

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-529583

(P2022-529583A)

(43)公表日 令和4年6月23日(2022.6.23)

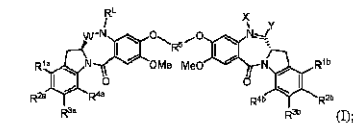
(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 5 2	4 C 0 5 0
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	C S P 4 C 0 7 2
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 P 35/02	4 C 0 8 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 47/68	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全229頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2021-558635(P2021-558635)	(71)出願人	504039155
(86)(22)出願日	令和2年3月27日(2020.3.27)		イミュノジェン・インコーポレーテッド
(85)翻訳文提出日	令和3年11月26日(2021.11.26)		アメリカ合衆国マサチューセッツ州02
(86)国際出願番号	PCT/US2020/025341		451, ウォルサム, ウィンター・スト
(87)国際公開番号	WO2020/205564		リート 830
(87)国際公開日	令和2年10月8日(2020.10.8)	(74)代理人	100118902
(31)優先権主張番号	62/825,954		弁理士 山本 修
(32)優先日	平成31年3月29日(2019.3.29)	(74)代理人	100106208
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 宮前 徹
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100196508
			弁理士 松尾 淳一
		(74)代理人	100187540
			弁理士 國枝 由紀子
		(72)発明者	チャリ, ラビ・ヴィ・ジェイ
			アメリカ合衆国マサチューセッツ州02 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 異常細胞増殖を阻害するまたは増殖性疾患を治療するための細胞毒性ビスベンゾジアゼピン誘導体及び細胞結合剤とのその複合体

(57)【要約】

本発明は、抗増殖活性を有する新規ベンゾジアゼピン誘導体、より具体的には、式(I)、(II)、(III)、(T1)、または(T2)の新規ベンゾジアゼピン化合物に関する。本発明はまた、細胞結合剤と結合されたベンゾジアゼピン化合物の複合体を提供する。本発明はさらに、本発明の化合物もしくは複合体を使用して、哺乳動物における異常な細胞増殖を阻害するか、または増殖性障害を治療するために有用な組成物及び方法を提供する。

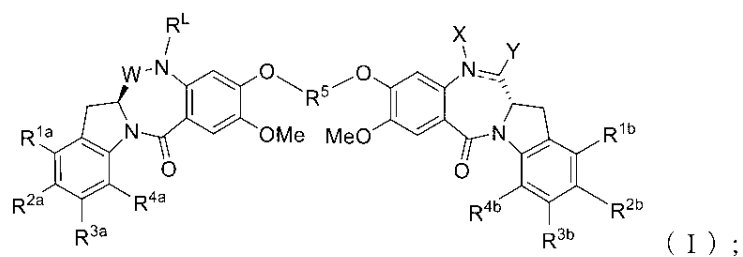


【特許請求の範囲】

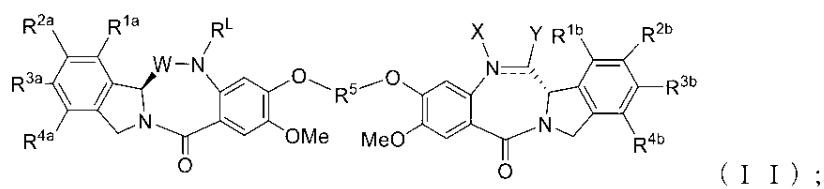
【請求項 1】

以下の式：

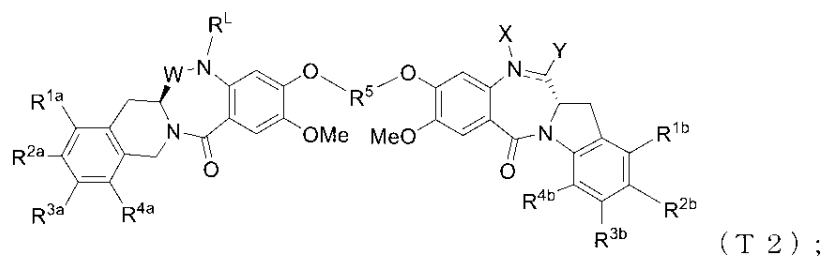
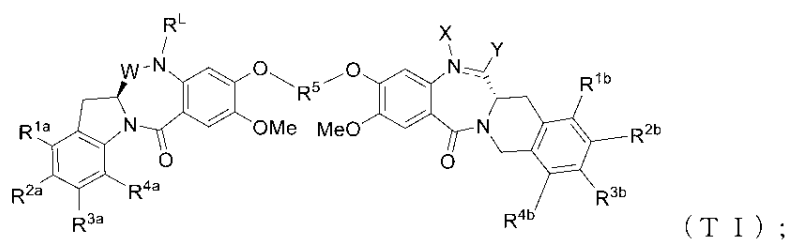
【化 1】



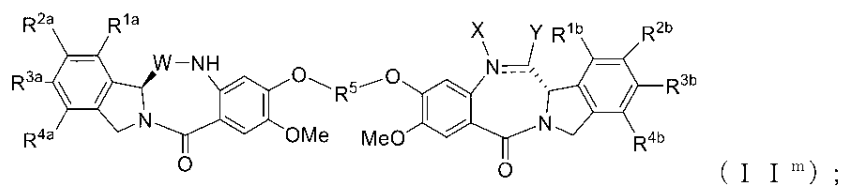
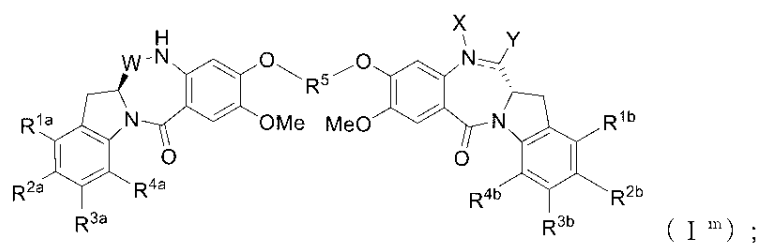
10



20



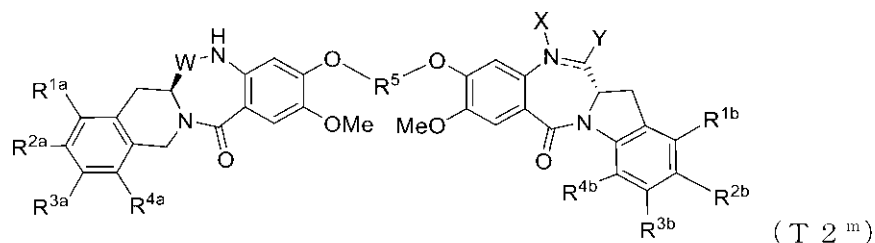
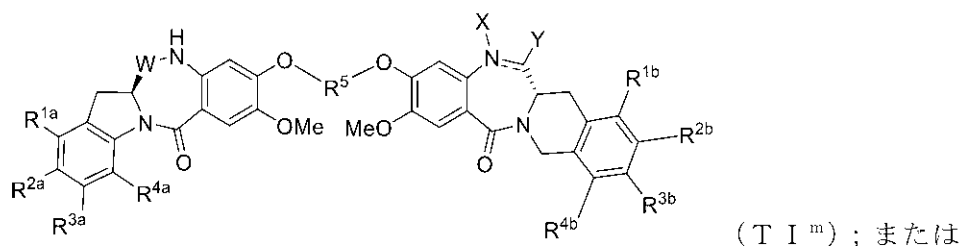
30



40

50

【化 2】



10

【式中：

N と C 間の二重線

【化 3】

20

は、単結合または二重結合を表し、ただし、二重結合の場合は X が存在せず、Y は H または C₁ - 4 アルキルであり、単結合の場合は X が H であり、Y は -OH または -SO₃H であり；

W は、-C(=O)- または -C(Y')- であり；

Y' は、H または C₁ - 4 アルキルであり；

R_{1a}、R_{2a}、R_{3a}、R_{4a}、R_{1b}、R_{2b}、R_{3b}、及び R_{4b} はそれぞれ独立して、H、C₁ - 10 アルキル、-(OCH₂CH₂)_nOR^c、ハロゲン、-NH(C=NH)NH₂、-OR、-NR'R''、-N₂O-NR'COR''、-SR、-SOR'、-SO₂R'、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NR'R''、-CN、₃N-COR'、-OCOR'、及び -OCONR'R'' からなる群より選択され；

30

R^c は、H または C₁ - 4 アルキルであり；

n は、整数 1 ~ 24 であり；

R は、各存在について、H、-(CH₂CH₂O)_n-R^c、C₁ - 10 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキル、6 ~ 18 員アリール、N、O、及び S から独立して選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 5 ~ 18 員ヘテロアリール、または O、S、N、及び P から独立して選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子を含有する 3 ~ 18 員複素環からなる群より独立して選択され；

R' 及び R'' はそれぞれ独立して、-H、-OH、-OR、-NHR、-N₂R-COR、C₁ - 10 アルキル、-(CH₂CH₂O)_n-R^c、ならびに O、S、N、及び P から独立して選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 18 員複素環から選択され；

R⁵ は、C₃ - 12 アルキレンであり、その鎖は、-O-、-S-、-NH-、-NMe-、ベンゼン環、4 ~ 7 員ヘテロアリール環、及び 4 ~ 7 員複素環から選択される 1 つ以上の基によって中断されてもよく、前記ベンゼン、前記 4 ~ 7 員ヘテロアリール環、及び前記 4 ~ 7 員複素環は 1 ~ 4 個の R⁶ で置換されており；

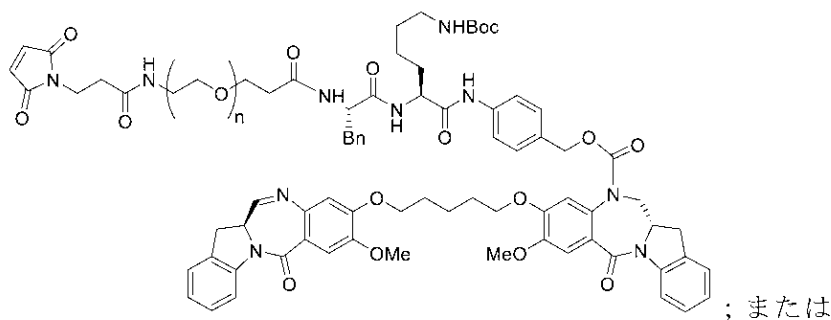
40

R⁶ は、各存在について、H、C₁ - 10 アルキル、-(CH₂CH₂O)_n-R^c、ハロゲン、-NH(C=NH)NH₂、-OR、-NR'R''、-N₂O-NCO、-NR'COR''、-SR、-SOR'、-₂SRO'、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NR'R''、-CN、₃N-COR'、-OCOR'、及び -OCONR'R'' から独立して選択され；

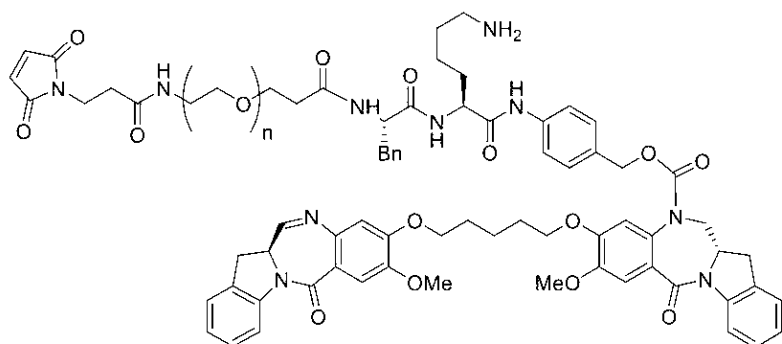
50

R^Lは、細胞結合剤と共有結合を形成することができる反応性基を含む自己崩壊性リンカーであり、ただし、式(I)の化合物は、

【化4】



10

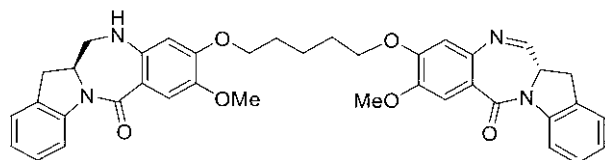


20

ではなく；

かつ式(Im)の化合物は、

【化5】



30

ではない]

によって表される細胞毒性化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

前記細胞毒性化合物が、表Aに示す式

[式中：

AA¹及びAA²はそれぞれ独立してアミノ酸残基であり；

a¹は、整数1～19であり；

a²は、整数1～5であり；

R^aは、HまたはC₁～4アルキルであり；

qは、1、2、または3であり；

RS¹及びRS²は、それぞれ独立して、HまたはC₁～4アルキルであるか、あるいはRS¹とRS²は、それらが結合する炭素原子と一緒に3～5員シクロアルキル環を形成し、ただし、qが1である場合、RS¹とRS²は、それらが結合する炭素原子と一緒に3員シクロアルキル環を形成できず；

Vは、C(=O)またはCH₂であり；

Z¹は、-C(=O)-または-SO₂-NH-C(=O)-であり、-SO₂-NH-C(=O)-の-SO₂基は、P¹に結合されており；

R^xは、存在しないか、C₁～10アルキレン、C₃～8シクロアルキル、-(CH₂C

40

50

H₂O) m₁-C₁-10アルキレン-、またはC₁-10アルキレン-(OCH₂CH₂) m₂-であり；

m₁及びm₂は、それぞれ独立して、整数1～24であり、

Z²は存在しないか、-C(=O)NH-または-NH-C(=O)-であり；

R^Yは存在しないか、C₁-10アルキレン、-(CH₂CH₂O) m₃-C₁-10アルキレン-、またはC₁-10アルキレン-(OCH₂CH₂) m₄-であり；

m₃及びm₄は、それぞれ独立して、整数1～24であり；

Z^Sは、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を介して前記細胞毒性化合物に共有結合される、反応性基を有する二官能性架橋剤であり；

Jは、細胞結合剤と共有結合を形成することができる反応性基（好ましくは、アミン反応性基またはチオール反応性基）を含む部分である]

のうち1つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項3】

R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{1b}、R^{2b}、R^{3b}、及びR^{4b}がすべてHである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R⁵がC₃-7アルキレンである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

R⁵が、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₅-、または-(CH₂)₇-である、請求項4に記載の化合物。

20

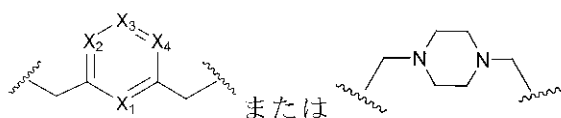
【請求項6】

R⁵が-(CH₂)₅-である、請求項4に記載の化合物。

【請求項7】

R⁵が、以下の式：

【化6】



30

【式中：

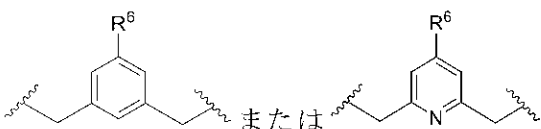
X₁、X₂、X₃、及びX₄はそれぞれ独立して、NまたはC R⁶であり、ただし、X₁、X₂、X₃、及びX₄のうち少なくとも1つはC R⁶である]

によって表される、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

R⁵が

【化7】



40

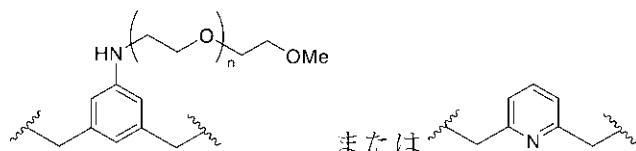
である、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

R⁵が

50

【化 8】



【式中、 n は、整数 1～8 である】
 である、請求項 8 に記載の化合物。

10

【請求項 10】

n が、1、2、3、または 4 である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記化合物が、表 B に示す式によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 12】

Z^1 が $-C(=O)-$ である、請求項 2～11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

R^x が、 C_1-6 アルキレンであり、 Z^2 及び R^y が、いずれも存在しない、請求項 2～12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 14】

R^x が、 $-(CH_2CH_2O)^{m_1}-C_1-6$ アルキレンであり； Z^2 が、 $-NH-C(=O)-$ または $-C(=O)-NH-$ であり； R^y が、 C_1-6 アルキレンである、請求項 2～12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

R^x が、 C_1-6 アルキレンであり； Z^2 が、 $-NH-C(=O)-$ または $-C(=O)-NH-$ であり； R^y が、 $-(CH_2CH_2O)^{m_2}-C_1-6$ アルキレンである、請求項 2～12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

前記化合物が、表 C に示す式

【式中：

30

R^6 は、 $-C(=O)OR^6a$ または $NR^6b(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR^6c$ であり；

R^6a 、 R^6b 、及び R^6c は、それぞれ独立して、H または C_1-4 アルキルであり；
 n は、整数 1～8 であり；

R^a 及び R^b は、各存在について、独立して H または C_1-4 アルキルであり；

r 、 r_1 、及び r_2 は、それぞれ独立して、整数 2～6 であり；

s は、整数 2～12 である】

のうち 1 つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 11 に記載の化合物。

40

【請求項 17】

R^6a 及び R^6c が、いずれも Me であり；

R^6b が、H であり；

n が、1、2、3、または 4 であり；

R^a 及び R^b が、各存在について、独立して H または Me であり；

r が 4 であり；

r_1 が 4 であり；

r_2 が 2 であり；

s が、1、2、3、または 4 である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

J が、 $-COOR^d$ 【式中、 R^d は、H または C_1-4 アルキルである】 または COE で

50

表される反応性エステルである、請求項 2 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

J が、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、N-ヒドロキシスルホスクシンイミドエステル、ニトロフェニル（例えば、2 または 4-ニトロフェニル）エステル、ジニトロフェニル（例えば、2, 4-ジニトロフェニル）エステル、スルホ-テトラフルオロフェニル（例えば、4-スルホ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル）エステル、及びペンタフルオロフェニルエステルから選択される反応性エステルである、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

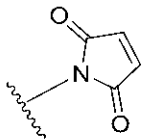
J が、N-ヒドロキシスクシンイミドエステルである、請求項 18 に記載の化合物。

10

【請求項 21】

J が

【化 9】



である、請求項 2 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 22】

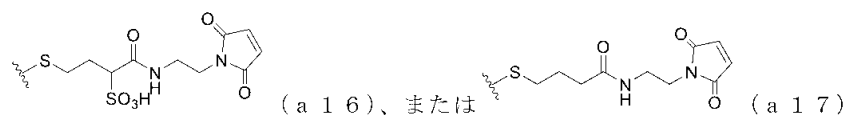
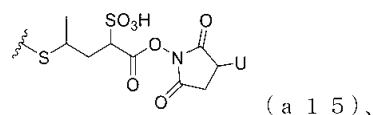
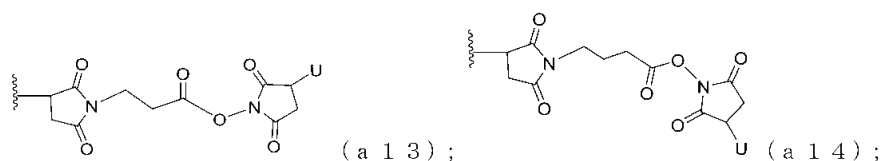
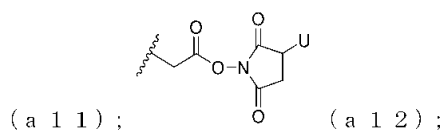
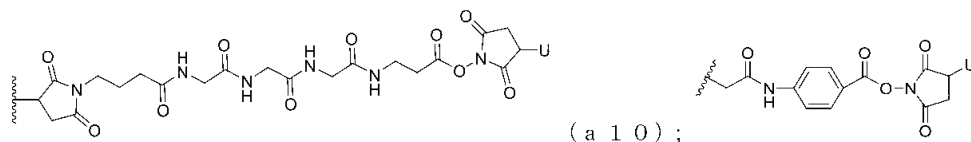
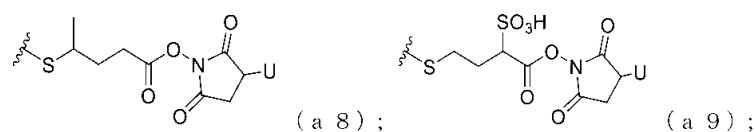
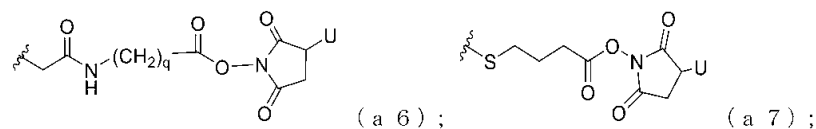
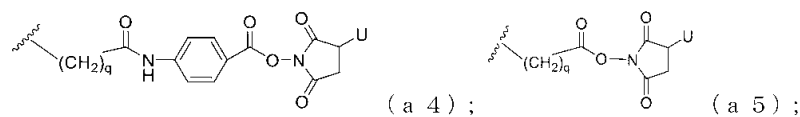
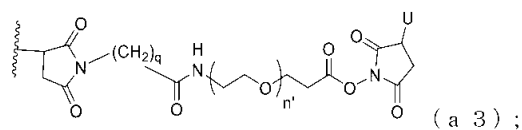
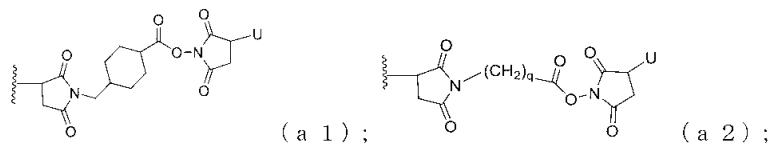
J が、-S Z S であり、Z S が、H、S R e であるか、以下の式：

30

40

50

【化 10】



から選択され、
式中、

q は、整数 1 ～ 5 であり；

n' は、整数 2 ～ 6 であり；

U は、－H または SO₃H であり；

Re は、1 ～ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルであるか、あるいはフェニル、ニトロフェニル（例えば、2 または 4－ニトロフェニル）、ジニトロフェニル（例えば、2, 4－ジニトロフェニル）、カルボキシニトロフェニル（例えば、3－カルボキシ－4－ニトロフェニル）、ピリジル、またはニトロピリジル（例えば、4－ニトロピリジ

10

20

30

40

50

ル) から選択される、請求項 2 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 23】

N と C 間の二重線

【化 11】

==

が、二重結合を表し、X が存在せず、Y が H である、請求項 1 ～ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 24】

N と C 間の二重線

【化 12】

==

が、単結合を表し、X が H であり、Y が $-SO_3H$ である、請求項 1 ～ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 25】

a1 が、整数 1 ～ 7 である、請求項 2 ～ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 26】

AA1 - (AA2)_{a1} が、Gly-Gly-Gly、Ala-Val、Val-Ala、Val-Cit、Val-Lys、Phe-Lys、Lys-Lys、Ala-Lys、Phe-Cit、Leu-Cit、Lle-Cit、Phe-Ala、Phe-N⁹-トシル-Arg、Phe-N⁹-ニトロ-Arg、Phe-Phe-Lys、D-Phe-Phe-Lys、Gly-Phe-Lys、Leu-Ala-Leu、Ile-Ala-Leu、Val-Ala-Val、Ala-Leu-Ala-Leu、β-Ala-Leu-Ala-Leu、Gly-Phe-Leu-Gly、Val-Arg、Arg-Val、Arg-Arg、Val-D-Cit、Val-D-Lys、Val-D-Arg、D-Val-Cit、D-Val-Lys、D-Val-Arg、D-Val-D-Cit、D-Val-D-Lys、D-Val-D-Arg、D-Arg-D-Arg、Ala-Ala、Ala-D-Ala、D-Ala-Ala、D-Ala-D-Ala、Ala-Met、Met-Ala、Thr-Thr、Thr-Met、Met-Thr、Leu-Ala、Cit-Val、Gln-Val、Ser-Val、Leu-Gln、Gln-Leu、Phe-Arg、Arg-Phe、Tyr-Arg、Arg-Tyr、Phe-Gln、Gln-Phe、Val-Thr、Thr-Val、Met-Tyr、及び Tyr-Met から選択される、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

AA1 - (AA2)_{a1} が、Ala-Ala、L-Ala-L-Ala、Ala-Val、L-Ala-L-Val、Gln-Val、L-Gln-L-Val、Gln-Leu、L-Gln-L-Leu、Ser-Val、または L-Ser-L-Val である、請求項 26 に記載の化合物。

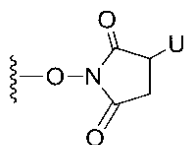
【請求項 28】

前記化合物が、表 D に示す式

【式中：

R100 が、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、または

【化 13】



10

20

30

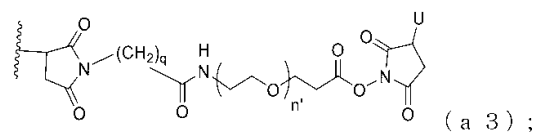
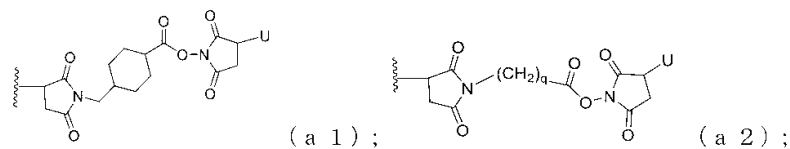
40

50

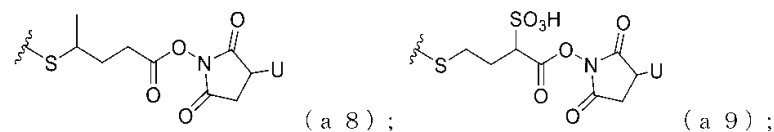
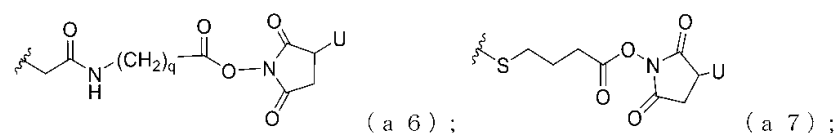
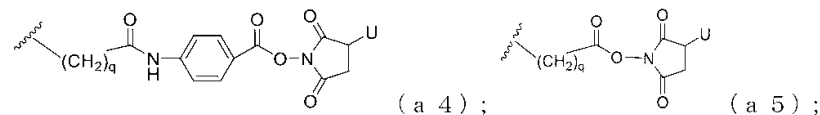
であり；

Z s が、H、S R eであるか、以下の式：

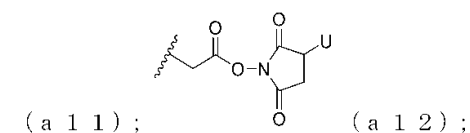
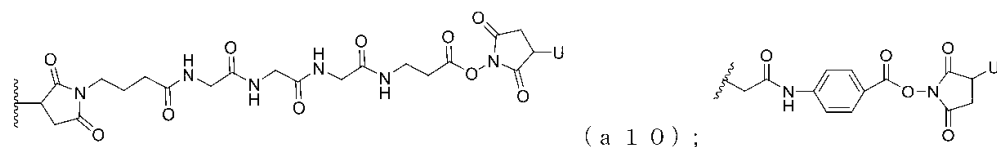
【化 1 4】



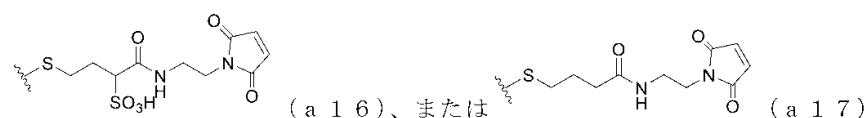
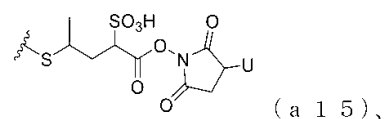
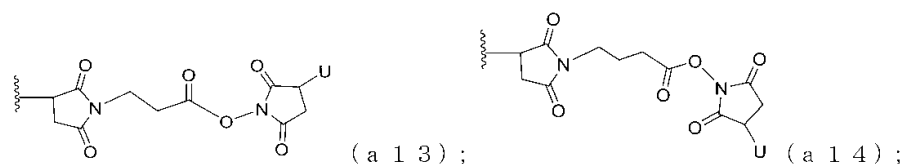
10



20



30



40

のうち 1 つから選択され、

式中、

q は、整数 1 ～ 5 であり；

n ' は、整数 2 ～ 6 であり；

U は、－H または S O 3 H であり；

R e は、1 ～ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルであるか、あるいはフェニル、ニトロフェニル（例えば、2 または 4－ニトロフェニル）、ジニトロフェニル（例え

50

ば、2,4-ジニトロフェニル)、カルボキシニトロフェニル(例えば、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル)、ピリジル、またはニトロピリジル(例えば、4-ニトロピリジル)から選択される]

のうち1つまたはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項29】

前記薬学的に許容される塩が、ナトリウム塩またはカリウム塩である、請求項1~28のいずれか1項に記載の化合物。

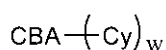
【請求項30】

前記薬学的に許容される塩が、ナトリウム塩である、請求項1~28のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項31】

細胞毒性化合物と共有結合された細胞結合剤(CBA)を含む細胞結合剤-細胞毒性剤複合体であって、以下の式:

【化15】

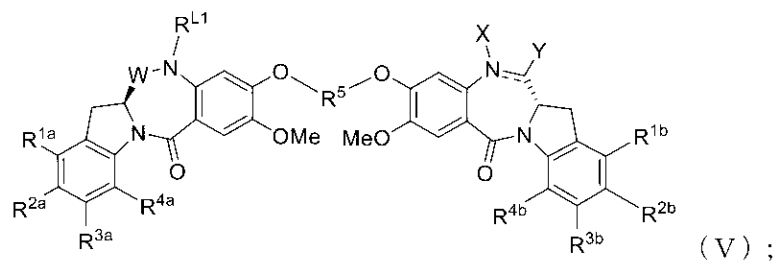


[式中、

CBAは細胞結合剤であり;

Cyは、以下の式:

【化16】



【請求項 3 2】

C y が、表 E に示す式

〔式中：

A A 1 及び A A 2 はそれぞれ独立してアミノ酸残基であり；

a 1 は、整数 1 ～ 1 9 であり；

a 2 は、整数 1 ～ 5 であり；

R a は、H または C 1 - 4 アルキルであり；

q は、1、2、3、または 4 であり；

R s 1 及び R s 2 は、それぞれ独立して、H または C 1 - 4 アルキルであるか、あるいは R s 1 と R s 2 は、それらが結合する炭素原子と一緒に 3 ～ 5 員シクロアルキル環を形成し、ただし、q が 1 である場合、R s 1 と R s 2 は、それらが結合する炭素原子と一緒に 4 員または 5 員シクロアルキル環を形成し；

V は、C (=O) または C H 2 であり；

Z 1 は、- C (=O) - または - S O 2 - N H - C (=O) - であり、- S O 2 - N H - C (=O) - の - S O 2 基は、P 1 に結合されており；

R x は、存在しないか、C 1 - 1 0 アルキレン、C 3 - 8 シクロアルキル、- (C H 2 C H 2 O) m 1 - C 1 - 1 0 アルキレン-、または C 1 - 1 0 アルキレン- (O C H 2 C H 2) m 2 - であり；

m 1 及び m 2 は、それぞれ独立して、整数 1 ～ 2 4 であり、

Z 2 は存在しないか、- C (=O) N H - または - N H - C (=O) - であり；

R y は存在しないか、C 1 - 1 0 アルキレン、- (C H 2 C H 2 O) m 3 - C 1 - 1 0 アルキレン-、または C 1 - 1 0 アルキレン- (O C H 2 C H 2) m 4 - であり；

m 3 及び m 4 は、それぞれ独立して、整数 1 ～ 2 4 であり；

Z s 1 は、前記 C B A 及び前記細胞毒性化合物に共有結合される二官能性架橋剤であり、前記架橋剤は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を介して前記細胞毒性化合物に共有結合され；

J 1 は、前記細胞毒性剤のアミン反応性基またはチオール反応性基を、C B A 上に位置するアミン基またはチオール基と反応させることによって形成される部分である]

のうち 1 つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 3 1 に記載の複合体。

【請求項 3 3】

R 1 a、R 2 a、R 3 a、R 4 a、R 1 b、R 2 b、R 3 b、及び R 4 b がすべて H である、請求項 3 1 または 3 2 に記載の複合体。

【請求項 3 4】

R 5 が C 3 - 7 アルキレンである、請求項 3 1 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 3 5】

R 5 が、- (C H 2) 3 -、- (C H 2) 5 -、または - (C H 2) 7 - である、請求項 3 4 に記載の複合体。

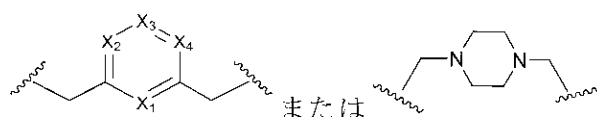
【請求項 3 6】

R 5 が - (C H 2) 5 - である、請求項 3 4 に記載の複合体。

【請求項 3 7】

R 5 が、以下の式：

【化 1 9】



〔式中、

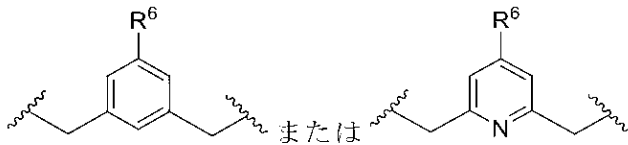
X 1、X 2、X 3、及び X 4 はそれぞれ独立して、N または C R 6 であり、ただし、X 1

、 X_2 、 X_3 、及び X_4 のうち少なくとも1つは CR^6 である]
 によって表される、請求項31～33のいずれか1項に記載の複合体。

【請求項38】

R^5 が、

【化20】



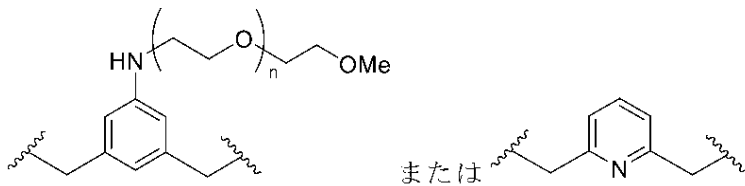
10

である、請求項37に記載の複合体。

【請求項39】

R^5 が、

【化21】



20

【式中、 n は、整数1～8である】である、請求項38に記載の複合体。

【請求項40】

n が、1、2、3、または4である、請求項39に記載の複合体。

【請求項41】

Cy が、表Fに示す式のうち1つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項32に記載の複合体。

【請求項42】

Z^1 が $-C(=O)-$ である、請求項32～41のいずれか1項に記載の複合体。

30

【請求項43】

R^x が、 C_1-6 アルキレンであり、 Z^2 及び R^y が、いずれも存在しない、請求項32～42のいずれか1項に記載の複合体。

【請求項44】

R^x が、 $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ であり； Z^2 が、 $-NH-C(=O)-$ または $-C(=O)-NH-$ であり； R^y が、 C_1-6 アルキレンである、請求項32～42のいずれか1項に記載の複合体。

【請求項45】

R^x が、 C_1-6 アルキレンであり； Z^2 が、 $-NH-C(=O)-$ または $-C(=O)-NH-$ であり； R^y が、 $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ である、請求項32～42のいずれか1項に記載の複合体。

40

【請求項46】

Cy が、表Gに示す式

【式中：

R^6 は、 $-C(=O)OR^{6a}$ または $NR^{6b}(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR^{6c}$ であり；

R^{6a} 、 R^{6b} 、及び R^{6c} は、それぞれ独立して、 H または C_1-4 アルキルであり；

n は、整数1～8であり；

R^a 及び R^b は、各存在について、独立して H または C_1-4 アルキルであり；

r 、 r_1 、及び r_2 は、それぞれ独立して、整数2～6であり；

50

s は、整数 2 ～ 12 である]

のうち 1 つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 4 1 に記載の複合体。

【請求項 4 7】

R 6 a 及び R 6 c が、いずれも Me であり；

R 6 b が、H であり；

n が、1、2、3、または 4 であり；

R a 及び R b が、各存在について、独立して H または Me であり；

r が 4 であり；

r 1 が 4 であり；

r 2 が 2 であり；

s が、1、2、3、または 4 である、請求項 4 6 に記載の複合体。

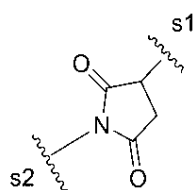
【請求項 4 8】

J 1 が $-C(=O)-$ である、請求項 3 2 ～ 4 7 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 4 9】

J 1 が、

【化 2 2】



〔式中、s 1 は、C B A に結合される部位であり、s 2 は、前記細胞毒性化合物の残部に結合される部位である〕である、請求項 3 2 ～ 4 7 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 5 0】

J 1 が、 $-S Z s 1$ 〔式中、Z s 1 は、以下の式：

10

20

30

40

50

10



から選択され、
式中、
 q は、整数 $1 \sim 5$ であり；

n' は、整数 2 ～ 6 であり；

s_1 は、CBA に結合される部位であり；

s_2 は、前記細胞毒性化合物の残部に結合される部位である] である、請求項 32 ～ 47 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 51】

N と C 間の二重線

【化 25】

==

が、二重結合を表し、X が存在せず、Y が H である、請求項 31 ～ 50 のいずれか 1 項に記載の複合体。

10

【請求項 52】

N と C 間の二重線

【化 26】

==

が、単結合を表し、X が H であり、Y が $-SO_3H$ である、請求項 31 ～ 50 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 53】

a_1 が、整数 1 ～ 7 である、請求項 32 ～ 52 のいずれか 1 項に記載の複合体。

20

【請求項 54】

AA1 - (AA2) a_1 が、Gly-Gly-Gly、Ala-Val、Val-Ala、Val-Cit、Val-Lys、Phe-Lys、Lys-Lys、Ala-Lys、Phe-Cit、Leu-Cit、Lle-Cit、Phe-Ala、Phe-N⁹-トシル-Arg、Phe-N⁹-ニトロ-Arg、Phe-Phe-Lys、D-Phe-Phe-Lys、Gly-Phe-Lys、Leu-Ala-Leu、Ile-Ala-Leu、Val-Ala-Val、Ala-Leu-Ala-Leu、 β -Ala-Leu-Ala-Leu、Gly-Phe-Leu-Gly、Val-Arg、Arg-Val、Arg-Arg、Val-D-Cit、Val-D-Lys、Val-D-Arg、D-Val-Cit、D-Val-Lys、D-Val-Arg、D-Val-D-Cit、D-Val-D-Lys、D-Val-D-Arg、D-Arg-D-Arg、Ala-Ala、Ala-D-Ala、D-Ala-Ala、D-Ala-D-Ala、Ala-Met、Met-Ala、Thr-Thr、Thr-Met、Met-Thr、Leu-Ala、Cit-Val、Gln-Val、Ser-Val、Val-Gln、Gln-Val、Leu-Gln、Gln-Leu、Phe-Arg、Arg-Phe、Tyr-Arg、Arg-Tyr、Phe-Gln、Gln-Phe、Val-Thr、Thr-Val、Val-Met、Met-Val、Leu-Met、Met-Leu、Met-Tyr、Tyr-Met、Ala-Asn、Asn-Ala、Phe-Met、Met-Phe、Gly-Gly-Arg、及び Arg-Gly-Gly から選択される、請求項 53 に記載の複合体。

30

40

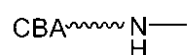
【請求項 55】

AA1 - (AA2) a_1 が、Ala-Ala、L-Ala-L-Ala、Ala-Val、L-Ala-L-Val、Gln-Val、L-Gln-L-Val、Gln-Leu、L-Gln-L-Leu、Ser-Val、または L-Ser-L-Val である、請求項 54 に記載の複合体。

【請求項 56】

前記複合体が、表 H [式中、

【化 27】



50

は、前記 C B A 上に位置するアミン基を介して前記細胞毒性化合物に共有結合される前記細胞結合剤であり；

【化 2 8】

CBA~~~~~S—

は、前記 C B A 上に位置するチオール基を介して前記細胞毒性化合物に共有結合される前記細胞結合剤であり；w_Lは、整数 1～20であり；w_Cは、整数 1～4である]に示す複合体のうち 1 つまたはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 3 1 に記載の複合体。

10

【請求項 5 7】

前記薬学的に許容される塩が、ナトリウム塩またはカリウム塩である、請求項 3 1～5 6 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 5 8】

前記薬学的に許容される塩が、ナトリウム塩である、請求項 3 1～5 6 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 5 9】

前記細胞結合剤 (C B A) が、抗体、一本鎖抗体、標的細胞に特異的に結合する抗体断片、モノクローナル抗体、一本鎖モノクローナル抗体、もしくは標的細胞に特異的に結合するモノクローナル抗体断片、キメラ抗体、標的細胞に特異的に結合するキメラ抗体断片、ドメイン抗体、標的細胞に特異的に結合するドメイン抗体断片、プロボディ、ナノボディ、リンホカイン、ホルモン、ビタミン、成長因子、コロニー刺激因子、または栄養輸送分子である、請求項 3 1～5 8 のいずれか 1 項に記載の複合体。

20

【請求項 6 0】

前記細胞結合剤 (C B A) が、腫瘍細胞、ウイルス感染細胞、微生物感染細胞、寄生虫感染細胞、自己免疫細胞、活性化細胞、骨髄性細胞、活性化 T 細胞、B 細胞、もしくはメラノサイトから選択される標的細胞；CA 6、CA K 1、CD 4、CD 5、CD 6、CD 1 9、CD 2 0、CD 2 2、CD 3 0、CD 3 3、CD 3 7、CD 3 8、CD 4 0、CD 4 4、CD 5 6、CD 1 2 3、CD 1 3 8、Ep C A M、Ca n A g、C A L L A、C E A C A M 5、F G F R 3、L A M P 1、p-カドヘリン、Her-2、もしくは Her-3 抗原を発現する細胞；またはインスリン成長因子受容体、上皮成長因子受容体、及び葉酸受容体を発現する細胞に結合される、請求項 3 1～5 9 のいずれか 1 項に記載の複合体。

30

【請求項 6 1】

前記細胞結合剤が、抗葉酸受容体抗体もしくはその抗体断片、抗 E G F R 抗体もしくはその抗体断片、抗 CD 3 3 抗体もしくはその抗体断片、抗 CD 1 9 抗体もしくはその抗体断片、抗 M u c 1 抗体もしくはその抗体断片、または抗 CD 3 7 抗体もしくはその抗体断片である、請求項 3 1～5 8 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【請求項 6 2】

薬学的に許容される担体と、請求項 3 1～6 1 のいずれか 1 項に記載の複合体またはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物。

40

【請求項 6 3】

哺乳動物における、異常な細胞増殖の阻害方法、または増殖性障害、自己免疫障害、破壊性骨障害、感染症、ウイルス性疾患、線維性疾患、神経変性障害、膵炎、もしくは腎臓病の治療方法であって、請求項 1～3 0 のいずれか 1 項に記載の治療有効量の化合物、または請求項 3 1～6 1 のいずれか 1 項に記載の複合体、及び任意選択で化学療法剤を前記哺乳動物に投与することを含む、前記方法。

【請求項 6 4】

前記方法が、がんを治療するためである、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記がんが、子宮内膜癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、大腸癌、膀胱癌、胃癌、膵臓

50

癌、腎細胞癌、前立腺癌、食道癌、乳癌、頭頸部癌、子宮癌、卵巣癌、肝臓癌、子宮頸癌、甲状腺癌、精巣癌、骨髄癌、黒色腫、及びリンパ系癌である、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記がんが、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、骨髄異形成症候群（MDS）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性Bリンパ芽球性白血病またはB細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、有毛細胞白血病（HCL）、急性前骨髄球性白血病（APL）、B細胞慢性リンパ増殖性疾患（B-CLPD）、非定型慢性リンパ性白血病、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、マントル細胞白血病（MCL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、ホジキンリンパ腫、全身性肥満細胞症、及びパーキットリンパ腫である、請求項 6 4 に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、米国特許法第 1 1 9 条（e）の下、2 0 1 9 年 3 月 2 9 日に出願された米国仮出願第 6 2 / 8 2 5 , 9 5 4 号の出願日での利益を主張するものであり、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

20

本発明は、新規の細胞毒性化合物、ならびにこの細胞毒性化合物及び細胞結合剤を含む細胞毒性複合体に関する。より具体的には、本発明は、医薬品、特に抗増殖剤として有用である、新規のベンゾジアゼピン化合物、その誘導体、その中間体、その複合体、及びその薬学的に許容される塩に関する。

【背景技術】

【0003】

ベンゾジアゼピン誘導体は、様々な障害の治療に有用な化合物であり、これには抗てんかん薬（イミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 5] ベンゾチアジアゼピン、米国特許第 4, 4 4 4, 6 8 8 号；米国特許第 4, 0 6 2, 8 5 2 号）、抗菌薬（ピリミド [1, 2-c] [1, 3, 5] ベンゾチアジアゼピン、GB 1 4 7 6 6 8 4）、利尿薬及び降圧薬（ピロロ [1, 2-b] [1, 2, 5] ベンゾチアジアゼピン 5, 5 ジオキシド、米国特許第 3, 5 0 6, 6 4 6 号）、脂質低下薬（WO 0 3 0 9 1 2 3 2）、抗うつ薬（米国特許第 3, 4 5 3, 2 6 6 号）、骨粗鬆症薬（JP 2 1 3 8 2 7 2）などの医薬品が含まれる。

30

【0004】

ピロロベンゾジアゼピン（PBD）などのベンゾジアゼピン誘導体は、抗腫瘍剤（N-2-イミダゾリルアルキル置換 1, 2, 5-ベンゾチアジアゼピン-1, 1-ジオキシド、米国特許第 6, 1 5 6, 7 4 6 号）、ベンゾ-ピリドまたはジピリドチアジアゼピン（WO 2 0 0 4 / 0 6 9 8 4 3）、ピロロ [1, 2-b] [1, 2, 5] ベンゾチアジアゼピン及びピロロ [1, 2-b] [1, 2, 5] ベンゾジアゼピン誘導体（WO 2 0 0 7 / 0 1 5 2 8 0）、トマイマイシン誘導体（例えば、ピロロ [1, 4] ベンゾジアゼピン）、WO 0 0 / 1 2 5 0 8、WO 2 0 0 5 / 0 8 5 2 6 0、WO 2 0 0 7 / 0 8 5 9 3 0、及び EP 2 0 1 9 1 0 4 に記載されるものなどとして作用することが、動物腫瘍モデルで示されている。ベンゾジアゼピンはまた、細胞増殖及び分化に影響することが公知である（Kamal A., et al., Bioorg. Med. Chem., 2008 Aug 15; 16 (16): 7804-10（及びその中で引用される参考文献）；Kumar R, Mini Rev Med Chem. 2003 Jun; 3 (4): 323-39（及びその中で引用される参考文献）；Bednarski J. J., et al., 2004；Sutter A. P., et al., 2002；Blatt N B, et al., 2002）、Kamal A. et al., Current Med. Chem., 2002; 2; 215-254、Wang J-J., J. Med. Chem.,

40

50

2206; 49:1442-1449、Alley M. C. et al., Cancer Res. 2004; 64:6700-6706、Pepper C. J., Cancer Res. 2004; 74:6750-6755、Thurston D. E. and Bose D. S., Chem. Rev., 1994; 94:433-465; 及び Tozuka, Z., et al., Journal of Antibiotics, (1983) 36:1699-1708)。PBDの一般構造は、米国公開番号第20070072846号に記載されている。PBDは、その芳香族A環及びピロロC環の両方における置換基の個数、種類、及び位置、ならびにC環の飽和度が異なっている。PBDは副溝に付加物を形成し、DNAを架橋する能力により、DNAプロセッシングを妨害できるため、抗増殖剤として使用できる可能性がある。

10

【0005】

臨床試験に入った最初のピロロベンゾジアゼピンであるSJG-136 (NSC694501) は、DNA鎖間架橋を引き起こす強力な細胞毒性剤である (S. G. Gregson et al., 2001, J. Med. Chem., 44:737-748; M. C. Alley et al., 2004, Cancer Res., 64:6700-6706; J. A. Hartley et al., 2004, Cancer Res., 64:6693-6699; C. Martin et al., 2005, Biochemistry, 44:4135-4147; S. Arnould et al., 2006, Mol. Cancer Ther., 5:1602-1509)。SJG-136の第I相臨床評価の結果から、この薬物は、極めて低用量で毒性があることが明らかになった (最大耐量 $45 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 、さらに血管漏出症候群、末梢性浮腫、肝臓毒性、及び疲労を含め、複数の副作用が認められた)。全ての用量で、循環リンパ球におけるDNA損傷が認められた (D. Hochhauser et al., 2009, Clin. Cancer Res., 15:2140-2147)。

20

【0006】

したがって、毒性がより低く、なおも様々な増殖性疾患、例えばがんの治療に治療効果がある改善されたベンゾジアゼピン誘導体が必要とされている。

【発明の概要】

【0007】

本発明は、新規のベンゾジアゼピン二量体化合物及びその細胞結合剤複合体を提供する。いくつかの実施形態では、ベンゾジアゼピン二量体化合物は、単量体の1つとしてイミン還元型 (すなわち、N原子とC原子間に単結合) ベンゾジアゼピンを有する。本発明の二量体化合物は、還元型ベンゾジアゼピン単量体のN-10アミンの位置で自己崩壊性リンカーを介して細胞結合剤と共有結合されており、それにより、対応する細胞結合剤複合体の代謝、効力、忍容性、及び／または溶解性を改善することができる。

30

【0008】

特に、本発明の二量体化合物は、他の単量体としてイミンベンゾジアゼピンを有し、これはイミン反応性試薬 (例えば、重亜硫酸ナトリウム) で修飾されて、水溶液への溶解性が増加した修飾型 (例えば、スルホン化) 二量体化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、NとC間の二重線

40

【化1】



が単結合を表し、XがHであり、Yが-OHまたは-SO₃Hであり、好ましくはYが-SO₃Hである) を得ることができる。抗体結合反応は一般に、水溶液または水溶液と有機共溶媒との混合物中で行われるため、二量体化合物の溶解性が増加すると複合体収率を改善し、得られる複合体のDAR及び／または単量体比率を高めることができる。比較によると、イミンベンゾジアゼピン単量体のN-10位に自己崩壊性リンカーを有する比較ベンゾジアゼピン二量体化合物は、少なくとも部分的に水溶液中の低溶解性に起因し、抗

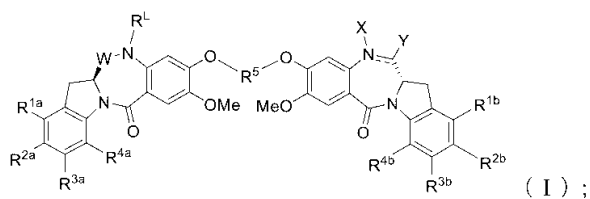
50

体との結合が困難である。加えて、比較化合物の抗体複合体は、本発明の複合体と比較して、DAR及び単量体比率が低い（実施例４７）。

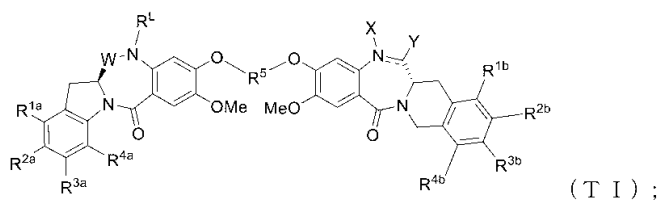
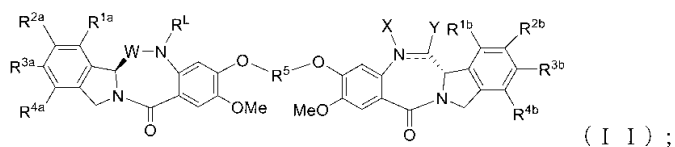
【０００９】

第１の態様では、本発明は、以下の式：

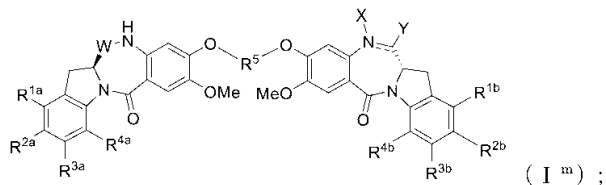
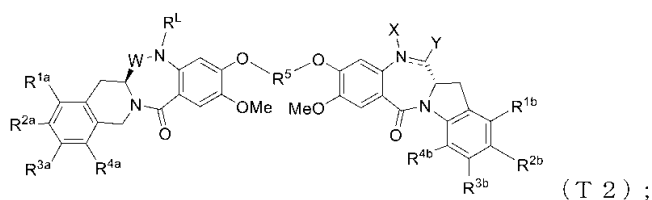
【化２】



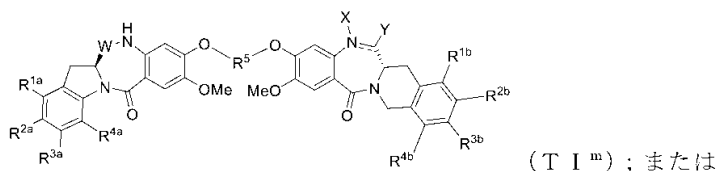
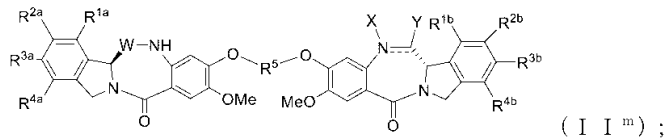
10



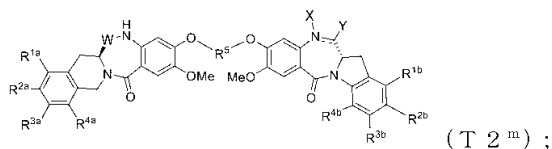
20



30



40



によって表される細胞毒性化合物またはその薬学的に許容される塩に関し、式中：

NとC間の二重線

【化３】



50

は、単結合または二重結合を表し、ただし、二重結合の場合はXが存在せず、YはHまたはC₁ - 4アルキルであり、単結合の場合はXがHであり、Yは-OHまたは-SO₃Hであり；

Wは、-C(=O)-または-C(Y')-であり；

Y'は、HまたはC₁ - 4アルキルであり；

R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{1b}、R^{2b}、R^{3b}、及びR^{4b}はそれぞれ独立して、H、C₁ - 10アルキル、-(OCH₂CH₂)_nOR^c、ハロゲン、-NH(C=NH)NH₂、-OR、-NR'R''、-N₂O-NR'COR''、-SR、-SOR'、-SO₂R'、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NR'R''、-CN、³N-COR'、-OCOR'、及び-OCONR'R''からなる群より選択され；

10

R^cは、HまたはC₁ - 4アルキルであり；

nは、整数1~24であり；

Rは、各存在について、H、-(CH₂CH₂O)_n-R^c、C₁ - 10アルキル、C₃ - 8シクロアルキル、6~18員アリール、N、O、及びSから独立して選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する5~18員ヘテロアリール、またはO、S、N、及びPから独立して選択される1~6個のヘテロ原子を含有する3~18員複素環からなる群より独立して選択され；

R'及びR''はそれぞれ独立して、-H、-OH、-OR、-NHR、-N₂R-COR、C₁ - 10アルキル、-(CH₂CH₂O)_n-R^c、ならびにO、S、N、及びPから独立して選択される1~6個のヘテロ原子を有する3~18員複素環から選択され；

20

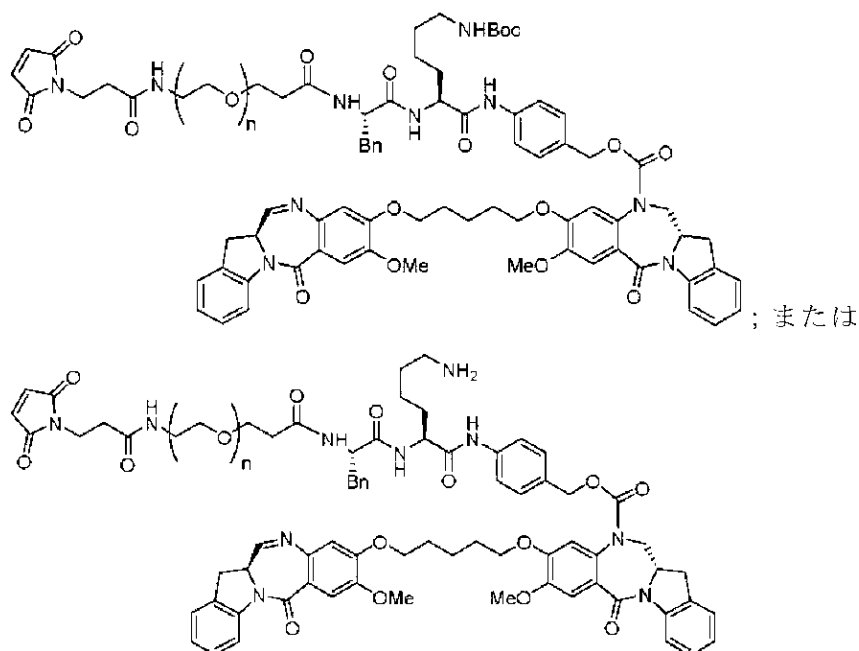
R⁵は、C₃ - 12アルキレンであり、その鎖は、-O-、-S-、-NH-、-NMe-、ベンゼン環、4~7員ヘテロアリール環、及び4~7員複素環から選択される1つ以上の基によって中断されてもよく、ベンゼン、4~7員ヘテロアリール環、及び4~7員複素環は1~4個のR⁶で置換されており；

R⁶は、各存在について、H、C₁ - 10アルキル、-(CH₂CH₂O)_n-R^c、ハロゲン、-NH(C=NH)NH₂、-OR、-NR'R''、-N₂O-NCO、-NR'COR''、-SR、-SOR'、-₂SRO'、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NR'R''、-CN、³N-COR'、-OCOR'、及び-OCONR'R''から独立して選択され；

R^Lは、細胞結合剤と共有結合を形成することができる反応性基を含む自己崩壊性リンカーであり、ただし、式(I)の化合物は、

30

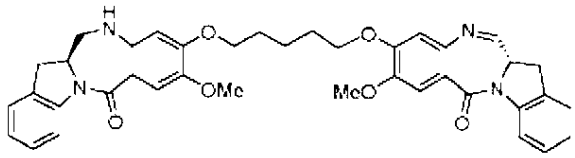
【化4】



40

50

ではなく、
 かつ式 (I m) の化合物は
 【化 5】



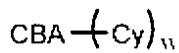
ではない。

10

【0010】

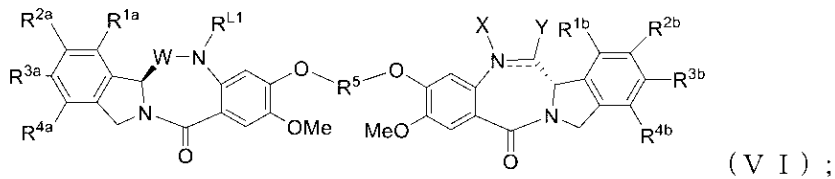
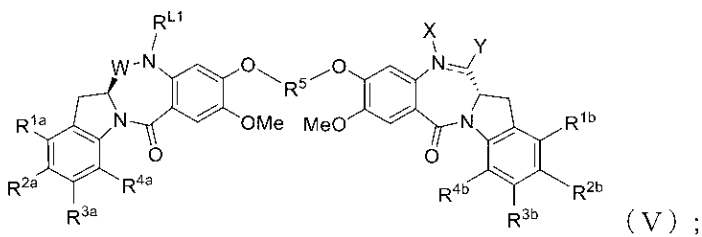
第 2 の態様では、本発明は、以下の式：

【化 6】

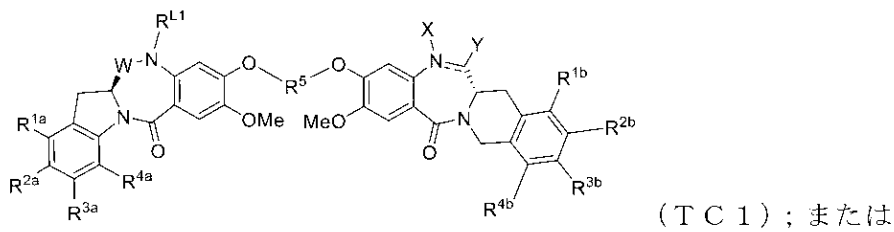


によって表される細胞結合剤－細胞毒性剤複合体
 またはその薬学的に許容される塩に関し、式中：
 CBA は細胞結合剤であり；
 Cy は、以下の式：
 【化 7】

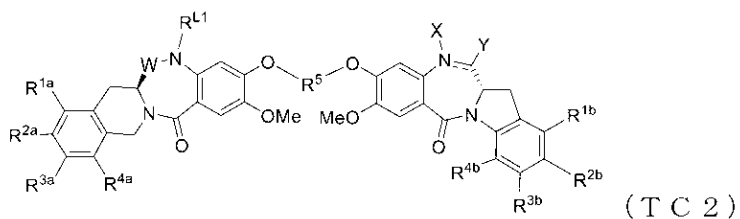
20



30



40



で表される細胞毒性剤、またはその薬学的に許容される塩であり、式中：
 N と C 間の二重線

50

【化 8】

＝

は、単結合または二重結合を表し、ただし、二重結合の場合は X が存在せず、Y は H または C₁ - 4 アルキルであり、単結合の場合は X が H であり、Y は -OH または -SO₃H であり；

W は、-C(=O)- または -C(Y')- であり；

Y' は、H または C₁ - 4 アルキルであり；

R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{1b}、R^{2b}、R^{3b}、及び R^{4b} はそれぞれ独立して、H、C₁ - 10 アルキル、-(OCH₂CH₂)_nOR^c、ハロゲン、-NH(C=NH)NH₂、-OR、-NR'R''、-N₂O-NR'COR''、-SR、-SOR'、-SO₂R'、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NR'R''、-CN、₃N-COR'、-OCOR'、及び -OCONR'R'' からなる群より選択され；

R^c は、H または C₁ - 4 アルキルであり；

n は、整数 1 ~ 24 であり；

R は、各存在について、H、-(CH₂CH₂O)_n-R^c、C₁ - 10 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキル、6 ~ 18 員アリール、N、O、及び S から独立して選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 5 ~ 18 員ヘテロアリール、または O、S、N、及び P から独立して選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子を含有する 3 ~ 18 員複素環からなる群より独立して選択され；

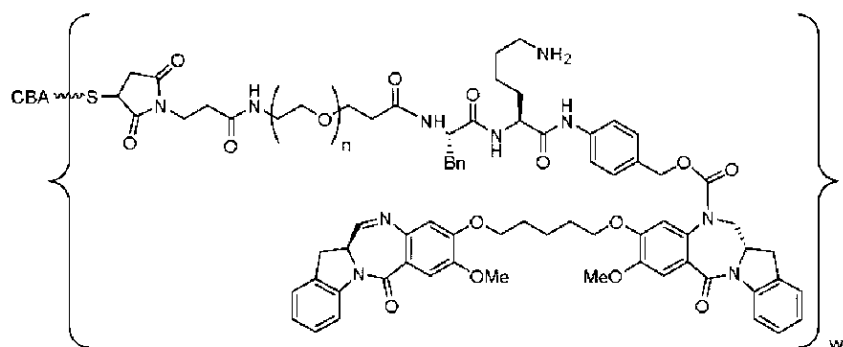
R' 及び R'' はそれぞれ独立して、-H、-OH、-OR、-NHR、-N₂R-COR、C₁ - 10 アルキル、-(CH₂CH₂O)_n-R^c、ならびに O、S、N、及び P から独立して選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 18 員複素環から選択され；

R⁵ は、C₃ - 12 アルキレンであり、その鎖は、-O-、-S-、-NH-、-NMe-、ベンゼン環、4 ~ 7 員ヘテロアリール環、及び 4 ~ 7 員複素環から選択される 1 つ以上の基によって中断されてもよく、ベンゼン、4 ~ 7 員ヘテロアリール環、及び 4 ~ 7 員複素環は 1 ~ 4 個の R⁶ で置換されており；

R⁶ は、各存在について、H、C₁ - 10 アルキル、-(CH₂CH₂O)_n-R^c、ハロゲン、-NH(C=NH)NH₂、-OR、-NR'R''、-N₂O-NCO、-NR'COR''、-SR、-SOR'、-₂SRO'、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NR'R''、-CN、₃N-COR'、-OCOR'、及び -OCONR'R'' から独立して選択され；

R^{L1} は、CBA に共有結合した自己崩壊性リンカーであり、ただし、式 (V) の複合体は

【化 9】



ではない。

【0011】

本発明はまた、本明細書に記載の本発明の細胞毒性化合物または複合体と、担体（薬学的

に許容される担体)とを含む組成物(例えば、医薬組成物)を含む。本発明の化合物、複合体、または組成物は、哺乳動物(例えば、ヒト)における、異常な細胞増殖の阻害、または増殖性障害(例えば、がん)、自己免疫障害、破壊性骨障害、感染症、ウイルス性疾患、線維性疾患、神経変性障害、膵炎、もしくは腎臓病の治療に有用である。

【0012】

本発明には、哺乳動物(例えば、ヒト)における、異常な細胞増殖を阻害する、または増殖性障害(例えば、がん)、自己免疫障害、破壊性骨障害、感染症、ウイルス性疾患、線維性疾患、神経変性障害、膵炎、もしくは腎臓病を治療するための医薬品の製造での本発明の細胞毒性化合物、複合体、または組成物の使用も含まれる。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】OV90異種移植片を保有するSCIDマウスにおける抗FR α -55複合体の抗腫瘍活性を示す。

【図2】NCI-H2110異種移植片を保有するSCIDマウスにおける抗FR α -18複合体の抗腫瘍活性を示す。

【図3】Fadu異種移植片を保有するSCIDマウスにおける抗EGFR-79複合体の抗腫瘍活性を示す。

【図4】Ishikawa異種移植片を保有するSCIDマウスにおける抗FR α -46複合体の抗腫瘍活性を示す。

【図5】KB異種移植片を保有するSCIDマウスにおける抗FR α -18複合体の抗腫瘍活性を示す。

【図6】KB異種移植片を保有するSCIDマウスにおける抗FR α -46複合体の抗腫瘍活性を示す。

【図7】OCI-Ly18異種移植片を保有するSCIDマウスにおけるhuCD19-55複合体の抗腫瘍活性を示す。

【図8】本発明の例示的な化合物のDNA結合親和性を示す。

【図9】比較化合物Aの抗体複合体の質量分析(MS)データであり、大量のDO(非結合抗体)種が存在することを示している。

【発明を実施するための形態】

【0014】

ここでは、本発明の特定の実施形態を詳細に参照し、付随する構造式及び式にその例を示す。列挙された実施形態と併せて本発明を記載するが、本発明をこれらの実施形態に限定することを意図するものではないことが理解されよう。むしろ、本発明は、特許請求の範囲により規定される本発明の範囲内に含まれ得る、あらゆる代替物、修飾物、及び等価物に及ぶことが意図される。当業者は、本明細書に記載するものと類似する、または同等である多くの方法及び材料を承知しており、これらを本発明の実施に使用することができる。

【0015】

明示的に否定されない限り、または不適切でない限り、本発明の異なる態様及び明細書の異なる部分(実施例にのみ記載された実施形態を含む)に従って記載されたものを含め、本明細書に記載の実施形態のいずれをも、本発明の1つ以上の他の実施形態と組み合わせることができる。実施形態の組み合わせは、多重従属請求項により特許請求されるこれらの特定の組み合わせに限定されない。

【0016】

定義

本明細書で使用される「アルキル」または「直鎖または分岐アルキル」という用語は、飽和した直鎖または分岐の一価炭化水素ラジカルを指す。好ましい実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキルは、30個以下の炭素原子(例えば、直鎖アルキル基の場合はC₁~C₃₀、及び分岐アルキルの場合はC₃~C₃₀)、より好ましくは20個以下の炭素原子を有する。さらにより好ましくは、直鎖または分岐鎖アルキルは、10個以下の炭素原子

10

20

30

40

50

(すなわち、直鎖アルキル基の場合は $C_1 \sim C_{10}$ 、分岐アルキルの場合は $C_3 \sim C_{10}$) を有する。他の実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキルは、6 個以下の炭素原子 (すなわち、直鎖アルキル基の場合は $C_1 \sim C_6$ 、または分岐鎖アルキルの場合は $C_3 \sim C_6$) を有する。アルキルの例として、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-メチル-1-プロピル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、2-ブチル、2-メチル-2-プロピル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチル-2-ブチル、3-メチル-2-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-1-ブチル、1-ヘキシル)、2-ヘキシル、3-ヘキシル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、3-メチル-3-ペンチル、2-メチル-3-ペンチル、2, 3-ジメチル-2-ブチル、3, 3-ジメチル-2-ブチル、1-ヘブチル、1-オクチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。さらに、本明細書、実施例、及び特許請求の範囲を通じて使用される「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」の両方を包含することを意図し、後者は、炭化水素骨格の 1 つ以上の炭素上の水素を置換する置換基を有するアルキル部分を指す。本明細書で使用される場合、($C_x \sim C_{xx}$) アルキルまたは $C_x - x_x$ アルキルとは、 $x \sim xx$ 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルを意味する。

10

【0017】

本明細書で使用される「アルキレン」という用語は、飽和した直鎖または分岐の二価炭化水素ラジカルを指す。好ましい実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキレンは、30 個以下の炭素原子 (例えば、直鎖アルキレン基の場合は $C_1 \sim C_{30}$ 、及び分岐アルキレンの場合は $C_3 \sim C_{30}$)、より好ましくは 20 個以下の炭素原子を有する。さらにより好ましくは、直鎖または分岐鎖アルキレンは、10 個以下の炭素原子 (すなわち、直鎖アルキレン基の場合は $C_1 \sim C_{10}$ 、分岐アルキレンの場合は $C_3 \sim C_{10}$) を有する。他の実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキレンは、6 個以下の炭素原子 (すなわち、直鎖アルキレン基の場合は $C_1 \sim C_6$ 、または分岐鎖アルキレンの場合は $C_3 \sim C_6$) を有する。本明細書で使用される場合、($C_x \sim C_{xx}$) アルキレンまたは $C_x - x_x$ アルキレンとは、 $x \sim xx$ 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキレンを意味する。

20

【0018】

「アルケニル」または「直鎖または分岐アルケニル」という用語は、少なくとも 1 つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素二重結合を有する 2 ~ 20 個の炭素原子の直鎖または分岐鎖一価炭化水素ラジカルを指し、このアルケニルラジカルは、「シス」及び「トランス」配置、あるいは「E」及び「Z」配置を有するラジカルを包含する。例として、エチレニルまたはビニル ($-CH=CH_2$)、アリル ($-CH_2CH=CH_2$) などが挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、アルケニルは 2 ~ 10 個の炭素原子を有する。より好ましくは、アルキルは 2 ~ 4 個の炭素原子を有する。

30

【0019】

「アルキニル」または「直鎖または分岐アルキニル」という用語は、少なくとも 1 つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素三重結合を有する 2 ~ 20 個の炭素原子の直鎖または分岐鎖一価炭化水素ラジカルを指す。例として、エチニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、ヘキシニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、アルキニルは 2 ~ 10 個の炭素原子を有する。より好ましくは、アルキニルは 2 ~ 4 個の炭素原子を有する。

40

【0020】

「環状アルキル」及び「シクロアルキル」という用語は、同義に使用することができる。本明細書で使用される場合、この用語は、飽和炭素環のラジカルを指す。好ましい実施形態では、シクロアルキルは、その環構造内に 3 ~ 10 個の炭素原子、より好ましくは環構造内に 5 ~ 7 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、2 つの環状環は、共通した 2 つ以上の原子を有することがあり、例えば、環は「縮合環」である。好適なシクロアルキルとして、シクロヘブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル、及びシクロプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、シク

50

ロアルキルは単環式基である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは二環式基である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは三環式基である。

【0021】

「シクロアルキルアルキル」という用語は、シクロアルキル基で置換された上記のアルキル基を指す。

【0022】

「環状アルケニル」という用語は、環構造内に少なくとも1つの二重結合を有する炭素環ラジカルを指す。

【0023】

「環状アルキニル」という用語は、環構造内に少なくとも1つの三重結合を有する炭素環ラジカルを指す。

【0024】

本明細書で使用される「アリール」または「芳香環」という用語は、環の各原子が炭素である置換または非置換の単一環芳香族基を包含する。好ましくは、環は5～7員環、より好ましくは6員環である。アリール基として、フェニル、フェノール、アニリンなどが挙げられるが、これらに限定されない。「アリール」という用語はまた、2つ以上の原子が2つの隣接する環に共通である2つ以上の環を有する「ポリシクリル」、「多環」、及び「多環式」環系を包含し、例えば、環は「縮合環」であり、環の少なくとも1つは芳香族であり、例えば、他の環状環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、または芳香環であり得る。いくつかの好ましい実施形態では、多環は2～3個の環を有する。特定の好ましい実施形態では、多環式環系は、両方の環が芳香族である2つの環式環を有する。多環の環はそれぞれ、置換または非置換であり得る。ある特定の実施形態では、多環の各環は、環内に3～10個の炭素原子、好ましくは5～7個の炭素原子を含む。例えば、アリール基として、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、及びナフチル、ならびに5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチルなどのベンゾ縮合炭素環部分などが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アリールは、単環芳香族基である。いくつかの実施形態では、アリールは、二環芳香族基である。いくつかの実施形態では、アリールは、三環芳香族基である。

【0025】

本明細書で使用される「複素環」、「ヘテロシクリル」、及び「複素環式環」という用語は、その環構造が、少なくとも1つのヘテロ原子、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、3～18員環、好ましくは3～10員環、より好ましくは3～7員環である置換または非置換の非芳香族環構造を指す。ある特定の実施形態では、環構造は、2つの環状環を有し得る。いくつかの実施形態では、2つの環状環は、共通した2つ以上の原子を有することがあり、例えば、環は「縮合環」である。ヘテロシクリル基として、例えば、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、ラクタムなどが挙げられる。複素環は、Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968)、特に第1章、第3章、第4章、第6章、第7章、及び第9章; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950～現在)、特に第13巻、第14巻、第16巻、第19巻、及び第28巻; ならびに J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566に記載されている。複素環の例として、テトラヒドロフラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロチエン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、チオモルホリン、チオキサン、ホモピペラジン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ホモピペリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、オキセパン、チエパン、オキサゼピン、ジアゼピン、チアゼピン、2-ピロリン、3-ピロリン、インドリン、2H-ピラン、4H-ピラン、ジオキサン、1, 3-ジオキサラン、ピラゾリン、ジチアン、ジチオラン、ジヒドロピラン、ジヒドロチエ

10

20

30

40

50

ン、ジヒドロフラン、ピラゾリジニルイミダゾリン、イミダゾリジン、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン、及びアザビシクロ[2.2.2]ヘキサンが挙げられるが、これらに限定されない。スピロ部分もこの定義の範囲内に包含される。環原子がオキソ(=O)部分で置換されている複素環式基の例として、ピリミジノン及び1,1-ジオキソ-チオモルホリンである。

【0026】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香環」という用語は、その環構造が、少なくとも1つのヘテロ原子(例えば、O、N、またはS)、好ましくは1~4個または1~3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、好ましくは6~18員環、好ましくは5~7員環、より好ましくは5~6員環である置換または非置換の芳香族単環構造を指す。ヘテロアリール環に2つ以上のヘテロ原子が存在する場合、それらは同じであっても異なってもよい。「ヘテロアリール」という用語はまた、2つ以上の環原子が2つの隣接する環に共通である2つ以上の環状環を有する「ポリシクリル」、「多環」、及び「多環式」環系を包含し、例えば、環は「縮合環」であり、環の少なくとも1つはヘテロ芳香族であり、例えば、他の環状環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロ芳香族、及び/またはヘテロシクリルであり得る。いくつかの好ましい実施形態では、多環式ヘテロアリールは2~3個の環を有する。ある特定の実施形態では、好ましい多環式ヘテロアリールは、両方の環が芳香族である2つの環式環を有する。ある特定の実施形態では、多環の各環は、環内に3~10個の原子、好ましくは環内に5~7個の原子を含む。例えば、ヘテロアリール基として、ピロール、フラン、チオフエン、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、キノリン、ピリミジン、インドリジン、インドール、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、カルバゾール、フェノキサジン、キノリン、プリンなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、単環芳香族基である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、二環芳香族基である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、三環芳香族基である。

10

20

【0027】

複素環基またはヘテロアリール基は、結合が可能な、炭素(炭素結合)または窒素(窒素結合)に結合させることができる。限定ではなく例として、炭素結合複素環またはヘテロアリールは、ピリジンの2位、3位、4位、5位、もしくは6位、ピリダジンの3位、4位、5位、もしくは6位、ピリミジンの2位、4位、5位、もしくは6位、ピラジンの2位、3位、5位、もしくは6位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフエン、ピロール、もしくはテトラヒドロピロールの2位、3位、4位、もしくは5位、オキサゾール、イミダゾール、もしくはチアゾールの2位、4位、もしくは5位、イソオキサゾール、ピラゾール、もしくはイソチアゾールの3位、4位、もしくは5位、アジリジンの2位もしくは3位、アゼチジンの2位、3位、もしくは4位、キノリンの2位、3位、4位、5位、6位、7位、もしくは8位、またはイソキノリンの1位、3位、4位、5位、6位、7位、もしくは8位に結合している。

30

40

【0028】

限定ではなく例として、窒素結合複素環またはヘテロアリールは、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ペペリジン、ペペラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾールの1位、イソインドールまたはイソインドリンの2位、モルホリンの4位、及びカルバゾールまたはO-カルボリンの9位に結合している。

【0029】

ヘテロアリールまたはヘテロシクリルに存在するヘテロ原子として、NO、SO、及びSO₂などの酸化形態が挙げられる。

50

【0030】

いくつかの実施形態では、ヘテロ芳香環は、5～18員の環である。

【0031】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フッ素（F）、塩素（Cl）、臭素（Br）、またはヨウ素（I）を指す。いくつかの実施形態では、ハロゲンはフッ素である。いくつかの実施形態では、ハロゲンは塩素である。いくつかの実施形態では、ハロゲンは臭素である。いくつかの実施形態では、ハロゲンはヨウ素である。本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、本明細書に定義される1つ以上のハロ基で置換された、本明細書に定義されるアルキルを指す。ハロアルキルは、モノハロアルキル、ジハロアルキル、またはポリハロアルキルであり得る。モノハロアルキルは、1つのフルオロ置換基、クロロ置換基、ブロモ置換基、またはヨード置換基を有し得る。ジハロアルキルまたはポリハロアルキルは、2つ以上の同じハロ原子または異なるハロ基の組み合わせで置換され得る。ハロアルキルの例として、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロアメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフロソプロピル、ジクロロエチル、及びジクロロプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0032】

本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、アルキル-O-を指し、ここでアルキルは本明細書で上記に定義される。アルコキシの例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0033】

上記のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、環状アルキル、環状アルケニル、環状アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは、任意選択で、1つ以上（例えば、2、3、4、5、6、またはそれ以上）の置換基で置換され得る。

【0034】

具体的に「非置換」と記載されていない限り、本明細書の化学的部分に関する言及は、置換された変形例も含むと理解される。例えば、「アルキル」基または部分に関する言及は、置換及び非置換両方の変形例を黙示的に含む。化学的部分の置換基の例として、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、またはアシルなど）、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など）、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、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、スルフェート、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、またはアリールもしくはヘテロアリール部分が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0035】

「任意選択の」または「任意選択で」とは、それ以降に記載されている事象が、起こる可能性もあれば、起こらない可能性もあり、したがって本出願には事象が起こる場合の事例と起こらない場合の事例が含まれることを意味する。例えば、「任意選択で置換された」という語句は、非水素置換基が所与の原子上に存在する可能性もあれば、存在しない可能性もあり、したがって本出願には、非水素置換基が存在する構造及び非水素置換基が存在しない構造が含まれることを意味する。

40

【0036】

「置換された」という用語は、1つ以上の炭素原子、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子上の水素を置換する置換基を部分が有することを指す。「置換」または「で置換された」とは、そのような置換が置換原子及び置換基の許容される価数に従う、及び置換が安定な化合物をもたらす、例えば、転位、環化、脱離などの変換を自発的に起こさないという

50

黙示的条件を含むと理解されよう。本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、すべての許容される有機化合物の置換基を含むことを企図する。広義の態様では、許容される置換基には、有機化合物の非環式及び環式、分岐及び非分岐、炭素環式及び複素環式、ならびに芳香族及び非芳香族の置換基を含む。許容される置換基は、適切な有機化合物に対して、1つ以上であり得、同じであっても異なってもよい。本発明の目的では、窒素などのヘテロ原子は、そのヘテロ原子の価数を満たす、水素置換基及び／または本明細書に記載の有機化合物の任意の許容される置換基を有し得る。置換基は、本明細書に記載の任意の置換基、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、またはアシルなど）、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など）、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、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、スルフェート、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、または芳香族部分もしくはヘテロ芳香族部分を含み得る。例示として、モノフルオロアルキルは、フルオロ置換基で置換されたアルキルであり、ジフルオロアルキルは、2つのフルオロ置換基で置換されたアルキルである。置換基に複数の置換がある場合、各非水素置換基は同一であっても異なってもよいものと認識されるべきである（特に記載のない限り）。

10

【0037】

置換基の炭素が、列挙される置換基のうち1つ以上により任意選択で置換されると記載されている場合、炭素上の1つ以上の水素が（存在する範囲内で）、独立して選択される任意選択の置換基により、個別に及び／または一緒に置換され得る。置換基の窒素が置換基の列挙のうち1つ以上により任意選択で置換されると記載されている場合、窒素上の1つ以上の水素が（存在する範囲内で）、独立して選択される任意選択の置換基により、それぞれ置換され得る。1つの例示的な置換基を $-NR'R''$ と記述でき、式中、 R' 及び R'' は、それらが結合している窒素原子と共に複素環を形成することができる。 R' 及び R'' は、それらが結合している窒素原子と共に形成する複素環は、部分的飽和でも完全飽和でもあり得る。いくつかの実施形態では、複素環は3～7個の原子からなる。他の実施形態では、複素環は、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、及びチアゾリルから選択される。

20

30

【0038】

本明細書は、「置換基」、「ラジカル」、及び「基」という用語を同義に使用する。

【0039】

置換基の群が、置換基の列挙のうち1つ以上により任意選択で置換されるものとして集合的に記載されている場合、その群は、（1）非置換の置換基、（2）置換可能であるが任意選択の置換基により置換されていない置換基、及び／または（3）置換可能であり1つ以上の任意選択の置換基により置換されている置換基を含み得る。

【0040】

置換基が、特定の数までの非水素置換基により任意選択で置換されていると記載されている場合、その置換基は、（1）置換されていないか、または（2）その特定の数までの非水素置換基、もしくは置換基上の最大数までの置換可能な位置のいずれか少ない方により置換されているか、または（3）置換可能であり1つ以上の任意選択の置換基により置換されている置換基を含む。したがって、例えば、置換基が最大3つの非水素置換基により任意選択で置換されるヘテロアリールであると記載されている場合、3つ未満の置換可能な位置を有する任意のヘテロアリールは、ヘテロアリールが有する置換可能な位置と同数の非水素置換基により任意選択で置換されることになる。非限定的な例において、そのような置換基は、1～10個の炭素原子を有する直鎖、分岐、または環状のアルキル、アルケニル、またはアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロゲン、グアニジウム $[-NH(C=NH)NH_2]$ 、 $-OR_{100}$ 、 $NR_{101}R_{102}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{101}COR_{102}$ 、 $-SR_{100}$ 、 $-SOR_{101}$ で表されるスルホキンド、 $-SO_2R_{101}$ で表されるスルホン、スルホネート $-SO_3M$ 、スルフェート $-OSO_3$

40

50

M、 $-SO_2NR^{101}R^{102}$ で表されるスルホンアミド、シアノ、アジド、 $-COR^{101}$ 、 $-OCOR^{101}$ 、 $-CONR^{101}R^{102}$ 、及びポリエチレングリコール単位 $(-OCH_2CH_2)_nR^{101}$ から選択することができ、式中、MはHまたはカチオン(Na^+ または K^+ など)； R^{101} 、 R^{102} 、及び R^{103} はそれぞれ独立して、H、1～10個の炭素原子を有する直鎖、分岐、または環状のアルキル、アルケニル、またはアルキニル、ポリエチレングリコール単位 $(-OCH_2CH_2)_nR^{104}$ (式中、nは、1～24の整数である)、6～10個の炭素原子を有するアリール、3～10個の炭素原子を有する複素環、及び5～10個の炭素原子を有するヘテロアリールから選択され、 R^{104} は、H、または1～4個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐アルキルであり、ここで R^{100} 、 R^{101} 、 R^{102} 、 R^{103} 、及び R^{104} で表される基のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、及び1～4個の炭素原子を有する非置換の直鎖または分岐アルキルから独立して選択される1つ以上(例えば、2、3、4、5、6、またはそれ以上)の置換基により任意選択で置換される。好ましくは、上記の任意選択で置換されるアルキル、アルケニル、アルキニル、環状アルキル、環状アルケニル、環状アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールの置換基として、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NR^{102}R^{103}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR^{101}$ 、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-SR^{101}$ 、 $-SOR^{101}$ 、 $-SO_2R^{101}$ 、及び $-SO_3M$ が挙げられる。

