカアルカロイドにコンジュゲートしてもよい。植物アルカロイドは、ある特定の種類の植物に由来し、それから作製される化学療法治療薬である。ピンカアルカロイドは、ツルニチニチソウ植物(*cattharanthus rosea*)から作製されるが、一方で、タキサンは、太平洋イチイの木(*taxus*)の樹皮から作製される。ピンカアルカロイド及びタキサンの両方はまた微小管阻害薬としても知られ、下記により詳細に記載される。

【0191】

タキサン

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのタキサンにコンジュゲートしてもよい。本明細書で使用される「タキサン」という用語は、微小管作用の機構を有するとともに、タキサン環構造及び細胞分裂停止活性に必要なとされる立体特異的な側鎖を含む構造を有する、抗新生物剤のクラスを指す。また、親水性誘導体及び疎水性誘導体の両方を含む様々な既知の誘導体も「タキサン」という用語の内に含まれる。タキサン誘導体には、国際特許出願第WO99/18113号に記載されるガラクトース及びマンノース誘導体、WO99/14209に記載されるピペラジノ及び他の誘導体、WO99/09021、WO98/22451、及び米国特許第5,869,680号に記載されるタキサン誘導体、WO98/28288に記載される6-チオ誘導体、米国特許第5,821,263号に記載されるスルフェンアミド誘導体、ならびに米国特許第5,415,869号に記載されるタキソール誘導体が含まれるが、これらに限定されず、これらの各々は参照により本明細書に援用される。タキサン化合物はまた、米国特許第5,641,803号、同第5,665,671号、同第5,380,751号、同第5,728,687号、同第5,415,869号、同第5,407,683号、同第5,399,363号、同第5,424,073号、同第5,157,049号、同第5,773,464号、同第5,821,263号、同第5,840,929号、同第4,814,470号、同第5,438,072号、同第5,403,858号、同第4,960,790号、同第5,433,364号、同第4,942,184号、同第5,362,831号、同第5,705,503号、及び同第5,278,324号に以前に記載されており、これらの全ては参照により明示的に援用される。タキサンのさらなる例としては、ドセタキセル(*Taxotere*(登録商標); Sanofi Aventis)、パクリタキセル(アブラキサン(登録商標)または*Taxol*(登録商標); Abraxis Oncology)、及びナノ粒子パクリタキセル(ABI-007/*Abraxane*(登録商標); Abraxis Bioscience)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0192】

10

20

30

40

50

一実施形態では、本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのドセタキセルにコンジュゲートしてもよい。一実施形態では、本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのパクリタキセルにコンジュゲートしてもよい。

【0193】

ピンカアルカロイド

一実施形態では、本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのピンカアルカロイドにコンジュゲートしてもよい。ピンカアルカロイドは、チューブリンに作用して微小管の形成を阻止することにより、がん細胞が分裂する能力を阻害することによって働く、細胞周期特異的薬物のクラスである。本発明のADCにおいて使用され得るピンカアルカロイドの例としては、硫酸ビンデシン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、及びビノレルビンが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0194】

抗腫瘍抗生物質

本発明のリンカーを用いて、抗体をがんの治療のための1つまたは複数の抗腫瘍抗生物質（複数可）にコンジュゲートしてもよい。本明細書で使用されるとき、「抗腫瘍抗生物質」という用語は、DNAに干渉することによって細胞成長を妨げるものであり、微生物から作製される抗新生物薬を意味する。多くの場合、抗腫瘍抗生物質は、DNA鎖を分解するか、またはDNA合成を減速もしくは停止させる。本明細書に開示されるADCに含まれ得る抗腫瘍抗生物質の例としては、下記により詳細に記載される、アクチノマイシン（例、ピロロ[2, 1-c][1, 4]ベンゾジアゼピン）、アントラサイクリン、カリケマイシン、及びデュオカルマイシンが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0195】

アクチノマイシン

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのアクチノマイシンにコンジュゲートしてもよい。アクチノマイシンは、Streptomyces属の細菌から単離された抗腫瘍抗生物質のサブクラスである。アクチノマイシンの代表的な例としては、アクチノマイシンD（Cosmegen [別名、アクチノマイシン、ダクチノマイシン、アクチノマイシンIV、アクチノマイシンC1]、Lundbeck, Inc.）、アントラマイシン、チカマイシンA、DC-81、マゼスラマイシン（mazethramycin）、ネオスラマイシン（neothramycin）A、ネオスラマイシンB、ポロスラマイシン（porothramycin）、プロトラカルシン（prothracarcin）B、SG2285、シバノミシン（sibanomicin）、シビロマイシン、及びトメイマイシンが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、Dは、ピロロベンゾジアゼピン（PBD）である。PBDの例としては、アントラマイシン、チカマイシンA、DC-81、マゼスラマイシン、ネオスラマイシンA、ネオスラマイシンB、ポロスラマイシン、プロトラカルシンB、SG2000（SJG-136）、SG2202（ZC-207）、SG2285（ZC-423）、シバノミシン、シビロマイシン、及びトメイマイシンが挙げられるが、これらに限定されない。故に、一実施形態では、Dは、アクチノマイシン、例えば、アクチノマイシンD、またはPBD、例えば、ピロロベンゾジアゼピン（PBD）二量体である。

30

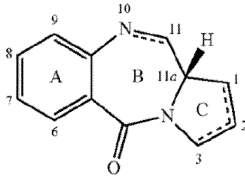
40

【0196】

PBDの構造は、例えば、米国特許出願公開第2013/0028917号及び同第2013/0028919号、ならびにWO2011/130598 A1に見出され得、これらの各々は参照によりそれらの全体が本明細書に援用される。PBDの一般構造が下記に提供される。

50

【化 7 1】



【0197】

PBDは、それらの芳香族A環及びピロロC環の両方における置換基の数、種類、及び位置、ならびにC環の飽和度において様々である。B環においては、全般的に、DNAのアルキル化に關与する求電子中心であるN10 - C11位にイミン(N=C)、カルピノールアミン(NH - CH(OH))、またはカルピノールアミンメチルエーテル(NH - CH(OMe))が存在する。既知の天然産物の全てがキラルC11位に(S)配置を有し、それによりC環からA環に向かって見たときにそれらに右回りのねじれを提供する。本明細書に開示されるリンカーを介して抗体にコンジュゲートされ得るPBDのさらなる例は、例えば、米国特許出願公開第2013/0028917 A1号及び同第2013/0028919 A1号、米国特許第7,741,319 B2号、ならびにWO2011/130598 A1及びWO2006/111759 A1に見出され得、これらの各々は参照によりそれらの全体が本明細書に援用される。

10

【0198】

アントラサイクリン

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのアントラサイクリンにコンジュゲートしてもよい。アントラサイクリンは、Streptomyces属の細菌から単離された抗腫瘍抗生物質のサブクラスである。代表的な例としては、ダウノルピシン(Cerubidine、Bedford Laboratories)、ドキシソルピシン(Adriamycin、Bedford Laboratories；塩酸ドキシソルピシン、ヒドロキシダウノルピシン、及びRubexとも称される)、エピルピシン(Ellence、Pfizer)、及びイダルピシン(Idamycin；Pfizer Inc.)が挙げられるが、これらに限定されない。故に、一実施形態では、Dは、アントラサイクリン、例えば、ドキシソルピシンである。

20

30

【0199】

カリケアマイシン

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのカリケアマイシンにコンジュゲートしてもよい。カリケアマイシンは、土壌生物Micromonospora echinosporaに由来するエンジイン抗生物質のファミリーである。カリケアマイシンは、DNAの副溝に結合し、2本鎖DNA切断を誘導して、他の化学療法薬よりも100倍増加した細胞死をもたらす(Damle et al. (2003) Curr Opin Pharmacol 3:386)。本発明による薬物コンジュゲートとして使用され得るカリケアマイシンの調製物が記載されており、米国特許第5,712,374号、同第5,714,586号、同第5,739,116号、同第5,767,285号、同第5,770,701号、同第5,770,710号、同第5,773,001号、及び同第5,877,296号を参照されたい。使用され得るカリケアマイシンの構造類似体には、1I、2I、3I、N-アセチル-1I、PSAG、及びI1が含まれるが、これらに限定されない(Hinman et al., Cancer Research 53:3336-3342 (1993)、Lode et al., Cancer Research 58:2925-2928 (1998)、ならびに上述の米国特許第5,712,374号、同第5,714,586号、同第5,739,116号、同第5,767,285号、同第5,770,701号、同第5,770,710号、同第5,773,001号、及び同第5,877,296号)。故に、一実施形態では、Dは、カリケアマイシンである。

40

50

【0200】

デュオカルマイシン

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのデュオカルマイシンにコンジュゲートしてもよい。デュオカルマイシンは、*Streptomyces* 属の細菌から単離された抗腫瘍抗生物質のサブクラスである (Nagamura and Saito (1998) *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 34, No. 12 を参照されたい)。デュオカルマイシンは、DNAの副溝に結合し、N3位における核酸塩基アデニンをアルキル化する (Boger (1993) *Pure and Appl Chem* 65(6): 1123、及びBoger and Johnson (1995) *PNAS USA* 92: 3642)。デュオカルマイシンの合成類似体には、アドゼレシン、ピゼレシン、及びカルゼレシンが含まれるが、これらに限定されない。故に、一実施形態では、Dは、デュオカルマイシンである。

10

【0201】

他の抗腫瘍抗生物質

前述のものに加えて、本発明のADCにおいて使用され得る追加の抗腫瘍抗生物質には、ブレオマイシン (Blenoxane, Bristol-Myers Squibb)、マイトマイシン、及びプリカマイシン (別名、ミトラマイシン) が含まれる。

【0202】

免疫調節剤

一部の実施形態では、本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つの免疫調節剤にコンジュゲートしてもよい。本明細書で使用される時、「免疫調節剤」という用語は、免疫応答を刺激するかまたは修飾することができる薬剤を指す。一実施形態では、免疫調節剤は、対象の免疫応答を強化する免疫刺激剤 (immunostimulator) である。一部の実施形態では、免疫調節剤は、対象の免疫応答を阻止するかまたは減少させる免疫抑制剤である。免疫調節剤は、骨髄系細胞 (単球、マクロファージ、樹状細胞、巨核球、及び顆粒球) またはリンパ系細胞 (T細胞、B細胞、及びナチュラルキラー (NK) 細胞) 及びそれらの任意のさらなる分化細胞を調節し得る。代表的な例としては、*bacillus calmette-guerin* (BCG) 及びレバミゾール (Ergamisol) が挙げられるが、これらに限定されない。本発明のADCにおいて使用され得る免疫調節剤の他の例としては、がんワクチン、サイトカイン、及び免疫調節遺伝子療法が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0203】

がんワクチン

本発明のリンカーを用いて、抗体をがんワクチンにコンジュゲートしてもよい。本明細書で使用される時、「がんワクチン」という用語は、腫瘍特異的免疫応答を引き出す組成物 (例、腫瘍抗原及びサイトカイン) を指す。応答は、がんワクチン、または本発明の場合には抗体及びがんワクチンを含むADCを投与することによって、対象自身の免疫系から引き出される。好ましい実施形態では、免疫応答は、体内の腫瘍細胞 (例、原発性または転移性腫瘍細胞) の根絶をもたらす。がんワクチンの使用は全般的に、例えば、特定のがん細胞の表面上に存在する、またはがん形成を促すことが示される特定の感染病原体の表面上に存在する、特定の抗原または抗原の群の投与を伴う。一部の実施形態では、がんワクチンの使用は予防目的である一方で、他の実施形態では、その使用は治療目的である。本明細書に開示されるADCにおいて使用され得るがんワクチンの非限定的な例としては、組換え二価ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン16型及び18型ワクチン (Cervarix, GlaxoSmithKline)、組換え四価ヒトパピローマウイルス (HPV) 6型、11型、16型、及び18型ワクチン (Gardasil, Merck & Company)、ならびにシプリューセル-T (Provence, Dendreon) が挙げられる。故に、一実施形態では、Dは、免疫刺激剤であるか、または免疫抑制剤であるかのいずれかのがんワクチンである。

40

【0204】

50

サイトカイン

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのサイトカインにコンジュゲートしてもよい。「サイトカイン」という用語は全般的に、1つの細胞集団によって放出され、細胞間メディエーターとして別の細胞に作用するタンパク質を指す。サイトカインは、腫瘍部位で免疫エフェクター細胞及び間質細胞を直接刺激し、細胞傷害性エフェクター細胞による腫瘍細胞の認識を強化する (Lee and Margolin (2011) *Cancers* 3:3856)。多数の動物腫瘍モデルにおける研究により、サイトカインが広範な抗腫瘍活性を有することが実証されており、これががん療法のためのいくつかのサイトカインベースの手法に変換されてきた (Lee and Margoli (上記参照))。近年、GM-CSF、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、及びIL-21を含めたいくつかのサイトカインが、進行がんを有する患者に対する治験に入っている (Lee and Margoli (上記参照))。

10

【0205】

本発明のADCにおいて使用され得るサイトカインの例としては、副甲状腺ホルモン；チロキシン；インスリン；プロインスリン；リラキシン；プロリラキシン；卵胞刺激ホルモン (FSH)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、及び黄体形成ホルモン (LH) 等の糖タンパク質ホルモン；肝臓成長因子 (hepatic growth factor)；線維芽細胞成長因子；プロラクチン；胎盤性ラクトゲン；腫瘍壊死因子；ミューラー管抑制因子；マウスゴナドトロピン関連ペプチド；インヒピン；アクチピン；血管内皮細胞成長因子；インテグリン；トロンボポチエン (TPO)；NGF等の神経成長因子；血小板成長因子；形質転換成長因子 (TGF)；インスリン様成長因子-I及び-II；エリスロポエチン (EPO)；骨誘導因子；インターフェロン、及び等のインターフェロン、コロニー刺激因子 (CSF)；顆粒球-マクロファージ-CSF (GM-CSF)；及び顆粒球-CSF (G-CSF)；IL-1、IL-1a、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-11、IL-12等のインターロイキン (IL)；腫瘍壊死因子；ならびにLIF及びKitリガンド (KL)を含む他のポリペプチド因子が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用されるとき、サイトカインという用語は、天然の供給源由来または組換え細胞培養物由来のタンパク質、及び生来の配列のサイトカインの生物学的に活性な同等物を含む。故に、一実施形態では、Dは、サイトカインである。

20

30

【0206】

コロニー刺激因子 (CSF)

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのコロニー刺激因子 (CSF) にコンジュゲートしてもよい。コロニー刺激因子 (CSF) は、赤血球の産生において骨髄を補助する成長因子である。いくつかのがん治療 (例、化学療法) は白血球 (これは感染症と戦うのに役立つ) に影響を及ぼす可能性があるため、白血球レベルの支持及び免疫系の強化の一助とするためにコロニー刺激因子が導入され得る。コロニー刺激因子はまた、新たな骨髄が白血球を産生し始めるのを助けるために、骨髄移植に次いで使用されてもよい。本明細書に開示されるADCにおいて使用され得るCSFの代表的な例としては、エリスロポエチン (Epoetin)、フィルグラスチム (Neopogen (別名、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)；Amgen, Inc.))、サルグラモスチム (Leukine (顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子及びGM-CSF)；Genzyme Corporation)、プロメガポエチン、及びオプレルベキン (組換えIL-11；Pfizer, Inc.) が挙げられるが、これらに限定されない。故に、一実施形態では、Dは、CSFである。

40

【0207】

遺伝子療法

本発明のリンカーを用いて、抗体を遺伝子療法用の少なくとも1つの核酸に (直接的にまたは担体を介して間接的に) コンジュゲートしてもよい。遺伝子療法は全般的に、遺伝子材料の細胞への導入を指し、この遺伝子材料はそうすることで疾患を治療するように設

50

計されている。それが免疫調節 (immunomodulatory) 剤に関するとき、遺伝子療法は、がん細胞増殖を阻害するかまたはがん細胞を殺傷する対象に元々備わっている能力を刺激するために使用される。一実施形態では、本発明のADCは、がんに関連する変異遺伝子またはその他の点で機能不全の(例、短縮型(truncated))遺伝子を置き換えるために使用される機能的な治療的遺伝子をコードする核酸を含む。他の実施形態では、本発明のADCは、がんを治療するための治療的タンパク質をコードするか、または別様に治療的タンパク質の産生を可能にする核酸を含む。治療的遺伝子をコードする核酸は、抗体に直接コンジュゲートされ得るか、または代替として、担体を介して抗体にコンジュゲートされ得る。遺伝子療法用の核酸を送達するのに使用され得る担体の例としては、ウイルスベクターまたはリポソームが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0208】

アルキル化剤

本発明のリンカーを用いて、抗体を1つまたは複数のアルキル化剤(複数可)にコンジュゲートしてもよい。アルキル化剤は、アルキル基をDNAに結合させる抗新生物化合物のクラスである。本発明のADCにおいて使用され得るアルキル化剤の例としては、スルホン酸アルキル、エチレンイミン(ethylenimines)、メチルアミン誘導体、エポキシド、窒素マスタード、ニトロソ尿素、トリアジン、及びヒドラジンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0209】

スルホン酸アルキル

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのスルホン酸アルキルにコンジュゲートしてもよい。スルホン酸アルキルは、一般式、 $R-SO_2-O-R^1$ を有するアルキル化剤のサブクラスであり、式中、R及び R^1 は典型的に、アルキル基またはアリール基である。スルホン酸アルキルの代表的な例は、ブスルファン(Myleran(登録商標)、GlaxoSmithKline; Busulfex IV(登録商標)、PDL BioPharma, Inc.)である。

20

【0210】

窒素マスタード

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つの窒素マスタードにコンジュゲートしてもよい。抗がん化合物のこのサブクラスの代表的な例としては、クロラムブシル(Leukeran(登録商標)、GlaxoSmithKline)、シクロホスファミド(Cytosan(登録商標)、Bristol-Myers Squibb; Neosar、Pfizer, Inc.)、エストラムスチン(エストラムスチンリン酸ナトリウムまたはEstracyt(登録商標)、Pfizer, Inc.)、イホスファミド(Ihex(登録商標)、Bristol-Myers Squibb)、メクロレタミン(Mustargen(登録商標)、Lundbeck Inc.)、及びメルファラン(Alkeran(登録商標)またはL-Pam(登録商標)すなわちフェニルアラニンマスタード; GlaxoSmithKline)が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0211】

ニトロソ尿素

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのニトロソ尿素にコンジュゲートしてもよい。ニトロソ尿素は、脂溶性であるアルキル化剤のサブクラスである。代表的な例としては、カルムスチン(BCNU[別名、BiCNU、N,N-ビス(2-クロロエチル)-N-ニトロソ尿素、または1,3-ビス(2-クロロエチル)-1-ニトロソ尿素]、Bristol-Myers Squibb)、フォテムスチン(別名、Muphoran(登録商標))、ロムスチン(CCNUまたは1-(2-クロロ-エチル)-3-シクロヘキシル-1-ニトロソ尿素、Bristol-Myers Squibb)、ニムスチン(別名、ACNU)、及びストレプトゾシン(Zanosar(登録商標)、Teva Pharmaceuticals)が挙げられるが、これらに限定されない。

40

50

【0212】

トリアジン及びヒドラジン

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのトリアジンまたはヒドラジンにコンジュゲートしてもよい。トリアジン及びヒドラジンは、窒素含有アルキル化剤のサブクラスである。一部の実施形態では、これらの化合物は自発的に分解するか、または代謝されてアルキルジアゾニウム中間体を生産し得、このアルキルジアゾニウム中間体は、アルキル基の核酸、ペプチド、及び/またはポリペプチドへの移動を容易にし、それによって変異原性、発がん性、または細胞傷害性効果を引き起こす。代表的な例としては、ダカルバジン(DTIC-Dome、Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc.)、プロカルバジン(Mutalane(登録商標)、Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.)、及びテモゾロミド(Temodar(登録商標)、Schering Plough)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0213】

他のアルキル化剤

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのエチレンイミン、メチルアミン誘導体、またはエポキシドにコンジュゲートしてもよい。エチレンイミンは、典型的に少なくとも1つのアジリジン環を含有する、アルキル化剤のサブクラスである。エポキシドは、3つのみの環原子を有する環式エーテルを特徴とする、アルキル化剤のサブクラスを代表する。

20

【0214】

エチレンイミンの代表的な例としては、チオテパ(thiopeta)(Thioplex、Amgen)、ジアジクオン(別名、アジリジニルベンゾキノン(AZQ))、及びマイトマイシンCが挙げられるが、これらに限定されない。マイトマイシンCは、アジリジン環を含有する天然産物であり、DNA架橋結合を介して細胞傷害作用(cytotoxicity)を誘導すると思われる(Dorr R T, et al. Cancer Res. 1985; 45: 3510、Kennedy K A, et al. Cancer Res. 1985; 45: 3541)。メチルアミン誘導体及びそれらの類似体の代表的な例としては、アルトレタミン(Hexalen、MGI Pharma, Inc.)(別名、ヘキサメチルアミン及びヘキサスタット)が挙げられるが、これに限定されない。このクラスの抗がん化合物のエポキシドの代表的な例としては、ジアンヒドロガラクトールが挙げられるが、これに限定されない。ジアンヒドロガラクトール(1,2:5,6-ジアンヒドロデュルシトール(dianhydrodulcitol))は、アジリジンに化学的に関連し、全般的に、上述したと同様の機構によりアルキル基の移動を容易にする。ジブロモデュルシトール(Dibromodulcitol)は、ジアンヒドロガラクトールに加水分解され、故に、エポキシドに対するプロドラッグである(Sellei C, et al. Cancer Chemother Rep. 1969; 53: 377)。

30

【0215】

抗血管新生剤

一部の実施形態では、本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つの抗血管新生剤にコンジュゲートしてもよい。抗血管新生剤は、新たな血管の成長を阻害する。抗血管新生剤は、様々なやり方でそれらの効果を発揮する。一部の実施形態では、これらの薬剤は、成長因子がその標的に到達する能力に干渉する。例えば、血管内皮細胞成長因子(VEGF)は、細胞表面上の特定の受容体に結合することによって血管新生の開始に参与する主要なタンパク質のうちの1つである。故に、VEGFとその同系の受容体との相互作用を阻止する、ある特定の抗血管新生剤は、VEGFが血管新生を開始するのを阻止する。他の実施形態では、これらの薬剤は、細胞内シグナル伝達カスケードに干渉する。例えば、ひとたび細胞表面上の特定の受容体が触発されると、他の化学シグナルのカスケードが開始して血管の成長を促進する。故に、ある特定の酵素、例として、例えば細胞増殖に

40

50

寄与する細胞内シグナル伝達カスケードを促すことが知られる、いくつかのチロシンキナーゼが、がん治療のための標的である。他の実施形態では、これらの薬剤は、細胞間シグナル伝達カスケードに干渉する。なおも他の実施形態では、これらの薬剤は、細胞成長を活性化してそれを促進する特定の標的を無能にするか、または血管細胞の成長に直接干渉する。300種を超える物質において、多数の直接的及び間接的阻害効果を有する血管新生阻害特性が発見されている。

【0216】

本発明のADCにおいて使用され得る抗血管新生剤の代表的な例としては、アンジオスタチン、ABX EGF、C1-1033、PKI-166、EGFワクチン、EKB-569、GW2016、ICR-62、EMD 55900、CP358、PD153035、AG1478、IMC-C225 (Erbix, ZD1839 (Iressa))、OSI-774、エルロチニブ (tarceva)、アンジオスタチン、アレスタチン、エンドスタチン、BAY 12-9566及びフルオロウラシルまたはドキソルビシンと併せて、カンスタチン (canstatin)、カルボキシアミドトリアゾール (carboxyamidotriazole) 及びパクリタキセルと併せて、EMD121974、S-24、ピタキシン、ジメチルキサンテノン酢酸、IM862、インターロイキン-12、インターロイキン-2、NM-3、HuMV833、PTK787、Rhumab、アンジオザイム (リボザイム)、IMC-1C11、Neovastat、マリマスタット、プリノマスタット、BMS-275291、COL-3、MM1270、SU101、SU6668、SU11248、SU5416、パクリタキセルと併せて、ゲムシタピン及びシスプラチンと併せて、ならびにイリノテカン及びシスプラチンと併せてならびに放射線と併せて、テコガラシ、テモゾロミド及びPEGインターフェロン 2b、テトラチオモリブデート、TNP-470、サリドマイド、CC-5013及びタキソテルと併せて、タムスタチン、2-メトキシエストラジオール、VEGFトラップ、mTOR阻害剤 (デフォロリムス、エベロリムス (Afinitor, Novartis Pharmaceutical Corporation)、及びテムシロリムス (Torisel, Pfizer, Inc.))、チロシンキナーゼ阻害剤 (例、エルロチニブ (Tarceva, Genentech, Inc.))、イマチニブ (Gleevec, Novartis Pharmaceutical Corporation)、ゲフィチニブ (Iressa, AstraZeneca Pharmaceuticals)、ダサチニブ (Sprycel, Bristol-Myers Squibb)、スニチニブ (Sutent, Pfizer, Inc.)、ニロチニブ (Tasigna, Novartis Pharmaceuticals Corporation)、ラパチニブ (Tykerb, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals)、ソラフェニブ (Nexavar, Bayer and Onyx)、ホスホイノシチド3-キナーゼ (PI3K) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0217】

代謝拮抗薬

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つの代謝拮抗薬にコンジュゲートしてもよい。代謝拮抗薬は、細胞内の通常物質に非常に類似した種類の化学療法治療薬である。細胞が代謝拮抗薬を細胞代謝に取り込むとき、結果は細胞にとってマイナスとなり、例えば、細胞は分裂することができない。代謝拮抗薬は、それらが干渉する物質に従って分類される。本発明のADCにおいて使用され得る代謝拮抗薬 (antimetabolites) の例としては、下記により詳細に記載されるような、葉酸アンタゴニスト (例、メトトレキサート)、ピリミジンアンタゴニスト (例、5-フルオロウラシル、フロクスウリジン (Foxuridine)、シタラピン、カベシタピン、及びゲムシタピン)、プリンアンタゴニスト (例、6-メルカプトプリン及び6-チオグアニン)、及びアデノシンデアミナーゼ阻害剤 (例、クラドリピン、フルダラピン、ネララピン、及びペントスタチン) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0218】

10

20

30

40

50

葉酸拮抗薬

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つの葉酸拮抗薬にコンジュゲートしてもよい。葉酸拮抗薬は、葉酸に構造的に類似した代謝拮抗薬のサブクラスである。代表的な例としては、メトトレキサート、4 - アミノ - 葉酸 (別名、アミノプテリン及び4 - アミノプテロイン酸)、ロメトレキサール (LMTX)、ペメトレキセド (Alimpta、Eli Lilly and Company)、及びトリメトレキサート (Neutrexin、Ben Venue Laboratories, Inc.) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0219】

プリンアンタゴニスト

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのプリンアンタゴニストにコンジュゲートしてもよい。プリン類似体は、プリンとして知られる化合物の群に構造的に類似した代謝拮抗薬のサブクラスである。プリンアンタゴニストの代表的な例としては、アザチオプリン (Azasan, Salix; Imuran, GlaxoSmithKline)、クラドリピン (Leustatin [別名、2 - CdA]、Janssen Biotech, Inc.)、メルカプトプリン (Purinethol [別名、6 - メルカプトエタノール]、GlaxoSmithKline)、フルダラピン (Fludara、Genzyme Corporation)、ペントスタチン (Nipent、別名、2' - デオキシコホルマイシン (DCF))、6 - チオグアニン (Lanvis [別名、チオグアニン]、GlaxoSmithKline) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0220】

ピリミジンアンタゴニスト

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのピリミジンアンタゴニストにコンジュゲートしてもよい。ピリミジンアンタゴニストは、プリンとして知られる化合物の群に構造的に類似した代謝拮抗薬のサブクラスである。ピリミジンアンタゴニストの代表的な例としては、アザシチジン (Vidaza、Celgene Corporation)、カペシタピン (Xeloda、Roche Laboratories)、シタラピン (別名、シトシンアラビノシド及びアラビノシルシトシン、Bedford Laboratories)、デシタピン (Dacogen、Eisai Pharmaceuticals)、5 - フルオロウラシル (Adrucil、Teva Pharmaceuticals; Efudex、Valeant Pharmaceuticals, Inc)、5 - フルオロ - 2' - デオキシウリジン5' - リン酸 (FdUMP)、5 - フルオロウリジン三リン酸、及びゲムシタピン (Gemzar、Eli Lilly and Company) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0221】

ホウ素含有薬剤

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのホウ素含有薬剤にコンジュゲートしてもよい。ホウ素含有薬剤は、細胞増殖に干渉するがんの治療化合物のクラスに含まれる。ホウ素含有薬剤の代表的な例としては、ボロフィシン (borophycin) 及びボルテゾミブ (Velcade、Millenium Pharmaceuticals) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0222】

化学保護剤

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つの化学保護剤にコンジュゲートしてもよい。化学保護薬物は、身体を化学療法の特有の毒性作用に対して保護するのに役立つ化合物のクラスである。化学保護剤は、健常細胞を化学療法薬の毒性作用から保護しながら、同時に、投与された化学療法薬でがん細胞が治療されることを可能にするために、種々の化学療法とともに投与され得る。代表的な化学保護剤には、シスプラチンの蓄積用量に関連する腎毒性を低減するために使用される、アミホスチン (Ethyol、Medimmune, Inc.)、アントラサイクリンの投与によって引き起こされる血管外漏出

10

20

30

40

50

の治療のため (Totect)、及び抗腫瘍抗生物質ドキソルビシンの投与によって引き起こされる心臓関連の合併症の治療のための (Zinecard)、デクスラゾキサン (Totect, Apricus Pharma; Zinecard)、ならびにイホスファミド (ifocfamide) による化学療法治療中の出血性膀胱炎を予防するために使用される、メスナ (Mesnex, Bristol-Myers Squibb) が含まれるが、これらに限定されない。

【0223】

ホルモン剤

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのホルモン剤にコンジュゲートしてもよい。ホルモン剤 (合成ホルモンを含む) は、内因性で産生される内分泌系のホルモンの産生または活性に干渉する化合物である。一部の実施形態では、これらの化合物は、細胞成長に干渉するか、または細胞傷害性効果を生み出す。非限定的な例としては、アンドロゲン、エストロゲン、酢酸メドロキシプロゲステロン (Provera, Pfizer, Inc.)、及びプロゲスチンが挙げられる。

10

【0224】

抗ホルモン剤

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つの抗ホルモン剤にコンジュゲートしてもよい。「抗ホルモン」剤とは、ある特定の内因性ホルモンの産生を抑制する、及び/またはその機能を阻止する薬剤である。一実施形態では、抗ホルモン剤は、アンドロゲン、エストロゲン、プロゲステロン、及びゴナドトロピン (gonadotropin) 放出ホルモンを含む群から選択されるホルモンの活性に干渉し、それによって種々のがん細胞の成長に干渉する。抗ホルモン剤の代表的な例としては、アミノグルテチミド、アナストロゾール (Arimidex, AstraZeneca Pharmaceuticals)、ピカルタミド (Casodex, AstraZeneca Pharmaceuticals)、酢酸シプロステロン (Cyprostat, Bayer PLC)、デガレリクス (Firmagon, Ferring Pharmaceuticals)、エキセメスタン (Aromasin, Pfizer Inc.)、フルタミド (Drogonil, Schering-Plough Ltd)、フルベストラント (Faslodex, AstraZeneca Pharmaceuticals)、ゴセレリン (Zolodex, AstraZeneca Pharmaceuticals)、レトロゾール (Femara, Novartis Pharmaceuticals Corporation)、ロイプロリド (Prostap)、リューブロン、酢酸メドロキシプロゲステロン (Provera, Pfizer Inc.)、酢酸メゲストロール (Megace, Bristol-Myers Squibb Company)、タモキシフェン (Nolvadex, AstraZeneca Pharmaceuticals)、及びトリプトレリン (Decapetyl, Ferring) が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0225】

コルチコステロイド

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのコルチコステロイドにコンジュゲートしてもよい。コルチコステロイドは、炎症を減少させるために本発明のADCにおいて使用され得る。コルチコステロイドの例としては、グルココルチコイド、例えば、プレドニゾン (Deltasone, Pfizer, Inc. の一部門である Pharmacia & Upjohn Company) が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0226】

光活性治療剤

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つの光活性治療剤にコンジュゲートしてもよい。光活性治療剤には、処理された細胞が特定の波長の電磁放射線に曝露された際にその細胞を死滅させるように配備され得る化合物が含まれる。治療的に意義のある化合物は、組織を透過する波長の電磁放射線を吸収する。好ましい実施形態では、当該化合物

50

は無毒の形態で投与され、これは十分に活性化されると細胞または組織にとって有毒な光化学効果を生み出すことが可能である。他の好ましい実施形態では、これらの化合物は、がん性組織によって保持され、正常組織からは容易に取り除かれる。非限定的な例としては、種々のクロマゲン (chromagens) 及び色素が挙げられる。

【0227】

オリゴヌクレオチド

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのオリゴヌクレオチドにコンジュゲートしてもよい。オリゴヌクレオチドは、遺伝情報のプロセシングに干渉することによって働く短い核酸鎖でできている。一部の実施形態では、ADCにおいて使用するためのオリゴヌクレオチドは、未修飾の1本鎖及び/または2本鎖DNAまたはRNA分子である一方で、他の実施形態では、これらの治療的オリゴヌクレオチドは、化学修飾された1本鎖及び/または2本鎖DNAまたはRNA分子である。一実施形態では、ADCにおいて使用されるオリゴヌクレオチドは、比較的短く(19~25ヌクレオチド)、細胞に存在する核酸標的の全プールにおいて固有の核酸配列とハイブリッド形成する。重要なオリゴヌクレオチド技術のうちいくつかとして、アンチセンスオリゴヌクレオチド(RNA干渉(RNAi)を含む)、アプタマー、CpGオリゴヌクレオチド、及びリボザイムが挙げられる。

10

【0228】

アンチセンスオリゴヌクレオチド

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのアンチセンスオリゴヌクレオチドにコンジュゲートしてもよい。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ワトソン・クリックハイブリダイゼーションによりRNAに結合するように設計される。一部の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、コンジュゲートされた抗体の領域、ドメイン、部分、またはセグメントをコードするヌクレオチドに相補的である。一部の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、約5~約100ヌクレオチド、約10~約50ヌクレオチド、約12~約35、及び約18~約25ヌクレオチドを含む。

20

【0229】

ひとたび当該オリゴヌクレオチドが標的RNAに結合するとRNAの機能を阻害するように利用され得る複数の機構が存在する(Crooke ST. (1999). *Biochim. Biophys. Acta*, 1489, 30-42)。特徴が最もよく解明されているアンチセンス機構では、RNase H等の内因性細胞ヌクレアーゼ、またはRNA干渉機構に関連するヌクレアーゼによって、標的とされるRNAの切断がもたらされる。しかしながら、スプライシングの調節または翻訳停止等の非触媒機構によって標的遺伝子の発現を阻害するオリゴヌクレオチドもまた、遺伝子機能の強力かつ選択的なモジュレーターであり得る。

30

【0230】

最近よく注目されている別のRNase依存性アンチセンス機構は、RNAiである(Fire et al. (1998). *Nature*, 391, 806-811、Zamore PD. (2002). *Science*, 296, 1265-1269.)。RNA干渉(RNAi)は、2本鎖RNAが配列特異的様式で遺伝子発現を阻害する転写後プロセスである。一部の実施形態では、RNAi効果は、比較的より長い2本鎖RNA(dsRNA)の導入により達成される一方で、好ましい実施形態では、このRNAi効果は、より短い2本鎖RNA、例えば、低分子干渉RNA(siRNA)及び/またはマイクロRNA(miRNA)の導入によって達成される。なおも別の実施形態では、RNAiはまた、標的遺伝子に相補的なdsRNAを生成するプラスミドの導入によっても達成され得る。前述の実施形態の各々では、2本鎖RNAは、細胞内の特定の標的配列の遺伝子発現に干渉するように設計される。概して、この機構は、dsRNAを短いRNAに変換し、この短いRNAがリボヌクレアーゼを相補的なmRNA標的に向け(Ruvkun, *Science* 2294:797(2001)に要約される)、リボヌクレアーゼが次いで対応する内因性mRNAを分解し、それによって遺伝子発現の調節をもたらすことを伴う

40

50

。注目すべきことに、dsRNAは、抗増殖性特性を有することが報告されており、このこともまた治療用途の想定を可能にしている(Aubel et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 88:906(1991))。例えば、合成dsRNAは、マウスにおいて腫瘍成長を阻害することが示されており(Levy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 62:357-361(1969))、白血病マウスの治療において活性であり(Zeleznick et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 130:126-128(1969))、マウスの皮膚において化学的に誘導される腫瘍発生を阻害する(Gelboin et al., Science 167:205-207(1970))。故に、好ましい実施形態では、本発明は、乳癌の治療のためのADCにおけるアンチセンスオリゴヌクレオチドの使用を可能にする。他の実施形態では、本発明は、アンチセンスオリゴヌクレオチド治療を開始するための組成物及び方法を提供し、ここで、dsRNAは、mRNAレベルで標的細胞によるEGFRの発現に干渉する。上記で使用されるようなdsRNAは、天然に存在するRNA、部分的に精製されたRNA、組換えにより生産されたRNA、合成RNA、ならびに、非標準ヌクレオチド、非ヌクレオチド材料、ヌクレオチド類似体(例、ロックト核酸(LNA))、デオキシリボヌクレオチド、及びそれらの任意の組み合わせの組み合わせにより天然に存在するRNAとは異なる、改変されたRNAを指す。本発明のRNAは、それが本明細書に記載されるアンチセンスオリゴヌクレオチドベースの調節を媒介する能力を有するだけ十分に、天然RNAに類似する必要があるのみである。

【0231】

アプタマー

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのアプタマーにコンジュゲートしてもよい。アプタマーは、それが他の分子に結合する能力に基づいてランダムなプールから選択された核酸分子である。抗体のように、アプタマーは、並外れた親和性及び特異性をもって標的分子に結合することができる。多くの実施形態では、アプタマーは、複雑で配列依存的な3次元形状を呈し、このことは、それらが標的タンパク質と相互作用して、抗体-抗原相互作用に類似した緊密に結合した複合体をもたらす、それによって該タンパク質の機能に干渉することを可能にする。それらの標的タンパク質に緊密かつ特異的に結合するアプタマーの特にこの性能が、標的分子療法としてのそれらの有望性の根拠をなす。

【0232】

CpGオリゴヌクレオチド

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのCpGオリゴヌクレオチドにコンジュゲートしてもよい。細菌及びウイルスDNAは、ヒトにおける自然免疫及び特異的免疫の両方の強力な活性化因子であることが知られる。これらの免疫学的特質は、細菌DNAにおいて見出される非メチル化CpGジヌクレオチドモチーフに関連付けられてきた。これらのモチーフがヒトにおいてまれであるという事実に起因して、ヒト免疫系は、感染症の初期の指標としてこれらのモチーフを認識し、続いて免疫応答を開始する能力を進化させてきた。したがって、このCpGモチーフを含有するオリゴヌクレオチドを利用して、抗腫瘍免疫応答を開始させることができる。

【0233】

リボザイム

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのリボザイムにコンジュゲートしてもよい。リボザイムは、約40~155ヌクレオチド長の範囲の触媒RNA分子である。特異的RNA分子を認識して切断するリボザイムの能力により、それらは治療薬の有望な候補となっている。代表的な例としては、アンジオザイムが挙げられる。

【0234】

放射性核種薬剤(放射性同位体)

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つの放射性核種薬剤にコンジュゲートしてもよい。放射性核種薬剤は、放射性崩壊を経ることが可能である不安定な核を特徴とする薬剤を含む。放射性核種治療の成功の基礎は、放射性核種の十分な濃度及びがん細胞

10

20

30

40

50

によるその長期的保持にかかっている。考慮すべき他の要因には、放射性核種の半減期、放出粒子のエネルギー、及び放出粒子が移動できる最大範囲が含まれる。好ましい実施形態では、治療剤は、 ^{111}In 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{211}At 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{90}Y 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{47}Sc 、 ^{111}Ag 、 ^{67}Ga 、 ^{142}Pr 、 ^{153}Sm 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{189}Re 、 ^{212}Pb 、 ^{223}Ra 、 ^{225}Ac 、 ^{59}Fe 、 ^{75}Se 、 ^{77}As 、 ^{89}Sr 、 ^{99}Mo 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{143}Pr 、 ^{149}Pm 、 ^{169}Er 、 ^{194}Ir 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、及び ^{211}Pb からなる群から選択される放射性核種である。また、オージェ放出粒子を伴って実質的に崩壊する放射性核種も好ましい。例えば、 $\text{Co}-58$ 、 $\text{Ga}-67$ 、 $\text{Br}-80\text{m}$ 、 $\text{Tc}-99\text{m}$ 、 $\text{Rh}-103\text{m}$ 、 $\text{Pt}-109$ 、 $\text{In}-111$ 、 1 、 $\text{Sb}-119$ 、 $1-125$ 、 $\text{Ho}-161$ 、 $\text{Os}-189\text{m}$ 、及び $\text{Ir}-192$ 。ベータ粒子を放出する有用な核種の崩壊エネルギーは、好ましくは $\text{Dy}-152$ 、 $\text{At}-211$ 、 $\text{Bi}-212$ 、 $\text{Ra}-223$ 、 $\text{Rn}-219$ 、 $\text{Po}-215$ 、 $\text{Bi}-211$ 、 $\text{Ac}-225$ 、 $\text{Fr}-221$ 、 $\text{At}-217$ 、 $\text{Bi}-213$ 、及び $\text{Fm}-255$ である。アルファ粒子を放出する有用な放射性核種の崩壊エネルギーは、好ましくは $2,000\sim 10,000\text{keV}$ 、より好ましくは $3,000\sim 8,000\text{keV}$ 、最も好ましくは $4,000\sim 7,000\text{keV}$ である。有用である追加の有望な放射性同位体には、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{75}Br 、 ^{198}Au 、 ^{95}Ru 、 ^{97}Ru 、 ^{103}Ru 、 ^{105}Ru 、 ^{107}Hg 、 ^{203}Hg 、 ^{121}mTe 、 ^{122}mTe 、 ^{125}mTe 、 ^{165}Tm 、 ^{167}Tm 、 ^{168}Tm 、 ^{197}Pt 、 ^{109}Pd 、 ^{105}Rh 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 、 ^{199}Au 、 ^{57}Co 、 ^{58}Co 、 ^{51}Cr 、 ^{59}Fe 、 ^{75}Se 、 ^{201}Tl 、 ^{225}Ac 、 ^{76}Br 、 ^{169}Yb 等が含まれる。

【0235】

放射線増感剤

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つの放射線増感剤にコンジュゲートしてもよい。本明細書で使用される「放射線増感剤」という用語は、放射線増感対象の細胞の電磁放射線に対する感受性を増加させるため及び/または電磁放射線で治療可能な疾患の治療を促進するために治療上有効量で動物に投与される、分子、好ましくは低分子量の分子と定義される。放射線増感剤は、がん細胞の放射線療法に対する感受性を高めつつ、典型的には正常細胞に対する効果はるかにより低い薬剤である。故に、放射線増感剤は、放射線増感された抗体またはADCと併用され得る。放射線増感剤の追加は、放射線増感された抗体または抗体断片単独での治療と比較したとき、強化された有効性をもたらし得る。放射線増感剤は、D. M. Goldberg (ed.), *Cancer Therapy with Radiolabeled Antibodies*, CRC Press (1995)に記載される。放射線増感剤の例としては、ゲムシタピン、5-フルオロウラシル、タキサン、及びシスプラチンが挙げられる。

【0236】

放射線増感剤は、X線の電磁放射線によって活性化されてもよい。X線により活性化される放射線増感剤の代表的な例としては、以下、すなわち、メトロニダゾール、ミソニダゾール、デスメチルミソニダゾール、ピモニダゾール、エタニダゾール、ニモラゾール、マイトマイシンC、RSU 1069、SR 4233、E09、RB 6145、ニコチンアミド、5-プロモデオキシウリジン (BUdR)、5-ヨードデオキシウリジン (IUdR)、プロモデオキシシチジン、フルオロデオキシウリジン (FUdR)、ヒドロキシ尿素、シスプラチン、ならびにそれらの治療上有効な類似体及び誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。代替として、放射線増感剤は、光線力学的療法 (PDT) を用いて活性化されてもよい。光線力学的な放射線増感剤の代表的な例としては、ヘマトポルフィリン誘導体、フォトリン (r)、ベンゾポルフィリン誘導体、NPe6、スズエチオポルフィリン (SnET2)、フェオホルビド (pheoborbide) a、バクテリオクロロフィル a、ナフトロシアニン、フタロシアニン、亜鉛フタロシアニン、ならび

10

20

30

40

50

にそれらの治療上有効な類似体及び誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0237】

トポイソメラーゼ阻害剤

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのトポイソメラーゼ阻害剤にコンジュゲートしてもよい。トポイソメラーゼ阻害剤は、正常な細胞周期の間にDNA鎖のホスホジエステル骨格を触媒し、次いで切断及び再結合することによってDNA構造の変化を制御する酵素である、トポイソメラーゼ酵素（トポイソメラーゼI及びII）の作用に干渉するように設計された化学療法剤である。DNAトポイソメラーゼI阻害剤の代表的な例としては、カンプトテシン及びその誘導体イリノテカン（CPT-11、Camptosar、Pfizer, Inc.）及びトポテカン（Hycamtin、GlaxoSmithKline Pharmaceuticals）が挙げられるが、これらに限定されない。DNAトポイソメラーゼII阻害剤の代表的な例としては、アムサクリン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エピポドフィロトキシシン、エリブチシン、エピルピシン、エトポシド、ラゾキサシン、及びテニポシドが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0238】

チロシンキナーゼ阻害剤

本発明のリンカーを用いて、抗体を少なくとも1つのチロシンキナーゼ阻害剤にコンジュゲートしてもよい。チロシンキナーゼは、リン酸基をアミノ酸チロシンに結合させるように機能する細胞内の酵素である。タンパク質チロシンキナーゼが機能する能力を妨げることによって、腫瘍成長が阻害され得る。本発明のADCで使用され得るチロシンキナーゼの例としては、アキシチニブ、ボスチニブ、セジラニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ニロチニブ、セマクサニブ、スニチニブ、及びバンデタニブが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0239】