10

【0041】

基中の炭素原子の数は、本明細書で、接頭辞「 C_x-x_x 」または「 $C_x\sim C_{xx}$ 」(式中、x及びxxは整数である)によって指定される場合がある。例えば、「 C_{1-4} アルキル」または「 $C_{1\sim 4}$ アルキル」は、1～4個の炭素原子を有するアルキル基である。

20

【0042】

「化合物」または「細胞毒性化合物」、「細胞毒性二量体」、及び「細胞毒性二量体化合物」という用語は、同義に使用される。これらの用語は、構造もしくは式もしくはその任意の誘導体の本発明に開示される化合物、または構造もしくは式もしくはその任意の誘導体が参照により組み込まれている化合物を含むことを意図する。この用語はまた、本発明に開示されるすべての式の化合物の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物、塩(例えば、薬学的に許容される塩)、ならびにプロドラッグ及びプロドラッグ塩を包含する。この用語はまた、前述のいずれかのものの溶媒和物、水和物、及び多形を包含する。本出願に記載される本発明のある特定の態様における「立体異性体」、「幾何異性体」、「互変異性体」、「溶媒和物」、「代謝物」、「塩」、「プロドラッグ」、「プロドラッグ塩」、「複合体」、「複合体塩」、「溶媒和物」、「水和物」、または「多形」の具体的な記載は、これら他の形態の記載なしに「化合物」という用語が使用されている本発明の他の態様において、これらの形態の排除を意図すると解釈されるべきではない。

30

【0043】

本明細書で使用される「複合体」という用語は、細胞結合剤に結合された、本明細書に記載の化合物またはその誘導体を指す。

40

【0044】

「キラル」という用語は、鏡像パートナーと重ね合わせできないという特性を有する分子を指し、一方「アキラル」という用語は、その鏡像パートナーと重ね合わせできる分子を指す。

【0045】

「立体異性体」という用語は、同一の化学構成及び結合性を有するが、それらの原子の空間配置が異なり、単結合を軸とする回転によって相互変換することができない化合物を指す。

【0046】

50

「ジアステレオマー」という用語は、2つ以上のキラル中心を有し、その分子が互いの鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、異なる物理的特性、例えば、融点、沸点、スペクトル特性、及び反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、結晶化、電気泳動、及びクロマトグラフィーなどの高分解能分析手順で分離することができる。

【0047】

「エナンチオマー」という用語は、互いに重ね合わせできない鏡像である、化合物の2つの立体異性体を指す。

【0048】

本明細書で使用される立体化学の定義及び規則は、一般に、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及び Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に準拠する。本発明の化合物は、不斉中心またはキラル中心を含有する可能性があり、したがって異なる立体異性体形態で存在する。ジアステレオマー、エナンチオマー、及びアトロプ異性体、ならびにこれらの混合物、例えばラセミ混合物を含むがこれらに限定されない、本発明の化合物の立体異性体形態はすべて本発明の一部を形成することが意図される。多くの有機化合物は、平面偏光の面を回転させる能力を有する光学活性形態で存在する。光学活性化合物を記載する際に、接頭辞D及びLまたはR及びSは、そのキラル中心（複数可）を軸とする分子の絶対配置を示すために使用される。接頭辞d及びlまたは(+)及び(-)は、化合物による平面偏光の回転符号を示すために用いられ、(-)またはlは、化合物が左旋性であることを意味する。接頭辞が(+)またはdである化合物は右旋性である。所与の化学構造に関して、このような立体異性体は、それらが互いに鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体はエナンチオマーと称されることもあり、そのような異性体の混合物はエナンチオマー混合物と呼ばれることが多い。エナンチオマーの50:50混合物はラセミ混合物またはラセミ体と称され、化学反応または化学処理において立体選択または立体特異性がない場合に生じる可能性がある。「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」という用語は、光学活性がない2種のエナンチオマー種の等モル混合物を指す。

【0049】

「互変異性体」または「互変異性体形態」という用語は、低エネルギー障壁を介して相互変換可能である、異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピー互変異性体としても知られる）は、プロトン移動を介した相互変換、例えばケト-エノール及びイミン-エナミン異性体化などを包含する。原子価互変異性体は、結合電子のいくつかの再編成による相互変換を包含する。

【0050】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の薬学的に許容される有機塩または無機塩を指す。例示的な塩として、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩「メシル酸塩」、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩（すなわち、1,1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸)塩)、アルカリ金属（例えば、ナトリウム及びカリウム）塩、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）塩、及びアンモニウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩は、酢酸イオン、コハク酸イオン、または他の対イオンなどの別の分子の包含を伴い得る。対イオンは、親化合物の電荷を安定化する任意の有機部分または無機部分であり得る。さらに、薬学的に許容される塩は、その構造内に複数の荷電原子を有することができる。複数の荷電

原子が薬学的に許容される塩の一部である場合、複数の対イオンを有することができる。したがって、薬学的に許容される塩は、1つ以上の荷電原子及び／または1つ以上の対イオンを有することができる。

【0051】

本発明の化合物が塩基である場合、望ましい薬学的に許容される塩を、当技術分野において利用可能な任意の好適な方法、例えば、遊離塩基を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、リン酸のような無機酸、または酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシジル酸（グルクロン酸またはガラクトン酸など）、アルファヒドロキシ酸（クエン酸または酒石酸など）、アミノ酸（アスパラギン酸またはグルタミン酸など）、芳香族酸（安息香酸またはケイ皮酸など）、スルホン酸（p-トルエンスルホン酸またはエタンスルホン酸など）のような有機酸により処理して調製することができる。

10

【0052】

本発明の化合物が酸である場合、望ましい薬学的に許容される塩を、任意の好適な方法、例えば、遊離酸を、無機塩基または有機塩基、例えばアミン（第1級、第2級、または第3級）、アルカリ金属水酸化物、またはアルカリ土類金属水酸化物などにより処理して調製することができる。好適な塩の例示的な例として、アミノ酸（グリシン及びアルギニンなど）、アンモニア、第1級、第2級、及び第3級アミン、ならびに環状アミン（ピペリジン、モルホリン、及びピペラジンなど）に由来する有機塩、ならびにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、及びリチウムに由来する無機塩が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0053】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、非共有結合性分子間力により結合した、化学量論的量または非化学量論的量の溶媒、例えば、水、イソプロパノール、アセトン、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミン、ジクロロメタン、2-プロパノールなどをさらに含む化合物を意味する。化合物の溶媒和物または水和物は、少なくとも1モル当量のヒドロキシル溶媒、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、または水を化合物に添加して、イミン部分を溶媒和または水和させることによって容易に調製される。

【0054】

「薬学的に許容される」という語句は、物質または組成物が、製剤に含まれる他の成分、及び／または物質もしくは組成物を用いて治療される哺乳動物と、化学的及び／または毒物学的に適合性でなければならないことを示す。

30

【0055】

「脱離基」という用語は、置換中または転位中に分離する荷電部分または非荷電部分の基を指す。そのような脱離基は当技術分野において周知であり、限定されないが、ハロゲン、エステル、アルコキシ、ヒドロキシル、トシレート、トリフラート、メシレート、ニトリル、アジド、カルバメート、ジスルフィド、チオエステル、チオエーテル、及びジアゾニウム化合物が挙げられる。

【0056】

「反応性エステル」という用語は、アミン基と容易に反応してアミド結合を形成することができる、容易に転位可能な脱離基を有するエステルを指す。反応性エステルの例として、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、N-ヒドロキシスルホスクシンイミドエステル、ニトロフェニル（例えば、2または4-ニトロフェニル）エステル、ジニトロフェニル（例えば、2,4-ジニトロフェニル）エステル、スルホ-テトラフルオロフェニル（例えば、4スルホ-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル）エステル、またはペンタフルオロフェニルエステルが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0057】

「反応性基」という用語は、細胞結合剤または細胞毒性化合物などの別の分子上に位置する部分と反応して共有結合を形成することができる基を指す。反応性基として、アミン反

50

応性基及びチオール反応性基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0058】

「アミン反応性基」という用語は、アミン基と反応して共有結合を形成することができる基を指す。例示的なアミン反応性基として、反応性エステル基、ハロゲン化アシル、ハロゲン化スルホニル、イミドエステル、または反応性チオエステル基が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、アミン反応性基は、反応性エステル基である。一実施形態では、アミン反応性基は、N-ヒドロキシスクシンイミドエステルまたはN-ヒドロキシスルホスクシンイミドエステルである。

【0059】

「チオール反応性基」という用語は、チオール(-SH)基と反応して共有結合を形成することができる基を指す。例示的なチオール反応性基として、マレイミド、ハロアセチル、アロアセトアミド、ビニルスルホン、ビニルスルホンアミド、またはビニルピリジンが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、チオール反応性基はマレイミドである。

【0060】

「二官能性架橋剤」、「二官能性リンカー」、または「架橋剤」という用語は、2つの反応性基を有する修飾剤を指し、反応性基のうち一方は、細胞結合剤と反応することができ、他方は細胞毒性化合物と反応して2つの部分を1つに連結する。そのような二官能性架橋剤は、当技術分野において周知である(例えば、Isalm and Dent in Bioconjugation chapter 5, p218-363, Groves Dictionaries Inc. New York, 1999を参照)。例えば、チオエーテル結合を介した結合を可能にする二官能性架橋剤として、マレイミド基を導入するためのN-スクシンイミジル-4-(N-マレイミドメチル)-シクロヘキサン-1-カルボキシレート(SMCC)、またはヨードアセチル基を導入するためのN-スクシンイミジル-4-(ヨードアセチル)-アミノ安息香酸(SIAB)が挙げられる。マレイミド基またはハロアセチル基を細胞結合剤に導入する他の二官能性架橋剤は、当技術分野において周知であり(Pierce Biotechnology Inc. P.O. Box 117, Rockland, IL 61105, USAから入手可能な米国特許出願2008/0050310、20050169933を参照)、限定されないが、ビス-マレイミドポリエチレングリコール(BMPEO)、BM(PEO)₂、BM(PEO)₃、N-(β-マレイミドプロピルオキシ)スクシンイミドエステル(BMPS)、γ-マレイミド酪酸N-スクシンイミジルエステル(GMBS)、ε-マレイミドカプロン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(EMCS)、5-マレイミド吉草酸NHS、HBVS、SMCCの「長鎖」類似体(LC-SMCC)であるN-スクシンイミジル-4-(N-マレイミドメチル)-シクロヘキサン-1-カルボキシ- (6-アミドカプロエート)、m-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(MBS)、4-(4-N-マレイミドフェニル)-酪酸ヒドラジドまたはHCl塩(MPBH)、3-(プロモアセトアミド)プロピオン酸N-スクシンイミジル(SBAP)、ヨード酢酸N-スクシンイミジル(SIA)、κ-マレイミドウンデカン酸N-スクシンイミジルエステル(KMUA)、4-(p-マレイミドフェニル)-酪酸N-スクシンイミジル(SMPB)、スクシンイミジル-6-(β-マレイミドプロピオンアミド)ヘキサノエート(SMPH)、スクシンイミジル-(4-ビニルスルホニル)ベンゾエート(SVSB)、ジチオビス-マレイミドエタン(DTME)、1,4-ビス-マレイミドブタン(BMB)、1,4-ビスマレイミジル-2,3-ジヒドロキシブタン(BMDB)、ビス-マレイミドヘキサン(BMH)、ビス-マレイミドエタン(BMOE)、4-(N-マレイミド-メチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸スルホスクシンイミジル(スルホ-SMCC)、(4-ヨードアセチル)アミノ安息香酸スルホスクシンイミジル(スルホ-SIAB)、m-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスルホスクシンイミドエステル(スルホ-MBS)、N-(γ-マレイミドブチリルオキシ)スルホスクシンイミドエステル(スルホ-GMBS)、N-(ε-マレイミドカプロイルオキシ)スルホスクシンイミ

10

20

30

40

50

ドエステル（スルホーE M C S）、N-（ κ -マレイミドウンデカノイルオキシ）スルホスクシンイミドエステル（スルホーK M U S）、及び4-（p-マレイミドフェニル）酪酸スルホスクシンイミジル（スルホーS M P B）が挙げられる。

【0061】

ヘテロ二官能性架橋剤は、2つの異なる反応性基を有する二官能性架橋剤である。アミン反応性N-ヒドロキシスクシンイミド基（N H S基）及びカルボニル反応性ヒドラジン基の両方を含有するヘテロ二官能性架橋剤はまた、本明細書に記載の細胞毒性化合物と細胞結合剤（例えば、抗体）とを連結するために使用することができる。そのような市販のヘテロ二官能性架橋剤の例として、スクシンイミジル6-ヒドラジノニコチンアミドアセトンヒドラゾン（S A N H）、スクシンイミジル4-ヒドラジドテレフタレート塩酸塩（S H T H）、及びスクシンイミジルヒドラジニウムニコチン酸塩酸塩（S H N H）が挙げられる。酸不安定性結合を有する複合体はまた、本発明のヒドラジン保有ベンゾジアゼピン誘導体を使用して調製することができる。使用できる二官能性架橋剤の例として、スクシンイミジル-p-ホルミルベンゾエート（S F B）及びスクシンイミジル-p-ホルミルフェノキシアセテート（S F P A）が挙げられる。

10

【0062】

ジスルフィド結合を介した細胞結合剤と細胞毒性化合物との結合を可能にする二官能性架橋剤は、当技術分野において公知であり、ジチオピリジル基を導入するための、N-スクシンイミジル-3-（2-ピリジルジチオ）プロピオネート（S P D P）、N-スクシンイミジル-4-（2-ピリジルジチオ）ペンタノエート（S P P）、N-スクシンイミジル-4-（2-ピリジルジチオ）ブタノエート（S P D B）、N-スクシンイミジル-4-（2-ピリジルジチオ）2-スルホブタノエート（スルホーS P D B）が挙げられる。ジスルフィド基の導入に使用できる他の二官能性架橋剤は、当技術分野において公知であり、米国特許第6,913,748号、同第6,716,821号、ならびに米国特許公開第20090274713号、及び同第20100129314号に記載されており、これらはすべて参照により本明細書に組み込まれる。代わりに、チオール基を導入する、2-イミノチオラン、ホモシステインチオラクトン、またはS-アセチルコハク酸無水物などの架橋剤もまた使用することができる。

20

【0063】

本明細書で定義される「リンカー」、「リンカー部分」、または「連結基」という用語は、2つの基、例えば細胞結合剤と細胞毒性化合物とを1つに連結する部分を指す。典型的には、リンカーが連結する2つの基が結合する条件下ではそのリンカーは実質的に不活性である。二官能性架橋剤は、リンカー部分の各末端に1つずつ、2つの反応性基を含むことができ、それによって、1つの反応性基が最初に細胞毒性化合物と反応して、リンカー部分と第2の反応性基とを有する化合物を得ることができ、さらにこれを細胞結合剤と反応させることができる。あるいは、二官能性架橋剤の一方の末端が最初に細胞結合剤と反応して、リンカー部分と第2の反応性基とを有する細胞結合剤を得ることができ、さらにこれを細胞毒性化合物と反応させることができる。連結部分は、特定の部位での細胞毒性部分の放出を可能にする化学結合を含有してもよい。好適な化学結合は当技術分野において周知であり、ジスルフィド結合、チオエーテル結合、酸不安定性結合、光不安定性結合、ペプチダーゼ不安定性結合、及びエステラーゼ不安定性結合が挙げられる（例えば、米国特許第5,208,020号；同第5,475,092号；同第6,441,163号；同第6,716,821号；同第6,913,748号；同第7,276,497号；同第7,276,499号；同第7,368,565号；同第7,388,026号；及び同第7,414,073号を参照）。ジスルフィド結合、チオエーテル結合、及びペプチダーゼ不安定性結合が好ましい。本発明に使用することができる他のリンカーとして、米国公開第20050169933号に詳細に記載されているものなどの非開裂リンカー、またはUS2009/0274713、US2010/01293140、及びWO2009/134976に記載されている荷電リンカーまたは親水性リンカーが挙げられ、そのそれぞれが参照により本明細書に組み込まれ、そのそれぞれが参照により本明細書に

30

40

50

明示的に組み込まれる。

【0064】

「自己崩壊性リンカー」という用語は、遠位部位が活性化されたときに細胞毒性化合物の放出を可能にするリンカーを指す。ある特定の実施形態では、リンカーは、p-アミノベンジル単位を含む。いくつかのそのような実施形態では、p-アミノベンジルアルコールが、アミド結合を介してアミノ酸単位に結合され、ベンジルアルコールと薬物との間でカルバメート、メチルカルバメート、またはカルバメートが形成される (Hamann et al. (2005) Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15:1087-1103)。いくつかの実施形態では、リンカーは、p-アミノベンジルオキシカルボニル (PAB) を含む。自己崩壊性リンカーの他の例として、PAB基と電子的に類似する芳香族化合物、例えば、2-アミノイミダゾール-5-メタノール誘導体 (米国特許第7,375,078号; Hay et al. (1999) Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237) 及びオルト-またはパラ-アミノベンジルアセタールが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アミド結合加水分解時に環化を受けるスパーサー、例えば、置換及び非置換の4-アミノ酪酸アミド (Rodrigues et al (1995) Chemistry Biology 2:223)、適切に置換されたビシクロ [2.2.1] 及びビシクロ [2.2.2] 環系 (Storm et al (1972) J. Amer. Chem. Soc. 94:5815)、ならびに2-アミノフェニルプロピオン酸アミド (Amsberry, et al (1990) J. Org. Chem. 55:5867) を使用することができる。グリシン残基のα炭素への薬物の結合は、ADCに有用であり得る自己崩壊性リンカーの別の例である (Kingsbury et al (1984) J. Med. Chem. 27:1447)。

10

20

【0065】

「アミノ酸」という用語は、天然に存在するアミノ酸または天然に存在しないアミノ酸を指す。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、 $\text{NH}_2-\text{C}(\text{Raa}'\text{Raa})-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ で表され、式中、Raa及びRaa'は、それぞれ独立して、H、任意選択で置換される、1~10個の炭素原子を有する直鎖、分岐、または環状のアルキル、アルケニル、またはアルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであるか、あるいはRaa及びN末端窒素原子が一緒になって複素環 (例えば、プロリンにおけるような) を形成することができる。「アミノ酸残基」という用語は、アミノ酸のアミン末端及び/またはカルボキシ末端から1つの水素原子が除去された場合に相当する残基、例えば、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{Raa}'\text{Raa})-\text{C}(=\text{O})-$ を指す。

30

【0066】

「ペプチド」という用語は、ペプチド (アミド) 結合によって連結された短鎖のアミノ酸単量体を指す。いくつかの実施形態では、ペプチドは、2~20個のアミノ酸残基を含有する。他の実施形態では、ペプチドは、2~10個または2~8個のアミノ酸残基を含有する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、2~5個のアミノ酸残基を含有する。本明細書で使用される場合、ペプチドが細胞毒性剤またはアミノ酸の特定の配列によって表される本明細書に記載のリンカーの一部であるとき、ペプチドは、細胞毒性剤またはリンカーの残りの部分と両方向で結合することができる。

40

【0067】

「カチオン」という用語は、正電荷を有するイオンを指す。カチオンは、一価 (例えば、 Na^+ 、 K^+ など)、二価 (例えば、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} など)、または多価 (例えば、 Al^{3+} など) であり得る。好ましくは、カチオンは一価である。

【0068】

本明細書で同義に使用される「(ヒト) IL-3Rα」、「インターロイキン-3受容体アルファ」、または「CD123」という用語は、特に示されない限り、任意の天然 (ヒト) IL-3RαまたはCD123を指す。CD123タンパク質は、ヘテロ二量体サイトカイン受容体 (IL-3受容体、またはIL-3R) のインターロイキン3特異的サブ

50

ユニットである。IL-3Rは、リガンド特異的アルファサブユニットと、インターロイキン3 (IL3)、コロニー刺激因子2 (CSF2/GM-CSF)、及びインターロイキン5 (IL5) に対する受容体が共有するシグナル伝達共通ベータサブユニット (別称CD131) とで構成される。CD123/IL-3R α のIL3への結合は、ベータサブユニットに依存する。ベータサブユニットはリガンド結合によって活性化され、IL3の生物学的活性に必要である。

【0069】

CD123に関するこれらの上記の用語はすべて、本明細書に示されるタンパク質または核酸配列のいずれかを意味し得る。「CD123/IL-3R α 」という用語は、「全長」の未処理のCD123/IL-3R α 、及び細胞内でのプロセッシングにより生じる任意の形態のCD123/IL-3R α を包含する。この用語はまた、CD123/IL-3R α タンパク質または核酸の天然に存在する変異体、例えばスプライス変異体、アレル変異体、及びアイソフォームを包含する。本明細書に記載のCD123/IL-3R α ポリペプチド及びポリヌクレオチドは、様々な供給源、例えばヒト組織型から、または別の供給源から単離することも、あるいは組換え方法または合成方法によって調製することもできる。CD123/IL-3R α 配列の例として、NCBI参照番号NP_002174とNM_002183 (ヒトCD123変異体1のタンパク質及び核酸配列)、及びNP_001254642とNM_001267713 (ヒトCD123変異体2のタンパク質及び核酸配列) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0070】

「ADAM9」という用語は、ADAMファミリーメンバーの分子である、ディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質9を指す。これは、タンパク質分解性切断されて活性酵素を生成する不活性型として合成される。上流部位でのプロセッシングは、プロ酵素の活性化にとって特に重要である。ADAM9は、線維芽細胞 (Zig-rino, P. et al. (2011) "The Disintegrin-Like And Cysteine-Rich Domains Of ADAM-9 Mediate Interactions Between Melanoma Cells And Fibroblasts," J. Biol. Chem. 286:6801-6807)、活性化した血管平滑筋細胞 (Sun, C. et al. (2010) "ADAM 15 Regulates Endothelial Permeability And Neutrophil Migration Via Src/ERK1/2 Signalling," Cardiovasc. Res. 87:348-355)、単球 (Namba, K. et al. (2001) "Involvement Of ADAM9 In Multinucleated Giant Cell Formation Of Blood Monocytes," Cell. Immunol. 213:104-113)、活性化マクロファージ (Oksala, N. et al. (2009) "ADAM-9, ADAM-15, And ADAM-17 Are Upregulated In Macrophages In Advanced Human Atherosclerotic Plaques In Aorta And Carotid And Femoral Arteries-Tampere Vascular Study," Ann. Med. 41:279-290) に発現する。代表的なヒトADAM9ポリペプチドは、NCBI配列NP_003807である。ADAM9ポリペプチドの819のアミノ酸残基のうち、残基1~28はシグナル配列、残基29~697は細胞外ドメイン、残基698~718は膜貫通ドメイン、及び残基719~819は細胞内ドメインである。リプロリシン (M12B) ファミリー亜鉛メタロプロテイナーゼドメイン (およそ残基212~406) ; ディスインテグリンドメイン (およそ残基423~497) ; 及びEGF様ドメイン (およそ残基644~697) という3つの構造ドメインが細胞外ドメイン内に位置している。いくつかの翻訳後修飾とアイソフォームが同定されており、タンパク質はトランスゴルジ網内でタンパク質分解性切断された後、原形質膜に到達して成熟タンパク質を生成する。プロドメインの除去は、2つの異なる部

10

20

30

40

50

位での切断により行われる。プロドメインと触媒ドメイン（A r g - 2 0 5 / A l a - 2 0 6）の境界にある、フーリンなどのプロタンパク質コンベルターゼによるプロセシングが最も可能性が高い。追加の上流切断プロタンパク質コンベルターゼ部位（A r g - 5 6 / G l u - 5 7）は、A D A M 9の活性化に重要な役割を果たす。代表的なカニクイザルA D A M 9ポリペプチドは、N C B I配列X M _ 0 0 5 5 6 3 1 2 6 . 2であり、可能性のある28アミノ酸残基のシグナル配列を含む。タンパク質のリプロリシン（M 1 2 B）ファミリー亜鉛メタロプロテアーゼドメインは、およそ残基212～406であり；タンパク質のディスインテグリンドメインは、およそ残基423～497である。

【0071】

「抗体」という用語は、免疫グロブリン分子の変領域内の少なくとも1つの抗原認識部位を介して、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、または前述の組み合わせなどの標的を認識し、それに特異的に結合する免疫グロブリン分子を意味する。本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、抗体が望ましい生物学的活性を示す限り、インタクトなポリクローナル抗体、インタクトなモノクローナル抗体、抗体断片（F a b、F a b'、F（a b'）₂、及びF v断片など）、単鎖F v（s c F v）変異体、二重特異性抗体などの多重特異性抗体、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任意の他の修飾免疫グロブリン分子を包含する。抗体は、それぞれアルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ、及びミューと呼ばれる重鎖定常ドメインの同一性に基づいた、I g A、I g D、I g E、I g G、及びI g Mという5つの主要なクラスの免疫グロブリン、またはそれらのサブクラス（アイソタイプ）（例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1、及びI g A 2）のいずれでもあり得る。クラスの異なる免疫グロブリンは、異なった周知のサブユニット構造及び三次元構成を有する。抗体は、裸であっても、または毒素、放射性同位体などの他の分子と結合されていてもよい。

【0072】

いくつかの実施形態では、抗体は、天然に存在しない抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、天然成分から精製される。いくつかの実施形態では、抗体は、組換え産生される。いくつかの実施形態では、抗体は、ハイブリドーマによって産生される。

【0073】

「抗C D 1 2 3抗体」、「抗I L - 3 R α抗体」、または「C D 1 2 3 / I L - 3 R αに（特異的に）結合する抗体」という用語は、抗体がC D 1 2 3 / I L - 3 R αを標的とする診断薬及び／または治療薬として有用であるような十分な親和性を伴って、C D 1 2 3 / I L - 3 R αに結合することができる抗体を指す。特に明記しない限り、無関係な非C D 1 2 3 / I L - 3 R αタンパク質への抗C D 1 2 3 / I L - 3 R α抗体の結合の程度は、例えば、ラジオイムノアッセイ（R I A）で測定した場合、C D 1 2 3 / I L - 3 R αへの抗体の結合の約10%未満である。ある特定の実施形態では、C D 1 2 3 / I L - 3 R αに結合する抗体は、0.5 nM以下、0.3 nM以下、0.1 nM以下、0.05 nM以下、または0.01 nM以下の解離定数（K_d）を有する。一実施形態では、抗C D 1 2 3 / I L - 3 R α抗体は、共通ベータ鎖C D 1 3 1に結合しない。一実施形態では、抗C D 1 2 3 / I L - 3 R α抗体は、7 G 3（マウスI g G 2 a）、6 H 6（マウスI g G 1）、及び9 F 5（マウスI g G 1）など、市販されている公知のC D 1 2 3抗体が結合するC D 1 2 3の同じエピトープには結合しない（S u n e t a l . , B l o o d 8 7（1）：83-92, 1996）。

【0074】

本発明の抗C D 1 2 3 / I L - 3 R α抗体及びその抗原結合断片の配列は、本明細書に示されている。

【0075】

「抗体断片」という用語は、インタクトな抗体の一部を指し、インタクトな抗体の抗原決定可変領域を指す。抗体断片の例として、F a b、F a b'、F（a b'）₂、及びF v断片、直鎖抗体、一本鎖抗体、ならびに抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げら

れるが、これらに限定されない。抗体の「抗原結合断片」という用語は、抗原に特異的に結合する能力を保持する抗体の1つ以上の断片を含む。抗体の抗原結合機能は、全長抗体の特定の断片によって実行できることが示されている。抗体の「抗原結合断片」という用語に包含される結合断片の例（限定せず）として、(i) F a b断片、すなわちV_L、V_H、C_L、及びC_H1ドメインからなる一価断片（例えば、パパインで抗体を消化すると3つの断片、すなわち2つの抗原結合F a b断片、及び抗原に結合しない1つのF c断片が得られる）；(i i) F (a b')₂断片、すなわちヒンジ領域でジスルフィド架橋により連結された2つのF a b断片を含む二価断片（例えば、ペプシンで抗体を消化すると2つの断片、すなわち二価の抗原結合F (a b')₂断片、及び抗原に結合しないp F c'断片が得られる）、ならびにその関連F (a b')一価単位；(i i i) V_Hドメイン及びC_H1ドメインからなるF d断片（すなわち、F a bに含まれる重鎖の部分）；(i v) 抗体の単一アームのV_Lドメイン及びV_HドメインからなるF_v断片、ならびに関連するジスルフィド結合F_v；(v) d A b（ドメイン抗体）またはs d A b（単一ドメイン抗体）断片（Ward et al., Nature 341:544-546, 1989）（これは、V_Hドメインからなる）；ならびに(v i) 単離された相補性決定領域（CDR）が挙げられる。

10

【0076】

「モノクローナル抗体」という用語は、単一の抗原決定基、すなわちエピトープの高度に特異的な認識及び結合に関与する均一な抗体集団を指す。これは、一般的に異なる抗原決定基に対して異なる抗体を含むポリクローナル抗体とは対照的である。「モノクローナル抗体」という用語は、インタクトかつ全長のモノクローナル抗体に加え、抗体断片（F a b、F a b'、F (a b')₂、及びF_vなど）、単鎖（s c F_v）変異体、抗体部分を含む融合タンパク質、及び抗原認識部位を含む任意の他の修飾免疫グロブリン分子を包含する。さらに、「モノクローナル抗体」は、ハイブリドーマ、ファージ選択、組換え発現、及びトランスジェニック動物を含むがこれらに限定されない、任意の数の方法で作製されるような抗体を指す。

20

【0077】

「ヒト化抗体」という用語は、最小限の非ヒト（例えば、マウス）配列を含有する特異的な免疫グロブリン鎖、キメラ免疫グロブリン、またはそれらの断片である非ヒト（例えば、マウス）抗体の形態を指す。一般的には、ヒト化抗体は、相補性決定領域（CDR）由来の残基が、望ましい特異性、親和性、及び能力を有する非ヒト種（例えば、マウス、ラット、ウサギ、ハムスター）のCDR由来の残基で置換されているヒト免疫グロブリンである（Jones et al., Nature 321:522-525, 1986；Riechmann et al., Nature 332:323-327, 1988；Verhoeyen et al., Science 239:1534-1536, 1988）。

30

【0078】

場合によって、ヒト免疫グロブリンのF_vフレームワーク領域（FR）残基が、望ましい特異性、親和性、及び能力を有する非ヒト種由来の抗体内の対応する残基で置換される。さらにヒト化抗体を、F_vフレームワーク領域及び／または置換された非ヒト残基内のいずれかにおいて、追加残基の置換により修飾し、抗体の特異性、親和性、及び／または能力を改良及び最適化することができる。一般に、ヒト化抗体は、非ヒト免疫グロブリンに対応するCDR領域のすべてまたは実質的にすべてを含有する、少なくとも1つ、一般的には2つまたは3つの可変ドメインを実質的にすべて含み、一方、FR領域のすべてまたは実質的にすべてがヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。ヒト化抗体はまた、免疫グロブリン定常領域またはドメイン（F_c）、一般的にはヒト免疫グロブリンのものの少なくとも一部分を含み得る。ヒト化抗体の生成に使用される方法の例は、米国特許第5,225,539号及び同第5,639,641号、Roguska et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91(3):969-973, 1994；ならびにRoguska et al., Protein Eng. 9(10)

40

50

： 895－904，1996に記載されている（すべては参照により本明細書に組み込まれる）。いくつかの実施形態では、「ヒト化抗体」は、表面改変抗体である。いくつかの実施形態では、「ヒト化抗体」は、CDR移植抗体である。

【0079】

抗体の「可変領域」という用語は、単独の、または組み合わされた、抗体軽鎖の可変領域または抗体重鎖の可変領域を指す。重鎖及び軽鎖の可変領域はそれぞれ、超可変領域としても知られる3つの相補性決定領域（CDR）によって結合された4つのフレームワーク領域（FR）で構成される。各鎖のCDRは、FRによって近接した一団として保持されており、他鎖由来のCDRと共に、抗体の抗原結合部位の形成に寄与している。CDRを決定するための技術は、少なくとも2つあり、（1）種間の配列変動性に基づく手法（すなわち、Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda Md.）；及び（2）抗原－抗体複合体の結晶学的試験に基づく手法（Al-lazikani et al., J. Molec. Biol. 273:927－948, 1997）である。加えて、CDRを決定するために、当技術分野において、これらの2つの手法の組み合わせが使用される場合がある。

10

【0080】

可変ドメイン内の残基を参照する場合（軽鎖のおおよそ1～107の残基及び重鎖の1～113の残基）、Kabat番号付けシステムを一般に使用する（例えば、Kabat et al., Sequences of Immunological Interest, 5th Ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)）。

20

【0081】

Kabatに関するアミノ酸位置の番号付けは、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)（参照により本明細書に組み込まれる）において、抗体の重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインの編集に使用されている番号付けシステムを基準とする。この番号付けシステムを使用すると、可変ドメインのFRまたはCDRの短縮または挿入に応じて、実際の線形アミノ酸配列に、より少ないまたは追加のアミノ酸が含まれる可能性がある。例えば、重鎖可変ドメインは、H2の残基52の後ろの単一のアミノ酸挿入（Kabatによる残基52a）及び重鎖FR残基82の後ろの挿入残基（例えば、Kabatによる残基82a、82b、及び82cなど）を含み得る。残基のKabat番号付けは、所与の抗体について、抗体の配列と「標準的な」Kabat番号付けされた配列とを相同領域でアラインメントすることにより決定することができる。代わりに、Chothiaは構造ループの位置を基準とする（Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901－917, 1987）。Kabat番号付け規則を使用して番号付けした場合、Chothia CDR－H1ループの末端は、ループの長さに応じてH32とH34との間で変化する。これは、Kabat番号付け方式ではH35A及びH35Bに挿入が配置されるためである；35Aも35Bも存在しない場合、ループは32で終結する；35Aのみが存在する場合、ループは33で終結する；35A及び35Bの両方が存在する場合、ループは34で終結する。AbM超可変領域は、Kabat CDRとChothia構造ループとの中間を表し、これはOxford Molecular's AbM抗体モデリングソフトウェアで使用される。

30

40

【表 1】

ループ	Kabat	AbM	Chiothia
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B (Kabat 番号付け)	H26-H32..34
H1	H31-H35	H26-H35 (Chiothia 番号付け)	H26-H32
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H9S-H102	H95-H102	H95-H102

10

【0082】

E U インデックスもしくは K a b a t による E U インデックス、または E U 番号付け方式は、E d e l m a n e t a l . , 1969, P r o c N a t l A c a d S c i U S A 63:78-85 (参照により本明細書に組み込まれる) のヒト I g G 1 E U 抗体に基づく番号付けシステムを基準とする。

20

【0083】

「ヒト抗体」という用語は、ヒトが産生する抗体、または当技術分野において公知である任意の技術を使用して作製された、ヒトが産生する抗体に対応するアミノ酸配列を有する抗体を意味する。ある特定の実施形態では、ヒト抗体は、非ヒト配列を有さない。ヒト抗体のこの定義には、インタクトもしくは全長の抗体、またはその抗原結合断片が包含される。

【0084】

「キメラ抗体」という用語は、免疫グロブリン分子のアミノ酸配列が2つ以上の種に由来する抗体を指す。一般的には、軽鎖と重鎖両方の可変領域が、望ましい特異性、親和性、及び能力を有する哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ウサギなど）の1つの種に由来する抗体の可変領域に対応し、定常領域が、別の種（通常はヒト）に由来する抗体の配列と相同であり、その種（例えば、ヒト）で免疫応答を誘発する可能性を回避または低減する。ある特定の実施形態では、キメラ抗体は、少なくとも1つのヒト重鎖及び／または軽鎖ポリペプチドを含む抗体またはその抗原結合断片を包含してもよく、例えば、マウス軽鎖及びヒト重鎖ポリペプチドを含む抗体などである。

30

【0085】

「エピトープ」または「抗原決定基」という用語は、本明細書で同義に使用され、特定の抗体によって認識され、特異的に結合され得る抗原のその部分を指す。抗原がポリペプチドである場合、エピトープは、連続アミノ酸、及びタンパク質の3次折り畳みによって近接する非連続アミノ酸の両方から形成され得る。連続アミノ酸から形成されたエピトープは、一般的にタンパク質が変性しても保持されるが、3次折り畳みによって形成されたエピトープは、一般的にタンパク質が変性すると失われる。エピトープは、一般的に固有の空間的コンフォメーション内に少なくとも3個、より一般的には少なくとも5個または8～10個のアミノ酸を含む。

40

【0086】

「結合親和性」とは、一般に、分子（例えば、抗体）の単一の結合部位とその結合パートナー（例えば、抗原）との間の非共有結合相互作用の合計強度を指す。特に明記しない限り、本明細書で使用される場合、「結合親和性」とは、結合対のメンバー（例えば、抗体と抗原）間の1:1の相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。パートナー Y に対する分子 X の親和性は、一般に、解離定数 (K_d) または最大半数有効濃度 (EC_{50}) で

50

表することができる。親和性は、本明細書に記載されているものを含め、当技術分野において公知である一般的な方法によって測定することができる。低親和性抗体は一般に抗原にゆっくり結合し、容易に解離する傾向があり、対する高親和性抗体は一般に抗原に速く結合し、結合が長時間維持される傾向がある。結合親和性を測定する様々な方法が当技術分野において公知であり、そのいずれも本発明の目的に使用することができる。特定の例示的な実施形態を本明細書に記載する。

【0087】

「特異的に結合する」とは、一般に、抗体がその抗原結合ドメインを介してエピトープに結合すること、及び結合が抗原結合ドメインとエピトープとの間にある程度の相補性を伴うことを意味する。この定義によれば、抗体が、ランダムな無関係のエピトープに結合するよりも容易に、その抗原結合ドメインを介してそのエピトープに結合するときに、抗体はエピトープに「特異的に結合する」という。「特異性」という用語は、特定の抗体が特定のエピトープに結合する相対的な親和性を限定する際に本明細書で使用される。例えば、抗体「A」が、所与のエピトープに対して抗体「B」よりも高い特異性を有するとみなされ得るか、または抗体「A」が、関連するエピトープ「D」に対して有するよりも高い特異性でエピトープ「C」に結合するといってもよい。

10

【0088】

本明細書で使用される「免疫複合体」、「複合体」、または「ADC」という用語は、細胞結合剤（例えば、抗体またはその抗原結合断片）に連結された化合物またはその誘導体を指す。

20

【0089】

「システイン改変抗体」という用語は、抗体の軽鎖または重鎖の所与の残基に通常は存在しない少なくとも1つのCysを有する抗体を含む。「改変Cys」とも称するそのようなCysは、任意の従来の分子生物学または組換えDNA技術を使用して（例えば、標的残基の非Cys残基のコード配列をCysのコード配列で置換することにより）改変することができる。例えば、元の残基が5'-UCU-3'のコード配列を有するSerである場合、Cysをコードする5'-UGU-3'に（例えば、部位特異的変異誘発によって）コード配列を変異させることができる。ある特定の実施形態では、本発明のCys改変抗体は、重鎖に改変Cysを有する。ある特定の実施形態では、改変Cysは、重鎖のCH3ドメイン内またはその近傍にある。ある特定の実施形態では、改変Cysは、重鎖の残基442にある（EU/OU番号付け）。C442残基は、細胞毒性薬のチオール反応性剤（例えば、マレイミド基）との反応などによって、C442残基の遊離チオール基を介して細胞毒性薬／剤とコンジュゲートすることができる。

30

【0090】

「がん」及び「がん性」という用語は、哺乳動物において、細胞集団が非制御の細胞成長を特徴とする生理状態を指すかまたは表す。「腫瘍」及び「新生物」とは、良性（非がん性）、または前がん性病変を含む悪性（がん性）のいずれかの過剰な細胞成長または細胞増殖により生じる1つ以上の細胞を指す。

【0091】

がんの例として、子宮内膜癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、大腸癌、膀胱癌、胃癌、膵臓癌、腎細胞癌、前立腺癌、食道癌、乳癌、頭頸部癌、子宮癌、卵巣癌、肝臓癌、子宮頸癌、甲状腺癌、精巣癌、骨髄癌、黒色腫、及びリンパ系癌が挙げられる。ある特定の実施形態では、がんは、非小細胞肺癌、大腸癌、胃癌、または膵臓癌である。ある特定の実施形態では、がんは、非小細胞肺癌（扁平上皮癌、非扁平上皮細胞、腺癌、または大細胞未分化癌）、大腸癌（腺癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、原発大腸リンパ腫、平滑筋肉腫、または扁平上皮癌）、または乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌（TNBC））である。ある特定の実施形態では、がんは、リンパ腫及び白血病である。ある特定の実施形態では、がんの例として、AML、CML、ALL（例えば、B-ALL）、CLL、骨髄異形成症候群、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）白血病、B細胞リンパ腫（非ホジキンリンパ腫（NHL）、B前駆細胞リンパ芽球性白血病／リン

40

50

パ腫及び成熟B細胞腫瘍を含む)が挙げられ、例えば、B細胞性慢性リンパ性白血病(B-CLL)／小リンパ球性リンパ腫(SLL)、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫(MCL)、濾胞性リンパ腫(FL)(低悪性度、中等度、及び高悪性度FLを含む)、皮膚濾胞中心リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫(MALT型、リンパ節及び脾臓型)、有毛細胞白血病(HCL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、バーキットリンパ腫、形質細胞腫、形質細胞性骨髓腫、移植後リンパ増殖性疾患、ワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症、未分化大細胞リンパ腫(ALCL)、及びホジキン白血病(HL)である。ある特定の実施形態では、がんはBPDCLN白血病である。ある特定の実施形態では、がんはALLである。他の実施形態では、がんはAMLである。

10

【0092】

「対象」という用語は、特定の治療のレシピエントとなる、何らかの動物(例えば、哺乳動物)を指し、ヒト、非ヒト霊長類、齧歯類などを含むがこれらに限定されない。一般的に、「対象」及び「患者」という用語は、ヒト対象に関して本明細書で同義に使用される。

【0093】

「医薬組成物」という用語は、活性成分の生物学的活性が有効であることを可能にするような形態であり、組成物が投与される対象に対して容認できないほど毒性である追加成分を含有しない調製物を指す。そのような組成物は殺菌されていてもよい。

【0094】

本明細書に開示される免疫複合体の「治療有効量」は、具体的に述べられた目的を成し遂げるのに十分な量である。「治療有効量」は、述べられた目的に応じて、経験的かつ日常的方法で決定することができる。

20

【0095】

「イミン反応性試薬」という用語は、イミン基と反応することができる試薬を指す。好ましくは、イミン反応性試薬は、亜硫酸塩、ヒドロキシルアミン、尿素、及びヒドラジンから選択される。より好ましくは、イミン反応性試薬は、 NaHSO_3 または KHSO_3 である。

【0096】

本発明の化合物

第1の態様では、本発明は、本明細書に記載の細胞毒性化合物に関する。ある特定の実施形態では、本発明の細胞毒性化合物は、還元型ベンゾジアゼピン単量体のN-10アミンの位置で細胞結合剤(CBA)に連結できる自己崩壊性リンカーを有するベンゾジアゼピン二量体化合物である。

30

【0097】

第1の実施形態では、本発明の化合物は、式(I)、(II)、(T1)、(T2)、(Im)、(IIm)、(TIIm)、もしくは(T2m)によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

NとC間の二重線

【化10】

40

—

は、単結合または二重結合を表し、ただし、二重結合の場合はXが存在せず、YはHまたは C_{1-4} アルキルであり、単結合の場合はXがHであり、Yは $-\text{OH}$ または $-\text{SO}_3\text{H}$ であり；

Wは、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{C}(\text{Y}')$ であり；

Y'は、Hまたは C_{1-4} アルキルであり；

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、及び R^{4b} はそれぞれ独立して、H、 C_{1-10} アルキル、 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OR}^c$ 、ハロゲン、 $-\text{NH}(\text{C}$

50

$=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{N}(\text{O})-\text{NR}'\text{COR}''$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{SOR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}-\text{COR}'$ 、 $-\text{OCOR}'$ 、及び $-\text{OCONR}'\text{R}''$ からなる群より選択され；

R^{C} は、 H または C_{1-4} アルキルであり；

n は、整数 $1\sim 24$ であり；

R は、各存在について、 H 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{R}^{\text{C}}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_3-8 シクロアルキル、 $6\sim 18$ 員アリール、 N 、 O 、及び S から独立して選択される1つ以上のヘテロ原子を含有する $5\sim 18$ 員ヘテロアリール、または O 、 S 、 N 、及び P から独立して選択される $1\sim 6$ 個のヘテロ原子を含有する $3\sim 18$ 員複素環からなる群より独立して選択され；

10

R' 及び R'' はそれぞれ独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}-\text{COR}$ 、 C_{1-10} アルキル、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{R}^{\text{C}}$ 、ならびに O 、 S 、 N 、及び P から独立して選択される $1\sim 6$ 個のヘテロ原子を有する $3\sim 18$ 員複素環から選択され；

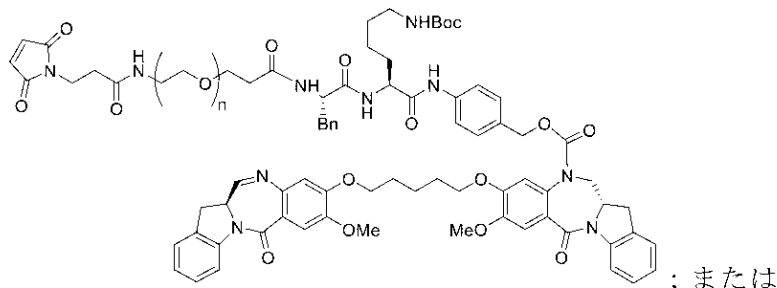
R^5 は、 C_{3-12} アルキレンであり、その鎖は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NMe}-$ 、ベンゼン環、 $4\sim 7$ 員ヘテロアリール環、及び $4\sim 7$ 員複素環から選択される1つ以上の基によって中断されてもよく、ベンゼン、 $4\sim 7$ 員ヘテロアリール環、及び $4\sim 7$ 員複素環は $1\sim 4$ 個の R^6 で置換されており；

R^6 は、各存在について、 H 、 C_{1-10} アルキル、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{R}^{\text{C}}$ 、ハロゲン、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{N}(\text{O})-\text{NCO}$ 、 $-\text{NR}'\text{COR}''$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{SOR}'$ 、 $-\text{SRO}'$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}-\text{COR}'$ 、 $-\text{OCOR}'$ 、及び $-\text{OCONR}'\text{R}''$ から独立して選択され；

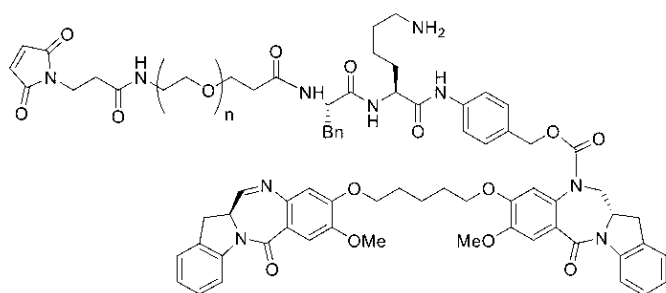
20

R^{L} は、細胞結合剤と共有結合を形成することができる反応性基を含む自己崩壊性リンカーであり、ただし、式(I)の化合物は、

【化11】



30

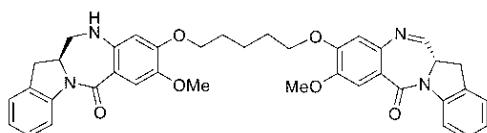


40

ではなく、

かつ式(I m)の化合物は、

【化12】



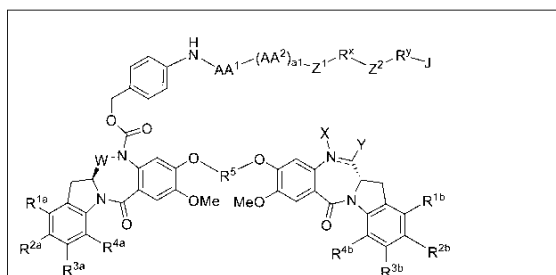
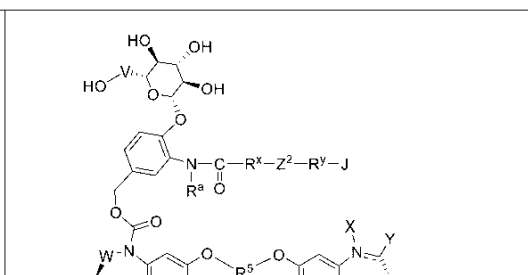
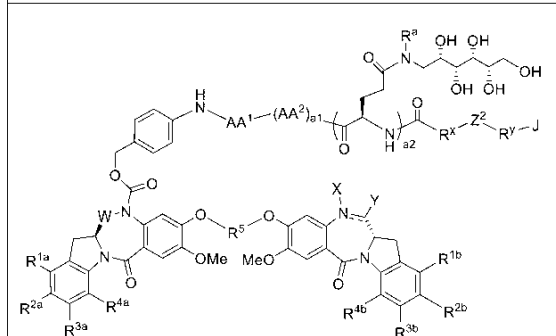
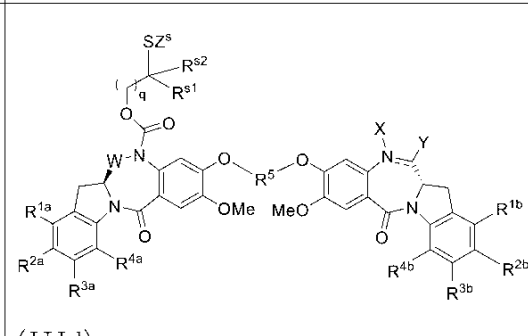
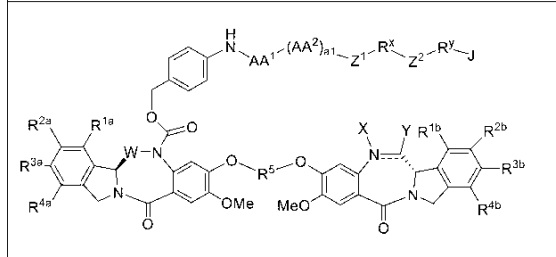
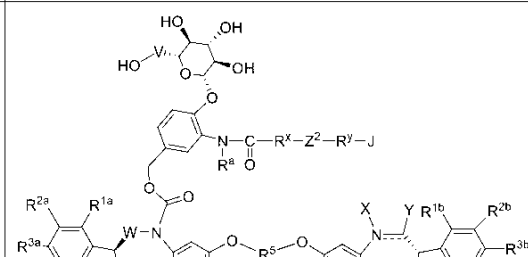
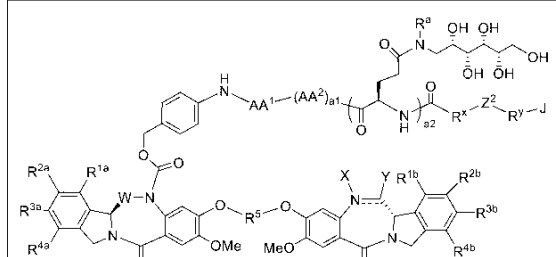
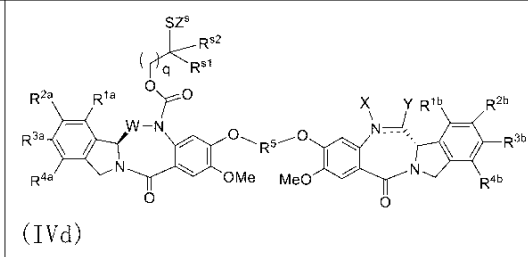
50

ではない。

【0098】

第2の実施形態では、本発明の化合物は、表Aの以下の式：

【表2-1】

 (IIIa)	 (IIIb)
 (IIIc)	 (IIId)
 (IVa)	 (IVb)
 (IVc)	 (IVd)

10

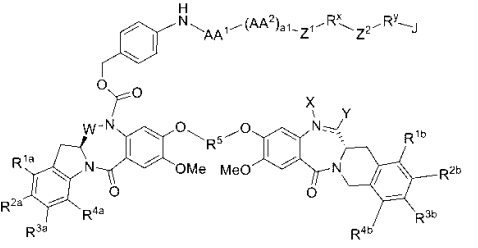
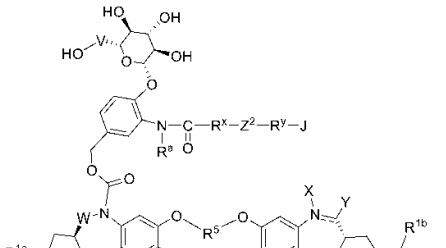
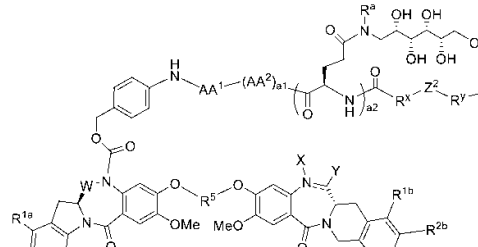
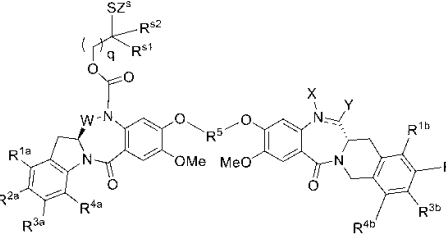
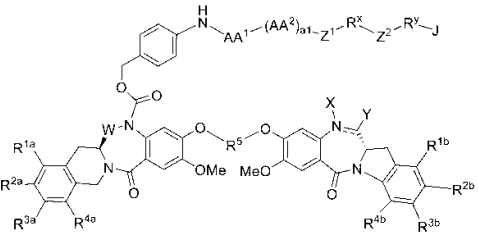
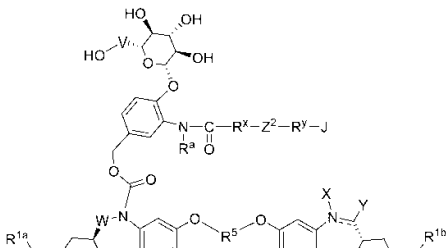
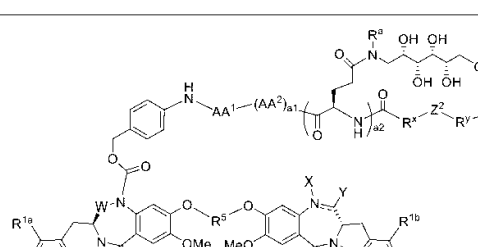
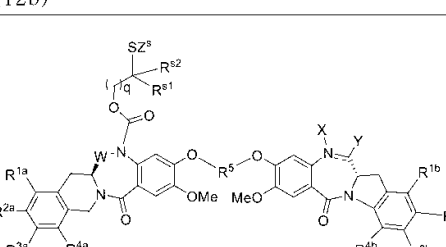
20

30

40

50

【表 2 - 2】

 (T1a)	 (T1b)
 (T1c)	 (T1d)
 (T2a)	 (T2b)
 (T2c)	 (T2d)

10

20

30

40

のうち1つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中：

AA1及びAA2はそれぞれ独立してアミノ酸残基であり；

a1は、整数1～19であり；

a2は、整数1～5であり；

Raは、HまたはC1～4アルキルであり；

qは、1、2、または3であり；

Rs1及びRs2は、それぞれ独立して、HまたはC1～4アルキルであるか、あるいはRs1とRs2は、それらが結合する炭素原子と一緒に3～5員シクロアルキル環を形成し、ただし、qが1である場合、Rs1とRs2は、それらが結合する炭素原子と一緒に

50

3員シクロアルキル環を形成できず；

Vは、C(=O)またはCH₂であり；

Z¹は、-C(=O)-または-SO₂-NH-C(=O)-であり、-SO₂-NH-C(=O)-の-SO₂基は、P¹に結合されており；

R^xは、C₁-10アルキレン、C₃-8シクロアルキル、-(CH₂CH₂O)_{m1}-C₁-10アルキレン-、またはC₁-10アルキレン-(OCH₂CH₂)_{m2}-であり；

m₁及びm₂は、それぞれ独立して、整数1~24であり、

Z²は存在しないか、-C(=O)NH-または-NH-C(=O)-であり；

R^yは存在しないか、C₁-10アルキレン、-(CH₂CH₂O)_{m3}-C₁-10アルキレン-、またはC₁-10アルキレン-(OCH₂CH₂)_{m4}-であり；

m₃及びm₄は、それぞれ独立して、整数1~24であり；

Z^sは、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を介して細胞毒性化合物に共有結合される、反応性基を有する二官能性架橋剤であり；

Jは、細胞結合剤と共有結合を形成することができる反応性基（好ましくは、アミン反応性基またはチオール反応性基）を含む部分であり；残りの変数は、第1の実施形態に定義される通りである。

【0099】

特定の実施形態では、式(III d)、(IV d)、(T1 d)、または(T2 d)について、qは1である。さらに特定の実施形態では、式(III d)、(IV d)、(T1 d)、または(T2 d)について、qは1であり；R^{s1}及びR^{s2}は、いずれもメチルである。

【0100】

特定の実施形態では、式(III b)、(III c)、(IV b)、(IV c)、(T1 b)、(T1 c)、(T2 b)、または(T2 c)について、R^aは、H、メチル、またはエチルである。さらに特定の実施形態では、R^aはHである。さらに特定の実施形態では、R^aはメチルである。

【0101】

第3の実施形態では、本発明の化合物は、第1または第2の実施形態に記載の式によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{1b}、R^{2b}、R^{3b}、及びR^{4b}はすべてHであり、残りの変数は、第1もしくは第2の実施形態、またはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

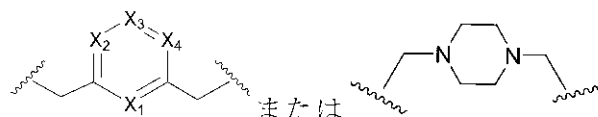
【0102】

第4の実施形態では、本発明の化合物は、第1または第2の実施形態に記載の式によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、R⁵はC₃-7アルキレンであり、残りの変数は、第1、第2、もしくは第3の実施形態、またはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。特定の実施形態では、R⁵は、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₅-、または-(CH₂)₇-である。さらに特定の実施形態では、R⁵は-(CH₂)₇-である。さらに特定の実施形態では、R⁵は-(CH₂)₅-である。さらに特定の実施形態では、R⁵は-(CH₂)₃-である。

【0103】

第5の実施形態では、本発明の化合物は、第1または第2の実施形態に記載の式によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、R⁵は、以下の式：

【化13】



10

20

30

40

50

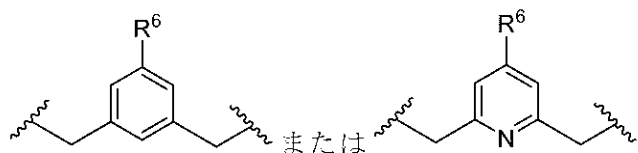
によって表され、

X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 はそれぞれ独立して、NまたはCR⁶であり、ただし、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 のうち少なくとも1つはCR⁶であり；残りの変数は、第1、第2、もしくは第3の実施形態、またはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

【0104】

特定の実施形態では、 R^5 は、

【化14】



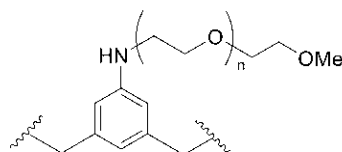
10

である。

【0105】

さらに特定の実施形態では、 R^5 は

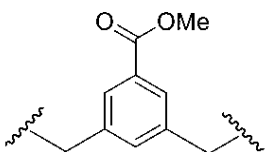
【化15】



20

であり、式中、 n は整数1～8である。さらに特定された実施形態では、 n は、1、2、3、または4である。さらに特定の実施形態では、 n は1である。さらに特定の実施形態では、 n は2である。さらに特定の実施形態では、 n は3である。さらに特定の実施形態では、 n は4である。さらに特定の実施形態では、 R^5 は

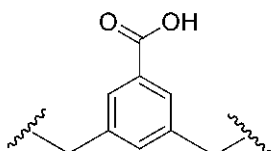
【化16】



30

である。さらに特定の実施形態では、 R^5 は

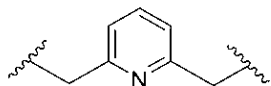
【化17】



40

である。別の特定の実施形態では、 R^5 は

【化18】



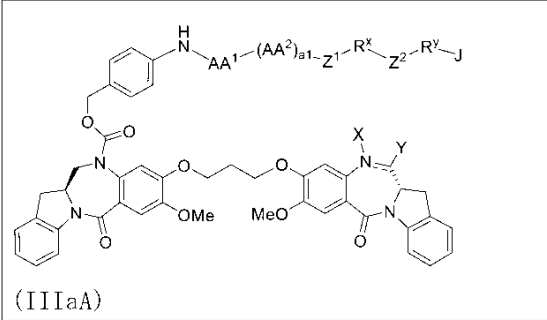
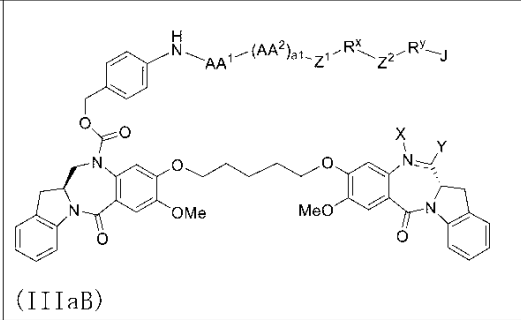
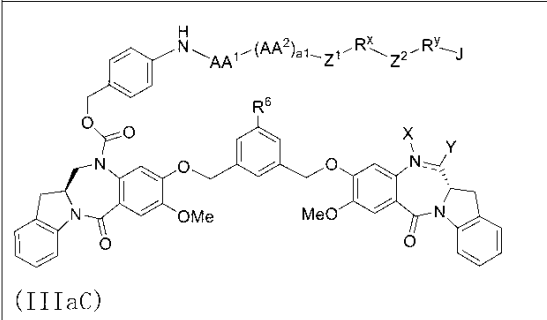
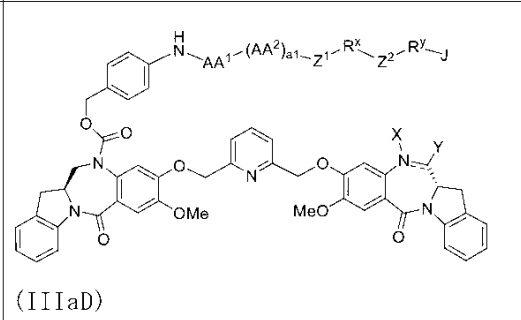
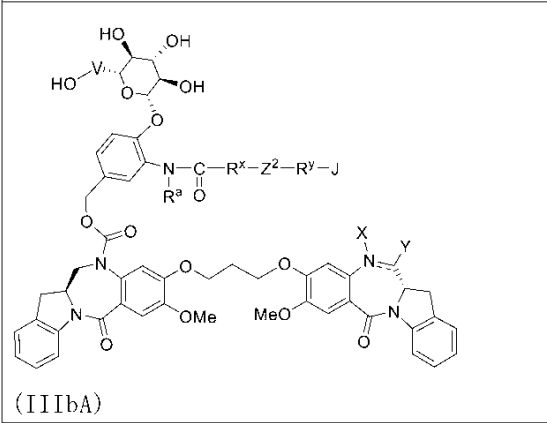
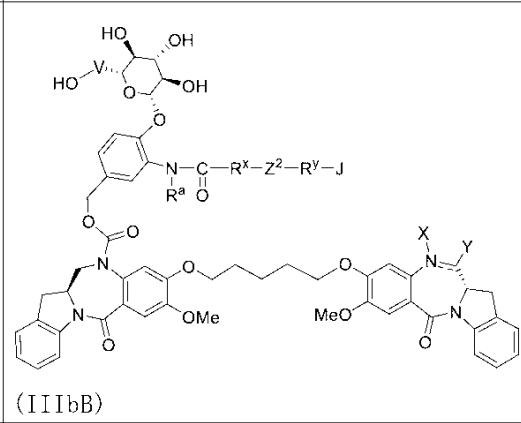
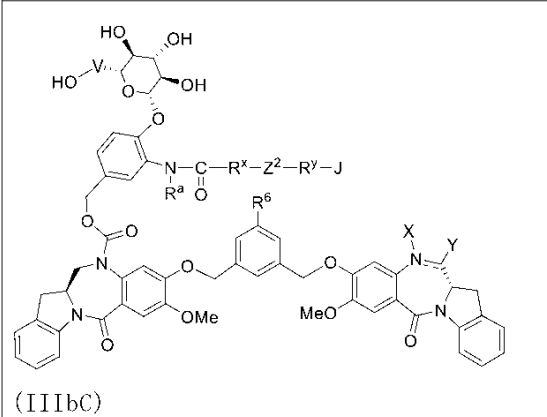
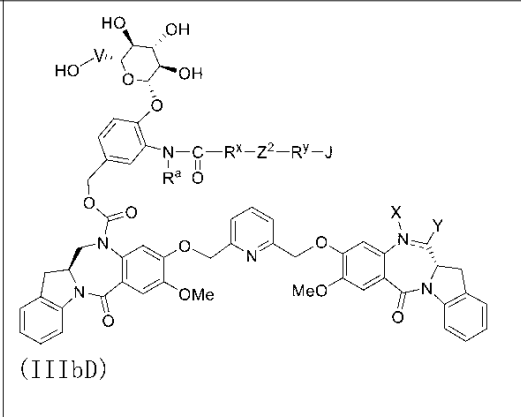
50

である。

【0106】

第6の実施形態では、本発明の化合物は、表Bの以下の式：

【表3-1】

 (IIIaA)	 (IIIaB)
 (IIIaC)	 (IIIaD)
 (IIIbA)	 (IIIbB)
 (IIIbC)	 (IIIbD)

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

(IIIcA)	(IIIcB)
(IIIcC)	(IIIcD)
(IIIIdA)	(IIIIdB)
(IIIIdC)	(IIIIdD)

10

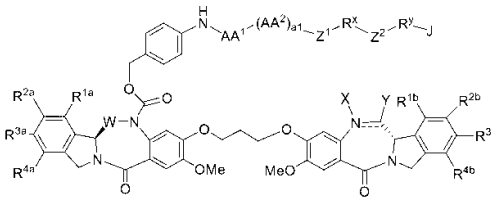
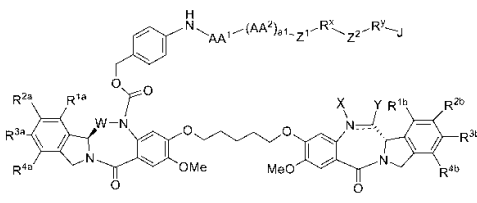
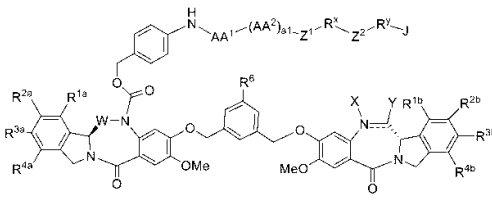
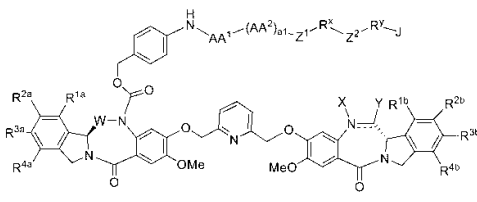
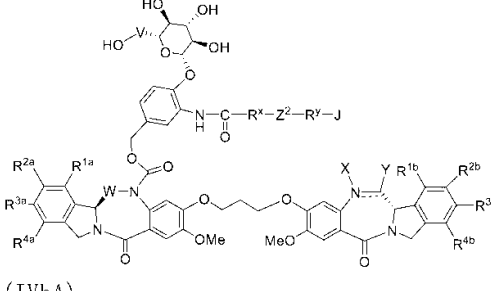
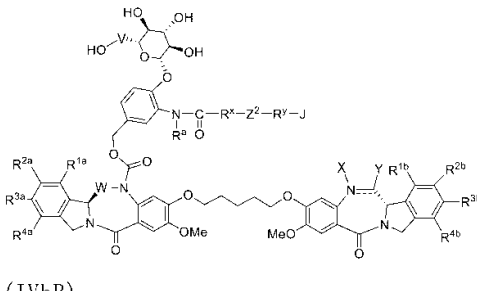
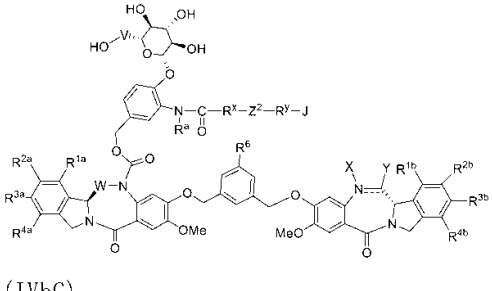
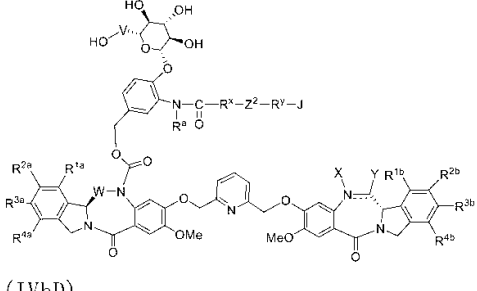
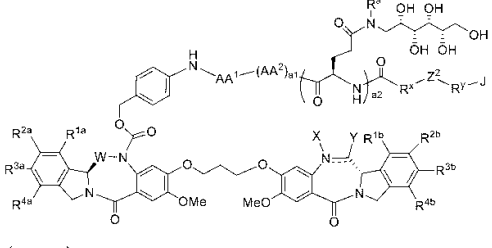
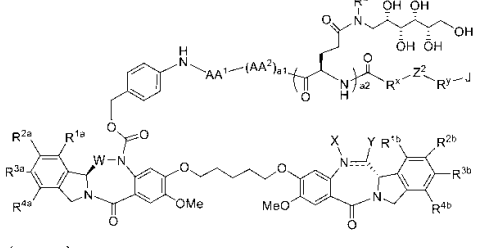
20

30

40

50

【表 3 - 3】

 (IVaA)	 (IVaB)
 (IVaC)	 (IVaD)
 (IVbA)	 (IVbB)
 (IVbC)	 (IVbD)
 (IVcA)	 (IVcB)

10

20

30

40

50

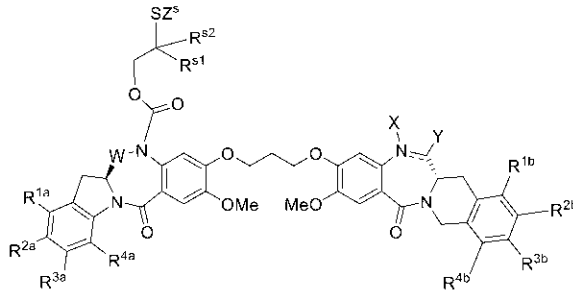
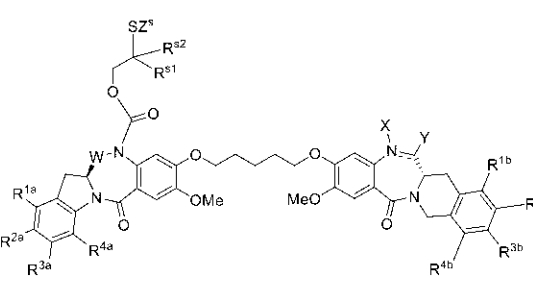
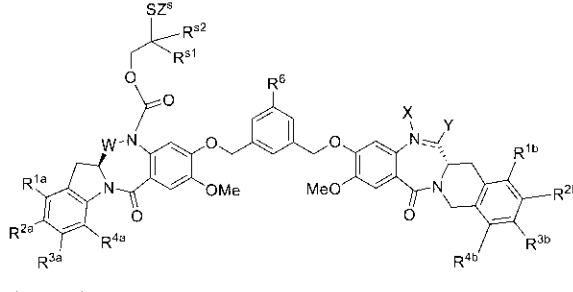
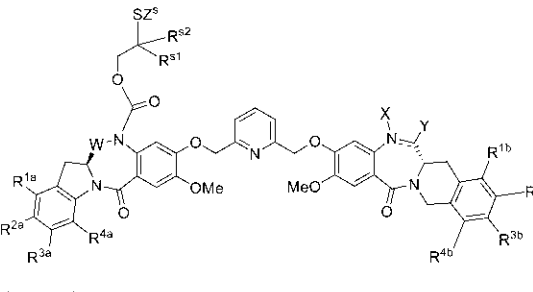
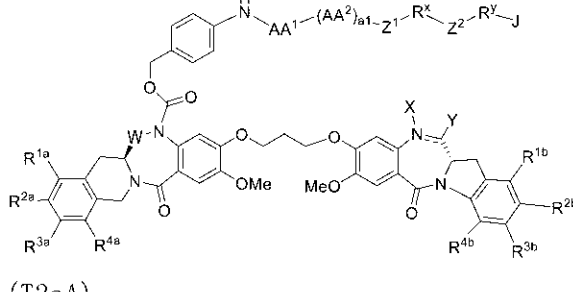
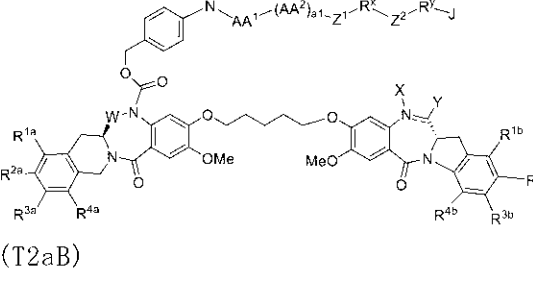
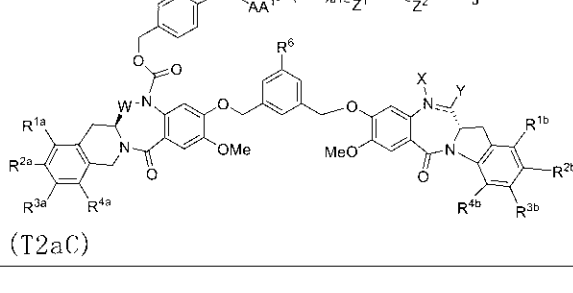
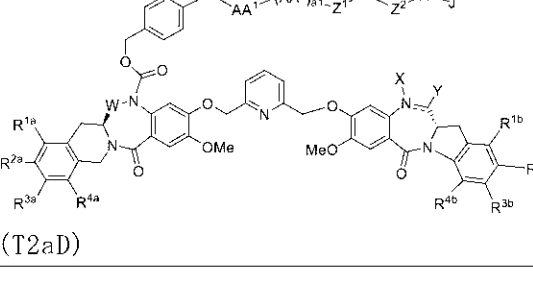
10



【表 3 - 5】

(T1bA)	(T1bB)	10
(T1bC)	(T1bD)	20
(T1cA)	(T1cB)	30
(T1cC)	(T1cD)	40

【表 3 - 6】

 (T1dA)	 (T1dB)	10
 (T1dC)	 (T1dD)	20
 (T2aA)	 (T2aB)	30
 (T2aC)	 (T2aD)	40

【表 3 - 7】

(T2bA)	(T2bB)
(T2bC)	(T2bD)
(T2cA)	(T2cB)
(T2cC)	(T2cD)

10

20

30

40

50

【表 3 - 8】

(T2dA)	(T2dB)
(T2dC)	(T2dD)

10

20

のうち1つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であって、残りの変数は、第2の実施形態、またはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

【0107】

第7の実施形態では、本発明の化合物は、第2または第6の実施形態に記載の式によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、Z1は、 $-C(=O)-$ であり；残りの変数は、第2、第3、第4、第5、もしくは第6の実施形態、またはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

【0108】

第8の実施形態では、本発明の化合物は、第2または第6の実施形態に列記される式によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、RXは、C1-6アルキレンであり；Z2及びRYは、いずれも存在せず；残りの変数は、第2、第3、第4、第5、第6、もしくは第7の実施形態、またはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。別の実施形態では、RX、Z2、及びRYは、存在せず；残りの変数は、第2、第3、第4、第5、第6、もしくは第7の実施形態、またはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

30

【0109】

第9の実施形態では、本発明の化合物は、第2または第6の実施形態に記載の式によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、RXは、 $-(CH_2CH_2O)_m1-C1-6$ アルキレンであり；Z2は、 $-NH-C(=O)-$ または $-C(=O)-NH-$ であり；RYは、C1-6アルキレンであり；残りの変数は、第2、第3、第4、第5、第6、もしくは第7の実施形態、またはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

40

【0110】

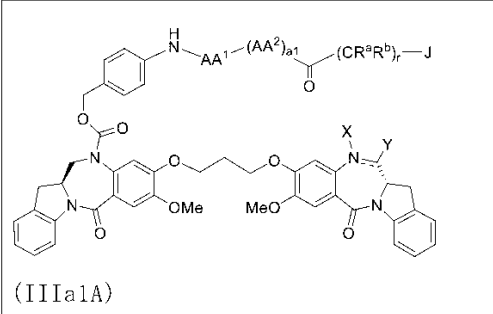
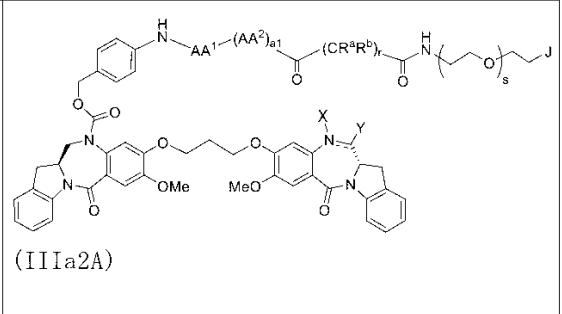
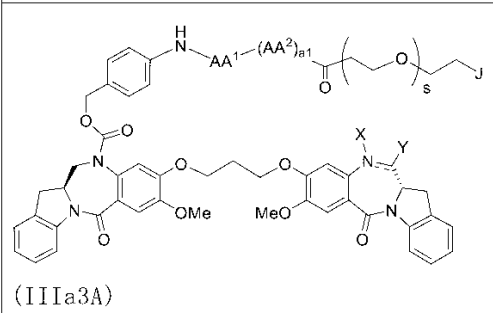
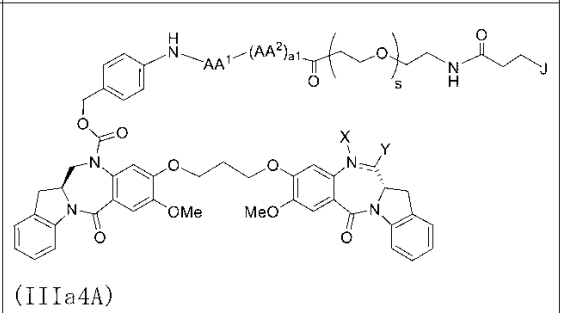
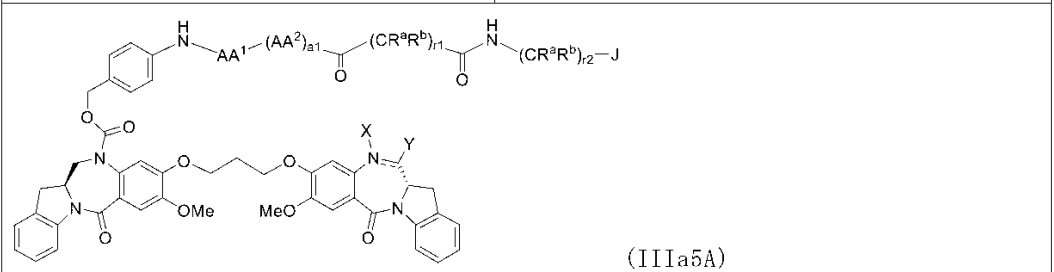
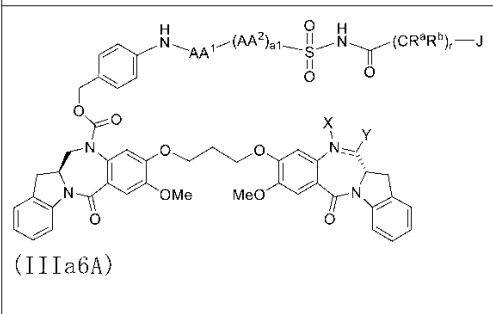
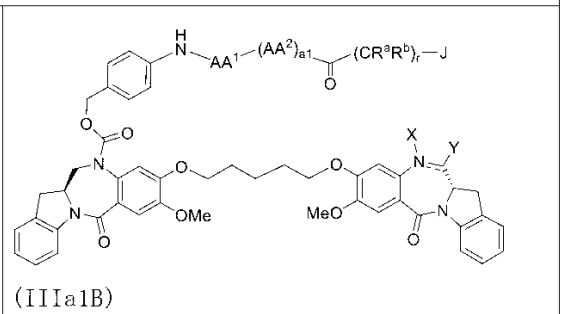
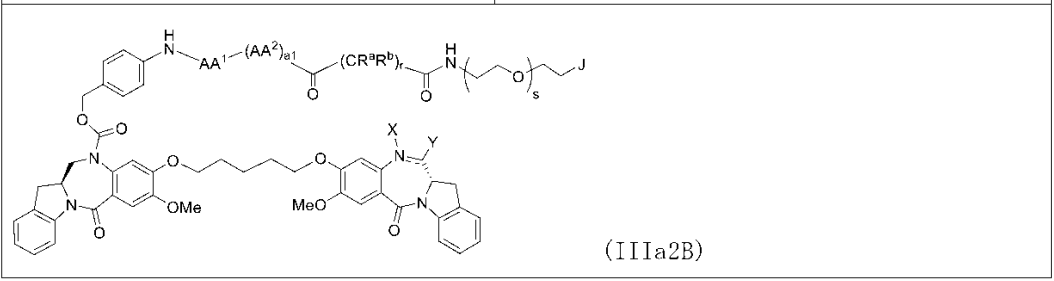
第10の実施形態では、本発明の化合物は、第2または第6の実施形態に列記される式によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、RXは、C1-6アルキレンであり；Z2は、 $-NH-C(=O)-$ または $-C(=O)-NH-$ であり；RYは、 $-(CH_2CH_2O)_m2-C1-6$ アルキレンであり；残りの変数は、第2、第3、第4、第5、第6、もしくは第7の実施形態、またはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

50

【 0 1 1 1 】

第 1 1 の実施形態では、本発明の化合物は、表 C の以下の式：

【 表 4 - 1 】

 (IIIa1A)	 (IIIa2A)
 (IIIa3A)	 (IIIa4A)
 (IIIa5A)	
 (IIIa6A)	 (IIIa1B)
 (IIIa2B)	