他の薬剤

本発明のADCにおいて使用され得る他の薬剤の例としては、アブリン（例、アブリンA鎖）、アルファ毒素、Aleurites fordiiタンパク質、アマトキシシン、クロチン、クルシン、ジアンチンタンパク質、ジフテリア（diphtheria）毒素（例、ジフテリアA鎖及びジフテリア毒素の非結合活性断片）、デオキシリボヌクレアーゼ（Dnase）、ゲロニン、ミトゲリン（mitogellin）、モデシンA鎖、momordica charantia阻害剤、ネオマイシン、オンコナーゼ、フェノマイシン、Phytolacca americanaタンパク質（PAPI、PAPII、及びPAP-S）、ヨウシュヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質、Pseudomonas内毒素、Pseudomonas外毒素（例、外毒素A鎖（Pseudomonas aeruginosa由来））、レストリクトシン、リシンA鎖、リボヌクレアーゼ（Rnase）、sapaonaria officinalis阻害剤、サポリン、アルファサルシン、Staphylococcalエンテロトキシシン-A、破傷風毒素、シスプラチン、カルボプラチン、及びオキサリプラチン（Eloxatin、Sanofi Aventis）、プロテアソーム阻害剤（例、PS-341 [ボルテゾミブまたはVelcade]）、HDAC阻害剤（ポリノスタット（Zolinza、Merck & Company, Inc.））、ベリノスタット、エンチノスタット、モセチノスタット、及びパノビノスタット）、COX-2阻害剤、置換尿素、熱ショックタンパク質阻害剤（例、ゲルダナマイシン及びその多数の類似体）、副腎皮質抑制薬、ならびにトリコテセン（tricothecenes）が挙げられるが、これらに限定されない（例えば、WO93/21232を参照されたい）。他の薬剤にはまた、アスパラギナーゼ（Espar、Lundbeck Inc.）、ヒドロキシ尿素、レバミソール、ミトタン（Lysodren、Bristol-Myers Squibb）、及びトレチノイン（Renova、Valeant Pharmaceuticals Inc.）も含まれる。

30

40

【0240】

本発明のADCにおいて使用され得る前述の薬物部分の群は、ある特定の薬物の例が1

50

つよりも多くのカテゴリーで見出され得る、例えば、アンサマイトシンは有糸分裂阻害剤及び抗腫瘍抗生物質のいずれでもあるという点で、排他的ではないことに留意すべきである。

【0241】

本発明の化合物に関して、上記の薬物部分の全ての立体異性体、すなわちDのキラル炭素におけるR配置及びS配置の任意の組み合わせが企図される。

【0242】

「検出可能部分」または「マーカー」は、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、放射性、または化学的手段によって検出可能である組成物を指す。例えば、有用な標識には、 ^{32}P 、 ^{35}S 、蛍光色素、高電子密度試薬、酵素（例、ELISAにおいて全般的に使用される酵素）、ビオチン-ストレプトアビジン、ジゴキシゲニン（*dioxigenin*）、ハプテン、及び抗血清もしくはモノクローナル抗体が利用可能であるタンパク質、または標的に相補的な配列を有する核酸分子が含まれる。検出可能部分は、多くの場合、試料中で結合する検出可能部分の量を定量するのに使用可能である、測定可能なシグナル、例えば、放射性シグナル、色シグナル、または蛍光シグナルを生成する。シグナルの定量は、例えば、シンチレーション計数、密度計、フローセル分析、ELISA、または環状ペプチドもしくはその後消化されたペプチドの質量分析法（1つまたは複数のペプチドがアッセイされ得る）による直接分析によって遂行されてもよい。当業者は、目的とする標識化合物のための技法及び検出手段に精通している。これらの技法及び方法は慣習的であり、当該技術分野で周知である。

【0243】

検出用プローブとは、(i) 検出可能シグナルを提供可能な材料、(ii) 蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）等、第1のプローブまたは第2のプローブと相互作用して、第1のプローブまたは第2のプローブによって提供される検出可能シグナルを変化させることが可能な材料、(iii) 抗原もしくはリガンドとの相互作用を安定化するか、または結合親和性を増加させることが可能な材料、(iv) 電荷、疎水性度等の物理的パラメータにより電気移動度または細胞侵入性作用に影響を及ぼすことが可能な材料、あるいは(v) リガンド親和性、抗原-抗体結合、またはイオン錯体形成を調整することが可能な材料を指す。

【0244】

ある特定の実施形態では、FRET技術を用いて、例えば、ドナー発色団を中心のAr環及びアクセプター発色団をQとして結合させることによって、誘発基を活性化する条件に曝露された分子からインタクトな分子を識別することができる。

【0245】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるのは、フルオレセイン、ローダミン、ランタニド蛍光体、及びこれらの誘導体等の画像化剤（例えば、フルオロフォアまたはキレート剤）としての開示化合物の使用である。フルオロフォアの例としては、フルオレセインイソチオシアネート（FITC）（例えば、5-FITC）、フルオレセインアミダイト（FAM）（例えば、5-FAM）、エオシン、カルボキシフルオレセイン、エリスロシン、Alexa Fluor（登録商標）（例えば、Alexa 350、405、430、488、500、514、532、546、555、568、594、610、633、647、660、680、700、または750）、カルボキシテトラメチルローダミン（TAMRA）（例えば、5-TAMRA）、テトラメチルローダミン（TMR）、及びスルホローダミン（SR）（例えば、SR101）が挙げられるが、これらに限定されない。キレート剤の例としては、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-N,N',N'',N'''-四酢酸（DOTA）、1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4,7-三酢酸（NOTA）、1,4,7-トリアザシクロノナン、1-グルタル酸-4,7-酢酸（NODAGA）、ジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）、及び1,2-ビス（o-アミノフェノキシ）エタン-N,N,N',N'''-四酢酸（BAPTA）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【 0 2 4 6 】

抗体

A D C の抗体は、目的とする標的細胞の表面上で発現される抗原に、必ずしもそうではないが典型的には特異的に結合する、任意の抗体であってもよい。抗原は、必要ではないが、一部の実施形態では、それに結合した A D C を細胞内部に移行させることが可能である。目的とする標的細胞には、アポトーシスの誘導が望ましい細胞が含まれ得る。標的抗原は、目的とする標的細胞上で発現される任意のタンパク質、糖タンパク質、多糖類、リポタンパク質等であってもよいが、典型的には、A D C が、例えば腫瘍細胞等の目的とする特異的細胞を選択的に標的とするように、標的細胞上で固有に発現され、かつ正常細胞もしくは健常細胞上では発現されないか、または正常細胞もしくは健常細胞と比較して標的細胞上で過剰発現されるかのいずれかのタンパク質であろう。当業者には理解されようが、選択される特異的抗原、及びそれ故に抗体は、目的とする所望の標的細胞の素性に左右されることになる。具体的な実施形態では、A D C の抗体は、ヒトへの投与に好適な抗体である。

10

【 0 2 4 7 】

抗体 (A b) 及び免疫グロブリン (I g) は、同じ構造的性質を有する糖タンパク質である。抗体が特異的標的に対して結合特異性を示す一方で、免疫グロブリンには、抗体、及び標的特異性を欠いた他の抗体様分子の両方が含まれる。生来の抗体及び免疫グロブリンは通常、2本の同一の軽 (L) 鎖及び2本の同一の重 (H) 鎖から構成される、約 1 5 0 , 0 0 0 ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。各重鎖は、一方の端に可変ドメイン (V H) 、続いていくつかの定常ドメインを有する。各軽鎖は、一方の端に可変ドメイン (V L) を、もう一方の端に定常ドメインを有する。

20

【 0 2 4 8 】

「 V H 」への言及は、F v 、 s c F v 、または F a b の重鎖を含めた、抗体の免疫グロブリン重鎖の可変領域を指す。「 V L 」への言及は、F v 、 s c F v 、 d s F v 、または F a b の軽鎖を含めた、免疫グロブリン軽鎖の可変領域を指す。

【 0 2 4 9 】

本明細書における「抗体」という用語は、最も広義に使用され、特定の抗原に特異的に結合するか、または特定の抗原と免疫学的に反応性である免疫グロブリン分子を指し、これには、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヘテロコンジュゲート抗体 (例、二重特異性抗体、ダイアボディ、トリアボディ、及びテトラボディ) 、ならびに例えば、F a b ' 、 F (a b ') 2 、 F a b 、 F v 、 r I g G 、及び s c F v 断片を含めた抗体の抗原結合断片を含むが、これらに限定されない、ポリクローナル、モノクローナル、遺伝子操作された形態及び別様に修飾された形態の抗体が含まれる。「 s c F v 」という用語は、慣習的な抗体由来の重鎖及び軽鎖の可変ドメインが接合して1本の鎖を形成した1本鎖 F v 抗体を指す。

30

【 0 2 5 0 】

抗体は、マウス、ヒト、ヒト化、キメラであっても、または他の種に由来してもよい。抗体は、特異的抗原を認識してそれに結合することが可能である、免疫系によって生成されるタンパク質である (J a n e w a y , C . , T r a v e r s , P . , W a l p o r t , M . , S h l o m c h i k (2 0 0 1) I m m u n o B i o l o g y , 5 t h E d . , G a r l a n d P u b l i s h i n g , N e w Y o r k) 。標的抗原は全般的に、複数の抗体上の C D R によって認識される、エピトープとも呼ばれる多数の結合部位を有する。異なるエピトープに特異的に結合する各抗体は、異なる構造を有する。故に、1つの抗原には、対応する抗体が1つよりも多くあってもよい。抗体には、完全長免疫グロブリン分子または完全長免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち、目的とする標的の抗原に免疫特異的に結合する抗原結合部位またはその一部を含有する分子が含まれ、かかる標的には、がん細胞、または自己免疫疾患に関連する自己免疫抗体を産生する細胞が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に開示される免疫グロブリンは、任意の種類 (例、I g G 、 I g E 、 I g M 、 I g D 、及び I g A) 、クラス (例、I g G 1 、

40

50

I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1、及びI g A 2) またはサブクラスの免疫グロブリン分子のものであり得る。免疫グロブリンは、任意の種に由来し得る。しかしながら、一態様では、免疫グロブリンは、ヒト、マウス、またはウサギ起源のものである。

【0251】

「抗体断片」という用語は、完全長抗体の一部分、全般的には標的結合領域または可変領域を指す。抗体断片の例としては、F a b、F a b'、F (a b')₂、及びF v断片が含まれる。「F v」断片は、完全な標的認識及び結合部位を含有する最小の抗体断片である。この領域は、非共有結合性で緊密に会合している1本の重鎖可変ドメイン及び1本の軽鎖可変ドメインの二量体(VH-VL二量体)からなる。各可変ドメインの3つのCDRが相互作用して、VH-VL二量体の表面上に標的結合部位を画成するのは、この配置によるものである。多くの場合、6つのCDRが標的への結合特異性を抗体に付与する。しかしながら、一部の事例では、単一の可変ドメイン(または標的に特異的なCDRを3つのみ含む、F vの半分)であっても、標的を認識してそれに結合する能力を有することができる。「1本鎖F v」または「s c F v」抗体断片は、1本のポリペプチド鎖において抗体のVH及びVLドメインを含む。概して、F vポリペプチドは、VHドメインとVLドメインとの間に、s c F vが標的に結合するために所望の構造を形成することを可能にするポリペプチドリンカーをさらに含む。「単一ドメイン抗体」は、標的に対して十分な親和性を示す単一のVHまたはVLドメインから構成される。具体的な実施形態では、単一ドメイン抗体は、ラクダ化抗体である(例えば、R i e c h m a n n, 1999, J o u r n a l o f I m m u n o l o g i c a l M e t h o d s 231:25-38を参照されたい)。

10

20

【0252】

F a b断片は、軽鎖の定常ドメイン及び重鎖の第1の定常ドメイン(CH1)を含有する。F a b'断片は、重鎖CH1ドメインのカルボキシル末端において抗体のヒンジ領域からの1つまたは複数のシステインを含む少数の残基が追加されていることにより、F a b断片とは異なる。F (a b')断片は、F (a b')₂ペプシン消化産物のヒンジシステインにおけるジスルフィド結合の切断によって生み出される。抗体断片の追加の化学カップリングは、当業者に既知である。

【0253】

軽鎖可変ドメイン及び重鎖可変ドメインはいずれも、相補性決定領域(CDR)、別名、超可変領域を有する。可変ドメインのより高度に保存された部分は、フレームワーク(FR)と呼ばれる。当該技術分野では既知であるが、抗体の超可変領域を画成するアミノ酸位置/境界は、文脈及び当該技術分野で既知の種々の定義に応じて異なり得る。可変ドメイン内のいくつかの位置は、これらの位置が、一組の基準の下で超可変領域内にあるとされ得る一方で、異なる組の基準の下では超可変領域の外側にあるとされるという点で、ハイブリッドの超可変位置と見なされ得る。これらの位置のうちの1つまたは複数またはまた、拡張された超可変領域においても見出され得る。各鎖におけるCDRは、FR領域によって近接して一緒に保持され、他方の鎖からのCDRとともに、抗体の標的結合部位の形成に寄与する(K a b a t e t a l., S e q u e n c e s o f P r o t e i n s o f I m m u n o l o g i c a l I n t e r e s t (N a t i o n a l I n s t i t u t e o f H e a l t h, B e t h e s d a, M d., 1987を参照されたい)。本明細書で使用されるとき、免疫グロブリンのアミノ酸残基の番号付けは、別途指定されない限り、K a b a t らによる免疫グロブリンのアミノ酸残基の番号付けシステムに従って行われる。

30

40

【0254】

ある特定の実施形態では、本開示のADCの抗体は、モノクローナル抗体である。「モノクローナル抗体」(mAb)という用語は、単一のコピーまたはクローン(例えば、任意の真核、原核、またはファージクローンを含む)に由来する抗体を指し、それが生産される方法は指さない。好ましくは、本開示のモノクローナル抗体は、同種または実質的に同種の集団に存在する。モノクローナル抗体は、タンパク質に特異的に結合することが可

50

能である、無傷の分子、ならびに抗体断片（例えば、Fab及びF(ab')₂断片等）の両方を含む。Fab及びF(ab')₂断片は、無傷の抗体のFc断片を欠き、動物の循環系からより速やかに取り除かれ、無傷の抗体よりも非特異的な組織結合が少ない場合がある（Wahl et al., 1983, J. Nucl. Med. 24:316）。本開示で有用なモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ、組換え、及びファージディスプレイ技術、またはそれらの組み合わせの使用を含めて、当該技術分野で既知の多種多様な技法を用いて調製することができる。本開示の抗体には、キメラ、霊長類化、ヒト化、またはヒト抗体が含まれる。

【0255】

ほとんどの事例において、抗体は、遺伝子にコードされたアミノ酸のみから構成されるが、一部の実施形態では、コードされていないアミノ酸が特定の位置で組み込まれてもよい。化学量論組成及び結合位置の制御において使用するために抗体に組み込まれ得るコードされていないアミノ酸の例、ならびにかかる修飾抗体の作製方法は、Tian et al., 2014, Proc Nat'l Acad Sci USA 111(5):1766-1771及びAxup et al., 2012, Proc Nat'l Acad Sci USA 109(40):16101-16106で考察され、これらの内容全体は参照により本明細書に援用される。

10

【0256】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるADCの抗体は、キメラ抗体である。本明細書で使用される「キメラ」抗体という用語は、ラットまたはマウス抗体等の非ヒト免疫グロブリン由来の変配列と、典型的にはヒト免疫グロブリンテンプレートから選定される、ヒト免疫グロブリンの定常領域とを有する抗体を指す。キメラ抗体の生産方法は当該技術分野で既知である。例えば、Morrisson, 1985, Science 229(4719):1202-7、Oiet al., 1986, BioTechniques 4:214-221、Gillies et al., 1985, J. Immunol. Methods 125:191-202、米国特許第5,807,715号、同第4,816,567号、及び同第4,816,397号を参照されたく、これらは参照によりそれらの全体が本明細書に援用される。

20

【0257】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるADCの抗体は、ヒト化抗体である。非ヒト（例、マウス）抗体の「ヒト化」形態は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小の配列を含有する、キメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖、またはその断片（Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、または抗体の他の標的結合サブドメイン等）である。一般に、ヒト化抗体は、CDR領域の全てまたは実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンのCDR領域に対応し、FR領域の全てまたは実質的に全てがヒト免疫グロブリン配列のFR領域である、少なくとも1つの、典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含むことになる。ヒト化抗体はまた、典型的にはヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである、免疫グロブリン定常領域（Fc）の少なくとも一部分を含むこともできる。抗体のヒト化の方法は当該技術分野で既知である。例えば、Riechmann et al., 1988, Nature 332:323-7、米国特許第5,530,101号、同第5,585,089号、同第5,693,761号、同第5,693,762号、及びQueenらに対する米国特許第6,180,370号、EP239400、PCT公開第WO91/09967号、米国特許第5,225,539号、EP592106、EP519596、Padlan, 1991, Mol. Immunol., 28:489-498、Studnicka et al., 1994, Prot. Eng. 7:805-814、Roguska et al., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:969-973、ならびに米国特許第5,565,332号を参照されたく、これらの全ては参照によりそれらの全体が本明細書に援用される。

30

40

【0258】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるADCの抗体は、ヒト抗体である。完

50

全「ヒト」抗体は、ヒト患者の治療的治療に望ましい可能性がある。本明細書で使用されるとき、「ヒト抗体」には、ヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を有する抗体が含まれ、またヒト免疫グロブリンライブラリから単離された抗体、または1つもしくは複数のヒト免疫グロブリンが遺伝子導入され、内因性免疫グロブリンを発現しない動物から単離された抗体が含まれる。ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン配列に由来する抗体ライブラリを用いたファージディスプレイ法を含む、当該技術分野で既知の様々な方法によって作製することができる。米国特許第4,444,887号、同第4,716,111号、同第6,114,598号、同第6,207,418号、同第6,235,883号、同第7,227,002号、同第8,809,151号、及び米国公開出願第2013/189218号を参照されたく、これらの内容は参照によりそれらの全体が本明細書に援用される。ヒト抗体はまた、機能的な内因性免疫グロブリンを発現することはできないが、ヒト免疫グロブリン遺伝子を発現することができるトランスジェニックマウスを用いても生産され得る。例えば、米国特許第5,413,923号、同第5,625,126号、同第5,633,425号、同第5,569,825号、同第5,661,016号、同第5,545,806号、同第5,814,318号、同第5,885,793号、同第5,916,771号、同第5,939,598号、同第7,723,270号、同第8,809,051号、及び米国公開出願第2013/117871号を参照されたく、これらは参照によりそれらの全体が本明細書に援用される。加えて、Medarex (Princeton, N.J.)、Astellas Pharma (Deerfield, Ill.)、及びRegeneron (Tarrytown, N.Y.)等の企業が、上述の技術と同様の技術を用いて、選択された抗原に対して向けられたヒト抗体を提供することに従事する可能性がある。選択されたエピトープを認識する完全ヒト抗体は、「ガイド選択 (guided selection)」と称される技法を用いて生成され得る。この手法では、選択された非ヒトモノクローナル抗体、例えば、マウス抗体を用いて、同じエピトープを認識する完全ヒト抗体の選択をガイドする (Jespers et al., 1988, Biotechnology 12: 899-903)。

10

20

【0259】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるADCの抗体は、霊長類化抗体である。「霊長類化抗体」という用語は、サル可変領域とヒト定常領域とを含む抗体を指す。霊長類化抗体の生産方法は当該技術分野で既知である。例えば、米国特許第5,658,570号、同第5,681,722号、及び同第5,693,780号を参照されたく、これらは参照によりそれらの全体が本明細書に援用される。

30

【0260】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるADCの抗体は、二重特異性抗体または二重可変ドメイン抗体 (DVD) である。二重特異性及びDVD抗体は、少なくとも2つの異なる抗原に対して結合特異性を有する、多くの場合ヒトまたはヒト化抗体である、モノクローナル抗体である。DVDは、例えば、米国特許第7,612,181号に記載され、この開示は参照により本明細書に援用される。

【0261】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるADCの抗体は、誘導体化抗体である。例えば、限定するものではないが、誘導体化抗体は典型的に、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、ホスホリル化、アミド化、既知の保護基/ブロック基による誘導体化、タンパク分解性切断、細胞リガンドまたは他のタンパク質への結合等によって修飾される。多数の化学修飾のうちのいずれも、特異的切断、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンの代謝合成等を含むが、これらに限定されない既知の技法によって実施することができる。追加として、誘導体は、例えば、ambrex技術を用いて、1つまたは複数の非天然アミノ酸を含有し得る (例えば、Wolfson, 2006, Chem. Biol. 13(10): 1011-2を参照されたい)。

40

【0262】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるADCの抗体は、対応する野生型配列

50

と比べて、定常領域により媒介される少なくとも1つの生物学的エフェクター機能を改変するように修飾された配列を有する。例えば、一部の実施形態では、抗体は、未修飾抗体と比べて、定常領域により媒介される少なくとも1つの生物学的エフェクター機能を低減するように、例えば、Fc受容体(FcR)への結合が低減されるように修飾され得る。FcRへの結合は、FcRとの相互作用に必要な特定の領域において抗体の免疫グロブリン定常領域セグメントを変異させることによって低減され得る(例えば、Canfield and Morrison, 1991, J. Exp. Med. 173: 1483-1491、及びLund et al., 1991, J. Immunol. 147: 2657-2662を参照されたい)。

【0263】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるADCの抗体は、未修飾抗体と比べて、定常領域により媒介される少なくとも1つの生物学的エフェクター機能を獲得するかまたは改善するように、例えば、FcRとの相互作用を強化するように修飾される(例えば、US2006/0134709を参照されたい)。例えば、対応する野生型の定常領域よりも高い親和性でFcRIIA、FcRIIB、及び/またはFcRIIIAに結合する定常領域を有する抗体が、本明細書に記載される方法に従って生産され得る。

【0264】

ある特定の具体的な実施形態では、本明細書に記載されるADCの抗体は、細胞表面受容体または腫瘍関連抗原(TAA)に対する抗体等の、腫瘍細胞に結合する抗体である。がんの診断及び療法に有効な細胞標的を発見しようとする試みで、研究者らは、1つまたは複数の正常な非がん性細胞(複数可)上と比較して1つまたは複数の特定の種類(複数可)のがん細胞の表面上で特異的に発現される膜貫通型または別様の腫瘍関連ポリペプチドを特定しようとしてきた。多くの場合、かかる腫瘍関連ポリペプチドは、非がん性細胞の表面と比較してがん細胞の表面上でより豊富に発現される。かかる細胞表面受容体及び腫瘍関連抗原は、当該技術分野で既知であり、当該技術分野で周知の方法及び情報を用いて抗体の生成において使用するために調製され得る。

【0265】

例示的な細胞表面受容体及びTAA

本明細書に記載されるADCの抗体の標的とされ得る細胞表面受容体及びTAAの例としては、下記で表1に列挙される種々の受容体及びTAAが挙げられるが、これらに限定されない。便宜上、これらの抗原に関する情報(これらの全ては当該技術分野で既知である)が下記に列挙され、これらはNational Center for Biotechnology Information(NCBI)の核酸及びタンパク質配列識別規約に従った名称、代替名、Genbank受託番号、及び主な参照(複数可)を含む。列挙される細胞表面受容体及びTAAに対応する核酸及びタンパク質配列は、GenBank等の公的データベースで入手可能である。

【0266】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1

4-1BB
5AC
5T4
アルファ-胎児タンパク質 (fetoprtein)
アンジオポエチン2
ASLG659
TCL1
BMPR1B
ブレビカン (BCAN、BEHAB)
C2-42抗原
C5
CA-125
CA-125 (模倣物)
CA-IX (炭酸脱水酵素9)
CCR4
CD140a
CD152
CD19
CD20
CD200
CD21 (C3DR) 1)
CD22 (B細胞受容体CD22-Bアイソフォーム)
CD221
CD23 (gE受容体)
CD28
CD30 (TNFRSF8)

10

20

30

40

50

CD33
CD37
CD38(環状ADPリボース加水分解酵素)
CD4
CD40
CD44 v6
CD51
CD52
CD56
CD70
CD72(Lyb-2、B細胞分化抗原CD72)
CD74
CD79a(CD79A、CD79 α 、免疫グロブリン関連アルファ)Genbank受託番号 NP_001774.10)
CD79b(CD79B、CD79 β 、B29)
CD80
CEA
CEA関連抗原
ch4D5
CLDN18.2
CRIP1(CR、CR1、CRGF、TDGF1奇形癌由来成長因子)
CTLA-4
CXCR5
DLL4
DR5
E16(LAT1、SLC7A5)EGFL7
EGFR
EpCAM
EphB2R(DRT、ERK、Hek5、EPHT3、Tyro5)
エピシアリン
ERBB3
ETBR(エンドセリンB型受容体)
FCRH1(Fc受容体様タンパク質1)
FcRH2(IFGP4、IRTA4、SPAP1、SPAP1B、SPAP1C、SH2ドメイン含有ホスファターゼ アンカータンパク質)
フィブロネクチンのエキストラドメインB
葉酸受容体1
Frizzled受容体
GD2
【 0 2 6 6 】

10

20

30

40

50

GD3ガングリオシド	
GEDA	
GPNMB	
HER1	
HER2 (ErbB2)	
HER2/neu	
HER3	
HGF	
HLA-DQB	10
HLA-DR	
ヒト散乱因子 (scatter factor)受容体キナーゼ	
IGF-1受容体	
IgG4	
IL-13	
IL20R α (IL20Ra、ZCYTOR7)	
IL-6	
ILGF2	
ILFR1R	
インテグリン α	20
インテグリン $\alpha 5 \beta 1$	
インテグリン $\alpha v \beta 3$	
IRTA2(免疫グロブリンスーパーファミリー受容体移行関連2、遺伝子染色体1q21)	
ルイスY抗原	
LY64 (RP105)	
MCP-1	
MDP (DPEP1)	
MPF (MSLN、SMR、メソテリン、巨核球 (megkaryocyte) 増強因子)	
MS4A1	
MSG783 (RNF124、仮想タンパク質FLJ20315)	
MUC1	30
ムチンCanAg	
Napi3 (NAPI-3B、NPT11b、SLC34A2、II型ナトリウム依存性リン酸輸送体3b)	
NCA (CEACAM6)	
P2X5(プリン作動性受容体P2Xリガンド開口型イオンチャネル5)	
PD-1	
PDCD1	
PDGF-R α	
前立腺特異的膜抗原	
PSCA(前立腺幹細胞抗原前駆体)	
PSCA h1g	
RANKL	40

RON
SDC1
Sema 5b
SLAMF7 (CS-1)
STEAP1
STEAP2 (HGNC_8639、PCANAP1、STAMP1、STEAP2、STMP、前立腺癌関連遺伝子1)
TAG-72
TEM1
テネイシンC
TENB2、(TMEFF2、トモレグリン、TPEF、HPP1、TR)
TGF- β
TRAIL-E2
TRAIL-R1
TRAIL-R2
TrpM4 (BR22450、FLJ20041、TRPM4、TRPM4B、一過性受容器電位カチオンチャンネルサブファミリーM、メンバー4)
TA CTAA16.88
TWEAK-R
TYRP1 (糖タンパク質75)
VEGF
VEGF-A
EGFR-1
VEGFR-2
ビメンチン

10

20

30

【0267】

例示的な抗体

本開示のADCでの使用対象となる例示的な抗体には、3F8 (GD2)、アバゴボマブ (Abagovomab) (CA-125 (模倣物))、アデカツムマブ (adecatumumab) (EpCAM)、アフツズマブ (CD20)、アラシズマブペゴール (VEGFR2)、ALD518 (IL-6)、アレムツズマブ (CD52)、アルツモマブペンテト酸塩 (Altumomab pentetate) (CEA)、アマツキシマブ (メソテリン)、アナツモマブマフェナトクス (Anatumomab mafenatox) (TAG-72)、アポリズマブ (HLA-DR)、アルシツモマブ (CEA)、バビツキシマブ (ホスファチジルセリン)、ベクツモマブ (CD22)、ベリムマブ (BAFF)、ベシレソマブ (CEA関連抗原)、ベバシズマブ (VEGF-A)、ビバツズマブメルタンシン (Bivatuzumab mertansine) (CD44 v6)、ブリナツモマブ (CD19)、ブレンツキシマブベドチン ((CD30 (TNFRSF8))、カンツズマブメルタンシン (ムチン CanAg)、カンツズマブラブタンシン (Cantuzumab ravtansine) (MUC1)、カプロマブペンデチド (前立腺癌細胞)、カルルマブ (MCP-1)、カツマキソマブ (EpCAM、CD3)、CC49 (Tag-72)、cBR96-DOX ADC (ルイスY抗原)、セツキシマブ (EGFR)、シタツズマブボガトクス (Citatumumab bogatox) (EpCAM)、シクスツムマブ (IGF-1受容体)、クリバツズマブテトラキセタ

40

50

ン (MUC1)、コナツムマブ (TRAIL-E2)、ダセツズマブ (CD40)、ダロ
 ツズマブ (インスリン様成長因子1受容体)、デラツムマブ (Deratumumab)
 ((CD38 (環状ADPリボース加水分解酵素))、デムシズマブ (DLL4)、デノ
 スマブ (RANKL)、デツモマブ (Detumomab) (B細胞リンパ腫細胞)、ド
 ロジツマブ (DR5)、デュシギツマブ (Dusigitumab) (ILGF2)、エ
 クロメキシマブ (D3ガングリオシド)、エクリズマブ (C5)、エドレコロマブ (Ep
 CAM)、エロツズマブ (SLAMF7)、エルシリモマブ (Elsilimomab)
 (IL-6)、エナバツズマブ (TWEAK受容体)、エノチクマブ (DLL4)、エン
 シツキシマブ (5AC)、エピツモマブシツキセタン (Epitumomab citu
 xetan) (エピシアリン)、エブラツズマブ (CD22)、エルツマキソマブ ((H
 ER2/neu、CD3))、エタンシズマブ (Etancizumab) (インテグリン
 v3)、ファルレツズマブ (葉酸受容体1)、FBTA05 (CD20)、フィク
 ラツズマブ (HGF)、フィギツムマブ (IGF-1受容体)、フランボツマブ ((TY
 RP1 (糖タンパク質75))、フレソリムマブ (TGF-1)、ガリキシマブ (CD8
 0)、ガニツマブ (IGF-I)、ゲムツズマブオゾガマイシン (CD33)、ギレンツ
 キシマブ ((炭酸脱水酵素9 (CA-IX))、グレムバツムマブベドチン (GPNMB
)、イブリツモマブチウキセタン (CD20)イクルクマブ (VEGFR-1)、イゴボ
 マブ (Igovomab) (CA-125)、IMAB362 (CLDN18.2)、イ
 ムガツズマブ (EGFR)、インダツキシマブラブタンシン (Indatuximab
 ravtansine) (SDC1)、インテツムマブ (Intetumumab) (C
 D51)、イノツズマブオゾガマイシン (CD22)、イピリムマブ (CD152)、イ
 ラツムマブ ((CD30 (TNFRSF8))、ラベツズマブ (CEA)、ラムプロリズ
 マブ (Lambrolizumab) (PDCD1)、レキサツムマブ (Lexatum
 umab) (TRAIL-R2)、リンツズマブ (CD33)、ロルボツズマブメルタン
 シン (CD56)、ルカツムマブ (CD40)、ルミリキシマブ ((CD23 (IgE受
 容体))、マバツムマブ (TRAIL-R1)、マルゲツキシマブ (Margetuxi
 mab) (ch4DS)、マツズマブ (EGFR)、ミラツズマブ (CD74)、ミツモ
 マブ (Mitumomab) (GD3ガングリオシド)、モガムリズマブ (CCR4)、
 モキセツモマブパストクス (Moxetumomab pasudotox) (CD2
 2)、ナコロマブタフェナトクス (Nacolomab tafenatox) (C2-
 42抗原)、ナプツモマブエスタフェナトクス (Naptumomab estafe
 natox) (5T4)、ナルナツマブ (RON)、ナタリズマブ (インテグリン4)、
 ネシツムマブ (EGFR)、ネスバクマブ (アンジオポエチン2)、ニモツズマブ (EG
 FR)、ニボルマブ (IgG4)、オカラツズマブ (CD20)、オフアツムマブ (CD
 20)、オララツマブ (PDGF-R)、オナルツズマブ (ヒト散乱因子受容体キナー
 ゼ)、オンツキシズマブ (TEM1)、オポルツズマブモナト (Opportuzumab
 monato) (EpCAM)、オレゴボマブ (CA-125)、オトレルツズマブ (O
 tleretuzumab) (CD37)、パニツムマブ (EGFR)パンコマブ (Pan
 komab) (MUC1の腫瘍特異的グリコシル化)、パルサツズマブ (Parsatu
 zumab) (EGFL7)、パトリツマブ (Patritumab) (HER3)、ペ
 ムツモマブ (Pemtumomab) (MUC1)、ペルツズマブ (HER2/neu)
 、ピジリズマブ (PD-1)、ピナツズマブベドチン (Pinatuzumab ved
 otin) (CD22)、プリツムマブ (Pritumumab) (ピメンチン)、ラコ
 ツモマブ (Racotumomab) (N-グリコリルノイラミン酸)、ラドレツマブ (R
 adretumab) (フィブロネクチンのエキストラドメインB)、ラムシルマブ (V
 EGF2)、リロツムマブ (HGF)、リツキシマブ (CD20)、ロバツムマブ (I
 GF-1受容体)、サマリズマブ (CD200)、サツモマブペンデチド (TAG-7
 2)、セリバンツマブ (ERBB3)、シブロツズマブ (Sibrotuzumab) (F
 AP)、SGN-CD19A (CD19)、SGN-CD33A (CD33)、シルツ
 キシマブ (IL-6)、ソリトマブ (Solitomab) (EpCAM)、ソネプシズ

10

20

30

40

50

マブ (Sonopalizumab) (スフィンゴシン - 1 - リン酸)、タバルマブ (BAFF)、タカツマブテトラキセタン (アルファ - 胎児タンパク質)、タプリツモマブパプトクス (Taplritumomab paptox) (CD19)、テナツモマブ (Tenatumomab) (テネイシンC)、テプロツムマブ (CD221)、TGN1412 (CD28)、チシリムマブ (CTLA-4)、チガツズマブ (Tigatuzumab) (TRAIL-R2)、TNX-650 (IL-13)、トベツマブ (CD40a)、トラスツズマブ (HER2/neu)、TRBS07 (GD2)、トレメリムマブ (CTLA-4)、ツコツズマブセルモロイキン (EPCAM)、ウブリツキシマブ (MS4A)、ウレルマブ (4-1BB)、バンデタニブ (VEGF)、バンチクツマブ (Frizzled受容体)、ポロシキシマブ (インテグリン 5 1)、ボルセツズマブマフオドチン (Vorsetzuzumab mafodotin) (CD70)、ボツムマブ (腫瘍抗原CTAA16.88)、ザルツムマブ (EGFR)、ザノリムマブ (CD4)、及びザツキシマブ (Zatuximab) (HER1) が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0268】

抗体の作製方法

ADCの抗体は、宿主細胞における免疫グロブリン軽鎖及び重鎖遺伝子の組換え発現によって調製することができる。例えば、組換えにより抗体を発現させるためには、宿主細胞を、抗体の免疫グロブリン軽鎖及び重鎖をコードするDNA断片を担持する1つまたは複数の組換え発現ベクターでトランスフェクトし、それにより、この軽鎖及び重鎖を宿主細胞において発現させ、任意選択で、宿主細胞が培養される培地中に分泌させ、その培地から抗体を回収することができる。標準的な組換えDNA手法を用いて、抗体重鎖及び軽鎖遺伝子を得、これらの遺伝子を組換え発現ベクターに組み込み、このベクターを宿主細胞に導入する。これは例えば、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Edition (Sambrook, Fritsch and Maniatis (eds), Cold Spring Harbor, N. Y., 1989)、Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel, F. M. et al., eds., Greene Publishing Associates, 1989)、及び米国特許第4,816,397号に記載されるようなものである。

20

30

【0269】

一実施形態では、Fcバリエーション抗体は、それらのFcドメインにおける変化を除いてそれらの野生型同等物と同様である。かかるFcバリエーション抗体をコードする核酸を生成するためには、通例の変異誘発技法を用いて、野生型抗体のFcドメインまたはFcドメインの一部(「野生型Fcドメイン」と称される)をコードするDNA断片を合成し、それを変異誘発のためのテンプレートとして用いて、本明細書に記載されるような抗体を生成することができる。代替として、当該抗体をコードするDNA断片を直接合成することができる。

【0270】

ひとたび野生型FcドメインをコードするDNA断片が得られると、これらのDNA断片は、例えば、定常領域の遺伝子を完全長抗体鎖の遺伝子に変換するように、標準組換えDNA技法によってさらに操作することができる。これらの操作において、CHをコードするDNA断片は、抗体の可変領域または柔軟なリンカー等の、別のタンパク質をコードする別のDNA断片に作動的に連結される。この関連で使用される「作動的に連結される」という用語は、当該2つのDNA断片によってコードされるアミノ酸配列がインフレームにとどまるように、これら2つのDNA断片が接合されることを意味するよう意図する。

40

【0271】

Fcバリエーション抗体を発現させるためには、上述のようにして得られた部分的なまたは完全長の軽鎖及び重鎖をコードするDNAを、これらの遺伝子が転写制御配列及び翻訳制御配列に作動的に連結されるように発現ベクターに挿入する。この関連において、「作動

50

的に連結される」という用語は、ベクター内の転写制御配列及び翻訳制御配列が抗体遺伝子の転写及び翻訳を調節するというそれらの意図される機能を果たすように、抗体遺伝子がベクターにライゲーションされることを意味するよう意図する。発現ベクター及び発現制御配列は、使用される発現宿主細胞と適合性であるように選定される。バリエーション抗体軽鎖遺伝子 (g n e) 及び抗体重鎖遺伝子は別個のベクターに挿入され得るか、または、より典型的には、双方の遺伝子が同じ発現ベクターに挿入される。

【 0 2 7 2 】

抗体遺伝子は、標準方法 (例、抗体遺伝子断片及びベクター上の相補的な制限酵素部位のライゲーション、または制限酵素部位が何ら存在しない場合には平滑末端ライゲーション) によって発現ベクターに挿入される。バリエーション F c ドメイン配列の挿入前に、発現ベクターは、抗体の可変領域配列をすでに担持していることが可能である。追加としてまたは代替として、組換え発現ベクターは、宿主細胞からの抗体鎖の分泌を容易にするシグナルペプチドをコードし得る。抗体鎖遺伝子は、シグナルペプチドが抗体鎖遺伝子のアミノ末端にインフレームで連結されるように、ベクターにクロニングされ得る。シグナルペプチドは、免疫グロブリンシグナルペプチドまたは異種シグナルペプチド (すなわち、非免疫グロブリンタンパク質由来のシグナルペプチド) であり得る。

【 0 2 7 3 】

抗体鎖遺伝子に加えて、組換え発現ベクターは、宿主細胞において抗体鎖遺伝子の発現を制御する調節配列を担持する。「調節配列」という用語は、抗体鎖遺伝子の転写または翻訳を制御するプロモーター、エンハンサー、及び他の発現制御要素 (例、ポリアデニル化シグナル) を含むことを意図する。かかる調節配列は、例えば、G o e d d e l , G e n e E x p r e s s i o n T e c h n o l o g y : M e t h o d s i n E n z y m o l o g y 1 8 5 (A c a d e m i c P r e s s , S a n D i e g o , C a l i f . , 1 9 9 0) に記載される。調節配列の選択を含めた発現ベクターの設計は、形質転換対象の宿主細胞の選定、タンパク質の所望の発現レベル等のような要因に左右され得ることが当業者には理解されよう。哺乳類宿主細胞における発現に好適な調節配列には、サイトメガロウイルス (C M V) (C M V プロモーター / エンハンサー等)、シミアンウイルス 4 0 (S V 4 0) (S V 4 0 プロモーター / エンハンサー等)、アデノウイルス (例、アデノウイルス主要後期プロモーター (A d M L P))、及びポリオーマに由来するプロモーター及び / またはエンハンサー等の、哺乳類細胞において高レベルのタンパク質発現を導くウイルス性要素が含まれる。ウイルス性調節要素、及びそれらの配列のさらなる説明については、例えば、S t i n s k i による米国特許第 5 , 1 6 8 , 0 6 2 号、B e l l らによる米国特許第 4 , 5 1 0 , 2 4 5 号、及び S c h a f f n e r らによる米国特許第 4 , 9 6 8 , 6 1 5 号を参照されたい。

【 0 2 7 4 】

抗体鎖遺伝子及び調節配列に加えて、組換え発現ベクターは、宿主細胞においてベクターの複製を調節する配列 (例、複製起点) 及び選択可能マーカー遺伝子等の追加の配列を担持することができる。選択可能マーカー遺伝子は、ベクターが導入された宿主細胞の選択を容易にする (例えば、全て A x e l らに対する米国特許第 4 , 3 9 9 , 2 1 6 号、同第 4 , 6 3 4 , 6 6 5 号、及び同第 5 , 1 7 9 , 0 1 7 号を参照されたい)。例えば、典型的には、選択可能マーカー遺伝子は、ベクターが導入された宿主細胞に対して、G 4 1 8、ピューロマイシン、ブラストサイジン、ハイグロマイシン、またはメトトレキサート等の薬物に対する耐性を付与する。好適な選択可能マーカー遺伝子には、ジヒドロ葉酸還元酵素 (D H F R) 遺伝子 (D H F R - 宿主細胞においてメトトレキサート選択 / 増幅とともに使用するため) 及び n e o 遺伝子 (G 4 1 8 選択のため) が含まれる。軽鎖及び重鎖の発現のために、重鎖及び軽鎖をコードする発現ベクター (複数可) が標準技法によって宿主細胞にトランスフェクトされる。「トランスフェクション」という用語の種々の形態は、外因性 D N A を原核宿主細胞または真核宿主細胞に導入するために一般的に用いられる多種多様な技法、例えば、エレクトロポレーション法、リポフェクション法、リン酸カルシウム沈殿法、D E A E - デキストラントランスフェクション法等を包含することを

10

20

30

40

50

意図する。

【0275】

原核宿主細胞または真核宿主細胞のいずれにおいても抗体を発現させることが可能である。ある特定の実施形態では、抗体の発現は、適正に折り畳まれた、免疫学的に活性な抗体の最適な分泌を得るために、真核細胞、例えば、哺乳類宿主細胞において行われる。組換え抗体を発現させるための例示的な哺乳類宿主細胞には、チャイニーズハムスター卵巣（CHO細胞）（例えば、Kaufman and Sharp, 1982, Mol. Biol. 159: 601 - 621に記載されるような、DHFR選択可能マーカータともども使用される、Urlaub and Chasin, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216 - 4220に記載されるDHFR-CHO細胞を含む）、NS0骨髓腫細胞、COS細胞、293細胞、及びSP2/0細胞が含まれる。抗体遺伝子をコードする組換え発現ベクターが哺乳類宿主細胞に導入されると、宿主細胞における抗体の発現または宿主細胞が成長させられる培養基中への抗体の分泌を可能にするのに十分な一定期間にわたって宿主細胞を培養することによって、抗体が生産される。抗体は、標準的なタンパク質精製法を用いて培養基から回収することができる。宿主細胞を用いて、Fab断片またはscFv分子等の、無傷の抗体の一部を生産することもできる。

10

【0276】

一部の実施形態では、ADCの抗体は、二機能性抗体であり得る。1本の重鎖及び1本の軽鎖が1つの抗原に特異的であり、他方の重鎖及び軽鎖が第2の抗原に特異的である、かかる抗体は、標準的な化学的架橋法により抗体を第2の抗体に架橋結合することによって生産され得る。二機能性抗体はまた、二機能性抗体をコードするように操作された核酸を発現させることによっても作製され得る。

20

【0277】

ある特定の実施形態では、二重特異性抗体、すなわち、同じ結合部位を用いて1つの抗原及び第2の無関係な抗原に結合する抗体が、軽鎖及び/または重鎖CDRにおけるアミノ酸残基を変異させることによって生産され得る。例示的な第2の抗原には、炎症誘発性サイトカイン（例えば、リンホトキシン、インターフェロン- γ 、またはインターロイキン-1等）が含まれる。二重特異性抗体は、例えば、抗原結合部位の周辺部におけるアミノ酸残基を変異させることによって生産され得る（例えば、Bostrom et al., 2009, Science 323: 1610 - 1614を参照されたい）。二重機能性抗体は、二重特異性抗体をコードするように操作された核酸を発現させることによって作製され得る。

30

【0278】

抗体はまた化学合成によっても生産され得る（例、Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd ed., 1984 The Pierce Chemical Co., Rockford, Ill.に記載される方法によって）。抗体はまた無細胞プラットフォームを用いても生成され得る（例えば、Chu et al., Biochemia No. 2, 2001 (Roche Molecular Biologicals)を参照されたい）。

40

【0279】

Fc融合タンパク質の組換え発現方法は、Flanagan et al., Methods in Molecular Biology, vol. 378: Monoclonal Antibodies: Methods and Protocolsに記載される。

【0280】

ひとたび抗体が組換え発現によって生産されると、それは免疫グロブリン分子の精製のための当該技術分野で既知の任意の方法によって、例えば、クロマトグラフィー（例、イオン交換クロマトグラフィー、特にタンパク質Aまたはタンパク質Gによる選択後の抗原に対する親和性クロマトグラフィーによる、親和性クロマトグラフィー、及びサイジングカラムクロマトグラフィー）、遠心分離法、較差溶解度法（differential

50

s o l u b i l i t y) によって、またはタンパク質の精製のための任意の他の標準技法によって精製され得る。

【0281】

ひとたび単離されると、抗体は、所望であれば、例えば、高速液体クロマトグラフィーによって（例えば、Fisher, Laboratory Techniques In Biochemistry And Molecular Biology (Work and Burdon, eds., Elsevier, 1980)を参照されたい）、またはSuperdex（商標）75カラム（Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Sweden）上でのゲル濾過クロマトグラフィーによってさらに精製され得る。

10

【0282】

画像化化合物及びセンサ

ある特定の実施形態では、画像化組成物における及びセンサとしての開示される化合物の使用が本明細書に提供される。

【0283】

センサは、バイオセンサ、化学センサ、または分子スイッチであり得る。バイオセンサは、特定の材料（例、がん細胞、ウイルス、種々の化学物質等）を、選択特異性を有するバイオ受容体（bio-receptors）（DNA、RNA、抗体、酵素タンパク質、細胞、生体膜、ホルモン受容体等の生体材料に吸着し、それと反応することが可能であるように設計された部分）と反応させ、シグナル変換器（種々の方法を用いて特定の材料と生物学的受容体との間の反応を電気シグナルに変換するデバイス）を用いて測定を行うことによって、特定の材料の存在または量を特定することが可能であり、医療産業、環境産業、加工産業、軍事（化学戦争）、研究、食物等に利用され得る（例えば、Biosensors and Bioelectronics, 2016, 32-45、Pol. J. Environ. Stud. 2015, 19-25、Analytica Chimica Acta 568 (2006) 200-210、Biosensors and Bioelectronics 2017, 217-231、ACS Appl. Mater. Interfaces 2015, 7, 20190-20199、Journal of Coastal Life Medicine 2016; 4(3): 200-202、Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology, 39: 281-288、Journal of Controlled Release 159 (2012) 154-163を参照されたい）。