10

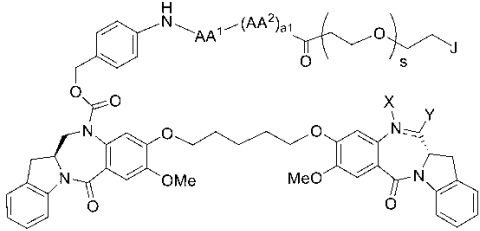
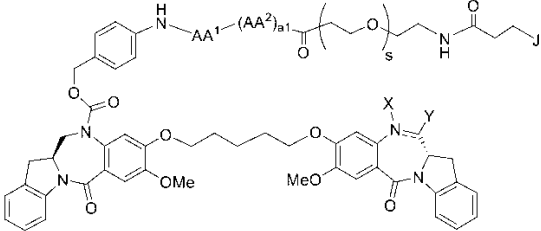
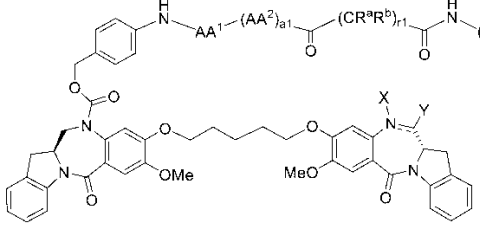
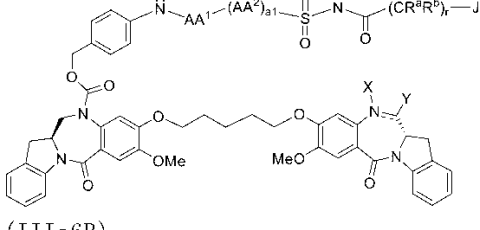
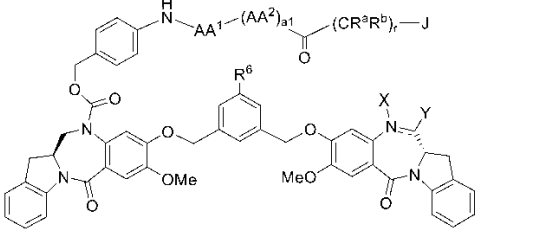
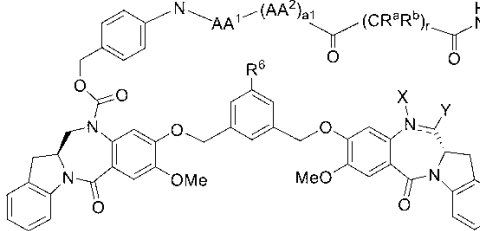
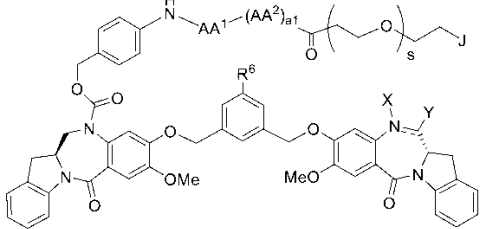
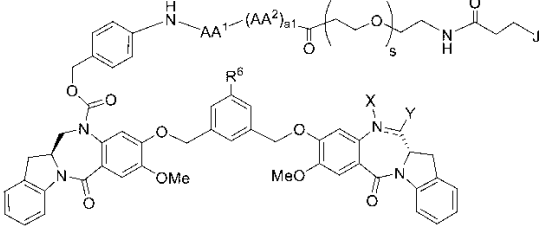
20

30

40

50

【表 4 - 2】

 (IIIa3B)	 (IIIa4B)
 (IIIa5B)	
 (IIIa6B)	 (IIIa1C)
 (IIIa2C)	
 (IIIa3C)	 (IIIa4C)

10

20

30

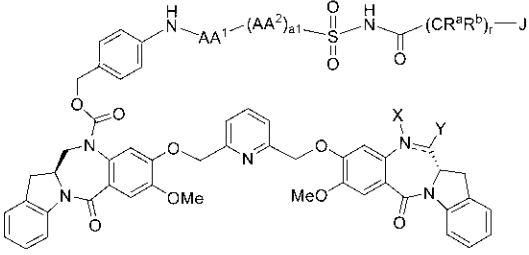
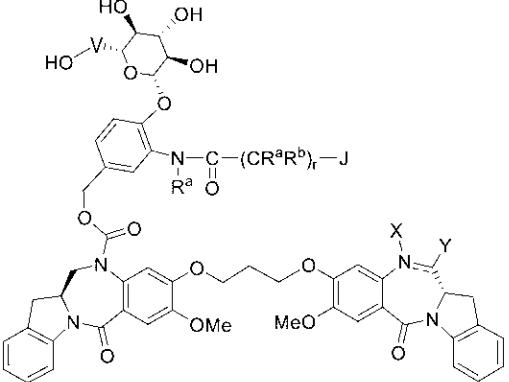
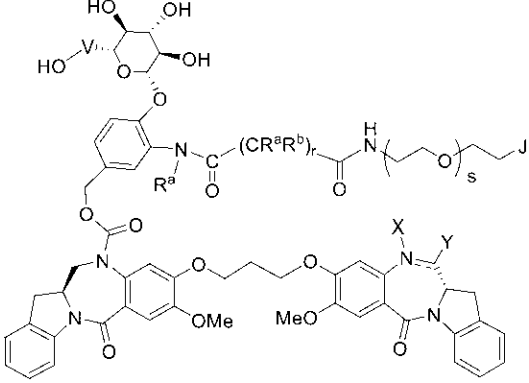
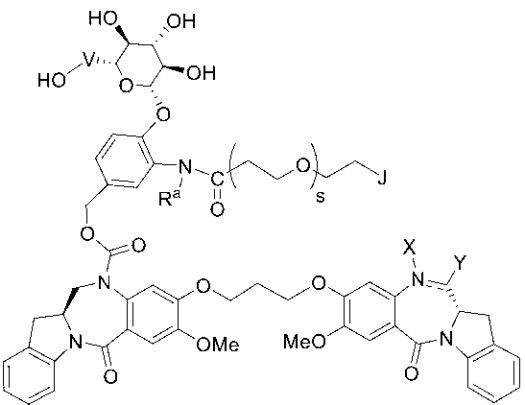
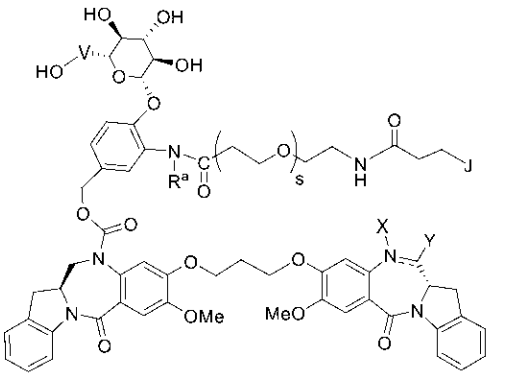
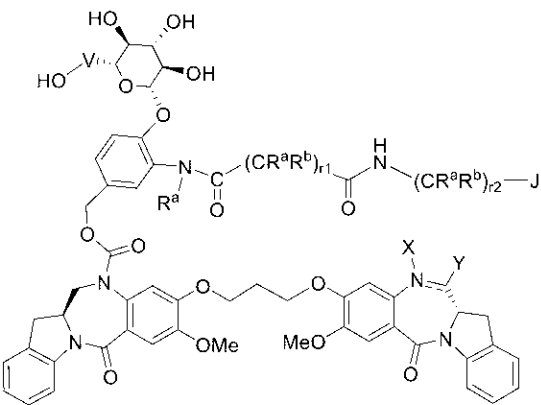
40

50

	(IIIa5C)
	(IIIa6C)
	(IIIa1D)
	(IIIa2D)
	(IIIa3D)
	(IIIa4D)
	(IIIa5D)

50

【表 4 - 4】

 (IIIa6D)	 (IIIb1A)
 (IIIb2A)	 (IIIb3A)
 (IIIb4A)	 (IIIb5A)

10

20

30

40

50

10



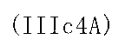
10



20

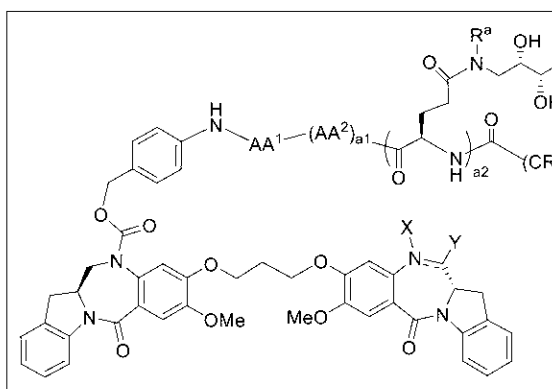
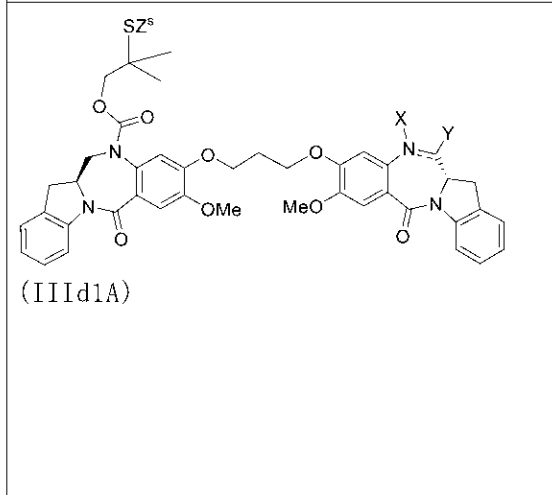
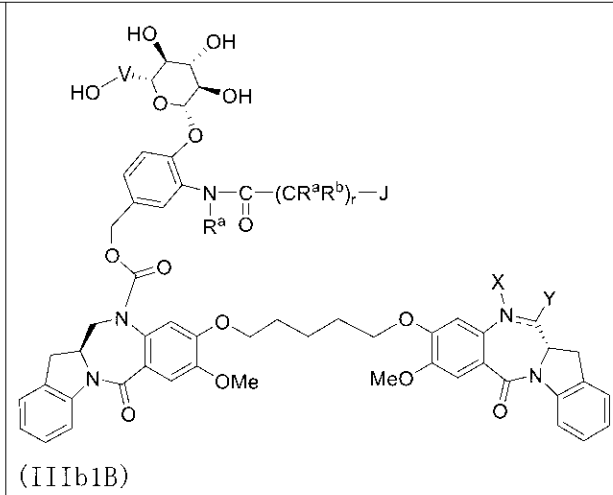
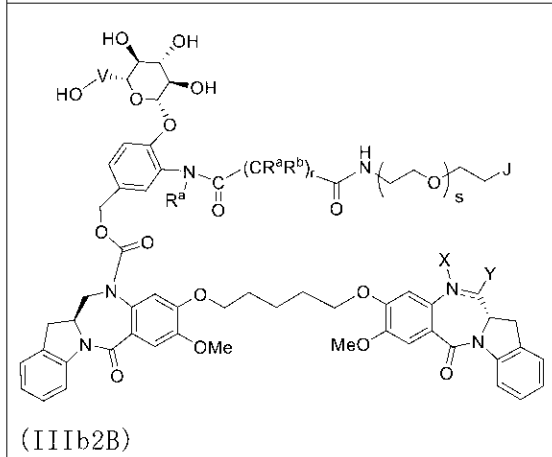
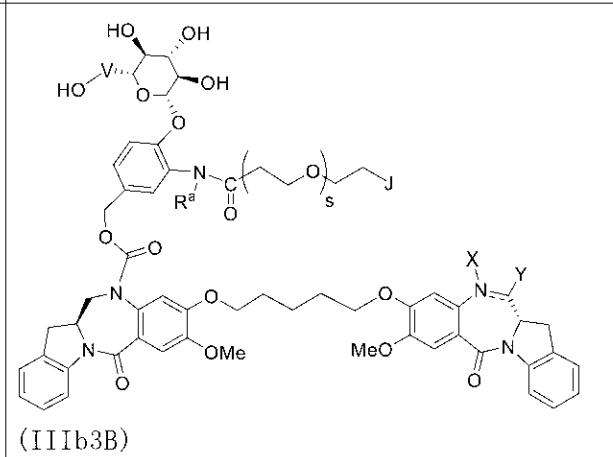


30



40

【表 4 - 6】

 (IIIc5A)	
 (IIId1A)	 (IIIf1B)
 (IIIf2B)	 (IIIf3B)

10

20

30

40

50

【表 4 - 7】

(IIIb4B)	(IIIb5B)
(IIIc1B)	10
(IIIc2B)	20
(IIIc3B)	30
(IIIc3B)	40

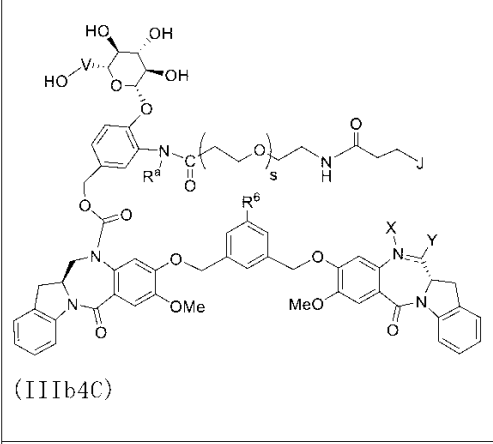
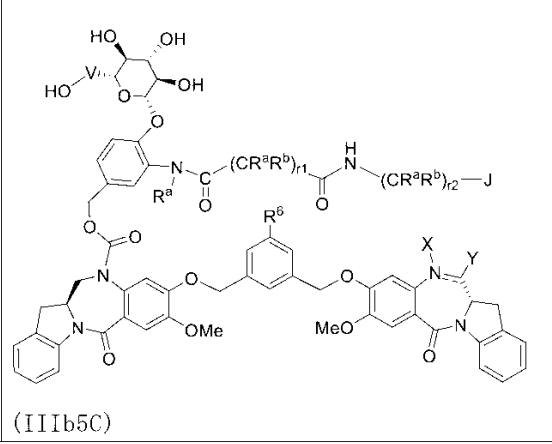
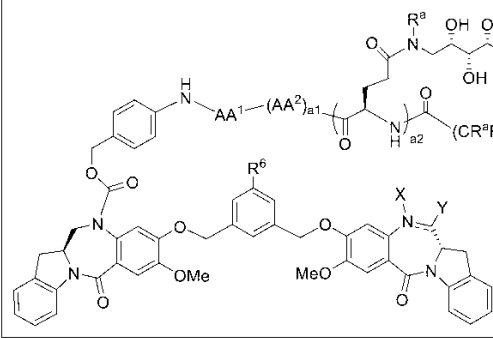
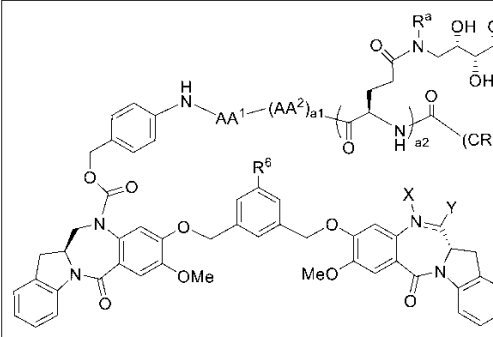
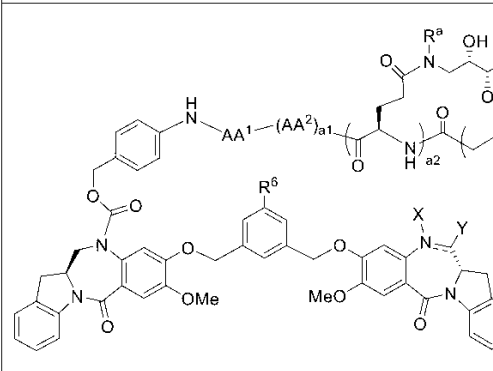
【表 4 - 8】

	(IIIc4B)	10
	(IIIc5B)	
	(IIIId1B)	20
	(IIIb1C)	
	(IIIb2C)	30
	(IIIb3C)	

40

50

【表 4 - 9】

 (IIIb4C)	 (IIIb5C)
 (IIIc1C)	
 (IIIc2C)	
 (IIIc3C)	

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 0】

	(IIIc4C)
	(IIIc5C)
(IIIId1C)	(IIIb1D)

10

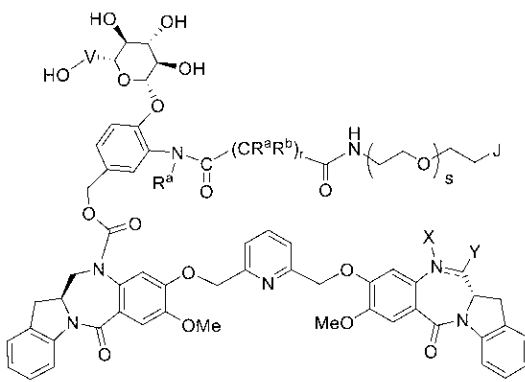
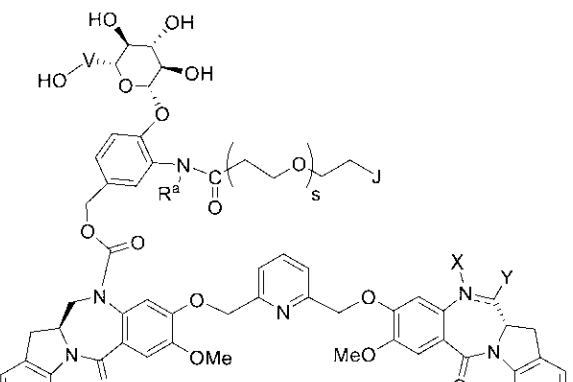
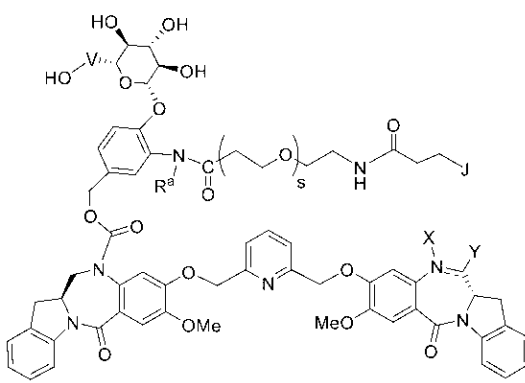
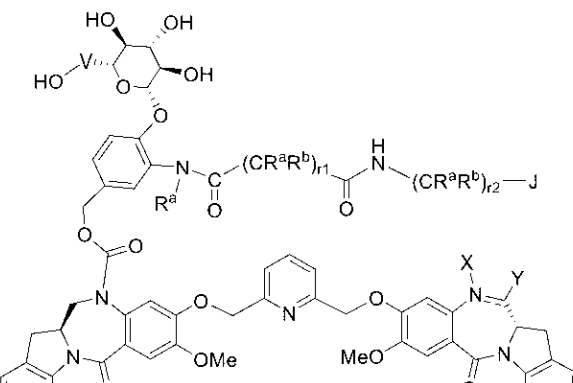
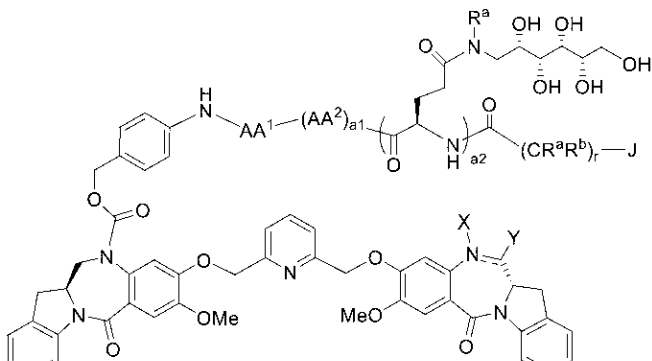
20

30

40

50

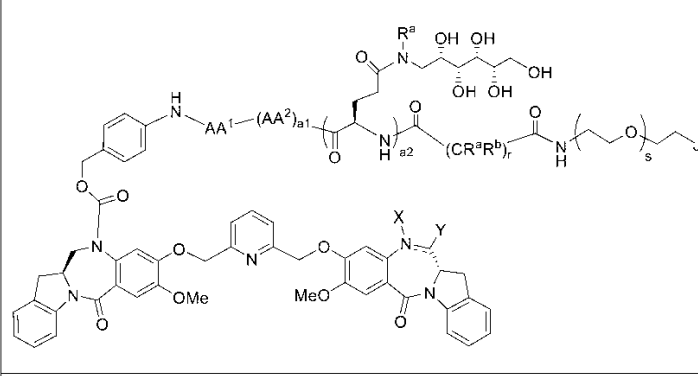
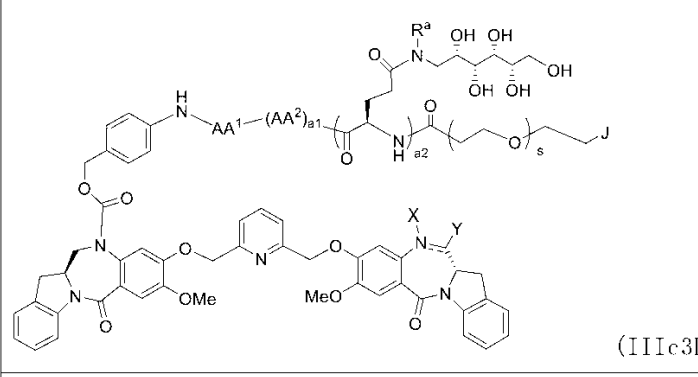
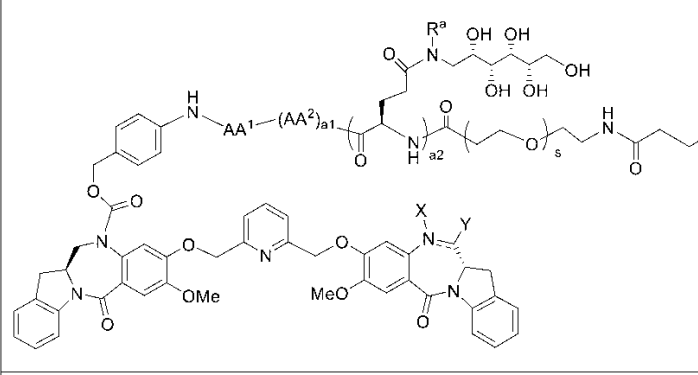
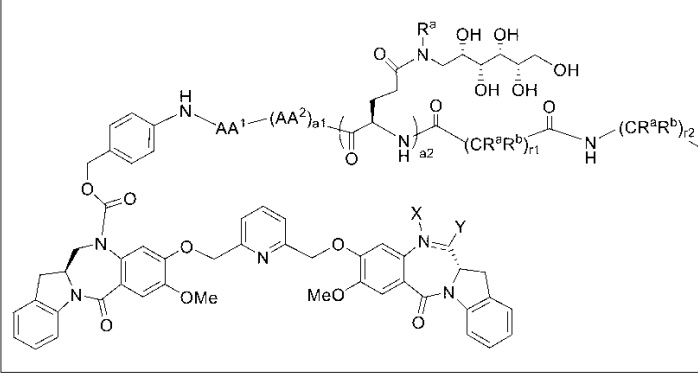
【表 4 - 1 1】

 (IIIb2D)	 (IIIb3D)	10
 (IIIb4D)	 (IIIb5D)	20
 (IIIc1D)		30

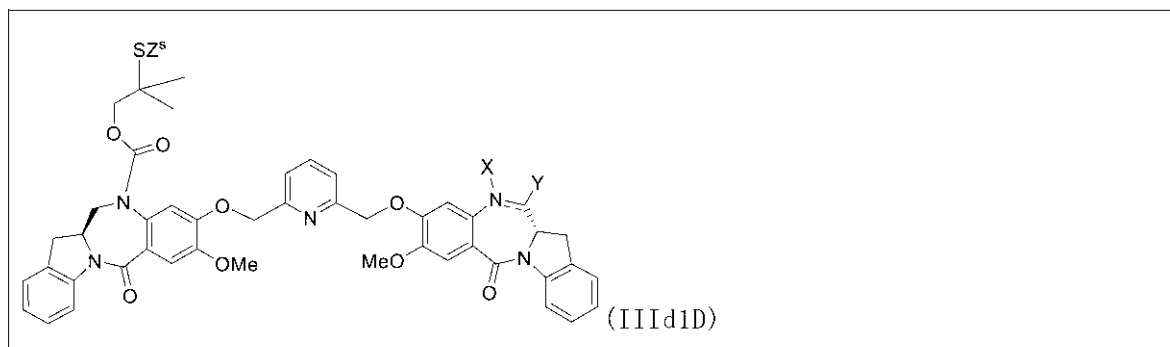
40

50

【表 4 - 1 2】

 (IIIc2D)	10
 (IIIc3D)	20
 (IIIc4D)	30
 (IIIc5D)	40

【表 4 - 1 3】



10

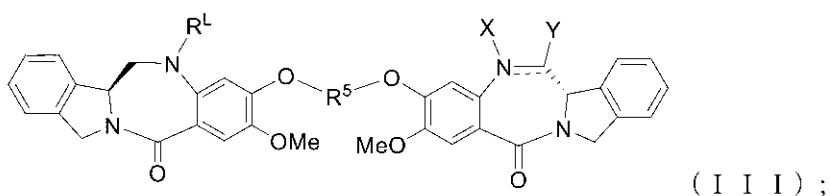
のうち1つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であって、式中：
 R^6 は、 $-C(=O)OR^{6a}$ または $NR^{6b}(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR^{6c}$ であり；
 R^{6a} 、 R^{6b} 、及び R^{6c} は、それぞれ独立して、H または C_1-4 アルキルであり；
 n は、整数 1～8 であり；
 R^a 及び R^b は、各存在について、独立して H または C_1-4 アルキルであり；
 r 、 r_1 、及び r_2 は、それぞれ独立して、整数 2～6 であり；
 s は、整数 2～12 であり；残りの変数は、第 6 の実施形態に定義される通りである。

20

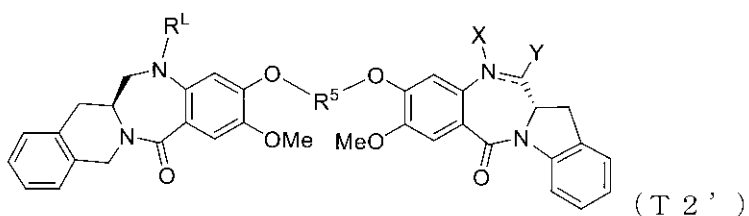
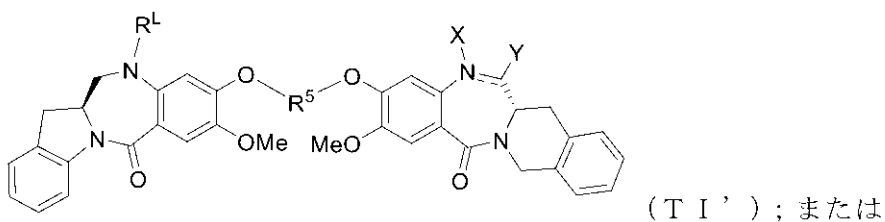
【0112】

第 11 の実施形態には、以下の式：

【化 19】



30



40

によって表される化合物であるか、またはその薬学的に許容される塩であって、式中：
 N と C 間の二重線

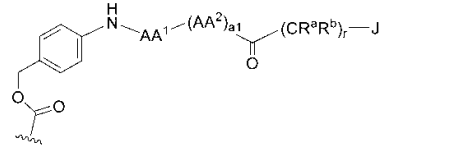
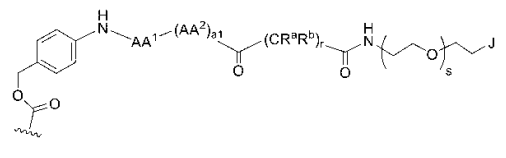
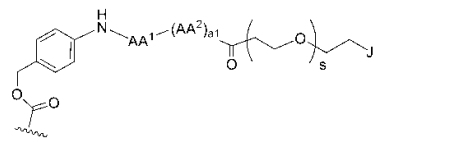
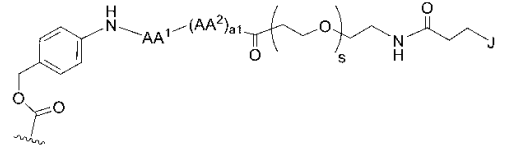
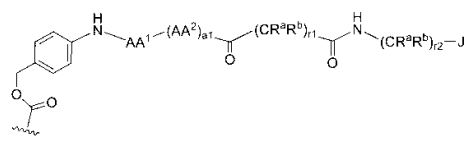
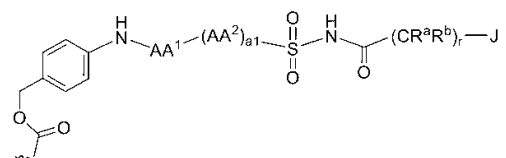
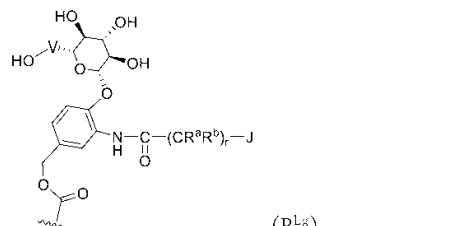
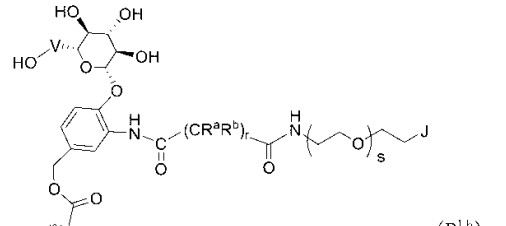
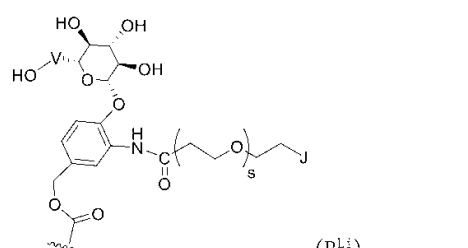
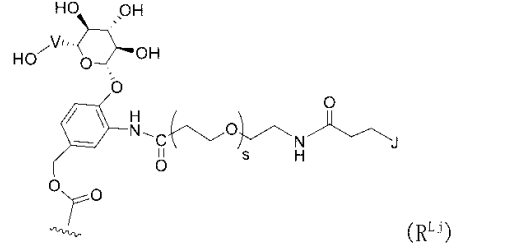
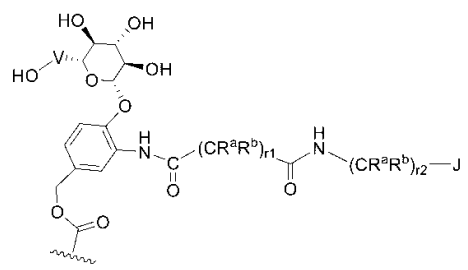
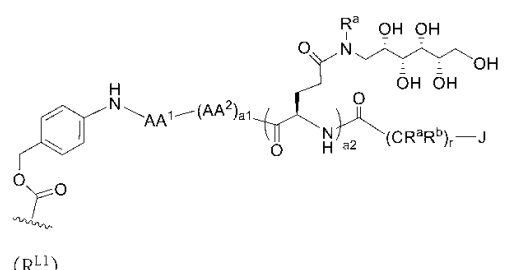
【化 20】



は、単結合または二重結合を表し、ただし、二重結合の場合は X が存在せず、 Y は H または C_1-4 アルキルであり、単結合の場合は X が H であり、 Y は $-SO_3H$ であり；
 R^L は、以下の式：

50

【表 5 - 1】

 (R^{L^a})	 (R^{L^b})
 (R^{L^c})	 (R^{L^d})
 (R^{L^e})	 (R^{L^f})
 (R^{L^g})	 (R^{L^h})
 (R^{Lⁱ})	 (R^{L^j})
 (R^{L^k})	 (R^{L^l})

10

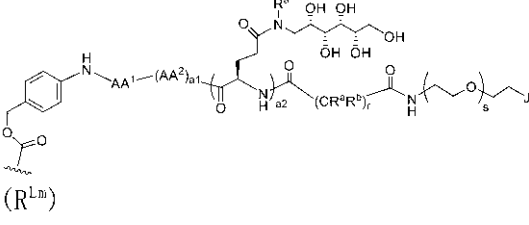
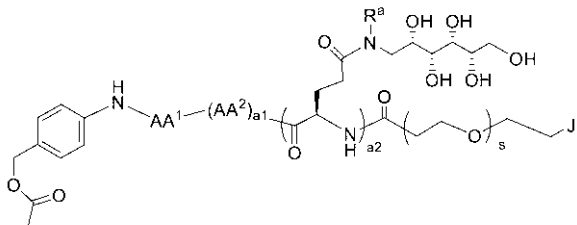
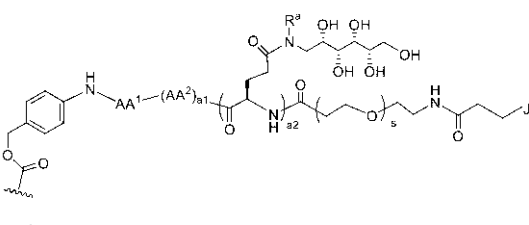
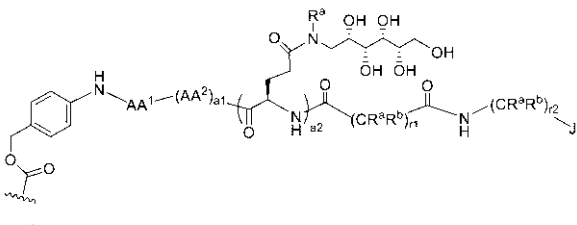
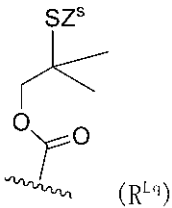
20

30

40

50

【表 5 - 2】

 (R^{Lm})	 (R^{Ln})
 (R^{Lv})	 (R^{Lp})
 (R^{Lq})	

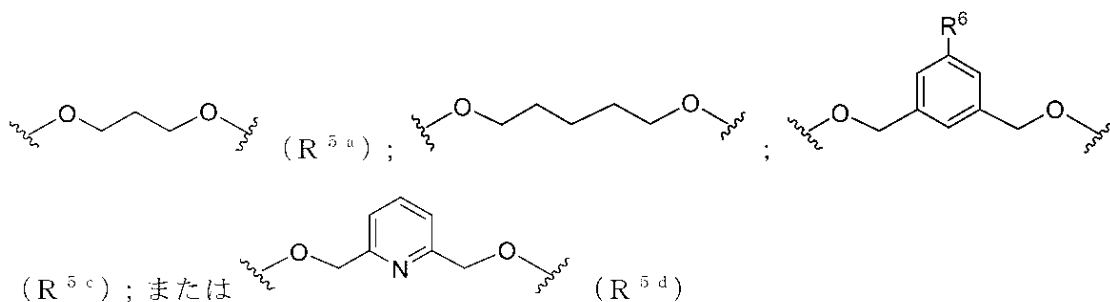
10

20

のいずれか 1 つによって表され；

R⁵ は、以下の式：

【化 2 1】



30

のうち 1 つによって表される。

【0 1 1 3】

本発明には、R^Lと R⁵との任意の組み合わせが含まれる。

40

【0 1 1 4】

第 1 2 の実施形態では、第 1 1 の実施形態に記載化合物、またはその薬学的に許容される塩について、変数が、

R^{6a}及び R^{6c}は、いずれも Meであり；

R^{6b}は、Hであり；

nは、1、2、3、または4であり；

R^a及び R^bは、各存在について、独立して Hまたは Meであり；

rは4であり；

r₁は4であり；

r₂は2であり；

50

s は、1、2、3、または4であると定義され；残りの変数は、第11の実施形態に定義される通りである。

【0115】

第13の実施形態では、第2～12の実施形態に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、Jは、 $-\text{COOR}^d$ 、またはCOEで表される反応性エステルであり、式中、 R^d は、HまたはC₁～4アルキルであり；残りの変数は、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、もしくは第12の実施形態、またはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

【0116】

特定の実施形態では、Jは、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、N-ヒドロキシルホスクシンイミドエステル、ニトロフェニル（例えば、2または4-ニトロフェニル）エステル、ジニトロフェニル（例えば、2,4-ジニトロフェニル）エステル、スルホ-テトラフルオロフェニル（例えば、4-スルホ-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル）エステル、及びペンタフルオロフェニルエステルから選択される反応性エステルである。

10

【0117】

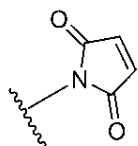
さらに特定の実施形態では、Jは、N-ヒドロキシスクシンイミドエステルである。

【0118】

第14の実施形態では、第2～12の実施形態のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、Jは、

20

【化22】



であり；残りの変数は、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、もしくは第12の実施形態、またはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

30

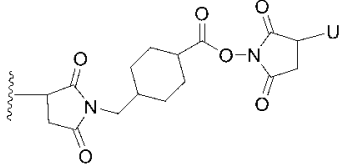
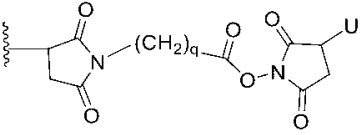
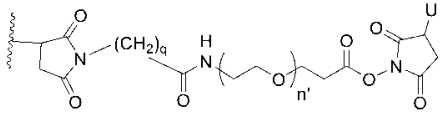
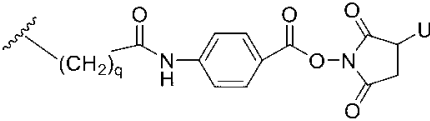
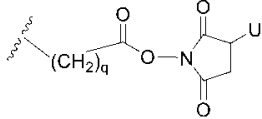
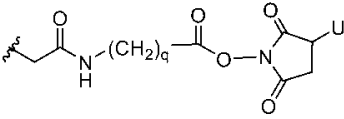
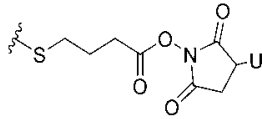
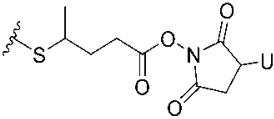
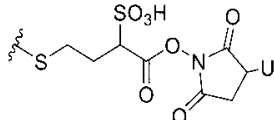
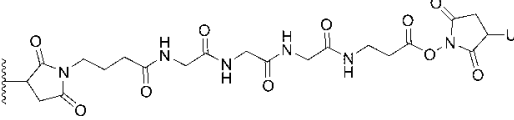
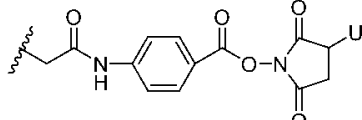
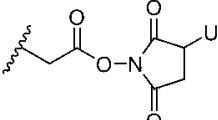
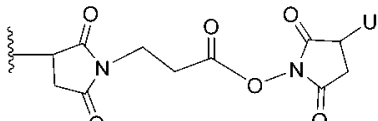
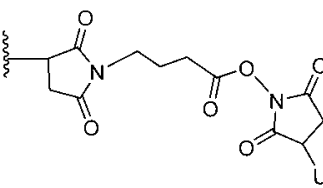
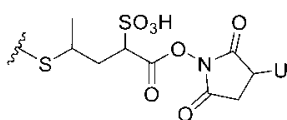
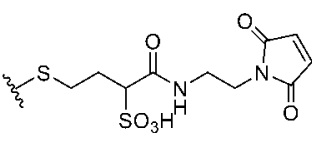
【0119】

第15の実施形態では、第2～12の実施形態のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、Jは、 $-\text{SZ}^s$ であり； Z^s は、H、 SR^e であるか、以下の式：

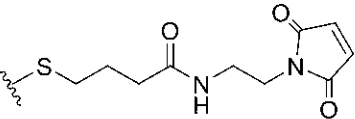
40

50

【表 6 - 1】

 (a1)	 (a2)
 (a3)	 (a4)
 (a5)	 (a6)
 (a7)	 (a8)
 (a9)	 (a10)
 (a11)	 (a12)
 (a13)	 (a14)
 (a15)	 (a16)

【表 6 - 2】

 (a17)	
--	--

式中、

q は、整数 1 ～ 5 であり；

n' は、整数 2 ～ 6 であり；

U は、－H または SO₃H であり；

R^e は、1 ～ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルであるか、あるいはフェニル、ニトロフェニル（例えば、2 または 4－ニトロフェニル）、ジニトロフェニル（例えば、2, 4－ジニトロフェニル）、カルボキシニトロフェニル（例えば、3－カルボキシ－4－ニトロフェニル）、ピリジル、またはニトロピリジル（例えば、4－ニトロピリジル）から選択され；

残りの変数は、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、もしくは第 12 の実施形態、またはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

10

【0120】

特定の実施形態では、Z^s は、H である。別の特定の実施形態では、Z^s は、－SR^e であり、式中、R^e はメチルである。さらに別の特定の実施形態では、Z^s は、式 (a7) または (a9) によって表される。別の特定の実施形態では、Z^s は、式 (a16) または (a17) によって表される。

【0121】

第 16 の実施形態では、第 1 ～ 15 の実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、N と C 間の二重線

20

【化 23】



は、二重結合を表し、X は存在せず、Y は H であり；残りの変数は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、もしくは第 15 の実施形態、またはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

【0122】

第 17 の実施形態では、第 1 ～ 15 の実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、N と C 間の二重線

30

【化 24】



は、単結合を表し、X は H であり、Y は－SO₃H であり；残りの変数は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、もしくは第 15 の実施形態、またはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。特定の実施形態では、薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩またはカリウム塩である。別の特定の実施形態では、薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩である。

40

【0123】

第 18 の実施形態では、第 2 ～ 17 の実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、a1 は、整数 1 ～ 7 であり；残りの変数は、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、もしくは第 17 の実施形態、またはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

【0124】

特定の実施形態では、AA¹ 及び AA² は、それぞれ独立して、アルギニン (Arg)、ヒスチジン (His)、リジン (Lys)、アスパラギン酸 (Asp)、グルタミン酸 (

50

G l u)、セリン (S e r)、トレオニン (T h r)、アスパラギン (A s n)、グルタミン (G l n)、システイン (C y s)、セレノシステイン (S e c)、グリシン (G l y)、プロリン (P r o)、アラニン (A l a)、バリン (V a l)、イソロイシン (I l e)、ロイシン (L e u)、メチオニン (M e t)、フェニルアラニン (P h e)、チロシン (T y r)、及びトリプトファン (T r p) から選択される。

【0125】

第19の実施形態では、第18の実施形態に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 $AA1 - (AA2)_{a1}$ は、G l y - G l y - G l y、A l a - V a l、V a l - A l a、V a l - C i t、V a l - L y s、P h e - L y s、L y s - L y s、A l a - L y s、P h e - C i t、L e u - C i t、L l e - C i t、P h e - A l a、P h e - N⁹-トシル - A r g、P h e - N⁹-ニトロ - A r g、P h e - P h e - L y s、D - P h e - P h e - L y s、G l y - P h e - L y s、L e u - A l a - L e u、I l e - A l a - L e u、V a l - A l a - V a l、A l a - L e u - A l a - L e u、 β - A l a - L e u - A l a - L e u、G l y - P h e - L e u - G l y、V a l - A r g、A r g - V a l、A r g - A r g、V a l - D - C i t、V a l - D - L y s、V a l - D - A r g、D - V a l - C i t、D - V a l - L y s、D - V a l - A r g、D - V a l - D - C i t、D - V a l - D - L y s、D - V a l - D - A r g、D - A r g - D - A r g、A l a - A l a、A l a - D - A l a、D - A l a - A l a、D - A l a - D - A l a、A l a - M e t、M e t - A l a、T h r - T h r、T h r - M e t、M e t - T h r、L e u - A l a、C i t - V a l、G l n - V a l、S e r - V a l、L e u - G l n、G l n - L e u、P h e - A r g、A r g - P h e、T y r - A r g、A r g - T y r、P h e - G l n、G l n - P h e、V a l - T h r、T h r - V a l、M e t - T y r、及び T y r - M e t から選択され；残りの変数は、第18の実施形態に定義される通りである。

【0126】

特定の実施形態では、 $AA1 - (AA2)_{a1}$ は、A l a - A l a、L - A l a - L - A l a、A l a - V a l、L - A l a - L - V a l、G l n - V a l、L - G l n - L - V a l、G l n - L e u、L - G l n - L - L e u、S e r - V a l、または L - S e r - L - V a l である。

【0127】

第20の実施形態では、本発明の化合物は、表Dの以下の式：

10

20

30

40

50

10



30

40

【表 7-2】

20

30

40

50

【表 7 - 3】

10

20

30

40

50

【表 7 - 4】

10

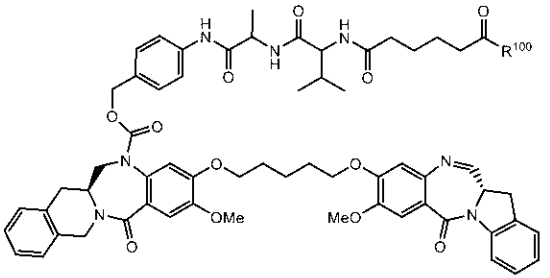
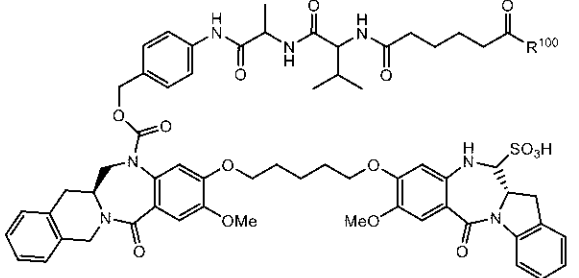
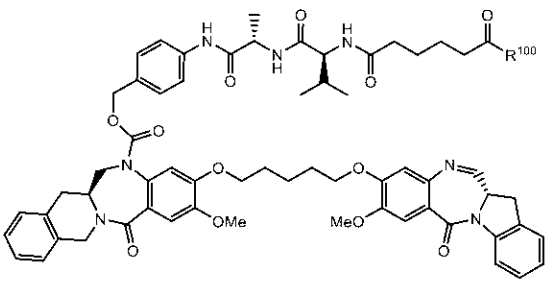
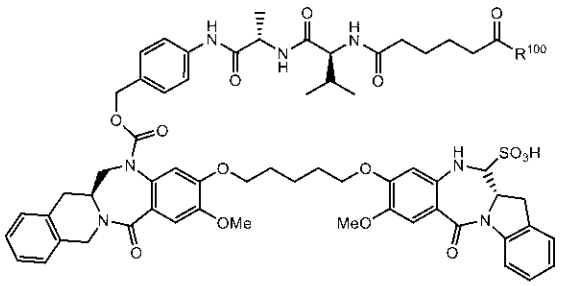
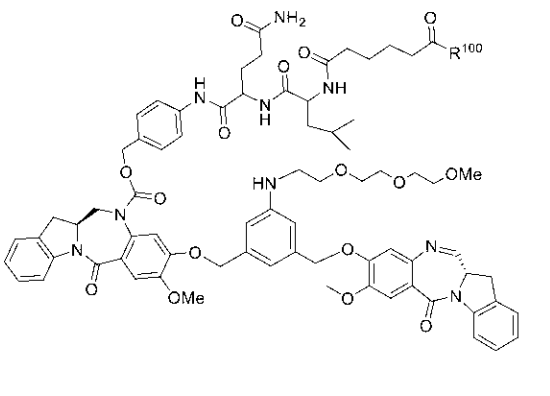
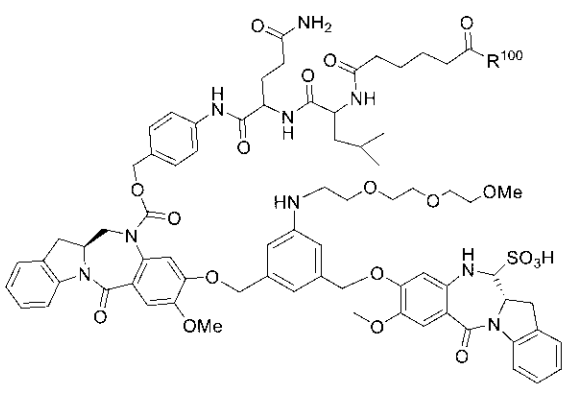
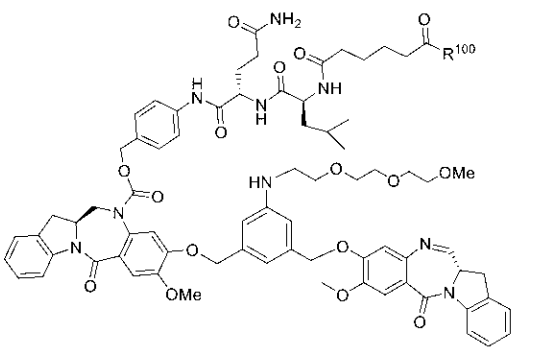
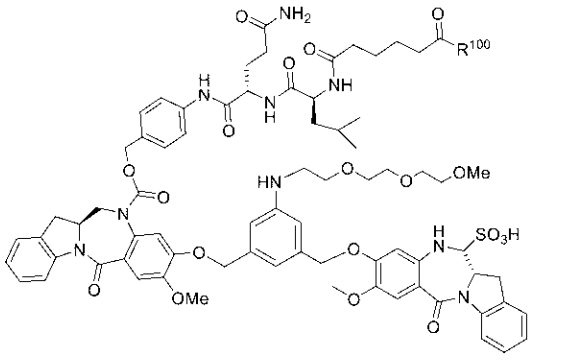
20

30

40

50

【表 7 - 5】

10

20

30

40

50

【表 7 - 6】

10

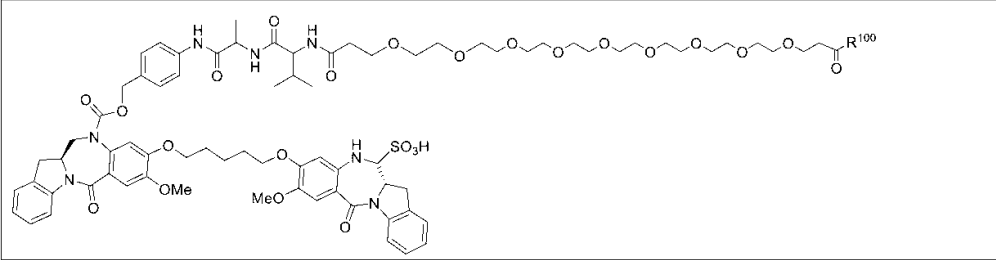
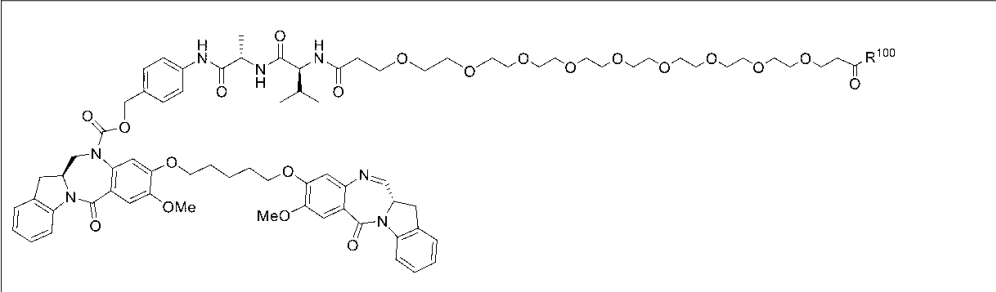
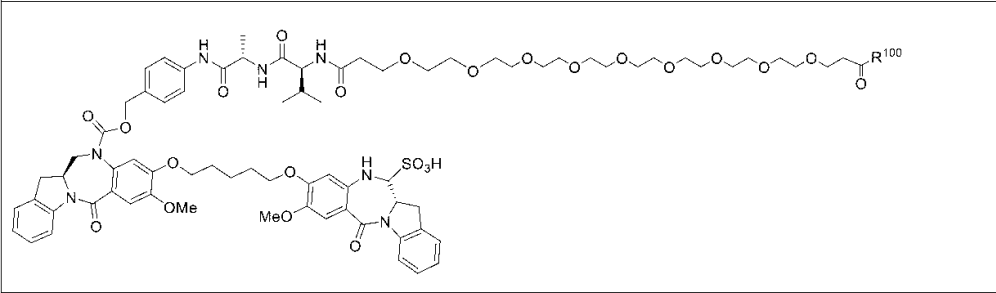
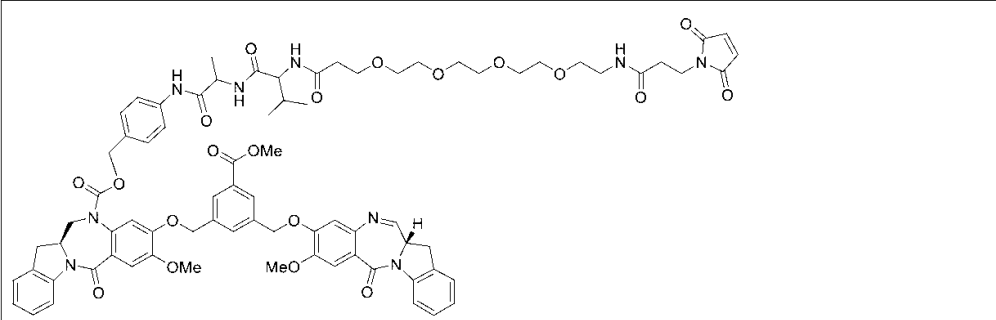
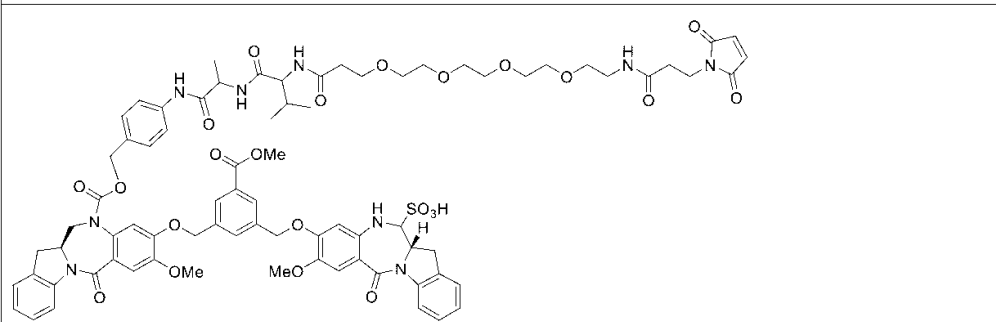
20

30

40

50

【表 7 - 7】

	
	10
	20
	30
	40

【表 7 - 8】

		10
		20
		30
		40

10

20

30

40

50

【表 7 - 9】

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 0】

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 1】

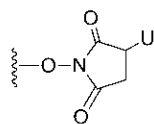
10

によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であって、式中：

20

R 1 0 0 は、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、または

【化 2 5】



であり；

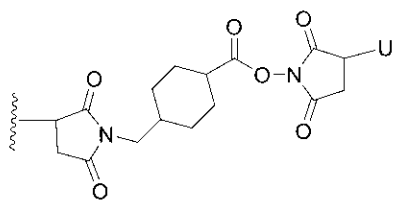
Z s は、H、S R eであるか、以下の式：

30

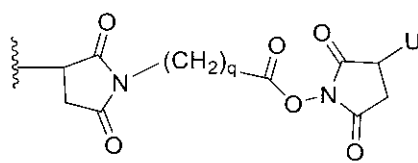
40

50

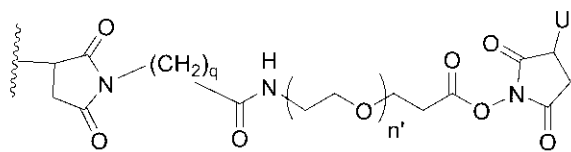
【化 2 6】



(a 1) ;

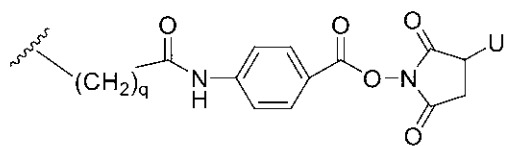


(a 2) ;

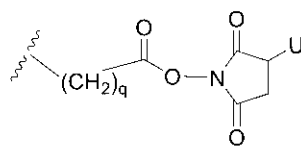


(a 3) ;

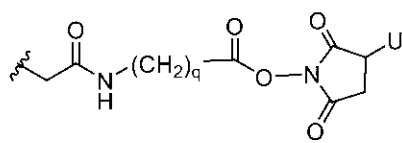
10



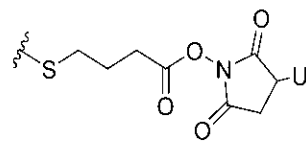
(a 4) ;



(a 5) ;



(a 6) ;



(a 7) ;

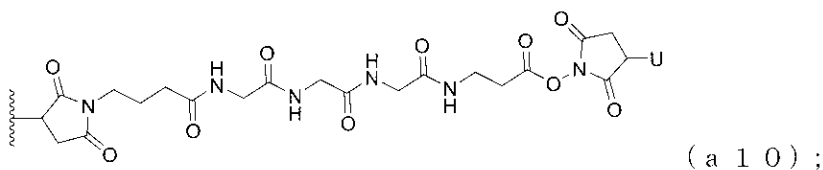
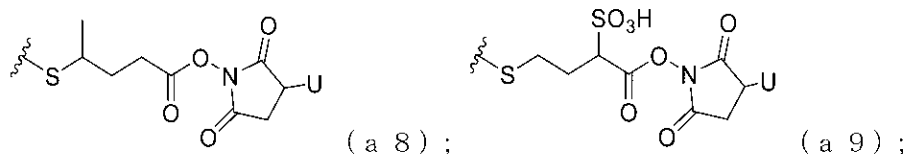
20

30

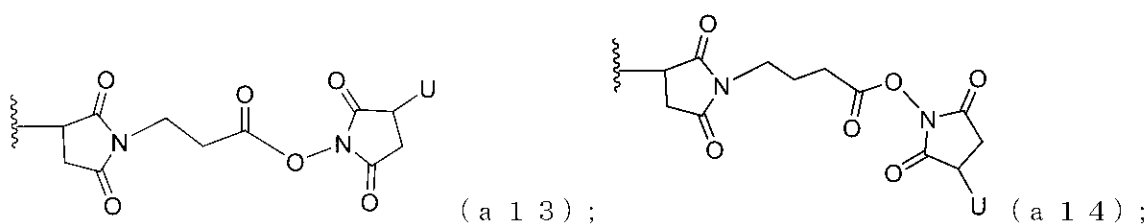
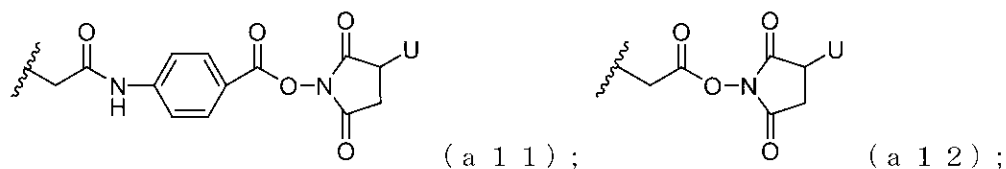
40

50

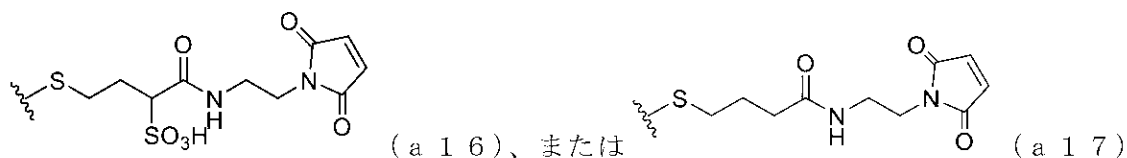
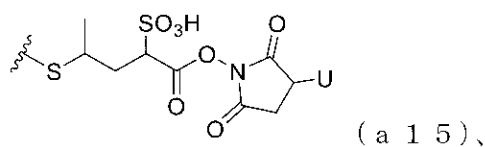
【化 2 7】



10



20



30

から選択され、

式中：

q は、整数 1 ～ 5 であり；

n' は、整数 2 ～ 6 であり；

U は、-H または SO₃H であり；

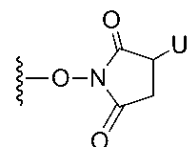
R^e は、1 ～ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルであるか、あるいはフェニル、ニトロフェニル（例えば、2 または 4-ニトロフェニル）、ジニトロフェニル（例えば、2, 4-ジニトロフェニル）、カルボキシニトロフェニル（例えば、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル）、ピリジル、またはニトロピリジル（例えば、4-ニトロピリジル）から選択され；残りの変数は、第 1 の実施形態に定義される通りである。

40

【0 1 2 8】

特定の実施形態では、R¹⁰⁰ は、

【化 2 8】



50

である。さらに特定の実施形態では、UはHである。

【0129】

第21の実施形態では、上記の化合物（例えば、第1の態様もしくはそこに記載される任意の実施形態、または第1～20の実施形態もしくはそこに記載される任意の実施形態もしくは特定の実施形態に記載の化合物）について、その薬学的に許容される塩はナトリウム塩またはカリウム塩である。一実施形態では、薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩である。一実施形態では、薬学的に許容される塩は、カリウム塩である。

【0130】

本発明の複合体

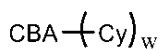
第2の態様では、本発明は、本明細書に記載の細胞毒性化合物と共有結合された本明細書に記載の細胞結合剤を含む細胞結合剤－細胞毒性剤複合体を提供する。

10

【0131】

第22の実施形態では、本発明の複合体は、以下の式：

【化29】



によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であって、式中：

CBAは細胞結合剤であり；

Cyは、以下の式：

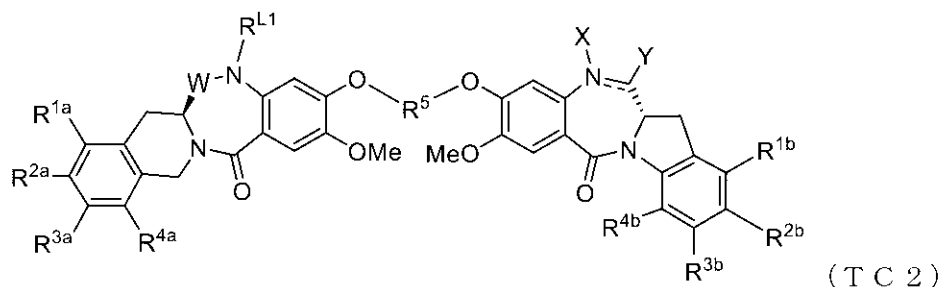
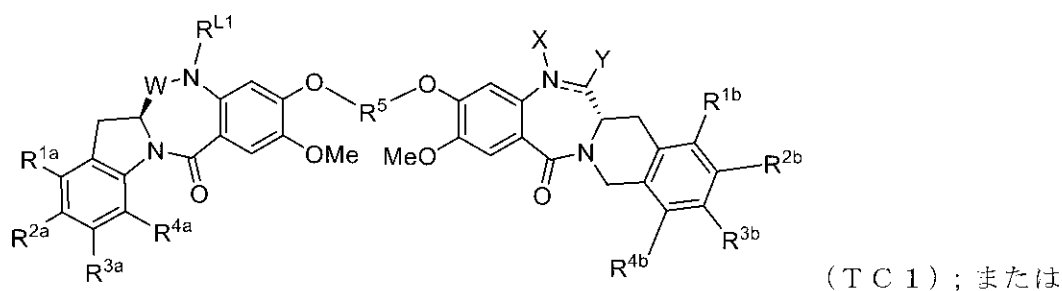
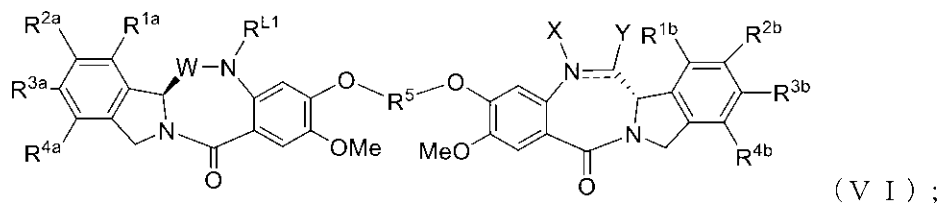
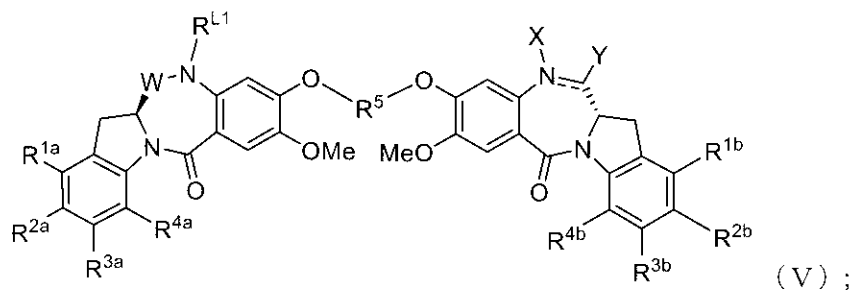
20

30

40

50

【化 3 0】



によって表される細胞毒性剤、またはその薬学的に許容される塩であって、式中：
NとC間の二重線

【化 3 1】



は、単結合または二重結合を表し、ただし、二重結合の場合はXが存在せず、YはHまたはC₁ - 4アルキルであり、単結合の場合はXがHであり、Yは-OHまたは-SO₃Hであり；

Wは、-C(=O)-または-C(Y')-であり；

Y'は、HまたはC₁ - 4アルキルであり；

R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{1b}、R^{2b}、R^{3b}、及びR^{4b}はそれぞれ独立して、H、C₁ - 10アルキル、-(OCH₂CH₂)_n-OR^c、ハロゲン、-NH(C=NH)NH₂、-OR、-NR'R''、-N₂O-NR'COR''、-SR、-SOR'、-SO₂R'、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NR'R''、-CN、-N-COR'、-OCOR'、及び-CONR'R''からなる群より選択され；

R^cは、HまたはC₁ - 4アルキルであり；

nは、整数1~24であり；

Rは、各存在について、H、-(CH₂CH₂O)_n-R^c、C₁ - 10アルキル、C₃

10

20

30

40

50

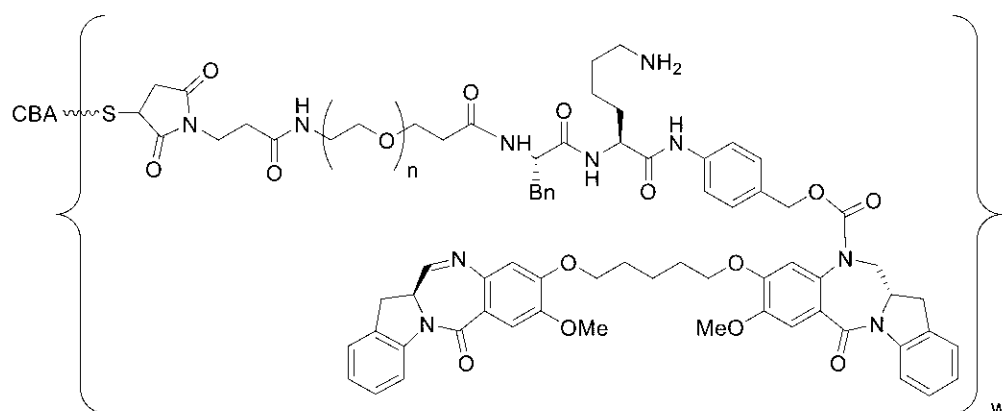
— 8 シクロアルキル、6 ～ 18 員アリール、N、O、及び S から独立して選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 5 ～ 18 員ヘテロアリール、または O、S、N、及び P から独立して選択される 1 ～ 6 個のヘテロ原子を含有する 3 ～ 18 員複素環からなる群より独立して選択され；

R' 及び R'' はそれぞれ独立して、—H、—OH、—OR、—NHR、—NR—COR、C₁—10 アルキル、—(CH₂CH₂O)_n—R^C、ならびに O、S、N、及び P から独立して選択される 1 ～ 6 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 18 員複素環から選択され；R⁵ は、C₃—12 アルキレンであり、その鎖は、—O—、—S—、—NH—、—NMe—、ベンゼン環、4 ～ 7 員ヘテロアリール環、及び 4 ～ 7 員複素環から選択される 1 つ以上の基によって中断されてもよく、ベンゼン、4 ～ 7 員ヘテロアリール環、及び 4 ～ 7 員複素環は 1 ～ 4 個の R⁶ で置換されており；

R⁶ は、各存在について、H、C₁—10 アルキル、—(CH₂CH₂O)_n—R^C、ハロゲン、—NH(C=NH)NH₂、—OR、—NR'R''、—NR—NCO、—NR'COR''、—SR、—SOR'、—SRO'、—SO₃H、—OSO₃H、—SO₂NR'R''、—CN、—N—COR'、—OCOR'、及び—OCONR'R'' から独立して選択され；

R^{L1} は、CBA に共有結合した自己崩壊性リンカーであり、ただし、式 (V) の複合体は

【化 3 2】



ではない。

【0132】

第 23 の実施形態では、第 22 の実施形態に記載の式 (V)、(VI)、(TC1)、または (TC2) の複合体、またはその薬学的に許容される塩について、Cy は、表 E の以下の式：

10

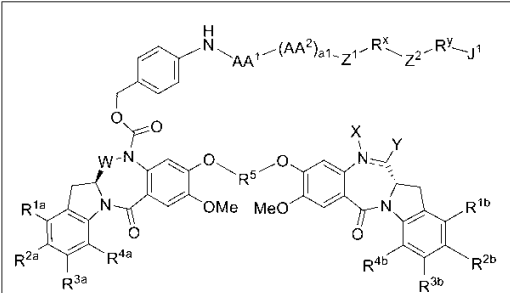
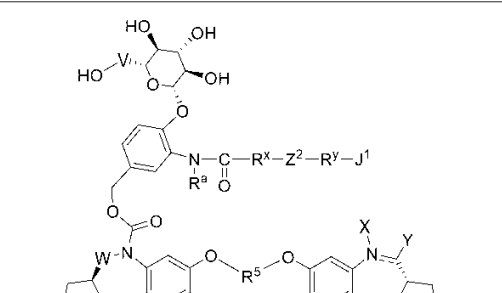
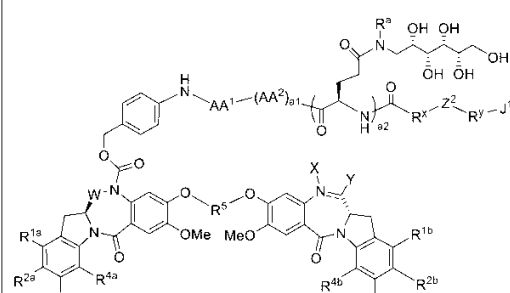
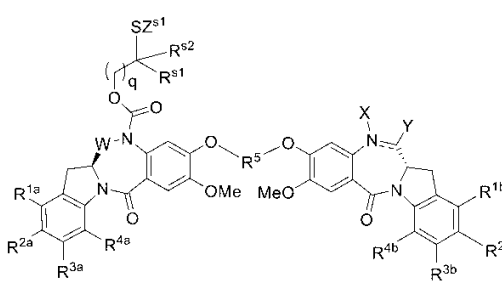
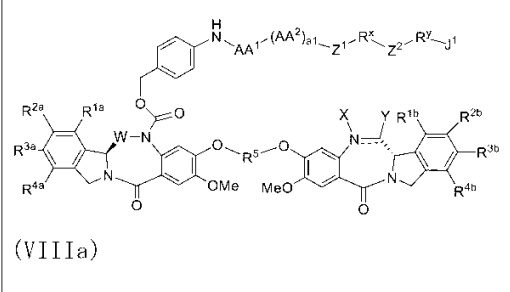
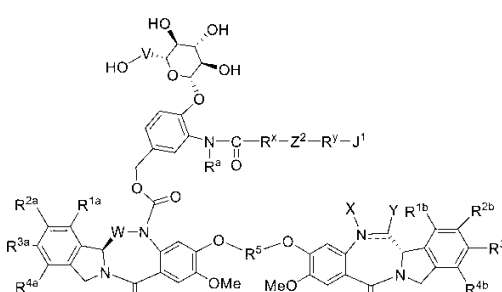
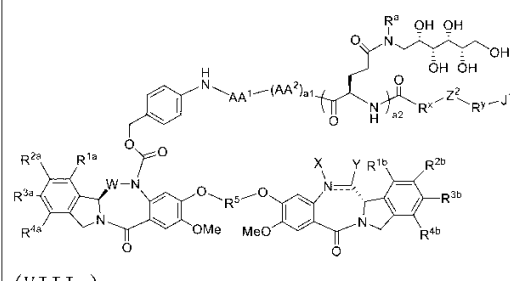
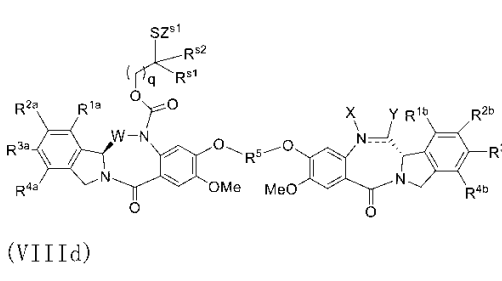
20

30

40

50

【表 8 - 1】

 (VIIa)	 (VIIb)
 (VIIc)	 (VIId)
 (VIIIa)	 (VIIIb)
 (VIIIc)	 (VIId)

10

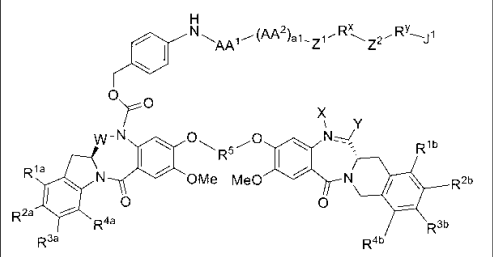
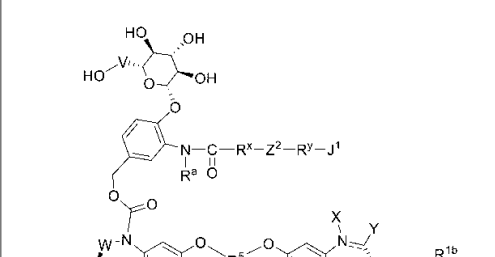
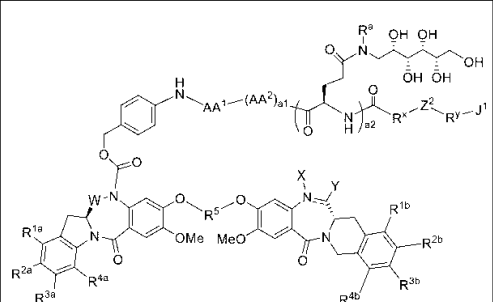
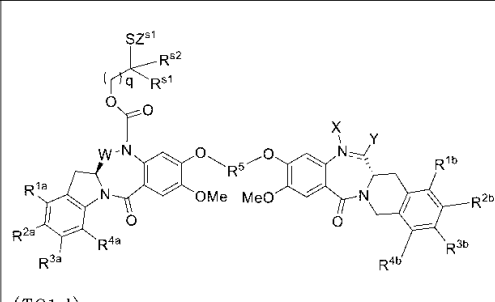
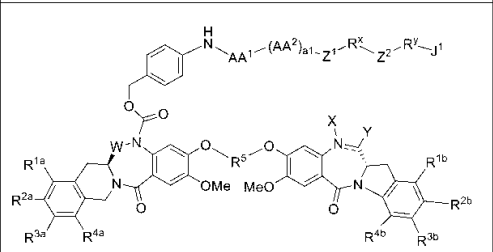
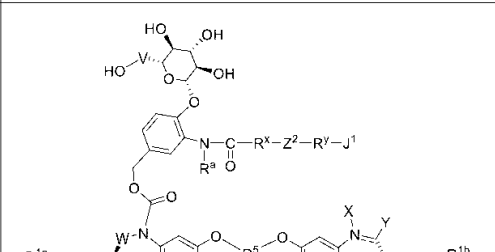
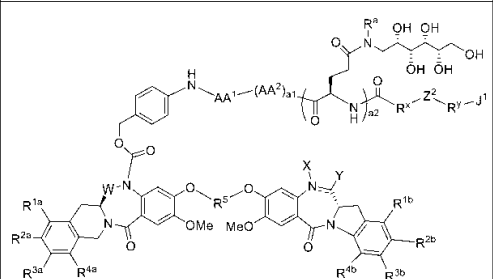
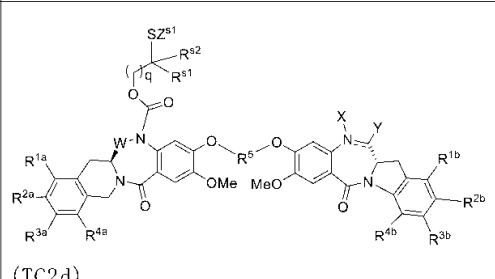
20

30

40

50

【表 8 - 2】

 (TC1a)	 (TC1b)
 (TC1c)	 (TC1d)
 (TC2a)	 (TC2b)
 (TC2c)	 (TC2d)

10

20

30

40

のうち1つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であって、式中：
 AA1及びAA2はそれぞれ独立してアミノ酸残基であり；

a1は、整数1～19であり；

a2は、整数1～5であり；

Raは、HまたはC1－4アルキルであり；

qは、1、2、3、または4であり；

Rs1及びRs2は、それぞれ独立して、HまたはC1－4アルキルであるか、あるいはRs1とRs2は、それらが結合する炭素原子と一緒に3～5員シクロアルキル環を形成し、ただし、qが1である場合、Rs1とRs2は、それらが結合する炭素原子と一緒に

50

4員または5員シクロアルキル環を形成し；

Vは、C(=O)またはCH₂であり；

Z¹は、-C(=O)-または-SO₂-NH-C(=O)-であり、-SO₂-NH-C(=O)-の-SO₂基は、P¹に結合されており；

R^xは、存在しないか、C₁-10アルキレン、C₃-8シクロアルキル、-(CH₂CH₂O)_{m1}-C₁-10アルキレン-、またはC₁-10アルキレン-(OCH₂CH₂)_{m2}-であり；

m₁及びm₂は、それぞれ独立して、整数1～24であり、

Z²は存在しないか、-C(=O)NH-または-NH-C(=O)-であり；

R^yは存在しないか、C₁-10アルキレン、-(CH₂CH₂O)_{m3}-C₁-10アルキレン-、またはC₁-10アルキレン-(OCH₂CH₂)_{m4}-であり；

m₃及びm₄は、それぞれ独立して、整数1～24であり；

Z^{s1}は、CBA及び細胞毒性化合物に共有結合される二官能性架橋剤であり、当該架橋剤は、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を介して細胞毒性化合物に共有結合され；

J¹は、細胞毒性剤のアミン反応性基またはチオール反応性基を、CBA上に位置するアミン基またはチオール基と反応させることによって形成される部分であり；

残りの変数は、第2の態様または第22の実施形態に定義される通りである。

【0133】

特定の実施形態では、式(VII d)、(VII I d)、(TC1 d)、または(TC2 d)について、qは1である。さらに特定の実施形態では、式(VII d)、(VII I d)、(TC1 d)、または(TC2 d)について、qは1であり；R^{s1}及びR^{s2}は、いずれもメチルである。

【0134】

別の実施形態では、式(VII b)、(VII c)、(VII I b)、(VII I c)、(TC1 b)、(TC1 c)、(TC2 b)、または(TC2 c)について、R^aは、H、メチル、またはエチルである。さらに特定の実施形態では、R^aはHである。さらに特定の実施形態では、R^aはメチルである。

【0135】

第24の実施形態では、第22の実施形態に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩について、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{1b}、R^{2b}、R^{3b}、及びR^{4b}はすべてHであり、残りの変数は、第2の態様または第22もしくは第23の実施形態、もしくはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

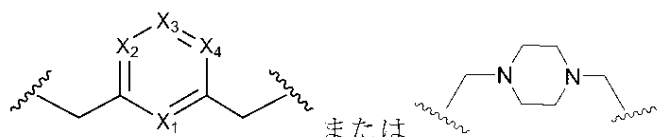
【0136】

第25の実施形態では、第22もしくは第23の実施形態の複合体、またはその薬学的に許容される塩について、R⁵はC₃-7アルキレンであり；残りの変数は、第2の態様または第22、第23、もしくは第24の実施形態、もしくはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。特定の実施形態では、R⁵は、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₅-、または-(CH₂)₇-である。さらに特定の実施形態では、R⁵は-(CH₂)₇-である。さらに特定の実施形態では、R⁵は-(CH₂)₅-である。さらに特定の実施形態では、R⁵は-(CH₂)₃-である。

【0137】

第26の実施形態では、第22もしくは第23の実施形態の複合体、またはその薬学的に許容される塩について、R⁵は、以下の式：

【化33】



10

20

30

40

50

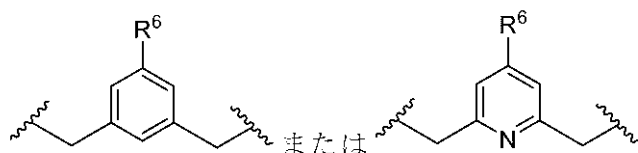
によって表され、

X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 はそれぞれ独立して、NまたはCR⁶であり、ただし、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 のうち少なくとも1つはCR⁶であり；残りの変数は、第2の態様または第22、第23、もしくは第24の実施形態、もしくはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

【0138】

特定の実施形態では、 R^5 は、

【化34】



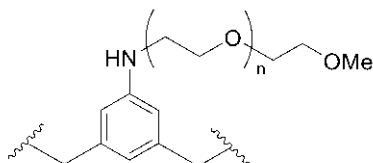
10

である。

【0139】

さらに特定の実施形態では、 R^5 は

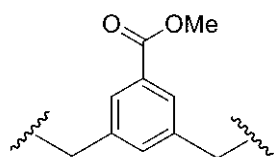
【化35】



20

であり、式中、 n は整数1～8である。さらに特定された実施形態では、 n は、1、2、3、または4である。さらに特定の実施形態では、 n は1である。さらに特定の実施形態では、 n は2である。さらに特定の実施形態では、 n は3である。さらに特定の実施形態では、 n は4である。さらに特定の実施形態では、 R^5 は

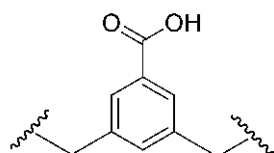
【化36】



30

である。さらに特定の実施形態では、 R^5 は

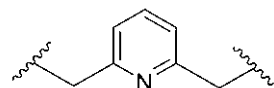
【化37】



40

である。さらに別の特定の実施形態では、 R^5 は

【化38】



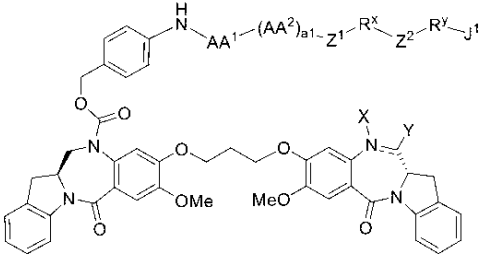
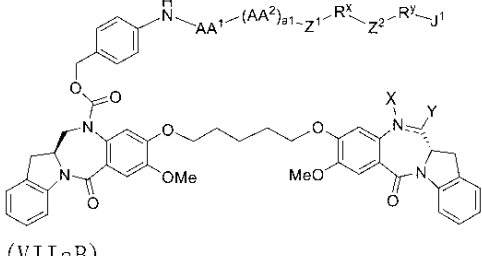
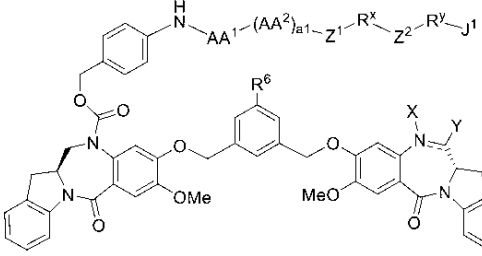
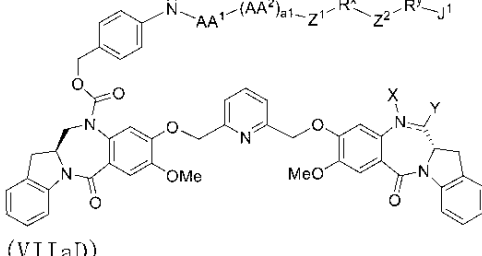
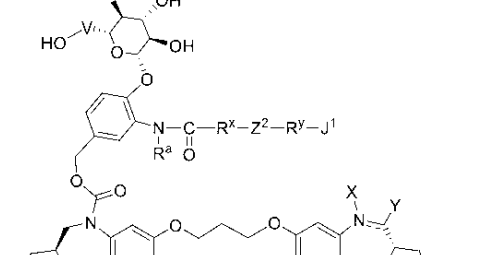
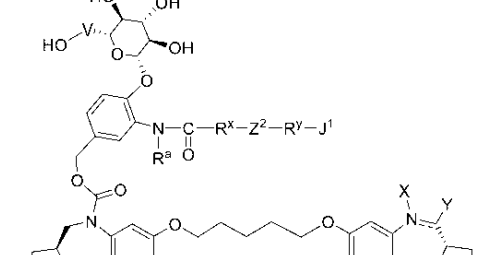
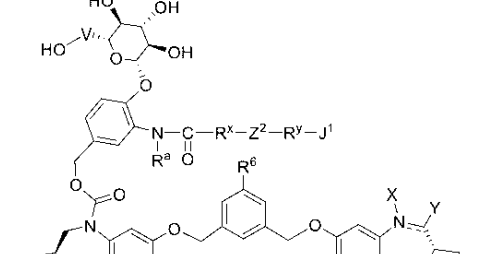
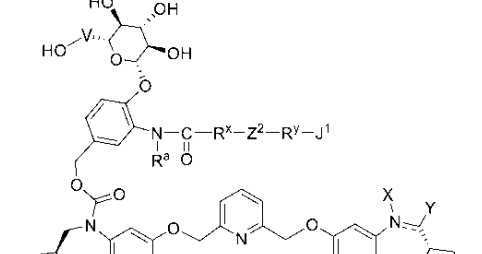
である。