20

30

【0284】

化学センサは、電気、抵抗、電位差等の電気特性、及び色、蛍光等の光学特性を用いる方法によって、臨床診断、医学研究、化学材料測定、環境測定等の多くの分野において特定の材料を迅速かつ正確に監視し、これにはガスセンサ（水素、酸素、一酸化炭素、イオンセンサ（カチオン、アニオン、ガス感受性イオン）、構成成分センサ（気相、液相、発光構成成分）、湿度センサ（相対湿度、絶対湿度、凝縮）、埃/煤センサ（浮遊埃、塵埃、煤、濁度）等が含まれる（例えば、Chem. Soc. Rev., 2015, 44, 3358、Journal of the Korean Chemical Society, 2010, 451-459、Chem. Sci., 2015, 6, 1150-1158、KR 10-1549347、J. Phys. Chem. B 2016, 120, 7053-7061、ACS Appl. Mater. Interfaces 2015, 7, 704-712、J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 10960-10965、J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 20412-20420、Org. Lett. 2014, 16, 1680-1683、J. Org. Chem. 2013, 78, 702-705、J. Org. Chem. 2015, 80, 12129-12136、ACS Macro Lett. 2014, 3, 1191-1195、New J. Chem., 2012, 36, 386-393、Chem. Commun., 2010, 46, 6575-6577; 2013を参照されたい）。

40

50

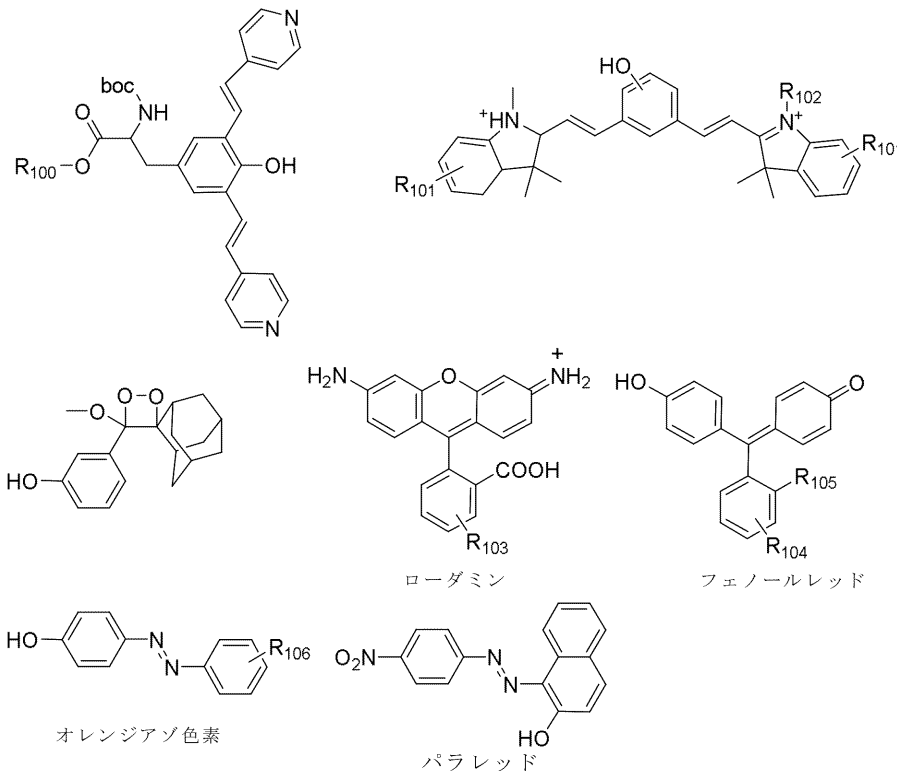
【0285】

分子スイッチは、2つ以上の安定な状態の間で可逆的に切り替え可能な分子である。この分子は、化学環境（pH等）の変化、光照射（例えば、特定の波長の光）、温度、電流、微小環境、またはリガンドの存在等の環境刺激に応答して状態間で切り替えられ得る。場合によっては、状態間での切り替えは、刺激の組み合わせに左右され得る。最古の形態の合成分子スイッチはpH指示薬であり、これはpHの関数として明確に異なる色を表示する。合成分子スイッチは、分子コンピュータまたは反応性薬物送達系において適用されてもよい。分子スイッチはまた、多くの生物学的機能、例えば、アロステリック調節及び視力がそれらに基づくため、生物学においても重要である。

【0286】

かかるバイオセンサ、化学センサ、及び分子スイッチは、ローダミン、フェノールレッド、オレンジアゾ色素、パラレッド（papared）、非スルホン化シアニン、スルホン化シアニン、化学発光フッ化物センサ（1,2-ジオキセタン誘導体）、及びD2A色素（NIR蛍光色素）等の追加の光反応性部分をさらに含んでもよい。代替として、光反応性部分は、以下と同様の官能基及び構造を有する化合物から選択されてもよく、

【化72】



式中、

R₁₀₀は、HまたはC₁~C₆-アルキルであり、

R₁₀₁は、HまたはSO₃Hであり、R₁₀₂は、C₁~C₆-アルキル、または-(CH₂)_zCOOHであり、

zは、3~8の整数であり、

R₁₀₃及びR₁₀₄は、各々独立して、HまたはC₁~C₆アルキルであり、

R₁₀₅及びR₁₀₆は、各々独立して、水素、COOH、またはSO₃Hである。

【0287】

追加の光反応性部分が当該技術分野で既知である。例えば、Org. Lett. 2014, 16, 1680-1683、J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 10960-10965、Dye Lasers, 3rd Ed. (Springer-Verlag, Berlin, 1990)、J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 20412-20420を参照されたい。

10

20

30

40

50

【0288】

治療方法

標的指向性治療

本コンジュゲートの標的化部分は、細胞によって認識され、それによっていわゆる標的指向性治療を提供し得る。

【0289】

一部の実施形態では、本コンジュゲートは、自己免疫疾患の治療のための標的指向性治療において使用するための活性剤を含む。一部のかかる実施形態では、活性剤は、シクロスポリン、シクロスポリンA、ミコフェノール酸モフェチル、シロリムス、タクロリムス、エタネルセプト(enanercept)、プレドニゾン、アザチオプリン、メトトレキサートシクロホスファミド、アミノカプロン酸、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、クロラムブシル(chlorambucil)、DHEA、ダナゾール、プロモクリプチン、メロキシカム、インフリキシマブ等から選択される。

10

【0290】

一部の実施形態では、本化合物は、感染性疾患の治療のための標的指向性治療において使用するための活性剤Qを含む。一部のかかる実施形態では、Qは、ベータ-ラクタム系(ペニシリンG、ペニシリンV、クロキサシリン、ジクロキサシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、アンピシリン、アモキシシリン、バカンピシリン(becampicillin)、アズロシリン、カルベニシリン、メズロシリン、ピペラシリン、チカルシリン)、アミノグリコシド系(アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン)、マクロライド系(アジスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、リンコマイシン、クリンダマイシン)、テトラサイクリン系(デメクロサイクリン、ドキシサイクリン(doxycycline)、ミノサイクリン、テトラサイクリン)、キノロン系(シノキサシン、ナリジクス酸)、フルオロキノロン系(シプロフロキサシン、エノキサシン、グレパフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、スパルフロキサシン、トロバフロキサシン(trovafloxacin))、ポリペプチド系(バシトラシン、コリスチン、ポリミキシンB)、スルホンアミド系(スルフィソキサゾール、スルファメトキサゾール、スルファジアジン、スルファメチゾール、スルファセタミド)、他の抗生物質(トリメトプリム、スルファメトキサゾール(sulfamethazole)、クロラムフェニコール、バンコマイシン、メトロニダゾール、キヌプリスチン、ダルホプリスチン、リファンピシン、スペクチノマイシン、ニトロフラントイン)、一般の抗ウイルス剤(イドクスウリジン(idoxuridine)、ピダラビン、アシクロビル、ファムシクロビル(famcicyclovir)、ペンシクロビル(penciclovir)、バラシクロビル、ガンシクロビル(gancicyclovir)、ホスカルネット、リバビリン、アマンタジン、リマンタジン、シドフォビル、アンチセンスオリゴヌクレオチド、免疫グロブリン(immunoglobulins)、インターフェロン(interferones))、HIV感染治療剤(テノホビル、エムトリシタピン、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、スタブジン、ラミブジン、ネビラピン、デラビルジン(delaviridine)、サキナビル、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル)等から選択される。

20

30

40

【0291】

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、腫瘍の治療のための活性剤の細胞への送達方法において使用するための活性剤Qを含み、ここで、標的化部分は、標的細胞(すなわち、がん細胞)と結合するように選択される。特に、本発明の化合物、コンジュゲート、及び組成物は、標的細胞ががん細胞であり、標的化部分が、がん細胞に関連する(かつ健常細胞には関連しないか、または少なくとも健常細胞よりも腫瘍細胞に優先的に関連する)分子に結合するように選択される場合等に、哺乳動物(例、ヒト)において異常な細胞成長を阻害するか、または増殖性障害を治療するのに有用

50

であり得る。

【0292】

一部のかかる実施形態では、活性剤は、細胞傷害性薬剤または免疫調節剤、抗がん剤、抗チューブリン剤、細胞傷害性薬剤等から選択される。好ましくは、細胞傷害性薬剤または免疫調節剤には、抗チューブリン剤、アウリスタチン、DNA副溝結合剤、DNA転写阻害剤、アルキル化剤、アントラサイクリン、抗生物質、葉酸拮抗薬、代謝拮抗薬、カルモジュリン阻害剤、化学療法増感剤、デュオカルマイシン、エトポシド、フッ素化 (fluorinated) ピリミジン、イオノフォア、レキシトロブシン、マイタンシノイド、ニトロソ尿素、プラチノール、膜孔形成化合物、プリン代謝拮抗薬、ピューロマイシン、放射線増感剤、ラパマイシン、ステロイド、タキサン、トポイソメラーゼ阻害剤、ビンカアルカロイド等が含まれ、抗がん剤には、メトトレキサート、タキソール、L-アスパラギナーゼ、メルカプトプリン、チオグアニン、ヒドロキシ尿素、シタラビン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソ尿素、シスプラチン、カルボプラチン、マイトマイシン、ダカルバジン、プロカルバジン (procarbazine)、トポテカン、窒素マスタード、シトキサン、エトポシド、5-フルオロウラシル、BCNU、イリノテカン、カンプトテシン、プレオマイシン、ドキシソルピシン、イダルピシン (idarubicin)、ダウノルピシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ミトキサントロン、アスパラギナーゼ、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、パクリタキセル、ドセタキセル等が含まれ、抗チューブリン剤には、タキサン (例、パクリタキセル、ドセタキセル)、T67、ビンカアルカロイド (vincalkaloid) (例、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、ピノレルピン)、バッカチン誘導体、タキサン誘導体、エポチロン (epothilone) (例、エポチロンA、エポチロンB)、ノコダゾール、コルヒチン、コルセミド (colcemid)、エストラムスチン、クリプトフィシン (cryptophycins)、セマドチン、マイタンシノイド、コンプレスタチン、ディスコデルモリド、エリユテロピン、アウリスタチン誘導体 (AFP、MMAF、MMAE) 等が含まれ、細胞傷害性薬剤には、アンドロゲン、アントラマイシン (AMC)、アスパラギナーゼ、5-アザシチジン、アザチオプリン、プレオマイシン、ブスルファン、ブチオニンスルホキシミン、カリケアマイシン、カリケアマイシン誘導体、カンプトテシン、カルボプラチン、カルムスチン (BSNU)、CC-1065、クロラムブシル (chlorambucin)、シスプラチン、コルヒチン、シクロホスファミド、シタラビン、シチジンアラビノシド、サイトカラシンB、ダカルバジン、ダクチノマイシン (アクチノマイシン)、ダウノルピシン、ダカルバジン (decarbazine)、DM1、DM4、ドセタキセル、ドキシソルピシン、エトポシド、エストロゲン、5-フルオロデオキシウリジン (fluordeoxyuridine)、5-フルオロウラシル、ゲムシタピン、グラミシジンD、ヒドロキシ尿素、イダルピシン (idarubicin)、イホスファミド、イリノテカン、ロムスチン (CCNU)、マイタンシン、メクロレタミン、メルファラン、6-メルカプトプリン (mercaptopurine)、メトトレキサート、ミトラマイシン、マイトマイシンC、ミトキサントロン、ニトロイミダゾール、パクリタキセル、パリトキシン、プリカマイシン、プロカルバジン、リゾキシシン、ストレプトゾトシン、テニポシド (tenoposide)、6-チオグアニン、チオTEPA、トポテカン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、VP-16、VM-26; DNA副溝結合剤 (例、エンジイン、レキシトロブシン、CBI化合物)、デュオカルマイシン、タキサン (例、パクリタキセル、ドセタキセル)、ピューロマイシン、ビンカアルカロイド、CC-1065、SN-38、トポテカン、モルホリノ-ドキシソルピシン、リゾキシシン、シアノモルホリノ-ドキシソルピシン、エキノマイシン、コンプレスタチン、ネトロブシン、エポチロンA、エポチロンB、エストラムスチン、クリプトフィシン、セマドチン、マイタンシノイド、ディスコデルモリド、エリユテロピン、ミトキサントロン等が含まれる。

【0293】

細胞増殖及びアポトーシス

10

20

30

40

50

本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、細胞においてアポトーシスを誘導するための方法において使用されてもよい。

【0294】

アポトーシスの調節不全は、例えば、自己免疫障害（例、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、移植片対宿主病、重症筋無力症、またはシェーグレン症候群）、慢性炎症性病態（例、乾癬、喘息、またはクローン病）、過剰増殖性障害（例、乳癌、肺癌）、ウイルス感染症（例、ヘルペス、パピローマ、またはHIV）、ならびに骨関節炎及びアテローム性動脈硬化症等の他の病態を含む、様々な疾患に関係があるとされている。本明細書に記載される化合物、コンジュゲート、及び組成物を用いて、これらの疾患のうちのいずれかを治療するか、または改善させてもよい。かかる治療は全般的に、当該疾患を患う対象に、治療的有益性を提供するのに十分な量の本明細書に記載される化合物、コンジュゲート、または組成物を投与することを伴う。投与される化合物、コンジュゲート、または組成物の抗体の素性は、治療されている疾患に左右されることになり、故に、抗体は、阻害が有益であろう細胞型において発現される細胞表面抗原に結合すべきである。達成される治療的有益性もまた、治療されている特定の疾患に左右されよう。ある特定の事例では、本明細書に開示される化合物及び組成物は、単剤療法として投与されるとき、疾患自体または疾患の症状を治療するか、または改善させ得る。他の事例では、本明細書に開示される化合物及び組成物は、当該阻害剤または本明細書に開示される化合物及び組成物と併せて、治療されている疾患または疾患の症状を治療するかまたは改善させる他の薬剤を含む、全体的な治療レジメンの一部であり得る。本明細書に開示される化合物及び組成物を補助するように、またはそれらとともに投与され得る、特定の疾患を治療するかまたは改善させるために有用な薬剤は、当業者には明らかであろう。

【0295】

いずれの治療的レジメンにおいても絶対的治癒が常に望ましいものの、治癒の達成は、治療的有益性を提供することは必要とされない。治療的有益性は、疾患の進行を停止させるかもしくは緩徐化すること、治癒を伴わずに疾患を退行させること、及び/または疾患の症状を改善させるかもしくは疾患の症状の進行を緩徐化することを含んでもよい。統計的平均と比較した生存期間の延長及び/または改善された生活の質もまた、治療的有益性と見なされ得る。

【0296】

アポトーシスの調節不全を伴い、世界的に顕著な健康負荷である1つの特定のクラスの疾患は、がんである。具体的な実施形態では、本明細書に開示される化合物及び組成物を用いて、がんを治療し得る。がんは、例えば、固形腫瘍または血液腫瘍であり得る。本明細書に開示される化合物及び組成物で治療され得るがんには、膀胱癌、脳癌、乳癌、骨髄の癌、子宮頸癌、慢性リンパ球性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、T細胞またはB細胞起源のリンパ系悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、骨髄腫、口腔癌、卵巣癌、非小細胞肺癌、慢性リンパ球性白血病、骨髄腫、前立腺癌、小細胞肺癌、及び脾臓癌が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に開示される化合物及び組成物は、抗体を用いて腫瘍細胞を特異的に標的とし、それによって、コンジュゲートされていない阻害剤の全身投与に関連し得る望ましくない副作用及び/または毒性を潜在的に回避するか、または改善させることができるため、がんの治療においてとりわけ有益であり得る。一実施形態は、内因性アポトーシスの調節不全を伴う疾患の治療方法に関し、該方法は、アポトーシス (apoptosis) の調節不全を伴う疾患を有する対象に、治療的有益性を提供するのに有効な量の本明細書に開示される化合物及び組成物を投与することを含み、ここで、本明細書に開示される化合物及び組成物のリガンドは、内因性アポトーシスが調節不全である細胞上の細胞表面受容体に結合する。一実施形態は、がんの治療方法に関し、該方法は、がんを有する対象に、本明細書に開示される化合物及び組成物を、治療的有益性を提供するのに有効な量で投与することを含み、ここで、リガンドは、がん細胞の表面上で発現される細胞表面受容体または腫瘍関連抗原に結合可能である。

10

20

30

40

50

【0297】

腫瘍形成性がんの関連において、治療的有益性はまた、上記で考察した効果を含むことに加えて、治療されているがんの種類及び病期についての統計的平均と比較して腫瘍成長の進行を停止させるかもしくは緩徐化すること、腫瘍成長を退行させること、1つもしくは複数の腫瘍を根絶すること、及び/または患者生存期間を増加させることを具体的に含んでもよい。一実施形態では、治療されているがんは、腫瘍形成性がんである。

【0298】

本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、治療的有益性を提供するために単剤療法として投与され得るか、あるいは他の化学療法剤及び/または放射性療法を補助するように、またはそれとともに投与され得る。本明細書に開示される化合物及び組成物が補助療法として利用され得る化学療法剤は、標的型（例えば、ADC、タンパク質キナーゼ阻害剤等）であっても、または非標的型（例えば、放射性ヌクレオチド、アルキル化剤、及び挿入剤等の非特異的細胞傷害性薬剤）であってもよい。本明細書に開示される化合物及び組成物が補助的に投与され得る非標的型の化学療法剤には、メトトレキサート、タキソール、L-アスパラギナーゼ、メルカプトプリン、チオグアニン、ヒドロキシ尿素、シタラピン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソ尿素、シスプラチン、カルボプラチン、マイトマイシン、ダカルバジン、プロカルビジン、トポテカン、窒素マスタード、シトキサン、エトポシド、5-フルオロウラシル、BCNU、イリノテカン、カンプトテシン、プレオマイシン、ドキシソルピシン、イダルピシン、ダウノルピシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ミトキサントロン、アスパラギナーゼ (*asperaginease*)、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、パクリタキセル、カリケアマイシン、及びドセタキセルが含まれるが、これらに限定されない。

【0299】

単剤療法としてはがんを治療するのに有効でない場合がある本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、治療的有益性を提供するために他の化学療法剤または放射性療法を補助するように、またはそれとともに投与され得る。一実施形態は、腫瘍細胞を標準化学療法及び/または放射性療法に対して感作するのに有効な量で、本明細書に開示される化合物または組成物を投与する方法に関する。したがって、がんの治療の関連において、「治療的有益性」とは、化学療法剤及び/または放射性療法をまだ開始していないかもしくは耐性の徴候をまだ示していない患者、または耐性の徴候を示し始めた患者のいずれかにおいて、腫瘍を化学療法及び/または放射性療法に対して感作する手段として、本明細書に開示される化合物及び組成物を、化学療法剤及び/または放射性療法を補助するように、またはそれとともに投与することを含む。

【0300】

薬学的組成物及びその投与

本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートを利用して、それを必要とする個体を治療し得る。ある特定の実施形態では、個体は、ヒト、または非ヒト哺乳動物等の哺乳動物である。ヒト等の動物に投与されるとき、本組成物または化合物は、好ましくは、例えば、開示される化合物と薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物として投与される。

【0301】

薬学的に許容される担体は、当該技術分野で周知であり、これには、例えば、水もしくは生理緩衝食塩水等の水溶液、またはグリコール、グリセロール、オリーブ油等の油、もしくは注射用有機エステル等の他の溶媒もしくはビヒクルが含まれる。好ましい実施形態では、かかる薬学的組成物がヒトへの投与用、特に侵襲性投与経路用（すなわち、上皮障壁を通過した輸送または拡散を迂回する、注射または埋め込み等の経路）である場合、水溶液は、発熱物質不含または実質的に発熱物質不含である。賦形剤は、例えば、薬剤の遅延放出をもたらすように、または1つもしくは複数の細胞、組織、もしくは臓器を選択的に標的とするように選定することができる。本薬学的組成物は、錠剤、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、顆粒剤、再構成のための凍結乾燥剤 (*lyophile*)、散剤、液剤、シロップ剤、坐剤、注射剤等の単位剤形にあり得

10

20

30

40

50

る。本組成物はまた、経皮送達系、例えば、皮膚貼付剤中に存在することもできる。本組成物はまた、軟膏またはクリーム等の、局所投与に好適な液剤中に存在することもできる。

【0302】

薬学的に許容される担体は、例えば、本発明の化合物等の化合物を安定化するか、その溶解度を増加させるか、またはその吸収を増加させるように作用する、生理的に許容される薬剤を含有し得る。かかる生理的に許容される薬剤には、例えば、グルコース、スクロース、もしくはデキストラン等の炭水化物、アスコルビン酸もしくはグルタチオン等の酸化防止剤、キレート剤、低分子量タンパク質、または他の安定剤もしくは賦形剤が含まれる。生理的に許容される薬剤を含めた薬学的に許容される担体の選定は、例えば、本組成物の投与経路に左右される。薬学的組成物の調製物は、自己乳化型薬物送達系または自己微乳化型薬物送達系であることができる。本薬学的組成物（調製物）はまた、例えば、本発明の化合物を内部に組み込んで有し得る、リポソームまたは他のポリマーマトリックスであることもできる。例えば、リン脂質または他の脂質を含むリポソームは、作製及び投与が比較的単純である、無毒で生理的に許容される代謝可能な担体である。

10

【0303】

「薬学的に許容される」という語句は、本明細書において、賢明な医療判断の範囲内で、合理的なベネフィット/リスク比に見合っており、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴わずにヒト及び動物の組織と接触して使用するのに好適な、化合物、材料、組成物、及び/または剤形を指して用いられる。

【0304】

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」という語句は、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、またはカプセル封入材料等の、薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性であるとともに、患者にとって有害でないという意味で「許容される」必要がある。薬学的に許容される担体としての役目を果たすことができる材料のいくつかの例としては、(1)ラクトース、グルコース、及びスクロース等の糖、(2)トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン等のデンプン、(3)ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、及び酢酸セルロース等のセルロース及びその誘導体、(4)トラガカント末、(5)麦芽、(6)ゼラチン、(7)タルク、(8)ココアバター及び坐剤ワックス等の賦形剤、(9)ピーナツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油等の油、(10)プロピレングリコール等のグリコール、(11)グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコール等のポリオール、(12)オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル等のエステル、(13)寒天、(14)水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム等の緩衝剤、(15)アルギン酸、(16)発熱物質不含水、(17)等張食塩水、(18)リンゲル液、(19)エチルアルコール、(20)リン酸緩衝液、ならびに(21)薬学的製剤に用いられる他の無毒の適合性物質が挙げられる。

20

【0305】

薬学的組成物（調製物）は、例えば、経口で（例えば、水性または非水性液剤または懸濁剤中にあるような飲薬、錠剤、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、巨丸剤、散剤、顆粒剤、舌に塗布するためのパスタ剤）；口腔粘膜を通じた吸収（例、舌下で）；肛門で、直腸で、または腔内で（例えば、ペッサリー、クリーム、または泡沫として）；非経口で（例えば、滅菌溶液または懸濁液として、筋肉内、静脈内、皮下、または髄腔内を含む）；経鼻的に；腹腔内に；皮下に；経皮的に（例えば皮膚に適用される貼付剤として）；及び局所的に（例えば、皮膚に適用されるクリーム、軟膏、もしくは噴霧剤として、または点眼薬として）を含む、いくつかの投与経路のうちのいずれかによって対象に投与され得る。本化合物はまた、吸入用に製剤化されてもよい。ある特定の実施形態では、化合物は、滅菌水中に単に溶解させるか、または懸濁させてもよい。そのようなものに好適である適切な投与経路及び組成物の詳細は、例えば、米国特許第6,110,973号、同第5,763,493号、同第5,731,000号、同第5,541,231号、同第5,427,798号、同第5,358,970号、及

40

50

び同第4, 172, 896号、ならびにその中で引用される特許に見出され得る。

【0306】

製剤は、単位剤形で好都合に提示されてもよいし、薬学分野で周知の任意の方法によって調製されてもよい。担体材料と組み合わせて単一の剤形を生み出すことができる活性成分の量は、治療されている宿主、特定の投与様式に応じて異なるであろう。担体材料と組み合わせて単一の剤形を生み出すことができる活性成分の量は概して、治療効果を生み出すような化合物の量であろう。概して、100パーセントのうち、この量は、約1パーセント～約99パーセント、好ましくは約5パーセント～約70パーセント、最も好ましくは約10パーセント～約30パーセントの活性成分の範囲であろう。

【0307】

これらの製剤または組成物の調製方法は、本発明の化合物等の活性化合物を担体及び任意選択で1つまたは複数の副成分と会合させる工程を含む。一般に、製剤は、本発明の化合物を液体担体、もしくは微細化した固体担体、または両方と均一かつ緊密に会合させ、次いで必要であれば、生成物を造形することによって調製される。

【0308】

経口投与に好適な本発明の製剤は、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ（香味付けされた基剤、通常はスクロース及びアカシアまたはトラガカントを用いた）、凍結乾燥剤、散剤、顆粒剤、または水性液体もしくは非水性液体中の液剤もしくは懸濁剤として、または水中油型もしくは油中水型液状乳剤として、またはエリキシルもしくはシロップとして、またはトローチとして（ゼラチン及びグリセリン、またはスクロース及びアカシア等の不活性基剤を用いた）、及び/または洗口剤として等の形態であってもよく、各々が活性成分として既定の量の本発明の化合物を含有する。その化合物、コンジュゲート、または組成物はまた、巨丸剤、舐剤、またはパスタ剤として投与されてもよい。

【0309】

経口投与用の固体剤形（カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤等）を調製するために、活性成分は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム等の1つもしくは複数の薬学的に許容される担体、及び/または以下のうちのいずれかと混合される：（1）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び/またはケイ酸等の充填剤または増量剤、（2）例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及び/またはアカシア等の結合剤、（3）グリセロール等の保湿剤、（4）寒天・寒天、カルシウム炭酸塩、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケート、及び炭酸ナトリウム等の崩壊剤、（5）パラフィン等の溶解遅延剤（*solution retarding agent*）、（6）第四級アンモニウム化合物等の吸収促進剤；（7）例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステアレート等の湿潤剤、（8）カオリン及びベントナイトクレイ等の吸収剤、（9）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物等の滑沢剤、（10）修飾及び未修飾シクロデキストリン等の錯化剤、ならびに（11）着色剤。カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、錠剤、及び丸剤の場合、本薬学的組成物はまた、緩衝剤を含んでもよい。同様の種類の固体組成物がまた、ラクトースすなわち乳糖のような賦形剤、ならびに高分子量ポリエチレングリコール等を用いた軟質充填及び硬質充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として用いられてもよい。

【0310】

錠剤は、圧縮またはまたは成形によって、任意選択で1つまたは複数の副成分とともに作製され得る。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、グリコール酸ナトリウムデンプンまたは架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース）、界面活性剤、または分散剤を用いて調製され得る。成形錠剤は、好適な機械において、不活性液体希釈剤で湿ら

10

20

30

40

50

せた粉末化合物の混合物を成形することによって作製され得る。

【0311】

本薬学的組成物の錠剤、ならびに糖衣錠、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、丸剤、及び顆粒剤等の他の固体剤形は、任意選択で刻み目が付けられ（scored）てもよいし、または腸溶性コーティング及び医薬製剤学分野で周知の他のコーティング等のコーティング及び外殻により調製されてもよい。それらはまた、例えば、所望の放出プロファイルを提供するような様々な比率のヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソーム、及び/またはマイクロスフェアを用いて、その中の活性成分の緩徐放出または制御放出を提供するように製剤化されてもよい。それらは、例えば、細菌保持フィルタに通した濾過によって、または、使用直前に滅菌水もしくは何らかの他の滅菌注射用媒体中に溶解することができる滅菌された固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。これらの組成物はまた、任意選択で乳白剤を含有してもよく、それらが活性成分（複数可）を消化管のある特定の部分でのみ、またはその部分で優先的に、任意選択で遅延した状態で放出する組成物に属してもよい。使用され得る埋め込み用組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。活性成分はまた、適切であれば、上述の賦形剤のうちの1つまたは複数とともにした、マイクロカプセル化形態にあることができる。

10

【0312】

経口投与に有用な液体剤形には、薬学的に許容される乳剤、再構成のための凍結乾燥剤、微粒子乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ、及びエリキシルが含まれる。活性成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒等の当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、シクロデキストリン及びその誘導体、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ピーナッツ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物等の可溶化剤及び乳化剤を含有してもよい。

20

【0313】

不活性希釈剤の他に、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、香味剤、着色剤、芳香剤、及び防腐剤等のアジュバントを含むことができる。

30

【0314】

懸濁剤は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微晶質セルロース、アルミニウムメタヒドロキッド（aluminum metahydroxide）、寒天 - 寒天及びトラガカント、ならびにそれらの混合物として、懸濁化剤を含有してもよい。

【0315】

直腸、腔内、または尿道投与用の本薬学的組成物の製剤は、坐剤として提示されてもよく、坐剤は1つまたは複数の活性化合物を、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックス、またはサリシレートを含む1つまたは複数の好適な非刺激性の賦形剤または担体と混合することによって調製され得、これは室温で固体であるが、体温では液体であるため、直腸または腔内で融解して活性化合物を放出する。

40

【0316】

口腔への投与用の本薬学的組成物の製剤は、洗口剤、または口腔噴霧剤、または口腔軟膏として提示されてもよい。

【0317】

代替としてまたは追加として、組成物は、カテーテル、ステント、ワイヤ、または他の腔内デバイスを介した送達用に製剤化することができる。かかるデバイスを介した送達は、膀胱、尿道、尿管、直腸、または腸への送達にとりわけ有用であり得る。

【0318】

腔内投与に好適な製剤にはまた、当該技術分野で適切であることが知られている担体を

50

含有するベッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、パスタ剤、泡沫、または噴霧剤も含まれる。

【0319】

局所または経皮投与用の剤形には、散剤、噴霧剤、軟膏、パスタ剤、クリーム、ローション、ゲル、液剤、貼付剤、及び吸入剤が含まれる。活性化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、及び必要とされ得る任意の防腐剤、緩衝液、または噴射剤と混合され得る。

【0320】

軟膏、パスタ剤、クリーム、及びゲルは、活性化合物に加えて、動物性及び植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導體、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、及び酸化亜鉛、またはそれらの混合物等の賦形剤を含有してもよい。

10

【0321】

散剤及び噴霧剤は、活性化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、及びポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物等の賦形剤を含有し得る。噴霧剤は、クロロフルオロハイドロカーボン (chlorofluorocarbons) ならびにブタン及びプロパン等の揮発性非置換炭化水素等の通例の噴射剤を追加として含有し得る。

【0322】

経皮吸収型貼付剤は、本発明の化合物の身体への制御性送達を提供するという追加的利点を有する。かかる剤形は、活性化合物を適正な媒体中に溶解させるかまたは分散させることによって作製することができる。皮膚を通じた本化合物の流入 (flux) を増加させるために吸収向上剤もまた用いることができる。かかる流入の速度は、速度制御膜を設けることによって、または本化合物をポリマーマトリックスもしくはゲル中に分散させることによって制御することができる。

20

【0323】

眼科用製剤、眼軟膏、散剤、液剤等もまた、本発明の範囲内にあることが企図される。例示的な眼科用製剤は、米国公開第2005/0080056号、同第2005/0059744号、同第2005/0031697号、及び同第2005/004074号、ならびに米国特許第6,583,124号に記載され、これらの内容は参照により本明細書に援用される。所望であれば、液状眼科用製剤は、涙液、房水、もしくは硝子体液の特性と同様の特性を有するか、またはかかる流体と適合性である。

30

【0324】

本明細書で使用される「非経口投与」及び「非経口で投与される」という語句は、通常は注射による、経腸及び局所投与以外の投与様式を意味し、これには、限定されないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊椎内、及び胸骨内 (intrasternal) 注射及び注入が含まれる。

【0325】

非経口投与に好適な薬学的組成物は、酸化防止剤、緩衝液、静菌剤、製剤を意図されるレシピエントの血液と等張性にする溶質、または懸濁化もしくは増粘剤を含有し得る、1つまたは複数の薬学的に許容される等張性の水性もしくは非水性滅菌液剤、分散剤、懸濁剤、もしくは乳剤、または使用直前に滅菌注射液もしくは滅菌注射用分散液中に再構成され得る滅菌散剤と組み合わせた、1つまたは複数の活性化合物を含む。

40

【0326】

本発明の薬学的組成物において用いられ得る好適な水性及び非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール (例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等)、及びそれらの好適な混合物、オリーブ油等の植物油、ならびにオレイン酸エチル等の注射用有機エステルが挙げられる。適正な流動性は、例えば、レシチン等のコーティング材料の使用によって、分散剤の場合には要求される粒径の維持によって

50

、及び界面活性剤の使用によって、維持することができる。

【0327】

これらの組成物はまた、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、および分散化剤等のアジュバントを含有してもよい。微生物の作用の阻止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等の組み込みによって徹底されてもよい。また、糖、塩化ナトリウム等の等張剤を組成物中に含めることも望ましい場合がある。加えて、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン等の吸収を遅延させる薬剤の組み込みによって、注射用剤型の長期的吸収がもたらされ得る。

【0328】

場合によっては、薬物の効果を長期化するために、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を緩徐化することが望ましい。これは、水溶解度の低い結晶質材料または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって遂行され得る。すると、薬物の吸収速度はその溶解速度に左右され、溶解速度が今度は結晶サイズ及び結晶形態に左右され得る。代替として、非経口投与された薬物の吸収遅延は、薬物を油性ビヒクル中に溶解させるかまたは懸濁させることによって遂行される。

10

【0329】

注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリド等の生分解性ポリマー中で対象化合物のマイクロカプセル化(microencapsule)マトリックスを形成させることによって作製される。薬物対ポリマーの比、及び用いられる特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、薬物を、身体組織と適合性であるリポソームまたは微粒子乳剤に封入することによっても調製される。

20

【0330】

本発明の方法において使用する場合、活性化合物は、それ自体で、または薬学的に許容される担体と組み合わせて、例えば、0.1~約99.5%(より好ましくは約0.5~約90.0%)の活性成分を含有する薬学的組成物として、与えられ得る。

【0331】

本発明の一部の実施形態では、本発明の化合物は、1つまたは複数の追加の化合物/薬剤と共同投与される。

【0332】

ある特定のかかる実施形態では、共同投与は同時である。ある特定のかかる実施形態では、本発明の化合物は、1つまたは複数の追加の化合物と合剤にされる。ある特定の他のかかる実施形態では、本発明の化合物は、別個に、しかし1つまたは複数の追加の化合物と同時に投与される。ある特定のかかる実施形態では、共同投与は順次であり、本発明の化合物が、1つまたは複数の追加の化合物の投与の数分または数時間前または後に投与される。

30

【0333】

本発明の化合物の導入方法はまた、再充電式デバイスまたは生分解性デバイスによっても可能にされ得る。タンパク質性の生物学的製剤を含めた薬物の制御性送達を得るために、種々の緩徐放出ポリマーデバイスが近年、開発され、インビボで試験されてきた。生分解性ポリマー及び非分解性ポリマーの両方を含む、様々な生体適合性ポリマー(ハイドロゲルを含む)を用いて、特定の標的部位での化合物の持続放出を得るための埋め込み剤を形成することができる。

40

【0334】

本薬学的組成物中の活性成分の実際の投薬量レベルは、患者に有毒であることなく、特定の患者、組成物、及び投与様式に対する所望の治療応答を達成するために有効である活性成分の量を得るように、変化させられてもよい。

【0335】

選択される投薬量レベルは、用いられる特定の化合物、コンジュゲート、または化合物及び/またはコンジュゲートの組み合わせ、あるいはそのエステル、塩、またはアミドの

50

活性、投与経路、投与時間、用いられている特定の化合物（複数可）の排泄率、治療の継続期間、用いられる特定の化合物（複数可）と併用される他の薬物、化合物、及び/または材料、治療されている患者の年齢、性別、体重、病態、全身の健康状態、及び以前の病歴、ならびに医療分野で周知の同様の要因を含む、多様な要因に左右されよう。

【0336】

当該技術分野における通常の技能を有する医師または獣医は、必要とされる本薬学的組成物の治療上有効量を容易に決定して処方し得る。例えば、医師または獣医は、所望の治療効果を達成するために必要とされるレベルよりも低いレベルで本薬学的組成物または化合物の投薬を開始し、所望の効果が達成されるまで投薬量を徐々に増加させることができる。「治療上有効量」とは、所望の治療効果を引き出すのに十分な化合物の濃度を指す。本化合物の有効量は、対象の体重、性別、年齢、及び病歴により異なることが一般的に理解される。有効量に影響を及ぼす他の要因には、患者の病態の重症度、治療されている障害、化合物の安定性、及び所望であれば、本発明の化合物とともに投与されている別の種類の治療剤が含まれ得るが、これらに限定されない。薬剤の複数回投与によってより高い総用量が送達され得る。有効性及び投薬量の決定方法は、当業者に既知である（Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814 - 1882（参照により本明細書に援用される））。

10

【0337】

一般に、本発明の組成物及び方法において使用される活性化合物の好適な1日用量は、治療効果を生み出すのに有効な最低用量である化合物の量であろう。かかる有効な用量は一般的に、上述の要因に左右されよう。

20

【0338】

所望であれば、本活性化合物またはコンジュゲートの有効な1日用量は、任意選択で、単位剤形中で、1日全体を通して適切な間隔で別個に投与される、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれよりも多くの部分用量として投与され得る。本発明のある特定の実施形態では、活性化合物は、1日2回または3回投与され得る。好ましい実施形態では、活性化合物は、1日1回投与されよう。

【0339】

この治療を受けている患者は、霊長動物、特にヒト、ならびにウマ、ウシ、ブタ、及びヒツジ等の他の哺乳動物、ならびに家禽及びペット一般を含めた、必要性のある任意の動物である。

30

【0340】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはコンジュゲートは、単独で使用されても、または別の種類の治療剤と共同投与されてもよい。本明細書で使用されるとき、「共同投与」という語句は、先に投与された治療化合物またはコンジュゲートが体内で依然として有効である間に第2の化合物またはコンジュゲートが投与されるような、2つ以上の異なる治療化合物またはコンジュゲートの任意の形態の投与を指す（例、2つの化合物またはコンジュゲートは、患者において同時に有効であり、これは2つの化合物またはコンジュゲートの相乗効果を含み得る）。例えば、異なる治療化合物またはコンジュゲートは、同じ製剤中でもまたは別個の製剤中でも、同時にまたは順次に、のいずれでも投与され得る。ある特定の実施形態では、異なる治療化合物またはコンジュゲートは、互いの1時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、1週間、またはそれよりも長い期間以内に投与され得る。故に、かかる治療を受ける個体は、異なる治療化合物またはコンジュゲートの複合効果から恩恵を受けることができる。

40

【0341】

本発明は、本明細書に開示される化合物またはコンジュゲートの薬学的に許容される塩の使用を含む。ある特定の実施形態では、本発明の企図される塩には、アルキル塩、ジアルキル塩、トリアルキル塩、またはテトラ-アルキルアンモニウム塩が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、本発明の企図される塩には、L-アルギニ

50

ン塩、ベネタミン (benenthamine) 塩、ベンザチン塩、ベタイン塩、水酸化カルシウム塩、コリン塩、デアノール塩、ジエタノールアミン塩、ジエチルアミン塩、2 - (ジエチルアミノ) エタノール塩、エタノールアミン塩、エチレンジアミン塩、N - メチルグルカミン塩、ヒドラバミン塩、1H - イミダゾール塩、リチウム塩、L - リジン塩、マグネシウム塩、4 - (2 - ヒドロキシエチル) モルホリン塩、ピペラジン塩、カリウム塩、1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジン塩、ナトリウム塩、トリエタノールアミン塩、トロメタミン塩、及び亜鉛塩が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、本発明の企図される塩には、Na 塩、Ca 塩、K 塩、Mg 塩、Zn 塩、または他の金属塩が含まれるが、これらに限定されない。

【0342】

薬学的に許容される酸付加塩もまた、例えば水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド等との、種々の溶媒和物として存在し得る。かかる溶媒和物の混合物もまた調製され得る。かかる溶媒和物の供給源は、調製溶媒もしくは晶析溶媒中で固有の、またはかかる溶媒に偶発的な晶析溶媒に由来し得る。

【0343】

ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム等の湿潤剤、乳化剤、及び滑沢剤、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤、防腐剤及び酸化防止剤もまた組成物中に存在し得る。

【0344】

薬学的に許容される酸化防止剤の例としては、(1) アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等の水溶性酸化防止剤、(2) パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール (BHA)、ブチルヒドロキシトルエン (BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ - トコフェロール等の油溶性酸化防止剤、及び(3) クエン酸、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸等の金属キレート剤が挙げられる。

【0345】

本発明はこれまで全般的に記載されたが、それは以下の実施例を参照してより容易に理解されよう。これらの実施例は、本発明のある特定の態様及び実施形態を例示説明する目的で含まれるにすぎず、本発明を限定することは意図しない。

【実施例】

【0346】

合成プロトコル

略号

AcO : アセチル

AcOH : 酢酸

EA : 酢酸エチル

DCM : ジクロロメタン

m - CPBA : メタ - クロロ過安息香酸

TBDMSOTf : tert - ブチルジメチルシリルトリフレート

TBDMS : tert - ブチルジメチルシリル

DMF : ジメチルホルムアミド

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

HOBT : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

ACN : アセトニトリル

TBDMS - Cl : tert - ブチルジメチルシリルクロリド

DBU : 1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン

THF : テトラヒドロフラン

DCC : N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド

DMAPI : 4 - ジメチルアミノピリジン

NHS : N - ヒドロキシスクシンイミド

10

20

30

40

50

DIPEA : ジイソプロピルエチルアミン
 TEA : トリエチルアミン
 DEAD : アゾジカルボン酸ジエチル
 Boc : tert - ブチルオキシカルボニル
 LAH : 水素化アルミニウムリチウム
 CDI : 1, 1' - カルボニルジイミダゾール
 BEMP : 2 - tert - ブチルイミノ - 2 - ジエチルアミノ - 1, 3 - ジメチルペ
 ルヒドロ - 1, 3, 2 - ジアザホスホリン
 TPSCI : トリフェニルクロロシラン
 tfa : トリフルオロアセチル
 PyBop : ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリピロリジノホスホニウムヘ
 キサフルオロホスフェート
 HBTU : N, N, N', N' - テトラメチル - O - (1H - 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
 TFA : トリフルオロ酢酸
 DIC : N, N' - ジイソプロピルカルボジイミド
 DMPA : 2, 2 - ジメトキシ - 2 - フェニルアセトフェノン
 TBAF : フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム
 AgOTf : トリフルオロメタンスルホン酸銀
 (BimC4A)₃ : 三カリウム 5, 5', 5'' - [2, 2', 2'' - ニトリロトリス (20
 メチレン) トリス (1H - ベンズイミダゾール - 2, 1 - ジイル)] トリペンタノエート
 水和物

10

【 0 3 4 7 】

[実施例 1] Int - TG の調製

【 化 7 3 】



Int-TG

30

【 0 3 4 8 】

- D - ガラクトースペンタアセテート (Alfa、CAS 4163 - 60 - 4、5
 . 0 g、12 . 81 mmol) を AcOH (20 mL) 中 33% の HBr 中に 0 で、N
 2 雰囲気下で溶解させた。混合物を室温に温めた。室温で 4 時間攪拌した後、混合物を減
 圧下で濃縮し、次いで EA (1000 mL) 及び飽和重炭酸ナトリウム (1000 mL)
 を加えた。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカ
 ラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int - TG (5 . 2 g、99%) を
 得た。

40

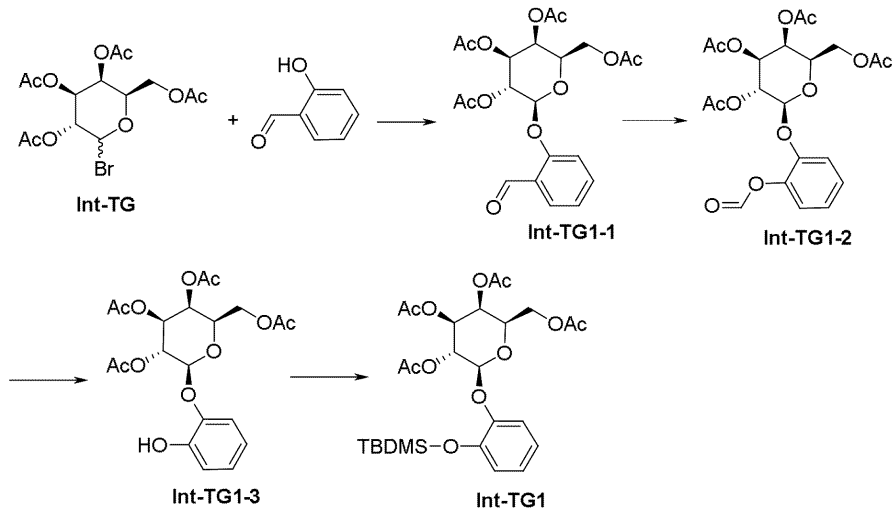
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6 . 70 (d, J = 4 . 0 Hz, 1H)
 , 5 . 52 (d, J = 2 . 4 Hz, 1H) , 5 . 41 (dd, J = 7 . 6, 2 . 8 Hz
 , 1H) , 5 . 05 (dd, J = 6 . 4, 4 . 0 Hz, 1H) , 4 . 49 (t, J = 6 .
 4 Hz, 1H) , 4 . 22 - 4 . 09 (m, 2H) , 2 . 16 - 2 . 01 (m, 12H)

【 0 3 4 9 】

[実施例 2] 化合物 Int - TG 1 の調製

50

【化74】



10

【0350】

化合物 Int-TG1-1 の調製

アセトニトリル (10 mL) 中のサリチルアルデヒド (Aldrich, CAS 90-02-8、148 mg、1.22 mmol) 及び化合物 Int-TG (0.5 g、1.22 mmol) の溶液に、乾燥した分子ふるい (2.5 g) 及び Ag_2O (845 mg、3.65 mmol) を N_2 雰囲気下で加えた。室温で1時間攪拌した後、蒸留水 (50 mL) 及び EA (50 mL \times 2) を加えた。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int-TG1-1 (441 mg、81%) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 10.37 (s, 1H), 7.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 2.03 (s, 3H)。

30

【0351】

化合物 Int-TG1-2 の調製

DCM (3 mL) 中の化合物 Int-TG1-1 (260 mg、0.575 mmol) の溶液に、*m*-CPBA (283 mg、1.149 mmol) を0 で、 N_2 雰囲気下で加えた。5時間後、混合物を減圧下で濃縮した。EA (50 mL \times 2) 及び重炭酸ナトリウム水溶液 (30 mL) を加えた。得られた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 Int-TG1-2 (270 mg、定量) を得た。化合物 Int-TG1-2 を精製することなく次の反応で直接使用した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.18 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.51 (m, 2H), 5.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。EI-MS m/z : 491 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)。

40

【0352】

化合物 Int-TG1-3 の調製

CHCl_3 (3 mL) 中の化合物 Int-TG1-2 の溶液に、ヒドラジン水和物 (21 μL 、0.427 mmol) を0 で、 N_2 雰囲気下で加えた。0 で0.5時間攪拌した後、EA (30 mL \times 2) 及び1MのHCl水溶液 (10 mL) を加えた。得られた

50

有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 Int-TG 1-3 (161 mg、86%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 - 6.95 (m, 2H), 6.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.47 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 5.13 (dd, $J = 10.8$, 2.8 Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). EI-MS m/z : 463 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

【0353】

化合物 Int-TG 1 の調製

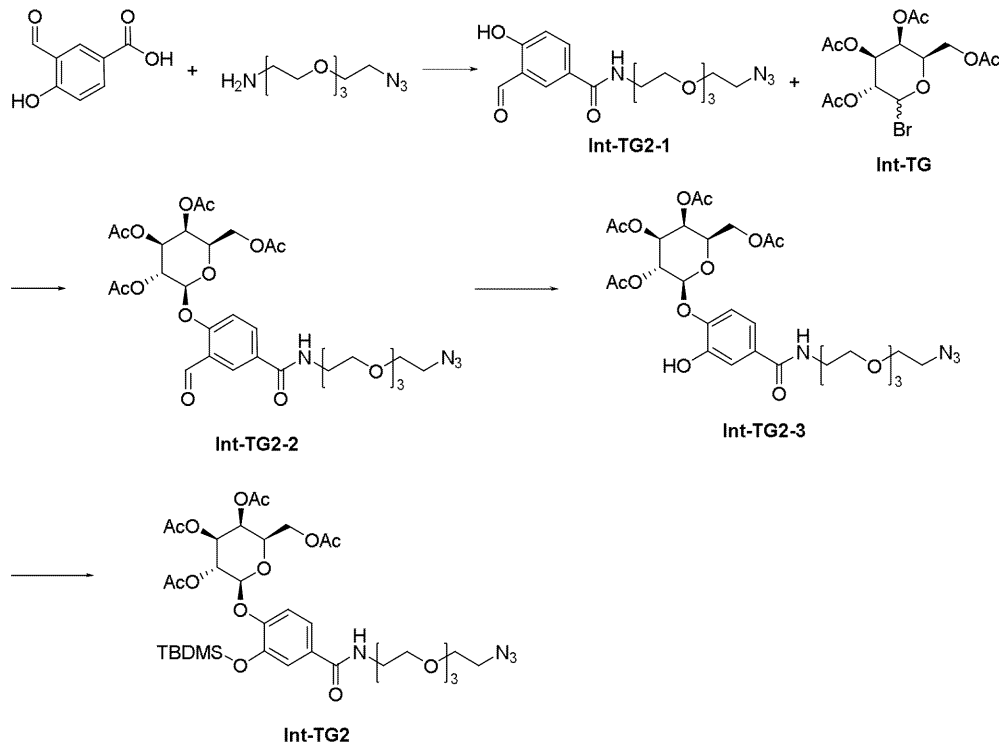
DCM (3 mL) 中の化合物 Int-TG 1-3 (161 mg、0.366 mmol) の溶液に、 Et_3N (102 μL 、0.732 mmol) 及び TBDMS-OTf (126 μL 、0.549 mmol) を 0 で、 N_2 雰囲気下で加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。次いで DCM (30 mL \times 2) 及び 1 M の HCl 水溶液 (10 mL) を加えた。得られた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int-TG 1 (147 mg、91%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 3H), 5.48 - 5.43 (m, 2H), 5.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.16 (s, 3H). EI-MS m/z : 555 (M^+).

【0354】

[実施例3] 化合物 Int-TG 2 の調製

【化75】



【0355】

化合物 Int-TG 2-1 の調製

10

20

30

40

50

DMF (20 mL) 中の 3 - ホルミル - 4 - ヒドロキシ安息香酸 (3 g、18.06 mmol) 及び 11 - アジド - 3, 6, 9 - トリオキサウンデカン - 1 - アミン (Aldrich、CAS 134179-38-7、5.98 g、23.48 mmol) の溶液に、EDCI (5.19 g、27.09 mmol)、HOBt (4.15 g、27.09 mmol)、及び Et₃N (10.1 mL、72.24 mmol) を 0 ° で、N₂ 雰囲気下で加えた。混合物を室温で一晩、N₂ 雰囲気下で攪拌した。反応物を EA (60 mL × 2) 及びクエン酸 (60 mL) で反応停止処理した。有機層を重炭酸ナトリウム水溶液 (80 mL) で抽出した。得られた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int - TG 2 - 1 (2.56 g、39%) を得た。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 11.26 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 - 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 - 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 14H), 3.37 - 3.34 (m, 2H), EI - MS m/z : 367 (M⁺).

【0356】

化合物 Int - TG 2 - 2 の調製

無水 ACN (20 mL) 中の化合物 Int - TG 2 - 1 (1.41 g、3.85 mmol) 及び化合物 Int - TG (1.74 g、4.24 mmol) の溶液に、分子ふるい (8 g) 及び Ag₂O (2.68 g、11.55 mmol) を室温で、N₂ 雰囲気下で加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで Celite (登録商標) によって濾過した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int - TG 2 - 2 (1.88 g、70%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.35 (s, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.20 - 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.63 - 5.58 (m, 1H), 5.50 - 5.49 (m, 1H), 5.23 - 5.21 (m, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 3H), 3.69 - 3.64 (m, 14H), 3.37 - 3.35 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.08 - 2.07 (m, 6H), 2.03 (s, 3H). EI - MS m/z : 697 (M⁺).

30

【0357】

化合物 Int - TG 2 - 3 の調製

DCM (15 mL) 中の化合物 Int - TG 2 - 2 (1.69 g、2.42 mmol) の溶液に、m - CPBA (2.4 g、9.70 mmol) を 0 ° で、N₂ 雰囲気下で加えた。0 ° で 7 時間攪拌した後、混合物を飽和重炭酸ナトリウム (40 mL × 2) の添加によって反応停止処理した。混合物を分離させ、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int - TG 2 - 3 (1.25 g、76%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.36 - 7.33 (m, 2H), 7.01 - 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.49 - 5.44 (m, 2H), 5.15 - 5.12 (m, 1H), 4.99 - 4.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.09 (m, 3H), 3.69 - 3.63 (m, 14H), 3.37 - 3.34 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), EI - MS m/z : 685 (M⁺).

40

【0358】

化合物 Int - TG 2 の調製

DCM (10 mL) 中の化合物 Int - TG 2 - 3 (750 mg、1.09 mmol) の溶液に、TBDMS - OTf (504 µL、2.19 mmol) 及び Et₃N (458 µL、3.29 mmol) を 0 ° で、N₂ 雰囲気下で加えた。混合物を室温で一晩攪拌し

50

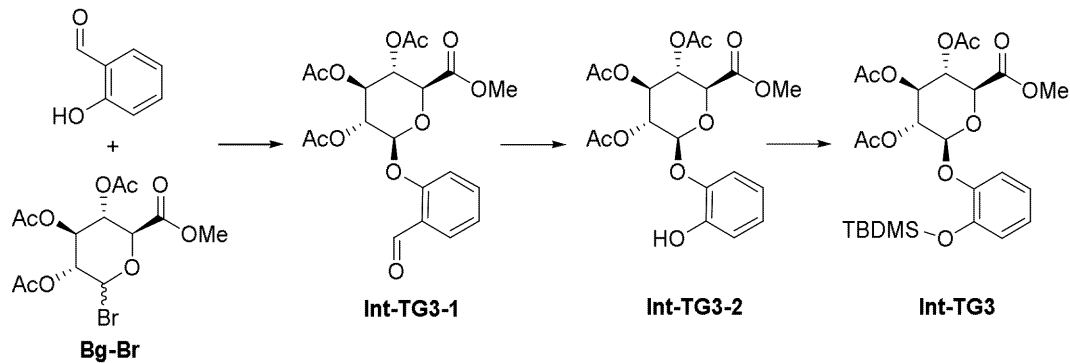
、次いでクエン酸(20ml)の添加によって反応停止処理した。有機層をブライン(20ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物Int-TG2(799mg、91%)を得た。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.35(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30(dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.02(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65(t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.49 - 5.44(m, 2H), 5.20(d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.12(dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 4.20 - 4.11(m, 2H), 4.06 - 4.03(m, 1H), 3.69 - 3.62(m, 15H), 3.37(t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.19(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.02(s, 3H), 2.01(s, 3H), 1.01(s, 9H), 0.22(s, 3H), 0.18(s, 3H). EI-MS m/z: 799(M⁺).

【0359】

[実施例4]化合物Int-TG3の調製

【化76】



【0360】

化合物Int-TG3-1の調製

アセトニトリル(12ml)中のサリチルアルデヒド(Aldrich、200mg、1.64mmol)及び化合物Bg-Br(813mg、1.64mmol)の溶液に、乾燥した分子ふるい(1.0g)及びAg₂O(1.42g、4.92mmol)を室温で加えた。混合物を一晩攪拌し、蒸留水(50ml)及びEA(50ml×2)を加えた。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物Int-TG3-1(218mg、30%)を得た。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 10.35(s, 1H), 7.86(dd, J = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 7.56(td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.20(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13(d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.39 - 5.31(m, 3H), 5.27 - 5.25(m, 1H), 5.24 - 4.19(m, 1H), 3.75(s, 3H), 2.07 - 2.04(m, 9H). EI-MS m/z: 461(M⁺ + Na).

【0361】

化合物Int-TG3-2の調製

DCM(10ml)中の化合物Int-TG3-1(217.6mg、0.50mmol)の溶液に、m-CPBA(367.1mg、1.50mmol)を0℃で、N₂雰囲気下で加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、40mlのDCMを加えた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム(10ml)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。

【0362】

10

20

30

40

50

残渣を CHCl_3 (5 mL) 中に溶解させた。ヒドラジン (36.2 μL 、0.74 mmol) を加えた。30分後、DCM (20 mL \times 2) 及び水 (10 mL) を加えた。得られた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int-TG1-3-2 (195 mg、92%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 6.83 (td, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 1H), 5.38 - 5.24 (m, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.06 - 2.02 (m, 9H). EI-MS m/z : 449 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).
【0363】

10

化合物 Int-TG3 の調製

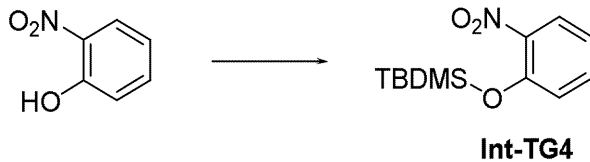
DCM (5 mL) 中の化合物 Int-TG3-2 (194 mg、0.46 mmol) の溶液に、 Et_3N (190.8 μL 、1.37 mmol) 及び TBDMS-OTf (209.8 μL 、0.91 mmol) を0 で、 N_2 雰囲気下で加えた。0 で1時間攪拌した後、DCM (30 mL \times 2) 及び水 (10 mL) を加えた。得られた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int-TG3 (188.6 mg、76%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.00 (dd, $J = 6.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 6.84 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.38 - 5.21 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 2.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.15 (s, 3H). EI-MS m/z : 563 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).
【0364】

20

[実施例5] 化合物 Int-TG4 の調製

【化77】



30

【0365】

無水ピリジン (20 mL) 中の2-ニトロフェノール (500 mg、3.59 mmol) の溶液に、TBDMS-Cl (650 mg、4.31 mmol) を室温で、 N_2 雰囲気下で加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、DCM (30 mL \times 2) 及び水 (20 mL) を加えた。得られた有機層を2NのHCl水溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int-TG4 (410 mg、94%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.80 (dd, $J = 6.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.26 (s, 6H).

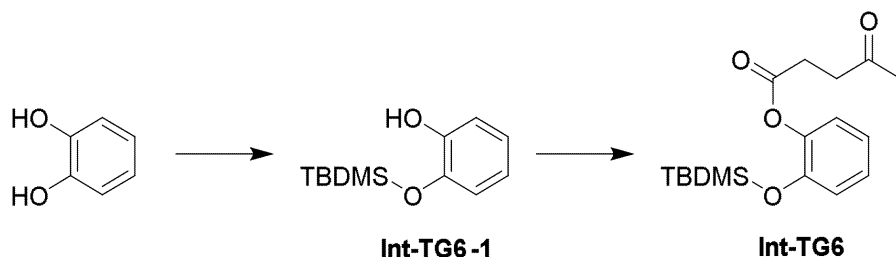
40

【0366】

[実施例6] 化合物 Int-TG6 の調製

50

【化 7 8】



【0367】

10

化合物 Int - TG 6 - 1 の調製

DMF (15 mL) 中の 1, 2 - ジヒドロキシベンゼン (1.0 g、9.08 mmol) の溶液に、TBDMS - Cl (1.64 g、10.88 mmol) 及びイミダゾール (1.24 g、18.21 mmol) を 0 ° で、N₂ 雰囲気下で加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。EA (30 mL × 2) 及び蒸留水 (20 mL) を加えた。得られた有機層をブライン洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int - TG 6 - 1 (1.27 g、64%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 6.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.28 (s, 6H).

20

【0368】

化合物 Int - TG 6 の調製

1, 4 - ジオキサン (12 mL) 中の Int - TG 6 - 1 (300 mg、1.34 mmol) 及びレブリン酸 (310.5 mg、2.67 mmol) の溶液に、DCC (551.7 mg、2.67 mmol) 及び DMAP (13.07 mg、0.11 mmol) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した。蒸留水 (50 mL) 及び EA (50 mL × 2) を加え、有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int - TG 6 (380.1 mg、88%) を得た。

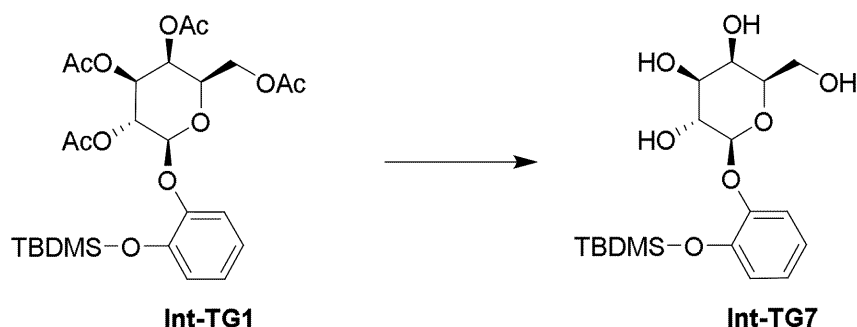
30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.09 (td, J = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 2.84 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).

【0369】

[実施例 7] 化合物 Int - TG 7 の調製

【化 7 9】



40

【0370】

化合物 Int - TG 1 (80 mg、0.14 mmol) を無水メタノール (2 mL) 中に溶解させ、K₂CO₃ (99.7 mg、0.72 mmol) をそれに 0 ° で加えた。混

50

化合物を0 で1時間攪拌した。残渣をEA (10 mL x 2) で希釈し、有機層を1 NのHCl水溶液 (2 mL)、及び水 (10 mL) で洗浄した。得られた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLCに供して、化合物Int-TG7 (17.4 mg、31%) を得た。

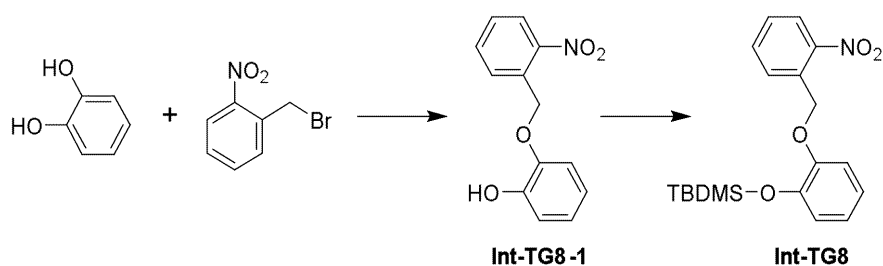
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 3H), 4.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 6.0, 5.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.20 (d, J = 12.0 Hz, 6H). EI-MS m/z: 409 (M⁺ + Na)

10

【0371】

[実施例8] 化合物Int-TG8の調製

【化80】



20

【0372】

化合物Int-TG8-1の調製

アセトン (30 mL) 中のカテコール (500 mg、0.454 mmol) 及び2-ニトロベンジル臭化物 (333.5 mg、1.54 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (401.6 mg、2.91 mmol) を加えた。混合物を15時間還流させた。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮し、それをEA (50 mL x 2) 及び1 NのNaOH水溶液 (20 mL) で希釈した。得られた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物Int-TG8-1 (300.3 mg、79%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.19 (dd, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (td, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 5.2, 2.4 Hz, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.58 (s, 2H).

【0373】

化合物Int-TG8の調製

DCM (5 mL) 中の化合物Int-TG8-1 (300 mg、1.22 mmol) の溶液に、Et₃N (342 μL、2.50 mmol) 及びTBDMS-OTf (421.8 μL、1.83 mmol) を0 で、N₂雰囲気下で加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、それをDCM (30 mL x 2) 及び2 NのHCl水溶液 (10 mL) で希釈した。得られた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物Int-TG8 (410 mg、94%) を得た。

40

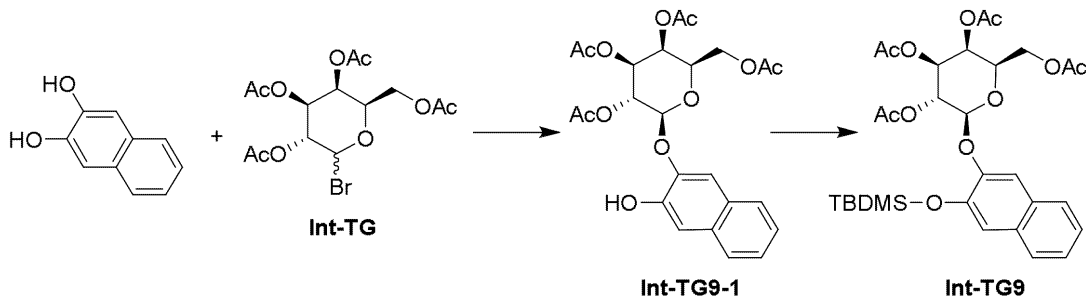
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.19 (dd, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.67 (td, J = 6.4, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 4H), 5.49 (s, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).

50

【0374】

[実施例9] 化合物 Int-TG9 の調製

【化81】



10

【0375】

化合物 Int-TG9-1 の調製

アセトン (10 mL) 中の 2,3-ジヒドロキシナフタレン (930 mg、5.83 mmol) 及び化合物 Int-TG (1.0 g、2.43 mmol) の溶液に、NaOH (230 mg、5.75 mmol) を室温で、窒素下で加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。混合物を蒸留水 (20 mL) 及び EA (30 mL × 2) で希釈し、有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int-TG9-1 (560 mg、47%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.67 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 5.53 - 5.50 (m, 2H), 5.18 (dd, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.11 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.12 (d, J = 8.8 Hz, 6H), 2.05 (s, 3H)。

【0376】

化合物 Int-TG9 の調製

DCM (7 mL) 中の化合物 Int-TG9-1 (200 mg、0.41 mmol) の溶液に、TBDMS-OTf (0.12 mL、0.53 mmol) 及び Et₃N (0.11 mL、0.82 mmol) を 0 ° で、N₂ 雰囲気下で加えた。室温で一晩攪拌した後、混合物を DCM (30 mL × 2) で希釈し、蒸留水 (10 mL) で抽出した。得られた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int-TG9 (230 mg、96%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.36 - 7.33 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 5.52 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 6.8, 3.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (d, J = 3.6 Hz, 6H), 1.03 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.22 (s, 3H)。

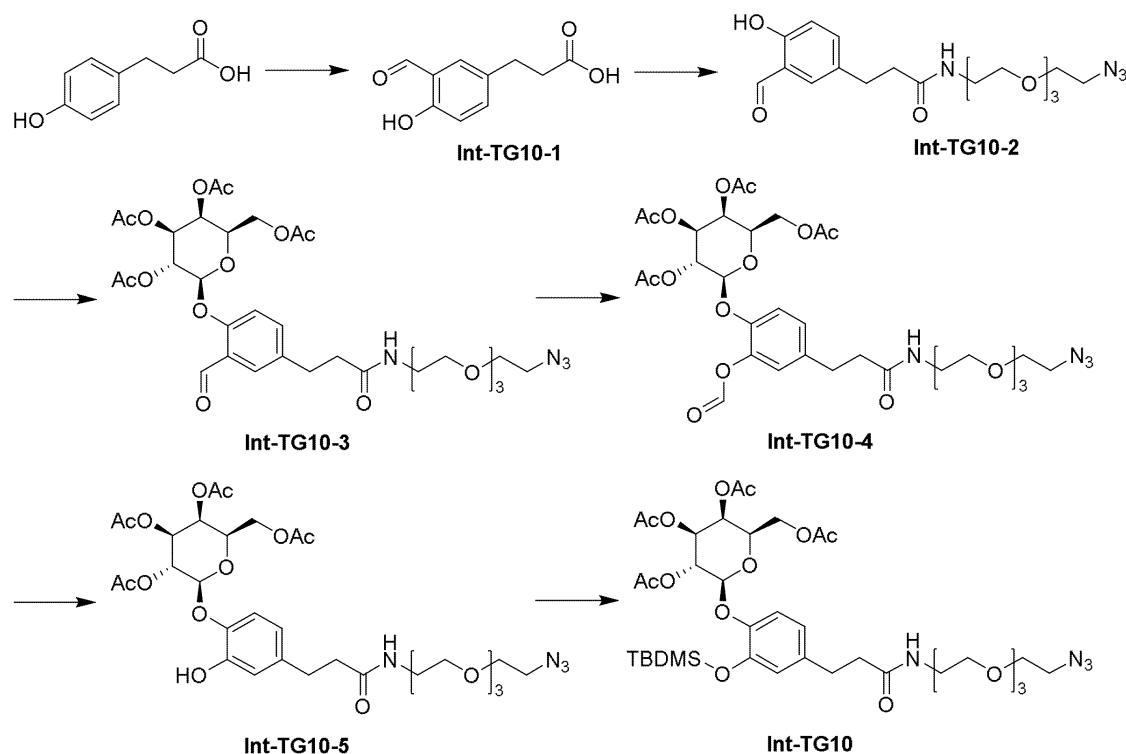
40

【0377】

[実施例10] 化合物 Int-TG10 の調製

50

【化 8 2】



10

20

【0378】

化合物 Int-TG10-1 の調製

CHCl₃ (10 mL) 中の 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 (500 mg、3.01 mmol) の溶液に、4 M の NaOH (7.5 mL、30 mmol) を加え、得られた混合物を 6 時間還流させた。反応が完了した後、混合物を 4 M の HCl で酸性化し、濃縮して、CHCl₃ を除去した。EA (30 mL × 3)、H₂O (20 mL)、及びブライン (20 mL) を加えて抽出を行い、得られた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int-TG10-1 (408 mg、生成物：HPLC により SM = 4 : 6) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.90 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 2H), 6.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.4 Hz, 2H).

【0379】

化合物 Int-TG10-2 の調製

DMF (10 mL) 中の化合物 Int-TG10-1 (408 mg、2.1 mmol) の溶液に、NHS (363 mg、3.15 mmol) 及び EDCI (604 mg、3.15 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。DMF (3 mL) 中に溶解させた 11-アジド-3,6,9-トリオキサウンデカン-1-アミン (636 mg、2.5 mmol)、及び DIPEA (3.66 mL、21 mmol) を混合物に加え、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を 4 M の HCl で酸性化し、EA (30 mL × 5) で希釈し、H₂O (30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄した。得られた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int-TG10-2 (288 mg、HPLC により純度 50%) を得た。

40

EI-MS m/z : 395 (M⁺).

【0380】

化合物 Int-TG10-3 の調製

50

ACN (10 mL) 中の化合物 Int-TG10-2 (288 mg、0.73 mmol) 及び化合物 Int-TG (303 mg、0.74 mmol) の溶液に、分子ふるい (1.5 g) を N₂ 雰囲気下で加えた。室温で 10 分間攪拌した後、Ag₂O (508 mg、2.19 mmol) をそれに加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、H₂O (5 mL) で希釈し、続いて Celite (登録商標) により濾過を行った。濾液を EA (20 mL × 2)、H₂O (20 mL)、及びブライン (20 mL) で洗浄した。得られた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int-TG10-3 (195 mg) を得た。

EI-MS m/z : 725 (M⁺) .

【0381】

化合物 Int-TG10-4 の調製

DCM (5 mL) 中の化合物 Int-TG10-3 (195 mg、0.27 mmol) の溶液に、70% m-CPBA (133 mg、0.54 mmol) を 0 で、N₂ 雰囲気下で加えた。混合物を 0 で 3 時間攪拌した。次いで、70% m-CPBA (66 mg、0.27 mmol) をそれにさらに加え、混合物を 0 で一晩攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ (20 mL × 3) で反応停止処理し、DCM (20 mL) で希釈した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。化合物 Int-TG10-4 を精製することなく次の反応で直接使用した (199 mg、粗)。

EI-MS m/z : 741 (M⁺) .

【0382】

化合物 Int-TG10-5 の調製

CHCl₃ (4 mL) 中の化合物 Int-TG10-4 (199 mg、0.27 mmol) の溶液に、NH₂NH₂ · H₂O (133 mg、0.54 mmol) を 0 で、N₂ 雰囲気下で加えた。室温で 30 分間攪拌した後、混合物を EA (20 mL) 及び飽和クエン酸 (20 mL) で反応停止処理した。得られた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int-TG10-5 (146 mg) を得た。

EI-MS m/z : 713 (M⁺) .

【0383】

化合物 Int-TG10 の調製

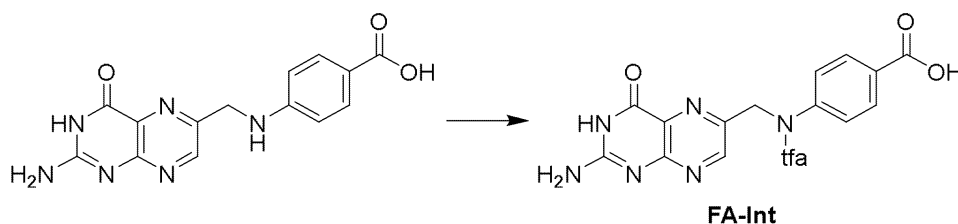
DMF (2 mL) 中の化合物 Int-TG10-5 (146 mg、0.21 mmol) の溶液に、TEA (133 μL、0.62 mmol) 及び TBDMS-OTf (94 μL、0.41 mmol) を 0 で、N₂ 雰囲気下で加えた。混合物を 0 で 20 分間攪拌し、室温で 3 時間攪拌し続けた。混合物を EA (20 mL)、飽和クエン酸 (20 mL)、及びブライン (30 mL) で抽出した。得られた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー、続いて分取 TLC によって精製して、化合物 Int-TG10 (32 mg、19%) を得た。

EI-MS m/z : 827 (M⁺) .

【0384】

[実施例 11] 化合物 FA-Int の調製

【化 83】



【0385】

10

20

30

40

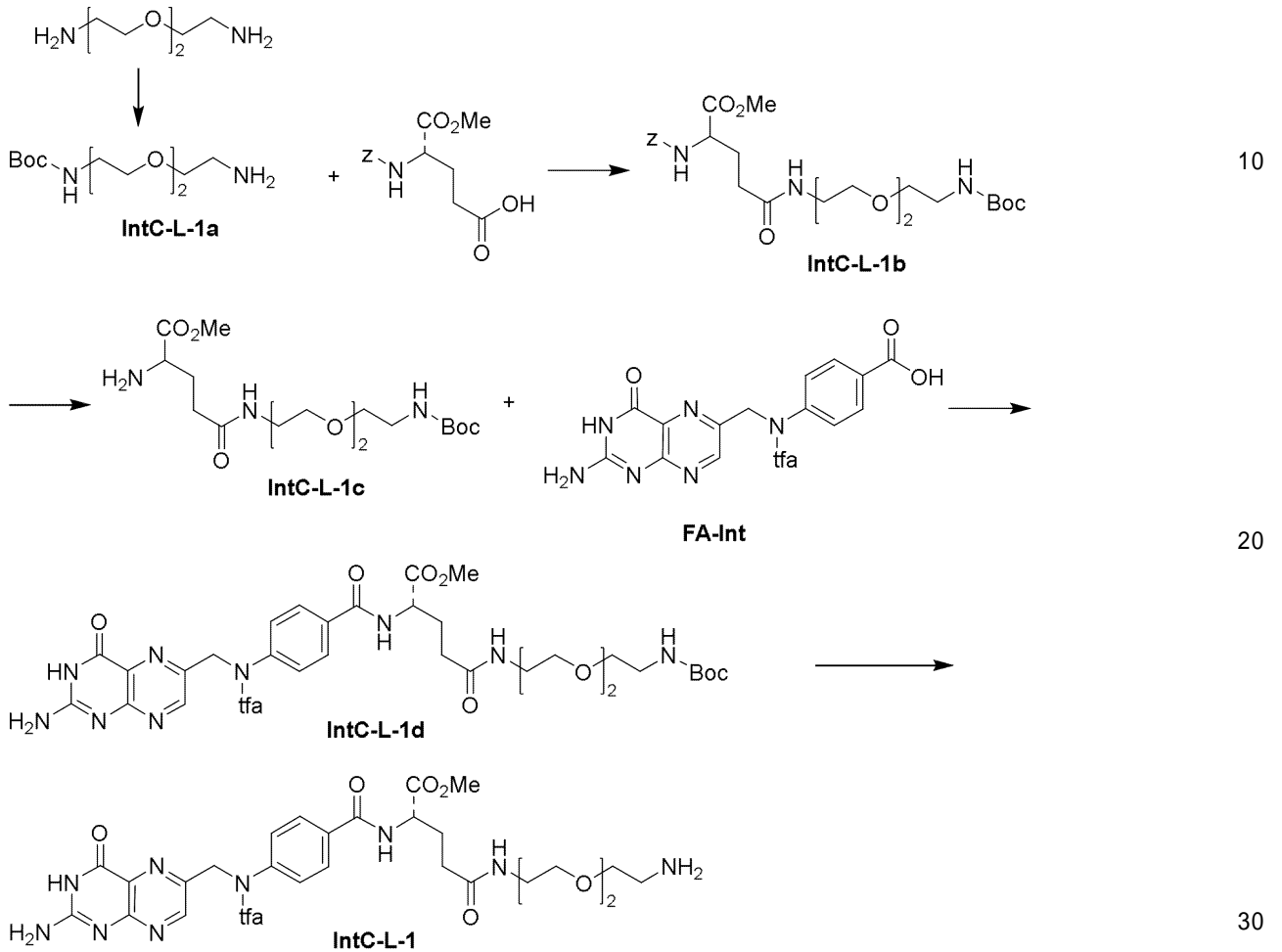
50

化合物 FA-Int を、米国特許出願公開第 2007/0276018 号（その全体が参照により本明細書に援用される）に記載の方法と同様の方法によって得た。

【0386】

[実施例 12] 化合物 IntC-L-1 の調製

【化 84】



【0387】

化合物 IntC1-L-1a の調製

DCM (300 mL) 中の 2, 2 - (エチレンジオキシ) ビス(エチルアミン) (50 g、337.4 mmol) の溶液に、DCM (200 mL) 中に溶解させた Boc₂O (14.7 g、67.47 mmol) を N₂ 雰囲気下で加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、H₂O (500 mL) 及びブライン (150 mL × 3) で反応停止処理した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮後、化合物 IntC1-L-1a を精製することなく次の反応で直接使用した (13.01 g、78%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.20 (s, 1H), 3.62 - 3.62 (m, 4H), 3.55 - 3.51 (m, 4H), 3.35 - 3.25 (m, 2H), 2.90 - 2.87 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0388】

化合物 IntC1-L-1b の調製

DMF (30 mL) 中の化合物 IntC1-L-1a (6 g、24.16 mmol) 及び z-L-Glu-OMe (5.94 g、20.13 mmol) の溶液に、PyBOP (15.72 g、30.20 mmol) 及び DIPEA (10.52 mL、60.39 mmol) を 0 で、N₂ 雰囲気下で加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。EA (20 mL × 6)、H₂O (20 mL)、及びブライン (200 mL) を混合物に加えた。有機層

40

50

を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 IntCl-L-1b (10.6 g、定量)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.40 - 7.28 (m, 5H), 6.32 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (s, 4H), 3.54 (s, 4H), 3.44 - 3.43 (m, 2H), 3.38 - 3.21 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 3H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.44 (s, 9H). EI-MS m/z : 526 (M^+).

【0389】

化合物 IntCl-L-1c の調製

MeOH (25 mL) 中の化合物 IntCl-L-1b (3 g、5.71 mmol) の溶液に、Pd/C (900 mg) を室温で、 H_2 下で加えた。混合物を3時間攪拌し、Celite (登録商標) によって濾過し、次いで減圧下で濃縮した。化合物 IntCl-L-1c をさらに精製することなく次の工程で直接使用した (2.23 g、粗)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 6.56 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (s, 4H), 3.57 - 3.55 (m, 4H), 3.53 - 3.50 (m, 1H), 3.48 - 3.44 (m, 4H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). EI-MS m/z : 392 (M^+).

【0390】

化合物 IntCl-L-1d の調製

DMF (15 mL) 中の化合物 IntCl-L-1c (2.23 g、5.71 mmol) 及び化合物 FA-Int (2.12 g、5.19 mmol) の溶液に、HBTU (2.36 g、6.23 mmol) 及び DIPEA (1.36 mL、7.78 mmol) を0で、 N_2 雰囲気下で加えた。混合物を室温で2.5時間攪拌し、EA (100 mL \times 7) 及び H_2O (100 mL) を加えた。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 IntCl-L-1d (4.06 g、定量)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 Hz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.76 - 6.75 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.47 (s, 4H), 3.39 - 3.35 (m, 4H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 2H), 2.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.09 - 2.06 (m, 1H), 1.96 - 1.91 (m, 1H), 1.36 (s, 9H). EI-MS m/z : 782 (M^+).

【0391】

化合物 IntCl-L-1 の調製

DCM (50 mL) 中の化合物 IntCl-L-1d (4.68 g、5.99 mmol) の溶液に、TFA (10 mL) を0で滴加した。反応物を室温に昇温させ、3時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、さらに精製することなく次の工程で直接使用した (4.08 g、粗)。

【0392】

[実施例 13] 化合物 IntC-L の調製

10

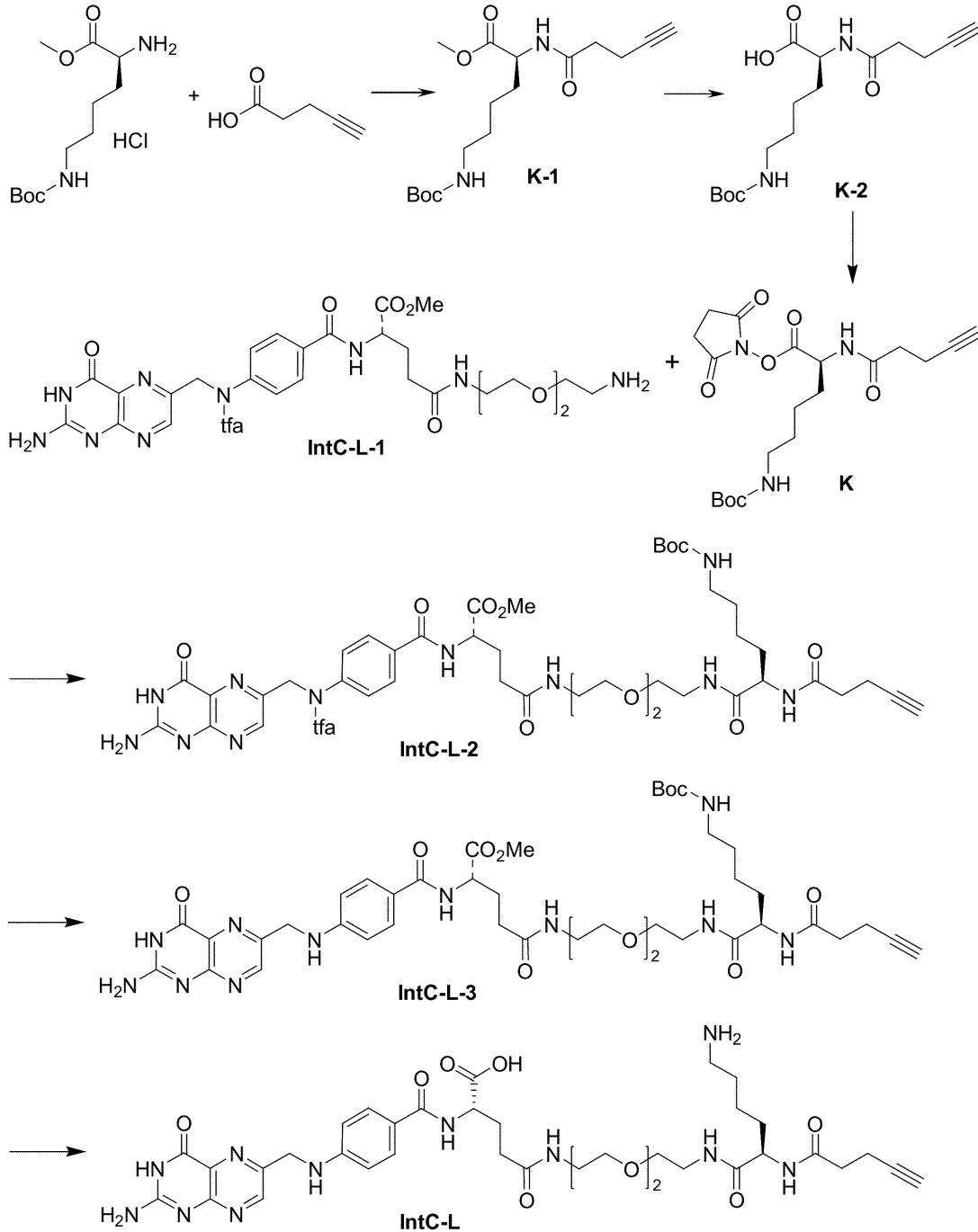
20

30

40

50

【化 8 5】



10

20

30

【0393】

化合物 K - 1 の調製

DMF (30 mL) 中の L-Lys(Boc)-OMe (3 g、10.11 mmol) 及び 4-ペンチン酸 (992 mg、10.11 mmol) の溶液に、PyBop (7.89 g、15.16 mmol)、続いて DIPEA (5.26 mL、30.32 mmol) を 0 で、N₂ 雰囲気下で一度に加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。EA (80 mL × 4) 及び飽和クエン酸 (60 mL) を混合物に加え、有機層を NaHCO₃ (120 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 K - 1 (3.29 g、95%) を得た。

EI-MS m/z : 341 (M⁺) .

【0394】

40

50

化合物 K - 2 の調製

0、N₂雰囲気下の MeOH (15 mL) 中の化合物 K - 1 (3.29 g、9.66 mmol) の溶液に、H₂O (15 mL) 中に溶解させた LiOH · H₂O (2.03 g、48.32 mmol) を加えた。

【0395】

混合物を 0 で 30 分間攪拌し、室温まで 2 時間温めた。混合物を飽和クエン酸水溶液で酸性化し、EA (40 mL × 2) を混合物に加えた。有機層を H₂O (30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。化合物 K - 2 をさらに精製することなく次の工程で直接使用した (3.15 g、粗)。

EI - MS m/z : 327 (M⁺) .

10

【0396】

化合物 K の調製

DMF (20 mL) 中の化合物 K - 2 (3.69 g、11.31 mmol) の溶液に、NHS (1.69 mg、14.7 mmol) 及び EDCI (2.93 g、15.26 mmol) を N₂ 雰囲気下で加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣である化合物 K をさらに精製することなく次の工程で直接使用した (4.79 g、粗)。

EI - MS m/z : 446 (M⁺ + Na) .

【0397】

化合物 Int C - L - 2 の調製

DMF (25 mL) 中の化合物 Int C - L - 1 (4.08 g、5.99 mmol) 及び化合物 K (4.79 g、11.31 mmol) の溶液に、DIPEA (5.21 mL、29.93 mmol) を N₂ 雰囲気下で加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。H₂O (70 mL) 及びブライン (60 mL) を混合物に加え、EA (70 mL × 7) で抽出した。そして有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int C - L - 2 (1.12 g、19%) を得た。

20

EI - MS m/z : 991 (M⁺) .

【0398】

化合物 Int C - L - 3 の調製

MeOH (27 mL) 中の化合物 Int A - L - 2 (1.12 g、1.13 mmol) の溶液に、H₂O (10 mL) 中に溶解させた LiOH · H₂O (356 mg、8.48 mmol) を 0 で、N₂ 雰囲気下で加えた。混合物を 0 で 30 分間攪拌し、室温まで 3 時間温めた。混合物を 2 M の HCl で酸性化し、減圧下で濃縮した。残渣である化合物 Int C - L - 3 をさらに精製することなく次の工程で直接使用した (996 mg、粗)。

30

EI - MS m/z : 880 (M⁺) .

【0399】

化合物 Int C - L の調製

DCM (30 mL) 中の化合物 Int C - L - 3 (996 mg、1.13 mmol) の溶液に、TFA (8 mL) を 0 で、N₂ 雰囲気下で加えた。0 で 1 時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を DMSO (5 mL) 中に溶解させ、分取 HPLC によって精製すると、化合物 Int C - L (409 mg、32%) が生産された。

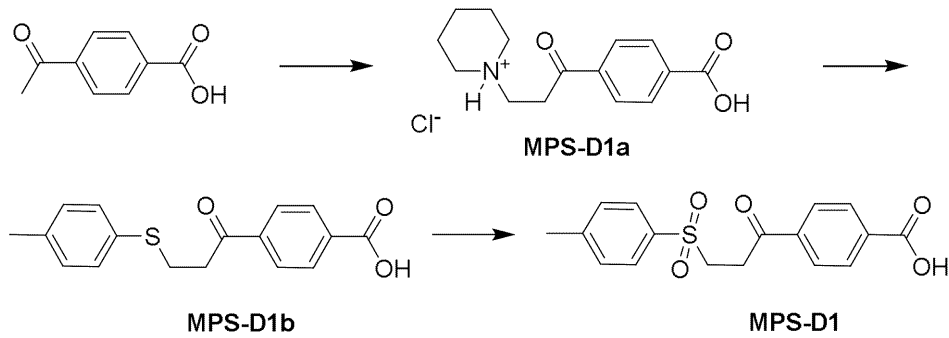
40

EI - MS m/z : 780 (M⁺) .

【0400】

[実施例 14] 化合物 MPS - D1 の調製

【化 8 6】



10

【0401】

化合物MPS-D1aの調製

EtOH (50 mL) 中の4-アセチル安息香酸 (9 g、54.82 mmol) の溶液に、ピペリジン塩酸塩 (6.66 g、54.82 mmol)、パラホルムアルデヒド (4.95 g、164.5 mmol)、及び濃HCl (0.6 mL) を室温で、N₂雰囲気下で加えた。混合物を100 で16時間攪拌し、室温に冷却した。混合物にアセトン (90 mL) を滴加した。混合物を0 で1時間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテル (30 mL × 2) で洗浄して、化合物MPS-D1a (6.11 g、38%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.08 (s, 4H), 5.73 (s, 1H), 3.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.31 (m, 6H), 1.74 (s, 4H).

20

【0402】

化合物MPS-D1bの調製

EtOH (40 mL) 及びMeOH (26 mL) 中のMPS-D1a (6.11 g、20.52 mmol) の溶液に、4-メトキシベンゼンチオール (2.55 g、20.52 mmol) 及びピペリジン (0.3 mL、3.08 mmol) を室温で加えた。混合物を100 で16時間攪拌し、次いで0 に冷却し、1時間さらに攪拌した。固体を濾過し、エーテル (30 mL × 2) で洗浄して、化合物MPS-D1b (5.56 g、90%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.04 - 7.99 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.36 (m, 2H), 3.25 - 3.21 (m, 2H), 2.27 (s, 3H).

30

【0403】

化合物MPS-D1の調製

MeOH (90 mL) 及び蒸留水 (90 mL) 中のMPS-D1b (5.56 g、18.51 mmol) の溶液に、オキシソム (25.03 g、40.72 mmol) を0 で、N₂雰囲気下で加えた。室温で14時間攪拌した後、混合物を蒸留水 (100 mL) 及びクロロホルム (150 mL × 3) で反応停止処理した。有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物MPS-D1 (5.29 g、86%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.04 - 7.99 (m, 4H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H). EI-MS m/z: 333 (M⁺).