50

【0140】

第27の実施形態では、第23の実施形態の複合体、またはその薬学的に許容される塩について、Cyは、表Fの以下の式：

【表9-1】

 (VIIaA)	 (VIIaB)	10
 (VIIaC)	 (VIIaD)	20
 (VIIbA)	 (VIIbB)	30
 (VIIbC)	 (VIIbD)	40

【表 9 - 2】

(VIIcA)	(VIIcB)
(VIIcC)	(VIIcD)
(VIIIdA)	(VIIIdB)
(VIIIdC)	(VIIIdD)
(VIIIaA)	(VIIIaB)

10

20

30

40

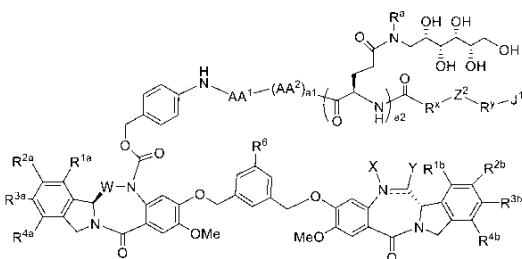
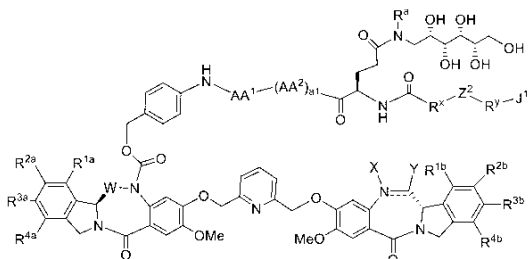
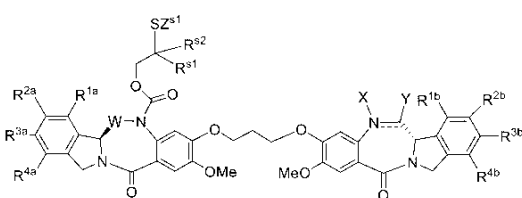
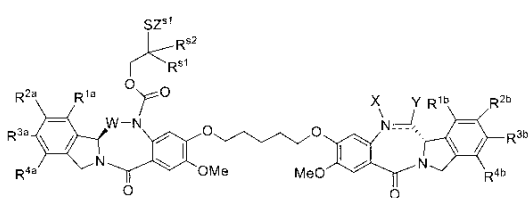
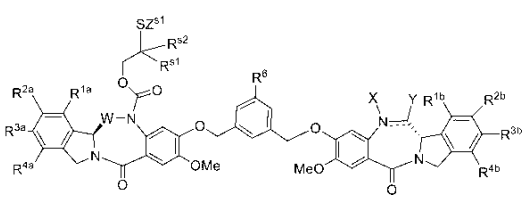
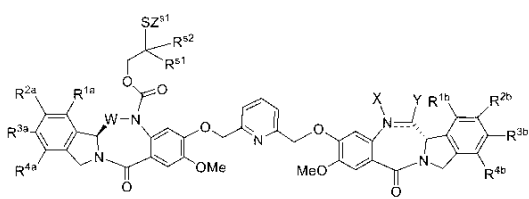
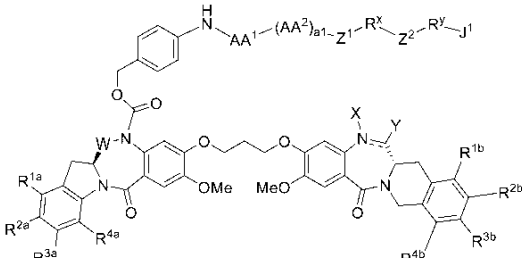
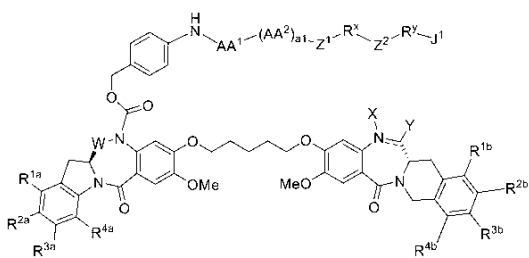
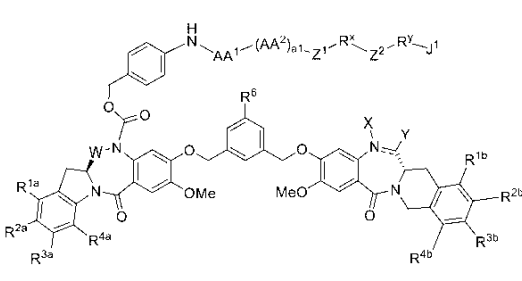
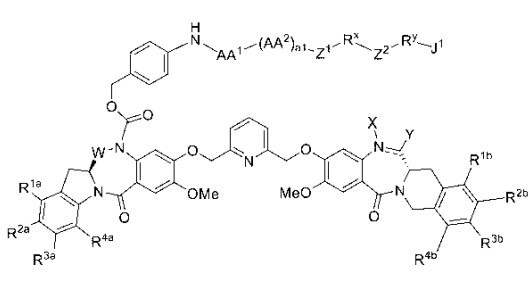
50

(VIIIaC)	(VIIIaD)
(VIIIbA)	(VIIIbB)
(VIIIbC)	(VIIIbD)
(VIIIcA)	(VIIIcB)

30

40

【表 9 - 4】

 (VIIIcC)	 (VIIIcD)
 (VIIIdA)	 (VIIIdB)
 (VIIIdC)	 (VIIIdD)
 (TC1aA)	 (TC1aB)
 (TC1aC)	 (TC1aD)

10

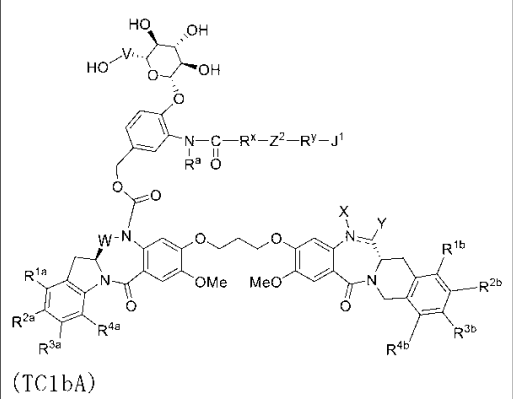
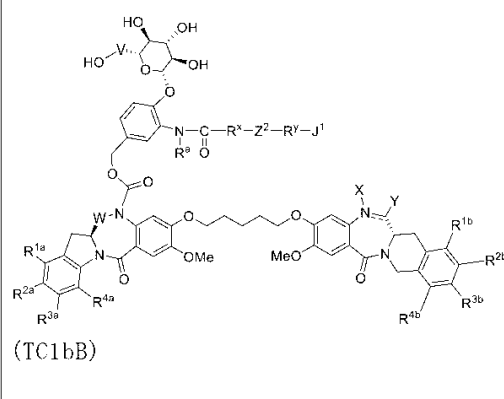
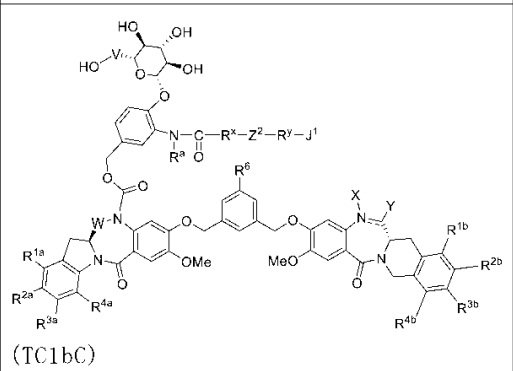
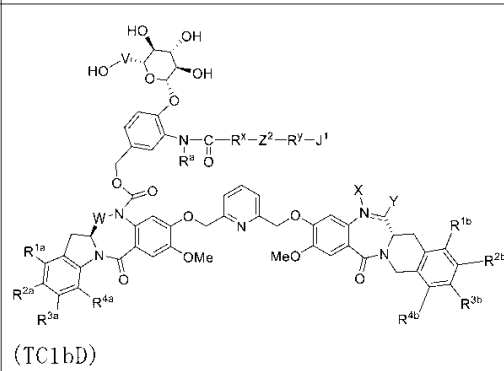
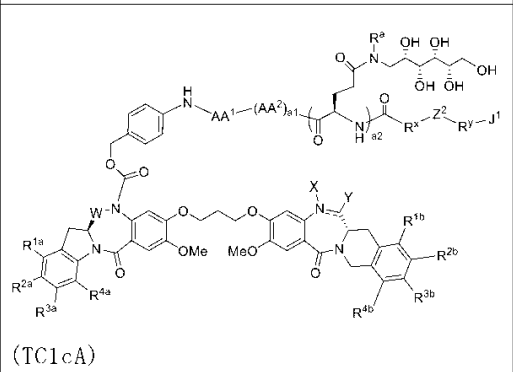
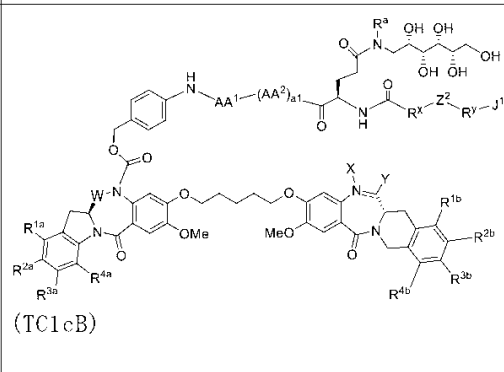
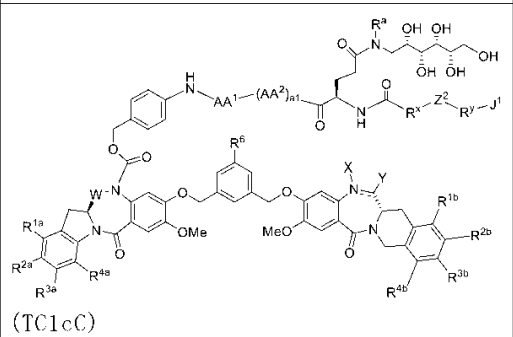
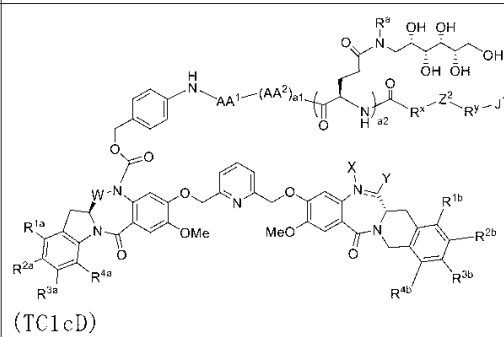
20

30

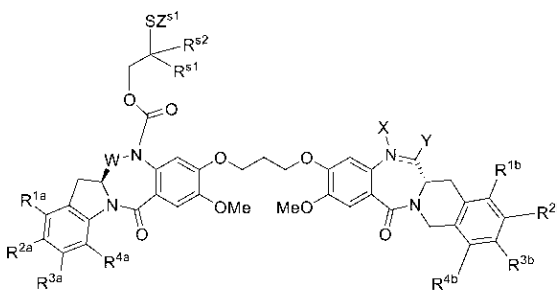
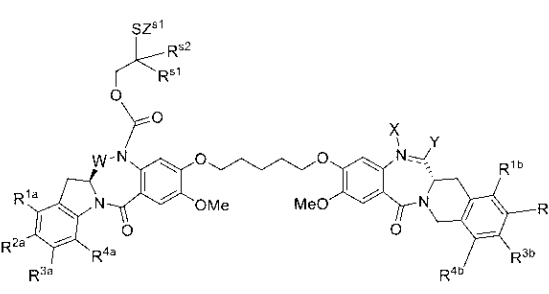
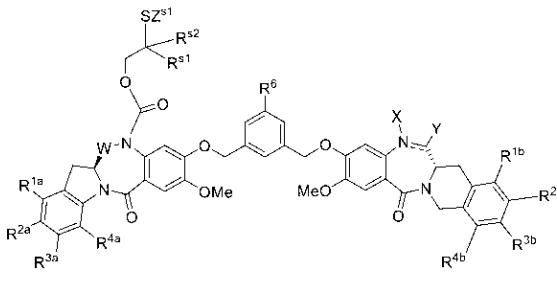
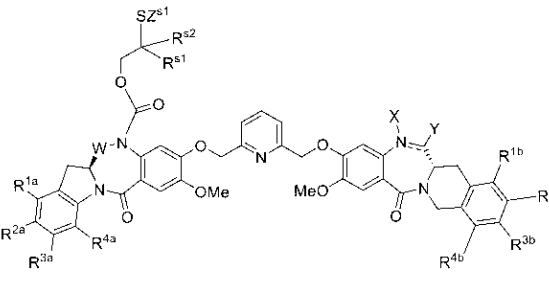
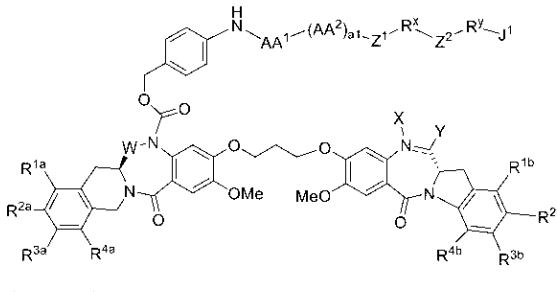
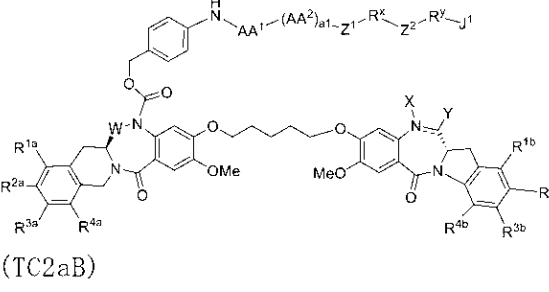
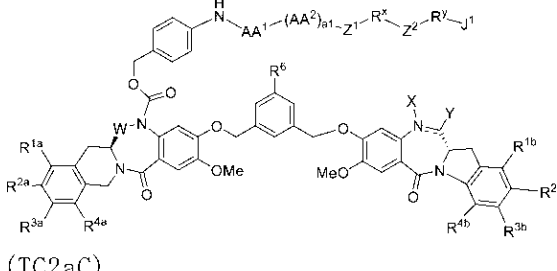
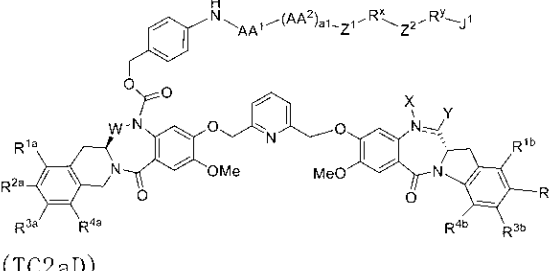
40

50

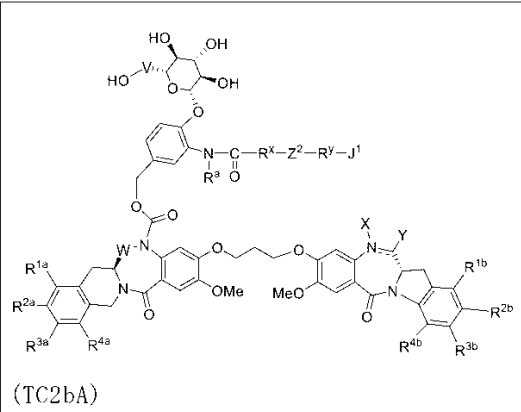
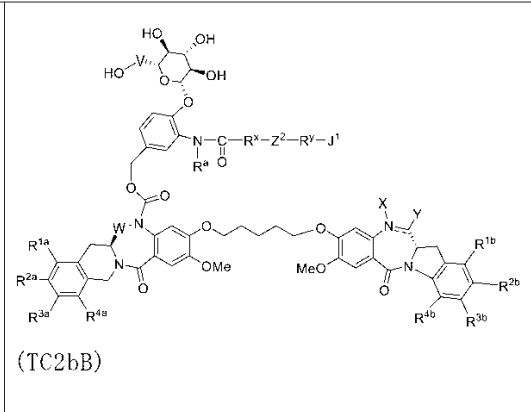
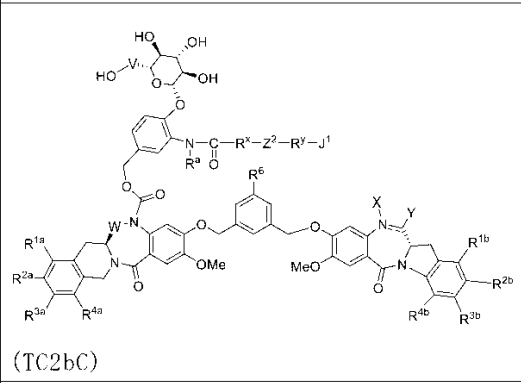
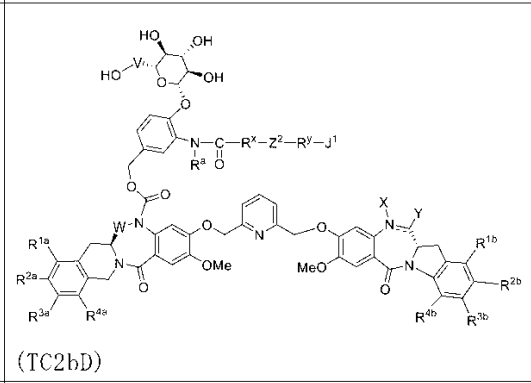
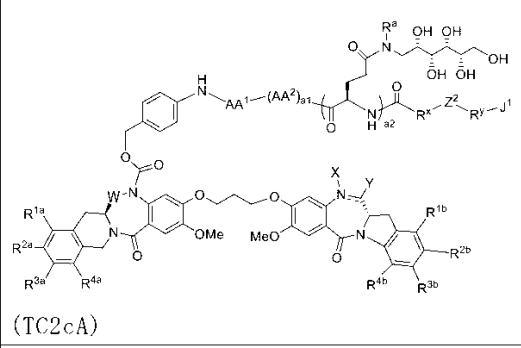
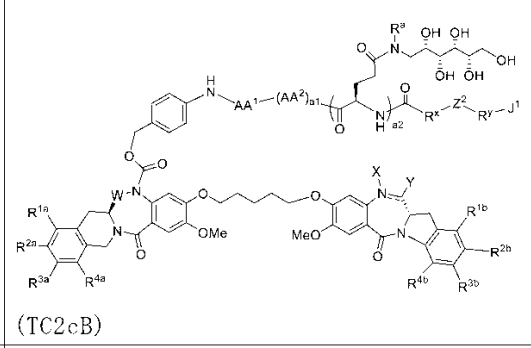
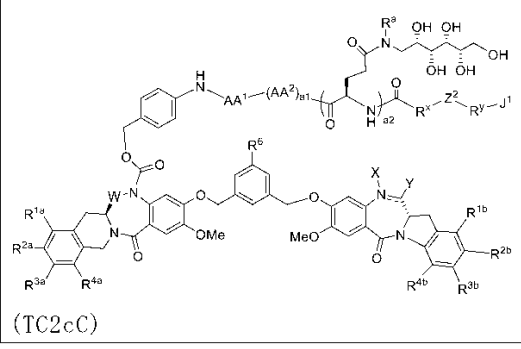
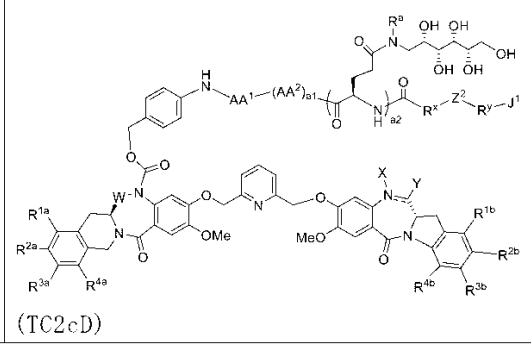
【表 9 - 5】

 (TC1bA)	 (TC1bB)	10
 (TC1bC)	 (TC1bD)	20
 (TC1cA)	 (TC1cB)	30
 (TC1cC)	 (TC1cD)	40

【表 9 - 6】

 (TC1dA)	 (TC1dB)	10
 (TC1dC)	 (TC1dD)	20
 (TC2aA)	 (TC2aB)	30
 (TC2aC)	 (TC2aD)	40

【表 9 - 7】

 (TC2bA)	 (TC2bB)
 (TC2bC)	 (TC2bD)
 (TC2cA)	 (TC2cB)
 (TC2cC)	 (TC2cD)

10

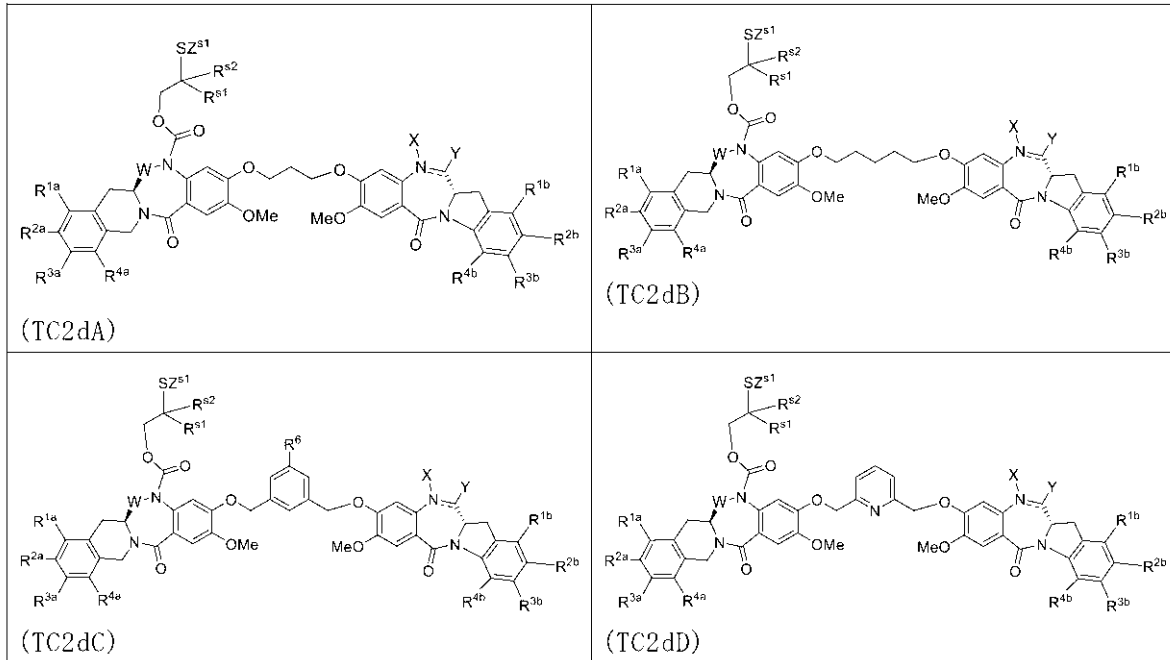
20

30

40

50

【表 9 - 8】



10

20

のうち 1 つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であって、残りの変数は、第 2 の態様または第 2 3 の実施形態もしくはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

【0141】

第 2 8 の実施形態では、第 2 3 ~ 2 7 の実施形態に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩について、Z 1 は、 $-C(=O)-$ であり；残りの変数は、第 2 の態様または第 2 3、第 2 4、第 2 5、第 2 6、もしくは第 2 7 の実施形態、もしくはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

【0142】

第 2 9 の実施形態では、第 2 3 ~ 2 8 の実施形態に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩について、R^x は、C₁ - 6 アルキレンであり；Z 2 及び R^y は、いずれも存在せず；残りの変数は、第 2 の態様または第 2 3、第 2 4、第 2 5、第 2 6、第 2 7、もしくは第 2 8 の実施形態、もしくはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。別の実施形態では、R^x、Z 2、及び R^y は、存在せず；残りの変数は、第 2 3、第 2 4、第 2 5、第 2 6、第 2 7、もしくは第 2 8 の実施形態、またはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

30

【0143】

第 3 0 の実施形態では、第 2 3 ~ 2 8 の実施形態に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩について、R^x は、 $-(CH_2CH_2O)_{m1}-C_1-6$ アルキレンであり；Z 2 は、 $-NH-C(=O)-$ または $-C(=O)-NH-$ であり；R^y は、C₁ - 6 アルキレンであり；残りの変数は、第 2 の態様または第 2 3、第 2 4、第 2 5、第 2 6、第 2 7、もしくは第 2 8 の実施形態、もしくはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

40

【0144】

第 3 1 の実施形態では、第 2 3 ~ 2 8 の実施形態に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩について、R^x は、C₁ - 6 アルキレンであり；Z 2 は、 $-NH-C(=O)-$ または $-C(=O)-NH-$ であり；R^y は、 $-(CH_2CH_2O)_{m2}-C_1-6$ アルキレンであり；残りの変数は、第 2 の態様または第 2 3、第 2 4、第 2 5、第 2 6、第 2 7、もしくは第 2 8 の実施形態、もしくはそこに記載されるいずれか特定の実施形態

50

に定義される通りである。

【 0 1 4 5 】

第 3 2 の実施形態では、第 2 7 の実施形態の複合体、またはその薬学的に許容される塩について、C y は、表 G の以下の式：

【表 1 0 - 1 】

(VIIa1A)	(VIIa2A)
(VIIa3A)	(VIIa4A)
(VIIa5A)	
(VIIa6A)	(VIIa1B)
(VIIa2B)	

10

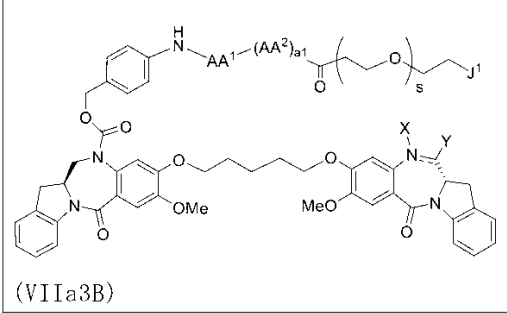
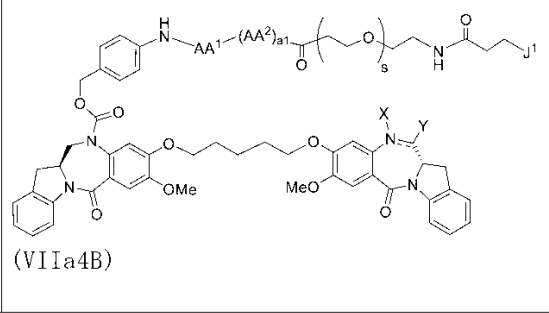
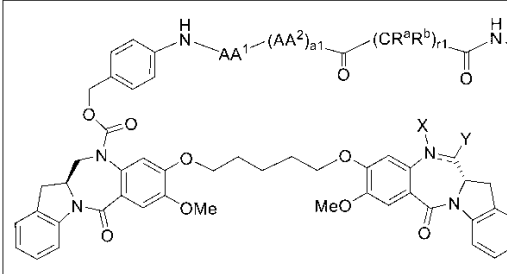
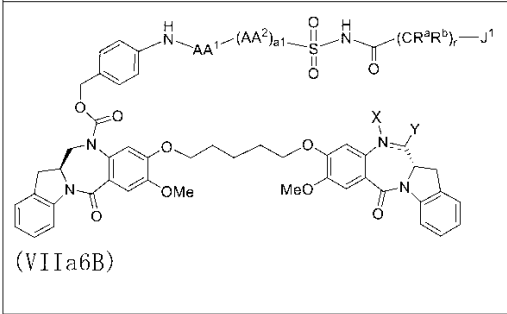
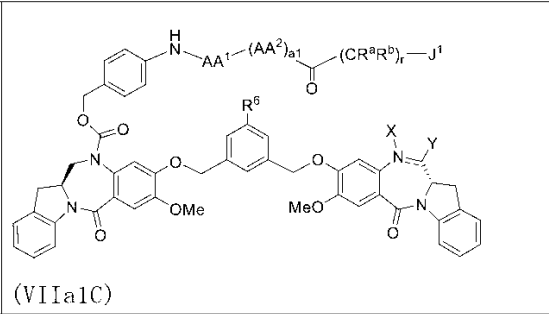
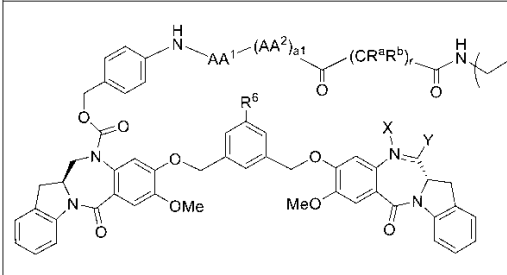
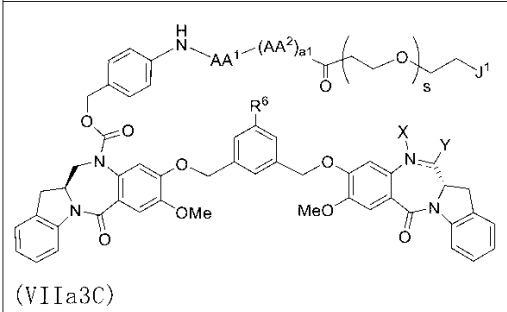
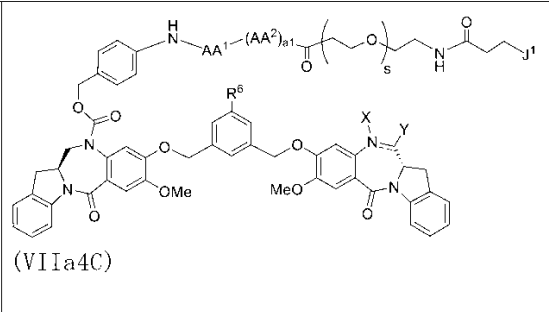
20

30

40

50

【表 10 - 2】

 (VIIa3B)	 (VIIa4B)
 (VIIa5B)	
 (VIIa6B)	 (VIIa1C)
 (VIIa2C)	
 (VIIa3C)	 (VIIa4C)

10

20

30

40

50

【表 10 - 3】

	(VIIa5C)
	(VIIa1D)
	(VIIa2D)
	(VIIa4D)
	(VIIa5D)

10

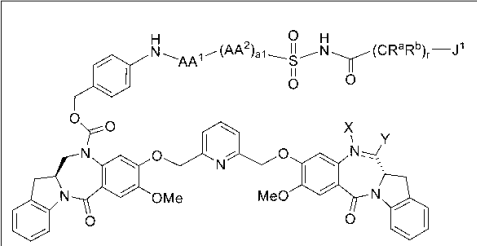
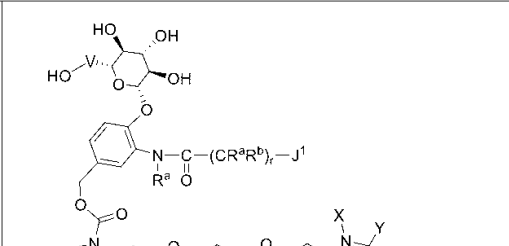
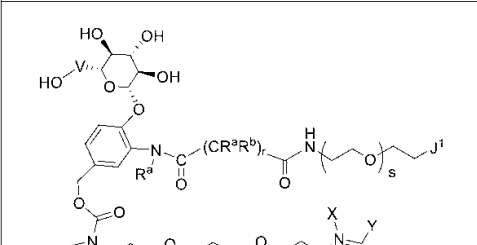
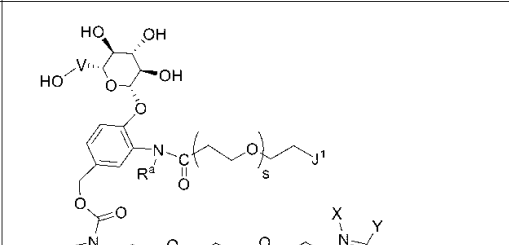
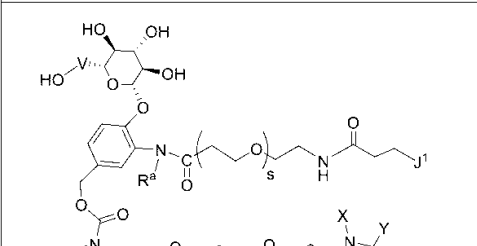
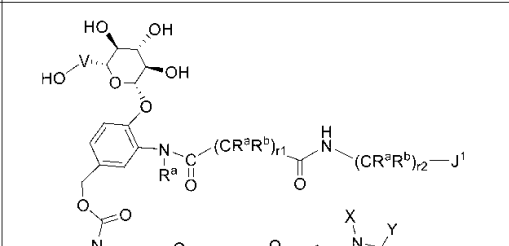
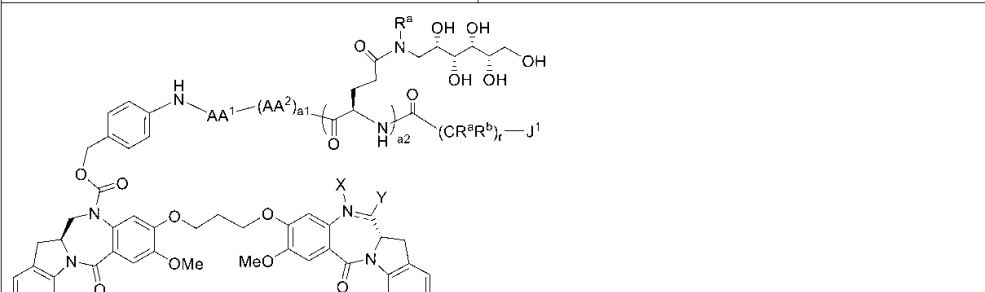
20

30

40

50

【表 10 - 4】

 (VIIa6D)	 (VIIb1A)
 (VIIb2A)	 (VIIb3A)
 (VIIb4A)	 (VIIb5A)
 (VIIc1A)	

10

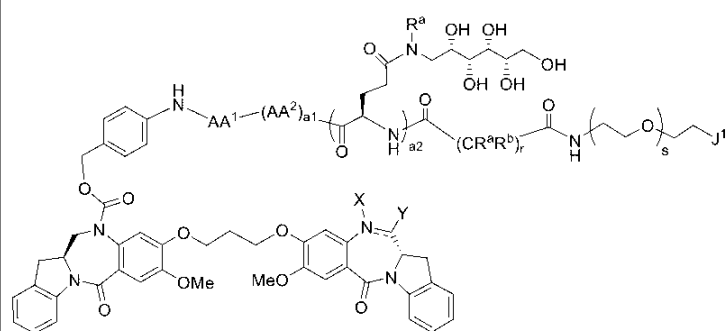
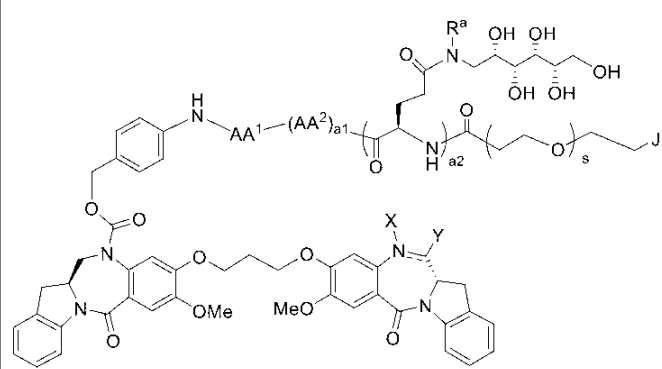
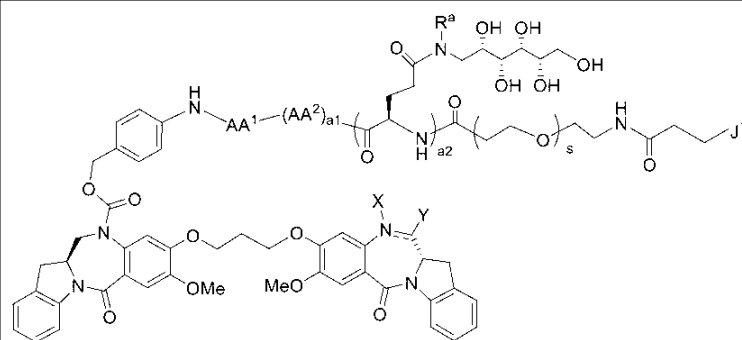
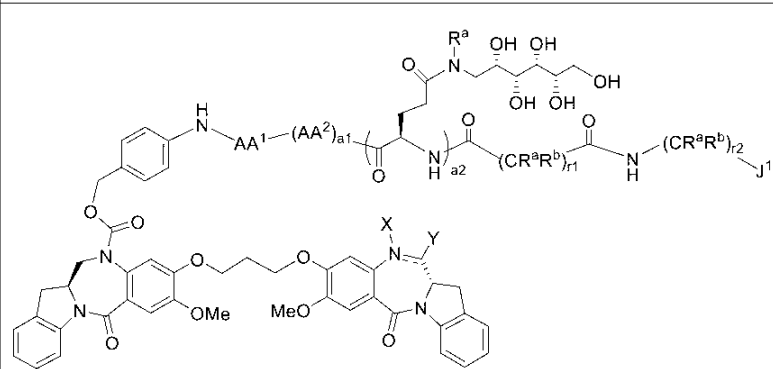
20

30

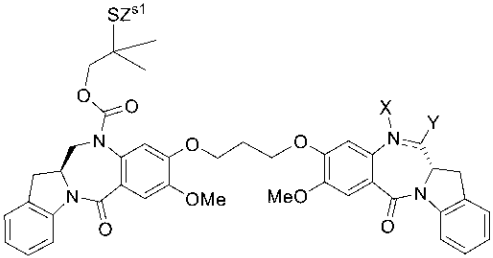
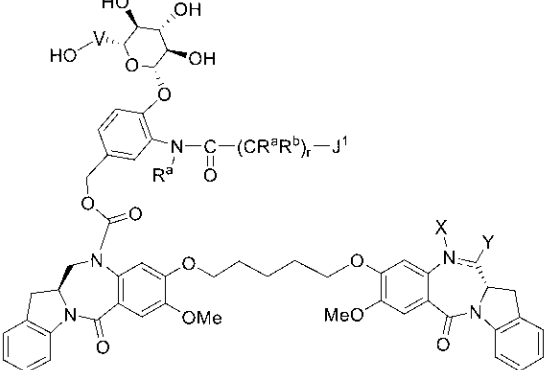
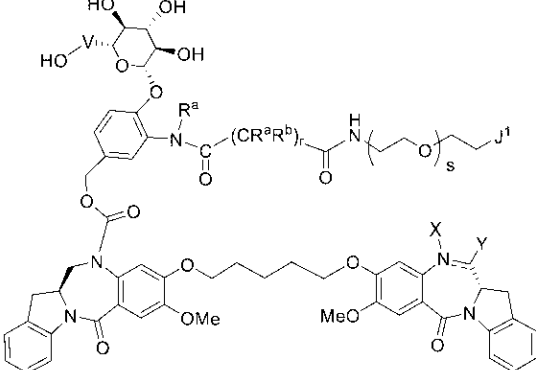
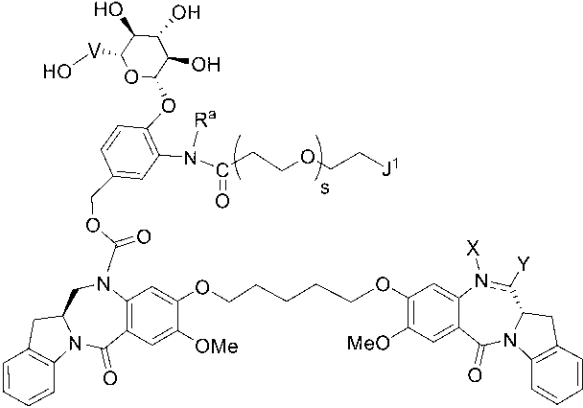
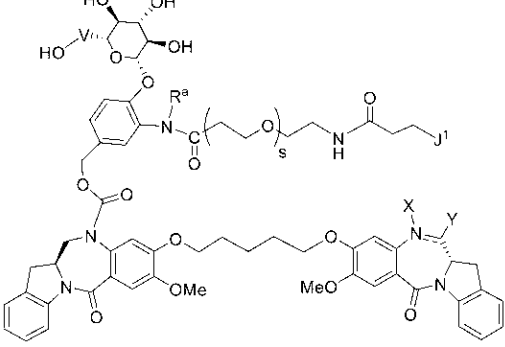
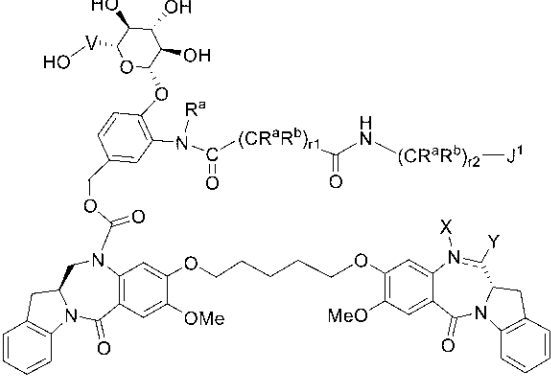
40

50

【表 10 - 5】

 (VIIc2A)	10
 (VIIc3A)	20
 (VIIc4A)	30
 (VIIc5A)	40

【表 10 - 6】

 (VIIId1A)	 (VIIb1B)
 (VIIb2B)	 (VIIb3B)
 (VIIb4B)	 (VIIb5B)

10

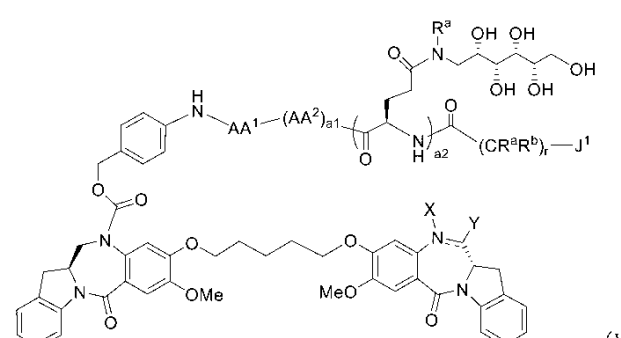
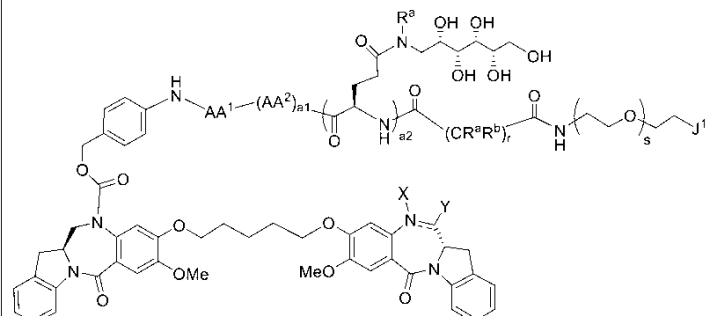
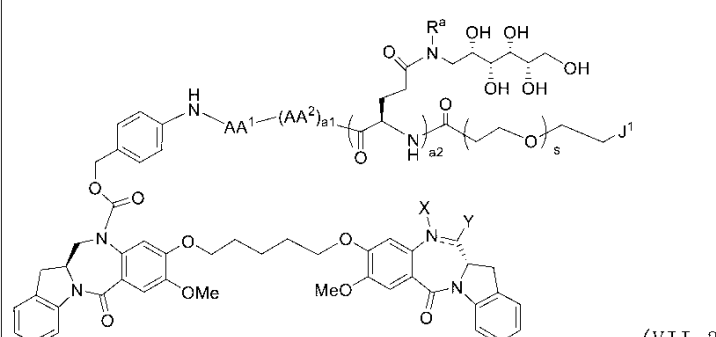
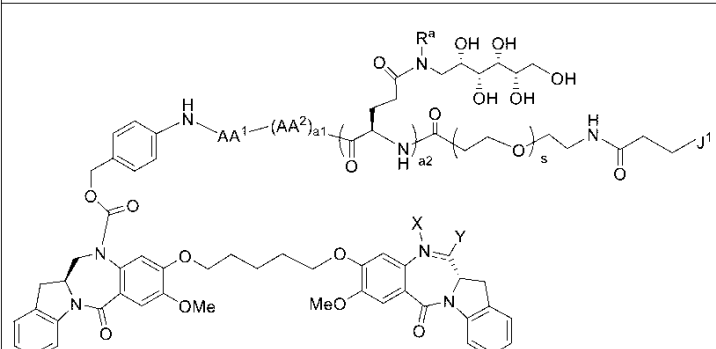
20

30

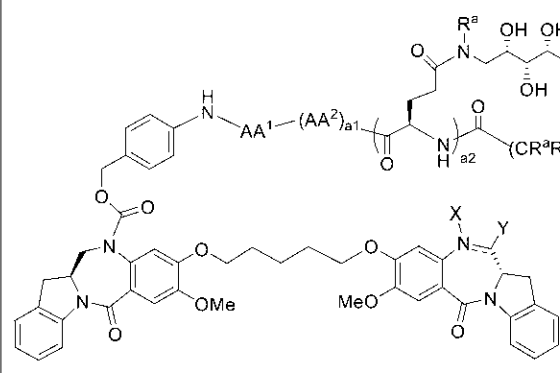
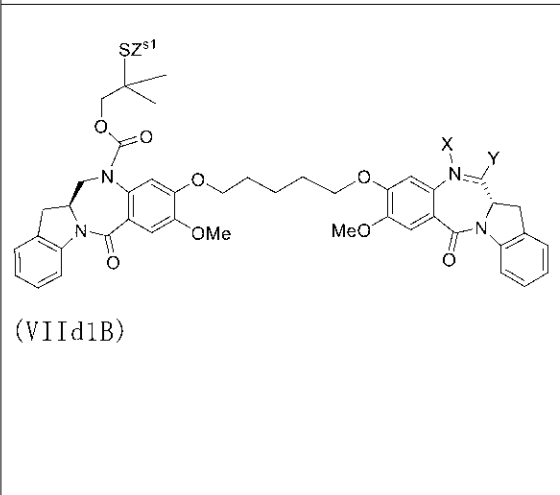
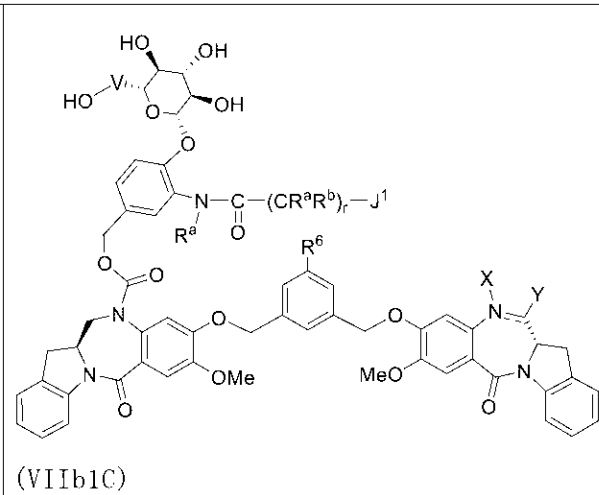
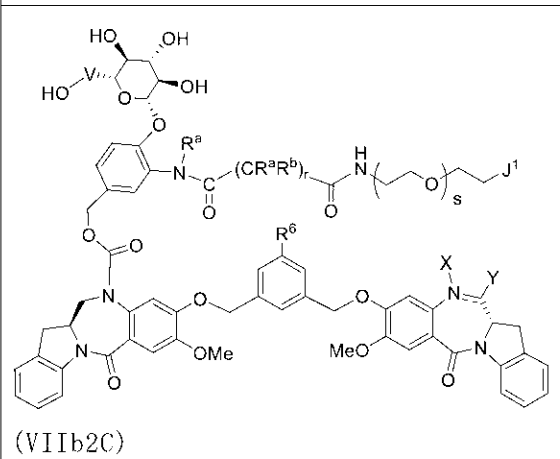
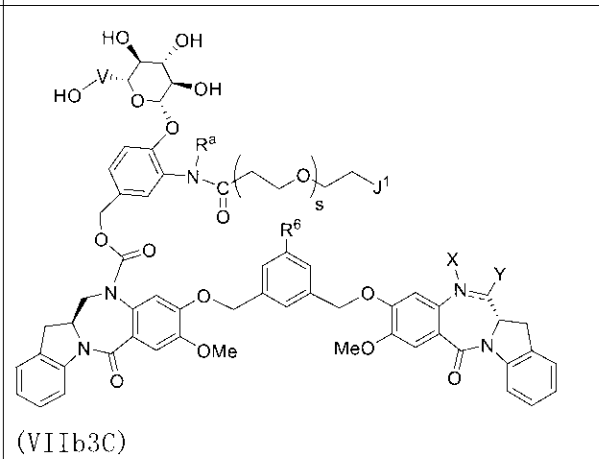
40

50

【表 10 - 7】

[0001]  (VIIc1B)	10
 (VIIc2B)	20
 (VIIc3B)	30
 (VIIc4B)	40

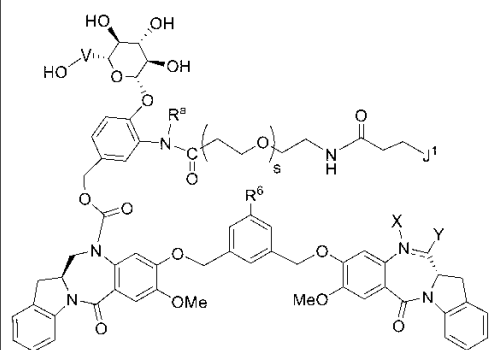
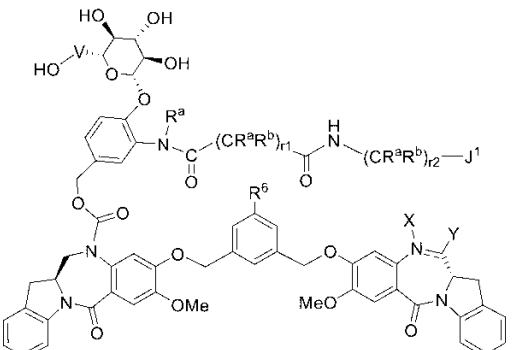
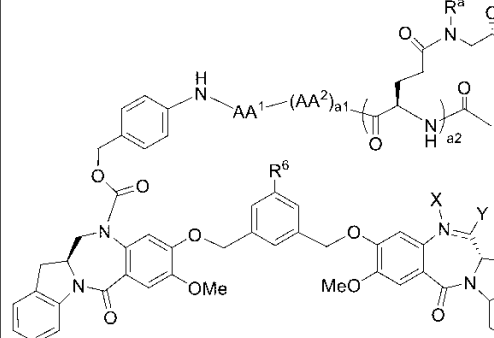
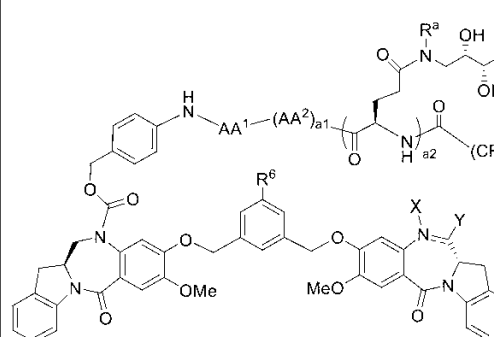
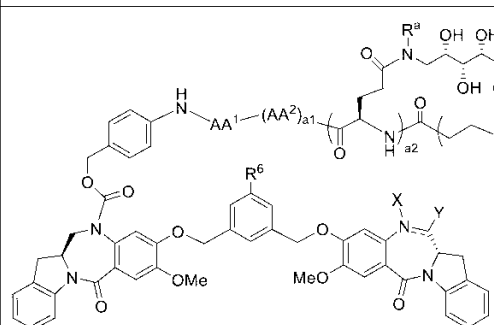
【表 10 - 8】

 (VIIc5B)		10
 (VIIId1B)	 (VIIb1C)	20
 (VIIb2C)	 (VIIb3C)	30

40

50

【表 10 - 9】

 (VIIb4C)	 (VIIb5C)	10
 (VIIc1C)		20
 (VIIc2C)		30
 (VIIc3C)		40

【表 10 - 10】

	(VIIc4C)
	(VIIc5C)

10

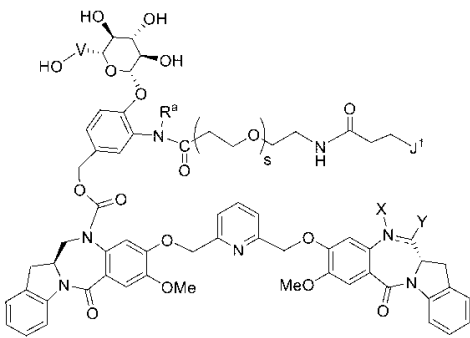
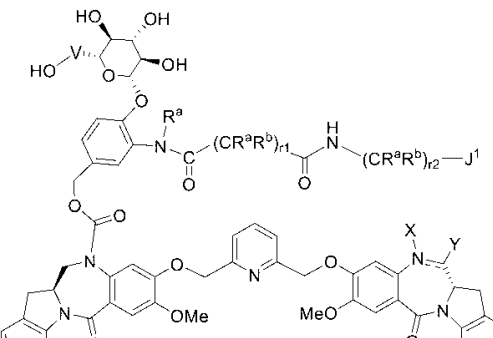
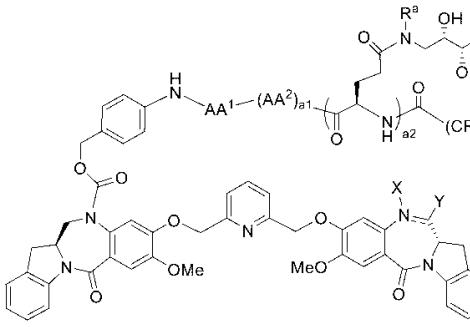
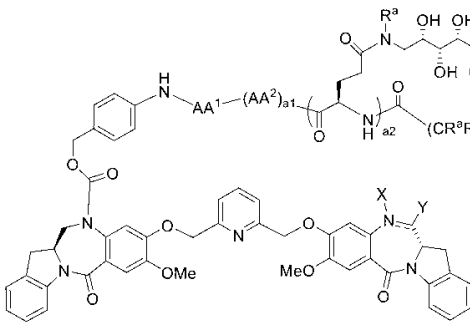
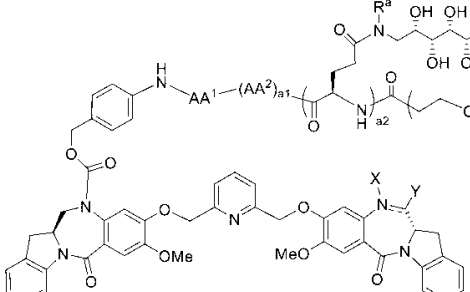
20

30

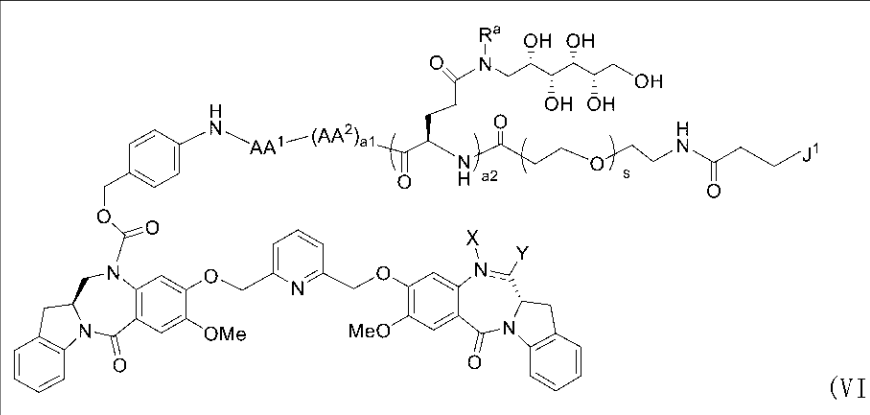
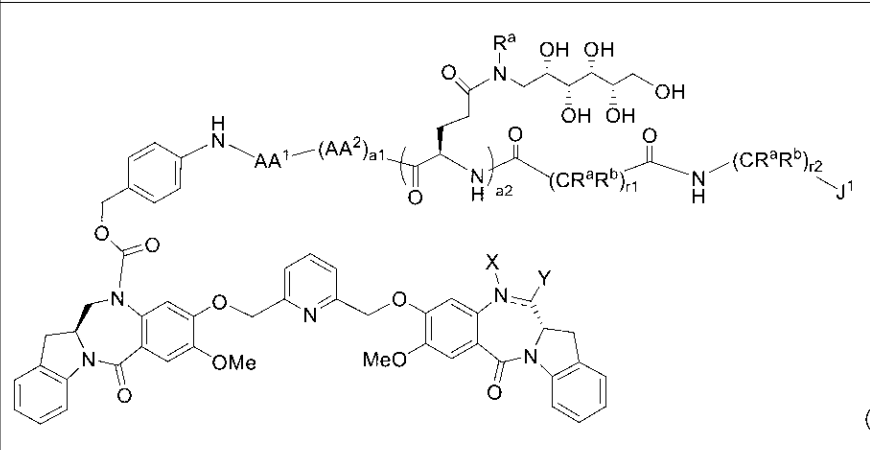
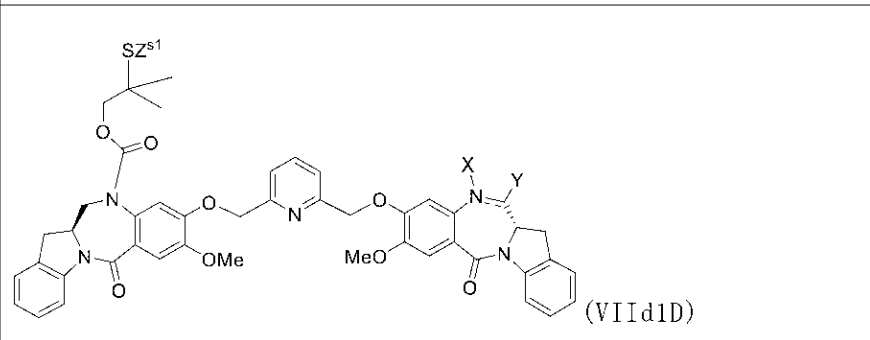
40

50

【表 10 - 11】

 (VIIb4D)	 (VIIb5D)	10
 (VIIc1D)		20
 (VIIc2D)		30
 (VIIc3D)		40

【表 10 - 12】

 (VIIc4D)	10
 (VIIc5D)	20
 (VIId1D)	30

のうち1つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であって、式中：

R^6 は、 $-C(=O)OR^6a$ または $-NR^6b(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR^6c$ であり；

R^6a 、 R^6b 、及び R^6c は、それぞれ独立して、H または C_{1-4} アルキルであり；
 n は、整数 1～8 であり；

R^a 及び R^b は、各存在について、独立して H または C_{1-4} アルキルであり；

r 、 r_1 、及び r_2 は、それぞれ独立して、整数 2～6 であり；

s は、整数 2～12 であり；

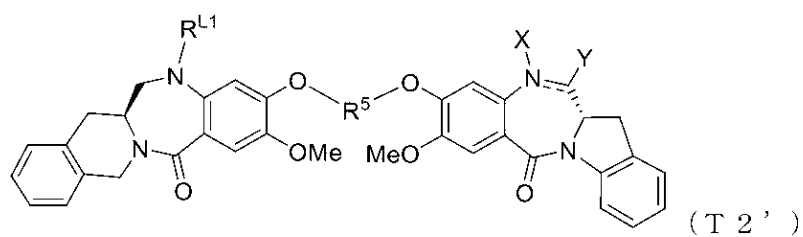
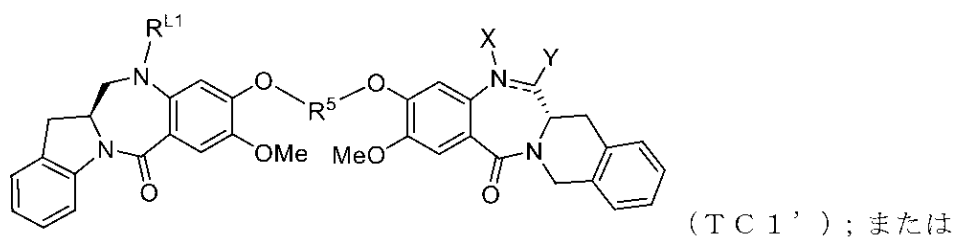
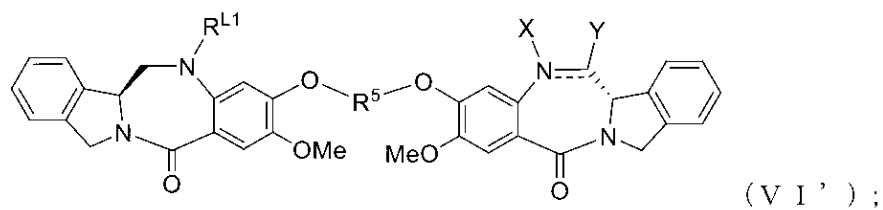
残りの変数は、第 2 の態様または第 27 の実施形態に定義される通りである。

【0146】

第 32 の実施形態には、 C_y が以下の式：

40

【化 3 9】



によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であって、式中：

NとC間の二重線

【化 4 0】

==

は、単結合または二重結合を表し、ただし、二重結合の場合はXが存在せず、YはHまたはC₁ - 4アルキルであり、単結合の場合はXがHであり、Yは-SO₃Hであり；

R^{L1}は、以下の式：

10

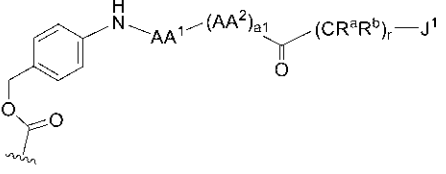
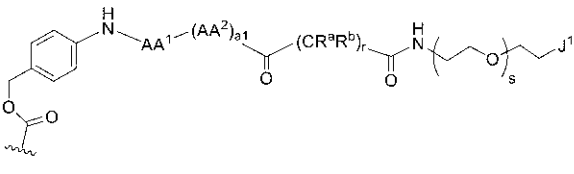
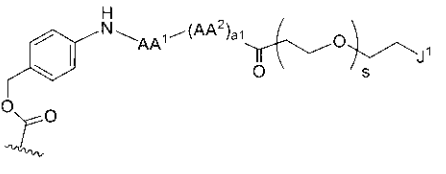
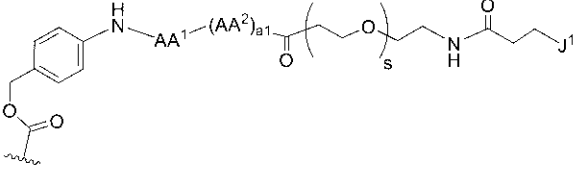
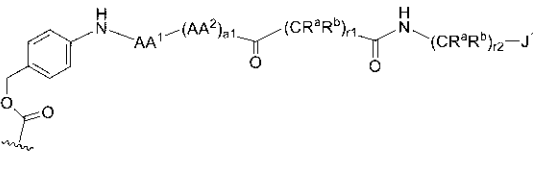
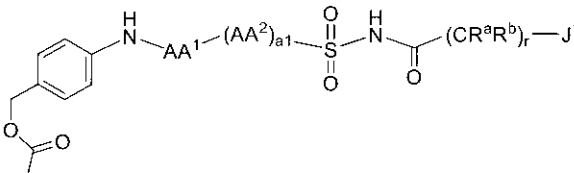
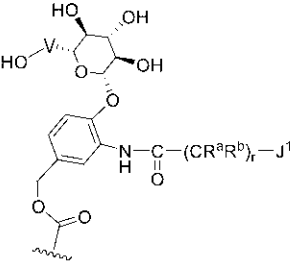
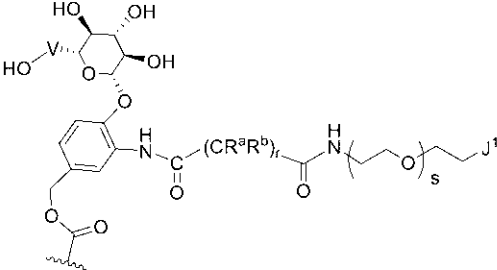
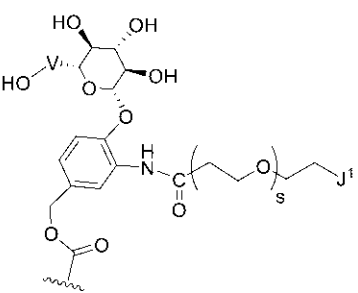
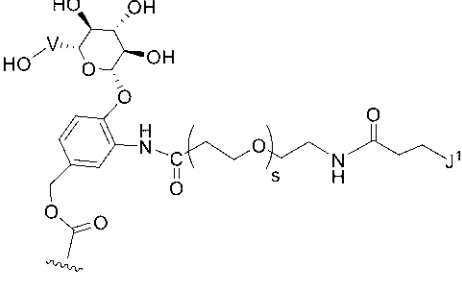
20

30

40

50

【表 11-1】

 (R^{L1a})	 (R^{L1h})
 (R^{L1c})	 (R^{L1d})
 (R^{L1e})	 (R^{L1f})
 (R^{L1g})	 (R^{L1h})
 (R^{L1i})	 (R^{L1j})

10

20

30

40

50

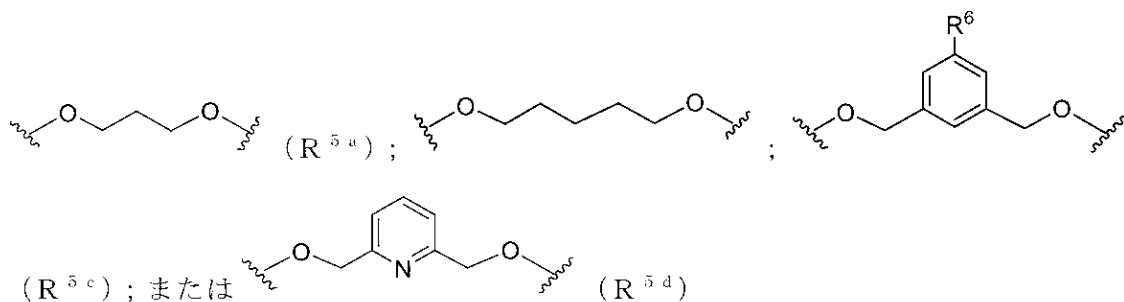
【表 1 1 - 2】

(R^{L1k})	(R^{L1l})
(R^{L1m})	(R^{L1n})
(R^{L1o})	(R^{L1p})
(R^{L1q})	

のいずれか 1 つによって表され；

R 5 は、以下の式：

【化 4 1】



40

のうち 1 つによって表される、第 2 の態様の複合体が含まれる。

【0 1 4 7】

本発明には、R L 1 と R 5 との任意の組み合わせが含まれる。

【0 1 4 8】

第 3 3 の実施形態では、第 3 2 の実施形態の複合体、またはその薬学的に許容される塩に

50

ついて、

R 6 a 及び R 6 c は、いずれも M e であり；

R 6 b は、H であり；

n は、1、2、3、または 4 であり；

R a 及び R b は、各存在について、独立して H または M e であり；

r は 4 であり；

r 1 は 4 であり；

r 2 は 2 であり；

s は、1、2、3、または 4 であり；

残りの変数は、第 2 の態様または第 3 2 の実施形態に定義される通りである。

10

【0149】

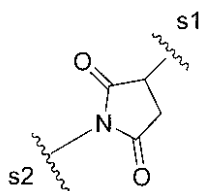
第 3 4 の実施形態では、第 2 3 ～ 3 3 の実施形態に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩について、J 1 は、 $-C(=O)-$ であり；残りの変数は、第 2 の態様または第 2 3、第 2 4、第 2 5、第 2 6、第 2 7、第 2 8、第 2 9、第 3 0、第 3 1、第 3 2、もしくは第 3 3 の実施形態、もしくはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

【0150】

第 3 5 の実施形態では、第 2 3 ～ 3 3 の実施形態に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩について、J 1 は、

【化 4 2】

20



であり、式中、s 1 は、C B A に結合される部位であり、s 2 は、細胞毒性化合物の残部に結合される部位であり；残りの変数は、第 2 の態様または第 2 3、第 2 4、第 2 5、第 2 6、第 2 7、第 2 8、第 2 9、第 3 0、第 3 1、第 3 2、もしくは第 3 3 の実施形態、もしくはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

30

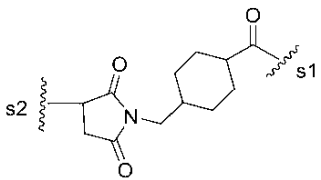
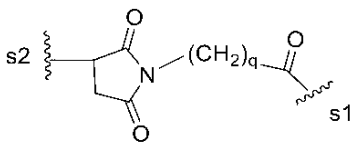
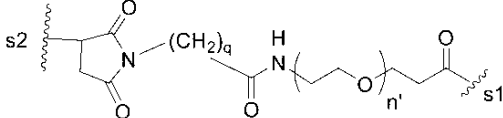
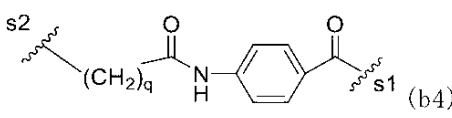
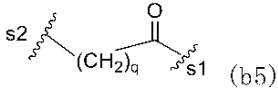
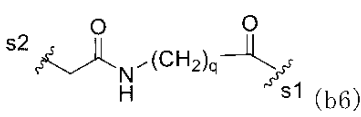
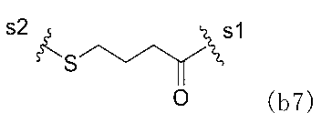
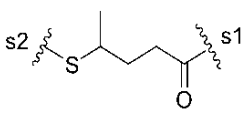
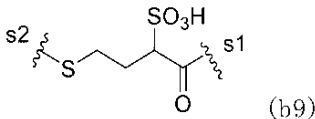
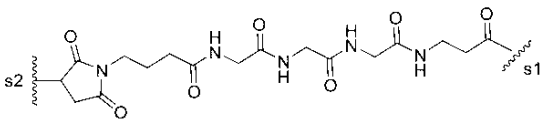
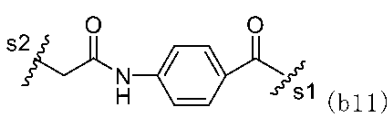
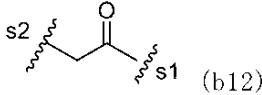
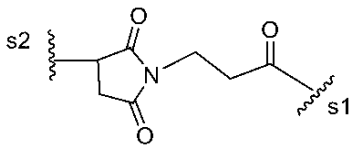
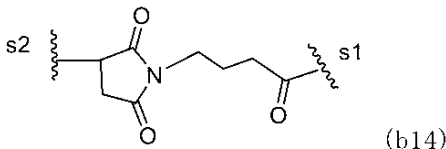
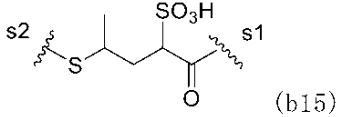
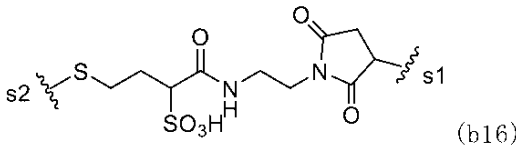
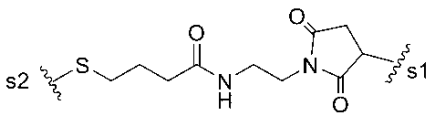
【0151】

第 3 6 の実施形態では、第 2 3 ～ 3 3 の実施形態に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩について、J 1 は、 $-S Z s 1$ であり、Z s 1 は、以下の式：

40

50

【表 1 2】

 (b1)	 (b2)
 (b3)	 (b4)
 (b5)	 (b6)
 (b7)	 (b8)
 (b9)	 (b10)
 (b11)	 (b12)
 (b13)	 (b14)
 (b15)	 (b16)
 (b17)	

から選択され、

式中：

q は、整数 1 ～ 5 であり；

n' は、整数 2 ～ 6 であり；

s 1 は、C B A に結合される部位であり；

s 2 は、細胞毒性化合物の残部に結合される部位であり；

残りの変数は、第 2 の態様または第 2 3、第 2 4、第 2 5、第 2 6、第 2 7、第 2 8、第 2 9、第 3 0、第 3 1、第 3 2、もしくは第 3 3 の実施形態、もしくはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

【0152】

特定の実施形態では、Zs1は、式(b7)または(b9)によって表される。別の特定の実施形態では、Zs1は、式(b16)または(b17)によって表される。

【0153】

第37の実施形態では、第22～第36の実施形態の複合体、またはその薬学的に許容される塩について、NとC間の二重線

【化43】



10

は、二重結合を表し、Xは存在せず、YはHであり；残りの変数は、第2の態様または第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、第30、第31、第32、第33、第34、第35、もしくは第36の実施形態、もしくはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

【0154】

第38の実施形態では、第22～第36の実施形態の複合体、またはその薬学的に許容される塩について、NとC間の二重線

【化44】



20

は、単結合を表し、XはHであり、Yは-SO₃Hであり；残りの変数は、第2の態様または第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、第30、第31、第32、第33、第34、第35、もしくは第36の実施形態、もしくはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。特定の実施形態では、薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩またはカリウム塩である。別の特定の実施形態では、薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩である。

【0155】

第39の実施形態では、第23～38の実施形態に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩について、a1は、整数1～7であり；残りの変数は、第2の態様または第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、第30、第31、第32、第33、第34、第35、第36、第37、もしくは第38の実施形態、もしくはそこに記載されるいずれか特定の実施形態に定義される通りである。

30

【0156】

特定の実施形態では、AA1及びAA2はそれぞれ独立して選択される。特定の実施形態では、AA1及びAA2は、それぞれ独立して、アルギニン(Arg)、ヒスチジン(His)、リジン(Lys)、アスパラギン酸(Asp)、グルタミン酸(Glu)、セリン(Ser)、トレオニン(Thr)、アスパラギン(Asn)、グルタミン(Gln)、システイン(Cys)、セレノシステイン(Sec)、グリシン(Gly)、プロリン(Pro)、アラニン(Ala)、バリン(Val)、イソロイシン(Ile)、ロイシン(Leu)、メチオニン(Met)、フェニルアラニン(Phe)、チロシン(Tyr)、及びトリプトファン(Trp)から選択される。

40

【0157】

第40の実施形態では、第39の実施形態の複合体、またはその薬学的に許容される塩について、AA1-(AA2)_{a1}は、Gly-Gly-Gly、Ala-Val、Val-Ala、Val-Cit、Val-Lys、Phe-Lys、Lys-Lys、Ala-Lys、Phe-Cit、Leu-Cit、Lle-Cit、Phe-Ala、Phe-N⁹-トシル-Arg、Phe-N⁹-ニトロ-Arg、Phe-Phe-Lys、D-Phe-Phe-Lys、Gly-Phe-Lys、Leu-Ala-Leu、Ile-Ala-Leu、Val-Ala-Val、Ala-Leu-Ala-Leu、β-A

50

l a - L e u - A l a - L e u , G l y - P h e - L e u - G l y , V a l - A r g , A r g - V a l , A r g - A r g , V a l - D - C i t , V a l - D - L y s , V a l - D - A r g , D - V a l - C i t , D - V a l - L y s , D - V a l - A r g , D - V a l - D - C i t , D - V a l - D - L y s , D - V a l - D - A r g , D - A r g - D - A r g , A l a - A l a , A l a - D - A l a , D - A l a - A l a , D - A l a - D - A l a , A l a - M e t , M e t - A l a , T h r - T h r , T h r - M e t , M e t - T h r , L e u - A l a , C i t - V a l , G l n - V a l , S e r - V a l , L e u - G l n , G l n - L e u , P h e - A r g , A r g - P h e , T y r - A r g , A r g - T y r , P h e - G l n , G l n - P h e , V a l - T h r , T h r - V a l , M e t - T y r , 及び T y r - M e t から選択され；残りの変数は、第 2 の態様または第 39 の実施形態に定義される通りである。

10

【0158】

特定の実施形態では、 $AA1 - (AA2)_{a1}$ は、A l a - A l a , L - A l a - L - A l a , A l a - V a l , L - A l a - L - V a l , G l n - V a l , L - G l n - L - V a l , G l n - L e u , L - G l n - L - L e u , S e r - V a l , または L - S e r - L - V a l である。

【0159】

第 41 の実施形態では、本発明の複合体は、表 H の以下：

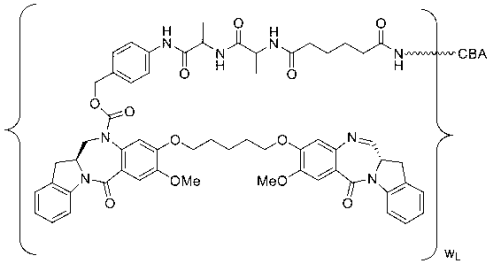
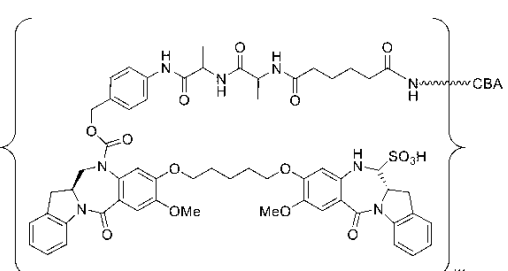
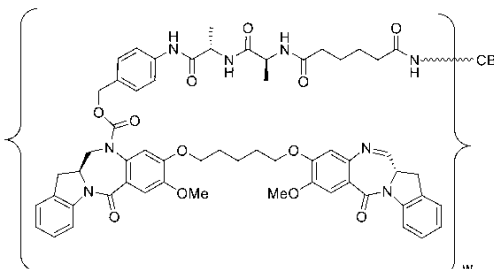
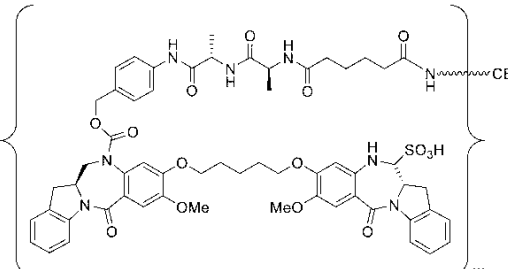
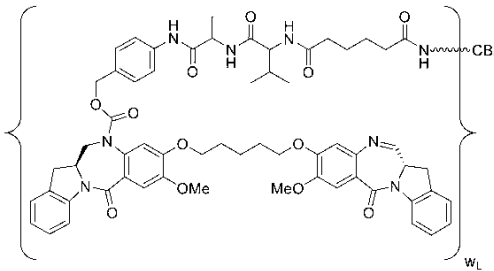
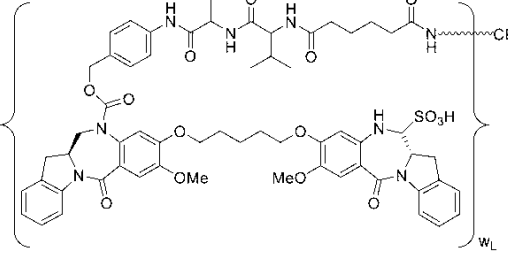
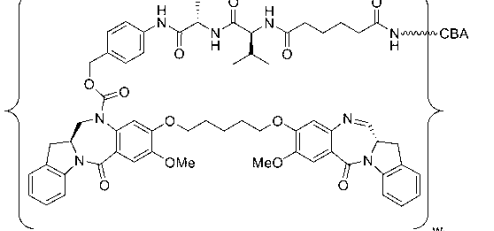
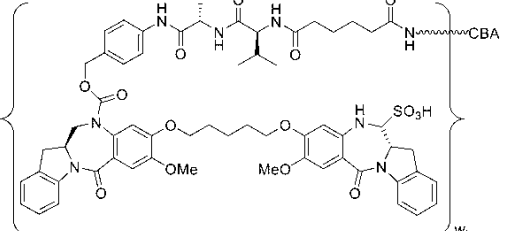
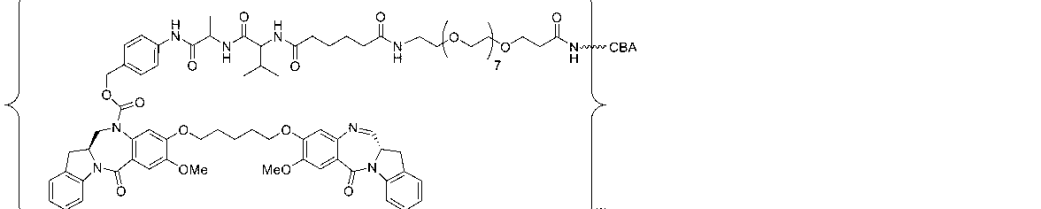
20

30

40

50

【表 13-1】

10

20

30

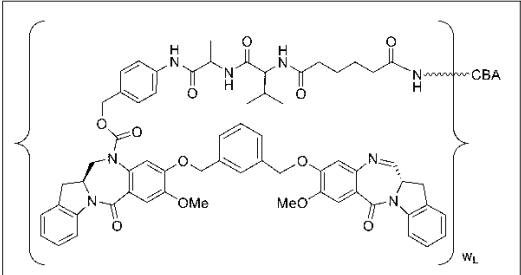
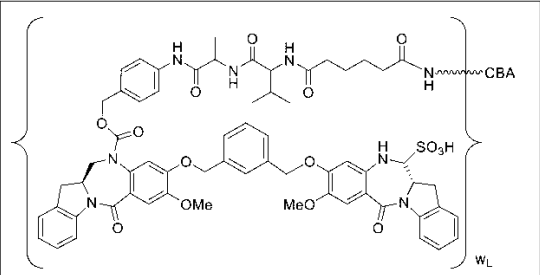
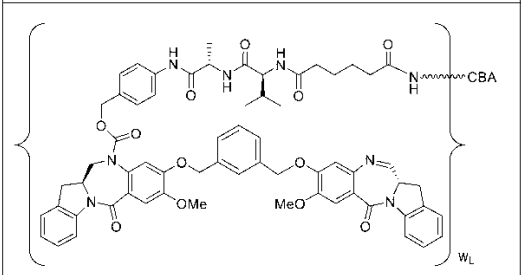
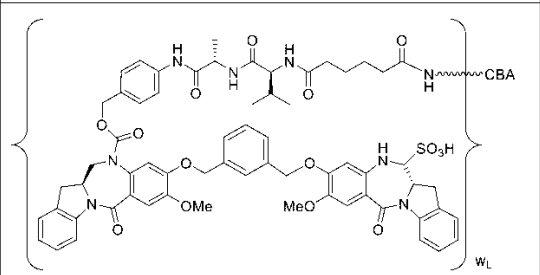
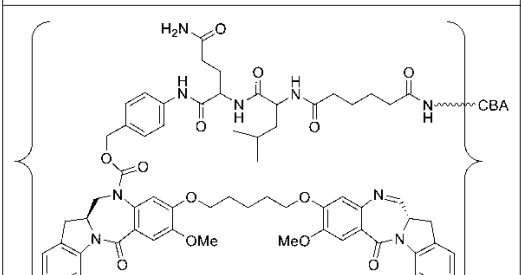
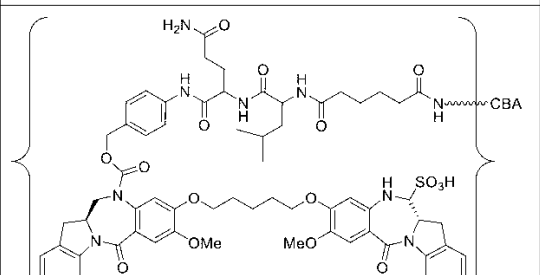
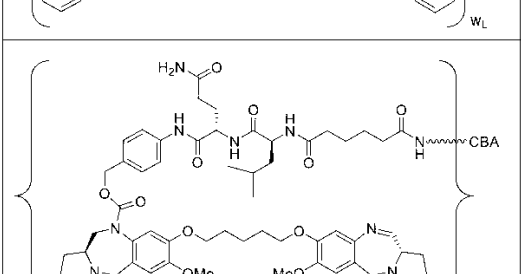
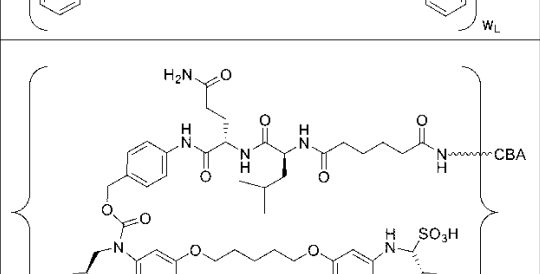
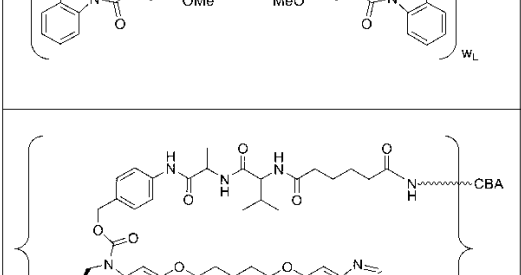
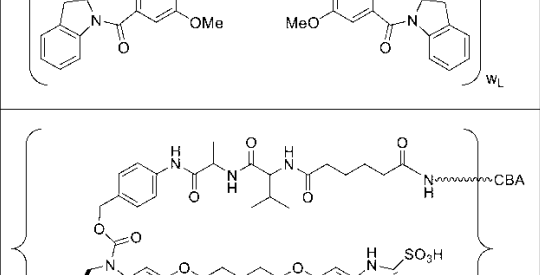
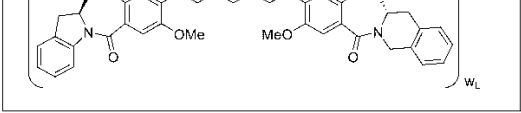
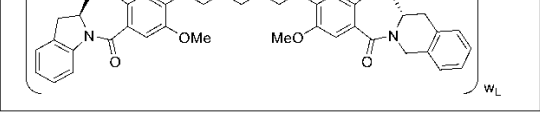
40

50

【表 13 - 2】

	w_L
	w_L
	w_L
	w_L
	w_L
	w_L

【表 13-3】

10

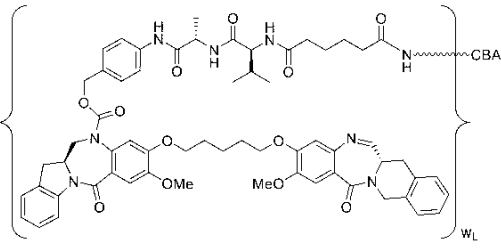
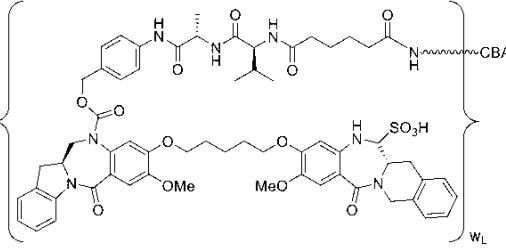
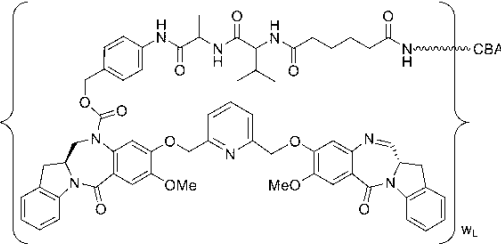
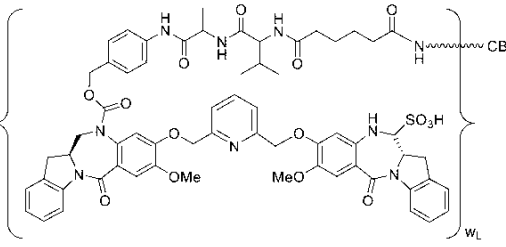
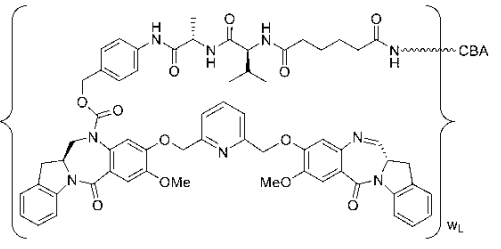
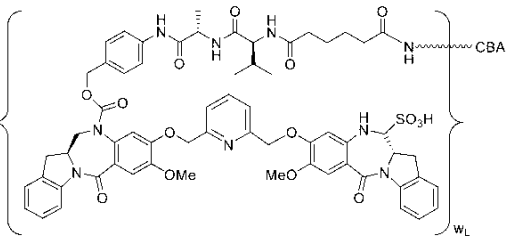
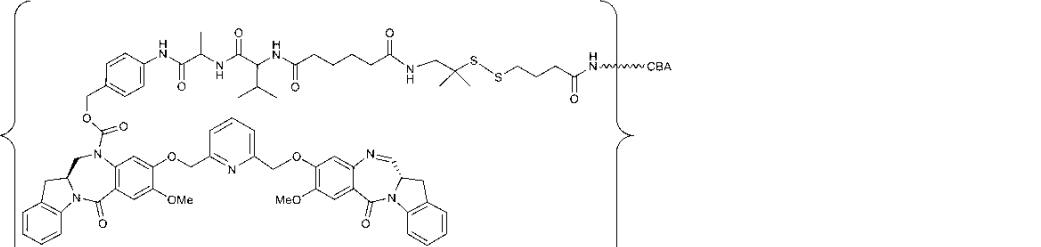
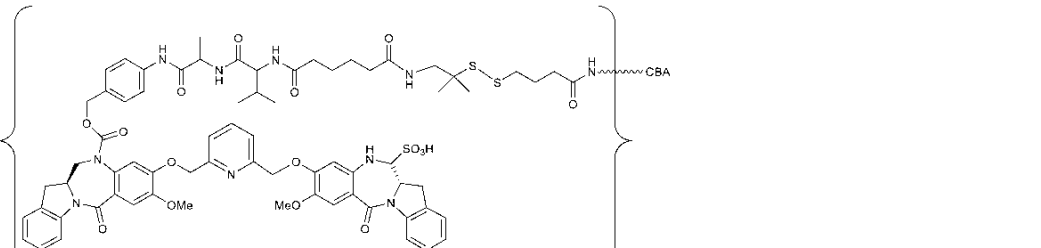
20

30

40

50

【表 13 - 4】

10

20

30

40

50

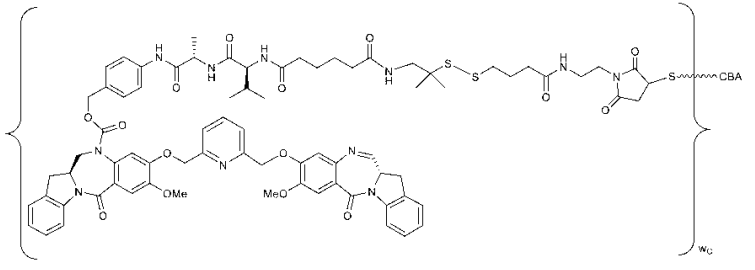
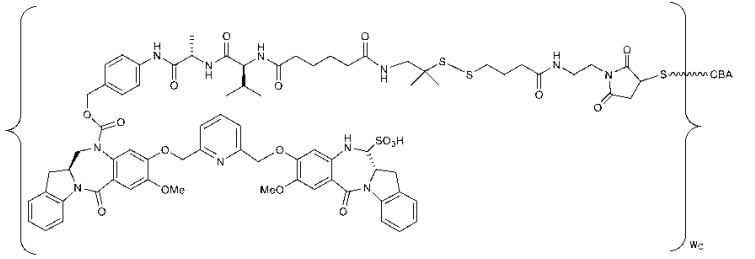
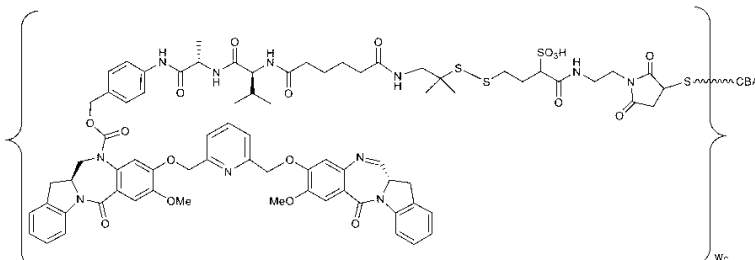
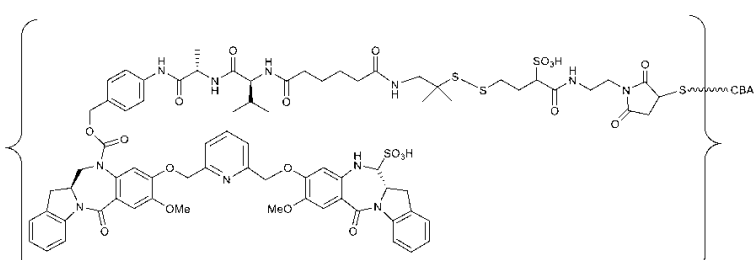
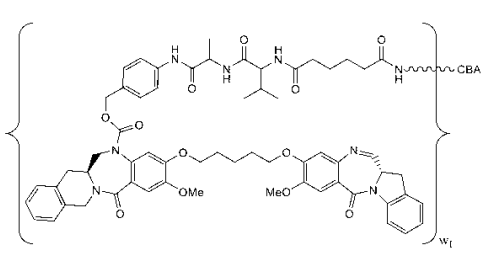
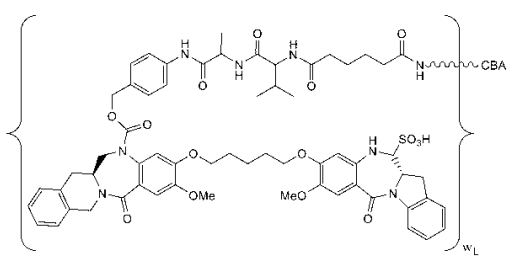
【表 13 - 5】

	10
	20
	30
	40

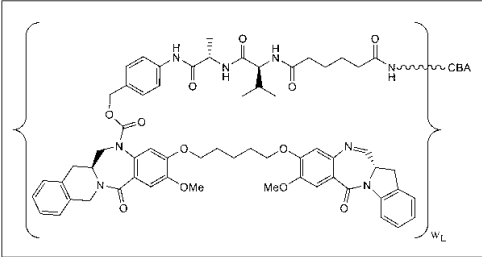
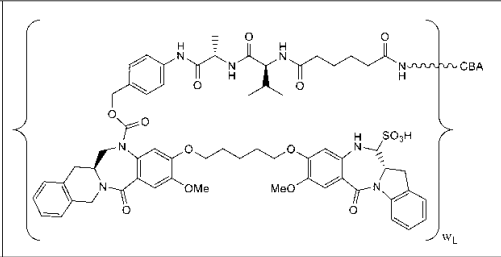
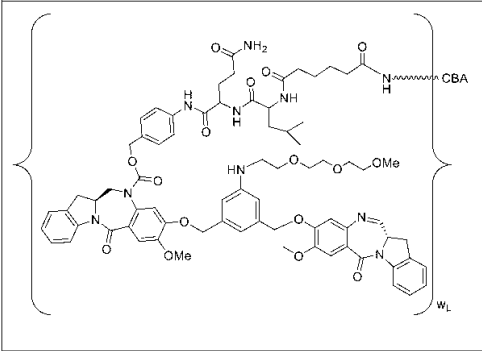
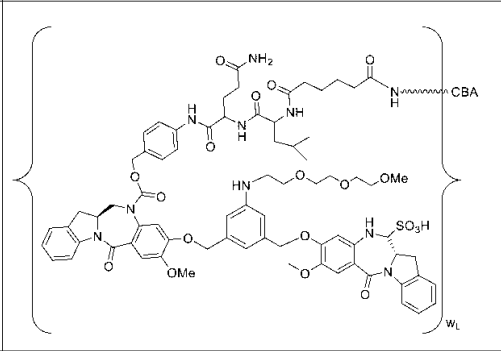
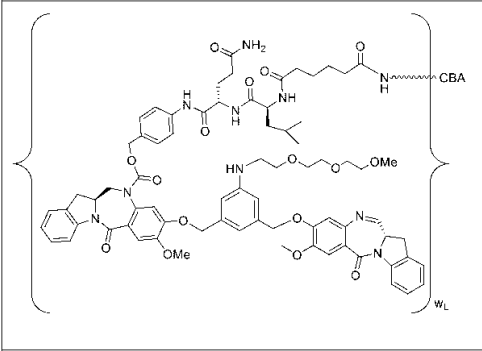
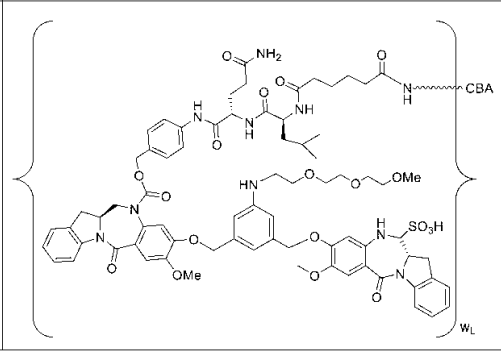
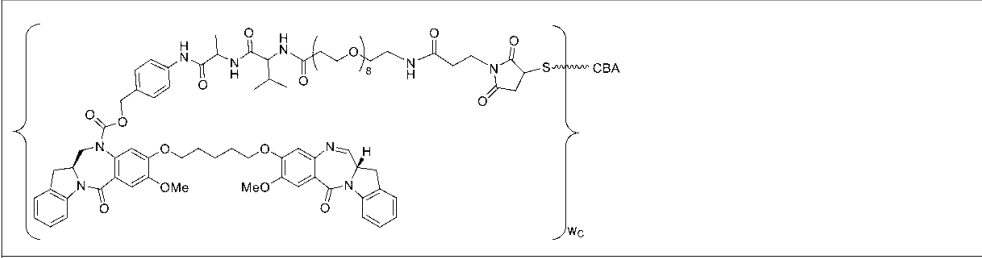
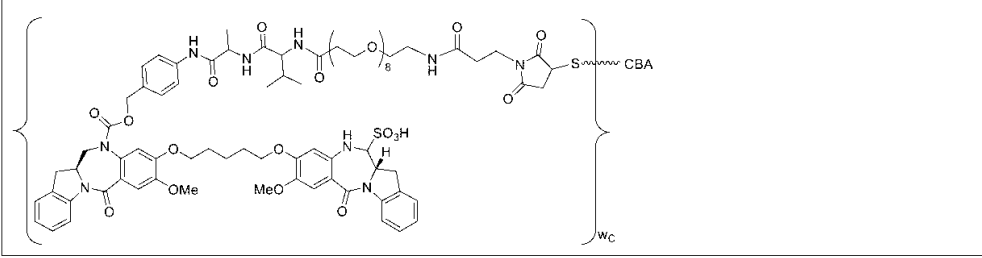
【表 13 - 6】

	10
	20
	30
	40

【表 13 - 7】

	
	10
	20
	30
 	40

【表 13 - 8】

10

20

30

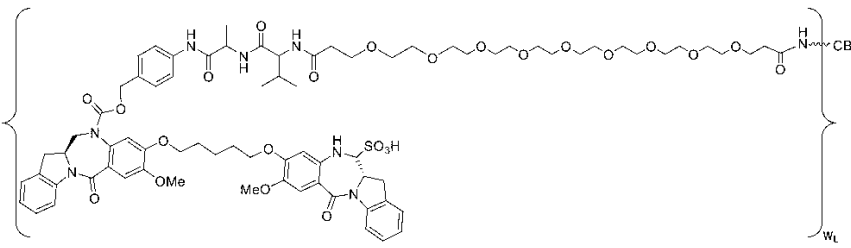
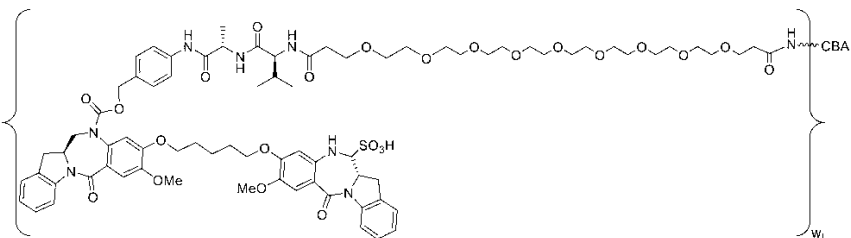
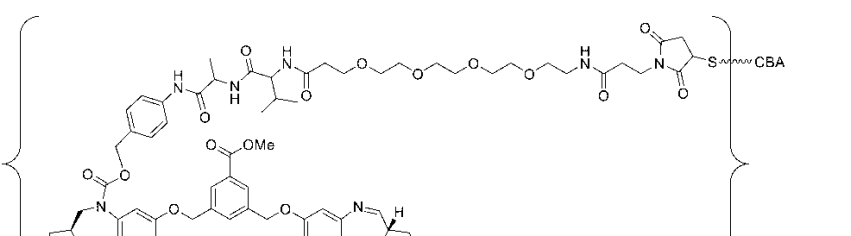
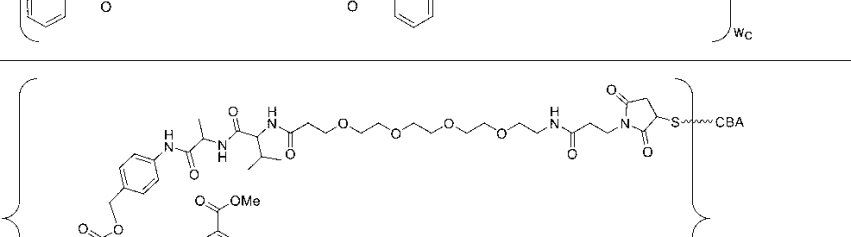
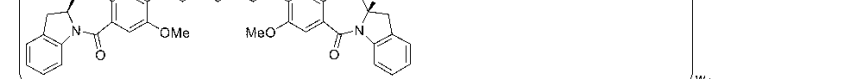
40

50

【表 13-9】

	10
	20
	30
	40

【表 13 - 10】

 Chemical structure of a polymer repeat unit (W_L). It features a long polyether chain (HO(CH₂)₄O)₁₀(CH₂)₄OH) connected to a central core. The core consists of two indole-1-carboxamide units linked by a methylene group, with a methoxy group and a sulfonic acid group (SO₃H) also present. The structure is enclosed in brackets with a subscript W_L.	
 Chemical structure of a polymer repeat unit (W_L). It features a long polyether chain (HO(CH₂)₄O)₁₀(CH₂)₄OH) connected to a central core. The core consists of two indole-1-carboxamide units linked by a methylene group, with a methoxy group and a sulfonic acid group (SO₃H) also present. The structure is enclosed in brackets with a subscript W_L.	10
 Chemical structure of a polymer repeat unit (W_L). It features a long polyether chain (HO(CH₂)₄O)₁₀(CH₂)₄OH) connected to a central core. The core consists of two indole-1-carboxamide units linked by a methylene group, with a methoxy group and a sulfonic acid group (SO₃H) also present. The structure is enclosed in brackets with a subscript W_L.	20
 Chemical structure of a polymer repeat unit (W_C). It features a long polyether chain (HO(CH₂)₄O)₁₀(CH₂)₄OH) connected to a central core. The core consists of two indole-1-carboxamide units linked by a methylene group, with a methoxy group and a sulfonic acid group (SO₃H) also present. The structure is enclosed in brackets with a subscript W_C.	30
 Chemical structure of a polymer repeat unit (W_C). It features a long polyether chain (HO(CH₂)₄O)₁₀(CH₂)₄OH) connected to a central core. The core consists of two indole-1-carboxamide units linked by a methylene group, with a methoxy group and a sulfonic acid group (SO₃H) also present. The structure is enclosed in brackets with a subscript W_C.	40

【表 13 - 11】

		10
		10
		20
		30
		40

【表 13 - 12】

10

20

30

40

50

【表 13 - 13】

10

20

30

40

50

【表 13 - 14】

Chemical structure of a molecule with a sulfonamide group and a pyridine ring, labeled w_C.	Chemical structure of a molecule with a sulfonamide group and a pyridine ring, labeled w_C.
Chemical structure of a molecule with a sulfonamide group and a pyridine ring, labeled w_L.	Chemical structure of a molecule with a sulfonamide group and a pyridine ring, labeled w_L.
Chemical structure of a molecule with a sulfonamide group and a pyridine ring, labeled w_L.	Chemical structure of a molecule with a sulfonamide group and a pyridine ring, labeled w_L.
Chemical structure of a molecule with a sulfonamide group and a pyridine ring, labeled w_C.	Chemical structure of a molecule with a sulfonamide group and a pyridine ring, labeled w_C.
Chemical structure of a molecule with a sulfonamide group and a pyridine ring, labeled w_C.	Chemical structure of a molecule with a sulfonamide group and a pyridine ring, labeled w_C.

10

20

30

40

50

【表 13 - 15】

10

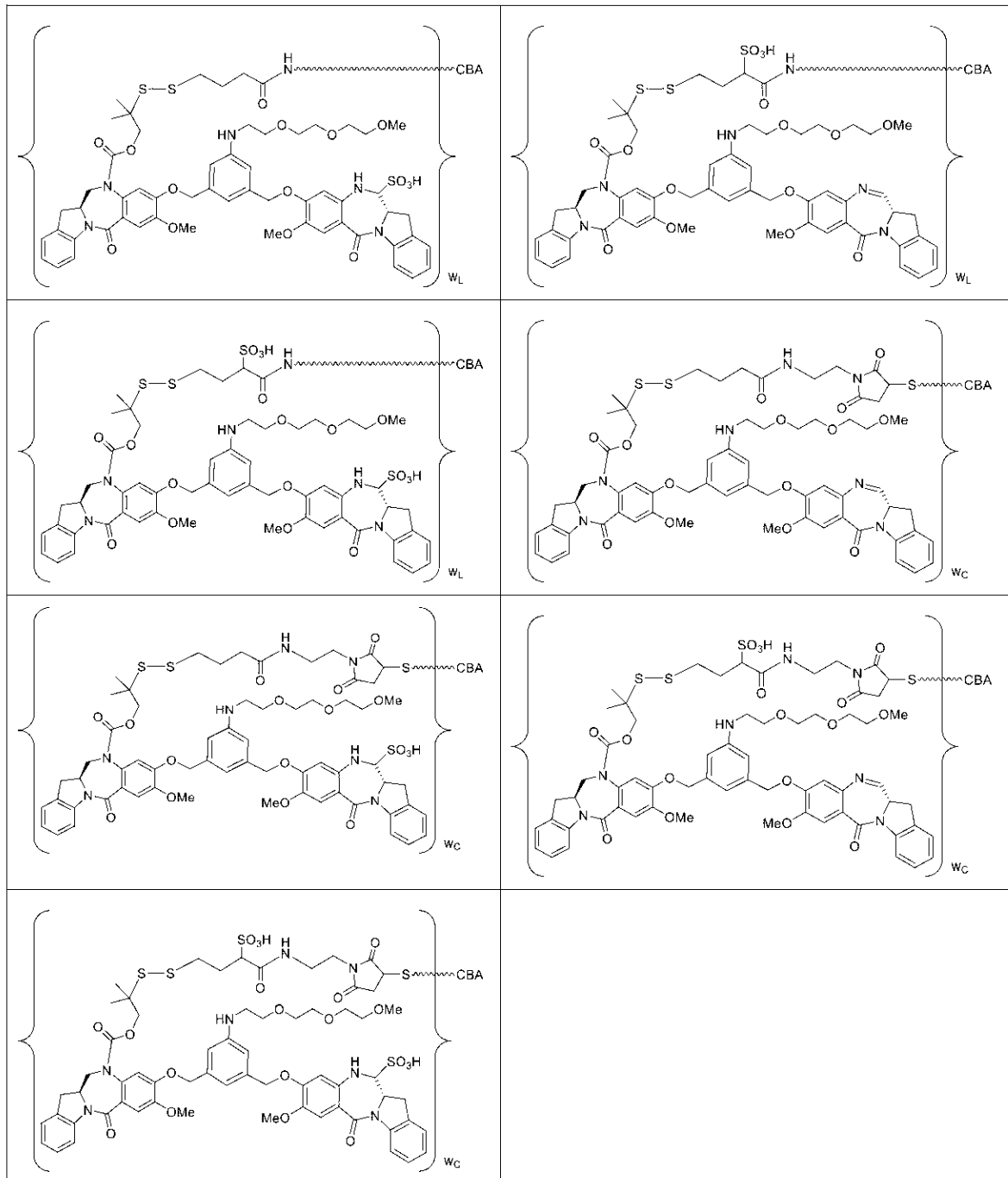
20

30

40

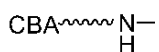
50

【表 13 - 16】



のうち1つまたはその薬学的に許容される塩から選択され、式中：

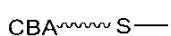
【化 4 5】



40

は、CBA上に位置するアミン基を介して細胞毒性化合物に共有結合される細胞結合剤であり；

【化 4 6】



は、CBA上に位置するチオール基を介して細胞毒性化合物に共有結合される細胞結合剤であり；

50

w_L は、整数 1 ～ 20 であり；

w_C は、整数 1 ～ 4 であり；

残りの変数は、第 2 の態様または第 2 2 の実施形態に定義される通りである。

【0160】

第 4 2 の実施形態では、上記の複合体（例えば、第 2 の態様もしくはそこに記載される任意の実施形態、または第 2 2 ～ 4 1 の実施形態もしくはそこに記載される任意の実施形態もしくは特定の実施形態に記載の複合体）について、その薬学的に許容される塩はナトリウム塩またはカリウム塩である。一実施形態では、薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩である。一実施形態では、薬学的に許容される塩は、カリウム塩である。

【0161】

細胞結合剤

本発明の免疫複合体中の細胞結合剤は、ペプチド及び非ペプチドを含め、現在公知であるか、または公知となる任意の種類のものであり得る。一般に、これらは、抗体（例えば、ポリクローナル抗体及びモノクローナル抗体、特にモノクローナル抗体）、リンホカイン、ホルモン、成長因子、ビタミン（例えば、葉酸など、その細胞表面受容体、例えば葉酸受容体に結合することができるもの）、栄養輸送分子（トランスフェリンなど）、またはその他の細胞結合分子もしくは物質であり得る。

【0162】

ある特定の実施形態では、細胞結合剤は、抗体、一本鎖抗体、標的細胞に特異的に結合する抗体断片、モノクローナル抗体、一本鎖モノクローナル抗体、標的細胞に特異的に結合するモノクローナル抗体断片（または「抗原結合部分」もしくは「抗原結合断片」）、キメラ抗体、標的細胞に特異的に結合するキメラ抗体断片（または「抗原結合部分」または「抗原結合断片」）、ドメイン抗体（例えば、s d A b）、または標的細胞に特異的に結合するドメイン抗体断片である。

【0163】

ある特定の実施形態では、細胞結合剤は、ヒト化抗体、ヒト化一本鎖抗体、またはヒト化抗体断片（または「抗原結合部分」もしくは「抗原結合断片」）である。

【0164】

ある特定の実施形態では、細胞結合剤は、表面改変抗体、表面改変一本鎖抗体、または表面改変抗体断片（または「抗原結合部分」もしくは「抗原結合断片」）である。

【0165】

ある特定の実施形態では、細胞結合剤は、抗体またはその抗原結合部分（抗体誘導体を含む）であり、C B A は、細胞表面受容体を含め、細胞表面リガンドなどの標的細胞上のリガンドに結合することができる。

【0166】

ある特定の実施形態では、細胞結合剤（C B A）は、腫瘍細胞、ウイルス感染細胞、微生物感染細胞、寄生虫感染細胞、自己免疫細胞、活性化細胞、骨髄性細胞、活性化 T 細胞、B 細胞、もしくはメラノサイトから選択される標的細胞；C A 6、C A K 1、C D 4、C D 5、C D 6、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 2、C D 3 0、C D 3 3、C D 3 7、C D 3 8、C D 4 0、C D 4 4、C D 5 6、C D 1 2 3、C D 1 3 8、E p C A M、C a n A g、C A L L A、C E A C A M 5、F G F R 3、L A M P 1、p - カドヘリン、H e r - 2、もしくは H e r - 3 抗原を発現する細胞；またはインスリン成長因子受容体、上皮成長因子受容体、及び葉酸受容体を発現する細胞に結合される。

【0167】

ある特定の実施形態では、細胞結合剤は、シス테인改変抗体またはその抗原結合断片である。ある特定の実施形態では、シス테인改変抗体もしくはその抗原結合断片は、抗葉酸受容体抗体もしくはその抗原結合断片、抗 E G F R 抗体もしくはその抗原結合断片、抗 C D 3 3 抗体もしくはその抗原結合断片、抗 C D 1 9 抗体もしくはその抗原結合断片、抗 M u c 1 抗体もしくはその抗原結合断片、抗 C D 3 7 抗体もしくはその抗原結合断片、抗 c M e t 抗体もしくはその抗原結合断片、または抗 E p C A M 抗体もしくはその抗原結合

10

20

30

40

50

断片である。

【0168】

ある特定の実施形態では、細胞結合剤は、(a) ヒトCD123 / IL3-R α 抗原のアミノ酸101～346の範囲内のエピトープに結合し、(b) 抗原陽性TF-1細胞におけるIL3依存性増殖を阻害する抗体またはその抗原結合断片である(WO2017/004026を参照。これはその全体が参照により本明細書に組み込まれる)。

【0169】

ある特定の実施形態では、細胞結合剤は、WO2017/004026 (参照により本明細書に組み込まれる) に記載されるような抗CD123抗体またはその抗原結合断片である。

【0170】

ある特定の実施形態では、抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、a) 3つの連続した相補性決定領域(CDR) CDR_L1、CDR_L2、及びCDR_L3 (それぞれ、CDR_L1はアミノ酸配列RASQDINSYLS (配列番号1)、CDR_L2はアミノ酸配列RVNRLVD (配列番号2)、及びCDR_L3はアミノ酸配列LQYDAFPYT (配列番号3) を有する) を含む少なくとも1つの軽鎖可変領域またはその断片と; b) 3つの連続した相補性決定領域(CDR) CDR_H1、CDR_H2、及びCDR_H3 (それぞれ、CDR_H1はアミノ酸配列SSIMH (配列番号4) の、CDR_H2はアミノ酸配列YIKPYNDGTKYNEKFKG (配列番号5)、及びCDR_H3はアミノ酸配列EGGNDYYDTMDY (配列番号6) を有する) を含む少なくとも1つの重鎖可変領域またはその断片とを含み得る。

【0171】

ある特定の実施形態では、抗CD123抗体またはその抗原結合断片は、

【化47】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSSIMHWVRQAPGQGLEWIGYIKPYND
GTKYNEKEKGRATLTSDRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGNDYYDTMDY
WGQGTLLTVSS (配列番号7)

であるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域(V_H)と、

【化48】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINSYLSWFQKPGKAPKTLIYRVNRLVDG
VPSRFGSGSGNDYTLTISSIQPEDFATYYCLQYDAFPYTFGQGTKVEIKR (配列番号9)

であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域(V_L)とを含む。

【0172】

ある特定の実施形態では、抗CD123抗体は、

【化49】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSSIMHWVRQAPGQGLEWIGYIKPYND
GTKYNEKEKGRATLTSDRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGNDYYDTMDY
WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHITFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNIHKPSNTKVDKKEPKSCD
KTHCTPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSDGSIFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALIHNIHYTQKSLCLSPG
(配列番号8)

10

20

30

40

50

である重鎖全長配列と、
【化50】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASODINSYLSWFQQKPGKAPKTLIYRVNRLYDG
VPSRFGSGSGNDYTLTISSIQPEDFATYYCLOYDAEPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSV
FIPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST
YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHIQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号10)

である軽鎖全長配列とを有する。

【0173】

ある特定の実施形態では、細胞結合剤は、米国特許第7,342,110号及び同第7,557,189号(参照により本明細書に組み込まれる)に記載されるような抗CD33抗体またはその抗原結合断片である。

【0174】

ある特定の実施形態では、抗CD33抗体またはその抗原結合断片は、a)3つの連続した相補性決定領域(CDR)CDRL1、CDRL2、及びCDRL3(それぞれ、CDRL1はアミノ酸配列KSSQSVFFSSSQKNYLA(配列番号11)、CDRL2はアミノ酸配列WASTRES(配列番号12)、及びCDRL3はアミノ酸配列HQYLSSTRT(配列番号13)を有する)を含む少なくとも1つの軽鎖可変領域またはその断片と; b)3つの連続した相補性決定領域(CDR)CDRH1、CDRH2、及びCDRH3(それぞれ、CDRH1はアミノ酸配列SYYIH(配列番号14)の、CDRH2はアミノ酸配列VIYPGNDDISYNQKFQG(配列番号15)、及びCDRH3はアミノ酸配列EVRLRYFDV(配列番号16)を有する)を含む少なくとも1つの重鎖可変領域またはその断片とを含み得る。

【0175】

ある特定の実施形態では、抗CD33抗体またはその抗原結合断片は、

【化51】

QVQLQQPGAEEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSYYIHWIKTPGQGLEWVGVIYPGN
DDISYNOKFOGKATLTADKSSTTAYMQLSSITSEDSAVYYCAREEVRLRYEDVWGQ
GTTVTVSS (配列番号17)

であるアミノ配列を有する重鎖可変領域(VH)と、

【化52】

EIVLTQSPGSLAVSPGERVTMSCKSSQSVFESSSOKNYLAWYQQIPGQSPRLIYW
ASTRESGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISVQPEDLAIIYCHOYLSSTRTFGQGTKLEIKR
(配列番号19)

であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域(VL)とを含む。

【0176】

ある特定の実施形態では、抗CD33抗体は、

10

20

30

40

50

【化 5 3】

QVQLQQPGAEEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSY~~YIH~~WIKQTPGQGLEWVGVIYPGN
~~DDISYNOKFOG~~KATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARE~~EVRLRYEDV~~WGQ
 GTTQTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
 VIITFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNIHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
 HTPPCPAPELIGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
 SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGIYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
 TPPVLDSDGSIFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (配列番号18)

10

である重鎖全長配列と、

【化 5 4】

EIVLTQSPGSLAVSPGERVTMSCK~~SSQSVFESSOKNYLA~~WYQQIPGQSPRLLIY~~WA~~
~~STRES~~GVDPDRFTGSGSGTDFLTISVQPEDLAIIYCH~~QYLS~~SRTEFGQGTKLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
 SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHIQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号20)

である軽鎖全長配列とを有する。

20

【0177】

ある特定の実施形態では、抗CD33抗体は、huMy9-6抗体である。

【0178】

ある特定の実施形態では、細胞結合剤は、WO2018/119196ならびに米国仮出願第62/690052号及び同第62/691342号（それぞれが、参照により本明細書に組み込まれる）に記載されるような抗ADAM9抗体またはその抗原結合断片である。

【0179】

ある特定の実施形態では、抗ADAM9抗体またはその抗原結合断片は、ヒトADAM9及びカニクイザルADAM9に特異的に結合するヒト化抗ADAM9抗体またはその抗原結合断片である。

30

【0180】

ある特定の実施形態では、ヒト化抗ADAM9抗体またはそのADAM9結合断片は、カニクイザルADAM9への結合親和性において少なくとも100倍の増強を有するように最適化され、キメラまたはマウスの親抗体と比較して、ヒトADAM9に対して高い結合親和性を保有する。

【0181】

ある特定の実施形態では、抗ADAM9抗体またはその抗原結合断片（例えば、ヒト化抗ADAM9抗体またはその抗原結合断片）は、a) 3つの連続した相補性決定領域（CDR）CDRL1、CDRL2、及びCDRL3（それぞれ、CDRL1はアミノ酸配列KASQSV~~DYSGDS~~YMN（配列番号21）、CDRL2はアミノ酸配列AASDLES（配列番号22）、及びCDRL3はアミノ酸配列QQSHEDPFT（配列番号23）を有する）を含む少なくとも1つの軽鎖可変領域またはその断片と；b) 3つの連続した相補性決定領域（CDR）CDRH1、CDRH2、及びCDRH3（それぞれ、CDRH1はアミノ酸配列SYWMH（配列番号24）、CDRH2はアミノ酸配列EIIPIFGHTNYNEKFKS（配列番号25）、及びCDRH3はアミノ酸配列GGYYYPYPRQGFLDY（配列番号26）を有する）を含む少なくとも1つの重鎖可変領域またはその断片とを含み得る。

40

【0182】

ある特定の実施形態では、抗ADAM9抗体またはその抗原結合断片（例えば、ヒト化抗

50

A D A M 9 抗体またはその抗原結合断片) は、
【化 5 5】

EVQLVESGGG LVKPGGSLRLSCAASGFTES SYWMHWVRQA PGKGLEWVGE
IPIEGHTNY NEKEKSRFTI SLDNSKNTLY LQMGSILRAED TAVYYCARGG
YYYYPROGEL DYWGQGTIVT VSS (配列番号27)

であるアミノ配列を有する重鎖可変領域 (V_H) と、
【化 5 6】

DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCKASQSDYSGDSYMNWYQQKPGQPPKLLIYAAS
DLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFATYYCQOSHEDPETFGQGTKLEI K
(配列番号28)

であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域 (V_L) とを含む。
【0183】

ある特定の実施形態では、抗 A D A M 9 抗体は、
【化 5 7】

EVQLVESGGG LVKPGGSLRLSCAASGFTES SYWMHWVRQA PGKGLEWVGE
IPIEGHTNY NEKEKSRFTI SLDNSKNTLY LQMGSILRAED TAVYYCARGG
YYYYPROGEL DYWGQGTIVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
LVKDYPPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSTFLEP
PKPKDITLYITRPEVTCVVV DVSLEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR
EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFPY SDIAVEWESN GPENNYKTT
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLCLS PG
(配列番号29)

である重鎖全長配列と、
【化 5 8】

DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCKASQSDYSGDSYMNWYQQKPGQPPKLLIYAAS
DLESGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFATYYCQOSHEDPETFGQGTKLEIKRTVA
APSVFIPPPSDEQLKSGTASVYCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号30)

である軽鎖全長配列とを有する。
【0184】

ある特定の実施形態では、細胞結合剤は、米国仮出願第 62 / 751, 530 号 (参照により本明細書に組み込まれる) に記載されるような抗 E p C A M 抗体またはその抗原結合断片である。

【0185】

ある特定の実施形態では、抗 E p C A M 抗体またはその抗原結合断片は、a) 3つの連続した相補性決定領域 (CDR) CDR_L1、CDR_L2、及び CDR_L3 (それぞれ、CDR_L1 はアミノ酸配列 R S S R S L L H S D G F T Y L Y (配列番号31)、CDR_L2 はアミノ酸配列 Q T S N L A S (配列番号32)、及び CDR_L3 はアミノ酸配列 A Q N L E L P N T (配列番号33) を有する) を含む少なくとも1つの軽鎖可変領域またはその断片と; b) 3つの連続した相補性決定領域 (CDR) CDR_H1、CDR_H2、及び CDR_H3 (それぞれ、CDR_H1 はアミノ酸配列 N Y Y I H (配列番号34)、C D

10

20

30

40

50

R_H2はアミノ酸配列W I Y P G N V Y I Q Y N E K F K G（配列番号35）、及びC D R_H3はアミノ酸配列D G P W F A Y（配列番号36）を有する）を含む少なくとも1つの重鎖可変領域またはその断片とを含み得る。

【0186】

ある特定の実施形態では、抗E p C A M抗体またはその抗原結合断片は、

【化59】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYVIHWVRQAPGQRLEYIGWIYPCGN
VYIOYNEKEKGRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGPWEAYWGQG
 TLVTVSS（配列番号37）

10

であるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（V_H）と、

【化60】

DIVLTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLHSDGFTYLYWFLQKPGQSPQLLIYQTSN
LASGVDPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAONLELPNTFGQGTKLEIK
 （配列番号38）

であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（V_L）とを含む。

【0187】

ある特定の実施形態では、抗E p C A M抗体は、

【化61】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYVIHWVRQAPGQRLEYIGWIYPCGN
VYIOYNEKEKGRATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGPWEAYWGQG
 TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
 CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
 EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
 AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP
 PVLDSDSGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG（配列番号
 39）

30

である重鎖全長配列と、

【化62】

DIVLTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLHSDGFTYLYWFLQKPGQSPQLLIYQTSN
LASGVDPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAONLELPNTFGQGTKLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
 SKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（配列番号40）

40

である軽鎖全長配列とを有する。

【0188】

ある特定の実施形態では、細胞結合剤は、抗葉酸受容体抗体である。ある特定の実施形態では、細胞結合剤は、米国特許第8,709,432号、米国特許第8,557,966号、及びWO2011106528（そのすべてが参照により本明細書に組み込まれる）に記載されるような抗ヒト葉酸受容体1（FOLR1）抗体またはその抗原結合断片である。

【0189】

ある特定の実施形態では、抗FOLR1抗体またはその抗原結合断片は、a) 3つの連続した相補性決定領域（CDR）CDRL1、CDRL2、及びCDRL3（それぞれ、C

50

CDRL1はアミノ酸配列KASQSVSFAGTSLMH（配列番号41）、CDRL2はアミノ酸配列RASNLEA（配列番号42）、及びCDRL3はアミノ酸配列QQSREYPYT（配列番号43）を有する）を含む少なくとも1つの軽鎖可変領域またはその断片と；b）3つの連続した相補性決定領域（CDR）CDRH1、CDRH2、及びCDRH3（それぞれ、CDRH1はアミノ酸配列GYFMN（配列番号44）またはGYTFTGYFMN（配列番号47）、CDRH2はアミノ酸配列RIHPYDGDIFYNQKFQG（配列番号45）またはRIHPYDGDIFY（配列番号48）、及びCDRH3はアミノ酸配列YDGSRAMDY（配列番号46）を有する）を含む少なくとも1つの重鎖可変領域またはその断片とを含み得る。ある特定の実施形態では、抗FOLR1抗体またはその抗原結合断片は、a）配列番号41に記載のアミノ酸配列を有するCDRL1、配列番号42に記載のアミノ酸配列を有するCDRL2、及び配列番号43に記載のアミノ酸配列を有するCDRL3を含む軽鎖可変領域と；b）配列番号44に記載のアミノ酸配列を有するCDRH1、配列番号45に記載のアミノ酸配列を有するCDRH2、及び配列番号46に記載のアミノ酸配列を有するCDRH3を含む重鎖可変領域とを含む。ある特定の実施形態では、抗FOLR1抗体またはその抗原結合断片は、a）配列番号41に記載のアミノ酸配列を有するCDRL1、配列番号42に記載のアミノ酸配列を有するCDRL2、及び配列番号43に記載のアミノ酸配列を有するCDRL3を含む軽鎖可変領域と；b）配列番号47に記載のアミノ酸配列を有するCDRH1、配列番号48に記載のアミノ酸配列を有するCDRH2、及び配列番号46に記載のアミノ酸配列を有するCDRH3を含む重鎖可変領域とを含む。

10

20

【0190】

ある特定の実施形態では、抗FOLR1抗体またはその抗原結合断片は、

【化63】

QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKASGYTETGYEMNWVKQSPGQSLEWIGRIHPYD
GDFEYNQKFOGKATLTVDKSSNTAHMELLSLTSEDFAVYYCTRYDGSRAMDYWG
QGTTVTVSS（配列番号49）

であるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（VH）と、

【化64】

DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVSEAGTSLMHWHYHQPQPGQQPRLLIYRASN
LEAGVPDRFSGSGSKTDFTLTISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGTKLEIKR
（配列番号50）

30

、または

【化65】

DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVSEAGTSLMHWHYHQPQPGQQPRLLIYRASN
LEAGVPDRFSGSGSKTDFTLTISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGTKLEIKR
（配列番号51）

40

であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（VL）とを含む。

【0191】

ある特定の実施形態では、抗FOLR1抗体は、

50

【化 6 6】

QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKASGYTETGYEMNWVKQSPGQSLEWIGRIHPYD
GDTFYNQKEQGKATLTVDKSSNTAHMELLSLTSEDAVYYCTRYYDGSRAMDYWG
 QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
 GVHTEPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
 THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLIIQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
 SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
 TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 (配列番号52)

10

である重鎖全長配列と、

【化 6 7】

DIVLTQSPISLAVSLGQPAIHSCKASOSVSEAGTSLMHWYHQKPGQQPRLLIYRASN
LEAGVPDRFSGSGSKTDFTLNISPVEAEDAATYYCQOSREYPYTFGGGTKLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
 SKDSTYLSSTLTLSKADYEKIIKQVYACEVTHIQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号53)

または

【化 6 8】

DIVLTQSPISLAVSLGQPAIHSCKASOSVSEAGTSLMHWYHQKPGQQPRLLIYRASN
LEAGVPDRFSGSGSKTDFTLTISPVEAEDAATYYCQOSREYPYTFGGGTKLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
 SKDSTYLSSTLTLSKADYEKIIKQVYACEVTHIQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号54)

20

である軽鎖全長配列とを有する。

【0192】

ある特定の実施形態では、抗 F O L R 1 抗体は、h u M o v 1 9 または M 9 3 4 6 A 抗体である。

30

【0193】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の抗体は、マウス抗体、非ヒト哺乳動物抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、またはヒト抗体である。例えば、ヒト化抗体は、C D R 移植抗体または表面改変抗体であり得る。ある特定の実施形態では、抗体は全長抗体である。ある特定の実施形態では、その抗原結合断片とは、F a b、F a b'、F (a b')₂、F d、一本鎖 F v すなわち s c F v、ジスルフィド結合された F v、V-N A R ドメイン、I g N a r、イントラボディ、I g G Δ C H₂、ミニボディ、F (a b')₃、テトラボディ、トリアボディ、ダイアボディ、シングルドメイン抗体、D V D-I g、F c a b、m A b₂、(s c F v)₂、または s c F v-F c である。

ある特定の実施形態では、細胞結合剤は、C e n t y r i n (フィブロンクチン I I I 型 (F N 3) リピートのコンセンサス配列に基づくタンパク質足場；参照により本明細書に組み込まれる、米国特許公開第 2 0 1 0 / 0 2 5 5 0 5 6 号、同第 2 0 1 0 / 0 2 1 6 7 0 8 号、及び同第 2 0 1 1 / 0 2 7 4 6 2 3 号を参照)、アンキリンリピータンパク質 (例えば、D A R P i n として知られる、設計されたアンキリンリピータンパク質；参照により本明細書に組み込まれる米国特許公開第 2 0 0 4 / 0 1 3 2 0 2 8 号、同第 2 0 0 9 / 0 0 8 2 2 7 4 号、同第 2 0 1 1 / 0 1 1 8 1 4 6 号、及び同第 2 0 1 1 / 0 2 2 4 1 0 0 号を参照。また、参照により本明細書に組み込まれる、C . Z a h n d e t a l . , C a n c e r R e s . (2 0 1 0) 7 0 : 1 5 9 5 - 1 6 0 5 ; Z a h n d e t a l . , J . B i o l . C h e m . (2 0 0 6) 2 8 1 (4 6) : 3 5 1 6 7 - 3 5 1 7 5 ; 及び B i n z , H . K . , A m s t u t z , P . & P l u c k t h u n , A .

40

50

、Nature Biotechnology (2005) 23:1257-1268を参照)、アンキリン様リピートタンパク質または合成ペプチド(例えば、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許公開第2007/0238667号;米国特許第7,101,675号;WO2007/147213;及びWO2007/062466を参照)、アドネクチン(フィブロネクチンドメイン足場タンパク質;参照により本明細書に組み込まれる、米国特許公開第2007/0082365号;同第2008/0139791号を参照)、アビボディ(ダイアボディ、トリアボディ、及びテトラボディを含む;米国公開第2008/0152586号及び同第2012/0171115号を参照)、二重受容体再標的化(DART)分子(P. A. Moore et al., Blood, 2011;117(17):4542-4551;Veri MC, et al., Arthritis Rheum, 2010 Mar 30;62(7):1933-43;Johnson S, et al. J Mol Biol, 2010 Apr 9;399(3):436-49)、及び細胞透過性超荷電タンパク質(Methods in Enzymol. 502, 293-319(2012))などの選択的タンパク質足場である。

10

【0194】

細胞結合剤-薬物複合体の製造

本発明の細胞毒性化合物またはその誘導体を細胞結合剤に結合するために、細胞毒性化合物は、反応性基がそれに結合された連結部分を含み得る。このような化合物は、細胞結合剤に直接結合することができる。反応性基がそれに結合された細胞毒性化合物を細胞結合剤に結合させて細胞結合剤-細胞毒性剤複合体を生成するための代表的なプロセスは、実施例32~36に記載されている。

20

【0195】

いくつかの実施形態では、二官能性架橋試薬が最初に細胞毒性化合物と反応して、連結部分とそれに結合する1つの反応性基とを有する化合物(すなわち、薬物-リンカー化合物)を得ることができ、さらにこれを細胞結合剤と反応させることができる。あるいは、二官能性架橋試薬の一方の末端が最初に細胞結合剤と反応して、リンカー部分とそれに結合する1つの反応性基とを有する細胞結合剤を得ることができ、さらにこれを細胞毒性化合物と反応させることができる。連結部分は、特定の部位での細胞毒性部分の放出を可能にする化学結合を含有してもよい。好適な化学結合は当技術分野において周知であり、ジスルフィド結合、チオエーテル結合、酸不安定性結合、光不安定性結合、ペプチダーゼ不安定性結合、及びエステラーゼ不安定性結合が挙げられる(例えば、米国特許第5,208,020号;同第5,475,092号;同第6,441,163号;同第6,716,821号;同第6,913,748号;同第7,276,497号;同第7,276,499号;同第7,368,565号;同第7,388,026号;及び同第7,414,073号を参照)。好ましいのは、ジスルフィド結合、チオエーテル、及びペプチダーゼ不安定結合である。本発明に使用することができる他のリンカーとして、米国公開第2005/0169933号に詳細に記載されているものなどの非開裂リンカー、またはUS2009/0274713、US2010/01293140、及びWO2009/134976に記載されている荷電リンカーまたは親水性リンカーが挙げられ、そのそれぞれが参照により本明細書に組み込まれ、そのそれぞれが参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

30

40

【0196】

いくつかの実施形態では、水性緩衝液中の細胞結合剤(例えば、抗体)溶液を、モル過剰の二官能性架橋剤、例えばN-スクシンイミジル-4-(2-ピリジルジチオ)ペンタノエート(SPP)、N-スクシンイミジル-4-(2-ピリジルジチオ)ブタノエート(SPDB)、N-スクシンイミジル-4-(2-ピリジルジチオ)2-スルホブタノエート(スルホ-SPDB)などとインキュベートし、ジチオピリジル基を導入することができる。次に、修飾型細胞結合剤(例えば、修飾型抗体)を本明細書に記載のチオール含有細胞毒性化合物と反応させて、本発明のジスルフィド結合細胞結合剤-細胞毒性剤複合体

50

を生成する。

【0197】

別の実施形態では、本明細書に記載のチオール含有細胞毒性化合物を、N-スクシンイミジル-4-(2-ピリジルジチオ)ペンタノエート(SPP)、N-スクシンイミジル-4-(2-ピリジルジチオ)ブタノエート(SPDB)、N-スクシンイミジル-4-(2-ピリジルジチオ)2-スルホブタノエート(スルホ-SPDB)などの二官能性架橋剤と反応させて、細胞毒性剤-リンカー化合物を形成し、さらにこれを細胞結合剤と反応させて、本発明のジスルフィド結合細胞結合剤-細胞毒性剤複合体を生成することができる。細胞毒性剤-リンカー化合物は、精製せずに原位置で調製した後、細胞結合剤と反応させることができる。あるいは、細胞毒性剤-リンカー化合物を精製した後、細胞結合剤と反応させることができる。

10

【0198】

細胞結合剤-細胞毒性剤複合体は、米国特許第7,811,572号及び米国公開第2006/0182750号に記載されているものなど、当技術分野において公知の任意の精製方法を使用して精製することができ、これらは両方とも参照により本明細書に組み込まれる。例えば、細胞結合剤-細胞毒性剤複合体は、タンジェンシャルフローフィルトレーション、吸着クロマトグラフィー、吸着濾過、選択的沈殿、非吸着濾過、またはそれらの組み合わせを使用して精製することができる。好ましくは、タンジェンシャルフローフィルトレーション(TFF、クロスフローフィルトレーション、限外濾過、及びダイアフィルトレーションとしても知られる)及び/または吸着性クロマトグラフィー樹脂を、複合体の精製に使用する。

20

【0199】

抗体分子あたりの細胞毒性分子の結合数は、280nmと330nmの吸光度の比を測定することにより分光光度法的に決定することができる。いくつかの実施形態では、平均1~10個の細胞毒性化合物/抗体分子(複数可)を、本明細書に記載の方法によって連結することができる。いくつかの実施形態では、抗体分子(DAR)あたりの連結された細胞毒性化合物の平均数は、2~5、より具体的には、2.5~4.0である。いくつかの実施形態では、本発明の複合体を含む組成物(例えば、医薬組成物)は、2~8、2~5、より具体的には、2.5~4.0のDAR値を有する。

【0200】

いくつかの実施形態では、抗体がシステインチオール基を介して細胞毒性剤に連結されている場合、複合体は、抗体分子あたり1~4個の細胞毒性化合物を有する。いくつかの実施形態では、複合体は、抗体分子あたり1または2個の細胞毒性化合物を有する。いくつかの実施形態では、複合体は、抗体分子あたり2個の細胞毒性化合物を有する。いくつかの実施形態では、抗体分子(DAR)あたりの連結された細胞毒性化合物の平均数は、1.5~2.5、より具体的には、1.8~2.2である。いくつかの実施形態では、本発明の複合体を含む組成物(例えば、医薬組成物)は、1.0~2.5、1.5~2.5、より具体的には1.8~2.2、または1.9~2.1のDAR値を有する。

30

【0201】

本発明の細胞結合剤-薬物複合体を調製するための代表的なプロセスは、第8,765,740号及び米国出願公開第2012/0238731号に記載されている。これらの参照文献の教示はすべて、参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0202】

組成物及び使用方法

本発明は、本明細書に記載の細胞毒性化合物、その誘導体、またはその複合体(及び/またはその溶媒和物、水和物、及び/または塩)と、担体(薬学的に許容される担体)とを含む組成物(例えば、医薬組成物)を含む。

【0203】

本明細書に記載の医薬組成物は、任意の数の方法で局所治療または全身治療のいずれにも投与することができる。投与は、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、ドロ

50

ップ、坐剤、スプレー、液体、及び粉末などの局所（膣及び直腸送達を含む粘膜など）；肺（例えば、ネブライザーによるものを含む、粉末またはエアロゾルの吸入または噴霧による；気管内、鼻腔内、表皮、及び経皮）；経口；または静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、または筋肉内の注射または注入；もしくは頭蓋内（例えば、髄腔内または脳室内）を含む非経口であり得る。いくつかの特定の実施形態では、投与は静脈内である。本明細書に記載の医薬組成物はまた、*in vitro*または*ex vivo*で 사용할ことができる。

【0204】

本組成物は、哺乳動物（例えば、ヒト）における異常な細胞増殖を阻害するか、または増殖性障害を治療するために有用である。

【0205】

本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）における、異常な細胞増殖の阻害方法、または増殖性障害、自己免疫障害、破壊性骨障害、感染症、ウイルス性疾患、線維性疾患、神経変性障害、膵炎、もしくは腎臓病の治療方法を含み、これには、本明細書に記載の治療有効量の細胞毒性化合物、その誘導体、もしくはその複合体（及び／またはその溶媒和物及び塩）またはその組成物を上記哺乳動物に投与することを含む。

【0206】

ある特定の実施形態では、哺乳動物における増殖性障害は、血液癌、白血病、またはリンパ腫を含むがんである。ある特定の実施形態では、増殖性障害は、リンパ器官のがん、または血液学的悪性腫瘍である。

【0207】

例えば、がんは、急性骨髄性白血病（CD33-低AML、P-糖タンパク質陽性AML、再発AML、または難治性AMLを含む、AML）、慢性骨髄性白血病（CML）（CMLの急性転化及びCML関連エーベルソンがん遺伝子（Bcr-ABL転座）を含む）、骨髄異形成症候群（MDS）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）（急性Bリンパ芽球性白血病またはB細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）を含むが、これに限定されない）、慢性リンパ性白血病（CLL）（リヒター症候群またはCLLのリヒター転化を含む）、有毛細胞白血病（HCL）、急性前骨髄球性白血病（APL）、B細胞慢性リンパ増殖性疾患（B-CLPD）、非定型慢性リンパ性白血病（好ましくは顕著なCD11c発現）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）、非ホジキンリンパ腫（NHL）（マントル細胞白血病（MCL）及び小リンパ球性リンパ腫（SLL）を含む）、ホジキンリンパ腫、全身性肥満細胞症、及びパーキットリンパ腫からなる群より選択することができる。

【0208】

ある特定の実施形態では、がんは、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、大腸癌、膀胱癌、胃癌、膵臓癌、腎細胞癌、前立腺癌、食道癌、乳癌、頭頸部癌、子宮癌、卵巣癌、肝臓癌、子宮頸癌、甲状腺癌、精巣癌、骨髄癌、黒色腫、及びリンパ系癌からなる群より選択することができる。ある特定の実施形態では、がんは、非小細胞肺癌、大腸癌、胃癌、乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌（TNBC））、または膵臓癌である。さらなる実施形態では、本発明の免疫複合体は、非小細胞肺癌（扁平上皮癌、非扁平上皮細胞、腺癌、または大細胞未分化癌）、大腸癌（腺癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、原発大腸リンパ腫、平滑筋肉腫、または扁平上皮癌）、または乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌（TNBC））の治療に有用であり得る。

【0209】

好適な薬学的に許容される担体、希釈剤、及び賦形剤は周知されており、臨床状況が許す限り、当業者によって決定することができる。好適な担体、希釈剤及び／または賦形剤の例として、（1）ダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水、pH約7.4、約1mg/mL～25mg/mLのヒト血清アルブミン含有または非含有、（2）0.9%生理食塩水（0.9w/v% NaCl）、及び（3）5%（w/v）デキストロースが挙げられ、また、トリプタミンなどの抗酸化剤及びTween 20などの安定剤が含有されていてもよい

10

20

30

40

50

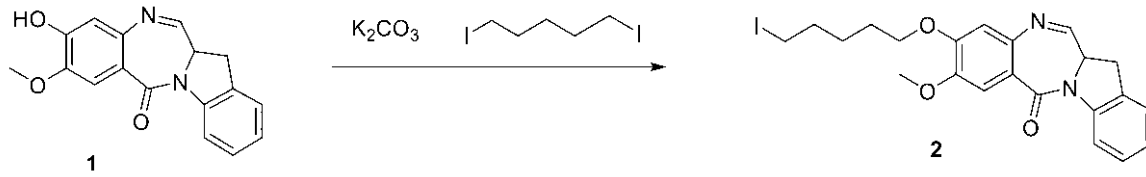
。

【実施例】

【0210】

実施例1．化合物18及び化合物19の合成

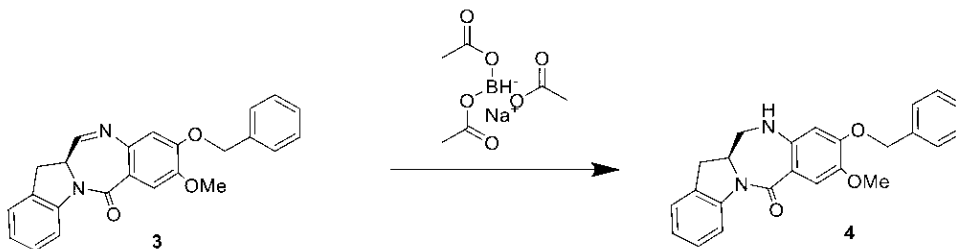
【化69】



化合物1（1 g、3.40 mmol）をジメチルホルムアミド（22.65 ml）に溶解した。1，5-ジヨードペンタン（3.66 ml、23.78 mmol）及び炭酸カリウム（1.174 g、8.49 mmol）を添加した。反応物を光から保護し、室温で一晩攪拌した。反応物を塩化メチレンで希釈し、塩化アンモニウム水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空濃縮した。酢酸エチル／ジクロロメタン中のシリカゲルクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、化合物2（1.05 g、 $y = 63\%$ ）を得た。MS（ m/z ）：491.1（ $M+1$ ）⁺。UPLC = 4.93分（10分法）。

【0211】

【化70】



（S）-9-（ベンジルオキシ）-8-メトキシ-12a，13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5，6][1，4]ジアゼピノ[1，2-a]インドール-6-オン（4.3 g、11.19 mmol）を窒素下で無水1，2-ジクロロエタン（102 ml）に溶解し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（7.11 g、33.6 mmol）を添加した。反応物を室温で4時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチした後、ジクロロメタンで抽出した。合一した有機物をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。収率100%を想定して粗化合物4をさらに精製せずに続行した。MS（ m/z ）：387.2（ $M+1$ ）⁺。UPLC = 1.65分（2.5分法）。

（UPLC 2.5分法）分析用BEHフェニルHPLC法：

カラム：Acquity UPLC BEH-C18 2.1×50 mm、粒径1.7 μm、P/N 186002350、SN 02743604615173

流量：0.8 mL／分

温度：周囲

移動相A：脱イオン水＋0.1%ギ酸

移動相B：アセトニトリル

勾配：時間 % B

0	5
1.8	98
2	98
2.1	5

10

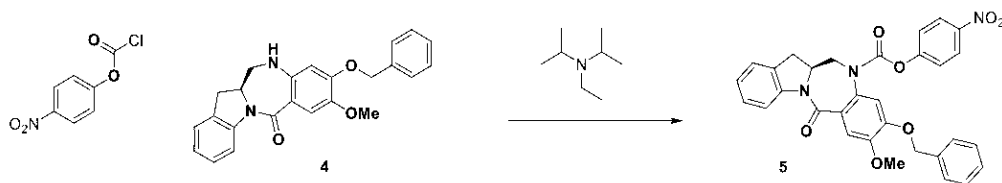
20

30

40

50

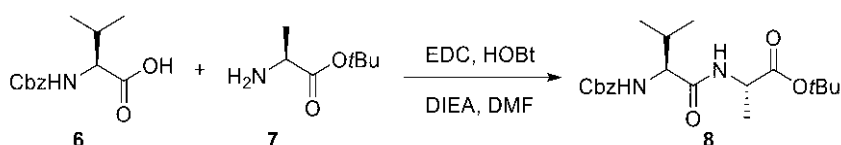
2. 5 5
 【0212】
 【化71】



化合物4 (4.32 g、11.19 mmol) の溶液に、ヒューニツヒ塩基 (2.339 ml、13.43 mmol)、続いてカルボノクロリド酸4-ニトロフェニル (2.58 g、12.31 mmol) のジクロロメタン溶液を室温で添加した。4時間後、反応物を水でクエンチし、層を分離した。有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム、及びブラインで洗浄した。それを硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒除去した。酢酸エチル／ヘキサン中のシリカゲルクロマトグラフィーにより粗固体を精製して、化合物5を淡黄色の綿毛状固体 (4.4 g、 $y = 71\%$) として得た。MS (m/z): 552.5 ($M+1$) + . UPLC = 1.87分 (2.5分法) .

10

【0213】
 【化72】



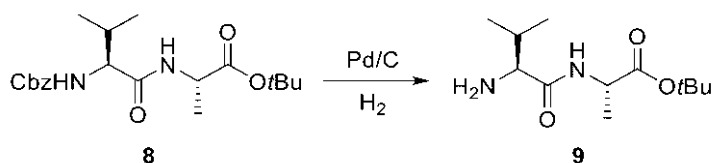
20

化合物6 (3.0 g、11.94 mmol) 及び化合物7 (1.907 g、13.13 mmol) をジメチルホルムアミド (23.88 mL) に溶解した。反応混合物にEDC・HCl (2.52 g、13.13 mmol) 及びHOBT (2.011 g、13.13 mmol)、続いてDIEA (4.59 mL、26.3 mmol) を添加した。Ar下、反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、飽和塩化アンモニウム、水、及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル／ヘキサン) により粗残渣を精製して、化合物8を白色の固体 (3.68 g、収率81%) として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39–7.29 (m, 5H), 6.29 (bd, 1H, $J = 6.9$ Hz), 5.34 (bd, 1H, $J = 8.4$ Hz), 5.11 (s, 2H), 4.45 (p, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.02–3.98 (m, 1H), 2.18–2.09 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.37 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz), 0.98 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.93 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz). LC MS = 5.571分 (8分法). 実測質量 (ESI^+): 323.25 ($M - \text{tBu} + \text{H}$) .

30

40

【0214】
 【化73】



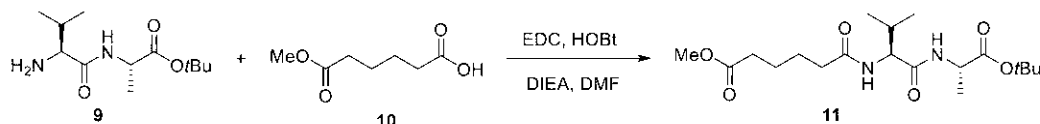
化合物8 (3.68 g、9.72 mmol) をメタノール (30.9 mL) 及び水 (1.543 mL) に溶解した。溶液をArでパージし、5分間脱気した。Pd/C (10%、

50

湿潤、0.517 g)を反応混合物にゆっくり添加した。次に、 H_2 を1分間吹き込んだ。バブリングを中止した後、反応物を H_2 バルーン下で一晩攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、フィルターケーキをメタノール(30 mL)で洗浄し、濃縮して、化合物9を白色の固体(2.35 g、収率99%)として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79–7.77 (m, 1H), 4.50 (p, 1H, J = 7.3 Hz), 3.27 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 2.34–2.26 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.40 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.01 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 0.86 (d, 3H, J = 6.9 Hz)。

【0215】

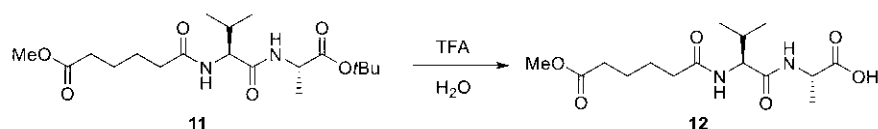
【化74】



化合物9(2.35 g、9.62 mmol)及びアジピン酸モノメチル(1.69 g、10.58 mmol)をジメチルホルムアミド(32.1 mL)に溶解した。反応混合物にEDC・HCl(1.94 g、10.10 mmol)及びHOBT(1.47 g、9.62 mmol)、続いてDIEA(3.36 mL、19.24 mmol)を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタン/メタノール(20 mL、5:1)で希釈し、飽和塩化アンモニウム、飽和重炭酸ナトリウム、水、及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン、勾配、0%~50%)により粗生成物を精製して、化合物11を白色の固体(2.77 g、収率75%)として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.29 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.12 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 4.43 (p, 1H, J = 7.2 Hz), 4.27 (dd, 1H, J = 6.4, 8.6 Hz), 3.66 (s, 3H), 2.35–2.31 (m, 2H), 2.26–2.23 (m, 2H), 2.12–2.03 (m, 1H), 1.70–1.63 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.36 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 0.95 (apparent t, 6H, J = 6.6 Hz)。

【0216】

【化75】



TFA(8.28 mL、108.0 mmol)及び水(0.56 mL)を無溶媒化合物11(2.77 g、7.17 mmol)に室温で添加し、2.5時間攪拌した。反応混合物にアセトニトリル(30 mL)を添加し、濃縮した。これをさらに2回繰り返して、化合物12を淡黄色の固体(2.0 g、収率84%)として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (bs, 1H), 7.29 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 4.58 (p, 1H, J = 7.1 Hz), 4.37 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 3.68 (s, 3H), 2.37–2.32 (m, 4H), 2.03–1.99 (m, 2H), 1.69–1.63 (m, 4H), 1.49 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 0.97 (d, 3H, J = 4.8 Hz), 0.96 (d, 3H, J = 4.8 Hz)。

【0217】

10

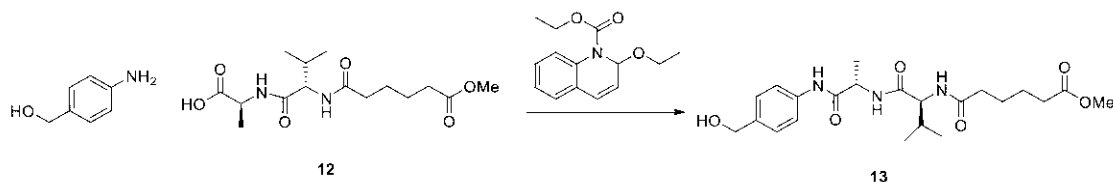
20

30

40

50

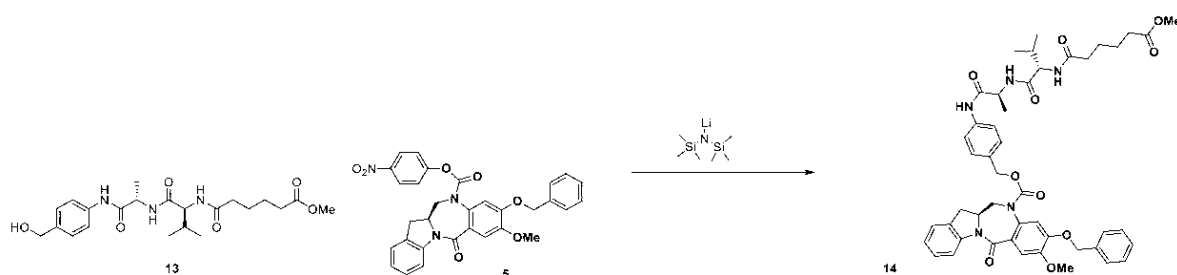
【化 7 6】



(6-メトキシ-6-オキソヘキサノイル)-L-バリル-L-アラニン(4.93g、14.92mmol)を無水ジクロロメタン(49.7ml)及び無水メタノール(24.87ml)に懸濁させた。EEDQ(6.64g、26.9mmol)、次に(4-アミノフェニル)メタノール(2.205g、17.91mmol)を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンと共蒸発させた。ジクロロメタン/メタノール中のシリカゲルクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、化合物13(2.04g、 $y=31\%$)を得た。MS(m/z): 434.3($M-1$)-. UPLC=1.23分(2.5分法)。

【0218】

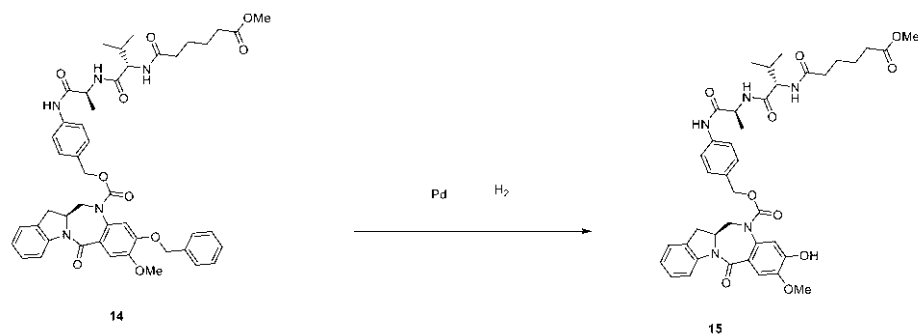
【化 7 7】



化合物13(805mg、1.848mmol)の無水THF(3501 μ l)及び無水ジメチルアセトアミド(7001 μ l)溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中1M)(1848 μ l、1.848mmol)を0℃で添加した。反応物を15分間攪拌した後、無水THF(3501 μ l)中の化合物5(850mg、1.540mmol)を添加した。反応混合物を0℃で攪拌し、一晩室温まで温めた。反応物を0℃で飽和塩化アンモニウムによりクエンチし、沈殿物を形成させた。溶液をジクロロメタンで抽出した。合一した有機物を水で洗浄した(2回)。有機物を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。それをシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)により精製して、化合物14(430mg、 $y=33\%$)を得た。MS(m/z): 848.7($M+1$)+. UPLC=1.74分(2.5分法)。

【0219】

【化 7 8】

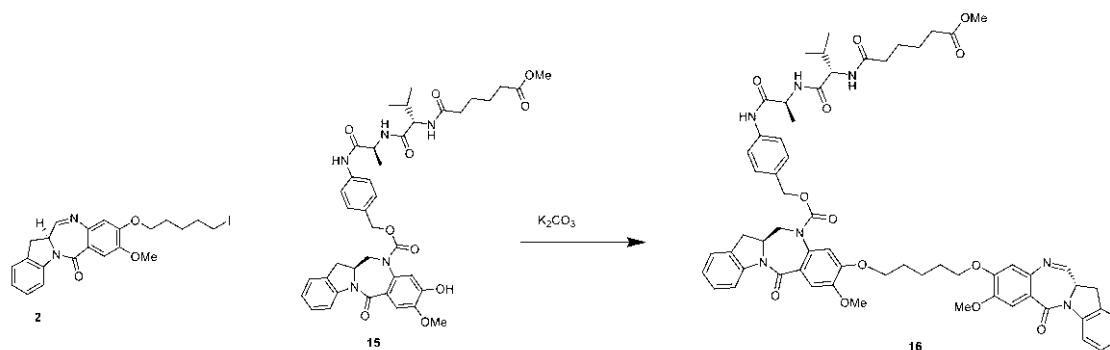


アルゴンで脱気した、化合物14(0.38g、0.448mmol)の無水メタノール(6.40ml)溶液に、10%炭素担持パラジウム(0.048g)を添加した。溶液

を再び脱気した後、水素雰囲気下、室温で攪拌し、完了するまでUPLCでモニターした。1時間30分後、反応混合物をセライトに通して濾過し、ジクロロメタン／メタノールですすいだ。ジクロロメタン／メタノール中のシリカゲルクロマトグラフィーにより粗固体を精製し、純粋な画分を収集して化合物15(263mg、 $y=77\%$)を得た。MS(m/z): 758.6 ($M+1$)⁺. UPLC=1.52分(2.5分法)。

【0220】

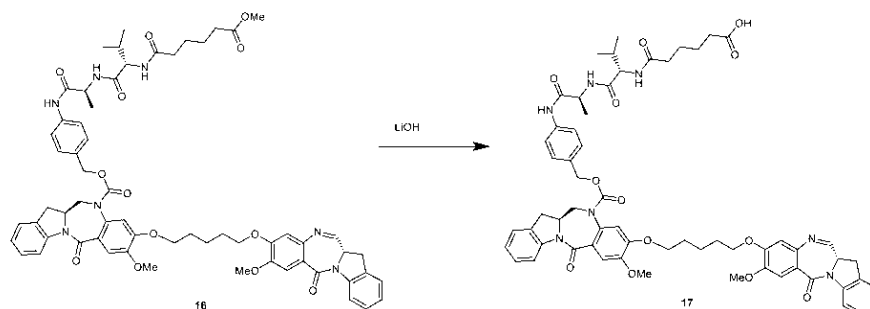
【化79】



化合物15(414mg、0.0546mmol)及び化合物2(321mg、0.656mmol)を無水ジメチルアセトアミド(5463 μ l)に溶解した。炭酸カリウム(151mg、1.093mmol)を添加し、反応物を窒素下、室温で一晩攪拌した。反応物を水で沈殿させ、5分間攪拌し、濾過した。得られた固体を20%メタノール／ジクロロメタンに溶解し、分液漏斗に移し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、真空濃縮し、ジクロロメタン／メタノール中のシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分の蒸発により、化合物16(329mg、 $y=54\%$)を得た。MS(m/z): 1121.3 ($M+1$)⁺. UPLC=1.88分(2.5分法)。

【0221】

【化80】



化合物16(0.329g、0.294mmol)を無水テトラヒドロフラン(11.01ml)及び脱イオン水(3.67ml)に溶解した。水酸化リチウム(0.021g、0.881mmol)を添加し、目的生成物に完全に変換されるまで反応をUPLCでモニターした。室温で1時間30分攪拌した後、30%メタノール／ジクロロメタン及び脱イオン水で希釈した後、0.5M HClでゆっくり酸性化し、pHを約3にした。酸性化した水層を30%メタノール／ジクロロメタンで2回抽出した。合一した有機物を水で洗浄し、pH=5にし、硫酸マグネシウムで脱水し、セライトに通して濾過し、濃縮し、ジクロロメタンと共蒸発させて、化合物17を黄色の固体として得て、さらに精製せずに使用した。(290mg、 $y=89\%$)。MS(m/z): 1107.2 ($M+1$)⁺. UPLC=1.78分(2.5分法)。

【0222】

10

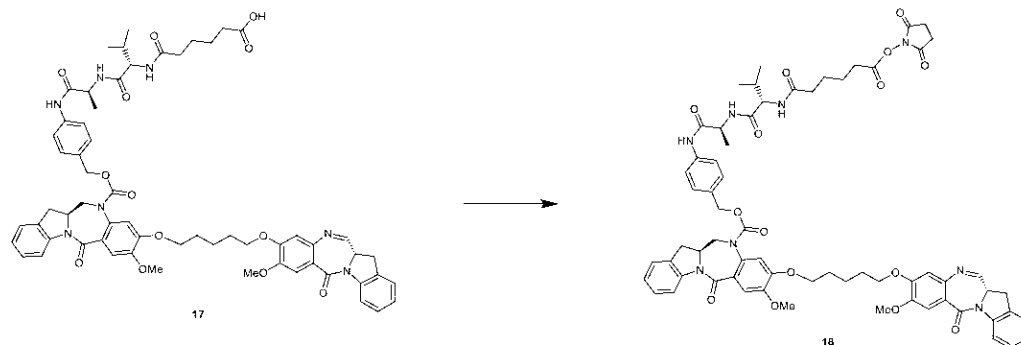
20

30

40

50

【化 8 1】



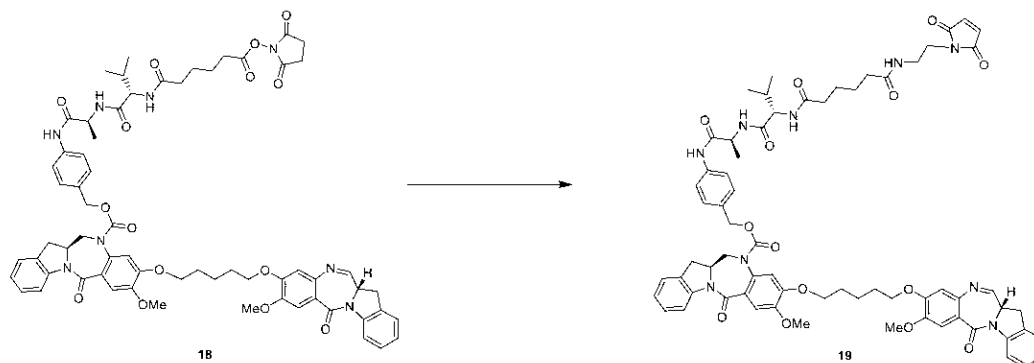
10

化合物 17 (0.29 g、0.262 mmol) を無水ジクロロメタン (6.55 ml) に懸濁させた。N-ヒドロキシスクシンイミド (0.091 g、0.786 mmol) 及び EDC・HCl (0.251 g、1.311 mmol) を添加すると、出発物質が可溶性になった。反応物を室温で 1 時間攪拌し、反応を完了した。反応物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒除去して、RP-HPLC (C18 Kromasil、脱イオン水／アセトニトリル) により精製した 310 mg の粗物質を得た。目的物質を含有する画分を凍結及び凍結乾燥して、純粋な最終化合物 18 (140 mg、精製回収量を基準とする $y = 56\%$) を得た。MS (m/z): 1204.4 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.86 分 (2.5 分法)。

20

【0223】

【化 8 2】



30

化合物 18 (96.6 mg、0.080 mmol) を無水ジクロロメタン (3211 μ l) に溶解した。1-(2-アミノエチル)-1H-ピロール-2,5-ジオン塩酸塩 (18.29 mg、0.096 mmol)、続いて無水 DIPEA (28.0 μ l、0.161 mmol) を添加した。反応を UPLC でモニターし、1 時間 30 分後に濃縮乾固させた。粗固体をアセトニトリル／脱イオン水及び数滴のギ酸に再溶解し、RP-HPLC (C18 Kromasil、脱イオン水／アセトニトリル) により精製した。目的物質を含有する画分を凍結及び凍結乾燥して、純粋な最終化合物 19 (54 mg、 $y = 55\%$) を得た。MS (m/z): 1229.4 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.78 分 (2.5 分法)。

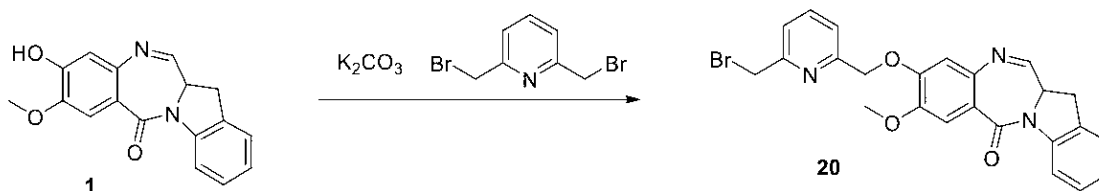
40

【0224】

実施例 2. 化合物 23 の合成

50

【化 8 3】

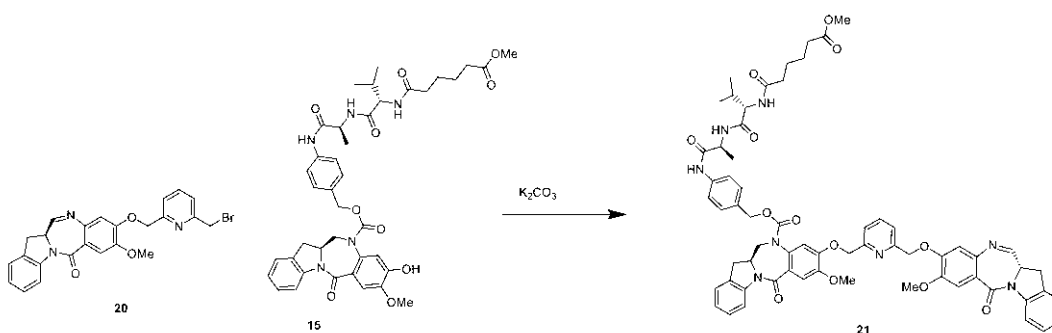


化合物 1 (0.173 g、0.588 mmol) をジメチルホルムアミド (3.92 ml) に溶解し、2,6-ビス(ブロモメチル)ピリジン (1.090 g、4.11 mmol) 及び炭酸カリウム (0.203 g、1.470 mmol) を添加した。反応物を 4 時間 30 分間攪拌した時点で、化合物 1 は消費された。反応物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム、水、及びブラインで洗浄した。粗物質をジクロロメタンに溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン／酢酸エチル) により精製した。純粋画分を合一して、化合物 20 (193 mg、 $y = 68\%$) を得た。MS (m/z): 478.3 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.6 分 (2.5 分法)。

10

【0225】

【化 8 4】



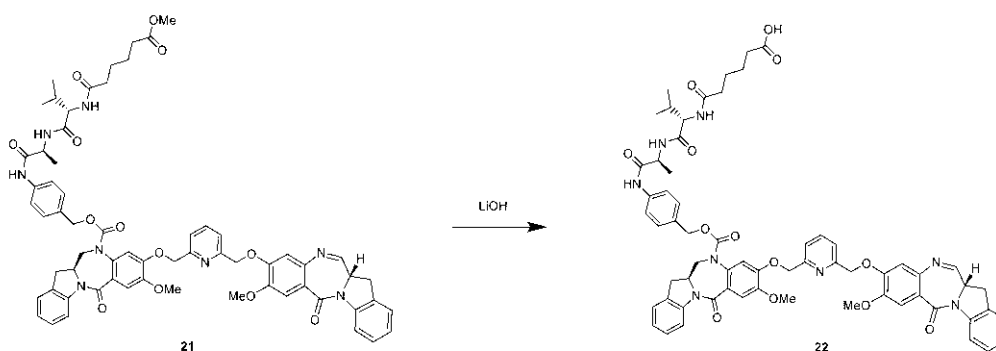
20

化合物 15 (86 mg、0.113 mmol) 及び化合物 20 (65.1 mg、0.136 mmol) を無水ジメチルアセトアミド (1135 μ l) に溶解した。炭酸カリウム (31.4 mg、0.227 mmol) を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を水で沈殿させ、5 分間攪拌し、濾過した。得られた固体を 20% メタノール／ジクロロメタンに溶解し、分液漏斗に移し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン／メタノール) により粗物質を精製して、化合物 21 (96 mg、 $y = 73\%$) を得た。MS (m/z): 1156.2 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.84 (2.5 分法)。

30

【0226】

【化 8 5】



40

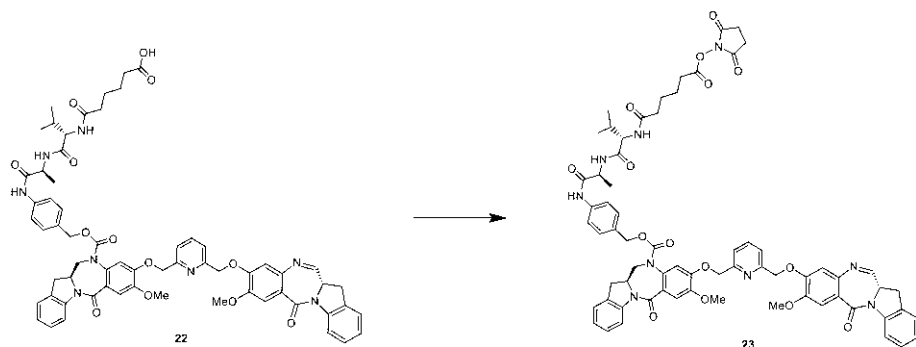
化合物 22 を化合物 17 と同様に調製した。粗物質をさらに精製せずに使用して、(94

50

mg、 $y = 99\%$)を得た。MS (m/z): 1142.2 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.76 (2.5分法).