40

【0404】

[実施例15] 化合物MPS-D2の調製

50

化合物 L - 1 d の調製

DCM (10 mL) 中の化合物 L - 1 c (500 mg、1.56 mmol) の溶液に、*t*-BuOH (305 μ L、3.11 mmol)、DIC (292.5 μ L、1.87 mmol)、及び DMAP (19 mg、0.16 mmol) を N₂ 雰囲気下で加えた。混合物を室温で4時間攪拌し、DCM (30 mL \times 2) で希釈した。有機層を水 (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 L - 1 d (278.5 mg、47%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.01 (s, 2H), 3.70 - 3.66 (m, 18H), 3.38 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H).

【0409】

10

化合物 L - 1 e の調製

EtOH (5 mL) 中の化合物 L - 1 d (278 mg、0.74 mmol) の溶液に、Pd/C (236 mg、0.11 mmol) 及び 4M の HCl (1, 4 - ジオキサン中) を N₂ 雰囲気下で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を Celite (登録商標) に通して濾過して Pd/C を除去し、濃縮して、化合物 L - 1 e (255.3 mg、89.2%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.32 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 18H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

【0410】

20

化合物 MPS - D 2 の調製

DMF (6 mL) 中の化合物 L - 1 e (255.3 mg、0.66 mmol) 及び化合物 MPS - D 1 (240.6 mg、0.72 mmol) の溶液に、HBTU (300 mg、0.79 mmol) 及び DIPEA (229.3 μ L、1.32 mmol) を窒素下で加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、EA (20 mL \times 2) 及び水 (5 mL) で希釈した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 MPS - D 2 (306 mg、71%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.95 (s, 4H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68 - 3.63 (m, 18H), 3.55 - 3.53 (m, 2H), 3.49 - 3.47 (m, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). EI - MS m/z : 666 (M⁺ + 1).

【0411】

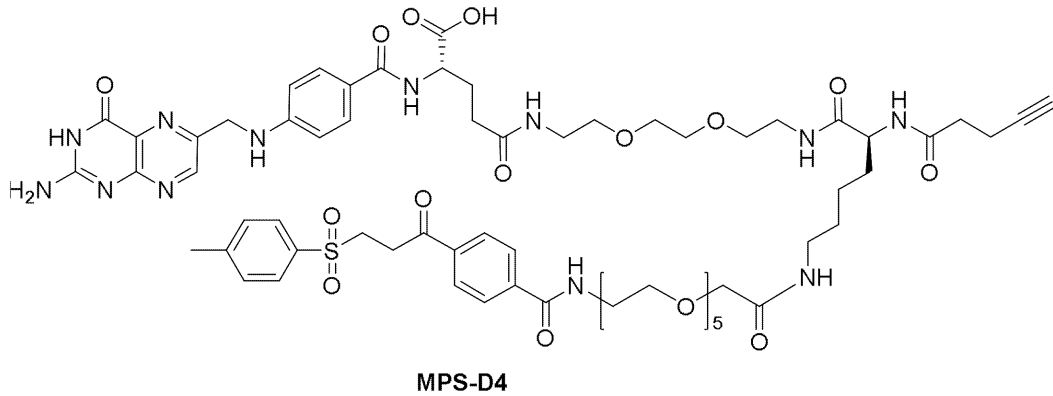
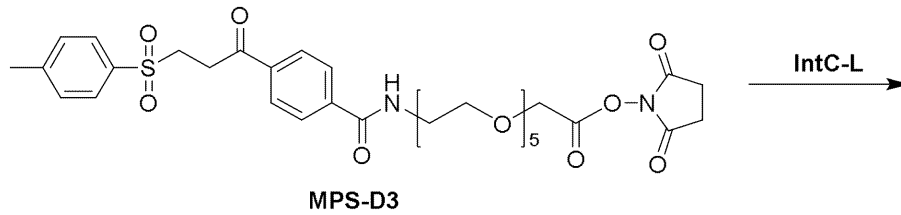
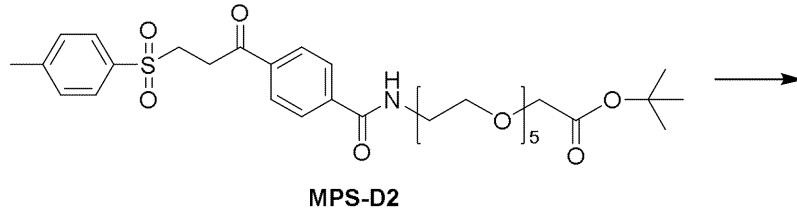
30

[実施例 16] 化合物 MPS - D 4 の調製

40

50

【化 8 8】



【0412】

化合物MPS-D3の調製

DCM (8 mL) 中の化合物MPS-D2 (120 mg、0.18 mmol) の溶液に、TFA (4 mL) を0 で加えた。反応物をN₂雰囲気下で2時間かけて室温に昇温させた。反応が完了した後、混合物を、共溶媒としてトルエンを用いることによって減圧下で3回濃縮し、それによってTFAを除去した。次いで、混合物をDMF中に再び溶解させ、NHS (31 mg、0.27 mmol) 及びEDCI (52 mg、0.27 mmol) をそれに加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了した後、化合物MPS-D3をさらに精製することなく次の工程で直接使用した(127 mg、粗)。

EI-MS m/z : 707 (M⁺) .

【0413】

化合物MPS-D4の調製

DMF (6 mL) 中の化合物IntC-L (60 mg、0.08 mmol) 及び化合物MPS-D3 (82 mg、0.12 mmol) の溶液に、DIPEA (112 μL、0.64 mmol) をN₂雰囲気下で加えた。混合物を30分間攪拌し、DMSO (3 mL) 中に溶解させ、HPLCによって精製すると、化合物MPS-D4 (77 mg、73%) が生産された。

EI-MS m/z : 1373 (M⁺) .

【0414】

[実施例17] 化合物MPS-D5の調製

10

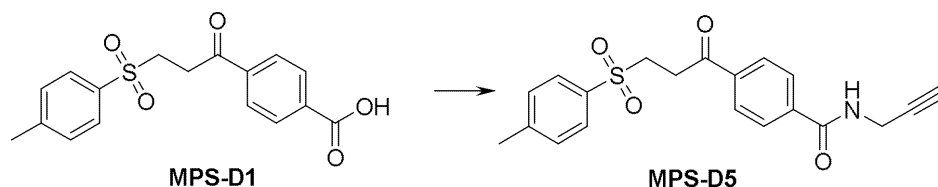
20

30

40

50

【化89】



【0415】

DMF (8 mL) 中の化合物 MPS-D1 (500 mg、1.50 mmol) の溶液に、プロパルギルアミン (106 μ L、1.65 mmol) を室温で、 N_2 雰囲気下で加えた。反応物を 0 に冷却し、PyBop (1.17 g、2.26 mmol) 及び DIPEA (524 μ L、3.01 mmol) をそれに加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、EA (30 mL \times 2) 及び蒸留水 (20 mL) で希釈した。有機層を抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 MPS-D5 (510 mg、92%) を得た。

10

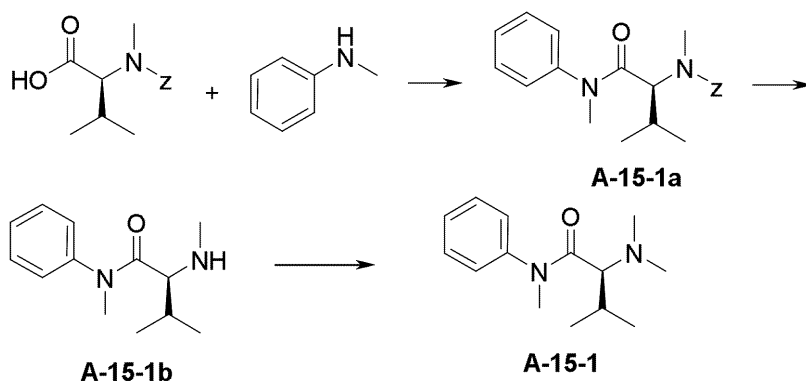
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 9.11 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 4H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.05 - 4.03 (m, 2H), 3.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.38 (s, 3H).

20

【0416】

[実施例18] 化合物 A-15-1 の調製

【化90】



30

【0417】

化合物 A-15-1a の調製

DCM (15 mL) 中の z-バリン (1.01 g、3.81 mmol) 及び N-メチルアニリン (412 μ L、3.81 mmol) の溶液に、DCC (1.18 g、5.71 mmol) 及び DMAP (92 mg、0.76 mmol) を室温で、 N_2 雰囲気下で加え、続いて室温で 3 時間攪拌した。混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 A-15-1a (1.05 g、78%) を得た。

40

EI-MS m/z : 584 (M^+).

【0418】

化合物 A-15-1b の調製

化合物 A-15-1a (1.05 g、2.96 mmol) を MeOH (15 mL) 中に窒素雰囲気下で溶解させ、Pd/C (378 mg、0.18 mmol) を加えた。室温で 2 時間、 H_2 下で攪拌した後、混合物をセライトに通して濾過し、MeOH (30 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して化合物 A-15-1b (560 mg、86.0%) を得た。

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.73 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

【0419】

化合物 A - 15 - 1 の調製

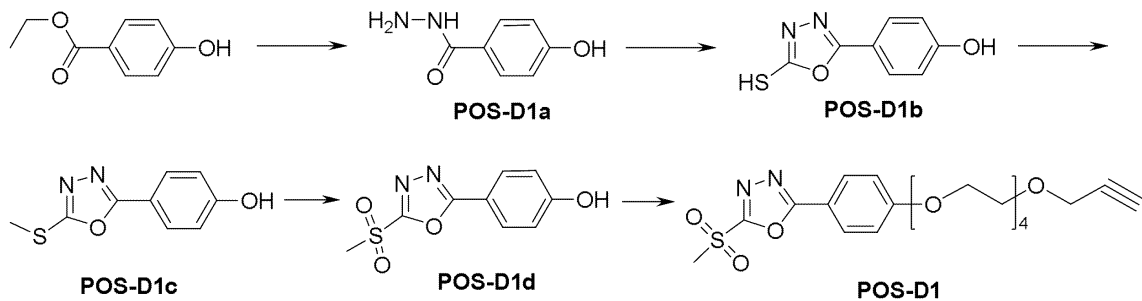
DMF (8 mL) 中の化合物 A - 15 - 1 b (220 mg、0.99 mmol) の溶液に、37%ホルムアルデヒド (223 μL 、2.99 mmol) 及び AcOH (1.14 mL、19.8 mmol) を N_2 雰囲気下で加えた。室温で5分間攪拌した後、NaCNBH₃ (125 mg、1.98 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ (15 mL \times 2) で反応停止処理した。この混合物に EA (20 mL \times 2) 及びブライン (20 mL) を加えた。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 A - 15 - 1 (189 mg、81%) を得た。

EI-MS m/z : 235 (M^+).

【0420】

[実施例19] 化合物 POS - D1 の調製

【化91】



【0421】

化合物 POS - D1 a の調製

EtOH (60 mL) 中の4-ヒドロ安息香酸エチル (Ethyl 4-hydroxybenzoate) (20 g、120.35 mmol) の溶液に、 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (88 mL、1805.4 mmol) を N_2 雰囲気下で加えた。混合物を還流状態で一晩攪拌した。反応が完了した後、混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、続いて EtOH で粉碎し、それによって化合物 POS - D1 a (17.539 g、96%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.50 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.37 (s, 2H). EI-MS m/z : 431 (M^+).

【0422】

化合物 POS - D1 b の調製

EtOH (200 mL) 及び DMF (100 mL) 中の化合物 POS - D1 a (17.54 g、115.28 mmol) の溶液に、CS₂ (45 mL、749.32 mmol) 及び KOH (6.5 g、115.28 mmol) を N_2 雰囲気下で加えた。85 °C で18時間攪拌した後、混合物に EA (500 mL) 及び H₂O (500 mL) を加え、次いでこれを1MのHClで酸性化した。有機層をH₂O (500 mL)、及びブライン (500 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をエーテル/ヘキサン粉碎に供して、化合物 POS - D1 b (20.7 g、93%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 10.44 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H). EI-MS m/z : 195 (M^+).

【0423】

化合物POS-D1cの調製

THF (100 mL) 中の化合物POS-D1b (5 g、25.75 mmol) の溶液に、Et₃N (4.3 mL、30.9 mmol) 及びMeI (1.76 mL、28.33 mmol) を0 で滴加した。0 で10分間攪拌した後、混合物を室温に温めた。次いで混合物を2時間攪拌し、EA (100 mL × 2) で希釈した。有機層をH₂O (100 mL)、及びブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をエーテル粉碎に供して、化合物POS-D1c (5.15 g、96%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H). EI-MS m/z: 209 (M⁺).

10

【0424】

化合物POS-D1dの調製

EtOH (150 mL) 中の化合物POS-D1c (3.2 g、15.37 mmol) の溶液に、70% m-CPBA (11.4 g、46.11 mmol) を0 で、N₂雰囲気下に加えた。室温で5時間攪拌した後、70% m-CPBA (11.4 g、46.11 mmol) をさらに加えた。次いで混合物を室温で一晩攪拌し、H₂O (500 mL)、飽和NaHCO₃ (300 mL) で反応停止処理し、EA (500 mL × 2) で希釈した。有機層をブライン (300 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン/EA = 1:1 (100 mL) 粉碎に供して、化合物POS-D1d (3.2 mg、89%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.69 (4s, 3H). EI-MS m/z: 241 (M⁺).

20

【0425】

化合物POS-D1の調製

THF (50 mL) 中のテトラエチレングリコール (17.3 mL、0.10 mol) の溶液に、NaH (2.6 g、0.065 mmol) を0 で滴加した。混合物を0 で1時間攪拌した後、臭化プロパルギル (5.95 g、0.05 mol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、氷/水で反応停止処理し、EA (100 mL × 2) で希釈した。有機層をH₂O (100 mL)、及びブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。エーテルによる残渣の粉碎によって3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカ-14-イン-1-オール (5.87 g、51%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.21 (s, 2H), 3.73-3.66 (m, 14H), 3.59-3.61 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.42 (t, J = 2.4 Hz, 1H).

30

【0426】

3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカ-14-イン-1-オール (660 mg、2.84 mmol) 及び化合物D-4-5 (310 mg、1.29 mmol) をTHF (8 mL) 及びDMF (0.8 mL) 中に溶解させ、PPh₃ (667 mg、2.58 mmol) を加えた。混合物を0 に冷却した。2.2 MのDEAD (1.17 mL、2.58 mmol) をそれに加え、混合物を0 で3時間攪拌した。反応が完了した後、EA (15 mL × 2) 及び蒸留水 (15 mL) を加え、有機層を抽出し、ブライン (20 mL) で洗浄した。得られた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物POS-D1 (205 mg、30%) を得た。

40

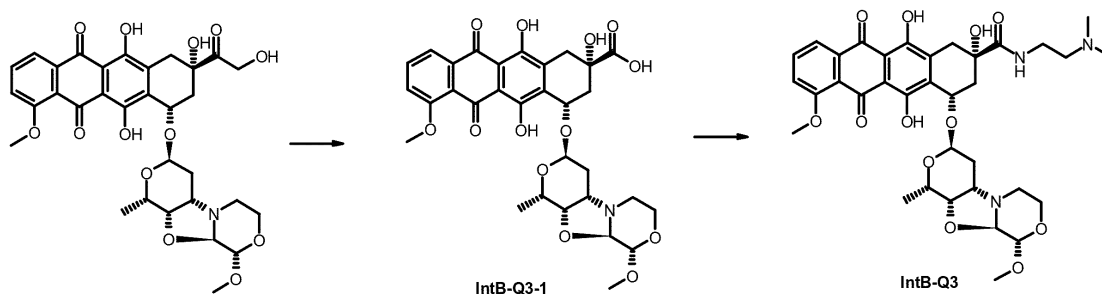
EI-MS m/z: 455 (M⁺).

【0427】

[実施例20] 化合物IntB-Q3の調製

50

【化92】



10

【0428】

化合物 IntB-Q3-1 の調製

MeOH (5 mL) / 蒸留水 (3 mL) 中の PNU-1529682 (52 mg、0.081 mmol) の溶液に、NaIO₄ (18 mg、0.081 mmol) を室温で加えた。2時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮すると、粗化合物 IntB-Q3-1 (51 mg、99%) が生産された。EI-MS m/z: 628 (M⁺) .

【0429】

化合物 IntB-Q3 の調製

乾燥 DCM (5 mL) 中の化合物 IntB-Q3-1 (51 mg、0.081 mmol) の溶液に、2-(ジメチルアミノ)エチルアミン (6.1 μl、0.089 mmol) 及び TEA (34 μl、0.243 mmol)、TBTU (52 mg、0.162 mmol) を室温で加えた。1時間攪拌した後、混合物を DCM (2 × 8 mL) で希釈した。有機層を H₂O (8 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 IntB-Q3 (38 mg、67%) を生産した。

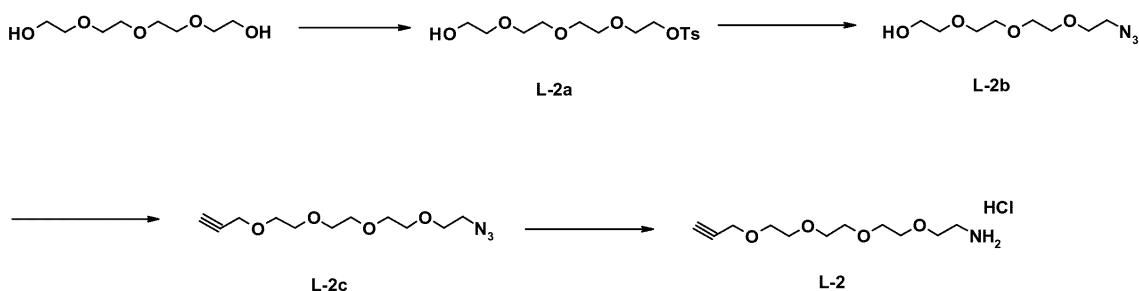
20

EI-MS m/z: 698 (M⁺) .

【0430】

[実施例21] 化合物 L-2 の調製

【化93】



30

【0431】

化合物 L-2 を、Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry, 2012, 50(19), 3986-3995 に記載の合成と同様の合成経路によって合成した。

40

【0432】

化合物 L-2a の調製

収率 30%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.74 - 3.58 (m, 14H), 2.45 (s, 3H) .

【0433】

化合物 L-2b の調製

50

収率 68%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 3.74 - 3.61 (m, 14H), 3.40 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H).

【0434】

化合物 L-2c の調製

収率 63%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 14H), 3.39 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.43 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).

【0435】

化合物 L-2 の調製

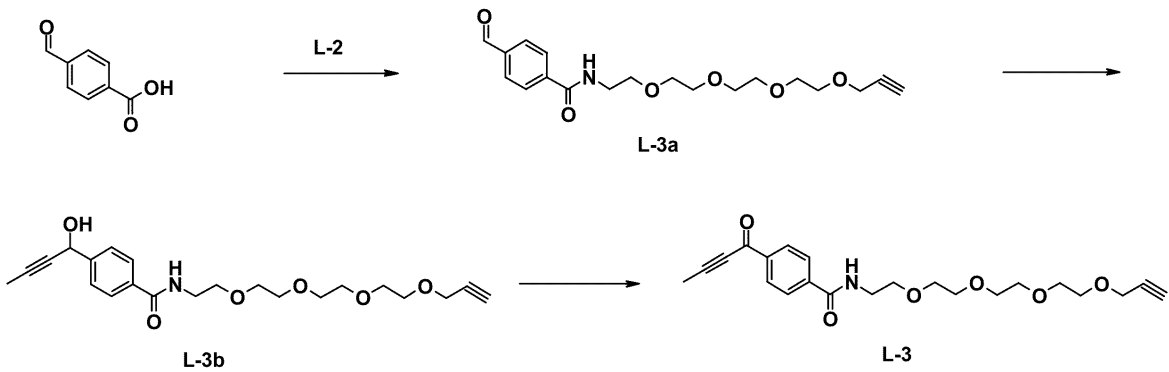
収率 76%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 12H), 3.51 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.43 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).

【0436】

[実施例 22] 化合物 L-3 の調製

【化94】



【0437】

化合物 L-3 を、*Journal of Organic Chemistry*, 2002, 67, 5032 - 5035 に記載の合成と同様の合成経路によって合成した。

【0438】

化合物 L-3a の調製

収率 92%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 10.08 (s, 1H), 7.97 (q, $J = 8.8$ Hz, 8.8 Hz, 4H), 7.16 (brs, 1H), 4.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 16H), 2.41 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H). EI-MS m/z : 384 ($M^+ 1$)

【0439】

化合物 L-3b の調製

収率 69%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.88 (brs, 1H), 5.47 (brs, 1H), 4.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 16H), 2.42 (brs, 1H), 2.19 (s, 3H). EI-MS m/z : 404 ($M^+ 1$)

【0440】

化合物 L-3 の調製

収率 81%

10

20

30

40

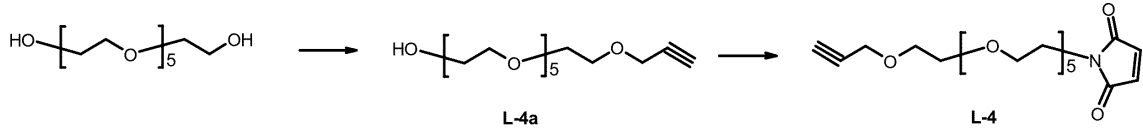
50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.07 (brs, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.70 - 3.49 (m, 16H), 2.42 (brs, 1H), 2.19 (s, 3H). EI-MS m/z : 402 (M^+)

【0441】

[実施例23] 化合物L-4の調製

【化95】



10

【0442】

化合物L-4を、*Journal of Medicinal Chemistry*, 52(19), 5816-5825; 2009に記載の合成と同様の合成経路によって合成した。

【0443】

化合物L-4aの調製

収率55%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.72 - 3.60 (m, 24H), 2.79 (brs, 1H), 2.43 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).

20

【0444】

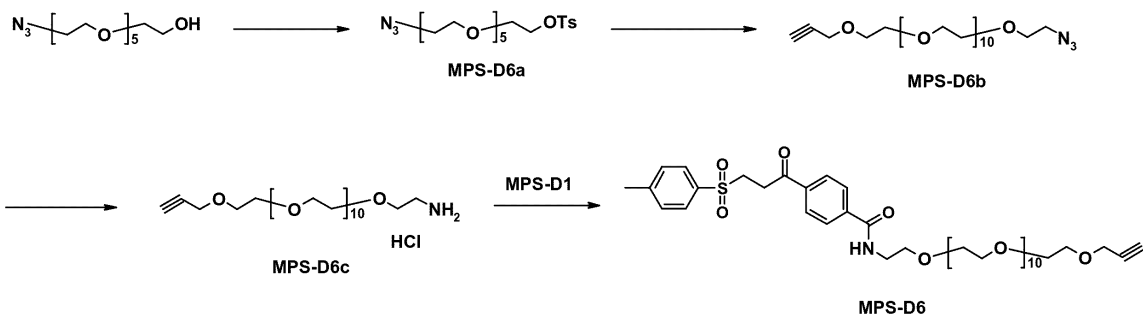
化合物L-4の調製

EI-MS m/z : 400 (M^+)

【0445】

[実施例24] 化合物MPS-D6の調製

【化96】



30

【0446】

化合物MPS-D6を、実施例17及び実施例21に記載の合成と同様の合成経路を介して合成した。

40

【0447】

化合物MPS-D6aの調製 収率91%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 20H), 3.39 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H). EI-MS m/z : 462 (M^+)

【0448】

化合物MPS-D6bの調製

収率93%; EI-MS m/z : 610 (M^+)

50

【0449】

化合物MPS-D6cの調製

収率54% . EI-MS m/z : 584 (M^+)

【0450】

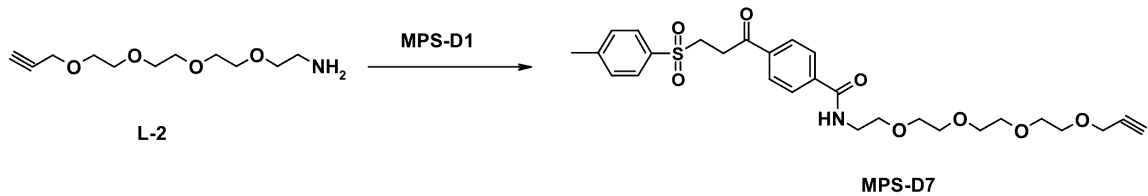
化合物MPS-D6の調製

収率72% ; EI-MS m/z : 899 (M^+)

【0451】

[実施例25] 化合物MPS-D7の調製

【化97】



10

【0452】

化合物MPS-D7を、実施例17に記載されるのと同様の合成経路を介して合成した。

収率80% ; EI-MS m/z : 546 (M^+)

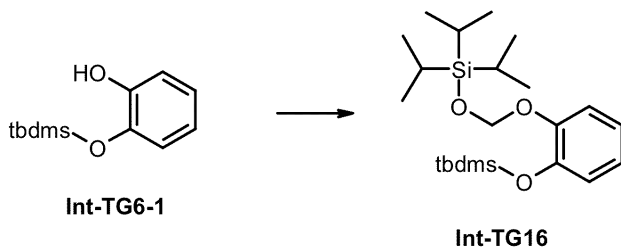
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.11 - 7.94 (m, 4H), 7.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.44 (brs, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 14H), 3.58 - 3.48 (m, 4H), 2.80 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).

20

【0453】

[実施例26] 化合物Int-TG16の調製

【化98】



30

【0454】

DCM (2 mL) 中の化合物 Int-TG6-1 (300 mg、1.34 mmol) 及び TOM-Cl (310 μL 、1.34 mmol) の溶液に、DIPEA (291 μL 、1.67 mmol) を N_2 雰囲気下で加えた。室温で2時間撹拌した後、TOM-Cl (310 μL 、1.34 mmol) 及び DIPEA (466 μL 、2.67 mmol) をそれにさらに加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物を分取HPLCによって精製して、化合物 Int-TG16 (165 mg、30%) を得た。

40

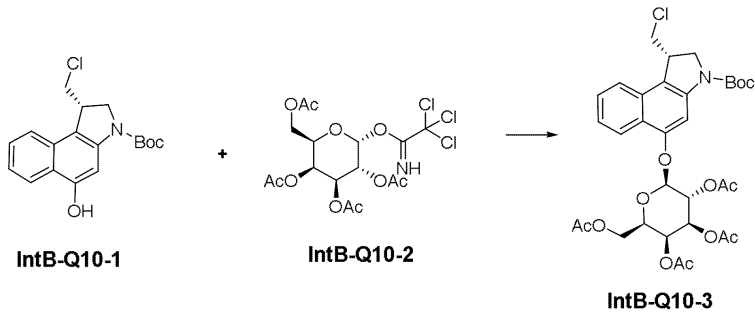
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.22 - 7.20 (m, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 3H), 5.43 (s, 2H), 1.21 - 1.08 (m, 21H), 1.03 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

【0455】

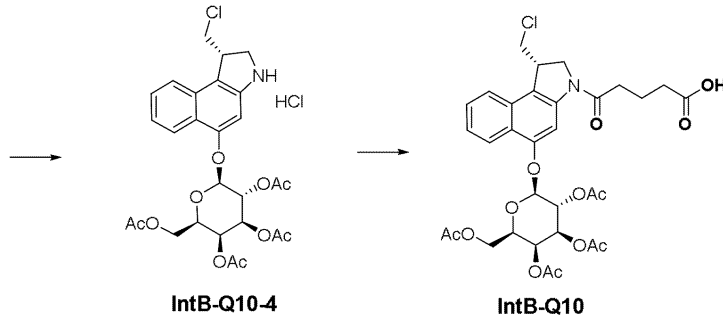
[実施例27] 化合物IntB-Q10の調製

50

【化99】



10



20

【0456】

化合物 IntB-Q10-1 の調製

化合物 IntB-Q10-1 を、Mol. Pharmaceutics 2015, 12, 1813-1835 に記載の合成と同様の合成経路によって合成した。

【0457】

化合物 IntB-Q10-2 の調製

化合物 IntB-Q10-2 を、Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 7336-7339 及び国際特許出願公開第 WO2015/110935A1 号 (その全体が参照により本明細書に援用される) に記載の合成と同様の合成経路によって合成した。

30

【0458】

化合物 IntB-Q10-3 の調製

DCM (10 mL) 中の化合物 IntB-Q10-1 (80 mg、0.239 mmol) 及び化合物 IntB-Q10-2 (118 mg、0.239 mmol) の溶液に、分子ふるい及び $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (14.8 μL 、0.12 mmol) を 0 で、 N_2 雰囲気下で加えた。2 時間攪拌した後、混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、DCM (50 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 IntB-Q10-3 (105 mg、66%) を白色の泡状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.23 (m, 3H), 4.11 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.42 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.55 (s, 9H). EI-MS m/z : 564.4 (M^+).

40

【0459】

化合物 IntB-Q10-4 の調製

化合物 IntB-Q10-3 (100 mg、0.15 mmol) を DCM (2 mL) 中に溶解させ、次いで 1,4-ジオキサン (1 mL) 中 4 N の HCl を 0 で、 N_2 雰囲気

50

下で溶液に加えた。4時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。

【0460】

反応混合物を室温で4時間、N₂下で攪拌した。化合物IntB-Q10-4をさらに精製することなく次の工程で直接使用した(90mg、99%)。

【0461】

EI-MS m/z : 564.2 (M⁺1) .

【0462】

化合物IntB-Q10の調製

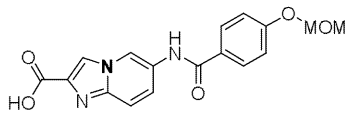
THF (5 mL) 中の化合物IntB-Q10-4 (90 mg、0.149 mmol) の溶液に、グルタル酸無水物 (18.8 μL、0.164 mmol)、Et₃N (52 μL、0.373 mmol)、及び4-DMAP (2 mg、0.015 mmol) を室温で、N₂ 雰囲気下に加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、分取HPLCによって精製して、化合物IntB-Q10 (30 mg、30%) を白色の固体として得た。

EI-MS m/z : 678.3 (M⁺1) .

【0463】

[実施例28] 化合物IntB-Q13の調製

【化100】



IntB-Q13

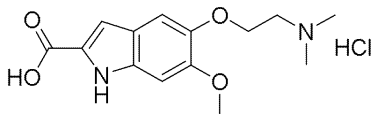
【0464】

化合物IntB-Q13を、Mol. Pharmaceuticals 2015, 12, 1813-1835に記載の合成と同様の合成経路によって合成した。

【0465】

[実施例29] 化合物IntB-Q14の調製

【化101】



IntB-Q14

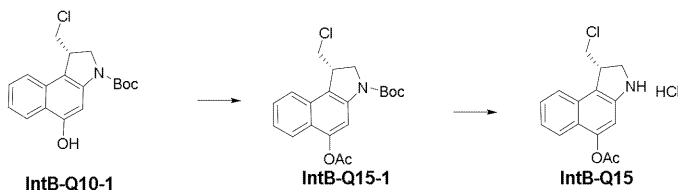
【0466】

化合物IntB-Q14を、国際特許出願公開第WO2015/038426A1号(その内容全体が参照により本明細書に援用される)に記載の合成と同様の合成経路によって合成した。

【0467】

[実施例30] 化合物IntB-Q15の調製

【化102】



【0468】

化合物IntB-Q15-1の調製

DCM (2 mL) 中の化合物IntB-Q10-1 (55 mg、0.016 mmol)

10

20

30

40

50

の溶液に、塩化アセチル(26.8 μL、0.032 mmol)及びピリジン(30 μL、0.032 mmol)を0 で、N₂雰囲気下で加えた。30分間攪拌した後、反応物を室温まで温め、1時間さらに攪拌した。混合物をEA(20 mL)で希釈し、H₂O(10 mL)で洗浄した。化合物 Int B - Q15 - 1(50 mg、80%) 淡黄色の泡状物質として単離した。

EI-MS m/z: 398.2 (M⁺ + Na).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.02 (br s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

10

【0469】

化合物 Int B - Q15 の調製

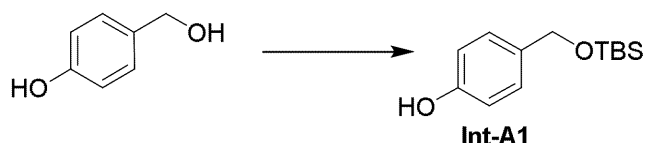
化合物 Int B - Q15 を、実施例6に記載の合成と同様の合成経路を介して合成した。

収率99%; EI-MS m/z: 276.2 (M⁺).

【0470】

[実施例31] 化合物 Int - A1 の調製

【化103】



20

DMF(15 mL)中の4-ヒドロキシベンジルアルコール(1.24 g、0.01 mol)の溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(1.8 g、0.012 mmol)及びイミダゾール(1.7 g、0.025 mmol)を加えた。反応混合物を16時間攪拌した後、H₂O(30 mL)を混合物に加えた。得られた混合物をEA(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int - A1(2.19 g、92%)を得た。

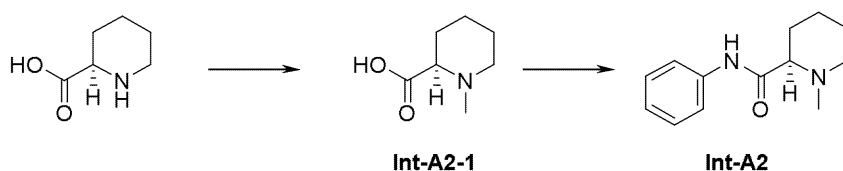
30

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)

【0471】

[実施例32] 化合物 Int - A2 の調製

【化104】



40

化合物 Int - A2 - 1 の調製

MeOH(400 mL)中のD-ピペコリン酸(10 g、77.42 mmol)の溶液に、パラホルムアルデヒド(4.66 g、154.8 mmol)及び5 wt% Pd/C(1.65 g、154.8 mmol)を室温で加え、H₂ガスを注入しながら混合物を同じ温度で16時間攪拌した。反応が完了した後、混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、次いで減圧下で濃縮した。濃縮後、化合物 Int - A2 - 1を精製することなく次の反応で直接使用した(11.37 g、定量)。

EI-MS m/z: 144 (M⁺).

50

【0472】

化合物 Int - A 2 の調製

DMF (10 mL) 中の化合物 Int - A 2 - 1 (1 g、6.98 mmol) 及びアニン (0.7 mL、7.68 mmol) の溶液に、DIC (1.3 mL、8.38 mmol) 及び DMAP (171 mg、1.4 mmol) を 0 で窒素下で加えた。一晩後、反応混合物を H₂O (30 mL) で希釈し、EA (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int - A 2 (870 mg、58%) を得た。

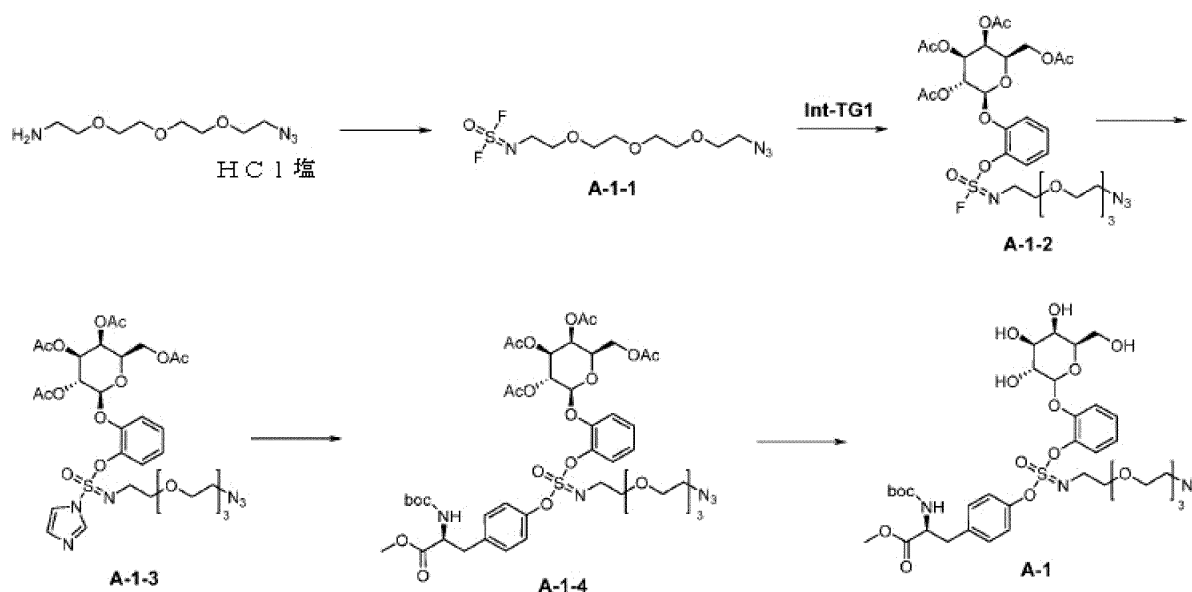
¹H - NMR (600 MHz, CDCl₃) 8.52 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 2.98 - 2.96 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.78 - 1.47 (m, 5H), EI - MS m/z: 219 (M⁺).

10

【0473】

[実施例 33] 化合物 A - 1 の調製

【化105】



20

30

化合物 A - 1 - 1 の調製

ACN (15 mL) 中の 11 - アジド - 3, 6, 9 - トリオキサウンデカン - 1 - アミン (Aldrich, CAS 134179 - 38 - 7, 1.17 g、4.59 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (1.92 mL、13.78 mmol) を室温で加えた。バルーンを介して四フッ化チオニルガス (CAS 13709 - 54 - 1) を導入し、同じ温度で 3 時間攪拌した。次いで混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 A - 1 - 1 (1.04 g、75%) を得た。

EI - MS m/z: 303 (M⁺).

40

【0474】

化合物 A - 1 - 2 の調製

ACN (20 mL) 中の化合物 A - 1 - 1 (1.04 g、3.44 mmol) 及び化合物 Int - TG1 (1.91 g、3.44 mmol) の溶液に、DBU (103 μL、0.69 mmol) を室温で加えた。混合物を 2 時間攪拌した後、混合物をクエン酸水溶液 (30 mL) で希釈し、EA (2 × 30 mL) で抽出した。得られた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 A - 1 - 2 (2.16 g、87%) を得た。

EI - MS m/z: 723 (M⁺).

50

【0475】

化合物A-1-3の調製

化合物A-1-2 (600 mg、0.83 mmol) をACN (8 mL) に溶解させ、それにイミダゾール (169 mg、2.49 mmol) 及びCs₂CO₃ (270 mg、0.83 mmol) を加え、得られた混合物を18時間還流させた。反応が完了した後、H₂O (20 mL) 及びEA (2 × 20 mL) を加えて抽出を行い、得られた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物A-1-3 (486 mg、76%) を得た。

EI-MS m/z : 771 (M⁺1) .

【0476】

化合物A-1-4の調製

DCM (8 mL) 中の化合物A-1-3 (200 mg、0.26 mmol) の溶液に、メルトリフレート (36 μL、0.31 mmol) を0 で、窒素下で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。得られた混合物を乾燥ACN (6 mL) に溶解させ、次いでそれにBOC-チロシン-OH (115 mg、0.39 mmol) 及びCs₂CO₃ (85 mg、0.26 mmol) を加えた。混合物を16時間攪拌し、EA (2 × 15 mL) 及びH₂O (15 mL) を加えて抽出を行い、有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分離させ、分取HPLCによって精製して、化合物A-1-4 (66 mg、26%) を得た。

EI-MS m/z : 998 (M⁺1) .

【0477】

化合物A-1の調製

MeOH (1.5 mL) 中の化合物A-1-4 (2 mg、2 μmol) の溶液に、K₂CO₃ (2 mg、10 μmol) を0 で、窒素下で加えた。

【0478】

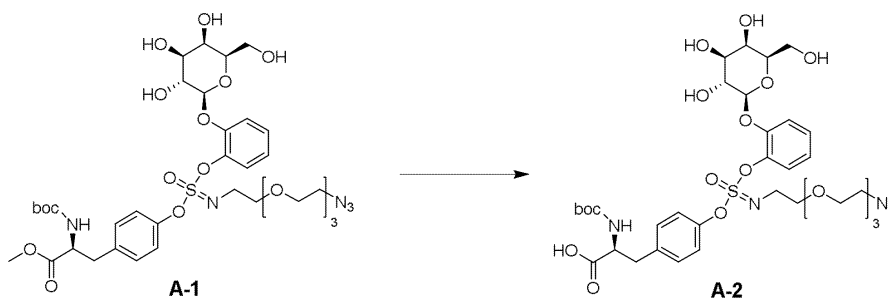
混合物を30分間攪拌し、次いで分離させ、分取HPLCによって精製して、化合物A-1 (1.3 mg、78%) を得た。

EI-MS m/z : 852 (M⁺1 + Na) .

【0479】

[実施例34] 化合物A-2の調製

【化106】



化合物A-1 (61 mg、0.061 mmol) をMeOH (1.5 mL) 及び蒸留水 (1.5 mL) に窒素下で溶解し、次いで0 に冷却した。冷却後、それにLiOH · H₂O (18 mg、0.43 mmol) を加え、2時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を2N HClでpH 4に調整した。混合物を分離させ、分取HPLCによって精製して、化合物A-2 (31 mg、63%) を得た。

EI-MS m/z : 816 (M⁺1) .

【0480】

[実施例35] 化合物A-3の調製

10

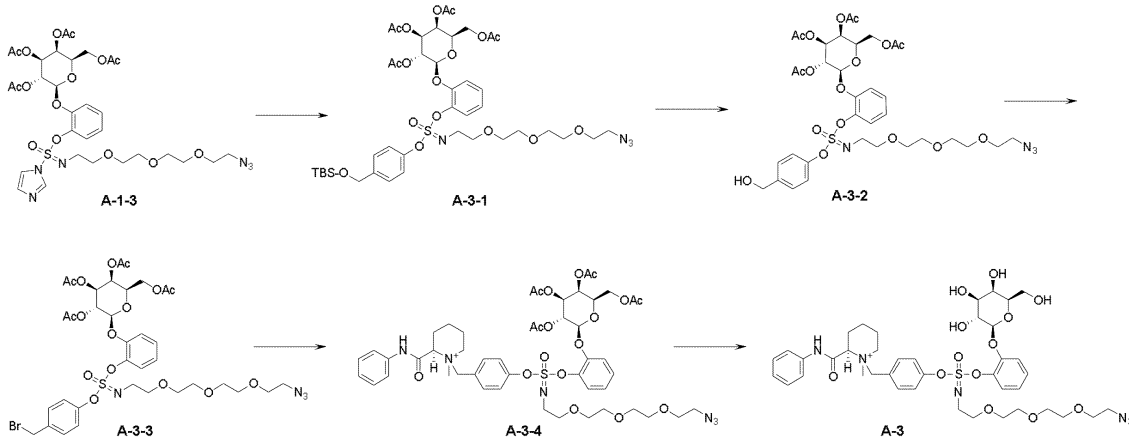
20

30

40

50

【化 1 0 7】



10

化合物 A - 3 - 1 の調製

DCM (5 mL) 中の化合物 A - 1 - 3 (137 mg、0.18 mmol) の溶液に、メチルトリフレート (24 μ L、0.216 mmol) を 0 で、窒素下で加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した後、反応溶媒を減圧下で濃縮することによって除去し、次いでそれに乾燥 ACN (5 mL) を加えた。化合物 Int - A - 1 (64 mg、0.27 mmol) 及び Cs₂CO₃ (29 mg、0.09 mmol) を室温で反応混合物に加えた。混合物を 3 時間攪拌し、次いで H₂O (10 mL) 及び EA (2 \times 10 mL) を加えて抽出を行った。得られた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分離させ、分取 HPLC によって 1 回精製して、化合物 A - 3 - 1 (44 mg、26%) を得た。

20

EI - MS m/z : 941 (M⁺1) .

【0481】

化合物 A - 3 - 2 の調製

THF (5 mL) 中の化合物 A - 3 - 1 (44 mg、0.047 mmol) の溶液に、THF 中の 1 M の TBAF (71 μ L、0.071 mmol) を 0 で、窒素下で加えた。反応混合物を 1.5 時間攪拌し、EA (2 \times 10 mL) 及び H₂O (10 mL) を加えて抽出を行った。得られた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 A - 3 - 2 (27 mg、70%) を得た。

30

EI - MS m/z : 827 (M⁺1) .

【0482】

化合物 A - 3 - 3 の調製

乾燥 DCM (2 mL) 中の化合物 A - 3 - 2 (27 mg、0.033 mmol) の溶液に、DCM 中の 1 M の PBr₃ (39 μ L、0.039 mmol) を 0 で、窒素下で加えた。2 時間後、反応混合物を H₂O (6 mL) で希釈し、EA (2 \times 8 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 A - 3 - 3 (18 mg、62%) を得た。

40

EI - MS m/z : 889 (M⁺1) .

【0483】

化合物 A - 3 - 4 の調製

DMF (1.5 mL) 中の化合物 A - 3 - 3 (18 mg、0.02 mmol) 及び化合物 Int - A - 2 (7 mg、0.03 mmol) の溶液に、DIPEA (11 μ L、0.061 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 16 時間攪拌した後、混合物を分取 HPLC に供して化合物 A - 3 - 4 (13 mg、65%) を得た。

EI - MS m/z : 1027 (M⁻1) .

【0484】

50

化合物 A - 3 の調製

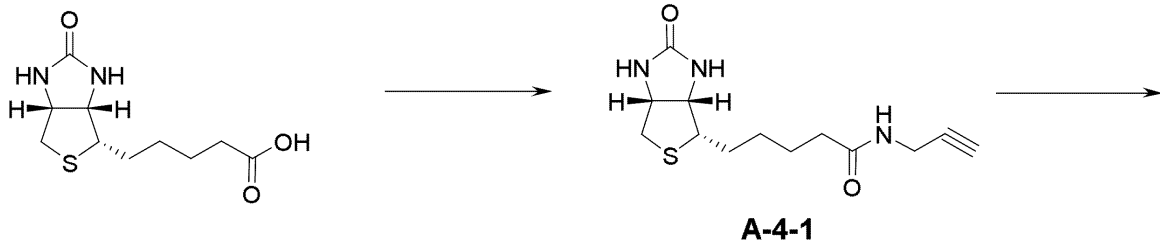
MeOH (2 mL) 中の化合物 A - 3 - 4 (13 mg、0.013 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (9 mg、0.063 mmol) を 0 で、窒素下で加えた。30 分後、残渣を分取 HPLC に供して化合物 A - 3 (7.7 mg、71%) を得た。

EI-MS m/z : 859 (M⁺).

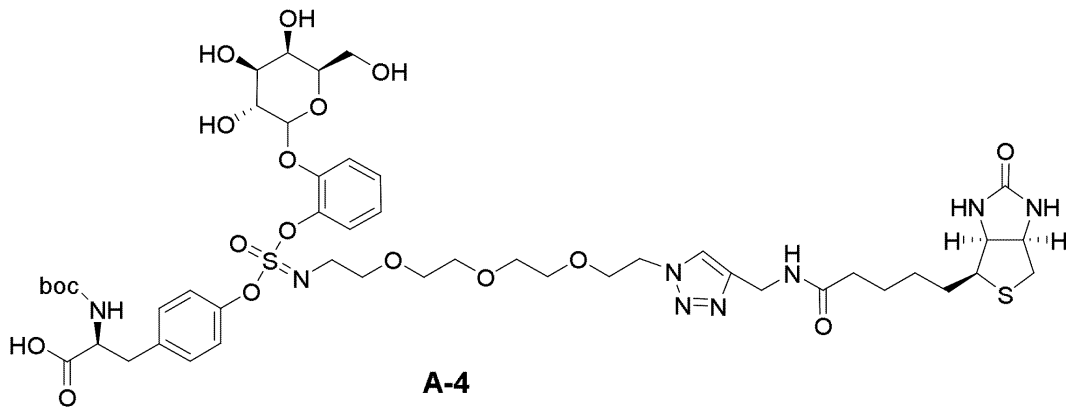
【0485】

[実施例 36] 化合物 A - 4 の調製

【化108】



10



20

化合物 A - 4 - 1 の調製

D-ビオチン (100 mg、0.409 mmol) 及びプロパルギルアミン (31 μL、0.491 mmol) を 0 で、窒素下で DMF (4 mL) に溶解させ、それに EDCI (118 mg、0.614 mmol)、HOBT (94 mg、0.614 mmol)、及びトリメチルアミン (171 μL、1.23 mmol) を加えた。反応が完了した後、EA (2 × 10 mL) 及び H₂O (10 mL) を加え、有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 A - 4 - 1 (11 mg、10%) を得た。

30

EI-MS m/z : 282 (M⁺).

【0486】

化合物 A - 4 の調製

EtOH (2 mL) 及び H₂O (0.5 mL) 中の化合物 A - 2 (7.9 mg、9.68 μmol) 及び化合物 A - 4 - 1 (4 mg、11.62 μmol) の溶液に、1 M のアスコルビン酸ナトリウム (97 μL、96.8 μmol) 及び 0.1 M の CuSO₄ (19.4 μL、19.4 μmol) を室温で加えた。反応が完了した後、混合物を分取 HPLC に供して、化合物 A - 4 (6 mg、57%) を得た。

40

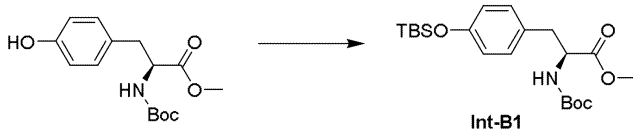
EI-MS m/z : 1097 (M⁺).

【0487】

[実施例 37] 化合物 Int - B1 の調製

50

【化109】



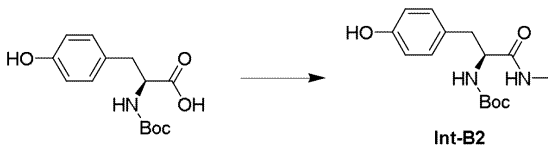
DCM中のBoc-L-チロシンメチルエステル(1.5g、5.08mmol)の溶液に、DIPEA(937 μ L、5.59mmol)、DMAP(62mg、0.51mmol)、及びTBDMSCl(2.296g、15.24mmol)を0 $^{\circ}$ で、窒素下で加えた。反応混合物を室温で2.5時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物Int-B1(2g、99%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 6.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.25 (s, 6H).

【0488】

[実施例38] 化合物Int-B2の調製

【化110】



Boc-L-チロシン(2g、7.1mmol)及びメチルアミン塩酸塩(575.3mg、8.5mmol)を窒素下でDMF(20mL)に溶解した。それに4-DMAP(433mg、3.55mmol)及びDCC(2.2g、10.65mmol)を室温で加えた。混合物を室温で3時間撹拌した。反応が完了した後、EA(30mL \times 3)及び H_2O (20mL)を加えて抽出を行い、次いで得られた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物Int-B2(1.27g、60%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 2.74 (dd, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.51 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.25 (s, 9H).

EI-MS m/z : 317.24 ($\text{M}^{+1} + \text{Na}$).

【0489】

[実施例39] 化合物Int-B3の調製

10

20

30

40

50

E I - M S m / z : 546 . 28 (M ⁺ 1) .

【 0 4 9 2 】

化合物 I n t - B 3 の調製

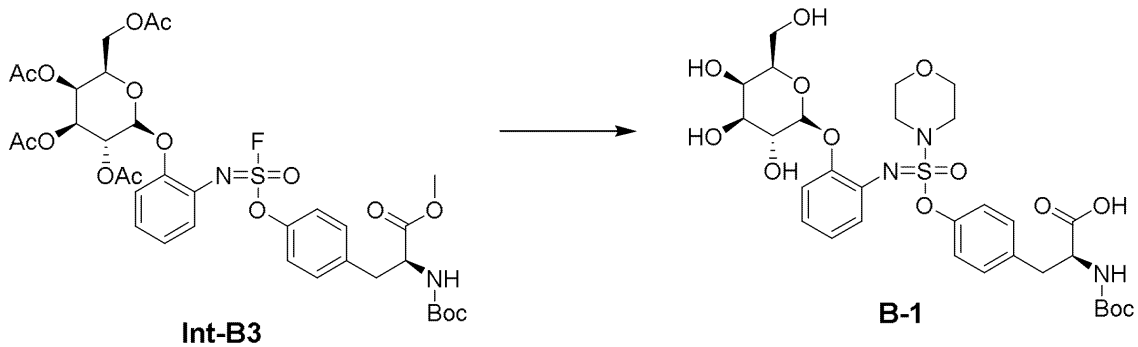
化合物 I n t - B 3 - 3 (87 mg、0 . 17 mmol) 及び化合物 I n t - B 1 (85 mg、0 . 21 mmol) を A C N (5 mL) に溶解させ、それに D B U (5 μ L、0 . 033 mmol) を加えた。混合物を室温で窒素下で2時間攪拌した。反応が完了した後、H₂O (10 mL) 及び E A (10 mL × 3) を加えて抽出を行い、有機層を無水 N a₂S O₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 I n t - B 3 (104 mg、78%) を得た。

E I - M S m / z : 821 . 44 (M ⁺ 1) .

【 0 4 9 3 】

[実施例 40] 化合物 B - 1 の調製

【 化 1 1 2 】



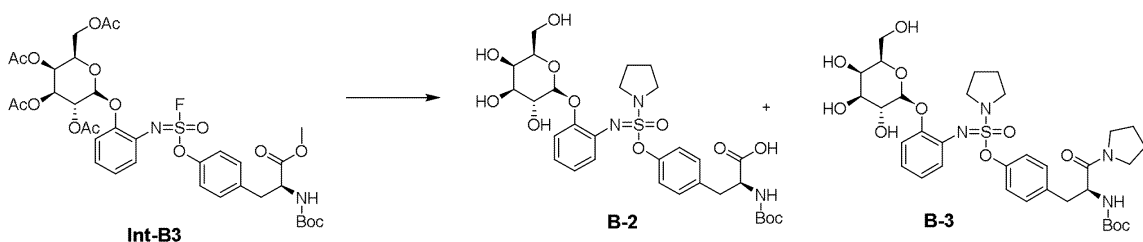
化合物 I n t - B 3 (85 mg、0 . 106 mmol) を A C N (1 . 2 mL) に溶解させ、D B U (20 μ L、0 . 132 mmol) 及びモルホリン (19 . 5 μ L、0 . 224 mmol) を室温で、窒素下で添加した。混合物を室温で7日間攪拌した。それに L i O H (265 μ L、1 . 06 mmol) を加え、混合物を同じ温度で1時間攪拌した。反応が完了した後、反応物を2 N の H C l 溶液の添加によってp H 4 を有するように調整し、残渣を分取 H P L C にかけて化合物 B - 1 (6 . 5 mg、9%) を得た。

¹ H N M R (600 MHz, DMSO - d₆) 7 . 29 (m, 4 H), 7 . 08 (m, 1 H), 6 . 99 (m, 2 H), 6 . 86 (m, 1 H), 4 . 85 - 4 . 78 (m, 1 H), 4 . 61 (m, 1 H), 4 . 05 - 3 . 96 (m, 1 H), 3 . 70 - 3 . 64 (m, 4 H), 3 . 62 - 3 . 39 (m, 6 H), 3 . 04 (m, 1 H), 2 . 88 (m, 1 H), 1 . 33 (s, 9 H) . E I - M S m / z : 684 . 46 (M ⁺ 1) .

【 0 4 9 4 】

[実施例 41] 化合物 B - 2 及び B - 3 の調製

【 化 1 1 3 】



化合物 B - 2 の調製

DMSO (0 . 5 mL) 中の化合物 I n t - B 2 (9 mg、0 . 11 mmol) の溶液に、D B U (10 μ L、0 . 066 mmol)、ピロリジン (10 μ L、0 . 12 mmol) を室温で、窒素下で加えた。反応混合物を80 で12時間加熱した。反応が完了し

た後、反応物を 2 N の H C l 溶液の添加によって p H 4 を有するように調整し、残渣を分取 H P L C にかけて化合物 B - 2 (1 . 8 m g 、 2 4 %) を得た。

E I - M S m / z : 6 6 8 . 5 4 (M + 1) .

【 0 4 9 5 】

化合物 B - 3 の調製

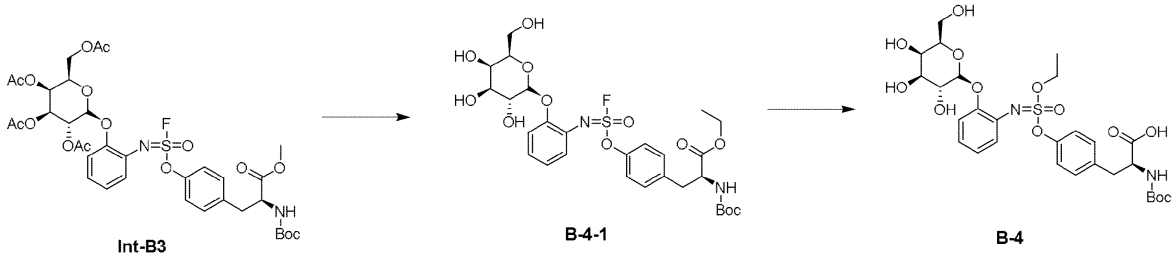
化合物 B - 3 を上記と同様の合成経路を介して合成した (収率 1 7 %) .

E I - M S m / z : 7 2 1 . 6 1 (M + 1) .

【 0 4 9 6 】

[実施例 4 2] 化合物 B - 4 の調製

【 化 1 1 4 】



化合物 B - 4 - 1 の調製

E t O H (2 m L) 中の化合物 I n t - B 3 (6 0 m g 、 0 . 0 7 6 m m o l) の溶液に、エタノール中の 3 M のナトリウムエトキシド (0 . 1 0 m L 、 0 . 3 0 m m o l) を 0 で、窒素下で加えた。反応混合物を 0 で 5 分間攪拌した後、反応物を 2 N の H C l 溶液で p H 3 ~ 4 を有するように調整した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取 H P L C によって精製して、化合物 B - 4 - 1 (2 5 m g 、 5 1 %) を得た。

E I - M S m / z : 6 6 7 . 4 8 (M + 1 + N a) .

【 0 4 9 7 】

化合物 B - 4 の調製

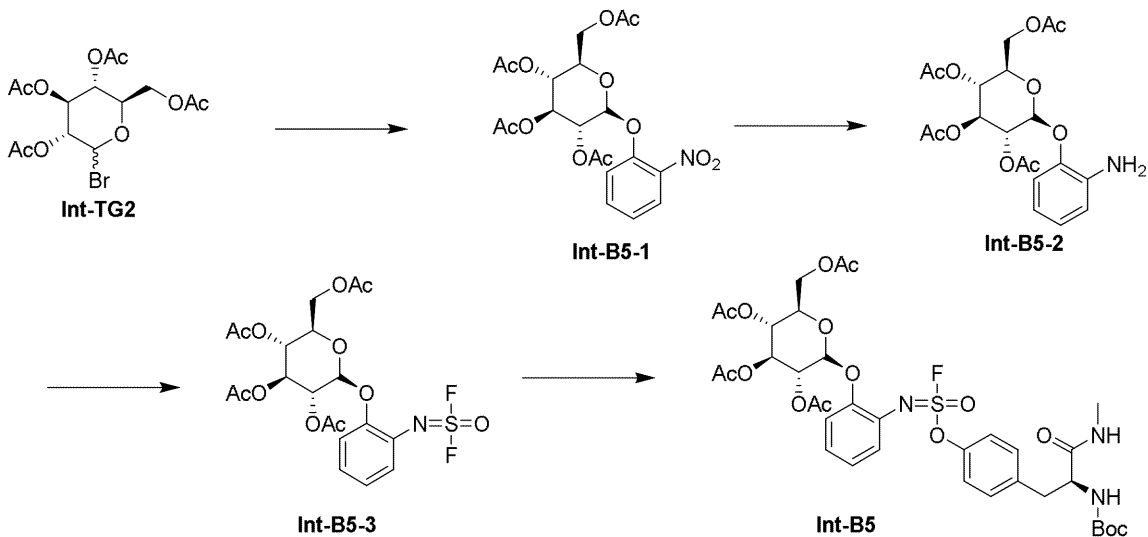
化合物 B - 4 を上記と同様の合成経路を介して合成した (収率 1 0 %) .

E I - M S m / z : 6 4 3 . 3 6 (M + 1) .

【 0 4 9 8 】

[実施例 4 3] 化合物 I n t - B 5 の調製

【 化 1 1 5 】



化合物 I n t - B 5 - 1 の調製

実施例 1 2 の化合物 I n t - B 3 - 1 の調製方法と同様の様態で化合物 I n t - T G 2 (実施例 3 、 1 . 7 9 g 、 4 . 3 5 m m o l) 及び 2 - ニトロフェノール (6 0 5 m g 、

10

20

30

40

50

4.35 mmol) を反応させ、それによって化合物 Int - B 5 - 1 (1.43 g、70%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 7.80 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.31 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 2H), 3.87 (brs, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 6H).

【0499】

化合物 Int - B 5 - 2 の調製

実施例 12 の化合物 Int - B 3 - 2 の調製方法と同様の様態で化合物 Int - B 5 - 1 (1.43 g、3.05 mmol) を反応させ、それによって化合物 Int - B 5 - 2 (1.21 g、90%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 6.94 - 6.88 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.32 (dd, $J = 12, 4.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 12, 2.4$ Hz, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

EI-MS m/z : 440.46 (M^+).

【0500】

化合物 Int - B 5 - 3 の調製

実施例 12 の化合物 Int - B 3 - 3 の調製方法と同様の様態で化合物 Int - B 5 - 2 (1.21 g、2.75 mmol) を反応させ、それによって化合物 Int - B 5 - 3 (1.1 g、77%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 7.19 - 7.05 (m, 4H), 5.32 (m, 1H), 5.20 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 12.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

【0501】

化合物 Int - B 5 の調製

実施例 12 の化合物 Int - B 3 の調製方法と同様の様態で化合物 Int - B 5 - 3 (100 mg、0.19 mmol) を反応させ、それによって化合物 Int - B 5 - 3 (112 mg、74%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 7.28 - 7.26 (m, 4H), 7.19 - 7.03 (m, 4H), 5.29 (m, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.05 - 4.96 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.08 - 2.02 (m, 12H), 1.52 (s, 9H); EI-MS m/z : 798.54 (M^+).

【0502】

[実施例 44] 化合物 B - 6 の調製

10

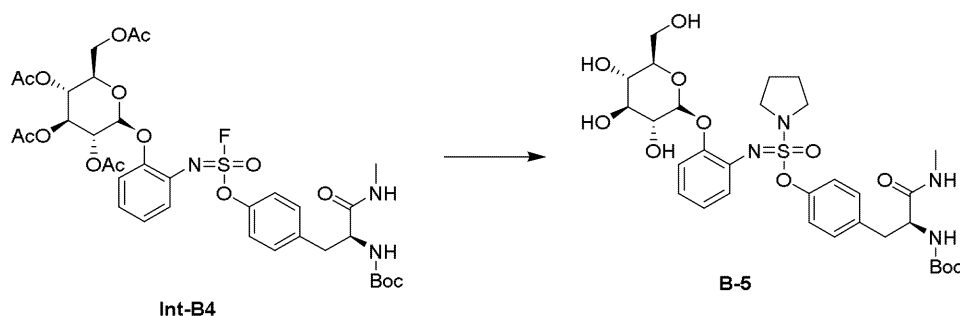
20

30

40

50

【化 1 1 6】



10

実施例 13 の化合物 B - 1 の調製方法と同様の様態で化合物 Int - B 4 (調製実施例 15、23 mg、0.029 mmol) 及びピロリジン (4.7 μ L、0.058 mmol) を反応させ、それによって化合物 B - 5 (3.9 mg、46%) を得た。

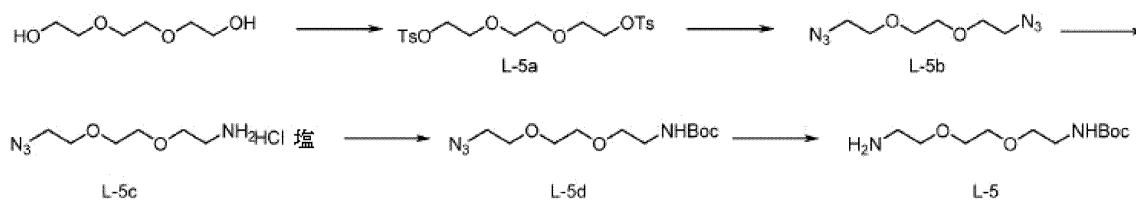
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) 7.81 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 4H), 7.09 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 5.00 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.89 - 4.84 (m, 2H), 4.53 - 4.52 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.46 - 3.40 (m, 6H), 3.29 - 3.27 (m, 4H), 3.17 (brs, 1H), 2.92 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 1.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H), 1.28 (s, 9H); EI-MS m/z : 681.51 ($M^+ 1$).

20

【0503】

[実施例 45] 化合物 L - 5 の調製

【化 1 1 7】



30

化合物 L - 5 a の調製

乾燥 DCM (600 mL) 中のトリエチレングリコール (40 g、266.7 mmol) の溶液に、*p*-トルエンスルホニルクロリド (101 g、533.4 mmol) 及び KOH (120 g、2133.4 mmol) を 0 で、 N_2 雰囲気下で加えた。反応混合物を室温で、 N_2 雰囲気下で 17 時間攪拌した。反応が完了した後、 H_2O (300 mL) を加え、DCM (400 mL \times 4) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。化合物 L - 5 a を精製することなく次の反応で直接使用した (122 g、100%、白色の固体)。

40

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 4.14 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.71 - 3.58 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.45 (s, 6H).

【0504】

化合物 L - 5 b の調製

DMF (320 mL) 中の化合物 L - 5 a (122 g、266.7 mmol) の溶液に、 NaN_3 (51 g、798 mmol) を室温で、 N_2 雰囲気下で加えた。反応混合物を

50

60 で15時間攪拌した。反応が完了した後、H₂O (300 mL)を加え、混合物をEA (300 mL × 3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物L-5b (49.8 g、93%)を無色の液体として得た。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 3.69 - 3.68 (m, 8H), 3.40 (t, J = 4.2 Hz, 4H).

【0505】

化合物L-5cの調製

EA (245 mL)、ジエチルエーテル (245 mL)、及び5%のHCl (495 mL)中の化合物L-5b (42.9 g、214.3 mmol)の溶液に、トリフェニルホスフィン (56.2 g、214.3 mmol)を0 で、N₂雰囲気下で加えた。反応混合物を室温で15時間攪拌した。有機層を除去した後、水層をDCMで洗浄し、減圧下で濃縮した。化合物L-5c (43.8 g、97%、白色の油)をさらに精製することなく直接使用した。

【0506】

化合物L-5dの調製

乾燥DCM (250 mL)中の化合物L-5c (10.7 g、51 mmol)の溶液に、Et₃N (14 mL、102 mmol)及びBOC₂O (12 g、56.1 mmol)を室温で、N₂雰囲気下で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物L-5d (13.9 g、99%)を無色の油として得た。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 5.08 (brs, 1H), 3.69 - 3.64 (m, 6H), 3.55 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

【0507】

化合物L-5の調製

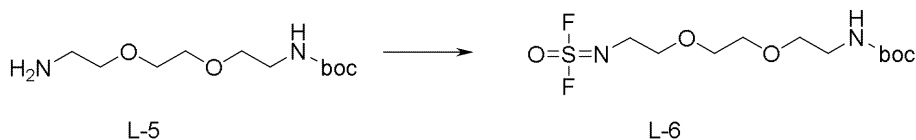
乾燥THF (55 mL)中の化合物L-5d (5.7 g、20.8 mmol)の溶液に、トリフェニルホスフィン (6.5 g、25 mmol)を室温で、N₂雰囲気下で加えた。17時間攪拌した後、それにH₂O (10 mL)を加え、混合物を室温で5時間さらに攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物L-5 (3.7 g、65%)を淡黄色の液体として得た。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 5.25 (brs, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.56 - 3.53 (m, 4H), 3.32 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.44 (s, 9H).

【0508】

[実施例46] 化合物L-6の調製

【化118】



化合物イミノ硫黄-1の調製

乾燥ACN (30 mL)中の化合物L-5 (3.62 g、14.58 mmol)の均質溶液を室温で、Et₃N (4.06 mL、29.15 mmol)で処理した。バルーンを介して四フッ化チオニルガスを2時間導入した。反応が完了した後、混合物を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EA : HEX = 1 : 2)によって精製して、化合物L-6 (3.43 g、71%)を黄色がかった油として得た。

10

20

30

40

50

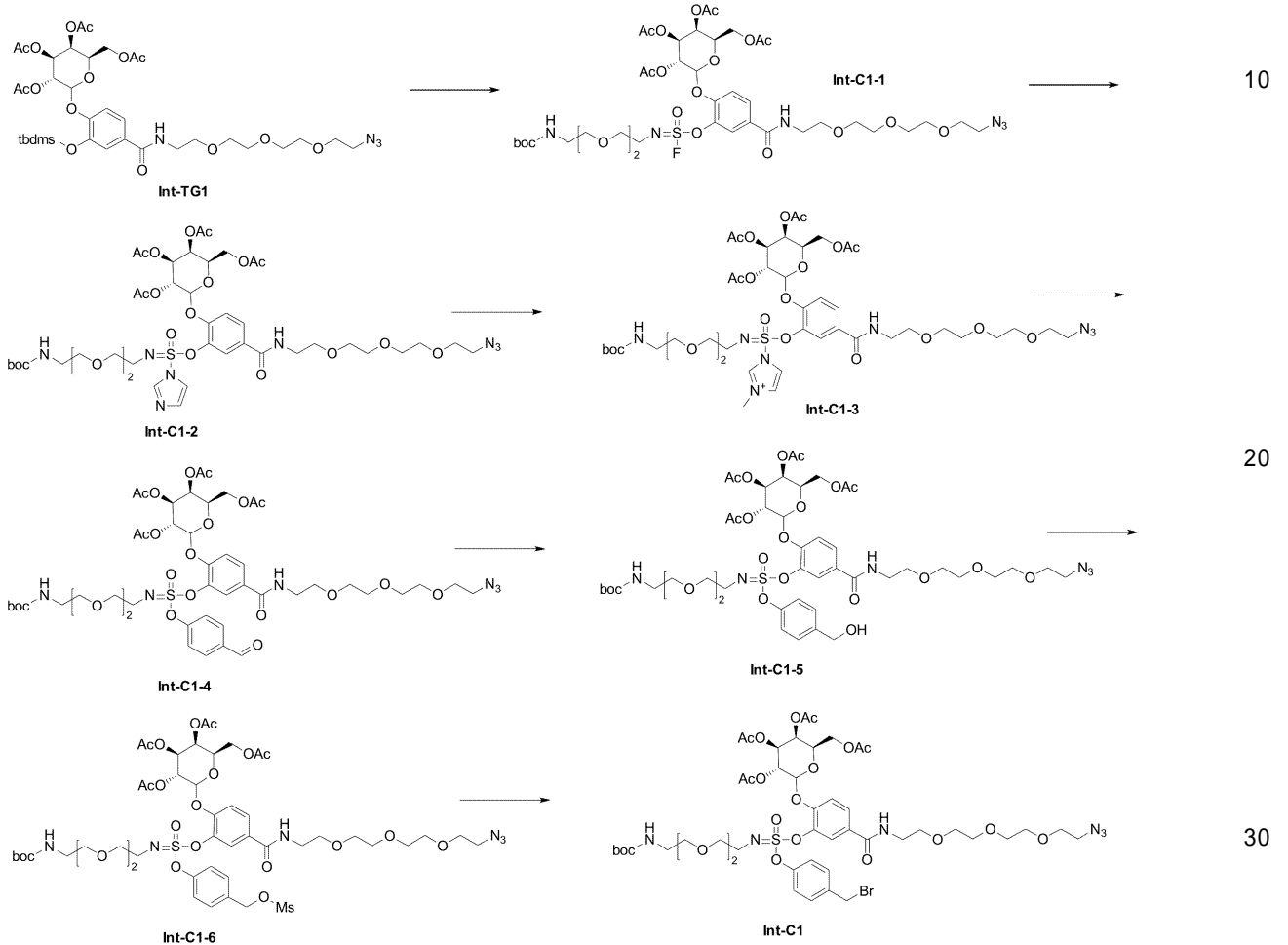
$^1\text{H NMR}$ (400 Hz, CDCl_3) 4.96 (brs, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 6H), 3.56 - 3.52 (m, 4H), 3.35 - 3.30 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

EI-MS m/z : 333 (M^+).

【0509】

[実施例47] 化合物 Int-C1 の調製

【化119】



化合物 Int-C1-1 の調製

乾燥 ACN (3 mL) 中の化合物 L-6 (186 mg, 0.56 mmol) 及び Int-TG1 (447.1 mg, 0.56 mmol) の均質溶液を室温で、 N_2 雰囲気下で、DBU (16.7 μL , 0.11 mmol) で処理し、2.5 時間攪拌した。反応が完了した後、EA (50 mL \times 2) 及びブライン (40 mL) を加え、得られた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EA:HEX = 5:1 ~ EA:MeOH = 1%) によって精製して、化合物 Int-C1-1 (436.3 mg, 78%) を無色の粘性油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 Hz, CDCl_3) 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 5.59 - 5.53 (m, 1H), 5.49 - 5.47 (m, 1H), 5.22 - 5.10 (m, 2H), 5.10 - 5.04 (brs, 1H), 4.26 - 4.09 (m, 3H), 3.70 - 3.62 (m, 20H), 3.61 - 3.53 (m, 4H), 3.38 - 3.28 (m, 4H), 2.21 - 2.19 (m, 3H), 2.10 - 2.04 (m, 6H), 2.03 - 2.01 (m, 3H), 1.44 (s, 9H).

EI-MS m/z : 998 (M^+).

40

50

【0510】

化合物 Int - C1 - 2 の調製

無水ACN (5 mL) 中の Int - C1 - 1 (222.9 mg、0.22 mmol) 及びイミダゾール (45.7 mg、0.67 mmol) の均質溶液を室温で、N₂ 雰囲気下で、Cs₂CO₃ (36.4 mg、0.11 mmol) で処理し、一晚加熱還流した。反応物をH₂O (20 mL) で反応停止処理した後、混合物をEA (30 mL × 2) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EA : MeOH = 1% ~ 2%) によって精製して、化合物 Int - C1 - 2 (142.1 mg、61%) を黄色がかった粘着性油として得た。

EI - MS m/z : 1046 (M⁺).

10

【0511】

化合物 Int - C1 - 3 の調製

乾燥DCM (2.5 mL) 中の Int - C1 - 2 (142.1 mg、0.14 mmol) の均質溶液を室温で、N₂ 雰囲気下で、メチルトリフレート (33.9 μL、0.30 mmol) で処理し、30分間静置した。混合物を室温で2時間攪拌した後、反応混合物を25 で、真空中で濃縮した。Int - C1 - 3を精製することなく次の反応で直接使用した。

EI - MS m/z : 1061 (M⁺).

【0512】

化合物 Int - C1 - 4 の調製

乾燥ACN (3 mL) 中の Int - C1 - 3 (144.1 mg、0.14 mmol) 及び4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (24.9 mg、0.20 mmol) の均質溶液を室温で、N₂ 雰囲気下で、Cs₂CO₃ (44.3 mg、0.14 mmol) で処理し、2時間攪拌した。反応混合物をEA (20 mL × 2) 及びブライン (10 mL) で抽出した。得られた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EA : HEX = 5 : 1 ~ EA : MeOH = 1%) によって精製して、化合物 Int - C1 - 4 (108.7 mg、73% (2工程)) を白色の粘着性油として得た。

EI - MS m/z : 1100 (M⁺).

20

【0513】

化合物 Int - C1 - 5 の調製

乾燥THF (2 mL) 中の Int - C1 - 4 (108.7 mg、0.099 mmol) の均質溶液を0 で、N₂ 雰囲気下で、NaBH₄ (7.5 mg、0.198 mmol) で処理し、2時間静置した。反応物をH₂O (10 mL) で反応停止処理し、混合物をEA (15 mL × 2) で抽出した。得られた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EA : HEX = 5 : 1 ~ EA : MeOH = 2%) によって精製して、化合物 Int - C1 - 5 (79 mg、73%) を白色の粘着性油として得た。

EI - MS m/z : 1102 (M⁺).

30

【0514】

化合物 Int - C1 - 6 の調製

乾燥THF (2 mL) 中の Int - C1 - 5 (42.8 mg、0.039 mmol) の均質溶液を0 で、N₂ 雰囲気下で、メタンスルホニルクロリド (4.5 μL、0.058 mmol) 及びEt₃N (16.3 μL、0.117 mmol) で処理し、20分間静置した。反応混合物を0 でDIPEA (6.8 μL、0.039 mmol) で処理した後、混合物を室温で1時間攪拌した。それにメタンスルホニルクロリド (1.5 μL、0.019 mmol)、Et₃N (2.7 μL、0.019 mmol)、及びDIPEA (3.3 μL、0.019 mmol) をさらに加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応物をH₂O (10 mL) で反応停止処理し、混合物をEA (15 mL × 2) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマ

40

50

トグラフィー (EA : HEX = 5 : 1 ~ EA : MeOH = 1%) によって精製して、化合物 Int - C 1 - 6 (39.7 mg、87%) を白色の粘着性油として得た。

EI - MS m/z : 1180 (M^+) .

【0515】

化合物 Int - C 1 の調製

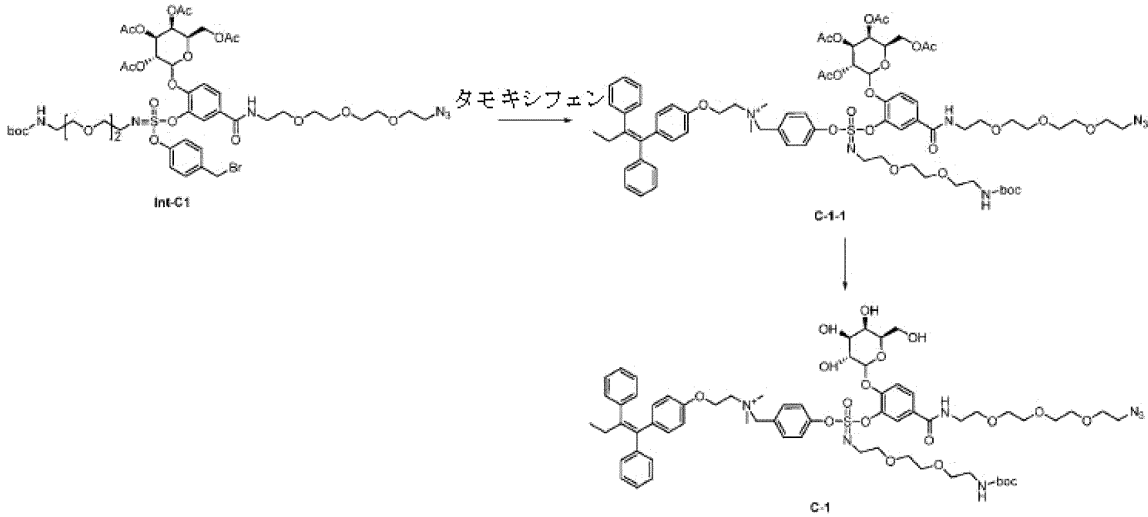
乾燥 THF (2 mL) 中の Int - C 1 - 6 (68.2 mg、0.058 mmol) の均質溶液を室温で、 N_2 雰囲気下で、LiBr (25.1 mg、0.289 mmol) で処理し、2時間撹拌した。反応物を H_2O (10 mL) で反応停止処理し、混合物を DCM (15 mL \times 3) で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EA : HEX = 5 : 1 ~ EA : MeOH = 1%) によって精製して、化合物 Int - C 1 (57.9 mg、86%) を無色の粘着性油として得た。

EI - MS m/z : 1165 (M^+) .

【0516】

[実施例 48] 化合物 C - 1 の調製

【化120】



化合物 C - 1 - 1 の調製

DMF (1 mL) 中のタモキシフェン (7.9 mg、0.021 mmol) 及び Int - C 1 (20.5 mg、0.018 mmol) の均質溶液を室温で、 N_2 雰囲気下で、DIPEA (9.2 μ L、0.053 mmol) で処理し、2時間撹拌した。反応物を分取 HPLC によって精製して、化合物 C - 1 - 1 (11.7 mg、46%) を白色の固体として得た。

EI - MS m/z : 1456 (M^+) .

【0517】

化合物 C - 1 の調製

MeOH (1 mL) 中の C - 1 - 1 (11.7 mg、0.008 mmol) の均質溶液を 0 で、 N_2 雰囲気下で、 K_2CO_3 (5.6 mg、0.04 mmol) で処理し、1時間静置した。反応物を酢酸 (5 滴) で酸性化し、残渣を分取 HPLC により精製して、化合物 C - 1 (9.1 mg、88%) を白色固体として得た。

EI - MS m/z : 1288 (M^+) .

【0518】

[実施例 49] 化合物 Int - C 2 の調製

10

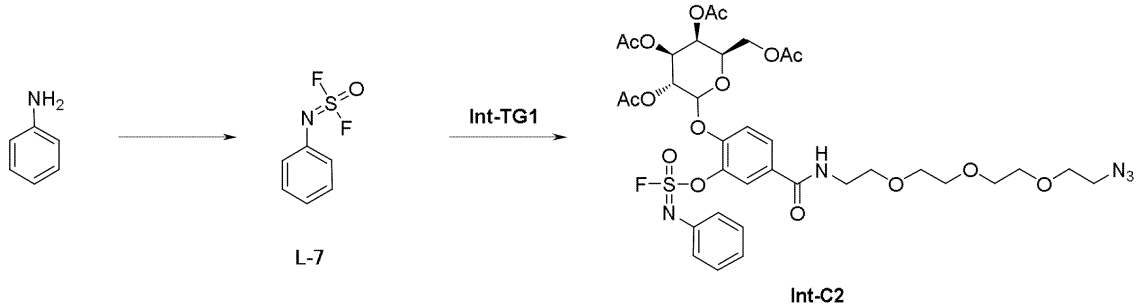
20

30

40

50

【化 1 2 1】



10

化合物 L - 7 の調製

乾燥 ACN (20 mL) 中のアニリン (3 g、32.2 mmol) の溶液に、Et₃N (13.5 mL、96.6 mmol) を室温で加えた。バルーンを介して四フッ化チオニルガスを導入し、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 L - 7 (1.59 g、23%) を得た。
¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 2H)。

【0519】

化合物 Int - C2 の調製

乾燥 ACN (5 mL) 中の Int - TG1 (460 mg、0.58 mmol) 及び L - 7 (153 mg、0.87 mmol) の均質溶液を室温で、N₂ 雰囲気下で、DBU (17.2 μL、0.17 mmol) で処理し、2時間攪拌した。反応物を水 (10 mL) で反応停止処理し、混合物を EA (10 mL × 2) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 Int - C2 (450 mg、93%) を得た。

EI - MS m/z : 842 (M⁺¹)。

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) 7.83 - 7.78 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 5.59 - 5.52 (m, 1H), 5.47 - 5.45 (m, 1H), 5.21 - 5.16 (m, 1H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 4.22 - 4.18 (m, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 14H), 3.35 - 3.31 (m, 2H), 2.18 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.06 - 2.02 (m, 9H)。

【0520】

[実施例 50] 化合物 A - 5 の調製

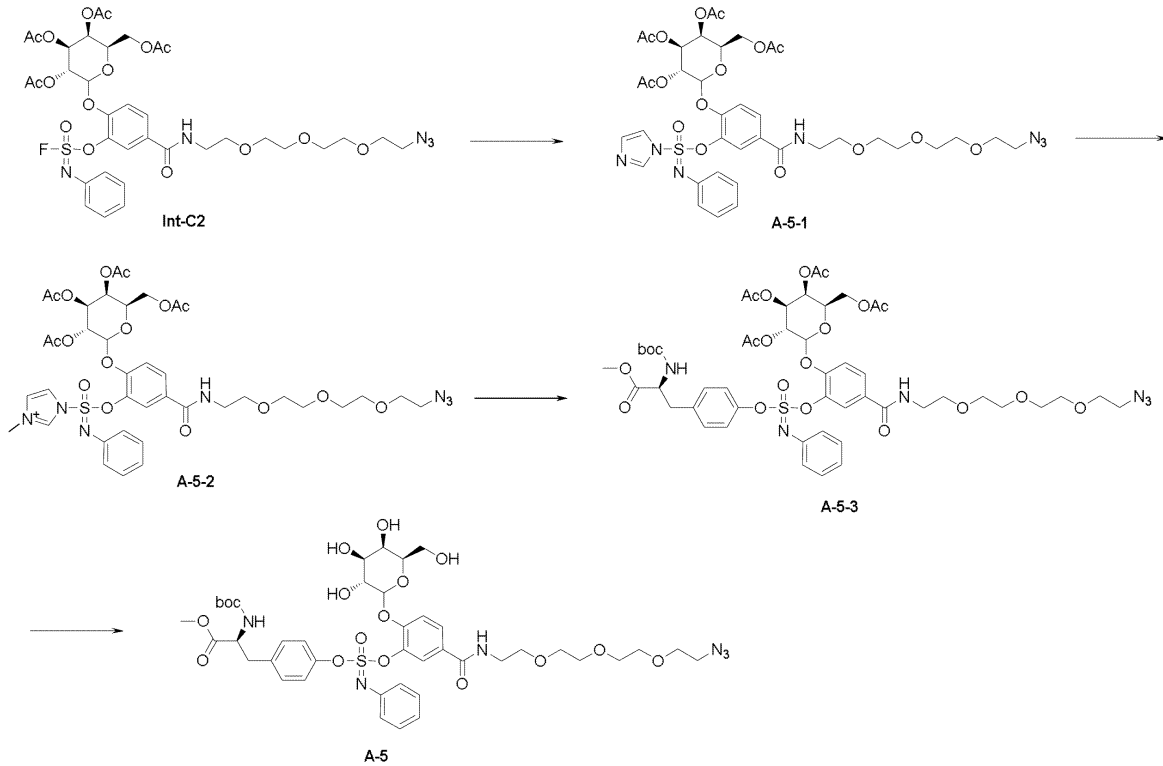
20

30

40

50

【化 1 2 2】



10

20

化合物 A - 5 - 1 の調製

乾燥 ACN (6 mL) 中の Int - C 2 (238 mg、0.28 mmol) の均質溶液に、イミダゾール (58 mg、0.84 mmol) 及び Cs₂CO₃ (46 mg、0.14 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 18 時間加熱還流した。反応混合物を H₂O (20 mL) で希釈した後、混合物を EA (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 A - 5 - 1 (118 mg、47%) を得た。EI - MS m/z : 890 (M⁺1) .

30

【0521】

化合物 A - 5 - 2 の調製

乾燥 DCM (4 mL) 中の化合物 A - 5 - 1 (118 mg、0.13 mmol) の溶液に、メチルトリフレート (18 μL、0.16 mmol) を 0 ° で、N₂ 下で加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を乾燥 ACN (4 mL) に溶解させ、それに Boc - L - チロシンメチルエステル (59 mg、0.20 mmol) 及び Cs₂CO₃ (22 mg、0.07 mmol) を室温で加えた。16 時間攪拌した後、反応混合物を H₂O (15 mL) で希釈した。混合物を EA (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を DMSO (1 mL) に溶解させ、分取 HPLC によって精製して、化合物 A - 5 - 3 (32 mg、22%) を得た。EI - MS m/z : 1118 (M⁺1) .

40

【0522】

化合物 A - 5 の調製

MeOH (4 mL) 中の化合物 A - 5 - 3 (32 mg、28.6 μmol) の溶液に、K₂CO₃ (20 mg、143.2 μmol) を 0 ° で、N₂ 下で 0.5 時間加えた。反応が完了した後、混合物を分取 HPLC によって精製して、化合物 A - 5 (19.6 mg、72%) を得た。

EI - MS m/z : 950 (M⁺1) .

【0523】

生物学的及び生化学的研究

50

【実施例 5 1】酵素切断アッセイの動態学的研究

化合物 A - 1、A - 2、A - 3、A - 4、または A - 5 を DMSO に溶解させ、PBS 緩衝液と混合して、500 μ M のストック溶液 (1% の DMSO) を調製した。メチルフェニルスルホン (MPS、CAS 番号 3112 - 85 - 4、内部標準物質) を PBS 緩衝液に溶解させて 500 μ M の溶液とした。790 μ L の PBS 緩衝液 (pH 7.4)、10 μ L の化合物 A - 1、A - 2、A - 3、A - 4、または A - 5 (500 μ M) の溶液、及び 200 μ L の MPS 溶液を混合した。882 μ L の反応混合物に酵素液 (1 mg / mL で 18 μ L) を加えた。

【0524】

ヒト - ガラクトシダーゼと比較して、116 μ L の酵素溶液 (0.1 mg / mL) を加え、化合物 A - 1、A - 2、A - 3、A - 4、または A - 5 (140 μ L)、MPS (140 μ L)、及び緩衝液 (pH 7.4、533 μ L) を混合した。

【0525】

反応混合物を 37 でインキュベートした。反応混合物中に *Escherichia coli* - ガラクトシダーゼ酵素 (Sigma G4155) を使用した。酵素反応溶液を反応前 0 分及び反応後の所定時間にそれぞれ分取し、各分取量は 70 μ L とした。次いで、残留化合物 A - 1、A - 2、A - 3、A - 4、A - 5、MPS、及び酵素反応によって遊離した物質を HPLC によって定量分析した。酵素的切断研究の結果が表 2 及び図 1 ~ 5 に示される。

【表 2】

表 2.