[0227]

[化86]



10

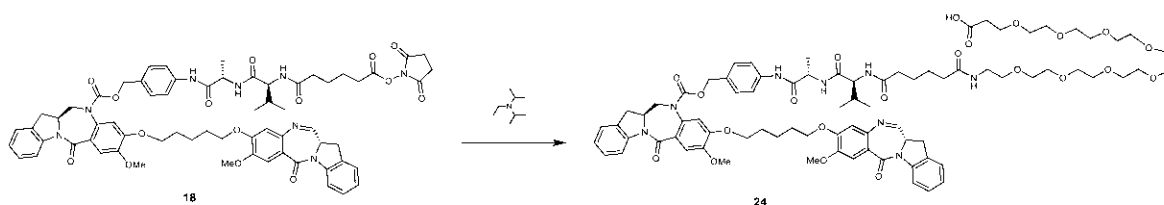
化合物23を化合物18と同様に調製した。RPHPLC (C18カラム、アセトニトリル/水)により粗物質を精製して、最終化合物23 (41mg、 $y = 40\%$)を得た。MS (m/z): 1239.3 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.82分 (2.5分法).

[0228]

実施例3. 化合物25及び26の合成

20

[化87]

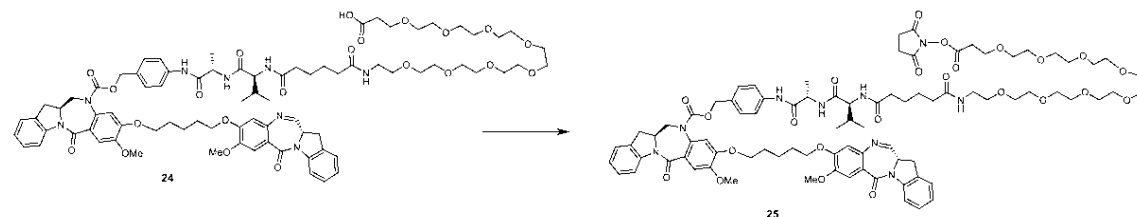


化合物18 (49mg、0.041mmol)を無水ジクロロメタン (1629μl)に溶解した。1-アミノ-3,6,9,12,15,18,21,24-オクタオキサヘプタコサン-27-酸 (19.78mg、0.045mmol)及びDIPEA (10.64μl、0.061mmol)を室温で添加した。反応物を1時間30分撹拌した後、濃縮乾固した。ジクロロメタン/メタノール中のシリカゲルクロマトグラフィーにより粗残渣を精製した。純粋画分を収集し、ジクロロメタンと共蒸発させて、化合物24を綿毛状の白色固体 (39mg、 $y = 63\%$)として得た。UPLC = 1.60分 (2.5分法).

30

[0229]

[化88]



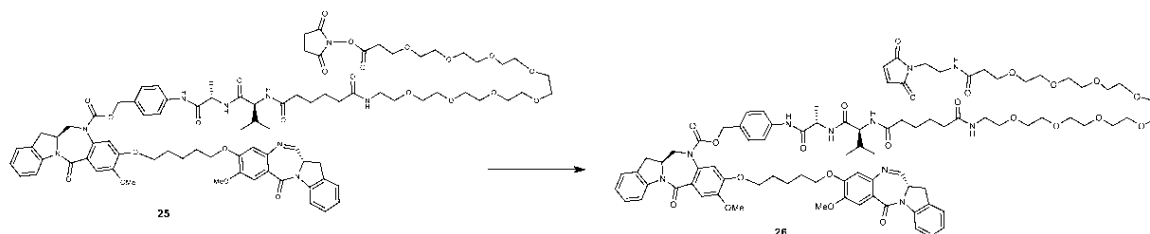
40

化合物25を化合物18と同様に調製した。粗物質を次の反応でそのまま使用するか、RPHPLC (C18カラム、アセトニトリル/水)により精製して、純粋な最終化合物25 (10mg、 $y = 49\%$)を得た。MS (m/z): 1627.2 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.66分 (2.5分法).

[0230]

50

【化 8 9】



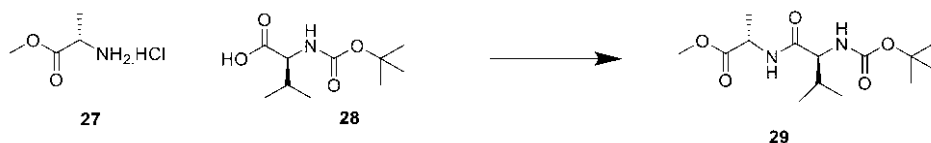
化合物 26 を化合物 19 と同様に調製した。R P H P L C (C 18 カラム、アセトニトリル／水) により粗物質を精製して、純粋な最終化合物 26 (12 mg、 $y = 48\%$) を得た。M S (m/z) : 1652.2 ($M+1$)⁺. U P L C = 1.60 分 (2.5 分法)

10

【0231】

実施例 4. 化合物 36 及び化合物 37 の合成

【化 90】



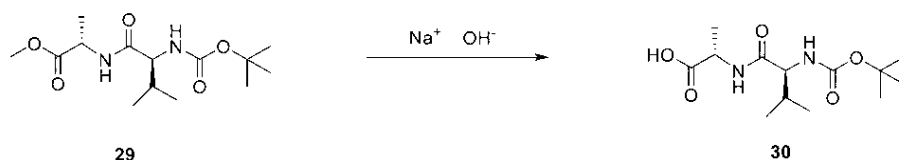
20

(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリン (10.58 g、48.7 mmol) をジクロロメタン (97 ml) に溶解した。C D I (9.48 g、58.4 mmol) を室温で少しずつ添加した。アルゴン下、混合物を室温で 2.5 時間攪拌すると、反応物は黄色に変わった。メチル-L-アラニネート塩酸塩 (7.00 g、50.2 mmol) を添加すると、混合物は淡黄色になった。アルゴン下で一晩攪拌を続けた。混合物をジクロロメタンで希釈し、1 M H C l 水溶液 (2 回)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、及びブラインで洗浄した。有機物を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、化合物 29 を白色の固体として得て、粗製物をさらに精製せずに使用した (12.85 g、 $y = 87\%$)。

30

【0232】

【化 91】



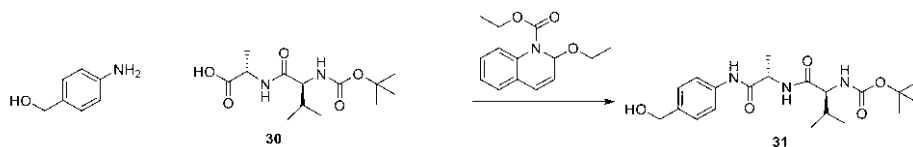
化合物 29 (12.85 g、42.5 mmol) をメタノール (42.5 ml) に溶解し、0℃に冷却した。1 M 水酸化ナトリウム (47.8 ml、47.8 mmol) を反応物に添加し、プロモクレゾールグリーン染色を用いた T L C により反応をモニターした。2.5 時間後、水を添加して、濁った溶液を透明にした。次に、溶液を氷浴しながら 1 M H C l で pH 約 3~4 に酸性化して、沈殿物を形成させた。沈殿物を氷浴から取り出して、酢酸エチルで 3 回抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒除去して、白色の粘性固体を得た。粗物質を高真空下に置き、さらに精製せずに使用して、化合物 30 (12.05 g、 $y = 98\%$) を得た。

40

【0233】

50

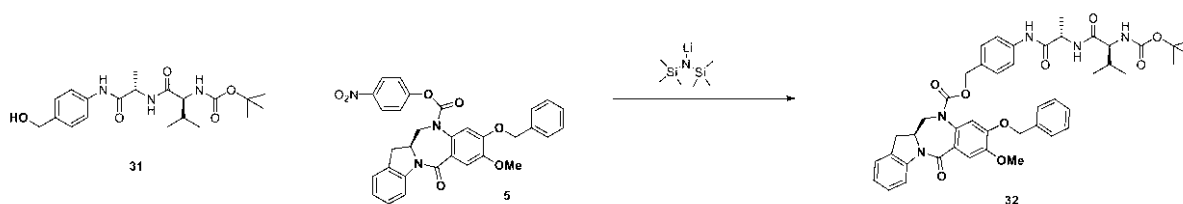
【化 9 2】



化合物 30 (12.05 g、41.8 mmol) を無水ジクロロメタン (139 ml) 及びメタノール (69.7 ml) に懸濁させた。EEDQ (18.60 g、75 mmol)、次いで (4-アミノフェニル) メタノール (6.18 g、50.1 mmol) を添加し、アルゴン下、反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンと共に共蒸発させた。固体を酢酸エチルでトリチュレーションした後、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) により精製して、化合物 31 (5.45 g、 $y = 33\%$) を得た。

【0234】

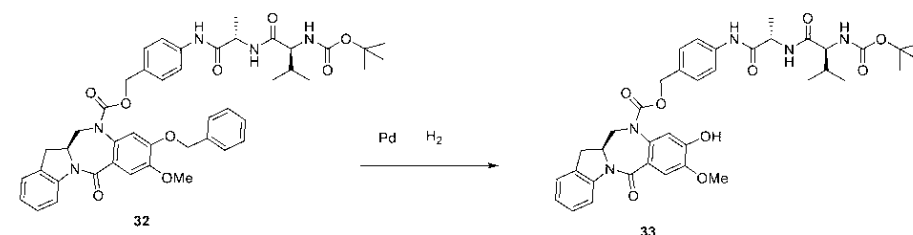
【化 9 3】



化合物 31 と化合物 5 を、化合物 14 の形成と同様に反応させた。シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) により物質を精製して、化合物 32 (507 mg、 $y = 54\%$) を得た。MS (m/z): 806.5 ($M+1$)⁺ 及び 804.5 ($M-1$)⁻。UPLC = 1.86 分 (2.5 分法)。

【0235】

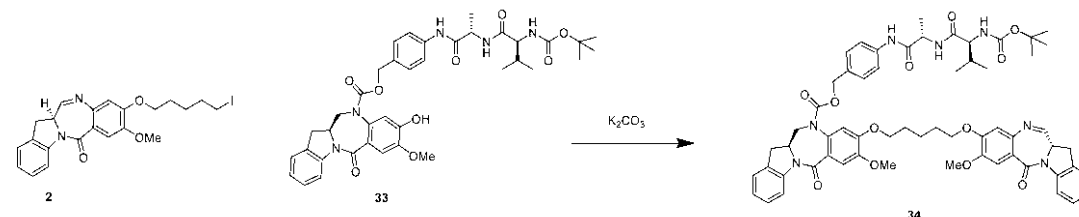
【化 9 4】



化合物 33 を化合物 15 と同様に調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、(213 mg、 $y = 47\%$) を得た。MS (m/z): 716.6 ($M+1$)⁺ 及び 714.5 ($M-1$)⁻。UPLC = 1.61 分 (2.5 分法)。

【0236】

【化 9 5】

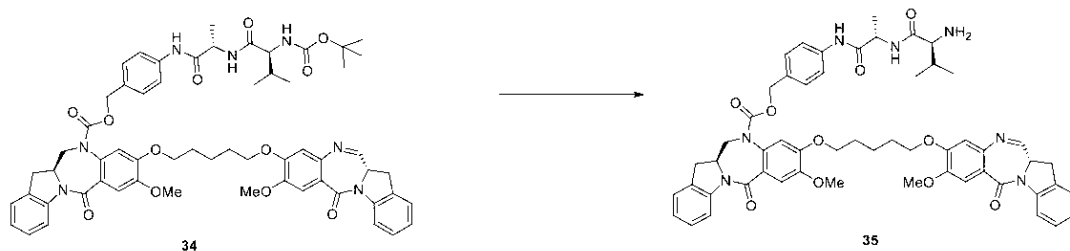


化合物 2 及び化合物 33 を、化合物 16 の調製と同様に反応させた。シリカゲルクロマト

グラフィー（ジクロロメタン／メタノール）により粗物質を精製して、化合物 34（140 mg、 $y = 94\%$ ）を得た。MS（ m/z ）：1078.7（ $M+1$ ）⁺。UPLC = 1.84 分（2.5 分法）。

【0237】

【化96】



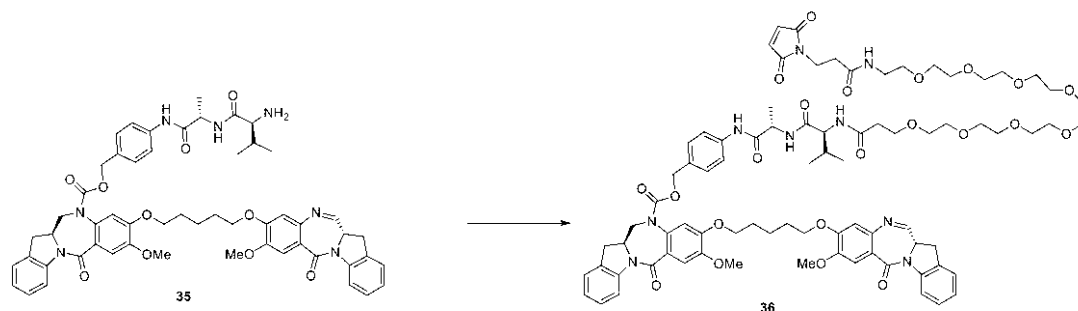
10

化合物 34（70 mg、0.065 mmol）を無水ジクロロメタン（600 μ l）に溶解し、氷浴中で 0℃ に冷却した。無水ジクロロメタン（600 μ l）と TFA（601 μ l）を新たに混合した溶液を添加すると、溶液は明黄色に変わった。UPLC で反応をモニターし、出発物質が完全に消費されるまで、アルゴン下、0℃ で 50 分間攪拌した。それをジクロロメタンで希釈し、氷／飽和重炭酸ナトリウム溶液に注いだ。分離した有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒除去して、化合物 35（55 mg、 $y = 87\%$ ）を淡黄色の固体として得て、さらに精製せずにそのまま使用した。MS（ m/z ）：978.7（ $M+1$ ）⁺。UPLC = 1.44 分（2.5 分法）。

20

【0238】

【化97】



30

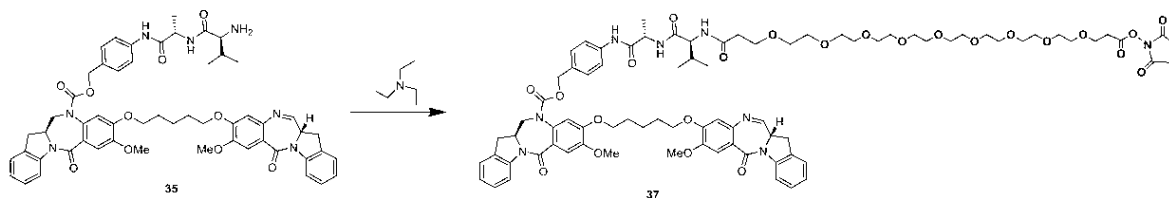
化合物 35（55 mg、0.056 mmol）及び 1-（2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル）-3-オキソ-7,10,13,16,19,22,25,28-オクタオキサ-4-アザヘントリアコンタン-31-酸（33.3 mg、0.056 mmol）を無水ジクロロメタン（3514 μ l）に溶解した。EDC（10.78 mg、0.056 mmol）を添加し、反応物を 3 回脱気し、アルゴン下、室温で攪拌した。それを UPLC でモニターし、1 時間後、反応物をジクロロメタンで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒除去して、65 mg の粗製物を得た RPHP LC（C18 カラム、アセトニトリル／水）により粗物質を精製して、純粋な最終化合物 36（48 mg、 $y = 55\%$ ）を得た。MS（ m/z ）：1553.7（ $M+1$ ）⁺。UPLC = 1.63 分（2.5 分法）。

40

【0239】

50

【化 9 8】



ビス（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）４，７，１０，１３，１６，１９，２２，２５，２８－ノナオキサヘントリアコンタンジオエート（３４．８ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）を無水ジメチルホルムアミド（９８１μｌ）に溶解し、化合物３５（４８ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）に直接添加した。トリエチルアミン（１０．２６μｌ、０．０７４ｍｍｏｌ）を添加した後、反応物を脱気し、アルゴン下、室温で撹拌した。追加で４０μｌのトリエチルアミンを添加し、反応物を３５℃まで２．５時間加熱した後、室温で一晩撹拌した。反応物を水及びジクロロメタンで希釈した。水溶液は目的生成物をすべて含有していた。分離した水溶液にアセトニトリルを添加し、凍結及び凍結乾燥した。凍結乾燥した粗物質をジメチルアセトアミドに溶解し、ＲＰＨＰＬＣ（水／アセトニトリル）により精製した。純粋画分を凍結及び凍結乾燥して、化合物３７（８ｍｇ、 $y=10\%$ ）を得た。ＭＳ（ m/z ）：１５７２．４（ $M+1$ ）⁺．ＵＰＬＣ＝１．７０分（２．５分法）

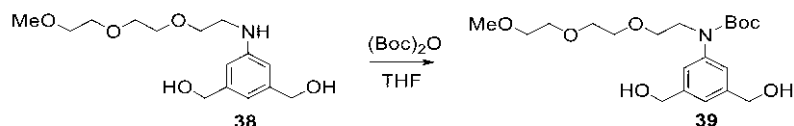
10

20

【０２４０】

実施例５．化合物４６及び化合物４７の合成

【化 9 9】



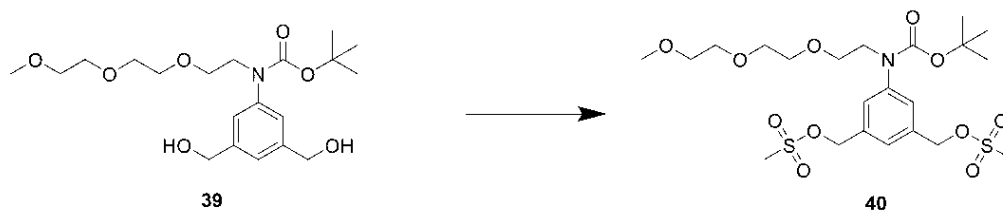
アニリン３８（３３９ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を無水テトラヒドロフラン（４．０ｍｌ）に撹拌した溶液に、無水Ｂｏｃ（２７２ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３日間撹拌し続けた。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール）により残渣を精製して、化合物３９（４０５ｍｇ、 $y=90\%$ ）を無色の油として得た。¹H NMR（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ₃）：δ ７．００（ｓ，２Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｓ，４Ｈ），４．１２（ｓ，２Ｈ），３．６４（ｔ， $J=5.6$ Ｈｚ，２Ｈ），３．４８－３．４４（ｍ，８Ｈ），３．４０－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．２１（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）；¹³C NMR（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ₃）：δ １５４．６５，１４２．３，１４２．１，１２４．１，１２２．７，８０．２，７１．６，７０．３，７０．１，６９．９，６８．５，６３．９，５８．６５，４９．４，２８．１．

30

40

【０２４１】

【化 1 0 0】



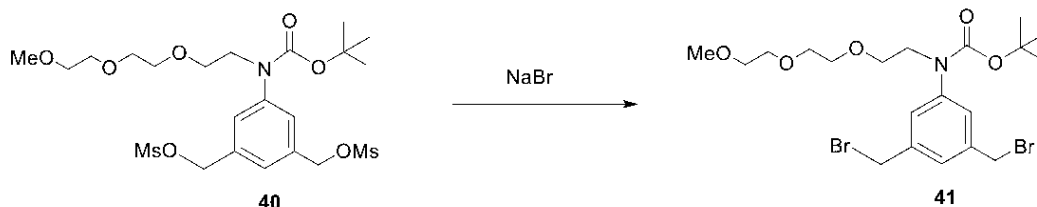
化合物３９（３ｇ、７．５１ｍｍｏｌ）を無水ジクロロメタン（７５ｍｌ）に溶解し、ア

50

セトン／ドライアイス浴中で -5°C に冷却した。トリエチルアミン（ 5.23 mL 、 37.5 mmol ）を添加し、続いてメタンスルホン酸無水物（ 3.27 g 、 18.77 mmol ）を添加し、得られた混合物を -5°C で2時間撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、氷水で2回洗浄した。濾液を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、真空濃縮して、化合物40（ 3.58 g 、収率 $y = 86\%$ ）を得た。粗物質を高真空に置き、さらに精製せずにそのまま使用した。MS (m/z): $556.2 (M+1)^+$ 。UPLC = 1.48 分（2.5分法）。

【0242】

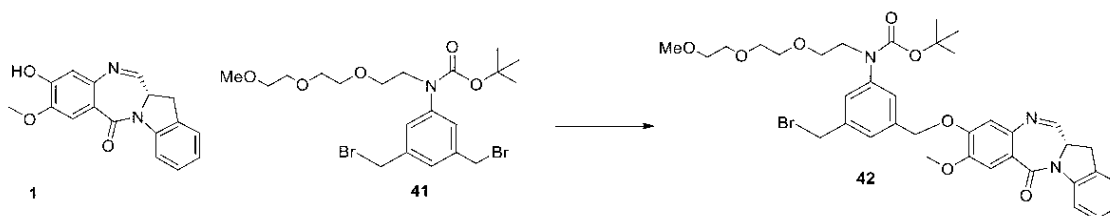
【化101】



化合物40（ 3.58 g 、 6.44 mmol ）をジメチルホルムアミド（ 32.2 mL ）に溶解した。臭化ナトリウム（ 3.31 g 、 32.2 mmol ）を添加し、反応物を室温で一晩撹拌して、UPLCにより1つの新しいピークを得た。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機物を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒除去して、化合物41（ 3.01 g 、 $y = 89\%$ ）を得て、さらに精製せずに続行した。UPLC = 1.79 分（2.5分法）。

【0243】

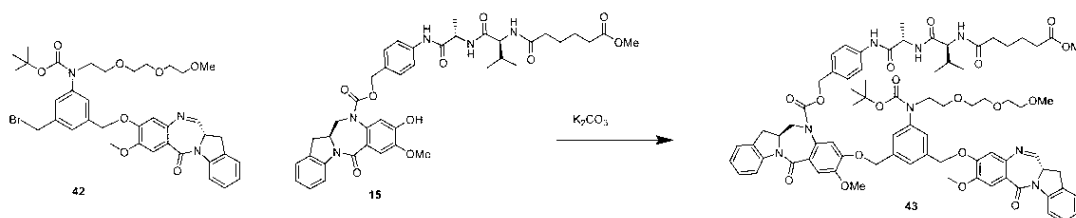
【化102】



化合物1（ 0.241 g 、 0.819 mmol ）及び化合物41（ 3.01 g 、 5.73 mmol ）をジメチルホルムアミド（ 5.46 mL ）に溶解した。炭酸カリウム（ 0.283 g 、 2.047 mmol ）を添加し、化合物1が完全に消費されるまで、反応物を室温で2.5時間撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム、水、及びブラインで洗浄した。粗物質をジクロロメタンに溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／酢酸エチル）により精製した。純粋な単一結合物質を収集して、化合物42（ 322 mg 、 $y = 53\%$ ）を得た。MS (m/z): $738.3 (M+1)^+$ 。UPLC = 1.80 分（2.5分法）。

【0244】

【化103】



化合物42（ 94 mg 、 0.127 mmol ）及び化合物15（ 88 mg 、 0.116 mmol ）を無水ジメチルアセトアミド（ $1157\text{ }\mu\text{L}$ ）に溶解した。炭酸カリウム（ 32

・ 0 mg、0.231 mmol) を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を水で沈殿させ、5 分間攪拌し、濾過した。得られた固体を、少量のメタノールを加えたジクロロメタンに溶解し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルカラム (ジクロロメタン/メタノール) により粗物質を精製して、化合物 43 を綿毛状固体 (110 mg、 $y = 67\%$) として得た。MS (m/z): 1416.2 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.84 分 (2.5 分法)。

【0245】

【化104】



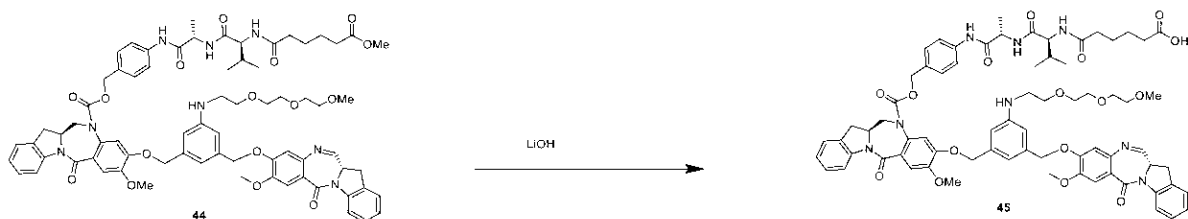
10

化合物 43 (110 mg、0.078 mmol) を無水ジクロロメタン (700 μ l) に溶解し、氷浴中で 0 $^{\circ}$ C に冷却した。無水ジクロロメタン (700 μ l) と TFA (719 μ l) を新たに混合した溶液を添加した。反応物を 0 $^{\circ}$ C で 45 分間攪拌した。それをジクロロメタンで希釈反応し、氷/飽和重炭酸ナトリウム溶液に注いだ後、分離した有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒除去した。ジクロロメタン/メタノール中のシリカゲルクロマトグラフィーにより粗製物を精製して、化合物 44 (84 mg、 $y = 82\%$) を得た。MS (m/z): 1316.2 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.72 分 (2.5 分法)。

20

【0246】

【化105】



30

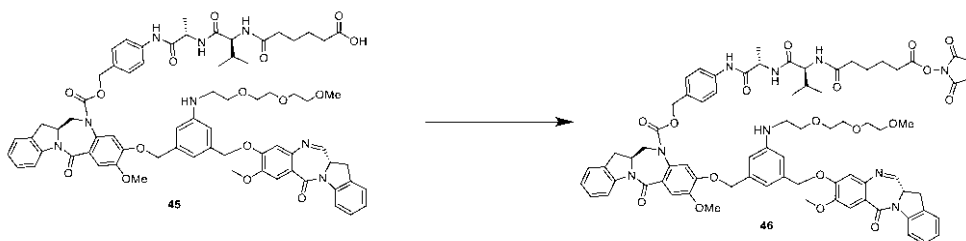
化合物 44 (84 mg、0.064 mmol) を無水テトラヒドロフラン (2395 μ l) 及び脱イオン水 (798 μ l) に溶解した。水酸化リチウム (4.59 mg、0.192 mmol) を添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。それを 30% メタノール/ジクロロメタン及び脱イオン水で希釈した後、0.5 M HCl でゆっくり酸性化し、pH を約 3 にした。水溶液を 30% メタノール/ジクロロメタンでさらに 2 回抽出した。合一した有機物を水で洗浄して、pH = 5 にし、硫酸マグネシウムで脱水し、セライトに通して濾過し、濃縮し、無水ジクロロメタンと共蒸発させて、89 mg の粗化合物 45 を得た。次の反応質量を 100% と想定する。MS (m/z): 1302.4 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.64 分 (2.5 分法)。

40

【0247】

50

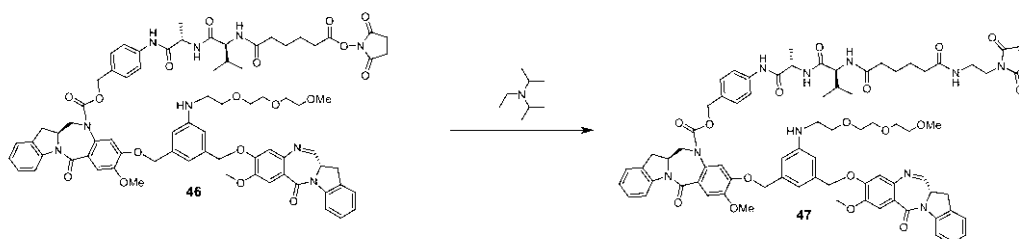
【化 1 0 6】



化合物 45 (83 mg、0.064 mmol) を無水ジクロロメタン (1594 μ l) に溶解した。N-ヒドロキシスクシンイミド (22.02 mg、0.191 mmol) 及び EDC・HCl (61.1 mg、0.319 mmol) を添加し、反応物をアルゴン下で 50 分間攪拌した。それをジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒除去した。次の処理で粗固体をそのまま使用するか、RP-HPLC (C18 Kromasil、アセトニトリル／脱イオン水) により精製した。純粋画分を凍結及び凍結乾燥して、化合物 46 (51 mg、 $y = 57\%$) を得た。MS (m/z): 1399.3 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.70 分 (2.5 分法)。

【0248】

【化 1 0 7】

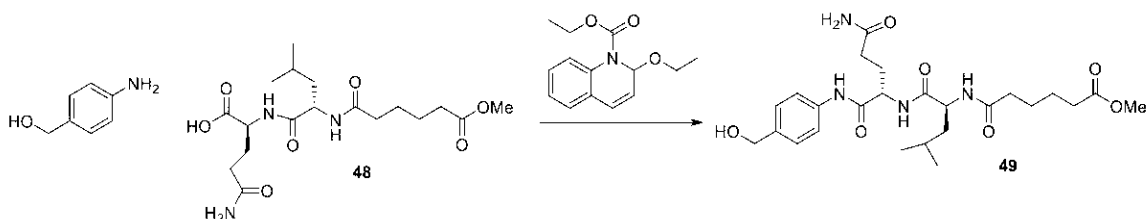


化合物 46 (53.7 mg、0.038 mmol) を無水ジクロロメタン (1536 μ l) に溶解した。1-(2-アミノエチル)-1H-ピロール-2,5-ジオン塩酸塩 (8.02 mg、0.042 mmol)、続いて無水 N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (13.38 μ l、0.077 mmol) を添加した。反応を UPLC でモニターし、1.5 時間後に濃縮乾固させた。粗固体をアセトニトリル／脱イオン水／テトラヒドロフラン及び数滴のギ酸に溶解し、RP-HPLC (C18、水／アセトニトリル) により精製した。純粋画分を合一し、凍結及び凍結乾燥して、純粋な化合物 47 (20.4 mg、37%) を得た。MS (m/z): 1424.7 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.65 分 (2.5 分法)。

【0249】

実施例 6. 化合物 55 及び化合物 56 の合成

【化 1 0 8】

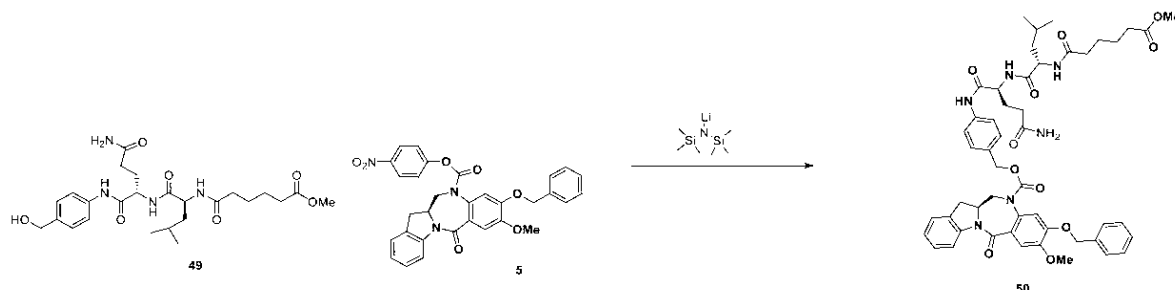


(6-メトキシ-6-オキソヘキサノイル)-L-ロイシル-L-グルタミン (0.83 g、2.067 mmol) 及び (4-アミノフェニル) メタノール (0.306 g、2.481 mmol) の無水ジクロロメタン (9.19 ml) 及び無水メタノール (4.59 ml) 溶液 (明黄色の溶液) に、EEDQ (1.023 g、4.13 mmol) を添加し

、反応混合物を窒素下、周囲温度で18時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルでトリチュレーションした。オフホワイトの固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、脱水して、6-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ))-1,5-ジオキソペンタン-2-イル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)アミノ)-6-オキソヘキサン酸メチル(0.5g、 $y=48\%$)を白色の固体として得た。MS(m/z): 508.05($M+1$)⁺. LC=3.72分

【0250】

【化109】



10

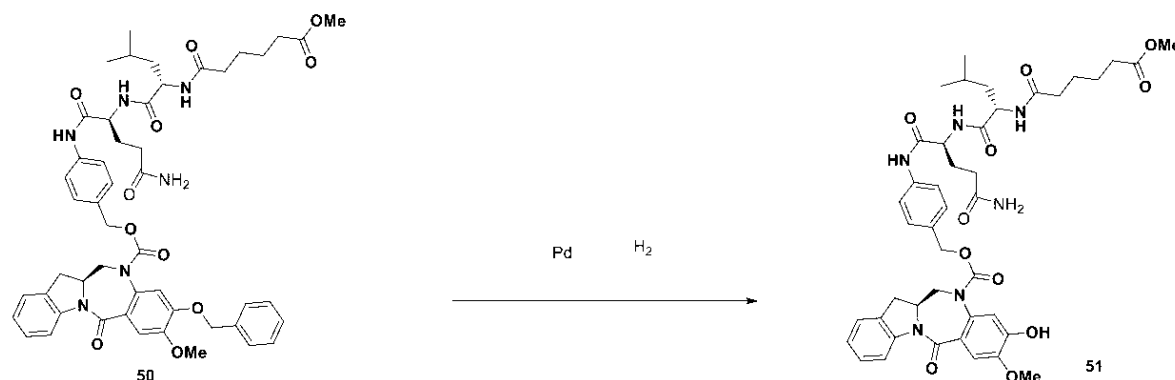
6-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ))-1,5-ジオキソペンタン-2-イル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)アミノ)-6-オキソヘキサン酸メチル(450mg、0.888mmol)の無水テトラヒドロフラン(1.68ml)及び無水N,N-ジメチルアセトアミド(3.36ml)溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(テトラヒドロフラン中1M、0.888ml、0.888mmol)を0℃で添加した。透明な黄色の反応物を15分間攪拌した後、無水テトラヒドロフラン(1.68ml)中の化合物5(408mg、0.740mmol)を添加した。反応混合物を0℃で攪拌し、18時間かけて室温まで温めた。0℃で飽和塩化アンモニウム水溶液を用いて混合物の反応をクエンチし、ジクロロメタン(3×50mL)で抽出した。合一した有機層を水(2×50mL)で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。ISCO(24gシリカカラム、メタノール/ジクロロメタン)により粗物質を精製して、化合物50(95mg、収率14%)を白色の固体として得た。MS(m/z): 919.8($M+1$)⁺. UPLC=5.54分(10分法)。

20

30

【0251】

【化110】



40

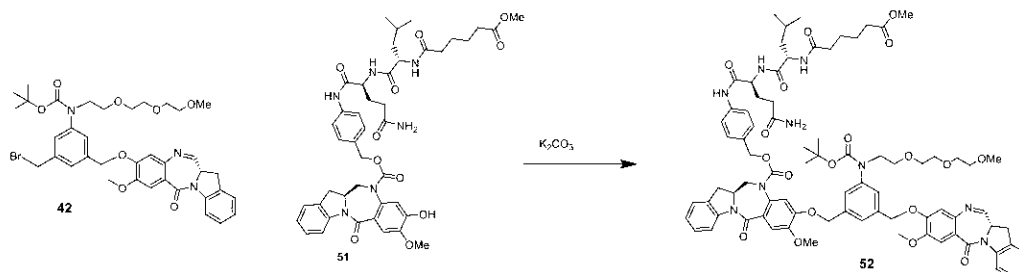
4-((S)-5-アミノ-2-((S)-2-(6-メトキシ-6-オキソヘキサンアミド)-4-メチルペンタンアミド)-5-オキソペンタンアミド)ベンジル(S)-9-(ベンジルオキシ)-8-メトキシ-6-オキソ-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-11(12H)-カル

50

ボキシレート（91 mg、0.099 mmol）の無水メタノール（1.5 ml）溶液を脱気し、10%炭素担持パラジウム（10.54 mg、0.099 mmol）を添加した。水素バルーン（1気圧）下、混合物を室温で4時間攪拌した後、セライトに通して濾過し、メタノールですすいだ。濾液を蒸発させて、DP（83 mg、100%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：829.6（M+1）+ 827.5（M-1）-。UPLC = 4.25分（10分法）。

【0252】

【化111】



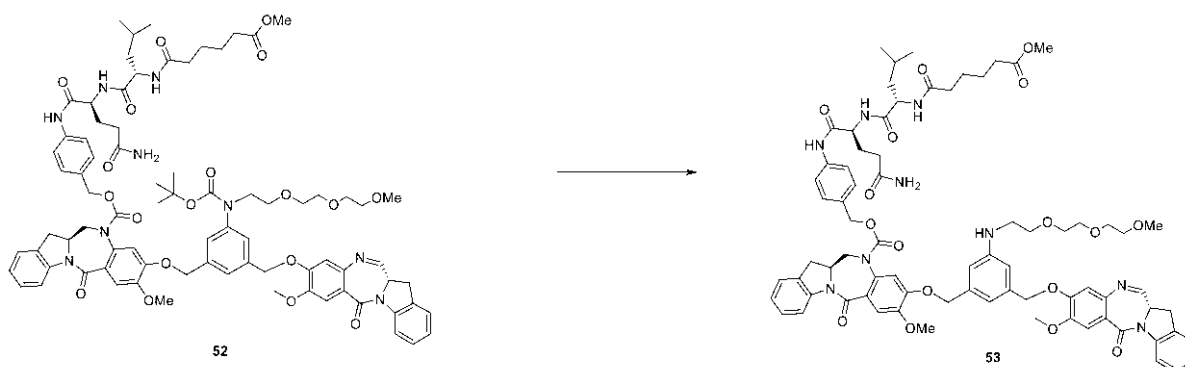
10

化合物42（215 mg、0.291 mmol）及び化合物51（201 mg、0.242 mmol）を無水ジメチルアセトアミド（2425 μl）に溶解した。炭酸カリウム（67.0 mg、0.485 mmol）を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を水で沈殿させ、5分間攪拌し、濾過した。得られた黄色の固体をジクロロメタン／5%メタノールに溶解し、水で洗浄した。有機物を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒除去した。シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール）により物質を精製して、目的生成物である化合物52（323 mg、y = 64%）を得た。MS（m/z）：1487.6（M+1）+。UPLC = 1.77分（2.5分法）。

20

【0253】

【化112】



30

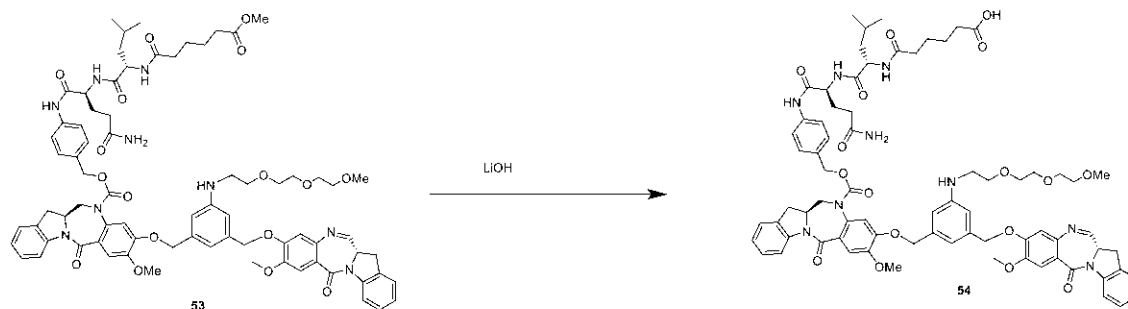
化合物53を化合物44と同様に調製した。シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール）により粗生成物を精製した。MS（m/z）：1387.7（M+1）+。UPLC = 1.8（2.5分法）。

40

【0254】

50

【化 1 1 3】

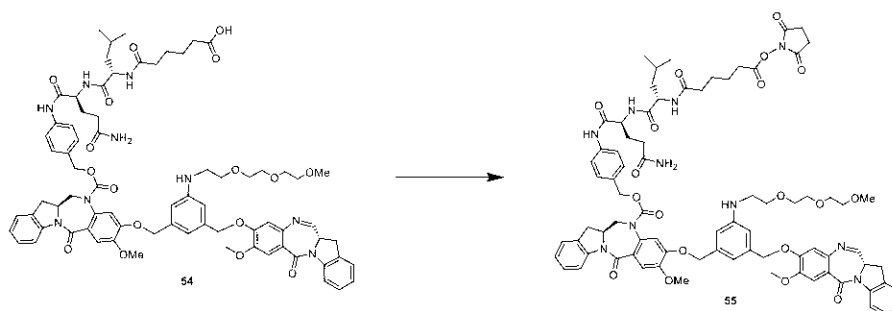


10

化合物 5 4 を化合物 4 5 と同様に調製した。シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール）により粗生成物を精製した（1 1 7 m g、 $y = 45.5\%$ ）。MS（ m/z ）：1 3 7 3 . 9（ $M+1$ ） $^{+}$ 。UPLC=1.71（2.5 分法）。

【0 2 5 5】

【化 1 1 4】



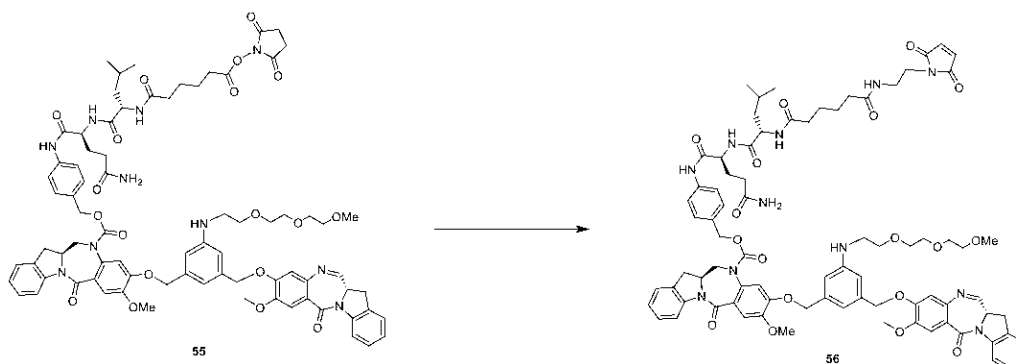
20

化合物 5 5 を化合物 4 6 と同様に調製した。粗生成物を次の反応でそのまま使用するか、または R P H P L C（水／アセトニトリル）により精製した（3 4 . 5 m g、 $y = 49\%$ ）。MS（ m/z ）：1 4 7 0 . 8（ $M+1$ ） $^{+}$ 。UPLC=1.74（2.5 分法）。

30

【0 2 5 6】

【化 1 1 5】



40

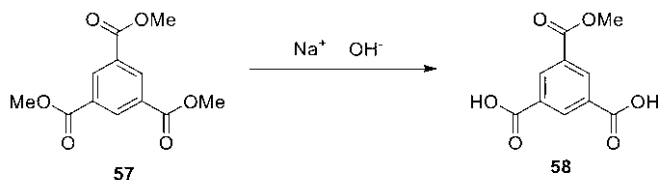
化合物 5 6 を化合物 4 7 と同様に調製した。R P H P L C（水／アセトニトリル）により粗生成物を精製した（2 6 m g、 $y = 47\%$ ）。MS（ m/z ）：1 4 9 5 . 9（ $M+1$ ） $^{+}$ 。UPLC=1.71（2.5 分法）。

【0 2 5 7】

実施例 7 . 化合物 6 5 の合成

50

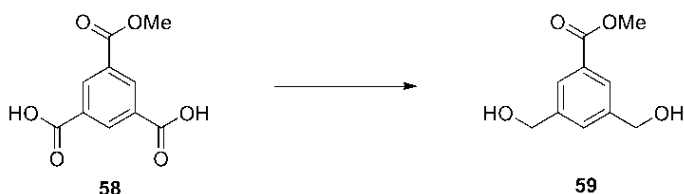
【化 1 1 6】



トリメチルベンゼン-1,3,5-トリカルボキシレート (6.2 g、24.58 mmol) をメタノール (82 ml) 及び水 (16.39 ml) に攪拌した溶液に水酸化ナトリウム (2.065 g、51.6 mmol) を添加した。反応混合物をアルゴン下で3時間還流し (85℃の油浴)、白色の沈殿物を形成した。反応物を室温に冷却し、固体がすべて溶解するまで水で希釈した。溶液を5 N HCl水溶液でpH約2~3に酸性化した。メタノールを真空で除去し、得られた水溶液を酢酸エチルで3回抽出した。合一した有機物を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒除去した。白色の生成物を熱酢酸エチルに溶解した後、冷却させた。溶液を濾過し (沈殿物が副生成物であった)、濾液を蒸発させて、目的化合物58 (4.34 g、y = 79%) を得た。MS (m/z) : 225.0 (M+1)+ 及び 224.0 (M-1)-. UPLC = 1.07分 (2.5分法). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 13.62 (bs, 2H), 8.65 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).

【0 2 5 8】

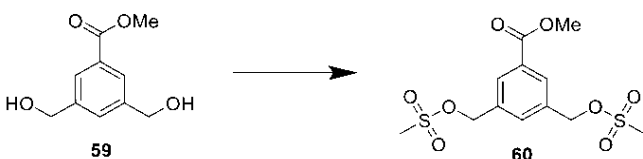
【化 1 1 7】



化合物58 (1.94 g、8.65 mmol) をTHF (34.6 ml) に溶解し、0℃に冷却した。BH₃・DMS (THF中2 M、17.31 ml、34.6 mmol) をアルゴン下でゆっくり添加し、激しくバブリングさせた。反応物を室温に温め、一晚攪拌した。気泡の形成が弱まるまでメタノールでゆっくりクエンチした後、ガスの発生が止まり、固体がすべて溶解するまで水を添加した。溶液を酢酸エチルで2回抽出した。合一した有機物を、75 mlの約3% H₂O₂ 溶液、150 mlの0.5 Mクエン酸水溶液、及びブラインで順次洗浄した。有機物を乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製して、化合物59 (0.82 g、y = 32%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 7.81 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 5.33 (bs, 2H), 4.56 (s, 4H), 3.86 (s, 3H).

【0 2 5 9】

【化 1 1 8】

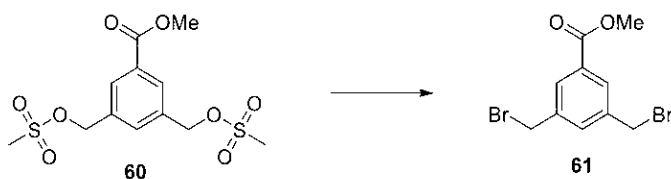


化合物59 (0.82 g、4.18 mmol) を無水ジクロロメタン (41.8 ml) に溶解し、アセトン/氷浴中で-5℃に冷却した。トリエチルアミン (2.91 ml、20

． 90 mmol) を添加し、続いてメタンスルホン酸無水物 (1.820 g、10.45 mmol) を添加し、得られた混合物を -5°C で 1.5 時間攪拌した。それを酢酸エチル及び水で希釈し、酢酸エチルでさらに 2 回抽出した。合一した有機物を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、真空濃縮し (25°C 未満)、化合物 60 (1.12 g、 $y = 76\%$) を得て、これを次の反応でそのまま使用した。

【0260】

【化119】

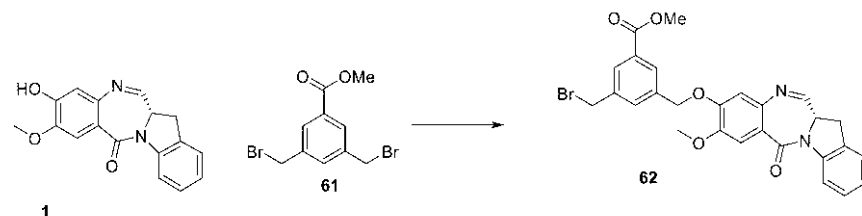


10

化合物 60 (1.12 g、3.18 mmol) を無水ジメチルホルムアミド (15.89 ml) に溶解し、臭化ナトリウム (1.635 g、15.89 mmol) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。それを水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機物を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒除去した。粗物質を乾燥するまで高真空下に置き、化合物 61 (0.97 g、 $y = 94\%$) を得て、さらに精製せずに使用した。UPLC = 1.66 分 (2.5 分法)。

【0261】

【化120】

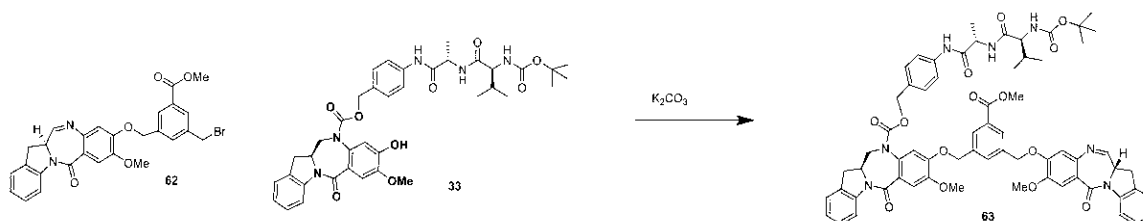


20

化合物 1 (0.126 g、0.429 mmol) 及び化合物 61 (0.967 g、3.00 mmol) を無水ジメチルホルムアミド (4.29 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.148 g、1.073 mmol) を添加した。1 時間 20 分後、化合物 1 がすべて消費されたら、反応物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム、水、及びブラインで洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒除去した。純粋な化合物 62 をシリカゲルクロマトグラフィーにより単離した (133 mg、 $y = 58\%$)。UPLC = 1.71 分 (2.5 分法)。

【0262】

【化121】



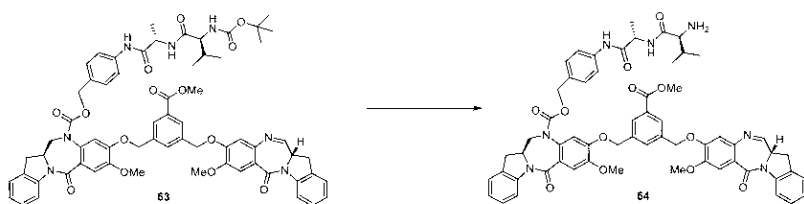
30

40

化合物 33 (63.6 mg、0.089 mmol) 及び化合物 62 (63 mg、0.098 mmol) を無水ジメチルアセトアミド (888 μl) に溶解した。炭酸カリウム (24.54 mg、0.178 mmol) を添加し、反応物をアルゴン下、一晩攪拌した。反応物を水で沈殿させ、5 分間攪拌し、濾過した。得られた白色の固体をジクロロメタンに溶解し、分液漏斗に移し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒除去した。粗製物をカラムで精製して、化合物 63 (79 mg、 $y = 76\%$) を得た。MS

50

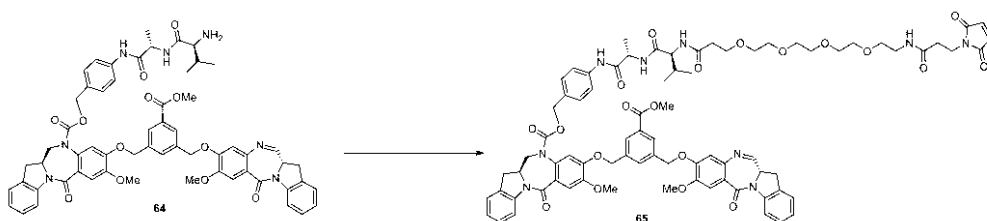
(m/z) : 1171.0 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.89分 (2.5分法).
 【0263】
 【化122】



10

化合物64を化合物35と同様に調製した。粗物質を精製せずにそのまま使用した (54 mg、 $y = 75\%$)。MS (m/z) : 1171.1 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.51分 (2.5分法)。

【0264】
 【化123】



20

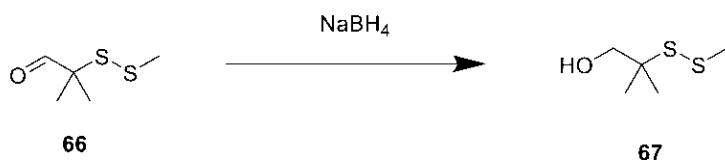
化合物64 (54 mg、0.050 mmol) 及び1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-3-オキソ-7,10,13,16-テトラオキサ-4-アザノナデカン-19-酸 (21.01 mg、0.050 mmol) を無水ジクロロメタン (3154 μ l) に溶解した。EDC (9.67 mg、0.050 mmol) を添加し、反応物を脱気し、アルゴン下、室温で攪拌した。1時間で、反応物をジクロロメタンで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒除去した。粗物質をアセトニトリル及びテトラヒドロフランと数滴のギ酸に溶解し、セミ分取RP-HPLC (C18、水/アセトニトリル) により精製した。純粋画分を凍結及び凍結乾燥して、化合物65 (29.5 mg、 $y = 40\%$) を得た。MS (m/z) : 1469.6 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.68分 (2.5分法)。

30

【0265】

実施例8. 化合物73の合成

【化124】



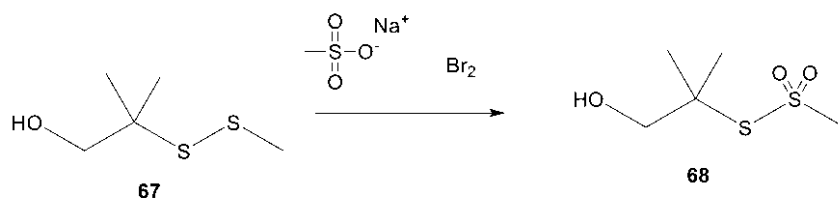
40

2-メチル-2-(メチルジスルファニル)プロパナール (1 g、6.66 mmol) の無水メタノール (44.4 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.252 g、6.66 mmol) を添加した。反応物を室温で90分間攪拌した時点で、塩酸水溶液 (0.5 M) でクエンチし、酢酸エチル (100 ml) で希釈した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液をpH約10になるまで添加した後、酢酸エチル (2×50 ml) で抽出した。有機抽出物を合一し、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。収率100%を想定して粗製物をさらに精製せずに続行した。

【0266】

50

【化 1 2 5】



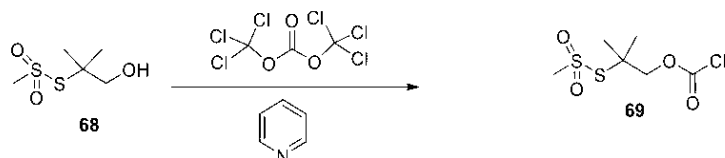
2-メチル-2-(メチルジスルファニル)プロパン-1-オール (1.2 g、7.88 mmol) の無水ジクロロメタン (52.5 ml) 冷却溶液に、メタンスルホン酸ナトリウム (4.65 g、39.4 mmol) 及びジブロミン (1.009 ml、19.70 mmol) を 0℃ で添加した。周囲温度で 90 分間攪拌した後、反応混合物をセライトに通して濾過し、ジクロロメタンですすいだ。濾液を濃縮し、ISCO (40 g シリカカラム、酢酸エチル／ヘキサン) により精製して、S-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)メタンスルホノチオエート (1.1 g、 $y=76\%$) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 Hz, d_6 -DMSO): δ 5.39 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.44 (s, 6H)

10

【0 2 6 7】

【化 1 2 6】

20

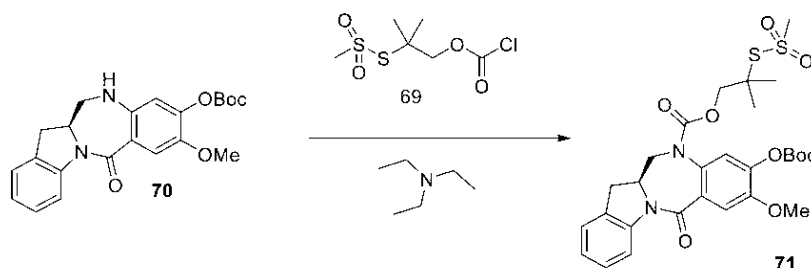


S-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)メタンスルホノチオエート (47 mg、0.255 mmol) 及びトリホスゲン (26.5 mg、0.089 mmol) の無水ジクロロメタン (1.27 ml) 溶液に、ピリジン (19.60 μ l、0.242 mmol) を添加した。反応物を周囲温度で 4 時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、透明な無色の油を得た。収率 100% を想定して粗化合物 69 をさらに精製せずに続行した。

30

【0 2 6 8】

【化 1 2 7】



40

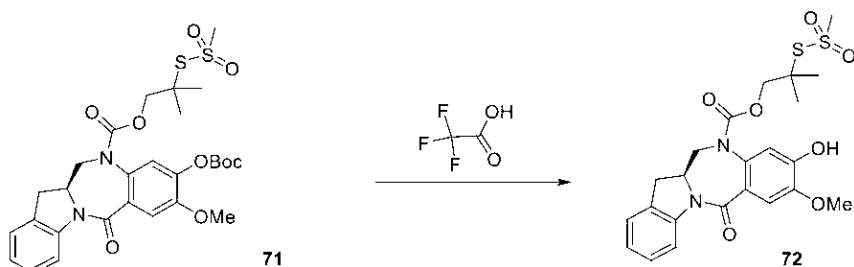
(S)-tert-ブチル (8-メトキシ-6-オキソ-11, 12, 12a, 13-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[5, 6][1, 4]ジアゼピノ[1, 2-a]インドール-9-イル)カルボネート (40 mg、0.101 mmol) 及び S-(1-(クロロカルボニル)オキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)メタンスルホノチオエート (62.2 mg、0.252 mmol) の無水 1, 2-ジクロロエタン (1.00 ml) 溶液に、トリエチルアミン (56.3 μ l、0.404 mmol) を添加した。混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥

50

させ、濃縮した。酢酸エチル／ヘキサン中のシリカゲルクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、化合物 71 を白色の固体 (50 mg、 $y = 82\%$) として得た。MS (m/z): 607.6 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.81 分 (2.5 分法)。

【0269】

【化128】



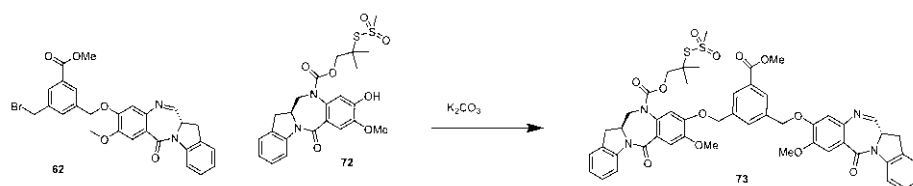
10

2-メチル-2-((メチルスルホニル)チオ)プロピル(S)-9-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-8-メトキシ-6-オキソ-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-11(12H)-カルボキシレート(0.910 g、1.5 mmol)の無水ジクロロメタン(15.0 ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(1.733 ml、22.50 mmol)をゆっくり添加した。混合物を周囲温度で5時間攪拌した後、それをジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。酢酸エチル／ジクロロメタン中のシリカゲルクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、化合物 72 を白色の結晶性固体(0.68 g、 $y = 89\%$)として得た。MS (m/z): 507.1 ($M+1$)⁺ 505.1 ($M-1$)⁻ UPLC = 1.51 分 (2.5 分法)。

20

【0270】

【化129】



30

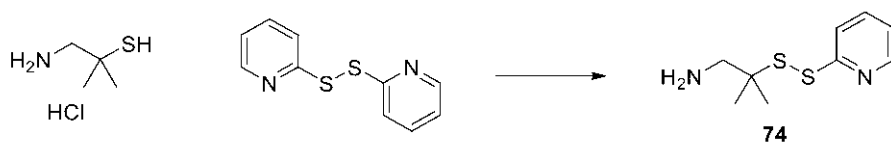
化合物 62 (69.6 mg、0.130 mmol) 及び化合物 72 (59 mg、0.108 mmol) を無水ジメチルアセトアミド(1083 μ l)に溶解した。炭酸カリウム(29.9 mg、0.217 mmol)を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を水でスラリー化し、濾過した。得られた固体を、少量のメタノールを加えたジクロロメタンに溶解し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮して、0.114 mgの化合物 73 (純度 70%、 $y = 76\%$) を黄色の粗固体として得た。RP-HPLC (C18、脱イオン水／アセトニトリル)により純粋物質を得た。MS (m/z): 961.7 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.85 分 (2.5 分法)。

40

【0271】

実施例 9. 化合物 75 の合成

【化130】



74

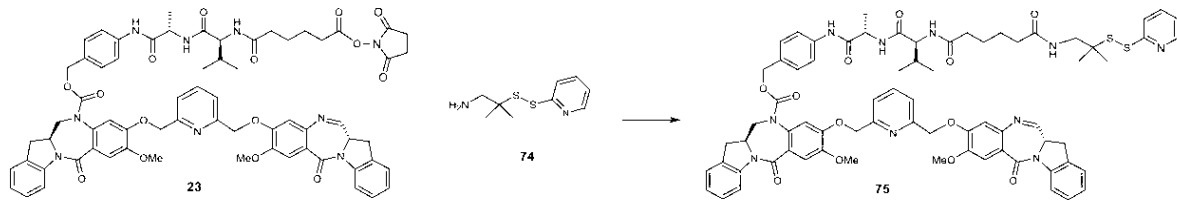
ジメチルシステアミンHCl (500 mg、3.53 mmol) をメタノール (11.7

50

65 mL) に溶解した。アルドリチオール (1166 mg、5.29 mmol) を添加し、黄色の溶液を一晩撹拌した。LCMS は 0.394 分で生成物の形成を示した。トリエチルアミン (0.492 mL、3.53 mmol) を添加し、5 分間撹拌した後、反応混合物を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン／メタノール) により粗残渣を精製して、化合物 74 をオフホワイトの粘性固体 (700 mg、93%) として得た。

【0272】

【化131】



10

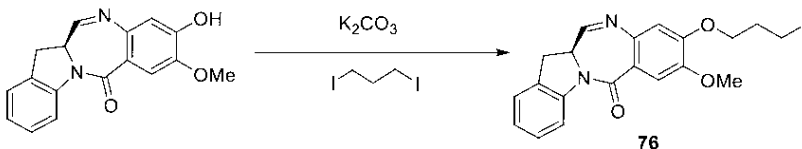
化合物 23 (10 mg、8.08 μ mol) を無水ジクロロメタン (0.25 mL) に溶解した。化合物 74 (2.077 mg、9.69 μ mol)、次いで DIPEA (2.81 μ L、0.016 mmol) を添加した。反応物を 1 時間撹拌し、濃縮乾固した。2 滴のギ酸を加えたアセトニトリル／H₂O に粗物質を溶解し、RP-HPLC (C18、脱イオン水／アセトニトリル) により精製した。目的画分を凍結及び凍結乾燥して、化合物 75 (8 mg、 y = 74%) を得た。MS (m/z): 1338.5 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.88 分 (2.5 分法)。

20

【0273】

実施例 10. 化合物 79 の合成

【化132】



1

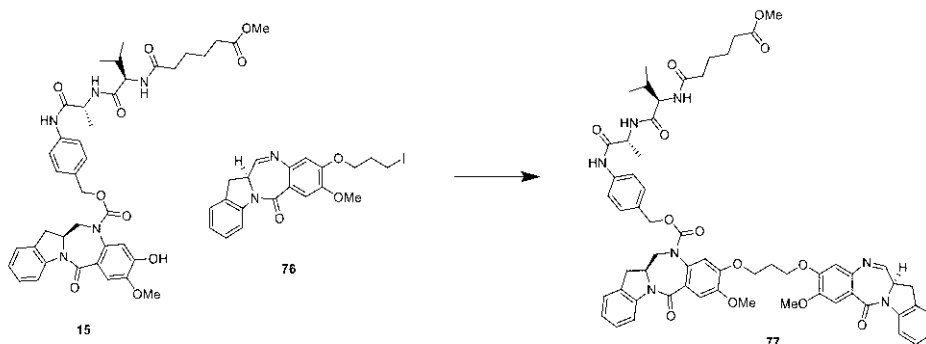
76

30

化合物 1 (250 mg、0.807 mmol) を無水ジメチルホルムアミド (4035 μ L) に溶解した。1,3-ジオードプロパン (1399 μ L、12.10 mmol) 及び炭酸カリウム (335 mg、2.421 mmol) を添加した。反応物を室温で一晩撹拌した。それを酢酸エチルと水で希釈した。有機物を分離し、水で 3 回洗浄した。それを乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル) により精製して、化合物 76 (215 mg、57%) を得た。

【0274】

【化133】



15

77

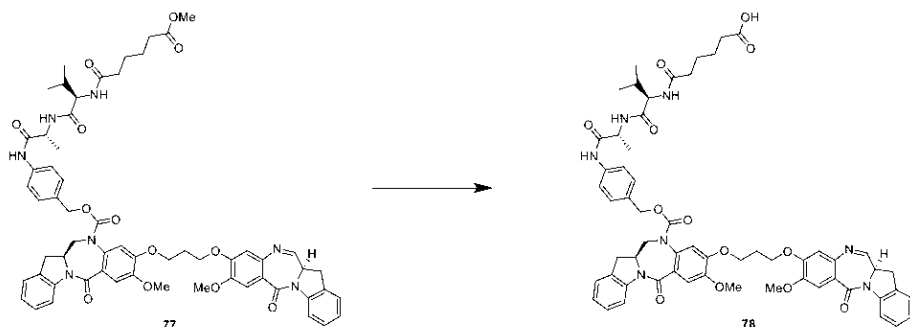
40

50

化合物 15 及び 76 を化合物 16 と同様に反応させた。シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール）により粗物質を精製して、化合物 77（54.3 mg、純度 85%、 $y = 30\%$ ）を得た。MS (m/z): 1093.0 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.83 分（2.5 分法）。

【0275】

【化134】

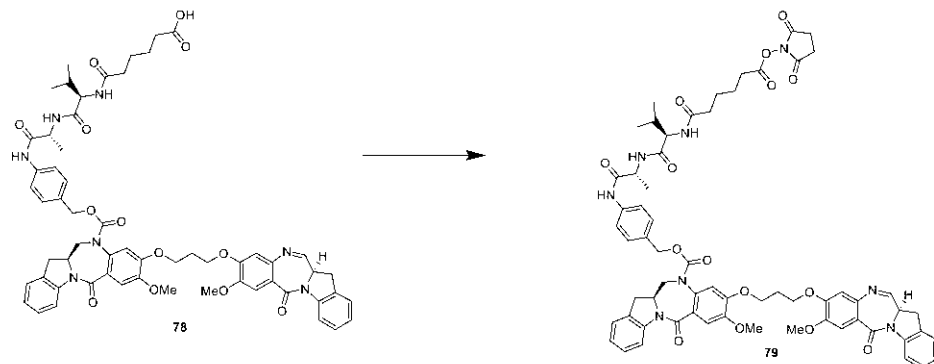


10

化合物 78 を化合物 17 と同様に調製した。収率 100% を想定して粗物質を次の反応でそのまま使用した。MS (m/z): 1078.8 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.74（2.5 分法）。

【0276】

【化135】



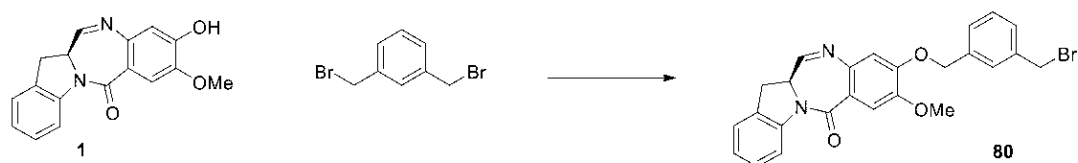
30

化合物 79 を化合物 18 と同様に調製した。RPHPLC（C18 カラム、水／アセトニトリル）により粗物質を精製して、最終化合物 79（38 mg、 $y = 65\%$ ）を得た。MS (m/z): 1175.8 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.80 分（2.5 分法）。

【0277】

実施例 11. 化合物 83 の合成

【化136】



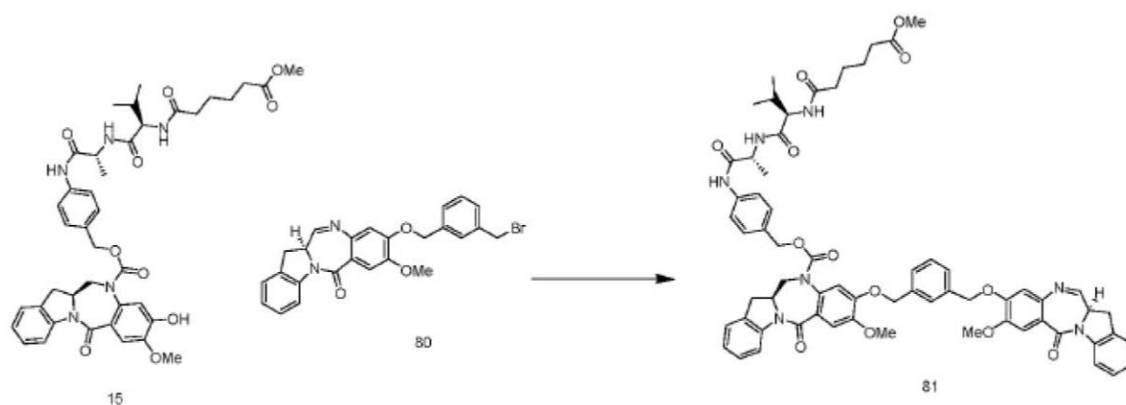
40

化合物 1（250 mg、0.807 mmol）を無水ジメチルホルムアミド（4035 μ l）に溶解した。1,3-ビス（ブロモメチル）ベンゼン（1704 mg、6.46 mmol）及び炭酸カリウム（335 mg、2.421 mmol）を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。それを水で析出し、濾過した。固体をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して過剰の出発物質を除去し、化合物 80 を次の反応で直ちに使用した。MS (m/z): 477.4 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.77（2.5 分法）。

50

【 0 2 7 8 】

【 化 1 3 7 】



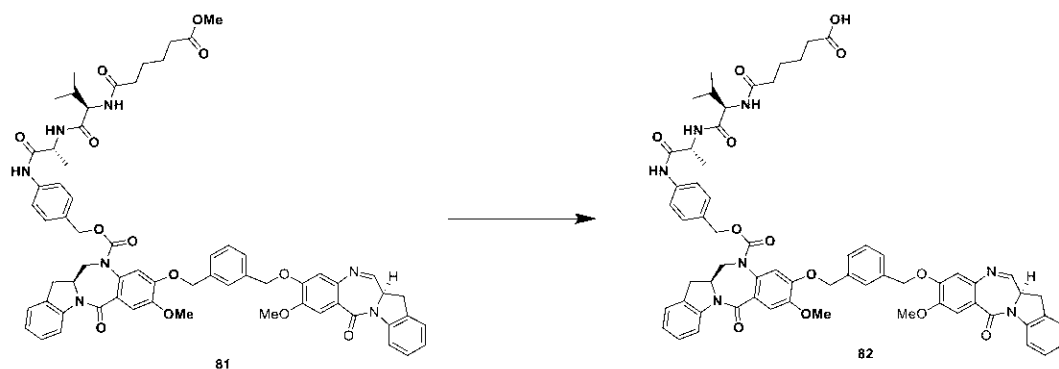
10

C o C 化合物 8 0 (6 4 . 6 m g 、 0 . 1 3 5 m m o l) を無水ジメチルアセトアミド (3 2 6 0 μ l) に溶解した。炭酸カリウム (4 5 . 1 m g 、 0 . 3 2 6 m m o l) 及び化合物 1 5 (1 2 4 m g 、 0 . 1 6 3 m m o l) を順次添加し、アルゴン下、室温で反応を進行し完了させた (1 2 ~ 1 5 時間) 。反応物を水で沈殿させ、濾過した。回収した固体をジクロロメタンに溶解し、分液漏斗に移し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空濃縮した。それをシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール) により精製して、化合物 8 1 (9 3 . 7 m g 、 $y = 5 0 \%$) を得た。MS (m/z) : 1 1 5 4 . 8 ($M + 1$) $^{+}$. U P L C = 1 . 9 2 (2 . 5 分法) .

20

【 0 2 7 9 】

【 化 1 3 8 】



30

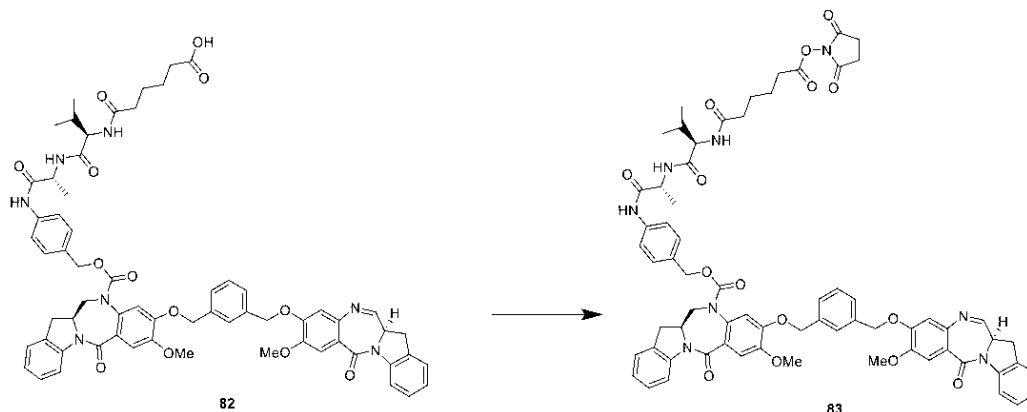
化合物 8 2 を化合物 1 7 と同様に調製した。粗物質をさらに精製せずに使用した。収率 1 0 0 % と想定した。MS (m/z) : 1 1 4 0 . 9 ($M + 1$) $^{+}$. U P L C = 1 . 8 5 (2 . 5 分法) .

【 0 2 8 0 】

40

50

【化 1 3 9】



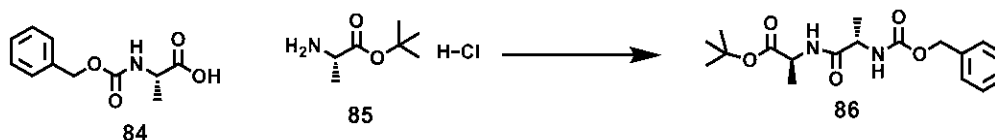
10

化合物 83 を化合物 18 と同様に調製した。R P H P L C (C 18 カラム、水／アセトニトリル) により粗物質を精製して、最終化合物 83 (13.8 mg、 $y = 14\%$) を得た。MS (m/z): 1237.7 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.92 分 (2.5 分法)。

【0 2 8 1】

実施例 12. 化合物 95 の合成

【化 1 4 0】



20

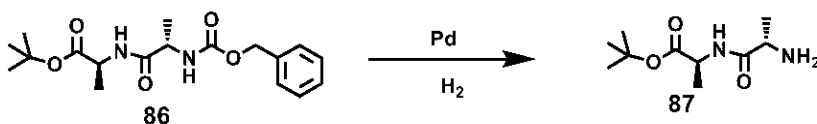
(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)プロパン酸 (5 g、22.40 mmol) 及び (S)-tert-ブチル 2-アミノプロパン酸塩酸塩 (4.48 g、24.64 mmol) を無水 N,N-ジメチルホルムアミド (44.8 ml) に溶解した。3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩 (4.72 g、24.64 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (3.43 g、22.40 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン (9.75 ml、56.0 mmol) を添加した。アルゴン下、反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈した後、飽和塩化アンモニウム、飽和重炭酸ナトリウム、水、及びブラインで洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル) により粗油を精製して、化合物 86 (6.7 g、 $y = 85\%$) を得た。¹H NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 7.38–7.31 (m, 5H), 6.53–6.42 (m, 1H), 5.42–5.33 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.48–4.41 (m, 1H), 4.32–4.20 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 11.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

30

40

【0 2 8 2】

【化 1 4 1】



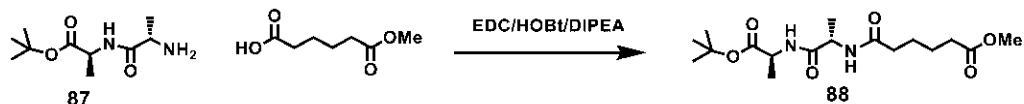
化合物 86 (6.7 g、19.12 mmol) をメタノール (60.7 ml) 及び水 (3.03 ml) に溶解した。溶液をアルゴンで 5 分間パージした。炭素担持パラジウム (湿润、10%) (1.017 g、0.956 mmol) をゆっくり添加した。水素雰囲気下

50

で反応物を一晩攪拌した。溶液をセライトに通して濾過し、メタノールですすぎ、濃縮した。それをメタノール及びアセトニトリルと共沸し、得られた油をそのまま高真空に置いて、化合物 87 (4.02 g、 $y = 97\%$) を得て、これを次の工程でそのまま使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 Hz, CDCl_3): δ 7.78–7.63 (m, 1H), 4.49–4.42 (m, 1H), 3.55–3.50 (m, 1H), 1.73 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H), 1.36 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H)。

【0283】

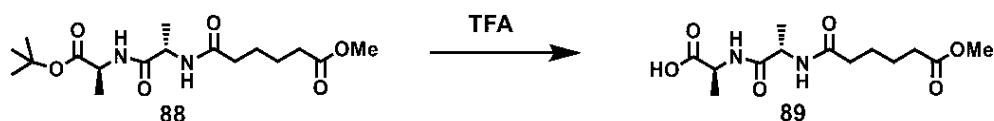
【化142】



化合物 87 (4.02 g、18.59 mmol) 及びアジピン酸モノメチル (3.03 ml、20.45 mmol) を無水 N,N -ジメチルホルムアミド (62.0 ml) に溶解した。3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩 (3.92 g、20.45 mmol)、及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (2.85 g、18.59 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン (6.49 ml、37.2 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応物をジクロロメタン／メタノール (150 ml、5:1) で希釈し、飽和塩化アンモニウム、飽和重炭酸ナトリウム、及びブラインで洗浄した。それを硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒除去した。化合物をアセトニトリル (5 倍) と共沸した後、35℃、高真空で排気して、化合物 88 (6.66 g、 $y = 100\%$) を得た。粗物質を精製せずに次の工程に進んだ。 $^1\text{H NMR}$ (400 Hz, CDCl_3): δ 6.75 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 4.52–4.44 (m, 1H), 4.43–4.36 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.35–2.29 (m, 2H), 2.25–2.18 (m, 2H), 1.71–1.60 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 12.8 Hz, 6H)。

【0284】

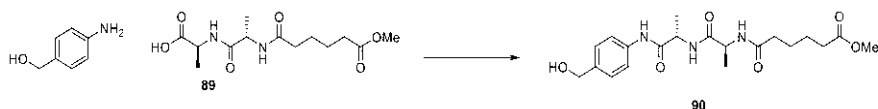
【化143】



化合物 88 (5.91 g、16.5 mmol) を、トリフルオロ酢酸 (28.6 ml、372 mmol) 及び脱イオン水 (1.5 ml) 中で、室温にて 3 時間攪拌した。それをアセトニトリルで回転蒸発させ、溶媒が除去されるまで高真空下に置き、粗化合物 89 を粘性固体 (5.88 g、 $y = 105\%$) として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 Hz, CDCl_3): δ 7.21 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 4.69–4.60 (m, 1H), 4.59–4.51 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.40–2.33 (m, 2H), 2.31–2.24 (m, 2H), 1.72–1.63 (m, 4H), 1.51–1.45 (m, 3H), 1.42–1.37 (m, 3H)。

【0285】

【化144】



10

20

30

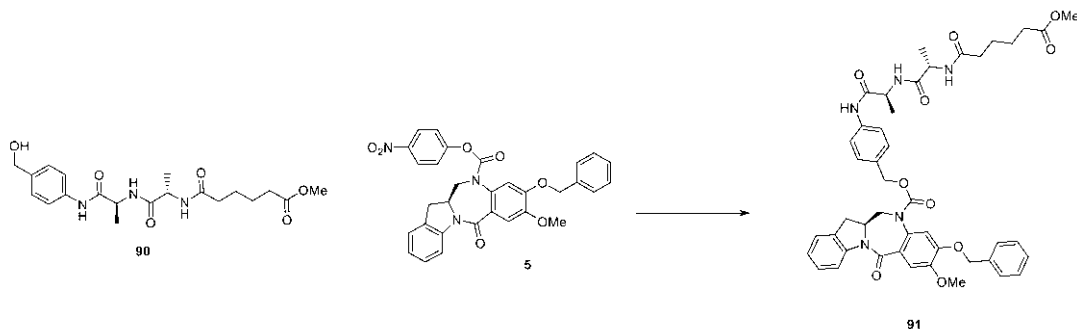
40

50

化合物 90 を化合物 13 と同様に調製した。粗物質を酢酸エチルでスラリー化し、濾過した。(800 mg、 $y = 81\%$)。LCMS = 3.1 分(8 分法)。

【0286】

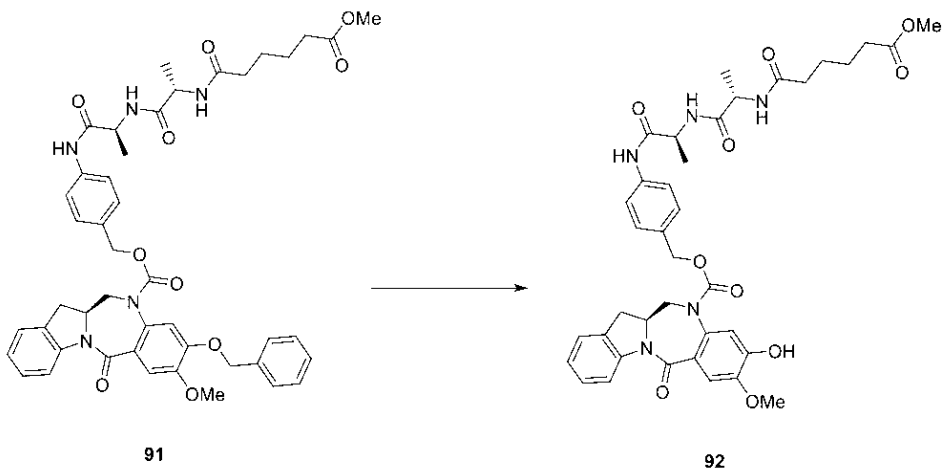
【化145】



化合物 91 を化合物 14 と同様に調製した。シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール）により粗物質を精製した(52 mg、 $y = 17.5\%$)。MS (m/z): 820.6 ($M+1$)⁺. MS (m/z): 818.7 ($M-1$)⁻. UPLC = 5.5 分(10 分法)。

【0287】

【化146】



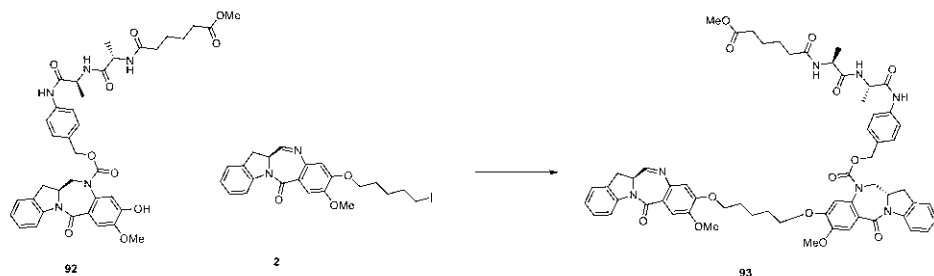
化合物 91 (10 mg、0.012 mmol) のエタノール (47.7 μ l、0.817 mmol) 溶液に、シクロヘキサ-1,4-ジエン (1.745 μ l、0.018 mmol)、(ジメチル-13-スルファニル)-11-オキシダーゼ (0.077 μ l、1.085 μ mol)、続いてパラジウム (1.953 mg、0.018 mmol) を添加した。反応物を 45 $^{\circ}$ C で一晩攪拌した時点で、約 50% の転化率であった。追加の Pd / Allox、DMSO、シクロヘキサジエンを、前例と同様の比率及び量を用いて添加した。反応は 4 時間後に完了した。次に、Pd をセライトに通して濾過し、粗溶液を蒸発させた。濾過した生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0288】

40

50

【化 1 4 7】

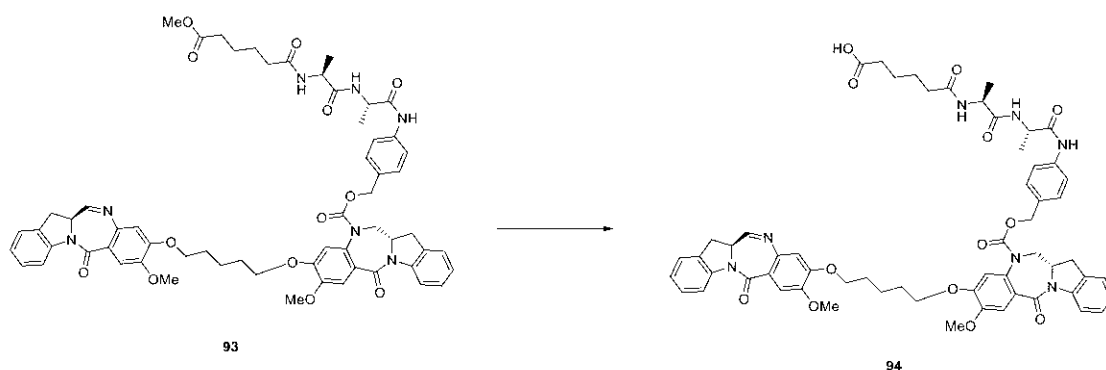


10

化合物 9 2 及び化合物 2 を、化合物 1 6 の合成と同様に反応させた。化合物 9 3 を精製せずに次の反応で使用した。(52 mg、y = 67%)。MS (m/z) : 1093.2 (M+1)⁺。UPLC = 5.78 分(10 分法)。

【0 2 8 9】

【化 1 4 8】

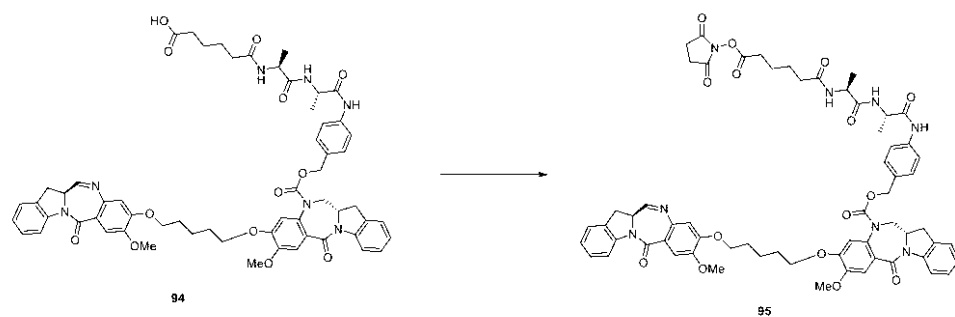


20

化合物 9 4 を化合物 1 7 と同様に調製した。粗物質をさらに精製せずに使用した(33 mg、y = 96%)。MS (m/z) : 1079.2 (M+1)⁺。UPLC = 1.76 (2.5 分法)。

【0 2 9 0】

【化 1 4 9】



40

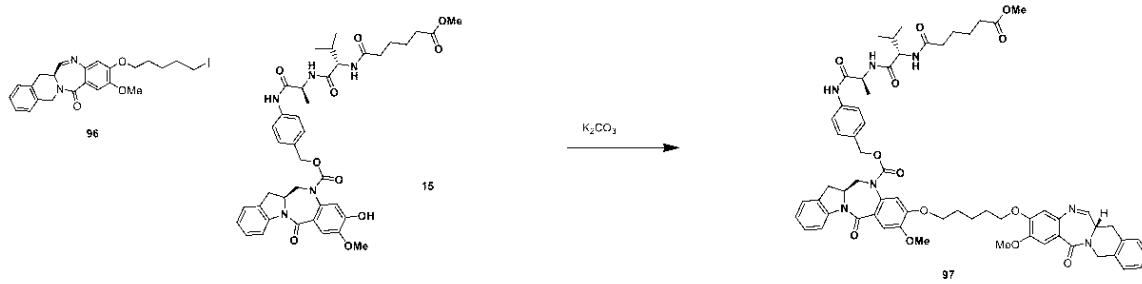
化合物 9 4 (33 mg、0.031 mmol) の無水ジクロロメタン(1 ml) 溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(8.23 μl、0.046 mmol)、続いてビス(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)カルボネート(10.19 mg、0.040 mmol) を室温で添加した。出発物質が消費されるまで反応物を攪拌した。次にそれを水でクエンチし、層を分離し、水層をジクロロメタンで1回抽出した。合一した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。溶媒を除去し、RPHPLC(水/アセトニトリル)により粗物質を精製して、最終化合物 9 5 (12 mg、y = 33%) を得た。MS (m/z) : 1176.4 (M+1)⁺。UPLC = 1.84 (2.5 分法)。

50

【0291】

実施例13．化合物99の合成

【化150】



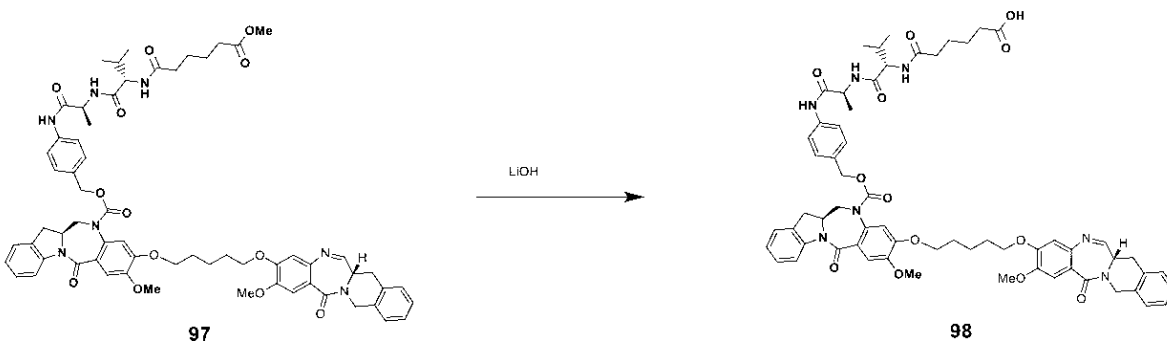
10

(S)-3-((5-ヨードペンチル)オキシ)-2-メトキシ-7,12-ジヒドロベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-b]イソキノリン-14(6aH)-オン(51.1mg、0.101mmol)及び4-((S)-2-((S)-2-(6-メトキシ-6-オキソヘキサンアミド)-3-メチルブタンアミド)プロパンアミド)ベンジル(S)-9-ヒドロキシ-8-メトキシ-6-オキソ-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-11(12H)-カルボキシレート(64mg、0.084mmol)の無水N,N-ジメチルアセトアミド(845μl)溶液に炭酸カリウム(23.34mg、0.169mmol)を添加し、反応物を窒素下、周囲温度で18時間攪拌した。反応物に脱イオン水(10mL)を添加し、得られた白色の固体を濾過した後、ジクロロメタンに再溶解し、分液漏斗に移し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、真空濃縮した。メタノール/ジクロロメタン中のシリカゲルクロマトグラフィーにより粗固体を精製して、化合物97を白色の固体(80mg、y=84%)として得た。MS(m/z):1135.1(M+1)⁺。UPLC=5.91分(10分法)。

20

【0292】

【化151】



30

無水テトラヒドロフラン(2.0mL)及び脱イオン水(683μL)中の4-((S)-2-((S)-2-(6-メトキシ-6-オキソヘキサンアミド)-3-メチルブタンアミド)プロパンアミド)ベンジル(S)-8-メトキシ-9-((5-((S)-2-メトキシ-14-オキソ-6a,7,12,14-テトラヒドロベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-b]イソキノリン-3-イル)オキシ)ペンチル)オキシ)-6-オキソ-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-11(12H)-カルボキシレート(62mg、0.055mmol)冷却溶液(0℃)に、水酸化リチウム(3.93mg、0.164mmol)を添加した。反応物を窒素下、周囲温度で90分間攪拌した後、混合物を20%メタノール/ジクロロメタン(10mL)及び脱イオン水(5mL)で希釈した。混合物を塩酸水

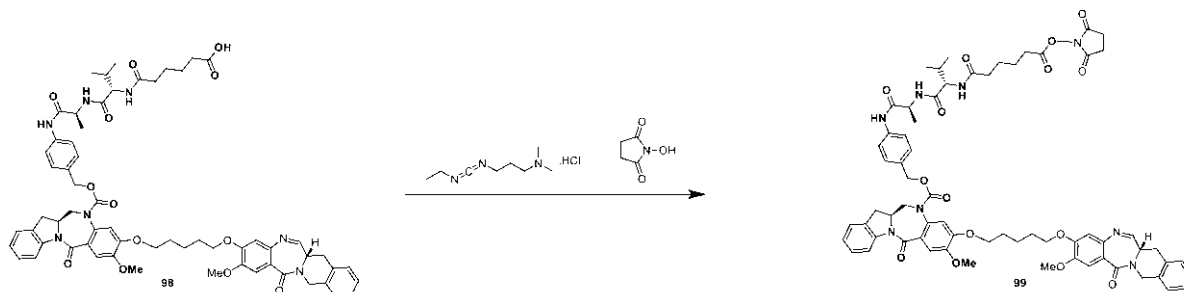
40

50

溶液（0.5 M、1 mL）で pH = 3 に酸性化し、20% メタノール／ジクロロメタン（2 × 20 mL）で抽出した。有機層を脱イオン水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、セライトに通して濾過し、濃縮した。メタノール／ジクロロメタン中のシリカゲルクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、DP（36 mg、y = 58%）を得た。MS（m/z）：1121.3（M+1）⁺。UPLC = 1.66 分（2.5 分法）。

【0293】

【化152】

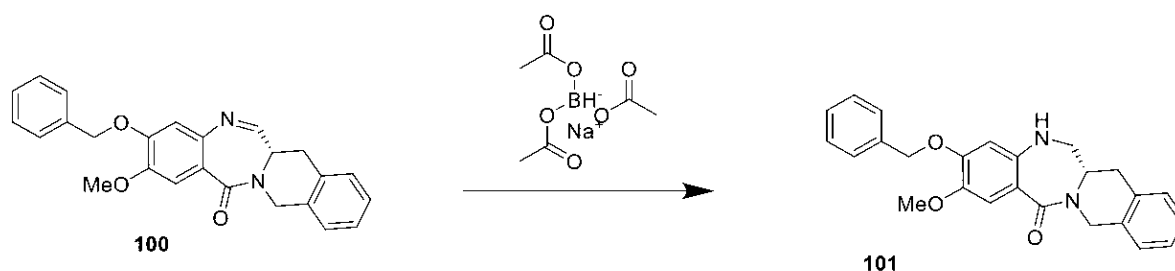


化合物 98（36 mg、0.032 mmol）及び N-ヒドロキシスクシンイミド（11.10 mg、0.096 mmol）の無水ジクロロメタン（321 μ l）溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（30.8 mg、0.161 mmol）を添加した。反応物を窒素下、周囲温度で 2 時間攪拌した時点で、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、真空濃縮した。RP-HPLC（Kromasil C18、アセトニトリル／脱イオン水、30 分かけて 50～65%）により粗生成物を精製し、生成物を含有する画分を凍結及び凍結乾燥して、化合物 99（18 mg、y = 46%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1218.1（M+1）⁺。UPLC = 1.75 分（2.5 分法）。

【0294】

実施例 14. 化合物 106 の合成

【化153】



(S)-3-(ベンジルオキシ)-2-メトキシ-7,12-ジヒドロベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-b]イソキノリン-14(6aH)-オン（1.1 g、2.76 mmol）の無水 1,2-ジクロロエタン（18.40 mL）懸濁液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（1.755 g、8.28 mmol）を添加し、混合物を周囲温度で 20 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で混合物をクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、(S)-3-ヒドロキシ-2-メトキシ-6,6a,7,12-テトラヒドロベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-b]イソキノリン-14(5H)-オンの粗製物を淡黄色の固体として得て、精製せずに次の反応に使用した（1.1 g、y = 99%）。MS（m/z）：401.6（M+1）⁺。UPLC = 1.69 分（2.5 分法）。

【0295】

10

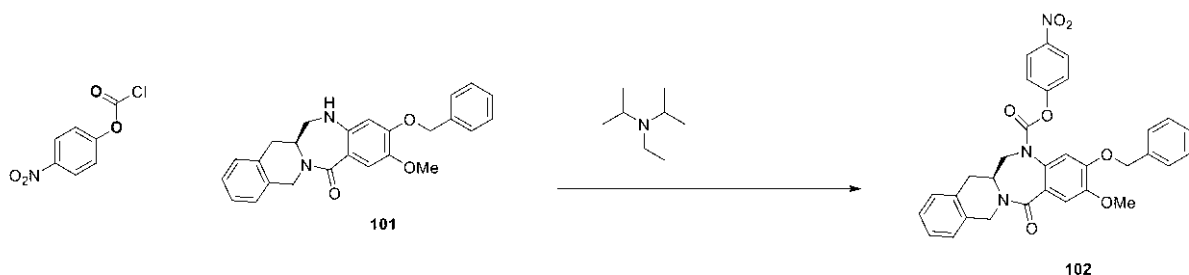
20

30

40

50

【化 1 5 4】



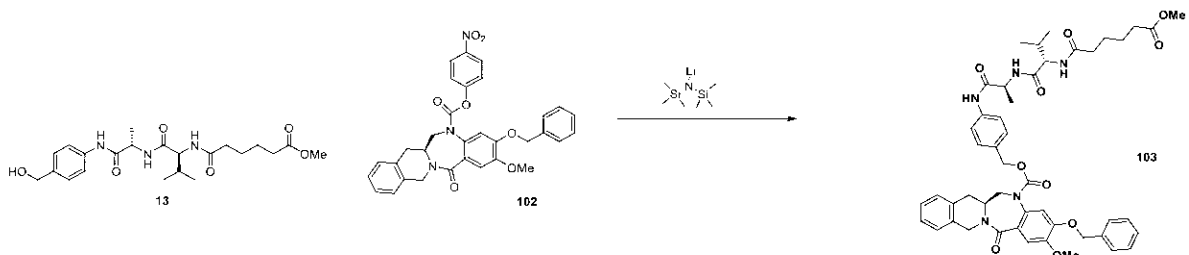
10

(S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - メトキシ - 6, 6a, 7, 12 - テトラヒドロベンゾ [5, 6] [1, 4] ジアゼピノ [1, 2 - b] イソキノリン - 14 (5H) - オン (1.1 g、2.75 mmol) の無水ジクロロメタン (12.21 ml) 懸濁液に、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0.591 ml、3.30 mmol) を添加した。次に、カルボノクロリド酸 4 - ニトロフェニル (0.634 g、3.02 mmol) の無水ジクロロメタン (6.10 ml) 溶液を添加した。白色のスラリーが透明な黄色になり、周囲温度で 20 時間撹拌を続けた。反応物をジクロロメタンと水で希釈し、層を分離した。水 (50 ml)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50 ml)、ブライン溶液 (50 ml) で有機層を洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。得られた固体を ISCO (酢酸エチル / ヘキサン、40 g シリカカラム) により精製して、化合物 102 (1.2 g、収率 77%) を得た。MS (m/z) : 566.5 (M + 1)⁺。UPLC = 1.94 分 (2.5 分法)。

20

【0 2 9 6】

【化 1 5 5】



30

6 - (((S) - 1 - (((S) - 1 - ((4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 6 - オキソヘキサン酸メチル (410 mg、0.941 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1.78 ml) 及び無水 N, N - ジメチルアセトアミド (3.56 ml) 溶液に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (テトラヒドロフラン中 1 M、0.94 ml、0.941 mmol) を 0 °C で添加した。透明な黄色の反応物を 15 分間撹拌した後、(S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - メトキシ - 14 - オキソ - 6, 6a, 7, 12 - テトラヒドロベンゾ [5, 6] [1, 4] ジアゼピノ [1, 2 - b] イソキノリン - 5 (14H) - カルボン酸 4 - ニトロフェニル (444 mg、0.785 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1.78 ml) を添加した。

40

【0 2 9 7】

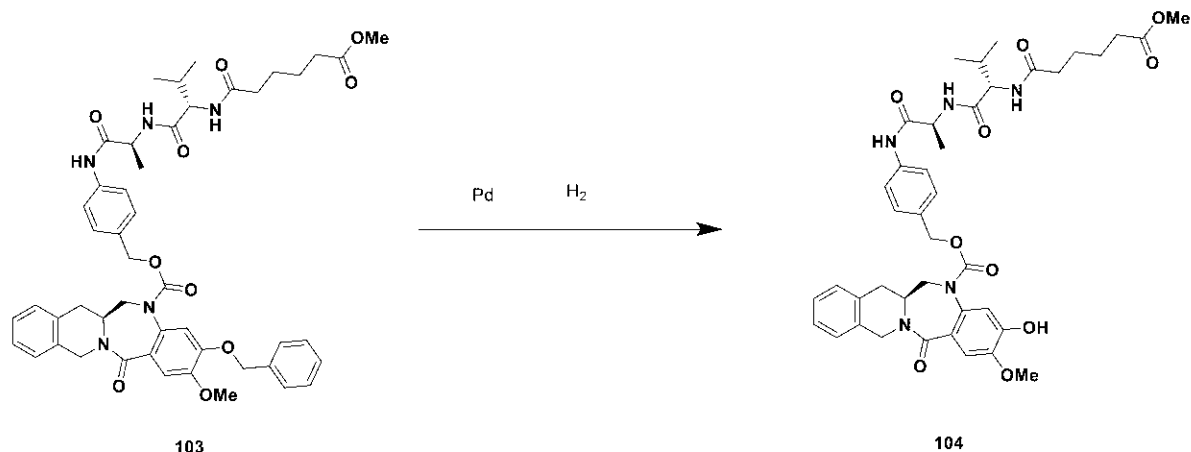
反応混合物を窒素下で 18 時間撹拌し、0 °C から周囲温度にした時点で、それを氷浴で冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。混合物をジクロロメタンで抽出し、合一した有機層を水及びブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、高真空で濃縮して、N, N - ジメチルアセトアミドを除去した。メタノール / ジクロロメタン中のシリカゲルクロマトグラフィーにより黄色の粗製油を精製して、4 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - (6 - メトキシ - 6 - オキソヘキサンアミド) - 3 - メチルブタン

50

アミド)プロパンアミド)ベンジル(S)-3-(ベンジルオキシ)-2-メトキシ-14-オキソ-6,6a,7,12-テトラヒドロベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-b]イソキノリン-5(14H)-カルボキシレート(81mg、 $y = 27\%$)を得た。MS(m/z): 862.8($M+1$)+860.5($M-1$)-。UPLC=1.82分(2.5分法)。

【0298】

【化156】



10

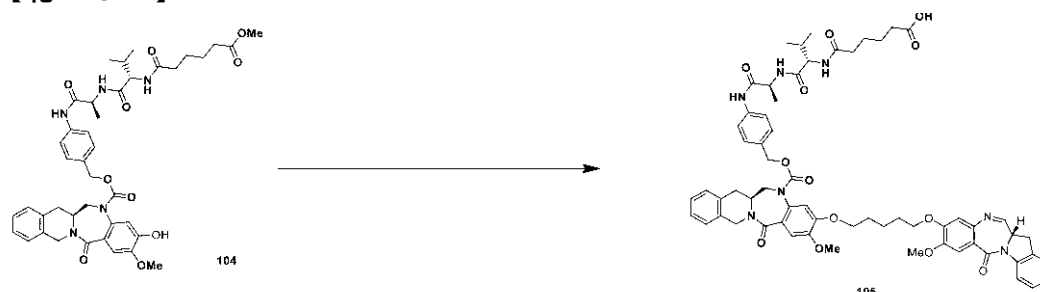
20

4-((S)-2-((S)-2-(6-メトキシ-6-オキソヘキサンアミド)-3-メチルブタンアミド)プロパンアミド)ベンジル(S)-3-(ベンジルオキシ)-2-メトキシ-14-オキソ-6,6a,7,12-テトラヒドロベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-b]イソキノリン-5(14H)-カルボキシレート(197mg、0.229mmol)の無水メタノール(2.28ml)溶液を窒素で脱気し、炭素担持パラジウム(10%、24.32mg、0.229mmol)を添加した。混合物を排気し、水素バルーン(1気圧)下、周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、20%メタノール/ジクロロメタンですすいだ。濾液を濃縮し、メタノール/ジクロロメタン中のシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物104を明白色の固体(111mg、 $y = 63\%$)として得た。MS(m/z): 772.8($M+1$)+, 770.7($M-1$)-。UPLC=1.52分(2.5分法)。

30

【0299】

【化157】



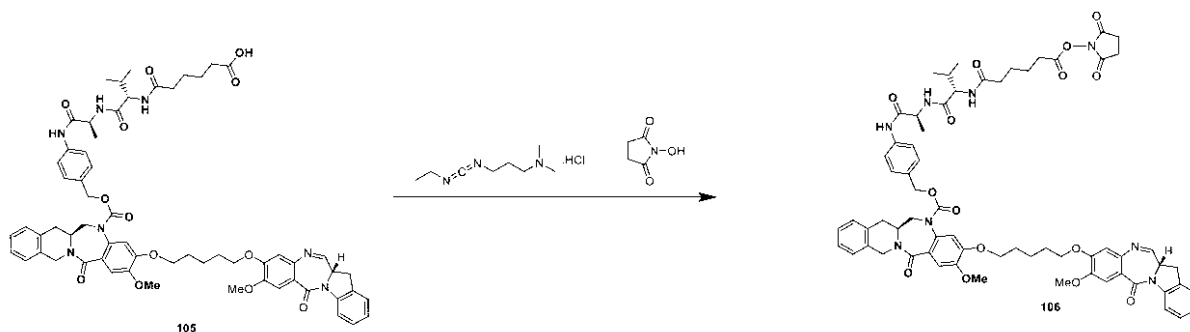
40

化合物105は、化合物15から化合物17への2段階転化と同様の手法で化合物104から調製した。

【0300】

50

【化 1 5 8】



10

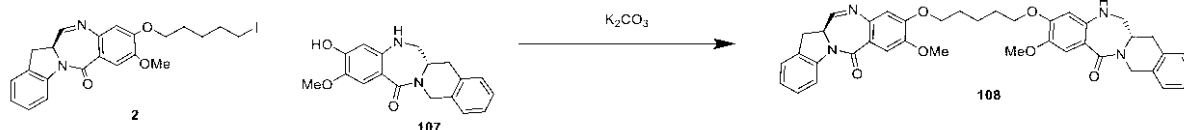
6 - (((S) - 1 - (((S) - 1 - ((4 - (((S) - 2 - メトキシ - 3 - ((5 - (((S)) - 8 - メトキシ - 6 - オキソ - 1 2 a , 1 3 - ジヒドロ - 6 H - ベンゾ [5 , 6] [1 , 4] ジアゼピノ [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル) オキシ) ペンチル) オキシ) - 1 4 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 1 2 , 1 4 - ヘキサヒドロベンゾ [5 , 6] [1 , 4] ジアゼピノ [1 , 2 - b] イソキノリン - 5 - カルボニル) オキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 6 - オキソヘキサン酸 (7 0 m g 、 0 . 0 6 2 m m o l) 及び N - ヒドロキシスクシンイミド (2 1 . 5 7 m g 、 0 . 1 8 7 m m o l) の無水ジクロロメタン (1 . 2 5 m l) 溶液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (5 9 . 9 m g 、 0 . 3 1 2 m m o l) を添加した。反応物を窒素下、周囲温度で 9 0 分間攪拌した時点で、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。R P - H P L C (C 1 8 K r o m a s i l , アセトニトリル / 脱イオン水、3 0 分かけて 5 0 ~ 6 5 %) により白色の粗固体を精製した。生成物を含有する画分を凍結及び凍結乾燥して、純粋な化合物 1 0 6 を明白色の固体 (4 8 m g 、 収率 $y = 6 3 \%$) として得た。M S (m / z) : 1 1 2 1 . 2 ($M + 1$) $^{+}$. U P L C = 1 . 9 4 分 (2 . 5 分法) .

20

【 0 3 0 1 】

実施例 1 5 . 化合物 1 0 8 の合成

【化 1 5 9】



30

化合物 2 (4 8 . 7 m g 、 0 . 0 9 9 m m o l) 及び (S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 6 , 6 a , 7 , 1 2 - テトラヒドロベンゾ [5 , 6] [1 , 4] ジアゼピノ [1 , 2 - b] イソキノリン - 1 4 (5 H) - オン (2 8 m g 、 0 . 0 9 0 m m o l) の無水 N , N - ジメチルアセトアミド (6 0 1 μ l) 溶液に、無水炭酸カリウム (1 8 . 7 0 m g 、 0 . 1 3 5 m m o l) を添加した。混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。反応が完了したら、水を添加し、得られた固体を濾過し、ジクロロメタンに再溶解し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。メタノール / ジクロロメタン中のシリカゲルクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、化合物 1 0 8 (3 1 m g 、 $y = 5 0 \%$) を得た。M S (m / z) : 6 7 3 . 4 ($M + 1$) $^{+}$. U P L C = 1 . 6 3 分 (2 . 5 分法) .

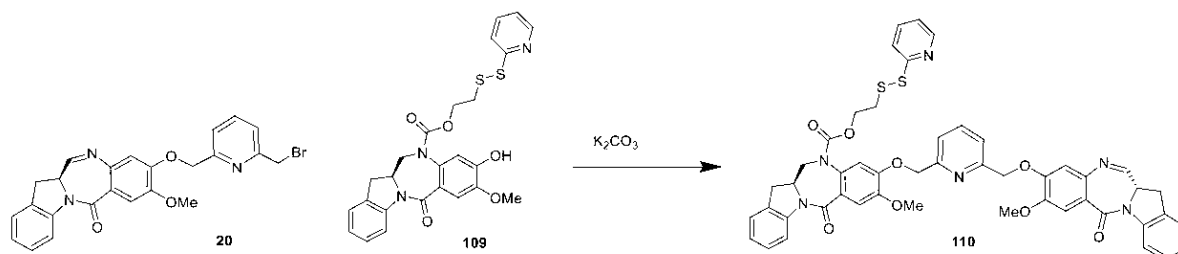
40

【 0 3 0 2 】

実施例 1 6 . 化合物 1 1 0 の合成

50

【化 1 6 0】



10

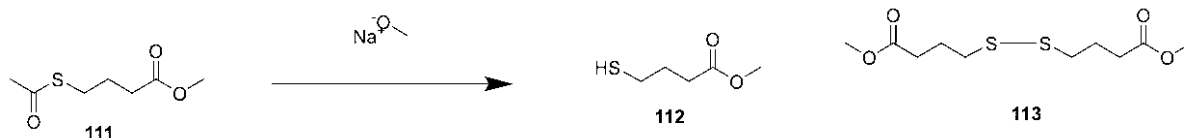
化合物 20 (101 mg、0.212 mmol) 及び 2-(ピリジン-2-イルジスルファニル)エチル (S)-9-ヒドロキシ-8-メトキシ-6-オキソ-12a, 13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-11(12H)-カルボキシレート (90 mg、0.177 mmol) の無水 N, N-ジメチルアセトアミド (1.76 ml) 溶液に、炭酸カリウム (48.8 mg、0.353 mmol) を添加し、反応物を窒素下、周囲温度で 18 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、得られた白色の固体を濾過した。次に、固体をジクロロメタンに溶解し、分液漏斗に移し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、真空濃縮した。粗物質の 3 分の 1 を RP-HPLC (C18 Kromasil、アセトニトリル/脱イオン水、30 分かけて 50~65%) により精製した。生成物を含有する画分を凍結及び凍結乾燥して、化合物 110 (18 mg、 $y=33\%$) を白色の固体として得た。MS (m/z): 907.9 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.91 分 (2.5 分法)。

20

【0303】

実施例 17. 化合物 117 の合成

【化 1 6 1】



30

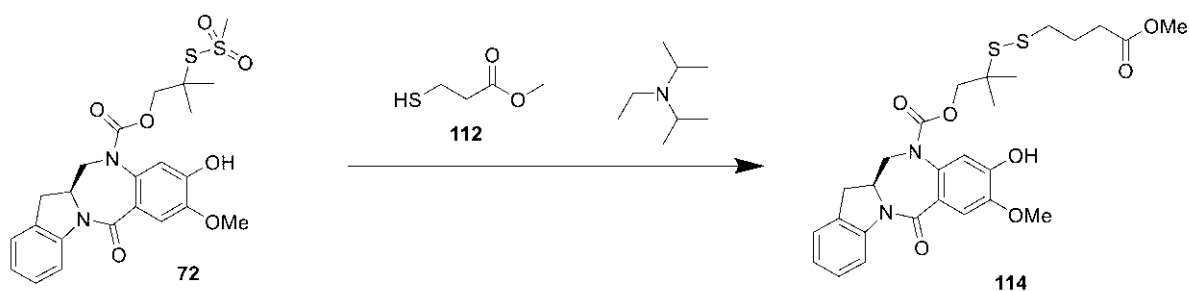
4-(アセチルチオ)ブタン酸メチル (2.6 g、14.75 mmol) のメタノール (369 ml) 溶液に、ナトリウムメトキシド (0.895 g、16.23 mmol) を添加し、得られた透明な橙色の溶液を室温で 3.5 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固した後、ジクロロメタンに再溶解した。有機層を水で 3 回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、2:1 のチオール/ジスルフィド混合物を黄色の油 (0.82 g、40%) として得て、これをさらに精製せずに使用した。¹H NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 3.3.67 (s, 6H), 2.71 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.61-5.4 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 4H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.33 (t, $J=8.0$ Hz, 1H)。

40

【0304】

50

【化 1 6 2】



10

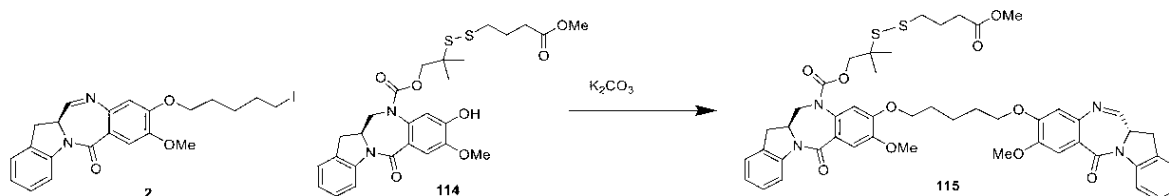
2-メチル-2-((メチルスルホニル)チオ)プロピル(S)-9-ヒドロキシ-8-メトキシ-6-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-11(12H)-カルボキシレート(670mg、1.323mmol)の無水ジクロロメタン(13mL)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.461mL、2.65mmol)及び3-メルカプトプロパン酸メチル(477mg、1.984mmol)を添加した。窒素下、混合物を室温で18時間かけて攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサン中のシリカゲルクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、化合物114(0.54g、 $y=73\%$)を白色の結晶性固体として得た。MS(m/z): 561.3($M+1$)+559.3($M-1$)-UPLC=1.67分(2.5分法)。 $^1\text{H NMR}$ (400Hz, d_6 -DMSO): δ 9.85(s, 1H), 8.02(d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.28(d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.22(t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.12(s, 1H), 7.06(t, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 6.77(bs, 1H), 4.38-4.29(m, 1H), 4.02(t, $J=12.4\text{ Hz}$, 2H), 3.82(s, 3H), 3.57(s, 3H), 3.39-3.33(m, 1H), 2.89(d, $J=16.0\text{ Hz}$, 1H), 2.59(t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 2.35(t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 1.81-1.76(m, 2H), 1.17-1.05(m, 6H)。

20

30

【0305】

【化 1 6 3】



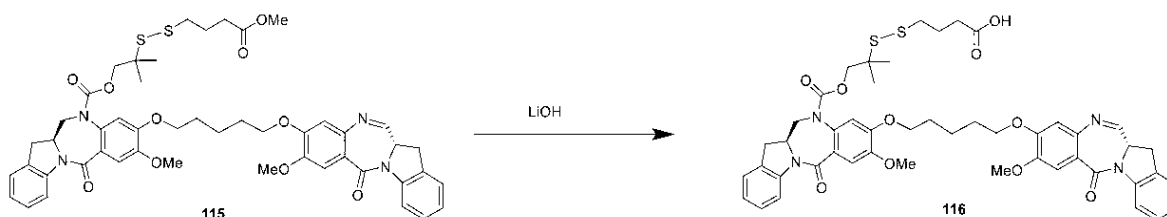
化合物2(105mg、0.193mmol)及び2-((4-メトキシ-4-オキソプロピル)ジスルファニル)-2-メチルプロピル(S)-9-ヒドロキシ-8-メトキシ-6-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-11(12H)-カルボキシレート(90mg、0.161mmol)の無水N,N-ジメチルアセトアミド(1.60mL)懸濁液に、窒素下、室温で炭酸カリウム(44.4mg、0.321mmol)を添加した。混合物を18時間攪拌した後、それを水でクエンチした。得られた白色の固体を濾過した後、ジクロロメタンに再溶解し、分液漏斗に移し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、真空濃縮した。メタノール/ジクロロメタン中のシリカゲルクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、化合物115(0.15g、 $y=100\%$)を得た。MS(m/z): 941.7($M+1$)+。UPLC=1.95分(2.5分法)。

40

50

【0306】

【化164】



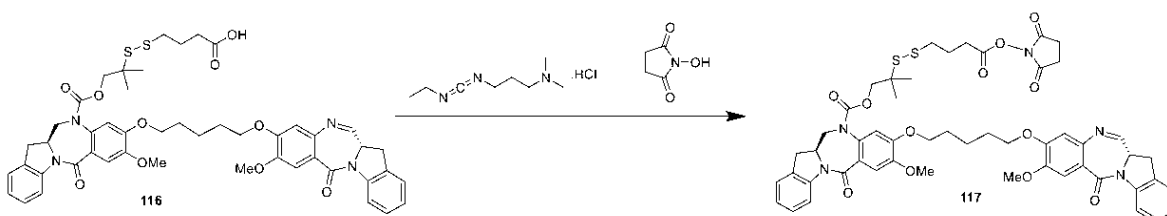
無水テトラヒドロフラン（6.25 ml）及び脱イオン水（2.08 ml）中の2-（（4-メトキシ-4-オキソブチル）ジスルファニル）-2-メチルプロピル（S）-8-メトキシ-9-（（5-（（（S）-8-メトキシ-6-オキソ-12a, 13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5, 6][1, 4]ジアゼピノ[1, 2-a]インドール-9-イル）オキシ）ペンチル）オキシ）-6-オキソ-12a, 13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5, 6][1, 4]ジアゼピノ[1, 2-a]インドール-11（12H）-カルボキシレート-メタン（180 mg、0.167 mmol）の冷却溶液に、0℃で水酸化リチウム（19.97 mg、0.834 mmol）を添加した。反応物を0℃から室温まで3時間かけて攪拌した時点で、ジクロロメタン及び脱イオン水で希釈した。混合物を塩酸（0.5 M水溶液、1 mL）でpH=3に酸性化し、ジクロロメタン（2×20 mL）で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。収率100%を想定して粗製物をさらに精製せずに続行した。MS（m/z）：927.6（M+1）+925.6（M-1）-。UPLC=1.76分（2.5分法）。

10

20

【0307】

【化165】



4-（（1-（（（S）-8-メトキシ-9-（（5-（（（S）-8-メトキシ-6-オキソ-12a, 13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5, 6][1, 4]ジアゼピノ[1, 2-a]インドール-9-イル）オキシ）ペンチル）オキシ）-6-オキソ-11, 12, 12a, 13-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[5, 6][1, 4]ジアゼピノ[1, 2-a]インドール-11-カルボニル）オキシ）-2-メチルプロパン-2-イル）ジスルファニル）ブタン酸（150 mg、0.165 mmol）及びN-ヒドロキシスクシンイミド（57.0 mg、0.495 mmol）の無水ジクロロメタン（3.30 ml）溶液に、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（158 mg、0.825 mmol）を添加し、混合物を窒素下、室温で3時間攪拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗物質の半分をRP-HPLC（C18、アセトニトリル／脱イオン水）により精製した。DPを含有する画分を凍結及び凍結乾燥して、化合物117（38 mg、y=46%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1006.7（M+1）+。UPLC=1.89分（2.5分法）。

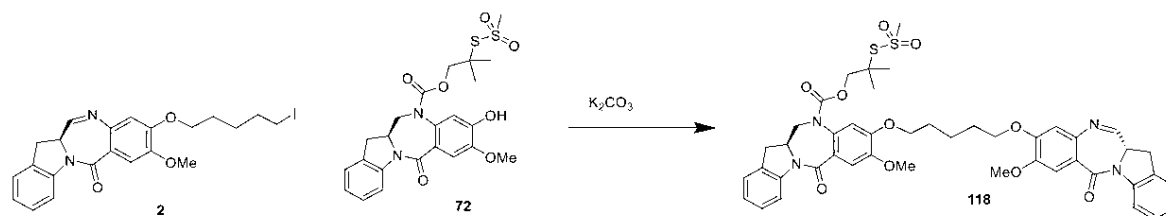
40

【0308】

実施例18. 化合物118の合成

50

【化 1 6 6】



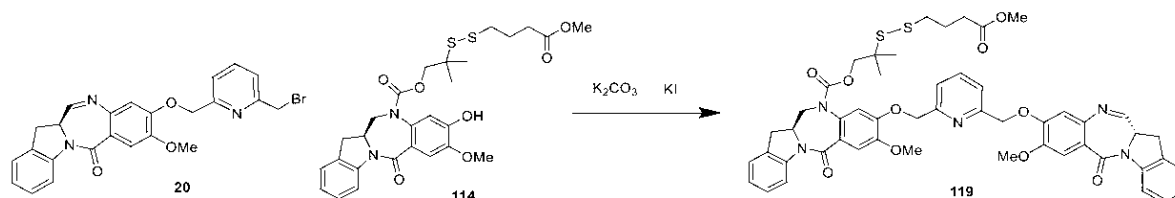
化合物 2 (116 mg、0.213 mmol) 及び 2-メチル-2-((メチルスルホニル)チオ)プロピル (S)-9-ヒドロキシ-8-メトキシ-6-オキソ-12a, 13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-11(12H)-カルボキシレート (90 mg、0.178 mmol) の無水 N, N-ジメチルアセトアミド (1.77 ml) 懸濁液に、無水炭酸カリウム (49.1 mg、0.355 mmol) を添加し、窒素下、反応物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を添加し、得られた白色の固体を濾過し、ジクロロメタンに再溶解し、分液漏斗に移し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、真空濃縮した。粗物質の半分を RP-HPLC (C18 Kromasil、アセトニトリル/脱イオン水、30 分かけて 55~65%) により精製した。純粋な画分をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、化合物 118 (45 mg、y = 58%) を白色の固体として得た。

MS (m/z) : 869.6 (M+1)⁺. UPLC = 1.85 分 (2.5 分法)。

【0309】

実施例 19. 化合物 121 の合成

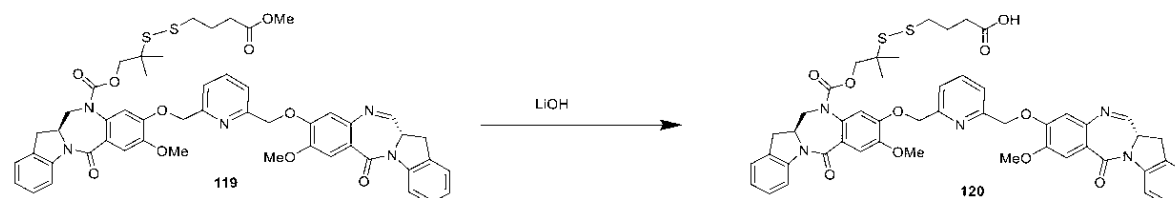
【化 1 6 7】



化合物 20 (132 mg、0.235 mmol) 及び 2-((4-メトキシ-4-オキソブチル)ジスルファニル)-2-メチルプロピル (S)-9-ヒドロキシ-8-メトキシ-6-オキソ-12a, 13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-11(12H)-カルボキシレート (110 mg、0.196 mmol) の無水 N, N-ジメチルアセトアミド (1.96 ml) 懸濁液に、無水炭酸カリウム (54.2 mg、0.392 mmol) を添加し、窒素下、反応物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を添加し、得られた白色の固体を濾過し、ジクロロメタンに再溶解し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン) により粗物質を精製して、化合物 119 (172 mg、y = 90%) を得た。MS (m/z) : 976.7 (M+1)⁺. UPLC = 1.91 分 (2.5 分法)。

【0310】

【化 1 6 8】

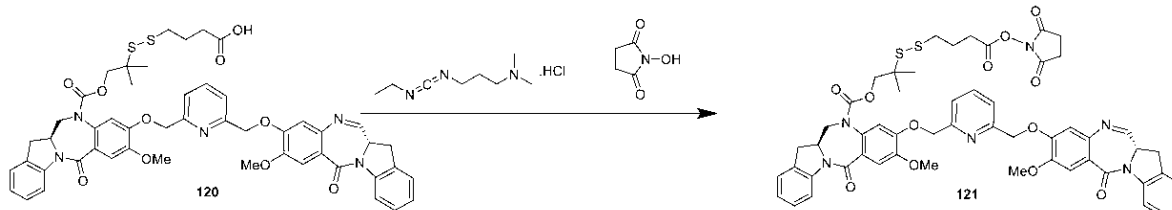


無水テトラヒドロフラン（6.62 ml）及び水（2.20 ml）中の化合物 119（200 mg、0.177 mmol）を氷浴中で 0℃に冷却し、水酸化リチウム（21.14 mg、0.883 mmol）を添加した。反応物を 0℃から室温まで 3 時間撹拌した後、ジクロロメタン及び脱イオン水で希釈した。混合物を塩酸（0.5 M 水溶液、1 ml）で pH = 3 に酸性化した後、ジクロロメタン（2 × 20 ml）で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、粗化合物 120 を得て、これを精製せずに次の工程で利用した。MS (m/z) : 962.6 (M+1) + 960.7 (M-1) - . UPLC = 1.73 分（2.5 分法）。

【0311】

【化169】

10



4 - ((1 - (((S) - 8 - メトキシ - 9 - ((6 - (((S) - 8 - メトキシ - 6 - オキソ - 12 a , 13 - ジヒドロ - 6 H - ベンゾ [5 , 6] [1 , 4] ジアゼピノ [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル) オキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 6 - オキソ - 11 , 12 , 12 a , 13 - テトラヒドロ - 6 H - ベンゾ [5 , 6] [1 , 4] ジアゼピノ [1 , 2 - a] インドール - 11 - カルボニル) オキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) ジスルファニル) ブタン酸（155 mg、0.164 mmol）及び N - ヒドロキシスクシンイミド（56.7 mg、0.493 mmol）の無水ジクロロメタン（3284 μl）溶液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩（157 mg、0.821 mmol）を添加した。反応物を室温で 3 時間かけて撹拌した後、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。得られた粗物質の半分を RP - HPLC（Kromasil C18、アセトニトリル／脱イオン水）により精製した。生成物を含む画分を凍結及び凍結乾燥して、化合物 121（43.5 mg、y = 50 %）を白色の固体として得た。MS (m/z) : 1041.7 (M+1) + . UPLC = 1.85 分（2.5 分法）。

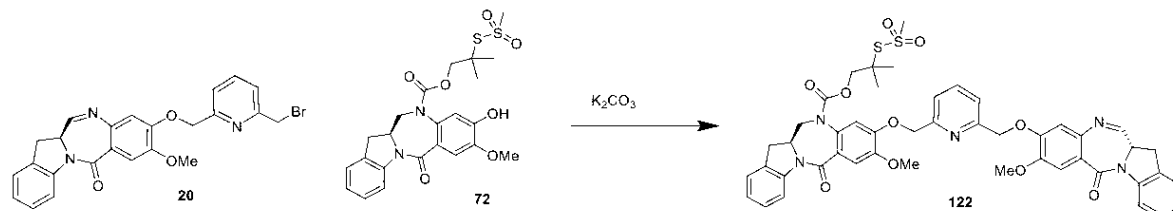
20

30

【0312】

実施例 20 . 化合物 122 の合成

【化170】



40

化合物 20（71.4 mg、0.149 mmol）及び 2 - メチル - 2 - ((メチルスルホニル) チオ) プロピル (S) - 9 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - オキソ - 12 a , 13 - ジヒドロ - 6 H - ベンゾ [5 , 6] [1 , 4] ジアゼピノ [1 , 2 - a] インドール - 11 (12 H) - カルボキシレート（63 mg、0.124 mmol）の無水 N , N - ジメチルアセトアミド（1.24 ml）懸濁液に、無水炭酸カリウム（34.4 mg、0.249 mmol）を添加し、窒素下、反応物を室温で 18 時間撹拌した。反応混合物に水を添加し、得られた白色の固体を濾過し、ジクロロメタンに再溶解し、分液漏斗に移し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、真空濃縮した。R

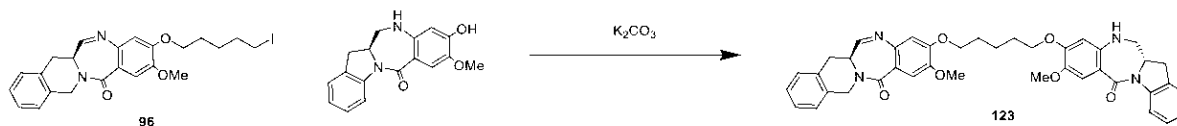
50

P-HPLC (C18 Kromasil、アセトニトリル／脱イオン水、30分かけて50～70%)により粗物質を精製した。DPを含有する画分を凍結及び凍結乾燥して、化合物122を白色の固体(64mg、 $y=57\%$)として得た。MS (m/z): 904.6 ($M+1$)⁺. UPLC=1.85分(2.5分法)。

【0313】

実施例21. 化合物123の合成

【化171】



10

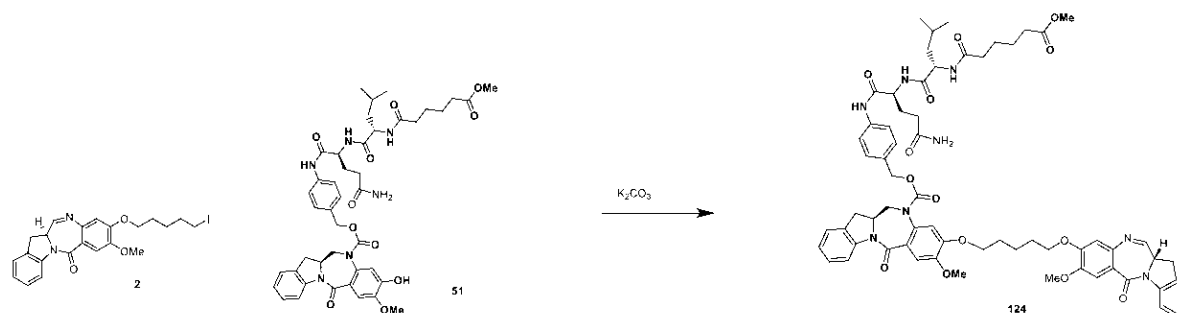
化合物96及び(S)-9-ヒドロキシ-8-メトキシ-11,12,12a,13-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-6-オン(78mg、0.262mmol)の無水N,N-ジメチルアセトアミド(1.58ml)溶液に、炭酸カリウム(49.3mg、0.357mmol)を添加した。反応物を室温で18時間攪拌した後、それを水で希釈した。得られた固体を濾過した後、ジクロロメタンに再溶解し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。RP-HPLC(アセトニトリル／脱イオン水、30分かけて55～75%)により粗物質を精製した。生成物を含有する画分を合一し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、化合物123(75mg、 $y=46\%$)を得た。MS (m/z): 673.6 ($M+1$)⁺. UPLC=1.66分(2.5分法)。

20

【0314】

実施例22. 化合物126の合成

【化172】



30

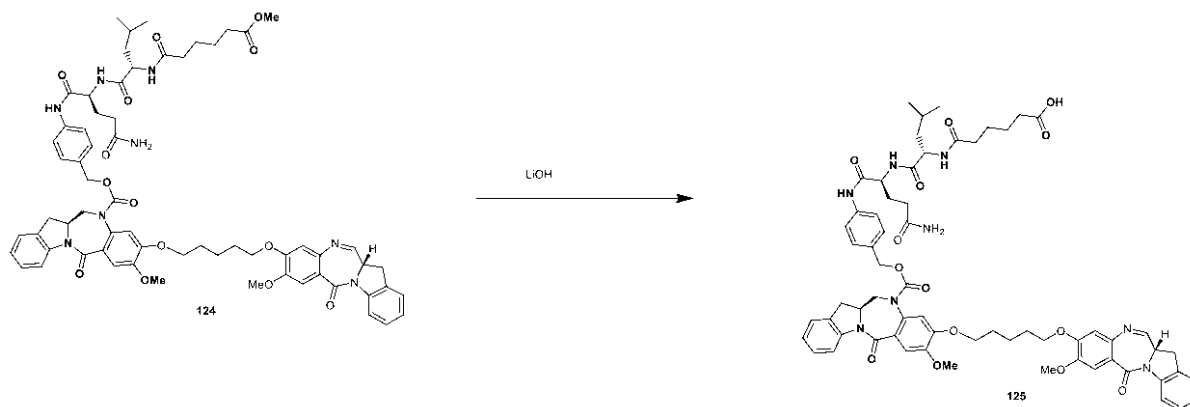
4-((S)-5-アミノ-2-((S)-2-(6-メトキシ-6-オキソヘキサナムイド)-4-メチルペンタンアミド)-5-オキソペンタンアミド)ベンジル(S)-9-ヒドロキシ-8-メトキシ-6-オキソ-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-11(12H)-カルボキシレート(80mg、0.097mmol)及び化合物2(56.8mg、0.116mmol)の無水N,N-ジメチルアセトアミド(965μl)溶液に、炭酸カリウム(26.7mg、0.193mmol)を添加し、窒素下、反応物を室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を添加し、得られた固体を濾過した後、20%メタノール／ジクロロメタンに再溶解し、分液漏斗に移し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、真空濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(12gシリカカラム、メタノール／ジクロロメタン)により粗物質を精製して、化合物124(70mg、 $y=61\%$)を得た。MS (m/z): 1192.0 ($M+1$)⁺. UPLC=5.55分(10分法)。

40

【0315】

50

【化 1 7 3】



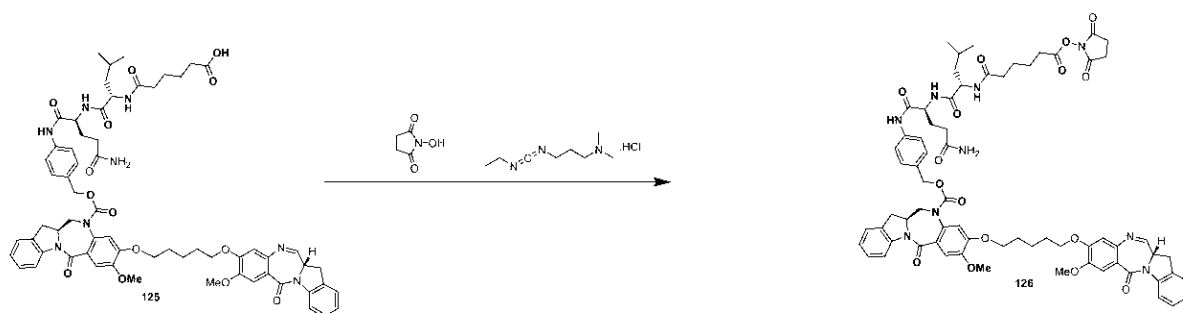
10

4-((S)-5-アミノ-2-((S)-2-(6-メトキシ-6-オキソヘキサンアミド)-4-メチルペンタンアミド)-5-オキソペンタンアミド)ベンジル(S)-8-メトキシ-9-((5-((S)-8-メトキシ-6-オキソ-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-9-イル)オキシ)ペンチル)オキシ)-6-オキソ-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-11(12H)-カルボキシレート(60mg、0.050mmol)の無水テトラヒドロフラン(188ml)及び脱イオン水(630μl)溶液に、水酸化リチウム(3.62mg、0.151mmol)を添加した。室温で90分間攪拌した後、ジクロロメタン中30%メタノール及び脱イオン水で混合物を希釈し、塩酸(0.5M水溶液)でpH=3に酸性化した。混合物を30%メタノール/ジクロロメタン(3×50mL)で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、セライトに通して濾過し、蒸発させた。収率100%を想定して、粗生成物125をさらに精製せずに続行した。MS(m/z):1178.0(M+1)⁺. UPLC=5.53分(10分法)。

20

【0316】

【化 1 7 4】



30

化合物125(58.9mg、0.05mmol)及びN-ヒドロキシスクシンイミド(17.26mg、0.150mmol)の無水ジクロロメタン(750μl)及び無水N,N-ジメチルホルムアミド(250μl)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(47.9mg、0.250mmol)を添加した。反応物を窒素下、室温で3時間攪拌した時点、混合物を濃縮して、ジクロロメタンを除去した。アセトニトリル及び脱イオン水を添加し、混合物を凍結及び凍結乾燥した。RP-HPLC(C18 Kromasil、アセトニトリル/脱イオン水)により粗物質を精製した。DPを含有する画分を純粋な化合物126(32mg、2段階でy=51%)として凍結及び凍結乾燥させた。MS(m/z):1275.0(M+1)⁺. UPLC=5.77分(10分法)。

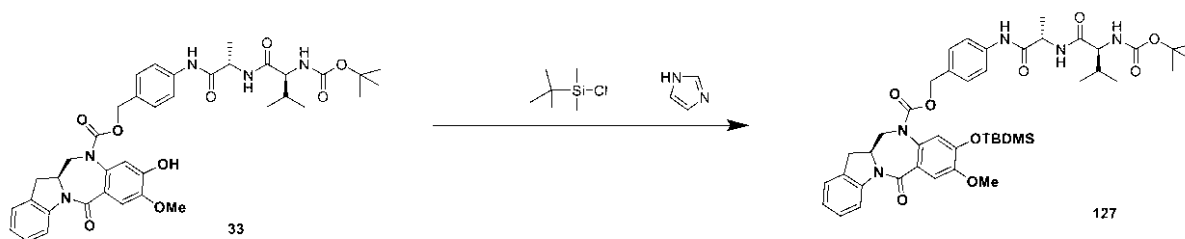
40

【0317】

50

実施例 23 . 化合物 134 の合成

【化 175】



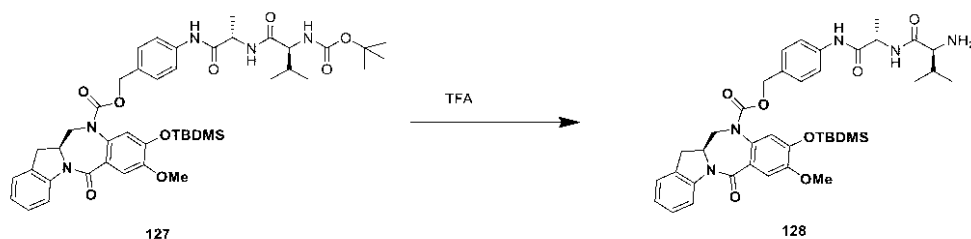
10

4 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタンアミド) プロパンアミド) ベンジル (S) - 9 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - オキソ - 12a, 13 - ジヒドロ - 6H - ベンゾ [5, 6] [1, 4] ジアゼピノ [1, 2-a] インドール - 11 (12H) - カルボキシレート (0.28 g、0.391 mmol) 及び *t*-ブチルジメチルシリルクロリド (0.077 g、0.509 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (2.61 ml) 溶液に、イミダゾール (0.067 g、0.978 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で 20 時間攪拌した時点で、それを酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。酢酸エチル／ヘキサン中のシリカゲルクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、化合物 127 を白色の結晶性固体 (0.30 g、*y* = 92%) として得た。MS (*m/z*) : 830.8 (*M* + 1)⁺. UPLC = 2.04 分 (2.5 分法) .

20

【0318】

【化 176】



30

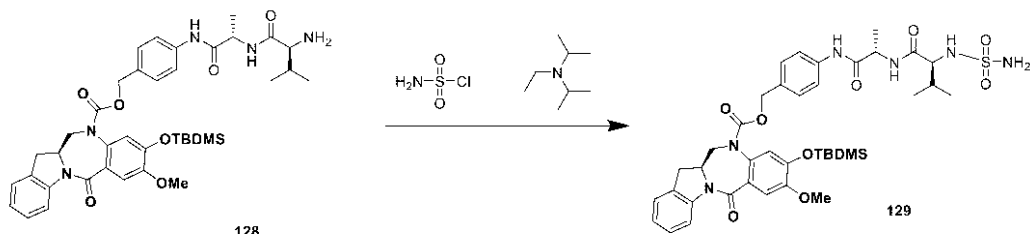
4 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタンアミド) プロパンアミド) ベンジル (S) - 9 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 8 - メトキシ - 6 - オキソ - 12a, 13 - ジヒドロ - 6H - ベンゾ [5, 6] [1, 4] ジアゼピノ [1, 2-a] インドール - 11 (12H) - カルボキシレート (0.30 g、0.361 mmol) の無水ジクロロメタン (2.5 ml) 溶液を氷浴中で 0℃ に冷却した。無水ジクロロメタン (2.5 ml) 中のトリフルオロ酢酸 (1.807 ml) の新たな混合物を添加した。窒素下、0℃ で 30 分間攪拌した後、反応物を氷／重炭酸ナトリウム混合物に注いだ後、ジクロロメタンで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。収率 100% を想定して粗化合物 128 をさらに精製せずに続行した。MS (*m/z*) : 730.6 (*M* + 1)⁺. UPLC = 1.53 分 (2.5 分法) .

40

【0319】

50

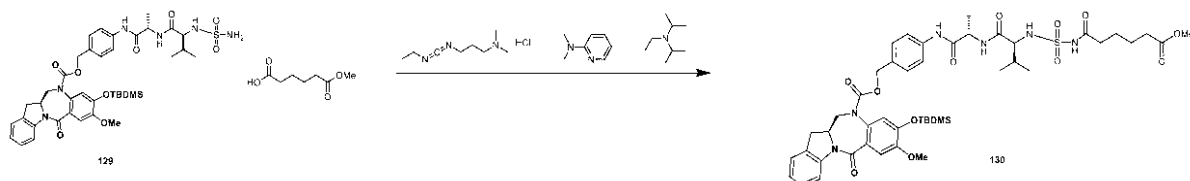
【化 1 7 7】



4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタンアミド)プロパンアミド)ベンジル(S)-9-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-8-メトキシ-6-オキソ-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-11(12H)-カルボキシレート(0.23g、0.315mmol)の無水N,N-ジメチルアセトアミド(1.050ml)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.137ml、0.788mmol)を添加した。反応物を氷浴中で0℃に冷却した後、無水N,N-ジメチルアセトアミド(0.25ml)中のスルファモイルクロリド(0.073g、0.630mmol)を添加した。混合物を0℃で20分間、次いで室温で20時間攪拌した後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を水及びブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。収率100%を想定して粗製物をさらに精製せずに続行した。MS(m/z): 809.8(M+1)+807.8(M-1)-. UPLC=1.84分(2.5分法)。

【0320】

【化 1 7 8】



4-((S)-2-((S)-3-メチル-2-(スルファモイルアミノ)ブタンアミド)プロパンアミド)ベンジル(S)-9-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-8-メトキシ-6-オキソ-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-11(12H)-カルボキシレート(0.23g、0.284mmol)及びモノメチルアジペート(0.063ml、0.426mmol)の無水ジクロロメタン(1.895ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.082g、0.426mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(0.017g、0.142mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(0.059ml、0.341mmol)を添加した。反応混合物を周囲温度で20時間攪拌した時点で、ジクロロメタンで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。メタノール/ジクロロメタン中のシリカゲルクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、4-((S)-2-((S)-2-((N-(6-メトキシ-6-オキソヘキサノイル)スルファモイル)アミノ)-3-メチルブタンアミド)プロパンアミド)ベンジル(S)-9-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-8-メトキシ-6-オキソ-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-11(12H)-カルボキシレート(86mg、4段階でy=29%)を得た。MS(m/z): 952.0(M+1)+949.9(M-1)-. UPLC=1.92分(2.5分法)。

【0321】

10

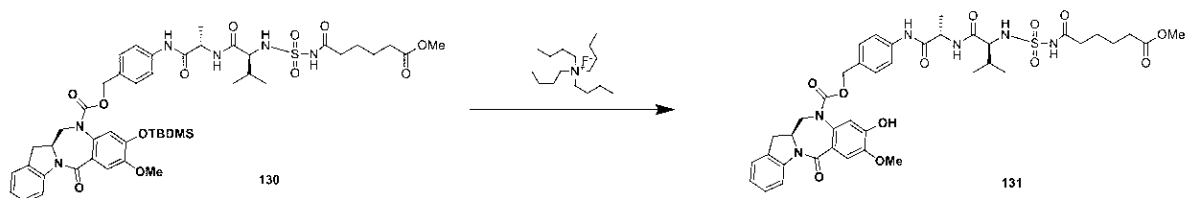
20

30

40

50

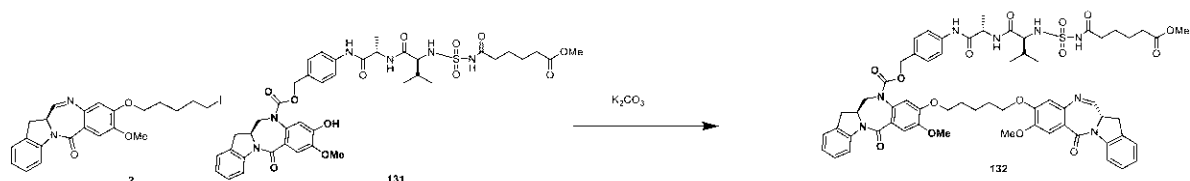
【化 1 7 9】



4-((S)-2-((S)-2-((N-(6-メトキシ-6-オキソヘキサノイル)スルファモイル)アミノ)-3-メチルブタンアミド)プロパンアミド)ベンジル(S)-9-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-8-メトキシ-6-オキソ-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-11(12H)-カルボキシレート(86mg、0.090mmol)の無水テトラヒドロフラン(904 μ l)溶液を氷浴(0℃)中で冷却し、テトラブチルアンモニウムフルオリド溶液(テトラヒドロフラン中1M、181 μ l、0.181mmol)を添加した。混合物を窒素下、0℃で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応混合物をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。メタノール/ジクロロメタン中のシリカゲルクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、4-((S)-2-((S)-2-((N-(6-メトキシ-6-オキソヘキサノイル)スルファモイル)アミノ)-3-メチルブタンアミド)プロパンアミド)ベンジル(S)-9-ヒドロキシ-8-メトキシ-6-オキソ-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-11(12H)-カルボキシレート(59mg、y=78%)を得た。MS(m/z):837.8(M+1)+835.7(M-1)-。UPLC=1.54分(2.5分法)。

【0322】

【化 1 8 0】



(S)-9-((5-ヨードペンチル)オキシ)-8-メトキシ-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-6-オン(44.9mg、0.092mmol)E003650-18及び4-((S)-2-((S)-2-((N-(6-メトキシ-6-オキソヘキサノイル)スルファモイル)アミノ)-3-メチルブタンアミド)プロパンアミド)ベンジル(S)-9-ヒドロキシ-8-メトキシ-6-オキソ-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-11(12H)-カルボキシレート(59mg、0.070mmol)の無水N,N-ジメチルアセトアミド(705 μ l)溶液に、無水炭酸カリウム(19.49mg、0.141mmol)を添加し、反応物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、真空濃縮した。メタノール/ジクロロメタン中のシリカゲルクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、化合物132(42mg、y=50%)を白色の固体として得た。MS(m/z):1200.2(M+1)+UPLC=1.74分(2.5分法)。

【0323】

10

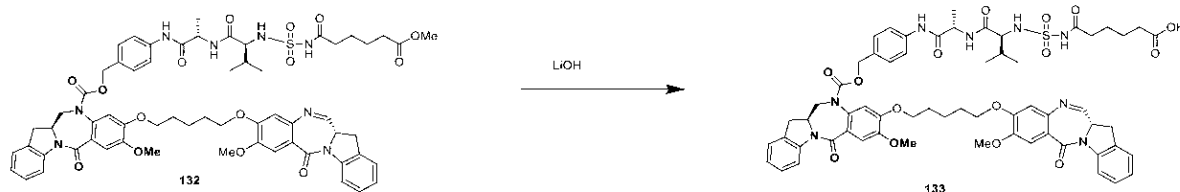
20

30

40

50

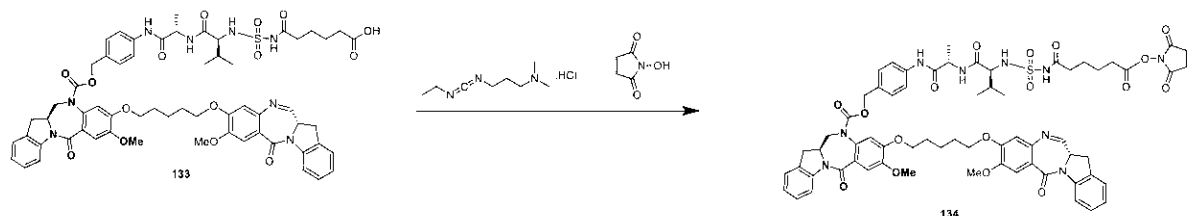
【化 1 8 1】



4 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - ((N - (6 - メトキシ - 6 - オキソヘキサノイル) スルファモイル) アミノ) - 3 - メチルブタンアミド) プロパンアミド) ベンジル (S) - 8 - メトキシ - 9 - ((5 - (((S) - 8 - メトキシ - 6 - オキソ - 12 a , 13 - ジヒドロ - 6 H - ベンゾ [5 , 6] [1 , 4] ジアゼピノ [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル) オキシ) ペンチル) オキシ) - 6 - オキソ - 12 a , 13 - ジヒドロ - 6 H - ベンゾ [5 , 6] [1 , 4] ジアゼピノ [1 , 2 - a] インドール - 11 (12 H) - カルボキシレート (28 mg 、 0 . 023 mmol) の無水テトラヒドロフラン (875 μ l) 及び脱イオン水 (292 μ l) 溶液を氷浴中で冷却し、水酸化リチウム (1 . 677 mg 、 0 . 070 mmol) を添加した。反応物を 0 $^{\circ}$ C から室温まで 3 時間攪拌した後、ジクロロメタン及び脱イオン水で希釈した。混合物を塩酸 (0 . 5 M 水溶液、1 mL) で pH = 3 に酸性化し、ジクロロメタン中 20 % メタノール (2 $\times$ 約 20 mL) で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、化合物 133 (17 . 6 mg 、 y = 63 %) を得て、さらに精製せずに使用した。MS (m / z) : 1186 . 3 (M + 1) + UPLC = 1 . 67 分 (2 . 5 分法) 。

【 0 3 2 4 】

【化 1 8 2】



6 - ((N - ((S) - 1 - (((S) - 1 - ((4 - ((((S) - 8 - メトキシ - 9 - ((5 - (((S) - 8 - メトキシ - 6 - オキソ - 12 a , 13 - ジヒドロ - 6 H - ベンゾ [5 , 6] [1 , 4] ジアゼピノ [1 , 2 - a] インドール - 9 - イル) オキシ) ペンチル) オキシ) - 6 - オキソ - 11 , 12 , 12 a , 13 - テトラヒドロ - 6 H - ベンゾ [5 , 6] [1 , 4] ジアゼピノ [1 , 2 - a] インドール - 11 - カルボニル) オキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) スルファモイル) アミノ) - 6 - オキソヘキサン酸 (18 mg 、 0 . 015 mmol) の無水ジクロロメタン (607 μ l) 溶液に、N-ヒドロキシスクシンイミド (5 . 24 mg 、 0 . 046 mmol) 及び 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (14 . 56 mg 、 0 . 076 mmol) を添加した。反応混合物を窒素下、室温で 90 分間かけて攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。RP-HPLC (C18 、アセトニトリル / 水、30 分かけて 50 ~ 70 %) により粗物質を精製した。生成物を含む画分を合一し、凍結及び凍結乾燥して、化合物 134 (5 . 3 mg 、 y = 27 %) を得た。MS (m / z) : 1283 . 3 (M + 1) + UPLC = 1 . 75 分 (2 . 5 分法) 。

【 0 3 2 5 】

実施例 24 . 化合物 147 の合成

10

20

30

40

50

10



【化 1 8 4】



40

【化 1 8 5】



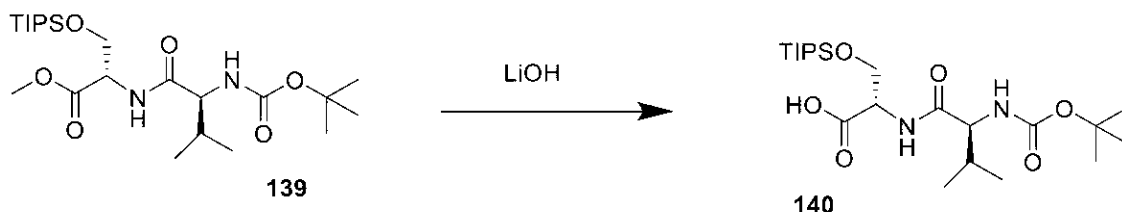
メチル（tert-ブトキシカルボニル）-L-バリル-L-セリナート（4 g、12.5 mmol）を、

56 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、トリイソプロピルシリルクロリド (4.16 ml、18.85 mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (4.60 g、37.7 mmol) を添加した。混合物をアルゴン下、室温で 18 時間撹拌した。次に、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。酢酸エチル／ヘキサン中のシリカゲルクロマトグラフィーにより粗製物を精製して、メチル N-((tert-ブトキシカルボニル)-L-バリル)-O-(トリイソプロピルシリル)-L-セリナートを (5.9 g、y = 99%) を白色の固体として得た。

【0328】

【化186】

10

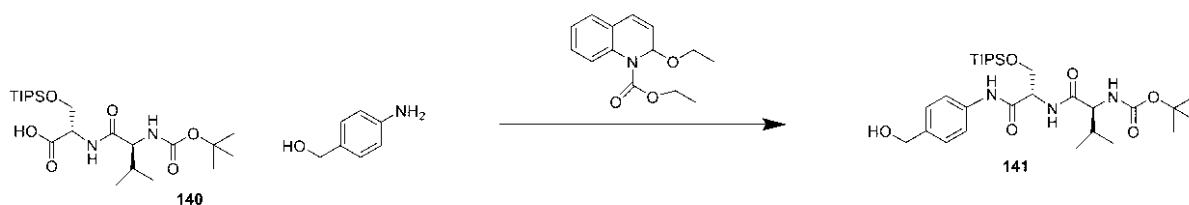


メチル N-((tert-ブトキシカルボニル)-L-バリル)-O-(トリイソプロピルシリル)-L-セリナート (5.9 g、12.43 mmol) のテトラヒドロフラン (237 ml) 及び脱イオン水 (118 ml) 溶液を氷浴中で 0℃ に冷却した。水酸化リチウム (0.893 g、37.3 mmol) を添加し、反応物を 0℃ で 2.5 時間撹拌した。混合物を水で希釈し、塩酸 (1 M 水溶液) で酸性化した。次に、それを酢酸エチルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、((S)-1-(((S)-1-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ)-1-オキソ-3-((トリイソプロピルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (5.5 g、96%) を白色の結晶性固体として得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0329】

【化187】

30

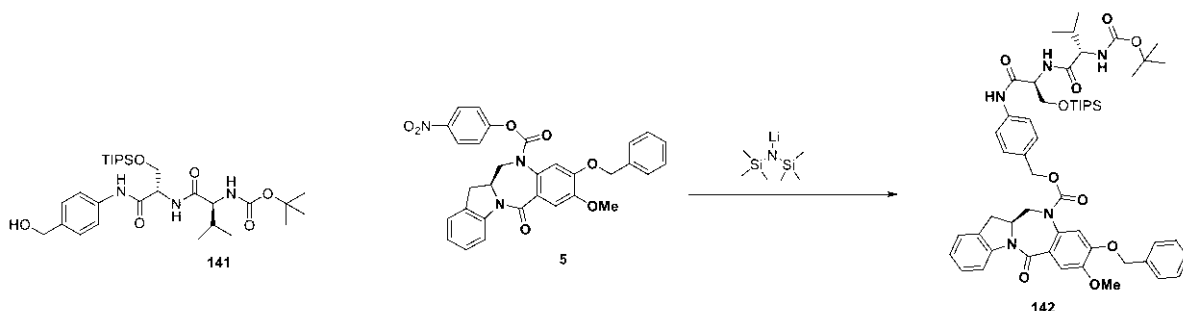


((S)-1-(((S)-1-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ)-1-オキソ-3-((トリイソプロピルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチル及び EEDQ (5.62 g、22.74 mmol) の無水ジクロロメタン (196 ml) 溶液を室温で 1 時間撹拌した。次に、(4-アミノフェニル)メタノール (1.4 g、11.37 mmol) を添加し、混合物をさらに 18 時間室温で撹拌した。反応物を濃縮乾固した後、ジクロロメタンに再溶解し、セライトに通して濾過した。濾液を蒸発させ、酢酸エチル／ヘキサン中のシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、((S)-1-(((S)-1-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ)-1-オキソ-3-((トリイソプロピルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (1.47 g、y = 23%) を白色の結晶性固体として得た。MS (m/z): 566.7 (M+1) + 564.7 (M-1) - UPLC = 1.92 分 (2.5 分法)。

【0330】

50

【化 1 8 8】



10

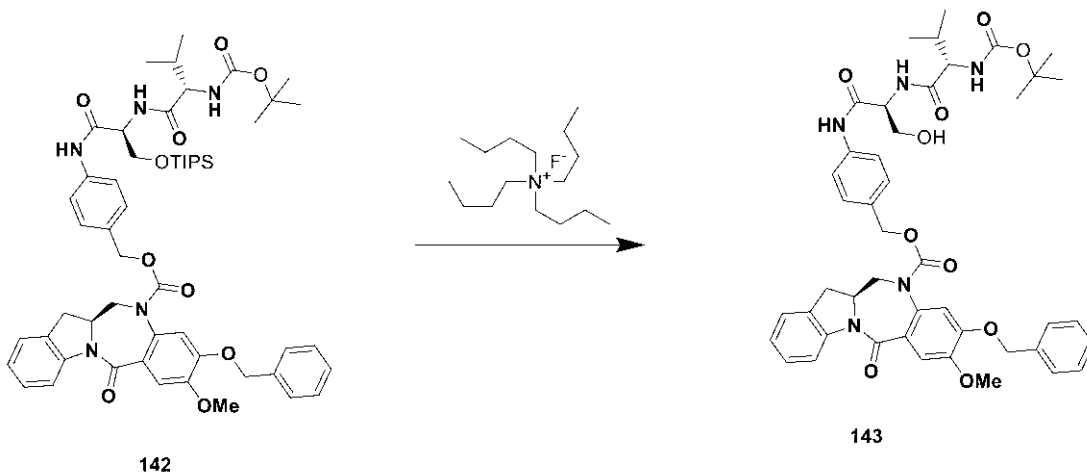
((S) - 1 - ((S) - 1 - ((4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソ - 3 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (1.436 g、2.54 mmol) の無水テトラヒドロフラン (5.77 ml) 及び無水 N, N - ジメチルアセトアミド (11.54 ml) 溶液を氷浴中で 0℃ に冷却した。リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (テトラヒドロフラン中 1 M、3.05 ml、3.05 mmol) を添加し、混合物をアルゴン下で 20 分間攪拌した後、無水テトラヒドロフラン (5.77 ml) 中の (S) - 9 - (ベンジルオキシ) - 8 - メトキシ - 6 - オキソ - 12 a, 13 - ジヒドロ - 6 H - ベンゾ [5, 6] [1, 4] ジアゼピノ [1, 2 - a] インドール - 11 (12 H) - カルボン酸 4 - ニトロフェニル (1.4 g、2.54 mmol) を添加した。反応混合物をアルゴン下で 18 時間、0℃ から室温まで攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及びブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。酢酸エチル / ジクロロメタン中のシリカゲルクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、4 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタンアミド) - 3 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) プロパンアミド) ベンジル (S) - 9 - (ベンジルオキシ) - 8 - メトキシ - 6 - オキソ - 12 a, 13 - ジヒドロ - 6 H - ベンゾ [5, 6] [1, 4] ジアゼピノ [1, 2 - a] インドール - 11 (12 H) - カルボキシレート (0.91 g、y = 36%) を白色の固体として得た。M S (m/z) : 979.2 (M + 1) + UPLC = 2.24 分 (2.5 分法)。

20

30

【0 3 3 1】

【化 1 8 9】



40

4 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタンアミド) - 3 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) プロパンアミド) ベンジル (S) - 9 - (ベンジルオキシ) - 8 - メトキシ - 6 - オキソ - 12 a, 13 - ジ

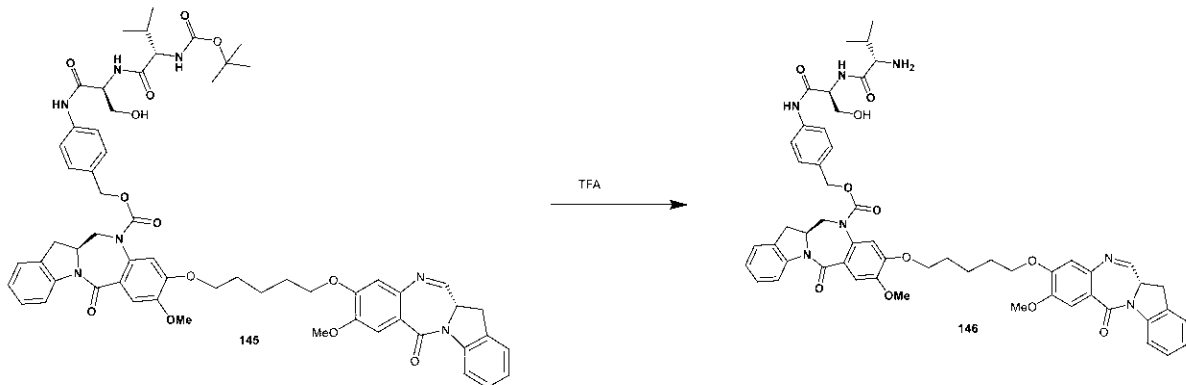
50

ヒドロ-6 H-ベンゾ [5, 6] [1, 4] ジアゼピノ [1, 2-a] インドール-11 (12 H)-カルボキシレート (0.5 g、0.511 mmol) の無水テトラヒドロフラン (5.11 ml) 溶液を氷浴中で 0℃ に冷却し、テトラブチルアンモニウムフロリド溶液 (テトラヒドロフラン中 1 M、1.022 ml、1.022 mmol) を添加した。反応混合物をアルゴン下、0℃ で 2 時間攪拌し、完了したら飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。この混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/ジクロロメタン中のシリカゲルクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、化合物 143 (356 mg、y = 85%) を白色の固体として得た。MS (m/z) : 822.9 (M+1) + UPLC = 1.82 分 (2.5 分法)。

10

【0332】

【化190】



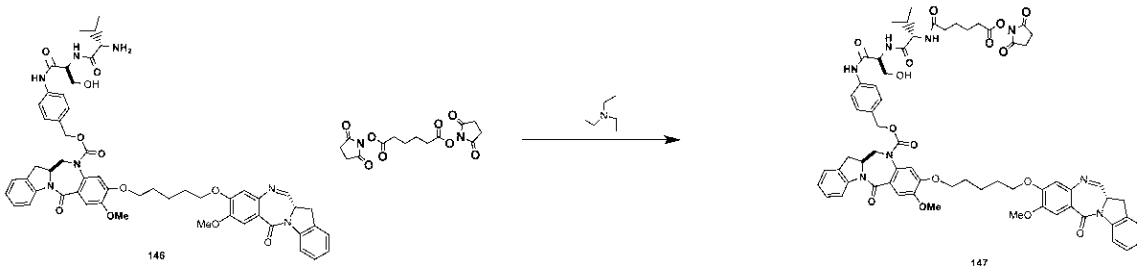
20

4-((S)-2-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシプロパンアミド)ベンジル(S)-8-メトキシ-9-((5-((S)-8-メトキシ-6-オキソ-12a, 13-ジヒドロ-6 H-ベンゾ [5, 6] [1, 4] ジアゼピノ [1, 2-a] インドール-9-イル)オキシ)ペンチル)オキシ)-6-オキソ-12a, 13-ジヒドロ-6 H-ベンゾ [5, 6] [1, 4] ジアゼピノ [1, 2-a] インドール-11 (12 H)-カルボキシレート (90 mg、0.082 mmol) の無水ジクロロメタン (0.8 ml) 溶液を氷浴中で 0℃ に冷却した。無水ジクロロメタン (0.4 ml) 中のトリフルオロ酢酸 (411 μl) の新たな混合物を添加した。反応物をアルゴン下、0℃ で 1 時間攪拌し、完了したら、混合物を氷/飽和重炭酸ナトリウム混合物に注いだ。混合物をジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、化合物 146 (63 mg、y = 77%) を黄色の固体として得た。MS (m/z) : 995.2 (M+1) + UPLC = 1.51 分 (2.5 分法)。

30

【0333】

【化191】



40

4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタンアミド)-3-ヒドロキシプロパンアミド)ベンジル(S)-8-メトキシ-9-((5-((S)-8-メトキシ

50

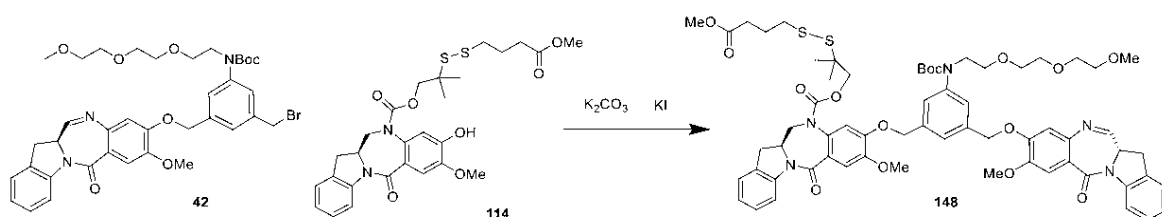
シー 6 - オキソ - 12 a, 13 - ジヒドロ - 6 H - ベンゾ [5, 6] [1, 4] ジアゼピノ [1, 2 - a] インドール - 9 - イル) オキシ) ペンチル) オキシ) - 6 - オキソ - 12 a, 13 - ジヒドロ - 6 H - ベンゾ [5, 6] [1, 4] ジアゼピノ [1, 2 - a] インドール - 11 (12 H) - カルボキシレート (36 mg、0.036 mmol) の無水 N, N - ジメチルホルムアミド (724 μ l) 溶液に、ビス (2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) アジペート (24.65 mg、0.072 mmol) を添加し、トリエチルアミン (15.14 μ l、0.109 mmol) を添加した。反応物をアルゴン下、室温で 1 時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機層を脱水し、濾過し、アセトニトリルと共蒸発させた。RP - HPLC (C18、アセトニトリル / 水、30 分かけて 50 ~ 70 %) により粗物質を精製して、化合物 147 を得た。MS (m/z) : 1220.4 (M+1) + UPLC = 1.75 分 (2.5 分法)。

10

【0334】

実施例 25. 化合物 148 の合成

【化 192】



20

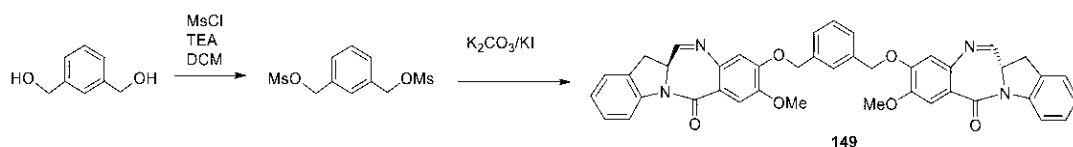
(S) - (3 - (ブロモメチル) - 5 - ((8 - メトキシ - 6 - オキソ - 12 a, 13 - ジヒドロ - 6 H - ベンゾ [5, 6] [1, 4] ジアゼピノ [1, 2 - a] インドール - 9 - イル) オキシ) メチル) フェニル) (2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ) エチル) カルバミン酸 tert - ブチル (119 mg、0.161 mmol) 及び 2 - ((4 - メトキシ - 4 - オキソブチル) ジスルファニル) - 2 - メチルプロピル (S) - 9 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - オキソ - 12 a, 13 - ジヒドロ - 6 H - ベンゾ [5, 6] [1, 4] ジアゼピノ [1, 2 - a] インドール - 11 (12 H) - カルボキシレート (75 mg、0.134 mmol) の無水 N, N - ジメチルアセトアミド (1.34 mL) 懸濁液に、炭酸カリウム (37.0 mg、0.268 mmol) を添加し、反応物を窒素下、室温で 18 時間攪拌した。反応物に水を添加し、得られた白色の固体を濾過した後、ジクロロメタンに再溶解し、分液漏斗に移し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、真空濃縮した。RP - HPLC (C18 Kromasil、アセトニトリル / 水) により粗物質を精製した。純粋な画分をジクロロメタンで抽出した。硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、化合物 148 を得た。

30

【0335】

実施例 26. 化合物 150 の合成

【化 193】



40

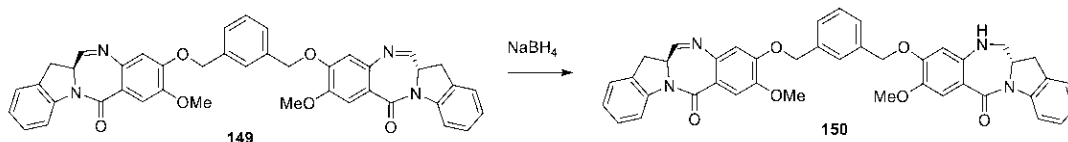
1, 3 - ベンゼンジメタノール (11 mg、0.08 mmol) を無水ジクロロメタン (0.8 mL) に攪拌した溶液に、トリエチルアミン (33 μ l、0.24 mmol)、次いでメタンスルホニルクロリド (16 μ l、0.21 mmol) を -5 ~ -10 $^{\circ}$ C で 15 分間滴下して添加した。溶液を -5 ~ -10 $^{\circ}$ C でさらに 60 分間攪拌し、氷 / 水でクエンチし、冷酢酸エチルで希釈した。混合物を分離し、有機層を冷水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。それを濾過し、濾液を真空中の回転蒸発により蒸発させた (温度 35 $^{\circ}$ C 未満)。得られたジメシル酸塩を数時間高真空にした後、無水ジメチルホルムアミド (

50

1. 5 mL) に溶解した。化合物 1 (94 mg、0.32 mmol)、無水炭酸カリウム (50 mg、0.36 mmol)、及びヨウ化カリウム (27 mg、0.16 mmol) を続けて添加した。混合物を室温で 17 時間攪拌し (質量スペクトルで確認)、ジクロロメタンで希釈した。それをブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、残渣を逆相 HPLC (C18 カラム、アセトニトリル/H₂O。3:1 のアセトニトリル/H₂O をカラムに充填。30 分間攪拌し、遠心分離した後、注入) により精製して、二量体化合物 149 (6.6 mg) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (bs, 3H), 7.23–7.18 (m, 4H), 7.06–7.03 (m, 2H), 6.79 (s, 2H), 5.20 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 5.14 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.41 (ddd, J₁ = 10.8 Hz, J₂ = 4.4 Hz, J₃ = 4.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.64 (dd, J₁ = 17.2 Hz, J₂ = 11.2 Hz, 2H), 3.42 (dd, J₁ = 16.8 Hz, J₂ = 4.0 Hz, 2H); HRMS (ESI, m/z): 計算値 691.2557 (M + H)⁺, 実測値 691.2570.