本発明の化合物	TG 放出 ($t_{1/2}$ (分))	Q 部分放出 ($t_{1/2}$ (分))
A-1	13.86	401
A-2	37.97	999.2
A-3	58.76	71.79
A-4	47.07	1419
A-5	6.53	399.4

【0526】

【実施例 5 2】マウス、ラット、イヌ、及びヒト血漿中安定性試験

化合物 A - 1 または A - 3 及び内部標準として用いる MPS を DMSO 中に溶解させて、60 mM の濃度を達成した。次いで、ヒト血漿 (Biochemed 752PR - SC - PMG)、マウス血漿 (Biochemed 029 - APSC - MP)、ラット血漿 (Biochemed 031 - APSC - MP)、及びビーグル犬血漿 (Biochemed 013 - APSC - MP) の各々を化合物及び MPS の溶液と混合して、300 μ M の最終濃度 (最終 0.5% DMSO) を達成した。結果として生じた血漿混合物を 37 でインキュベートした。反応前ならびに反応後 1 日、2 日間、4 日間、及び 7 日でアリコートを採取した。各アリコートは 300 μ L であった。反応を完了させるために、2 倍体積のアセトニトリルを加え、続いて簡便にボルテックスし、遠心分離して、血漿タンパク質を沈殿させた。遠心分離後に得られた各上清を採集し、HPLC によって分析した。化合物 A - 2 及び A - 3 をマウス及びヒト血漿中で最大 7 日間にわたって検出し、定量した (> 95%)。この研究で - ガラクトシドリンカーの血漿中での優れた安定性が実証された。血漿中安定試験の結果が表 3 及び 4 ならびに図 6 及び 7 に示される。

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3. 化合物 A-2 の血漿中安定性

時間 (日)	残存基質 (%), マウス血漿	残余基質 (%), ヒト血漿
0	100	100
1	102	100
2	100	104
4	97	99
7	95	101

10

【表 4】

表 4. 化合物 A-3 の血漿中安定性

時間 (日)	残存基質 (%), マウス血漿	残余基質 (%), ヒト血漿
0d	100	100
1d	94	97
2d	90	98
7d	92	99

20

【0527】

参照による援用

本明細書で言及される全ての刊行物及び特許は、あたかもそれぞれ個々の刊行物及び特許が参照により援用されるよう具体的かつ個々に示されているかのように、参照によりそれらの全体が本明細書に援用される。矛盾がある場合、本明細書のいずれの定義も含めて本明細書が優位に立つ。

【0528】

均等物

対象となる本発明の具体的な実施形態が考察されたが、上記の明細書は例示説明するものであり、制限するものではない。この明細書及び下記の特許請求の範囲を査読すれば、当業者には本発明の多くの変形形態が明らかとなろう。本発明の全範囲は、特許請求の範囲をそれらの均等物の全範囲とともに、ならびに本明細書をかかるとともに参照することにより決定されるべきである。

本発明は、以下の実施形態を包含する。

(実施形態 1)

式 (I') のコンジュゲート、

(D-L)_n - (CB)_cb

(I')

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

CB が標的化部分であり、

c b 及び n が、各々独立して、1 ~ 約 20、好ましくは 1 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

各 D-L が独立して、式 (I'') または式 (I''') の構造を有する基であり、

30

40

50

以下：

(i) -NH-、-C(=O)、-O-、-S-、及び-P-から選択される少なくとも1個のヘテロ原子、

(ii) 少なくとも1つのヘテロアリーレン、

(iii) 少なくとも1つのアミノ酸部分、糖結合、ペプチド結合、またはアミド結合、ならびに

(iv) C₁~C₂₀アルキル、C₆~C₂₀アリールC₁~C₈アルキル、-(CH₂)_sCOOH、及び-(CH₂)_pNH₂からなる群から選択される1つまたは複数の置換基(sは、0~10の値を有する整数であり、pは、1~約10の値を有する整数である)、
のうちの少なくとも2つを含む、C₁₀~C₁₀₀直鎖状または分岐状、飽和または不飽和アルキレン部分である、実施形態1~5のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

10

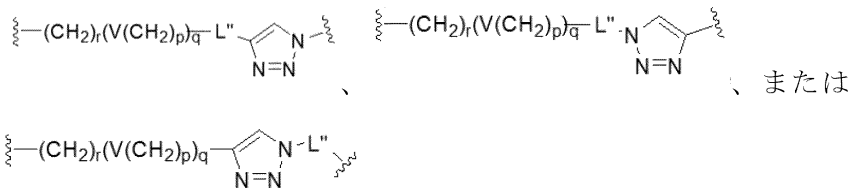
(実施形態7)

少なくとも1つのZ' (例えば、(CB)_cbと接続された前記Z')、任意選択で各Z'が、
、トリアゾール等の、クリック化学反応を通して生産され得る官能基を含む、実施形態1~5のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

(実施形態8)

少なくとも1つのZ' (例えば、(CB)_cbと接続された前記Z')、任意選択で各Z'が
下記を含み、

【化124】



20

式中、

各Vが独立して、単結合、-O-、-S-、-NR^{2.1}-、-C(O)NR^{2.2}-、-NR^{2.3}C(O)-、-NR^{2.4}SO₂-、-SO₂NR^{2.5}-、-NR^{2.4}-S(=O)(=N-)-、または-S(=O)(=N-)-NR^{2.5}-であり、

R^{2.1}、R^{2.2}、R^{2.3}、R^{2.4}、及びR^{2.5}が、各々独立して、水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキル(C₆~C₂₀)アリール、または(C₁~C₆)アルキル(C₃~C₂₀)ヘテロアリールであり、

30

rが、1~約10の値を有する整数であり、

pが、0~約10の値を有する整数であり、

qが、1~約10の値を有する整数であり、

L''が単結合である、実施形態1~5のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

(実施形態9)

CB及びArを接続する前記Z'が、共有結合によって直鎖で互いと接続された(CH₂)_b、L^c、(P¹)_a、W^{a1}、W^{a2}、W^{a3}、Y¹、及びY²基を含む連結基であり、ここで、

40

W^{a1}、W^{a2}、及びW^{a3}が、各々独立して、-NH-、-C(O)-、または-CH₂-であり、

W^{b1}が、アミド結合またはトリアゾリレンであり、

P¹が、アミド結合、アミノ酸残基、またはペプチドであり、

L^cがアルキレンであり、

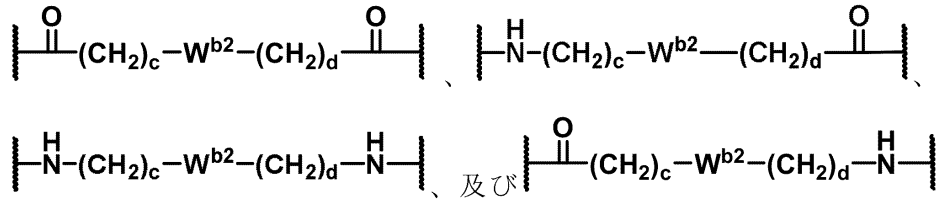
Y¹が、-(CH₂)_q-(CH₂CH₂X''_o)-または-(CH₂)_q-(X''_oCH₂CH₂X''_o)-であり、

X''_oが、-O-、-S-、-NH-、または-CH₂-であり、

Y²が、単結合、または下記から選択される基であり、

50

【化 1 2 5】



W^{b2} が、アミド結合またはトリアゾリレンであり、

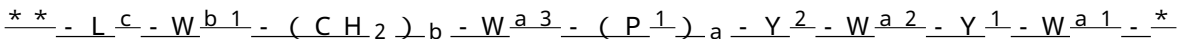
a が0～10であり、

b 、 c 、及び d が、各々独立して、1～約10の値を有する整数であり、

o 及び q が、各々独立して、1～約10の値を有する整数である、実施形態1～5のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

(実施形態10)

CB 及び Ar を接続する前記 Z' が、式(A)の連結基であり、



(A)

式中、

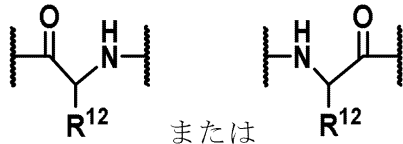
$*$ が、 CB への結合点であり、

$*^*$ が、 Ar への結合点である、実施形態8に記載のコンジュゲート。

(実施形態11)

P^1 が、下記であり、

【化 1 2 6】



式中、

R^{12} が、水素、アルキル、アミノ酸側鎖、 $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、または $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ であり、

p が、1～約10の値を有する整数であり、

s が、0～約10の値を有する整数であり、

R^{13} が、 OH または $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{s'}(\text{X}'''\text{C}(\text{CH}_2)_{s''}\text{Z}''-(\text{CB}_m))$ であり、

—

R^{14} 及び R^{15} が、各々独立して、水素または $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_s(\text{X}'''\text{C}(\text{CH}_2)_{s''}\text{Z}''-(\text{CB}_m))$ であり、

s'' が、0～約10の値を有する整数であり、

s' が、1～約10の値を有する整数であり、

m が、0または1の値を有する整数であり、

X''' が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、または $-\text{CH}_2$ であり、

Z'' が、 CB を R^{14} もしくは R^{15} の残部に接続する連結基であるか、または Z'' が、反応性基を含む連結基である、実施形態9または10に記載のコンジュゲート。

(実施形態12)

少なくとも1つの Z' (例えば、 $(\text{CB})_{cb}$ と接続された前記 Z')、任意選択で各 Z' が、式(F)、(G)、(H)、(J)、(K)、(L)、(M)、または(N)の連結基であり、

10

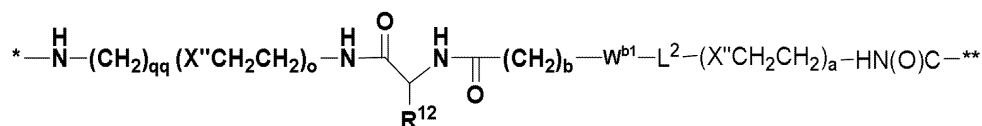
20

30

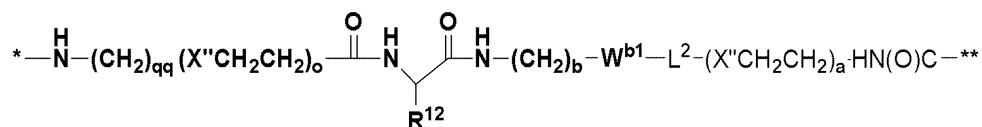
40

50

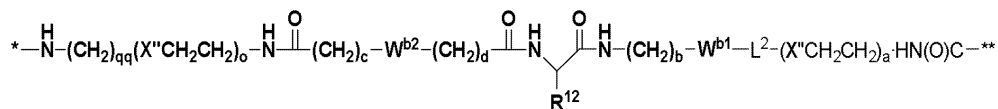
【化 1 2 7】



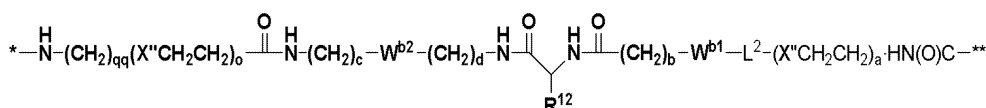
(F')



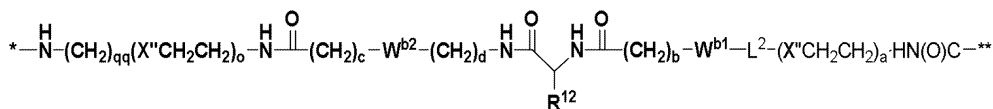
(G')



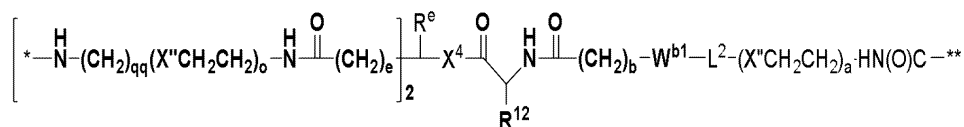
(H')



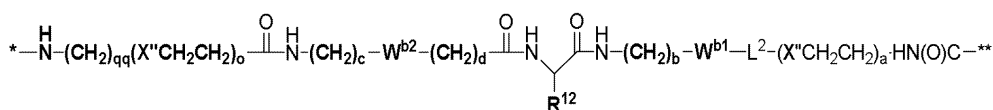
(J')



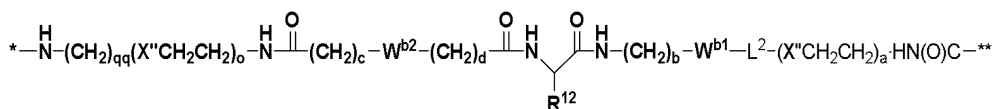
(K')



(L')



(M')

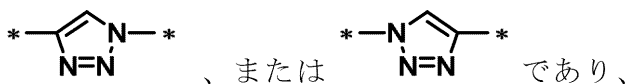


(N')

式中、

 R^e がアルキルであり、 X'' が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、または $-\text{C}_2\text{H}-$ であり、 X^4 が、 $-\text{NH}(\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_g-\text{NH}-$ または $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_h-\text{NH}-$ であり、 W^{b1} 及び W^{b2} が、各々独立して、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}(\text{C}(\text{O})-$ 、

【化 1 2 8】



であり、

10

20

30

40

50

R^{1 2}が、水素、アルキル、アミノ酸側鎖、-(CH₂)_sC(O)R^{1 3}または-(CH₂)_pNR^{1 4}R^{1 5}であり、

R^{1 3}が、OHまたは-NH(CH₂)_s:(X''':CH₂)_s:Z'''- (CB_m)であり

R^{1 4}及びR^{1 5}が、各々独立して、水素または-C(O)(CH₂)_s:(X''':CH₂)_s:Z'''- (CB_m)であり、

s及びs'''が、各々独立して、0~約10の値を有する整数であり、

mが、0または1の値を有する整数であり、

X''':が、-O-、-S-、-NH-、または-CHであり、

Z''':が、CBをR^{1 4}もしくはR^{1 5}の残部に接続する連結基であるか、またはZ''':が、反応性基を含む連結基であり、

b、c、d、e、g、h、o、及びqが、各々独立して、1~約10の値を有する整数であり、

s'が、1~約10の値を有する整数である、実施形態9~11のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

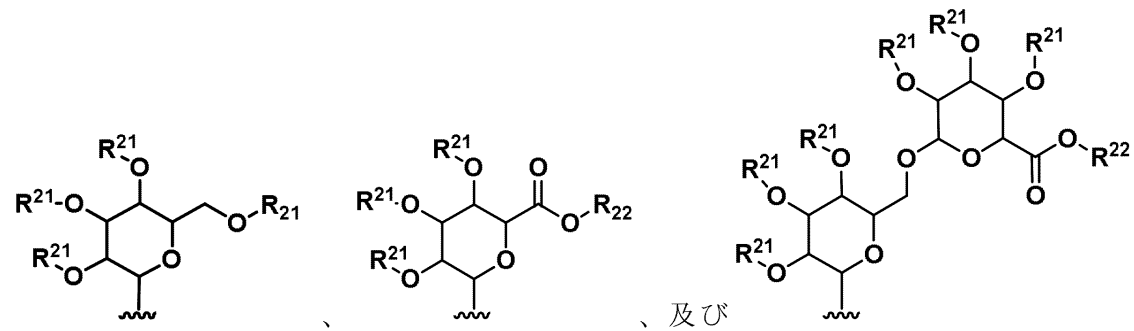
(実施形態13)

TGが、求核試薬条件、塩基性試薬条件、光照射、還元剤条件、酸性条件、酵素条件、または酸化条件によって切断され得る反応性化学部分または官能基である、実施形態1~12のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

(実施形態14)

TGが、下記から選択され、

【化129】



式中、

各R^{2 1}が独立して、水素またはアセチルであり、

R^{2 2}が水素または低級アルキルである、実施形態1~13のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

(実施形態15)

xが0である、実施形態1~12のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

(実施形態16)

TGが、-NO₂、-C(O)-(CH₂)₂C(O)-アルキル、及びニトロベンジルから選択される、実施形態15に記載のコンジュゲート。

(実施形態17)

Qが、化学的因子、生物学的因子、ホルモン、オリゴヌクレオチド、薬物、毒素、親和性リガンド、検出用プローブ、またはそれらの組み合わせである、実施形態1~16のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

(実施形態18)

Qが、サイトカイン、免疫調節化合物、抗がん剤、抗ウイルス剤、抗菌剤、抗真菌剤、駆虫剤、またはそれらの組み合わせから選択される薬物である、実施形態17のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

(実施形態19)

10

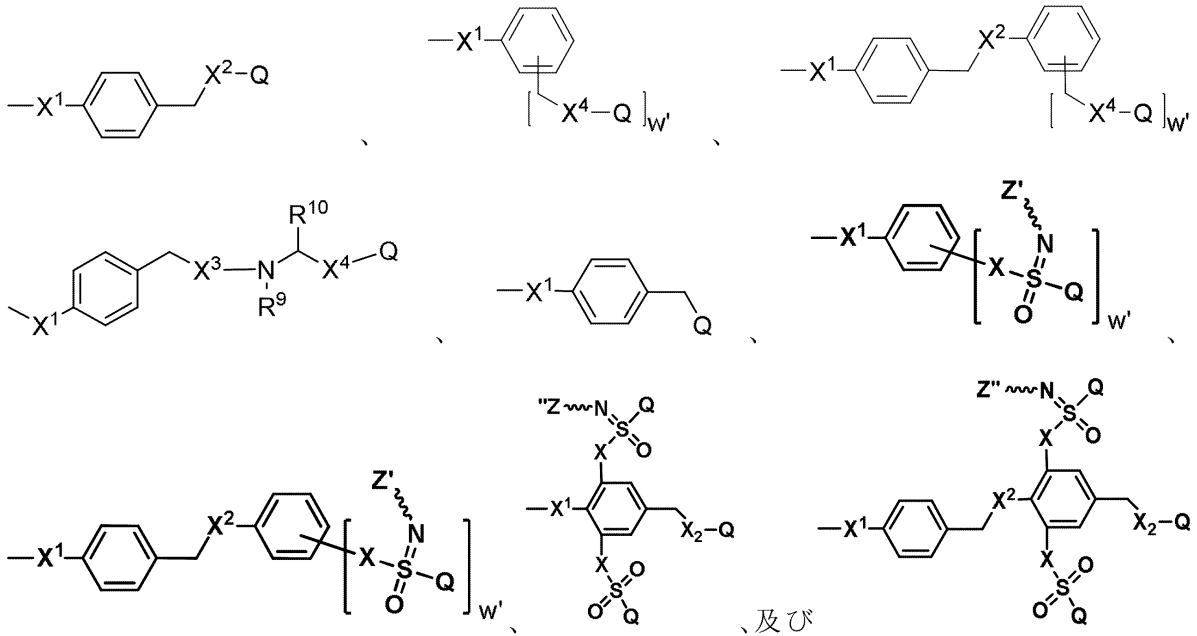
20

30

40

50

(Q)_q - (L')_w - が、下記から選択され、
【化130】



10

20

式中、

X¹が、-O-または-NR^a-であり、

X²及びX⁴が、各々独立して、不在であるか、または-C(O)-もしくは-C(O)-O-であり、

X³が、-OC(=O)-であり、

w'が、1、2、3、4、または5の値を有する整数であり、

R⁹及びR¹⁰が、各々独立して、水素、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アリール、及びヘテロアリールが、置換されていないか、または、例えば、アルキル、-(CH₂)_uNH₂、-(CH₂)_uNR^{u1}-R^{u2}、及び-(CH₂)_uSO₂R^{u3}から選択される1つもしくは複数の置換基で置換されており、R^{u1}、
R^{u2}、及びR^{u3}が、各々独立して、水素、アルキル、アリール、またはヘテロアリール
であり、

30

uが、1~約10の値を有する整数である、実施形態1~13のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

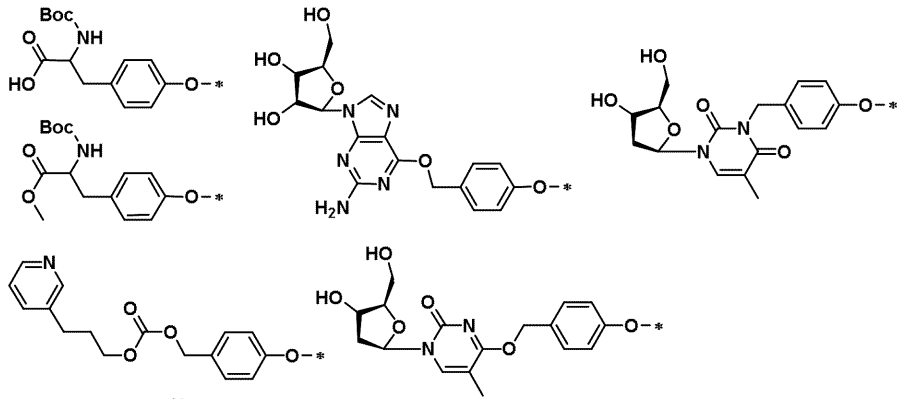
(実施形態20)

(Q)_q - (L')_w - が、下記から選択され、

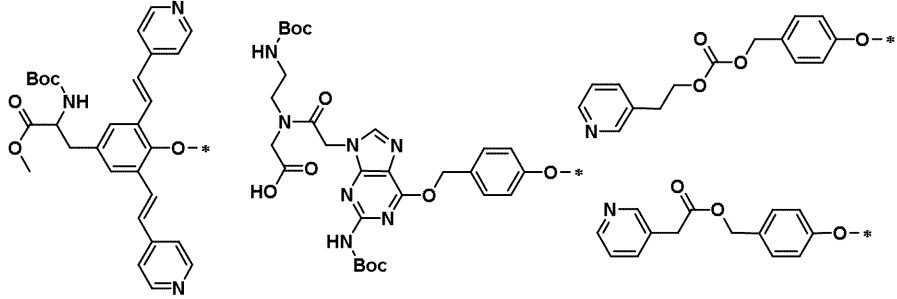
40

50

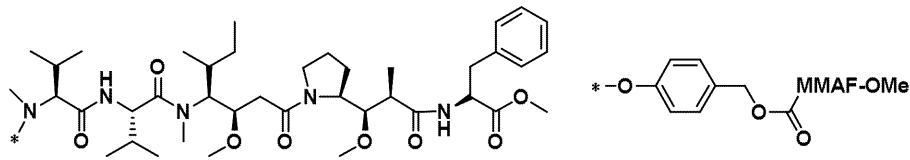
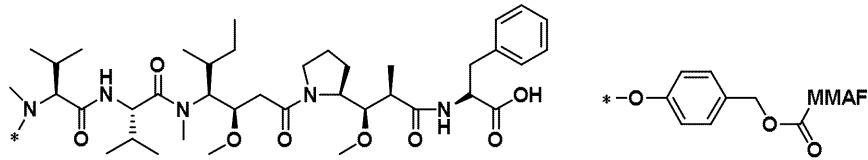
【化 1 3 1】



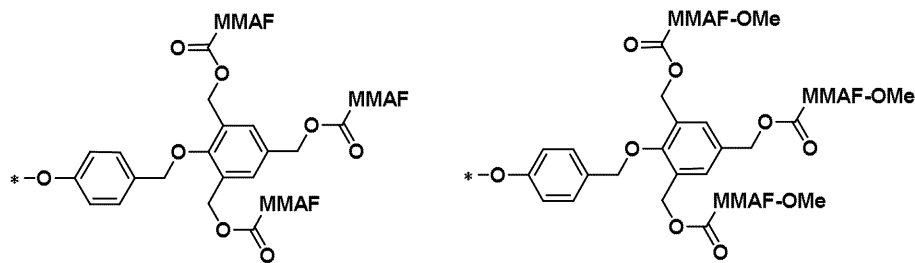
10



20

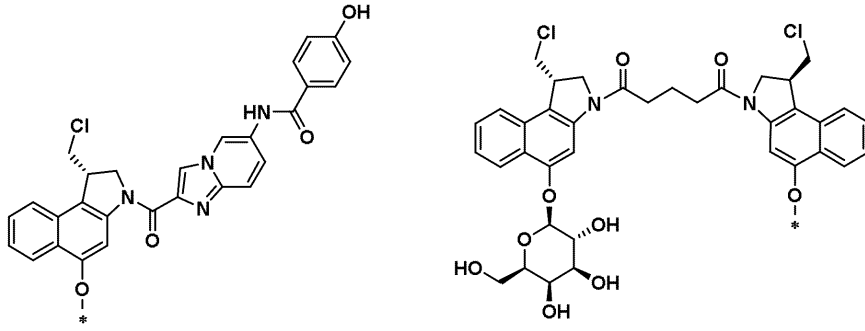


30

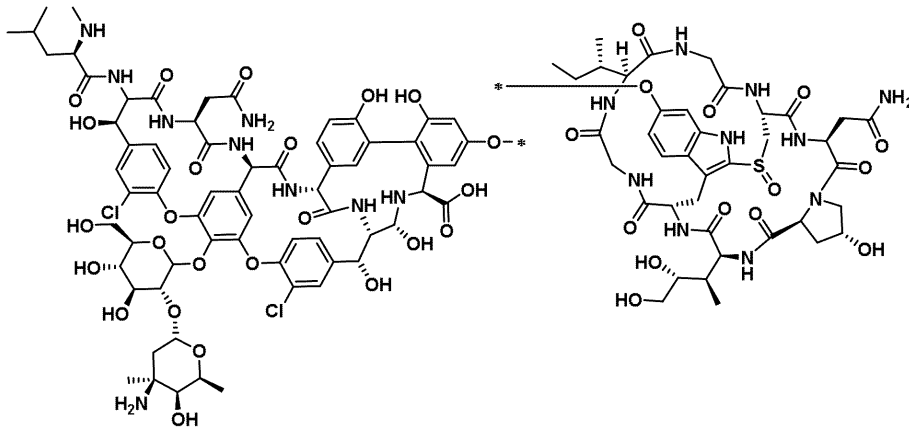
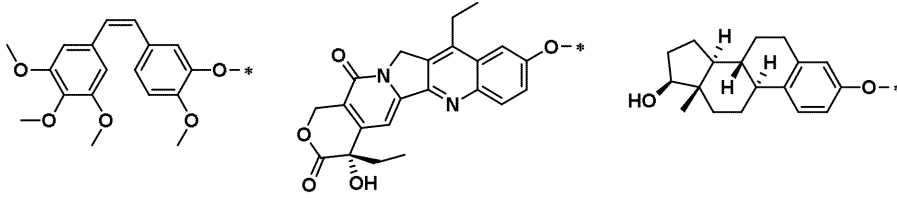


40

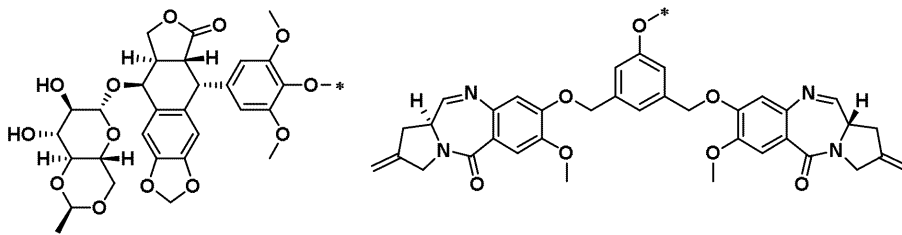
50



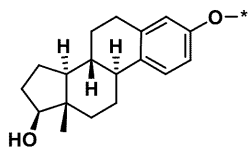
10



20

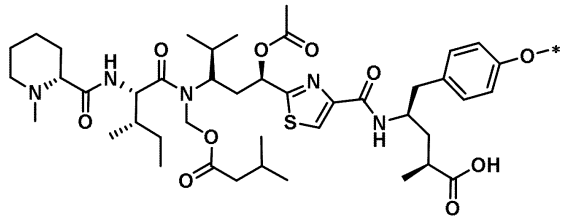
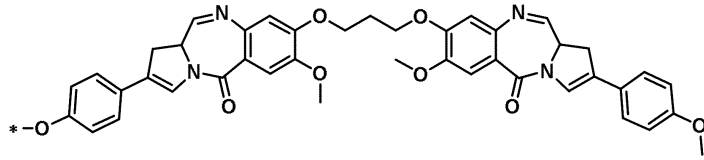


30

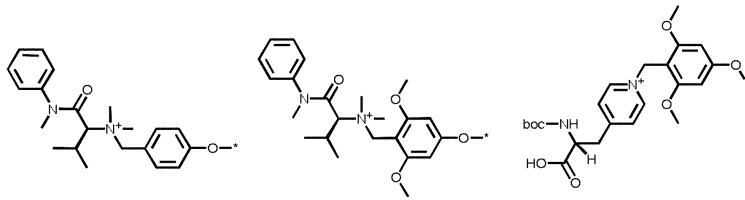
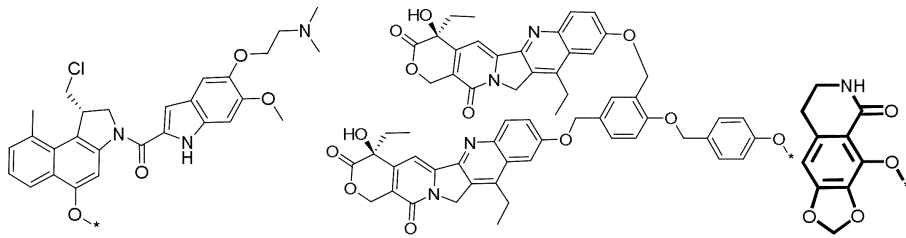


40

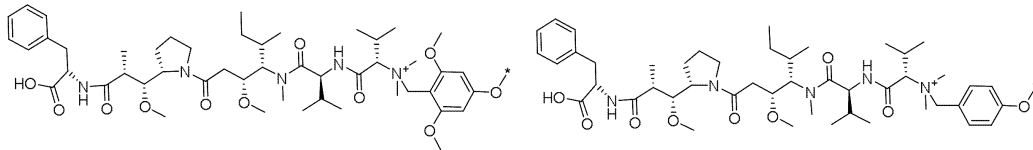
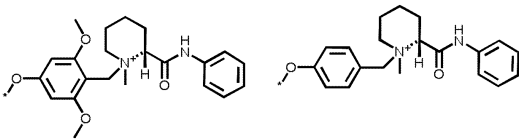
50



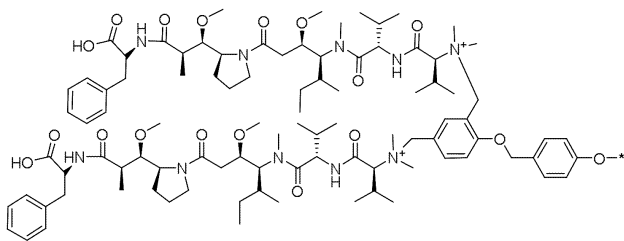
10



20

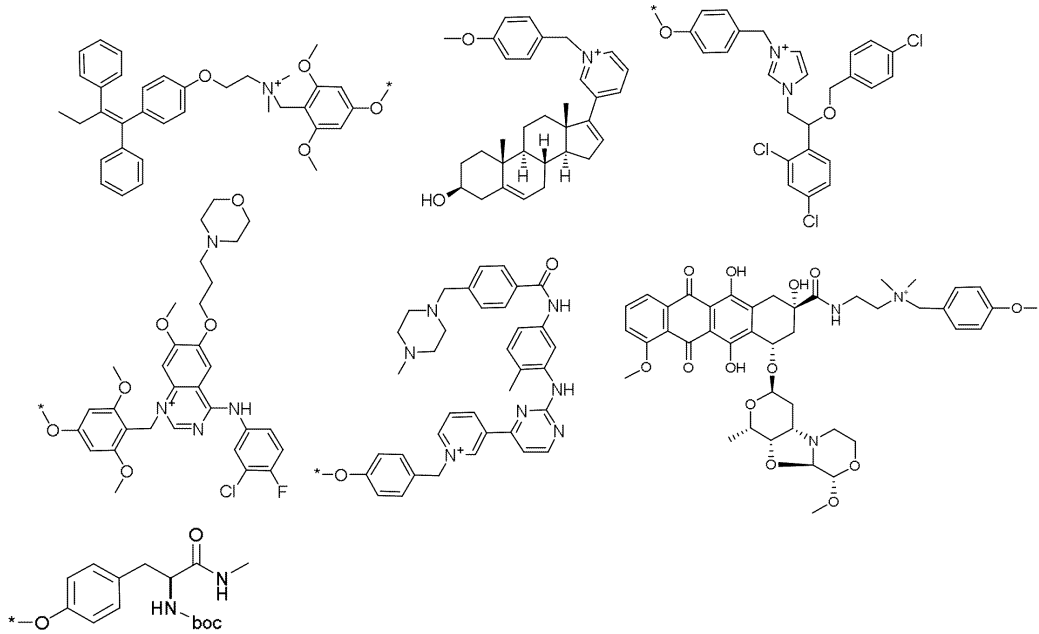


30



40

50



10

式中、*が、 $(Q)_q - (L')_w$ の、 $-S(=O)(=N)-$ への結合点を表す、実施形態 19 に記載のコンジュゲート。

20

(実施形態 21)

前記標的化部分が、ナノ粒子、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポソームである、実施形態 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

(実施形態 22)

前記標的化部分が、無傷のポリクローナル抗体、無傷のモノクローナル抗体、抗体断片、1 本鎖 Fv (scFv) 変異体、多重特異性抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原決定部分を含む融合タンパク質、及び抗原認識部位を含む他の修飾された免疫グロブリン分子から選択される抗体である、実施形態 21 に記載のコンジュゲート。

30

(実施形態 23)

前記抗体が、ムロモナブ - CD3、アブシキシマブ、リツキシマブ、ダクリズマブ、パリビズマブ、インフリキシマブ、トラスツズマブ (ハーセプチン)、エタネルセプト、バシリキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、アレムツズマブ、イブリツモマブチウキサタン、アダリムマブ、アレファセプト、オマリズマブ、エファリズマブ、トシツモマブ (Tositumomab) - I¹³¹、セツキシマブ、ベバシズマブ、ナタリズマブ、ラニビズマブ、パニツムマブ、エクリズマブ、リロナセプト、セトリズマブペゴル、ロミプロスチム、AMG - 531、CNTO - 148、CNTO - 1275、ABT - 874、LEA - 29Y、ベリムマブ、TACI - Ig、第 2 世代抗 CD20、ACZ - 885、トシリズマブ、アトリズマブ、メボリズマブ、ベルツズマブ、HuMax CD20、トレメリムマブ (CP - 675 206)、チシリムマブ、MDX - 010、IDEC - 114、イノツズマブオゾガマイシン、HuMax EGFR、アフリベルセプト、HuMax - CD4、Ala - Ala、ChAglyCD3、TRX4、カツマキソマブ、IGN101、MT - 201、オレゴボマブ (Pregovomab)、CH - 14.18、WX - G250、AMG - 162、AAB - 001、モタビズマブ、MEDI - 524、エファングマブ、アウログラブ、ラキシバクマブ、第 3 世代抗 CD20、LY2469298、及びベルツズマブから選択される、実施形態 21 に記載のコンジュゲート。

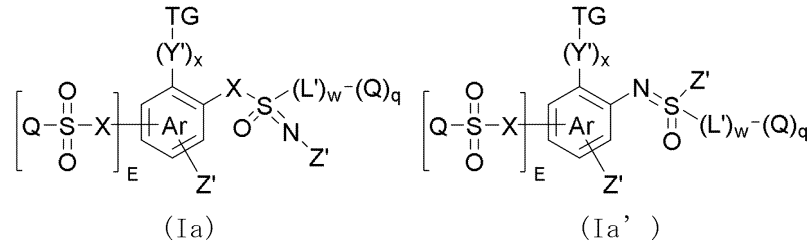
40

(実施形態 24)

式 (Ia) または式 (Ia') の化合物、

50

【化 1 3 2】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
各Qが独立して、ヘテロ原子、好ましくはOまたはNによってL'に連結された活性剤であり、

Z'が、各出現において独立して、不在、式(Ia)または式(Ia')の構造を(CB)_cに接続する連結基、可溶化基、反応性基(例えば、前駆体基)、固体表面(例えば、粒子)、安定化基、キレート剤、バイオポリマー(例えば、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポペプチド)、活性剤、または検出可能部分であるが、但し、Z'の少なくとも1つの出現が式(Ia)または式(Ia')の構造を(CB)_cに接続することを条件とし、

各L'が、O、S、及びNから選択されるヘテロ原子、好ましくはOまたはNを介して-S(=O)(=N-)-に結合した連結基であり、L'と-S(=O)(=N-)-との間の結合の切断がL'及びQとの間の結合の切断を促進して、前記活性剤を放出させるように選択され、

各Xが独立して、-O-、-CR^a₂-、または-NR'-、好ましくは-O-であり、Arが、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル、好ましくはアリールまたはヘテロアリール等の環を表し、

Y'が、-(CR^a₂)_yN(R^a)-、-(CR^b₂)_yO-、または-(CR^b₂)_yS-であり、yが1である場合に前記N、O、またはS原子がTGに結合するように位置付けられ、

TGが、活性化されると、前記-S(=O)(=N-)-と反応して(Q)_q-(L')_wを置き換えるとともにX-S(=O)(=N-)-及びArの介在原子を含む5~6員環を形成することが可能なN、O、またはS原子を生成する、誘発基であり、

qが、1~約20、好ましくは1~約10の値を有する整数であり、

w、x、及びyが、各々独立して、0または1の値を有する整数であり、

Eが、0、1、または2の値を有する整数であり、

各R^a及びR^cが独立して、水素または低級アルキルであり、

各R^bが独立して、水素もしくは低級アルキルであるか、または

2つのR^bが、それらが結合している炭素原子と一緒に、3~5員環、好ましくは3~4員環を形成するが、

但し、wが0であるとき、qは1であることを条件とする、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

(実施形態25)

Xが-O-である、実施形態24に記載の化合物。

(実施形態26)

Arがアリールである、実施形態24または25に記載の化合物。

(実施形態27)

Arがフェニルまたはナフチルである、実施形態26に記載の化合物。

(実施形態28)

Eが0である、実施形態24~27のいずれか1項に記載の化合物。

(実施形態29)

少なくとも1つのZ'(例えば、(CB)_cと接続された前記Z')、任意選択で各Z'が

10

20

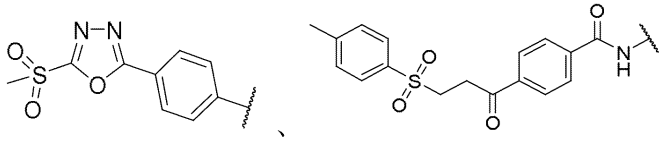
30

40

50

、イソシアニド、イソチオシアニド、2-ピリジリジルスルフィド、ハロアセトアミド(-NHC(O)CH₂-ハロ)、マレイミド、ジエン、アルケン、ハロゲン化物、トシレート(TsO-)、アルデヒド、スルホネート(R-SO₃-)、

【化133】



ホスホン酸(-P(=O)(OH)₂)、ケトン、C₈~C₁₀シクロアルキニル、-OH、-NHOH、-NHNH₂、-SH、カルボン酸(-COOH)、アセチレン(-C≡CH)、アジド(-N₃)、アミノ(-NH₂)、スルホン酸(-SO₃H)、アルキノン誘導体(-C(O)C=C-R^a)、及びリン酸二水素(-OP(=O)(OH)₂)から選択される1つまたは複数の基を含む連結基である、実施形態24~28のいずれか1項に記載の化合物。

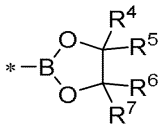
(実施形態30)

xが0である、実施形態24~29のいずれか1項に記載の化合物。

(実施形態31)

TGが、-NO₂、-OC(O)(CH₂)_rC(O)R¹、-NHNH₂、-BR²R³、または

【化134】



であり、式中、

R¹が、C₁~C₆アルキルであり、

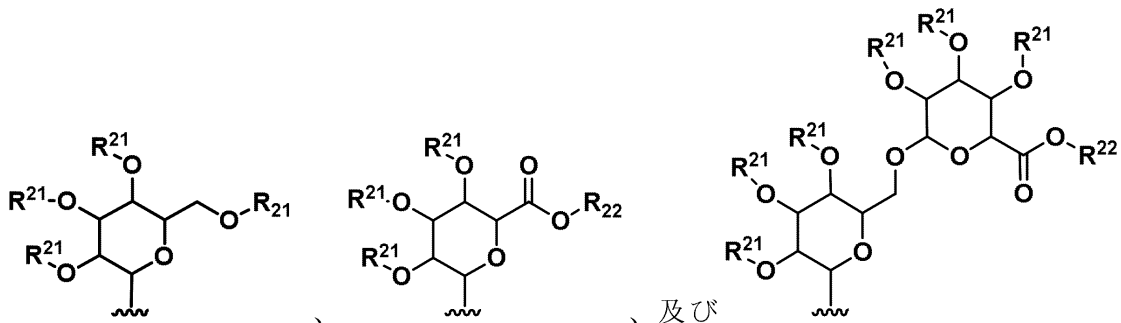
R²及びR³が、各々独立して、水素、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、またはヒドロキシであり、

R⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷が、各々独立して、水素またはC₁~C₆アルキルであり、rが、1、2、3、4、または5の値を有する整数である、実施形態30に記載の化合物。

(実施形態32)

TGが、下記から選択され、

【化135】



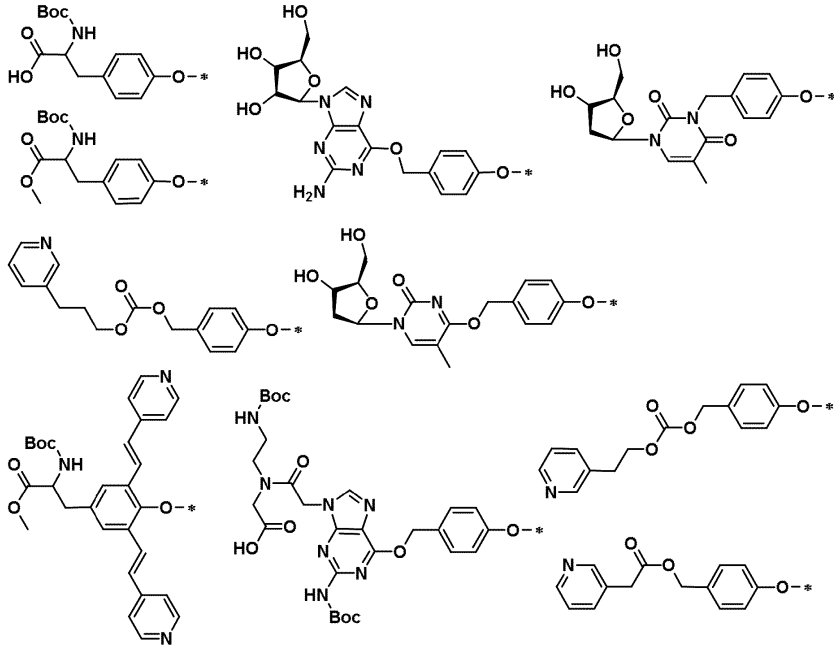
式中、

各R²¹が独立して、水素またはアセチルであり、

R²²が水素または低級アルキルである、実施形態24~29のいずれか1項に記載の化合物。

(実施形態33)

【化 1 3 7】



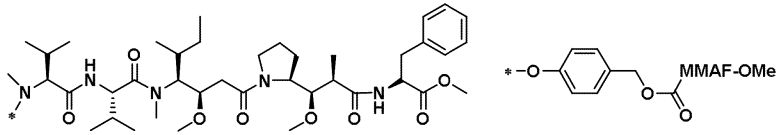
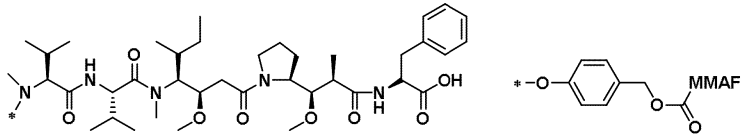
10

20

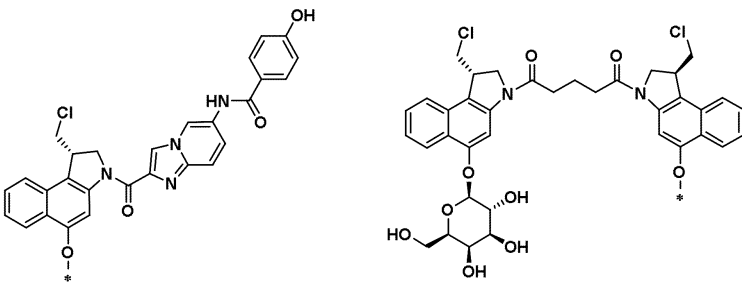
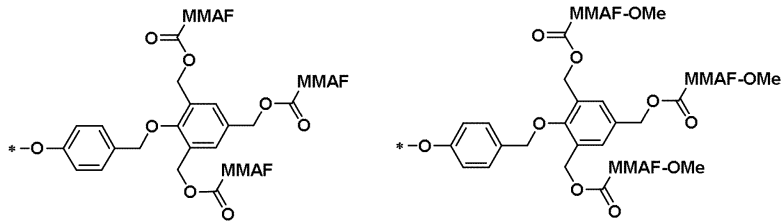
30

40

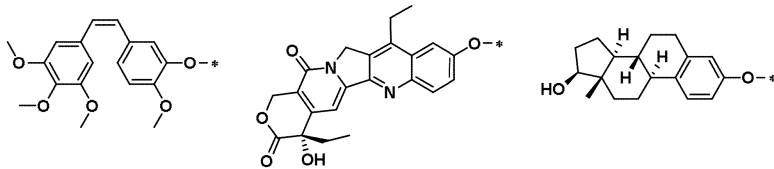
50



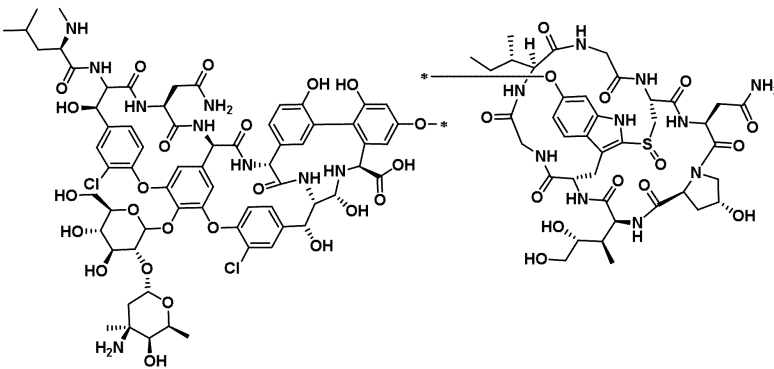
10



20

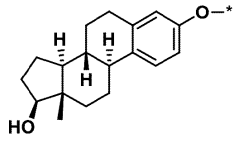
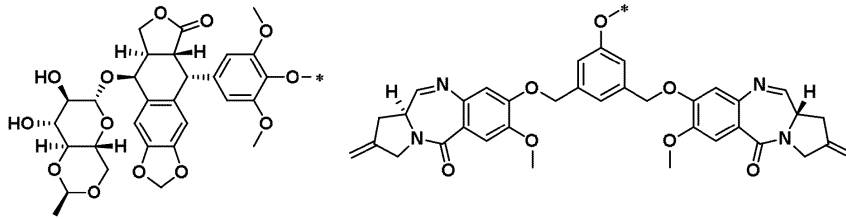


30

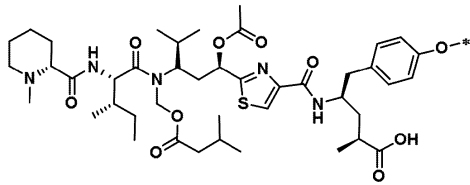
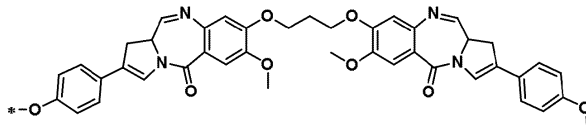


40

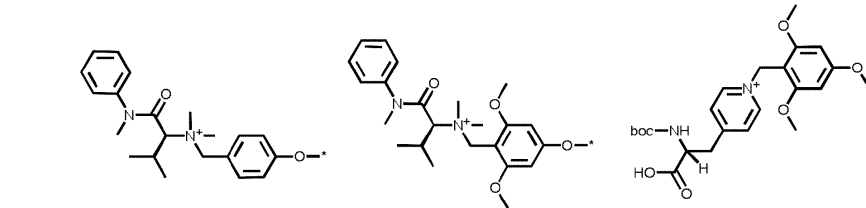
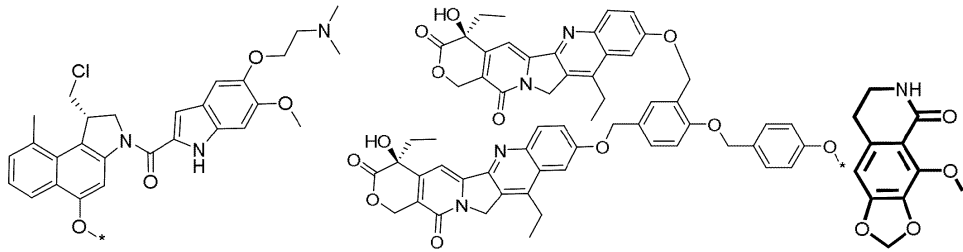
50



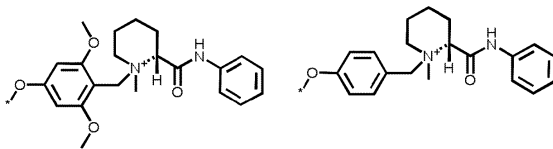
10



20

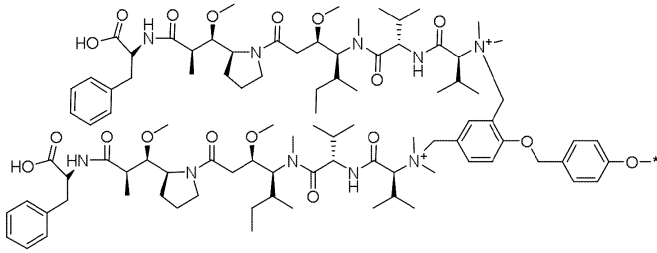
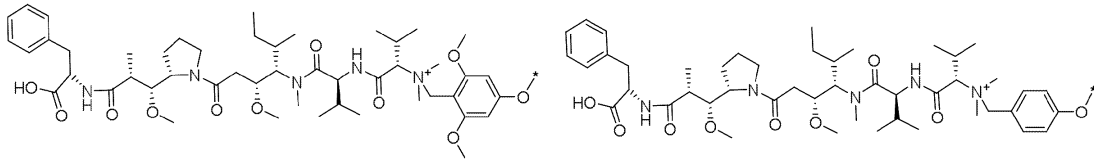


30

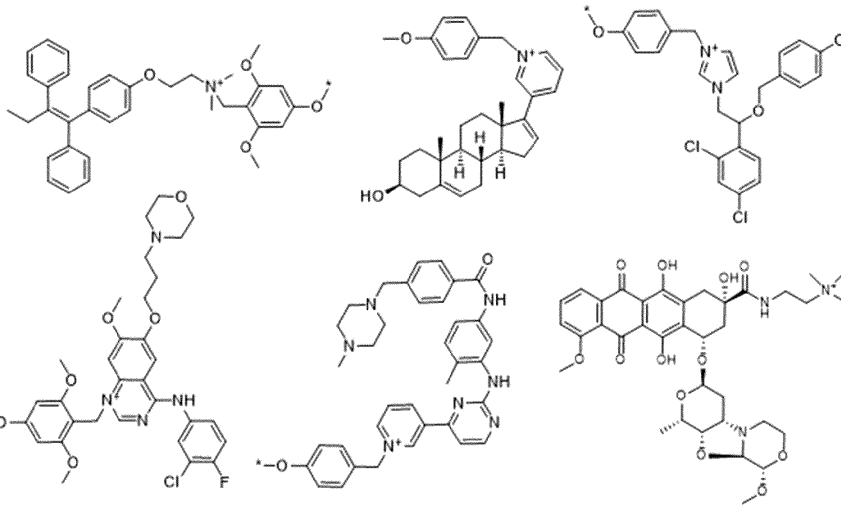


40

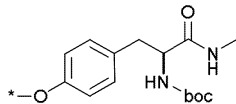
50



10



20



30

式中、*が、 $(Q)_q - (L')_w -$ の、 $-S(=O)(=N-)-$ への結合点を表す、実施形態 3 4 に記載の化合物。

(実施形態 3 6)

Q が、化学的因子、生物学的因子、ホルモン、オリゴヌクレオチド、薬物、毒素、親和性リガンド、検出用プローブ、またはそれらの組み合わせである、実施形態 2 4 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 3 7)

Q が、サイトカイン、免疫調節化合物、抗がん剤、抗ウイルス剤、抗菌剤、抗真菌剤、駆虫剤、またはそれらの組み合わせから選択される薬物である、実施形態 3 6 に記載の化合物。

40

(実施形態 3 8)

実施形態 2 4 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を標的化部分と反応させることを含む、コンジュゲートの調製方法。

(実施形態 3 9)

前記標的化部分が、ナノ粒子、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポソームである、実施形態 3 8 に記載の方法。

(実施形態 4 0)

50

前記標的化部分が、無傷のポリクローナル抗体、無傷のモノクローナル抗体、抗体断片、1本鎖Fv(s c F v)変異体、多重特異性抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原決定部分を含む融合タンパク質、及び抗原認識部位を含む他の修飾された免疫グロブリン分子から選択される抗体である、実施形態39に記載の方法。
(実施形態41)

前記抗体が、ムロモナブ-CD3、アブシキシマブ、リツキシマブ、ダクリズマブ、パリビズマブ、インフリキシマブ、トラスツズマブ(ハーセプチン)、エタネルセプト、バシリキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、アレムツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、アダリムマブ、アレファセプト、オマリズマブ、エファリズマブ、トシツモマブ(T o s i t u m o m o b) - I¹³¹、セツキシマブ、ベバシズマブ、ナタリズマブ、ラニビズマブ、パニツムマブ、エクリズマブ、リロナセプト、セトリズマブペゴル、ロミプロスチム、AMG-531、CNTO-148、CNTO-1275、ABT-874、LEA-29Y、ベリムマブ、TACI-Ig、第2世代抗CD20、ACZ-885、トシリズマブ、アトリズマブ、メポリズマブ、ベルツズマブ、HuMax CD20、トレメリムマブ(CP-675 206)、チシリムマブ、MDX-010、IDEC-114、イノツズマブオゾガマイシン、HuMax EGFR、アフリベルセプト、HuMax-CD4、Ala-Ala、ChAglyCD3、TRX4、カツマキソマブ、IGN101、MT-201、オレゴボマブ(Pregovomab)、CH-14.18、WX-G250、AMG-162、AAB-001、モタビズマブ、MEDI-524、エフアングマブ、アウログラブ、ラキシバクマブ、第3世代抗CD20、LY2469298、及びベルツズマブから選択される、実施形態39に記載の方法。

10

20

(実施形態42)

実施形態1~23のいずれか1項に記載のコンジュゲートと、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、薬学的組成物。

(実施形態43)

実施形態1~23のいずれか1項に記載のコンジュゲートを含む画像化組成物。

(実施形態44)

材料(例、細胞)を実施形態43に記載の画像化組成物と接触させることを含む画像化方法。

(実施形態45)

実施形態1~23のいずれか1項に記載のコンジュゲートを含むセンサ化合物。

(実施形態46)

材料を実施形態45に記載のセンサ化合物と接触させることを含む検出方法。

(実施形態47)

実施形態1~23のいずれか1項に記載のコンジュゲートを含む分子スイッチ、分子マシン、またはナノマシン。

(実施形態48)

分子デバイスの部分の移動方法であって、溶液中で、

(1)実施形態47に記載の分子スイッチ、分子マシン、またはナノマシンと、

(2)前記誘発基を活性化する活性化剤と、を混合することを含む、前記方法。

(実施形態49)

活性剤の細胞への送達方法であって、前記細胞を実施形態1~23のいずれか1項に記載のコンジュゲートと接触させることを含み、前記標的化部分が、標的細胞に関連する分子に結合するように選択される、前記方法。

(実施形態50)

前記細胞がそれを必要とする対象内にあり、それによって疾患または病態を治療する、実施形態49に記載の方法。

(実施形態51)

前記標的細胞ががん細胞であり、前記標的化部分が、前記がん細胞に関連する(かつ健常細胞には関連しないか、または少なくとも健常細胞よりも腫瘍細胞に優先的に関連する)

30

40

50

分子に結合するように選択される、実施形態 49 または 50 に記載の方法。

(実施形態 52)

前記疾患または病態が、自己免疫疾患、感染性疾患、または腫瘍である、実施形態 50 または 51 に記載の方法。

(実施形態 53)

実施形態 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを投与することを含む、増殖性疾患の治療方法。

(実施形態 54)

前記増殖性疾患が、自己免疫障害（例、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、移植片対宿主病、重症筋無力症、またはシェーグレン症候群）、慢性炎症性病態（例、乾癬、喘息、またはクローン病）、過剰増殖性障害（例、乳癌、肺癌）、ウイルス感染症（例、ヘルペス、パピローマ、または HIV）、骨関節炎、及びアテローム性動脈硬化症から選択される、実施形態 53 に記載の方法。

10

(実施形態 55)

前記増殖性疾患が、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、白血病、またはリンパ系悪性腫瘍から選択されるがんである、実施形態 54 に記載の方法。

(実施形態 56)

前記がんが、扁平上皮癌（例、上皮性扁平上皮癌）、肺癌（例、小細胞肺癌、非小細胞肺癌（「NSCLC」）、肺の腺癌及び肺の扁平上皮癌）、腹膜の癌、肝細胞癌（hepatocellular cancer）、胃癌（gastric cancer）または胃癌（stomach cancer）（例、消化管癌）、膵臓癌、膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌（liver cancer）、膀胱癌、肝細胞癌（hepatoma）、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌または子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌（kidney cancer）または腎臓癌（renal cancer）、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝臓癌（hepatic carcinoma）、肛門癌、陰茎癌、急性白血病、ならびに頭部/脳及び頸部癌である、実施形態 55 に記載の方法。

20

(実施形態 57)

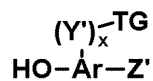
前記がんが子宮頸癌である、実施形態 56 に記載の方法。

(実施形態 58)

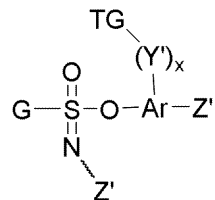
式 (IIa)、(IIb)、または (IIc) の化合物、

30

【化 138】

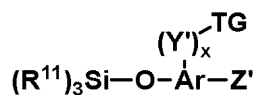


(IIa)



(IIb)

40



(IIc)

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
G が、ハロゲン、イミダゾール、または N - メチルイミダゾリウムであり、
各 R¹¹ が独立して、C₁ ~ C₆ - アルキルであり、

50

Ar が、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル等の環を表し、

TG が、活性化されると、X - S (= O) (= N -) - 及び Ar の介在原子を含む 5 ~ 6 員環を形成することが可能な N、O、または S 原子を生成する、誘発基であり、

Y' が、- (CR^a)₂ - y N (R^a) -、- (CR^b)₂ - y O -、または - (CR^b)₂ - y S - であり、y が 1 である場合に前記 N、O、または S 原子が TG に結合するように位置付けられ、

O 及び Y' が、Ar の隣接した原子上に位置付けられ、

x 及び y が、各々独立して、0 または 1 の値を有する整数であり、

Z' が不在であるか、または各出現において独立して、式 (II a)、(II b)、もしくは (II c) の構造を (CB)_{c b} に接続する連結基、可溶化基、反応性基 (例えば、前駆体基)、固体表面 (例えば、粒子)、安定化基、キレート剤、バイオポリマー (例えば、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポボディ)、活性剤、もしくは検出可能部分であるが、但し、Z' の少なくとも 1 つの出現が式 (II a)、(II b)、または (II c) の構造を (CB)_{c b} に接続することを条件とし、

各 R^a が独立して、水素またはアルキルであり、

各 R^b が独立して、水素もしくはアルキルであるか、または

2 つの R^b が、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 員環等の 3 ~ 5 員環を形成する、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

(実施形態 59)

Ar がアリールである、実施形態 58 に記載の化合物。

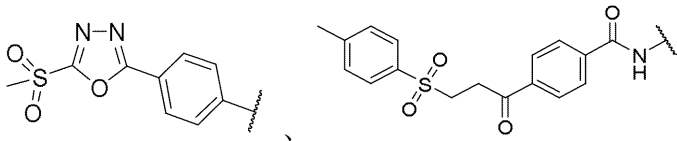
(実施形態 60)

Ar がフェニルまたはナフチルである、実施形態 59 に記載の化合物。

(実施形態 61)

少なくとも 1 つの Z' (例えば、(CB)_{c b} と接続された前記 Z')、任意選択で各 Z' が、イソシアニド、イソチオシアニド、2 - ピリジルジスルフィド、ハロアセトアミド (-NHCO(O)CH₂-ハロ)、マレイミド、ジエン、アルケン、ハロゲン化物、トシレート (TsO-)、アルデヒド、スルホネート (R-SO₃-)、

【化 139】



ホスホン酸 (-P(=O)(OH)₂)、ケトン、C₈~C₁₀シクロアルキニル、-OH、-NHOH、-NHNH₂、-SH、カルボン酸 (-COOH)、アセチレン (-C≡CH)、アジド (-N₃)、アミノ (-NH₂)、スルホン酸 (-SO₃H)、アルキノン誘導体 (-C(O)C-C-R^a)、及びリン酸二水素 (-OP(=O)(OH)₂) から選択される 1 つまたは複数の基を含む連結基である、実施形態 58 ~ 60 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 62)

x が 0 である、実施形態 58 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 63)

TG が、-NO₂、-OC(O)(CH₂)_rC(O)R¹、-NHNH₂、-BR²R³

—

10

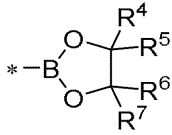
20

30

40

50

【化 1 4 0】



であり、式中、

 R^1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^2 及び R^3 が、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはヒドロキシであり、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 が、各々独立して、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 r が、1、2、3、4、または5の値を有する整数である、実施形態62に記載の化合物。

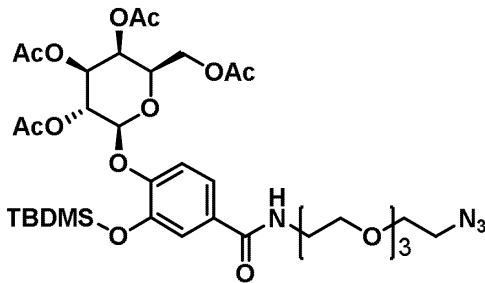
(実施形態64)

TGが、 α -ガラクトシド、 β -グルクロニド、または α -ガラクトシド及び β -グルクロニドの組み合わせを含む誘発基である、実施形態58~61のいずれか1項に記載の化合物。

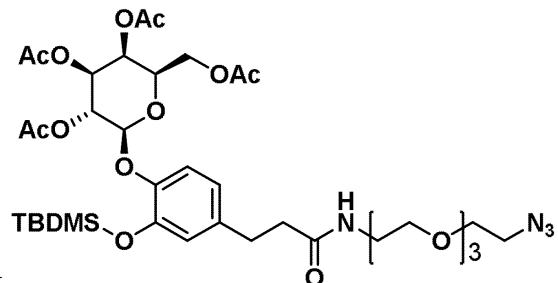
(実施形態65)

前記化合物が、

【化 1 4 1】



もしくは

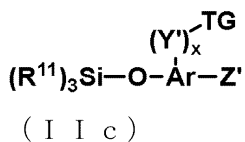


またはその薬学的に許容される塩である、実施形態64に記載の化合物。

(実施形態66)

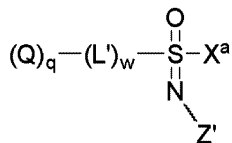
化合物の調製方法であって、式(I I c)の化合物、

【化 1 4 2】



またはその薬学的に許容される塩を、ハロゲン化スルホニル、

【化 1 4 3】



と反応させて、式(I a a)の化合物、

10

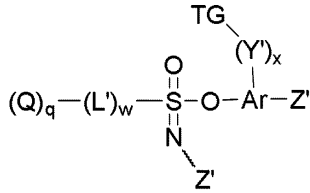
20

30

40

50

【化 1 4 4】



(I a a)

またはその薬学的に許容される塩をもたらすことを含み、式中、

X^a がハロゲンであり、

各Qが独立して、ヘテロ原子、好ましくはOまたはNによってL'に連結された活性剤であり、

Z'が不在であるか、または各出現において独立して、式(I I c)、ハロゲン化スルホニル、もしくは(I a a)の構造を(C B)_{c b}に接続する連結基、可溶化基、反応性基(例えば、前駆体基)、固体表面(例えば、粒子)、安定化基、キレート剤、バイオポリマー(例えば、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリピボディ)、活性剤、もしくは検出可能部分であるが、但し、Z'の少なくとも1つの出現が式(I I c)、ハロゲン化スルホニル、または(I a a)の構造を(C B)_{c b}に接続することを条件とし、

L'が、O、S、及びNから選択されるヘテロ原子、好ましくはOまたはNを介して - S (= O) (= N -) - に結合した連結基であり、L'と - S (= O) (= N -) - との間の結合の切断がL'とQとの間の結合の切断を促進して、前記活性剤を放出させるように選択され、

Arが、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル、好ましくはアリールまたはヘテロアリール等の環を表し、

Y'が、 - (C R^a₂)_y N (R^a) - 、 - (C R^b₂)_y O - 、または - (C R^b₂)_y S - であり、これにより、yが1である場合に前記N、O、またはS原子がTGに結合し、O及びY'が、Arの隣接した原子上に位置付けられ、

TGが、活性化されると、前記 - S (= O) (= N -) - と反応して(Q)_q - (L')_wを置き換えるとともにX - S (= O) (= N -) - 及びArの介在原子を含む5 ~ 6員環を形成することが可能なN、O、またはS原子を生成する、誘発基であり、

qが、1 ~ 約20、好ましくは1 ~ 約10の値を有する整数であり、

w、x、及びyが、各々独立して、0または1の値を有する整数であり、

各R^a及びR^cが独立して、水素または低級アルキルであり、

各R^bが独立して、水素もしくは低級アルキルであるか、または

2つのR^bが、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 5員環、好ましくは3 ~ 4員環を形成するが、

但し、wが0であるとき、qは1であることを条件とする、前記方法。

(実施形態67)

Arがアリールである、実施形態66に記載の方法。

(実施形態68)

Arがフェニルまたはナフチルである、実施形態67に記載の方法。

(実施形態69)

少なくとも1つのZ' (例えば、(C B)_{c b}に接続された前記Z')、任意選択で各Z'が、イソシアニド、イソチオシアニド、2 - ピリジルジスルフィド、ハロアセトアミド(- NHC (O) CH₂ - ハロ)、マレイミド、ジエン、アルケン、ハロゲン化物、トシレート(TsO⁻)、アルデヒド、スルホネート(R - SO₃⁻)、

10

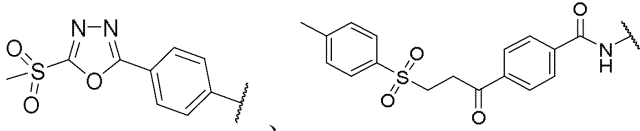
20

30

40

50

【化145】



ホスホン酸(-P(=O)(OH)₂)、ケトン、C₈~C₁₀シクロアルキニル、-OH、
 -NHOH、-NHNH₂、-SH、カルボン酸(-COOH)、アセチレン(-C
 CH)、アジド(-N₃)、アミノ(-NH₂)、スルホン酸(-SO₃H)、アルキノン
 誘導体(-C(O)C-C-R^a)、及びリン酸二水素(-OP(=O)(OH)₂)から
 選択される1つまたは複数の基を含む連結基である、実施形態66~68のいずれか1
 項に記載の方法。

10

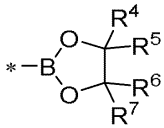
(実施形態70)

xが0である、実施形態66~69のいずれか1項に記載の方法。

(実施形態71)

TGが、-NO₂、-OC(O)(CH₂)_rC(O)R¹、-NHOH、-NHNH₂、
 -BR²R³、

【化146】



20

であり、式中、

R¹が、C₁~C₆アルキルであり、

R²及びR³が、各々独立して、水素、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、また
 はヒドロキシであり、

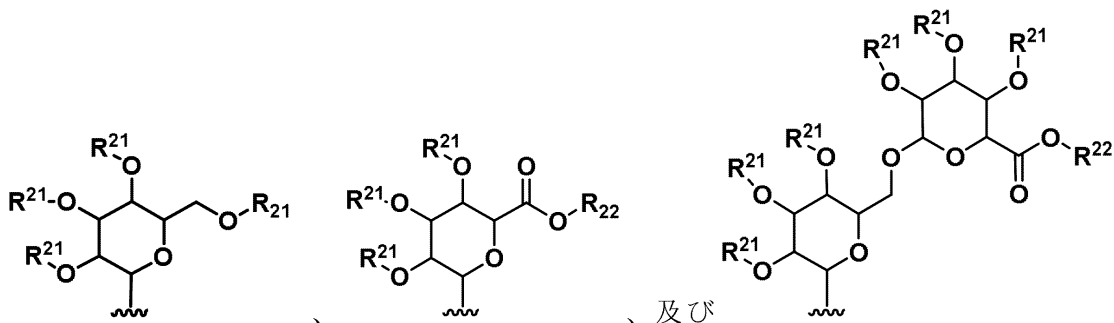
R⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷が、各々独立して、水素またはC₁~C₆アルキルであり、r
 が、1、2、3、4、または5の値を有する整数である、実施形態70に記載の方法。

(実施形態72)

TGが、下記から選択され、

30

【化147】



40

式中、

各R²¹が独立して、水素またはアセチルであり、

R²²が水素または低級アルキルである、実施形態66~69のいずれか1項に記載の方
 法。

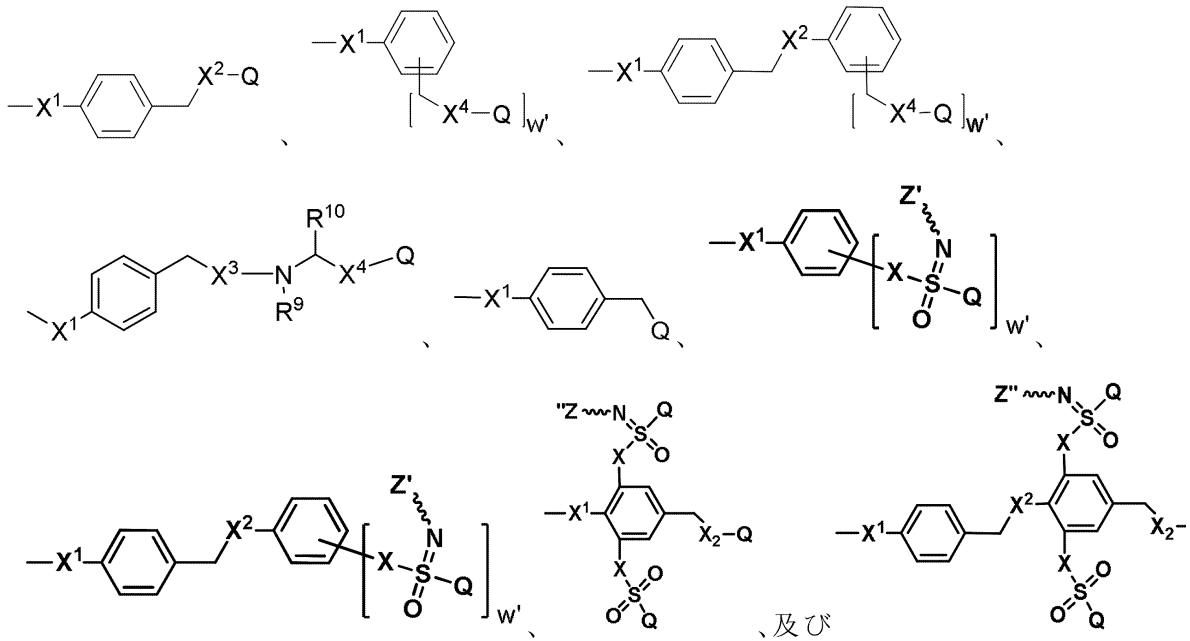
(実施形態73)

TGが、-NO₂、-C(O)-(CH₂)₂C(O)-アルキル、及びニトロベンジルか
 ら選択される、実施形態66~69のいずれか1項に記載の方法。

(実施形態74)

50

(Q)_q - (L')_w - が、下記から選択され、
【化148】



10

20

式中、

X^1 が、 $-O-$ または $-NR^a-$ であり、

X^2 及び X^4 が、各々独立して、不在であるか、または $C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、もしくは $-C(O)NH-$ であり、

X^3 が、 $-OC(=O)-$ であり、

w' が、1、2、3、4、または5の値を有する整数であり、

R^9 及び R^{10} が、各々独立して、水素、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アリール、及びヘテロアリールが任意選択で、アルキル、 $-(CH_2)_uNH_2$ 、 $-(CH_2)_uNR^{u1}R^{u2}$ 、及び $-(CH_2)_uSO_2R^{u3}$ から選択される1つまたは複数の置換基で置換されており、

30

R^{u1} 、 R^{u2} 、及び R^{u3} が、各々独立して、水素、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

u が、1~約10の値を有する整数である、実施形態64及び66~73のいずれか1項に記載の方法。

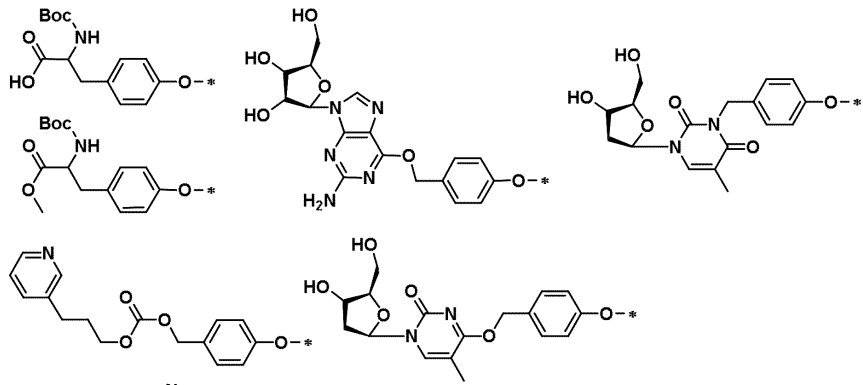
(実施形態75)

(Q)_q - (L')_w - が、下記から選択され、

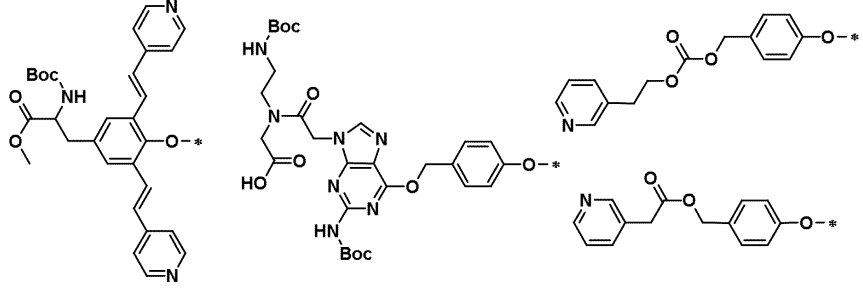
40

50

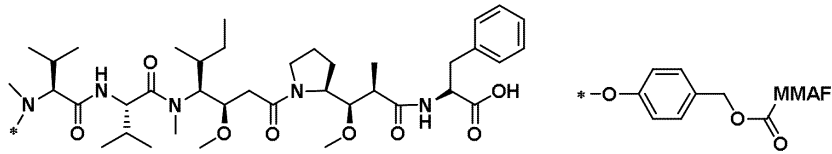
【化 1 4 9】



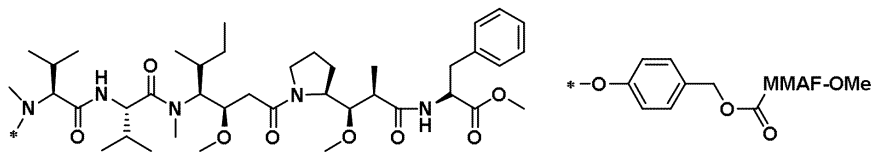
10



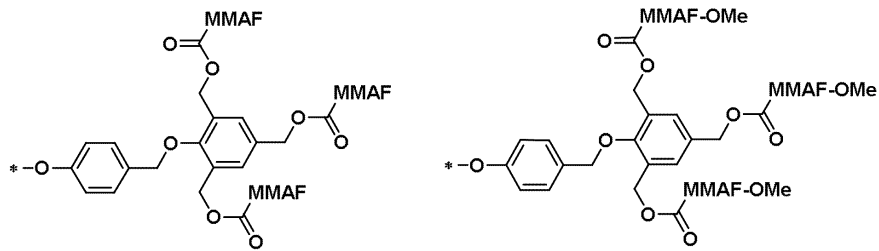
20



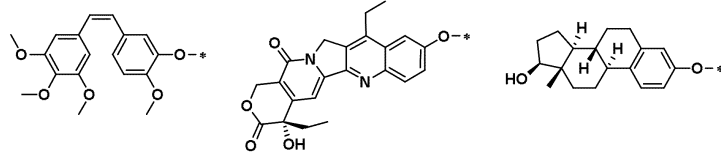
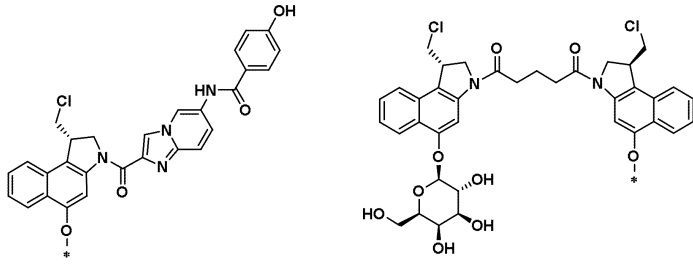
30



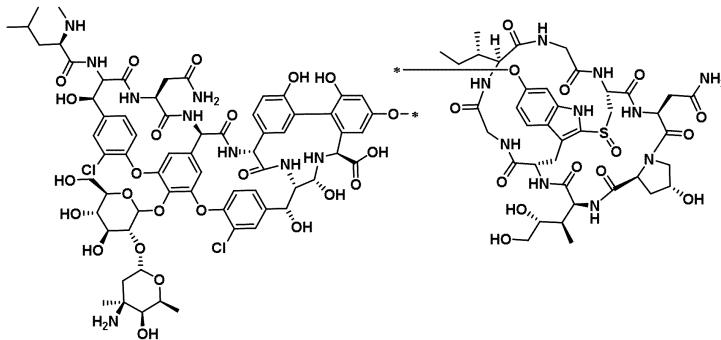
40



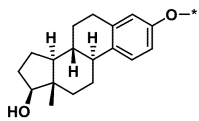
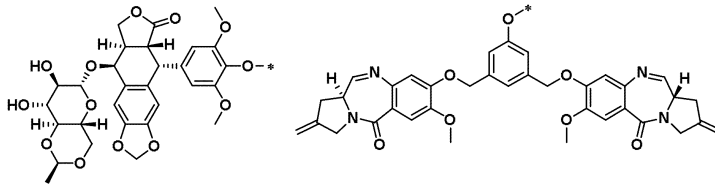
50



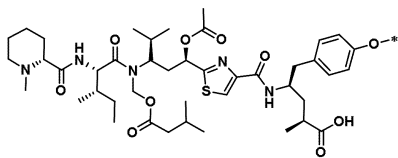
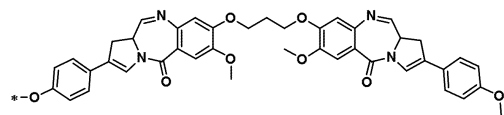
10



20

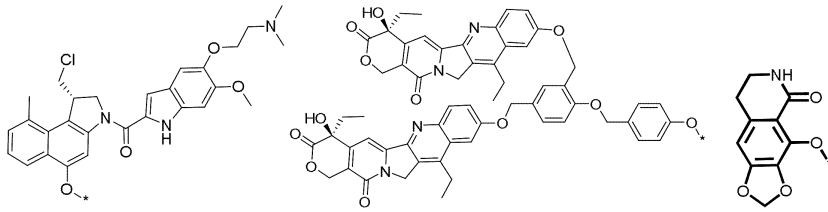


30

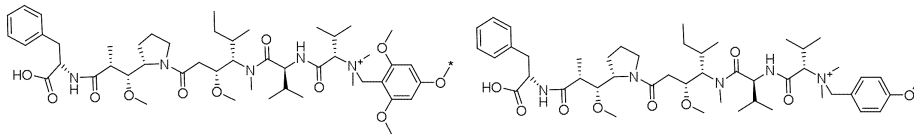
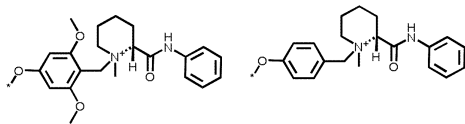
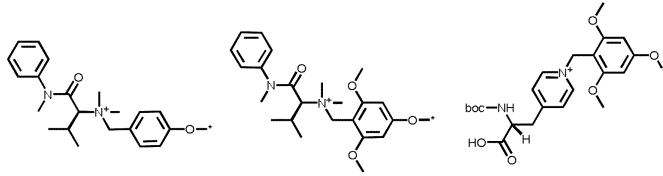


40

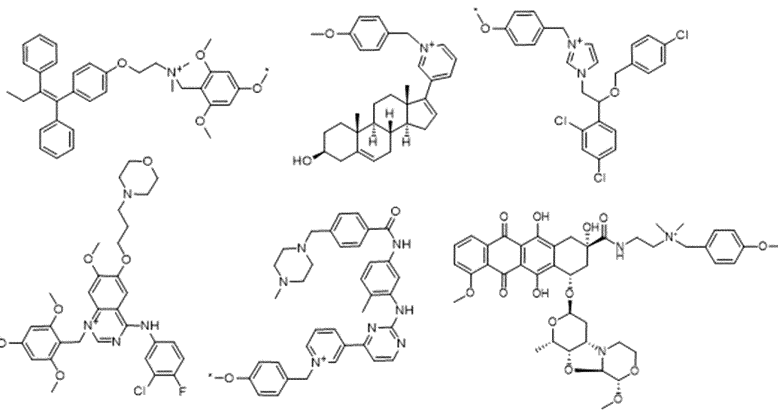
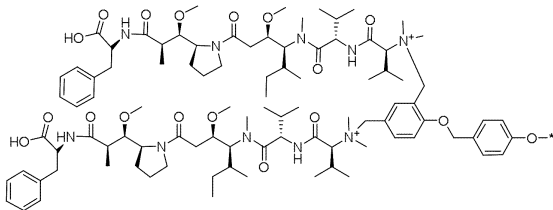
50



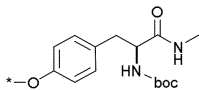
10



20



30



40

式中、*が、Q - (L ')_w - の、 - S (= O) (= N -) - への結合点を表す、実施形態 7 4 に記載の方法。

(実施形態 7 6)

Q が、化学的因子、生物学的因子、ホルモン、オリゴヌクレオチド、薬物、毒素、親和性リガンド、検出用プローブ、またはそれらの組み合わせである、実施形態 6 6 ~ 7 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 7 7)

Q が、サイトカイン、免疫調節化合物、抗がん剤、抗ウイルス剤、抗菌剤、抗真菌剤、駆虫剤、またはそれらの組み合わせから選択される薬物である、実施形態 7 6 に記載の方

50

法。

(実施形態78)

式(Iaa)の前記化合物が標的化部分とさらに反応させられて、式(I')の前記コンジュゲートをもたらす、実施形態66~71のいずれか1項に記載の方法。

(実施形態79)

前記標的化部分が、ナノ粒子、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポソームである、実施形態78に記載の方法。

(実施形態80)

前記標的化部分が、無傷のポリクローナル抗体、無傷のモノクローナル抗体、抗体断片、1本鎖Fv(scFv)変異体、多重特異性抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原決定部分を含む融合タンパク質、及び抗原認識部位を含む他の修飾された免疫グロブリン分子から選択される抗体である、実施形態79に記載の方法。

10

(実施形態81)

前記標的化部分が、ムロモナブ-CD3、アブキシマブ、リツキシマブ、ダクリズマブ、パリビズマブ、インフリキシマブ、トラスツズマブ(ハーセプチン)、エタネルセプト、バシリキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、アレムツズマブ、イブリットモマブチウキセタン、アダリムマブ、アレファセプト、オマリズマブ、エファリズマブ、トシツモマブ(Tositumomab)-I¹³¹、セツキシマブ、ベバシズマブ、ナタリズマブ、ラニビズマブ、パニツムマブ、エクリズマブ、リロナセプト、セトリズマブペゴル、ロミブロスチム、AMG-531、CNTO-148、CNTO-1275、ABT-874、LEA-29Y、ベリムマブ、TACI-Ig、第2世代抗CD20、ACZ-885、トシリズマブ、アトリズマブ、メポリズマブ、ペルツズマブ、HuMax CD20、トレメリムマブ(CP-675206)、チシリムマブ、MDX-010、IDEC-114、イノツズマブオゾガマイシン、HuMax EGFR、アフリベルセプト、HuMax-CD4、Ala-Ala、ChAglyCD3、TRX4、カツマキシマブ、IGN101、MT-201、オレゴボマブ(Pregovomab)、CH-14.18、WX-G250、AMG-162、AAB-001、モタビズマブ、MEDI-524、エファングマブ、アウログラブ、ラキシバクマブ、第3世代抗CD20、LY2469298、及びベルツズマブから選択される抗体である、実施形態79に記載の方法。

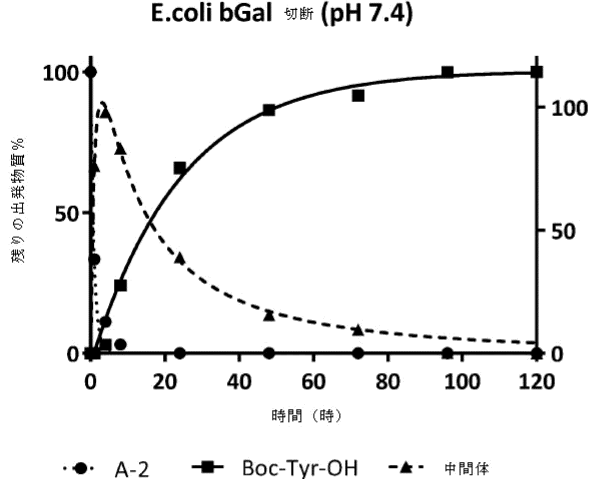
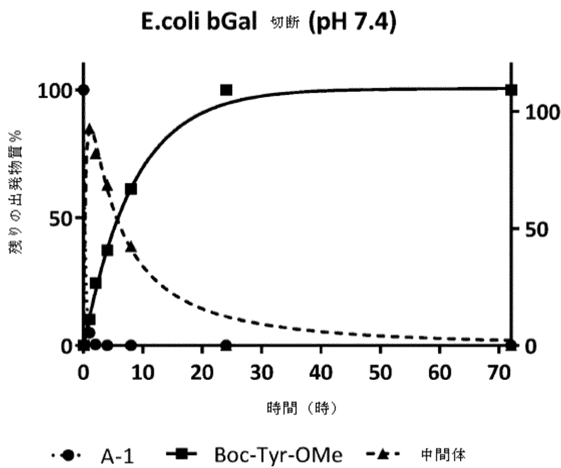
20

30

【図面】

【図1】

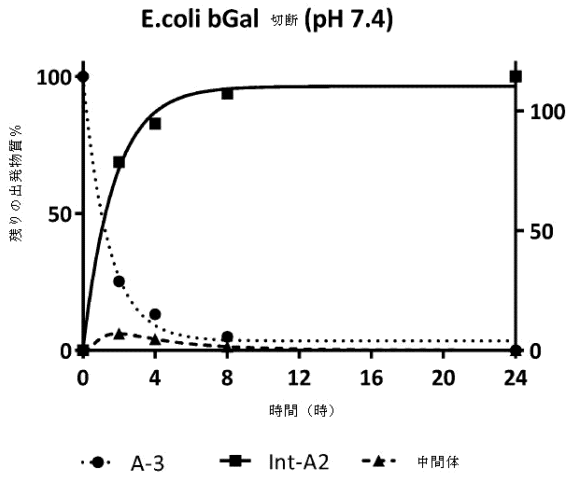
【図2】



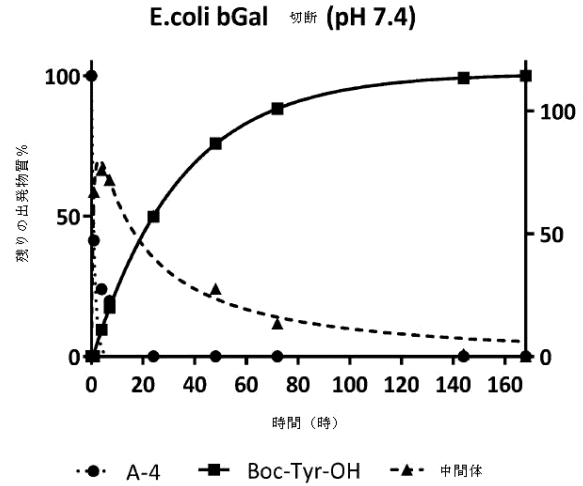
40

50

【 図 3 】

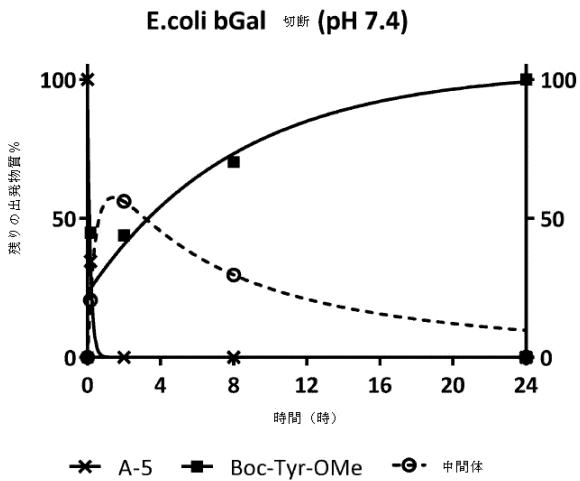


【 図 4 】

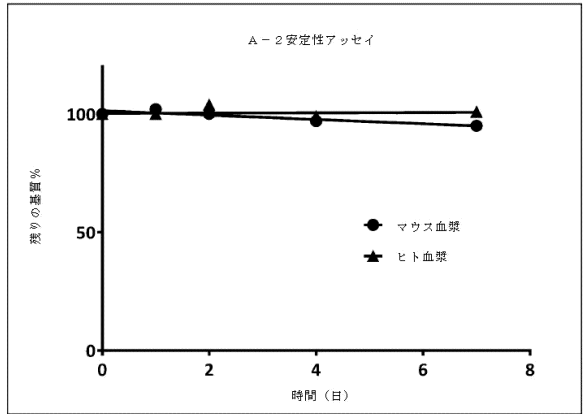


10

【 図 5 】



【 図 6 】



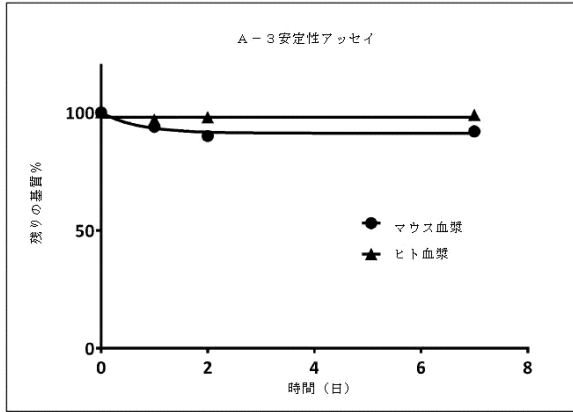
20

30

40

50

【 図 7 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 K	14/00 (2006.01)	C 0 7 K	14/00	
C 0 7 K	16/00 (2006.01)	C 0 7 K	16/00	
A 6 1 K	39/395(2006.01)	A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	38/06 (2006.01)	A 6 1 K	38/06	
A 6 1 K	38/12 (2006.01)	A 6 1 K	38/12	
A 6 1 K	38/05 (2006.01)	A 6 1 K	38/05	
A 6 1 K	31/365(2006.01)	A 6 1 K	31/365	
A 6 1 K	31/5513(2006.01)	A 6 1 K	31/5513	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/5383(2006.01)	A 6 1 K	31/5383	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	31/22 (2006.01)	A 6 1 P	31/22	
A 6 1 K	31/7076(2006.01)	A 6 1 K	31/7076	
A 6 1 K	31/7072(2006.01)	A 6 1 K	31/7072	
A 6 1 K	31/7068(2006.01)	A 6 1 K	31/7068	
C 1 2 P	21/08 (2006.01)	C 1 2 P	21/08	

- (72)発明者 キム, スンヨン
大韓民国 3 4 3 2 4 テジョン, テドク - グ, シニルドン - 口, 1 0 1, イントウーセル, インコーポレーティッド
- (72)発明者 パーク, スホ
大韓民国 3 4 3 2 4 テジョン, テドク - グ, シニルドン - 口, 1 0 1, イントウーセル, インコーポレーティッド
- (72)発明者 チョ, ジョンウン
大韓民国 3 4 3 2 4 テジョン, テドク - グ, シニルドン - 口, 1 0 1, イントウーセル, インコーポレーティッド
- (72)発明者 ジュン, トゥファン
大韓民国 3 4 3 2 4 テジョン, テドク - グ, シニルドン - 口, 1 0 1, イントウーセル, インコーポレーティッド
- (72)発明者 ソ, ドンフン
大韓民国 3 4 3 2 4 テジョン, テドク - グ, シニルドン - 口, 1 0 1, イントウーセル, インコーポレーティッド
- (72)発明者 リ, ジェホ
大韓民国 3 4 3 2 4 テジョン, テドク - グ, シニルドン - 口, 1 0 1, イントウーセル, インコーポレーティッド
- (72)発明者 リ, サンガン
大韓民国 3 4 3 2 4 テジョン, テドク - グ, シニルドン - 口, 1 0 1, イントウーセル, インコーポレーティッド
- (72)発明者 ユン, サンヒョン
大韓民国 3 4 3 2 4 テジョン, テドク - グ, シニルドン - 口, 1 0 1, イントウーセル, インコーポレーティッド
- (72)発明者 ハ, ジヒョン
大韓民国 3 4 3 2 4 テジョン, テドク - グ, シニルドン - 口, 1 0 1, イントウーセル, インコーポレーティッド

- (72)発明者 リ, ヒャン, スク
大韓民国 34324 テジョン, テドク - グ, シニルドン - ロ, 101, イントウーセル, インコーポレーティッド
- (72)発明者 パーク, オック
大韓民国 34324 テジョン, テドク - グ, シニルドン - ロ, 101, イントウーセル, インコーポレーティッド
- (72)発明者 ソ, ボムソク
大韓民国 34324 テジョン, テドク - グ, シニルドン - ロ, 101, イントウーセル, インコーポレーティッド
- (72)発明者 キム, セナ
大韓民国 34324 テジョン, テドク - グ, シニルドン - ロ, 101, イントウーセル, インコーポレーティッド
- (72)発明者 ソル, ミナ
大韓民国 34324 テジョン, テドク - グ, シニルドン - ロ, 101, イントウーセル, インコーポレーティッド
- (72)発明者 ソン, ジナ
大韓民国 34324 テジョン, テドク - グ, シニルドン - ロ, 101, イントウーセル, インコーポレーティッド

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2018/124758 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K 9/00 - 9/72

A61K 47/00 - 47/69

A61K 31/33 - 33/44

A61P 1/00 - 43/00

C12N 15/87

C12Q 1/02

C07K 5/02

C07K 7/02

C07K 14/00

C07K 16/00

A61K 39/395

A61K 38/06

A61K 38/12

A61K 38/05

C12P 21/08

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)