【0336】

【化194】

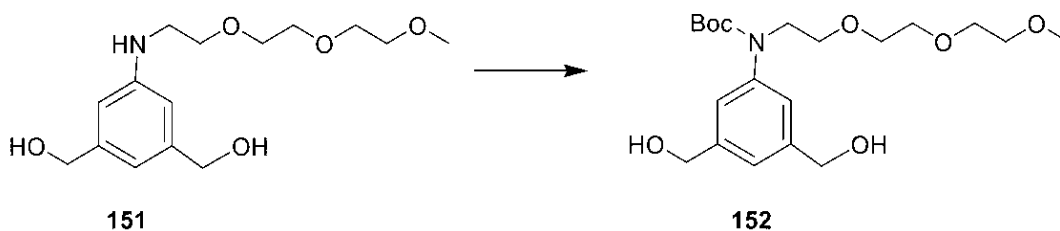


化合物 149 (60 mg、0.043 mmol) を、ジクロロメタン (0.25 mL) とエタノール (0.5 mL) の無水混合物に溶解し、氷浴中で 0 °C に冷却した。次に、エタノール (50 µL) に溶解した水素化ホウ素ナトリウム (0.493 mg、0.013 mmol) 溶液を添加し、混合物を 5 分間攪拌し、氷浴を取り外した。反応物を 3 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム及びジクロロメタンを添加することにより低温でクエンチし、分離し、有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空濃縮した。セミ分取 RP-HPLC (C18 カラム、アセトニトリル/H₂O) により残渣を精製し、目的生成物を含む画分をジクロロメタンで抽出し、濃縮して、モノイミン化合物 150 (20 mg、33%) を得た。MS (m/z), 期待値: 692.7, 実測値: 715.2 (M + Na)⁺, 733.2 (M + H₂O + Na)⁺, 749.2 (M + H₂O + K)⁺.

【0337】

実施例 27. 化合物 155 の合成

【化195】

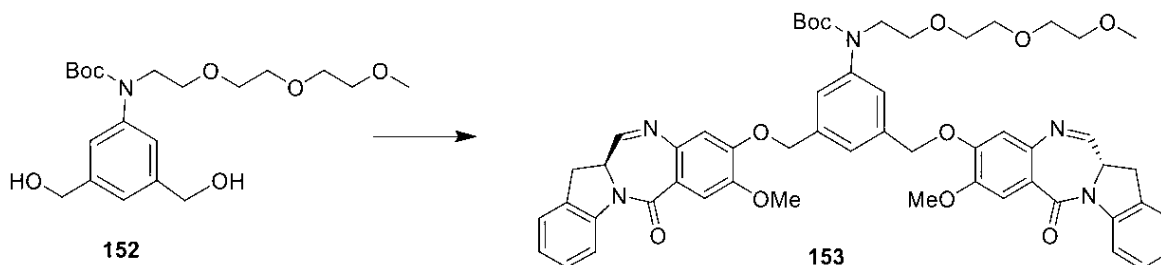


化合物 151 (339 mg、1.1 mmol) を無水テトラヒドロフラン (4.0 mL) に攪拌した溶液に、無水 Boc (272 mg、1.2 mmol) を添加した。混合物を室温で 3 日間攪拌し続けた。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) により残渣を精製して、化合物 152 (405 mg、y

= 90 %) を無色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 Hz, CDCl_3): δ 7.00 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.38 (s, 4H), 4.12 (s, 2H), 3.64 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.48–3.44 (m, 8H), 3.40–3.38 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (400 Hz, CDCl_3): δ 154.65, 142.3, 142.1, 124.1, 122.7, 80.2, 71.6, 70.3, 70.1, 69.9, 68.5, 63.9, 58.65, 49.4, 28.1.

【0338】

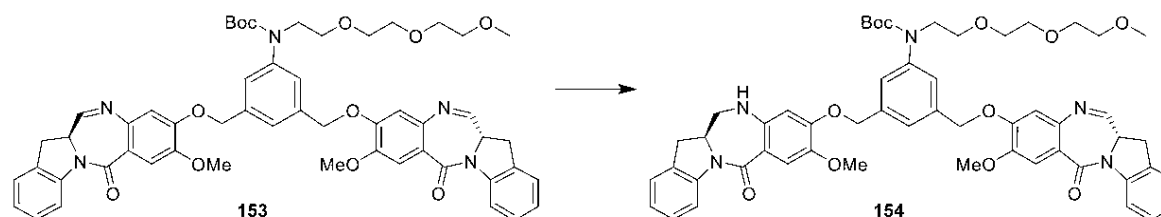
【化196】



化合物 152 (51 mg、0.128 mmol) を無水ジクロロメタンに攪拌した溶液に、 $-5 \sim -10^\circ\text{C}$ でトリエチルアミン (0.053 mL、0.383 mmol) を添加した。次に、メタンスルホニルクロリド (0.026 mL、0.332 mmol) を、シリンジを用いて15分間ゆっくり添加した。混合物を $-5 \sim 10^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した (TLC、ジクロロメタン/メタノール 10:1)。反応物を氷/水でクエンチし、冷アセトで希釈し、分離し、有機層を冷水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 / MgSO_4 で脱水し、濾過し、溶媒除去した。ジクロロメタンを入れた小型反応フラスコに残渣を移し、溶媒除去し、高真空にした。それを無水ジメチルホルムアミド (0.8 mL) に溶解し、続いて化合物 1 (90 mg、0.31 mmol) 及びカリウム (53 mg、0.38 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。それをジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒除去した。逆相 HPLC (C18、アセトニトリル/水) により残渣を精製して、化合物 32b (56 mg、46%) を帯黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 Hz, CDCl_3): δ 8.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.38–7.36 (m, 3H), 7.33–7.27 (m, 4H), 7.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.88 (s, 2H), 5.21 (dd, $J_1 = 20.0$ Hz, $J_2 = 12.4$ Hz, 4H), 4.49 (dt, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.83 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.76–3.48 (m, 14H), 3.35 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); MS (m/z): 実測値 992.2 ($M + \text{H}_2\text{O} + \text{Na}$)⁺, 101⁺.

【0339】

【化197】

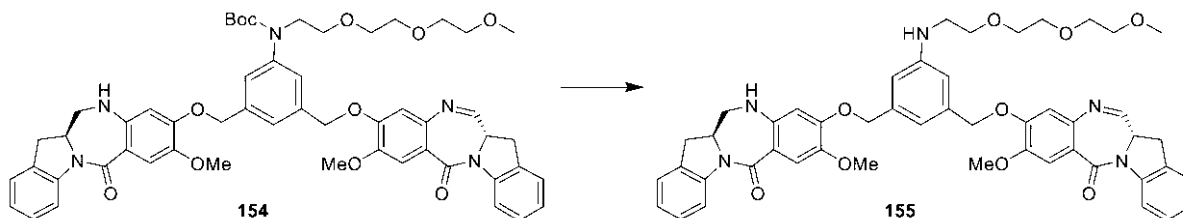


化合物 153 (56 mg、0.059 mmol) を無水ジクロロメタン (0.3 mL) 及

び無水エタノール（0.9 mL）に攪拌した溶液に、 NaBH_4 （2.7 mg、0.07 mmol）を0℃で添加した。氷浴を取り外し、混合物を室温で3時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、ジクロロメタンで希釈し、分離し、有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、セライトに通して濾過し、溶媒除去した。純粋な生成物を含む画分をすべてジクロロメタンで抽出し、溶媒除去して、化合物154（20.7 mg、 $y = 37\%$ ）を、淡黄色を帯びた固体として得た。MS（ m/z ）：実測値954.2（ $M + H$ ）⁺。

【0340】

【化198】

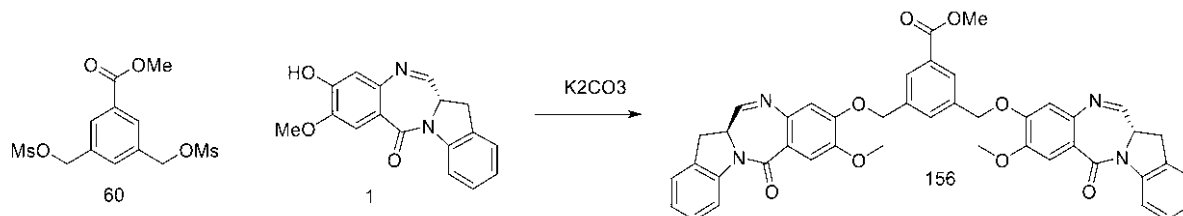


（3-（（（S）-8-メトキシ-6-オキソ-11,12,12a,13-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-9-イル）オキシ）メチル）-5-（（（S）-8-メトキシ-6-オキソ-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-9-イル）オキシ）メチル）フェニル）（2-（2-（2-メトキシエトキシ）エトキシ）エチル）カルバミン酸tert-ブチル（273 mg、0.286 mmol）を2.65 mLの無水ジクロロメタンに溶解し、氷浴中で0℃に冷却した。2.65 mLの無水ジクロロメタンとトリフルオロ酢酸（2649 μL ）を新たに混合した溶液を添加した。反応物をアルゴン下、0℃で55分間攪拌した。それをジクロロメタンで希釈し、氷/飽和重炭酸ナトリウムに注いだ。分離した有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒除去して、210 mgの淡黄色の固体を得た。46 mgを取り出し、RPHPLC（水/アセトニトリル）により精製した。目的化合物を含む画分を凍結及び凍結乾燥して、最終化合物155（32 mg、 $y = 60\%$ ）を得た。MS（ m/z ）：854.8（ $M + 1$ ）⁺。UPLC = 1.65（2.5分法）。

【0341】

実施例28. 化合物157の合成

【化199】



化合物60（180 mg、0.511 mmol）及び化合物1（336 mg、1.073 mmol）をジメチルホルムアミド（2554 μL ）に溶解した。炭酸カリウム（176 mg、1.277 mmol）を室温で添加すると、明橙色に変色した。反応物をAr下で一晩攪拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した（2回）。有機物を乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン、次いで5%メタノール/ジクロロメタン）により精製した。純粋な生成物を回収して、化合物156（300 mg、 $y = 78\%$ ）を得た。MS（ m/z ）：849.5（ $M + 1$ ）⁺。LCMS = 8.2（15分法）。

【0342】

10

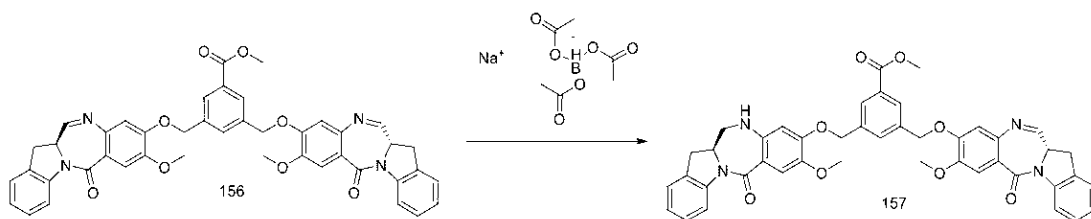
20

30

40

50

【化 2 0 0】



化合物 156 (45 mg、0.060 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (601 μ l) に溶解した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (11.46 mg、0.054 mmol) を室温で添加し、1 時間攪拌した。さらに約 2 mg の STAB を添加し、15 分間攪拌した。反応物を酢酸エチル及び数滴のメタノールで希釈し、クエン酸水溶液でクエンチした。層を分離し、有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗固体をジメチルホルムアミド／アセトニトリル／水／ギ酸で希釈し、逆相 C18 HPLC により精製した。一還元生成物を含む純粋画分を凍結及び凍結乾燥して、化合物 157 を目的生成物 (10 mg、 $y = 21\%$) として得た。MS (m/z): 751.7 ($M+1$)⁺. LCMS = 5.8 (8 分法)。

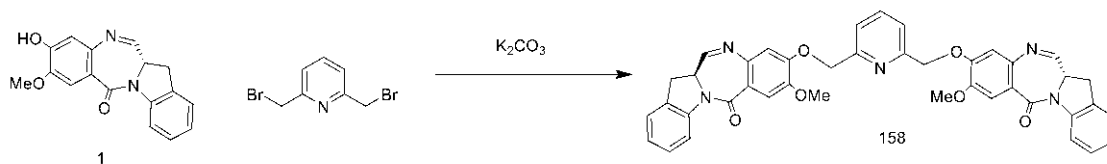
10

【0343】

実施例 29. 化合物 159 の合成

【化 2 0 1】

20

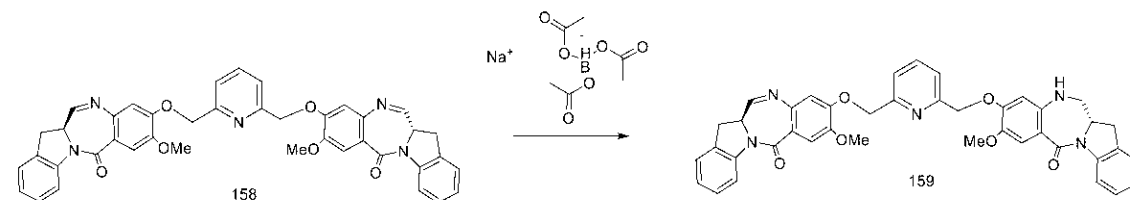


化合物 1 (120 mg、0.407 mmol) 及び 2, 6-ビス (ブロモメチル) ピリジン (50 mg、0.185 mmol) を無水ジメチルホルムアミド (1233 μ l) に溶解し、炭酸カリウム (77 mg、0.555 mmol) を添加した。反応物を室温で 5 時間攪拌し、反応を完了した。水を添加して、生成物を沈殿させた。得られた固体を濾過し、水で洗浄した。固体をジクロロメタン／メタノールに再溶解した。有機物を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、163 mg の粗化合物 158 を得た。収率 100% を想定して粗物質をさらに精製せずに続行した。MS (m/z): 692.5 ($M+1$)⁺. UPLC = 1.68 (2.5 分法)。

30

【0344】

【化 2 0 2】



40

(12aS, 12a'S) - 9, 9' - ((ピリジン - 2, 6-ジイルビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (8-メトキシ - 12a, 13-ジヒドロ - 6H-ベンゾ [5, 6] [1, 4] ジアゼピノ [1, 2-a] インドール - 6-オン) (128 mg、0.185 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (1850 μ l) に溶解し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (39.2 mg、0.185 mmol) を室温で添加した。45 分で反応を確認した。さらに 15 mg の STAB を添加し、30 分間攪拌させた。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。有機物をブラインで洗浄

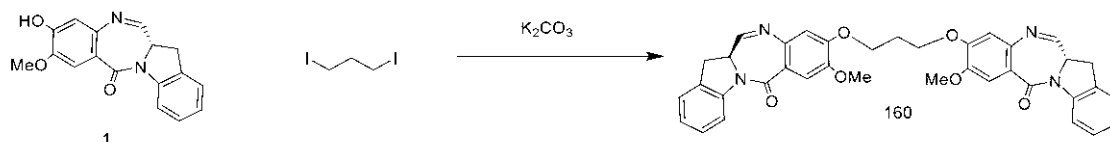
50

し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒除去して、165mgの粗物質を得た。粗物質の約半分をテトラヒドロフラン／アセトニトリル／水に溶解し、RPHPLC（水／アセトニトリル）により精製した。一還元生成物を含有する画分を凍結及び凍結乾燥して、目的化合物159（19.5mg、 $y=30\%$ ）を得た。MS（ m/z ）：694.6（ $M+1$ ）⁺。UPLC=1.77（2.5分法）。

【0345】

実施例30．化合物161の合成

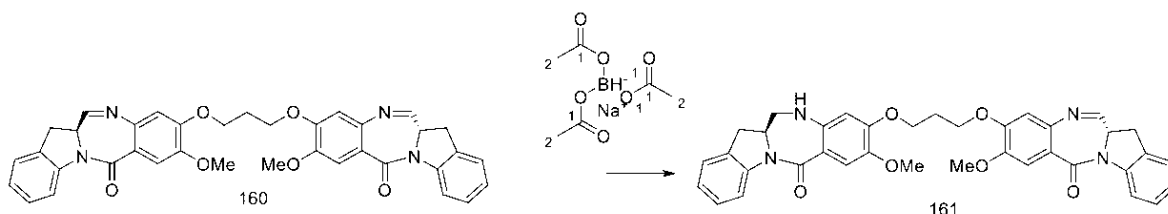
【化203】



化合物1（147mg、0.5mmol）及び1,3-ジヨードプロパン（23μl、0.2mmol）の無水ジメチルホルムアミド（1.0mL）溶液に、炭酸カリウム（111mg、0.8mmol）を添加した。混合物を室温で一晩（16時間）攪拌し、ジクロロメタンで希釈した。それを飽和塩化アンモニウム及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、残渣を分取逆相HPLC（C18カラム、アセトニトリル／水）により精製して、化合物160（18.9mg、15%）を白色の固体として得た。¹H NMR（400 Hz, CDCl₃）：δ 8.26（d, $J=8.0$ Hz, 2H）, 7.87（d, $J=4.4$ Hz, 2H）, 7.55（s, 2H）, 7.26（s, 4H）, 7.12–7.08（m, 2H）, 6.88（s, 2H）, 4.45（ddd, $J_1=10.8$ Hz, $J_2=4.4$ Hz, $J_3=4.0$ Hz, 2H）, 4.36–4.26（m, 4H）, 3.94（s, 6H）, 3.70（dd, $J_1=16.8$ Hz, $J_2=10.8$ Hz, 2H）, 3.50（dd, $J_1=16.8$ Hz, $J_2=4.0$ Hz, 2H）, 2.45（p, $J=6.0$ Hz, 2H）；HRMS（ESI, m/z ）：計算値629.2400（ $M+H$ ）⁺、実測値629.2400。

【0346】

【化204】



手順：化合物160（331mg、0.527mmol）を無水1,2-ジクロロエタン（3.5mL）に攪拌した溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（117mg、0.527mmol）を添加し、混合物を窒素下、室温で90分間攪拌した。メタノール（約1mL）及び飽和重炭酸ナトリウムで反応物をクエンチし、DCMで希釈し、分離し、有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒除去した。セミ分取HPLC（C18カラム、アセトニトリル／脱イオン水）により粗製物を精製して、化合物161（4.2mg、 $y=12\%$ ）を白色の固体として得た。MS（ m/z ）：630.9（ $M+1$ ）⁺。UPLC=2.5分（7分法、30～98%）Agilent。

【0347】

実施例31．化合物162の合成

10

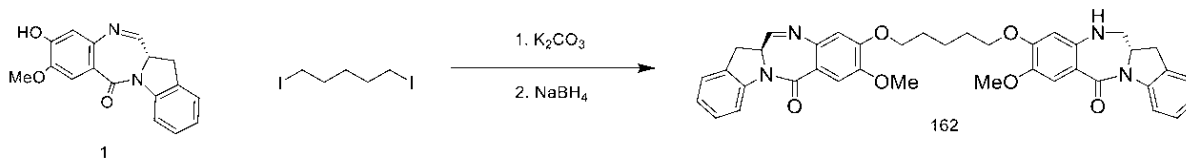
20

30

40

50

【化 205】



実施例 30 に記載の 2 段階手順と同様の方式で化合物 162 を調製して、化合物 62 (0.055 g、0.083 mmol、収率 34.3%) を得た。MS (m/z): 659.1 ($M+1$)⁺.

10

【0348】

実施例 32. 化合物 18 の抗 FR α 複合体 (抗 FR α -18) の調製

50 mM HEPES (4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸) pH 8.5 緩衝液と 10% v/v ジメチルアセトアミド (N,N-ジメチルアセトアミド) の共溶媒中に、2.0 mg/mL の抗 FR α 抗体及び 3.4 モル当量の化合物 18 (5% ジメチルアセトアミド水溶液中の 5 倍過剰の重亜硫酸ナトリウムを用いて 25℃ で 6 時間、前処理) を含有する反応物を 25℃ で 8 時間インキュベートした。反応後、NAP 脱塩カラム (Illustra Sephadex G-25 DNA 等級、GE Healthcare) を使用して、複合体を精製し、10 mM ヒスチジン、250 mM グリシン、1.0% w/v スクロース、0.01% Tween-20、50 μ M 重亜硫酸ナトリウム pH 5.5 製剤緩衝液に緩衝液交換した。Slide-a-Lyzer 透析カセット (Thermo Scientific 30,000 MWCO) を使用して、同じ緩衝液で室温にて 4 時間、次いで 4℃ で一晚透析を行った。

20

【0349】

精製した複合体は、最終タンパク質濃度 1.2 mg/mL、化合物 18 の抗体あたり結合分子が平均 2.6 (モル吸光係数を用いた UV-Vis による。化合物 18 に対する $\epsilon_{330\text{ nm}} = 11,971\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ 、及び $\epsilon_{280\text{ nm}} = 30,188\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ 、抗 FR α 抗体に対する $\epsilon_{280\text{ nm}} = 201,400\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$) ; 97.5% 単量体 (サイズ排除クロマトグラフィーによる) ; 及び非結合化合物 18 が 1.1% 未満 (デュアルカラム、逆相 HPLC 分析による) であることが見出された。

30

【0350】

実施例 33. 化合物 79 の抗 EGFR 複合体 (抗 EGFR-79) の調製

50 mM HEPES (4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸) pH 8.5 緩衝液と 10% v/v ジメチルアセトアミド (N,N-ジメチルアセトアミド) の共溶媒中に、2.0 mg/mL の抗 EGFR 抗体及び 4.5 モル当量の化合物 79 (5% ジメチルアセトアミド水溶液中の 5 倍過剰の重亜硫酸ナトリウムを用いて 25℃ で 6 時間、前処理) を含有する反応物を 25℃ で 8 時間インキュベートした。反応後、NAP 脱塩カラム (Illustra Sephadex G-25 DNA 等級、GE Healthcare) を使用して、複合体を精製し、10 mM ヒスチジン、250 mM グリシン、1.0% w/v スクロース、0.01% Tween-20、50 μ M 重亜硫酸ナトリウム pH 5.5 製剤緩衝液に緩衝液交換した。Slide-a-Lyzer 透析カセット (Thermo Scientific 30,000 MWCO) を使用して、同じ緩衝液にて室温で 4 時間、次いで 4℃ で一晚透析を行った。

40

【0351】

精製した複合体は、最終タンパク質濃度 1.2 mg/mL、化合物 79 の抗体あたり結合分子が平均 3.4 (モル吸光係数を用いた UV-Vis による。化合物 79 に対する $\epsilon_{330\text{ nm}} = 11,971\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ 、及び $\epsilon_{280\text{ nm}} = 30,188\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$ 、抗 EGFR 抗体に対する $\epsilon_{280\text{ nm}} = 201,400\text{ cm}^{-1}\text{ M}^{-1}$) ; 96.3% 単量体 (サイズ排除クロマトグラフィーによる) ; 及び非結合化合物 79 が 1.0% 未

50

満（デュアルカラム、逆相HPLC分析による）であることが見出された。

【0352】

実施例34．化合物46の抗FR α 複合体（抗FR α -46）の調製

50mM HEPES（4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジニエタンスルホン酸）pH8.5緩衝液と10%v/vジメチルアセトアミド（N，N-ジメチルアセトアミド）の共溶媒中に、2.0mg/mLの抗FR α 抗体及び5モル当量の化合物46（5%ジメチルアセトアミド水溶液中の5倍過剰の重亜硫酸ナトリウムを用いて25℃で6時間、前処理）を含有する反応物を25℃で8時間インキュベートした。反応後、NAP脱塩カラム（Illustra Sephadex G-25 DNA等級、GE Healthcare）を使用して、複合体を精製し、10mMヒスチジン、250mMグリシン、1.0%w/vスクロース、0.01%Tween-20、50 μ M重亜硫酸ナトリウムpH5.5製剤緩衝液に緩衝液交換した。Slide-a-Lyzer透析カセット（ThermoScientific 30,000MWCO）を使用して、同じ緩衝液にて室温で4時間、次いで4℃で一晩透析を行った。

10

【0353】

精製した複合体は、最終タンパク質濃度1.2mg/mL、化合物46の抗体あたり結合分子が平均3.3（モル吸光係数を用いたUV-Visによる。化合物46に対する $\epsilon_{330nm}=15$ ， $280cm^{-1}M^{-1}$ 、及び $\epsilon_{280nm}=30$ ， $115cm^{-1}M^{-1}$ 、抗FR α 抗体に対する $\epsilon_{280nm}=201$ ， $400cm^{-1}M^{-1}$ ）；95.1%単量体（サイズ排除クロマトグラフィーによる）；及び非結合化合物46が0.8%未満（デュアルカラム、逆相HPLC分析による）であることが見出された。

20

【0354】

実施例35．化合物55の抗FR α 複合体（抗FR α -55）の調製

50mM HEPES（4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジニエタンスルホン酸）pH8.5緩衝液と10%v/vジメチルアセトアミド（N，N-ジメチルアセトアミド）の共溶媒中に、2.0mg/mLの抗FR α 抗体及び5モル当量の化合物55（5%ジメチルアセトアミド水溶液中の5倍過剰の重亜硫酸ナトリウムを用いて25℃で6時間、前処理）を含有する反応物を25℃で8時間インキュベートした。反応後、NAP脱塩カラム（Illustra Sephadex G-25 DNA等級、GE Healthcare）を使用して、複合体を精製し、10mMヒスチジン、250mMグリシン、1.0%w/vスクロース、0.01%Tween-20、50 μ M重亜硫酸ナトリウムpH5.5製剤緩衝液に緩衝液交換した。Slide-a-Lyzer透析カセット（ThermoScientific 30,000MWCO）を使用して、同じ緩衝液で室温にて4時間、次いで4℃で一晩透析を行った。

30

【0355】

精製した複合体は、最終タンパク質濃度2.5mg/mL、化合物55の抗体あたり結合分子が平均2.4（モル吸光係数を用いたUV-Visによる。化合物55に対する $\epsilon_{330nm}=15$ ， $280cm^{-1}M^{-1}$ 、及び $\epsilon_{280nm}=30$ ， $115cm^{-1}M^{-1}$ 、抗FR α 抗体に対する $\epsilon_{280nm}=201$ ， $400cm^{-1}M^{-1}$ ）；95.1%単量体（サイズ排除クロマトグラフィーによる）；及び非結合化合物55が0.8%未満（デュアルカラム、逆相HPLC分析による）であることが見出された。

40

【0356】

実施例36．化合物19（抗FR α -19、抗EGFR-19）及び化合物47（抗FR α -47、抗EGFR-47）の抗FR α -C442または抗EGFR-C442複合体の一般調製

2つの不對システイン残渣を有する抗体を、標準的な手順に従って調製した。

【0357】

この中間体の、15mMリン酸カリウム、5mM N，N，N'，N'-エチレンジアミン四酢酸（EDTA）pH6.0溶液に、N，N-ジメチルアセトアミド（ジメチルアセトアミド）中のストック溶液としてプロピレングリコール及び5～10当量のマレイミド（

50

化合物 19 または化合物 47) を添加して、最終溶媒組成が 15 mM リン酸カリウム、5 mM EDTA pH 6.0 中約 48% プロピレングリコール及び約 2% ジメチルアセトアミドである反応混合物を得た。25℃で一晩、反応を進行させた。Sephadex G-25 脱塩カラムを使用し、20 mM コハク酸塩、8.5% スクロース、0.01% Tween-20、50 µM 重亜硫酸ナトリウム pH 4.2 を通して複合体を精製した。必要に応じて精製を繰り返し、残留する非結合薬物を除去した。

【0358】

精製した複合体は、最終タンパク質濃度約 2.5 mg/ml、抗体あたり結合 IGN 分子が平均約 1.8 (上記のモル吸光係数を用いた UV-Vis による) ; 約 94% 単量体 (サイズ排除クロマトグラフィーによる) ; 及び非結合 IGN が 1% 未満 (デュアルカラム、逆相 HPLC 分析による) であることが見出された。

【0359】

実施例 37. 細胞毒性アッセイ

本試験には以下の細胞株を使用した: KB (子宮頸癌、ATCC)、NCI-H2110 (非小細胞肺癌、ATCC)、Namalwa (バーキットリンパ腫、ATCC)、及び T47D (乳房上皮癌、ATCC)。細胞は細胞毒性実験に備え、製造業者が推奨する培地中に維持、播種された。細胞を 96 ウェル平底プレートにウェルあたり 1,000 細胞 (KB、Namalwa) またはウェルあたり 2,000 細胞 (NCI-H2110、T47D) の播種密度で播種した。複合体または薬物非含有化合物を、熱不活化 10% FBS (Life Technologies) 及び 0.1 mg/ml ゲンタマイシン (Life Technologies) を補充した RPMI-1640 (Life Technologies) で希釈し、播種細胞に加えた。複体の細胞毒性活性の特異性を決定するために、過剰の非結合抗体を別の希釈複体のセットに添加した (+ブロック用試料、表の IC50)。プレートを 37℃、5% CO2 で 4 日間 (T47D 細胞) または 5 日間 (KB 細胞、NCI-H2110 細胞) インキュベートした。アラマーブルーアッセイ (Invitrogen) を使用して T47D 細胞の生存率を決定し、KB 細胞、NCI-H2110 細胞、Namalwa 細胞の生存率については WST-8 アッセイ (Donjindo Molecular Technologies, Inc.) を適用した。製造業者のプロトコルに従って各アッセイを実施した。死滅曲線と IC50 は、シグモイド用量反応非線形カーブフィット (GraphPad Software Inc.) を使用して生成した。表 1~3 に示すように、in vitro 細胞毒性アッセイにおいて、本発明の細胞毒性化合物及び複合体は、様々ながん細胞に対して非常に強力である。

表 1. in vitro 細胞毒性アッセイによって決定した無細胞毒性化合物 (モル、M) の IC50 値。

【表 14】

IGN カタボライト	KB	Namalwa
150	8.00E-12	1.00E-12
162	2.00E-11	3.00E-12
157	3.00E-12	1.00E-12
155	2.00E-11	2.00E-12
161	2.50E-10	3.00E-11
159	3.00E-12	1.00E-12
123	3.00E-12	1.00E-12
108	5.00E-11	1.00E-11

表 2. in vitro 細胞毒性アッセイによって決定した抗 FRα 複合体の IC50 値 (モル、M)。

【表 15】

ペプチド リンカー	化合物番号	KB -ブロック	KB +ブロッ ク	T47D -ブロッ ク	T47D +ブロッ ク
Ala-Ala	95	2.00E-11	2.00E-9	3.00E-10	4.00E-9
Ala-Val	18	3.00E-11	3.00E-9	1.00E-10	1.00E-8
Ala-Val	79	1.00E-10	>3.00E-8		
Ala-Val	83	7.00E-12	2.00E-9	7.00E-11	1.00E-8
Gln-Leu	126	1.00E-11	>3.50E-9	5.00E-11	1.00E-8
Ala-Val	23	2.00E-12	4.00E-10	6.00E-12	2.00E-9
Gln-Leu	55	1.00E-11	2.00E-9	2.00E-10	7.00E-9
Ala-Val	26	2.00E-11	>3.50E-9	3.00E-11	9.00E-9
Ala-Val	46	2.00E-11	3.50E-9	3.00E-10	2.00E-8
Ala-Val	65	1.00E-12	7.00E-10	8.00E-12	7.00E-9
--	110	2.00E-11	6.00E-11	2.00E-10	8.00E-10
--	121	1.00E-11	1.00E-10	5.00E-10	2.00E-9
--	117	1.00E-10	9.00E-10	3.00E-9	3.00E-9
--	148	3.00E-11	4.00E-10	5.00E-9	5.00E-9
Ala-Val	99	2.00E-12	6.00E-10	1.00E-11	3.00E-9
Ala-Val	106	7.00E-11	>3.50E-9	2.00E-10	3.00E-8

10

20

表 3. *in vitro* 細胞毒性アッセイによって決定した抗 EGFR 複合体の IC₅₀ 値 (モル、M)。

【表 16】

ペプチ ドリン カー	化合物番 号	HSC2 -ブロッ ク	HSC2 +ブロッ ク	KB -ブロッ ク	KB +ブロッ ク	H2110 -ブロッ ク	H2110 +ブロッ ク
Ala-Val	18	6.00E-12	1.00E-9	4.00E-11	3.50E-9	4.00E-10	8.00E-9
Ala-Val	79	3.00E-10	>3.50E-9	3.00E-9	>3.50E-9	>1.00E-8	>3.50E-8
Gln-Leu	55	4.00E-12	9.00E-10	3.00E-11	2.00E-9	1.00E-10	6.00E-9
Ala-Val	46	6.00E-12	1.00E-9	4.00E-11	2.00E-9	1.00E-10	1.00E-8
Ala-Val	65	1.50E-12	1.20E-9	4.80E-12	1.50E-9		
Ala-Val	134	9.00E-11	8.00E-9	6.00E-10	1.00E-8		
Ser-Val	147	5.00E-11	5.00E-9	2.50E-10	7.00E-9		

30

40

【0360】

実施例 38. OV90 異種移植片を保有する SCID マウスにおける抗 FR α -55 の抗

50

腫瘍活性（腫瘍体積の中央値、 mm^3 ）。

6週齢の雌CB.17 SCIDマウスをCharles River Laboratoriesから入手した。0.1mlの50%マトリゲル／無血清培地に懸濁した 1×10^7 個のOV-90腫瘍細胞を右側腹部に皮下注射することにより、マウスに接種した。腫瘍体積が約 100mm^3 に達した時点で（接種後7日目）、動物を腫瘍体積に基づいてそれぞれマウス6匹の4群に無作為化した。0日目（接種後7日目）に、ビヒクル対照（0.15ml／マウス）または抗FR α -55を0.7、1.4、または2.7mg／kgでマウスに単回IV投与を施した。

【0361】

腫瘍サイズは、週に2～3回、ノギスを使用して三次元測定した。腫瘍体積は、式 $V = \text{長さ} \times \text{幅} \times \text{高さ} \times 1/2$ を用いて、 mm^3 で表した。腫瘍体積が50%以上減少した場合は、マウスに部分退縮（PR）が発生したとみなし、触知できる腫瘍を検出できなかった場合は完全腫瘍退縮（CR）が発生したとみなした。腫瘍体積は、StudyLogソフトウェアで求めた。

腫瘍増殖阻害（T／C値）は、以下の式：

$T/C (\%) = \text{処置マウスの腫瘍体積中央値} / \text{対照の腫瘍体積中央値} \times 100$

を用いて求めた。

ビヒクル対照の腫瘍体積が所定の大きさの 1000mm^3 に到達した時点で、処置群（T）及びビヒクル対照群（C）の腫瘍体積を同時に求めた。腫瘍のないマウス（ 0mm^3 ）を含め、各処置群の毎日の腫瘍体積中央値を求めた。NCI基準によれば、 $T/C \leq 42\%$ が、抗腫瘍活性の最低レベルである。 $T/C < 10\%$ の場合は、抗腫瘍活性レベルが高いとみなす。

図1に示すように、抗FR α -55複合体は、試験された全用量で高活性である。

【0362】

実施例39. NCI-H2110異種移植片を保有するSCIDマウスにおける抗FR α -18の抗腫瘍活性（腫瘍体積の中央値、 mm^3 ）。

6週齢の雌CB.17 SCIDマウスをCharles River Laboratoriesから入手した。0.1mlの50%マトリゲル／無血清培地に懸濁した 1×10^7 個のNCI-H2110腫瘍細胞を右側腹部に皮下注射することにより、マウスに接種した。腫瘍体積が約 100mm^3 に達した時点で（接種後6日目）、動物を腫瘍体積に基づいてそれぞれマウス6匹の3群に無作為化した。0日目（接種後6日目）に、ビヒクル対照（0.15ml／マウス）または抗FR α -18を1.1または2.2mg／kgでマウスに単回IV投与を施した。

【0363】

腫瘍サイズは、週に2～3回、ノギスを使用して三次元測定した。腫瘍体積は、式 $V = \text{長さ} \times \text{幅} \times \text{高さ} \times 1/2$ を用いて、 mm^3 で表した。腫瘍体積が50%以上減少した場合は、マウスに部分退縮（PR）が発生したとみなし、触知できる腫瘍を検出できなかった場合は完全腫瘍退縮（CR）が発生したとみなした。腫瘍体積は、StudyLogソフトウェアで求めた。

腫瘍増殖阻害（T／C値）は、以下の式：

$T/C (\%) = \text{処置マウスの腫瘍体積中央値} / \text{対照の腫瘍体積中央値} \times 100$

を用いて求めた。

ビヒクル対照の腫瘍体積が所定の大きさの 1000mm^3 に到達した時点で、処置群（T）及びビヒクル対照群（C）の腫瘍体積を同時に求めた。腫瘍のないマウス（ 0mm^3 ）を含め、各処置群の毎日の腫瘍体積中央値を求めた。NCI基準によれば、 $T/C \leq 42\%$ が、抗腫瘍活性の最低レベルである。 $T/C < 10\%$ の場合は、抗腫瘍活性レベルが高いとみなす。

図2に示すように、抗FR α -18複合体は、試験された全用量で高活性である。

【0364】

実施例40. FaDu異種移植片を保有するSCIDマウスにおける抗EGFR-79の

抗腫瘍活性（腫瘍体積の中央値、 mm^3 ）。

6週齢の雌CB.17 SCIDマウスをCharles River Laboratoriesから入手した。0.1mlの50%マトリゲル／無血清培地に懸濁した 1×10^7 個のFadu腫瘍細胞を右側腹部に皮下注射することにより、マウスに接種した。腫瘍体積が約 100mm^3 に達した時点で（接種後6日目）、動物を腫瘍体積に基づいてそれぞれマウス6匹の4群に無作為化した。0日目（接種後6日目）に、ビヒクル対照（0.15ml／マウス）または抗EGFR-79を3.7、7.4、または14.9mg／kgでマウスに単回IV投与を施した。

【0365】

腫瘍サイズは、週に2～3回、ノギスを使用して三次元測定した。腫瘍体積は、式 $V = \text{長さ} \times \text{幅} \times \text{高さ} \times 1/2$ を用いて、 mm^3 で表した。腫瘍体積が50%以上減少した場合は、マウスに部分退縮（PR）が発生したとみなし、触知できる腫瘍を検出できなかった場合は完全腫瘍退縮（CR）が発生したとみなした。腫瘍体積は、StudyLogソフトウェアで求めた。

腫瘍増殖阻害（T／C値）は、以下の式：

$T/C (\%) = \text{処置マウスの腫瘍体積中央値} / \text{対照の腫瘍体積中央値} \times 100$

を用いて求めた。

ビヒクル対照の腫瘍体積が所定の大きさの 1000mm^3 に到達した時点で、処置群（T）及びビヒクル対照群（C）の腫瘍体積を同時に求めた。腫瘍のないマウス（ 0mm^3 ）を含め、各処置群の毎日の腫瘍体積中央値を求めた。NCI基準によれば、 $T/C \leq 42\%$ が、抗腫瘍活性の最低レベルである。 $T/C < 10\%$ の場合は、抗腫瘍活性レベルが高いとみなす。

図3に示すように、抗EGFR-79複合体は、試験された全用量で高活性である。

【0366】

実施例41. Ishikawa異種移植片を保有するSCIDマウスにおける抗FR α -46の抗腫瘍活性（腫瘍体積の中央値、 mm^3 ）。

6週齢の雌CB.17 SCIDマウスをCharles River Laboratoriesから入手した。0.1mlの50%マトリゲル／無血清培地に懸濁した 1×10^7 個のIshikawa腫瘍細胞を右側腹部に皮下注射することにより、マウスに接種した。腫瘍体積が約 100mm^3 に達した時点で（接種後23日目）、動物を腫瘍体積に基づいてそれぞれマウス6匹の4群に無作為化した。0日目（接種後23日目）に、ビヒクル対照（0.15ml／マウス）または抗FR α -46を0.5、0.9、及び1.9mg／kgでマウスに単回IV投与を施した。

腫瘍サイズは、週に2～3回、ノギスを使用して三次元測定した。腫瘍体積は、式 $V = \text{長さ} \times \text{幅} \times \text{高さ} \times 1/2$ を用いて、 mm^3 で表した。腫瘍体積が50%以上減少した場合は、マウスに部分退縮（PR）が発生したとみなし、触知できる腫瘍を検出できなかった場合は完全腫瘍退縮（CR）が発生したとみなした。腫瘍体積は、StudyLogソフトウェアで求めた。

腫瘍増殖阻害（T／C値）は、以下の式：

$T/C (\%) = \text{処置マウスの腫瘍体積中央値} / \text{対照の腫瘍体積中央値} \times 100$

を用いて求めた。

【0367】

ビヒクル対照の腫瘍体積が所定の大きさの 1000mm^3 に到達した時点で、処置群（T）及びビヒクル対照群（C）の腫瘍体積を同時に求めた。腫瘍のないマウス（ 0mm^3 ）を含め、各処置群の毎日の腫瘍体積中央値を求めた。NCI基準によれば、 $T/C \leq 42\%$ が、抗腫瘍活性の最低レベルである。 $T/C < 10\%$ の場合は、抗腫瘍活性レベルが高いとみなす。

図4に示すように、抗FR α -46複合体は、試験された全用量で高活性である。

【0368】

実施例42. KB異種移植片を保有するSCIDマウスにおける抗FR α -18の抗腫瘍

活性（腫瘍体積の中央値、 mm^3 ）。

6週齢の雌CB.17 SCIDマウスをCharles River Laboratoriesから入手した。0.1mlの50%マトリゲル／無血清培地に懸濁した 1×10^7 個のIshikawa腫瘍細胞を右側腹部に皮下注射することにより、マウスに接種した。腫瘍体積が約 100mm^3 に達した時点で（接種後6日目）、動物を腫瘍体積に基づいてそれぞれマウス6匹の3群に無作為化した。0日目（接種後6日目）に、ビヒクル対照（0.15ml／マウス）または抗FR α -18を1.3及び2.7mg／kgでマウスに単回IV投与を施した。

腫瘍サイズは、週に2～3回、ノギスを使用して三次元測定した。腫瘍体積は、式 $V = \text{長さ} \times \text{幅} \times \text{高さ} \times 1/2$ を用いて、 mm^3 で表した。腫瘍体積が50%以上減少した場合は、マウスに部分退縮（PR）が発生したとみなし、触知できる腫瘍を検出できなかった場合は完全腫瘍退縮（CR）が発生したとみなした。腫瘍体積は、StudyLogソフトウェアで求めた。

腫瘍増殖阻害（T／C値）は、以下の式：

$$T/C(\%) = \text{処置マウスの腫瘍体積中央値} / \text{対照の腫瘍体積中央値} \times 100$$

を用いて求めた。

ビヒクル対照の腫瘍体積が所定の大きさの 1000mm^3 に到達した時点で、処置群（T）及びビヒクル対照群（C）の腫瘍体積を同時に求めた。腫瘍のないマウス（ 0mm^3 ）を含め、各処置群の毎日の腫瘍体積中央値を求めた。NCI基準によれば、 $T/C \leq 42\%$ が、抗腫瘍活性の最低レベルである。 $T/C < 10\%$ の場合は、抗腫瘍活性レベルが高いとみなす。

図5に示すように、抗FR α -18複合体は、試験された全用量で高活性である。

【0369】

実施例43. KB異種移植片を保有するSCIDマウスにおける抗FR α -46の抗腫瘍活性（腫瘍体積の中央値、 mm^3 ）。

6週齢の雌CB.17 SCIDマウスをCharles River Laboratoriesから入手した。0.1mlの50%マトリゲル／無血清培地に懸濁した 1×10^7 個のKB腫瘍細胞を右側腹部に皮下注射することにより、マウスに接種した。腫瘍体積が約 100mm^3 に達した時点で（接種後6日目）、動物を腫瘍体積に基づいてそれぞれマウス6匹の4群に無作為化した。0日目（接種後6日目）に、ビヒクル対照（0.15ml／マウス）または抗FR α -46を0.5、0.9、及び1.9mg／kgでマウスに単回IV投与を施した。

腫瘍サイズは、週に2～3回、ノギスを使用して三次元測定した。腫瘍体積は、式 $V = \text{長さ} \times \text{幅} \times \text{高さ} \times 1/2$ を用いて、 mm^3 で表した。腫瘍体積が50%以上減少した場合は、マウスに部分退縮（PR）が発生したとみなし、触知できる腫瘍を検出できなかった場合は完全腫瘍退縮（CR）が発生したとみなした。腫瘍体積は、StudyLogソフトウェアで求めた。

腫瘍増殖阻害（T／C値）は、以下の式：

$$T/C(\%) = \text{処置マウスの腫瘍体積中央値} / \text{対照の腫瘍体積中央値} \times 100$$

を用いて求めた。

ビヒクル対照の腫瘍体積が所定の大きさの 1000mm^3 に到達した時点で、処置群（T）及びビヒクル対照群（C）の腫瘍体積を同時に求めた。腫瘍のないマウス（ 0mm^3 ）を含め、各処置群の毎日の腫瘍体積中央値を求めた。NCI基準によれば、 $T/C \leq 42\%$ が、抗腫瘍活性の最低レベルである。 $T/C < 10\%$ の場合は、抗腫瘍活性レベルが高いとみなす。

図6に示すように、抗FR α -46複合体は、試験された全用量で高活性である。

【0370】

実施例44. OCI-Ly18異種移植片を保有するSCIDマウスにおけるhuCD19-55の抗腫瘍活性（腫瘍体積の中央値、 mm^3 ）。

6週齢の雌CB.17 SCIDマウスをCharles River Laboratories

oriesから入手した。0.1mlの50%マトリゲル／無血清培地に懸濁した 1×10^7 個OCI-Ly18腫瘍細胞を右側腹部に皮下注射することにより、マウスに接種した。腫瘍体積が約 100mm^3 に達した時点で（接種後14日目）、動物を腫瘍体積に基づいてそれぞれマウス6匹の4群に無作為化した。0日目（接種後14日目）に、ビヒクル対照（0.15ml／マウス）またはhuCD19-55を1.1及び2.1mg/kgでマウスに単回IV投与を施した。

腫瘍サイズは、週に2～3回、ノギスを使用して三次元測定した。腫瘍体積は、式 $V = \text{長さ} \times \text{幅} \times \text{高さ} \times 1/2$ を用いて、 mm^3 で表した。腫瘍体積が50%以上減少した場合は、マウスに部分退縮（PR）が発生したとみなし、触知できる腫瘍を検出できなかった場合は完全腫瘍退縮（CR）が発生したとみなした。腫瘍体積は、StudyLogソフトウェアで求めた。

腫瘍増殖阻害（T/C値）は、以下の式：

$$T/C(\%) = \text{処置マウスの腫瘍体積中央値} / \text{対照の腫瘍体積中央値} \times 100$$

を用いて求めた。

ビヒクル対照の腫瘍体積が所定の大きさの 1000mm^3 に到達した時点で、処置群（T）及びビヒクル対照群（C）の腫瘍体積を同時に求めた。腫瘍のないマウス（ 0mm^3 ）を含め、各処置群の毎日の腫瘍体積中央値を求めた。NCI基準によれば、 $T/C \leq 42\%$ が、抗腫瘍活性の最低レベルである。 $T/C < 10\%$ の場合は、抗腫瘍活性レベルが高いとみなす。

図7に示すように、抗huCD19-55複合体は、試験された全用量で高活性である。

【0371】

実施例45．選択された抗EGFR-IGN複合体のバイスタンダー活性

熱不活化10%FBS（Thermo Fisher）及び0.1mg/mlゲンタマイシン（Thermo Fisher）を補充したRPMI-1640（Thermo Fisher）中のMDA-MB-468細胞をウェルあたり1000個またはNamalwa細胞をウェルあたり500個の播種密度で、96ウェルU底、低接着プレート（Costar）に細胞を播種した。抗原陽性MDA-MDA-468細胞と抗原陰性Namalwa細胞との混合培養物（または別々に培養した各細胞）を同じ培地で段階希釈した複合体に曝露し、播種した細胞に加えた。細胞を5日間インキュベートし、製造元のプロトコルに従ってCell Titer Glo（Promega）によって全細胞生存率の阻害を求めた。表4に示すように、結果は、複合体すべてが抗原陰性細胞に対してバイスタンダー活性を示すことを表している。

表4．in vitro全細胞生存率アッセイによって決定した抗EGFR複合体のIC₅₀値（モル、M）。

【表17】

化合物番号	対照、IC ₅₀ 、M		バイスタンダー (MDA-MB-468 + Namalwa)
	Namalwa	MDA-MB-468	
18	2.00E-9	2.30E-11	3.00E-11
79	6.00E-9	1.70E-10	2.70E-10
46	3.00E-9	1.00E-11	1.00E-11

【0372】

実施例46．本発明の化合物のカタボライトのDNAへの結合

本発明の化合物のカタボライトの、ジゴキシゲニン標識ヘアピンオリゴヌクレオチドへの結合を、競合ELISAを使用して測定した。その際、数通りの濃度のカタボライトをビオチン化参照分子と事前に混合した後、ジゴキシゲニン標識ヘアピンオリゴヌクレオチドとインキュベートした。本発明の競合するカタボライトの存在下での、ビオチン化参照化合物のジゴキシゲニン標識ヘアピンオリゴヌクレオチドへの結合をELISAによって評価した。ELISA法では、被覆したストレプトアビジンを捕捉に使用し、抗ジゴキシゲ

ニン抗体－西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）複合体を検出に使用した。結果を図 8 に示す。

【0373】

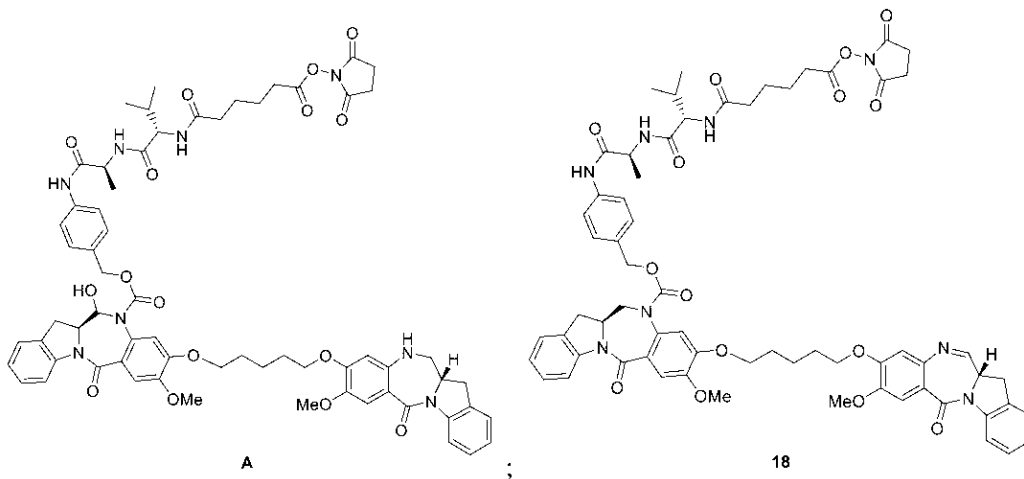
実施例 47．結合効率に関する比較データ

比較インドリノベンゾジアゼピン化合物、化合物 A は、WO 2013 / 177481 に記載されているものと同様の手順を使用して合成した。

【0374】

化合物 A は、マスクしたイミンベンゾジアゼピン単量体の N-10 位に自己崩壊性リンカーを有する（すなわち、自己崩壊性リンカーの切断により、N10-C11 位にイミン結合の形成が生じる）。対照的に、化合物 18 などの本発明の化合物は、還元イミンベンゾジアゼピン単量体の N-10 位に自己崩壊性リンカーを有する。本発明の化合物は、自己崩壊性リンカーを保有しないベンゾジアゼピン単量体にイミン官能基を有する。イミン官能基は、抗体との結合反応前に、化合物を重亜硫酸ナトリウムで処理して、溶解性が増加したスルホン化合物を形成させることにより修飾することができる。

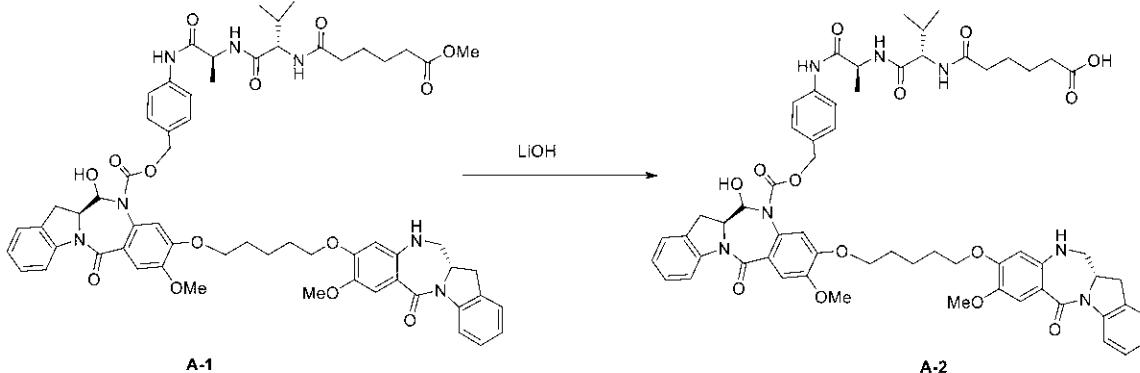
【化 206】



【0375】

化合物 A の合成

【化 207】



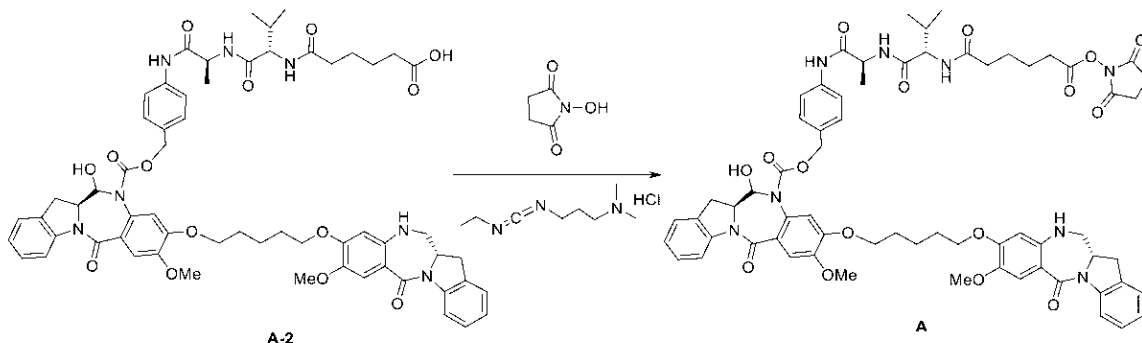
4-((S)-2-((S)-2-(6-メトキシ-6-オキソヘキサンアミド)-3-メチルブタンアミド)プロパンアミド)ベンジル(12S, 12aS)-12-ヒドロキシ-8-メトキシ-9-((5-((S)-8-メトキシ-6-オキソ-11, 12, 12a, 13-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[5, 6][1, 4]ジアゼピノ[1, 2-a]インドール-9-イル)オキシ)ペンチル)オキシ)-6-オキソ-12a, 13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5, 6][1, 4]ジアゼピノ[1, 2-a]インドール-1

1 (12 H) -カルボキシレート (30 mg、0.026 mmol) (化合物 A-1) を、WO2013/177481に記載されているものと同様の手順を使用して調製した。化合物 A-1 を無水テトラヒドロフラン (988 μ l) 及び DI 水 (329 μ l) に溶解した。水酸化リチウム (3.16 mg、0.132 mmol) を添加した。反応混合物を LCMS でモニターした。室温で 90 分間攪拌した後、30% MeOH / DCM 及び DI 水で希釈し、さらに 0.5 M HCl (約 1 mL) で pH 約 3 に酸性化した。白色の沈殿物が形成された。溶液を 30% MeOH / DCM で 2 回抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、セライトに通して濾過し、濃縮して、オフホワイトの固体として 20 mg の粗生成物、化合物 A-2 を得た。

【0376】

10

【化208】



20

6 - (((S) -1 - (((S) -1 - ((4 - (((12 S, 12 a S) -12 -ヒドロキシ-8-メトキシ-9 - ((5 - (((S) -8-メトキシ-6-オキソ-11, 12, 12 a, 13-テトラヒドロ-6H-ベンゾ [5, 6] [1, 4] ジアゼピノ [1, 2-a] インドール-9-イル) オキシ) ペンチル) オキシ) -6-オキソ-11, 12, 12 a, 13-テトラヒドロ-6H-ベンゾ [5, 6] [1, 4] ジアゼピノ [1, 2-a] インドール-11-カルボニル) オキシ) メチル) フェニル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) アミノ) -3-メチル-1-オキソブタン-2-イル) アミノ) -6-オキソヘキサン酸、化合物 A-2 (20 mg、0.018 mmol) 及び N-ヒドロキシスクシンイミド (6.14 mg、0.053 mmol) を無水ジクロロメタン (356 μ l) に溶解した。EDC · HCl (17.05 mg、0.089 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 90 分間攪拌した。反応が完了したら、混合物を DCM で希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。RP-HPLC (C18 Kromasil, ACN / DI 水、30 分かけて 50 ~ 65%) により粗生成物を精製した。生成物を含有する画分を合一し、凍結及び凍結乾燥して、化合物 A を得た。

30

【0377】

化合物 A の抗体複合体の調製

50 mM HEPES pH 8.5 及び共溶媒 (15% もしくは 30% v / v ジメチルアセトアミド (DMA) または 40% プロピレングリコール (PG)) を含有する緩衝溶液中にて室温で 24 時間以上、抗体を過剰の化合物 A と反応させることにより、化合物 A の抗体複合体を調製した。以下の表 5 は、複合体収率、単量体比率、及び DAR 値を示している。

40

50

【表 18】

表 5.

条件	単量体	DAR	収率
50mM HEPES、pH 8.5、15% DMA、室温、24 時間	61%	1.3	45%
50mM HEPES、pH 8.5、30% DMA、室温、24～72 時間	87%	約 1.0	該当なし
50mM HEPES、pH 8.5、40% PG、室温、24～72 時間	79%	約 1.1	該当なし

10

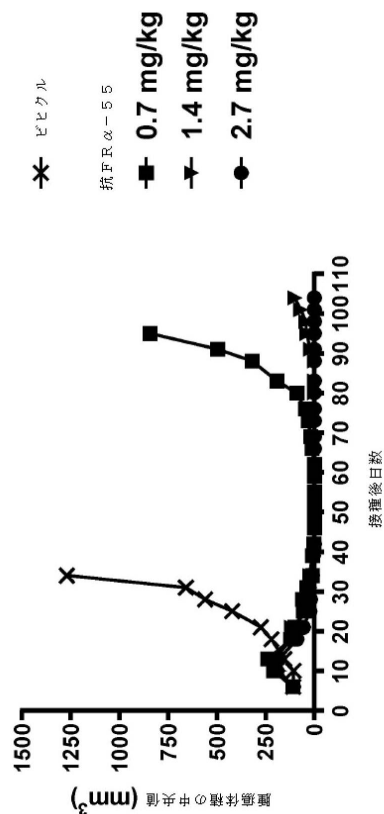
【0378】

部分的に化合物 A の低溶解性に起因して、顕著に低い DAR 値によって示されるように、複合体への化合物 A の取り込みの程度は、本発明の複合体よりもはるかに低いことが見出された。比較すると、化合物 18 の抗体複合体の DAR 値は約 2.6 である（上記の実施例 32 を参照）。加えて、図 9 は、得られた複合体中に大量の非結合抗体（D0）が存在することを示している。化合物 A の複合体の単量体比率が本発明の複合体よりもはるかに低いことも実証された。比較すると、化合物 18 の抗体複合体の単量体比率は 97.5 % であり、対する化合物 A の複合体の単量体比率は、使用する反応条件に応じて、61 % ～ 87 % である。結合反応に使用する共溶媒の量を増やして化合物 A を可溶化しても、DAR 値は増加しなかった。

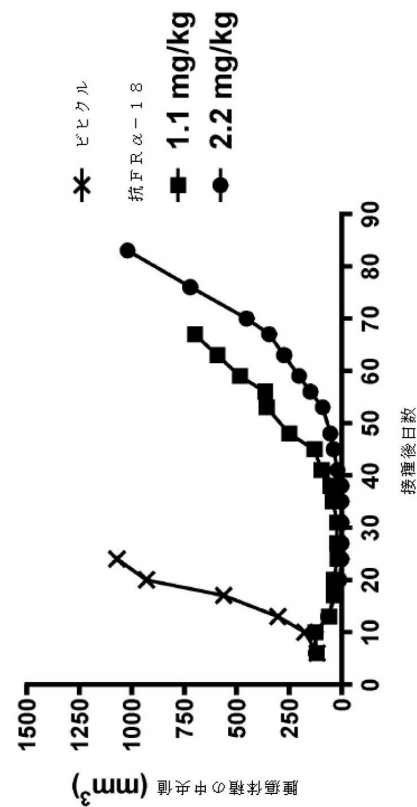
20

【図面】

【図 1】



【図 2】

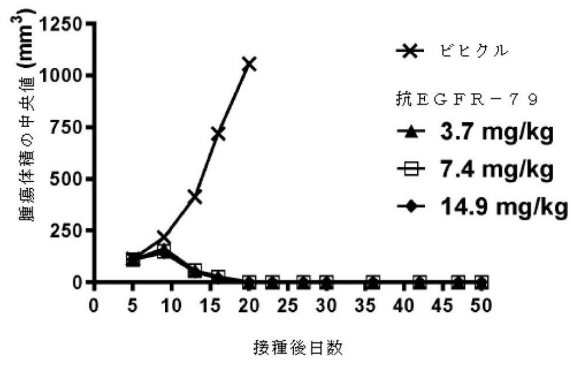


30

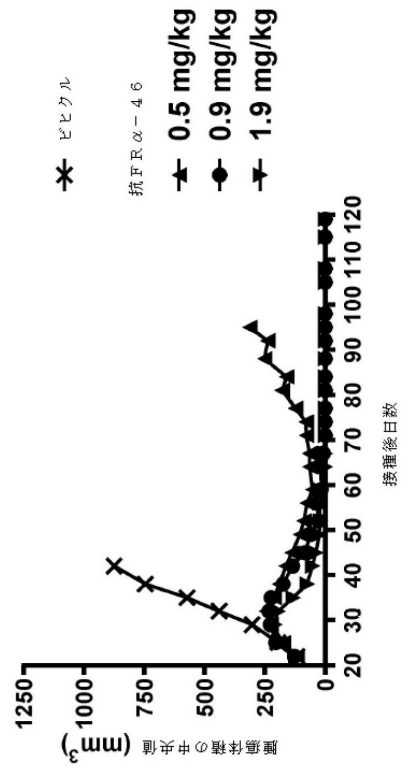
40

50

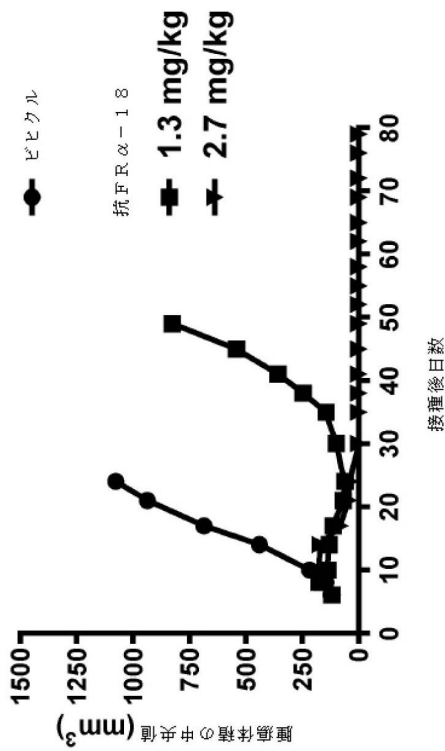
【図 3】



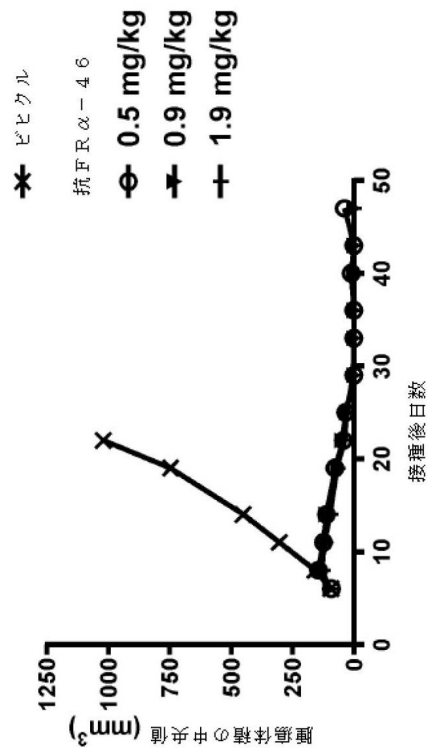
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

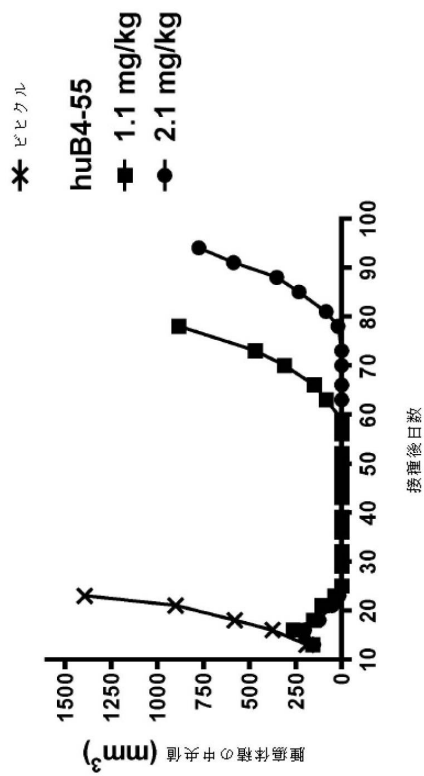
20

30

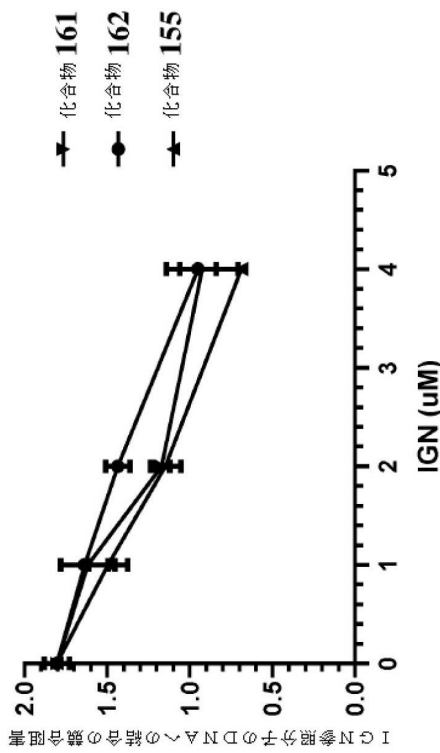
40

50

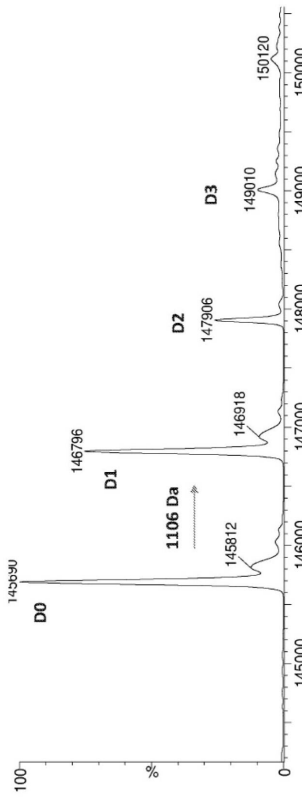
【 図 7 】



【 図 8 】



【 図 9 】



10

20

30

40

50

【配列表】

2022529583000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/025341

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D519/04 C07D487/04 C07D471/04 A61K31/5517 A61K31/5513
A61P35/00

ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/140435 A1 (IMMUNOGEN INC [US]) 2 August 2018 (2018-08-02)	1-30
A	page 50; example 5; compound 8 page 54; example 7; compound d8 claim 1; compound (V) claim 5; compounds (V-1) -----	31-66
X	WO 2017/015496 A1 (IMMUNOGEN INC [US]) 26 January 2017 (2017-01-26)	1-30
A	page 4/13; figure 4; final compound page 11/13 to page 13/13; figure 11 to figure 13; final compound ----- -/--	31-66

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 June 2020

Date of mailing of the international search report

20/08/2020

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Cortés Suárez, José

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/025341

Q(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/177481 A1 (IMMUNOGEN INC [US]) 28 November 2013 (2013-11-28) cited in the application figure 1; compound 3 figure 2B; compound 6 figure 2C; compound 8 -----	1-66
X	WO 2012/128868 A1 (IMMUNOGEN INC [US]) 27 September 2012 (2012-09-27) cited in the application page 2/52; figure 3; compounds 3e, 3f, 3g page 29/52; figure 32; compound 29b -----	1-66
X	WO 2010/091150 A1 (IMMUNOGEN INC [US]) 12 August 2010 (2010-08-12) page 208; compound 260c page 29/41; figure 43; compound 260c -----	1-66
X,P	KATIE E. ARCHER ET AL: "Synthesis of Highly Potent N-10 Amino-Linked DNA-Alkylating Indolinobenzodiazepine Antibody-Drug Conjugates (ADCs)", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 10, no. 8, 22 July 2019 (2019-07-22), pages 1211-1215, XP055705444, US ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/acsmmedchemlett.9b00254 abstract page 1212; figure 2; table 1; compounds 1-5 page 1213; scheme 1; table 2; compounds 11a, 12a, 13a, 14a, 13b, 14b, 13c, 14c figure 4 to 6; compound anti-FRalpha 15 -----	1-66

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/025341

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018140435 A1	02-08-2018	AU 2018213202 A1	22-08-2019
		CA 3050262 A1	02-08-2018
		CN 110225904 A	10-09-2019
		EP 3573948 A1	04-12-2019
		JP 2020505404 A	20-02-2020
		KR 20190116331 A	14-10-2019
		SG 11201906666Q A	27-08-2019
		TW 201831495 A	01-09-2018
		US 2018251474 A1	06-09-2018
		US 2020002360 A1	02-01-2020
		WO 2018140435 A1	02-08-2018
WO 2017015496 A1	26-01-2017	AU 2016297087 A1	08-02-2018
		AU 2016297607 A1	08-02-2018
		AU 2016297608 A1	08-02-2018
		CA 2991305 A1	26-01-2017
		CA 2991326 A1	26-01-2017
		CA 2992082 A1	26-01-2017
		CN 108026103 A	11-05-2018
		CN 108055844 A	18-05-2018
		CN 108290895 A	17-07-2018
		DK 3325483 T3	20-01-2020
		EP 3325482 A1	30-05-2018
		EP 3325483 A1	30-05-2018
		EP 3325485 A1	30-05-2018
		EP 3653628 A1	20-05-2020
		ES 2764548 T3	03-06-2020
		HK 1252321 A1	24-05-2019
		HK 1252322 A1	24-05-2019
		HK 1252323 A1	24-05-2019
		JP 2018522018 A	09-08-2018
		JP 2018524387 A	30-08-2018
		JP 2018526340 A	13-09-2018
		KR 20180026741 A	13-03-2018
		KR 20180038460 A	16-04-2018
		KR 20180038461 A	16-04-2018
		LT 3325483 T	27-01-2020
		PL 3325483 T3	18-05-2020
		PT 3325483 T	15-01-2020
		RU 2018105609 A	26-08-2019
		RU 2018105752 A	21-08-2019
		RU 2018105756 A	21-08-2019
		SI 3325483 T1	31-03-2020
		US 2017050985 A1	23-02-2017
		US 2017050986 A1	23-02-2017
		US 2017051011 A1	23-02-2017
		US 2018201626 A1	19-07-2018
		US 2019010169 A1	10-01-2019
		US 2019112320 A1	18-04-2019
		US 2019389883 A1	26-12-2019
		US 2020017526 A1	16-01-2020
		WO 2017015495 A1	26-01-2017
		WO 2017015496 A1	26-01-2017
		WO 2017015502 A1	26-01-2017
WO 2013177481 A1	28-11-2013	US 2015209444 A1	30-07-2015
		US 2017274091 A1	28-09-2017
		US 2019070305 A1	07-03-2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/025341

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		W0 2013177481 A1	28-11-2013
-----	-----	-----	-----
W0 2012128868 A1	27-09-2012	AU 2012217719 A1	18-04-2013
		AU 2012231640 A1	02-05-2013
		AU 2016200752 A1	25-02-2016
		AU 2017268554 A1	21-12-2017
		AU 2019264595 A1	05-12-2019
		BR 112013019913 A2	17-10-2017
		BR 112013020540 A2	21-03-2017
		CA 2824864 A1	27-09-2012
		CA 2825919 A1	23-08-2012
		CA 3034596 A1	27-09-2012
		CN 103687623 A	26-03-2014
		CN 103702686 A	02-04-2014
		CN 107050468 A	18-08-2017
		CN 107335061 A	10-11-2017
		CY 1117340 T1	26-04-2017
		CY 1121532 T1	29-05-2020
		DK 2675479 T3	11-04-2016
		DK 2675480 T3	15-04-2019
		EP 2675479 A1	25-12-2013
		EP 2675480 A1	25-12-2013
		EP 2675481 A1	25-12-2013
		EP 3053600 A1	10-08-2016
		EP 3498303 A1	19-06-2019
		EP 3666289 A1	17-06-2020
		ES 2567418 T3	22-04-2016
		ES 2717657 T3	24-06-2019
		HK 1186686 A1	08-07-2016
		HR P20160164 T1	11-03-2016
		HR P20190576 T1	17-05-2019
		HU E028736 T2	30-01-2017
		HU E043976 T2	30-09-2019
		IL 227963 A	31-08-2017
		IL 227964 A	28-09-2017
		JP 5826863 B2	02-12-2015
		JP 6049642 B2	21-12-2016
		JP 6216356 B2	18-10-2017
		JP 6526138 B2	05-06-2019
		JP 6703632 B2	03-06-2020
		JP 2014506892 A	20-03-2014
		JP 2014521591 A	28-08-2014
		JP 2016040298 A	24-03-2016
		JP 2018027966 A	22-02-2018
		JP 2019142928 A	29-08-2019
		KR 20140010067 A	23-01-2014
		KR 20140010076 A	23-01-2014
		KR 20190051081 A	14-05-2019
		KR 20190089048 A	29-07-2019
		LT 2675480 T	10-04-2019
		ME 02381 B	20-06-2016
		MX 343337 B	01-11-2016
		MX 346635 B	27-03-2017
		NZ 613121 A	29-05-2015
		NZ 613162 A	30-10-2015
		PL 2675479 T3	30-09-2016
		PL 2675480 T3	31-07-2019
		PT 2675480 T	15-04-2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/025341

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		RU 2013141829 A	27-03-2015	
		RU 2013142179 A	27-03-2015	
		RU 2017117634 A	01-11-2018	
		RU 2017131902 A	06-02-2019	
		SG 191955 A1	30-08-2013	
		SG 191965 A1	30-08-2013	
		SG 102016010460 A	30-03-2016	
		SI 2675479 T1	29-04-2016	
		SI 2675480 T1	31-05-2019	
		SM T201600099 B	29-04-2016	
		TW 201309674 A	01-03-2013	
		UA 120696 C2	27-01-2020	
		US 2012238731 A1	20-09-2012	
		US 2012244171 A1	27-09-2012	
		US 2013302359 A1	14-11-2013	
		US 2014088089 A1	27-03-2014	
		US 2015099874 A1	09-04-2015	
		US 2016108129 A1	21-04-2016	
		US 2016324980 A1	10-11-2016	
		US 2017044266 A1	16-02-2017	
		US 2018002440 A1	04-01-2018	
		US 2018037659 A1	08-02-2018	
		US 2019263924 A1	29-08-2019	
		WO 2012112687 A1	23-08-2012	
		WO 2012112708 A1	23-08-2012	
		WO 2012128868 A1	27-09-2012	
		ZA 201305386 B	25-11-2015	

WO 2010091150	A1	12-08-2010	AU 2010210646 A1	11-08-2011
			BR P11008749 A2	25-08-2015
			CA 2750519 A1	12-08-2010
			CA 3014224 A1	12-08-2010
			CN 102365021 A	29-02-2012
			CN 105175434 A	23-12-2015
			CN 105198908 A	30-12-2015
			CN 108727407 A	02-11-2018
			EP 2393362 A1	14-12-2011
			EP 3100745 A1	07-12-2016
			EP 3360879 A1	15-08-2018
			ES 2604668 T3	08-03-2017
			IL 214475 A	29-10-2015
			JP 5977522 B2	24-08-2016
			JP 6204294 B2	27-09-2017
			JP 6581630 B2	25-09-2019
			JP 2012516896 A	26-07-2012
			JP 2015017095 A	29-01-2015
			JP 2015187144 A	29-10-2015
			JP 2018021056 A	08-02-2018
			KR 20110120308 A	03-11-2011
			KR 20180027613 A	14-03-2018
			KR 20190060009 A	31-05-2019
			MX 368362 B	30-09-2019
			NZ 594177 A	28-02-2014
			NZ 620649 A	25-09-2015
			RU 2011136686 A	20-03-2013
			RU 2015103852 A	10-11-2015
			SG 173152 A1	29-08-2011
			SG 2014009138 A	28-03-2014

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/025341

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		SG 10201706294V A	28-09-2017
		US 2010203007 A1	12-08-2010
		US 2013266596 A1	10-10-2013
		US 2013302357 A1	14-11-2013
		US 2015030616 A1	29-01-2015
		US 2016222013 A1	04-08-2016
		US 2017183419 A1	29-06-2017
		US 2018079823 A1	22-03-2018
		US 2018355055 A1	13-12-2018
		US 2019276552 A1	12-09-2019
		WO 2010091150 A1	12-08-2010
		ZA 201105352 B	25-09-2014

International Application No. PCT/ US2020/ 025341

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-66(partially)

compounds of formulae (I), (Im) and (V)

2. claims: 1-66(partially)

compounds of formulae (II), (IIIm) and (VI)

3. claims: 1-66(partially)

compounds of formulae (T1), (T2), (T1m), (T2m), (VII) and (VIII)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/025341

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

30

40

1-66(partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 L	4 H 0 4 5
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	
A 6 1 K 31/5513(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	
A 6 1 K 47/62 (2017.01)	C 0 7 D 519/00 3 1 1	
A 6 1 K 31/5517(2006.01)	A 6 1 K 31/5513	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	A 6 1 K 47/62	
C 0 7 K 14/52 (2006.01)	A 6 1 K 31/5517 Z N A	
C 0 7 K 14/475 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	
C 0 7 K 14/575 (2006.01)	C 0 7 K 14/52	
	C 0 7 K 14/475	
	C 0 7 K 14/575	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

4 6 1, ニュートン, ウィンチェスター・ストリート 1 7 4

(72)発明者 ミラー, マイケル・ルイス

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 7 0 1, フレーミングハム, メイモント・ドライブ 4

(72)発明者 シズカ, マナミ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 7 8, ベルモント, ペイソン・ロード 2 5 3

(72)発明者 アーチャー, ケイティ・エリザベス

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 1 8, ボストン, ユニオン・パーク・ストリート 1 4
, アpartment 1

(72)発明者 レイド, エミリー・エリザベス

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 0 6 7, シャロン, ナンシー・サークル 5

F ターム (参考) 4C050 AA01 BB04 CC09 EE03 FF01 GG03 HH01

4C072 MM01 UU01

4C076 AA95 BB13 CC27 CC41 EE59

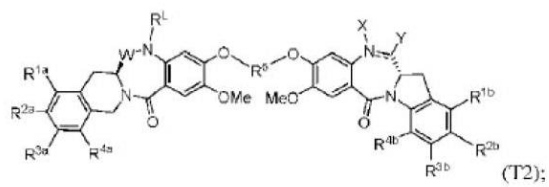
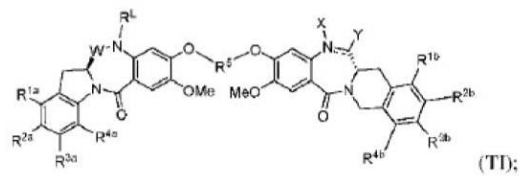
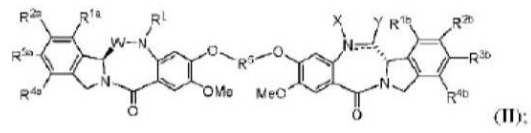
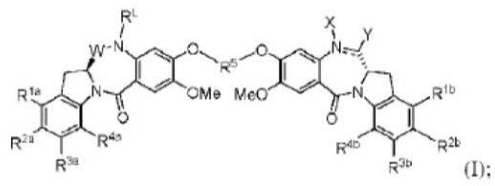
4C085 AA14 AA22 AA23 AA27 BB11 EE01 GG02

4C086 AA01 AA02 AA03 CB11 GA16 MA01 MA04 MA66 NA13 ZB26

ZB27

4H045 AA11 AA30 BA72 CA40 DA01 DA10 DA30 DA76 EA20 FA74

【要約の続き】



【選択図】 なし